

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99816207.8

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1285588C

[22] 申请日 1999.12.16 [21] 申请号 99816207.8

[30] 优先权

[32] 1998.12.18 [33] US [31] 09/216,560

[86] 国际申请 PCT/US1999/027938 1999.12.16

[87] 国际公布 WO2000/037458 英 2000.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.15

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 T·吉兹 D·F·拉内

A·K·马拉姆斯 A·B·库珀

R·J·多尔

V·M·吉里杰瓦尔拉汉

A·G·塔维拉斯

C·斯特里克兰德 J·M·凯利

J·赵

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜

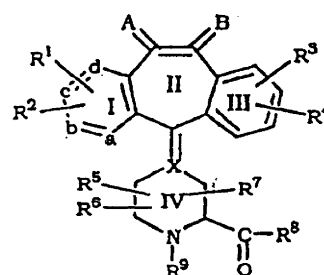
权利要求书 63 页 说明书 341 页

[54] 发明名称

法尼基蛋白转移酶抑制剂

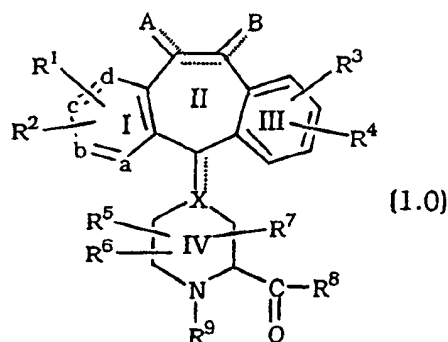
[57] 摘要

公开式(1.0)化合物, 其中 R^8 代表连接咪唑基烷基的环部分; R^9 代表氨基甲酸酯、脲、酰胺或磺酰胺基团; 其余的取代基与说明书中定义相同。还公开治疗癌症的方法以及用公开的化合物抑制法尼基蛋白转移酶的方法。



(1.0)

1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物:



5

其中:

a 代表 N 或 N^+O^- , b、c 和 d 基团代表 CH;

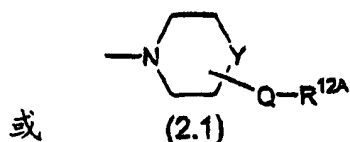
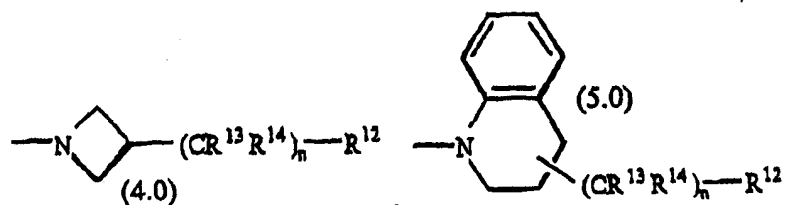
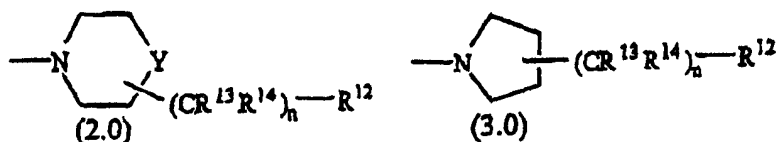
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立选自 H、Br、Cl 或 F;

R^5 、 R^6 和 R^7 分别代表 H;

10 X 代表 N 或 CH, 其中与碳原子 11 连接的虚线不存在;

A 和 B 分别代表与环碳原子连接的两个氢原子, 其中碳原子 5 和 6 之间的虚线不存在;

R^8 代表选自下列的杂环:



15

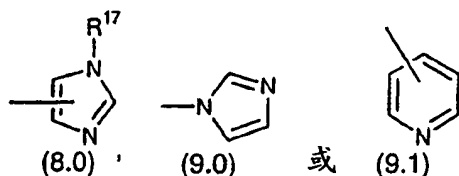
所述杂环 2.0-5.0 和 2.1 任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代：甲基、羟基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 或苄基，

Y 代表 CH_2 、O、S、SO 或 SO_2 ；

n 为 1-3；

5 Q 代表 O，前提为 Q 不与杂环烷基环 2.1 的杂原子相邻；

R^{12} 选自：



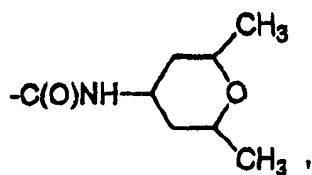
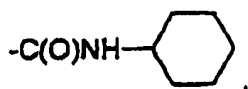
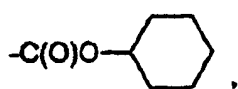
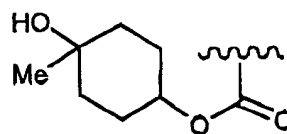
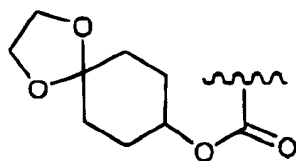
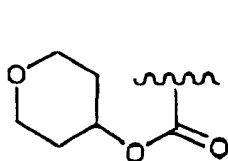
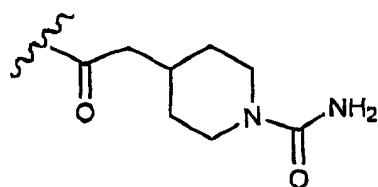
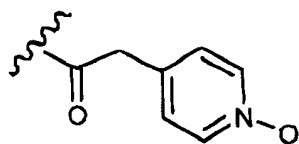
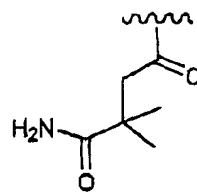
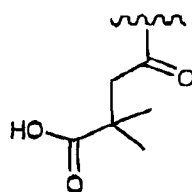
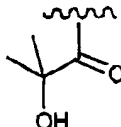
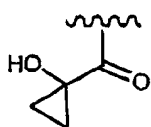
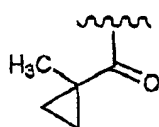
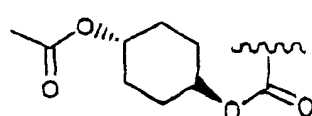
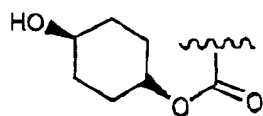
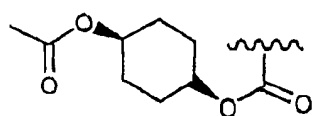
其中 R^{17} 选自 H 或 CH_3 ；

R^{12A} 是如上定义的环 9.1；

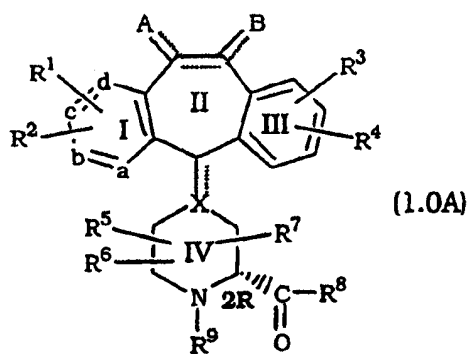
10 所述咪唑环 8.0 任选被一个或两个取代基取代，所述咪唑环 9.0 任选被 1-3 个取代基取代，并且所述吡啶环 9.1 任选被 1-4 个取代基取代，其中所述环 8.0、9.0 和 9.1 的任选取代基与所述环的碳原子连接并独立选自： CH_3 或 CH_2CH_3 ；

对于不同的 n 而言， R^{13} 和 R^{14} 是 H；

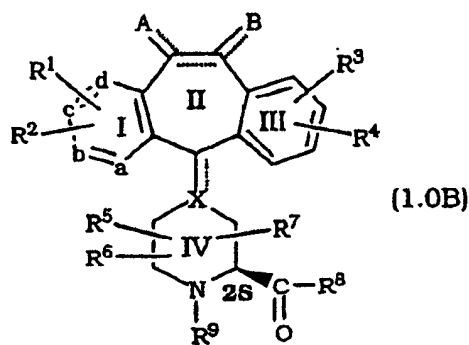
15 R^9 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、任选地被 F 取代的 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHOHC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CHOHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、
20 $-\text{C}(\text{O})\text{COH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、



2. 具有下列结构的权利要求 1 的化合物:



和



其中各基团如权利要求 1 所述。

5 3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为环 2.0 且 $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基在 2-位或 3-位。

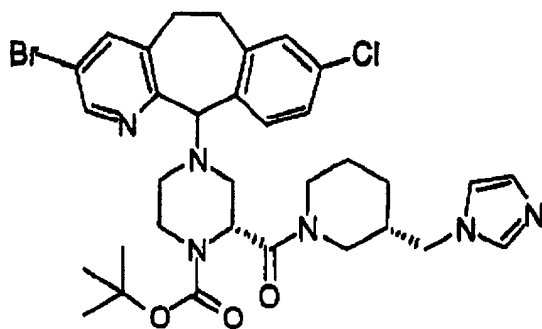
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 为环 2.0 且 $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基在 2-位或 3-位, Y 为 CH_2 。

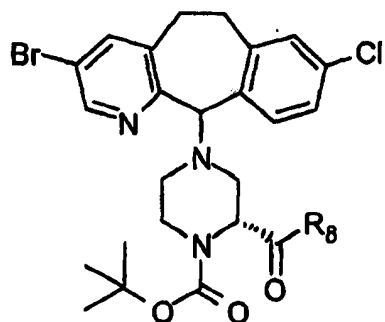
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 选自 S、SO 和 SO_2 。

10 6. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 选自 O。

7. 选自下列实施例化合物的权利要求1的化合物:

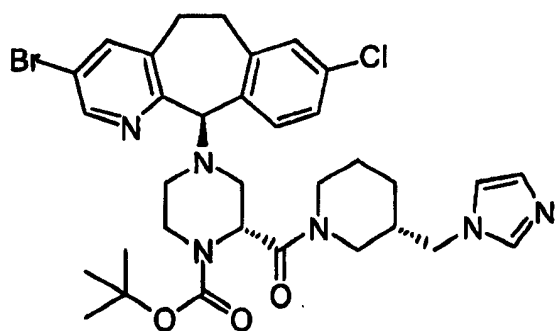
实施例1



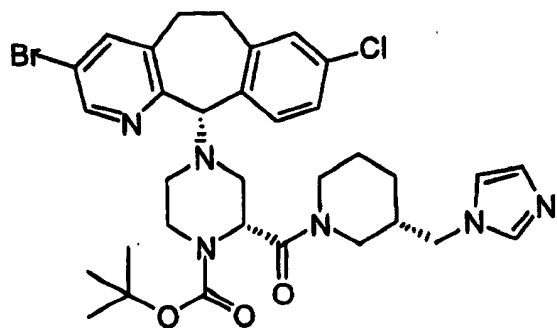


实施例	R ⁸ =
2	 11-(R,S)
3	 11- (R,S)
4	 11- (R,S)
4.1	
4.2	

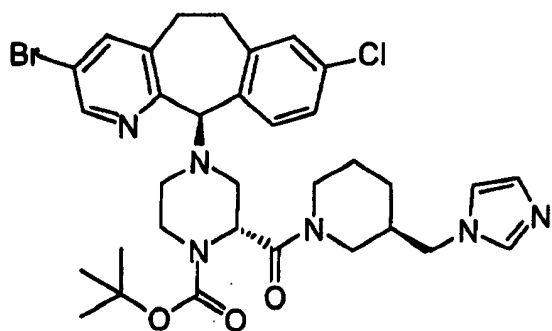
实施例10



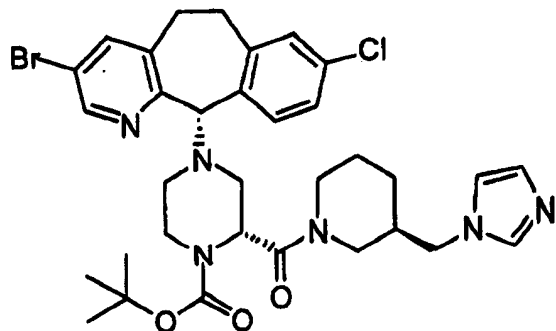
实施例 11



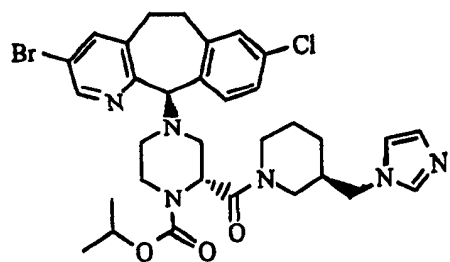
实施例 12



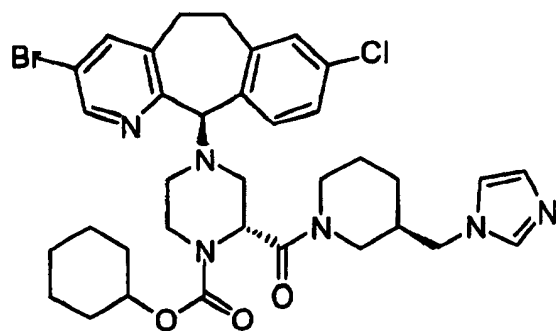
实施例 13



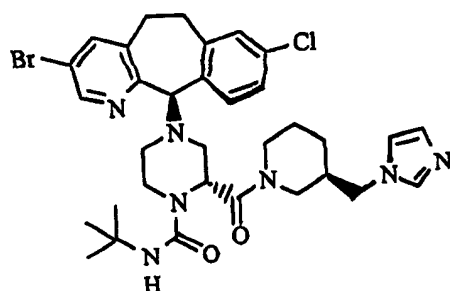
实施例 14



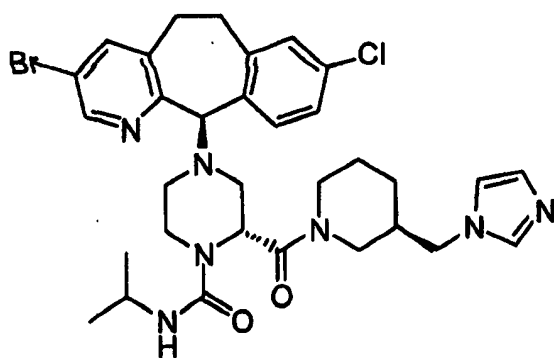
实施例 15



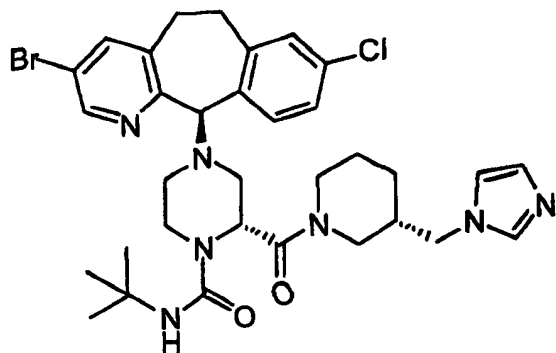
实施例 16



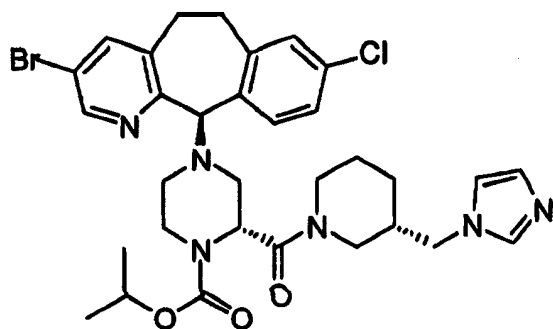
实施例 17

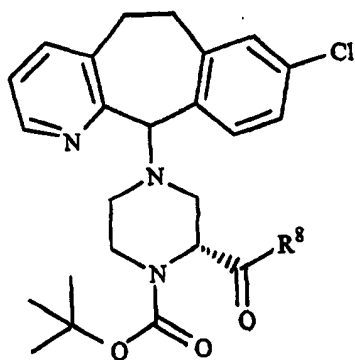


实施例 18

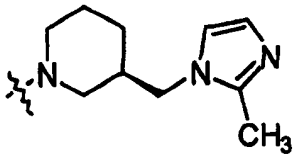
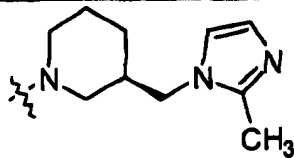
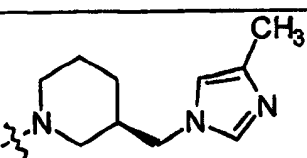
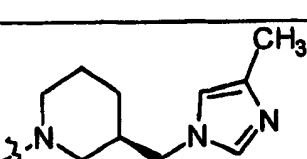
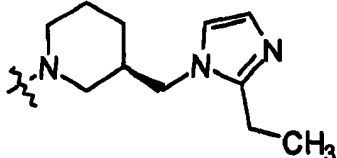
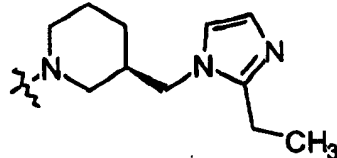
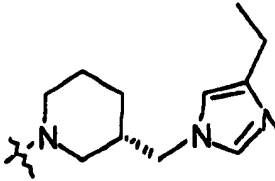


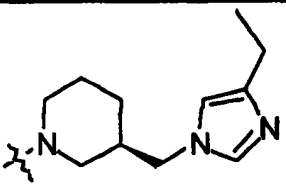
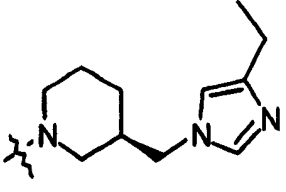
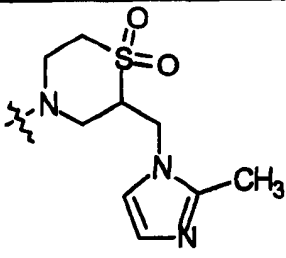
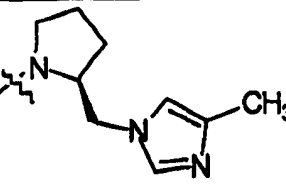
实施例 19

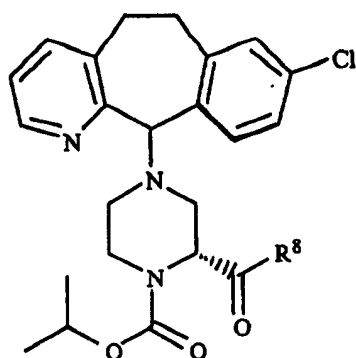




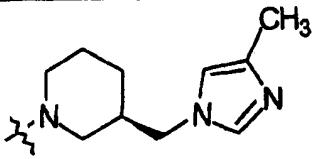
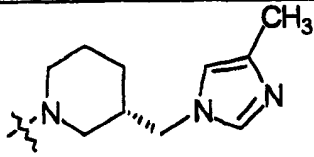
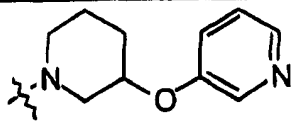
实施例	C-11 异构体	R^8 -
24	S	
25	R	
26	S	
27	R	
28	S	
29	R	

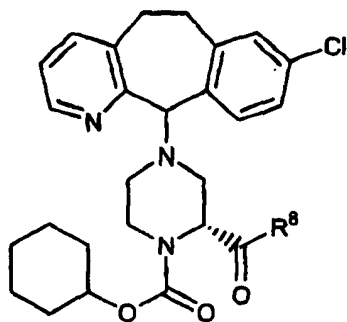
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
30	S	
31	R	
32	S	
33	R	
34	S	
35	R	
35(A)	S	

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
35(C)	S	
35(D)	R	
35(E)	R	
35(F)	S	

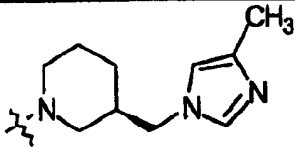
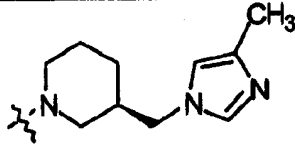
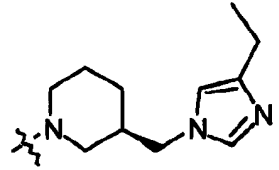
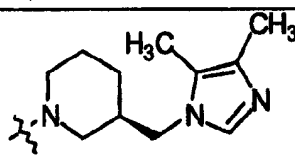
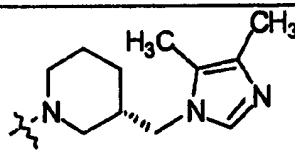
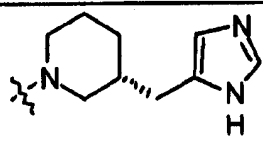
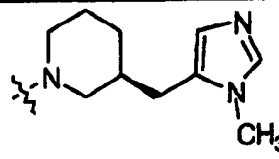
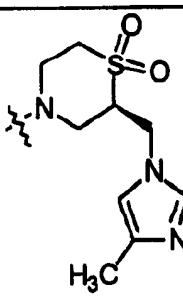


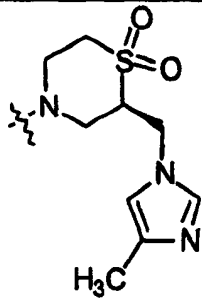
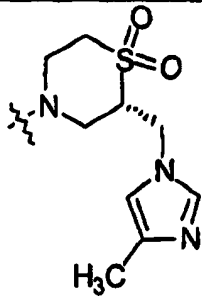
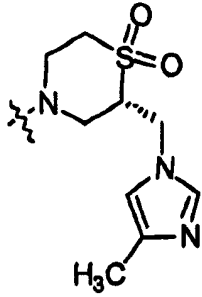
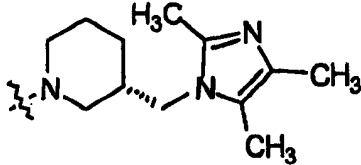
实施例	C-11 异构体	$R^8=$
36	S	
37	R	
38	S	
39	R	
40	S	
41	R	

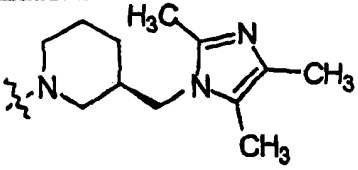
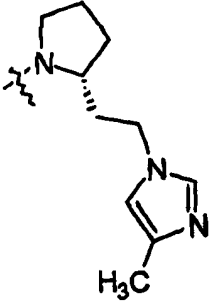
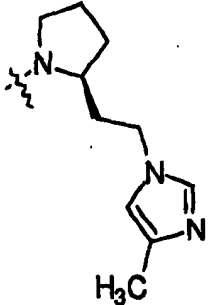
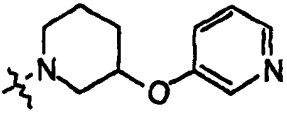
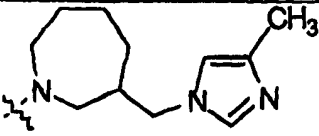
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
41(A)	S	
41(B)	R	
41(C)	S	



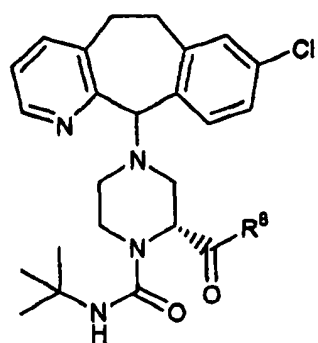
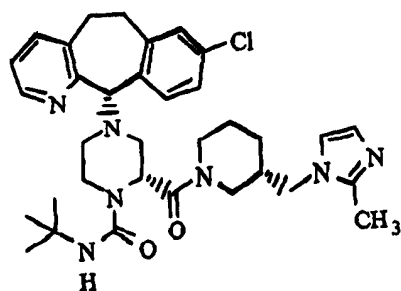
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
42	S	
43	R	
44	S	
45	R	
46	S	
47	R	

实施例	C-11 异构体	R ^b =
47(A)	S	
47(B)	R	
47(D)	S	
47(G)	S	
47(H)	S	
47(I)	S	
47(K)	S	
47(L)	S	

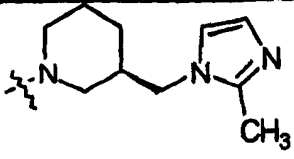
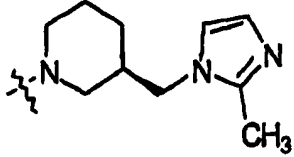
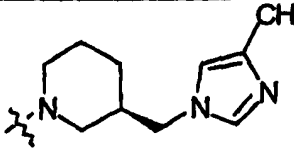
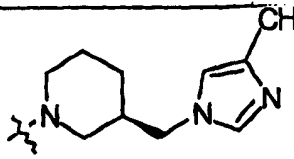
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
47(M)	R	
47(N)	S	
47(O)	R	
47(P)	S	

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
47(R)	S	
47(S)	S	
47(T)	S	
47(U)	S	 异构体1
47(CC)	S	 异构体1、2

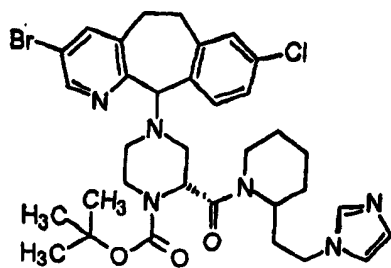
实施例 48



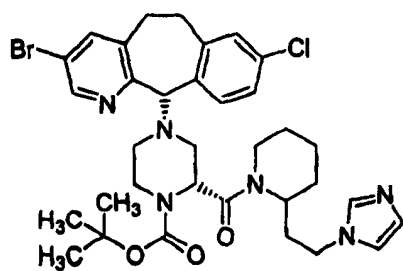
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
49	R	
50	S	
51	R	

实施例	C-11 异构体	R ⁶ =
51A	S	
51B	R	
51C	S	
51D	R	

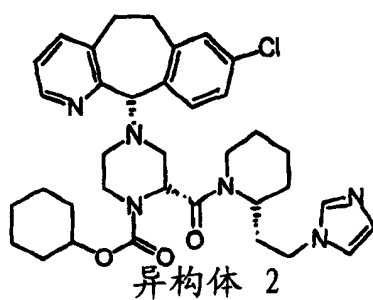
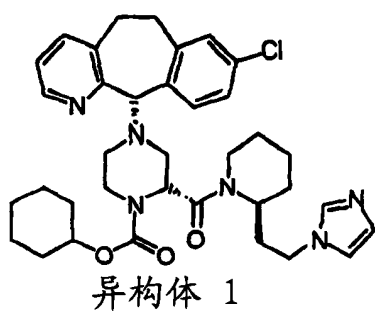
实施例 74



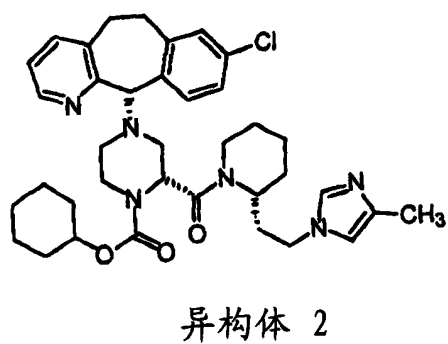
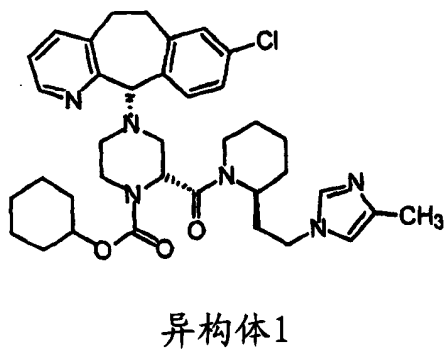
实施例 138



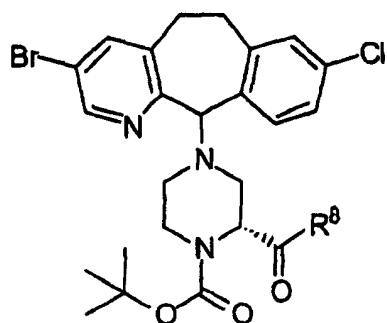
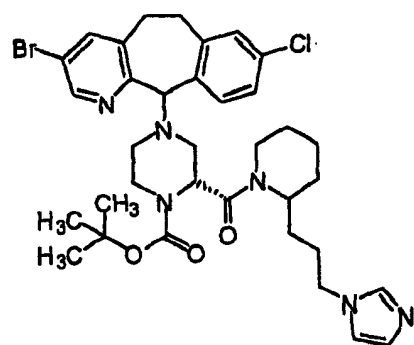
实施例 142



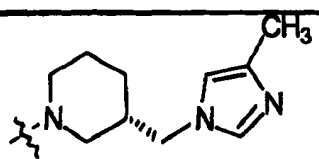
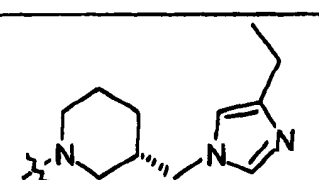
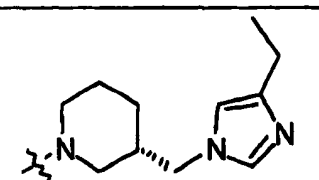
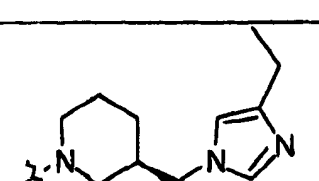
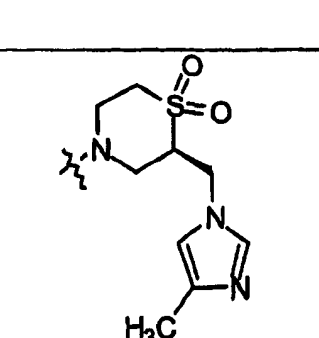
实施例 144

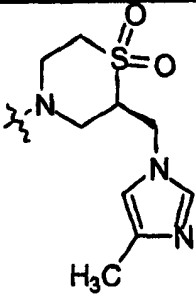
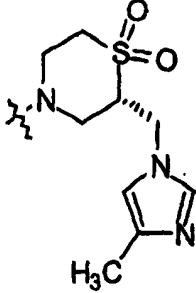
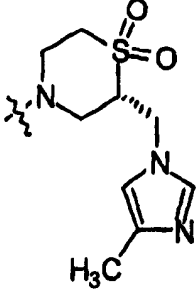
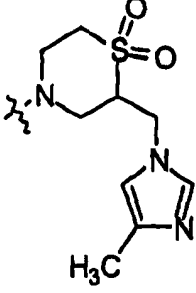
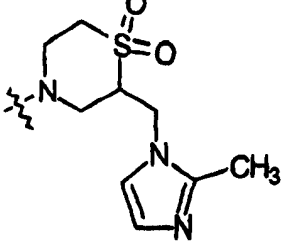


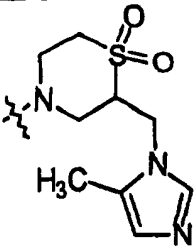
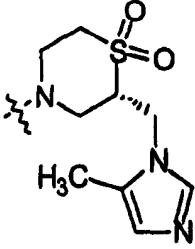
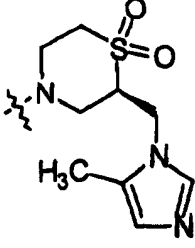
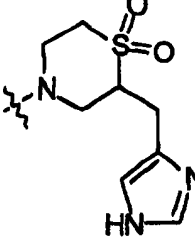
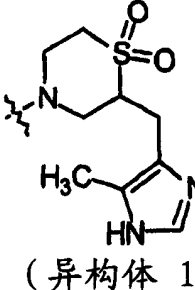
实施例 145



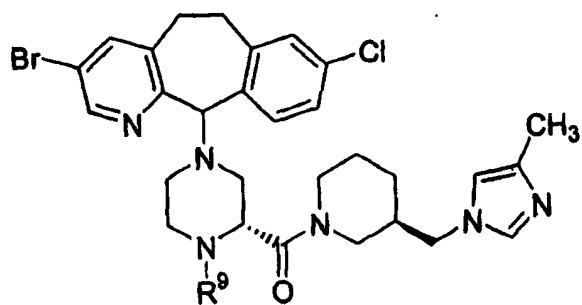
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
138A	S	
139A	R	
140A	S	

实施例	C-11 异构体	R ^a =
141A	R	
142A	R	
143A	S	
144A	R	
145A	S	
146A	S	

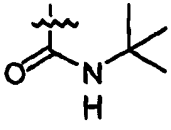
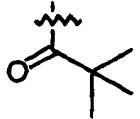
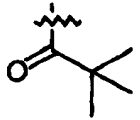
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
147A	R	
148	S	
149	R	
150	R	
151	S	

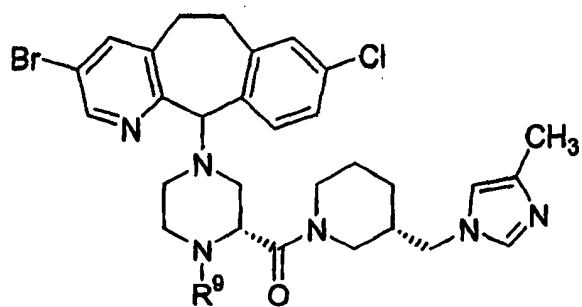
实施例	C-11 异构体	R ⁸ -
152	S	
153	S	
154	S	
155	S	
156	S	 (异构体 1)

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
157	S	 (异构体 2)
158	R	 (异构体 2)
160	R,S	
161	1	
163	S	



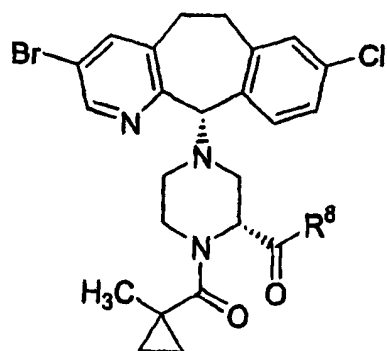
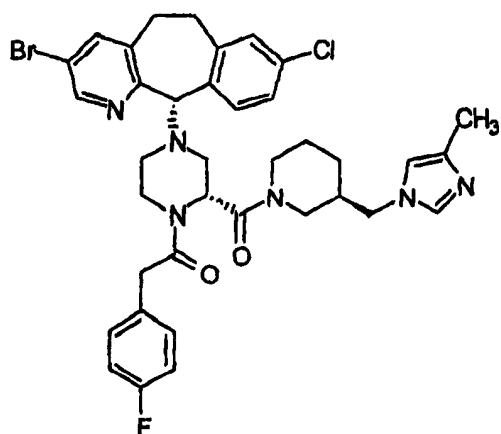
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
169	R	
170	S	
171	R	
172	S	
173	R	
174	S	
175	R	
176	S	
177	R	

实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
178	S	
179	R	
180	S	

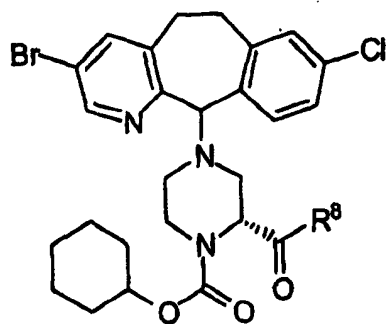


实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
183	R	
184	S	
185	R	
186	S	
187	R	
188	S	
191	R	
192	S	

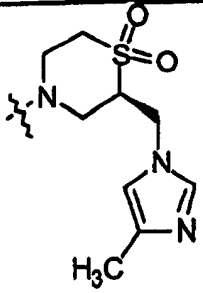
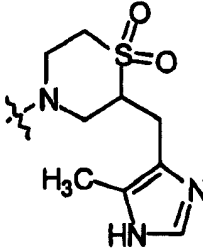
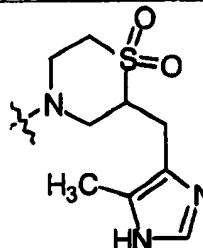
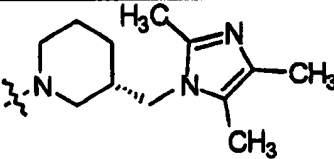
实施例 197



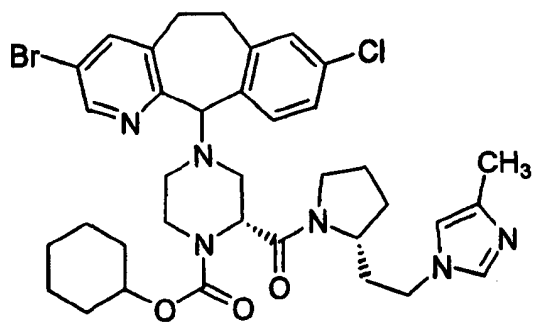
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
201	S	



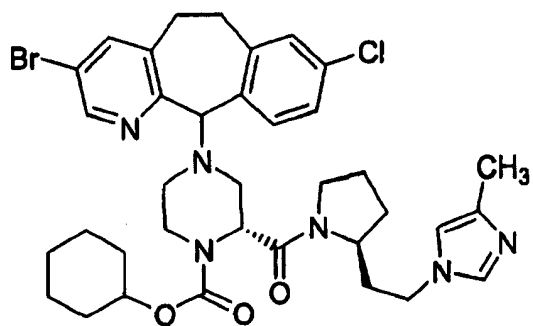
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
207	R	
208	S	
209	R	
210	S	

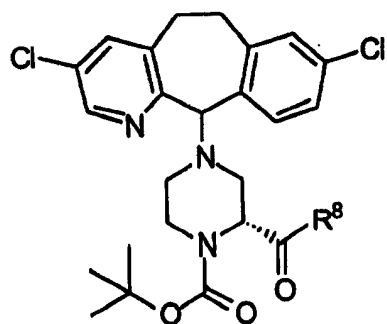
实施例	C-11 异构体	R ⁶ =
211	S	
212	S	 (异构体 1)
213	S	 (异构体 2)
214	S	

实施例 215

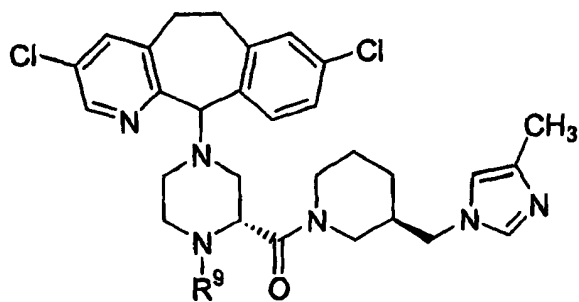


实施例 216

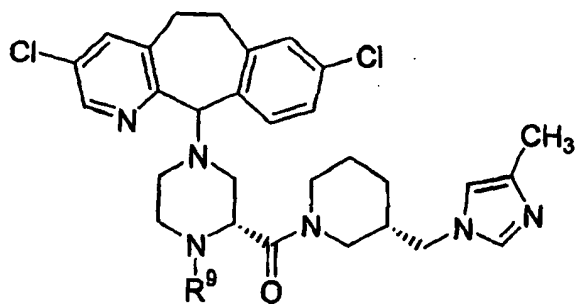




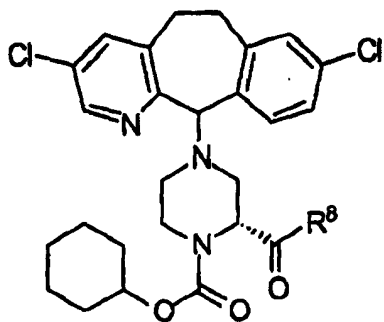
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
227	S	
228	R	
229	S	
230	R	



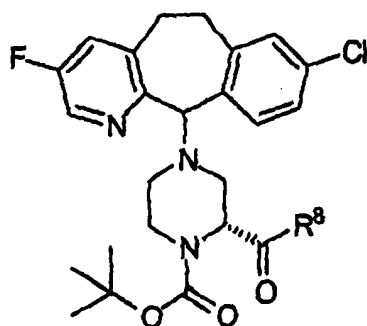
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
231	R	
232	S	
233	R	
234	S	
238	S	
239	R	
240	S	



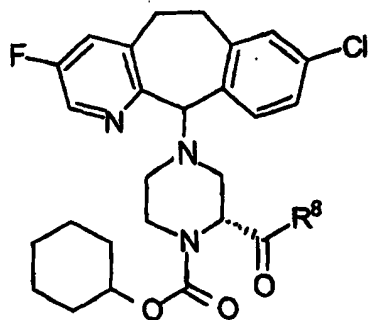
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
245	R	



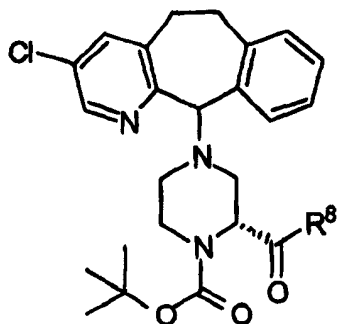
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
255	S	
256	R	
257	S	
258	R	



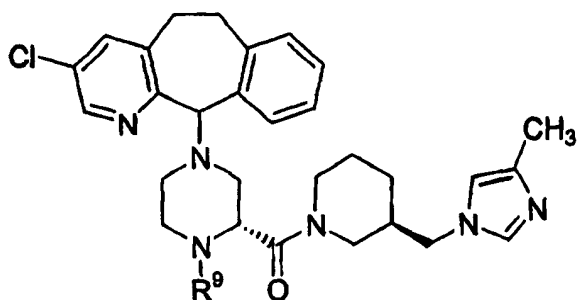
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
259	S	
260	R	
261	S	
262	R	



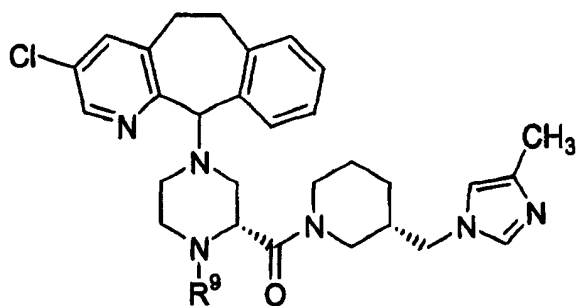
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
287	S	
288	R	
289	S	
290	R	



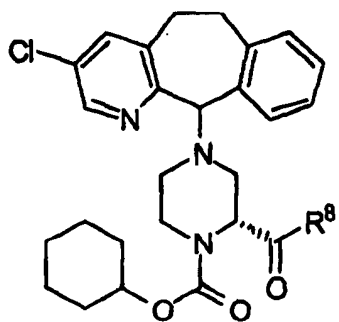
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
291	S	
292	R	
293	S	
294	R	



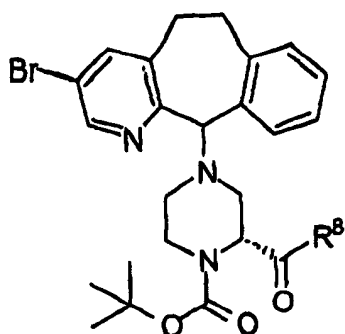
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
297	R	
298	S	
299	R	
300	S	
301	R	
302	S	
303	R	



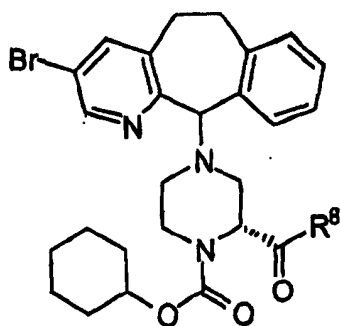
实施例	C-11 异构体	R^9 =
316	S	
317	R	
318	S	



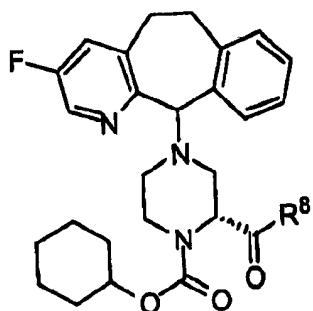
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
319	S	
320	R	
321	S	
322	R	



实施例	C-11 异构体	$R^8=$
323	S	
324	R	

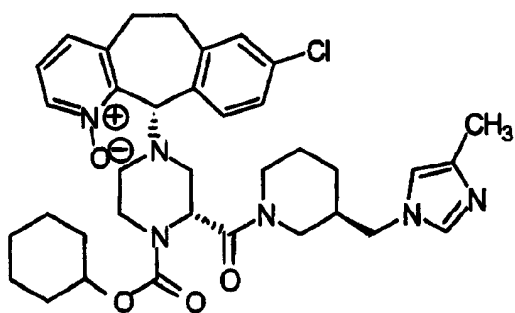


实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
351	S	
352	R	
353	S	
354	R	

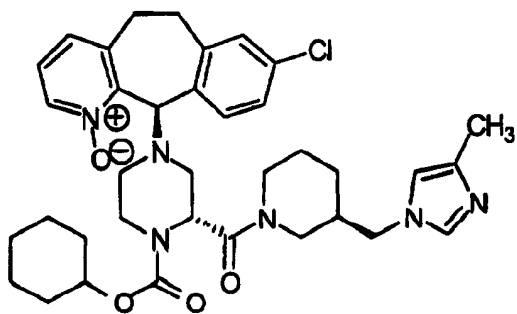


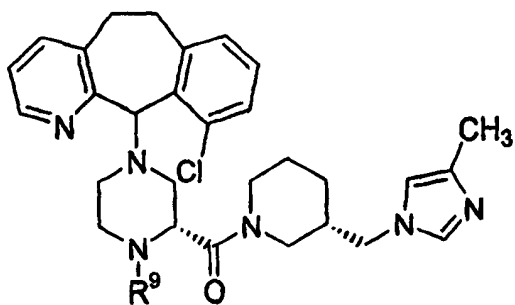
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
383	S	
384	R	

实施例 387

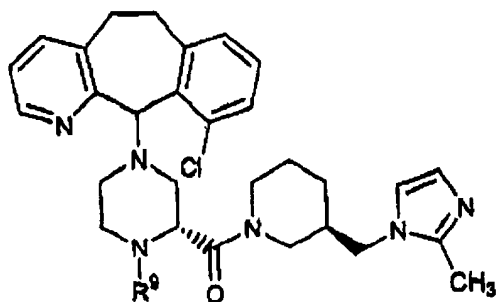


实施例 388

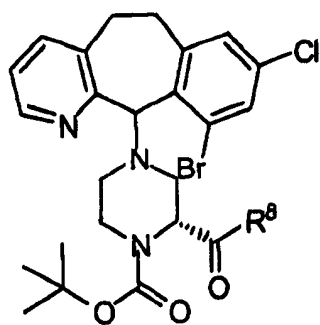




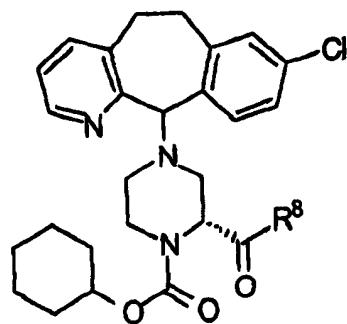
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
391	A	
392	B	
394	S	



实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
395	R,S	
396	A	
397	B	

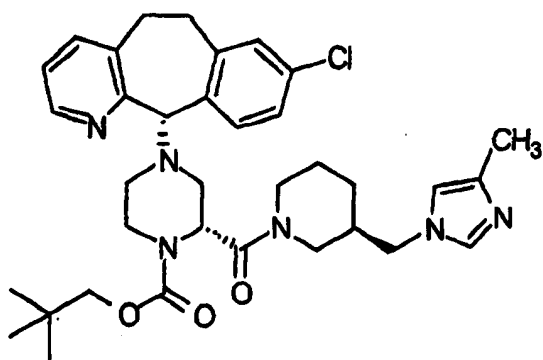


实施例	C-11 异构体	$R^8=$
407	1	
408	2	

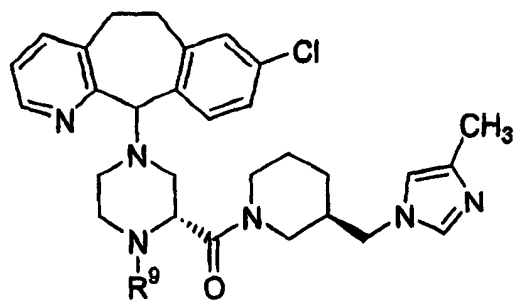


实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
409	S	异构体 1
410	S	异构体 2

实施例 411

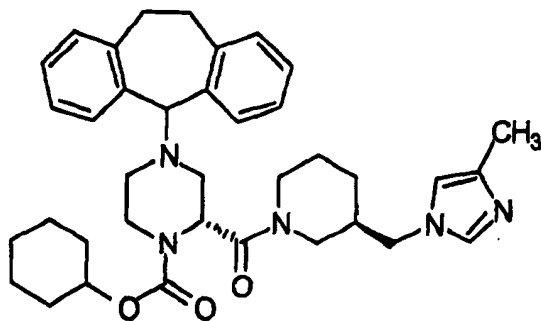


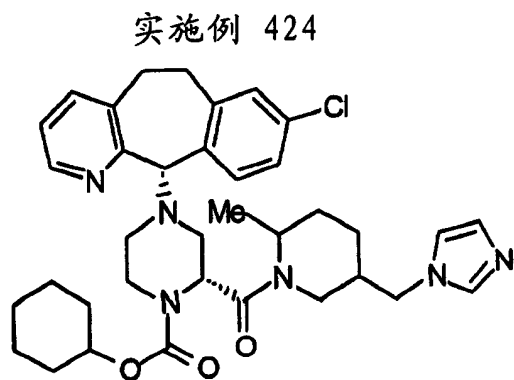
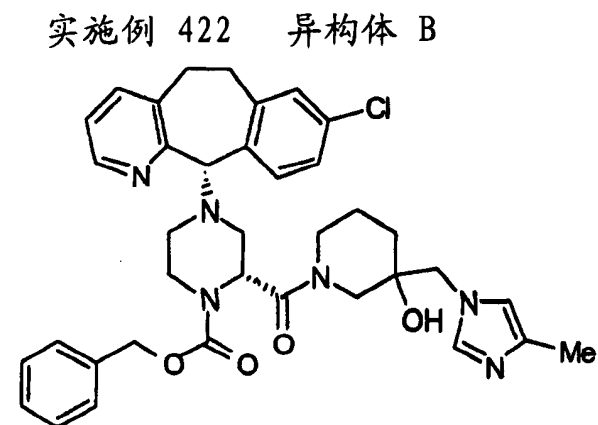
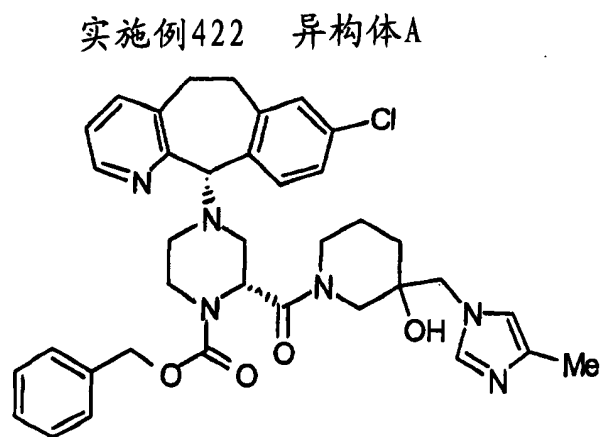
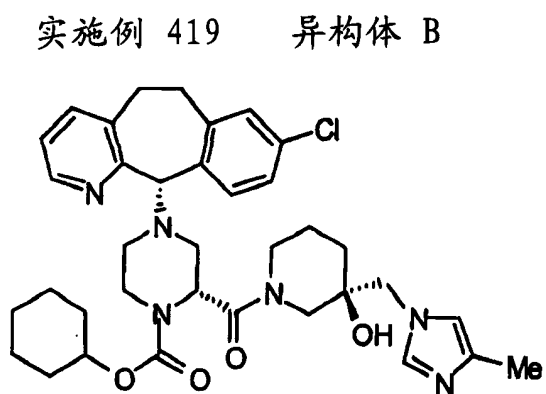
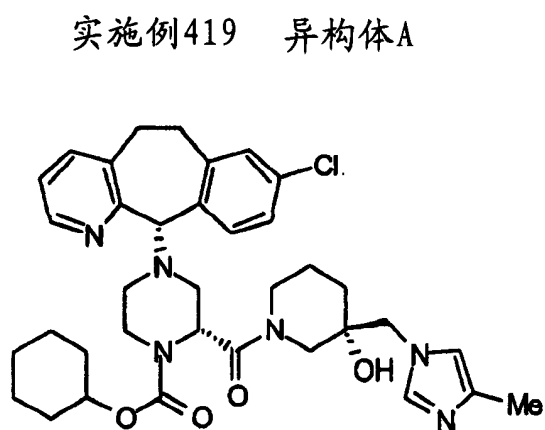
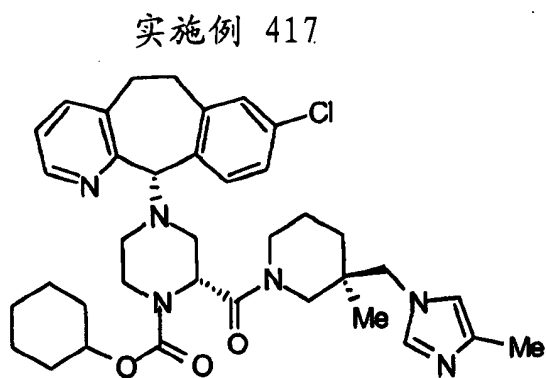
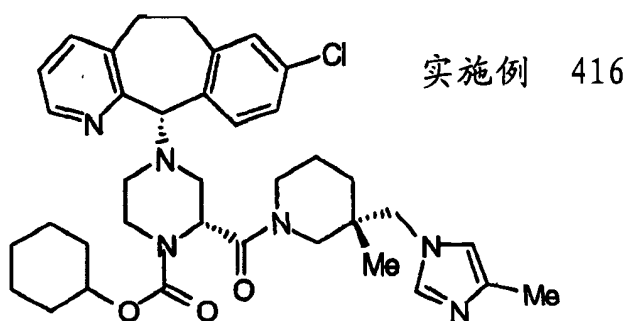
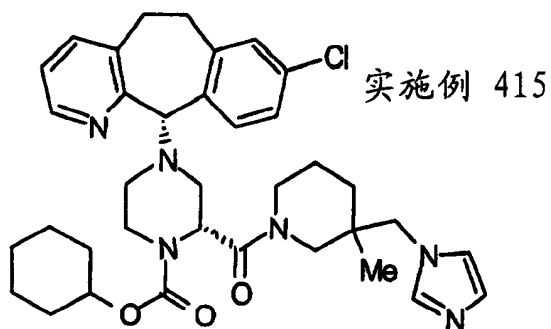
实施例 412



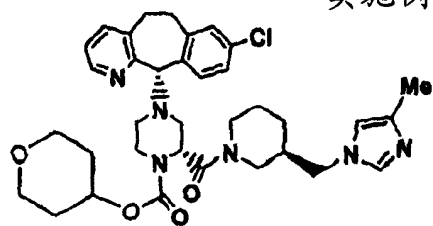
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
412	S	

实施例 414

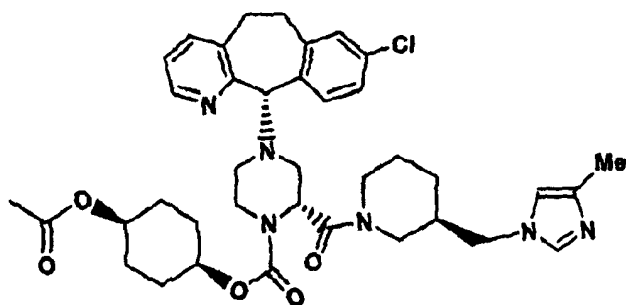




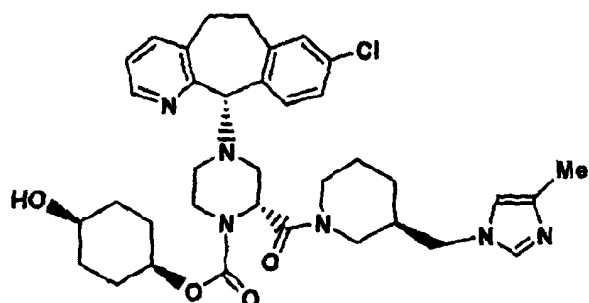
实施例 463A



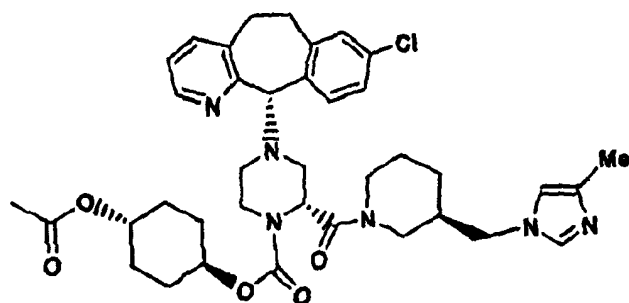
实施例 466



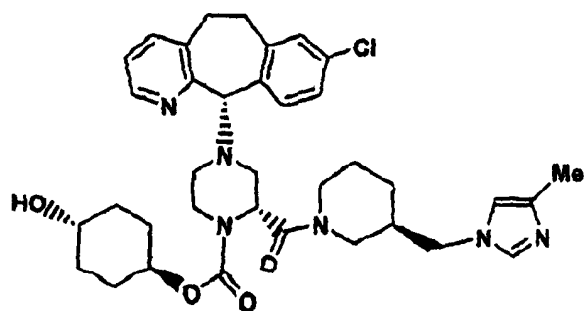
实施例 467



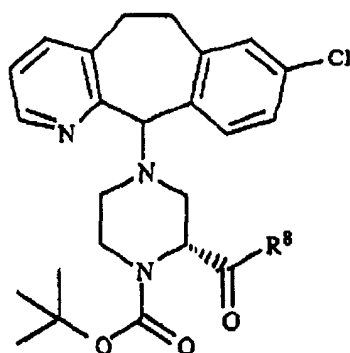
实施例 468



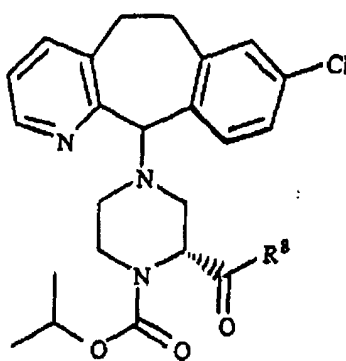
实施例 469



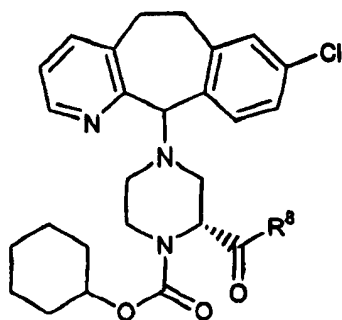
8. 选自下列实施例化合物的权利要求1的化合物:



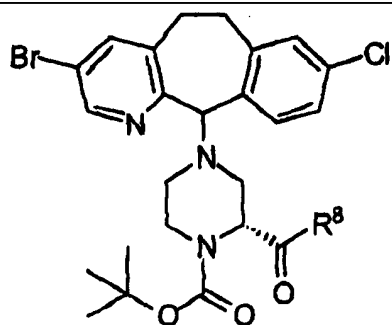
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
35(C)	S	



实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
41(A)	S	

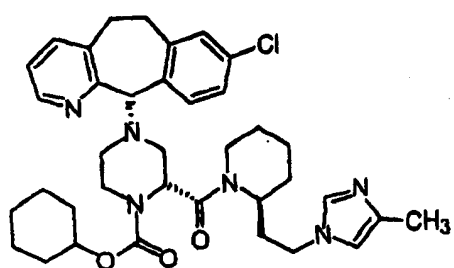


实施例	C-11 异构体	$R^8=$
47(S)	S	
47(T)	S	

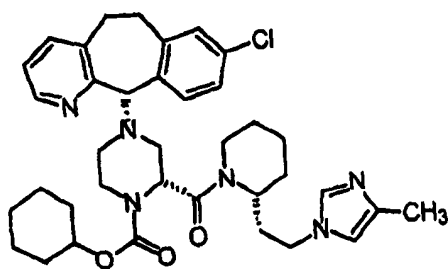


实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
140A	S	
163	S	

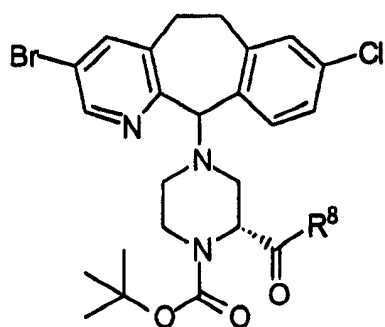
实施例 144



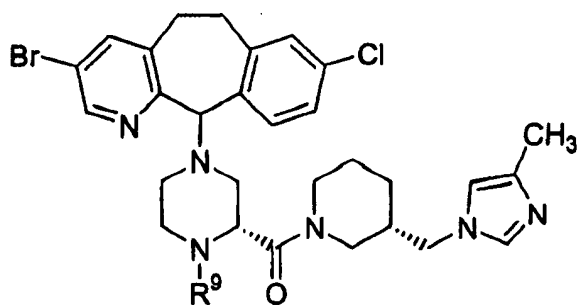
异构体 1



异构体 2

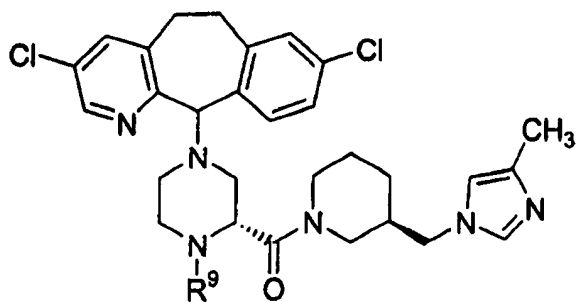
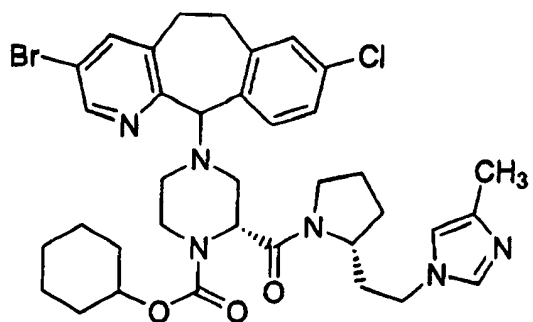


实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
164	S	

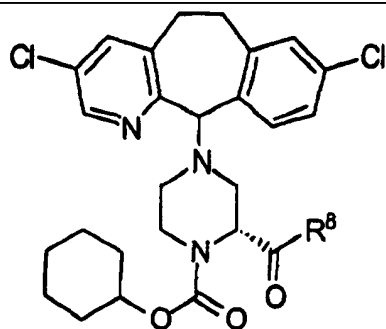


实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
183	R	
185	R	

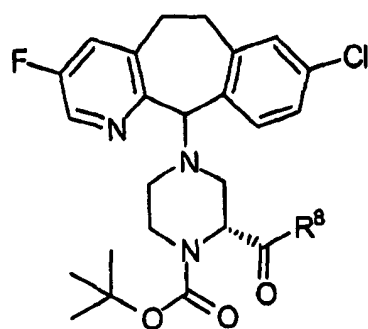
实施例 215



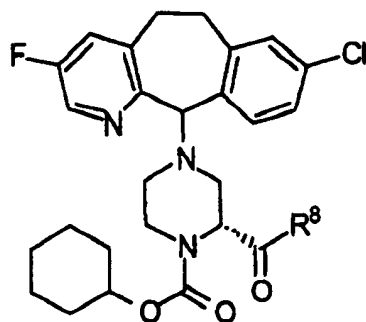
实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
238	S	



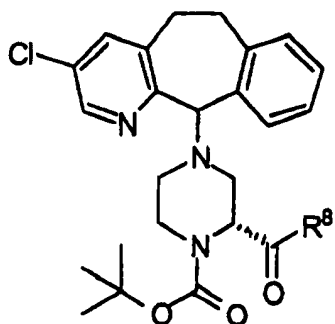
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
258	R	



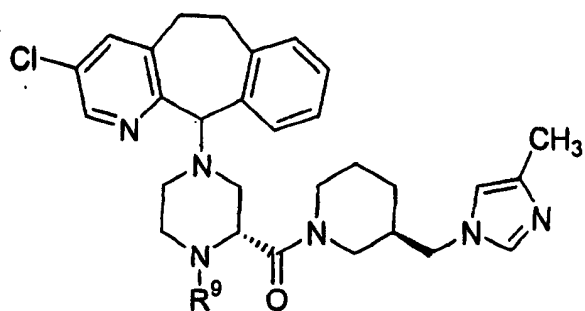
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
259	S	



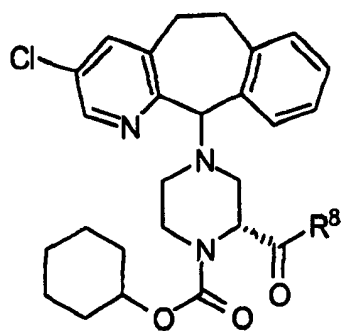
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
287	S	



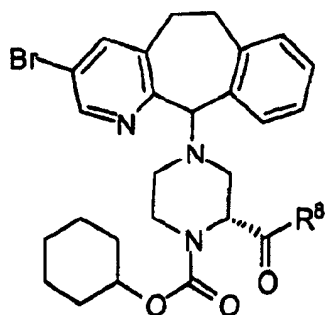
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
291	S	
292	R	



实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
298	S	
300	S	

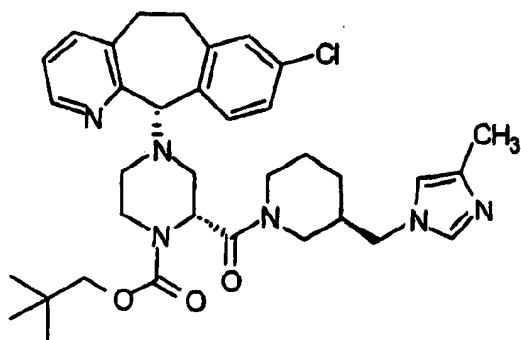


实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
320	R	



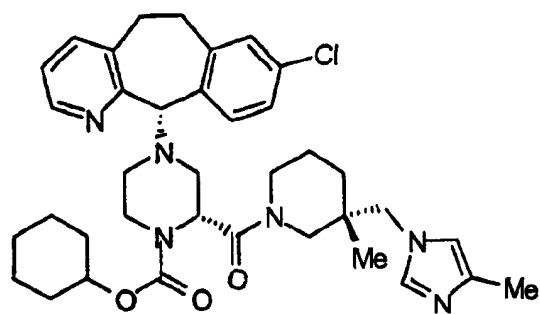
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
351	S	
353	S	

实施例 411

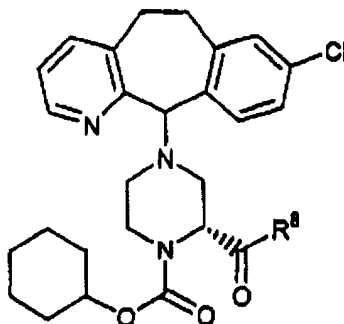


实施例 416

或

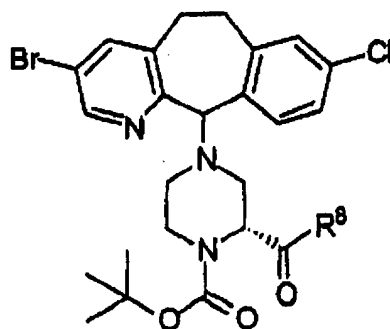


9. 选自下列实施例化合物的权利要求1的化合物:



实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
47(A)	S	

或



实施例	异构体	R ⁸ =
140A	S	

10. 抑制法尼基蛋白转移酶的药物组合物，它包括有效量的权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

5 11. 权利要求 1-9 中任何一项的化合物在处理下列肿瘤细胞的药物生产中的用途：胰腺肿瘤细胞、肺癌细胞、骨髓白血病肿瘤细胞、甲状腺滤泡肿瘤细胞、骨髓发育不良肿瘤细胞、表皮癌肿瘤细胞、膀胱癌肿瘤细胞、结肠肿瘤细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞和前列腺癌细胞。

12. 权利要求 1-9 中任何一项的化合物在抑制法尼基蛋白转移酶的药物生产中的用途。

法尼基蛋白转移酶抑制剂

5 发明背景

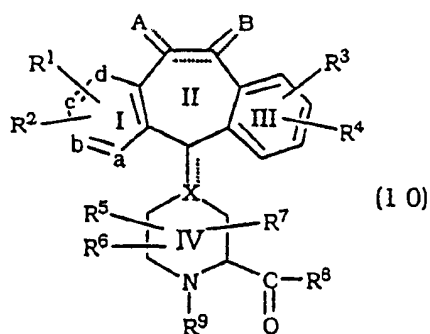
1995年4月20日公开的WO95/10516、1996年10月10日公开的WO96/31478以及共同待审的申请序列号09/094687 (1998年6月15日提交)均公开了用于抑制法尼基蛋白转移酶的三环类化合物。

10 鉴于法尼基蛋白转移酶抑制剂具有重要的意义, 因此, 对于该领域的一个重要贡献应该是提供一类用于抑制法尼基蛋白转移酶的化合物, 而本发明则提供这样一个贡献。

发明概述

15 本发明提供用于抑制法尼基蛋白转移酶(FPT)的化合物。本发明的化合物用下式代表。

下式的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物



20 其中

a、b、c和d之一代表N或N⁺O⁻, 其余的a、b、c和d代表CR¹或CR², 或者

每个a、b、c和d独立选自CR¹和CR²,

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自H、卤代、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^{10}$ (如 $-\text{OCH}_3$)、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ (如 $-\text{SCH}_3$ 和 $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ (其中 t 为0、1或2, 如 $-\text{SOCH}_3$ 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$
 5 (前提力 $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ 中的 R^{11} 不为 $-\text{CH}_2-$), 其中每个 R^{75} 独立选自H和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (如 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基和 $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代和取代的四唑-5-基硫代(如烷基取代的四唑-5-基硫代像1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基或烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代,

10 R^3 和 R^4 相同或不同, 分别独立代表H, R^1 和 R^2 或 R^3 和 R^4 中任何取代基一起代表饱和或不饱和的与苯环(环III)稠合的 C_5 - C_7 环;

R^5 、 R^6 和 R^7 分别独立代表H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^{10}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, 或者 R^5
 15 与 R^6 一起代表 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$, 前提为基团 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 中的 R^{10} 不为H,

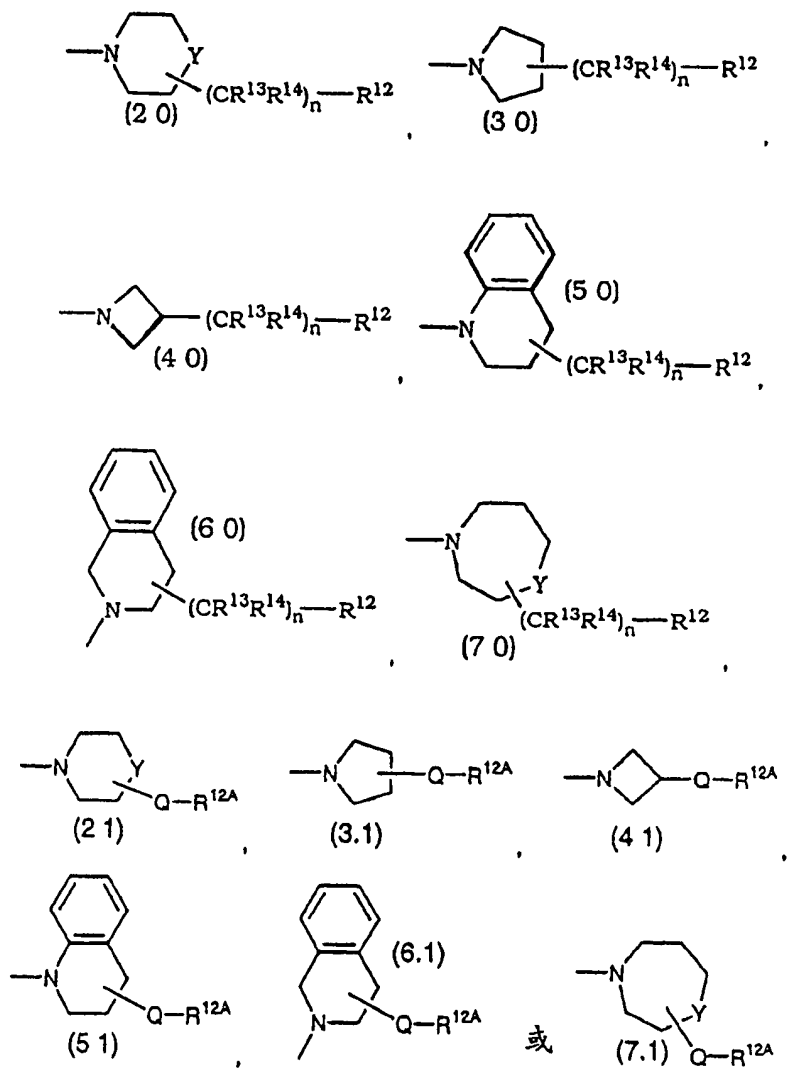
R^{10} 代表H、烷基、芳基或芳烷基(如苄基),

R^{11} 代表烷基或芳基,

20 X代表N、CH或C, 并且当X为C时, 由虚线代表的与碳原子11连接的任选的键存在, 而当X为CH时, 由虚线代表的与碳原子11连接的任选的键不存在,

碳原子5和6之间的虚线代表任选的键, 以使得当存在双键时, A和B独立代表 $-\text{R}^{10}$ 、卤代、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, 当碳原子5和6之间不存在双键时, A和B分别独立代表 H_2 、 $-(\text{OR}^{11})_2$ 、H和卤代、
 25 二卤代、烷基和H、(烷基) $_2$ 、 $-\text{H}$ 和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、H和 $-\text{OR}^{10}$ 、 $=\text{O}$ 、芳基和H、 $=\text{NOR}^{10}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, 其中 p 为2、3或4,

R^8 代表选自下列的杂环



所述杂环 (2 0-7 0和2 1-7 1) 任选被一个或多个独立选自下列的取代基取代

- (a) 烷基(如甲基、乙基、异丙基等),
- 5 (b) 取代的烷基, 其中所述取代基选自: 卤代、芳基、 $-\text{OR}^{15}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、杂芳基、杂环烷基、环烷基, 其中各 R^{15} 相同或不同, 前提是所述任选的取代基不连接于与氧或氮原子相邻的碳原子上, 其中 R^{15} 选自H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基和环烷基烷基;
- 10 (c) 羟基, 前提为与环氮原子、硫原子或氧原子相邻的碳原子

不被羟基取代;

(d) 烷基氧基和

(e) 芳基烷基氧基;

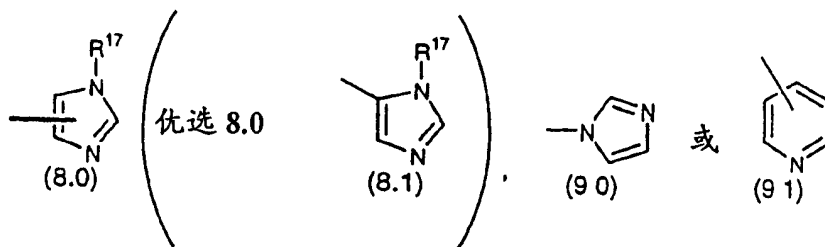
即所述杂环上每个可取代的碳原子上的每个可取代的氢原子任
5 选被选自上述(a)-(e)的取代基所取代,

Y代表 CH_2 、 NR^{16} 、O、S、SO或 SO_2 , 其中 R^{16} 选自H、烷基、环
烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、酰基、
芳酰基、氨基甲酰基、甲酰氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳烷
基磺酰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基和芳烷基磺酰
10 氨基;

n为0-6(优选1-3),

Q代表O或N, 前提为Q不与杂环烷基环2 1、3 1、4 1、5 1、6 1
和7 1的杂原子相邻,

R^{12} 选自



15

(如 R^{12} 为9 0),

其中 R^{17} 选自(1) H, (2) 烷基, (3) 芳基, (4) 芳烷基, (5) 取代的
芳烷基, 其中所述取代基选自卤代(如F和Cl)和CN, (6)-C(芳基)₃ (如
C(苯基)₃, 即三苯甲基), (7) 环烷基, (8) 取代的烷基(与上述(b)定义相
20 同), 和(9) 环烷基烷基;

R^{12A} 选自上述定义的环8 0、8 1和9 1;

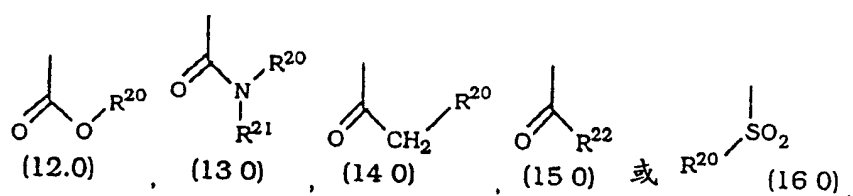
所述咪唑基环8 0和8 1任选被一个或两个取代基取代, 所述咪唑
环9 0任选被1-3个取代基取代, 并且所述吡啶基环9 1任选被1-4个取

代基取代, 其中所述环8 0、8 1、9 0和9 1的任选取代基与所述环的碳原子连接并独立选自: $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{18})_2\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{SR}^{15}$ 、F、Cl、Br、烷基(如甲基像9 0中的4-甲基)、取代的烷基(如上述(b)所定义)、芳基、芳烷基、环烷基和 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$; R^{15} 如上述所定义; 每个 R^{18} 独立选自H和烷基(优选为甲基), 优选为H, R^{19} 选自H和 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{20}$, R^{20} 如下述所定义;

对于不同的n而言, 各 R^{13} 和 R^{14} 独立选自 H、F、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基和 $-\text{CON}(\text{R}^{15})_2$ (其中 R^{15} 与上述定义相同)、 $-\text{OR}^{15}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, 前提为 $-\text{OR}^{15}$ 或 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 不连接于与氮原子相邻的碳原子上, 且前提为每个碳原子上仅能有一个 $-\text{OH}$, 可取代的 R^{13} 和 R^{14} 任选被一个或多个(如1-3个)选自下列的取代基所取代: F、烷基(如甲基、乙基、异丙基等)、环烷基、芳烷基和杂芳基烷基(即 R^{13} 和/或 R^{14} 可以是未取代的, 或者被1-3个上述定义的取代基所取代, 但是当 R^{13} 和/或 R^{14} 为H时除外), 或者

对于每个n, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环,

R^9 选自



R^{20} 选自H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基, 前提为当 R^9 为基团12 0或16 0时, R^{20} 不为H,

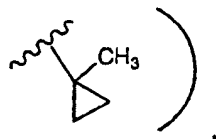
当 R^{20} 不为H时, 那么所述 R^{20} 任选被一个或多个(如1-3个)选自下列的取代基取代: 卤代、烷基、芳基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ (如 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$)、 $-\text{OR}^{15}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$, 其中各个 R^{15} 基团相同或不同, 且其中 R^{15} 与上述定义相同,

前提为所述任选的取代基不连接于与氧原子或氮原子相邻的碳原子上,

R^{21} 选自H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基和杂环烷基烷基;

5 当 R^{21} 不为H时, 那么所述 R^{21} 任选被一个或多个(如1-3个)选自下列的取代基取代 烷基和芳基, 其中各个 R^{15} 基团相同或不同, 且其中 R^{15} 与上述定义相同, 和

R^{22} 选自环烷基(如环丙基甲基, 即



10

杂环烷基、芳基(如苯基)、取代的芳基(如卤代像F或Cl作为取代基)、烷基(如叔丁基)、取代的烷基或取代的环烷基(取代基包括-OH、-CO₂H和-C(O)NH₂).

15 因此, 在本发明的一个实施方案中, R^9 为12 0. 在另一个实施方案中, R^9 为13 0. 在另一个实施方案中, R^9 为14 0. 在另一个实施方案中, R^9 为15 0. 在另一个实施方案中, R^9 为16 0.

20 本发明的化合物具有下列作用 (i)体外可以有效抑制法尼基蛋白转移酶, 但是不抑制香叶基香叶基蛋白转移酶I, (ii)阻断由法尼基受体转化Ras型诱导的表型改变, 而不是由构建的香叶基香叶基受体转化Ras型诱导的表型改变, (iii)阻断法尼基受体Ras的细胞内加工, 而不阻断构建的香叶基香叶基受体Ras的细胞内加工以及(iv)阻断转化Ras诱导的培养物中的细胞的异常生长.

25 本发明的化合物抑制法尼基蛋白转移酶以及致癌基因蛋白Ras的法尼基化. 因此, 本发明还提供通过给予有效量的上述三环类化合物以抑制哺乳动物(特别是人)的法尼基蛋白转移酶(如ras法尼基蛋白转移酶)的方法. 给予患者本发明的化合物以抑制法尼基蛋白转移酶,

从而可以用于治疗下述癌症。

本发明提供抑制或治疗细胞(包括转化细胞)异常生长的方法, 该方法包括给予有效量的本发明的化合物。细胞异常生长指细胞生长不依赖于正常调节机制(如丧失接触抑制)。这包括下列细胞异常生长 (1)表达激活的Ras致癌基因的肿瘤细胞(肿瘤), (2)其中Ras蛋白由于另一种基因的致癌突变而被激活的肿瘤细胞以及(3)发生异常Ras激活的其他增生性疾病的良性和恶性细胞。

本发明还提供通过给予需要此种治疗的哺乳动物(如人)有效量的在此所述的三环类化合物来抑制或治疗肿瘤生长的方法。具体而言, 本发明提供通过给予有效量的上述化合物来抑制或治疗表达激活的Ras致癌基因的肿瘤生长的方法, 可以被抑制或治疗的肿瘤的实例包括(但不限于) 肺癌(如肺腺癌)、胰腺癌(如胰腺癌像外分泌胰腺癌)、结肠癌(如结肠直肠癌如结肠腺瘤和结肠癌)、骨髓白血病(如急性骨髓白血病(AML))、甲状腺滤泡癌、骨髓发育不良综合征(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳腺癌和前列腺癌。

本发明还提供抑制或治疗良性和恶性增生性疾病的方法, 在这些疾病中Ras蛋白由于其他基因致癌性突变而被异常激活, 即Ras基因本身并没有由于突变为致癌基因形式而被激活, 所述抑制或治疗是通过给予需要此种治疗的哺乳动物(如人)有效量的在此所述的三环类化合物来实现的。例如, 给予所述的三环类化合物可以抑制或治疗良性增生性疾病神经纤维瘤, 或者其中Ras由于酪氨酸激酶致癌基因(如neu、src、abl、lck和fyn)突变或过度表达而被激活的肿瘤。

本发明方法中采用的三环类化合物可以抑制或治疗细胞异常生长。尽管不希望受任何理论的束缚, 但是, 我们认为这些化合物是通过阻断G-蛋白异戊二烯基化(isoprenylation)抑制G-蛋白的功能, 如ras p21的功能起作用, 从而使得这些化合物可以用于治疗增生性疾病如肿瘤生长和癌症。尽管不希望受任何理论的束缚, 但是, 我们还认为这些化合物可以抑制ras法尼基蛋白转移酶, 因此对ras转化细胞

显示抗增生活性。

发明详述

除另外指明外，在此使用的下列术语具有如下的意义：

- 5 MH⁺: 质谱中指分子的分子离子加氢；
 BOC: 叔丁氧基羰基；
 BOC-ON: 1-(叔丁氧基羰基)-2-叔丁基-3-甲基-4-咪唑二酮腈；
 CBZ: -C(O)OCH₂C₆H₅ (即苄氧基羰基)；
 CBZ-OSUC: 苄氧基羰基-O-琥珀酰亚胺；
10 CH₂Cl₂: 二氯甲烷；
 CIMS: 化学离子化质谱；
 DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯；
 DEC: EDCI, 即1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；
 DMF: N,N-二甲基甲酰胺；
15 Et: 乙基；
 EtOAc: 乙酸乙酯；
 EtOH: 乙醇；
 HOBT: 1-羟基苯并三唑水合物；
 IPA: 异丙醇；
20 iPrOH: 异丙醇；
 LAH: 氢化铝锂；
 LDA: 二异丙基氮化锂；
 MCPBA: 间-氯过苯甲酸；
 Me: 甲基；
25 MeOH: 甲醇；
 MS: 质谱；
 NMM: N-甲基吗啉；
 Ph: 苯基；

Pr 丙基;

TBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷基;

TEA 三乙胺;

TFA 三氟乙酸,

5 THF 四氢呋喃,

Tr 三苯甲基,

烷基 直链和支链且含有1-20个碳原子、优选1-6个碳原子的碳链, 所述环烷基环优选被一个或多个(如1、2或3个)烷基(如甲基或乙基)取代, 且存在一个以上烷基时, 每个烷基可以相同或不同,

10 酰基 G-C(O)-基团, 其中G代表烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-O-烷基、-O-芳基或 $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立选自烷基和芳基,

芳烷基 被如下定义的芳基取代的上述定义的烷基, 以使得另一个取代基的键与烷基部分连接,

15 芳基 包括芳烷基部分的芳基, 含有6-15个碳原子且具有至少一个芳环的碳环(如芳基为苯基), 碳环的所有可被取代的碳原子均可以为所有可能的连接点, 所述碳环任选被一个或多个(如1-3个)选自下列的基团取代 卤代、烷基、羟基、烷氧基、苯氧基、三氟甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、氨基、烷氨基、二烷氨基、 $-\text{COOR}^{23}$
20 和 $-\text{NO}_2$, 其中 R^{23} 代表烷基或芳基,

芳酰基 $-\text{C}(\text{O})$ 芳基, 其中所述芳基与上述定义相同(如 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基),

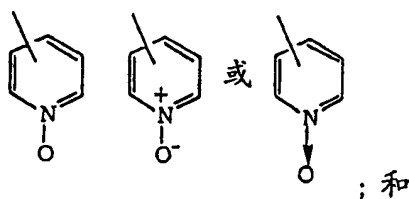
25 环烷基 具有3-20个碳原子、优选3-7个碳原子的饱和碳环, 所述环烷基环任选被一个或多个(如1、2或3个)烷基(如甲基或乙基)取代, 当存在多于1个烷基时, 每个烷基可相同或不同;

环烷基烷基 被上述定义的烷基取代的上述定义环烷基, 以使得另一个取代基的键与烷基部分连接,

卤代 氟代、氯代、溴代和碘代;

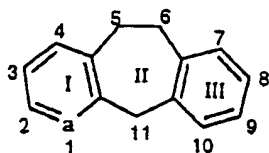
杂芳烷基: 被上述定义的杂芳基取代的上述定义的烷基, 以使
得另一个取代基的键与烷基部分连接;

5 杂芳基: 具有至少一个选自O、S和N的杂原子的任选被 R^3 和 R^4
取代的环状基团, 所述杂原子将破环环状结构间隔开, 并且具有足
够数目的离域pi电子以使该芳族杂环基团具有芳族基团的性质, 所述
芳族杂环最好含有2-14个碳原子, 如2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、2-、
4-或5-噻唑基、2-、4-或5-咪唑基、2-、4-或5-嘧啶基、2-吡嗪基、3-
或4-哒嗪基、3-、5-或6-[1,2,3-三嗪基]、3-或5-[1,2,4-噻二唑基]、2-、
3-、4-、5-、6-或7-苯并呋喃基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、3-、
10 4-或5-吡唑基、2-、4-或5-噁唑基、三唑基、2-、3-或4-吡啶基或吡啶
基N-氧化物(任选被 R^3 和 R^4 取代), 其中吡啶基N-氧化物可以用下式代
表:

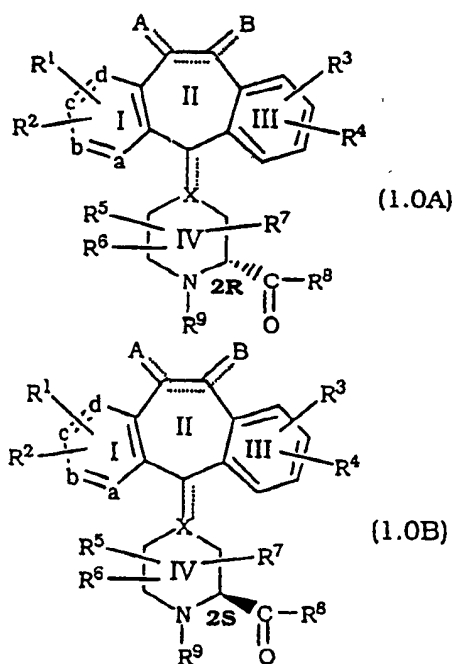


15 杂环烷基: 含有3-15个碳原子、优选4-6个碳原子的饱和、支链
或无支链的碳环, 其中碳环可以被1-3个选自-O-、-S-或-NR²⁴的杂原
子间隔, 其中R²⁴代表烷基、芳基、-C(O)N(R¹⁸)₂(其中R¹⁸与上述定义
相同, 如-C(O)NH₂)或酰基(适合的杂环烷基包括2-或3-四氢呋喃基、
2-或3-四氢噻吩基、四氢吡喃基、2-、3-或4-哌啶基、2-或3-吡咯烷基、
2-或3-哌嗪基、2-或4-二氧杂环己烷基、吗啉基等)。

20 三环环系的编号如下:



式1.0化合物包括下列所示的2R和2S异构体(优选2R异构体):

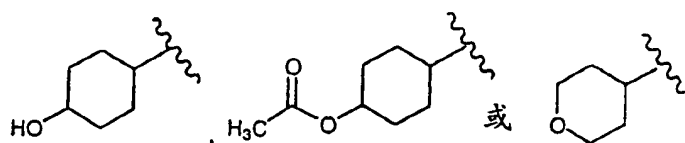


R^{12} 和 R^{12A} 任选取代基的实例包括: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -环己基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -环戊基、乙基、异丙基、 NH_2 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ 。

R^{17} 的取代基包括: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -环己基、 $-\text{C}(\text{苯基})_3$ 、H、甲基和乙基。

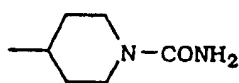
5

R^{20} 的取代基包括: 叔丁基、异丙基、新戊基、环己基、环丙基甲基、



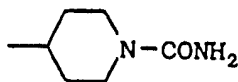
10

12.0基团中的 R^{20} 的取代基包括: 叔丁基、乙基、苄基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、正丁基、正己基、正辛基、对-氯苯基、环己基、环戊基、新戊基、环丙基甲基和



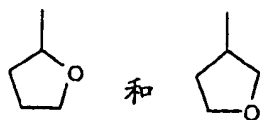
13.0中的 R^{20} 和 R^{21} 的实例包括环己基、叔丁基、H、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、苯基、苄基、 $(\text{CH}_2)_2$ 苯基和 $-\text{CH}_3$;

14.0中的 R^{20} 的实例包括4-吡啶基NO、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、叔丁基、H、丙基、环己基和



5

15.0中的 R^{22} 的实例包括叔丁基、环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环丙基甲基、苯基、取代的苯基(如卤代像氟代或氯代苯基)



16.0中的 R^{20} 的实例包括甲基、苯基、异丙基和环己基甲基。

10 R^{13} 和 R^{14} 的实例包括: H、F、苯基、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、苄基、乙基、对-氯苯基和羟基(前提是每个碳原子上仅能有一个羟基)。

环丙基为 R^{13} 和 R^{14} 基团一起与它们所连接的碳原子形成环烷基环的实例。

15 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 优选选自H和卤代, 更优选选自H、Br、F和Cl。代表性式1.0化合物包括三卤代、二卤代和一卤代化合物, 如(1) 3,8,10-三卤代; (2) 3,7,8-三卤代; (3) 3,8-二卤代; (4) 8-卤代; (5) 10-卤代和(6) 3-卤代(即环III上无取代基)化合物; 其中每个卤代均是独立选择的。优选的式1.0化合物包括: (1) 3-Br-8-Cl-10-Br-取代的化合物; (2) 3-Br-7-Br-8-Cl-取代的化合物; (3) 3-Br-8-Cl-取代的化合物; (4) 3-Cl-8-Cl-取代的化合物; (5) 3-F-8-Cl-取代的化合物; (6) 8-Cl-取代的化合物; (7) 10-Cl-取代的化合物; (8) 3-Cl-取代的化合物; (9) 3-Br取代的化合物; 和(10) 3-F-取代的化合物。

20

取代基a优选为N或 N^+O^- , 并优选N。

A和B优选为H₂, 即任选的键不存在, C5-C6之间的桥未被取代。
R⁵、R⁶和R⁷优选为H。

X优选为N或CH(即任选的键不存在), 更优选X为N。

当咪唑环8.0或9.0上的一个或多个碳原子被取代时, 取代基一般
5 选自: -N(R¹⁵)₂、-NHC(O)R¹⁵、-C(R¹⁸)₂OR¹⁹和烷基, 如-CH₃、-CH₂OH、
-CH₂OC(O)O-环己基、-CH₂OC(O)O-环戊基、乙基、异丙基、氨基和
-NHC(O)CF₃;

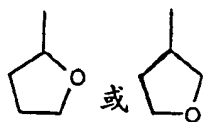
优选R¹⁷为H或烷基, 最优选为H、甲基或乙基, 更优选为甲基。

12.0上的取代基R²⁰优选选自烷基和环烷基, 最优选叔丁基、异
10 丙基、新戊基、环己基或环丙基甲基。

13.0上的取代基R²⁰优选选自烷基和环戊基; 最优选叔丁基、异
丙基或环己基。R²¹优选选自H和烷基; 最优选H、甲基或异丙基, 更
优选H。

14.0上的取代基R²⁰优选选自环烷基和烷基。

15 15.0上的取代基R²²选自苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己
基、叔丁基、环丙基甲基、



、最优选选自叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

16.0上的取代基R²⁰优选选自烷基和环烷基烷基; 最优选甲基、
20 异丙基或环己基甲基; 更优选甲基或异丙基; 更优选甲基。

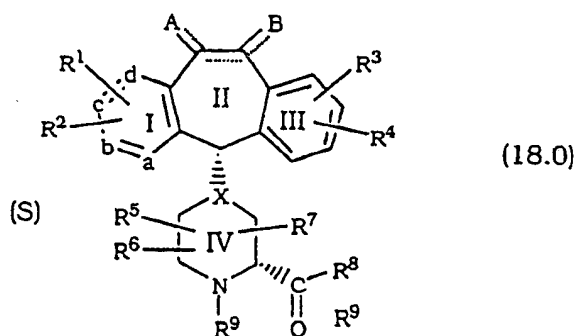
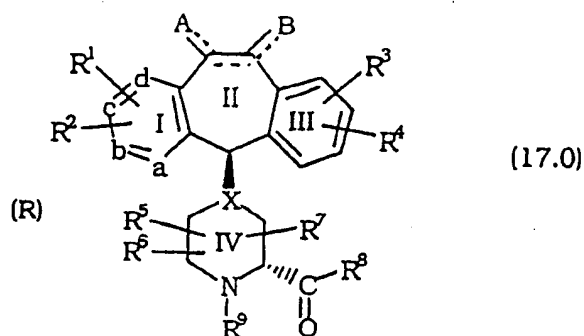
R¹³和R¹⁴优选选自H、F、C₁-C₄烷基(如甲基或异丙基)、-CON(R¹⁵)₂
(如-CONH₂), -OR¹⁵(如羟基)、芳基(苯基)和芳烷基(如苄基); 或者当
R¹³和R¹⁴一起形成环烷基环时, 优选所述环为环丙基、环戊基或环己
基。最优选R¹³和R¹⁴为H。

25 在本发明化合物中, 优选n为1-3, 最优选n为1-2。

对于其中 R^8 为环2.0或7.0的化合物, $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基相对于环氮原子可以在2位、3位或4位, 前提是当Y为O、S、SO或 SO_2 时, $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基不在4位。优选 $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基在2位或3位, 最优选在3位。更优选, 当n为2时, $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基在2位, 而

5 当n为1时, $-(CR^{13}R^{14})_n-R^{12}$ 取代基在3位。

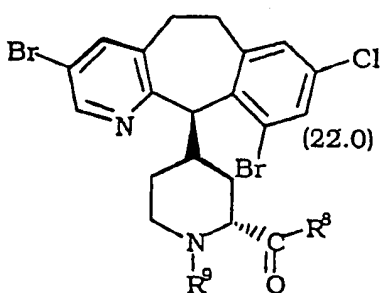
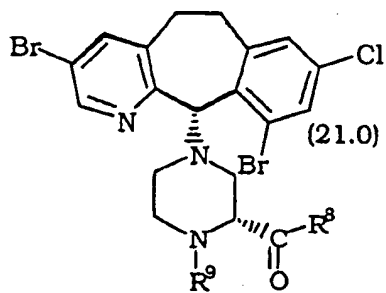
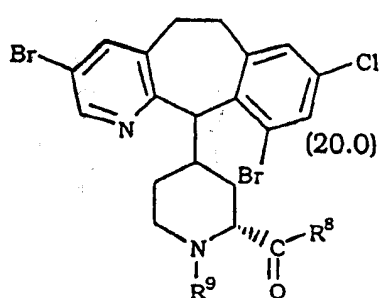
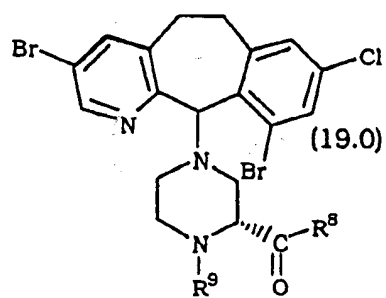
其中X为N或CH的式1.0化合物包括C-11键为R-和S-的异构体:

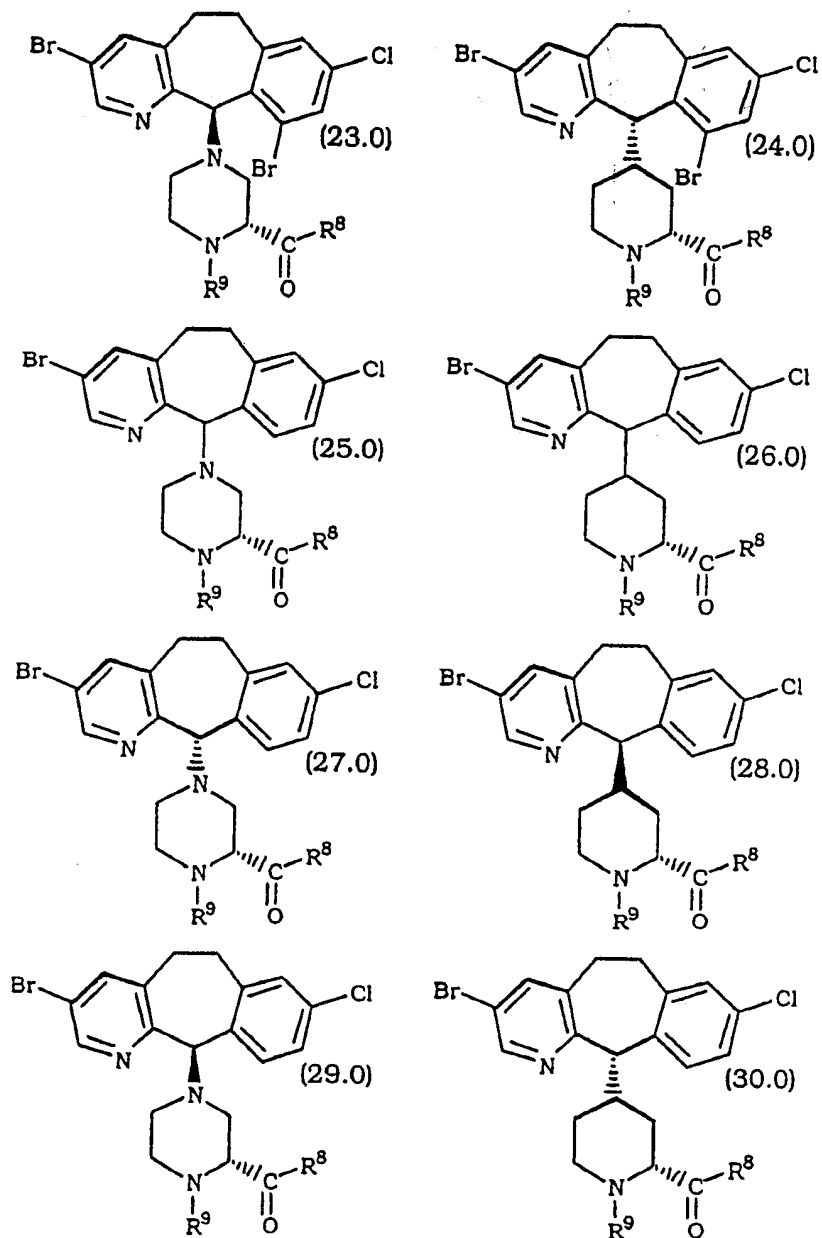


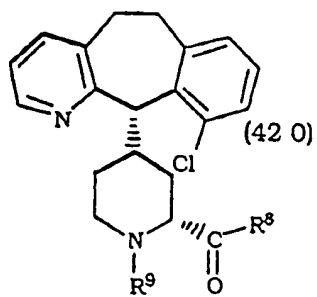
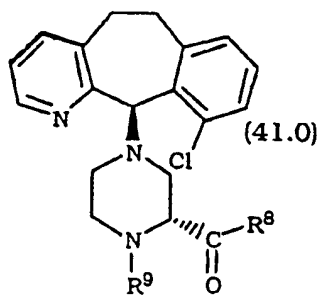
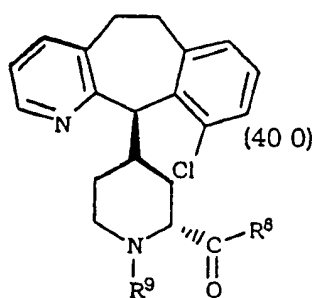
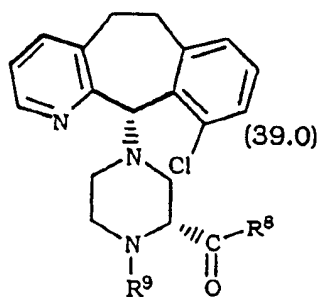
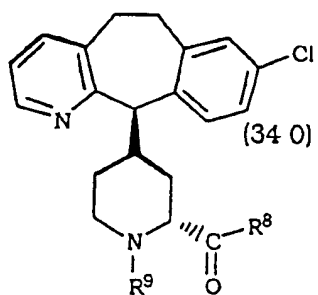
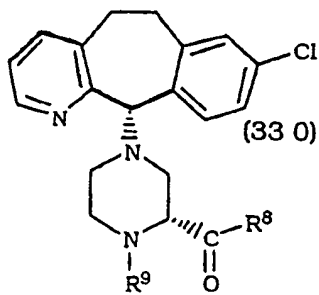
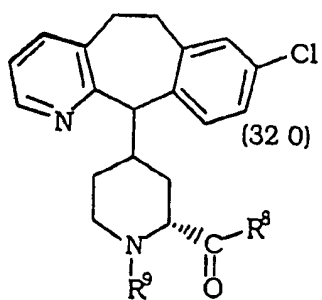
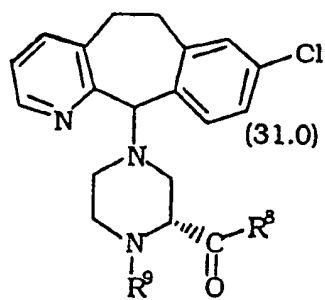
本发明化合物还包括具有2S立体化学及C-11 R-或C-11 S-立体化学的化合物。

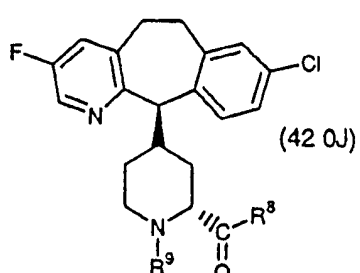
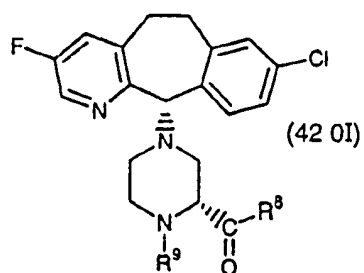
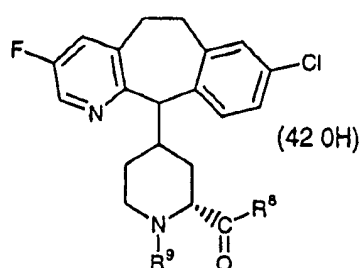
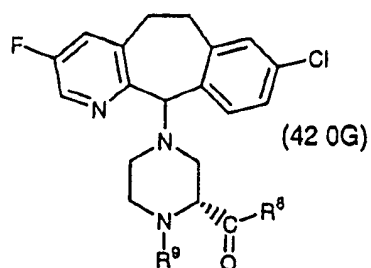
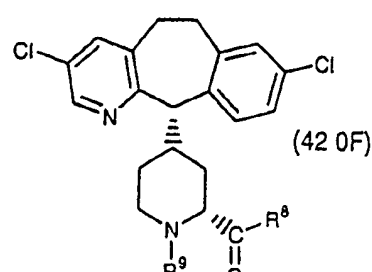
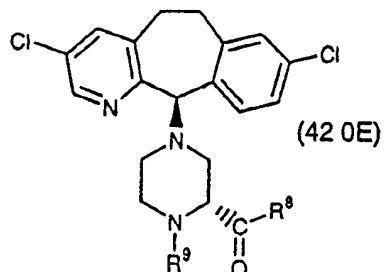
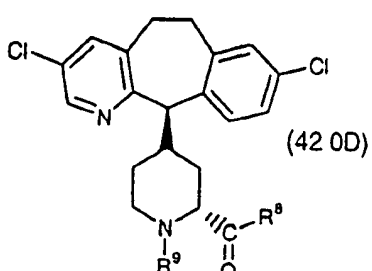
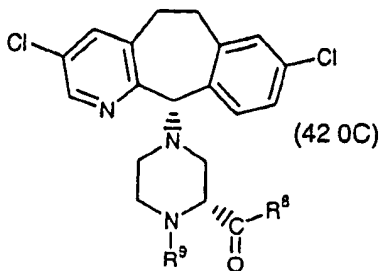
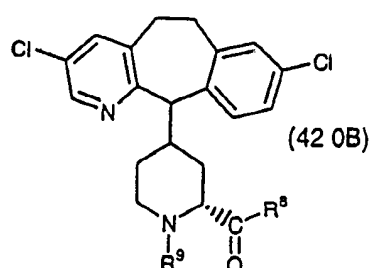
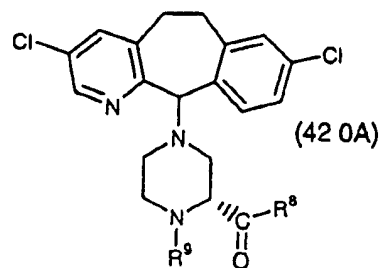
10

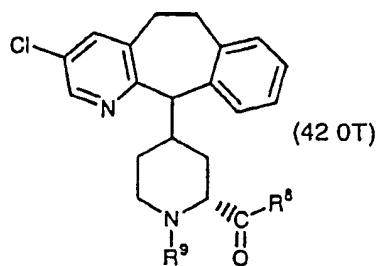
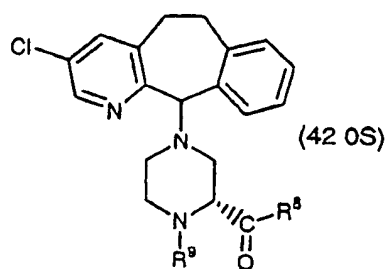
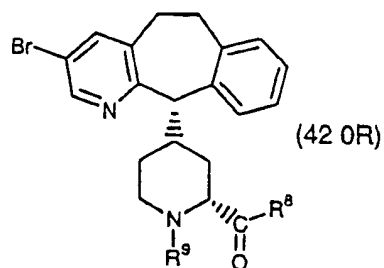
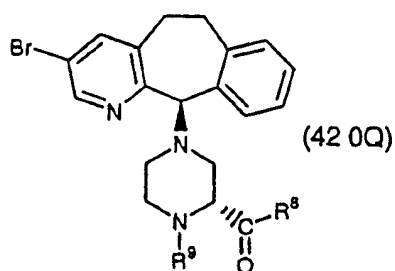
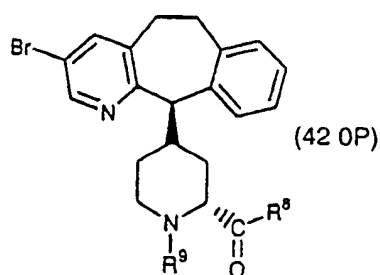
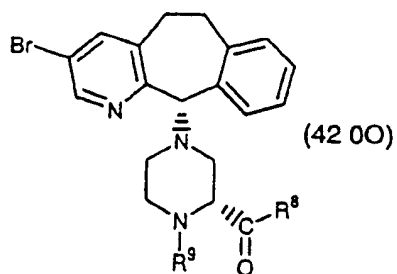
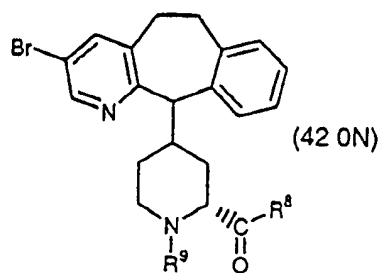
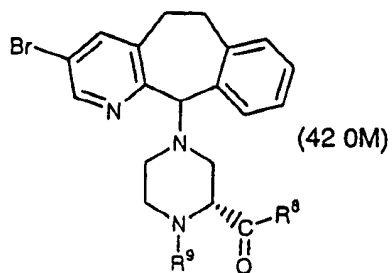
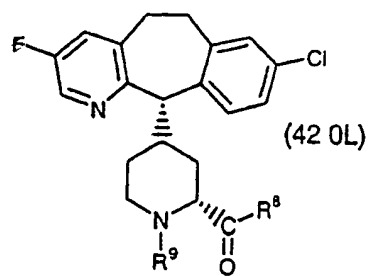
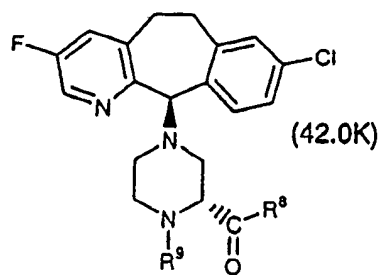
本发明的化合物包括:

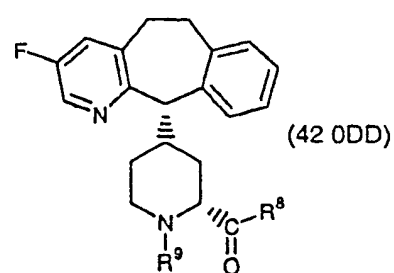
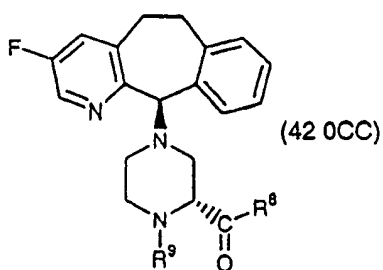
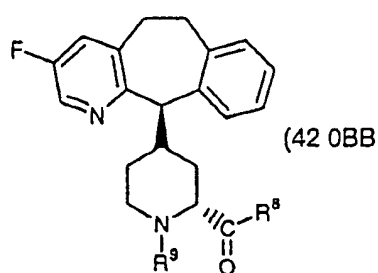
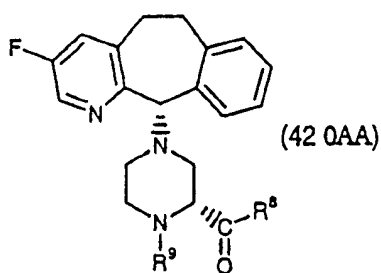
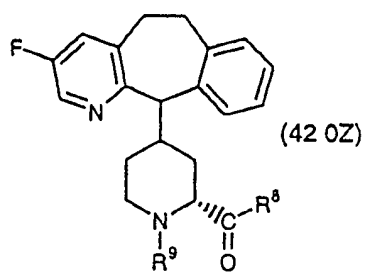
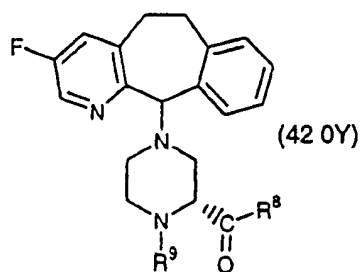
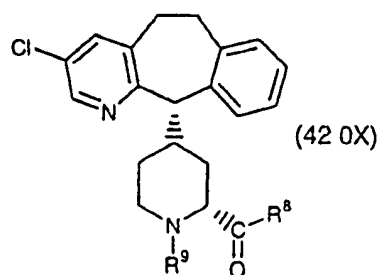
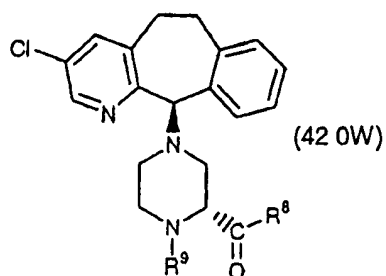
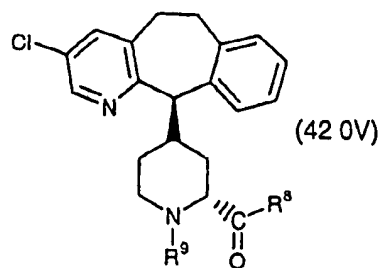
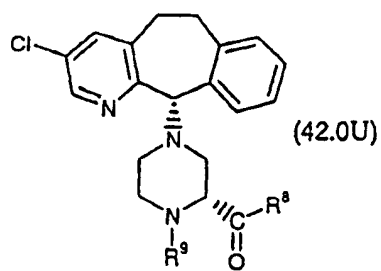










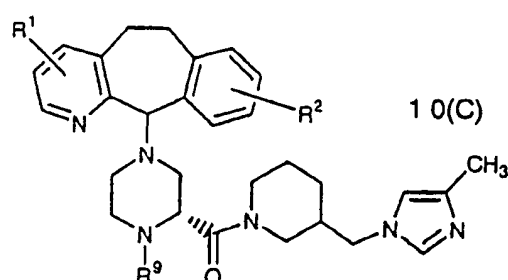


本发明的化合物还包括相应于19 0-42 0 DD的化合物，但是环I为苯基而不是吡啶基的化合物除外。

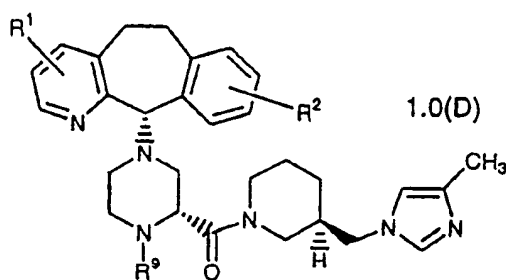
本发明的化合物还包括相应于19 0-42 0 DD的化合物，但是环I为苯基而不是吡啶基且具有2S立体化学的除外。

5 本发明的化合物还包括相应于19 0-42 0 DD的化合物，但是具有2S立体化学的化合物除外。

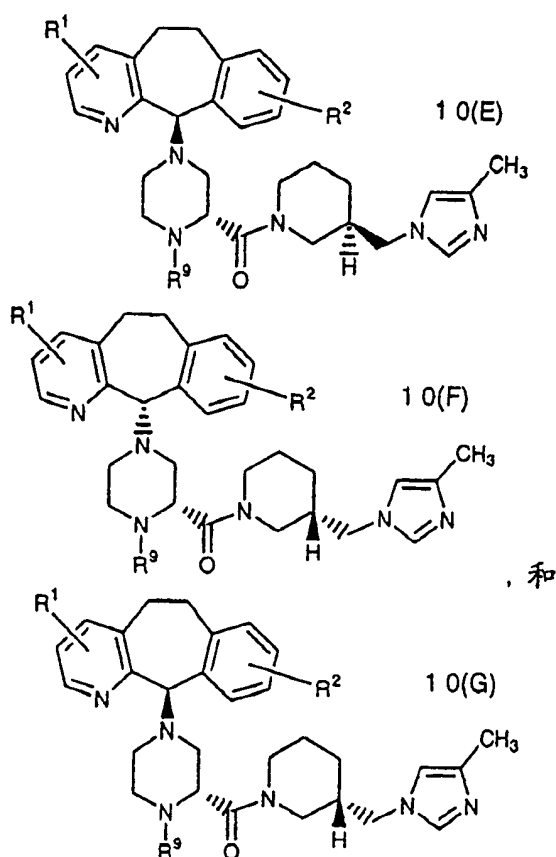
式1 0化合物包括下式1 0(C)的化合物



10 其中R¹为H或卤代(优选Br、Cl或F)，R²为H或卤代(优选Cl)，R⁹与式1 0中定义相同。优选，R¹为卤代(最优选Br、Cl或F)，R²为H或卤代(优选Cl)。本领域技术人员可以容易地理解式1 0(C)化合物包括下式1 0(D)-1 0(G)化合物



15



当存在一个以上的环时(如环50), 指向环系内的线表明所指的键可以连接于任何可取代的环碳原子上。

部分本发明的化合物可以以不同的异构体(如对映体、非对映异构体、阻转异构体形式)存在。本发明包括所有此类异构体, 包括它们的纯品形式以及混合物形式, 包括外消旋混合物。也包括烯醇形式。

某些三环化合物天然是酸性的, 如那些具有羧基或酚羟基的化合物。这些化合物可以形成药学上可接受的盐。此类盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、金盐和银盐。本发明也包括与药学上可接受的胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等形成的盐。

某些碱性三环化合物也可以形成药学上可接受的盐, 如酸加成盐。例如, 吡啶氮原子可以与强酸形成盐, 而具有碱性取代基如氨

基的化合物也可以与弱酸形成盐。适合形成盐的酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸以及其他本领域已知的无机酸和羧酸。根据常规方法通过使游离碱与足量的所需酸接触可以产生盐。通过用适当的稀碱水溶液如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠处理盐可以再生所述游离碱形式。游离碱形式与它们各自的盐形式在某些物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)上有所不同,但是对于本发明的目的而言,酸性盐和碱性盐与它们各自的游离碱形式是等效的。

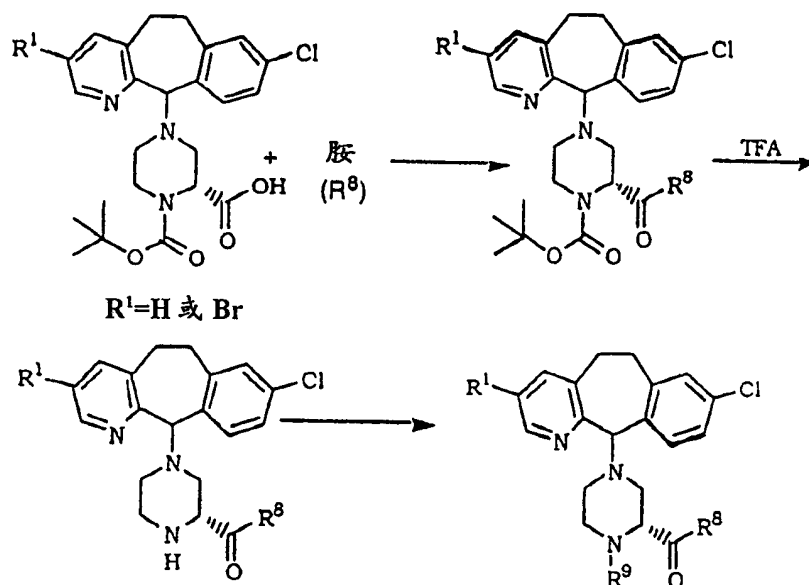
10 所有此类药字上可接受的酸性盐和碱性盐均包括在本发明范围内,并且对于本发明的目的而言,所有酸性盐和碱性盐与它们相应化合物的游离碱形式是等效的。

式10化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式存在,包括水合物形式,如半水合物形式。一般而言,对于本发明的目的而言,与药字上可接受的溶剂如水和乙醇等的溶剂合物形式与非溶剂合物形式是等效的。

根据1995年4月20日公开的WO95/10516、1996年10月10日公开的WO96/31478、1997年7月3日公开的WO 97/23478、1998年2月17日授权的US 5719148以及1998年6月15日提交的共同待审的申请序列号09/094687 (也参见1998年12月23日公开的WO 98/57960)描述的方法并根据下面描述的方法可以制备本发明的化合物,在此引入上述文献作参考。

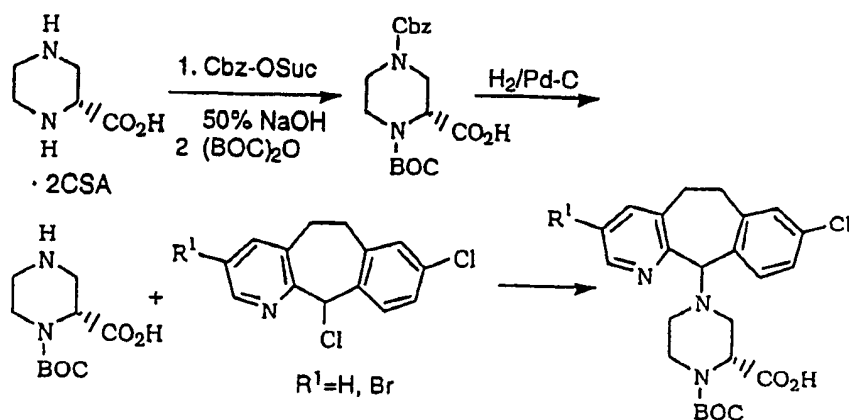
根据下面的反应流程可以制备本发明的化合物。

反应流程1

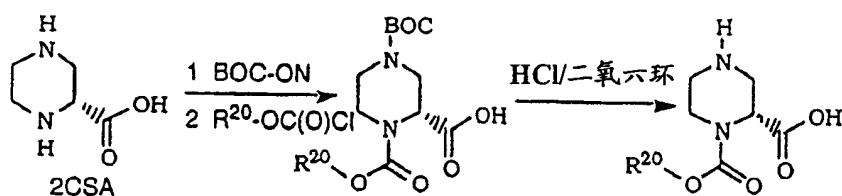


5 如流程2所示, 由不同保护(J Med Chem (1994) 37, 3443-3451)的哌嗪二樟脑磺酸盐(Helv Chim Acta (1960) 117, 888-896)开始进行羧酸的合成(流程1)。使胺与CBZ-OSuc于pH 11时反应, 接着用(BOC)₂O酰化, 得到不同保护的酸。经Pd-C选择性氢化去除CBZ基团, 使产生的氨基酸与所需三环氯化物偶合。也可以根据流程3所示的不同的保护方法制备含有各种官能团的化合物, 但是其中R²⁰为叔丁基的化合物除外。

流程2



流程3

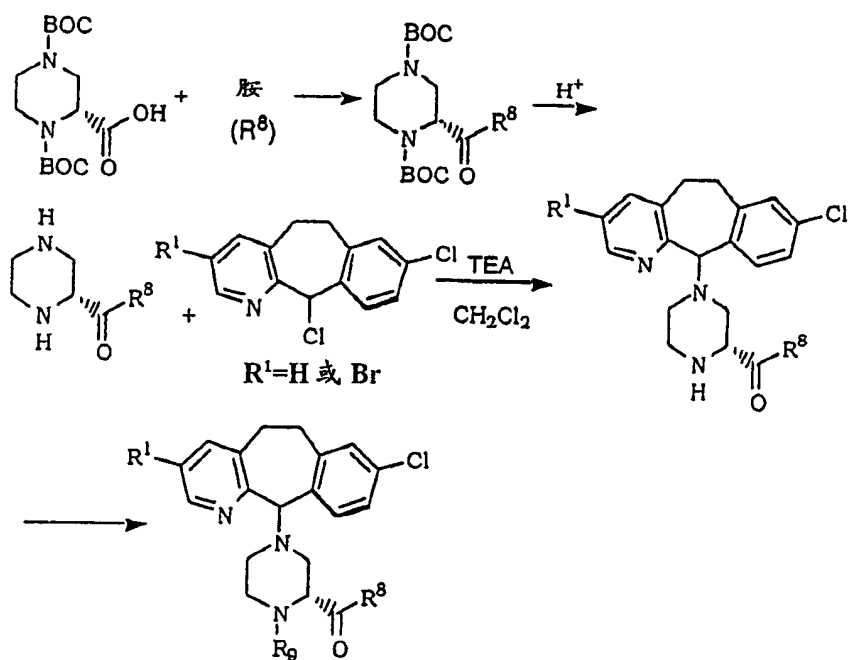


5

10

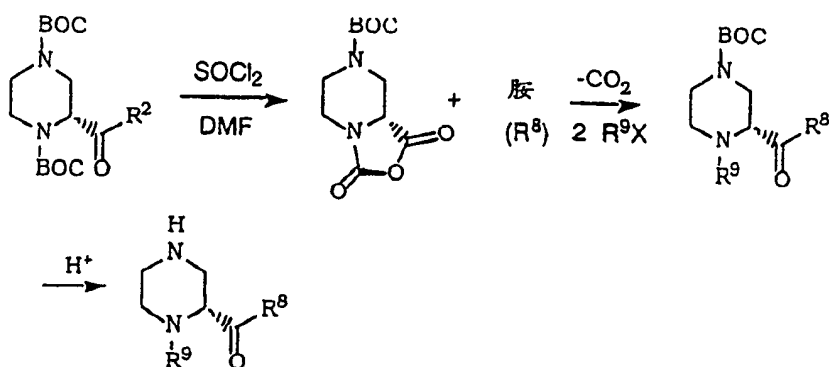
或者，在引入三环前，使胺与二-BOC-保护的酸中间体偶合(流程4)。在碱性条件下，用两当量的(BOC)₂O处理所述盐，可以用二-CSA盐制备衍生物(流程1)。在标准条件(DEC, HOBT, NMM)下，使所需胺与该中间体偶合，得到酰胺，用所需三环氯化物经TFA介导去除BOC-保护基团后选择性烷基化 (TEA, DMF, 室温, 48小时)。此时，在本领域技术人员显而易见的条件下，使游离胺被酰化、烷基化或酰胺化。当R = Br时，经手性HPLC分离可以容易地去除C-11非对映体。

流程4



最后，用适当的胺将酸酐衍生物打开(室温，二氯甲烷)，接着将产生的游离胺酰化、烷基化或酰胺化。由此，用与流程4类似的反应顺序(流程5)，可以合成所需的衍生物。

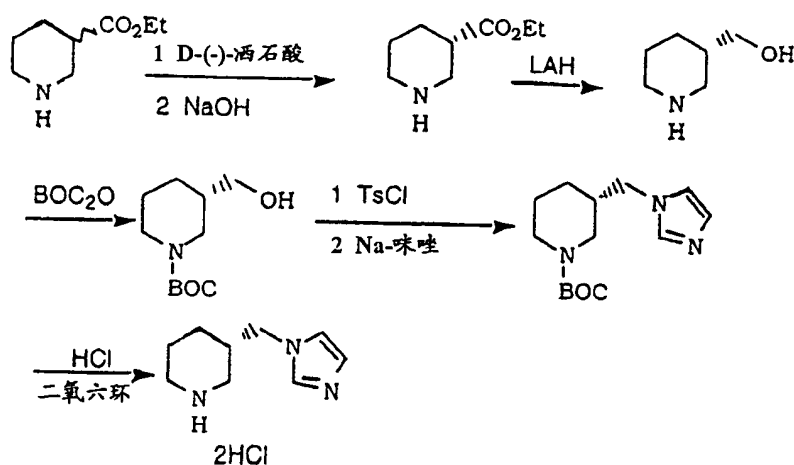
流程5



根据下列流程所述可以合成所需的胺。在每个流程中，本领域技术人员可以容易地理解一般性合成方法比具体说明的方法更适用于合成更多的化合物。

- 采用适当的氨基醇，根据与流程6所述类似的方法开始，可以制备大多数2-和3-取代的哌啶和吡咯烷衍生物。同样，采用所需咪唑衍生物的钠盐可以制备各种咪唑衍生物。这种通用方法在指定情况下是不适用的，即由于形成不需要的咪唑酮，所以不能用N-氨基甲酰基保护基团制备具有2-羟甲基取代基的哌啶。在此种情况下，必须将NH保护为N-苄基或N-烯丙基衍生物。

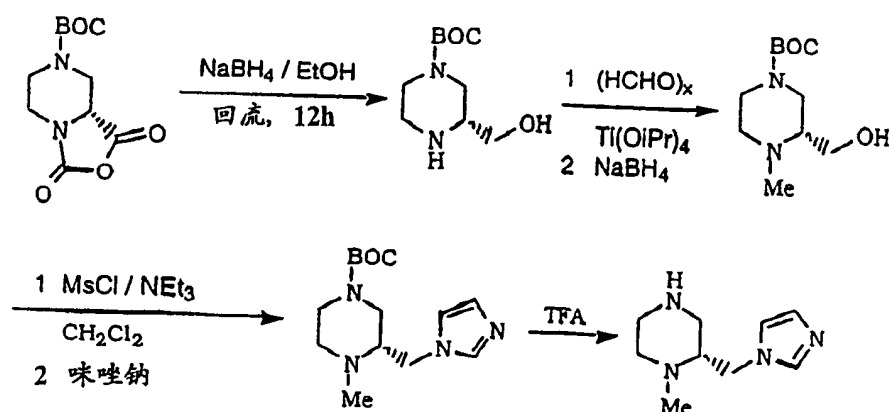
流程6



- 用D-或L-酒石酸对3-哌啶甲酸乙酯进行拆分(J Org Chem (1991) 56, 1166-1170, Gazz Chim Ital (1972) 102, 189-195)，得到所需对映体，通过用氢氧化钠处理将其转化为游离碱。用LAH还原酸、接着将胺保护为BOC-衍生物，得到醇。于0℃、在吡啶中，用对-甲苯磺酰氯处理上述醇，接着用所需咪唑衍生物的钠盐置换，用HCl/二氧六环去除BOC-保护基团，得到所需胺的盐酸盐。

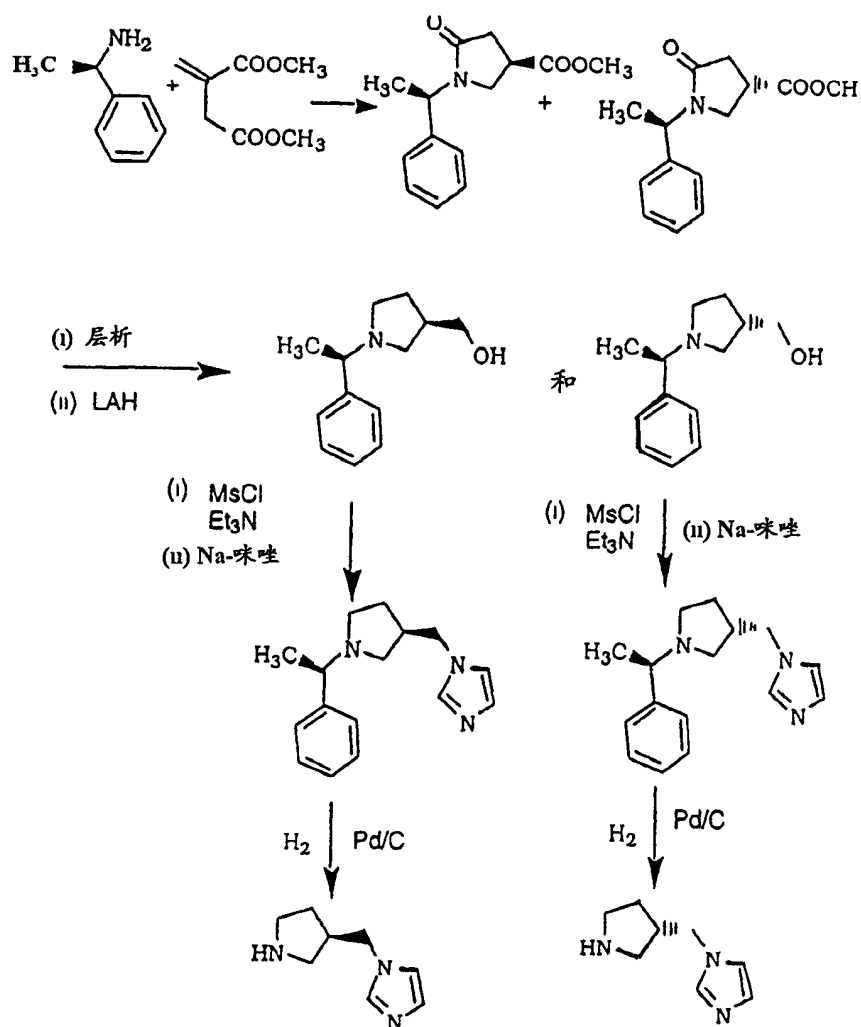
- 根据流程7所示，通过酸酐(流程5)一般可以制备相应的2-和3-取代的哌啶衍生物。用乙醇将酸酐环打开、接着用硼氢化钠还原，得到氨基醇，通过用仲甲醛或其他相关醛还原胺化，将所述醇转化为N-取代的衍生物。通过用咪唑的钠盐置换甲磺酸酯或甲苯磺酸酯可以转化为所需的咪唑衍生物，去除BOC-保护基团，得到所需胺。

流程7



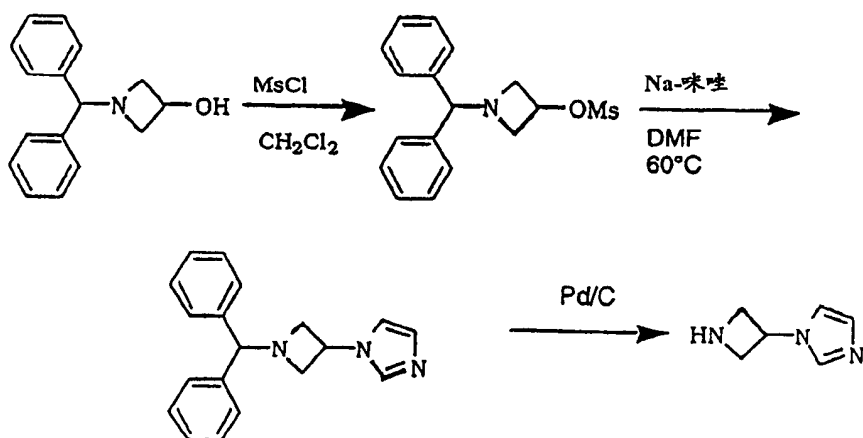
根据流程8所示合成3-吡咯烷甲醇中间体(J Med Chem 1990, 71-77)。用烯醇化物处理所述胺，得到非对映体混合物，用硅胶层析可以容易地将其分离。根据先前所述方法，用LAH还原酰胺并转化为咪唑衍生物。催化氢化后得到游离胺。

流程8



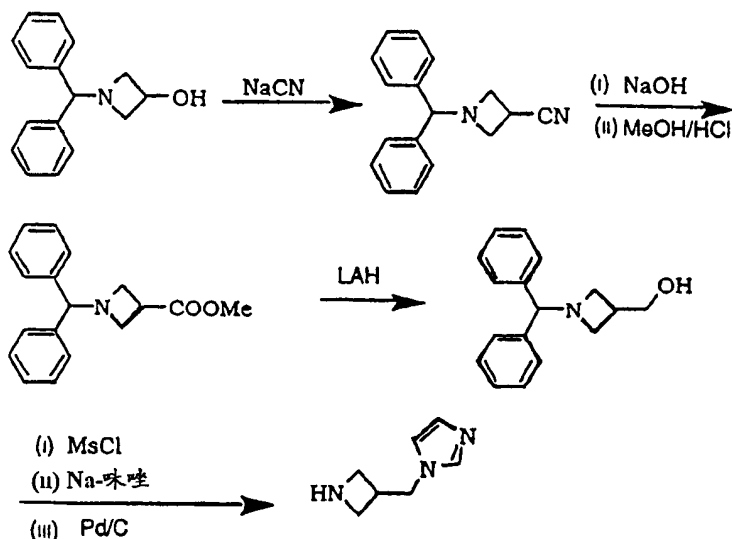
根据流程9和10所示方法，可以合成4元环类似物。当咪唑直接连接于所述环时，首先进行醇的甲磺酰化、接着用所需咪唑衍生物的钠盐进行置换。经催化氢化去除二苯甲基保护基团。

流程9



对于在咪唑和环之间具有一个亚甲基间隔基的4元环化合物而言，用氰化钠置换甲磺酸酯得到腈，用氢氧化钠可以容易地将其水解为酸，在Fischer酯化条件下对其进行酯化。通过先前讨论的转化方法，得到所需胺。

流程10



根据流程11所示，由表氯醇开始制备吗啉代侧链(Heterocycle, 38, 1033, 1994)。用苄胺打开环氧化物，接着将产生的氨基醇烷基化，得到酰胺。用 BH_3 还原酰胺，得到吗啉，根据先前讨论的方法，将咪唑

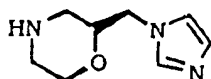
引入其上。去除N-苄基保护基团，得到所需胺。

根据上述方法，但是用下式的表氯醇，

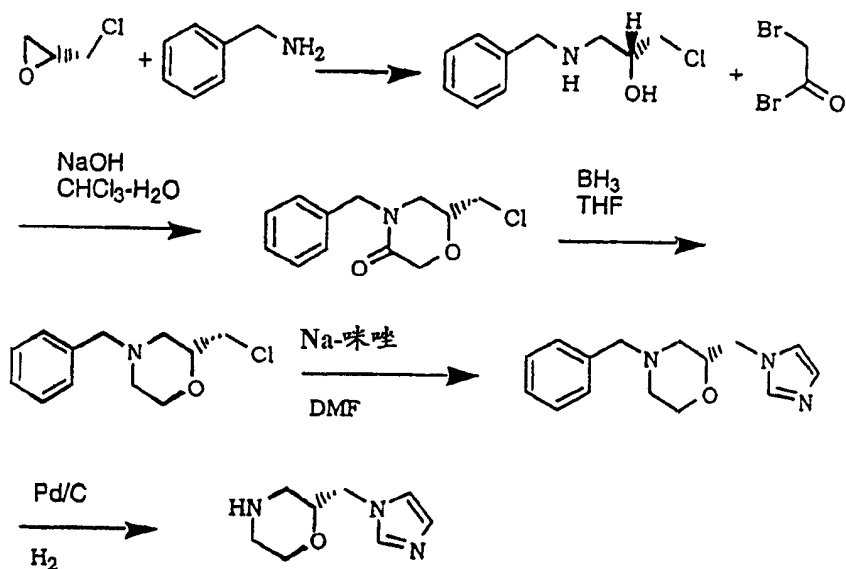


得到下式的胺

5



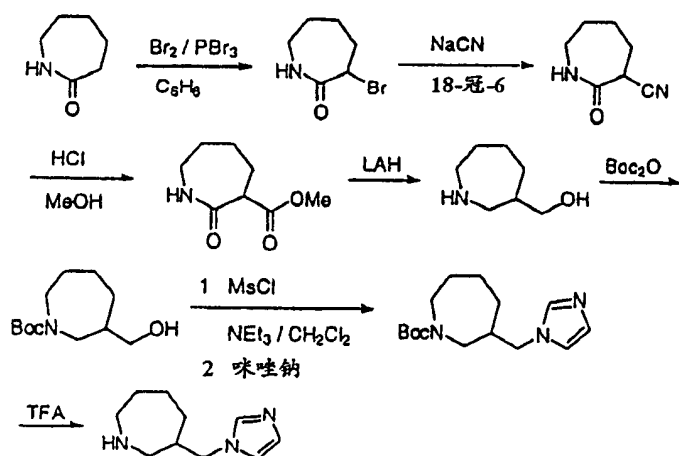
流程11



10

根据流程12所示方法，可以制备侧链具有7元环的化合物。对己内酰胺进行 α -溴化，接着用氰化钠置换，得到腈。经甲醇分解作用、随后用LAH还原，得到氨基醇，根据前述方法可以容易地将其转化为所需化合物。

流程12

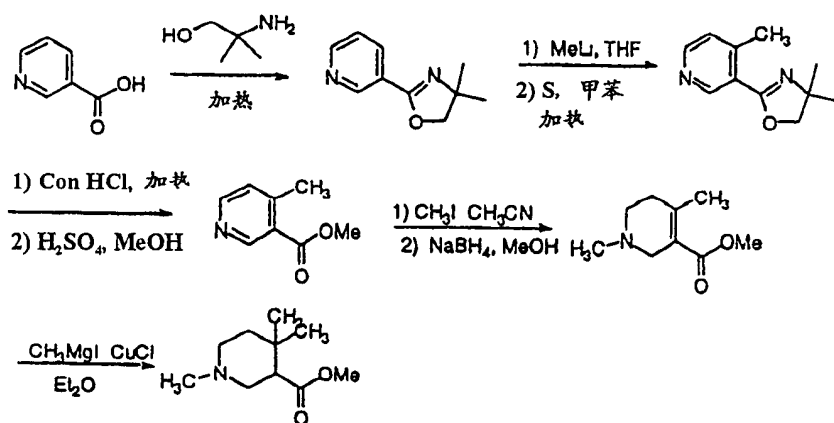


根据流程13所示，合成4-取代的哌啶-3-甲醇衍生物。将羧酸保护为咪唑啉也可以用于通过甲基锂进行亲核进攻未活化吡啶环。用

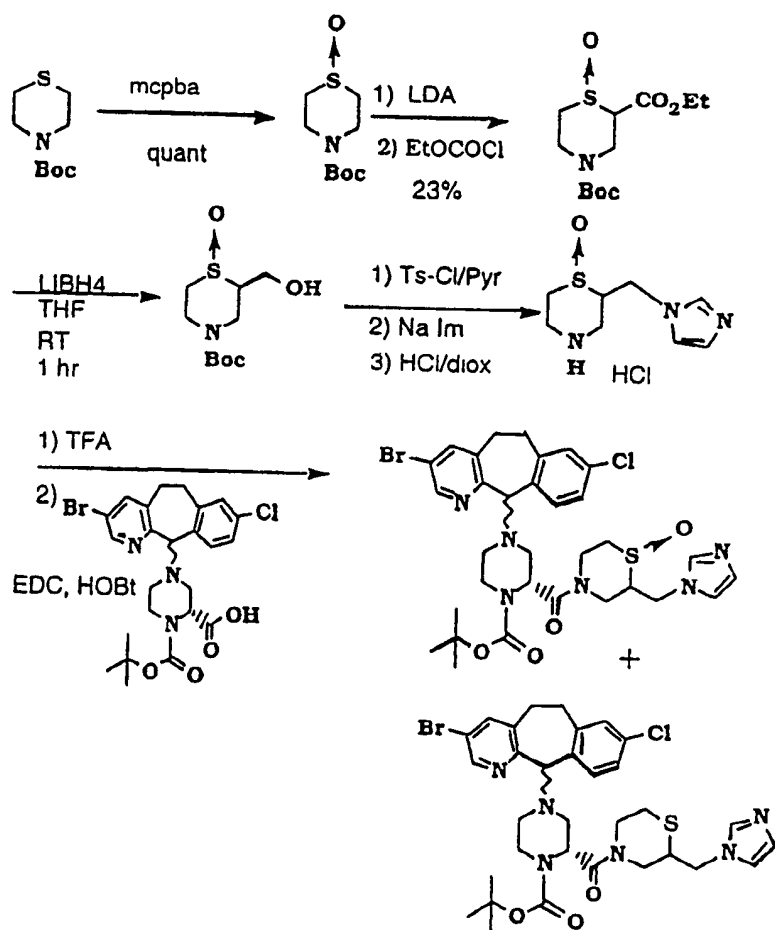
5 硫进行再芳化(rearomatization)、水解咪唑啉并酯化后，得到酯，将其季铵化并还原，得到烯醇化物。与甲基锂共轭加成，得到4,4-二甲基衍生物。根据前述方法，将该酯转化为所需化合物。

流程13

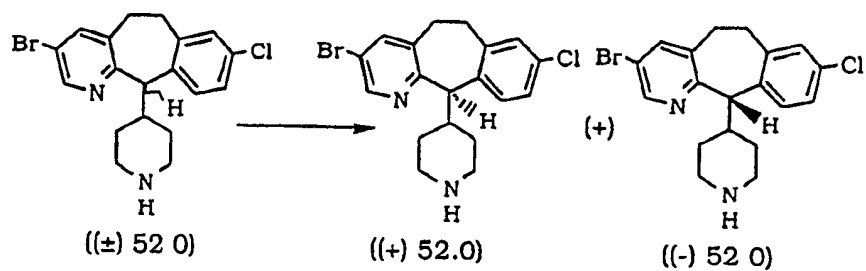
Ref *J Pharm Sci* (1992) 81, 1015, U S Pat (1949) 2546652

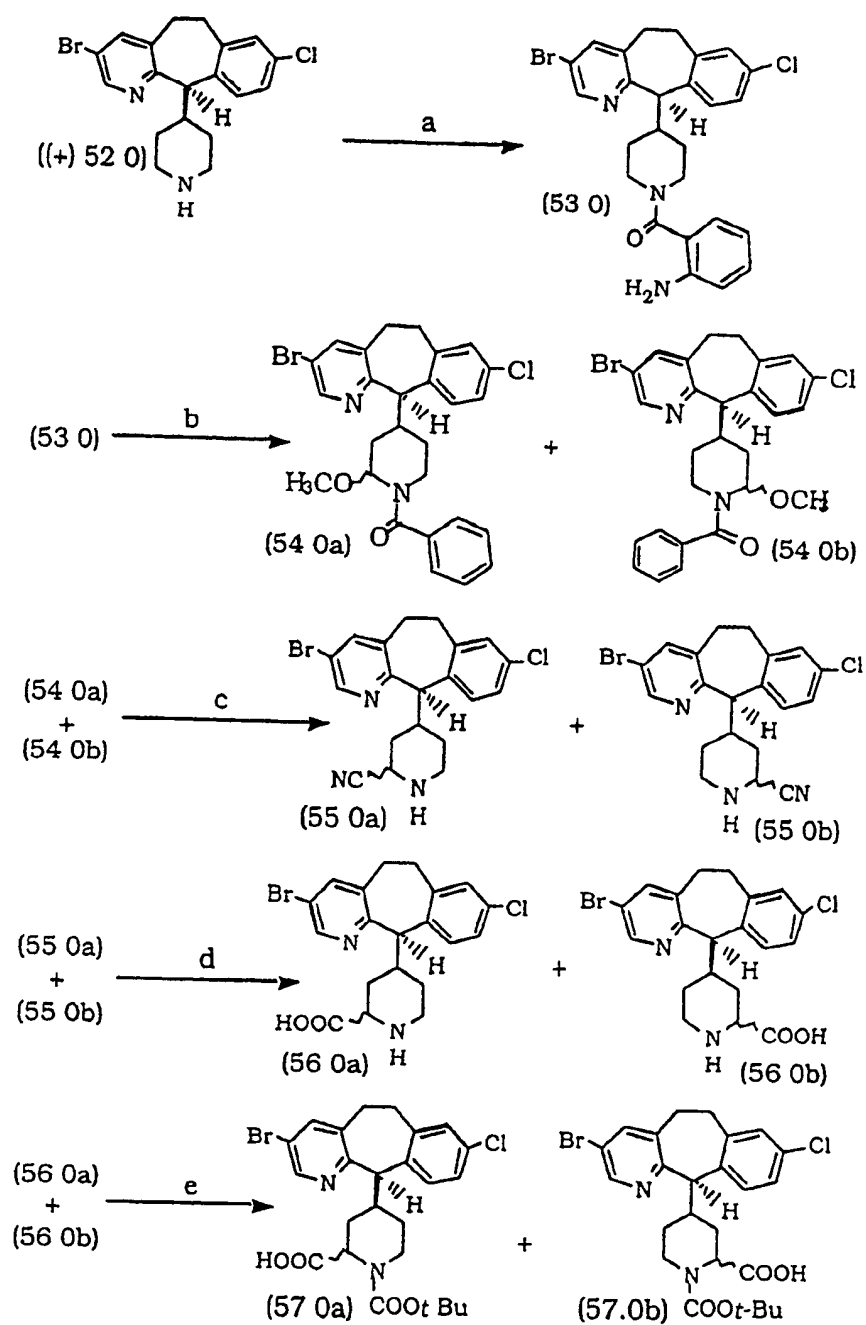


流程15



流程16

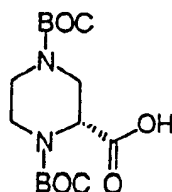




湿的固体(1444g)。然后,将该固体溶于蒸馏水(1200ml)中,于蒸汽浴上加热至所有固体溶解。将产生的溶液缓慢冷却至室温并放置72小时。过滤结晶固体,得到白色结晶固体(362g)。 $[\alpha]_D = -14.9^\circ$ 。

5

制备实施例2

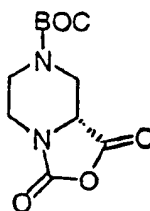


10

将制备实施例1的目标化合物(362g, 0.608mol)溶于蒸馏水(1400ml)和甲醇(1400ml)中。向搅拌的反应混合物中加入50%氢氧化钠至pH为~9.5。向该溶液中滴加二叔丁基二碳酸酯(336g, 1.54mol)。用50%氢氧化钠将反应混合物的pH维持在9.5 (共用氢氧化钠175ml), 将反应混合物搅拌2.5小时, 得到白色沉淀。用冰/水(9000ml)稀释反应混合物, 用乙醚洗涤(2000ml)。弃去乙醚, 逐份加入固体柠檬酸将水层的pH调整3.0, 用二氯甲烷($3 \times 2000\text{ml}$)萃取。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到为白色玻璃状固体的目标化合物(201.6g)。FABMS: $\text{MH}^+ = 331$ 。

15

制备实施例3

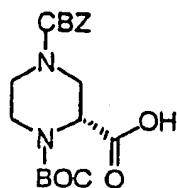


20

于氮气环境下, 用5分钟向在5L圆底烧瓶中的冰冷的二甲基甲酰胺(49.6ml)溶液中滴加 SOCl_2 (46.7ml)。将该反应混合物搅拌5分钟, 温热至室温, 搅拌30分钟。将产生的溶液冷却至 0°C , 通过导管加入

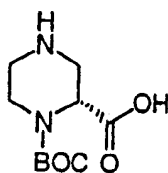
制备实施例2的目标化合物(201.6g, 0.61mmol)的吡啶(51.7ml)和乙腈(1900ml)溶液。使产生的溶液温热至室温, 得到微黄色浑浊溶液, 搅拌18小时。过滤产生的反应混合物, 将滤液倾至冰水(7L)中, 然后用乙酸乙酯(4 × 2000ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空蒸发至干, 得到为白色固体的目标产物(115.6g, 产率73%)。

制备实施例4



将制备实施例1的目标化合物(17.85g, 30mmol)溶于蒸馏水(180ml)中。加入二氧六环(180ml), 用50%氢氧化钠将pH调至约11.0。在冰-甲醇浴上, 将反应混合物冷却至0-5℃, 用30-45分钟加入氯代甲酸苄酯(4.28ml, 30mmol)的二氧六环(80ml)溶液, 同时于0-5℃搅拌并用50%氢氧化钠将pH维持在10.5-11.0。加入完毕后, 继续搅拌1小时。然后减压浓缩反应混合物。将残留物溶于水(180ml)中, 用1N盐酸将pH缓慢调至4.0, 用乙酸乙酯(3 × 180ml)萃取。经硫酸镁干燥合并的有机物, 过滤并蒸发, 得到N,N'-二-CBZ-2-羧基-哌嗪副产物。用50%氢氧化钠将水层的pH调至约10.5, 加入固体(Boc)₂O (7.86g, 36mmol), 搅拌该混合物, 同时用50%氢氧化钠保持pH约10.5。1小时后, pH稳定。经TLC (30%甲醇/氨/二氯甲烷) 监测反应物, 如果反应不完全, 再加入(Boc)₂O, 保持pH约10.5。经TLC显示反应完成时, 用乙醚(2 × 180ml)洗涤反应混合物(检测乙醚层是否存在产物, 弃去乙醚层)。在冰浴上冷却水层, 用1N盐酸缓慢调节pH为2.0 (开始有气泡产生)。用乙酸乙酯(3 × 200ml)萃取水层, 经硫酸镁干燥合并的有机物, 过滤并真空蒸发, 得到白色固体(9.68g, 88%产率)。

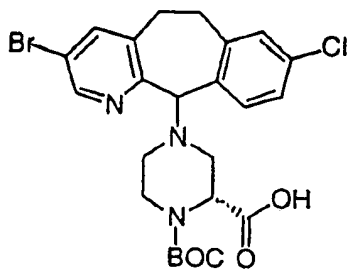
制备实施例5



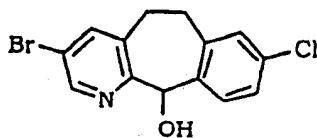
将制备实施例4的目标化合物(9.6g, 26.3mmol)溶于氢化容器内的无水乙醇(100ml)中。向容器内通入氮气，加入10% Pd/C (3.0g, 50%重量在水中)。于55psi氢气下，将混合物氢化18小时，在此期间形成沉淀。反应完成(TLC, 30%甲醇/氨/二氯甲烷)，通过硅藻土垫过滤反应混合物，用乙醇和蒸馏水依次洗涤垫。将滤液蒸发至约1/3体积，加入蒸馏水(200ml)。用乙酸乙酯萃取产生的溶液(含有纯品N,N'-二-Boc-2-羧基-哌嗪，留存)。蒸发水层至干，与甲醇共沸(2×)去除残留的水，得到纯品产物(3.98g)。

制备实施例6

4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2(R)-哌嗪羧酸



将三环醇

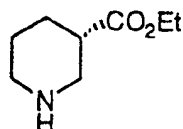


(5.6g, 17.33mmol)溶于二氯甲烷(56ml)中, 于氮气、搅拌下加入
 SOCl₂(2.46ml)。5小时后, TLC检测(将1份反应混合物加至1N氢氧化
 钠中, 与二氯甲烷一起振摇, 经TLC监测二氯甲烷层, 用50%乙酸乙
 5 酯/己烷作为洗脱剂)。蒸发混合物, 得到胶状物, 将其从干燥甲苯中
 蒸发两次, 从二氯甲烷中蒸发一次, 得到为泡沫状固体。将产生的
 氯代-三环化合物溶于100ml无水二甲基甲酰胺中, 加入制备实施例5
 的目标化合物(3.98g), 接着加入12.11ml三乙胺, 于室温、氮气下搅
 拌该混合物。24小时后, 浓缩反应混合物, 将残留物溶于200ml乙酸
 10 乙酯中, 用盐水洗涤。用乙酸乙酯将盐水层洗涤两次, 经硫酸镁干
 燥合并的有机物, 过滤并蒸发, 得到泡沫状固体。该固体经1 1/2" ×
 14"硅胶柱层析, 用2L 0.4% 7N甲醇/氨/二氯甲烷、6L 0.5% 7N甲醇/
 氨:二氯甲烷、2L 0.65% 7N甲醇/氨:二氯甲烷、2L 0.8% 7N甲醇/氨:二
 氯甲烷、4 L 1% 7N甲醇/氨:二氯甲烷、2L 3% 7N甲醇/氨:二氯甲烷、
 15 2 L 5% 2N甲醇/氨:二氯甲烷、2L 10% 2N甲醇/氨:二氯甲烷、2 L 15%
 2N甲醇/氨:二氯甲烷。4 L 20% 2N甲醇/氨:二氯甲烷洗脱, 得到4.63g
 终产物。

制备实施例7

20 步骤A

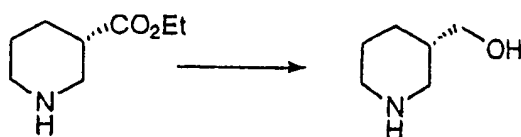
参见: Gazz. Chim. Ital. (1972) 102, 189-195; J. Org. Chem. (1991)
 56, 1166-1170.



将3-哌啶甲酸乙酯(70.16g, 0.446mmol)和D-酒石酸(67g, 1.0eq)溶

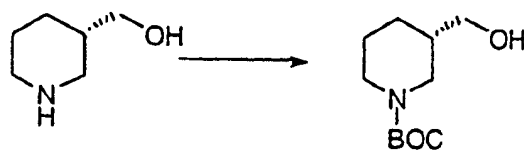
于95%的热乙醇(350ml)中。将产生溶液冷却至室温, 过滤, 用95%的冰冷的乙醇洗涤结晶。然后使该晶体从95%的乙醇(550ml)中重结晶, 得到酒石酸盐(38.5g, 56%产率)。将该盐(38.5g)溶于水(300ml)中, 冷却至0℃, 然后用3M氢氧化钠中和。用二氯甲烷(5 × 100ml)萃取该溶液, 经硫酸钠干燥合并的有机物, 减压浓缩, 得到澄清油状物(19.0g, 89%产率)。CIMS: $MH^+ = 158$ 。

步骤B



于0℃, 用20分钟将LAH (118ml, 1.0M乙醚溶液, 1.0eq.)加至步骤A的目标化合物(18.5g, 0.125mmol)的四氢呋喃(250ml)溶液中。使产生的溶液缓慢温热至室温, 然后于回流下加热2小时。将反应物冷却至室温, 缓慢加入饱和的硫酸钠骤冷。加入硫酸钠干燥产生的淤浆, 通过硅藻土过滤并浓缩, 得到无色油状物(13.7g, 98%粗品产率)。CIMS: $MH^+ = 116$; $[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$ (5.0mg, 于2ml甲醇中)。

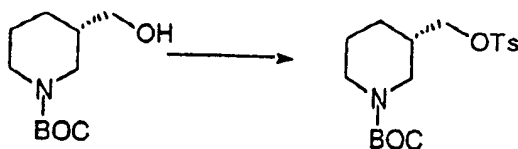
步骤C



将步骤B的目标化合物(13.6g, 0.104mmol)溶于甲醇(100ml)和水(100ml)中, 加入50%氢氧化钠保持pH>10.5, 逐份加入二叔丁基二碳酸酯(27.24, 1.2eq.)。于室温下再搅拌2.5小时, 真空浓缩。将残留物溶于水(350ml)中, 用二氯甲烷(3 × 150ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并减压浓缩。经快速层析粗品产物, 用50% 乙酸乙酯

的己烷溶液作为洗脱剂，得到白色固体(12.13, 48%产率)。FABMS: $MH^+ = 216$; $[\alpha]_D^{20} = +15.2^\circ$ (5.0mg, 于甲醇中)。

步骤D

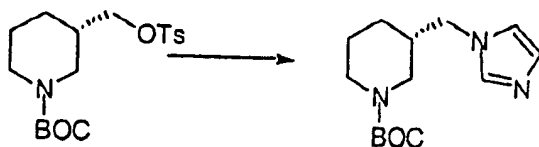


5

于0℃，将对-甲苯磺酰氯(12.75g, 1.2eq.)逐份加至步骤C的目标化合物(12.00g, 55.74mmol)的吡啶(120ml)溶液中。于0℃，将产生的溶液搅拌过夜。用乙酸乙酯(300ml)稀释反应混合物，用冷的1N盐酸(5 × 300ml)、饱和的碳酸氢钠(2 × 150ml)、水(1 × 100ml)和盐水(1 × 100ml)洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩，得到淡黄色固体(21.0g, 100%粗品产率)。FABMS: $MH^+ = 370$ 。

10

步骤E

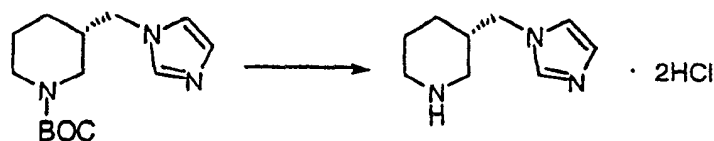


15

用咪唑钠(8.37g, 1.5eq.)处理步骤D的目标化合物(21.0g, 55.74mmol)的二甲基甲酰胺(300ml)溶液，于60℃将产生的溶液加热2小时。将该反应混合物冷却至室温并真空浓缩。用水(300ml)稀释残留物，用二氯甲烷(3 × 150ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析，用7%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到淡黄色固体(7.25g, 49%产率)。FABMS: $MH^+ = 266$; $[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (5.0mg, 于甲醇中)。

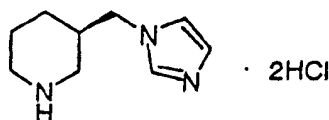
20

步骤F



于室温下, 将步骤E的目标化合物(5.50g, 20.73mmol)在4M HCl的二氧六环(50ml)溶液中搅拌过夜。浓缩产生的溶液, 用乙醚研磨残留物, 得到黄色固体(4.90g, 99%产率)。CIMS: $MH^+ = 166$ 。

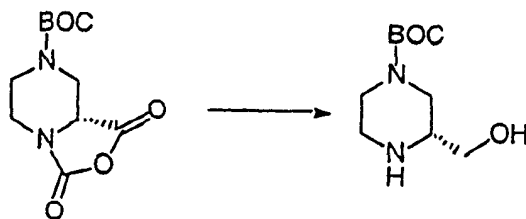
制备实施例8



根据与制备实施例7所述基本相同的方法, 但是在步骤A中用L-酒石酸代替D-酒石酸, 制备目标化合物。

制备实施例9

步骤A

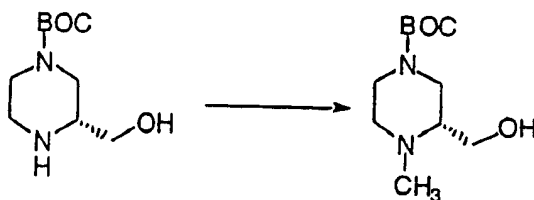


于氮气下, 将哌嗪酸酐(2.56g, 10.00mmol, 1.0eq.)和硼氢化钠(965mg, 25.00mmol, 2.5eq.)的无水甲醇(50ml)混合物轻轻回流48小时。在室真空下将反应物体积浓缩至约10ml, 用盐水(50ml)稀释。用乙酸乙酯(8 × 25ml)萃取混合物。用盐水(50ml)洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 于30℃室真空下浓缩。残留物经硅胶快速层析 (二氯甲烷: 10%氢氧化铵/甲醇 = 17:1v/v), 得到为淡黄色、粘

的油状物的目标化合物(1.09g, 50%). EIMS: m/z 217 ($[M+H]^+$, 46%), 161 (B^+). HR-MS (FAB) $C_{10}H_{21}N_2O_3$ ($[M+H]^+$)计算值: 217.1552; 实测值: 217.1549.

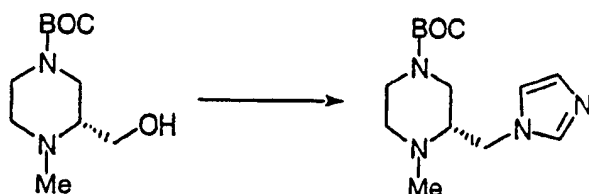
5 步骤B

(Bhattacharyya, S. Tetrahedron. Lett. 1994, 35, 2401)



将步骤A的目标化合物(1.09g, 5.04mmol, 1.0eq.)、仲甲醛(300mg, 10.08mmol, 2.0eq.)和异丙醇钛(1.5ml, 5.04mmol, 1.0eq.)的无水乙醇(5ml)混合物于70℃搅拌30分钟, 于室温再搅拌30分钟。向无色溶液中加入硼氢化钠(195mg, 5.04mmol, 1.0eq.)。将该溶液于室温搅拌12小时, 于60℃再搅拌3小时。将该溶液冷却至0℃, 用2.0M氨水溶液(25ml, 50.00mmol, 过量)处理, 得到雪白色悬浮液。通过Celite® 521柱过滤悬浮液, 用乙醚(4 × 25ml)萃取滤液。合并醚萃取物, 用盐水(10ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并于30℃室真空下浓缩。残留物经硅胶快速层析(二氯甲烷: 10%氢氧化铵/甲醇 = 9:1v/v), 得到为淡黄色、粘的油状物的目标化合物(1.10g, 95%)。MS(EI): m/z 231 ($[M+H]^+$, 59%), 175 (B^+). HR-MS (FAB) $C_{11}H_{22}N_2O_3$ ($[M+H]^+$)计算值: 231.1709; 实测值: 231.1716.

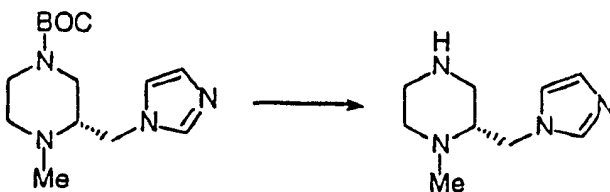
步骤C



于0℃、氮气环境下，将甲磺酰氯(296μl, 3.80mmol, 1.25eq.)滴加至步骤B的目标化合物(700mg, 3.04mmol, 1.0eq.)和三乙胺(640μl, 4.56mmol, 1.50eq.)的无水二氯甲烷(5ml)搅拌溶液中。将产生的黄色悬浮液于0℃搅拌1小时，于室温再搅拌3小时。将该混合物倾至盐水(25ml)中，用二氯甲烷(5 × 10ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物，于25℃、室真空下浓缩，得到定量产量(940mg)的粗品甲磺酸酯，将其不经进一步鉴定或纯化用于下一步转化(vide infra)。

于60℃、氮气环境下，将粗品甲磺酸酯(940mg, 3.05mmol, 1.0eq.)和咪唑钠(608mg, 6.08mmol, 2.0eq.)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10ml)混合液搅拌12小时。将浅棕色混合物冷却至室温，用盐水(25ml)稀释。分离各层，用二氯甲烷(4 × 25ml)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机提取物，过滤并于50℃室真空下浓缩。残留物经硅胶快速层析(二氯甲烷: 10%氢氧化铵/甲醇 = 19:1v/v)，得到为浓的绿色油状目标化合物(432mg, 1.54mmol, 51%)。MS(EI): m/z 281 ([M+H]⁺, B⁺), 225 (79), 157 (91)。HR-MS (FAB) C₁₄H₂₅N₄O₂ ([M+H]⁺)计算值: 281.1978; 实测值: 281.1976。

步骤D



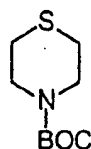
于室温、氮气环境下，将步骤C的目标化合物(400mg, 1.43mmol, 1.0eq.)的无水三氟乙酸-二氯甲烷(10ml, 1:1 v/v)搅拌12小时。于40℃、室真空下去除挥发物，将残留物再溶于2.0M氢氧化钠水溶液(10ml)中。再次室真空下去除挥发物，但是温度改为60℃。残留物经硅胶快速层析 (二氯甲烷: 10%氢氧化铵/甲醇 = 6:4v/v)，得到为浓的黄色油状物的目标化合物(136mg, 0.76mmol, 53%)。MS(EI): m/z 181 ([M+H]⁺, B⁺), 161 (76)。HR-MS (FAB) C₉H₁₇N₄ ([M+H]⁺)计算值: 181.1453; 实测值: 181.1458。

10

制备实施例10

步骤A

N-丁氧基羰基-硫代吗啉



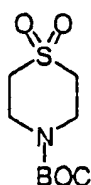
15

于干燥氮气环境下，将硫代吗啉(6g, 58mmol)溶于二氯甲烷(200ml)中，于冰浴上冷却反应混合物。滴加二叔丁基二碳酸酯(15.3g, 70mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液，将反应混合物搅拌4小时。用盐水和饱和的碳酸氢钠依次洗涤反应混合物，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发，得到为结晶固体的目标产物14.37g。mp = 72.9-78.9℃。

20

步骤B

N-丁氧基羰基-硫代吗啉砜



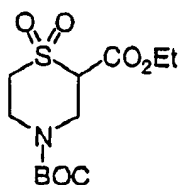
于0℃，将步骤A的目标化合物(16g, 78.7mmol)溶于50%甲醇-水

(500ml)中。逐份加入Oxone® (72.6g, 118.05mmol)淤浆, 用25%氢氧化钠保持pH为10.5。2小时后, 过滤反应混合物, 减压蒸发甲醇。用乙酸乙酯将残留物萃取3次, 得到为结晶固体的目标产物15.5g (84%)。mp = 157-159.2℃。

5

步骤C

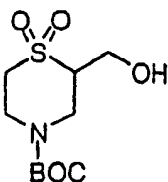
N-丁氧基羰基-2-羧乙基-硫代吗啉砜



10 将步骤B的目标化合物(3.0g, 12.7mmol)溶于四氢呋喃(30ml)。于干燥氮气环境下, 在干冰-丙酮浴上将反应混合物冷却至-78℃, 滴加8.5ml 1.5M二异丙基氯化锂的环己烷(LDA)溶液, 将该溶液搅拌1/2小时。滴加氯代甲酸乙酯(1.83ml, 19.05mmol), 于-78℃将该溶液搅拌1小时。使该温度温热至室温, 将该反应混合物再搅拌2小时。将反应混合物加至盐水中, 用乙酸乙酯将产物萃取三次, 得到2.87g粗品产
15 物, 将其不经纯化用于下一步骤。

步骤D

N-丁氧基羰基-2-羟基甲基-硫代吗啉砜



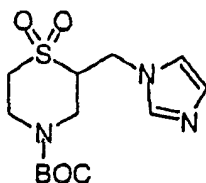
20 将步骤C的粗品目标化合物溶于30ml四氢呋喃中, 于冰浴上冷却并搅拌。滴加2M硼氢化锂的四氢呋喃溶液(9ml, 18mmol), 将该反应混合物搅拌3小时。缓慢加入1N盐酸(约10ml), 将该混合物搅拌5分钟。

加入1N氢氧化钠(约20ml), 用乙酸乙酯萃取粗品产物, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到粗品油状物。粗品油状物经硅胶层析, 用20%乙酸乙酯/己烷至40%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到固体目标产物0.88g. mp = 126.9-131.9℃.

5

步骤E

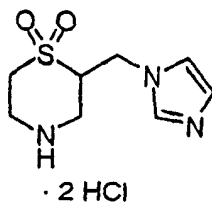
N-丁氧基羰基-2-咪唑基甲基-硫代吗啉砜



10 将步骤D的目标化合物(0.56g, 2.14mmol)和二异丙基乙胺(0.372ml, 2.14mmol)溶于5ml二氯甲烷中。加入甲磺酰氯(0.198ml, 2.56mmol), 于干燥氮气环境下搅拌反应混合物30分钟。于120℃, 将该反应混合物缓慢加至融化的咪唑(2.9g, 20eq.)。蒸发二氯甲烷后, 将反应混合物冷却至室温, 得到棕色固体。将固体溶于水中, 用乙酸乙酯萃取产物三次, 得到0.449g目标产物。mp = 149.7-151.3℃, 15 FABMS (M+1) = 316.2.

步骤F

制备2-咪唑基甲基-硫代吗啉砜

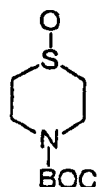


20 将步骤E的目标化合物(0.44g, 1.4mmol)溶于5ml 的4N HCl/二氧六环中并搅拌1小时。蒸发混合物, 得到0.45g目标产物。

制备实施例11

步骤A

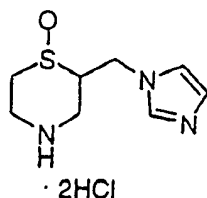
N-丁氧基羰基-硫代吗啉亚砜



- 5 将制备实施例10步骤A的N-丁氧基羰基-硫代吗啉(7.07g, 58mmol)溶于200ml二氯甲烷中。用15分钟滴加50-60% mCPBA (13.7g, 80mmol)。于室温下2小时后, 用饱和的亚硫酸氢钠和饱和的碳酸氢钠洗涤反应混合物, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到13.08g白色固体。FABMS (M+1) = 220。

10

步骤B



根据与制备实施例10步骤C-F所述基本相同的方法, 制备目标化合物。

15

制备实施例12



于室温下, 将2-甲基咪唑(0.27g, 1.3eq.)加至氢化钠(0.13g, 1.3eq., 60%矿物油中)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中, 将产生的溶液搅拌20分

钟, 然后加入制备实施例7步骤D的目标化合物(0.94g, 2.54mmol)。将该反应混合物加热至60℃ 2小时, 冷却至室温并浓缩。用水(50ml)稀释粗品产物, 用二氯甲烷(3 × 75ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。产物经快速层析纯化, 用7%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到白色固体(0.66g, 93%产率)。CIMS: $MH^+ = 280$; $[\alpha]_D^{20} = +4.9$ (6.5mg, 于2.0ml甲醇中)。

根据与制备实施例7步骤E基本相同的方法, 采用表1中第2栏的甲苯磺酸酯并采用第3栏的咪唑衍生物的原料, 合成第4栏的下述目标化合物:

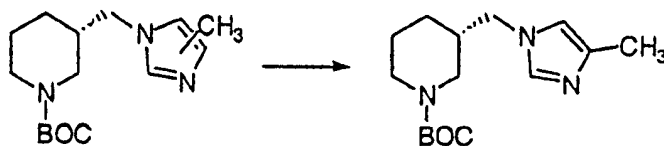
表1

制备实例	第2栏	第3栏	第4栏
13			
14			
			LCMS: MH ⁺ = 280
15			
16			
16(A)			
16(B)			

续表1

制备实施例	第2栏	第3栏	第4栏
16(C)			
16(D)			
16(E)			

制备实施例17

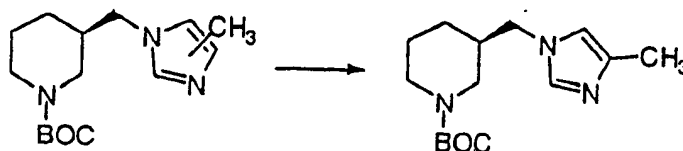


5

于0℃, 向在二氯甲烷(10ml)中的制备实施例13的目标化合物(1.0g, 3.58mmol, 69:31 4-Me : 5-Me)中加入TrCl (0.32g, 1.05eq., 基于5-Me)。于0℃, 将产生的溶液搅拌2小时, 减压浓缩。粗品混合物经快速层析纯化, 用50%丙酮的乙酸乙酯溶液作为洗脱液, 得到为澄清油

状物的目标化合物(0.50g, 72%产率). CIMS: $MH^+ = 280$.

制备实施例18



5

根据与制备实施例17所述基本相同的方法, 制备目标化合物 (0.49g, 82%产率).

根据与制备实施例7步骤F基本相同的方法, 但是采用制备实施例12、13、14、15、16 (表2第2栏)、16A、16B、16C、16D、17、18、71A (步骤D)、71A (步骤F)、16E、72A、74A、75A和76制备的化合物, 制备表2第3栏的胺盐酸盐:

表2

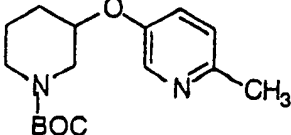
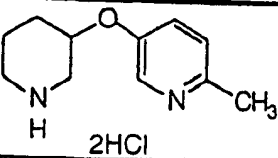
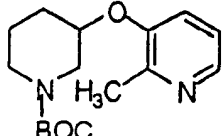
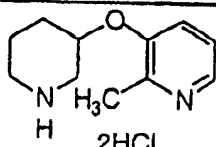
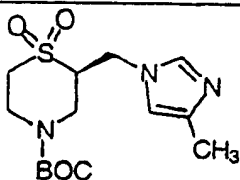
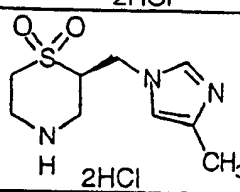
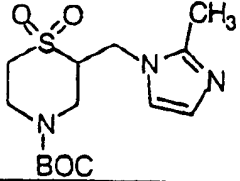
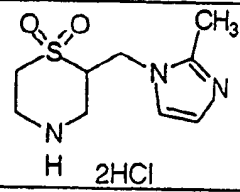
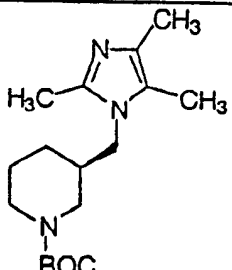
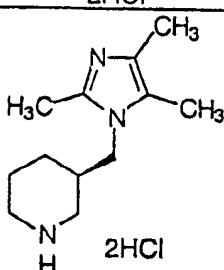
制备实施例	N-Boc胺	胺
19		 · 2HCl CIMS: $MH^+ = 180$
20		 · 2HCl CIMS: $MH^+ = 180$

15

续表2

制备实例	N-Boc胺	胺
21		
22		
23		
23(A)		
23(B)		
23(C)		
23(D)		

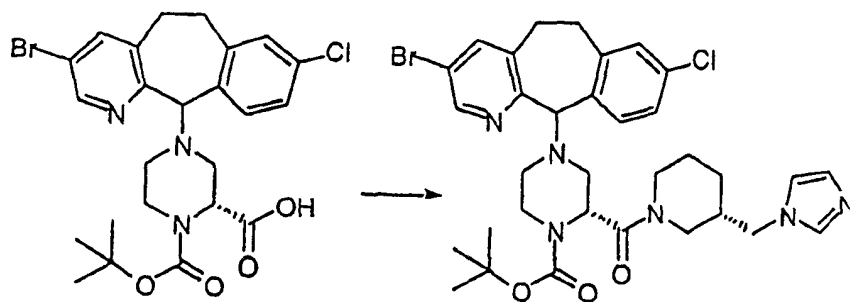
续表2

制备实施例	N-Boc胺	胺
23(E)		 2HCl
23(F)		 2HCl
23(H)		 2HCl
23(I)		 2HCl
23(J)		 2HCl

续表2

制备实施例	N-Boc胺	胺
23(K)		
23(L)		

实施例1



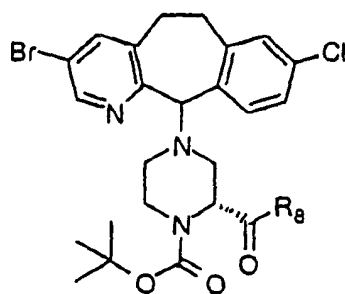
5

将制备实施例6的目标化合物(1.0g, 1.15eq.)加至制备实施例1的目标化合物(2.43g, 3.81mmol)、DEC (0.95g, 1.3eq.)、HOBT (2.57g, 5eq.)和NMM (2.51ml, 6.0eq.)的二甲基甲酰胺(50ml)溶液中。于室温下，将产生的溶液搅拌24小时。用水稀释反应混合物至停止形成沉淀，过滤淤浆。用二氯甲烷(200ml)稀释沉淀，用水(2 × 100ml)洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用5% (10%氢氧化铵的甲

10

醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到淡黄色固体(1.8g, 68%产率)。LCMS: $MH^+ = 683$ 。

根据与实施例1所述基本相同的方法, 采用适当的胺, 可以得到具有下示的表3第2栏的R⁸基团的下式的化合物:

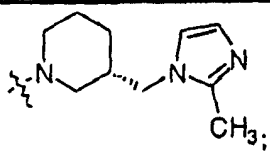
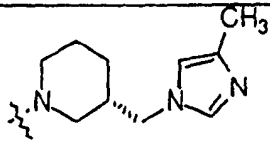
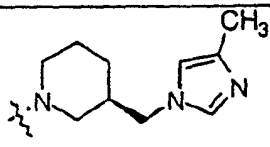
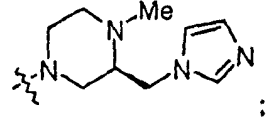
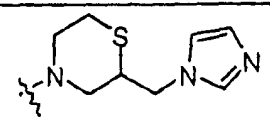
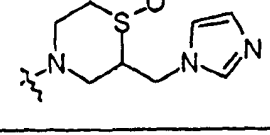
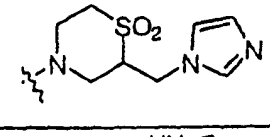
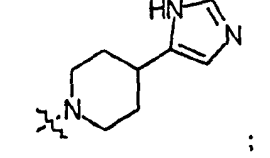


5

表3

Ex.	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
2	 11-(R,S)	----	LCMS: $MH^+ = 683$
3	 11-(R,S)	126-131	LCMS: $MH^+ = 697$

续表 3

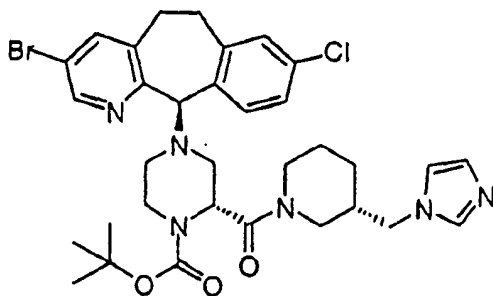
Ex.	R ⁶ =	MP (°C)	CMPD
4	 11- (R,S)	128-133	LCMS: MH ⁺ = 697
4.1		114-121	LCMS: MH ⁺ = 697
4.2		131-135	LCMS: MH ⁺ = 697
5	 11- (R,S)	123-134	FABMS: MH ⁺ = 698
6		----	FABMS: MH ⁺ = 701
7		----	FABMS: MH ⁺ =717
8		179-182	FABMS: MH ⁺ =733
9	 11- (R,S)	175-183	FABMS: MH ⁺ =669

实施例10和实施例11

经制备性HPLC, 将实施例1的目标化合物分离为单独的(R)-和(S)-异构体, 用CHIRALPAK AD柱, 采用含有0.2% DEA的15% 异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂。

5

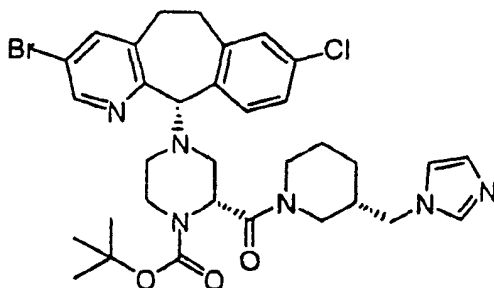
实施例10



11-(R)-异构体: 保留时间(分析) = 8.845分钟; $[\alpha]_D = +14.0$ (2.72mg, 于2.0ml甲醇中); mp = 130-134 °C; LCMS: $MH^+ = 683$.

10

实施例11



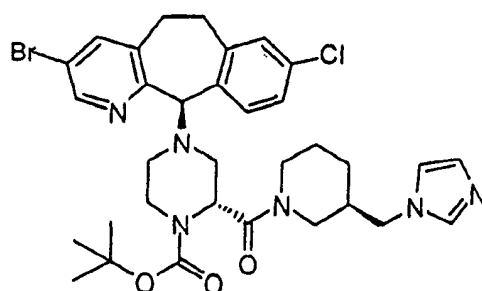
11-(S)-异构体: 保留时间(分析) = 15.416分钟; $[\alpha]_D =$; mp = 122-127 °C; LCMS: $MH^+ = 683$.

15

实施例12和实施例13

根据与实施例10和11所述基本相同的方法, 采用实施例2的目标化合物, 制备目标化合物。

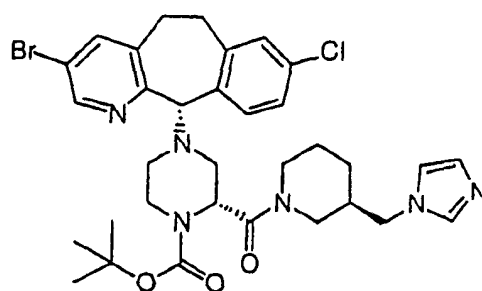
实施例12



11-(R)-异构体: 保留时间(分析-15%异丙醇: 0.2%DEA于己烷中)
= 18.84分钟; $[\alpha]_D =$; mp = 135-138°C; MS: $MH^+ = 683$.

5

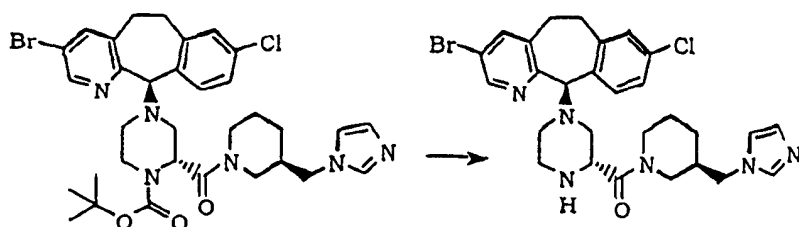
实施例13



11-(S)-异构体: 保留时间(分析-15%异丙醇: 0.2%DEA于己烷中)
= 23.758分钟; $[\alpha]_D =$; mp = 127-130°C; MS: $MH^+ = 683$.

10

实施例24



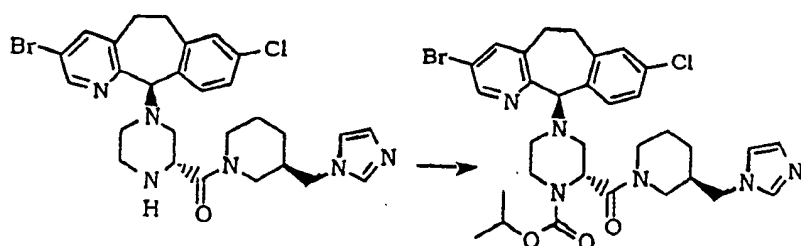
于室温下, 将实施例12的目标化合物(0.87g, 1.27mmol)在二氯甲烷(9.0ml)中与三氟乙酸(9.0ml)一起搅拌1小时。将该反应混合物冷却至0°C, 用50%氢氧化钠中和, 分离, 用二氯甲烷(3 × 200ml)萃取水

15

层。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并真空浓缩(0.56g, 75%粗品产率)。

实施例14

5

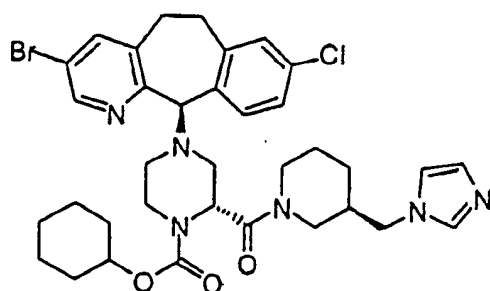


10

将制备实施例24的目标化合物(0.12g, 0.21mmol)和TEA(0.15ml, 5.0eq)溶于二氯甲烷(5.0ml)中，加入氯代甲酸异丙酯(1.05ml, 5.0eq)。于室温下，将该反应混合物搅拌过夜，然后加入水(15.0ml)，用二氯甲烷(2×100 ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用2.5% (10氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到产物(0.096g, 69%产率)。FABMS: $MH^+ = 669$; mp = 126-128°C。

15

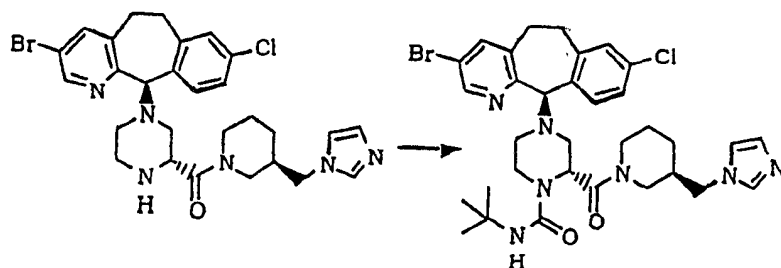
实施例15



根据与实施例14所述基本相同的方法，只是采用氯代甲酸环己酯，制备目标化合物(0.053g, 44%产率)。FABMS: $MH^+ = 709$; mp = 140-144°C。

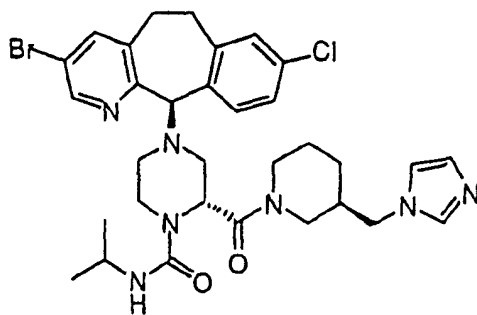
20

实施例16



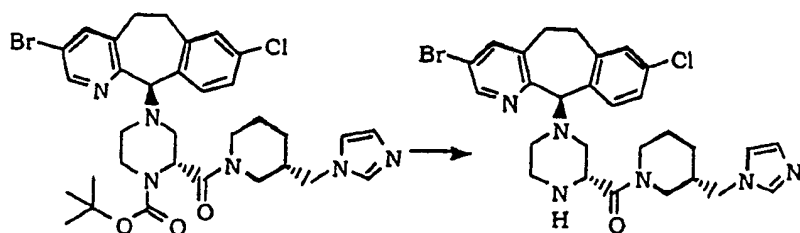
将制备实施例24的目标化合物(0.13g, 0.23mmol)溶于二氯甲烷(4.0ml)中, 加入叔丁基异氰酸酯(0.13ml, 5.0eq.)。于室温下, 将该反应混合物搅拌2小时, 用水(15ml)稀释, 用二氯甲烷(3 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用2.5%甲醇的二氯甲烷溶液、5%甲醇的二氯甲烷溶液和最终10% (10%氢氧化铵的甲醇)的二氯甲烷溶液梯度洗脱 (0.069g, 44%产率)。LCMS: $MH^+ = 682$; mp = 148-153℃。

实施例17



根据与实施例16所述基本相同的方法, 只是采用异丙基异氰酸酯, 制备目标化合物(0.09g, 64%产率)。LCMS: $MH^+ = 668$; mp = 132-136℃。

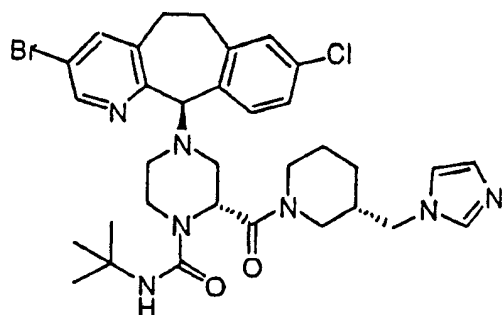
制备实施例25



根据与制备实施例24所述基本相同的方法，只是采用实施例10的目标化合物，制备目标化合物。

5

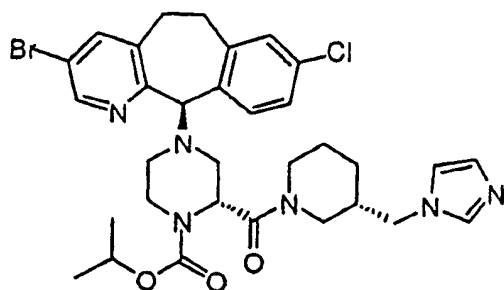
实施例18



根据与实施例16所述基本相同的方法，只是采用制备实施例25的目标化合物，制备目标化合物。FABMS: $MH^+ = 682$; mp = 112-120 °C。

10

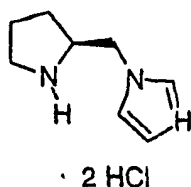
实施例19



根据与实施例14所述基本相同的方法，只是采用制备实施例25

的目标化合物, 制备目标化合物。FABMS: $MH^+ = 669$; mp = 123-132 °C; $[\alpha]_D^{20} = +16.4^\circ$ (4.5mg, 于2.0ml甲醇中)。

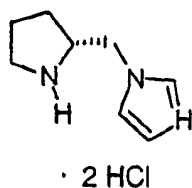
制备实施例26



5

根据与实施例7步骤C-F所述基本相同的方法, 只是采用L-脯胺醇, 制备目标化合物。

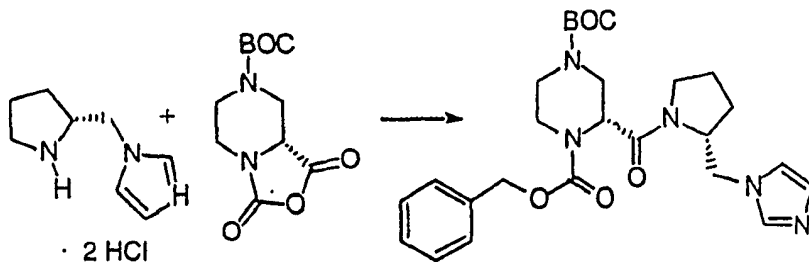
制备实施例27



10

根据与制备实施例24所述基本相同的方法, 只是采用D-脯胺醇, 制备目标化合物。

制备实施例28



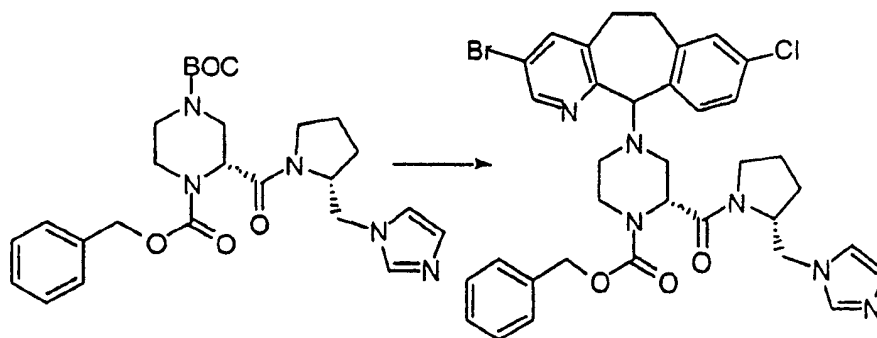
15

将哌嗪酸酐(1.03g, 1.2eq.)逐份加至制备实施例27的目标化合物(0.75g, 3.35mmol)的二氯甲烷(5.0ml)和三乙胺(2.33ml, 5.0eq.)溶液中, 于室温下将产生的溶液搅拌10分钟, 然后加入CBZ-OSuc (1.00g,

1.0eq.)。于室温下，将产生的混合物搅拌过夜，真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用5%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到白色固体(0.94g, 56%产率)。LCMS: $MH^+ = 498$; $[\alpha]_D^{20} = +61.6^\circ$ (3.8mg, 于2.0ml氯仿中)。

5

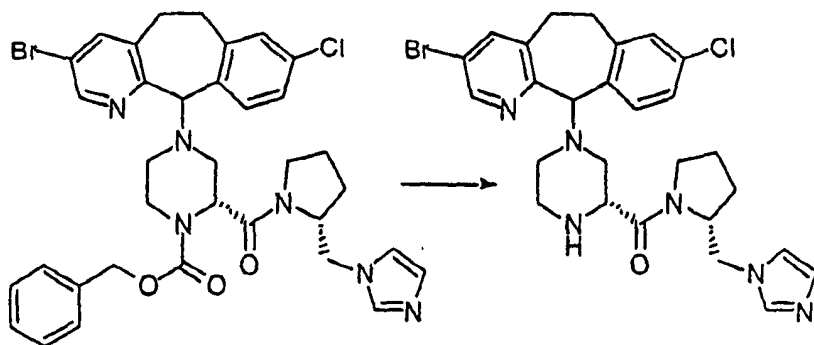
实施例20



于室温下，将制备实施例28的目标化合物(0.85g, 1.71mmol)在二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(3ml)中的溶液搅拌3小时。减压浓缩反应混合物，将化合物再溶于二氯甲烷(7ml)中，用氯化物{流程7 4} (0.29g, 1.0eq.)和三乙胺(1.75ml, 15eq.)处理。于室温下，将产生的溶液搅拌96小时。用饱和的碳酸氢钠(50ml)、水(50ml)和二氯甲烷(50ml)稀释反应混合物，分离。用二氯甲烷(2 × 75ml)萃取水层，经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用6% (10% 氢氧化钠的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到褐色固体 (0.29g, 48%产率)。mp 80-84 °C; LCMS: $MH^+ = 703$ 。

15

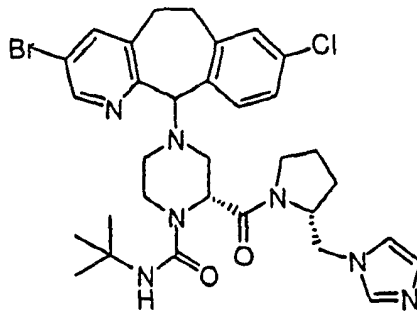
制备实施例29



于室温下，将实施例20的目标化合物 (0.24g, 0.341mmol) 在
HBr/AcOH (2.0ml) 中搅拌2小时。用乙醚研磨反应混合物，与甲苯共
沸去除残留的AcOH，得到氢溴酸盐，用1N氢氧化钠中和，用二氯甲
5 烷(3 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并真空浓缩，
得到褐色固体(0.18g, 95%产率)，将其不经进一步纯化而使用。LCMS:
MH⁺ = 569.

10

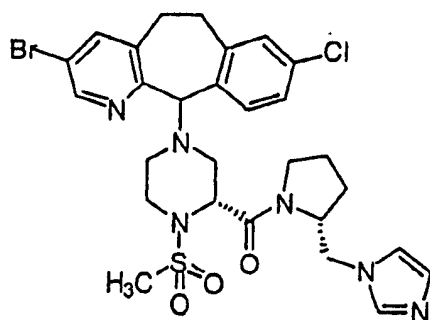
实施例21



根据与实施例16所述基本相同的方法，只是采用制备实施例29
的目标化合物，制备目标化合物(0.029g, 50%产率)。LCMS: MH⁺ =
668; mp = 137-139°C.

15

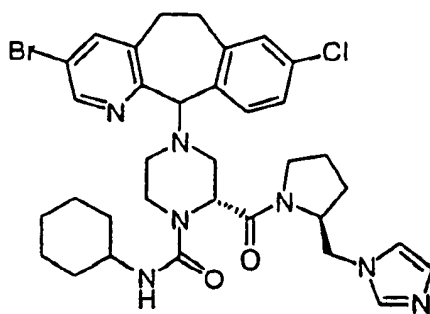
实施例22



向在二氯甲烷(5.0ml)中的制备实施例29的目标化合物(0.10g, 0.175mmol)和三乙胺(0.037ml, 1.5eq.)中加入MsCl (0.16μl, 1.2eq.), 于
 5 室温下, 将产生的溶液搅拌过夜。加入饱和的碳酸氢钠(10ml)骤冷产生的溶液, 用水(25ml)稀释, 用二氯甲烷(3 × 25ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩, 粗品产物经快速层析纯化, 用10% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到褐色固体(0.70g, 64%产率)。LCMS: MH⁺ = 647; mp = 135-141 °C。

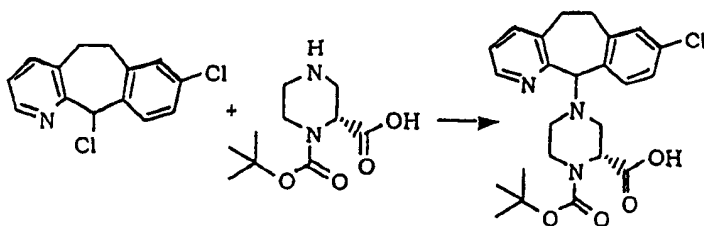
10

实施例23

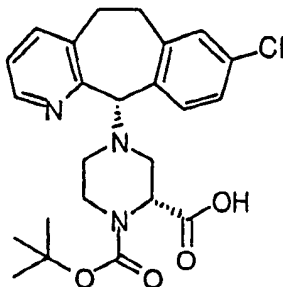


根据与实施例22所述基本相同的方法, 只是采用制备实施例26的胺盐酸盐, 并用环己基异氰酸酯代替CBC-OSuc骤冷, 制备目标化
 15 合物。LCMS: MH⁺ = 669; mp = 187.

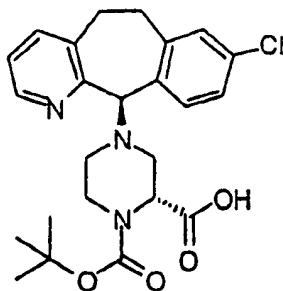
制备实施例30



将三环氯化物(5.04g, 1.1eq.)加至制备实施例5的目标化合物(4.0g, 17.3mmol)和三乙胺(12.05ml, 5eq.)的二甲基甲酰胺(60ml)溶液中。于
 5 室温下将产生的溶液搅拌72小时, 然后减压浓缩反应混合物。用3M 氢氧化钠稀释残留物, 用乙酸乙酯萃取。用50%柠檬酸中和水层, 用 乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。粗 品产物经快速层析纯化, 用12% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲 烷溶液作为洗脱剂, 得到首先洗脱的C-11 (S)-异构体(2.13g, 54%),
 10 和第二个洗脱的C-11 (R)-异构体(2.4g, 61%)。



C-11 (S)-异构体(第一个洗脱的异构体): $[\alpha]^{20}_D = -13.4^\circ$ (3.72mg, 于2.0ml甲醇中), LCMS: $MH^+ = 458$.



C-11 (R)-异构体(第二个洗脱异构体): $[\alpha]_D^{20} = +84.9^\circ$ (5.18mg, 于5.0ml甲醇中), FABMS: $MH^+ = 458$.

制备实施例24-35G

- 5 根据与实施例1所述基本相同的方法, 但是采用表4第2栏所列的制备实施例30的目标化合物(单独的C-11(S)-和(R)-异构体)并采用适当的胺, 获得具有下示表4第3栏的 R^8 基团的下式的化合物。

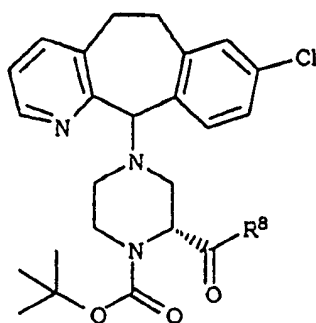
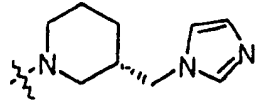
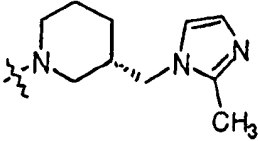
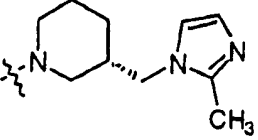
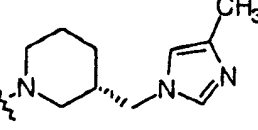
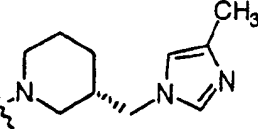
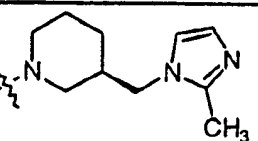


表4

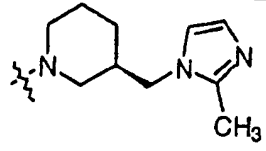
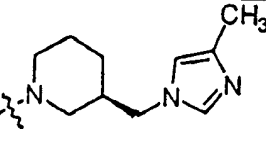
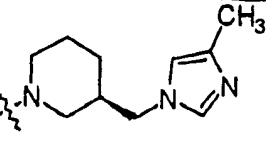
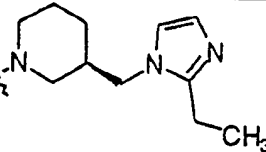
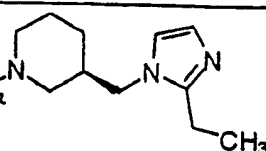
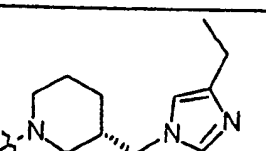
10

实施例	C-11 异构体	$R^8 =$	MP ($^\circ\text{C}$)	CMPD
24	S		115- 126	LCMS: $MH^+ = 605$

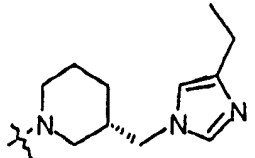
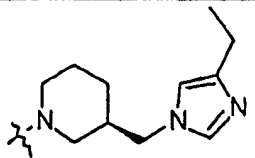
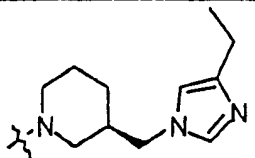
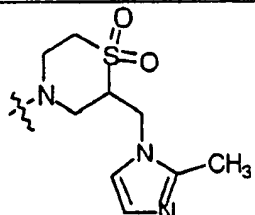
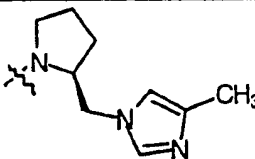
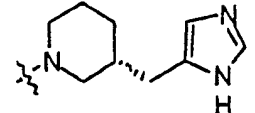
续表4

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
25	R		124- 143	LCMS: MH ⁺ = 605
26	S		120- 132	LCMS: MH ⁺ = 619
27	R		110- 119	LCMS: MH ⁺ = 619
28	S		115- 132	LCMS: MH ⁺ = 619
29	R		109- 124	LCMS: MH ⁺ = 619
30	S		105- 119	LCMS: MH ⁺ = 619

续表4

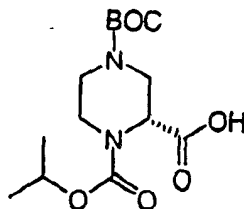
实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
31	R		121- 142	LCMS: MH ⁺ = 619
32	S		80-85	LCMS: MH ⁺ = 619
33	R		117- 120	LCMS: MH ⁺ = 619
34	S		----	LCMS: MH ⁺ =634
35	R		----	LCMS: MH ⁺ =634
35(A)	S		110- 112	MS: MH ⁺ =633

续表4

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
35(B)	R		89-92	MS: MH ⁺ =633
35(C)	S		104- 106	MS: MH ⁺ =633
35(D)	R		79-81	MS: MH ⁺ =633
35(E)	R		---	FABMS: MH ⁺ =670
35(F)	S		115- 120	LCMS: MH ⁺ =606
35(G)	S		97- 122	LCMS: MH ⁺ =605

制备实施例31

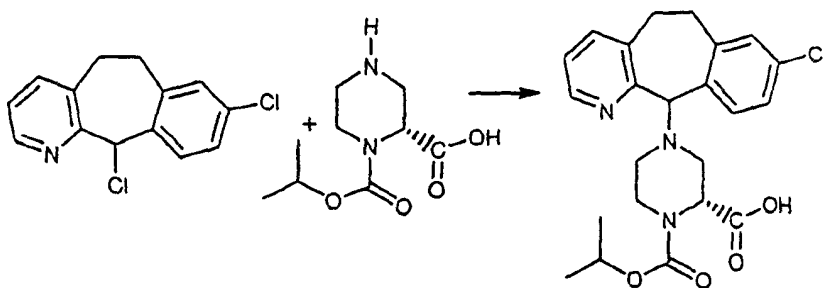
步骤A



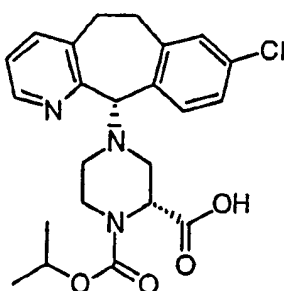
向制备实施例1的目标化合物(11.47g, 19.28mmol)的二氧六环:水
 5 (1:1, 64ml)溶液中加入50%氢氧化钠至pH约为11.5, 分两份加入BOC-
 ON (5.22g, 1.1eq.). 加入50%氢氧化钠保持pH约为11.5. pH稳定后,
 于室温下将产生的溶液搅拌过夜。加入1M盐酸将pH调至pH约9.5,
 加入氯代甲酸异丙酯(21.21ml, 1.0M甲苯溶液, 1.1eq.). 将产生的溶液
 的pH的保持在约9.5并搅拌3天。浓缩该反应混合物, 用乙醚萃取,
 10 每次萃取后均调整pH为9.5。三次连续萃取后, pH稳定在约9.5, 用50%
 柠檬酸将水层的pH酸化至约4.5, 用1M盐酸调至pH约3, 用乙酸乙酯(3
 × 100ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并减压浓缩, 得到
 白色固体(5.8g, 90%产率)。FABMS: $MH^+ = 317$ 。用TFA处理产物,
 得到去保护的胺, 将其不经进一步纯化使用。

15

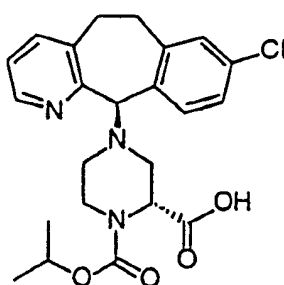
步骤B



根据与制备实施例30所述基本相同的方法, 只是采用制备实施
 例31步骤A的化合物, 制备目标化合物并分离为C-11异构体:



11-(S)-异构体(首先洗脱下来的异构体): LCMS: $MH^+ = 444$.



5 11-(R)-异构体(第二个洗脱下来的异构体): LCMS: $MH^+ = 444$.

实施例36-41I

根据与实施例1所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例31的目标化合物(单独的C-11(S)-和(R)-异构体)和适当的胺, 获得其中 R^8 与表5第3栏所示相同的下式的化合物:

10

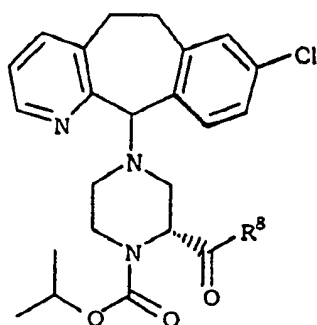
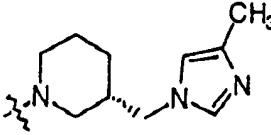
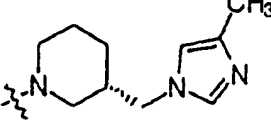
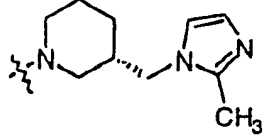
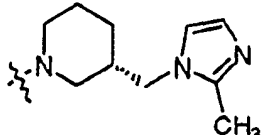
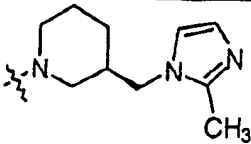
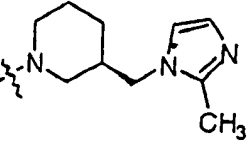
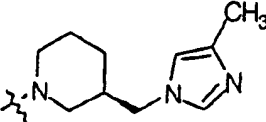
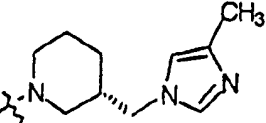
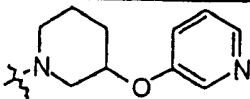
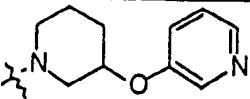


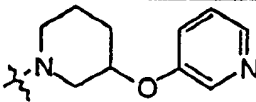
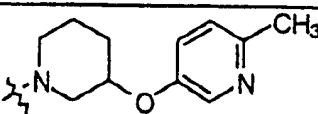
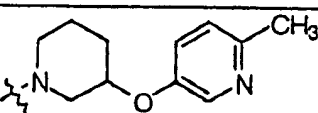
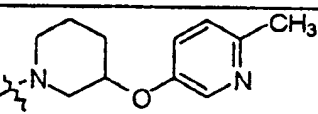
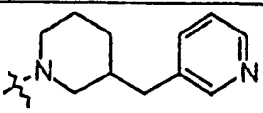
表5

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CPD
36	S		123- 132	LCMS: MH ⁺ =605
37	R		95- 111	LCMS: MH ⁺ =605
38	S		92- 101	FABMS: MH ⁺ =605
39	R		111- 125	FABMS: MH ⁺ =605

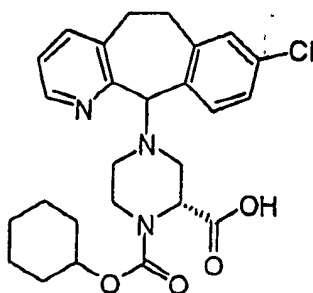
续表5

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
40	S		107- 112	FABMS: MH ⁺ =605
41	R		95- 100	FABMS: MH ⁺ =605
41(A)	S		117- 120	LCMS: MH ⁺ =605
41(B)	R		101- 120	LCMS: MH ⁺ =605
41(C)	S	 异构体 1,2	104- 108	LCMS: MH ⁺ =604
41(D)	S	 异构体 1	98- 100	LCMS: MH ⁺ =604

续表5

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
41(E)	S	 异构体 2	100- 103	LCMS: MH ⁺ =604
41(F)	S	 异构体 1,2	90- 105	LCMS: MH ⁺ =618
41(G)	S	 异构体 1	90- 105	LCMS: MH ⁺ =618
41(H)	S	 异构体 2	95- 105	LCMS: MH ⁺ =618
41(I)	S	 异构体 1,2	95- 104	LCMS: MH ⁺ =602

制备实施例32



根据与制备实施例31所述基本相同的方法，但是在步骤A中采用
氯代甲酸环己酯代替氯代甲酸异丙酯，制备目标化合物(C-11(S)-和
5 (R)-异构体)并分离为单独的非对映异构体:

11-(S)-异构体(首先洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 484$.

11-(R)-异构体(第二个洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 484$.

实施例42-47CC

10 根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例32的
目标化合物(单独的C-11(S)-和(R)-异构体)和适当的胺，制备其中 R^8 与
表6第3栏所示相同的下式的化合物:

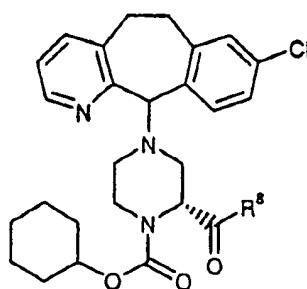
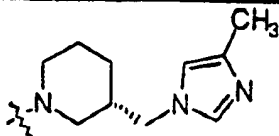
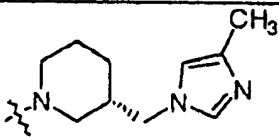
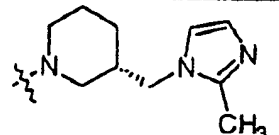
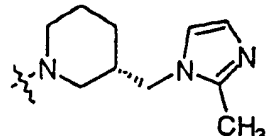
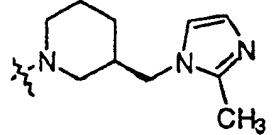
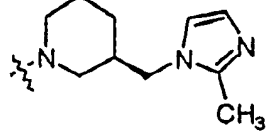
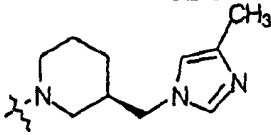
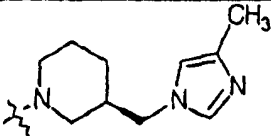
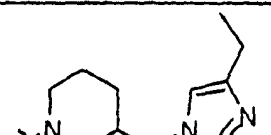
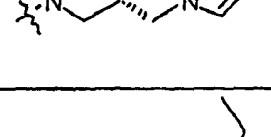


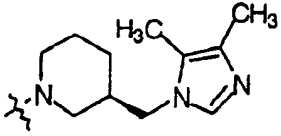
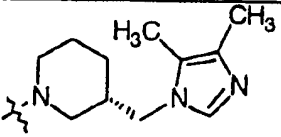
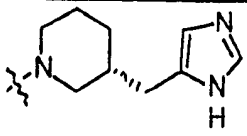
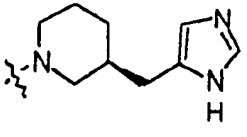
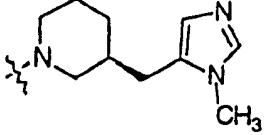
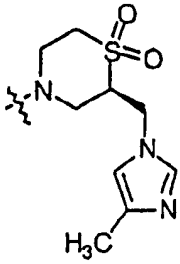
表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
42	S		99- 113	FABMS: MH ⁺ =645
43	R		108- 118	FABMS: MH ⁺ =645
44	S		112- 135	FABMS: MH ⁺ =645
45	R		108- 123	FABMS: MH ⁺ =645
46	S		91- 94	FABMS: MH ⁺ =645
47	R		100- 106	FABMS: MH ⁺ =645

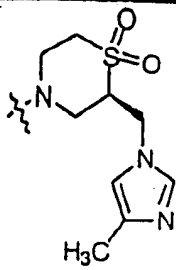
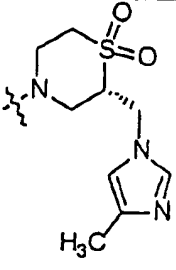
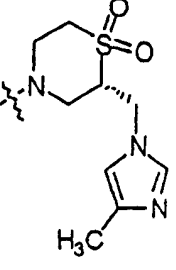
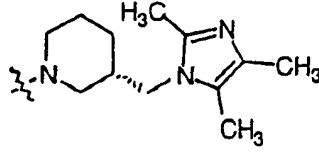
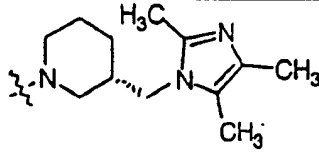
续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CPMPD
47(A)	S		122- 127	FABMS: MH ⁺ =645
47(B)	R		133- 139	FABMS: MH ⁺ =645
47(K)	R		74- 76	MS: MH ⁺ =659
47(D)	S		66- 68	MS: MH ⁺ =659
47(E)	R		85- 89	MS: MH ⁺ =659
47(F)	S		48- 52	MS: MH ⁺ =659

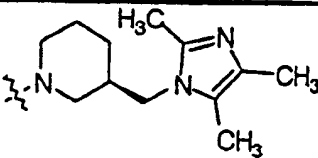
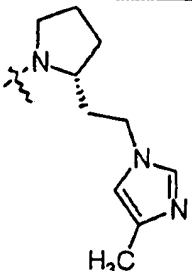
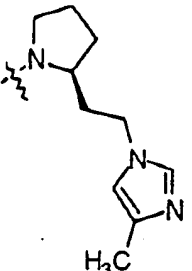
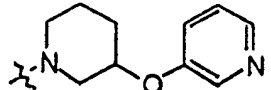
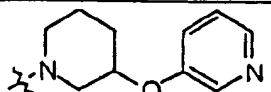
续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
47(G)	S		98- 130	LCMS: MH ⁺ =659
47(H)	S		106- 125	LCMS: MH ⁺ =659
47(I)	S		113- 115	LCMS: MH ⁺ =631
47(J)	S		106- 132	LCMS: MH ⁺ =631
47(K)	S		101- 123	LCMS: MH ⁺ =645
47(L)	S		---	FABMS: MH ⁺ =696

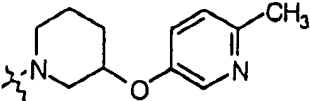
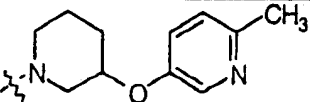
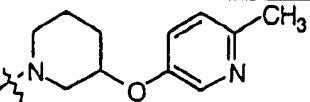
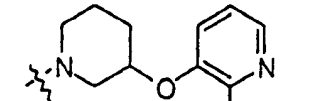
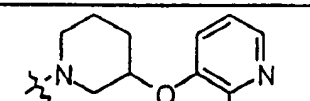
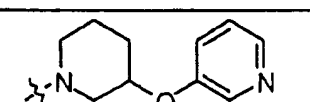
续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
47(M)	R		---	FABMS: MH ⁺ =696
47(N)	S		---	FABMS: MH ⁺ =696
47(O)	R		---	FABMS: MH ⁺ =696
47(P)	S		---	FABMS: MH ⁺ =674
47(Q)	R		---	FABMS: MH ⁺ =674

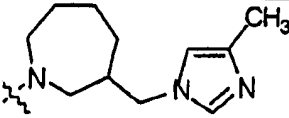
续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CPD
47(R)	S		---	FABMS: MH ⁺ =674
47(S)	S		---	FABMS: MH ⁺ =646
47(T)	S		---	FABMS: MH ⁺ =646
47(U)	S	 异构体 1	117- 120	FABMS: MH ⁺ =644
47(V)	S	 异构体 2	105- 108	FABMS: MH ⁺ =644

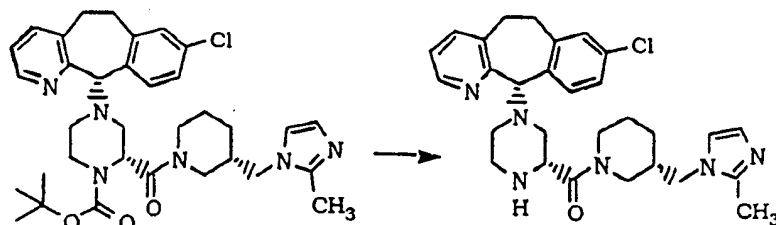
续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
47(W)	S	 (异构体 1,2)	94- 113	LCMS: MH ⁺ =658
47(X)	S	 异构体 1	94- 113	FABMS: MH ⁺ =658
47(Y)	S	 异构体 2	100- 118	LCMS: MH ⁺ =658
47(Z)	S	 异构体 1,2	100- 108	LCMS: MH ⁺ =658
47(AA)	S	 异构体 1	100- 115	LCMS: MH ⁺ =658
47(BB)	S	 异构体 2	108- 120	LCMS: MH ⁺ =658

续表6

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
47(CC)	S	 异构体 1,2	108- 113	FABMS: MH ⁺ =659

制备实施例33



5

根据与制备实施例24所述基本相同的方法，只是采用制备实施例26的目标化合物，制备目标化合物。

根据与制备实施例33所述基本相同的方法，只是采用表7第2栏所列的实施例的化合物，制备其中R⁸与表7第4栏所示相同的下式的目标化合物：

10

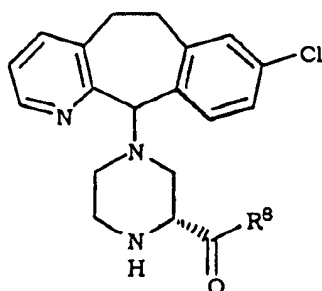
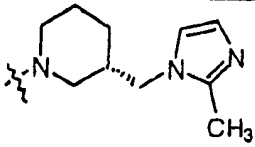
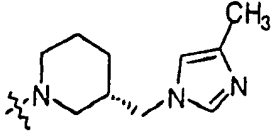
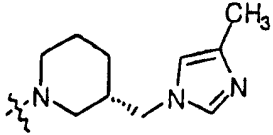
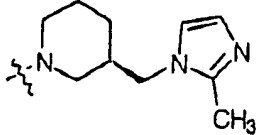
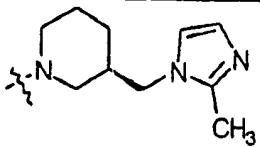
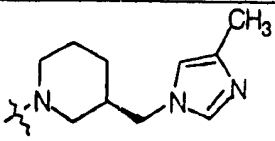
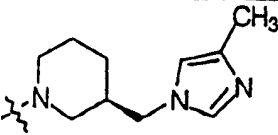


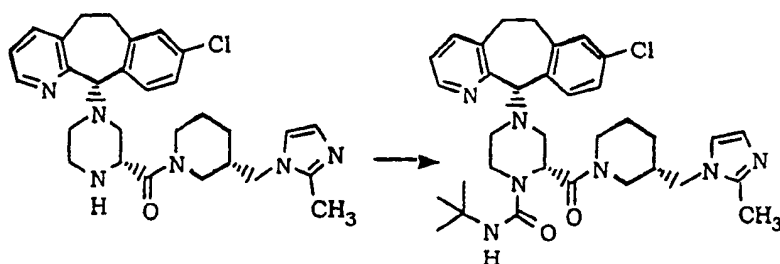
表7

制备 实施例	实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
34	27	R	
35	28	S	
36	29	R	
36(A)	30	S	 MP=99-112°C LCMS: MH ⁺ =618
36(B)	31	R	 MP=110-123°C LCMS: MH ⁺ =618
36(C)	32	S	 MP=96-106°C LCMS: MH ⁺ =618

续表7

制备 实施例	实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
36(D)	33	R	 MP=150-152°C LCMS: MH ⁺ =618

实施例48



5

根据与实施例16所述基本相同的方法，只是采用制备实施例33的目标化合物，制备目标化合物。FABMS: MH⁺ = 618; mp = 111-140 °C。

10 根据与实施例48所述基本相同的方法，只是采用表8第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁸与表8第4栏所示相同的下式的目标化合物：

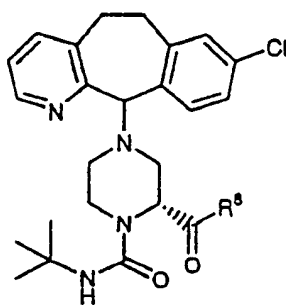
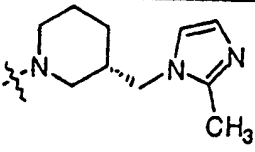
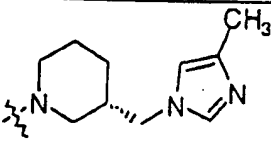
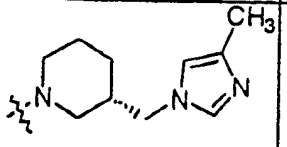
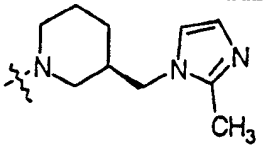
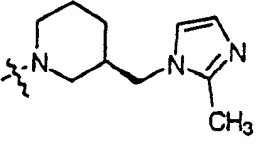
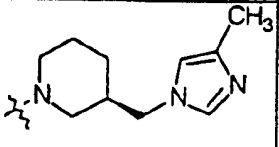
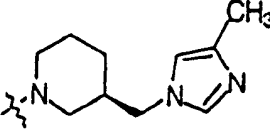


表8

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMFD
49	34	R		102-125	FABMS: MH ⁺ = 618
50	35	S		123-135	FABMS: MH ⁺ = 618
51	36	R		112-130	FABMS: MH ⁺ = 618
51A	36A	S		99-112	LCMS: MH ⁺ = 618
51B	36B	R		110-123	LCMS: MH ⁺ = 618
51C	36C	S		96-106	LCMS: MH ⁺ = 618

续表8

实施 例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
51D	36D	R		150-152	LCMS: MH ⁺ =61 8

制备实施例48

(R)和(S)-[2-(1H-咪唑-1-基)甲基]吗啉

5

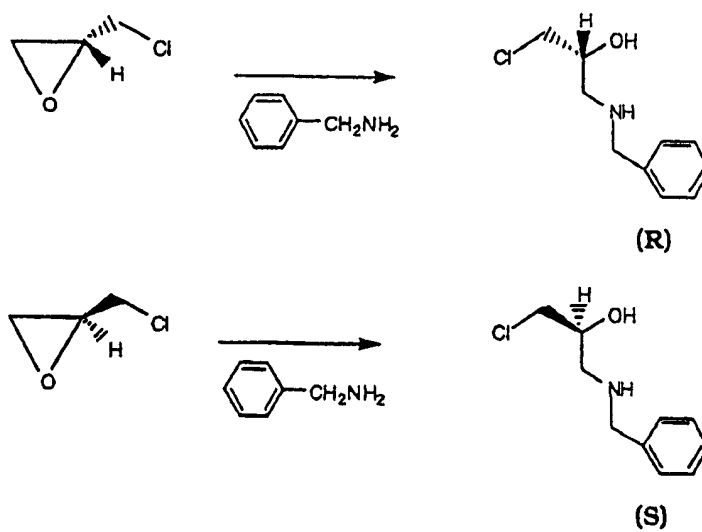


步骤A

(R)和(S)-3-氯-1(苄基氨基)-2-丙醇

(T. Mori等, Heterocycles 38,5 1033, 1994)

10

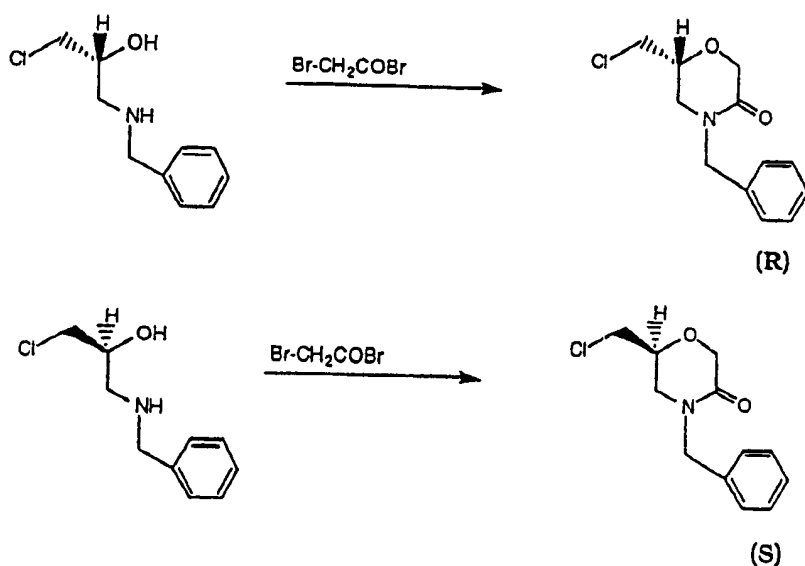


于室温下, 将(R)-表氯醇(5g, 54.03mmol)和苄胺(5.8g, 54.03mmol)的环己烷(50ml)混合物搅拌16小时。收集产生的沉淀, 得到目标化合物(5.4g, 50.09%): δ_{H} (DMSO- d_6) 2.28 (bs, 1H), 2.43-2.67 (m, 2H), 3.45-3.85 (m, 5H), 5.13 (bs, 1H), 7.05-7.48 (m, 5H).

5 采用类似的方法, 由(S)-表氯醇以67%产率制备(S)异构体。

步骤B

(R)和(S)-2-氯甲基-4-苄基-5-氧代吗啉

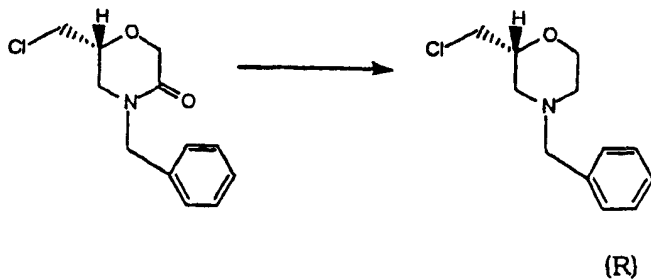


10 于0℃, 用1小时, 向上述步骤A的目标化合物(5.3g, 26.57mmol)、氢氧化钠(10.62g, 265mmol)、氯仿(50ml)和水(20ml)混合物中滴加溴代乙酰溴(14.98g, 74.25mmol)的氯仿(15ml)溶液, 然后于室温下16小时。分离有机层, 依次用水、1N盐酸和盐水洗涤。蒸发溶剂, 得到目标化合物((R)异构体) (5.43g, 84.4%): FABMS: (M+1) = 240; δ_{H} (CDCl₃) 3.2-3.33 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

15 以类似的方法, 制备(S)异构体(67%)。FABMS: (M+1) = 240; δ_{H} (CDCl₃) 3.2-3.33 (m, 2H), 3.50 (dd, 1H), 3.51 (dd, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H).

步骤C

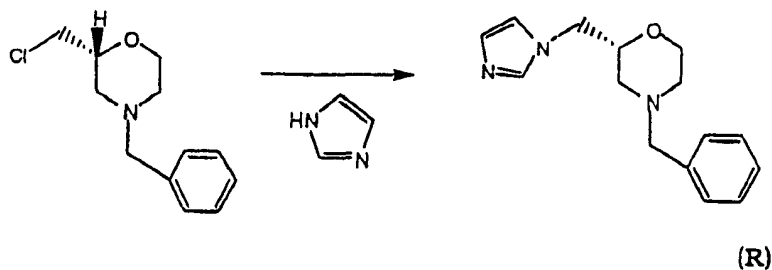
(R)-2-氯甲基-4-苄基-吗啉



于-15℃、氮气环境下，用0.5小时，将步骤B的目标化合物(5.09g, 21.23mmol)的无水THF (55ml)溶液加至搅拌的1.0M BH₃-THF复合物 (109ml)中。于室温下，将该混合物搅拌1小时，加热至回流过夜，然后冷却至0℃。将浓盐酸(75ml)加至反应混合物中，真空蒸发THF。用10%氢氧化钠碱化产生的水溶液，用二氯甲烷萃取。依次用水和盐水洗涤萃取物，蒸发二氯甲烷，得到粗品产物，将其经硅胶层析，用二氯甲烷-2%丙酮洗脱，得到目标化合物(3.2g, 80%): FABMS: (M+1) = 226; δ_H (CDCl₃) 2.1 (dd, 1H), 2.3 (dd, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.5-3.6 (s, 2H), 3.62-3.98 (m, 31H), 7.2-7.4 (m, 5H).

步骤D

(R)-4-苄基-2-(1H-咪唑基)甲基-吗啉



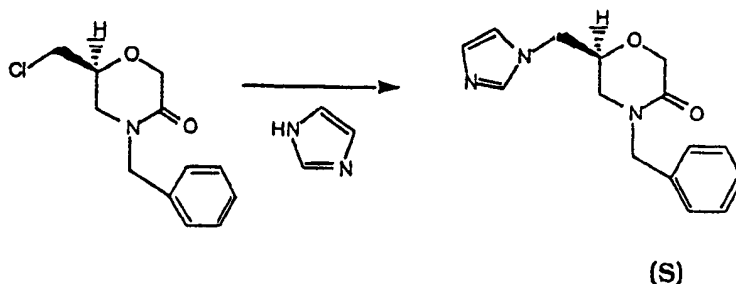
于氮气环境下，将步骤C的目标化合物(3.1g, 13.77mmol)的无水DMF (15ml)溶液加至搅拌的氢化钠(1.29g, 53.75mmol)和咪唑(3.67g,

53.97mmol)的DMF (50ml)溶液中。于60℃，将该混合物搅拌16小时。真空浓缩蒸发DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物，用水和盐水依次洗涤提取物，蒸发二氯甲烷，得到粗品产物，将其经硅胶层析，用二氯甲烷-5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)洗脱，得到目标化合物

5 (1.65g, 45%): FABMS: (M+1) = 258 (MH⁺); δ_{H} (CDCl₃) 1.8 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 7H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.3 (m, 5H), 7.5 (s, 1H).

步骤E

10 (S)-4-苄基-2-(1H-咪唑基)甲基-5-氧代吗啉



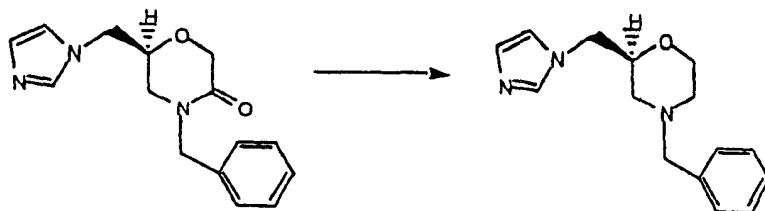
于氮气环境下，将步骤B的目标化合物(2.73g, 11.37mmol)的DMF (15ml)溶液加至搅拌的氢化钠(1.55g, 22.79mmol)和咪唑(0.55g, 22.75mmol)的DMF (25ml)溶液中。于60℃，将该混合物搅拌16小时。

15 真空浓缩蒸发DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物，依次用水和盐水洗涤萃取物，蒸发二氯甲烷，得到粗品产物，将其经硅胶层析，用二氯甲烷2-5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)洗脱，得到目标化合物

20 (0.761g, 24.7%): FABMS: (M+1) = 272 (MH⁺); δ_{H} (CDCl₃) 3.12 (m, 2H), 3.98-4.71 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.98 (s, 1H).

步骤F

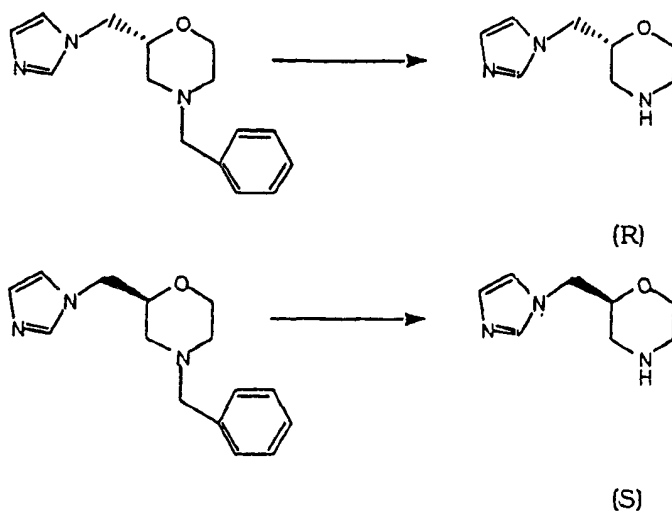
(S)-4-苄基-2-(1H-咪唑基)甲基-吗啉



用0.5小时，将在乙醚(5.5ml)中的1N LAH滴加至步骤E的目标化
 5 合物(0.75g, 2.75mmol)的无水THF (25ml)搅拌溶液中，将产生的混合物回流4小时。用冰水缓慢分解反应混合物，用二氯甲烷萃取。用水
 和盐水洗涤萃取物，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干，得到目标化
 合物(0.53g, 75%): FABMS: (M+1) = 258; δ_H (CDCl₃) 1.8 (m, 1H), 2.15
 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 3.4-3.8 (m, 7H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.3 (m,
 10 5H), 7.5 (s, 1H).

步骤G

(R)和(S)-[2-(1H-咪唑-1-基)甲基]-吗啉



15

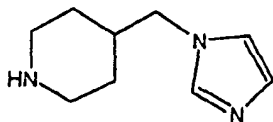
于50psi、氢气环境下，将步骤D的目标化合物(1.6g)和碳负载的

氢氧化铂(0.32g)的乙醇(20ml)中的混合物搅拌24小时。过滤催化剂, 得到目标化合物(1.03g, 99.9%): FABMS: (M+1) = 168; δ_{H} (CDCl_3) 2.4-2.5 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 3.5-3.9 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

5 以类似的方法, 由 (0.5g)和碳负载的氢氧化铂(0.2g), 以99%的产率(s)异构体。FABMS: (M+1) = 168; δ_{H} (CDCl_3) 2.4-2.5 (m, 1H), 2.8 (m, 3H), 3.5-3.9 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

制备实施例49

10 [4-(1H-咪唑-1-基)甲基]哌啶



步骤A

1N-叔丁氧基羰基-4-羟基甲基-哌啶

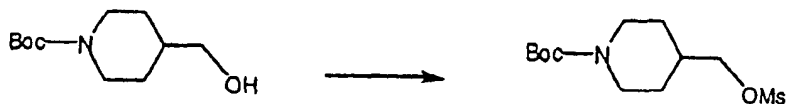
15



20 向4-羟基甲基-哌啶(5g, 43.41mmol)和三乙胺(8.78g, 86.82mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入二叔丁基二碳酸酯(18.95g, 86.82mmol), 于室温下搅拌16小时。用二氯甲烷稀释该溶液, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物(9.04g, 99%). FABMS (M+1) = 216.

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-4-甲磺酰基氧基甲基-哌啶



5 将上述步骤A的目标化合物(8.8g, 40.87mmol)和三乙胺(8.55ml, 61.31mmol)溶于二氯甲烷(100ml)中, 于0℃、氮气环境下搅拌该混合物。加入甲磺酰氯(3.8ml, 49.05mmol), 于室温下搅拌2小时。用二氯甲烷稀释该溶液, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物(12.8g)。FABMS (M+1) = 294.3。

10

步骤C

1N-叔丁氧基羰基-4-(1H-咪唑-1-基)甲基-哌啶



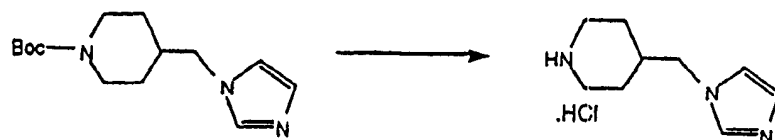
15

于氮气环境下, 将上述步骤B的目标化合物(1.0g, 3.408mmol)的DMF (15ml)溶液加至氢化钠(0.27g, 6.817mmol)和咪唑(0.464g, 6.817mmol)的DMF (15ml)搅拌溶液中。于60℃, 将该混合物搅拌16小时。真空蒸发DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物, 依次用水和盐水洗涤萃取物, 蒸发二氯甲烷, 得到目标残留物, 将其经硅胶层析, 用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.823g)。FABMS (M+1) = 266.2, δ_H (CDCl₃) 0.8-1.0 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.4 (dt, 2H), 3.6 (d, 2H), 4.8 (d, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (s, 1H).

20

步骤D

4-(1H-咪唑-1-基)甲基-哌啶



5 将步骤C的目标化合物(0.187g, 0.705mmol)在4N HCl的二氧六环(20ml)中搅拌2小时, 然后蒸发至干, 得到目标化合物, 使其与三
酸偶合。

制备实施例50

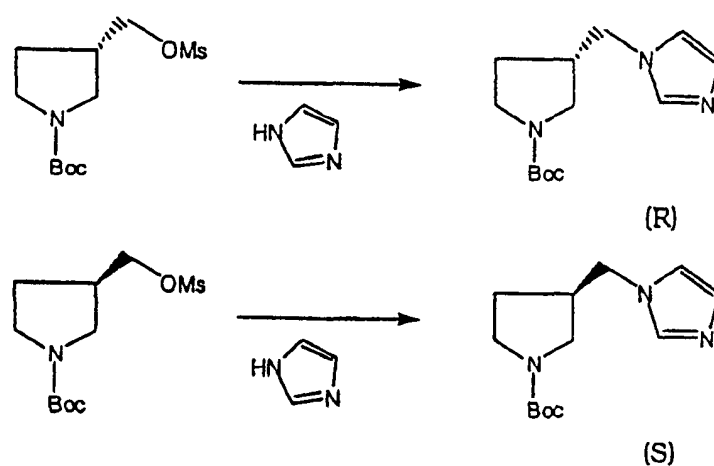
3(R)和3(S)-(1H-咪唑-1-基)甲基吡咯烷



10

步骤A

1N-叔丁氧基羰基-3(R)和3(S)-(1H-咪唑-1-基)甲基吡咯烷



15

将3(R)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷(J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77)

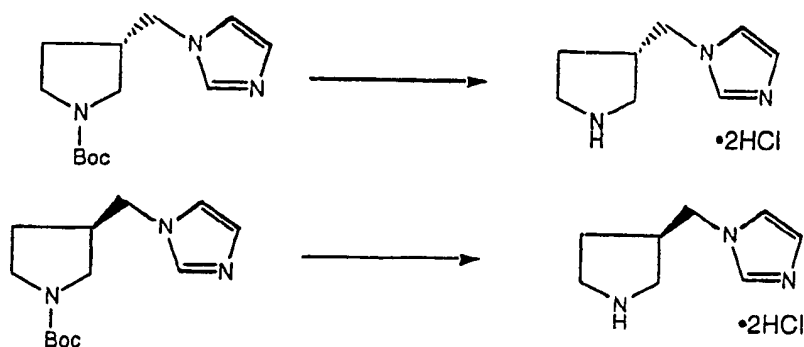
(0.993g, 3.56mmol)溶于无水DMF (25ml)中, 加入咪唑钠(0.6g, 10mmol)。于60℃将该混合物加热2小时, 然后蒸发至干。用二氯甲烷萃取产物, 用盐水洗涤。将二氯甲烷萃取物蒸发至干, 得到目标化合物(1.1409g, 100%), ESMS: FABMS ($M+1$) = 252; δ_H ($CDCl_3$) 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

以类似的方法, 由3(S)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷(0.993g, 3.56mmol)制备(S)异构体, 得到目标化合物(1.1409g, 100%).

10

步骤B

3(R)和3(S)-(1H-咪唑-1-基)甲基吡咯烷



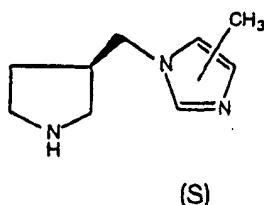
15

将步骤A的目标化合物(0.48g, 1.91mmol)在4N HCl的二氧六环(10ml)中搅拌2小时, 然后蒸发至干, 得到目标化合物, 使其与三环酸偶合。

以类似的方法, 制备(S)异构体。

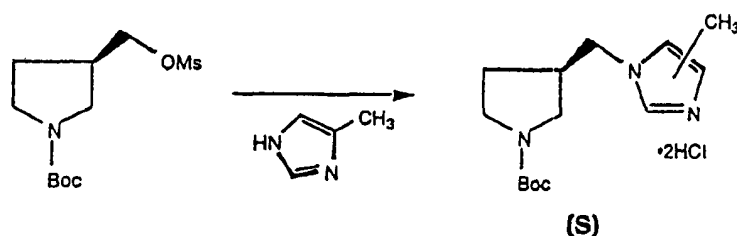
制备实施例51

3(S)-(1H-4(5)-甲基咪唑-1-基)甲基吡咯烷



步骤A

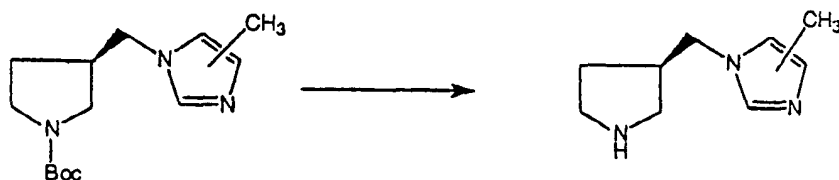
5 1N-叔丁氧基羰基-3(S)-(1H-4(5)-甲基咪唑-1-基)甲基吡咯烷



10 将3(S)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷(1.05g, 3.77mmol)溶于无水DMF (25ml)中, 加入4-甲基咪唑钠(0.74g, 10mmol)。于60℃, 将该混合物加热2小时, 然后蒸发至干。用二氯甲烷萃取该产物, 用盐水洗涤, 蒸发二氯甲烷至干, 得到目标化合物(0.92g, 100%)。FABMS (M+1) = 266。

步骤B

15 3(S)-(1H-4(5)-甲基咪唑-1-基)甲基吡咯烷



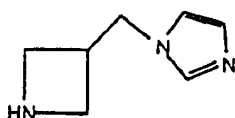
将步骤A的目标化合物(0.31g, 1.17mmol)在4N HCl的二氧六环(10ml)中搅拌2小时, 然后蒸发至干, 得到目标化合物, 使其与三环

酸偶合。

制备实施例52

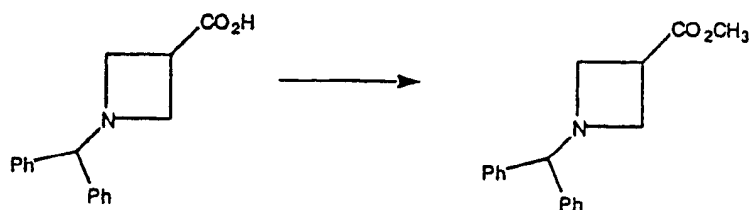
3-(1H-咪唑-1-基)甲基吡咯烷

5



步骤A

1N-二苯基甲基-氮杂环丁烷-4-甲基羧酸酯



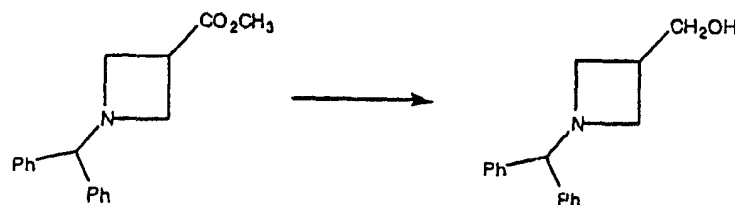
10

将1N-二苯基甲基-氮杂环丁烷-3-羧酸(J. Chem. Res. 1996, 430) (5.38g, 20.16mmol)与浓硫酸(2ml)和硫酸镁(5g)在无水甲醇(25ml)中一起回流16小时。蒸发至干, 残留物用乙酸乙酯萃取, 用10%碳酸氢钠和水洗涤萃取物。蒸发乙酸乙酯, 得到残留物, 将其经硅胶层析纯化, 用己烷-10%乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到目标化合物(2.2g, 40.64%), FABMS (M+1) = 282, δ_H (CDCl₃) 3.2-3.6 (m, 5H), 3.7 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H).

15

步骤B

1N-二苯基甲基-3-羟基甲基-氮杂环丁烷

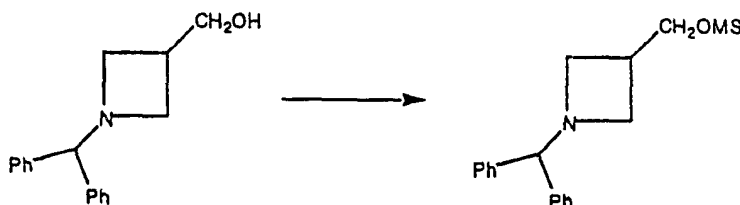


5 用0.5小时，将在乙醚(20ml)中的1N LAH滴加至步骤A的目标化合物(2g, 7.11mmol)的无水乙醚(25ml)搅拌溶液中，将产生的混合物回流4小时。用冰水缓慢分解反应混合物，用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤萃取物，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干，得到目标化合物(1.72g, 98%): FABMS: (M+1) = 254.

10

步骤C

1N-二苯基甲基-3-甲磺酰氧基甲基-氮杂环丁烷

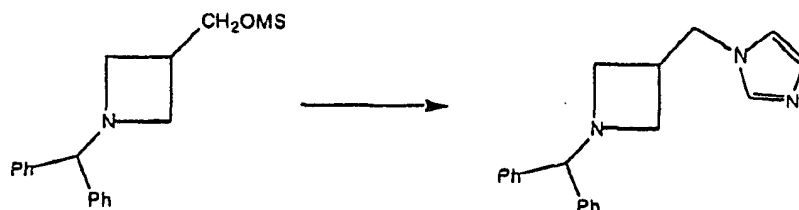


15

将上述步骤B的目标化合物(1.7g, 6.72mmol)和三乙胺(1.1g, 10.87mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中，于0℃、氮气下搅拌该混合物。加入甲磺酰氯(1.1g, 9.6mmol)，于室温将该溶液搅拌2小时。用二氯甲烷稀释该溶液，用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干，得到目标化合物(2.32g, 99%)。FABMS: (M+1) = 332.

步骤D

1N-二苯基甲基-3-(1H-咪唑-1基)甲基-氮杂环丁烷



于氮气环境下, 将步骤C的目标化合物(2.3g, 6.95mmol)的DMF
 5 (15ml)溶液加至氢氧化钠(0.25g, 10.42mmol)和咪唑(0.71g, 10.44mmol)的
 DMF (10ml)搅拌溶液中。于60℃将该混合物搅拌16小时, 真空蒸发
 DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物, 依次用水和盐水洗涤萃取
 物, 蒸发, 得到目标化合物(2.1g, 100%)。FABMS: (M+1) = 304。

10

步骤E

3-(1H-咪唑-1-基)甲基-氮杂环丁烷

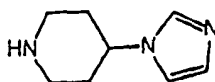


15

于50psi、氢气环境下, 将步骤D的目标化合物(1.7g)和碳负载的
 氢氧化铂(0.2g)的乙醇(20ml)混合物搅拌24小时。过滤催化剂, 得到
 目标化合物(0.508g, 66.8%): $m/z = 137$ (MH^+)。

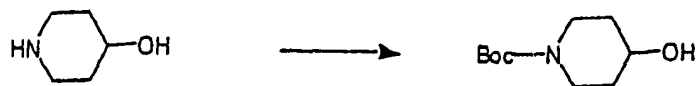
制备实施例53

4-(1H-咪唑-1-基)-哌啶



步骤A

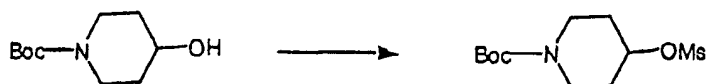
1N-叔丁氧基羰基-4-羟基-哌啶



- 5 向4-羟基-哌啶(2g, 19.78mmol)和三乙胺(4.16ml, 29.67mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入二叔丁基二碳酸酯(5.18g, 23.72mmol), 于室温下将其搅拌16小时。用二氯甲烷稀释该溶液, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物(3.95g, 99%), FABMS (M+1) = 202.

10 步骤B

1N-叔丁氧基羰基-4-甲基磺酰基氧基-哌啶



- 15 将上述步骤A的目标化合物(3.5g, 17.39mmol)和三乙胺(4.85ml, 34.79mmol)溶于二氯甲烷(30ml)中, 于0℃、氮气下搅拌该混合物。加入甲磺酰氯(1.62ml, 20.88mmol), 于室温将该溶液搅拌2小时。用二氯甲烷稀释该溶液, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干, 得到目标化合物(4.68g, 96.4%)。ESMS: m/z = 280 (MH⁺).

20 步骤C

1N-叔丁氧基羰基-4-(1H-咪唑-1-基)-哌啶



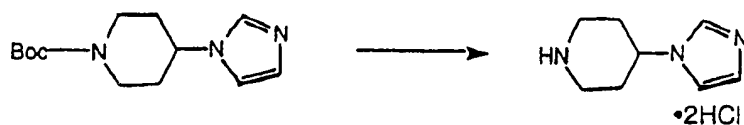
于氮气环境下, 将步骤B的目标化合物(4.0g, 14.32mmol)的DMF

(120ml)溶液加至氢化钠(0.52g, 21.66mmol)和咪唑(1.46g, 21.47mmol)的DMF (20ml)搅拌溶液中。于60℃将该混合物搅拌16小时, 真空蒸发DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物, 依次用水和盐水洗涤萃取物, 蒸发二氯甲烷, 得到残留物, 将其经硅胶层析纯化, 用3% (10%
 5 浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.94g, 26%)。FABMS: (M+1) = 252; δ_H (CDCl₃) 1.4 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (dd, 2H), 2.8 (dt, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

10

步骤D

4-(1H-咪唑-1-基)-哌啶

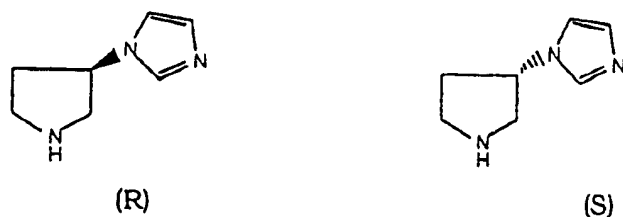


15

将步骤C的目标化合物(0.21g, 0.836mmol)在4N HCl的二氧六环(5ml)中搅拌2小时, 然后蒸发至干, 得到目标化合物, 使其与三环酸偶合。

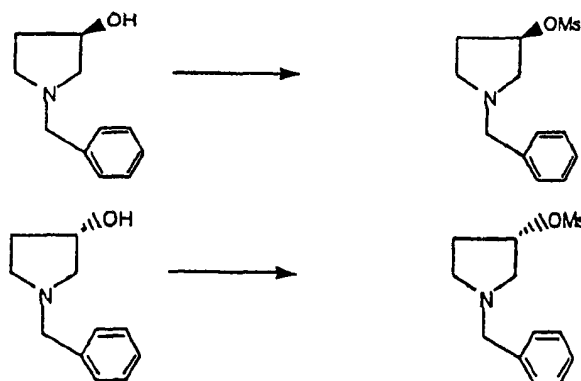
制备实施例54

3-(R)和(S)-(1H-咪唑-1-基)-吡咯烷



步骤A

1N-苄基-3-(R)和(S)-甲基磺酰基氧基-吡咯烷

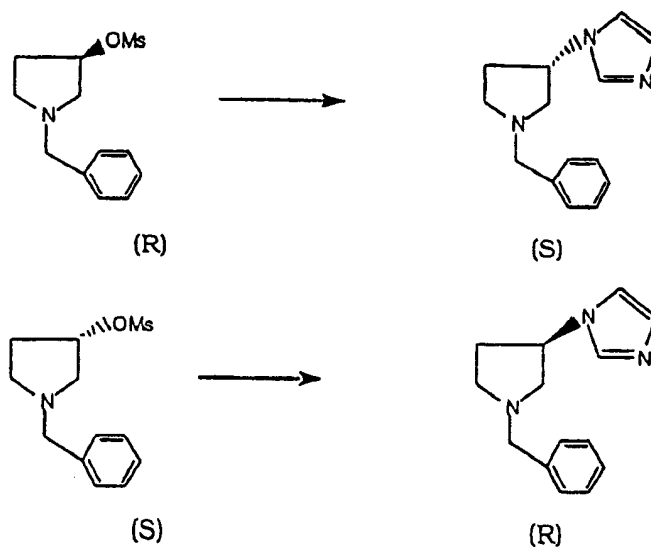


将1N-苄基-3(R)-羟基-吡咯烷(5g, 28.21mmol)和三乙胺(7.86ml, 56.35mmol)溶于二氯甲烷(50ml)中, 于0℃、氮气下搅拌该混合物。
 加入甲磺酰氯(2.62ml, 33.87mmol), 于室温将该溶液搅拌2小时。用
 二氯甲烷稀释该溶液, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸
 镁干燥, 过滤并蒸发至干, 得到目标化合物(7.2g, 96.4%)。FABMS
 (M+H) = 256; δ_H (CDCl₃) 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.7-2.85
 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.3 (s, 5H).

以类似的方法, 由1N-苄基-3(S)-羟基-吡咯烷(5g, 28.21mmol)制备(S)异构体, 得到目标化合物(7.15g, 98%)。

步骤B

1N-苄基-3-(S)和(R)-(1H-咪唑-1-基)-吡咯烷

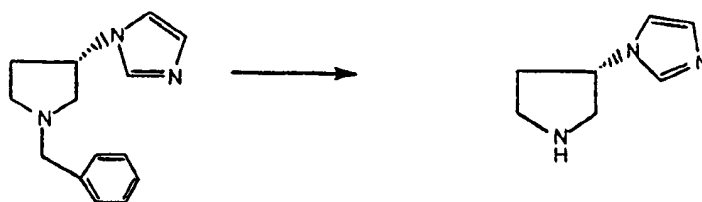


于氮气环境下，将步骤A的目标化合物(2.0g, 7.84mmol)加至咪唑
 5 (1.1g, 16.17mmol)的DMF (25ml)搅拌溶液中。于60℃将该混合物搅拌
 16小时，真空蒸发DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物，依次用
 水和盐水洗涤萃取物，蒸发二氯甲烷，得到目标残留物，将其经硅
 胶层析，用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，
 得到目标化合物(0.95g, 50.56%)。FABMS: (M+1) = 228.

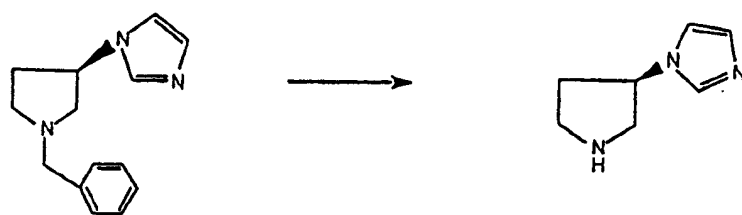
10 以类似的方法，制备其他异构体。

步骤C

3-(R)和(S)-(1H-咪唑-1-基)-吡咯烷



15

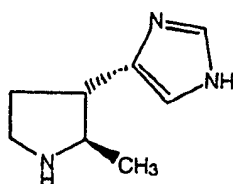


于50psi氢气环境下, 将步骤B的目标化合物(0.95g)和10%披钨炭(0.5g)在乙醇(20ml)中的混合物搅拌24小时。滤除催化剂, 得到目标化合物(0.522g, 99.9%), 使其与三环酸偶合。

5 以类似的方法, 由目标化合物(1.0g)和10%披钨炭(0.6g), 以99%产率得到(R)异构体。

制备实施例55

(-)-2-甲基-3-(1H-咪唑-4-基)-吡咯烷

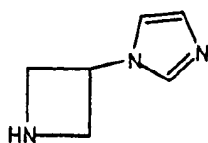


10

根据J. Med. Chem. 1995, 1593-1599所述方法, 制备该化合物。

制备实施例56

3-(1H-咪唑-1-基)-氮杂环丁烷



15

步骤A

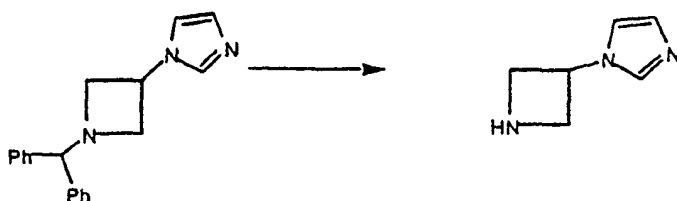
1N-二苯基甲基-(1H-咪唑-1-基)-氮杂环丁烷



于氮气环境下，将1N-二苯基甲基-3-甲磺酰基氧基-氮杂环丁烷(J. Che. Res. 1996, 430) (10.0g, 29.26mmol)加至咪唑(5.96g, 87.78mmol)的 DMF (100ml)搅拌溶液中。于60℃将该混合物搅拌16小时，真空蒸发 DMF。用二氯甲烷萃取产生的粗品产物，依次用水和盐水洗涤萃取物，蒸发二氯甲烷，得到目标残留物，将其经硅胶层析纯化，用4% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(2.87g, 33.9%)。FABMS: (M+1) = 290; δ_H (CDCl₃) 3.3 (dd, 2H), 3.65 (dt, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.8 (m, 1H), 7.1-7.5 (m, 12H), 7.8 (s, 1H).

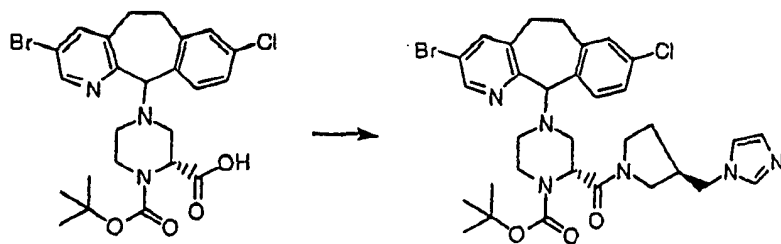
步骤B

3-(1H-咪唑-1-基)-氮杂环丁烷



于50psi、氢气环境下，将步骤A的目标化合物(2.8g)和10%披钨炭(1.1g)的甲醇(25ml)混合物搅拌24小时。过滤催化剂，得到目标化合物(1.05g, 99.9%)，使其与三环酸偶合。

实施例54

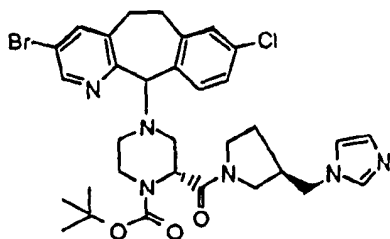


将4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-1-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-2(R)-哌嗪羧酸(2g, 3.8mmol)加至制备实施
 5 例50的目标化合物(1.1g, 4.7mmol)、DEC (1.8g, 9.4mmol)、HOBT (1.28, 9.48mmol)和NMM (2.6ml, 23.7mmol)的DMF (100ml)溶液中。于室温下，将产生的溶液搅拌24小时。用水稀释反应混合物至停止形成沉淀，过滤淤浆。用二氯甲烷稀释沉淀，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(1.48g, 55%)。FABMS: (M+1) = 669。

实施例55和实施例56

经制备性HPLC、采用CHIRALPAK AD柱，用含有0.2% DEA的
 15 15%异丙醇的己烷溶液洗脱，将实施例1的目标化合物分离为单独的11-(R)-和11-(S)-异构体。

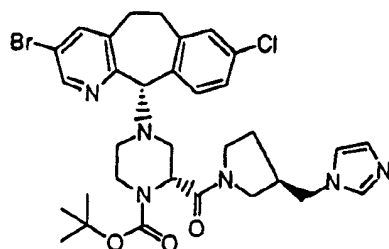
实施例55



20 异构体A: 保留时间(分析) = 8.885分钟; $[\alpha]_D = -13.1$ (3.06mg, 于

2.0ml甲醇中); FABMS: (M+1) = 669.

实施例56



5

异构体B: 保留时间(分析) = 8.885分钟; $[\alpha]_D = +12.1$ (2.32mg, 于 2.0ml甲醇中); FABMS: (M+1) = 669.

实施例57-69

10

根据与实施例1所述基本相同的方法, 只是采用适当的胺, 可获得下式的化合物, 其中 R^8 与下表9定义相同:

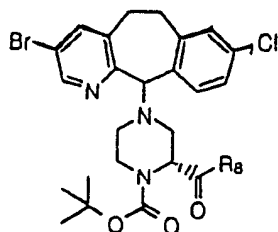
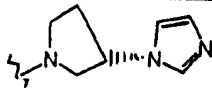
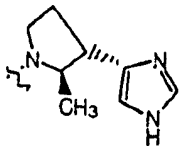
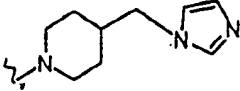
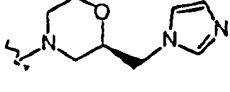


表9

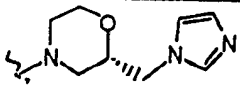
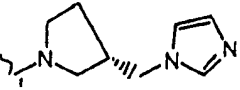
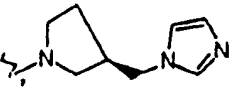
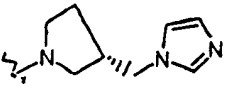
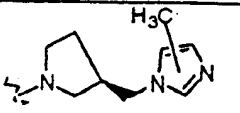
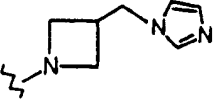
实施例	R^8	CMPD
57	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 669

15

续表9

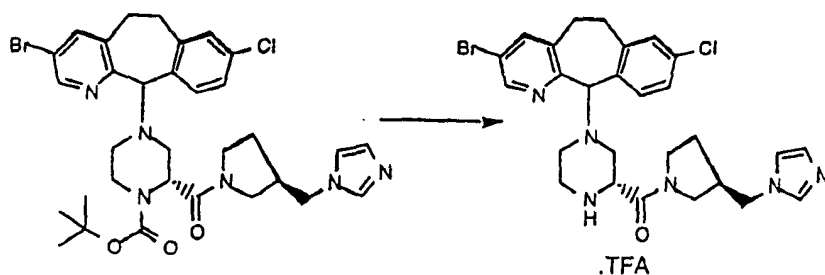
实施例	R ⁸	CMPD
58	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 655
59	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 655
60	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 669
61	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 641
62	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 683
63	 11-(R,S)	FABMS (M+1)= 685

续表9

实施例	R ⁸	CMPD
64	 11- (R,S)	FABMS (M+1)= 685
65	 11- (R,S)	FABMS (M+1)= 669
66	 11-S	FABMS (M+1)= 669
67	 11-R	FABMS (M+1)= 669
68	 11- (R,S)	FABMS (M+1)= 683
69	 11- (R,S)	FABMS (M+1)= 655

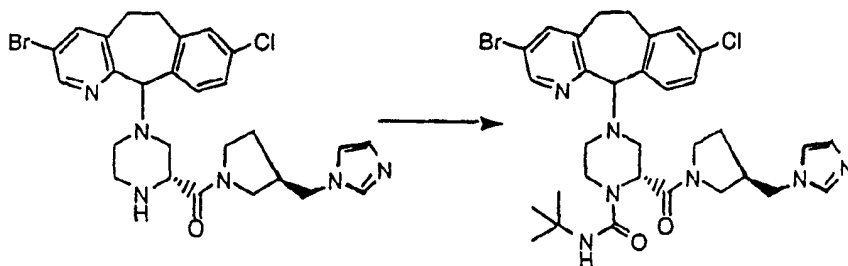
实施例70

步骤A



于室温下，将实施例54的目标化合物(0.1g, 0.15mmol)在二氯甲烷(20ml)和TFA (1ml)中搅拌2小时。将反应混合物蒸发至干，得到目标化合物，将其直接用于步骤B。

步骤B



将步骤A的目标化合物(0.186g, 0.182mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中，加入三乙胺(0.063g, 0.621mmol)和叔丁基异氰酸酯(0.0185g, 0.187mmol)。于室温下，将产生的溶液搅拌2小时，用水稀释，用二氯甲烷萃取。经硫酸镁干燥二氯甲烷萃取物，过滤并在二氯甲烷中浓缩，得到目标化合物(0.084g)。FABMS (M+1) = 668。

实施例71-73

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用不同的异氰酸酯，可得到其中R⁹与表10定义相同的下式所示的化合物：

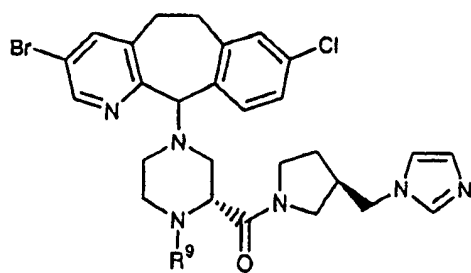
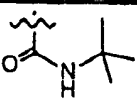
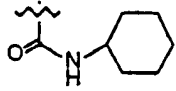
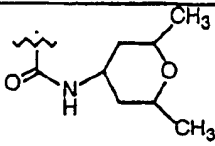


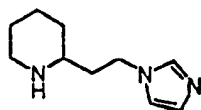
表10

R ⁹	CMPD
实施例 71  11- (R,S)	FABMS (M+1)= 668
实施例 72  11- (R,S)	FABMS (M+1)= 696
实施例 73  11- (R,S)	FABMS (M+1)= 710

5

制备实施例57

2(R/S)-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶



步骤A

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-(2-羟基乙基)哌啶



将2(R/S)-(2-羟基乙基)哌啶(5g, 38.7mmol)和氢氧化钠(1.55g, 67.4mmol)溶于四氢呋喃-水(1:1) (100ml)中, 加入二叔丁基二碳酸酯(9.29g, 42.6mmol), 于25℃将该混合物搅拌120小时。用BioRad 50W-X4 (RSO₃H)树脂(42ml)处理该溶液并过滤。用水和四氢呋喃洗涤树脂, 将合并的滤液蒸发至干。经硅胶层析, 用1% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(8.87g, 95%): CIMS: m/z 230.2 (MH⁺); δ_{H} (CDCl₃) 1.47 ppm (9H, s, CH₃); δ_{C} (CDCl₃) CH₃: 28.4, 28.4, 28.4; CH₂: 19.2, 25.6, 29.6, 29.6, 32.3, ~39.6, ~58.3; CH: ~45.9; C: 80.1, 未检测到羰基。

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-(2-甲磺酰基氧基乙基)哌啶



将上述步骤A的目标化合物(2g, 8.72mmol)和三乙胺(7.29ml, 52.4mmol)溶于二氯甲烷(50ml)中, 于0℃、氩气下搅拌该混合物。加入甲磺酰氯(2.03ml, 26.2mmol), 于25℃将该溶液搅拌2小时。用二氯甲烷稀释该溶液, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干, 产物经硅胶层析纯化, 用2% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(1.25g, 61%)。ESMS: m/z 308.1 (MH⁺). δ_{C} (CDCl₃) 28.5, 28.5, 28.5, 37.4/39.3; CH₂:

19.1, 23.8/25.5, 28.9/29.6, 33.1, 45.2; CH: 54.2; C: 79.8, ~155.2.

步骤C

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶



5

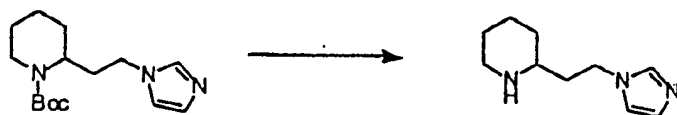
将上述步骤B的目标化合物(2.68g, 8.72mmol) (粗品产物, 未经层析)溶于无水二甲基甲酰胺(30ml)中, 加入咪唑钠(1.18g, 13.1mmol). 将该混合物于70℃加热2小时, 然后蒸发至干. 产物直接经硅胶层析, 用1% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(1.69g, 69%). ESMS: m/z 280.1 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.48 ppm (9H, s, CH_3); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.1, 25.5, 28.9, 31.8, ~39.1, 44.3; CH: 48.1, 118.9, 129.5, 137.1; C: 80.1, 未观察到羰基.

10

步骤D

2(R/S)-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶

15



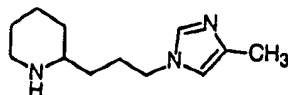
将上述步骤C的目标化合物(1.6g, 5.73mmol)溶于甲醇(10ml)中, 加入10%浓硫酸的二氧六环(v/v) (40ml)溶液, 于25℃将该溶液搅拌2小时. 用BioRad AG1-X8 (OH^-)树脂处理该混合物至碱性. 滤除树脂, 用甲醇洗涤. 将合并的滤液蒸发至干, 经硅胶层析纯化, 用5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(1.02g, 99%): CIMS: m/z 180.35 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 6.94 (1H, s, Im-H5), 7.18 (1H, s, Im-H4)和7.50 ppm (1H, s, Im-H2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 24.6, 26.8, 33.2, 38.6, 43.8, 47.0; CH: 53.9, 118.9, 129.5, 118.8.

20

25

制备实施例58

2(R/S)-[3-(1H-4-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



步骤A

5 2(R/S)-(3-羟基丙基)哌啶



将2-(3-羟基丙基)吡啶(5g, 36.4mmol)溶于1N HCl (36.4ml, 36.4mmol)和水(63.6ml), 于氩气环境下加入氧化铂(IV)一水合物(1g, 4.08mmol)。于55psi、Parr高压气体储罐中、25℃下将混合物氢化96
10 小时。通过Celite®滤除催化剂, 用水洗涤。用BioRad AG1-X8 (OH⁻)树脂处理该合并的滤液至碱性。滤除树脂, 用水洗涤。将合并的滤液蒸发至干, 产物经硅胶层析, 用10增加至20% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(5.22g, 100%): CIMS:
15 m/z 144.40 (MH⁺); δ_H (d₆-DMSO) CH₂: 24.0, 25.3, 28.8, 31.5, 32.8, 45.9, 60.8; CH: 56.1.

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-(3-羟基丙基)哌啶



20

基本上根据上述制备实施例57步骤A所述方法，但是使反应进行166小时，使上述步骤A的目标化合物(3g, 20.9mmol)与二叔丁基二碳酸酯(5.03g, 23mmol)和氢氧化钠(0.8378g, 20.9mmol)反应。产物经硅胶层析，用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，
 5 得到目标化合物(4.04g, 79%): ESMS: m/z 244.0 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.45 ppm (9H, s, CH_3); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.0, 25.6, 26.2, 29.2, ~38.8, 62.8; CH: ~50.0; C: 79.3, ~155.2.

步骤C

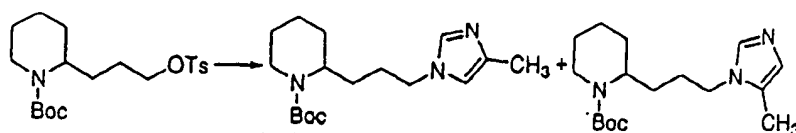
10 1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[3-(4-甲苯磺酰基氧基)丙基]哌啶



将上述步骤B的目标化合物(2g, 8.22mmol)溶于无水吡啶(10ml)中，将该溶液在搅拌下冷却至0℃。加入4-甲苯磺酰氯(1.88g, 9.86mmol)，将该混合物于0℃搅拌2小时。将该混合物蒸发至干，将
 15 残留物溶于二氯甲烷中，用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析，用0.25%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(2.53g, 77%)。ESMS: m/z 398.1 (MH^+). δ_H ($CDCl_3$) 1.41 (9H, s, CH_3), 2.45 (3H, s, Ar- CH_3), 4.06 (2H, m, CH_2O), 7.36 (2H, d, Ar- H_3 和Ar- H_5)和7.79 ppm (2H, m, Ar- H_2 和Ar- H_6);
 20 δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 19.1, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 21.7, 22.8, 25.7, 25.8, 28.8, 38.7, 70.6; CH: ~49.6, 127.9, 127.9, 129.9, 129.9; C: 71.1, 133.2, 144.6, 155.1.

步骤D

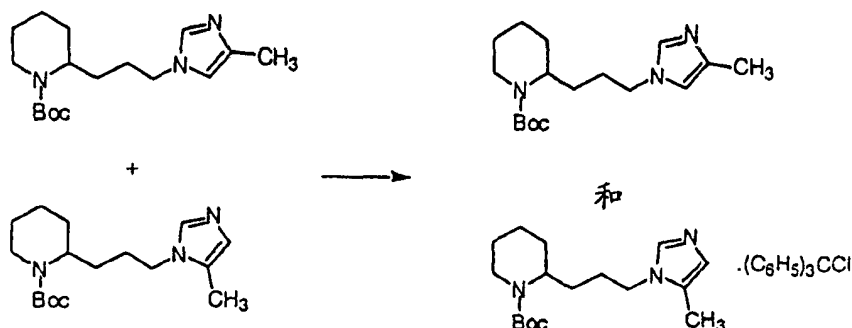
1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[3-(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



将4-甲基咪唑(0.5453g, 6.64mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(15ml)
 5 中, 加入95%氯化钠(0.1678g, 6.64mmol)。于25℃、氩气下, 将该混合物搅拌0.5小时。加入制备实施例58步骤C的目标化合物(2.4g, 6.04mmol)的无水二甲基甲酰胺(10ml)溶液, 于25℃将该混合物搅拌1小时。根据制备实施例2步骤A所述方法处理产物, 经硅胶层析, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物的混合物(1.459g, 79%) (4-Me: 5-Me:: 63:37); CIMS: $m/z = 308.25$ (MH^+); 4-Me: δ_H ($CDCl_3$) 1.43 (9H, s, CH_3), 2.18 (3H, s, Im-4-Me), 3.87 (2H, m, CH_2 -Im), 6.58 (1H, s, Im-H₃)和7.33 ppm (1H, s, Im-H₂); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.8, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.0, 25.6, 26.4, 27.7, 28.7, 38.9, 46.5; CH: ~49.4, 115.2, 136.2; C: 79.4, 138.7, 155.1和5-Me: δ_H ($CDCl_3$) 1.43 (9H, s, CH_3), 2.16 (3H, s, Im-5-Me), 3.87 (2H, m, CH_2 -Im), 6.74 (1H, s, Im-H₄)和7.37 ppm (1H, s, Im-H₂); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 9.3, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.0, 25.6, 26.5, 27.3, 28.7, 39.0, 44.4; CH: ~49.4, 126.9, 136.8; C: 79.4, ~138.7, 155.1.

步骤E

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[3-(1H-4-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



于0℃、氩气下，将上述步骤D的化合物的混合物(1.054g)溶于无水二氯甲烷(10ml)中。加入三苯甲基氯(0.3981g，每当量5-甲基异构体加入1.1eq)，于0℃将该混合物搅拌2小时。将反应混合物直接上样于硅胶柱，用50%乙酸乙酯的丙酮溶液洗脱，得到纯品4-甲基异构体(0.7242g, 69%) 4-Me; CIMS: m/z 308.30 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.43 (9H, s, CH_3), 2.18 (3H, s, Im-4-Me), 3.84 (2H, m, CH_2 -Im), 6.58 (1H, s, Im- H_5)和 7.30 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.8, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.0, 25.5, 26.4, 27.7, 28.7, 38.8, 46.5; CH: ~49.4, 115.2, 136.2; C: 79.3, 138.4, 155.1.

步骤F

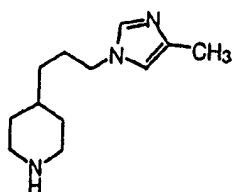
2(R/S)-[3-(1H-4-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



根据制备实施例57步骤D所述方法，将上述步骤E的目标化合物(0.4456g, 1.5mmol)去保护，产物经硅胶层析，用20% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到目标化合物(0.2627g, 87%); CIMS: m/z 208.25 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 2.14 (3H, s, Im-4-Me), 3.79 (2H, m, CH_2 -Im), 6.52 (1H, s, Im- H_5)和7.24 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C

(CDCl₃) CH₃: 13.7; CH₂: 24.7, 26.6, 27.5, 32.9, 34.3, 47.0, 47.1; CH: 56.3, 115.2, 136.1; C: 138.4.

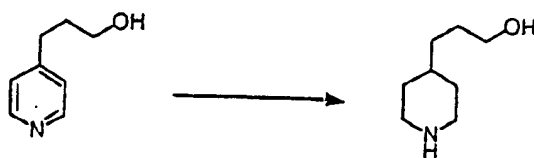
制备实施例59



5

步骤A

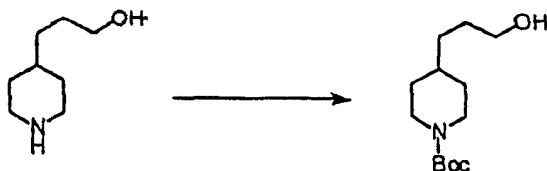
4(R/S)-(3-羟基丙基)哌啶



10 将4-(3-羟基丙基)吡啶(5g, 36.4mmol)溶于1N HCl (36.4ml, 36.4mmol)和水(63.6ml), 于氩气环境下加入氧化铂(IV)一水合物(1g, 4.08mmol)。于55psi、Parr高压气体储罐中、25℃下将混合物氢化66小时。通过Celite®滤除催化剂, 用水洗涤。用BioRad AG1-X8 (OH⁻)树脂处理该混合物至碱性。滤除树脂, 用水洗涤。将合并的滤液蒸
15 发至干, 产物经硅胶层析, 用7% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(4.91g, 94%): CIMS: m/z 144.40 (MH⁺); δ_C (d₆-DMSO) CH₂: 29.4, 31.6, 31.6, 32.8, 45.1, 45.1, 60.8; CH: 34.8.

步骤B

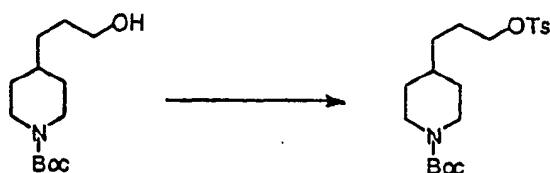
N-叔丁氧基羰基-4(R/S)-(3-羟基丙基)哌啶



基本上根据上述制备实施例57步骤A所述方法，但是使反应进行
 5 166小时，使上述步骤A的目标化合物(3g, 20.9mmol)与二叔丁基二碳酸酯(5.03g, 23mmol)和氢氧化钠(0.8378g, 20.9mmol)反应。产物经硅胶层析纯化，用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(3.33g, 65%): ESMS: m/z 244.2 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.47 ppm (9H, s, CH_3); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 29.9, 29.9, 32.2, 32.6, 44.1, 44.1; CH: 35.9; C: 79.3, ~154.8.

步骤C

1N-叔丁氧基羰基-4(R/S)-[3-(4-甲苯磺酰基氧基)丙基]哌啶



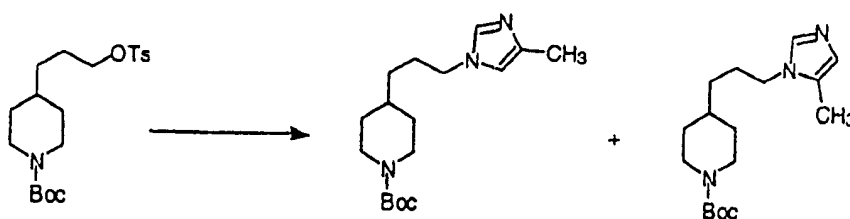
15 将上述步骤B的目标化合物(2g, 8.22mmol)溶于无水吡啶(10ml)中，将该溶液在搅拌下冷却至0℃。加入4-甲苯磺酰氯(1.88g, 9.86mmol)，将该混合物于0℃搅拌2小时。将该混合物蒸发至干，将残留物溶于二氯甲烷中，用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析，用0.5%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(2.86g, 88%). ESMS: m/z 398.1 (MH^+).

δ_{H} (CDCl_3) 1.44 (9H, s, CH_3), 2.46 (3H, s, Ar- CH_3), 4.01 (2H, m, CH_2O), 7.35 (2H, d, Ar- H_3 和 H_5)和7.79 ppm (2H, d, Ar- H_2 和 H_6); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 21.7, 28.6, 28.6, 28.6; CH_2 : 26.1, 32.0, 32.0, 32.1, 43.9, 43.9, 70.7; CH: 35.5, 127.9, 127.9, 129.9, 129.9; C: 79.3, 133.1, 144.8, 154.9.

5

步骤D

1N-叔丁氧基羰基-4-[3-(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



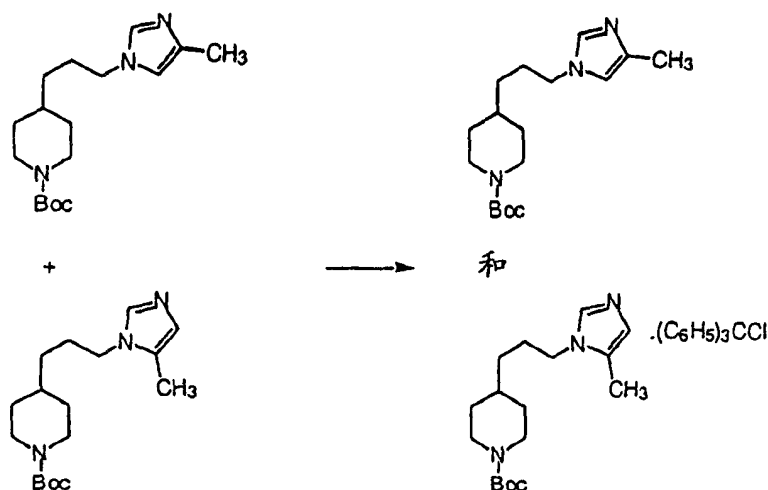
10 将4-甲基咪唑(0.5453g, 6.64mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(15ml)中, 于25℃、氩气下, 向该搅拌的溶液中加入95%氢化钠(0.1678g, 6.64mmol)。于25℃将该溶液搅拌0.5小时。加入制备实施例59步骤C的目标化合物(2.4g, 6.04mmol)的无水二甲基甲酰胺(10ml)溶液, 于25℃将该混合物搅拌1小时。根据制备实施例2步骤A所述方法处理产

15 物, 经硅胶层析, 用3%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物的混合物(1.584g, 85%) (4-Me: 5-Me:: 58:42); CIMS: m/z 308.25 (MH^+); 4-Me: δ_{H} (CDCl_3) 1.44 (9H, s, CH_3), 2.21 (3H, s, Im-4-Me), 3.82 (2H, m, CH_2 -Im), 6.59 (1H, s, Im- H_5)和7.33 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 13.8, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 28.3, 32.1, 33.4, 33.4, 44.0, 47.1, 47.1; CH: 35.8, 115.2, 136.2; C: 79.3, 138.5, 154.9和5-Me: δ_{H} (CDCl_3) 1.44 (9H, s, CH_3), 2.19 (3H, s, Im-5-Me), 3.82 (2H, m, CH_2 -Im), 6.77 (1H, s, Im- H_4)和7.39 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 9.3, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 28.1, 32.1, 33.4, 33.4, 44.0, 44.0, 44.9; CH: 35.8, 127.0, 136.2; C: 79.3, 133.7, 154.9.

20

步骤E

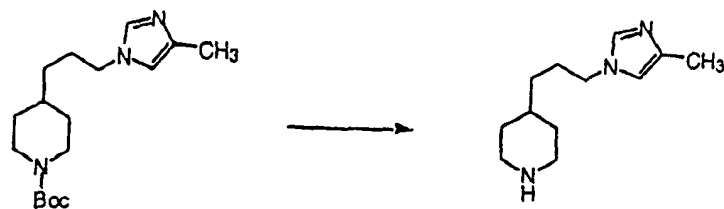
1N-叔丁氧基羰基-4-[3-(1H-4-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



于0℃、氩气下，将上述步骤D的化合物的混合物(1.51g)溶于无水二氯甲烷(10ml)中。加入三苯甲基氯(1.15g，每当量5-甲基异构体加入2eq)，于0℃将该混合物搅拌2小时。将反应混合物直接上样于硅胶柱，用50%乙酸乙酯的丙酮溶液洗脱，得到纯品4-甲基异构体(0.635g, 65%) 4-Me; CIMS: m/z 308.30 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.44 (9H, s, CH_3), 2.22 (3H, s, Im-4-Me), 3.83 (2H, m, CH_2 -Im), 6.60 (1H, s, Im- H_5)和7.33 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.8, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 28.2, 32.0, 33.4, 33.4, 43.9, 47.1, 47.1; CH: 35.7, 115.2, 136.2; C: 79.3, 138.5, 154.8.

步骤F

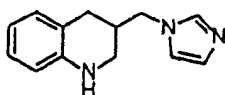
4-[3-(1H-4-甲基咪唑-1-基)丙基]哌啶



根据制备实施例57步骤D所述方法,使目标化合物去保护,产物经硅胶层析,用20%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂,得到目标化合物(0.3581g, 89%); CIMS: m/z 208.25 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 2.12 (3H, s, Im-4-Me), 3.74 (2H, m, CH_2 -Im), 6.51 (1H, s, Im- H_5) 和7.25 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.6; CH_2 : 28.1, 33.3, 33.3, 33.9, 46.5, 46.5, 47.1; CH: 35.8, 115.1, 136.0; C: 138.2.

制备实施例60

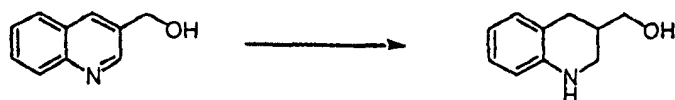
3(R/S)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



10

步骤A

3(R/S)-(羟基甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉



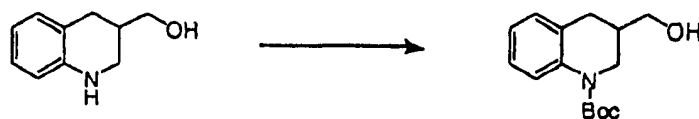
15

将3-羟基甲基喹啉(0.45g, 2.83mmol) (根据B. R. Brown, D. L. Hammick和B. H. Thewlis, J. Chem. Soc., 1951, 1145-1149所述制备)溶于甲醇(100ml)中,置于Parr高压气体储罐中。加入氧化铂(IV)一水合物(0.225g, 0.918mmol),于50psi、25℃下将混合物氢化6小时。倾析除去催化剂,用甲醇洗涤。蒸发甲醇至干,产物经硅胶层析,用3%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂,得到目标化合物(0.3843g, 83%); CIMS: m/z 164.35 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 6.50 (1H, d, Ar- H_8), 6.64 (1H, t, Ar- H_6), 6.98 (1H, d, Ar- H_5)和6.99 ppm (1H, m, Ar- H_7); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 29.5, 44.0, 65.2; CH, 34.9, 114.2, 117.4, 126.9, 129.8; C, 120.2, 144.5.

20

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-3(R/S)-(羟基甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉

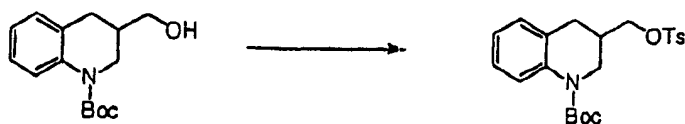


将上述步骤A的目标化合物(2.578g, 15.79mmol)溶于四氢呋喃
 5 (51.5ml)中, 加入在水(51.5ml)中的氢氧化钠(0.634g, 15.79mmol)。加入二叔丁基二碳酸酯(6.888g, 31.58mmol), 将该混合物于25℃搅拌187小时。再加入二叔丁基二碳酸酯(0.6888g, 3.16mmol), 使反应共进行301小时。根据制备实施例1步骤A所述方法, 处理该产物并纯化, 得到目标化合物(3.794g, 91%): FABMS: m/z 264.1 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$)
 10 1.50 (9H, s, CH_3), 7.03 (1H, m, Ar-H), 7.19-7.10 (2H, m, Ar-H)和7.58 ppm (1H, d, Ar-H); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.3, 28.3, 28.3; CH_2 : 29.5, 45.1, 63.6; CH: 36.1, 124.0, 124.6, 125.6, 129.2; C, 81.5, 128.2, ~138.8, ~154.7.

15

步骤C

1N-叔丁氧基羰基-3(R/S)-[(4-甲磺酰基氧基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



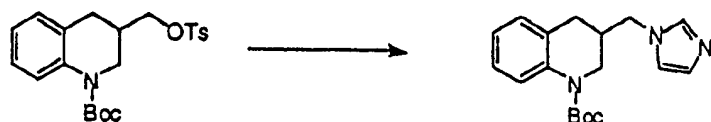
20

将上述步骤B的外消旋化合物(0.322g, 1.22mmol)溶于无水吡啶
 (2ml)中, 将该溶液冷却至0℃。加入4-甲苯磺酰氯(0.28g, 1.464mmol), 将该反应物于0℃搅拌5小时。然后于40℃将该混合物加热13小时, 根据制备实施例2步骤C所述方法处理, 得到目标化合物(0.481g), 将其直接用于下面步骤E。

以类似的方法处理上述步骤C的单独的纯品对映体，得到目标化合物的3(R)和3(S)对映体。

步骤D

5 1N-叔丁氧基羰基-3(R/S)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉

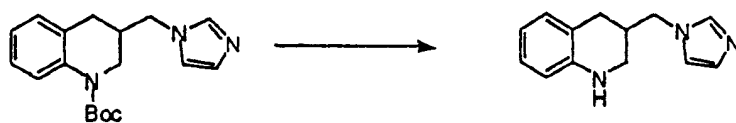


将上述步骤D的目标外消旋产物溶于无水二甲基甲酰胺(5ml)中，加入咪唑钠(0.1652g, 1.83mmol)。于65℃、氩气下，将该混合物加热4小时。将该溶液蒸发至干，将残留物溶于二氯甲烷中，用水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。经硅胶层析，用2.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到目标化合物(0.3284g, 86%); ESMS: m/z 314.1 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.51 (9H, s, CH_3), 6.97 (1H, s, Im- H_5), 7.01 (1H, t, Ar- H_6), 7.06 (1H, t, Ar- H_7), 7.12 (1H, s, Im- H_4), 7.17 (1H, t, Ar- H_5), 7.51 (1H, s, Im- H_2)和7.68 ppm (1H, d, Ar- H_8); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 31.0, 46.7, 49.5; CH: 35.9, 119.1, 123.8/123.9, 126.4, 126.9, 129.0, 129.8, 137.5; C: 81.5, 137.5, 138.2, 153.7.

类似地处理上述步骤D的单独的纯品对映体，得到目标化合物的3(R)和3(S)对映体。

步骤E

3(R/S)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



25

将上述步骤E的目标外消旋化合物(0.3208g, 1.024mmol)溶于无水
 甲醇(5.42ml)中, 加入10%浓硫酸/二氧六环(v/v) (13.95ml), 于25℃将
 该混合物搅拌1小时。根据上述制备实施例1步骤D所述方法, 处理产
 物。经硅胶层析, 用2.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶
 液作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.19g, 90%); CIMS: m/z 214.2 (MH^+);
 δ_H ($CDCl_3$) 3.97 (2H, m, Im- CH_2), 6.51 (1H, d, Ar- H_8), 6.65 (1H, t, Ar- H_6),
 6.95 (1H, s, Ar- H_5), 6.96 (1H, t, Ar- H_7), 7.01 (1H, t, Ar- H_3), 7.09 (1H, s,
 Im- H_4) 和7.50 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 30.2, 43.5, 49.0;
 CH: 33.7, 114.2, 117.7, 119.3, 127.3, 129.5, 130.0, 137.7; C: 118.4,
 143.9.

步骤F

3(R)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉
 和

3(S)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



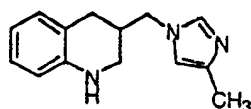
经制备性HPLC、采用Chiralpak® AD柱(50×5cm), 用己烷-异丙
 醇-二乙胺(80:20:0.2)作为洗脱剂, 分离上述步骤E的外消旋目标化合
 物(0.6545g), 得到极性较小(-)-对映体(0.3244g): CIMS: m/z 214.15
 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.97 (2H, m, Im- CH_2), 6.52 (1H, d, Ar- H_8), 6.68 (1H, t,
 Ar- H_6), 6.96 (1H, s, Im- H_5), 6.96 (1H, t, Ar- H_7), 7.02 (1H, t, Ar- H_3), 7.10
 (1H, s, Im- H_4) 和7.49 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 30.2, 43.5,
 49.0; CH: 33.7, 114.2, 117.7, 119.3, 127.3, 129.6, 130.0, 137.7; C: 118.5,
 143.9; $[\alpha]_D^{20} -57.3^\circ$ ($c = 10.43\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)和极性较大(+)-对映体
 (0.3286g): CIMS: m/z 214.15 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.97 (2H, m, Im- CH_2),
 6.52 (1H, d, Ar- H_8), 6.67 (1H, t, Ar- H_6), 6.96 (1H, s, Im- H_5), 6.96 (1H, t,

Ar-H₇), 7.01 (1H, t, Ar-H₅), 7.11 (1H, s, Im-H₄) 和 7.50 ppm (1H, s, Im-H₂); δ_c (CDCl₃) CH₂: 30.2, 43.5, 49.0; CH: 33.7, 114.2, 117.7, 119.3, 127.3, 129.6, 130.1, 137.7; C: 118.5, 143.9; $[\alpha]_D^{20} + 56.8^\circ$ (c = 10.70mg/2ml, 甲醇), 相应于目标化合物。

5

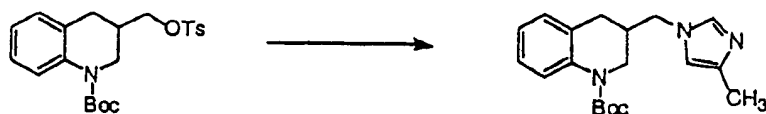
制备实施例61

3-[(1H-4-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



步骤A

10 1N-叔丁氧基羰基-3-[(1H-4-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



15 将4-甲基咪唑(0.9504g, 11.6mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(52ml)中, 于25℃、氩气环境下, 将95%氢化钠(0.2924g, 11.6mmol)逐份加至搅拌的溶液中。将该混合物搅拌1小时。加入制备实施例60步骤C的目标外消旋化合物(4.394g, 10.5mmol)的无水二甲基甲酰胺(25ml)溶液, 将该混合物于25℃搅拌1小时, 然后于55-60℃搅拌7小时。将该混合物蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用0.5%-2%-4%-6%-10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到外消旋目标化合物(1.93g, 56%): (4-Me:5-Me: 1.46:1.0): CIMS: m/z 328.25 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 1.51 (9H, s, CH₃), 2.20/2.24 (3H, s, 5-Me/4-Me), 3.81/3.88 (2H, m, 5-Me-Im-CH₂/4-Me-Im-CH₂), 6.65/6.83 (1H, s, 4-Me-Im-H₃/5-Me-Im-H₄), 6.99-7.07 (2H, m, Ar-H₇和Ar-H₅), 7.17/7.20 (1H, d, Ar-H₆), 7.36/7.43 (1H, s, 4-Me-Im-H₂/5-Me-Im-H₂)和7.67/7.71 ppm (1H, d, Ar-

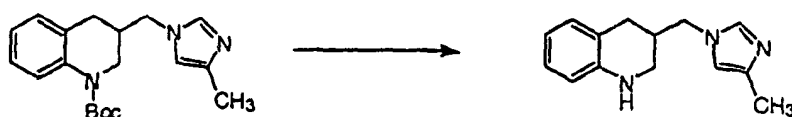
20

25

H₉); δ_c (CDCl₃) 4-Me: CH₃: 13.8, 28.4, 28.4, 28.4; CH₂: 31.0, 46.8, 49.4; CH, 35.8, 115.6, 123.8, 123.9, 126.3, 129.1, 136.7; C, 81.4, 127.0, 138.2, 153.7; 和5-Me: CH₃: 9.4, 28.4, 28.4, 28.4; CH₂: 31.0, 46.9, 47.1; CH, 35.3, 123.9, 123.9, 126.4, 126.9, 129.1, 137.3; C, 81.5, 127.3, 138.9, 153.7.

步骤B

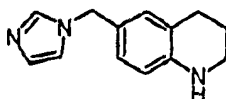
3-[(1H-4-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



基本上按照制备实施例57步骤D所述方法, 将上述步骤A的目标化合物去保护, 并经硅胶层析, 得到目标化合物。

制备实施例62

6-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



途径1

步骤A

6-(甲磺酰基氧基甲基)喹啉



将6-羟基甲基喹啉(0.4325g, 2.72mmol) (根据C. E. Kaslow和W.R. Clark, J. Org. Chem., 1953, 18, 55-58所述方法制备)和三乙胺(1.5147ml, 10.87mmol)溶于无水二氯甲烷(16ml)中, 将该混合物冷却至0℃。加入甲磺酰氯(0.421ml, 5.43mmol), 于0℃、氩气环境下, 将该混合物

搅拌1小时。再加入三乙胺(0.758ml, 5.435mmol)和甲磺酰氯(0.211ml, 2.72mmol), 使该反应于0℃再进行1小时。蒸发混合物至干, 得到目标化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

5

步骤B

6-[(1H-咪唑-1-基)甲基]喹啉

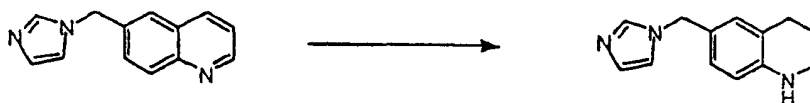


将上述步骤A的目标产物溶于无水二甲基甲酰胺(10ml)中, 加入咪唑钠(0.367g, 4.08mmol)。将该混合物于70℃、氩气环境下加热2小时, 然后蒸发至干。产物经硅胶层析纯化, 得到目标化合物(0.1559g, 27%): FABMS: m/z 210.0 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 5.34 (1H, s, CH_2), 6.97 (1H, s, Im- H_5), 7.15 (1H, s, Im- H_4), 7.44 (1H, dd, Ar- H_3), 7.52 (2H, m, Ar- H_5 和Ar- H_7), 7.64 (1H, s, Im- H_2), 8.12 (2H, d, Ar- H_4 和Ar- H_8)和8.95 ppm (1H, d, Ar- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 50.6; CH, 119.4, 121.8, 125.9, 128.4, 130.1, 130.5, 136.0, 137.6, 151.0; C, 128.2, 134.6, 147.9。

15

步骤C

6-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



20

将上述步骤B的目标化合物(0.045g, 0.215mmol)和甲醇(11ml)置于Parr高压气体储罐中。加入氧化铂(IV)一水合物(0.05g, 0.204mmol), 于50psi、25℃下将混合物氢化2小时。倾析除去催化剂, 用甲醇洗涤。蒸发甲醇至干, 产物经硅胶层析, 用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.0325g, 71%): CIMS: m/z 214.15 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.92 (2H, t, 3- CH_2), 2.61 (2H, m, 4- CH_2), 3.30 (2H, m, 2- CH_2), 4.93 (2H, s, CH_2), 6.42 (1H, d, Ar- H_8), 6.77 (1H, s, Ar-

25

H₅), 6.79 (1H, d, Ar-H₇), 6.90 (1H, bs, Im-H₅), 7.07 (1H, bs, Im-H₄)和
7.52ppm (1H, bs, Im-H₂); δ_c (CDCl₃) CH₂: 21.9, 27.0, 41.9, 50.8; CH,
114.2, 119.2(b), 126.4, 128.7, 129.1, 137.2(b); C, 121.6, 123.8, 144.8.

5 途径2

步骤A

6-羟基甲基-1,2,3,4-四氢喹啉

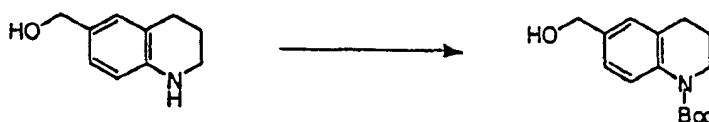


10 将6-羟基甲基喹啉(1g, 6.28mmol) (根据C. E. Kaslow和W.R. Clark,
J. Org. Chem., 1953, 18, 55-58所述方法制备)和甲醇(200ml)置于Parr高
压气体储罐中。加入氧化铂(IV)一水合物(0.5g, 2.04mmol), 于50psi、
25℃下将混合物氢化2小时。滤除催化剂, 用甲醇洗涤。将合并的滤
液蒸发至干, 产物经硅胶层析, 用1.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-
15 二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.7044g, 68%): CIMS: m/z
164.35 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 1.93 (2H, m, 3-CH₂)和2.76 (2H, t, 4-CH₂),
3.30 (2H, m, 2-CH₂), 4.50 (2H, s, CH₂OH), 6.45 (1H, d, Ar-H₈), 6.96 ppm
(2H, m, Ar-H₅和Ar-H₇); δ_c (CDCl₃) CH₂: 22.1, 27.0, 42.0, 65.6; CH,
114.2, 126.4, 129.2; C, 121.5, 129.4, 144.5.

20

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-6-羟基甲基-1,2,3,4-四氢喹啉



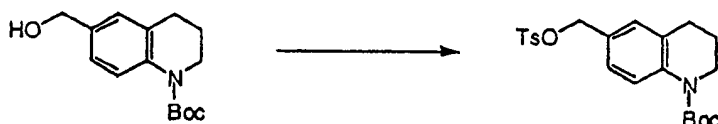
25 将上述步骤A的目标化合物(0.684g, 4.19mmol)溶于四氢呋喃
(25ml), 加入氢氧化钠(0.21g, 5.25mmol)的水(10ml)溶液。加入二叔丁

基二碳酸酯(1.26g, 5.76mmol), 将该混合物于25℃搅拌92小时。再加入二叔丁基二碳酸酯(0.628g, 2.88mmol), 使反应共进行116小时。根据制备实施例1步骤A所述处理反应物, 产物经硅胶层析纯化, 用0.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物

(0.7978g, 72%): ESMS: m/z 264.1 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.52 (9H, s, CH_3), 1.91 (2H, m, 3- CH_2), 2.76 (2H, t, 4- CH_2), 3.70 (2H, m, 2- CH_2), 4.60 (2H, s, CH_2OH), 7.09 (1H, s, Ar- H_5), 7.12 (1H, d, Ar- H_7)和7.64ppm (1H, d, Ar- H_8); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 23.5, 27.6, 44.7, 65.1; CH , 124.3, 124.7, 127.4; C, 80.9, 130.1, 135.6, ~138.4, ~154.2.

步骤C

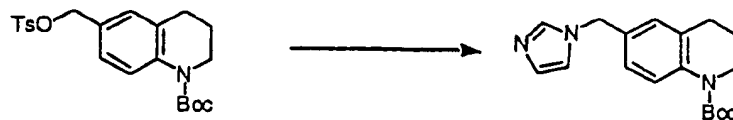
1N-叔丁氧基羰基-6-(4-甲磺酰基氧基甲基)-1,2,3,4-四氢喹啉



采用与制备实施例58步骤C所述基本相同的条件, 使上述步骤B的目标化合物与4-甲磺酰氯和吡啶反应, 硅胶层析后得到目标化合物。

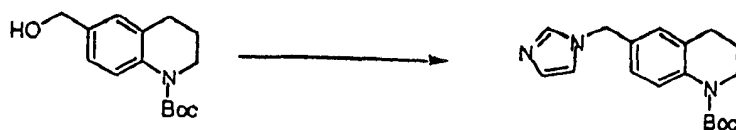
步骤D

1N-叔丁氧基羰基-6-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢喹啉



采用与制备实施例62途径1步骤B所述基本相同的条件, 使上述步骤C的目标化合物在无水二甲基甲酰胺中与咪唑钠反应, 硅胶层析后得到目标化合物。

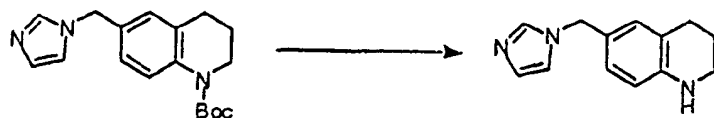
或者



将上述途径2步骤B的目标化合物(0.5166g, 1.96mmol)溶于无水四氢呋喃(5.5ml)中, 加入N,N'-羰基二咪唑(0.668g, 4.12mmol), 于75℃、回流下将该混合物加热4.5小时。将该溶液蒸发至干, 经硅胶层析, 用2% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.0612g, 10%): CIMS: m/z 314.25 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.51 (9H, s, CH_3), 1.92 (2H, m, 3- CH_2), 2.72 (2H, d, 4- CH_2), 3.69 (2H, d, 2- CH_2), 5.04 (2H, s, CH_2 -Im), 6.85 (1H, s, Im- H_5), 6.91 (1H, s, Ar- H_5), 6.97 (1H, d, Ar- H_8), 7.08 (1H, s, Im- H_4), 7.59 (1H, s, Im- H_2)和7.67 ppm (1H, d, Ar- H_9); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 23.4, 27.6, 44.8, 50.5; CH, 119.4, 124.5, 125.0, 127.6, 129.4, 137.3; C, 81.1, 130.5, 130.5, 138.7, 153.9.

步骤E

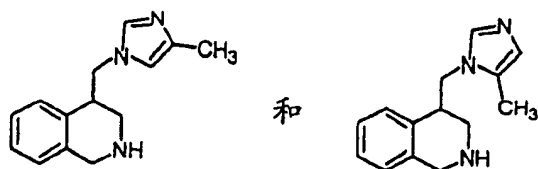
15 6-[(1H-咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢 喹啉



根据与制备实施例57步骤D所述基本相同的方法, 将上述步骤D的目标化合物去保护, 硅胶层析后得到目标化合物。

制备实施例63

4(R/S)-[(1H-4/5甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉

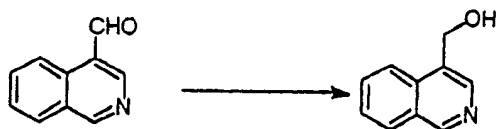


途径1

5

步骤A

4-羟基甲基喹啉



将4-异喹啉甲醛(6.15g, 39.13mmol) (根据J. B. Wommack, T. G. Barbee, Jr., D. J. Thoennes, M. A. McDonald和D. E. Pearson, J. Heterocyclic Chem., 1969, 6, 243-245所述方法制备)溶于无水二氯甲烷(369ml)中, 将该溶液冷却至0℃。加入硼烷-二甲硫复合物(1M四氢吡喃溶液中) (5.23ml, 5.09mmol) (根据E. Mincione, J. Org. Chem., 1978, 43, 1829-1830所述方法制备), 将该混合物于0℃搅拌1.5小时。再加入硼烷-二甲硫复合物(1M四氢吡喃溶液中) (10.455ml, 1.35mmol), 使该反应于0℃再进行2小时。加入甲醇(93.3ml), 将该溶液蒸发至干, 经硅胶层析, 用2-3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到未反应的4-异喹啉甲醛(约23%)、4-(1,2-二氢异喹啉)甲醛(与制备实施例63途径3步骤A所述产物相同(约27%)和目标化合物(1.94g, 31%)。

或者, 通过用10% Pd-Al₂O₃作为催化剂, 经催化氢化4-异喹啉甲醛可制备目标化合物(根据J. Vassant, G. Smets, J. P. Declercq, G. Germain和M. Van Meerssche, J. Org. Chem., 1980, 45, 1557-1565所述

制备)。

步骤B

4-[(4-甲苯磺酰基氧基)甲基]异喹啉

5

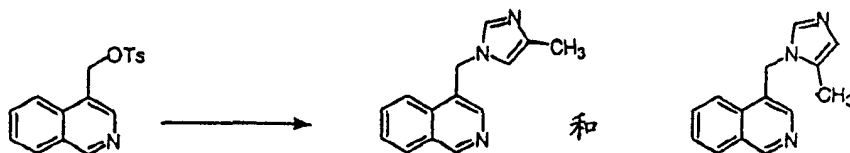


10

于0℃，向上述步骤A的目标化合物(1.94g, 12.2mmol)的无水吡啶(14ml)搅拌溶液中加入4-甲苯磺酰氯(2.784g, 14.6mmol)，将该混合物于0℃搅拌2.5小时。将该溶液蒸发至干，产物与甲苯共沸，然后溶于二氯甲烷中，用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤，过滤并蒸发，得到目标化合物，将其不经进一步纯化用于下一步骤。

步骤C

4-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]异喹啉



15

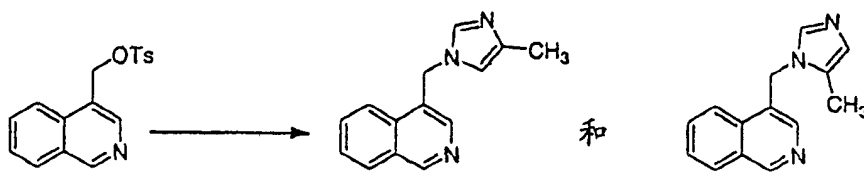
20

将4-甲基咪唑(1.099g, 13.38mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(33.5ml)中，于25℃、向搅拌的溶液中逐份加入95%氢化钠(0.338g, 13.42mmol)。将上述步骤B的目标化合物溶于无水二甲基甲酰胺(14ml)中，于25℃、用20分钟滴加至搅拌的溶液中。将该混合物于25℃搅拌17小时，蒸发至干。将残留物溶于二氯甲烷中，用水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析，用2.5%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到目标化合物的混合物(0.5085g, 19%)(4-Me: 5-Me: 1.2:1): δ_{H} (CDCl_3) 2.18/2.22 (3H, s, 4-Me/5-Me), 5.46 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-Im}$), 6.63/6.89 (1H, s, 4-Me: Im- H_3 /5-Me: Im- H_4), 7.43/7.55 (1H, s, 5-Me:

Im-H₂/4-Me: Im-H₂), 7.63 -7.86 (3H, d和t, Ar-H_{6,7,8}), 8.02/8.38 (1H, s, 5-Me: Ar-H₃/4-Me:Ar-H₃), 8.05 (0.5H, d, 5-Me: Ar-H₃)和9.26/9.28 ppm (1H, s, 5-Me: Ar-H₁/4-Me: Ar-H₁), δ_c (CDCl₃) 4-Me CH₃: 13.6; CH₂: 46.5; CH, 115.7, 121.8, 127.8, 128.7, 131.6, 136.3, 143.3, 154.1; C, 124.7, 128.5, 133.8, 138.7; 和5-Me: CH₃: 9.5; CH₂: 44.4; CH, 121.6, 127.4, 127.8, 128.7, 131.5, 137.2, 142.0, 153.7; C, 124.8, 128.2, 133.4, 138.7.

步骤D

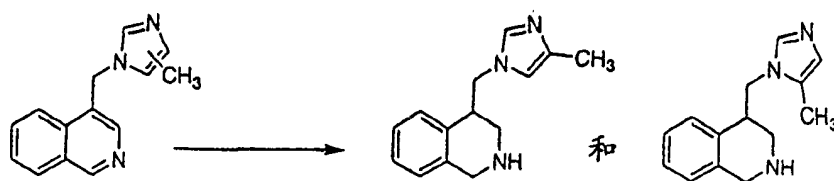
4-[(1H-4-甲基咪唑-1-基)甲基]异喹啉
和
4-[(1H-5-甲基咪唑-1-基)甲基]异喹啉



经制备性HPLC、采用Chiralpak® AD柱, 用己烷-异丙醇-二乙胺 (85:15:0.2)作为洗脱剂, 分离上述步骤C的区域异构体目标混合物(0.45g), 首先得到4-甲基异构体(0.0406g): FABMS: m/z 224.0 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 2.18 (3H, s, 4-CH₃), 5.46 (2H, s, CH₂-Im), 6.62 (1H, s, Im-H₃), 7.54 (1H, s, Im-H₂), 7.67 (1H, t, Ar-H₈), 7.76 (1H, t, Ar-H₇), 7.84 (1H, d, Ar-H₆), 8.04 (1H, d, Ar-H₉), 8.39 (1H, s, Ar-H₃) 和9.27 ppm (1H, s, Ar-H₁); δ_c (CDCl₃) CH₃: 13.6; CH₂: 46.5; CH, 115.7, 121.8, 127.8, 128.7, 131.6, 136.3, 143.3, 154.1; C, 124.7, 128.7, 133.8; 138.8: 随后得到5-甲基异构体(0.0361g) FABMS: m/z 224.1 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 2.20 (3H, s, 5-CH₃), 5.45(2H, s, CH₂-Im), 6.86 (1H, s, Im-H₄), 7.41 (1H, s, Im-H₂), 7.68 (1H, t, Ar-H₈), 7.98 (1H, t, Ar-H₇), 7.84 (1H, d, Ar-H₆), 8.02 (1H, s, Ar-H₂), 8.05 (1H, d, Ar-H₉) 和9.22 ppm (1H, s, Ar-H₁); δ_c (CDCl₃) CH₃: 9.4; CH₂: 44.3; CH, 121.5, 126.9, 127.9, 128.8, 131.7, 137.0, 141.7, 153.6; C, 124.9, 128.2, 133.4, 138.7; 以及重叠的组分(0.28g).

步骤E

4-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉

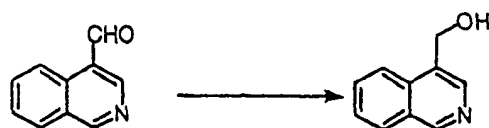


将上述步骤C的目标化合物(0.346g, 1.55mmol)溶于无水甲醇
 5 (80ml)中, 加入氧化铂(IV)一水合物(0.11g), 将该混合物于Parr高压
 气体储罐中、于50psi、25℃下氢化2小时。滤除催化剂, 用甲醇洗涤。
 将甲醇滤液蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用3%(10%浓氢氧化铵的
 甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到4-甲基化合物(0.0299g, 9%):
 ESMS: m/z 228.0; δ_H ($CDCl_3$) 2.24 (3H, s, Im-4- CH_3), 2.81 (1H, bs, NH),
 10 2.93 (2H, m, 3- CH_2), 3.03 (1H, m, 4-CH), 4.04 (2H, s, 1- CH_2), 4.08, 4.27
 (2H, dd, CH_2 -Im), 6.68 (1H, Im- H_2), 7.01-7.09 (2H, m, Ar-H), 7.18 (2H,
 m, Ar-H)和7.36 ppm (1H, s, Im- H_3); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.8; CH_2 : 45.0,
 48.4, 51.1; CH, 39.6, 115.6, 126.5, 126.8, 126.9, 129.1, 136.9; C, 134.5,
 135.7, 138.6; 以及5-甲基化合物(0.0641g, 18%) CH_3 : 9.3; CH_2 : 44.9,
 15 48.8, 50.5; CH, 39.4, 126.5, 126.9, 126.9, 129.0, 136.7; C, 127.0, 134.4,
 135.7, 138.5.

途径2

步骤A

20 4-羟基甲基异喹啉



将4-异喹啉甲醛(1mmol) (根据J. B. Wommack, T. G. Barbee, Jr., D. J. Thoennes, M. A. McDonald和D. E. Pearson, J. Heterocyclic Chem., 1969, 6, 243-245所述方法制备)溶于无水四氢呋喃(50ml)中, 于0℃、用硼烷-二甲硫复合物(0.3mmol) (根据E. Mincione, J. Org. Chem., 1978, 43, 1829-1830所述方法制备)处理0.5-1小时, 并经常规方法处理, 得到目标化合物。

或者, 通过用10% Pd-Al₂O₃作为催化剂, 经催化氢化4-异喹啉甲醛制备目标化合物(根据J. Vassant, G. Smets, J. P. Declercq, G. Germain和M. Van Meerssche, J. Org. Chem., 1980, 45, 1557-1565所述制备)。

步骤B

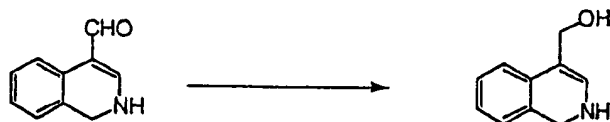
4-[(4-甲苯磺酰基氧基)甲基]异喹啉



将上述步骤A的目标化合物溶于无水吡啶中, 于搅拌下冷却至0℃。加入4-甲苯磺酰氯, 根据制备实施例60步骤D所述进行反应, 得到目标化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。

步骤C

4-羟基甲基-1,2-二氢异喹啉



也可以用新鲜制备的硼氢化锌对上述步骤A的目标化合物进行选择性还原(根据D. C. Sakar, A. R. Das和B. C. Ranu, J. Org. Chem., 1990, 55, 5799-5801所述方法), 从而得到烯丙基醇。

步骤D

N-叔丁氧基羰基-4-羟基甲基-1,2-二氢异喹啉



根据上述步骤C所述方法，使上述步骤B的目标化合物与硼氢化
5 锌反应，得到目标化合物。

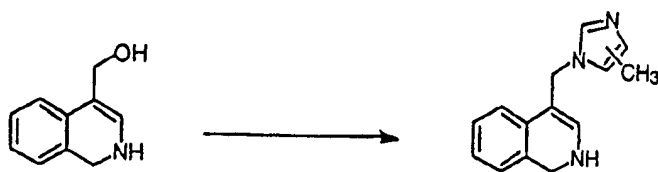
或者：



根据制备实施例57步骤A所述方法，使上述步骤C的目标化合物
10 与二叔丁基二碳酸酯和氢氧化钠反应，得到目标化合物。

步骤E

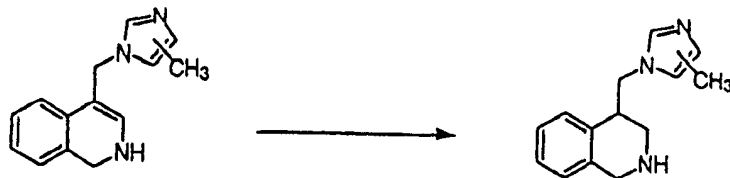
4(R/S)-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2-二氢异喹啉



15 根据制备实施例22步骤D的第2部分所述方法，使上述步骤C的
目标化合物与N,N'-羰基二咪唑反应，得到目标化合物。

步骤F

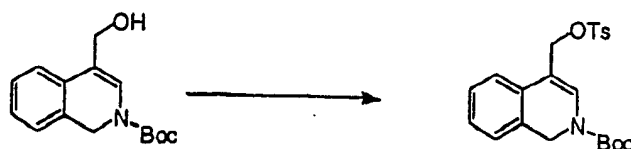
4(R/S)-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉



5 根据上述途径1步骤D所述方法，用氧化铂(IV)还原上述步骤E的目标化合物，得到目标化合物。

步骤G

4-[4-(甲苯磺酰基氧基)甲基]-1,2-二氢异喹啉

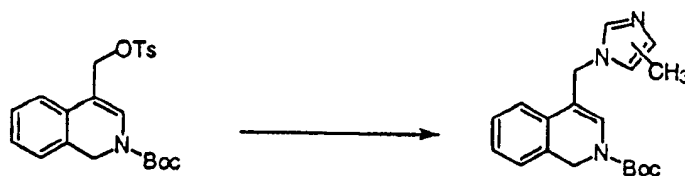


10 根据制备实施例4步骤D所述方法，使上述步骤D的目标化合物与4-甲苯磺酰氯反应，得到目标化合物。

步骤H

2N-叔丁氧基羰基-4(R/S)-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2-二氢异喹啉

15

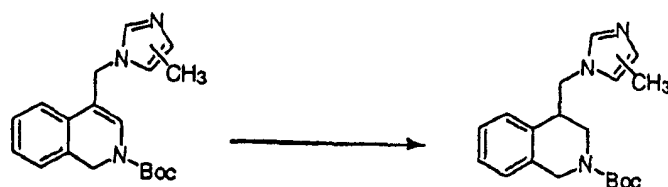


根据上述途径1步骤C所述方法，使上述步骤G的目标化合物与4-甲基咪唑钠反应，得到目标化合物。

20 经手性HPLC、采用Chiralpak®柱或者根据上述方法用三苯甲基氯处理，可分离区域异构体。

步骤I

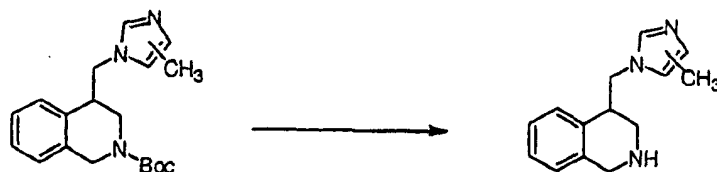
2N-叔丁氧基羰基-4(R/S)-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉



- 5 根据上述途径1步骤D所述方法, 用氧化铂(IV)还原上述步骤H的目标化合物, 得到目标化合物。

步骤J

4(R/S)-[(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉

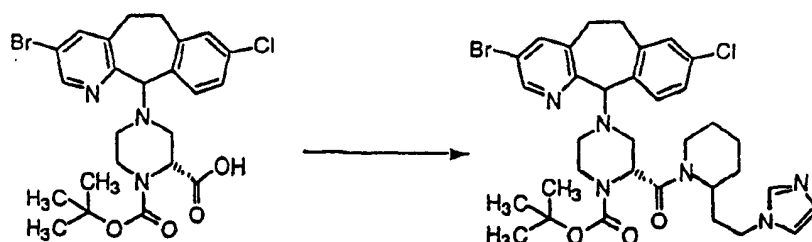


10

- 根据制备实施例57步骤D所述方法, 对步骤H的目标化合物去保护, 得到目标化合物。

实施例74

- 15 1,1-二甲基乙基-4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸酯
途径1

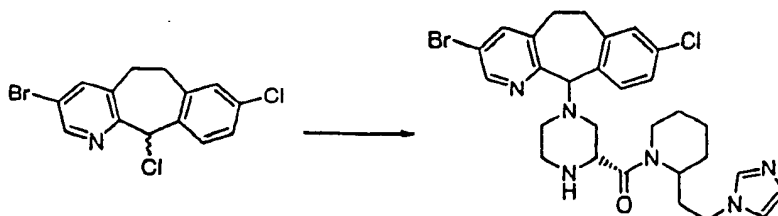


将1,1-二甲基乙基-4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-羧基-1-哌嗪羧酸酯(0.250g, 0.466mmol) (根据制备实施例6所述制备)、2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶(0.1085g, 0.6054mmol) (根据制备实施例1所述制备)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.116g, 0.6054mmol)、1-羟基苯并三唑(0.0818g, 0.6054mmol)和4-甲基吗啉(0.0665ml, 0.6054mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(10ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌18小时。将该溶液蒸发至干, 残留物用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶层析, 用1% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.0617g, 19%): ESMS: m/z 697.2 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 6.97 (1H, 宽峰s, Im- H_5), 7.04 (1H, 宽峰s, Im- H_4), 7.09-7.20 (宽峰m, Ar-H), 7.56 (2H, 宽峰s, Ar-H和Im- H_2)和8.38ppm (1H, 宽峰s, Ar- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 18.9/19.1, 25.2/25.3/25.8, 30.4, 30.5, 31.4/31.6, 36.6, 40.2, 42.9, 43.4/43.7, 50.3, 52.7/53.0; CH, 45.8/46.4, 50.1/51.7/52.2, 78.3/78.4/~79.3, ~119.0, 126.3, ~129.8, 130.7/130.8, 132.5/132.6, ~137.1, 141.4/141.5, 146.9; C, 80.4, 120.0, 134.3, 134.8, 137.5, 141.0, 155.9, 156.8, 157.2.

途径2

步骤A

4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羧基]-1-哌嗪

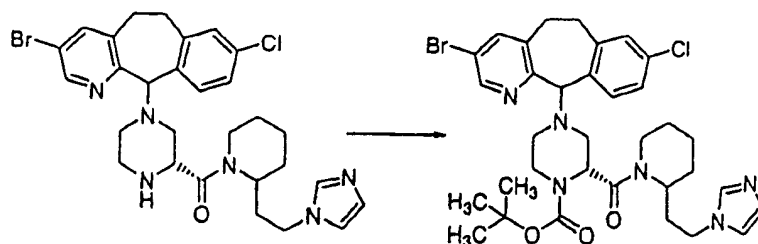


使3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(根据

US 5719148制备实施例40所述方法制备)与制备实施例1步骤B的目标化合物和三乙胺在无水四氢呋喃和二氯甲烷的混合液中于25℃反应,得到目标化合物。

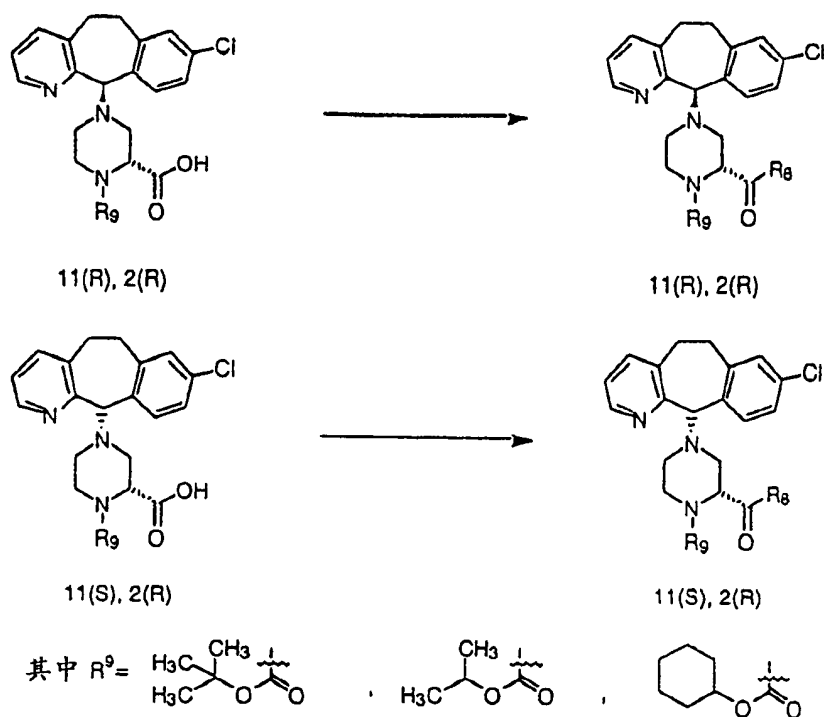
5 步骤B

1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸酯



10 根据制备实施例57步骤A所述方法,使制备实施例74步骤A的目标化合物与二叔丁基二碳酸酯和氢氧化钠在四氢呋喃-水(1:1)中、于25℃反应,产物经硅胶层析,得到目标化合物。

实施例75-86

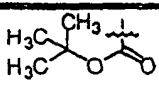
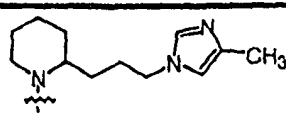
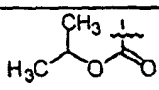
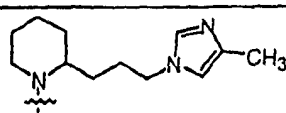
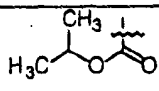
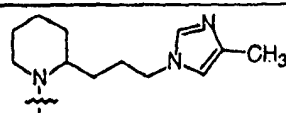
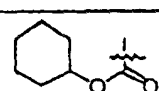
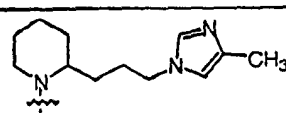
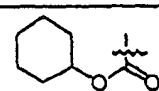
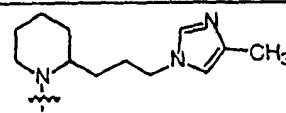
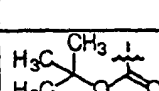
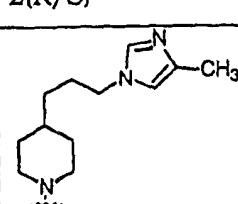


根据与上述实施例74所述基本相同的方法，使制备实施例30的
 11(R),2(R)和11(S),2(R)的酸与制备实施例58步骤E的产物反应，得到
 5 实施例75-80的目标化合物；或者与制备实施例59步骤E的产物反应，
 得到实施例81-86的目标化合物(表11)。

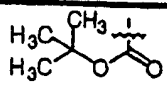
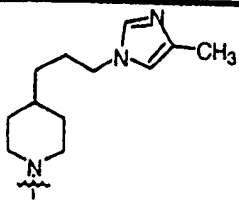
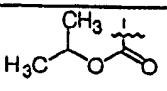
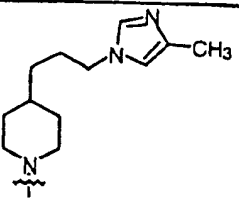
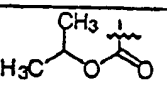
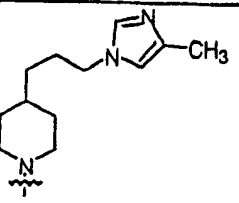
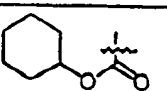
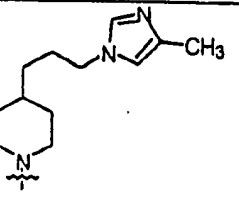
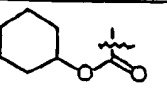
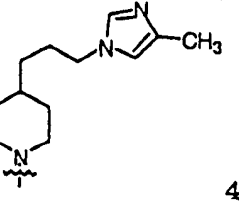
表11

实施例	产物	
	R^9	R^8
75	<chem>CC(C)(C)OC(=O)C</chem> 11(R),2(R)	<chem>CC1=CN(CCCN1)C=C</chem> 2(R/S)

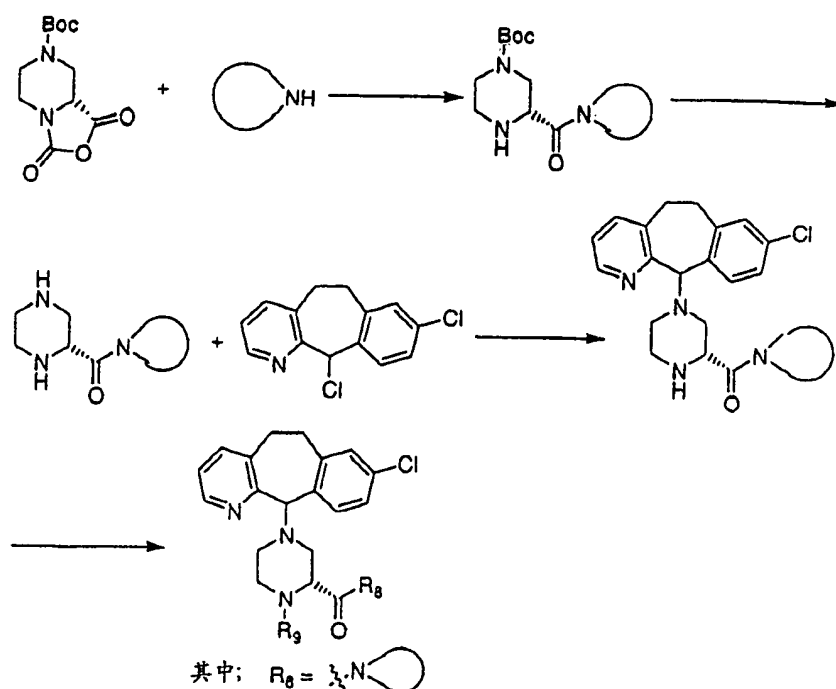
续表11

实施例	产物	
	R ^a	R ^b
76	 11(S),2(R)	 2(R/S)
77	 11(R),2(R)	 2(R/S)
78	 11(S),2(R)	 2(R/S)
79	 11(R),2(R)	 2(R/S)
80	 11(S),2(R)	 2(R/S)
81	 11(R),2(R)	 4(R/S)

续表11

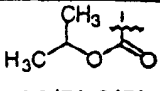
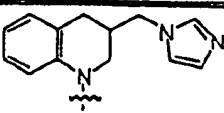
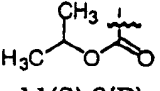
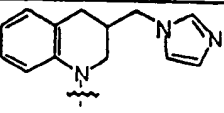
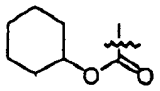
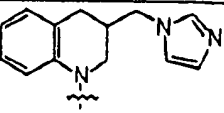
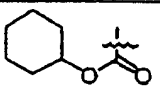
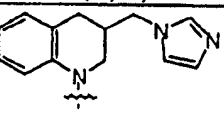
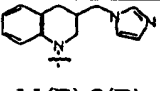
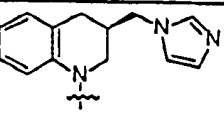
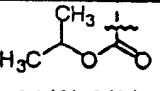
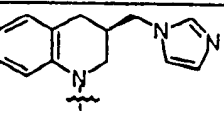
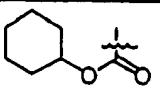
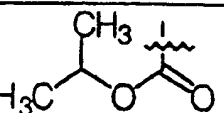
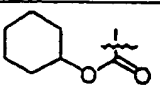
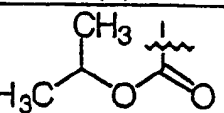
实施例	产物	
	R ⁹	R ⁸
82	 11(S),2(R)	 4(R/S)
83	 11(R),2(R)	 4(R/S)
84	 11(S),2(R)	 4(R/S)
85	 11(R),2(R)	 4(R/S)
86	 11(S),2(R)	 4(R/S)

实施例87-110

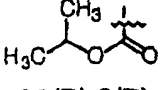
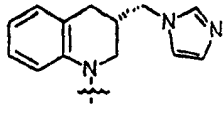
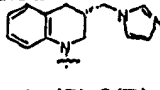
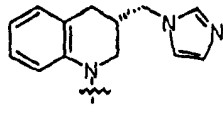
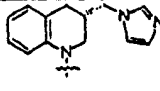
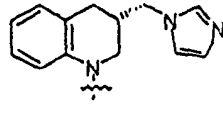
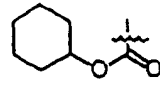
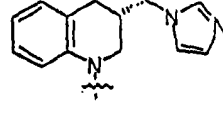
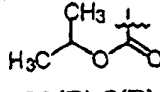
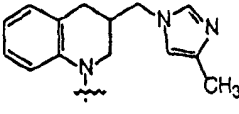
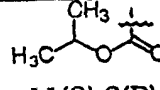
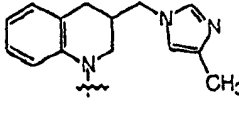
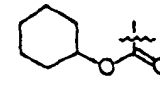
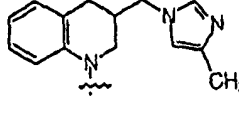
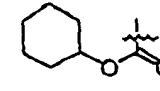
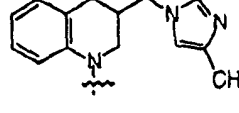


通过使上述流程所示的制备实施例3的酸酐与制备实施例60步骤E或F的产物反应,可以得到实施例87-98的中间体;或者与制备实施例61步骤B的产物反应,可以得到实施例99-102的中间体;或者与制备实施例62步骤C的产物反应,可以得到实施例103-106的中间体;或者与制备实施例63途径1步骤D的产物或途径2步骤F或J的产物反应,可以得到实施例107-110的中间体。通过使如此获得的中间体与8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(根据1998年9月15日提交的US 5807853所述方法制备),根据在此所述方法与二叔丁基二碳酸酯和氢氧化钠或与异丙基氯代甲酸酯和三乙胺或与环己基氯代甲酸酯和三乙胺反应,可以得到实施例87-110的目标化合物(表12)。

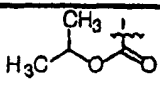
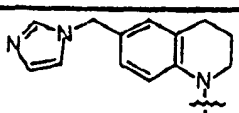
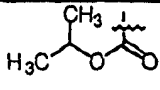
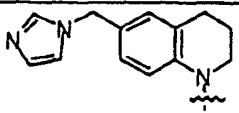
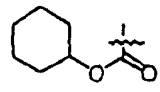
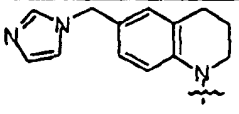
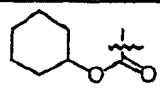
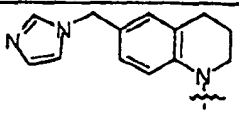
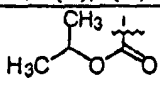
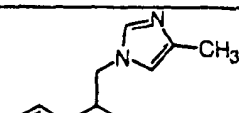
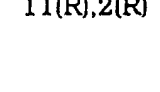
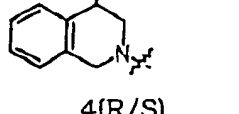
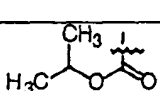
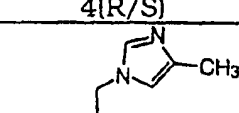
表12

实施例	产物	
	R ⁹	R ⁸
87	 11(R),2(R)	 3(R/S)
88	 11(S),2(R)	 3(R/S)
89	 11(R),2(R)	 3(R/S)
90	 11(S),2(R)	 3(R/S)
91	 11(R),2(R)	 3(R)
92	 11(S),2(R)	 3(R)
93	 11(R),2(R)	 3(R)
94	 11(S),2(R)	 3(R)

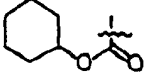
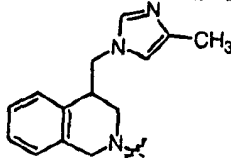
续表12

实施例	产物	
	R ^a	R ^b
95	 11(R),2(R)	 3(S)
96	 11(S),2(R)	 3(S)
97	 11(R),2(R)	 3(S)
98	 11(S),2(R)	 3(S)
99	 11(R),2(R)	 3(R/S)
100	 11(S),2(R)	 3(R/S)
101	 11(R),2(R)	 3(R/S)
102	 11(S),2(R)	 3(R/S)

续表12

实施例	产物	
	R ^s	R ^s
103	 11(R),2(R)	 4(R/S)
104	 11(S),2(R)	 4(R/S)
105	 11(R),2(R)	 4(R/S)
106	 11(S),2(R)	 4(R/S)
107	 11(R),2(R)	 4(R/S)
108	 11(S),2(R)	 4(R/S)
109	 11(R),2(R)	 4(R/S)

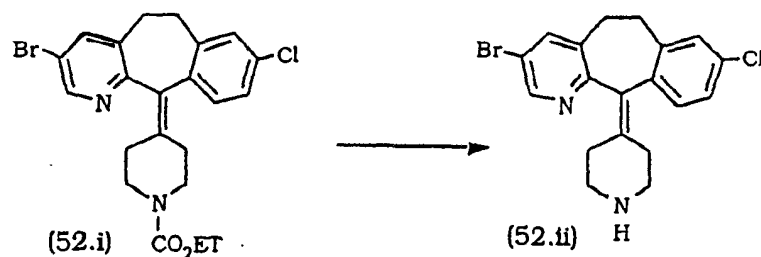
续表12

实施例	产物	
	R ^a	R ^a
110	 11(S),2(R)	 4(R/S)

制备实施例64

步骤A

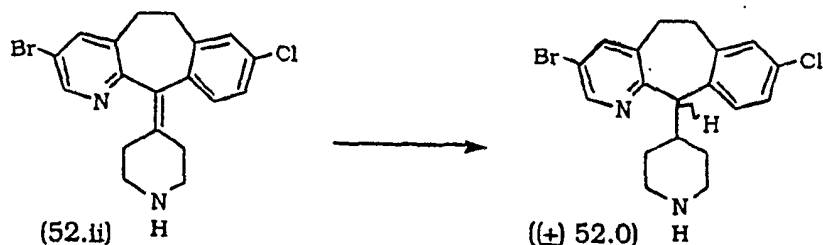
5



10

将52.i (J. Med. Chem. 4890-4902 (1988)) (205g)在浓盐酸(1L)和水(100ml)中回流18小时, 然后倾至冰(3kg)中。加入50%氢氧化钠水溶液至pH为12, 接着用乙酸乙酯萃取(3 × 4L), 用盐水洗涤萃取物, 干燥并蒸发, 得到52.ii (166g)。

步骤B



于室温下, 用2小时, 将1M DIBAL的甲苯溶液(908ml)滴加至52.ii

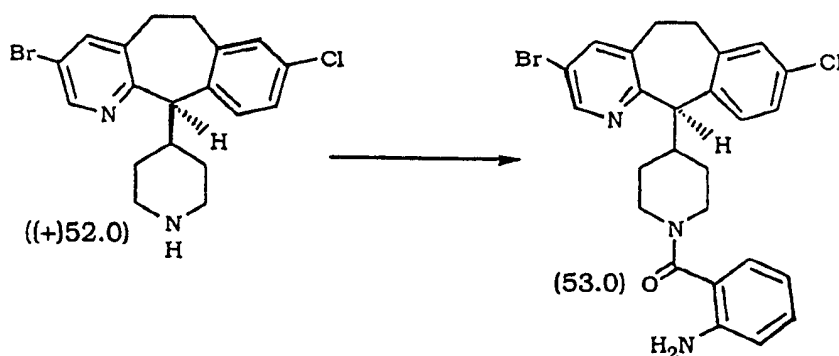
(166g)的甲苯(4L)溶液中,接着搅拌18小时。将该混合物冷却至0-5℃,搅拌1小时,用1N盐酸(2L)萃取。用50%氢氧化钠将水萃取物碱化至pH为10,用乙酸乙酯(3×2L)萃取,蒸发萃取物,经硅胶(1Kg)层析,用10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到目标化合物(±) 52.0 (104g): HRMS (FAB) $C_{19}H_{21}N_2^{79}BrCl$ 计算值: 393.0556, 实测值: 393.0554。

步骤C

经HPLC、采用8×30cm CHIRALPAK AD柱,于25℃将外消旋物(±) 52.0 (96g)拆分,UV检测器设置于290nm。用0.05%二乙胺-甲醇洗脱,得到峰1(-) 52.0 (40g): $[\alpha]_D^{20}$ -28.4° (c 0.3, 甲醇中);用相同的溶剂洗脱,又得到峰2(+)52.0 (42g): $[\alpha]_D^{20}$ +27.5° (c 0.3, 甲醇中)。

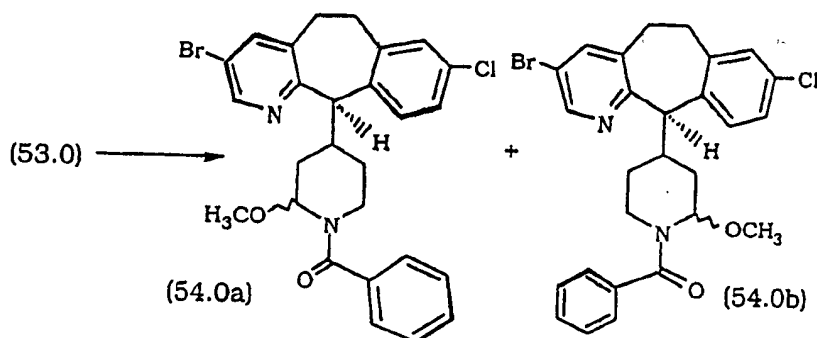
制备实施例65

步骤A



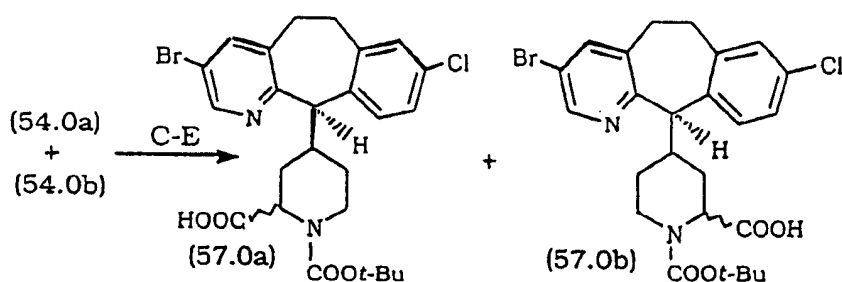
于室温下,在DMAP (0.1g)存在下,使(+)-52.0 (2.3g)的二甲基甲酰胺(30ml)溶液与N-羧基邻氨基苯甲酸酐(1.25g)反应3小时,然后减压蒸发,与甲苯共沸去除残留的二甲基甲酰胺。将残留物溶于乙酸乙酯(50ml)中,用10%碳酸钠(3×100ml)萃取该溶液。通过硅胶(100ml)过滤有机层,接着用乙酸乙酯洗脱。减压蒸发滤液,得到为无定形固体的目标化合物53.0 (3.68g)。MS (FAB): m/z 510 (MH⁺)。

步骤B



于室温、氮气环境下, 将53.0 (3.1g)和亚硝酸钠(0.8g)的甲醇(500ml)溶液与氯化亚铜(0.15g)一起搅拌, 同时用10分钟滴加4M盐酸/二氧六环溶液(3.9ml)。将反应混合物搅拌24小时, 接着加入10%碳酸钠至pH为8, 减压浓缩, 用水(200ml)稀释, 用二氯甲烷(4 × 100ml)萃取。减压蒸发合并的萃取物, 粗品反应产物经硅胶(400ml)快速层析, 用25%乙酸乙酯-己烷洗脱, 蒸发后得到目标化合物54.0a和54.0b, 为灰白色无定形固体(2.97g)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.30 (s, 3H); MS (FAB) m/e 525 (MH)⁺。

步骤C-E



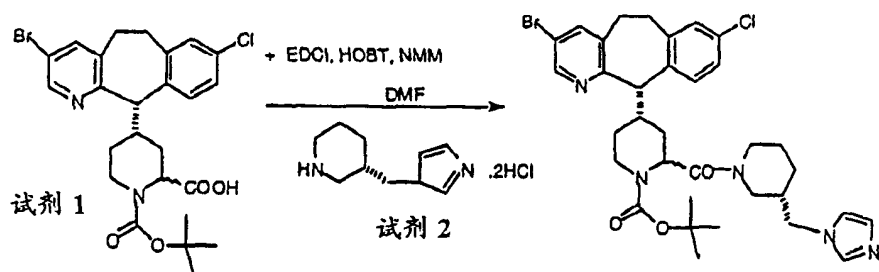
于回流下, 将54.0a和54.0b (17g)的甲醇(150ml)溶液和2N盐酸(170ml)和浓盐酸(60ml)加热17小时, 接着减压蒸发。将产生的无定形固体溶于甲醇(160ml)中, 加入氯化钠(15g), 同时搅拌至反应物为碱性(pH 8)。将反应物搅拌2小时, 用二氯甲烷(300ml)稀释并过滤。蒸

发滤液, 将残留物溶于浓盐酸(150ml)中, 在油浴(120℃)上将混合物加热4小时, 然后减压蒸发。将残留物溶于四氢呋喃(100ml)中, 加入10%氢氧化钠(30ml)至pH>8, 接着滴加(BOC)₂O (9g)的四氢呋喃(50ml)溶液, 同时剧烈搅拌24小时。浓缩该溶液至小的体积, 与己烷(2 × 120ml)和冰水一起搅拌, 接着用柠檬酸酸化水层, 用乙酸乙酯萃取。蒸发获得的粗品产物, 经快速层析纯化萃取物, 得到为淡褐色固体的57.0a和57.0b的混合物(16g), TLC检测为单一点。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.40 (s, 9H); MS (FAB) m/z 535 (MH)⁺。

TLC单一点的物质为四个异构体的混合物。

根据上述步骤(步骤A-E), 但是采用化合物(-)-52.0 (17g), 得到TLC检测为单一点的58.0a和58.0b的混合物(17g), 为淡色固体。MS (ES) m/z 535 (MH)⁺。

实施例118

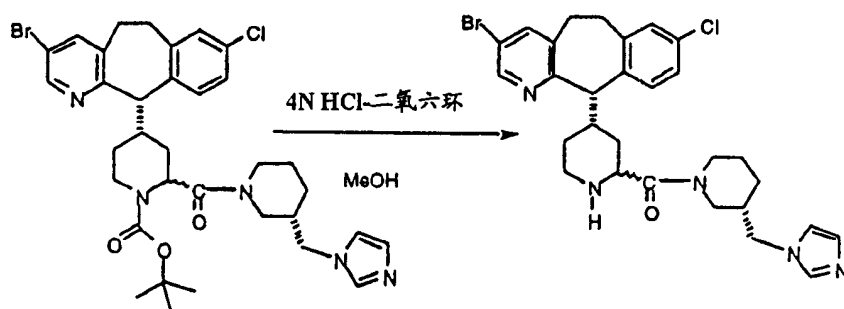


于室温(20℃)下, 将咪唑(试剂2) (220mg, 0.92mmol)加至Boc-酸(试剂1) (0.45g, 0.842mmol)、EDCI (200mg, 1.043mmol)、HOBT (130mg, 0.962mmol)和N-甲基吗啉(0.2ml, 1.81mmol)的二甲基甲酰胺(无水, 3ml)溶液中。于20℃将产生的溶液搅拌过夜, 蒸发溶剂, 加入水(70ml)和乙酸乙酯(120ml)。分离有机层, 用10%碳酸钠溶液(50ml)洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状物, 将其经硅胶层析, 用5%甲醇:二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的产物(425mg, 74%)。为4个异构体A、B、C和D的混合物。

质谱(ES, MH, 682) 高分辨质谱计算值(MH) 684.2139 (Br = 81),
实测值: 684.2120.

实施例119

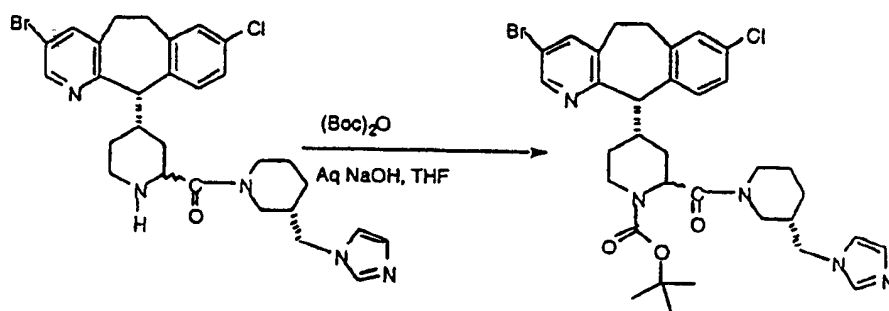
5 步骤A



于20℃, 将实施例118的三环异构体(A、B、C和D) (150mg, 0.205mmol)的4N HCl-二氧六环(3ml)和甲醇(3ml)溶液搅拌3小时。蒸发溶剂, 加入水(25ml)和10%氢氧化钠(4ml), 然后用MeCl₂(2 × 100ml)萃取。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到固体, 将其经硅胶层析纯化, 用含有2%氢氧化铵的3%甲醇-MeCl₂溶液洗脱, 得到为白色固体的产物(70mg, 54%产率)。2个异构体(C和D)的混合物(产物1)质谱ES (MH) 582.

15 进一步洗脱, 得到白色固体25mg, 20%产率)。2个异构体(A和B)的混合物(产物2)质谱ES (MH) 582.

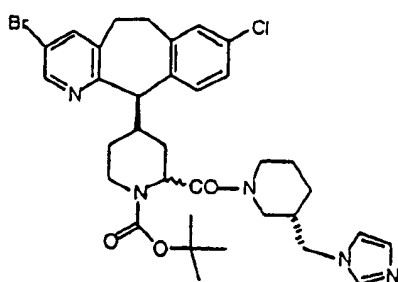
步骤B



于20℃，将Boc二碳酸酯(100mg, 0.45mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液加至步骤A产物1的三环产物(170mg, 0.29mmol) (异构体C和D)的四氢呋喃:水(V/V, 1:1) (10ml)和10%氢氧化钠(2ml)溶液中。于该温度下将其搅拌60分钟。加入水(5ml)和MeCl₂(10ml)。分离有机层，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发溶剂，得到油状物，将其经硅胶层析，用3% v/v 甲醇-MeCl₂洗脱，得到为白色固体的产物(170mg)，为两个异构体的混合物。异构体C和D。质谱(ES MH) 682。

根据上述方法，但是用步骤A的产物2(异构体A和B)代替产物1，得到为两个异构体(A和B)混合物的目标产物2。质谱(ES MH) 682。

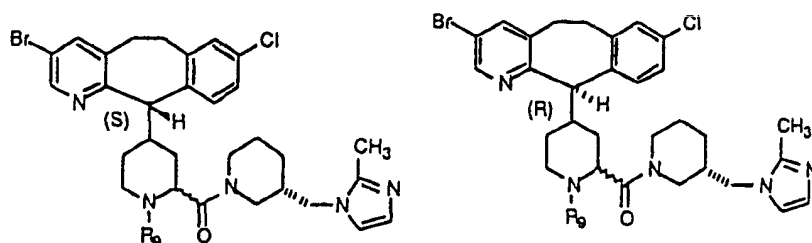
实施例120



采用实施例118和119的方法，但是采用相应的(R)三环异构体代替实施例118的试剂1，得到C₁₁具有(R)立体化学的化合物。

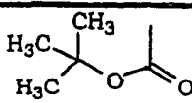
实施例121-126

用相应的2-甲基咪唑类似物代替实施例118的试剂2，得到具有下列结构的化合物：

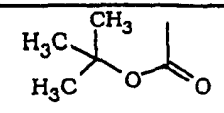
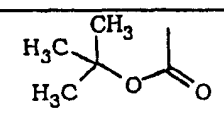
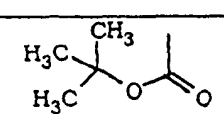
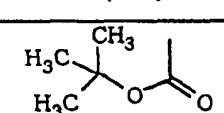
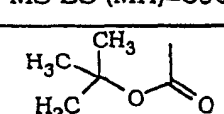


5 其中R⁹与下面表14定义相同。

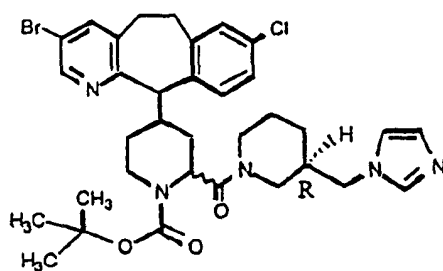
表14

实施例	R ⁹	异构体	C-11异构体
121	 MS ES (MH)=696	A,B,C,D	S

续表14

实施例	R ⁹	异构体	C-11异构体
122	 MS ES (MH)=696	A,B,C,D	R
123	 MS ES (MH)=696	C,D	S
124	 MS ES (MH)=696	A,B	S
125	 MS ES (MH)=696	C,D	R
126	 MS ES (MH)=696	A,B	

实施例127-132



5

根据实施例118和119的方法，得到下面表15中指明的异构体。

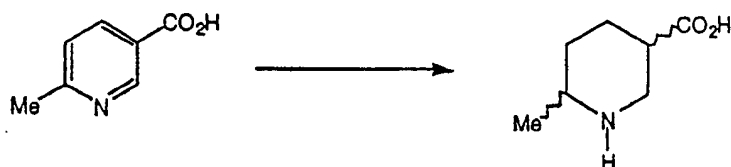
表15

实施例	C-11异构体	异构体	质谱数据 实测值 (计算值)
127	R	A,B,C,D	684.2123 (684.2139)
128	R	A,B	684.2163 (684.2139)
129	R	C,D	684.2163 (684.2139)
130	S	A,B,C,D	684.2149 684.2139
131	S	A,B,	684.2139 (684.2139)

制备实施例66

步骤A

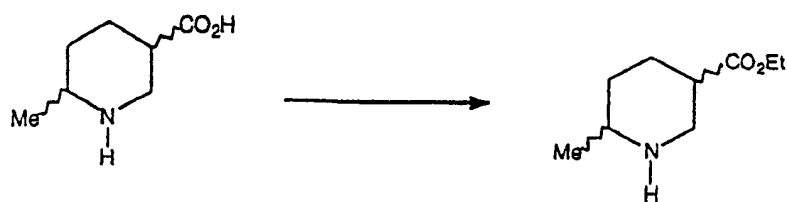
5



10

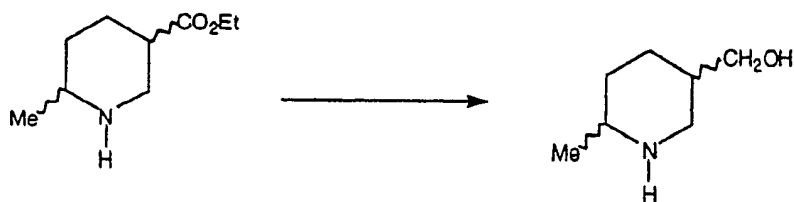
在Parr低压氢化装置上, 用5% Rh-三氧化二铝(3.22g)催化剂, 将6-甲基烟酸(9.97g, 72.7mmol)、水(100ml)和氢氧化铵的溶液氢化(40psi) 72小时。过滤该混合物, 真空浓缩滤液, 得到为白色固体的目标化合物(10.58g, 100%, $MH^+ = 144$)。

步骤B



于回流下, 将步骤A的目标化合物(10.40g, 72.72mmol)、乙醇(190
标准强度, 50ml)和盐酸(4ml)混合物搅拌4小时。将反应混合物冷却至
5 室温, 倾至水中。用10%氢氧化钠水溶液将混合物碱化至pH为10,
用乙酸乙酯萃取水层, 经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩,
得到目标化合物(1.85g, 15%, MH⁺ = 172)。

步骤C

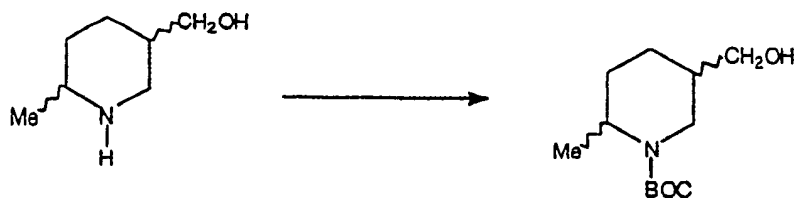


10

根据制备实施例7步骤B所述方法, 但是采用制备实施例66步骤
B的目标化合物代替制备实施例7步骤A的目标化合物, 分离得到为非
对映体混合物的产物, 将其直接用于步骤D (MH⁺ = 130)。

15

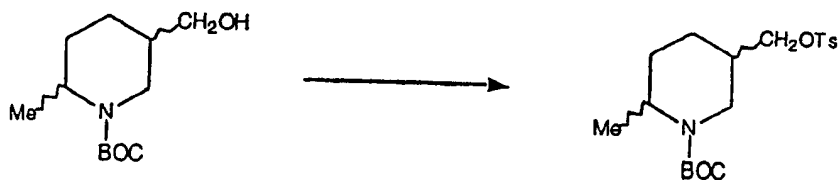
步骤D



根据制备实施例7步骤C所述方法, 但是采用制备实施例66步骤
C的目标化合物代替制备实施例7步骤B的目标化合物, 分离得到为非

对映体混合物的产物(1.7g, 70%, $MH^+ = 230$).

步骤E

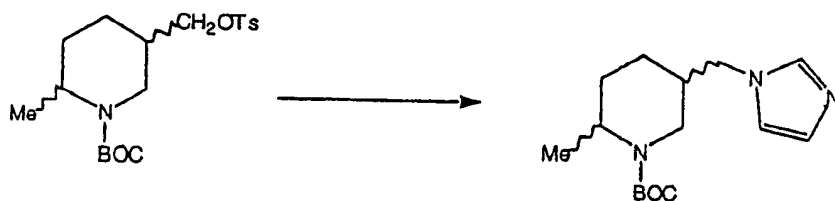


5

根据制备实施例7步骤D所述方法, 但是采用制备实施例66步骤D的目标化合物代替制备实施例7步骤C的目标化合物, 分离得到为非对映体混合物的产物, 将其直接用于步骤F($MH^+ = 384$).

10

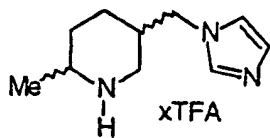
步骤F



根据制备实施例7步骤E所述方法, 但是采用制备实施例66步骤E的目标化合物代替制备实施例7步骤D的目标化合物, 分离得到为非对映体5:1混合物的产物(328mg, 16%, $MH^+ = 280$).

15

步骤G



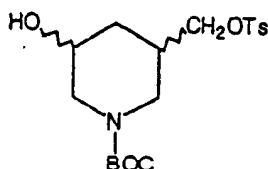
根据制备实施例7步骤F所述方法, 但是采用制备实施例66步骤F的目标化合物代替制备实施例7步骤E的目标化合物, 得到胺盐酸盐(290mg, 100%), $MH^+ = 180$.

20

制备实施例67

步骤A

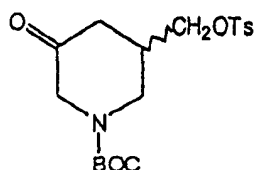
如果采用制备实施例66步骤A-E的方法,但是在步骤A中用5-羟基烟酸代替6-甲基烟酸,那么可得到下式的醇:



5

步骤B

如果根据文献所述标准方法,用PCC处理步骤A产物,那么可得到下式的酮:

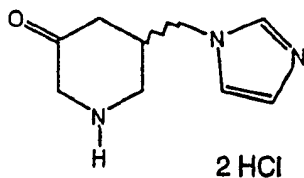


10

步骤C

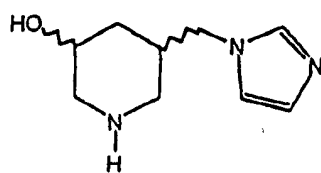
如果根据制备实施例7步骤E-F中所述的方法,但是在步骤E中用制备实施例67步骤B的目标化合物代替制备实施例7步骤D的目标化合物,那么可得到下式的胺盐酸盐:

15



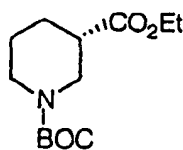
步骤D

如果根据文献所述标准方法,用过量的硼氢化钠处理制备实施例67步骤C的产物,那么可得到下式的醇:



制备实施例68

步骤A

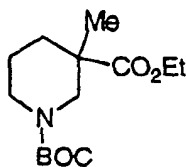


5

根据制备实施例7步骤C所述方法，但是采用制备实施例7步骤A的目标化合物代替制备实施例7步骤B的目标化合物，那么可得到酯 (62g, 96%), $MH^+ = 258$.

10

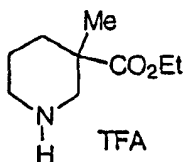
步骤B



用LDA在无水四氢呋喃中处理得自制备实施例68步骤A的产物，用甲基碘将产生的阴离子烷基化，得到目标产物(3.53g, 82%), $MH^+ = 272$.

15

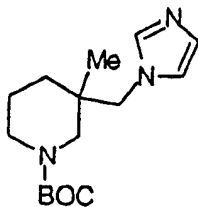
步骤C



用三氟乙酸在二氯甲烷中处理制备实施例68步骤B的目标化合

物, 得到为三氟乙酸盐的胺(1.63g, 84%), $MH^+ = 172$.

步骤D

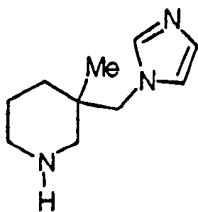


5

根据制备实施例7步骤B-E所述方法, 但是在步骤B中采用制备实施例68步骤C的目标化合物代替制备实施例7步骤A的目标化合物, 得到咪唑产物(0.445g, 100%), $MH^+ = 280$.

10

步骤E

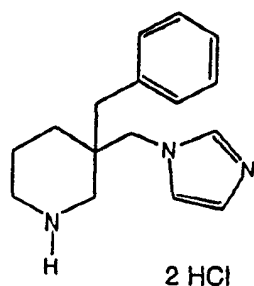


根据制备实施例68步骤C所述方法, 但是采用制备实施例68步骤D的目标化合物, 得到为三氟乙酸盐的胺。用1N氢氧化钠碱化该混合物, 用二氯甲烷萃取, 得到产物(14.6g, 96%), $MH^+ = 194$.

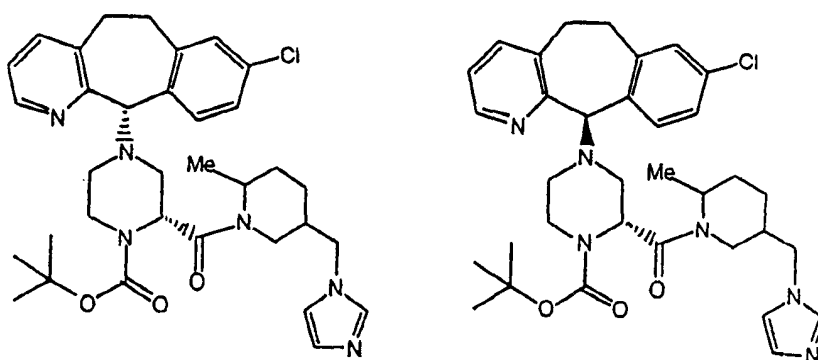
15

制备实施例69

根据制备实施例68步骤A-D所述方法, 但是在制备实施例68步骤B中用苄基溴代替甲基碘, 可得到下式的胺盐酸盐:

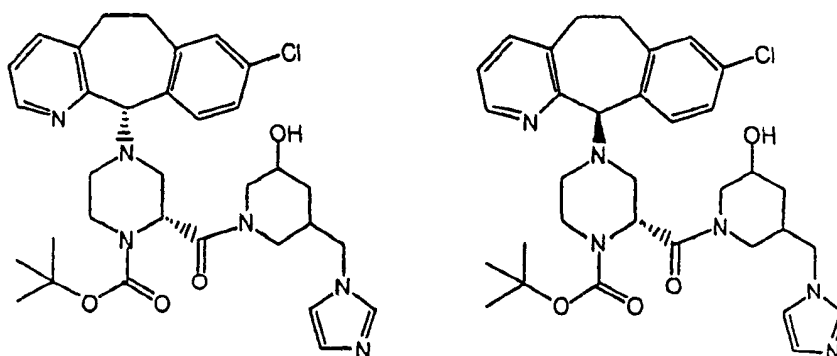


实施例133



- 5 如果根据制备表4化合物所述的方法, 采用制备实施例66步骤G的目标化合物、得自制备实施例30的羧酸11(S)或11(R)异构体、DEC、HOBt和NMM, 则可得到目标产物。

实施例134

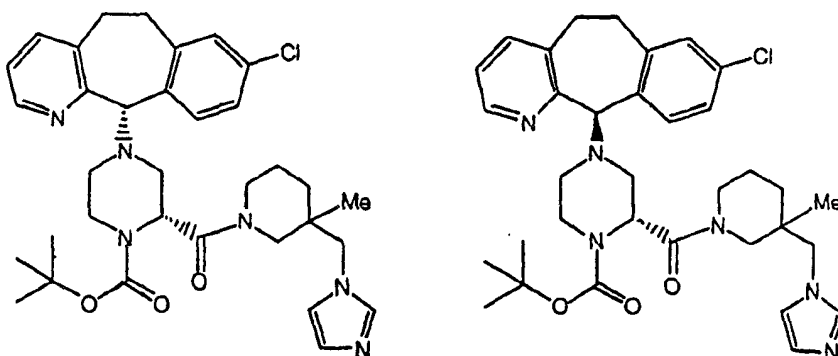


10

- 如果根据制备表4化合物所述的方法, 采用制备实施例67步骤D的目标化合物、得自制备实施例30的羧酸11(S)或11(R)异构体、DEC、

HOBt和NMM, 则可得到目标产物。

实施例135

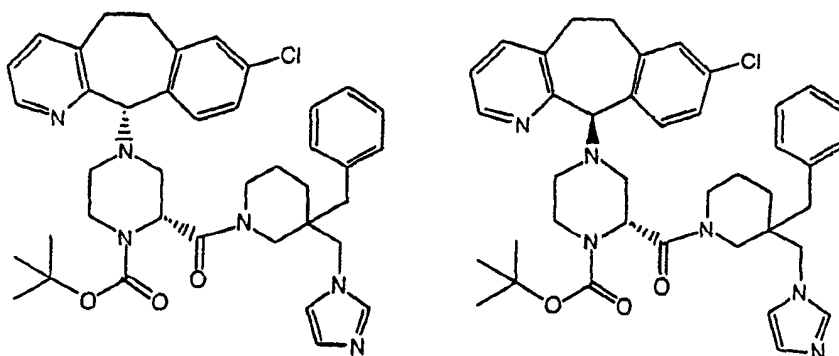


5

如果根据制备表4化合物所述的方法, 采用制备实施例68步骤D的目标化合物、得自制备实施例30的羧酸11(S)或11(R)异构体、DEC、HOBt和NMM, 则可得到目标产物。

10

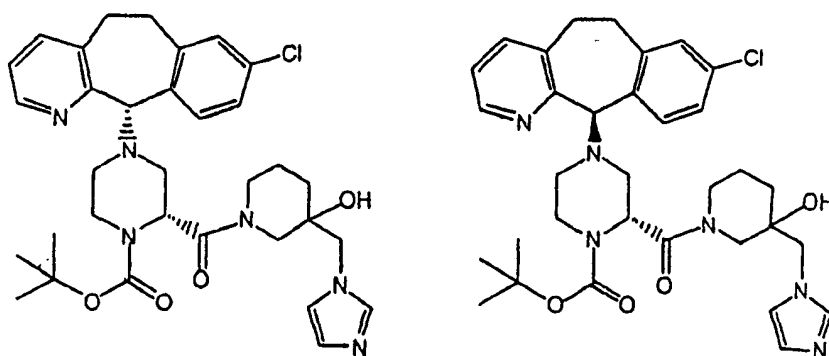
实施例136



如果根据制备表4化合物所述的方法, 采用制备实施例69的目标化合物、制备实施例30的羧酸11(S)或11(R)异构体、DEC、HOBt和NMM, 则可得到目标产物。

15

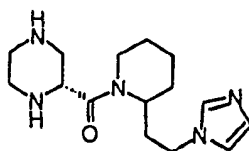
实施例137



如果根据制备表4化合物所述的方法，采用制备实施例70步骤B
 的目标化合物、制备实施例30的羧酸11(S)或11(R)异构体、DEC、HOBt
 和NMM，则可得到目标产物。

制备实施例71

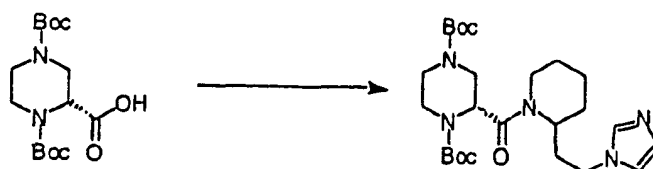
2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪



10

步骤A

双-(1,1-二甲基乙基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]
 羰基]-1,4-哌嗪二羧酸酯



15

将1,4-二叔丁氧基羰基哌嗪-2(R)-羧酸酯(根据制备实施例2所述
 制备)(0.6946g, 2.1mmol)、2(R/S)-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶(0.49g,
 2.73mmol)(根据制备实施例57步骤D所述制备)(INO972)、1-(3-二甲

基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.524g, 2.73mmol)、1-羟基苯并三唑(0.3693g, 2.73mmol)和4-甲基吗啉(0.2765g, 0.3005ml, 2.73mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(3ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌122小时。将该混合物蒸发至干, 经硅胶层析, 用2-3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.3127g, 30%): CIMS: m/z 492.4 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.47 (18H, s, CH_3), 7.01 (1H, s, Im- H_5), 7.05 (1H, s, Im- H_4)和7.63 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.2, 28.2, 28.2, 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 19.1, 25.9, 26.2, 31.9, 40.8/41.3, 41.7, 43.0, 44.0; CH, 46.0, ~52.1, 128.4, 137.2; C, ~80.4, 80.6, ~154.3, ~154.3,和~169.8.

步骤B

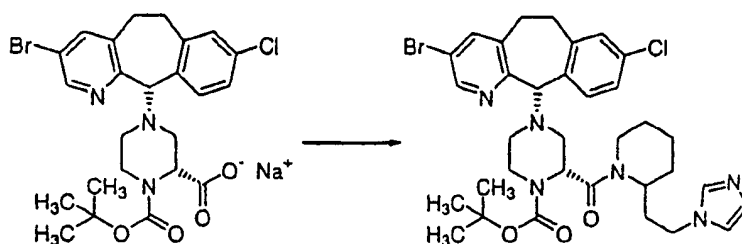
2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪



根据制备实施例57步骤D所述将上述步骤A的目标化合物去保护, 经硅胶层析, 得到目标化合物。

实施例138

1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸酯



5

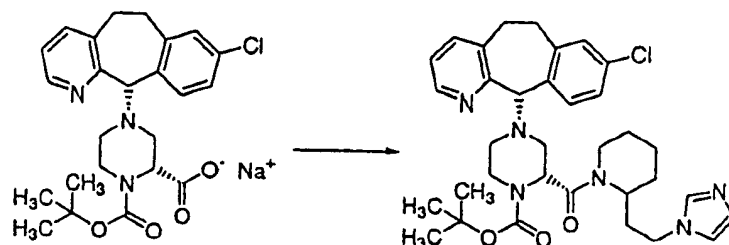
将1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-羧基-1-哌嗪羧酸酯钠(根据制备实施例6所述制备, 钠盐)(0.1g, 0.179mmol)、2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶(根据制备实施例57步骤D所述方法制备)(0.0417g, 0.233mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.0446g, 0.233mmol)、1-羟基苯并三唑(0.0314g, 0.233mmol)和4-甲基吗啉(0.0512ml, 0.466mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(4ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌42小时。将该溶液蒸发至干, 用二氯甲烷溶解残留物, 用1N氢氧化钠洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶层析, 用2.5%-4.5%-7.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.0172g, 14%): HRFABMS: m/z 697.2285 (MH^+) (m/z 计算值 697.2269); δ_H ($CDCl_3$) 1.38/1.41 (9H, s, CH_3), 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.68 (1H, bs, H_2), 7.03-7.20 (5H, bm, Ar-H和Im- H_4 和Im- H_5), 7.57 (1H, s, Im- H_2), 7.83/8.19 (s, Ar-H)和8.38 ppm (1H, s, Ar- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 19.1, 24.8/24.9, 28.3, 30.3, 30.5, 31.4, 40.3, 42.9/43.2, 44.1/44.6, 45.6, 50.2/50.5; CH, 44.1/44.6, 52.4, 78.4, 119.2, 126.2, 127.9, 130.8/130.9, 132.6, 136.7, 141.6, 146.9/147.2; C, 80.4, 119.8/120.2, 134.4, 135.9, 137.0, 141.5, 155.0, 156.7/157.1, 170.3/170.9.

15

20

实施例139

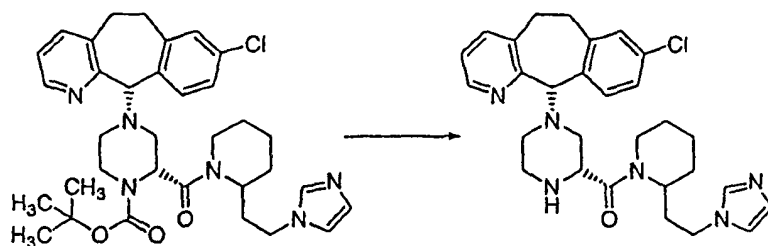
1,1-二甲基乙基4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸酯



- 5 将1,1-二甲基乙基4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-羧基-1-哌嗪羧酸酯钠(根据制备实施例6所述制备, 钠盐)(0.5239g, 1.09mmol)、2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶(根据制备实施例57步骤D所述方法制备)(0.2544g, 1.42mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.272g, 1.42mmol)、1-羟基苯并三唑
- 10 (0.1918g, 1.42mmol)和4-甲基吗啉(0.156ml, 1.42mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(23.5ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌286小时。将该溶液蒸发至干, 用二氯甲烷溶解残留物, 用1N氢氧化钠洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶层析, 用2.5%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物
- 15 (0.2298g, 32%): HRFABMS: m/z 619.3169 (MH^+) (m/z 计算值 691.3163)。

实施例140

4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-
[[2-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪

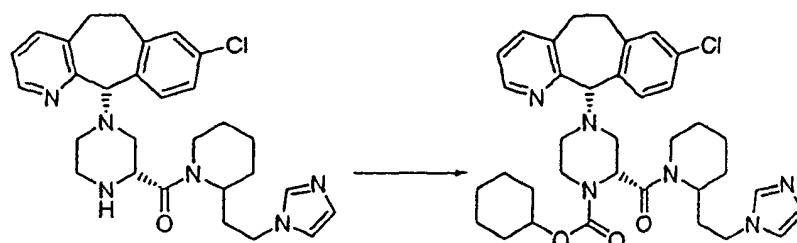


5 将实施例2的目标化合物(0.255g, 0.363mmol)溶于甲醇(2ml)中。
加入10% (v/v)浓硫酸的二氧六环(v/v, 4.92ml)溶液, 于25℃将该混合
物搅拌30小时。用甲醇(300ml)稀释该混合物, 然后用BioRad AG1-X8
(OH⁻)树脂处理该混合物至碱性。滤除树脂, 用甲醇洗涤。将合并的
滤液蒸发至干, 残留物经硅胶层析纯化, 用4% (10%浓氢氧化铵的甲
醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.1692g, 90%):

10 HRFABMS: m/z 519.2655 (MH^+) (m/z 计算值519.26390). δ_H ($CDCl_3$)
4.43 (1H, s, H_{11}), 6.89, 6.93, 7.00, 7.10, 7.13, 7.19, 7.21, 7.43, 7.45, 7.50,
7.58, 8.03, 8.30和8.33ppm (8H, Ar-H和Im-H); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 19.0/19.1,
25.0/25.7/26.1, 28.3/29.0, 30.7/30.8, 30.9/31.0, 31.5/31.9, 40.0/40.7, 43.5,
15 44.1/44.2/44.4, 49.3, 51.5/52.3; CH: 45.7/46.1, 54.4/55.8, 79.5/79.7,
118.3/118.9, 123.1, 126.1/126.2, 129.1/129.5/129.7, 130.4/130.5,
132.7/132.8, 137.0/137.5, 138.9, 146.3; C: 134.0, 134.9, 135.5, 141.3,
157.1和169.8/170.5.

实施例141

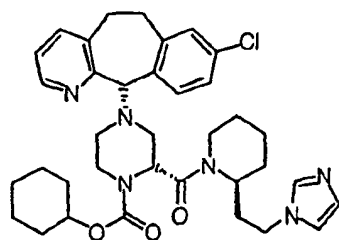
4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-
[[2-[2(R/S)-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环己酯



- 5 将实施例3的目标化合物(0.165g, 0.318mmol)和三乙胺(0.1329ml, 0.954mmol)溶于无水二氯甲烷(5ml)中, 加入溶于无水二氯甲烷(3.18ml)中的氯代甲酸环己酯(0.0517g, 0.318mmol), 将该混合物于25℃搅拌18小时。再加入另外的氯代甲酸环己酯(0.0129g, 0.0795mmol), 继续搅拌共43小时。加入甲醇(10ml), 将该混合物蒸发至干。残留物经硅胶
- 10 层析, 用2% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.153g, 75%): HRFABMS: m/z 645.3323 (MH^+) ($C_{36}H_{46}N_6O_3Cl$ 的 m/z 计算值(MH^+) 645.3320)。

实施例142

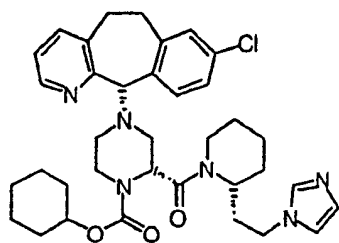
- 15 4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-
[[2-[2(S)-(1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环己酯



异构体1

和

(-)-4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-[[2-[2(R)-(1H-咪唑-1-基)乙基-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环己酯

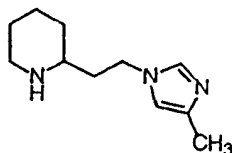


异构体2

- 5 经手性HPLC、采用Chiralpak AD[®]分析柱分离实施例4的化合物非对映异构体混合物，采用己烷:异丙醇:二乙胺:85:15:0.2作为洗脱剂，得到首先洗脱下来的异构体1(0.0376g): HRFABMS: m/z 645.3305 (MH⁺) (C₃₆H₄₆N₆O₃Cl的m/z计算值(MH⁺) 645.3320)。δ_H (CDCl₃) 4.30 (1H, s, H₁₁), 6.69, 7.00, 7.08, 7.11, 7.16, 7.18, 7.42, 7.70, 8.32ppm (9H, s
- 10 和m, Ar-H和Im-H); δ_C (CDCl₃) CH₂: 18.9, 23.6, 23.6, 24.8/25.1, 25.5, 28.0/28.2, 30.7/30.8, 30.9, 31.4, 31.8, 31.8, 42.7, 43.9/44.2, 50.9, 52.7; CH: 49.9/50.5, 52.3, 73.6, 79.3/79.9, 119.1/119.3, 123.3, 126.0, 128.7, 132.8, 137.1, 139.0/139.3, 146.3/146.9; C: 134.0, 135.1, 136.4, 141.8/142.0, 156.1, 157.0和170.1; [α]_D²⁰ = 0° (c = 6.89mg/2ml, 甲醇
- 15 中), 然后洗脱下来异构体2 (0.0867g): HRFABMS: m/z 645.3305 (MH⁺) (C₃₆H₄₆N₆O₃Cl的m/z计算值(MH⁺) 645.3320); δ_H (CDCl₃) 4.34 (1H, s, H₁₁), 6.93, 6.99, 7.06, 7.12, 7.17, 7.21, 7.43, 7.70和8.33ppm (9H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_C (CDCl₃) CH₂: 19.1, 23.5, 23.5, 24.7/24.8, 25.5, 28.9, 30.6/30.8, 31.5, 31.7, 31.7, 36.7, 40.4, 42.8, 44.1, 50.5, 52.5; CH: 45.9,
- 20 52.3, 73.7, 79.2/79.4, 119.4, 123.4, 126.0, 128.1, 130.7, 132.7, 137.1, 139.4, 146.3/146.9; C: 134.1, 135.1, 136.6, 142.0, 156.1, 157.0和170.2; [α]_D²⁰ = -44.1° (c = 10.05mg/2ml, 甲醇中)。也得到含有异构体1和异构体2混合物的重叠组分(0.0196g)。

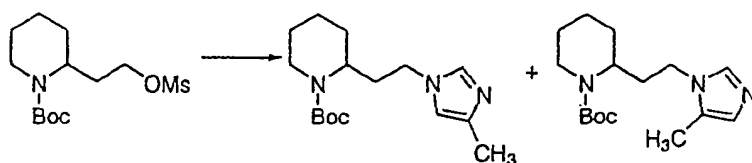
制备实施例72

2(R/S)-[2-(1H-4-甲基咪唑-1-基)乙基]哌啶



步骤A

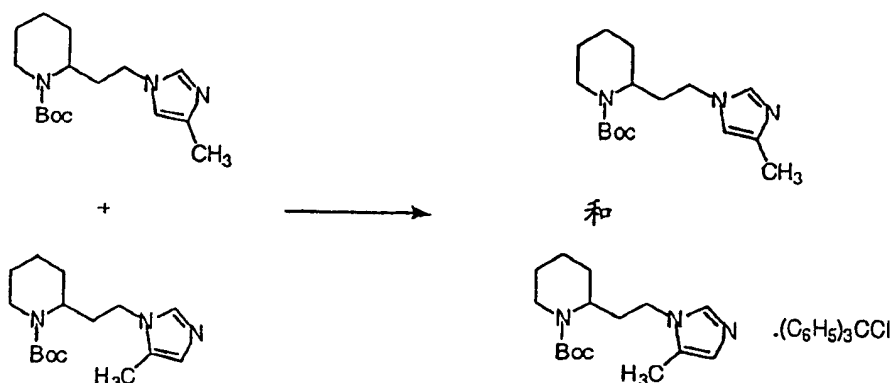
5 1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[2-(1H-4/5-甲基咪唑-1-基)乙基]哌啶



将4-甲基咪唑(6.46g, 78.64mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(300ml)中, 用0.25小时逐份加入95%氢化钠(1.987g, 86.5mmol)。于25℃、氩气下搅拌该溶液。将该混合物搅拌1.5小时。加入1-叔丁氧基羰基-2(R/S)-(2-甲磺酰基氧基乙基)哌啶(21.97g, 71.49mmol) (根据制备实施例57步骤B所述方法制备)的无水二甲基甲酰胺(70ml)溶液, 于65℃、回流下将该混合物加热2.25小时。蒸发混合物至干, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干, 产物经硅胶层析纯化, 用1%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物的混合物(12.06g, 58%) (4-Me: 5-Me:: 63:37); CIMS: m/z 294.25 (MH^+); 4-Me: δ_H ($CDCl_3$) 1.43 (9H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, Im-4- CH_3), 6.63 (1H, s, Im- H_5)和7.35ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 13.6, 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 19.0, 25.4, 28.7, 31.6, 38.8, 44.1; CH: 48.0, 115.2, 136.1; C: 79.7, 138.3, 155.0和5-Me: δ_H ($CDCl_3$) 1.43 (9H, s, CH_3), 2.19 (3H, s, Im-5-Me), 6.75 (1H, s, Im- H_4)和7.41ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 9.2, 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 19.0, 25.4, 28.7, 31.4, 38.8, 42.0; CH: 48.0, 126.9, 136.5; C: 79.7, 138.3, 155.0。

步骤B

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[2-(1H-4-甲基咪唑-1-基)乙基]哌啶



于0℃、氩气环境下，将上述步骤A化合物的混合物(1.77g)溶于
 5 无水二氯甲烷(18.6ml)中。加入三苯甲基氯(1.2445g，每当量5-甲基异
 构体加入2当量)，于0℃将该混合物搅拌2小时。将该反应混合物直接
 上样于硅胶柱，用50%乙酸乙酯的丙酮溶液洗脱，得到纯品4-甲基异
 构体(0.6267g，56%) 4-Me; δ_{H} (CDCl_3) 1.44 (9H, s, CH_3), 2.20 (3H, s, Im-
 4- CH_3), 6.64 (1H, s, Im- H_5)和7.36 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 :
 10 13.7, 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 19.1, 25.5, 28.9, 31.7, 39.0, 44.2; CH, 48.1,
 115.1, 136.2; C, 79.8, 138.4, 155.1.

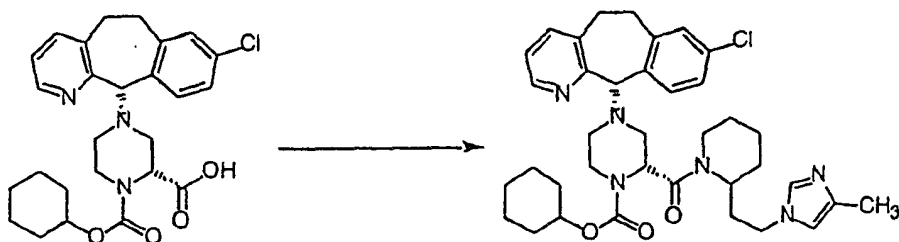
步骤C

2(R/S)-[2-(1H-4-甲基咪唑-1-基)乙基]哌啶

15 根据制备实施例57步骤D的所述方法，将纯品4-甲基异构体
 (0.7518g, 2.56mmol)去保护，经纯化后，得到目标化合物(0.4366g, 88%);
 FABMS: m/z = 194.2 (MH^+); δ_{H} (CDCl_3) 1.76 (2H, m, CH_2), 2.19 (3H, s,
 Im-4- CH_3), 3.94 (2H, m, CH_2 -Im), 6.60 (1H, s, Im- H_5)和7.33 ppm (1H, s,
 Im- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 13.7; CH_2 : 24.5, 26.6, 32.9, 38.4, 43.6, 46.8;
 20 CH, 53.9, 115.2, 136.2; C: 138.4.

实施例143

4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-
[[2-[2(R/S)-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环
己酯

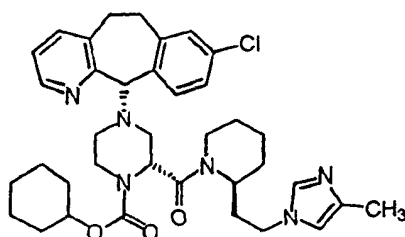


5

将4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-
羧基-1-哌嗪羧酸环己酯(0.275g, 0.568mmol) (根据制备实施例32所述
制备)、2-[2(R/S)-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]哌啶(0.1428g, 0.7386
mmol) (根据制备实施例2步骤C所述方法制备)、1-(3-二甲基氨基丙
基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.1416g, 0.7386mmol)、1-羟基苯并三唑
10 (0.0998g, 0.7386mmol)和4-甲基吗啉(0.0812ml, 0.7386mmol)溶于无水
二甲基甲酰胺(12.2ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌212
小时。将该溶液蒸发至干, 用二氯甲烷溶解残留物, 用1N氢氧化钠
洗涤。用二氯甲烷(200ml)萃取水层3次, 经硫酸镁干燥合并的有机层,
15 过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析, 用2% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶
液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.149g, 40%): FABMS: m/z
659.62 (MH⁺).

实施例144

(-)-4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-[[2-[2(S)-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环己酯

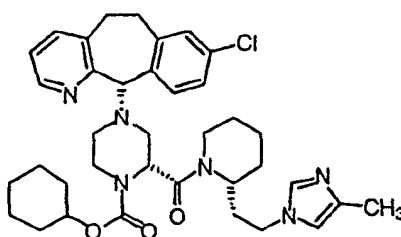


5

异构体1

和

(-)-4-(8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11(S)-基)-2(R)-[[2-[2(R)-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸环己酯



10

异构体2

经手性HPLC、采用Chiralpak AD[®]分析柱分离实施例6的化合物非对映异构体混合物(0.145g), 采用己烷:异丙醇:二乙胺: 70:30:0.2作为洗脱剂, 得到首先洗脱下来的异构体1(0.0475g): FABMS: m/z 659.4 (MH⁺); δ_{H} (CDCl₃) 1.66 (2H, m, CH₂), 2.23 (3H, s, Im-4-CH₃), 3.71 (2H, m, CH₂-Im), 4.32 (1H, s, H₁₁), 6.58, 6.72, 6.75, 7.10, 7.14, 7.20, 7.41, 7.60 和 8.34ppm (9H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_{C} (CDCl₃) CH₃: 13.4/13.7; CH₂: 18.9, 23.5, 23.5, 24.2/25.1, 25.5, 28.1, 30.7, 30.8, 31.4, 31.8, 31.8, 36.7, 42.4/42.6, 43.8/44.1, 50.5/50.8, 52.8; CH: 49.8, 52.3, 73.6, 79.3/80.0, 115.5/115.8, 123.3, 126.0, 130.6/130.8, 132.8, 136.0, 139.2/139.3, 146.3;

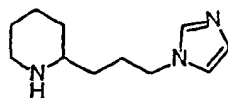
15

20

C: 134.0, 135.0/135.1, 136.2/136.5, 137.8, 141.8/142.0, 156.1, 157.0, 170.1; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -4.3^{\circ}$ ($c = 8.07\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇中), 然后洗脱下来异构体2 (0.852g): HRFABMS: m/z 659.3492 (MH^+) ($\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_3\text{Cl}$ 的 MH^+ 计算值659.3476); δ_{H} (CDCl_3) 1.64 (2H, m, CH_2), 2.22 (3H, s, Im-4- CH_3), 3.72 (2H, m, CH_2 -Im), 4.35 (1H, s, H_{I1}), 6.61, 6.67, 7.12, 7.17, 7.22, 7.43, 7.57 和 8.35ppm (9H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 13.3/13.5; CH_2 : 19.1, 23.5, 23.5, 24.7, 25.5, 28.7/28.9, 30.6, 30.8, 31.5, 31.7, 31.7, 40.3, 42.1/42.8, 44.1/44.2, 50.5/50.7, 52.6/52.7; CH: 46.0/46.2, 52.5, 73.7, 79.3/79.4, 115.6/115.8, 123.4, 126.0, 130.7, 132.7, 136.0/136.2, 139.4, 146.3; C: 134.1, 135.1, 136.2/136.6, 137.2, 142.0, 156.1, 157.1, 170.3; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -44.7^{\circ}$ ($c = 9.0\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇中).

制备实施例73

2(R/S)-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶



步骤A

1N-叔丁氧基羰基-2(R/S)-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶



将制备实施例58步骤C的目标化合物(1.29g, 4.3mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(15ml)。加入咪唑钠(0.3215g, 4.7mmol), 将该混合物于25℃、氩气环境下搅拌3小时, 将该溶液蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用2% (10%浓氢氧化铵甲醇溶液)-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(0.6813g, 72%): CIMS: m/z 294.25 (MH^+); δ_{H} (CDCl_3) 1.43 (9H, s, CH_3), 3.97 (2H, m, CH_2 -Im), 6.90 (1H, s, Im- H_5), 7.04 (1H, s, Im- H_4)和 7.45 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 : 18.9,

25.4, 26.3, 27.7, 28.6, 38.8, 46.5; CH, ~49.0, 118.6, 129.4, 137.1; C, 79.3, 155.0.

步骤B

5 2(R/S)-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶

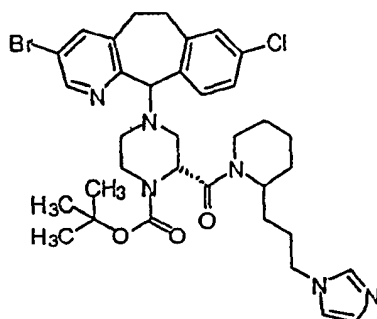


10 根据制备实施例57步骤D所述方法, 将上述步骤A的目标化合物 (0.6075g, 2.1mmol) 去保护, 经硅胶层析, 用10% (10%浓氢氧化铵甲醇溶液)-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(0.3805g, 95%): CIMS: m/z 194.20 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 3.89 (2H, m, CH₂-Im), 6.84 (1H, s, Im-H₅), 6.99 (1H, s, Im-H₄)和7.41 ppm (1H, s, Im-H₂); δ_C (CDCl₃) CH₂: 24.9, 26.7, 27.2, 33.1, 34.4, 47.2, 47.2; CH, 56.4, 118.8, 129.6, 137.1.

15

实施例145

1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[2-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]-1-哌嗪羧酸酯



20

异构体1、2、3和4

将1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-羧基-1-哌嗪羧酸酯(0.7225g, 1.3mmol) (根据制备实施例6所述制备)、制备实施例8步骤B的目标化合物(0.3382g, 1.7mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.3354g, 1.7mmol)、1-羟基苯并三唑(0.2364g, 1.7mmol)和4-甲基吗啉(0.192ml, 1.7mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(3ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌319小时。将该溶液蒸发至干, 用二氯甲烷溶解残留物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶层析纯化, 用3%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到部分纯化的目标化合物。将适当的组分再层析, 用1.5%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到为4个非对映异构体的目标化合物的混合物(0.3718g, 39%): FABMS: m/z 711.4(MH^+). δ_H ($CDCl_3$) 1.39(9H, s, CH_3), 6.91, 7.08, 7.13, 7.17, 7.56, 7.67(Ar-H), 6.97(1H, s, Im- H_5), 7.04(1H, s, Im- H_4), 7.58(1H, s, Im- H_2)和 8.38 ppm (1H, m, Ar- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.3/28.4, 28.3/28.4, 28.3/28.4; CH_2 : 18.9, 24.9/25.0/25.5, 26.8, 30.2, 30.5, 36.2, 40.1, 42.7/43.0, 46.5/46.7, 50.1/50.3/50.7, 52.7/52.9; CH: 46.9, 51.6/52.0, 78.5, 119.0, 126.2/126.3, 128.6, 130.8/130.9, 132.6, 137.0, 141.5, 146.9/147.2; C: 80.2, ~120.1, 134.3, 134.9, 137.6, 140.8, ~155.1/156.1, ~156.8, ~170.3.

经手性HPLC、采用Chiralpak®AD分析柱分离部分非对映异构体混合物(0.28g), 采用己烷:异丙醇:二乙胺: 85:15:0.2作为洗脱剂, 仅仅部分分离。得到纯的异构体1(0.0604g), 同时得到97%纯的异构体3和4的混合物(0.0376g)。其余的重叠组分未能分离。

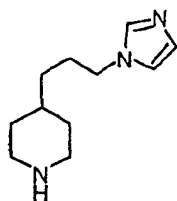
异构体1: HRFABMS: m/z 711.2429 (MH^+). (计算值 MH^+ 为 $C_{35}H_{45}N_6O_3BrCl$: m/z 711.2425); δ_H ($CDCl_3$) 1.41 (9H, s, CH_3), 4.29 (1H, s, H_{11}), 6.92, 7.14, 7.18, 7.20 (Ar-H), 6.98 (1H, s, Im- H_5), 7.08 (1H, s, Im- H_4), 7.58 (1H, s, Im- H_2), 7.63 (1H, s, Ar- H_4)和8.38ppm (1H, s, Ar- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.3, 28.3, 28.3; CH_2 : 18.9, 24.7, 25.4, 26.7, 28.8, 30.3, 30.5, 40.2, 43.1, 46.6, 50.6/50.7, 52.6; CH: 46.9/47.1, 52.1, 78.5/78.6,

119.1, 126.2, 128.3, 130.9, 132.6, 136.9, 141.5, 146.9/147.2; C: 79.7/80.2, 120.2, 133.6, 134.2, 136.9, 136.9, 155.1, 156.7, 170.2; $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -22.2^\circ$ (c = 6.74mg/2mL, 甲醇中)。

异构体3和4: FABMS: m/z 711.3 (MH^+); δ_{H} (CDCl_3) 1.39, 1.42 (9H, s, CH_3), 4.27, 4.29 (1H, s, H_{11}), 6.85, 6.91, 7.05, 7.12-7.18, 7.43 (Ar-H), 6.98 (1H, s, Im- H_5), 7.08 (1H, s, Im- H_4), 7.56 (1H, s, Im- H_2), 7.60, 7.71 (1H, s, Ar- H_4)和8.38ppm (1H, s, Ar- H_2); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 : 28.3/28.4, 28.3/28.4, 28.3/28.4; CH_2 : 18.8, 25.2, 25.3, 26.8, 28.6, 30.2, 30.4/30.5, 36.4, 42.8, 46.6, 50.5, 52.7/53.3; CH: 46.9/47.2, 51.6/52.2, 78.5/78.6, 119.2, 126.2, 128.6, 130.7/130.8, 132.6, 137.0, 141.5, 146.9; C: 80.1, 80.1, 120.0, 134.4, 134.8, 137.5/137.6, 141.0, 156.1, 156.6, 156.6, 170.0/170.2, 170.0/170.2。

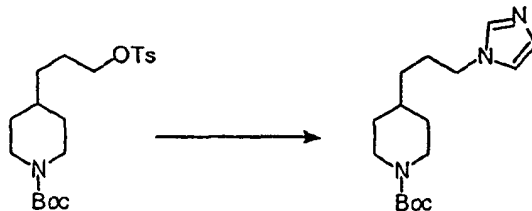
制备实施例74

4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶



步骤A

1N-叔丁氧基羰基-4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶

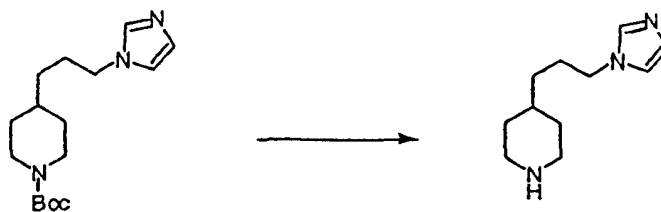


将制备实施例59步骤C的目标化合物(1.39g, 3.5mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(10ml)。加入咪唑钠(0.3464g, 3.85mmol), 将该混合物于25℃、氩气环境下搅拌3小时, 将该溶液蒸发至干, 残留物经硅胶层析,

用2% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(0.7637g, 74%): FABMS: m/z 294.20 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.39 (9H, s, CH_3), 3.88 (2H, m, CH_2 -Im), 6.85 (1H, s, Im- H_3), 7.00 (1H, s, Im- H_4)和 7.40 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_3 : 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 : 28.3, 32.0, 33.3, 33.3, 44.0, 44.0, 47.2, 118.7, 129.5, 137.1; CH, 35.7; C, 79.3, 154.8.

步骤B

4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]哌啶



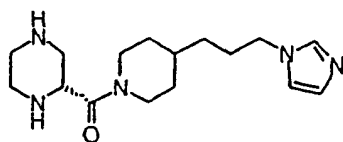
10

根据制备实施例57步骤D所述方法, 将上述制备实施例4步骤A的目标化合物去保护, 经硅胶层析, 用20% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(0.4346g, 95%): CIMS: m/z 194.20 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.89 (2H, m, CH_2 -Im), 6.88 (1H, s, Im- H_3), 7.02 (1H, s, Im- H_4)和7.42 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 28.3, 33.5, 33.5, 34.1, 46.7, 46.7, 47.4; CH, 36.0, 118.8, 129.6, 137.2.

15

制备实施例75

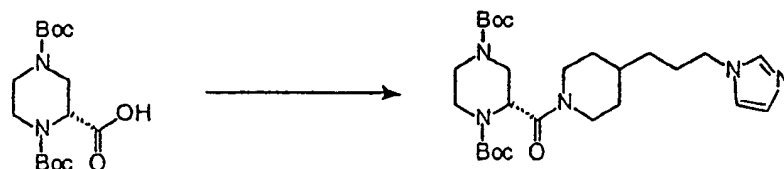
2(R)-[[4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪



20

步骤A

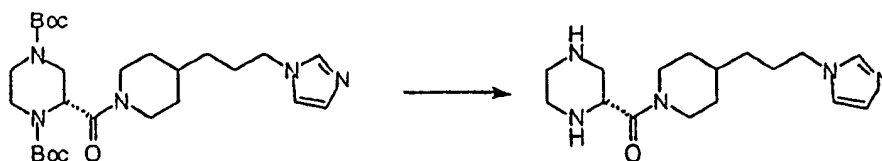
1,4-双-1,1-二甲基乙基2(R)-[[4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪-1,4-二羧酸酯



- 5 将1,4-二叔丁氧基羰基哌嗪-2(R)-羧酸酯(0.521g, 1.6mmol) (根据制备实施例2所述制备)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.393g, 2.1mmol)、1-羟基苯并三唑(0.0277g, 2.1mmol)和4-甲基吗啉(0.225ml, 2.1mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(3ml)中, 于25℃、氩气环境下将该混合物搅拌150小时。将该溶液蒸发至干, 将残留物溶于
- 10 二氯甲烷中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶层析, 用3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.693g, 87%): CIMS: m/z 506.35 (MH⁺); δ_H (CDCl₃) 1.42 (18H, s, CH₃), 3.91 (2H, m, CH₂-Im), 6.88 (1H, s, Im-H₅), 7.03 (1H, s, Im-H₄)和7.43 ppm (1H, s, Im-H₂); δ_C (CDCl₃) CH₃: 28.4, 28.4, 28.4, 28.4, 28.4, 28.4; CH₂: 28.4, 31.8, 33.1, 33.1,
- 15 41.2/41.6, 43.8, 43.8, 45.6, 47.1, ~51.0; CH, 35.8, 52.9, 118.7, 129.6, 137.1; C, 80.1, 80.4, 168.1, 168.1, 168.1.

步骤B

20 2(R)-[[4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪

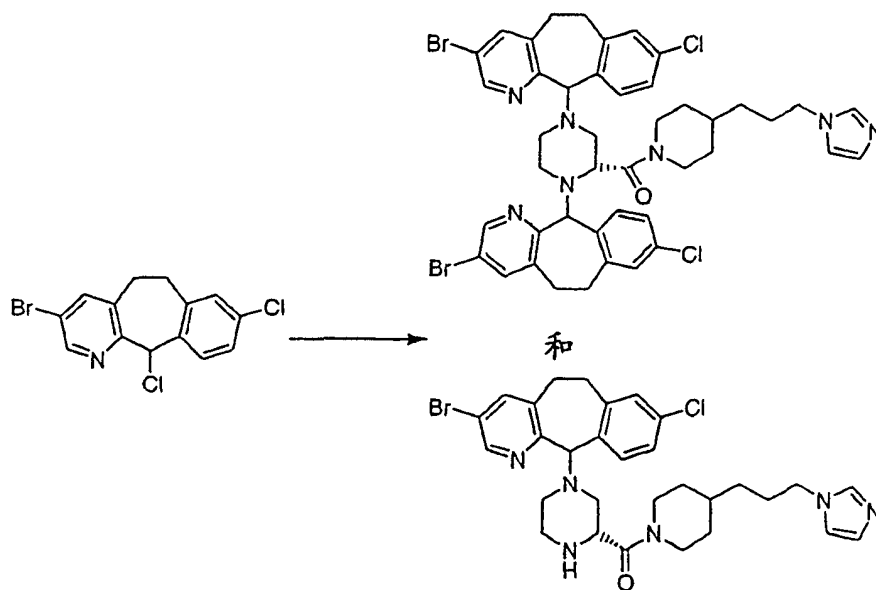


根据制备实施例57步骤D所述方法, 将上述制备实施例5步骤A的目标化合物(0.6344g, 1.26mmol)去保护, 产物经硅胶层析, 用10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(0.3076g, 80%): CIMS: m/z 306.30 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.87 (2H, m, CH_2 -Im), 6.82 (1H, s, Im- H_5), 6.99 (1H, s, Im- H_4)和7.38 ppm (1H, s, Im- H_2); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 28.1, 31.7, 32.6/32.9, 33.0/33.1, 42.0/42.2, 45.2/45.5, 46.9/47.0, 46.9/47.0, 46.9; CH, 35.7/35.8, 55.6, 118.7, 129.4, 137.0; C, 169.7.

10

实施例146

4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪羧酸酯



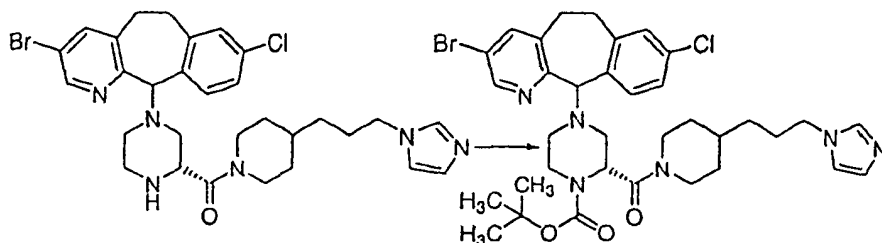
15

将3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(0.2043g, 0.596mmol) (根据US 5719148的制备实施例40所述制备)、制备实施例5步骤B的目标化合物(0.2729g, 0.894mmol)和三乙胺(0.249ml, 1.79mmol)溶于无水四氢呋喃(8ml)和无水二氯甲烷(20ml)中, 于25℃、氩气环境下, 将该混合物搅拌72小时。将该溶液蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用3%、5%和10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲

烷溶液洗脱, 首先得到二聚体(Sch 377314) (0.0681g, 12%); SIMS: m/z 916.2 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.99 (4H, m, CH_2 -Im), 6.95, 7.08, 7.10, 7.12, 7.26, 7.54, 7.69, 8.28, 8.31和8.34ppm (13H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 28.3/28.5, 30.3/30.4, 30.5, 31.3/31.5, 33.1, 33.1, 41.0/41.1, 41.0/41.1, 45.0, 47.5, 51.2/51.3/52.0, 53.9/54.1/54.2; CH: 35.7, 78.8/79.0, 119.7/119.9, 125.9/126.0/126.2, 128.6/128.7, 130.7, 133.8/134.1, 136.9/137.6, 141.5, 146.7/146.9; C: 119.0, 130.0, 132.5/133.2, 134.6, 141.1/141.3, 156.2, 156.8, 170.0和然后得到单体(Sch 377318)(0.2291g, 63%); CIMS: m/z 611.20 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 3.93 (2H, m, CH_2 -Im), 6.90, 6.92, 7.07, 7.12, 7.14, 7.47, 7.49, 7.57, 7.59, 8.33, 8.35和8.38ppm (8H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 : 28.3, 30.6, 30.6, 31.6/31.7/31.9, 33.1/33.3, 33.1/33.3, 41.6/42.2, 44.4/44.9, 44.4/44.9, 45.3/45.7, 47.2, 52.2/52.7, 55.0; CH: 35.6, 55.4, 78.8, 118.8, 126.2/126.3, 129.6, 130.3/130.6, 133.0/133.2, 137.1, 141.3, 146.9/147.1; C: 120.1, 134.1, 135.0, 137.2, 141.1, 154.4/155.9, 169.0/170.0.

实施例147

1,1-二甲基乙基4-(3-溴-8-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶-11-基)-2(R)-[[4-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-1-哌啶基]羰基]哌嗪羧酸酯



20

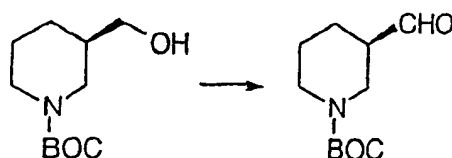
根据制备实施例57所述方法, 使实施例9的目标化合物(0.1768g, 0.29mmol)与二叔丁基二碳酸酯(0.0694g, 0.319mmol)和氢氧化钠(0.0116g, 0.29mmol)在四氢呋喃-水(1:1) (5ml)中反应并纯化, 得到目标化合物 (0.1294g, 63%); FABMS: m/z 711.1 (MH^+); δ_H ($CDCl_3$) 1.38/1.40 (9H, s, CH_3), 3.98 (2H, m, CH_2 -Im), 6.93, 7.03, 7.09, 7.18, 7.54,

25

7.58, 7.63, 8.32和8.38ppm (8H, s和m, Ar-H和Im-H); δ_c (CDCl₃) CH₃: 28.4, 28.4, 28.4; CH₂: 28.3, 30.2, 30.7, 31.3/31.8, 33.2, 33.2, 42.2/42.6, 44.4/45.4, 44.6, 44.6, 47.4, ~50.4, ~50.9; CH: 35.8, 78.6/78.8, 118.9, 126.3, 130.2, 130.8, 132.7, 137.0, 140.7/141.5, 147.2; C: 80.0, 119.9, 133.4, 134.0, 137.5, 141.4, 156.2, 156.2, 168.8.

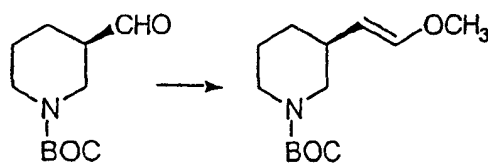
制备实施例71A

步骤A



向制备实施例8步骤B的目标化合物(1.63g, 7.57mmol)的DMSO (5.0ml)溶液中加入iPr₂NEt (6.59ml, 5.0eq.), 接着加入pyr•SO₃ (7.23g, 3.0eq.)的DMSO (10ml)溶液。将产生的溶液搅拌1小时, 用乙酸乙酯稀释, 用1N盐酸、水和饱和的碳酸氢钠洗涤。经硫酸钠干燥有机物, 过滤并减压浓缩。残留物不经进一步纯化而使用(1.26g, 76%产率); LCMS: MH⁺ = 214.

步骤B

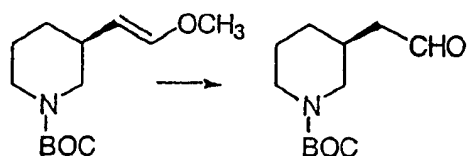


于0℃, 将NaHMDS (14.7ml, 1M四氢呋喃溶液, 1.5eq.)加至 CH₃OCH₂P⁺Ph₃Cl⁻ (5.06g, 1.5eq.)的四氢呋喃溶液(25ml)中。将产生的溶液搅拌15分钟, 然后于-78℃通过导管加至制备实施例71A步骤A的目标化合物(2.1g, 9.80mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液中。于-78℃搅拌

反应混合物1小时，温热至0℃，搅拌1小时。用乙醚稀释产生的溶液，用水洗涤，经硫酸钠干燥。经硫酸钠干燥有机物，过滤并浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用65:35己烷-乙酸乙酯溶液作为洗脱剂(1.51g, 64%产率)。

5

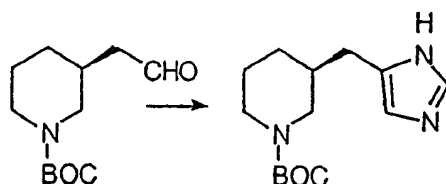
步骤C



于室温下，将制备实施例71A步骤B的目标化合物(0.70g, 2.90mmol)在40%盐酸(6.6ml)中搅拌过夜，然后再加入40%盐酸(3.0ml)，将该反应混合物再搅拌4小时。用碳酸钠水溶液中中和产生的溶液，用乙醚萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用65:35己烷-乙酸乙酯溶液作为洗脱剂(0.30g, 46%产率+SM); LCMS: $MH^+ = 228$ 。

15

步骤D

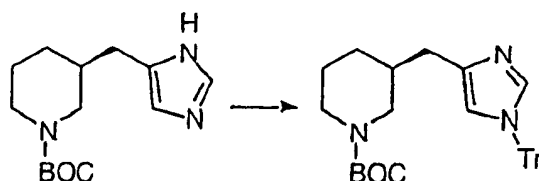


将制备实施例71A步骤C的目标化合物(0.90g, 1.02eq.)与TosMIC(0.77g, 3.88mmol)和NaCN(0.0194g, 0.1eq.)在乙醇(7.0ml)中搅拌30分钟。将该反应混合物转移至密封的管中，用7M氨的甲醇溶液(13.0ml)稀释，加热至90℃ 22小时。冷却产生的溶液，减压浓缩，用1N氢氧化钠稀释，用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到产物(0.53g, 51%产率); LCMS: MH^+

20

= 266.

步骤E

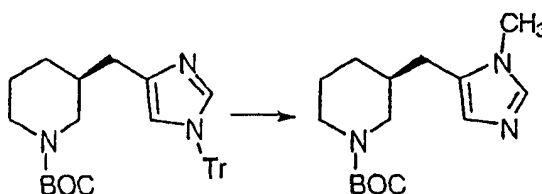


5

用TrCl (0.38g, 1.05eq.)和三乙胺(0.27ml, 1.5eq.)处理制备实施例71A步骤D的目标化合物(0.34g, 1.28mmol)的二氯甲烷溶液。于室温下将产生的溶液搅拌2小时, 用饱和的碳酸氢钠稀释, 用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用3% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到产物(0.43g, 66%产率); LCMS: $MH^+ = 508$.

10

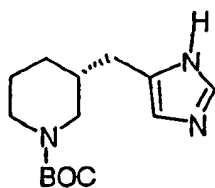
步骤F



15 用甲基碘 (0.79ml, 15eq.) 处理制备实施例71A步骤E的目标化合物(0.43g, 0.846mmol)的乙醚溶液, 搅拌过夜并过滤。用乙醚洗涤产生的固体, 溶于甲醇中, 于回流下加热过夜。真空浓缩反应混合物, 经快速层析纯化, 用5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂 (0.14g, 79%产率); LCMS: $MH^+ = 280$.

20

制备实施例72A

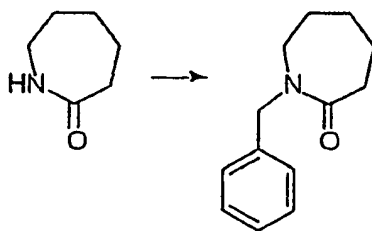


根据与制备实施例71A所述基本相同的方法，制备目标化合物。

5

制备实施例73A

步骤A

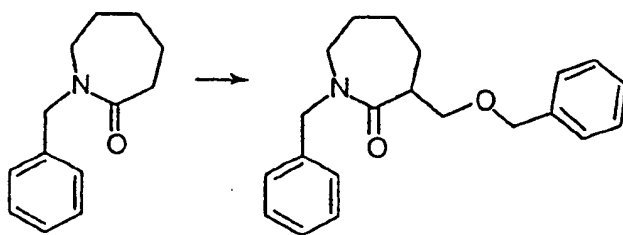


10

于0℃、氮气环境下，将ε-己内酰胺(6.86g, 60mmol, 1.0eq.)的无水四氢呋喃(50ml)溶液用50分钟滴加至搅拌的氢化钠(1.59g, 1.05eq.)的无水四氢呋喃(20ml)悬浮液中。于室温下，将雪白色混合物搅拌2小时，然后用30分钟滴加苄基溴(7.65ml, 1.05eq.)的无水四氢呋喃(20ml)溶液。于室温下，将该混合物搅拌2小时，通过CELITE 521过滤去除溴化钠。于30℃室真空下蒸发挥发物，得到为深黄色油状物的目标化合物(10.60g, 87%产率)，将其不经进一步纯化而使用。FABMS: $MH^+ = 204$ 。

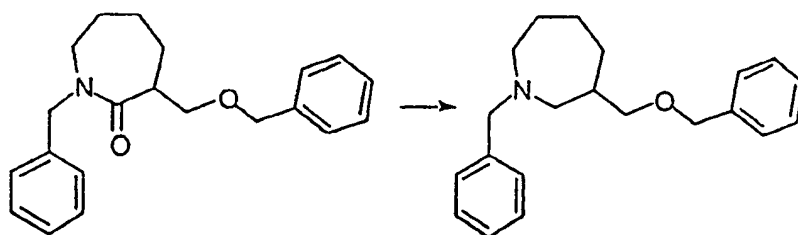
15

步骤B



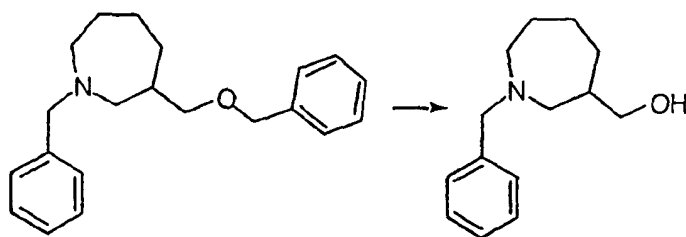
于0℃、氮气环境下，将2.45M正丁基锂的己烷溶液(18.1ml, 44.3mmol, 1.44eq.)用30分钟滴加至搅拌的二异丙基胺(5.2ml, 36.9mmol, 1.2eq.)的无水四氢呋喃(100ml)溶液中。于0℃，将黄色溶液再搅拌30分钟，然后冷却至-78℃。然后用25分钟滴加制备实施例73A步骤A的目标化合物 (6.25g, 1.0eq.)的无水四氢呋喃(50ml)溶液，将该溶液于-78℃搅拌3小时。用10分钟滴加纯品苄基氯代甲基醚(7.0ml, 1.3eq.)。使浊棕色溶液缓慢(3小时)温热至室温，再搅拌12小时。于30℃室真空下蒸发挥发物。使残留的深黄色油状物分配于蒸馏水(100ml)和乙醚(100ml)之间。分离各层，用乙醚(5×50ml)萃取水相。合并前面的有机层和醚萃取物，用盐水(50ml)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并于30℃室真空下浓缩。油状残留物经硅胶快速层析，用己烷:丙酮(8:2, v/v)洗脱，得到为石灰绿色油状物的目标化合物(6.77g, 68%产率)。[M+H⁺]: 324; HRMS (FAB⁺): C₂₁H₂₆NO₂ ([M+H⁺]):计算值: 324.1961; 实测值: 324.1964。

步骤C



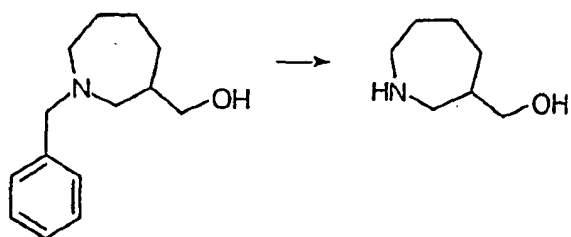
于-20℃、氮气环境下,用25分钟将1M氢化铝锂的乙醚溶液(23ml, 1.1eq.)滴加至制备实施例73A步骤B(6.77g, 20.9mmol)的无水四氢呋喃(100ml)搅拌溶液中。使黄色溶液缓慢(3小时)温热至室温,再搅拌12小时。将该溶液冷却至0℃,用饱和的硫酸钠水溶液(10ml)小心处理,得到雪白色淤浆。过滤该混合物,用乙醚(3×50ml)和无水乙醇(3×50ml)小心洗涤沉淀。于30℃室真空下浓缩滤液,再溶于丙酮(100ml)中,经硫酸钠干燥,过滤,再次于30℃室真空下浓缩。油状残留物经硅胶快速层析,用己烷:丙酮(9:1, v/v),得到为石灰绿色油状物目标化合物(5.08g, 78%产率)。[M+H⁺]: 310; HRMS (FAB⁺): C₂₁H₂₈NO ([M+H⁺]):计算值: 310.2173; 实测值: 310.2171。

步骤D



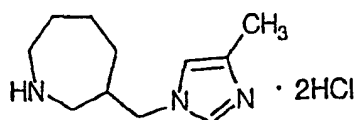
于4.5atm、室温下,将制备实施例73A步骤C的目标化合物(5.08g, 16.4mmol)、20wt%氢氧化铂(“Pearlman’s催化剂”, 2.54g, 50%wt.%试剂)和无水乙醇(100ml)氢化8小时。通过CELITE 521过滤混合物,于30℃室真空下浓缩滤液。油状残留物经硅胶快速层析,用二氯甲烷:10%氢氧化铵-甲醇(9:1, v/v),得到为黄色油状物目标化合物(2.86g, 79%产率)。[M+H⁺]: 220; HRMS (FAB⁺): C₁₄H₂₂NO ([M+H⁺]):计算值: 220.1698; 实测值: 220.1701。

步骤E



于-60℃、氮气环境下，将金属钾(2.60g, 5.0eq.)逐份加至制备实施例73A步骤D的目标化合物(2.86g, 13.0mmol)和叔丁醇(1.5ml, 1.2eq.)的液化氨(125ml)和无水四氢呋喃(125ml)混合液的搅拌溶液中。使深蓝色混合物缓慢(12小时)温热至室温，于30℃室真空下去除挥发物。将残留物溶于蒸馏水(50ml)中，用乙醚(5 × 50ml)萃取。弃去醚萃取物，于50℃室真空下浓缩水层，得到目标化合物(1.70g, 100%粗品产率)。
 5 [M+H⁺]: 130; HRMS (FAB⁺): C₇H₁₆NO ([M+H⁺]):计算值: 130.1232; 实测值: 130.1231。
 10

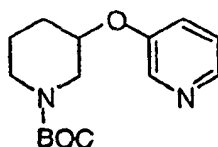
步骤F



根据与制备实施例7步骤C-F所述基本相同的方法，但是采用制备实施例73A步骤F的目标化合物，制备目标化合物。
 15

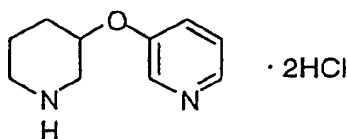
制备实施例74A

步骤A



将二异丙基偶氮二羧酸酯(0.54ml, 1.5eq.)加至N-叔丁氧基哌啶-3-醇(0.37, 1.83mmol)、3-羟基吡啶(0.26g, 1.5eq.)和三苯膦(0.72g, 1.5eq.)的四氢呋喃(5.0ml)溶液中。于室温下, 将产生的溶液搅拌过夜, 真空浓缩, 经快速层析纯化, 用30%己烷的乙酸乙酯溶液作为洗脱剂
5 (0.14g, 27%产率); LCMS: $MH^+ = 279$.

步骤B



根据与制备实施例8所述基本相同的方法, 制备目标化合物。

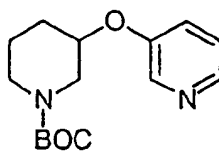
10

制备实施例74B和74C

经制备性HPLC、采用CHIRALPAK AD柱, 经含有0.2% DEA的20%异丙醇的己烷溶液洗脱, 将制备实施例74A的目标化合物分离为单独的C-3异构体。

15

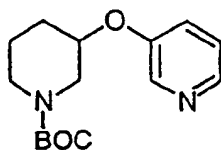
制备实施例74A



首先洗脱的异构体: LCMS: $MH^+ = 279$.

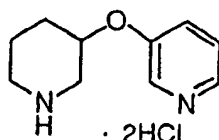
20

制备实施例74B



后洗脱的异构体: LCMS: $MH^+ = 279$.

制备实施例74C



5

根据与制备实施例8所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例74A的目标化合物, 制备目标化合物。

根据与制备实施例74A所述基本相同的方法, 但是采用表16第2栏的3-羟基吡啶衍生物, 制备表16第4栏的实施例74A的目标化合物。

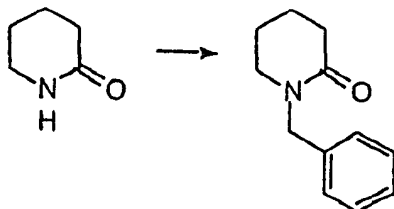
10

表16

制备 实施例	第2栏	第3栏	第4栏
75A			
76			

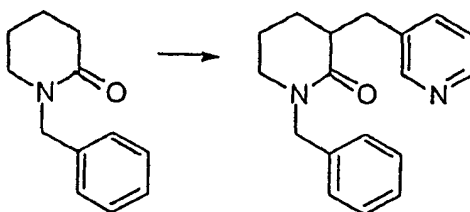
制备实施例77

步骤A



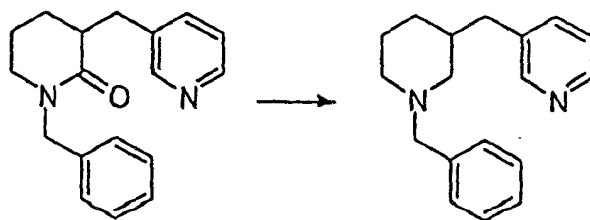
根据与制备实施例73A步骤A所述基本相同的方法，制备目标化合物。LCMS: $MH^+ = 190$.

步骤B



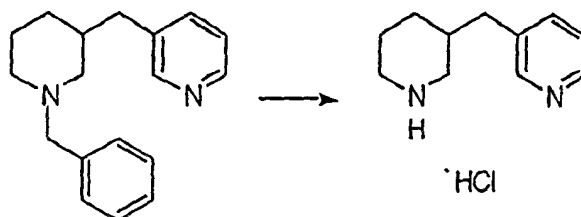
于 -78°C ，向制备实施例77步骤A的目标化合物(3.68g, 2.4eq.)的四氢呋喃(50ml)溶液中加入LiHMDS (19.4ml, 2.4eq., 1M四氢呋喃溶液)。将产生的溶液于 -78°C 搅拌2.5小时，然后加入3-溴甲基吡啶氢溴化物(1.39g, 8.09mmol)。使该反应混合物缓慢温热至室温，搅拌过夜。用饱和的氯化铵(20ml)稀释产生的溶液，用二氯甲烷($3 \times 75\text{ml}$)萃取，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到黄色油状物(0.63g, 28%产率)。LCMS: $MH^+ = 281$.

步骤C



向制备实施例77步骤B的目标化合物(0.65g, 2.31mmol)的四氢吡喃(3.0ml)溶液中加入LAH (2.54ml, 1M乙醚溶液), 将产生的溶液于室
 5 温下搅拌过夜。加入饱和的硫酸钠骤冷反应混合物, 通过硅藻土过
 滤, 减压浓缩。产物经快速层析纯化, 用20%己烷的乙酸乙酯溶液作
 为洗脱剂, 得到黄色油状物(0.42g, 68%产率)。LCMS: $MH^+ = 267$ 。

步骤D

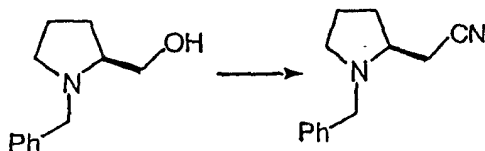


10

用1-氯乙基氯代甲酸酯(0.37ml, 2.3eq.)处理制备实施例77步骤C
 的目标化合物(0.40g, 1.50mmol)。将产生的溶液搅拌3小时, 减压浓
 缩, 用甲醇稀释, 于回流下加热3小时。冷却反应混合物, 减压浓缩,
 经快速层析纯化, 用10%(10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作
 15 为洗脱剂 (0.20g, 63%产率)。LCMS: $MH^+ = 177$ 。

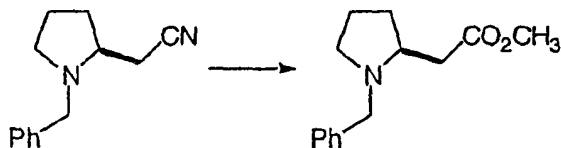
制备实施例78

步骤A



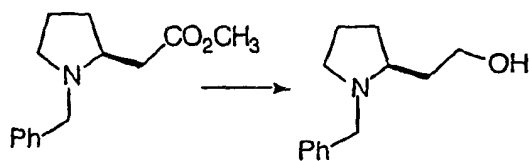
于10℃, 向(S)-1-苄基-2-吡咯烷甲醇(15.5g, 81.03mmol)和三乙胺
 5 (16.38g, 161.93mmol)的二氯甲烷(200ml)溶液中加入MsCl (11.13g,
 97.16mmol), 于室温下搅拌过夜。用水洗涤, 蒸发至干, 得到甲磺酸
 酯(15.6g), 将其不经进一步纯化, 与氰化钠(5.64g, 115mmol)混合,
 于80℃在二甲基甲酰胺(100ml)中加热过夜。将反应混合物蒸发至干,
 用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 得到(S)-1-
 10 苄基-2-氰基甲基-吡咯烷(11.5g)。MS: $MH^+ = 201$ 。

步骤B



将制备实施例78步骤A的目标化合物(13.0g)在浓盐酸(100ml)中
 15 回流过夜, 蒸发至干。在甲醇(100ml)、硫酸镁(5g)和浓硫酸(2ml)中,
 于80℃搅拌半固体残留物过夜。将反应混合物蒸发至干, 得到(S)-1-
 苄基-甲基-2-吡咯烷乙酸酯(11.5g): MS: $MH^+ = 234$ 。

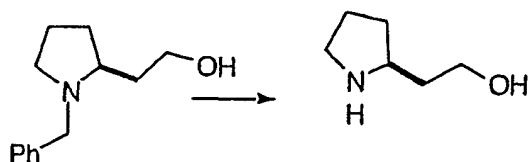
步骤C



20

将制备实施例78步骤B的目标化合物(13g, 55.76mmol)溶于四氢呋喃(100ml)中, 冷却至10℃(冰水浴)。缓慢加入1M LAH乙醚溶液(111.52ml, 111.46mmol), 将产生的混合物回流2小时。将反应混合物冷却至室温, 加入冰分解。用乙酸乙酯萃取残留物, 用盐水和水洗涤。干燥有机物并蒸发, 得到残留物, 将其经硅胶柱快速层析, 用二氯甲烷/5%甲醇洗脱, 得到(S)-苄基-羟基乙基-吡咯烷(7.8g): MS: $MH^+ = 206$ 。

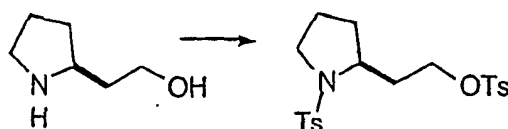
步骤D



10

将制备实施例78步骤C的目标化合物(7.7g)溶于乙醇(80ml)中, 于室温、50psi下用氢氧化铂(2.5g)氢化过夜。滤除催化剂, 去除溶剂, 得到(S)-2-羟基乙基-吡咯烷(4.4g): MS: $MH^+ = 116$ 。

步骤E

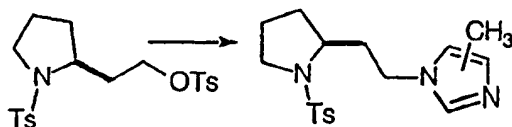


15

将制备实施例78步骤D的目标化合物(2.4g, 20.85mmol)溶于二氯甲烷(250ml)中, 冷却至10℃。依次加入TsCl (11.92g, 62.52mmol)和三乙胺(10.54g, 104.2mmol), 于室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应混合物, 用盐水和水洗涤。干燥有机物, 蒸发溶剂, 得到(S)-甲磺酰基-2-O-甲磺酰基乙基-吡咯烷(3.96g): MS: $MH^+ = 332$ 。

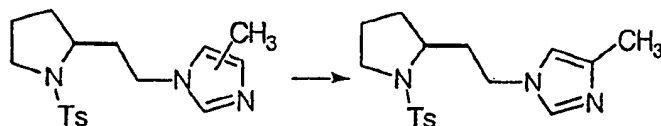
20

步骤F



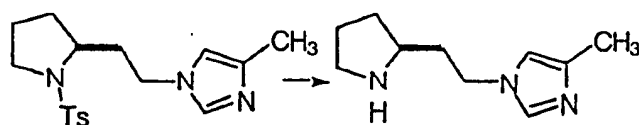
将制备实施例78步骤E的目标化合物(3.96g, 9.2mmol)溶于二甲基甲酰胺(15ml)中, 冷却至10℃。缓慢加入氢化钠(0.74g, 60%,
 5 18.43mmol), 于室温下搅拌至得到澄清溶液。然后加入4-甲基咪唑(1.51g, 18.43mmol), 于80℃加热过夜。将产生的溶液蒸发至干, 用二氯甲烷萃取残留物, 用盐水和水洗涤。干燥有机物, 蒸发溶剂, 得到粗品产物, 经硅胶柱快速层析, 用二氯甲烷/5%(甲醇-10%氢氧化铵)洗脱, 得到(S)-甲磺酰基-2-[4-甲基-1H-咪唑基)-乙基-1-吡咯烷
 10 (2.98g) : MS: $MH^+ = 334$ 和(S)-甲磺酰基-2-(5-甲基-1H-咪唑基)-乙基-1-吡咯烷(2.98g) : MS: $MH^+ = 334$ 。

步骤G



15 于10℃, 将制备实施例78步骤F的目标化合物(2.9g)和三苯甲基氯(1.5g)在二氯甲烷(35ml)中搅拌过夜。反应混合物经硅胶柱快速层析, 用丙酮/乙酸乙酯(1:1)洗脱, 得到(S)-甲磺酰基-2-[4-甲基-1H-咪唑基)-乙基-1-吡咯烷(0.827g) : MS: $MH^+ = 334$ 。

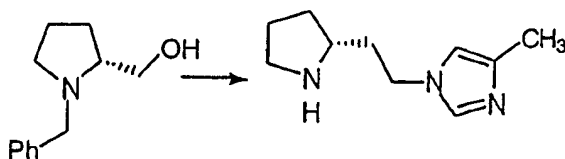
步骤H



将制备实施例78步骤G的目标化合物(0.82g)溶于无水四氢呋喃(2ml)和液氨(150ml)中。加入片状钠至蓝色稳定,将产生的溶液搅拌0.5
5 小时。滴加乙醇至蓝色消失。将产生的溶液蒸发至干,得到粘的白色固体,将其经硅胶柱快速层析,用二氯甲烷/20%(甲醇-10%氢氧化铵)洗脱,得到(S)-2-(4-甲基-1H-咪唑基)-乙基-1-吡咯烷(0.375g): MS: $MH^+ = 180$.

10

制备实施例79

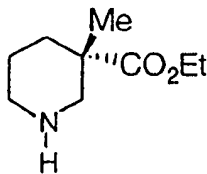


根据与制备实施例78所述基本相同的方法,由(R)-1-苄基-2-吡咯烷甲醇制备(R)-2-[4-甲基-1H-咪唑基]-乙基-1-吡咯烷。

15

制备实施例80

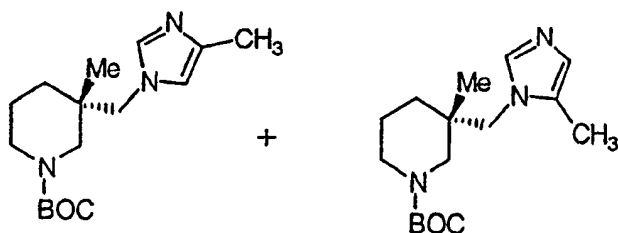
步骤A



20

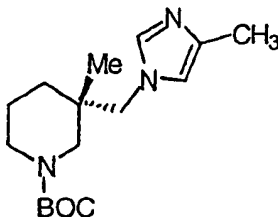
用D-(-)-酒石酸处理制备实施例68步骤C的目标化合物,从丙酮-水中重结晶,得到富含3-(S)-异构体的哌啶盐,用氢氧化物中和,得到目标化合物(11.1g, 18%): $MH^+ = 172$.

步骤B



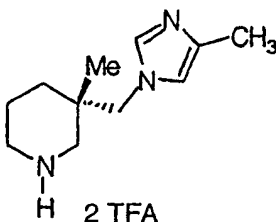
5 根据制备实施例7步骤B-E所述方法，但是在步骤B中采用制备实施例80步骤A的目标化合物代替制备实施例7步骤A的目标化合物，在步骤E中采用4-甲基咪唑和氢化钠代替咪唑钠，得到区域异构体咪唑产物(1.1g, 84%) : $MH^+ = 294$.

步骤C



10 根据制备实施例17所述方法，但是采用制备实施例80步骤B的目标化合物代替制备实施例13的目标化合物，得到4-甲基咪唑产物(0.501g, 68%) : $MH^+ = 294$.

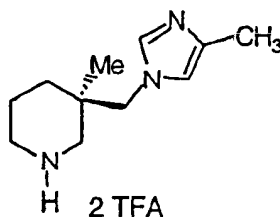
步骤D



15

根据制备实施例68步骤C所述方法，但是采用制备实施例80步骤C的目标化合物，得到为三氟乙酸盐的胺(0.72g, 100%) : $MH^+ = 194$.

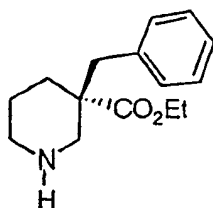
制备实施例81



根据与制备实施例80步骤A-D所述基本相同的方法，但是在步骤A中采用L-(+)-酒石酸代替D-(-)-酒石酸，得到为三氟乙酸盐的富含3-(R)异构体的胺(0.157g, 100%) : $MH^+ = 194$.

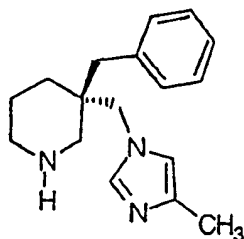
制备实施例82

步骤A



根据与制备实施例80步骤A所述基本相同的方法，但是采用根据J. Med. Chem. 41, 2439 (1998)所述制备的苄基哌啶代替制备实施例68步骤C的目标化合物，得到富含3-(S)对映体的胺(6.81g, 25%) : $MH^+ = 248$.

步骤B

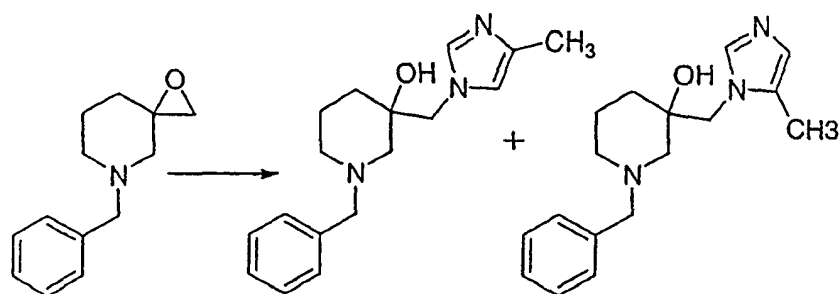


根据制备实施例80步骤B-D所述方法,但是在步骤B中采用制备实施例82步骤A的目标化合物代替制备实施例80步骤A的目标化合物,得到为三氟乙酸盐的4-甲基咪唑产物,将其用氢氧化钠水溶液中和,得到胺产物(0.163g, 86%): $MH^+ = 270$.

5

制备实施例83

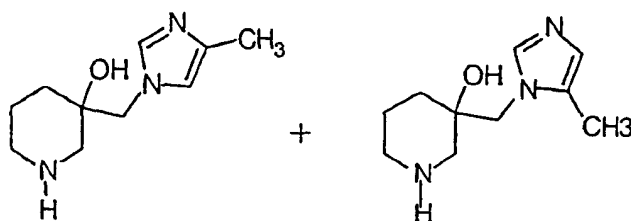
步骤A



用4-甲基咪唑和氢化钠在无水二甲基甲酰胺中处理环氧化物(J. Med. Chem. 30 (1), 1987, 222-225), 得到区域异构的咪唑产物的混合物(7.77g, 100%): $MH^+ = 302$.

10

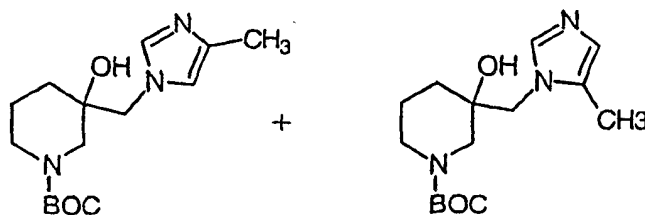
步骤B



15

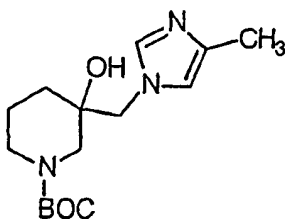
用氢气、氢氧化铂/C和乙醇在Parr氢化仪中处理制备实施例83步骤A的产物, 得到咪唑区域异构体的混合物, 将其直接用于步骤C.

步骤C



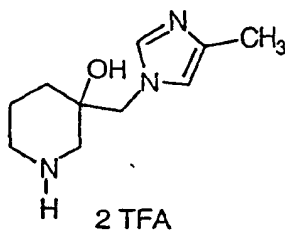
根据制备实施例7步骤C所述方法，但是采用制备实施例83步骤B的目标化合物代替制备实施例7步骤B的目标化合物，得到区域异构的甲基咪唑产物的BOC衍生物(5.4g, 87%) : $\text{MH}^+ = 296$.

步骤D



根据制备实施例17所述方法，但是采用制备实施例83步骤C的目标化合物代替制备实施例13的目标化合物，得到为对映体混合物的4-甲基咪唑产物(1.03g, 43%) : $\text{MH}^+ = 296$.

步骤E

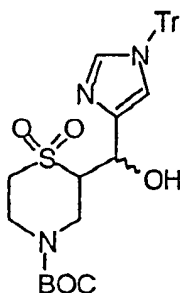


根据制备实施例68步骤C所述方法，但是采用制备实施例83步骤D的目标化合物，得到为三氟乙酸盐的胺产物(6.3g, 100%) : $\text{MH}^+ = 197$.

制备实施例84

步骤A

N-丁氧基羰基-[(1-三唑基-咪唑-5-基)羟基甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物



5

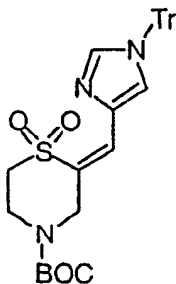
于氮气环境下，将N-丁氧基羰基-硫代吗啉(3.19g, 13.5mmol)溶于70ml四氢呋喃中，冷却至-78℃。向反应混合物中加入1.2eq的LDA，搅拌20分钟。将1-N-三苯甲基-咪唑-4-甲醛(4.62g, 13.6mmol)溶于70ml四氢呋喃中，加至反应混合物中。4小时后，将反应混合物倾至饱和的氯化铵溶液中，用乙酸乙酯萃取三次。合并萃取物，经硫酸镁干燥，减压去除溶剂。粗品混合物经硅胶柱层析，用1%甲醇/二氯甲烷洗脱，得到3.21g目标产物。

10

步骤B

N-丁氧基羰基-[(1-三唑基-咪唑-5-基)亚甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物

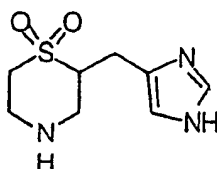
15



将N-丁氧基羰基-[(1-三唑基-咪唑-5-基)羟基甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物(2.4g)溶于二氯甲烷(48ml)中。加入三乙胺(1.32ml)和MsCl (0.4ml), 于氮气环境下搅拌反应混合物。24小时后, 将反应混合物加至盐水中, 用二氯甲烷萃取产物, 得到1.56g目标产物。

步骤C

N-丁氧基羰基-[(1H-咪唑-5-基)甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物



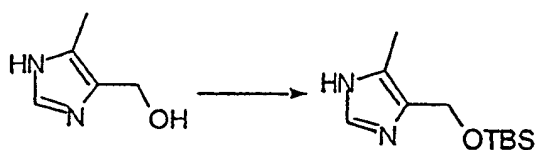
10

将N-丁氧基羰基-[(1三唑基-咪唑-5-基)亚甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物(0.68g)溶于乙醇中。加入10%披钨炭(0.1g), 将该混合物在气囊氢气条件下氢化24小时。滤除催化剂, 蒸发滤液, 得到0.3g混合物, 然后用1NHCl/乙醚处理, 得到HCl盐。

15

制备实施例85

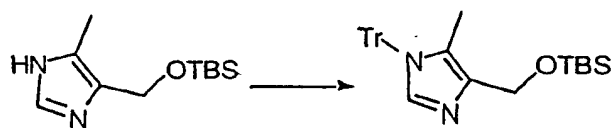
步骤A



将4-羟基甲基 -5-甲基咪唑盐酸盐(4g, 30mmol)溶于二甲基甲酰胺中。加入TBDMSCl (6.1g, 45mmol)和咪唑(5.1g, 75mmol), 于室温下将该反应混合物搅拌24小时。将反应混合物倾至水中, 用乙酸乙酯萃取, 得到7g目标产物。

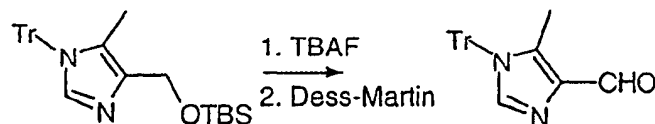
20

步骤B



将4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基-5-甲基咪唑 (9g, 40mmol)溶于100ml二氯甲烷中。加入TEA(6ml)和TrCl(11g, 40mmol), 将反应混合物搅拌6小时。将反应混合物倾至盐水中, 用乙酸乙酯萃取, 经硅胶柱纯化, 得到7.97g为白色固体的目标产物。

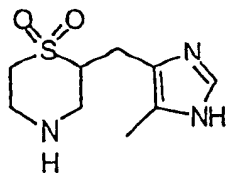
步骤C



将1-三苯甲基-4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基-5-甲基咪唑(7.92g, 17mmol)溶于无水THF中, 加入17ml在THF中的1M TBAF。于室温下, 将该反应混合物搅拌3小时。加入100ml水, 过滤沉淀, 真空干燥, 得到5.33g目标产物。

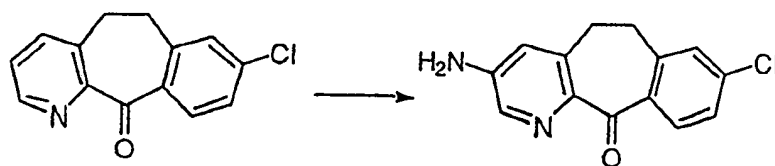
15 步骤D

N-丁氧基羰基-[(1H-4-甲基-咪唑-5-基)亚甲基]-4-硫代吗啉基羰基]-1-哌嗪羧酸酯s,s-二氧化物



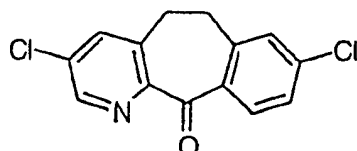
根据与制备实施例84步骤1-C所述基本相同的方法, 制备目标产物。

制备实施例85A



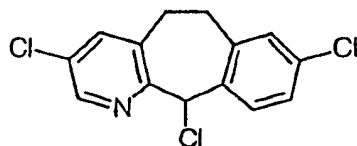
根据与Njoroge等在J. Med. Chem. (1997, 40, 4290)中所述制备3-氨基loratadine基本相同的方法,但是用3-H酮(J. Het. Chem (1971) 8, 73)代替loratadine, 制备目标化合物。

制备实施例86



于0℃, 将制备实施例85A的目标化合物(1.0g, 3.87mmol)滴加至叔丁基亚硝酸酯(0.69ml, 1.5eq.)和CuCl₂ (0.62g, 1.2eq.)的乙腈(20ml)溶液中。使产生的溶液缓慢温热至室温, 搅拌72小时。用1N盐酸(10ml)骤冷反应混合物, 用15%氢氧化铵中和, 用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用50:50乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到淡黄色固体 (0.72g, 67%产率)。FABMS: MH⁺ = 278。

制备实施例87

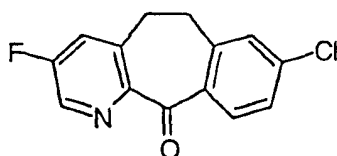


将制备实施例85A的目标化合物(0.72g, 2.59mmol)溶于四氢呋喃(10ml)中, 用硼氢化钠(0.13g, 1.3eq.)处理。于室温下, 将产生的溶液

搅拌1小时。加入1N氢氧化钠骤冷反应混合物，用乙酸乙酯(3 × 50ml)提取生成的反应混合物，经硫酸钠干燥合并的有机物，过滤并减压浓缩，得到褐色固体，不经进一步纯化而使用(0.71g, 97%粗品产率)。将粗品产物溶于甲苯(15ml)中，冷却至0℃，用SOCl₂ (0.32ml, 1.75eq.)处理，将产生的溶液于0℃搅拌1小时、于室温再搅拌2小时。用二氯甲烷(30ml)稀释反应混合物，用1N氢氧化钠(20ml)洗涤，经硫酸钠干燥有机层，过滤并浓缩，不经进一步纯化而使用(0.76g, 100%粗品产率)。

10

制备实施例88

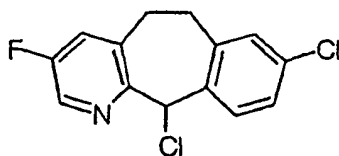


15

于0℃，将制备实施例85A的目标化合物(1.62g, 6.26mmol)滴加至NO⁺BF₄⁻ (0.81g, 1.1eq.)的甲苯(10ml)溶液中。于0℃将产生的淤浆搅拌2.5小时，然后温热至室温。于回流下将反应混合物加热2小时，冷却并用1N氢氧化钠中和，用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取。用1N盐酸(2 × 25ml)、饱和的碳酸氢钠(1 × 25ml)和水(1 × 15ml)洗涤合并的有机物，经硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用70:30己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂，得到黄色固体产物(0.68g, 42%产率)。LCMS: MH⁺ = 262。

20

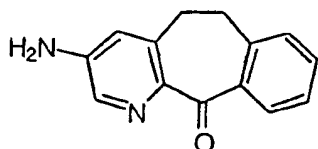
制备实施例89



根据与制备实施例87所述基本相同的方法，制备目标化合物，

无需进一步纯化使用(0.66g, 100%粗品产率)。

制备实施例90

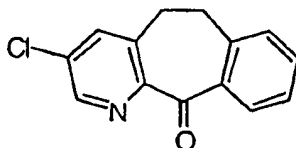


5

将 $^+\text{NH}_4\text{HCO}_2^-$ (2.44g, 10eq.)加至制备实施例73A的目标化合物 (2.00g, 7.74mmol)和5%披钼炭(0.50g)的乙醇(100ml)溶液中, 将产生的溶液回流2小时。冷却反应混合物, 通过硅藻土柱过滤, 减压浓缩。用水(100ml)稀释残留物, 用二氯甲烷($3 \times 75\text{ml}$)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩, 得到黄色固体产物(1.22g, 70%产率), 无需进一步纯化使用。FABMS: $\text{MH}^+ = 225$ 。

10

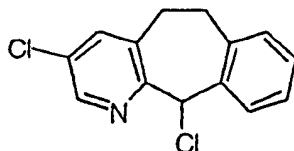
制备实施例91



15

根据与制备实施例86所述基本相同的方法, 制备目标化合物 (0.81g, 61%产率)。FABMS: $\text{MH}^+ = 244$ 。

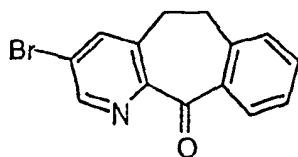
制备实施例92



20

根据与制备实施例87所述基本相同的方法, 制备目标化合物, 无需进一步纯化使用。

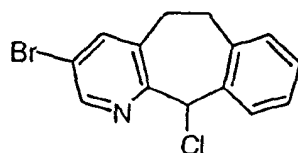
制备实施例92A



根据与制备实施例86所述基本相同的方法，但是用CuBr₂代替CuCl₂，制备目标化合物(1.33g, 60%产率)。FABMS: MH⁺ = 244.

5

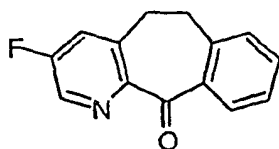
制备实施例93



根据与制备实施例87所述基本相同的方法，制备目标化合物，无需进一步纯化使用。

10

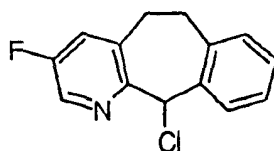
制备实施例94



根据与制备实施例88所述基本相同的方法，但是采用制备实施例90的目标化合物，制备目标化合物。FABMS: MH⁺ = 228.

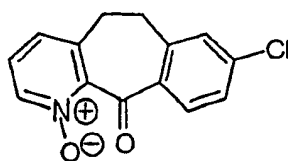
15

制备实施例95



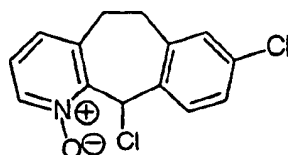
根据与制备实施例87所述基本相同的方法，制备目标化合物。

制备实施例96



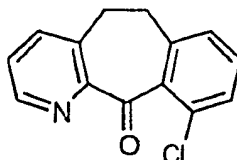
于0℃、氮气环境下，用1小时将3-过苯甲酸(25g, 2.5eq.)的无水二氯甲烷(250ml)溶液滴加至搅拌的8-氯-4-氮杂-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-酮(10g, 41.04mmol)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中。
 5 使该溶液缓慢(3小时)温热至室温，再搅拌12小时。用1M氢氧化钠(5 × 100ml)萃取该溶液，用盐水(2 × 100ml)洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并于30℃室真空下浓缩，得到淡黄色固体产物(10g, 94%产率)，无需进一步纯化使用。[M+H]⁺: 260; HRMS (FAB⁺): C₁₄H₁₁ClNO₂ ([M+H]⁺)
 10 计算值: 260.0475, 实测值: 260.0478。

制备实施例97



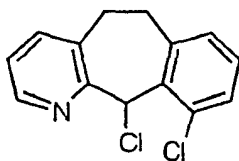
根据与制备实施例87所述基本相同的方法，制备目标化合物
 15 (9.55g, 99%产率)。

制备实施例98



根据US专利3419565所述方法，制备目标化合物。

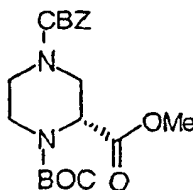
制备实施例99



根据与制备实施例87所述基本相同的方法,制备目标化合物(2.4g, 87%产率)。

5

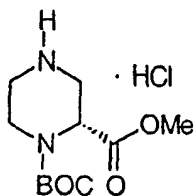
制备实施例100



将甲基碘(1.75ml, 3.0eq.)加至碳酸铯(9.12g, 3.0eq.)和制备实施例4的目标化合物(3.40g, 9.33mmol)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液中。于室温下, 将产生的溶液搅拌4小时。减压浓缩反应混合物, 用水(50ml), 用二氯甲烷(3 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。粗品产物经层析纯化, 用50:50乙酸乙酯:己烷混合液作为洗脱剂(1.4g, 40%产率)。FABMS: $MH^+ = 379$ 。

15

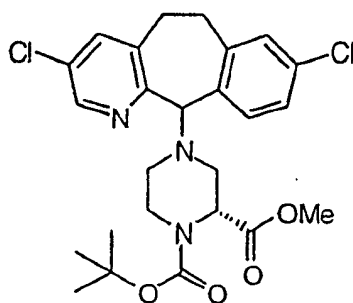
制备实施例101



于1atm氢气环境下, 将制备实施例100的目标化合物(1.40g, 3.70mmol)和5%披钨炭(0.50g)的甲醇(20ml)和1N盐酸(5ml)溶液搅拌过夜。通过硅藻土柱过滤反应混合物, 真空浓缩, 得到白色固体(1.02g,

98%产率), 无需进一步纯化使用。FABMS: $MH^+ = 245$ 。

制备实施例102



5

于室温下, 将制备实施例101的目标化合物(1.01g, 3.78mmol)和三乙胺(2.63ml, 5eq.)的二甲基甲酰胺(10ml)溶液搅拌30分钟, 然后加入制备实施例87的目标化合物(1.68g, 1.5eq.)。于室温下, 将产生的溶液搅拌过夜, 减压浓缩。用饱和的碳酸氢钠(25ml)洗涤残留物, 用二氯甲烷(3×50 ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并浓缩, 粗品产物经快速层析纯化, 用3%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱, 得到灰白色固体(1.1g, 39%产率): LCMS: $MH^+ = 506$ 。

10

经制备性HPLC、采用CHIRALPAK AD柱、用含有0.2%DEA的15%异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂, 分离单独的C-11(R)和(S)-异构体。

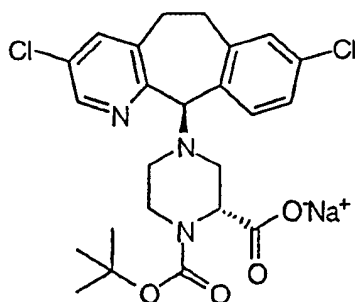
15

11-(R)-异构体(首先洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 506$; $[\alpha]_D = +70^\circ$ (5.0mg, 2.0ml 甲醇中)。

11-(S)-异构体(第二个洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 506$; $[\alpha]_D = 0^\circ$ (28mg, 2.0ml 甲醇中)。

20

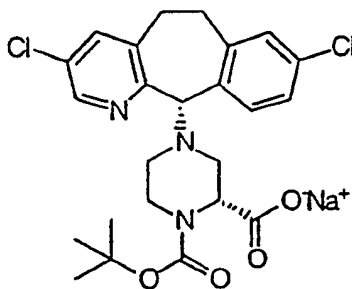
制备实施例103



于回流下, 将制备实施例102的目标化合物(C-11(R)-异构体)
 (0.465g, 0.918mmol)和1N氢氧化钠(2.76ml, 3.0eq.)的甲醇(15ml)溶液加
 5 热2小时。冷却反应混合物, 浓缩, 用乙酸乙酯(25ml)稀释, 用盐水(10ml)
 洗涤。经硫酸钠干燥有机物, 过滤并减压浓缩, 得到白色固体产物
 (0.45g, 96%产率): FABMS: $MH^+ = 492$; $[\alpha]_D = +57.4^\circ$ (5.0mg, 2.0ml 甲
 醇中)。

10

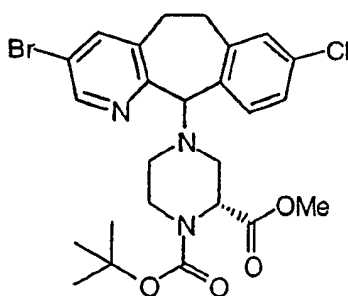
制备实施例104



根据与制备实施例103所述基本相同的方法, 制备目标化合物
 (C-11(S)-异构体)(0.45g, 96%产率): FABMS: $MH^+ = 492$; $[\alpha]_D = +13.7^\circ$
 (5.0mg, 2.0ml 甲醇中)。

15

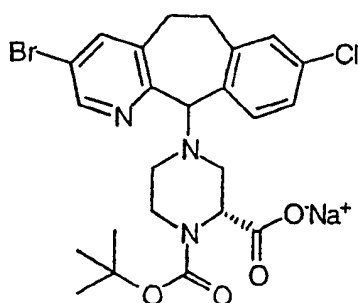
制备实施例105



根据与制备实施例102所述基本相同的方法，制备目标化合物
(C-11(R)-和(S)-异构体)，经快速层析，用3%乙酸乙酯的二氯甲烷溶
液作为洗脱剂，分离到C-11(R)-和(S)-异构体。

5

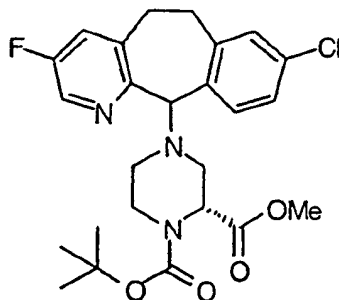
制备实施例106



根据与制备实施例103所述基本相同的方法，制备目标化合物
(C-11(R)-和(S)-异构体)。

10

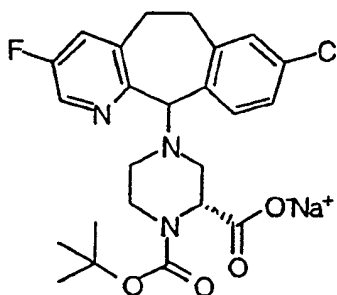
制备实施例107



根据与制备实施例102所述基本相同的方法,但是采用制备实施例89的目标化合物,制备目标化合物(C-11(R)-和(S)-异构体)(0.71g, 57%产率): FABMS: $MH^+ = 490$.

5

制备实施例108



根据与制备实施例103所述基本相同的方法,但是采用制备实施例107的目标化合物(C-11(R)-和(S)-异构体),制备目标化合物。经快速层析、用12% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂,分离单独的C-11(R)-和(S)-异构体。

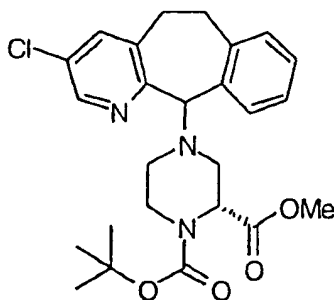
10

C-11 (S)-异构体(首先洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 476$.

C-11 (R)-异构体(第二个洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 476$.

15

制备实施例109

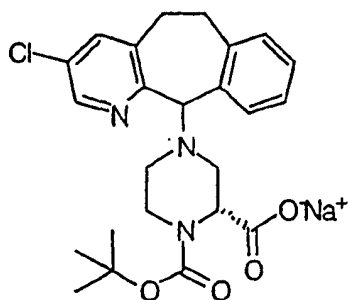


根据与制备实施例102所述基本相同的方法,但是采用制备实施例92的3-Cl, 8-H目标化合物代替制备实施例101的3-Cl,8-Cl目标化合物

物, 制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体). LCMS: $MH^+ = 479$.

制备实施例110

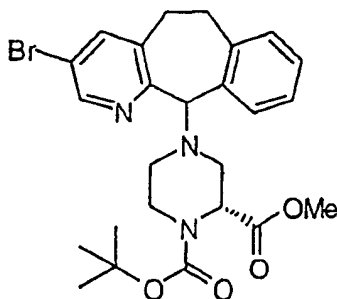
5



根据与制备实施例103所述基本相同的方法, 制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体). LCMS: $MH^+ = 458$.

10

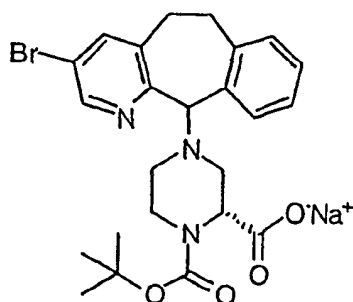
制备实施例111



根据与制备实施例102所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例93的3-Br, 8-H目标化合物代替制备实施例101的3-Cl, 8-Cl目标化合物, 制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体).

15

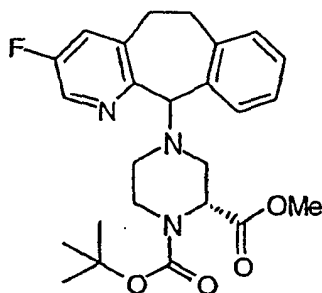
制备实施例112



根据与制备实施例103所述基本相同的方法，制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体)。

5

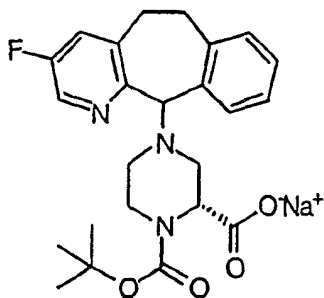
制备实施例113



根据与制备实施例102所述基本相同的方法，但是采用制备实施例95的3-F, 8-H目标化合物代替制备实施例101的3-Cl, 8-Cl目标化合物，制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体)。

10

制备实施例114



根据与制备实施例103所述基本相同的方法, 制备目标化合物(单独的C-11(R)-和C-11(S)-异构体)。

实施例138A-168

- 5 根据与实施例1所述基本相同的方法, 但是用制备实施例106的目标化合物(单独的 (R)-和(S)-异构体)和适当的胺, 制备其中R⁸与表17第3栏所示相同的下式化合物:

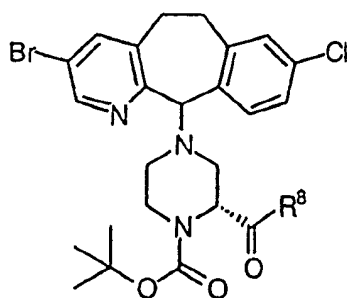
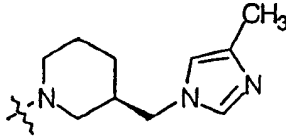
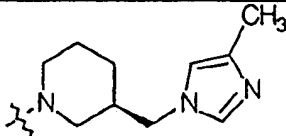
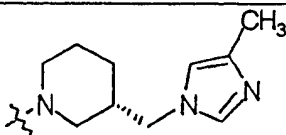
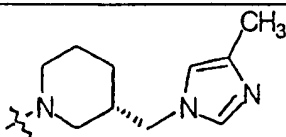
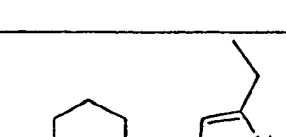
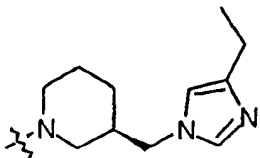
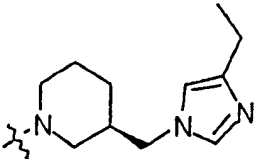
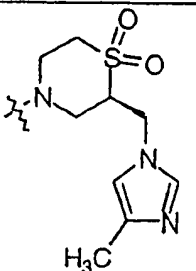
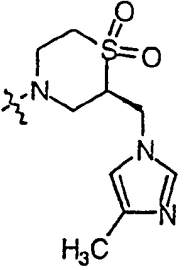


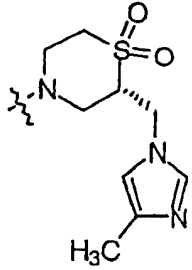
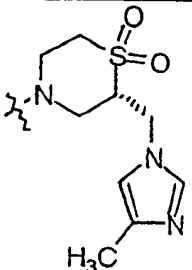
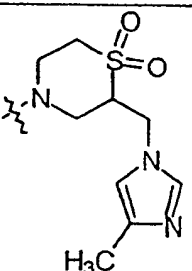
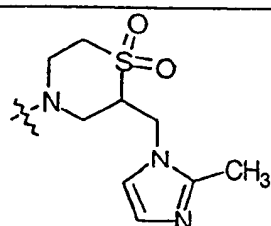
表17

实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
138A	S		131- 135	FABMS: MH ⁺ =697
139A	R		120- 126	FABMS: MH ⁺ =697
140A	S		114- 121	FABMS: MH ⁺ =697
141A	R		122- 126	FABMS: MH ⁺ =697
142A	R		125- 127	MS: MH ⁺ = 712
143A	S		109- 112	MS: MH ⁺ = 712

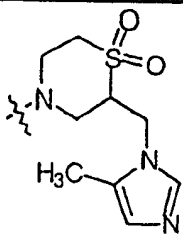
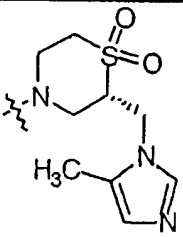
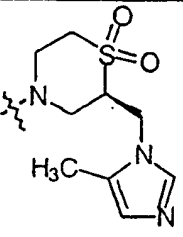
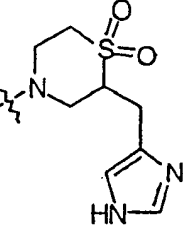
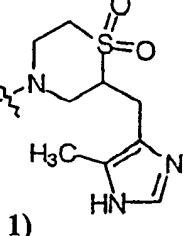
续表17

实施 例	C-11 异构体	R ^d =	MP (°C)	CMPD
144A	R		68-71	MS: MH ⁺ = 712
145A	S		97-100	MS: MH ⁺ = 712
146A	S		---	FABMS: MH ⁺ =749
147A	R		---	FABMS: MH ⁺ =749

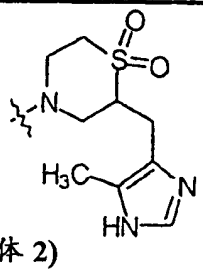
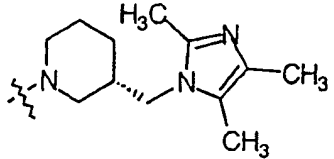
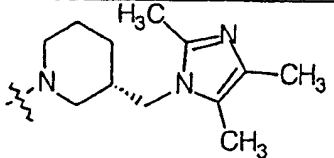
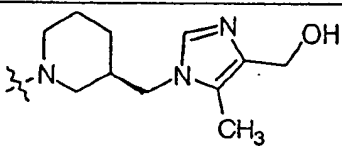
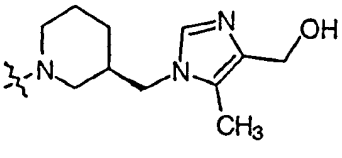
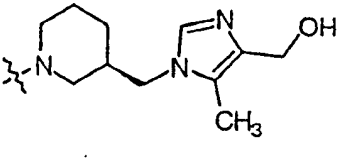
续表17

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
148	S		---	FABMS: MH ⁺ =749
149	R		---	FABMS: MH ⁺ =749
150	R		---	FABMS: MH ⁺ =749
151	S		---	FABMS: MH ⁺ =749

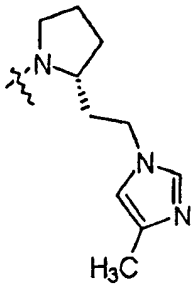
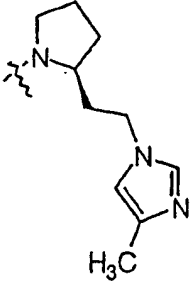
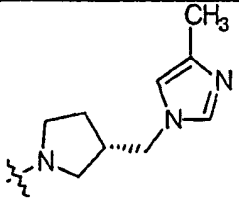
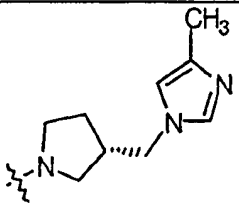
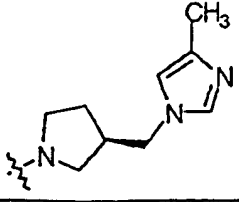
续表17

实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
152	S		---	FABMS: MH ⁺ =749
153	S		---	FABMS: MH ⁺ =749
154	S		---	FABMS: MH ⁺ =749
155	S		---	FABMS: MH ⁺ =735
156	S	 (异构体 1)	---	---

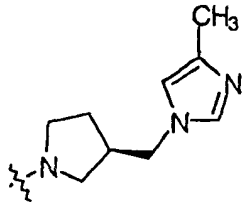
续表17

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
157	S	 (异构体 2)	---	---
158	R		---	FABMS: MH ⁺ =727
159	S		---	FABMS: MH ⁺ =727
160	R,S		---	FABMS: MH ⁺ =729
161	1		---	FABMS: MH ⁺ =729
162	2		---	FABMS: MH ⁺ =729

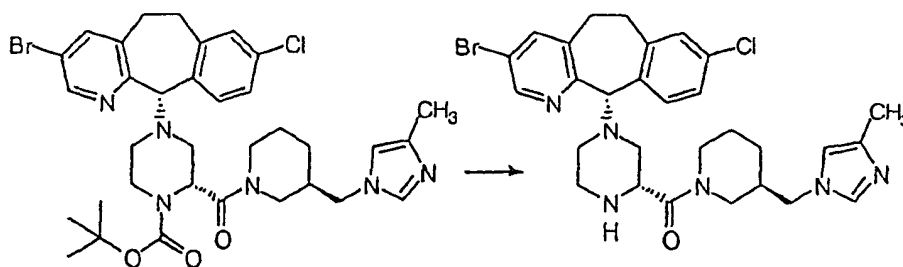
续表17

实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
163	S		---	FABMS: MH ⁺ =699
164	S		---	FABMS: MH ⁺ =699
165	S		---	FABMS: MH ⁺ =685
166	R		---	FABMS: MH ⁺ =685
167	S		---	FABMS: MH ⁺ =685

续表17

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
168	R		---	FABMS: MH ⁺ =685

制备实施例115



5

根据与制备实施例24所述基本相同的方法，但是采用实施例73A的目标化合物，制备目标化合物：FABMS: MH⁺ = 599。

根据与制备实施例115所述基本相同的方法，但是用表18第2栏所列的实施例的目标化合物，获得其中R⁸与表18第4栏所示相同的下式的目标化合物：

10

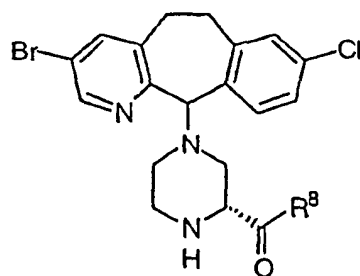


表18

制备 实施例	实 施例	C-11 异构体	R ⁸ =
116	139A	R	
117	140A	S	
118	141A	R	

实施例169-182

5 根据与实施例14所述基本相同的方法，但是用表19第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表19第4栏所示相同的下式的目标化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

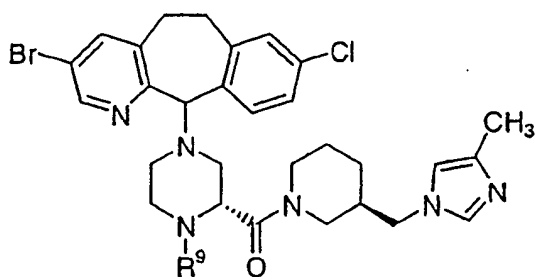
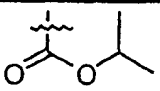
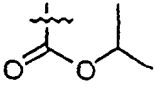
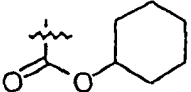
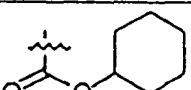
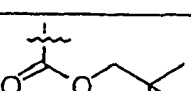
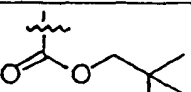
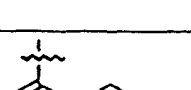
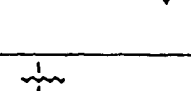
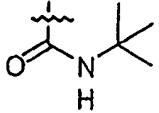
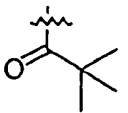
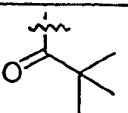
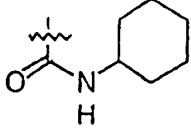
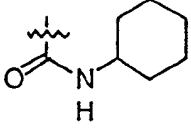


表19

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
169	116	R		123- 127	LCMS:MH ⁺ = 683
170	115	S		117- 123	FABMS: MH ⁺ =683
171	116	R		78-83	LCMS: MH ⁺ =723
172	115	S		129- 135	FABMS: MH ⁺ =723
173	116	R		129- 132	LCMS: MH ⁺ =711
174	115	S		121- 125	LCMS: MH ⁺ =711
175	116	R		108- 113	LCMS: MH ⁺ =694
176	115	S		101- 111	LCMS: MH ⁺ =694
177	116	R		148- 151	LCMS: MH ⁺ =696

续表19

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
178	115	S		149- 154	FABMS: MH ⁺ =696
179	116	R		129- 133	LCMS: MH ⁺ =681
180	115	S		119- 123	FABMS: MH ⁺ =681
181	116	R		---	---
182	115	S		---	---

实施例183-196

5 根据与实施例14所述基本相同的方法，但是用表20第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表20第4栏所示相同的下式化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

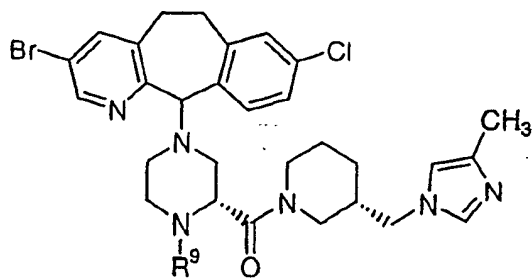
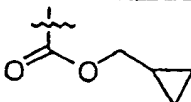
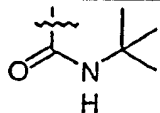
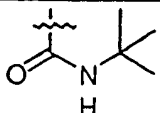
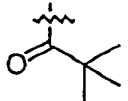
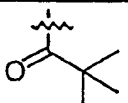
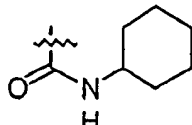
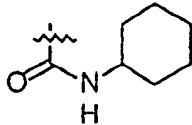


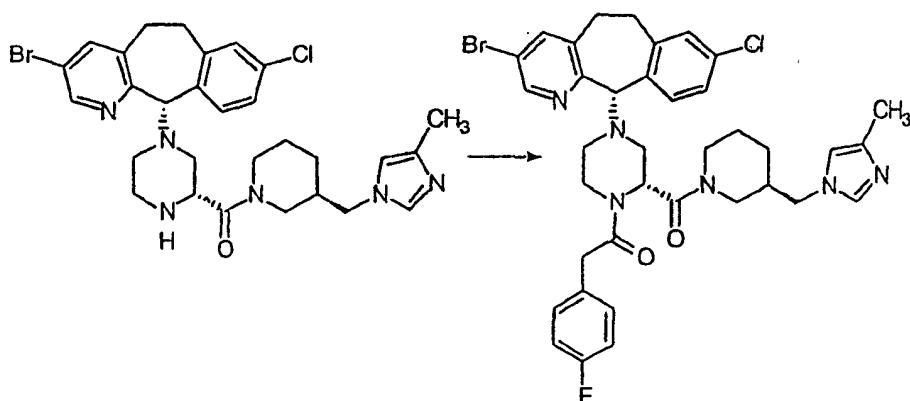
表20

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
183	118	R		115- 118	FABMS: MH ⁺ =683
184	117	S		109- 130	LCMS: MH ⁺ =683
185	118	R		82- 85	FABMS: MH ⁺ =723
186	117	S		101- 116	LCMS: MH ⁺ =723
187	118	R		122- 126	LCMS: MH ⁺ =711
188	117	S		128- 131	FABMS: MH ⁺ =711
189	118	R		111- 116	LCMS: MH ⁺ =695

续表20

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
190	117	S		90- 94	LCMS: MH ⁺ =695
191	118	R		149- 152	FABMS: MH ⁺ =696
192	117	S		110- 135	LCMS: MH ⁺ =696
193	118	R		129- 133	LCMS: MH ⁺ =681
194	117	S		132- 143	LCMS: MH ⁺ =681
195	118	R		---	---
196	117	S		---	---

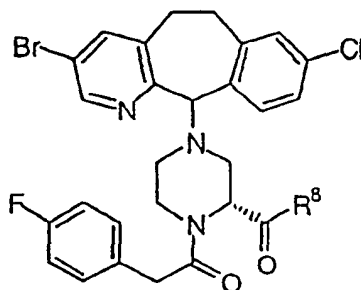
实施例197



用对-氟苯乙酸(0.034g, 1.3eq.)、NMM (0.11ml, 6.0eq.)、HOBt (0.029g, 1.3eq)和DEC (0.042g, 1.3eq.)处理制备实施例115的目标化合物(0.10g, 0.17mmol)的二氯甲烷(5.0ml)溶液, 于室温下将产生的溶液
5 搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 粗品产物经快速层析纯化, 用5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂(0.066g, 53%产率): mp = 105-110°C; LCMS: MH⁺ = 733.

10 实施例198-200

根据与实施例197所述基本相同的方法, 但是用表21第2栏所列的制备实施例的目标化合物, 获得其中R⁸与表21第4栏所示相同的下式的目标化合物:



15

表21

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸	MP (°C)	CMPD
198	116	R		134- 136	LCMS: MH ⁺ =733
199	117	S		88-92	LCMS: MH ⁺ =733
200	118	R		129- 131	LCMS: MH ⁺ =733

实施例201-204

根据与实施例197所述基本相同的方法，但是用环丙基甲基乙酸代替对-氟苯乙酸并采用表22第2栏所列的制备实施例的目标化合物，
5 可获得其中R⁸与表22第4栏所示相同的下式的目标化合物((实施例201和203)或(实施例202和204)):

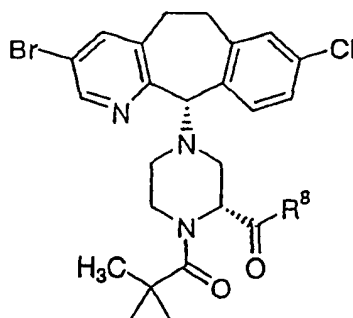
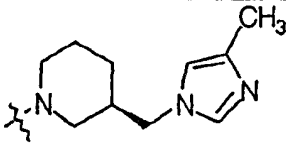
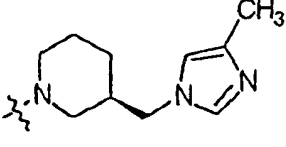
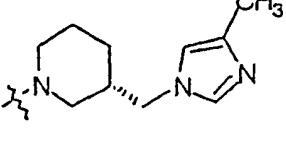
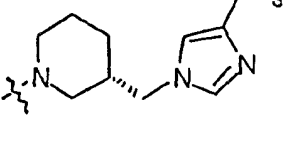


表22

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸	MP (°C)	CPMPD
201	115	S		135- 137	LCMS: MH ⁺ =679
202	27	R		---	---
203	28	S		135- 139	LCMS: MH ⁺ =679
204	29	R		---	---

制备实施例119-134

5 根据与制备实施例115所述基本相同的方法，但是采用表23第2
 栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁸与表23第4栏所示相
 同的下式的目标化合物：

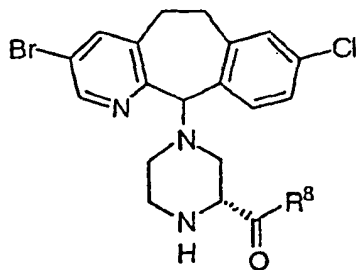
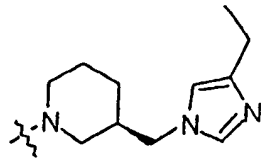
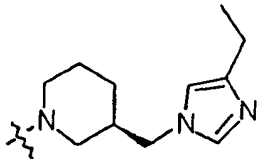
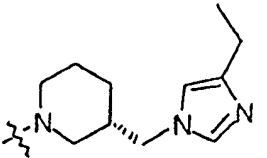
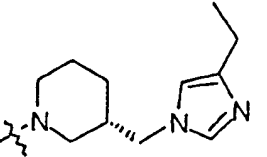
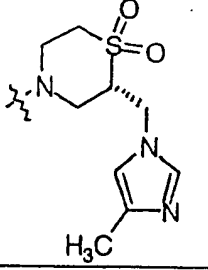
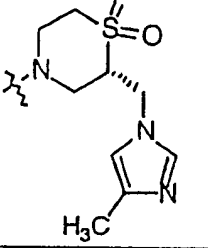


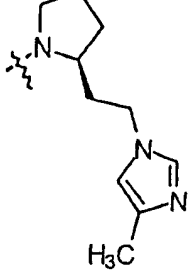
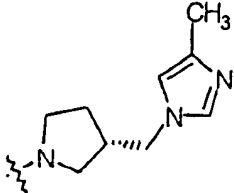
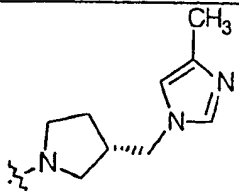
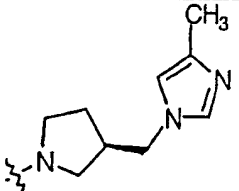
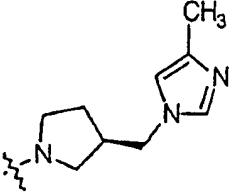
表23

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸
119	145A	S	
120	144A	R	
121	143A	S	
122	142A	R	
123	150	R	
124	149	S	

续表23

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸
125	146A	S	
126	156	S	 (异构体 1)
127	157	S	 (异构体 2)
128	159	S	
129	163	S	

续表23

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸
130	164	S	
131	165	S	
132	166	R	
133	167	S	
134	168	R	

实施例205-214

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表24第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁸与表24第4栏所示相同的下式化合物：

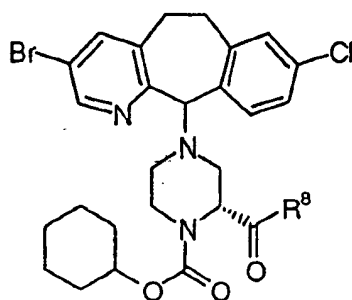
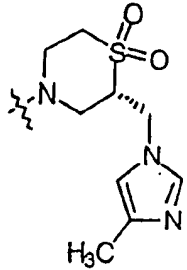
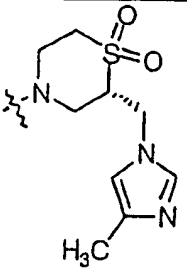
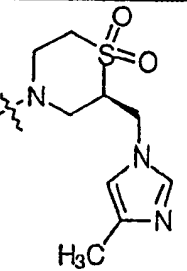
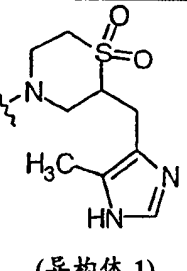


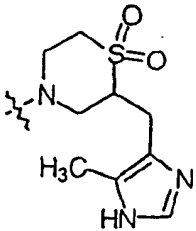
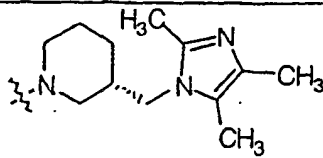
表24

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸	MP (°C)	CMPD
205	122	R		68- 70	MS: MH ⁺ =736
206	121	S		---	---
207	120	R		80- 83	MS: MH ⁺ =736
208	119	S		99- 101	MS: MH ⁺ =736

续表24

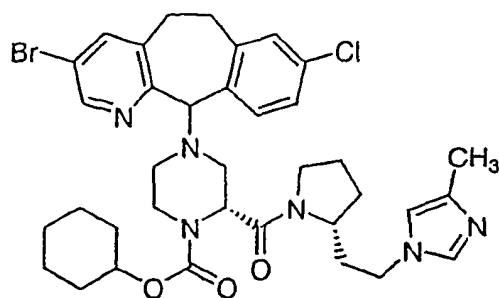
实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸	MP (°C)	CMPD
209	123	R		---	FABMS: MH ⁺ =775
210	124	S		---	FABMS: MH ⁺ =775
211	126	S		---	FABMS: MH ⁺ =775
212	126	S	 (异构体 1)	---	FABMS: MH ⁺ =775

续表24

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸	MP (°C)	CMPD
213	127	S	 (异构体 2)	---	FABMS: MH ⁺ =775
214	128	S		---	FABMS: MH ⁺ =753

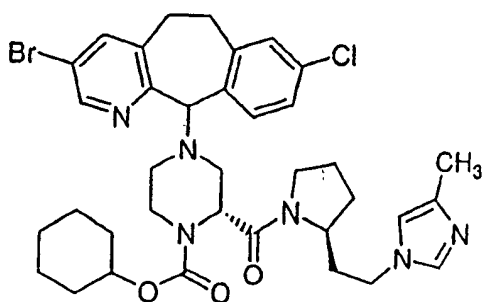
实施例215

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用制备实施例129
5 的目标化合物和适当的亲电试剂，得到下式的化合物(C-11S异构体)；
FABMS: MH⁺ = 725



实施例216

10 根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用制备实施例130
的目标化合物和适当的亲电试剂，得到下式的化合物(C-11S异构体)；
FABMS: MH⁺ = 725



实施例217-221

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表25第2栏所列的制备实施例的目标化合物和适当的亲电试剂，获得其中R⁹与表25第4栏所示相同的下式化合物：

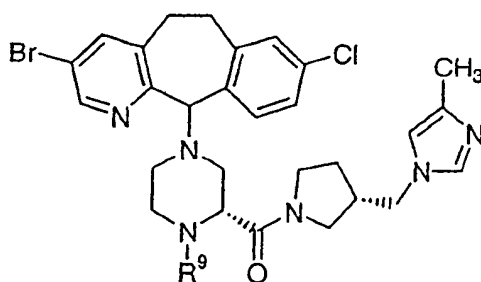
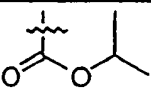
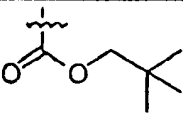
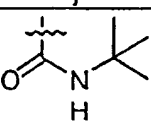


表25

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
217	131	S		---	FABMS: MH ⁺ =711
218	132	R		---	FABMS: MH ⁺ =711

续表25

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
219	131	S		---	FABMS: MH ⁺ =671
220	131	S		---	FABMS: MH ⁺ =699
221	131	S		---	FABMS: MH ⁺ =684

实施例222-226

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表26第2栏所列
 5 的制备实施例的目标化合物和适当的亲电试剂，获得其中R⁹与表26
 第4栏所示相同的下式化合物：

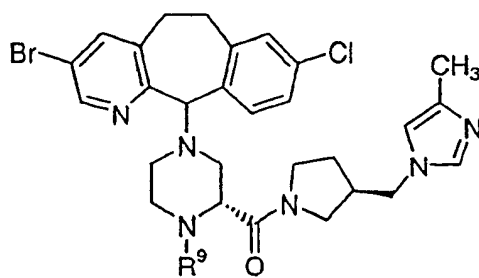
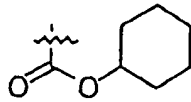
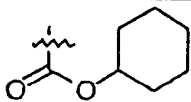
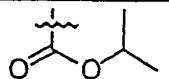
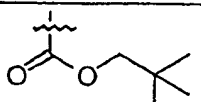
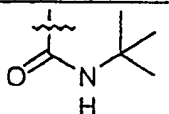


表26

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
222	133	S		---	FABMS: MH ⁺ =711
223	134	R		---	FABMS: MH ⁺ =711
224	133	S		---	FABMS: MH ⁺ =671
225	133	S		---	FABMS: MH ⁺ =699
226	133	S		---	FABMS: MH ⁺ =684

实施例227-230

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例87的
 5 目标化合物和制备实施例101的目标化合物，并采用适当的胺，获得
 其中R⁸与表27第3栏所示相同的下式的化合物：

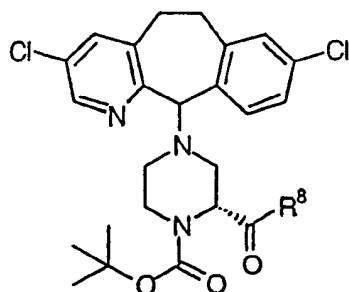
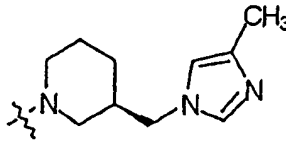
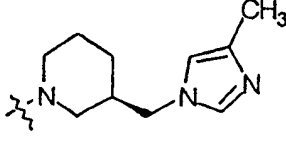
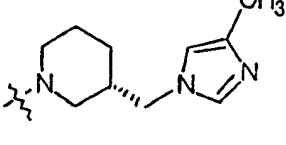
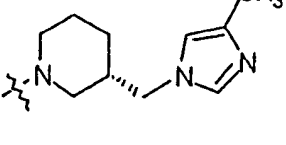
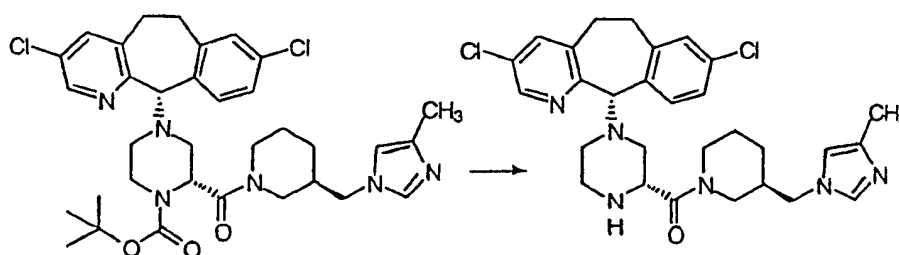


表27

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
227	S		100-116	LCMS: MH ⁺ =653
228	R		115-128	LCMS: MH ⁺ =653
229	S		102-113	LCMS: MH ⁺ =653
230	R		121-127	LCMS: MH ⁺ =653

制备实施例135



5

根据与制备实施例24所述基本相同的方法，但是采用实施例227的目标化合物，制备目标化合物，LCMS: MH⁺ = 553。

根据基本相同的方法，但是采用表28第2栏所列的实施例的目标化合物，获得其中R⁸与表28第3栏所示相同的下式的目标化合物：

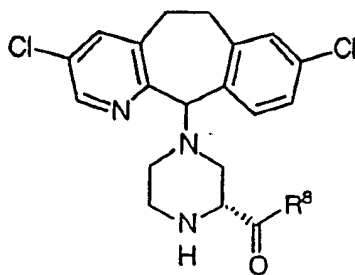


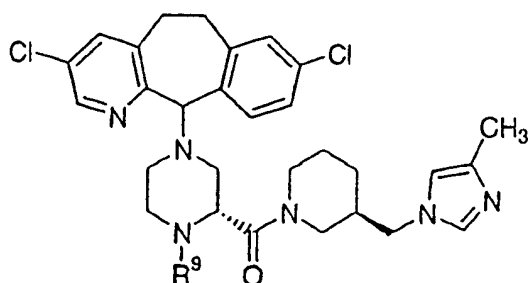
表28

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸ =
136	228	R	
137	229	S	
138	230	R	

5

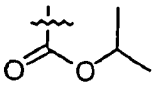
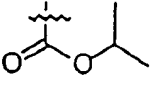
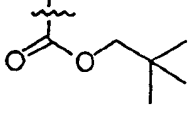
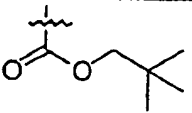
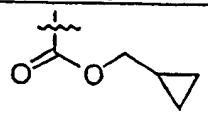
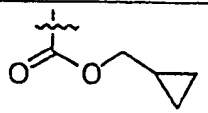
实施例231-242

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表29第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表29第4栏所示相同的下式的化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据)：

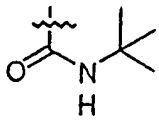
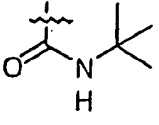
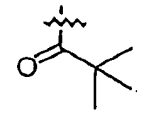
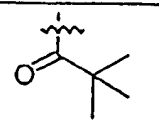
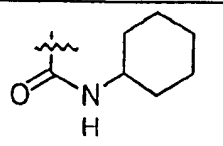
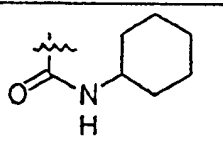


10

表29

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
231	136	R		106- 115	LCMS: MH ⁺ =639
232	135	S		92- 101	LCMS: MH ⁺ =639
233	136	R		107- 117	LCMS: MH ⁺ =667
234	135	S	 1	106- 117	LCMS: MH ⁺ =667
235	136	R		---	---
236	135	S		---	---

续表29

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CPD
237	136	R		---	---
238	135	S		107- 113	LCMS: MH ⁺ =652
239	136	R		107- 114	LCMS: MH ⁺ =637
240	135	S		100- 112	LCMS: MH ⁺ =637
241	136	R		---	---
242	135	S		---	---

实施例243-254

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表30第2栏所列
 5 的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表30第4栏所示相同的下
 式的化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

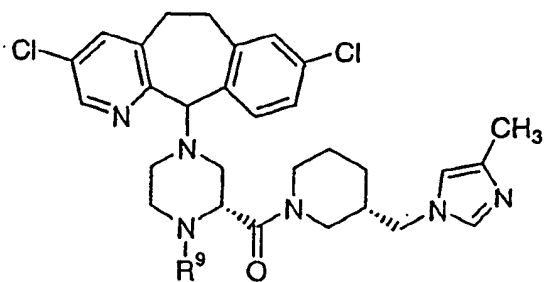
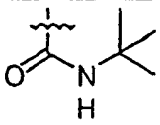
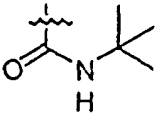
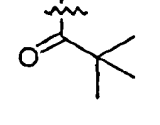
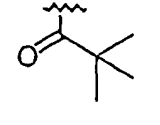
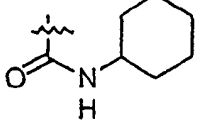
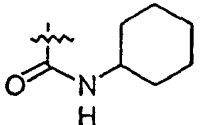


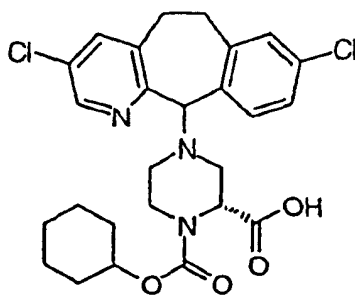
表30

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
243	138	R		103- 114	LCMS: MH ⁺ =639
244	137	S		96- 106	LCMS: MH ⁺ =639
245	138	R		104- 108-	LCMS: MH ⁺ =667
246	137	S		100- 107	LCMS: MH ⁺ =667
247	138	R		---	---
248	137	S		---	---

续表30

实施例	制备实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
249	138	R		---	---
250	137	S		---	---
251	138	R		104- 119	LCMS: MH ⁺ =637
252	137	S		100- 106	LCMS: MH ⁺ =637
253	138	R		---	---
254	137	S		---	---

制备实施例139



根据与制备实施例32所述基本相同的方法,但是在步骤B中采用制备实施例87的3-Cl, 8-Cl三环氯化物代替3-H,8-Cl三环氯化物,制备目标化合物。FABMS: $MH^+ = 518$ 。

5

制备实施例140和141

根据与实施例1所述基本相同的方法,但是采用适当的胺,获得其中 R^8 与表31第3栏所示相同的下式的化合物:

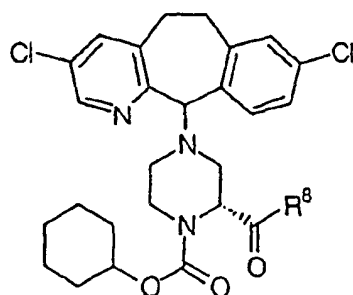
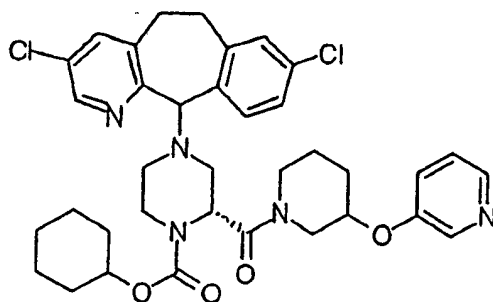


表31

10

制备 实施例	C-11 异构体	$R^8 =$	MP ($^{\circ}C$)	CPD
140	R,S		---	FABMS: $MH^+ = 679$
141	R,S		---	LCMS: $MH^+ = 679$

实施例254A



根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例139
的目标化合物和制备实施例74B的胺，制备目标化合物。mp = 105-
5 113; LCMS: MH^+ = 678.

实施例255-258

经制备性HPLC、采用CHIRALPAK AD柱、用含有0.2%DEA的
20%异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂，将制备实施例140和141的目标化
10 合物分离单独的C-11(S)和(R)-非对映体，得到其中 R^8 与表32第3栏所
示相同的下式的化合物：

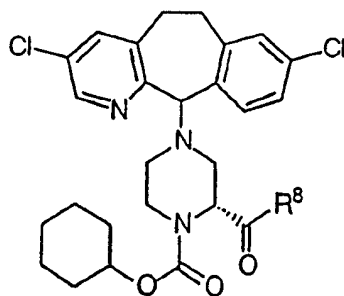
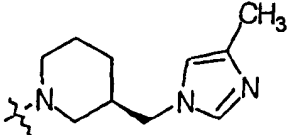
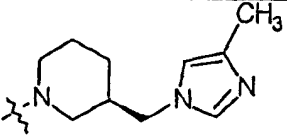
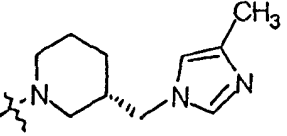
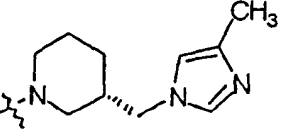


表32

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
255	S		116- 126	FABMS: MH ⁺ =679 [α] _D =+21.1 (3.62 mg in 2.0 mL MeOH)
256	R		122- 128	FABMS: MH ⁺ =679 [α] _D =-20.7 (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)
257	S		115- 128	LCMS: MH ⁺ = 679 [α] _D = +20.1 (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)
258	R		115- 128	LCMS: MH ⁺ =679 [α] _D = -13.3 (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)

实施例259-262

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例89的
 5 目标化合物和制备实施例101的目标化合物，并采用适当的胺，得到
 其中R⁸与表33第3栏所示相同的下式的化合物：

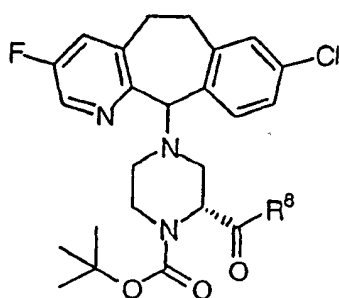
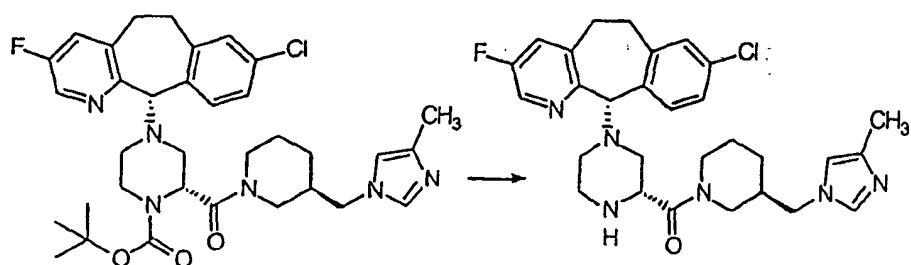


表33

实施例	C-11 异构体	R ^a =	MP (°C)	CMPD
259	S		126-135	LCMS: MH ⁺ =637
260	R		110-116	FABMS: MH ⁺ =637
261	S		115-118	LCMS: MH ⁺ =637
262	R		122-126	FABMS: MH ⁺ =637

制备实施例142



根据与制备实施例24所述基本相同的方法，但是采用实施例259的目标化合物，制备目标化合物。

- 5 根据基本相同的方法，但是采用表34第2栏所列的实施例的目标化合物，得到其中R⁸与表34第3栏所示相同的下式的目标化合物：

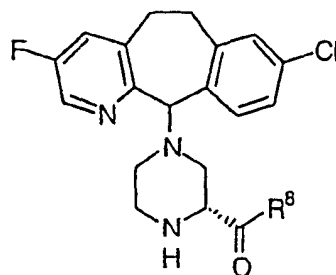


表34

10

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸ =
143	260	R	
144	261	S	

续表34

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁹ =
145	262	R	

实施例263-274

根据与实施例14所述基本相同的方法, 但是采用表35第2栏所列的制备实施例的目标化合物, 得到其中R⁹与表35第4栏所示相同的下式的化合物(提供数据), 或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

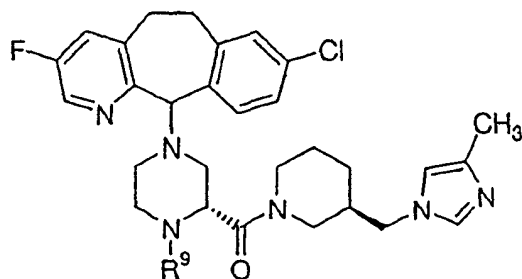
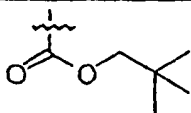
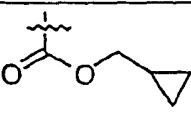
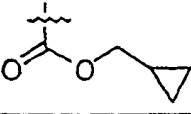
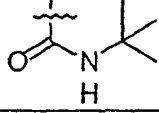
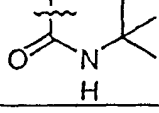
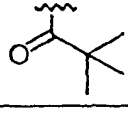
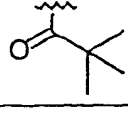
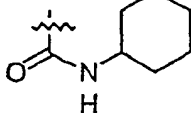
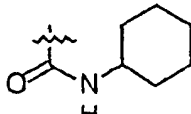


表35

实施例	制备实施例	C-11异构体	R ⁹	MP (°C)	CMPD
263	143	R		92-95	LCMS: MH ⁺ =623
264	142	S		103-106	LCMS: MH ⁺ =623
265	143	R		74-81	LCMS: MH ⁺ =651

续表35

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹	MP ¹ (°C)	CMPD
266	142	S		90-95	LCMS: MH ⁺ =651
267	143	R		100- 104	LCMS: MH ⁺ =635
268	142	S		83-87	LCMS: MH ⁺ =635
269	143	R		----	----
270	142	S		----	----
271	143	R		105- 107	LCMS: MH ⁺ =621
272	142	S		75-77	LCMS: MH ⁺ =621
273	143	R		----	----
274	142	S		----	----

实施例275-286

5 根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表36第2栏所列的制备实施例的目标化合物和适当的亲电试剂，获得其中R⁹与表36第4栏所示相同的下式的化合物：

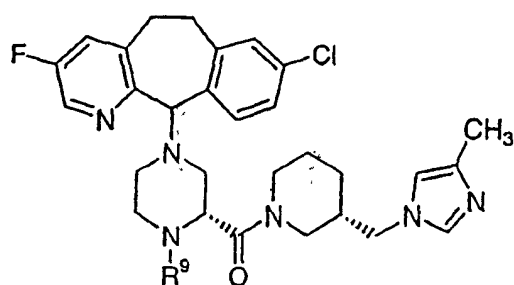


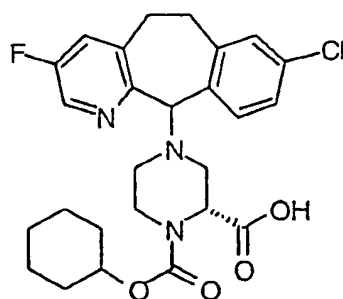
表36

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹
275	145	R	
276	144	S	
277	145	R	
278	144	S	
279	145	R	
280	144	S	
281	145	R	
282	144	S	

续表36

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
283	145	R	
284	144	S	
285	145	R	
286	144	R	

制备实施例146和147



5

根据与制备实施例36所述基本相同的方法，但是在步骤B中采用制备实施例89的3-F, 8-Cl三环氯化物代替3-H,8-Cl三环氯化物，制备目标化合物(C-11(S)-和(R)-异构体)并经快速层析分离为单独的非对映体，用12% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)作为洗脱剂。

10

制备实施例146

11-(S)-异构体(首先洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 502$;
 $[\alpha]_D = +7.7^\circ$ (5.0mg, 2ml 甲醇中)。

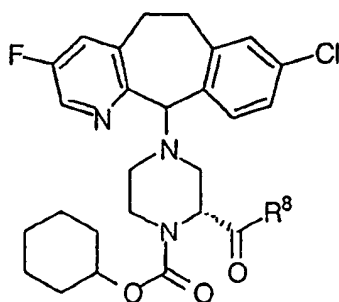
制备实施例147

11-(R)-异构体(第二个洗脱下来的异构体): FABMS: $MH^+ = 502$;
 $[\alpha]_D = +74.6^\circ$ (5.0mg, 2ml 甲醇中).

5

实施例287-290

根据与实施例1所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例132
 的目标化合物(单独的(S)-和(R)-异构体)和适当的胺, 制备其中 R^8 与表
 37第3栏所示相同的下式的化合物:

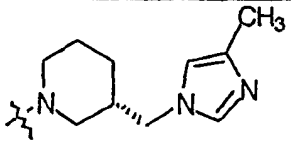
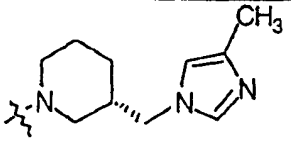


10

表37

实施例	C-11 异构体	$R^8 =$	MP ($^\circ C$)	CMPD
287	S		116- 123	FABMS: $MH^+ = 663$ $[\alpha]_D = -34.4$ (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)
288	R		128- 134	FABMS: $MH^+ = 663$ $[\alpha]_D = +38.6$ (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)

续表37

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
289	S		120- 126	FABMS: MH ⁺ =663 [α] _D =-29.4 (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)
290	R		121- 125	FABMS: MH ⁺ =663 [α] _D =+34.2 (5.0 mg in 2.0 mL MeOH)

实施例291-294

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例110
 5 的目标化合物和适当的胺，制备其中R⁸与表38第3栏所示相同的下式
 的化合物：

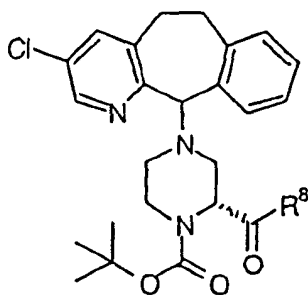
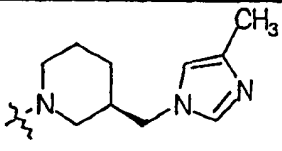
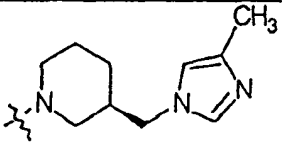
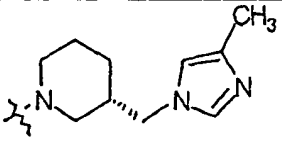
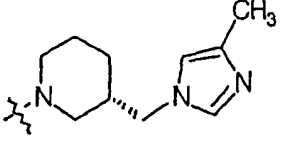
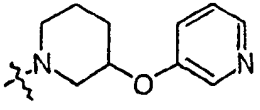
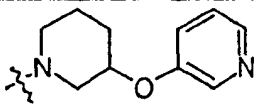


表38

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	COMPD
291	S		99-107	LCMS: MH ⁺ =619
292	R		95-105	LCMS: MH ⁺ =619
293	S		110-123	LCMS: MH ⁺ =619
294	R		102-118	LCMS: MH ⁺ =619
294 A	S		93-107	LCMS: MH ⁺ =618
294 B	R		102-113	LCMS: MH ⁺ =618

制备实施例148-151

根据与制备实施例107所述基本相同的方法，但是采用表39第2
5 栏所列的实施例的目标化合物，制备其中R⁸与表39第4栏所示相同的
下式的目标化合物：

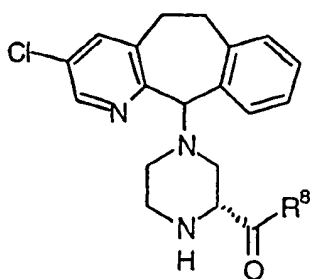


表39

制备 实施例	实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	CMPD
148	291	S		LCMS: MH ⁺ =519
149	292	R		LCMS: MH ⁺ =519
150	293	S		LCMS: MH ⁺ =519
151	294	R		LCMS: MH ⁺ =519

5

实施例295-306

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表40第2栏所列的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表40第4栏所示相同的下式的化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

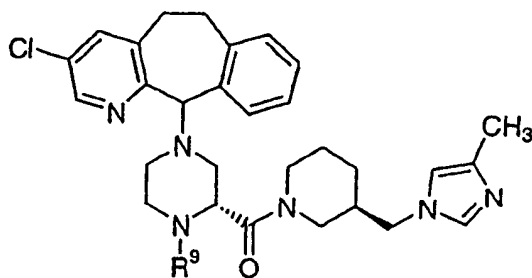
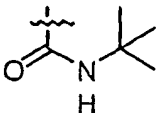
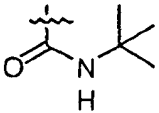
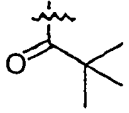
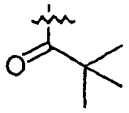
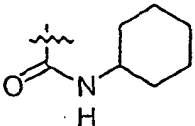
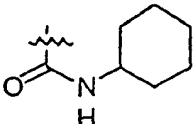


表40

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	MP (°C)	CMPD
295	149	R		----	----
296	148	S		----	----
297	149	R		94-119	LCMS: MH ⁺ =633
298	148	S		110- 125	LCMS: MH ⁺ =633
299	149	R		95-104	LCMS: MH ⁺ =617
300	148	S		95-101	LCMS: MH ⁺ =617

续表40

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	MP (°C)	CMPD
301	149	R		107- 119	LCMS: MH ⁺ =618
302	148	S		110- 121	LCMS: MH ⁺ =618
303	149	R		96-119	LCMS: MH ⁺ =603
304	148	S		---	---
305	149	R		---	---
306	148	S		---	---

实施例307-318

5 根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表41第2栏所列的制备实施例的目标化合物和适当的亲电试剂，获得其中R⁹与表41第4栏所示相同的下式的化合物：

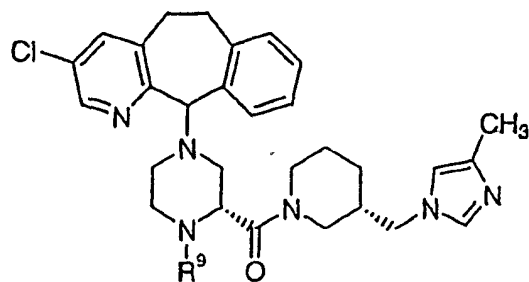


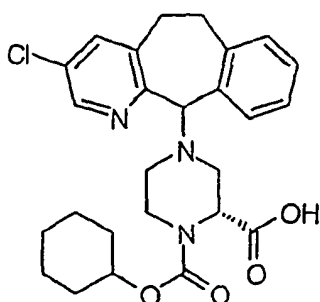
表41

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹
307	151	R	
308	150	S	
309	151	R	
310	150	S	
311	151	R	
312	150	S	
313	151	R	
314	150	S	
315	151	R	

续表41

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹
316	150	S	
317	151	R	
318	150	S	

制备实施例152



5

根据与制备实施例36所述基本相同的方法，但是在步骤B中采用制备实施例92的3-Cl, 8-H三环氯化物代替3-H, 8-Cl三环氯化物，制备目标化合物(C-11(S)-和(R)-异构体)。FABMS: $MH^+ = 484$ 。

10

制备实施例153-154

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例152的目标化合物和适当的胺，可获得其中R⁸与表42第3栏所示相同的下式的化合物：

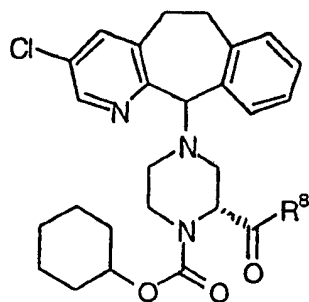


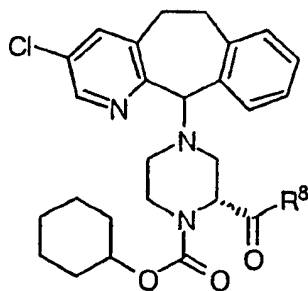
表42

制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	CMPD
153	R,S		FABMS: MH ⁺ =645
154	R,S		FABMS: MH ⁺ =645

5

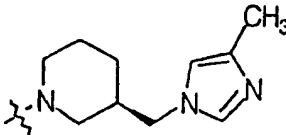
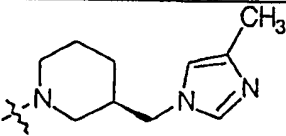
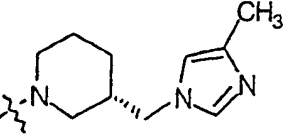
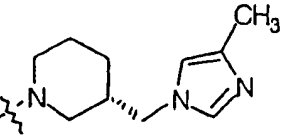
实施例319-322

经制备性HPLC、采用CHIRALPAK AD柱、用含有0.2%DEA的25%异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂，将制备实施例153和154的目标化合物分离单独的C-11(R)和(S)-异构体，得到其中R⁸与表43第3栏所示相同的下式的化合物：



10

表43

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
319	S		114- 118	FABMS: MH ⁺ =645
320	R		115- 120	FABMS: MH ⁺ =645
321	S		112- 121	FABMS: MH ⁺ =645
322	R		117- 125	FABMS: MH ⁺ =645

实施例323-326

根据与实施例1所述基本相同的方法，但是采用制备实施例112
 5 的目标化合物和适当的胺，制备其中R⁸与表44第3栏所示相同的下式的化合物：

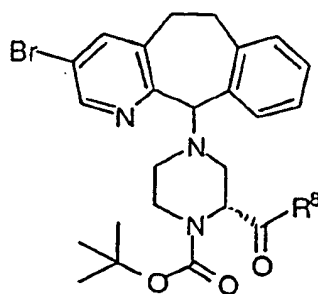
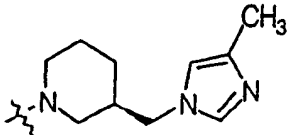
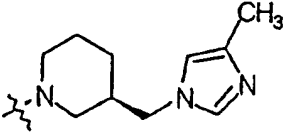
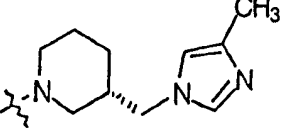
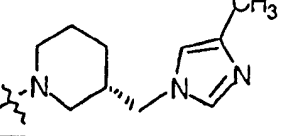


表44

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
323	S		109-124	LCMS: MH ⁺ =663
324	R		102-119	LCMS: MH ⁺ =663
325	S		---	---
326	R		---	---

制备实施例155-158

根据与制备实施例115所述基本相同的方法，但是采用表45第2
5 栏所列的实施例的目标化合物，制备其中R⁸与表45第4栏所示相同的
下式的化合物：

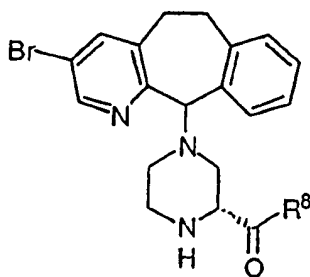


表45

制备实施例	实施例	C-11异构体	R ⁸ =
155	323	S	
156	324	R	
157	325	S	
158	326	R	

实施例327-338

根据与实施例14所述基本相同的方法，但是采用表46第2栏所列
 5 的制备实施例的目标化合物，获得其中R⁹与表46第4栏所示相同的下
 式的化合物(提供数据)，或者采用适当的亲电试剂获得(未提供数据):

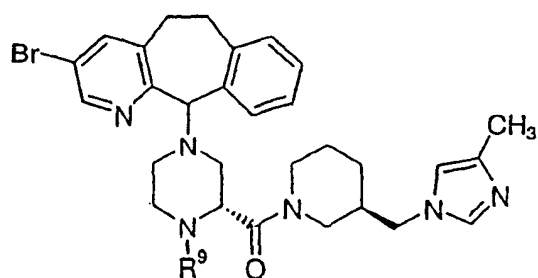
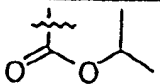
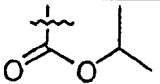
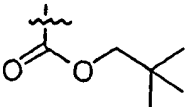
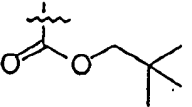
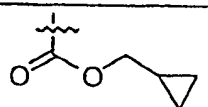
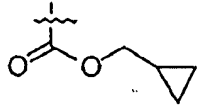
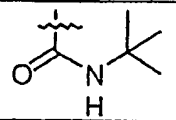
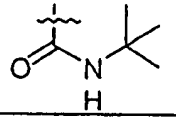
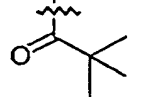


表 46

实施例	制备实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	MP (°C)	CMPD
327	156	R		----	----
328	155	S		----	----
329	156	R		112- 118	LCMS: MH ⁺ =677
330	155	S		98- 122	LCMS: MH ⁺ =677
331	156	R		93- 103	LCMS: MH ⁺ =661
332	155	S		89- 108	LCMS: MH ⁺ =661
333	156	R		84- 108	LCMS: MH ⁺ =662
334	155	S		91- 118	LCMS: MH ⁺ =662
335	156	R		103- 113	LCMS: MH ⁺ =647

续表 46

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	MP (°C)	CMPD
336	155	S		115- 124	LCMS: MH ⁺ =647
337	156	R		---	---
338	155	S		---	---

实施例 339-350

根据与实施例 14 所述基本相同的方法, 但是采用表 47 第 2 栏
5 所列的制备实施例的目标化合物, 并采用适当的亲电试剂, 可以获得 R⁹ 与表 47 第 4 栏所示相同的下式的化合物。

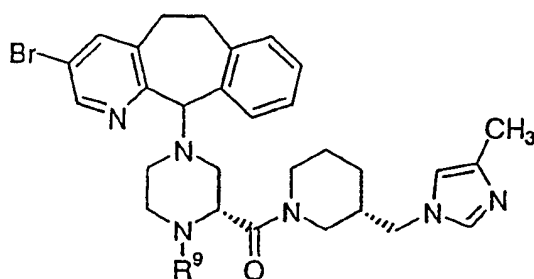
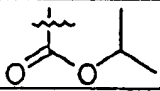
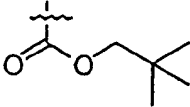
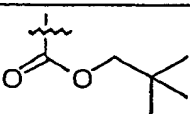
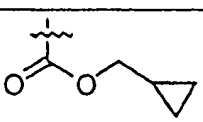
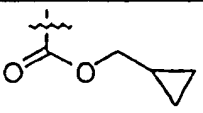
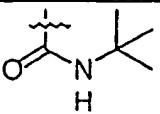
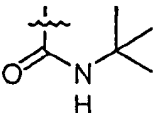
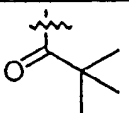
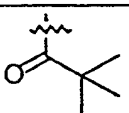
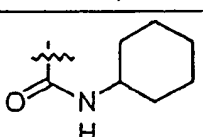
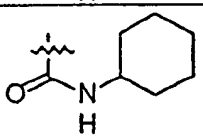


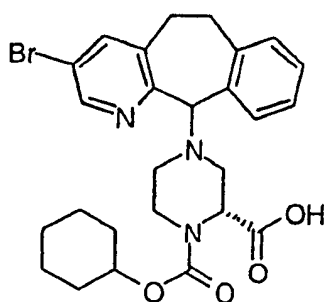
表 47

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
339	158	R	

续表 47

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
340	157	S	
341	158	R	
342	157	S	
343	158	R	
344	157	S	
345	158	R	
346	157	S	
347	158	R	
348	157	S	
349	158	R	
350	157	S	

制备实施例 159



根据与制备实施例 36 所述基本相同的方法，但是用制备实施例
 93 制备的 3-Br,8-H 三环氯化物代替步骤 B 的 3-H,8-Cl 三环氯化物制
 备目标化合物(C-11(S)-和(R)-异构体)。FABMS: $MH^+ = 528$ 。

制备实施例 160 和 161

根据与制备实施例 126 所述基本相同的方法，但是用制备实施
 例 144 的目标化合物，并采用适当的胺，可以获得其中 R^8 与表 48 第
 3 栏所示相同的下式的化合物。

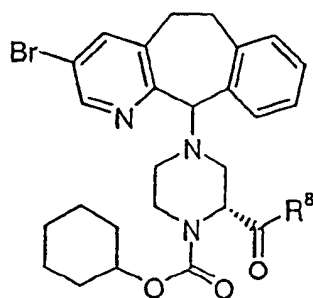
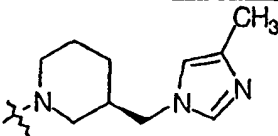
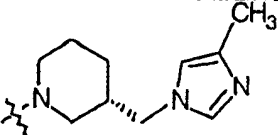


表 48

制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	CMPD
160	R,S		FABMS: MH ⁺ =689
161	R,S		FABMS: MH ⁺ =689

实施例 351-354

5 采用 CHIRALPAK AD 柱, 并用含有 0.2% DEA 的异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂, 将制备实施例 160 和 161 的目标化合物分离为单独的 C-11(S)-和(R)-非对映体, 获得 R⁸与表 49 第 3 栏所示相同的下式的化合物。

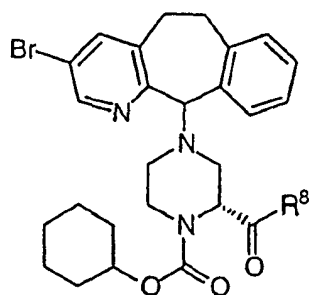
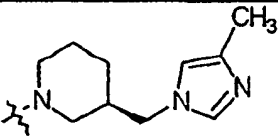
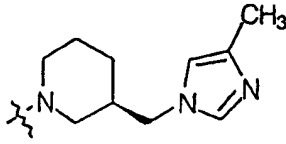
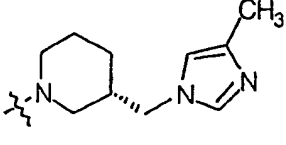
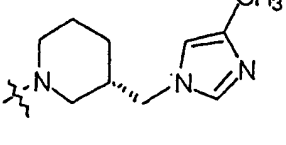


表 49

10

实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD
351	S		120- 124	FABMS: MH ⁺ =689

续表 49

实施 例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CMPD :
352	R		122- 125	FABMS: MH ⁺ =689
353	S		121- 127	FABMS: MH ⁺ =689
354	R		124- 128	FABMS: MH ⁺ =689

实施例 355-358

根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 114
 5 的目标化合物和适当的胺, 得到下式的化合物, 其中 R⁸ 与表 50 第 3
 栏所示相同。

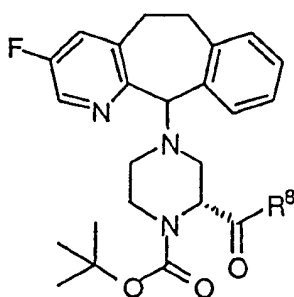
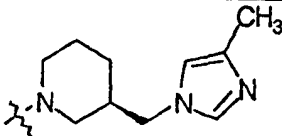
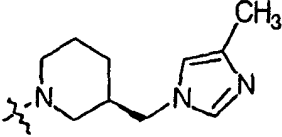
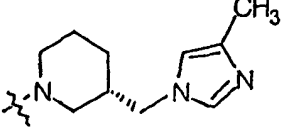
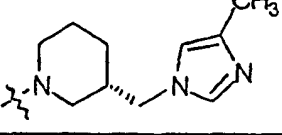


表 50

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
355	S	
356	R	
357	S	
358	R	

制备实施例 162-165

根据与制备实施例 115 所述基本相同的方法，但是采用表 51 第 2 栏所列的实施例的目标化合物，制备下式所示的目标化合物，其中 R⁸ 如表 51 第 4 栏所定义。

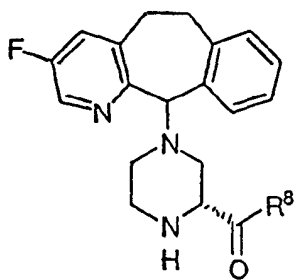


表 51

制备实施例	实施例	C-11 异构体	R ⁸ =
162	355	S	
163	356	R	
164	357	S	
165	358	R	

实施例 359-370

根据与实施例 14 所述基本相同的方法，但是采用表 52 第 2 栏
 5 所列的制备实施例的目标化合物，并采用适当的亲电试剂，可以获得 R⁹ 与表 52 第 4 栏所示相同的下式的化合物。

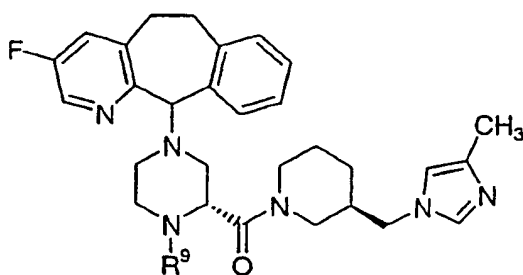
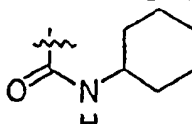


表 52

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
359	163	R	
360	162	S	
361	163	R	
362	162	S	
363	163	R	
364	162	S	
365	163	R	
366	162	S	
367	163	R	
368	162	S	
369	163	R	

续表 52

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
370	162	S	

实施例 371-382

根据与实施例 14 所述基本相同的方法, 但是采用表 53 第 2 栏
5 所列的制备实施例的目标化合物, 并采用适当的亲电试剂, 可以获得 R⁹ 与表 53 第 4 栏所示相同的下式所示的化合物。

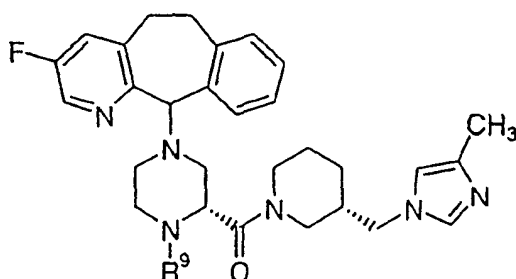
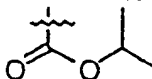
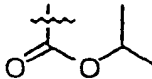
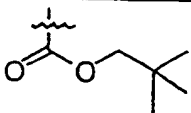
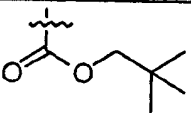
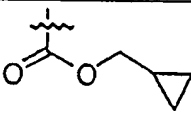
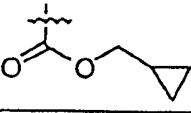
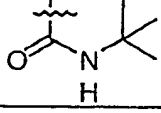
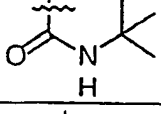
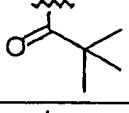
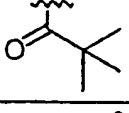
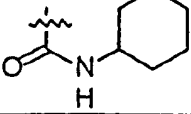
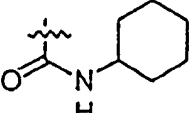


表 53

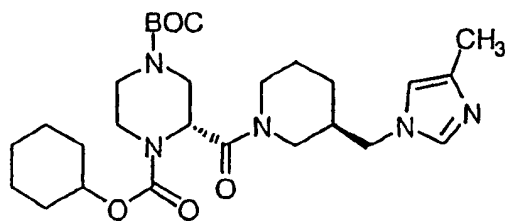
10

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
371	165	R	
372	164	S	

续表 53

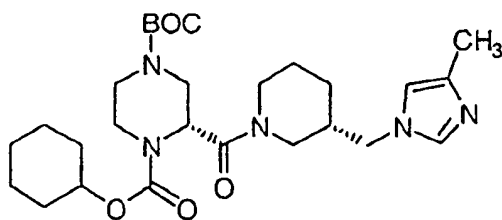
实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =
373	165	R	
374	164	S	
375	165	R	
376	164	S	
377	165	R	
378	164	S	
379	165	R	
380	164	S	
381	165	R	
382	164	S	

制备实施例 166



根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 32
 步骤 A 的目标化合物和制备实施例 21 的胺, 制备目标化合物。FABMS:
 5 $MH^+ = 518$.

制备实施例 166A



根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 32
 10 步骤 A 的目标化合物和制备实施例 20 的目标胺, 制备目标化合物。

制备实施例 167 和 168

根据与制备实施例 32 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施
 例 166 和 166A 的目标化合物和制备实施例 95 的 3-F,8-H 三环氯化物,
 15 可制备 R^8 与表 54 第 3 栏所示相同的下式所示的化合物(制备实施例
 167 或制备实施例 168)。

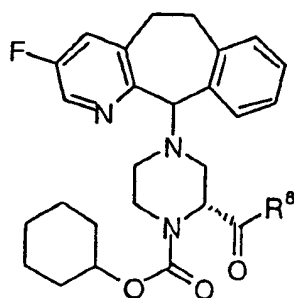


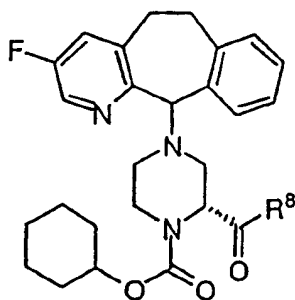
表 54

制备 实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	CMPD
167	R,S		FABMS: MH ⁺ =629
168	R,S		---

5

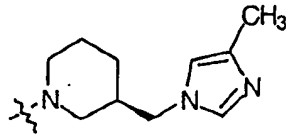
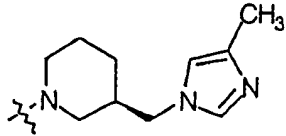
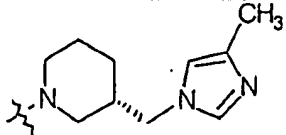
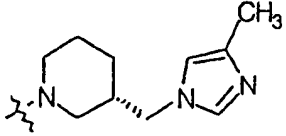
实施例 383-386

采用 CHIRALPAK AD 柱, 并用含有 0.2% DEA 的异丙醇的己烷溶液作为洗脱剂, 将制备实施例 167 和 168 的目标化合物分离(制备实施例 167)为或可分离(制备实施例 168)为单独的 C-11(S)-和(R)-非对映体, 获得 R⁸与表 55 第 3 栏所示相同的下式的化合物。

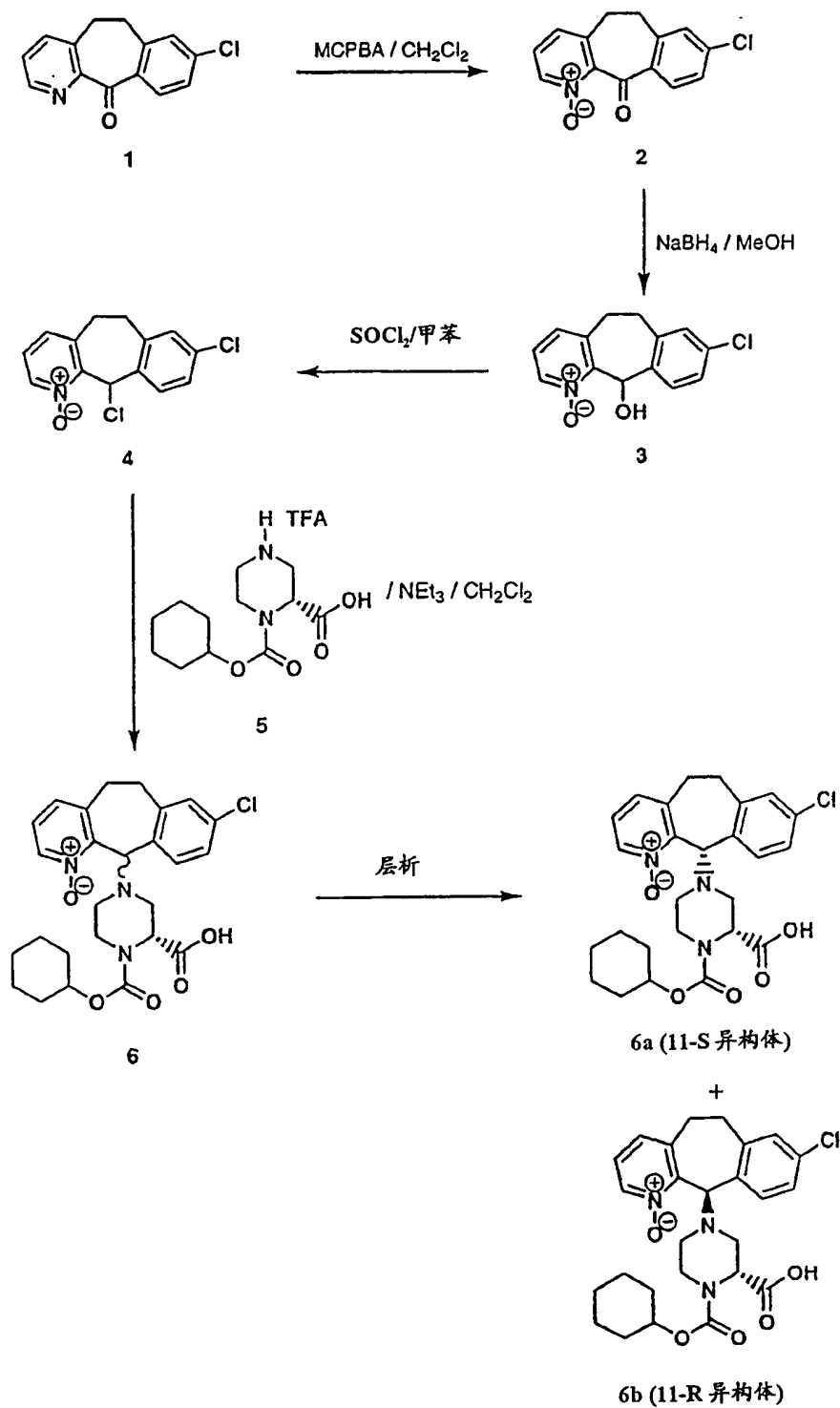


10

表 55

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	MP (°C)	CPD
383	S		121-126	FABMS: MH ⁺ =629
384	R		104-111	FABMS: MH ⁺ =629
385	S		---	---
386	R		---	---

制备实施例 168A
三环 N-氧化物部分的制备



1→2: 于 0℃、氮气环境下, 用 1 小时, 将 3-过苯甲酸(25g, 102.59mmol, 2.5eq.)的无水二氯甲烷溶液(250ml)滴加至搅拌的 8-氯-4-氮杂-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚-5-酮 1 (10g, 41.04mmol, 1.0eq.)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中。使该溶液缓慢(3 小时)温热至室温并再搅拌 12 小时。用 1M 氢氧化钠水溶液(5 × 100ml)萃取该溶液, 用盐水(2 × 100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30℃ 室真空下浓缩, 得到为鲜黄色固体的 2。将该目标化合物 2 不经进一步纯化而直接使用。

产量: 10g=38.51mmol=94%

[M+H]⁺: 260

HRMS (FAB+):

C₁₄H₁₁ClNO₂([M+H]⁺)计算值: 260.0475

实测值: 260.0478

2→3: 于 0℃、氮气环境下, 用 15 分钟, 将硼氢化钠(2.21g, 57.76mmol, 1.5eq.)滴加至 2 (10g, 38.51mmol, 1.0eq.)的无水甲醇(500ml)溶液中。将产生的悬浮液于 0℃ 搅拌 1 小时、于室温下再搅拌 1 小时。于 30℃ 室真空下去除挥发物, 将残留物溶于 1M 氢氧化钠水溶液(250ml)中。用二氯甲烷(5 × 100ml)萃取水溶液。用盐水(100ml)洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30℃ 室真空下浓缩, 得到为石灰绿色固体的 3。将化合物 3 不经进一步纯化而直接使用。

产量: 9g=34.39mmol=89%

[M+H]⁺: 262

HRMS (FAB+):

C₁₄H₁₃ClNO₂([M+H]⁺)计算值: 262.0635

实测值: 262.0636

3→4: 于 0℃、氮气环境下, 用 10 分钟, 将 SOCl₂(5ml, 68.78mmol, 2.0eq.)滴加至 3 (9g, 34.39mmol, 1.0eq.)的无水甲苯(150ml)的搅拌悬浮液中。使奶油色的悬浮液缓慢(3 小时)温热至室温并搅拌 12 小时。于 30℃ 室真空下去除挥发物, 将残留物溶于二氯甲烷(250ml)中, 用冰

冷饱和的碳酸氢钠溶液($5 \times 100\text{ml}$)洗涤, 至水洗涤液呈中度碱性 pH 9。用盐水(100ml)洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30°C 室真空下浓缩, 以基本定量的产率得到为奶油色固体的 4。由于该化合物具有高反应性, 因此将化合物 4 不经进一步纯化或鉴定而直接使用。

5 产量: $9.55\text{g} \equiv 34.09\text{mmol} \equiv 99\%$

4→6: 于室温、氮气环境下, 将三乙胺(18ml , 126.65mmol , 5.0eq.)滴加至搅拌的 5 (根据现有技术方法制备, 9.38g , 25.33mmol , 1.0eq.)的无水二氯甲烷(50ml)溶液中。于室温下将该溶液搅拌 30 分钟, 冷却至 0°C 。用 25 分钟滴加入 4 (8.52g , 30.39mmol , 1.2eq.)的无水二氯甲烷(50ml)的溶液。使该混合物缓慢(3 小时)温热至室温并再搅拌 12 小时。于 30°C 室真空下减压去除挥发物, 将残留物溶于 $50\%(\text{m/v})$ 柠檬酸水溶液(100ml)中, 用乙酸乙酯($5 \times 100\text{ml}$)提取。合并有机提取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30°C 室真空下浓缩。残留的奶油色固体经快速层析, 用二氯甲烷: 甲醇($19:1$, v/v)洗脱, 得到在三环的 C-11 位非对映体纯的异构体 6a 和 6b。

6a:

产量: $5.75\text{g} \equiv 11.50\text{mmol} \equiv 45\%$

灰白色泡沫状物: Mp : $78-83^\circ\text{C}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$: 500

20 HRMS (FAB+):

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算值: 500.1953

实测值: 500.1952

6b:

产量: $3.00\text{g} \equiv 6.00\text{mmol} \equiv 24\%$

25 灰白色固体: Mp : $94-99^\circ\text{C}$

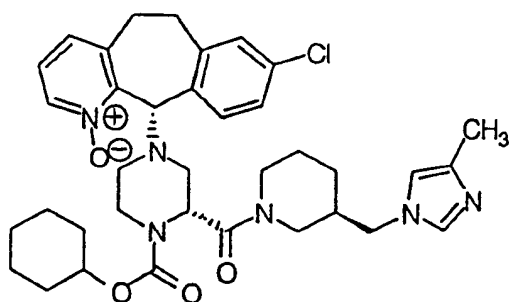
$[\text{M}+\text{H}]^+$: 500

HRMS (FAB+):

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 计算值: 500.1953

实测值: 500.1952

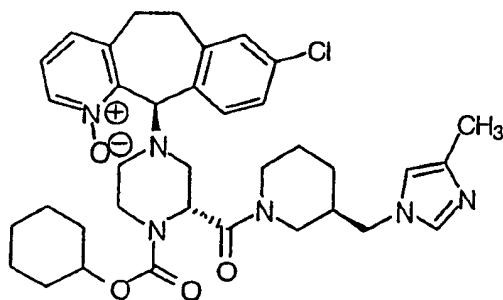
实施例 387



根据与实施例 47A 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 168A 的目标化合物, 制备目标化合物: mp=85-90℃; [M+H]⁺: 661.

5

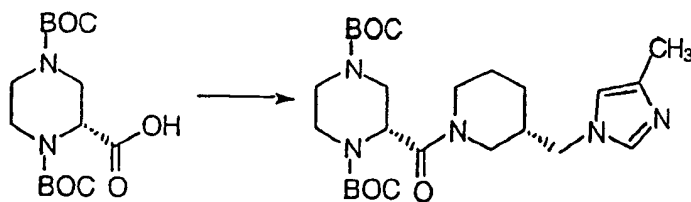
实施例 388



根据与实施例 42 所述基本相同的方法(见表 6), 但是采用制备实施例 168A 的目标化合物, 制备目标化合物: mp=108-113℃; [M+H]⁺: 661.

10

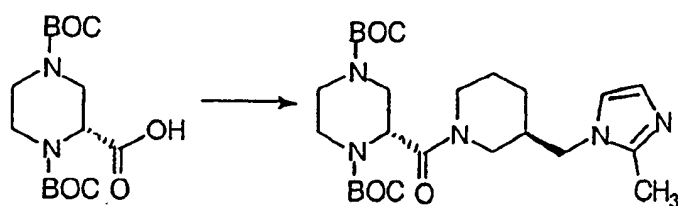
制备实施例 169



根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 2 的目标化合物和适当的胺, 制备目标化合物.

15

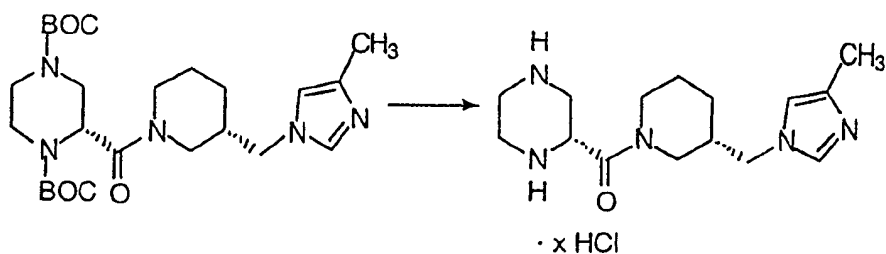
制备实施例 170



根据与制备实施例 147 所述基本相同的方法，制备目标化合物。

5

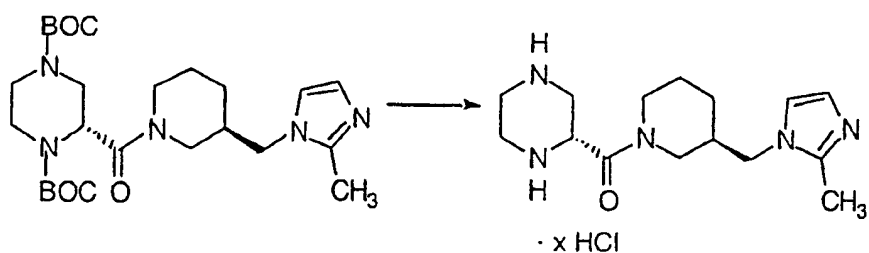
制备实施例 171



根据与制备实施例 8 所述基本相同的方法，制备目标化合物，不经进一步纯化而使用。

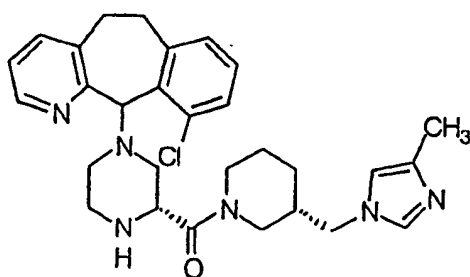
10

制备实施例 172



根据与制备实施例 8 所述基本相同的方法，制备目标化合物，不经进一步纯化而使用。

制备实施例 173



根据与制备实施例 6 所述基本相同的方法，但是采用制备实施例 171 和制备实施例 99 的目标化合物，制备目标化合物：FABMMS：
5 $MH^+=519$.

根据与实施例 14 所述基本相同的方法，但是采用表 56 第 2 栏所列的制备实施例的目标化合物和适当的酰化剂，获得其中 R^9 与表 56 第 4 栏所示相同的下式所示的目标化合物。

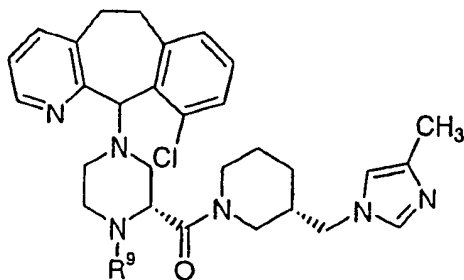
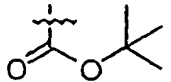


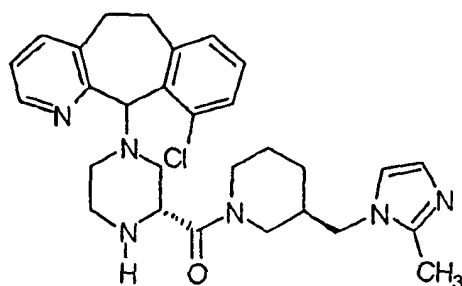
表 56

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	CMPD
389	173	R		FABMS: MH ⁺ =644
390	173	S		FABMS: MH ⁺ =644
391	173	A		FABMS: MH ⁺ =645
230	173	B		FABMS: MH ⁺ =645
393	173	R		FABMS: MH ⁺ =619

续表 56

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	CMPD
394	173	S		FABMS: MH ⁺ =619

制备实施例 174



5

根据与制备实施例 6 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 172 和制备实施例 99 的目标化合物, 得到目标化合物: FABMS: MH⁺ = 519.

10

实施例 395-397

根据与制备实施例 14 所述基本相同的方法, 但是用表 57 第 2 栏所列的制备实施例的目标化合物, 并采用适当的酰化剂, 得到下式的化合物, 其中 R⁹ 与表 57 第 4 栏所示相同。

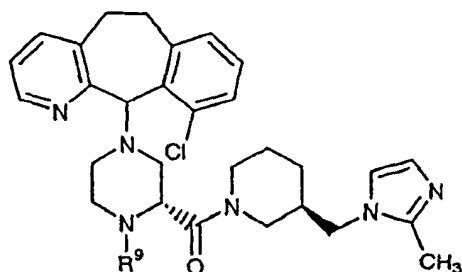
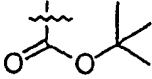
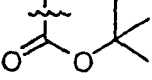
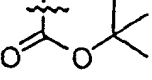
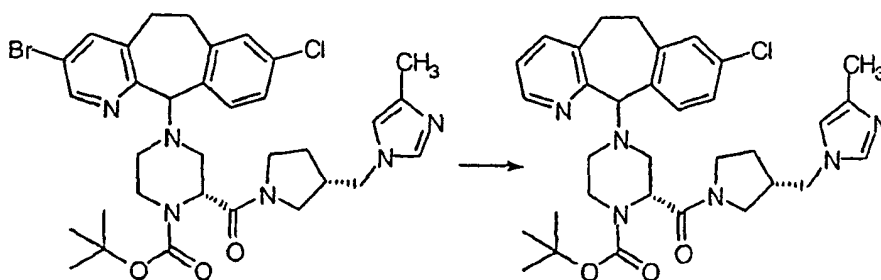


表 57

实施例	制备 实施例	C-11 异构体	R=	CMPD
395	174	R,S		FABMS: MH ⁺ =619
396	174	A		FABMS: MH ⁺ =619
397	174	B		FABMS: MH ⁺ =619

实施例 398



5

将实施例 165 的目标化合物(0.076g)置于室温下的气囊压力下，用 10% 披钨炭(0.025g)在乙醇(15ml)中氢化过夜。去除催化剂和溶剂，得到目标化合物：MS MH⁺ = 606。

10

实施例 399-402

根据与制备实施例 24 和实施例 14 所述基本相同的方法，但是采用实施例 398 的目标化合物，制备下式所示的目标化合物，其中 R⁹ 如表 58 第 3 栏所示。

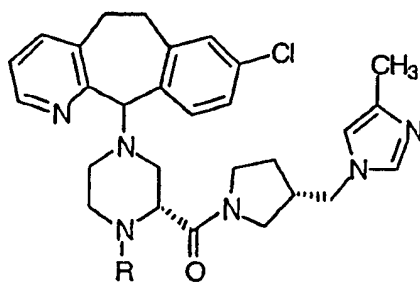


表 58

实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	CMPD
399	S		FABMS: MH ⁺ =632
400	S		FABMS: MH ⁺ =592
401	S		FABMS: MH ⁺ =620
402	S		FABMS: MH ⁺ =605

5

实施例 403-406

根据与实施例 399 所述基本相同的方法，制备下式所示的化合物，其中 R⁹ 如表 59 第 4 栏所示。

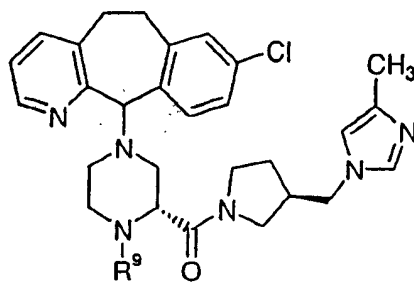


表 59

实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	CPMD
403	S		FABMS: MH ⁺ =632
404	S		FABMS: MH ⁺ =592
405	S		FABMS: MH ⁺ =620
406	S		FABMS: MH ⁺ =605

5

实施例 407-408

根据与实施例 1 所述基本相同的方法，但是采用适当的胺，制备下式所示的化合物，其中 R⁸ 如表 60 第 3 栏所示。

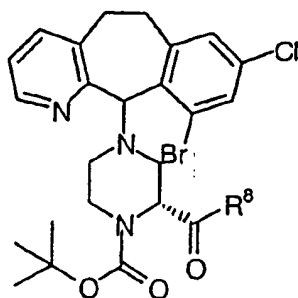
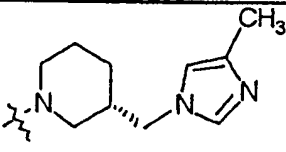
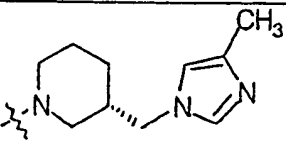


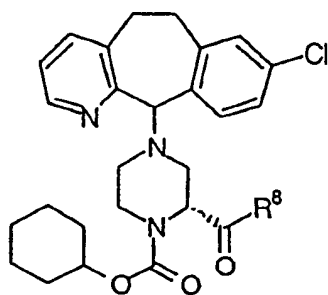
表 60

实施例	C-11 异构体	R ⁸ =	CMPD
407	1		FABMS: MH ⁺ =699
408	2		FABMS: MH ⁺ =699

5

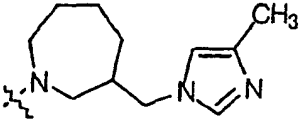
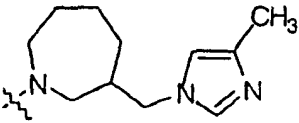
实施例 409-410

采用 CHIRALPAK AD 柱, 并用含有 0.2%DEA 的 15%异丙醇的乙烷溶液作为洗脱剂, 将实施例 47(CC)化合物分离为单独的非对映体, 得到下式所示的目标化合物, 其中 R⁸如表 60A 第 3 栏所定义。

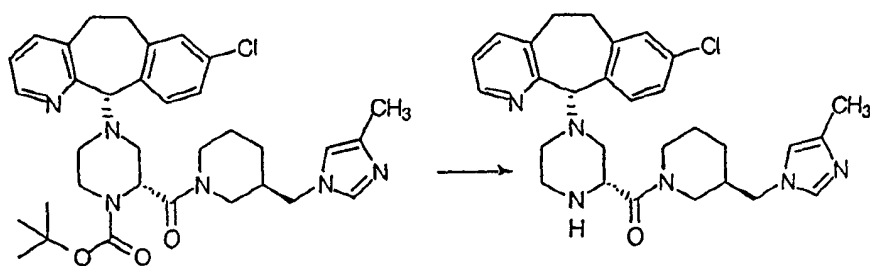


10

表 60A

实施例	C-11 异构体	R ^a =	CMPD
409	S	 异构体 1	FABMS: MH ⁺ =659
410	S	 异构体 2	FABMS: MH ⁺ =659

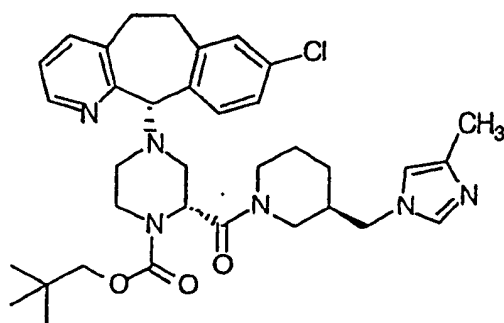
制备实施例 175



5

根据与制备实施例 115 所述基本相同的方法，但是采用实施例 32 的化合物，制备目标化合物。

实施列 411



根据与实施例 14 所述基本相同的方法，但是用制备实施例 175
的目标化合物和新戊基氯代甲酸酯，制备目标化合物：mp=103-115
5 °C；LCMS: MH^+ =633.

实施例 412 和 413

根据与实施例 1 所述基本相同的方法，但是采用制备实施例 175
的目标化合物和适当的羧酸，制备其中 R^9 与表 61 第 3 栏所示相同的
10 下式所示的目标化合物。

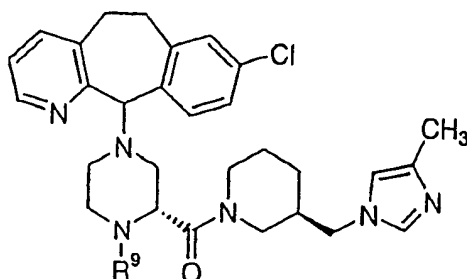
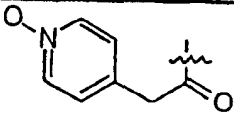
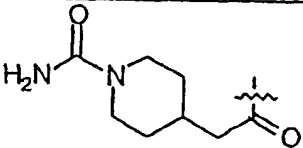
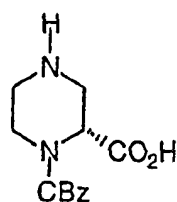


表 61

实施例	C-11 异构体	R ⁹ =	MP (°C)	CMPD
412	S		175 (dec.)	FABMS: MH ⁺ =654
413	S		150- 152	FABMS: MH ⁺ =687

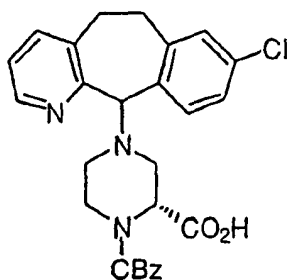
制备实施例 175A



5

根据与制备实施例 31 步骤 A 所述基本相同的方法, 但是用 CBz-NOS 代替氯代甲酸异丙酯, 制备目标化合物。

制备实施例 175B 和 175C



10

根据与制备实施例 31 步骤 B 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 175A 的目标化合物, 制备目标化合物(单独的 C-11(S)-和(R)-

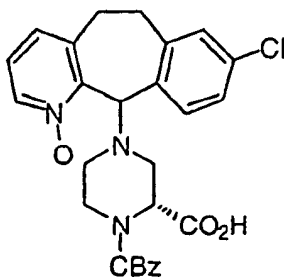
异构体)。

实施例 175B: C-11(S)-异构体, 产率 = 13%, $MH^+ = 492$ 。

实施例 175C: C-11(R)-异构体, 产率 = 13%, $MH^+ = 492$ 。

5

制备实施例 175D 和 175E



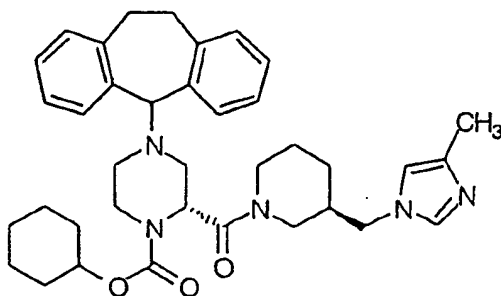
根据与制备实施例 31 步骤 B 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 97 和制备实施例 175A 的目标化合物, 制备目标化合物(单独的 C-11(S)-和(R)-异构体)。

10

实施例 175D: C-11(S)-异构体, 产率 = 12%, $MH^+ = 508$ 。

实施例 175E: C-11(R)-异构体, 产率 = 15%, $MH^+ = 508$ 。

实施例 414



15

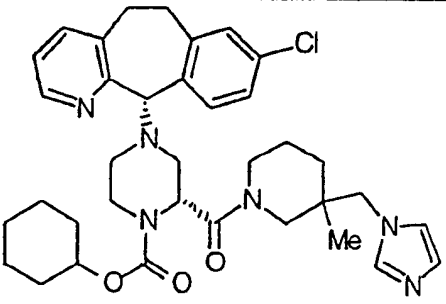
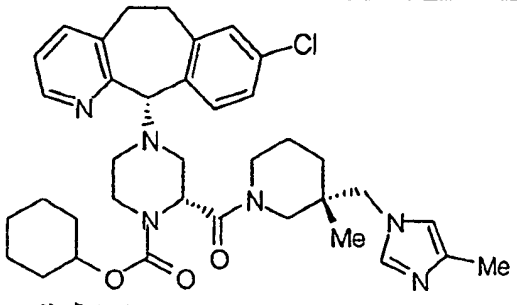
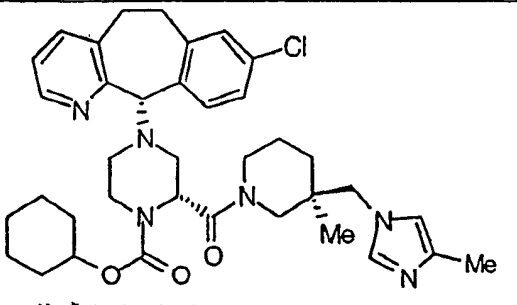
根据与实施例 387 所述基本相同的方法, 但是用二苯并环庚基氯化物代替三环氯化物, 制备目标化合物: mp = 98-112°C; FABMS: $MH^+ = 610$ 。

实施例 415-425

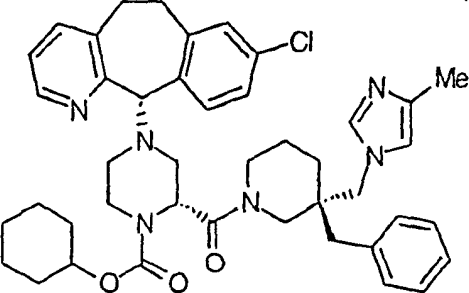
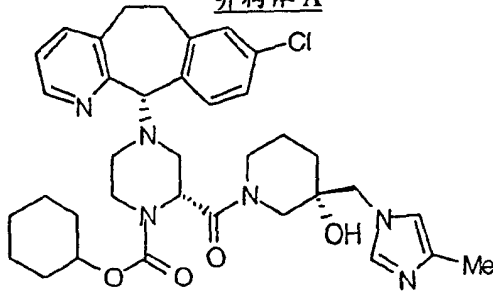
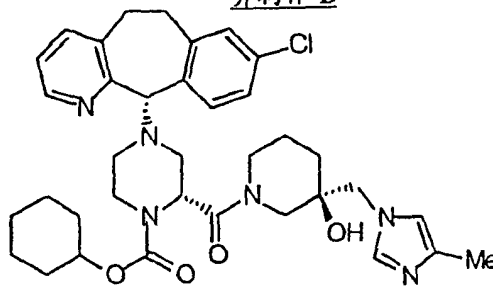
根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用表 62 所列的制备实施例的羧酸(11-(S)或 11-(R)异构体)和适当取代的的哌啶(胺), 经制备性 HPLC(AD 柱), 采用 IPA-己烷作为洗脱剂制备并分离纯品异构体产物。

5

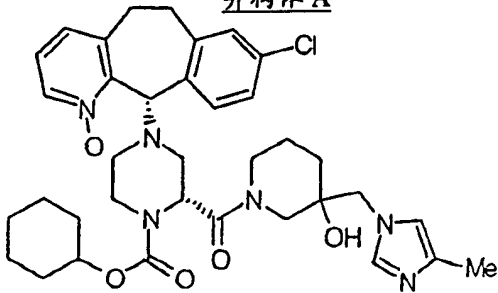
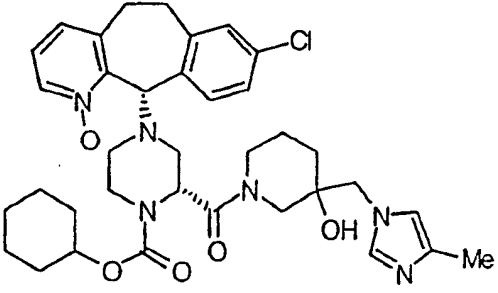
表 62

实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
415	1. 68 步骤 E 2. 32 11(S) 异构体	 1. 收率(%): 82 2. MH⁺: 645 3. mp (°C): 116.2
416	1. 80 步骤 D 2. 32 11(S) 异构体	 1. 收率(%): 50.8 2. MH⁺: 659 3. mp (°C): 112.5-116.3
417	1. 81 2. 32 11(S) 异构体	 1. 收率(%): 51.4 2. MH⁺: 659 3. mp (°C): 85.1-115

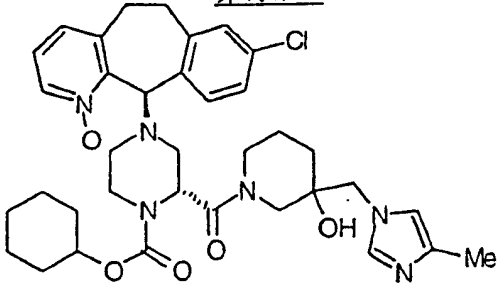
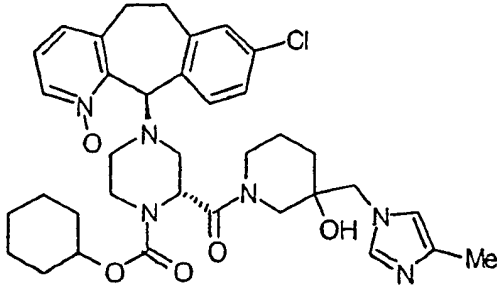
续表 62

实施例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
418	1. 82 步骤 B 2. 32 11(S) 异构体	 1. 收率(%): 63 2. MH⁺: 735 3. mp (°C): 135.9
419	1. 83 步骤 E 2. 32 11(S) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 35.7 2. MH⁺: 661 3. mp (°C): 117.6-124.8 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 35.7 2. MH⁺: 661 3. mp (°C): 95.7-107.2

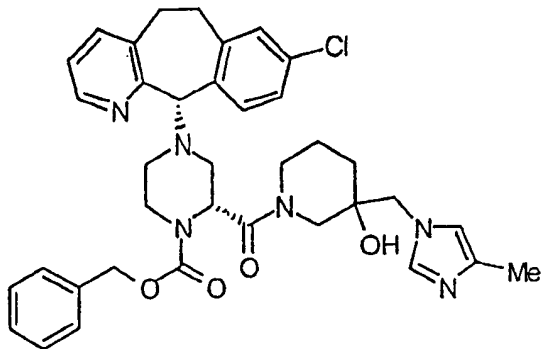
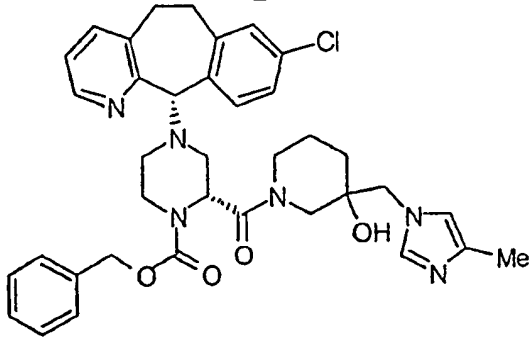
续表 62

实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
420	1. 83 步骤 E 2. 168A 11(S) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 36 2. MH⁺: 677 3. mp (°C): 172.4 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 36 2. MH⁺: 677 3. mp (°C): 152.9

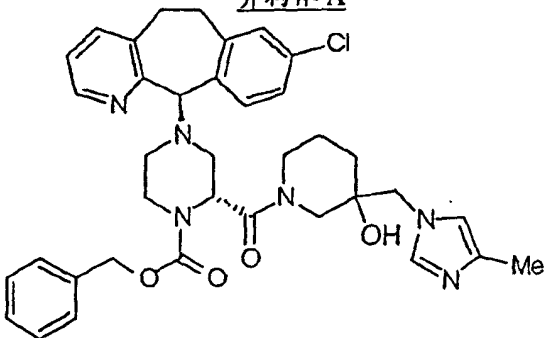
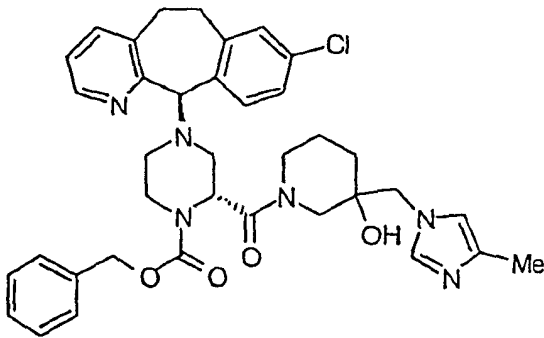
续表 62

实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
421	1. 83 步骤 E 2. 168A 11(R) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 50 2. MH^+: 677 3. mp ($^{\circ}C$): 152.6 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 50 2. MH^+: 677 3. mp ($^{\circ}C$): 145.4

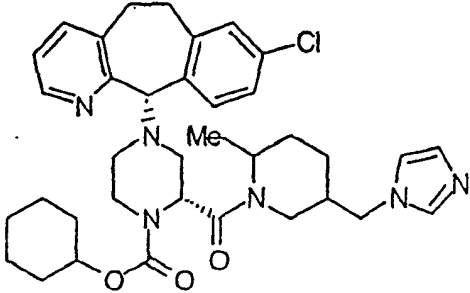
续表 62

实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
422	1. 83 步骤 E 2. 175B 11(S) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 32.7 2. MH⁺: 669 3. mp (°C): 142.2-150.9 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 32.7 2. MH⁺: 669 3. mp (°C): 133.2-148.1

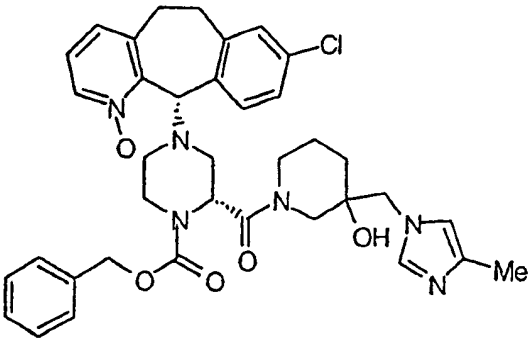
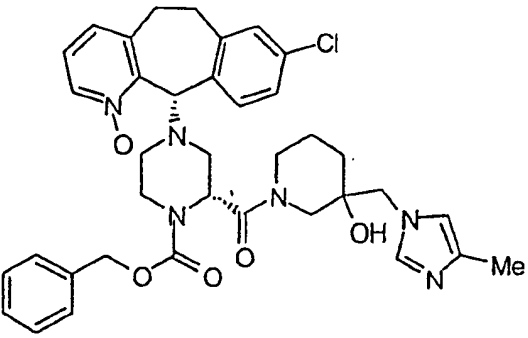
续表 62

实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
423	1. 83 步骤 E 2. 175C 11(R) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 27 2. MH⁺: 669 3. mp (°C): 117.7 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 32 2. MH⁺: 669 3. mp (°C): 140.1

续表 62

实施例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
424	1. 66 步骤 G 2. 32 11(S) 异构体	 1. 收率(%): 54.5 2. MH⁺: 645 3. mp (°C): 127.3

续表 62

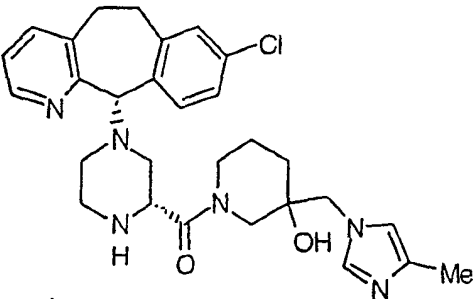
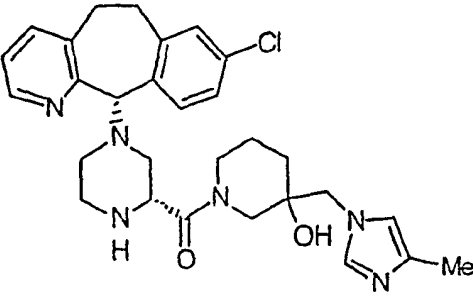
实施 例	制备实施例 1. 胺 2. 酸	产物
425	1. 83 步骤 E 2. 175D 11(S) 异构体	<u>异构体 A</u>  1. 收率(%): 35 2. MH^+: 685 3. mp ($^{\circ}C$): 140-142 <u>异构体 B</u>  1. 收率(%): 19 2. MH^+: 685 3. mp ($^{\circ}C$): 133-135

制备实施例 176-179

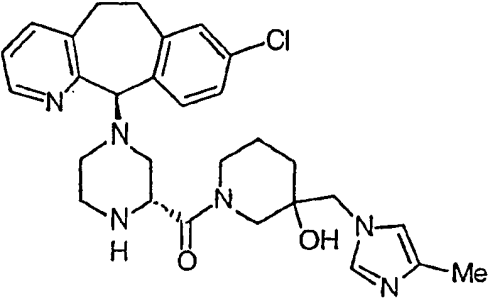
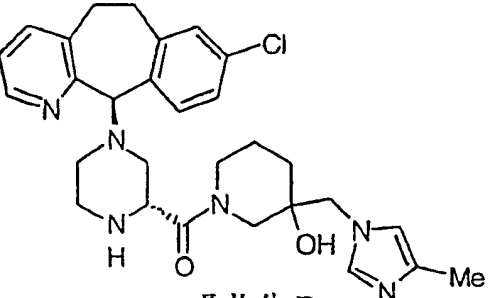
于 1atm 氢气压力下，在乙醇中搅拌表 63 第 2 栏所列的苄氧基羰基(CBZ)化合物和披钨炭催化剂，得到产物胺。

5

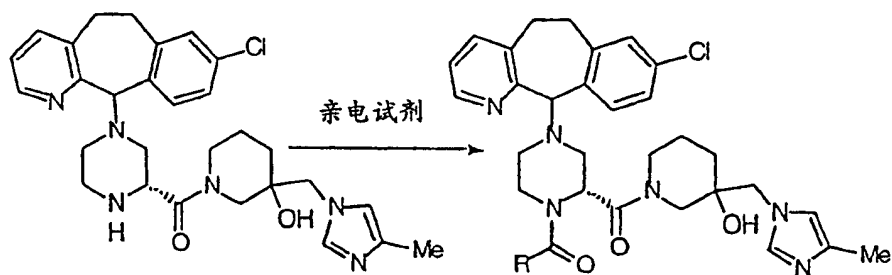
表 63

制备 实施例	实施例的 CBZ 化合物	产物
176	422 异构体 A	 1. 收率(%): 95 2. MH ⁺ : 535 异构体 A
177	422 异构体 B	 1. 收率(%): 82 2. MH ⁺ : 535 异构体 B

续表 63

制备 实施 例	实施例的 CBZ 化合 物	产物
178	423 异构体 A	 异构体 A
179	423 异构体 B	 异构体 B

制备实施例 426-434



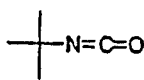
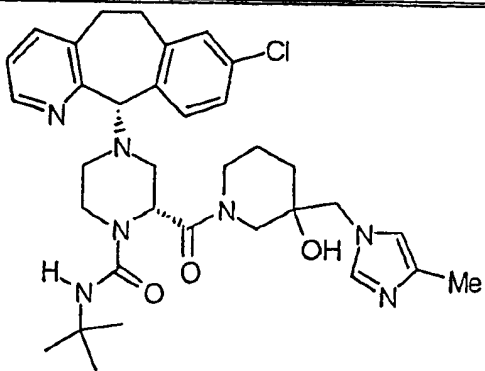
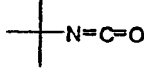
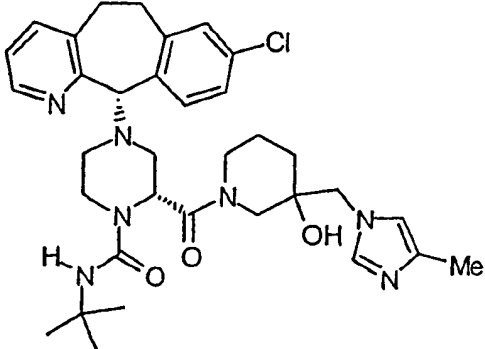
5

根据与实施例 14 所述基本相同的方法, 但是采用表 64 第 2 栏所列的哌嗪胺(异构体 A 或 B)代替制备实施例 24 的目标化合物, 并

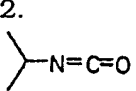
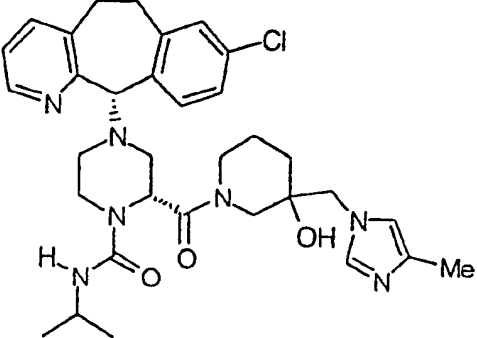
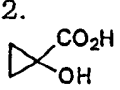
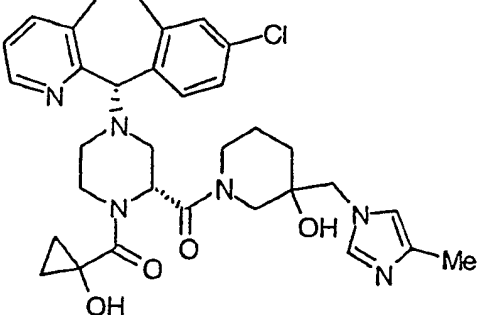
采用异氰酸酯作为亲电试剂得到表 64 所列的脲产物, 或者采用羧酸、HOBt、DEC 和 DMF 作为亲电试剂得到表 64 所列的酰胺产物。

表 64

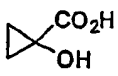
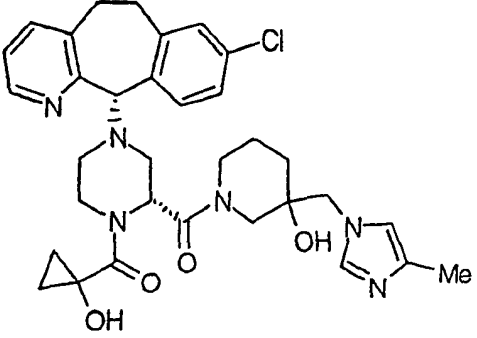
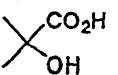
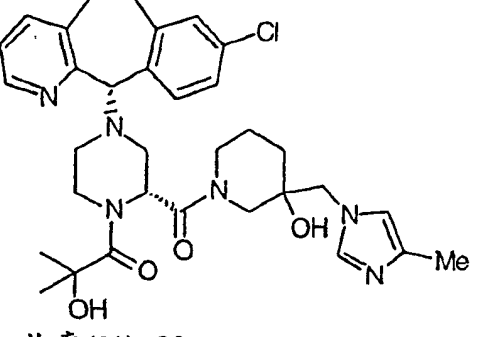
5

实施例	胺亲电试剂 的制备实施 例号	产物
426	1. 176 2. 	 1. 收率(%): 100 2. MH⁺: 634 3. mp (°C): 240.2-253.7 异构体 A
427	1. 177 2. 	 1. 收率(%): 100 2. MH⁺: 634 3. mp (°C): 148.7-164.2 异构体 B

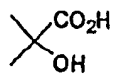
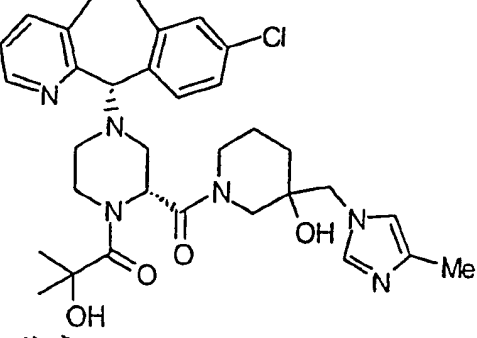
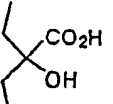
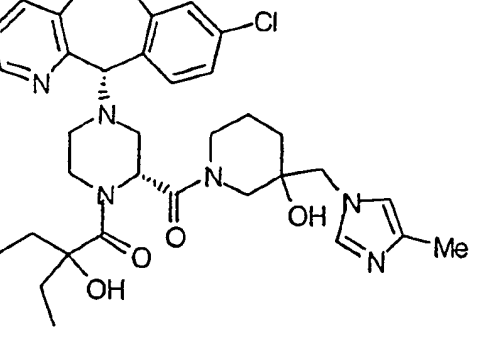
续表 64

实施例	胺亲电试剂的制备实施例号	产物
428	1. 176 2. 	 1. 收率(%): 75 2. MH⁺: 620 3. mp (°C): 165.5-178.2 异构体 A
429	1. 176 2. 	 1. 收率(%): 21.4 2. MH⁺: 619 3. mp (°C): 148.7-168.3 异构体 A

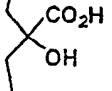
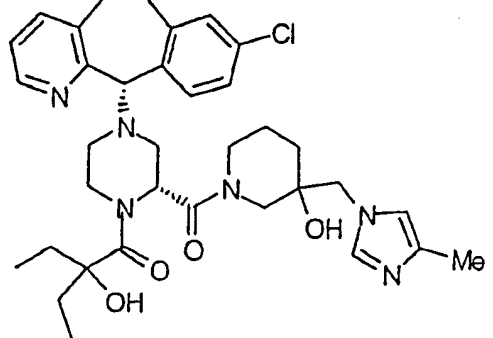
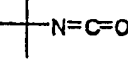
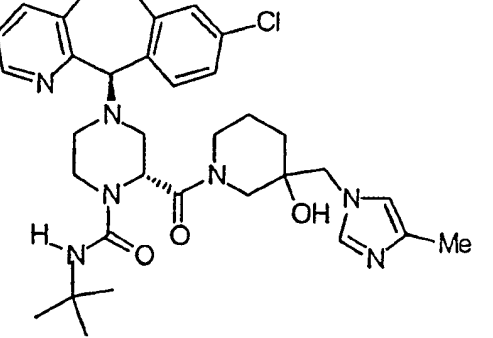
续表 64

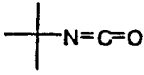
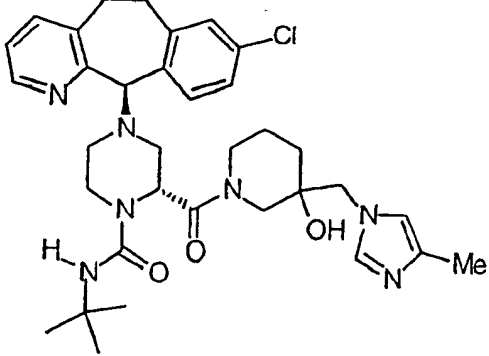
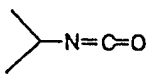
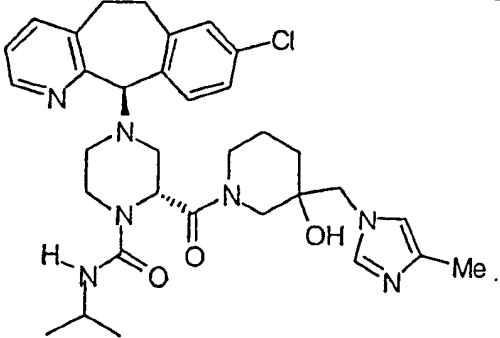
实施例	胺亲电试剂 的制备实施 例号	产物
430	1. 177 2. 	 1. 收率(%): 10 2. MH ⁺ : 619 3. mp (°C): 169.2-190.9 异构体 B
431	1. 176 2. 	 1. 收率(%): 29 2. MH ⁺ : 621 3. mp (°C): 146.5-153.6 异构体 A

续表 64

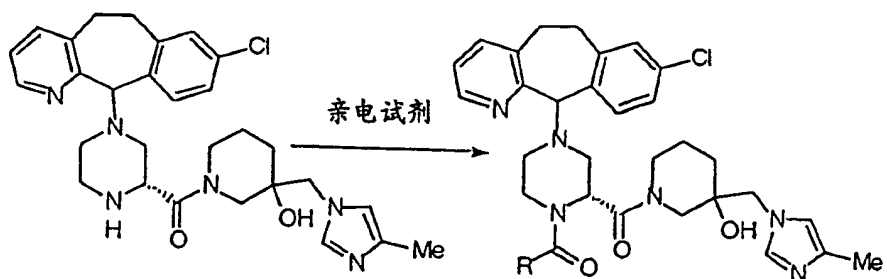
实施例	胺亲电试剂的制备实施例号	产物
432	1. 177 2. 	 1. 收率(%): 31 2. MH ⁺ : 621 3. mp (°C): 138.3-161.3 异构体 B
433	1. 176 2. 	 1. 收率(%): 36 2. MH ⁺ : 649 3. mp (°C): 123.4-133.9 异构体 A

续表 64

实施例	胺亲电试剂 的制备实施 例号	产物
434	1. 177 2. 	 1. 收率(%): 35 2. MH ⁺ : 649 3. mp (°C): 119.3-135.7 异构体 B
435	1. 178 2. 	 1. 收率(%): 63 2. MH ⁺ : 634 3. mp (°C): 159.2 异构体 A

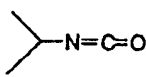
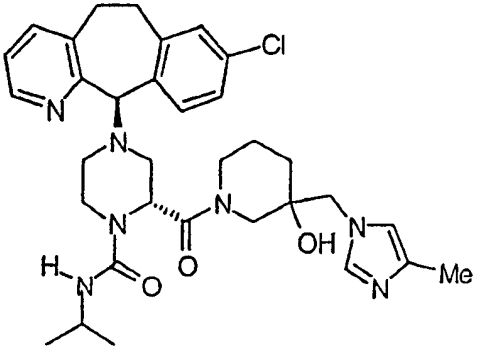
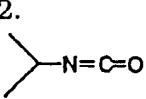
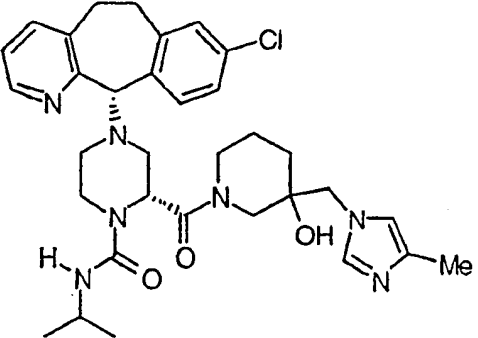
436	1. 179 2. 	 1. 收率(%): 69 2. MH⁺: 634 3. mp (°C): 175 异构体 B
437	1. 178 2. 	 1. 收率(%): 77 2. MH⁺: 620 3. mp (°C): 167.2 异构体 A

实施例 438-457

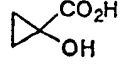
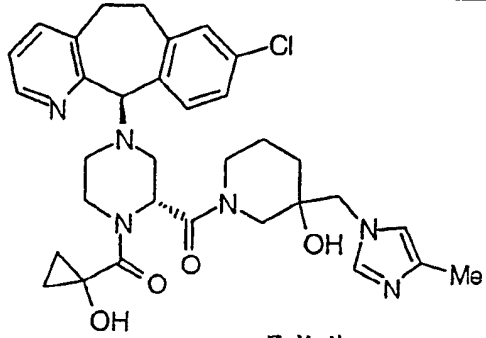
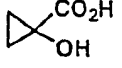
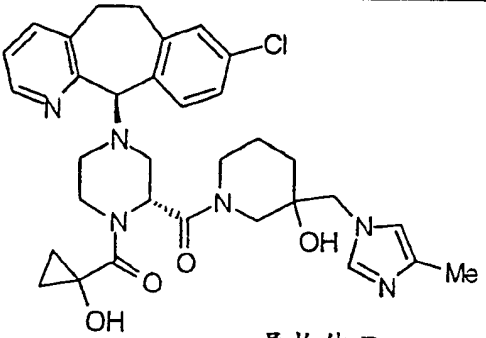
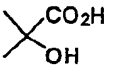
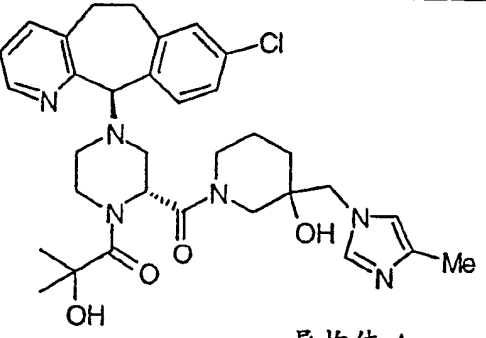


5 根据实施例 426 的方法，但是采用表 65 第 2 栏所列的哌嗪胺(异构体 A 或 B)，并采用异氰酸酯或者采用羧酸及 HOBt、DEC 和 DMF 作为亲电试剂分别得到表 65 所列的脲和酰胺产物。

表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
438	1. 179 2. 	 异构体 B
439	1. 177 2. 	 异构体 B

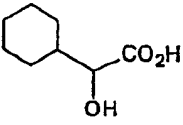
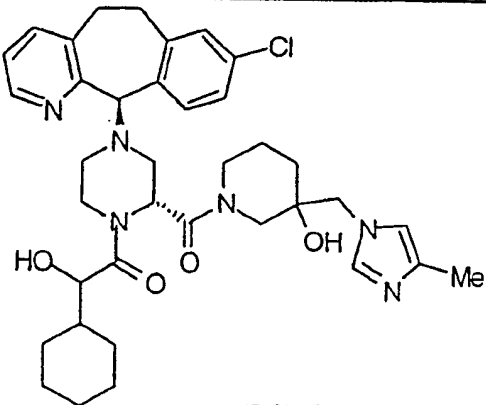
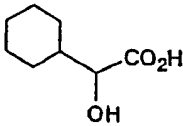
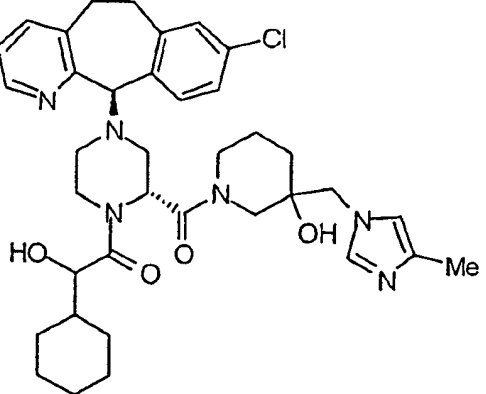
续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
440	1. 178 2. 	 异构体 A
441	1. 179 2. 	 异构体 B
442	1. 178 2. 	 异构体 A

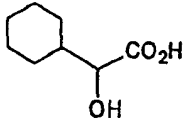
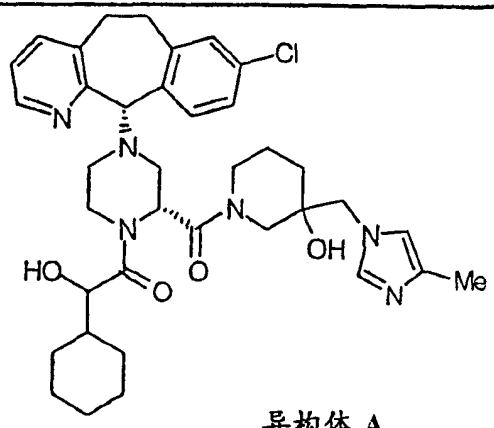
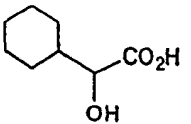
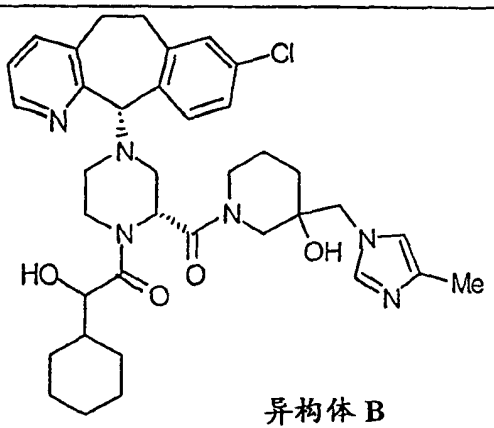
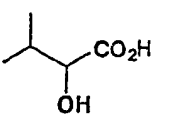
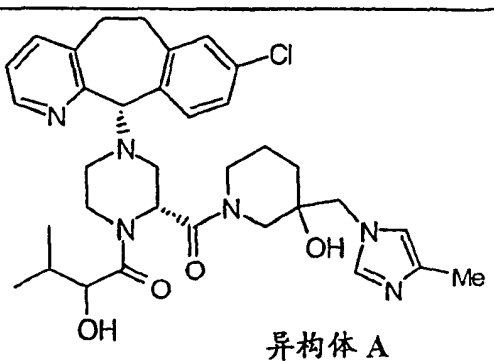
续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
443	1. 179 2. 	 异构体 B
444	1. 178 2. 	 异构体 A
445	1. 179 2. 	 异构体 B

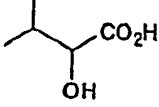
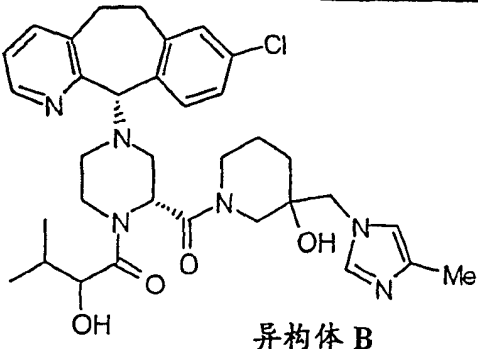
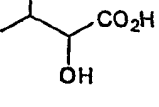
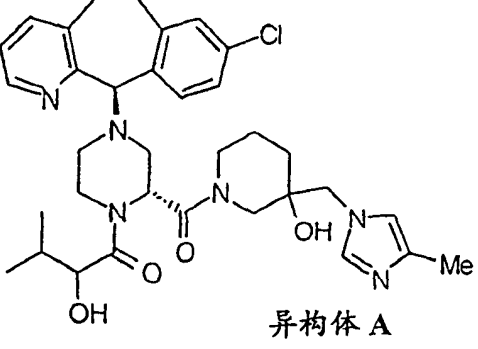
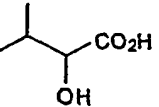
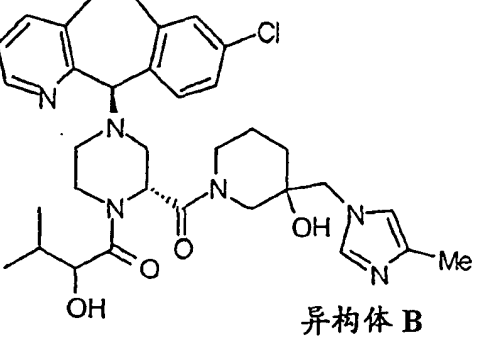
续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
446	1. 178 2. 	 异构体 A
447	1. 179 2. 	 异构体 B

续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
448	1. 176 2. 	 异构体 A
449	1. 177 2. 	 异构体 B
450	1. 176 2. 	 异构体 A

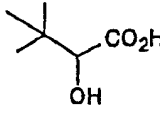
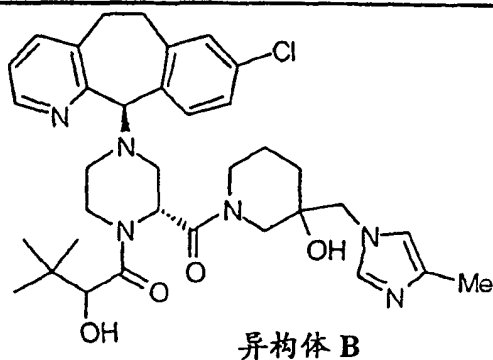
续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
451	1. 177 2. 	 异构体 B
452	1. 178 2. 	 异构体 A
453	1. 179 2. 	 异构体 B

续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
454	1. 176 2. <chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	 异构体 A
455	1. 177 2. <chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	 异构体 B
456	1. 178 2. <chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	 异构体 A

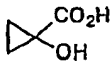
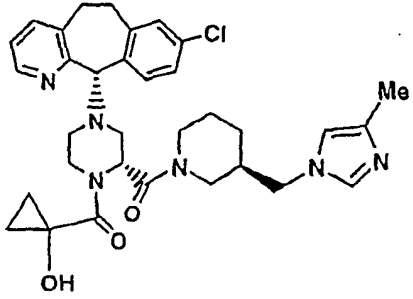
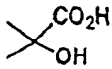
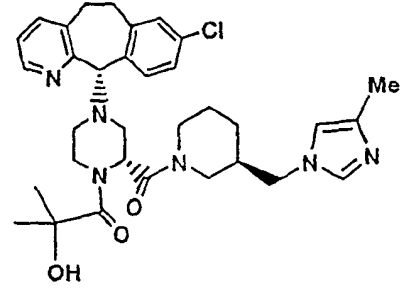
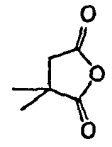
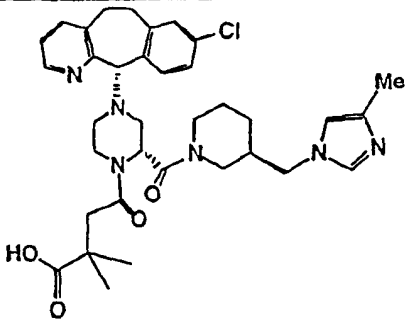
续表 65

实 施 例	胺亲电试剂的 制备实施例号	产物
457	1. 179 2. 	 异构体 B

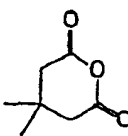
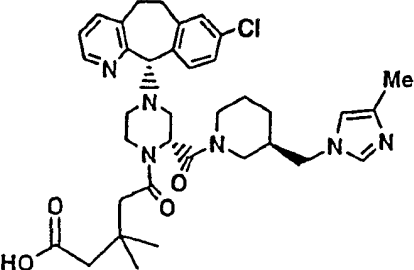
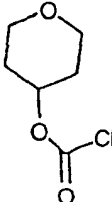
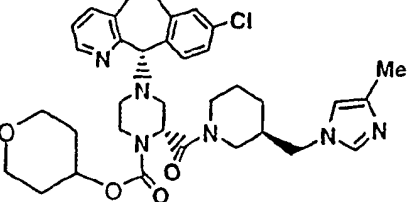
实施例 458-463

5 根据与实施例 14 所述类似的方法，但是采用制备实施例 175 的哌嗪胺代替制备实施例 24 的目标化合物，并采用氯代甲酸酯作为亲电试剂，得到表 66 所列的氨基甲酸酯或酸酐产物，或者采用羧酸、HOBt、DEC 和 DMF 作为亲电试剂得到表 66 所列的酰胺产物。

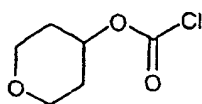
表 66

实施例	亲电试剂	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
458			1. 54.1 2. 603 3. 145.2
459			1. 67.8 2. 605 3. 86.7
462			1. 100 2. 647 3. 86.2

续表 66

实施例	亲电试剂	产物	1. 产率(%) 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
463			1. 100 2. 661 3. 65.1
463A			1. 85 2. 647 3. 52.1

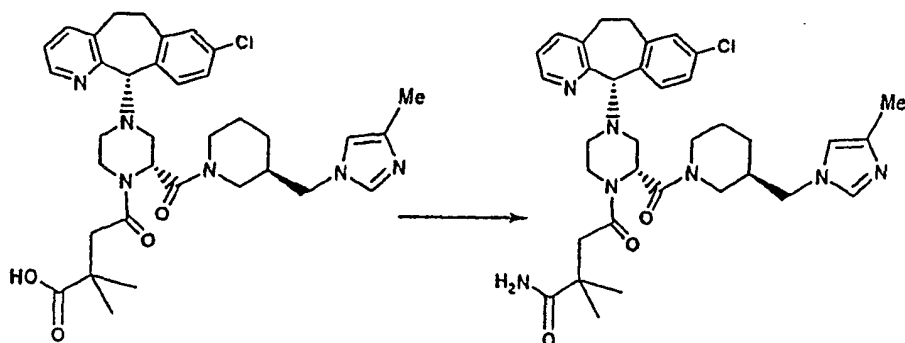
制备实施例 180



5

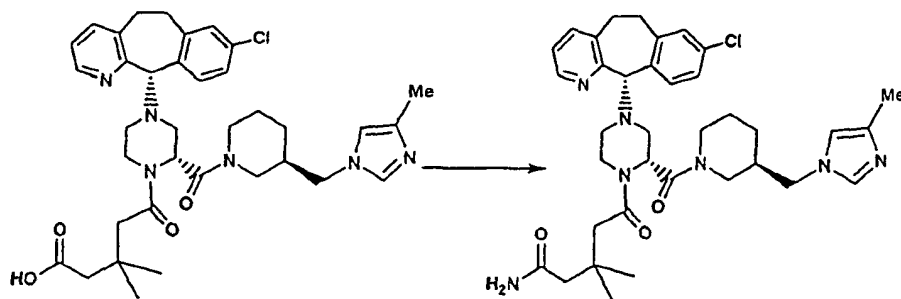
根据与实施例 466 步骤 A 所述基本相同的方法, 但是采用四氢-4H-吡喃-4-醇, 制备目标化合物(3.1g, 78%, $MH^+ = 165$)。

实施例 464



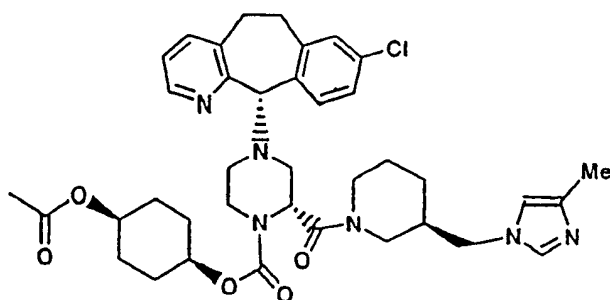
于室温下，将制备实施例 462 的目标化合物(0.205g)、0.5M 氨的二氧六环溶液(2ml)、DEC (0.175g)、HOBt (0.123g)和无水 DMF (5ml) 5 搅拌过夜。经制备性板层析纯化(硅胶, 5% 甲醇-二氯甲烷, 用氢氧化铵饱和), 得到目标化合物(0.136g, 66%, $MH^+ = 646$)。

实施例 465

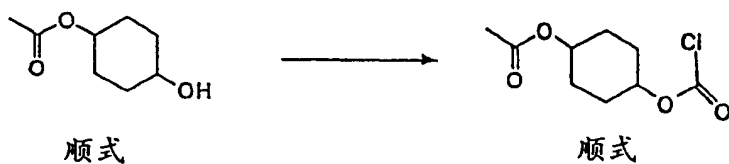


10 于室温下，将制备实施例 463 的目标化合物(0.228g)、0.5M 氨的二氧六环溶液(2ml)、DEC (0.175g)、HOBt (0.123g)和无水 DMF (5ml) 搅拌过夜。经制备性板层析纯化(硅胶, 5% 甲醇-二氯甲烷, 用氢氧化铵饱和), 得到目标化合物(0.139g, 61%, $MH^+ = 660$)。

实施例 466

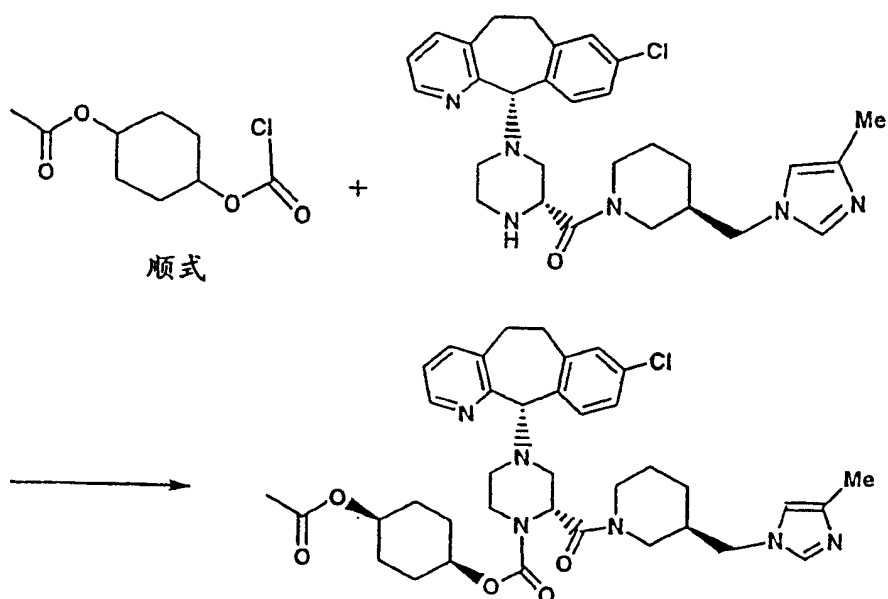


步骤 A



用光气(2ml)处理获自商业的顺式-乙酰氧基环己醇(0.25g)。真空浓缩，得到氯代甲酸酯(0.307g, 88%)。

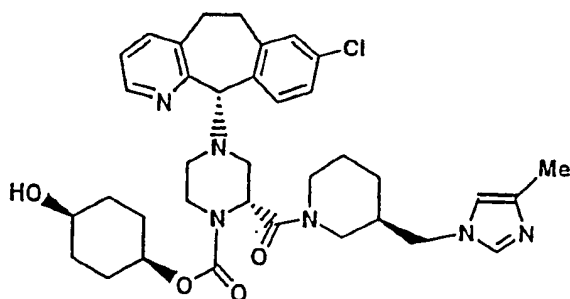
步骤 B



根据实施例 14 所述类似的方法, 将步骤 A 的氯代甲酸酯(0.052g)与制备实施例 175 的哌嗪胺(0.103g)混合, 得到目标化合物(0.07g, 50%, $MH^+ = 703$)。

5

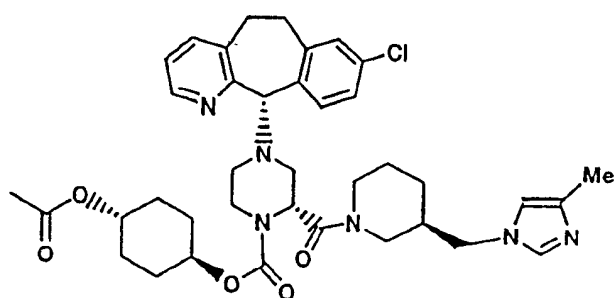
实施例 467



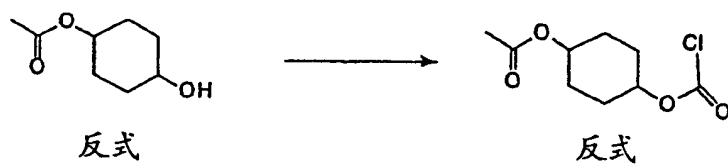
用碳酸钾(0.2g)在甲醇(2ml)中处理实施例 466 的产物(0.06g), 得到目标化合物(0.056g, 100%, $MH^+ = 661$)。

10

实施例 468



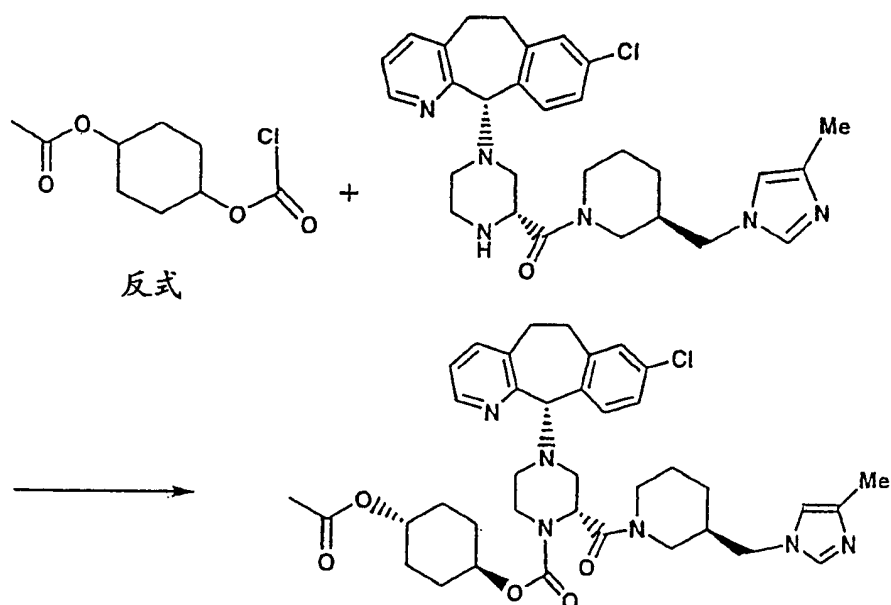
步骤 A



5

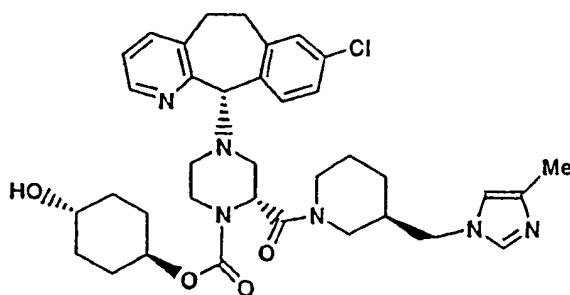
用光气(0.5ml)处理获自商业的反式-乙酰氧基环己醇(0.05g)。真空浓缩，得到氯代甲酸酯(0.062g, 89%)。

步骤 B



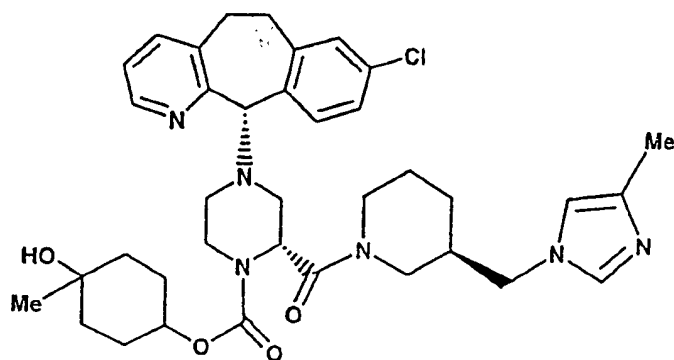
根据实施例 14 所述类似的方法, 将步骤 A 的氯代甲酸酯(0.062g)
与制备实施例 175 的哌嗪胺(0.103g)混合, 得到目标化合物(0.058g,
5 42%, $MH^+ = 703$).

实施例 469

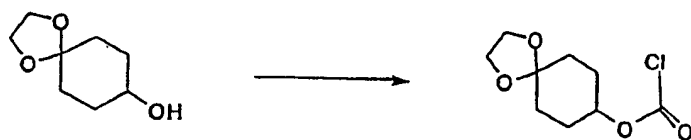


用碳酸钾(0.2g)在甲醇(2ml)中处理实施例 466 的产物(0.05g), 得
10 到目标化合物(0.047g, 100%, $MH^+ = 661$).

实施例 470



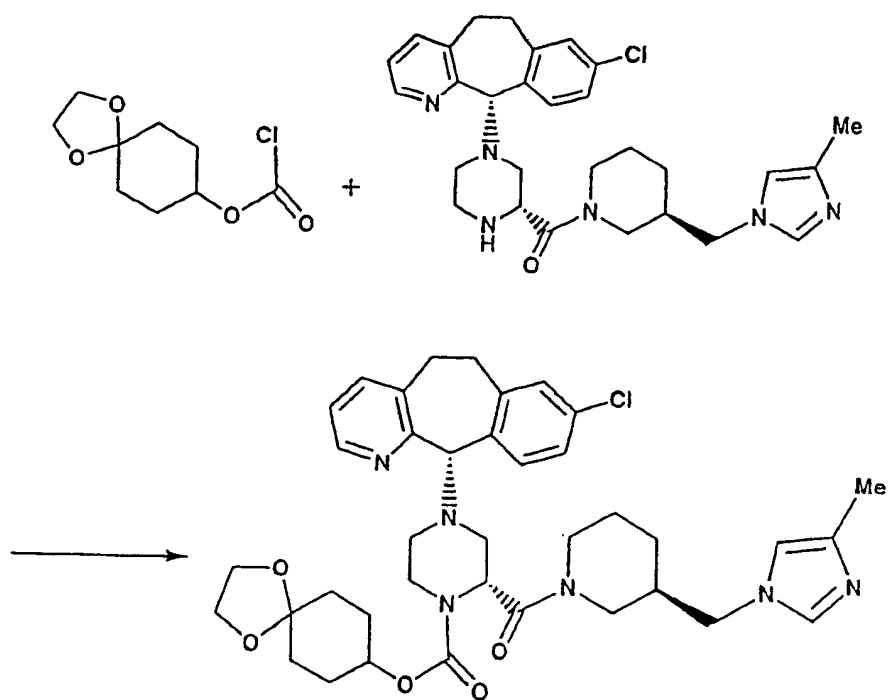
步骤 A



5

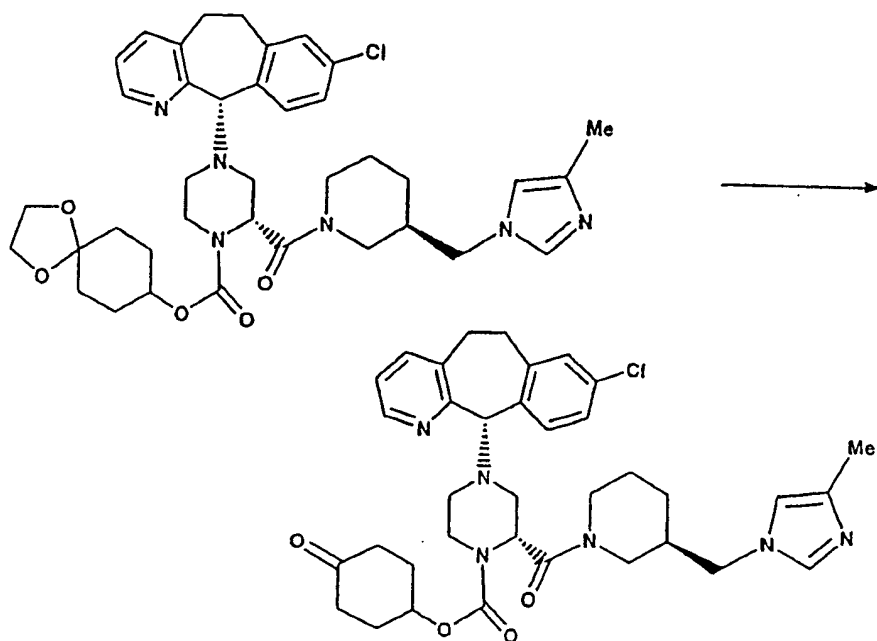
如果用光气处理获自商业的环己醇，则得到氯代甲酸酯。

步骤 B



如果根据实施例 461 所述方法, 将步骤 A 的氯代甲酸酯与上面所示的哌嗪胺混合, 则得到缩酮。

步骤 C



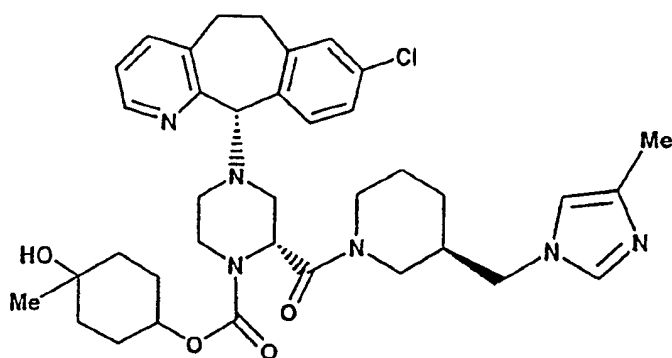
如果用酸水溶液处理步骤 B 的产物，则得到酮。

5

步骤 D

如果用 MeMgBr 或 MeLi 处理步骤 C 的产物，则得到目标化合物。

实施例 471



10

步骤 A



如果用甲基溴化镁处理获自商业的酮，则得到所需醇。

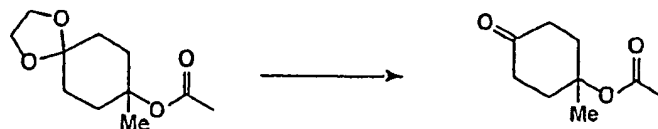
5

步骤 B



如果用乙酸酐处理步骤 A 的产物，则得到所需乙酸酯。

步骤 C



10

如果用甲酸处理步骤 B 的产物，则得到所需酮。

测定

根据 1995 年 4 月 20 日公开的 WO 95/10516 所述测定方法，测定 FPT IC_{50} (法尼基蛋白转移酶的抑制作用，体外酶测定)。根据 WO 95/10516 所述方法测定 GGPT IC_{50} (香叶基香叶基蛋白转移酶的抑制作用，体外酶测定)、细胞 Mat 测定、COS 细胞 IC_{50} (细胞基测定)以及抗肿瘤活性(体内抗肿瘤研究)。在此引入 WO 95/10516 公开的内容作参考。

20

根据与上面所述基本相同的方法进行另外的测定，但是用另外的指示肿瘤细胞系代替 T24-BAG 细胞。采用表达激活的 K-ras 基因

的 DLD-1-BAG 人结肠癌细胞或表达激活的 K-ras 基因的 SW620-BAG 人结肠癌细胞进行测定。用本领域已知的其他肿瘤细胞系，可以证实本发明的化合物对其他类型的肿瘤细胞的抑制活性。

5 软琼脂测定:

固定依赖性生长是肿瘤细胞系的一个特征。将人肿瘤细胞悬浮于含有 0.3% 琼脂糖和指定法尼基转移酶抑制剂浓度的生长培养基中。将所述溶液铺于用含有相同浓度的法尼基转移酶抑制剂的 0.6% 琼脂糖固化的生长培养基上作为上层。上层固化后，将培养板于 37
10 ℃、5% 二氧化碳环境下孵育 10-16 天，使集落生长。孵育后，用 MTT (3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化铟，噻唑兰) (1mg/ml PBS 溶液中) 溶液铺于琼脂上对集落进行染色。对集落进行计数，确定 IC₅₀ 值。

本发明的化合物的 FPT IC₅₀ 在 <0.04nM 至 20nM 范围内，软琼
15 脂 IC₅₀ 在 <0.5nM 至 >500nM 范围内

实施例 1-4, 4.1, 4.2, 5, 7, 8, 10-19, 24-51 和 74, 138, 142, 144, 145 的化合物的 FPT IC₅₀ 值为 < 0.04nM 至 2.7nM。实施例 1-4, 4.1, 4.2, 5, 7, 10-19, 24-51 和 74, 138, 142, 144, 145 的化合物的软琼脂 IC₅₀ 值为 < 0.5nM 至 30nM。

20 实施例 35(A), 35(C), 35(D), 35(E), 35(F), 41(A), 41(B), 41(C), 47(A), 47(B), 47(D), 47(G), 47(H), 47(I), 47(K), 47(L), 47(M), 47(N), 47(O), 47(P), 47(R), 47(S), 47(T), 47(U), 47(CC), 51(A)-51(D), 138A-147A, 148-158, 160, 161, 163, 169-180, 183-188, 191, 192, 197, 201, 207-216, 227-234, 238-240, 245, 255-262, 287-294, 297-303, 316-324,
25 351-354, 383, 384, 387, 388, 391, 392, 394-397, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415-417, 419, 422 和 424 的化合物的 FPT IC₅₀ 值为 < 0.04nm 至 2.7nM。软琼脂 IC₅₀ 值为 < 0.05nM 至 30nM。

采用本发明所述的化合物制备药物组合物时，惰性、药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、

分散颗粒、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可以含有约 5-约 95% 活性组分。适当的固体载体是本领域已知的，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作口服固体剂型。药学上可接受的载体的实例和各种组合物的生产方法可以在 A. Grennaro (编辑)的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 版 (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中发现。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可以提及的实例包括用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液或加入甜味剂和遮光剂的口服溶液、悬浮液和乳液。液体形式的制剂也可以包括鼻内给药的溶液。

适合吸入的气雾剂制剂可包括溶液和粉末形式的固体，可以将其与药学上可接受的载体如惰性压缩气体像氮气混合。

还包括在用前即刻转化为液体形式的用于口服或胃肠外给药的固体形式的制剂。此类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物也可以经皮释放。透皮组合物可以采用霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，可以将其包含于本领域常用于此目的的基质或储库型透皮贴剂中。

最好所述药用制剂为单位剂量形式。当为此类形式时，所述制剂可以再分为含有适量活性组分(如获得所需目的的有效量)的适当大小的单位剂量。

根据具体的应用方法，单位剂量制剂中活性化合物的量可以在约 0.01mg 至约 1000mg 之间变化，优选约 0.01mg 至约 750mg 之间，更优选约 0.01mg 至约 500mg 之间，最优选约 0.01mg 至约 250mg 之间。

实际采用的剂量可随患者的需要和所治疗的疾病的严重程度而变化。本领域技术人员可以容易地决定具体条件下适当的剂量方案。为方便起见，可以将总的日剂量分为数份并在一天内根据需要给药。

本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量和给药频率可

以由主治医师根据下列因素的判断进行调整：年龄、患者的身体状况和体重以及所治疗疾病的严重程度。口服给药的推荐日剂量方案为约 0.04mg/天至约 4000mg/天，分 2-4 次给药。

- 5 尽管已结合具体的实施方案对本发明进行了描述，但是许多其他方法、改进和变化对本领域技术人员而言是显而易见的。所有此类方法、改进和变化均包括在本发明范围内。