

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03818572.5

A61K 31/198

A61K 31/41

A61K 31/55

C07C257/14

C07D257/06

C07D223/12

A61P 1/04

[43] 公开日 2005 年 9 月 28 日

[11] 公开号 CN 1674885A

[22] 申请日 2003.7.25 [21] 申请号 03818572.5

[30] 优先权

[32] 2002.8.2 [33] US [31] 60/400,660

[86] 国际申请 PCT/US2003/023324 2003.7.25

[87] 国际公布 WO2004/012726 英 2004.2.12

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.2

[71] 申请人 法玛西雅公司

地址 美国密歇根

[72] 发明人 P·T·曼宁 J·R·康纳

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 24 页 说明书 174 页

[54] 发明名称 治疗和预防胃肠病症的方法

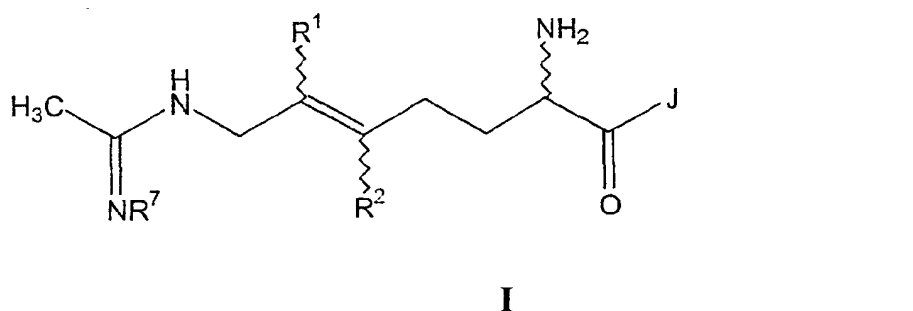
[57] 摘要

本发明描述了用于预防和治疗与诱导型氧化氮合酶过量产生氧化氮有关的胃肠道病症和疾病的方法，该方法包括对需要其的个体施用治疗有效量的选择性诱导型氧化氮合酶(iNOS)抑制剂。该方法还包括选择性 iNOS 抑制剂与包括抗微生物剂和抗分泌剂在内的其它治疗剂组合的用途。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 在需要所述治疗或预防的个体中用于治疗或预防与诱导型氧化氮合酶(iNOS)过量产生氧化氮(NO)有关的胃肠道病症或疾病的方法, 所述方法包括对所述个体施用抗炎有效量的选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂或其可药用盐或其前体药物, 其中所述的诱导型氧化氮合酶抑制剂选自:

具有式 I 结构的化合物:



其中:

R^1 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基;

R^2 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基;

条件是 R^1 或 R^2 中至少一个包含卤素;

R^7 选自 H 和羟基;

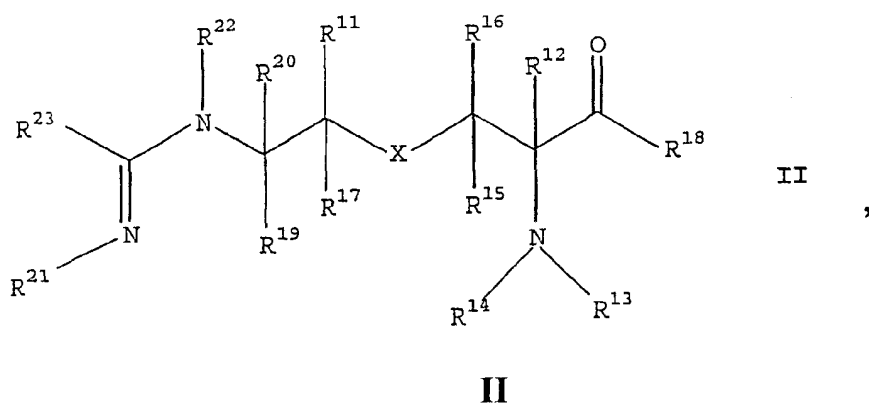
J 选自羟基、烷氧基和 NR^3R^4 , 其中:

R^3 选自 H、低级烷基、低级链烯基和低级炔基;

R^4 选自 H 和其中至少一个环成员是碳并且其中 1 至约 4 个杂原子独立地选自氧、氮和硫的杂环, 并且所述的杂环可以任选地被以下取代基所取代: 杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、酰氨基磺酰基、单烷基酰氨基磺酰基、二烷基酰氨基磺酰基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单烷基单芳

基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、亚烷二氧基、卤代亚烷二氧基、环烷基、环烯基、低级环烷基烷基、低级环烯基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、氰基烷基、二氰基烷基、甲酰氨基烷基、二甲酰氨基烷基、氰基烷氧羰基烷基、烷氧羰基烷基、二烷氧羰基烷基、氰基环烷基、二氰基环烷基、甲酰氨基环烷基、二甲酰氨基环烷基、烷氧羰基氰基环烷基、烷氧羰基环烷基、二烷氧羰基环烷基、甲酰基烷基、酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、膦酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷氧基、二芳烷氧基膦酰基烷氧基、膦酰基烷氧基、二烷氧基膦酰基烷基氨基、二芳烷氧基膦酰基烷基氨基、膦酰基烷基氨基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、胍基、脒基和酰基氨基；

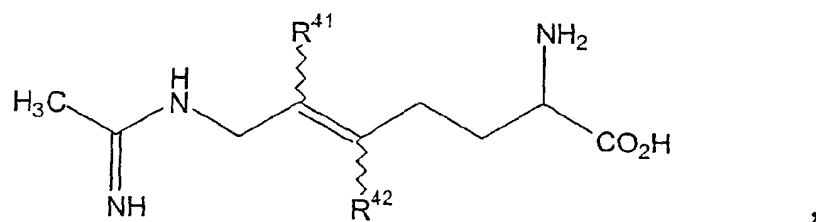
具有式 II 结构的化合物：



其中 X 选自 -S-、-S(O)-和 -S(O)₂-, R¹² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基, 其中这些基团中的每个基团均任选地被一个或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代, R¹⁸ 选自 -OR²⁴ 和 -N(R²⁵)(R²⁶), 且 R¹³ 选自 -H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸

和-C(O)-S-R²⁹; 或者 R¹⁸是-N(R³⁰)-, 且 R¹³是-C(O)-, 其中 R¹⁸和 R¹³与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R¹⁸是-O-, 且 R¹³是-C(R³¹)(R³²)-, 其中 R¹⁸和 R¹³与它们所连接的原子一起形成一个环, 其中如果 R¹³是-C(R³¹)(R³²)-, 则 R¹⁴是-C(O)-O-R³³; 否则 R¹⁴是-H, R¹¹、R¹⁵、R¹⁶和 R¹⁷独立地选自-H、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和 C₁-C₅烷氧基-C₁烷基, R¹⁹和 R²⁰独立地选自-H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₂-C₆炔基和 C₁-C₅烷氧基-C₁烷基, R²¹选自-H、-OH、-C(O)-O-R³⁴和 -C(O)-S-R³⁵, 且 R²²选自-H、-OH、-C(O)-O-R³⁶和-C(O)-S-R³⁷; 或者 R²¹是-O-, 且 R²²是-C(O)-, 其中 R²¹和 R²²与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R²¹是-C(O)-, 且 R²²是-O-, 其中 R²¹和 R²²与它们所连接的原子一起形成一个环, R²³是 C₁烷基, R²⁴选自-H和 C₁-C₆烷基, 其中当 R²⁴是 C₁-C₆烷基时, R²⁴任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代, R²⁵选自-H、烷基和烷氧基, 且 R²⁶选自-H、-OH、烷基、烷氧基、-C(O)-R³⁸、-C(O)-O-R³⁹和-C(O)-S-R⁴⁰; 其中当 R²⁵和 R²⁶独立地是烷基或烷氧基时, R²⁵和 R²⁶独立地任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代; 或者 R²⁵是-H; 且 R²⁶选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹和 R⁴⁰独立地选自-H和烷基, 其中烷基任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代, 其中当 R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹和 R⁴⁰中的任何一个独立地是选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分时, 则该部分任选地被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代;

式 III 所示的化合物:

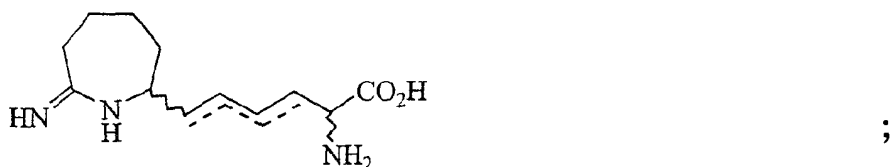


其中:

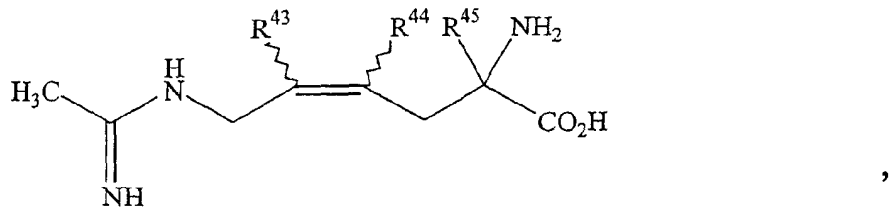
R^{41} 是 H 或甲基; 且

R^{42} 是 H 或甲基;

式 IV 的化合物:



式 V 的化合物:



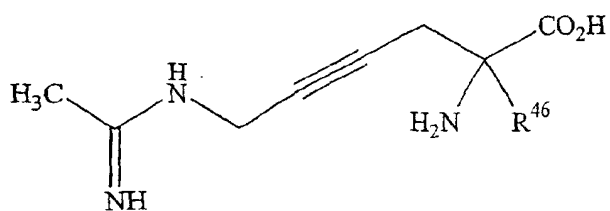
其中:

R^{43} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{44} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{45} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

式 VI 的化合物:

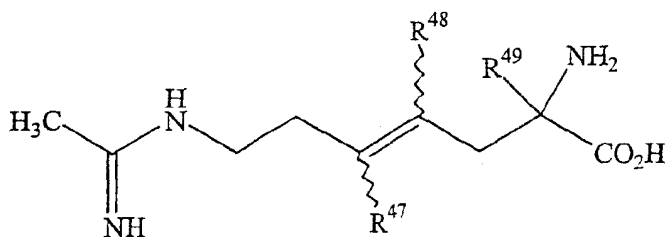


VI

其中:

R^{46} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 VII 的化合物:



VII

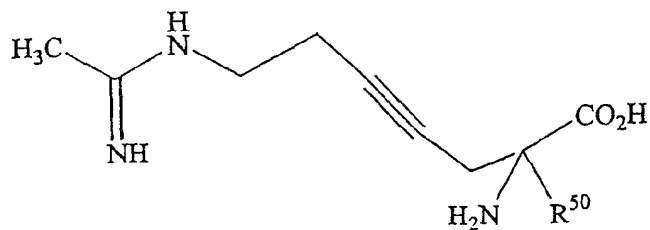
其中:

R^{47} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{48} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{49} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

式 VIII 的化合物:

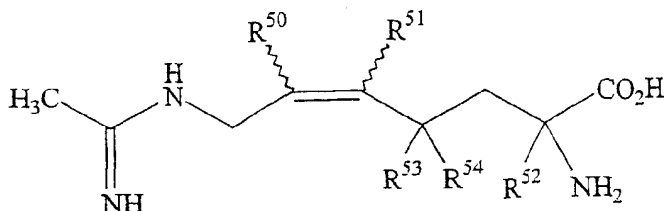


VIII

其中:

R^{50} 是 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 IX 的化合物:



IX

其中:

R^{50} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

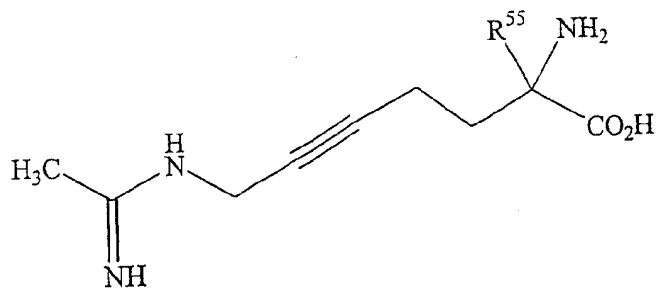
R^{51} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{52} 是 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{53} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 且

R^{54} 选自卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 X 的化合物:

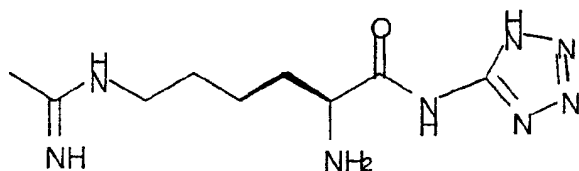


X

其中:

R^{55} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

具有式 XI 结构的化合物:

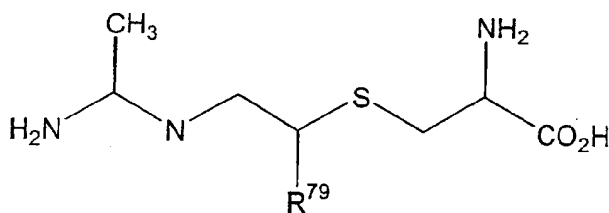


;

2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺, 水合物, 二盐酸盐

XI

式 XII 的化合物:

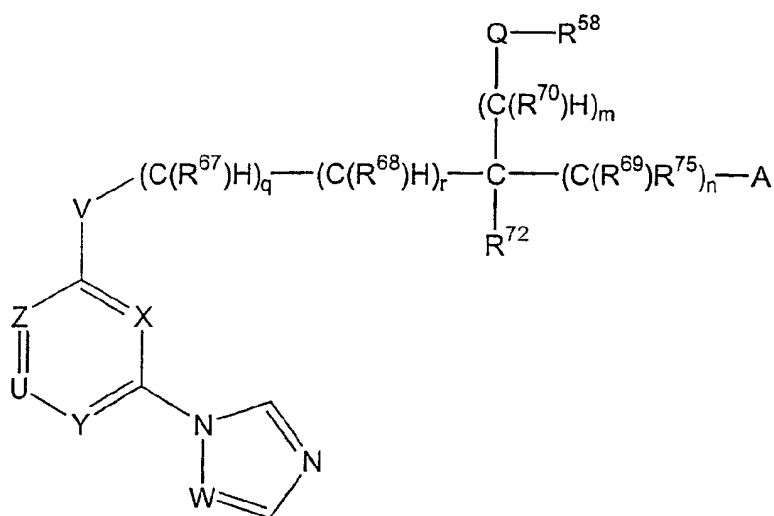


,

XII

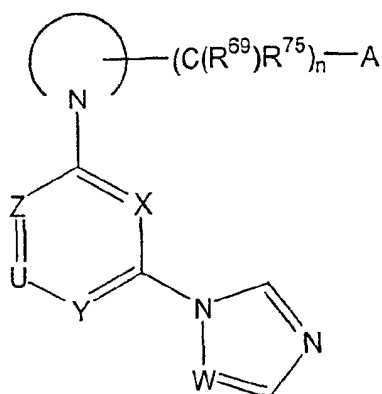
其中 R^{79} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

式 XIII、式 XIV 或式 XV 的化合物:

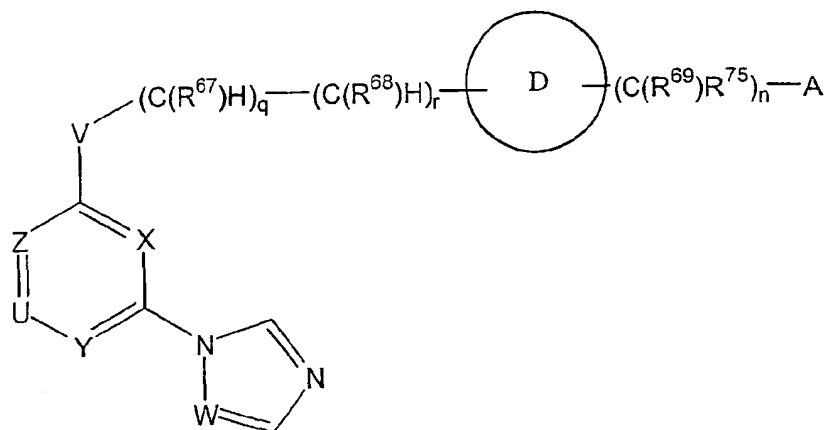


;

式 XIII



式 XIV; 或



式 XV;

其中:

A 是 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NHSO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NHSO_2R^{77}$ 和 $-CH=NOR^{56}$;

每个 X、Y 和 Z 独立地是 N 或 $C(R^{19})$;

每个 U 是 N 或 $C(R^{60})$ ，条件是仅仅当 X 是 N 且 Z 和 Y 是 CR^{74} 时 U 才是 N;

V 是 $N(R^{59})$ 、S、O 或 $C(R^{59})H$;

每个 W 是 N 或 CH;

Q 选自直连键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{56})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_t$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{61})-$;

m 是 0 或从 1 至 4 的整数;

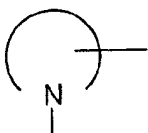
n 是 0 或从 1 至 3 的整数;

q 是 0 或 1;

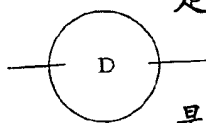
r 是 0 或 1, 条件是当 Q 和 V 是杂原子时, m、q 和 r 不能均是 0;

当 A 是 $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (其中 t 是 0) 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ 时, n、q 和 r 不能均是 0; 并且当 Q 是杂原子且 A 是 $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (当 t 是 0 时) 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ 时, m 和 n 不能均是 0;

t 是 0、1 或 2;



是任选地被取代的 N-杂环基;



是任选地被取代的碳环基或任选地被取代的 N-杂环基;

每个 R^{56} 和 R^{57} 独立地选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选地被取代的环烷基、 $-\text{[C}_0\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 链烯基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 炔基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{65}$ (任选地被羟基取代)、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{]}\text{-R}^{66}$ (任选地被羟基取代)、任选地被取代的杂环基;

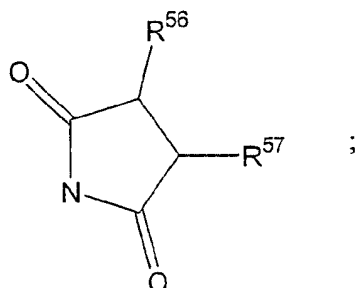
或者 R^{56} 和 R^{57} 与它们所连接的氮原子一起是任选地被取代的 N-杂环基;

R^{58} 选自氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、卤代烷基、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{63}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{65}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{66}$ 和杂环基 (任选地被一个或多个选自卤素、烷基、烷氧基和咪唑基的取代基所取代);

或者当 Q 是 $-\text{N}(\text{R}^{58})-$ 或与 R^{58} 相连接的直连键时, R^{58} 还可以是氨基羰

基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基和
 $-C(=NR^{73})-NH_2$;

或者-Q-R⁵⁸一起表示-C(O)OH、-C(O)N(R⁵⁶)R⁵⁷或



R⁵⁹选自氢、烷基、芳基、芳烷基和环烷基;

条件是当A是-R⁵⁶或-OR⁵⁶时, R⁵⁹不能是氢, 且当V是CH时, R⁵⁹还可以是羟基;

R⁶⁰选自氢、烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳基、-OR⁷¹、-S(O)_t-R⁷¹、N(R⁷¹)R⁷⁶、N(R⁷¹)C(O)N(R⁵⁶)R⁷¹、N(R⁷¹)C(O)OR⁷¹、N(R⁷¹)C(O)R⁷¹、-[C₀-C₈烷基]-C(H)[C(O)R⁷¹]₂和-[C₀-C₈烷基]-C(O)N(R⁵⁶)R⁷¹;

R⁶¹选自氢、烷基、环烷基、-[C₁-C₈烷基]-R⁶³、-[C₂-C₈烷基]-R⁶⁵、-[C₁-C₈烷基]-R⁶⁶、酰基、-C(O)R⁶³、-C(O)-[C₁-C₈烷基]-R⁶³、烷氧基羰基、任选地被取代的芳氧基羰基、任选地被取代的芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、任选地被取代的芳基磺酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、任选地被取代的芳基氨基羰基、氨基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基氨基羰基、任选地被取代的N-杂环基、-C(=NH)-N(CN)R⁵⁶、-C(O)R⁷⁸-N(R⁵⁶)R⁵⁷、-C(O)-N(R⁵⁶)R⁷⁸-C(O)OR⁵⁶;

每个R⁶³和R⁶⁴独立地选自卤代烷基、环烷基(任选地被卤素、氰基、烷基或烷氧基所取代)、碳环基(任选地被一个或多个选自卤素、烷基和烷氧基的取代基所取代)和杂环基(任选地被烷基、芳烷基或烷氧基所取代);

每个 R^{65} 独立地选自卤素、烷氧基、任选地被取代的芳氧基、任选地被取代的芳烷氧基、任选地被取代的 $-S(O)_t-R^{77}$ 、酰基氨基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、(三苯基甲基)氨基、羟基、巯基、烷基磺酰氨基；

每个 R^{66} 独立地选自氰基、二(烷氧基)烷基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基和二烷基氨基羰基；

每个 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} 和 R^{75} 独立地是氢或烷基；

每个 R^{71} 独立地是氢、烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基或环烷基；

R^{73} 是氢、 NO_2 或甲苯磺酰基；

每个 R^{74} 独立地是氢、烷基(任选地被羟基取代)、环丙基、卤素或卤代烷基；

每个 R^{76} 独立地是氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、 $-C(O)R^{77}$ 或 $-SO_2R^{77}$ ；

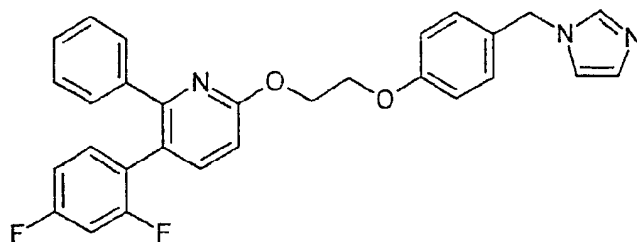
或者 R^{76} 与 R^{56} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基；

或者 R^{76} 与 R^{71} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基；

每个 R^{77} 独立地是烷基、环烷基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的芳烷基；且

R^{78} 是氨基酸残基；和

PPA250:



PPA250

或所述的诱导型氧化氮合酶抑制剂中任何一种的可药用盐或前体药物。

2. 权利要求 1 的方法，其中的胃肠道病症或疾病选自炎症性肠病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、消化性溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃炎、

回肠炎、胃食管反流病、肠易激惹综合征、麻痹性肠梗阻和腹泻。

3. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是炎症性肠病。

4. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是局限性回肠炎。

5. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是溃疡性结肠炎。

6. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃炎。

7. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是回肠炎。

8. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是消化性溃疡。

9. 权利要求8的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃溃疡。

10. 权利要求8的方法，其中的胃肠道病症或疾病是十二指肠溃疡。

11. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是食管炎。

12. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃食管反流病。

13. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病是肠易激惹综合征。

14. 权利要求1的方法，其中的胃肠道病症或疾病选自消化性溃疡和胃炎，所述的方法还包括对所述个体施用一定量的抗微生物化合物或其可药用盐或其前体药物，其中选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂的量和抗微生物化合物的量一起构成对抗胃肠道病症或疾病的有效量。

15. 权利要求14的方法，其中的抗微生物化合物包括抗菌化合物。

16. 权利要求14的方法，其中的抗微生物化合物包括至少一种选自以下的化合物：阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、次水杨酸铋、甲硝唑和四环素。

17. 权利要求1的方法，其还包括对所述个体施用一定量的抗分泌化合物或其可药用盐或其前体药物，其中选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂的量和抗分泌化合物的量一起构成对抗胃肠道病症或疾病的有效量。

18. 权利要求17的方法，其中的抗分泌化合物包括质子泵抑制剂。

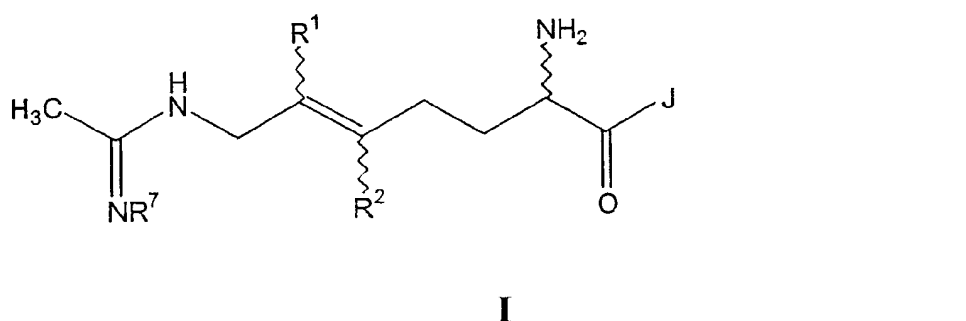
19. 权利要求17的方法，其中的抗分泌化合物包括奥美拉唑。

20. 权利要求17的方法，其中的抗分泌化合物包括H₂-受体拮抗剂。

21. 权利要求20的方法，其中的抗分泌化合物包括雷尼替丁。

22. 在需要所述治疗或预防的个体中 iNOS 和微生物感染, 所述方法包括对所述个体施用一定量的选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂或其可药用盐或其前体药物和一定量的抗微生物化合物或其可药用盐或其前体药物, 其中选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂的量和抗微生物化合物的量一起构成对抗胃肠道病症或疾病的有效量, 其中诱导型氧化氮合酶抑制剂选自:

具有式 I 结构的化合物:



其中:

R^1 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基;

R^2 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基;

条件是 R^1 或 R^2 中至少一个包含卤素;

R^7 选自 H 和羟基;

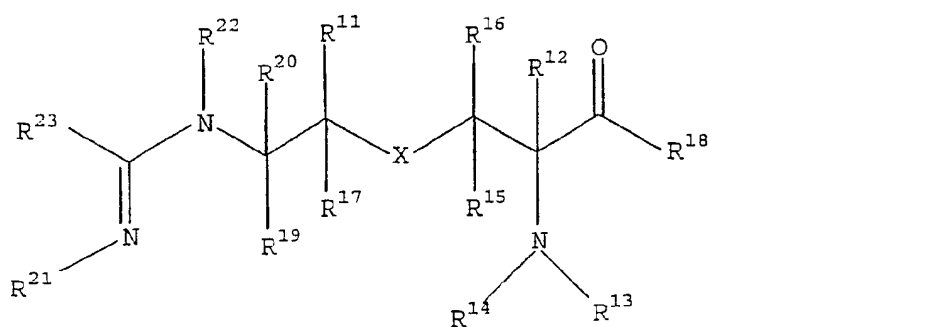
J 选自羟基、烷氧基和 NR^3R^4 , 其中:

R^3 选自 H、低级烷基、低级链烯基和低级炔基;

R^4 选自 H 和其中至少一个环成员是碳并且其中 1 至约 4 个杂原子独立地选自氧、氮和硫的杂环, 并且所述的杂环可以任选地被以下取代基所取代: 杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、酰氨基磺酰基、单烷基酰氨基磺酰基、二烷基酰氨基磺酰基、

单芳基酰氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单烷基单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、亚烷二氧基、卤代亚烷二氧基、环烷基、环烯基、低级环烷基烷基、低级环烯基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、氰基烷基、二氰基烷基、甲酰氨基烷基、二甲酰氨基烷基、氰基烷氧羰基烷基、烷氧羰基烷基、二烷氧羰基烷基、氰基环烷基、二氰基环烷基、甲酰氨基环烷基、二甲酰氨基环烷基、烷氧羰基氰基环烷基、烷氧羰基环烷基、二烷氧羰基环烷基、甲酰基烷基、酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、膦酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷氧基、二芳烷氧基膦酰基烷氧基、膦酰基烷氧基、二烷氧基膦酰基烷基氨基、二芳烷氧基膦酰基烷基氨基、膦酰基烷基氨基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、胍基、脒基和酰基氨基；

具有式 II 结构的化合物：

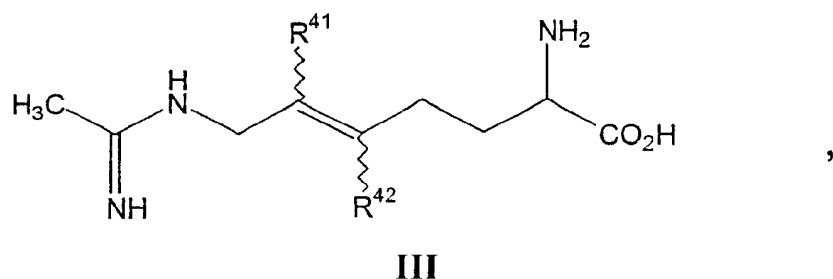


II

其中 X 选自 -S-、-S(O)-和 -S(O)₂-, R¹² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基，其中这些基团中的每个基团均任选地被一个或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代，

R^{18} 选自 $-OR^{24}$ 和 $-N(R^{25})(R^{26})$, 且 R^{13} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-R^{27}$ 、 $-C(O)-O-R^{28}$ 和 $-C(O)-S-R^{29}$; 或者 R^{18} 是 $-N(R^{30})-$, 且 R^{13} 是 $-C(O)-$, 其中 R^{18} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R^{18} 是 $-O-$, 且 R^{13} 是 $-C(R^{31})(R^{32})-$, 其中 R^{18} 和 R^{13} 与它们所连接的原子一起形成一个环, 其中如果 R^{13} 是 $-C(R^{31})(R^{32})-$, 则 R^{14} 是 $-C(O)-O-R^{33}$; 否则 R^{14} 是 $-H$, R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自 $-H$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_5 烷氧基- C_1 烷基, R^{19} 和 R^{20} 独立地选自 $-H$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_1-C_5 烷氧基- C_1 烷基, R^{21} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{34}$ 和 $-C(O)-S-R^{35}$, 且 R^{22} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{36}$ 和 $-C(O)-S-R^{37}$; 或者 R^{21} 是 $-O-$, 且 R^{22} 是 $-C(O)-$, 其中 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R^{21} 是 $-C(O)-$, 且 R^{22} 是 $-O-$, 其中 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的原子一起形成一个环, R^{23} 是 C_1 烷基, R^{24} 选自 $-H$ 和 C_1-C_6 烷基, 其中当 R^{24} 是 C_1-C_6 烷基时, R^{24} 任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代, R^{25} 选自 $-H$ 、烷基和烷氧基, 且 R^{26} 选自 $-H$ 、 $-OH$ 、烷基、烷氧基、 $-C(O)-R^{38}$ 、 $-C(O)-O-R^{39}$ 和 $-C(O)-S-R^{40}$; 其中当 R^{25} 和 R^{26} 独立地是烷基或烷氧基时, R^{25} 和 R^{26} 独立地任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代; 或者 R^{25} 是 $-H$; 且 R^{26} 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自 $-H$ 和 烷基, 其中烷基任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代, 其中当 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 中的任何一个独立地是选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分时, 则该部分任选地被一个或多个选自 $-OH$ 、烷氧基和卤素的取代基所取代;

式 III 所示的化合物:

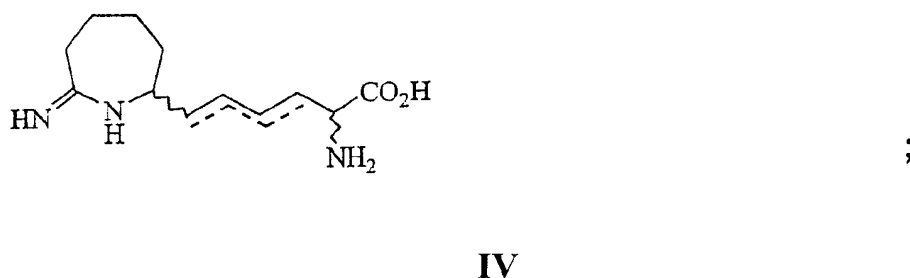


其中:

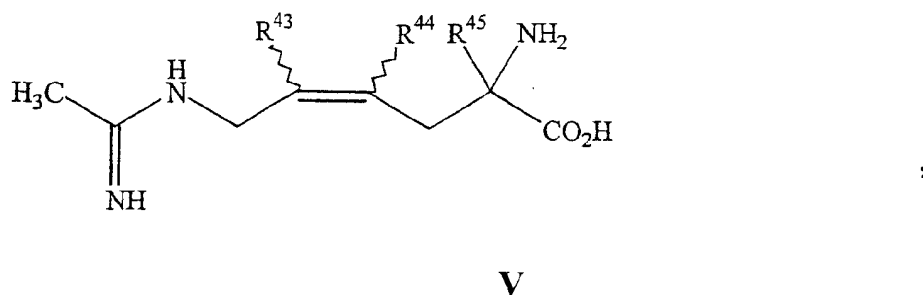
R^{41} 是 H 或甲基; 且

R^{42} 是 H 或甲基;

式 IV 的化合物:



式 V 的化合物:



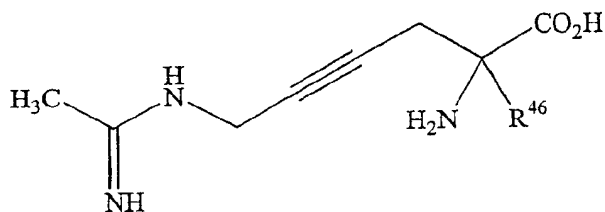
其中:

R^{43} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{44} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{45} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

式 VI 的化合物:

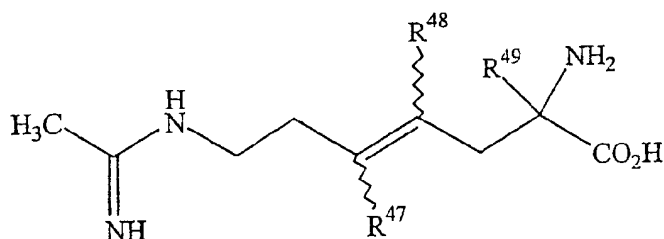


VI

其中:

R^{46} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 VII 的化合物:



VII

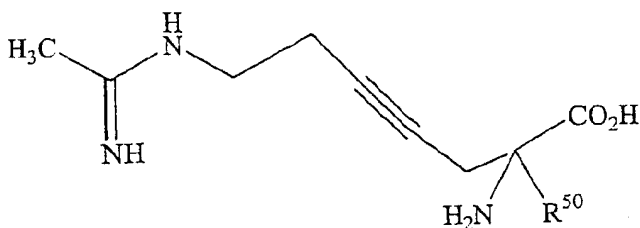
其中:

R^{47} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{48} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{49} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

式 VIII 的化合物:

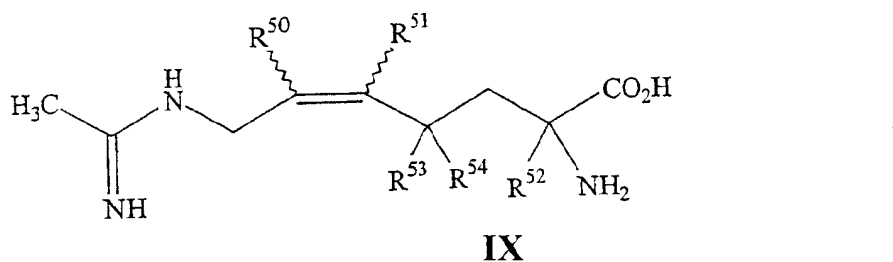


VIII

其中:

R^{50} 是 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 IX 的化合物:



其中:

R^{50} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

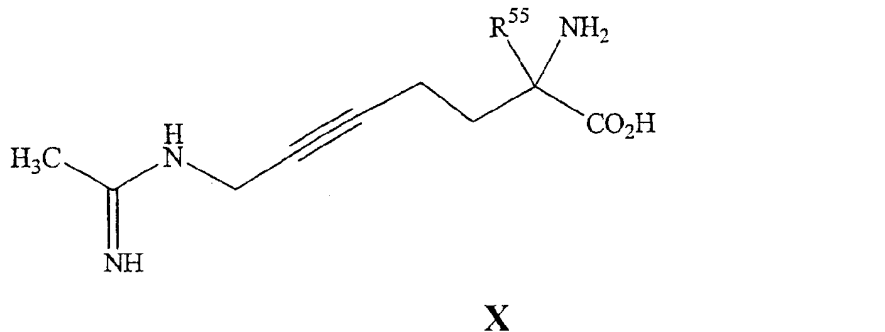
R^{51} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{52} 是 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{53} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 且

R^{54} 选自卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

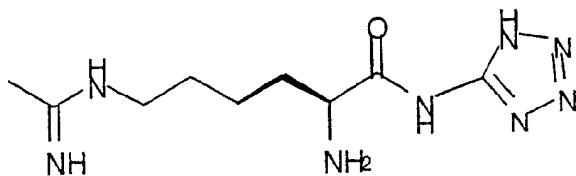
式 X 的化合物:



其中:

R^{55} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代,
所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

具有式 XI 结构的化合物:

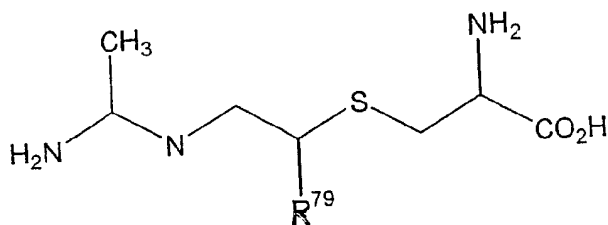


;

2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺, 水合物, 二盐酸盐

XI

式 XII 的化合物:

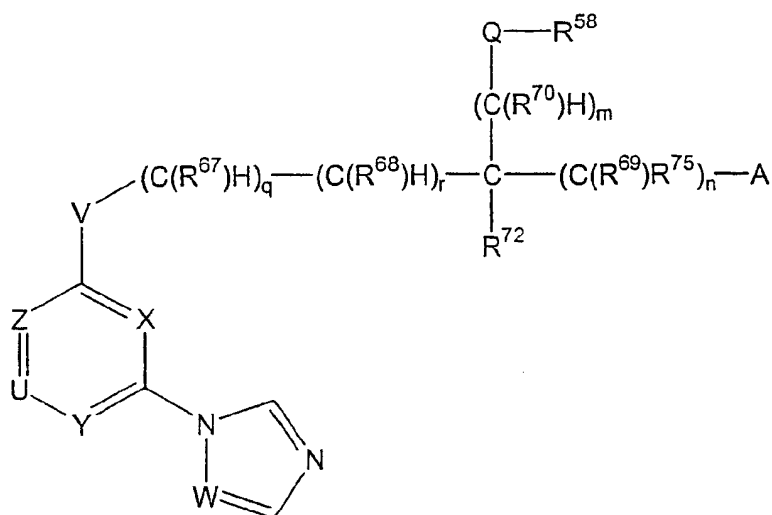


,

XII

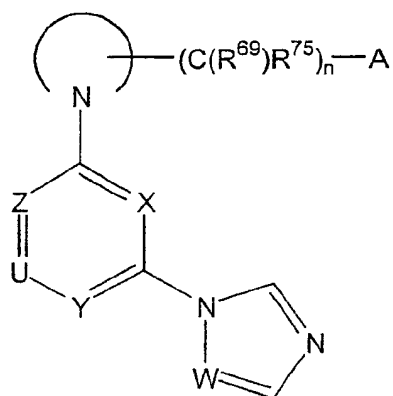
其中 R^{79} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

式 XIII、式 XIV 或式 XV 的化合物:

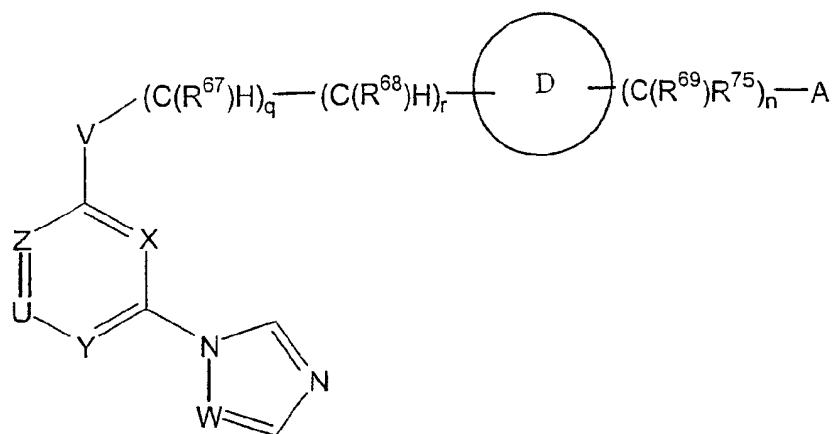


;

式 XIII



式 XIV; 或



式 XV;

其中:

A 是 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NHSO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NHSO_2R^{77}$ 和 $-CH=NOR^{56}$;

每个 X、Y 和 Z 独立地是 N 或 $C(R^{19})$;

每个 U 是 N 或 $C(R^{60})$, 条件是仅仅当 X 是 N 且 Z 和 Y 是 CR^{74} 时 U 才是 N;

V 是 $N(R^{59})$ 、S、O 或 $C(R^{59})H$;

每个 W 是 N 或 CH;

Q 选自直连键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{56})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_t$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{61})-$;

m 是 0 或从 1 至 4 的整数;

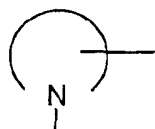
n 是 0 或从 1 至 3 的整数;

q 是 0 或 1;

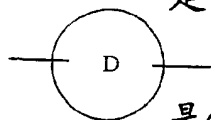
r 是 0 或 1, 条件是当 Q 和 V 是杂原子时, m、q 和 r 不能均是 0;

当 A 是 $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (其中 t 是 0) 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ 时, n、q 和 r 不能均是 0; 当 Q 是杂原子且 A 是 $-\text{OR}^{56}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{56})\text{C}(\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{57}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{76}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{71})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{71}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{56}$ (当 t 是 0 时) 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{77}$ 时, m 和 n 不能均是 0;

t 是 0、1 或 2;



是任选地被取代的 N-杂环基;



是任选地被取代的碳环基或任选地被取代的 N-杂环基;

每个 R^{56} 和 R^{57} 独立地选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选地被取代的环烷基、 $-\text{[C}_0\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 链烯基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 炔基]}\text{-R}^{64}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{65}$ (任选地被羟基取代)、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{]}\text{-R}^{66}$ (任选地被羟基取代)、任选地被取代的杂环基;

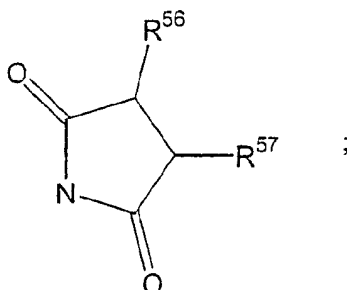
或者 R^{56} 和 R^{57} 与它们所连接的氮原子一起是任选地被取代的 N-杂环基;

R^{58} 选自氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、卤代烷基、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-N}(\text{R}^{56})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{63}$ 、 $-\text{[C}_2\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{65}$ 、 $-\text{[C}_1\text{-C}_8\text{ 烷基]}\text{-R}^{66}$ 和杂环基 (任选地被一个或多个选自卤素、烷基、烷氧基和咪唑基的取代基所取代);

或者当 Q 是 $-\text{N}(\text{R}^{58})-$ 或与 R^{58} 相连接的直连键时, R^{58} 还可以是氨基羰

基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基和 $-C(=NR^{73})-NH_2$;

或者 $-Q-R^{58}$ 一起表示 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 或



R^{59} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基和环烷基;

条件是当 A 是 $-R^{56}$ 或 $-OR^{56}$ 时, R^{59} 不能是氢, 且当 V 是 CH 时, R^{59} 还可以是羟基;

R^{60} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳基、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ 和 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$;

R^{61} 选自氢、烷基、环烷基、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ 烷基}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{66}$ 、酰基、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、烷氧基羰基、任选地被取代的芳氧基羰基、任选地被取代的芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、任选地被取代的芳基磺酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、任选地被取代的芳基氨基羰基、氨基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基氨基羰基、任选地被取代的 N-杂环基、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$;

每个 R^{63} 和 R^{64} 独立地选自卤代烷基、环烷基(任选地被卤素、氰基、烷基或烷氧基所取代)、碳环基(任选地被一个或多个选自卤素、烷基和烷氧基的取代基所取代)和杂环基(任选地被烷基、芳烷基或烷氧基所取代);

每个 R^{65} 独立地选自卤素、烷氧基、任选地被取代的芳氧基、任选地

被取代的芳烷氧基、任选地被取代的-S(O)_t-R⁷⁷、酰基氨基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、(三苯基甲基)氨基、羟基、巯基、烷基磺酰氨基；

每个 R⁶⁶ 独立地选自氰基、二(烷氧基)烷基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基和二烷基氨基羰基；

每个 R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷² 和 R⁷⁵ 独立地是氢或烷基；

每个 R⁷¹ 独立地是氢、烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基或环烷基；

R⁷³ 是氢、NO₂ 或甲苯磺酰基；

每个 R⁷⁴ 独立地是氢、烷基(任选地被羟基取代)、环丙基、卤素或卤代烷基；

每个 R⁷⁶ 独立地是氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、-C(O)R⁷⁷ 或-SO₂R⁷⁷；

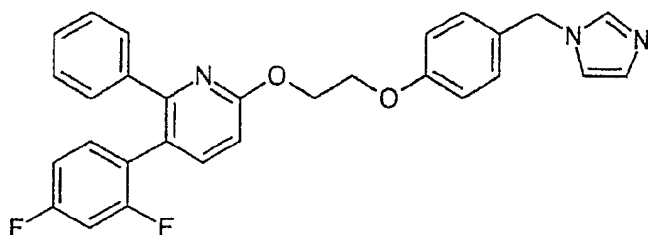
或者 R⁷⁶ 与 R⁵⁶ 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基；

或者 R⁷⁶ 与 R⁷¹ 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基；

每个 R⁷⁷ 独立地是烷基、环烷基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的芳烷基；且

R⁷⁸ 是氨基酸残基；和

PPA250:



PPA250

或所述的诱导型氧化氮合酶抑制剂中任何一种的可药用盐或前体药物。

23. 权利要求 22 的方法，其中的抗微生物化合物包括抗菌化合物。

24. 权利要求 22 的方法，其中的抗微生物化合物包括至少一种选自以下的化合物：阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、次水杨酸铋、甲硝唑和四

环素。

25. 权利要求 22 的方法，其还包括对所述个体施用一定量的抗分泌化合物或其可药用盐或其前体药物，其中选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂的量、抗微生物化合物的量和抗分泌化合物的量一起构成对抗胃肠道病症或疾病的有效量。

26. 权利要求 25 的方法，其中的抗分泌化合物包括质子泵抑制剂。

27. 权利要求 26 的方法，其中的抗分泌化合物包括奥美拉唑。

28. 权利要求 25 的方法，其中的抗分泌化合物包括 H_2 -受体拮抗剂。

29. 权利要求 28 的方法，其中的抗分泌化合物包括雷尼替丁。

30. 权利要求 22 的方法，其中的抗微生物化合物包括二联抗微生物组合，其包含选自以下的两种化合物的组合：阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、次水杨酸铋、甲硝唑和四环素。

31. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病选自炎症性肠病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、消化性溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡、食管炎、胃炎、回肠炎、结肠炎、胃食管反流病、肠易激惹综合征、肠易激惹综合征、麻痹性肠梗阻和腹泻。

32. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是炎症性肠病。

33. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是局限性回肠炎。

34. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是溃疡性结肠炎。

35. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是消化性溃疡。

36. 权利要求 35 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃溃疡。

37. 权利要求 235 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是十二指肠溃疡。

38. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃炎。

39. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是回肠炎。

40. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是结肠炎。

41. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是食管炎。

42. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是胃食管反流病。

43. 权利要求 22 的方法，其中的胃肠道病症或疾病是肠易激惹综合征。

治疗和预防胃肠病症的方法

相关申请的交叉参考

根据美国法规§119 的权利 35, 要求了于 2002 年 8 月 2 日提交的序号为 60/400,660 的美国临时申请的优先权, 在此将其公开内容引入作为参考。

发明背景

一般而言, 本发明涉及治疗胃肠疾病和病症的方法, 更具体而言, 涉及治疗和预防与氧化氮产生过量有关的包括溃疡在内的胃肠道病症和疾病的新方法。

消化性溃疡是一种胃和十二指肠的慢性炎性病症, 其在一生中的某个时段侵袭高达 10% 的美国人口。虽然消化性溃疡的死亡率不高, 然而其经济花费高, 并且导致大量个体遭受严重痛苦。胃肠(G.I.)道上段的其它形式的慢性炎症如浅表性胃炎和食管炎也会使人遭受严重痛苦。

直到最近, 治疗方法均集中于控制饮食和与压力有关的因素, 其相信 G.I.上段疾病主要是由消化液如胃酸的过度分泌所引起。抗酸剂治疗是所选择的方法。在 1971 年, 首次鉴定了一种组胺受体亚型, 即 H_2 受体, 并且认为其是胃酸分泌的主要调节物。从而可以得到 H_2 受体拮抗剂并且发现其可以安全有效地治疗消化性溃疡。之后, 证明了可增强消化粘膜防御的其它物质也是安全有效的治疗剂, 所述的其它物质包括质子泵抑制剂、铋化合物、硫糖铝和前列腺素。但是, 即使进行完全有效的治疗, 消化性溃疡仍保持着很高的复发率。

在 1982 年, 首次从胃上皮细胞表面和覆盖在上面的粘液凝胶层之间的狭窄界面中分离出了细菌——幽门螺杆菌(*H. pylori*)。随后鉴定了其是幽门螺杆菌, 并且现在还已知幽门螺杆菌是与胃十二指肠溃疡形成和癌发生有关的重要病原体。虽然幽门螺杆菌感染导致炎症和溃疡形成的病理学仍然

不很清楚，但是幽门螺杆菌对氧自由基水平的影响至少涉及两种可能的机理。幽门螺杆菌可通过诱导浸润发炎胃上皮的嗜中性粒细胞释放氧自由基而使氧自由基水平升高，或者可通过直接诱导胃上皮中氧自由基的产生而使氧自由基水平升高。在两种情况中，氧自由基水平升高均会增强细胞膜损伤。

虽然尚未确定幽门螺杆菌和消化性溃疡之间的因果关系，但是该细菌显然与浅表性胃炎有因果关系。几乎所有检测幽门螺杆菌为阳性的患者均证明有胃炎，并且消除幽门螺杆菌感染就消除了胃炎。在动物模型中，通过胃内施用幽门螺杆菌产生了慢性浅表性胃炎，并且报导至少有两人在口服施用该细菌后发生了胃炎。幽门螺杆菌和消化性溃疡之间有因果联系的最有力证据是在根除幽门螺杆菌感染后复发速率大大降低。尽管还没有象十二指肠溃疡那样良好地确定该降低与胃溃疡之间的关系，但是可获得的证据表明其具有相似的作用。一般而言，确定幽门螺杆菌感染与消化性溃疡之间的关系更加困难，也许是因为消化性溃疡缺乏适宜的动物模型，并且还因为实际上仅有少部分感染个体形成溃疡。

因此，对检测幽门螺杆菌呈阳性的胃炎患者和消化性溃疡患者而言，现在的治疗通常包括施用抗微生物剂。但是，持续缺乏消化性溃疡的适宜动物模型限制了对可能的抗微生物剂治疗进行评价的能力。因此，关于抗微生物剂治疗功效的数据在很大程度上依赖于可以用人进行并且目前正在进行的有限试验。因此，对于消化性溃疡，不存在统一的抗微生物剂治疗标准，抗微生物剂治疗方案的选择必需考虑包括功效、依从性、副作用和费用在内的多种因素而改变。已经研究和使用的物质包括甲硝唑、四环素、阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、铋化合物、 H_2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂，这些物质可以单独使用或者彼此组合使用。

现在已知氧化氮(NO)是一种与许多机体组织炎症反应有关的因子。氧化氮是造成内皮依赖性血管舒张现象的因素，在20世纪80年代首次对其进行了描述。此后，揭示了由酶、即氧化氮合酶(NOS)进行的NO生物合成，我们现在知道NO通过NOS自氨基酸L-精氨酸合成。但是，氧化氮

并非只存在于血管内皮中，而是在对各种刺激产生响应时在许多不同组织中均会产生，并且似乎发挥不同的生理学作用。除内皮-依赖性血管舒张外，NO 还与许多生物学作用有关，所述的生物学作用包括例如吞噬细胞的细胞毒性和中枢神经系统中胞间通讯。氧化氮还是可溶性鸟苷酸环化酶的内源性刺激剂。越来越多的证据表明在一些病症如关节炎造成的软骨变性中也涉及 NO，并且 NO 合成增加与类风湿性关节炎和骨关节炎有关。

在特定条件下 NO 在任何特定组织中的准确作用似乎与产生 NO 的氧化氮合酶的具体同工型密切相关。至少存在以下三种类型的 NOS：

(i) 位于内皮中的 Ca^{++} /钙调蛋白依赖性组成酶(在下文中被称为“eNOS”)，在对受体或物理刺激产生响应时其释放 NO。

(ii) 位于脑中的 Ca^{++} /钙调蛋白依赖性组成酶(在下文中被称为“nNOS”)，在对受体或物理刺激产生响应时其释放 NO。

(iii) 在血管平滑肌、巨噬细胞、内皮细胞和许多其它细胞被内毒素和细胞因子活化后被诱导的 Ca^{++} 非依赖性酶。一旦被表达，这种诱导型氧化氮合酶(在下文中被称为“iNOS”)长期持续产生 NO。

两种组成酶中每一种所释放的 NO 均作为产生若干种生理学响应的转导机制发挥作用。相反，诱导型酶所产生的 NO 是肿瘤细胞、细菌、病毒和寄生物的细胞毒性分子，因此是宿主对抗癌症和入侵微生物的防御反应的组成部分。但是，还表明产生过量 NO 的有害效应、特别是病理性血管舒张和组织损伤可能主要由 iNOS 合成的 NO 所致。iNOS 所产生的大量 NO 通过自 NO 与超氧化物反应中产生过硝酸盐而对组织有害。在消化系统中，与胃十二直肠炎症有关的 iNOS 活性增加可能与导致溃疡形成的组织损伤有关联。

iNOS 活性增加可促进胃上皮细胞幽门螺杆菌感染中所观察到的组织损伤。在患有幽门螺杆菌阳性十二指肠溃疡的患者中观察到 iNOS 活性增加。在多种细胞系统中 NO 诱导细胞凋亡或程序性细胞死亡，并且幽门螺杆菌感染可导致胃上皮细胞的细胞凋亡。iNOS 表达水平增加和胃上皮细胞细胞凋亡与幽门螺杆菌感染有关。因此，由于 iNOS 表达增加而导致的长

期 NO 高水平可能与幽门螺杆菌诱导的胃细胞凋亡有关。

非选择性和选择性 NOS 抑制剂均是已知的。更特别的是,建议用于治疗应用的一些 NO 合酶抑制剂是非选择性的,因为它们既抑制组成 NO 合酶,又抑制诱导型 NO 合酶。因此,使用非选择性 NO 合酶抑制剂需要加以特别注意,以避免由于过度抑制组成 NO 合酶而可能产生的严重有害效应。所述的有害效应包括高血压和可能发生的血栓形成和组织损伤。例如,在用于治疗中毒性休克的 NOS 抑制剂 L-NMMA 的治疗应用中,已经建议在整个治疗过程中必须对患者进行连续的血压监测。特别是使用大大干扰 eNOS 活性的非选择性 NOS 抑制剂可能会使患者具有导致包括胃上皮细胞损伤在内的上皮细胞损伤的危险,而上皮细胞损伤可能会导致胃出血。

因此,虽然在采取适当预防措施的条件下使用非选择性 NO 合酶抑制剂治疗和预防炎症病症的方法可能具有治疗效用,但使用选择性 NO 合酶抑制剂、即对诱导型 NO 合酶的抑制作用比对 NO 合酶组成同工型的抑制作用大得多的化合物的方法具有更大的治疗益处并且更易于施行(S. Moncada 和 E. Higgs, FASEB J., 9, 1319-1330, 1995)。

以下各出版物公开了抑制氧化氮合成并且优选抑制氧化氮合酶诱导型同工型的化合物:

PCT 专利申请 No. WO 96/35677;

PCT 专利申请 No. WO 96/33175;

PCT 专利申请 No. WO 96/15120;

PCT 专利申请 No. WO 95/11014;

PCT 专利申请 No. WO 95/11231;

PCT 专利申请 No. WO 99/46240;

PCT 专利申请 No. WO 95/24382;

PCT 专利申请 No. WO 94/12165;

PCT 专利申请 No. WO 94/14780;

PCT 专利申请 No. WO 93/13055;

PCT 专利申请 No. WO 99/62875;

欧洲专利 No. EP0446699A1;

美国专利 No. 5,132,453;

美国专利 No. 5,684,008;

美国专利 No. 5,830,917;

美国专利 No. 5,854,251;

美国专利 No. 5,863,931;

美国专利 No. 5,919,787;

美国专利 No. 5,945,408;

美国专利 No. 5,981,511。

美国专利 No. 6,586,474 公开了一些可用于抑制诱导型氧化氮合酶的脒基衍生物。

PCT 专利申请 No. WO 99/62875 公开了可用于抑制诱导型氧化氮合酶的另外的脒基化合物。

在这种背景下，对确定用于治疗胃肠道病症和疾病的新方法的兴趣越来越大，所述的胃肠道病症和疾病包括但不限于消化性溃疡和胃炎。还对确定使用低剂量的两种或多种具有不同作用方式的物质组合的方法具有极大兴趣，使用物质组合的目的是增强总体治疗功效，同时将各物质的毒性和有害副作用最小化。因此，确定和描述包括使用新型选择性 iNOS 抑制剂的用于治疗 and 预防胃肠道炎性病症和疾病的新方法是有利的。确定和描述使用选择性 iNOS 抑制剂和其它物质如抗微生物剂的组合以维持或增强各物质在预防和治疗胃肠道炎性病症和疾病中的功效的方法也是有利的。

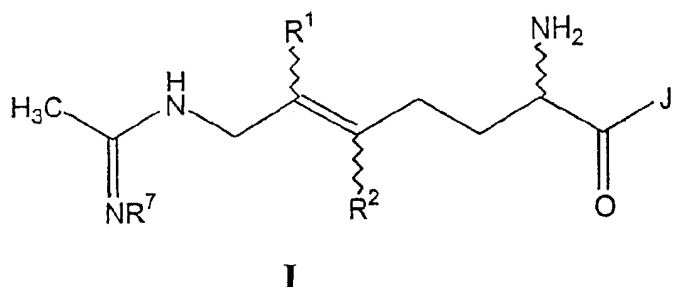
发明概述

本发明所述的方法使用作为选择性 iNOS 抑制剂的新化合物，优点在于可有效治疗和预防与 iNOS 过量产生氧化氮有关的胃肠道病症和疾病。

广义而言，本发明涉及在需要所述治疗或预防的个体中用新化合物和药物组合物治疗或预防与 iNOS 过量产生 NO 有关的胃肠道病症或疾病的方法，该方法包括对所述个体施用抗炎有效量的选择性诱导型氧化氮合酶

抑制剂或其可药用盐或其前体药物，其中所述的诱导型氧化氮合酶抑制剂选自：

具有式 I 结构的化合物或其可药用盐：



其中：

R^1 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

R^2 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

条件是 R^1 或 R^2 中至少一个包含卤素；

R^7 选自 H 和羟基；

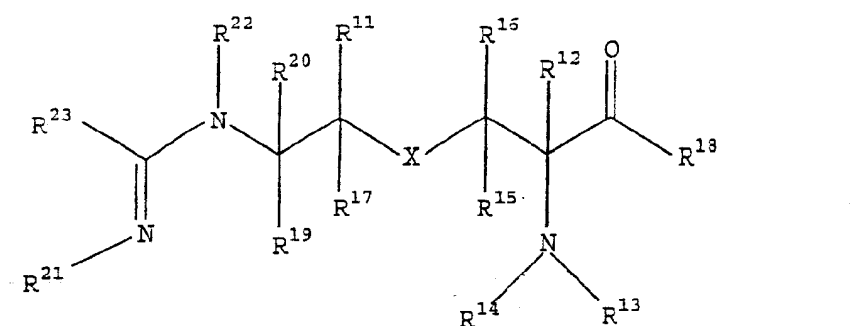
J 选自羟基、烷氧基和 NR^3R^4 ，其中：

R^3 选自 H、低级烷基、低级链烯基和低级炔基；

R^4 选自 H 和其中至少一个环成员是碳并且其中 1 至约 4 个杂原子独立地选自氧、氮和硫的杂环，并且所述的杂环可以任选地被以下取代基所取代：杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、酰氨基磺酰基、单烷基酰氨基磺酰基、二烷基酰氨基磺酰基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单烷基单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、亚烷二氧基、卤代亚烷二氧基、环烷基、环烯基、低级环烷基烷基、低级环烯基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳

烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、氰基烷基、二氰基烷基、甲酰氨基烷基、二甲酰氨基烷基、氰基烷氧羰基烷基、烷氧羰基烷基、二烷氧羰基烷基、氰基环烷基、二氰基环烷基、甲酰氨基环烷基、二甲酰氨基环烷基、烷氧羰基氰基环烷基、烷氧羰基环烷基、二烷氧羰基环烷基、甲酰基烷基、酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、膦酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷氧基、二芳烷氧基膦酰基烷氧基、膦酰基烷氧基、二烷氧基膦酰基烷基氨基、二芳烷氧基膦酰基烷基氨基、膦酰基烷基氨基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、胍基、脒基和酰基氨基；

具有式 II 结构的化合物或其可药用盐：

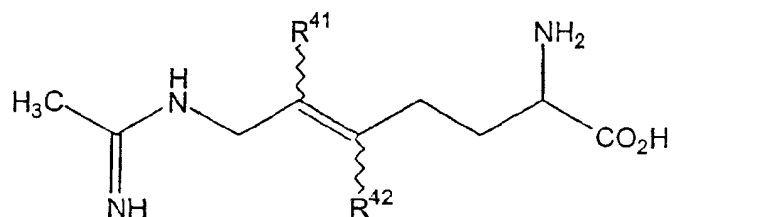


II

其中 X 选自 -S-、-S(O)- 和 -S(O)₂-。优选 X 是 -S-。R¹² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基，其中这些基团中的每个基团均任选地被一个或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。优选 R¹² 是任选地被选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基取代的 C₁-C₆ 烷基。关于 R¹³ 和 R¹⁸，R¹⁸ 选自 -OR²⁴ 和 -N(R²⁵)(R²⁶)，且 R¹³ 选自 -H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸ 和 -C(O)-S-R²⁹；或者 R¹⁸ 是 -N(R³⁰)-，且 R¹³ 是 -C(O)-，其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环；或者 R¹⁸ 是 -O-，且 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-，其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环。如果 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-，则 R¹⁴ 是 -C(O)-O-R³³；否则

R^{14} 是-H。 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自-H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 烷基。 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自-H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 链烯基、 C_2 - C_6 炔基和 C_1 - C_5 烷氧基- C_1 烷基。关于 R^{21} 和 R^{22} , R^{21} 选自-H、-OH、-C(O)-O- R^{34} 和 -C(O)-S- R^{35} , 且 R^{22} 选自-H、-OH、-C(O)-O- R^{36} 和 -C(O)-S- R^{37} ; 或者 R^{21} 是-O-, 且 R^{22} 是-C(O)-, 其中 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R^{21} 是-C(O)-, 且 R^{22} 是-O-, 其中 R^{21} 和 R^{22} 与它们所连接的原子一起形成一个环。 R^{23} 是 C_1 烷基。 R^{24} 选自-H 和 C_1 - C_6 烷基, 其中当 R^{24} 是 C_1 - C_6 烷基时, R^{24} 任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。关于 R^{25} 和 R^{26} , R^{25} 选自-H、烷基和烷氧基, 且 R^{26} 选自-H、-OH、烷基、烷氧基、-C(O)- R^{38} 、-C(O)-O- R^{39} 和 -C(O)-S- R^{40} ; 其中当 R^{25} 和 R^{26} 独立地是烷基或烷氧基时, R^{25} 和 R^{26} 独立地任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代; 或者 R^{25} 是-H; 且 R^{26} 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自-H 和 烷基, 其中烷基任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。当 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 中的任何一个独立地是选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分时, 则该部分任选地被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代;

具有式 III 结构的化合物或其可药用盐:



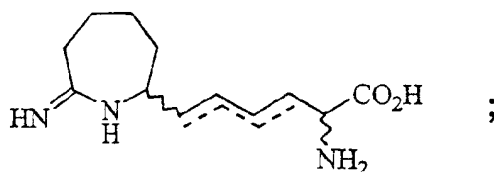
III

其中:

R^{41} 是 H 或甲基; 且

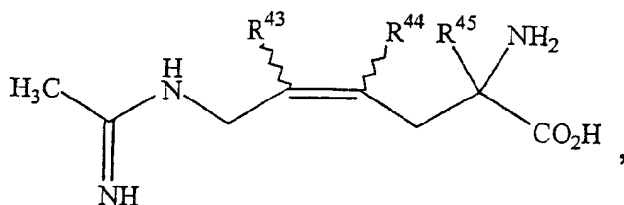
R^{42} 是 H 或甲基;

具有式 IV 结构的化合物或其可药用盐:



IV

具有式 V 结构的化合物或其可药用盐:



V

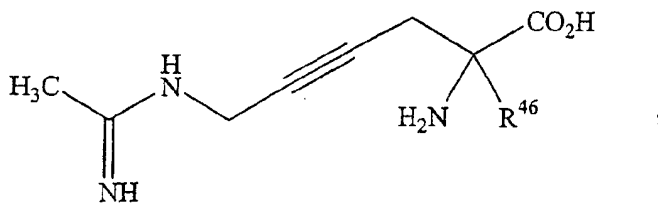
其中:

R^{43} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{44} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{45} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

具有式 VI 结构的化合物或其可药用盐:

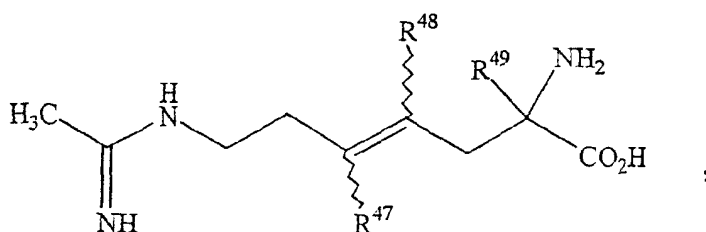


VI

其中:

R^{46} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

具有式 VII 结构的化合物或其可药用盐:



VII

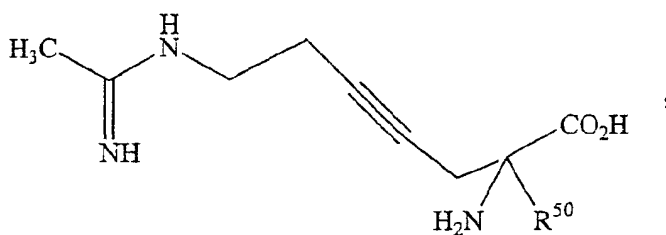
其中:

R^{47} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{48} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{49} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

具有式 VIII 结构的化合物或其可药用盐:

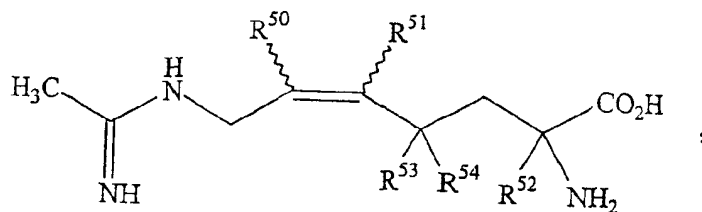


VIII

其中:

R^{50} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

具有式 IX 结构的化合物或其可药用盐:



IX

其中:

R^{50} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

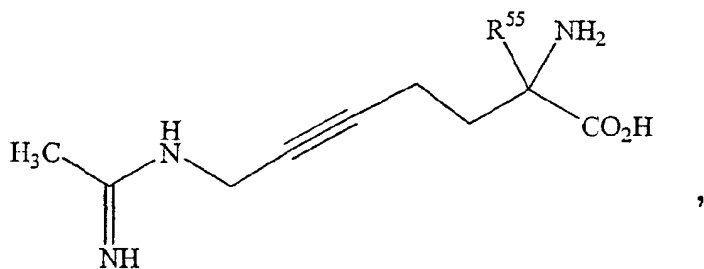
R^{51} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{52} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{53} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 且

R^{54} 选自卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

具有式 X 结构的化合物或其可药用盐:

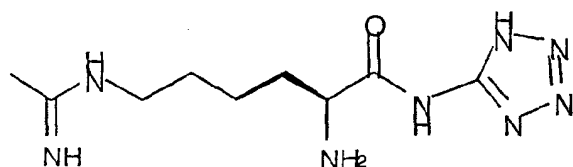


X

其中:

R^{55} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 和

式 XI 的化合物或其可药用盐:



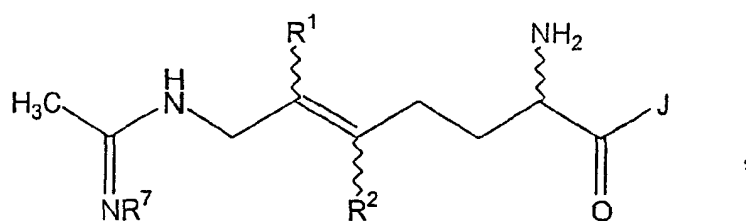
2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺,水合物,二盐酸盐

XI

用本发明的方法治疗或预防的胃肠道病症或疾病包括但不限于：包括局限性回肠炎和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病、包括胃溃疡和十二指肠溃疡在内的消化性溃疡、胃炎、结肠炎、回肠炎、食管炎、胃食管反流病、肠易激惹综合征、麻痹性肠梗阻和腹泻。

本发明的方法还包括用于在需要所述治疗或预防的个体中治疗或预防与诱导型氧化氮合酶(iNOS)过量产生氧化氮(NO)和微生物感染有关的胃肠道病症或疾病的方法，其中该方法包括对所述个体施用一定量的选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂或其可药用盐或其前体药物和一定量的抗微生物化合物或其可药用盐或其前体药物，其中选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂的量和抗微生物化合物的量一起构成对抗胃肠道病症和疾病的有效量，并且所述的诱导型氧化氮合酶抑制剂选自：

具有式 I 结构的化合物或其可药用盐：



I

其中：

R^1 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

R^2 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

条件是 R^1 或 R^2 中至少一个包含卤素；

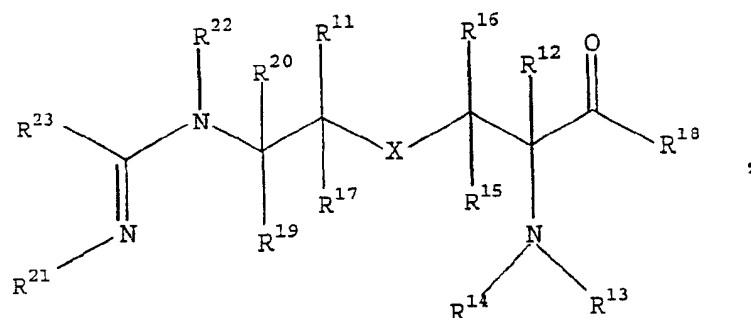
R^7 选自 H 和羟基;

J 选自羟基、烷氧基和 NR^3R^4 , 其中:

R^3 选自 H、低级烷基、低级链烯基和低级炔基;

R^4 选自 H 和其中至少一个环成员是碳并且其中 1 至约 4 个杂原子独立地选自氧、氮和硫的杂环, 并且所述的杂环可以任选地被以下取代基所取代: 杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、酰氨基磺酰基、单烷基酰氨基磺酰基、二烷基酰氨基磺酰基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单烷基单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、亚烷二氧基、卤代亚烷二氧基、环烷基、环烯基、低级环烷基烷基、低级环烯基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、氰基烷基、二氰基烷基、甲酰氨基烷基、二甲酰氨基烷基、氰基烷氧羰基烷基、烷氧羰基烷基、二烷氧羰基烷基、氰基环烷基、二氰基环烷基、甲酰氨基环烷基、二甲酰氨基环烷基、烷氧羰基氰基环烷基、烷氧羰基环烷基、二烷氧羰基环烷基、甲酰基烷基、酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、膦酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷氧基、二芳烷氧基膦酰基烷氧基、膦酰基烷氧基、二烷氧基膦酰基烷基氨基、二芳烷氧基膦酰基烷基氨基、膦酰基烷基氨基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、胍基、脒基和酰基氨基;

具有式 II 结构的化合物或其可药用盐:

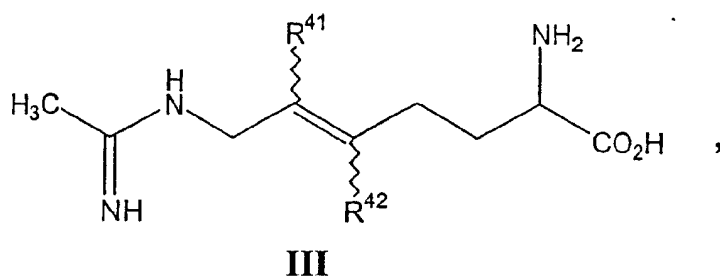


II

其中 X 选自 -S-、-S(O)- 和 -S(O)₂-。优选 X 是 -S-。R¹² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基，其中这些基团中的每个基团均可任选地被一个或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。优选 R¹² 是任选地被选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代的 C₁-C₆ 烷基。关于 R¹³ 和 R¹⁸，R¹⁸ 选自 -OR²⁴ 和 -N(R²⁵)(R²⁶)，且 R¹³ 选自 -H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸ 和 -C(O)-S-R²⁹；或者 R¹⁸ 是 -N(R³⁰)-，且 R¹³ 是 -C(O)-，其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环；或者 R¹⁸ 是 -O-，且 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-，其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环。如果 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-，则 R¹⁴ 是 -C(O)-O-R³³；否则 R¹⁴ 是 -H。R¹¹、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地选自 -H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基。R¹⁹ 和 R²⁰ 独立地选自 -H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基。关于 R²¹ 和 R²²，R²¹ 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R³⁴ 和 -C(O)-S-R³⁵，且 R²² 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R³⁶ 和 -C(O)-S-R³⁷；或者 R²¹ 是 -O-，且 R²² 是 -C(O)-，其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环；或者 R²¹ 是 -C(O)-，且 R²² 是 -O-，其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环。R²³ 是 C₁ 烷基。R²⁴ 选自 -H 和 C₁-C₆ 烷基，其中当 R²⁴ 是 C₁-C₆ 烷基时，R²⁴ 任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。关于 R²⁵ 和 R²⁶，R²⁵ 选自 -H、烷基和烷氧基，且 R²⁶ 选自 -H、-OH、烷基、烷氧基、-C(O)-R³⁸、-C(O)-O-R³⁹ 和 -C(O)-S-R⁴⁰；其中当 R²⁵ 和 R²⁶ 独立地是烷基或烷氧基时，R²⁵ 和 R²⁶ 独立地任选地被一个或多个选自环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基的部分所取代；或者 R^{25} 是-H；且 R^{26} 选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自-H 和烷基，其中烷基任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。当 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 中的任何一个独立地是选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分时，则该部分可任选地被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代；

式 III 所示的化合物或其可药用盐：

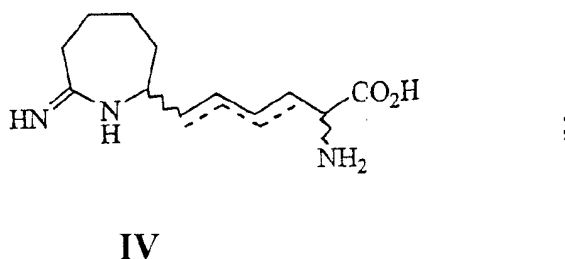


其中：

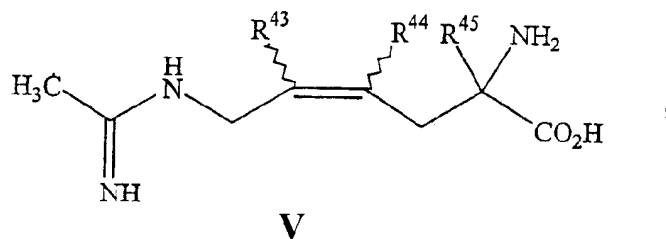
R^{41} 是 H 或甲基；且

R^{42} 是 H 或甲基；

式 IV 的化合物或其可药用盐：



式 V 的化合物或其可药用盐：

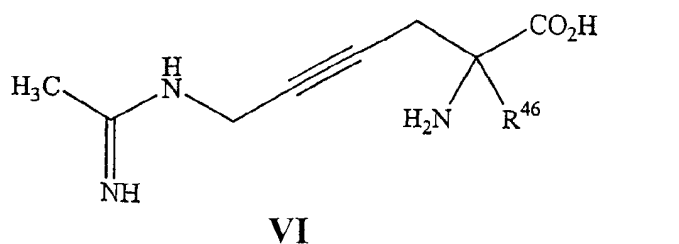


其中:

R^{43} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{44} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

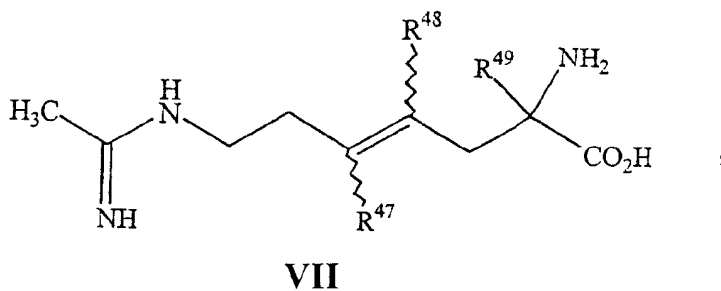
R^{45} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;
式 VI 的化合物或其可药用盐:



其中:

R^{46} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

式 VII 的化合物或其可药用盐:

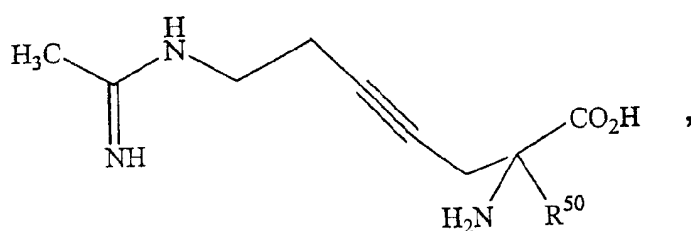


其中:

R^{47} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基；

R^{48} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基；

R^{49} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基；
式 VIII 的化合物或其可药用盐：

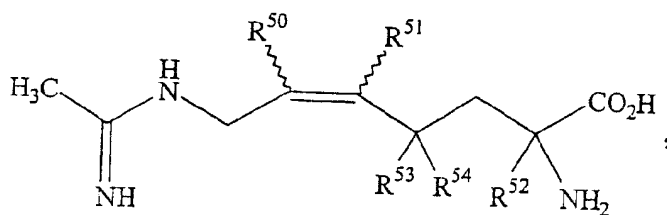


VIII

其中：

R^{50} 是 C_1 - C_5 烷基，所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代，所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代；

式 IX 的化合物或其可药用盐：



IX

其中：

R^{50} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基，所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代，所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代；

R^{51} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基，所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代，所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代；

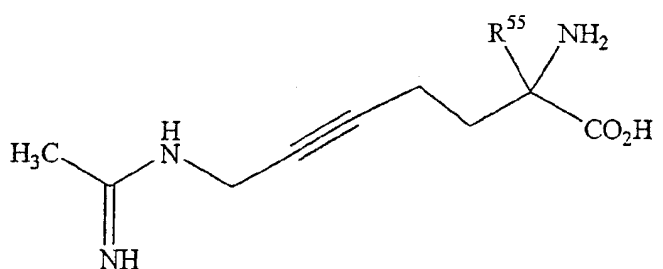
R^{52} 是 C_1 - C_5 烷基，所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代，

所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{53} 选自氢、卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 且

R^{54} 选自卤素和 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代; 和

式 X 的化合物或其可药用盐:

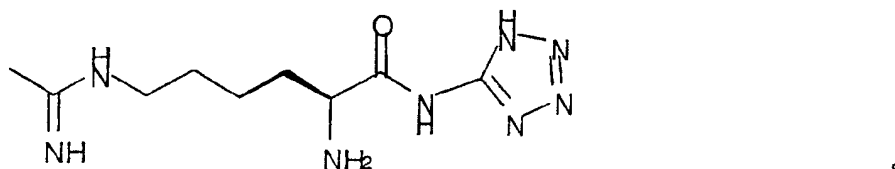


X

其中:

R^{55} 是 C_1-C_5 烷基, 所述的 C_1-C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代。

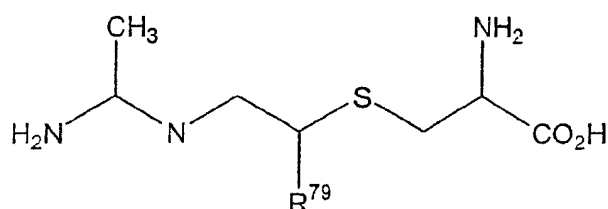
在另一个举例性化合物中, 所述的选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂是具有式 XI 结构的化合物或其可药用盐。以前在于 2000 年 5 月 11 日公开的国际公布 No. 00/26195 中已经对化合物 XI 进行了描述, 在此将其引入作为参考。



2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺, 水合物, 二盐酸盐

XI

本发明还考虑使用其它选择性 iNOS 抑制剂。例如，也可用于本发明的选择性 iNOS 抑制剂在 Beswick 等人于 2000 年 11 月 29 日提交并于 2002 年 3 月 12 日授权的美国专利 No. 6,355,689 中有描述，该专利描述并要求保护式 XII 的选择性 iNOS 抑制剂：



XII

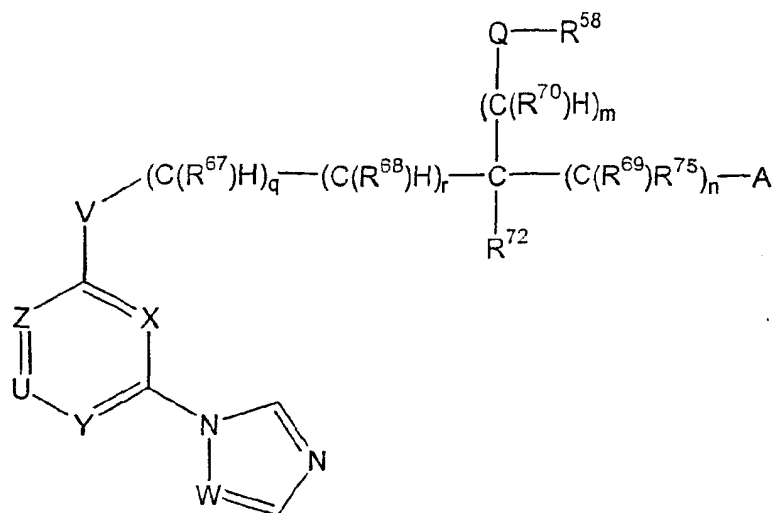
其中 R^{79} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 卤代烷基。美国专利 6,355,689 的说明书声明 R^{79} 优选是 C_{1-4} 烷基，并且最优选是甲基。美国专利 6,355,689 中所公开的并适用于本发明的方法和组合物的具体实施方案包括：

S-((R)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((R)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丁基)-L-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基,2-环丙基)乙基)-L-半胱氨酸；和
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基,3-羟基)丙基)-L-半胱氨酸，
 或其可药用盐、溶剂合物或有生理学功能的衍生物。

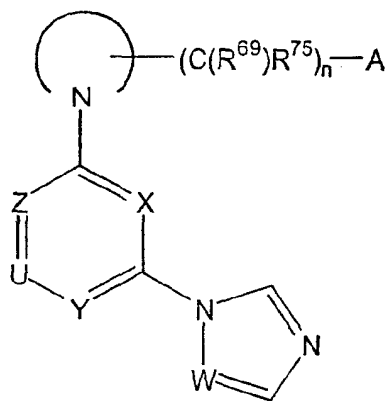
认为以上的选择性 iNOS 抑制剂是通过与精氨酸竞争作为 iNOS 酶的底物而发挥作用。另一种抑制 iNOS 的策略在于 1998 年 8 月 27 日公布的国际专利申请 No. PCT/US98/03176、公布号为 WO 98/37079 (Berlex Laboratories, Inc. Richmond, CA 94804-0099 和 Pharmacopeia, Inc.

Princeton, NJ 08540)(Arnaiz)中已有描述。Arnaiz 的该申请描述了 iNOS 单体二聚作用的抑制剂。iNOS 酶是一种同源二聚体；每个单体均具有还原酶结构域，含有黄素辅因子(FAD 和 FMN)和 NADPH 结合部位。该还原酶结构域为另一个单体的氧化酶结构域提供电子，其中 L-精氨酸在活性位点上被氧化，该单体含有血红素基(Fe)细胞色素 P-450 结构域。四氢生物蝶呤(BH₄)是同源性二聚作用所必需的，并且在电子转移过程中调节血红素的氧化还原状态。iNOS 单体无活性，二聚作用是使其具有活性所必需的。

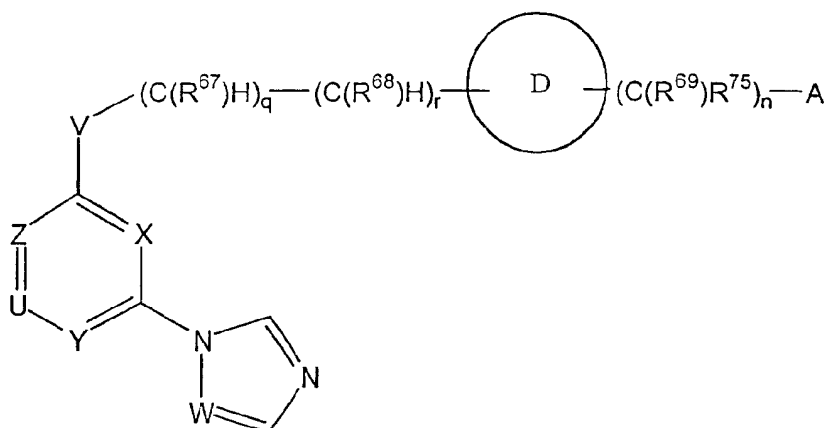
因此，在本发明的另一个实施方案中，选择性 iNOS 抑制剂是式 XIII、式 XIV 或式 XV 的化合物所示的二聚作用抑制剂：



式 XIII;



式 XIV; 或



式 XV;

其中:

A 是 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NHSO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NHSO_2R^{77}$ 和 $-CH=NOR^{56}$;

每个 X、Y 和 Z 独立地是 N 或 $C(R^{19})$;

每个 U 是 N 或 $C(R^{60})$, 条件是仅仅当 X 是 N 且 Z 和 Y 是 CR^{74} 时 U 才是 N;

V 是 $N(R^{59})$ 、S、O 或 $C(R^{59})H$;

每个 W 是 N 或 CH;

Q 选自直连键、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=N-R^{56})-$ 、 $S(O)_t$ 和 $-N(R^{61})-$;

m 是 0 或从 1 至 4 的整数;

n 是 0 或从 1 至 3 的整数;

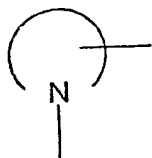
q 是 0 或 1;

r 是 0 或 1, 条件是当 Q 和 V 是杂原子时, m、q 和 r 不能均是 0;

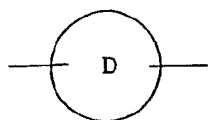
当 A 是 $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (其中 t 是 0) 或 $-NHSO_2R^{77}$ 时, n、q 和 r 不能均是 0; 当 Q 是杂原子且 A 是 $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (当 t 是 0 时) 或 $-NHSO_2R^{77}$ 时,

m 和 n 不能均是 0;

t 是 0、1 或 2;



是任选地被取代的 N-杂环基;



是任选地被取代的碳环基或任选地被取代的 N-杂环基;

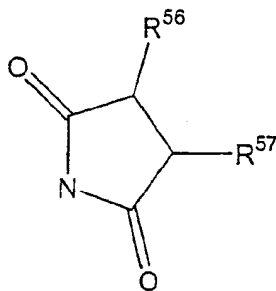
每个 R^{56} 和 R^{57} 独立地选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选地被取代的环烷基、 $-[C_0$ - C_8 烷基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 链烯基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 炔基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 烷基]- R^{65} (任选地被羟基取代)、 $-[C_1$ - C_8]- R^{66} (任选地被羟基取代)、任选地被取代的杂环基;

或者 R^{56} 和 R^{57} 与它们所连接的氮原子一起是任选地被取代的 N-杂环基;

R^{58} 选自氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、卤代烷基、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- $N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- R^{63} 、 $-[C_2$ - C_8 烷基]- R^{65} 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- R^{66} 和杂环基(任选地被一个或多个选自卤素、烷基、烷氧基和咪唑基的取代基所取代);

或者当 Q 是 $-N(R^{58})$ -或与 R^{58} 相连接的直连键时, R^{58} 还可以是氨基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基和 $-C(=NR^{73})-NH_2$;

或者-Q- R^{58} 一起表示 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 或



;

R^{59} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基和环烷基；

条件是当 A 是 $-R^{56}$ 或 $-OR^{56}$ 时， R^{59} 不能是氢，且当 V 是 CH 时， R^{59} 还可以是羟基；

R^{60} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳基、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ 和 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$ ；

R^{61} 选自氢、烷基、环烷基、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ 烷基}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{66}$ 、酰基、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、烷氧基羰基、任选地被取代的芳氧基羰基、任选地被取代的芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、任选地被取代的芳基磺酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、任选地被取代的芳基氨基羰基、氨基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基氨基羰基、任选地被取代的 N-杂环基、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$ ；

每个 R^{63} 和 R^{64} 独立地选自卤代烷基、环烷基(任选地被卤素、氰基、烷基或烷氧基所取代)、碳环基(任选地被一个或多个选自卤素、烷基和烷氧基的取代基所取代)和杂环基(任选地被烷基、芳烷基或烷氧基所取代)；

每个 R^{65} 独立地选自卤素、烷氧基、任选地被取代的芳氧基、任选地被取代的芳烷氧基、任选地被取代的 $-S(O)_t-R^{77}$ 、酰基氨基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、(三苯基甲基)氨基、羟基、巯基、烷基磺酰氨基；

每个 R^{66} 独立地选自氰基、二(烷氧基)烷基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基和二烷基氨基羰基；

每个 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} 和 R^{75} 独立地是氢或烷基；

每个 R^{71} 独立地是氢、烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基或环烷基；

R^{73} 是氢、 NO_2 或甲苯磺酰基；

每个 R^{74} 独立地是氢、烷基(任选地被羟基取代)、环丙基、卤素或卤代烷基;

每个 R^{76} 独立地是氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、 $-C(O)R^{77}$ 或 $-SO_2R^{77}$;

或者 R^{76} 与 R^{56} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基;

或者 R^{76} 与 R^{71} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基;

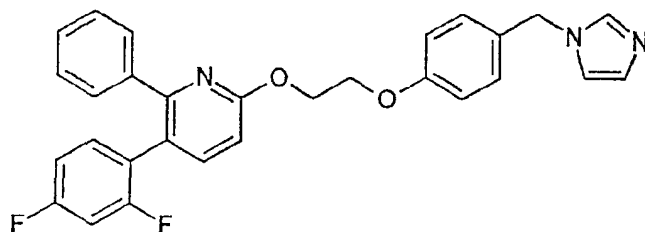
每个 R^{77} 独立地是烷基、环烷基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的芳烷基; 且

R^{78} 是氨基酸残基;

形式为单一立体异构体或其混合物, 或其可药用盐。

在 Ohtsuka 等人, *J Pharmacol Exp Ther* 303 卷, 第 1 期, 52-57, 2002 年 10 月中描述了另一种 iNOS 二聚作用抑制剂, 即 3-(2,4-二氟苯基)-6-{2-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯氧基]乙氧基}-2-苯基吡啶(PPA250)。

PPA250 具有以下结构:



PPA250

因此, 在本发明的另一个实施方案中, 可以用化合物 PPA250 作为选择性 iNOS 抑制剂。

所述的抗微生物化合物有例如硝基咪唑、质子泵抑制剂、铋化合物或任何抗菌化合物如青霉素。根据本发明的方法, 可用于与选择性 iNOS 抑制剂组合使用的抗微生物化合物包括单独的或彼此组合的阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、次水杨酸铋、甲硝唑、奥美拉唑、雷尼替丁和四环素。可用于本发明的方法的二联抗微生物化合物有例如奥美拉唑和阿莫西林的

组合。可用于本发明的方法的三联抗微生物化合物有例如雷尼替丁、甲硝唑和阿莫西林的组合。

发明详述

为了帮助本领域技术人员实施本发明，提供了以下的详细描述。但是，该详细描述不应被曲解为对本发明的限制，因为本领域技术人员可以在不超出所附权利要求范围的条件处对此处所讨论的举例性实施方案进行修改和改变。

此处所引用的各原始参考文献的内容、包括这些原始参考文献中所引用的参考文献的内容在此均全部引入作为参考。

本发明包括用新的选择性 iNOS 抑制剂治疗或预防胃肠道的炎症病症或疾病的治疗方法，包括在医学上用于预防和治疗以下疾病的治疗方法：包括局限性回肠炎和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病、包括胃溃疡、十二指肠溃疡和食管溃疡在内的消化性溃疡以及其它炎症病症，包括胃炎、回肠炎、食管炎、胃食管反流病、肠易激惹综合征、麻痹性肠梗阻和腹泻。所述的治疗方法包括对需要其的个体施用抗炎有效量的具有选自式 I-X 的结构的选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂。

a. 定义

为了帮助理解本发明的详细描述，提供了以下定义：

单独或组合使用的术语“烷基”意指直链或支链的无环烷基，其优选包含 1 至约 10 个碳原子并且更优选包含 1 至约 6 个碳原子。“烷基”还包括含有 3 至约 7 个碳原子、优选 3 至 5 个碳原子的环状烷基。所述的烷基可以任选地被以下所定义的基团所取代。该类基团的实例包括甲基、乙基、氯乙基、羟乙基、正丙基、异丙基、正丁基、氯基丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、氨基戊基、异戊基、己基、辛基等。

术语“链烯基”指的是直链或支链的不饱和无环烃基，其包含至少一个双键。该类基团包含 2 至约 6 个碳原子，优选 2 至约 4 个碳原子，更优选 2 至约 3 个碳原子。所述的链烯基可任选地被以下所定义的基团所取代。

适宜的链烯基的实例包括丙烯基、2-氯丙烯基、丁烯-1-基、异丁烯基、戊烯-1-基、2-甲基丁烯-1-基、3-甲基丁烯-1-基、己烯-1-基、3-羟基己烯-1-基、庚烯-1-基和辛烯-1-基等。

术语“炔基”指的是直链或支链的不饱和无环烃基，其包含一个或多个三键，该类基团包含2至约6个碳原子，优选2至约4个碳原子，更优选2至约3个碳原子。所述的炔基可以任选地被以下所定义的基团所取代。适宜的炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、4-甲氧基戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-1-基、己炔-2-基、己炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-1-基等。

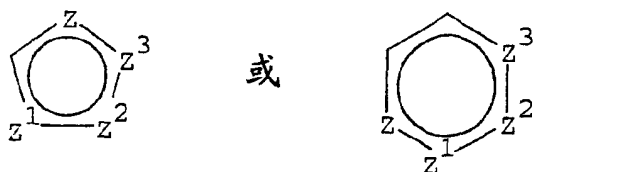
术语“烷氧基”包括直链或支链的含氧基团，每个基团具有1至约6个碳原子、优选1至约3个碳原子的烷基部分，如甲氧基。术语“烷氧基烷基”也包括含有一个或多个与烷基相连接的烷氧基的烷基，即形成单烷氧基烷基和二烷氧基烷基。该类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和叔丁氧基烷基。“烷氧基”还可以被一个或多个卤素原子如氟、氯或溴所取代以提供“卤代烷氧基”。该类基团的实例包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基和氟丙氧基。

术语“烷硫基”包括含有与二价硫原子相连接的1至约6个碳原子的直链或支链烷基的基团。“低级烷硫基”的实例有甲硫基($\text{CH}_3\text{-S-}$)。

术语“烷硫基烷基”包括与烷基相连接的烷硫基。该类基团的实例包括甲硫基甲基。

术语“卤代(素)”意指卤素如氟、氯、溴或碘原子。

术语“杂环基”意指其中一个或多个碳原子被N、S、P或O所代替的饱和或不饱和的单-或多-环碳环。这包括例如以下结构：



其中 Z 、 Z^1 、 Z^2 或 Z^3 是 C、S、P、O 或 N，条件是 Z 、 Z^1 、 Z^2 或 Z^3 中的一个不是碳，但是当通过双键与另一个 Z 原子相连接时或者当与另一个 O 或 S 原子相连接时其不是 O 或 S。此外，仅仅当各自是 C 时所述的任选的取代基才能被理解为连接在 Z 、 Z^1 、 Z^2 或 Z^3 上。

术语“杂环基”还包括全饱和的环结构如哌嗪基、二噁烷基、四氢呋喃基、环氧乙烷基、吡丙啶基、吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、噻唑烷基等。术语“杂环基”还包括部分不饱和的环结构如二氢呋喃基、吡唑啉基、咪唑啉基、吡咯啉基、苯并二氢吡喃基、二氢噻吩基等。

术语“杂芳基”意指全不饱和的杂环。

在“杂环”或“杂芳基”中，与所关注的分子的连接点可以位于杂原子上或者位于环的其它位置。

术语“环烷基”意指单-或多-环的碳环，其中每个环包含 3 至约 7 个碳原子，优选 3 至约 5 个碳原子。实例包括基团如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环烯基和环庚基。术语“环烷基”还包括其中环烷基环具有与苯并硫杂环庚三烯(benzothiepine)的 7-元杂环共有的碳环原子的螺环体系。

术语“氧代”意指双键合的氧。

术语“烷氧基”意指包含与氧原子键合的烷基的基团，如甲氧基。更优选的烷氧基是含有 1 至约 10 个碳原子的“低级烷氧基”。还更优选的烷氧基含有 1 至约 6 个碳原子。该类基团的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。

术语“芳基”意指全不饱和的单-或多-环碳环，其包括但不限于被取代或未被取代的苯基、萘基或蒽基。

短语“任选地被取代的”意指所述基团的氢可以但不必须被取代。因此，短语“任选地被一个或多个...所取代”意指如果在所述部分上进行取代，也可以考虑进行一次以上的取代。就此而言，如果存在一个以上任选的取代基，则可以选择任何一种取代基，或者可以选择取代基的组合，或者可以选择一个以上相同的取代基。作为非限制性的实例，短语“任选地

被一个或多个卤素或烷氧基取代的 C_1-C_5 烷基”应理解为意指例如甲基、乙基、丙基、丁基或戊基可以在所有可取代的位置上具有：氢、氟、氯或其它卤素、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基或其它烷氧基及其组合。非限制性的实例包括：丙基、异丙基、甲氧基丙基、氟甲基、氟丙基、1-氟-甲氧基甲基等。

当既用结构又用名称对一种化合物进行描述时，该名称意谓与所述的结构相一致，类似地，该结构意谓与所述的名称相一致。

此处所用的术语“个体”指的是动物，在一个实施方案中指的是哺乳动物，并且在一个举例性实施方案中特别指的是人，其是治疗、观察或实验的目标。

此处所用的术语“给药”和“治疗”指的是对个体、特别是人提供医疗救助以直接或间接改善该个体病症的任何过程、活动、应用、治疗等。

此处所用的术语“治疗性化合物”指的是可用于预防或治疗胃肠道的炎性病症或疾病的化合物。

术语“组合治疗”意指施用两种或多种治疗性化合物以治疗本发明公开内容中所述的病症或疾病，例如包括局限性回肠炎和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病、包括胃溃疡、十二指肠溃疡和食管溃疡在内的消化性溃疡、胃食管反流病、肠易激惹综合征以及其它炎性病症，包括胃炎、回肠炎、食管炎、麻痹性肠梗阻和腹泻。所述施用包括以基本同时的方式共同施用这些治疗剂，例如以含有固定比例的各活性成分的胶囊形式或者以多个各活性成分的独立胶囊形式进行施用。另外，所述施用还包括以相继的方式使用各种类型的治疗剂。在任何一种情况中，治疗方案在治疗此处所述的病症或疾病时均将提供药物组合的有益作用。

此处所用的术语“治疗性组合”指的是两种或多种治疗性化合物的组合以及与可药用载体的组合，无论治疗性化合物是基本同时施用还是相继施用，所述载体用于提供可于所需时间在个体中产生各治疗性化合物的有益作用的剂型。

此处所用的术语“治疗有效的”指的是治疗性化合物的量特性或组合

治疗中组合的治疗性化合物的量特性。该量或组合量可达到预防、避免、减轻或消除胃肠道炎性病症或疾病的目的。

此处可互换使用的术语“诱导型氧化氮合酶”和“iNOS”指的是氧化氮合酶的 Ca^{+2} -非依赖性诱导型同工型。

此处可互换使用的术语“选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂”、“选择性 iNOS 抑制剂”和“iNOS 选择性抑制剂”指的是选择性地抑制氧化氮合酶的 Ca^{+2} -非依赖性诱导型同工型的治疗性化合物。选择性 iNOS 抑制剂被定义为与内皮型 NOS 或神经元型 NOS 相比可选择性地抑制 iNOS，从而使得体内施用可产生功效(在啮齿动物内毒素模型中 ED_{50} 小于 100mg/kg，但优选小于 10mg/kg)和以平均动脉血压升高来测量为 eNOS 至少 20-倍、但优选 100-倍或更高的选择性以及以胃肠通过或阴茎勃起降低来测量为 nNOS 至少 20-倍、但优选 100-倍或更高的选择性。

术语“前体药物”指的是该化合物为药物前体，在施用于个体并随后被吸收后其可通过一些过程如代谢过程在体内被转化成活性类型。该转化过程的其它产物可以被机体容易地处理。更优选的前体药物是那些与所产生的产物通常被认为安全的转化过程有关的前体药物。

术语“胃肠道”指的是食管、胃以及小肠和大肠，包括十二指肠、回肠和结肠。胃肠道的炎性病症包括：包括局限性回肠炎和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病、包括胃溃疡、十二指肠溃疡和食管溃疡在内的消化性溃疡、胃食管反流病、肠易激惹综合征以及其它慢性炎性病症，包括胃炎、回肠炎、结肠炎、食管炎、麻痹性肠梗阻和腹泻。

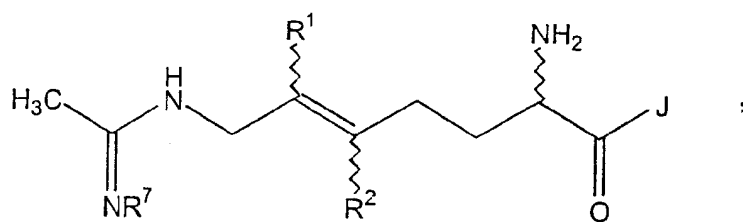
此处所用的术语“抗炎有效的”指的是治疗性化合物的量特性或组合治疗中组合的治疗性化合物的量特性。该量或组合量可达到预防、避免、减轻或消除炎症的目的。

此处所用的术语“抗微生物”指的是化合物或物质的特性，所述的化合物或物质可用于减轻或消除由包括细菌在内的微生物引起的感染，特别是由细菌幽门螺杆菌引起的感染，或者可用于增强胃和十二指肠粘膜抵抗所述微生物感染的防御能力。抗微生物剂包括抗菌剂、细胞保护剂或化合

物如次水杨酸铋和胶体次枸橼酸铋形式的铋化合物、硫糖铝和生胃酮。因此，可用于本发明的抗微生物剂包括例如硝基咪唑、质子泵抑制剂、铋化合物或任何抗菌化合物如青霉素。更特别地，根据本发明的方法，可用于与选择性 iNOS 抑制剂组合的抗微生物化合物包括单独的或彼此组合的阿莫西林、克拉霉素、利福布丁、次水杨酸铋、甲硝唑、奥美拉唑、雷尼替丁和四环素。可用于本发明的方法的二联抗微生物化合物有例如奥美拉唑和阿莫西林的组合。可用于本发明的方法的三联抗微生物化合物有例如雷尼替丁、甲硝唑和阿莫西林的组合。

术语“抗分泌剂”指的是包括 H_2 组胺受体拮抗剂和质子泵抑制剂在内的可用于抑制胃酸分泌的任何化合物或物质。 H_2 组胺受体拮抗剂包括丁咪胺、西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁和尼扎替丁。质子泵抑制剂、即特异性 H^+, K^+ -腺苷三磷酸酶抑制剂包括被取代的苯并咪唑化合物兰索拉唑和奥美拉唑。

在可用于本发明的方法的选择性 iNOS 抑制剂的一个举例性实例中，通过具有式 I 结构的化合物或其可药用盐来帮助进行治疗：



I

其中：

R^1 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

R^2 选自 H、卤素和可任选地被一个或多个卤素取代的烷基；

条件是 R^1 或 R^2 中至少一个包含卤素；

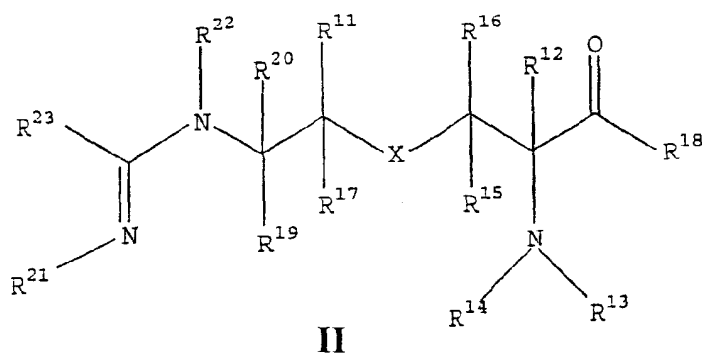
R^7 选自 H 和羟基；且

J 选自羟基、烷氧基和 NR^3R^4 ，其中：

R^3 选自H、低级烷基、低级链烯基和低级炔基；且

R^4 选自H和其中至少一个环成员是碳并且其中1至约4个杂原子独立地选自氧、氮和硫的杂环，并且所述的杂环可以任选地被以下取代基所取代：杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、卤代烷硫基、烷酰氧基、烷氧基、杂芳烷氧基、环烷氧基、环烯氧基、羟基、氨基、硫代、硝基、低级烷基氨基、烷硫基、烷硫基烷基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基磺酰氨基、烷基氨基磺酰基、酰氨基磺酰基、单烷基酰氨基磺酰基、二烷基酰氨基磺酰基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单烷基单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、烷酰基、链烯酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、卤代烷酰基、烷基、链烯基、炔基、亚烷二氧基、卤代亚烷二氧基、环烷基、环烯基、低级环烷基烷基、低级环烯基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基卤代烷基、羟基芳烷基、羟基烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基链烯基、氰基烷基、二氰基烷基、甲酰氨基烷基、二甲酰氨基烷基、氰基烷氧羰基烷基、烷氧羰基烷基、二烷氧羰基烷基、氰基环烷基、二氰基环烷基、甲酰氨基环烷基、二甲酰氨基环烷基、烷氧羰基氰基环烷基、烷氧羰基环烷基、二烷氧羰基环烷基、甲酰基烷基、酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、膦酰基烷基、二烷氧基膦酰基烷氧基、二芳烷氧基膦酰基烷氧基、膦酰基烷氧基、二烷氧基膦酰基烷基氨基、二芳烷氧基膦酰基烷基氨基、膦酰基烷基氨基、二烷氧基膦酰基烷基、二芳烷氧基膦酰基烷基、胍基、脒基和酰基氨基。

在另一个实施方案中，本发明提供了利用具有式II结构的化合物或其盐进行治疗：



在式 II 的结构中, X 选自 -S-、-S(O)-和-S(O)₂-。优选 X 是-S-。R¹² 选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基和 C₁-C₅ 烷硫基-C₁ 烷基, 其中这些基团中的每个基团均可任选地被一个或多个选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。优选 R¹² 是任选地被选自 -OH、烷氧基和卤素的取代基所取代的 C₁-C₆ 烷基。关于 R¹³ 和 R¹⁸, R¹⁸ 选自 -OR²⁴ 和 -N(R²⁵)(R²⁶), 且 R¹³ 选自 -H、-OH、-C(O)-R²⁷、-C(O)-O-R²⁸ 和 -C(O)-S-R²⁹; 或者 R¹⁸ 是 -N(R³⁰)-, 且 R¹³ 是 -C(O)-, 其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R¹⁸ 是 -O-, 且 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-, 其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环。如果 R¹³ 是 -C(R³¹)(R³²)-, 则 R¹⁴ 是 -C(O)-O-R³³; 否则 R¹⁴ 是 -H。R¹¹、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 独立地选自 -H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基。R¹⁹ 和 R²⁰ 独立地选自 -H、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基和 C₁-C₅ 烷氧基-C₁ 烷基。关于 R²¹ 和 R²², R²¹ 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R³⁴ 和 -C(O)-S-R³⁵, 且 R²² 选自 -H、-OH、-C(O)-O-R³⁶ 和 -C(O)-S-R³⁷; 或者 R²¹ 是 -O-, 且 R²² 是 -C(O)-, 其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环; 或者 R²¹ 是 -C(O)-, 且 R²² 是 -O-, 其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环。R²³ 是 C₁ 烷基。R²⁴ 选自 -H 和 C₁-C₆ 烷基, 其中当 R²⁴ 是 C₁-C₆ 烷基时, R²⁴ 任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。关于 R²⁵ 和 R²⁶, R²⁵ 选自 -H、烷基和烷氧基, 且 R²⁶ 选自 -H、-OH、烷基、烷氧基、-C(O)-R³⁸、-C(O)-O-R³⁹ 和 -C(O)-S-R⁴⁰; 其中当 R²⁵ 和 R²⁶ 独立地是烷基或烷氧基时, R²⁵ 和 R²⁶ 独立地任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代; 或者 R²⁵ 是 -H; 且 R²⁶ 选自环烷基、

杂环基、芳基和杂芳基。 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 独立地选自-H和烷基，其中烷基任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分所取代。当 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 和 R^{40} 中的任何一个独立地是选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分时，则该部分可任选地被一个或多个选自-OH、烷氧基和卤素的取代基所取代。

在一种优选的化合物中， R^{18} 是-OH。当 R^{18} 是-OH时，优选X是S。在另一种化合物中， R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自-H和 C_1 - C_3 烷基。优选 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 各自是-H。 R^{23} 可以是各种基团，例如氟甲基或甲基。 R^{11} 可以是任选地被选自-OH和卤素的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；优选 R^{11} 是任选地被卤素取代的 C_1 烷基；更优选 R^{11} 选自氟甲基、羟甲基和甲基。在一种重要的化合物中， R^{11} 可以是甲基。或者， R^{11} 可以是氟甲基。在另一种供选择的化合物中， R^{11} 可以是羟甲基。在另一种化合物中， R^{12} 是任选地被选自-OH、烷氧基和卤素的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一种优选的化合物中， R^{12} 是任选地被卤素取代的 C_1 烷基。例如， R^{12} 可以是甲基。或者， R^{12} 可以是氟甲基。在另一个实例中， R^{12} 可以是羟甲基。在另一个实例中， R^{12} 可以是甲氧基甲基。

在该举例性化合物中，优选的是 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{21} 和 R^{22} 各自是-H。在该化合物中，还优选的是 R^{11} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 和 R^{20} 独立地选自-H和 C_1 - C_3 烷基。优选 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 各自是-H。在另一种化合物中， R^{23} 可以是例如氟甲基，或者在另一个实例中， R^{23} 可以是甲基。在这些实例的优选化合物中， R^{12} 是任选地被选自-OH、烷氧基和卤素的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。优选 R^{12} 是任选地被卤素取代的 C_1 烷基。在一个所述的实例中， R^{12} 是氟甲基。在另一个实例中， R^{12} 是甲基。或者， R^{12} 可以是羟甲基。在另一种供选择的化合物中， R^{12} 可以是甲氧基甲基。

当 R^{23} 是甲基时， R^{11} 可以是例如-H或任选地被选自-OH和卤素的取

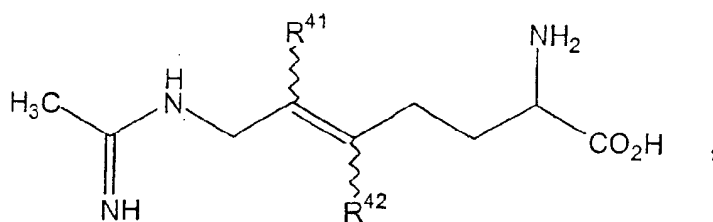
代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一种优选的化合物中, R^{11} 是-H。或者, R^{11} 可以是任选地被选自-OH 和卤素的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。例如, R^{11} 可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基异构体或己基异构体。例如, R^{11} 可以是乙基。或者, R^{11} 可以是任选地被选自-OH 和卤素的取代基取代的 C_1 烷基; 例如 R^{11} 可以是甲基。或者, R^{11} 可以是氟甲基。在另一种供选择的化合物中, R^{11} 可以是羟甲基。

在另一种化合物中, R^{18} 可以是-OR²⁴。R²⁴ 可以是以上所定义的那样。优选 R²⁴ 是任选地被一个或多个选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的部分取代的 C_1 - C_6 烷基; 更优选 R²⁴ 是 C_1 - C_3 烷基; 且还更优选 R²⁴ 是甲基。在化合物 II 的另一个实例中, R^{18} 可以是-N(R²⁵)(R²⁶), 其中 R²⁵ 和 R²⁶ 如以上所定义。在另一种化合物中, R^{18} 可以是-N(R³⁰)-, 且 R¹³ 可以是-C(O)-, 其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环。在另一个实例中, R^{18} 可以是-O-, 且 R¹³ 可以是-C(R³¹)(R³²)-, 其中 R¹⁸ 和 R¹³ 与它们所连接的原子一起形成一个环。

在式 II 的化合物中, R²¹ 可以选自-OH、-C(O)-O-R³⁴ 和-C(O)-S-R³⁵。优选 R²¹ 是-OH。在另一个实例中, 当 R²¹ 是-OH 时 R²² 是-H。

但是, 本实例还提供了有用的式 II 化合物, 其中 R²¹ 是-O-, 且 R²² 是-C(O)-, 其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环。在另一种有用的化合物中, R²¹ 是-C(O)-, 且 R²² 是-O-, 其中 R²¹ 和 R²² 与它们所连接的原子一起形成一个环。或者, R²² 可以选自-OH、-C(O)-O-R³⁶ 和-C(O)-S-R³⁷。在该选择中, 优选 R²¹ 是-H。

在可用于实施本发明的另一种选择性 iNOS 抑制剂中, 一种化合物是式 III 所示的化合物或其可药用盐:



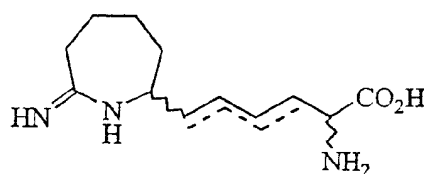
III

其中:

R^{41} 是 H 或甲基; 且

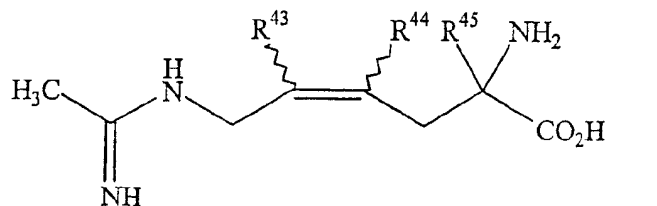
R^{42} 是 H 或甲基。

可用于实施本发明的另一种选择性 iNOS 抑制剂是式 IV 所示的化合物或其可药用盐:



IV

可用于实施本发明的另一种举例性的选择性 iNOS 抑制剂是式 V 所示的化合物或其可药用盐:



V

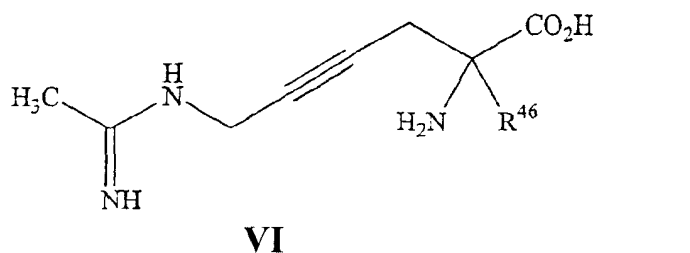
其中:

R^{43} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{44} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{45} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基。

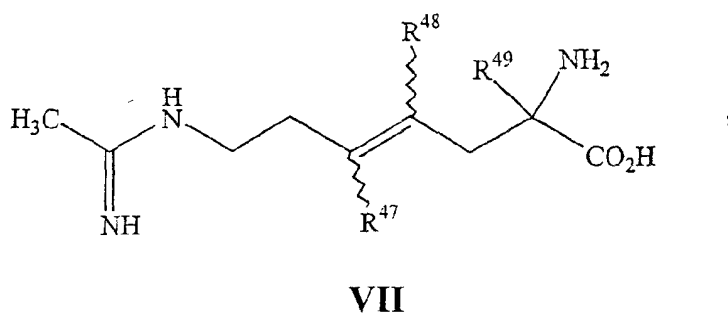
另一种举例性的选择性 iNOS 抑制剂是式 VI 所示的化合物或其可药用盐:



其中:

R^{46} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代。

可用于本发明的另一种举例性的选择性 iNOS 抑制剂是式 VII 所示的化合物或其可药用盐:



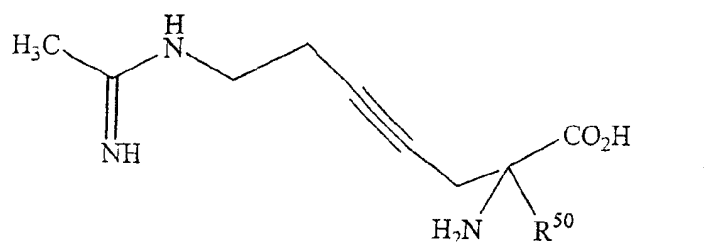
其中:

R^{47} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{48} 选自氢、卤素、 C_1 - C_5 烷基和被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基;

R^{49} 是 C_1 - C_5 烷基或被烷氧基或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_5 烷基。

可用于本发明的另一种举例性的选择性 iNOS 抑制剂是式 VIII 所示的化合物或其可药用盐:

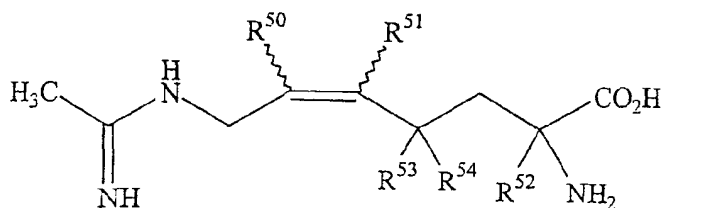


VIII

其中:

R^{50} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代。

可用于实施本发明的另一种选择性 iNOS 抑制剂是式 IX 所示的化合物或其可药用盐:



IX

其中:

R^{50} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{51} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

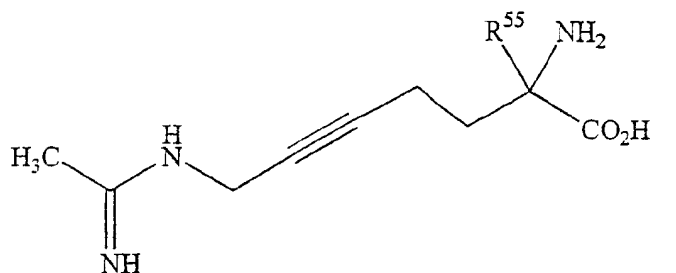
R^{52} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代;

R^{53} 选自氢、卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代, 且

R^{54} 选自卤素和 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基

所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代。

可用于实施本发明的另一种选择性 iNOS 抑制剂是式 X 所示的化合物或其可药用盐:

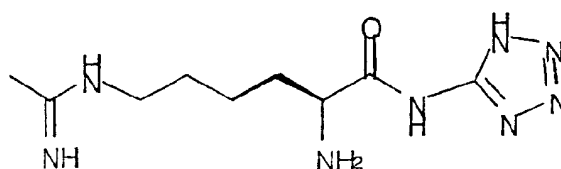


X

其中:

R^{55} 是 C_1 - C_5 烷基, 所述的 C_1 - C_5 烷基任选地被卤素或烷氧基所取代, 所述的烷氧基任选地被一个或多个卤素所取代。

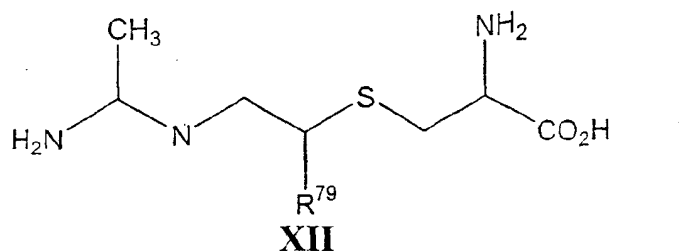
在另一种举例性化合物中, 选择性诱导型氧化氮合酶抑制剂是式 XI 的化合物或其可药用盐。以前在于 2000 年 5 月 11 日公开的国际公布 No. WO 00/26195 中已经对化合物 XI 进行了描述, 在此将其引入作为参考。



XI

2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺, 水合物, 二盐酸盐

本发明还考虑使用其它选择性 iNOS 抑制剂。例如, 也可用于本发明的选择性 iNOS 抑制剂在 Beswick 等人于 2000 年 11 月 29 日提交并于 2002 年 3 月 12 日授权的美国专利 No. 6,355,689 中有描述, 该专利描述并要求保护式 XII 的选择性 iNOS 抑制剂:



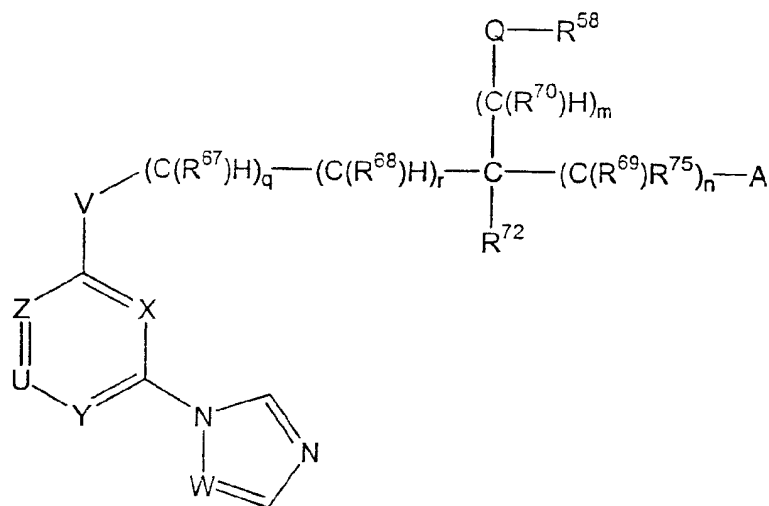
其中 R^{79} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、 C_{1-4} 羟基烷基和 C_{1-4} 卤代烷基。美国专利 6,355,689 的说明书声明 R^{79} 优选是 C_{1-4} 烷基，并且最优选是甲基。美国专利 6,355,689 中所公开的并适用于本发明的方法和组合物的具体实施方案包括：

S-((R)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-L-半胱氨酸；
 S-((R)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丙基)-D-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基)丁基)-L-半胱氨酸；
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基,2-环丙基)乙基)-L-半胱氨酸；和
 S-((R/S)-2-(1-亚氨基乙基氨基,3-羟基)丙基)-L-半胱氨酸，
 或其可药用盐、溶剂合物或有生理学功能的衍生物。

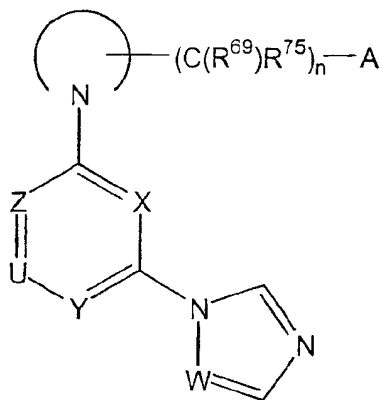
认为以上的选择性 iNOS 抑制剂是通过与精氨酸竞争作为 iNOS 酶的底物而发挥作用。另一种抑制 iNOS 的策略在于 1998 年 8 月 27 日公布的国际专利申请 No. PCT/US98/03176、公布号为 WO 98/37079 (Berlex Laboratories, Inc. Richmond, CA 94804-0099 和 Pharmacopeia, Inc. Princeton, NJ 08540)(Arnaiz)中已有描述。Arnaiz 的该申请描述了 iNOS 单体二聚作用的抑制剂。iNOS 酶是一种同源二聚体；每个单体均具有还原酶结构域，含有黄素辅因子(FAD 和 FMN)和 NADPH 结合部位。该还原酶结构域为另一个单体的氧化酶结构域提供电子，其中 L-精氨酸在活性位点上被氧化，该单体含有血红素基(Fe)细胞色素 P-450 结构域。四氢生物蝶

呤(BH4)是源性二聚作用所必需的,并且在电子转移过程中调节血红素的氧化还原状态。iNOS 单体无活性,二聚作用是使其具有活性所必需的。

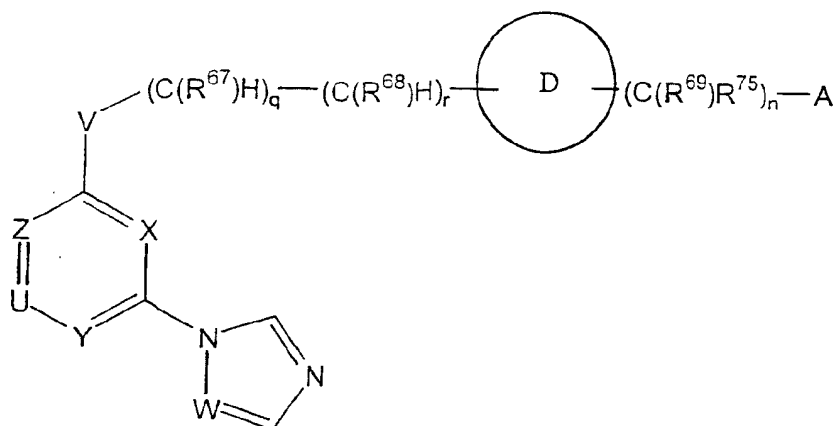
因此,在本发明的另一个实施方案中,选择性 iNOS 抑制剂是式 XIII、式 XIV 或式 XV 化合物所示的二聚作用抑制剂:



式 XIII;



式 XIV; 或



式 XV;

其中:

A 是 $-R^{56}$ 、 $-OR^{56}$ 、 $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $P(O)[N(R^{56})R^{57}]_2$ 、 $-N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{76})C(O)OR^{56}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ 、 $-SO_2NHC(O)R^{56}$ 、 $-NH SO_2R^{77}$ 、 $-SO_2NH(R^{56})H$ 、 $-C(O)NH SO_2R^{77}$ 和 $-CH=NOR^{56}$;

每个 X、Y 和 Z 独立地是 N 或 $C(R^{19})$;

每个 U 是 N 或 $C(R^{60})$, 条件是仅仅当 X 是 N 且 Z 和 Y 是 CR^{74} 时 U 才是 N;

V 是 $N(R^{59})$ 、S、O 或 $C(R^{59})H$;

每个 W 是 N 或 CH;

Q 选自直连键、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=N-R^{56})-$ 、 $S(O)_t$ 和 $-N(R^{61})-$;

m 是 0 或从 1 至 4 的整数;

n 是 0 或从 1 至 3 的整数;

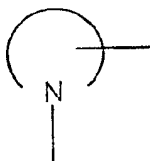
q 是 0 或 1;

r 是 0 或 1, 条件是当 Q 和 V 是杂原子时, m、q 和 r 不能均是 0;

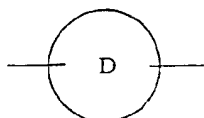
当 A 是 $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $-N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (其中 t 是 0) 或 $-NH SO_2R^{77}$ 时, n、q 和 r 不能均是 0; 当 Q 是杂原子且 A 是 $-OR^{56}$ 、 $N(R^{56})C(O)R^{57}$ 、 $-N(R^{71})C(O)OR^{57}$ 、 $-N(R^{56})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $-S(O)_tR^{56}$ (当 t 是 0 时) 或 $-NH SO_2R^{77}$ 时,

m 和 n 不能均是 0;

t 是 0、1 或 2;



是任选地被取代的 N-杂环基;



是任选地被取代的碳环基或任选地被取代的 N-杂环基;

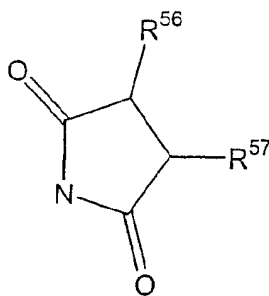
每个 R^{56} 和 R^{57} 独立地选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_{20} 烷基、任选地被取代的环烷基、 $-[C_0$ - C_8 烷基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 链烯基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 炔基]- R^{64} 、 $-[C_2$ - C_8 烷基]- R^{65} (任选地被羟基取代)、 $-[C_1$ - C_8]- R^{66} (任选地被羟基取代)、任选地被取代的杂环基;

或者 R^{56} 和 R^{57} 与它们所连接的氮原子一起是一个任选地被取代的 N-杂环基;

R^{58} 选自氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、卤代烷基、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- $C(O)N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- $N(R^{56})R^{57}$ 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- R^{63} 、 $-[C_2$ - C_8 烷基]- R^{65} 、 $-[C_1$ - C_8 烷基]- R^{66} 和杂环基 (任选地被一个或多个选自卤素、烷基、烷氧基和咪唑基的取代基所取代);

或者当 Q 是 $-N(R^{58})$ -或与 R^{58} 相连接的直连键时, R^{58} 还可以是氨基羰基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基和 $-C(=NR^{73})-NH_2$;

或者-Q- R^{58} 一起表示 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)N(R^{56})R^{57}$ 或



;

R^{59} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基和环烷基;

条件是当 A 是 $-R^{56}$ 或 $-OR^{56}$ 时, R^{59} 不能是氢, 且当 V 是 CH 时, R^{59} 还可以是羟基;

R^{60} 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、卤代烷基、任选地被取代的芳烷基、任选地被取代的芳基、 $-OR^{71}$ 、 $-S(O)_t-R^{71}$ 、 $N(R^{71})R^{76}$ 、 $N(R^{71})C(O)N(R^{56})R^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)OR^{71}$ 、 $N(R^{71})C(O)R^{71}$ 、 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(H)[C(O)R^{71}]_2$ 和 $-[C_0-C_8 \text{ 烷基}]-C(O)N(R^{56})R^{71}$;

R^{61} 选自氢、烷基、环烷基、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、 $-[C_2-C_8 \text{ 烷基}]-R^{65}$ 、 $-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{66}$ 、酰基、 $-C(O)R^{63}$ 、 $-C(O)-[C_1-C_8 \text{ 烷基}]-R^{63}$ 、烷氧基羰基、任选地被取代的芳氧基羰基、任选地被取代的芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、任选地被取代的芳基磺酰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、任选地被取代的芳基氨基羰基、氨基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、芳基磺酰基氨基羰基、任选地被取代的 N-杂环基、 $-C(=NH)-N(CN)R^{56}$ 、 $-C(O)R^{78}-N(R^{56})R^{57}$ 、 $-C(O)-N(R^{56})R^{78}-C(O)OR^{56}$;

每个 R^{63} 和 R^{64} 独立地选自卤代烷基、环烷基(任选地被卤素、氰基、烷基或烷氧基所取代)、碳环基(任选地被一个或多个选自卤素、烷基和烷氧基的取代基所取代)和杂环基(任选地被烷基、芳烷基或烷氧基所取代);

每个 R^{65} 独立地选自卤素、烷氧基、任选地被取代的芳氧基、任选地被取代的芳烷氧基、任选地被取代的 $-S(O)_t-R^{77}$ 、酰基氨基、氨基、单烷基氨基、二烷基氨基、(三苯基甲基)氨基、羟基、巯基、烷基磺酰氨基;

每个 R^{66} 独立地选自氰基、二(烷氧基)烷基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、单烷基氨基羰基和二烷基氨基羰基;

每个 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{72} 和 R^{75} 独立地是氢或烷基;

每个 R^{71} 独立地是氢、烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基或环烷基;

R^{73} 是氢、 NO_2 或甲苯磺酰基;

每个 R^{74} 独立地是氢、烷基(任选地被羟基取代)、环丙基、卤素或卤代烷基;

每个 R^{76} 独立地是氢、烷基、环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳烷基、 $-C(O)R^{77}$ 或 $-SO_2R^{77}$;

或者 R^{76} 与 R^{56} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基;

或者 R^{76} 与 R^{71} 以及它们所连接的氮一起是任选地被取代的 N-杂环基;

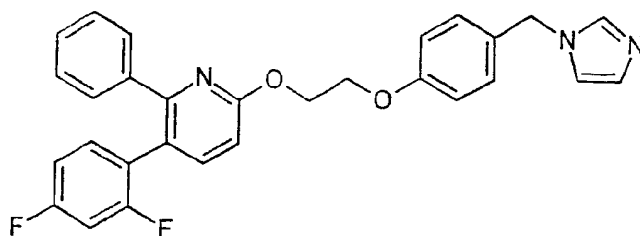
每个 R^{77} 独立地是烷基、环烷基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的芳烷基; 且

R^{78} 是氨基酸残基;

形式为单一立体异构体或其混合物, 或其可药用盐。

在 Ohtsuka 等人, *J Pharmacol Exp Ther* 303 卷, 第 1 期, 52-57, 2002 年 10 月中描述了另一种 iNOS 二聚作用抑制剂, 即 3-(2,4-二氟苯基)-6-{2-[4-(1H-咪唑-1-基甲基)苯氧基]乙氧基}-2-苯基吡啶(PPA250)。

PPA250 具有以下结构:



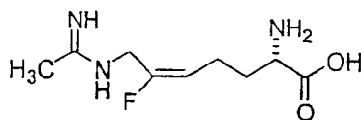
PPA250

因此, 在本发明的另一个实施方案中, 可以用化合物 PPA250 作为选择性 iNOS 抑制剂。

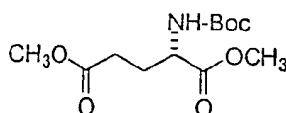
b. 举例性实施例

给出以下的合成实施例目的是进行举例性说明而绝非旨在限制本发明的范围。在没有定义异构体的情况下, 使用适宜的色谱法可以得到单一的异构体。

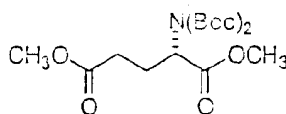
实施例 A



(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐,单水合物

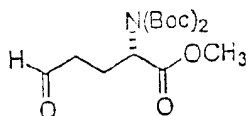


实施例-A-1) 在 0℃下, 将氯化三甲基硅烷(107.8g, 1.00mol)滴加至冷却的 L-谷氨酸(30.00g, 0.20mol)在 300mL 甲醇中的溶液中。将所得的澄清的无色溶液在室温下进行搅拌。18 小时后, 薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。然后, 将该反应冷却至 0℃, 加入三乙胺(134g, 1.33mol), 形成白色沉淀。向其中加入二碳酸二叔丁酯(49g, 0.23mol), 并使该混合物温热至室温。3 小时后, 除去溶剂并加入 700mL 乙醚。将该溶液过滤, 再用 500mL 乙醚洗涤滤饼。将滤液浓缩至 60.8g(>95%)褐色油状物, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS: $m/z = 298.1$ $[M+Na]^+$ 。 $C_{12}H_{21}NO_6$ 的 HRMS 计算值: 276.1447 $[M+H]^+$, 实测值: 276.1462。 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.45 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.15 (m, 1H)。

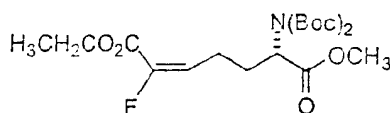


实施例-A-2) 在室温下, 向实施例-A-1 的粗产物(60g, 0.22mol)在 300mL 乙腈中的溶液中加入 4-二甲氨基吡啶(5.3g, 0.44mol)和二碳酸二叔丁酯(79.2g, 0.36mol)。将所得的混合物在室温下搅拌 2 天, 这时薄层色谱(25%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明大部分起始原料被消耗掉。在真空下除去溶剂, 得到 85g 红色油状物。将该粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 1:10

的乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 66.4g(81%)所需的二-Boc 产物, 为浅黄色固体。LCMS: $m/z = 398.2$ $[M+Na]^+$ 。C₁₇H₂₉NO₈ 的 HRMS 计算值: 398.1791 $[M+Na]^+$, 实测值: 398.1790。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H)。

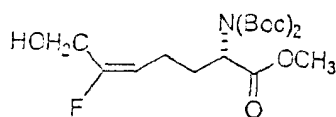


实施例-A-3) 在-78℃下, 于 30 分钟内, 将 DIBAL 的溶液(64mL 1.0M 在己烷中的溶液, 63.9mmol)滴加至实施例-A-2(20g, 53.3mmol)在 400mL 无水乙醚中的冷溶液中。加入 30 分钟后, 在-78℃下, 用水(12mL, 666mmol)使该溶液停止反应并使其温热至室温。将该混浊的混合物用 350mL 乙酸乙酯进行稀释, 用 MgSO₄ 干燥并用硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至黄色油状物。将粗品、即 18.9g 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 13.8g(75%)所需的醛产物, 为澄清的油状物。LCMS: $m/z = 368.2$ $[M+Na]^+$ 。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.19 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.91 (dd, 1H), 9.8 (s, 1H)。

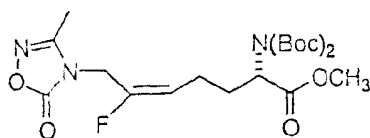


实施例-A-4) 向 2-氟磷酰基乙酸三乙酯(4.67g, 19.3mmol)在 20mL THF 中的冷(-78℃)溶液中加入正丁基锂(10.9mL, 1.6M 在己烷中的溶液, 17.5mmol)。将该混合物在-78℃下搅拌 20 分钟, 得到嫩黄色溶液。然后, 通过注射器加入实施例-A-3 的产物(6.0g, 17.5mmol)在 5mL THF 中的溶液, 并将所得的混合物在-78℃下搅拌 2 小时, 这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。在-78℃下用饱和 NH₄Cl 水溶液(30mL)使该反应停止。收集有机层, 并用乙醚(2 × 50mL)萃取水层。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓

缩。将粗品、即 8.6g 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 6.05g(79%)所需的氟代烯烃产物, 为澄清的油状物。 ^1H NMR 和 ^{19}F NMR 表明分离出的产物具有约 95:5 的 E:Z 比例。LCMS: $m/z = 456.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 456.2010 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 实测值: 456.2094。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 20$ Hz), 6.2 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 30$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.12 (d, 0.09F, $J = 31$ Hz, 9%Z-异构体), -121.6 (d, 0.91F, $J = 20$ Hz, 91%E-异构体)。

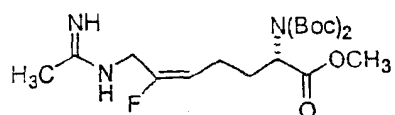


实施例-A-5) 在室温下, 向实施例-A-4(805mg, 1.86mmol)在 20mL 甲醇中的溶液中以每份 200mg 逐份加入固体 NaBH_4 (844mg, 22.3mmol)。将该反应在环境温度下搅拌 18 小时, 这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明大部分起始原料被消耗掉了。用 20mL 饱和 NH_4Cl 水溶液使该反应停止并用乙酸乙酯($2 \times 35\text{mL}$)萃取。将有机层合并、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 700mg 澄清的油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 353mg(48%)所需的烯丙醇产物, 为澄清的油状物, ^{19}F NMR 表明其主要含有所需的 E-异构体。LCMS: $m/z = 414.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, $J = 20$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.1 (d, 0.02F, $J = 37$ Hz, 2%Z-异构体), -111.8 (d, 0.98F, $J = 24$ Hz, 98%E-异构体)。

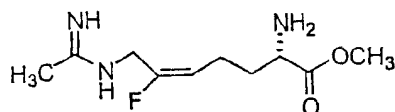


实施例-A-6) 向实施例-A-5(1.37g, 3.5mmol)、聚合物-支撑的三苯基膦(3mmol/g, 1.86g, 5.6mmol)和 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(450mg,

4.55mmol)在 50mL THF 中的混合物中滴加偶氮二甲酸二甲酯(820mg, 5.6mmol)。将该反应在室温下搅拌 1 小时, 这时薄层色谱(40%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。将该混合物用硅藻土过滤, 并浓缩滤液。将所得的黄色油状物在 30mL 二氯甲烷和 30mL 水之间进行分配。将有机层分离出来、用水(1 × 30mL)和盐水(1 × 30mL)洗涤、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 1.8g 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 670mg(40%)所需的被保护的 E-烯丙胺产物, 为澄清的油状物, ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 E-异构体。LCMS: $m/z = 496.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1H, $J = 20$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -110.8 (q, 1F, $J = 20$ Hz)。



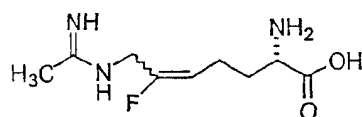
实施例-A-7) 将实施例-A-6 的产物(670mg, 1.4mmol)溶解在 25mL 甲醇和 25mL 25%乙酸水溶液中。加入锌粉(830mg, 12.7mmol), 并将该混合物在超声下搅拌 8 小时, 这时 HPLC 分析表明仅有 20%的起始原料残留。将 Zn 粉从反应混合物中滤出, 将滤液在-20℃下贮存 12 小时。将滤液温热至室温, 加入另外的冰醋酸(7mL)和锌粉(400mg, 6.1mmol), 并将该混合物在室温下超声 1 小时, 这时 HPLC 分析表明有 96%的产物。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩滤液。将粗品在 YMC Combiprep 柱上用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化, 在 8 分钟内用梯度 20-95%A(A:100%含 0.01%三氟乙酸的乙腈, B:100%含 0.01%三氟乙酸的 H_2O)洗脱。将含产物的级分合并并浓缩, 得到 344mg(45%)所需的乙胺产物, 为三氟乙酸盐形式, ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 E-异构体。LCMS: $m/z = 432.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.52 (s, 18H), 2.9 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.2 (d, 1H), 5.4 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 20$ Hz)。 ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -110.83 (m, 1F, $J = 20$ Hz)。



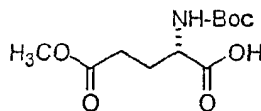
实施例-A-8) 将实施例-A-7 产物样品溶解在冰醋酸中。向搅拌下的该溶液中加入 10 当量 1N HCl 的二噁烷溶液。将该溶液在室温下搅拌 10 分钟后，在真空下除去所有溶剂，得到所列举的甲酯二盐酸盐。

实施例 A) 将实施例-A-7(344mg, 1.4mmol)在 6mL 6.0N HCl 中的溶液回流 1 小时。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并将其再浓缩 3 次，然后在 1.0N HCl 中浓缩 5 次，以除去任何剩余的 TFA 盐。在完成时，得到 160mg(37%)所需的(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸，二盐酸盐产物，为白色固体，熔点 51.5-56.3℃， ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 E-异构体。LCMS: $m/z = 218.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。C₉H₁₆FN₃O₂ 的 HRMS 计算值: 218.1305 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，实测值: 218.1325。 ^1H NMR (D₂O) δ 1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 21$ Hz)。 ^{19}F NMR (D₂O) δ -109.9 (m, 1F, $J = 20$ Hz)。

实施例 B

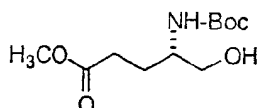


(2S,5E/Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸，二盐酸盐

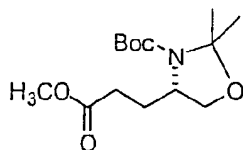


实施例-B-1) 向冷却(0℃)的 L-谷氨酸 5-甲酯(50.00g, 0.31mol)在 400mL 1:1 H₂O:二噁烷中的溶液中加入三乙胺(38.35g, 0.38mol)，然后加入二碳酸二叔丁酯(80.00g, 0.37mol)。将所得的澄清的无色溶液在室温下进行搅拌。18

小时后, 薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。用 200mL 1.0N KHSO₄ 水溶液使该反应混合物停止反应。取出有机层, 将水层用乙酸乙酯(3 × 100mL)萃取。将有机层合并、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩, 得到 72.00g(89%)所需产物, 为浅黄色油状物。LCMS: $m/z = 284.1$ [M+Na]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.34 (d, 1H), 5.24 (d, 1H)。

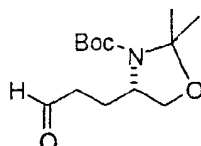


实施例-B-2) 在-10℃下, 向实施例-B-1 的产物(72.60g, 0.28mol)在 300mL THF 中的溶液中迅速加入 4-甲基吗啉(28.11g, 0.28mol)和氯甲酸异丁酯(37.95g, 0.28mol)。该澄清的黄色溶液立即形成白色沉淀。4 分钟后, 将所得的混浊的黄色混合物进行过滤, 将滤液冷却至-10℃并滴加 NaBH₄(15.77g, 0.42mol)在 200mL H₂O 中的溶液, 同时将温度保持在零度以下。加入所有 NaBH₄后, 除去冰浴, 将该反应在室温下搅拌 1.5 小时。用 200mL H₂O 使反应混合物停止反应。分离出有机层, 将水层用乙酸乙酯(3 × 100mL)萃取。将有机层合并、用盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩, 得到 58g(85%)所需产物, 为黄色油状物。LCMS: $m/z = 270.1$ [M+Na]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.42 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.8 (d, 1H)。

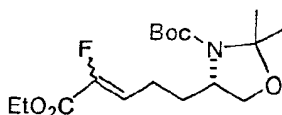


实施例-B-3) 向实施例-B-2(30.95g, 0.13mol)在 100mL 苯中的溶液中加入 2,2-二甲氧基丙烷(65.00g, 0.63mol), 然后加入对甲苯磺酸(2.40g, 12.5mmol)和 5g 3Å 分子筛。将所得的混合物回流 2 小时, 这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明反应完全。将混合物冷却至室温、用乙醚(150mL)稀释并用饱和 NaHCO₃ 水溶液(100mL)洗涤, 然后用盐水(100mL)洗涤。将

有机层用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 30.5g 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化,用 1:10 乙酸乙酯:己烷洗脱,得到 15.40g(42%) 所需产物,为浅黄色油状物。LCMS: $m/z = 310.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42 (s, 12H), 1.56 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H)。

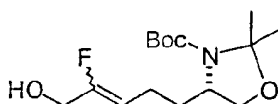


实施例-B-4) 将 DIBAL(6.0mL 1.0M 在甲苯中的溶液)滴加至实施例-B-3 的产物(1.00g, 3.00mmol)在 10mL 二氯甲烷中的冷(-78°C)溶液中。30 分钟后,用 5mL 饱和酒石酸钠钾(罗谢尔盐)使反应停止,然后使其温热至室温。然后将该混合物用硅藻土垫过滤、用 MgSO_4 干燥、再过滤并浓缩,得到黄色油状物。将粗品、即 610 mg 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化,用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱,得到 550mg(71%)所需产物,为澄清的油状物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50 (s, 12H), 1.58 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 9.8 (s, 1H)。

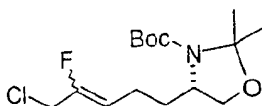


实施例-B-5) 向冰冷却的(0°C)2-氟-膦酰基乙酸三乙酯(6.70g, 27.6mmol)在 100mL 二氯甲烷中的溶液中加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.70g, 31.0mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,得到橙色溶液。然后,通过注射器加入冰冷却的(0°C)实施例-B-4 的产物(5.71g, 22.2mmol)在 15mL 二氯甲烷中的溶液,将所得的混合物在室温下搅拌 18 小时,这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。在真空下除去溶剂,将所得的混合物在 200mL 乙酸乙酯和 100mL 水之间进行分配。收集有机层,将水层用乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用 1.0M KHSO_4 水溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤、用 MgSO_4 干燥、

过滤并浓缩，得到所需的氟代烯烃产物，为黄色油状物(8.0g)。 ^1H NMR 和 ^{19}F NMR 表明分离出的产物具有约 70:30 的 Z:E 比例。LCMS: $m/z = 368.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.9-6.0 (dt, 1H, $J = 20$ Hz), 6.05-6.20 (dt, 1H, $J = 33$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.89 (d, 0.7F, $J = 38$ Hz, 70%Z-异构体), -122.05 (d, 0.3F, $J = 20$ Hz, 30%E-异构体)。该混合物不经进一步纯化直接以粗品形式使用。

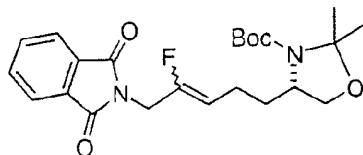


实施例-B-6) 通过注射器向实施例-B-5 的产物(8.0g, 23.0mmol)在 70mL THF 中的冰冷(0°C)溶液中加入 LiBH_4 (12.7mL 2.0M 在 THF 中的溶液, 25.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 18 小时，这时薄层色谱(30% 乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。除去 THF，将所得的混合物溶解在二氯甲烷中。冷却至 0°C 后，缓慢加入 1.0M KHSO_4 水溶液以使反应停止。然后用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)对该混合物进行萃取。将有机层合并、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 8.0g 澄清的油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化，用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱，得到 900mg (13%)所需产物，为澄清的油状物形式。LCMS: $m/z = 326.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.79-4.94 (dm, 1H), 5.10-5.25 (dt, 1H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.82 (dt, 0.7F, $J = 38$ Hz, 70%Z-异构体), -111.09 (dt, 0.3F, $J = 27$ Hz, 30%E-异构体)。

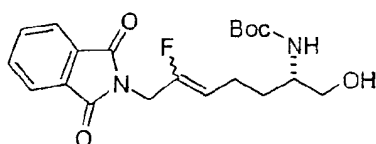


实施例-B-7) 向实施例-B-6 的产物(950mg, 3.1mmol)在 5mL 吡啶中的冰冷(0°C)溶液中加入甲磺酰氯(390mg, 3.4mmol)。将该反应在 0°C 下搅拌 5 分钟，然后使其温热至室温并搅拌 3 小时，这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。将该反应用乙醚(10mL)稀释并用饱和

NaHCO₃ 水溶液(20mL)、然后用 1.0M 柠檬酸(20mL)洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩,得到 500mg(51%)所需的烯丙基氯产物,为白色固体。该产物不经进一步纯化直接使用。LCMS: $m/z = 344.1$ [M+Na]⁺。

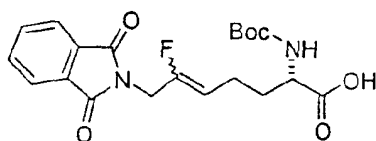


实施例-B-8) 向搅拌下的实施例-B-7 的产物(440mg, 1.37mmol)在 10mL DMF 中的溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾盐(290mg, 1.57mmol)。将所得的混合物加热回流 18 小时,这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。将冷却的混合物用 30mL 水稀释、用乙酸乙酯(30mL)萃取两次、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩,得到 540mg(91%)所需产物,为黄色油状物。LCMS: $m/z = 455.2$ [M+Na]⁺。HRMS 计算值: 433.2139 [M+H]⁺, 实测值: 433.2144。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.4 (s, 18H), 1.6 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 3.6-4.42 (m, 4H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H), 5.2 (m, 乙烯基, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (m, 2H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -117.09 (m, 0.7F, $J = 38$ Hz, 70%Z-异构体), -111.61 (m, 0.3F, $J = 22$ Hz, 30%E-异构体)。

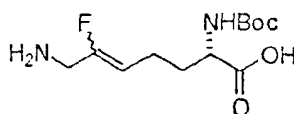


实施例-B-9) 将实施例-B-8 的产物(600mg, 1.38mmol)溶解在 8mL 乙酸和 2mL 水中。将该混合物在室温下搅拌过夜,这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。将该溶液在氮气流下浓缩,并将粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化,用 1:2 乙酸乙酯:己烷洗脱,得到 248mg(63%)所需产物,为白色固体。LCMS: $m/z = 415.1$ [M+Na]⁺。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.41 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 37$ Hz), 7.73 (m, 2H), 7.86 (m, 2H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -116.96 (dt, 0.8F, $J = 37$ Hz, 80%Z-异构体), -111.09 (dt, 0.2F, $J =$

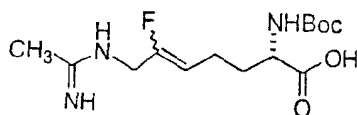
22 Hz, 20%E-异构体)。



实施例-B-10) 向搅拌下的实施例-B-9 的产物(237mg, 0.605mmol)在 6mL DMF 中的溶液中加入重铬酸吡啶𬭩(1.14g, 3.03mmol)。该溶液变成深橙色, 将其在室温下搅拌 18 小时, 这时将其倒入 20mL H₂O 中。用乙酸乙酯(4 × 25mL)萃取该混合物。将合并的有机层用 5% KHCO₃ 水溶液(3 × 25mL)洗涤。将水层用 1.0M KHSO₄ 酸化至 pH=3, 然后用乙酸乙酯(3 × 50mL)萃取。将合并的有机层浓缩, 得到 235mg(95%)所需的氨基酸产物。所得的白色固体不经进一步纯化直接以粗品形式使用。LCMS: $m/z = 429.1$ [M+Na]⁺。



实施例-B-11) 向搅拌下的实施例-B-10 的产物(230mg, 0.56mmol)在 7mL 乙醇中的溶液中加入水合肼(70mg, 1.13mmol), 将所得的溶液回流 2 小时, 形成白色沉淀。在真空下除去溶剂。将所得的白色固体溶解在 8mL 水中并用冰醋酸将其酸化至 pH=4。然后, 将其在冰浴中进行冷却并过滤。浓缩滤液, 得到 136mg(87%)所需的烯丙基胺产物, 为黄色晶体, 其不经纯化直接用于下一步骤。LCMS: $m/z = 277.1$ [M+H]⁺。

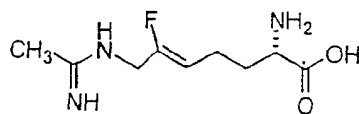


实施例-B-12) 在 1.5 小时期间内, 向搅拌下的实施例-B-11 的产物(136mg, 0.50mmol)在 6mL DMF 中的溶液中分三份加入乙亚胺酸乙酯(252mg,

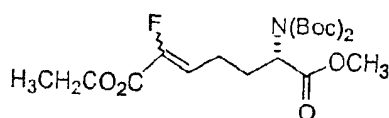
2.04mmol)。完全加入后,将混合物在室温下搅拌过夜。将粉红色溶液过滤,用水洗涤滤饼。在真空下除去溶剂,将所得的黄色油状物用 YMC Combiprep ODS-A 半制备柱通过反相 HPLC 进行纯化,进行 7 分钟梯度洗脱: 1-50%A(A: 100 含 0.05% TFA 的乙腈, B:100 含 0.05% TFA 的水)。将含产物的级分合并并浓缩,得到约 50mg 所需的乙脒产物,为三氟乙酸盐形式,将其用于下一步骤。LCMS: $m/z = 318.2 [M+H]^+$ 。

实施例 B) 将实施例-B-12 的产物溶解在 6mL 6.0N HCl 中并在室温下搅拌 1 小时。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并将其再浓缩 3 次以除去 TFA 盐。当 ^{19}F NMR 表明所有 TFA 被除去时,将产物在真空下干燥,得到 30mg(两步的联合收率为 20%)20:80 的 E:Z 混合物,其含有所需的 (2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐和 (2S,5Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐,为泡沫状澄清固体。 $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ 的 HRMS 计算值: 218.1305 $[M+H]^+$, 实测值: 218.1309。 ^1H NMR (D_2O) δ 2.01 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.07 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 37$ Hz), 5.4 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 37$ Hz)。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -116.8 (m, 0.8F, $J = 37$ Hz, 80%Z-异构体), -109.6 (m, 0.2F, $J = 21$ Hz, 20%E-异构体)。

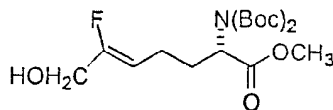
实施例 C



(2S,5Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐

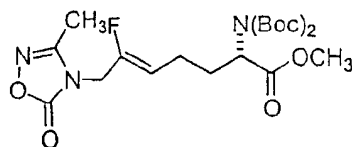


实施例-C-1) 在 0℃下, 将 2-氟-膦酰基乙酸三乙酯(3.54g, 14.6mmol)溶解在 20mL CH₂Cl₂ 中, 并加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(2.4mL, 16.4mmol)。将该混合物在 0℃下搅拌 20 分钟, 产生橙色溶液。然后, 在 0℃下加入实施例-A-3 的醛产物(4.04g, 11.7mmol)的溶液, 将所得的棕色混合物在室温下搅拌过夜, 这时 LCMS 表明没有起始原料残留。除去溶剂, 将残余物在水(60mL)和乙酸乙酯(120mL)之间进行分配。收集有机层, 水层用乙酸乙酯(2 × 50mL)萃取。将合并的有机层用水(60mL)和 10% KHSO₄ 水溶液(60mL)洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 5.7g 橙色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 3.5g(69%)所需的氟代烯烃产物, 为澄清的油状物。¹H NMR 和 ¹⁹F NMR 表明分离出的产物具有 70:30 的 Z/E 比例。C₂₀H₃₂O₈FN 的 HRMS 计算值: 456.2010 [M+Na]⁺, 实测值: 456.2017。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (dt, 乙烯基, 1H, J = 21.2 Hz), 6.1 (dt, 乙烯基, 1H, J = 32.4 Hz)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ: -129.4 (d, 0.7F, J = 34 Hz, 70%Z 异构体), -121.6 (d, 0.3F, J = 22 Hz, 30%E 异构体)。

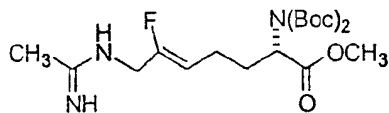


实施例-C-2) 在室温下, 将实施例-C-1 的酯产物(3.5g, 8.1mmol)溶解在 80mL 甲醇中, 然后逐份加入固体 NaBH₄(3g, 80mmol)。将该混合物在室温下搅拌 18 小时, 这时 HPLC 分析表明该反应完成>90%。用饱和 NH₄Cl 使反应停止。将产物用乙酸乙酯萃取并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发有机层, 得到 3.2g 粗品产物, 为无色油状物, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 20%-30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 2.11g(67%)氟代烯烃产物的 Z/E 混合物, 为澄清的油状物, 同时得到 0.41g(13%)所需的纯(¹⁹F NMR 表明 Z:E = 97:3)Z-异构体产物, 为澄清的油状物。C₁₈H₃₀NO₇F 的 HRMS 计算值: 414.1904 [M+Na]⁺, 实测值: 414.1911。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s,

18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H, $J = 17$ Hz), 4.8 (dt, 1H, $J = 39$ Hz), 4.9 (m, 1H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.1 (dt, 1F, $J = 39$ Hz, $J = 17$ Hz).



实施例-C-3) 将实施例-C-2 的 Z-醇产物(390mg, 1mmol)和 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(130mg, 1.3mmol)溶解在 20mL THF 中。然后, 向该溶液中加入聚合物支撑的- PPh_3 , 并将混合物温和地搅拌 10 分钟。然后, 滴加偶氮二甲酸二乙酯, 并将混合物在室温下搅拌 1 小时, 这时 LCMS 分析表明产物形成并且不存在起始原料。用硅藻土垫滤出聚合物, 用 THF 洗涤滤垫。蒸发滤液, 得到 1.0g 粗产物, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 20%至 30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 500mg 产物, 该产物中有一些酰肼副产物。将该物质用 Biotage 快速柱色谱法进行进一步纯化, 用 98:2:0.01 二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵洗脱, 得到 180mg(38%)所需的被保护的脒产物, 为澄清的油状物, ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 Z-异构体。 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 491.2517 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 实测值: 491.2523。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H, $J = 36$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -116.5 (dt, 1F, $J = 38$ Hz)。

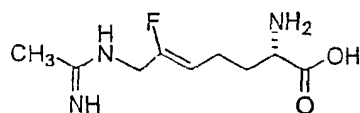


实施例-C-4) 将实施例-C-3 的产物(88mg, 0.19mmol)溶解在 4mL 含几滴甲醇的 25%的乙酸水溶液中, 然后加入锌粉(109mg, 167mmol)。将混合物在超声下搅拌 3 小时。用硅藻土垫滤出 Zn, 并用水洗涤滤垫。将滤液蒸发至

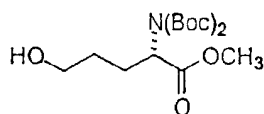
干,得到粗产物,将其在 YMC Combiprep 柱上用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化,进行 8 分钟梯度洗脱: 20%-80%A(A: 100%含 0.01%TFA 的 CAN, B: 100%含 0.01%TFA 的 H₂O)。将所需产物收集在两个级分中,浓缩合并的级分。获得的产物为无色油状物,其是三氟乙酸盐的混合物, ¹⁹F NMR 表明其仅含有所需的 Z-异构体: 30%是单 Boc-保护的产物: C₁₅H₂₆N₃O₄F 的 HRMS 计算值: 332.1986 [M+H]⁺, 实测值: 332.2001, 70%是二-Boc-保护的产物: C₂₀H₃₄N₃O₆F 的 HRMC 计算值: 432.2510 [M+H]⁺, 实测值: 432.2503。二-Boc 产物的 ¹H NMR (D₂O) δ 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H, J = 37 Hz)。 ¹⁹F NMR (D₂O) δ -117.3 (dt, 1F, J = 37 Hz)。

实施例 C) 将实施例-C-4 的混合的单-和二-BOC 产物溶解在 30mL 6N HCl 中,并将该溶液回流 4 小时,这时 LCMS 分析表明反应完全。在真空下除去过量的 HCl 和水。完成后,得到 9mg(两步的联合收率为 40%)所需的 (2S,5Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐产物,为淡黄色、吸湿性非常强的泡沫, ¹⁹F NMR 表明其仅含有所需的 Z-异构体。C₉H₁₆N₃O₂F 的 HRMS 计算值: 218.1305 [M+H]⁺, 实测值: 218.1320。 ¹H NMR (D₂O) δ 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H, J = 37 Hz)。 ¹⁹F NMR (D₂O) δ -117.3 (dt, 1F, J = 37 Hz)。

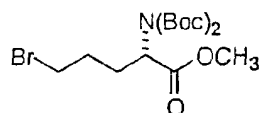
实施例 D



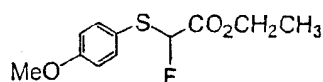
(2S,5Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,三盐酸盐,二水合物



实施例-D-1) 将实施例-D-2 的产物(3.75g, 10mmol)溶解在 60mL 甲醇中, 并在 10 小时内、室温下, 逐份加入固体 NaBH_4 (4g, 106mmol), 这时 HPLC 分析表明约 84%还原。用饱和 NH_4Cl 使该反应混合物停止反应, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥、过滤并蒸发, 得到 3.2g 粗产物, 为黄色油状物。 $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ 的 HRMS 计算值: 348.2022 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 348.2034。 ^1H NMR (CD_3OD) δ 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H)。

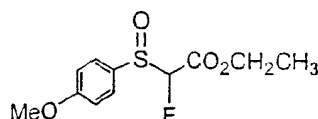


实施例-D-2) 将实施例-D-1 的醇产物(3.2g, 9.0mmol)溶解在 100mL THF 中并在冰浴中冷却。加入四溴化碳(4.27g, 12.9mmol), 并将所得的溶液在 0℃、氮气下搅拌 30 分钟。加入聚合物-支撑的 PPh_3 , 将该混合物在 0℃下温和地搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌过夜。用硅藻土过滤除去聚合物, 用 THF 洗涤硅藻土垫。蒸发滤液, 得到粗产物, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 1:3 乙酸乙酯:己烷洗脱, 得到 2.0g(两步的联合收率为 54%)所需的溴代产物, 为无色油状物。 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{Br}$ 的 HRMS 计算值: 410.1178 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 410.1137。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.9 (q, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.5 (s, 18H)。

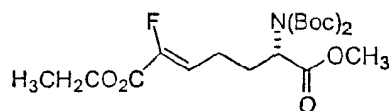


实施例-D-3) 将 NaOEt (21%在 EtOH 中, 41.1mL, 0.11mol)在 60mL 乙醇中的溶液用对-甲氧基苯硫醇(14.0g, 0.1mol)进行处理, 然后用氯氟乙酸乙酯(18.3g, 0.13mol)进行处理。将该混合物在室温下搅拌 2 小时并用 250mL 1:1

己烷:乙酸乙酯稀释。将有机层用水洗涤三次并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发干燥的有机层, 得到 25g 粗产物, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{SF}$ 的 LCMS: $m/z = 267.10$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.5 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.0 (d, 1H, $J = 51.9$ Hz), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -146.2 (d, 1F, $J = 53.6$ Hz)。

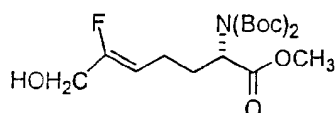


实施例-D-4) 将实施例-D-3 的粗产物(24g, 0.1mol)在 200mL 二氯甲烷中的溶液冷却至 -78°C 并用处于 200mL 二氯甲烷中的 3-氯过苯甲酸(27g, 0.12mol)进行处理。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜, 这时 LCMS 分析表明产物形成并且没有起始原料残留。将固体滤出, 用饱和 NaHCO_3 和 NH_4Cl 洗涤滤液。将有机层用 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到 30g 橙色的油状物, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 2:1 己烷:乙酸乙酯洗脱, 得到 17.5g(70%)所需的亚砷产物, 为灰白色油状物。 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{FS}$ 的 HRMS 计算值: 261.0597 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 261.0598。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.6 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.6 (d, 1H, $J = 50$ Hz 主要非对映体), 5.4 (d, 1H, $J = 49$ Hz 次要非对映体), 4.2 (q, 2H), 3.8 (s, 3H), 1.2 (t, 3H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -194.3 (d, 1F, $J = 53.6$ Hz 主要非对映体), -191.7 (d, 1F, $J = 50.4$ Hz 次要非对映体)。

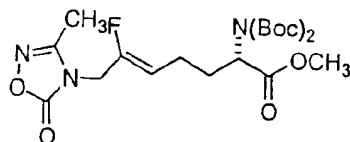


实施例-D-5) 将 NaH (60%在矿物油中, 212mg, 5.3mmol)在 6mL 干燥 DMF 中的混悬液在氮气下冷却至 0°C , 并用实施例-D-4 的亚砷产物(1.25g, 4.8mmol)在 2mL DMF 中的溶液进行处理。在室温下搅拌 20 分钟后, 将混合物冷却至 5°C , 一次性加入实施例-D-2 的溴代产物(2.17g, 5.3mmol)。将该反应在室温下搅拌 3 小时, 然后在 95°C 下加热回流 1 小时, 这时 LCMS

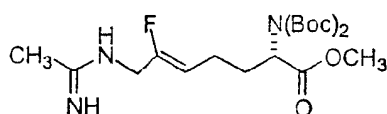
分析表明产物形成。将混合物倒入冰/ NH_4Cl 水溶液混合物中。用 1:1 己烷:乙酸乙酯萃取产物。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并蒸发, 得到 3.17g 黄色的油状物粗品, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 1.05g(50%)所需的氟代烯烃酯产物, 为无色油状物。 ^{19}F NMR 表明分离出的产物含有 95:5 所需的 Z-异构体。 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{FN}$ 的 HRMS 计算值: 456.2010 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 实测值: 456.2017。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.5 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 6.1 (dt, 乙烯基, 1H, $J=32.4$ Hz, Z 异构体)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.4 (d, 0.95F, $J=34.8$ Hz, 95%Z 异构体), -121.6 (d, 0.05F, $J=21.6$ Hz, 5%E 异构体)。



实施例-D-6) 在室温下, 将实施例-D-5 的酯产物(1.05g, 2.4mmol)溶解在甲醇中, 并逐份加入固体 NaBH_4 。将该混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后加入 2mL 水, 并将该混合物再搅拌 3 小时, 这时 HPLC 分析表明反应完成 >95%。用饱和 NH_4Cl 使反应停止。用乙酸乙酯萃取产物, 将有机层用 Na_2SO_4 干燥并蒸发, 得到 0.95g 粗产物, 为无色油状物。 ^{19}F NMR 表明分离出的产物仅含有所需的 Z-异构体。 $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_7\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 414.1904 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 实测值: 414.1949。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.48 (s, 18H), 2.0 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.1 (dd, 2H, $J=17$ Hz), 4.8 (dt, 1H, $J=36$ Hz), 4.9 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -119.1 (dt, 1F, $J=38$ Hz, $J=17$ Hz)。



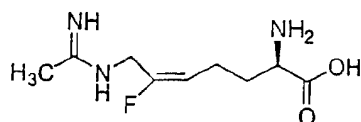
实施例-D-7) 将实施例-D-6 的醇产物(0.95g, 2.4mmol)和 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(290mg, 2.9mmol)溶解在 60mL THF 中。加入聚合物结合的三苯基膦, 并将该混合物温和地搅拌 10 分钟。然后, 滴加偶氮二甲酸二甲酯, 将混合物在室温下搅拌 1 小时, 这时 LCMS 分析表明产物形成并且没有起始原料残留。将聚合物用硅藻土垫滤出并用 THF 洗涤滤垫。蒸发滤液, 得到的残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。将有机层用水洗涤两次、用 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到 1.3g 粗产物, 将其用 Biotage 快速柱色谱法进行纯化, 用 20%至 30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 390mg(两步的联合收率为 34%)所需的被保护的脒产物, 为无色油状物。 ^{19}F NMR 表明分离出的产物仅含有所需的 Z-异构体。 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_8\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 491.2517 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 实测值: 491.2523。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.5 (s, 18H), 1.9 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.0 (dt, 1H, $J = 36$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -116.5 (dt, 1F, $J = 38$ Hz)。



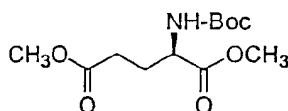
实施例-D-8) 将实施例-D-7 的产物(390mg, 0.82mmol)溶解在 20mL 含 4mL 甲醇的 25%的 HOAc 水溶液中, 分两份加入 Zn 粉(482mg, 7.42mmol)。将该混合物在超声下搅拌 3 小时。用硅藻土垫滤出 Zn 并用水洗涤滤垫。将滤液蒸发至干, 得到粗品, 将其用反相 HPLC 进行纯化。收集含所需产物的级分, 将其合并并浓缩。获得的产物为无色油状物, 其是三氟乙酸盐的混合物, ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 Z-异构体: 30%是单-Boc 保护的产物: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 332.1986 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 332.2001; 70%是二 Boc 保护的产物: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}$ 的 HRMS 计算值: 432.2510 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 432.2503。二 Boc 产物的 ^1H NMR (D_2O) δ 1.3 (s, 18H), 1.8 (m, 1H), 2.1 (m, 3H), 2.1 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 37$ Hz)。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -117.3 (dt, 1F, $J = 37$ Hz)。

实施例 D) 将实施例-D-8 的单和二 BOC 产物溶解在 80mL 6N HCl 中并将该溶液加热回流 1 小时, 这时 LCMS 分析表明反应完全。在真空下除去过量的 HCl 和水, 得到 150mg(两步的联合收率为 50%)所需的(2S,5Z)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 三盐酸盐, 二水合物产物, 为淡黄色、吸湿性非常强的泡沫。 $C_9H_{16}N_3O_2F$ 的 HRMS 计算值: 218.1305 $[M+H]^+$, 实测值: 218.1290。 ^1H NMR (D_2O) δ 1.3 (s, 18H), 1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.8 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 4.9 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 37$ Hz)。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -117.3 (dt, 1F, $J = 37$ Hz)。 $C_9H_{16}N_3O_2F \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$ 的分析计算值: C, 29.81; H, 6.39; N, 11.59; 实测值: C, 29.80; H, 6.11; N, 11.20。

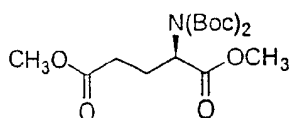
实施例 E



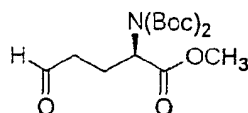
(2R,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐,单水合物



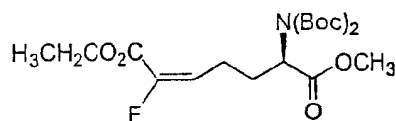
实施例-E-1) 在 $0^\circ C$ 下, 将氯化三甲基硅烷滴加至冷却的 D-谷氨酸在甲醇中的溶液中。将所得的澄清的无色溶液在室温下进行搅拌直至薄层色谱分析表明没有起始原料残留。然后将反应冷却至 $0^\circ C$, 加入三乙胺, 形成白色沉淀。加入二碳酸二叔丁酯, 并使混合物温热至室温。3 小时后, 除去溶剂, 加入乙醚。将溶液过滤, 用另外的乙醚洗涤滤饼。浓缩滤液, 得到所需的单-Boc 二酯产物, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。



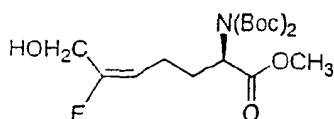
实施例-E-2) 在室温下, 向实施例-E-1 的粗产物在乙腈中的溶液中加入 4-二甲氨基吡啶和二碳酸二叔丁酯。将所得的混合物在室温下进行搅拌, 直至薄层色谱分析表明大部分起始原料被消耗掉。在真空下除去溶剂, 将所得的残余物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 得到所需的二-Boc 保护的二酯产物。



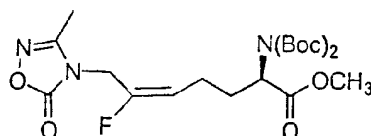
实施例-E-3) 在-78℃下, 将 DIBAL 的溶液滴加至实施例-E-2 在无水乙醚中的冷溶液中。在-78℃下 30 分钟后, 用水使该溶液停止反应并使其温热至室温。将所得的混浊混合物用乙酸乙酯稀释、用 MgSO₄ 干燥并用硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 所得残余物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 得到所需的醛产物。



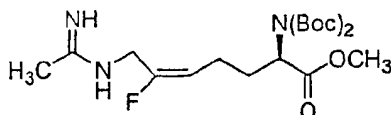
实施例-E-4) 向 2-氟膦酰基乙酸三乙酯在 THF 中的冷(-78℃)溶液中加入正丁基锂。将该混合物在-78℃下进行搅拌, 产生嫩黄色溶液。然后通过注射器加入实施例-E-3 的产物在 THF 中的溶液, 将所得的混合物在-78℃下进行搅拌, 直至薄层色谱分析表明没有起始原料残留。在-78℃下, 用饱和 NH₄Cl 水溶液使反应停止。收集有机层, 用乙醚萃取水层。将合并的有机物用水和盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。然后将粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 得到所需的氟代烯烃产物。



实施例-E-5)向处于室温下的实施例-E-4 在甲醇中的溶液中逐份加入固体 NaBH_4 。将该反应在环境温度下进行搅拌直至薄层色谱分析表明大部分起始原料被消耗掉了。用饱和 NH_4Cl 水溶液使反应停止并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化，得到所需的烯丙醇产物。



实施例-E-6) 向实施例-E-5、聚合物-支撑的三苯基膦和 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮在 THF 中的混合物中滴加偶氮二甲酸二甲酯。将反应混合物在室温下进行搅拌直至薄层色谱分析表明没有起始原料残留。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩滤液。将所得的黄色油状物在二氯甲烷和水之间进行分配。将有机层分离出来、用水和盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化，得到所需的被保护的 E-烯丙基脒产物。

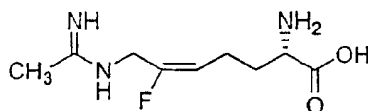


实施例-E-7) 将实施例-E-6 的产物溶解在甲醇和乙酸水溶液中。加入锌粉，将混合物在超声下进行搅拌直至 HPLC 分析表明几乎没有起始原料残留。用硅藻土将 Zn 粉从反应产物中滤出并浓缩滤液。将粗品用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化。将含产物的级分合并并浓缩，得到所需的乙脒产物，为三氟乙酸盐。

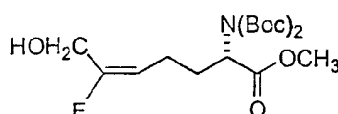
实施例 E) 将实施例-E-7 在 6.0N HCl 中的溶液回流 1 小时。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并用 1.0N HCl 反复浓缩以除去任何残留的 TFA 盐，得到所需的(2R,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸，

二盐酸盐产物。

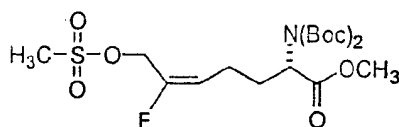
实施例 F



(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐,单水合物

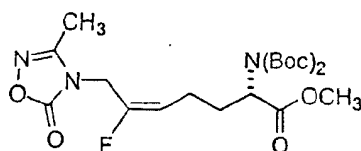


实施例-F-1) 在 30 分钟内, 向处于氮气下的实施例-A-3 的产物(5.0g, 11.5mmol)的 THF(45ml)溶液中滴加 Red-Al(5.22ml, 17.4mmol)在 5.6mL THF 中的溶液。将内部温度保持在-10℃以下。5 分钟后, 用 33.7mL 1.3M 酒石酸 Na·K 使反应停止。向混合物中加入甲苯(11mL)以促进分离。将有机层用 33.7ml 1.3M 酒石酸 Na·K 洗涤、然后用盐水(40mL)洗涤。合并有机层、将其用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 3.8g(84%)淡黄色油状物直接用于下一步骤。LCMS: $m/z = 414.2$ $[M+Na]^+$ 。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 1.95 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.15 (dt, 1H, $J = 20$ Hz)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -119.1 (d, 0.02F, $J = 37$ Hz, 2%Z-异构体), -111.8 (d, 0.98F, $J = 24$ Hz, 98% E-异构体)。



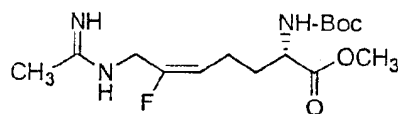
实施例-F-2) 向处于-10℃下的实施例-F-1 的产物(50.0g, 0.128mol)在 500mL 二氯甲烷中的溶液中加入三乙胺(18.0g, 0.179mol)。缓慢加入甲磺酰氯(17.5g, 0.153mol)在 50mL 二氯甲烷中的溶液以将温度保持在-10℃。将

该反应在-10℃下搅拌 45 分钟，这时薄层色谱(50%乙酸乙酯的己烷溶液)分析和 LCMS 表明大部分起始原料被消耗掉了。用 600mL 1.0M 柠檬酸使反应停止并用乙酸乙酯(2 × 400mL)萃取。将有机层合并、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 70g 黄色油状物直接用于下一步骤。LCMS: $m/z = 492.2$ [M+Na]。



实施例-F-3) 向处于室温下的实施例-F-2 的产物(70.0g, 0.128mol)在 400mL 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮钾盐(28.7g, 0.192mol)。将该反应在室温下搅拌 2.5 小时，这时薄层色谱(30%乙酸乙酯的己烷溶液)分析和 LCMS 表明起始原料被消耗掉了。将该反应用 400mL 水稀释并用乙酸乙酯(5 × 400mL)萃取。将有机层合并、用 400mL 水、400mL 盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 70g 黄色油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化，用 1:4 乙酸乙酯:己烷洗脱，得到 38g(63%)略带黄色的油状物。

实施例-F-4) 将实施例-F-3 的一些一式两份制备的产物的组合在 Merk 硅胶 MODCOL 柱上用 HPLC 柱色谱法进行纯化，以 500mL/分钟的流速进行等度洗脱，洗脱剂为 60:40 的 MtBE:庚烷。对回收的 63g 物质的第二次纯化是在手性 Pak-AD 柱上的手性 HPLC 柱色谱法，以 550mL/分钟的流速等度洗脱，洗脱剂为 10:90 A:B(A:100%乙醇, B:100%庚烷)。将含产物的级分合并并浓缩，得到 41g(68%)所需的被保护的 L,E-烯丙基脒产物，为澄清的油状物，¹⁹F NMR 和手性柱色谱表明其仅含有所需的 L 和 E-异构体。LCMS: $m/z = 496.2$ [M+Na]⁺。[M+NH₄]⁺。C₂₁H₃₂FN₃O₈ 的 HRMS 计算值: 491.2507 [M+NH₄]⁺，实测值: 491.2517。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 18H), 1.85 (m, 1H), 2.2 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 5.3 (dt, 1H, *J* = 20 Hz)。 ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -110.8 (q, 1F, *J* = 20 Hz)。

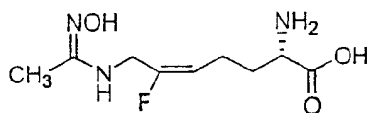


实施例-F-5) 将实施例-F-4 的产物(22.5g, 0.047mol)溶解在 112mL 甲醇中。开始进行剧烈搅拌并加入 225mL 40%乙酸水溶液, 然后加入锌粉(11.5g, 0.177mmol)。使搅拌下的反应回流(约 60℃)2.5 小时, 这时 HPLC 分析表明大部分起始原料已经被消耗掉。将反应冷却并用硅藻土将 Zn 从反应混合物中滤出, 用另外的甲醇充分洗涤硅藻土。将滤液和甲醇洗涤液合并并浓缩。用二氯甲烷(2 × 500mL)洗涤所得的油质-白色固体并用硅藻土垫过滤, 用另外 500mL 二氯甲烷进行洗涤。将滤液合并并浓缩, 得到淡黄色油状物。将粗品、即 39g 淡黄色油状物在 200mL 硅胶上用柱过滤(plug filtration)进行纯化, 用 80:19:1 的甲醇:二氯甲烷:乙酸洗脱, 得到 13g(83%)所需的产物。LCMS: $m/z = 432.3$ $[M+H]^+$ 。1 $[M+H]^+$ 。C₁₅H₂₆FN₃O₄ 的 HRMS 计算值: 332.1986 $[M+H]^+$, 实测值: 332.1982。¹H NMR (CD₃OD) δ 1.42 (s, 9H), 1.7 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 4.2 (d, 2H), 5.1 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 21$ Hz)。¹⁹F NMR (CD₃OD) δ -110.83 (m, 1F, $J = 21$ Hz)。

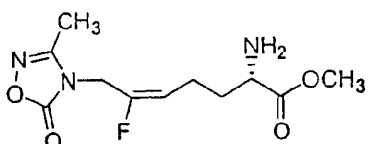
实施例 F) 将实施例-F-5 的产物(22g, 0.066mol)在 750mL 6.0N HCl 中的溶液回流 45 分钟。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并再浓缩三次。将粗品在 YMC ODS-AQ 柱上用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化, 在 60 分钟中用 100%B 等度洗脱 30 分钟, 然后用 0-100%A 梯度洗脱 10 分钟, 并用 100%A 洗 20 分钟(A:100%乙腈, B:100%含 0.0025%乙酸的 H₂O)。将含产物的级分合并并浓缩, 得到 3.5g(68%)所需的乙脒产物, 为二盐酸盐形式, 其仅含有所需的(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐, 获得的二盐酸盐产物为白色固体, 熔点 51.5-56.3℃, ¹⁹F NMR 表明其仅含有所需的 E-异构体。LCMS: $m/z = 218.1$ $[M+H]^+$ 。C₉H₁₆FN₃O₂ 的 HRMS 计算值: 218.1305 $[M+H]^+$, 实测值: 218.1325。¹H NMR (D₂O) δ

1.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.7 (t, 1H), 4.00 (d, 2H), 5.3 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 21$ Hz). ^{19}F NMR (D_2O) δ -109.9 (m, 1F, $J = 20\text{Hz}$). $[\delta]_{589} = +15.3$ (C, 0.334, (H_2O);), $[\delta]_{365} = +52.8$ (C, 0.334, (H_2O)).

实施例 G



(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-肟基乙基)氨基]-5-庚烯酸

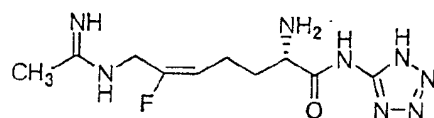


实施例-G-1) 向搅拌下的实施例-F-3 的产物(14g, 30.0mmol)在 100mL 甲醇中的冷(0℃)溶液中通入气体 HCl 5 分钟。将所得的深黄色溶液再搅拌 30 分钟, 这时 HPLC 表明起始原料完全被消耗掉。将所得的混合物用饱和 NaHCO_3 中和至 $\text{pH}=8$, 并用 EtOAc 萃取产物。将有机层用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到所需的氨基酯产物, 为深黄色油状物, 将其以粗品形式用于下一步骤。LCMS: $m/z = 274$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.8 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 3.42 (bm, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.4 (dd, 2H), 5.40 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 21$ Hz). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -110.38 (m, 1F, $J = 21$ Hz)。

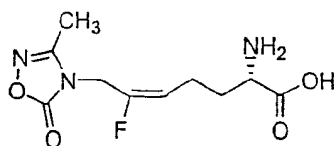
实施例 G) 将实施例-G-1 的产物(8g, 30mmol)在 70mL 2.5N NaOH 中的溶液搅拌 10 分钟, 这时 HPLC 分析表明起始原料被完全消耗。将所得的溶液用 12N HCl(约 50mL)中和至 $\text{pH}=7-8$ 并对其进行浓缩。将所得的浆液用甲醇洗涤、过滤以除去盐, 并浓缩至棕色油状物。将粗品在 YMC ODS-AQ 柱上用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化, 在 60 分钟中用 100% B 等度洗脱 30 分钟, 然后用 0-100% A 梯度洗脱 10 分钟, 并用 100% A 洗 20 分钟(A:

100%乙腈, B: 100%)。将含产物的级分合并并浓缩, 得到 1.0g(14%)所需产物, 为白色固体。将产物用热水和异丙醇重结晶, 并通过过滤对其进行收集, 得到纯(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-肟基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 为白色结晶性固体。熔点: 198.00-200.00℃。LCMS: $m/z = 234.1$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (D_2O) δ 1.8 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.6 (t, 1H), 3.9 (d, 2H), 5.2 (dt, 乙烯基, 1H, $J = 21$ Hz)。 ^{19}F NMR (D_2O) δ -112.1 (m, 1F, $J = 20$ Hz)。 $C_9H_{16}FN_3O_3$ 的分析计算值: C, 46.35; H, 6.91; N, 18.02; O, 20.58。实测值: C, 46.44; H, 6.95; N, 17.94; O, 20.78。手性分析>97.7%: CrownPak CR(+), 以 0.8mL/分钟的流速用 100% A(A: $HClO_4$ 水溶液, pH=1.5)等度洗脱。

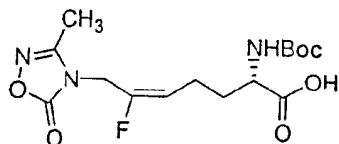
实施例 H



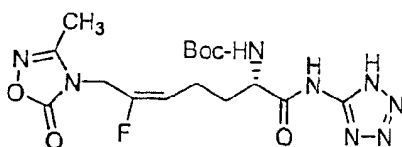
(2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)-5-庚烯酰胺, 二盐酸盐



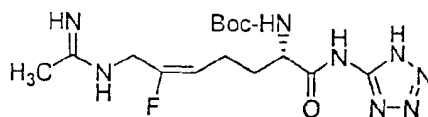
实施例-H-1) 将实施例-F-3 的产物(6.1g, 0.013mol)溶解在 4mL 甲醇中。开始进行剧烈搅拌并加入 10mL 6N HCl。将该搅拌下的反应回流(约 60℃)18 小时, 这时 HPLC 分析表明大部分起始原料已经被消耗掉。将反应进行冷却并浓缩, 得到 3.3g(100%)橙色油状物。LCMS: $m/z = 282$ $[M+Na]^+$ 。



实施例-H-2) 将实施例-H-1 的产物(3.3g, 0.013mol)溶解在 12mL 1:1 的 H₂O:二噁烷中。开始进行搅拌并加入三乙胺(1.95g, 0.019mol)。将反应冷却至 0℃ 并加入二碳酸二叔丁酯(3.4g, 0.016mol)。使反应温热至室温, 这时加入乙腈(4mL)以溶解固体。将该反应在室温下搅拌 18 小时, 这时 HPLC 分析表明大部分起始原料已经被消耗掉。用 1.0N KHSO₄(25mL)使反应停止并将其用乙酸乙酯(3 × 50mL)萃取, 将有机层用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将粗品、即 3.5g 深色油状物用快速柱色谱法进行纯化, 用 4:95:1 的甲醇:二氯甲烷:乙酸洗脱, 得到 2.4g(52%)所需产物, 为淡黄色油状物。LCMS: $m/z = 382$ [M+Na]⁺。



实施例-H-3) 将实施例-H-2 的产物(2.4g, 0.007mol)溶解在 13mL THF 中。开始进行搅拌并加入 5-氨基四唑单水合物(0.83g, 0.008mol), 然后加入 1,3-二异丙基碳二亚胺(1.0g, 0.008mol)。将所得的混合物在室温下搅拌 3 小时, 这时 HPLC 表明大部分起始原料已经被消耗掉。向该反应中加入 12mL 水并通过真空蒸馏除去 THF。加入乙醇(30mL)并将反应加热至回流。回流 15 分钟后, 将反应冷却至 -10℃, 这时所需产物从溶液中析出沉淀。通过过滤收集该产物, 得到 1.25g(50%)白色固体。LCMS: $m/z = 449$ [M+Na]⁺。

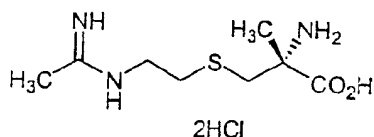


实施例-H-4) 将实施例-H-3 的产物(1.0g, 0.0023mol)溶解在 5mL 甲醇中。开始进行剧烈搅拌并加入 10mL 40% 乙酸水溶液, 然后加入锌粉(0.5g, 0.008mol)。将该搅拌下的反应回流(约 60℃)1.5 小时, 这时 HPLC 分析表

明大部分起始原料已经被消耗掉。将反应进行冷却并用硅藻土将 Zn 从反应混合物中滤出，用另外的甲醇充分洗涤硅藻土。将滤液和甲醇洗涤液合并并浓缩。将所得的油质-白色固体在 YMC ODS-AQ 柱上用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化，在 60 分钟中用 100% B 等度洗脱 30 分钟，然后用 0-100% A 梯度洗脱 10 分钟，并用 100% A 洗 20 分钟 (A: 100% 乙腈, B: 100% 含 0.0025% 乙酸的 H₂O)。将含产物的级分合并并浓缩，得到 0.390g (44%) 所需的乙脒产物，为白色固体。LCMS: $m/z = 407.3$ [M+Na]。

实施例 H) 将实施例-H-4 的产物(0.30g, 0.780mmol)溶解在 5mL 浓 HOAc 中。向其中加入 1mL 4N HCl 的二噁烷溶液。将反应在室温下搅拌 5 分钟。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并再浓缩三次。HPLC 可显示起始原料的量。将该固体溶解在 1N HCl 中并搅拌 3 小时，这时 HPLC 表明大部分起始原料已经被消耗掉。将溶液浓缩，得到 290mg(98%) 所需的乙脒产物，为二盐酸盐形式。LCMS: $m/z = 285.1$ [M+H]。

实施例 I



S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸，二盐酸盐

实施例-I-1) (2R,4R)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲酸甲酯

参见 Jeanguenat 和 Seebach, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2291 (1991) 以及 Pattenden 等人 *Tetrahedron*, 49, 2131 (1993): 将(R)-半胱氨酸甲酯盐酸盐(8.58g, 50mmol)、新戊醛(8.61g, 100mmol)和三乙胺(5.57g, 55mmol)在戊烷(800ml)中进行回流，并用迪安-斯达克榻分水器持续除去水。将该混合物过滤并蒸发。将所得的噻唑烷(9.15g, 45mmol)和甲酸钠(3.37g,

49.5mmol)在甲酸(68ml)中进行搅拌并用乙酸酐(13mL, 138mmol)进行处理, 乙酸酐在 0-5℃下、于 1 小时内滴加至其中。使该溶液温热至室温并搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物用 5% NaHCO₃ 水溶液中和并用乙醚萃取(3 ×)。将合并的有机层干燥(无水 MgSO₄)、过滤并蒸发, 得到标题化合物, 将其用己烷-乙醚结晶, 得到白色晶体(8.65g)(总收率为 80%, 构象异构体 8:1 的混合物)。¹H NMR (CDCl₃) δδ 主要构象异构体: 1.04 (s, 9H), 3.29 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.75 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 8.36 (s, 1H)。MS *m/z* (电雾化) 232 (M+H)⁺ (100%), 204 (10) 164 (24)。

实施例-I-2) (2R,4R)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲基-4-甲酸甲酯

向处于 N₂、-78℃下的实施例-I-1 的产物、即(2R,4R)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲酰基-4-甲酸甲酯(8.65g, 37.4mmol)在无水四氢呋喃(130mL)中的溶液中加入 DMPU(25mL)并将混合物搅拌 5 分钟。加入 1M 在四氢呋喃中的二(三甲基甲硅烷基)氨基锂(37.5mL)并将混合物搅拌 30 分钟。加入甲基碘(5.84g, 41.1mmol)后, 将混合物保持在-78℃下 4 小时, 然后在持续搅拌下温热至室温。在真空下蒸除溶剂并加入盐水和乙酸乙酯。将水相用 3 × EtOAc 萃取, 合并的有机层用 10% KHSO₄、水和盐水洗涤。然后, 将其干燥(无水 MgSO₄)、过滤并在减压下除去所有溶剂。将残余的油状物在硅胶上用 1-10%EtOAc/己烷洗脱进行色谱分离, 得到标题化合物(5.78g, 63%, 构象异构体 2.4:1 的混合物)。¹H NMR (CDCl₃) δδ 主要构象异构体, 1.08 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); 次要构象异构体, 0.97 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS *m/z* (电雾化) 246 (M+H)⁺ (100%), 188 (55) 160 (95)。在 Daicel Chemical Industries Chiracel OAS 柱上用 10-40%IPA/己烷洗脱 0-25 分钟的保留时间为 16.5 分钟, > 95% ee。

实施例-I-3) (2R)2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐

在 N₂ 下, 将实施例-I-2 的产物、即(2R,4R)-2-叔丁基-1,3-噻唑啉-3-甲

酰基-4-甲基-4-甲酸甲酯(5.7g, 23.2mmol)与 6N HCl(100mL)一起进行搅拌,并在剧烈回流下保持 2 天。将该溶液冷却、用 EtOAc 洗涤并蒸发,得到产物(2R)2-甲基-半胱氨酸盐酸盐(3.79g, 95%),为淡黄色粉末。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.48 (s, 3H), 2.82 (t, 1H), 2.96 (bs, 2H), 8.48 (s, 3H)。MS *m/z* (电雾化) 136 [M+H⁺].

实施例-I-4) S-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐

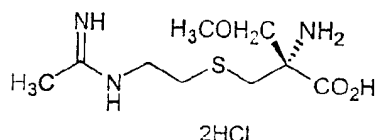
将氢氧化钠(2.6g, 60% 在矿物油中, 65mmol)加至烘箱干燥、真空冷却的 RB 烧瓶中,该烧瓶中装有不含氧的 1-甲基-2-吡咯烷酮(5mL)。将混合物冷却至-10℃并在 N₂ 下进行搅拌。逐份加入溶解在不含氧的 1-甲基-2-吡咯烷酮(25ml)中的实施例-I-3 的产物、即 2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐(3.6g, 21.0mmol)。在所有 H₂ 释放均停止后,在-10℃下加入在不含氧的 1-甲基-2-吡咯烷酮(15mL)中的 2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-氨基]乙基溴(4.94g, 21mmol)。然后,将该反应搅拌 4 小时,使其温热至室温。用 1N HCl 中和该溶液并通过在真空下蒸发除去 1-甲基-2-吡咯烷酮。以 1-20%在 0.05%三氟乙酸水溶液中的乙腈洗脱用反相色谱法进行处理,将适宜的级分冷冻干燥进行回收后,得到标题化合物(5.9g)。¹H NMR (DMSO-d₆/D₂O) δ 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.06 (t, 2H)。C₁₁H₂₂N₂O₄S 的 HRMS 计算值: 279.1375 (M+H⁺), 实测值: 279.1379。

实施例-I-5) S-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐

将实施例-I-4 的产物、即 S-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(5.5g, 14.0mmol)溶解在 1N HCl(100mL)中并在室温、氮气下搅拌过夜。通过冷冻干燥除去溶液,得到标题中的 S-(2-氨基乙基)-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐,¹H NMR δ (DMSO-d₆/D₂O) δ 1.43 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.07 (d, 1H)。m/z [M+H⁺] 179。

实施例 I) 将实施例-I-5 的产物溶解在 H_2O 中, 用 1N NaOH 将 pH 调至 10, 加入乙亚胺酸乙酯盐酸盐(1.73g, 14.0mmol)。将该反应搅拌 15-30 分钟, 将 pH 升至 10, 并将该过程重复 3 次。用 HCl 将 pH 调至 3 并将该溶液加样至洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱上。将该柱用 H_2O 和 0.25M NH_4OH 洗, 然后用 0.5M NH_4OH 洗。将用 0.5M NH_4OH 洗得到的级分立即冷冻、合并并冷冻干燥, 得到一种油状物, 将其溶解在 1N HCl 中并蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体(2.7g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 1.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 3.23 (t, 2H)。 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 220.1120 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值: 220.1133。

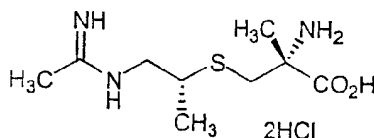
实施例 J



2-[[[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]硫基]甲基]-O-甲基-D-丝氨酸,二盐酸盐

除了在步骤实施例-I-2 中使用甲氧基甲基碘而非甲基碘之外, 本实施例所用的操作和方法与实施例 I 相同。由这些步骤得到标题产物, 为白色固体(2.7g)。 ^1H NMR (D_2O) δ 2.06 (s, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.62 (d, 1H)。 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 250.1225 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值: 250.1228。

实施例 K



S-[(1R)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸,二盐酸盐

实施例-K-1) (S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇

在 20 分钟内, 向在 0℃ 下的 (S)-1-氨基-2-丙醇 (9.76g, 130mmol) 在无水苯 (60mL) 中的溶液中逐份缓慢加入在无水苯 (120mL) 中的氯甲酸苄酯 (10.23g, 60mmol), 同时将其在氮气气氛下剧烈搅拌。将该混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后使其温热至室温并再搅拌 2 小时。将该混合物用水 (2 ×) 和盐水 (2 ×) 洗涤, 然后将有机层用无水 MgSO_4 干燥。蒸除所有溶剂, 得到标题产物, 为油状物。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (d, 3H), 2.40 (bs, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.38 (m, 5H)。MS m/z (电雾化) 232 $[\text{M}+23]^+$ (100%), 166 (96)。

实施例-K-2) (S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇甲苯磺酸盐

在 20 分钟内, 向在 0℃ 下的实施例-K-1 的产物、即 (S)-1-[(苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇 (9.74g, 46.7mmol) 和三乙胺 (7.27g, 72mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 中的溶液中逐份缓慢加入在二氯甲烷 (18mL) 中的甲苯磺酰氯 (9.15g, 48mmol), 同时将其在氮气下剧烈搅拌。使该混合物温热至室温并将其在氮气下再搅拌 36 小时。将有机层用 1N HCl、水、5% NaHCO_3 溶液、水和盐水洗涤, 然后将其用无水 MgSO_4 干燥。蒸除所有溶剂, 得到一种白色固体, 使其通过硅胶柱 (silica plug), 用乙酸乙酯/己烷 (1:4) 洗脱以除去过量的甲苯磺酰氯, 然后用乙酸乙酯/己烷 (1:3) 洗脱, 得到标题产物, 为白色晶体。将该物质用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到白色针状物 (10.8g)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.22 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.04 (ABq, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.77 (d, 2H)。MS m/z (电雾化) 386 $[\text{M}+23]^+$ (100%), 320 (66)。在 Regis Technologies Inc. Perkle Covalent (R,R) δ -GEM1 HPLC 柱对该产物进行检测, 使用异丙醇/己烷作为流动相, 进行梯度洗脱: 用 10% 异丙醇洗脱 5 分钟, 然后用 10 至 40% 异丙醇洗脱 25 分钟, 使用 UV 和激光旋光检测器。主峰保留时间: 22.2 分钟, >98% ee。

实施例-K-3) S-[(1R)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐

将溶解在不含氧的 1-甲基-2-吡咯烷酮(5mL)中的实施例-I-3 的产物、即 2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(1g, 6.5mmol)加入烘箱干燥、充有 N₂ 的烧瓶中, 并将该系统冷却至 0℃。加入氢化钠(0.86g, 60%在矿物油中, 20.1mmol)并将混合物在 0℃下搅拌 15 分钟。在 10 分钟内加入溶解在不含氧的 1-甲基-2-吡咯烷酮(10mL)中的实施例-K-2 的产物、即(2S)-1-[(N-苄氧基羰基)氨基]-2-丙醇甲苯磺酸盐(2.5g, 7mmol)的溶液。在 0℃下 15 分钟后, 将该反应混合物在室温下搅拌 4.5 小时。用 1N HCl 将溶液酸化至 pH 4 并通过在真空下蒸发除去 1-甲基-2-吡咯烷酮。用反相色谱法进行处理, 以 20-40% 在 0.05%三氟乙酸水溶液中的乙腈洗脱, 冷冻干燥进行回收后, 得到标题化合物(0.57g)。¹H NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1.0 (d, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (s, 1H), 5.0 (ABq, 2H), 7.3 (m, 5H)。MS m/z (电雾化): 327 [M+H⁺] (100%), 238 (20), 224 (10)和 100 (25)。

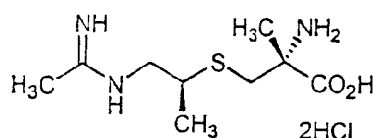
实施例-K-4) S-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐

将实施例 K-3 的产物、即 S-[(1R)-2-(苄氧基羰基氨基)-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(0.5g, 1.14mmol)溶解在 6N HCl 中并回流 1.5 小时。然后将该混合物冷却至室温并用 EtOAc 萃取。将水层在真空下浓缩, 得到标题产物, (2R,5R)-S-(1-氨基-2-丙基)-2-甲基-半胱氨酸三氟乙酸盐(0.29g), 其不经进一步纯化直接使用。¹H NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1.2 (m, 3H), 1.4 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.8-3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 1H)。(由于是旋转异构体形式而有一些峰重合)。MS m/z (电雾化): 193 [M+H⁺] (61%), 176(53), 142(34), 134 (100)和 102 (10)。

实施例 K) 将实施例 K-4 的产物、即 S-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸三氟乙酸盐(0.2g, 0.76mmol)溶解在 2mL H₂O 中, 用 1N NaOH 将 pH 调至 10.0, 在 10 分钟内分四份加入乙亚胺酸乙酯三氟乙酸盐(0.38g, 3mmol),

必需时用 1N NaOH 将 pH 调至 10.0。1 小时后，用 1N HCl 将 pH 调至 3。将该溶液加样至水洗过的 DOWEX50WX4-200 柱上。将该柱用 H₂O 和 0.5N NH₄OH 洗。将碱性级分合并并在真空下浓缩至干。将残余物用 1N HCl 酸化并浓缩，得到实施例 K 的标题产物(49mg)。¹H NMR (H₂O, 400 MHz) δ 1.3-1.0 (m, 3H), 1.5 (m, 3H), 2.1-1.8 (m, 3H), 3.4-2.6 (m, 5H), 3.6 (m, 1H) (观察到的旋转异构体)。MS m/z (电雾化): 234 [M+H⁺] (100%), 176 (10)和 134 (10)。

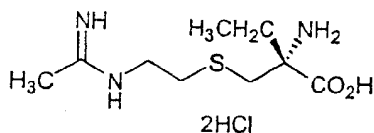
实施例 L



S-[(1S)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

除了在步骤实施例-K-1 中使用(R)-1-氨基-2-丙醇而非(S)-1-氨基-2-丙醇外，此处所用的操作和方法与实施例 K 相同，得到标题物质、即 S-[(1S)-2-[(1-亚氨基乙基)氨基]-1-甲基乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸盐酸盐。¹H NMR (H₂O, 400 MHz) δ 3.6 (m, 1H), 3.4-2.6 (m, 5H), 2.1-1.8 (m, 3H), 1.5 (m, 3H)和 1.3-1.0 (m, 3H)。C₉H₁₉N₃O₂S [M+H⁺]的 HRMS 计算值: 234.1276。实测值: 234.1286。

实施例 M

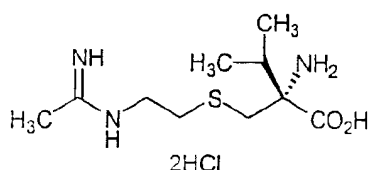


S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-乙基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐

除了在实施例-I-2 中使用三氟甲磺酸乙酯而非甲基碘外，本合成中所用的操作和方法与实施例 I 中所用的操作和方法相同。用反相色谱法对标

题产物进行纯化, 用 10-40% 乙腈水溶液进行梯度洗脱(收率为 20%)。 ^1H NMR (D_2O) δ 0.83 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.36 (t, 2H)。C₉H₂₀N₃O₂S 的 HRMS 计算值: 234.1276 [M+H⁺], 实测值: 234.1284。

实施例 N



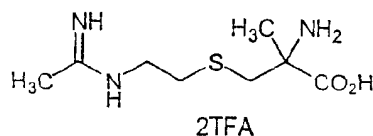
2-[[[2-(1-氨基乙基)氨基]乙基]硫基]甲基]-D-缬氨酸, 二盐酸盐

实施例-N-1) 三氟甲磺酸异丙酯

在 15 分钟中, 将处于氮气、搅拌下的在乙醚(300mL)中的三氟甲磺酸银(25.25g, 98.3mmol)用在乙醚(200mL)中的异丙基碘(16.54g, 98.5mmol)处理。将该混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤。在减压下蒸馏滤液。将馏出物在大气压下重蒸馏以除去大部分乙醚, 剩下标题中的三氟甲磺酸异丙酯-乙醚混合物(重量比为 84:16) (15.64g, 校正值 70%), 为无色液体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.52 (d, 6H), 5.21 (七重峰, 1H)。

除了在实施例-I-2 中用三氟甲磺酸异丙酯代替甲基碘外, 此处所用的操作和方法与实施例 I 中所用的操作和方法相同。将标题产物的粗品用反相色谱法进行纯化, 用 10-40% 乙腈的水溶液进行梯度洗脱。 ^1H NMR (H_2O , 400 MHz) δ 0.94 (dd, 6H), 2.04 (七重峰, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.65, 2.80 (d m, 2H), 2.85, 3.10 (dd, 2H), 3.37 (t, 2H)。C₁₀H₂₂N₃O₂S 的 HRMS 计算值: 248.1433 [M+H⁺], 实测值: 248.1450。

实施例 O



S-[2-(1-亚氨基乙基氨基)乙基]-2-甲基-(D/L)-半胱氨酸, 二三氟乙酸盐

实施例-O-1) S-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸甲酯

将 10g (50mmol) S-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸样品溶解在 400mL 甲醇中。向冷却的该溶液中通入无水 HCl 30 分钟。在室温下搅拌过夜后, 将该溶液浓缩, 得到 12.7g 标题化合物。

实施例-O-2) N-{4-氯苯基}亚甲基]-S-[2-[[4-氯苯基]亚甲基]氨基]乙基]-L-半胱氨酸甲酯

将 12.7g(50mmol)实施例-O-1 的产物、即 S-(2-氨基乙基)-L-半胱氨酸甲酯样品溶解在乙腈中。向该溶液中加入 12.2g(100mmol)无水 MgSO_4 、14g(100mmol) 4-氯苯甲醛和 100mmol 三乙胺。将该混合物搅拌 12 小时, 浓缩至小体积并用 500mL 乙酸乙酯稀释。将有机溶液依次用 (0.1%) NaHCO_3 、(2N)NaOH 和盐水溶液洗涤。将有机物干燥(无水 MgSO_4)、过滤并浓缩, 得到 7.5g 标题化合物。[M+H⁺] = 179。

实施例-O-3) N-[4-氯苯基]亚甲基]-S-[2-[[4-氯苯基]亚甲基]氨基]乙基]-2-甲基-D/L-半胱氨酸甲酯

在-78℃、氮气下, 将在无水 THF 中的实施例-O-2 的产物、即 N-{4-氯苯基}亚甲基]-S-[2-[[4-氯苯基]亚甲基]氨基]乙基]-L-半胱氨酸甲酯样品 (7.5g, 17mmol)用 17mmol 二(三甲基甲硅烷基)氨基钠处理, 然后用 2.4g (17mmol)甲基碘处理。将该溶液保持在-78℃下 4 小时, 然后在持续搅拌下温热至室温。在真空下蒸除溶剂并加入盐水和乙酸乙酯。将水相用 EtOAc 萃取 3 次, 将合并的有机层用 10% KHSO_4 、水和盐水洗涤, 然后将其干

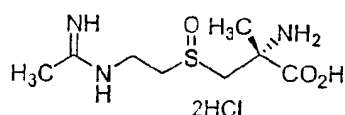
燥(无水 MgSO_4)、过滤并蒸发, 得到标题化合物。

实施例-O-4) S-(2-氨基乙基)-2-甲基-D/L-半胱氨酸盐酸盐

将实施例-O-3 的产物、即 N-[4-氯苯基]亚甲基]-S-[2-[(4-氯苯基)亚甲基]氨基]乙基]-2-甲基-D/L-半胱氨酸甲酯样品(4.37g, 10mmol)与 2N HCl 一起进行搅拌并加热(60℃)过夜, 然后将该溶液用乙酸乙酯洗涤(3 ×)。将水性溶液冷冻干燥, 得到标题化合物。

实施例 O) 将实施例-O-4 的产物、即 S-(2-氨基乙基)-2-甲基-D/L-半胱氨酸二盐酸盐样品(2.5g, 10mmol)溶解在 H_2O 中并用 1N NaOH 将 pH 调至 10。然后, 向反应混合物中加入乙亚胺酸乙酯盐酸盐(1.24g, 10.0mmol)。将反应搅拌 15-30 分钟, 将 pH 升至 10, 并将该过程重复 3 次。用 HCl 溶液将 pH 降至 4 并将溶液蒸发。将残余物用反相 HPLC 进行纯化, 用含 0.05% 三氟乙酸的 H_2O 作为流动相, 得到实施例 O 的标题产物。M+H=220。

实施例 P

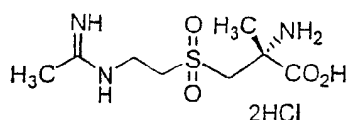


(2R)-2-氨基-3-[[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]亚磺酰基]-2-甲基丙酸, 二盐酸盐

将 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸, 二盐酸盐(实施例 I, 0.2g, 0.73mmol)在 3mL 水中的溶液进行搅拌并冷却至 0℃, 以每份 0.3mL 逐份加入 3% H_2O_2 (0.8mL, 0.73mmol)在甲酸(0.4mL, 0.73mmol)中的溶液。除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。将该溶液真空浓缩、用水(10mL)稀释并再次浓缩, 得到砒粗品。将残余物进行色谱分离(C-18 反相色谱, 流动相为含 0.05% 三氟乙酸的 H_2O), 得到砒纯品。将砒用 1M HCl(10mL)处理并在真空下浓缩, 得到 140mg HCl 盐形式的标题化

合物的 2 种非对映体的混合物, 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 1.5 (s, 2H), 1.6 (s, 1H), 2.0 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H)。 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 236.1069 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值: 236.1024。

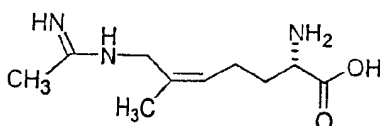
实施例 Q



(2R)-2-氨基-3-[[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]磺酰基]-2-甲基丙酸二盐酸盐

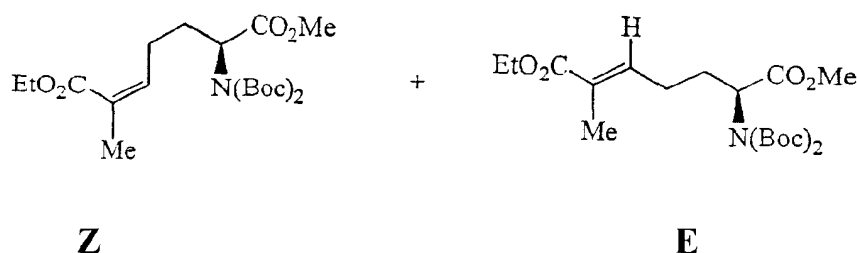
将 S-[2-[(1-亚氨基乙基)氨基]乙基]-2-甲基-L-半胱氨酸二盐酸盐、即实施例 I 的产物(0.15g, 0.54mmol)在 2mL 水中的溶液冷却至 0°C 并加入 3% H_2O_2 (1.6mL, 1.46mmol)在甲酸(0.8mL, 14.6mmol)中的溶液。除去冷却浴并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将溶液真空浓缩、用 10mL 水稀释并再次浓缩, 得到亚砷粗品。将残余物用 4mL 水稀释并用 2.5N NaOH 调至 pH 9。加入丙酮(5mL), 然后加入 Boc_2O (0.2g), 将反应在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物用 1M HCl 调至 pH 6 并在真空下浓缩。将残余物进行色谱分离(C-18 反相色谱; 40 至 50% ACN: H_2O , 0.05%TFA), 得到 Boc 保护的物质的纯品。将各级分在真空下浓缩并将残余物用 1N HCl(3mL)处理 1 小时。将该溶液浓缩, 得到 30mg 标题化合物, 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 4.0 (d, 1H), 3.7 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.1 (s, 3H) 和 1.5 (s, 3H) ppm。 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 的 HRMS 计算值: 252.1018 $[\text{M}+\text{H}^+]$, 实测值: 252.0992。

实施例 R



(2S,5Z)-2-氨基-6-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐

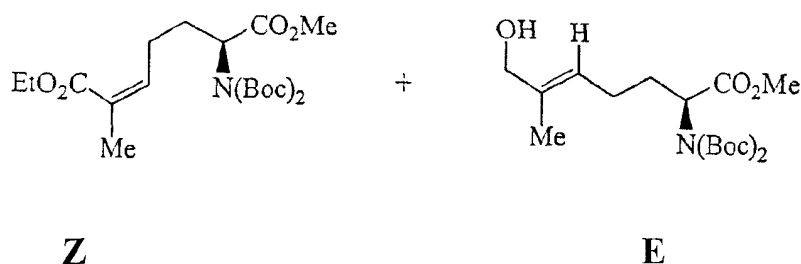
实施例 R-1)



将 2-膦酰基丙酸三乙酯(6.5mg, 27.1mmol)在甲苯(60ML)中的溶液用 0.5M 二(三甲基甲硅烷基)氨基钾(50.0ML, 在甲苯中)处理, 用实施例 U-4 的方法(参见下文的实施例 U)使所得的阴离子与实施例 U-3 的醛产物缩合。进行色谱分离后, 得到 8g 所需的 Z 和 E 二酯的 3:7 混合物。

(¹H)NMR (300 MHz, CDCl₃) 6.7-6.8 ppm (m, 1H), 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 2.0 ppm (m, 1H), 1.9 ppm (s, 3H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H)。

实施例 R-2)



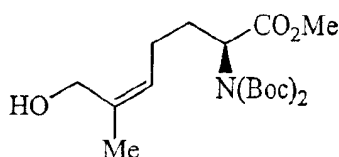
在 20 分钟中, 将在 Et₂O(30mL)中的实施例 R-1 的产物混合物(850mg, 2.0mmol)通过实施例 U-5 的方法用二异丁基铝/氢化物(DIBAL)还原, 得到图中所示的所需的 E-醇和未被还原的 Z-酯的混合物粗品。将该混合物在硅胶上进行色谱分离, 用正己烷:EtOAc(9:1)至正己烷:EtOAc(1:1)洗脱, 得到 Z-酯(530mg)和 E-醇、即所需物质的样品。

Z-酯: (¹H)NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.9 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (q, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.5 ppm (m, 1H), 2.2-2.3 ppm (m, 2H), 1.9

ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H), 1.3 ppm (t, 3H).

E-醇: (^1H)NMR (300 MHz, CDCl_3) 5.35 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 3.95 ppm (s, 1H), 3.7 ppm (s, 3H), 1.8-2.2 ppm (m, 6H), 1.6 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

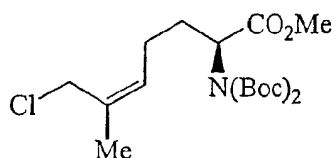
实施例 R-3)



在 2 小时中, 将在 Et_2O (30ML)中的实施例 R-2 的产物 Z-酯(510mg, 1.2mmol)通过实施例 U-5 的方法用二异丁基铝/氢化物(DIBAL)还原, 得到图中所示的所需的 Z-醇粗品。将该物质在硅胶上进行色谱分离, 用正己烷:EtOAc(9:1)至正己烷:EtOAc(8:2)洗脱, 得到 340mg 所需的 Z-醇产物。

(^1H)NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.3 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

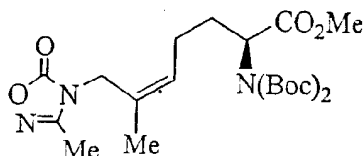
实施例 R-4)



将实施例 R-3 的醇产物(340mg, 0.9mmol)的 CH_2Cl_2 溶液(5ML)用三乙胺(151mg, 1.5mmol)处理。向在冰浴中冷却的该溶液中加入甲磺酰氯的 CH_2Cl_2 溶液(1.5ML)。15 分钟后, 除去冰浴并将反应在环境温度下搅拌 20 小时。然后, 将反应混合物用 10% KHSO_4 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在减压下除去所有溶剂, 得到 350mg 所需的 Z-烯丙基氯。

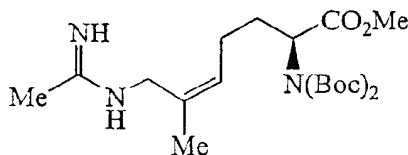
$(^1\text{H})\text{NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.4 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.1 ppm (d, 1H), 4.0 ppm (d, 1H), 2.1 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H).

实施例 R-5)



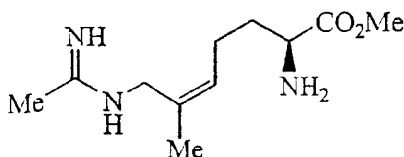
通过下文中实施例 S-2 的方法使 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮钾盐在 DMF 中的混悬液与实施例 R-4 的产物的 DMF 溶液反应, 得到该物质。

实施例 R-6)



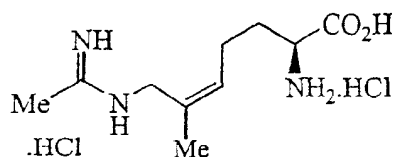
通过实施例 U-7 的方法使实施例 R-5 的产物与锌在 HOAc 中反应, 得到该脒。

实施例 R-7)



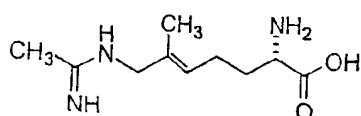
使实施例 R-6 的产物与 4N 在二噁烷中的 HCl 在冰 HOAc 中反应, 得到该脒。

实施例 R)



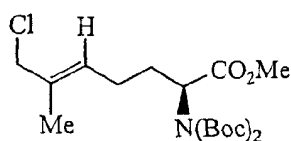
将实施例 R-7 的产物去保护，得到该氨基酸，二盐酸盐。

实施例 S



(2S,5E)-2-氨基-6-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸，二盐酸盐

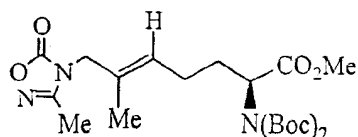
实施例 S-1)



通过实施例 R-4 的方法使实施例 R-2 的 E-醇产物(1.3g, 3.3mmol)与三乙胺(525mg, 5.2mmol)和甲磺酰氯(560mg, 5.2mmol)反应，得到 1.4g 所需的 E-烯丙基氯。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.0 ppm (s, 2H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.1-2.3 ppm (m, 3H), 1.9 ppm (m, 1H), 1.7 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

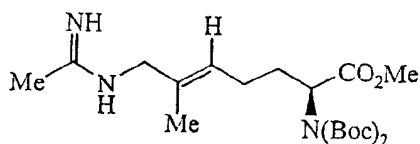
实施例 S-2)



将 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮钾盐(460mg, 3.35mmol)在 5mL DMF 中的混悬液用实施例 S-1 的产物的 DMF(15mL)溶液处理。将该反应混合物在 50℃下搅拌 17 小时, 然后再加入 50mg(0.04mmol)二唑啉-5-酮盐。将该搅拌下的反应再继续加热 3 小时, 然后将其冷却至室温并用 180mL 水稀释。用 EtOAc 萃取该混合物并将萃取物用 120mL 正己烷稀释、用水洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并在减压下除去所有溶剂, 得到 1.3g 该物质。

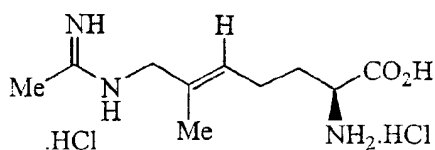
(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.5 ppm (m, 1H), 4.9 ppm (m, 1H), 4.2 ppm (s, 3H), 3.7 ppm (s, 3H), 2.2 ppm (m, 3H), 1.95 ppm (m, 1H), 1.8 ppm (s, 3H), 1.5 ppm (s, 18H)。

实施例 S-3)



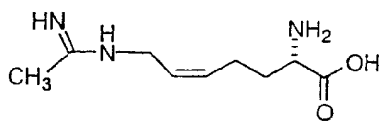
通过实施例 U-7 的方法(参见下文的实施例 U)使实施例 S-2 的产物(460mg, 1.0mmol)与锌在 HOAc 中反应, 用 HPLC 纯化后, 得到 312mg 所需的脒。

实施例 S)

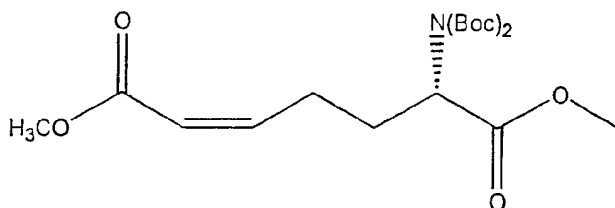


通过实施例 U 的方法将实施例 S-3 的产物(77mg, 0.2mmol)用 2N HCl 去保护, 得到 63mg 该 E-氨基酸, 二盐酸盐。

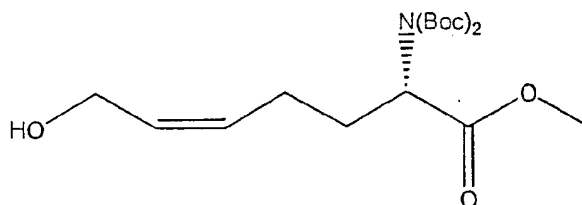
实施例 T



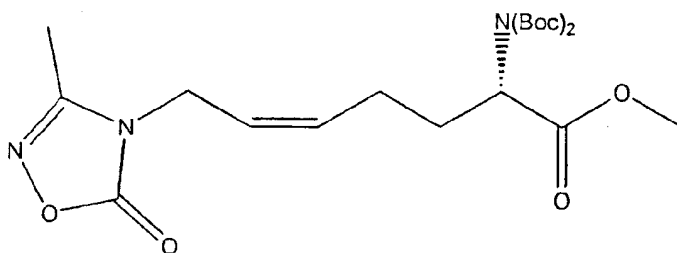
(2S,5Z)-2-氨基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐



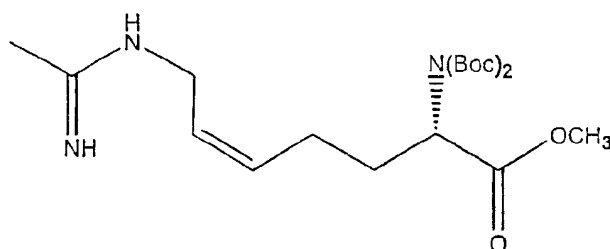
实施例 T-1) 将二(三氟乙基)膦酰基乙酸甲酯(4.77g, 15mmol)和 23.7g (90mmol) 18-冠-6 溶解在 80mL 无水 THF 中并冷却至-78℃。向该溶液中加入 30mL(15mmol)二(三甲基甲硅烷基)氨基钾, 然后加入 5.1g(14.7mmol) 实施例 U-3 的 N,N-二 Boc 谷氨醛甲酯(参见下文的实施例 U)。在-78℃下搅拌 30 分钟后, 用 KHSO₄使反应停止。用 EtOAc 对该反应混合物进行萃取并浓缩, 得到 2.95g(49%)所需的化合物。质量 M + H = 402。



实施例 T-2) 通过实施例 U-5 的方法将实施例 T-1 的产物还原, 得到所需的化合物。



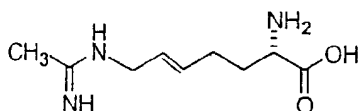
实施例 T-3) 通过实施例 U-6 的方法使实施例 T-2 的产物与 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮反应, 得到所需的化合物。



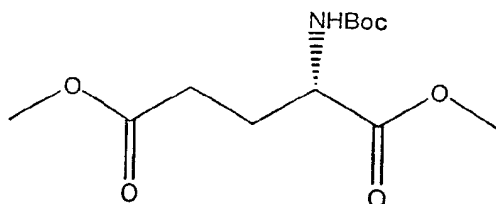
实施例 T-4) 通过实施例 U-7 的方法将实施例 T-3 的产物去保护, 得到所需的化合物。

实施例 T) 将实施例 T-4 的产物溶解在 2N HCl 中并将其加热回流。将反应混合物冷却并浓缩, 得到 0.12g 所需产物。¹H-NMR 1.8-2.0 (m, 2H); 2.05 (s, 3H); 2.15 (q, 2H); 3.75 (d, 2H); 3.9 (t, 1H); 5.45 (m, 1H); 5.6 (m, 1H)。

实施例 U

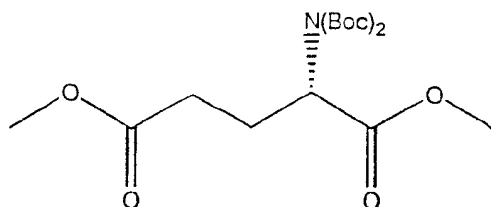


(2S,5E)-2-氨基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐

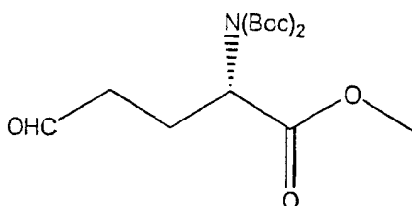


实施例 U-1) 将 L-谷氨酸(6.0g, 40.78mmol)溶解在甲醇(100mL)中。在 0℃、氮气下, 向反应混合物中加入氯化三甲基硅烷(22.9mL, 180mmol)并搅拌过夜。在 0℃、氮气下向反应混合物中加入三乙胺(37mL, 256mmol)和二碳酸二叔丁酯(9.8g, 44.9mmol)并搅拌 2 小时。除去溶剂并将残余物用乙醚

(200mL)研磨。将研磨的混合物过滤。将滤液蒸发至油状物并在硅胶上进行色谱分离,用乙酸乙酯和己烷洗脱,得到该单 boc L-谷氨酸二酯(10.99g, 98%)。



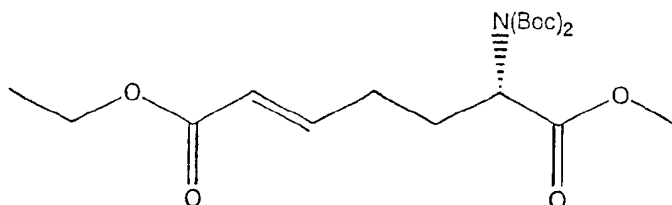
实施例 U-2) 将单 boc L-谷氨酸(10.95g, 39.8mmol)溶解在乙腈(130mL)中。向反应混合物中加入 4-二甲氨基吡啶(450mg, 3.68mmol)和二碳酸二叔丁酯(14.45g, 66.2mmol)并搅拌 20 小时。蒸除溶剂并将残余物在硅胶上进行色谱分离,用乙酸乙酯和己烷洗脱,得到该二-boc-L-谷氨酸二酯(14.63g, 98%)。



实施例 U-3) 将实施例 U-2 的产物(10.79g, 28.7mmol)溶解在乙醚(200mL)中并在干冰浴上冷却至-80℃。向反应混合物中加入氢化二异丁基铝(32.0mL, 32.0mmol)并搅拌 25 分钟。将反应混合物从干冰浴中取出并加入水(7.0mL)。向反应混合物中加入乙酸乙酯(200mL)并搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入硫酸镁(10g)并搅拌 10 分钟。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩,得到澄清的黄色油状物(11.19g)。将该黄色油状物在硅胶上进行色谱分离,用乙酸乙酯和己烷洗脱。该产物(8.61, 87%)是澄清的淡黄色油状物。

质量: M+H 346, M+Na 378。

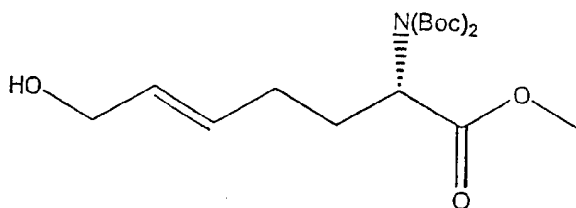
(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.74 ppm (s, 1H), 4.85 ppm (m, 1H), 3.69 ppm (s, 3H), 2.49 ppm (m, 3H), 2.08 ppm (m, 1H), 1.48 ppm (s, 18H)。



实施例 U-4) 将羧基乙酸三乙酯(6.2mL, 31.2mmol)溶解在甲苯(30mL)中, 将其在氮气下放置在冰浴中并冷却至 0℃。向反应混合物中加入二(三甲基甲硅烷基)氨基钾(70mL, 34.9mmol)并搅拌 90 分钟。向反应混合物中加入溶解在甲苯(20mL)中的实施例 U-3 的产物(8.51g, 24.6mmol)并搅拌 1 小时。将反应混合物温热至室温。向反应混合物中加入硫酸氢钾(25mL, 25mmol)并搅拌 20 分钟。将混合物用乙酸乙酯萃取(3 × 100mL)、用硫酸镁干燥并浓缩, 得到混浊的棕黄色油状物(12.11g)。将该油状物在硅胶上进行色谱分离, 用乙酸乙酯和甲苯洗脱, 得到淡黄色油状物(7.21g, 70%)。

质量: M+H 416, M+NH₄ 433, -boc 316, -2 boc, 216。

(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.88 ppm (m, 1H), 5.82 ppm (d, 1H), 4.81 ppm (m, 1H), 5.76 ppm (s, 3H), 2.50 ppm (m, 3H), 2.21 ppm (m, 1H), 1.45 ppm (s, 18H)。

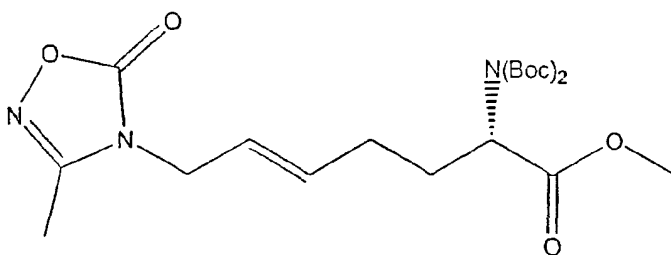


实施例 U-5) 将实施例 U-4 的产物(5.0g, 12.03mmol)溶解在乙醚(100mL)中, 将其放置在干冰浴中并冷却至 -80℃。向反应混合物中加入氢化二异丁基铝(21.0mL, 21.0mmol)并搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入水(10mL), 将其从干冰浴中取出并搅拌 60 分钟。向反应混合物中加入硫酸镁(10g)并搅拌 10 分钟。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩, 得到黄色油状物(5.0g)。将该油状物在硅胶上进行色谱分离, 用乙酸乙酯和己烷洗脱, 得到淡黄色油

状物(2.14g, 47%)。

质量: M+H 374, M+NH₄ 391。

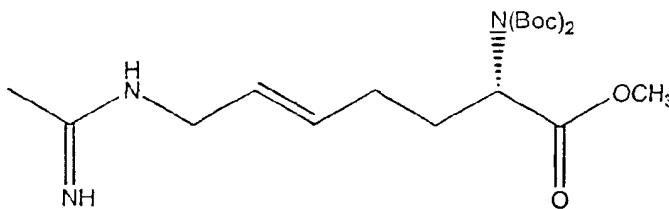
(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.63 ppm (m, 2H), 4.88 ppm (m, 1H), 4.02 ppm (s, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.12 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H)。



实施例 U-6) 将实施例 U-5 的产物溶解在四氢呋喃(50mL)中。向该反应混合物中加入处于聚合物上的三苯基膦(3.00g, 8.84mmol)、噁二唑啉酮(720mg, 7.23mmol)和偶氮二甲酸二甲酯(1.17g, 3.21mmol)并在室温下搅拌6小时。将反应混合物用硅藻土过滤并浓缩,得到混浊的黄色油状物(2.81g)。将该油状物在硅胶上进行色谱分离,用在己烷中的乙酸乙酯洗脱,得到澄清的无色油状物(1.66g, 68%)。

质量: M+H 456, M+NH₄ 473, -boc 356, -2 boc 256。

(¹H)NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.65 ppm (m, 1H), 5.45 ppm (m, 1H), 4.79 ppm (m, 1H), 4.11 ppm (d, 2H), 3.68 ppm (s, 3H), 2.17 ppm (m, 4H), 1.47 ppm (s, 18H)。



实施例 U-7) 将实施例 U-6 的产物(300mg, 0.66mmol)溶解在含锌金属的乙酸和水的溶液(10mL, 25/75)中并超声3小时。将反应混合物用硅藻土过滤

并用反相 HPLC 色谱进行色谱分离, 得到澄清的无色残余物(13mg, 4%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.89 ppm (m, 1H), 5.68 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (d, 2H), 3.71 ppm (s, 3H), 2.18 ppm (m, 4H), 1.41 ppm (s, 18H)。

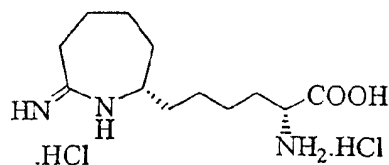
实施例 U) 将实施例 U-7 的产物(13.0mg, 0.031mmol)溶解在 2N HCl (1.22mL, 2.44mmol)中并回流 1 小时。将反应混合物冷却、浓缩, 得到澄清的无色油状物(6.6mg, 95%)。

质量: $\text{M}+\text{H}$ 200,

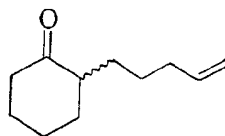
^1H NMR (400 MHz, D_2O) 5.65 ppm (m, 1H), 5.47 ppm (m, 1H), 3.80 ppm (t, 1H), 3.72 ppm (d, 2H), 2.0 ppm (m, 5H), 1.87 ppm (m, 2H)。

实施例 V:

($\alpha\text{R}, 2\text{S}$)- α -氨基六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-己酸, 三水合物, 盐酸盐



实施例 V-1)

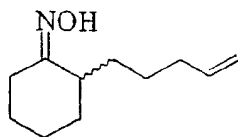


用氮气净化 3L 的三颈烧瓶, 然后装入环己酮(1.27mol, 132mL)和 500mL 甲苯。将搅拌下的该混合物冷却至 0°C 并加入 157.2g(1.1 当量)叔丁醇钾。将该混合物搅拌 1 小时后, 注意到发生颜色和纹理改变, 然后在 1 小时内向进行机械搅拌的反应混合物中滴加 5-戊烯基溴(1.27mol, 136mL)在 100mL 甲苯中的溶液。使反应混合物温热至 25°C 并搅拌过夜。然后,

将其用 800mL 1N KHSO₄ 稀释并将有机相干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发至干, 得到 208.5g 粗产物。然后, 通过真空蒸馏(在水泵压力下)对该物质进行纯化, 得到标题产物, 收率为 47%。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.0-2.4 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H)。

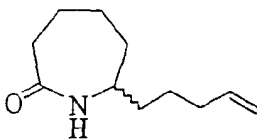
实施例 V-2)



将实施例 V-1 的产物(93.67g, 0.563 摩尔)以及 EtOH(600mL)、水(300mL)、NaOAc(101.67g, 1.24 摩尔)和 NH₂OH·HCl(78.31g, 1.13 摩尔)在一个 3L 的三颈烧瓶中进行混合。将搅拌下的该混合物回流 16 小时, 然后在 25℃ 下再搅拌 24 小时。在减压下除去所有溶剂, 将残余物在乙醚(Et₂O, 500mL)和水(200mL)之间进行分配。用 3 × 200mL 乙醚萃取水层。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥、过滤并在真空下蒸发, 得到标题中的肟(121.3g, 100%粗品收率)。

¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.2-2.6 (m, 13H), 4.9-5.1 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H)。

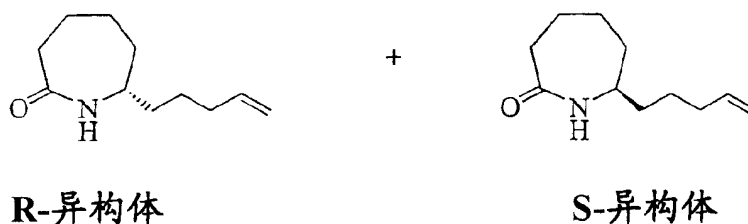
实施例 V-3)



用氮气净化 3L 的三颈烧瓶, 然后装入六甲基二硅醚(471.7mL, 2.2 摩尔)、甲苯(500mL)和五氧化二磷(203.88g, 1.4 摩尔)。将该非均质混合物进行回流直至获得澄清的溶液(约 1.5 小时)。将该混合物冷却至室温后, 在 25℃ 下、于 1 小时内向以上的反应混合物中加入在 200mL 甲苯中的实施例

V-1 的胍产物(102.1g, 0.563 摩尔)。将反应混合物再搅拌 4-6 小时(用 TLC: 50%在 Hex 中的 EA, I_2 检测), 然后将其倒入冰水中并混合均匀。向该冰浆液混合物中加入 250g NaCl 并通过加入固体碳酸钾将所得混合物调至 pH 5。用 $3 \times 500\text{mL}$ 乙醚(Et_2O)萃取该浆液, 将合并的有机级分用 MgSO_4 干燥、过滤并在真空下蒸发, 得到区域异构的(regioisomeric)内酰胺的粗品混合物(84.6g)。

实施例 V-4)



然后, 将实施例 V-3 的产物用色谱法(硅胶:乙腈)进行纯化和区域异构拆分。从粗品中分离出 7-戊烯基区域异构体(regioisomer), 收率为 50%, 经手性色谱法处理后, 分离出所需的单一对映体, 收率分别为 43%。

R-异构体:

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ 的元素分析计算值: C, 71.99; H, 10.57; N, 7.63。实测值: C, 71.97; H, 10.58; N, 7.52。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.166, 25.169, 29.601, 33.209, 35.475, 35.624, 36.783, 53.600, 114.976, 137.923, 177.703。

$[\alpha]^{25} = +26.9^\circ (\text{CHCl}_3)$, 在 365nm 下。

S-异构体:

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}$ 的元素分析计算值: C, 71.99; H, 10.57; N, 7.63。实测值: C, 72.02; H, 10.61; N, 7.57。

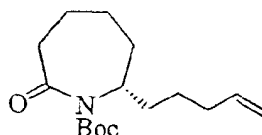
^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6 (m, 7H), 1.75-1.9 (m, 2H), 1.95-2.15 (m,

3H), 2.4-2.5 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.187, 25.178, 29.630, 33.230, 35.526, 35.653, 36.778, 53.621, 115.032, 137.914, 177.703.

$[\alpha]^{25} = -25.7^\circ (\text{CHCl}_3)$, 在 365nm 下。

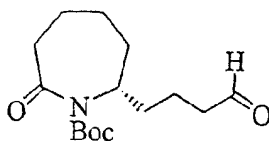
实施例 V-5)



将实施例 V-4 的 R-异构体产物(102.1g, 0.56mol)、无水 THF(800mL)、DMAP(68.9g, 0.56mol)、二碳酸二叔丁酯(Boc_2O , 99g, 0.45mol)在用氩气净化的 3L 三颈烧瓶中进行混合。在 30 分钟内将反应混合物温热至 70°C , 然后再加入 52.8g Boc_2O 和 200mL 无水 THF。30 分钟后, 再加入 32g Boc_2O 并将混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。再加入 36g Boc_2O 并将混合物搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下于 18°C 至 20°C 除去 THF。将沉淀滤出并用 100mL 乙酸乙酯(EA)洗涤, 然后将其弃去(~45g)。将 EA 滤液用 500mL 另外的 EA 稀释, 然后用 500mL 1N KHSO_4 、500mL 饱和 NaHCO_3 水溶液和 500mL 盐水洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥 12 小时。然后, 将该 EA 提取物用 20g DARCO 处理, 用顶端盖有 MgSO_4 的硅藻土进行过滤并在真空下浓缩, 得到 150g 标题产物, 为深棕色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 4.2-4.25 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H).

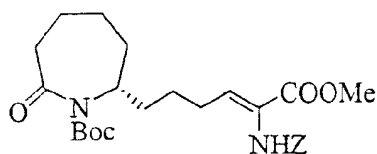
实施例 V-6)



将包含溶于 3L CH_2Cl_2 中的实施例 V-5 的产物(150g, 0.533mol)的 3L 三颈烧瓶冷却至 -78°C 。向该溶液中通入 O_3 气流 2.5 小时直至反应混合物的颜色变蓝。然后向维持在 -60°C 至 -70°C 的该溶液中通入氩气, 直至溶液变得澄清无色(~30 分钟)。然后加入二甲硫(DMS, 500mL), 之后使反应回流并且将回流持续 24 小时。再加入 100mL DMS 并继续回流 12 小时。再加入 100mL DMS 并再继续回流 12 小时。然后用旋转蒸发器在 20°C 下除去溶剂和过量的 DMS。将所得的残余的黄色油状物用 500mL 去离子水稀释并用 $3 \times 300\text{mL}$ EA 萃取。将 EA 层用无水 MgSO_4 干燥、用 20g DARCO 处理、用顶端盖有无水 MgSO_4 的硅藻土薄层过滤, 并在减压下除去所有溶剂, 得到 156g 标题产物粗品, 为橙黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.6-1.9 (m, 6H), 2.45-2.75 (m, 4H), 4.2-4.25 (m, 1H), 9.75(s, 1 H)。

实施例 V-7)



向溶解在 1L 二氯甲烷(CH_2Cl_2)并冷却至 0°C 的 N-(苄氧基羰基)- α -磷酸基甘氨酸三甲酯样品(160g, 0.48mol)中加入 DBU(110.29g, 0.72mol)在 100mL CH_2Cl_2 中的溶液。将该澄清的无色反应混合物在 0°C 至 6°C 下搅拌 1 小时, 然后在 -5°C 至 -1°C 下滴加在 600ml CH_2Cl_2 中的实施例 V-6 的 Boc-醛产物(150g, 0.53mol)。将反应混合物在该温度下搅拌 30 分钟, 然后在约 1 小时内将其缓慢温热至 10°C 。将反应混合物用 1N KHSO_4 (500mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液(200mL)和 50 NaCl 水溶液(200mL)进行洗涤。然后, 将有机层用无水 MgSO_4 干燥、用 40g DARCO 处理、用顶端盖有无水 MgSO_4 的一薄层硅藻土过滤并浓缩, 得到 258g 标题产物粗品, 为黄色油状物。将该物质用色谱法纯化, 得到 130g(55%)标题化合物的纯品。

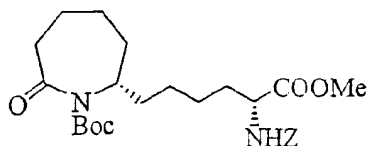
$C_{26}H_{36}N_2O_7$ 的元素分析计算值: C, 63.96; H, 7.42; N, 5.77。实测值: C, 63.42; H, 8.16; N, 5.31。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.25 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.51-1.9 (bm, 8H), 2.25 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.3 (bs, 1H), 6.55 (t, 1H), 7.45 (m, 5H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 14.04, 22.62, 23.46, 24.08, 25.27, 27.89, 27.92, 28.34, 28.95, 31.81, 31.86, 32.05, 39.18, 52.31, 54.65, 67.27, 82.62, 128.07, 128.18, 128.46, 135.98, 136.82, 154.50, 164.92, 176.68。

$[\alpha]^{25} = +10.9^\circ$ ($CHCl_3$), 在 365nm 下。

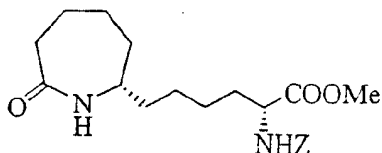
实施例 V-8)



向实施例 V-7 的产物(91.3g, 0.19mol)的 MeOH(1L)溶液中加入 2.5g S,S-Rh-DIPAMP 催化剂, 然后通入氢。在 25℃下于 Parr 装置中进行 1.5 小时氢化。将反应混合物用硅藻土过滤, 然后浓缩, 得到标题产物粗品(90g, 98%), 为棕色油状物。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.35 (m, 4H), 1.5 (s, 9H), 1.55-1.95 (m, 10H), 2.4-2.7 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.2 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 7.35 (m, 5H)。

实施例 V-9)



向实施例 V-8 的产物(90g)在 200mL 冰醋酸中的溶液中加入 200mL 4N HCl 的二噁烷溶液。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 20 分钟,然后在 40℃、减压下除去所有溶剂,得到红棕色油状物。将该油状产物用 500mL 水处理并用 2 × 300mL 二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)洗涤、用硫酸镁干燥、过滤并除去所有溶剂,得到标题产物的粗品。将该物质用色谱法进行纯化,得到 45g(62%)标题产物的纯品。

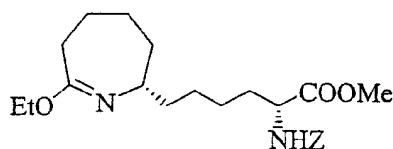
$C_{21}H_{30}N_2O_5$ 的元素分析计算值: C, 64.02; H, 7.68; N, 7.17。实测值: C, 63.10; H, 7.88; N, 6.60。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.2-2.0 (m, 14H), 2.45 (t, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.3 (d, 1H), 5.45 (bs, 1H), 7.35 (m, 5H)。

^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 14.09, 23.11, 24.89, 25.41, 29.53, 32.33, 35.52, 35.79, 36.68, 52.26, 53.51, 53.55, 53.60, 60.26, 66.86, 127.97, 128.05, 128.40, 136.18, 155.85, 172.85, 177.80。

$[\alpha]^{25} = -9.9^\circ$ ($CHCl_3$), 在 365nm 下。

实施例 V-10)



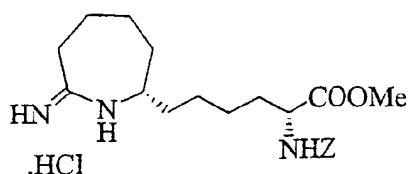
向在 300mL 用氩气净化的二氯甲烷中的 45.0g(0.115mol)实施例 V-9 的产物样品中加入 23.0g(0.121mol)三乙基氧膦四氟硼酸盐。将该混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时,然后加入 150mL 饱和碳酸氢钠水溶液。分离出二氯甲烷层,用 150mL 50% NaCl 水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,用硅藻土过滤并在 25℃ 下浓缩,得到澄清的黄色油状物,47.0g(97%)的标题产物。

$C_{23}H_{34}N_2O_5$ 的元素分析计算值: C, 60.01; H, 8.19; N, 6.69。实测值: C, 65.13; H, 8.45; N, 6.64。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.2 (t, 3H), 1.25-1.74 (m, 12H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 5.25 (d, 1H), 7.35 (m, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 14.23, 23.38, 25.01, 25.21, 26.10, 30.24, 32.16, 32.77, 33.92, 39.15, 52.22, 53.91, 58.05, 60.19, 66.92, 128.11, 128.33, 128.48, 136.27, 155.83, 166.29, 173.11, 177.64.

实施例 V-11)



向在 500mL 甲醇中的 7.0g(0.130mol)氯化铵中加入 31.2g 实施例 V-10 的标题物质(45.0g, 0.107mol)。将反应在 65℃下回流 5 小时,然后在减压下除去所有溶剂,得到 40g(87%)粗产物,为泡沫状粘性物质。将该物质用柱色谱法进行纯化,得到 37g(81%)标题产物。

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ 的元素分析计算值: C, 59.22; H, 7.57; N, 9.86; Cl, 8.32。

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + 1.2 \text{ HCl} + 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ 的实测值: C, 57.20; H, 7.99; N, 9.66; Cl, 9.62。

IR(Neat, λ_{max} cm^{-1}): 2935, 1716, 1669。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.2-2.0(m, 13H), 2.5(t, 1H), 2.95(m, 1H), 3.4(bs, 1H), 3.7(s, 3H), 4.3(m, 1 H), 5.1(s, 2H), 5.55(d, 1 H), 7.3(m, 5H), 8.75(bs, 1 H), 8.9(bs, 1H), 9.5(s, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.20, 24.95, 25.22, 28.94, 31.80, 32.05, 33.75, 34.89, 52.33, 53.76, 56.07, 66.83, 127.93, 128.04, 128.43, 136.26, 156.00, 172.24, 172.87。

质量(ESI): M/Z, 390。

$[\alpha]^{25} = +31.5^\circ$, 在 365nm 下。

实施例 V)

将在 1L 2.3N HCl 中的实施例 V-11 的标题产物(36.0g, 0.084mol)回流 3 小时。冷却至室温后, 将该溶液用 $2 \times 150\text{mL}$ CH_2Cl_2 洗涤, 然后在真空下除去所有溶剂, 得到 25.6g(96%)标题中的氨基酸产物, 为浅黄色泡沫。

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 的元素分析计算值: C, 46.02; H, 8.01; N, 13.39; Cl 22.45。 $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2 \text{HCl} + 0.1 \text{H}_2\text{O}$ 的实测值: C, 42.76; H, 8.02; N, 12.41; Cl, 22.79。

IR(Neat, λ_{max} , cm^{-1}): 2930, 2861, 1738, 1665.

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.3-2.5(m, 16H), 2.6(dd, 1H), 2.8(t, 1H), 3.65(m, 1H), 4.0(t, 1H), 7.85(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.95(s, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD , δ ppm): 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96.

UV, 282nm, 吸收度 0.015.

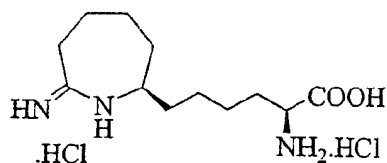
质量(M^{+1}) = 242.

$[\alpha]^{25} = -47.4^\circ$ (MeOH), 在 365nm 下。

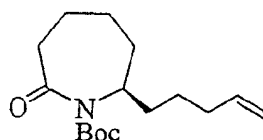
ee = 91%, 用 CE 在 $\lambda = 214\text{nm}$ 下测得。

实施例 W:

($\alpha\text{S}, 2\text{R}$)- α -氨基六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-己酸, 三水合物盐酸盐



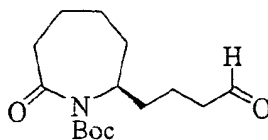
实施例 W-1)



通过实施例 V-5 的方法将实施例 V-4 的 S-异构体产物(5.45g, 0.030mol)转化成其 Boc 衍生物。用色谱法进行处理后, 该反应产生 6.3g(75%)所需的标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6(m, 4H), 1.5(s, 9H), 1.6-1.9(m, 6H), 1.95-2.05(m, 2H), 2.5-2.7(m, 2H), 4.2-4.25(m, 1H), 4.95-5.05(m, 2H), 5.7-5.85(m, 1H)。

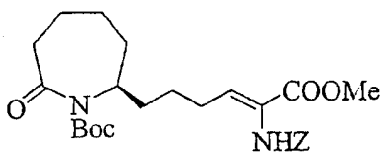
实施例 W-2)



通过实施例 V-6 的方法将实施例 W-1 的产物(6.3g, 0.025mol)用臭氧处理, 得到 8.03g 标题中的醛粗品, 其不经进一步纯化直接使用。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-1.6(m, 4H), 1.5(s, 9H), 1.6-1.9(m, 6H), 2.45-2.75(m, 4H), 4.2-4.25(m, 1 H), 9.75(s, 1 H)。

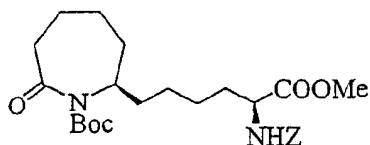
实施例 W-3)



用实施例 V-7 的操作使实施例 W-2 的产物(8.03g, 0.024mol)与 N-(苄氧基羰基)- α -膦酰基甘氨酸三甲酯(7.9g, 0.024mol)缩合, 用色谱法进行处理后, 得到 4.9g(44%)所需的标题产物。

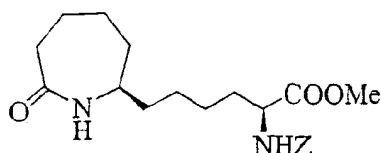
^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.25(m, 2H), 1.5(s, 9H), 1.51-1.9(bm, 8H), 2.25(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.65(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.15-4.25(m, 1H), 5.15(s, 2H), 6.3-6.4(bs, 1H), 6.45-6.55(t, 1H), 7.3-7.4(m, 5H)。

实施例 W-4)



通过实施例 V-8 的方法于 R,R-Rh-DIPAMP 存在下将实施例 W-3 的产物(4.8g, 0.010mol)还原, 用色谱法进行处理后, 得到 2.9g(60%)所需的标题产物。

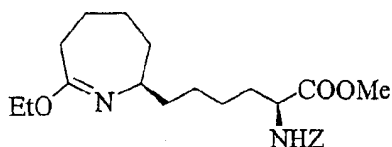
实施例 W-5)



用实施例 V-9 的方法通过用 HCl 进行处理将实施例 W-4 的产物(2.9g, 0.006mol)去保护, 得到 2.3g(100%)所需的标题产物。

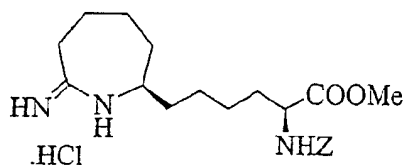
^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-2.0(m, 14H), 2.45(t, 2H), 3.25(m, 1H), 3.75(s, 3H), 4.38(m, 1H), 5.1(s, 2H), 5.3(d, 1H), 5.45(bs, 1H), 7.35(m, 5H).

实施例 W-6)



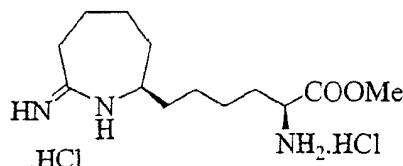
用实施例 V-10 的方法将实施例 W-5 的产物(0.56g, 0.0015mol)用三乙基氧磷四氟硼酸盐烷基化, 得到 0.62g(98%)所需的标题产物。

实施例 W-7)



用实施例 V-11 的方法将实施例 W-6 的产物(0.62g, 0.0015mol)在甲醇中用氯化铵处理, 用色谱法进行纯化后, 得到 0.50g(88%)所需的标题产物。

实施例 W-8)



将溶解在 MeOH 中的实施例 W-7 的产物(0.37g, 0.0009mol)加至 Parr 氢化装置中。向该容器中加入催化量的 5% Pd/C。引入氢并使反应在室温下于 5 psi 的压力下进行 7 小时。通过过滤除去催化剂并在减压下从滤液中除去所有溶剂, 得到 0.26g(定量的)所需的标题产物。

实施例 W)

将溶解在 2N HCl(30mL)中的实施例 W-8 的产物的溶液回流 2 小时, 然后将其冷却至室温。在减压下除去所有溶剂并将残余物溶解在 50mL 水中。在减压下再次从该溶液中除去所有溶剂, 然后将其再溶解在 12mL 水中, 然后冷冻干燥, 得到 0.245g(71%)标题化合物。

$C_{12}H_{23}N_3O_2 \cdot 2.3 HCl \cdot 1.9 H_2O$ 的元素分析计算值: C, 40.10; H, 8.16; N, 11.69; Cl 22.69。 $C_{12}H_{23}N_3O_2 + 2.1 HCl + 0.7 H_2O$ 的实测值: C, 40.27; H, 8.28; N, 11.62; Cl, 22.70。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.4-2.1(m, 16H), 2.6(dd, 1H), 2.8(t, 1H),

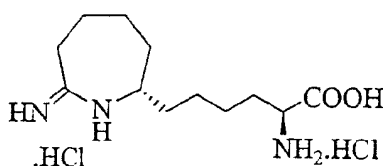
3.65(m, 1H), 4.0(t, 1H), 7.85(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.9(s, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD , δ ppm): 24.46, 25.64, 26.31, 29.69, 31.24, 32.54, 35.00, 35.83, 53.75, 57.20, 171.85, 173.93.

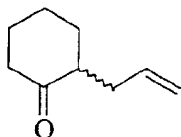
$[\alpha]^{25} = +25.7^\circ$ (MeOH), 在 365nm 下。

实施例 X:

($\alpha\text{S}, 2\text{S}$)- α -氨基六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-己酸, 三水合物盐酸盐



实施例 X-1)



向装配有顶置式搅拌器、半月形桨、电热套、热电偶和银真空套蒸馏塔(5块板)的 22L 圆底烧瓶中加入环己酮(4500.0g, 45.85mol)、丙酮缩二甲醇(5252.6g, 50.43mol)、烯丙醇(6390.87g, 110.04mol)和对甲苯磺酸(PTSA)(0.256g, 0.001mol)。开始搅拌(137rpm)后, 将该反应罐缓慢加热, 最初的温度给定值为 70°C 。逐步加热至终反应罐温度为 150°C 。根据蒸馏速度作出升高反应器给定值的决定。如果蒸馏速率减慢或停止, 则再进行加热。再加热至 150°C 使得发生克莱森重排。反应罐温度升高至 150°C 且观测不到蒸馏物后, 降低电热套并使反应混合物冷却至 130°C 。然后, 用 3 滴 2.5N NaOH 中和 PTSA。然后由烧瓶上取下电热套, 开始真空蒸发(vacuum stripping)。用蒸发冷却降低反应罐温度, 并将压力逐渐降低至 40mmHg。当反应罐温度降至 -100°C 时, 将电热套再升回到适宜的位置进行加热。蒸除未反应的环己酮和低沸点杂质。缓慢升高反应罐温度(反应罐与蒸汽之间的最大温差为 $\sim 12^\circ\text{C}$)。在 $109\text{--}112^\circ\text{C}@40\text{mmHg}$ 下分离出产物。通常收率

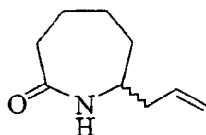
为 40-45%。将面积(GC)<95%的级分合并并进行重蒸馏, 得到标题产物, 总收率为 55%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.8-5.6(m, 1H), 4.8-5.0(m, 2H), 2.5-2.4(m, 1H), 2.3-2.1(m, 3H), 2.1-1.2(m, 7H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 212.53, 136.62, 116.32, 50.39, 42.18, 33.91, 33.52, 28.09, 25.10。

GC/MS m/z = 138。

实施例 X-2)



将溶解在乙酸(470g)中的羟基胺-O-磺酸(91.8g)加至装配有机械搅拌器、热电偶、被冷却至 0℃的冷凝器和加料漏斗的 1L Bayer 烧瓶中并加热至 70℃。在约 40 分钟内将烯丙基环己酮(100g)滴加至上述溶液中, 同时将温度维持在 70 至 78℃之间。在加入过程中, 该反应的外观由白色浆液变为澄清的橙色溶液。加入后, 将该反应加热并在 75℃下再搅拌 5 小时。每小时采集 IPC 样品。反应完全后, 在 50℃、减压下用旋转蒸发器除去乙酸。然后向残余物中加入水(200mL)并用甲苯(2 × 300mL)萃取该溶液。将有机层合并、用水(150ml)处理并搅拌 10 分钟。加入氢氧化钠溶液(79.4g 50 的溶液)直至水层变为碱性(pH 12)。该中和在反应器中进行, 将温度控制在 40℃下。然后, 分离各层, 并将甲苯层过滤以除去任何固体或焦油状物质。然后, 在 50℃、减压下用旋转蒸发器蒸发有机溶液。将残余物用甲苯(510mL)和庚烷(2040mL)的混合物吸收并在 3L 的反应器中加热至 60℃。获得澄清的黄色-橙色溶液。当将该溶液在搅拌下缓慢冷却至 5℃时, 标题产物在 53℃下开始结晶。将固体滤出、用庚烷(50mL)洗涤并在房间的真空度下于 40℃干燥过夜, 得到 66.3g(60%)标题产物, 为灰白色晶体。将一部分该物质用甲苯和庚烷重结晶, 得到标题产物, 为白色结晶性固体。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 5.8-5.6(m, 1H), 5.5(bs, 1H), 4.8-5.0(m, 2H), 3.4-3.3(m, 1H), 2.5-2.3(m, 2H), 2.3-2.1(m, 2H), 2.0-1.2(m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 117.73, 133.83, 119.31, 52.88, 40.95, 37.20, 35.75, 29.96, 23.33.

GC/MS (EI 方式) = 153.

熔点 = 97-99 $^{\circ}\text{C}$.

实施例 X-3)



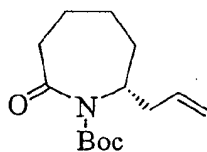
R-异构体

S-异构体

将实施例 X-2 的外消旋产物混合物在 Chiralpac AS 20 μm 柱上进行手性色谱分离，用 100% 乙腈洗脱。检测器所用波长为 220nm。使用的加样品为 0.08g/mL 乙腈溶液，获得分离的异构体，各自 > 95% ee，回收率为 90%。将一部分 R-异构体物质用甲苯和庚烷重结晶，得到 R-异构体标题产物，为白色结晶性固体。

R-异构体：熔点 = 81-82 $^{\circ}\text{C}$ 。

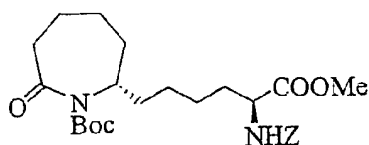
实施例 X-4)



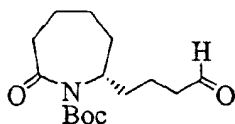
将装配有滴液漏斗、温度计和机械顶置式搅拌器的五颈平底烧瓶用氮气排空和净化三次。将实施例 X-3 的 R-异构体内酰胺产物(100.0g, 0.653mol)、DMAP(7.98g, 65mmol)和 N-二异丙基乙基胺(Hünigs 碱, 113.3g, 0.876mol)溶解在甲苯(350mL)中并加入溶解在甲苯(100mL)中的二碳酸二叔丁酯(170.2g, 0.78mol)。(注意：当使用 2.0 当量 Hünigs 碱时，可更好地

进行反应)。将混合物加热至 65℃(注意:观察到在反应期间有稳定的气体释放)。1.5 小时后,再加入 86.25g 溶解在甲苯(50mL)中的二碳酸二叔丁酯(0.395mol)。继续加热 17 小时,HPLC 表明 IPC 的转化率为 75%。再加入 42.78g 在甲苯(30mL)中的二碳酸二叔丁酯(0.196mol)并将该棕色混合物加热 5.5 小时。冷却至环境温度后,将该混合物用 4M HCl(215mL)处理,用甲苯(2 × 80mL)萃取水层。将合并的有机层用 NaHCO₃(170mL)和 250ml 水洗涤(注意:通过用冰/水外部冷却来控制停止反应期间的内部温度)。观察到有气体放出。将有机层蒸发,得到 257.4g 棕色液体。将该粗品物质在 SiO₂(950g)上通过柱过滤进行纯化,用甲苯/EtOAc 9/1(6L)和甲苯/AcOEt 1/1(0.5L)作为洗脱剂,得到 139.5g(51%)标题产物,为黄色液体。

实施例 X-5)

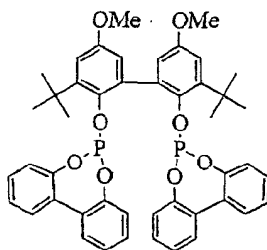


实施例 X-6)



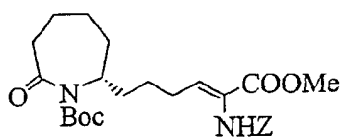
实施例 1f

向一个装配有挡板和六-叶片气体分散轴式叶轮的 2L 不锈钢高压釜中加入 Rh(CO)₂(acac)(0.248g, 0.959mmol)、BIPHEPHOS(结构如下所示并且如美国专利 4,769,498 的实施例 13 所示制备得到, 2.265g, 2.879mmol)、实施例 X-4 的产物(N-(叔丁氧基羰基)-S-7-烯丙基己内酰胺):

BIPHEPHOS

(242.9g, 0.959mol)和甲苯(965g)。将该反应器密封并通入 100%一氧化碳($8 \times 515\text{kPa}$)净化。用 100%一氧化碳将该反应器加压至 308kPa (30psig)，然后加入 1:1 CO/H_2 气体混合物以达到 515kPa (60psig)的总压力。在剧烈机械搅拌下，将该混合物加热至 50°C ，同时加入 1:1 CO/H_2 气体混合物以将总压力维持在约 515kPa (60psig)。22 小时后，将混合物冷却至约 25°C 并小心释放压力。将该产物真空过滤并在减压下蒸发滤液，得到 267.7g 淡黄色油状物。 ^1H NMR 分析与起始原料基本定量的转化相一致，并且对实施例 V-6 的相应醛产物的选择性为约 96%。该油状物不经进一步纯化直接用于以下的实施例中。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47(s, 9H), 1.6-1.80(m, 9H), 1.84-1.92(m, 1H), 2.41-2.58(m, 3H), 2.61-2.71(m, 1H), 4.2(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 9.74(s, 1H)。

实施例 X-8)**实施例 1g**

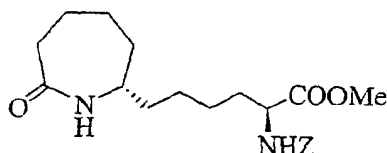
向溶解在 CH_2Cl_2 中并冷却至 0°C 的 N-(苄氧基羰基)- α -磷酸基甘氨酸三甲基酯(901.8g, 2.7mol)的样品中加入 DBU(597.7g, 3.9mol)在 CH_2Cl_2 中的溶液。将该澄清的无色反应混合物在 0°C 至 6°C 下搅拌 1 小时，然后在 -5°C 至 -1°C 下滴加在 CH_2Cl_2 中的实施例 V-6 的 Boc-醛产物样品(812.0g, 2.9mol)。如实施例 V-7 所述将反应进行后处理和纯化，得到 1550g 包含少量 CH_2Cl_2 的实施例 V-7 的标题产物。

实施例 X-9)

向实施例 V-7 的产物(100g, 0.20mol)的 MeOH(1L)溶液中加入 3g RR-Rh-DIPAMP 催化剂。在 Parr 装置中于 25℃下氢化 1.5 小时。将反应混合物用硅藻土过滤, 然后浓缩, 得到实施例 X-9 的标题产物的粗品, 为棕色油状物(100g)。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.35(m, 4H), 1.5(s, 9H), 1.6-1.9(m, 10H), 2.5-2.8(m, 2H), 3.75(s, 3H), 4.25(m, 1H), 4.45(m, 1H), 5.1(m, 2H), 5.65(d, 1H), 7.35(m, 5H)。

实施例 X-10)

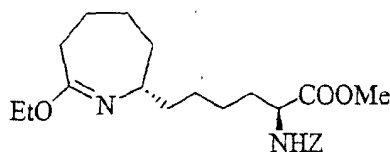


向实施例 V-8 的产物(100g)在 200mL 冰醋酸的溶液中加入 25mL 4N HCl 的二噁烷溶液。将反应混合物在 25℃下搅拌 20 分钟, 然后在 40℃、减压下除去所有溶剂, 得到 105g 红棕色油状物。将该油状产物用 500mL 水处理并用 $2 \times 300\text{mL}$ 二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)洗涤、用硫酸镁干燥、过滤并除去所有溶剂, 得到 99.9g 标题产物, 为红棕色油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.25-2.0(m, 14H), 2.45(t, 2H), 3.25(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.35(m, 1H), 5.1(s, 2H), 5.5(d, 1H), 6.45(bs, 1H), 7.35(m, 5H)。

ee = 95%, 用手性 HPLC 测得。

实施例 X-11)



向在用氩气净化的 600mL 二氯甲烷中的 30.0g(0.077mol)实施例 X-10 的产物样品中加入 15.7g(0.082mol)三乙基氧膦四氟硼酸盐。将该混合物在 25℃下搅拌 1 小时, 然后加入 300mL 饱和碳酸氢钠水溶液。将二氯甲烷层分离、用 300mL 50% NaCl 水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、用硅藻土过滤并在 25℃下浓缩, 得到澄清的黄色油状物, 即 31.2g(~97%)标题产物。

$C_{23}H_{34}N_2O_5$ 的元素分析计算值: C, 60.01; H, 8.19; N, 6.69。
 $C_{23}H_{34}N_2O_5+0.5 H_2O$ 的实测值: C, 64.66; H, 8.24; N, 6.59。

^1H NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 1.25(t, 3H), 1.28-1.75(m, 12H), 1.8-1.98(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.4-2.5(m, 1H), 3.1(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.9-4.0(m, 2H), 4.35(m, 1H), 5.1(s, 2H), 5.25(d, 1H), 7.35(m, 5H)。

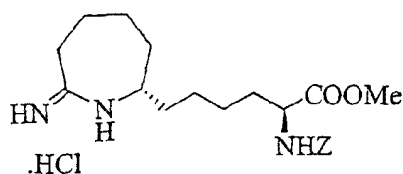
^{13}C NMR ($CDCl_3$, δ ppm): 14.27, 23.36, 25.21, 25.53, 26.09, 30.22, 32.15, 32.73, 33.90, 39.14, 52.21, 53.89, 58.04, 60.33, 66.89, 128.11, 128.35, 128.48, 136.29, 155.86, 166.30, 173.14, 177.69。

IR(Neat, λ_{max} , cm^{-1}): 3295, 2920, 1739, 1680。

UV, 257nm, 吸收度 0.015。

$[\alpha]^{25} = +39.8^\circ$ ($CHCl_3$), 在 365nm 下。

实施例 X-12)



向在 500mL 甲醇中的 4.2g(0.078mol)氯化铵中加入 31.2g 实施例 X-11 的标题物质。将该反应在 65℃下回流 5 小时, 然后在减压下除去所有溶剂, 得到 29g(92%)粗产物, 为泡沫状粘性物质。将该物质用柱色谱法进行纯化, 得到 23g(70%)标题产物。

元素分析计算值($C_{21}H_{31}N_3O_4 \cdot 1HCl$): C, 59.28; H, 7.57; N, 9.89; Cl, 8.39。实测值($C_{21}H_{31}N_3O_4+1HCl+1H_2O$): C, 56.73; H, 7.74; N, 9.40; Cl,

8.06.

IR(Neat, $\lambda_{\max}$ cm^{-1}): 3136, 30348, 2935, 1716, 1669.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.3-2.05(m, 13H), 2.5(t, 1H), 2.98(m, 1H), 3.4(bs, 1H), 3.75(s, 3H), 4.35(m, 1H), 5.1(s, 2H), 5.5(d, 1H), 7.35(m, 5H), 8.75(s, 1H), 9.0(s, 1H), 9.5(s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.25, 25.01, 25.34, 29.01, 31.88, 32.26, 33.89, 35.06, 52.33, 53.73, 56.20, 66.89, 127.95, 128.06, 128.45, 136.27, 155.93, 172.27, 172.80.

UV, 257 nm, 吸收度 0.009.

质量(ESI): M/Z, 390.

$[\alpha]^{25} = -42.8^\circ$ (MeOH), 在 365nm 下.

ee = 96%, 用手性 HPLC 测得.

实施例 X)

将在 500mL 2N HCl 中的实施例 X-12 的标题产物(23g)回流 5 小时。然后在真空下除去所有溶剂并将重新溶解在水中的残余物用 $2 \times 300\text{mL}$ CH_2Cl_2 洗涤。然后将水层在真空下浓缩, 得到 17g(100%)标题产物, 为淡棕色的吸湿性固体。

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 的元素分析计算值: C, 45.86;H, 8.02;N, 13.37;Cl 22.56. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.1\text{HCl} + 0.7\text{H}_2\text{O}$ 的实测值: C, 43.94;H, 8.65;N, 12.52;Cl, 22.23.

IR(Neat, $\lambda_{\max}$ cm^{-1}): 2936, 1742, 1669.

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.3-2.1(m, 16H), 2.6(dd, 1H), 2.8(t, 1H), 3.65(m, 1H), 4.0(t, 1H), 7.85(s, 1H), 8.4(s, 1H), 8.95(s, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD , δ ppm): 24.49, 25.67, 26.33, 29.71, 31.26, 32.45, 35.04, 35.87, 53.73, 57.21, 171.77, 173.96.

UV, 209 nm, 吸收度 0.343.

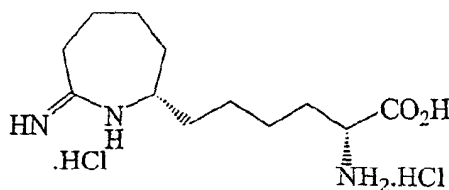
质量(M+1)= 242.

$[\alpha]^{25} = +60.0^\circ$ (MeOH), 在 365nm 下。

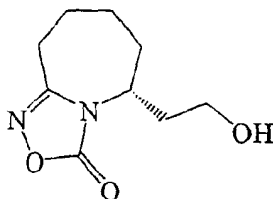
ee = 92%, 用 CE 在 210nm 下测得。

实施例 Y

(α R,2S)- α -氨基六氢-7-亚氨基-1H-氮杂草-2-己酸,三水合物盐酸盐



实施例 Y-1)

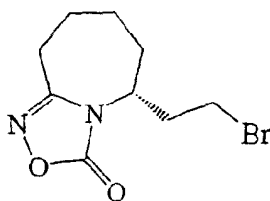


将实施例 X-3(3.0g, 0.015mol)在二氯甲烷和甲醇(75/45mL)中的溶液在干冰浴中冷却至 -78°C 。对该溶液进行搅拌,同时以 3ml/分钟的速率向其中通入臭氧。当该溶液保持恒定的深蓝色时,除去臭氧并通入氮气对该反应进行净化。向该冷溶液中非常缓慢地加入硼氢化钠(2.14g, 0.061mol)以将伴随的气体释放最小化。向该反应中缓慢加入冰醋酸以使 pH 为 3。然后,将该反应用饱和碳酸氢钠中和。然后,将有机物用 $3 \times 50\text{mL}$ 盐水洗涤、用无水硫酸镁干燥、在减压下除去溶剂。将浅色油状物通过硅胶柱(15g),得到该醇 5.15g, 0.026mol (64%)。 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 1.18-2.15(m, 8H), 3.59(m, 2H), 4.39(m, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 24.45, 25.71, 26.47, 32.56, 34.67, 51.16, 58.85, 160.66, 160.89。

实施例 Y-2)



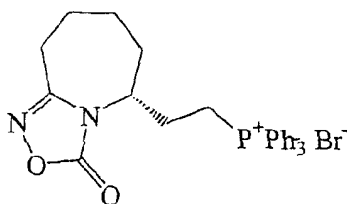
向处于冰浴中 0°C 的实施例 Y-1(5.15g, 0.026mol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入四溴化碳(10.78g, 0.033mol)。将该溶液在冰浴中冷却至 0°C 。然后逐份加入三苯基膦(10.23g, 0.39mol)以便使得温度不高于 3°C 。将该反应搅拌 2 小时并在真空下除去溶剂。将粗品用快速柱色谱法进行纯化, 得到该溴化物(5.9g, 0.023mol), 收率为 87%。

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ 的元素分析计算值: C, 41.40; H, 5.02; N, 10.73; Br, 30.60。
实测值: C, 41.59; H, 5.07; N, 10.60, Br, 30.86。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 1.50-2.60(m, 9H), 2.99(dd, 1 H), 3.35(m, 2H), 4.41(m, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 23.89, 25.33, 26.04, 28.06, 31.59, 35.05, 52.79, 159.3, 160.2。

实施例 Y-3)



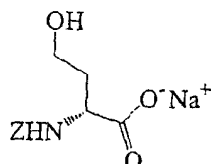
向实施例 Y-2(5.71g, 0.026mol)在甲苯(25mL)中的溶液中加入三苯基膦(7.17g, 0.027mol)。将该反应在油浴中回流 16 小时。冷却后, 从该玻璃状固体中轻轻倒出甲苯。将固体用乙醚研磨过夜, 得到溴化磷鎓(10.21g, 0.020mol), 收率为 90%。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.50-2.9(m, 11H), 3.58(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.41(m, 1H), 7.6-8.0(m, 15H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 24.43, 24.97, 25.50, 55.08, 55.27, 116.9, 118.1, 130.4, 130.6, 133.5, 135.1, 135.2, 159.4, 160.

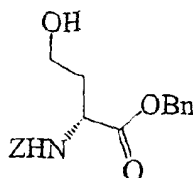
^{31}P NMR (CDCl_3 , δ ppm) 26.0.

实施例 Y-4)



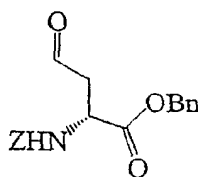
向一个 1L 的圆底烧瓶中加入在乙醇(500mL)中的 N-苄氧基羰基-D-高丝氨酸内酯(97g, 0.442mol)。向该反应中加入氢氧化钠溶液(1M, 50mL)。用薄层色谱法对该反应监测 12 小时, 直至起始原料已被消耗掉。加入甲苯(60mL), 然后在真空下除去溶剂。该残余物不经进一步纯化直接使用。

实施例 Y-5)



在一个 1L 的圆底烧瓶中将实施例 Y-4 的残余物混悬在 DMF 中。向该混悬液中加入苄基溴(76.9g, 0.45mol, 53.5mL)并将该混合物搅拌 1 小时。使样品停止反应并用质谱进行分析以探明起始原料的消耗量并且表明没有重新形成内酯。向该反应中加入 1L 乙酸乙酯和 500mL 盐水。将水层再用 500mL 乙酸乙酯洗涤两次。将有机物合并、用 MgSO_4 干燥并浓缩。用硅胶色谱法进行处理, 得到 N-苄氧基羰基-S-高丝氨酸苄酯, 为白色固体(80g)。

实施例 Y-6)

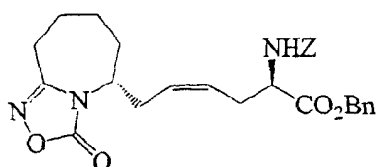


向一个 2L 的圆底烧瓶中加入氯铬酸吡啶鎓(187g, 0.867mol)和混悬在 CH_2Cl_2 (600mL)中的硅胶(197g)。向该浆液中加入实施例 Y-5 的产物(80g, 0.233mol)在 CH_2Cl_2 (600mL)中的溶液。将该混合物搅拌 4 小时。薄层色谱分析表明起始原料被消耗。向该反应中加入 1L 乙醚。然后, 将该溶液用硅藻土垫、再用硅胶垫过滤。在真空下除去溶剂并将所得的油状物用硅胶色谱法进行纯化, 得到该醛(58.8g), 总收率为 38%。

$\text{MH}^+ 342.5, \text{MH}+\text{NH}_4^+ 359.5$ 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) 3.15(q, 2H), 4.12(m, 1H), 5.15(s, 2H), 5.20(s, 2H), 7.31(m, 10H), 9.72(s, 1H)。

实施例 Y-7)



向一个 3L 的 3-颈烧瓶中加入在 THF(1L)中的实施例 Y-3 的磷鎓盐(56.86g, 0.11mol), 该盐已经在真空下用 P_2O_5 进行了干燥。将该浆液在干冰浴中冷却至 -78°C 。向该冷浆液中滴加 KHMDs (220mL, 0.22mol), 以使使温度不高于 -72°C 。将该反应在 -78°C 下搅拌 20 分钟, 然后在 -45°C 下搅拌 2 小时。然后, 使温度再降低至 -78°C 并在 45 分钟内滴加在 THF(50mL)中的实施例 Y-6 的醛(15.9g, 0.047mol)。将该反应在 -77°C 下搅拌 30 分钟, 然后将其温热至 -50°C 达 1 小时, 然后使其在 4 小时内温热至室温。向该反应中加入乙酸乙酯(200mL)和饱和氯化铵。收集有机物、用 MgSO_4 干燥并真

空浓缩。将该油状物粗品用硅胶色谱法进行纯化，得到该烯烃化合物(45.1g)，收率为81%，为浅黄色粘性油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 1.4-2.6(m, 10H), 2.92(d, 1H), 4.17(m, 1H), 4.38(m, 1H), 5.05(q, 2H), 5.40(m, 2H), 7.3(m, 10H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 124.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.61。

实施例 Y)

向一个20mL的小瓶中加入在二噁烷(50mL)和4N HCl水溶液(250mL)中的实施例 Y-7 的产物(19.77g, 0.039mol)。在氢化烧瓶中向该溶液中加入约催化量的10%披钨炭。用 H_2 对烧瓶加压(50psi)5小时。用质谱对该反应进行监测并且起始原料已经被消耗掉。将该溶液用硅藻土垫过滤并用水洗涤。通过冷冻干燥除去溶剂，得到标题化合物(7.52g)，收率为81%。

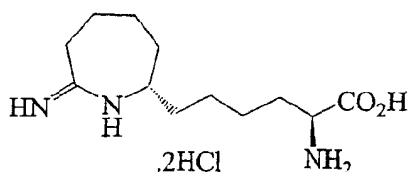
MH^+ 242.2, $\text{MH}+\text{NH}_4^+$ 259.2。

^1H NMR (CD_3OD δ ppm) 1.2-2.0(m, 15H), 2.42(d, 1H), 2.65(dd, 1H), 3.49(m, 1H), 3.98(t, 1H), 7.26(s), 8.05(s), 8.35(s)。

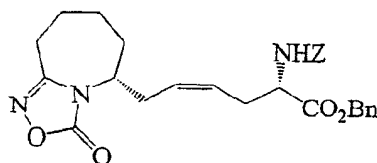
^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13。

实施例 Z

($\alpha\text{S}, 2\text{S}$)- α -氨基六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-己酸, 三水合物盐酸盐



实施例 Z-1)



向一个 1L 的 3-颈烧瓶中加入在 THF(200mL) 中的实施例 Y-3 的磷𬨟盐 (21.21g, 0.041mol)。将该浆液在干冰浴中冷却至 -78°C 。向该冷浆液中滴加 KHMDS(88mL, 0.044mol)，以便使内部温度不高于 -72°C 。将该反应在 -78°C 下搅拌 20 分钟，然后在 -45°C 下搅拌 1 小时。然后，使温度再降低至 -78°C 并在 45 分钟内滴加在 THF(50mL) 中的醛(15.9g, 0.047mol)(如实施例 Y(4-6) 所述用 N-苄氧基羰基-L-高丝氨酸内酯制备得到)。将该反应在 -77°C 下搅拌 30 分钟，然后将其温热至 -50°C 达 30 分钟，然后在 4 小时内使其温热至室温。向该反应中加入乙酸乙酯(100mL)和饱和氯化铵。收集有机物、用 MgSO_4 干燥并在真空下浓缩。将该油状物粗品用硅胶色谱法进行纯化，得到该烯烃化合物(9.0g)，收率为 45%，为浅黄色粘性油状物。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm) 1.4-2.6(m, 10H), 2.92(d, 1H), 4.17(m, 1H), 4.38(m, 1H), 5.05(q, 2H), 5.40(m, 2H), 7.3(m, 10H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 29.49, 29.64, 31.32, 39.60, 49.56, 53.98, 61.01, 65.25, 124.14, 127.81, 128.20, 128.55, 128.79, 129.30, 130.96, 135.68, 137.31, 152.59, 157.57, 171.71。

实施例 Z)

向一个 20mL 的小瓶中加入在二噁烷(5mL)和 4N HCl 水溶液(16mL) 中的实施例 Z-1 的产物。在氢化烧瓶中向该溶液中加入约催化量的 10% 披钨炭。用 H_2 对烧瓶加压(50psi)5 小时。用质谱对该反应进行监测并且起始原料已经被消耗掉。将该溶液用硅藻土垫过滤并用水洗涤。通过冷冻干燥除去溶剂，得到标题化合物(98.7mg)，收率为 79.4%。

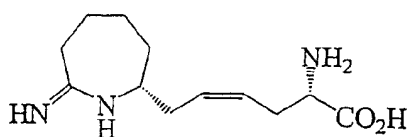
MH^+ 242.2, $\text{MH}+\text{NH}_4^+$ 259.2。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm) 1.2-2.0(m, 15H), 2.42(d, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.49(m, 1H), 3.98(t, 1 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm) 24.43, 25.58, 26.00, 26.10, 32.75, 33.45, 35.31, 53.76, 54.55, 157.27, 175.13.

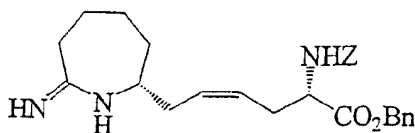
实施例 AA

(2S,4Z)-2-氨基-6-[(2R)-六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-基]-4-己烯酸



实施例 AA-1)

(2S,4Z)-6-[(2R)-六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-基]-2-[[[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-4-己烯酸苯基甲酯



向一个50mL的烧瓶中加入在甲醇(25mL)中的实施例Z-1的样品(1.5g, 2.97mmol)。然后，向该反应混合物中加入60%的冰醋酸溶液(16mL)。观察到沉淀。再加入甲醇以溶解固体(1mL)。然后，向该反应中加入锌粉(0.200g)。将该反应超声4小时，在此过程中将温度维持在37℃。用TLC和MS对该反应进行监测直至起始原料被消耗掉并且观察到与产物相应的质量。将该溶液从锌上轻轻倒出并向滤液中加入30%的乙腈/水溶液(100mL)。将该反应分两批在Waters制备HPLC上用52%乙腈/水进行纯化[在30分钟中，20%至70%乙腈梯度]。将所得的产物冷冻干燥，得到实施例AA-1的标题物质(1.01g)，收率为73%，为白色固体。

MH^+ 464.4, $\text{MH}+\text{Na}^+$ 486.4.

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.2-2.0(m, 8H), 2.42(m, 2H), 2.6(m, 5H), 3.49(q, 1 H), 4.31(t, 1H), 5.15(s, 2H), 5.22(s, 2H), 5.43(q, 1H), 5.59(q, 1H), 7.25(bs, 10H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 24.37, 29.61, 30.76, 32.45, 33.73, 34.42, 55.40, 57.09, 68.06, 68.07, 122.3, 124.9, 128.76, 129.09, 129.28, 129.39, 129.51, 129.61, 155.71, 158.35, 173.90。

实施例 AA)

向一个 250mL 的烧瓶中加入在 4M HCl(100mL)中的实施例 AA-1 的产物(1.0g, 2.2mmol)。将该反应回流过夜, 用 MS 对其进行监测直至起始原料已经被消耗掉并且观察到产物的质量。无需进一步后处理, 将该反应分两批在 Waters 制备反相柱上用 18%乙腈/水[在 30 分钟中, 0%至 30%乙腈/水]进行纯化。将合并的级分冷冻干燥, 得到标题产物(0.34g), 收率为 64%, 为米色泡沫。

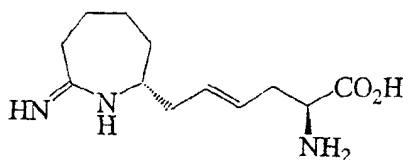
MH^+ 240.3, $\text{MH}+\text{Na}^+$ 486.4。

^1H NMR (CD_3OD , δ ppm): 1.2-2.0(m, 6H), 2.35(m, 2H), 2.45(dd, 2H), 2.69(m, 2H), 3.61(dt, 1H), 3.98(t, 1H), 5.59(m, 1H), 5.65(m, 1H)。

^{13}C NMR (CDCl_3 , δ ppm): 23.65, 24.66, 32.51, 32.84, 33.1, 33.25, 54.10, 56.1, 126.80, 129.33, 153.33, 172.52。

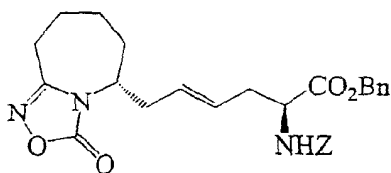
实施例 BB

(2S,4E)-2-氨基-6-[(2R)-六氢-7-亚氨基-1H-氮杂革-2-基]-4-己烯酸



实施例 BB-1)

(2S,4E)-2-[[[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-6-[(5R)-6,7,8,9-四氢-3-氧代-3H,5H-[1,2,4]噁二唑并[4,3-a]氮杂革-5-基]-4-己烯酸苯基甲酯



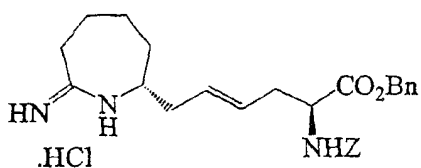
向一个 250mL 的烧瓶中加入在环己烷(70mL)/苯(40mL)溶液中的实施例 Z-1(2.0g, 3.9mmol)和二硫二苯(0.860g, 3.9mmol)。向该溶液中通入氮气以净化系统中的氧气。将该反应暴露于短波 UV 灯下一个周末。用正相 HPLC(乙酸乙酯/己烷)评价该反应。观察到 71%的反式异构体和 29%的顺式异构体。将该反应用 UV 处理三天, 这时 84%的起始原料被转化成反式异构体, 残留 16%的起始的顺式异构体。用色谱法进行纯化, 得到实施例 BB-1 的化合物(0.956g), 收率为 48%。

MH^+ 506.1, $MH+NH_4^+$ 523.2。

^1H NMR(CD_3OD , δ ppm): 1.2-2.0(m, 8H), 2.42-2.6(m, 6H), 2.91(dd, 1H), 4.19(m, 1H), 4.31(dt, 1H), 5.09(s, 2H), 5.11(s, 2H), 5.18(dt, 1H), 5.27(m, 1H), 7.25(bs, 10H)。

实施例 BB-2)

(2S,4E)-6-[(2R)-六氢-7-亚氨基-1H-氮杂萘-2-基]-2-[[[(苯基甲氧基)羰基]氨基]-4-己烯酸苯基甲酯, 单盐酸盐



通过实施例 AA-1 的方法, 将在 MeOH(80mL)中的实施例 BB-1 的产物(0.956g, 1.9mmol)用 Zn 粉(1.5g)和 60% HOAc/ H_2O (40mL)去保护。将所得的产物用反相色谱法进行纯化, 得到标题物质(0.248g), 收率为 28%。

实施例 BB)

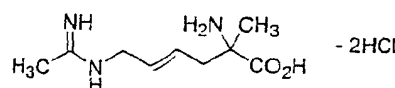
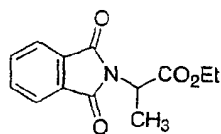
通过实施例 AA 的方法, 用 HCl(2mL)、H₂O(2mL)、CH₃CN(4mL)将实施例 BB-2 的产物(0.248g, 0.53mmol)转化成标题产物。将粗产物用反相色谱法进行纯化, 得到实施例 BB 的标题产物(0.073g), 收率为 57%。

MH⁺ 240.3, MH+Na⁺ 486.4。

¹H NMR (CD₃OD, δ ppm) 1.2-2.0(m, 6H), 2.35(t, 2H), 2.55-2.82(m, 4H), 3.68(dt, 1 H), 4.05(t, 1 H), 5.65(m, 2H)。

实施例 CC

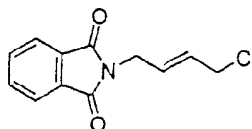
(E)-2-氨基-2-甲基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-4-己烯酸, 二盐酸盐

**实施例 CC-1)**

将 DL-丙氨酸乙酯盐酸盐(5g, 32.5mmol)混悬在甲苯(50mL)中。向其中加入三乙胺(4.5mL, 32.5mmol), 然后加入邻苯二甲酸酐(4.8g, 32.5mmol)。给反应烧瓶装配迪安-斯达克榻分水器和回流冷凝器并将混合物加热回流过夜。收集到约 10mL 甲苯/水。将反应混合物冷却至室温并用 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 稀释。分离各层, 用 EtOAc 萃取水层(3 ×)。将乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题中的邻苯二甲酰-保护的氨基酸酯, 为白色结晶性固体, 结晶定量收率。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.2(t, 3H), 1.6(d, 3H), 4.2(m, 2H), 4.9(q, 1H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

实施例 CC-2)

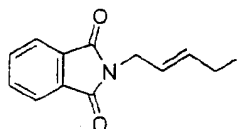


将邻苯二甲酰亚胺钾盐(18.5g, 0.1mol)加入一个含 1,4-二氯丁烯(25g, 0.2mol)的 250mL 的圆底烧瓶中。将该反应混合物加热至 150℃达 1.5 小时。将该混合物冷却至室温并将其在盐水和 Et₂O 之间进行分配。将有机层用 MgSO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。将残余物用热乙醇重结晶, 得到标题中的 1-氯-4-苯二酰亚氨基丁烯(8.9g, 39%), 为橙色晶体。

C₁₂H₁₀ClNO₂ 的 HRMS 计算值: m/z = 236.0478 [M+H]。实测值: 236.0449。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 4.1(d, 2H), 4.3(d, 2H), 5.9(m, 2H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

实施例 CC-3)

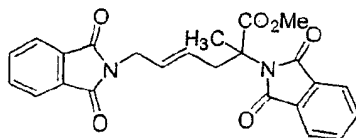


将实施例 CC-2 的产物样品(2.3g, 9.8mmol)溶解在丙酮(50mL)中。向其中加入 NaI(3.2g, 21mmol)并将该混合物回流过夜。冷却至室温后, 加入 Et₂O 并将该混合物依次用硫代硫酸钠和盐水洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥、过滤并真空浓缩, 得到标题中的碘化物(2.8g, 87.5%), 为淡黄色固体, 其不经进一步纯化直接使用。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.8(d, 2H), 4.2(d, 2H), 5.7(m, 1H), 6.0(m, 1H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

质量(M+1)=328。

实施例 CC-4)

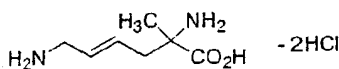


将 KHMDs(2.6g, 13.3mmol)在 THF(50mL)中的溶液冷却至 -78°C 。向其中加入实施例 CC-1 的产物(2.2g, 8.87mmol)在 THF(15mL)中的溶液, 其后立即加入 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU, 1.0mL, 8.87mL)。将该溶液在 -78°C 下搅拌40分钟后, 加入实施例 CC-3 的产物(2.9g, 8.87mmol)在 THF(15mL)中的溶液。将烧瓶从冷却浴中取出并在室温下搅拌3小时。将反应混合物在饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之间进行分配。将有机萃取物用盐水洗涤、用 MgSO_4 干燥、过滤并真空浓缩, 得到所需的二-邻苯二甲酰保护的氨基酯, 为黄色固体。将该残余物在硅胶上进行色谱分离(1:1 己烷:EtOAc), 得到 1.4g(35%)标题物质, 为白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.2(t, 3H), 1.6(d, 3H), 2.8(dd, 1H), 3.1(dd, 1H), 4.2(m, 4H), 5.6(m, 1H), 5.8(m, 1H), 7.6(m, 4H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

质量($\text{M}+\text{H}$)=447。

实施例 CC-5)



将实施例 CC-4 的产物(0.78g, 1.76mmol)溶解在甲酸(10mL, 95%)和 HCl(20mL, 浓 HCl)的混合物中并将其回流3天。将反应混合物冷却至 0°C 并过滤以除去邻苯二甲酸酐。真空浓缩($T < 40^{\circ}\text{C}$)后, 得到标题中的不饱和的 α 赖氨酸甲酯(0.38g, 95%), 为白色固体, 其不经进一步纯化直接使用。

^1H NMR (300 MHz, D_2O , δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.4(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.5(d, 2H), 5.7(m, 2H)。

质量(M+H)=317。

实施例 CC)

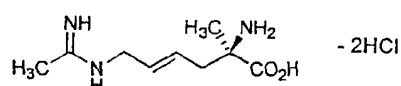
将实施例 CC-5 的产物(0.2g, 0.86mmol)溶解在 H₂O(8mL)中并用 2.5 N NaOH 调至 pH 9。在 1 小时内分四份加入乙亚胺酸乙酯-HCl(0.42g, 3.4mmol)。1 小时后, 将该混合物用 10% HCl 酸化至 pH 4 并将其在真空下浓缩。然后, 使残余物通过水洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱(H 形式, 洗脱剂为 0.5N NH₄OH)。将残余物真空浓缩、用 10% HCl 酸化至 pH 4 并将其浓缩, 得到标题产物(17mg, 6%), 为油状物。

C₉H₁₇N₃O₂ 的 HRMS 计算值: m/z = 200.1399 [M+H]。实测值: 200.1417。

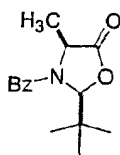
¹H NMR (400 MHz, D₂O, δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.5(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.8(d, 2H), 5.6(m, 2H)。

实施例 DD

(R,E)-2-氨基-2-甲基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-4-己烯酸,二盐酸盐

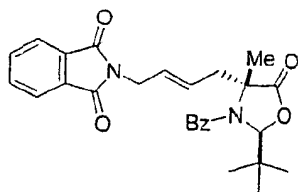


实施例 DD-1)



根据 Seebach 的方法制备(2S,4S)-3-苯甲酰基-2-(叔丁基)-4-甲基-1,3-噁唑烷-5-酮。Seebach,D.; Fadel,A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243。

实施例 DD-2)

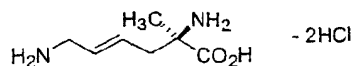


将 KHMDS(0.65g, 3.24mmol)、DMPU(0.33mL, 2.7mmol)和 THF (40mL)的溶液冷却至-78℃。向其中滴加(2S,4S)-3-苯甲酰基-2-(叔丁基)-4-甲基-1,3-噁唑烷-5-酮(实施例 DD-1)(0.70g, 2.7mmol)在 THF(10mL)中的溶液。45 分钟后,加入实施例 CC-3 的产物(0.88g, 2.7mmol)在 THF(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时并用饱和 NaHCO₃ 水溶液使其停止反应。分离各层,用 EtOAc 萃取水层。将有机层合并、用盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。将所得的黄色油状物在硅胶上进行色谱分离(9:1、然后是 4:1 的己烷/乙酸乙酯),得到标题中的被保护的不饱和 α D-赖氨酸甲酯(0.26g, 20%),为无色油状物。

C₂₇H₂₈N₂O₅ 的 HRMS 计算值: m/z = 461.2076 [M+H]。实测值: 461.2033。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9(s, 9H), 1.5(s, 3H), 4.3(m, 2H), 5.5(m, 2H), 5.6(m, 2H), 6.1(m, 1H), 7.5(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

实施例 DD-3)



将实施例 DD-2 的产物(0.255mg, 0.55mmol)溶解在 6N HCl(6mL)和甲酸(6mL)中并将其加热回流 24 小时。将该反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物混悬在水中并用 CH₂Cl₂ 洗涤。将水层浓缩并使其通过水洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱(H 形式, 洗脱剂为 0.5N NH₄OH)。将残余物在真空下浓缩、用 10% HCl 酸化至 pH 4 并浓缩,得到标题中的不饱和的 D-赖氨酸(71mg, 55%),为油状物,其不经进一步纯化直接使用。

^1H NMR (400 MHz, D_2O , δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.5(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.4(d, 2H), 5.6(m, 2H), 5.7(m, 2H)。

实施例 DD)

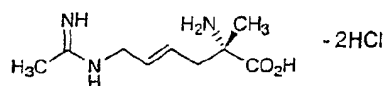
将实施例 DD-3 的产物(13mg, 0.056mmol)溶解在 H_2O (5mL)中并用 2.5N NaOH 调至 pH 9。在 2 小时内,分四份加入乙亚胺酸乙酯-HCl(27mg, 0.2mmol)。2 小时后,用 10% HCl 将该混合物酸化至 pH 4 并将其在真空下浓缩。使残余物通过水洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱(H 形式,洗脱剂为 0.5N NH_4OH)。将残余物在真空下浓缩、用 10%HCl 酸化至 pH 4 并浓缩,得到标题产物(45mg),为油状物。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 200.1399$ $[\text{M}+\text{H}]$ 。实测值: 200.1386。

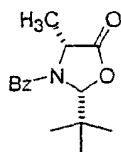
^1H NMR (400 MHz, D_2O , δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.5(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.8(d, 2H), 5.6(m, 2H)。

实施例 EE

(S,E)-2-氨基-2-甲基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-4-己烯酸,二盐酸盐

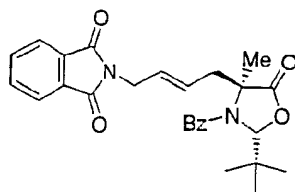


实施例 EE-1)



根据 Seebach 的方法制备(2R,4R)-3-苯甲酰基-2-(叔丁基)-4-甲基-1,3-噁唑烷-5-酮。Seebach, D.; Fadel, A. Helvetica Chimica Acta 1985, 68, 1243。

实施例 EE-2)

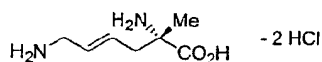


将实施例 EE-1 的产物(2R,4R)-3-苯甲酰基-2-(叔丁基)-4-甲基-1,3-噁唑烷-5-酮(2.0g, 7.6mmol)在 THF(50mL)中的溶液冷却至-78℃。向其中滴加-78℃的 KHMDS(0.65g, 3.24mmol)在 THF(25mL)中的溶液。30 分钟后, 加入实施例 CC-3 的产物(2.8g, 8.6mmol)在 THF(25mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时并用饱和 NaHCO₃ 水溶液使反应停止。分离各层并用 EtOAc 萃取水层。将有机层合并并用盐水洗涤、用 MgSO₄ 干燥、过滤并真空浓缩。将所得的橙色油状物在硅胶上进行色谱分离(9:1、然后是 4:1 的己烷/乙酸乙酯), 得到被保护的标题中的不饱和 α L-赖氨酸甲酯(0.5g, 15%), 为白色固体。

C₂₇H₂₈N₂O₅ 的 HRMS 计算值: m/z = 461.2076 [M+H]。实测值: 461.2043。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0.9(s, 9H), 1.5(s, 3H), 4.3(m, 2H), 5.5(m, 2H), 5.6(m, 2H), 6.1(m, 1H), 7.5(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

实施例 EE-3)



将实施例 EE-2 的产物(0.5g, 1mmol)溶解在 12N HCl(10mL)和甲酸(5mL)中并将该混合物加热至回流达 12 小时。将反应混合物在冰箱中冷却 3 小时并滤出固体。将残余物用 CH₂Cl₂ 和 EtOAc 洗涤。将水层在真空下浓缩, 得到标题中的不饱和的 α L-赖氨酸甲酯(0.26g, 99%), 为油状物,

其不经进一步纯化直接使用。

^1H NMR (300 MHz, D_2O , δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.5(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.4(d, 2H), 5.7(m, 2H)。

实施例 EE)

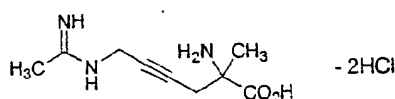
将实施例 EE-3 的产物(0.13g, 0.56mmol)溶解在 H_2O (1mL)中并用 2.5N NaOH 调至 pH 9。在 1 小时内分四份加入乙亚胺酸乙酯-HCl(0.28g, 2.2mmol)。1 小时后, 将该混合物用 10%HCl 酸化至 pH 4 并在真空下浓缩。使残余物通过水洗过的 DOWEX 50WX4-200 柱(洗脱剂为 0.5N NH_4OH)。将残余物在真空下浓缩、用 10%HCl 酸化至 pH 4 并浓缩, 得到标题产物, 为油状物(40mg)。

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 222.1218$ [$\text{M}+\text{Na}$]。实测值: 222.1213。

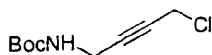
^1H NMR (300 MHz, D_2O , δ ppm): 1.4(s, 3H), 2.1(s, 3H), 2.4(dd, 1H), 2.6(dd, 1H), 3.8(d, 2H), 5.6(m, 2H)。

实施例 FF

2-氨基-2-甲基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-4-己炔酸,二盐酸盐

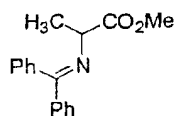


实施例 FF-1)



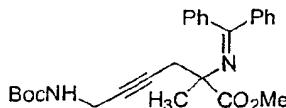
根据 Tetrahedron Lett. 21, 4263 (1980)中所述的方法制备 N-boc-1-氨基-4-氯丁-2-炔。

实施例 FF-2)



根据 J. Org. Chem., 47, 2663 (1982)中所述的方法制备 N-(二苯基亚甲基)-L-丙氨酸甲酯。

实施例 FF-3)



将干燥 THF(1000mL)放置在用氩气净化的烧瓶中并向其中加入分散在矿物油中的 60% NaH(9.04g, 0.227mol)。向该混合物中加入实施例 FF-2 的产物(30.7g, 0.114mol)。然后, 将反应混合物在 10℃-15℃下搅拌 30 分钟。加入碘化钾(4g)和碘(2g), 然后立即在 30 分钟内加入实施例 FF-2 的产物(23g, 0.113mol, 在 200mL THF 中)。然后, 将反应混合物在 55℃下进行搅拌直至起始原料消失(~2 小时)。然后, 将反应混合物冷却至室温并蒸除溶剂。加入乙酸乙酯(500mL)并将混合物仔细地用 2 × 200mL 去离子水洗涤。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥、过滤并蒸发, 得到 44g 粗产物。用色谱法进行纯化, 用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题中的被保护的不饱和 α-赖氨酸甲酯(28g, 57%)。

C₂₆H₃₀N₂O₄ 和 0.5 乙酸乙酯的分析计算值: C, 70.42; H, 7.14; N, 5.91。
实测值: C, 70.95; H, 7.73; N, 6.09。

IR(Neat, λ_{max}, cm⁻¹): 2981, 1714, 1631。

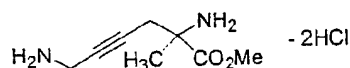
¹H NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.28(s, 9H), 1.4(s, 3H), 2.65-2.76(m, 2H), 3.15(s, 3H), 3.7(bs, 2H), 4.6(bs, 1 H), 6.95-7.4(m, 10H)。

^{13}C NMR(CDCl_3 , δ ppm): 24.29, 28.33, 28.39, 33.24, 51.60, 53.55, 127.79, 127.97, 128.26, 128.36, 128.43, 128.54, 128.66, 130.05, 130.22, 132.39

质量($M+1$) = 435

DSC 纯度: 261.95 $^{\circ}\text{C}$

实施例 FF-4)



将实施例 FF-3 的产物(16g, 0.0368mol)溶解在 1N HCl(300mL)中并将其在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙醚($2 \times 150\text{mL}$)洗涤, 分离出水层并用炭脱色。进行浓缩, 得到~9g(收率为 100%)去保护的不饱和 α -赖氨酸甲酯 FF-4, 为白色泡沫状固体。

含 2.26 HCl 和 1.19 H_2O 的 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: C, 35.06; H, 6.86; N, 10.22; Cl, 29.24。实测值: C, 35.31; H, 7.38; N, 10.70; Cl, 29.77。

^1H NMR (D_2O , δ ppm): 1.56(s, 3H), 2.8-3.0(2 dt, 2H), 3.75(s, 2H), 3.79(s, 3H)。

^{13}C NMR (D_2O , δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92。

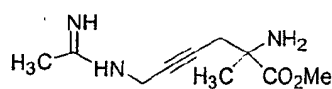
质量($M+1$) = 171。

DSC 纯度: 114.22 $^{\circ}\text{C}$ 。

UV = 206 nm, 吸收度 0.013。

在甲醇中的 $[\alpha]_{25} = 0$, 在 365nm 下。

实施例 FF-5)



将实施例 FF-4 的产物(2.43g, 0.01mol)溶解在去离子水(25mL)中。在 25℃下加入 NaOH(400mg, 0.01mol)在去离子水(25mL)中的溶液以将 pH 调至~7.95 并将其再继续搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入乙亚胺酸乙酯盐酸盐(988mg, 0.008mol)并通过加入 1N NaOH 同时将 pH 调至~8.5。加入乙亚胺酸酯后, 将反应混合物在 pH 8 至 8.5 下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 1N HCl (pH 4.1)。在 50℃下蒸除溶剂, 得到黄色吸湿性残余物粗品(4g, 收率 >100%)。在 Gilson 色谱系统上进行纯化, 用 0.1% AcOH/CH₃CN/H₂O 洗脱。

含 2.25 HCl 和 1.7 H₂O 的 C₁₀H₁₇N₃O₂ 的分析计算值: C, 37.08; H, 7.05; N, 12.97; Cl, 24.63。实测值: C, 37.01; H, 6.79; N, 12.76; Cl, 24.87。

IR(Neat, λ_{max}, cm⁻¹): 2953, 2569, 1747, 1681, 1631。

¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.52(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.74-2.96(2 dt, 2H), 3.75(s, 3H), 3.95(t, 2H)。

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 23.89, 29.81, 32.05, 57.08, 61.90, 79.57, 82.43, 173.92。

质量(M+1)= 212。

实施例 FF)

将实施例 FF-5 的产物(100mg, 0.0005mol)溶解在 8N HCl(20mL)中并将其在回流下搅拌 10 小时。将反应混合物冷却至室温并用旋转蒸发器除去 HCl 水溶液。将残余物溶解在去离子水(10mL)和水中并在真空下再次浓缩, 得到标题产物, 为黄色玻璃状固体, 几乎为定量收率(88mg)。

含 2.4 HCl 和 1.8 H₂O 的 C₉H₁₅N₃O₂ 的分析计算值: C, 34.08; H, 6.67; N, 13.25; Cl, 26.83。实测值: C, 34.32; H, 6.75; N, 13.63; Cl, 26.47。

IR(Neat, λ_{max}, cm⁻¹): 1738, 1677, 1628, 1587。

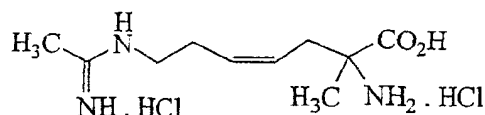
¹H NMR (D₂O, δ ppm): 1.6(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.8-3.0(2 dt, 2H), 4.1(s, 2H)。

¹³C NMR (D₂O, δ ppm): 21.22, 24.10, 29.88, 34.58, 80.04, 80.99, 128.39,

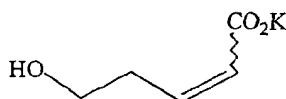
168.07, 176.13.

质量(M+1) = 198.

实施例 GG

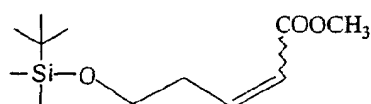


(2R/S,4Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-4-庚烯酸,二盐酸盐



实施例 GG-1) 将 5,6-二氢吡喃-2-酮(49.05g, 0.5mol)溶解在 200mL 水中。向其中加入氢氧化钾(35g, 0.625mol)并将反应混合物在环境温度下搅拌 5 小时。在真空下除去溶剂, 得到无色玻璃状固体(65g, 84%), 将其用 NMR 进行表征, 其主要是标题化合物的顺式异构体。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.7(m, 2H), 3.6(t, 2H), 5.8-5.85(m, 1 H), 5.9-5.97(m, 1 H)。



实施例 GG-2) 将实施例 GG-1 的产物溶解在 100mL 二甲基甲酰胺中。然后加入甲基碘(52mL, 0.84mol), 得到至 40℃ 的放热量。将反应混合物在室温下搅拌 10 小时并在 150mL 比例为 20/80 的乙酸乙酯/乙醚和冰水之间进行分配。分离出水层并将其重新用 100mL 乙醚进行萃取。将有机层合并、干燥(Na_2SO_4)、过滤并除去所有溶剂, 得到所需的甲酯产物(40g, 71%)。将该物质溶解在 200mL 二氯甲烷中并将溶液冷却至 0℃。加入叔丁基二甲基氯硅烷、三乙胺和二氨基吡啶。将反应混合物缓慢温热至室温并在氮气

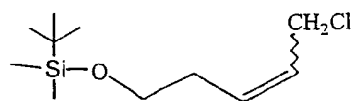
下搅拌 10 小时。将反应用 100mL 1N 硫酸氢钾水溶液萃取。将有机层用 $2 \times 100\text{mL}$ 盐水、然后用 $3 \times 150\text{mL}$ 水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)、过滤并除去挥发性成分, 得到 42g(56%)标题物质。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02(s, 6H), 0.085(s, 9H), 2.8-2.85(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.66-3.7(m 2H), 5.8(m, 1 H), 6.3(m, 1 H)。



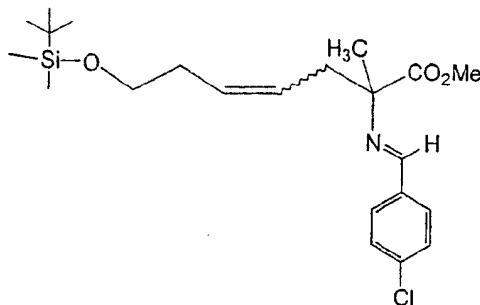
实施例 GG-3) 将实施例 GG-2 的物质溶解在 25mL 甲苯中并冷却至 0°C 。向其中滴加二异丁基氢化铝(1.0M 在甲苯中, 32mL, 48mmol), 同时将温度维持在 5 至 -10°C 之间。将反应混合物在 6 至 -8°C 之间搅拌 1.5 小时, 然后冷却至 -25°C 。向该混合物中加入 100mL 0.5N 酒石酸钠钾。使反应混合物温热至室温并搅拌 1 小时。形成胶状沉淀, 将其滤出。用 $2 \times 100\text{mL}$ EtOAc 萃取水层。将合并的有机层干燥(硫酸钠)、过滤并真空浓缩, 得到产物(3.45g, 66%), 为无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02(s, 6H), 0.085(s, 9H), 2.25-2.32(m, 2H), 2.6(bs, 1H), 3.6(t, 2H), 4.08(d, 2H), 5.45-5.55(m, 1H), 5.7-5.75(m, 1H)。



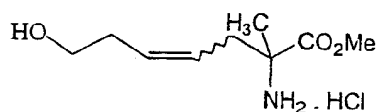
实施例 GG-4) 将实施例 GG-3 的产物(8g, 37mmol)溶解在 100mL 二氯甲烷中并将该溶液冷却至 0°C 。然后加入甲磺酰氯并将该混合物搅拌 5 分钟。然后加入三乙胺。在加入上述试剂的过程中, 将温度维持在 0 至 -10°C 之间。随后, 将反应混合物温热至室温并搅拌 24 小时。然后将其用 100mL 50% 碳酸氢钠水溶液萃取。将有机层用 100mL 饱和盐水溶液洗涤、干燥(硫酸钠)、过滤并在真空下蒸发, 得到标题物质(8.2g, 94%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02(s, 6H), 0.085(s, 9H), 2.25-2.32(m, 2H), 3.6(t, 2H), 4.08(d, 2H), 5.6-5.7(m, 2H)。



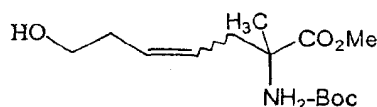
实施例 GG-5) 将溶解在 59mL 四氢呋喃中的 N-对氯苯基亚胺丙氨酸甲酯 (8.85g, 34mmol) 的溶液通入氩气净化。加入 NaH(1.64g, 41mmol)，从而该溶液变为亮橙色，随后变为深红色。将实施例 GG-4 的标题物质(8g, 34mmol) 在 40mL 四氢呋喃中的溶液加至上述阴离子溶液中。观察到使温度升高至几乎 40℃的放热量。将反应混合物维持在 48 至 -52℃之间 2 小时。然后，将其冷却至室温并过滤。将滤液在真空下蒸发，得到标题物质(8.4g, 粗品收率为 50%)，为黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.02(s, 6H), 0.085(s, 9H), 1.45(s, 3H), 1.6(s, 1 H), 2.2-2.25(m, 2H), 2.65(d, 2H), 3.55(m, 2H), 3.7(s, 3H), 5.45-5.55(m, 2H), 7.35-7.7(m, 4H)。



实施例 GG-6) 将实施例 GG-5 的标题物质(8.4g, 18.2mmol)用 125mL 1N 盐酸处理并将反应在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用 2 × 75mL 乙酸乙酯萃取后，将水层在 56℃、真空下蒸发，得到 4g 标题物质(粗品收率为 100%)。

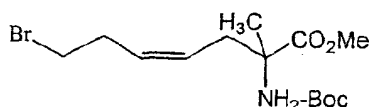
^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.6(s, 3H), 2.3-2.4(m, 2H), 2.65-2.8(m, 2H), 3.6-3.65(m, 2H), 3.87(s, 3H), 5.4-5.5(m, 1H), 5.75-5.85(m, 1H)。



实施例 GG-7) 将实施例 GG-6 的标题产物(1.9g, 8.5mmol)溶解在 15mL 二噁烷和 8mL 水的混合物中。然后小心地加入固体碳酸氢钾以避免形成泡沫。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后向其中逐份加入二碳酸二叔丁酯(tertiarybutyloxycarbonyl anhydride)并将反应混合物在环境温度下搅拌 24 小时。将反应混合物用 100mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释, 然后将其轻轻倒入分液漏斗中。将有机层分离出来、干燥(Na_2SO_4)、过滤并蒸发, 得到标题物质(1.9g, 粗品收率为 78%), 为无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.42(s, 9H), 1.55(s, 3H), 2.3-2.36(m, 2H), 2.58-2.65(m, 2H), 3.65-3.7(t, 2H), 3.75(s, 3H), 5.42-5.5(m, 1 H), 5.55-5.62(m, 1 H)。

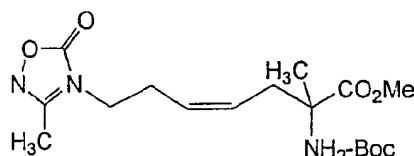
实施例 GG-8) 用实施例 GG-7 的方法将另外 1.9g 实施例 GG-6 的标题物质样品转化成实施例 GG-7 的标题产物的 Z/E 混合物粗品。将该物质用比例为 20/80 的乙酸乙酯/己烷溶剂系统在硅胶上进一步纯化, 得到较少部分 E-异构体以及较大部分 Z-异构体。



实施例 GG-9) 将实施例 GG-8 的标题中的 Z-异构体(1.8g, 6.25mmol)溶解在 20mL 乙腈中并将该溶液冷却至 0°C 。然后加入吡啶(0.76g, 9.4mmol), 之后在 10 分钟内逐份加入固体二溴三苯基正膦(3.46g, 8.2mmol)。将反应混合物在氩气、室温下搅拌 24 小时。滤出形成的沉淀。将滤液在真空下浓缩, 得到 2.8g 油状物, 将其用比例为 60/40 的乙酸乙酯/己烷溶剂系统在硅

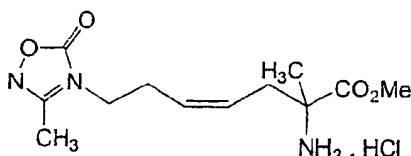
胶上进行纯化。将 1.1g 标题物质(50%)用 NMR 表征。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44(s, 9H), 1.55(s, 3H), 2.6-2.65(m, 4H), 3.35-3.4(m, 2H), 3.75(s, 3H), 5.4-5.45(m, 1 H), 5.55-5.6(m, 1H)。



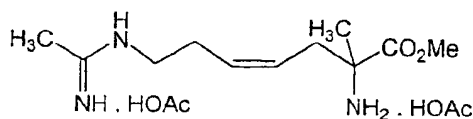
实施例 GG-10) 将实施例 GG-8 的标题物质(300mg, 0.86mmol)溶解在 25mL 二甲基甲酰胺(DMF)中。向其中加入 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮的钾盐(130mg, 0.94mmol), 在搅拌下, 将反应混合物加热至 52℃并在该温度下保持 18 小时。然后冷却至室温, 之后在 60℃、真空下除去 DMF。将残余物用 60/40 至 90/10 乙酸乙酯/己烷梯度在硅胶上进行纯化, 得到 300mg(95%)标题物质。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.35(s, 3H), 1.43(s, 9H), 2.32(s, 3H), 2.45-2.55(m, 4H), 3.65-3.7(m, 2H), 3.72(t, 3H), 5.5-5.6(m, 2H)。



实施例 GG-11) 将实施例 GG-10 的产物(300mg)用 0.05N HCl 水溶液处理并将该溶液搅拌 30 分钟。在真空下除去溶剂, 得到所需的物质, 几乎为定量收率。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.6(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.7-2.8(m, 2H), 3.3-3.4(m, 5H), 5.5-5.6(m, 1H), 5.7-5.8(m, 1H)。



实施例 GG-12) 将实施例 GG-11 的标题物质(198mg, 0.54mmol)溶解在 50mL MeOH 中。向其中加入甲酸(40mg), 然后加入拔钨碳酸钙(400mg)。在密封的试管中、于搅拌下将反应混合物加热至 65℃ 达 24 小时。然后将其冷却至室温并过滤。将滤液在真空下浓缩并将残余物用反相 HPLC 进行纯化, 得到 115mg(75%)标题物质。

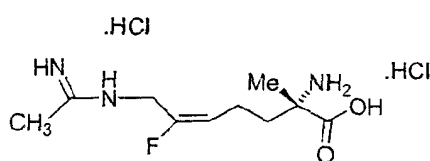
^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.4(s, 3H), 1.95(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.4-2.52(m, 4H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.75(t, 3H), 5.54-5.62(m, 2H)。

实施例 GG) 将实施例 GG-12 的标题物质(75mg)溶解在 15mL 2N 盐酸中。将反应混合物加热至回流并搅拌 6 小时, 然后将其冷却至室温。在真空下除去溶剂。将残余物溶解在 25mL 水中并用旋转蒸发器蒸发以除去过量的盐酸。将残余物溶解在水中并冷冻干燥, 得到 76mg(~100%)标题物质。

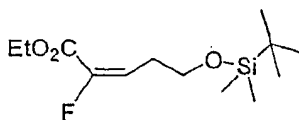
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 2.2\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 36.06; H, 7.75; N, 12.61。 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + 2.2\text{HCl} + 2.2\text{H}_2\text{O}$ 的实测值: C, 35.91; H, 7.61; N, 12.31。

^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.47(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.45-2.64(m, 4H), 2.58-2.65(m, 2H), 3.65-3.7(t, 2H), 5.55-5.65(m, 2H)。

实施例 HH



(2S,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐



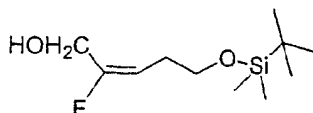
实施例-HH-1) 向 2-氟膦酰基乙酸三乙酯(25.4g, 105mmol)在 100mL THF 中的冷(-78℃)溶液中加入正丁基锂(63mL 1.6M 在己烷中, 101mmol)。将该

混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟, 产生嫩黄色溶液。然后在 10 分钟内滴加粗品 3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙醛(*J. Org. Chem.*, 1994, 59, 1139-1148) (20.0g, 105mmol) 在 120mL THF 中的溶液, 将所得的混合物在 -78°C 下搅拌 1.5 小时, 这时薄层色谱(5%乙酸乙酯的己烷溶液)分析表明没有起始原料残留。在 -78°C 下用饱和 NH_4Cl 水溶液(150mL)使反应停止。收集有机层并用乙醚(300mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(200mL)洗涤、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品用硅胶(150g)柱过滤, 用己烷(2L)洗脱, 得到 14.38g(52%)所需的(2E)-5-[[(1,1-二甲基乙基)-二甲基甲硅烷基]氧基]-2-氟-2-戊烯酸乙酯产物, 为澄清的油状物。 ^1H NMR 和 ^{19}F NMR 表明分离出的产物具有约 95:5 的 E:Z 比例。

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{FO}_3\text{Si}$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 277.1635$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 277.1645。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.06(s, 6H), 0.94(s, 9H), 1.38(t, 3H), 2.74(m, 2H), 3.70(m, 2H), 4.31(q, 2H), 6.0(dt, 乙烯基, 1H)。

^{19}F NMR (CDCl_3) δ -129.78(d, 0.05F, $J = 35$ Hz, 5%Z-异构体), -121.65(d, 0.95F, $J = 23$ Hz, 95%E-异构体)。

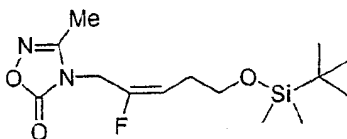


实施例-HH-2) 在 3 小时内, 向在室温下的实施例-HH-1(6.76g, 24.5mmol) 在 100mL 甲醇中的溶液中以每份 1.4g 逐份加入固体 NaBH_4 (4.2g, 220mmol)。3.5 小时后, 加入水(10mL)。在 3 小时内以每份 1.4g 逐份加入另外的固体 NaBH_4 (4.2g, 220mmol)。用 150mL 饱和 NH_4Cl 水溶液使反应停止并用乙醚($2 \times 250\text{mL}$)萃取。将有机层合并、用 MgSO_4 干燥、过滤并浓缩。将粗品、即 4.81g 澄清的油状物在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 2.39g(42%)所需的(2E)-5-[[(1,1-二甲基乙基)-二甲基甲硅烷基]氧基]-2-氟-2-戊烯-1-醇产物, 为澄清的油状物, ^{19}F NMR 表明其含有的 E:Z 比例为约 93:7。

$C_{11}H_{24}FO_2Si$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 235.1530 [M+H]^+$, 实测值: 235.1536。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.06(s, 6H), 0.88(s, 9H), 2.35(m, 2H), 3.62(t, 2H), 4.19(dd, 2H), 5.2(dt, 乙烯基, 1 H)。

^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -120.0(dt, 0.07F, 7%Z-异构体), -109.82(q, 0.93F, $J = 21$ Hz, 93%E-异构体)。

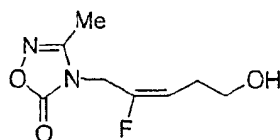


实施例-HH-3) 向实施例-HH-2(2.25g, 9.58mmol)、聚合物-支撑的三苯基膦(3mmol/g, 1.86g, 15mmol)和 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(1.25g, 12.5mmol)在 60mL THF 中的混合物中滴加偶氮二甲酸二乙酯(2.35mL, 14.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 加入另外的 3-甲基-1,2,4-噁二唑啉-5-酮(0.30g, 3.0mmol)。30 分钟后, 将混合物用硅藻土过滤并浓缩滤液。将所得的黄色油状物用乙醚(30mL)研磨并通过过滤除去固体。将滤液浓缩、用己烷(30mL)研磨并过滤。将滤液浓缩至油状物, 将其在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 1.83g(60%)所需的 4-[(2E)-5-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-2-氟-2-戊烯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮产物, 为澄清的油状物, ^{19}F NMR 表明其仅含有所需的 E-异构体。

$C_{14}H_{26}FN_2O_3Si$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 317.1697 [M+H]^+$, 实测值: 317.1699。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.04(s, 6H), 0.85(s, 9H), 2.28(s, 3H), 2.37(m, 2H), 3.64(t, 2H), 4.32(d, 2H), 5.4(dt, 乙烯基, 1H)。

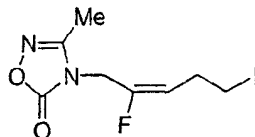
^{19}F NMR($CDCl_3$) δ -110.20(q, 1F, $J = 21$ Hz)。



实施例-HH-4) 将实施例-HH-3(1.83g, 5.78mmol)在乙酸(6mL)、THF(2mL)和水(2mL)的混合物中的溶液在室温下搅拌 2.5 小时。将所得的溶液在真空下浓缩至油状物, 将其溶解在乙醚(50mL)中。将有机层用饱和 NaHCO_3 洗涤并用乙醚($2 \times 50\text{mL}$)和乙酸乙酯($2 \times 50\text{mL}$)萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发, 得到 1.15g(98%)所需的 4-[(2E)-2-氟-5-羟基-2-戊烯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮产物, 为澄清的无色油状物。

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_3$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 203.0832$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 实测值: 203.0822。

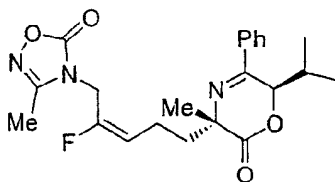
^1H NMR (CDCl_3) δ 2.31(3H), 2.4(m, 2H), 3.66(t, 2H), 4.37(d, 2H), 5.42(dt, 乙烯基, 1H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -110.20(q, 1F, $J = 21$ Hz)。



实施例-HH-5) 向在 0°C 下的三苯基膦(238mg, 0.91mmol)和咪唑(92mg)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液中加入固体碘(230mg, 0.91mmol), 并将该混合物搅拌 5 分钟。向所得的黄色浆液中加入实施例-HH-4(0.15g, 0.74mmol)的 CH_2Cl_2 (1.5mL)溶液。使浆液温热至室温并搅拌 30 分钟。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释、用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5mL)和盐水(5mL)洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发至油状物。向该油状物中加入乙醚(10mL), 得到白色沉淀, 通过过滤将其除去, 并将滤液浓缩至油状物。将粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 0.18g(78%)所需的 4-[(2E)-2-氟-5-碘-2-戊烯基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮产物, 为澄清的油状物, 其在放置时固化, 熔点 = $58.1-58.6^\circ\text{C}$ 。

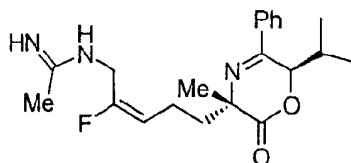
$C_8H_{10}FIN_2O_2$ 的分析计算值: C, 30.79; H, 3.23; N, 8.98。实测值: C, 30.83; H, 3.11; N, 8.85。 $C_8H_{11}FIN_2O_2$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 330.0115$ $[M+H]^+$, 实测值: 330.0104。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.31(s, 3H), 2.75(q, 2H), 3.21(t, 2H), 4.31(d, 2H), 5.39(dt, 乙烯基, 1H)。 ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -108.21(q, 1F, $J = 21$ Hz)。



实施例-HH-6) 向在冰浴中的(3S,6R)-6-异丙基-3-甲基-5-苯基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-2-酮(Synthesis, 1999, 4, 704-717) (1.10g, 4.76mmol)、LiI(0.63g, 4.76mmol)和实施例-HH-5(0.85g, 2.72mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(12mL)溶液中加入 2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基全氢化-1,3,2-二氮杂磷杂苯(diazaphosphorine) (1.38mL, 4.76mmol)。加入该碱时, 黄色溶液变成橙色, 将所得的溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释、用水(2×30 mL)洗涤、干燥($MgSO_4$)、过滤并蒸发至黄色油状物。将该粗品在硅胶上用快速柱色谱法进行纯化, 用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 0.64g (57%)所需的烷基化产物, 为澄清的油状物。

^1H NMR (C_6D_6) δ 0.57(d, 3H), 0.89(d, 3H), 1.30(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.8(m, 2H), 2.0(m, 2H), 2.1(m, 1H), 3.22(m, 2H), 4.88(dt, 乙烯基, 1H), 5.49(d, 1H), 7.1(m, 3H), 7.6(m, 2H)。 ^{19}F NMR ($CDCl_3$) δ -110.37(q, 1F, $J = 21$ Hz)。



实施例-HH-7) 向实施例-HH-6(0.13g, 0.31mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入 Lindlar 催化剂(1.0g)。将搅拌下的该浆液加热至 60℃达 1 小时, 加入另外的 Lindlar 催化剂(0.30g)。将该浆液在 60℃下再搅拌 1 小时, 然后将其冷却至室温。通过用硅藻土过滤除去催化剂, 将滤液蒸发, 得到 0.58g(100%)所需的去保护的脘产物, 为浅黄色油状物。

MS: $m/z = 374.2$ $[M+H]^+$ 。

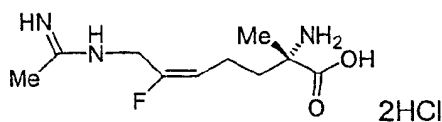
^1H NMR (CD_3OD) δ 0.77(d, 3H), 1.07(d, 3H), 1.58(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.8-2.2(m, 5H), 3.83(d, 2H), 5.20(dt, 乙烯基, 1 H), 5.69(d, 1H), 7.4(m, 3H), 7.7(m, 2H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -109.4(m, 1F, $J = 21$ Hz)。

实施例-HH) 将实施例-HH-7 的产物(0.58g, 1.54mmol)在 1.5N HCl(25mL)中的溶液用乙醚($2 \times 20\text{mL}$)洗涤并回流 1 小时。蒸发溶剂, 将氨基酸酯粗品溶解在 6N HCl(15mL)中并加热至回流。6 小时后, 在真空下除去溶剂, 将所得的泡沫用反相 HPLC 进行纯化, 用 0-40% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.25%乙酸)梯度洗脱 30 分钟。将含产物的级分合并并浓缩为泡沫。将该产物溶解在 1N HCl 中并在真空下除去溶剂($2 \times$), 得到 0.15g(29%)所需的(2S,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐产物。

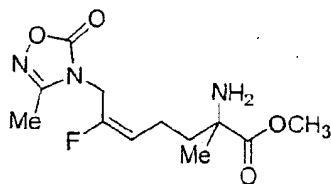
$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_2$ 的 HRMS 计算值: $m/z = 232.1461$ $[M+H]^+$, 实测值: 232.1485。

^1H NMR (D_2O) δ 1.43(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.8-2.1(m, 4H), 3.98(d, 2H), 5.29(dt, 乙烯基, 1H)。 ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -109.97(q, 1F, $J = 21$ Hz)。

实施例 II



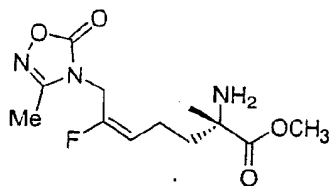
(2S,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐



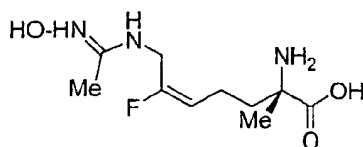
实施例-II-1) 向在氮气下的 N-[(3,4-二氯苯基)-亚甲基]-丙氨酸甲酯(748.5g, 2.88mol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(7500mL)溶液中加入 LiI(385.5g, 2.88mol)并将所得的浆液搅拌约 20 分钟, 得到澄清的溶液。然后加入实施例-HH-5 的固体(750g, 2.40mol)并将所得的溶液在冰浴中冷却至 $\sim 0^{\circ}\text{C}$ 。在 25 分钟内滴加纯净的 BTPP(900g, 2.88mol)并将内部温度维持在 5°C 以下。在 5°C 下再搅拌 1.5 小时后, 用 HPLC 测得反应完全。这时, 加入 7500mL 甲基叔丁基醚(MTBE), 然后再加入 9750mL 水/碎冰混合物。在此操作期间温度升高至 20°C 。剧烈搅拌 5-10 分钟后, 分离各层并将水层用 6000mL MTBE 洗涤两次。将 MTBE 层合并并用 7500mL 水洗涤 2 次。然后, 将所得的 MTBE 溶液浓缩至 $\sim 5000\text{mL}$, 用 11625mL 1.0N HCl 处理并在室温下剧烈搅拌 1 小时。分离各层并将水层用 7500mL MTBE 洗涤。向水层中加入约 1kg 氯化钠并对所得的混合物进行搅拌直至所有的盐均溶解。这时, 加入 7500mL 乙酸乙酯, 将所得的混合物冷却至 10°C , 并在充分搅拌下加入 2025mL 6.0N 氢氧化钠。所得的 pH 应为约 9。分离各层并将水层用氯化钠饱和、再用 7500mL 乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯萃取物干燥(MgSO_4)并浓缩为淡色油状物。应当注意的是没有完全除去乙酸乙酯。然后, 在搅拌下, 加入 3000mL 己烷, 将得到的浆液冷却至 10°C 。通过过滤收集颗粒状固体并将其用 1500mL 己烷洗涤。得到约 564g(收率为 82%)所需的氨基酯纯品(HPLC 表明纯度 $>95\%$), 为白色固体, 熔点 $82.9-83.0^{\circ}\text{C}$ 。

LCMS: $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。手性 HPLC(Chiralpak-AD 正相柱, 100% 乙腈, 210nm, 1mL/分钟): 两个主峰在 4.71 和 5.36 分钟(1:1)处。

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.40(s, 3H), 1.7-1.8(m, 2H), 2.0(br s, 2H), 2.2(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.73(s, 3H), 4.34(dd, 2H), 5.33(dt, 1H)。



实施例-II-2) 用手性 HPLC 色谱法(ChiralPak-AD, 正相柱, 100%乙腈)以制备规模完成对实施例-II-1 的产物的各对映体的分离, 得到标题产物, 即所需的(2S)-2-甲基氨基酯产物纯品。ChiralPak-AD, 正相柱, 100%乙腈, 210nm, 1mL/分钟: 5.14 分钟(99%)。



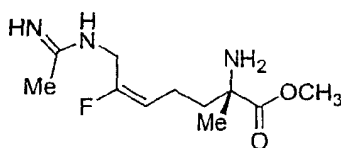
实施例 -II-3) 将实施例 -II-2 的产物 (2.30g, 8.01mmol) 在 0.993M NaOH(30.0ml, 29.79mmol)中的浆液在室温下搅拌 2 小时。向所得的澄清的无色溶液中加入 1.023M HCl(29.10mL, 29.76mmol)。将所得的澄清溶液进行浓缩直至开始形成沉淀(约 30mL)。将该浆液加热, 得到澄清的溶液, 使其在室温下放置过夜。通过过滤分离出沉淀。将固体用冷水(2 × 10mL)、冷甲醇(2 × 10mL)和 Et₂O(2 × 20mL)洗涤。将该白色固体在 40℃下真空干燥 4 小时, 得到 1.04g(53%)所需的图中所示的 N-羟基产物。熔点= 247.2℃。

C₁₀H₁₈FN₃O₃ 的分析计算值: C, 48.57; H, 7.34; N, 16.99; Cl, 0.0。实测值: C, 48.49; H, 7.37; N, 16.91; Cl, 0.0。

C₁₀H₁₉FN₃O₃ 的 HRMS 计算值: m/z = 248.1410 [M+H]⁺, 实测值: 248.1390。

¹H NMR (D₂O) δ 1.35(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.7-2.0(m, 4H), 3.87(d, 2H), 5.29(dt, 乙烯基, 1H)。 ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -112.51(θ, 1F, J = 21 Hz)。

实施例-II-4) 向实施例-II-3 在甲醇中的溶液中加入 Lindlar 催化剂。将搅拌下的该浆液回流 2 小时, 然后将其冷却至室温。通过用硅藻土过滤除去催化剂并蒸发滤液。将所得的固体溶解在水中并由 1.0N HCl 反复浓缩, 得到所需的(2R,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐产物。



实施例-II-5) 将 73.5g(0.3mol)实施例-II-2 的产物的溶液溶解在 300mL 甲醇中并向其中滴加 13.7g Lindlar 催化剂和 73.5g 甲酸(1.53mol)在 312mL 甲醇中的预混合物, 同时将反应温度维持在 22℃至 26℃之间。在室温下再搅拌 ~ 15 小时后, F^{19} NMR 表明反应进行完全。用硅藻土对所得的反应混合物进行过滤, 并将硅藻土用 125mL 甲醇洗涤 3 次。将甲醇滤液合并并浓缩, 得到 115g 所需的脒标题产物, 为粘性油状物。

MS: $m/z = 246 (M+H)^+$ 。

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.6(σ , 3H), 2.0-2.2(m, 4H), 2.3(s, 3H), 3.9(s, 3H), 4.2(d, 2H), 5.4(dt, 乙烯基), 8.4(s, 3H)。

F^{19} NMR (CD_3OD) δ -110.4(θ , $J = 21$ Hz), -111.7(q, $J = 21$ Hz)。

为了除去痕量的铅, 将该粗产物溶解在 750mL 甲醇中并向其中加入 150g 基于硫醇的树脂(Deloxan THP 11)。在室温下搅拌 3 小时后, 将树脂滤出并用 500mL 甲醇洗涤 2 次。收集滤液并将其浓缩, 得到 99g 所需的脒标题产物, 为粘性油状物。

或者:

将共计 5.0g 实施例-II-2 的产物(0.0174 摩尔, 1.0 当量)与 5.0g 锌粉(0.0765 摩尔, 4.39 当量)在 40mL 1-丁醇和 10mL 乙酸中进行混合。在 50℃下搅拌 5 小时后, LC 分析表明反应完全。将该固体容易地滤出。用冰

水冷却至 7℃后,在剧烈搅拌下将滤液用一份 30mL 6N NaOH(0.180 摩尔)处理。将反应混合物从 33℃冷却至 20℃后,分离出澄清的丁醇层并将水层再用 40mL 1-丁醇萃取。将丁醇萃取物合并、用 30mL 盐水、然后用约 10mL 6N HCl 洗涤。在 70℃下浓缩后,得到澄清的玻璃状物质,通过鉴别证明其是所需的标题产物。

实施例-II) 将 99g 实施例-II-5 的产物在 6N HCl 中的溶液回流 1 小时,这时 LC 分析表明反应完全。在真空下除去溶剂,得到 89.2g 玻璃状油状物,将其溶解在 1466mL 乙醇和 7.5mL 去离子水的混合物中。在环境温度下向搅拌下的该溶液中加入 THF 直至达到浊点(5.5 升)。再加入 30mL 去离子水并将该溶液在室温下搅拌过夜。将所得的浆液过滤并用 200mL THF 洗涤,得到 65g 白色固体,经鉴别其为所需的标题产物。

$[\alpha]_D^{25} = +7.2$ (c=0.9, H₂O)。

熔点 = 126-130℃。

MS: m/z = 232(M+H)⁺。

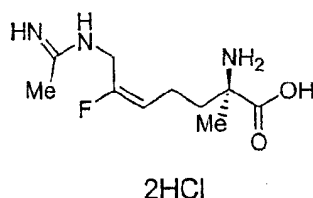
C₁₀H₂₂N₃F₁O₃Cl₂ 的分析计算值: C, 37.28; H, 6.88; N, 13.04; Cl, 22.01。

实测值: C, 37.52, H, 6.84, N, 13.21, Cl, 21.81。

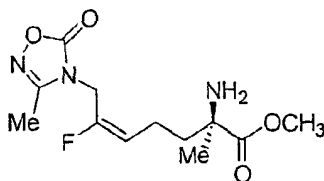
¹H NMR (D₂O) δ 1.4(s, 3H), 1.8-2.1(m, 4H), 1.9(s, 3H), 4.0(d, 2H), 5.3(dt, 乙烯基, 1H)。

F¹⁹ NMR (D₂O) δ -109.6(θ, J=21 Hz) -112.1(q, J=21 Hz)。

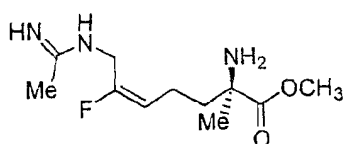
实施例 JJ



(2R,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐



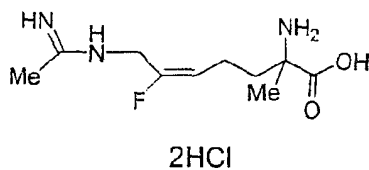
实施例-JJ-1) 用手性HPLC色谱法以制备规模完成实施例-II-1的产物的各对映体的分离, 得到所需的纯(2R)-2-甲基氨基酯产物。



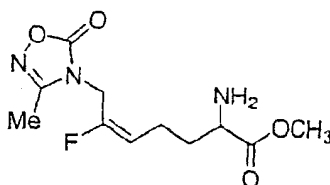
实施例-JJ-2) 将实施例-JJ-1的产物溶解在水和乙酸中。向其中加入锌粉, 并将混合物在 60℃下加热直至 HPLC 分析表明几乎没有起始原料残留。用硅藻土将 Zn 从反应混合物中滤出并浓缩滤液。将粗品用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化。将含产物的级分合并并浓缩, 得到所需的(2R)-2-甲基乙脒产物。

实施例-JJ) 将实施例-JJ-2 在 2.0N HCl 中的溶液回流 2 小时。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并由 1.0N HCl 中反复浓缩, 得到所需的(2R,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐产物。

实施例 KK

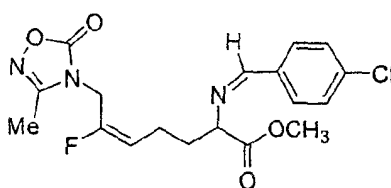


(2R/S,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐



实施例-KK-1) 向在冰浴中的 N-[(4-氯苯基)亚甲基]-甘氨酸甲酯(0.33g, 1.6mmol)、LiI(0.20g, 1.0mmol)和实施例-HH-5的产物样品(0.30g, 0.96mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(5mL)溶液中加入 2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基全氢化-1,3,2-二氮杂磷杂苯(0.433mL, 1.5mmol)。将该溶液在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释、用水(2 × 20mL)洗涤、干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发, 得到所需的外消旋烷基化亚胺粗品, 为黄色油状物。

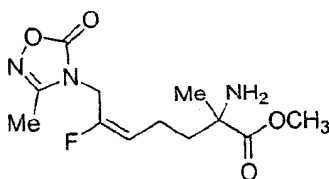
将该粗品溶解在乙酸乙酯(10mL)中并向其中加入 1N HCl(10mL)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 并分离出有机层。将水层用固体 NaHCO₃ 中和并用乙酸乙酯(2 × 30mL)萃取。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发, 得到 0.13g 所需的标题中的外消旋氨基酯产物, 为黄色油状物。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS: m/z = 288.2 [M+H]⁺。



实施例-KK-2) 向实施例-KK-1(1.36g, 4.98mmol)的 CH₂Cl₂(15mL)溶液中加入 4-氯苯甲醛(0.70g, 5.0mmol)和 MgSO₄(~5g)。将该浆液在室温下搅拌 18 小时。将该浆液过滤并蒸发滤液, 得到 1.98g(100%)所需的标题中的亚胺产物, 为浅黄色油状物。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

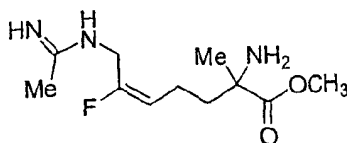
¹H NMR (C₆D₆) δ 1.34(s, 3H), 2.0(br m, 4H), 3.32(s, 3H), 3.42(m, 2H),

3.83(t, 1H), 4.98(dt, 乙烯基, 1H)。



实施例-KK-3) 向实施例-KK-2 的产物(0.25g, 0.63mmol)的 CH_2Cl_2 (2mL)溶液中加入甲基碘(0.200mL, 3.23mmol)和 O(9)-烯丙基-N-(9-苄基甲基)-溴化辛可尼定鎓(40mg, 0.066mmol)。将该溶液冷却至 -78°C 并加入纯净的 BTTP(0.289mL, 0.95mmol)。将所得的橙色溶液在 -78°C 下搅拌 2 小时并使其达到 -50°C 。在 -50°C 下 2 小时后, 将溶液用 CH_2Cl_2 (10mL)稀释、用水(10mL)洗涤、干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发, 得到所需的外消旋烷基化亚胺粗品, 为黄色油状物。

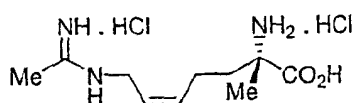
将该粗品溶解在乙酸乙酯(10mL)中并向其中加入 1N HCl(10mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 并分离出有机层。将水层用固体 NaHCO_3 中和并用乙酸乙酯($2 \times 30\text{mL}$)萃取。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发, 得到 0.16g 所需的外消旋 2-甲基氨基酯产物, 为黄色油状物。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS: $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



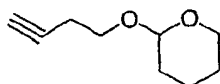
实施例-KK-4) 将实施例-KK-3 的外消旋产物溶解在水和乙酸中。向其中加入锌粉, 并将混合物在 60°C 下进行加热直至 HPLC 分析表明几乎没有起始原料残留。用硅藻土将 Zn 粉从该反应混合物中滤出并浓缩滤液。将粗品用反相 HPLC 柱色谱法进行纯化。将含产物的级分合并并浓缩, 得到所需的乙脒产物。

实施例-KK) 将实施例-KK-4 的外消旋产物在 2.0N HCl 中的溶液回流 1 小时。在真空下除去溶剂。将所得的固体溶解在水中并由 1.0N HCl 中反复浓缩, 得到所需的标题中的(2R/S,5E)-2-氨基-2-甲基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐产物。

实施例 LL

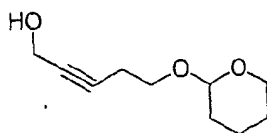


(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸, 二盐酸盐



4-[(四氢吡喃基)氧基]丁炔

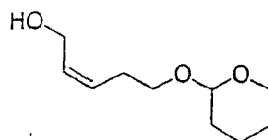
实施例 LL-1) 将 4-二氢-2H-吡啶(293.2g, 3.5mol)和浓 HCl(1.1mL)的混合物冷却至 5℃。在继续进行外部冷却的同时, 在 30 分钟内向其中加入 3-丁炔-1-醇(231.5g, 3.3mol), 使得温度达到 50℃。将该反应在室温下搅拌 2.5 小时, 然后用 MTBE(1.0L)稀释。将所得的混合物用饱和碳酸氢钠(2 × 150mL)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并在减压下浓缩, 得到 500g(粗品收率为 98%)产物; GC 面积百分数为 96%。



5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-炔-1-醇

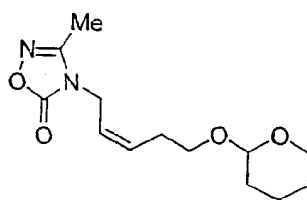
实施例 LL-2) 在氮气气氛下、于 30 分钟内, 向实施例 LL-1 的 4-[(四氢吡

喃基)氧基]丁炔产物(50.0g, 0.33mol)在 THF(125mL)中的溶液中加入 2N EtMgCl 在 THF 中的溶液(242mL,0.48mol),使得温度升高至 48℃。将该混合物进一步加热至 66℃并将其在该温度下保持 2 小时,然后冷却至环境温度。加入低聚甲醛(14.5g, 0.48mol)(观察到少量放热)并将所得的混合物加热至 45℃。将温度控制在 45-55℃ 1 小时后,混合物变澄清。这时,将混合物加热至 66℃并搅拌 2.5 小时。将混合物冷却至室温并在 30 分钟内缓慢加入饱和氯化铵(125mL)(观察到剧烈放热)并将温度保持在 40℃以下。通过倾析法分离出液体相;向其中加入乙酸乙酯(250mL)和盐水(50mL)。分离出有机相并用盐水(2×50mL)和水(1×50mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩,得到 51g 浅黄色油状物(粗品收率为 85%);标题产物的 GC 面积百分数=88%,起始原料的 GC 面积百分数=6%。



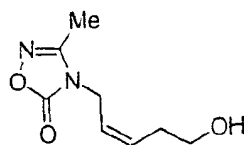
5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯-1-醇

实施例 LL-3) 在氮气氛围下,向 500mL 的 Parr 瓶中加入实施例 LL-2 的 5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-炔-1-醇产物(40.2g, 0.22mol)、Lindlar 催化剂(2.0g)、乙醇(120mL)、己烷(120mL)和 2,6-二甲基吡啶(457mg)。将反应混合物分别通入氮气和氢气净化 5 次。将 Parr 瓶用氢气加压至 5psi 并进行振摇直至消耗 98%的理论量的氢。将氢气从容器中释放出来并将该反应通入氮气净化 5 次。用 Solka Floc 垫过滤混合物并用乙醇(2×50mL)洗涤催化剂。将滤液和洗涤液合并并减压浓缩,得到 40.3g(收率为 99%)标题产物,为黄色油状物(GC 面积百分数=96%)。



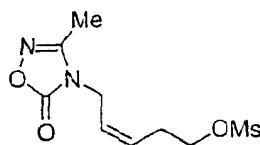
3-甲基-4-[5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

实施例 LL-4) 向实施例 LL-3 的 5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯-1-醇产物 (11.8g, 0.063mol) 在甲苯 (42mL) 中的溶液中加入三乙胺 (6.4g, 0.063mol)。将混合物冷却至 -5℃ 并通过注射器加入甲磺酰氯 (7.3g, 0.063mol)，控制加入速度以便将反应罐温度保持在 10℃ 以下。使混合物温热至室温并搅拌 2 小时。将混合物抽滤并用甲苯 (2 × 20mL) 在滤器上进行洗涤。将滤液和洗涤液加至 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-酮的钠盐 (8.6g, 0.063mol) 在 DMF (10mL) 中的混合物中。将该混合物用机械搅拌器进行搅拌并将其在 45℃ 下加热 5 小时。加入水 (40mL) 并将混合物搅拌 5 分钟，然后分离各层。将甲苯层用水 (3 × 20mL) 洗涤、用 MgSO₄ 干燥并浓缩，得到 16.5g (97.3%) 橙色的粗产物 (标题产物的 GC 面积百分数占 71%，甲苯占 18%，杂质占 4%)。



4-(5-羟基-戊-2-烯基)-3-甲基-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

实施例 LL-5) 向实施例 LL-4 的 3-甲基-4-[5-(四氢-吡喃-2-基氧基)-戊-2-烯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮产物 (16g, 0.06mol) 在甲醇 (48mL) 中的溶液中加入对甲苯磺酸 (0.34g, 2.0mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。加入碳酸氢钠 (0.27g, 3.0mmol) 并将该混合物在旋转蒸发器上浓缩。将残余物用饱和 NaHCO₃ (20mL) 稀释并将所得的混合物用乙酸乙酯 (2 × 60mL) 萃取。将萃取物合并并用水 (2 × 25mL) 洗涤、用 MgSO₄ 干燥并浓缩，得到 8.4g 标题产物粗品，为橙色的油状物 (GC 面积百分数=80%)。



甲磺酸 5-(3-甲基-5-氧代-[1,2,4]噁二唑-4-基)-戊-3-烯基酯

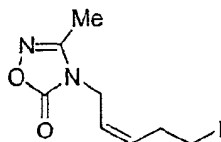
实施例 LL-6) 向实施例 LL-5 的 4-(5-羟基-戊-2-烯基)-3-甲基-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮产物(8.27g, 0.045mol)在二氯甲烷(33mL)中的溶液中加入三乙胺(5.0g, 0.49mol)。将混合物冷却至 -5℃ 并向其中加入甲磺酰氯(5.5g, 0.048mol)，控制加入速度以使使温度保持在 8℃ 以下。除去冷却浴并将混合物搅拌 3 小时，同时使其温热至室温。加入水(15mL)并将混合物搅拌 5 分钟，然后分离各层。将有机相用水(10mL)洗涤、用 MgSO_4 干燥并浓缩，得到淡琥珀色残余物。将残余物溶解在乙酸乙酯(8mL)中并将其保持在 5℃ 下过夜。通过抽滤滤出沉淀出的固体并用最少量的乙酸乙酯在滤器上进行洗涤，然后将其在滤器上风干，得到 6.8g(收率为 58%)标题产物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.76(dtt, $J=10.9, 7.5, 1.5$ Hz, 1H), δ 5.59(dtt, $J=10.9, 7.0, 1.5$ Hz, 1H), δ 4.31(t, $J=6.3$ Hz, 2H), δ 4.27(dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 2H), δ 3.04(s, 3H), δ 2.67(q, $J=6.7$ Hz, 2H), δ 2.28(s, 3H)。

^{13}C (CDCl_3) δ 159.0, 156.3, 129.9, 125.1, 68.4, 38.9, 37.2, 27.5, 10.2。

IR (cm^{-1}) 1758, 1605, 1342, 1320, 1170。

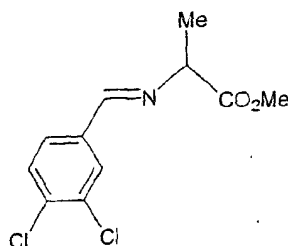
$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ 的分析计算值: C, 41.21; H, 5.38; N, 10.68。实测值: C, 41.15; H, 5.41; N, 10.51。



4-(5-碘-戊-2-烯基)-3-甲基-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

实施例 LL-7) 向实施例 LL-6 的甲磺酸 5-(3-甲基-5-氧代-[1,2,4]噁二唑-4-基)-戊-3-烯基酯产物(20.0g, 0.076mol)在丙酮(160ml)中的溶液中加入碘化钠(17.15g, 0.114mol)。将混合物加热至回流并搅拌 3 小时。停止外部加热

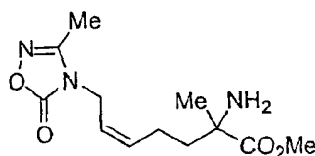
并将混合物在室温下放置过夜。通过过滤除去固体并将其在滤器上进行洗涤。将滤液和洗涤液合并并浓缩，将非均质残余物用乙酸乙酯(120mL)萃取。将有机层用水(60mL)、15%硫代硫酸钠水溶液(60mL)和水(60mL)进行洗涤、用 MgSO_4 干燥并减压浓缩，得到 22.1g(收率为 98%)标题中的油状产物。



2-[(3,4-二氯-亚苄基)-氨基]-丙酸甲酯

实施例 LL-8) 在 12 分钟内，向在氮气氛下、进行着机械搅拌的 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(200.0g, 1.43mol)在二氯甲烷(2.1L)中的浆液中加入三乙胺(199.7mL, 1.43mol)(在加入过程中，固体部分溶解，然后重新沉淀)。10 分钟后，加入 3,4-二氯苯甲醛(227.5g, 1.30mol)和硫酸镁(173.0g, 1.43mol)(在 30 分钟内温度增加至 6°C)。2.5 小时后，将混合物进行过滤。将滤液用水(1 × 1L)和盐水(1 × 500mL)洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩，得到 313.3g 油状产物，收率为 92.4%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 4.17(t, 1H), 3.76(s, 3H), 1.53(d, 3H)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 的分析计算值: C, 50.79; H, 4.26; Cl, 27.26; N, 5.38。实测值: C, 50.37; H, 4.10; Cl, 26.87; N, 5.38。



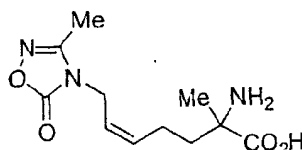
外消旋-2-氨基-2-甲基-7-(3-甲基-5-氧代-[1,2,4]噁二唑-4-基)-庚-5-烯酸甲酯
实施例 LL-9)

方法 1. 将在氮气氛下的实施例 LL-7 的产物(114.2g, 0.39mol)和实施例 LL-8 的产物(151.5g, 0.58mol)在二甲基甲酰胺(1.4L)中的溶液冷却至-8℃。然后在 19 分钟内以 3 等份加入碘化锂(78.1g, 0.58mol)。将该混合物在-7℃下搅拌 20 分钟, 然后在 36 分钟内加入(叔丁基亚氨基)-三(吡咯烷基)正膦(194.0mL, 0.62mol)(最高温度=-2.6℃)。10 分钟后, 除去冷却浴并将溶液在环境温度下搅拌 1 小时。然后, 将混合物倒入冷水(1.4L)中并用乙酸乙酯(2 × 1.0L)萃取。将合并的有机层用水(2 × 400mL)和盐水洗涤。将乙酸乙酯层用 1N HCl(780mL)处理并搅拌 1 小时。分离出水层并用乙酸乙酯(2 × 400mL)萃取, 然后用碳酸氢钠(110g)中和。将该混合物用乙酸乙酯(1 × 500mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 然后用甲基叔丁基醚处理, 得到结晶性产物: 首次获得 14.4g; 第二次获得 6.6g(GC 纯度分别为 96.2%和 91.9%)。将水相用氯化钠饱和并用乙酸乙酯(4 × 500mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 然后用甲基叔丁基醚处理, 得到结晶性产物: 首次获得 33.4g; 第二次获得 10.8g(GC 纯度分别为 89.6%和 88.8%)。粗品总收率为 65.2g, 62.4%。

方法 2. 向在氮气氛下的实施例 LL-7 的产物(20.7g, 0.070mol)和实施例 LL-8 的产物(22.9g, 0.088mol)在二甲基甲酰胺(207mL)中的溶液中加入碳酸铯(29.8g, 0.092mol)。将混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(2 × 200mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用水(3 × 100mL)和盐水洗涤, 然后用 1N HCl(184mL)处理。1 小时后, 分离各层并将水层用乙酸乙酯(3 × 100mL)萃取, 然后用碳酸氢钠(15.5g)中和。用乙酸乙酯(1 × 150mL)萃取混合物。将水层用氯化钠饱和并用乙酸乙酯(3 × 100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到黄色固体, 11.9g, 62.9%; GC 纯度= 96.6%。将粗产物用温热的甲基叔丁基醚或乙酸乙酯重结晶。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.68(m, 1H), 5.36(m, 1H), 4.23(d, 2H), 3.73(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.18(m, 2H), 1.81(m, 1H), 1.69(s, br, 2H), 1.66(m, 1H), (1.36, 3H)。

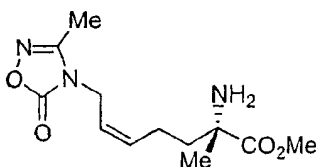
^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 177.60, 159.01, 156.10, 135.12, 121.82, 57.48, 52.29, 40.12, 39.00, 26.62, 22.56, 10.41.



外消旋-2-氨基-2-甲基-7-(3-甲基-5-氧代-[1,2,4]噁二唑-4-基)-庚-5-烯酸
 实施例 LL-10) 将实施例 LL-9 的产物(0.269g, 1mmol)溶解在 5mL 2N HCl 中并在氩气下加热至回流。回流 6 小时、然后在室温下搅拌 72 小时后, 除去等分试样并用 ^1H NMR 检测。约 6% 未反应的起始酯与所需产物共存(用 LC-MS 证实)。在真空下除去水性部分, 剩余 0.38g 稠的琥珀色油状物。用反相色谱法进行纯化、再冷冻干燥后, 获得 0.23g, 90.2% 标题化合物, 为白色不易潮解的固体。

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.77\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 49.09; H, 6.94; N, 15.61。实测值: C, 48.71; H, 6.94; N, 15.98。

质谱: $\text{M}+1 = 256$ 。

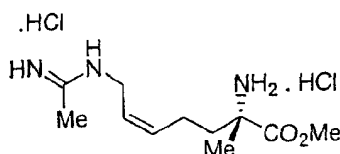


(2S,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-(3-甲基-5-氧代-[1,2,4]噁二唑-4-基)-庚-5-烯酸甲酯
 实施例 LL-11) 用具有稳态再循环选项的 Novaprep 200 仪器通过制备手性色谱法将标题化合物(827.3g)与其 R 对映体分离开。将该物质以 40mg/ml 的浓度溶解在无水乙醇中并将其加样在 $50 \times 500\text{mm}$ 预填充的 Chiral Technologies 不锈钢柱上。吸收为 20μ ChiralPak AD。流动相为乙醇/三乙胺 100/0.1; 流速为每分钟 125ml。每 12 分钟将粗品溶液(25mL)加样于柱上。使用稳态再循环技术。用旋转蒸发器除去溶剂。分离出的终产物为金色油状物, 其在放置时固化; 399.0g(回收率为 96.4%)。

^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5.68(dtt, 1H, $J_{\text{烯烃}}=10.7$ Hz), 5.43(dtt, 1H, $J_{\text{烯烃}}=10.7$ Hz), 4.82(s, br, 2H), 4.28(d, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.73(s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.26(m, 1H), 2.14(m, 1H), 1.82(ddd, 1H, $J=13.6, 11.3, 5.4$ Hz), 1.67(ddd, 1H, $J=13.6, 11.2, 5.5$ Hz), 1.34(s, 3H)。

^{13}C NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 178.49, 161.13, 158.70, 135.92, 123.47, 58.55, 52.77, 41.38, 39.96, 26.23, 23.47, 10.23。

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值: C, 53.52; H, 7.11; N, 15.60。实测值: C 52.35; H, 7.20; N, 15.60。



(2S,5Z)-7-乙亚氨酰氨基-2-氨基-2-甲基-庚-5-烯酸甲酯,二盐酸盐合物
 实施例 LL-12) 在环境温度下, 向实施例 LL-11 的产物(114.5g, 0.425mol) 在甲醇(2.4L)中的溶液中加入固体 L-酒石酸二苯甲酰基酯(152.5g, 0.425mol)和 88%甲酸(147mL, 3.428mol)。在氮气下制备在甲醇(200mL)中的用乙酸铅毒化的 Lindlar 催化剂、即 5%重量的披钼碳酸钙(37.9g)。然后, 在环境温度下将起始原料的溶液加至该淡灰色的催化剂浆液中, 然后用甲醇洗涤(200mL)。将该非均质反应混合物在 45℃下加热 1.5 小时。观察到在约 40℃时开始稳定地放出气体, 其表明反应正在进行。将该混合物在冰/水浴中进行冷却, 然后用 Supercell HyFlo 柱过滤。将该黄色溶液在真空下浓缩, 得到粘性油状物, 将其溶解并在 2N HCl 水溶液(2L)和乙酸乙酯(0.8L)之间进行分配。分离各层, 将水层用乙酸乙酯(0.8L)洗涤 1 次。在真空、升高的温度(=70℃)下除去溶剂和挥发性物质。该中间体产物不经进一步纯化或表征直接用于下一步骤。LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228$ 。

实施例 LL) 将实施例 LL-12 的粗产物(170g)溶解在 2N HCl 水溶液(1L)中。将所得的橙色溶液回流过夜, 然后使其冷却至环境温度。将反应混合物浓

缩至其体积的约 1/3, 使该酸性溶液通过固相萃取柱(25g C18 硅胶)以除去颜色和其它杂质。在真空下(= 70℃)除去溶剂, 得到 208g 粗产物, 为黄色胶状物。

将该粗品胶状物(31.3g)用水(250mL)吸收并将该物质加样至填充了酸性树脂 Dowex 50WX4-400(约 600g)的进行了预处理的离子交换柱上。首先用水(1L)、然后用稀 HCl 水溶液(1L 10/90 v/v 浓 HCl/水)洗涤树脂。用更高离子强度的 HCl 水溶液(1.5L 20/90 v/v 至 25/75 v/v 浓 HCl/水)从树脂上洗脱产物。在真空下(=70℃)除去水性溶剂, 然后将胶状残余物用体积比 4% 的三氟乙酸水溶液(100mL)吸收。在真空下(= 70℃)除去水性溶剂, 将该操作方法再重复一次。然后将残余物在高真空下干燥, 得到 32.2g 胶状物, 为三氟乙酸盐形式。

将(2S,5Z)-7-乙亚胺酰氨基-2-氨基-2-甲基-庚-5-烯酸, 二三氟乙酸盐水合物(32.2g)用反相制备色谱法进行纯化。将该粗品溶解在 0.1%TFA 水溶液(50ml)中并将其加样至填充了吸附剂(BHK 极性 W/S, 50 μ , 1.16kg)的 2-英寸 ID $\times$ 1 米的不锈钢柱上。用 0.1%TFA 水溶液至 25/75/0.1 乙腈/水/TFA 的跳跃梯度以 120mL/分钟的流速洗脱产物。加样比例为 36:1 w/w 硅胶:样品。在真空下除去溶剂, 通过用稀 HCl 水溶液反复漂洗和在真空下除去溶剂将该物质转化成 HCl 盐。将其在高真空下干燥, 得到 27.4g 标题中的二盐酸盐水合物, 为黄色胶状物。

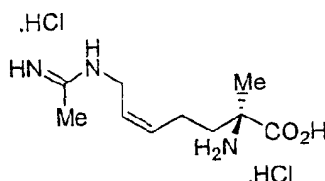
LC-MS $[M+H]^+ = 214.16$ Da。

^1H NMR (D_2O), δ : 1.48(s, 3H), 1.8-1.9(AB, 2H), 2.10(s, 3H), 2.01/2.12 (AB, 2H), 3.78(d, 2H), rotamere 3.87(d, 2H), 5.6/5.5(dt, 2H, 11 Hz)。

^{13}C NMR (D_2O) δ : 18.7, 21.5, 21.6, 36.4, 39.1, 59.8, 122.6, 134.3, 164.5, 173.7。

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2.2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析计算值: C, 36.21; H, 8.33; N, 12.67; Cl 23.51。实测值: C, 36.03; H, 7.72; N, 12.67; Cl, 23.60。

实施例 MM



(2R,5Z)-2-氨基-2-甲基-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐

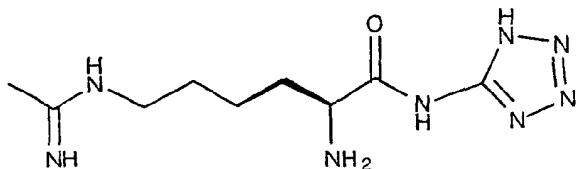
将在实施例 LL-II 中所述的分离中分离出的 R-对映体(1.13g, 4.2mmol)溶解在 11mL 25% 乙酸水溶液中并加热至 60℃。然后以 30 分钟的时间间隔分四等份加入锌粉(1.10g)。共计加热 3 小时后,除去等分试样并用 LC-MS 检测,其表明仅有痕量未反应的起始原料与所需产物共存。将该混合物冷却至室温、过滤并真空蒸发,剩余 2.31g 淤泥状白色固体。用稀的热 HCl 将甲酯水解为标题化合物。用反相色谱法进行纯化、再冷冻干燥后,得到 0.31g 标题化合物,为玻璃状固体。

$C_{10}H_{19}N_3O_2 \cdot 1.22HCl \cdot 1.15H_2O$ 的分析计算值: C, 46.13; H, 8.15; N, 15.09; Cl, 15.53。

实测值: C, 46.38; H, 8.51; N, 15.13; Cl, 15.80。

质量: $M+1 = 214$ 。

实施例 NN



2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]-N-(1H-四唑-5-基)己酰胺,水合物,二盐酸盐
NN-1 向在环境温度下的搅拌下的 Boc-L-Lys(Cbz)-OH(5g, 13.18mmol)、5-氨基四唑单水合物(1.36g, 13.18mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA)

(5.1g, 6.9mL, 39.54mmol)在 20mL 二甲基甲酰胺(DMF)中的溶液中加入苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸磷鎓(BOP)(6.4g, 14.49mmol)。

搅拌 1 小时后, 将该反应混合物在真空下浓缩。将残余物在 60mL 乙酸乙酯(EtOAc)和 50mL 水之间进行分配。分离各层。将有机层用 50mL 1M KHSO_4 溶液洗涤并用 50mL 水洗涤 2 次。产物开始沉淀并将该混悬液在真空下浓缩, 得到 9g 粗品化合物。干燥后, 通过在二氯甲烷中煮沸、然后过滤而将产物进行纯化, 得到 3.7g 1A(62.7%)。用 ^1H NMR 对该化合物进行表征。

NN-2 在 5psi 下、于 50% EtOH/AcOH 溶液中、在催化氢化条件下用钨黑将(2g, 4.5mmol)还原 12 小时, 得到 1.55g (100%)NN-2。用 ^1H NMR 对该化合物进行表征。

NN-3 向搅拌下的 NN-2(1.55g, 4.15mmol)和乙亚胺酸甲酯盐酸盐(0.91g, 8.31mmol)在 25mL DMF 中的溶液中加入三乙胺(TEA) (1.26g, 1.74mL, 12.45mmol)。在环境温度下搅拌 16 小时后, 将该反应混合物过滤分离三乙胺盐酸盐并将滤液真空浓缩。将残余物溶解在 50% AcOH 中并冷冻干燥。将粗产物(2g)在 C-18 柱上用反相色谱法进行纯化, 得到 0.9g(52.3%)1C。用 ^1H NMR 对该化合物进行表征。

NN-4 将(0.9g, 2.17mmol)溶解在 30mL 乙酸中并加入 3mL 4N HCl/二噁烷。将该反应在环境温度下搅拌 20 分钟, 然后加入 150mL 乙醚。2 小时后, 将沉淀滤出、用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.78g 1 (96%)。 $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_2\cdot 2\text{HCl}\cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 30.91; H, 6.48; N, 32.04; Cl, 20.27。实测值: C, 31.64; H, 6.43; N, 32.19; Cl, 20.19。DSC 熔点 144.9℃。

实施例 NN 是一种较 2S-氨基-6-[(1-亚氨基乙基)氨基]己酰胺(NIL 酰胺)或 NIL 二甲基酰胺更有效的 i-NOS 抑制剂。实施例 1 的选择性也更高。实例

NN 是一种良好结晶性产物，其所有中间体也是如此。相反，NIL 是一种玻璃状物质，这使其难以处理。

c. 生物学数据

以下的一些或所有试验用于证明本发明化合物的氧化氮合酶抑制活性以及证明其有用的药理学特性。

氧化氮合酶的瓜氨酸试验

可以通过监测 L-[2,3-³H]-精氨酸向 L-[2,3-³H]-瓜氨酸的转化来测量氧化氮合酶(NOS)的活性(Bredt 和 Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685, 1990 以及 Moore 等人, J. Med. Chem., 39, 669-672, 1996)。用由人组织提取的 RNA 分别克隆人诱导型 NOS(hiNOS)、人内皮型组成 NOS(hecNOS)和人神经元型组成 NOS(hncNOS)。人诱导型 NOS(hiNOS)的 cDNA 从由提取自患有溃疡性结肠炎的患者结肠样品的 RNA 制得的 λcDNA 文库中分离得到。人内皮型组成 NOS(hecNOS)的 cDNA 从由提取自人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的 RNA 制得的 λcDNA 文库中分离得到,人神经元型组成 NOS(hncNOS)的 cDNA 从由提取自人小脑(得自尸体)的 RNA 制得的 λcDNA 文库中分离得到。用杆状病毒载体在 Sf9 昆虫细胞中表达各重组酶(Rodi 等人, in The Biology of Nitric Oxide, Pt.4: Enzymology, Biochemistry and Immunology; Moncada, S., Feelisch, M., Busse, R., Higgs, E., 编辑; Portland Press Ltd.: 伦敦, 1995; 447-450 页)。自可溶性细胞提取物中分离出酶活性并用 DEAE-琼脂糖凝胶色谱将其部分纯化。为了测量 NOS 活性, 在存在或不存在供试化合物下将 10 μL 酶加至 40 μL 50mM Tris (pH 7.6)中并通过加入 50 μL 反应混合物引发反应, 所述的反应混合物包含 50mM Tris (pH 7.6)、2.0mg/mL 牛血清白蛋白、2.0mM DTT、4.0mM CaCl₂、20 μM FAD、100 μM 四氢生物蝶呤、0.4mM NADPH 和 60 μM 含 0.9 μCi L-[2,3-³H]-精氨酸的 L-精氨酸。试验中 L-精氨酸的终浓度为 30 μM。对于 hecNOS 或 hncNOS, 包含终浓度为 40-100nM 的钙调蛋白。在 37℃下温育 15 分钟后, 通过加入 400 μL Dowex 50W X-8 阳离子交换树脂在终止缓

冲液中的混悬液(1 份树脂, 3 份缓冲液)使反应停止, 所述的终止缓冲液包含 10mM EGTA、100mM HEPES、pH 5.5 和 1mM L-瓜氨酸。混合后, 使树脂沉降并通过用液体闪烁计数器对上清液的等分试样进行计数来测定 L-[2,3-³H]-瓜氨酸的形成。将结果以化合物对 hiNOS、hecNOS 和 hncNOS 的 IC₅₀ 值的形式列于表 1 中。

Raw 细胞亚硝酸盐试验

将 RAW 264.7 细胞接种至 96-孔组织培养板上生长过夜(17 小时)至汇合, 存在 LPS 以诱导型 NOS。一排 3-6 个孔不进行处理, 用作对照以减去非特异性背景。可从每孔中取出培养基, 用含 2mg/ml 葡萄糖的 Krebs-Ringers- Hepes (25mM, pH 7.4)将细胞洗涤 2 次。然后, 将细胞置于冰上并用 50 μ L 含 L-精氨酸(30 μ M)+/-抑制剂的缓冲剂温育 1 小时。可以通过将板在水浴中温热至 37 $^{\circ}$ C 达 1 小时来开始试验。细胞内 NOS 产生亚硝酸盐与时间线性相关。为了终止细胞试验, 可以将细胞板放置在冰上, 取出含亚硝酸盐的缓冲液并用以前所公开的亚硝酸盐的荧光测定法对亚硝酸盐进行分析。(T. P. Misko 等人, *Analytical Biochemistry*, 214, 11-16 (1993))。

人软骨外植体试验

将骨片用 Dulbecco 氏磷酸盐缓冲盐水(GibcoBRL)洗涤 2 次并用 Dulbecco 改良 Eagles 培养基(GibcoBRL)洗涤 1 次, 将其放入含有无酚红极限必需培养基(MEM)(GibcoBRL)的培养皿中。将软骨切割成重约 15-45mg 的小外植体, 将每孔一或两个外植体放入每孔含 200-500 μ L 培养基的 96 或 48 孔培养板中。该培养基是被制备成无 L-精氨酸、无 L-谷氨酰胺且无酚红的常规改良的含 Earle 盐的极限必需培养基(Eagle)(GibcoBRL)或是被制备成无 L-精氨酸、无胰岛素、无抗坏血酸、无 L-谷氨酰胺且无酚红的常规改良的无血清 Neuman 和 Tytell(GibcoBRL)培养基。两种培养基均在使用前添加 100 μ M L-精氨酸(Sigma)、2mM L-谷氨酰胺、1X HL-1 补充剂(BioWhittaker)、50mg/ml 抗坏血酸(Sigma)和 150pg/ml 重组人 IL-1 β (RD 系统)以诱导型氧化氮合酶。然后, 以 10 μ L 等分试样加入化合物并将

外植体与 5%CO₂一起在 37℃下温育 18-24 小时。然后弃去当日的旧上清液并代之以含重组人 IL-1 β 和化合物的新培养基,再温育 20-24 小时。用荧光测定对该上清液进行亚硝酸盐分析(Misko 等人, *Anal. Biochem.*, 214, 11-16, 1993)。所有样品均一式四份。在不存在重组人 IL-1 β 的培养基中培养未刺激的对照。通过对六个不同抑制剂浓度下对亚硝酸盐产生的抑制百分作图来测定 IC₅₀ 值(表 I)。

表 I 给出了本发明一些化合物的生物学活性的实例。

表 I

生物学活性: 这些值表示所研究的所有实验和所有批次的平均值。

化合物的实施例号	hiNOS IC ₅₀ (μ M)	hecNOS IC ₅₀ (μ M)	HncNOS IC ₅₀ (μ M)	人软骨 IC ₅₀ (μ M)
实施例 A	0.36	68	3.6	0.1
实施例 B	2.2	195	21	0.2
实施例 C	12	303	105	
实施例 D	8.6	112	65	2.5
实施例 E	<5	279	29	
实施例 I	3.1	77	15	0.7
实施例 J	4.4	302	58	8.2
实施例 K	74	266	86	
实施例 L	197	1100	539	
实施例 M	3.4	78	17	
实施例 N	0.9	26	6.0	
实施例 O	7.2	>100	36	0.7
实施例 P	12	>100	181	
实施例 Q	12	1080	220	
实施例 S	172	1490	523	
实施例 T	0.9	89	8	0.1
实施例 U	20	418	150	
实施例 V	<3	>30	>3	<10
实施例 W	<5	>150	>10	>30
实施例 X	<3	>15	>3	<10
实施例 Y	<3	>30	>3	<10
实施例 Z	<3	>15	>3	<10
实施例 AA	<3	>5	<3	<3

实施例 BB	<10	>25	<10	
实施例 CC	2.9	29	9.9	0.5
实施例 DD	10	74	31	1.8
实施例 EE	1.4	18	5.8	0.5
实施例 FF	16	86	45	
实施例 GG	34	386	122	
实施例 HH	0.4	37	7.6	0.4
实施例 JJ	56	352	584	
实施例 KK	0.57	52	13	
实施例 LL	0.7	31	12	0.8
实施例 MM	121	1930	1480	
实施例 NN	21.4	2425		

体内试验

通过腹膜内注射 1-12.5mg/kg 内毒素(LPS)并同时口服施用或不口服施用氧化氮合酶抑制剂对大鼠进行处理。可在处理后 5 小时测定血浆亚硝酸盐/硝酸盐水平。该结果可用于证明施用氧化氮合酶抑制剂减少了血浆亚硝酸盐/硝酸盐水平的升高,所述升高是内毒素诱导氧化氮产生的可靠指示物。如表 II 所示,实施例 A ((2S,5E)-2-氨基-6-氟-7-[(1-亚氨基乙基)氨基]-5-庚烯酸,二盐酸盐)抑制了 LPS-诱导的血浆亚硝酸盐/硝酸盐水平增加,所观察到的 ED₅₀ 值<0.1mg/kg,证明了其在体内抑制诱导型氧化氮合酶活性的能力。

表 II

在用内毒素处理的大鼠中测定的化合物的 ED₅₀

除非特别说明,否则所有化合物均口服施用。

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
实施例 A	<0.1
实施例 D	>10
实施例 G	<0.1
实施例 H	<0.3
实施例 V	<3
实施例 W	>10

实施例 X	<5
实施例 Y	<3
实施例 Z	<5
实施例 AA	<10
实施例 CC	<3
实施例 EE	0.2
实施例 HH	0.4
实施例 KK	0.3
实施例 LL	0.3

时间依赖性抑制试验

通过将化合物与酶一起在减去 L-精氨酸的瓜氨酸酶试验组分存在下于 37℃ 预温育 0-60 分钟不等的一段时间来评价化合物对人 NOS 同工型的时间依赖性抑制。在 0、10、21 和 60 分钟取出等分试样(10 μ L)并将其立即加至瓜氨酸试验酶反应混合物中, 该混合物含有 L-[2,3-³H]-精氨酸, 并且在 100 μ L 终体积中 L-精氨酸的终浓度为 30 μ M。使该反应在 37℃ 下进行 15 分钟, 如瓜氨酸 NOS 试验所述通过加入终止缓冲液和 Dowex 50W X-8 阳离子交换离子交换树脂使反应停止。抑制剂对 NOS 活性的抑制百分数是与不存在抑制剂时预培养相同时间的对照酶相比的活性抑制百分数。表 III 中所示的数据是抑制剂与酶一起预温育 21 和 60 分钟后的抑制百分数。

表 III

实施例号	hiNOS	hecNOS	hncNOS
V	75% @ 2.8 μ M @ 21 分钟 76% @ 2.8 μ M @ 60 分钟	11% @ 33 μ M @ 21 分钟 11% @ 33 μ M @ 60 分钟	0% @ 5 μ M @ 21 分钟 0% @ 5 μ M @ 60 分钟
W	34% @ 4.2 μ M @ 21 分钟 38% @ 4.2 μ M @ 60 分钟	9% @ 173 μ M @ 21 分钟 0% @ 173 μ M @ 60 分钟	0% @ 13 μ M @ 21 分钟 0% @ 13 μ M @ 60 分钟
X	86% @ 2.2 μ M @ 21 分钟 85% @ 2.2 μ M @ 60 分钟	18% @ 15 μ M @ 21 分钟 16% @ 15 μ M @ 60 分钟	0% @ 3 μ M @ 21 分钟 0% @ 3 μ M @ 60 分钟
Y	75% @ 2.8 μ M @ 21 分钟 76% @ 2.8 μ M @ 60 分钟	11% @ 33 μ M @ 21 分钟 11% @ 33 μ M @ 60 分钟	0% @ 5 μ M @ 21 分钟 0% @ 5 μ M @ 60 分钟
Z	86% @ 2.2 μ M @ 21 分钟 85% @ 2.2 μ M @ 60 分钟	18% @ 15 μ M @ 21 分钟 16% @ 15 μ M @ 60 分钟	0% @ 3 μ M @ 21 分钟 0% @ 3 μ M @ 60 分钟
AA	96% @ 2.2 μ M @ 21 分钟 97% @ 2.2 μ M @ 60 分钟	58% @ 5.7 μ M @ 21 分钟 55% @ 2.2 μ M @ 60 分钟	34% @ 0.9 μ M @ 21 分钟 0% @ 0.9 μ M @ 60 分钟

选择性 iNOS 抑制剂对被幽门螺杆菌感染的人胃上皮细胞的抗细胞毒性作用试验

为了测定选择性 iNOS 抑制剂对胃上皮细胞的抗细胞毒性作用,使由人胃上皮细胞系 AGS(胃腺癌, ATCC CRL 1739; 可由 American Type Culture Collection 获得)获得的细胞在添加了 10%胎牛血清和抗生素(100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素)的 RPMI-1640 培养基中生长。将细胞以每孔 4×10^5 个细胞的密度以 1ml 体积接种至 24 孔培养板上并将其培养过夜以达到 80%汇合。在刺激前,将细胞用 1mL 不含抗生素的新鲜培养基洗涤 3 次。然后,将细胞在幽门螺杆菌存在下以 300:1 的细菌:细胞比例培养 12-36 小时,用(处理样品)或不用(对照样品)例如 1 μ M 至 1mM 剂量的选择性 iNOS 抑制剂进行处理。作为细胞毒性的指数,用台盼蓝排除分析评估细胞数。在 12-36 小时的时间内,在一个固定的时间点或多个固定的时间点对活细胞进行计数。将对照细胞和处理细胞样品的细胞数进行比较。

选择性 iNOS 抑制剂对被幽门螺杆菌感染的人胃上皮细胞的抗细胞凋亡作用试验

如上所述对 AGS 细胞进行培养。将 AGS 细胞(4×10^5 /孔)接种至 24 孔板的玻璃盖玻片上,用(处理样品)或不用(对照样品)选择性 iNOS 抑制剂进行处理,并将其在幽门螺杆菌(细菌:细胞比例为 300:1)存在下培养 24 小时。将细胞用 PBS 洗涤 2 次,用 4%低聚甲醛将细胞单层固定并用 DNS-特异性染料如 Hoechst 33258 将细胞染色。作为细胞凋亡的指数,用荧光显微镜检查评估 DNA 断裂。对处理样品和对照样品中的 DNA 断裂和凋亡细胞数进行测定和比较。

d. 剂量、制剂和施用途径

可用于本发明方法的许多选择性 iNOS 抑制剂化合物可具有至少两个不对称的碳原子,因此,包括外消旋物和立体异构体,如非对映体和对映体,既可以是纯形式又可以是混合物形式。该类立体异构体可以用常规技

术制备，通过用对映体起始原料进行反应或通过将本发明化合物的异构体进行分离来制备。异构体可以包括几何异构体，例如相对于双键的顺式-异构体或反式-异构体。所有该类异构体均被认为包括在可用于本发明方法的化合物中。该方法还考虑使用 iNOS 选择性抑制剂化合物的互变异构体、盐、溶剂合物和前体药物。

对于本发明的方法而言，选择性 iNOS 抑制剂的适宜的施用途径包括可使这些化合物与其在个体机体内的作用部位相接触的任何方法，所述的作用部位例如哺乳动物如人的胃肠道，包括食管、胃和肠。更具体而言，适宜的施用途径包括口服、静脉内、皮下、直肠、局部、口腔(即舌下)、肌内和皮内。在一个举例性实施方案中，该选择性 iNOS 抑制剂被口服施用。

对于胃肠道病症的预防或治疗而言，该方法包括以化合物本身的形式或以其可药用盐形式使用 iNOS 选择性抑制剂，所述的胃肠道病症包括：包括局限性回肠炎和溃疡性结肠炎在内的炎症性肠病、包括胃溃疡和十二指肠溃疡在内的消化性溃疡、胃炎、结肠炎、回肠炎、食管炎、麻痹性肠梗阻、腹泻和肠易激惹综合征。本发明的方法还包括将 iNOS 选择性抑制剂与抗微生物剂组合使用、与抗分泌剂组合使用或与抗微生物剂和抗分泌剂组合使用。术语“可药用盐”包括通常用于形成碱金属盐和用于形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。该盐的性质并不重要，条件是其是可药用的。可药用盐用作本发明的方法的产品特别有用，因为它们较相应的母体化合物或中性化合物水溶性更大。该类盐必需具有可药用的阴离子或阳离子。本发明化合物的适宜的可药用的酸加成盐可以由无机酸或由有机酸来制备。所述无机酸的实例有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适宜的有机酸包括脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸，其实例有甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸(mesylic acid)、水杨酸、对羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、双羟萘酸(扑姆酸)、甲磺酸、

乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、algenic acid、半乳糖醛酸。本发明化合物的适宜的可药用的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的金属盐或由 N,N'-二苄基乙二胺、胆碱、氯普鲁卡因、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因。当可能时,本发明化合物的适宜的可药用的酸加成盐包括那些衍生自无机酸的盐,所述的无机酸如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硼酸、氟硼酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、碳酸(包括碳酸根和碳酸氢根阴离子)、磺酸和硫酸,以及衍生自有机酸的盐,所述的有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、异硫羧酸(isothionic acid)、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、琥珀酸、甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。对于医疗目的,特别优选氯化物盐。适宜的可药用的碱盐包括铵盐、碱金属盐如钠和钾盐以及碱土金属盐如镁和钙盐。所有这些盐均可以用常规方法由本发明化合物的相应的共轭碱或共轭酸来制备,方法是通过分别使适宜的酸或碱与本发明的共轭碱或共轭酸进行反应。

在一个实施方案中,可用于本发明方法的 iNOS 选择性抑制剂可以以药物组合的形式与可药用载体一起存在。载体在与药物组合中的其它成分相容的意义上必需是可接受的并且必需对个体无害。载体的适宜形式包括固体或液体或固体和液体,在一个举例性实施方案中,载体与治疗性化合物一起被配制成单位剂量组合,例如片剂,其包含以重量计约 0.05%至约 95%的活性成分。在一个可供选择的实施方案中,还存在其它药理学活性物质,包括本发明的其它化合物。本发明的药用化合物用任何众所周知的制药技术制备,其主要包括将各成分进行混合。

优选的单位剂量制剂是那些包含下述有效剂量或其适宜分数的一种或多种本发明组合中的治疗性化合物的制剂。

一般而言, iNOS 选择性抑制剂的总日剂量为约 0.001mg/kg 体重/天至约 2500mg/kg 体重/天。用于成年人的剂量范围通常为每天约 0.005mg 至约 10g。以离散单位形式被提供的片剂或其它存在形式一般可包含在该剂量下或在多个该剂量下有效的量的治疗性化合物。例如,本发明所用的选择性

iNOS 抑制剂化合物可以以包含 5mg 至 500mg、通常约 10mg 至约 200mg 的单位形式存在。

一般而言，当抗微生物化合物与 iNOS 选择性抑制剂组合使用时，用于成年人的抗菌化合物的总日剂量为每天约 0.1g 至每天约 15g。通常用于成年人的总日剂量为每天约 0.25g 至每天约 4g。

一般而言，当抗微生物化合物与 iNOS 选择性抑制剂组合使用时，用于成年人的铋化合物的总日剂量为每天约 100mg 至约 1000mg/天，通常为约 500mg/天。

一般而言，当抗分泌化合物与 iNOS 选择性抑制剂组合使用时，用于成年人的 H₂ 受体拮抗剂的总日剂量为每天约 10mg 至每天约 1000mg，通常为约 300mg/天至约 800mg/天。

一般而言，当抗分泌化合物与 iNOS 选择性抑制剂组合使用时，用于成年人的质子泵抑制剂化合物的总日剂量为约 10mg/天至约 200mg/天。通常，总日剂量为约 20mg/天至约 60mg/天的奥美拉唑，或约 15mg/天至约 30mg/天的兰索拉唑。

组合使用抗微生物剂和抗分泌剂的组合与 iNOS 选择性抑制剂的二联或三联治疗也适用于本发明的方法。二联治疗包括例如抗分泌剂如奥美拉唑与抗菌剂如克拉霉素或阿莫西林的组合。三联治疗包括例如施用甲硝唑、铋化合物和四环素或阿莫西林。可用于本发明方法的另一种三联治疗是雷尼替丁加铋化合物和抗菌化合物。

对于治疗性化合物的可药用盐，以上所述的重量指的是衍生自该盐的治疗性化合物的酸等价物或碱等价物的重量。

对于此处所述的方法，应当理解：达到所需的生物学作用所需的选择性 iNOS 抑制化合物的量取决于许多因素，包括所选择的特定的各个化合物或多个化合物、特定用途、施用途径、个体的临床情况以及个体的年龄、体重、性别和饮食。同样，应当理解：达到所需的生物学作用所需的与另一种治疗剂或多种治疗剂组合的选择性 iNOS 抑制化合物的总量也取决于许多因素，包括所选择的特定的各个化合物或多个化合物、特定用途、施

用途径、个体的临床情况以及个体的年龄、体重、性别和饮食。

以上段落中所述的各治疗性化合物的日剂量以单剂量形式或以适宜的多个分剂量形式施用。分剂量可每天施用 2 至 6 次。在一个实施方案中，所述剂量以可有效获得所需生物学作用的缓释形式施用。

本发明方法的口服递送可包括本领域中已知的、通过任何数目的机制向胃肠道延长或持续递送药物的制剂。这些机制包括但不限于以小肠中变化的 pH 为基础的剂型的 pH 敏感性释放、片剂或胶囊剂的缓慢溶蚀、以制剂的物理性质为基础的胃内滞留、剂型对肠道粘膜内层的生物粘附或活性药物从剂型中的酶促释放。

本发明方法的口服递送可以用固体、半固体或液体剂型来实现。适宜的半固体和液体形式包括例如糖浆或包含于软胶囊中的液体。

为了实施本发明的方法，适于口服施用的药物组合物存在的形式可以是离散单位形式，如胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂，每个均包含预定量的至少一种可用于本发明的方法的治疗性化合物；散剂或颗粒剂；在水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂；或水包油型或油包水型乳剂。

e. 实施方案的实施例

以下的非限制性实施例用于举例说明适于实施本发明的治疗方法的各各种药物组合物。

实施例 1: 药物组合物

表 IV 中所述的用于口服施用的 100mg 片剂组合物可以用湿法制粒技术制备：

表 IV

成分	重量(mg)
化合物 II	25
乳糖	54
微晶纤维素	15
羟丙基甲基纤维素	3
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	1
总片重	100

实施例 2: 药物组合物

表 V 中所述的 100mg 片剂组合物可以用直接压片技术制备:

表 V

成分	重量(mg)
化合物 I	25
微晶纤维素	69.5
胶态二氧化硅	0.5
滑石粉	2.5
交联羧甲基纤维素钠	0.5
硬脂酸镁	1
总片重	100

本发明的方法还考虑使用选择性 iNOS 抑制剂与一种抗微生物剂或多种抗微生物剂组合、使用选择性 iNOS 抑制剂与抗分泌剂组合、使用选择性 iNOS 抑制剂与抗微生物剂和抗分泌剂组合的组合作用。

实施例 3: 药物组合物

表 VI 中所述的用于口服施用的 100mg 片剂组合物可以用湿法制粒技术制备:

表 VI

成分	重量(mg)
化合物 II	5
奥美拉唑	20
乳糖	54
微晶纤维素	15
羟丙基甲基纤维素	3
交联羧甲基纤维素钠	2
硬脂酸镁	1
总片重	100

实施例 4: 药物组合物

表 VII 中所述的 100mg 片剂组合物可以用直接压片技术制备:

表 VII

成分	重量(mg)
化合物 II	5
奥美拉唑	20
微晶纤维素	69.5
胶态二氧化硅	0.5
滑石粉	2.5
交联羧甲基纤维素钠	0.5
硬脂酸镁	1
总片重	100

实施例 5: 药物组合物

表 VIII 中所述的用于口服施用的 150mg 片剂组合物可以用湿法制粒技术制备:

表 VIII

成分	重量(mg)
化合物 II	5
阿莫西林	50
乳糖	65
微晶纤维素	20
羟丙基甲基纤维素	5
交联羧甲基纤维素钠	3
硬脂酸镁	2
总片重	150

实施例 6: 药物组合物

表 IX 中所述的 150mg 片剂组合物可以用直接压片技术制备:

表 IX

成分	重量(mg)
化合物 II	10
阿莫西林	50
微晶纤维素	81
胶态二氧化硅	1.0
滑石粉	5.0
交联羧甲基纤维素钠	1.0
硬脂酸镁	2
总片重	150

此处所述的实施例可以用文中一般性地或具体地描述的治疗性化合物或惰性成分代替上述实施例中所用的那些物质来施行。

此处所给出的解释和举例说明旨在使本领域技术人员熟悉本发明、其原理及其实际应用。本领域技术人员可以对本发明进行调整并以其多种形式来实施本发明以便最符合特定应用的需要。因此, 所给出的本发明的特定实施方案不是穷尽列举, 也不旨在限制本发明。