



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110062753 A

(43)申请公布日 2019.07.26

(21)申请号 201780069960.5

E·I·胡迪克

(22)申请日 2017.09.12

(74)专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有
限公司 44205

(30)优先权数据

代理人 黄琳娟

16188559.5 2016.09.13 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2019.05.13

C07D 309/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07C 235/74(2006.01)

PCT/EP2017/072880 2017.09.12

C07D 205/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07C 237/22(2006.01)

W02018/050631 EN 2018.03.22

C07C 237/42(2006.01)

(71)申请人 哈普洛根有限责任公司

C07D 309/14(2006.01)

地址 奥地利维也纳

C07C 311/13(2006.01)

C07C 311/18(2006.01)

(72)发明人 W·菲施尔 M·惠特克

C07D 261/18(2006.01)

C·J·亚诺尔德 J·F·庞斯

C07D 207/27(2006.01)

M·A·克里 P·L·阿穆兹格

C07D 211/26(2006.01)

I·莫劳 P·N·因格拉姆

C07D 307/14(2006.01)

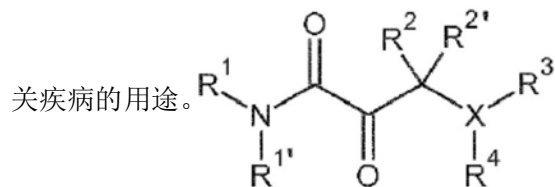
权利要求书3页 说明书301页

(54)发明名称

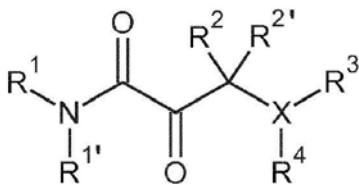
抗病毒化合物

(57)摘要

本发明涉及通式(I)的新型化合物,其中基团X和R¹至R⁴具有在说明书和权利要求中所给出的含义;用于制备这些化合物的工艺;及这些化合物用于治疗、预防或缓解病毒感染的用途;及这些化合物用于治疗、预防或缓解与PLA2G16相



1. 一种通式I的化合物,



其中

R^1 表示H、 $-C(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^a$ 或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团,所述 R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基,和5-12元杂芳基,并且

$R^{1'}$ 表示H或 C_{1-4} 烷基,

或者 R^1 和 $R^{1'}$ 连同相邻的氮原子一起形成4至10元杂环基,所述杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

X表示 $-(CH_2)_n-N-$ 或O;

R^2 表示H、 $-C(O)R^a$ 或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团,所述 R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

或者当X表示 $-N-$ 时 R^2 连同 R^3 一起形成5-7元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环具有氧代基,并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

R^2 表示H或 C_{1-6} 烷基;

R^3 表示H、 $-C(O)R^c$ 、或 $-SO_2R^a$;并且

R^4 表示H、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团,所述 R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基、和6-18元杂芳烷基;

或者当X表示 $-N-$ 时 R^4 连同 R^3 一起形成4-6元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环具有氧代基,并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;并且

n表示0、1、2或3;

每个 R^a 彼此独立地表示氢或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^b 和/或 R^c 取代的基团,所述 R^b 和/或 R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

每个 R^b 是合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^c$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^c$ 、 $=NR^c$ 、 $=NOR^c$ 、 $=NNR^cR^c$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-N(R^g)NR^cR^c$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-O(CH_2)_p(CH_2)_pR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)SR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^c$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)SR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-SC(O)OR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)$

基、或C₄₋₁₆环烷基烷基。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中R²是H。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中R²是任选取代的C₁₋₆烷基。

12. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物从表2中选出。

13. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自化合物FP 1至FP 349。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的通式I的化合物,所述化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,并且所述化合物用作药物。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的通式I的化合物,所述化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物,或者其药理学上可接受的盐的形式,并且所述化合物用于治疗或预防传染病、癌症或肥胖症。

16. 根据权利要求1至13中任一项所述的通式I的化合物,所述化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,并且所述化合物用于治疗或预防微小核糖核酸病毒感染。

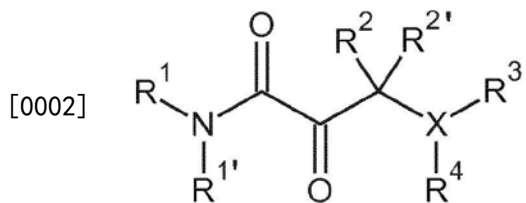
17. 一种药物制剂,其含有根据任何权利要求1至13中任一项所述的通式I的一种或多种化合物作为活性物质,所述化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,任选地与常规的赋形剂和/或载体组合。

18. 一种药物制剂,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的通式I的化合物,其中所述化合物任选地以互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物的形式存在,或者也以所有上述形式各自在药理学上可接受盐的形式存在;以及不同于通式I的至少另一种其它活性物质。

抗病毒化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及通式I的新型化合物



[0003] 其中基团X和R¹至R⁴具有在说明书和权利要求中所给出的含义；用于制备这些化合物的工艺；及这些化合物作为药物的用途。

背景技术

[0004] 病毒是全世界的疾病和死亡的主要原因。尽管疫苗和公共卫生措施已大大降低了某些病毒感染的发生率，但这种方法在对付具有显著医学和/或兽医学重要性的许多病毒方面却较不成功。

[0005] 例如，丙型肝炎病毒 (HCV) 的慢性感染是在世界范围内影响1亿7千万以上人的一个重大健康问题，并且是肝硬化、肝细胞癌和肝功能衰竭的病原体。虫媒病毒，如西尼罗病毒 (WNV)、流行性乙型脑炎病毒 (JEV) 和登革病毒 (DENV)，是每年导致数百万例感染的重要人类病原体。鼻病毒是人类中最常见的病毒传染原，并且是普通感冒的主要原因。

[0006] 根据病毒结构，可以将病原性病毒分类为两种一般类型：有包膜病毒和无包膜病毒。一些熟知的有包膜病毒包括疱疹病毒、流感病毒、副粘病毒、呼吸道合胞病毒、冠状病毒、人类免疫缺陷病毒 (HIV)、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒和严重急性呼吸综合征冠状病毒。无包膜病毒，有时被称为“裸”病毒，包括小核糖核酸病毒科、呼肠孤病毒科、嵌杯病毒科、腺病毒科、和细小病毒科。这些病毒科的成员包括鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、甲型肝炎病毒、诺如病毒、乳头瘤病毒和轮状病毒。

[0007] 磷脂酶A2的XVI组 (PLA2G16) 被鉴定为抗病毒药物的新分子靶 (WO 2011160043)。

[0008] PLA2G16编码A2的XVI组磷脂酶，也有人报告该磷脂酶在肿瘤转移中起作用 (Xiong S. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jul 29; 111 (30), 11145-11150; Li L. et al., Oncotarget. 7 (14), 18021-18035, 2016)。

[0009] 也已有人报告在小鼠模型中，PLA2G16对肥胖症发展起关键作用 (Jaworski K. et al., Nat. Med. 15 (2): 159-68, 2009)。

[0010] Catalano John等人公开了作为具有叔丁氧基羰基保护基的组织蛋白酶K抑制剂的 α -酮酰胺类小分子。这些抑制性化合物通过减少骨中I型胶原蛋白水解而起抗吸收剂的作用 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14 (3): 719-722)。Steffen Weik等人描述了用于 α -酮基羰基产品合成的正磷支持的C-C偶联反应 (Angewandte Chemie International Edition 2003, 42 (22): 2491-2494)。Basso A等人公开了利用帕瑟里尼多组分反应的经修饰寡肽类的固相合成 (Tetrahedron Letters 2003, 44 (11): 2367-2370)。

Li Z等人描述了钙激活蛋白酶的新型肽基 α -酮酰胺抑制剂及其它的半胱氨酸蛋白酶类 (Journal of Medicinal Chemistry 1996,39:4089-4098)。Makoto Tsuda等人公开了非肽基抑素肽 (poststatin) 类似物的内肽酶抑制活性,其中吡咯烷基团不具有氧取代基 (The Journal of Antibiotics 1996)。Chatterjee S等人公开了钙蛋白酶I的 α -酮酰胺抑制剂 (Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 1999,9 (16):2371-2374)。WO 98/25883A1描述了作为钙蛋白酶抑制剂的酮基苯甲酰胺类。Ota Eisuke等人描述了利用 γ -C-H键活化的、来自 α -酮酰胺类的光诱导环丙醇类的形成 (Tetrahedron Letters 2015,56 (44):5991-599)。WO 01/10894中公开了抗微小核糖核酸病毒化合物。WO 2013/049382公开了具有吡咯烷-2-酮残基的抗病毒剂。

[0011] 然而,仍然存在着相对较少的可为其提供有效治疗药物的病毒性疾。因此,仍然需要新抗病毒化合物及鉴定这种化合物的新方法。本发明的另一个目的是提供新化合物,这些新化合物在体外和体内对酶PLA2G16具有抑制作用,并且具有合适的药理学特性和/或药代动力学特性,从而能够将其用作药物。

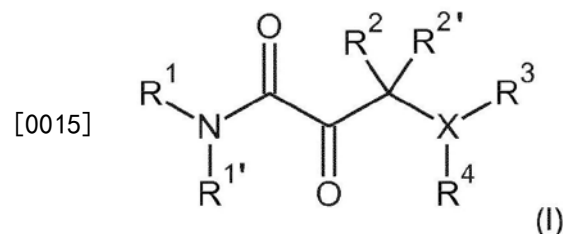
发明内容

[0012] 已出人意料地发现,通式I的化合物(其中基团X和 R^1 至 R^4 具有下文的含义)针对PLA2G16起特异性抑制剂的作用。根据本发明的化合物具体地可用作抗病毒化合物。因此,根据本发明的化合物可用于例如治疗、预防、和/或缓解病毒感染。

[0013] 基于下面对本发明实施方案的详细描述,本发明的各种目的、特征、方面和优点将变得更加显而易见。

具体实施方式

[0014] 本发明涉及通式I的化合物



[0016] 其中

[0017] R^1 表示H、-C(O) R^a 、-(CH₂)_nC(O) OR^a 或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基,并且

[0018] $R^{1'}$ 表示H或C₁₋₄烷基,

[0019] 或者 R^1 和 $R^{1'}$ 连同相邻的氮原子一起形成4至10元的杂环基,该杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

[0020] X表示-(CH₂)_n-N-或O;

[0021] R^2 表示H、-C(O) R^a 或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₄₋₁₆环烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳烷基、3-8元杂环烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0022] 或者当X表示N时, R^2 连同 R^3 一起形成5-7元的杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环具有氧代基(oxo group), 并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

[0023] R^2 表示H或 C_{1-6} 烷基;

[0024] R^3 表示H、 $-C(O)R^c$ 、或 $-SO_2R^a$; 并且

[0025] R^4 表示H、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基、5-12元杂芳基、和6-18元杂芳烷基;

[0026] 或者当X表示-N-时, R^4 连同 R^3 一起形成4-6元的杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环具有氧代基, 并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代; 并且

[0027] n表示0、1、2或3;

[0028] 每个 R^a 彼此独立地表示氢或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^b 和/或 R^c 取代的基团, R^b 和/或 R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元的杂环烷基、4-14元的杂环烷基、5-12元的杂芳基和6-18元的杂芳烷基;

[0029] 每个 R^b 是合适的取代基, 并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^c$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^c$ 、 $=NR^c$ 、 $=NOR^c$ 、 $=NNR^cR^c$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-N(R^g)NR^cR^c$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-O(CH_2)_p(CH_2)_pR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)SR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^c$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)SR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-SC(O)OR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ 和 $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

[0030] 每个 R^c 彼此独立地表示氢或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^d 和/或 R^e 取代的基团, R^d 和/或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元的杂环烷基、4-14元的杂环烷基、5-12元的杂芳基和6-18元的杂芳烷基;

[0031] 每个 R^d 表示合适的取代基, 并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^eR^e$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NOH)R^e$ 、 $-C(NOH)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-OC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-SC(O)R^e$ 、 $-SC(O)OR^e$ 、 $-SC(O)NR^eR^e$ 、 $-SC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]_2$ 、

$N(OR^g)C(O)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NOHR^e)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ 和 $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$ ；并且

[0032] 每个 R^e 彼此独立地表示氢或者选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基的基团；并且

[0033] 每个 R^g 彼此独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、或5-12元杂芳基；并且

[0034] p 彼此独立地表示1、2、3、或4；并且

[0035] 假设当 X 表示0时， R^3 不存在，并且

[0036] 假设当 X 表示 N 并且 R^1 和 $R^{1'}$ 表示氢时， R^3 和 R^4 不是氢；并且

[0037] 假设 R^2 不是苄基，并且

[0038] 任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、及任选地其在药理学上可接受的盐的形式。

[0039] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 X 是 N 。

[0040] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中由 R^1 和 $R^{1'}$ 连同相邻的氮原子一起形成的4至10元杂环基不含有任何其它杂原子。

[0041] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^3 是 $-C(O)R^c$ 。

[0042] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 X 是0。

[0043] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_6 芳基、3-8元杂环烷基、和5-6元杂芳基。

[0044] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^4 是 C_{1-6} 烷基。

[0045] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^2 连同 R^3 一起形成具有氧代基的吡咯烷基。

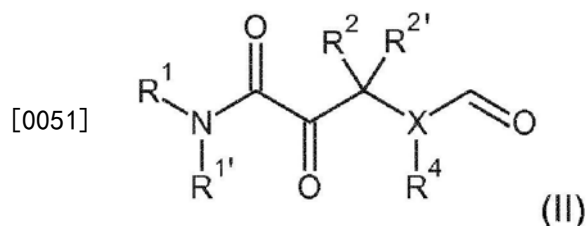
[0046] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 $R^{1'}$ 是 H 。

[0047] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^1 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{4-16} 环烷基烷基。

[0048] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^2 是 H 。

[0049] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物，其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0050] 本发明的一个实施方案涉及通式II的化合物，



[0052] 其中

[0053] X表示 $-(\text{CH}_2)_n\text{-N-}$;

[0054] R^1 表示H、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基;

[0055] R^1 表示H或 C_{1-4} 烷基;

[0056] 或者 R^1 和 R^1 连同相邻的氮原子一起形成4至10元的杂环基,该杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

[0057] R^2 表示H、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0058] R^2 表示H或 C_{1-6} 烷基;

[0059] R^4 表示H、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基;

[0060] 每个 R^a 彼此独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^b 和/或 R^c 取代的基团, R^b 和/或 R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0061] 每个 R^b 是合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SR}^c$ 、 $=\text{NR}^c$ 、 $=\text{NOR}^c$ 、 $=\text{NNR}^c\text{R}^c$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{ONR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^c)\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{OR}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]_2$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^c]\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{S})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2]\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{SR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^g\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}[\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c$ 、 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^c\}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})_2]\text{OR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)[\text{C}(\text{O})_2]\text{NR}^c\text{R}^c$ 、 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})_2]\text{OR}^c\}_2$ 、 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})_2]\text{NR}^c\text{R}^c\}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{OR}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^c$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{SR}^c$ 和 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^c\text{R}^c$;

[0062] 每个 R^c 相互独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^d 和/或 R^e 取代的基团, R^d 和/或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0063] 每个 R^d 表示合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-\text{OCF}_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $=\text{NR}^e$ 、 $=\text{NOR}^e$ 、 $=\text{NNR}^e\text{R}^e$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^g)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{ONR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^e)\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^g)\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^g)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}^g)$

NR^eR^e 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{SC}(\text{NR}^s)\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]_2$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^s)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{NR}^s)\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{R}^e]\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{S}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e]_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)[\text{S}(\text{O})_2]_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{NR}^s\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{S})\text{NR}^e\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e$ 、 $-\text{N}\{[\text{C}(\text{O})]_2\text{R}^e\}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})_2\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{NR}^s)\text{OR}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{NOH})\text{R}^e$ 、 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{NR}^s)\text{SR}^e$ 和 $-\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{NR}^s)\text{NR}^e\text{R}^e$;

[0064] 每个 R^e 彼此独立地表示氢,或者选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基的基团;

[0065] 每个 R^s 彼此独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、或5-12元杂芳基;

[0066] n 表示0、1、2或3;

[0067] 任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、及任选地其在药理学上可接受的盐的形式。

[0068] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 X 是 N 。

[0069] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 R^4 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、3-8元杂环烷基、和5-6元杂芳基。

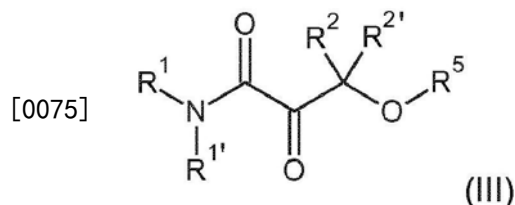
[0070] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 $\text{R}^{1'}$ 是 H 。

[0071] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 R^1 是任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0072] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 $\text{R}^{2'}$ 是 H 。

[0073] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式II的化合物,其中 R^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0074] 本发明的一个实施方案涉及通式III的化合物,



[0076] 其中

[0077] R^1 表示 H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基;

[0078] $\text{R}^{1'}$ 表示 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0079] 或者 R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 连同相邻的氮原子一起形成4至10元杂环基,该杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代;

[0080] R^2 表示 H 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0081] $\text{R}^{2'}$ 表示 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0082] R^b 表示任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团, R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基;

[0083] 每个 R^a 彼此独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^b 和/或 R^c 取代的基团, R^b 和/或 R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0084] 每个 R^b 是合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^c$ 、 C_{1-3} 卤代烷基氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^c$ 、 $=NR^c$ 、 $=NOR^c$ 、 $=NNR^cR^c$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-N(R^g)NR^cR^c$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、 $-S(O)_2OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)SR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^c$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)SR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-SC(O)OR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^c\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^cR^c\}_2$ 、 $-N(R^g)C(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ 和 $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$;

[0085] 每个 R^c 彼此独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^d 和/或 R^e 取代的基团, R^d 和/或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0086] 每个 R^d 表示合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} 卤代烷基氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^eR^e$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-NR^eR^e$ 、 $-ONR^eR^e$ 、 $-N(OR^e)R^e$ 、 $-N(R^g)NR^eR^e$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)OR^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)_2OR^e$ 、 $-S(O)NR^eR^e$ 、 $-S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)_2OR^e$ 、 $-OS(O)NR^eR^e$ 、 $-OS(O)_2NR^eR^e$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(O)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^e$ 、 $-C(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-C(NOH)R^e$ 、 $-C(NOH)NR^eR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^e$ 、 $-SC(NR^g)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$ 、 $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)R^e$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N[S(O)_2R^e]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^e$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^eNR^eR^e$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$ 、 $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2R^e\}_2$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2NR^eR^e\}_2$ 、 $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$ 、 $-N(R^g)C(NOH)R^e$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ 和 $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$;

[0087] 每个 R^e 彼此独立地表示氢,或者选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基的基团;并且

[0088] 每个 R^g 彼此独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8

元杂环烷基、或5-12元杂芳基；

[0089] n表示0、1、2、或3；

[0090] 任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、及任选地其在药理学上可接受的盐的形式。

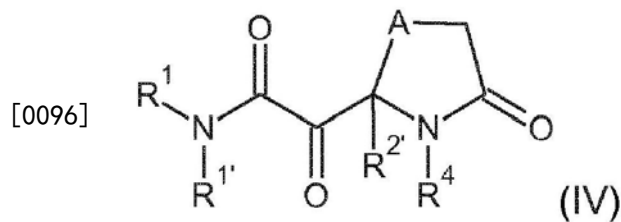
[0091] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式III的化合物，其中R^{1'}是H。

[0092] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式III的化合物，其中R¹是任选取代的C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基。

[0093] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式III的化合物，其中R^{2'}是H。

[0094] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式III的化合物，其中R²是任选取代的C₁₋₆烷基。

[0095] 本发明的一个实施方案涉及通式IV的化合物，



[0097] 其中

[0098] A表示N、O、S、或-(CH₂)_m-并且任选地被R^e取代；

[0099] R¹表示H、-C(O)R^a、-(CH₂)_nC(O)OR^a、或者任选地被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的基团，R^a和/或R^b彼此独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基；

[0100] R^{1'}表示H或C₁₋₄烷基；

[0101] 或者R¹和R^{1'}连同相邻的氮原子一起形成4至10元杂环基，该杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代；

[0102] R^{2'}表示H或C₁₋₆烷基；

[0103] R⁴表示H、-C(O)R^a、或者任选地被一个或多个相同或不同的R^a和/或R^b取代的基团，R^a和/或R^b彼此独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基；

[0104] 每个R^a彼此独立地表示氢，或者任选地被一个或多个相同或不同的R^b和/或R^c取代的基团，R^b和/或R^c选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₄₋₁₆环烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基；

[0105] 每个R^b是合适的取代基，并且是在各种情况下彼此独立地选自=O、-OR^c、C₁₋₃卤代烷基氧基、-OCF₃、=S、-SR^c、=NR^c、=NOR^c、=NNR^cR^c、=NN(R^g)C(O)NR^cR^c、-NR^cR^c、-ONR^cR^c、-N(OR^c)R^c、-N(R^g)NR^cR^c、卤素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O)R^c、-S(O)OR^c、-S(O)₂R^c、-S(O)₂OR^c、-S(O)NR^cR^c、-S(O)₂NR^cR^c、-OS(O)R^c、-OS(O)₂R^c、-OS(O)₂OR^c、-OS(O)NR^cR^c、-OS(O)₂NR^cR^c、-C(O)OR^c、-C(O)SR^c、-C(O)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)NR^cR^c、-C(O)N(R^g)OR^c、-C(NR^g)NR^cR^c、-C(NOH)R^c、-C(NOH)NR^cR^c、-OC(O)R^c、-OC(O)OR^c、-OC(O)SR^c、-OC(O)NR^cR^c、-OC(NR^g)NR^cR^c、-SC(O)R^c、-SC(O)OR^c、-SC(O)NR^cR^c、-SC(NR^g)NR^cR^c、-N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]₂、-N(OR^g)C(O)R^c、-N(R^g)C(NR^g)R^c、-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c、-N[C(O)R^c]NR^cR^c、-N(R^g)C(S)R^c、-N(R^g)S

(O) R^c、-N(R^g) S(O) OR^c、-N(R^g) S(O) 2R^c、-N[S(O) 2R^c]₂、-N(R^g) S(O) 2OR^c、-N(R^g) S(O) 2NR^cR^c、-N(R^g) [S(O) 2]₂R^c、-N(R^g) C(O) OR^c、-N(R^g) C(O) SR^c、-N(R^g) C(O) NR^cR^c、-N(R^g) C(O) NR^gR^cR^c、-N(R^g) N(R^g) C(O) NR^cR^c、-N(R^g) C(S) NR^cR^c、-[N(R^g) C(O)]₂R^c、-N(R^g) [C(O)]₂R^c、-N{[C(O)]₂R^c}₂、-N(R^g) [C(O)]₂OR^c、-N(R^g) [C(O)]₂NR^cR^c、-N{[C(O)]₂OR^c}₂、-N{[C(O)]₂NR^cR^c}₂、-[N(R^g) C(O)]₂OR^c、-N(R^g) C(NR^g) OR^c、-N(R^g) C(NOH) R^c、-N(R^g) C(NR^g) SR^c和-N(R^g) C(NR^g) NR^cR^c;

[0106] 每个R^c彼此独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的R^d和/或R^e取代的基团,R^d和/或R^e选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₄₋₁₆环烷基烷基、C₆₋₁₀芳基、C₇₋₁₆芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0107] 每个R^d表示合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自=O、-OR^e、C₁₋₃卤代烷氧基、-OCF₃、=S、-SR^e、=NR^e、=NOR^e、=NNR^eR^e、=NN(R^g) C(O) NR^eR^e、-NR^eR^e、-ONR^eR^e、-N(OR^e) R^e、-N(R^g) NR^eR^e、卤素、-CF₃、-CN、-NC、-OCN、-SCN、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-S(O) 2R^e、-S(O) OR^e、-S(O) 2R^e、-S(O) 2OR^e、-S(O) NR^eR^e、-S(O) 2NR^eR^e、-OS(O) R^e、-OS(O) 2R^e、-OS(O) 2OR^e、-OS(O) NR^eR^e、-OS(O) 2NR^eR^e、-C(O) R^e、-C(O) 2OR^e、-OS(O) NR^eR^e、-OS(O) 2NR^eR^e、-C(O) R^e、-C(O) OR^e、-C(O) SR^e、-C(O) NR^eR^e、-C(O) N(R^g) NR^eR^e、-C(O) N(R^g) OR^e、-C(NR^g) NR^eR^e、-C(NOH) R^e、-C(NOH) NR^eR^e、-OC(O) R^e、-OC(O) OR^e、-OC(O) SR^e、-OC(O) NR^eR^e、-OC(NR^g) NR^eR^e、-SC(O) R^e、-SC(O) OR^e、-SC(O) NR^eR^e、-SC(NR^g) NR^eR^e、-N(R^g) C(O) R^e、-N[C(O) R^e]₂、-N(OR^g) C(O) R^e、-N(R^g) C(NR^g) R^e、-N(R^g) N(R^g) C(O) R^e、-N[C(O) R^e] NR^eR^e、-N(R^g) C(S) R^e、-N(R^g) S(O) R^e、-N(R^g) S(O) OR^e、-N[S(O) 2R^e]₂、-N(R^g) S(O) 2OR^e、-N(R^g) S(O) 2NR^eR^e、-N(R^g) [S(O) 2]₂R^e、-N(R^g) C(O) OR^e、-N(R^g) C(O) SR^e、-N(R^g) C(O) NR^eR^e、-[N(R^g) C(O)]₂R^e、-N{[C(O)]₂R^e}₂、-N(R^g) [C(O)]₂OR^e、-N(R^g) [C(O)]₂NR^eR^e、-N{[C(O)]₂OR^e}₂、-N{[C(O)]₂NR^eR^e}₂、-[N(R^g) C(O)]₂OR^e、-N(R^g) C(NR^g) OR^e、-N(R^g) C(NOH) R^e、-N(R^g) C(NR^g) SR^e和-N(R^g) C(NR^g) NR^eR^e;

[0108] 每个R^e彼此独立地表示氢,或者选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基的基团;

[0109] 每个R^g彼此独立地表示氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-8元杂环烷基、或5-12元杂芳基;

[0110] m表示1、2或3;

[0111] n表示0、1、2、或3;

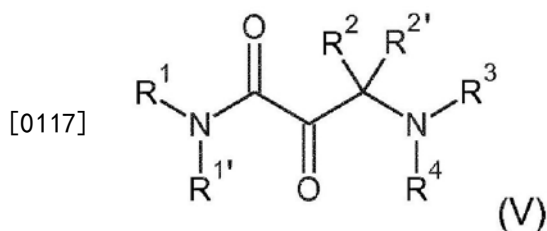
[0112] 任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、及任选地其在药理学上可接受的盐的形式。

[0113] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式IV的化合物,其中A是-(CH₂)_n。

[0114] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式IV的化合物,其中R¹是任选取代的C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基。

[0115] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式IV的化合物,其中R⁴选自任选取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₆芳基、3-8元杂环烷基、和5-6元杂芳基。

[0116] 本发明的一个实施方案涉及通式V的化合物



[0118] 其中

[0119] R^1 表示H、 $-C(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^a$ 、或者任选地被一个或多个 R^a 和/或 R^b 取代的基团， R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基；

[0120] $R^{1'}$ 表示H或 C_{1-4} 烷基；

[0121] 或者 R^1 和 $R^{1'}$ 连同相邻的氮原子一起形成4至10元杂环基；该杂环基任选地可被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代；

[0122] R^2 表示H、 $-C(O)R^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团， R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基；

[0123] 或者 R^2 连同 R^3 和相邻的氮一起形成5-7元杂环烷基环，其中所述杂环烷基环具有氧代基，并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代；

[0124] $R^{2'}$ 表示H或 C_{1-6} 烷基；

[0125] R^3 表示H、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团， R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基；

[0126] R^4 表示H、 $-C(O)R^a$ 、或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代的基团， R^a 和/或 R^b 彼此独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基；

[0127] 或者 R^4 和 R^3 连同相邻的氮原子一起形成4至6元杂环烷基环，其中所述杂环烷基环具有氧代基，并且任选地被一个或多个相同或不同的 R^a 和/或 R^b 取代；

[0128] 每个 R^a 彼此独立地表示氢，或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^b 和/或 R^c 取代的基团， R^b 和/或 R^c 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基；

[0129] 每个 R^b 是合适的取代基，并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^c$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^c$ 、 $=NR^c$ 、 $=NOR^c$ 、 $=NNR^cR^c$ 、 $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-ONR^cR^c$ 、 $-N(OR^c)R^c$ 、 $-N(R^g)NR^cR^c$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)R^c$ 、 $-S(O)OR^c$ 、 $-S(O)NR^cR^c$ 、 $-S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-OS(O)R^c$ 、 $-OS(O)_2R^c$ 、 $-OS(O)_2OR^c$ 、 $-OS(O)NR^cR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^cR^c$ 、 $-C(O)R^c$ 、 $-C(O)OR^c$ 、 $-C(O)SR^c$ 、 $-C(O)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$ 、 $-C(O)N(R^g)OR^c$ 、 $-C(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-C(NOH)R^c$ 、 $-C(NOH)NR^cR^c$ 、 $-OC(O)R^c$ 、 $-OC(O)OR^c$ 、 $-OC(O)SR^c$ 、 $-OC(O)NR^cR^c$ 、 $-OC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-SC(O)R^c$ 、 $-SC(O)OR^c$ 、 $-SC(O)NR^cR^c$ 、 $-SC(NR^g)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]_2$ 、 $-N(OR^g)C(O)R^c$ 、 $-N(R^g)C(NR^g)R^c$ 、 $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$ 、 $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(S)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)R^c$ 、 $-N(R^g)S(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2R^c$ 、 $-N[S(O)_2R^c]_2$ 、 $-N(R^g)S(O)_2OR^c$ 、 $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$ 、 $-N(R^g)C(O)OR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)SR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$ 、 $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$ 、 $-N(R^g)N$

$(R^g) C(O) NR^c R^c$ 、 $-N(R^g) C(S) NR^c R^c$ 、 $-[N(R^g) C(O)]_2 R^c$ 、 $-[N(R^g) C(O)]_2 R^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2 R^c\}_2$ 、 $-N(R^g) [C(O)]_2 OR^c$ 、 $-N(R^g) [C(O)]_2 NR^c R^c$ 、 $-N\{[C(O)]_2 OR^c\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2 NR^c R^c\}_2$ 、 $-[N(R^g) C(O)]_2 OR^c$ 、 $-N(R^g) C(NR^g) OR^c$ 、 $-N(R^g) C(NOH) R^c$ 、 $-N(R^g) C(NR^g) SR^c$ 和 $-N(R^g) C(NR^g) NR^c R^c$;

[0130] 每个 R^c 彼此独立地表示氢,或者任选地被一个或多个相同或不同的 R^d 和/或 R^e 取代的基团, R^d 和/或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、3-8元杂环烷基、4-14元杂环烷基烷基、5-12元杂芳基和6-18元杂芳烷基;

[0131] 每个 R^d 表示合适的取代基,并且在各种情况下彼此独立地选自 $=O$ 、 $-OR^e$ 、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 $-OCF_3$ 、 $=S$ 、 $-SR^e$ 、 $=NR^e$ 、 $=NOR^e$ 、 $=NNR^e R^e$ 、 $=NN(R^g) C(O) NR^e R^e$ 、 $-NR^e R^e$ 、 $-ONR^e R^e$ 、 $-N(OR^e) R^e$ 、 $-N(R^g) NR^e R^e$ 、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2 R^e$ 、 $-S(O) OR^e$ 、 $-S(O)_2 R^e$ 、 $-S(O)_2 OR^e$ 、 $-S(O) NR^e R^e$ 、 $-S(O)_2 NR^e R^e$ 、 $-OS(O) R^e$ 、 $-OS(O)_2 R^e$ 、 $-OS(O)_2 OR^e$ 、 $-OS(O) NR^e R^e$ 、 $-OS(O)_2 NR^e R^e$ 、 $-C(O) R^e$ 、 $-C(O) OR^e$ 、 $-C(O) SR^e$ 、 $-C(O) NR^e R^e$ 、 $-C(O) N(R^g) NR^e R^e$ 、 $-C(O) N(R^g) OR^e$ 、 $-C(NR^g) NR^e R^e$ 、 $-C(NOH) R^e$ 、 $-C(NOH) NR^e R^e$ 、 $-OC(O) R^e$ 、 $-OC(O) OR^e$ 、 $-OC(O) SR^e$ 、 $-OC(O) NR^e R^e$ 、 $-OC(NR^g) NR^e R^e$ 、 $-SC(O) R^e$ 、 $-SC(O) OR^e$ 、 $-SC(O) NR^e R^e$ 、 $-SC(NR^g) NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) C(O) R^e$ 、 $-N[C(O) R^e]_2$ 、 $-N(OR^g) C(O) R^e$ 、 $-N(R^g) C(NR^g) R^e$ 、 $-N(R^g) N(R^g) C(O) R^e$ 、 $-N[C(O) R^e] NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) C(S) R^e$ 、 $-N(R^g) S(O) R^e$ 、 $-N(R^g) S(O) OR^e$ 、 $-N(R^g) C(O) OR^e$ 、 $-N[S(O)_2 R^e]_2$ 、 $-N(R^g) S(O)_2 OR^e$ 、 $-N(R^g) S(O)_2 NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) [S(O)_2]_2 R^e$ 、 $-N(R^g) C(O) OR^e$ 、 $-N(R^g) C(O) SR^e$ 、 $-N(R^g) C(O) NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) C(O) NR^e NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) N(R^g) C(O) NR^e R^e$ 、 $-N(R^g) C(S) NR^g R^e$ 、 $-[N(R^g) C(O)]_2 R^e$ 、 $-N(R^g) [C(O)]_2 R^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2 R^e\}_2$ 、 $-N(R^g) [C(O)]_2 OR^e$ 、 $-N(R^g) [C(O)]_2 NR^e R^e$ 、 $-N\{[C(O)]_2 OR^e\}_2$ 、 $-N\{[C(O)]_2 NR^e R^e\}_2$ 、 $-[N(R^g) C(O)]_2 OR^e$ 、 $-N(R^g) C(NR^g) OR^e$ 、 $-N(R^g) C(NOH) R^e$ 、 $-N(R^g) C(NR^g) SR^e$ 和 $-N(R^g) C(NR^g) NR^e R^e$;

[0132] 每个 R^e 彼此独立地表示氢,或者选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、和5-12元杂芳基的基团;

[0133] 每个 R^g 彼此独立地表示氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-8元杂环烷基、或5-12元杂芳基;

[0134] n 表示0、1、2或3;

[0135] 任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、及任选地其在药理学上可接受的盐的形式。

[0136] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式V的化合物,其中 R^1 是任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0137] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式V的化合物,其中 R^3 是 $-C(O) R^c$ 、或 $-SO_2 R^a$ 。

[0138] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的通式V的化合物,其中 R^4 是H或者任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、或苯基。

[0139] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,其中这些化合物是从表2中选出。

[0140] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,这些化合物任选地采用变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体水合物、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,用于作为药物。

[0141] 本发明设想治疗人和/或动物受试对象的多种病毒感染(例如由于任何病毒所引起的感染)。在一些实施方案中,病毒是微小核糖核酸病毒,例如心脏病毒、肠道病毒(例如

柯萨奇病毒、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒或埃可病毒)、或肝病毒。在一些实施方案中,该病毒在系统发生学上集中于肠道病毒属内。在一些实施方案中,微小核糖核酸病毒被分类为选自由人肠道病毒A、人肠道病毒B、人肠道病毒C、人肠道病毒D、猿猴肠道病毒A、牛肠道病毒、猪肠道病毒B、人鼻病毒A、人鼻病毒B和人鼻病毒C所组成的组的种属。在一些实施方案中,微小核糖核酸病毒被分类为选自由人肠道病毒A、人肠道病毒B、人肠道病毒C、人肠道病毒D、人鼻病毒A、人鼻病毒B和人鼻病毒C所组成的组的种属。

[0142] 本发明提供了化合物的用途,用于治疗由于病毒(例如微小核糖核酸病毒感染)所导致的疾病和病况。示例性的疾病和病况包括:例如哮喘加重、细支气管炎、结肠炎、普通感冒、慢性阻塞性肺病加重(COPD exacerbation)、脑炎、脑脊髓炎、小肠结肠炎、口蹄疫、手足口病、胃肠炎、疱疹性咽峡炎、肝炎、脑膜炎、脑膜脑炎、心肌炎、胰腺炎、脊髓灰质炎、和肺炎。在一些方面,本发明设想离体使用PLA2G16抑制剂。

[0143] 因此,本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,这些化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,用于作为抗病毒剂。

[0144] 本发明的另一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,这些化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,用于治疗或预防感染性疾病、癌症或肥胖症。

[0145] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,这些化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,用于治疗、预防、和/或缓解病毒感染。

[0146] 本发明的一个实施方案涉及如本文中所描述的化合物,这些化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,用于治疗、预防、和/或缓解由微小核糖核酸病毒(例如鼻病毒)所导致的病毒感染。

[0147] 本发明的一个实施方案涉及含有如本文中所描述的通式I的一个或多个化合物作为活性物质的药物制剂,这些化合物任选地采用互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物、或者其在药理学上可接受的盐的形式,任选地与常规赋形剂和/或载体组合。

[0148] 本发明的一个实施方案涉及药物制剂,其包含如本文中所描述通式I的化合物,其中这些化合物任选地是以互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、水合物、同位素、及其混合物的形式存在,或者也以所有上述形式各自在药理学上可接受的盐的形式存在;以及不同于通式I的至少另一种活性物质。

[0149] 定义

[0150] 本文中所使用的以下定义适用,除非另有说明。

[0151] 除非另有说明,否则术语“烷基”在单独地使用或连同其它基团或原子使用时是指仅仅由1至6个氢取代碳原子所组成的饱和直链或支链,并且包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、1-甲基丙基、异丁基、叔丁基、2,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、正己基等。

[0152] 除非另有说明,否则术语“烯基”是指含有至少一个双键的、仅仅由2至6个氢取代

碳原子所组成的部分不饱和的直链或支链,并且包括乙烯基、烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,3-二烯基、戊-2,4-二烯基、2-甲基丁-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-1-烯基、4-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1,3-二烯基、己烯-1-基等。

[0153] 除非另有说明,否则术语“炔基”是指含有至少一个三键的、仅仅由2至6个氢取代碳原子所组成的部分不饱和的直链或支链,并且包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、2-甲基丙-1-炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1,3-丁二炔基、3-甲基丁-1-炔基、4-甲基丁炔基、4-甲基丁-2-炔基、2-甲基丁-1-炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1,3-戊二炔基、1,4-戊二炔基、3-甲基戊-1-炔基、4-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-己炔基等。

[0154] 除非另有说明,否则术语“环烷基”在单独使用或连同其它基团或原子使用时是指单环烃环、二环烃环或螺烃环,各环可以是饱和或者不饱和的(环烯基)。术语“不饱和”表示在该环系统中存在至少一个双键,但不形成芳香烃系统。在二环烃环中,两个环连接使得它们共同地具有至少两个碳原子。在螺烃环中,一个碳原子(螺原子)是由两个环所共有。如果环烷基被取代,则在各种情况下该取代可以彼此独立地是在所有携带氢的碳原子处的单取代或多取代。环烷基自身可在环系统的任意合适位置作为取代基而连接到分子。

[0155] 下面列出了单独亚基团的典型例子。单环饱和烃环:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。单环不饱和烃环:环丙-1-烯基、环丙-2-烯基、环丁-1-烯基、环丁-2-烯基、环戊-1-烯基、环戊-2-烯基、环戊-3-烯基、环己-1-烯基、环己-2-烯基、环己-3-烯基、环庚-1-烯基、环庚-2-烯基、环庚-3-烯基、环庚-4-烯基、环丁-1,3-二烯基、环戊-1,4-二烯基、环戊-1,3-二烯基、环戊-2,4-二烯基、环己-1,3-二烯基、环己-1,5-二烯基、环己-2,4-二烯基、环己-1,4-二烯基、环己-2,5-二烯基等。饱和与不饱和的二环烃环:二环[1.1.1]戊基、二环[2.2.0]己基、二环[3.2.0]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[4.3.0]壬基(八氢茛基)、二环[4.4.0]癸基(十氢化萘)、二环[2,2,1]庚基(降冰片基)、(二环[2.2.1]庚-2,5-二烯基(降冰片-2,5-二烯基)、二环[2,2,1]庚-2-烯基(降冰片烯基)、二环[4.1.0]庚基(降萘烷基)。二环-[3.1.1]庚基(蒎烷基)等。饱和与不饱和的螺烃环:螺[2.5]辛基、螺[3.3]庚基、螺[4.5]癸-2-烯等。

[0156] 在各种情况下并且在它们的最广泛的意义上,“环烷基烷基”表示上面所定义基团烷基、烯基、炔基、和环烷基的组合。作为取代基的烷基直接地连接到分子并且相应地被环烷基取代。烷基和环烷基可经由适合于此目的任何碳原子在两个基团中连接。烷基和环烷基的各自的亚基团也包括在这两个基团的组合中。

[0157] 除非另有说明,否则术语“芳基”是指含有6至14个碳原子、优选地6至10个碳原子的芳香族单环或二环基团,该基团可任选地与完全或部分饱和或不饱和碳环发生稠合,并且可任选地被一个或多个相同或不同的取代基(合适地一至三个取代基)取代。芳基的例子包括苯基、萘基、茛满基等。

[0158] 在各种情况下并且以它们的最广泛的意义,“芳烷基”表示在前文中所定义基团烷基、烯基、炔基和芳基的组合。作为取代基的烷基直接地连接到分子并且相应地被芳基取代。烷基和芳基可经由适合于此目的任何碳原子在这两个基团中连接。典型的例子包括:苯基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、苯基乙烯基、苯基烯丙基等。

[0159] 除非另有说明,否则术语“杂芳基”是指含有5至14个碳原子、优选地5至12个碳原子的芳香族单环或二环基团,其中的1至5个碳原子被选自N、S和O的杂原子所取代,该基团可任选地被还原成非芳香族杂环并且可任选地被一个或多个相同或不同的取代基所取代。杂芳基的例子包括:吡咯基、二氢吡咯基、吡咯烷基、氧代吡咯烷基、吡啶基、异吡啶基、吡啶啉基、咪唑基、吡唑基、苯并咪唑基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、吡啶基、嘌呤基、吡咯并(2,3-c)吡啶基、吡咯并(3,2-c)吡啶基、吡咯并(2,3-b)吡啶基、吡唑并(1,5-a)吡啶基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噁唑基、1,2-噁唑基、异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、呋喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯硫基、二氢苯硫基、四氢苯硫基、苯并苯硫基、苯并异苯硫基、吡啶基、哌啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹啉基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡喃基、四氢吡喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、苯并吡喃基、吗啉基、二氮杂卓基、苯并二氮杂卓基等。

[0160] 在各种情况下并且以它们的最广泛的意义,“杂芳烷基”表示前文中所定义的烷基、烯基、炔基、和杂芳基的组合。作为取代基的烷基直接地连接到该分子并且相应地被杂芳基所取代。烷基和杂芳基的连接可在烷基侧上经由适合于此目的的任何碳原子并且在杂芳基侧上经由适合于此目的的任何碳或氮原子实现。

[0161] 术语“杂环烷基”表示如前文中所定义的由环烷基所得到的基团,如果在烃环中一个或多个基团-CH₂-彼此独立地被基团-O-、-S-或-NH-取代或者一个或多个基团=CH-被基团=N-取代,同时可存在总计不多于5个的杂原子,那么在两个氧原子之间且在两个硫原子之间或者在一个氧和一个硫原子之间必须有至少一个碳原子,并且作为整体的基团必须是化学稳定的。杂原子可同时地存在于所有可能的氧化阶段(硫→亚砷-SO-、砷-SO₂-;氮→N-氧化物)。基于间接定义/来自环烷基的衍生立即明显的是:杂环烷基是由亚基团单环杂环、二环杂环和螺杂环所组成,同时各亚基团组也可以进一步再细分为饱和和不饱和的(杂环烯基)。术语“不饱和”表示在环系统中存在至少一个双键,但不形成芳香族系统。在二环杂环中,两个环连接使得它们共同具有至少两个原子。在螺杂环中,一个碳原子(螺原子)被两个环所共有。如果杂环烷基被取代,则在各种情况下取代可以彼此独立地是在所有具有氢的碳和/或氮原子处的单取代或多取代。杂环烷基自身作为取代基可经由环系统的任意合适位置连接到分子。

[0162] 本文中所使用的术语“杂环基”是指任选地可稠合到芳香族芳基或杂芳基的杂环烷基。

[0163] 下面列出了单独亚基团的典型例子:单环杂环(饱和与不饱和):四氢呋喃、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、噻唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌啶啉基、环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、1,4-二四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代吗啉基、高吗啉基、高哌啶基、高哌啶啉基、高硫代吗啉基、硫代吗啉基-S-氧化物、硫代吗啉基-S₂、S-二氧化物、1,3-二氧戊环基、环氧乙烷、四氢硫代吡喃基、1,4-氧氮杂环庚基、四氢噻吩基、高硫代吗啉基-S₂、S-二氧化物、噁唑烷酮基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基-S-氧化物、四氢噻吩基-S₂、S-二氧化物、高硫代吗啉基-S-氧化物、2,3-二氢氮杂环丁二烯(2,3-

dihydroazet)、2H-吡咯基、4H-吡喃基、1,4-二氢吡啶基等；二环杂环(饱和与不饱和):8-氮杂二环[3.2.1]辛基、8-氮杂二环[5.1.0]辛基、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛基、3,9-二氮杂-二环[4.2.1]壬基、2,6-二氮杂-二环[3.2.2]壬基、六氢呋喃并[3,2-b]呋喃基等；螺杂环(饱和和不饱和):1,4-二氧-螺[4.5]癸基；1-氧-3,8-二氮杂-螺[4.5]癸基、2-氧螺[3.3]庚基、5-氮杂螺[2.4]庚基、2,6-二氮杂-螺[3.3]庚基、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬基、2,6-二氮杂-螺[3.4]辛基、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷基、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸基等。

[0164] 在各种情况下并且以它们的最广泛的意义,“杂环烷基烷基”表示前文中所定义的烷基、烯基、炔基、和杂环烷基的组合。作为取代基的烷基直接地连接到分子,并且相应地被杂环烷基所取代。烷基和杂环烷基的连接可在烷基侧上经由适合于此目的的任何碳原子并且在杂环烷基侧上经由适合于此目的的任何碳或氮原子实现。

[0165] 术语“合适的取代基”表示一方面基于其化合价为适合另一方面形成具有化学稳定性的系统的取代基。

[0166] 意图是,在分子中特定位置的任何取代基或变量的定义与在分子中其它位置的其定义无关。应当理解的是,在本发明化合物上的取代基和取代模式可以由本领域技术人员进行选择,以提供化学稳定且可以利用本领域中的已知技术以及本文中所陈述方法而容易地合成的化合物。

[0167] 术语“互变异构体”指代是特定化合物结构的可互换形式并且在氢原子和电子的位移中发生变化的化合物。因此,两种结构可通过 π 电子和原子(通常是H)的运动而处于平衡状态。例如,烯醇类与酮类是互变异构体,因为它们可通过使用酸或者碱的处理而快速地相互转变。

[0168] 还应当理解的是,具有相同分子式但性质或原子键合顺序或者原子空间排列不同的化合物(例如,本文中所描述的二氢碱类)被称为“异构体”。在原子空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0169] 相互不为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,彼此是不能重叠镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有一个非对称中心时,例如该非对称中心结合到四个不同的基团,一对对映异构体是可能的。对映异构体可以用其非对称中心的绝对构型来表征,并且用Cahn和Prelog的R和S顺序规则或者用分子使偏振光的平面旋转的方式进行描述,并且被指定为右旋或左旋(即,分别作为(+)或(-)-异构体)。

[0170] 对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,在化学反应或过程中如果没有立体选择性或立体专一性则会出现外消旋体。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指没有光学活性的两种对映异构体物质的等摩尔混合物。

[0171] 术语“水合物”是指与水缔合的化合物。通常,在化合物的水合物中所含有水分子的数量与水合物中的化合物分子的数量有确定的比率。

[0172] 本文中所给出的任何化学式或结构,包括通式I的化合物,旨在也表示未标记形式以及同位素标记形式的化合物。除了一个或多个原子被具有所选择原子质量或质量数的原子取代外,同位素标记的化合物具有由本文中所给出化学式所描绘的结构。可以掺入到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、和氯的同位素,例如但不限于 2H

(氘,D)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、和¹²⁵I。

[0173] 术语“药理学上可接受的”表示适合于动物(尤其是人类)的治疗。术语“药理学上可接受的盐”包括药理学上可接受的酸加成盐和药理学上可接受的碱加成盐两种。

[0174] 本文中所采用的术语“药理学上可接受的酸加成盐”表示本发明的任何碱化合物或其任何中间体的任何无毒的有机或无机盐。可形成酸加成盐的本发明的碱性化合物包括例如含有碱性氮原子的化合物。形成合适盐的说明性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及金属盐(如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾)。形成合适盐的说明性有机酸包括一元羧酸、二元羧酸、和三元羧酸,如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯基乙酸、肉桂酸和水杨酸,以及磺酸类(如对甲苯磺酸和甲烷磺酸)。可以形成一元羧酸盐、二元羧酸盐或者三元酸盐,这种盐可以以水合物、溶剂合物或基本上无水的形式存在。一般来说,本发明化合物的酸加成盐更易溶解于水和各种亲水性有机溶剂,并且与其游离碱形式相比通常表现出更高的熔点。合适盐的选择对于本领域技术人员而言是已知的。其它非药理学上可接受的酸加成盐(例如草酸盐)可用于例如本发明化合物的分离、用于实验室用途、或者用于随后转变成药理学上可接受的酸加成盐。

[0175] 本文中所采用的术语“药理学上可接受的碱式盐”表示本发明的任何酸化合物或其任何中间体的任何无毒有机或无机碱加成盐,其适用或适配于治疗动物(尤其是人类)。可形成碱加成盐的本发明酸性化合物包括例如包含羧酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺、N-未取代的四唑、磷酸酯、或硫酸酯的化合物。形成合适盐的说明性无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁、或氢氧化钡。形成合适盐的说明性有机碱包括脂肪族、脂环族或芳香族的有机胺,如甲胺、三甲胺和甲基吡啶或氨。合适盐的选择对于本领域技术人员而言将是已知的。其它非药理学上可接受的碱加成盐可用于例如本发明化合物的分离、用于实验室用途、或者用于随后转变成药理学上可接受的碱加成盐。所期望复合盐的形成是应用标准技术实现。例如,在合适的溶剂中用碱处理中性化合物,并且利用过滤、萃取或任何其它合适的方法来分离所形成的盐。

[0176] 本发明化合物的术语“治疗有效量”、“有效量”或“足够量”是当向受试对象(包括哺乳动物(例如人))给药时足以实现有利或所期望的结果(包括临床效果)的量,因此有效量或其同义词取决于其所给药的环境。

[0177] 缩略语

[0178] AcOH 乙酸

[0179] atm 大气压

[0180] Boc 叔丁氧基羰基

[0181] CHCl₃ 氯仿

[0182] CO₂ 二氧化碳

[0183] conc 浓缩的

[0184] CV 柱体积

[0185] 1,2-DCE 1,2-二氯乙烷

[0186] DABCO 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷

[0187] DBU 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0188]	DCM	二氯甲烷
[0189]	DIPEA	N,N-二异丙基-N-乙胺
[0190]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0191]	DMP	戴斯-马丁过碘烷 (1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮)
[0192]	DMSO	二甲基亚砷
[0193]	ee	对映异构体过量
[0194]	ESI	电喷雾电离
[0195]	Et ₂ O	乙醚
[0196]	EtOAc	乙酸乙酯
[0197]	EtOH	乙醇
[0198]	g	克
[0199]	h	小时
[0200]	H ₂ O	水
[0201]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0202]	HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐
[0203]	HBr	溴化氢
[0204]	HCl	盐酸
[0205]	HPLC	高效液相层析
[0206]	I	中间体
[0207]	IBX	2-碘酰基苯甲酸
[0208]	IPA	异丙醇
[0209]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0210]	KI	碘化钾
[0211]	LC	液相层析
[0212]	LiOH	氢氧化锂
[0213]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0214]	MeCN	乙腈
[0215]	MeOH	甲醇
[0216]	MgSO ₄	硫酸镁
[0217]	mHz	百万赫兹
[0218]	min	分钟
[0219]	mL	毫升
[0220]	NaBH ₄	硼氢化钠
[0221]	NaCNBH ₃	氰基硼氢化钠
[0222]	NaH	氢化钠
[0223]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0224]	NaOEt	乙醇钠

[0225]	NaOH	氢氧化钠
[0226]	Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠
[0227]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0228]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0229]	NMR	核磁共振
[0230]	Pc/C	钯碳催化剂
[0231]	ppm	百万分之几
[0232]	RT	室温
[0233]	Rt	保留时间
[0234]	sec	秒
[0235]	SFC	超临界流体色谱法
[0236]	STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
[0237]	T3P	丙基膦酸酐
[0238]	TBME	叔丁基甲基醚
[0239]	TEA	N,N,N-三乙胺
[0240]	TFA	三氟乙酸
[0241]	THF	四氢呋喃
[0242]	UV	紫外线
[0243]	实施例	

[0244] 接下来所陈述的实施例用于帮助理解本发明,而非旨在并且不应被看作以任何方式限制本发明的范围。这些实施例不包括对常规方法的详细描述。这种方法对于本领域技术人员而言是熟知的。

[0245] 一般实验细节

[0246] 在不作进一步纯化的情况下,直接使用市场上可买到的试剂和溶剂(HPLC级)。在Bruker DRX 500MHz光谱仪或Bruker DPX 250MHz光谱仪上在氘化溶剂中记录¹H NMR谱。化学位移(δ)的单位是ppm(百万分之几)。

[0247] 利用快速柱色谱法,采用适当的SNAP柱体(cartridge)和梯度,在Biotage Isolera系统的正相硅胶上将化合物纯化。或者,以合适的SNAP C18柱体和反相洗脱液,利用Biotage Isolera系统在反相硅胶上,或者利用制备型LC(如果另有说明)将化合物纯化。

[0248] 采用酸性pH值、标准洗脱法的反向层析

[0249] 在Biotage Isolera系统上利用快速柱色谱法在反相硅胶上(酸性pH值、标准洗脱法)进行纯化,采用合适的SNAP C18柱体,超过1.7CV的10%B梯度(A=溶解于水的0.1%甲酸;B=溶解于乙腈的0.1%甲酸),然后超过19.5CV梯度为10-100%B,2CV的梯度为100%B。

[0250] 采用碱性pH值、标准洗脱法的反向层析

[0251] 在Biotage Isolera系统上利用快速柱色谱法在反相硅胶上(碱性pH,标准洗脱法)纯化,采用合适的SNAP C18柱体,超过2CV的10%B梯度(A=溶解于水的0.1%氢氧化氨;B=溶解于乙腈的0.1%氢氧化铵),然后超过19.5CV,梯度为10-100%B,2CV的梯度为100%B。

[0252] 采用酸性pH值、标准洗脱法的制备型LC

[0253] 在Gilson LC系统上利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,采用Waters Sunfire C18柱(30mm×10mm,10 μ M;温度:RT),采用30-95%B的梯度(A=溶解于水的0.1%甲酸;B=溶解于乙腈的0.1%甲酸)11.00min,然后采用95%B的梯度2.10min,进样体积为1500 μ L,流速为40mL/min。利用Gilson检测器在215nm处记录UV光谱。

[0254] 采用酸性pH值、早洗脱法的制备型LC

[0255] 在Gilson LC系统上利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化,采用Waters Sunfire C18柱(30mm×100mm,10 μ M;温度:RT),采用10-95%B的梯度(A=溶解于水的0.1%甲酸;B=溶解于乙腈的0.1%甲酸)14.44min,然后采用95%B的梯度2.11min,进样体积为1500 μ L,流速为40mL/min。利用Gilson检测器在215nm处记录UV光谱。

[0256] 采用碱性pH值、标准洗脱法的制备型LC

[0257] 在Gilson LC系统上利用制备型LC(碱性pH,标准洗脱法)进行纯化,采用Waters Xbridge C18柱(30mm×100mm,10 μ M;温度:RT),采用30-95%的梯度(A=溶解于水的0.2%氢氧化铵;B=溶解于乙腈的0.2%氢氧化铵)11.00min,然后采用100%B的梯度2.10min,进样体积为1500 μ L,流速为40mL/min。利用Gilson检测器在215nm处记录UV光谱。

[0258] 采用碱性pH值、早洗脱法的制备型LC

[0259] 在Gilson LC系统上利用制备型LC(碱性pH值,早洗脱法)进行纯化,采用Waters Xbridge C18柱(30mm×100mm,10 μ M;温度:RT),采用10-95%的梯度(A=溶解于水的0.2%氢氧化铵;B=溶解于乙腈的0.2%氢氧化铵)14.44min,然后采用100%B的梯度2.11min,进样体积为1500 μ L,流速为40mL/min。利用Gilson检测器在215nm处记录UV光谱。

[0260] 采用中性pH值、标准洗脱法的制备型LC

[0261] 在Gilson LC系统上利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,采用Waters Sunfire C18柱(30mm×10mm,10 μ M;温度:RT),采用10-100%B的梯度(A=水;B=乙腈)14.5min,然后采用100%B的梯度1.0min,进样体积为1500 μ L,流速为40mL/min。利用Gilson检测器在215nm处记录UV光谱。

[0262] 方法WETCR0990

[0263] 在具有Waters PDA和ELS检测器的Agilent G1312A系统上执行分析性METCR0990 HPLC-MS,采用Phenomenex Gemini-NX C18柱(2.0mm×50mm,3 μ M;温度:40 $^{\circ}$ C),采用1-100%的梯度(A=2mM碳酸氢铵,用氢氧化铵溶液缓冲至pH10;B=乙腈)1.8min,然后采用100%B的梯度0.3min,进样体积为3 μ L,流速为1.0mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 150至850的范围内以每秒扫描5次的采样频率使用Waters ZQ获得质谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0264] 方法METCR1278

[0265] 在Waters HPLC系统上执行分析性METCR1278HPLC-MS,采用反相Water Atlantis dC18柱(2.1mm×50mm,3 μ m;温度:40 $^{\circ}$ C),采用5-100%B的梯度(A=溶解于水的0.1%甲酸;B=溶解于乙腈的0.1%甲酸)2.5min,然后采用100%B的梯度0.2min,进样体积为3 μ L,流速为1.0mL/min。利用Waters UV检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 150至850的范围内以每秒扫描2次的采样频率使用Waters ZQ获得质谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0266] 方法METCR1410

[0267] 在岛津 (Shimadzu) LCMS-2010EV 系统上执行分析性 METCR1410HPLC-MS, 采用反相 Kinetex Core shell C18 柱 (2.1mm×50mm, 5 μ m; 温度: 40 $^{\circ}$ C), 采用 5-100%B 的梯度 (A=溶解于水的 0.1% 甲酸; B=溶解于乙腈的 0.1% 甲酸) 1.2min, 然后采用 100%B 的梯度 0.1min, 进样体积为 3 μ L, 流速为 1.2mL/min。利用 SPD-M20A 光电二极管阵列检测器在 215nm 处记录 UV 光谱。在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 2 次的采样频率使用 LCMS2010EV 获得质谱。利用岛津 LCMS-Solutions 和 PsiPort 软件来综合并报告数据。

[0268] 方法 METCR1416

[0269] 在岛津 LCMS-2010EV 系统上执行分析性 METCR1416HPLC-MS, 采用反相 Water Atlantis dC18 柱 (2.1mm×50mm, 3 μ m; 温度: 40 $^{\circ}$ C), 采用 5-100%B 的梯度 (A=溶解于水的 0.1% 甲酸; B=溶解于乙腈的 0.1% 甲酸) 5.0min, 然后采用 100%B 的梯度 0.4min, 进样体积为 3 μ L, 流速为 0.6mL/min。利用 SPD-M20A 光电二极管阵列检测器在 215nm 处记录 UV 光谱。在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 2 次的采样频率使用 LCMS2010EV 获得质谱。利用岛津 LCMS-Solutions 和 PsiPort 软件来综合并报告数据。

[0270] 方法 METCR1600

[0271] 在具有 Waters PDA 和 ELS 检测器的 Agilent G1312A 系统上执行分析性 METCR1600I HPLC-MS, 采用 Phenomenex Gemini-NX C18 柱 (2.0mm×100mm, 3 μ M; 温度: 50 $^{\circ}$ C), 采用 5-100% 的梯度 (A=2mM 碳酸氢铵, 用氢氧化铵溶液缓冲至 pH10; B=乙腈) 5.5min, 然后采用 100%B 0.4min, 进样体积为 3 μ L, 流速为 0.5mL/min。利用 Waters 2996 光电二极管阵列检测器在 215nm 处记录 UV 光谱。利用 Waters ZQ 在 m/z 100 至 1000 的范围内以每秒扫描 5 次的采样频率获得质谱。利用 Waters MassLynx 和 OpenLynx 软件来综合并报告数据。

[0272] 方法 METCR1602

[0273] 在具有 Waters Acquity PDA 检测器的 Waters Acquity UPLC 系统上执行分析性 METCR1602HPLC-MS, 采用 Waters BEH C18 柱 (30×2mm, 1.7 μ m 柱; 温度: 40 $^{\circ}$ C), 采用 5-100% 的梯度 (A=2mM 碳酸氢铵, 缓冲至 pH10; B=乙腈) 0.75min, 然后采用 100%B 的梯度 0.1min, 进样体积为 2 μ L, 流速为 1.0mL/min。利用 Waters Acquity 光电二极管阵列检测器在 215nm 处记录 UV 光谱。在 m/z 100 至 1000 的范围以每秒扫描 5 次的采样频率利用 Water QDa 质量检测器获得质谱。利用 Waters MassLynx 和 OpenLynx 软件来综合并报告数据。

[0274] 方法 METCR1603

[0275] 在具有 Waters 2996PDA 检测器和 Waters 2420ELS 检测器的 Agilent G1312A 系统上执行分析性 METCR1603HPLC-MS, 采用 Phenomenex Gemini-NX C18 柱 (2.0×100mm, 3 μ m 柱; 温度: 40 $^{\circ}$ C), 采用 5-100% 的梯度 (A=2mM 碳酸氢铵, 缓冲至 pH10; B=乙腈) 5.5min, 然后采用 100%B 0.4min, 进样体积为 3 μ L, 流速为 0.6mL/min。利用 Waters Acquity 光电二极管阵列检测器在 215nm 处记录 UV 光谱。在 m/z 150 至 850 的范围内以每秒扫描 5 次的采样频率利用 Waters ZQ 质量检测器获得质谱。利用 Waters MassLynx 和 OpenLynx 软件来综合并报告数据。

[0276] 方法 METCR1673

[0277] 在具有 Waters PDA 和 ELS 检测器的 Waters 2795 系统上执行分析性 METCR1673 HPLC-MS, 采用 Supelco Ascentis Express 柱 (2.1×30mm, 2.7 μ m; 温度: 40 $^{\circ}$ C), 采用 5-100% 的梯度 (A=水+0.1% 甲酸; B=乙腈+0.1% 甲酸) 1.5min, 然后采用 100%B 的梯度 0.1min, 进

样体积为3 μ L,流速为1.0mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 100至1000的范围以每秒扫描5次的采样频率使用岛津LCMS2010EV获得质谱。利用PsiPort数据浏览器来综合并报告数据。

[0278] 方法MET-uHPLC-AB-101

[0279] 在具有Waters PDA和ELS检测器的WatersAcquity uPLC系统上执行分析性MET-uHPLC-AB-101HPLC-MS,采用Phenomenex Kinetex-XB C18柱(2.1mm \times 100mm,1.7 μ M;温度:40 $^{\circ}$ C),采用5-100%B的梯度(A=溶解于水的0.1%甲酸;B=溶解于乙腈的0.1%甲酸)5.3min,然后采用100%B的梯度0.5min,注射溶液为3 μ L,流速为0.6mL/min。利用Waters Acquity光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 150至850的范围内以每秒扫描5次的采样频率利用Waters SQD获得质谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0280] 方法MET-uHPLC-AB-102

[0281] 在具有Waters PDA和ELS检测器的Waters Acquity uPLC系统上执行分析性MET-uHPLC-AB-102HPLC-MS,采用Waters uPLC CSH C18柱(2.1mm \times 100mm,1.7 μ M;温度:40 $^{\circ}$ C),采用5-100%的梯度(A=2mM碳酸氢铵,用氢氧化铵溶液缓冲至pH 10;B=乙腈)5.3min,然后采用100%B的梯度0.5min,流速为0.6mL/min。利用Waters Acquity光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 150至850的范围内以每秒扫描5次的采样频率利用Waters Quatro Premier XE获得质谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0282] 方法非手性SFC

[0283] 在Waters SFC系统上执行分析性非手性SFC HPLC-MS,采用Waters Viridis 2-EP柱(4.6mm \times 250mm,5 μ m;温度:40 $^{\circ}$ C),以1:4ACN/CO₂的等度洗脱液洗脱10min,进样体积为10 μ L,流速为4.0mL/min。利用Waters 2998光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。在m/z 150至850的范围内以每秒扫描5次的采样频率利用Waters 3100获得质谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0284] 方法CAM-A1

[0285] 在Waters LC系统上执行分析性CAM-A1手性HPLC,采用Chiracel OJ-H柱(4.6mm \times 250mm,5 μ m;温度:RT),以7/3庚烷/IPA的等度洗脱液洗脱15min,进样体积为20 μ L,流速为0.5mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0286] 方法CAM-A2

[0287] 在Waters LC系统上执行分析性CAM-A2手性HPLC,采用Chiracel OJ-H柱(4.6mm \times 250mm,5 μ L;温度:RT),以9/1庚烷/IPA的等度洗脱液洗脱10min,进样体积为20 μ L,流速为1mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0288] 方法CAM-F1

[0289] 在Waters SFC系统上执行分析性CAM-F1手性HPLC,采用Chiralpak AD-H柱(4.6mm \times 250mm,5 μ L;温度:40 $^{\circ}$ C),以1:4MeOH/CO₂的等度洗脱液洗脱10min,进样体积为10 μ L,流速为4.0mL/min。利用Waters 2998光电二极管阵列检测器在215nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0290] 方法CAM-F2

[0291] 在Waters LC系统上执行分析性CAM-F2手性HPLC,采用Chiralpak AS-H柱(4.6mm×250mm,5μm;温度:RT),以85/15庚烷/EtOH的等度洗脱液洗脱40min,进样体积为20μL,流速为0.5mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在254nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0292] 方法CAM-F3

[0293] 在Waters LC系统上执行分析性CAM-F3手性LC,采用Chiralpak AS-H柱(4.6mm×250mm,5μm;温度:RT),以2/3庚烷/EtOH的等度洗脱液洗脱30min,进样体积为20μL,流速为1mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在254nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

[0294] 方法CAM-F4

[0295] 在Waters LC系统上执行分析性CAM-F4手性LC,采用Chiralpak AS-H柱(4.6mm×250mm,5μm;温度:RT),以7/3庚烷/EtOH的等度洗脱液洗脱60min,进样体积为20μL,流速为1mL/min。利用Waters 2996光电二极管阵列检测器在254nm处记录UV光谱。利用Waters MassLynx和OpenLynx软件来综合并报告数据。

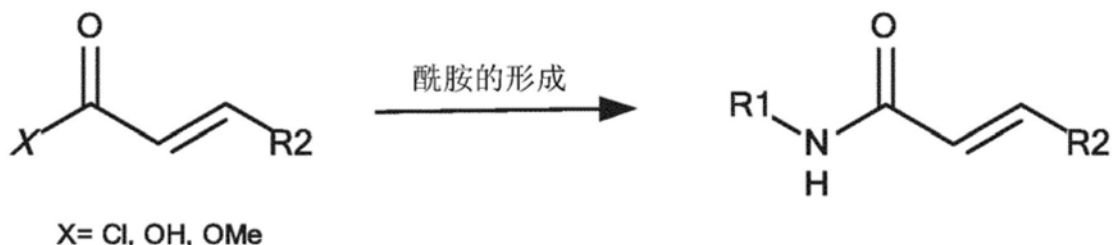
[0296] 所有化合物均显示>95%的纯度(如由这些方法所测定),除非另有说明。

[0297] 化合物名称是利用ChemAxon软件的Instant JChem Excel IUPAC名称功能而生成。

[0298] 环氧化物路线:中间体I-1~I-26的合成

[0299] 一般方案1:

[0300]



[0301] 方法A:使用酰氯的酰胺形成

[0302] (2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]丁-2-烯酰胺(I-1)

[0303] 在0℃下向(3-氯苯基)甲胺(2.34mL,19.13mmol)和DIPEA(10mL,57.41mmol)溶解于DCM(50mL)的经搅拌溶液中逐滴添加(2E)-丁-2-烯酰氯(1.83mL,19.13mmol),将所形成的混合物在RT下在氮气气氛中搅拌2h。将溶液用饱和K₂CO₃(20mL)洗涤,接着用1N HCl(20mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。使残留物悬浮于Et₂O(30mL)中,将沉淀物过滤再用Et₂O(2×15mL)洗涤,以提供2g灰白色固体的标题化合物(收率50%)。将滤液浓缩并悬浮于Et₂O(20mL)中,在过滤后提供0.65g所需的酰胺(16%)。将两种产物合并,以得到2.65g灰白色固体的(2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]丁-2-烯酰胺(纯度为99%,收率76%),将该固体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0304] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.87(dd,J=6.9,1.7Hz,3H),4.48(d,J=5.9Hz,2H),5.82(dq,J=15.2,1.6Hz,2H),6.79-7.01(m,1H),7.11-7.33(m,4H)。

- [0305] LC-MS (METCR1410) :99% (UV) ,Rt=1.02min,m/z (ESI⁺) =210.1/212.1 [M+H]⁺
- [0306] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基丁-2-烯酰胺 (I-2)
- [0307] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成黄色粘稠油状的标题化合物(5.1g,纯度为100%,定量),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [0308] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.85 (d,J=1.3Hz,3H) ,2.18 (d,J=1.2Hz,3H) ,4.43 (d,J=6.0Hz,2H) ,5.58-5.61 (m,1H) ,5.85 (s,1H) ,7.14-7.18 (m,1H) ,7.21-7.25 (m,2H) ,7.25-7.27 (m,1H) . .
- [0309] LC-MS (METCR1278) :100% (UV) ,Rt=1.95min,m/z (ESI⁺) =223.9/225.9 [M+H]⁺
- [0310] (2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]-3-苯基丙-2-烯酰胺 (I-3)
- [0311] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成黄色固体的标题化合物(6g,纯度为94%,定量),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [0312] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ4.55 (d,J=5.9Hz,2H) ,5.90-6.12 (m,1H) ,6.37-6.58 (m,1H) ,7.18-7.28 (m,3H) ,7.29-7.33 (m,1H) ,7.33-7.45 (m,3H) ,7.46-7.61 (m,2H) ,7.63-7.90 (m,1H) .
- [0313] LC-MS (METCR1278) :94% (UV) ,Rt=2.10min,m/z (ESI⁺) =271.9/273.9 [M+H]⁺
- [0314] (2E)-N-(环丙基甲基)丁-2-烯酰胺 (I-4)
- [0315] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP HP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成白色结晶固体的标题化合物(4.86g,纯度为90%利用¹H NMR,收率69%)。
- [0316] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.15-0.26 (m,2H) ,0.41-0.54 (m,2H) ,0.88-1.04 (m,1H) ,1.82-1.88 (m,3H) ,3.16 (dd,J=5.6,7.1Hz,2H) ,5.56-5.73 (m,1H) ,5.77-5.85 (m,1H) ,6.76-6.92 (m,1H) .
- [0317] LC-MS (METCR1410) :89% (UV) ,Rt=0.82min,m/z (ESI⁺) =140.1 [M+H]⁺
- [0318] (2E)-N-环丙基丁-2-烯酰胺 (I-5)
- [0319] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成黄色结晶固体的标题化合物(3.91g,纯度为93%利用¹H NMR,收率83%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [0320] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ0.39-0.56 (m,2H) ,0.76 (q,J=7.0Hz,2H) ,1.81 (dd,J=1.5,6.9Hz,3H) ,2.75 (tq,J=3.6,7.1Hz,1H) ,5.67-6.00 (m,2H) ,6.81 (dq,J=6.9,13.7Hz,1H) .
- [0321] LC-MS (METCR1410) :97% (UV) ,Rt=0.59min,m/z (ESI⁺) =126.0 [M+H]⁺
- [0322] (2E)-N-(2-甲基丙基)丁-2-烯酰胺 (I-6)
- [0323] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成无色粉末的标题化合物(6.08g,纯度为100%,收率90%),接着通过从热庚烷中重结晶而进行纯化。
- [0324] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ0.91 (d,J=6.7Hz,6H) ,1.80-1.72 (m,1H) ,1.84 (dd,J=6.9,1.7Hz,3H) ,3.13 (t,2H) ,5.54 (s,1H) ,5.80 (dd,J=15.2,1.7Hz,1H) ,6.82 (dq,J=15.0,6.9Hz,1H) .
- [0325] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.94min,m/z (ESI⁺) =141.9 [M+H]⁺
- [0326] N-[(3-氯苯基)甲基]丙-2-烯酰胺 (I-7)

[0327] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(3.8g,纯度为80%利用 ^1H NMR,收率81%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0328] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 4.47 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.67 (dd, $J=1.6, 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.04-6.24 (m, 2H), 6.32 (dd, $J=1.6, 17.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.31 (m, 4H)。

[0329] LC-MS (METCR1410): 84% (UV), $R_t=0.98\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 196.0/198.0 [M+H] $^+$

[0330] (2E)-N-(环己基甲基)丁-2-烯酰胺 (I-8)

[0331] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(1.56g,纯度为100%, 97%)。

[0332] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.81-1.03 (m, 2H), 1.10-1.33 (m, 3H), 1.39-1.52 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 1.85 (dd, $J=1.7, 6.9\text{Hz}$, 3H), 3.16 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.67-5.86 (m, 1H), 6.74-6.94 (m, 1H)。

[0333] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t=1.03\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 182.4 [M+H] $^+$

[0334] (2E)-N-[2-(环己基氧基)乙基]丁-2-烯酰胺 (I-9)

[0335] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(905mg,纯度为99%, 61%)。

[0336] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.13-1.36 (m, 6H), 1.48-1.59 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 5H), 3.13-3.38 (m, 1H), 3.38-3.65 (m, 4H), 5.62-6.07 (m, 2H), 6.70-6.97 (m, 1H)。

[0337] LC-MS (METCR1410): 99% (UV), $R_t=1.08\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 212.1 [M+H] $^+$

[0338] 2-[(2E)-丁-2-烯酰胺基]乙酸甲酯 (I-10)

[0339] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成黄色自由流动油状的标题化合物(2.4g,纯度为95%利用 ^1H NMR, 76%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0340] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.86 (dd, $J=1.7, 6.9\text{Hz}$, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 5.87 (dq, $J=1.6, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.96 (br. s, 1H), 6.88 (dq, $J=6.9, 15.0\text{Hz}$, 1H)。

[0341] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), $R_t=1\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 158.2 [M+H] $^+$

[0342] (2E)-N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]丁-2-烯酰胺 (I-11)

[0343] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(1.9g,纯度为97%, 66%)。

[0344] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 (s, 6H), 1.78 (dd, $J=6.9, 1.5\text{Hz}$, 3H), 6.04 (dd, $J=15.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.40-6.58 (m, 1H), 7.17-7.35 (m, 4H), 8.13 (s, 1H)。

[0345] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), $R_t=1.13\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 238.1/240.0 [M+H] $^+$

[0346] (2E)-N-叔丁基丁-2-烯酰胺 (I-12)

[0347] 在通过从EtOAc中重结晶而进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成无色粉末的标题化合物(597mg,纯度为100%, 65%)。

[0348] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.37 (s, 9H), 1.82 (dd, $J=1.5, 6.9\text{Hz}$, 3H), 5.23 (s, 1H), 5.71 (dd, $J=1.7, 15.1\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.89 (m, 1H)。

- [0349] LC-MS (METCR1278) :100% (UV) ,Rt=1.41min,m/z (ESI⁺) =142.0 [M+H]⁺
- [0350] (2E)-N-(丙烷-2-基)丁-2-烯酰胺 (I-13)
- [0351] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(11g,纯度为98%利用¹H NMR,63%)。
- [0352] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ1.06 (d, J=6.6Hz, 6H) ,1.77 (dd, J=6.9, 1.7Hz, 3H) ,3.93-3.80 (m, 1H) ,5.86 (dq, J=15.2, 1.6Hz, 1H) ,6.58 (dq, J=15.2, 6.9Hz, 1H) ,7.71 (d, J=6.9Hz, 1H) 。
- [0353] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.75min,m/z (ESI⁺) =128.0 [M+H]⁺
- [0354] (2E)-1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)丁-2-烯-1-酮 (I-14)
- [0355] 以与一般方案1的方法A类似的方式,合成作为黄色油状的标题化合物(614mg,纯度为90%利用¹H NMR,83%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [0356] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ1.91 (dd, J=1.7, 6.8Hz, 3H) ,2.85 (s, 2H) ,3.77 (s, 2H) ,4.72 (s, 2H) ,6.32 (dq, J=1.6, 15.0Hz, 1H) ,6.83-7.03 (m, 1H) ,7.03-7.21 (m, 3H) 。
- [0357] LC-MS (METCR1278) :89% (UV) ,Rt=1.96min,m/z (ESI⁺) =236.0/238.0 [M+H]⁺
- [0358] 方法B:使用羧酸的酰胺形成
- [0359] (2E)-N-(环丙基甲基)戊-3-烯酰胺 (I-15)
- [0360] 在0℃下,向(2E)-戊-2-烯酸(5.1mL, 49.94mmol)和DIPEA(13.1mL, 74.91mmol)溶解于干燥DMF(40mL)的经搅拌溶液中添加HATU(20.9g, 54.94mmol)。将反应混合物在氮气气氛中在0℃下搅拌15min并逐滴添加1-环丙基甲胺(4.3mL, 49.94mmol)。将混合物在0℃下搅拌15min,然后在RT下搅拌3h。将反应混合物用水(100mL)稀释,将水层用EtOAc(3×150mL)萃取。将各有机层合并,用饱和K₂CO₃(100mL)、1N HCl(100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上分2批(100g SNAP Ultra柱体,0~80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以得到6.48g黄色油状的(2E)-N-(环丙基-甲基)戊-2-烯酰胺(纯度为90%利用¹H NMR,76%)。
- [0361] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ0.08-0.20 (m, 2H) ,0.34-0.46 (m, 2H) ,0.83-0.95 (m, 1H) ,0.99 (t, J=7.4Hz, 3H) ,2.09-2.18 (m, 2H) ,2.95-3.02 (m, 2H) ,5.89 (dt, J=1.7, 15.4Hz, 1H) ,6.65 (dt, J=6.4, 15.4Hz, 1H) ,7.94 (s, 1H) 。
- [0362] LC-MS (METCR1410) :95% (UV) ,Rt=0.94min,m/z (ESI⁺) =154.1 [M+H]⁺
- [0363] (2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]戊-3-烯酰胺 (I-16)
- [0364] 在通过从1:4EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般方案1的方法B类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(5.43g,纯度为98%,80%)。
- [0365] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.06 (t, J=7.4Hz, 3H) ,2.18-2.26 (m, 2H) ,4.49 (d, J=6.0Hz, 2H) ,5.73-5.88 (m, 2H) ,6.94 (dt, J=6.4, 15.3Hz, 1H) ,7.15-7.19 (m, 1H) ,7.22-7.26 (m, 2H) ,7.27-7.29 (m, 1H) 。
- [0366] LC-MS (METCR1410) :98% (UV) ,Rt=1.06min,m/z (ESI⁺) =224.1/226.1 [M+H]⁺
- [0367] N-(环丙基甲基)-4-甲基戊-2-烯酰胺 (I-17)
- [0368] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP Ultra柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法B类似的方式,合成黄色自由流动油状的标

题化合物(7.27g,纯度为91%,90%)。

[0369] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.25 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.92-1.00 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.43 (dq, J=1.4, 6.7, 13.5Hz, 1H), 3.18 (dd, J=5.5, 7.1Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.72 (dd, J=1.4, 15.4Hz, 1H), 6.81 (dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H)。

[0370] LC-MS (METCR1410) :91% (UV), Rt=0.99min, m/z (ESI⁺) =168.4 [M+H]⁺

[0371] (2E)-N-(环丙基甲基)己-2-烯酰胺(I-18)

[0372] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上分2批(100g SNAP Ultra柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法B类似的方式,合成黄色油状的标题化合物(6.78g,纯度为90%利用 ^1H NMR,83%)。

[0373] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.09-0.20 (m, 2H), 0.33-0.46 (m, 2H), 0.82-0.95 (m, 4H), 1.41 (h, J=7.3Hz, 2H), 2.10 (qd, J=1.5, 7.2Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 5.89 (dt, J=1.5, 15.4Hz, 1H), 6.59 (dt, J=7.0, 15.3Hz, 1H), 7.94 (s, 1H)

[0374] LC-MS (METCR1410) :96% (UV), Rt=1.02min, m/z (ESI⁺) =168.1 [M+H]⁺

[0375] (2E)-N-(环己基甲基)戊-3-烯酰胺(I-19)

[0376] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法B类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(6g,纯度为99%,89%)。

[0377] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.89-0.98 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.12-1.27 (m, 3H), 1.43-1.53 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.72 (d, J=11.3Hz, 4H), 2.20 (pd, J=1.6, 7.5Hz, 2H), 3.16 (t, J=6.5Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.75 (dt, J=1.6, 15.3Hz, 1H), 6.87 (dt, J=6.4, 15.3Hz, 1H)。

[0378] LC-MS (METCR1410) :99% (UV), Rt=1.08min, m/z (ESI⁺) =196.4 [M+H]⁺

[0379] N-[(3-氯苯基)甲基]-4-甲基戊-3-烯酰胺(I-20)

[0380] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP Ultra和100g SNAP KP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法B类似的方式分2批合成灰白色固体的标题化合物(1.8g,纯度为95%,41%及1.7g,纯度为98%,40%)。

[0381] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.06 (d, J=6.8Hz, 6H), 2.38-2.52 (m, 1H), 4.49 (d, J=5.9Hz, 2H), 5.68-5.81 (m, 2H), 6.88 (dd, J=6.6, 15.4Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[0382] LC-MS (METCR1410) :95% (UV), Rt=1.18min, m/z (ESI⁺) =238.4/240.4 [M+H]⁺

[0383] LC-MS (METCR1410) :98% (UV), Rt=1.15min, m/z (ESI⁺) =238.4/240.4 [M+H]⁺

[0384] 方法C:使用甲酯的酰胺形成

[0385] (2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲基己-2-烯酰胺(I-21)

[0386] 向(2E)-5-甲基己-2-烯酸甲酯(10.0g, 70.33mmol)溶解于2:2:1 THF/H₂O/MeOH (75mL)的经搅拌溶液中,添加氢氧化锂水合物(1:1:1)(2.95g, 70.33mmol),将反应物在RT下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩,将所形成的固体在高真空烘箱中干燥18h,以提供9.86g灰白色固体的(2E)-5-甲基己-2-烯酸锂盐(纯度为89%利用 ^1H NMR,收率93%),将该固体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0387] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.61 (dt, J=6.7, 13.3Hz, 1H),

1.87-1.94 (m, 2H), 5.57-5.64 (m, 1H), 6.26 (dt, J=7.4, 15.1Hz, 1H)。

[0388] LC-MS (METCR1410) :98% (UV), Rt=1.03min, 未检测到质量离子

[0389] 在20min内在RT下,向(2E)-5-甲基己-2-烯酸锂盐(89%,4.5g,29.87mmol)和DIPEA(10.4mL,59.73mmol)溶解于DMF(90mL)的经搅拌溶液中,分批地添加HATU(12.5g,32.85mmol)。将混合物在RT下搅拌30min,冷却至0℃,添加1-环丙基甲胺(2.9mL,32.85mmol)。将反应物在0℃下搅拌20min,然后在RT下搅拌1h。添加HATU(2.3g,5.97mmol),将反应物在RT下搅拌60h。将混合物用DCM(100mL)稀释,添加1M HCl(100mL)。使双相层分离,将水相用DCM(20mL)萃取。将各有机相合并,用饱和NaHCO₃(2×100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,10-80%TBME在庚烷中的梯度)将粗残留物进行纯化,以提供2.93g褐色油状的(2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲基己-2-烯酰胺(纯度为93%,50%)。

[0390] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.22(q, J=4.8Hz, 2H), 0.49-0.54(m, 2H), 0.89-1.03(m, 7H), 1.75(dt, J=6.7, 13.3Hz, 1H), 2.03-2.09(m, 2H), 3.16-3.21(m, 2H), 5.56(s, 1H), 5.76(d, J=15.2Hz, 1H), 6.82(dt, J=7.5, 15.1Hz, 1H)。

[0391] LC-MS (METCR1410) :93% (UV), Rt=1.08min, m/z (ESI⁺) =182.1 [M+H]⁺

[0392] (2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-甲基己-2-烯酰胺(I-22)

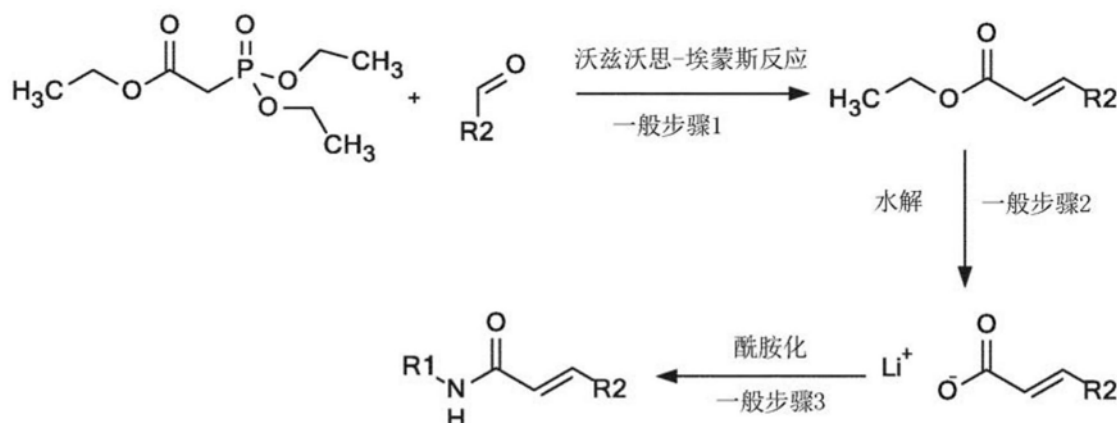
[0393] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般方案1的方法C类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(3g,纯度为95%利用¹H NMR,32%)。

[0394] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ0.89(d, J=6.7Hz, 6H), 1.69(tp, J=6.7, 13.3Hz, 1H), 1.98-2.09(m, 2H), 4.34(d, J=6.0Hz, 2H), 5.95(dt, J=1.3, 15.3Hz, 1H), 6.65(dt, J=7.4, 15.1Hz, 1H), 7.22(d, J=7.5Hz, 1H), 7.27-7.39(m, 3H), 8.46(t, J=5.9Hz, 1H)。

[0395] LC-MS (METCR1410) :91% (UV), Rt=1.24min, m/z (ESI⁺) =252.0/254.0 [M+H]⁺

[0396] 一般方案2:

[0397]



[0398] 一般步骤1(一般方案2):沃兹沃思-埃蒙斯(WADSWORTH-EMMONS)反应

[0399] (2E)-3-环丙基丙-2-烯酸乙酯(I-23a)

[0400] 在10min内向磷酰基乙酸三乙酯(9.0mL,45.16mmol)溶解于无水THF(70mL)的冰冷却经搅拌溶液中,分批地添加NaH(60%在矿物油中,1.90g,47.50mmol)。将反应混合物在RT下在氮气气氛中搅拌1h。逐滴添加环丙烷甲醛(3mL,40.15mmol),将所形成的混合物在RT下

搅拌1h。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释,再用饱和NaHCO₃ (80mL) 洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得淡黄色液体,将该液体利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供4.2g无色液体的(2E)-3-环丙基丙-2-烯酸乙酯(纯度为95%利用¹H NMR,71%)。

[0401] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.58-0.66 (m, 2H), 0.88-0.98 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.48-1.64 (m, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.87 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.41 (dd, J=10.0, 15.4Hz, 1H)。

[0402] LC-MS (METCR1410): 77% (UV), Rt=1.17min, m/z (ESI⁺) = 140.9 [M+H]⁺

[0403] 一般步骤2(一般方案2): 水解

[0404] (2E)-3-环丙基丙-2-烯酸锂盐(I-23b)

[0405] 向(2E)-3-环丙基丙-2-烯酸乙酯(I-23a, 纯度为95%利用¹H NMR, 4.2g, 28.46mmol) 溶解于1:1 THF/H₂O (60mL) 的经搅拌溶液中, 添加氢氧化锂水合物(1.2g, 28.60mmol)。将混合物在50°C下搅拌1h并且在RT下搅拌3天。添加氢氧化锂水合物(200mg, 4.77mmol), 将反应物在50°C下加热5h。将反应物在真空中浓缩, 以获得黄色固体, 将该固体通过在9:1庚烷/EtOAc (30mL) 中的超声处理而研碎, 过滤。将固体在真空中干燥, 以提供3.67g黄色固体的(2E)-3-环丙基丙-2-烯酸锂盐(纯度为100%, 定量)。

[0406] ¹H NMR (250MHz, 氘氧化物) δ 0.56-0.64 (m, 2H), 0.86-0.96 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 1H), 5.92 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.16 (dd, J=9.7, 15.5Hz, 1H)。

[0407] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.76min, m/z (ESI⁺) = 113.6 [M+H]⁺

[0408] 一般步骤3(一般方案2): 酰胺的形成

[0409] (2E)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(I-23c)

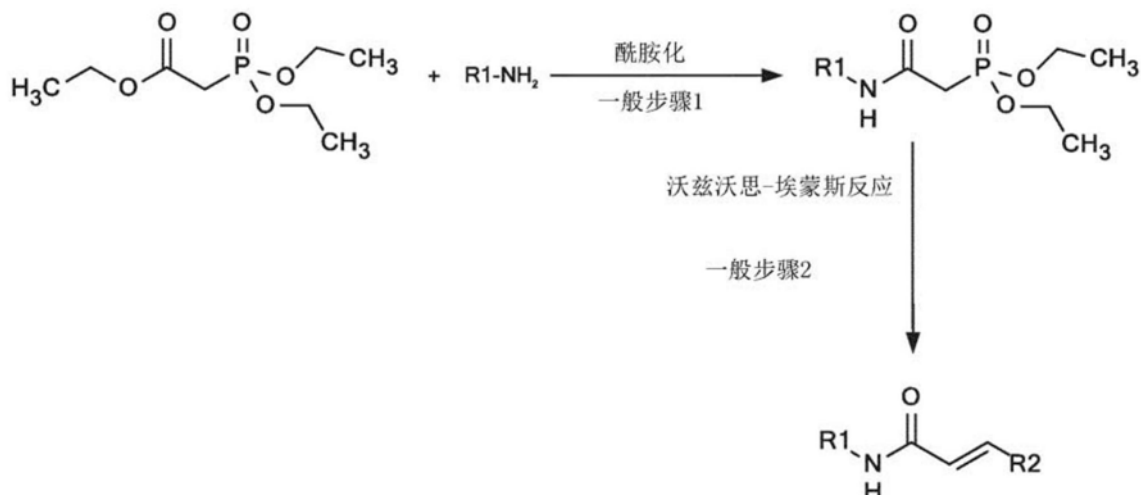
[0410] 向(2E)-3-环丙基丙-2-烯酸锂盐(I-23b) (1.8g, 15.25mmol) 和DIPEA (5.3mL, 30.43mmol) 在干燥DMF (70mL) 中的经搅拌悬浮液中, 分批地添加HATU (6.3g, 16.57mmol), 将反应物在RT下搅拌15min。添加环丙基甲胺(1.7mL, 19.60mmol), 将混合物在RT下在氮气气氛中搅拌1h。将反应混合物用水(200mL) 稀释, 再用EtOAc (3×60mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水(2×100mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩以获得褐色固体, 将该固体利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化, 以提供1.67g黄色固体的(2E)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(纯度为97%, 67%)。

[0411] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.1Hz, 2H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.92-1.02 (m, 1H), 1.46-1.58 (m, 1H), 3.17 (dd, J=5.6, 7.1Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.85 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.32 (dd, J=10.0, 15.0Hz, 1H)。

[0412] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 166.4 [M+H]⁺

[0413] 一般方案3:

[0414]



[0415] 一般步骤1 (一般方案3): 酰胺的形成

[0416] {[(环丙基甲基)氨甲酰基]甲基}磷酸二乙酯 (I-24a)

[0417] 向环丙基甲胺 (7.5mL, 86.47mmol) 溶解于乙醇 (40mL) 的溶液中逐滴添加磷酰基乙酸三乙酯 (6mL, 30.11mmol), 将混合物在60℃下搅拌50h。将反应物在RT下静置64h, 在真空中去除溶剂和过量的胺, 以获得8.2g黄色油状的{[(环丙基甲基)氨甲酰基]甲基}磷酸二乙酯 (纯度为90%, 98%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0418] 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.13-0.35 (m, 2H), 0.41-0.57 (m, 2H), 0.86-1.19 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 6H), 2.64-2.97 (m, 3H), 3.04-3.14 (m, 1H), 3.87-4.22 (m, 4H), 6.77-7.60 (m, 1H)。

[0419] LC-MS (METCR1410): 90% (UV), $R_t=0.80$ min, m/z (ESI $^+$) = 250.5 [M+H] $^+$

[0420] 一般步骤2 (一般方案3): 沃兹沃思-埃蒙斯 (Wadsworth-Emmons) 反应

[0421] 方法A: 醛的原位制备[0422] (2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲氧基戊-3-烯酰胺 (I-24b)

[0423] 向1,1,3-三甲氧基丙烷 (0.72mL, 5.05mmol) 溶解于THF (8mL) 的冷的经搅拌溶液中, 添加6M HCl (0.6mL), 将混合物在RT下搅拌1h。将反应混合物在硫酸钠上干燥, 过滤, 将含有3-甲氧基丙醛的滤液 (滤液A) 用于下一步骤。在5min内在氮气气氛中, 向{[(环丙基甲基)氨甲酰基]甲基}磷酸二乙酯 (I-24a, 纯度为91%, 1.0g, 3.65mmol) 溶解于干燥THF (15mL) 的冷的经搅拌溶液中, 分批地添加NaH (60%在矿物油中, 315mg, 7.88mmol)。将混合物在RT下搅拌15min, 在5min内逐滴添加滤液A。将混合物在RT下搅拌1h, 添加NaH (60%在矿物油中, 100mg, 2.50mmol), 将反应物在RT下搅拌1h。添加水 (20mL), 用2N HCl将混合物酸化至pH 5。将粗产物萃取入EtOAc (2×20mL) 中, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩以获得黄色油, 将该油利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-80% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供158mg无色油状的(2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲氧基戊-2-烯酰胺 (纯度为96%, 23%)。

[0424] 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.23 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.91-1.01 (m, 1H), 2.45 (qd, $J=1.5, 6.6$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J=5.5, 7.1$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.49 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.86 (dt, $J=1.5, 15.3$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $J=6.9, 15.3$ Hz, 1H)。

[0425] LC-MS (METCR1410) :96% (UV) ,Rt=0.79min,m/z (ESI⁺) =184.4[M+H]⁺

[0426] 方法B:使用市场上可购买到的醛

[0427] (2E)-N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃(oxan)-4-基)丙-2-烯酰胺(I-25)

[0428] 在5min内在氮气气氛中,向{[(环丙基甲基)氨基羰基]甲基}磷酸二乙酯(I-24a,纯度为91%,700mg,2.56mmol)溶解于干燥THF(15mL)的冷的经搅拌溶液中,添加NaH(60%在矿物油中,210mg,5.25mmol)。将混合物在RT下在氮气气氛中搅拌15min,添加四氢吡喃-4-甲醛(320mg,2.80mmol)溶解于THF(2mL)的溶液。将混合物在RT下搅拌45min,用水(20mL)淬灭再用2N HCl酸化至pH 5,将水层用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得黄色固体,将该固体利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供238mg灰白色固体的(2E)-N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃-4-基)丙-2-烯酰胺(纯度为93%,收率41%)。

[0429] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.18-0.24(m,2H),0.49-0.55(m,2H),0.90-1.02(m,1H),1.49-1.57(m,2H),1.62-1.70(m,2H),2.31-2.41(m,1H),3.18(dd,J=5.6,7.1Hz,2H),3.43(td,J=2.1,11.7Hz,2H),3.96-4.01(m,2H),5.54-5.60(m,1H),5.75(dd,J=1.3,15.4Hz,1H),6.80(dd,J=6.5,15.4Hz,1H)。

[0430] LC-MS (METCR1410) :93% (UV) ,Rt=0.84min,m/z (ESI⁺) =210.3[M+H]⁺

[0431] (2E)-N-(环丙基甲基)-5-苯基戊-3-烯酰胺(I-26)

[0432] 以与一般步骤2(一般方案3)的方法B类似的方式,合成黄色粘稠油状的标题化合物(974mg,纯度为97%,57%),接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化。

[0433] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.15-0.23(m,2H),0.46-0.54(m,2H),0.92-1.00(m,1H),2.46-2.54(m,2H),2.74-2.81(m,2H),3.17(dd,J=5.5,7.1Hz,2H),5.53(s,1H),5.75-5.82(m,1H),6.88(dt,J=6.9,15.2Hz,1H),7.17-7.21(m,3H),7.26-7.32(m,2H)。

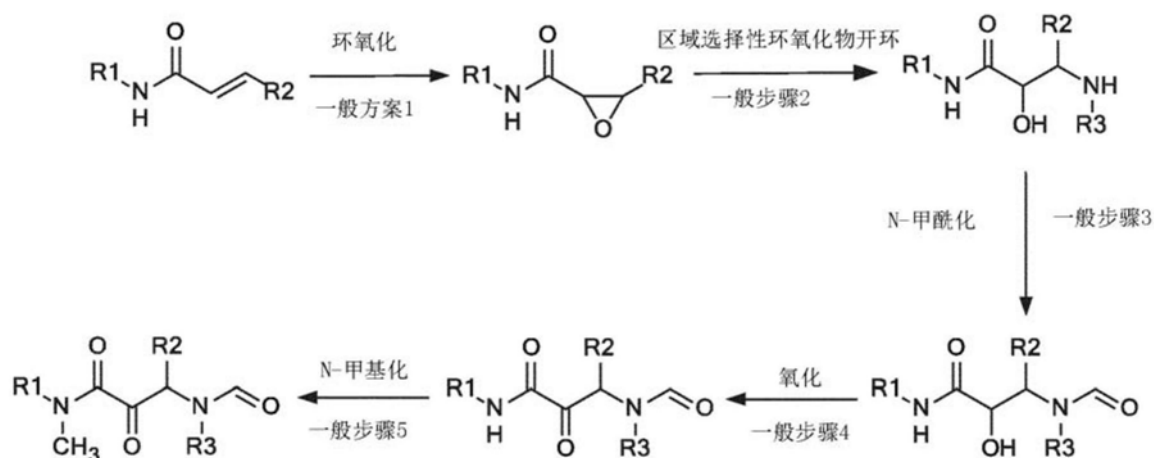
[0434] LC-MS (METCR1410) :97% (UV) ,Rt=1.08min,m/z (ESI⁺) =230.3[M+H]⁺

[0435] 环氧化物路线:最终化合物(FP 1-FP 82)的合成

[0436] 一般方案4:

[0437] 一般步骤1(一般方案4):环氧化

[0438]



[0439] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)

[0440] 在RT下向(2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]丁-2-烯酰胺(I-1, 2.13g, 9.85mmol)溶解于DCM(40mL)的经搅拌溶液中,添加m-CPBA(70%, 12.15g, 49.27mmol)。将所形成的混合物在RT下搅拌3天。将溶液用20%Na₂S₂O₃(30mL)、饱和NaHCO₃(30mL)和水(10mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供无色固体,将该固体悬浮于EtOAc(20mL)中再用1N NaOH(20mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩,以提供276mg无色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(纯度为85%,11%)。

[0441] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.41(d, J=5.1Hz, 3H), 3.05(qd, J=5.1, 2.1Hz, 1H), 3.26(d, J=2.1Hz, 1H), 4.39(d, J=6.2Hz, 2H), 6.45(s, 1H), 7.10-7.14(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.25-7.27(m, 2H)。

[0442] LC-MS(METCR1278):85%(UV), Rt=1.75min, m/z(ESI⁺)=225.9/227.9[M+H]⁺

[0443] N-[(3-氯苯基)甲基]-3,3-二甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-28)

[0444] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-75%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基丁-2-烯酰胺(I-2)合成灰白色固体的标题化合物(1.17g,纯度为90%利用¹H NMR,63%)。

[0445] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.30(s, 3H), 1.42(s, 3H), 3.36(s, 1H), 4.43(d, J=6.2Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 7.13-7.17(m, 1H), 7.23-7.28(m, 3H)。

[0446] LC-MS(METCR1278):100%(UV), Rt=1.82min, m/z(ESI⁺)=239.9/241.9[M+H]⁺

[0447] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-苯基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-29)

[0448] 在通过从1:3EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]-3-苯基丙-2-烯酰胺(I-3)合成灰白色固体的标题化合物(1.26g,纯度为100%,67%)。

[0449] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ3.59(d, J=2.0Hz, 1H), 3.91(d, J=2.0Hz, 1H), 4.43(dd, J=14.9, 6.0Hz, 1H), 4.50(dd, J=14.9, 6.3Hz, 1H), 6.50-6.64(m, 1H), 7.16-7.20(m, 1H), 7.26-7.30(m, 5H), 7.33-7.40(m, 3H)。

[0450] LC-MS(MET-MHPLC-AB-101):100%(UV), Rt=3.26min, m/z(ESI⁺)=288.0/290.0[M+H]⁺

[0451] N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30)

[0452] 在通过在EtOAc中进行研碎以去除3-氯苯甲酸副产物之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)丁-2-烯酰胺(I-4)合成淡黄色固体的标题化合物(8.94g,纯度为84%利用¹H NMR,53%)。

[0453] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.17(q, J=4.7Hz, 2H), 0.42-0.55(m, 2H), 0.84-0.97(m, 1H), 1.39(d, J=5.2Hz, 3H), 2.99-3.14(m, 3H), 3.18(d, J=2.1Hz, 1H), 6.22(s, 1H)。

[0454] LC-MS(METCR1410):63%(UV), Rt=0.70min, m/z(ESI⁺)=156.5[M+H]⁺

[0455] N-环丙基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-31)

[0456] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP Ultra柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-环丙基丁-2-

烯酰胺 (I-5) 合成无色自由流动油状的标题化合物 (1.98g, 纯度为89%利用¹H NMR, 40%)。

[0457] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.37-0.60 (m, 2H), 0.76 (qd, J=1.5, 6.4Hz, 2H), 1.36 (d, J=5.1Hz, 3H), 2.66 (tq, J=3.7, 7.3Hz, 1H), 2.96 (qd, J=2.1, 5.1Hz, 1H), 3.15 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.02-6.39 (m, 1H)。

[0458] LC-MS (METCR1410) :80% (UV), Rt=0.42min, m/z (ESI⁺) =142.0 [M+H]⁺

[0459] 3-甲基-N-(2-甲基丙基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32)

[0460] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案4) 类似的方式, 由 (2E)-N-(2-甲基丙基) 丁-2-烯酰胺 (I-6) 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (5.3g, 纯度为100%利用¹H NMR, 78%)。

[0461] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.91 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.42 (d, J=5.1Hz, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 3H), 3.22 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.20 (s, 1H)。

[0462] LC-MS (METCR1278) :86% (UV), Rt=1.19~1.28min (两个峰), m/z (ESI⁺) =158.0 [M+H]⁺

[0463] N-[(3-氯苯基) 甲基] 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-33)

[0464] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 5-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案4) 类似的方式, 在55℃下在1, 2-DCE中由N-[(3-氯苯基) 甲基] 丙-2-烯酰胺 (I-7) 合成标题化合物, 并且以无色粘稠油 (1.4g, 纯度为80%利用¹H NMR, 46%) 的形式获得。

[0465] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ2.78 (dd, J=2.6, 5.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J=4.8, 5.4Hz, 1H), 3.50 (dd, J=2.6, 4.6Hz, 1H), 4.40 (qd, J=6.2, 15.0Hz, 2H), 6.34-6.61 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H)。

[0466] LC-MS (METCR1410) :95% (UV), Rt=0.96min, m/z (ESI⁺) =212.0/214.0 [M+H]⁺

[0467] N-(环己基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-34)

[0468] 以与一般步骤1 (一般方案4) 类似的方式, 由 (2E)-N-(环己基甲基) 丁-2-烯酰胺 (I-8) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (1.23g, 纯度为87%, 62%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0469] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.78-1.02 (m, 2H), 1.08-1.30 (m, 3H), 1.35-1.50 (m, 4H), 1.60-1.79 (m, 6H), 2.95-3.11 (m, 3H), 3.19 (d, J=2.1Hz, 1H)。

[0470] LC-MS (METCR1410) :87% (UV), Rt=0.99min, m/z (ESI⁺) =198.5 [M+H]⁺

[0471] N-[2-(环己氧基) 乙基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-35)

[0472] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案4) 类似的方式, 由 (2E)-N-[2-(环己氧基) 乙基]-丁-2-烯酰胺 (I-9) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (275mg, 纯度为93%, 59%)。

[0473] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ1.10-1.34 (m, 5H), 1.40 (d, J=5.13Hz, 3H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.95-3.07 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 2H), 3.34-3.56 (m, 4H), 6.49 (s, 1H)。

[0474] LC-MS (METCR1410) :93% (UV), Rt=1min, m/z (ESI⁺) =228.2 [M+H]⁺

[0475] 2-[(3-甲基环氧乙烷-2-基) 甲酰胺基] 乙酸甲酯 (I-36)

[0476] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由2-[(2E)-丁-2-烯酰胺基]乙酸甲酯(I-10)合成无色粘稠油状的标题化合物(629mg,纯度为100%,50%)。

[0477] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.41(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 3.11(qd, $J=2.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.24(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.76(s, 3H), 3.96(dd, $J=5.2, 18.3\text{Hz}$, 1H), 4.09(dd, $J=6.1, 18.3\text{Hz}$, 1H), 6.57(br. s, 1H)。

[0478] LC-MS(METCR0990):100%(UV), $R_t=0.90\sim 1.10\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=174.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0479] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-37)

[0480] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]丁-2-烯酰胺(I-11)合成黄色粘稠油状的标题化合物(1.05g,纯度为94%,50%)。

[0481] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.29(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 1.53-1.59(m, 6H), 3.09(qd, $J=2.0, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.19(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.38(m, 4H), 8.13(s, 1H)。

[0482] LC-MS(METCR1410):94%(UV), $R_t=1.11\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=254.0[\text{M}+\text{H}]^+$

[0483] N-叔丁基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-38)

[0484] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-叔丁基丁-2-烯酰胺(I-12)合成灰白色结晶固体的标题化合物(659mg,纯度为80%利用 ^1H NMR,79%)。

[0485] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.33(s, 9H), 1.38(d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 2.97(qd, $J=5.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.09(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.94(s, 1H)。

[0486] 3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-39)

[0487] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(丙烷-2-基)丁-2-烯酰胺(I-13)合成灰白色结晶固体的标题化合物(4g,纯度为95%利用 ^1H NMR,32%)。

[0488] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.05(t, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.28(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 3.05(qd, $J=5.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.09(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.93(m, 1H), 7.82(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)。

[0489] 7-氯-2-(3-甲基环氧乙烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I-40)

[0490] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)丁-2-烯-1-酮(I-14)合成无色结晶固体的标题化合物(292mg,纯度为100%利用 ^1H NMR,45%)。

[0491] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.44(d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 2.81-3.01(m, 2H), 3.21-3.31(m, 1H), 3.40(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 3.64-3.83(m, 1H), 3.88-4.00(m, 1H), 4.60-4.81(m, 2H), 7.02-7.23(m, 3H)。

[0492] N-(环丙基甲基)-3-乙基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-41)

[0493] 在通过在EtOAc中进行研碎以去除3-氯苯甲酸副产物之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)戊-2-烯酰胺(I-15)合成无色自由流动油状的

标题化合物(4.02g,纯度为91%利用¹H NMR,54%)。

[0494] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.17 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.45-0.52 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 1H), 1.00 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.60 (dp, J=7.4, 14.5Hz, 1H), 1.72 (dq, J=4.7, 7.6, 15.0Hz, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.08 (tp, J=6.5, 13.7Hz, 2H), 3.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.23 (s, 1H)。

[0495] LC-MS (METCR1410) :48% (UV), Rt=0.82min, m/z (ESI⁺) =170.4 [M+H]⁺

[0496] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-乙基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-42)

[0497] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]戊-2-烯酰胺(I-16)合成黄色固体的标题化合物(4.12g,纯度为100%,72%)。

[0498] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ1.01 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.55-1.77 (m, 2H), 2.96 (ddd, J=2.2, 4.7, 5.9Hz, 1H), 3.30 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.39 (d, J=6.1Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H)。

[0499] LC-MS (METCR1278) :100% (UV), Rt=1.82min, m/z (ESI⁺) =240.0/241.9 [M+H]⁺

[0500] N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-43)

[0501] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,在1,2-DCE中在RT下然后在60°C下,由N-(环丙基甲基)-4-甲基-戊-3-烯酰胺(I-17)合成标题化合物,并且以灰白色结晶固体(6.83g,纯度为90%利用¹H NMR,77%)的形式获得。

[0502] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.12-0.23 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 1H), 1.01 (t, J=6.3Hz, 6H), 1.60-1.73 (m, 1H), 2.77 (dd, J=2.1, 6.4Hz, 1H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.27 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.22 (s, 1H)。

[0503] N-(环丙基甲基)-3-丙基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-44)

[0504] 在通过在EtOAc中进行研碎以去除3-氯苯甲酸副产物之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)己-2-烯酰胺(I-18)合成黄色结晶固体的标题化合物(4.54g,纯度为89%利用¹H NMR,57%)。

[0505] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.18 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.46-0.52 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.42-1.58 (m, 3H), 1.60-1.71 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 1H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.21 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.22 (s, 1H)。

[0506] LC-MS (METCR1410) :74% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) =184.4 [M+H]⁺

[0507] N-(环己基甲基)-3-乙基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-45)

[0508] 以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环己基甲基)戊-3-烯酰胺(I-19)合成灰白色粘稠油状的标题化合物(4.6g,纯度为94%利用¹H NMR,67%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0509] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.87-0.96 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.11-1.27 (m, 3H), 1.44 (dddq, J=3.4, 6.8, 10.3, 14.4Hz, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 6H), 2.93 (ddd, J=2.2, 4.7, 6.6Hz, 1H), 3.08 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.25 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.19 (s, 1H)。

[0510] LC-MS (METCR1410) :53% (UV), Rt=1.09min, m/z (ESI⁺) =212.0 [M+H]⁺

[0511] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-46)

[0512] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,5-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-4-甲基-戊-3-烯酰胺(I-20)合成灰白色结晶固体的标题化合物(1.4g,纯度为90%利用¹H NMR,66%)。

[0513] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.01(t,J=7.0Hz,6H),1.68(dq,J=6.7,13.5Hz,1H),2.78(dd,J=2.2,6.3Hz,1H),3.33(d,J=2.2Hz,1H),4.39(qd,J=6.1,15.0Hz,2H),6.39-6.55(m,1H),7.08-7.17(m,1H),7.20-7.30(m,3H)。

[0514] LC-MS(METCR1410):81%(UV),Rt=1.15min,m/z(ESI⁺)=254.1/256.0[M+H]⁺

[0515] N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-47)

[0516] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲基己-2-烯酰胺(I-21)合成黄色油状的标题化合物(975mg,纯度为100%利用¹H NMR,20%)。

[0517] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.16-0.23(m,2H),0.47-0.54(m,2H),0.88-0.96(m,1H),0.99(dd,J=6.7,1.1Hz,6H),1.40-1.48(m,1H),1.55(ddd,J=14.1,7.4,4.8Hz,1H),1.85(dp,J=13.4,6.7Hz,1H),2.95(ddd,J=6.9,4.8,2.2Hz,1H),3.02-3.10(m,1H),3.14(ddd,J=13.1,7.1,5.8Hz,1H),3.19(d,J=2.2Hz,1H),6.21(s,1H)。

[0518] LC-MS(METCR1410):60%(UV),Rt=1.02~1.05min(两个峰),m/z(ESI⁺)=198.4[M+H]⁺

[0519] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-48)

[0520] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-[(3-氯苯基)甲基]-5-甲基己-2-烯酰胺(I-22)合成灰白色粘稠油状的标题化合物(1g,纯度为70%利用¹H NMR,27%)。

[0521] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.41-7.27(m,3H),7.21(d,J=7.5Hz,1H),4.32-4.19(m,2H),3.23(d,J=2.0Hz,1H),3.04(td,J=5.9,2.0Hz,1H),1.79(dp,J=13.5,6.7Hz,1H),1.46-1.41(m,2H),0.94(d,J=6.7Hz,6H)。

[0522] LC-MS(METCR1673):50%(UV),Rt=1.21min,m/z(ESI⁺)=268.0/270.0[M+H]⁺

[0523] 3-环丙基-N-(环丙基甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-49)

[0524] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(I-23c)合成灰白色固体的标题化合物(587mg,纯度为95%,37%)。

[0525] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.14-0.20(m,2H),0.38-0.45(m,2H),0.46-0.51(m,2H),0.53-0.65(m,2H),0.84-0.99(m,2H),2.76(dd,J=2.1,5.6Hz,1H),3.01-3.14(m,2H),3.28(d,J=2.1Hz,1H),6.19(s,1H)。

[0526] LC-MS(METCR1410):95%(UV),Rt=0.86min,m/z(ESI⁺)=182.4[M+H]⁺

[0527] N-(环丙基甲基)-3-(2-甲氧基乙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-50)

[0528] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)-5-甲氧基戊-3-烯酰胺(I-24b)合成无色粘稠油状的标题化合物(116mg,纯度为97%,168%)。

[0529] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.18(q, J=4.8Hz, 2H), 0.45-0.52(m, 2H), 0.84-0.95(m, 1H), 1.68-1.76(m, 1H), 1.97-2.06(m, 1H), 3.01-3.16(m, 3H), 3.26(d, J=2.2Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.47-3.57(m, 2H), 6.22(s, 1H)。

[0530] LC-MS(METCR1410):97%(UV), Rt=1.08min, m/z(ESI⁺)=200.0[M+H]⁺

[0531] N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃-4-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-51)

[0532] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃-4-基)丙-2-烯酰胺(I-25)合成无色粘稠油状的标题化合物(165mg,纯度为59%,41%)。

[0533] LC-MS(METCR1410):59%(UV), Rt=0.81min, m/z(ESI⁺)=226.2[M+H]⁺

[0534] N-(环丙基甲基)-3-(2-苯基乙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-52)

[0535] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-70%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-N-(环丙基甲基)-5-苯基戊-3-烯酰胺(I-26)合成无色自由流动油状的标题化合物(435mg,纯度为87%,37%)。

[0536] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.14-0.22(m, 2H), 0.44-0.54(m, 2H), 0.87-0.95(m, 1H), 1.82-1.93(m, 1H), 1.99-2.09(m, 1H), 2.73-2.86(m, 2H), 2.99(ddd, J=2.2, 4.5, 6.6Hz, 1H), 3.01-3.09(m, 1H), 3.10-3.17(m, 1H), 3.26(d, J=2.2Hz, 1H), 6.18(s, 1H), 7.18-7.24(m, 3H), 7.28-7.33(m, 2H)。

[0537] LC-MS(METCR1410):87%(UV), Rt=1.07min, m/z(ESI⁺)=246.5[M+H]⁺

[0538] 3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-53)

[0539] 以与一般步骤1(一般方案4)类似的方式,由(2E)-丁-2-烯酰胺合成灰白色固体的标题化合物(316mg,纯度为60%利用 ^1H NMR,16%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0540] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 1.27(d, J=4.7Hz, 3H), 2.98-3.13(m, 2H), 7.11-7.37(m, 2H)。

[0541] 一般步骤2(一般方案4):区域选择性环氧化物开环

[0542] 方法A:在存在异丙醇钛(IV)的情况下在RT下的环氧化物开环

[0543] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-54)

[0544] 在RT下向N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27, 200mg, 0.89mmol)和2-甲氧基苯胺(0.8mL, 7.09mmol)的经搅拌溶液中,添加异丙醇钛(IV)(378mg, 1.33mmol)。将混合物在RT下搅拌16h。用10%酒石酸(10mL)将反应淬灭,将水层用EtOAc(3×15mL)萃取。将各有机层合并,用水(10mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,5-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供200mg粘稠黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基

苯基)氨基]丁酰胺(纯度为85%利用¹H NMR,55%)。将130mg的I-54利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP-HP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进一步纯化,以提供65mg粘稠黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(纯度为95%,20%)。

[0545] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.21(d,J=6.62Hz,3H),3.05-3.15(m,1H),3.85(s,3H),3.97-4.04(m,1H),4.37-4.52(m,3H),6.78-6.84(m,2H),6.85-6.93(m,2H),7.12-7.18(m,1H),7.18-7.23(m,1H),7.23-7.26(m,3H)。

[0546] LC-MS(METCR1416):96%(UV),Rt=3.88min,m/z(ESI⁺)=349.2/351.2[M+H]⁺

[0547] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(环己基氨基)-2-羟基丁酰胺(I-55)

[0548] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-10%MeOH在EtOAc中的梯度,并且用溶解于EtOAc的10%7N甲醇氨溶液冲洗)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(110mg,纯度为97%,32%)。

[0549] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.01-1.05(m,1H),1.07(d,J=6.5Hz,3H),1.09-1.20(m,2H),1.20-1.28(m,2H),1.55-1.65(m,1H),1.65-1.78(m,2H),1.80-1.90(m,1H),1.92-2.01(m,1H),2.51-2.63(m,1H),3.27-3.39(m,1H),4.09(d,J=4.9Hz,1H),4.37-4.49(m,2H),7.14-7.18(m,1H),7.21-7.26(m,2H),7.27-7.28(m,1H),7.68-7.78(m,1H)。

[0550] LC-MS(METCR1410):97%(UV),Rt=0.99min,m/z(ESI⁺)=325.0/327.0[M+H]⁺

[0551] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(3-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-56)

[0552] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(50g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)接着从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(258mg,纯度为100%,46%)。

[0553] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.17(d,J=6.6Hz,3H),3.00(s,1H),3.76(s,3H),3.97-4.03(m,1H),4.38-4.50(m,3H),6.29(t,J=2.2Hz,1H),6.33-6.38(m,2H),7.08-7.13(m,2H),7.13-7.16(m,1H),7.24-7.26(m,3H)。

[0554] LC-MS(METCR1278):100%(UV),Rt=1.93min,m/z(ESI⁺)=348.9/350.9[M+H]⁺

[0555] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(4-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-57)

[0556] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成褐色固体的标题化合物(371mg,纯度为100%,64%)。

[0557] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.16(d,J=6.6Hz,3H),3.75(s,3H),3.82-3.92(m,1H),4.33(d,J=4.2Hz,1H),4.39-4.50(m,2H),6.69-6.74(m,2H),6.77-6.82(m,2H),7.13-7.17(m,1H),7.21-7.26(m,4H)。

[0558] LC-MS(METCR1278):100%(UV),Rt=1.59min,m/z(ESI⁺)=349.0/351.0[M+H]⁺

[0559] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(苯基氨基)丁酰胺(I-58)

[0560] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)

的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(500mg,纯度为97%,85%)。

[0561] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.17(d, J=6.6Hz, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.37-4.50(m, 3H), 6.77(d, J=7.9Hz, 2H), 6.82(t, J=7.3Hz, 1H), 7.11-7.18(m, 2H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.18-7.24(m, 3H)。

[0562] LC-MS(METCR1278):97%(UV), Rt=1.86min, m/z(ESI⁺)=318.9/321.0[M+H]⁺

[0563] 3-(苄基氨基)-N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基丁酰胺(I-59)

[0564] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(60g SNAP KP-C18-HS柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(394mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,93%)。

[0565] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.95(d, J=6.5Hz, 3H), 3.08-3.18(m, 1H), 3.89(s, 2H), 4.20-4.25(m, 1H), 4.24-4.34(m, 2H), 7.22(d, J=7.5Hz, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.30-7.37(m, 4H), 7.40(d, J=7.4Hz, 2H), 8.16(s, 1H), 8.54(t, J=6.0Hz, 1H)。

[0566] LC-MS(METCR1410):97%(UV), Rt=0.81min, m/z(ESI⁺)=333.4/335.0[M+H]⁺

[0567] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(丙烷-2-基)氨基]丁酰胺(I-60)

[0568] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(30g SNAP KP-SIL-HS柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成黄色油状的标题化合物(212mg,纯度为93%利用 ^1H NMR,60%)。

[0569] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.19(d, J=6.6Hz, 3H), 1.34(d, J=6.4Hz, 3H), 1.39(d, J=6.4Hz, 3H), 3.37(p, J=6.3Hz, 1H), 3.72-3.85(m, 1H), 4.29-4.50(m, 2H), 4.69(s, 1H), 7.10-7.17(m, 1H), 7.20-7.26(m, 3H), 7.76(s, 1H), 8.38(s, 1H)。

[0570] LC-MS(METCR1410):99%(UV), Rt=0.74min, m/z(ESI⁺)=285.0/287.0[M+H]⁺

[0571] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]丁酰胺(I-61)

[0572] 以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(180mg,纯度为65%,27%)。将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0573] LC-MS(METCR1410):65%(UV), Rt=0.78min, m/z(ESI⁺)=327.0/329.0[M+H]⁺

[0574] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-3-甲基丁酰胺(I-62)

[0575] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着从中庚烷重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3,3-二甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-28)合成褐色粘稠油状的标题化合物(203mg,纯度为71%,24%)。

[0576] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.29-1.31(m, 6H), 3.84(s, 3H), 4.29-4.41(m, 1H), 4.43-4.48(m, 3H), 6.85-6.90(m, 2H), 6.95-7.06(m, 2H), 7.15-7.20(m, 1H), 7.24-7.27(m, 2H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.68-7.76(m, 1H)。

[0577] LC-MS(METCR1278):71%(UV), Rt=1.63min, m/z(ESI⁺)=363.0/365.0[M+H]⁺

[0578] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-3-苯基丙酰胺(I-63)

[0579] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着从中庚烷重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-苯基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-29)合成褐色固体的标题化合物(680mg,纯度为100%,95%)。

[0580] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 3.17(s,1H),3.87(s,3H),4.18(dd,J=15.0,5.3Hz,1H),4.38(dd,J=15.0,6.6Hz,1H),4.67(s,1H),4.96(d,J=4.1Hz,1H),6.57-6.63(m,1H),6.63-6.67(m,1H),6.71-6.83(m,4H),6.97-7.00(m,1H),7.15(t,J=7.8Hz,1H),7.18-7.22(m,1H),7.28-7.33(m,3H),7.36-7.40(m,2H)。

[0581] LC-MS(METCR1278):100%(UV), $R_t=2.2\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=411.0/413.0[M+H] $^+$

[0582] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-5-甲基己酰胺(I-64)

[0583] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-48)合成灰白色固体的标题化合物(250mg,纯度为80%利用 ^1H NMR,46%)。

[0584] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d $_6$) δ 0.69(d,J=6.5Hz,3H),0.80-0.83(m,3H),1.24-1.28(m,1H),1.43-1.51(m,1H),1.54-1.65(m,1H),3.78(s,3H),4.05-4.08(m,1H),4.18(dd,J=5.6,14.9Hz,1H),4.33-4.47(m,2H),5.73-5.79(m,1H),6.56(td,J=1.3,7.8Hz,1H),6.62-6.67(m,1H),6.76-6.84(m,2H),7.22-7.26(m,1H),7.27-7.35(m,3H),8.51(t,J=6.4Hz,1H)。

[0585] LC-MS(METCR1410):85%(UV), $R_t=1.26\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=391.1/393.1[M+H] $^+$

[0586] 方法B:在存在异丙醇钛(IV)的情况下在50~75℃下的环氧化物开环

[0587] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(5-氟-2-甲氧基苯基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-65)

[0588] 在RT下向N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27,纯度为86%,340mg,1.30mmol)和5-氟-2-甲氧基苯胺(1.3mL,10.69mmol)的经搅拌溶液中,添加异丙醇钛(IV)(0.6mL,2.03mmol)。将混合物在RT下搅拌4h,在50℃下加热18h,冷却,用EtOAc(30mL)稀释再用10%柠檬酸(30mL)洗涤。将水层用EtOAc(20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩以获得褐色油,将该油在1:5EtOAc/庚烷(25mL)中研碎。通过过滤收集所形成的沉淀物,溶解于热的EtOAc(10mL)中,用庚烷(25mL)稀释,在冷水浴中进行5min的超声处理。通过过滤收集所形成的沉淀物,在真空中干燥,以提供207mg灰白色固体的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(5-氟-2-甲氧基苯基)氨基]-2-羟基丁酰胺(纯度为100%,44%)。

[0589] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.19(d,J=6.6Hz,3H),2.66-3.19(m,1H),3.82(s,3H),3.92-3.98(m,1H),4.39-4.51(m,3H),6.40(td,J=2.9,8.5Hz,1H),6.56(dd,J=2.8,10.3Hz,1H),6.67(dd,J=5.0,8.8Hz,1H),7.07-7.13(m,1H),7.13-7.18(m,1H),7.24-7.26(m,3H)。

[0590] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=1.17\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=367.1/369.1[M+H] $^+$

[0591] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(4-氟-2-甲氧基苯基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-66)

[0592] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(50g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着从庚烷中重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方

法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成作浅褐色固体的标题化合物(377mg,纯度为95%,75%)。

[0593] ^1H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 (d, J=6.5Hz, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.74-3.87 (m, 1H), 4.08 (dd, J=2.8, 5.2Hz, 1H), 4.25-4.39 (m, 3H), 5.83 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 6.70-6.82 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 4H), 8.50 (t, J=6.2Hz, 1H)。

[0594] LC-MS (METCR1410): 95% (UV), Rt=1.28min, m/z (ESI⁺) = 367.0/369.0 [M+H]⁺

[0595] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(环己基甲基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-67)

[0596] 在通过在1:1EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(633mg,纯度为99%,121%)。

[0597] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.81-1.28 (m, 5H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.57-1.68 (m, 6H), 1.69-1.76 (m, 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.28 (qd, J=6.4, 15.2Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 8.42-8.53 (m, 1H)。

[0598] LC-MS (METCR1410): 99% (UV), Rt=0.89min, m/z (ESI⁺) = 339.0/341.1 [M+H]⁺

[0599] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-68)

[0600] 在利用离子交换快速柱色谱法(5g Isolute SCX-2柱体, 0-20%MeOH在EtOAc中的梯度, 然后0-10%7N甲醇氨在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成黄色固体的标题化合物(267mg,纯度为98%,73%)。

[0601] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.81-0.86 (m, 12H), 1.21-1.44 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 2H), 5.47 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 8.42 (t, J=6.3Hz, 1H)。

[0602] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.85min, m/z (ESI⁺) = 313.1/315.1 [M+H]⁺

[0603] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[[四氢吡喃-4-基]甲基]氨基]丁酰胺(I-69)

[0604] 在通过在1:2EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-27)合成灰白色固体的标题化合物(505mg,纯度为100%,78%)。

[0605] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.83 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.05-1.19 (m, 2H), 1.33-1.62 (m, 4H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.81 (dd, J=3.5, 11.1Hz, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 4.27 (qd, J=6.4, 15.2Hz, 2H), 5.46 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 8.41 (t, J=6.3Hz, 1H)。

[0606] LC-MS (METCR1278): 100% (UV), Rt=1.32min, m/z (ESI⁺) = 341.1/343.1 [M+H]⁺

[0607] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酰胺(I-70)

[0608] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP HP-SIL柱体, 20-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]环氧乙烷-2-甲酰胺(I-33)合成作为无色粘稠油状的标题化合物(1.66g,纯度为90%利用 ^1H NMR, 67%)。

[0609] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 3.46 (dd, J=6.8, 13.6Hz, 2H), 3.65 (dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.37 (dd, J=4.9, 6.7Hz, 1H), 4.45 (d, J=6.1Hz, 2H), 6.67-6.96

(m, 4H), 7.08-7.33 (m, 5H)。

[0610] LC-MS (METCR1410) : 88% (UV), $R_t = 1.11 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 335.1/337.1 [M+H]⁺

[0611] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-71)

[0612] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP Ultra 柱体, 0-40% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化接着从 1:1 EtOAc/庚烷中重结晶之后, 以与一般步骤 2 (一般方案 4) 的方法 B 类似的方式, 由 N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-34) 合成灰白色固体的标题化合物 (479mg, 纯度为 100%, 57%)。

[0613] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.82-1.02 (m, 2H), 1.07-1.32 (m, 6H), 1.39-1.58 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 5H), 3.01 (s, 1H), 3.05-3.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90-4.04 (m, 1H), 4.32 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.71-6.95 (m, 5H)。

[0614] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), $R_t = 1.16 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 321.1 [M+H]⁺

[0615] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-72)

[0616] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL 柱体, 0-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 2 (一般方案 4) 的方法 B 类似的方式, 由 N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-37) 合成褐色粘稠油状的标题化合物 (360mg, 纯度为 88%, 76%)。

[0617] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.99 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.59 (d, J=5.7Hz, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.03 (m, 1H), 4.57 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.79 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 6.74-6.80 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 7.24 (dt, J=2.0, 6.8Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.77 (s, 1H)。

[0618] LC-MS (METCR1410) : 88% (UV), $R_t = 1.19 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 377.1/379.1 [M+H]⁺

[0619] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[(丙烷-2-基)氨基]丁酰胺 (I-73)

[0620] 在利用离子交换快速柱色谱法 (5g Isolute SCX-2 柱体, 0-10% 7N 甲醇氨在 EtOAc 中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 2 (一般方案 4) 的方法 B 类似的方式, 由 N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-37) 合成无色结晶固体的标题化合物 (110mg, 纯度为 95%, 45%)。

[0621] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.88 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.95-1.03 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 2.98 (d, J=39.7Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.87 (s, 1H)。

[0622] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), $R_t = 0.79 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 313.4/315.0 [M+H]⁺

[0623] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-(环己基氨基)-2-羟基丁酰胺 (I-74)

[0624] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL 柱体, 0-70% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 2 (一般方案 4) 的方法 B 类似的方式, 由 N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-37) 合成灰白色结晶固体的标题化合物 (160mg, 纯度为 80% 利用 ¹H NMR, 39%)。

[0625] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.17-1.21 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 4H), 1.55 (s, 1H), 1.57-1.62 (m, 6H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.95-2.12 (m, 2H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)。

[0626] LC-MS (METCR1410) :72% (UV) ,Rt=0.94min,m/z (ESI⁺) =353.6/355.2[M+H]⁺

[0627] N-叔丁基-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-75)

[0628] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-叔丁基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-38)合成橙色结晶固体的标题化合物(186mg,纯度为90%利用¹H NMR,57%)。

[0629] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ1.17 (d,J=6.6Hz,3H) ,1.36 (s,9H) ,2.88 (d,J=3.3Hz,1H) ,3.85 (s,3H) ,3.89-3.98 (m,1H) ,4.20 (t,J=3.3Hz,1H) ,6.62 (s,1H) ,6.68-6.91 (m,4H) 。

[0630] 2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-76)

[0631] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-39)合成灰白色固体的标题化合物(214mg,纯度为100%,29%)。

[0632] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.13 (d,J=6.6Hz,3H) ,1.15-1.19 (m,6H) ,2.95 (s,1H) ,3.85 (s,3H) ,3.96 (qd,J=3.9,6.6Hz,1H) ,4.10 (dt,J=6.6,8.0Hz,1H) ,4.29 (d,J=3.5Hz,1H) ,6.60 (d,J=7.5Hz,1H) ,6.74 (td,J=1.5,7.7Hz,1H) ,6.78-6.82 (m,2H) ,6.88 (td,J=1.4,7.8Hz,1H) 。

[0633] LC-MS (METCR1278) :100% (UV) ,Rt=1.45min,m/z (ESI⁺) =267.0[M+H]⁺

[0634] 3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-77)

[0635] 在利用离子交换快速柱色谱法(10g Isolute SCX-2柱体,0-20%MeOH在EtOAc中的梯度,然后0-10%7N甲醇氨在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-39)合成黄色固体的标题化合物(196mg,纯度为85%利用¹H NMR,26%)。

[0636] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.90-0.93 (m,9H) ,1.02 (d,J=6.5Hz,3H) ,1.14-1.18 (m,6H) ,2.29 (d,J=11.3Hz,1H) ,2.51 (d,J=11.3Hz,1H) ,3.00-3.07 (m,1H) ,3.96 (d,J=5.1Hz,1H) ,4.06-4.16 (m,1H) ,6.96-7.18 (m,1H) 。

[0637] LC-MS (METCR1410) :74% (UV) ,Rt=0.76min,m/z (ESI⁺) =231.1[M+H]⁺

[0638] 1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁烷-1-酮 (I-78)

[0639] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,在50℃下然后在75℃下由7-氯-2-(3-甲基环氧乙烷-2-羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(I-40)合成标题化合物,并且以黄色粘稠油的形式获得(85mg,纯度为60%利用¹H NMR,25%)。

[0640] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ1.08-1.22 (m,3H) ,2.76-2.96 (m,1H) ,3.53-3.96 (m,7H) ,4.39-4.91 (m,4H) ,6.54-6.72 (m,2H) ,6.75-7.20 (m,5H) 。

[0641] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]戊酰胺 (I-79)

[0642] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化然后从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方

法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基) 甲基]-3-乙基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-42) 合成褐色固体的标题化合物(427mg,纯度为100%,63%)。

[0643] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.65-1.72 (m, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.74 (dt, J=4.0, 8.7Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.42 (qd, J=6.0, 14.9Hz, 2H), 6.74 (td, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 6.79 (ddd, J=1.3, 8.0, 9.4Hz, 2H), 6.87 (td, J=1.4, 7.7Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H)。

[0644] LC-MS (METCR1410) :100% (UV), Rt=1.17min, m/z (ESI⁺) =363.0/365.0 [M+H]⁺

[0645] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(2-甲基丙基)氨基]戊酰胺 (I-80)

[0646] 在通过从热庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-43) 合成黄色固体的标题化合物(135mg,纯度为100%利用 ^1H NMR,32%)。

[0647] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.25 (m, 2H), 0.44-0.54 (m, 2H), 0.86-1.00 (m, 13H), 1.67-1.76 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.38-2.55 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 1H), 3.06-3.23 (m, 2H), 4.00 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.52 (s, 1H)。

[0648] N-(环丙基甲基)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基-4-甲基戊酰胺 (I-81)

[0649] 在通过从庚烷中重结晶而进行纯化接着在冷却的庚烷中研碎之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-43) 合成无色粉末的标题化合物(183mg,纯度为85%利用 ^1H NMR,35%)。

[0650] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.92-1.02 (m, 16H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.33-2.51 (m, 2H), 2.69 (dd, J=3.9, 6.3Hz, 1H), 3.03-3.29 (m, 2H), 4.04 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H)。

[0651] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-4-甲基戊酰胺 (I-82)

[0652] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP Ultra柱体,7-60%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-46) 合成褐色-米色固体的标题化合物(468mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,56%)。

[0653] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.84 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.92-0.98 (m, 3H), 2.18-2.30 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.16 (dd, J=5.4, 14.8Hz, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 6.64-6.81 (m, 4H), 6.94 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H)。

[0654] LC-MS (METCR1410) :94% (UV), Rt=1.22min, m/z (ESI⁺) =377.1/379.1 [M+H]⁺

[0655] 2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-83)

[0656] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法B类似的方式,由3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-53) 合成褐色油状的标题化合物(56mg,纯度为90%,10%)。

[0657] LC-MS (METCR1410) :90% (UV), Rt=0.63min, m/z (ESI⁺) =225.2 [M+H]⁺

[0658] 方法C:在无异丙醇钛(IV)的情况下的环氧化物开环

[0659] 3-(环己基氨基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-84)

[0660] 在RT下向3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-39) (400mg, 2.79mmol) 溶解于EtOH (10mL) 的经搅拌溶液中, 添加环己胺 (2.5mL, 21.9mmol)。将反应混合物在RT下搅拌18h, 加热并在50℃下搅拌24h, 然后在真空中浓缩。将固体残留物溶解于热的EtOAc (25mL), 将溶液用庚烷 (25mL) 稀释, 通过在冷水浴中超声处理10min而冷却。通过过滤收集沉淀物, 在真空中干燥, 以提供320mg灰白色固体的3-(环己基氨基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (纯度为100%, 47%)。

[0661] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.01 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.02-1.10 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 7H), 1.19-1.32 (m, 2H), 1.62 (dt, J=3.5, 12.6Hz, 1H), 1.67-1.79 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.44-2.58 (m, 1H), 3.26 (p, J=6.4Hz, 1H), 3.91 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.01-4.18 (m, 1H), 6.99-7.17 (m, 1H)。

[0662] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t=0.70\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 243.2 [M+H]⁺

[0663] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基}戊酰胺

[0664] 在通过从中1:1EtOAc/庚烷中重结晶接着利用离子交换快速柱色谱法 (10g Isolute SCX柱体, 0-10% 7N甲醇氨在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-43) 合成获得灰白色固体的标题化合物 (203mg, 纯度为92%, 42%)。

[0665] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.26 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.91-1.02 (m, 7H), 1.24-1.38 (m, 3H), 1.59-1.70 (m, 4H), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.50 (dd, J=6.7, 11.7Hz, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.72 (dd, J=3.6, 6.2Hz, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 4.04 (d, J=6.2Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H)。

[0666] LC-MS (METCR0990): 92% (UV), $R_t=1.48\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 299.3 [M+H]⁺

[0667] 3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-86)

[0668] 在通过从1:2EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30) 合成灰白色固体的标题化合物 (365.5mg, 纯度为96%, 61%)。

[0669] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.01 (q, J=4.7Hz, 2H), 0.26-0.32 (m, 2H), 0.74 (dtt, J=4.8, 7.5, 15.2Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.5Hz, 3H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.87 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 6H)。

[0670] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), $R_t=0.75\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 263.1 [M+H]⁺

[0671] 3-[(环己基甲基)氨基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-87)

[0672] 在通过从EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30) 合成灰白色固体的标题化合物 (282mg, 纯度为100%, 47%)。

[0673] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.47-0.54 (m, 2H), 0.94 (ttd, J=4.1, 8.3, 9.2, 17.0Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.10-1.29 (m, 3H), 1.40 (dtt, J=3.4, 7.1, 14.5Hz, 1H), 1.63-1.83 (m, 5H), 2.39 (dd, J=7.1, 11.6Hz, 1H), 2.56 (dd, J=6.1, 11.6Hz, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 3.98 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)。

[0674] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t=0.82\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 269.1 [M+H]⁺

[0675] 4-[(1-[(环丙基甲基)氨基]丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔

丁酯 (I-88)

[0676] 在通过在95:5庚烷/EtOAc然后在90:10庚烷/EtOAc中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30)合成黄色固体的标题化合物(959mg,纯度为90%利用¹H NMR,48%)。

[0677] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.21(q,J=4.7Hz,2H),0.47-0.54(m,2H),0.90-0.99(m,1H),1.03(d,J=6.5Hz,3H),1.07-1.21(m,2H),1.45(s,9H),1.54-1.63(m,1H),1.63-1.78(m,2H),1.82-2.38(m,2H),2.47(dd,J=7.2,11.9Hz,1H),2.62-2.75(m,3H),3.08-3.21(m,3H),4.05(d,J=4.7Hz,1H),4.11(s,2H),7.15-7.25(m,1H)。

[0678] LC-MS(METCR0990):77%(UV),Rt=1.6min,m/z(ESI⁺)=370.3[M+H]⁺

3-(环己基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-89)

[0680] 在通过在Et₂O和庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30)合成标题化合物,并且以灰白色固体的形式获得(435mg,纯度为95%利用¹H NMR,73%)。

[0681] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.14-0.28(m,2H),0.45-0.58(m,2H),0.90-1.01(m,1H),1.09(d,J=6.5Hz,H),1.11-1.36(m,5H),1.57-2.06(m,7H),2.62(t,J=9.4Hz,1H),3.14(h,J=6.8Hz,2H),3.33(p,J=6.0Hz,1H),3.99-4.09(m,1H),7.34-7.45(m,1H)。

[0682] LC-MS(METCR1410):88%(UV),Rt=0.76min,m/z(ESI⁺)=255.6[M+H]⁺

N-(环丙基甲基)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-90)

[0684] 在通过在Et₂O和庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30)合成标题化合物,并且以灰白色固体(418mg,纯度为95%,74%)的形式获得。

[0685] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.14-0.26(m,2H),0.43-0.57(m,2H),0.87-1.01(m,11H),1.10(d,J=6.4Hz,3H),1.84(br.s,1H),2.34(d,J=11.4Hz,1H),2.58(d,J=11.4Hz,1H),3.02-3.23(m,3H),4.09(d,J=4.0Hz,1H),7.39(s,1H)。

[0686] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.74min,m/z(ESI⁺)=243.2[M+H]⁺

3-(环己基氨基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-91)

[0688] 在通过从1:2.5EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-环丙基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-31)合成标题化合物,并且以灰白色固体(355mg,纯度为100%利用¹H NMR,78%)的形式获得。

[0689] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.47-0.55(m,2H),0.74-0.82(m,2H),1.02(d,J=6.5Hz,3H),1.04-1.32(m,5H),1.58-1.65(m,1H),1.69-1.76(m,2H),1.84-1.90(m,1H),1.94-2.00(m,1H),2.49-2.57(m,1H),2.69-2.79(m,1H),3.22-3.28(m,1H),3.92(d,J=5.3Hz,1H),7.35(s,1H)。

[0690] LC-MS(METCR1410):无UV集成,Rt=0.59min,m/z(ESI⁺)=241.1[M+H]⁺

3-[(环己基甲基)氨基]-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-92)

[0692] 在通过从1:2.5EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-环丙基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-31)合成标题化合物,并且以白色固体(344mg,纯度为100%,72%)的形式获得。

[0693] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.44-0.56(m,2H),0.74-0.81(m,2H),0.87-0.97(m,

2H), 1.00 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.13-1.29 (m, 3H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 5H), 2.37 (dd, J=7.1, 11.7Hz, 1H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 1H), 3.95 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.33 (s, 1H)。

[0694] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.72min, m/z (ESI⁺) = 255.1 [M+H]⁺

[0695] 3-(苄基氨基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺 (I-93)

[0696] 在通过在1:4EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在60°C下由N-环丙基-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-31) 合成标题化合物, 并且以灰白色固体 (360mg, 纯度为96%, 63%) 的形式获得。

[0697] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.43-0.54 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.5Hz, 3H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 2H), 4.03 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H)。

[0698] LC-MS (METCR0990): 96% (UV), Rt=1.36min, m/z (ESI⁺) = 249.3 [M+H]⁺

[0699] 3-(环己基氨基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-94)

[0700] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-甲基-N-(2-甲基丙基)-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32) 合成白色固体的标题化合物 (310mg, 纯度为90%利用¹H NMR, 43%)。

[0701] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.95 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.15 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.18-1.35 (m, 5H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.66-2.77 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.40-3.49 (m, 1H), 4.20 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.31 (m, 1H)。

[0702] LC-MS (METCR1410): 73% (UV), Rt=0.81min, m/z (ESI⁺) = 257.2 [M+H]⁺

[0703] 3-[(环丙基甲基)氨基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-95)

[0704] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶接着从EtOAc中重结晶而进行纯化并且在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-甲基-N-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32) 合成灰白色固体的标题化合物 (320mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 44%)。

[0705] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.06-0.05 (m, 2H), 0.30-0.42 (m, 2H), 0.81 (d, J=6.7Hz, 6H), 0.90 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.11 (dd, J=26.2, 6.4Hz, 1H), 1.59-1.75 (m, 1H), 2.29 (dd, J=12.1, 7.4Hz, 1H), 2.45 (dd, J=12.1, 6.4Hz, 1H), 2.90-3.12 (m, 3H), 3.87 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.24 (s, 1H)。

[0706] 3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-96)

[0707] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-甲基-N-(2-甲基丙基)-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32) 合成灰白色固体的标题化合物 (242mg, 纯度为100%, 28%)。

[0708] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.87-1.01 (m, 15H), 1.11 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.81 (dt, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 2.36 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.60 (d, J=11.4Hz, 1H), 2.96-3.26 (m, 4H), 4.12 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.35 (s, 1H)。

[0709] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.76min, m/z (ESI⁺) = 245.6 [M+H]⁺

[0710] 2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁酰胺 (I-97)

[0711] 在通过从1:3EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在70℃下由3-甲基-N-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-32)合成标题化合物,并且以白色固体(382mg,纯度为100%,68%)的形式获得。

[0712] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.92(d, J=6.7Hz, 6H), 1.08(d, J=6.5Hz, 3H), 1.79(dp, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 3.01-3.09(m, 1H), 3.10-3.23(m, 3H), 3.36(dq, J=9.0, 14.4Hz, 1H), 3.43-3.58(m, 1H), 4.00(d, J=4.7Hz, 1H), 6.98-7.12(m, 1H)。

[0713] LC-MS(METCR1410):100%(UV), Rt=0.71min, m/z(ESI⁺)=257.1[M+H]⁺

[0714] 3-(苄基氨基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-98)

[0715] 在通过在1:4EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由3-甲基-N-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-32)合成标题化合物,并且以灰白色固体(301mg,纯度为98%,50%)的形式获得。

[0716] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.92(d, J=6.7Hz, 6H), 1.05(d, J=6.5Hz, 3H), 1.73-1.83(m, 1H), 2.99-3.07(m, 1H), 3.14-3.20(m, 1H), 3.20-3.27(m, 1H), 3.78-3.86(m, 2H), 4.09(d, J=4.7Hz, 1H), 7.12-7.22(m, 1H), 7.26-7.37(m, 5H)。

[0717] LC-MS(METCR1410):98%(UV), Rt=0.75min, m/z(ESI⁺)=265.5[M+H]⁺

[0718] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(丙烷-2-基)氨基]丁酰胺(I-99)

[0719] 在通过从EtOAc中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成灰白色固体的标题化合物(420mg,纯度为100%,95%)。

[0720] ^1H NMR(250MHz, DMSO-d₆) δ 0.81(d, J=6.5Hz, 3H), 0.87(s, 1H), 0.92-0.98(m, 6H), 1.06-1.22(m, 3H), 1.29-1.55(m, 2H), 1.64(d, J=10.8Hz, 5H), 2.79-3.06(m, 4H), 3.90(s, 1H), 5.34(s, 1H), 7.69(t, J=5.9Hz, 1H)。

[0721] LC-MS(METCR1410):100%(UV), Rt=0.79min, m/z(ESI⁺)=257.1[M+H]⁺

[0722] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[[四氢吡喃-4-基]甲基]氨基]丁酰胺(I-100)

[0723] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成灰白色固体的标题化合物(500mg,纯度为88%利用 ^1H NMR,81%)。

[0724] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.89-0.98(m, 2H), 1.03(d, J=6.5Hz, 3H), 1.10-1.37(m, 7H), 1.42-1.52(m, 1H), 1.69-1.76(m, 7H), 2.47(dd, J=7.0, 11.9Hz, 1H), 2.67(dd, J=5.9, 11.9Hz, 1H), 3.05-3.20(m, 2H), 3.33-3.43(m, 2H), 3.94-4.01(m, 2H), 4.04(d, J=4.9Hz, 1H), 7.12-7.23(m, 1H)。

[0725] LC-MS(METCR1416):100%(UV), Rt=2.66min, m/z(ESI⁺)=313.5[M+H]⁺

[0726] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁酰胺(I-101)

[0727] 以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(300mg,纯度为10%,8%)的形式获得,将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0728] N-(环己基甲基)-3-[(环丙基甲基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-102)

[0729] 在通过从1:2EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成

标题化合物,并且以灰白色固体(337mg,纯度为100%,71%)的形式获得。

[0730] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.07-0.19(m,2H),0.45-0.54(m,2H),0.85-0.99(m,3H),1.01(d,J=6.5Hz,3H),1.10-1.28(m,3H),1.41-1.52(m,1H),1.62-1.69(m,1H),1.69-1.76(m,4H),2.41(dd,J=7.4,12.1Hz,1H),2.56(dd,J=6.4,12.1Hz,1H),3.04-3.12(m,2H),3.12-3.20(m,1H),3.99(d,J=5.0Hz,1H),7.33(s,1H)。

[0731] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=0.81\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=269.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0732] 3-(环己基氨基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-103)

[0733] 在通过从1:2EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成灰白色粉末的标题化合物(441mg,纯度为100%,69%)。

[0734] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.90-1.05(m,7H),1.10-1.30(m,6H),1.41-1.52(m,1H),1.59-1.67(m,2H),1.68-1.76(m,6H),1.81-1.89(m,1H),1.91-1.99(m,1H),2.49(tt,J=3.7,10.5Hz,1H),3.03-3.10(m,1H),3.14-3.21(m,1H),3.21-3.27(m,1H),3.91(d,J=5.2Hz,1H),7.27-7.35(m,1H)。

[0735] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=0.87\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=297.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0736] 4-[(1-[(环己基甲基)氨基羰基]-1-羟基丙烷-2-基)氨基]甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(I-104)

[0737] 在通过从庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60°C下由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成标题化合物,并且以灰白色固体(410mg,纯度为85%利用 ^1H NMR,66%)的形式获得。

[0738] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.84-1.00(m,2H),1.08(d,J=6.5Hz,3H),1.10-1.28(m,6H),1.39-1.51(m,11H),1.59-1.79(m,6H),2.50(dd,J=7.0,11.9Hz,1H),2.65-2.77(m,3H),3.04-3.19(m,3H),3.98-4.23(m,3H),7.10-7.21(m,1H)。

[0739] N-[(1S,4S)-4-[(1-[(环己基甲基)氨基羰基]-1-羟基-丙烷-2-基)氨基]环己基]氨基甲酸叔丁酯(I-105)

[0740] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,然后0-20%MeOH在TBME中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60°C下然后在70°C下由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(552mg,纯度为93%利用 ^1H NMR,82%)的形式获得。

[0741] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.83-1.07(m,5H),1.07-1.41(m,7H),1.41-1.50(m,10H),1.53-1.82(m,9H),2.59-2.76(m,1H),2.97-3.31(m,3H),3.55-3.71(m,1H),3.95(d,J=4.7Hz,1H),4.40-4.70(m,1H),7.12(t,J=5.7Hz,1H)。

[0742] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=0.93\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=412.6[\text{M}+\text{H}]^+$

[0743] 3-(环己基氨基)-N-[2-(环己氧基)乙基]-2-羟基丁酰胺(I-106)

[0744] 在通过在Et₂O中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在50-70°C下由N-[2-(环己氧基)乙基]-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-35)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(247mg,纯度为100%,63%)的形式获得。

[0745] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.91-1.02(m,4H),1.03-1.38(m,10H),1.41-2.03(m,

9H), 2.40-2.59 (m, 1H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.34-3.59 (m, 4H), 3.94 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.54 (s, 1H)。

[0746] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.89min, m/z (ESI⁺) = 327.6 [M+H]⁺

[0747] 2-[3-(苄基氨基)-2-羟基丁酰胺基]乙酸甲酯 (I-107)

[0748] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% MeOH在DCM中的梯度, 然后10g SNAP KP-SIL柱体, 2-12% MeOH在DCM中的梯度) 进行2次纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70℃下由2-[3-甲基环氧乙烷-2-基]甲酰胺基]乙酸甲酯 (I-36) 合成标题化合物, 并且以黄色粘稠油 (594mg, 纯度为77%, 63%) 的形式获得。

[0749] LC-MS (METCR0990): 77% (UV), Rt=1.32min, m/z (ESI⁺) = 281.2 [M+H]⁺

[0750] 3-(苄基氨基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-108)

[0751] 在通过在1:5EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在50-60℃下由3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-39) 合成标题化合物, 并且以灰白色固体 (148mg, 纯度为96%, 33%) 的形式获得。

[0752] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.13-1.19 (m, 6H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.04 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.06-4.15 (m, 1H), 6.89-7.00 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H)。

[0753] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), Rt=0.65min, m/z (ESI⁺) = 251.1 [M+H]⁺

[0754] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]己酰胺 (I-109)

[0755] 在通过在1:5EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在60℃下由N-(环丙基甲基)-3-丙基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-44) 合成标题化合物, 并且以灰白色固体 (360mg, 纯度为90%利用¹H NMR, 57%) 的形式获得。

[0756] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.27 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.87-1.00 (m, 4H), 1.22-1.55 (m, 6H), 1.56-1.76 (m, 3H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.64 (dd, J=5.9, 12.1Hz, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 2H), 4.11 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.11-7.25 (m, 1H)。

[0757] LC-MS (METCR1410): 52% (UV), Rt=0.72min, m/z (ESI⁺) = 299.1 [M+H]⁺

[0758] 4-[(1-[环己基甲基]氨基)羰基]-1-羟基丁烷-2-基]氨基]甲基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-110)

[0759] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70℃下由N-(环己基甲基)-3-乙基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-45) 合成标题化合物, 并且以灰白色结晶固体 (600mg, 纯度为96%, 61%) 的形式获得。

[0760] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.87-0.99 (m, 5H), 1.05-1.28 (m, 5H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.61 (m, 4H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 4H), 2.44 (dd, J=7.2, 11.9Hz, 1H), 2.60 (dd, J=6.0, 11.8Hz, 1H), 2.63-2.75 (m, 2H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 4.01 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.03-4.19 (m, 2H), 7.23 (t, J=5.6Hz, 1H)。

[0761] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), Rt=0.9min, m/z (ESI⁺) = 426.8 [M+H]⁺

[0762] 3-(环己基氨基)-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺 (I-111)

[0763] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP Ultra柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在70℃下由N-(环己基甲基)-3-乙基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-45)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(400mg,纯度为76%利用¹H NMR,72%)的形式获得。

[0764] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.88-0.96(m,3H),0.96-1.09(m,3H),1.09-1.36(m,7H),1.42-1.52(m,2H),1.54-1.76(m,8H),1.78-1.88(m,2H),1.93-1.99(m,1H),2.47(tt,J=3.7,10.4Hz,1H),3.00-3.18(m,3H),3.97(d,J=5.2Hz,1H),7.21-7.31(m,1H)。

[0765] LC-MS(METCR1410):51%(UV),Rt=0.85min,m/z(ESI⁺)=311.7[M+H]⁺

[0766] 3-[(1-[(环己基甲基)氨基]氨基)-1-羟基丁烷-2-基]氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(I-112)

[0767] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行(50g SNAP KP-SIL柱体,0-20%MeOH在庚烷中的梯度)纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似方式,在60℃下然后在70℃下由N-(环己基甲基)-3-乙基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-45)合成标题化合物,并且以无色胶(630mg,纯度为85%利用¹H NMR,50%)的形式获得。

[0768] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ0.71-1.02(m,6H),1.09-1.21(m,2H),1.29-1.55(m,11H),1.57-1.81(m,6H),2.46-3.22(m,5H),3.46-3.79(m,3H),3.90-4.06(m,2H),4.25-4.41(m,1H),6.53-7.21(m,1H)。

[0769] LC-MS(METCR1410):47%(UV),Rt=0.88min,m/z(ESI⁺)=398.8[M+H]⁺

[0770] N-(环丙基甲基)-3-[(环丙基甲基)氨基]-2-羟基-5-甲基己酰胺(I-113)

[0771] 在通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基-丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(240mg,纯度为98%利用¹H NMR,58%)的形式获得。

[0772] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.11-0.28(m,4H),0.46-0.58(m,4H),0.86-1.04(m,8H),1.20-1.39(m,2H),1.59-1.71(m,1H),2.47(dd,J=7.4,12.3Hz,1H),2.67(dd,J=6.6,12.3Hz,1H),3.07-3.22(m,3H),4.17(d,J=4.1Hz,1H),7.07-7.19(m,1H)。

[0773] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.81min,m/z(ESI⁺)=269.2[M+H]⁺

[0774] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]己酰胺(I-114)

[0775] 在将通过在EtOAc/庚烷中研碎所获得的滤液加以浓缩之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成灰白色固体的标题化合物(400mg,纯度为55%利用¹H NMR,53%)。

[0776] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.16-0.27(m,2H),0.44-0.57(m,2H),0.88(d,J=6.5Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),0.93-1.00(m,1H),1.12-1.39(m,3H),1.49-1.72(m,4H),2.46-2.52(m,1H),2.56-2.63(m,3H),2.97-3.04(m,1H),3.08-3.22(m,2H),3.31-3.43(m,2H),3.93-4.04(m,2H),4.10(d,J=4.3Hz,1H),6.95-7.05(m,1H)。

[0777] LC-MS(METCR1410):77%(UV),Rt=0.82min,m/z(ESI⁺)=313.3[M+H]⁺

[0778] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-([(3S)-四氢呋喃-3-基]甲基]氨基]己酰胺(I-115)

[0779] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度然后0-30%MeOH在TBME中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下然后在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基-丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(333mg,纯度为85%利用¹H NMR,79%)的形式获得。

[0780] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ0.04-0.33(m,2H),0.40-0.62(m,2H),0.84-0.98(m,7H),1.12-1.26(m,2H),1.48-1.71(m,3H),1.92-2.18(m,1H),2.22-2.47(m,1H),2.57-2.79(m,2H),2.95-3.08(m,1H),3.10-3.23(m,2H),3.42-3.59(m,1H),3.66-3.85(m,2H),3.85-3.96(m,2H),4.11(d,J=4.2Hz,1H),6.98(s,1H)。

[0781] LC-MS(METCR1278):78%(UV),Rt=1.44min,m/z(ESI⁺)=299.1[M+H]⁺

[0782] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-([(3R)四氢呋喃-3-基]甲基)氨基}己酰胺(I-116)

[0783] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度然后0-30%MeOH在TBME中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在60℃下然后在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基-丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(304mg,纯度为93%,79%)的形式获得。

[0784] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ0.16-0.26(m,2H),0.44-0.60(m,2H),0.82-0.98(m,8H),1.10-1.27(m,2H),1.51-1.68(m,3H),1.96-2.13(m,1H),2.26-2.45(m,1H),2.58-2.78(m,2H),2.93-3.06(m,1H),3.11-3.21(m,2H),3.42-3.59(m,1H),3.65-3.82(m,1H),3.82-3.96(m,2H),4.11(d,J=4.2Hz,1H),6.98(s,1H)。

[0785] LC-MS(METCR1278):93%(UV),Rt=1.44min,m/z(ESI⁺)=299.1[M+H]⁺

[0786] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(3-甲氧基丙基)氨基]-5-甲基己酰胺(I-117)

[0787] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基-丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(225mg,纯度为100%利用¹H NMR,54%)的形式获得。

[0788] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.19-0.24(m,2H),0.48-0.53(m,2H),0.87-0.94(m,7H),0.94-1.03(m,1H),1.19(ddd,J=3.5,9.7,13.9Hz,1H),1.32(ddd,J=4.8,9.8,14.4Hz,1H),1.53-1.65(m,1H),1.71-1.94(m,3H),2.66-2.80(m,1H),2.88-2.97(m,1H),3.08-3.21(m,3H),3.31-3.36(m,3H),3.39-3.57(m,2H),4.20(d,J=3.8Hz,1H),7.08(br.m,1H)。

[0789] LC-MS(METCR1410):87%(UV),Rt=0.80min,m/z(ESI⁺)=287.3[M+H]⁺

[0790] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[(四氢呋喃-3-基)甲基]氨基}己酰胺(I-118)

[0791] 在利用离子交换快速柱色谱法(5g Isolute SCX-2柱体,1-5%7N甲醇氨在DCM中的梯度)进行两次纯化接着在庚烷中研碎之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基-丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(219mg,纯度为97%,59%)的形式获得。

[0792] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.17-0.27(m,2H),0.45-0.56(m,2H),0.89(d,J=

6.6Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.94-1.01 (m, 1H), 1.14-1.29 (m, 3H), 1.52-1.64 (m, 3H), 2.01-2.11 (m, 1H), 2.30-2.43 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.74 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.11 (d, J=4.1Hz, 1H), 6.90-7.06 (m, 1H)。

[0793] LC-MS (METCR0990) :97% (UV), Rt=1.48min, m/z (ESI⁺) =299.3 [M+H]⁺

[0794] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[[(四氢呋喃-2-基) 甲基] 氨基] 己酰胺 (I-119)

[0795] 在利用离子交换快速柱色谱法 (5g Isolute SCX-2柱体, 1-5% 7N 甲醇氨在DCM中的梯度) 进行纯化接着在庚烷中研碎之后, 以与的一般步骤2 (一般方案4) 的方法类似的方式, 在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-47) 合成标题化合物, 并且以黄色粉末 (175mg, 纯度为98%, 48%) 的形式获得。

[0796] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.15-0.28 (m, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.75-1.02 (m, 8H), 1.13-1.23 (m, 1H), 1.27-1.31 (m, 1H), 1.46-1.67 (m, 3H), 1.85-2.05 (m, 3H), 2.57-2.69 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 1H), 2.98-3.23 (m, 3H), 3.71-3.80 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 4.11 (t, J=3.9Hz, 1H), 6.99-7.18 (m, 1H)。

[0797] LC-MS (METCR0990) :98% (UV), Rt=1.54min, m/z (ESI⁺) =299.3 [M+H]⁺

[0798] 3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基] 丙酰胺 (I-120)

[0799] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-环丙基-N-(环丙基甲基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-49) 合成灰白色固体的标题化合物 (390mg, 纯度为100%, 88%)。

[0800] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.05-0.12 (m, 1H), 0.22 (q, J=5.0Hz, 2H), 0.40-0.48 (m, 3H), 0.49-0.55 (m, 2H), 0.79-0.86 (m, 1H), 0.92-1.02 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.20 (dd, J=3.7, 9.8Hz, 1H), 2.45 (dd, J=7.2, 12.0Hz, 1H), 2.59 (dd, J=5.6, 12.0Hz, 1H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.98 (dt, J=2.2, 11.4Hz, 2H), 4.13 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H)。

[0801] LC-MS (METCR1410) :100% (UV), Rt=0.71min, m/z (ESI⁺) =297.1 [M+H]⁺

[0802] 3-(苄基氨基)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-121)

[0803] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-环丙基-N-(环丙基甲基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-49) 合成灰白色固体的标题化合物 (278mg, 纯度为97%, 63%)。

[0804] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.00-0.09 (m, 1H), 0.22 (q, J=5.0Hz, 2H), 0.37-0.47 (m, 3H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.83-0.92 (m, 1H), 0.93-1.03 (m, 1H), 2.31 (dd, J=3.6, 9.8Hz, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.72-3.86 (m, 2H), 4.21 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.95-7.04 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 5H)。

[0805] LC-MS (METCR1410) :97% (UV), Rt=0.8min, m/z (ESI⁺) =289.5 [M+H]⁺

[0806] 3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲氧基戊酰胺 (I-122)

[0807] 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲氧基-乙基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-50) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (155mg, 纯度为90%,

81%)。使粗产物悬浮于庚烷中,并且在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0808] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.24 (m, 2H), 0.45-0.53 (m, 2H), 0.90-0.98 (m, 1H), 1.67-1.72 (m, 2H), 3.02-3.19 (m, 3H), 3.28-3.38 (m, 3H), 3.41-3.56 (m, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.12 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 6H)。

[0809] LC-MS (METCR1410): 90% (UV), R_t =0.75-0.90min (两个峰), m/z (ESI⁺) = 307.5 [M+H]⁺

[0810] 3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(四氢吡喃-4-基)丙酰胺 (I-123)

[0811] 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70°C下由N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃-4-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-51) 合成标题化合物, 并且以黄色粘稠油 (134mg, 纯度为56%, 52%) 的形式获得。将粗产物悬浮于庚烷中, 并且在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0812] LC-MS (METCR1410): 56% (UV), R_t =0.8min, m/z (ESI⁺) = 333.3 [M+H]⁺

[0813] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基]氨基]-5-苯基戊酰胺 (I-124)

[0814] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70°C下由N-(环丙基甲基)-3-(2-苯基-乙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-52) 合成标题化合物, 并且以灰白色固体 (590mg, 纯度为90%, 97%) 的形式获得。

[0815] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.23 (m, 2H), 0.45-0.51 (m, 2H), 0.89-0.98 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.47-1.63 (m, 3H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.62-2.75 (m, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.35 (tdd, J=2.2, 4.7, 11.8Hz, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.07 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 4H), 7.26-7.30 (m, 2H)。

[0816] LC-MS (METCR1410): 90% (UV), R_t =0.89min, m/z (ESI⁺) = 361.6 [M+H]⁺

[0817] 方法D: 溶解于甲醇的甲胺的环氧化物开环

[0818] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺 (I-125)

[0819] 将N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-27) (纯度为86%, 300mg, 1.14mmol) 溶解于33%甲胺乙醇溶液 (3mL, 24.1mmol) 的溶液在密封管中在RT下搅拌42h。添加溶解于乙醇 (1mL) 的33%甲胺, 使反应混合物在RT下静置24h。将反应混合物在真空中浓缩以获得固体, 将该固体溶解于热的EtOAc (5mL)。将溶液用庚烷 (15mL) 稀释, 在超声浴中冷却5min。通过过滤收集所形成的沉淀物, 在真空中在40°C下干燥1h, 以获得265mg灰白色固体的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(甲基氨基)-丁酰胺 (纯度为100%, 81%)。

[0820] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.01 (d, J=6.5Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.95-3.06 (m, 1H), 4.10 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.40-4.51 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H)。

[0821] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), R_t =0.72min, m/z (ESI⁺) = 257.0/259.0 [M+H]⁺

[0822] 一般步骤3 (一般方案4): N-甲酰化

[0823] 方法A: 直接添加乙酸酐

[0824] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-126)

[0825] 向N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-54, 纯度为

85%，120mg，0.29mmol）和甲酸（75 μ L，1.91mmol）的经搅拌悬浮液中，逐滴添加乙酸酐（0.5mL）。将反应物在RT下在密封小玻璃瓶中搅拌1h。将反应混合物用冰/水（1mL）淬灭，使溶液分配在饱和NaHCO₃（5mL）和EtOAc（2 \times 5mL）之间。将各有机层合并，在硫酸钠上干燥，过滤，在真空中浓缩。将粗产物利用制备型LC（酸性pH值，标准洗脱法）进行两次纯化，以提供8mg褐色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺（纯度为100%，7%）。

[0826] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.34 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.11-4.21 (m, 1H), 4.40 (dd, J=6.1, 15.1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=6.3, 15.1Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[0827] LC-MS (METCR1416): 100% (UV), Rt=3.88min, m/z (ESI⁺) = 377.1/379.1 [M+H]⁺

[0828] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(3-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-127)

[0829] 以与一般步骤3（一般方案4）的方法A类似的方式，由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(3-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-56) 合成黄色粘稠油状的标题化合物（273mg，纯度为91%，94%），将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0830] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.42-4.51 (m, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.76 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.79-6.84 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.32 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 8.28 (s, 1H)。

[0831] LC-MS (METCR1278): 91% (UV), Rt=1.93min, m/z (ESI⁺) = 377.0/379.0 [M+H]⁺

[0832] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(4-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-128)

[0833] 以与一般步骤3（一般方案4）的方法A类似的方式，由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(4-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-57) 合成褐色固体的标题化合物（273mg，纯度为90%利用¹H NMR, 89%），将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0834] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.33 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.33-4.39 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.59-4.64 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.20 (s, 1H)。

[0835] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-129)

[0836] 以与一般步骤3（一般方案4）的方法A类似的方式，由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(苯基)氨基]丁酰胺 (I-58) 合成褐色固体的标题化合物（273mg，纯度为81%，84%），将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0837] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H), 4.43-4.50 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 3H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 8.28 (s, 1H)。

[0838] LC-MS (METCR1278): 81% (UV), Rt=1.9min, m/z (ESI⁺) = 346.9/348.9 [M+H]⁺

[0839] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(5-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-130)

[0840] 以与一般步骤3（一般方案4）的方法A类似的方式，由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(5-氟-2-甲氧基苯基)氨基]-2-羟基丁酰胺 (I-65) 合成褐色粘稠油状的标题化合物（217mg，纯

度为98%,96%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0841] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.33 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.15-4.21 (m, 1H), 4.37-4.51 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[0842] LC-MS (METCR1278): 98% (UV), $R_t=2.05\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 394.9/396.9 [M+H]⁺

[0843] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(4-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-羟基-丁酰胺 (I-131)

[0844] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(4-氟-2-甲氧基苯基) 氨基]-2-羟基丁酰胺 (I-66) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (340mg, 纯度为96%, 85%)。

[0845] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.86-1.22 (m, 3H), 3.76-3.82 (m, 3H), 3.97-4.12 (m, 1H), 4.24-4.72 (m, 3H), 6.00-6.24 (m, 1H), 6.76-6.84 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 1H), 7.18-7.58 (m, 5H), 8.00-8.39 (m, 1H), 8.45-8.66 (m, 1H)。

[0846] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), $R_t=1.04\sim 1.20\text{min}$ (两个峰), m/z (ESI⁺) = 395.1/397.1 [M+H]⁺

[0847] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-3-甲基-丁酰胺 (I-132)

[0848] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基]-3-甲基丁酰胺 (I-62) 合成褐色自由流动油状的标题化合物 (242mg, 纯度为96%, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0849] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), $R_t=1.20\sim 1.30\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 391.0/393.0 [M+H]⁺

[0850] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-3-苯基-丙酰胺 (I-133)

[0851] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基]-3-苯基丙酰胺 (I-63) 合成褐色粘稠油状的标题化合物 (255mg, 纯度为100%, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0852] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.86 (s, 3H), 4.21 (dd, $J=15.1, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J=15.1, 7.0\text{Hz}$, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.83 (td, $J=7.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.95 (m, 2H), 6.97 (dd, $J=8.3, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 4H), 7.26-7.32 (m, 2H), 8.26 (s, 1H)。

[0853] LC-MS (METCR1278): 100% (UV), $R_t=2.13\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 439.0/441.0 [M+H]⁺

[0854] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-134)

[0855] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基]丁酰胺 (I-72) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (250mg, 纯度为83%, 62%)。

[0856] LC-MS (METCR1410) :83% (UV) ,Rt=1.07~1.30min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =405.1/407.0[M+H]⁺

[0857] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-135)

[0858] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]戊酰胺 (I-79) 合成黄色粘稠油状的标题化合物(150mg,纯度为85%利用¹H NMR,62%)。

[0859] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.67-1.08 (m, 4H) , 1.38-1.58 (m, 1H) , 3.58-3.73 (m, 1H) , 3.74-3.81 (m, 3H) , 4.15-4.45 (m, 3H) , 5.81-6.34 (m, 1H) , 6.89-7.04 (m, 1H) , 7.08-7.52 (m, 7H) , 7.98-8.36 (m, 1H) , 8.41-8.69 (m, 1H) 。

[0860] LC-MS (METCR1410) :99% (UV) ,Rt=1.05-1.25min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =391.0/393.0[M+H]⁺

[0861] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-5-甲基-己酰胺 (I-136)

[0862] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-5-甲基己酰胺 (I-64) 合成黄色粘稠油状的标题化合物(140mg,纯度为87%,48%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0863] LC-MS (METCR1410) :87% (UV) ,Rt=1.08-1.30min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =419.1/421.1[M+H]⁺

[0864] 2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-137)

[0865] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案4)的方法A类似的方式,由2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺 (I-83) 合成橙色油状的标题化合物(18mg,纯度为91%,26%)。

[0866] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.37 (d, J=7.2Hz, 3H) , 3.87 (s, 3H) , 4.14 (q, J=7.0Hz, 1H) , 4.69 (s, 1H) , 5.45-5.63 (m, 1H) , 6.95-7.05 (m, 3H) , 7.14-7.18 (m, 1H) , 7.32-7.38 (m, 1H) , 8.08 (s, 1H) 。

[0867] LC-MS (METCR1410) :91% (UV) ,Rt=0.60-0.85min(宽峰) ,m/z (ESI⁺) =253.0[M+H]⁺

[0868] 方法B:直接添加乙酸酐接着进行水解

[0869] 3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-138)

[0870] 向3-(环己基氨基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-94,287μL,1.09mmol) 溶解于甲酸(292μL,7.58mmol)的经搅拌悬浮液中,逐滴添加乙酸酐(3mL),将反应物在RT下搅拌18h。将混合物用饱和NaHCO₃(4mL)淬灭,将水层用EtOAc(2×5mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得粗产物,将该粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化。将所获得的黄色油溶解于1:1MeOH/THF(4mL)并添加2M NaOH(2mL)。将反应物在RT下搅拌2h,在真空中去除THF和MeOH,将水层用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供332mg澄清油状的3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(纯度为89%,95%)。

[0871] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.90-0.95 (m, 6H), 1.21-1.28 (m, 3H), 1.28-1.36 (m, 5H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.72-1.92 (m, 3H), 2.07-2.30 (m, 2H), 3.01-3.20 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 4.02 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.22 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 8.08 (s, 1H)。

[0872] LC-MS (METCR1410) : 89% (UV), $R_t=0.95-1.15$ (两个峰), m/z (ESI⁺) = 285.2 [M+H]⁺

[0873] 3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-139)

[0874] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法B类似的方式, 由3-[环丙基甲基]氨基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-95) 合成澄清油状的标题化合物 (300mg, 纯度为80% 利用 ^1H NMR, 74%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0875] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.23-0.32 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H), 0.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.29 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.75-1.86 (m, 1H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 3H), 3.97-4.06 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。

[0876] LC-MS (METCR1410) : 96% (UV), $R_t=0.90-1.01\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 257.2 [M+H]⁺

[0877] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-140)

[0878] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法B类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(环己基氨基)-2-羟基丁酰胺 (I-55) 合成无色固体的标题化合物 (97mg, 纯度为75%, 63%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0879] LC-MS (METCR1410) : 75% (UV), $R_t=1.14-1.36\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 353.0/355.0 [M+H]⁺

[0880] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-141)

[0881] 在0°C下向在密封管中的冰冷却乙酸酐 (0.18mL, 1.91mmol) 中添加甲酸 (0.1mL, 2.54mmol)。将反应物在50°C下搅拌1h, 在RT下添加干燥的THF (2.5mL)。使混合物在冰浴中冷却, 添加N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[环己基甲基]氨基]-2-羟基丁酰胺 (I-67, 250mg, 0.73mmol) 溶解于干燥THF (2.5mL) 的溶液。将反应物在RT下搅拌2h, 在35°C下加热4h并且在RT下搅拌18h。使混合物分配在饱和NaHCO₃ (15mL) 和EtOAc (2×10mL) 之间。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩以提供无色的油, 将该油溶解于1:1MeOH/THF (6mL)。添加2N NaOH (2mL), 将反应物在RT下搅拌1h。使混合物分配在EtOAc (15mL) 和水 (15mL) 之间。将水层用EtOAc (2×10mL) 萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 以提供无色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (133mg, 纯度为80% 利用 ^1H NMR, 40%)。

[0882] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.80-1.01 (m, 2H), 1.10-1.34 (m, 6H), 1.63-1.80 (m, 6H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.86 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.38-4.51 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.87-8.25 (m, 1H)。

[0883] LC-MS (METCR1278) : 95% (UV), $R_t=1.90-2.25\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 367.4/369.4 [M+H]⁺

[0884] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酰胺 (I-142)

[0885] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法B类似方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[2-甲氧基苯基]氨基]丙酰胺 (I-70) 合成浅黄色油状的标题化合物 (239mg, 纯度为80% 利用 ^1H NMR, 57%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0886] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.78 (s, 3H), 3.95 (dd, $J=2.4, 14.6\text{Hz}$, 1H), 4.09 (dd, J

=7.9, 14.6Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 5.29 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 8.06-8.22 (m, 1H)。

[0887] LC-MS (METCR1410): 80% (UV), Rt=1.03min, m/z (ESI⁺) = 363.0/365.0 [M+H]⁺

[0888] 方法C: 预形成混合酸酐

[0889] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基丁酰胺 (I-143)

[0890] 在0℃下向冰冷冷却的乙酸酐 (129μL, 1.37mmol) 中逐滴添加甲酸 (67μL, 1.69mmol)。将混合物在50-60℃下加热2h再冷却至RT。将溶液用干燥的THF (4mL) 稀释并冷却至0℃。添加3-(苄基氨基)-N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基丁酰胺 (I-59, 纯度为90%, 195mg, 0.53mmol) 溶解于干燥THF (4mL) 的溶液, 将反应物在RT下搅拌18h。将混合物在真空中浓缩, 以提供205mg黄色粘稠油状的3-(N-苄基甲酰胺基)-N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基丁酰胺 (纯度为83%, 89%), 将其在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0891] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.09 (d, J=7.1Hz, 3H), 3.93 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.42-4.51 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 8.27 (s, 1H)。

[0892] LC-MS (MET-μHPLC-AB-101): 83% (UV), Rt=2.87min, m/z (ESI⁺) = 361.1/363.1 [M+H]⁺

[0893] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-144)

[0894] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(丙烷-2-基) 氨基] 丁酰胺 (I-60) 合成粉色粘稠油状的标题化合物 (213mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 87%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0895] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.26 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.87 (七, J=6.7Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.39-4.50 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.39-7.51 (m, 1H), 8.08-8.11 (m, 1H)。

[0896] LC-MS (METCR1410): 92% (UV), Rt=0.95-1.10min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 313.0/315.0 [M+H]⁺

[0897] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(四氢吡喃-4-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-145)

[0898] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基) 氨基] 丁酰胺 (I-61) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (180mg, 纯度为62%, 88%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0899] LC-MS (METCR1410): 62% (UV), Rt=1.03min, m/z (ESI⁺) = 355.0/357.0 [M+H]⁺

[0900] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-146)

[0901] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(2,2-二甲基丙基) 氨基] -2-羟基丁酰胺 (I-68) 合成黄色固体的标题化合物 (220mg, 纯度为85%利用¹H NMR, 67%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0902] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.82-0.90 (m, 9H), 1.12-1.27 (m, 3H), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.48-3.57 (m, 1H), 3.64 (qd, J=3.0, 7.2Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 4.21-4.36 (m, 2H), 6.17-6.29 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 3H), 7.88-8.33 (m, 1H), 8.46-8.67 (m,

1H)。

[0903] LC-MS (METCR1410) :98% (UV) ,Rt=1.04-1.02min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =341.0/343.0[M+H]⁺

[0904] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]丁酰胺 (I-147)

[0905] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[[四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]丁酰胺(I-69)合成无色粘稠油状的标题化合物(188mg,纯度为90%利用¹H NMR,88%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0906] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.22-1.28 (m,4H) ,1.51-1.70 (m,3H) ,1.93 (dq,J=3.7,11.3Hz,1H) ,3.16 (qd,J=7.2,14.2Hz,2H) ,3.40 (td,J=2.1,11.9Hz,2H) ,3.89 (q,J=7.1Hz,1H) ,4.00 (dd,J=3.2,11.5Hz,2H) ,4.35 (s,1H) ,4.38-4.51 (m,2H) ,6.40-6.68 (m,1H) ,7.12-7.18 (m,1H) ,7.23-7.30 (m,3H) ,7.36-7.53 (m,1H) ,7.92-8.12 (m,1H)。

[0907] LC-MS (METCR1410) :98% (UV) ,Rt=0.92-1.00min (两个峰) ,m/z (ESI⁺) =369.0/371.0[M+H]⁺

[0908] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-148)

[0909] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-71)合成无色粘稠油状的标题化合物(325mg,纯度为99%,62%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0910] ¹H NMR (250MHz,氯仿-d) δ0.83-1.03 (m,2H) ,1.14-1.29 (m,4H) ,1.32 (d,J=7.2Hz,3H) ,1.38-1.54 (m,1H) ,1.55-1.63 (m,2H) ,1.74 (s,2H) ,3.12 (dh,J=6.4,19.6Hz,2H) ,3.84-3.94 (m,3H) ,4.04-4.24 (m,1H) ,4.63-4.70 (m,1H) ,6.28 (s,1H) ,6.94-7.02 (m,2H) ,7.08-7.20 (m,2H) ,7.29-7.41 (m,1H) ,8.07 (s,1H)。

[0911] LC-MS (METCR1410) :99% (UV) ,Rt=1.04-1.20min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =349.1[M+H]⁺

[0912] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-149)

[0913] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[(丙烷-2-基)氨基]丁酰胺(I-73)合成无色粘稠油状的标题化合物(110mg,纯度为85%利用¹H NMR,78%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0914] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.22-1.31 (m,9H) ,1.66-1.73 (m,6H) ,3.78-3.88 (m,1H) ,3.93 (q,J=7.1Hz,1H) ,4.15-4.16 (m,1H) ,6.53-6.74 (m,1H) ,7.18-7.22 (m,1H) ,7.23-7.27 (m,2H) ,7.30-7.36 (m,1H) ,7.39-7.47 (m,1H) ,8.06-8.20 (m,1H)。

[0915] LC-MS (METCR1410) :89% (UV) ,Rt=1.04-1.20min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =341.0/343.0[M+H]⁺

[0916] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-150)

[0917] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似方式,由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-(环己基氨基)-2-羟基丁酰胺(I-74)合成无色粘稠油状的标题化合物(150mg,纯度为70%利用¹H NMR,61%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0918] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.23-1.28 (m, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 10H), 1.74-1.88 (m, 5H), 3.33 (tt, $J=4.0, 11.9\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.98 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 8.06-8.24 (m, 1H)。

[0919] LC-MS (METCR1410) : 71% (UV), $R_t=0.94\text{min}$ (宽峰), m/z (ESI⁺) = 381.2/383.2 [M+H]⁺

[0920] N-叔丁基-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-151)

[0921] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-叔丁基-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基] 丁酰胺 (I-75) 合成米色结晶固体的标题化合物 (117mg, 纯度为98% 利用 ^1H NMR, 58%)。

[0922] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.32 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 9H), 3.84-3.93 (m, 3H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.48-4.61 (m, 1H), 6.21-6.36 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 8.03-8.46 (m, 1H)。

[0923] 2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-152)

[0924] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基]-N-(丙烷-2-基) 丁酰胺 (I-76) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (217mg, 纯度为88%, 82%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0925] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.12-1.21 (m, 6H), 1.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.86-3.90 (m, 3H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.86-6.94 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.15 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 8.03-9.12 (m, 1H)。

[0926] LC-MS (METCR1278) : 88% (UV), $R_t=1.40-1.75\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 295.0 [M+H]⁺

[0927] 3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-153)

[0928] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-[(2,2-二甲基丙基) 氨基]-2-羟基-N-(丙烷-2-基) 丁酰胺 (I-77) 合成灰白色固体的标题化合物 (217mg, 纯度为79%, 93%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0929] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.89-1.01 (m, 9H), 1.15-1.18 (m, 6H), 1.19-1.29 (m, 3H), 2.98 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 3.20 (d, $J=14.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.21-4.39 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.79-6.94 (m, 1H), 7.92-8.34 (m, 1H)。

[0930] LC-MS (METCR1278) : 79% (UV), $R_t=1.50-1.80\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 259.1 [M+H]⁺

[0931] N-[4-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-3-羟基-4-氧代丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺 (I-154)

[0932] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基] 丁烷-1-酮 (I-78) 合成红色粘稠油状的标题化合物 (50mg, 纯度为70% 利用 ^1H NMR, 38%)。

[0933] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.80-0.88 (m, 3H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.01 (q, $J=$

5.5Hz, 1H), 3.81 (d, J=2.9Hz, 3H), 3.83-4.33 (m, 4H), 4.75 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.89-5.32 (m, 2H), 6.88-7.02 (m, 2H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.60 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.01-8.13 (m, 1H)。

[0934] LC-MS (METCR1278): 92% (UV), Rt=1.90-2.10min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 403.0/405.0 [M+H]⁺

[0935] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[N-(2-甲基丙基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-155)

[0936] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(2-甲基丙基)氨基]戊酰胺 (I-80) 合成无色玻璃状的标题化合物 (95mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 42%)。

[0937] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.15-0.24 (m, 2H), 0.44-0.53 (m, 2H), 0.84-0.98 (m, 13H), 1.94-2.15 (m, 1H), 2.25-2.63 (m, 1H), 3.02-3.30 (m, 4H), 3.57 (d, J=10.9Hz, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 6.02-6.27 (m, 1H), 6.59-7.13 (m, 1H), 7.96-8.35 (m, 1H)。

[0938] LC-MS (METCR1410): 88% (UV), Rt=1.18min, m/z (ESI⁺) = 285.1 [M+H]⁺

[0939] N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-4-甲基-戊酰胺 (I-156)

[0940] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基-4-甲基戊酰胺 (I-81) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (95mg, 纯度为75%利用¹H NMR, 42%)。

[0941] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.20 (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 6H), 0.97-0.98 (m, 10H), 2.46-2.55 (m, 1H), 2.94 (d, J=14.5Hz, 1H), 3.01-3.08 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.04-7.17 (m, 1H), 8.00-8.42 (m, 1H)。

[0942] LC-MS (METCR1410): 88% (UV), Rt=1.24min, m/z (ESI⁺) = 299.0 [M+H]⁺

[0943] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]戊酰胺 (I-157)

[0944] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[[四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]戊酰胺 (I-85) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (108mg, 纯度为81%利用¹H NMR, 38%)。

[0945] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.15-0.25 (m, 2H), 0.43-0.55 (m, 2H), 0.84-0.98 (m, 7H), 1.13-1.42 (m, 2H), 1.51-1.69 (m, 1H), 1.81-2.09 (m, 2H), 2.22-2.62 (m, 1H), 3.00-3.27 (m, 3H), 3.28-3.45 (m, 3H), 3.56 (t, J=10.5Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 2H), 4.15-4.21 (m, 1H), 5.94-6.44 (m, 1H), 7.02-7.27 (m, 1H), 7.95-8.31 (m, 1H)。

[0946] LC-MS (METCR1410): 26% (UV), Rt=1.00min, m/z (ESI⁺) = 327.1 [M+H]⁺

[0947] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-4-甲基-戊酰胺 (I-158)

[0948] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP Ultra柱体, 10-73% EtOAc在庚烷

中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-4-甲基戊酰胺(I-82)合成褐色自由流动油状的标题化合物(276mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,53%)。

[0949] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.84(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.98(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 2.64-2.76(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.97(d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.50(m, 2H), 4.84(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.94-7.02(m, 2H), 7.15-7.21(m, 1H), 7.21-7.33(m, 5H), 7.38(t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H)。

[0950] LC-MS(METCR1410):99%(UV), $R_t=1.08-1.28\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=405.1/407.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[0951] 3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-159)

[0952] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(环己基氨基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-84)合成褐色自由流动油状的标题化合物(303mg,纯度为85%利用 ^1H NMR,73%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0953] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.16-1.19(m, 6H), 1.22(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.27-1.36(m, 2H), 1.50-1.63(m, 2H), 1.63-1.69(m, 1H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.79-1.89(m, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 3.97-4.08(m, 2H), 4.15-4.19(m, 1H), 6.55(s, 1H), 6.80-6.91(m, 1H), 8.08(s, 1H)。

[0954] LC-MS(METCR1278):100%(UV), $R_t=1.55-1.80\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=271.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[0955] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-160)

[0956] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(苄基氨基)-N-(环丙基-甲基)-2-羟基丁酰胺(I-86)合成灰白色固体的标题化合物(355mg,纯度为88%,77%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0957] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.13-0.24(m, 2H), 0.43-0.55(m, 2H), 0.88-0.97(m, 1H), 1.08(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 3.02-3.15(m, 2H), 3.90(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.25(s, 1H), 4.40-4.52(m, 2H), 6.25(s, 1H), 7.01-7.14(m, 1H), 7.27-7.41(m, 5H), 8.27(s, 1H)。

[0958] LC-MS(METCR1410):88%(UV), $R_t=0.88-1.00\text{min}$ (两个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=291.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[0959] 3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-161)

[0960] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-[(环己基甲基)氨基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-87)合成灰白色固体的标题化合物(298mg,纯度为92%,88%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0961] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.15-0.28(m, 2H), 0.45-0.58(m, 2H), 0.80-0.92(m, 2H), 0.92-1.01(m, 1H), 1.10-1.32(m, 6H), 1.60-1.78(m, 6H), 3.01-3.20(m, 4H), 3.84(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.30(s, 1H), 6.51(s, 1H), 7.07-7.22(m, 1H), 7.92(s, 1H)。

[0962] LC-MS(METCR1410):92%(UV), $R_t=0.96-1.12\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=297.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[0963] 4-[(N-{1-[(环丙基甲基)氨基甲酰胺基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(I-162)

[0964] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由4-[(1-(环丙基甲基)氨基)-1-羟基丙烷-2-基]氨基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(I-88)合成黄色粘稠油状的标题化合物(1.02g,纯度为86%,95%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0965] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.15-0.24(m,2H),0.47-0.55(m,2H),0.88-1.00(m,1H),1.01-1.16(m,2H),1.22-1.25(m,3H),1.41-1.47(m,9H),1.54-1.73(m,2H),1.79-1.89(m,1H),2.61-2.76(m,2H),3.06-3.21(m,4H),3.86(q,J=7.1Hz,1H),4.00-4.21(m,2H),4.28(s,1H),6.24-6.41(m,1H),6.98-7.20(m,1H),7.90-7.95(m,1H)。

[0966] LC-MS(METCR1410):86%(UV), R_t =0.98-1.08min(多个峰), m/z (ESI⁺)=420.2[M+Na]⁺

[0967] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-163)

[0968] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(环己基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-89)合成褐色自由流动油状的标题化合物(262mg,纯度为80%利用 ^1H NMR,99%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0969] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.15-0.27(m,2H),0.44-0.58(m,2H),0.88-1.03(m,1H),1.08-1.45(m,6H),1.49-1.92(m,6H),3.05-3.42(m,3H),3.71-3.87(m,1H),3.97-4.17(m,1H),4.19-4.71(m,1H),6.25-6.71(m,1H),7.01-7.24(m,1H),8.00-8.15(m,1H)。

[0970] LC-MS(METCR1410):96%(UV), R_t =0.96-1.08min(多个峰), m/z (ESI⁺)=283.2[M+H]⁺

[0971] N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-164)

[0972] 以与一般步骤3(一般方案4)方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基丁酰胺(I-90)合成褐色自由流动油状的标题化合物(203mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,91%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0973] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.14-0.28(m,2H),0.43-0.59(m,2H),0.89-1.05(m,10H),1.23(d,J=7.1Hz,3H),2.99(d,J=14.5Hz,1H),3.11-3.16(m,2H),3.20(d,J=14.6Hz,1H),3.91(q,J=7.1Hz,1H),4.42(s,1H),6.47-6.70(m,1H),7.07-7.22(m,1H),7.96(s,1H)。

[0974] LC-MS(METCR1410):92%(UV), R_t =0.92-1.08min(两个峰), m/z (ESI⁺)=271.2[M+H]⁺

[0975] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-165)

[0976] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(环己基氨基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-91)合成无色粘稠油状的标题化合物(178mg,纯度为85%利用 ^1H NMR,81%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0977] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.48-0.58(m,2H),0.74-0.83(m,2H),1.11-1.19(m,1H),1.21(d,J=7.1Hz,3H),1.28-1.36(m,2H),1.51-1.57(m,1H),1.63-1.70(m,1H),1.72-1.78(m,2H),1.79-1.89(m,3H),2.69-2.77(m,1H),3.30-3.40(m,1H),4.02(q,J=7.3Hz,1H),4.18(s,1H),6.50(s,1H),7.03(br.s,1H),8.07(s,1H)。

[0978] LC-MS(METCR1410):81%(UV), R_t =0.84-1.00min(两个峰), m/z (ESI⁺)=269.1[M+H]⁺

[0979] 3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-166)

[0980] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-[(环己基甲基)氨基]-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-92)合成无色粘稠油状的合成标题化合物(195mg,纯度为90%利用¹H NMR,89%)。将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0981] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.48-0.57(m,2H),0.76-0.81(m,2H),0.83-0.93(m,2H),1.13-1.31(m,7H),1.63-1.78(m,5H),2.70-2.77(m,1H),3.01-3.07(m,1H),3.09-3.14(m,1H),3.83(q,J=7.1Hz,1H),4.26(s,1H),6.46(s,1H),7.04(br.s,1H),7.91(s,1H)。

[0982] LC-MS(METCR1410):60%(UV),Rt=0.92-1.04min(两个峰),m/z(ESI⁺)=283.1[M+H]⁺

[0983] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-167)

[0984] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(苄基氨基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺(I-93)合成作为无色粘稠油状的标题化合物(192mg,纯度为93%,93%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0985] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.40-0.56(m,2H),0.68-0.81(m,2H),0.99-1.47(m,4H),2.61-2.74(m,1H),3.84-4.51(m,4H),6.78-7.07(m,1H),7.21-7.41(m,5H),8.23-8.39(m,1H)。

[0986] LC-MS(METCR1410):93%(UV),Rt=0.80-0.96min(多个峰),m/z(ESI⁺)=277.1[M+H]⁺

[0987] 3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-168)

[0988] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-96)合成黄色油状的标题化合物(242mg,纯度为35%利用¹H NMR,43%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0989] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.87-0.93(m,6H),0.99(s,9H),1.22(d,J=7.1Hz,3H),1.72-1.83(m,1H),2.95-3.24(m,4H),3.90(q,J=7.1Hz,1H),4.43(s,1H),6.57(s,1H),7.12-7.21(m,1H),7.96(s,1H)。

[0990] 2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺(I-169)

[0991] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁酰胺(I-97)合成无色固体的标题化合物(197mg,纯度为100%,99%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0992] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.89-0.96(m,6H),1.28-1.37(m,3H),1.74-1.84(m,1H),3.03-3.11(m,1H),3.12-3.22(m,1H),3.72-3.94(m,2H),4.00-4.09(m,1H),4.35(s,1H),5.62(d,J=1.1Hz,1H),6.80-7.07(m,1H),8.08-8.46(m,1H)。

[0993] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.93min,m/z(ESI⁺)=285.0[M+H]⁺

[0994] 3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-170)

[0995] 以与一般步骤3(一般方案4)方法C类似的方式,由3-(苄基氨基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-98)合成无色粘稠油状的标题化合物(159mg,纯度为90%利用¹H NMR,98%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0996] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.85-0.93(m,6H),1.05-1.22(m,3H),1.69-1.79(m,1H),2.94-3.03(m,1H),3.07-3.17(m,1H),3.86-4.52(m,4H),5.83-6.39(m,1H),6.80-7.11(m,1H),7.27-7.30(m,2H),7.31-7.41(m,3H),8.24-8.42(m,1H)。

[0997] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.92-1.04min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =293.5 [M+H]⁺

[0998] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-171)

[0999] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(丙烷-2-基) 氨基] 丁酰胺 (I-99) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (400mg, 纯度为50% 利用¹H NMR, 43%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1000] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.79-1.02 (m, 2H) , 1.03-1.57 (m, 14H) , 1.58-1.79 (m, 4H) , 2.92-3.23 (m, 3H) , 3.64-4.05 (m, 2H) , 4.21 (s, 1H) , 6.92-7.23 (m, 1H) , 8.04-8.13 (m, 1H) 。

[1001] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.96-1.12min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =285.2 [M+H]⁺

[1002] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]丁酰胺 (I-172)

[1003] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基] 丁酰胺 (I-100) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (400mg, 纯度为87%, 64%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1004] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.79-1.03 (m, 2H) , 1.07-1.35 (m, 9H) , 1.37-1.54 (m, 1H) , 1.55-1.78 (m, 7H) , 1.86-2.01 (m, 1H) , 3.03-3.24 (m, 4H) , 3.39 (td, J=2.0, 11.8Hz, 2H) , 3.87 (q, J=7.1Hz, 1H) , 3.99 (dd, J=4.2, 11.5Hz, 2H) , 4.28 (s, 1H) , 6.98-7.16 (m, 1H) , 7.80-8.01 (m, 1H) 。

[1005] LC-MS (METCR1410) :87% (UV) ,Rt=0.96-1.08min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =341.2 [M+H]⁺

[1006] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-173)

[1007] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2,2,2-三氟乙基) 氨基] 丁酰胺 (I-101) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (250mg, 纯度为67%, 68%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1008] LC-MS (METCR1410) :67% (UV) ,Rt=1.02min, m/z (ESI⁺) =325.4 [M+H]⁺

[1009] N-(环己基甲基)-3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-174)

[1010] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-[(环丙基甲基) 氨基] -2-羟基丁酰胺 (I-102) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (194mg, 纯度为100%, 98%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1011] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.20-0.35 (m, 2H) , 0.57-0.72 (m, 2H) , 0.84-1.02 (m, 2H) , 1.02-1.23 (m, 4H) , 1.28 (d, J=7.2Hz, 3H) , 1.38-1.55 (m, 1H) , 1.65-1.79 (m, 5H) , 3.04-3.23 (m, 4H) , 4.01 (q, J=7.2Hz, 1H) , 4.37 (s, 1H) , 6.43 (s, 1H) , 7.01-7.18 (m, 1H) , 8.00 (s, 1H) 。

[1012] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=1.00-1.12min (多个峰) ,m/z (ESI⁺) =297.1 [M+H]⁺

[1013] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-175)

[1014] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式,由3-(环己基氨基)-N-(环己基

甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-103) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (194mg, 纯度为82% 利用¹H NMR, 82%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1015] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.81-1.03 (m, 2H), 1.08-1.43 (m, 9H), 1.44-1.95 (m, 13H), 2.98-3.23 (m, 2H), 3.27-3.43 (m, 1H), 4.02 (q, J=7.1Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.95-7.18 (m, 1H), 8.04-8.25 (m, 1H) .

[1016] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), Rt=1.04-1.24min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 325.2 [M+H]⁺

[1017] 4-[(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-176)

[1018] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由4-[(1-[(环己基-甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基)氨基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-104) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (250mg, 纯度为90% 利用¹H NMR, 35%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1019] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.79-0.92 (m, 2H), 0.95-1.11 (m, 3H), 1.12-1.20 (m, 5H), 1.34-1.44 (m, 11H), 1.56-1.68 (m, 7H), 1.73-1.82 (m, 1H), 2.62 (q, J=11.6, 12.2Hz, 2H), 2.96-3.16 (m, 4H), 4.00-4.12 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H) .

[1020] LC-MS (METCR1410) : 84% (UV), Rt=1.10-1.24min, m/z (ESI⁺) = 384.6 [M+H-^tBu]⁺

[1021] N-[(1S, 4S)-4-(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)环己基]氨基甲酸叔丁酯 (I-177)

[1022] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-[(1S, 4S)-4-({1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基)氨基}环己基]氨基甲酸叔丁酯 (I-105) 合成橙色油状的标题化合物 (593mg, 纯度为79% 利用¹H NMR, 80%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1023] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.85-1.02 (m, 2H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.45 (s, 9H), 1.56-1.80 (m, 11H), 1.83-2.01 (m, 5H), 3.06-3.18 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 1H), 3.73-3.93 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.93-5.12 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.06-7.22 (m, 1H) .

[1024] LC-MS (METCR1410) : 95% (UV), Rt=1.14-1.28min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 384.3 [M+H-^tBu]⁺

[1025] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-[2-(环己氧基)乙基]-2-羟基丁酰胺 (I-178)

[1026] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-(环己基氨基)-N-[2-(环己氧基)乙基]-2-羟基丁酰胺 (I-106) 合成无色胶状的标题化合物 (240mg, 纯度为90% 利用¹H NMR, 81%)。将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1027] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.99-1.47 (m, 12H), 1.50-1.94 (m, 13H), 3.14-3.32 (m, 1H), 3.32-3.60 (m, 5H), 3.93-4.18 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 1H), 8.02-8.30 (m, 1H) .

[1028] LC-MS (METCR0990) : 98% (UV), Rt=1.56-1.80min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 355.3 [M+H]⁺

[1029] 2-[3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺基]乙酸甲酯 (I-179)

[1030] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由2-[3-(苄基氨基)-2-羟基丁酰胺基]乙酸甲酯 (I-107) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (417mg, 纯度为77%, 85%), 将

该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1031] LC-MS (METCR1410) : 77% (UV), $R_t = 0.85-0.89\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 309.1 [M+H]⁺

[1032] 3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-180)

[1033] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-(苄基氨基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-108) 合成灰白色固体的标题化合物 (125mg, 纯度为99%, 81%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1034] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.06 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.09-1.17 (m, 6H), 3.83-4.09 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.36-4.54 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.72-6.88 (m, 1H), 7.27-7.43 (m, 5H), 8.24-8.43 (m, 1H)。

[1035] LC-MS (METCR1410) : 99% (UV), $R_t = 0.88-1.00\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 279.1 [M+H]⁺

[1036] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]己酰胺 (I-181)

[1037] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[[四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]己酰胺 (I-109) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (400mg, 纯度为87% 利用¹H NMR, 92%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1038] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.26 (m, 2H), 0.48-0.55 (m, 2H), 0.88-1.00 (m, 4H), 1.16-1.39 (m, 4H), 1.41-1.65 (m, 4H), 1.74-1.90 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.84-3.24 (m, 4H), 3.28-3.51 (m, 3H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.93-8.26 (m, 1H)。

[1039] LC-MS (METCR1410) : 86% (UV), $R_t = 0.84-1.00\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 327.2 [M+H]⁺

[1040] 4-[N-{1-[环己基甲基]氨基甲酰基}-1-羟基丁烷-2-基]甲酰胺基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-182)

[1041] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由4-[(1-[环己基甲基]氨基甲酰基)-1-羟基丁烷-2-基]氨基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-110) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (580mg, 纯度为97%, 88%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1042] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.82-1.28 (m, 10H), 1.37-1.50 (m, 10H), 1.51-1.80 (m, 8H), 1.79-1.96 (m, 1H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.52-2.94 (m, 2H), 3.01-3.26 (m, 4H), 3.41-3.78 (m, 1H), 3.99-4.21 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 6.11-7.14 (m, 1H), 7.85-8.25 (m, 1H)。

[1043] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), $R_t = 1.20-1.29\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 398.2 [M+H-tBu]⁺

[1044] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺 (I-183)

[1045] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-(环己基氨基)-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺 (I-111) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (460mg, 纯度为88%, 98%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1046] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.75-1.03 (m, 4H), 1.06-1.55 (m, 11H), 1.54-1.99 (m, 13H), 3.01-3.35 (m, 2H), 3.71-3.92 (m, 1H), 4.18-4.33 (m, 1H), 6.12-7.13 (m, 1H), 8.05-

8.26 (m, 1H)。

[1047] LC-MS (METCR1410) : 88% (UV), $R_t = 1.13-1.24\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 339.2 [M+H]⁺

[1048] 3-[N-{1-[(环己基甲基) 氨甲酰基]-1-羟基丁烷-2-基} 甲酰胺基] 甲基] 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (I-184)

[1049] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-[(1-[(环己基甲基) 氨甲酰基]-1-羟基丁烷-2-基) 氨基] 甲基] 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (I-112) 合成橙色胶状的标题化合物 (475mg, 纯度为60%, 收率53%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1050] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.75-1.07 (m, 6H), 1.05-1.35 (m, 5H), 1.43 (d, J=2.8Hz, 1H), 1.61-1.81 (m, 6H), 2.91-3.21 (m, 1H), 3.30-3.81 (m, 4H), 3.78-4.42 (m, 4H), 6.47-7.09 (m, 1H), 8.00-8.29 (m, 1H)。

[1051] LC-MS (METCR1410) : 60% (UV), $R_t = 1.11\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 426.3 [M+H]⁺

[1052] N-(环丙基甲基)-3-[N-(环丙基甲基) 甲酰胺基]-2-羟基-5-甲基己酰胺 (I-185)

[1053] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-[(环丙基甲基) 氨基]-2-羟基-5-甲基己酰胺 (I-113) 合成作为粘稠油状的标题化合物 (252mg, 纯度为96%, 91%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1054] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (dq, J=4.1, 10.7Hz, 3H), 0.26-0.41 (m, 1H), 0.44-0.76 (m, 4H), 0.82-1.03 (m, 7H), 1.02-1.20 (m, 1H), 1.31-1.44 (m, 1H), 1.46-1.68 (m, 1H), 1.78-2.01 (m, 1H), 2.95-3.45 (m, 4H), 4.00 (td, J=3.9, 10.3, 10.7Hz, 1H), 4.28-4.48 (m, 1H), 6.98-7.18 (m, 1H), 7.96-8.33 (m, 1H)。

[1055] LC-MS (METCR1410) : 96% (UV), $R_t = 1.00-1.12\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 297.6 [M+H]⁺

[1056] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 甲酰胺基} 己酰胺 (I-186)

[1057] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基} 己酰胺 (I-114) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (400mg, 纯度为77%, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1058] LC-MS (METCR1410) : 76% (UV), $R_t = 0.96-1.04\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 341.2 [M+H]⁺

[1059] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-(N-{[(3S)-四氢呋喃-3-基] 甲基} 甲酰胺基) 己酰胺 (I-187)

[1060] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-([(3S)-四氢呋喃-3-基] 甲基} 氨基) 己酰胺 (I-115) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (310mg, 纯度为80% 利用¹H NMR, 80%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1061] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.13-0.29 (m, 2H), 0.43-0.58 (m, 2H), 0.81-1.01 (m, 7H), 1.35-1.62 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 1H), 1.97-2.23 (m, 1H), 2.65-2.95 (m, 1H), 3.02-3.98 (m, 10H), 4.18-4.29 (m, 1H), 6.06 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 1H), 7.99-8.26 (m, 1H)。

[1062] LC-MS (METCR0990) :96% (UV) ,Rt=1.35-1.55min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =327.0[M+H]⁺

[1063] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-(N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲基)甲酰胺基)己酰胺(I-188)

[1064] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-([(3R)-四氢呋喃-3-基]氨基)己酰胺(I-116)合成无色粘稠油状的标题化合物(277mg,纯度为80%利用¹H NMR,72%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1065] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ0.14-0.27(m,2H),0.43-0.57(m,2H),0.79-1.03(m,7H),1.35-1.61(m,2H),1.75-1.95(m,1H),1.96-2.18(m,1H),2.60-2.85(m,1H),3.01-3.99(m,10H),4.17-4.29(m,1H),6.07(d,J=2.9Hz,1H),7.02-7.17(m,1H),8.02-8.25(m,1H)。

[1066] LC-MS (METCR0990) :96% (UV) ,Rt=1.35-1.55min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =327.0[M+H]⁺

[1067] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[N-(3-甲氧基丙基)甲酰胺基]-5-甲基己酰胺(I-189)

[1068] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(3-甲氧基丙基)氨基]-5-甲基己酰胺(I-117)合成无色粘稠油状的标题化合物(269mg,纯度为85%利用¹H NMR,100%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1069] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.16-0.28(m,2H),0.45-0.56(m,2H),0.85-0.92(m,6H),0.92-1.10(m,1H),1.33-1.59(m,2H),1.73-1.99(m,3H),2.01-2.10(m,1H),3.07-3.20(m,2H),3.21-3.45(m,6H),3.49-3.91(m,2H),4.24-4.34(m,1H),7.01-7.18(m,1H),8.01-8.26(m,1H)。

[1070] LC-MS (METCR1410) :96% (UV) ,Rt=0.90-1.10min(多个峰) ,m/z (ESI⁺) =315.2[M+H]⁺

[1071] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-{N-[(四氢呋喃-3-基)甲基]甲酰胺基}己酰胺(I-190)

[1072] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-([(四氢呋喃-3-基)甲基]氨基)己酰胺(I-118)合成无色粘稠油状的标题化合物(237mg,纯度为98%利用¹H NMR,定量),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1073] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.17-0.27(m,2H),0.46-0.57(m,2H),0.86-0.93(m,6H),0.93-1.01(m,1H),1.37-1.46(m,1H),1.47-1.58(m,1H),1.82-1.92(m,1H),2.00-2.19(m,1H),2.66-2.84(m,1H),3.07-3.86(m,8H),3.87-3.96(m,2H),4.18-4.29(m,1H),6.07(d,J=6.0Hz,1H),7.03-7.14(m,1H),8.04(s,1H)。

[1074] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.90-1.10min(两个峰) ,m/z (ESI⁺) =327.2[M+H]⁺

[1075] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-{N-[(四氢呋喃-2-基)甲基]甲酰胺基}己酰胺(I-191)

[1076] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-

甲基-3-{[(四氢呋喃-2-基)甲基]氨基}己酰胺(I-119)合成浅黄色固体的标题化合物(176mg,纯度为99%,93%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1077] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.14-0.26(m,2H),0.44-0.56(m,2H),0.80-1.02(m,7H),1.07-1.57(m,4H),1.61-2.31(m,4H),2.89-3.46(m,3H),3.53-4.42(m,5H),5.42-6.19(m,1H),7.10-7.26(m,1H),8.01-8.30(m,1H)。

[1078] LC-MS(METCR1410):99%(UV), $R_t=0.92-1.08\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=327.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1079] 3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}丙酰胺(I-192)

[1080] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基}丙酰胺(I-120)合成无色粘稠油状的标题化合物(321mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,72%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1081] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.18-0.34(m,4H),0.46-0.63(m,4H),0.93-1.04(m,1H),1.15-1.32(m,2H),1.57-1.63(m,2H),1.64-1.72(m,1H),1.85-1.99(m,1H),3.01-3.26(m,5H),3.38(tdd, $J=2.0,5.33,11.6\text{Hz}$,2H),3.98(dd, $J=3.7,11.6\text{Hz}$,2H),4.23-4.27(m,1H),6.30-6.40(m,1H),7.18-7.23(m,1H),7.94-8.53(m,1H)。

[1082] LC-MS(METCR1410):97%(UV), $R_t=0.84-0.92\text{min}$ (两个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=325.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[1083] 3-(N-苄基甲酰胺基)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺(I-193)

[1084] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(苄基氨基)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺(I-121)合成无色粘稠油状的标题化合物(273mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,89%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1085] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ -0.43-0.14(m,1H),0.08-0.15(m,1H),0.17-0.34(m,3H),0.40-0.54(m,3H),0.86-1.00(m,1H),1.61-1.66(m,1H),2.93-3.09(m,2H),3.10-3.20(m,1H),4.23(m,1H),4.39-5.14(m,2H),6.12-6.19(m,1H),6.87-7.18(m,1H),7.25-7.40(m,5H),8.29-8.54(m,1H)。

[1086] LC-MS(METCR1410):99%(UV), $R_t=0.96-1.08\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=317.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[1087] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}-5-苄基戊酰胺(I-194)

[1088] 以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基}-5-苄基戊酰胺(I-124)合成黄色粘稠油状的标题化合物(310mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,定量),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1089] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.18-0.25(m,2H),0.43-0.57(m,2H),0.91-1.01(m,1H),1.18-1.24(m,1H),1.46-1.65(m,3H),1.81-1.94(m,1H),1.99-2.08(m,1H),2.13-2.27(m,1H),2.49-2.69(m,2H),2.87-3.23(m,4H),3.26-3.43(m,2H),3.78-4.00(m,3H),4.25-4.32(m,1H),6.24(m,1H),7.05-7.18(m,3H),7.18-7.22(m,1H),7.26-7.31(m,2H),7.97-

8.34 (m, 1H)。

[1090] LC-MS (METCR1410) : 99% (UV), $R_t = 0.96-1.12\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 389.3 [M+H]⁺

[1091] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-甲基甲酰胺基)丁酰胺 (I-195)

[1092] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺 (I-125) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (296mg, 纯度为95% 利用¹H NMR, 93%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1093] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.22-1.32 (m, 3H), 2.88-3.07 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.37-4.51 (m, 3H), 6.12 (s, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.36-7.49 (m, 1H), 7.98-8.19 (m, 1H)。

[1094] LC-MS (METCR1278) : 100% (UV), $R_t = 1.50-1.70\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 285.0/287.0 [M+H]⁺

[1095] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲氧基戊酰胺 (I-196)

[1096] 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲氧基戊酰胺 (I-122) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (153mg), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1097] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(四氢吡喃-4-基)丙酰胺 (I-197)

[1098] 以与方法C的一般步骤3 (一般方案4) 类似的方式, 由3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(四氢吡喃-4-基)丙酰胺 (I-123) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (101mg), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1099] 一般步骤4 (一般方案4) : 氧化

[1100] 方法A: 戴斯-马丁 (Dess-Martin) 氧化

[1101] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 1)

[1102] 向N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-126, 纯度为75%, 60mg, 0.12mmol) 溶解于DCM (1mL) 的经搅拌溶液中, 添加DMP (76mg, 0.18mmol)。将反应物在RT下搅拌1h。将溶液用饱和NaHCO₃ (3mL) 洗涤, 将水层用DCM (2×5mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化, 以提供11mg黄色粘稠油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (纯度为100%, 25%)。

[1103] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31-1.51 (m, 3H), 3.59-3.89 (m, 3H), 4.42-4.57 (m, 2H), 4.98-5.49 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.19 (dt, J=2.0, 6.6Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.36 (ddd, J=1.7, 7.6, 8.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 7.97-8.65 (m, 1H)。

[1104] LC-MS (METCR1416) : 100% (UV), $R_t = 4.17\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 375.0/377.0 [M+H]⁺

[1105] (3R)-N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺、和(3S)-N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 2-3) ((R) 和(S) 任意指定)

[1106] 将N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 1,

纯度为96%，140mg，0.36mmol) 利用手性分离在SFC上进行纯化[柱：YMC直链淀粉(Amylose)-C (20mm×250mm, 5μm) 在40℃下；等度洗脱液：30:70MeOH/CO₂；流量：50mL/min；检测器波长：210nm；稀释溶剂：MeOH；进样体积：500μL]。将各样品再溶解于DCM(2mL)，并转移至附条形码的小玻璃瓶。在空气流中去除溶剂，将残留物在真空中在40℃下干燥，以提供32mg黄色粘稠油状的对映异构体1 (FP 2) (74% ee, 17%) 和30mg黄色粘稠油状的对映异构体2 (FP 3) (73% ee, 15%)。

[1107] 对映异构体1 (FP 2)

[1108] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.43-4.56 (m, 2H), 5.05 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.02 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[1109] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :95% (UV), Rt=3.41min, m/z (ESI⁺) = 375.0/377.0 [M+H]⁺

[1110] LC-MS (CAM-F1) :86% (UV), Rt=5.02min, 74% ee

[1111] 对映异构体2 (FP 3)

[1112] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.44-4.56 (m, 2H), 5.05 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.02 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.56 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 8.02 (s, 1H)。

[1113] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :94% (UV), Rt=3.41min, m/z (ESI⁺) = 375.1/377.0 [M+H]⁺

[1114] LC-MS (CAM-F1) :84% (UV), Rt=6.66min, 73% ee

[1115] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(3-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP4)

[1116] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(3-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-127)合成无色粘稠油状的标题化合物(90mg, 纯度为96%, 33%)。

[1117] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.47 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.42-4.54 (m, 2H), 4.94 (q, J=6.9Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 8.19 (s, 1H)。

[1118] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :96% (UV), Rt=3.43min, m/z (ESI⁺) = 375.0/377.0 [M+H]⁺

[1119] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(4-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP5)

[1120] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(4-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-128)合成黄色粘稠油状的标题化合物(156mg, 纯度为99%, 58%)。

[1121] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.43 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.43-4.55 (m, 2H),

4.91 (q, J=6.9Hz, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 8.11 (s, 1H)。

[1122] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 99% (UV), Rt=3.39min, m/z (ESI⁺) = 375.0/377.0 [M+H]⁺

[1123] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-氧代-3-(N-苯基甲酰胺基)丁酰胺 (FP6)

[1124] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-129) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (83mg, 纯度为95%, 36%)。

[1125] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.47 (d, J=6.9Hz, 3H), 4.42-4.55 (m, 2H), 4.94 (q, J=6.9Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 4H), 8.18 (s, 1H)。

[1126] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 95% (UV), Rt=3.37min, m/z (ESI⁺) = 345.0/347.0 [M+H]⁺

[1127] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(5-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 7)

[1128] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(5-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-130) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (87mg, 纯度为95%, 38%)。

[1129] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.34-1.53 (m, 3H), 3.59-3.83 (m, 3H), 4.41-4.57 (m, 2H), 4.97-5.45 (m, 1H), 6.84-6.94 (m, 1H), 6.99-7.10 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.41 (dd, J=3.1, 8.5Hz, 1H), 8.00-8.59 (m, 1H)。

[1130] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 95% (UV), Rt=3.49min, m/z (ESI⁺) = 393.0/395.0 [M+H]⁺

[1131] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(4-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 8)

[1132] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(4-氟-2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-131) 合成灰白色粉末的标题化合物 (100mg, 纯度为99%, 30%)。

[1133] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.36-1.50 (m, 3H), 3.46-3.88 (m, 3H), 4.41-4.56 (m, 2H), 4.96-5.59 (m, 1H), 6.66-6.80 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.57 (t, J=8.8Hz, 1H), 8.00-8.58 (m, 1H)。

[1134] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 99% (UV), Rt=3.53min, m/z (ESI⁺) = 393.0/395.1 [M+H]⁺

[1135] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-3-甲基-2-氧代丁酰胺 (FP 9)

[1136] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-3-甲基丁酰胺(I-132)合成褐色固体的标题化合物(45mg,纯度为99%,19%)。

[1137] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.32(s,3H),1.67(s,3H),3.85(s,3H),4.48(d,J=6.3Hz,2H),6.99(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.00-7.05(m,1H),7.10-7.18(m,1H),7.18-7.21(m,1H),7.23-7.29(m,2H),7.30-7.33(m,1H),7.36-7.41(m,1H),7.71(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.93(s,1H)。

[1138] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):99%(UV),Rt=3.79min,m/z(ESI⁺)=389.1/391.0[M+H]⁺

[1139] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-3-苯基丙酰胺(FP 10)

[1140] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-3-苯基丙酰胺(I-133)合成褐色玻璃状的标题化合物(124mg,纯度为98%,50%)。

[1141] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 3.54(s,3H),4.40-4.52(m,2H),6.48-6.54(m,1H),6.67(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),6.90(td,J=7.6,1.2Hz,1H),7.13-7.23(m,8H),7.23-7.26(m,3H),7.46(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),8.14-8.43(m,1H)。

[1142] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):98%(UV),Rt=3.75min,m/z(ESI⁺)=437.0/439.0[M+H]⁺

[1143] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP11)

[1144] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着在庚烷中研碎之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-134)合成灰白色粉末的标题化合物(70mg,纯度为97%,34%)。

[1145] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.31-1.49(m,3H),1.70(s,3H),1.74(s,3H),3.70-3.88(m,3H),4.78-5.39(m,1H),6.93-6.98(m,2H),7.05(s,1H),7.18-7.22(m,1H),7.23-7.27(m,1H),7.27-7.34(m,2H),7.37-7.43(m,2H),7.99-8.56(m,1H)。

[1146] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):97%(UV),Rt=3.77min,m/z(ESI⁺)=403.1/405.1[M+H]⁺

[1147] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代戊酰胺(FP12)

[1148] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]戊酰胺(I-135)合成黄色粘稠油状的标题化合物(53mg,纯度为96%,42%)。

[1149] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.89-1.13(m,3H),1.70-1.81(m,1H),1.90-2.01(m,1H),3.56-3.82(m,3H),4.46-4.54(m,2H),4.98(t,J=6.7Hz,1H),6.88-6.99(m,1H),7.00-

7.06 (m, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 8.04-8.63 (m, 1H)。

[1150] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 96% (UV), Rt=3.54min, m/z (ESI⁺) = 389.1/391.1 [M+H]⁺

[1151] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-5-甲基-2-氧代己酰胺 (FP13)

[1152] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷中的梯度)接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-5-甲基己酰胺(I-136)合成灰白色粉末的标题化合物(39mg, 纯度为97%, 28%)。

[1153] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.73-1.02 (m, 6H), 1.46-1.64 (m, 2H), 1.80-1.96 (m, 1H), 3.52-3.84 (m, 3H), 4.44-4.57 (m, 2H), 5.16-5.39 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.54 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 8.04-8.65 (m, 1H)。

[1154] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 97% (UV), Rt=3.93min, m/z (ESI⁺) = 417.1/419.1 [M+H]⁺

[1155] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP14)

[1156] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-137)合成黄色油状的标题化合物(5mg, 纯度为98%, 26%)。

[1157] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.31-1.48 (m, 3H), 3.67-3.86 (m, 3H), 5.02-5.44 (m, 1H), 5.44-5.68 (m, 1H), 6.54-6.86 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.02 (td, J=1.3, 7.6Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 1H), 7.53 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 8.00-8.63 (m, 1H)。

[1158] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 98% (UV), Rt=1.94min, m/z (ESI⁺) = 251.2 [M+H]⁺

[1159] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 15)

[1160] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-138)合成无色油状的标题化合物(72mg, 纯度为96%, 29%)。

[1161] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.85-0.98 (m, 6H), 1.08-1.21 (m, 1H), 1.22-1.40 (m, 2H), 1.44-1.84 (m, 7H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.02-2.12 (m, 2H), 3.03-3.24 (m, 2H), 3.31-4.18 (m, 1H), 4.23-5.20 (m, 1H), 6.59-7.00 (m, 1H), 8.02-8.26 (m, 1H)。

[1162] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 96% (UV), Rt=3.09min, m/z (ESI⁺) = 283.2 [M+H]⁺

[1163] 3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 16)

[1164] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式, 由3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-139)合成黄色油状的标题化合物(27mg, 纯度为94%, 9%)。

[1165] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.36 (m, 2H), 0.39-0.74 (m, 2H), 0.82-1.14 (m, 7H), 1.45-1.57 (m, 3H), 1.74-1.88 (m, 1H), 3.03-3.36 (m, 4H), 4.36-5.23 (m, 1H), 6.64-6.99 (m, 1H), 7.94-8.31 (m, 1H)。

[1166] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :94% (UV), $R_t=2.5\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 255.2 [M+H]⁺

[1167] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 17)

[1168] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-140) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (16mg, 纯度为94%, 21%)。

[1169] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.07-1.21 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 2H), 1.43-1.66 (m, 5H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 3.30-4.15 (m, 1H), 4.21-5.21 (m, 1H), 4.36-4.54 (m, 2H), 6.89-7.02 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 8.01-8.27 (m, 1H)。

[1170] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :94% (UV), $R_t=3.56\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 351.1/353.0 [M+H]⁺

[1171] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 18)

[1172] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-141) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (34mg, 纯度为96%, 26%)。

[1173] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.82-0.96 (m, 2H), 1.10-1.36 (m, 3H), 1.44-1.56 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 6H), 2.96-3.18 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 1H), 4.22-5.11 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.83-8.30 (m, 1H)。

[1174] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :96% (UV), $R_t=3.89\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 365.1/367.1 [M+H]⁺

[1175] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丙酰胺 (FP 19)

[1176] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 10-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酰胺 (I-142) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (107mg, 纯度为93%利用 ^1H NMR, 52%)。

[1177] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.78-3.88 (m, 3H), 4.45 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.99-5.13 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 1H), 8.22-8.34 (m, 1H)。

[1178] LC-MS (METCR1600) :92% (UV), $R_t=4.58\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 361.1/363.1 [M+H]⁺

[1179] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-[(3-氯苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺 (FP 20)

[1180] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45%EtOAc在庚烷中的梯度) 然后在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra C18柱体, 酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-[(3-氯

苯基]甲基]-2-羟基丁酰胺 (I-143) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (88mg, 纯度为100%, 53%)。

[1181] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.13-1.48 (m, 3H), 4.16-5.19 (m, 5H), 6.62-7.06 (m, 1H), 7.12-7.31 (m, 6H), 7.32-7.43 (m, 3H), 8.14-8.48 (m, 1H)。

[1182] LC-MS (METCR1600) : 100% (UV), R_t = 4.20-5.00min (两个峰), m/z (ESI⁺) = 359.1/361.1 [M+H]⁺

[1183] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-氧代-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 21)

[1184] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-144) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (87mg, 纯度为100%, 52%)。

[1185] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.00-1.45 (m, 6H), 1.45-1.60 (m, 3H), 3.84 (七, J = 6.8Hz, 1H), 4.19-5.19 (m, 3H), 6.91-7.04 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 8.02-8.26 (m, 1H)。

[1186] LC-MS (METCR1600) : 100% (UV), R_t = 4.38min, m/z (ESI⁺) = 311.1/313.2 [M+H]⁺

[1187] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(四氢吡喃-4-基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 22)

[1188] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (中性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化并且在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(四氢吡喃-4-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-145) 合成灰白色粉末的标题化合物 (20mg, 纯度为90%, 11%)。

[1189] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.45-1.64 (m, 3H), 1.86-2.10 (m, 4H), 3.37-3.50 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 3.93-4.14 (m, 2H), 4.20-5.19 (m, 1H), 4.37-4.53 (m, 2H), 6.93-7.03 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 8.05-8.26 (m, 1H)。

[1190] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 90% (UV), R_t = 2.58min, m/z (ESI⁺) = 353.1/355.1 [M+H]⁺

[1191] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 23)

[1192] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-146) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (64mg, 纯度为98%, 29%)。

[1193] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.83-0.97 (m, 9H), 1.31-1.61 (m, 3H), 2.81-3.16 (m, 1H), 3.18-3.33 (m, 1H), 4.22-4.89 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.90-8.20 (m, 1H), 9.00-9.44 (m, 1H)。

[1194] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 98% (UV), R_t = 3.56min, m/z (ESI⁺) = 339.2/341.2 [M+H]⁺

[1195] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 24)

[1196] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷

中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[3-氯苯基]甲基]-2-羟基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]丁酰胺(I-147)合成黄色粘稠油状的标题化合物(75mg,纯度为96%,39%)。

[1197] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.19-1.32 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 3H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.77-2.02 (m, 1H), 3.04-3.23 (m, 1H), 3.25-3.44 (m, 3H), 3.90-4.04 (m, 2H), 4.25-5.14 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 2H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.85-8.31 (m, 1H)。

[1198] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 96% (UV), $R_t = 2.72\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 367.1/369.1 [M+H]⁺

[1199] N-(环己基甲基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 25)

[1200] 在通过EtOAc中的研碎及利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度)将滤液纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-148)合成灰白色粉末的标题化合物(254mg,纯度为100%,79%)。

[1201] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.90-1.01 (m, 2H), 1.10-1.29 (m, 3H), 1.32-1.50 (m, 3H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.63-1.69 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 4H), 3.09-3.27 (m, 2H), 3.68-3.87 (m, 3H), 5.02-5.45 (m, 1H), 6.81-6.91 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.96-8.61 (m, 1H)。

[1202] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 100% (UV), $R_t = 3.58\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 347.2 [M+H]⁺

[1203] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-氧代-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 26)

[1204] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺(I-149)合成无色粘稠油状的标题化合物(40mg,纯度为97%,35%)。

[1205] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.01-1.33 (m, 6H), 1.45-1.54 (m, 3H), 1.62-1.70 (m, 3H), 1.74-1.76 (m, 3H), 3.71-4.01 (m, 1H), 4.12-4.54 (m, 1H), 6.67-6.99 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 8.10-8.26 (m, 1H)。

[1206] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 97% (UV), $R_t = 3.28\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 339.2/341.2 [M+H]⁺

[1207] N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 27)

[1208] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[2-(3-氯苯基)丙烷-2-基]-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺(I-150)合成灰白色粉末的标题化合物(19mg,纯度为98%,18%)。

[1209] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.03-1.18 (m, 1H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.39-1.55 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 3H), 1.90-1.96 (m, 1H), 3.21-4.13 (m, 1H), 4.15-5.15 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 8.08-8.28 (m, 1H)。

[1210] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :98% (UV) ,Rt=3.89min,m/z (ESI⁺) =379.2/381.2[M+H]⁺

[1211] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (FP 28)

[1212] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-152)合成黄色粘稠油状的标题化合物(108mg,纯度为97%,56%)。

[1213] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.20-1.25 (m,6H) ,1.32-1.50 (m,3H) ,3.70-3.86 (m,3H) ,4.01-4.14 (m,1H) ,5.06-5.45 (m,1H) ,6.54-6.81 (m,1H) ,6.90-6.99 (m,1H) ,7.00-7.15 (m,1H) ,7.28-7.38 (m,1H) ,7.55-7.61 (m,1H) ,7.99-8.61 (m,1H) 。

[1214] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :97% (UV) ,Rt=2.62min,m/z (ESI⁺) =293.1[M+H]⁺

[1215] 3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (FP 29)

[1216] 在1:1EtOAc/庚烷中研碎并且利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)将滤液纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-153)合成灰白色固体的标题化合物(88mg,纯度为100%,52%)。

[1217] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.91-1.05 (m,9H) ,1.17-1.24 (m,6H) ,1.50-1.67 (m,3H) ,2.78-3.20 (m,1H) ,3.23-3.53 (m,1H) ,3.94-4.12 (m,1H) ,4.17-5.05 (m,1H) ,6.37-6.81 (m,1H) ,7.88-8.30 (m,1H) 。

[1218] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :100% (UV) ,Rt=2.72min,m/z (ESI⁺) =257.2[M+H]⁺

[1219] N-(环丙基甲基)-4-甲基-3-[N-(2-甲基丙基)甲酰胺基]-2-氧代戊酰胺 (FP 30)

[1220] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[N-(2-甲基丙基)甲酰胺基]戊酰胺(I-155)合成无色玻璃状的标题化合物(40mg,纯度为98%,49%)。

[1221] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.26 (m,2H) ,0.51-0.57 (m,2H) ,0.76-1.03 (m,13H) ,1.78-2.04 (m,1H) ,2.31-2.51 (m,1H) ,3.02-3.21 (m,4H) ,4.46-4.78 (m,1H) ,6.76-7.07 (m,1H) ,8.01-8.42 (m,1H) 。

[1222] LC-MS (METCR1600) :98% (UV) ,Rt=4.59min,m/z (ESI⁺) =283.3[M+H]⁺

[1223] N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-4-甲基-2-氧代戊酰胺 (FP 31)

[1224] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-4-甲基戊酰胺(I-156)合成无色玻璃状的标题化合物(58mg,纯度为100%,82%)。

[1225] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.26 (m,2H) ,0.49-0.57 (m,2H) ,0.86 (s,6H) ,0.96-1.07 (m,10H) ,2.31-2.54 (m,1H) ,2.82-3.45 (m,4H) ,4.35-4.90 (m,1H) ,6.82-7.13 (m,1H) ,8.00-8.56 (m,1H) 。

[1226] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=4.8min,m/z (ESI⁺) =297.4[M+H]⁺

[1227] (3R)-N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-4-甲基-2-氧代-戊酰胺、和(3S)-N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-4-甲基-2-氧代戊酰胺(FP 32-FP 33) (R)和(S)任意指定)

[1228] 通过在RT下在Gilson LC[柱:Chiralpakas (250mm×20mm,10 μ M)]上的手性分离,将N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-4-甲基-2-氧代戊酰胺(FP 31) (纯度为100%,40.8mg,0.138mmol)纯化;等度洗脱液:85:15庚烷:EtOH;流速:9mL/min;检测器波长:210/254nm;进样体积:300~1000 μ L],以提供8.9mg黄色粘稠油状的对映异构体1(FP 32) (95%ee,20%)和10.1mg黄色粘稠油状的对映异构体2(FP 33) (99%ee,24%)。

[1229] 对映异构体1(FP 32)

[1230] ^1H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.28 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.95-1.10 (m, 10H), 2.29-2.58 (m, 1H), 2.83-3.46 (m, 4H), 4.34-4.93 (m, 1H), 6.80-7.08 (m, 1H), 7.99-8.58 (m, 1H)。

[1231] LC-MS (METCR1416):97% (UV), Rt=3.97min, m/z (ESI $^+$) = 297.5 [M+H] $^+$

[1232] LC-MS (CAM-F2):95% (UV), Rt=15.24min, 95%ee

[1233] 对映异构体2(FP 33)

[1234] ^1H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 0.24 (dq, J=4.8, 15.4Hz, 2H), 0.47-0.61 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.93-1.13 (m, 10H), 2.29-2.61 (m, 1H), 2.82-3.46 (m, 4H), 4.32-4.95 (m, 1H), 6.80-7.08 (m, 1H), 7.99-8.59 (m, 1H)。

[1235] LC-MS (METCR1416):99% (UV), Rt=3.97min, m/z (ESI $^+$) = 297.5 [M+H] $^+$

[1236] LC-MS (CAM-F2):99% (UV), Rt=6.66min, 99%ee

[1237] N-(环丙基甲基)-4-甲基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]-2-氧代戊酰胺(FP 34)

[1238] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]戊酰胺(I-157)合成无色玻璃状的标题化合物(41mg,纯度为100%,51%)。

[1239] ^1H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.27 (m, 2H), 0.50-0.58 (m, 2H), 0.90-1.04 (m, 7H), 1.16-1.66 (m, 4H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.30-2.51 (m, 1H), 3.02-3.42 (m, 6H), 3.86-4.00 (m, 2H), 4.43-4.82 (m, 1H), 6.80-7.08 (m, 1H), 7.98-8.40 (m, 1H)。

[1240] LC-MS (METCR1600):100% (UV), Rt=4.06min, m/z (ESI $^+$) = 325.3 [M+H] $^+$

[1241] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-4-甲基-2-氧代戊酰胺(FP 35)

[1242] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP Ultra柱体,7-58%EtOAc在庚烷中的梯度)然后在反相硅胶上(10g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-4-甲基戊酰胺(I-158)合成黄色粘稠油状的标题化合物(202mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,73%)。

[1243] ^1H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 0.83-0.97 (m, 3H), 1.02-1.24 (m, 3H), 2.26-2.42 (m, 1H), 3.45-3.84 (m, 3H), 4.42-4.59 (m, 2H), 4.87-5.11 (m, 1H), 6.86-7.07 (m, 2H), 7.09-7.30

(m, 5H), 7.30-7.79 (m, 2H), 8.00-8.90 (m, 1H)。

[1244] LC-MS (METCR1416): 100% (UV), $R_t = 4.37 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 403.1/405.1 [M+H]⁺

[1245] 3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (FP 36)

[1246] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用第二快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-环己基甲酰胺基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-159) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (127mg, 纯度为97%, 43%)。

[1247] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.16-1.24 (m, 6H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 3.29-4.17 (m, 1H), 3.93-4.09 (m, 1H), 4.25-5.19 (m, 1H), 6.36-6.78 (m, 1H), 8.04-8.24 (m, 1H)。

[1248] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 97% (UV), $R_t = 2.72 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 269.2 [M+H]⁺

[1249] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 37)

[1250] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行两次纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-160) 合成无色油状的标题化合物 (58.8mg, 纯度为95%, 16%)。

[1251] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.27 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.83-1.02 (m, 1H), 1.16-1.45 (m, 3H), 2.93-3.22 (m, 2H), 4.24-5.18 (m, 3H), 6.49-6.87 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 8.15-8.45 (m, 1H)。

[1252] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 95% (UV), $R_t = 2.68-2.74 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 289.1 [M+H]⁺

[1253] 3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 38)

[1254] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-161) 合成无色油状的标题化合物 (17mg, 纯度为89% 利用¹H NMR, 51%)。

[1255] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.28 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 2H), 0.81-1.03 (m, 3H), 1.12-1.36 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 3H), 1.61-1.82 (m, 6H), 2.94-3.21 (m, 3H), 3.26-3.36 (m, 1H), 4.26-5.11 (m, 1H), 6.71-7.04 (m, 1H), 7.83-8.30 (m, 1H)。

[1256] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 97% (UV), $R_t = 3.31 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 295.2 [M+H]⁺

[1257] 4-[(N-{1-[(环丙基甲基)氨基甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (FP 39)

[1258] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-50% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由4-[(N-{1-[(环丙基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-162) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (26mg, 纯度为92% 利用¹H NMR, 57%)。

[1259] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.28 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 2H), 0.92-1.01 (m,

1H), 1.02-1.17 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 12H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 1H), 2.57-2.80 (m, 2H), 3.04-3.39 (m, 4H), 3.94-4.26 (m, 2H), 4.27-5.15 (m, 1H), 6.70-7.01 (m, 1H), 7.82-8.31 (m, 1H)。

[1260] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 97% (UV), $R_t = 3.14 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 396.2 [M+H]⁺

[1261] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 40)

[1262] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc 在庚烷中的梯度) 然后在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra C18柱体, 酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-163) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (91mg, 纯度为100%, 35%)。

[1263] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.15-0.31 (m, 2H), 0.45-0.63 (m, 2H), 0.90-1.41 (m, 4H), 1.43-2.16 (m, 10H), 3.04-3.21 (m, 2H), 3.30-4.20 (m, 1H), 4.23-5.21 (m, 1H), 6.62-7.07 (m, 1H), 8.01-8.26 (m, 1H)。

[1264] LC-MS (METCR1600) : 100% (UV), $R_t = 4.37 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 281.3 [M+H]⁺

[1265] N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 41)

[1266] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc 在庚烷中的梯度) 然后在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra C18柱体, 酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-164) 合成黄色粉末的标题化合物 (52mg, 纯度为99%, 26%)。

[1267] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.29 (m, 2H), 0.48-0.62 (m, 2H), 0.88-1.08 (m, 10H), 1.46-1.70 (m, 3H), 2.79-3.53 (m, 4H), 4.18-5.05 (m, 1H), 6.71-7.08 (m, 1H), 7.87-8.34 (m, 1H)。

[1268] LC-MS (METCR1600) : 99% (UV), $R_t = 4.4 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 269.3 [M+H]⁺

[1269] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-环丙基-2-氧代丁酰胺 (FP 42)

[1270] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-环己基甲酰胺基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺 (I-165) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (66mg, 纯度为97% 利用¹H NMR, 41%)。

[1271] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.52-0.65 (m, 2H), 0.76-0.91 (m, 2H), 1.08-1.21 (m, 1H), 1.28-1.40 (m, 2H), 1.42-1.66 (m, 5H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.77-1.94 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 1H), 3.31-4.17 (m, 1H), 4.20-5.19 (m, 1H), 6.60-6.98 (m, 1H), 8.02-8.23 (m, 1H)。

[1272] LC-MS (非手性SFC) : 100% (UV), $R_t = 1.27 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 555.3 [2M+Na]⁺

[1273] 3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-环丙基-2-氧代丁酰胺 (FP 43)

[1274] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-[N-(环己基甲基)甲酰胺基]-N-环丙基-2-羟基丁酰胺 (I-166) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (57mg, 纯度为100%, 32%)。

[1275] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.51-0.64 (m, 2H), 0.74-0.85 (m, 2H), 0.85-0.96 (m, 2H), 1.10-1.35 (m, 3H), 1.42-1.54 (m, 3H), 1.61-1.66 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 5H), 2.68-2.82 (m, 1H), 2.93-3.18 (m, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 4.23-5.09 (m, 1H), 6.64-6.97 (m, 1H), 7.81-8.30 (m, 1H)。

[1276] LC-MS (非手性SFC) :100% (UV), $R_t=1.25\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 583.4 [2M+Na]⁺

[1277] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-环丙基-2-氧代丁酰胺 (FP 44)

[1278] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-环丙基-2-羟基丁酰胺 (I-167) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (22mg, 纯度为100%, 12%)。

[1279] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.45-0.62 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 2H), 1.13-1.43 (m, 3H), 2.57-2.76 (m, 1H), 4.19-5.16 (m, 3H), 6.37-6.79 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 8.13-8.44 (m, 1H)。

[1280] LC-MS (非手性SFC) :100% (UV), $R_t=1.2\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 571.3 [2M+Na]⁺

[1281] 3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 45)

[1282] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-[N-(2,2-二甲基丙基)甲酰胺基]-2-羟基-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-168) 合成灰白色粉末的标题化合物 (30mg, 纯度为100%, 12%)。

[1283] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.89-1.11 (m, 15H), 1.51-1.69 (m, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.81-3.22 (m, 3H), 3.25-3.56 (m, 1H), 4.17-5.11 (m, 1H), 6.65-7.04 (m, 1H), 7.88-8.36 (m, 1H)。

[1284] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :100% (UV), $R_t=3.09\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 271.2 [M+H]⁺

[1285] N-(2-甲基丙基)-2-氧代-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 46)

[1286] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着在1:1EtOAc/庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-169) 合成灰白色固体的标题化合物 (102mg, 纯度为100%, 52%)。

[1287] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.90-0.95 (m, 6H), 1.51-1.64 (m, 3H), 1.76-1.89 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.86-4.06 (m, 1H), 4.09-4.24 (m, 1H), 4.33-5.18 (m, 1H), 6.69-7.00 (m, 1H), 7.98-8.31 (m, 1H)。

[1288] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :100% (UV), $R_t=2.61\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 283.1 [M+H]⁺

[1289] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 47)

[1290] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-170) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (64mg, 纯度为100%, 41%)。

[1291] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.85-0.95 (m, 6H), 1.15-1.44 (m, 3H), 1.69-1.87 (m, 1H), 2.89-3.18 (m, 2H), 4.28-5.17 (m, 3H), 6.46-6.80 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.32-7.41

(m, 3H), 8.14–8.45 (m, 1H)。

[1292] LC-MS (非手性SFC): 100% (UV), $R_t = 1.1 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 291.2 [M+H]⁺

[1293] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 48)

[1294] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–40% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(丙烷-2-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-171) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (107mg, 纯度为96%, 32%)。

[1295] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.84–0.92 (m, 1H), 0.92–1.00 (m, 2H), 1.13–1.29 (m, 4H), 1.38–1.59 (m, 9H), 1.63–1.78 (m, 4H), 3.04–3.21 (m, 2H), 3.77–5.19 (m, 2H), 6.61–7.05 (m, 1H), 8.04–8.28 (m, 1H)。

[1296] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 96% (UV), $R_t = 3.06 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 283.2 [M+H]⁺

[1297] N-(环己基甲基)-3-{N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]甲酰胺基}-2-氧代丁酰胺 (FP 49)

[1298] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–35% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]甲酰胺基}丁酰胺 (I-172) 合成灰白色固体的标题化合物 (180mg, 纯度为97%, 44%)。

[1299] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.80–0.93 (m, 2H), 1.02–1.68 (m, 16H), 1.71–1.93 (m, 1H), 2.98–3.40 (m, 6H), 3.85–3.98 (m, 2H), 4.20–5.06 (m, 1H), 6.57–6.91 (m, 1H), 7.74–8.26 (m, 1H)。

[1300] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 97% (UV), $R_t = 2.89 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 339.2 [M+H]⁺

[1301] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 50)

[1302] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–60% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2,2,2-三氟乙基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-173) 合成灰白色固体的标题化合物 (18mg, 纯度为96%, 10%)。

[1303] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.84–1.01 (m, 2H), 1.10–1.30 (m, 3H), 1.42–1.77 (m, 9H), 3.00–3.23 (m, 2H), 3.85–4.05 (m, 1H), 4.07–4.24 (m, 1H), 4.34–5.18 (m, 1H), 6.69–6.99 (m, 1H), 7.95–8.31 (m, 1H)。

[1304] LC-MS (METCR1600): 96% (UV), $R_t = 4.71 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 323.2 [M+H]⁺

[1305] N-(环己基甲基)-3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 51)

[1306] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–35% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-174) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (92mg, 纯度为97% 利用¹H NMR, 52%)。

[1307] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20–0.34 (m, 2H), 0.39–0.72 (m, 2H), 0.87–0.99 (m, 2H), 1.05–1.27 (m, 4H), 1.45–1.55 (m, 4H), 1.63–1.76 (m, 5H), 3.04–3.18 (m, 2H), 3.19–3.35 (m, 2H), 4.36–5.21 (m, 1H), 6.65–6.96 (m, 1H), 7.95–8.29 (m, 1H)。

[1308] LC-MS (非手性SFC): 100% (UV), $R_t = 1.21 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 295.2 [M+H]⁺

[1309] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 52)

[1310] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-35%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-175)合成无色粘稠油状的标题化合物(70mg,纯度为97%,43%)。

[1311] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.81-0.98(m,2H),1.09-1.27(m,4H),1.29-1.39(m,2H),1.44-1.67(m,7H),1.67-1.76(m,5H),1.77-1.93(m,2H),2.02-2.13(m,2H),3.03-3.23(m,2H),3.31-4.16(m,1H),4.24-5.19(m,1H),6.57-6.98(m,1H),8.02-8.25(m,1H)。

[1312] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):97%(UV), $R_t=3.73\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=323.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1313] 4-[(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (FP 53)

[1314] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(10g SNAP KP-SIL柱体,0-70%EtOAc在庚烷中的梯度)接着在庚烷中研碎之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由4-[(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(I-176)合成灰白色粉末的标题化合物(210mg,纯度为100%,84%)。

[1315] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.85-1.00(m,2H),1.03-1.29(m,5H),1.43-1.56(m,15H),1.63-1.79(m,6H),1.80-1.92(m,1H),2.57-4.23(m,7H),4.25-5.13(m,1H),6.64-6.97(m,1H),7.82-8.29(m,1H)。

[1316] LC-MS(METCR1600):100%(UV), $R_t=4.39\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=438.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[1317] N-[(1S,4S)-4-(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基}甲酰胺基)环己基]氨基甲酸叔丁酯 (FP 54)

[1318] 在DCM中研碎并且利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)将滤液纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-[(1S,4S)-4-(N-{1-[(环己基甲基)氨基甲酰基]-1-羟基丙烷-2-基}甲酰胺基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(I-177)合成灰白色固体的标题化合物(252mg,纯度为96%,41%)。

[1319] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.78-1.07(m,3H),1.10-1.37(m,4H),1.42-1.55(m,12H),1.62-1.88(m,9H),1.92-2.11(m,3H),2.99-3.29(m,2H),3.38-3.52(m,1H),3.72-3.97(m,1H),4.14-5.24(m,2H),6.59-7.04(m,1H),8.01-8.27(m,1H)。

[1320] LC-MS(METCR1600):96%(UV), $R_t=3.83\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=438.4[\text{M}+\text{H}]^+$

[1321] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-[2-(环己氧基)乙基]-2-氧代丁酰胺 (FP 55)

[1322] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-环己基甲酰胺基)-N-[2-(环己氧基)乙基]-2-羟基丁酰胺(I-178)合成黄色胶状的标题化合物(40mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,16%)。

[1323] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.11-1.39(m,8H),1.44-1.50(m,3H),1.50-1.57(m,3H),1.63-1.76(m,3H),1.79-1.95(m,4H),2.00-2.14(m,2H),3.20-3.27(m,1H),3.30-3.59(m,5H),4.26-5.21(m,1H),7.02(s,1H),7.98-8.30(m,1H)。

[1324] LC-MS(METCR1400):86%(UV), $R_t=4.15\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=353.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[1325] 2-[3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺基]乙酸甲酯 (FP 56)

[1326] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)接着利用第二制备型LC(碱性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由2-[3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺基]乙酸甲酯(I-179)合成无色粘稠油状的标题化合物(13mg,纯度为98%,4%)。

[1327] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.18-1.44(m,3H),3.66-3.80(m,3H),3.81-5.13(m,5H),6.83-7.20(m,1H),7.20-7.26(m,1H),7.27-7.42(m,4H),8.15-8.44(m,1H)。

[1328] LC-MS(METCR1600):98%(UV), $R_t=3.30-4.00\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=307.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[1329] 3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(FP 57)

[1330] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-35%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-180)合成黄色粘稠油状的标题化合物(51mg,纯度为100%,42%)。

[1331] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.10-1.22(m,6H),1.16-1.43(m,3H),3.86-4.08(m,1H),4.27-4.62(m,1H),4.34-5.17(m,1H),4.64-4.80(m,1H),6.27-6.60(m,1H),7.20-7.29(m,2H),7.32-7.41(m,3H),8.14-8.45(m,1H)。

[1332] LC-MS(METCR1600):100%(UV), $R_t=3.70-4.30\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=277.5[\text{M}+\text{H}]^+$

[1333] N-(环丙基甲基)-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}-2-氧代己酰胺(FP58)

[1334] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行两次纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}己酰胺(I-181)合成无色粘稠油状的标题化合物(10mg,纯度为98%,5%)。

[1335] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.17-0.28(m,2H),0.48-0.58(m,2H),0.91-1.00(m,4H),1.19-2.18(m,9H),3.03-3.32(m,5H),3.36-3.45(m,1H),3.87-3.96(m,1H),3.96-4.02(m,1H),4.38-5.03(m,1H),6.76-7.10(m,1H),7.88-8.34(m,1H)。

[1336] LC-MS(METCR1600):98%(UV), $R_t=4.01\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=325.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[1337] 4-[(N-{1-[(环己基甲基)氨基]甲酰胺基}-1-氧代丁烷-2-基)甲酰胺基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(FP 59)

[1338] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-70%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由4-[(N-{1-[(环己基甲基)氨基]甲酰胺基}-1-羟基丁烷-2-基)甲酰胺基]甲基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(I-182)合成灰白色粉末的标题化合物(445mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,73%)。

[1339] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.89-0.97(m,2H),0.98-1.02(m,3H),1.04-1.26(m,5H),1.42-1.46(m,9H),1.47-1.56(m,2H),1.58-1.90(m,8H),2.00-2.20(m,1H),2.53-2.79(m,2H),3.04-3.31(m,4H),3.97-4.22(m,2H),4.23-4.96(m,1H),6.68-6.99(m,1H),7.90-8.33(m,1H)。

[1340] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):89%(UV), $R_t=4.04\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=452.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[1341] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代戊酰胺(FP 60)

[1342] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度然后0-20%MeOH在EtOAc梯度中)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-183)合成褐色粘稠油状的标题化合物(45mg,纯度为95%利用¹H NMR,9%)。

[1343] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.86-0.96(m,2H),0.96-1.05(m,3H),1.06-1.56(m,10H),1.56-1.75(m,6H),1.75-1.83(m,1H),1.83-2.10(m,3H),2.10-2.19(m,1H),3.02-3.19(m,2H),3.20-4.19(m,1H),4.27-4.98(m,1H),6.68-7.04(m,1H),8.11-8.23(m,1H)。

[1344] LC-MS(METCR1416):89%(UV),Rt=4.76min,m/z(ESI⁺)=337.5[M+H]⁺

[1345] 3-[(N-{1-[(环己基甲基)氨甲酰基]-1-氧代丁烷-2-基}甲酰胺基)甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(FP 61)

[1346] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-[(N-{1-[(环己基甲基)氨甲酰基]-1-羟基丁烷-2-基}甲酰胺基)甲基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(I-184)合成无色胶状的标题化合物(90mg,纯度为95%利用¹H NMR,43%)。

[1347] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.74-1.02(m,5H),1.08-1.33(m,4H),1.37-1.48(m,10H),1.63-1.78(m,6H),2.01-2.22(m,1H),2.66-3.03(m,1H),3.07-3.23(m,2H),3.48-3.72(m,3H),3.89-4.95(m,3H),6.61-7.03(m,1H),7.99-8.25(m,1H)。

[1348] LC-MS(METCR1600):92%(UV),Rt=3.85min,m/z(ESI⁺)=424.3[M+H]⁺

[1349] N-(环丙基甲基)-3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-5-甲基-2-氧代己酰胺(FP 62)

[1350] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[N-(环丙基甲基)甲酰胺基]-2-羟基-5-甲基己酰胺(I-185)合成黄色粘稠油状的标题化合物(46mg,纯度为95%利用¹H NMR,25%)。

[1351] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ-0.07-0.10(m,4H),0.18-0.28(m,1H),0.28-0.37(m,2H),0.39-0.48(m,1H),0.61-0.90(m,8H),1.31-2.01(m,3H),2.77-4.98(m,5H),6.58-6.82(m,1H),7.86-8.12(m,1H)。

[1352] LC-MS(METCR1600):93%(UV),Rt=4.6min,m/z(ESI⁺)=295.3[M+H]⁺

[1353] N-(环丙基甲基)-5-甲基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]-2-氧代己酰胺(FP 63)

[1354] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]己酰胺(I-186)合成黄色粘稠油状的标题化合物(85mg,纯度为92%利用¹H NMR,28%)。

[1355] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.15-0.28(m,2H),0.45-0.62(m,2H),0.81-0.93(m,1H),0.94-1.01(m,6H),1.18-1.51(m,4H),1.60-1.97(m,4H),2.10-5.15(m,9H),6.75-7.08(m,1H),7.91-8.35(m,1H)。

[1356] LC-MS (METCR1600) :96% (UV) ,Rt=4.27min,m/z (ESI⁺) =339.4[M+H]⁺

[1357] N-(环丙基甲基)-5-甲基-2-氧代-3-(N-[(3S)-四氢呋喃-3-基]甲基)甲酰胺基)己酰胺 (FP 64)

[1358] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着在EtOAc中研碎并利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-(N-[(3S)-四氢呋喃-3-基]甲基)甲酰胺基)己酰胺(I-187)合成黄色粘稠油状的标题化合物(25mg,纯度为95%利用¹H NMR,收率8%)。

[1359] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.13-0.30(m,2H),0.46-0.61(m,2H),0.87-1.04(m,7H),1.34-1.74(m,3H),1.76-1.97(m,1H),2.05-2.29(m,1H),2.33-2.81(m,1H),3.02-3.62(m,5H),3.67-3.97(m,3H),4.34-5.17(m,1H),6.72-7.09(m,1H),7.89-8.34(m,1H)。

[1360] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :93% (UV) ,Rt=2.86min,m/z (ESI⁺) =325.2[M+H]⁺

[1361] N-(环丙基甲基)-5-甲基-2-氧代-3-(N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲基)甲酰胺基)己酰胺 (FP 65)

[1362] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着在EtOAc中研碎并且利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-(N-[(3R)-四氢呋喃-3-基]甲基)甲酰胺基)己酰胺(I-188)合成无色粘稠油状的标题化合物(22mg,纯度为98%,8%)。

[1363] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.13-0.33(m,2H),0.45-0.62(m,2H),0.84-1.06(m,7H),1.31-1.75(m,3H),1.75-1.99(m,1H),2.04-2.28(m,1H),2.34-2.74(m,1H),3.04-3.59(m,5H),3.69-3.99(m,3H),4.34-5.16(m,1H),6.71-7.11(m,1H),7.89-8.34(m,1H)。

[1364] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :98% (UV) ,Rt=2.86min,m/z (ESI⁺) =325.2[M+H]⁺

[1365] 3-环丙基-N-(环丙基甲基)-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}-2-氧代丙酰胺 (FP 66)

[1366] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基}丙酰胺(I-192)合成无色粘稠油状的标题化合物(210mg,纯度为95%利用¹H NMR,66%)。

[1367] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.29(m,2H),0.38-0.44(m,1H),0.51-0.60(m,2H),0.61-0.68(m,1H),0.71-0.83(m,2H),0.93-1.03(m,1H),1.10-1.35(m,3H),1.46-1.78(m,2H),1.79-2.00(m,1H),3.06-3.36(m,4H),3.37-3.47(m,2H),3.91-4.05(m,2H),4.08-4.28(m,1H),6.86-7.04(m,1H),7.95-8.44(m,1H)。

[1368] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=3.76min(两个峰) ,m/z (ESI⁺) =323.2[M+H]⁺

[1369] 3-(N-苄基甲酰胺基)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-氧代丙酰胺 (FP 67)

[1370] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-3-环丙基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺(I-193)合成无色粘稠油状的标题化合物(213mg,纯度为96%利用¹H NMR,77%)。

[1371] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ -0.19-0.17 (m, 1H), 0.17-0.29 (m, 2H), 0.32-0.74 (m, 5H), 0.85-1.02 (m, 1H), 1.05-1.27 (m, 1H), 2.96-3.11 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 4.30-4.81 (m, 2H), 6.54-6.94 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 8.19-8.55 (m, 1H)。

[1372] LC-MS (METCR1600) :100% (UV), $R_t=4.31\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 315.2 [M+H]⁺

[1373] N-(环丙基甲基)-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]-2-氧代-5-苯基戊酰胺 (FP 68)

[1374] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-70%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲酰胺基]-5-苯基戊酰胺 (I-194) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (86mg, 纯度为100%, 29%)。

[1375] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.27 (m, 2H), 0.46-0.63 (m, 2H), 0.90-1.02 (m, 1H), 1.10-1.35 (m, 2H), 1.41-1.73 (m, 3H), 1.82-2.07 (m, 1H), 2.34-2.70 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.99-3.24 (m, 4H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.86-4.00 (m, 2H), 4.19-5.04 (m, 1H), 6.78-7.02 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.88-8.33 (m, 1H)。

[1376] LC-MS (METCR1600) :100% (UV), $R_t=4.49\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 387.0 [M+H]⁺

[1377] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(N-甲基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 69)

[1378] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-70%EtOAc在庚烷中的梯度) 然后在4:1EtOAc/庚烷中研碎接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-甲基甲酰胺基)丁酰胺 (I-195) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (42mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 14%)。

[1379] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.43 (m, 3H), 2.61-3.04 (m, 3H), 4.27-4.36 (m, 2H), 4.57-5.25 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.92-8.13 (m, 1H), 9.11-9.40 (m, 1H)。

[1380] LC-MS (METCR1600) :100% (UV), $R_t=3.45-4.10\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 283.2/285.1 [M+H]⁺

[1381] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-5-甲氧基-2-氧代戊酰胺 (FP 70)

[1382] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-70%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲氧基戊酰胺 (I-196) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (39mg, 纯度为100%, 31%)。

[1383] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.27 (m, 2H), 0.45-0.57 (m, 2H), 0.80-1.01 (m, 1H), 1.74-1.99 (m, 1H), 2.14-2.41 (m, 1H), 2.88-3.06 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 4H), 3.22-3.39 (m, 2H), 4.24-5.29 (m, 3H), 6.41-6.84 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.31-7.41 (m, 2H), 8.14-8.50 (m, 1H)。

[1384] LC-MS (METCR1600) :100% (UV), $R_t=4.19\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 333.3 [M+H]⁺

[1385] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-3-(四氢吡喃-4-基)-2-氧代丙酰胺 (FP

71)

[1386] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法A类似的方式, 由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(四氢吡喃-4-基) 丙酰胺 (I-197) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (10mg, 纯度为100%, 12%)。

[1387] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.23 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.77-0.95 (m, 1H), 0.96-1.21 (m, 1H), 1.22-1.54 (m, 3H), 2.27-2.50 (m, 1H), 2.82-3.17 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 2H), 3.80-3.97 (m, 2H), 4.01-4.49 (m, 1H), 4.57-4.93 (m, 2H), 6.27-6.70 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.29-7.38 (m, 1H), 8.22-8.48 (m, 1H)。

[1388] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t=4.17\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 359.6 [M+H]⁺

[1389] 方法B: 在0°C下添加DMP

[1390] N-(环丙基甲基)-3-[N-(3-甲氧基丙基)甲酰胺基]-5-甲基-2-氧代己酰胺 (FP 72)

[1391] 在氮气气氛中在0°C下, 向N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[N-(3-甲氧基丙基)甲酰胺基]-5-甲基己酰胺 (I-189, 258mg, 0.82mmol) 溶解于DCM (2.5mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 添加DMP (383mg, 0.9mmol)。将反应物在RT下搅拌2h, 用DCM (5mL) 稀释, 逐滴地用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭。将所形成的沉淀物过滤, 用DCM (5mL) 洗涤。使滤液通过Telos®疏水性筛板, 将有机相在真空中浓缩。将粗产物溶解于4:1:5 MeCN:H₂O:DMSO (4mL), 过滤, 利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 80-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化。将产物在真空中在40°C下干燥2h, 以提供75.6mg无色自由流动油状的N-(环丙基甲基)-3-[N-(3-甲氧基丙基)甲酰胺基]-5-甲基-2-氧代己酰胺 (纯度为100%, 29%)。

[1392] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.29 (m, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H), 0.90-1.03 (m, 7H), 1.41-2.20 (m, 5H), 3.07-3.20 (m, 2H), 3.22-3.59 (m, 7H), 4.55-5.18 (m, 1H), 6.76-7.04 (m, 1H), 7.95-8.27 (m, 1H)。

[1393] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t=4.3\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 313.3 [M+H]⁺

[1394] N-(环丙基甲基)-5-甲基-2-氧代-3-[N-[(四氢呋喃-3-基)甲基]甲酰胺基]己酰胺 (FP 73)

[1395] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[N-[(四氢呋喃-3-基)甲基]甲酰胺基]己酰胺 (I-190) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (108mg, 纯度为96%利用 ^1H NMR, 44%)。

[1396] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.28 (m, 2H), 0.46-0.62 (m, 2H), 0.93-1.03 (m, 7H), 1.37-1.70 (m, 3H), 1.78-1.97 (m, 1H), 2.08-2.27 (m, 1H), 2.33-2.74 (m, 1H), 3.01-3.59 (m, 5H), 3.68-3.97 (m, 3H), 4.39-5.16 (m, 1H), 6.72-7.10 (m, 1H), 7.94-8.34 (m, 1H)。

[1397] LC-MS (METCR1600): 99% (UV), $R_t=4.12\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 325.3 [M+H]⁺

[1398] N-(环丙基甲基)-5-甲基-2-氧代-3-[N-[(四氢呋喃-2-基)甲基]甲酰胺基]己酰胺 (FP 74)

[1399] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案4) 的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[N-[(四氢呋喃-2-基)甲

基]甲酰胺基}己酰胺(I-191)合成无色粘稠油状的标题化合物(70mg,纯度为97%利用¹H NMR,40%)。

[1400] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.19-0.27(m,2H),0.50-0.58(m,2H),0.90-1.03(m,7H),1.37-1.71(m,3H),1.71-2.00(m,3H),2.01-2.60(m,1H),3.05-3.89(m,6H),3.98-4.23(m,1H),4.65-5.20(m,1H),6.75-7.12(m,1H),8.01-8.36(m,1H)。

[1401] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=4.39min,m/z(ESI⁺)=325.3[M+H]⁺

[1402] 方法C:使用IBX进行氧化

[1403] N-叔丁基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 75)

[1404] 向N-叔丁基-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-151)(117mg,0.38mmol)溶解于MeCN(4mL)的经搅拌溶液中,添加IBX(212mg,0.76mmol)。将溶液在RT下搅拌1h,然后在80℃下加热1h。添加IBX(70mg,0.19mmol)并继续加热1h。使混合物冷却至RT,过滤。将滤液在真空中浓缩,将粗残留物利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,以提供67mg无色粘稠油状的N-叔丁基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为95%,55%)。

[1405] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.31-1.40(m,3H),1.39-1.44(m,9H),3.70-3.85(m,3H),5.05-5.46(m,1H),6.60-6.84(m,1H),6.91-7.06(m,2H),7.28-7.39(m,1H),7.10-7.59(m,1H),7.98-8.60(m,1H)。

[1406] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):95%(UV),Rt=3.05min,m/z(ESI⁺)=307.1[M+H]⁺

[1407] N-[4-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-3,4-二氧代丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(FP 76)

[1408] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法C类似的方式,在80℃下由N-[4-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)-3-羟基-4-氧代丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-154)直接地合成标题化合物,并且以无色玻璃状(23mg,纯度为99%,46%)的形式获得。

[1409] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.49-1.54(m,3H),2.86-3.00(m,2H),3.80-3.94(m,5H),4.66-4.82(m,3H),6.96-7.10(m,3H),7.13-7.18(m,2H),7.33(tdd,J=1.7,2.8,8.2Hz,1H),7.56(ddd,J=1.6,5.1,6.8Hz,1H),7.97-8.06(m,1H)。

[1410] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):99%(UV),Rt=3.88min,m/z(ESI⁺)=401.1/403.1[M+H]⁺

[1411] 一般步骤5(一般方案4):N-甲基化

[1412] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-甲基-2-氧代丁酰胺(FP 77)

[1413] 在密封管中在氮气气氛中,向N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 1,104mg,0.27mmol)溶解于MeCN(4mL)的经搅拌溶液中,添加K₂CO₃(55mg,0.4mmol)接着添加碘甲烷(33μL,0.53mmol)。将反应物在RT下搅拌18h,然后在50℃下搅拌3h。使混合物冷却,用叔丁醇钠(33mg,0.34mmol)和碘甲烷(33μL,0.53mmol)进行处理,在RT下搅拌3h。将混合物用EtOAc(10mL)稀释,用水(10mL)洗涤,将有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得粗产物,将该粗产物利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,以提供10mg无色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-

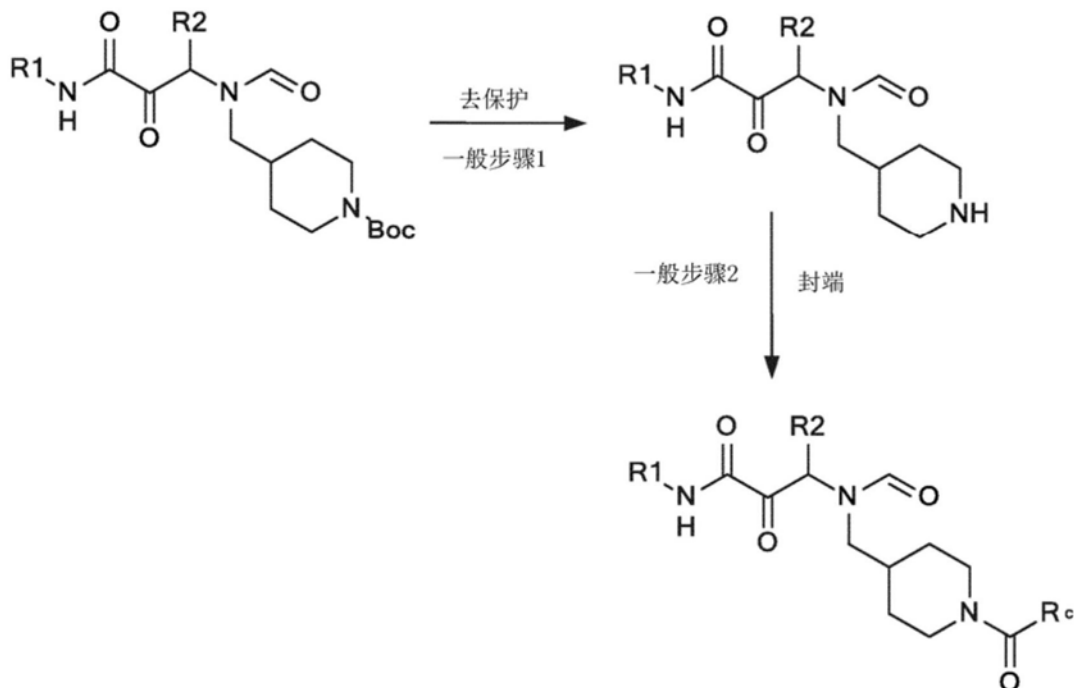
N-甲基-2-氧代丁酰胺 (纯度为98%, 10%)。

[1414] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.64-2.40 (m, 3H), 3.39-3.71 (m, 4H), 3.76-3.88 (m, 3H), 4.49 (dd, $J=13.9, 5.6\text{Hz}$, 2H), 6.76-7.07 (m, 3H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.96-8.56 (m, 1H)。

[1415] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 98% (UV), $R_t=3.24\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 389.1/391.1 [M+H] $^+$

[1416] 利用一般方案4合成了其它化合物 (FP 192-FP 194), 并且在其它化合物的章节中描述了这些化合物。

[1417] 一般方案5:



[1418]

[1419] 一般步骤1 (一般方案5): 去保护

[1420] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基(ylmethyl))甲酰胺基]丁酰胺 (TFA盐) (I-198)

[1421] 向4-[N-{1-[(环己基甲基) 氨甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基} 甲酰胺基] 甲基] 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (FP 53, 纯度为89%, 140mg, 0.28mmol) 溶解于DCM (6mL) 的经搅拌溶液中添加TFA (145 μL , 1.88mmol), 将混合物在RT下搅拌30min。添加TFA (66 μL , 0.86mmol), 将反应物搅拌30min, 在真空中浓缩, 以提供150mg灰白色固体的N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基) 甲酰胺基] 丁酰胺 (TFA盐) (纯度为72%, 定量)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1422] LC-MS (METCR1410) : 72% (UV), $R_t=0.85\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 338.7 [M+H] $^+$ (游离胺)

[1423] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基) 甲酰胺基] 丁酰胺TFA盐 (I-199)

[1424] 以与一般步骤1 (一般方案5) 类似的方式, 由4-[N-{1-[(环丙基甲基) 氨甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基} 甲酰胺基] 甲基] 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (FP 39) 合成黄色油状的标题化合物 (616mg), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1425] 一般步骤2 (一般方案5): 封端

[1426] N-(环己基甲基)-3-(N-[[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]甲基]甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 78)

[1427] 在5min内,向N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基)甲酰胺基]丁酰胺(TFA盐,I-198,纯度为72%,150mg,0.32mmol)和DIPEA(158 μ L,0.91mmol)溶解于DCM(3mL)的经搅拌冰冷却溶液中,逐滴添加2-甲基丙酰氯(37 μ L,0.35mmol)溶解于DCM(2mL)的溶液。将反应物在RT下在氮气气氛中搅拌1h,用DCM(10mL)稀释,再用饱和NaHCO₃(10mL)和水(10mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得粗产物,将该粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,以获得11mg黄色油状的N-(环己基甲基)-3-(N-[[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]甲基]甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺(纯度为94%,8%)。

[1428] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.86-0.99(m,2H),1.07-1.15(m,8H),1.17-1.26(m,3H),1.41-1.59(m,4H),1.67-1.89(m,7H),1.90-2.02(m,1H),2.38-2.62(m,1H),2.69-2.83(m,1H),2.90-3.43(m,5H),3.89-5.14(m,3H),6.65-6.99(m,1H),7.78-8.33(m,1H)。

[1429] LC-MS(METCR1600):94%(UV),Rt=4.41min,m/z(ESI⁺)=408.3[M+H]⁺

[1430] 3-{N-[(1-乙酰基哌啶-4-基)甲基]甲酰胺基}-N-(环己基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 79)

[1431] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案5)类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基)甲酰胺基]丁酰胺(TFA盐,I-198)合成无色油状的标题化合物(16mg,纯度为100%,7%)。

[1432] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.86-1.00(m,2H),1.03-1.26(m,5H),1.41-1.56(m,4H),1.59-2.01(m,8H),2.04-2.10(m,3H),2.44-3.42(m,6H),3.71-5.16(m,3H),6.62-7.03(m,1H),7.79-8.33(m,1H)。

[1433] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=3.96min,m/z(ESI⁺)=380.3[M+H]⁺

[1434] 3-{N-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)甲基]甲酰胺基}-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 80)

[1435] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案5)类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基)甲酰胺基]丁酰胺(TFA盐,I-199)合成灰白色固体的标题化合物(28mg,纯度为95%,33%)。

[1436] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.15-0.28(m,2H),0.48-0.61(m,2H),0.90-1.00(m,1H),1.07-1.31(m,2H),1.44-1.56(m,3H),1.67-2.06(m,3H),2.71-3.25(m,5H),3.29-3.95(m,2H),4.27-5.16(m,2H),6.73-7.03(m,1H),7.34-7.42(m,5H),7.84-8.30(m,1H)。

[1437] LC-MS(非手性SFC):95%(UV),Rt=1.77min,m/z(ESI⁺)=400.2[M+H]⁺

[1438] 3-{N-[(1-环己烷羰基哌啶-4-基)甲基]甲酰胺基}-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 81)

[1439] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤

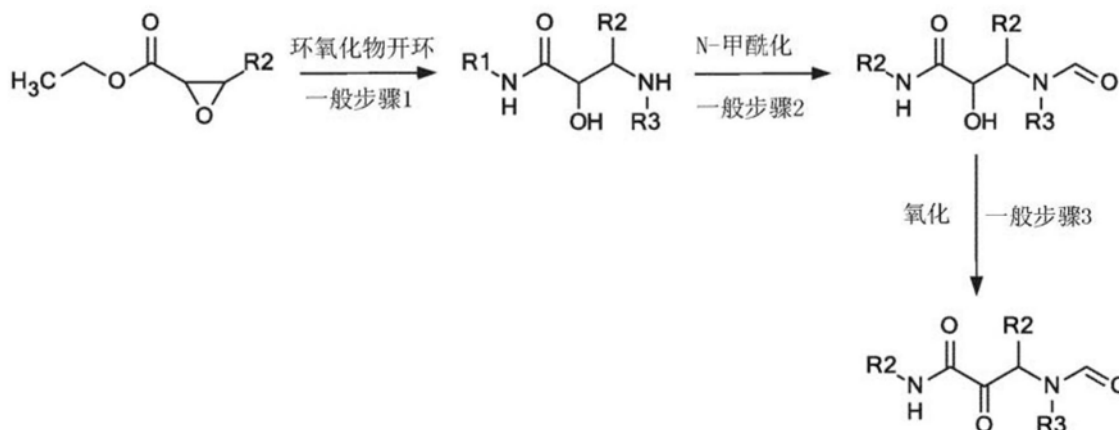
2(一般方案5)类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-[N-(哌啶-4-亚甲基)甲酰胺基]丁酰胺(TFA盐,I-199)合成灰白色固体的标题化合物(32mg,纯度为97%,16%)。

[1440] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.16-0.28(m,2H),0.47-0.61(m,2H),0.91-1.01(m,1H),1.01-1.16(m,2H),1.19-1.31(m,3H),1.42-1.50(m,3H),1.50-1.85(m,9H),1.92-1.99(m,1H),2.37-2.63(m,2H),2.88-3.22(m,4H),3.24-3.46(m,1H),3.82-5.16(m,3H),6.72-7.03(m,1H),7.83-8.29(m,1H)。

[1441] LC-MS(非手性SFC):97%(UV), $R_t=1.65\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=406.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[1442] 一般方案6:

[1443]



[1444] 一般步骤1(一般方案6):环氧化物开环

[1445] (2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-200)

[1446] 向(2R,3R)-3-甲基环氧乙烷-2-羧酸乙酯(200mg,1.54mmol)和2-甲氧基苯胺(1.4mL,12.29mmol)的经搅拌溶液中,添加异丙醇钛(IV)(686 μL ,2.31mmol)。将反应物在RT下搅拌3h,用2N柠檬酸(3mL)淬灭,将水层用DCM(3 \times 5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL硅胶柱体,10-55%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供148mg褐色固体的(2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(纯度为95%利用 ^1H NMR,28%)。

[1447] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.32(d, $J=6.7\text{Hz}$,3H),3.84(s,3H),3.84-3.87(m,1H),3.88(s,3H),3.93-4.07(m,1H),4.36(d, $J=4.0\text{Hz}$,1H),6.76-6.85(m,2H),6.85-6.93(m,3H),6.96(td, $J=1.2,7.8\text{Hz}$,1H),7.06(td, $J=1.6,7.8\text{Hz}$,1H),8.33(dd, $J=1.6,8.0\text{Hz}$,1H),9.11(s,1H)。

[1448] LC-MS(METCR1410):79%(UV), $R_t=1.10\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=331.0[\text{M}+\text{H}]^+$

[1449] 一般步骤2(一般方案6):N-甲酰化

[1450] (2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-201)

[1451] 向(2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-200,纯度为95%利用 ^1H NMR,145mg,0.42mmol)和甲酸(107 μL ,2.71mmol)的经搅拌悬浮液中,添加乙酸酐(1mL)。将混合物在RT下搅拌4.5h,用饱和 NaHCO_3 (5mL)淬灭,通过经过Telos $\text{\textcircled{R}}$ 疏水性筛板而使双相溶液分离。将水层用DCM(3 \times 5mL)萃取,使合并的有机层通过Telos $\text{\textcircled{R}}$ 疏水性

筛板,在真空中浓缩,以提供178mg深色油状的(2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(纯度为80%利用¹H NMR,96%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1452] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.66 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.28 (dd, J=4.2, 8.6Hz, 1H), 4.40 (qd, J=4.3, 7.2Hz, 1H), 6.87-7.00 (m, 5H), 7.06 (td, J=1.6, 7.9Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=1.6, 7.8, 15.7Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.37 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 9.49 (s, 1H)。

[1453] LC-MS (MET-MHPLC-AB-101): 96% (UV), Rt=2.81min, m/z (ESI⁺) = 359.1 [M+H]⁺

[1454] 一般步骤3(一般方案6):氧化

[1455] (3S)-N-(2-甲氧基苯基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 82)

[1456] 向(2R,3S)-2-羟基-N-(2-甲氧基苯基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-201,纯度为80%利用¹H NMR,175mg,0.39mmol)溶解于DCM(4.5mL)的经搅拌溶液中,添加DMP(249mg,0.59mmol),将反应物在RT下搅拌14h。将混合物用饱和NaHCO₃(5mL)洗涤,将水层用DCM(3×7mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL硅胶柱体,0-45%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供79.4mg橙色油状的(3S)-N-(2-甲氧基苯基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为98%,56%)。

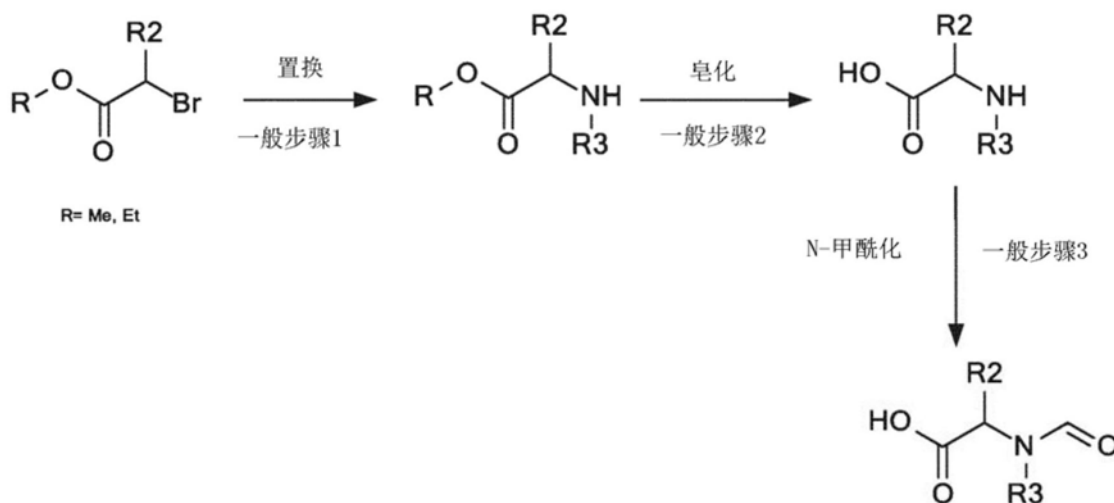
[1457] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.33-1.54 (m, 3H), 3.57-3.85 (m, 3H), 3.89-3.95 (m, 3H), 5.28-5.60 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.04 (td, J=1.1, 7.6Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.28-7.41 (m, 1H), 7.59 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 8.43 (dd, J=1.5, 8.0Hz, 1H), 8.02-8.73 (m, 1H), 9.21-9.37 (m, 1H)。

[1458] LC-MS (METCR1416): 98% (UV), Rt=4.26min, m/z (ESI⁺) = 357.0 [M+H]⁺

[1459] 经由叶立德(ylide)形成的路线:合成中间体(I-202~I-207)

[1460] 一般方案7:

[1461]



[1462] 一般步骤1(一般方案7):置换

[1463] 2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯 (I-202)

[1464] 在RT下向2-甲氧基苯胺(13.8mL, 121.8mmol)溶解于DMF(188mL)的经搅拌溶液中, 添加2-溴丙酸甲酯(13.6mL, 121.8mmol)接着添加K₂CO₃(33.7g, 243.6mmol)和KI(4.1g, 24.36mmol)。将反应物在100℃下加热27h, 用饱和NaHCO₃(100mL)淬灭, 将乳液过滤。将固体用EtOAc(2×200mL)和水(2×200mL)洗涤。将各有机层合并, 用盐水(150mL)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。分4批将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(340g SNAP KP-SIL柱体, 0-20%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化, 以提供23.19g粘稠黄色油状的2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯(纯度为98%, 89%)。

[1465] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ1.52(d, J=6.9Hz, 3H), 3.73(s, 3H), 3.86(s, 3H), 4.16(p, J=7.0Hz, 1H), 4.70(d, J=6.4Hz, 1H), 6.53(dd, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 6.71(td, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 6.79(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H), 6.84(td, J=1.4, 7.6Hz, 1H)

[1466] LC-MS(METCR1410): 98% (UV), Rt=1.08min, m/z(ESI⁺) = 210.2[M+H]⁺

[1467] 一般步骤2(一般方案7): 皂化

[1468] 2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(I-203)

[1469] 在RT下向2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯(I-202, 7g, 32.79mmol)溶解于1:1:1 THF/水/MeOH(135mL)的经搅拌溶液中, 添加氢氧化锂水合物(1:1:1, 2.52g, 65.57mmol)。将反应物搅拌2h, 在真空中浓缩, 使残留物悬浮于DCM(20mL)中。将有机层分离, 用1N HCl(70mL)酸化至pH 1-2, 将水层用1:1 IPA/CHCl₃萃取(4×100mL)。将各有机层合并, 用盐水(50mL)洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 以提供6.33g灰褐色固体的2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(纯度为98%, 收率97%), 将该固体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1470] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ1.38(d, J=6.9Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 4.03(q, J=6.9Hz, 1H), 6.48(dd, J=1.4, 7.9Hz, 1H), 6.59(td, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 6.76(td, J=1.3, 7.7Hz, 1H), 6.83(dd, J=1.3, 7.9Hz, 1H)。

[1471] LC-MS(METCR1410): 98% (UV), Rt=0.87min, m/z(ESI⁺) = 196.2[M+H]⁺

[1472] 一般步骤3(一般方案7): N-甲酰化

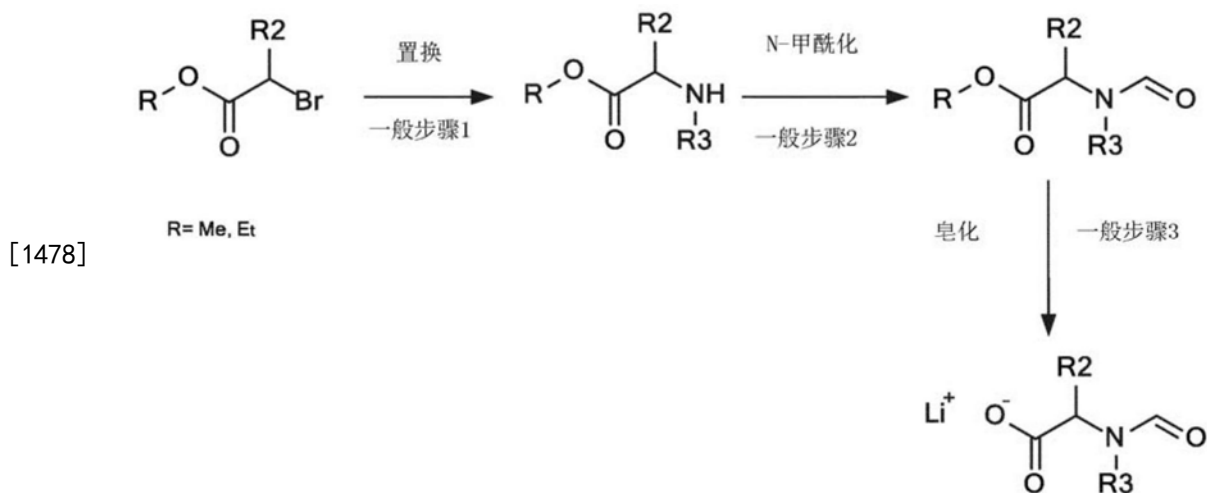
[1473] 2-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(I-204)

[1474] 向2-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(I-203, 3.27g, 16.75mmol)和甲酸(4.3mL, 108.88mmol)的经搅拌悬浮液中, 逐滴添加乙酸酐(14.2mL, 150.22mmol)。将反应物在RT下搅拌5h, 用冰淬灭, 在真空中浓缩。将残留物溶解于Et₂O(15mL), 进行10min超声处理。通过过滤收集所形成的沉淀物, 用Et₂O(2×15mL)洗涤, 在真空中干燥, 以提供2.62g褐色固体的2-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(纯度为100%, 70%), 将该固体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1475] ¹H NMR(250MHz, 氯仿-d) δ1.38(d, J=7.3Hz, 3H), 3.84(s, 3H), 4.80(q, J=7.3Hz, 1H), 6.93-7.08(m, 2H), 7.30-7.41(m, 2H), 8.16(s, 1H)。

[1476] LC-MS(METCR1416): 100% (UV), Rt=0.87min, m/z(ESI⁺) = 224.1[M+H]⁺

[1477] 一般方案8:



[1479] 一般步骤1(一般方案8):置换

[1480] 2-(环己基氨基)丙酸乙酯(I-205)

[1481] 向环己胺(59mL,510mmol)溶解于EtOH(140mL)的经搅拌溶液中,添加2-溴丙酸乙酯(22mL,169mmol)。将反应物在回流下加热4h,然后在真空中浓缩,使残留物悬浮于EtOAc(200mL)和水(50mL)中,然后进行10min超声处理。将溶液过滤,将有机层分离,在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得褐色的油。将水层在真空中浓缩。使来自有机相和水相的残留物单独地悬浮于EtOAc(100mL)中,进行10min超声处理,过滤。将各滤液合并,在真空中浓缩,以提供34g褐色油状的2-(环己基氨基)丙酸乙酯(纯度为90%利用¹H NMR,91%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1482] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ0.92-1.34(m,11H),1.52-1.64(m,1H),1.65-1.79(m,2H),1.80-1.95(m,3H),2.27-2.42(m,1H),3.46(q,J=7.0Hz,1H),4.17(q,J=7.1Hz,2H)。

[1483] 一般步骤2(一般方案8):N-乙酰化

[1484] 2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸乙酯(I-206)

[1485] 在0℃下将甲酸(6.9mL,175.62mmol)逐滴添加到乙酸酐(12.3mL,130.46mmol)中。将溶液在50℃下搅拌1h,在RT下将反应物用干燥的THF(50mL)稀释。在0℃下添加2-(环己基氨基)丙酸乙酯(I-205,10g,50.18mmol)溶解于干燥THF(50mL)的溶液。将该溶液在RT下搅拌1.5h,在真空中浓缩,用EtOAc(60mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃(3×100mL)、水(100mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸镁上干燥,在真空中浓缩,以提供8.7g褐色粘稠油状的2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸乙酯(纯度为95%,72%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1486] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.00-1.19(m,1H),1.21-1.28(m,3H),1.29-1.44(m,2H),1.44-1.50(m,3H),1.51-1.56(m,1H),1.59-1.68(m,1H),1.78-1.92(m,3H),1.93-2.06(m,1H),3.24(tt,J=3.5,11.8Hz,1H),3.98-4.33(m,4H),8.11-8.24(m,1H)。

[1487] LC-MS(METCR1410):95%(UV),Rt=1.07min,m/z(ESI⁺)=228.2[M+H]⁺

[1488] 一般步骤3(一般方案8):皂化

[1489] 2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸锂盐(I-207)

[1490] 向2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸乙酯(I-206,纯度为95%,8.7g,38.37mmol)溶解于THF/水/EtOH的2:2:1混合物(50mL)的经搅拌溶液中,添加氢氧化锂水合物(1.83g,

43.63mmol)。将混合物在RT下搅拌2.5h,在真空中浓缩。使残留物悬浮于Et₂O(100mL)中,在真空中浓缩(重复该过程×3),将固体在真空中干燥,以提供8.15g粘性黄色固体的2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸锂盐(纯度为95%,定量),将该2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸锂盐在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

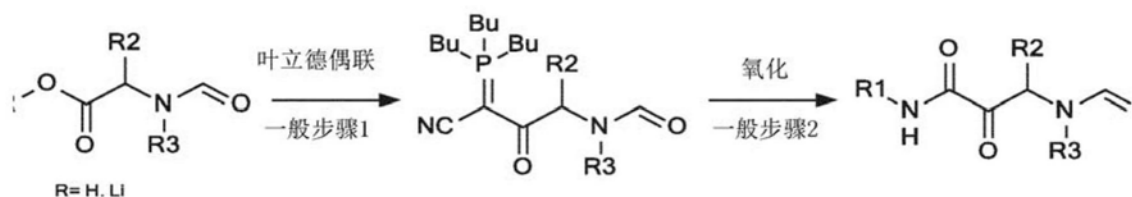
[1491] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ0.99-1.33(m,6H),1.39-1.78(m,7H),3.01-4.47(m,2H),8.03-8.16(m,1H)。

[1492] LC-MS(METCR1410):95%(UV),R_t=0.87~0.89min(两个峰),m/z(ESI⁺)=200.3[M+H]⁺

[1493] 经由叶立德形成的路线:合成最终化合物(FP 83-FP 115)

[1494] 一般方案9:

[1495]



[1496] 一般步骤1(一般方案9):叶立德偶联

[1497] N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯(phosphanylidene))丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)

[1498] 在0℃下向2-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(I-204,500mg,2.24mmol)和DIPEA(1.2mL,6.72mmol)溶解于干燥的9:1DCM/DMF(10mL)的经搅拌冰冷却溶液中,一次性地添加HATU(2.56g,6.72mmol)。将反应物在0℃下搅拌15min,添加(三丁基-λ⁵-磷烯)乙腈(1.8mL,6.72mmol)。将反应物在RT下搅拌1.5h,用水(3mL)洗涤,将水层用DCM(2×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,然后在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(340g SNAP KP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供1.11g褐色粘稠固体的N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(纯度为94%利用¹H NMR,定量)。

[1499] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ0.81-1.07(m,12H),1.28-1.52(m,12H),2.02-2.15(m,6H),3.69-3.87(m,3H),4.47-5.22(m,1H),6.83-7.00(m,1H),7.06-7.16(m,1H),7.24-7.40(m,1H),6.99-7.64(m,1H),7.87-8.41(m,1H)

[1500] LC-MS(METCR1410):99%(UV),R_t=1.23min,m/z(ESI⁺)=447.5[M+H]⁺

[1501] N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209)

[1502] 在0℃下向2-(N-环己基甲酰胺基)丙酸锂盐(I-207,纯度为95%,5.65g,26.16mmol)和DIPEA(13.7mL,78.48mmol)溶解于干燥DMF(50mL)的经搅拌溶液中,添加HATU(29.84g,78.48mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,添加(三丁基-λ⁵-磷烯)乙腈(20.6mL,78.48mmol)。在0℃下将反应物搅拌45min,然后在RT下搅拌18h。使反应物冷却(冰浴),用水(200mL)淬灭,再搅拌10min。将水层用EtOAc(2×100mL)萃取,将合并的有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩。分2批将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(340g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以获得22g褐色胶。将一部分的产物(6g)利用快速柱色谱法在反相硅胶上(400g SNAP Ultra C18柱体,高pH

值,标准洗脱法)进行纯化,以提供1.88g灰白色固体的N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(纯度为100%,17%)。

[1503] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.84-0.92 (m, 9H), 0.94-1.28 (m, 3H), 1.31-1.48 (m, 15H), 1.49-1.79 (m, 4H), 2.02-2.16 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.92 (td, J=5.7, 11.3Hz, 1H), 4.35-5.21 (m, 1H), 8.11-8.29 (m, 1H)。

[1504] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=1.31min, m/z (ESI⁺) = 423.8 [M+H]⁺

[1505] 将剩余的产物利用快速柱色谱法在反相硅胶上(400g SNAP Ultra C18柱体,高pH值,标准洗脱法)进行两次纯化,以提供5.78g灰白色固体的N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(纯度为97%,51%)。

[1506] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.84-0.90 (m, 9H), 0.97-1.30 (m, 3H), 1.31-1.46 (m, 15H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.04-2.15 (m, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.91 (td, J=5.59, 11.30Hz, 1H), 4.37-5.18 (m, 1H), 8.14-8.27 (m, 1H)。

[1507] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=1.25min, m/z (ESI⁺) = 423.7 [M+H]⁺

[1508] 一般步骤2(一般方案9):氧化

[1509] 方法A:臭氧分解

[1510] N-[(3,5-二氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 83)

[1511] 在-78℃下使臭氧(臭氧发生器)通过N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208,纯度为94%,400mg,0.84mmol)和1-(3,5-二氯苯基)甲胺(124 μ L,0.93mmol)溶解于DCM(12mL)的溶液15min。将该溶液用氮气冲洗,将混合物在-78℃下在氮气气氛中搅拌1.5h。将反应物在真空中浓缩以提供胶,将该胶利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供82.7mg粘稠黄色油状的N-[(3,5-二氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为96%,19%)。

[1512] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.34-1.54 (m, 3H), 3.65-3.88 (m, 3H), 4.42-4.59 (m, 2H), 4.98-5.48 (m, 1H), 7.01 (dd, J=1.0, 8.3Hz, 1H), 7.05 (td, J=1.2, 7.6Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.22 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.30 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.39 (td, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 8.03-8.65 (m, 1H)。

[1513] LC-MS (METCR1416): 96% (UV), Rt=4.43min, m/z (ESI⁺) = 409.0/411.0 [M+H]⁺

[1514] N-[1-(3-氯苯基)乙基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 84)

[1515] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成褐色粘稠油状的标题化合物(17.7mg,纯度为90%,13%)。

[1516] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.29-1.40 (m, 3H), 1.52-1.57 (m, 3H), 3.76-3.85 (m, 3H), 4.91-5.10 (m, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.39-7.59 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H)。

[1517] LC-MS (METCR1416): 98% (UV), Rt=4.33min, m/z (ESI⁺) = 389.1/391.1 [M+H]⁺

[1518] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(3-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺 (FP 85)

[1519] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(7mg,纯度为100%,4%)。

[1520] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.31-1.50(m,3H),3.80(s,3H),3.83(s,3H),4.43-4.57(m,2H),5.02-5.49(m,1H),6.80-6.86(m,2H),6.87-6.91(m,1H),6.98(dd,J=0.9,8.3Hz,1H),7.02(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.07-7.16(m,1H),7.26(d,J=4.1Hz,1H),7.32-7.39(m,1H),7.54-7.61(m,1H),7.97-8.65(m,1H)。

[1521] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =3.97min, m/z (ESI $^+$)=371.0[M+H] $^+$

[1522] N-[(2-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 86)

[1523] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(31.8mg,纯度为96%,10%)。

[1524] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.30-1.49(m,3H),3.55-3.84(m,3H),4.55-4.68(m,2H),5.02-5.46(m,1H),6.95-7.00(m,1H),7.01(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.20-7.26(m,3H),7.32-7.43(m,3H),7.55(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.97-8.64(m,1H)。

[1525] LC-MS(METCR1416):96%(UV), R_t =4.14min, m/z (ESI $^+$)=375.0/377.0[M+H] $^+$

[1526] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(3-甲基苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺(FP 87)

[1527] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(50.4mg,纯度为100%,17%)。

[1528] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.35-1.52(m,3H),2.34-2.39(m,3H),3.63-3.87(m,3H),4.51(qd,J=6.1,14.9Hz,2H),5.07-5.52(m,1H),7.00(dd,J=1.0,8.3Hz,1H),7.04(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.10-7.15(m,4H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.38(td,J=1.7,8.2Hz,1H),7.60(dd,J=1.7,7.7Hz,1H),8.00-8.66(m,1H)。

[1529] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =4.1min, m/z (ESI $^+$)=355.1[M+H] $^+$

[1530] N-苄基-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP88)

[1531] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(53.7mg,纯度为99%,19%)。

[1532] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.34-1.53(m,3H),3.57-3.88(m,3H),4.47-4.62(m,2H),5.06-5.53(m,1H),7.00(dd,J=0.9,8.3Hz,1H),7.04(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.14(s,1H),7.30-7.41(m,6H),7.60(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),8.00-8.66(m,1H)。

[1533] LC-MS(METCR1416):99%(UV), R_t =4.01min, m/z (ESI $^+$)=341.1[M+H] $^+$

[1534] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-N-[(吡啶-3-基)甲基]丁酰胺(FP 89)

[1535] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后20%MeOH在EtOAc中)接着在MeCN中研碎,再利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油的标题化合物状(27mg,纯度为100%,10%)。

[1536] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.28-1.53(m,3H),3.58-3.86(m,3H),4.48-4.65(m,2H),5.01-5.45(m,1H),6.96-7.05(m,2H),7.21-7.25(m,1H),7.31(dd,J=4.9,7.4Hz,1H),7.36(td,J=1.6,8.2Hz,1H),7.55(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),8.00(s,1H),8.47-8.66(m,2H)。

[1537] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =2.78min, m/z (ESI $^+$)=342.1[M+H] $^+$

[1538] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-N-[(吡啶-4-基)甲基]丁酰胺(FP 90)

[1539] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后20%MeOH在EtOAc中)接着在MeCN中研碎,再利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(27.3mg,纯度为100%,10%)。

[1540] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.23-1.46(m,3H),3.56-3.82(m,3H),4.39-4.59(m,2H),4.85-5.39(m,1H),6.88-6.99(m,2H),7.19-7.24(m,3H),7.30(td,J=1.7,8.2Hz,1H),7.49(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.94(s,1H),8.51(d,J=6.0Hz,2H)。

[1541] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =2.73min, m/z (ESI $^+$)=342.2[M+H] $^+$

[1542] N-[(4-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 91)

[1543] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(77.6mg,纯度为100%,25%)。

[1544] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.27-1.49(m,3H),3.55-3.89(m,3H),4.39-4.58(m,2H),4.98-5.47(m,1H),6.89-7.05(m,2H),7.11-7.16(m,1H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),7.28-7.33(m,2H),7.36(td,J=1.7,8.2Hz,1H),7.56(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.95-8.62(m,1H)。

[1545] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =4.28min, m/z (ESI $^+$)=375.1/377.1[M+H] $^+$

[1546] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺(FP 92)

[1547] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(33.3mg,纯度为100%,10.7%)。

[1548] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.32-1.49(m,3H),3.60-3.80(m,3H),3.80-3.86(m,3H),4.33-4.55(m,2H),5.04-5.49(m,1H),6.85-6.91(m,2H),6.96-7.09(m,3H),7.21-7.25

(m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.57 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 8.00-8.63 (m, 1H)。

[1549] LC-MS (METCR1416) :100% (UV), Rt=4.02min, m/z (ESI⁺) =371.2[M+H]⁺

[1550] N-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 93)

[1551] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案9) 的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯) 丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基) 甲酰胺 (I-208) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (47.1mg, 纯度为100%, 14%)。

[1552] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.35 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.47 (d, J=6.3Hz, 2H), 5.02 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03 (td, J=1.1, 7.6Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.56 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 8.01 (s, 1H)。

[1553] LC-MS (METCR1416) :100% (UV), Rt=4.31min, m/z (ESI⁺) =393.1/395.0[M+H]⁺

[1554] N-[(3-氯-5-氟苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 94)

[1555] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案9) 的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯) 丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基) 甲酰胺 (I-208) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (47.9mg, 纯度为100%, 14%)。

[1556] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.31-1.52 (m, 3H), 3.63-3.88 (m, 3H), 4.40-4.57 (m, 2H), 4.99-5.47 (m, 1H), 6.94 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.36 (td, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.97-8.64 (m, 1H)。

[1557] LC-MS (METCR1416) :100% (UV), Rt=4.37min, m/z (ESI⁺) =393.1/395.0[M+H]⁺

[1558] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(2-甲氧基苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺 (FP 95)

[1559] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案9) 的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯) 丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基) 甲酰胺 (I-208) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (44.2mg, 纯度为100%, 14%)。

[1560] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.32-1.48 (m, 3H), 3.52-3.84 (m, 3H), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.51 (qd, J=6.2, 14.5Hz, 2H), 5.08-5.47 (m, 1H), 6.86-6.95 (m, 2H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.54 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 8.00 (m, 1H)。

[1561] LC-MS (METCR1416) :100% (UV), Rt=4min, m/z (ESI⁺) =371.0[M+H]⁺

[1562] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-N-[(吡啶-2-基)甲基]丁酰胺 (FP 96)

[1563] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般

方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成橙色粘稠油状的标题化合物(27.5mg,纯度为100%,10%)。

[1564] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.30-1.56 (m, 3H), 3.58-3.84 (m, 3H), 4.65 (d, J=5.6Hz, 2H), 5.10-5.51 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.21 (dd, J=5.2, 7.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.58 (dd, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.68 (td, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.00-8.67 (m, 2H)。

[1565] LC-MS (METCR1416): 100% (UV), $R_t=2.92\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 342.1 [M+H]⁺

[1566] N-[2-(3-氯苯基)乙基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 97)

[1567] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(42.3mg,纯度为96%,12%)。

[1568] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.28-1.49 (m, 3H), 2.85 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.58 (q, J=6.2, 6.7Hz, 2H), 3.62-3.91 (m, 3H), 4.98-5.45 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 3H), 7.36 (td, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 7.96-8.61 (m, 1H)。

[1569] LC-MS (METCR1416): 96% (UV), $R_t=4.22\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 389.0/391.0 [M+H]⁺

[1570] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(2-甲基苯基)甲基]-2-氧代丁酰胺 (FP 98)

[1571] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(94.8mg,纯度为96%,31%)。

[1572] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.21-1.43 (m, 3H), 2.22-2.31 (m, 3H), 3.50-3.79 (m, 3H), 4.32-4.52 (m, 2H), 4.97-5.42 (m, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 7.07-7.18 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.51 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 7.91-8.58 (m, 1H)。

[1573] LC-MS (METCR1416): 96% (UV), $R_t=4.06\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 355.3 [M+H]⁺

[1574] N-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 99)

[1575] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成褐色粘稠油状的标题化合物(31.5mg,纯度为100%,10%)。

[1576] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.30-1.49 (m, 3H), 2.35-2.40 (m, 6H), 3.58-3.89 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 2H), 5.07-5.48 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 7.13 (dd, J=6.9, 8.1Hz, 1H), 7.36 (td, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.57 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 7.98-8.64 (m, 1H)。

[1577] LC-MS (METCR1416): 100% (UV), $R_t=4.47\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 369.1 [M+H]⁺

[1578] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 100)

[1579] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成灰白色粉末的标题化合物(37mg,纯度为100%,13%)。

[1580] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.92-0.96(m,6H),1.32-1.51(m,3H),1.85(dp,J=6.7,13.5Hz,1H),3.10-3.28(m,2H),3.69-3.86(m,3H),5.00-5.46(m,1H),6.86(s,1H),6.95-7.06(m,2H),7.31-7.41(m,1H),7.60(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),7.98-8.61(m,1H)。

[1581] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =3.81min,m/z(ESI⁺)=307.0[M+H]⁺

[1582] N-(2,2-二甲基丙基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 101)

[1583] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(65.5mg,纯度为100%,23%)。

[1584] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91-0.98(m,9H),1.33-1.52(m,3H),3.14(d,J=6.7Hz,2H),3.71-3.86(m,3H),4.99-5.46(m,1H),6.86(s,1H),6.91-7.15(m,2H),7.28-7.39(m,1H),7.60(dd,J=1.7,7.8Hz,1H),7.99-8.61(m,1H)。

[1585] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =4.01min,m/z(ESI⁺)=321.1[M+H]⁺

[1586] N-[(2R)丁烷-2-基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 102)

[1587] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(53mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,18%)。

[1588] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.90-0.95(m,3H),1.17-1.21(m,3H),1.35(d,J=7.1Hz,3H),1.46-1.57(m,2H),3.83(s,3H),3.87-3.96(m,1H),5.00-5.45(m,1H),6.56-6.64(m,1H),6.96-6.99(m,1H),7.02(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.32-7.38(m,1H),7.59(dt,J=1.6,7.8Hz,1H),7.99-8.62(m,1H)。

[1589] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):93%(UV), R_t =2.92min,m/z(ESI⁺)=307.2[M+H]⁺

[1590] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-2-氧代丁酰胺 (FP 103)

[1591] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(中性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成灰白色粉末的标题化合物(66.3mg,纯度为100%,21%)。

[1592] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.28-1.50(m,5H),1.57-1.69(m,2H),1.76-1.87(m,1H),3.24(t,J=6.7Hz,2H),3.30-3.41(m,2H),3.69-3.86(m,3H),3.94-4.01(m,2H),4.99-5.44(m,1H),6.85-6.95(m,1H),6.96-7.00(m,1H),7.02(td,J=1.1,7.6Hz,1H),7.32-7.39

(m, 1H), 7.59 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.97-8.59 (m, 1H)。

[1593] LC-MS (METCR1416): 100% (UV), Rt=3.43min, m/z (ESI⁺) = 349.0 [M+H]⁺

[1594] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代-N-[(吡嗪-2-基)甲基]丁酰胺 (FP 104)

[1595] 在经过以下纯化步骤:快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度然后MeOH冲洗)、快速柱色谱法在无规则相硅胶上(28g SNAP KP-NH柱体, 0-15% MeOH在TBME中的梯度)、制备型LC(中性pH值, 标准洗脱法)、制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)、从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后, 以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成奶油色粉末的标题化合物(23.4mg, 纯度为99%, 7%)。

[1596] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31-1.49 (m, 3H), 3.63-3.91 (m, 3H), 4.63-4.76 (m, 2H), 5.05-5.49 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.57 (dd, J=1.6, 7.8Hz, 1H), 7.70-7.79 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.48-8.58 (m, 2H), 8.61-8.66 (m, 1H)。

[1597] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 99% (UV), Rt=2.20min, m/z (ESI⁺) = 343.1 [M+H]⁺

[1598] N-(环丙基甲基)-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 105)

[1599] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化并且从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后, 以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成灰白色粉末的标题化合物(30.5mg, 纯度为100%, 11%)。

[1600] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.30 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H), 0.88-1.05 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 3H), 3.11-3.27 (m, 2H), 3.68-3.88 (m, 3H), 5.03-5.49 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.59 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H), 8.01-8.64 (m, 1H)。

[1601] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 100% (UV), Rt=2.80min, m/z (ESI⁺) = 305.1 [M+H]⁺

[1602] N-[(2S)-丁烷-2-基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 106)

[1603] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)接着重复两次制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)纯化之后, 以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式, 由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(22mg, 纯度为95% 利用¹H NMR, 8%)。

[1604] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.93-0.98 (m, 3H), 1.20-1.23 (m, 3H), 1.35-1.46 (m, 3H), 1.52-1.60 (m, 2H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.89-3.97 (m, 1H), 5.02-5.46 (m, 1H), 6.58-6.67 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.61 (dt, J=1.5, 7.8Hz, 1H), 8.01-8.64 (m, 1H)。

[1605] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 94% (UV), Rt=2.92min, m/z (ESI⁺) = 307.2 [M+H]⁺

[1606] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(2R)-3-甲基丁烷-2-基]-2-氧代丁酰胺 (FP 107)

[1607] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤2(一般

方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(19mg,纯度为96%,6%)。

[1608] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91-0.95(m,6H),1.13-1.16(m,3H),1.35(dd,J=1.7,7.1Hz,3H),1.69-1.83(m,1H),3.46-3.84(m,3H),3.85-3.90(m,1H),5.00-5.13(m,1H),6.58-6.72(m,1H),6.95-7.00(m,1H),7.00-7.06(m,1H),7.32-7.38(m,1H),7.60(dd,J=1.5,7.7Hz,1H),7.95-8.62(m,1H)。

[1609] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):96%(UV), R_t =3.19min, m/z (ESI $^+$)=321.2[M+H] $^+$

[1610] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-[(2S)-3-甲基丁烷-2-基]-2-氧代丁酰胺(FP 108)

[1611] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-208)合成黄色粘稠油状的标题化合物(19mg,纯度为95%,6%)。

[1612] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91-0.95(m,6H),1.13-1.17(m,3H),1.33-1.37(m,3H),1.71-1.81(m,1H),3.83(s,3H),3.84-3.89(m,1H),5.00-5.12(m,1H),6.59-6.71(m,1H),6.95-6.99(m,1H),7.02(td,J=1.2,7.6Hz,1H),7.32-7.38(m,1H),7.59(dd,J=1.6,7.7Hz,1H),7.98-8.62(m,1H)。

[1613] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):95%(UV), R_t =3.2min, m/z (ESI $^+$)=321.2[M+H] $^+$

[1614] 3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代-N-(2-苯氧基乙基)丁酰胺(FP 109)

[1615] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)然后在反相硅胶上(12g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209)合成褐色胶状的标题化合物(8.5mg,纯度为100%,3%)。

[1616] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.01-1.79(m,10H),1.79-1.95(m,2H),2.01-2.13(m,1H),3.31(tt,J=3.6,12.0Hz,1H),3.53-3.83(m,2H),3.94-4.18(m,2H),4.17-5.23(m,1H),6.81-7.02(m,3H),7.07(t,J=5.9Hz,1H),7.21-7.35(m,2H),7.96-8.27(m,1H)。

[1617] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.77min, m/z (ESI $^+$)=347.4[M+H] $^+$

[1618] 3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代-N-(2,2,2-三氟乙基)丁酰胺(FP 110)

[1619] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)然后在反相硅胶上(12g SNAP Ultra-C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209)合成褐色胶状的标题化合物(30.3mg,纯度为100%,8%)。

[1620] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.09-1.20(m,1H),1.27-1.42(m,2H),1.46(d,J=6.7Hz,3H),1.47-1.53(m,1H),1.58-1.66(m,1H),1.68-1.75(m,1H),1.84-1.96(m,2H),2.01-2.13(m,2H),3.35(tt,J=3.6,12.1Hz,1H),3.79-4.11(m,2H),4.14-5.17(m,1H),6.91(s,1H),7.98-8.27(m,1H)。

[1621] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.43min, m/z (ESI $^+$)=309.3[M+H] $^+$

[1622] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-(2,2-二氟乙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 111)

[1623] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)然后在反相硅胶上(30g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]环己基甲酰胺(I-209)合成黄色胶状的标题化合物(76mg,纯度为98%利用 ^1H NMR,22%)。

[1624] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.09-1.21(m,1H),1.25-1.47(m,5H),1.47-1.73(m,3H),1.84-1.97(m,2H),2.04-2.10(m,2H),3.29-3.54(m,1H),3.52-3.91(m,2H),4.06-5.16(m,1H),5.68-6.05(m,1H),6.77-6.95(m,1H),8.00-8.30(m,1H)。

[1625] LC-MS(METCR1600):100%(UV), $R_t=4.13\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=291.3[M+H] $^+$

[1626] 3-(N-环己基甲酰胺基)-N-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-2-氧代丁酰胺 (FP 112-1/2)

[1627] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度),然后在反相硅胶上利用碱性条件(12g SNAP Ultra C18柱体,碱性pH,标准洗脱法)和酸性条件(12g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)下进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案9)的方法A类似的方式,由N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209)分2批合成并且以无色胶状的形式获得标题化合物FP 112-1(2.2mg,纯度为100%,0.5%)和FP 112-2(5.4mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,2%)。

[1628] FP 112-1

[1629] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.08-1.21(m,1H),1.26-1.39(m,4H),1.43-1.51(m,5H),1.52-1.65(m,5H),1.67-1.74(m,1H),1.85-1.95(m,3H),2.02-2.13(m,2H),3.24-3.41(m,4H),3.90-3.99(m,2H),4.22-5.21(m,1H),6.54-7.00(m,1H),7.97-8.34(m,1H)。

[1630] LC-MS(METCR1600):100%(UV), $R_t=4.13\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=339.3[M+H] $^+$

[1631] FP 112-2

[1632] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.10-1.21(m,1H),1.22-1.40(m,4H),1.40-1.76(m,12H),1.86-1.94(m,2H),2.03-2.14(m,2H),3.25-3.43(m,4H),3.89-4.01(m,2H),4.20-5.19(m,1H),6.54-6.94(m,1H),8.02-8.26(m,1H)。

[1633] LC-MS(METCR1600):100%(UV), $R_t=4.12\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=339.3[M+H] $^+$

[1634] 方法B:利用m-CPBA进行氧化

[1635] N-苄基-3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 113)

[1636] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下向N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -膦烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209)(500mg,1.18mmol)溶解于干燥MeOH(8mL)的经搅拌冰冷却溶液中,分批地添加m-CPBA(75%,871mg,3.79mmol)。在30min内让反应物升温至RT再用氮气吹扫1.5h。添加EtOAc(20mL),将混合物用1:1:1 0.5M KI/NaHCO $_3$ /NaS $_2$ O $_3$ (2 \times 25mL)洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得橙色油,将该橙色油溶解于干燥的MeOH(8mL)。添加苄胺(258 μL ,2.37mmol),将反应混合物在RT下搅拌18h。将该混合物在真空中浓缩,将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上(12g SNAP KP-C18-HS柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化。将纯化后所获得的胶在真空中在45 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥6h,以提供39.6mg灰白色胶状的N-苄基-3-(N-

环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺(纯度为100%,11%)。

[1637] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.10-1.21 (m, 1H), 1.24-1.40 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 3H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 3.28-4.19 (m, 1H), 4.24-5.20 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 6H), 8.02-8.30 (m, 1H)。

[1638] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t = 4.63\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 317.3 [M+H] $^+$

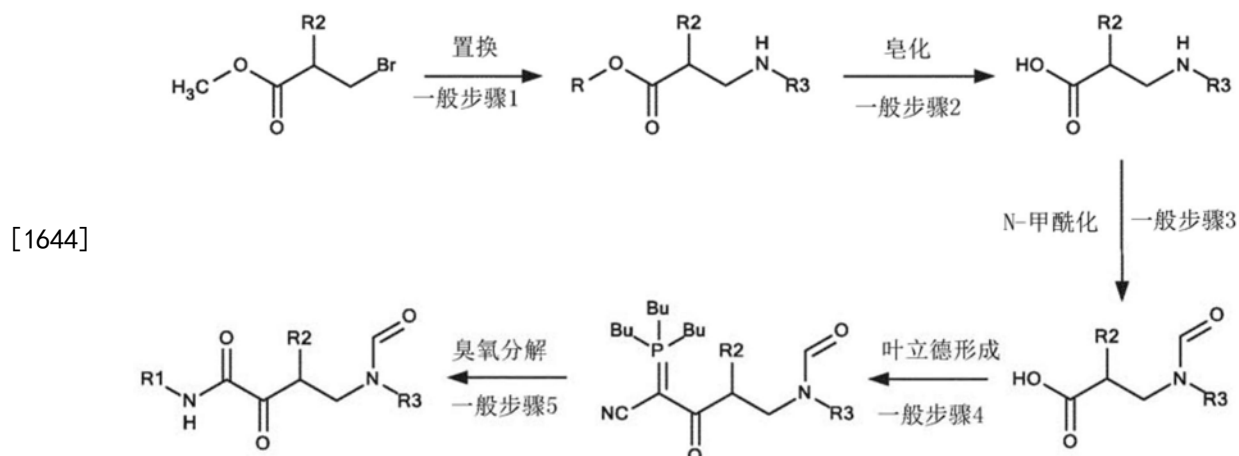
[1639] 4-{2-[3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺基]乙氧基}苯甲酰胺 (FP 114)

[1640] 在0°C下向N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁烷-2-基]-N-环己基甲酰胺(I-209) (500mg, 1.18mmol) 溶解于干燥MeOH (8mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 分批地添加m-CPBA (75%, 871mg, 3.79mmol)。在30min内让反应物升温至RT, 用氮气吹扫1.5h。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 然后用1:1:1 0.5M KI/NaHCO₃/NaS₂O₃ (2×25mL) 洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩以获得橙色油, 将该橙色油溶解于干燥的MeOH (8mL)。添加4-(2-氨基乙氧基) 苯甲酰胺 (360 μ L, 2.37mmol), 将反应混合物在RT下搅拌18h。添加DMF (2mL), 将反应物在RT下搅拌4h, 然后在40°C下加热1.5h。使混合物冷却, 在RT下搅拌18h。将悬浮液用EtOAc (20mL) 稀释再用水 (2×20mL) 洗涤。将水层用1:1 IPA/CHCl₃ 萃取, 然后将合并的有机层在硫酸镁上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度然后MeOH冲洗) 然后在反相硅胶上 (30g SNAP KP-C18-HS柱体, 酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化。将所获得的胶在Et₂O中研碎再将悬浮液过滤, 以提供5.7mg灰白色固体的4-{2-[3-(N-环己基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺基]乙氧基}苯甲酰胺(纯度为96%, 1%)。

[1641] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.10-1.19 (m, 1H), 1.24-1.39 (m, 3H), 1.42-1.47 (m, 3H), 1.49-1.61 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.02-2.11 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 1H), 3.60-3.81 (m, 2H), 4.04-4.19 (m, 2H), 4.23-5.21 (m, 1H), 5.48-6.11 (m, 2H), 6.86-6.98 (m, 2H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.71-7.83 (m, 2H), 7.95-8.30 (m, 1H)。

[1642] LC-MS (METCR1600): 96% (UV), $R_t = 3.75\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 390.2 [M+H] $^+$

[1643] 一般方案10:



[1645] 一般步骤1(一般方案10): 置换

[1646] 3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯 (I-210)

[1647] 向2-甲氧基苯胺 (517 μ L, 4.58mmol) 中添加3-溴-丙酸甲酯 (500 μ L, 4.58mmol), 将混合物在微波中在100°C下加热5min。将反应物用DCM稀释, 过滤。将滤液在真空中浓缩, 将

粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供301mg红色油状的3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯(纯度为100%,31%)。

[1648] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 2.67 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.77 (s, 1H), 6.57-6.95 (m, 4H)。

[1649] LC-MS (METCR1410):100% (UV), Rt=1.15min, m/z (ESI⁺) = 209.9 [M+H]⁺

[1650] 一般步骤2(一般方案10):皂化

[1651] 3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(I-211)

[1652] 向3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸甲酯(I-210)(301mg, 1.44mmol)溶解于EtOH(5mL)的经搅拌溶液中,添加2M KOH(1.1mL, 2.16mmol),将反应物在RT下搅拌2.5h。用1M HCl将混合物酸化至pH 1-2,将水层用1:1IPA/CHCl₃(3×25mL)萃取。将合并的有机层在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供349mg灰色玻璃状固体的3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(纯度为100%,定量),将该固体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1653] ^1H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 2.59 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.35 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.76-7.12 (m, 4H)。

[1654] LC-MS (METCR1410):100% (UV), Rt=0.70min, m/z (ESI⁺) = 196.1 [M+H]⁺

[1655] 一般步骤3(一般方案10):N-甲酰化

[1656] 3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(I-212)

[1657] 向3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丙酸(I-211, 349mg, 1.79mmol)和甲酸(460 μ L, 11.63mmol)的经搅拌悬浮液中,逐滴地添加乙酸酐(3mL),将反应物在RT下搅拌6h。添加甲酸(100 μ L, 2.54mmol),在RT下继续搅拌18h。添加甲酸(460 μ L, 11.71mmol),将反应物在RT下搅拌8h。添加甲酸(230 μ L, 5.85mmol),将混合物在RT下搅拌18h。将溶液在真空中浓缩,将残留物溶解于Et₂O。在真空中去除溶剂,将粗产物溶解于DCM。将溶液在真空中浓缩,以提供299mg褐色胶状的3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(纯度为51%,38%),将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[1658] LC-MS (METCR1410):51% (UV), Rt=0.81min, m/z (ESI⁺) = 224.1 [M+H]⁺

[1659] 一般步骤4(一般方案10):叶立德形成

[1660] N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(I-213)

[1661] 在0 $^{\circ}$ C下,向3-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丙酸(I-212, 纯度为51%, 298mg, 0.68mmol)和DIPEA(356 μ L, 2.04mmol)溶解于干燥9:1DCM/DMF(10mL)的经搅拌冰冷却溶液中,分批地添加HATU(777mg, 2.04mmol)。将混合物在0 $^{\circ}$ C下搅拌1h,添加(三丁基- λ^5 -磷烯)乙腈(429 μ L, 1.57mmol)。将溶液在0 $^{\circ}$ C搅拌45min,然后在RT下搅拌6h。将反应物用水(30mL)淬灭,将水层用DCM(20mL)萃取。将有机层用水(30mL)洗涤,在硫酸镁上干燥,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供337mg橙色油状的N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基- λ^5 -磷烯)丁基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺(纯度为83%利用 ^1H NMR,92%)。

[1662] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.82-0.93 (m, 9H), 1.28-1.44 (m, 12H), 1.94-2.13 (m, 6H), 2.67-2.78 (m, 2H), 3.74-3.79 (m, 3H), 3.87-4.04 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.13-7.21

(m, 1H), 7.31 (m, 1H), 8.20 (m, 1H)。

[1663] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), $R_t = 1.25 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 447.8 [M+H]⁺

[1664] 一般步骤5 (一般方案10) : 臭氧分解

[1665] N-[(3-氯苯基)甲基]-4-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 115)

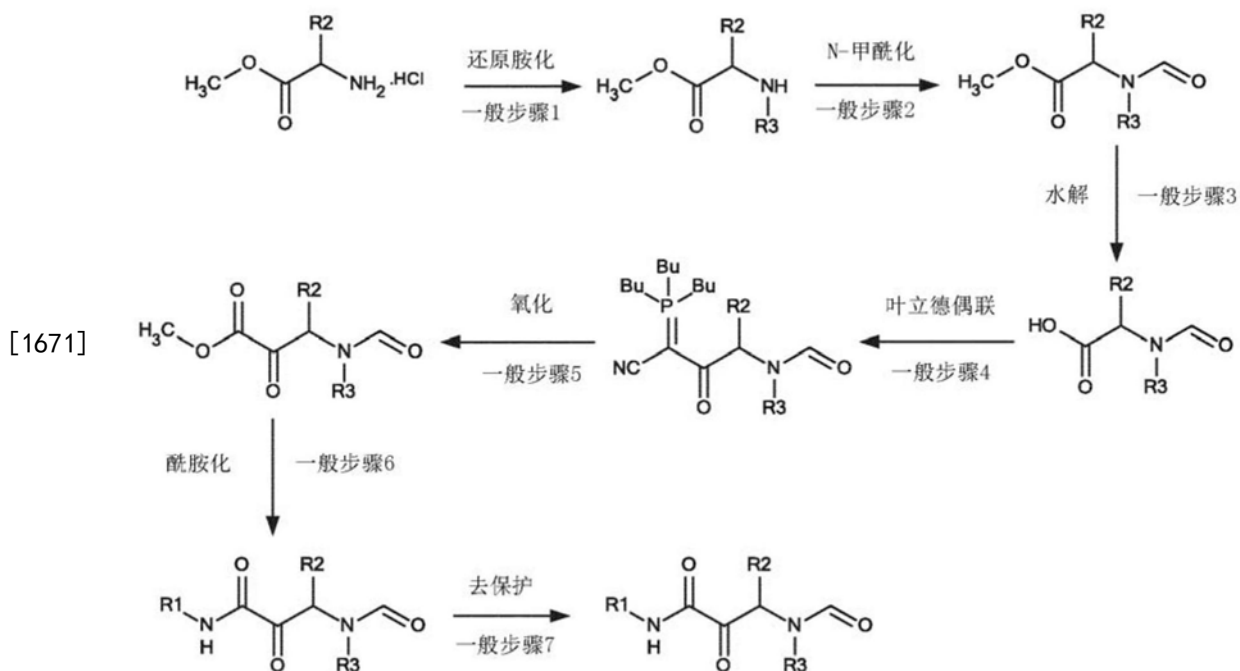
[1666] 在-78℃下使臭氧 (臭氧发生器) 通过N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁基]-N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺 (I-213, 纯度为83%, 337mg, 0.63mmol) 和1-(3-氯苯基)甲胺 (84μL, 0.69mmol) 溶解于DCM (10mL) 的溶液15min。将溶液用氮气冲洗, 将混合物在-78℃下在氮气气氛中搅拌1h。使反应物升温至RT, 在真空中浓缩以提供胶, 将该胶利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化, 以提供24.3mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-4-[N-(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (纯度为100%, 10%)。

[1667] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.07-3.21 (m, 2H), 3.69-3.86 (m, 3H), 3.92-4.08 (m, 2H), 4.43 (d, J=6.3Hz, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 7.33 (td, J=1.7, 8.1Hz, 1H), 8.06-8.40 (m, 1H)。

[1668] LC-MS (METCR1600) : 100% (UV), $R_t = 4.52 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 375.1/377.1 [M+H]⁺

[1669] 经由叶立德形成的路线: 合成最终产物 (FP 116、119)

[1670] 一般方案11:



[1672] 一般步骤1 (一般方案11) : 还原胺化

[1673] (2S)-2-(苄基氨基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯 (I-214)

[1674] 在0℃下, 向(2S)-2-氨基-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯盐酸盐 (95%, 5g, 10.6mmol) 溶解于MeOH (50mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 添加NaH (在油中的60%分散液, 424mg, 10.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌5min, 添加苯甲醛 (1.3mL, 12.72mmol)。将反应物在RT下搅拌1.5h, 冷却至0℃, 添加硼氢化钠 (98%, 430mg, 11.13mmol)。将反应物在0℃下搅拌20min, 用溶解于DCM (200mL) 的10% HCl 酸化至pH 5-6, 添加1M NaHCO₃ (50mL)。将有

机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得5.55g稠浅黄色油状的(2S)-2-(苄基氨基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯(纯度为73%,76%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1675] LC-MS (METCR1416) :73% (UV) ,Rt=3.70min,m/z (ESI⁺) =502.3[M+H]⁺

[1676] 一般步骤2(一般方案11):N-甲酰化

[1677] (2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯(I-215)

[1678] 向乙酸酐(1.9mL,20.5mmol)中逐滴添加甲酸(1.1mL,26.6mmol)。将混合物在50℃下加热1h再冷却至0℃。将溶液用干燥的THF(5mL)稀释,并且在0℃下逐滴添加到(2S)-2-(苄基氨基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯(I-214,纯度为90%,3.75g,6.73mmol)溶解于干燥THF(35mL)的经搅拌溶液中。将反应物在RT下搅拌1h,用EtOAc(50mL)稀释。将有机层分离,用1M NaHCO₃(2×50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得黄色油。使残留物悬浮于庚烷(2×100mL)中,在真空中浓缩,以提供4g无色泡沫的(2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯(纯度为86%利用¹H NMR,97%),将该泡沫在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1679] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ2.81-3.22(m,2H),3.33-3.47(m,3H),3.89-4.45(m,2H),4.51-4.67(m,1H),6.19-6.59(m,1H),6.95-7.39(m,2¹H),8.00-8.14(m,1H)。

[1680] LC-MS (METCR1416) :76% (UV) ,Rt=3.81min,m/z (ESI⁺) =530.3[M+H]⁺

[1681] 一般步骤3(一般方案11):水解

[1682] (2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸(I-216)

[1683] 向(2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸甲酯(I-215,纯度为86%利用¹H NMR,4g,6.5mmol)溶解于MeOH(150mL)的经搅拌冰冷却溶液中,添加0.1M LiOH(102mL)和THF(75mL)。将混合物在0-5℃下冷却24h,用1M HCl(9mL)酸化至pH 4-5,在真空中去除THF和MeOH。将残留物用EtOAc(2×50mL)萃取,将合并的有机层用水(50mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供3.66g浅黄色泡沫的(2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸(纯度为85%利用¹H NMR,89%),将该泡沫在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1684] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ3.17-3.60(m,1H),2.85-4.16(m,3H),4.47-4.60(m,2H),6.35-6.54(m,1H),6.97-7.46(m,2¹H),8.10-8.20(m,1H)。

[1685] LC-MS (METCR1410) :94% (UV) ,Rt=1.07min,m/z (ESI⁺) =516.3[M+H]⁺

[1686] 一般步骤4(一般方案11):叶立德偶联

[1687] N-苄基-N-[(2S)-4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)-1-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁烷-2-基]甲酰胺(I-217)

[1688] 向(2S)-2-(N-苄基甲酰胺基)-3-[1-(三苯基-甲基)-1H-咪唑-4-基]丙酸(I-216,纯度为85%利用¹H NMR,3.66g,6.03mmol)和DIPEA(3.2mL,18.4mmol)溶解于1:3DMF/DCM(80mL)的经搅拌冰冷却溶液中,添加HATU(3.57g,9.19mmol)。将混合物在0℃下搅拌40min,添加(三丁基-λ⁵-磷烯)-乙腈(2.1mL,7.96mmol)。将混合物在RT下搅拌2h,用1M NaHCO₃(50mL)淬灭。将有机层用水(3×50mL)、盐水(50mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,真空中浓

缩,以获得粗产物,利用快速柱色谱法在反相(400g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)上将粗产物进行纯化。将所选择的流分合并,用1M NaHCO₃处理,部分地浓缩。将残余的溶液用EtOAc (2×50mL)萃取,将合并的萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供4.2g浅橙色泡沫的N-苄基-N-[(2S)-4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-膦烯)-1-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁烷-2-基]甲酰胺(纯度为87%利用¹H NMR, 81%)。

[1689] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.92 (t, 9H), 1.21-1.50 (m, 12H), 1.75-1.90 (m, 3H), 1.94-2.10 (m, 3H), 2.90 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.07-4.63 (m, 2H), 4.96 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.22-6.40 (m, 1H), 7.01-7.45 (m, 21H), 8.11-8.28 (m, 1H)。

[1690] LC-MS (METCR1416): 99% (UV), Rt=4.49min, m/z (ESI⁺) = 739.6 [M+H]⁺

[1691] 一般步骤5 (一般方案11): 氧化

[1692] (3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酸甲酯 (I-218)

[1693] 在0℃下在5min内,向N-苄基-N-[(2S)-4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-膦烯)-1-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁烷-2-基]甲酰胺 (I-217, 纯度为87%利用¹H NMR, 3.94g, 4.64mmol) 溶解于干燥MeOH (50mL) 的经搅拌冰冷却溶液中,分批地添加m-CPBA (75%, 3.42g, 14.8mmol)。将反应物在RT下搅拌30min,再用氮气吹扫。将混合物用EtOAc (300mL) 稀释,用1:1:10.5M KI/NaHCO₃/NaS₂O₃ (3×100mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得4g黄色胶状的(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酸甲酯(纯度为47%, 73%),将该胶在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1694] LC-MS (METCR1410): 47% (UV), Rt=1.05min, m/z (ESI⁺) = 558.3 [M+H]⁺

[1695] 一般步骤6 (一般方案11): 酰胺形成

[1696] (3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酰胺 (FP 116)

[1697] 向(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酸甲酯 (I-218, 800mg, 0.90mmol) 溶解于干燥MeOH (5mL) 的经搅拌溶液中,添加环己基甲胺 (205mg, 1.81mmol)。将混合物在RT下搅拌2h,然后添加C18反相硅胶 (3g),将悬浮液在RT下搅拌1h。将混合物在真空中浓缩,利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (30g SNAP Ultra C18柱体,高pH值,标准洗脱法) 进行纯化。将所选择的流分合并,用EtOAc (100mL) 稀释,用水 (3×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供449mg浅黄色泡沫的(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酰胺(纯度为93%,利用¹H NMR, 72%)。

[1698] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.76-0.98 (m, 2H), 1.05-1.23 (m, 3H), 1.30-1.51 (m, 1H), 1.52-1.74 (m, 5H), 2.76-3.38 (m, 4H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.42-4.73 (m, 1H), 4.89-5.54 (m, 1H), 6.34-6.75 (m, 2H), 7.01-7.20 (m, 10H), 7.21-7.39 (m, 11H), 7.94-8.30 (m, 1H)。

[1699] LC-MS (METCR1600): 96% (UV), Rt=6.17min, m/z (ESI⁺) = 639.4 [M+H]⁺

[1700] (3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酰胺 (FP 117)

[1701] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(30g SNAP Ultra C18柱体,高pH值,标准洗脱法)进行2次纯化并将所选择的流分用EtOAc萃取之后,以与一般步骤6(一般方案11)类似的方式,由(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酸甲酯(I-218)合成无色胶状的标题化合物(116mg,纯度为90%利用¹H NMR,39%)。

[1702] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.05-0.10(m,2H),0.28-0.42(m,2H),0.61-0.84(m,1H),2.62-3.25(m,4H),3.89-4.64(m,2H),4.76-5.42(m,1H),6.17-6.66(m,2H),6.88-7.07(m,10H),7.07-7.28(m,11H),7.81-8.17(m,1H)。

[1703] LC-MS(METCR1600):94%(UV),Rt=5.60min,m/z(ESI⁺)=597.3[M+H]⁺

[1704] 一般步骤7(一般方案11):去保护

[1705] (3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-4-(1H-咪唑-4-基)-2-氧代丁酰胺(FP 118)

[1706] 向(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酰胺(FP 116,431mg,0.63mmol)溶解于干燥DCM(10mL)的经搅拌溶液中,添加TFA(2.7mL)和三乙基硅烷(298μL,1.87mmol)。将混合物在RT下搅拌3h,在真空中浓缩以获得胶,将该胶利用快速柱色谱法在反相硅胶上(30g SNAP Ultra C18柱体,高pH值,标准洗脱法)进行纯化。将所选择的流分用EtOAc(20mL)稀释,用水(3×20mL)和盐水(20mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供227mg无色泡沫的(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环己基甲基)-4-(1H-咪唑-4-基)-2-氧代丁酰胺(纯度为92%利用¹H NMR,84%)。

[1707] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.84-0.98(m,2H),1.10-1.25(m,3H),1.33-1.52(m,1H),1.57-1.75(m,5H),2.71-3.24(m,4H),4.19-5.51(m,4H),6.45-6.85(m,2H),7.17-7.25(m,2H),7.30-7.42(m,3H),7.52(d,J=10.4Hz,1H),8.06-8.29(m,1H)。

[1708] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=4.26min,m/z(ESI⁺)=397.3[M+H]⁺

[1709] (3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-4-(1H-咪唑-4-基)-2-氧代丁酰胺(FP 119)

[1710] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(12g SNAP Ultra C18柱体,高pH值,标准洗脱法)进行纯化并将所选择的流分用EtOAc萃取之后,以与一般步骤7(一般方案11)类似的方式,由(3S)-3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代-4-[1-(三苯基甲基)-1H-咪唑-4-基]丁酰胺(FP 117)合成黄色泡沫的标题化合物(53.5mg,纯度为90%利用¹H NMR,45%)。

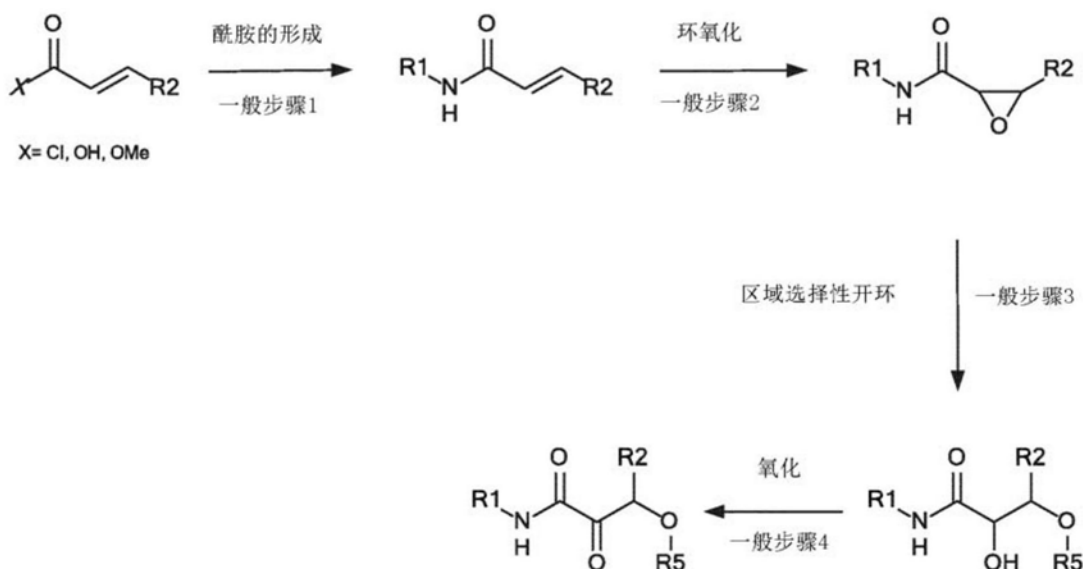
[1711] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.13-0.26(m,2H),0.44-0.56(m,2H),0.79-0.99(m,1H),2.71-3.27(m,4H),4.15-5.51(m,4H),6.49-6.95(m,2H),7.16-7.24(m,2H),7.29-7.41(m,3H),7.53(d,J=5.2Hz,1H),8.07-8.31(m,1H)。

[1712] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=3.55min,m/z(ESI⁺)=355.2[M+H]⁺

[1713] 经由相关路线(一般方案11a)合成了其它化合物(FP 195-FP 201),并且在其它化合物的章节中描述了这些化合物。

[1714] 成为酯的路线:合成最终化合物(FP 120-137)

[1715] 一般方案12



[1716]

[1717] 一般步骤1(一般方案12):酰胺的形成

[1718] 方法A:使用酰氯形成酰胺

[1719] (2E)-N-(环丁基甲基)丁-2-烯酰胺(I-219)

[1720] 在0℃下在15min内,向1-环丁基甲胺盐酸盐(1:1)(1g,8.22mmol)和DIPEA(4.3mL,24.67mmol)溶解于DCM(10mL)的经搅拌溶液中,逐滴添加巴豆酰氯(0.8mL,8.39mmol)溶解于DCM(10mL)的溶液。将反应物在RT下搅拌2h,用水(2×30mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩。通过从1:1EtOAc/庚烷中重结晶而将粗产物纯化,以提供870mg灰白色固体的(2E)-N-(环丙基甲基)丁-2-烯酰胺(纯度为100%,69%)。

[1721] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.64-1.79(m,2H),1.84(dd,J=1.6,6.9Hz,3H),1.87-1.98(m,2H),1.98-2.15(m,2H),2.35-2.59(m,1H),3.34(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),5.34(br.s,1H),5.77(dq,J=1.5,15.2Hz,1H),6.72-6.92(m,1H)。

[1722] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=0.98\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=154.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[1723] (2E)-N-(环戊基甲基)丁-2-烯酰胺(I-220)

[1724] 在从1:1EtOAc/庚烷中重结晶之后,以与一般步骤1(一般方案12)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(725mg,纯度为96%,56%)。

[1725] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.07-1.31(m,2H),1.48-1.64(m,4H),1.67-1.80(m,2H),1.85(dd,J=1.6,6.9Hz,3H),1.97-2.12(m,1H),3.25(dd,J=6.0,7.2Hz,2H),5.41(br.s,1H),5.78(dq,J=1.5,15.2Hz,1H),6.73-6.91(m,1H)。

[1726] LC-MS(METCR1410):96%(UV), $R_t=1.06\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=168.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[1727] 方法B:使用羧酸形成酰胺

[1728] N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(I-221)

[1729] 向丙-2-烯酸(4.8mL,69.38mmol)溶解于DCM(50mL)的经搅拌溶液中添加1-环丙基甲胺(6.3mL,72.85mmol)和DIPEA(24mL,138.77mmol),接着添加HATU(29g,76.32mmol)。将溶液在氮气气氛中在RT下搅拌18h,用2M HCl洗涤(100mL)。将有机层分离,用饱和 K_2CO_3 (100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP Ultra柱体,10-100%TBME在庚烷中,然后0-20%MeOH在庚烷中的梯度)进行纯化,以获得油,将该油悬浮于EtOAc(50mL)中,用水(2×30mL)洗涤。将有机层分离,在硫

酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以提供4.59g黄色油状的N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(纯度为70%利用¹H NMR,37%)。

[1730] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.41-0.59 (m, 2H), 0.84-1.10 (m, 1H), 3.18 (dd, J=5.6, 7.1Hz, 2H), 5.62 (dd, J=1.7, 10.0Hz, 1H), 5.68-6.01 (m, 1H), 6.00-6.48 (m, 2H)。

[1731] 一般步骤2(一般方案12):环氧化物形成

[1732] N-(环丁基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-222)

[1733] 在0℃下向(2E)-N-(环丁基甲基)丁-2-烯酰胺(I-219, 400mg, 2.61mmol)溶解于DCM(15mL)的经搅拌溶液中添加m-CPBA(70%, 1.93g, 7.83mmol),将悬浮液在RT下搅拌18h。添加m-CPBA(70%, 3.22g, 13.05mmol),将混合物在RT下搅拌3天。添加30%Na₂S₂O₃(30mL),使悬浮液经过硅藻土进行过滤,将有机层用0.5N NaOH(4×10mL)、水(20mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供182.3mg有颜色的油状的N-(环丁基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(纯度为100%利用¹H NMR,83%)。

[1734] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.39 (d, J=5.1Hz, 3H), 1.56-1.75 (m, 2H), 1.80-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.41 (h, J=7.5Hz, 1H), 2.98 (qd, J=2.1, 5.1Hz, 1H), 3.19 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 2H), 6.08 (s, 1H)。

[1735] LC-MS (METCR1410):95% (UV), Rt=0.83min, m/z (ESI⁺) = 170.4 [M+H]⁺

[1736] N-(环戊基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-223)

[1737] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案12)类似的方式,由(2E)-N-(环戊基甲基)丁-2-烯酰胺(I-220)合成无色油状的标题化合物(189.3mg,纯度为94%利用¹H NMR,81%)。

[1738] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.06-1.22 (m, 2H), 1.40 (d, J=5.1Hz, 3H), 1.50-1.62 (m, 4H), 1.64-1.80 (m, 2H), 1.88-2.11 (m, 1H), 3.00 (qd, J=2.1, 5.1Hz, 1H), 3.11-3.23 (m, 3H), 6.15 (s, 1H)。

[1739] LC-MS (METCR1410):64% (UV), Rt=0.97min, m/z (ESI⁺) = 184.1 [M+H]⁺

[1740] N-(环丙基甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-224)

[1741] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案12)类似的方式,在40℃下由N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺(I-221)合成标题化合物,并且以黄色油(552mg,纯度为55%利用¹H NMR,6%)的形式而获得。

[1742] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.10-0.28 (m, 2H), 0.41-0.62 (m, 2H), 0.79-1.05 (m, 1H), 2.76 (dd, J=2.6, 5.6Hz, 1H), 2.98 (dd, J=4.1, 5.5Hz, 1H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.43 (dd, J=2.6, 4.6Hz, 1H), 6.28 (dd, J=1.7, 17.0Hz, 1H)。

[1743] 一般步骤3(一般方案12):开环

[1744] 方法A:在RT下添加乙氧基乙烷(ethoxyethane)-三氟硼烷

[1745] 3-(环己氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-225)

[1746] 向N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30,纯度为86%,300mg,

1.66mmol) 和环己醇 (0.21mL, 1.99mmol) 溶解于DCM (5mL) 的经搅拌溶液中, 添加乙氧基乙烷-三氟硼烷 (1:1, 209 μ L, 1.66mmol)。将混合物搅拌3天, 在真空中浓缩以获得黄色的油, 将该油利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供206mg灰白色固体的3-(环己氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (纯度为100%利用¹H NMR, 46%)。

[1747] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.26 (m, 2H), 0.47-0.58 (m, 2H), 0.83-1.06 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.18-1.38 (m, 5H), 1.61-1.97 (m, 5H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.32-3.50 (m, 1H), 3.89 (p, J=6.2Hz, 1H), 4.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.88 (s, 1H) .。

[1748] LC-MS (METCR1410) : 64% (UV), Rt=1.06min, m/z (ESI⁺) = 256.2 [M+H]⁺

[1749] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-226)

[1750] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-40%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30) 合成无色胶状的标题化合物 (236mg, 纯度为98%, 51%)。

[1751] LC-MS (METCR1410) : 98% (UV), Rt=0.89min, m/z (ESI⁺) = 272.2 [M+H]⁺

[1752] N-(环丙基甲基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-2-羟基丁酰胺 (I-227)

[1753] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30) 合成灰白色固体的标题化合物 (261.8mg, 纯度为100%, 65%)。

[1754] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.1Hz, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.93-1.00 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.2Hz, 3H), 3.07 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.67 (p, J=6.2Hz, 1H), 4.14 (dd, J=2.3, 5.4Hz, 1H), 6.87 (s, 1H)。

[1755] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), Rt=1.04-1.16min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 244.2 [M+H]⁺

[1756] 3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-228)

[1757] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30) 合成灰白色固体的标题化合物 (199mg, 纯度为100%利用¹H NMR, 44%)。

[1758] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.21 (q, J=4.6Hz, 2H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.81-1.06 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.15-1.36 (m, 4H), 1.62-1.83 (m, 5H), 3.04 (s, 1H), 3.15 (ddd, J=3.5, 5.8, 7.1Hz, 2H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.59-3.77 (m, 1H), 4.14 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.88 (br. s, 1H)。

[1759] 3-(环己氧基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺 (I-229)

[1760] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由3-甲基-N-(2-甲基丙基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32) 合成灰白色结晶固体的标题化合物 (113mg, 纯度为88%, 收率20%)。

[1761] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H), 1.10 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.39 (m, 6H), 1.65-1.98 (m, 5H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.15-3.30 (m, 1H), 3.34-3.50 (m, 1H), 3.84-4.00 (m, 1H), 4.15 (dd, $J=2.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H)。

[1762] LC-MS (METCR1410) : 88% (UV), $R_t=1.08-1.20\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI^+) = 258.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[1763] 3-(环己氧基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-230)

[1764] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由3-甲基-N-(丙烷-2-基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-39) 合成灰白色固体的标题化合物 (327mg, 纯度为100%, 64%)。

[1765] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.10 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.17 (dd, $J=12.1, 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.24-1.30 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.54-6.64 (m, 1H)。

[1766] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), $R_t=1.03\text{min}$, m/z (ESI^+) = 244.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[1767] N-(环丁基甲基)-3-(环己氧基)-2-羟基丁酰胺 (I-231)

[1768] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环丁基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-222) 合成灰白色粉末的标题化合物 (200mg, 纯度为90%利用 ^1H NMR, 48%)。

[1769] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.09 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.16-1.34 (m, 5H), 1.67-1.77 (m, 4H), 1.79-1.95 (m, 4H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.38-2.59 (m, 1H), 3.02 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.29 (m, 1H), 3.29-3.46 (m, 2H), 3.80-3.97 (m, 1H), 4.12 (dd, $J=1.7, 4.88\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H)。

[1770] LC-MS (METCR1410) : 78% (UV), $R_t=1.09\text{min}$, m/z (ESI^+) = 270.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[1771] 3-(环己氧基)-N-(环戊基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-232)

[1772] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环戊基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-223) 合成灰白色粉末的标题化合物 (213mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 46%)。

[1773] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.10 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.36 (m, 7H), 1.48-1.63 (m, 5H), 1.67-1.93 (m, 6H), 1.95-2.13 (m, 1H), 3.01 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.22 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 6.79 (s, 1H)。

[1774] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), $R_t=1.08-1.20\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI^+) = 284.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[1775] 3-(苄基氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-233)

[1776] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-224) 合成无色油状的标题化合物 (113.3mg, 纯度为69%, 28%)。

[1777] LC-MS (METCR1410) :69% (UV) ,Rt=0.93min,m/z (ESI⁺) =250.5 [M+H]⁺

[1778] 3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-234)

[1779] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案12)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-224)合成无色油状的标题化合物(63.6mg,纯度为100%,19%)。

[1780] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.21(q,J=4.8Hz,2H),0.48-0.57(m,2H),0.87-1.02(m,3H),1.09-1.32(m,3H),1.52-1.64(m,1H),1.64-1.78(m,5H),3.13-3.18(m,2H),3.31(d,J=6.5Hz,2H),3.58-3.70(m,2H),4.17(t,J=5.9Hz,1H),6.85(s,1H)。

[1781] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=1.06min,m/z (ESI⁺) =256.5 [M+H]⁺

[1782] N-(环丙基甲基)-2-羟基-5-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]己酰胺 (I-235)

[1783] 在后处理后,以与一般步骤3(一般方案12)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-47)合成黄色自由流动油状的标题化合物(300mg,纯度为51%,36%)。将粗产物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[1784] LC-MS (METCR1410) :51% (UV) ,Rt=1.04min,m/z (ESI⁺) =314.5 [M+H]⁺

[1785] 方法B:在RT下添加乙氧基乙烷-三氟硼烷及在利用柱层析进行纯化后采用NaHCO₃洗涤

[1786] N-(环丁基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-236)

[1787] 向N-(环丁基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-222,182.4mg,1.08mmol)和四氢-2H-吡喃-4-基甲醇(181μL,1.62mmol)溶解于DCM(4mL)的经搅拌溶液中,添加乙氧基乙烷-三氟硼烷(1:1,203μL,1.62mmol),将混合物在RT下搅拌18h。添加四氢-2H-吡喃-4-基甲醇(60μL,0.54mmol)和乙氧基乙烷-三氟硼烷(1:1,68μL,0.54mmol),将反应物搅拌2h。将混合物在真空中浓缩以获得黄色油,将该油利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后0-40%MeOH在EtOAc梯度中)进行纯化。将所得固体溶解于DCM(20mL)再用饱和NaHCO₃洗涤。将水层用DCM(20mL)萃取,将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将所形成的油在真空烘箱中在40℃下干燥8h,以提供76.3mg无色油状的N-(环丁基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺(纯度为95%利用¹H NMR,24%)。

[1788] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.10(d,J=6.3Hz,3H),1.22-1.46(m,3H),1.63-2.15(m,8H),2.36-2.59(m,1H),2.87(d,J=2.3Hz,1H),3.16-3.50(m,6H),3.68-3.82(m,1H),3.92-4.06(m,2H),4.19(dd,J=2.2,4.6Hz,1H),6.69(s,1H)。

[1789] LC-MS (METCR1410) :72% (UV) ,Rt=0.95min,m/z (ESI⁺) =286.2 [M+H]⁺

[1790] N-(环戊基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-237)

[1791] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后0-40%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化再用饱和NaHCO₃洗涤之后,以与一般步骤3(一般方案12)的方法B类似的方式,由N-(环戊基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-223)合成无色油状的标题化合物(54mg,纯度为97%利用¹H NMR,17%)。

[1792] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.11(d,J=6.3Hz,3H),1.15-1.48(m,5H),1.59-1.91(m,8H),1.99-2.16(m,1H),2.85(d,J=2.2Hz,1H),3.07-3.55(m,6H),3.70-3.83(m,1H),

3.92-4.08 (m, 2H), 4.14-4.24 (m, 1H), 6.75 (s, 1H)。

[1793] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t = 0.97 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 300.2 [M+H]⁺

[1794] 方法C: 在0℃下添加乙氧基乙烷-三氟硼烷

[1795] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丁酰胺 (I-238)

[1796] 在0℃下向N-[(3-氯苯基)甲基]-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-27, 纯度为86%, 400mg, 1.52mmol) 和2-甲氧基苯酚 (202μL, 1.83mmol) 溶解于干燥DCM (5mL) 的经搅拌冰冷冷却溶液中, 添加乙氧基乙烷-三氟硼烷 (1:1) (192μL, 1.52mmol)。将混合物在0℃下搅拌15min 并在RT下搅拌3天。添加水 (3mL), 将水相用DCM (3×3mL) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 5-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以获得130mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丁酰胺 (纯度为85%, 21%)。

[1797] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.40 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 1H), 4.27 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.43 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.54 (qd, J=4.9, 6.3Hz, 1H), 6.88 (dd, J=1.4, 8.1Hz, 1H), 6.93 (td, J=1.5, 7.7Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.11 (dt, J=2.2, 5.9Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 4H)。

[1798] LC-MS (METCR1410): 85% (UV), $R_t = 1.12 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 350.0/352.0 [M+H]⁺

[1799] 3-(环丙基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-239)

[1800] 在后处理后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (200mg, 纯度为55%利用¹H NMR, 38%)。将粗产物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[1801] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.08-0.07 (m, 4H), 0.23-0.40 (m, 4H), 0.74 (ddtt, J=2.6, 4.8, 7.7, 12.6Hz, 1H), 0.80-0.92 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.3Hz, 3H), 2.87-3.22 (m, 5H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.94 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.74 (s, 1H)。

[1802] LC-MS (METCR1410): 57% (UV), $R_t = 0.88 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 228.6 [M+H]⁺

[1803] 2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-240)

[1804] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法C类似的方式, 由3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-39) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (430mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 51%)。

[1805] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.01-4.17 (m, 1H), 4.21 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 6.72 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.05 (ddd, J=1.5, 7.8, 18.4Hz, 2H)。

[1806] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), $R_t = 1.02 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 268.0 [M+H]⁺

[1807] 3-(苄基氧基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (I-241)

[1808] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-60%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案12) 的方法C类似的方式, 由3-甲基-N-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-39) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (390mg, 纯度为93%, 60%)。

[1809] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.15 (t, J=6.5Hz, 6H), 1.22 (d, J=6.3Hz, 3H), 3.88-

3.98 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 1H), 4.20 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.52 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H)。

[1810] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), Rt=1.01min, m/z (ESI⁺) = 252.2 [M+H]⁺

[1811] 方法D: 在60°C下使环氧化物开环

[1812] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]戊酰胺 (I-242)

[1813] 向N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-43, 300mg, 1.64mmol) 和四氢吡喃-4-基甲醇 (1.5mL, 9.5mmol) 的经搅拌溶液中, 添加乙氧基乙烷-三氟硼烷 (1:1, 308μL, 2.46mmol)。将混合物在密封管中在60°C下加热12h。使反应物冷却, 用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃洗涤。将有机层用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以获得184mg无色油状的N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]戊酰胺, 该油在静置时结晶 (纯度为75%利用¹H NMR, 17%)。

[1814] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.22 (q, J=4.6Hz, 2H), 0.46-0.59 (m, 2H), 0.87-1.07 (m, 7H), 1.21-1.47 (m, 4H), 1.52-1.73 (m, 2H), 3.11-3.21 (m, 1H), 3.27-3.48 (m, 5H), 3.91-4.06 (m, 5H), 6.69 (s, 1H)。

[1815] LC-MS (METCR1410): UV吸收差, Rt=1.06min, m/z (ESI⁺) = 300.1 [M+H]⁺

[1816] 一般步骤4 (一般方案12): 氧化

[1817] 3-(环己氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 120)

[1818] 向3-(环己氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-225, 206mg, 0.81mmol) 溶解于DCM (5mL) 的经搅拌溶液中, 添加DMP (342mg, 0.81mmol), 将反应物在RT下搅拌64h。将混合物过滤, 将滤液用饱和NaHCO₃ (10mL) 洗涤。将水层用DCM (2×10mL) 萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化, 以提供40mg无色油状的3-(环己氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (纯度为100%, 20%)。

[1819] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21-0.31 (m, 2H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.19-1.29 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 1H), 5.08 (q, J=7.0Hz, 1H), 7.05 (s, 1H)。

[1820] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), Rt=4.65min, m/z (ESI⁺) = 254.3 [M+H]⁺

[1821] N-(环丙基甲基)-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]-2-氧代丁酰胺 (FP 121)

[1822] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案12) 类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-226) 合成无色油状的标题化合物 (62.4mg, 纯度为100%, 27%)。

[1823] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.25 (q, J=4.8Hz, 2H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.93-1.05 (m, 1H), 1.32 (dtt, J=17.9, 11.8, 5.2Hz, 2H), 1.42 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.81-1.93 (m, 1H), 3.11-3.20 (m, 2H), 3.23 (dd, J=8.9, 6.7Hz, 1H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.96 (dd, J=11.2, 3.8Hz, 2H), 4.90 (q, J=7.0Hz, 1H), 7.00 (s, 1H)。

- [1824] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=3.52min,m/z (ESI⁺) =270.3 [M+H]⁺
- [1825] N-(环丙基甲基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-2-氧代丁酰胺 (FP 122)
- [1826] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(2,2-二甲基丙氧基)-2-羟基丁酰胺(I-227)合成淡黄色油状的标题化合物(197mg,纯度为100%,76%)。
- [1827] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.24 (q, J=4.8Hz, 2H) ,0.52-0.58 (m, 2H) ,0.91 (s, 9H) ,0.93-1.02 (m, 1H) ,1.41 (d, J=7.0Hz, 3H) ,2.99 (d, J=8.6Hz, 1H) ,3.10-3.21 (m, 2H) ,3.23 (d, J=8.6Hz, 1H) ,4.85 (q, J=7.0Hz, 1H) ,7.00 (s, 1H) 。
- [1828] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=4.92min,m/z (ESI⁺) =242.3 [M+H]⁺
- [1829] 3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 123)
- [1830] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-228)合成无色粘稠油状的标题化合物(15mg,纯度为100%,8%)。
- [1831] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.00-0.04 (m, 2H) ,0.31-0.36 (m, 2H) ,0.64-0.80 (m, 3H) ,0.89-0.97 (m, 1H) ,0.97-1.07 (m, 2H) ,1.19 (d, J=7.0Hz, 3H) ,1.37-1.51 (m, 4H) ,1.52-1.58 (m, 2H) ,2.89-2.99 (m, 3H) ,3.10 (dd, J=9.0, 6.5Hz, 1H) ,4.66 (q, J=7.0Hz, 1H) ,6.81 (s, 1H) 。
- [1832] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=5.2min,m/z (ESI⁺) =268.3 [M+H]⁺
- [1833] 3-(环己氧基)-N-(2-甲基丙基)-2-氧代丁酰胺 (FP 124)
- [1834] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环己氧基)-2-羟基-N-(2-甲基丙基)丁酰胺(I-229)合成无色胶状的标题化合物(142mg,纯度为100%,61%)。
- [1835] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.94 (d, J=6.7Hz, 6H) ,1.14-1.35 (m, 5H) ,1.39 (d, J=7.0Hz, 3H) ,1.49-1.55 (m, 1H) ,1.69-1.76 (m, 2H) ,1.79-1.88 (m, 2H) ,1.89-1.96 (m, 1H) ,3.07-3.22 (m, 2H) ,3.23-3.36 (m, 1H) ,5.05 (q, J=7.0Hz, 1H) ,6.97 (s, 1H) 。
- [1836] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=4.98min,m/z (ESI⁺) =256.3 [M+H]⁺
- [1837] 3-(环己氧基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺 (FP 125)
- [1838] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环己氧基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-230)合成黄色油状的标题化合物(109mg,纯度为100%,40%)。
- [1839] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.08-1.35 (m, 11H) ,1.38 (d, J=7.0Hz, 3H) ,1.48-1.56 (m, 1H) ,1.67-1.76 (m, 2H) ,1.81-1.95 (m, 2H) ,3.26 (ddd, J=13.5, 9.5, 3.9Hz, 1H) ,4.05 (ddt, J=13.2, 8.1, 6.6Hz, 1H) ,5.04 (q, J=7.0Hz, 1H) ,6.64-6.86 (s, 1H) 。
- [1840] LC-MS (非手性SFC) :100% (UV) ,Rt=1.02min,m/z (ESI⁺) =242.2 [M+H]⁺
- [1841] N-(环丁基甲基)-3-(环己氧基)-2-氧代丁酰胺 (FP 126)

[1842] 在1:1DCM/MeOH中研碎并且将滤液利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由N-(环丁基甲基)-3-(环己氧基)-2-羟基丁酰胺(I-231)合成无色自由流动油状的标题化合物(88mg,纯度为95%利用¹H NMR,44%)。

[1843] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.11-1.26(m,3H),1.26-1.36(m,2H),1.39(d,J=7.0Hz,3H),1.48-1.54(m,1H),1.66-1.78(m,4H),1.81-1.97(m,4H),2.04-2.12(m,2H),2.51(p,J=7.6Hz,1H),3.23-3.31(m,1H),3.31-3.39(m,2H),5.05(q,J=7.0Hz,1H),6.88(s,1H)。

[1844] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=5.08min,m/z(ESI⁺)=268.3[M+H]⁺

[1845] 3-(环己氧基)-N-(环戊基甲基)-2-氧代丁酰胺(FP 127)

[1846] 在1:1DCM/MeOH中研碎并且利用快速柱色谱法将滤液在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环己氧基)-N-(环戊基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-232)合成无色自由流动油状的标题化合物(151mg,纯度为100%,71%)。

[1847] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.13-1.26(m,5H),1.26-1.35(m,2H),1.39(d,J=7.0Hz,3H),1.48-1.67(m,5H),1.70-1.81(m,4H),1.82-1.88(m,1H),1.89-1.96(m,1H),2.08(七,J=7.6Hz,1H),3.19-3.34(m,3H),5.05(q,J=7.0Hz,1H),6.95(s,1H)。

[1848] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=5.33min,m/z(ESI⁺)=282.3[M+H]⁺

[1849] 3-(苄基氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丙酰胺(FP 128)

[1850] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(苄基氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺(I-233)合成灰白色固体的标题化合物(46mg,纯度为98%,40%)。

[1851] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.24(q,J=4.8Hz,2H),0.53-0.60(m,2H),0.92-1.03(m,1H),3.14(dd,J=7.1,6.0Hz,2H),4.65(s,2H),4.81(s,2H),7.02(s,1H),7.28-7.41(m,5H)。

[1852] LC-MS(METCR1600):98%(UV),Rt=4min,m/z(ESI⁺)=248.3[M+H]⁺

[1853] 3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丙酰胺(FP 129)

[1854] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环己基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺(I-234)合成灰白色固体的标题化合物(33mg,纯度为95%,49%)。

[1855] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.24(q,J=4.8Hz,2H),0.53-0.59(m,2H),0.89-1.03(m,3H),1.11-1.31(m,3H),1.63-1.75(m,4H),1.75-1.82(m,2H),3.15(dd,J=7.1,6.0Hz,2H),3.33(d,J=6.6Hz,2H),4.79(s,2H),7.02(s,1H)。

[1856] LC-MS(METCR1600):95%(UV),Rt=4.77min,m/z(ESI⁺)=254.3[M+H]⁺

[1857] N-(环丙基甲基)-5-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]-2-氧代己酰胺(FP 130)

[1858] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-

羟基-5-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]己酰胺 (I-235) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (18mg, 纯度为98%, 4%)。

[1859] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.22-0.26 (m, 2H), 0.53-0.58 (m, 2H), 0.94 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.32 (qd, J=4.6, 12.2Hz, 2H), 1.44-1.50 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 3H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 3.06-3.20 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 3H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.87 (dd, J=3.0, 9.7Hz, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H)。

[1860] LC-MS (METCR1600) :98% (UV), $R_t=4.85\text{min}$, m/z (ESI⁺) =312.3 [M+H]⁺

[1861] N-(环丁基甲基)-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]-2-氧代丁酰胺 (FP 131)

[1862] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案12) 类似的方式, 由N-(环丁基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-236) 合成无色胶状的标题化合物 (13mg, 纯度为100%利用 ^1H NMR, 16%)。

[1863] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.20-1.38 (m, 3H), 1.40 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.60-1.79 (m, 3H), 1.79-1.99 (m, 3H), 1.99-2.18 (m, 2H), 2.50 (七, J=7.3Hz, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.28-3.45 (m, 5H), 3.89-4.06 (m, 2H), 4.89 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.86 (s, 1H)。

[1864] LC-MS (MET-uHPLC-AB-102) :93% (UV), $R_t=2.62\text{min}$, m/z (ESI⁺) =284.2 [M+H]⁺

[1865] N-(环戊基甲基)-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]-2-氧代丁酰胺 (FP 132)

[1866] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案12) 类似的方式, 由N-(环戊基甲基)-2-羟基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]丁酰胺 (I-237) 合成无色胶状的标题化合物 (12mg, 纯度为100%利用 ^1H NMR, 22%)。

[1867] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.10-1.37 (m, 4H), 1.41 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.96 (m, 9H), 2.07 (七, J=7.5Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.32-3.46 (m, 3H), 3.87-4.02 (m, 2H), 4.90 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H)。

[1868] LC-MS (MET-uHPLC-AB-102) :93% (UV), $R_t=2.95\text{min}$, m/z (ESI⁺) =298.2 [M+H]⁺

[1869] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(2-甲氧基苯氧基)-2-氧代丁酰胺 (FP 133)

[1870] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45%EtOAc在庚烷中的梯度) 然后在反相硅胶上 (10g SNAP Ultra C18柱体, 10-100%ACN在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案12) 类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)丁酰胺 (I-238) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (68mg, 纯度为98%, 61%)。

[1871] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.65 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.48 (qd, J=6.2, 15.0Hz, 2H), 5.75 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.84 (td, J=1.4, 7.7, 8.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.5, 8.1Hz, 2H), 6.98 (td, J=1.8, 7.4, 7.8Hz, 1H), 7.16 (td, J=2.1, 4.1, 4.7Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H)。

[1872] LC-MS (METCR1600) :98% (UV), $R_t=4.61\text{min}$, m/z (ESI⁺) =348.1/350.1 [M+H]⁺

[1873] 3-(环丙基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 134)

[1874] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(碱性pH,标准洗脱法)进行两次纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(环丙基甲氧基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-239)合成黄色粘稠油状的标题化合物(37mg,纯度为98%,37%)。

[1875] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.16-0.26(m,4H),0.50-0.58(m,4H),0.94-1.02(m,1H),1.02-1.10(m,1H),1.43(d,J=7.0Hz,3H),3.11-3.21(m,2H),3.26(dd,J=7.3,10.2Hz,1H),3.36(dd,J=6.7,10.2Hz,1H),4.97(q,J=7.0Hz,1H),7.02(s,1H)。

[1876] LC-MS(METCR1600):98%(UV), R_t =3.88min, m/z (ESI⁺)=226.3[M+H]⁺

[1877] 3-(2-甲氧基苯氧基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(FP 135-1/2)

[1878] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,分2批由2-羟基-3-(2-甲氧基苯氧基)-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-240)合成褐色油状的标题化合物:(FP 135-1,21mg,纯度为96%,5%)和(FP 135-2,25mg,纯度为100%,6%)。

[1879] FP 135-1

[1880] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.22-1.26(m,6H),1.66(d,J=7.0Hz,3H),3.85(s,3H),4.05-4.16(m,1H),5.77(q,J=7.0Hz,1H),6.78-6.84(m,1H),6.84-6.93(m,3H),6.96-7.02(m,1H)。

[1881] LC-MS(METCR1600):96%(UV), R_t =4.05min, m/z (ESI⁺)=266.3[M+H]⁺

[1882] FP 135-2

[1883] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.22-1.26(m,6H),1.66(d,J=7.0Hz,3H),3.85(s,3H),4.06-4.15(m,1H),5.77(q,J=7.0Hz,1H),6.76-6.84(m,1H),6.84-6.92(m,3H),6.97-7.01(m,1H)。

[1884] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.04min, m/z (ESI⁺)=266.3[M+H]⁺

[1885] 3-(苄基氧基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(FP 136)

[1886] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-60%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由3-(苄基氧基)-2-羟基-N-(丙烷-2-基)丁酰胺(I-241)合成灰白色粉末的标题化合物(19mg,纯度为100%,5%)。

[1887] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.15-1.49(m,9H),3.67-5.08(m,4H),6.63-6.84(m,1H),7.29-7.41(m,5H)。

[1888] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.3min, m/z (ESI⁺)=250.3[M+H]⁺

[1889] N-(环丙基甲基)-4-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]-2-氧代戊酰胺(FP 137)

[1890] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案12)类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)甲氧基]戊酰胺(I-242)合成无色粘稠油状的标题化合物(41mg,纯度为97%,21%)。

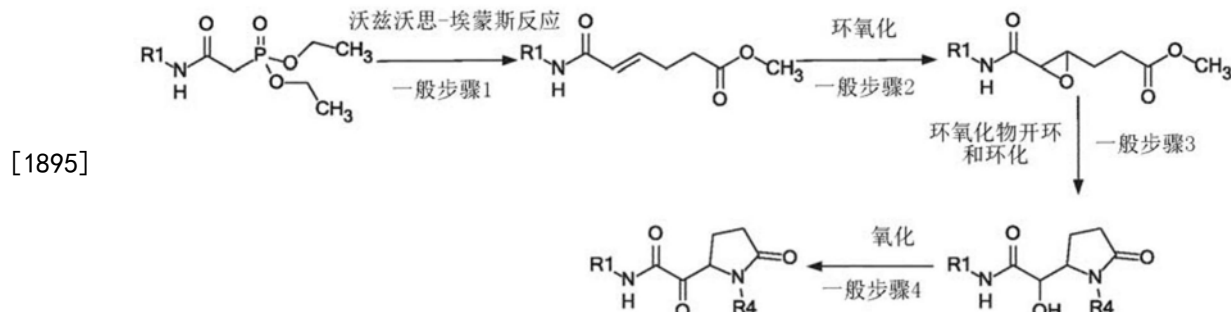
[1891] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.24(q,J=4.9Hz,2H),0.51-0.59(m,2H),0.84(d,J=6.9Hz,3H),0.94-1.00(m,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),1.28-1.37(m,2H),1.59-1.71(m,

2H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 3.08-3.21 (m, 3H), 3.34-3.42 (m, 3H), 3.95 (d, J = 11.4Hz, 2H), 4.65 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.01 (s, 1H)。

[1892] LC-MS (METCR1600) : 97% (UV), Rt = 4.61min, m/z (ESI⁺) = 298.3 [M+H]⁺

[1893] 成为氧代吡咯烷类的路线: 合成最终产物 (FP 138-140)

[1894] 一般方案13:



[1896] 一般步骤1 (一般方案13): 沃兹沃思-埃蒙斯 (Wadsworth-Emmons) 反应

[1897] (4E)-5-[(环丙基甲基)氨基酰基]戊-4-烯酸甲酯 (I-243)

[1898] 在5min内在氮气气氛中,向{[(环丙基甲基)氨基酰基]甲基}磷酸二乙酯 (I-24a, 纯度为91%, 1.0g, 3.65mmol) 溶解于干燥THF (20mL) 的冷搅拌溶液中,分批地添加NaH (在矿物油中的60%分散液, 300mg, 7.50mmol)。将混合物在RT下搅拌15min,添加4-氧代丁酸甲酯 (0.42mL, 4.01mmol)。在冷却中将混合物搅拌15min,形成沉淀物。添加水 (20mL) 再用2N HCl 将反应物酸化至pH=5。将水层用EtOAc (20mL) 萃取,将有机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-60%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化,以提供236mg浅黄色油状的 (4E)-5-[(环丙基甲基)氨基酰基]戊-4-烯酸甲酯 (纯度为86%, 26%)。

[1899] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20 (q, 4.7Hz, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 1H), 2.43-2.51 (m, 4H), 3.16 (dd, J = 5.5, 7.1Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.66-5.75 (m, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 6.79 (dt, J = 6.5, 15.3Hz, 1H)。

[1900] LC-MS (METCR1410) : 86% (UV), Rt = 0.85min, m/z (ESI⁺) = 212.3 [M+H]⁺

[1901] 一般步骤2 (一般方案13): 环氧化

[1902] 3-{3-[(环丙基甲基)氨基酰基]环氧乙烷-2-基}丙酸甲酯 (I-244)

[1903] 向 (4E)-5-[(环丙基甲基)氨基酰基]戊-4-烯酸甲酯 (I-243, 纯度为86%, 236mg, 0.96mmol) 溶解于DCM (10mL) 的经搅拌溶液中,添加m-CPBA (70%, 950mg, 3.85mmol)。将反应物在RT下搅拌6h然后添加m-CPBA (70%, 950mg, 2.92mmol), 在RT下继续搅拌13天。将混合物在冰浴中冷却,在剧烈搅拌下缓慢地用20%Na₂SO₃ (20mL) 淬灭。将有机层分离,用0.5M NaOH (20mL) 洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 将粗残留物纯化,以提供132mg灰白色固体的3-{3-[(环丙基甲基)氨基酰基]环氧乙烷-2-基}丙酸甲酯 (纯度为91%, 55%)。

[1904] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.23 (m, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.82-1.00 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.48 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.98-3.19 (m, 3H), 3.26 (d, J = 2.1Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.02-6.42 (m, 1H)。

[1905] LC-MS (METCR1410) : 91% (UV), Rt = 0.82min, m/z (ESI⁺) = 228.2 [M+H]⁺

[1906] 一般步骤3(一般方案13):环氧化物的开环和环化

[1907] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-245)

[1908] 向3-{3-[(环丙基甲基) 氨甲酰基] 环氧乙烷-2-基} 丙酸甲酯(I-244, 纯度为91%, 128mg, 0.51mmol) 溶解于MeOH (2mL) 的经搅拌溶液中, 添加苄胺 (60 μ L, 0.55mmol)。将混合物在RT下搅拌20h。添加苄胺 (60 μ L, 0.55mmol), 将溶液在55 $^{\circ}$ C下搅拌20h。添加苄胺 (120 μ L, 1.10mmol), 将混合物在55 $^{\circ}$ C下搅拌5h。使反应物冷却, 在真空中浓缩以获得无色的油, 将该油悬浮于水 (10mL) 中再萃取入DCM (3 \times 10mL) 中。将合并的有机萃取物在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供138mg黄色油状的2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(纯度为81%, 72%)。

[1909] LC-MS (METCR1410) : 81% (UV), $R_t=0.89\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 303.1 [M+H] $^+$

[1910] 一般步骤4(一般方案13):氧化

[1911] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 138)

[1912] 向2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-245, 纯度为81%, 138mg, 0.37mmol) 溶解于DCM (5mL) 的溶液中, 添加DMP (160mg, 0.38mmol)。将反应物在RT下搅拌1h, 添加DMP (160mg, 0.38mmol), 在RT下继续搅拌3h。使混合物经过小块的硅藻土而过滤, 再用DCM (15mL) 洗涤。将滤液用饱和NaHCO₃ (20mL) 洗涤, 将水相分离并且用DCM (2 \times 10mL) 进行萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-70%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供25mg米色固体的2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(纯度为98%, 22%)。

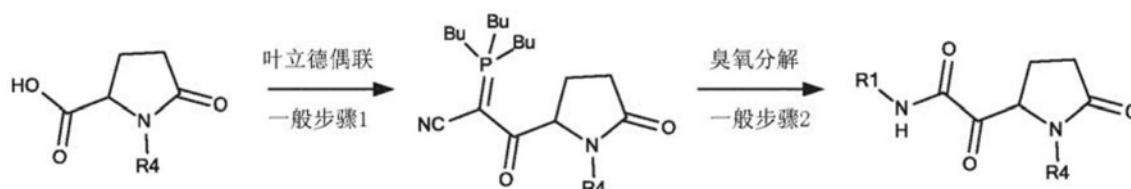
[1913] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.24 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 0.53-0.61 (m, 2H), 0.90-1.01 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 3.13 (dd, $J=5.9, 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.94 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 5.04 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H)。

[1914] LC-MS (METCR1600) : 98% (UV), $R_t=3.89\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 301.2 [M+H] $^+$

[1915] 经由相关路线(一般方案13a)合成其它化合物(FP 204-FP 204xx), 并且在其它化合物的章节中描述了这些化合物。

[1916] 一般方案14:

[1917]



[1918] 一般步骤1(一般方案14):叶立德偶联

[1919] 3-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(三丁基- λ^5 -磷烯)丙腈(I-246)

[1920] 在0 $^{\circ}$ C下向(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(500mg, 2.13mmol) 和DIPEA (1.11mL, 6.38mmol) 溶解于干燥DMF (10mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 添加HATU (2.42g,

6.38mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,添加(三丁基- λ^5 -磷烯)乙腈(1.34mL,5.1mmol)。将反应物在0℃下搅拌45min,然后在RT下搅拌3h。将反应混合物用水(20mL)洗涤,将水层用DCM(2×20mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,然后在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法纯化在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供1.01g褐色油状的3-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(三丁基- λ^5 -磷烯)丙腈(收率91%,定量)。

[1921] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 0.79-0.99(m,9H),1.20-1.33(m,12H),1.83-1.92(m,1H),1.95-2.06(m,6H),2.31-2.47(m,3H),3.80(s,3H),5.06-5.10(m,1H),6.81-6.90(m,1H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),7.13(dd, J =1.6,7.8Hz,1H),7.21-7.28(m,1H)。

[1922] LC-MS(METCR1410):91%(UV), R_t =1.15min, m/z (ESI $^+$)=459.6[M+H] $^+$

[1923] 一般步骤2(一般方案14):臭氧分解

[1924] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-乙酰胺(FP 139)

[1925] 在-78℃下使臭氧(臭氧发生器)通过3-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(三丁基- λ^5 -磷烯)丙腈(I-246,纯度为91%,400mg,0.79mmol)和1-(3-氯苯基)甲胺(146 μ L,1.19mmol)溶解于DCM(12mL)的溶液25min。用氮气吹扫溶液,将混合物在-78℃下在氮气气氛中搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以提供固体,将该固体在DCM中研碎。将滤液在真空中浓缩,将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,然后0-30%MeOH/TBME梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化。将所获得的澄清透明的胶在1:1EtOAc/庚烷中研碎,以提供14.8mg黄色胶状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺(纯度为100%,5%)。

[1926] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 2.12(dddd, J =3.8,5.8,7.5,13.2Hz,1H),2.50-2.61(m,2H),2.72(dq, J =9.7,13.2Hz,1H),3.80(s,3H),4.35-4.51(m,2H),5.76(dd, J =3.7,10.0Hz,1H),6.88-6.93(m,1H),6.98(td, J =1.2,7.7Hz,1H),7.10-7.15(m,1H),7.18(t, J =6.2Hz,1H),7.22-7.32(m,4H),7.45-7.51(m,1H)。

[1927] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =4.33min, m/z (ESI $^+$)=387.2/389.2[M+H] $^+$

[1928] N-(环丙基甲基)-2-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺(FP 140)

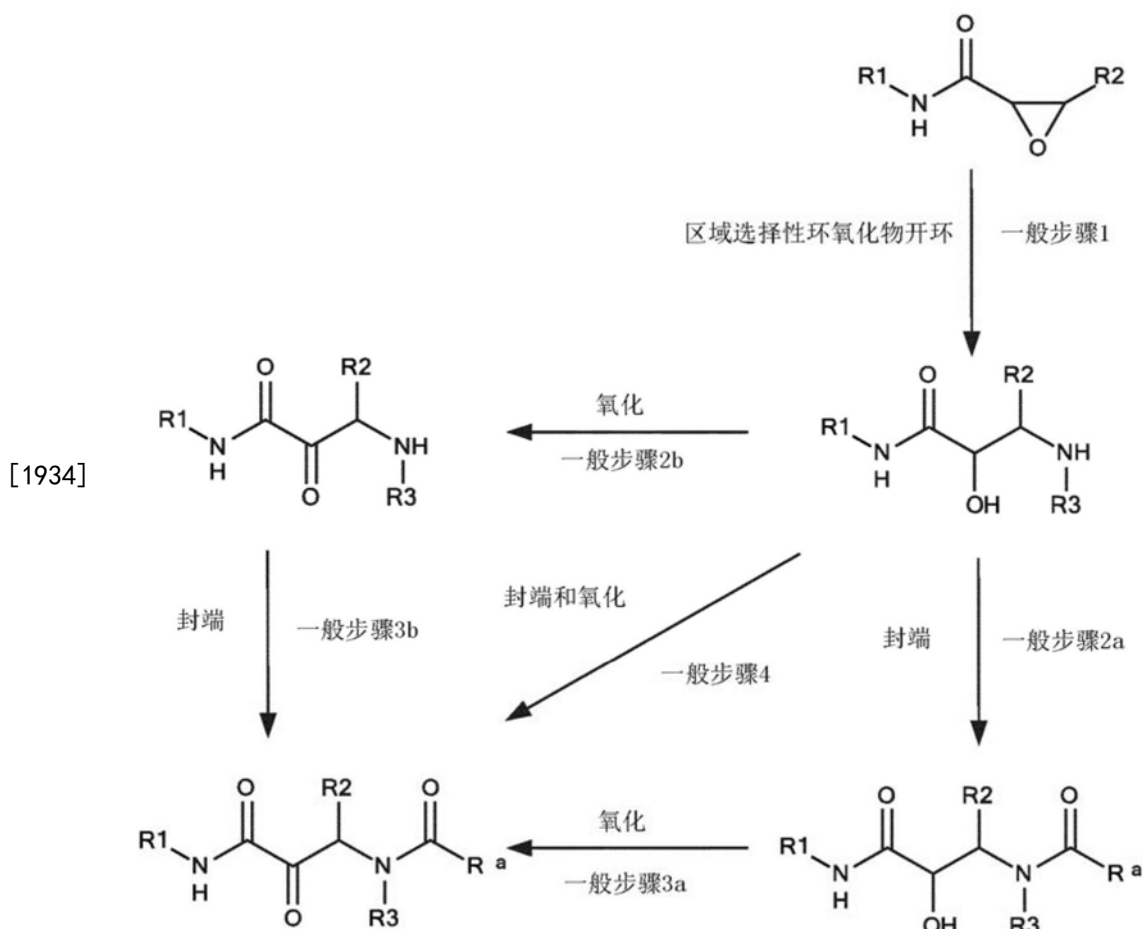
[1929] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,然后0-60%MeOH在TBME中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案14)类似的方式,由3-[(2S)-1-(2-甲氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(三丁基- λ^5 -磷烯)丙腈(I-246)合成标题化合物,并且以澄清透明的胶(3.4mg,纯度为100%,1%)的形式获得。

[1930] ^1H NMR(500MHz,氯仿- d) δ 0.18-0.28(m,2H),0.50-0.59(m,2H),0.90-1.00(m,1H),2.05-2.14(m,1H),2.49-2.60(m,2H),2.64-2.78(m,1H),3.06-3.19(m,2H),3.81(s,3H),5.75(dd, J =3.6,10.0Hz,1H),6.90(dd, J =1.0,8.3Hz,1H),6.99(td, J =1.2,7.7Hz,2H),7.22-7.25(m,1H),7.50(dd, J =1.7,7.8Hz,1H)。

[1931] LC-MS(METCR1416):100%(UV), R_t =3.65min, m/z (ESI $^+$)=317.3[M+H] $^+$

[1932] 环氧化物路线:合成最终产物 (FP 141-177)

[1933] 一般方案15:



[1935] 一般步骤1 (一般方案15):区域选择性环氧化物开环

[1936] 方法A:在无异丙醇钛(IV)情况下使环氧化物开环

[1937] 2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基] 丁酰胺 (I-247)

[1938] 向3-甲基-N-(2-甲基丙基)环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-32, 350mg, 2.23mmol) 溶解于 EtOH (4mL) 的经搅拌溶液中, 添加四氢吡喃-4-基甲胺 (313 μ L, 2.67mmol), 将反应物在密封管中在60 $^{\circ}$ C下加热18h。添加四氢吡喃-4-基甲胺 (783 μ L, 6.68mmol), 将混合物在60 $^{\circ}$ C下加热4h。将溶液在真空中浓缩以获得油, 将该油溶解于EtOAc (25mL)。将溶液用庚烷 (10mL) 稀释, 在冰浴中冷却。通过过滤而收集所形成的沉淀物, 在真空中在40 $^{\circ}$ C下干燥, 以提供650mg 灰白色固体的2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基] 丁酰胺 (纯度为93%, 定量)。

[1939] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.86 (d, J=6.7Hz, 6H), 0.97 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.15-1.29 (m, 3H), 1.54 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.72 (dt, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.41 (dd, J=7.0, 11.9Hz, 1H), 2.60 (dd, J=5.9, 11.9Hz, 1H), 2.94-3.14 (m, 3H), 3.28-3.35 (m, 2H), 3.91 (dd, J=3.8, 11.3Hz, 2H), 3.99 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H)。

[1940] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), R_t =0.64min, m/z (ESI $^+$) = 273.5 [M+H] $^+$

[1941] 方法B:使用33%的甲胺溶解于EtOH的溶液使环氧化物开环

[1942] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺 (I-248)

[1943] 在RT下在密封管中,将N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34,纯度为86%,1g,4.36mmol)溶解于33%甲胺的EtOH溶液(11.4mL,91.88mmol)中的溶液搅拌18h。将反应混合物在真空中浓缩以获得固体,将该固体溶解于热EtOAc(10mL)。将溶液用庚烷稀释(15mL),在1h内冷却。通过过滤收集所形成的沉淀物,在真空中在40°C下干燥1h,以提供930mg灰白色固体的N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺(纯度为100%,93%)。

[1944] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 0.82(d,J=6.5Hz,3H),0.84-0.90(m,2H),1.09-1.21(m,3H),1.37-1.49(m,2H),1.57-1.69(m,5H),2.28(s,3H),2.75(qd,J=3.3,6.5Hz,1H),2.90(dt,J=6.5,12.9Hz,1H),2.98(dt,J=6.6,13.1Hz,1H),3.99(d,J=3.2Hz,1H),5.31(s,1H),7.68(t,J=5.9Hz,1H)。

[1945] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.73min,m/z(ESI⁺)=229.2[M+H]⁺

[1946] 方法C:使用2M甲胺溶解于MeOH的溶液使环氧化物开环

[1947] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺(I-249)

[1948] 在RT下在密封管中,将N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30,纯度为86%,700mg,3.88mmol)溶解于2M甲胺MeOH溶液(9.7mL,19.40mmol)的溶液搅拌20h。添加2M甲胺的MeOH溶液(5mL),将反应物在50°C下加热24h。将混合物在真空中浓缩以获得固体,将该固体溶解于热EtOAc(10mL)。将溶液用庚烷(20mL)稀释并冷却。通过过滤收集所形成的沉淀物,在真空中在40°C下干燥18h,以提供482mg灰白色固体的N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺(纯度为95%利用 ^1H NMR,63%)。

[1949] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.14-0.28(m,2H),0.44-0.57(m,2H),0.89-1.00(m,1H),1.01-1.25(m,3H),1.79-2.38(m,3H),2.38-2.50(m,3H),2.91-4.14(m,4H)。

[1950] LC-MS(METCR0990):71%(UV),Rt=1.16min,m/z(ESI⁺)=187.2[M+H]⁺

[1951] 方法D:使用7N氨溶解于MeOH的溶液使环氧化物开环

[1952] 3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-250)

[1953] 在密封管中将N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30,纯度为85%,2.8g,15.34mmol)溶解于7M氨MeOH溶液(7.8mL)的溶液加热到70°C达18h(4次反应,并行)。将各反应物合并,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-20%7M氨(溶解于MeOH中的溶液)在DCM中的梯度)进行纯化,以提供1.82g浅黄色粘稠油状的3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺,该油在静置时固化为灰白色结晶固体(纯度为98%,68%)。

[1954] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.16-0.26(m,2H),0.45-0.56(m,2H),0.89-1.02(m,1H),1.07(d,J=6.5Hz,3H),3.08-3.22(m,2H),3.31-3.41(m,1H),3.87(d,J=5.1Hz,1H),7.30(br.s,1H)。

[1955] LC-MS(METCR0990):98%(UV),Rt=1.09min,m/z(ESI⁺)=173.2[M+H]⁺

[1956] 3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-251)

[1957] 在庚烷中研碎后,以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-乙基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-41)合成灰白色固体的标题化合物(300mg,纯度为65%利用 ^1H NMR,39%)。

[1958] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.15-0.24(m,2H),0.44-0.52(m,2H),0.87-1.00(m,4H),1.23-1.58(m,3H),2.84-3.07(m,2H),3.10-3.23(m,3H),4.03(d,J=4.7Hz,1H),7.48

(t, J=5.6Hz, 1H)。

[1959] 3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基戊酰胺 (I-252)

[1960] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-75% 1.4N氨(溶解于5:1DCM/MeOH的溶液)在DCM中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-(丙烷-2-基)环氧乙烷-2-甲酰胺(I-43)合成灰白色固体的标题化合物(426mg, 纯度为90%利用¹H NMR, 35%)。

[1961] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ0.09-0.29 (m, 2H), 0.40-0.57 (m, 2H), 0.80-1.00 (m, 7H), 1.86-2.01 (m, 1H), 2.18 (dtd, J=4.2, 6.9, 13.7Hz, 3H), 2.66 (dd, J=4.2, 8.3Hz, 1H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.32 (s, 1H)。

[1962] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.42min, m/z (ESI⁺) = 201.4 [M+H]⁺

[1963] 3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基己酰胺 (I-253)

[1964] 在庚烷中研碎后, 以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-丙基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-44)合成灰白色固体的标题化合物(350mg, 纯度为70%利用¹H NMR, 47%)。

[1965] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.18-0.23 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.0Hz, 1H), 0.96 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.01 (td, J=5.6, 7.5Hz, 1H), 1.23-1.30 (m, 2H), 1.37 (ddd, J=7.3, 9.1, 14.1Hz, 1H), 1.65 (dtt, J=3.7, 7.5, 15.0Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 3.04 (dt, J=4.5, 9.1Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.95 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.56 (t, J=4.9Hz, 1H)。

[1966] 一般步骤2a(一般方案15): 封端

[1967] 方法A: 在RT下添加酰氯

[1968] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基]丁酰胺 (I-254)

[1969] 向溶解于DCM (3mL) 的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基] 丁酰胺 (I-54, 100mg, 0.29mmol) 和DIPEA (71μL, 0.43mmol) 的溶液中添加丙酰氯 (31.8mg, 0.34mmol), 将混合物搅拌2h。添加水 (4mL), 将水相用DCM (3×5mL) 萃取。将合并的有机相用饱和NaHCO₃洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化, 以提供59mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基]丁酰胺(纯度为91%, 46%)。

[1970] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ0.58-1.21 (m, 6H), 1.73-1.86 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 3H), 4.26 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.35-4.48 (m, 1H), 4.63-4.81 (m, 1H), 5.58-6.07 (m, 1H), 6.92-7.57 (m, 8H), 8.40 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[1971] LC-MS (METCR1410): 91% (UV), Rt=1.16min, m/z (ESI⁺) = 405.1/407.1 [M+H]⁺

[1972] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰胺基]丁酰胺 (I-255)

[1973] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤2a(一般方案15)的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基] 丁酰胺 (I-54) 合成黄色油状的标题化合物(231mg, 纯度为64%, 82%)。

[1974] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ0.62-1.07 (m, 9H), 2.04-2.15 (m, 1H), 3.79 (d, J=

18.2Hz, 3H), 4.72 (qd, $J=4.0, 7.1$ Hz, 4H), 5.68–6.11 (m, 1H), 6.92–7.03 (m, 1H), 7.07–7.14 (m, 1H), 7.16–7.63 (m, 6H), 8.39 (t, $J=6.3$ Hz, 1H)。

[1975] LC-MS (METCR1410) : 64% (UV), $R_t=1.22$ min, m/z (ESI⁺) = 419.5/421.1 [M+H]⁺

[1976] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)丁酰胺基]丁酰胺 (I-256)

[1977] 利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 2a (一般方案 15) 的方法 A 类似的方式, 由 N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 氨基] 丁酰胺 (I-54) 合成黄色油状的标题化合物 (122mg, 纯度为 76%, 64%)。

[1978] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.56–1.22 (m, 6H), 1.32–1.49 (m, 2H), 1.69–1.83 (m, 2H), 3.72–3.87 (m, 3H), 4.11–4.84 (m, 4H), 5.61–6.14 (m, 1H), 6.88–7.60 (m, 8H), 8.41 (t, $J=6.0$ Hz, 1H)。

[1979] LC-MS (METCR1410) : 76% (UV), $R_t=1.21$ min, m/z (ESI⁺) = 419.2/421.1 [M+H]⁺

[1980] 方法 B: 在 0°C 下添加酰氯

[1981] N-(环己基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-257)

[1982] 在 5min 内在 0°C 下, 向 N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-248, 300mg, 1.31mmol) 和 DIPEA (0.65mL, 3.72mmol) 溶解于 DCM (8mL) 的冰冷却溶液中, 逐滴添加 2-甲基丙酰氯 (0.15mL, 1.45mmol) 溶解于 DCM (2mL) 的溶液。将该溶液在 RT 下搅拌 1h, 用 DCM (10mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ (20mL) 和水 (20mL) 洗涤。将有机层分离, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩, 以获得 420mg 褐色固体的 N-(环己基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (纯度为 73%, 78%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1983] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.63–1.76 (m, 20H), 2.58–3.09 (m, 6H), 3.834.95 (m, 2H), 5.79 (dd, $J=6.3, 13.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=6.1, 55.7$ Hz, 1H)。

[1984] LC-MS (METCR1410) : 73% (UV), $R_t=1.03$ min, m/z (ESI⁺) = 299.1 [M+H]⁺

[1985] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基丙酰胺基)丁酰胺 (I-258)

[1986] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0–60% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 2a (一般方案 15) 的方法 B 类似的方式, 由 N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-248) 合成灰白色固体的标题化合物 (180mg, 纯度为 92%, 44%)。

[1987] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.66–1.76 (m, 17H), 2.12–2.37 (m, 2H), 2.58–3.08 (m, 5H), 3.77–5.89 (m, 3H), 7.53–7.94 (m, 1H)。

[1988] LC-MS (METCR1416) : 92% (UV), $R_t=3.51$ min, m/z (ESI⁺) = 285.3 [M+H]⁺

[1989] N-(环己基甲基)-3-(1-环丙基-N-甲基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-259)

[1990] 以与一般步骤 2a (一般方案 15) 的方法 B 类似的方式, 由 N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-248) 合成褐色固体的标题化合物 (430mg, 纯度为 90%, 99%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1991] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.49–2.03 (m, 19H), 2.63–3.20 (m, 5H), 3.884.78 (m, 2H), 5.70–5.99 (m, 1H), 7.54–7.97 (m, 1H)。

[1992] LC-MS (METCR1410) : 90% (UV), $R_t=1.07$ min, m/z (ESI⁺) = 297.2 [M+H]⁺

[1993] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-甲基-1-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲酰胺基]丁酰胺

胺 (I-260)

[1994] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-248) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (510mg, 纯度为80% 利用¹H NMR, 97%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1995] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.81-1.40 (m, 10H), 1.40-1.59 (m, 1H), 1.57-1.80 (m, 4H), 2.42-2.55 (m, 3H), 2.98-3.36 (m, 5H), 3.894.82 (m, 2H), 6.20-6.50 (m, 1H), 6.95-7.22 (m, 1H)。

[1996] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), Rt=1.04min, m/z (ESI⁺) = 338.1 [M+H]⁺

[1997] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(2-甲氧基-N-甲基乙酰胺基) 丁酰胺 (I-261)

[1998] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲氨基) 丁酰胺 (I-248) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (500mg, 纯度为79%, 定量)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[1999] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.82-1.37 (m, 10H), 1.36-1.55 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 3H), 2.97-3.52 (m, 8H), 3.95-4.30 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H)。

[2000] LC-MS (METCR1410) : 79% (UV), Rt=1min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[2001] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基) 丁酰胺 (I-262)

[2002] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-249) 合成无色油状的标题化合物 (249mg, 纯度为80% 利用¹H NMR, 80%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2003] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.23 (q, J=4.7Hz, 2H), 0.46-0.60 (m, 2H), 0.90-1.05 (m, 1H), 1.28-1.44 (m, 3H), 2.91-3.07 (m, 3H), 3.07-3.71 (m, 2H), 4.09-4.94 (m, 2H), 6.77-7.25 (m, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 7.50-8.21 (m, 1H)。

[2004] LC-MS (METCR1410) : 83% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) = 291.1 [M+H]⁺

[2005] 3-(1-环己基-N-甲基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-263)

[2006] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-249) 合成灰白色固体的标题化合物 (255mg, 纯度为80% 利用¹H NMR, 80%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2007] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.10-0.30 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.83-1.03 (m, 1H), 1.09-1.91 (m, 13H), 2.36-2.61 (m, 1H), 2.93-3.24 (m, 5H), 3.964.88 (m, 2H), 6.26-6.52 (m, 1H), 7.09 (s, 1H)。

[2008] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), Rt=1min, m/z (ESI⁺) = 297.1 [M+H]⁺

[2009] N-(环丙基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-264)

[2010] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基) 丁酰胺 (I-249) 合成无色油状的标题化合物 (220mg, 纯度为74% 利用¹H NMR, 74%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2011] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.30 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.83-1.03 (m, 1H), 1.05-1.31 (m, 9H), 2.72-2.91 (m, 1H), 2.98-3.23 (m, 5H), 3.964.90 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.09 (s, 1H)。

[2012] LC-MS (METCR1410) : 67% (UV), Rt=0.85min, m/z (ESI⁺) = 257.2 [M+H]⁺

[2013] N-{1-羟基-1-[(2-甲基丙基)氨基酰基]丙烷-2-基}-N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基甲酸甲酯(I-265)

[2014] 在过滤后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基]丁酰胺(I-247)合成褐色固体(标题化合物(690mg,纯度为78%,73%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2015] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.73-0.92(m,6H),1.02-1.41(m,5H),1.41-1.60(m,2H),1.59-1.94(m,2H),2.88-3.41(m,7H),3.51-3.78(m,4H),3.80-3.99(m,2H),4.15-4.87(m,1H),6.02-7.10(m,1H)。

[2016] LC-MS(METCR1410):78%(UV), $R_t=1\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=331.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[2017] N-(环丙基甲基)-3-[(4-氟苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-266)

[2018] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-70%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-250)合成无色粘稠油状的标题化合物(360mg,纯度为28%,31%)。

[2019] LC-MS(METCR1410):28%(UV), $R_t=0.93\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=295.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[2020] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)己酰胺(I-267)

[2021] 在过滤后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基己酰胺(I-253)合成灰白色粉末的标题化合物(240mg,纯度为98%,44%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2022] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ -0.07-0.04(m,2H),0.21-0.31(m,2H),0.68-0.75(m,1H),0.82(t, $J=7.4\text{Hz}$,3H),1.21-1.40(m,2H),1.55-1.67(m,1H),1.76-1.88(m,1H),2.90-3.01(m,2H),4.064.12(m,1H),4.15(s,1H),5.49(s,1H),6.39(d, $J=7.1\text{Hz}$,1H),6.83-6.99(m,1H),7.30(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),7.32-7.44(m,1H),7.52-7.68(m,2H)。

[2023] LC-MS(METCR1410):98%(UV), $R_t=0.89-1.00\text{min}$ (多个峰), $m/z(\text{ESI}^+)=305.6[\text{M}+\text{H}]^+$

[2024] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺(I-268)

[2025] 在过滤后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-251)合成灰白色粉末的标题化合物(107mg,纯度为97%,34%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2026] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ -0.07-0.05(m,2H),0.24-0.31(m,2H),0.69-0.78(m,1H),0.90(t, $J=7.4\text{Hz}$,3H),1.67-1.77(m,1H),1.78-1.92(m,1H),2.91-3.03(m,2H),3.964.05(m,1H),4.17(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),5.50(d, $J=5.7\text{Hz}$,1H),6.44(d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),6.93(s,1H),7.31(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H),7.34-7.45(m,1H),7.56-7.70(m,2H)。

[2027] LC-MS(METCR1410):97%(UV), $R_t=0.92\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=291.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[2028] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-269)

[2029] 在过滤后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-250)合成灰白色粉末的标题化合物(410mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,79%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2030] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ -0.06-0.06(m,2H),0.14-0.27(m,2H),0.84(d, $J=$

6.9Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.76-2.86 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.92 (dd, J=3.4, 5.4Hz, 1H), 4.104.25 (m, 1H), 5.56 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.1Hz, 1H)。

[2031] LC-MS (METCR1410): 84% (UV), Rt=0.90min, m/z (ESI⁺) = 291.1 [M+H]⁺

[2032] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-270)

[2033] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-60% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色粉末的标题化合物 (320mg, 纯度为90%, 61%)。

[2034] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ-0.05-0.04 (m, 2H), 0.15-0.23 (m, 2H), 0.72-0.80 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.81 (qt, J=6.4, 13.4Hz, 2H), 3.92 (dd, J=3.4, 5.0Hz, 1H), 4.154.23 (m, 1H), 5.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.65 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[2035] LC-MS (METCR1410): 83% (UV), Rt=0.93min, m/z (ESI⁺) = 291.1 [M+H]⁺

[2036] 3-(环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-271)

[2037] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-60% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (19mg, 纯度为87%, 17%)。

[2038] LC-MS (METCR1410): 87% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) = 283.2 [M+H]⁺

[2039] 在从水层中过滤后, 收集灰白色固体 (27mg, 纯度为100%, 收率28%) 的第二批次, 将该批次在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2040] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ-0.24-0.07 (m, 2H), 0.20-0.41 (m, 2H), 0.61-0.80 (m, 1H), 0.99-1.22 (m, 10H), 1.54-1.71 (m, 4H), 1.79-1.97 (m, 1H), 2.81-3.03 (m, 2H), 3.85-4.07 (m, 2H), 5.37-5.90 (m, 1H), 6.70-6.87 (m, 1H)。

[2041] LC-MS (METCR1410): 100% (UV) Rt=0.98min, m/z (ESI⁺) = 283.2 [M+H]⁺

[2042] N-(环丙基甲基)-3-[(2,6-二氯苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-272)

[2043] 在过滤及在水和DCM中研碎之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色粉末的标题化合物 (349mg, 纯度为98%, 63%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2044] ¹H NMR (250MHz, 甲醇-d₄) δ0.19-0.32 (m, 2H), 0.41-0.59 (m, 2H), 0.95-1.10 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.02-3.17 (m, 2H), 4.31 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.494.68 (m, 1H), 7.32-7.51 (m, 3H)。

[2045] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.96min, m/z (ESI⁺) = 345.1/346.9 [M+H]⁺

[2046] N-(环丙基甲基)-3-[(2-氟苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-273)

[2047] 在过滤及在水和DCM中研碎之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色粉末的标题化合物 (261mg, 纯度为95% 利用¹H NMR, 54%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2048] ^1H NMR (250MHz, 甲醇-d₄) δ 0.15-0.30 (m, 2H), 0.41-0.55 (m, 2H), 0.89-1.11 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.02-3.15 (m, 2H), 4.26 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.49-4.60 (m, 1H), 7.12-7.37 (m, 2H), 7.45-7.62 (m, 1H), 7.79 (t, J=7.1Hz, 1H)。

[2049] LC-MS (METCR1410) :94% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) =295.1 [M+H]⁺

[2050] N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺 (I-274)

[2051] 在过滤及在水和DCM中研碎之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基戊酰胺 (I-252) 合成灰白色粉末的标题化合物 (156.2mg, 纯度为97%, 50%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2052] ^1H NMR (250MHz, 甲醇-d₄) δ 0.11-0.23 (m, 2H), 0.35-0.47 (m, 2H), 0.88-1.06 (m, 7H), 2.18 (dq, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.96-3.15 (m, 2H), 4.15-4.37 (m, 2H), 7.38-7.60 (m, 3H), 7.76-7.91 (m, 2H)。

[2053] LC-MS (METCR1410) :97% (UV), Rt=0.98min, m/z (ESI⁺) =305.6 [M+H]⁺

[2054] 3-[(2-溴苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-275)

[2055] 在过滤及在水和DCM中研碎之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色粉末的标题化合物 (312mg, 纯度为95% 利用 ^1H NMR, 72%)。

[2056] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.26 (m, 2H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.90-1.01 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.1Hz, 3H), 3.07-3.20 (m, 2H), 4.33 (dd, J=1.7, 5.5Hz, 1H), 4.42 (pd, J=1.9, 7.1Hz, 1H), 5.04 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.44 (d, J=6.7Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.30 (td, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.36 (td, J=1.1, 7.5Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.0, 8.0Hz, 1H)。

[2057] LC-MS (METCR1410) :89% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) =355.1/356.7 [M+H]⁺

[2058] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-苯基乙酰胺基)丁酰胺 (I-276)

[2059] 在通过从3:1EtOAc/庚烷中的重结晶进行纯化并且在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色粉末的标题化合物 (72mg, 纯度为98%, 42%)。

[2060] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.11-0.21 (m, 2H), 0.31-0.41 (m, 2H), 0.88-0.98 (m, 4H), 2.89-3.01 (m, 2H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.95 (dd, J=3.0, 5.7Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 5.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.80 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H)。

[2061] LC-MS (METCR1410) :98% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) =291.1 [M+H]⁺

[2062] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-277)

[2063] 在后处理后, 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法B类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成橙色粘稠油状的标题化合物 (198mg, 纯度为81%, 90%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2064] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.12-0.24 (m, 2H), 0.31-0.44 (m, 2H), 0.91-0.99 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.01-0.06 (m, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 5.94 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=1.9, 7.4, 8.4Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.26 (d, J=8.3Hz, 1H)。

[2065] LC-MS (METCR1410) :81% (UV) ,Rt=0.93min,m/z (ESI⁺) =307.4[M+H]⁺

[2066] 方法C:在0℃下添加酰氯

[2067] 3-[(2-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-278)

[2068] 在0℃下向3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250,100mg,0.58mmol) 和 DIPEA (121μL,0.70mmol) 溶解于DCM (3.5mL) 的经搅拌冰冷却溶液中,逐滴添加2-氯苯甲酰氯 (72μL,0.57mmol)。将反应物在RT下搅拌1h。添加饱和NaHCO₃ (3mL),将所形成的沉淀物 (A) 过滤,用DCM (2×3mL)、1M HCl (3mL) 和水 (3mL) 洗涤。使合并的滤液经过Telos®疏水性筛板而分离,将水层用DCM (2×3mL) 萃取。将合并的有机层用1N HCl (3mL) 洗涤,经过Telos®疏水性筛板而过滤,在真空中浓缩以获得固体 (B)。将固体A和固体B悬浮于DCM中,合并,在真空中浓缩,以提供198mg灰白色固体的3-[(2-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (纯度为91%,定量)。

[2069] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.13-0.23 (m,2H),0.32-0.43 (m,2H),0.91-0.99 (m,1H),1.01 (d,J=6.9Hz,3H),2.93-3.04 (m,2H),4.06.11 (m,1H),4.284.39 (m,1H),5.72 (d,J=3.9Hz,1H),7.36-7.49 (m,4H),7.84 (t,J=5.9Hz,1H),8.16 (d,J=8.1Hz,1H)。

[2070] LC-MS (METCR1410) :91% (UV) ,Rt=0.89min,m/z (ESI⁺) =311.1/313.1[M+H]⁺

[2071] 3-[(4-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-279)

[2072] 在后处理后,以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法C类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (263mg,纯度为97%,94%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2073] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.11-0.21 (m,2H),0.31-0.41 (m,2H),0.88-1.00 (m,1H),1.04 (d,J=6.9Hz,3H),2.90-3.04 (m,2H),4.09 (dd,J=3.4,5.5Hz,1H),4.31-4.42 (m,1H),5.76 (d,J=5.5Hz,1H),7.51-7.56 (m,2H),7.83 (t,J=5.9Hz,1H),7.86-7.93 (m,2H),8.18 (d,J=7.9Hz,1H)。

[2074] LC-MS (METCR1410) :97% (UV) ,Rt=0.96min,m/z (ESI⁺) =311.1/313.1[M+H]⁺

[2075] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(3-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-280)

[2076] 在后处理后,以与针对一般步骤2a (一般方案15) 所描述的方法C类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (159mg,纯度为97%,91%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2077] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.10-0.23 (m,2H),0.30-0.43 (m,2H),0.88-1.00 (m,1H),1.04 (d,J=6.9Hz,3H),2.36 (s,3H),2.92-3.03 (m,2H),4.09 (dd,J=3.3,5.4Hz,1H),4.324.42 (m,1H),5.76 (d,J=5.4Hz,1H),7.31-7.35 (m,2H),7.62-7.67 (m,1H),7.69 (br.s,1H),7.83 (t,J=5.9Hz,1H),8.00 (d,J=8.0Hz,1H)。

[2078] LC-MS (METCR1410) :97% (UV) ,Rt=0.94min,m/z (ESI⁺) =291.1[M+H]⁺

[2079] 3-[(3-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-281)

[2080] 在后处理后,以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法C类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (296mg,纯度为96%,定量)。将粗产物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[2081] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.10-0.22 (m,2H),0.30-0.43 (m,2H),0.83-1.00 (m,4H),2.58-2.77 (m,4H),2.86-3.03 (m,3H),3.96 (dd,J=3.0,5.8Hz,1H),4.124.20 (m,1H),

5.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.80 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[2082] LC-MS (METCR1410) :96% (UV), Rt=0.96min, m/z (ESI⁺) =311.5/313.1 [M+H]⁺

[2083] 方法D:原位形成酰氯

[2084] N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-282)

[2085] 在0℃下向4,4-二氟环己烷羧酸 (122mg, 0.74mmol) 溶解于DCM (1mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 逐滴添加草酰氯 (63μL, 0.66mmol)。将反应混合物在RT下搅拌1h以获得在溶液中的酰氯, 将该酰氯用于下一步骤。在0℃下向溶解于DCM (1mL) 的3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250, 116mg, 0.67mmol) 和DIPEA (141μL, 0.81mmol) 的溶液中, 逐滴添加溶解于DCM的4,4-二氟环己烷-1-羧酰氯。将反应混合物在RT下搅拌1h, 再添加饱和NaHCO₃ (2mL) 和DCM (10mL)。使各相经过Telos®疏水性筛板而分离, 将水相用DCM (2×2mL) 萃取。将合并的有机层用1M HCl (2mL) 洗涤, 经过Telos®疏水性筛板而过滤, 将滤液在真空中浓缩以获得固体, 将该固体利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 纯化, 以提供76.2mg灰白色结晶固体的N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (纯度为100%, 36%)。

[2086] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.11-0.21 (m, 2H), 0.31-0.42 (m, 2H), 0.87-0.98 (m, 4H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.67-1.84 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 2H), 2.23-2.34 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.92 (dd, J=3.2, 5.2Hz, 1H), 4.074.18 (m, 1H), 5.71 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.79 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[2087] LC-MS (METCR1410) :100% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) =319.1 [M+H]⁺

[2088] N-(环丙基甲基)-3-[(3,3-二氟环丁基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-283)

[2089] 以与一般步骤2a (一般方案15) 的方法D类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (166mg, 纯度为97%, 64%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2090] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.10-0.22 (m, 2H), 0.30-0.43 (m, 2H), 0.83-1.00 (m, 4H), 2.58-2.77 (m, 4H), 2.86-3.03 (m, 3H), 3.96 (dd, J=3.0, 5.8Hz, 1H), 4.124.20 (m, 1H), 5.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.80 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[2091] LC-MS (METCR1410) :97% (UV), Rt=0.86min, m/z (ESI⁺) =291.4 [M+H]⁺

[2092] 方法E:HATU偶联

[2093] 3-(N-环己基-2-甲烷磺酰胺基)乙酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-284)

[2094] 向N-(甲基磺酰基)甘氨酸 (77.5mg, 0.51mmol) 和3-(环己基氨基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-103, 150mg, 0.51mmol) 溶解于干燥DMF (3.5mL) 的溶液中, 添加DIPEA (176μL, 1.01mmol) 和HATU (212mg, 0.56mmol), 将混合物搅拌18h。添加水 (20mL), 将水相用DCM (20mL) 萃取。将有机层用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩以获得粗品橙色油, 将该油利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-5% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化。然后将所形成的产物溶解于4:1MeCN/H₂O, 过滤, 利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化。将各纯的部分合并, 用饱和NaHCO₃中和至pH 7-8。添加等体积的DCM, 使该混合物经过Telos®疏水性筛板而分离。将水层用DCM萃取, 将合并的有机滤液在真空中浓缩, 以提供55.8mg无色玻璃状的3-(N-环己基-2-甲烷磺酰胺基)乙酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (纯度为98%, 25%)。

[2095] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.86-1.00 (m, 2H), 1.09-1.38 (m, 9H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.58-1.77 (m, 9H), 1.84-1.97 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.33 (tt, J=3.7, 11.9Hz, 1H), 3.944.06 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.18 (q, J=7.2Hz, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.99-7.13 (m, 1H)。

[2096] LC-MS (METCR1410) : 98% (UV), R_t = 1.17min, m/z (ESI⁺) = 432.6 [M+H]⁺

[2097] 方法F: 在0°C下添加酰氯及原位水解

[2098] N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-285)

[2099] 在5min内向N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺 (I-125, 260mg, 1.01mmol) 和DIPEA (0.5mL, 2.87mmol) 溶解于DCM (8mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 逐滴添加苯甲酰氯 (0.13mL, 1.12mmol) 溶解于DCM (2mL) 的溶液。在RT下将反应物搅拌0.5h。将溶液用DCM (10mL) 稀释, 再用饱和NaHCO₃ (20mL) 和水 (20mL) 洗涤。将有机层分离, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩, 以获得黄色的油, 将该油溶解于1:1MeOH/THF (10mL) 再添加2N NaOH (3mL)。将混合物搅拌1h, 分配在EtOAc (15mL) 和水 (15mL) 之间, 将水层用EtOAc (2×10mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩以获得黄色固体, 将该黄色固体悬浮于热的EtOAc (8mL) 中。将悬浮液用庚烷 (20mL) 稀释并使其冷却5min。将该悬浮液过滤, 以提供180mg灰白色固体的N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)丁酰胺 (纯度为100%, 49%)。

[2100] ^1H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 1.01-1.20 (m, 3H), 2.74-2.97 (m, 3H), 3.904.89 (m, 4H), 6.06 (s, 1H), 7.16-7.45 (m, 9H), 8.38-8.55 (m, 1H)。

[2101] LC-MS (METCR1278) : 100% (UV), R_t = 1.86min, m/z (ESI⁺) = 361.3/363.3 [M+H]⁺

[2102] 一般步骤3a (一般方案15) : 氧化

[2103] 方法A: 在RT下添加DMP

[2104] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 141)

[2105] 向N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基]丁酰胺 (I-254, 纯度为85%, 59mg, 0.12mmol) 溶解于DCM (3mL) 的溶液中添加DMP (53mg, 0.12mmol), 将混合物搅拌1h。将反应物用饱和NaHCO₃ (5mL) 淬灭, 将水层用DCM (3×5mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供29.9mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)丙酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (纯度为97%, 60%)。

[2106] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.89-0.99 (m, 3H), 1.02-1.40 (m, 3H), 1.87-2.07 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 3H), 4.32-5.47 (m, 3H), 6.94-7.07 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 4H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.41-7.87 (m, 1H)。

[2107] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 97% (UV), R_t = 3.77min, m/z (ESI⁺) = 403.0/405.0 [M+H]⁺

[2108] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 142)

[2109] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[N-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙酰胺基]丁酰胺 (I-255) 合成灰白色

粉末的标题化合物 (56mg, 纯度为97%, 36%)。

[2110] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.79-1.43 (m, 9H), 2.26 (dq, $J=6.8, 13.5\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.88 (m, 3H), 4.384.64 (m, 2H), 4.21-5.45 (m, 1H), 6.94-7.09 (m, 2H), 7.12 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.41-7.97 (m, 1H)。

[2111] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :97% (UV), $R_t=4.03\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 417.1/419.1 [M+H]⁺

[2112] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)丁酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 143)

[2113] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基) 丁酰胺基] 丁酰胺 (I-256) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (44mg, 纯度为99%, 42%)。

[2114] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.75-0.83 (m, 3H), 1.02-1.43 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 2H), 1.86-2.04 (m, 2H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.32-5.50 (m, 3H), 6.96-7.12 (m, 2H), 7.19 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.33-7.93 (m, 3H)。

[2115] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :99% (UV), $R_t=3.98\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 417.1/419.0 [M+H]⁺

[2116] N-(环己基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 144)

[2117] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-30%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-257) 合成灰白色粉末的标题化合物 (114mg, 纯度为97%, 36%)。

[2118] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.90-0.99 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 6H), 1.14-1.27 (m, 3H), 1.40 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 4H), 2.74 (七, 1H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.07 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.80 (m, 1H)。

[2119] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :97% (UV), $R_t=3.18\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 297.2 [M+H]⁺

[2120] N-(环己基甲基)-3-(N-甲基丙酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 145)

[2121] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化接着在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基丙酰胺基) 丁酰胺 (I-258) 合成灰白色粉末的标题化合物 (46mg, 纯度为98%, 27%)。

[2122] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.87-1.00 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.14-1.28 (m, 3H), 1.41 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.54 (m, 1H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 4H), 2.30 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 4.18 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H)。

[2123] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :98% (UV), $R_t=2.9\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 283.2 [M+H]⁺

[2124] N-(环己基甲基)-3-(1-环丙基-N-甲基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 146)

[2125] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-3-(1-环丙基-N-甲基甲酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-259) 合成灰白色粉末的标题化合

物(134mg,纯度为97%,34%)。

[2126] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.76-0.83 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 1H), 0.91-1.01 (m, 3H), 1.14-1.29 (m, 3H), 1.41 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.53 (m, 1H), 1.65-1.77 (m, 6H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.12-3.19 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 4.21 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.81 (m, 1H)。

[2127] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :97% (UV), $R_t=3.03\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 295.2 [M+H]⁺

[2128] N-(环己基甲基)-3-[N-甲基-1-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 147)

[2129] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-甲基-1-(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲酰胺基]丁酰胺(I-260)合成无色粘稠油状的标题化合物(201mg,纯度为96%,43%)。

[2130] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.87-1.05 (m, 2H), 1.08-1.32 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 4H), 1.63-1.78 (m, 5H), 2.44-2.49 (m, 3H), 3.03-3.53 (m, 5H), 4.44-6.00 (m, 1H), 6.17-6.41 (m, 1H), 6.68-6.99 (m, 1H)。

[2131] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :96% (UV), $R_t=3.25\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 336.1 [M+H]⁺

[2132] N-(环己基甲基)-3-(2-甲氧基-N-甲基乙酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 148)

[2133] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(2-甲氧基-N-甲基乙酰胺基)丁酰胺(I-261)合成灰白色粉末的标题化合物(67mg,纯度为98%,17%)。

[2134] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.85-1.03 (m, 2H), 1.11-1.30 (m, 3H), 1.41-1.55 (m, 4H), 1.64-1.79 (m, 5H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.29-3.43 (m, 3H), 4.01-5.60 (m, 3H), 6.66-6.99 (m, 1H)。

[2135] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :98% (UV), $R_t=2.61\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 299.1 [M+H]⁺

[2136] N-(环丙基甲基)-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 149)

[2137] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着在庚烷中研碎之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-262)合成淡黄色油状的标题化合物(121.2mg,纯度为93%,45%)。

[2138] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.23 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 0.52 (q, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 0.94-1.02 (m, 1H), 1.56 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 3.08-3.25 (m, 5H), 4.46 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 5H)。

[2139] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) :93% (UV), $R_t=2.58\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.1 [M+H]⁺

[2140] 3-(1-环己基-N-甲基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 150)

[2141] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由3-(1-环己基-N-甲基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-263)合成灰白色粉末的标题化合物(86.7mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,33%)。

[2142] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.26 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.88-1.03 (m,

1H), 1.17-1.48 (m, 8H), 1.64-1.83 (m, 5H), 2.42 (tt, J=11.4, 3.3Hz, 1H), 3.04-3.18 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.13 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.82 (s, 1H)。

[2143] LC-MS (METCR1416) : 91% (UV), Rt=3.91min, m/z (ESI⁺) = 295.10 [M+H]⁺

[2144] N-(环丙基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 151)

[2145] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-(N,2-二甲基丙酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-264) 合成灰白色固体的标题化合物 (69.9mg, 纯度为96%, 31%)。

[2146] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.23 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.90-1.00 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 6H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.73 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.04-3.16 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.12 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H)。

[2147] LC-MS (METCR1600) : 96% (UV), Rt=3.74min, m/z (ESI⁺) = 255.2 [M+H]⁺

[2148] N-{1-[(2-甲基丙基) 氨甲酰基]-1-氧代丙烷-2-基}-N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基甲酸甲酯 (FP 152)

[2149] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-{1-羟基-1-[(2-甲基丙基) 氨甲酰基]丙烷-2-基}-N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基甲酸甲酯 (I-265) 合成灰白色粉末的标题化合物 (210mg, 纯度为97%, 38%)。

[2150] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.92 (d, J=6.7Hz, 6H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 2H), 4.27 (q, J=6.7Hz, 1H), 6.53-6.79 (m, 1H)。

[2151] LC-MS (METCR1600) : 97% (UV), Rt=4.10min, m/z (ESI⁺) = 329.3 [M+H]⁺

[2152] N-(环丙基甲基)-3-[(4-氟苯基) 甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 153)

[2153] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-60%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化及在庚烷中研碎之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-[(4-氟苯基) 甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-266) 合成灰白色粉末的标题化合物 (8mg, 纯度为97%, 7%)。

[2154] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.23-0.28 (m, 2H), 0.52-0.60 (m, 2H), 0.94-1.05 (m, 1H), 1.58 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 5.48 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.78-7.88 (m, 2H)。

[2155] LC-MS (METCR1600) : 97% (UV), Rt=3.84min, m/z (ESI⁺) = 293.2 [M+H]⁺

[2156] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基) 己酰胺 (FP 154)

[2157] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基) 己酰胺 (I-267) 合成灰白色固体的标题化合物 (85mg, 纯度为97%, 35%)。

[2158] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.29 (m, 2H), 0.50-0.61 (m, 2H), 0.93-1.03 (m, 4H), 1.39-1.52 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 3.11-3.23 (m, 2H), 5.41-5.53

(m, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 6.95-7.07 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.77-7.88 (m, 2H)。

[2159] LC-MS (METCR1600): 97% (UV), $R_t=4.33\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 303.3 [M+H]⁺

[2160] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺 (FP 155)

[2161] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-60% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基) 戊酰胺 (I-268) 合成灰白色固体的标题化合物 (34mg, 纯度为96%, 31%)。

[2162] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.29 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 2H), 5.38-5.50 (m, 1H), 6.87-6.96 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H)。

[2163] LC-MS (METCR1600): 96% (UV), $R_t=4.04\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.2 [M+H]⁺

[2164] N-(环丙基甲基)-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 156)

[2165] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-269) 合成灰白色固体的标题化合物 (91mg, 纯度为100%, 24%)。

[2166] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.31 (m, 2H), 0.50-0.62 (m, 2H), 0.93-1.05 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 5.47 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.34-6.45 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H)。

[2167] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t=3.88\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.3 [M+H]⁺

[2168] (3S)-N-(环丙基甲基)-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺、和(3R)-N-(环丙基甲基)-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP157-158) ((R) 和(S) 任意指定)

[2169] 利用手性分离在Gilson LC上上将N-(环丙基甲基)-3-[(2-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 156) (65.2mg, 0.23mmol) 进行纯化 [柱: Chiracel OJ-H (20mm × 250mm, 5 μ m) 室温; 等度洗脱液: 9:1庚烷/IPA; 流速: 15mL/min; 检测器波长: 210/254nm; 稀释溶剂: IPA; 进样体积: 500-1000 μ L], 以提供11.5mg灰白色粉末的对映异构体2 (FP 158) (>99% ee, 17%)。在相同的条件下将混合的各部分再纯化, 以获得10.3mg灰白色固体的对映异构体1 (FP 157) (86% ee, 13%)。

[2170] 对映异构体1 (FP 157)

[2171] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.32 (m, 2H), 0.50-0.64 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.57 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 2H), 5.48 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.38 (d, J=6.7Hz, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H)。

[2172] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 96% (UV), $R_t=2.55\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.1 [M+H]⁺

[2173] LC-MS (CAM-1): 93% (UV), $R_t=10.38\text{min}$, 86% ee

[2174] 对映异构体2 (FP 158)

[2175] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.22-0.35 (m, 2H), 0.52-0.66 (m, 2H), 0.98-1.07 (m,

1H), 1.60 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 5.50 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.03 (br. s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H)。

[2176] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 97% (UV), Rt=2.55min, m/z (ESI⁺) = 289.1 [M+H]⁺

[2177] LC-MS (CAM-2): 99% (UV), Rt=6.11min, >99% ee

[2178] N-(环丙基甲基)-3-[(4-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 159)

[2179] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-45% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-270) 合成灰白色固体的标题化合物 (46mg, 纯度为97%, 16%)。

[2180] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.30 (m, 2H), 0.51-0.59 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 1H), 1.57 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 2H), 5.47 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.76-6.88 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H)。

[2181] LC-MS (METCR1600): 97% (UV), Rt=3.98min, m/z (ESI⁺) = 289.3 [M+H]⁺

[2182] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 160)

[2183] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-40% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-285) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (117mg, 纯度为95%, 64%)。

[2184] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (d, J=6.7Hz, 3H), 2.77-3.04 (m, 3H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.41 (dd, J=6.7, 15.2Hz, 1H), 4.46-5.07 (m, 1H), 7.16-7.26 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 3H), 9.06-9.36 (m, 1H)。

[2185] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 95% (UV), Rt=3.25min, m/z (ESI⁺) = 359.1/361.0 [M+H]⁺

[2186] 3-(环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 161)

[2187] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由3-(环己基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-271) 合成褐色胶状的标题化合物 (13mg, 纯度为99%, 29%)。

[2188] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.28 (m, 2H), 0.49-0.59 (m, 2H), 0.91-1.03 (m, 1H), 1.15-1.33 (m, 4H), 1.36-1.50 (m, 4H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.12 (tt, J=3.5, 11.7Hz, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 5.23 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.10 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.96 (s, 1H)。

[2189] LC-MS (METCR1600): 99% (UV), Rt=3.97min, m/z (ESI⁺) = 281.3 [M+H]⁺

[2190] 方法B: 在RT下添加DMP及多次萃取/纯化

[2191] 3-(N-环己基-2-甲磺酰胺基乙酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 162)

[2192] 向3-(N-环己基-2-甲磺酰胺基乙酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-284, 纯度为98%, 47.6mg, 0.11mmol) 溶解于DCM (2mL) 的经搅拌溶液中添加DMP (56.2mg,

0.13mmol),将反应物搅拌5min。添加饱和NaHCO₃(2mL),经过Telos®疏水性筛板将各相分离。将水层用DCM(2mL×2)萃取,将合并的有机层在真空中浓缩。将粗残留物溶解于4:1:1MeCN/H₂O/DMSO(1.1mL),过滤二次,利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化。将各纯的部分合并,用饱和NaHCO₃中和至pH 7-8再用DCM萃取。将有机相在真空中浓缩。将所获得固体在真空烘箱中在40℃下干燥10min,以提供15.5mg灰白色粉末的3-(N-环己基-2-甲磺酰胺基乙酰胺基)-N-(环己基甲基)-2-氧代丁酰胺(纯度为100%,33%)。

[2193] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.78-1.54(m,15H),1.61-2.24(m,9H),2.87-3.23(m,5H),3.38-3.70(m,1H),3.87.03(m,1H),4.13.60(m,2H),5.10-5.34(m,1H),6.52-6.74(m,1H)。

[2194] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV),Rt=3.61min,m/z(ESI⁺)=447.3

[2195] [M+H+NH₃]⁺

[2196] 方法C:在0℃下添加DMP

[2197] N-(环丙基甲基)-3-[(2,6-二氯苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 163)

[2198] 在0℃下向N-(环丙基甲基)-3-[(2,6-二氯苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-272,349mg,1.01mmol)溶解于DCM(10mL)的经搅拌冰冷却溶液中,添加DMP(514.5mg,1.21mmol)。将该混合物在RT下搅拌18h,添加饱和NaHCO₃(10mL),将反应物搅拌20min。将悬浮液过滤,使双相滤液分离。将水层用DCM(10mL)萃取,将合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物溶解于1:1MeCN/hf_e0,过滤两次,在制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)上进行纯化,以提供208mg作为奶油色固体的N-(环丙基甲基)-3-[(2,6-二氯苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为97%,58%)。

[2199] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.23(p,J=4.9Hz,2H),0.50-0.58(m,2H),0.93-1.03(m,1H),1.60(d,J=7.2Hz,3H),3.12-3.22(m,2H),5.57(p,J=7.2Hz,1H),6.52(d,J=7.1Hz,1H),7.01(s,1H),7.22-7.25(m,1H),7.29-7.31(m,2H)。

[2200] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):97%(UV),Rt=2.64min,m/z(ESI⁺)=343.0/345.0[M+H]⁺

[2201] N-(环丙基甲基)-3-[(2-氟苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 164)

[2202] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[(2-氟苯基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-273)合成奶油色粉末的标题化合物(144mg,纯度为100%,59%)。

[2203] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.19-0.30(m,2H),0.50-0.58(m,2H),0.94-1.04(m,1H),1.58(d,J=7.2Hz,3H),3.13-3.25(m,2H),5.48-5.62(m,1H),7.01(s,1H),7.10-7.19(m,1H),7.24-7.28(m,1H),7.33-7.43(m,1H),7.44-7.54(m,1H),8.07(td,J=1.9,7.9Hz,1H)。

[2204] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV),Rt=2.48min,m/z(ESI⁺)=293.1[M+H]⁺

[2205] N-(环丙基甲基)-4-甲基-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺(FP 165)

[2206] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-4-甲基-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺(I-274)合成灰白色粉末的标题化合物(50mg,纯度为100%,33%)。

[2207] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.22-0.27(m,2H),0.53-0.60(m,2H),0.92-1.03(m,

4H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H), 2.41-2.54 (m, 1H), 3.11-3.25 (m, 2H), 5.37 (dd, J=5.7, 8.7Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H)。

[2208] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), Rt=3.12min, m/z (ESI⁺) = 303.1 [M+H]⁺

[2209] 3-[(2-溴苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 166)

[2210] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法C类似的方式, 由3-[(2-溴苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-275) 合成灰白色粉末的标题化合物 (64mg, 纯度为99%, 21%)。

[2211] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.31 (m, 2H), 0.51-0.61 (m, 2H), 0.95-1.05 (m, 1H), 1.60 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 5.54 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.71 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.37 (td, J=1.1, 7.5Hz, 1H), 7.56 (dd, J=1.7, 7.6Hz, 1H), 7.60 (dd, J=1.0, 8.0Hz, 1H)。

[2212] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), Rt=2.56min, m/z (ESI⁺) = 353.0/355.0 [M+H]⁺

[2213] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(2-苯基乙酰胺基)丁酰胺 (FP 167)

[2214] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-苯基乙酰胺基)丁酰胺 (I-276) 合成灰白色粉末的标题化合物 (26.5mg, 纯度为98%, 38%)。

[2215] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.29 (m, 2H), 0.47-0.61 (m, 2H), 0.91-1.00 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.07-3.21 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 5.27 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.02 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H)。

[2216] LC-MS (METCR1600): 98% (UV), Rt=3.76min, m/z (ESI⁺) = 289.2 [M+H]⁺

[2217] N-(环丙基甲基)-3-[(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 168)

[2218] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-277) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (52mg, 纯度为97%, 32%)。

[2219] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.30 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H), 0.92-1.05 (m, 1H), 1.57 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.12-3.25 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.49 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.96-7.11 (m, 3H), 7.46 (ddd, J=1.9, 7.4, 8.4Hz, 1H), 8.17 (dd, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 8.57 (d, J=5.5Hz, 1H)。

[2220] LC-MS (METCR1600): 97% (UV), Rt=3.93min, m/z (ESI⁺) = 305.5 [M+H]⁺

[2221] 3-[(2-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 169)

[2222] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法C类似的方式, 由3-[(2-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-278) 合成灰白色粉末的标题化合物 (25.6mg, 纯度为100%, 14%)。

[2223] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.32 (m, 2H), 0.50-0.64 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.60 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.13-3.26 (m, 2H), 5.55 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.84-7.09 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 3H), 7.69 (dd, J=1.7, 7.6Hz, 1H)。

[2224] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), Rt=3.80min, m/z (ESI⁺) = 309.4/311.4 [M+H]⁺

[2225] 3-[(4-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 170)

[2226] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,40-100%TBME在庚烷中的梯度,然后0-10%MeOH在DCM中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由3-[(4-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-279)合成灰白色粉末的标题化合物(45.3mg,纯度为100%,18%)。

[2227] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.32(m,2H),0.50-0.63(m,2H),0.93-1.05(m,1H),1.58(d,J=7.2Hz,3H),3.13-3.25(m,2H),5.48(p,J=7.2Hz,1H),6.86(d,J=6.5Hz,1H),6.93-7.09(m,1H),7.40-7.45(m,2H),7.73-7.77(m,2H)。

[2228] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.12min, m/z (ESI⁺)=309.4/311.4[M+H]⁺

[2229] N-(环丙基甲基)-3-[(3-甲基苯基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 171)

[2230] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法),接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-5%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[(3-甲基苯基)甲酰胺基]丁酰胺(I-280)合成灰白色粉末的标题化合物(45.1mg,纯度为100%,29%)。

[2231] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.32(m,2H),0.49-0.63(m,2H),0.93-1.05(m,1H),1.58(d,J=7.3Hz,3H),2.41(s,3H),3.14-3.24(m,2H),5.48(p,J=7.2Hz,1H),6.82(br.d,J=6.7Hz,1H),6.94-7.11(m,1H),7.30-7.35(m,2H),7.56-7.60(m,1H),7.63(br.s,1H)。

[2232] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =4.01min, m/z (ESI⁺)=289.5[M+H]⁺

[2233] 3-[(3-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺(FP 172)

[2234] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在DCM中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由3-[(3-氯苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-281)合成灰白色粉末的标题化合物(102.4mg,纯度为98%,36%)。

[2235] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.32(m,2H),0.50-0.64(m,2H),0.93-1.06(m,1H),1.58(d,J=7.2Hz,3H),3.13-3.26(m,2H),5.48(p,J=7.2Hz,1H),6.85(d,J=6.1Hz,1H),6.93-7.10(m,1H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.49(ddd,J=1.0,2.0,8.0Hz,1H),7.67(dt,J=1.2,7.7Hz,1H),7.80(t,J=1.8Hz,1H)。

[2236] LC-MS(METCR1600):98%(UV), R_t =4.12min, m/z (ESI⁺)=309.4/311.4[M+H]⁺

[2237] N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 173)

[2238] 利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-282)合成灰白色粉末的标题化合物(21.5mg,纯度为100%,29%)。

[2239] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.18-0.31(m,2H),0.49-0.63(m,2H),0.92-1.04(m,1H),1.46(d,J=1.2Hz,3H),1.67-1.91(m,4H),1.90-2.00(m,2H),2.11-2.30(m,3H),3.10-3.23(m,2H),5.25(p,J=7.2Hz,1H),6.13(d,J=6.4Hz,1H),6.82-7.08(m,1H)。

[2240] LC-MS(METCR1600):100%(UV), R_t =3.83min, m/z (ESI⁺)=317.2[M+H]⁺

[2241] N-(环丙基甲基)-3-[(3,3-二氟环丁基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 174)

[2242] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方

案15)的方法C类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[(3,3-二氟环丁基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-283)合成灰白色粉末的标题化合物(29.5mg,纯度为100%,18%)。

[2243] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.32 (m, 2H), 0.49-0.63 (m, 2H), 0.93-1.04 (m, 1H), 1.47 (d, J=1.2Hz, 3H), 2.66-2.95 (m, 5H), 3.11-3.23 (m, 2H), 5.30 (p, J=1.2Hz, 1H), 6.13 (d, J=6.3Hz, 1H), 6.96 (br. s, 1H)。

[2244] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t=3.57\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.4 [M+H]⁺

[2245] 一般步骤2b(一般方案15): 氧化

[2246] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代丁酰胺(I-286)

[2247] 在0°C下,向N-[(3-氯苯基)甲基]-2-羟基-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]丁酰胺(I-54, 300mg, 0.86mmol)和DIPEA(0.6mL, 3.44mmol)溶解于DCM(6mL)的经搅拌冰冷却溶液中,添加三氧化硫-吡啶复合物(274mg, 1.72mmol)溶解于DMSO(1mL)的溶液,将反应物在0°C下搅拌30min。添加三氧化硫-吡啶复合物(274mg, 1.72mmol),将混合物在0°C下搅拌30min。将溶液用EtOAc(8mL)稀释,添加饱和NH₄Cl(6mL)。将水层用EtOAc(2×8mL)萃取,将合并的有机层用盐水(6mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在反相硅胶(12g SNAP Ultra C18柱体, 1-100%ACN在水梯度中)上进行纯化,以提供62.2mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代丁酰胺(97%纯度, 71%)。

[2248] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.53 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 2H), 4.78-5.12 (m, 1H), 5.17 (q, J=7.0Hz, 1H), 6.59 (dd, J=1.3, 7.8Hz, 1H), 6.71 (td, J=1.5, 7.8Hz, 1H), 6.79 (dd, J=1.3, 8.0Hz, 1H), 6.83 (td, J=1.4, 7.6Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H)。

[2249] LC-MS (METCR1600): 97% (UV), $R_t=5.10\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 347.2/349.1 [M+H]⁺

[2250] 一般步骤3b(一般方案15): 封端

[2251] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[2-甲氧基-N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 175)

[2252] 向N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[(2-甲氧基苯基)氨基]-2-氧代丁酰胺(I-286, 56mg, 0.16mmol)和DIPEA(40 μ L, 0.24mmol)溶解于DCM(3mL)的经搅拌溶液中,逐滴添加甲氧基乙酰氯(18 μ L, 0.19mmol)。将反应物搅拌30min,添加饱和NaHCO₃(3mL)。将水层用DCM(3×5mL)萃取,将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供56mg黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[2-甲氧基-N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为98%, 81%)。

[2253] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.88-1.31 (m, 3H), 3.01-3.18 (m, 3H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.56-3.70 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 3H), 4.27-4.43 (m, 2H), 4.45-5.44 (m, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.24-7.75 (m, 6H), 9.10-9.32 (m, 1H)。

[2254] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 98% (UV), $R_t=3.42\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 419.1/421.1 [M+H]⁺

[2255] 一般步骤4(一般方案15): 封端/氧化

[2256] 方法A: 用酰氯进行封端接着用DMP进行氧化

[2257] N-(环己基甲基)-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 176)

[2258] 在0℃下在5min内,向N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺(I-248,纯度为95%,300mg,1.25mmol)和DIPEA(0.62mL,3.54mmol)溶解于DCM(8mL)的经搅拌冰冷却溶液中,逐滴添加苯甲酰氯(0.16mL,1.38mmol)溶解于DCM(2mL)的溶液。将反应物搅拌4h,用DCM(10mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃(20mL)和水(20mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩,以获得600mg的褐色粘稠油,将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2259] 在RT下向上面所制备的粗油溶解于DCM(5mL)的经搅拌溶液中添加DMP(306mg,0.72mmol),将混合物搅拌1h。将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)洗涤,将水层用DCM(2×10mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供38mg无色油状的N-(环己基甲基)-3-(N-甲基-1-苯基甲酰胺基)-2-氧代丁酰胺(纯度为97%,16%)。

[2260] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.85-0.98(m,2H),1.07-1.25(m,3H),1.45-1.56(m,4H),1.62-1.76(m,5H),3.05-3.21(m,5H),4.38(q,J=6.8Hz,1H),6.74-6.86(m,1H),7.37-7.45(m,5H)。

[2261] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):97%(UV),Rt=3.43min,m/z(ESI⁺)=331.2[M+H]⁺

[2262] 方法B:HATU偶联接着用三氧化硫-吡啶复合物进行氧化

[2263] N-(环己基甲基)-3-[2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP177)

[2264] 向N,N-二甲基甘氨酸(86mg,0.83mmol)和N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺(I-248,纯度为95%,200mg,0.83mmol)在DCM(5mL)中的经搅拌悬浮液中,添加DIPEA(0.29mL,1.67mmol)和HATU(350mg,0.92mmol)。将反应物搅拌45min,在冰浴中冷却,添加三氧化硫-吡啶复合物(264mg,1.66mmol)溶解于DMSO(2mL)的溶液。在将混合物搅拌冷却45min,然后在RT下添加DIPEA(0.29mL,1.67mmol)。将反应物在RT下搅拌2h,然后添加三氧化硫-吡啶复合物(264mg,1.66mmol)。18h后,添加DIPEA(0.29mL,1.67mmol)和三氧化硫-吡啶复合物(264mg,1.66mmol)溶解于DMSO(1mL)的溶液,将混合物搅拌4h。添加三氧化硫-吡啶复合物(264mg,1.66mmol),继续搅拌1.5h。将反应物用DCM(5mL)稀释再用水(5×10mL)洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得暗色的油,将该油利用制备型LC(高pH值,标准洗脱法)进行纯化。然后将产物加载到2g Isolute SCX-2柱体上,用EtOAc接着用溶解于EtOAc的10%MeOH和溶解于EtOAc的10%7N甲醇氨进行洗脱。将各纯的部分合并,在真空中浓缩,以提供27mg黄色油状的N-(环己基甲基)-3-[2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为85%,利用¹H NMR,9%)。

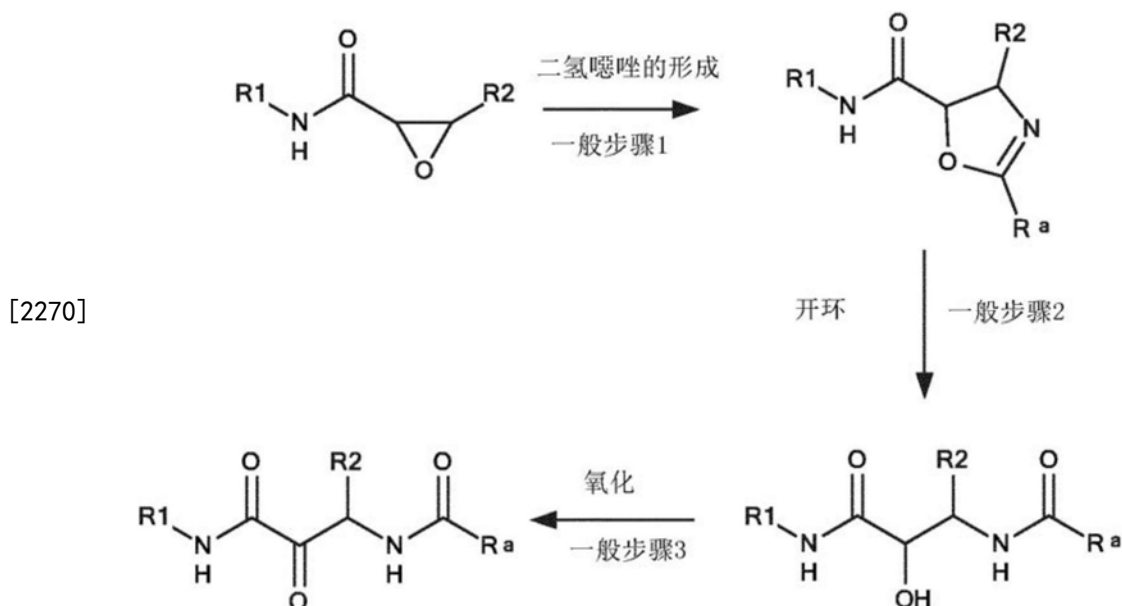
[2265] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.87-1.00(m,2H),1.11-1.28(m,3H),1.38-1.48(m,3H),1.50-1.76(m,6H),1.90-2.27(m,6H),2.83-3.39(m,7H),4.15-5.37(m,1H),6.73-7.00(m,1H)。

[2266] LC-MS(METCR1600):97%(UV),Rt=4.25min,m/z(ESI⁺)=312.3[M+H]⁺

[2267] 利用一般方案15合成了其它化合物(FP 205-FP 214),并在其它化合物的章节中描述了这些化合物。

[2268] 二氢噁唑路线:合成最终产物(FP 178-184)

[2269] 一般方案16:



[2271] 一般步骤1 (一般方案16): 二氢噁唑的形成

[2272] N-(环丙基甲基)-4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-甲酰胺 (I-287)

[2273] 在5min内,向N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30, 200mg, 1.29mmol) 溶解于DCM (15mL) 的经剧烈搅拌溶液中,逐滴添加苯甲腈 (0.66mL, 6.44mmol),接着添加乙氧基乙烷-三氟硼烷 (1:1, 0.81mL, 6.44mmol)。将混合物搅拌18h。添加饱和NaHCO₃ (10mL),将混合物剧烈地搅拌45min。将有机层分离,经过Telos®疏水性筛板而干燥,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化,以提供70.5mg黄色油状的N-(环丙基甲基)-4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-甲酰胺 (纯度为92%, 19%)。

[2274] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21-0.31 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H), 0.95-1.06 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 4.714.82 (m, 1H), 5.12 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.5Hz, 2H)。

[2275] LC-MS (METCR1410): 92% (UV), Rt=0.97min, m/z (ESI⁺) = 259.4 [M+H]⁺

[2276] N-(环己基甲基)-4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-甲酰胺 (I-288)

[2277] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤1 (一般方案16) 类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-34) 合成黄色油状的标题化合物。(28.2mg, 纯度为100%, 12%)

[2278] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.87-0.99 (m, 2H), 1.11-1.26 (m, 4H), 1.27 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.61-1.77 (m, 4H), 3.11-3.25 (m, 2H), 4.70 (dq, J=6.9, 10.1Hz, 1H), 5.05 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.95-8.01 (m, 2H)。

[2279] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=1.13min, m/z (ESI⁺) = 301.5 [M+H]⁺

[2280] 一般步骤2 (一般方案16): 开环

[2281] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-289)

[2282] 向N-(环丙基甲基)-4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-甲酰胺(I-287,纯度为92%,70.5mg,0.25mmol)溶解于EtOH(5mL)的经搅拌溶液中,添加1M HCl(1mL)。将反应物在密封管中在80℃下加热2h。让混合物冷却,在真空中浓缩。将残留物溶解于DCM(5mL),用饱和NaHCO₃(5mL)洗涤。将有机层经过Telos®疏水性筛板而干燥,在真空中浓缩。将残留物在真空中在40℃下干燥,以提供64.5mg灰白色固体的N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(纯度为78%利用¹H NMR,14%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2283] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.10-0.22(m, J=5.0Hz, 2H), 0.37-0.48(m, 2H), 0.85-0.93(m, 1H), 1.44(d, J=7.1Hz, 3H), 3.06-3.17(m, 2H), 4.28(d, J=1.6Hz, 1H), 4.39(qd, J=1.7, 7.1Hz, 1H), 6.59(d, J=6.7Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 7.44(t, J=7.6Hz, 2H), 7.50-7.57(m, 1H), 7.73-7.80(m, 2H)。

[2284] LC-MS(METCR1410):80%(UV), Rt=0.77min, m/z(ESI⁺)=277.5[M+H]⁺

[2285] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-290)

[2286] 在后处理后,以与一般步骤2(一般方案16)类似的方式,由N-(环己基甲基)-4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-甲酰胺(I-288)合成灰白色固体的标题化合物(59.7mg,纯度为58%,14%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2287] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.78-0.98(m, 2H), 0.99-1.27(m, 4H), 1.39(d, J=6.4Hz, 1H), 1.48(d, J=7.1Hz, 3H), 1.53-1.77(m, 4H), 3.07-3.22(m, 2H), 4.26(d, J=1.4Hz, 1H), 4.38(td, J=1.6, 7.1Hz, 1H), 6.62(d, J=6.2Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 7.40-7.65(m, 3H), 7.72-7.80(m, 2H)。

[2288] LC-MS(METCR1410):50%(UV), Rt=0.93min(双峰), m/z(ESI⁺)=319.4[M+H]⁺

[2289] 一般步骤3(一般方案16):氧化

[2290] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(FP 178)

[2291] 向N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-289,纯度为78%利用¹H NMR,64.5mg,0.19mmol)溶解于DCM(6mL)的溶液中添加DMP(99mg,0.23mmol),将反应物搅拌18h。添加DMP(99mg,0.23mmol),将反应物搅拌2h。添加饱和NaHCO₃(6mL),将水相用DCM(3mL)萃取。将合并的有机层经过Telos®疏水性筛板而干燥,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,接着在水中研碎。将所形成的固体在真空中干燥18h,以提供45.1mg灰白色固体的N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(纯度为97%,68%)。

[2292] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.90-1.02(m, 2H), 1.10-1.29(m, 3H), 1.51(dt, J=3.4, 11.4Hz, 1H), 1.58(d, J=7.2Hz, 3H), 1.69(dd, J=11.0, 27.9Hz, 5H), 3.11-3.24(m, 2H), 5.47(p, J=1.2Hz, 1H), 6.88(d, J=7.1Hz, 1H), 6.91-6.99(m, 1H), 7.45(t, J=7.5Hz, 2H), 7.52(t, J=1.4Hz, 1H), 7.77-7.85(m, 2H)。

[2293] LC-MS(METCR1600):97%(UV), Rt=3.75min, m/z(ESI⁺)=275.3[M+H]⁺

[2294] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(FP 179)

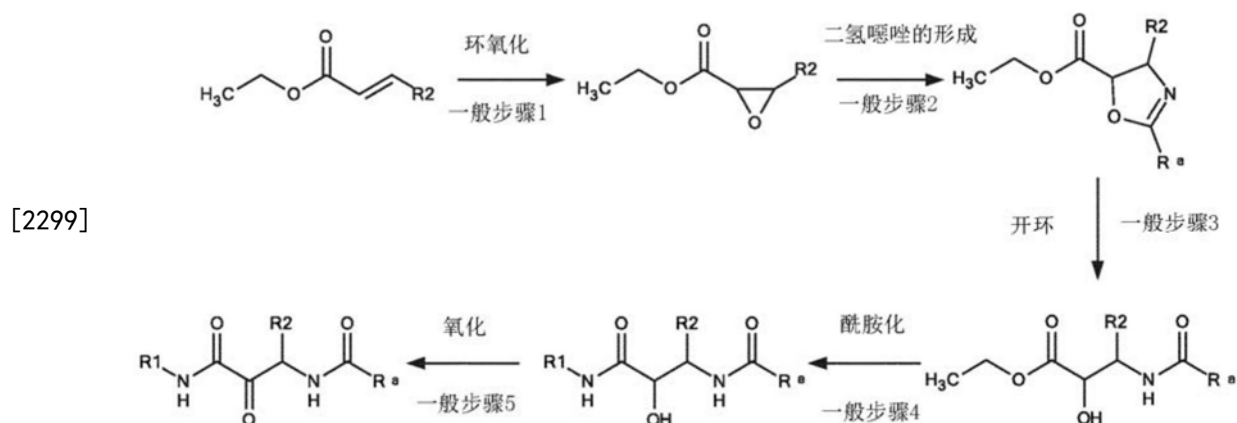
[2295] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着在乙腈中研碎之后,以与一般步骤3(一般方案2)类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-290)合成灰白色固体的标题化合物

(13.3mg, 纯度为100%, 45%)。

[2296] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.26 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 3.19 (ddd, $J=2.5, 5.9, 7.9\text{Hz}$, 2H), 5.50 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H)。

[2297] LC-MS (METCR1600) : 100% (UV), $R_t=4.58\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 317.3 [M+H] $^+$

[2298] 一般方案17:



[2300] 一般步骤1 (一般方案17): 环氧化

[2301] 3-甲基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-291)

[2302] 向 (2E)-丁-2-烯酸乙酯 (5g, 43.8mmol) 溶解于DCM的经搅拌溶液中, 分批地添加m-CPBA (70%, 11.88g, 48.19mmol)。将反应物在40°C下搅拌18h, 过滤, 将间氯苯甲酸用冷DCM洗涤。将滤液依次用1M Na_2CO_3 、水和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 10-60% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供1.79g作为浅黄色油状的3-甲基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (纯度为95% 利用 ^1H NMR, 31%)。

[2303] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.30 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.40 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 3.17 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.23 (qd, $J=1.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.23 (qq, $J=7.1, 10.8\text{Hz}$, 2H)。

[2304] 3-乙基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-292)

[2305] 在EtOAc中研碎之后, 以与一般步骤1 (一般方案17) 类似的方式, 在RT下用时1周由 (2E)-戊-3-烯酸乙酯合成标题化合物, 并且以橙色油 (7.1g, 纯度为74% 利用 ^1H NMR, 47%) 的形式获得。

[2306] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.01 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.57-1.75 (m, 2H), 3.14 (ddd, $J=1.9, 4.8, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.22 (qq, $J=7.1, 10.8\text{Hz}$, 2H)。

[2307] 3-丙基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-293)

[2308] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案17) 类似的方式, 在RT下用时1周由 (2E)-己-2-烯酸乙酯合成标题化合物, 并且以橙色油 (1.8g, 纯度为90% 利用 ^1H NMR, 15%) 的形式而获得。

[2309] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.40-

- 1.60 (m, 4H), 3.08 (ddd, J=1.9, 4.8, 6.4Hz, 1H), 3.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.12-4.21 (m, 2H)。
- [2310] LC-MS (METCR1410): 61% (UV), Rt=0.96min, m/z (ESI⁺) = 159.5 [M+H]⁺
- [2311] 一般步骤2 (一般方案17): 二氢噁唑的形成
- [2312] 4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-294)
- [2313] 在5min内向3-甲基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-291) (1.09g, 8.38mmol) 溶解于DCM (40mL) 的经剧烈地搅拌溶液中, 逐滴添加苯甲腈 (4.29mL, 41.88mmol), 接着添加乙氧基乙烷-三氟硼烷 (1:1, 5.3mL, 41.88mmol)。将反应物搅拌1h, 添加饱和NaHCO₃ (40mL), 将混合物剧烈搅拌30min。将水层分离, 用DCM (2×20mL) 萃取。将各有机层合并, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供961mg粘稠淡黄色油状的4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (纯度为96%, 47%)。
- [2314] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.29-1.36 (m, 6H), 4.29 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.71 (dq, J=6.9, 10.2Hz, 1H), 5.13 (d, J=10.2Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 2H)。
- [2315] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), Rt=1.10min, m/z (ESI⁺) = 234.1 [M+H]⁺
- [2316] 4-乙基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-295)
- [2317] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-35% EtOAc在庚烷中的梯度) 上进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案17) 类似的方式, 由3-乙基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-292) 合成黄色油状的标题化合物 (448mg, 纯度为95%, 50%)。
- [2318] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.13 (t, J=7.33Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.14Hz, 3H), 1.39-1.83 (m, 2H), 4.174.34 (m, 2H), 4.374.55 (m, 1H), 5.11 (d, J=10.22Hz, 1H), 7.34-7.57 (m, 3H), 7.91-8.06 (m, 2H)。
- [2319] LC-MS (METCR1410): 95% (UV), Rt=1.17min, m/z (ESI⁺) = 248.2 [M+H]⁺
- [2320] 2-苯基-4-丙基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-296)
- [2321] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案17) 类似的方式, 由3-丙基环氧乙烷-2-羧酸乙酯 (I-293) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (518mg, 纯度为92%, 58%)。
- [2322] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.89-1.03 (m, 3H), 1.31 (t, J=7.14Hz, 3H), 1.43-1.78 (m, 4H), 4.27 (q, J=7.10Hz, 2H), 4.464.59 (m, 1H), 5.10 (d, J=10.22Hz, 1H), 7.34-7.56 (m, 3H), 7.95-8.02 (m, 2H)。
- [2323] LC-MS (METCR1410): 92% (UV), Rt=1.24min, m/z (ESI⁺) = 262.2 [M+H]⁺
- [2324] 一般步骤3 (一般方案17): 开环
- [2325] 2-羟基-3-(苯基甲酰胺基) 丁酸乙酯 (I-297)
- [2326] 向4-甲基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-294, 961mg, 3.96mmol) 溶解于EtOH (5mL) 的经搅拌溶液中, 添加1N HCl (2mL)。将反应物在70℃下在密封管中搅拌18h, 冷却至RT, 在真空中浓缩。将残留物溶解于DCM (5mL), 用饱和NaHCO₃ (5mL) 洗涤, 将水层用DCM (5mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩, 以提供950mg无色粘稠油状的2-羟基-3-(苯基甲酰胺基) 丁酸乙酯 (纯度为96%, 92%), 该油在静置过夜时发生固化。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2327] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.16 (m, 6H), 4.03.10 (m, 2H), 4.104.15 (m, 1H), 4.244.35 (m, 1H), 5.63 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.3Hz, 1H)。

[2328] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), Rt=0.80-0.95min (两个峰), m/z (ESI⁺) = 252.2 [M+H]⁺

[2329] 2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)戊酸乙酯 (I-298)

[2330] 在后处理后, 以与一般步骤3 (一般方案17) 类似的方式, 由4-乙基-2-苯基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-295) 合成灰白色固体的标题化合物 (443mg, 纯度为94%, 91%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2331] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.39-1.76 (m, 2H), 3.23 (s, 1H), 4.224.40 (m, 3H), 4.444.60 (m, 1H), 6.36 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.39-7.59 (m, 3H), 7.75-7.85 (m, 2H)。

[2332] LC-MS (METCR1410): 94% (UV), Rt=0.84~0.96min (两个峰), m/z (ESI⁺) = 266.5 [M+H]⁺

[2333] 2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)己酸乙酯 (I-299)

[2334] 在后处理后, 以与一般步骤3 (一般方案17) 类似的方式, 由2-苯基-4-丙基-4,5-二氢-1,3-噁唑-5-羧酸乙酯 (I-296) 合成灰白色固体的标题化合物 (447mg, 纯度为99%, 87%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2335] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.93 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.20-1.69 (m, 8H), 4.28 (td, J=1.3, 7.1Hz, 2H), 4.39 (d, J=3.1Hz, 1H), 4.60 (tt, J=3.2, 10.1Hz, 1H), 6.38 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.37-7.61 (m, 3H), 7.72-7.90 (m, 2H)。

[2336] LC-MS (METCR1410): 12% (UV), Rt=0.88-1.00min (两个峰), m/z (ESI⁺) = 280.5 [M+H]⁺

[2337] 一般步骤4 (一般方案17): 酰胺的形成

[2338] N-(环戊基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-300)

[2339] 向1-环戊基甲胺盐酸盐 (1:1, 121mg, 0.90mmol) 和DABCO (50mg, 0.45mmol) 溶解于THF (1.5mL) 的经搅拌溶液中, 添加DABAL-Me₃[1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷-三甲基铝 (1:2), 230mg, 0.90mmol]。将反应物在密封管中在40°C下加热1h, 添加2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酸乙酯 (I-297, 150mg, 0.6mmol), 将反应物在70°C下加热2h。使反应物冷却至RT, 逐滴添加2N HCl (2mL)。将所形成的沉淀物过滤, 用DCM (4mL) 洗涤。使双相滤液通过Telos®疏水性筛板, 将水层用DCM (2×2mL) 洗涤。将各有机层与沉淀物合并, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化, 以提供165mg灰白色固体的N-(环戊基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (纯度为100%, 94%)。

[2340] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.04 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.40-1.64 (m, 6H), 2.04 (七, J=7.6Hz, 1H), 2.92-3.13 (m, 2H), 4.09 (dd, J=3.5, 5.2Hz, 1H), 4.334.40 (m, 1H), 5.74 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.77 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 8.06 (d, J=7.9Hz, 1H)。

[2341] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=1.00min, m/z (ESI⁺) = 305.2 [M+H]⁺

[2342] N-(环丁基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-301)

[2343] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,10-100%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案17)类似的方式,由2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酸乙酯(I-297)合成灰白色固体的标题化合物(149mg,纯度为100%,90%)。

[2344] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.02(d,J=6.9Hz,3H),1.59-1.69(m,2H),1.73-1.83(m,2H),1.88-1.96(m,2H),2.43(dt,J=7.6,15.2Hz,1H),3.13(ddt,J=6.4,12.9,66.9Hz,2H),4.09(s,1H),4.324.40(m,1H),5.74(d,J=4.1Hz,1H),7.42-7.48(m,2H),7.49-7.54(m,1H),7.75(t,J=6.0Hz,1H),7.83-7.89(m,2H),8.05(d,J=7.9Hz,1H)。

[2345] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.94min,m/z(ESI⁺)291.2[M+H]⁺

[2346] 2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (I-302)

[2347] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案17)类似的方式,在不添加DABCO的情况下,由2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酸乙酯(I-297)合成灰白色固体的标题化合物(160mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,90%)。

[2348] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 0.80-0.84(m,6H),1.04(d,J=6.9Hz,3H),1.68-1.79(m,1H),2.82-3.04(m,2H),4.11(dd,J=3.4,5.5Hz,1H),4.31-4.43(m,1H),5.73-5.77(m,1H),7.45(t,J=7.4Hz,2H),7.49-7.54(m,1H),7.76(t,J=6.1Hz,1H),7.84-7.88(m,2H),8.06(d,J=8.0Hz,1H)。

[2349] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.91min,m/z(ESI⁺)=279.2[M+H]⁺

[2350] N-环丙基-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺 (I-303)

[2351] 在用Et₂O和DCM进行研碎之后,以与一般步骤4(一般方案17)类似的方式,由2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)戊酸乙酯(I-298)合成灰白色粉末的标题化合物(135g,纯度为97%,63%)。

[2352] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.32-0.55(m,2H),0.64-0.79(m,2H),1.03(t,J=7.4Hz,3H),1.76-2.06(m,2H),2.59-2.76(m,1H),4.014.16(m,1H),4.26(d,J=5.5Hz,1H),5.56(d,J=5.7Hz,1H),6.59(d,J=7.9Hz,1H),7.10(s,1H),7.37-7.61(m,3H),7.66-7.85(m,2H)。

[2353] LC-MS(METCR1410):97%(UV),Rt=0.89min,m/z(ESI⁺)=277.1[M+H]⁺

[2354] N-环丙基-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)己酰胺 (I-304)

[2355] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-20%4/1DCM/MeOH溶液在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案17)类似的方式,由2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)己酸乙酯(I-299)合成灰白色固体的标题化合物(137mg,纯度为97%,52%)。

[2356] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.25-0.58(m,2H),0.67-0.84(m,2H),0.96(t,J=7.3Hz,3H),1.33-1.54(m,2H),1.68-1.85(m,1H),1.89-2.10(m,1H),2.60-2.80(m,1H),4.124.32(m,2H),5.66(d,J=5.8Hz,1H),6.50(d,J=6.7Hz,1H),6.99(s,1H),7.39-7.61(m,3H),7.69-7.86(m,2H)。

[2357] LC-MS(METCR1410):97%(UV),Rt=0.97min,m/z(ESI⁺)=291.2[M+H]⁺

[2358] 一般步骤5(一般方案17):氧化

[2359] N-(环戊基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (FP 180)

[2360] 在0℃下向N-(环戊基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-300, 100mg, 0.33mmol)溶解于DCM(4mL)的经搅拌冰冷却溶液中,添加DMP(153mg, 0.36mmol)。使反应物升温至RT并搅拌60h。添加DMP(77mg, 0.18mmol),将反应物搅拌1h。添加饱和NaHCO₃(3mL),将所形成的白色沉淀物过滤,再用DCM(2×3mL)洗涤。使双相滤液分离,将水层用DCM(2×3mL)萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩以获得粗残留物,将该粗残留物溶解于4:1:5MeCN/H₂O/DMSO(1.1mL),过滤,利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,以提供35.1mg灰白色粉末的N-(环戊基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(纯度为100%, 35%)。

[2361] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ1.16-1.28(m, 2H), 1.48-1.52(m, 1H), 1.56-1.60(m, 4H), 1.59-1.70(m, 2H), 1.73-1.83(m, 2H), 2.09(七, J=7.6Hz, 1H), 3.23-3.32(m, 2H), 4.28(p, J=7.1Hz, 1H), 6.88(d, J=7.0Hz, 1H), 6.94(br. s, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.48-7.56(m, 1H), 7.78-7.83(m, 2H)。

[2362] LC-MS(METCR1600):100%(UV), Rt=4.28min, m/z(ESI⁺)=303.3[M+H]⁺

[2363] N-(环丁基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (FP 181)

[2364] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤5(一般方案17)类似的方式,由N-(环丁基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-301)合成灰白色粉末的标题化合物(23.5mg,纯度为95%利用¹H NMR, 22%)。

[2365] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ1.57(d, J=7.2Hz, 3H在H₂O下), 1.65-1.76(m, 2H), 1.82-1.99(m, 2H), 2.03-2.13(m, 2H), 2.52(七, J=7.6Hz, 1H), 3.30-3.40(m, 2H), 5.48(p, J=7.2Hz, 1H), 6.80-6.95(m, 2H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.52(t, J=7.4Hz, 1H), 7.80(d, J=7.3Hz, 2H)。

[2366] LC-MS(METCR1600):100%(UV), Rt=4.06min, m/z(ESI⁺)=289.3[M+H]⁺

[2367] N-(2-甲基丙基)-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺 (FP 182)

[2368] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤5(一般方案17)类似的方式,由2-羟基-N-(2-甲基丙基)-3-(苯基甲酰胺基)丁酰胺(I-302)合成灰白色粉末的标题化合物(18mg,纯度为100%, 99%)。

[2369] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ0.94(dd, J=0.9, 6.7Hz, 6H), 1.58(d, J=7.2Hz, 3H), 1.80-1.89(m, 1H), 3.16(t, J=6.6Hz, 2H), 5.47(p, J=7.2Hz, 1H), 6.90(d, J=6.2Hz, 1H), 6.97(br. s, 1H), 7.44(t, J=7.5Hz, 2H), 7.52(t, J=7.4Hz, 1H), 7.77-7.83(m, 2H)。

[2370] LC-MS(METCR1600):100%(UV), Rt=3.92min, m/z(ESI⁺)=277.2[M+H]⁺

[2371] N-环丙基-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺 (FP 183)

[2372] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤5(一般方案17)类似的方式,由N-环丙基-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)戊酰胺(I-303)合成灰白色粉末的标题化合物(9.3mg,纯度为99%, 7%)。

[2373] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ0.56-0.66(m, 2H), 0.81-0.91(m, 2H), 1.00(t, J=7.4Hz, 3H), 1.79-1.93(m, 1H), 2.09-2.22(m, 1H), 2.76-2.84(m, 1H), 5.37-5.45(m, 1H), 6.85-7.00(m, 2H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.49-7.56(m, 1H), 7.77-7.84(m, 2H)。

[2374] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):99%(UV), Rt=2.31min, m/z(ESI⁺)=275.1[M+H]⁺

[2375] N-环丙基-2-氧代-3-(苯基甲酰胺基)己酰胺 (FP 184)

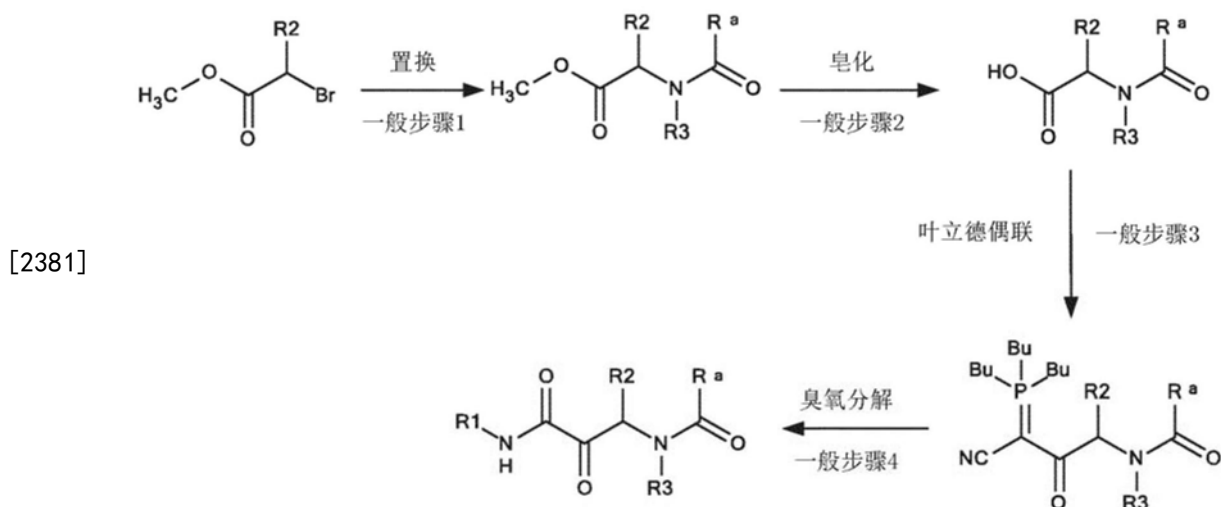
[2376] 在通过过滤而纯化及在水和DCM中研碎之后, 以与一般步骤5(一般方案17)类似的方式, 在1:1DCM/1.2-DCE中由N-环丙基-2-羟基-3-(苯基甲酰胺基)己酰胺(I-304)合成标题化合物, 并且以灰白色粉末(41.3mg, 纯度为99%, 31%)的形式而获得。

[2377] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.53-0.61 (m, 2H), 0.62-0.70 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.32-1.44 (m, 1H), 1.44-1.57 (m, 1H), 1.65 (dtd, J=4.8, 9.5, 13.8Hz, 1H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 5.14 (ddd, J=4.0, 6.7, 10.4Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.71 (d, J=6.0Hz, 2H)。

[2378] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), Rt=2.63min, m/z (ESI⁺) = 289.1 [M+H]⁺

[2379] 臭氧分解路线: 合成最终产物 (FP 185-186)

[2380] 一般方案18:



[2382] 一般步骤1(一般方案18): 置换

[2383] 2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸甲酯 (I-305)

[2384] 在0°C下, 向N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺(2g, 12.11mmol)溶解于干燥DMF(20mL)的经搅拌冰冷却溶液中, 添加NaH(60%在矿物油中, 697mg, 29.06mmol)接着添加2-溴丙酸甲酯(3.2mL, 29.06mmol)。使反应物达到RT并搅拌18h。将混合物倾倒入冰上, 将溶液用EtOAc(75mL)萃取。将有机层分离, 用水(3×75mL)和盐水(50mL)洗涤, 在硫酸镁上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(340g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化, 以提供2.54g黄色油状的2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸甲酯(纯度为83%, 69%)。

[2385] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.03-1.60 (m, 3H), 3.72-3.78 (m, 3H), 3.80-3.86 (m, 3H), 4.06-5.19 (m, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.28-7.39 (m, 1H), 7.46 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H)。

[2386] LC-MS (METCR1410): 83% (UV), Rt=1.00min, m/z (ESI⁺) = 252.1 [M+H]⁺

[2387] 2-(2-氧代哌啶-1-基)丙酸甲酯 (I-306)

[2388] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-60% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤1(一般方案18)类似的方式, 合成黄色自由流动油状的标题化合物(1.63g, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 42%)。

[2389] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.39 (d, J=7.4Hz, 3H), 1.74-1.87 (m, 4H), 1.76-1.81

(m, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.20 (q, J=7.4Hz, 1H)。

[2390] LC-MS (METCR1410): 60% (UV), Rt=0.76min, m/z (ESI⁺) = 186.3 [M+H]⁺

[2391] 一般步骤2 (一般方案18): 皂化

[2392] 2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸 (I-307)

[2393] 向2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸甲酯 (I-305, 500mg, 1.95mmol) 溶解于1:1 THF/水/MeOH (10mL) 的溶液中添加氢氧化锂水合物 (164mg, 3.90mmol) 并将反应物搅拌2h, 然后在真空中浓缩至2mL。将残余的溶液用2N HCl (10mL) 酸化至pH 1-2。将水层用1:1 IPNCHCl₃ (4×10mL) 萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 以提供439mg 灰白色固体的2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸 (纯度为97%, 92%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2394] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.16-1.31 (m, 3H), 1.82-1.91 (m, 3H), 3.79-3.92 (m, 3H), 4.70-4.85 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H)。

[2395] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=0.90min, m/z (ESI⁺) = 238.0 [M+H]⁺

[2396] 2-(2-氧代哌啶-1-基)丙酸 (I-308)

[2397] 在后处理后, 以与一般步骤2 (一般方案18) 类似的方式, 由2-(2-氧代哌啶-1-基)丙酸甲酯 (I-306) 合成无色胶状的标题化合物 (1.01g, 纯度为100%, 67%)。将粗产物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[2398] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 1.35 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.57-1.88 (m, 4H), 2.28-2.51 (m, 2H), 3.14-3.45 (m, 2H), 4.87 (q, J=7.2Hz, 1H)。

[2399] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.62min, m/z (ESI⁺) = 172.3 [M+H]⁺

[2400] 一般步骤3 (一般方案18): 叶立德形成

[2401] N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺 (I-309)

[2402] 在0℃下, 向2-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]丙酸 (I-307, 435mg, 1.83mmol) 和 DIPEA (958μL, 5.5mmol) 溶解于干燥9/1 DCM/DMF (10mL) 的经搅拌冰冷却溶液中, 一次性地添加 HATU (2.09g, 5.5mmol)。将反应物在0℃下搅拌15min, 然后添加(三丁基-λ⁵-磷烯)乙腈 (1.44mL, 5.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌15min, 然后在RT下搅拌1.5h。添加水 (3mL), 将水层用 DCM (2×5mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (340g SNAP KP-SIL 柱体, 10-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (120g SNAP C18KP-HS 柱体, 0-100% ACN 在水中的梯度) 进行纯化, 以提供196mg 褐色油状的 N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺 (纯度为89%, 21%)。

[2403] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.80-0.97 (m, 12H), 1.31-1.56 (m, 12H), 1.66 (s, 3H), 1.93-2.09 (m, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.33 (q, J=7.4Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.56 (dd, J=1.7, 7.7Hz, 1H)。

[2404] LC-MS (METCR1410): 89% (UV), Rt=1.27min, m/z (ESI⁺) = 461.6 [M+H]⁺

[2405] 3-氧代-4-(2-氧代哌啶-1-基)-2-(三丁基-λ⁵-磷烯)戊腈 (I-310)

[2406] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL 柱体, 0-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案18) 类似的方式, 由2-(2-氧代哌啶-1-

基)丙酸(I-308)合成褐色油状的标题化合物(1.15g,纯度为90%利用¹H NMR,45%)。

[2407] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.91-0.95(m,9H),1.30(d,J=7.1Hz,3H),1.40-1.56(m,12H),1.73-1.91(m,4H),2.01-2.16(m,6H),2.34-2.51(m,2H),3.31(t,J=5.9Hz,2H),5.24(q,J=7.0Hz,1H)。

[2408] LC-MS(METCR1410):67%(UV),Rt=1.13min,m/z(ESI⁺)=395.6[M+H]⁺

[2409] 一般步骤4(一般方案18):臭氧分解

[2410] N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺(FP 185)

[2411] 在-78℃下,使臭氧(臭氧发生器)通过N-[4-氰基-3-氧代-4-(三丁基-λ⁵-磷烯)丁烷-2-基]-N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺(I-309,纯度为89%,196mg,0.38mmol)溶解于DCM(5mL)的溶液15min。将溶液用氮气吹扫15min,添加1-(3-氯苯基)甲胺(56μL,0.45mmol)。将混合物在-78℃在氮气气氛中搅拌1h,升温至RT,在真空中浓缩以获得油,将该油利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供28.2mg粘稠黄色油状的N-[(3-氯苯基)甲基]-3-[N-(2-甲氧基苯基)乙酰胺基]-2-氧代丁酰胺(纯度为97%,19%)。

[2412] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.02-1.41(m,3H),1.71-1.78(m,3H),3.83-3.86(m,3H),4.43-4.52(m,1H),4.52-5.59(m,1H),4.34-5.49(m,1H),6.95-7.08(m,2H),7.11-7.30(m,4H),7.31-7.40(m,2H),7.39-7.88(m,1H)。

[2413] LC-MS(METCR1416):97%(UV),Rt=4.24min,m/z(ESI⁺)=389.0/391.0[M+H]⁺

[2414] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-(2-氧代哌啶-1-基)丁酰胺(FP 186)

[2415] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案18)类似的方式,由3-氧代-4-(2-氧代哌啶-1-基)-2-(三丁基-λ⁵-磷烯)戊腈(I-310)合成黄色油状的标题化合物(22mg,纯度为96%,8%)。

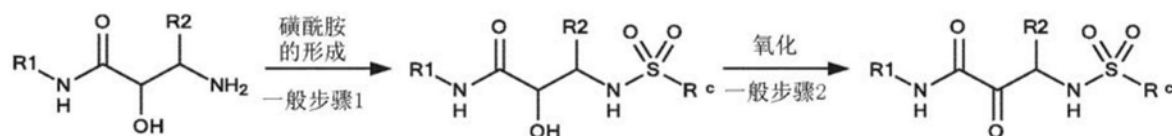
[2416] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.87-0.98(m,2H),1.09-1.26(m,3H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.44-1.53(m,1H),1.63-1.67(m,1H),1.67-1.74(m,4H),1.74-1.85(m,3H),1.85-1.95(m,1H),2.21-2.36(m,2H),3.11(t,J=6.7Hz,2H),3.39-3.48(m,1H),3.56-3.69(m,1H),4.04(q,J=6.8Hz,1H),6.73(s,1H)。

[2417] LC-MS(MET-uHPLC-AB-101):96%(UV),Rt=2.84min,m/z(ESI⁺)=295.2[M+H]⁺

[2418] 合成磺酰胺类的路线:合成最终产物(FP 187-191)

[2419] 一般方案19:

[2420]



[2421] 一般步骤1(一般方案19):磺酰胺的形成

[2422] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-311)

[2423] 在0℃下,向3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-250,100mg,0.58mmol)和DIPEA(121μL,0.70mmol)溶解于DCM(1mL)的经搅拌冰冷却溶液中,逐滴添加苯磺酰氯(73μL,0.57mmol)。将反应物在RT下搅拌1h,添加饱和NaHCO₃(2mL),然后添加DCM(2mL),将混合

物经过Telos®疏水性筛板而过滤。将水层用DCM (2×2mL) 萃取,将合并的有机层用1N HCl (2mL) 洗涤,通过Telos®疏水性筛板,将滤液在真空中浓缩以获得粗产物,将该粗产物从3:1EtOAc/庚烷 (2mL) 中重结晶。将所形成的白色沉淀物过滤,用庚烷 (2×1mL) 洗涤,在真空中干燥,以提供106mg灰白色固体的3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(纯度为92%,54%)。

[2424] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.07-0.17 (m, 2H), 0.27-0.38 (m, 2H), 0.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.83-0.95 (m, 1H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.90 (dd, J=2.1, 5.8Hz, 1H), 5.90 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 4H), 7.75-7.86 (m, 3H)。

[2425] LC-MS (METCR1410) :92% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) =313.0[M+H]⁺

[2426] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲烷磺酰胺基)丁酰胺 (I-312)

[2427] 在过滤后,以与一般步骤1(一般方案19)类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (230mg, 纯度为84%利用 ^1H NMR, 68%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2428] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.15-0.18 (m, 2H), 0.35-0.39 (m, 2H), 0.87-0.98 (m, 4H), 2.92-2.99 (m, 2H), 3.73 (td, J=2.8, 7.7Hz, 1H), 4.00 (dd, J=3.0, 5.7Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 5.80 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.83 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[2429] LC-MS (METCR1410) :94% (UV), Rt=0.94min, m/z (ESI⁺) =327.1[M+H]⁺

[2430] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(4-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺 (I-313)

[2431] 在过滤后,以与一般步骤1(一般方案19)类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (150mg, 纯度为97%, 38%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2432] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.08-0.18 (m, 2H), 0.27-0.37 (m, 2H), 0.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.84-0.92 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.89 (七, J=6.8Hz, 2H), 3.51 (pd, J=2.7, 6.9Hz, 1H), 3.89 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.77 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[2433] LC-MS (METCR1410) :97% (UV), Rt=0.97min, m/z (ESI⁺) =327.4[M+H]⁺

[2434] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺 (I-314)

[2435] 在过滤后,以与一般步骤1(一般方案19)类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (180mg, 纯度为97%, 46%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2436] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.08-0.17 (m, 2H), 0.27-0.38 (m, 2H), 0.75 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85-0.92 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 5.78-5.95 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.78 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 1H)。

[2437] LC-MS (METCR1410) :97% (UV), Rt=0.95min, m/z (ESI⁺) =327.4[M+H]⁺

[2438] 3-(2-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-315)

[2439] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-60%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案19)类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基

甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-250) 合成灰白色固体的标题化合物 (160mg, 纯度为85%, 47%)。

[2440] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ -0.05-0.06 (m, 2H), 0.22-0.32 (m, 2H), 0.61-0.77 (m, 4H), 2.83-3.01 (m, 2H), 3.57-3.71 (m, 1H), 4.10 (dd, J=2.8, 5.2Hz, 1H), 4.44.53 (m, 1H), 5.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.97 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.19-7.27 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 1H)。

[2441] LC-MS (METCR1410) :85% (UV), $R_t=1.00\text{min}$, m/z (ESI⁺) =345.2/347.2[M+H]⁺

[2442] 一般步骤2(一般方案19):氧化

[2443] 方法A:在0°C下添加DMP

[2444] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 187)

[2445] 在0°C下,向3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-311, 纯度为92%, 104mg, 0.31mmol) 溶解于DCM (4mL) 的经搅拌冰冷却溶液中,添加DMP (156mg, 0.37mmol)。在RT下将反应物搅拌18h,添加饱和NaHCO₃ (3mL),经过Telos®疏水性筛板使双相混合物分离。将水层用DCM (2×3mL) 萃取,将合并的有机层在真空中浓缩。将粗残留物溶解于4:1:1MeCN/H₂O/DMSO (1.1mL),过滤两次,利用制备型LC (酸性pH值,标准洗脱法) 进行纯化,以提供30mg 灰白色粉末的3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (纯度为98%, 31%)。

[2446] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.15-0.28 (m, 2H), 0.48-0.62 (m, 2H), 0.86-0.98 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 4.79 (dq, J=7.2, 9.2Hz, 1H), 5.52 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H)。

[2447] LC-MS (METCR1600) :98% (UV), $R_t=3.81\text{min}$, m/z (ESI⁺) =311.2[M+H]⁺

[2448] 方法B:在RT下添加DMP

[2449] N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲烷磺酰胺基)丁酰胺 (FP 188)

[2450] 向N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(苯基甲烷磺酰胺基)丁酰胺 (I-312, 纯度为80% 利用 ^1H NMR, 230mg, 0.56mmol) 溶解于DCM (5mL) 的溶液中,添加DMP (239mg, 0.56mmol), 将反应物搅拌18h。将混合物用DCM (10mL) 稀释,用饱和NaHCO₃ (15mL) 洗涤。将有机层分离,在硫酸镁上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-70%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化,以提供78mg灰白色固体的N-(环丙基甲基)-2-氧代-3-(苯基甲烷磺酰胺基)丁酰胺 (纯度为95% 利用 ^1H NMR, 41%)。

[2451] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.31 (m, 2H), 0.54-0.64 (m, 2H), 0.92-1.05 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.11-3.19 (m, 2H), 4.23.34 (m, 2H), 4.60 (dq, J=7.2, 8.8Hz, 1H), 5.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H)。

[2452] LC-MS (METCR1600) :94% (UV), $R_t=3.95\text{min}$, m/z (ESI⁺) =325.0[M+H]⁺

[2453] N-(环丙基甲基)-3-(4-甲基苯磺酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 189)

[2454] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值,标准洗脱法) 进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(4-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺 (I-313) 合成灰白色粉末的标题化合物 (14mg, 纯度为95% 利用 ^1H NMR, 9%)。

[2455] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.28 (m, 2H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.86-0.99 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 4.76 (dq, J=7.2, 9.2Hz, 1H), 5.47 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.65-6.85 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H)。

[2456] LC-MS (METCR1600) :93% (UV) ,Rt=4.13min,m/z (ESI⁺) =325.1 [M+H]⁺

[2457] N-(环丙基甲基)-3-(2-甲基苯磺酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 190)

[2458] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺(I-314)合成无色粘稠油状的标题化合物(10mg,纯度为100%,9%)。

[2459] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.18-0.24 (m,2H) ,0.51-0.57 (m,2H) ,0.87-0.98 (m,1H) ,1.37 (d,J=7.3Hz,3H) ,2.65 (s,3H) ,3.06-3.12 (m,2H) ,4.70 (dq,J=7.2,9.4Hz,1H) ,5.61 (d,J=9.4Hz,1H) ,6.74-6.88 (m,1H) ,7.26-7.31 (m,2H) ,7.43 (td,J=1.3,7.6Hz,1H) ,7.92-7.96 (m,1H) 。

[2460] LC-MS (METCR1600) :100% (UV) ,Rt=4.17min,m/z (ESI⁺) =325.2 [M+H]⁺

[2461] 3-(2-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 191)

[2462] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上(12g SNAP Ultra C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化然后在庚烷中研碎和滤液浓缩之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由3-(2-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-315)合成黄色粘稠油状的标题化合物(11mg,纯度为95%,8%)。

[2463] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.12-0.17 (m,2H) ,0.35-0.40 (m,2H) ,0.88-0.95 (m,1H) ,1.21 (d,J=7.3Hz,3H) ,2.88-3.00 (m,2H) ,4.77-4.88 (m,1H) ,7.46-7.55 (m,1H) ,7.60-7.65 (m,2H) ,7.90-7.95 (m,1H) ,8.44-8.52 (m,1H) ,8.75-8.84 (m,1H) 。

[2464] LC-MS (METCR1600) :95% (UV) ,Rt=1.49min,m/z (ESI⁺) =344.9/346.9 [M+H]⁺

[2465] 利用在一般方案4中所描述方法合成的化合物 (FP 192至FP 194)

[2466] 一般步骤2(一般方案4):区域选择性环氧化物开环

[2467] 方法C:在无异丙醇钛(IV)情况下使环氧化物开环

[2468] N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基)氨基]-2-羟基丁酰胺 (I-316)

[2469] 在通过在2:1Et₂O/庚烷中的研碎接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-6%MeOH在DCM中的梯)然后在1:1MeCN/H₂O中研碎接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上(30g SNAP C18柱体,酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-30)合成标题化合物,并且以灰白色粉末(293mg,纯度为90%利用¹H NMR,62%)的形式获得。

[2470] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ0.13-0.23 (m,2H) ,0.33-0.42 (m,2H) ,0.89-0.96 (m,1H) ,1.00 (d,J=6.6Hz,3H) ,1.48-1.62 (m,2H) ,1.77-1.92 (m,2H) ,1.93-2.14 (m,5H) ,2.91-3.03 (m,J=6.3Hz,3H) ,3.08-3.17 (m,2H) ,4.23 (d,J=2.6Hz,1H) ,8.03 (t,J=5.9Hz,1H) 。

[2471] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.69min,m/z (ESI⁺) =291.5 [M+H]⁺

[2472] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基]丁酰胺 (I-317)

[2473] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP Ultra柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,然后0-60%MeOH在TBME中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案4)的方法C类似的方式,在Biotage Horizon微波中在115℃下由N-(环己基甲基)-3-甲基环氧乙

烷-2-甲酰胺 (I-34) 合成标题化合物, 并且以无色粘性固体 (86mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 11%) 的形式获得。

[2474] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.70-1.04 (m, 2H), 1.04-1.41 (m, 4H), 1.45-1.78 (m, 8H), 2.85-3.01 (m, 1H), 3.05-3.28 (m, 2H), 4.19-4.28 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.97-5.31 (m, 1H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.16-6.30 (m, 1H), 6.88-7.06 (m, 1H), 7.65-7.78 (m, 1H)。

[2475] LC-MS (METCR1410) : 96% (UV), Rt = 0.84min, m/z (ESI⁺) = 308.4 [M+H]⁺

[2476] 3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-318)

[2477] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (30g SNAP Ultra C18柱体, 酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70℃下由N-(环丙基甲基) 环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-224) 合成标题化合物, 并且以灰白色粉末 (558mg, 纯度为100%, 63%) 的形式获得。

[2478] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.26 (m, 2H), 0.45-0.56 (m, 2H), 0.89-1.01 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 4.01 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H)。

[2479] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), Rt = 0.72min, m/z (ESI⁺) = 249.1 [M+H]⁺

[2480] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-[[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 氨基] 丁酰胺 (I-319)

[2481] 在通过在4:1EtOAc/庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 在70℃下由N-(环丙基甲基)-3-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺 (I-30) 合成标题化合物, 并且以灰白色粉末 (494mg, 纯度为100%, 68%) 的形式获得。

[2482] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.12-0.18 (m, 2H), 0.30-0.42 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.87-1.01 (m, 1H), 1.08-1.19 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 3H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.96 (dp, J = 6.9, 21.1Hz, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.79-3.86 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 7.79 (t, J = 5.3Hz, 1H)。

[2483] LC-MS (METCR1410) : 100% (ELS), Rt = 0.40-0.70min, m/z (ESI⁺) = 271.2 [M+H]⁺

[2484] 一般步骤3 (一般方案4) : N-甲酰化

[2485] 方法C: 混合酸酐的预形成

[2486] N-(环丙基甲基)-3-[N-(4,4-二氟环己基) 甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺 (I-320)

[2487] 在通过在DCM中研碎接着将滤液利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-5% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案4) 的方法C类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-3-[(4,4-二氟环己基) 氨基]-2-羟基丁酰胺 (I-316) 合成作为无色胶状的标题化合物 (80mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 20%)。

[2488] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.04-0.30 (m, 2H), 0.38-0.60 (m, 2H), 0.82-1.06 (m, 1H), 1.12-1.35 (m, 3H), 1.66-2.00 (m, 6H), 2.01-2.32 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 2H), 3.40-3.59 (m, 1H), 3.99 (q, J = 6.9Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.05-8.39 (m, 1H)。

[2489] LC-MS (METCR1410) : 91% (UV), Rt = 1.35-1.60min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 319.2 [M+H]⁺

[2490] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 甲酰胺基] 丁酰胺 (I-321)

[2491] 在纯化后,以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 氨基] 丁酰胺 (I-317) 合成灰白色粉末的标题化合物(60mg,纯度为68%,56%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下使用于步骤。

[2492] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.69-0.82 (m, 3H), 0.97-1.10 (m, 4H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 4H), 1.58-1.60 (m, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 2H), 6.87 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 7.97 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.41-8.52 (m, 1H), 9.84-9.93 (m, 1H)。

[2493] LC-MS (METCR1410): 68% (UV), $R_t=0.99\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 336.2 [M+H]⁺

[2494] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-322)

[2495] 在通过在1:1TBME/庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案4)的方法C类似的方式,由3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-318) 合成灰白色粉末的标题化合物(590mg,纯度为94%,90%)。

[2496] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.27 (m, 2H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.91-1.01 (m, 1H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.62-4.24 (m, 3H), 4.42-4.59 (m, 2H), 4.60-5.49 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 3H), 8.20-8.35 (m, 1H)。

[2497] LC-MS (METCR1410): 94% (UV), $R_t=0.90-1.00\text{min}$ (多个峰), m/z (ESI⁺) = 277.1 [M+H]⁺

[2498] 一般步骤4(一般方案4): 氧化

[2499] 方法A:

[2500] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 甲酰胺基] 丁酰胺 (FP192)

[2501] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[N-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 甲酰胺基] 丁酰胺 (I-321) 合成无色粘稠油状的标题化合物(11mg,纯度为100%,27%)。

[2502] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.80-1.02 (m, 2H), 1.11-1.28 (m, 4H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.64-1.77 (m, 5H), 3.13-3.26 (m, 2H), 5.96-6.12 (m, 1H), 6.45-8.90 (m, 6H)。

[2503] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), $R_t=4.35\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 334.4 [M+H]⁺

[2504] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丙酰胺 (FP 193)

[2505] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(60g SNAP Ultra C18柱体,酸性方法,标准洗脱法)接着利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法A类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丙酰胺 (I-322) 合成无色粘稠油状的标题化合物(15mg,纯度为95%,18%)。

[2506] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.29 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 2H), 0.90-1.02 (m, 1H), 3.10-3.16 (m, 2H), 4.47-4.54 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.80-7.01 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 2H), 7.26-7.40 (m, 3H), 8.10-8.43 (m, 1H)。

[2507] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 95% (UV), $R_t=2.05-2.50\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 275.2 [M+

H]⁺

[2508] 方法B:在0℃下添加DMP

[2509] N-(环丙基甲基)-3-[N-(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 194)

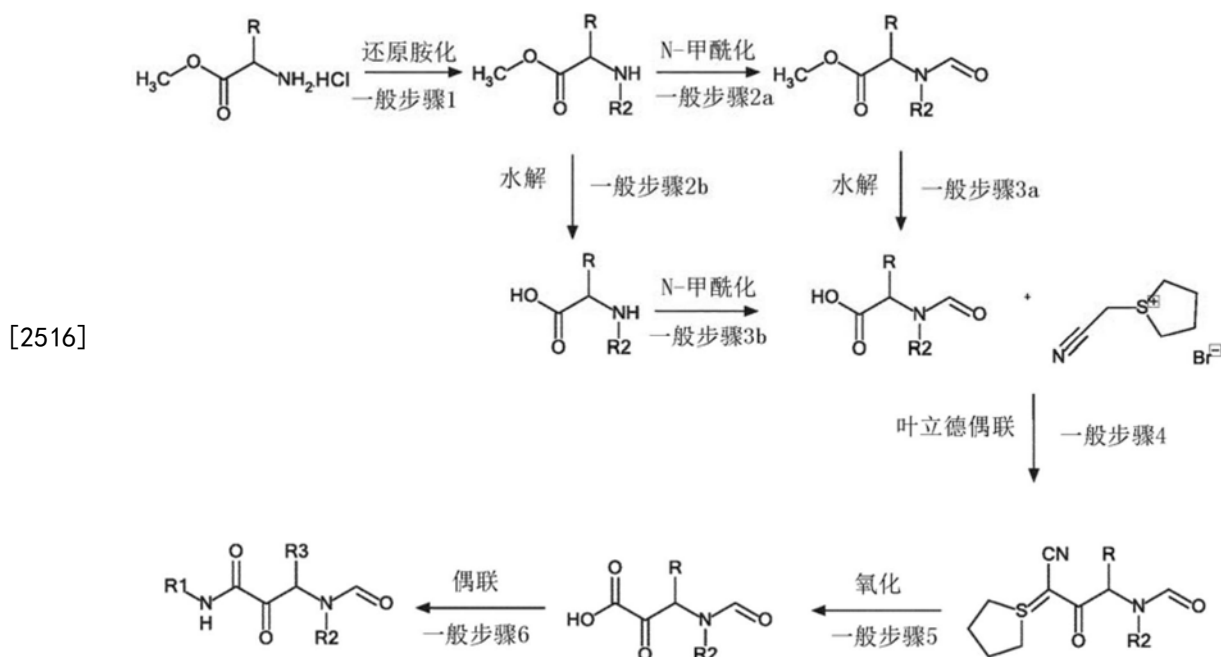
[2510] 在利用制备型LC (酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案4)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-[N-(4,4-二氟环己基)甲酰胺基]-2-羟基丁酰胺(I-320)合成无色胶状的标题化合物(30mg,纯度为96%,45%)。

[2511] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.17-0.29 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 2H), 0.91-1.03 (m, 1H), 1.42-2.55 (m, 11H), 3.01-5.24 (m, 4H), 6.69-7.05 (m, 1H), 8.05-8.25 (m, 1H)。[2512] LC-MS (MET-uPLC-AB-102):96% (UV), Rt=2.77min, m/z (ESI)⁺=317.1 [M+H]⁺

[2513] 经由硫叶立德形成的路线:合成最终产物 (FP 195-FP 201)

[2514] 利用在方案11a中描述的方案11的修改,合成了下面的化合物。

[2515] 一般方案11a



[2517] 一般步骤1(一般方案11a):还原胺化

[2518] 2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸甲酯 (I-323)

[2519] 向2-氨基-3-甲基丁酸甲酯盐酸盐(2.0g, 11.93mmol)在1,2-DCE(40mL)中的经搅拌悬浮液中,添加苯甲醛(1.21mL, 11.93mmol),将反应物在RT下搅拌18h。分批地添加STAB(3.03g, 14.32mmol)(6个等分),然后将反应物再搅拌18h。将反应物缓慢地用饱和NaHCO₃(50mL)淬灭再用EtOAc(3×50mL)萃取,将合并的有机层在真空中干燥以获得粗产物,将该粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化,以提供879mg黄色油状的2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸甲酯(纯度为86%利用¹H NMR, 29%)。[2520] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.89-0.99 (m, 6H), 1.88-1.96 (m, 1H), 3.02 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.59 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.70-3.74 (m, 3H), 3.83 (d, J=13.1Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H)。[2521] LC-MS (METCR1410):99% (UV), Rt=0.71min, m/z (ESI)⁺=222.3 [M+H]⁺

[2522] 2-(苄基氨基)-4-甲基戊酸甲酯 (I-324)

[2523] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案11a) 类似的方式, 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (1.39g, 纯度为86%利用¹H NMR, 46%)。

[2524] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.44-1.52 (m, 2H), 1.73-1.82 (m, 1H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.61 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.72 (s, 4H), 3.81 (d, J=13.0Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H)。

[2525] LC-MS (METCR1410): 88% (UV), Rt=0.80min, m/z (ESI⁺) = 236.2 [M+H]⁺

[2526] 2-(苄基氨基)-3-环丁基丙酸乙酯 (I-325)

[2527] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案11a) 类似的方式, 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (919mg, 纯度为82%利用¹H NMR, 49%)。

[2528] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.26-1.32 (m, 3H), 1.49 (s, 1H), 1.61-1.91 (m, 5H), 1.93-2.11 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 3.16 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.79 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.14-4.21 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H)。

[2529] LC-MS (METCR1410): 84% (UV), Rt=0.85min, m/z (ESI⁺) = 262.6 [M+H]⁺

[2530] 2-(苄基氨基)丙酸甲酯 (I-326)

[2531] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案11a) 类似的方式, 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (1.99g, 纯度为94%, 54%)。

[2532] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.26 (d, J=7.0Hz, 3H), 3.33 (q, J=7.0Hz, 1H), 3.61 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.74 (d, J=12.9Hz, 1H), 7.15-7.31 (m, 5H)。

[2533] LC-MS (METCR0990): 95% (UV), Rt=1.58min, m/z (ESI⁺) = 194.2 [M+H]⁺

[2534] 一般步骤2a (一般方案11a): N-甲酰化

[2535] 如在一般步骤2 (一般方案11) 中所描述的方法

[2536] 2-(N-苄基甲酰胺基)丙酸甲酯 (I-327)

[2537] 以与一般步骤2 (一般方案11) 类似的方式, 由2-(苄基氨基)丙酸甲酯 (I-326) 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (2.30g, 纯度为93%, 100%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2538] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31-1.48 (m, 3H), 3.53-3.64 (m, 3H), 4.09-4.72 (m, 3H), 7.22-7.39 (m, 5H), 8.25-8.39 (m, 1H)。

[2539] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), Rt=0.95min, m/z (ESI⁺) = 222.2 [M+H]⁺

[2540] 一般步骤3a (一般方案11a): 水解

[2541] 如在一般步骤3 (一般方案11) 中描述的方法:

[2542] 2-(N-苄基甲酰胺基)丙酸 (I-328)

[2543] 以与一般步骤3 (一般方案11) 类似的方式, 由2-(N-苄基甲酰胺基)丙酸甲酯 (I-327) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (2.05g, 纯度为93%, 95%), 将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2544] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.32-1.47 (m, 3H), 4.11-4.46 (m, 1H), 4.46-4.72 (m,

2H), 7.22-7.40 (m, 5H), 8.23-8.41 (m, 1H)。

[2545] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), $R_t = 0.85 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 208.2 [M+H]⁺

[2546] 一般步骤2b(一般方案11a): 水解

[2547] 2-(苄基氨基)-4-甲基戊酸 (I-329)

[2548] 向2-(苄基氨基)-4-甲基戊酸甲酯 (I-324) (纯度为86%, 1.39g, 5.1mmol) 溶解于1:1MeOH/THF (28mL) 的经搅拌溶液中, 添加1M LiOH溶液 (28mL, 28mmol), 将混合物在RT下搅拌过夜。将混合物用水 (100mL) 稀释, 用2M KHSO₄中和至pH~7再用1:1IPA:CHCl₃ (3×100mL) 进行萃取。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。用DCM对固体残留物进行超声处理, 过滤, 将所形成的滤饼用DCM洗涤, 然后在抽吸下干燥, 以提供931mg灰白色粉末的2-(苄基氨基)-4-甲基戊酸 (I-329) (纯度为96%, 收率80%, 利用¹H NMR)。

[2549] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.78 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.35-1.49 (m, J=7.0Hz, 2H), 1.72-1.84 (m, 1H), 3.05 (t, J=7.1Hz, 1H), 3.69 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.4Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H)。

[2550] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), $R_t = 0.72 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 222.3 [M+H]⁺

[2551] 2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸 (I-330)

[2552] 在通过在DCM中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2b(一般方案11a)的方法类似的方式, 由2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸甲酯 (I-323) 合成灰白色粉末的标题化合物 (341mg, 纯度为100%, 48%)。

[2553] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.85-0.93 (m, 6H), 1.82-1.96 (m, 1H), 2.83 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.61 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.86 (d, J=13.5Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H)。

[2554] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t = 0.52 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 208.3 [M+H]⁺

[2555] 2-(苄基氨基)-3-环丁基丙酸 (I-331)

[2556] 在通过在水和DCM中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2b(一般方案11a)类似的方式, 由2-(苄基氨基)-3-环丁基-丙酸乙酯 (I-325) 合成灰白色粉末的标题化合物 (466mg, 纯度为100%, 69%)。

[2557] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.84 (m, 6H), 1.86-2.01 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 4H)。

[2558] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t = 0.76 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 234.1 [M+H]⁺

[2559] 一般步骤3b(一般方案11a): N-甲酰化

[2560] 2-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基戊酸 (I-332)

[2561] 向乙酸酐 (0.99mL, 10.5mmol) 中逐滴添加甲酸 (0.51mL, 12.9mmol)。将混合物在50°C下加热0.5h再冷却至RT。将溶液用干燥的THF (11mL) 稀释, 在冰浴中冷却至0°C, 添加2-(苄基氨基)-4-甲基戊酸 (I-329) (96%, 931mg, 4.04mmol) 溶解于无水THF (11mL) 的溶液。将反应混合物在50°C下搅拌1h然后在RT下静置18h, 然后用水 (80mL) 淬灭再用EtOAc (50mL) 萃取。将有机层分离, 用水 (2×80mL) 洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 与EtOAc:庚烷 (1:4) 共沸, 以获得1.04g浅黄色粘稠油状的2-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基戊酸 (I-332) (纯度为96%, 99%), 将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2562] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.67-0.86 (m, 6H), 1.35-1.51 (m, 1H), 1.59-1.89 (m, 2H), 4.00-4.63 (m, 3H), 7.23-7.40 (m, 5H), 8.30-8.38 (m, 1H)。

[2563] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), $R_t=1.03\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 250.1 [M+H]⁺

[2564] 2-(N-苄基甲酰胺基)-3-甲基丁酸 (I-333)

[2565] 以与一般步骤3b (一般方案11a) 类似的方式, 由2-(苄基氨基)-3-甲基丁酸 (I-330) 合成无色粘稠油状的标题化合物 (392mg, 纯度为96%利用 $^1\text{H NMR}$, 97%), 将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2566] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.74-0.86 (m, 3H), 0.91-1.06 (m, 3H), 2.23-2.62 (m, 1H), 3.47-3.96 (m, 1H), 4.37-4.52 (m, 1H), 4.55-4.70 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 1H), 8.27-8.45 (m, 1H)。

[2567] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), $R_t=0.96\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 236.1 [M+H]⁺

[2568] 2-(N-苄基甲酰胺基)-3-环丁基丙酸 (I-334)

[2569] 以与一般步骤3b (一般方案11a) 类似的方式, 由2-(苄基氨基)-3-环丁基丙酸 (I-331) 合成作为无色粘稠油状的标题化合物 (569mg, 纯度为90%利用 $^1\text{H NMR}$, 98%), 将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2570] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 1.21-1.59 (m, 3H), 1.69-2.28 (m, 7H), 3.81-4.23 (m, 1H), 4.36-4.68 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H), 8.27-8.35 (m, 1H)。

[2571] LC-MS (METCR1410): 95% (UV), $R_t=1.03\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 262.1 [M+H]⁺

[2572] 一般步骤4 (一般方案11a): 叶立德偶联

[2573] N-苄基-N-[1-氰基-5-甲基-2-氧代-1-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)己烷-3-基]甲酰胺 (I-335)

[2574] 向2-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基戊酸 (I-332) (96%, 1.04g, 4.0mmol)、DIPEA (2.09mL, 12.0mmol) 和HATU (1.67g, 4.4mmol) 溶解于DCM (20mL) 的经搅拌溶液中, 添加1-(氰基甲基) 硫杂环戊烷-1-溴化物 (1-(cyanomethyl) thiolan-1-ium bromide) (90%, 1.20g, 5.2mmol, 利用在WO 2014/154829中概述的步骤合成), 将该混合物在RT下搅拌2h接着在RT下静置18h。将反应物用1M HCl (20mL) 淬灭并且将各层分离。将水层用DCM (20mL) 洗涤, 将各有机层合并, 用饱和NaHCO₃ (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经过Telos (R) 疏水性筛板进行过滤。将留下的水层用DCM (2mL) 洗涤, 将有机滤液在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-10%MeOH/EtOAc梯度) 进行纯化, 以获得1.59g作为浅黄色粘稠油状的N-苄基-N-{1-氰基-5-甲基-2-氧代-1-[(1E)-1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基]己烷-3-基}甲酰胺 (I-335) (纯度为89%利用 $^1\text{H NMR}$, 98%)。

[2575] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.74-0.90 (m, 6H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 2H), 2.90-3.23 (m, 4H), 4.34-5.28 (m, 3H), 7.18-7.35 (m, 5H), 8.29-8.51 (m, 1H)。

[2576] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t=0.99\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 359.1 [M+H]⁺

[2577] N-苄基-N-[1-氰基-4-甲基-2-氧代-1-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)戊-3-基]甲酰胺 (I-336)

[2578] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-10%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由2-(N-苄基甲酰胺

基)-3-甲基丁酸(I-333)合成黄色粘稠油状的标题化合物(595mg,纯度为80%利用¹H NMR,86%)。

[2579] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.82(d,J=6.7Hz,3H),0.90(d,J=6.5Hz,3H),1.90-2.00(m,2H),2.32-2.50(m,3H),2.76-2.95(m,2H),3.04-3.14(m,2H),3.89(d,J=10.9Hz,1H),4.42(d,J=14.8Hz,1H),4.63(d,J=14.8Hz,1H),7.17-7.22(m,1H),7.23-7.30(m,2H),7.31-7.36(m,2H),8.48(s,1H)。

[2580] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.94min,m/z(ESI⁺)=345.1[M+H]⁺

[2581] N-苄基-N-[4-氰基-1-环丁基-3-氧代-4-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基)丁烷-2-基]甲酰胺(I-337)

[2582] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-2.5%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由2-(N-苄基甲酰胺基)-3-环丁基丙酸(I-334)合成无色粘稠油状的标题化合物(656mg,纯度为95%利用¹H NMR,86%)。

[2583] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.41-1.66(m,4H),1.72-1.81(m,1H),1.82-1.92(m,3H),1.93-1.99(m,1H),2.01-2.07(m,1H),2.12-2.26(m,1H),2.37-2.57(m,2H),2.85-3.00(m,2H),3.08-3.22(m,2H),4.21(t,J=7.6Hz,1H),4.37-4.65(m,2H),7.16-7.35(m,5H),8.24-8.47(m,1H)。

[2584] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=1.01min,m/z(ESI⁺)=371.1[M+H]⁺

[2585] N-苄基-N-[4-氰基-3-氧代-4-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基)丁烷-2-基]甲酰胺(I-338)

[2586] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由2-(N-苄基甲酰胺基)丙酸(I-328)合成黄色粘稠油状的标题化合物(2.80g,纯度为89%利用¹H NMR,86%)。

[2587] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.18-1.50(m,3H),1.93-2.03(m,2H),2.41-2.61(m,2H),2.92-3.30(m,4H),4.42-4.94(m,3H),7.26(s,5H),8.22-8.53(m,1H)。

[2588] LC-MS(METCR1410):99%(UV),Rt=0.85min,m/z(ESI⁺)=317.0[M+H]⁺

[2589] 一般步骤5(一般方案11a):氧化

[2590] 3-(N-苄基甲酰胺基)-5-甲基-2-氧代己酸(I-339)

[2591] 在氮气气氛中,向N-苄基-N-[1-氰基-5-甲基-2-氧代-1-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基)己烷-3-基]甲酰胺(I-335)(600mg,纯度为89%,0.84mmol)溶解于2:1THF:水(3mL)的经搅拌溶液中,添加过硫酸氢钾制剂(1.03g,1.49mmol)。将反应物在RT下搅拌1h,然后用EtOAc(5mL)稀释,将有机层分离,将水层用乙酸乙酯(1×5mL)萃取。将各有机部分合并,用水(1×5mL)和盐水(1×10mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得534mg无色油状(I-339)的3-(N-苄基甲酰胺基)-5-甲基-2-氧代己酸(纯度为70%利用¹H NMR,收率90%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2592] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.55-0.83(m,6H),1.31-1.46(m,1H),1.58-2.28(m,2H),4.22-4.85(m,3H),7.19-7.49(m,5H),8.21-8.39(m,1H),9.37(s,1H)。

[2593] LC-MS(METCR1673):85%(UV),Rt=1.27min,m/z(ESI⁺)=276.3[M+H]⁺

[2594] 3-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基-2-氧代戊酸(I-340)

[2595] 在用1N HCl淬灭反应之后在后处理之前,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由N-苄基-N-[1-氰基-4-甲基-2-氧代-1-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)戊-3-基]甲酰胺(I-336)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(165mg,纯度为53%,72%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2596] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.78-1.03 (m, 6H), 2.34-2.47 (m, 1H), 4.07-4.75 (m, 3H), 7.18-7.42 (m, 5H), 8.19-8.50 (m, 1H)。

[2597] LC-MS (METCR1410): 53% (UV), R_t =1.09min, m/z (ESI $^+$) = 264.0 [M+H] $^+$

[2598] 3-(N-苄基甲酰胺基)-4-环丁基-2-氧代丁酸(I-341)

[2599] 以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由N-苄基-N-[4-氰基-1-环丁基-3-氧代-4-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丁烷-2-基]甲酰胺(I-337)合成无色粘稠油状的标题化合物(284mg,纯度为72%,84%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2600] ^1H NMR (250MHz, DMSO-d $_6$) δ 1.21-1.97 (m, 9H), 4.11-4.70 (m, 3H), 7.17-7.53 (m, 5H), 8.26-8.34 (m, 1H)。

[2601] LC-MS (METCR0990): 72% (UV), R_t =1.29min, m/z (ESI $^-$) = 288.3 [M-H] $^-$

[2602] 3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代丁酸(I-342)

[2603] 在用1N HCl淬灭反应之后在后处理之前,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由N-苄基-N-[4-氰基-3-氧代-4-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丁烷-2-基]甲酰胺(I-338)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(772mg,纯度为46%利用 ^1H NMR,67%),将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2604] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d $_6$) δ 0.96-1.32 (m, 3H), 4.15-5.04 (m, 3H), 7.17-7.51 (m, 5H), 8.24-8.41 (m, 1H)。

[2605] LC-MS (METCR1410): 81% (UV), R_t =0.70-0.90min, m/z (ESI $^+$) = 236.1 [M+H] $^+$

[2606] 一般步骤6(一般方案11a): 酰胺的形成

[2607] 方法A: T3P偶联

[2608] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N,5-二甲基-2-氧代己酰胺(FP 195)

[2609] 向3-(N-苄基甲酰胺基)-5-甲基-2-氧代己酸(I-339)(70%, 267mg, 0.67mmol)溶解于THF(2mL)的经搅拌溶液中,添加T3P(50%溶解于DMF, 802 μL , 1.35mmol)和DIPEA(646 μL , 3.71mmol),接着添加甲胺盐酸盐(114mg, 1.68mmol)。将反应混合物在RT下搅拌30min,然后分配在EtOAc(5mL)和水(2mL)之间。将有机层分离,将水层用EtOAc(2 \times 5mL)萃取。将有机层用盐水(5mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将粗产物利用快速柱色谱法在反相硅胶(30g SNAP KP-C18-HS柱体,酸性pH值,除了用在水中的10-60%乙腈进行洗脱+0.1%甲酸梯度外,其余按照标准洗脱法)上进行纯化。将相关的各部分合并,用DCM(2 \times 15mL)萃取。使各有机部分经过Telos $^{\text{®}}$ 疏水性筛板,在真空中浓缩,以获得28mg黄色胶状的3-(N-苄基甲酰胺基)-N,5-二甲基-2-氧代己酰胺(FP 195)(纯度为98%,14%)。

[2610] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.54-0.86 (m, 6H), 1.17-2.09 (m, 3H), 2.70-2.87 (m, 3H), 4.20-5.10 (m, 3H), 6.28-6.74 (m, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H), 8.19-8.44 (m, 1H)。

[2611] LC-MS (METCR1416): 98% (UV), R_t =3.70min, m/z (ESI $^+$) = 291.0 [M+H] $^+$

[2612] 3-(N-苄基甲酰胺基)-4-环丁基-N-甲基-2-氧代丁酰胺(FP 196)

[2613] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(12g SNAP KP-C18-HS柱体,酸性pH值,除了用

在水中的10-60%乙腈进行洗脱+0.1%甲酸梯度外,其余按照标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11)的方法A类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-4-环丁基-2-氧代丁酸(I-341)合成灰白色胶状的标题化合物(9mg,纯度为95%利用¹H NMR,8%)。

[2614] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.15-2.25(m,9H),2.66-2.86(m,3H),4.07-4.94(m,3H),6.24-6.75(m,1H),7.16-7.43(m,5H),8.15-8.41(m,1H)。

[2615] LC-MS(METCR1416):93%(UV),Rt=3.79min,m/z(ESI⁺)=303.1[M+H]⁺

[2616] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N,4-二甲基-2-氧代戊酰胺(FP197)

[2617] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11)的方法A类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基-2-氧代戊酸(I-340)合成黄色粘稠油状的标题化合物(17mg,纯度为100%,13%)。

[2618] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.81-1.00(m,6H),2.38-2.55(m,1H),2.67-2.86(m,3H),4.02-4.99(m,3H),6.12-6.59(m,1H),7.21-7.43(m,5H),8.28-8.58(m,1H)。

[2619] LC-MS(METCR1603):100%(UV),Rt=3.70min,m/z(ESI⁺)=277.3[M+H]⁺

[2620] 方法B:混合酸酐方法

[2621] 3-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基-2-氧代戊酰胺(FP 198)

[2622] 向3-(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基-2-氧代戊酸(I-340)(纯度为53%,170mg,0.33mmol)溶解于MeOH(2mL)的冰冷却溶液中,添加乙酰氯(50μL,0.66mmol)。使反应物升温至RT再搅拌1h,然后在真空中去除溶剂。将粗中间体再溶解于MeOH(2mL),冷却至0℃,添加7M氨(0.71mL,5.0mmol)溶解于MeOH的溶液。将反应物在RT下搅拌1h,然后在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供35mg黄色粘稠油状的(N-苄基甲酰胺基)-4-甲基-2-氧代戊酰胺(纯度为98%,39%)。

[2623] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.81-0.97(m,6H),2.33-2.52(m,1H),4.12-4.84(m,3H),5.36-5.57(m,1H),6.13-6.55(m,1H),7.19-7.42(m,5H),8.21-8.52(m,1H)。

[2624] LC-MS(METCR1416):98%(UV),Rt=3.33min,m/z(ESI⁺)=263.2[M+H]⁺

[2625] 3-(N-苄基甲酰胺基)-5-甲基-2-氧代己酰胺(FP 199)

[2626] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-50%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11)的方法B类似的方式,由3-(N-苄基甲酰胺基)-5-甲基-2-氧代己酸(I-339)合成灰白色胶状的标题化合物(7mg,纯度为95%利用¹H NMR,7%)。

[2627] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.57-0.86(m,6H),1.18-1.41(m,1H),1.46-2.09(m,2H),4.27-5.10(m,3H),5.32-5.50(m,1H),6.26-6.63(m,1H),7.21-7.40(m,5H),8.19-8.45(m,1H)。

[2628] LC-MS(METCR1416):97%(UV),Rt=3.54~3.58min(多个峰),m/z(ESI⁺)=277.1[M+H]⁺

[2629] 方法C:HATU偶联

[2630] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环戊基甲基)-2-氧代丁酰胺(FP 200)

[2631] 向3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代丁酸(I-342)(纯度为46%,386mg,0.75mmol)、

DIPEA (302 μ L, 1.74mmol) 和 HATU (344mg, 0.91mmol) 溶解于 DCM (8mL) 的经搅拌溶液中, 添加 1-环戊基甲胺盐酸盐 (123mg, 0.91mmol), 将混合物在 RT 下搅拌 18h。然后将反应物用 DCM (8mL) 稀释, 用 1M HCl (15mL) 淬灭, 使 2 层分离。将水层用 DCM (8mL) 萃取, 将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ (8mL)、盐水 (8mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL 柱体, 0-5% MeOH 在 DCM 中的梯度) 接着利用制备型 LC (酸性 pH 值, 标准洗脱法) 进行纯化, 以提供 98mg 无色粘稠油状的 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环戊基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 200) (纯度为 98%, 收率 40%)。

[2632] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.08-1.45 (m, 5H), 1.55-1.81 (m, 6H), 1.92-2.12 (m, 1H), 3.00-3.29 (m, 2H), 4.26-5.17 (m, 3H), 6.32-6.87 (m, 1H), 7.18-7.43 (m, 5H), 8.13-8.45 (m, 1H)。

[2633] LC-MS (MET-uPLC-AB-101): 98% (UV), Rt = 3.30min, m/z (ESI⁺) = 317.2 [M+H]⁺

[2634] 3-(N-苄基甲酰胺基)-N-(环丁基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 201)

[2635] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL 柱体, 0-5% MeOH 在 DCM 中的梯度) 接着利用制备型 LC (酸性 pH 值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤 6 (一般方案 11) 的方法 C 类似的方式, 由 3-(N-苄基甲酰胺基)-2-氧代丁酸 (I-342) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (22mg, 纯度为 97%, 9%)。

[2636] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.13-1.44 (m, 3H), 1.59-1.74 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.35-2.56 (m, 1H), 3.09-3.37 (m, 2H), 4.24-5.17 (m, 3H), 6.20-6.85 (m, 1H), 7.18-7.42 (m, 5H), 8.12-8.45 (m, 1H)。

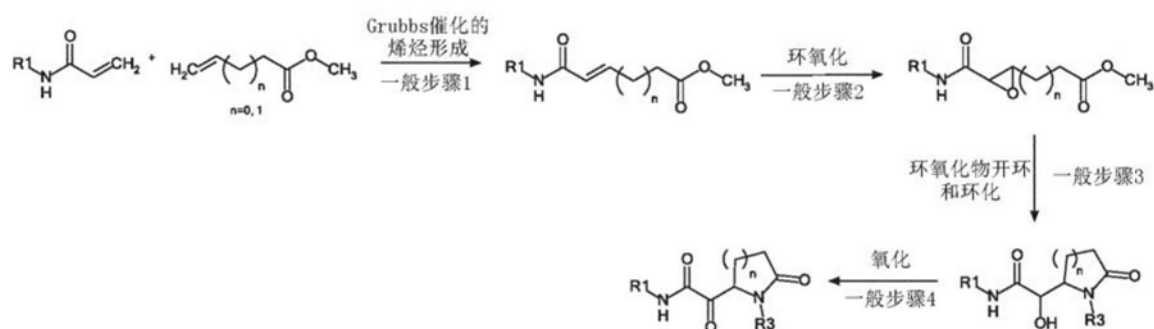
[2637] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt = 3.63-3.77min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 303.5 [M+H]⁺

[2638] 合成氧代吡咯烷类的路线: 合成最终产物 (FP 202-FP 204)

[2639] 利用在方案 13a 中所描述的方案 13 的修改, 合成了下面的化合物。

[2640] 一般方案 13a:

[2641]



[2642] 一般步骤 1 (一般方案 13a): Grubbs 催化的烯烃形成

[2643] (4E)-5-[(环丙基甲基)氨甲酰基]戊-4-烯酸乙酯 (I-343)

[2644] 向利用美国化学社杂志 (2005), 127 (42), 14942-14949 (American Chemical Society, (2005), 127 (42), 14942-14949) 中描述方法制备的 N-(环丙基甲基)丙-2-烯酰胺的搅拌溶液 (纯度为 85% 利用 ¹H NMR, 1.00g, 6.79mmol) 和溶解于 DCM (70mL) 的戊-4-烯酸乙酯 (1.0mL, 7.02mmol) 中, 添加第二代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (132mg, 0.21mmol)。将混合物在 RT 下在氮气气氛中搅拌 16h, 然后在真空中浓缩。将粗残留物利用快速柱色谱法在正相硅

胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供1.15g灰色自由流动油状的 (4E)-5-(环丙基甲基) 氨甲酰基] 戊-4-烯酸乙酯 (纯度为80%利用¹H NMR, 60%)。

[2645] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.13-0.26 (m, 2H), 0.43-0.56 (m, 2H), 0.89-1.01 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.39-2.54 (m, 4H), 3.16 (dd, J=5.6, 7.2Hz, 2H), 4.13 (q, J=7.1Hz, 2H), 5.55-5.70 (m, 1H), 5.82 (dt, J=1.4, 15.2Hz, 1H), 6.79 (dt, J=6.5, 15.3Hz, 1H)。

[2646] LC-MS (METCR1410) : 91% (UV), Rt=0.93min, m/z (ESI⁺) = 226.5 [M+H]⁺

[2647] (5E)-6-[(环丙基甲基) 氨甲酰基] 己-5-烯酸甲酯 (I-344)

[2648] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案13a) 类似的方式, 由美国化学社杂志 (2005), 127 (42), 14942-14949 (American Chemical Society, (2005), 127 (42), 14942-14949) 中所描述的方法制备的N-(环丙基甲基) 丙-2-烯酰胺和己-5-烯酸甲酯合成灰色固体的标题化合物 (1.27g, 纯度为80%利用¹H NMR, 66%)。

[2649] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.24 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.91-1.01 (m, 1H), 1.79 (p, J=7.4Hz, 2H), 2.22 (qd, J=1.4, 7.3Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.50-5.61 (m, 1H), 5.79 (dt, J=1.5, 15.3Hz, 1H), 6.79 (dt, J=6.9, 15.2Hz, 1H)。

[2650] LC-MS (METCR1410) : 89% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) = 226.5 [M+H]⁺

[2651] 一般步骤2 (一般方案13a) : 环氧化

[2652] 一般方法2与方案13的相同。

[2653] 3-{3-[(环丙基甲基) 氨甲酰基] 环氧乙烷-2-基} 丙酸乙酯 (I-345)

[2654] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案13a) 类似的方式, 在55°C下在1, 2-DCE中, 由 (4E)-5-[(环丙基甲基)-氨甲酰基] 戊-4-烯酸乙酯 (I-343) 合成黄色自由流动油状的标题化合物 (411mg, 纯度为85%利用¹H NMR, 36%)。

[2655] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.20 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.76-1.89 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.46 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.02-3.15 (m, 3H), 3.26 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.1Hz, 2H), 6.19 (s, 1H)。

[2656] LC-MS (METCR1410) : 62% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) = 242.1 [M+H]⁺

[2657] 4-{3-[(环丙基甲基) 氨甲酰基] 环氧乙烷-2-基} 丁酸甲酯 (I-346)

[2658] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案13a) 类似的方式, 在55°C下在1, 2-DCE中, 由 (5E)-6-[(环丙基甲基) 氨甲酰基] 己-5-烯酸甲酯 (I-344) 合成作为黄色固体的标题化合物 (423mg, 85%纯度为利用¹H NMR, 33%)。

[2659] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.14-0.21 (m, 2H), 0.47-0.52 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.73-1.85 (m, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 6.15-6.25 (m, 1H)。

[2660] LC-MS (METCR1410) : 60% (UV), Rt=0.89min, m/z (ESI⁺) = 242.2 [M+H]⁺

[2661] 一般步骤3(一般方案13b):环氧化物的开环和环化

[2662] 一般方法3与方案13的相同。

[2663] 2-[1-(环己基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-347)

[2664] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度接着0-15%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案13a)类似的方式,在70℃下在EtOH中,由3-{3-[(环丙基甲基)氨甲酰基]环氧乙烷-2-基}丙酸乙酯(I-345)合成黄色粘稠油状的标题化合物(107mg,纯度为93%,45%)。

[2665] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.26 (m, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.83-1.04 (m, 3H), 1.13-1.28 (m, 3H), 1.55-1.75 (m, 6H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.68 (dd, $J=5.1, 13.9\text{Hz}$, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.48 (dd, $J=9.6, 13.9\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.44 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 4.96-5.65 (m, 1H), 7.17 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H)。

[2666] LC-MS (METCR1410):93% (UV), $R_t=0.97\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 309.1 [M+H]⁺

[2667] 2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-348)

[2668] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,与一般步骤3(一般方案13a)类似的方式,在70℃下在EtOH中由3-{3-[(环丙基甲基)氨甲酰基]环氧乙烷-2-基}丙酸乙酯(I-345)合成黄色粘稠油状的标题化合物(119mg,纯度为96%,48%)。

[2669] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.14-0.25 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.86-1.01 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 2H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 3.12 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.39 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.30-7.34 (m, 2H)。

[2670] LC-MS (METCR1410):96% (UV), $R_t=0.98\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 337.0/339.1 [M+H]⁺

[2671] 2-(1-苄基-6-氧代哌啶-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-349)

[2672] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度接着0-10%MeOH在EtOAc梯度中)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案13a)类似的方式,在60℃下由4-{3-[(环丙基甲基)氨甲酰基]环氧乙烷-2-基}丁酸甲酯(I-346)合成褐色粘稠油状的标题化合物(318mg,纯度为50%,34%)。

[2673] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.14-0.24 (m, 2H), 0.46-0.54 (m, 2H), 0.89-0.97 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 2H), 2.19-2.36 (m, 1H), 2.39-2.54 (m, 1H), 3.05-3.18 (m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.30 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H)。

[2674] LC-MS (METCR1410):69% (UV), $R_t=0.95\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 317.1 [M+H]⁺

[2675] 一般步骤4(一般方案13b):氧化

[2676] 一般方法4与方案13的相同。

[2677] 2-[1-(环己基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 202)

[2678] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案13a)类似的方式,由2-[1-(环己基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-347)合成灰白色固体的标题化合物(22mg,纯度为100%,22%)。

[2679] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.23-0.30(m,2H),0.55-0.61(m,2H),0.85-1.04(m,3H),1.11-1.24(m,3H),1.43-1.54(m,1H),1.57-1.66(m,3H),1.67-1.74(m,2H),1.95-2.03(m,1H),2.29-2.52(m,3H),2.54(dd,J=6.0,14.0Hz,1H),3.16-3.22(m,2H),3.62(dd,J=9.0,14.0Hz,1H),5.22(dd,J=3.0,10.0Hz,1H),7.00-7.10(br.s,1H)。

[2680] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV), $R_t=3.06\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=307.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[2681] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 203)

[2682] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案13a)类似的方式,由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-348)合成无色粘稠油状的标题化合物(28mg,纯度为96%,24%)。

[2683] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.20-0.28(m,2H),0.54-0.61(m,2H),0.90-1.03(m,1H),1.93-2.02(m,1H),2.38-2.48(m,3H),3.07-3.19(m,2H),3.97(d,J=15.0Hz,1H),4.93(d,J=15.0Hz,1H),4.95-5.02(m,1H),6.87-6.97(br.s,1H),7.07-7.13(m,2H),7.25-7.29(m,2H)。

[2684] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):96%(UV), $R_t=2.96\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=335.1/336.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[2685] 2-(1-苄基-6-氧代哌啶-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 204)

[2686] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-70%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案13a)类似的方式,由2-(1-苄基-6-氧代哌啶-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基乙酰胺(I-349)合成灰白色固体的标题化合物(62mg,纯度为100%,39%)。

[2687] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.20-0.27(m,2H),0.53-0.61(m,2H),0.91-1.00(m,1H),1.47-1.56(m,1H),1.70-1.80(m,1H),2.02-2.19(m,2H),2.39-2.50(m,1H),2.50-2.59(m,1H),3.04-3.19(m,2H),3.88(d,J=14.8Hz,1H),5.09-5.19(m,2H),6.82-6.91(br.s,1H),7.16-7.21(m,2H),7.22-7.31(m,3H)。

[2688] LC-MS(MET-uPLC-AB-101):100%(UV), $R_t=2.63\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=315.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[2689] 利用在一般方案15中所描述方法合成的化合物(FP 205-FP 214)

[2690] 一般步骤1(一般方案15):区域选择性环氧化物开环

[2691] 3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-350)

[2692] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP Ultra柱体,0-15%7N甲醇氨在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-甲基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-34)合成灰白色结晶固体的标题化合物(1.94g,纯度为100%,定量)。

[2693] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.81-1.02(m,2H),1.04(d,J=6.5Hz,3H),1.10-1.31(m,3H),1.38-1.54(m,1H),1.58-1.79(m,5H),2.95-3.22(m,2H),3.22-3.39(m,1H),3.88(d,J=4.8Hz,1H),7.30(s,1H)。

- [2694] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.71min,m/z (ESI+) =215.6[M+H]⁺
- [2695] 3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基己酰胺(I-351)
- [2696] 在通过在EtOAc中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-丙基-环氧乙烷-2-甲酰胺(I-44)合成橙色粉末的标题化合物(2.00g,纯度为90%利用¹H NMR,65%)。
- [2697] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.90-0.94(m,4H),1.10-1.33(m,6H),1.40-1.60(m,3H),1.62-1.68(m,1H),1.69-1.75(m,4H),3.04-3.18(m,3H),3.88(d,J=5.6Hz,1H),7.45-7.58(m,1H)。
- [2698] LC-MS (METCR1410) :40% (UV) ,Rt=0.82min,m/z (ESI⁺) =243.2[M+H]⁺
- [2699] 3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-352)
- [2700] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-10%7N甲醇氨在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案15)的方法D类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-乙基环氧乙烷-2-甲酰胺(I-45)合成灰白色粉末的标题化合物(1.54g,纯度为87%,62%)。
- [2701] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ0.77-0.92(m,5H),1.05-1.21(m,3H),1.30-1.53(m,3H),1.55-1.70(m,5H),2.66-2.72(m,1H),2.85-2.98(m,2H),3.73(d,J=3.9Hz,1H),5.35(br.s,1H),7.69(t,J=5.7Hz,1H)。
- [2702] LC-MS (METCR0990) :87% (UV) ,Rt=1.51min,m/z (ESI⁺) =229.4[M+H]⁺
- [2703] 一般步骤2a(一般方案15):封端
- [2704] 方法B:
- [2705] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[吡啶-4-基]甲酰胺基]丁酰胺(I-353)
- [2706] 在后处理后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-350)合成灰白色粉末的标题化合物(110mg,纯度为100%,49%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [2707] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ0.75-0.94(m,2H),1.05(d,J=6.9Hz,3H),1.07-1.21(m,3H),1.35-1.49(m,1H),1.52-1.67(m,5H),2.89(dt,J=6.3,12.9Hz,1H),2.99(dt,J=6.7,13.2Hz,1H),4.09(dd,J=3.6,5.7Hz,1H),4.36(td,J=3.6,7.3Hz,1H),5.76(d,J=5.7Hz,1H),7.73(t,J=6.2Hz,1H),7.75-7.81(m,2H),8.40(d,J=7.9Hz,1H),8.61-8.75(m,2H)。
- [2708] LC-MS (METCR1410) :100% (UV) ,Rt=0.88min,m/z (ESI⁺) =320.1[M+H]⁺
- [2709] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[吡啶-4-基]甲酰胺基]戊酰胺(I-354)
- [2710] 在后处理后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法B类似的方式,由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-352)合成灰白色粉末的标题化合物(89mg,纯度为100%,47%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [2711] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ0.77-0.89(m,5H),1.03-1.19(m,3H),1.35-1.46(m,2H),1.53-1.69(m,6H),2.87-2.98(m,2H),4.03(d,J=4.1Hz,1H),4.16-4.23(m,1H),7.74(t,J=6.0Hz,1H),7.76-7.81(m,2H),8.37(d,J=8.5Hz,1H),8.68-8.74(m,2H)。
- [2712] LC-MS (METCR0990) :100% (UV) ,Rt=1.52min,m/z (ESI⁺) =334.3[M+H]⁺
- [2713] 方法D:原位形成酰氯

[2714] 3-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-355)

[2715] 在后处理后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法D类似的方式,由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-250)合成灰白色固体的标题化合物(76mg,纯度为86%,33%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2716] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 0.14-0.27(m,2H),0.45-0.57(m,2H),0.87-1.03(m,1H),1.36(d,J=7.03Hz,3H),3.00-3.30(m,2H),3.83(s,3H),4.33-4.51(m,2H),4.98(d,J=5.02Hz,1H),6.14-6.28(m,1H),6.79-6.85(m,1H),6.87-6.96(m,1H),6.99(dd,J=0.75,8.12Hz,1H),7.23-7.32(m,1H)。

[2717] LC-MS(METCR1410):86%(UV), $R_t=0.96\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=341.1/343.1[M+H] $^+$

[2718] 方法E:HATU偶联

[2719] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-356)

[2720] 在后处理后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法E类似的方式,由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-350)合成灰白色固体的标题化合物(112mg,纯度为93%,67%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2721] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d $_6$) δ 0.81-0.90(m,2H),1.01(d,J=6.9Hz,3H),1.11-1.21(m,3H),1.40-1.49(m,1H),1.57-1.69(m,5H),2.35(s,3H),2.88-3.03(m,2H),4.10(dd,J=3.6,5.7Hz,1H),4.30-4.37(m,1H),5.74(d,J=5.8Hz,1H),7.27(d,J=5.0Hz,1H),7.74(t,J=6.1Hz,1H),8.23(d,J=8.0Hz,1H),8.45(d,J=5.0Hz,1H),8.51(s,1H)。

[2722] LC-MS(METCR1410):93%(UV), $R_t=0.86\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=334.1[M+H] $^+$

[2723] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[2-(哌啶-1-基)乙酰胺基]戊酰胺 (I-357)

[2724] 在利用制备型LC(碱性pH,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法E类似的方式,由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-352)合成灰白色粉末的标题化合物(133mg,纯度为100%,66%)。

[2725] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d $_6$) δ 0.78(t,J=7.4Hz,3H),0.81-0.91(m,2H),1.06-1.21(m,3H),1.30-1.47(m,5H),1.47-1.57(m,4H),1.58-1.70(m,5H),2.34-2.43(m,4H),2.82-2.90(m,2H),2.93(t,J=6.5Hz,2H),3.87-3.93(m,1H),3.98-4.05(m,1H),5.71-5.79(m,1H),7.41(d,J=9.4Hz,1H),7.74(t,J=6.0Hz,1H)。

[2726] LC-MS(METCR1602):100%(UV), $R_t=0.63\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=354.4[M+H] $^+$

[2727] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(吡啶-3-基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-358)

[2728] 在利用制备型LC(碱性pH,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2a(一般方案15)的方法E类似的方式,由3-氨基-N-环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-352)合成灰白色粉末的标题化合物(129mg,纯度为99%,67%)。

[2729] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d $_6$) δ 0.78-0.91(m,5H),1.04-1.17(m,3H),1.36-1.47(m,2H),1.53-1.66(m,6H),2.86-3.00(m,2H),4.04(dd,J=4.1,5.8Hz,1H),4.17-4.24(m,1H),5.71-5.76(m,1H),7.48-7.52(m,1H),7.71(t,J=6.1Hz,1H),8.20(dt,J=1.9,7.9Hz,1H),8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.69(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),9.02(d,J=2.1Hz,1H)。

[2730] LC-MS(METCR1602):99%(UV), $R_t=0.51\text{min}$, m/z (ESI $^+$)=334.3[M+H] $^+$

[2731] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-359)

[2732] 在通过从1:1MeCN/H $_2$ O中的沉淀进行纯化之后,以与一般步骤2a(一般方案15)的

方法E类似的方式,由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-352)合成灰白色粉末的标题化合物(119mg,纯度为99%,59%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2733] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.87 (t, J=7.4Hz, 5H), 1.12 (q, J=11.1, 11.7Hz, 3H), 1.36-1.54 (m, 3H), 1.56-1.69 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 4.03 (dd, J=4.2, 5.9Hz, 1H), 4.13-4.20 (m, 1H), 5.74 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.27 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

[2734] LC-MS (METCR1602): 99% (UV), Rt=0.52min, m/z (ESI⁺) = 348.2 [M+H]⁺

[2735] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺基]己酰胺(I-360)

[2736] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤2a(一般方案15)的方法E类似的方式, 由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基己酰胺(I-351)合成橙色粘稠油状的标题化合物(300mg, 纯度为30%, 38%)。

[2737] LC-MS (METCR1410): 30% (UV), Rt=3.34min, m/z (ESI⁺) = 383.2 [M+H]⁺

[2738] 方法G: 使用羧酸的T3P偶联

[2739] N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲酰胺基]丁酰胺(I-361)

[2740] 向1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-羧酸(100mg, 0.47mmol)和3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-350)(203mg, 0.95mmol)溶解于DMF(3mL)的溶液中, 添加DIPEA(167 μ L, 0.95mmol)接着添加T3P(50%w/w溶解于DMF, 0.7mL, 1.18mmol), 将混合物在RT下搅拌1h。将混合物用EtOAc(10mL)稀释, 按顺序用饱和NaHCO₃(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层分离, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-10%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化, 以提供93mg无色粉末的N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲酰胺基]丁酰胺(I-361)(纯度为95%利用 ^1H NMR, 46%)。

[2741] ^1H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 0.79-1.07 (m, 3H), 1.07-1.29 (m, 4H), 1.36 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 7H), 2.04-2.18 (m, 1H), 2.41 (td, J=4.7, 11.0Hz, 2H), 2.94-3.15 (m, 6H), 4.08-4.24 (m, 2H), 5.74 (dd, J=6.3, 130.0Hz, 2H), 6.98 (t, J=6.5Hz, 1H)。

[2742] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), Rt=0.93min, m/z (ESI⁺) = 408.2 [M+H]⁺

[2743] N-(环己基甲基)-3-[2-(二甲基氨基)乙酰胺基]-2-羟基己酰胺(I-362)

[2744] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤2a(一般方案15)的方法G类似的方式, 由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基己酰胺(I-351)合成灰白色粉末的标题化合物(185mg, 纯度为50%利用 ^1H NMR, 34%)。

[2745] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.93 (d, J=4.5Hz, 4H), 1.15-1.24 (m, 3H), 1.32 (ddt, J=3.8, 7.4, 14.9Hz, 1H), 1.37-1.50 (m, 2H), 1.58-1.76 (m, 6H), 1.89 (dtd, J=5.0, 10.0, 14.9Hz, 1H), 2.32 (s, 6H), 3.00 (d, J=4.0Hz, 2H), 3.06-3.23 (m, 4H), 4.00 (dt, J=5.1, 10.1Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.03 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=6.7Hz, 1H)。

[2746] LC-MS (METCR1410): 35% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 328.8 [M+H]⁺

[2747] 一般步骤3a(一般方案15):氧化

[2748] 方法A:

[2749] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[(吡啶-4-基)甲酰胺基]丁酰胺 (FP 205)

[2750] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,1-8%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(吡啶-4-基)甲酰胺基]丁酰胺(I-353)合成灰白色粉末的标题化合物(69mg,纯度为99%,62%)。

[2751] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.89(m, 2H), 1.02-1.16(m, 3H), 1.39(d, J=7.3Hz, 3H), 1.41-1.50(m, 1H), 1.54-1.63(m, 5H), 2.88-3.04(m, 2H), 5.04-5.17(m, 1H), 7.72-7.83(m, 2H), 8.63(t, J=6.1Hz, 1H), 8.71-8.78(m, 2H), 9.15(d, J=6.2Hz, 1H)。

[2752] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):99%(UV), Rt=2.61min, m/z(ESI⁺)=318.2[M+H]⁺

[2753] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲酰胺基]丁酰胺 (FP 206)

[2754] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-5%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化接着在DCM中研碎之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲酰胺基]丁酰胺(I-361)合成无色粉末的标题化合物(61mg,纯度为98%利用 ^1H NMR,67%)。

[2755] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 0.91-0.98(m, 2H), 1.12-1.27(m, 4H), 1.44(d, J=7.2Hz, 3H), 1.47-1.53(m, 1H), 1.70-1.84(m, 8H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.40(td, J=2.8, 11.4Hz, 2H), 2.94-3.01(m, 4H), 3.13-3.17(m, 2H), 5.23(p, J=7.2Hz, 1H), 6.16(d, J=6.8Hz, 1H), 6.90(bs, 1H)。

[2756] LC-MS(METCR1416):100%(UV), Rt=3.25-3.50min, m/z(ESI⁺)=406.2[M+H]⁺

[2757] N-(环己基甲基)-3-[2-(二甲基氨基)乙酰氨基]-2-氧代己酰胺 (FP 207)

[2758] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-3-[2-(二甲基氨基)乙酰氨基]-2-羟基己酰胺(I-362)合成无色粘稠油状的标题化合物(22mg,纯度为95%利用 ^1H NMR,23%)。

[2759] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 0.90-0.99(m, 5H), 1.10-1.27(m, 4H), 1.38-1.45(m, 2H), 1.46-1.54(m, 1H), 1.58-1.67(m, 2H), 1.68-1.75(m, 3H), 1.93-2.01(m, 1H), 2.35(s, 6H), 2.92-3.10(m, 2H), 3.10-3.20(m, 2H), 5.31(td, 1H), 6.86-6.95(m, 1H), 7.60-7.69(m, 1H)。

[2760] LC-MS(METCR1603):93%(UV), Rt=4.45min, m/z(ESI⁺)=326.4[M+H]⁺

[2761] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[(吡啶-4-基)甲酰胺基]戊酰胺 (FP 208)

[2762] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-5%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化接着在Et₂O中研碎之后,以与一般步骤3a(一般方案15)的方法A类似的方式,由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(吡啶-4-基)甲酰胺基]戊酰胺(I-354)合成灰白色粉末的标题化合物(45mg,纯度为97%,49%)。

[2763] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.89(m, 2H), 0.98(t, J=7.4Hz, 3H), 1.02-1.16(m, 3H), 1.40-1.51(m, 1H), 1.52-1.64(m, 5H), 1.63-1.76(m, 1H), 1.84-1.96(m, 1H), 2.90-

3.03 (m, 2H), 5.00 (ddd, J=4.4, 6.7, 9.4Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 8.64 (t, J=6.2Hz, 1H), 8.71-8.77 (m, 2H), 9.06 (d, J=6.7Hz, 1H)。

[2764] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 97% (UV), Rt=2.92min, m/z (ESI⁺) = 332.2 [M+H]⁺

[2765] N-(环己基甲基)-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]-2-氧代丁酰胺 (FP 209)

[2766] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-10% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 使用8:1DCM:DMSO作为溶剂, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]丁酰胺 (I-356) 合成标题化合物, 以获得灰白色粉末 (42mg, 纯度为96%, 23%)。

[2767] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.91-1.01 (m, 2H), 1.11-1.28 (m, 3H), 1.48-1.56 (m, 1H), 1.59 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.62-1.77 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 2H), 5.49 (p, J=7.2Hz, 1H), 6.55 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)。

[2768] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 96% (UV), Rt=2.73min, m/z (ESI⁺) = 332.3 [M+H]⁺

[2769] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[(吡啶-3-基)甲酰胺基]戊酰胺 (FP 210)

[2770] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在EtOAc中的梯度) 接着在Et₂O中研碎之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(吡啶-3-基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-358) 合成灰白色粉末的标题化合物 (71mg, 纯度为97%, 58%)。

[2771] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.77-0.88 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.03-1.16 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.51-1.64 (m, 5H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 2H), 4.99 (ddd, J=4.4, 6.7, 9.4Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=0.8, 4.8, 7.9Hz, 1H), 8.20 (dt, J=1.8, 8.0Hz, 1H), 8.64 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.72 (dd, J=1.7, 4.8Hz, 1H), 8.98 (d, J=6.7Hz, 1H), 9.02 (dd, J=0.7, 2.3Hz, 1H)。

[2772] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt=2.90min, m/z (ESI⁺) = 332.2 [M+H]⁺

[2773] N-(环己基甲基)-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]-2-氧代戊酰胺 (FP 211)

[2774] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化接着在Et₂O中研碎之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法A类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[(4-甲基吡啶-3-基)甲酰胺基]戊酰胺 (I-359) 合成灰白色粉末的标题化合物 (21mg, 纯度为98%, 18%)。

[2775] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.80-0.92 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 3H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 6H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (t, J=6.7Hz, 2H), 5.01 (ddd, J=4.3, 6.8, 9.3Hz, 1H), 7.30 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.70 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.87 (d, J=6.8Hz, 1H)。

[2776] LC-MS (METCR1603): 98% (UV), Rt=3.04min, m/z (ESI⁺) = 346.3 [M+H]⁺

[2777] 方法C: 在0°C下添加DMP

[2778] 3-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲酰胺基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 212)

[2779] 在利用制备型LC (酸pH值方法, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法C类似方式, 使用8:1DCM:DMSO作为溶剂, 由3-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲酰胺

基]-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-355) 合成标题化合物, 以获得黄色粘性固体 (21mg, 纯度为94%, 31%)。

[2780] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.23-0.27 (m, 2H), 0.54-0.59 (m, 2H), 0.94-1.05 (m, 1H), 1.59 (d, J=7.2Hz, 3H), 3.19 (ddd, J=3.8, 5.9, 7.2Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.58 (p, J=7.3Hz, 1H), 6.49 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H)。

[2781] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 94% (UV), $R_t=2.49\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 339.1/341.0 [M+H]⁺

[2782] 方法D: 斯文 (Swern) 氧化

[2783] N-(环己基甲基)-2-氧代-3-[2-(哌啶-1-基)乙酰胺基]戊酰胺 (FP 213)

[2784] 在氮气气氛中在-78°C下, 向无水DMSO (136 μ L, 1.9mmol) 溶解于无水DCM (0.5mL) 的经搅拌溶液中, 逐滴添加草酰氯 (81 μ L, 0.95mmol)。15min后, 逐滴添加N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[2-(哌啶-1-基)乙酰胺基]戊酰胺 (I-357) (67mg, 0.19mmol) 溶解于无水DCM (0.5mL) 的溶液, 在另一个15min后逐滴添加DIPEA (495 μ L, 2.84mmol), 然后在-78°C下将反应物搅拌30min并缓慢地使其升温至RT。将混合物用DCM (2mL) 稀释再用水 (2mL) 淬灭。分离水相, 用DCM (2 \times 1mL) 洗涤, 然后将各有机相合并, 用盐水 (2mL) 洗涤, 将混合物经过Telos (R) 疏水性筛板而过滤。将留下的水层用DCM (0.5mL) 洗涤, 将合并的有机滤液在真空中浓缩。将残留物利用制备型LC (碱性pH, 早洗脱法) 进行纯化, 以提供29mg灰白色粉末的N-[3-氯苯基]甲基]-3-[2-(甲氧基苯基)氨基]-2-氧代丁酰胺 (纯度为95%利用 ^1H NMR, 41%)。

[2785] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.79-0.91 (m, 5H), 1.06-1.24 (m, 3H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.42-1.69 (m, 11H), 1.77-1.87 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 4H), 2.82-3.01 (m, 4H), 4.92 (td, J=4.7, 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.67 (t, J=6.2Hz, 1H)。

[2786] LC-MS (METCR1603): 92% (UV), $R_t=3.88\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 352.3 [M+H]⁺

[2787] N-(环己基甲基)-3-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺基]-2-氧代己酰胺 (FP 214)

[2788] 在利用制备型LC (碱性pH值, 早洗脱法) 接着利用离子交换快速柱色谱法 (5g Isolute SCX-2柱体, 0-20% MeOH在EtOAc中的梯度, 然后0-10% 7N甲醇氨在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案15) 的方法D类似的方式, 由N-(环己基甲基)-2-羟基-3-[2-(4-甲基哌啶-1-基)乙酰胺基]己酰胺 (I-360) 合成褐色粘稠油状的标题化合物 (30mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 32%)。

[2789] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.91-0.97 (m, 5H), 1.11-1.26 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 1H), 1.61-1.74 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 8H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 5.29 (td, J=4.5, 8.3Hz, 1H), 6.87-6.98 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H)。

[2790] LC-MS (METCR1603): 79% (UV), $R_t=3.23\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 381.3 [M+H]⁺

[2791] 利用在一般方案19中所描述方法合成的化合物 (FP 215-FP 223)

[2792] 一般步骤1 (一般方案19): 磺酰胺的形成

[2793] 3-(4-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-363)

[2794] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基

甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-279) 合成灰白色结晶固体的标题化合物 (80mg, 纯度为87%, 24%)。

[2795] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.11-0.23 (m, 2H), 0.44-0.51 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 4H), 3.00-3.18 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.68-4.85 (m, 1H), 5.90-6.03 (m, 1H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6Hz, 2H)。

[2796] LC-MS (METCR1410) :87% (UV), Rt=0.99min, m/z (ESI⁺) =347.0/349.1 [M+H]⁺

[2797] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基戊酰胺 (I-364)

[2798] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基戊酰胺 (I-251) 合成灰白色粉末的标题化合物 (214mg, 纯度为90%, 58%)。

[2799] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.05-0.03 (m, 2H), 0.22-0.31 (m, 2H), 0.40 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.66-0.78 (m, 1H), 1.12-1.33 (m, 2H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.37-3.48 (m, 1H), 4.11 (dd, J=2.6, 5.0Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H)。

[2800] LC-MS (METCR1410) :90% (UV), Rt=0.95min, m/z (ESI⁺) =327.4 [M+H]⁺

[2801] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基己酰胺 (I-365)

[2802] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基己酰胺 (I-253) 合成灰白色粉末的标题化合物 (229mg, 纯度为93%, 66%)。

[2803] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.18-0.26 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.79-0.90 (m, 1H), 0.92-1.01 (m, 1H), 1.03-1.17 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.92 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.5, 6.6Hz, 1H), 5.12 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H)。

[2804] LC-MS (METCR1410) :93% (UV), Rt=1.03min, m/z (ESI⁺) =341.2 [M+H]⁺

[2805] 3-苯磺酰胺基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-366)

[2806] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-350) 合成灰白色固体的标题化合物 (260mg, 纯度为83%, 87%)。

[2807] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.86-0.95 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.11-1.22 (m, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 4.04-4.19 (m, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 5.35-5.54 (m, 1H), 6.86 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.90-7.93 (m, 2H)。

[2808] LC-MS (METCR1410) :83% (UV), Rt=1.06min, m/z (ESI⁺) =355.4 [M+H]⁺

[2809] N-(环丙基甲基)-3-(4-氟苯磺酰胺基)-2-羟基丁酰胺 (I-367)

[2810] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-279) 合成灰白色固体的标题化合物 (280mg, 纯度为89%, 65%)。

[2811] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.25 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.87-1.01 (m,

4H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 4.12 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 5.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.93 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.87-7.97 (m, 2H)。

[2812] LC-MS (METCR1410) : 89% (UV), Rt=0.97min, m/z (ESI⁺) = 331.0 [M+H]⁺

[2813] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-甲氧基苯磺酰胺基)丁酰胺 (I-368)

[2814] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-氨基-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-279) 合成灰白色固体的标题化合物 (210mg, 纯度为75%, 40%)。

[2815] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.27 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.90-0.97 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.46 (d, J=5.7Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.15-4.20 (m, 1H), 5.17 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.65-6.76 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H)。

[2816] LC-MS (METCR1410) : 75% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) = 343.4 [M+H]⁺

[2817] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺 (I-369)

[2818] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(甲基氨基)丁酰胺 (I-278) 合成灰白色粘稠油状的标题化合物 (260mg, 纯度为68%, 59%)。

[2819] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21-0.26 (m, 2H), 0.51-0.56 (m, 2H), 0.84-0.92 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.77 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 6.73-6.85 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H)。

[2820] LC-MS (METCR1410) : 68% (UV), Rt=0.98min, m/z (ESI⁺) = 327.4 [M+H]⁺

[2821] 3-(N-苄基甲烷磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-370)

[2822] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 20-100%TBME在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由3-(苄基氨基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺 (I-86) 合成无色胶状的标题化合物 (88mg, 纯度为80%, 17%)。

[2823] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.13-0.21 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 2H), 0.95 (d, J=7.0Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.96 (td, J=3.6, 6.5Hz, 2H), 4.17-4.28 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.01 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.96 (t, J=5.8Hz, 1H)。

[2824] LC-MS (METCR1410) : 80% (UV), Rt=1.00min, m/z (ESI⁺) = 341.0 [M+H]⁺

[2825] N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-基)甲基]甲烷磺酰胺基}丁酰胺 (I-371)

[2826] 在后处理后, 以与一般步骤1 (一般方案19) 类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{[(四氢吡喃-4-基)甲基]氨基}丁酰胺 (I-319) 合成黄色结晶固体的标题化合物 (136mg, 纯度为86%, 36%)。将粗产物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2827] LC-MS (METCR1410) : 86% (UV), Rt=0.87min, m/z (ESI⁺) = 349.2 [M+H]⁺

[2828] 一般步骤2 (一般方案19) : 氧化

[2829] 3-(4-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 215)

[2830] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷

中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由3-(4-氯苯磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-363)合成无色油状的标题化合物(9mg,纯度为95%利用¹H NMR,11%)。

[2831] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.24(m,2H),0.53-0.59(m,2H),0.88-0.97(m,1H),1.40(d,J=7.2Hz,3H),3.05-3.14(m,2H),4.73-4.86(m,1H),5.59(d,J=9.1Hz,1H),6.80(br.s,1H),7.43-7.47(m,2H),7.75-7.80(m,2H)。

[2832] LC-MS(METCR1600):91%(UV),Rt=4.22min,m/z(ESI⁺)=345.0/347.0[M+H]⁺

[2833] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-氧代戊酰胺(FP 216)

[2834] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基戊酰胺(I-364)合成灰白色粉末的标题化合物(13mg,纯度为98%,7%)。

[2835] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.16-0.22(m,2H),0.49-0.57(m,2H),0.86-0.94(m,4H),1.54-1.67(m,1H),1.80-1.93(m,1H),2.99-3.14(m,2H),4.60-4.69(m,1H),5.56(d,J=9.8Hz,1H),6.74(br.s,1H),7.43-7.50(m,2H),7.51-7.56(m,1H),7.77-7.86(m,2H)。

[2836] LC-MS(METCR1600):98%(UV),Rt=4.26min,m/z(ESI⁺)=325.1[M+H]⁺

[2837] 3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-氧代己酰胺(FP 217)

[2838] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由3-苯磺酰胺基-N-(环丙基甲基)-2-羟基己酰胺(I-365)合成灰白色粉末的标题化合物(17mg,纯度为100%,7%)。

[2839] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.17-0.24(m,2H),0.50-0.59(m,2H),0.86(t,J=7.3Hz,3H),0.88-0.95(m,1H),1.30-1.45(m,2H),1.47-1.54(m,1H),1.70-1.80(m,1H),3.00-3.14(m,2H),4.63-4.73(m,1H),5.47(d,J=10.1Hz,1H),6.69(br.s,1H),7.45-7.49(m,2H),7.51-7.57(m,1H),7.80-7.87(m,2H)。

[2840] LC-MS(METCR1600):100%(UV),Rt=4.52min,m/z(ESI⁺)=339.1[M+H]⁺

[2841] 3-苯磺酰胺基-N-(环己基甲基)-2-氧代丁酰胺(FP 218)

[2842] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式,由3-苯磺酰胺基-N-(环己基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-366)合成灰白色粉末的标题化合物(61mg,纯度为98%,28%)。

[2843] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.90(qd,J=3.2,12.1Hz,2H),1.09-1.27(m,3H),1.39(d,J=7.2Hz,3H),1.41-1.48(m,1H),1.61-1.69(m,3H),1.70-1.77(m,2H),3.00-3.14(m,2H),4.75-4.85(m,1H),5.53(d,J=9.3Hz,1H),6.70(br.s,1H),7.45-7.50(m,2H),7.52-7.57(m,1H),7.82-7.86(m,2H)。

[2844] LC-MS(METCR1600):98%(UV),Rt=4.69min,m/z(ESI⁺)=353.1[M+H]⁺

[2845] N-(环丙基甲基)-3-(4-氟苯磺酰胺基)-2-氧代丁酰胺(FP 219)

[2846] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般

方案19)的方法B类似的方式,由N-(环丙基甲基)-3-(4-氟苯磺酰胺基)-2-羟基丁酰胺(I-367)合成无色油状的标题化合物(57mg,纯度为100%,23%)。

[2847] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.25 (m, 2H), 0.47-0.59 (m, 2H), 0.87-0.97 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.04-3.15 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 5.67 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.81-7.89 (m, 2H)。

[2848] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), R_t =3.96min, m/z (ESI⁺) = 329.1 [M+H]⁺

[2849] N-(环丙基甲基)-3-(2-甲氧基苯磺酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 220)

[2850] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(2-甲氧基苯磺酰胺基)丁酰胺(I-368)合成无色油状的标题化合物(42mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 25%)。

[2851] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.16-0.24 (m, 2H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.84-0.97 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.3Hz, 3H), 3.03-3.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.80-4.92 (m, 1H), 5.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.02 (td, J=0.9, 7.7Hz, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.86 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H)。

[2852] LC-MS (METCR1600): 92% (UV), R_t =3.94min, m/z (ESI⁺) = 341.1 [M+H]⁺

[2853] N-(环丙基甲基)-3-(N-甲基苯磺酰胺基)-2-氧代丁酰胺 (FP 221)

[2854] 在利用制备型LC(酸性pH值, 早洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-(N-甲基苯磺酰胺基)丁酰胺(I-369)合成黄色粘稠油状的标题化合物(71mg, 纯度为100%, 42%)。

[2855] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.17-0.26 (m, 2H), 0.47-0.58 (m, 2H), 0.89-1.00 (m, 1H), 1.31 (d, J=7.3Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.09-3.20 (m, 2H), 5.47 (q, J=7.3Hz, 1H), 6.80-6.94 (br. s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H)。

[2856] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), R_t =4.34min, m/z (ESI⁺) = 325.1 [M+H]⁺

[2857] 3-(N-苄基甲烷磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代丁酰胺 (FP 222)

[2858] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 10-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式, 由3-(N-苄基甲烷磺酰胺基)-N-(环丙基甲基)-2-羟基丁酰胺(I-370)合成绿色粉末的标题化合物(82mg, 纯度为100%, 76%)。

[2859] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.18-0.22 (m, 2H), 0.37-0.43 (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 1H), 1.26 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.01 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.39 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.53 (d, J=16.3Hz, 1H), 5.13 (q, J=7.2Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 8.77 (t, J=5.9Hz, 1H)。

[2860] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), R_t =4.27min, m/z (ESI⁺) = 339.2 [M+H]⁺

[2861] N-(环丙基甲基)-3-{N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基] 甲烷磺酰胺基}-2-氧代丁酰胺 (FP 223)

[2862] 在利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(5g Biotage Flash Si II柱体, 20-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤2(一般方案19)的方法B类似的方式, 由N-(环丙基甲基)-2-羟基-3-{N-[(四氢吡喃-4-

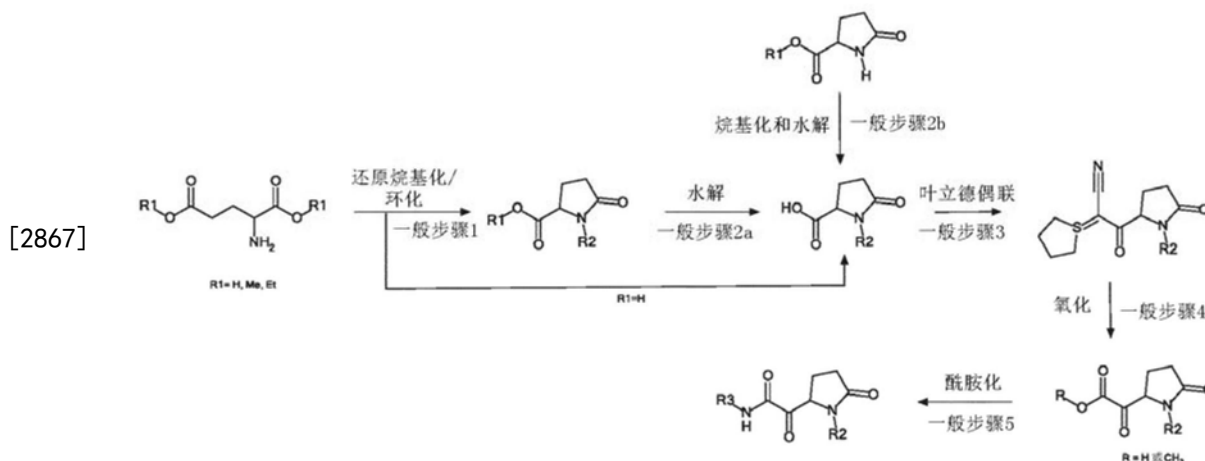
基]甲基]甲烷磺酰胺基}丁酰胺(I-371)合成黄色粘稠油状的标题化合物(55mg,纯度为98%,47%)。

[2863] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 0.13-0.21 (m, 2H), 0.36-0.41 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 1H), 1.02-1.16 (m, 2H), 1.35 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 4H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 2H), 5.00 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.70 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H)。

[2864] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 98% (UV), $R_t=2.44\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 347.2 [M+H] $^+$

[2865] 合成氧代吡咯烷类的路线:合成最终产物(FP 224-FP 369)

[2866] 一般方案20



[2868] 一般步骤1(一般方案20):还原胺化/环化

[2869] 方法A:使用硼氢化钠使谷氨酸环化

[2870] 1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-372)

[2871] 将谷氨酸一水合物(5.9g, 35.73mmol)溶解于2M NaOH(36mL)并在RT下搅拌15min,然后添加4-甲基-1,3-噻唑-2-甲醛(4.23mL, 39.32mmol)溶解于EtOH(10mL)的溶液,将反应物在RT下搅拌30min。使混合物冷却至0°C并添加硼氢化钠(405mg, 10.7mmol),使反应物升温至RT再搅拌4h。将混合物用EtOAc(3×20mL)洗涤,用浓HCl将水层酸化至~pH4,将所形成的沉淀物过滤,用Et₂O(70mL)洗涤,风干一夜。使固体悬浮于EtOH(30mL)中,在真空中浓缩。使残留物与EtOH(3×30mL)共沸3次以上,然后悬浮于EtOH(85mL)中,在回流下搅拌5h。然后使反应物冷却至RT,在真空中浓缩,以获得6.07g橙色固体的1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-372)(纯度为100%, 71%),将该固体在不作进一步纯化的情况下使用于一般步骤3。

[2872] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 2.15-2.25 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.48-2.59 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.62 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H)。

[2873] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), $R_t=0.68\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 241.1 [M+H] $^+$

[2874] 1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-373)

[2875] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(6.13g,纯度为98%, 75%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下使用于一般步骤3。

[2876] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 2.14-2.21 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.45-2.52 (m,

1H), 2.57-2.67 (m, 1H), 3.98 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.02 (dd, J=3.0, 9.4Hz, 1H), 5.15 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H)。

[2877] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.81min, m/z (ESI⁺) = 220.2 [M+H]⁺

[2878] 1-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-374)

[2879] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成无色固体的标题化合物 (1.50g, 纯度为99% 利用¹H NMR, 20%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2880] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 2.19-2.69 (m, 4H), 3.99-4.08 (m, 2H), 5.01 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.8Hz, 1H)。

[2881] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.94min, m/z (ESI⁺) = 272.0/274.0 [M+H]⁺

[2882] 1-[(4-氰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-375)

[2883] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成无色粉末的标题化合物 (980mg, 纯度为95%, 14%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2884] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 2.21-2.66 (m, 4H), 4.02 (dd, J=3.1, 8.8Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.4Hz, 1H), 5.06 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H)。

[2885] LC-MS (METCR1410): 95% (UV), Rt=0.78min, m/z (ESI⁺) = 245.1 [M+H]⁺

[2886] 1-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-376)

[2887] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成无色粉末的标题化合物 (738mg, 纯度为95% 利用¹H NMR, 9%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2888] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 2.17-2.60 (m, 4H), 4.09 (dd, J=3.3, 8.8Hz, 1H), 4.21 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.93 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H)。

[2889] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) = 272.0/274.0 [M+H]⁺

[2890] 1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-377)

[2891] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成灰白色粉末的标题化合物 (2.7g, 纯度为95%, 33%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2892] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.02 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 3H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.78 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 13.01 (br. s, 1H)。

[2893] LC-MS (METCR1410): 95% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) = 254.0, 256.1 [M+H]⁺

[2894] 1-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-378)

[2895] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成灰白色粉末的标题化合物 (1.0g, 纯度为98%, 50%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2896] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.91-1.98 (m, 1H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.29-2.36 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 2H), 4.85 (d, J=15.1Hz, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.6Hz, 1H)。

[2897] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.89min, m/z (ESI⁺) = 234.1 [M+H]⁺

[2898] 1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-379)

[2899] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(15.3g,纯度为99%,55%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2900] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.93-2.00 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 3H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.79 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 2H)。

[2901] LC-MS (METCR1410): 99% (UV), Rt=0.92min, m/z (ESI⁺) = 254.0/256.0 [M+H]⁺

[2902] 1-[(4-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-380)

[2903] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(11.0g,纯度为95%利用 ^1H NMR,40%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2904] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.10-2.19 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.50-2.67 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 2H), 5.03 (d, J=14.8Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H)。

[2905] LC-MS (METCR1603): 99% (UV), Rt=1.72min, m/z (ESI⁺) = 238.1 [M+H]⁺

[2906] 1-[(2-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-381)

[2907] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(15.3g,纯度为100%,55%),将该化合物不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2908] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.06-2.20 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.24 (d, J=14.8Hz, 1H), 5.10 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H)。

[2909] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 254.0/256.0 [M+H]⁺

[2910] 1-[(2-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-382)

[2911] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成棕黄色固体的标题化合物(9.7g,纯度为98%,37%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2912] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.09-2.21 (m, 1H), 2.21-2.37 (m, 4H), 2.42-2.53 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 3.93 (dd, J=2.5, 9.4Hz, 1H), 4.08 (d, J=14.9Hz, 1H), 5.09 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.07-7.25 (m, 4H)。

[2913] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 234.0 [M+H]⁺

[2914] 1-[(4-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-383)

[2915] 以与一般步骤1(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(18.2g,纯度为95%利用 ^1H NMR,68%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2916] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.11-2.19 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.91 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.01 (dd, J=3.1, 9.4Hz, 1H), 5.12 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 4H)。

[2917] LC-MS (METCR1410): 86% (UV), Rt=0.90min, m/z (ESI⁺) = 234.2 [M+H]⁺

[2918] (2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-384)

[2919] 以与一般步骤1a(一般方案20)的方法A类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(28.1g,纯度为91%,99%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2920] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.14-2.24 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 1H), 2.41-2.54 (m,

1H), 2.54-2.68 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 5.04 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 2H)。

[2921] LC-MS (METCR1410): 91% (UV), Rt=0.93min, m/z (ESI⁺) = 254.1/256.0 [M+H]⁺

[2922] 5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)甲基]吡咯烷-2-羧酸 (I-385)

[2923] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成灰白色粉末的标题化合物 (900mg, 纯度为90% 利用¹H NMR, 54%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2924] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 1.90-2.00 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 3H), 3.90-3.95 (m, 1H), 4.05 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.92 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H)。

[2925] LC-MS (METCR1410): 82% (UV), Rt=0.56min, m/z (ESI⁺) = 275.1 [M+H]⁺

[2926] 5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-2-羧酸 (I-386)

[2927] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成无色固体的标题化合物 (988mg, 纯度为99% 利用¹H NMR, 51%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2928] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ 2.18-2.62 (m, 4H), 4.17 (dd, J=4.3, 8.5Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.5Hz, 1H), 5.36 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=3.4Hz, 1H)。

[2929] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.45min, m/z (ESI⁺) = 227.1 [M+H]⁺

[2930] (2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-387)

[2931] 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法A类似的方式, 合成灰白色粉末的标题化合物 (20.5g, 纯度为90% 利用¹H NMR, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2932] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.89 (m, 1H), 2.16-2.34 (m, 3H), 3.63 (dd, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 3.91 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.86 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H)。

[2933] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.83min, m/z (ESI⁺) = 220.2 [M+H]⁺

[2934] 方法B: 使用NaBH₄使谷氨酸酯环化

[2935] 1-[(3-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-388)

[2936] 向谷氨酸二甲酯盐酸盐 (5.0g, 23.62mmol) 在1:1无水DCM:无水MeOH (80mL) 中的经搅拌悬浮液中, 添加TEA (3.6mL, 25.99mmol)、MgSO₄ (4.27g, 35.44mmol) 和3-甲酰基苯甲酰胺 (3.52g, 23.62mmol), 将混合物在RT下搅拌67h。将悬浮液过滤, 将固体用DCM (3×15mL) 洗涤。将各滤液合并, 在真空中浓缩, 将残留物溶解于干燥的MeOH (60mL)。使溶液冷却至0℃, 用硼氢化钠 (447mg, 11.81mmol) 进行一次性处理, 然后使其升温, 在RT下搅拌18h。将反应物在真空中浓缩, 将残留物分配在水 (30mL) 和DCM (50mL) 之间。将水层用DCM (3×50mL) 萃取, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。使残留物悬浮于MeOH (50mL) 中, 添加浓H₂SO₄ (5滴), 将悬浮液在回流下搅拌19h, 然后在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP KP-SIL柱体, 0-15% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化, 以提供4.16g粘稠黄色油状的1-[(3-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (纯度为

94%利用¹H NMR,60%)。

[2937] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ2.10 (ddt, J=3.3, 9.6, 13.1Hz, 1H), 2.28 (dq, J=9.3, 13.3Hz, 1H), 2.43 (ddd, J=3.6, 9.7, 17.0Hz, 1H), 2.58 (dt, J=9.2, 18.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.00 (dd, J=3.0, 9.2Hz, 1H), 4.14 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.97 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (dt, J=1.7, 7.2Hz, 1H)。

[2938] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=0.75min, m/z (ESI⁺) = 277.0 [M+H]⁺

[2939] 1-[(4-氨基酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-389)

[2940] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP Ultra柱体, 0-15% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法B类似的方式, 合成浅黄色粉末的标题化合物 (4.5g, 纯度为91%利用¹H NMR, 64%)。

[2941] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ2.11 (ddt, J=3.5, 9.6, 13.2Hz, 1H), 2.28 (dq, J=9.3, 13.3Hz, 1H), 2.44 (ddd, J=3.7, 9.7, 17.0Hz, 1H), 2.59 (dt, J=9.4, 17.8Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.98 (dd, J=3.1, 9.2Hz, 1H), 4.09 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.03 (d, J=15.1Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H)。

[2942] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=0.75min, m/z (ESI⁺) = 277.0 [M+H]⁺

[2943] 1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-390)

[2944] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP Ultra柱体, 0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤1 (一般方案20) 的方法B类似的方式, 合成黄色油状的标题化合物 (2.13g, 纯度为93%, 37%)。

[2945] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ1.04-1.16 (m, 2H), 1.41-1.61 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.18-2.33 (m, 3H), 2.74 (dd, J=6.5, 13.6Hz, 1H), 3.41 (dd, J=9.1, 13.7Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.29-4.35 (m, 1H)。

[2946] LC-MS (METCR1410): 93% (UV), Rt=1.01min, m/z (ESI⁺) = 226.2 [M+H]⁺

[2947] 方法C: 使用STAB使谷氨酸酯环化

[2948] 5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-391)

[2949] 向2-氨基戊二酸1,5-二甲酯盐酸盐 (2.84g, 13.40mmol) 和2-苯基乙醛 (1.5mL, 13.42mmol) 溶解于1,2-DCE (40mL) 的搅拌混合物中, 添加TEA (2mL, 14.35mmol)。在RT下在氮气气氛中将混合物搅拌1h。然后分批地添加STAB (4.25g, 20.06mmol), 在RT下在氮气气氛中将混合物搅拌17h。将反应物用DCM (25mL) 稀释, 用水 (2×65mL) 洗涤。将有机层分离, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供516mg灰白色固体的5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (纯度为100%, 16%)。

[2950] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.98-2.06 (m, 1H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.96-4.02 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.27-7.31 (m, 2H)。

[2951] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.72min, m/z (ESI⁺) = 248.1 [M+H]⁺

[2952] 1-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-392)

[2953] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 之后, 以与一般步骤1 (一般方案20) 方法C类似的方式, 合成黄色粘

稠油状的标题化合物(1.01g,纯度为96%,38%)。

[2954] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.19-1.32 (m, 2H), 1.36-1.50 (m, 3H), 1.54-1.67 (m, 2H), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 2H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.33 (tt, $J=2.4, 11.8\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.88-3.94 (m, 2H), 4.15-4.20 (m, 1H)。

[2955] LC-MS (METCR1410): 96% (UV), $R_t=0.84\text{min}$, m/z (ESI^+) = 256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2956] 1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-393)

[2957] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤1(一般方案20)的方法C类似的方式, 合成黄色粘稠油状的标题化合物(680mg, 纯度为75%, 24%)。

[2958] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.09-2.15 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.35-2.41 (m, 2H), 2.46-2.55 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.21 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.26 (m, 1H), 5.00 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.03 (s, 1H)。

[2959] LC-MS (METCR1410): 75% (UV), $R_t=0.78\text{min}$, m/z (ESI^+) = 239.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2960] 1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-394)

[2961] 在从Et₂O中沉淀之后, 以与一般步骤1(一般方案20)的方法C类似的方式, 合成棕黄色粉末的标题化合物(1.80g, 纯度为100%, 50%)。

[2962] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.02-2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.47-2.56 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.06-4.17 (m, 2H), 5.08 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.60 (m, 1H), 6.68 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H)。

[2963] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), $R_t=1.53\text{min}$, m/z (ESI^+) = 254.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[2964] 方法D: 使用NaCNBH₃使谷氨酸环化

[2965] 1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸乙酯 (I-395)

[2966] 在RT下向DL-谷氨酸一水合物(1.0g, 6.06mmol)和NaBH₃CN(571mg, 9.08mmol)在MeOH(10mL)中的经搅拌悬浮液中, 添加四氢-2H-吡喃-4-甲醛(0.69mL, 6.66mmol), 将反应物搅拌18h。将沉淀物过滤, 再用MeOH(2×10mL)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩, 使残留物悬浮于EtOH(15mL)中, 在回流下搅拌18h。使混合物冷却至RT, 添加浓H₂SO₄(20滴), 将反应物在回流下加热另外的18h, 然后冷却, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%TBME在庚烷中的梯度)进行纯化, 以提供261mg粘稠无色油状的5-氧代-1-[(4-磺酰胺基苯基)甲基]吡咯烷-2-羧酸乙酯(纯度为95%利用 ^1H NMR, 16%)。

[2967] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.10 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.40-1.46 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.19-2.35 (m, 3H), 2.71 (dd, $J=6.3, 13.8\text{Hz}$, 1H), 3.22 (td, $J=2.2, 11.7\text{Hz}$, 2H), 3.37 (dd, $J=8.6, 13.8\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.84 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 2H), 4.25-4.29 (m, 1H)。

[2968] 一般步骤2a(一般方案20): 水解

[2969] 方法A: 分离羧酸

[2970] 1-[(4-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-396)

[2971] 向1-[(4-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸甲酯(I-389)(91%, 4.58g, 15.08mmol)溶解于2:2:1THF:水:MeOH(45mL)的经搅拌溶液中, 添加氢氧化锂水合物

(949mg, 22.62mmol), 将悬浮液在RT下搅拌2h。用1N HCl (20mL) 将反应物酸化至pH=2, 然后用1:1IPNCHCl₃ (3×30mL) 萃取。将各有机层合并, 在硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩, 以提供3.29g灰白色固体的1-[(4-氨甲酰基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(纯度为99%利用¹H NMR, 82%)。

[2972] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ1.92-2.02 (m, 1H), 2.25-2.39 (m, 3H), 3.94 (dd, J=3.1, 8.7Hz, 1H), 3.98 (d, J=15.5Hz, 1H), 4.87 (d, J=15.5Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 13.03 (s, 1H)。

[2973] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), Rt=0.25min, m/z (ESI⁺) = 263.2 [M+H]⁺

[2974] 1-[(3-氨甲酰基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-397)

[2975] 以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法A类似的方式, 由1-[(3-氨甲酰基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-388) 合成灰白色粉末的标题化合物 (3.92g, 纯度为79%, 83%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2976] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ1.93-2.01 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 3H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.90 (d, J=15.3Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.96 (s, 1H)。

[2977] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), Rt=0.30min, m/z (ESI⁺) = 263.2 [M+H]⁺

[2978] 1-[2-(四氢吡喃-4-基) 乙基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-398)

[2979] 以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法A类似的方式, 由1-[2-(四氢吡喃-4-基) 乙基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-392) 合成黄色固体的标题化合物 (639mg, 纯度为90%, 63%), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2980] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.21-1.38 (m, 2H), 1.41-1.53 (m, 3H), 1.57-1.69 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.30-2.47 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.37 (tdd, J=2.3, 3.7, 11.8Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H)。

[2981] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), Rt=0.70min, m/z (ESI⁺) = 242.1 [M+H]⁺

[2982] 1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-399)

[2983] 除了将产物萃取入EtOAc外, 其余以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法A类似的方式, 由1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-390) 合成标题化合物, 以提供无色粘稠油 (971mg, 纯度为94%, 95%), 将该油在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2984] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ1.04-1.19 (m, 2H), 1.42-1.61 (m, 5H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 3H), 2.74 (dd, J=6.3, 13.6Hz, 1H), 3.44 (dd, J=9.2, 13.6Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 12.96 (br. s, 1H)。

[2985] LC-MS (METCR1410): 94% (UV), Rt=0.86min, m/z (ESI⁻) = 210.3 [M-H]⁻

[2986] 1-[(5-甲基噻吩-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-400)

[2987] 由以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法A类似的方式, 通过酸化水沉淀物的过滤, 由1-[(5-甲基噻吩-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-394) 合成标题化合物, 以提供棕黄色粉末 (1.25g, 纯度为93%, 76%)。将该粉末在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2988] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ2.13-2.22 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 1H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.55-2.65 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 2H), 5.18 (d, J=15.4Hz, 1H), 6.52-6.62 (m, 1H), 6.74

(d, J=3.4Hz, 1H)。

[2989] LC-MS (METCR1410) : 93% (UV), Rt=0.87min, m/z (ESI⁺) = 240.1 [M+H]⁺

[2990] 方法B: 分离羧酸锂盐

[2991] 锂(1+) 离子1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸盐 (I-401)

[2992] 向1-[(3-甲基异噁唑-5-基)甲基]-5-氧代-吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-393) 纯度为75%, 675mg, 2.12mmol) 溶解于1:1:1 THF:水:MeOH (15mL) 的搅拌溶液中, 添加氢氧化锂一水合物 (140mg, 3.34mmol), 将所形成的混合物在RT下搅拌1h。将反应物在真空中浓缩以获得黄色固体, 将该固体在4:1庚烷/EtOAc (10mL) 中研碎。将溶剂轻轻倒出, 将残留物在真空中干燥, 以提供644mg黄色固体的锂(1+) 离子1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸盐 (纯度为74%, 97%)。

[2993] ¹H NMR (500MHz, 氘氧化物) δ 1.96-2.03 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.47-2.58 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.30 (d, J=16.2Hz, 1H), 4.89 (d, J=16.2Hz, 1H), 6.28 (s, 1H)。

[2994] LC-MS (METCR1410) : 74% (UV), Rt=0.40-0.61min (2个峰), m/z (ESI⁺) = 225.2 [M+H]⁺

[2995] 锂(1+) 离子1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸盐 (I-402)

[2996] 以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法B类似的方式, 由1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸乙酯 (I-395) 合成灰白色粉末的标题化合物 (288mg, 纯度为80%, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2997] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.92-1.26 (m, 2H), 1.33-1.54 (m, 2H), 1.62-1.86 (m, 2H), 1.89-2.20 (m, 3H), 2.70-2.83 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 3H), 3.65 (dd, J=3.9, 8.1Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H)。

[2998] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), Rt=0.30-0.55min (多个峰), m/z (ESI⁻) = 226.2 [M-H]⁻

[2999] 锂(1+) 离子5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-羧酸盐 (I-403)

[3000] 以与一般步骤2a (一般方案20) 的方法B类似方式, 由5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-羧酸甲酯 (I-391) 合成黄色固体的标题化合物 (548mg, 纯度为94%, 定量), 将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3001] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 1.91-1.99 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H)。

[3002] LC-MS (METCR1603) : 94% (UV), Rt=1.10-1.80min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 234.2 [M+H]⁺

[3003] 一般步骤2b (一般方案20) : 烷基化与水解

[3004] 1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-404)

[3005] 向5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯 (1.0g, 6.99mmol) 溶解于DMF (6mL) 的冰冷却溶液中, 添加NaH (在矿物油中的60%分散液, 419mg, 10.48mmol), 将反应混合物在RT下搅拌20min。其后添加(溴甲基)环丙烷 (852μL, 8.38mmol), 将反应混合物在RT下搅拌1h。将混合物用水 (10mL) 淬灭再用DCM (20mL) 稀释。将水相分离, 用DCM (3×5mL) 萃取, 然后酸化至pH~1再用

DCM (3×10mL) 萃取。然后将合并的有机萃取物在真空中浓缩,以提供320mg暗褐色粘稠油状的1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(纯度为81%利用NMR,20%),将该油在不作任何进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3006] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.12-0.20 (m, 1H), 0.20-0.26 (m, 1H), 0.42-0.51 (m, 1H), 0.51-0.61 (m, 1H), 0.81-0.94 (m, 1H), 2.12-2.23 (m, 1H), 2.34-2.51 (m, 2H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.82 (dd, J=7.8, 14.3Hz, 1H), 3.66 (dd, J=6.7, 14.3Hz, 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H)。

[3007] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), R_t =0.25-1.00min (宽峰), m/z (ESI⁺) = 184.1 [M+H]⁺

[3008] 一般步骤3 (一般方案20): 叶立德偶联

[3009] 方法A: 使用羧酸进行偶联

[3010] 如在一般步骤4 (一般方案11a): 叶立德偶联中所描述的方法

[3011] 3-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈 (I-405)

[3012] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP Ultra柱体, 2-20% MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a)类似的方式, 由(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-387) 合成奶油色玻璃状的标题化合物 (2.96g, 纯度为100%, 99%)。

[3013] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.94 (ddt, J=3.9, 9.8, 13.4Hz, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.40 (ddd, J=4.2, 9.9, 16.7Hz, 1H), 2.48-2.66 (m, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 4.10 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.5, 9.0Hz, 1H), 4.83 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H)。

[3014] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), R_t =0.83min, m/z (ESI⁺) = 329.0 [M+H]⁺

[3015] 4-({2-[2-氰基-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基}甲基)苯甲酰胺 (I-406)

[3016] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP Ultra柱体, 0-20% MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a)类似的方式, 由1-[(4-氨基酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-396) 合成淡粉色粘性固体的标题化合物 (1.54g, 纯度为56%利用 ^1H NMR, 19%)。

[3017] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.96 (ddt, J=4.0, 9.8, 17.0Hz, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.25 (dq, J=8.8, 13.0Hz, 1H), 2.40 (ddd, J=4.1, 9.9, 16.8Hz, 1H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.63 (dt, J=9.2, 17.6Hz, 1H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.32 (dq, J=6.9, 12.4Hz, 2H), 4.30 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.42 (dd, J=3.4, 8.9Hz, 1H), 4.71 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.2Hz, 2H)。

[3018] LC-MS (METCR1410): 98% (UV), R_t =0.71min, m/z (ESI⁺) = 372.1 [M+H]⁺

[3019] 3-({2-[2-氰基-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基}甲基)苯甲酰胺 (I-407)

[3020] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP Ultra柱体, 0-20% MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a)类似的方式, 由1-[(3-氨基酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-397) 合成淡粉色粉末的标题化合物 (1.96g, 纯度为

69%利用¹H NMR,31%)。

[3021] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.97 (ddt, J=3.8, 9.9, 13.3Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.21 (ddd, J=8.6, 12.9, 18.6Hz, 1H), 2.40 (ddd, J=4.1, 10.0, 16.8Hz, 1H), 2.44-2.57 (m, 2H), 2.70 (dt, J=9.4, 17.5Hz, 1H), 3.01-3.17 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 2H), 4.36-4.43 (m, 2H), 4.65 (d, J=14.9Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (dt, J=1.4, 7.6Hz, 1H)。

[3022] LC-MS (METCR1410):100% (UV), Rt=0.73min, m/z (ESI⁺) = 372.1 [M+H]⁺

[3023] 3-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) (I-408)

[3024] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-15%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-373) 合成无色胶状的标题化合物 (1.41g, 纯度为90%利用¹H NMR, 91%)。

[3025] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.89-1.98 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.48-2.65 (m, 3H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.25-3.37 (m, 2H), 4.09 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.42 (dd, J=3.5, 8.9Hz, 1H), 4.83 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H)。

[3026] LC-MS (METCR1410):99% (UV), Rt=0.83min, m/z (ESI⁺) = 329.0 [M+H]⁺

[3027] 3-[(2S)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-409)

[3028] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 合成作为褐色胶状的标题化合物 (657mg, 纯度为89%利用¹H NMR, 78%)。

[3029] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.89-1.98 (m, 1H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 3H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.08-4.12 (m, 1H), 4.43 (dd, J=3.5, 8.9Hz, 1H), 4.83 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H)。

[3030] LC-MS (METCR1410):98% (UV), Rt=0.83min, m/z (ESI⁺) = 329.1 [M+H]⁺

[3031] 3-{1-[(4-氯-3-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-410)

[3032] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-10%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-[(4-氯-3-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-374) 合成无色粉末的标题化合物 (1.57g, 纯度为97%, 73%)。

[3033] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ1.90-2.13 (m, 3H), 2.23-2.46 (m, 2H), 2.48-2.68 (m, 3H), 3.13-3.25 (m, 2H), 3.30-3.43 (m, 2H), 4.12 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.41 (dd, J=3.5, 8.7Hz, 1H), 4.72 (d, J=15.2Hz, 1H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.32 (t, J=7.8Hz, 1H)。

[3034] LC-MS (METCR1410):97% (UV), Rt=0.94min, m/z (ESI⁺) = 381.0/383.1 [M+H]⁺

[3035] 4-({2-[2-氰基-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基} 甲基) 苯甲腈 (I-411)

[3036] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(4-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-375)合成无色粉末的标题化合物(1.16g,纯度为96%,79%)。

[3037] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.96-2.14(m,3H),2.27-2.47(m,2H),2.51-2.68(m,3H),3.11-3.21(m,2H),3.30-3.41(m,2H),4.19(d,J=15.6Hz,1H),4.43(dd,J=3.5,8.7Hz,1H),4.81(d,J=15.6Hz,1H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.60(d,J=8.3Hz,2H)。

[3038] LC-MS(METCR1410):96%(UV), $R_t=0.83\text{min}$, m/z (ESI⁺)=354.1[M+H]⁺

[3039] 3-{1-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-412)

[3040] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-10%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-376)合成无色结晶固体的标题化合物(855mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,74%)。

[3041] ^1H NMR(250MHz,氯仿-d) δ 1.85-1.97(m,1H),2.06-2.26(m,2H),2.26-2.47(m,2H),2.47-2.68(m,3H),3.21-3.45(m,4H),4.14(d,J=15.1Hz,1H),4.42(dd,J=3.9,8.5Hz,1H),4.78(d,J=15.1Hz,1H),7.00-7.15(m,2H),7.23-7.29(m,1H)。

[3042] LC-MS(METCR1410):94%(UV), $R_t=0.93\text{min}$, m/z (ESI⁺)=381.2/383.0[M+H]⁺

[3043] 3-{1-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-413)

[3044] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-398)合成褐色粘稠油状的标题化合物(756mg,纯度为92%利用 ^1H NMR,77%)。

[3045] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.19-1.34(m,2H),1.40-1.47(m,3H),1.56-1.62(m,1H),1.63-1.69(m,1H),1.88-1.97(m,1H),2.06-2.17(m,2H),2.23-2.37(m,2H),2.43-2.54(m,1H),2.55-2.69(m,2H),2.77-2.86(m,1H),3.29-3.40(m,4H),3.41-3.49(m,2H),3.71(dt,J=7.8,14.0Hz,1H),3.88-3.95(m,2H),4.55-4.61(m,1H)。

[3046] LC-MS(METCR1410):100%(UV), $R_t=0.78\text{min}$, m/z (ESI⁺)=351.1[M+H]⁺

[3047] 3-{1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-414)

[3048] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化(100g SNAP Ultra柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-377)合成无色胶状的标题化合物(2.00g,纯度为99%,92%)。

[3049] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.78-1.85(m,1H),1.94-2.09(m,2H),2.15-2.35(m,5H),3.00-3.13(m,2H),3.52-3.59(m,2H),3.84(d,J=15.4Hz,1H),4.24(dd,J=3.5,8.8Hz,1H),4.68(d,J=15.4Hz,1H),7.13-7.18(m,1H),7.23-7.26(m,1H),7.31-7.37(m,2H)。

[3050] LC-MS (METCR1410) :99% (UV) ,Rt=0.96min,m/z (ESI⁺) =363.1 [M+H]⁺

[3051] 3-{1-[(3-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-415)

[3052] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(3-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-378)合成橙色胶状的标题化合物(854mg,纯度为85%利用¹H NMR,50%)。

[3053] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 1.60 (s, 3H) , 1.89-1.96 (m, 1H) , 2.02-2.11 (m, 2H) , 2.21-2.30 (m, 1H) , 2.36-2.43 (m, 1H) , 2.51-2.63 (m, 3H) , 3.16-3.22 (m, 2H) , 3.30-3.38 (m, 2H) , 4.00 (d, J=14.8Hz, 1H) , 4.42 (dd, J=3.6, 9.0Hz, 1H) , 4.84 (d, J=14.8Hz, 1H) , 6.99-7.08 (m, 3H) , 7.18 (t, J=7.5Hz, 1H) 。

[3054] LC-MS (METCR1410) :99% (UV) ,Rt=0.90min,m/z (ESI⁺) =343.0 [M+H]⁺

[3055] 3-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-416)

[3056] 在与EtOAc共沸之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-399)合成褐色胶状的标题化合物(1.72g,纯度为70%利用¹H NMR,87%)。

[3057] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.06-1.15 (m, 2H) , 1.22-1.29 (m, 6H) , 1.42-1.61 (m, 5H) , 1.63-1.71 (m, 1H) , 1.74-1.83 (m, 1H) , 2.00-2.08 (m, 2H) , 2.11-2.26 (m, 2H) , 2.26-2.35 (m, 2H) , 2.52-2.58 (m, 1H) , 3.39 (dd, J=9.2, 13.6Hz, 1H) , 4.40-4.51 (m, 1H) 。

[3058] LC-MS (METCR1410) :95% (UV) ,Rt=0.89min,m/z (ESI⁺) =321.1 [M+H]⁺

[3059] 3-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-417)

[3060] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(100g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-25%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-379)合成橙色胶状的标题化合物(2.34g,纯度为81%利用¹H NMR,71%)。

[3061] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.78-1.84 (m, 1H) , 2.00-2.07 (m, 2H) , 2.15-2.22 (m, 1H) , 2.25-2.33 (m, 4H) , 3.02-3.12 (m, 2H) , 3.53-3.59 (m, 2H) , 3.81 (d, J=15.3Hz, 1H) , 4.22 (dd, J=3.5, 8.8Hz, 1H) , 4.68 (d, J=15.3Hz, 1H) , 7.20-7.23 (m, 2H) , 7.37-7.40 (m, 2H) 。

[3062] LC-MS (METCR1410) :94% (UV) ,Rt=0.92min,m/z (ESI⁺) =363.0/365.0 [M+H]⁺

[3063] 3-{1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-418)

[3064] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-25%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-380)合成橙色粘稠油状的标题化合物(2.41g,纯度为90%利用¹H NMR,87%)。

[3065] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ 1.89-1.95 (m, 1H) , 2.03-2.10 (m, 2H) , 2.20-2.28 (m, 1H) , 2.34-2.41 (m, 1H) , 2.49-2.63 (m, 3H) , 3.13-3.20 (m, 2H) , 3.32-3.39 (m, 2H) , 4.07 (d, J

=14.9Hz, 1H), 4.39 (dd, J=3.4, 8.9Hz, 1H), 4.74 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H)。

[3066] LC-MS (METCR1410): 99% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 347.1 [M+H]⁺

[3067] 3-{1-[(2-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-419)

[3068] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-[(2-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-381) 合成橙色胶状的标题化合物 (1.22g, 纯度为95% 利用¹H NMR, 73%)。

[3069] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.90-1.99 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 3H), 3.20-3.33 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 4.20 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.7, 8.9Hz, 1H), 4.98 (d, J=15.4Hz, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H)。

[3070] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.88min, m/z (ESI⁺) = 363.0 [M+H]⁺

[3071] 3-{1-[(2-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-420)

[3072] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上进行纯化 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-[(2-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-382) 合成橙色胶状的标题化合物 (923mg, 纯度为96% 利用¹H NMR, 59%)。

[3073] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91 (ddt, J=3.6, 9.8, 13.1Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.47-2.63 (m, 3H), 3.09-3.21 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 4.18 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.33 (dd, J=3.2, 9.0Hz, 1H), 4.80 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 3H), 7.15-7.19 (m, 1H)。

[3074] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.11min, m/z (ESI⁺) = 343.2 [M+H]⁺

[3075] 3-{1-[(4-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-421)

[3076] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (100g SNAP-KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-[(4-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-383) 合成橙色粘稠油状的标题化合物 (1.14g, 纯度为85% 利用¹H NMR, 67%)。

[3077] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.87-1.95 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 1H), 2.49-2.62 (m, 3H), 3.14-3.22 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 2H), 3.99 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.39 (dd, J=3.5, 9.0Hz, 1H), 4.82 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 4H)。

[3078] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.90min, m/z (ESI⁺) = 343.1 [M+H]⁺

[3079] 3-{1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-422)

[3080] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (325g SNAP-KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚

烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-372)合成橙色胶状的标题化合物(6.31g,纯度为62%利用¹H NMR,90%)。

[3081] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.89-1.98(m,1H),2.01-2.15(m,3H),2.29-2.35(m,1H),2.37-2.39(m,3H),2.41-2.49(m,1H),2.52-2.60(m,2H),3.27-3.36(m,2H),3.39-3.47(m,2H),4.16(d,J=15.9Hz,1H),4.54-4.61(m,1H),5.17(d,J=15.9Hz,1H),6.79(s,1H)。

[3082] LC-MS(METCR1410):99%(UV),Rt=0.79min,m/z(ESI⁺)=350.1[M+H]⁺

[3083] 3-[(2R)-1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-423)

[3084] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(340g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由(2R)-1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-384)合成橙色胶状的标题化合物(3.70g,纯度为79%利用¹H NMR,75%)。

[3085] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.89-1.98(m,1H),2.04-2.11(m,2H),2.18-2.30(m,1H),2.33-2.42(m,1H),2.46-2.66(m,3H),3.07-3.18(m,2H),3.28-3.39(m,2H),4.19(d,J=15.0Hz,1H),4.41(dd,J=3.3,8.9Hz,1H),4.66(d,J=15.0Hz,1H),7.17-7.21(m,2H),7.24-7.28(m,2H)。

[3086] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.92min,m/z(ESI⁺)=363.0[M+H]⁺

[3087] 3-氧代-3-{5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基) 甲基] 吡咯烷-2-基}-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-424)

[3088] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-20%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,除了用IPA:CHCl₃(1:3)萃取外,其余以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基) 甲基] 吡咯烷-2-羧酸(I-385)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(530mg,纯度为80%利用¹H NMR,37%)。

[3089] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.91-2.16(m,4H),2.18-2.43(m,2H),2.44-2.73(m,4H),3.29-3.42(m,2H),4.29(d,J=15.1Hz,1H),4.44-4.52(m,3H),4.86(d,J=15.2Hz,1H),6.62(b.s,1H),7.36(d,J=7.7Hz,1H),7.42(s,1H),7.81(d,J=7.8Hz,1H)。

[3090] LC-MS(METCR1410):92%(UV),Rt=0.70min,m/z(ESI⁺)=384.1[M+H]⁺

[3091] 3-氧代-3-{5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基) 甲基] 吡咯烷-2-基}-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-425)

[3092] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上25g SNAP KP-SIL柱体,0-15%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,除了用IPA:CHCl₃(1:3)萃取外,其余以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基) 甲基]-吡咯烷-2-羧酸(I-386)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(587mg,纯度为80%利用¹H NMR,33%)。

[3093] ¹H NMR(250MHz,氯仿-d) δ1.87-1.99(m,1H),2.03-2.16(m,2H),2.28-2.61(m,5H),3.29-3.45(m,4H),4.29(d,J=15.9Hz,1H),4.56-4.64(m,1H),5.20(d,J=15.9Hz,1H),7.28(d,J=3.3Hz,1H),7.66(d,J=3.3Hz,1H)。

[3094] LC-MS(METCR1410):100%(UV),Rt=0.72min,m/z(ESI⁺)=336.0[M+H]⁺

[3095] 3-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1λ⁴-硫杂环戊烷-1-亚基)

丙腈 (I-426)

[3096] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-50%MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用离子交换快速柱色谱法 (5g Isolute SCX-2柱体, 1:1DCM/MeOH洗脱液) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-404) 合成褐色粘稠油状的标题化合物 (410mg, 纯度为94%, 82%)。

[3097] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.14-0.24 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 1H), 0.57-0.67 (m, 1H), 0.80-0.94 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.51-2.75 (m, 5H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 2H), 3.63 (dd, $J=6.8, 14.3\text{Hz}$, 1H), 4.91 (dd, $J=3.4, 9.2\text{Hz}$, 1H)。

[3098] LC-MS (METCR1410) : 94% (UV), $R_t=0.79\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 293.1 [M+H]⁺

[3099] 3-{1-[(5-甲基噻吩-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-427)

[3100] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-50%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-[(5-甲基噻吩-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-400) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (1.80g, 纯度为80%利用 ^1H NMR, 86%)。

[3101] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.81-1.93 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.42-2.65 (m, 3H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.19-3.33 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=2.8, 15.3\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.57 (m, 1H), 4.97 (dd, $J=4.3, 15.3\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.65 (s, 1H)。

[3102] LC-MS (METCR1410) : 99% (UV), $R_t=0.89\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 349.1 [M+H]⁺

[3103] 3-氧代-3-(5-氧代-1-苯基吡咯烷-2-基)-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-428)

[3104] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP Ultra柱体, 0-20%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 合成灰白色泡沫的标题化合物 (1.43g, 纯度为99%, 92%)。

[3105] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 2.00-2.14 (m, 3H), 2.43-2.63 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 5.18 (dd, $J=8.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H)。

[3106] LC-MS (METCR1410) : 99% (UV), $R_t=0.82\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 315.1 [M+H]⁺

[3107] 方法B: 使用羧酸锂盐进行偶联

[3108] 3-{1-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈 (I-429)

[3109] 向5-氧代-1-(四氢吡喃-4-亚甲基) 吡咯烷-2-羧酸 (I-402) (纯度为80%, 287mg, 1.01mmol)、DIPEA (387 μL , 2.22mmol) 和HATU (461mg, 1.21mmol) 溶解于DCM (5mL) 的经搅拌溶液中添加1-(氰基甲基) 硫杂环戊烷-1-溴化物 (纯度为90%, 304mg, 1.31mmol, 利用在WO 2014/154829中所概述的步骤合成), 将混合物在RT下搅拌18h。然后使反应物冷却至0 $^{\circ}\text{C}$, 用1N HCl (4mL) 淬灭。使各相分离, 将水层用DCM (8mL) 洗涤, 将有机层合并, 用1M HCl (2 \times

8mL)、饱和NaHCO₃(8mL)、盐水(8mL)洗涤,然后在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化,以提供95mg无色粘稠油状的3-{1-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-429)(纯度为98%,27%)。

[3110] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.01-1.11(m,1H),1.12-1.19(m,1H),1.41-1.48(m,1H),1.48-1.54(m,1H),1.67-1.85(m,2H),1.99-2.10(m,2H),2.14-2.26(m,3H),2.27-2.35(m,2H),3.10-3.25(m,5H),3.35-3.47(m,1H),3.55-3.65(m,2H),3.77-3.85(m,2H),4.38-4.45(m,1H)。

[3111] LC-MS(METCR1410):98%(UV),Rt=0.73min,m/z(ESI⁺)=337.1[M+H]⁺

[3112] 3-{1-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-430)

[3113] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3(一般方案20)的方法B类似的方式,由锂(1+)离子-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-羧酸盐(I-401)合成褐色粘稠油状的标题化合物(480mg,纯度为66%利用¹H NMR,46%)。

[3114] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.93-2.00(m,1H),2.06-2.14(m,2H),2.26(s,3H),2.30-2.41(m,2H),2.46-2.55(m,1H),2.55-2.66(m,2H),3.33-3.40(m,2H),3.40-3.48(m,2H),4.20(d,J=16.0Hz,1H),4.56-4.60(m,1H),4.85(d,J=16.0Hz,1H),6.02(s,1H)。

[3115] LC-MS(METCR1410):97%(UV),Rt=0.73min,m/z(ESI⁺)=334.1[M+H]⁺

[3116] 3-氧代-3-[5-氧代-1-(2-苄基乙基) 吡咯烷-2-基]-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-431)

[3117] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)纯化之后,以与一般步骤3(一般方案20)的方法B类似的方式,由锂(1+)离子5-氧代-1-(2-苄基乙基) 吡咯烷-2-羧酸盐(I-403)合成橙色粘稠油状的标题化合物(358mg,纯度为90%¹H NMR,44%)。

[3118] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.85-1.93(m,1H),2.05-2.16(m,2H),2.18-2.35(m,2H),2.44-2.53(m,1H),2.56-2.67(m,2H),2.74-2.83(m,1H),2.84-2.92(m,1H),2.97-3.06(m,1H),3.29-3.39(m,2H),3.39-3.48(m,2H),3.92-4.00(m,1H),4.49(dd,J=3.7,8.7Hz,1H),7.19-7.24(m,3H),7.27-7.31(m,2H)。

[3119] LC-MS(METCR1603):100%(UV),Rt=3.22min,m/z(ESI⁺)=343.1[M+H]⁺

[3120] 一般步骤4(一般方案20):氧化

[3121] 如在一般步骤6(一般方案11a):氧化中所描述的方法

[3122] 方法A:将过硫酸氢钾氧化成酮酸

[3123] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)

[3124] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基) 丙腈(I-408)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(1.12g,纯度为50%利用¹H NMR估计,59%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3125] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433)

[3126] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由3-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-405)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(587mg,纯度为60%利用¹H NMR估计,71%),将该油在不纯化的情况下用于下一步骤。

[3127] 2-[(2S)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-434)

[3128] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-[(2S)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-409)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(511mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,58%),将该油在不纯化的情况下用于下一步骤。

[3129] 2-{1-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-435)

[3130] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-410)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(221mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,收率70%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3131] 2-{1-[(4-氰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-436)

[3132] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由4-({2-[2-氰基-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基}甲基)苯甲腈(I-411)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(195mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,63%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3133] 2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437)

[3134] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-417)合成标题化合物,以提供黄色的胶(1.69g,纯度为67%利用¹H NMR估计,73%),将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3135] 2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-438)

[3136] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-414)合成标题化合物,以提供黄色的胶(198mg,纯度为55%利用¹H NMR估计,71%),将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3137] 2-{1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-439)

[3138] 在用1N HCl淬灭反应之后在用1:1IPA:CHCl₃萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代-吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-429)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(62mg,纯度为40%利用¹H NMR估计,35%),将该油在不纯化的情况下用于下一步骤。

[3139] 2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-440)

[3140] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-[1-(环戊基甲基)-5-氧代-吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-416)合成标题化合物,以提供灰白色的胶(316mg,纯度为55%利用¹H NMR估计,

83%)，将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3141] 2-{1-[(4-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-441)

[3142] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(4-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-418)合成标题化合物，以提供无色粘稠油(2.10g,纯度为60%利用 ^1H NMR估计,76%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3143] 2-氧代-2-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-基]乙酸 (I-442)

[3144] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-氧代-3-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)-吡咯烷-2-基]-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-431)合成标题化合物，以提供自由流动的橙色油(330mg,纯度为70%利用 ^1H NMR估计,93%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3145] 2-{1-[(2-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-443)

[3146] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(2-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-419)合成标题化合物，以提供灰白色粘稠油(563mg,纯度为70%，利用 ^1H NMR估计,89%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3147] 2-{1-[(2-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-444)

[3148] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(2-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-420)合成标题化合物，以提供灰白色粘稠油(462mg,纯度为70%利用 ^1H NMR估计,88%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3149] 2-{1-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-445)

[3150] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-415)合成标题化合物，以提供灰白色粘稠油(380mg,纯度为60%利用 ^1H NMR估计,88%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3151] 2-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-446)

[3152] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(4-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-421)合成标题化合物，以提供橙色粘稠油(384mg,纯度为50%利用 ^1H NMR估计,85%)，将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3153] 2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-447)

[3154] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-423)合成标题化合物，以提供橙色的结晶固体(3.17g,纯度为55%利用 ^1H NMR估计,77%)，将该结晶固体在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3155] 2-{1-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-448)

[3156] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前，以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式，由3-{1-[(4-氯-2-氟苯基)-甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-

1-亚基)丙腈(I-412)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(173mg,纯度为75%利用¹H NMR估计,82%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3157] 2-氧代-2-{5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基)甲基]吡咯烷-2-基}乙酸(I-449)

[3158] 在用1N HCl淬灭反应之后在用1:1IPA:CHCl₃萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-氧代-3-{5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基)甲基]吡咯烷-2-基}-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-424)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(261mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,78%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3159] 2-{1-[(4-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-450)

[3160] 在用1N HCl淬灭反应之后在用1:1IPA:CHCl₃萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由4-({2-[2-氰基-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基}甲基)苯甲酰胺(I-406)合成标题化合物,以提供浅黄色泡沫状固体(436mg,纯度为40%利用¹H NMR估计,52%),将该固体在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3161] 2-{1-[(3-氨甲酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-451)

[3162] 在用1N HCl淬灭反应之后在用1:1IPA:CHCl₃萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-({2-[2-氰基-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)乙酰基]-5-氧代吡咯烷-1-基}甲基)苯甲酰胺(I-407)合成标题化合物,以提供浅黄色的固体(722mg,纯度为47%利用¹H NMR估计,74%),将该固体在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3163] 2-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-452)

[3164] 在用1N HCl淬灭反应之后在用1:1IPA:CHCl₃萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-426)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(210mg,纯度为40%利用¹H NMR估计,30%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3165] 2-{1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-453)

[3166] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-427)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(400mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,69%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3167] 2-氧代-2-(5-氧代-1-苯基吡咯烷-2-基)乙酸(I-454)

[3168] 在用1N HCl淬灭反应物之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-氧代-3-(5-氧代-1-苯基吡咯烷-2-基)-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-428)合成标题化合物,以提供黄色的胶(1.54g,纯度为50%利用¹H NMR估计,72%),将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3169] 2-{1-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-455)

[3170] 在用1N HCl淬灭反应之后在萃取之前,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,由3-{1-[2-(四氢吡喃-4-基)乙基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-413)合成标题化合物,以提供黄色的胶(435mg),将该胶在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3171] 方法B:将m-CPBA氧化成酮酯

[3172] 2-[1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸甲酯(I-456)

[3173] 向3-{1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-3-氧代-2-[(1E)-1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基]丙腈(I-422,纯度为62%,1.0g,1.77mmol)溶解于无水MeOH(15mL)的冰冷却经搅拌溶液中,添加m-CPBA(纯度为70%,875mg,3.55mmol),在RT下在氮气气氛中将混合物搅拌2h。添加另外的m-CPBA(400mg,2.32mmol),继续在RT下搅拌另外的1h。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,用1M Na₂S₂O₃(40mL)接着用饱和NaHCO₃(40mL)洗涤。将有机层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩,以获得403mg橙色油状的2-[1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸甲酯(纯度为50%,利用¹H NMR估计,40%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3174] 2-氧代-2-{5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-2-基}乙酸甲酯(I-457)

[3175] 以与一般步骤4(一般方案20)的方法B类似的方式,由3-氧代-3-{5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基)甲基]吡咯烷-2-基}-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-425)合成无色粘稠油状的标题化合物(164mg,纯度为50%利用¹H NMR估计,65%),将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3176] 一般步骤5(一般方案20):酰胺化

[3177] 方法A:T3P偶联

[3178] 如在一般步骤6(一般方案11a)的方法A:偶联中所描述的方法

[3179] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 224)

[3180] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的固体(45mg,纯度为100%,27%)。

[3181] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.21-0.27(m,2H),0.54-0.60(m,2H),0.91-1.02(m,1H),1.92-2.03(m,1H),2.38-2.49(m,3H),3.13(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),3.94(d,J=14.9Hz,1H),4.95-5.01(m,1H),5.04(d,J=14.9Hz,1H),6.87-6.98(m,1H),7.13-7.18(m,2H),7.24-7.32(m,3H)。

[3182] LC-MS(METCR1603):100%(UV),Rt=3.63min,m/z(ESI⁺)=301.3[M+H]⁺

[3183] 2-[(2S)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 225)

[3184] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-[(2S)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-434)合成标题化合物,以获得灰白色的固体(59mg,纯度为100%,39%)。

[3185] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.19-0.29(m,2H),0.53-0.62(m,2H),0.91-1.01(m,1H),1.93-2.03(m,1H),2.38-2.49(m,3H),3.13(dd,J=5.9,7.1Hz,2H),3.94(d,J=14.9Hz,1H),4.95-5.01(m,1H),5.04(d,J=14.9Hz,1H),6.88-6.98(m,1H),7.13-7.17(m,2H),7.23-7.32(m,3H)。

[3186] LC-MS(METCR1603):100%(UV),Rt=3.66min,m/z(ESI⁺)=301.3[M+H]⁺

[3187] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-[2-(吡啶-4-基)乙基]乙酰胺(FP 226)

[3188] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-5%MeOH在EtOAc中

的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(39mg,纯度为97%,44%)。

[3189] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.87-1.93 (m, 1H), 2.38-2.47 (m, 3H), 2.85 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.57 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 5.00 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 4H), 7.25-7.30 (m, 3H), 8.51-8.57 (m, 2H)。

[3190] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), R_t =3.22min, m/z (ESI⁺) = 352.3 [M+H]⁺

[3191] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-[2-(吡嗪-2-基)乙基]乙酰胺 (FP 227)

[3192] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-5%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(54mg,纯度为98%,37%)。

[3193] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91-1.97 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 3H), 3.05-3.08 (m, 2H), 3.74 (q, J=6.2Hz, 2H), 3.90 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.04 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.62-7.70 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 2H), 8.54 (dd, J=1.6, 2.4Hz, 1H)。

[3194] LC-MS (METCR1603): 98% (UV), R_t =3.06min, m/z (ESI⁺) = 353.2 [M+H]⁺

[3195] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-[3-(吡啶-4-基)丙基]乙酰胺 (FP 228)

[3196] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0.5-20%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(29mg,纯度为90%利用 ^1H NMR,12%)。

[3197] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.86-2.01 (m, 3H), 2.38-2.50 (m, 3H), 2.61-2.68 (m, 2H), 3.31 (qd, J=2.1, 7.0Hz, 2H), 3.94 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 5.01 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.91 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 4H), 7.22-7.32 (m, 3H), 8.52 (d, J=5.7Hz, 2H)。

[3198] LC-MS (METCR1603): 96% (UV), R_t =3.03min, m/z (ESI⁺) = 366.5 [M+H]⁺

[3199] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-[3-(1,3-噻唑-2-基)丙基]乙酰胺 (FP 229)

[3200] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,20-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(70mg,纯度为98%利用 ^1H NMR,24%)。

[3201] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91-2.01 (m, 1H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.36-2.50 (m, 3H), 3.10 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 5.04 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.72 (d, J=3.3Hz, 1H)。

[3202] LC-MS (METCR1603) :100% (UV) ,Rt=3.49min,m/z (ESI⁺) =372.2[M+H]⁺

[3203] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-[(吡啶-2-基)甲基]乙酰胺 (FP 230)

[3204] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,20-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-5%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色的胶(7mg,纯度为97%利用¹H NMR,3%)。

[3205] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.96-2.06 (m, 1H) , 2.39-2.49 (m, 3H) , 3.93 (d, J=14.9Hz, 1H) , 4.55 (d, J=5.3Hz, 2H) , 4.96-5.04 (m, 1H) , 5.07 (d, J=14.9Hz, 1H) , 7.13-7.17 (m, 2H) , 7.19-7.31 (m, 5H) , 7.69 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H) , 8.04-8.10 (m, 1H) , 8.56-8.62 (m, 1H) 。

[3206] LC-MS (METCR1603) :100% (UV) ,Rt=3.30min,m/z (ESI⁺) =338.3[M+H]⁺

[3207] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-[3-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 231)

[3208] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-15%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色胶(54mg,纯度为95%利用¹H NMR,19%)。

[3209] ¹H NMR (250MHz, 氯仿-d) δ1.89-2.01 (m, 1H) , 2.02-2.11 (m, 2H) , 2.29-2.50 (m, 9H) , 3.35 (q, J=6.4Hz, 2H) , 3.91 (d, J=14.9Hz, 1H) , 4.04 (t, J=6.3Hz, 2H) , 4.88-4.97 (m, 1H) , 5.04 (d, J=14.9Hz, 1H) , 7.10-7.22 (m, 2H) , 7.22-7.33 (m, 3H) , 7.44-7.57 (m, 1H) 。

[3210] LC-MS (METCR1603) :100% (UV) ,Rt=3.00min,m/z (ESI⁺) =384.3[M+H]⁺

[3211] 2-{1-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 232)

[3212] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氯-3-氟苯基)-甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-435)合成标题化合物,以获得无色结晶固体(62mg,纯度为99%,49%)。

[3213] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ0.58-0.62 (m, 2H) , 0.85-0.89 (m, 2H) , 1.99-2.05 (m, 1H) , 2.41-2.50 (m, 3H) , 2.74-2.80 (m, 1H) , 3.93 (d, J=15.2Hz, 1H) , 4.91 (d, J=15.2Hz, 1H) , 4.98-5.01 (m, 1H) , 6.86-6.92 (m, 2H) , 6.97 (dd, J=1.9, 9.5Hz, 1H) , 7.32 (t, J=7.8Hz, 1H) 。

[3214] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :99% (UV) ,Rt=2.71min,m/z (ESI⁺) =339.1/341.1[M+H]⁺

[3215] 2-{1-[(4-氰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺 (FP 233)

[3216] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化接着与氯仿(×2)共沸之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-436)合成标题化合物,以获得无色的玻璃状物(78mg,纯

度为99%,66%)。

[3217] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.22-0.27 (m, 2H), 0.55-0.61 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 2.42-2.51 (m, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 4.02 (d, $J=15.5\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.05 (m, 2H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (dd, $J=1.5, 8.2\text{Hz}$, 2H)。

[3218] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), $R_t=2.40\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 326.1 [M+H]⁺

[3219] 2-{1-[(4-氯-2-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 234)

[3220] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 50-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯-2-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-448) 合成标题化合物, 以获得无色粉末 (75mg, 纯度为97%, 50%)。

[3221] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.60-0.64 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.76-2.82 (m, 1H), 4.08 (d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 5.02 (dd, $J=3.9, 9.5\text{Hz}$, 1H), 6.92 (br. s, 1H), 7.05 (dd, $J=2.0, 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=1.8, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)。

[3222] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 97% (UV), $R_t=2.69\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 339.1/341.1 [M+H]⁺

[3223] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]-2-氧代乙酰胺 (FP 235)

[3224] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用游离碱形式的胺由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得灰白色的玻璃状物 (24mg, 纯度为100%, 8%)。

[3225] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.29-1.38 (m, 2H), 1.56-1.60 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 3H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.38 (dt, $J=2.0, 11.8\text{Hz}$, 2H), 3.97-4.02 (m, 3H), 4.90 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H)。

[3226] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.61\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 379.1/381.1 [M+H]⁺

[3227] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 236)

[3228] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 100% TBME) 进行纯化接着在乙醚中研碎之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得灰白色结晶固体 (57mg, 纯度为100%, 25%)。

[3229] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.57-0.69 (m, 4H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 1H), 3.86 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H), 8.81 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)。

[3230] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), $R_t=2.20\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 287.1 [M+H]⁺

[3231] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丁基-2-氧代乙酰胺 (FP 237)

[3232] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,50-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(碱性pH值,早洗脱法)然后利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的粉末(11mg,纯度为95%,4%)。

[3233] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.58-1.67(m,2H),1.86-1.93(m,1H),2.04-2.14(m,4H),2.17-2.26(m,1H),2.26-2.36(m,2H),3.87(d,J=15.2Hz,1H),4.17-4.27(m,1H),4.78-4.83(m,1H),4.86(dd,J=2.9,9.8Hz,1H),7.17-7.20(m,2H),7.23-7.28(m,1H),7.28-7.34(m,2H),8.99(d,J=8.1Hz,1H)。

[3234] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):95%(UV),Rt=2.65min,m/z(ESI⁺)=301.1[M+H]⁺

[3235] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-(丙烷-2-基)乙酰胺(FP 238)

[3236] 在利用快速柱色谱法正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,50-100%TBME在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(碱性pH,早洗脱法)然后利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的粉末(13mg,纯度为96%,5%)。

[3237] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.10(d,J=6.6Hz,6H),1.85-1.94(m,1H),2.17-2.40(m,3H),3.83-3.94(m,2H),4.82(d,J=15.2Hz,1H),4.84-4.90(m,1H),7.16-7.20(m,2H),7.23-7.28(m,1H),7.29-7.35(m,2H),8.59(d,J=8.3Hz,1H)。

[3238] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):96%(UV),Rt=2.46min,m/z(ESI⁺)=289.1[M+H]⁺

[3239] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环戊基-2-氧代乙酰胺(FP 239)

[3240] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,50-100%TBME在庚烷中的梯度)接着研碎Et₂O并且利用制备型LC(碱性pH,早洗脱法)然后利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得无色的胶(21mg,纯度为100%,8%)。

[3241] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 1.45-1.57(m,4H),1.60-1.71(m,2H),1.74-1.85(m,2H),1.87-1.95(m,1H),2.19-2.28(m,1H),2.28-2.40(m,2H),3.88(d,J=15.2Hz,1H),3.97-4.08(m,1H),4.83(d,J=15.2Hz,1H),4.85-4.90(m,1H),7.16-7.22(m,2H),7.24-7.29(m,1H),7.29-7.36(m,2H),8.69(d,J=7.8Hz,1H)。

[3242] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV),Rt=2.89min,m/z(ESI⁺)=315.2[M+H]⁺

[3243] 2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-环丙基-2-氧代乙酰胺(FP 240)

[3244] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(3-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-438)合成标题化合物,以获得无色的胶(65mg,纯度为99%,52%)。

[3245] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 0.57-0.70(m,4H),1.89-1.96(m,1H),2.14-2.24(m,1H),2.27-2.43(m,2H),2.72-2.80(m,1H),3.94(d,J=15.4Hz,1H),4.73(d,J=15.4Hz,

1H), 4.95 (dd, J=3.0, 10.1Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 8.80 (d, J=5.2Hz, 1H)。

[3246] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), Rt=2.58min, m/z (ESI⁺) = 321.1, 323.1 [M+H]⁺

[3247] N-(环丙基甲基)-2-{1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 241)

[3248] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用游离碱形式的胺由2-{1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-441) 合成标题化合物, 以获得无色的玻璃状物 (27mg, 纯度为100%, 13%)。

[3249] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.19-0.27 (m, 2H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 3H), 3.13 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.96 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.94 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 3H), 7.10-7.17 (m, 2H)。

[3250] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.78min, m/z (ESI⁺) = 319.2 [M+H]⁺

[3251] N-环丙基-2-{1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 242)

[3252] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氟苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-441) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (100mg, 纯度为100%, 29%)。

[3253] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.56-0.64 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 3H), 2.72-2.81 (m, 1H), 3.95 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.95-7.01 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H)。

[3254] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.42min, m/z (ESI⁺) = 305.2 [M+H]⁺

[3255] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 243)

[3256] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (17mg, 纯度为100%, 8%)。

[3257] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.96-2.01 (m, 4H), 2.39-2.48 (m, 3H), 3.38-3.45 (m, 4H), 3.94 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 2H), 5.97-6.07 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H)。

[3258] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.13min, m/z (ESI⁺) = 366.1/368.1 [M+H]⁺

[3259] N-(环己基甲基)-2-氧代-2-{5-氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基) 甲基]吡咯烷-2-基}乙酰胺 (FP 244)

[3260] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% MeOH在TBME中的梯度) 接着利用制备型LC (碱性pH, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-氧代-2-{5-

氧代-1-[(1-氧代-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基) 甲基]吡咯烷-2-基} 乙酸 (I-449) 合成标题化合物, 以获得无色的玻璃状物 (22mg, 纯度为83%, 11%)。

[3261] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.88-0.99 (m, 2H), 1.11-1.24 (m, 3H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 5H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.42-2.52 (m, 3H), 3.12 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.05 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.01-5.07 (m, 1H), 5.09 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.92 (br t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.79 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)。

[3262] LC-MS (METCR1603) : 83% (UV), $R_t=3.55\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 398.2 [M+H] $^+$

[3263] N-(环己基甲基)-2-{1-[2-(四氢吡喃-4-基) 乙基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 245)

[3264] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[2-(四氢吡喃-4-基) 乙基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-455) 合成标题化合物, 以获得黄色的胶 (27mg, 纯度为100%, 4%)。

[3265] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.92-1.02 (m, 2H), 1.12-1.78 (m, 16H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.30-2.52 (m, 3H), 2.80-2.89 (m, 1H), 3.18 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 5.23 (dd, $J=3.2, 10.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)。

[3266] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), $R_t=4.04\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 365.3 [M+H] $^+$

[3267] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(1-甲基环丙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 246)

[3268] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-80% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432) 合成标题化合物, 以提供灰白色的固体 (118mg, 纯度为100%, 32%)。

[3269] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.67-0.74 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.36-2.51 (m, 3H), 3.96 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 3H)。

[3270] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 100% (UV), $R_t=2.53\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 301.1 [M+H] $^+$

[3271] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代-N-[(6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基) 甲基]乙酰胺 (FP247)

[3272] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的二盐酸盐形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得灰白色的粉末 (14mg, 纯度为98% 利用 ^1H NMR, 10%)。

[3273] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91-2.09 (m, 1H), 2.29-2.52 (m, 3H), 3.89 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.46 (m, 2H), 4.82-5.00 (m, 2H), 6.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=6.8, 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.46 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 13.38 (s, 1H)。

[3274] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), $R_t=3.16\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 388.1/390.1 [M+H] $^+$

[3275] N-(环己基甲基)-2-{1-[(四氢吡喃-4-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 248)

[3276] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(四氢吡喃-4-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-439)合成标题化合物,以获得灰白色的胶(5mg,纯度为95%,14%)。

[3277] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91-1.03(m,2H),1.12-1.37(m,6H),1.45-1.55(m,2H),1.65-1.83(m,6H),1.96-2.04(m,1H),2.29-2.53(m,3H),2.58-2.65(m,1H),3.18(t,J=6.6Hz,2H),3.33(tt,J=2.3,11.7Hz,2H),3.65(dd,J=8.3,14.1Hz,1H),3.92-3.98(m,2H),5.23(dd,J=2.9,10.0Hz,1H),6.92-7.05(m,1H)。

[3278] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):95%(UV), $R_t=2.93\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=351.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[3279] 3-[(2-{[(环己基甲基)氨基羰基]羰基}-5-氧代吡咯烷-1-基)甲基]苯甲酰胺(FP 249)

[3280] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(3-氨基酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-451)合成标题化合物,以获得灰白色的粉末(22mg,纯度为98%利用 ^1H NMR,20%)。

[3281] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.87(qd,J=2.9,12.2Hz,2H),1.02-1.23(m,3H),1.35-1.47(m,1H),1.57-1.71(m,5H),1.88-1.94(m,1H),2.31-2.45(m,3H),3.04(t,J=6.6Hz,2H),4.00(d,J=15.0Hz,1H),4.91(d,J=15.0Hz,1H),4.93-4.97(m,1H),5.46(s,1H),6.12(s,1H),6.81(t,J=6.1Hz,1H),7.26-7.30(m,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),7.53-7.56(m,1H),7.63-7.68(m,1H)。

[3282] LC-MS(METCR1603):100%(UV), $R_t=3.65\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=403.2[\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3]^+$

[3283] 3-[(2-{[(环丙基甲基)氨基羰基]羰基}-5-氧代吡咯烷-1-基)甲基]苯甲酰胺(FP 250)

[3284] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(3-氨基酰基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-451)合成标题化合物,以获得灰白色泡沫状固体(17mg,纯度为96%利用 ^1H NMR,11%)。

[3285] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.24(q,J=4.9Hz,2H),0.53-0.62(m,2H),0.91-1.02(m,1H),1.96-2.03(m,1H),2.39-2.50(m,3H),3.12(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),4.06(d,J=15.0Hz,1H),4.95-5.05(m,2H),5.50(s,1H),6.18(s,1H),6.90-6.98(m,1H),7.33-7.38(m,1H),7.41(t,J=7.6Hz,1H),7.60-7.63(m,1H),7.71-7.74(m,1H)。

[3286] LC-MS(METCR1603):92%(UV), $R_t=2.89\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=361.2[\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3]^+$

[3287] N-环丙基-2-氧代-2-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-基]乙酰胺(FP 251)

[3288] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)游离碱形式的胺,由2-氧代-2-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)-吡咯烷-2-基]乙酸(I-442)合成标题化合物,以获得橙色的胶(30mg,纯度为97%,24%)。

[3289] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.55-0.69(m,2H),0.83-0.92(m,2H),1.87-1.96(m,1H),2.21-2.47(m,3H),2.71-2.92(m,3H),2.95-3.17(m,1H),3.99(ddd,J=6.3,8.7,

14.5Hz, 1H), 4.94-5.08 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H)。

[3290] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt=3.51min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3291] 4-[(2-[(环己基甲基)氨基羰基]羰基)-5-氧代吡咯烷-1-基]甲基]苯甲酰胺 (FP 252)

[3292] 在利用制备型LC进行纯化(酸性pH值, 早洗脱法)之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-{1-[4-氨基羰基苯基]甲基}-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-450)合成标题化合物, 以获得奶油色的粉末(50mg, 纯度为99%利用¹H NMR, 15%)。

[3293] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.88-0.99 (m, 2H), 1.10-1.29 (m, 4H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.40-2.51 (m, 3H), 3.12 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.00 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.97-5.03 (m, 1H), 5.04 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.94 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.73-7.77 (m, 2H)。

[3294] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.57min, m/z (ESI⁺) = 403.2 [M+H+NH₃]⁺

[3295] N-(环丙基甲基)-2-氧代-2-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)吡咯烷-2-基] (FP 253)

[3296] 在利用制备型LC进行纯化(酸性pH值, 标准洗脱法)之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-氧代-2-[5-氧代-1-(2-苯基乙基)-吡咯烷-2-基]乙酸(I-442)合成标题化合物, 以获得米色的固体(30mg, 纯度为100%, 27%)。

[3297] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.20-0.31 (m, 2H), 0.52-0.64 (m, 2H), 0.91-1.05 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.24-2.45 (m, 3H), 2.77 (ddd, J=6.3, 8.5, 14.0Hz, 1H), 2.86 (ddd, J=6.6, 8.7, 15.2Hz, 1H), 3.03 (ddd, J=6.6, 8.4, 14.4Hz, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 4.01 (ddd, J=6.3, 8.7, 14.5Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H)。

[3298] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.81min, m/z (ESI⁺) = 315.3 [M+H]⁺

[3299] N-环戊基-2-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 254)

[3300] 在利用制备型LC进行纯化(酸性pH值, 早洗脱法)之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-452)合成标题化合物, 以获得灰白色的胶(6mg, 纯度为95%利用¹H NMR, 12%)。

[3301] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.10 (dtt, J=4.9, 9.3, 18.5Hz, 2H), 0.37-0.45 (m, 1H), 0.48-0.57 (m, 1H), 0.72-0.82 (m, 1H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.86 (dd, J=7.3, 14.3Hz, 1H), 3.46 (dd, J=7.1, 14.3Hz, 1H), 4.21 (h, J=7.1Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.2, 10.0Hz, 1H), 6.89 (d, J=6.9Hz, 1H)。

[3302] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), Rt=2.66min, m/z (ESI⁺) = 279.1 [M+H]⁺

[3303] N-(环戊基甲基)-2-[1-(环丙基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 255)

[3304] 在利用制备型LC进行纯化(酸性pH值, 早洗脱法)之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-[1-(环丙基

甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-452)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(6mg,纯度为100%,12%)。

[3305] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.03-0.16(m,2H),0.37-0.45(m,1H),0.49-0.56(m,1H),0.72-0.82(m,1H),1.17-1.26(m,2H),1.52-1.70(m,4H),1.73-1.83(m,2H),1.91-1.99(m,1H),2.09(七,J=7.6Hz,1H),2.33-2.44(m,2H),2.44-2.55(m,1H),2.87(dd,J=7.3,14.3Hz,1H),3.21-3.33(m,2H),3.47(dd,J=7.0,14.3Hz,1H),5.43(dd,J=3.3,9.9Hz,1H),7.00(br.s,1H)。

[3306] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV), $R_t=3.07\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=293.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[3307] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(2-羟基乙基)-2-氧代乙酰胺(FP 256)

[3308] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-437)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(24mg,纯度为100%,18%)。

[3309] ^1H NMR(250MHz,DMSO-d₆) δ 1.82-2.03(m,1H),2.08-2.42(m,3H),3.09-3.43(m,2H),3.51(q,J=5.9Hz,1H),3.67-4.14(m,2H),4.34-4.99(m,2H),7.17-7.29(m,2H),6.68-8.44(m,1H),7.29-7.42(m,2H)。

[3310] LC-MS(METCR1603):100%(UV), $R_t=3.00-3.20\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=325.1/327.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[3311] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代-N-[2-(丙烷-2-基硫烷基)乙基]乙酰胺(FP 257)

[3312] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-437)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(191mg,纯度为98%,54%)。

[3313] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.28(d,J=6.7Hz,6H),1.94-2.03(m,1H),2.38-2.48(m,3H),2.68-2.72(m,2H),2.91-2.98(m,1H),3.47(qd,J=2.0,6.5Hz,2H),3.94(d,J=15.0Hz,1H),4.93-4.98(m,2H),7.08-7.12(m,2H),7.16-7.23(m,1H),7.26-7.29(m,2H)。

[3314] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):98%(UV), $R_t=3.35\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=383.1/385.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[3315] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-{(2R)-1-羟基丙烷-2-基}-2-氧代乙酰胺(FP 258)

[3316] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-437)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(18mg,纯度为99%利用 ^1H NMR,9%)。

[3317] ^1H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 0.93-1.23(m,3H),1.67-2.45(m,4H),3.37-5.01(m,6H),7.01-7.30(m,3H),7.31-7.46(m,2H),8.10-8.55(m,1H)。

[3318] LC-MS(METCR1603):100%(UV), $R_t=3.00-3.60\text{min}$, $m/z(\text{ESI}^+)=339.2/341.2[\text{M}+$

H]⁺

[3319] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-[(2R)-2-羟基丙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 259)

[3320] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得无色粘稠油 (26mg, 纯度为99% 利用¹H NMR, 13%)。

[3321] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.91-1.18 (m, 3H), 1.77-2.46 (m, 4H), 2.74-3.21 (m, 2H), 3.62-4.29 (m, 2H), 4.28-4.98 (m, 2H), 6.96-7.12 (m, 1H), 7.12-7.30 (m, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.96-8.64 (m, 1H)。

[3322] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.10-3.60min, m/z (ESI⁺) = 339.2/341.2 [M+H]⁺

[3323] 2-{1-[(2-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 260)

[3324] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(2-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-443) 合成标题化合物, 以获得灰白色的胶 (125mg, 纯度为98%, 29%)。

[3325] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.57-0.64 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.31-2.53 (m, 3H), 2.73-2.82 (m, 1H), 4.16 (d, J=15.1Hz, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H)。

[3326] LC-MS (METCR1603): 98% (UV), Rt=3.58min, m/z (ESI⁺) = 321.2/323.2 [M+H]⁺

[3327] N-环丙基-2-{1-[(2-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 261)

[3328] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(2-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-444) 合成标题化合物, 以获得黄色的胶 (97mg, 纯度为100%, 27%)。

[3329] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.49-0.62 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.34-2.48 (m, 3H), 2.65-2.74 (m, 1H), 4.16 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.81 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H)。

[3330] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.49min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3331] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(2-氰基乙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 262)

[3332] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 10-100% MeOH在TBME中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得无色的胶 (67mg, 纯度为99%, 23%)。

[3333] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.94-2.02 (m, 1H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.61-2.67 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H)。

[3334] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 99% (UV), $R_t = 1.89\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 300.1 [M+H]⁺

[3335] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{2-氰基-2,2-二甲基乙基}-2-氧代乙酰胺 (FP 263)

[3336] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-70% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (124mg, 纯度为97%利用 ^1H NMR, 61%)。

[3337] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.33-1.37 (m, 6H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.97 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 14.8\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.19 (m, 3H), 7.25-7.33 (m, 3H)。

[3338] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), $R_t = 3.48\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 328.3 [M+H]⁺

[3339] N-(环丙基甲基)-2-氧代-2-(5-氧代-1-苄基吡咯烷-2-基)乙酰胺 (FP 264)

[3340] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-氧代-2-(5-氧代-1-苄基吡咯烷-2-基) 乙酸 (I-454) 合成标题化合物, 以获得黄色的胶 (27mg, 纯度为99%, 18%)。

[3341] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.21-0.27 (m, 2H), 0.53-0.59 (m, 2H), 0.91-1.02 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 3H), 3.15-3.20 (m, 2H), 5.83-5.89 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H)。

[3342] LC-MS (METCR1603) : 99% (UV), $R_t = 2.37\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 287.1 [M+H]⁺

[3343] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-乙基-2-氧代乙酰胺 (FP 265)

[3344] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度, 接着等度100% TBME) 作进一步纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用作为70%水溶液的乙胺和DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得黄色粉末 (75mg, 纯度为98%, 17%)。

[3345] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.13 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.31-2.43 (m, 3H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.86 (d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.96 (d, $J = 14.9\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.82 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H)。

[3346] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 98% (UV), $R_t = 2.14\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 275.0 [M+H]⁺

[3347] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(2,2-二氟乙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 266)

[3348] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度, 接着等度100% TBME) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似

的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供黄色的粉末(168mg,纯度为98%,40%)。

[3349] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.95-2.03 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 3H), 3.68 (tddd, $J=14.8, 6.5, 3.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 4.02 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 5.01 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 5.87 (tt, $J=55.3, 3.8\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.12 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H)。

[3350] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 98% (UV), $R_t=2.22\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 311.0 [M+H]⁺

[3351] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(1R,2S)-2-氟环丙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 260)

[3352] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,接着等度100%TBME)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的胺的甲苯磺酸盐,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得黄色的胶(113mg,纯度为99%,37%)。

[3353] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.94 (dddd, $J=25.1, 8.7, 5.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 1.10-1.21 (m, 1H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.33-2.43 (m, 3H), 2.80 (dq, $J=10.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.65 (dtd, $J=63.6, 5.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.92 (m, 1H), 4.96 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H)。

[3354] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), $R_t=2.12\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 305.0 [M+H]⁺

[3355] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代乙酰胺 (FP 268)

[3356] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,接着等度100%TBME)进行纯化接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度和等度100%TBME)进一步纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供黄色的粉末(240mg,纯度为99%,37%)。

[3357] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.89 (ddt, $J=12.4, 5.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.91 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.15 (dddd, $J=11.9, 7.1, 5.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.94 (m, 2H), 7.01 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H)。

[3358] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), $R_t=2.63\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 337.1 [M+H]⁺

[3359] N-环丙基-2-{1-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 269)

[3360] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(3-甲基苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-445)合成标题化合物,以获得黄色的胶(106mg,纯度为97%,39%)。

[3361] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.57-0.62 (m, 2H), 0.83-0.89 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.52 (m, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.87 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.91-5.05

(m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H)。

[3362] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), $R_t = 3.56 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3363] N-环丙基-2-[1-[(4-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 270)

[3364] 在利用制备型LC进行纯化(酸性pH值, 标准洗脱法)之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-[1-[(4-甲基苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-446)合成标题化合物, 以获得灰白色的固体(68mg, 纯度为98%, 30%)。

[3365] ¹H NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ 0.52-0.76 (m, 4H), 1.85-2.01 (m, 1H), 2.19-2.39 (m, 6H), 2.64-2.84 (m, 1H), 3.84 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.66-4.88 (m, 2H), 6.99-7.20 (m, 4H), 8.46 (s, 1H)。

[3366] LC-MS (METCR1603): 98% (UV), $R_t = 2.51 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 301.1 [M+H]⁺

[3367] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1R, 2R)-2-甲基环丙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 271)

[3368] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度, 接着等度100% TBME)接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% TBME在庚烷中的梯度和等度洗脱100% TBME)进一步纯化然后利用制备型LC(酸性pH值, 早洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 以获得无色的玻璃状物(45mg, 纯度为100%, 15%)。

[3369] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.63 (q, J=6.2Hz, 1H), 0.73 (dddd, J=9.4, 5.5, 3.9, 1.5Hz, 1H), 0.89-0.98 (m, 1H), 1.10 (dd, J=6.1, 1.5Hz, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 4H), 3.92 (dd, J=14.9, 3.6Hz, 1H), 4.94-5.04 (m, 2H), 6.78-6.88 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H)。

[3370] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), $R_t = 2.78 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 301.1 [M+H]⁺

[3371] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1R, 2S)-2-羟基环己基]-2-氧代乙酰胺 (FP 272) 和 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1S, 2R)-2-羟基环己基]-2-氧代乙酰胺 (FP 273)

[3372] 在利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法, 两次)进行纯化以提供两个分离的非对映异构体(注: 非对映异构体任意地指定): 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1R, 2S)-2-羟基环己基]-2-氧代乙酰胺 (FP 272) 之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的顺式-2-氨基-环己醇, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物。该标题化合物以灰白色固体(24mg, 纯度为93%, 4%)的形式获得。

[3373] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.10-1.45 (m, 4H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.66-1.86 (m, 3H), 2.09 (dd, J=16.2, 9.5Hz, 1H), 2.28 (dd, J=12.8, 9.3Hz, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, 2H), 4.18 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.90 (d, J=15.0Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 8.46 (d, J=4.6Hz, 1H)。

[3374] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 93% (UV), $R_t = 2.24 \text{ min}$, m/z (ESI⁺) = 345.2 [M+H]⁺

[3375] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1S,2R)-2-羟基环己基]-2-氧代乙酰胺 (FP 273)

[3376] 该标题化合物以灰白色固体 (31mg, 纯度为92%, 6%) 的形式获得。

[3377] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.41 (m, 3H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.63-1.83 (m, 4H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.27 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.42 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.95 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 8.22 (d, J=4.1Hz, 1H)。

[3378] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 92% (UV), Rt=2.33min, m/z (ESI⁺) = 345.1 [M+H]⁺

[3379] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 274)

[3380] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% MeOH在DCM中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化并利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进一步纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (51mg, 纯度为88%, 10%)。

[3381] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.04-1.07 (m, 6H), 1.89-1.97 (m, 1H), 2.19-2.40 (m, 3H), 3.04-3.15 (m, 2H), 3.96 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.75 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.91 (dd, J=10.0, 3.1Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 8.32 (t, J=6.2Hz, 1H)。

[3382] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 88% (UV), Rt=2.34min, m/z (ESI⁺) = 353.1 [M+H]⁺

[3383] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(3-羟基丙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 275)

[3384] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (45mg, 纯度为100%, 9%)。

[3385] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.57-1.66 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.16-2.40 (m, 3H), 3.17 (q, J=6.5Hz, 2H), 3.41 (q, J=6.2Hz, 2H), 3.94 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.48 (t, J=5.1Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.92 (dd, J=10.0, 3.0Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 8.71 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[3386] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), Rt=2.09min, m/z (ESI⁺) = 339.1 [M+H]⁺

[3387] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-[[1-(羟基甲基) 环丙基]-甲基]-2-氧代乙酰胺 (FP 276)

[3388] 在利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸 (I-437) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (28mg, 纯度为97%, 5%)。

[3389] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.32-0.37 (m, 2H), 0.37-0.45 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 1H), 2.15-2.43 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.95 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.60 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.91 (dd, J=10.0, 3.1Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H), 8.63 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[3390] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 97% (UV), Rt=2.40min, m/z (ESI⁺) = 365.1 [M+H]⁺

[3391] N-环丙基-2-[1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 277)

[3392] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-453) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (30mg, 纯度为99%, 26%)。

[3393] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.55-0.66 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.35-2.51 (m, 6H), 2.71-2.86 (m, 1H), 4.08 (d, J=15.3Hz, 1H), 4.96-5.13 (m, 2H), 6.49-6.55 (m, 1H), 6.60 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.94 (s, 1H)。

[3394] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 99% (UV), Rt=2.35min, m/z (ESI⁺) = 307.1 [M+H]⁺

[3395] N-乙基-2-[1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 278)

[3396] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用乙胺 (溶解于THF的2M溶液) 和DMF作为溶剂, 由2-[1-[(5-甲基噻吩-2-基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-453) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (12mg, 纯度为100%, 11%)。

[3397] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.21 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.35-2.51 (m, 6H), 3.30-3.40 (m, 2H), 4.08 (d, J=15.4Hz, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 6.47-6.57 (m, 1H), 6.61 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.91 (s, 1H)。

[3398] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), Rt=3.46min, m/z (ESI⁺) = 295.2 [M+H]⁺

[3399] 2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 279)

[3400] 在利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 游离碱形式的胺, 由2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-440) 合成标题化合物, 以获得无色的胶 (22mg, 纯度为100%, 22%)。

[3401] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.61-0.66 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 1.09-1.23 (m, 2H), 1.43-1.76 (m, 6H), 1.93-2.05 (m, 2H), 2.27-2.52 (m, 3H), 2.71 (dd, J=6.3, 13.9Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.67 (dd, J=9.3, 13.9Hz, 1H), 5.27 (dd, J=3.2, 9.9Hz, 1H), 6.97 (br. s, 1H)。

[3402] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 100% (UV), Rt=2.37min, m/z (ESI⁺) = 279.1 [M+H]⁺

[3403] 2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺 (FP 280)

[3404] 在利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[1-(环戊基

甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-440)合成标题化合物,以获得无色的胶(33mg,纯度为100%,31%)。

[3405] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.26(q, J=4.8Hz, 2H), 0.52-0.63(m, 2H), 0.94-1.05(m, 1H), 1.11-1.24(m, 2H), 1.45-1.77(m, 6H), 1.93-2.07(m, 2H), 2.28-2.53(m, 3H), 2.73(dd, J=6.4, 13.9Hz, 1H), 3.14-3.24(m, 2H), 3.68(dd, J=9.3, 13.9Hz, 1H), 5.25-5.31(m, 1H), 7.06(br. s, 1H)。

[3406] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV), Rt=2.76min, m/z(ESI⁺)=293.1[M+H]⁺

[3407] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-甲基-2-氧代乙酰胺(FP 281)

[3408] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用甲胺(溶解于THF的2M溶液)和DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(63mg,纯度为99%,35%)。

[3409] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.92-2.02(m, 1H), 2.36-2.50(m, 3H), 2.86(d, J=5.2Hz, 3H), 3.92(d, J=14.9Hz, 1H), 4.93-5.00(m, 1H), 5.03(d, J=14.9Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 7.06-7.19(m, 2H), 7.20-7.36(m, 3H)。

[3410] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):99%(UV), Rt=1.79min, m/z(ESI⁺)=261.0[M+H]⁺

[3411] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(2-氟乙基)-2-氧代乙酰胺(FP 282)

[3412] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%TBME在庚烷中的梯度,接着等度100%TBME)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供浅黄色的固体(127mg,纯度为97%,25%)。

[3413] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.93-2.04(m, 1H), 2.38-2.50(m, 3H), 3.54-3.59(m, 1H), 3.59-3.65(m, 1H), 3.96(d, J=14.9Hz, 1H), 4.51(dt, J=47.1, 4.8Hz, 2H), 4.94-4.99(m, 1H), 5.02(d, J=14.9Hz, 1H), 7.11-7.18(m, 2H), 7.24-7.33(m, 3H)。

[3414] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):97%(UV), Rt=1.98min, m/z(ESI⁺)=293.1[M+H]⁺

[3415] 2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-甲基-2-氧代乙酰胺(FP 283)

[3416] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用甲胺(溶解于THF的2M溶液)和DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-447)合成标题化合物,以获得灰白色的固体(136mg,纯度为100%,47%)。

[3417] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.91-2.06(m, 1H), 2.37-2.50(m, 3H), 2.88(d, J=5.2Hz, 3H), 3.94(d, J=15.0Hz, 1H), 4.91-5.01(m, 2H), 6.85(s, 1H), 7.05-7.14(m, 2H), 7.20-7.32(m, 2H)。

[3418] LC-MS(METCR1603):100%(UV), Rt=3.40min, m/z(ESI⁺)=295.1[M+H]⁺

[3419] 2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺(FP 284)

[3420] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于

DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得灰白色的结晶固体 (179mg, 纯度为100%, 57%)。

[3421] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.52-0.66 (m, 2H), 0.78-0.94 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 1H), 2.35-2.52 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 1H), 3.96 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.90 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H)。

[3422] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.68\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 321.1 [M+H]⁺

[3423] 2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-乙基-2-氧代乙酰胺 (FP 285)

[3424] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra 柱体, 0-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 接着制备型 LC (酸性 pH 值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤 6 (一般方案 11a) 的方法 A 类似的方式, 使用乙胺的 70% 水溶液和 DMF 作为溶剂, 由 2-[(2R)-1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (37mg, 纯度为 100%, 12%)。

[3425] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.20 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 3H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.95 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 6.73-6.92 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H)。

[3426] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.67\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 309.1 [M+H]⁺

[3427] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[2-(丙烷-2-基氧)乙基]乙酰胺 (FP 286)

[3428] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra C18 柱体, 碱性 pH, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤 6 (一般方案 11a) 的方法 A 类似的方式, 使用溶解于 DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得黄色油 (113mg, 纯度为 95% 利用 ^1H NMR, 67%)。

[3429] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.17 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.03 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.60 (七, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.91 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 5.07 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H)。

[3430] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), $R_t=3.65\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 333.2 [M+H]⁺

[3431] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-2-氧代乙酰胺 (FP 287)

[3432] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra C18 柱体, 碱性 pH, 标准洗脱法) 接着在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL 柱体, 10-100% EtOAc 在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤 6 (一般方案 11a) 的方法 A 类似的方式, 使用 DMF 作为溶剂, 由 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供黄色的油 (72mg, 纯度为 95% 利用 ^1H NMR, 42%)。

[3433] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.96-2.03 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.42-2.50 (m, 3H), 3.98 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 5.02 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.42 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)。

[3434] LC-MS (METCR1603) :98% (UV) ,Rt=3.19min,m/z (ESI⁺) =343.1 [M+H]⁺

[3435] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-丙基乙酰胺 (FP 288)

[3436] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的固体(92mg,纯度为97%,65%)。

[3437] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ0.94 (t, J=7.4Hz, 3H) , 1.53-1.61 (m, 2H) , 1.88-2.04 (m, 1H) , 2.36-2.51 (m, 3H) , 3.18-3.29 (m, 2H) , 3.94 (d, J=14.9Hz, 1H) , 4.95-5.00 (m, 1H) , 5.03 (d, J=14.9Hz, 1H) , 6.79-6.91 (m, 1H) , 7.13-7.17 (m, 2H) , 7.24-7.32 (m, 3H) 。

[3438] LC-MS (METCR1603) :97% (UV) ,Rt=3.61min,m/z (ESI⁺) =289.1 [M+H]⁺

[3439] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{(5-甲基-1,2-噁唑-3-基)甲基}-2-氧代乙酰胺 (FP 289)

[3440] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体,100%TBME) 接着制备型LC(酸性pH值,早洗脱法) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得无色的胶(33mg,纯度为98%,20%)。

[3441] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.96-2.01 (m, 1H) , 2.39-2.50 (m, 6H) , 3.94 (d, J=14.9Hz, 1H) , 4.43-4.51 (m, 2H) , 4.93-4.99 (m, 1H) , 5.03 (d, J=14.9Hz, 1H) , 5.90-5.95 (m, 1H) , 7.12-7.17 (m, 2H) , 7.23-7.33 (m, 4H) 。

[3442] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :98% (UV) ,Rt=2.28min,m/z (ESI⁺) =342.2 [M+H]⁺

[3443] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1-氰基环丙基)甲基]-2-氧代乙酰胺 (FP 290)

[3444] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体,50-100%TBME在庚烷中,然后0-10%MeOH在TBME中的梯度) 接着利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供无色的胶(22mg,纯度为99%,14%)。

[3445] ¹H NMR (500MHz,氯仿-d) δ1.02-1.11 (m, 2H) , 1.28-1.37 (m, 2H) , 1.95-2.01 (m, 1H) , 2.38-2.51 (m, 3H) , 3.33 (dd, J=6.4, 14.4Hz, 1H) , 3.41 (dd, J=6.5, 14.4Hz, 1H) , 3.99 (d, J=14.9Hz, 1H) , 4.93-4.98 (m, 1H) , 5.01 (d, J=14.9Hz, 1H) , 7.13-7.19 (m, 2H) , 7.21-7.26 (m, 1H) , 7.27-7.34 (m, 3H) 。

[3446] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :99% (UV) ,Rt=2.19min,m/z (ESI⁺) =326.2 [M+H]⁺

[3447] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{二环[1.1.1]戊烷-1-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 291)

[3448] 在利用快速柱色谱法纯化在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供灰白色的固体(102mg,纯度为99%,68%)。

[3449] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.93-2.03 (m, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.35-2.48 (m, 3H), 2.51 (s, 1H), 3.92 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 5.01 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H)。

[3450] LC-MS (METCR1603) : 99% (UV), $R_t=2.79\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 313.1 [M+H]⁺

[3451] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[2-(2-氧代哌啶-1-基)乙基]乙酰胺 (FP 292)

[3452] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (30g SNAP Ultra-C18柱体, 碱性pH, 标准洗脱法) 接着利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra-C18柱体, 碱性pH, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供黄色粘稠油 (49mg, 纯度为95%, 11%)。

[3453] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.71-1.87 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.33-2.49 (m, 5H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.88 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.95 (m, 1H), 5.08 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 3H), 7.92 (br. s, 1H)。

[3454] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), $R_t=3.21\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 372.1 [M+H]⁺

[3455] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基}-2-氧代乙酰胺 (FP 293)

[3456] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-10% MeOH在DCM中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (52mg, 纯度为96%, 30%)。

[3457] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.93-2.00 (m, 1H), 2.38-2.48 (m, 6H), 3.05-3.11 (m, 2H), 3.75 (q, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.94 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 5.02 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.51 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H)。

[3458] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 96% (UV), $R_t=2.14\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 357.2 [M+H]⁺

[3459] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(3-氟环丁基)-2-氧代乙酰胺 (FP 294)

[3460] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 50-100% TBME在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供灰白色的粉末 (60mg, 纯度为98%, 15%)。

[3461] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.92-1.99 (m, 1H), 2.13-2.49 (m, 5H), 2.63-2.92 (m, 2H), 3.86-4.56 (m, 2H), 4.74-5.29 (m, 3H), 6.88-6.99 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

[3462] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 98% (UV), $R_t=2.37\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 319.1 [M+H]⁺

[3463] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{2,2-二氟丙基}-2-氧代乙酰胺 (FP 295)

[3464] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷

中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供灰白色结晶固体(117mg,纯度为100%,76%)。

[3465] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.62 (t, J=18.4Hz, 3H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 3H), 3.65 (td, J=6.6, 13.7Hz, 2H), 3.98 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 5.01 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H)。

[3466] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.58min, m/z (ESI⁺) = 325.1 [M+H]⁺

[3467] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-2-氧代乙酰胺 (FP 296)

[3468] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的结晶固体(54mg, 纯度为100%, 33%)。

[3469] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.89-2.04 (m, 1H), 2.35-2.54 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.98 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.41-4.55 (m, 2H), 4.92-5.03 (m, 2H), 6.20 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.43 (d, J=1.9Hz, 1H)。

[3470] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.15min, m/z (ESI⁺) = 341.2 [M+H]⁺

[3471] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基]-2-氧代乙酰胺 (FP297)

[3472] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上(12g SNAP Ultra-C18柱体, 碱性pH值, 标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(29mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 17%)。

[3473] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.89-1.98 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.35-2.49 (m, 3H), 2.65-2.74 (m, 2H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.13 (h, J=8.2Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.92-4.96 (m, 1H), 5.00 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H)。

[3474] LC-MS (METCR1603): 98% (UV), Rt=3.2min, m/z (ESI⁺) = 343.2 [M+H]⁺

[3475] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[(嘧啶-2-基)甲基]乙酰胺 (FP 298)

[3476] 在利用制备型LC(酸性pH值, 标准洗脱法)接着利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-8% MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(16mg, 纯度为91%, 9%)。

[3477] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.97-2.07 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 3H), 3.89-3.98 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.97-5.04 (m, 1H), 5.08 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.19-7.32 (m, 4H), 8.06-8.14 (m, 1H), 8.74 (d, J=4.9Hz, 2H)。

[3478] LC-MS (METCR1603): 91% (UV), Rt=2.98min, m/z (ESI⁺) = 339.1 [M+H]⁺

[3479] N-(3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}丙基)-2-甲基丙

酰胺 (FP 299)

[3480] 在利用快速柱色谱法在反相硅胶上 (12g SNAP Ultra-C18柱体,碱性pH,标准洗脱法) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供无色粘稠油(53mg,纯度为95%,28%)。

[3481] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.17 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.67 (p, J=6.2Hz, 2H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.31-2.51 (m, 4H), 3.19-3.37 (m, 4H), 3.93 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.89-5.01 (m, 1H), 5.07 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.76-5.91 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.61-7.75 (m, 1H)。

[3482] LC-MS (METCR1603): 95% (UV), $R_t=3.27\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 374.3 [M+H]⁺

[3483] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[(3R)-2-氧代氮杂环庚烷-3-基]乙酰胺 (FP 300)

[3484] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 50-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得灰白色的固体(73mg,纯度为96%,23%)。

[3485] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.26 (m, 1H), 1.33-1.46 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.18-2.40 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 1H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.90 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.37 (dd, J=10.5, 6.3Hz, 1H), 4.77-4.89 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 1H), 8.33 (d, J=6.3Hz, 1H)。

[3486] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 96% (UV), $R_t=2.02\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 358.2 [M+H]⁺

[3487] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[3-(丙烷-2-基氧)丙基]乙酰胺 (FP 301)

[3488] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以获得浅黄色的油(104mg,纯度为100%,42%)。

[3489] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.18-1.23 (m, 6H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 3H), 3.40 (q, J=5.7Hz, 2H), 3.54-3.63 (m, 3H), 3.88 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 5.08 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H), 7.77-7.85 (m, 1H)。

[3490] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), $R_t=2.72\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 347.3 [M+H]⁺

[3491] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{2-(2-乙氧基乙氧基)乙基}-2-氧代乙酰胺 (FP 302)

[3492] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-65% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物,以提供黄色粘稠油(119mg,纯度为100%,46%)。

[3493] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.24 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.56 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.89 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 5.08 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 1H)。

[3494] LC-MS (METCR1603) :100% (UV), $R_t=3.45\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 363.2 [M+H]⁺

[3495] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(3-氰基环丁基)-2-氧代乙酰胺 (FP 303)

[3496] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-5% MeOH在DCM中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供灰白色的胶 (44mg, 纯度为99%, 14%)。

[3497] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91-1.98 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 5H), 2.78-2.90 (m, 3H), 3.98 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 7.02 (br. d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

[3498] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :99% (UV), $R_t=2.16\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 326.2 [M+H]⁺

[3499] N-{4-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基]丁基}-2-甲基丙酰胺 (FP 304)

[3500] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供黄色的胶 (127mg, 纯度为97%, 44%)。

[3501] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.29-2.38 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 3H), 3.23-3.34 (m, 4H), 3.92 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.93-5.00 (m, 1H), 5.03 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 5.52-5.61 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[3502] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :97% (UV), $R_t=2.20\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 388.3 [M+H]⁺

[3503] (1S, 3S)-3-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基]-N-(丙烷-2-基) 环丁烷-1-甲酰胺 (FP 305)

[3504] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 和 (1S, 3S)-3-氨基-N-(丙烷-2-基) 环丁烷-1-甲酰胺 (以类似于WO 2015154039的方法而制备) 合成标题化合物, 以获得灰白色的粉末 (15mg, 纯度为99%利用 ^1H NMR, 18%)。

[3505] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.16 (dd, $J=1.8, 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.37-2.49 (m, 3H), 2.53-2.66 (m, 3H), 3.93 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 5.04 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 5.34 (br. d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H), 7.53 (br. d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H)。

[3506] LC-MS (METCR1603) :100% (UV), $R_t=3.37\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 386.3 [M+H]⁺

[3507] (1R, 3R)-3-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基]-N-(丙烷-

2-基)环丁烷-1-甲酰胺 (FP 306)

[3508] 在利用制备型LC (酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用DMF作为溶剂,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 和 (1r,3r)-3-氨基-N-(丙烷-2-基)环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐(以类似于W02015154039的方法制备)合成标题化合物,以提供灰白色的粉末(12mg,纯度为100%,6%)。

[3509] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.15 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.91-2.00 (m, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.36-2.49 (m, 3H), 2.61-2.70 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.94 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 4.92-5.04 (m, 2H), 5.19 (br d, J=6.9Hz, 1H), 6.98 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H)。

[3510] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.34\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 386.3 [M+H]⁺

[3511] 方法B: HATU偶联

[3512] 在一般步骤6(一般方案11a)的方法C: 偶联中所描述的方法

2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(2-环丙基乙基)-2-氧代乙酰胺 (FP 307)

[3514] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC (酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法C类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432) 合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(17mg, 纯度为97%, 11%)。

[3515] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.04-0.11 (m, 2H), 0.45-0.52 (m, 2H), 0.61-0.71 (m, 1H), 1.44 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 3H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.93 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 5.03 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H)。

[3516] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), $R_t=3.95\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 315.2 [M+H]⁺

2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)乙酰胺 (FP 308)

[3518] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 25-100% EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC (酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法C类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432) 合成标题化合物,以获得灰白色的粉末(35mg, 纯度为100%, 20%)。

[3519] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 2H), 4.82 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 8.58 (d, J=8.3Hz, 1H)。

[3520] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.55\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 289.2 [M+H]⁺

[3521] 方法C: 氯甲酸异丁酯方法

2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)乙酰胺 (FP 309)

[3523] 向粗2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432, 纯度为60%, 160mg, 0.39mmol) 和DIPEA (130 μL , 0.75mmol) 溶解于1,2-DCE (2mL) 的溶液中添加氯甲酸异丁酯 (100 μL , 0.77mmol), 将该混合物在密封管中在RT下搅拌1h。添加环丙胺 (260 μL , 3.75mmol), 将混合物在RT下搅拌18h。将反应混合物用DCM (5mL) 稀释再用1M HCl (10mL) 洗涤。将有机

层分离,在硫酸钠上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供31mg粘稠黄色油状的2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代-N-(丙烷-2-基)乙酰胺(纯度为97%,27%)。

[3524] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.53-0.65(m,2H),0.82-0.89(m,2H),1.90-2.02(m,1H),2.38-2.48(m,3H),2.69-2.79(m,1H),3.94(d,J=14.9Hz,1H),4.94-5.03(m,2H),6.85(s,1H),7.10-7.19(m,2H),7.23-7.34(m,3H)。

[3525] LC-MS(METCR1603):97%(UV), R_t =3.28min,m/z(ESI⁺)=287.2[M+H]⁺

[3526] 方法D:置换甲基酮酯

[3527] 2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺(FP 310)

[3528] 向2-{1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸甲酯(I-456,纯度为50%,1.01g,1.79mmol)溶解于MeOH(25mL)的搅拌溶液中添加环戊基甲胺(610 μ L,5.38mmol),将该混合物在RT下在氮气气氛中搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP Ultra柱,0*100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化,以提供91mg粘稠黄色油状的2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺(纯度为98%,7%)。

[3529] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.16-1.26(m,2H),1.52-1.70(m,4H),1.74-1.83(m,2H),1.96-2.05(m,1H),2.05-2.12(m,1H),2.36-2.38(m,3H),2.38-2.58(m,3H),3.22-3.28(m,2H),4.29(d,J=15.7Hz,1H),5.17-5.25(m,2H),6.81-6.84(m,1H),6.92-6.99(m,1H)。

[3530] LC-MS(METCR1603):98%(UV), R_t =3.79min,m/z(ESI⁺)=350.2[M+H]⁺

[3531] 4-[(2-{[(环己基甲基)氨基羰基]羰基}-5-氧代吡咯烷-1-基)甲基]苯甲酰胺(FP 311)

[3532] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤5(一般方案20)的方法D类似的方式,由2-氧代-2-{5-氧代-1-[(1,3-噻唑-2-基) 甲基]吡咯烷-2-基}乙酸甲酯(I-457)合成无色粘稠油状的标题化合物(43mg,纯度为95%,19%)。

[3533] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91-0.99(m,2H),1.14-1.28(m,3H),1.47-1.55(m,1H),1.67-1.76(m,5H),1.99-2.04(m,1H),2.38-2.57(m,3H),3.10-3.20(m,2H),4.39(d,J=15.8Hz,1H),5.20-5.27(m,2H),6.97(br t,1H),7.30(d,J=3.3Hz,1H),7.66(d,J=3.3Hz,1H)。

[3534] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):95%(UV), R_t =2.86min,m/z(ESI⁺)=350.1[M+H]⁺

[3535] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(3-羟基丙基)-2-氧代乙酰胺(FP 312)

[3536] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP-KP-SIL柱,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤5(一般方案20)的方法D类似的方式,由2-{1-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸甲酯(I-456)合成橙色胶状的标题化合物(24mg,纯度为94%利用 ^1H NMR,5%)。

[3537] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.20-0.30(m,2H),0.52-0.62(m,2H),0.91-1.06(m,1H),1.97-2.06(m,1H),2.37(s,3H),2.38-2.58(m,3H),3.05-3.26(m,2H),4.30(d,J=

15.7Hz, 1H), 5.19 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94-7.14 (m, 1H)。

[3538] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), Rt=3.18min, m/z (ESI⁺) = 322.2 [M+H]⁺

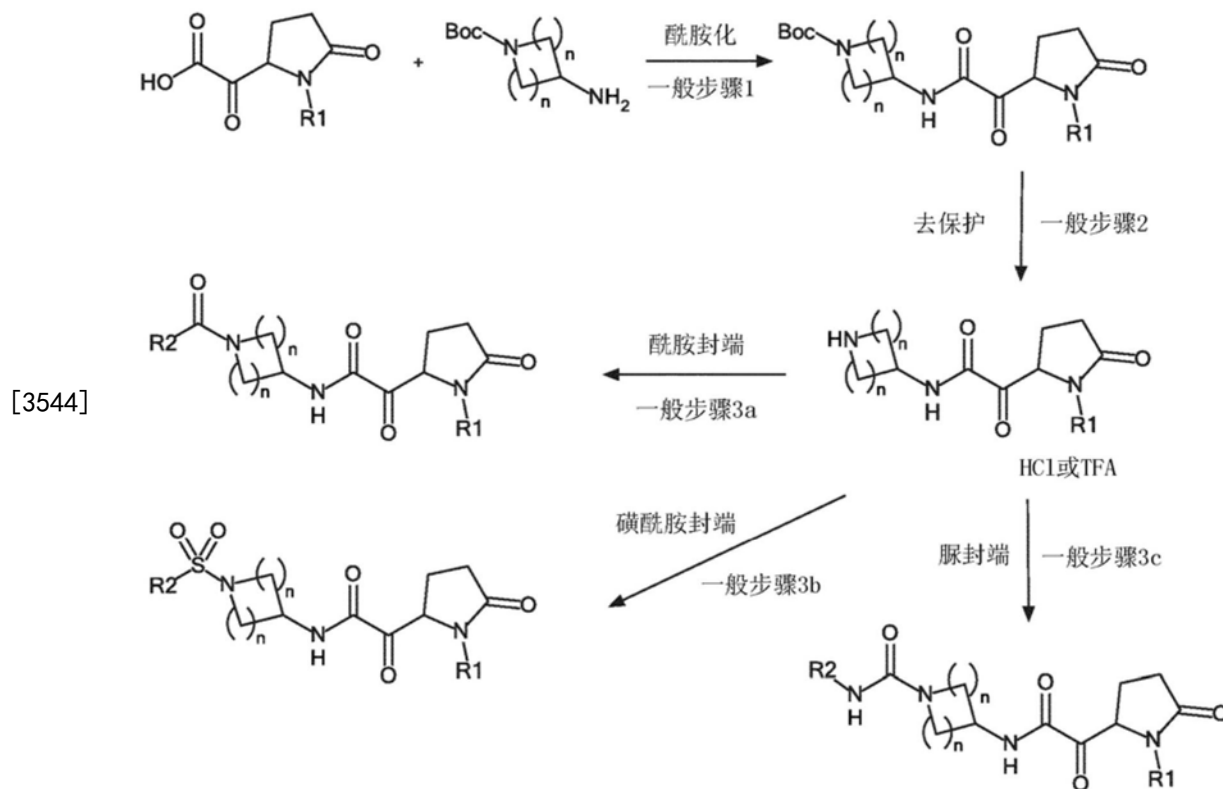
[3539] 2-[1-(环戊基甲基)-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺 (FP 313)

[3540] 在利用快速色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度然后0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤5 (一般方案20) 的方法D类似的方式, 由2-[1-[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸甲酯 (I-456) 合成橙色粘稠油状的标题化合物 (94mg, 纯度为97%, 7%)。

[3541] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.88-1.03 (m, 2H), 1.10-1.31 (m, 3H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 5H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.37-2.38 (m, 3H), 2.38-2.58 (m, 3H), 3.09-3.22 (m, 2H), 4.30 (d, J=15.7Hz, 1H), 5.16-5.26 (m, 2H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H)。

[3542] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt=4.05min, m/z (ESI⁺) = 264.1 [M+H]⁺

[3543] 一般方案21 (环酰胺类、磺酰胺类和脲类)



[3545] 一般步骤1 (一般方案21): 酰胺化

[3546] 方法A: T3P偶联

[3547] 如在一般步骤6 (一般方案11a): 偶联中所描述的方法

[3548] 4-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基] 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (I-458)

[3549] 在利用快速色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用DMF作为溶剂, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以提供

无色的玻璃状物(243mg,纯度为100%,79%)。

[3550] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31-1.43 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.33-2.50 (m, 3H), 2.77-2.95 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 1H), 3.95 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.99-4.18 (m, 2H), 4.94-5.03 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[3551] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), R_t =4.21min, m/z (ESI⁺) = 430.2 [M+H]⁺

[3552] 3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (I-459)

[3553] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体, 50-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-433)合成标题化合物, 以获得灰白色固体(904mg, 纯度为98%, 70%)。

[3554] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.45 (s, 9H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 3.74-3.81 (m, 2H), 4.00 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 3H)。

[3555] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 98% (UV), R_t =2.84min, m/z (ESI⁺) = 419.3 [M+H+NH₃]⁺

[3556] 一般步骤2(一般方案21): 去保护

[3557] 方法A: HCl去保护

[3558] 4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460)

[3559] 向N-{6-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]己基}氨基甲酸叔丁酯(I-458)(纯度为85%, 233mg, 0.46mmol)溶解于DCM(6mL)的经搅拌溶液中, 添加4M HCl溶解于二氧六环(2.9mL)的溶液, 将所形成的混合物在RT下搅拌1h。将反应物在真空中浓缩, 以获得231mg灰白色玻璃状的4-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]哌啶-1-氯化物(纯度为72%利用 ^1H NMR, 98%), 将该玻璃状物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3560] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.91-2.09 (m, 3H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.47-3.63 (m, 2H), 3.89-4.04 (m, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.01 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 4H), 9.44-9.86 (m, 2H)。

[3561] LC-MS (METCR1410): 81% (UV), R_t =0.56-0.76min, m/z (ESI⁺) = 330.1 [M+H]⁺

[3562] 方法B: TFA去保护

[3563] 3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐 (I-461)

[3564] 向3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(I-459, 265mg, 0.66mmol)溶解于DCM(5mL)的经搅拌溶液中添加TFA(2.2mL, 28.84mmol), 将反应物在RT下搅拌1h然后在真空中浓缩, 以提供274mg黄色粘稠油状的3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐(I-461)(估计的纯度为100%, 100%), 将该油在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3565] 一般步骤3a(一般方案21): 酰胺封端

[3566] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(2,2-二甲基丙酰基)哌啶-4-基]-

2-氧代乙酰胺 (FP 314)

[3567] 向4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460, 纯度为82%, 130mg, 0.29mmol) 和DIPEA (120 μ L, 0.69mmol) 溶解于DCM (2.5mL) 的冰冷却经搅拌溶液中, 逐滴添加2,2-二甲基丙酰基氯化物 (40 μ L, 0.33mmol)。让反应混合物升温至RT再搅拌45min然后用DCM (2.5mL) 稀释, 用饱和NaHCO₃ (3 \times 5mL) 洗涤。将合并的水层用DCM (3mL) 萃取, 然后将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供82mg灰白色固体的2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(2,2-二甲基丙酰基)哌啶-4-基]-2-氧代乙酰胺 (纯度为100%, 68%)。

[3568] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.28 (s, 9H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 3H), 2.37-2.49 (m, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.87-3.99 (m, 2H), 4.34-4.42 (m, 2H), 4.94-5.02 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

[3569] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.73min, m/z (ESI⁺) = 414.3 [M+H]

2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(2-甲基丙酰基)哌啶-4-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 315)

[3571] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 由4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460) 合成灰白色粉末的标题化合物 (86mg, 纯度为96%, 91%)。

[3572] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.10-1.16 (m, 6H), 1.30-1.48 (m, 2H), 1.86-2.07 (m, 3H), 2.36-2.51 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 3.86-4.01 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.93-5.05 (m, 2H), 6.71-6.80 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[3573] LC-MS (METCR1603): 96% (UV), Rt=3.38min, m/z (ESI⁺) = 400.1 [M+H]⁺

2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(2-甲基丙酰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 316)

[3575] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (5g TELOS硅胶柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用TEA作为碱, 由3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐 (I-461) 合成标题化合物, 以获得浅黄色的粉末 (98mg, 纯度为100%, 40%)。

[3576] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.10 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.36-2.50 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.90-5.01 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 4H)。

[3577] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), Rt=2.13min, m/z (ESI⁺) = 372.3 [M+H]⁺

2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(3-甲基丁酰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 317)

[3579] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度然后0-20%MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用TEA作为碱, 由3-{2-[(2R)-1-苄

基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐(I-461)合成标题化合物,以获得浅黄色的固体(28mg,纯度为98%,28%)。

[3580] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.91-0.99 (m, 6H), 1.92-2.00 (m, 3H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.36-2.52 (m, 3H), 3.88 (dd, $J=10.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.94-4.04 (m, 2H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.44 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.67 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 4H)。

[3581] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 98% (UV), $R_t=2.38\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 386.3 [M+H]⁺

[3582] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{1-环丁烷羰基氮杂环丁烷-3-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 318)

[3583] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值, 早洗脱法)进行纯化之后, 以与一般步骤3a(一般方案21)类似的方式, 使用TEA作为碱, 由3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐(I-461)合成标题化合物, 以获得灰白色的固体(23mg, 纯度为99%, 28%)。

[3584] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.83-2.03 (m, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.37-2.51 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.81-3.95 (m, 2H), 4.01 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.55-4.67 (m, 1H), 4.89-5.00 (m, 2H), 7.10-7.22 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 3H)。

[3585] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 99% (UV), $R_t=2.28\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 384.3 [M+H]⁺

[3586] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-{1-环戊烷羰基氮杂环丁烷-3-基}-2-氧代乙酰胺 (FP 319)

[3587] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-20%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后, 以与一般步骤3a(一般方案21)类似的方式, 使用TEA作为碱, 由3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐(I-461)合成标题化合物, 获得灰白色的固体(36mg, 纯度为97%, 49%)。

[3588] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.67-1.88 (m, 8H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 2.50-2.59 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.42-4.50 (m, 1H), 4.58-4.68 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 2H), 7.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.32 (m, 3H)。

[3589] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 97% (UV), $R_t=2.49\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 398.3 [M+H]⁺

[3590] 一般步骤3b(一般方案21): 磺酰胺封端

[3591] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(环丙烷磺酰基)哌啶-4-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 320)

[3592] 向4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物(I-460, 纯度为82%, 130mg, 0.29mmol)和DIPEA(120 μL , 0.69mmol)溶解于DCM(2.5mL)的冰冷却经搅拌溶液中, 逐滴添加环丙烷磺酰氯(33 μL , 0.32mmol)。让反应混合物升温至RT并搅拌1.5h。添加另外的环丙烷磺酰氯(15 μL , 0.15mmol)和DIPEA(20 μL , 0.12mmol), 将反应物在RT下搅拌1.5h。将混合物用DCM(2.5mL)稀释再用饱和NaHCO₃(3 \times 5mL)洗涤。将合并的水层

用DCM (3mL) 洗涤, 将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化, 以提供94mg灰白色固体的2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(环丙烷磺酰基)哌啶-4-基]-2-氧代乙酰胺 (EV-BC0006-002) (纯度为100%, 74%)。

[3593] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.95-1.05 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 3H), 2.26 (tt, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.89-3.00 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 3H), 3.97 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 6.78 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H)。

[3594] LC-MS (METCR1603) : 100% (UV), Rt=3.59min, m/z (ESI⁺) = 434.2 [M+H]⁺

[3595] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(环戊烷磺酰基)哌啶-4-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 321)

[3596] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3b (一般方案21) 类似的方式, 由4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460) 合成灰白色粉末的标题化合物 (50mg, 纯度为99%, 48%)。

[3597] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.51-1.68 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 7H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.42 (p, J=8.1Hz, 1H), 3.77-3.89 (m, 3H), 3.97 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.91-5.04 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H)。

[3598] LC-MS (METCR1603) : 99% (UV), Rt=3.97min, m/z (ESI⁺) = 462.1 [M+H]⁺

[3599] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[1-(环戊烷磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]-2-氧代乙酰胺 (FP 322)

[3600] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3b (一般方案21) 类似的方式, 使用TEA作为碱, 由3-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}氮杂环丁烷-1-三氟乙酸盐 (I-461) 合成标题化合物, 以获得浅黄色的粉末 (115mg, 纯度为95%, 53%)。

[3601] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.60-1.68 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 5H), 2.35-2.51 (m, 3H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.95 (ddd, J=8.8, 6.5, 2.7Hz, 2H), 4.00 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.12 (t, J=8.1Hz, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.89-5.00 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 4H)。

[3602] LC-MS (METCR1603) : 95% (UV), Rt=3.82min, m/z (ESI⁺) = 434.2 [M+H]⁺

[3603] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代-N-[1-(丙烷-2-磺酰基)哌啶-4-基]乙酰胺 (FP 323)

[3604] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤3b (一般方案21) 类似的方式, 由4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460) 合成灰白色结晶固体的标题化合物 (30mg, 纯度为100%, 24%)。

[3605] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.34 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 3H), 2.37-2.49 (m, 3H), 2.95-3.04 (m, 2H), 3.18 (七, J=6.9Hz, 1H), 3.79-3.89 (m, 3H),

3.97 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.93-5.03 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H)。

[3606] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.68min, m/z (ESI⁺) = 436.3 [M+H]⁺

[3607] 一般步骤3c (一般方案21): 异氰酸酯封端

[3608] 4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}-N-环丁基哌啶-1-甲酰胺 (FP 324)

[3609] 向4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}哌啶-1-氯化物 (I-460, 纯度为80%, 150mg, 0.33mmol) 和TEA (92μl, 0.66mmol) 溶解于DCM (2mL) 的经搅拌溶液中, 添加异氰酸酯基环丁烷 (40μL, 0.4mmol)。将反应混合物在RT下搅拌1h然后在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0~100%乙酸乙酯在庚烷中的梯度, 接着0-10%MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化, 以提供99mg灰白色结晶固体的4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}-N-环丁基哌啶-1-甲酰胺 (纯度为100%, 71%)。

[3610] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.36-1.47 (m, 2H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 3H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.38-2.51 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 3.82-3.97 (m, 3H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.59 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.94-5.05 (m, 2H), 6.76 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H)。

[3611] LC-MS (METCR1600): 100% (UV), Rt=3.47min, m/z (ESI⁺) = 427.3 [M+H]⁺

[3612] 4-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}-N-环戊基哌啶-1-甲酰胺 (FP 325)

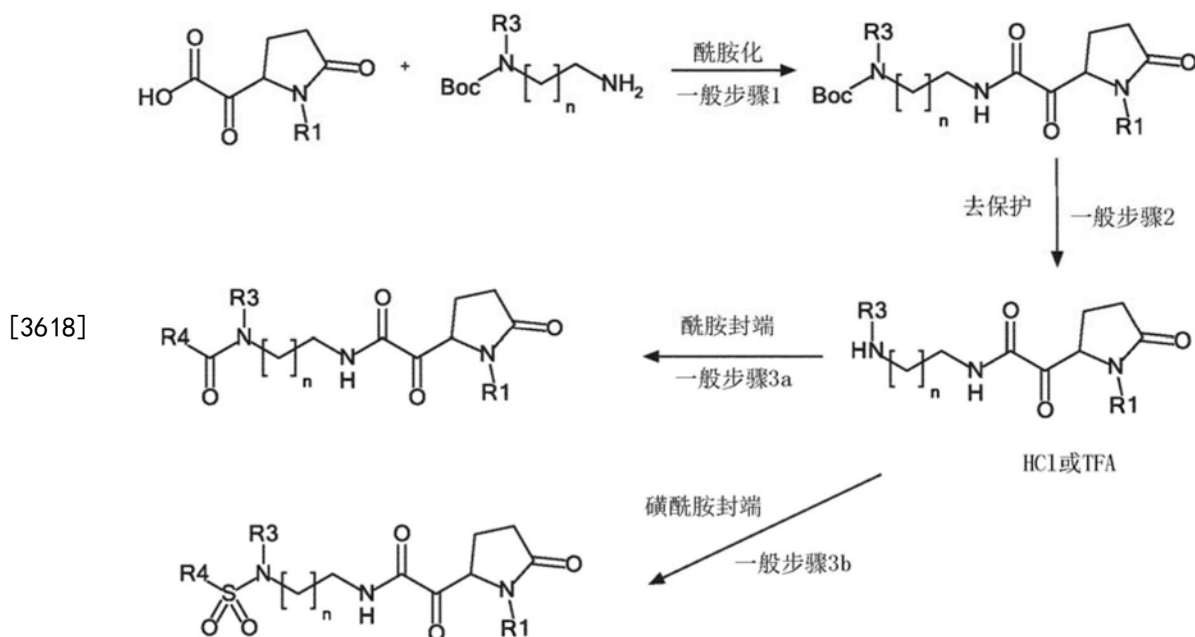
[3613] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-10%MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3c (一般方案21) 类似的方式, 由4-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]哌啶-1-氯化物 (I-460) 合成灰白色结晶固体的标题化合物 (64mg, 纯度为97%, 43%)。

[3614] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.29-1.37 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H), 1.51-1.74 (m, 4H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 3H), 2.37-2.51 (m, 3H), 2.83-2.94 (m, 2H), 3.79-3.93 (m, 3H), 3.96 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.09 (h, J=6.9Hz, 1H), 4.38 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H)。

[3615] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt=3.65min, m/z (ESI⁺) = 441.4 [M+H]⁺

[3616] 一般方案22 (环酰胺类、磺酰胺类和脲类)

[3617] 一般步骤1 (一般方案22): 酰胺化



[3619] 方法A:T3P偶联

[3620] 如在一般步骤6(一般方案11a)的方法A:偶联中所描述的方法

[3621] N-(2-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-462)

[3622] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(1-433)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(283mg,纯度为88%利用¹H NMR,67%)。

[3623] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.47(s,9H),1.93-2.04(m,1H),2.36-2.54(m,3H),3.25-3.53(m,4H),3.94(d,J=14.9Hz,1H),4.80(s,1H),4.93-5.02(m,1H),5.07(d,J=14.9Hz,1H),7.11-7.22(m,2H),7.25-7.39(m,3H),7.49(s,1H)。

[3624] LC-MS(METCR0990):95%(UV),Rt=1.56min,m/z(ESI⁺)=390.2[M+H]⁺

[3625] N-[3-(4-{3-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]丙氧基}丁氧基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(I-463)

[3626] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(210mg,纯度为97%,45%)。

[3627] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.43(s,9H),1.63-1.72(m,4H),1.72-1.78(m,2H),1.78-1.84(m,2H),1.93-2.02(m,1H),2.36-2.50(m,3H),3.18-3.26(m,2H),3.37-3.42(m,2H),3.44-3.48(m,4H),3.49(t,J=6.0Hz,2H),3.55(t,J=5.5Hz,2H),3.87(d,J=14.9Hz,1H),4.89-5.00(m,2H),5.07(d,J=14.9Hz,1H),7.12-7.17(m,2H),7.23-7.32(m,3H),7.58-7.71(m,1H)。

[3628] LC-MS(METCR1602):97%(UV),Rt=0.63min,m/z(ESI⁺)=534.5[M+H]⁺

[3629] N-{7-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]庚基}氨基甲酸叔丁酯

(I-464)

[3630] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(328mg,纯度为100%,64%)。

[3631] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.29-1.34(m,6H),1.42-1.48(m,1 ^1H),1.50-1.56(m,2H),1.91-2.02(m,1H),2.37-2.51(m,3H),3.06-3.14(m,2H),3.25(q,J=6.8Hz,2H),3.93(d,J=14.9Hz,1H),4.50(s,1H),4.94-5.00(m,1H),5.03(d,J=14.9Hz,1H),6.84(t,J=5.5Hz,1H),7.12-7.17(m,2H),7.23-7.32(m,3H)。

[3632] LC-MS(METCR1603):100%(UV), R_t =4.56min, m/z (ESI $^+$)=460.2[M+H] $^+$

[3633] N-(3-{4-[3-(2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基})-2-氧代乙酰胺基]丙氧基}丁氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯(I-465)

[3634] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-437)合成标题化合物,以获得黄色粘稠油(86mg,纯度为90%,34%)。

[3635] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.43(s,9H),1.62-1.71(m,4H),1.72-1.78(m,2H),1.78-1.84(m,2H),1.94-2.00(m,1H),2.37-2.48(m,3H),3.18-3.25(m,2H),3.40(q,J=5.9Hz,2H),3.44-3.51(m,6H),3.56(t,J=5.5Hz,2H),3.92(d,J=15.0Hz,1H),4.89-5.01(m,3H),7.07-7.13(m,2H),7.23-7.30(m,2H),7.66(s,1H)。

[3636] LC-MS(METCR0990):90%(UV), R_t =1.80min, m/z (ESI $^+$)=568.2[M+H] $^+$

[3637] N-(2-{2-[2-(2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基})-2-氧代乙酰胺基]乙氧基}乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-466)

[3638] 在利用制备型LC(酸性pH值,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-{1-[(4-氯苯基)甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-乙醛酸(I-437)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(221mg,纯度为100%,36%)。

[3639] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.44(s,9H),1.97-2.02(m,1H),2.38-2.48(m,3H),3.29-3.38(m,2H),3.49(q,J=5.4Hz,2H),3.56(t,J=5.3Hz,2H),3.60(t,J=5.1Hz,2H),3.63(s,4H),3.92(d,J=15.0Hz,1H),4.93-5.01(m,3H),7.11(d,J=8.3Hz,2H),7.26-7.29(m,2H),7.29-7.43(m,1H)。

[3640] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):100%(UV), R_t =3.20min, m/z (ESI $^+$)=512.3/514.3[M+H] $^+$

[3641] N-6-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]己基}氨基甲酸叔丁酯(I-467)

[3642] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)接着利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)的方法A类似的方式,使用溶解于DMF(作为溶剂)的游离碱形式的胺,由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-432)合成标题化合物,以获得橙色自由流动的油

(10mg,纯度为100%,22%)。

[3643] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.30-1.36 (m, 4H), 1.40-1.50 (m, 1 ^1H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 3.26 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 5.03 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.84-6.95 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H)。

[3644] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=4.35min, m/z (ESI $^+$) = 446.2 [M+H] $^+$

[3645] N-[6-(2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基})-2-氧代乙酰胺基]己基]氨基甲酸叔丁酯 (I-468)

[3646] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432) 合成标题化合物, 以获得无色的胶 (62mg, 纯度为92%, 12%)。

[3647] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.33-1.37 (m, 4H), 1.40-1.51 (m, 1 ^1H), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.38-2.49 (m, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.96 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.93 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H)。

[3648] LC-MS (METCR1603): 92% (UV), Rt=4.61min, m/z (ESI $^+$) = 480.2/482.2 [M+H] $^+$

[3649] N-(2-{2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基}乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (I-469)

[3650] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 10-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化接着将产物溶解于EtOAc (5mL), 用盐水 (3 \times 10mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且在真空中去除溶剂之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法A类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-433) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (129mg, 纯度为85%利用 ^1H NMR, 46%)。

[3651] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.47 (s, 9H), 1.98 (s, 1H), 2.35-2.54 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.34-3.51 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 5.01-5.13 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.68 (s, 1H)。

[3652] LC-MS (METCR0990): 96% (UV), Rt=1.63min, m/z (ESI $^+$) = 404.3 [M+H] $^+$

[3653] 方法B: HATU偶联

[3654] 如在一般步骤6 (一般方案11a) 的方法C: 偶联中所描述的方法

[3655] N-{12-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]十二烷基}氨基甲酸叔丁酯 (I-470)

[3656] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-50%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用离子交换快速柱色谱法 (5g Isolute SCX-2柱体, 20%EtOAc在庚烷中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 的方法C类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 游离碱形式的胺, 由2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-432) 合成标题化合物, 以获得无色粘稠油 (69mg, 纯度为97%, 31%)。

[3657] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.24-1.32 (m, 16H), 1.42-1.47 (m, 1 ^1H), 1.50-1.55 (m,

2H), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 3H), 3.06-3.13 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.93 (d, J = 14.9Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.03 (d, J = 14.9Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H)。

[3658] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), Rt = 1.25-1.45min (多个峰), m/z (ESI⁺) = 530.4 [M + H]⁺

[3659] 一般步骤2 (一般方案22) : 去保护

[3660] 如在一般步骤2 (一般方案21) 的方法A: 去保护中所描述的方法

[3661] N-{3-[4-(3-氨基丙氧基)丁氧基]丙基}-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-471)

[3662] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案21) 的方法A类似的方式, 由N-[3-[4-[3-[2-(1-苄基-5-氧代-吡咯烷-2-基)-2-氧代-乙酰基]氨基]丙氧基]丁氧基]丙基]氨基甲酸叔丁酯 (I-463) 合成黄色胶状的标题化合物 (182mg, 纯度为86% 利用¹H NMR, 87%)。

[3663] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.65-1.69 (m, 4H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 3H), 3.21 (t, J = 5.8Hz, 2H), 3.41 (q, J = 5.8Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 4H), 3.57 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.84 (d, J = 14.9Hz, 1H), 4.97-5.01 (m, 1H), 5.07 (d, J = 14.9Hz, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.86 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.30 (br. s, 3H)。

[3664] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) : 89% (UV), Rt = 3.02min, m/z (ESI⁺) = 434.3 [M + H]⁺

[3665] N-{2-氨基乙基}-2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-472)

[3666] 以与一般步骤2 (一般方案21) 的方法A类似的方式, 由N-{2-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (I-462) 合成灰白色粉末) 的标题化合物 (232mg, 纯度为87%, 98%, 将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤)。

[3667] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.96-2.11 (m, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 2H), 2.93 (q, J = 6.0Hz, 2H), 3.30-3.48 (m, 2H), 3.89 (d, J = 15.3Hz, 1H), 4.84 (d, J = 15.3Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 2.7, 9.9Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.92 (s, 3H), 8.87 (t, J = 6.0Hz, 1H)。

[3668] LC-MS (METCR0990) : 87% (UV), Rt = 1.34min, m/z (ESI⁺) = 290.3 [M + H]⁺

[3669] N-{12-氨基十二烷基}-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺盐酸盐

[3670] 在通过在庚烷中研碎并利用制备型LC (酸性方法, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤2 (一般方案21) 的方法A类似的方式, 由N-{12-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]十二烷基}氨基甲酸叔丁酯 (I-470) 合成无色胶状的标题化合物 (24mg, 纯度为93%, 38%)。

[3671] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 1.19-1.30 (m, 16H), 1.37-1.47 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.09 (q, J = 6.7Hz, 2H), 3.87 (d, J = 15.2Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.2Hz, 1H), 4.84-4.89 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.78 (br. s, 3H), 8.76 (t, J = 6.0Hz, 1H)。

[3672] LC-MS (MET-uPLC-AB-101) : 93% (UV), Rt = 1.90-2.40min, m/z (ESI⁺) = 430.4 [M +

H]⁺

[3673] N-(7-氨基庚基)-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-474)

[3674] 在通过在庚烷中研碎而进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案21)的方法A类似的方式,由N-{7-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]庚基}氨基甲酸叔丁酯(I-464)合成灰白色固体的标题化合物(254mg,纯度为94%,93%)。

[3675] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.30-1.45(m,6H),1.49-1.59(m,2H),1.73-1.82(m,2H),1.93-2.04(m,1H),2.36-2.49(m,3H),2.93-3.02(m,2H),3.19-3.32(m,2H),3.90(d,J=14.9Hz,1H),4.93-5.00(m,1H),5.04(d,J=14.9Hz,1H),7.11(t,J=6.0Hz,1H),7.12-7.18(m,2H),7.23-7.32(m,3H),8.29(br.s,3H)。

[3676] LC-MS(METCR1603):94%(UV),Rt=4.32min,m/z(ESI⁺)=360.2[M+H]⁺

[3677] N-[3-[4-(3-氨基丙氧基)丁氧基]丙基]-2-{1-[4-氯苯基]甲基}-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-475)

[3678] 以与一般步骤2(一般方案21)的方法A类似的方式,由N-(3-{4-[3-(2-{1-[4-氯苯基]甲基}-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺基)丙氧基]丁氧基}丙基)氨基甲酸叔丁酯(I-465)合成黄色胶状的标题化合物(41mg,纯度为90%利用¹H NMR,54%),将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3679] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.58-1.71(m,4H),1.79-1.87(m,2H),1.98-2.08(m,3H),2.33-2.50(m,3H),3.17-3.25(m,2H),3.38-3.51(m,6H),3.57(t,J=5.4Hz,2H),3.63(t,J=5.4Hz,2H),3.89(d,J=15.0Hz,1H),4.94-5.02(m,2H),7.08-7.15(m,2H),7.24-7.29(m,2H),7.87(t,J=5.1Hz,1H),8.29(br.s,3H)。

[3680] LC-MS(METCR1410):81%(UV),Rt=0.84-1.00min,m/z(ESI⁺)=468.5/470.1[M+H]⁺

[3681] N-{2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基}-2-{1-[4-氯苯基]甲基}-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-476)

[3682] 在通过在庚烷中研碎并利用制备型LC(酸性方法,早洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案21)的方法A类似的方式,由N-(2-{2-[2-(2-{1-[4-氯苯基]甲基}-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(I-466)合成黄色胶状的标题化合物(126mg,纯度为95%利用¹H NMR,70%)。

[3683] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ2.02-2.06(m,1H),2.34-2.56(m,3H),3.21-3.33(m,2H),3.45-3.54(m,2H),3.60-3.73(m,6H),3.80-3.86(m,2H),3.89(d,J=15.1Hz,1H),4.93-5.04(m,2H),7.13(d,J=8.3Hz,2H),7.26-7.31(m,2H),7.97-8.06(m,1H),8.32(br.s,3H)。

[3684] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):97%(UV),Rt=2.60-3.00min,m/z(ESI⁺)=412.2/414.2[M+H]⁺

[3685] N-{6-氨基己基}-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺氯化物 (I-477)

[3686] 以与一般步骤2(一般方案21)的方法A类似的方式,由-{6-[2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]己基}氨基甲酸叔丁酯(I-467)合成黄色粘稠油状的标题化合物(55mg,纯度为97%利用¹H NMR,86%),将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3687] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.31-1.40(m,2H),1.42-1.52(m,2H),1.54-1.63(m,

2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 3H), 2.97-3.06 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.88 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 5.04 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.11-7.18 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 1H), 8.27 (s, 3H)。

[3688] LC-MS (METCR1603): 92% (UV), Rt=4.10min, m/z (ESI⁺) = 346.2 [M+H]⁺

[3689] N-(6-铵基己基)-2-[1-[4-氯苯基]甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺氯化物 (I-478)

[3690] 以与方法A (一般步骤2, 一般方案21) 类似的方式, 由N-[6-(2-[1-[4-氯苯基]甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺基]己基]氨基甲酸叔丁酯 (I-468) 合成橙色固体的标题化合物 (53mg, 纯度为90%利用¹H NMR, 98%), 将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3691] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.32-1.40 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.96-2.02 (m, 1H), 2.37-2.50 (m, 3H), 2.97-3.05 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 8.27 (s, 3H)。

[3692] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), Rt=0.80-0.94min, m/z (ESI⁺) = 380.1/382.1 [M+H]⁺

[3693] 2-[2-(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[2-(甲基氨基)乙基]-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-479)

[3694] 以与一般步骤2 (一般方案21) 的方法A类似的方式, 由N-(2-[2-(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基)乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (I-469) 合成米色结晶固体的标题化合物 (114mg, 纯度为56%, 69%), 将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3695] LC-MS (METCR0990): 56% (UV), Rt=1.47min, m/z (ESI⁺) = 304.2 [M+H]⁺

[3696] 一般步骤3a (一般方案22): 酰胺封端

[3697] 如在一般步骤3a (一般方案21) 的方法A: 酰胺封端中所描述的方法

[3698] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(7-乙酰胺基庚基)-2-氧代乙酰胺 (FP 326)

[3699] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-5% MeOH在EtOAc中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用乙酸酐由N-(7-氨基庚基)-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-474) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (89mg, 纯度为100%, 46%)。

[3700] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.28-1.36 (m, 6H), 1.46-1.56 (m, 4H), 1.93-2.00 (m, 4H), 2.37-2.50 (m, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.92 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 5.03 (d, J=14.9Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[3701] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.48min, m/z (ESI⁺) = 402.3 [M+H]⁺

[3702] 2-[1-[4-氯苯基]甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[2-[2-(2-乙酰胺基乙氧基)乙氧基]乙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 327)

[3703] 在利用制备型LC进行纯化 (酸性pH值, 早洗脱法) 之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 由N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]-2-[1-[4-氯苯基]甲基]-5-氧

代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-476) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (21mg, 94%纯度, 23%)。

[3704] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.96-2.01 (m, 4H), 2.38-2.49 (m, 3H), 3.44-3.52 (m, 4H), 3.55-3.66 (m, 8H), 3.92 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.86-6.10 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H)。

[3705] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 94% (UV), $R_t=2.29\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 454.2/456.2 [M+H] $^+$

[3706] 2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(6-乙酰胺基己基)-2-氧代乙酰胺 (FP 328)

[3707] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用乙酸酐由N-(6-胺基己基)-2-(1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-氧代乙酰胺氯化物 (I-477) 合成标题化合物, 以获得无色的胶 (8mg, 纯度为100%, 17%)。

[3708] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31-1.38 (m, 4H), 1.46-1.58 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 4H), 2.39-2.48 (m, 3H), 3.20-3.29 (m, 4H), 3.92 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 5.03 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.90-6.96 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H)。

[3709] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.29\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 388.2 [M+H] $^+$

[3710] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-[3-[4-(3-乙酰胺基丙氧基) 丁氧基] 丙基]-2-氧代乙酰胺 (FP 329)

[3711] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化接着与溶解于EtOH的17%w/w K_2CO_3 反应再利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进一步纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用乙酸酐由N-{3-[4-(3-氨基丙氧基) 丁氧基] 丙基}-2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺盐酸盐 (I-475) 合成标题化合物, 以获得无色粘稠油 (6mg, 纯度为100%, 16%)。

[3712] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.64-1.73 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 4H), 2.36-2.47 (m, 3H), 3.35 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.40 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.52 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.91 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.91-5.02 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 1H)。

[3713] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.63\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 510.2/512.2 [M+H] $^+$

[3714] 2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-N-(6-乙酰胺基己基)-2-氧代乙酰胺 (FP 330)

[3715] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤3a (一般方案21) 类似的方式, 使用乙酸酐由N-(6-胺基己基)-2-{1-[(4-氯苯基) 甲基]-5-氧代吡咯烷-2-基}-2-氧代乙酰胺氯化物 (I-478) 合成标题化合物, 以获得无色的胶 (13mg, 纯度为95%利用 ^1H NMR, 25%)。

[3716] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.17-1.44 (m, 4H), 1.47-1.59 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 4H), 2.32-2.57 (m, 3H), 3.13-3.36 (m, 4H), 3.96 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 4.86-5.04 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 6.90-7.02 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H)。

[3717] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), $R_t=3.52\text{min}$, m/z (ESI $^+$) = 422.1/424.1 [M+H] $^+$

[3718] N-{2-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基] 乙基}-2-甲基-丙酰胺 (FP 331)

[3719] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,50-100%EtOAc在庚烷中的梯度,然后0-10%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案21)类似的方式,由N-(2-氨基乙基)-2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺盐酸盐(I-472)合成黄色玻璃状的标题化合物(46mg,纯度为100%,41%)。

[3720] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.14(d, J=6.9Hz, 6H), 1.92-2.09(m, 1H), 2.35(dt, J=6.9Hz, 13.8Hz, 1H), 2.39-2.51(m, 3H), 3.28-3.53(m, 4H), 3.91(d, J=14.9Hz, 1H), 4.88-5.00(m, 1H), 5.05(d, J=15.0Hz, 1H), 5.88-6.02(m, 1H), 7.08-7.21(m, 2H), 7.18-7.37(m, 3H), 7.50-7.69(m, 1H)。

[3721] LC-MS(METCR1603):100%(UV), Rt=3.18min, m/z(ESI⁺)=360.3[M+H]⁺

[3722] 2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[2-(环丁基甲酰胺基)乙基]-2-氧代乙酰胺(FP 332)

[3723] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-15%MeOH在DCM中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案21)类似的方式,由N-(2-氨基乙基)-2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺盐酸盐(I-472)合成灰白色粉末的标题化合物(65mg,纯度为96%利用 ^1H NMR,54%)。

[3724] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.79-1.91(m, 1H), 1.90-2.04(m, 2H), 2.07-2.19(m, 2H), 2.18-2.30(m, 2H), 2.37-2.52(m, 3H), 2.98(pd, J=0.8, 8.5Hz, 1H), 3.36-3.48(m, 4H), 3.92(d, J=15.0Hz, 1H), 4.90-5.00(m, 1H), 5.05(d, J=14.9Hz, 1H), 5.72-5.89(m, 1H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.23-7.34(m, 3H), 7.55-7.66(m, 1H)。

[3725] LC-MS(METCR1603):100%(UV), Rt=3.28min, m/z(ESI⁺)=372.2[M+H]⁺

[3726] N-{2-[2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-2-氧代乙酰胺基]乙基}-N,2-二甲基-丙酰胺(FP 333)

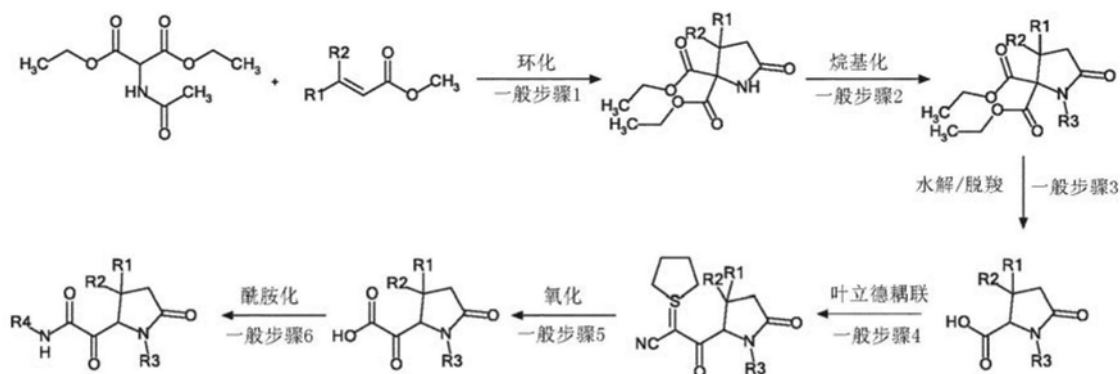
[3727] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,10-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤3a(一般方案21)类似的方式,由2-[(2R)-1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-[2-(甲基氨基)乙基]-2-氧代乙酰胺盐酸盐(I-479)合成浅黄色粘稠油状的标题化合物(14mg,纯度为94%,18%)。

[3728] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.09(d, J=3.6Hz, 3H), 1.11(d, J=3.6Hz, 3H), 1.93-2.00(m, 1H), 2.35-2.47(m, 3H), 2.78(七, J=6.6Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 3.39-3.45(m, 2H), 3.50-3.57(m, 1H), 3.57-3.64(m, 1H), 3.87(d, J=15.0Hz, 1H), 4.89-4.94(m, 1H), 5.08(d, J=15.0Hz, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.22-7.32(m, 3H), 7.66(br.s, 1H)。

[3729] LC-MS(METCR1603):94%(UV), Rt=3.37min, m/z(ESI⁺)=374.3[M+H]⁺

[3730] 一般方案23

[3731]



[3732] 一般步骤1(一般方案23):环化

[3733] 4,4-二乙基6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯(I-480)

[3734] 向2-环丙亚基乙酸乙酯(587mg, 4.19mmol)和1,3-二乙基2-乙酰胺基丙二二甲酸酯(700mg, 3.22mmol)溶解于EtOH(4mL)的溶液中,逐滴添加NaOEt(溶解于EtOH的21%w/w溶液, 361 μ L, 0.97mmol),将混合物在RT下搅拌20min。然后将反应物在微波辐射(拜泰齐创始者(Biotage Initiator+),高吸收模式)中在70 $^{\circ}$ C下加热45min,然后冷却到RT,用1N HCl(\sim 3mL)酸化至pH \sim 1。用DCM(10mL)将溶液进一步稀释并且将各相分离。将水相用DCM(2 \times 10mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(5mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤,在真空中浓缩以提供黄色油,将该黄色油溶解于1:2EtOAc:庚烷(3mL)。在静置18h时,形成晶体,将该晶体过滤,用庚烷(2mL)洗涤,在真空抽吸下干燥10min,以提供610mg无色结晶固体的4,4-二乙基6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯(纯度为100%, 74%)。

[3735] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 0.69-0.75(m, 2H), 0.94-1.02(m, 2H), 1.27(t, J=7.1Hz, 6H), 2.48(s, 2H), 4.23(q, J=7.1Hz, 4H), 6.50(s, 1H)。

[3736] LC-MS(METCR1410):100%(UV), Rt=0.93min, m/z(ESI⁺)=256.1[M+H]⁺[3737] 2,2-二乙基3-甲基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-481)

[3738] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案23)类似的方式,合成灰白色固体的标题化合物(3.24g,纯度为100%利用 ^1H NMR, 72%)。

[3739] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 1.15(d, J=7.0Hz, 3H), 1.25-1.33(m, 6H), 2.14(dd, J=7.4, 16.7Hz, 1H), 2.61(dd, J=8.2, 16.7Hz, 1H), 3.06-3.17(m, 1H), 4.20-4.34(m, 4H), 6.10(s, 1H)。

[3740] LC-MS(METCR1410):88%(UV), Rt=0.90min, m/z(ESI⁺)=244.2[M+H]⁺[3741] 2,2-二乙基3-乙基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-482)

[3742] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案23)类似的方式,合成灰白色粉末的标题化合物(5g,纯度为91%, 64%)。

[3743] ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 0.97(t, J=7.4Hz, 3H), 1.13-1.25(m, 1H), 1.29(t, J=7.1Hz, 6H), 1.76-1.86(m, 1H), 2.19(dd, J=8.8, 16.8Hz, 1H), 2.56(dd, J=8.4, 16.7Hz, 1H), 2.81-2.91(m, 1H), 4.18-4.33(m, 4H), 6.07(s, 1H)。

[3744] LC-MS(METCR1410):91%(UV), Rt=0.98min, m/z(ESI⁺)=258.1[M+H]⁺[3745] 2,2-二乙基5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-483)

[3746] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后,以与一般步骤1(一般方案23)类

似的方式,合成黄色固体的标题化合物(1.10g,纯度为63%,9%)。

[3747] LC-MS (METCR1410) :63% (UV) ,Rt=1.02min,m/z (ESI⁺) =272.1[M+H]⁺

[3748] 一般步骤2(一般方案23):烷基化

[3749] 4,4-二乙基5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯(I-484)

[3750] 向4,4-二乙基5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯(I-480)(460mg,1.80mmol)溶解于DMF(2mL)的冰冷却溶液中添加NaH(在矿物油中的60%分散液,76mg,1.89mmol),将反应混合物搅拌15min。添加溴化苄(236 μ L,1.98mmol)然后让反应混合物升温至RT达1h。将反应物用饱和NH₄Cl(2mL)淬灭再用DCM(10mL)稀释,使各相分离,将水相用DCM(2 \times 10mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100% EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供190mg无色油状的4,4-二乙基5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯(纯度为96%,29%)。

[3751] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.73-0.79(m,2H),0.83-0.88(m,2H),1.11(t,J=7.2Hz,6H),2.65(s,2H),3.83-3.97(m,4H),4.76(s,2H),7.17-7.23(m,3H),7.24-7.28(m,2H)。

[3752] LC-MS (METCR0990) :96% (UV) ,Rt=1.76min,m/z (ESI⁺) =346.2[M+H]⁺

[3753] 2,2-二乙基1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-485)

[3754] 以与一般步骤2(一般方案23)类似的方式,由2,2-二乙基3-甲基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-481)合成黄色粘稠油状的标题化合物(4.38g,纯度为95%,94%),将该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3755] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 1.03(t,J=7.2Hz,3H),1.13(d,J=7.0Hz,3H),1.22(t,J=7.1Hz,3H),2.20(dd,J=9.7,16.7Hz,1H),2.72(dd,J=8.5,16.7Hz,1H),3.04-3.17(m,1H),3.65(dq,J=7.2,10.8Hz,1H),3.94-4.08(m,2H),4.18(dq,J=7.1,10.8Hz,1H),4.40(d,J=15.9Hz,1H),4.99(d,J=15.9Hz,1H),7.12-7.21(m,3H),7.22-7.27(m,2H)。

[3756] LC-MS (METCR1410) :95% (UV) ,Rt=1.15min,m/z (ESI⁺) =334.2[M+H]⁺

[3757] 2,2-二乙基1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-486)

[3758] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-40%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤2(一般方案23)类似的方式,由2,2-二乙基5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-483)合成黄色自由流动油状的标题化合物(675mg,纯度为95%利用¹H NMR,69%)。

[3759] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.91(d,J=6.6Hz,3H),0.96-1.03(m,6H),1.27(t,J=7.1Hz,3H),1.53-1.61(m,1H),2.22(dd,J=11.4,16.6Hz,1H),2.63(dd,J=8.3,16.6Hz,1H),2.95(dt,J=8.6,11.4Hz,1H),3.55(dq,J=7.2,10.8Hz,1H),3.68-3.77(m,1H),4.07(d,J=16.0Hz,1H),4.17(dq,J=7.2,10.8Hz,1H),4.28(dq,J=7.2,10.8Hz,1H),5.04(d,J=16.0Hz,1H),7.12-7.21(m,3H),7.23-7.27(m,2H)。

[3760] LC-MS (METCR1410) :71% (UV) ,Rt=1.25min,m/z (ESI⁺) =362.1[M+H]⁺

[3761] 2,2-二乙基1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-487)

[3762] 以与一般步骤2(一般方案23)类似的方式,由2,2-二乙基3-乙基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯(I-482)合成无色自由流动油状的标题化合物(3.28g,纯度为74%,79%),将

该化合物在未纯化的情况下用于下一步骤。

[3763] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.69-1.81 (m, 1H), 2.18 (dd, J=10.7, 16.6Hz, 1H), 2.71 (dd, J=8.5, 16.6Hz, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.95 (dq, J=7.1, 10.8Hz, 1H), 4.04 (dq, J=7.2, 10.8Hz, 1H), 4.18 (dq, J=7.1, 10.8Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.00 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.12-7.20 (m, 3H), 7.22-7.28 (m, 2H)。

[3764] LC-MS (METCR1410) : 74% (UV), Rt=1.22min, m/z (ESI⁺) = 348.1 [M+H]⁺

[3765] 一般步骤3 (一般方案23) : 水解/脱羧

[3766] 5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-羧酸 (I-488)

[3767] 将4,4-二乙基5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4,4-二羧酸酯 (170mg, 0.48mmol) 和KOH (81mg, 1.45mmol) 溶解于1:1EtOH:水 (4mL) 的溶液在80°C下加热3h, 然后冷却至RT, 在真空中浓缩。将残留物用水 (2mL) 稀释, 用6N HCl酸化至pH=1, 将悬浮液在真空中浓缩至原体积的一半。然后将悬浮液在145°C下加热3h, 冷却, 在真空中浓缩。将固体用MeOH (3mL) 稀释, 通过过滤将不溶物去除。将滤液在真空中浓缩, 以提供100mg白色胶状的5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-羧酸 (纯度为96%, 81%)。

[3768] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.66-0.81 (m, 3H), 0.84-0.96 (m, 1H), 2.24 (d, J=17.0Hz, 1H), 2.89 (d, J=17.0Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.95 (d, J=15.0Hz, 1H), 5.15 (d, J=15.0Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H)。

[3769] LC-MS (METCR1410) : 96% (UV), Rt=0.91min, m/z (ESI⁺) = 246.0 [M+H]⁺

[3770] 1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-489)

[3771] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案23) 类似的方式, 由2,2-二乙基1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯 (I-485) 合成灰白色粉末的标题化合物 (528mg, 纯度为100%, 61%)。

[3772] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.95-1.06 (m, 3H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 3.41-3.87 (m, 2H), 4.81-4.93 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 12.29-13.76 (m, 1H)。

[3773] LC-MS (METCR1410) : 100% (UV), Rt=0.87min, m/z (ESI⁺) = 234.1 [M+H]⁺

[3774] 1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-490)

[3775] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案23) 类似的方式, 由2,2-二乙基1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2,2-二羧酸酯 (I-487) 合成灰白色固体的标题化合物 (1.72g, 纯度为97%, 96%)。

[3776] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 0.75-0.91 (m, 3H), 1.15-1.52 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 3.48-3.88 (m, 2H), 4.79-4.93 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H)。

[3777] LC-MS (METCR1410) : 97% (UV), Rt=0.94min, m/z (ESI⁺) = 248.1 [M+H]⁺

[3778] 1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-羧酸 (I-491)

[3779] 在通过从庚烷/EtOAc中重结晶而进行纯化之后, 以与一般步骤3 (一般方案23) 类似的方式, 由2,2-二乙基1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2,2-二羧酸酯 (I-486) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (445mg, 纯度为86%, 83%)。

[3780] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 0.63-0.95 (m, 6H), 1.37-1.66 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 1H), 3.54-3.88 (m, 2H), 4.76-4.92 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H)。

[3781] LC-MS (METCR1410): 86% (UV), R_t = 0.96-1.03min (多个峰), m/z (ESI $^+$) = 262.1 [M+H] $^+$

[3782] 一般步骤4 (一般方案23): 叶立德偶联

[3783] 如在一般步骤4 (一般方案11a): 叶立德偶联中所描述的方法

[3784] 3-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈 (I-492)

[3785] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (25g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-489) 合成褐色胶状的标题化合物 (652mg, 纯度为97%, 82%)。

[3786] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 0.99-1.18 (m, 3H), 1.96-2.48 (m, 4H), 2.49-2.81 (m, 3H), 3.11-3.39 (m, 4H), 3.98-4.41 (m, 2H), 4.70-4.92 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 2H)。

[3787] LC-MS (METCR1410): 97% (UV), R_t = 0.89min, m/z (ESI $^+$) = 343.2 [M+H] $^+$

[3788] 3-[1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈 (I-493)

[3789] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-羧酸 (I-491) 合成黄色粘稠油状的标题化合物 (415mg, 纯度为88% 利用 ^1H NMR, 68%)。

[3790] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 0.77-0.86 (m, 6H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 4.2, 17.1Hz, 1H), 2.45-2.57 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 9.5, 17.1Hz, 1H), 3.01-3.15 (m, 2H), 3.21-3.34 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.66 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H)。

[3791] LC-MS (METCR1410): 100% (UV), R_t = 0.91-1.05min (多个峰), m/z (ESI $^+$) = 371.1 [M+H] $^+$

[3792] 3-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈 (I-494)

[3793] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP Ultra柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 接着0-20% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化之后, 以与一般步骤4 (一般方案11a) 类似的方式, 由1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-490) 合成褐色胶状的标题化合物 (2.21g, 纯度为90% 利用 ^1H NMR, 83%)。

[3794] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 0.84-0.96 (m, 3H), 1.35-1.49 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.98-2.78 (m, 7H), 3.07-3.23 (m, 2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 4.02-4.44 (m, 2H), 4.65-4.81 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H)。

[3795] LC-MS (METCR1410): 99% (UV), R_t = 0.92min, m/z (ESI $^+$) = 357.1 [M+H] $^+$

[3796] 3-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-495)

[3797] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-50%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤4(一般方案11a)类似的方式,由5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-羧酸(I-488)合成黄色粘稠油状的标题化合物(110mg,纯度为80%利用¹H NMR,63%)。

[3798] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 0.58-0.68(m,2H),0.71-0.78(m,2H),2.03-2.10(m,2H),2.12(d,J=16.8Hz,1H),2.46-2.58(m,2H),2.89(d,J=16.8Hz,1H),3.09-3.17(m,2H),3.29-3.43(m,2H),3.95(s,1H),4.05-4.10(m,1H),4.77(d,J=14.9Hz,1H),7.22-7.27(m,3H),7.27-7.33(m,2H)。

[3799] LC-MS(METCR1410):99%(UV),Rt=0.92min,m/z(ESI⁺)=355.1[M+H]⁺

[3800] 一般步骤5(一般方案23):氧化

[3801] 如在一般步骤5(一般方案11a):氧化中所描述的方法

[3802] 2-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-496)

[3803] 在EtOAc/庚烷中研碎之后,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由3-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-492)合成黄色粘稠油状的标题化合物(633mg,纯度为60%利用¹H NMR估计,79%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3804] 2-[1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸(I-497)

[3805] 在EtOAc/庚烷研碎之后,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由3-[1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-493)合成黄色粘稠油状的标题化合物(310mg,纯度为67%利用¹H NMR估计,73%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3806] 2-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-498)

[3807] 在EtOAc/庚烷中研碎之后,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由3-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-494)合成褐色粘稠油状的标题化合物(1.83g,纯度为60%利用¹H NMR估计,71%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3808] 2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-2-乙醛酸(I-499)

[3809] 在EtOAc/庚烷中研碎之后,以与一般步骤5(一般方案11a)类似的方式,由3-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-3-氧代-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)丙腈(I-495)合成黄色粘稠油状的标题化合物(85mg,纯度为65%利用¹H NMR估计,81%),将该化合物在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3810] 一般步骤6(一般方案23):酰胺化

[3811] 如在一般步骤6(一般方案11a)的方法A:偶联中所描述的方法

[3812] 2-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(I-500)

[3813] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP Ultra柱体,0-80%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,使用游离碱形式的胺,

由2-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸(I-496)合成标题化合物,以获得无色粘稠油(393mg,纯度为84%利用¹H NMR,37%)。

[3814] 然后利用手性制备型HPLC在Gilson LC上方[柱:Chiralpak AS(20mm×250mm,10μm)在RT下;等度洗脱液:3:2庚烷/EtOH;流速:10mL/min;检测器波长:215/254nm;稀释溶剂:MeOH和乙腈;进样体积:100-700μL]使四个非对映异构体分离,以提供以下的化合物(绝对立体化学任意指定):

[3815] 2-[(2S,3S)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 334)

[3816] 获得黄色粘稠油状的标题化合物(14mg,纯度为85%,4%)。

[3817] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.28(m,2H),0.54-0.61(m,2H),0.92-1.00(m,1H),1.23(d,J=6.9Hz,3H),2.08(dd,J=1.8,17.0Hz,1H),2.32-2.42(m,1H),2.56-2.66(m,1H),3.13(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),3.84(d,J=14.9Hz,1H),4.57(d,J=2.0Hz,1),5.05(d,J=14.9Hz,1H),6.89-6.98(m,1H),7.14-7.19(m,2H),7.23-7.34(m,3H)。

[3818] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):85%(UV),Rt=2.88min,m/z(ESI⁺)=315.2[M+H]⁺

[3819] LC-MS(CAM-F3):90%(UV),Rt=7.74min

[3820] 2-[(2S,3R)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 335)

[3821] 获得黄色固体的标题化合物(23mg,纯度为93%,6%)。

[3822] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.19-0.26(m,2H),0.52-0.60(m,2H),0.90-1.00(m,4H),2.17(dd,J=9.1,16.6Hz,1H),2.58(dd,J=8.3,16.6Hz,1H),2.81-2.91(m,1H),3.11(dd,J=5.9,7.1Hz,2H),3.99(d,J=14.7Hz,1H),4.86(d,J=14.7Hz,1H),5.17(d,J=8.5Hz,1H),6.78-6.88(m,1H),7.11-7.15(m,2H),7.22-7.31(m,3H)。

[3823] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):93%(UV),Rt=2.94min,m/z(ESI⁺)=315.2[M+H]⁺

[3824] LC-MS(CAM-F3):90%(UV),Rt=7.50min

[3825] 2-[(2R,3R)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 336)

[3826] 获得褐色粘稠油状的标题化合物(22mg,纯度为85%,6%)。

[3827] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.20-0.28(m,2H),0.52-0.60(m,2H),0.92-1.00(m,1H),1.23(d,J=6.9Hz,3H),2.08(dd,J=1.9,17.0Hz,1H),2.32-2.41(m,1H),2.56-2.65(m,1H),3.13(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),3.84(d,J=14.9Hz,1H),4.57(d,J=2.0Hz,1H),5.05(d,J=14.9Hz,1H),6.90-6.98(m,1H),7.14-7.19(m,2H),7.23-7.33(m,3H)。

[3828] LC-MS(MET-uPLC-AB-102):85%(UV),Rt=2.86min,m/z(ESI⁺)=315.2[M+H]⁺LC-MS(CAM-F3):90%(UV),Rt=10.94min

[3829] 2-[(2R,3S)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-(环丙基甲基)-2-氧代乙酰胺(FP 337)

[3830] 获得灰白色固体的标题化合物(68mg,纯度为98%,20%)。

[3831] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ0.19-0.26(m,2H),0.51-0.60(m,2H),0.90-1.00(m,4H),2.17(dd,J=9.1,16.6Hz,1H),2.58(dd,J=8.3,16.6Hz,1H),2.80-2.92(m,1H),3.11(dd,J=5.9,7.2Hz,2H),3.99(d,J=14.7Hz,1H),4.86(d,J=14.7Hz,1H),5.17(d,J=

8.5Hz, 1H), 6.79-6.87 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H)。

[3832] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 98% (UV), Rt=2.94min, m/z (ESI⁺) = 315.2 [M+H]⁺

[3833] LC-MS (CAM-F3): 90% (UV), Rt=19.05min

[3834] 2-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (I-501)

[3835] 在利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (50g SNAP KP-SIL柱体, 0-100%EtOAc在庚烷中的梯度) 然后在正相硅胶上 (25g SNAP KP-SIL柱体, 0-80%EtOAc在庚烷中的梯度) 接着利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用游离碱形式的胺, 由2-(1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-496) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (287mg, 纯度为100%, 17%)。

[3836] 然后利用手性SFC在Gilson LC上 [柱: Chiralpak AS (20mm×250mm, 10μm) 在RT下; 等度洗脱液: 3:2庚烷/EtOH; 流速: 10mL/min; 检测器波长: 215/254nm; 稀释溶剂: EtOH和庚烷; 进样体积: 100-1000μL] 接着利用Waters SFC [柱: Chiralpak AS-H (10mm×250mm, 5μm) 在40℃下; 等度洗脱液: 75/15CO₂/EtOH; 流速: 15mL/min; 检测器波长: 215/254nm; 稀释溶剂: EtOH; 进样体积: 250μL] 使四个非对映异构体分离, 以提供以下化合物 (绝对立体化学任意指定):

[3837] 2-[(2S, 3R)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 338)

[3838] 获得灰白色固体的标题化合物 (47mg, 纯度为80%利用¹H NMR, 13%)。

[3839] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.51-0.61 (m, 2H), 0.82-0.88 (m, 2H), 0.94 (d, J=7.1Hz, 3H), 2.16 (dd, J=9.1, 16.6Hz, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 4.01 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.81 (d, J=14.7Hz, 1H), 5.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H)。

[3840] LC-MS (METCR1603): 90% (UV), Rt=3.63min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3841] LC-MS (CAM-F4): 95% (UV), Rt=12.07min

[3842] 2-[(2S, 3S)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 339)

[3843] 获得无色胶状的标题化合物 (14mg, 纯度为100%, 5%)。

[3844] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.53-0.65 (m, 2H), 0.82-0.89 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.07 (dd, J=1.8, 17.0Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.84 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.56 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.02 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 3H)。

[3845] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.60min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3846] LC-MS (CAM-F4): 95% (UV), Rt=1.64min

[3847] 2-[(2R, 3R)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 340)

[3848] 获得无色胶状的标题化合物 (15mg, 纯度为97%, 5%)。

[3849] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.56-0.63 (m, 2H), 0.82-0.90 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 3H), 2.07 (dd, J=1.6, 17.0Hz, 1H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.59 (dd, J=8.7, 17.0Hz, 1H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.83 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.55 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.02 (d, J=

14.9Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.23-7.35 (m, 3H)。

[3850] LC-MS (METCR1603): 97% (UV), Rt=3.61min, m/z (ESI⁺) = 301.1 [M+H]⁺

[3851] LC-MS (CAM-F4): 95% (UV), Rt=24.54min

[3852] 2-[(2R,3S)-1-苄基-3-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 341)

[3853] 获得灰白色固体的标题化合物 (62mg, 纯度为100%, 22%)。

[3854] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.51-0.60 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 0.94 (d, J=7.1Hz, 3H), 2.16 (dd, J=9.1, 16.5Hz, 1H), 2.57 (dd, J=8.3, 16.6Hz, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 1H), 4.01 (d, J=U.7Hz, 1H), 4.81 (d, J=.7Hz, 1H), 5.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 3H)。

[3855] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.65min, m/z (ESI⁺) = 301.2 [M+H]⁺

[3856] LC-MS (CAM-F4): 95% (UV), Rt=38.08min

[3857] 2-[(2S,3R)-1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺和2-[(2R,3S)-1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP342)

[3858] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用游离碱形式的胺, 使各化合物以反式对映异构体的外消旋混合物的形式从2-[1-苄基-5-氧代-3-(丙烷-2-基)吡咯烷-2-基]-2-乙醛酸 (I-497) 中分离, 以获得灰白色的固体 (37mg, 纯度为92%, 15%)。

[3859] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.55-0.62 (m, 2H), 0.78 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.83-0.88 (m, 5H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.25 (dd, J=2.2, 17.4Hz, 1H), 2.48 (dd, J=9.3, 17.3Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 3.91 (d, J=14.6Hz, 1H), 4.72 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.86 (d, J=14.6Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

[3860] LC-MS (METCR1603): 92% (UV), Rt=4.06min, m/z (ESI⁺) = 329.2 [M+H]⁺

[3861] 2-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 343)

[3862] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-498) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (80mg, 纯度为100%, 33%)。

[3863] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.49-0.63 (m, 2H), 0.83-1.01 (m, 5H), 1.44-1.72 (m, 2H), 2.12-2.77 (m, 4H), 3.82-4.09 (m, 1H), 4.64-5.23 (m, 2H), 6.63-6.89 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H)。

[3864] LC-MS (METCR1603): 100% (UV), Rt=3.68-4.00min (2个峰), m/z (ESI⁺) = 315.2 [M+H]⁺

[3865] 2-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-(四氢吡喃-4-基)-2-氧代乙酰胺 (FP 344)

[3866] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-(1-苄基-3-乙基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-498) 合成标题化合物, 以获得灰白色的固体 (98mg, 纯度

为100%,36%)。

[3867] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.85-1.02 (m, 3H), 1.44-1.71 (m, 4H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.10-2.68 (m, 3H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.83-4.10 (m, 4H), 4.65-5.23 (m, 2H), 6.54-6.78 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 3H)。

[3868] LC-MS (METCR1603) :100% (UV), $R_t=3.33-3.90\text{min}$ (2个峰), m/z (ESI⁺) = 359.3 [M+H]⁺

[3869] 2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 345)

[3870] 在利用制备型LC (酸性pH值, 早洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的游离碱形式的胺, 由2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-2-乙醛酸 (I-499) 合成标题化合物, 以获得无色粘稠油 (20mg, 纯度为99%, 31%)。

[3871] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.50-0.61 (m, 3H), 0.68-0.74 (m, 1H), 0.77-0.89 (m, 4H), 2.12 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.78 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.77 (d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 3H)。

[3872] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :99% (UV), $R_t=2.70\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 313.1 [M+H]⁺

[3873] 2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-N-{(1R,2S)-2-氟环丙基}-2-氧代乙酰胺 (FP 346)

[3874] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用溶解于DMF (作为溶剂) 的胺的甲磺酸盐, 由2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-2-乙醛酸 (I-499) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (48mg, 纯度为100%, 20%)。

[3875] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.53-0.63 (m, 1H), 0.67-0.75 (m, 1H), 0.78-0.87 (m, 2H), 0.92-1.03 (m, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 4.61-4.77 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 3H)。

[3876] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :100% (UV), $R_t=2.57\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 331.1 [M+H]⁺

[3877] 2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-N-甲基-2-氧代乙酰胺 (FP 347)

[3878] 在利用制备型LC (酸性pH值, 标准洗脱法) 进行纯化之后, 以与一般步骤6 (一般方案11a) 类似的方式, 使用甲胺 (2M在THF溶液中) 和DMF作为溶剂, 由2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺-[2.4]庚烷-4-基}-2-乙醛酸 (I-499) 合成标题化合物, 以获得黄色粘稠油 (110mg, 纯度为99%, 62%)。

[3879] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.52-0.63 (m, 1H), 0.65-0.74 (m, 1H), 0.77-0.88 (m, 2H), 2.11 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 2.77 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 2.81 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 3H), 4.05 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.81 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.95 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 3H)。

[3880] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :99% (UV), $R_t=2.29\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 287.0 [M+H]⁺

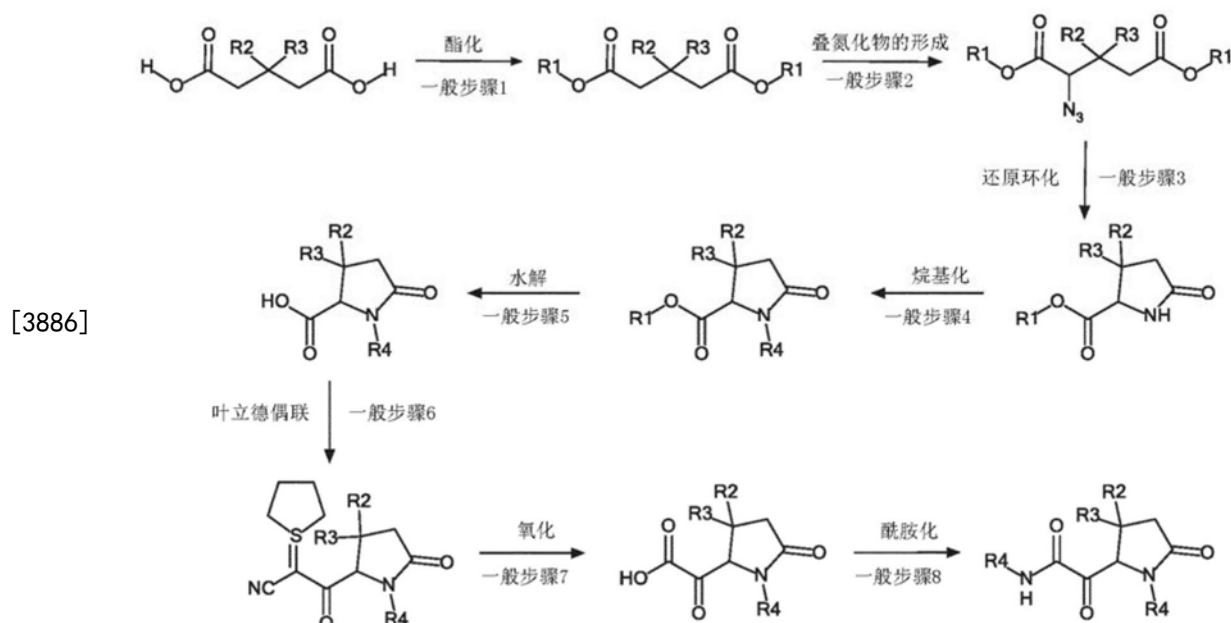
[3881] 2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-N-乙基-2-氧代乙酰胺 (FP 348)

[3882] 在利用制备型LC(酸性pH值,标准洗脱法)进行纯化之后,以与一般步骤6(一般方案11a)类似的方式,使用乙胺(2M在THF溶液中)和DMF作为溶剂,由2-{5-苄基-6-氧代-5-氮杂螺[2.4]庚烷-4-基}-2-乙醛酸(I-499)合成标题化合物,以获得灰白色的粉末(69mg,纯度为100%,37%)。

[3883] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 0.52-0.61 (m, 1H), 0.66-0.74 (m, 1H), 0.78-0.88 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.3Hz, 3H), 2.11 (d, J=16.9Hz, 1H), 2.77 (d, J=16.9Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.06 (d, J=14.9Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.81 (d, J=14.9Hz, 1H), 6.70-6.86 (m, 1H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H)。

[3884] LC-MS (MET-uPLC-AB-102): 100% (UV), $R_t=2.60\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 301.1 [M+H]⁺

[3885] 一般方案24



[3887] 一般步骤1(一般方案24): 酯化

[3888] 1,5-二甲基3,3-二甲基戊二酸酯(I-502)

[3889] 向3,3-二甲基戊二酸(5.0g, 31.22mmol)溶解于MeOH(40mL)的经搅拌溶液中,添加浓H₂SO₄(176 μ L, 3.303mmol)。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下加热4h,然后冷却至RT,在真空中浓缩。使残留物经过硫酸钠的柱而过滤,将滤饼用溶解于EtOAc(~40mL)的20%庚烷洗涤,将合并的滤液在真空中浓缩,以提供5.35g浅黄色液体的1,5-二甲基3,3-二甲基戊二酸酯(纯度为100%,91%),将该液体在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3890] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 氯仿-d) δ 1.13 (s, 6H), 2.44 (s, 4H), 3.67 (s, 6H)。

[3891] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), $R_t=1.58\text{min}$, m/z (ESI⁺) = 189.2 [M+H]⁺

[3892] 一般步骤2(一般方案24): 叠氮化物的形成

[3893] 1,5-二甲基2-叠氮基-3,3-二甲基戊二酸酯(I-503)

[3894] 在-78 $^{\circ}$ C下在氮气气氛中,向1,5-二甲基3,3-二甲基戊二酸酯(I-502, 2.75g, 14.61mmol)溶解于THF(30mL)的溶液中逐滴添加二异丙基酰胺锂(2M在庚烷中, 8.04mL, 16.07mmol),将反应混合物物搅拌1h。逐滴添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰基叠氮化物(4.52g, 13.15mmol)溶解于THF(50mL)的溶液,将混合物在-78 $^{\circ}$ C下搅拌2h。逐滴添加冰乙

酸(0.84mL),在30min内在搅拌下让反应物升温至RT,然后用水(50mL)稀释。将混合物用DCM(3×30mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,在(MgSO₄)上干燥,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(50g SNAP KP-SIL柱体,0-30%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供1.55g作为黄色粘稠油状的1,5-二甲基-2-叠氨基-3,3-二甲基戊烷二甲酸酯(纯度为60%利用¹H NMR,28%)。

[3895] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.03(d,J=2.0Hz,6H),2.29(d,J=15.1Hz,1H),2.42(d,J=15.1Hz,1H),3.61(s,3H),3.73(s,3H),4.22(s,1H)。

[3896] LC-MS(METCR1603):98%(UV),Rt=4.33min,m/z(ESI⁺)=230.2[M+H]⁺

[3897] 一般步骤3(一般方案24):还原环化

[3898] 3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯/3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸乙酯(I-504)

[3899] 在RT下在1atm的氢气气氛中,将1,5-二甲基-2-叠氨基-3,3-二甲基戊二酸酯(I-502,纯度为60%利用¹H NMR,1.10g,2.83mmol)和10%钯-碳催化剂Pd/C(11%w/w,121mg,1.13mmol)溶解于EtOH(10mL)中的悬浮液搅拌20h。使反应混合物经过硅藻土的柱而过滤,用EtOAc(20mL)和MeOH(20mL)洗涤。将合并的滤液在真空中浓缩,将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度,接着0-100%MeOH在EtOAc中的梯度)进行纯化,以提供吡咯烷酮与未环化谷氨酸酯的混合物。将产物溶解于EtOH(5mL)和三乙胺(2mL),在80℃下加热18h,然后在真空中浓缩,以提供作为乙基酯与甲基酯的混合物的产物(以估计的1:1比率)(340mg,纯度为90%利用¹H NMR,61%),将该混合物在未作任何额外纯化的情况下用于下一步骤。

[3900] 一般步骤4(一般方案24):烷基化

[3901] 1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯(I-505)

[3902] 向甲基和乙基3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸酯/3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸乙酯(I-504,340mg,纯度为90%利用¹H NMR,199mmol)溶解于无水DMF(3mL)的冰冷却经搅拌溶液中添加NaH(在矿物油中的60%分散液,111mg,2.78mmol),将反应混合物搅拌30min。逐滴添加溴化苄(236μL,0.199mmol),在搅拌下1让反应混合物升温至RT,然后用水(10mL)淬灭。将水层用DCM(3×15mL)萃取,将合并的有机萃取物用盐水(2×20mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,过滤,在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上(25g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供150mg甲基、乙基和苄基1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸酯的粗混合物,将该混合物在不作进一步纯化的情况下带入下一阶段。

[3903] 一般步骤5(一般方案24):水解

[3904] 1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(I-506)

[3905] 在RT下,将粗品1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯(I-504,140mg,0.82mmol)和氢氧化锂一水合物(96mg,2.29mmol)溶解于1:1MeOH/H₂O(3mL)的悬浮液搅拌2h。在真空中去除有机溶剂,将悬浮液用H₂O(5mL)稀释再用1N HCl(~3mL)酸化至pH~1。过滤掉沉淀物,在真空抽吸下干燥20min,以提供80mg灰白色固体的1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸(纯度为100%,71%)。

[3906] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ1.17(s,6H),2.27(d,J=16.5Hz,1H),2.54(d,J=

16.5Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.88 (d, J=14.8Hz, 1H), 5.14 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 3H)。

[3907] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), Rt=0.97min, m/z (ESI⁺) = 248.2 [M+H]⁺

[3908] 一般步骤6 (一般方案24): 叶立德偶联

[3909] 3-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)-3-氧代丙腈 (I-507)

[3910] 向1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (I-506, 250mg, 1.01mmol)、HATU (423mg, 1.11mmol) 和DIPEA (0.53mL, 3.03mmol) 溶解于DCM (10mL) 的经搅拌溶液中, 添加1-(氰基甲基) 硫杂环戊烷-1-溴化物 (320mg, 1.213mmol, 利用在WO 2014/154829中所描述的步骤合成), 将反应混合物在RT下搅拌1h。将混合物用饱和NH₄Cl (15mL) 淬灭, 再用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (10mL) 洗涤, 在MgSO₄上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在正相硅胶上 (10g SNAP KP-SIL柱体, 0-100% EtOAc在庚烷中的梯度, 然后0-100% MeOH在EtOAc中的梯度) 进行纯化, 以提供260mg粘稠黄色油状的3-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)-3-氧代丙腈 (纯度为100%, 72%)。

[3911] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.09 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 2.53-2.64 (m, 3H), 3.13-3.41 (m, 4H), 3.93-4.09 (m, 2H), 4.77 (d, J=14.6Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 2H)。

[3912] LC-MS (METCR0990): 100% (UV), Rt=1.45min, m/z (ESI⁺) = 357.2 [M+H]⁺

[3913] 一般步骤7 (一般方案24): 氧化

[3914] 2-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-508)

[3915] 在氮气气氛中, 向3-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-(1 λ^4 -硫杂环戊烷-1-亚基)-3-氧代丙腈 (I-507, 250mg, 0.701mmol) 溶解于2:1 THF:H₂O (6mL) 的冰冷却经搅拌溶液中, 添加过硫酸氢钾 (862mg, 1.403mmol)。在冷却下将反应物搅拌30min, 然后使其升温至RT并搅拌另外的1h。使混合物分配在EtOAc (10mL) 和1N HCl (10mL) 之间并且使各相分离。然后将水相用EtOAc (2×10mL) 萃取, 将合并的有机相在MgSO₄上干燥, 过滤, 在真空中浓缩, 以提供220mg的2-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (纯度为65% 利用¹H NMR, 74%), 将其在不作进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3916] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.09 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.29 (d, J=16.7Hz, 1H), 2.52 (d, J=16.7Hz, 1H), 3.94 (d, J=14.6Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.94 (d, J=14.6Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H)。

[3917] LC-MS (METCR0990): 94% (UV), Rt=1.03min, m/z (ESI⁺) = 276.2 [M+H]⁺

[3918] 一般步骤8 (一般方案24): 酰胺化

[3919] 2-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺 (FP 349)

[3920] 向2-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-2-乙醛酸 (I-508, 205mg, 0.48mmol) 和环丙胺 (84 μ L, 1.21mmol) 溶解于DMF (2mL) 的经搅拌溶液中, 添加DIPEA (253 μ L, 1.45mmol) 和T3P (溶解于DMF的50% 溶液, 720 μ L, 1.21mmol), 将反应物在RT下搅拌1h。使混合物分配在EtOAc (5mL) 和1N HCl (5mL) 之间。将水相用EtOAc (3×10mL) 萃取, 将合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 在MgSO₄上干燥, 过滤, 在真空中浓缩。将残留物利用快速柱色谱法在

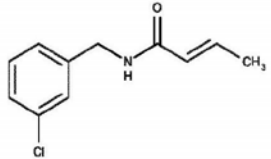
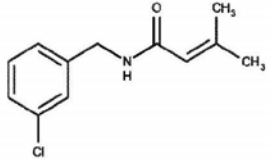
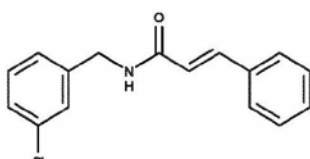
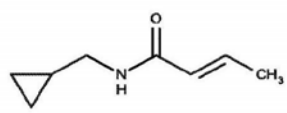
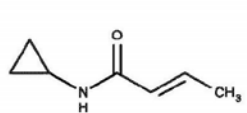
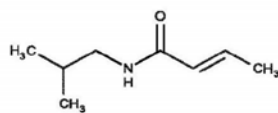
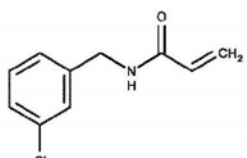
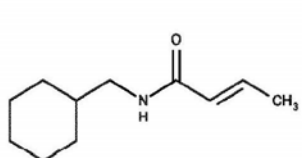
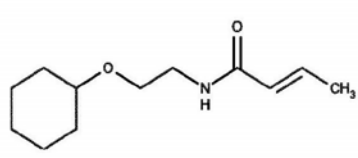
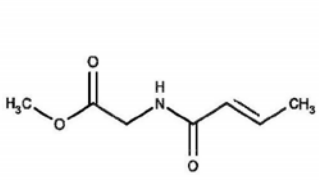
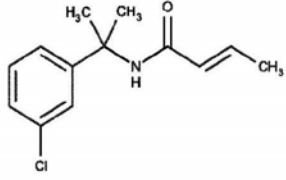
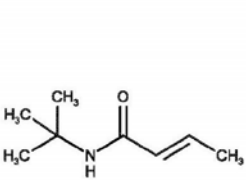
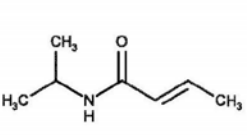
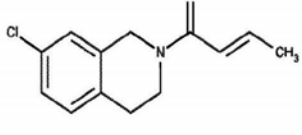
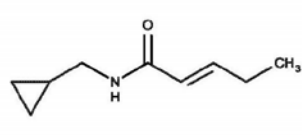
正相硅胶上(10g SNAP KP-SIL柱体,0-100%EtOAc在庚烷中的梯度)进行纯化,以提供78mg黄色固体的2-(1-苄基-3,3-二甲基-5-氧代吡咯烷-2-基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺(纯度为95%利用¹H NMR,49%)。

[3921] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.48-0.64 (m, 2H), 0.81-0.90 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.17 (d, J=16.5Hz, 1H), 2.38 (d, J=16.5Hz, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 3.94 (d, J=14.6Hz, 1H), 4.77 (d, J=14.6Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H)。

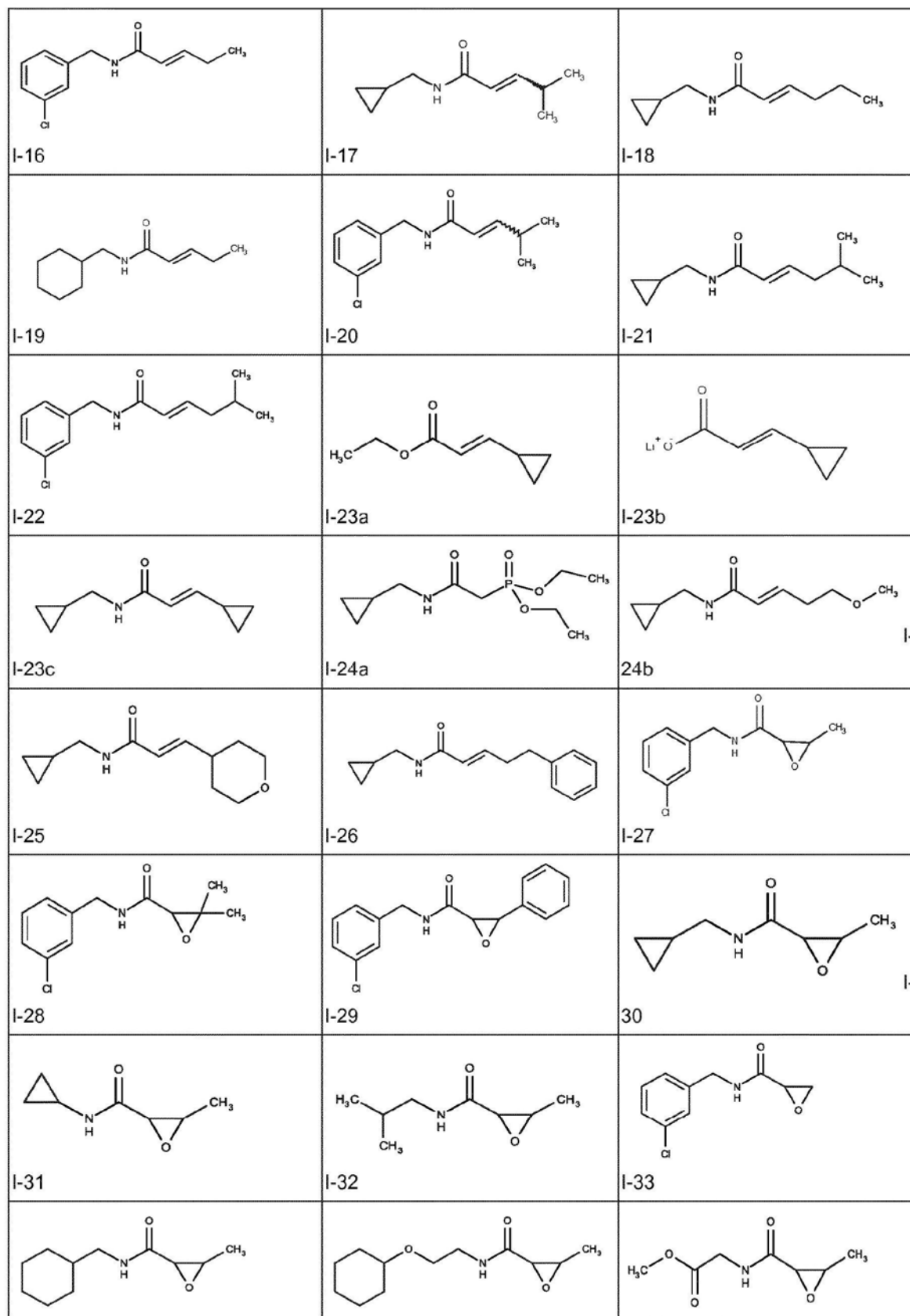
[3922] LC-MS (MET-uPLC-AB-102) :98% (UV), Rt=2.58min, m/z (ESI⁺) =315.2 [M+H]⁺

[3923] 表1:中间体(I-1-I-514)

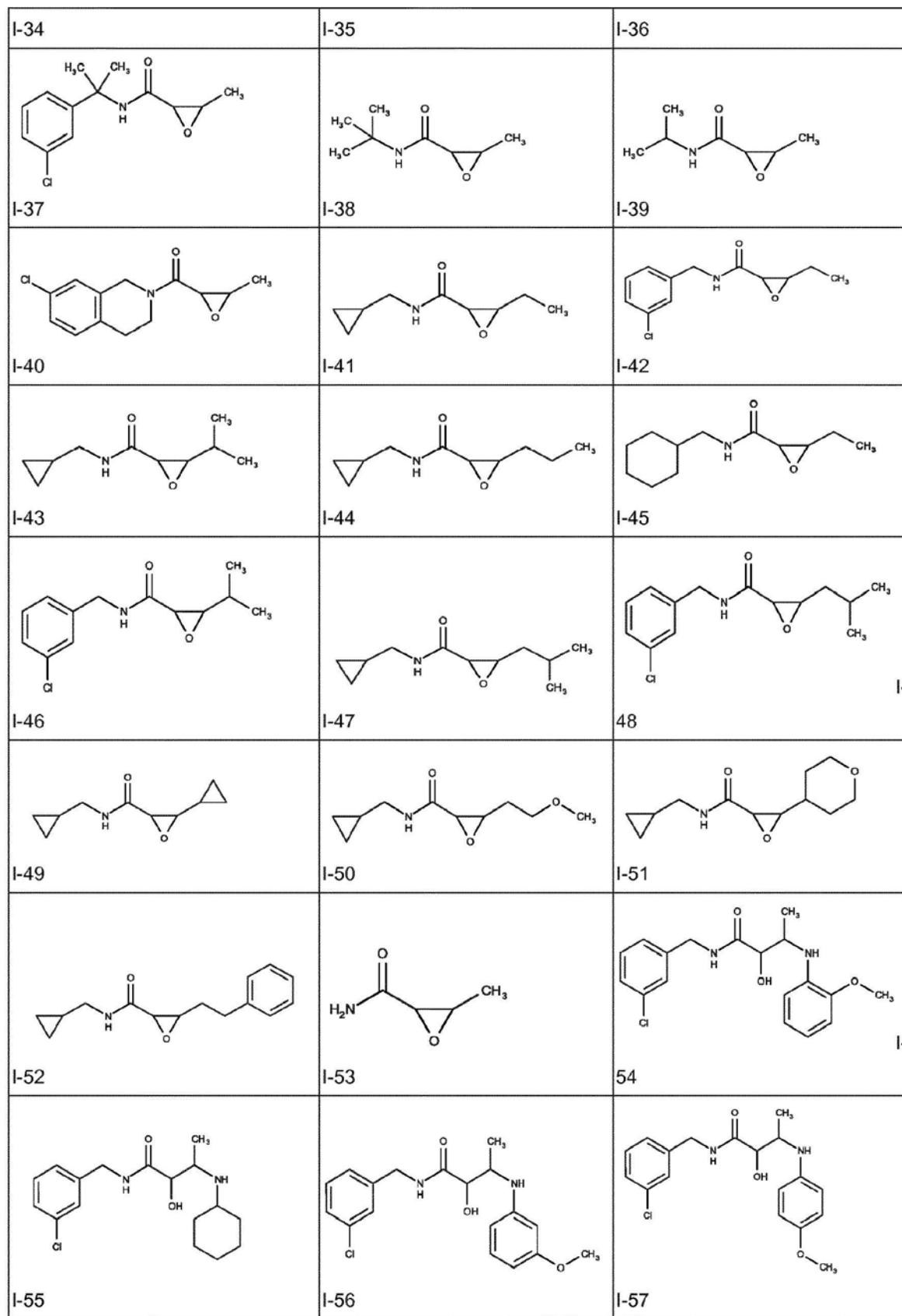
[3924]

 I-1	 I-2	 I-3
 I-4	 I-5	 I-6
 I-7	 I-8	 I-9
 I-10	 I-11	 I-12
 I-13	 I-14	 I-15

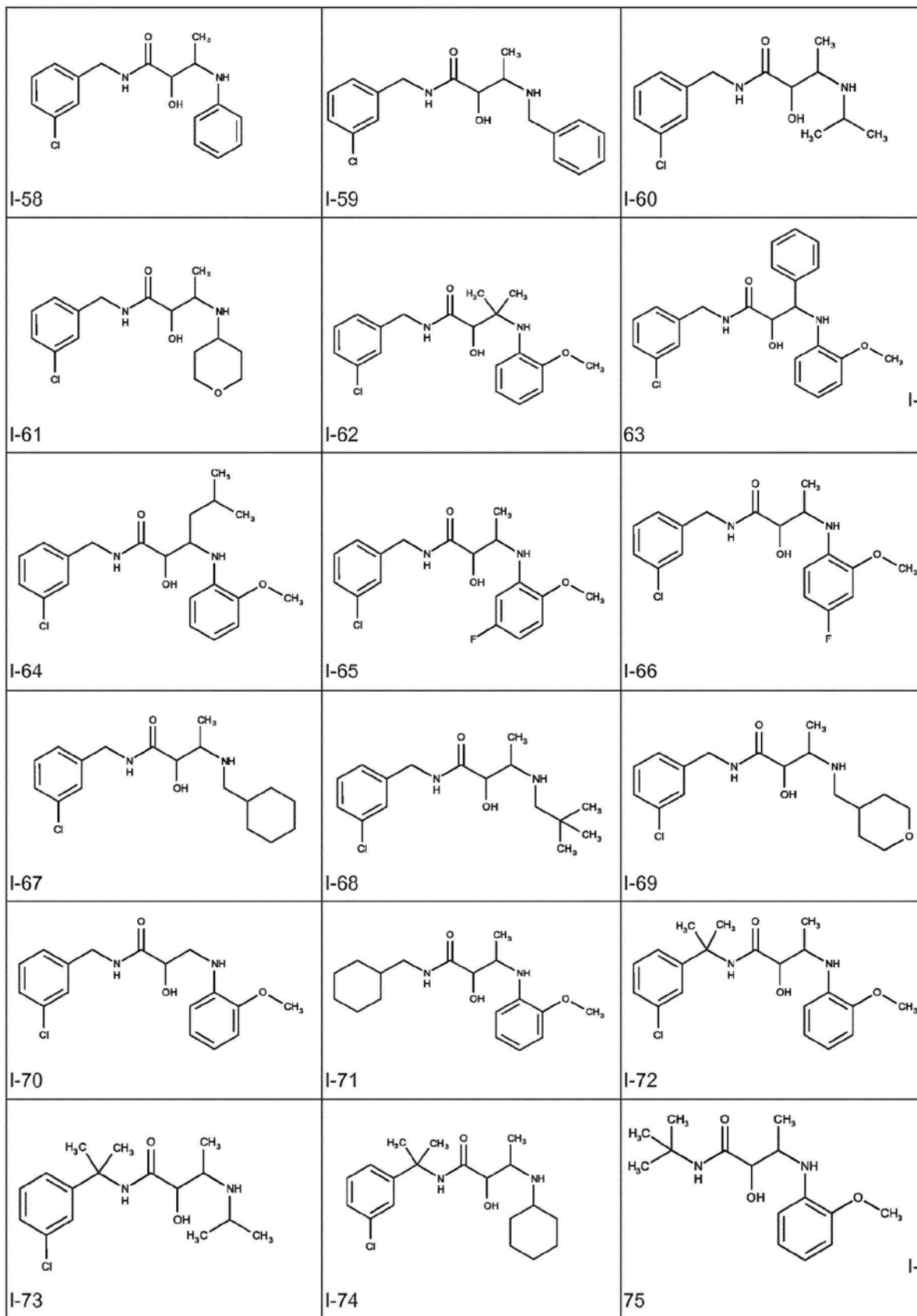
[3925]



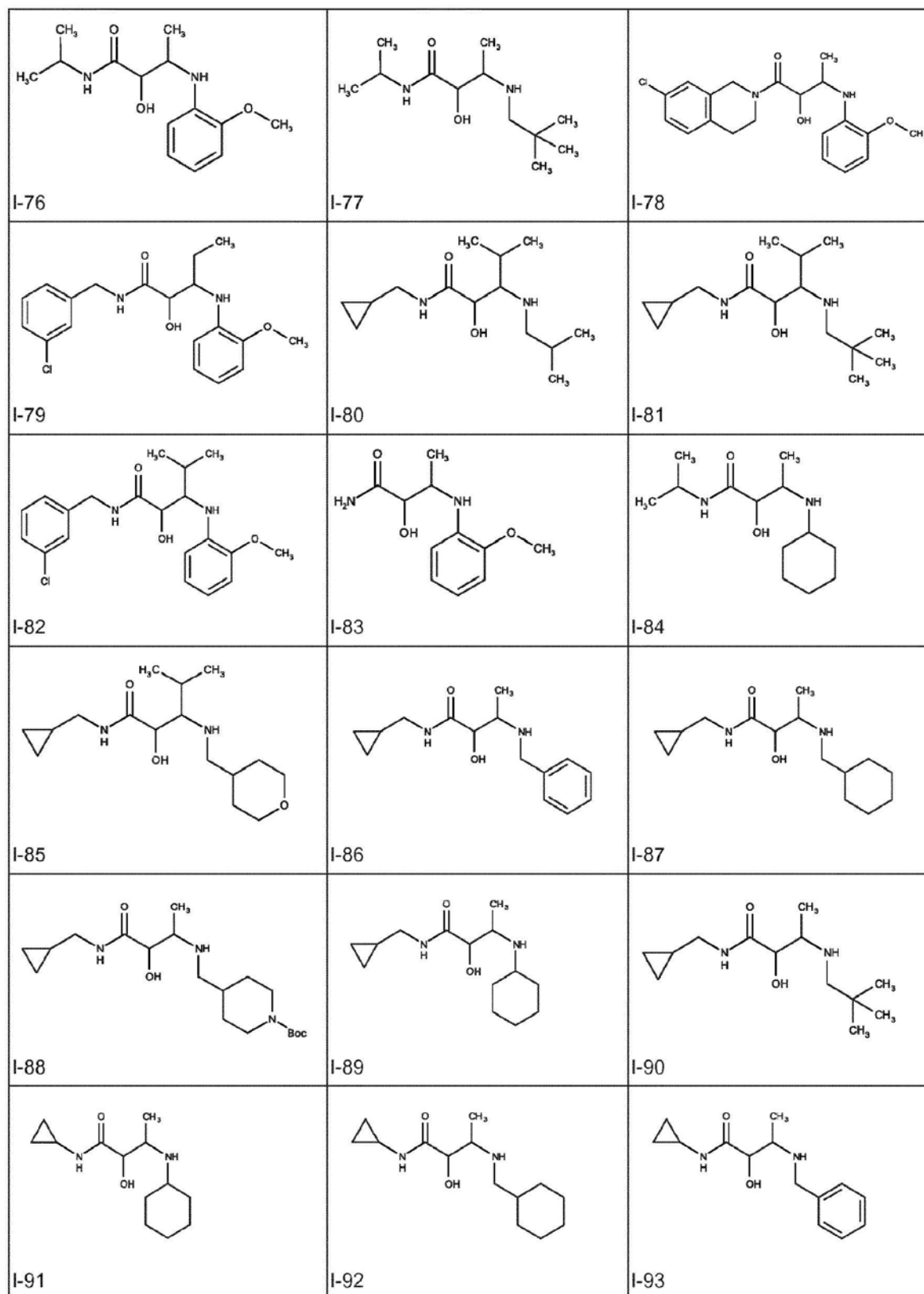
[3926]



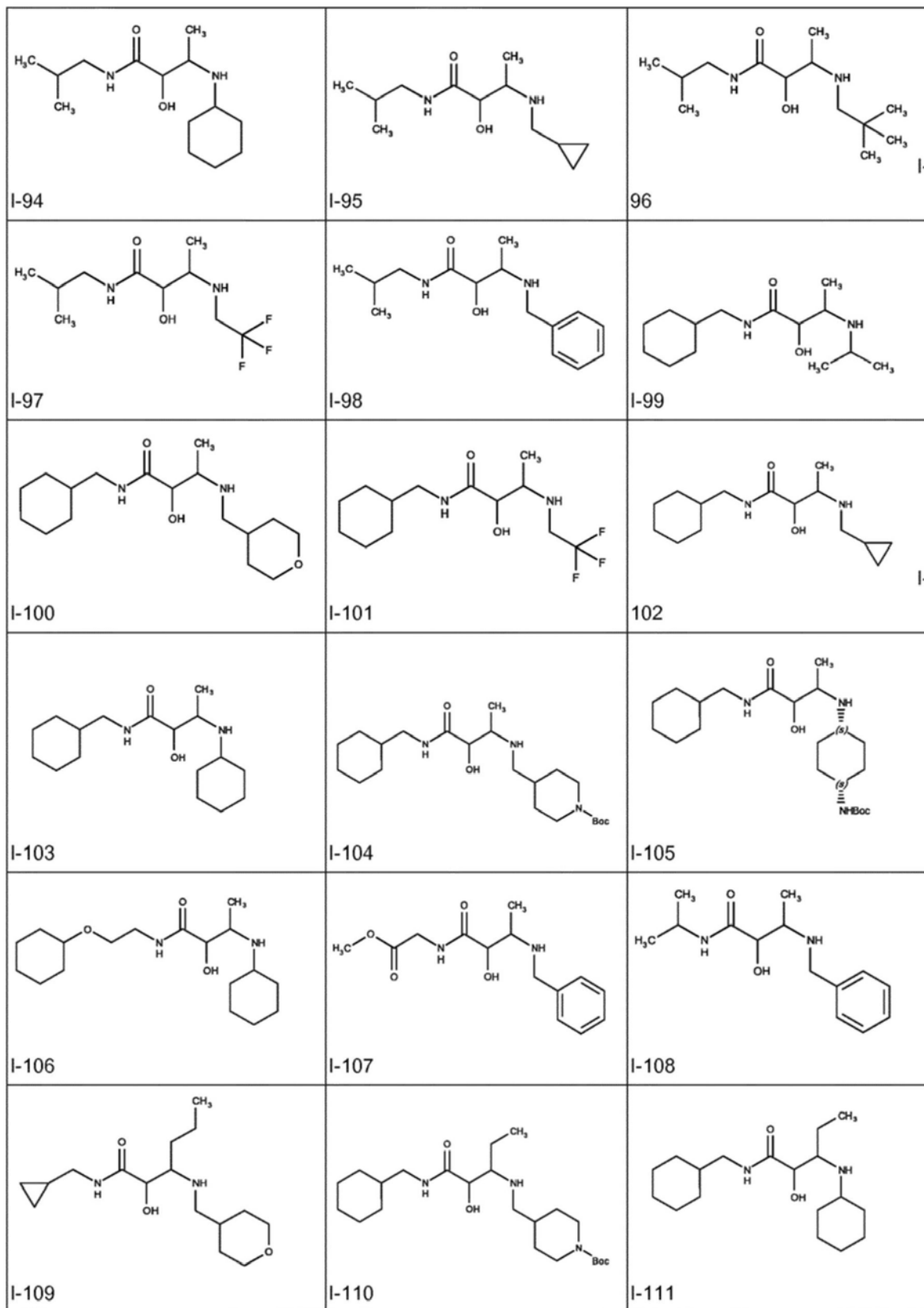
[3927]



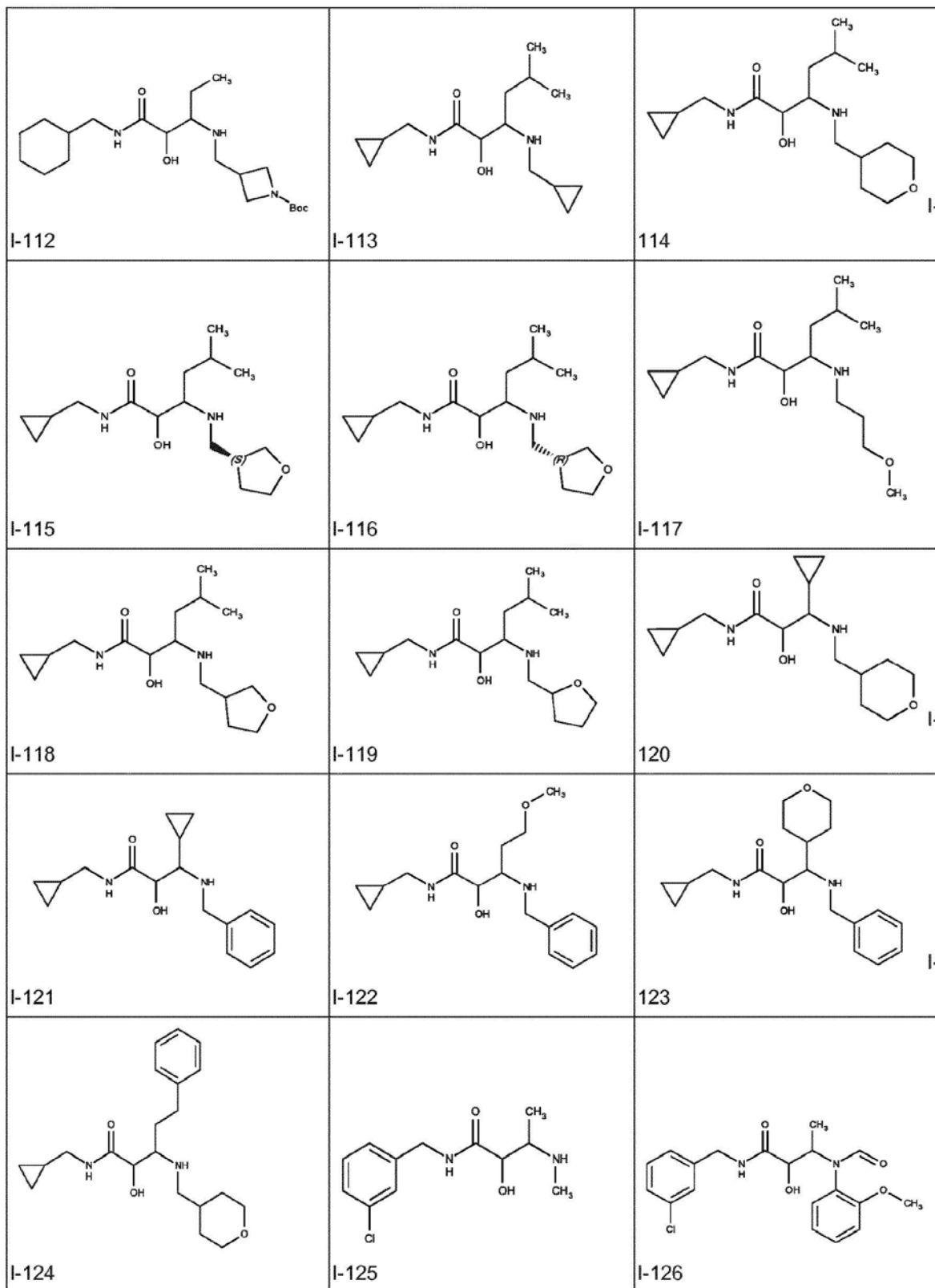
[3928]



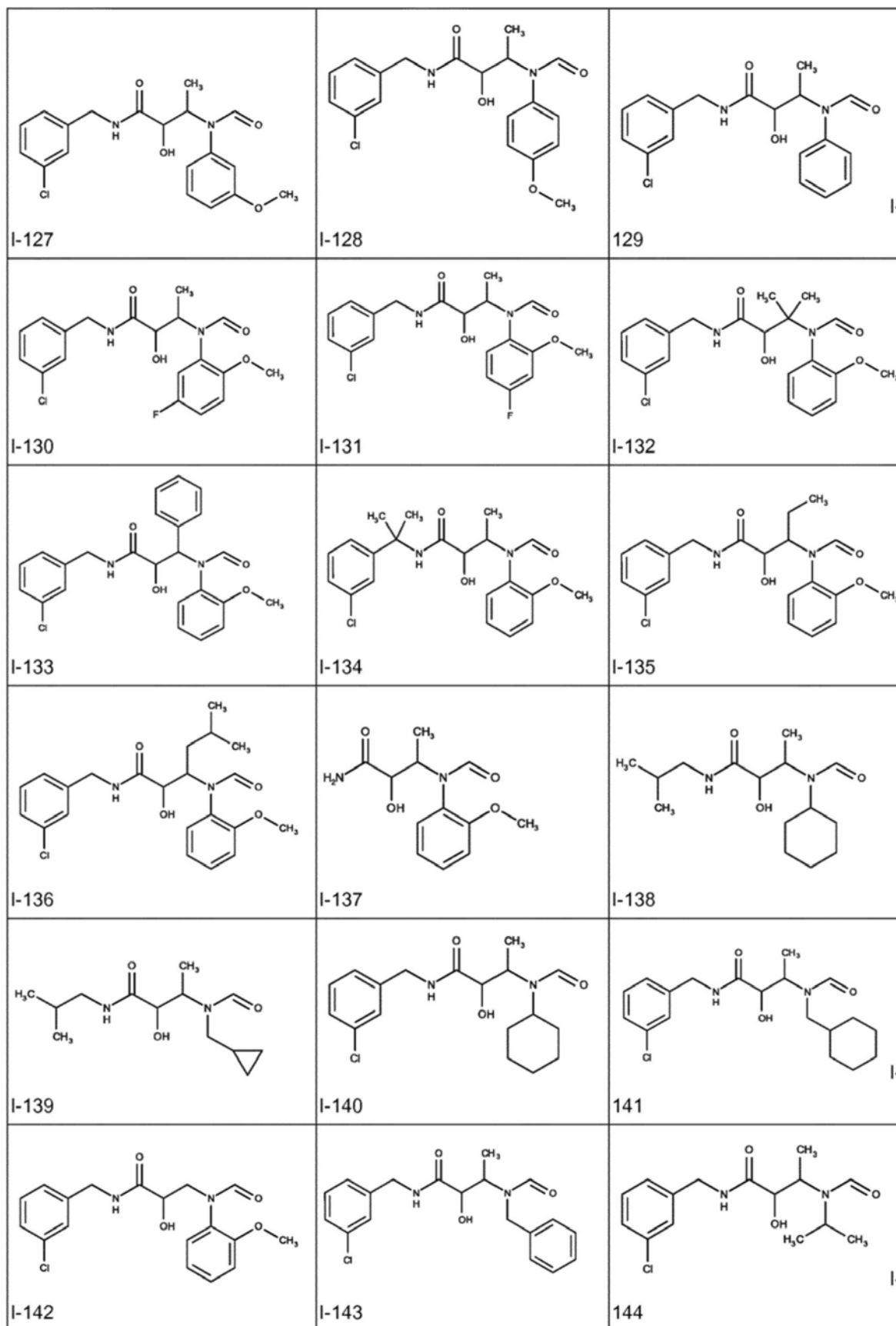
[3929]



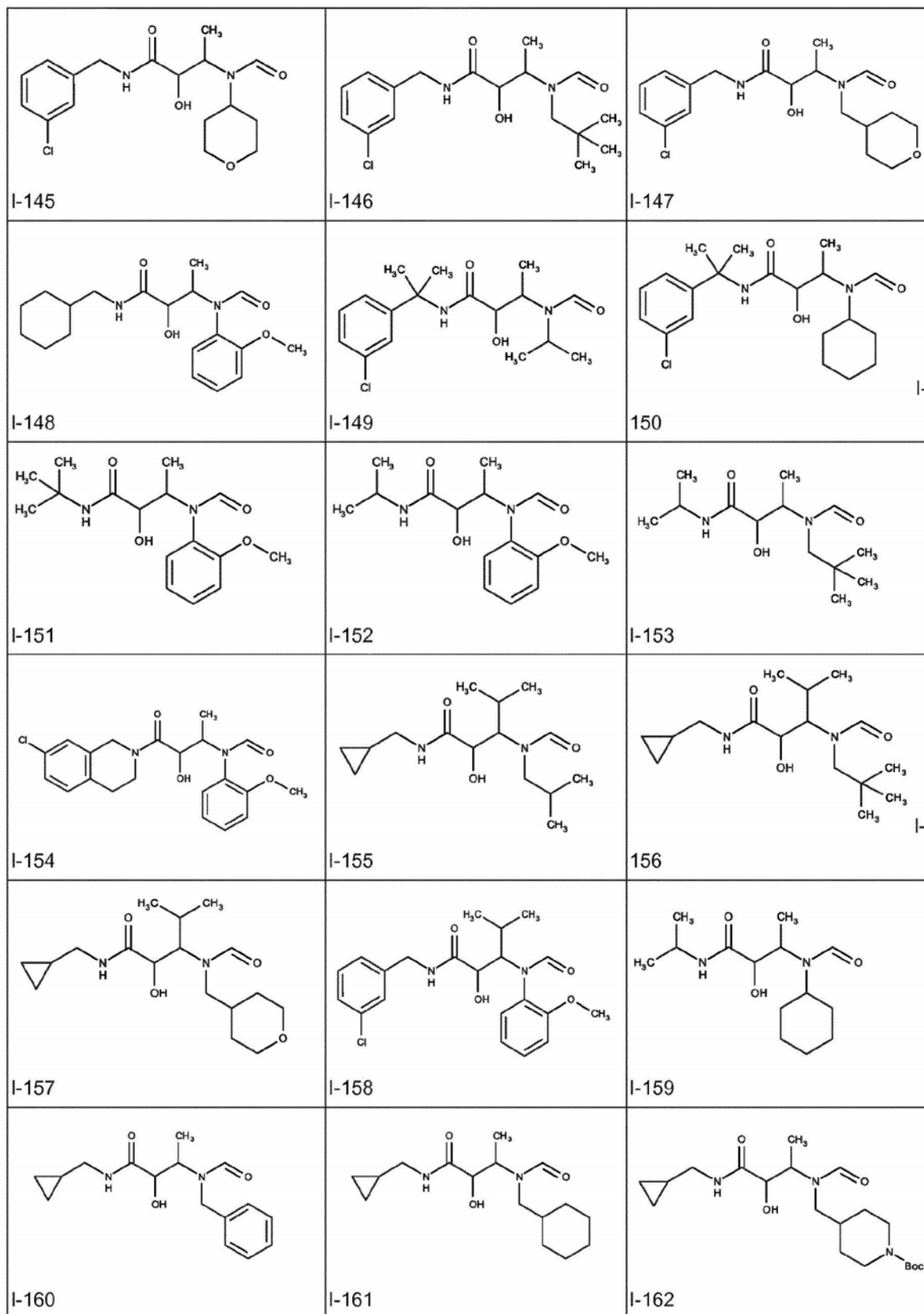
[3930]



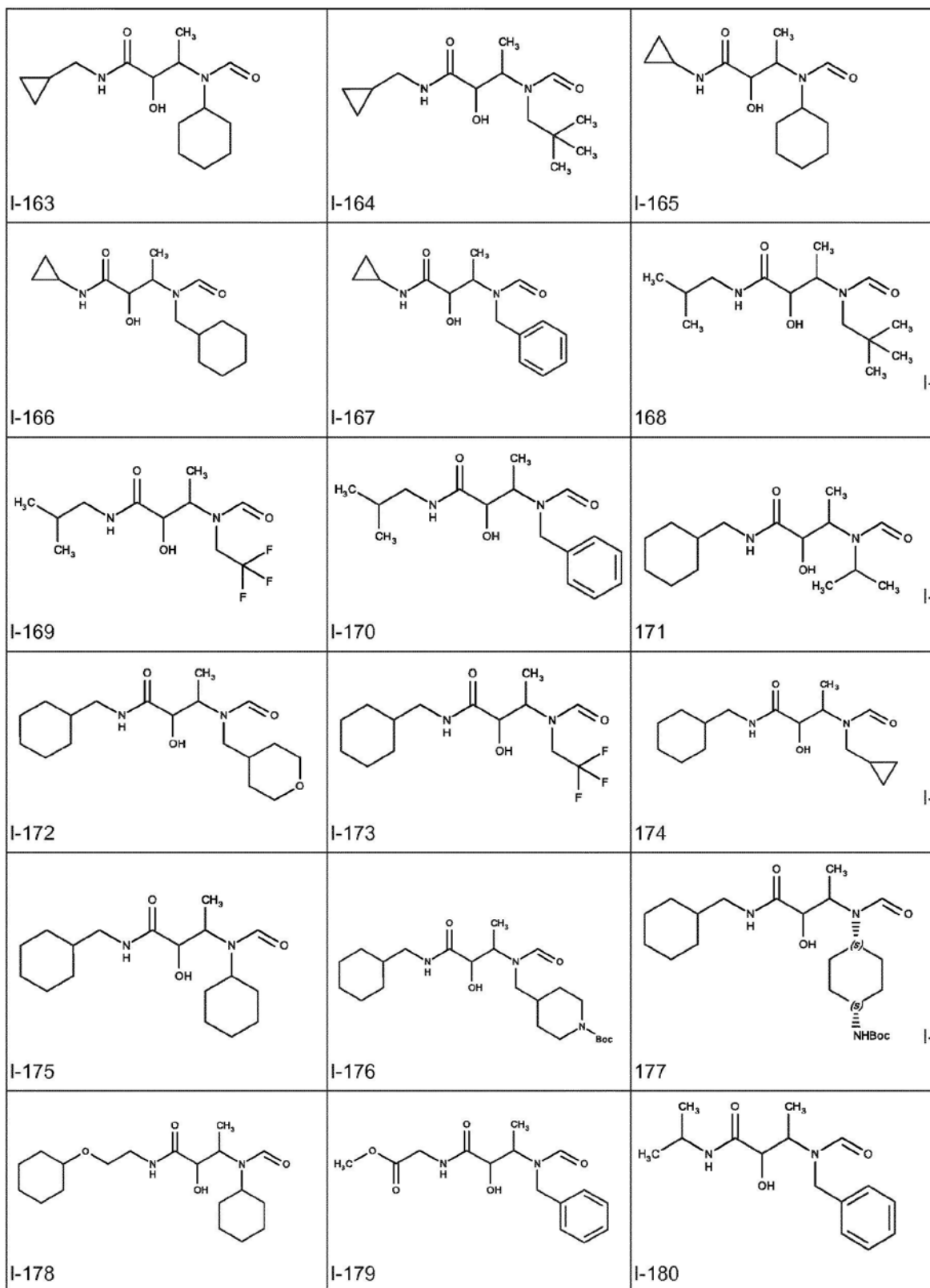
[3931]



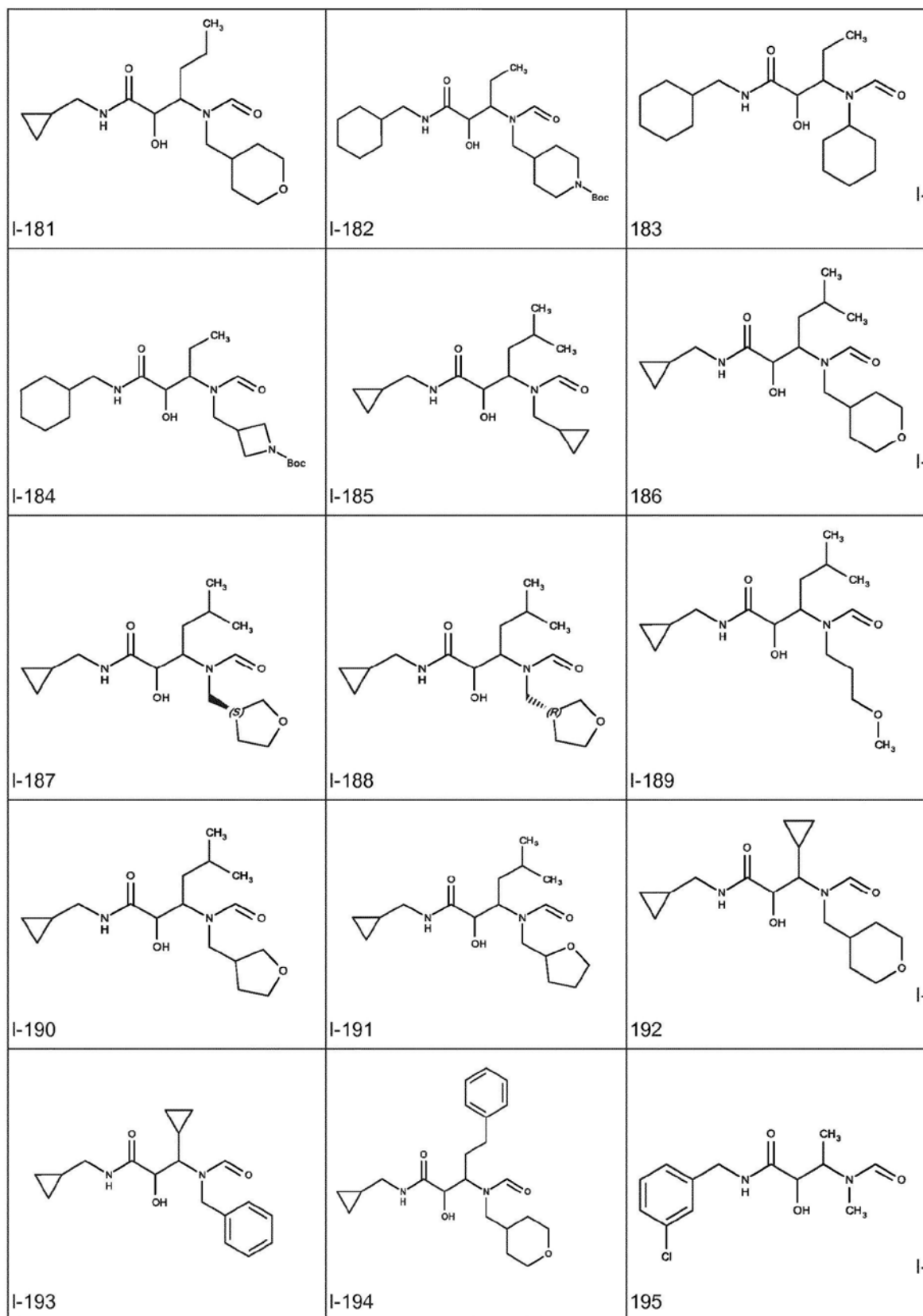
[3932]



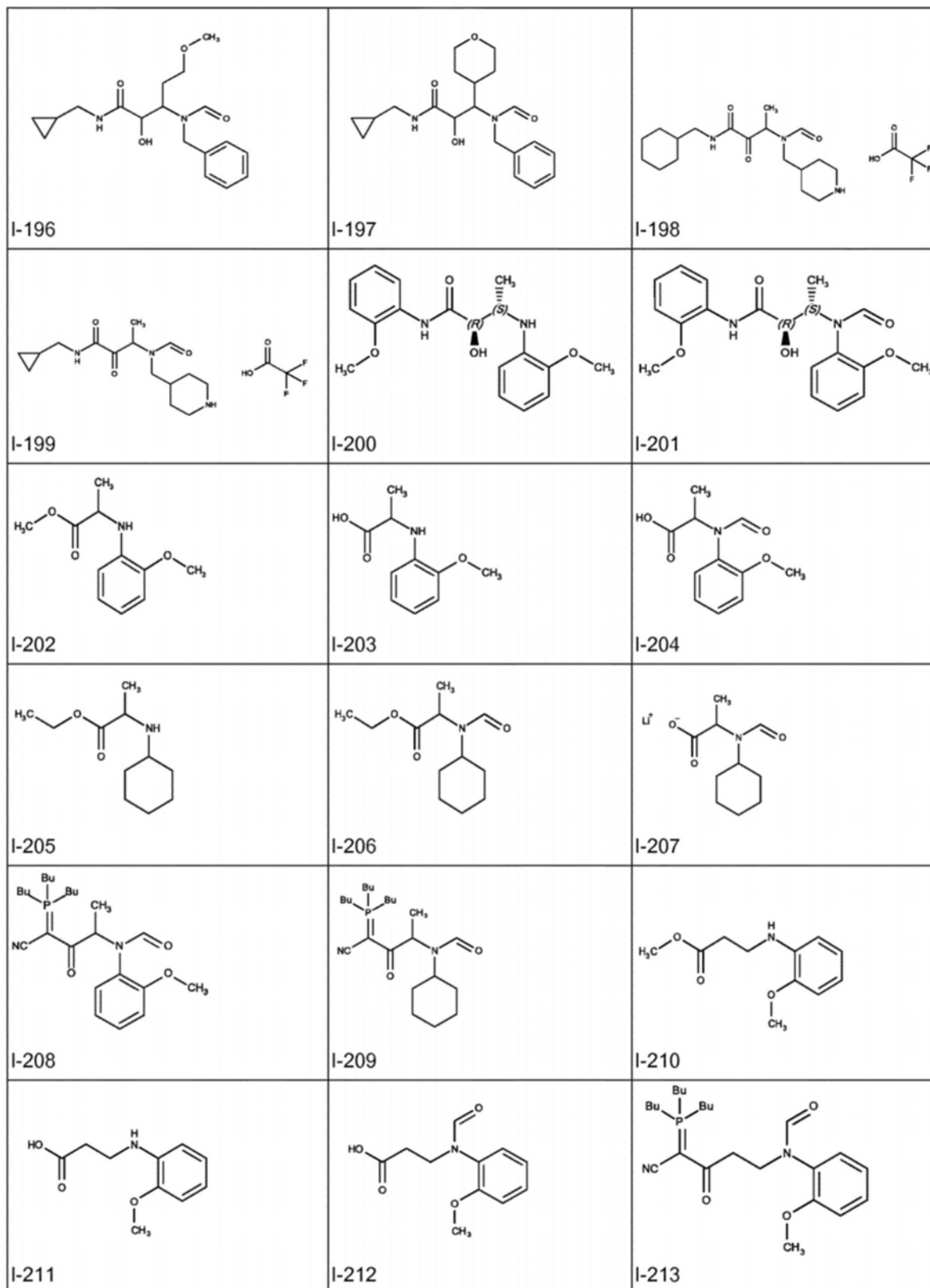
[3933]



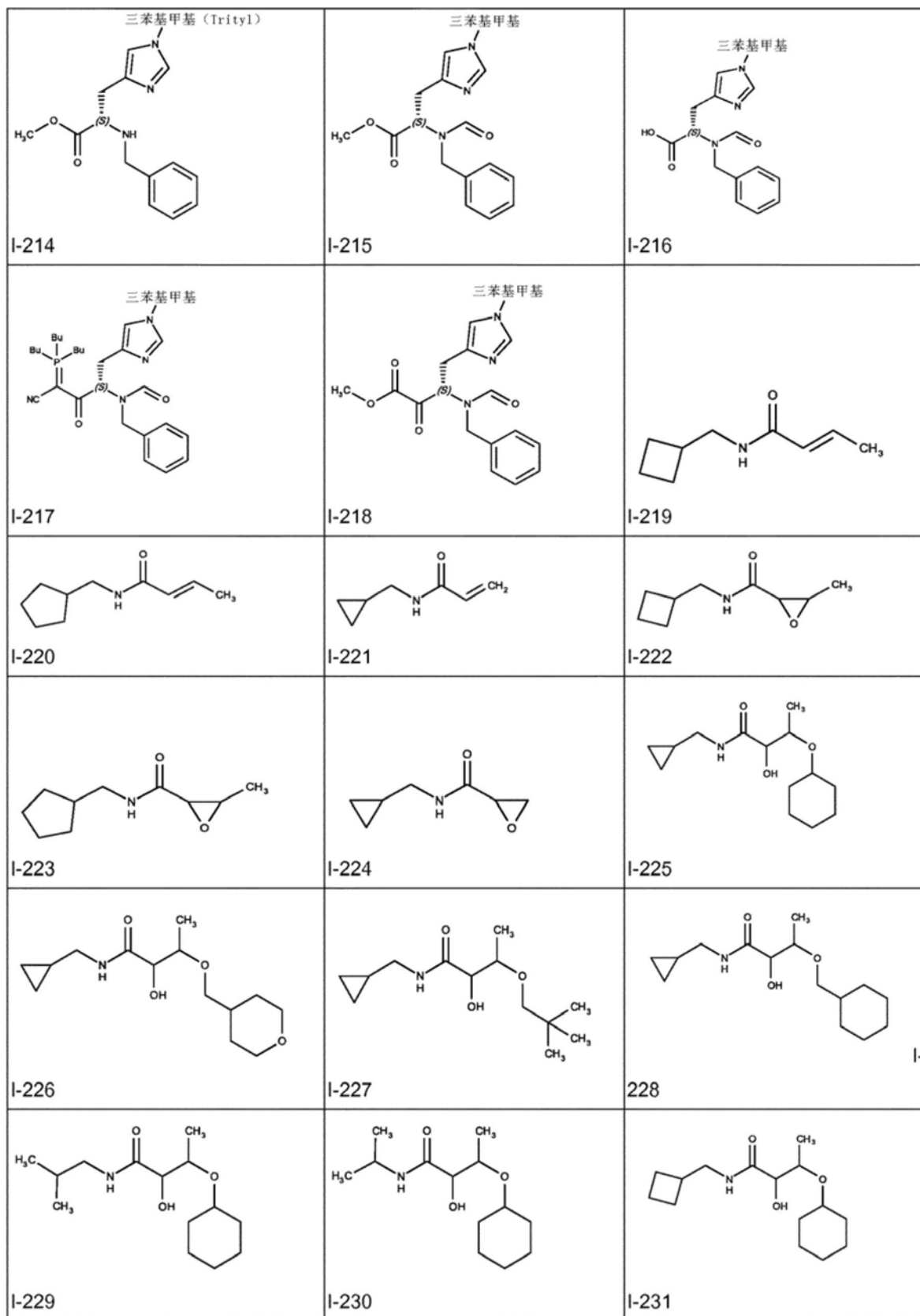
[3934]



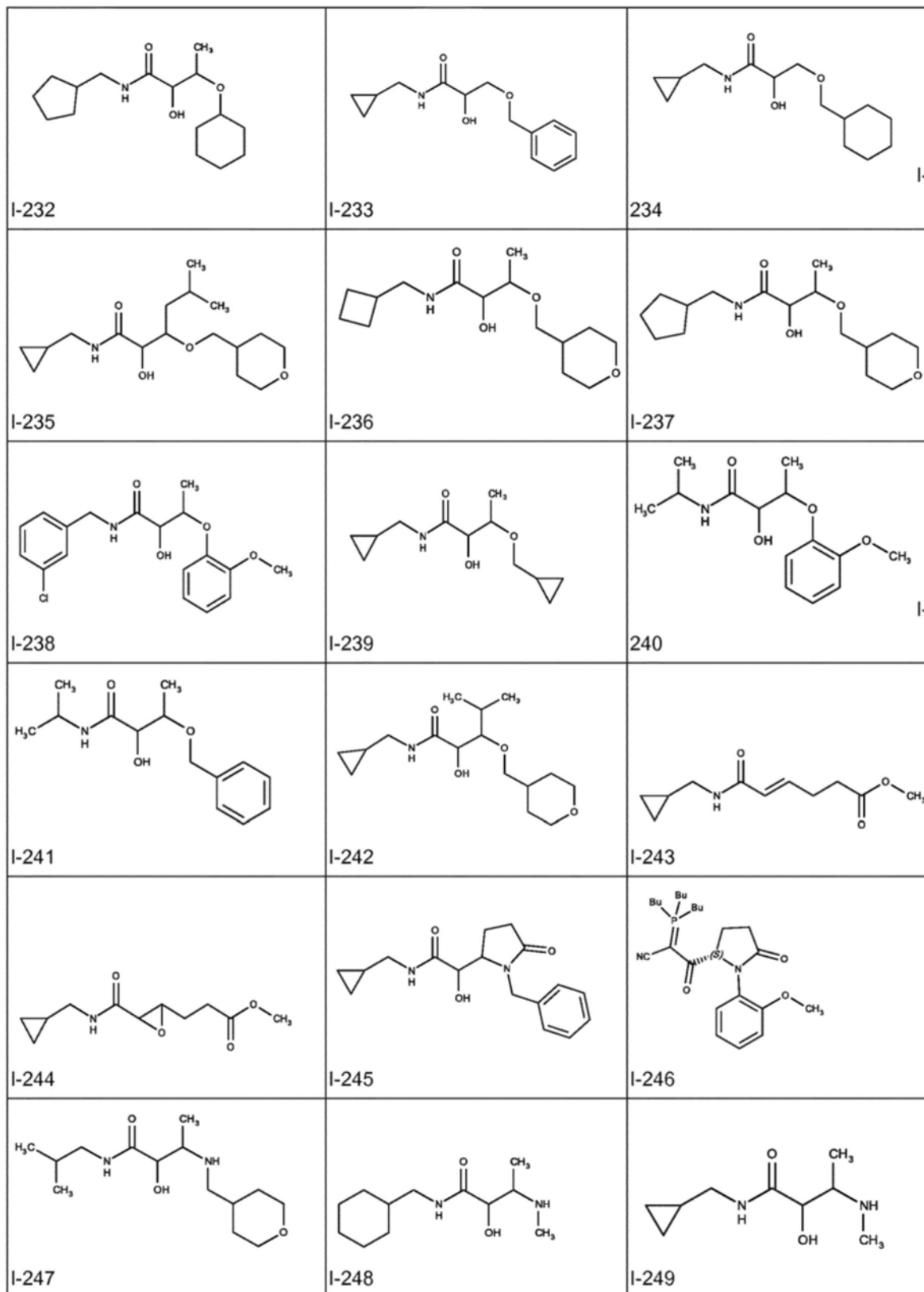
[3935]



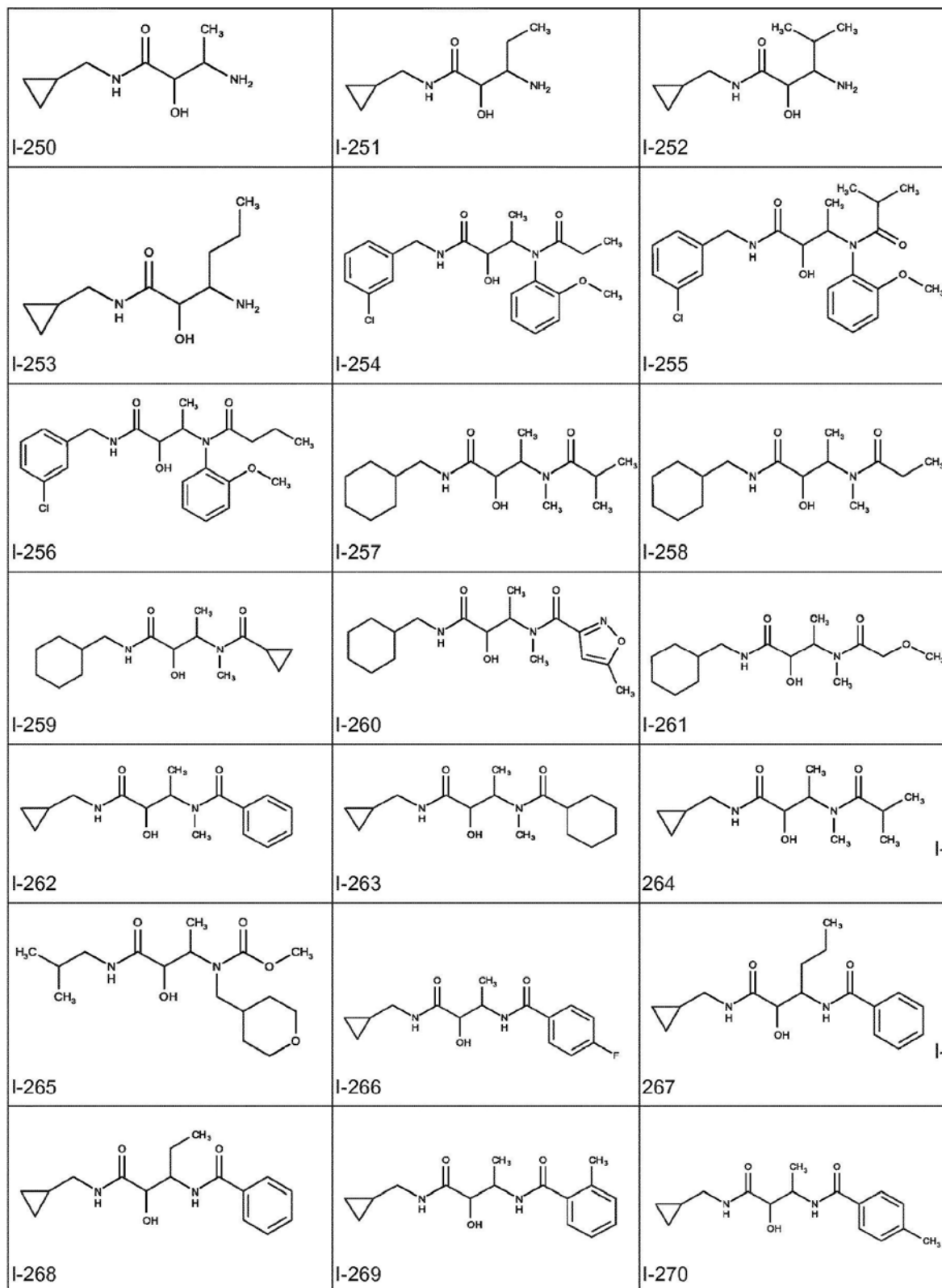
[3936]



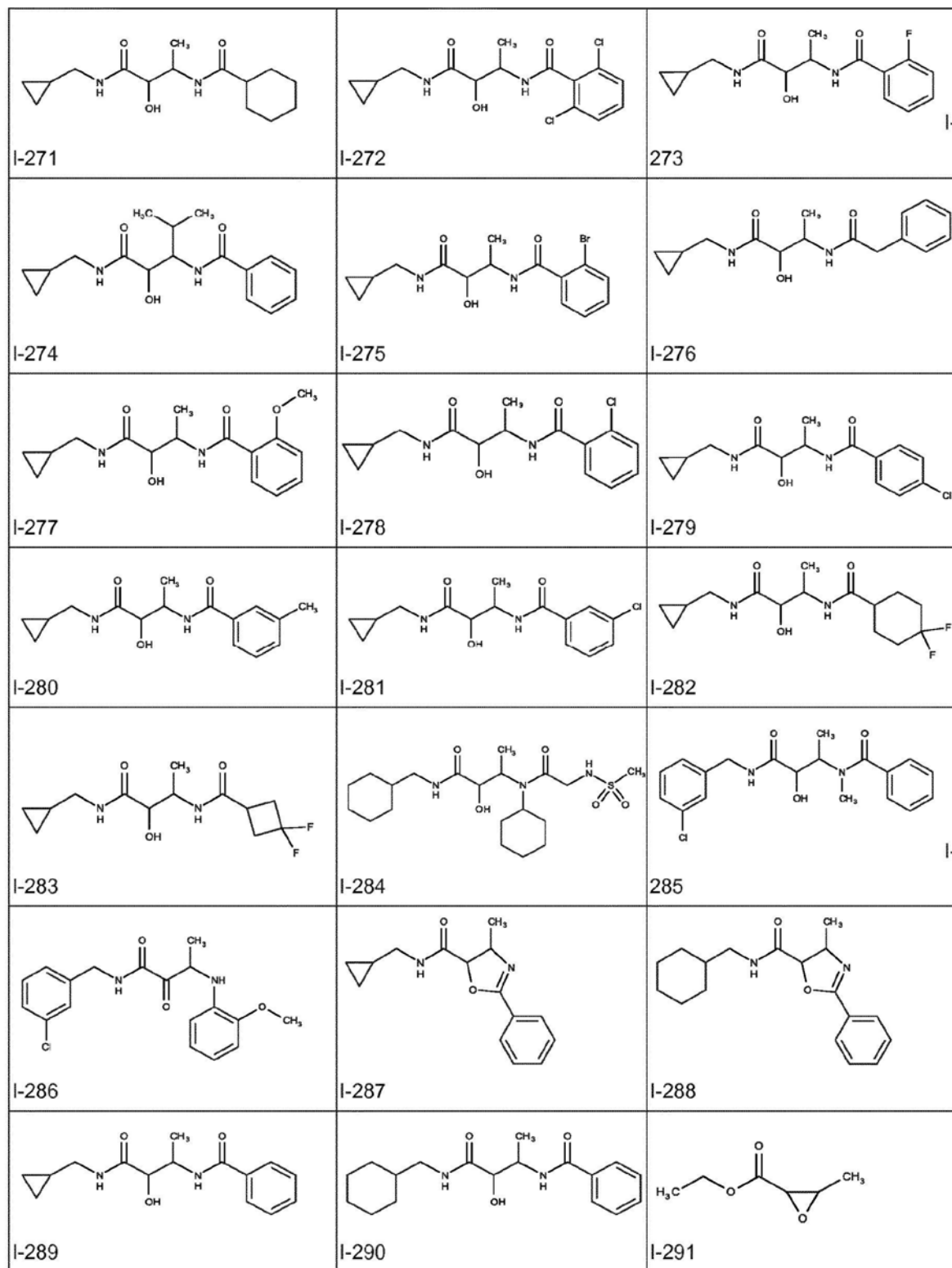
[3937]



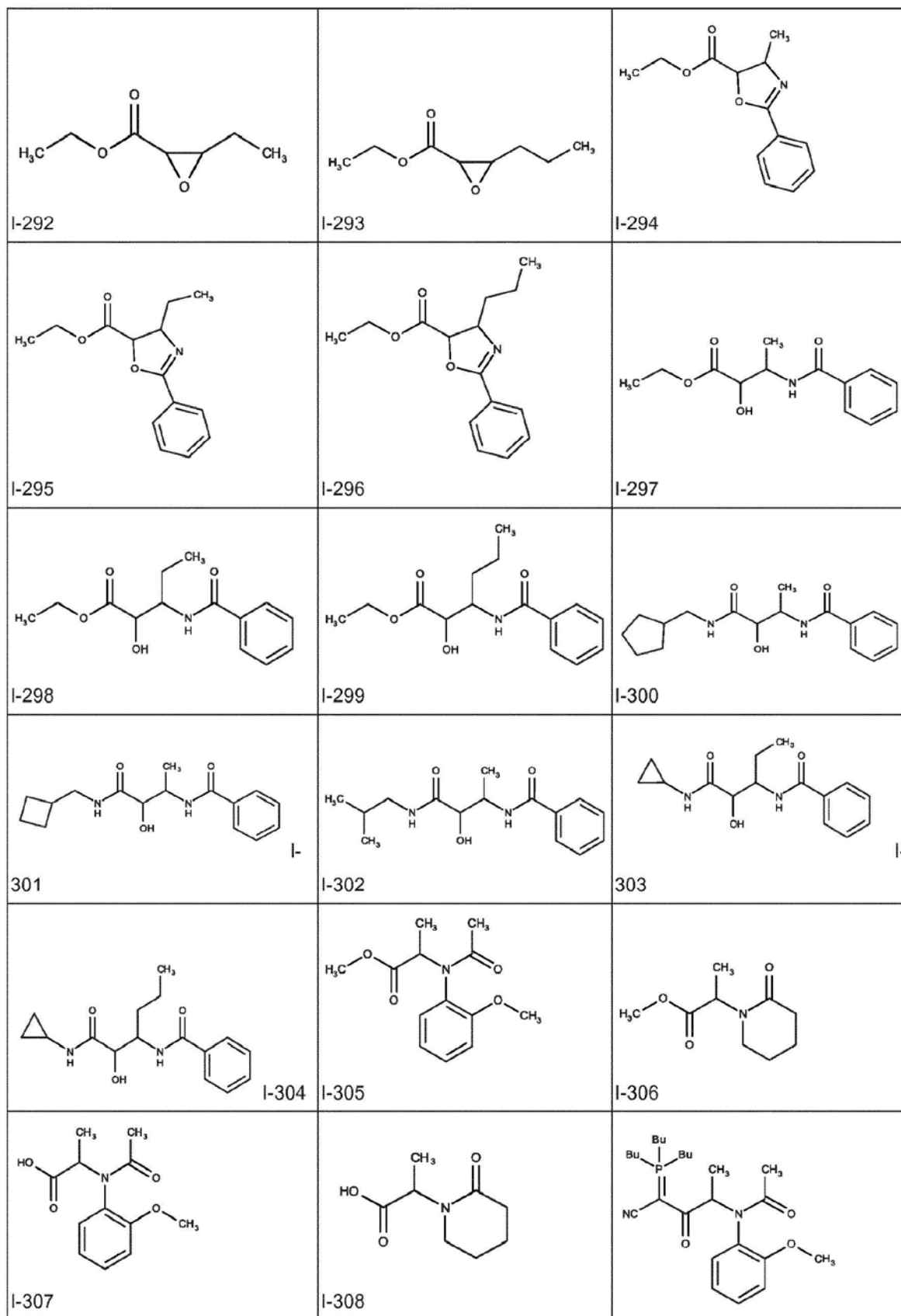
[3938]



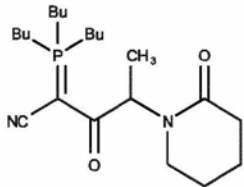
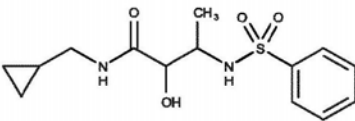
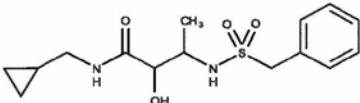
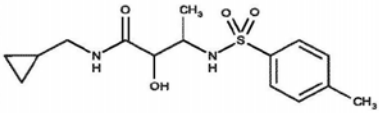
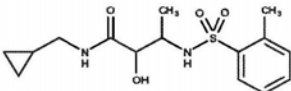
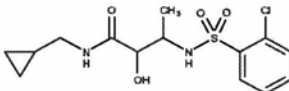
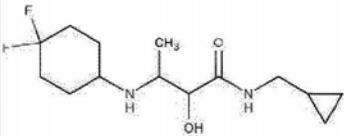
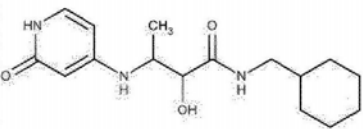
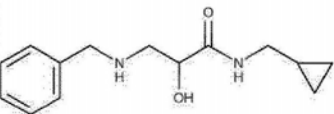
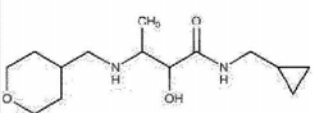
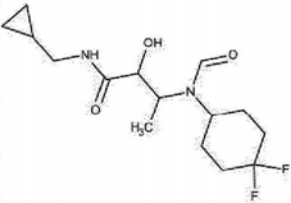
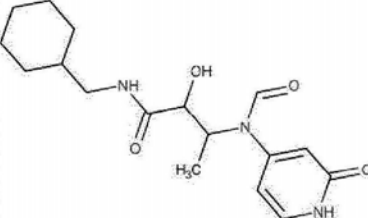
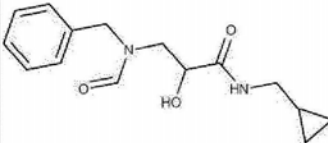
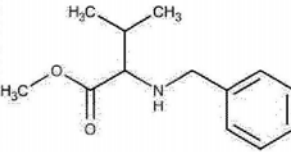
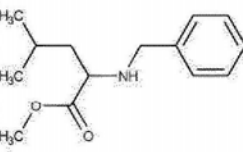
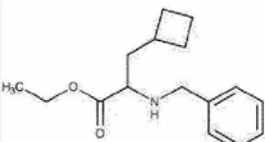
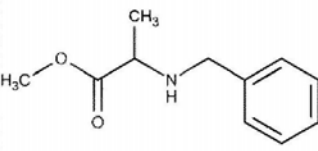
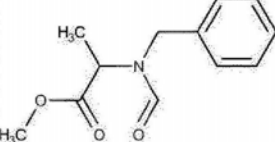
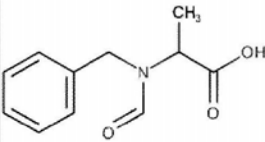
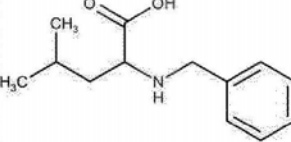
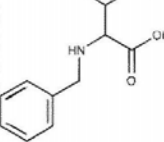
[3939]



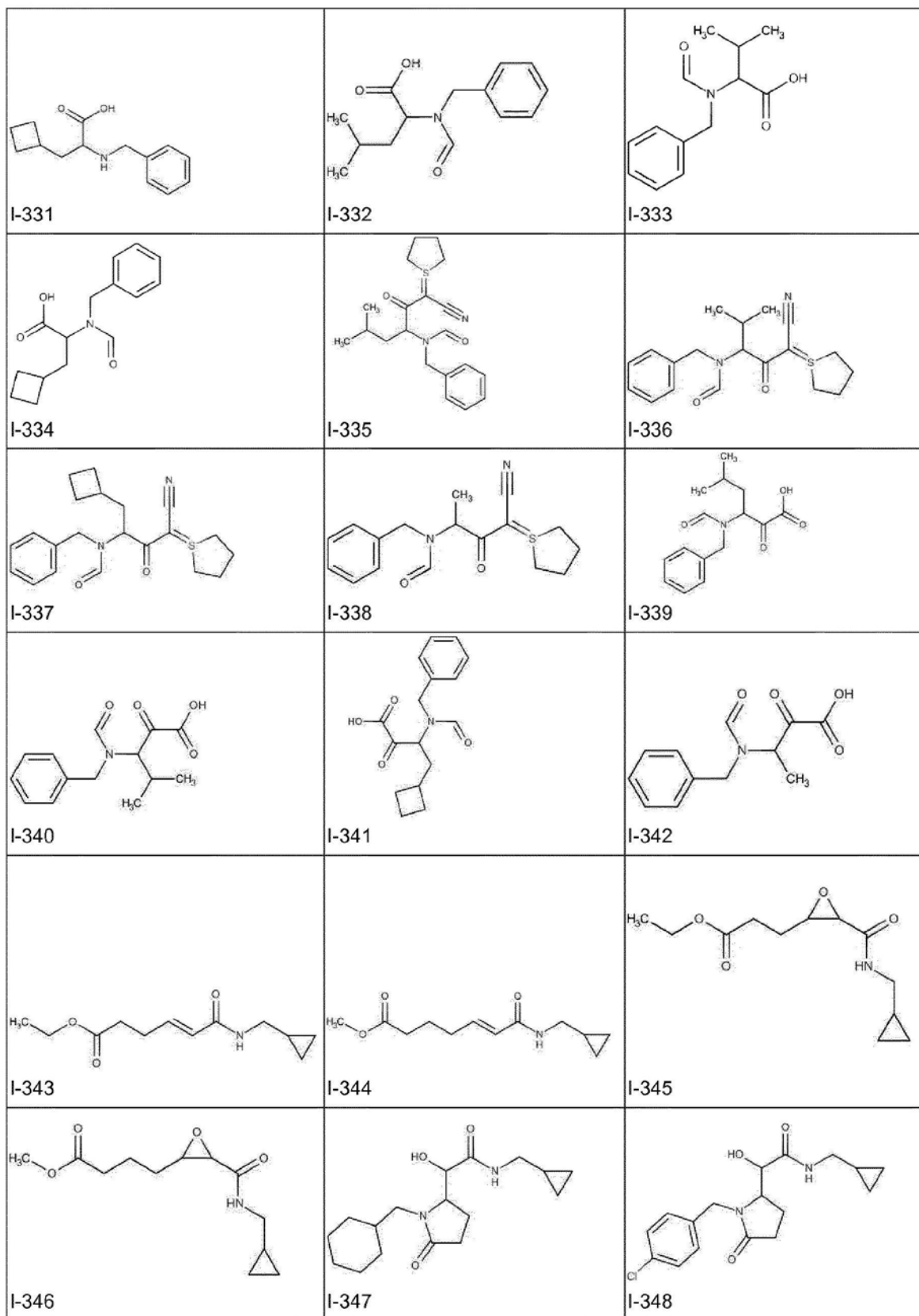
[3940]



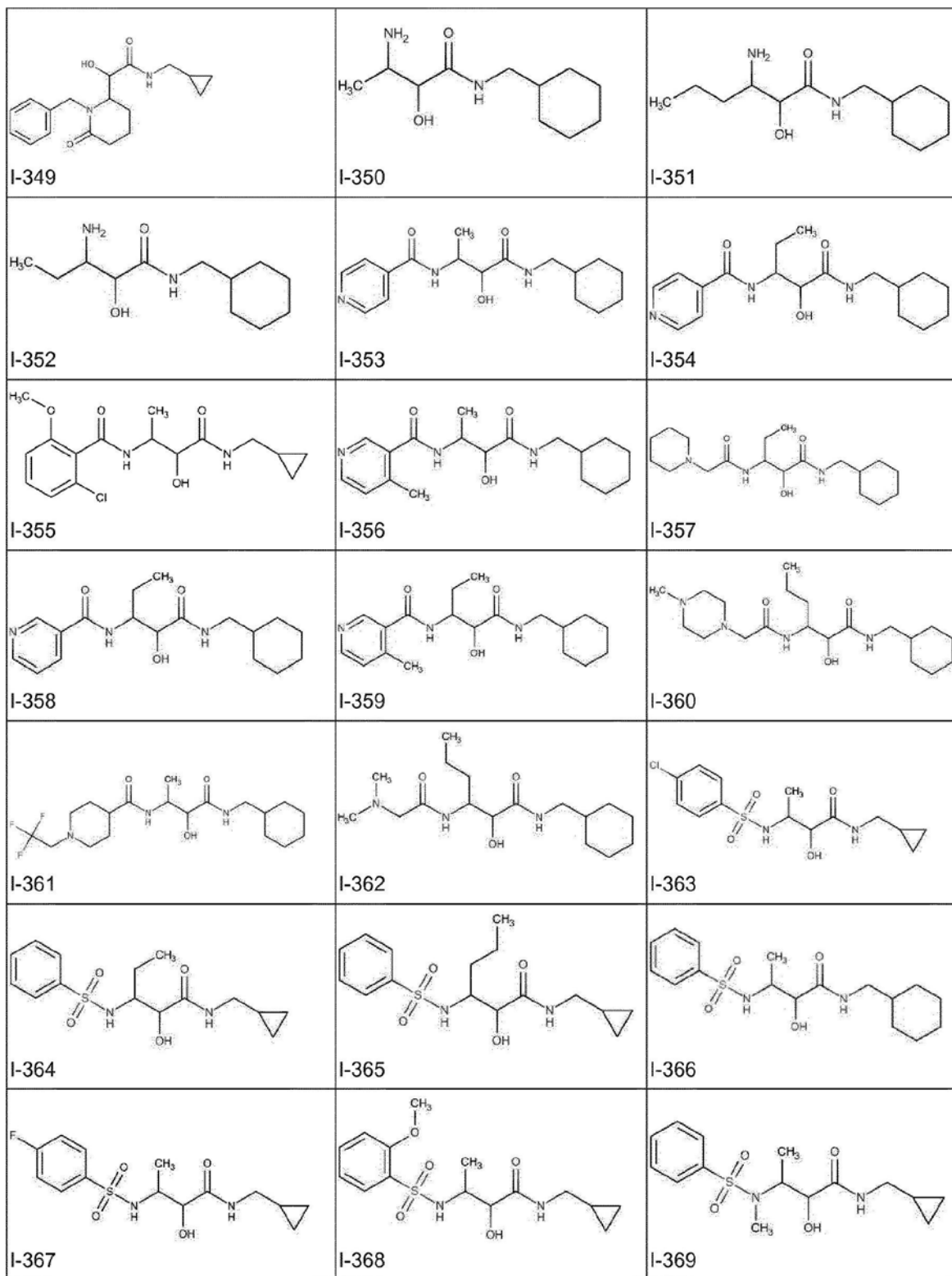
[3941]

 <p>I-310</p>	 <p>I-311</p>	 <p>I-312</p>
 <p>I-313</p>	 <p>I-314</p>	 <p>I-315</p>
 <p>I-316</p>	 <p>I-317</p>	 <p>I-318</p>
 <p>I-319</p>	 <p>I-320</p>	 <p>I-321</p>
 <p>I-322</p>	 <p>I-323</p>	 <p>I-324</p>
 <p>I-325</p>	 <p>I-326</p>	 <p>I-327</p>
 <p>I-328</p>	 <p>I-329</p>	 <p>I-330</p>

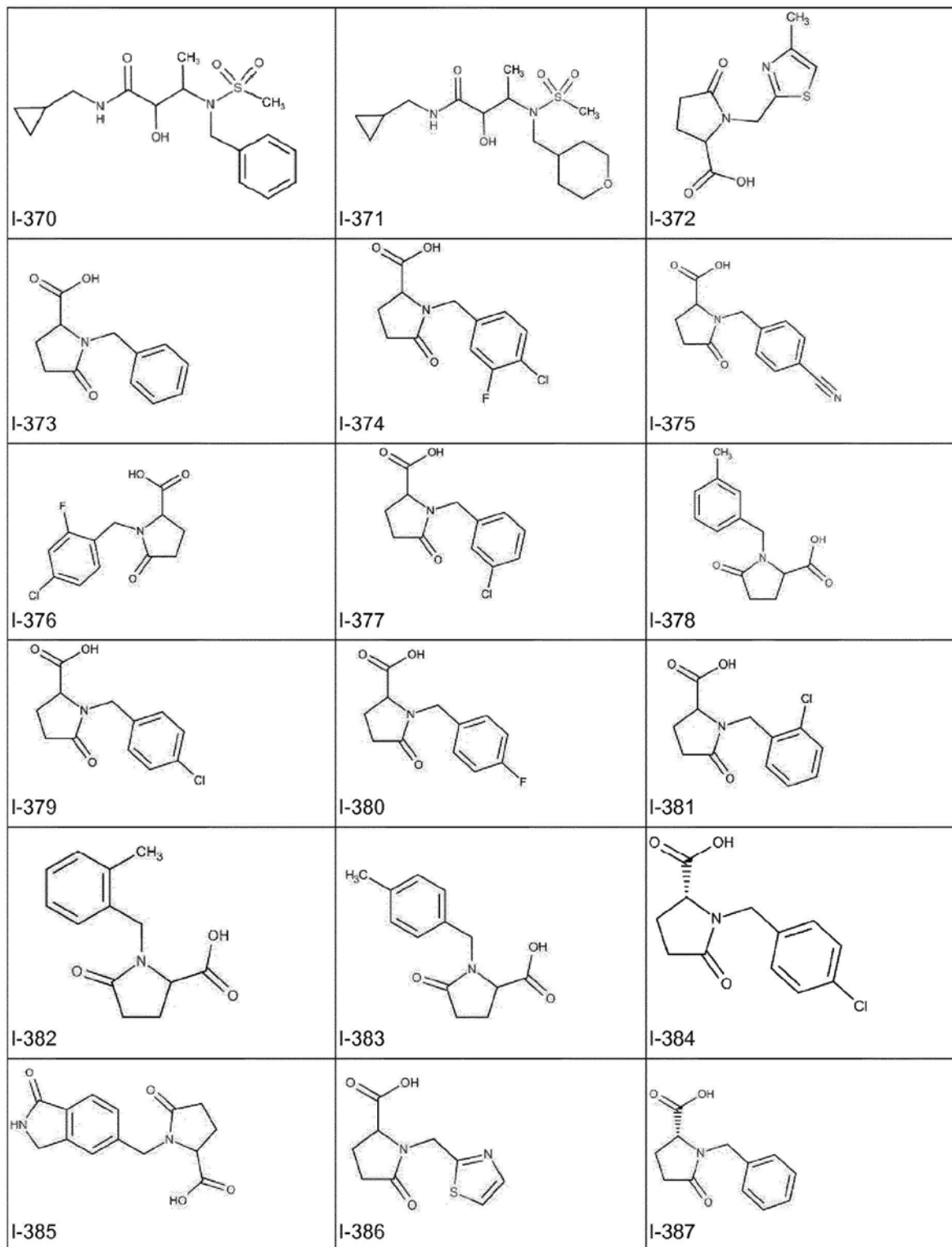
[3942]



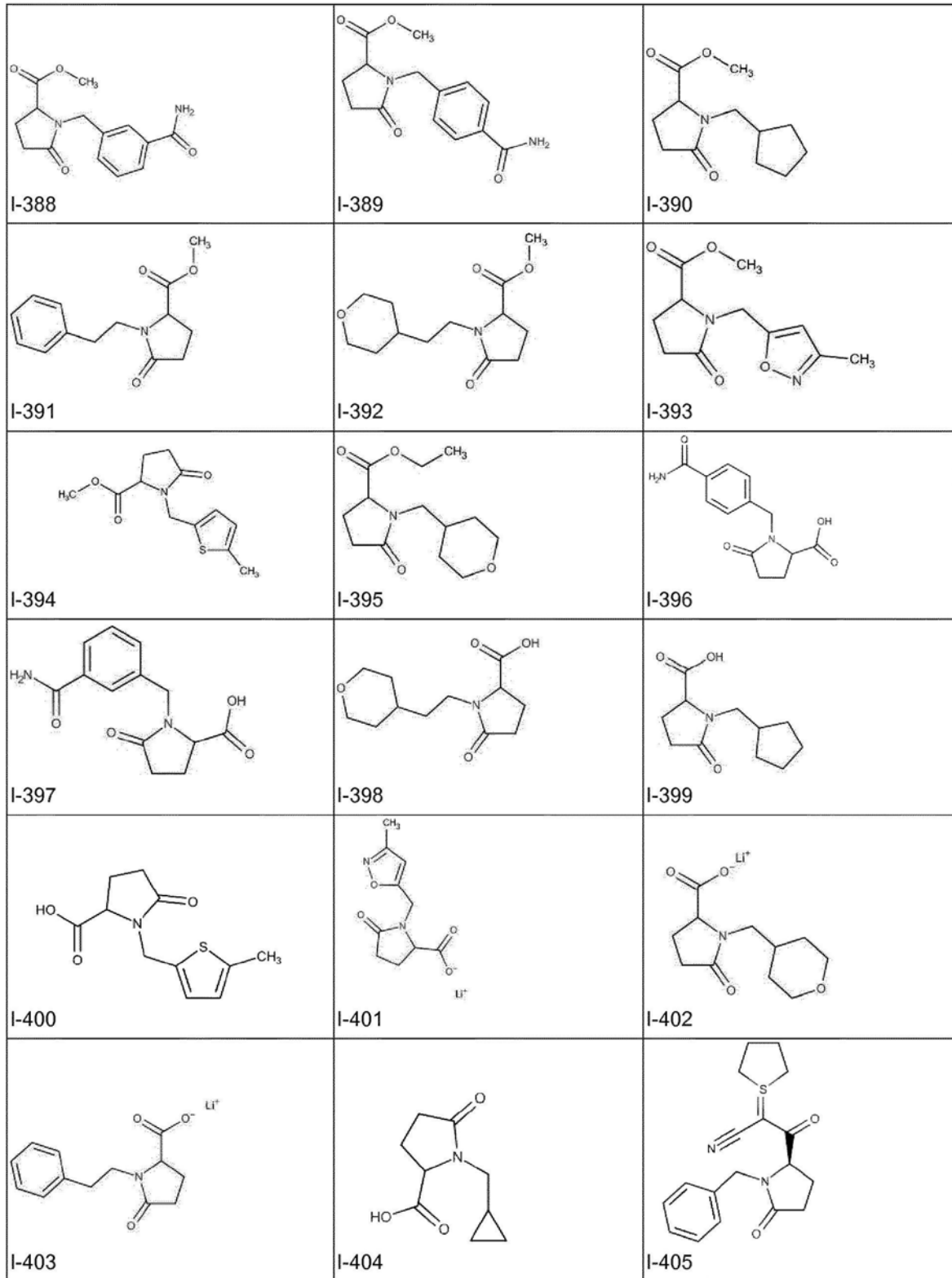
[3943]



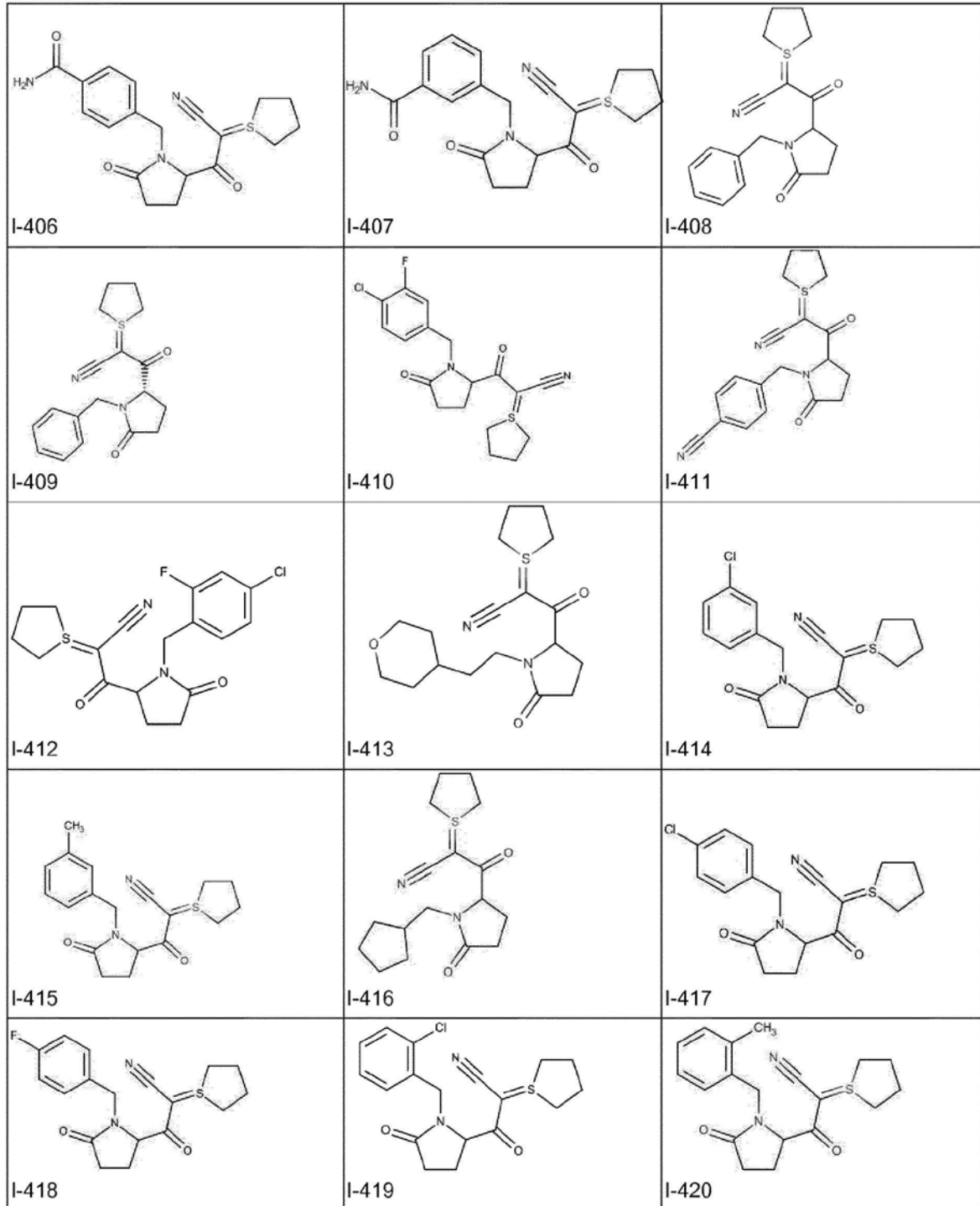
[3944]



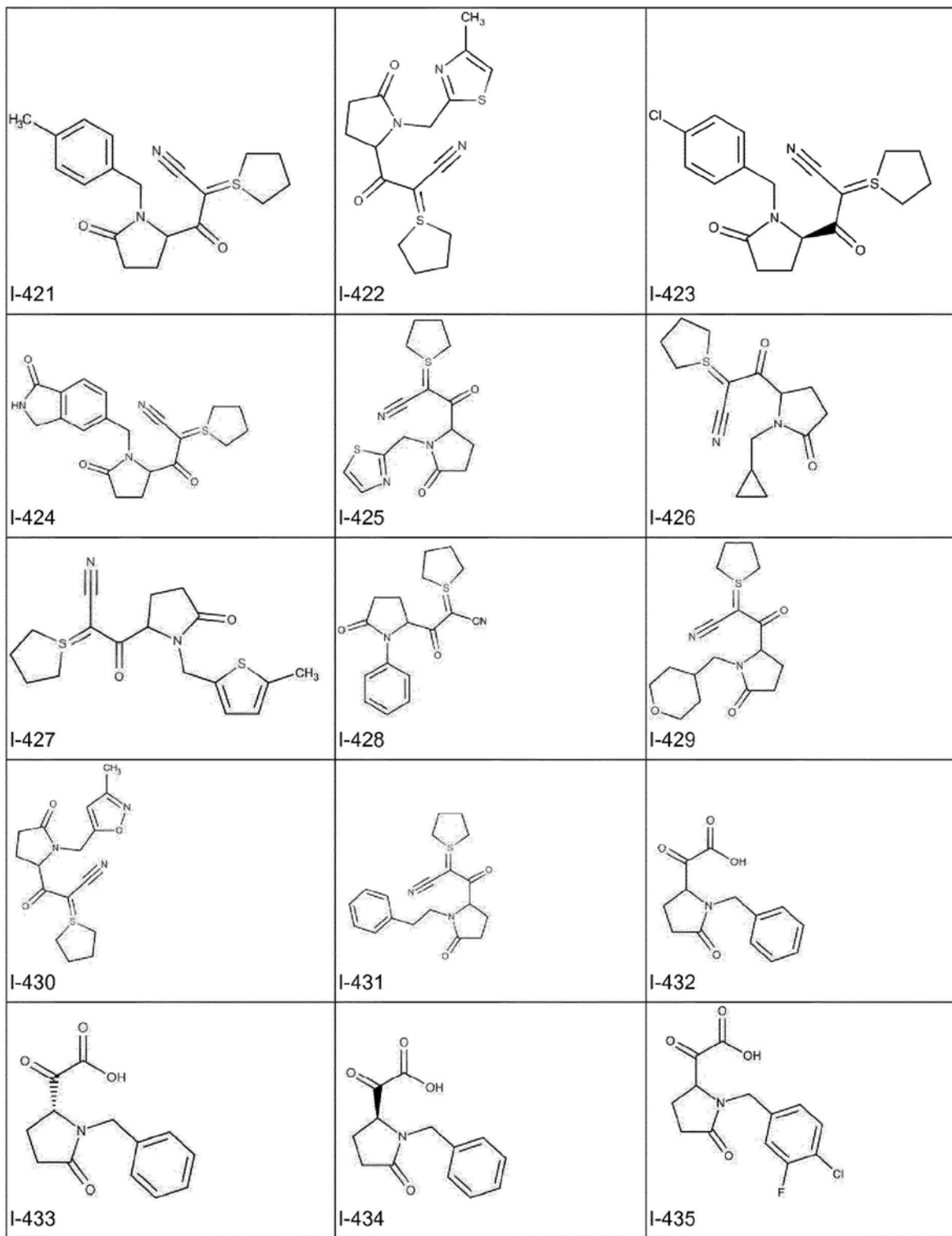
[3945]



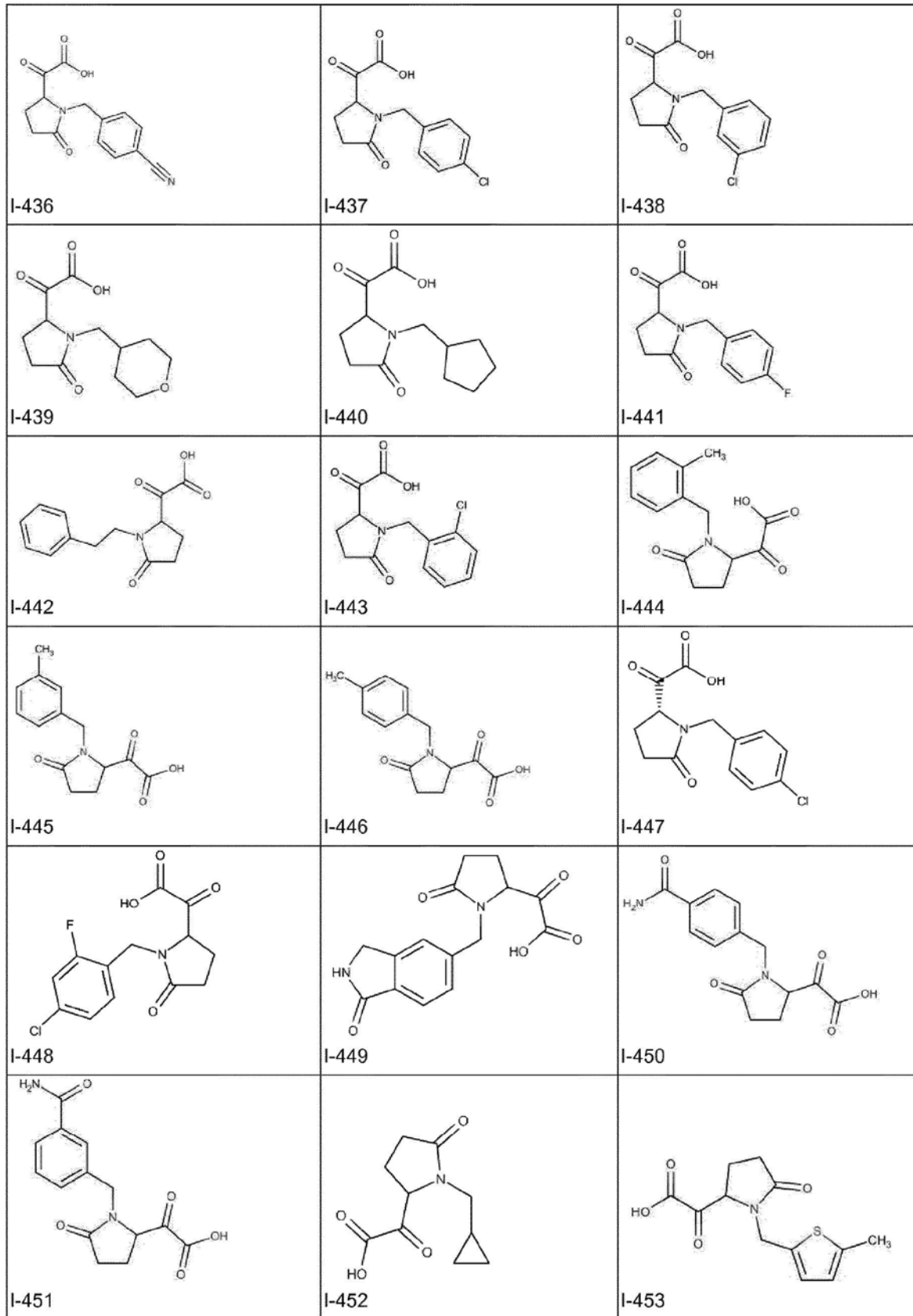
[3946]



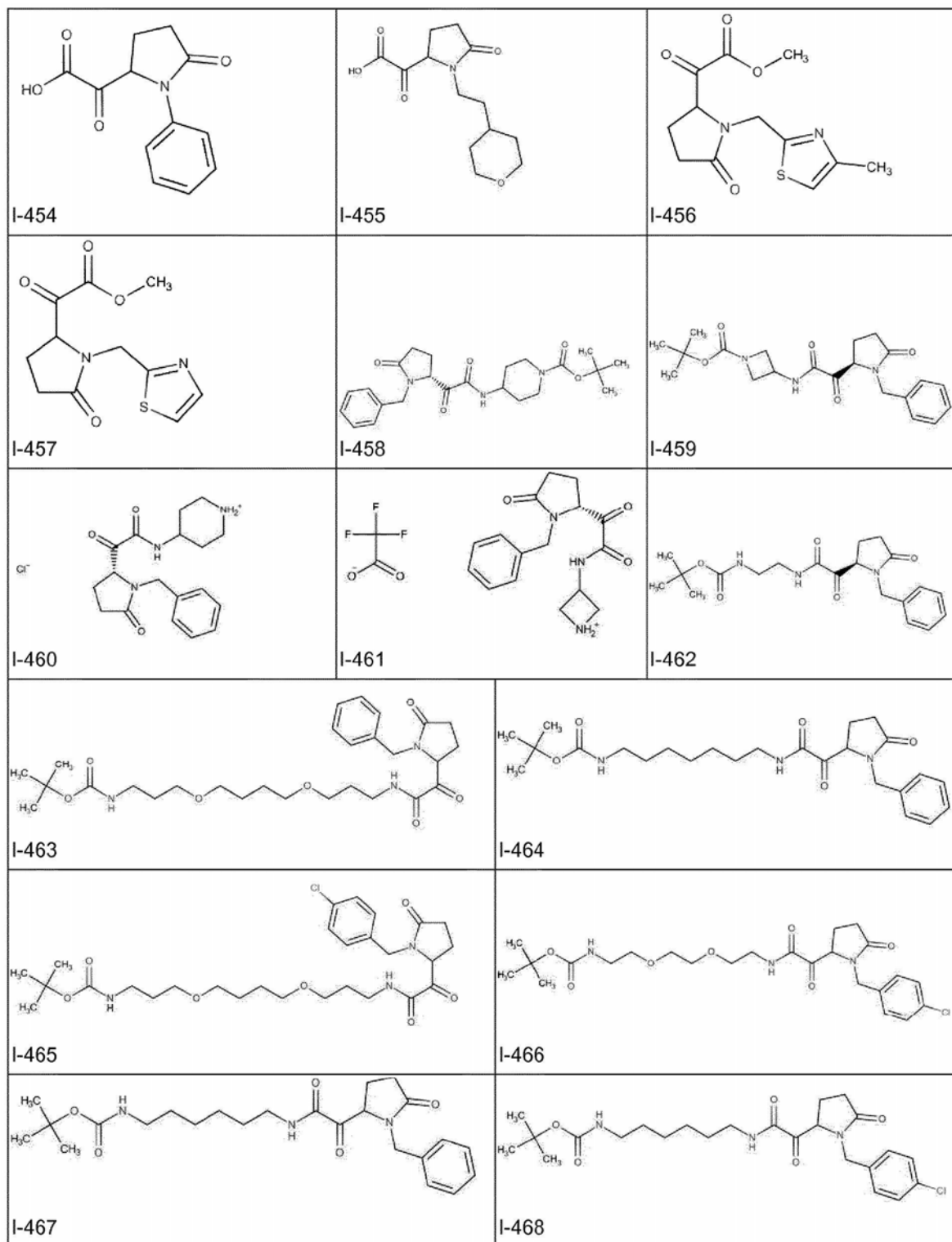
[3947]



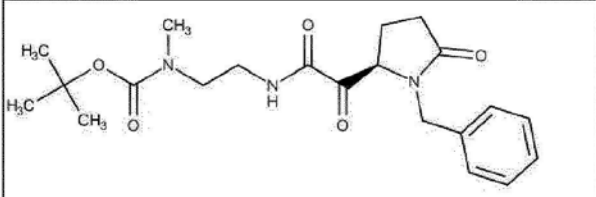
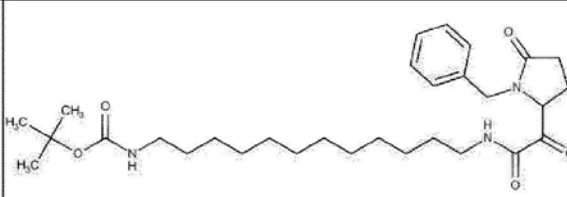
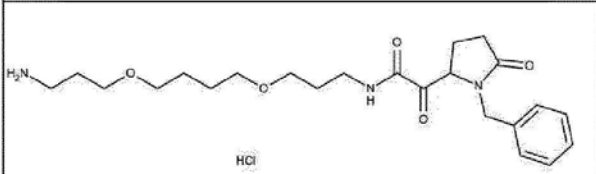
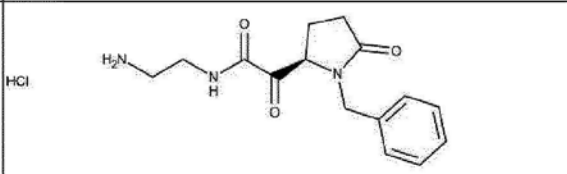
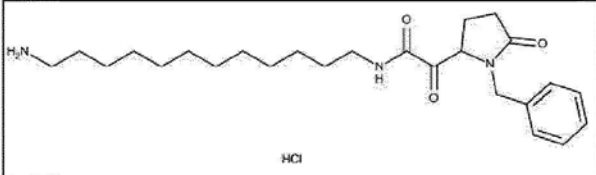
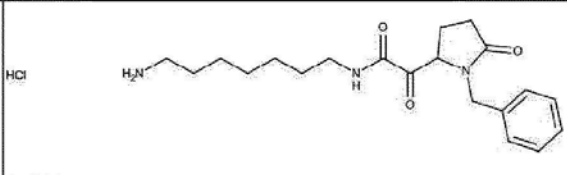
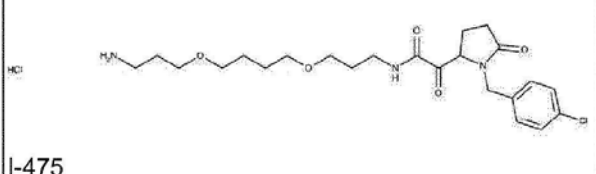
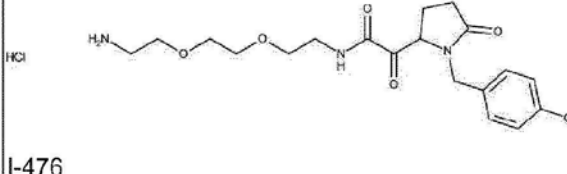
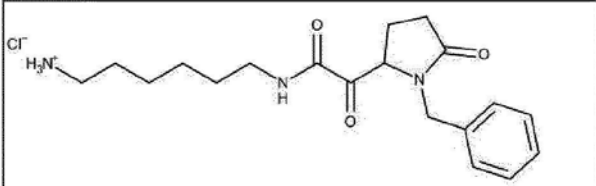
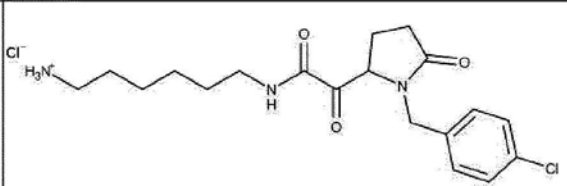
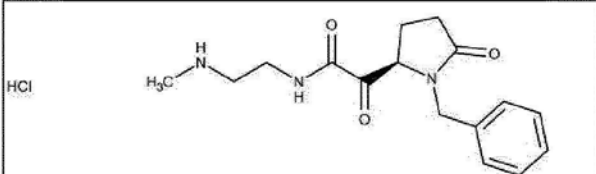
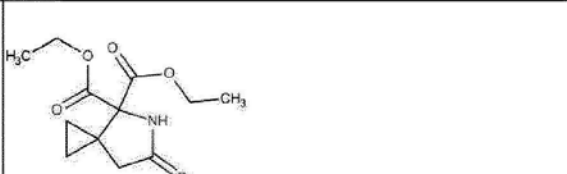
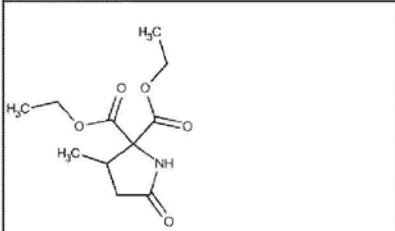
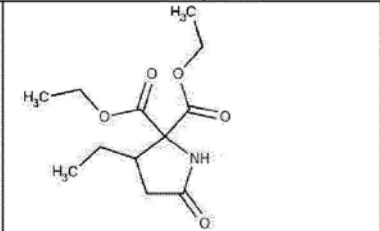
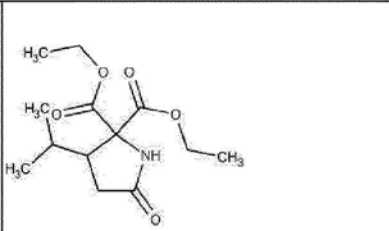
[3948]



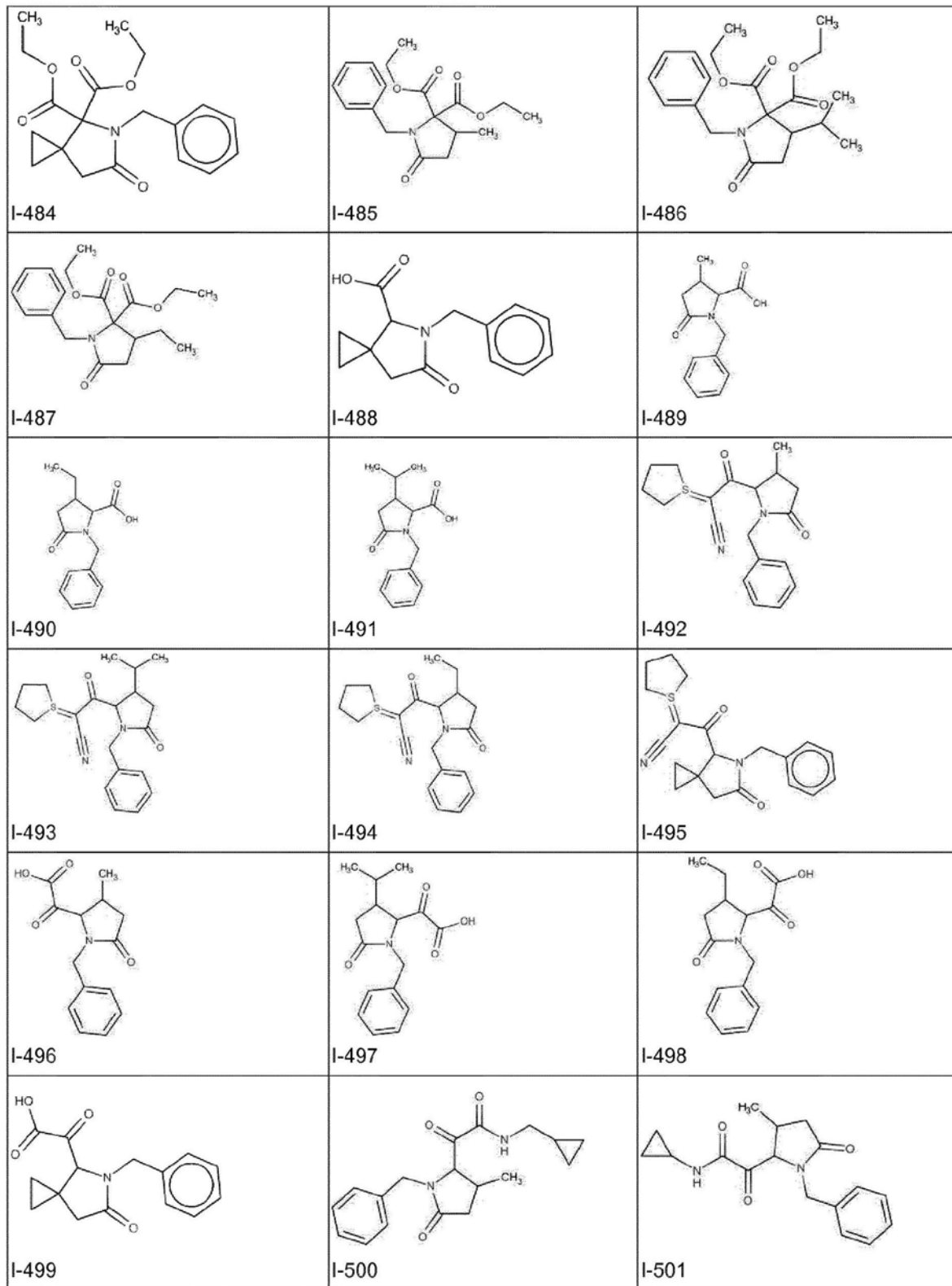
[3949]



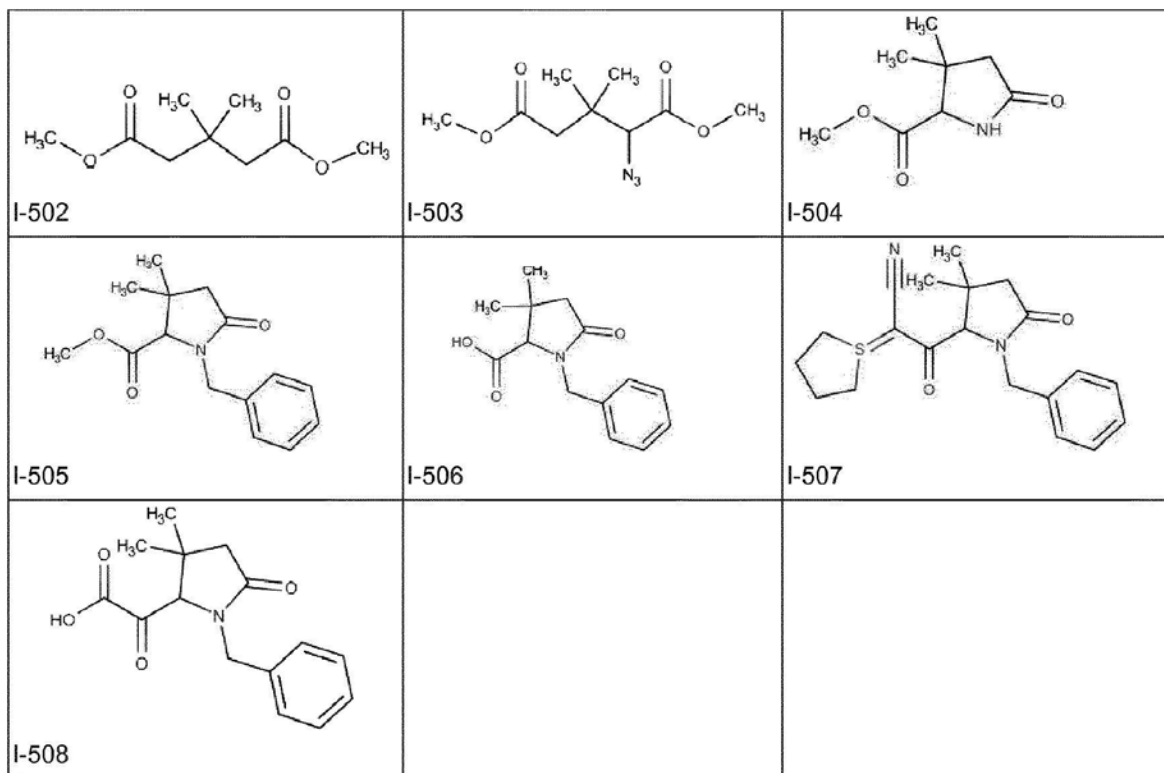
[3950]

 <p>I-469</p>	 <p>I-470</p>	
 <p>I-471</p>	 <p>I-472</p>	
 <p>I-473</p>	 <p>I-474</p>	
 <p>I-475</p>	 <p>I-476</p>	
 <p>I-477</p>	 <p>I-478</p>	
 <p>I-479</p>	 <p>I-480</p>	
 <p>I-481</p>	 <p>I-482</p>	 <p>I-483</p>

[3951]



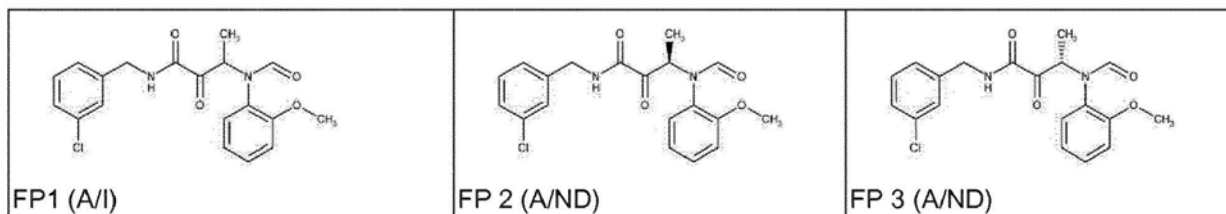
[3952]



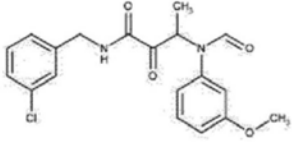
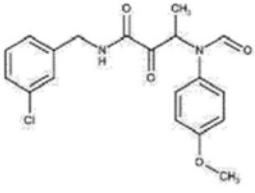
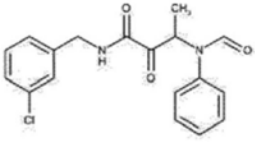
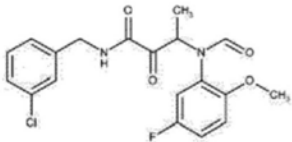
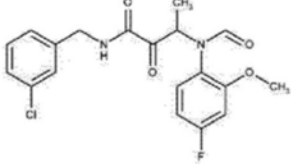
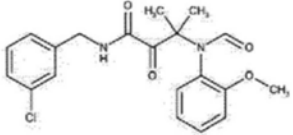
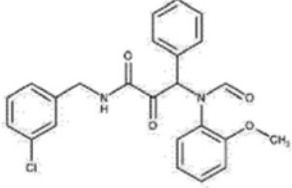
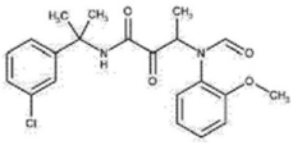
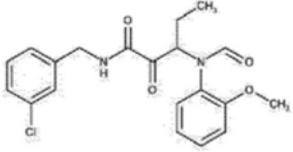
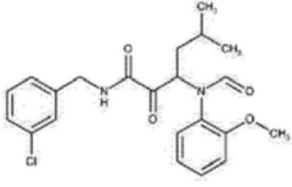
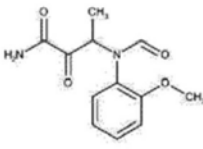
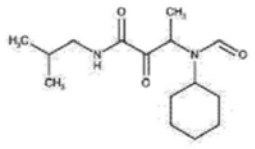
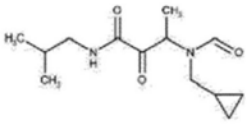
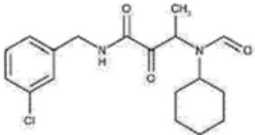
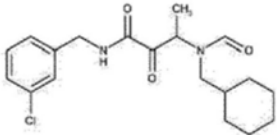
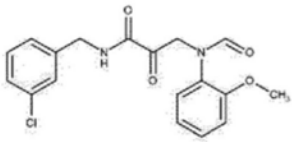
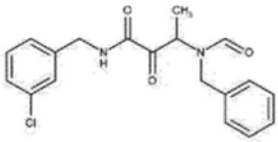
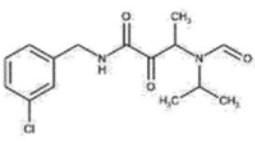
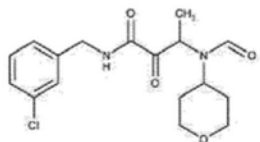
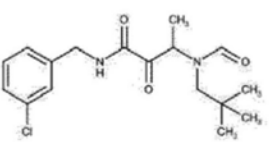
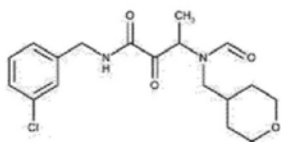
[3953] 表2-化合物FP 1-FP 191

[3954] 在括号中给出了在下述PLA2G16的酶活性检测中所测定的各化合物的 IC_{50} 值和在下述抗微小核糖核酸病毒检测中所测定各化合物的 EC_{50} 值。在酶活性检测中, IC_{50} 值 $<1\mu M$ (等级“A”)的的化合物被认为是高活性, IC_{50} 值在1和 $10\mu M$ 之间(等级“B”)的的化合物被认为是中等活性, IC_{50} 值大于 $10\mu M$ 但低于 $50\mu M$ (等级“C”)的化合物被认为是弱活性。针对四种不同微小核糖核酸病毒的抗病毒活性被类似地分类,其中等级“I”表示 $EC_{50}<1\mu M$ 的化合物,等级“II”表示 EC_{50} 在 $1\mu M$ 和 $10\mu M$ 之间的化合物,等级“III”表示 $EC_{50}>10\mu M$ 的化合物。ND:未测定。

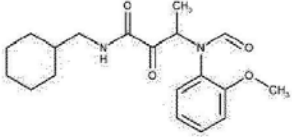
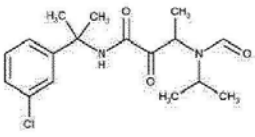
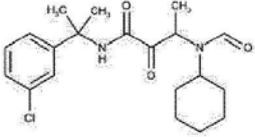
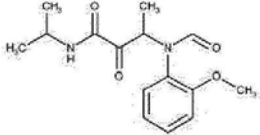
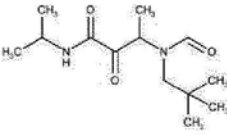
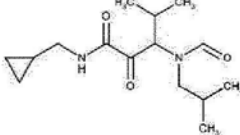
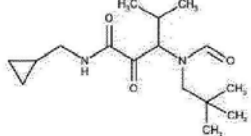
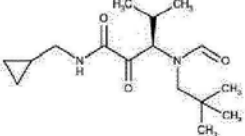
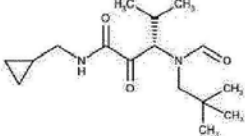
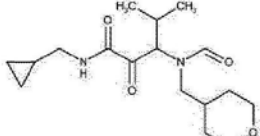
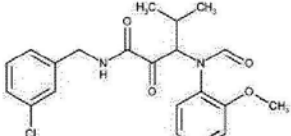
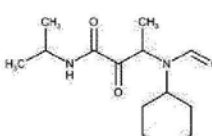
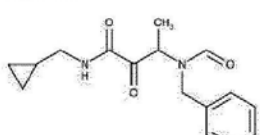
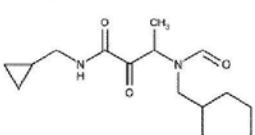
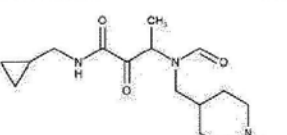
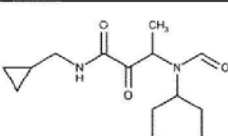
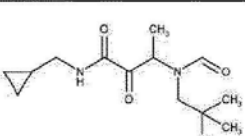
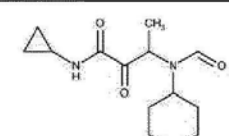
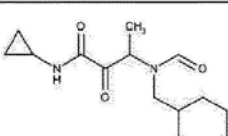
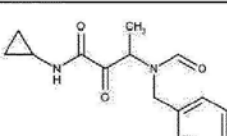
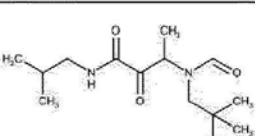
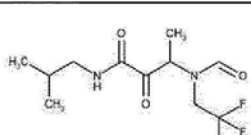
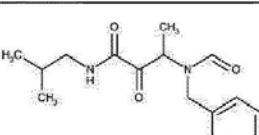
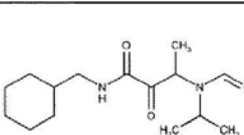
[3955]



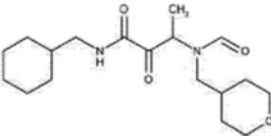
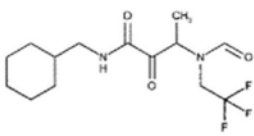
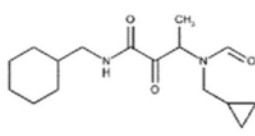
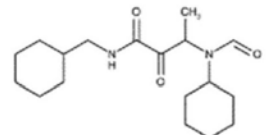
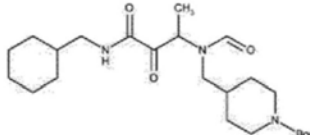
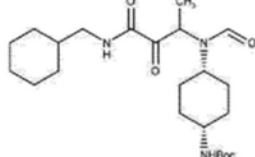
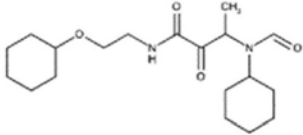
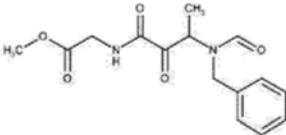
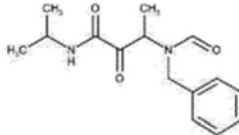
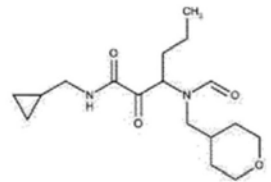
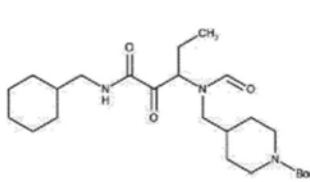
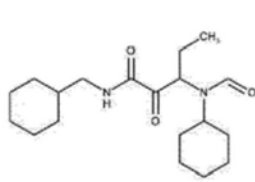
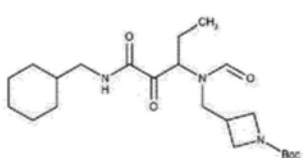
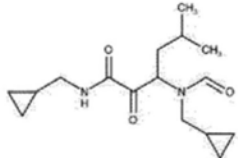
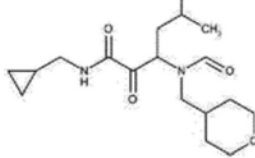
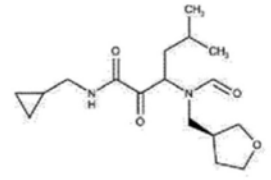
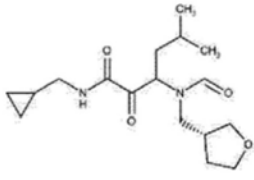
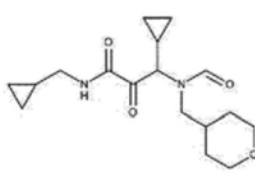
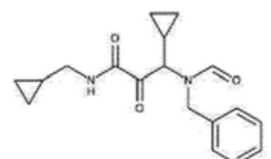
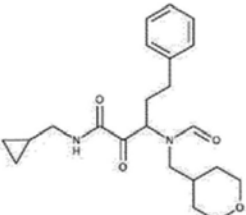
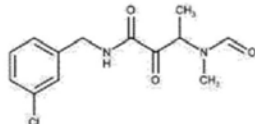
[3956]

 <p>FP 4 (A/ND)</p>	 <p>FP 5 (A/ND)</p>	 <p>FP 6 (A/ND)</p>
 <p>FP 7 (A/I)</p>	 <p>FP 8 (A/I)</p>	 <p>FP 9 (B/ND)</p>
 <p>FP 10 (B/ND)</p>	 <p>FP 11 (A/I)</p>	 <p>FP 12 (A/II)</p>
 <p>FP 13 (A/I)</p>	 <p>FP 14 (B/ND)</p>	 <p>FP 15 (A/I)</p>
 <p>FP 16 (A/II)</p>	 <p>FP 17 (A/ND)</p>	 <p>FP 18 (A/I)</p>
 <p>FP 19 (A/ND)</p>	 <p>FP 20 (A/ND)</p>	 <p>FP 21 (A/ND)</p>
 <p>FP 22 (A/II)</p>	 <p>FP 23 (A/I)</p>	 <p>FP 24 (A/II)</p>

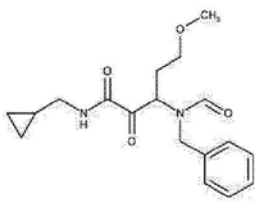
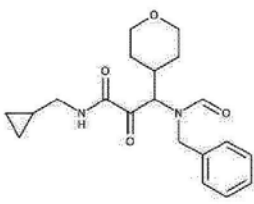
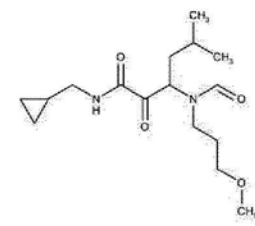
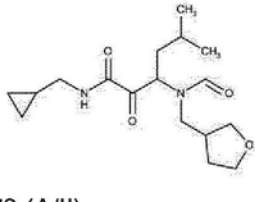
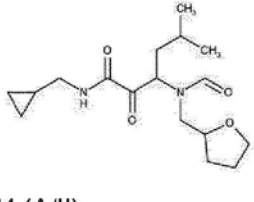
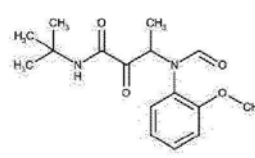
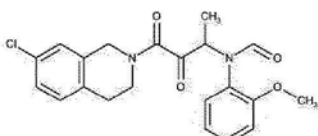
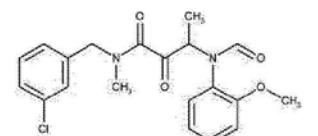
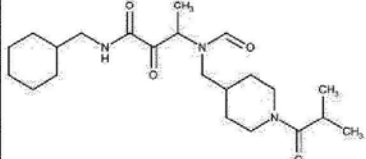
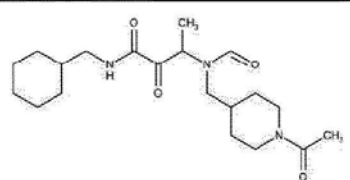
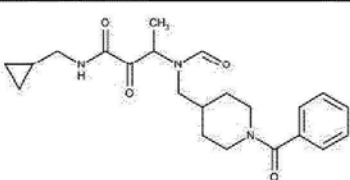
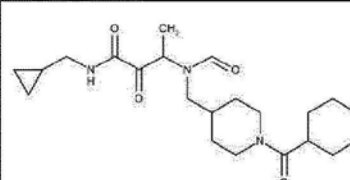
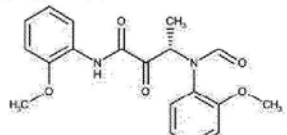
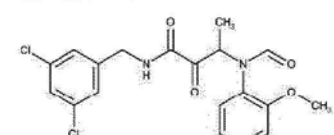
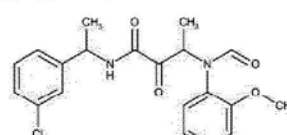
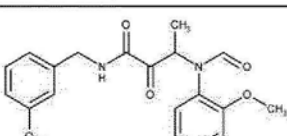
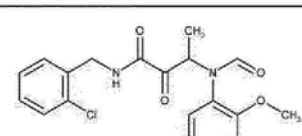
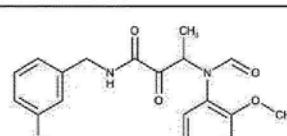
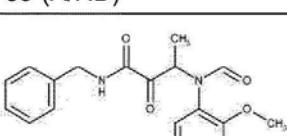
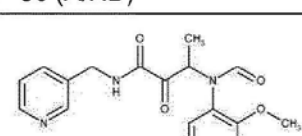
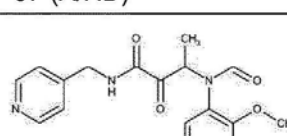
[3957]

		
FP 25 (A/I)	FP 26 (B/ND)	FP 27 (A/I)
		
FP 28 (A/II)	FP 29 (A/II)	FP 30 (A/II)
		
FP 31 (A/II)	FP 32 (A/III)	FP 33 (A/II)
		
FP 34 (A/II)	FP 35 (A/II)	FP 36 (A/II)
		
FP 37 (A/I)	FP 38 (A/I)	FP 39 (B/III)
		
FP 40 (A/I)	FP 41 (A/II)	FP 42 (A/II)
		
FP 43 (A/II)	FP 44 (A/II)	FP 45 (A/I)
		
FP 46 (A/II)	FP 47 (A/II)	FP 48 (A/II)

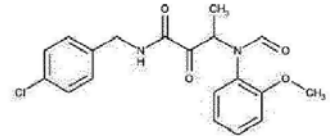
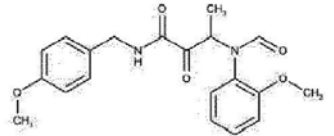
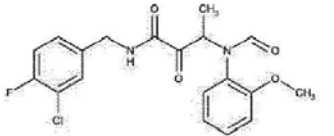
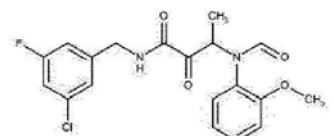
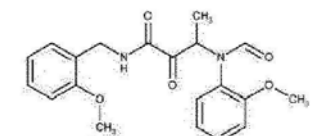
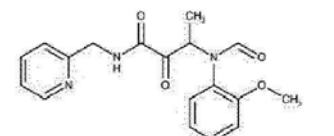
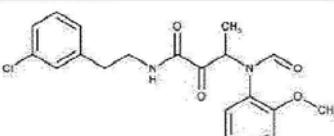
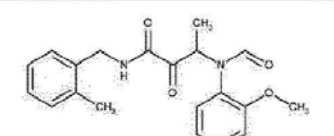
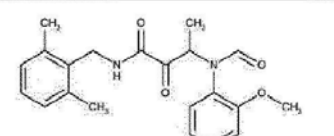
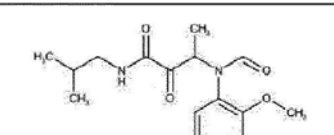
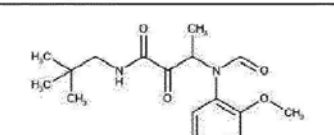
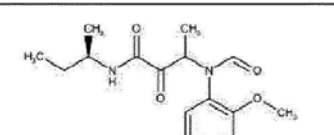
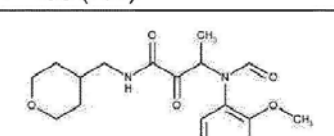
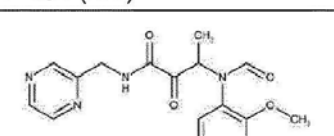
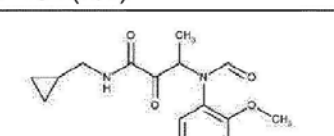
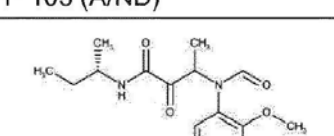
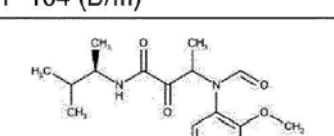
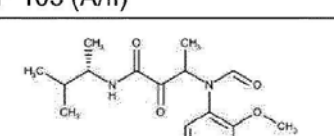
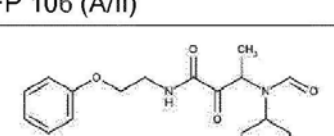
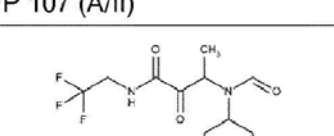
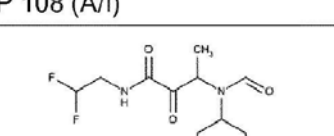
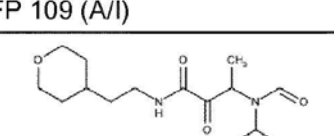
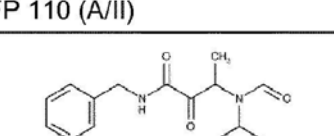
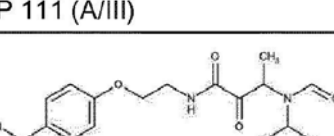
[3958]

 FP 49 (A/I)	 FP 50 (A/I)	 FP 51 (A/II)
 FP 52 (A/I)	 FP 53 (A/II)	 FP 54 (A/III)
 FP 55 (A/I)	 FP 56 (A/III)	 FP 57 (A/II)
 FP 58 (A/II)	 FP 59 (A/II)	 FP 60 (A/II)
 FP 61 (A/II)	 FP 62 (A/I)	 FP 63 (A/I)
 FP 64 (A/II)	 FP 65 (A/II)	 FP 66 (A/II)
 FP 67 (A/I)	 FP 68 (A/I)	 FP 69 (B/II)

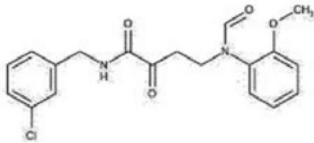
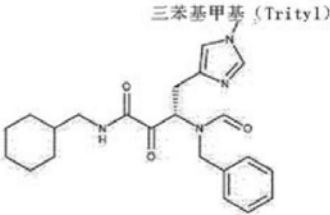
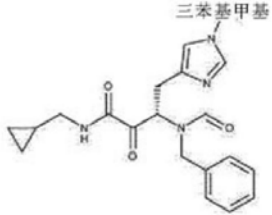
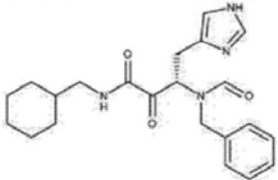
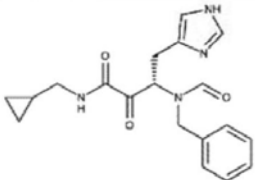
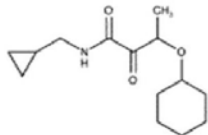
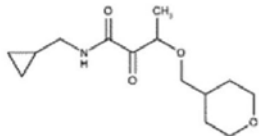
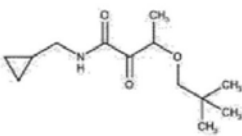
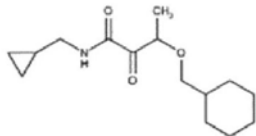
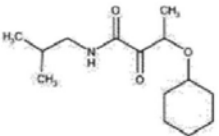
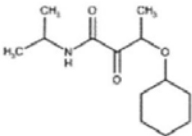
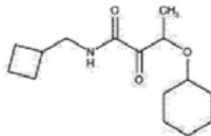
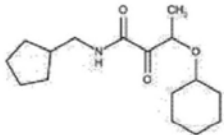
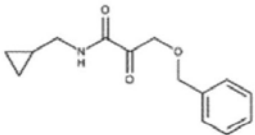
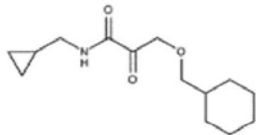
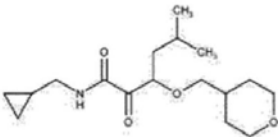
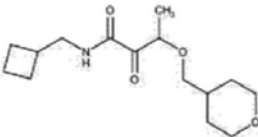
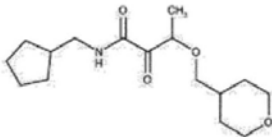
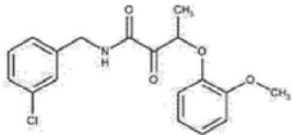
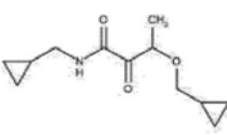
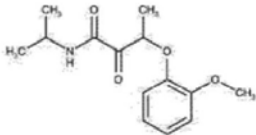
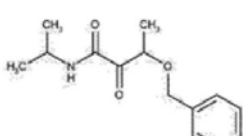
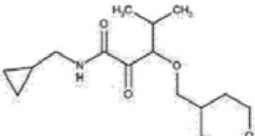
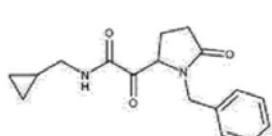
[3959]

		
FP 70 (A/II)	FP 71 (A/II)	FP 72 (A/II)
		
FP 73 (A/II)	FP 74 (A/II)	FP 75 (A/II)
		
FP 76 (C/ND)	FP 77 (A/ND)	FP 78 (B/III)
		
FP 79 (B/III)	FP 80 (B/III)	FP 81 (B/III)
		
FP 82 (B/ND)	FP 83 (A/ND)	FP 84 (A/ND)
		
FP 85 (A/ND)	FP 86 (A/ND)	FP 87 (A/ND)
		
FP 88 (A/ND)	FP 89 (A/III)	FP 90 (A/III)

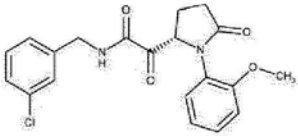
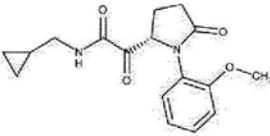
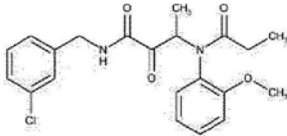
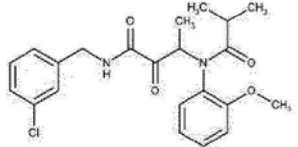
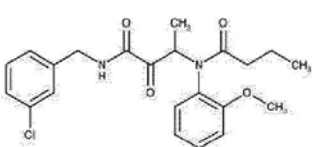
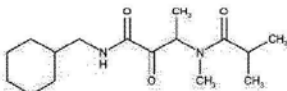
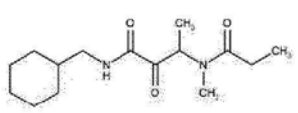
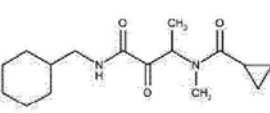
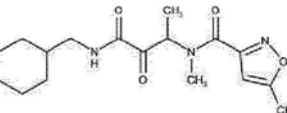
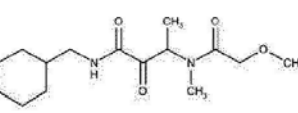
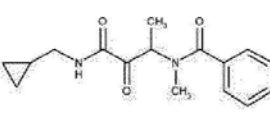
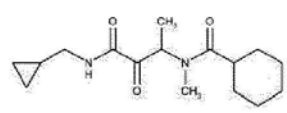
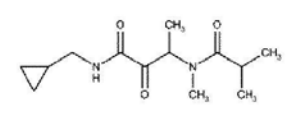
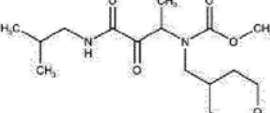
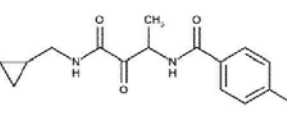
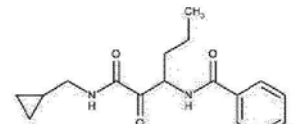
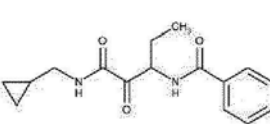
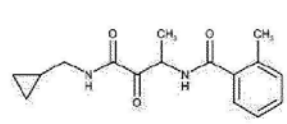
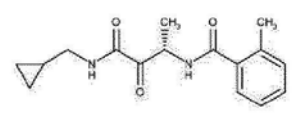
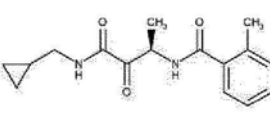
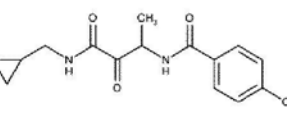
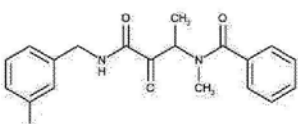
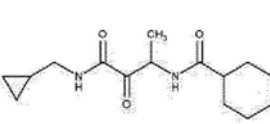
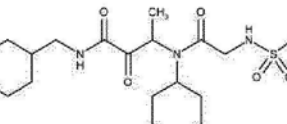
[3960]

		
FP 91 (A/I)	FP 92 (A/II)	FP 93 (A/I)
		
FP 94 (A/I)	FP 95 (A/II)	FP 96 (A/III)
		
FP 97 (A/I)	FP 98 (A/II)	FP 99 (A/II)
		
FP 100 (A/II)	FP 101 (A/II)	FP 102 (A/II)
		
FP 103 (A/ND)	FP 104 (B/III)	FP 105 (A/II)
		
FP 106 (A/II)	FP 107 (A/II)	FP 108 (A/I)
		
FP 109 (A/I)	FP 110 (A/II)	FP 111 (A/III)
		
FP 112 (A/II)	FP 113 (A/ND)	FP 114 (A/III)

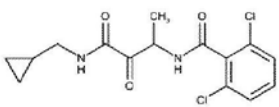
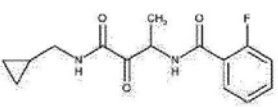
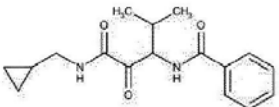
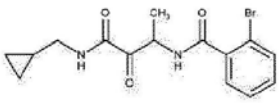
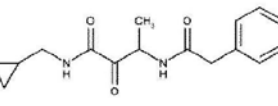
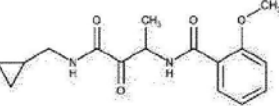
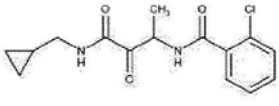
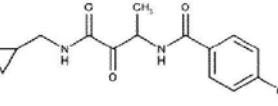
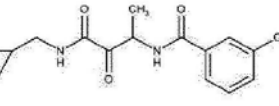
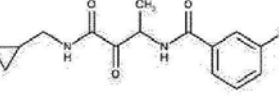
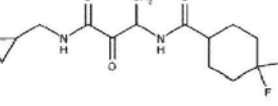
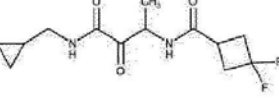
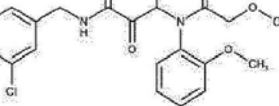
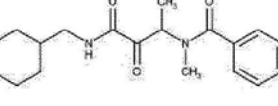
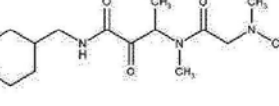
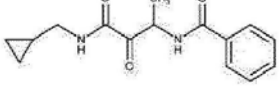
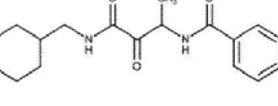
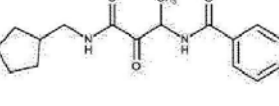
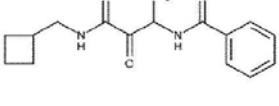
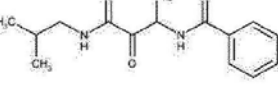
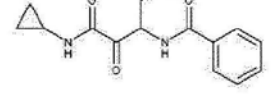
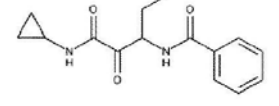
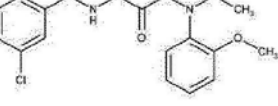
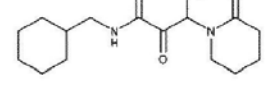
[3961]

		
FP 115 (A/II)	FP 116 (A/I)	FP 117 (A/I)
		
FP 118 (A/II)	FP 119 (A/III)	FP 120 (A/I)
		
FP 121 (A/II)	FP 122 (B/II)	FP 123 (A/II)
		
FP 124 (A/I)	FP 125 (B/II)	FP 126 (A/I)
		
FP 127 (A/I)	FP 128 (A/I)	FP 129 (A/III)
		
FP 130 (A/II)	FP 131 (A/I)	FP 132 (A/I)
		
FP 133 (A/II)	FP 134 (A/II)	FP 135 (A/II)
		
FP 136 (A/I)	FP 137 (A/III)	FP 138 (A/I)

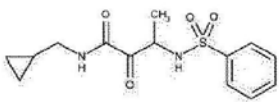
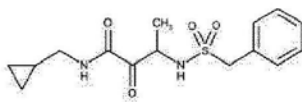
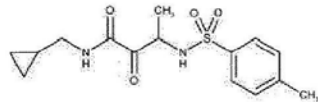
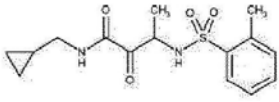
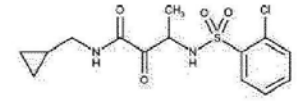
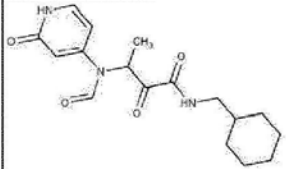
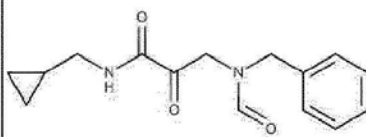
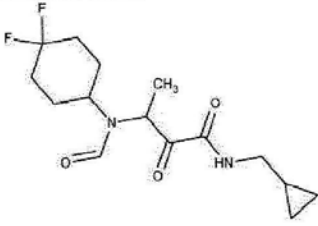
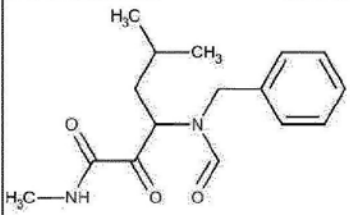
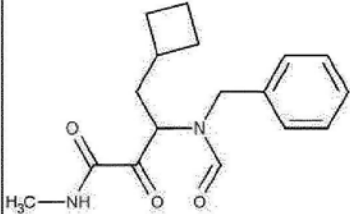
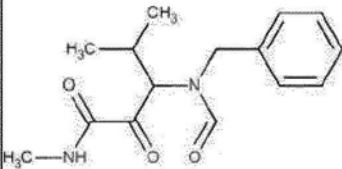
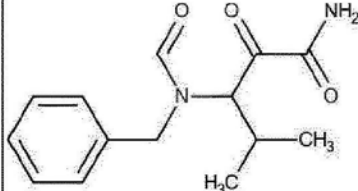
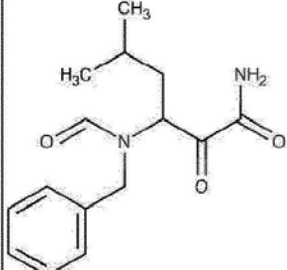
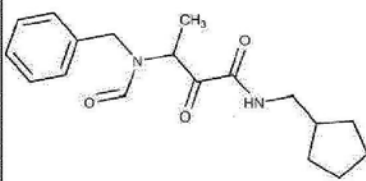
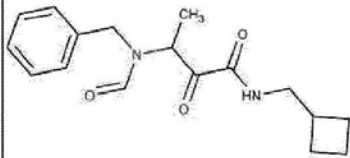
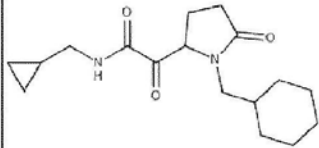
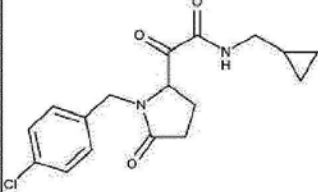
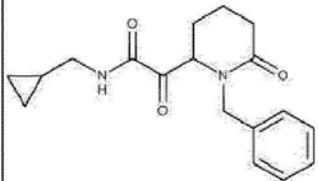
[3962]

		
FP 139 (B/ND)	FP 140 (C/ND)	FP 141 (A/II)
		
FP 142 (A/II)	FP 143 (A/II)	FP 144 (A/II)
		
FP 145 (A/II)	FP 146 (A/II)	FP 147 (A/ND)
		
FP 148 (A/ND)	FP 149 (A/II)	FP 150 (A/II)
		
FP 151 (B/III)	FP 152 (B/III)	FP 153 (B/ND)
		
FP 154 (A/II)	FP 155 (A/II)	FP 156 (A/II)
		
FP 157 (A/II)	FP 158 (A/II)	FP 159 (A/III)
		
FP 160 (A/II)	FP 161 (A/III)	FP 162 (C/III)

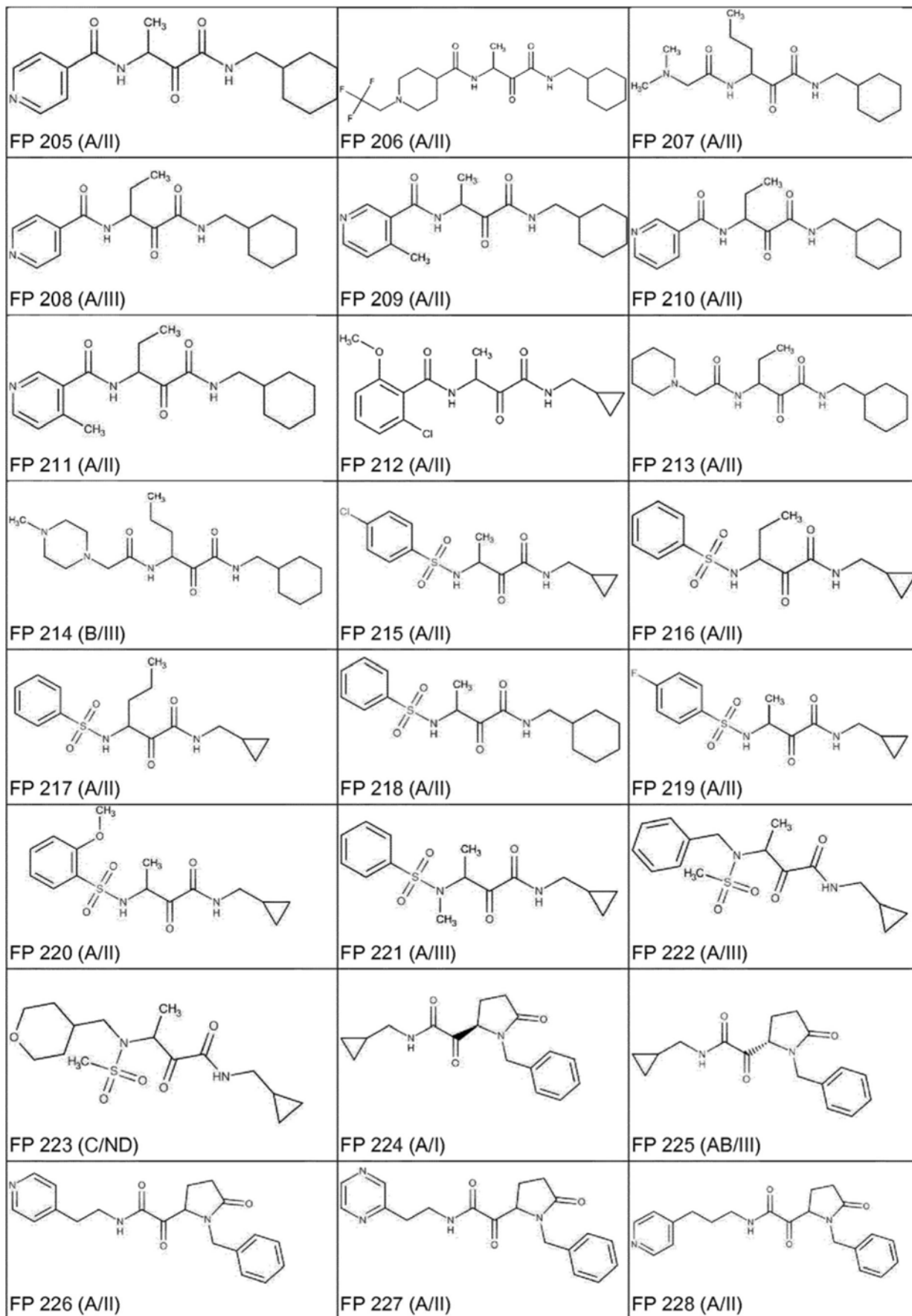
[3963]

 FP 163 (A/I)	 FP 164 (A/II)	 FP 165 (A/III)
 FP 166 (A/II)	 FP 167 (A/III)	 FP 168 (A/II)
 FP 169 (A/II)	 FP 170 (A/II)	 FP 171 (B/III)
 FP 172 (A/II)	 FP 173 (B/III)	 FP 174 (B/III)
 FP 175 (A/II)	 FP 176 (A/I)	 FP 177 (B/ND)
 FP 178 (A/II)	 FP 179 (A/I)	 FP 180 (A/II)
 FP 181 (A/II)	 FP 182 (A/III)	 FP 183 (B/III)
 FP 184 (A/III)	 FP 185 (A/ND)	 FP 186 (C/ND)

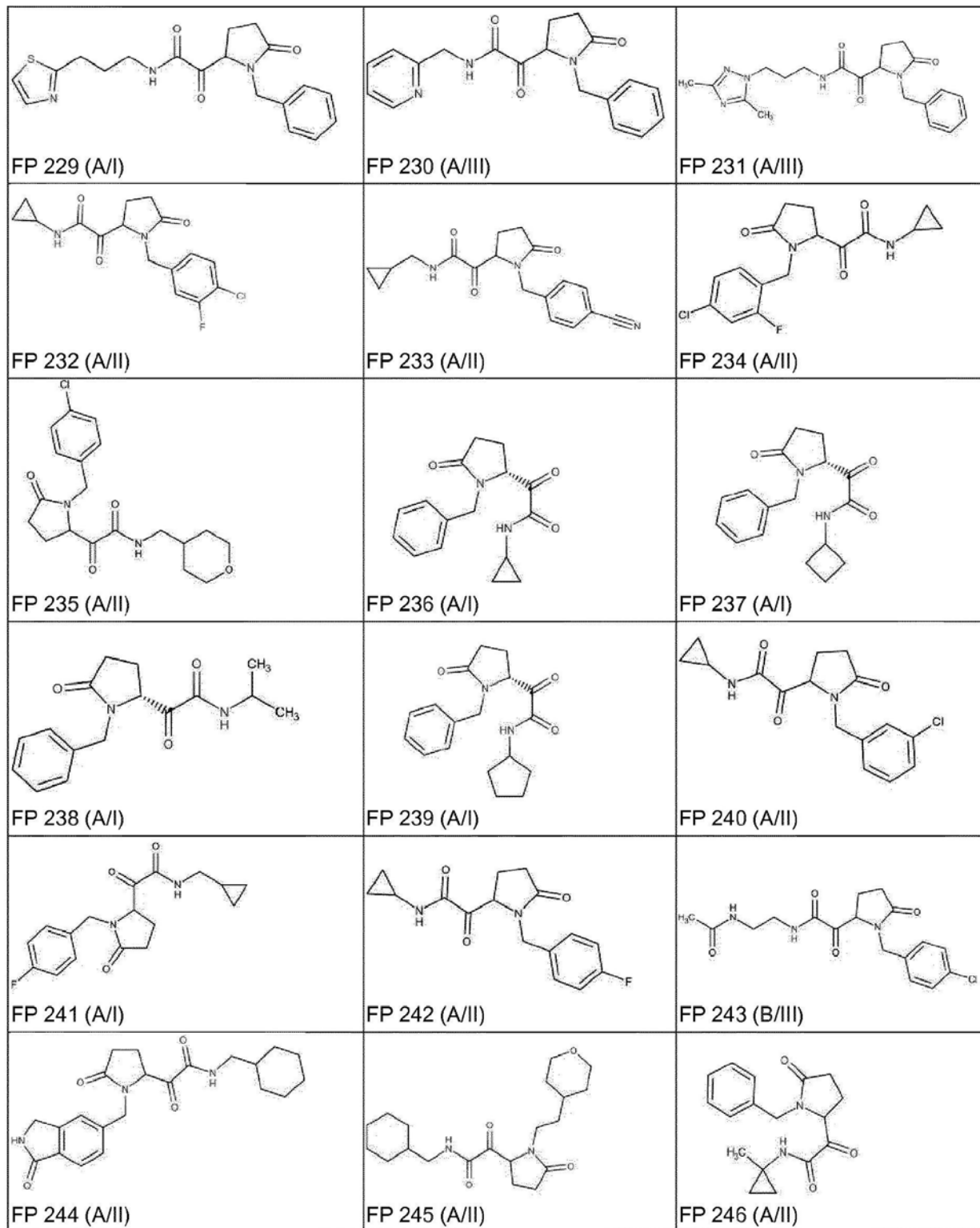
[3964]

 <p>FP 187 (A/II)</p>	 <p>FP 188 (A/III)</p>	 <p>FP 189 (A/II)</p>
 <p>FP 190 (A/II)</p>	 <p>FP 191 (A/II)</p>	 <p>FP 192 (A/III)</p>
 <p>FP 193 (A/I)</p>	 <p>FP 194 (A/ND)</p>	 <p>FP 195 (A/II)</p>
 <p>FP 196 (A/II)</p>	 <p>FP 197 (A/III)</p>	 <p>FP 198 (B/III)</p>
 <p>FP 199 (A/III)</p>	 <p>FP 200 (A/I)</p>	 <p>FP 201 (A/I)</p>
 <p>FP 202 (A/I)</p>	 <p>FP 203 (A/I)</p>	 <p>FP 204 (A/II)</p>

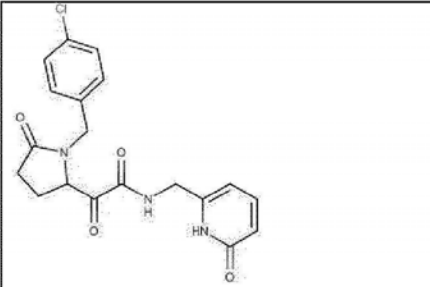
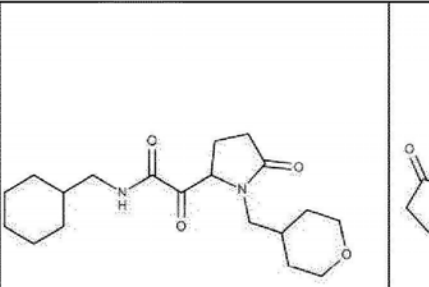
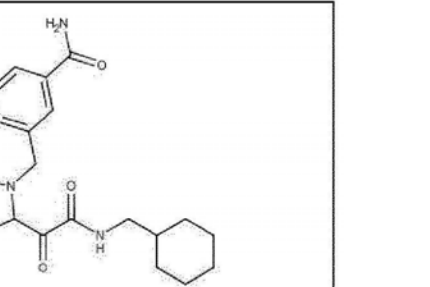
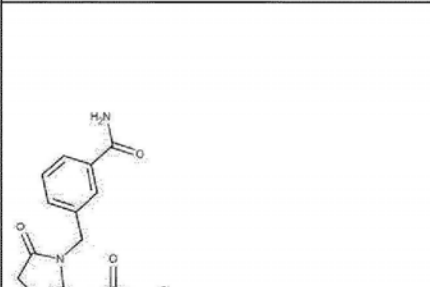
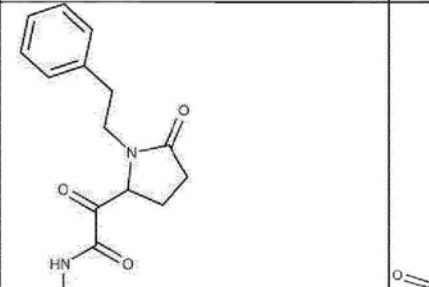
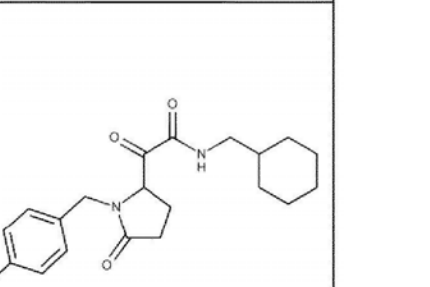
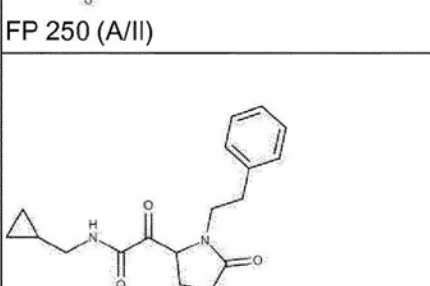
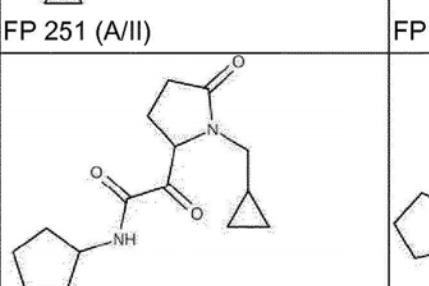
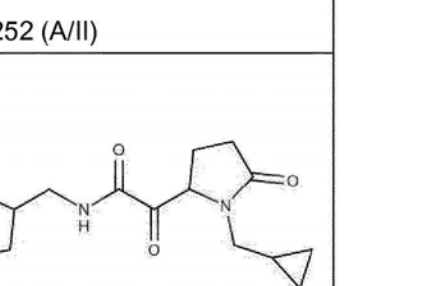
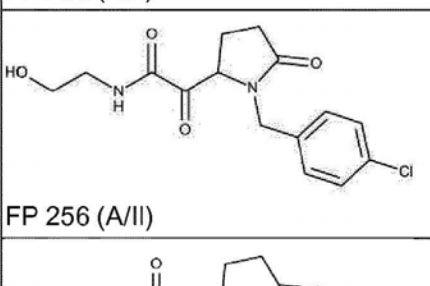
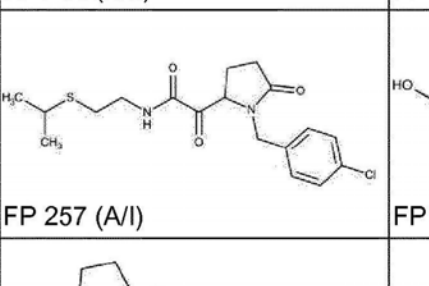
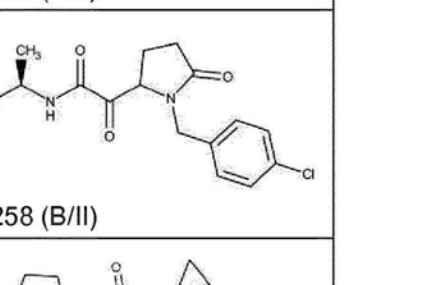
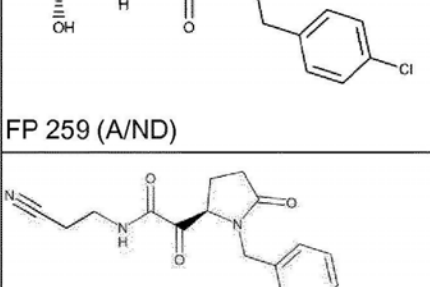
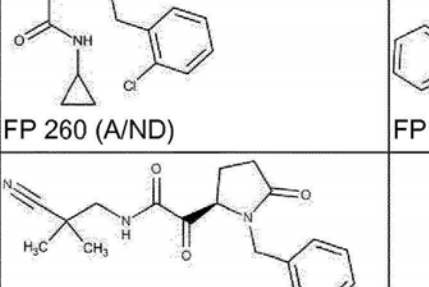
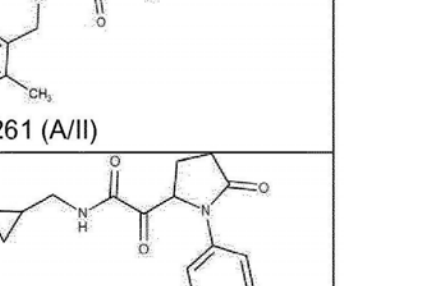
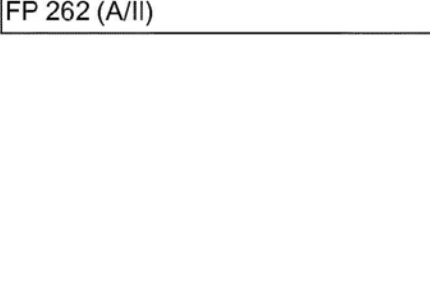
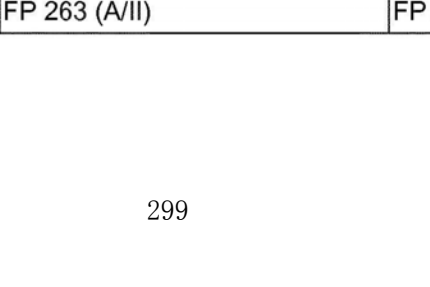
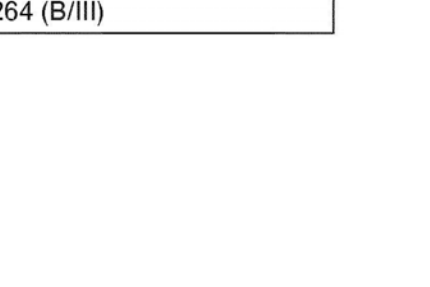
[3965]



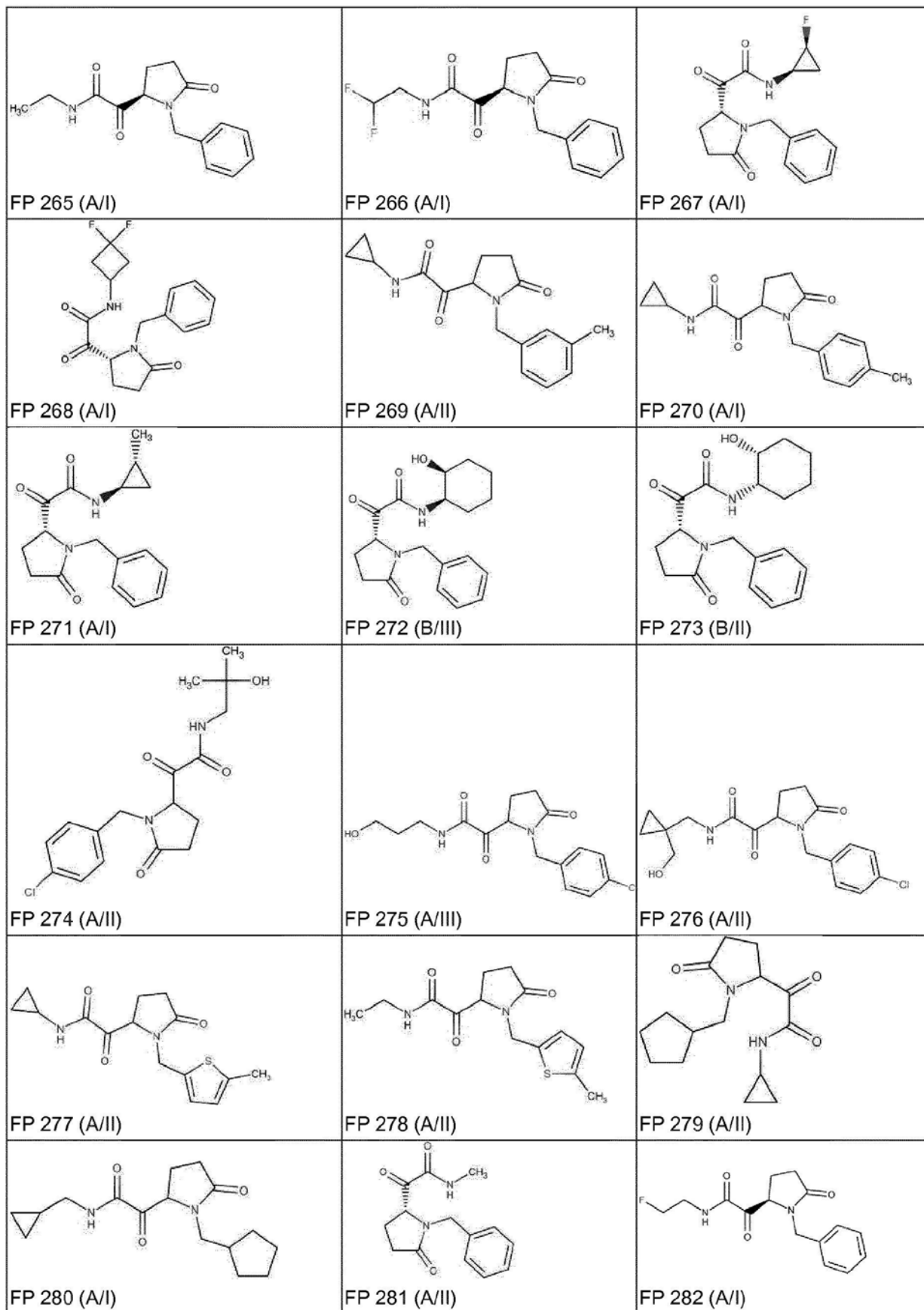
[3966]



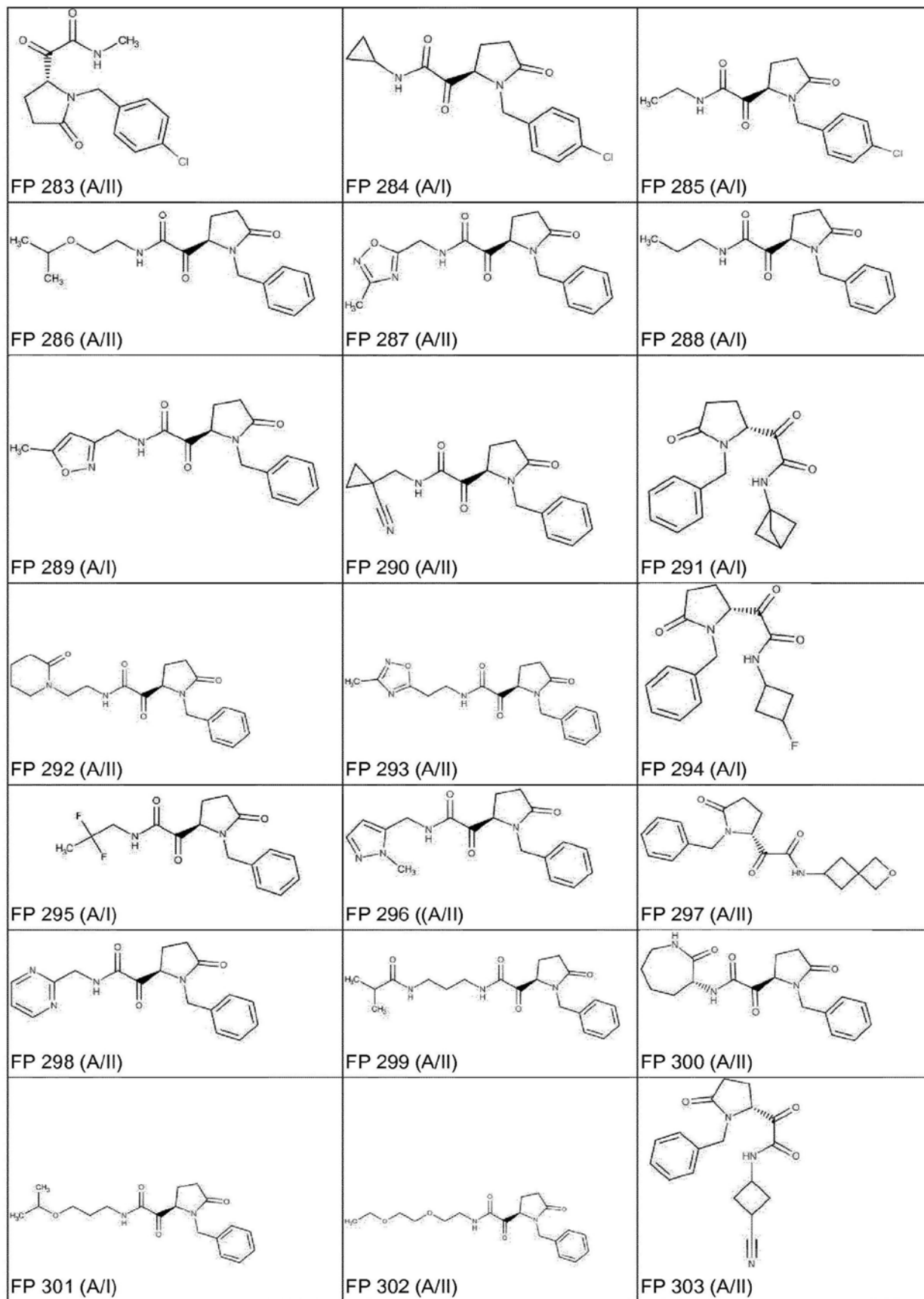
[3967]

 <p>FP 247 (A/II)</p>	 <p>FP 248 (A/I)</p>	 <p>FP 249 (A/I)</p>
 <p>FP 250 (A/II)</p>	 <p>FP 251 (A/II)</p>	 <p>FP 252 (A/II)</p>
 <p>FP 253 (A/II)</p>	 <p>FP 254 (A/II)</p>	 <p>FP 255 (A/II)</p>
 <p>FP 256 (A/II)</p>	 <p>FP 257 (A/I)</p>	 <p>FP 258 (B/II)</p>
 <p>FP 259 (A/ND)</p>	 <p>FP 260 (A/ND)</p>	 <p>FP 261 (A/II)</p>
 <p>FP 262 (A/II)</p>	 <p>FP 263 (A/II)</p>	 <p>FP 264 (B/III)</p>

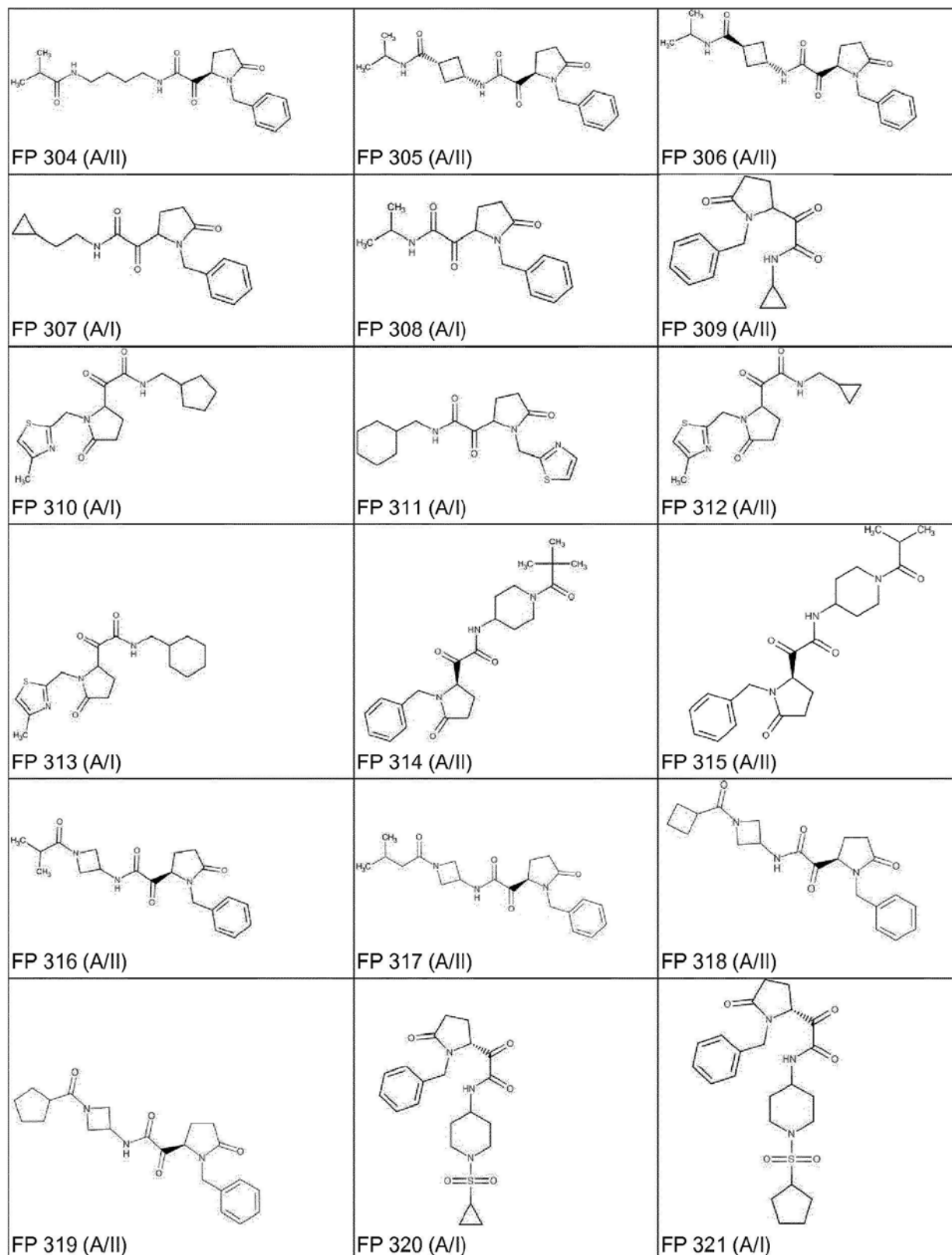
[3968]



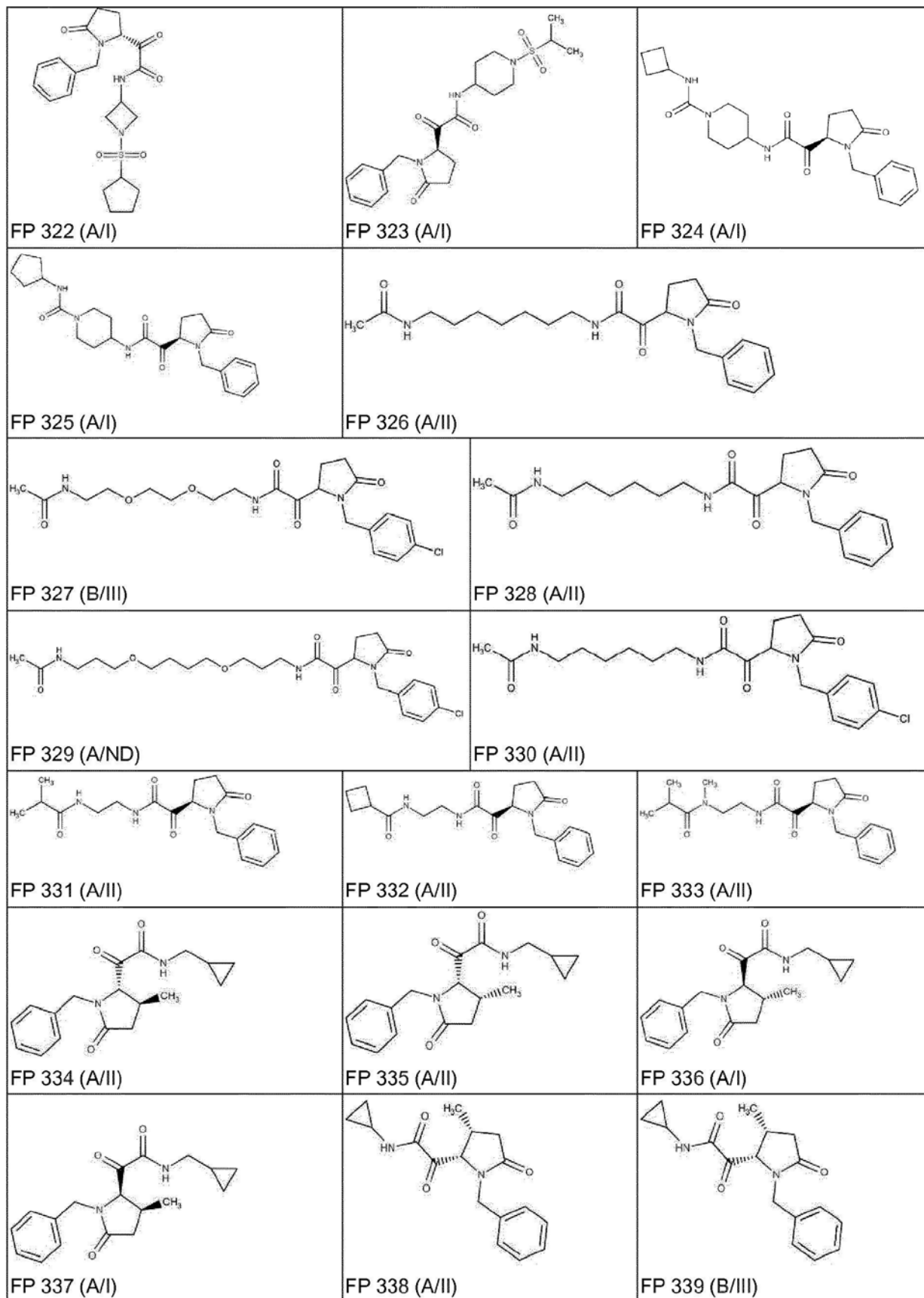
[3969]



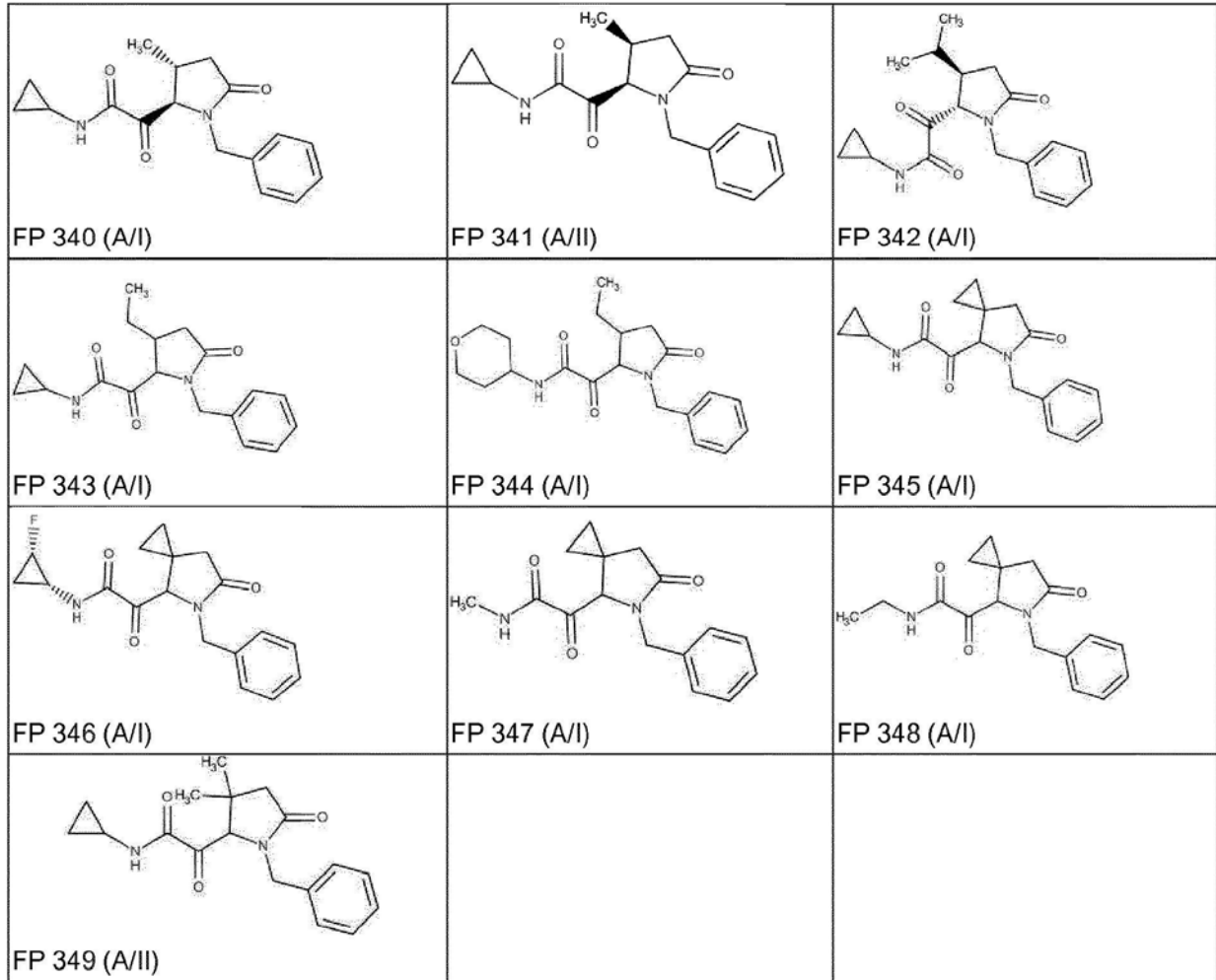
[3970]



[3971]



[3972]



[3973] PLA2G16的纯化和酶活性检测

[3974] PLA2G16 (NM_007069) 的cDNA是由金斯瑞 (Genscript) (皮斯卡塔韦, 美国) 定制合成, 并且被插入基于pET的细菌表达载体中 [Moffatt, B.A. 和 Studier, F.W. (1986) *J. Mol. Biol.* 189, 113-130; Rosenberg, A.H., Lade, B.N., Chui, D., Lin, S., Dunn, J.J., 和 Studier, F.W. (1987) *gene* 56, 125-135], 从而使N-末端Haxa-His标记的PLA2G16的表达成为可能。根据制造商的说明书, 用pET-His-PLA2G16对大肠杆菌BL21 (DE3) (安捷伦 (Agilent)) 进行转化并且覆盖在含羧苄青霉素的琼脂平板 (最终浓度: 100g/mL) 上。将单个克隆接种于100pg/mL羧苄青霉素补充的100mL LB培养基中, 使接种的培养物在旋转式摇床中在37°C下生长一夜。第二天, 将细菌培养物稀释于100mg/mL羧苄青霉素补充的LB培养基中 (30mL过夜培养物, 在800mL的总培养体积中)。使细菌在37°C下生长直到OD₆₀₀达到0.6。通过在18°C下添加1mM异丙基-β-D-硫代半乳糖苷 (IPTG) 达2h而诱导基因表达。接着, 通过离心 (15min; 10,000 × g; 4°C) 采集细菌并在-80°C下冷冻。使细菌团块再悬浮于缓冲液A中 (50mM Tris/HCl pH 7.5, 500mM NaCl, 5%甘油, 5mM β-巯基乙醇和1mM PMSF), 通过添加1mg/mL溶菌酶 (西格玛奥德里奇 (Sigma Aldrich)) 和100pg/mL DNA酶 (罗氏 (Roche)) 使细菌溶解。将样品在30°C下保温培养30min从而使溶菌发生。然后, 通过离心 (15,000 × g, 15min, 4°C) 使溶解产物澄清, 在4°C下与1.5mL Ni-NTA琼脂糖悬浮液 (快而精公司 (Qiagen)) 一起保温培养60min。用10mL缓冲液A将Ni-NTA琼脂糖洗涤。通过应用浓度增大的

咪唑(西格玛奥德里奇;25/50/75/100/250mM)补充的缓冲液A的手动梯度洗脱结合的蛋白质。利用SDS-PAGE分析纯化的部分,接着执行考马斯染色以确定纯度。

[3975] 按如下方式评估蛋白质的活性:

[3976] 将Red/GreenBODIPY®PC-A2(英杰公司(Invitrogen),1mM溶解于DMSO)与等体积的1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸胆碱(DOPC;西格玛奥德里奇,10mM溶解于乙醇)和1,2-二油酰基-sn-甘油基-3-磷酸-rac-(1-甘油)(DOPG;西格玛奥德里奇,10mM溶解于乙醇)和0.5体积的胆固醇(CHOL;西格玛奥德里奇,10mM溶解于乙醇)混合并在涡旋中搅拌5s。在恒定的涡旋下,利用小孔移液管顶端将混合物(Red/GreenBODIPY®PC-A2/DOPC/DOPG/CHOL)以1:91.4稀释于活性检测缓冲液(50mM Tris/HCl pH 8.5,100mM NaCl)中。在下文中,此制品将被称为“底物溶液”。

[3977] 为了评估它们的抑制潜力,将各化合物以10mM浓度溶解于DMSO,利用声波液体输送(Labcyte Echo 525)将溶液直接点入检测板中(康宁(Corning),目录编号3576)。以在2nM至50 μ M范围内的增加浓度(在最终检测体积中的浓度)将各化合物点入。将50 μ L的PLA2G16酶溶液(稀释于5mM L-谷胱甘肽补充的活性缓冲液中;西格玛奥德里奇)与各化合物预保温培养4min,接着添加50 μ L的底物溶液。在底物添加后,利用SpectraMax M5多模式读板器(激发波长:480nm,发射波长:530nm)立即记录荧光总共达10min的时间。荧光随时间的相对增加被称为酶活性。通过非线性回归分析利用在R中的drc软件包(R开发核心团队(R Development.Core Team),2005),得到半最大抑制浓度(IC₅₀)。

[3978] 表2示出了PLA2G16的酶活性检测的结果。

[3979] 哺乳动物细胞培养物中的抗微小核糖核酸病毒检测

[3980] 利用针对HeLa H1细胞(ATCC CRL-1958)的细胞病变效应(CPE)减少检测,对所选择化合物的抗病毒活性进行测试。简略地,将细胞播种于96孔平皿(2×10^4 细胞/孔)中,在10%FBS和PenStrep溶液(100U/mL青霉素和100mg/mL链霉素)补充的DMEM培养基(生命科技公司(Life technologies))中,在37°C、5%CO₂下保温培养一夜。第二天,在37°C、5%CO₂中,将细胞在2%FBS和PenStrep补充的DMEM培养基中的化合物系列稀释进行预处理达2h。然后,在2天内对照孔(感染的和赋形剂处理的)中,以导致完全病毒诱导CPE的感染复数(MOI),用病毒(CVB1、HRV-A2、HRV-A23、EV-68)感染细胞。48h后,吸出上清液,将以1:5的比率稀释于DMEM+2%FBS中的50 μ L/孔的CellTiterBlue试剂(普洛麦格公司(Promega))添加到细胞中。将平板放回到培养箱中并且培育1.5h。其后,使平板平衡到RT,随后利用SpectraMax M5多模式读板器(激发波长:560nm;发射波长:590nm)记录荧光。根据公式 $V = (RFU_{Cpd} - RFU_{Veh}) / (RFU_M - RFU_{Veh})$ 计算细胞存活率,其中RFU_{Cpd}是指感染的和化合物处理的细胞,RFU_{Veh}是指感染的和赋形剂处理的细胞,RFU_M是指未感染的和赋形剂处理的细胞。通过非线性回归分析利用在R中的drc软件包(R开发核心团队,2005)计算半最大有效浓度(EC₅₀)。表2中所示出的EC₅₀类型是通过求出四种微小核糖核酸病毒(CVB1、HRV-A2、HRV-A23、EV68)的EC₅₀值的平均值而计算。