

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780027488.5

[51] Int. Cl.

C07D 245/06 (2006.01)

C07D 273/00 (2006.01)

C07D 273/02 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 7 月 22 日

[11] 公开号 CN 101490018A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2007.7.20

[21] 申请号 200780027488.5

[30] 优先权

[32] 2006.7.20 [33] EP [31] 06117571.7

[86] 国际申请 PCT/EP2007/057540 2007.7.20

[87] 国际公布 WO2008/009750 英 2008.1.24

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.20

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 K·劳门 R·马绍尔

M·廷特尔诺特-布洛莱伊

S·J·费恩德塔尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

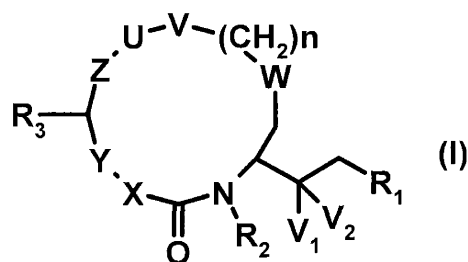
权利要求书 5 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

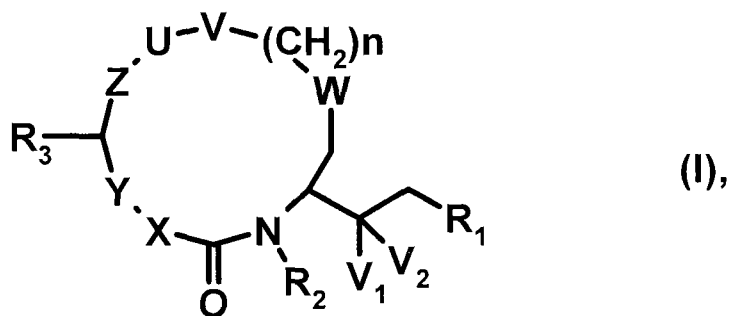
用作 BACE 抑制剂的大环化合物

[57] 摘要

本发明涉及新的游离碱形式或酸加成盐形式的式(I)的大环化合物,其中所有的变量如说明书中所定义,还涉及它们的制备、它们作为药物的用途以及包含它们的药物。



1. 游离碱形式或酸加成盐形式的下式化合物,



其中

R_1 为 $(CH_2)_k N(R_a)R_b$, 其中

k 为 0、1 或 2;

R_a 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1 λ^*6^* -二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2 λ^*6^* -异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ^*6^* -苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2 λ^*6^* -苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1 λ^*6^* -苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2 λ^*6^* -苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萘-5-基或 1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萘-5-基基团, 且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基, 其中

(a) 所述 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子, 其不是与带有 R_a 的氮原子相连接的环碳原子, 任选地被选自 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 -N(R_c)- 的环杂原子所替换, 其中

R_c 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C_{1-4}) 烷基,

(b) 所述 (C_{3-8}) 环烷基被 1 至 4 个取代基取代, 所述的取代基独立

地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷基亚磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧代-1 λ^6 -二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧代-2 λ^6 -异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ^6 -苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧代-1,2,3,4-四氢-2 λ^6 -苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧代-3,4-二氢-1H-1 λ^6 -苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧代-3,4-二氢-2H-2 λ^6 -苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萘-5-基或1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萘-5-基基团, 以及

(c) 所述 (C_{3-8}) 环烷基任选地在两个相邻的环碳原子上被两个取代基所取代, 所述取代基与其所连接的两个相邻的环碳原子一起构成 (C_{3-8}) 环烷基基团, 其中

(i) 由此形成的 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子, 其不是任选地连接着所述的两个取代基的那两个相邻的环碳原子, 任选地被选自-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R_d)-的环杂原子所替换, 其中

R_d为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C_{1-4}) 烷基, 以及

(ii) 由此形成的 (C_{3-8}) 环烷基任选的被1至4个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷基亚磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、非芳族杂环基、

非芳族杂环基(C₁₋₄)烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1λ*6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2λ*6*-异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢-异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢-萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2λ*6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1λ*6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2λ*6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萘-5-基或1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萘-5-基基团；

R₂ 为氢或(C₁₋₈)烷基；

R₃ 为氢、(C₁₋₈)烷基或任选地被取代的(C₁₋₈)烷基 OC(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基 OC(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、芳基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、杂芳基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基 C(=O)NH、芳基 C(=O)NH、芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、杂芳基 C(=O)NH 或杂芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH 基团；

U 为键、CF₂、CF₂CF₂、CHF、CHFCHF、环丙-1,2-亚基、(C₁₋₃)亚烷基氧基、(C₁₋₃)亚烷基氨基、(C₁₋₈)亚烷基、NR_e 或芳环或杂芳环，该环任选地被卤素、(C₁₋₈)烷氧基、羟基或(C₁₋₈)烷基取代，其中 Z 和 V 彼此在邻位或间位，其中

R_e 为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₇)环烷基；

V 为 CH=CH、环丙-1,2-亚基、CH₂CH(OH)、CH(OH)CH₂ 或 CR_fR_fCR_fR_f，其中每个 R_f 独立的为氢、氟或(C₁₋₈)烷基；

V₁ 为氢，并且

V₂ 为羟基，

或者

V₁ 和 V₂ 一起形成氧代；

W 为(C₁₋₈)亚烷基、O、S、S(=O)₂、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、N(R_g)C(=O)、C(=O)NR_g 或 NR_g，其中

R_g 为氢或(C₁₋₈)烷基；

X为任选地被取代的芳环或杂芳环,其中Y和C(=O)NR₂彼此在间位;

Y为键、O、S(=O)₂、S(=O)₂NR_h、N(R_h)S(=O)₂、NR_h、C(R_h)OH、C(=O)NR_h、N(R_h)C(=O)、C(=O)N(R_h)O或ON(R_h)C(=O),其中

R_h为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₈)环烷基;

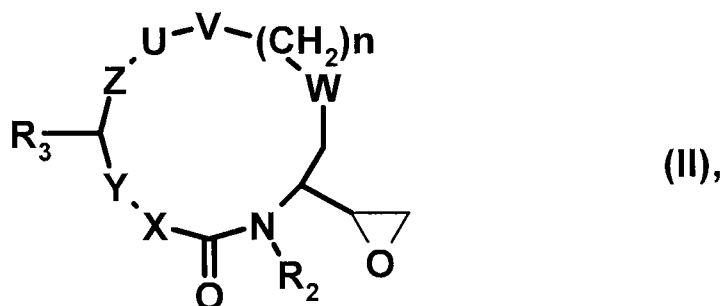
Z为O、CH₂、CF₂、CHF、CH=CH、环丙-1,2-亚基或键;并且

n为0至5,

包括在大环中的环原子数目为14、15、16或17。

2. 制备如权利要求1所定义的游离碱形式或酸加成盐形式的式I化合物的方法,该方法包括下列步骤:

a) 为了制备其中R₁为N(R_a)R_b、V₁为氢且V₂为羟基的式I化合物,将下式的化合物,



其中R₂、R₃、U、V、W、X、Y、Z和n如式I所定义,

与式HN(R_a)R_b (III)的化合物反应,其中R_a和R_b如式I所定义,或者

b) 在催化剂例如钨、钨或钨络合物存在下,通过将合适的开链前体化合物进行转化而环化,在各种情况下,所述的开链两端都具有碳碳双键,

在各种情况下,随后任选地将所得化合物还原、氧化或进行其他官能化和/或将任选的存在的任何保护基团除去,

并将由此获得的游离碱或酸加成盐形式的式I化合物回收。

3. 如权利要求1所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式I化合物,其用作药物。

4. 如权利要求1所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式I

化合物，其用于治疗与 β -淀粉样蛋白产生和/或聚集有关的神经或血管病症。

5. 药物组合物，其包含作为活性成分的如权利要求 1 所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物以及药用载体或稀释剂。

6. 如权利要求 1 所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物作为治疗与 β -淀粉样蛋白产生和/或聚集有关的神经或血管病症的药物的用途。

7. 如权利要求 1 所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物在制备治疗与 β -淀粉样蛋白产生和/或聚集有关的神经或血管病症的药物中的用途。

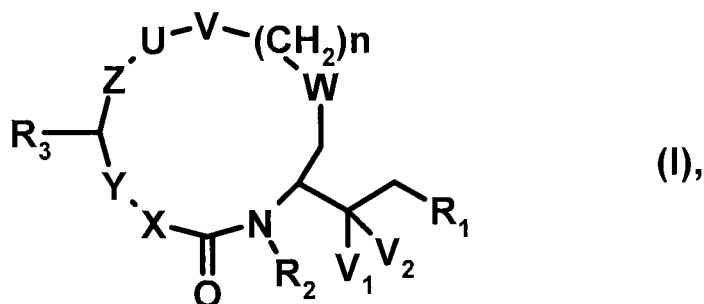
8. 在需要此类治疗的个体中治疗与 β -淀粉样蛋白产生和/或聚集有关的神经或血管病症的方法，该方法包括向所述个体施用治疗有效量的如权利要求 1 所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物。

9. 组合产品，其包括治疗有效量的如权利要求 1 所定义的游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物以及第二药物，它们用于同时或先后给药。

用作 BACE 抑制剂的大环化合物

本发明涉及新的大环化合物、它们的制备、它们作为药物的用途以及包含它们的药物。

更具体而言，本发明涉及游离碱形式或酸加成盐形式的下式化合物，



其中

R_1 为 $(CH_2)_kN(R_a)R_b$ ，其中

k 为 0、1 或 2；

R_a 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1 λ^6 -二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2 λ^6 -异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ^6 -苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2 λ^6 -苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1 λ^6 -苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2 λ^6 -苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萜-5-基或 1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萜-5-基基团，且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基，其中

(a) 所述 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子(其不是与带有 R_a 的氮原子相连接的环境碳原子)任选地被选自 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 -N(R_c)-的

环杂原子所替换, 其中

R_c 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基,

(b) 所述 (C_{3-8}) 环烷基被 1 至 4 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷基硫基、 (C_{1-4}) 烷基亚磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基 (C_{1-4}) 烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧代-1 λ^6 -二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧代-2 λ^6 -异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ^6 -苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧代-1,2,3,4-四氢-2 λ^6 -苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧代-3,4-二氢-1H-1 λ^6 -苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧代-3,4-二氢-2H-2 λ^6 -苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萘-5-基或 1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萘-5-基基团, 以及

(c) 所述 (C_{3-8}) 环烷基任选地在两个相邻的环碳原子上被两个取代基所取代, 所述取代基与其所连接的两个相邻的环碳原子一起构成 (C_{3-8}) 环烷基基团, 其中

(i) 由此形成的 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子(其不是任选地连接着所述的两个取代基的那两个相邻的环碳原子)任选地被选自-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R_d)-的环杂原子所替换, 其中

R_d 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基或杂芳基 (C_{1-4}) 烷基, 以及

(ii) 由此形成的 (C_{3-8}) 环烷基任选的被 1 至 4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基

基(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₄)烷硫基、(C₁₋₄)烷基亚磺酰基、(C₁₋₄)烷基磺酰基、(C₁₋₄)烷基羰基、(C₁₋₄)烷基羰基氧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、(C₁₋₄)烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的(C₁₋₈)烷基、(C₃₋₈)环烷基、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基、芳基、芳基(C₁₋₄)烷基、杂芳基、杂芳基(C₁₋₄)烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基(C₁₋₄)烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1λ*6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2λ*6*-异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢-异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢-萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2λ*6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1λ*6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2λ*6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢-苯并[b]氧杂萘-5-基或1,3,4,5-四氢-苯并[c]氧杂萘-5-基基团；

R₂ 为氢或(C₁₋₈)烷基；

R₃ 为氢、(C₁₋₈)烷基或任选地被取代的(C₁₋₈)烷基 OC(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基 OC(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、芳基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、杂芳基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基 C(=O)NH、芳基 C(=O)NH、芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、杂芳基 C(=O)NH 或杂芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH 基团；

U 为键、CF₂、CF₂CF₂、CHF、CHFCHF、环丙-1,2-亚基、(C₁₋₃)亚烷基氧基、(C₁₋₃)亚烷基氨基、(C₁₋₈)亚烷基、NR_e 或芳环或杂芳环，该环任选地被卤素、(C₁₋₈)烷氧基、羟基或(C₁₋₈)烷基取代，其中 Z 和 V 彼此在邻位或间位，其中

R_e 为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₇)环烷基；

V 为 CH=CH、环丙-1,2-亚基、CH₂CH(OH)、CH(OH)CH₂ 或 CR_fR_fCR_fR_f，其中每个 R_f 独立的为氢、氟或(C₁₋₈)烷基；

V₁ 为氢，并且

V₂ 为羟基，

或者

V_1 和 V_2 一起形成氧代;

W 为 (C_{1-8}) 亚烷基、 O 、 S 、 $S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $N(R_g)C(=O)$ 、 $C(=O)NR_g$ 或 NR_g , 其中

R_g 为氢或 (C_{1-8}) 烷基;

X 为任选地被取代的芳环或杂芳环, 其中 Y 和 $C(=O)NR_2$ 彼此在间位;

Y 为键、 O 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)_2NR_h$ 、 $N(R_h)S(=O)_2$ 、 NR_h 、 $C(R_h)OH$ 、 $C(=O)NR_h$ 、 $N(R_h)C(=O)$ 、 $C(=O)N(R_h)O$ 或 $ON(R_h)C(=O)$, 其中

R_h 为氢、 (C_{1-8}) 烷基或 (C_{3-8}) 环烷基;

Z 为 O 、 CH_2 、 CF_2 、 CHF 、 $CH=CH$ 、环丙-1,2-亚基或键; 并且

n 为 0 至 5,

包括在大环中的环原子数目为 14、15、16 或 17。

例如, 因为在式 I 化合物中可以存在一个或一个以上的不对称碳原子, 所以相应的式 I 化合物可以以纯的光学活性形式存在, 或者以光学异构体混合物的形式存在, 例如以外消旋混合物的形式存在。所有的纯光学异构体以及其所有混合物(包括外消旋混合物)均为本发明的构成部分。

式 I 的化合物可以以游离碱形式或酸加成盐形式存在。所有这类游离化合物和盐均为本发明的构成部分。

式 I 的化合物可以以互变异构体形式存在, 所有这类互变异构体均为本发明的构成部分。

卤素指氟、氯、溴或碘。

烷基、环烷基或非芳族的杂环基团上任选的取代基可以是 1-4 个独立选自下列的基团: 羟基、羟基 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、氰基、氧代、 (C_{3-7}) 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基 (C_{1-4}) 烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的杂芳基 (C_{1-4}) 烷基。

在苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异

二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧代-1 λ *6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧代-2 λ *6*-二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧代-1,2,3,4-四氢-2 λ *6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧代-3,4-二氢-1H-1 λ *6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧代-3,4-二氢-2H-2 λ *6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘-5-基、1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂萘-5-基、芳基或杂芳基基团上或者在芳环或杂芳环上的任选的取代基可以是1-4个、特别是1-3个独立地选自下列的基团：羟基、(C₁₋₈)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基、S(=O)₂(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₇)环烷基、(C₃₋₇)环烷基(C₁₋₄)烷基、氰基、硝基、三氟甲基、卤素、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的氮甲酰基。

任选地被取代的芳基或杂芳基或者芳环或杂芳环也可带有1-3个作为任选取代基的选自下列的基团：苄氧基、苯氧基、S(=O)₂NH₂、N(H)S(=O)₂(C₁₋₃)烷基、羧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、(C₁₋₄)烷基氮甲酰基、(C₁₋₄)烷基羰基氧基、(C₁₋₄)烷基羰基、羟基-(C₁₋₄)烷基和任选地被取代的氨基。

氨基基团上的任选的取代基可以是1或2个独立地选自下列的基团：(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、芳基(C₁₋₄)烷氧基羰基和杂芳基(C₁₋₄)烷氧基羰基。

氮甲酰基上的任选的取代基可以是1或2个选自(C₁₋₄)烷基和(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基的基团。

芳基或芳环是萘基，优选为苯基。它也可以与环烷基或杂芳环稠合(例如，形成喹啉基或吲哚基基团)。

杂芳基或杂芳环为芳香族5元或6元环，其中1、2或3个环原子是独立地选自O、N和S的杂原子，例如噻唑基、嘧啶基，或优选噁唑基、异噁唑基或吡啶基。它也可以与环烷基或芳环或杂芳环稠合(例如，形成喹啉基或吲哚基基团)。

非芳族杂环基基团为非芳族 5 或 6 元环结构, 其环结构中 1、2 或 3 个环原子为独立地选自环氮原子、环氧原子和环硫原子的环杂原子, 例如吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基或吗啉基。

任何具有多于 1 个碳原子的非环状的含碳基团是直链或支链的。

除非另有定义, 含碳基团、部分或分子含有 1-8 个、优选 1-6 个、优选 1-4 个、优选 1 或 2 个碳原子。

在优选的实施方案中, 本发明涉及游离碱形式或酸加成盐形式的式 I 化合物, 其中

(1) R_1 为 $(CH_2)_kN(R_a)R_b$, 其中

k 为 0、1 或 2;

R_a 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基- (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1 λ^*6^* -二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2 λ^*6^* -异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ^*6^* -苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2 λ^*6^* -苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1 λ^*6^* -苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2 λ^*6^* -苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘-5-基或 1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂萘-5-基基团; 并且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基, 其中

(a) 所述 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子(其不是与带有 R_a 的氮原子相连接的环碳原子)任选地被选自 -O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和 -N(R_c)- 的环杂原子所替换, 其中

R_c 为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基- (C_{1-4}) 烷基,

(b) 所述 (C_{3-8}) 环烷基被 1 至 4 个取代基取代, 所述的取代基

独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷基亚磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基- (C_{1-4}) 烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧化-1 λ *6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧化-2 λ *6*-异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧化-1,2,3,4-四氢-2 λ *6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧化-3,4-二氢-1H-1 λ *6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧化-3,4-二氢-2H-2 λ *6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘-5-基或1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂萘-5-基基团，并且

(c) 所述 (C_{3-8}) 环烷基任选地在两个相邻的环碳原子上被两个取代基所取代，所述取代基与其所连接的两个相邻的环碳原子一起构成 (C_{3-8}) 环烷基基团，其中

(i) 由此形成的 (C_{3-8}) 环烷基的一个环碳原子(其不是任选地连接着所述的两个取代基的那两个相邻的环碳原子)任选地被选自-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R_d)-的环杂原子所替换，其中 R_d为氢或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基或杂芳基- (C_{1-4}) 烷基，以及

(ii) 由此形成的所述 (C_{3-8}) 环烷基任选地被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷基亚磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基磺酰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基、 (C_{1-4}) 烷基羰基氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基、 (C_{1-4}) 烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基、芳基、芳基 (C_{1-4}) 烷基、杂芳基、杂芳基- (C_{1-4}) 烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基 (C_{1-4}) 烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡

喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧代-1 λ *6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧代-2 λ *6*-异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧代-1,2,3,4-四氢-2 λ *6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧代-3,4-二氢-1H-1 λ *6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧代-3,4-二氢-2H-2 λ *6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘-5-基或 1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂萘-5-基基团；

优选-(CH₂)_kN(R_a)R_b，其中

k 为 0；

R_a 为氢；并且

R_b 为(C₃₋₈)环烷基基团，所述(C₃₋₈)环烷基被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷氧基、(C₁₋₄)烷硫基、(C₁₋₄)烷基亚磺酰基、(C₁₋₄)烷基磺酰基、(C₁₋₄)烷基羰基、(C₁₋₄)烷基羰基氧基、(C₁₋₄)烷氧基羰基、(C₁₋₄)烷氧基羰基氧基以及任选地被取代的(C₁₋₈)烷基、(C₃₋₈)环烷基、(C₃₋₈)环烷基(C₁₋₄)烷基、芳基、芳基(C₁₋₄)烷基、杂芳基、杂芳基-(C₁₋₄)烷基、非芳族杂环基、非芳族杂环基(C₁₋₄)烷基、苯并二氢吡喃-4-基、异苯并二氢吡喃-4-基、二氢苯并噻喃-4-基、异二氢苯并噻喃-4-基、1,1-二氧代-1 λ *6*-二氢苯并噻喃-4-基、2,2-二氧代-2 λ *6*-异二氢苯并噻喃-4-基、1,2,3,4-四氢喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[e][1,2]噻嗪-4-基、2,2-二氧代-1,2,3,4-四氢-2 λ *6*-苯并[c][1,2]噻嗪-4-基、1,1-二氧代-3,4-二氢-1H-1 λ *6*-苯并[c][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,2-二氧代-3,4-二氢-2H-2 λ *6*-苯并[e][1,2]氧硫杂环己二烯-4-基、2,3,4,5-四氢苯并[b]氧杂萘-5-基或 1,3,4,5-四氢苯并[c]氧杂萘-5-基基团；

优选-(CH₂)_kN(R_a)R_b，其中

k 为 0；

R_a 为氢；并且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基基团, 所述 (C_{3-8}) 环烷基基团被任选地被取代的芳基或杂芳基基团单取代;

优选 $-(CH_2)_k N(R_a)R_b$, 其中

k 为 0;

R_a 为氢; 并且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基基团, 所述 (C_{3-8}) 环烷基基团被任选地被取代的苯基、吡啶基或异噁唑基基团单取代;

优选 $-(CH_2)_k N(R_a)R_b$, 其中

k 为 0;

R_a 为氢; 并且

R_b 为 (C_{3-8}) 环烷基基团, 所述 (C_{3-8}) 环烷基基团被苯基、吡啶基或异噁唑基基团单取代, 所述苯基、吡啶或异噁唑基被卤素或 (C_{1-8}) 烷基单取代;

优选 $-(CH_2)_k N(R_a)R_b$, 其中

k 为 0;

R_a 为氢; 并且

R_b 为 (C_{3-6}) 环烷基基团, 所述 (C_{3-6}) 环烷基基团(优选在 1 位)被苯基、吡啶基或异噁唑基基团单取代, 所述苯基、吡啶基或异噁唑基被卤素或 (C_{1-7}) 烷基单取代;

优选 $-(CH_2)_k N(R_a)R_b$, 其中

k 为 0;

R_a 为氢; 并且

R_b 为环丙基, 所述环丙基(优选在 1 位)被苯基、吡啶基或异噁唑基基团单取代, 所述苯基、吡啶基或异噁唑基被卤素或 (C_{1-6}) 烷基单取代;

(2) R_2 为氢或 (C_{1-8}) 烷基;

优选为氢;

(3) R_3 为氢、 (C_{1-8}) 烷基或任选地被取代的 (C_{1-8}) 烷基 $OC(=O)NH$ 、 (C_{3-8}) 环烷基 $OC(=O)NH$ 、 (C_{3-8}) 环烷基 (C_{1-4}) 烷基 $OC(=O)NH$ 、芳基 (C_{1-4}) 烷基

OC(=O)NH、杂芳基(C₁₋₄)烷基 OC(=O)NH、(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、(C₃₋₈)环烷基 C(=O)NH、芳基 C(=O)NH、芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH、杂芳基 C(=O)NH 或杂芳基(C₁₋₄)烷基 C(=O)NH 基团；

优选为氢；

(4) U 为键、CF₂、CF₂CF₂、CHF、CHFCHF、环丙-1,2-亚基、(C₁₋₃)亚烷基氧基、(C₁₋₃)亚烷基氨基、(C₁₋₈)亚烷基、NR_e或芳环或杂芳环，所述环任选地被卤素、(C₁₋₈)烷氧基、羟基或(C₁₋₈)烷基取代，其中 Z 和 V 彼此在邻位或间位，其中 R_e为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₇)环烷基；

优选为键或(C₁₋₃)亚烷基氧基；

(5) V 为 CH=CH、环丙-1,2-亚基、CH₂CH(OH)、CH(OH)CH₂ 或 CR_fR_fCR_fR_f，其中每个 R_f独立的为氢、氟或(C₁₋₈)烷基；

优选为 CH₂CH₂；

(6)

V₁ 为氢，并且

V₂ 为羟基

或者

V₁ 和 V₂ 一起形成氧代；

优选 V₁ 为氢并且 V₂ 为羟基；

(7) W 为(C₁₋₈)亚烷基、O、S、S(=O)₂、C(=O)、C(=O)O、OC(=O)、N(R_g)C(=O)、C(=O)NR_g 或 NR_g，其中 R_g为氢或(C₁₋₈)烷基；

优选为(C₁₋₈)亚烷基；

优选为(C₁₋₄)亚烷基；

优选为 CH(CH₃)；

(8) X 为任选地被取代的芳环或杂芳环，其中 Y 和 C(=O)NR₂彼此在间位；

优选为任选地被取代的苯基或吡啶基环，所述任选的取代基独立地选自卤素、(C₁₋₈)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基、杂芳基和 N,N-二[(C₁₋₄)烷基]氨基羰基；

优选为被单取代的苯基或吡啶基环,所述取代基选自卤素、(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₄)烷氧基(C₁₋₄)烷基、噁唑基和 N,N-二[(C₁₋₄)烷基]氨基羰基;

(9) Y 为键、O、S(=O)₂、S(=O)₂NR_h、N(R_h)S(=O)₂、NR_h、C(R_h)OH、C(=O)NR_h、N(R_h)C(=O)、C(=O)N(R_h)O 或 ON(R_h)C(=O), 其中 R_h 为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₈)环烷基;

优选为 O 或 NR_h, 其中 R_h 为氢、(C₁₋₈)烷基或(C₃₋₈)环烷基;

优选为 O 或 NH;

(10) Z 为 O、CH₂、CF₂、CHF、CH=CH、环丙-1,2-亚基或键;

优选为 CH₂ 或 CH=CH;

(11) n 为 0-5;

优选为 0-3;

优选为 0 或 3;

(12) 包括大环中的环原子数目为 14、15、16 或 17;

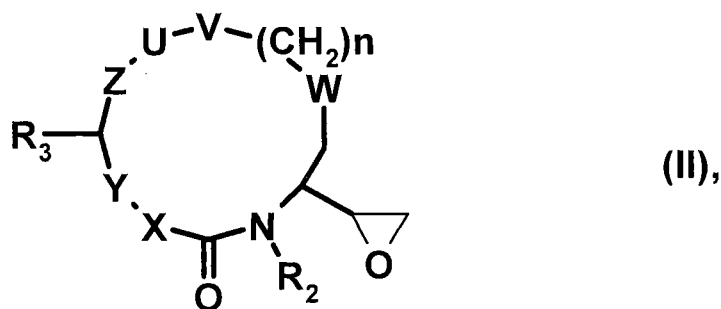
优选为 16。

优选的实施方案(1) - (12)是独立地、共同地或以任意组合或亚组合形式进行优选。

在特别优选的实施方案中,本发明涉及一种或多种在下文实施例中所描述的游离碱形式或酸加成盐形式的式 I 化合物。

另一方面,本发明涉及制备游离碱形式或酸加成盐形式的式 I 化合物的方法,该方法包括下列步骤:

a) 为了制备其中 R₁ 为 N(R_a)R_b、V₁ 为氢且 V₂ 为羟基的式 I 化合物,将下式的化合物,其中 R₂、R₃、U、V、W、X、Y、Z 和 n 如式 I 所定义,



与式 $\text{HN}(\text{R}_a)\text{R}_b$ (III) 的化合物反应, 其中 R_a 和 R_b 如式 I 所定义, 或者

b) 在催化剂存在下(例如钨、钨或钨络合物), 通过将合适的开链前体化合物进行转化而环化, 在各种情况下, 所述的开链两端都具有碳碳双键,

在各种情况下, 随后任选地将所得化合物还原、氧化或进行其他官能化和/或将任选的存在的任何保护基团除去, 并将由此获得的游离碱或酸加成盐形式的式 I 化合物回收。

反应可以根据常规方法进行, 例如按照实施例中所所述的方法。

反应混合物的后处理以及由此获得的化合物的纯化可以按照已知方法进行。

酸加成盐可以根据已知的方法从游离碱制备, 反之亦然。

式 I 化合物也可以通过其它常规方法进行制备, 所述方法也是本发明的另一些方面, 例如在实施例中所所述的方法。

式 II、III 和开链前体化合物(其在方法 b 中使用)的原料是已知的, 或者可以根据常规方法以已知化合物为原料进行制备, 例如实施例中所所述。

在体外和体内实验中, 游离碱形式或可药用的酸加成盐形式的式 I 化合物(在下文中一般称为“本发明物质”), 具有有价值的药理学性质, 因而可用作药物。

例如, 本发明物质为天冬氨酸蛋白酶抑制剂, 可以用于治疗与此类酶有关的症状、疾病或病症。特别的是, 本发明物质抑制 β -分泌酶, 因而抑制 β -淀粉样蛋白的产生并随后抑制其聚集为寡聚物和原纤维。

本发明物质对蛋白酶的抑制性质可通过下文中所述实验进行评价。

实验 1: 人 BACE 的抑制

在含有 0.1 %CHAPS 的 10-100 mM 乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中, 将重组 BACE(胞外结构域, 其在杆状病毒中表达并采用标准方法纯化)以 0.1-10 nM 的浓度与各种浓度的待测化合物在室温下一同温育 1 小时。加入衍生自 APP 序列并含有合适的荧光基团-猝灭剂对的合成的荧光猝灭肽底物, 使其终浓度为 1-5 μ M, 在适当的激发/发射波长下, 采用微孔板荧光光度计在 5-30 分钟内以 1 分钟的时间间隔记录荧光值的增加。以 BACE 活性的抑制百分率作为待测化合物浓度的函数来计算 IC₅₀ 值。

实验 2: 人 BACE-2 的抑制

在含有 0.1 %CHAPS 的 10-100 mM 乙酸盐缓冲液(pH 4.5)中, 将重组 BACE-2(胞外结构域, 其在杆状病毒中表达并采用标准方法纯化)以 0.1-10 nM 的浓度与各种浓度的待测化合物在室温下一同温育 1 小时。加入衍生自 APP 序列并含有合适的荧光基团-猝灭剂对的合成的肽底物, 使其终浓度为 1-5 μ M, 在适当的激发/发射波长下, 采用微孔板荧光光度计在 5-30 分钟内以 1 分钟的时间间隔记录荧光值的增加。以 BACE-2 活性的抑制百分率作为待测化合物浓度的函数来计算 IC₅₀ 值。

实验 3: 人组织蛋白酶 D 的抑制

在 pH 3.0-5.0 的甲酸钠或醋酸钠缓冲液中, 将重组的组织蛋白酶 D(其在杆状病毒中表达为组织蛋白酶原 D, 采用标准方法纯化并通过在 pH 3.7 的甲酸钠缓冲液中温育而活化)与各种浓度的待测化合物于室温下温育 1 小时。将 Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys(DNP)-D-Arg-NH₂ 的合成肽底物加入, 使终浓度为 1-5 μ M, 采用微孔板荧光光度计(325nm 激发, 400nm 发射)在 5-30 分钟内以 1 分钟的时间间隔记录荧光值的增加。以组织蛋白酶 D 活性的抑制百分率作为待测化合物浓度的函数来计算 IC₅₀ 值。

实验 4: 抑制细胞释放淀粉样肽 1-40

将中国仓鼠卵巢细胞用淀粉样前体蛋白的基因转染。将该细胞以每孔 8000 个细胞的密度涂布于 96 孔微量板中,并在含有 10%FCS 的 DMEM 细胞培养基中培养 24 小时。将待测化合物以各种浓度加至细胞中,在实验化合物存在下将该细胞培养 24 小时。收集上清液,采用三明治 ELISA 法测定淀粉样肽 1-40 的浓度。以淀粉样肽释放的抑制百分率作为待测化合物浓度的函数来计算化合物的效能。

在至少一种上述实验中,本发明物质在低于 50 μM 的浓度下显示活性。

具体而言,实施例 7 中所述的本发明物质在实验 1 中显示的 IC_{50} 值为 0.04 μM 。

由于本发明物质对蛋白酶的抑制特性,其可用于例如治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经和血管病症、疾病或症状,例如神经变性疾病、病症或症状,如阿尔茨海默病、唐氏综合征、记忆损害、认知损害、痴呆、淀粉样神经病、脑部炎症、神经外伤、脑外伤、血管淀粉样变性或具有淀粉样变性的脑出血,或由于 BACE-2 (β -位点 APP 裂解酶 2)或组织蛋白酶 D(其为胃蛋白酶型天冬氨酰蛋白酶和 β -分泌酶的接近的同系物)的抑制,以及 BACE-2 或组织蛋白酶 D 的表达与肿瘤细胞的致癌能力和转移能力的相关性,此类抑制剂可以用于抑制与肿瘤细胞有关的转移过程。

对于上述适应症,适宜的剂量将根据例如用作药物活性成分的化合物、宿主、给药的模式、病症、疾病或症状的性质和严重性或所需的疗效而变化。然而,通常在动物中获得满意效果的日剂量为约 0.1 至约 100mg/kg 动物体重,优选约 1 至约 50 mg/kg 动物体重。在大型哺乳动物(例如人类)中,推荐的施用本发明物质的日剂量范围约 0.5 至约 2000mg,优选约 2 至约 200mg,例如以每天至多 4 次的分份剂量或者以缓释形式给药。

本发明物质可以通过任何常规途径给药,尤其是经胃肠给药(优选口服,例如以片剂或胶囊的形式)或胃肠外给药(例如以可注射的溶液或悬浮液的形式)。

根据前述,本发明在另一方面也涉及用作药物的本发明物质,例如用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经或血管病症、疾病或症状,或用于抑制与肿瘤细胞有关的转移过程。

另一方面,本发明涉及本发明物质用作药物中活性药用成分的用途,例如,用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经或血管病症、疾病或症状,或用于抑制与肿瘤细胞有关的转移过程。

另一方面,本发明涉及包含作为活性药用成分的本发明物质以及至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物。此类组合物可以根据常规方法,例如通过将其组分混合来生产。单位剂型含有例如约 0.1 至约 1000mg、优选约 1 至约 500mg 的本发明物质。

本发明物质可以单独给药或者与至少一种其他活性药用成分联合应用,所述的其他活性成分能够例如有效治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经或血管病症、疾病或症状,或抑制与肿瘤细胞相关的转移过程。所述药物组合可以是单位剂型的形式,每个单位剂型可以含有预定剂量的至少两种活性成分以及至少一种可药用载体或稀释剂。或者,药物组合可以是在一个包装中分别含有至少两种活性成分的形式,例如,可以是适合于同时或分别施用至少两种活性成分的包装或给药装置,其中这些活性成分单独配置。另一方面,本发明涉及所述的药物组合。

另一方面,本发明涉及本发明物质在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经或血管病症、疾病或症状,或用于抑制与肿瘤细胞有关的转移过程。

另一方面,本发明涉及在需要此类治疗的个体中治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白的产生或聚集起到作用的神经或血管病症、疾病或症状或抑制与肿瘤细胞有关的转移过程的方法,该方法包括向此类患者施用有效量的本发明物质。

下列实施例用来阐述本发明,并不限制本发明的范围。

实施例

缩写

AcCN	乙腈
AcOH	乙酸
aq.	水溶液
b.p.	沸点
BINAP	(±)-1,1'-联萘-2,2'-二基-双-(二苯基膦)
Boc	叔-丁氧基羰基
Cbz-Cl	氯甲酸苄基酯
conc.	浓的
DBU	二氮杂双环十一碳烯
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMPU	N,N'-二甲基亚丙基脲
DMSO	二甲基亚砷
EDC.HCl	1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐
ES	电喷雾
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Grubbs II	
催化剂	[1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基]二氯代(苯基-亚甲基)-(三环己基膦)钨
h	小时
¹ H-NMR	质子核磁共振谱

HOBt	羟基苯并三唑
HPLC	高压液相色谱
LC	液相色谱
LDA	二异丙基酰胺锂
m.p.	熔点
MeOH	甲醇
min	分钟
MS	质谱
NH ₃	13.4N 氨水溶液
PPTS	吡啶鎓-对甲苯磺酸盐
R _f	保留因子(薄层色谱)
rt	室温

SK-CC02-A 2-(二甲基氨基)二茂铁-1-基-氯化钨(II)二降冰片基膦复合物

TBME	叔丁基甲基醚
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

实施例 1: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-17-甲氧基甲基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

a) (1S,3R)-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-庚-6-烯基氨基盐酸盐

将 709mg (2.32mmol) 的 [(1S,3R)-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-庚-6-烯基]-氨基甲酸叔丁基酯在 5ml DCM 中的溶液冷却至 0°C, 加入 7.0ml 的 5M HCl 的 Et₂O 溶液(35mmol)。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂, 获得浅褐色粉末状的所需产物(566mg), 其不需进一步纯化即用于下一步骤。

MS (LC/MS): 205.9 = [MH]⁺。

b) {3-[(1S,3R)-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-庚-6-烯基氨基甲酰基]-5-甲氧基甲基-苯基}-戊-4-烯基-氨基甲酸苄基酯

向用冰冷却的 1.23g (3.2mmol) 的 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(A2)、693mg (4.48mmol) 的 HOBt.H₂O、0.559ml (3.2mmol) DIPEA 和 775mg (3.2mmol) 的 1(S)-(2-氯-1(S)-羟基-乙基)-3(R)-甲基-庚-6-烯基盐酸盐的 16ml DCM 溶液中加入 751mg (3.84mmol) EDC.HCl。混合物在室温下搅拌 17 小时。冰浴冷却后加入 10.5ml 的 1.0M HCl, 分层。有机相用 1 M 碳酸氢钾和水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱(甲苯/EtOH 97/3)纯化, 得到黄色固体的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.15 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 4H), 5.78-5.66 (m, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.97-4.80 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.65-1.38 (m, 5H), 1.35-1.17 (m, 3H), 0.83 (d, 3H)。

c) (E/Z)-(10R,12S)-12-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-14-氧代-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),6,15,17-四烯-2-甲酸苄基酯

于 1 小时内将 1.18g (2.07mmol) 的 {3-[(1S,3R)-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-庚-6-烯基氨基甲酰基]-5-甲氧基甲基-苯基}-戊-4-烯基-氨基甲酸苄基酯的 10.4ml DCM 溶液滴加到在回流下的 88mg Grubbs II 催化剂的 207ml DCM 溶液中。混合物再回流 30 分钟, 加入 0.62ml 的丁基乙烯基醚, 继续搅拌 30 分钟。混合物加载到硅胶柱上, 色谱分离(DCM 到 DCM/MeOH 98/2), 获得褐色泡沫状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.13 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 5.49-5.27 (m, 2H), 5.19 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.12-1.89 (m, 4H), 1.71-1.38 (m, 5H), 1.34-1.19 (m, 3H), 0.74 (d, 3H)。

d) (10R,12S)-12-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

在 330mg 的 10%Pd/C 存在下,在氢气气氛中,将 895mg (1.65mmol) (E/Z)-(10R,12S)-12-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-14-氧代-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),6,15,17-四烯-2-甲酸苄基酯的 16.5ml EtOH 溶液在室温下搅拌 4 小时。滤出催化剂,蒸发滤液。残余物溶于 50ml EtOH/DCM (90/10)中,在 330mg 的 10%Pd/C 存在下,在氢气气氛中,室温下搅拌 3 小时。滤出催化剂,蒸发滤液。残余物用硅胶色谱(DCM/MeOH 99/1 到 98/2)纯化,获得灰色固体状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.99 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.97-5.90 (m, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.58-1.17 (m, 12H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。

e) (10R,12S)-17-甲氧基甲基-10-甲基-12-(S)-环氧乙基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

于 0°C 下向 323mg (0.78mmol)的(10R,12S)-12-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮的 1.6ml THF 溶液中滴加 1.6ml 1M 氢氧化钠水溶液,将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。加入 15.7ml 半饱和的氯化铵水溶液,混合物用 DCM 萃取。合并的有机层用水洗涤,硫酸钠干燥,蒸发获得无色固体的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.09 (d, 1H), 6.79 (br s, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.99-5.92 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.71-1.09 (m, 13H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.83 (d, 3H)。

f) (10R,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

将 79mg (0.2mmol) (10R,12S)-17-甲氧基甲基-10-甲基-12-(S)-环氧乙基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮和 145mg (0.76mmol) 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺在 0.66ml DCM 和 0.1ml DMF 中的溶液加热至 80°C。DCM 蒸发后,继续搅拌 8 小时。将反应混合物溶于 MeOH 中,通过制备型 HPLC 纯化 (Xterra RP18, 19x150 mm, 5 μ m, 10-100%AcCN (20min), 25ml/min)。粗产物接着用制备型硅胶薄层色谱(DCM/MeOH 90/10)纯化,得到无色固体。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.93-5.87 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.58-1.11 (m, 15H), 1.22 (s, 9H), 1.01-0.90 (m, 3H), 0.82 (d, 3H)。

实施例 1a: (10R,12S)-12-((R)-2-{1-[5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-基]-环丙基氨基}-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

标题化合物按实施例 1 类似地制备,在步骤 f)中采用 1-[5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-基]-环丙基胺(结构单元 C5)替换 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C1)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.92 (d, 1H), 6.80 (br s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.91 (dd, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.56-1.15 (m, 12H), 1.07-0.89 (m, 5H), 0.87 (s, 9H), 0.81 (d, 3H)。

实施例 2: (10R,12S)-12-((R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基)-10-甲基-17-噁唑-2-基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 1 所述相似的制备, 在步骤 b) 采用 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-噁唑-2-基-苯甲酸(结构单元 A3)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.26 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.59-1.11 (m, 15H), 1.18 (s, 9H), 1.04-0.91 (m, 3H), 0.84 (d, 3H)。

实施例 3: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10-甲基-17-噁唑-2-基-2-氧杂-13-氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 1 所述相似的制备, 在步骤 b) 采用 3-噁唑-2-基-5-戊-4-烯氧基-苯甲酸(结构单元 A4)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.26 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.14-3.93 (m, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.60-1.11 (m, 15H), 1.17 (s, 9H), 1.04-0.92 (m, 3H), 0.84 (d, 3H)。

实施例 4: (10R,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10-甲基-14-氧代-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-17-甲酸二甲基酰胺

标题化合物根据实施例 1 所述相似的制备, 在步骤 b) 中采用 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸(结构单元 A5)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2), 在步骤 f) 中采用 1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基胺(结构单元 C3)代替 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环

丙基胺(结构单元 C1)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.98 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.12-6.06 (m, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 3H), 2.95 (br s, 3H), 2.89 (br s, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.68-1.18 (m, 16H), 1.24 (s, 9H), 1.01-0.83 (m, 4H), 0.81 (d, 3H)。

实施例 4a: (10R,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-10-甲基-14-氧代-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-17-甲酸二甲基酰胺

标题化合物根据实施例 1 所述相似的制备,在步骤 b)中采用 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸(结构单元 A5)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.11-6.06 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 3H), 2.94 (br s, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 1.72-1.11 (m, 16H), 1.22 (s, 9H), 1.02-0.89 (m, 4H), 0.82 (d, 3H)。

实施例 5: (10R,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-10-甲基-14-氧代-2-氧代-13-氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-17-甲酸二甲基酰胺

标题化合物根据实施例 1 相似的制备,在步骤 b)中采用 N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸(结构单元 A6)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.25 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.08-3.91 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.85 (s, 3H),

2.67-2.51 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.57-1.11 (m, 15H), 1.20 (s, 9H), 1.02-0.90 (m, 3H), 0.82 (d, 3H)。

实施例 5a: (10R,12S)-12-[(R)-2-[1-(5-溴-吡啶-3-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-10-甲基-14-氧代-2-氧杂-13-氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-17-甲酸二甲基酰胺

标题化合物根据实施例 1 相似的制备,在步骤 b)中采用 N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸(结构单元 A6)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2),在步骤 f)中采用 1-(5-溴-吡啶-3-基)-环丙基胺(结构单元 C4)代替 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C1)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.46-8.43 (m, 2H), 8.17 (d, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 4.71 (d, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.09-3.91 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.71-2.66 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.69-1.18 (m, 15H), 1.07-0.93 (m, 4H), 0.83 (d, 3H)。

实施例 6: (10R,12S)-17-氯-12-[(R)-1-羟基-2-[1-(4-异丙基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-乙基]-10-甲基-2-氧杂-13,18-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 1 相似的制备,在步骤 b)中采用 2-氯-6-戊-4-烯氧基-异烟酸(结构单元 A7)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2),在步骤 f)中采用 1-(4-异丙基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C2)代替 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C1)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.46 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.57-4.49 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 1.77-1.11 (m, 16H), 1.14 (d, 6H), 1.02-0.93 (m, 4H), 0.83

(d, 3H).

实施例 7: (10R,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基-10-甲基-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 1 相似的制备, 在步骤 b) 中采用 3-甲氧基-5-戊-4-烯基氨基-苯甲酸(结构单元 A8)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.68-2.53 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.56-1.11 (m, 15H), 1.23 (s, 9H), 1.02-0.89 (m, 3H), 0.82 (d, 3H)。

实施例 8: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

a) ((1S,3S)-5-烯丙基氧基-3-甲基-1-(S)-环氧乙基-戊基)-氨基甲酸叔丁酯

向用冰预冷的 3.71g (11mmol) 的[(1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-戊基]-氨基甲酸叔丁基酯(结构单元 B1)的 22ml THF 溶液中滴加 22ml 1M 氢氧化钠水溶液(22mmol), 溶液变混浊。加入 11ml MeOH 后, 将透明的反应混合物在 0°C 下搅拌 2.5 小时。混合物用 220ml 半饱和的氯化铵水溶液稀释, 蒸发有机溶剂, 残余溶液用 DCM 萃取。合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。产物为褐色油状物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 100°C): 6.27 (d, 1H), 5.92-5.82 (m, 1H), 5.24-5.07 (m, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 2.81-2.78 (m,

1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.44-1.26 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86 (d, 3H)。

b) ((1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-3-甲基-戊基)-氨基甲酸叔丁基酯

向 1.65g (5.5mmol)的((1S,3S)-5-烯丙基氧基-3-甲基-1-(S)-环氧乙基-戊基)-氨基甲酸叔丁基酯的 27.5ml EtOH 溶液中加入 1.46g (7.72mmol)的 1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基胺(结构单元 C3), 加热混合物至 50°C 持续 44 小时。蒸发溶剂, 残余物通过两步连续的硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 60/40), 获得浅褐色油状的标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.32 (br s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 2H), 4.48 (d, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.56-1.23 (m, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 0.92-0.81 (m, 4H), 0.79 (d, 3H)。

c) ((2R,3S,5S)-7-烯丙基氧基-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-5-甲基-庚基)-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄基酯

向 886mg (1.81mmol)的((1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-3-甲基-戊基)-氨基甲酸叔丁基酯的 14.5ml DCM 溶液中加入 0.295ml (1.99mmol)氯甲酸苄基酯, 将混合物搅拌 2 小时。随后每 30 分钟加入 0.054ml (0.38mmol)氯甲酸苄基酯(3 次)。最后一次添加后 30 分钟将反应混合物冷却至 0°C, 加入 22ml 2M 的氨水溶液, 分层, 水相用 DCM 萃取。合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 90/10 到 80/20), 获得无色油状的标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 121°C): 7.30-7.19 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.91-5.82 (m, 2H), 5.24-5.03 (m, 3H), 4.29 (d, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.65-1.13 (m, 7H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.86 (d, 3H)。

d) ((2R,3S,5S)-7-烯丙基氧基-3-氨基-2-羟基-5-甲基-庚基)-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄基酯盐酸盐

向用冰预冷的 2.05g (3.29mmol)的((2R,3S,5S)-7-烯丙基氧基-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-5-甲基-庚基)-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄基酯的 25ml DCM 溶液中加入 4.75ml (33.7mmol) 7.1M HCl 的 Et₂O 溶液, 将混合物搅拌 4 小时, 同时使之加温至室温。蒸发溶剂获得微黄色泡沫状的标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 121°C): 7.69 (br s, 3H), 7.29-7.11 (m, 8H), 6.91-6.88 (m, 1H), 5.93-5.82 (m, 1H), 5.25-5.02 (m, 4H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.61 (d, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.64-1.20 (m, 6H), 1.24 (s, 9H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.87 (d, 3H)。

e) 烯丙基-{3-[1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-((R)-2-{苄氧羰基-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基}-1-羟基-乙基)-3-甲基-戊基氨基甲酰基]-5-甲氧基甲基-苯基}-氨基甲酸苄基酯

向用冰预冷的 587mg (1.05mmol)的((2R,3S,5S)-7-烯丙基氧基-3-氨基-2-羟基-5-甲基-庚基)-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄基酯盐酸盐、410mg(1.15mmol)的 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(A2)和 227mg(1.47mmol)的 HOBt.H₂O 在 6ml DCM 的溶液中加入 0.183ml (1.05mmol) DIPEA 和 246mg (1.26mmol) EDC.HCl, 室温下搅拌混合物 17 小时。反应混合物用 1ml EtOH 稀释, 用 1M 碳酸氢钾水溶液、0.5 M 盐酸水溶液和半饱和的氯化钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 蒸发, 残余物用硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 95/5 到 55/45), 获得微黄色树脂状产物。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO, 121°C): 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.31-7.18 (m, 11H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 5.91-5.77 (m, 2H), 5.18-5.02 (m, 8H), 4.47 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.69-1.35 (m, 6H), 1.29-1.17 (m, 1H), 1.20 (s, 9H),

1.09-1.03 (m, 1H), 0.88 (d, 3H).

f) (E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-{苄氧羰基-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基}-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-14-氧代-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),4,15,17-四烯-2-甲酸苄基酯

将 774mg (1.0mmol)的烯丙基-{3-[1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-((R)-2-{苄氧羰基-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基}-1-羟基-乙基)-3-甲基-戊基氨基甲酰基]-5-甲氧基甲基-苯基}-氨基甲酸苄基酯的 10ml DCM 溶液在 30 分钟内滴加到回流条件下的 42mg [1,3-二-(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷亚基]-二氯代(苯基亚甲基)-(三环己基膦)钨(Grubbs II 催化剂)的 80ml DCM 溶液中。通过 TLC 控制反应, LCMS 显示无原料剩余, 将丁基乙烯基醚加入, 持续搅拌 30 分钟。反应混合物蒸发至体积为 10ml, 加载到硅胶柱上, 色谱分离(环己烷/EtOAc 80/20 到 40/60), 获得无色泡沫状的产物。

MS (ES⁺): 832.5 = [M+H]⁺

g) (10S,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

向 458mg (0.55mmol)的(E/Z)-(10S,12S)-12-((R)-2-{苄氧羰基-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基}-1-羟基-乙基)-17-甲氧基甲基-10-甲基-14-氧代-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),4,15,17-四烯-2-甲酸苄基酯的 10ml MeOH 溶液中加入 0.5ml 13.4N 氨水和 300mg 的拉尼镍, 将所述反应混合物在氢气气氛下搅拌 23 小时。滤除催化剂, 蒸发有机溶剂, 用 13.4N 氨水碱化水相, 用 DCM 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 蒸发。由于反应未完全, 将残余物溶于 100ml MeOH, 加入 15ml 13.4N 氨水溶液和 500mg 的拉尼镍, 将混合物在氢气气氛下搅拌 1.75 小时。按第一次氢化所述进行后处理之后, 将残余物用硅胶色谱纯化(EtOAc 到 EtOAc/EtOH 95/5), 获得无色泡沫状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.81 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (t, 1H), 4.54 (d, 1H),

4.27 (s, 2H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.59-3.24 (m, 9H), 3.26 (s, 3H), 2.94-2.84 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.49-1.21 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 0.98-0.87 (m, 3H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.80 (d, 3H)。

实施例 9: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 8 类似的制备, 在步骤 b) 中采用 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C1)代替 1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基胺(结构单元 C3), 在步骤 g 中, 在乙醇中用拉尼镍将双键氢化, 随后用 10% 的 Pd-C 的乙醇溶液除去 Cbz。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.95 (t, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.47-3.28 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 4H), 1.50-1.12 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 1.00-0.89 (m, 2H), 0.81 (d, 3H)。

实施例 10: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 8 类似的制备, 在步骤 e) 中采用 2-烯丙基氨基-6-甲氧基甲基-异烟酸(结构单元 A10)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2), 在步骤 g 中, 在乙醇中用拉尼镍氢化双键, 随后用 10% 的 Pd-C 的乙醇溶液去除 Cbz。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 120°C): 7.57 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.19-6.15 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.47-3.33 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 2H),

1.85-1.71 (m, 2H), 1.68-1.26 (m, 8H), 1.29 (s, 9H), 0.99-0.86 (m, 4H), 0.84 (d, 3H)。

实施例 11: (10S,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10,17-二甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

a) (10S,12S)-2-乙酰基-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10,17-二甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 8 类似的制备, 在步骤 e) 中采用 2-(乙酰基-烯丙基-氨基)-6-甲基-异烟酸(结构单元 A9)代替 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸(结构单元 A2), 在步骤 g) 中用拉尼镍在乙醇中氢化双键和去除 Cbz。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.26 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.61-1.29 (m, 8H), 1.23 (s, 9H), 0.96-0.79 (m, 4H), 0.77 (d, 3H)。

b) (10S,12S)-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10,17-二甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮

向 69mg (0.12mmol) 的 (10S,12S)-2-乙酰基-12-{(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基}-10,17-二甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),15(19),16-三烯-14-酮的 5ml EtOH 溶液中加入 0.6ml 2M 氢氧化钠水溶液, 搅拌混合物, 加热至 60°C、2 小时。反应混合物用 30ml 水稀释, DCM 萃取, 有机层用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过制备型硅胶薄层色谱纯化(DCM/MeOH/NH₃ 90/9/1)获得无色树脂状物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 120°C): 7.49 (d, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H),

7.17-7.13 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.07-6.02 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.56-3.29 (m, 5H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.68-1.23 (m, 8H), 1.29 (s, 9H), 0.99-0.85 (m, 4H), 0.83 (d, 3H)。

实施例 12: (10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-10,17-二甲基-7-氧杂-2,13,18-三氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),15,17-三烯-14-酮

标题化合物根据实施例 11 类似的制备, 在步骤 b) 中采用 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺(结构单元 C1)代替 1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基胺(结构单元 C3), 按实施例 8) 的合成方法在步骤 g) 中用拉尼镍在乙醇中氢化双键和去除 Cbz。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H) 6.62-6.57 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.69-2.52 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.84-1.58 (m, 4H), 1.49-1.13 (m, 7H), 1.23 (s, 9H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.81 (d, 3H)。

实施例 13: (E/Z)-(10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),4,15(19),16-四烯-14-酮

向 250mg (0.3mmol) 的 (E/Z)-(10S,12S)-12-[(R)-2-{苄氧羰基-[1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基]-氨基}-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-14-氧代-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(19),4,15,17-四烯-2-甲酸苄基酯的 5ml DCM 溶液中加入 0.88ml(6.0mmol) 碘代三甲基硅烷, 反应混合物搅拌 10 分钟, 再过 30 分钟后加入 3ml MeOH。加入 13.4N 氨水溶液和水后, 混合物用 DCM 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物溶于甲醇, 通过制备型 HPLC 纯化(Xterra RP18, 19x150 mm, 5 μm, 10-100%AcCN

(20 min), 25ml/min), 获得无色固体。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.70 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.16 (t, 1H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 2H), 1.58-1.20 (m, 5H), 1.23 (s, 9H), 0.94-0.77 (m, 4H), 0.82 (d, 3H)。

实施例 13a: (E/Z)-(10S,12S)-12-[(R)-2-[1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基氨基]-1-羟基-乙基]-17-甲氧基甲基-10-甲基-7-氧杂-2,13-二氮杂-二环[13.3.1]十九-1(18),4,15(19),16-四烯-14-酮

标题化合物根据实施例 9 类似的制备,在步骤 g)中采用实施例 13 中所述条件,随后用制备型薄层色谱纯化(DCM/MeOH/NH₃ = 90/9/1)。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.27 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.15-3.77 (m, 4H), 3.61-3.46 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.74-2.64 (m, 2H), 1.65-1.11 (m, 7H), 1.28 (s, 9H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.87 (d, 3H)。

结构单元 A1: 3-(烯丙基-苄氧羰基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸

a) 3-羟基甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯

将 5-硝基间苯二甲酸单甲酯(22.5g, 100mmol, 1 当量)和三乙胺(16.7ml, 120mmol, 1.2 当量)溶于 THF (200ml)中,在 0°C 下搅拌。在 30 分钟内加入氯甲酸异丙酯的甲苯溶液(140ml, 1N 在甲苯中的溶液, 140mmol, 1.4 当量)。于 0°C 下搅拌 90 分钟后,将反应混合物倒入冰和 0.1M 的盐酸水溶液中,随后用 TBME 稀释。分离有机层,硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶于 300ml THF 中,室温下搅拌。将硼氢化钠(12.5g, 330mmol, 3.3 当量)溶于 100ml 冰水中,在 15 分钟内加入。室温下搅拌反应物 1 小时,随

后混合物用 TBME 和水稀释。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

b) 3-甲氧基甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯

将 3-羟基甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯(8.0g, 37.9mmol, 1 当量)溶于 80ml DMF 中。在 0°C 下加入氢化钠(2.15 g, 49.3mmol, 1.3 当量)。室温下搅拌该混悬液 30 分钟，随后加入碘甲烷(4.57ml, 49.3mmol, 1.3 当量)。室温下搅拌反应物 3 小时，随后加入 1M 的 HCl 和 TBME 猝灭反应。有机层用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用柱色谱纯化(采用比例为 1: 3 的 EtOAc/己烷)获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.52 (s, 3H)。

c) 3-苄氧羰基氨基-5-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯

将 3-甲氧基甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯(3.80g, 16.9mmol, 1 当量)溶于 EtOH (80ml)中。加入二水合二氯化锡(1.58 g, 7mmol, 7 当量)，反应物加热至 75°C、90 分钟，将反应混合物用 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液稀释，分离有机层，硫酸钠干燥，过滤并浓缩获得残余物。将粗产物溶于 THF 中，向反应混合物中加入 CbzCl (0.4ml, 1.30mmol, 1.2 当量)，随后加入碳酸氢钠水溶液。室温下搅拌反应混合物 1 小时。有机层用 EtOAc 稀释后分离，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用柱色谱纯化(采用 EtOAc/己烷，比例为 1: 4)获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.42 (s, 3H)。

d) 3-(烯丙基-苄氧羰基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯

将 3-苄氧羰基氨基-5-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯(1.98g, 6mmol, 1 当量)溶于 25ml DMF 中，向反应混合物中加入氢化钠(327mg, 55%, 7.5mmol, 1.25 当量)，0°C 下搅拌混合物 40 分钟。加入烯丙基溴(653 μ l, 7.5mmol, 1.25 当量)。

量), 反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。接着将混合物倒入冰水中, 用 EtOAc 萃取。分离有机层, 硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化(采用 EtOAc/己烷, 比例为 1: 4)获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.92-7.88 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.00-5.87 (m, 1H), 5.20-5.17 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.40 (s, 3H)。

e) 3-(烯丙基-苄氧羰基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸

将 3-(烯丙基-苄氧羰基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸甲酯(1.10g, 2.68mmol, 1 当量)溶于甲醇(40ml)和 1 N 的氢氧化锂水溶液(6ml)中。室温下搅拌反应物 1 小时。反应混合物随后用 1M HCl 水溶液和 DCM 稀释, 分离合并的有机溶剂, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.94 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.00-5.88 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 3.40 (s, 3H)。

结构单元 A2: 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-甲氧基甲基-苯甲酸

标题化合物根据结构单元 A1 的类似方法制备, 在步骤 d) 中采用 5-溴-戊-1-烯代替烯丙基溴。

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): 7.70 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.33-7.22 (m, 6H), 5.77-5.66 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 1.97 (q, 2H), 1.57-1.50 (m, 2H)。

结构单元 A3: 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-噁唑-2-基-苯甲酸

a) 3-硝基-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯

向 20g (87.9mmol) 的 5-硝基间苯二甲酸单甲基酯在 300ml 甲苯的混悬液中加入 300μl DMF 和 12.93ml (175.9mmol) 亚硫酸氯, 反应混合物在 80°C 下搅拌 7 小时。浓缩反应混合物获得白色晶体。将所述晶体溶于 200ml 环丁酮中, 随后加入 13.4g (194mmol) 三唑, 接着加入 12.3g (88.0mmol) 碳酸

钾。反应混合物在 90°C 下搅拌 16 小时。随后过滤反应混合物，用乙醚和 0.1N 的 HCl 溶液稀释。有机层用水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物用柱色谱纯化(采用丙酮/己烷 1/6)获得产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.10 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)。

b) 3-硝基-5-噁唑-2-基-苯甲酸

将 3-硝基-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯(2.50g, 10.0mmol, 1 当量)溶于 MeOH (130ml)、THF (50ml)和水(40ml)中。加入氢氧化锂一水合物(3.25g, 76.7mmol, 7.69 当量)，室温下搅拌反应混合物过夜。所述反应混合物用 EtOAc 和 1 N HCl 水溶液稀释，有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩得到产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)。

c) 3-氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸

将 3-硝基-5-噁唑-2-基-苯甲酸(1g, 4.23mmol, 1 当量)溶于 MeOH (50ml)和 THF (25ml)的混合物中，加入钯/炭(100mg, Engelhard 4505)，在 1 巴的氢气中将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤反应混合物，浓缩获得产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.20 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.70 (bs, 2H)。

d) 3-苄氧羰基氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸

将 3-氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸(800mg, 3.38mmol, 1 当量)混悬于 THF (50ml)中，加入苄氧甲酰氯(1.47ml, 50%, 4.40mmol, 1.3 当量)的甲苯溶液，随后加入饱和的碳酸氢钠水溶液。反应物在室温下搅拌 20 小时。加入 2N 的 HCl 水溶液和 EtOAc，分层。有机层用盐水洗涤，硫酸钠干燥，过滤并浓缩。残余物通过柱色谱纯化(采用 EtOAc/己烷/AcOH，比例为 50/49/1)获得产物。

MS: 339 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 337 ($\text{M}-\text{H}$)⁺。

e) 3-苄氧羰基氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯

于 0°C 下向亚硫酸氯(2.11ml, 28.7mmol, 7 当量)在 MeOH(20ml)和 THF(10ml)中的溶液中缓慢加入 3-苄氧羰基氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸(1.4g, 4.10mmol, 1 当量)的 MeOH 溶液(10ml)。搅拌反应混合物 20 小时, 随后用 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液稀释。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得产物。

MS: 353 (M+H)⁺, 351 (M-H)⁺

f) 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯

将 0.2g (0.57mmol) 3-苄氧羰基氨基-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯、0.158mg (1.14mmol)碳酸钾和 0.17ml (1.14mmol) 5-溴-1-戊烯在 3ml DMF 中的混合物搅拌 16 小时。加入水, 混合物用 EtOAc 萃取。有机相用水洗涤, 硫酸钠干燥, 硅胶色谱(己烷/EtOAc 4:1)纯化。

MS(ES⁺): 421 = [M+H]⁺

g) 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-噁唑-2-基-苯甲酸

用 15.7ml 1N 的氢氧化钠处理 3.3g (7.87mmol)的 3-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-5-噁唑-2-基-苯甲酸甲酯的 30ml MeOH 溶液。当原料消失后混合物用 1N HCl (pH 3)中和, DCM 萃取。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并蒸发。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 5H), 5.83-5.72 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.03-4.95 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H)。

结构单元 A4: 3-噁唑-2-基-5-戊-4-烯氧基-苯甲酸

a) 5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸二甲基酯

向 5-羟基-间苯二甲酸二甲基酯的 200ml 丙酮溶液中加入 17.97g (130mmol)碳酸钾和 12.51ml (17.88g, 120mmol)的 5-溴-1-戊烯, 将混合物加热回流 16 小时。再次加入 6.25 (8.94g, 60mmol) 5-溴-1-戊烯和 9.67g (70mmol)碳酸钾, 继续回流 8 小时。向混合物中加入 130ml DCM、130ml

1M HCl, 分层。水相用 DCM 萃取, 合并的有机层用半饱和的氯化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 蒸发获得微黄色油状产物, 其不需进一步纯化即用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.06-4.96 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.18 (q, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H)。

b) 5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸单甲基酯

于 0°C 下向 20.6g (74mmol) 5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸二甲基酯的 243ml THF/MeOH(1/2)溶液中加入 81ml (81mmol) 的 1M 氢氧化钠水溶液, 混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 室温下搅拌 2 小时。加入 85ml 1M 的 HCl, 将反应混合物酸化至 pH 3, 蒸发有机溶剂。残余溶液用 TBME 和 DCM 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH 98/2 到 80/20), 获得无色固体状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 8.04 (t, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (q, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H)。

c) N-(2,2-二甲氧基-乙基)-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯

向 6.61g (25mmol) 5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸单甲基酯的 250ml DCM 溶液中加入 2.41ml (3.56g, 27.5mmol) 草酰氯和 0.01ml DMF, 混合物在室温下搅拌 4 小时。于 0°C 下加入 3.06ml (2.98 g, 27.5mmol) 氨基乙醛缩二甲醇的 50ml DCM 溶液, 随后加入 165ml 1M 碳酸钠水溶液, 继续在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 125ml 饱和的氯化钠水溶液, 分层, 水相用 DCM 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH 99/1 到 95/5), 获得无色油状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO): 8.74 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.51 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.28 (s, 6H), 2.19 (q, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H)。

d) N-(2-氧代-乙基)-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯

向 5.2g (14.8mmol) N-(2,2-二甲氧基-乙基)-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯的 29.6ml THF 溶液中加入 14.8ml 2M HCl, 混合物在室温下搅拌 7 小时, 随后在 50°C 搅拌 30 分钟。室温下加入 150ml DCM, 分层, 水相用 DCM 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发。得到粘稠油状的产物, 其不需进一步纯化即用于下一步骤。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 9.51 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 2.19 (q, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H)。

e) 3-噁唑-2-基-5-戊-4-烯氧基-苯甲酸甲酯

向 4.71g (14.8mmol) N-(2-氧代-乙基)-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯的 220ml AcCN 溶液中加入 7.36g (29.5mmol) 六氯乙烷、7.86g (29.5mmol) 三苯基膦和 4.23ml (4.15g, 59.1mmol) 吡啶, 混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 450ml DCM 和 300ml 饱和的氯化钠水溶液后分层, 水层用 DCM 萃取, 合并的有机层用硫酸钠干燥, 蒸发。残余物用硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 90/10), 获得无色油状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.25 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.07-4.97 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.20 (q, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

f) 3-噁唑-2-基-5-戊-4-烯氧基-苯甲酸

于 0°C 下向 1.37g (4.77mmol) 3-噁唑-2-基-5-戊-4-烯氧基-苯甲酸甲酯的 20.8ml THF/MeOH (1/1)溶液中加入 5.2ml 1M 氢氧化钠水溶液, 搅拌混合物 72 小时, 升至室温。蒸发有机溶剂, 残余水溶液用 TBME 洗涤, 加入 1M 的 HCl 酸化至 pH2, 用 DCM/EtOH(80/20)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 蒸发获得无色固体状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 13.37 (br, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 2.19 (q, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H)。

结构单元 A5: 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸

a) 5-苄氧羰基氨基-间苯二甲酸单甲基酯

将 5-硝基间苯二甲酸单甲基酯(50g, 220mmol, 1 当量)溶于 650ml MeOH 和 350ml THF 的混合物中。加入 3g 的 Pd/C, 反应物在 1 巴的氢气下氢化过夜。接着过滤反应混合物, 浓缩获得胺的粗产物, 其随后溶解于 THF (200ml)和碳酸氢钠水溶液(400ml)的混合物中。向该反应混合物中加入 CbzCl (62ml, 50%的甲苯溶液, 184mmol, 0.9 当量), 随后搅拌 1 小时。加入 CbzCl (31ml, 50%的甲苯溶液, 92mmol, 0.45 当量), 搅拌反应物过夜。析出的白色固体用水和乙醚洗涤, 获得产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dms $-\text{d}_6$): 8.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

b) 5-苄氧羰基氨基-N,N-二甲基-间苯二甲酸甲酯

向 10ml 亚硫酸氯中加入 3.29g (9.99mmol) 5-苄氧羰基氨基-间苯二甲酸单甲基酯, 将混合物加热回流 1 小时, 蒸发过量的亚硫酸氯, 将残余物溶解于 20ml DCM 中。于 0°C 下滴加 1.36g (30mmol)二甲胺的 30ml THF 溶液, 随后在室温下搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加入 80ml DCM 和 100ml 半饱和的氯化铵水溶液。分层, 水层用 DCM 萃取, 合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残余物用硅胶色谱纯化 2 次(环己烷/EtOAc 80/20 至 EtOAc), 获得无色油状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d $-\text{DMSO}$): 10.13 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (br s, 3H), 2.86 (br s, 3H)。

c) 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸甲酯

于 0°C 下向 803mg (2.25mmol) 5-苄氧羰基氨基-N,N-二甲基-间苯二甲酸甲酯的 4.5ml DMF 溶液中加入 177mg (4.06mmol)氯化钠(60%, 在油中)和 0.412ml (519mg, 3.38mmol)的 5-溴-1-戊烯, 混合物加热至室温, 在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 45ml 甲苯和 45ml 饱和的氯化铵水溶液, 分层, 水层用甲苯萃取。合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并

蒸发。残余物用硅胶色谱纯化2次(环己烷/EtOAc 90/10-50/50), 获得无色树脂状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.86 (t, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 5.76-5.66 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (t, 2H), 2.97 (br s, 3H), 2.81 (br s, 3H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H)。

d) 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸

于 0°C 下向 509mg (1.20mmol) 5-(苄氧羰基-戊-4-烯基-氨基)-N,N-二甲基-间苯二甲酸甲酯的 7.2ml THF/MeOH (1/1)溶液中加入 1.8ml 1M 的氢氧化钠水溶液, 混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 1M 的 HCl, 将混合物酸化至 pH3, 蒸发有机溶剂。残余的水溶液用 DCM/EtOH(80/20)萃取, 合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥, 蒸发获得无色固体状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 13.32 (br, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.95-4.87 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.96 (br s, 3H), 2.81 (br s, 3H), 1.98 (q, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H)。

结构单元 A6: N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸

a) N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯

向 12.6ml 亚硫酸氯中加入 3.33g (12.5mmol) 5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸单甲基酯(见结构单元 A4), 混合物加热回流 1 小时, 蒸发过量的亚硫酸氯, 将残余物溶解于 26ml DCM 中。于 0°C 下滴加 1.72g (37.8mmol)二甲胺的 38ml THF 溶液, 随后在室温下搅拌混合物 1 小时。向反应混合物中加入 80ml DCM 和 100ml 半饱和的氯化铵水溶液。分层, 水层用 DCM 萃取, 合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化(DCM/MeOH 99.5/0.5 至 95/5), 获得无色油状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (br s,

3H), 2.88 (br s, 3H), 2.18 (q, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H)。

b) N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸

于 0°C 下向 2.2g (7.57mmol) N,N-二甲基-5-戊-4-烯氧基-间苯二甲酸甲酯的 16.6ml THF/MeOH (1/1)溶液中加入 8.3ml 1M 的氢氧化钠水溶液, 混合物在室温下搅拌 3 小时。加入 1M 的 HCl, 将混合物酸化至 pH3, 蒸发有机溶剂。残余的水溶液用 DCM 萃取, 合并的有机层用半饱和的氯化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 蒸发获得无色固体状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 13.18 (br, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.07-4.95 (m, 2H), 4.04 (t, 1H), 2.97 (br s, 3H), 2.88 (br s, 3H), 2.17 (q, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H)。

结构单元 A7: 2-氯-6-戊-4-烯氧基-异烟酸

向 2.35g (12.0mmol)的 2,6-二氯异烟酸在 25ml 4-戊烯-1-醇中的溶液中分批加入 1.1g (25.2mmol)氯化钠(55%), 混合物加热至 120°C、17 小时。再加入 314mg(7.2mmol)氯化钠(55%), 7 小时后, 于 120°C 加入 157mg (3.6mmol)氯化钠(55%), 继续在 120°C 下搅拌 16 小时。反应混合物冷却至室温后缓慢加入 192ml 水, 混合物用 TBME 萃取。水相用 15.6ml 4M HCl 酸化至 pH1, 用 EtOAc 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化(DCM/MeOH/NH₃ 85/13.5/1.5), 获得褐色泡沫状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 7.22 (s, 1H), 7.18 (br, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.90-5.76 (m, 1H), 5.07-4.93 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 2.15 (q, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H)。

结构单元 A8: 3-甲氧基-5-戊-4-烯基氨基-苯甲酸

a) 3-甲氧基-5-硝基-苯甲酸甲酯

向 12.82g (68.6mmol) 3-羟基-5-硝基苯甲酸的 70ml DMF 溶液中加入 28.7g(206mmol)粉末状碳酸钾, 混合物冷却至 0°C, 加入 9.46ml (151mmol)

碘甲烷。反应混合物加热至室温，继续搅拌 16 小时。加入 350ml 水，混合物用甲苯萃取。合并的有机层用水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发获得黄色固体状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.19 (dd, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.81 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)。

b) 3-氨基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

在 2.64g 的 10% Pd/C 存在下、在氢气气氛中，将 13.2g (61.0mmol) 3-甲氧基-5-硝基-苯甲酸甲酯的 915ml MeOH 溶液在室温下搅拌 3 小时。滤出催化剂，蒸发滤液获得无色固体状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 6.81 (t, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 3H)。

c) 3-甲氧基-5-戊-4-烯基氨基-苯甲酸甲酯

向 544mg (3.0mmol) 3-氨基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯的 30ml MeOH 溶液中加入 0.035ml (0.6mmol) 冰醋酸和 0.367ml (3.6mmol) 4-戊烯醛。室温下搅拌 15 分钟后将混合物冷却至 0°C ，加入 273mg (3.9mmol) 氰基硼氢化钠，继续搅拌 16 小时，使反应混合物升至室温。通过加入 1M HCl 将 pH 调节至 7，蒸发有机溶剂，混合物用 DCM 萃取。合并的有机层用半饱和的氯化铵溶液洗涤，硫酸钠干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化(DCM)，获得无色固体的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 6.79 (t, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.94 (t, 1H), 5.89-5.79 (m, 1H), 5.06-4.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 2.12 (q, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H)。

d) 3-甲氧基-5-戊-4-烯基氨基-苯甲酸

于 0°C 下向 420mg (1.68mmol) 3-甲氧基-5-戊-4-烯基氨基-苯甲酸甲酯的 11ml THF/MeOH (1/1) 溶液中加入 3.7ml (3.7mmol) 1M 氢氧化钠的水溶液，搅拌 16 小时，并使混合物升温至室温。通过加入 1M HCl 调节 pH 至 3，蒸发有机溶剂，混合物用 DCM 萃取。合并的有机层用半饱和的氯化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，蒸发得到微黄色固体的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 12.64 (br s, 1H), 6.76 (t, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.26 (t, 1H), 5.88-5.77 (m, 2H), 5.05-4.94 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 2.10 (q, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H)。

结构单元 A9: 2-(乙酰基-烯丙基-氨基)-6-甲基-异烟酸

a) 2-(N'-亚异丙基-胍基)-6-甲基-异烟酸乙基酯

将 7.35g (42.86mmol) 2-氯-6-甲基-异烟酸、10.75g (250mmol) 水合胍和 10.7ml 4N 的氢氧化钠水溶液的混合物在 125°C 下搅拌 24 小时。蒸干混合物，用 35ml 水、35ml EtOH 和 50ml 丙酮溶解，搅拌 1 小时。再次浓缩混合物，在 20ml 亚硫酸氯的 200ml EtOH 溶液中回流。在 1.5 小时后冷却混合物，过滤。滤液用乙酸乙酯稀释，10% 碳酸氢钠水溶液洗涤。水相用 EtOAc/丙酮(4:1)萃取 3 次。合并的有机层用硫酸钠干燥，硅胶色谱分离 (EtOAc/己烷 = 1:2)，获得褐色油状物，其从 EtOH/水中结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.05 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.39 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。

b) 2-氨基-6-甲基-异烟酸乙基酯

在 25g 拉尼镍存在下，将 8.37g (35.6mmol) 2-(N'-亚异丙基-胍基)-6-甲基-异烟酸乙基酯的 150ml EtOH 溶液在 80°C、6 巴的氢气下氢化 11 个小时。冷却后，混合物用硅藻土过滤并蒸发。产物从 EtOH/水中重结晶，获得白色晶体。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.61 (br, 2H), 4.19 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。

c) 2-乙酰基氨基-6-甲基-异烟酸乙基酯

将 4.50g (25mmol) 2-氨基-6-甲基-异烟酸乙基酯、30ml 乙酸酐和 40ml 吡啶的混合物搅拌 60 小时。蒸发混合物，分离得到白色固体的标题化合物，不需进一步纯化即可使用。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.54 (s, 1H), 8.2 (br, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

d) 2-(乙酰基-烯丙基-氨基)-6-甲基-异烟酸

将 5.0g(22.5mmol)的 2-乙酰基氨基-6-甲基-异烟酸乙基酯、4.7g(33.7mmol)碳酸钾和 3.8ml(45mmol)烯丙基溴的混合物于 20ml DMF 中搅拌。15 小时后 TLC 分析显示反应未完全。加入烯丙基溴(1.9ml, 22.5mmol)、碳酸铯(7.3g, 22.5mmol)和碘化四丁基铵(8.3g, 22.5mmol), 将混合物搅拌 2 天。所述混合物用水稀释, 乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 硅胶色谱分离(梯度: 甲苯/TBME 8-2:1), 获得 5.79g 乙基酯, 其含 10% 不能分离的烯丙基酯。将产物溶于 50ml 甲醇中, 用 26.5ml 1N 的氢氧化钠水溶液处理。当原料消失后, 混合物用 1N 的 HCl(pH 3)中和, 乙酸乙酯萃取。蒸发产物, 从 MeOH 水溶液中结晶, 获得白色晶体状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.93-5.82 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

结构单元 A10: 2-烯丙基氨基-6-甲氧基甲基-异烟酸

a) 2-氯-6-甲基-1-氧-异烟酸

将 2-氯-6-甲基-异烟酸(6.86g, 40mmol, 1 当量)溶于 AcOH(40ml)中。向反应混合物中加入 2ml 过氧化氢(35%的水溶液), 于 95°C 下搅拌反应物 76 小时。在反应时间内, 按正常间隔加入 2ml 过氧化氢(35%的水溶液)共 5 次。浓缩反应混合物, 与甲苯共蒸发获得产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dmsO-d_6): 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 2.46 (s, 3H)。

b) 2-氯-6-羟基甲基-异烟酸

将 2-氯-6-甲基-1-氧-异烟酸(7.3g, 39mmol, 1 当量)溶于醋酸酐中, 将反应混合物在 100°C 搅拌 2 小时。随后将反应混合物冷却至 40°C, 在 2 小时内加入水(40ml)。浓缩混合物, 柱色谱纯化(采用 DCM/MeOH/AcOH, 比例为 360/39/1)获得乙酰化的产物。将所述乙酰化产物溶于 MeOH (50ml), 加入 2 N 氢氧化钠水溶液(25ml)。搅拌反应 4 小时, 随后用 2N HCl 稀释。浓缩混合物, 接着用 DCM 稀释。分离有机层, 硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得产物。

MS (ES⁻): 186 = [M-H]⁻.

c) 2-氯-6-甲氧基甲基-异烟酸

将 2-氯-6-羟基甲基-异烟酸(4.6g, 24.5mmol, 1 当量)溶于 100ml DMF 中。在 0°C 下加入氢化钠(3.53 g, 73.5mmol, 3 当量), 将反应混合物在 10°C 搅拌 1 小时, 随后在 15 分钟内加入碘甲烷(7.63ml, 123mmol, 5 当量)。将反应物在室温下搅拌 4 小时, 随后用 10ml 4N 的氢氧化钠水溶液猝灭反应。反应混合物随后用 4N 的盐酸稀释, 浓缩。残余物用 9/1 的 DCM/MeOH 稀释, 浓缩有机层。残余物通过柱色谱纯化(采用 DCM/EtOH/AcOH, 比例为 180/19/1)获得产物。

MS (ES⁺): 202 = [M+H]⁺.

d) 2-氯-6-甲氧基甲基-异烟酸叔丁基酯

将 2-氯-6-甲氧基甲基-异烟酸(3.48 g, 15.5mmol, 1 当量)溶于甲苯(60ml)中, 加热至 80°C。在 8 小时内分批加入 N,N-二甲基甲酰胺-二-叔丁基缩醛(7.53ml, 31mmol, 2 当量)。反应混合物随后用 TBME 稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到产物。

MS (ES⁺): 258 = [M+H]⁺

e) 2-烯丙基氨基-6-甲氧基甲基-异烟酸叔丁基酯

将 Pd(OAc)₂ (97mg, 0.42mmol, 0.05 当量)、(+/-)-BINAP(269mg, 0.42mmol, 0.05 当量)、叔丁醇钠(1.66g, 17mmol, 2 当量)和烯丙基胺(784mg, 12.7mmol, 1.5 当量)溶于甲苯(80ml)中, 在 50°C 搅拌 20 分钟。将 2-氯-6-甲氧基甲基-异烟酸叔丁基酯(1.38g, 5.4mmol, 1 当量)溶于甲苯(20ml)中, 在 50°C 下于 20 分钟内加入反应混合物中。在 50°C 搅拌反应物 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入冰和 TBME (200ml)中。加入 4g 氯化铵, 搅拌混合物 20 分钟。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.02-5.92 (m, 1H), 5.37-5.19 (m, 2H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.01-3.97 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

f) 2-烯丙基氨基-6-甲氧基甲基-异烟酸

将 2-烯丙基氨基-6-甲氧基甲基-异烟酸叔丁基酯(270mg, 0.97mmol, 1当量)溶于 4N HCl 的二噁烷溶液中(4.9ml)。反应物在室温搅拌 83 小时, 随后浓缩反应物, 与甲苯共蒸发获得产物。

MS (ES⁺): 223 = [M+H]⁺

结构单元 B1: [(1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-戊基]-氨基甲酸叔丁基酯

a) 4-烯丙基氧基-丁酸

将 13.77g (160mmol) γ -丁内酯和 40ml 4N 氢氧化钠水溶液回流 10 分钟并蒸发。残余白色固体在 80°C、高真空下干燥。产物用 200ml 无水 DMSO 溶解, 随后加入 6.3g (150mmol) 无水氯化锂和 12g (150mmol) 叔丁醇锂。在冰冷却下以一定速度加入 25.4ml (300mmol) 烯丙基溴, 该速度使反应物的温度不超过 35°C。搅拌混合物 3 小时, 加入 2N 的氢氧化钠水溶液(300ml)。搅拌 1 小时后, 用 100ml TBME 洗涤混合物, 用 6N 的 HCl 和冰酸化, EtOAc 萃取。有机相用水洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。蒸馏获得无色液体状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.00-5.87 (m, 1H), 5.30 (dt, 1H), 5.21 (dt, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.96 (q, 2H)。

b) (R)-3-((R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酰基)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮

在 -30°C 下, 向搅拌下的 13.78g(95.66mmol) 4-烯丙基氧基-丁酸的 400ml THF 溶液中加入 11.54g (95.66mmol) 新戊酰氯和 34.7ml (248.7mmol) 三乙胺。将混合物在 -20°C 下搅拌 1.5 小时, 加入 26.9g (95.66mmol) 的 (R)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮, 随后加入 4.66g (110mmol) 氯化锂。混合物搅拌过夜, 同时使温度缓慢升至 20°C。加入 10% 的氯化铵水溶液(300ml) 和 300ml TBME。有机相用 1N HCl、1N 的氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。残余物用 TBME/己烷溶解, 搅拌 1 小时后, 过滤除去 1.68g (R)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮。得到无色油状的产物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.53-7.30 (m, 10H), 5.95-5.85 (m, 1H),

5.41 (d, 1H), 5.26 (dt, 1H), 5.18 (dt, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.42 (t, 2H), 309-2.99 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 3H), 0.92 (d, 3H), 0.89 (d, 3H)。

c) (R)-3-((R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酰基)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮

于-70°C下, 历经30分钟向34.2g (84mmol)的(R)-3-((R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酰基)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮的250ml THF溶液中加入100ml (100mmol) 1M的六甲基二硅基氨基钠的THF溶液。混合物在-70°C搅拌1.5小时, 加入26.2ml (420mmol)碘甲烷。继续搅拌, 在不移去冷却浴的情况下, 混合物缓慢升温。2小时后TLC分析显示反应完全。将反应物倒入400ml 10%氯化铵水溶液和300ml TBME中。有机相用5%的柠檬酸洗涤并用水充分洗涤。除去所有溶剂后得到无色油状的(R)-3-((R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酰基)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮, 其纯度足够用于进一步转化。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.56-7.29 (m, 10H), 5.77-5.67 (m, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.15 (dt, 1H), 5.09 (dt, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.30 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 0.80 (d, 3H)。

d) (R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酸甲酯

于10°C下向36g (85.5mmol)的(R)-3-((R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酰基)-4-异丙基-5,5-二苯基-噁唑烷-2-酮在180ml THF和450ml MeOH中的溶液中加入35.7g (410mmol)无水溴化锂。5分钟后混合物变均匀, 加入13g (85.5mmol) DBU。5小时后在冷却条件下加入180ml 10%氯化铵水溶液和500ml水。过滤混合物, 滤饼用水和TBME洗涤。回收13.4g手性原料。滤液用TBME萃取2次, 合并的有机层用1N的HCl和盐水洗涤。产物用硫酸镁干燥, 在1mm Hg下蒸馏, 沸点40-41°C, 为无色液体。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.99-5.87 (m, 1H), 5.29 (dt, 1H), 5.20 (dt, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.21 (d, 3H)。

e) (R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁-1-醇

向回流下的 2.85g(75mmol)氢化铝锂在 100ml 乙醚的混悬液中滴加 12.9g (75mmol)的(R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁酸甲酯的 10ml 乙醚溶液。混合物在室温下搅拌 1 小时, 通过小心添加 2.9ml 水、2.9ml 4N 的氢氧化钠水溶液和 6.5ml 水去除过量的氢化铝锂。室温下搅拌 1 小时后, 过滤混合物并蒸发, 得到无色液体状的标题化合物, 其纯度足够用于进一步转化。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.00-5.89 (m, 1H), 5.32 (dt, 1H), 5.22 (dt, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.62-3.45 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 3H), 0.98 (d, 3H)。

f) 2-((S)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁基)-丙二酸二乙酯

于+10°C 下, 向 15.2g(105mmol)的(R)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁-1-醇的 150ml 无水吡啶溶液中分批加入 21.9g (115mmol)甲苯磺酰基氯。混合物在室温下搅拌过夜。过量的 TsCl 通过添加 0.5ml 水并搅拌 1 小时除去。混合物用 EtOAc 稀释, 5%的柠檬酸水溶液洗涤, 直到 TLC 分析显示所有的吡啶均已去除。随后用水洗涤(4x), 蒸发获得 28.35g 轻微带色的油状的粗的甲苯磺酸盐。该产物溶解于 10ml THF 中, 加入到搅拌下的丙二酸二乙酯钠溶液(由 21.6ml(142mmol)丙二酸二乙酯和 5.68g(142mmol, 60%, 在矿物油中)氢化钠在 100ml THF 中制备)中。向该均一溶液中加入 1g (2.7mmol)碘化四丁基铵和 35ml DMF。混合物在 75°C 下加热过夜。在反应过程中甲苯磺酸钠这种磺酸盐析出。冷却后混合物用 5%的氯化铵稀释, EtOAc 萃取。有机相用水洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。过量的丙二酸二乙酯通过高真空下蒸馏除去, 残余物用硅胶色谱纯化(EtOAc/己烷=1:20; 1:8 和 1:3), 获得无色油状的标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.00-5.89 (m, 1H), 5.29 (dt, 1H), 5.20 (dt, 1H), 4.22 (q, 4H), 3.99 (d, 2H), 3.48 (q, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.30 (t, 6H) 0.97 (d, 3H)。

g) (S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯

向 2.01g (87.4mmol)金属钠的 75ml EtOH 溶液中加入 25g (87.4mmol) 2-((S)-4-烯丙基氧基-2-甲基-丁基)-丙二酸二乙基酯。将混合物冷却至

-20°C, 加入 12.2ml 亚硝酸异戊酯(87.4mmol)。于-10°C 下搅拌混合物, 直至原料消失。加入水, 混合物用 2N 的 HCl 酸化至 pH5, EtOAc 萃取。有机相用硫酸钠干燥, 蒸发获得 18.2g 粗的(S)-6-烯丙基氧基-2-[(Z)-羟基亚氨基]-4-甲基-己酸乙基酯。中间体用 20g (306mmol) Zn 粉的 250ml AcOH 溶液处理。反应放热, 温度升至 45°C。混合物在室温下搅拌过夜, 经硅藻土过滤, 蒸发并立即用 23g 酸酐和 31ml 三乙胺处理。2 小时后混合物用 200ml 乙醇/水稀释, 搅拌 1 小时。混合物用 EtOAc 萃取, 有机相用 10% 的碳酸钠水溶液、5% 的柠檬酸水溶液和盐水洗涤。硅胶色谱(EtOAc/己烷 1:2; 1:1)分离后得到标题化合物的 1: 1 的非对映异构体混合物。

MS(ES⁺): 272 = [M+H]⁺

h) (2S,4S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯

在 pH 固定条件下, 用 160μl Alcalase Typ DX (Lot: PMNO466)处理 15.87g(58.48mmol)的(2S,4R/S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯在 pH7.5 的 60g 磷酸盐缓冲液中的混悬液。当转化到达 49.1%时, 将反应混合物调节至 pH8, 用 DCM 萃取。有机相用硫酸镁干燥, 减压除去溶剂, 获得黄色油状的非所需异构体。

(2R,4S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯

92.92% d.e. (HPLC Chiralpak AD-H 1192, 250x4.6mm, 5μl, 己烷/EtOH/MeOH 96/2/2, 1ml/min), 保留时间= 12.53min (2R,4S), 17.63min (2S,4S)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.00 (d, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.40-1.80 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.60 (q, 1H), 5.20 (dd, 2H), 5.90 (m, 2H), 6.10 (d, 1H)。

含有产物的水溶液不经进一步纯化直接用于下一步骤。

(2S,4S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯

Rf: (AcCN/EtOH/乙酸/H₂O = 70/20/5/5): 0.67。

i) (2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-氨基-4-甲基-己酸

向含有(2S,4S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯的水相中

加入 CoCl_2 至终浓度为 10^{-4}M 。加入 250mg Acylase Amano (Lot: ACV12502) 后于室温下搅拌混合物，直至(2S,4S)-2-乙酰基氨基-6-烯丙基氧基-4-甲基-己酸乙酯完全消失。该溶液不经进一步纯化即用于下一步骤。

Rf: (AcCN/EtOH/乙酸/ H_2O = 70/20/5/5): 0.21。

j) (2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-己酸

在 0°C 向(2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-氨基-4-甲基-己酸的水溶液中加入 100ml THF，随后加入 7.9g (57.1mmol)碳酸钠和 9.4g (43.7mmol) Boc_2O 。室温下搅拌过夜后，真空除去 THF，含水的反应混合物用 DCM 洗涤 3 次。将 PH 调节至 3，水溶液用 DCM 萃取。有机相用硫酸镁干燥，减压除去溶剂，获得无色油状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.00 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.80 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 4.00 (d, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.25 (m, 2H), 5.90 (m, 1H)。

k) (2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-己酸甲酯

将 5.3g (17.2mmol)的(2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-己酸的 17.2ml DMF 溶液冷却至 0°C ，加入 4.81g (34.5mmol)碳酸钾(粉末状)和 1.73ml (3.94 g, 27.7mmol)碘甲烷，将混合物搅拌 2.5 天，同时升至室温。加入 85ml 水后，混合物用甲苯萃取，有机层用水洗涤，硫酸钠干燥，蒸发获得无色油状的产物，其不经进一步纯化即用于下一步骤。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.19 (d, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.84 (d, 3H)。

l) [(1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-(2-氯-乙酰基)-3-甲基-戊基]-氨基甲酸叔丁基酯

将 315mg (1.00mmol)的(2S,4S)-6-烯丙基氧基-2-叔丁氧基羰基氨基-4-甲基-己酸甲酯的 10ml THF 溶液冷却至 -78°C ，加入 0.30ml (4.0mmol)氯碘甲烷。滴加 LDA(5.94ml, 5.0mmol)的 0.84M THF 溶液，期间反应混合物

温度维持在-73°C以下,混合物继续搅拌30分钟。小心地用1.1ml(19.2mmol)冰醋酸终止反应,期间温度维持在-65°C以下。在-78°C下搅拌15分钟后,将混合物升至0°C,加入15ml半饱和的氯化钠水溶液。混合物用TBME萃取,有机层用1M的碳酸氢钠水溶液和1M亚硫酸钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

MS (LC/MS): 355.8 = [M+Na]⁺

m) [(1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-((S)-2-氯-1-羟基-乙基)-3-甲基-戊基]-氨基甲酸叔丁基酯

将77mg (2.0mmol)硼氢化钠的22ml EtOH溶液冷却至-78°C,滴加粗的605mg (1.00mmol) [(1S,3S)-5-烯丙基氧基-1-(2-氯-乙酰基)-3-甲基-戊基]-氨基甲酸叔丁基酯的6ml EtOH溶液,期间维持内部温度在-75°C以下。继续在-78°C下搅拌30分钟,滴加4.0ml 0.5M的HCl,期间维持内部温度在-70°C以下。将混合物升至室温,pH调节至7,蒸发乙醇。残余物用EtOAc溶解,用半饱和的氯化钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。残余物用硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 90/10至80/20),获得浅褐色无定形固体的产物。

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 6.56 (d, 1H), 5.90-5.80 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 1.61-1.42 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 0.81 (d, 3H)。

下述化合物按照类似的已知方法从相应的腈类获得。所述腈类可从商业上获得,或可按照类似的已知方法制备。

结构单元 C1: 1-(4-叔丁基-吡啶-2-基)-环丙基胺

¹H-NMR (400 MHz, d6-DMSO): 8.26 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.21-1.16 (m, 2H), 0.95-0.91 (m, 2H)。

结构单元 C2: 1-(4-异丙基-吡啶-2-基)-环丙基胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.23 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 2.19-2.80 (m, 1H), 1.21 (d, 6H), 1.17 (q, 2H), 0.91 (q, 2H)。

结构单元 C3: 1-(3-叔丁基-苯基)-环丙基胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 7.40-7.37 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.10-1.06 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H)。

结构单元 C4: 1-(5-溴-吡啶-3-基)-环丙基胺

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8.42 (t, 2H), 7.94 (t, 1H), 1.01 (d, 4H)。

结构单元 C5: 1-[5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-基]-环丙基胺

a) (Z)-2-羟基-6,6-二甲基-4-氧代-庚-2-烯酸乙酯

在氮气气氛下，向冰冷却的乙醇钠(128.5g, 1.79mol)的 EtOH (2500ml) 溶液中加入 4,4-二甲基-戊烷-2-酮(195.0g, 1.71mol)。半个小时后，加入草酸二乙酯(231.5g, 1.71mol)。室温下搅拌 24 小时后，反应混合物用水稀释，用 6N 的盐酸水溶液酸化至 pH2.0。混合物浓缩至约 1L，DCM 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤，硫酸钠干燥，真空浓缩获得褐色液体的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 6.32 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.60 (t, 3H), 1.04 (s, 9H)。

b) 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲酸

向(Z)-2-羟基-6,6-二甲基-4-氧代-庚-2-烯酸乙酯(298.5g, 1.39mol)的 EtOH(1600ml)溶液中加入盐酸羟胺(106.5g, 1.53mol)，将所得溶液在室温下搅拌 24 小时。向反应物中加入 2N 氢氧化钠(1740ml, 3.48 mol)水溶液，所得溶液在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用 6N 的盐酸酸化，浓缩至约 3L，EtOAc(2000ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥并浓缩。所得固体用乙醚洗涤并干燥，获得产物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-} \text{d}_6$): 6.61 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 0.94 (s, 9H)。

c) 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲酸叔丁基酰胺

向 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲酸(125.4g, 0.685mol)在 THF (1500ml)和 MeCN(1500ml)的溶液中加入 HOBt (101.75g, 0.753mol)和 EDCI (144.3g, 0.753mol)。搅拌 30 分钟后,在氮气气氛下滴加叔丁基胺 (86.7ml, 0.821mol),室温下搅拌反应 1.5 小时。减压蒸发溶剂,残余物用 DCM(2000ml)溶解。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(500ml x 2),有机层用硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化(DCM),获得白色固体状的产物。

MS (LC/MS): 239 = [M+H]⁺

d) 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲腈

在氮气气氛下将 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲酸叔丁基酰胺(58.0g, 0.243mol)和氯化磷(III)(156ml, 1.70mol)的混合物在回流温度下加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温,浓缩除去过量的氯化磷(III)。残余物用 DCM 稀释(2000ml),并用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤(500ml x 2)。有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥并浓缩。残余物用硅胶色谱纯化(DCM/己烷 1/1),获得黄色液体的目的化合物。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.36 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 1.00 (s, 9H)。

e) 1-[5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-基]-环丙基胺

于-70°C下,向 5g (30.4mmol)的 5-(2,2-二甲基-丙基)-异噁唑-3-甲腈和 10.1ml (34.1mmol)异丙醇钛(IV)在 150ml 无水乙醚中的混合物中加入 22ml 乙基溴化镁(3M 的乙醚溶液, 66.0mmol)。反应混合物在 2 小时内加热至室温,加入 7.6ml(60.6mmol)三氟化硼-乙醚配合物,继续搅拌 1 小时。加入 90ml 1M 的盐酸水溶液和 450ml 乙醚,获得澄清的两相,用 300ml 10%的氢氧化钠水溶液处理。水相用乙醚萃取,合并的有机相用硫酸钠干燥,蒸发得到暗橙色油状物。经 C18-键洗脱柱(Varian)过滤后(采用 THF/MeCN),所述油用 HPLC 纯化(溶于 6ml 四氢呋喃中,进样 25 次, XBridge C18 柱, 19x150 mm, 5 μM, 梯度: 95% MeCN/水至 10% MeCN/水,含有 0.02% 的氢氧化铵)。将合并的产物流分浓缩,产物用 DCM 萃取,获得橙色固体

状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 5.50 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 1.80 (br s, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)。