



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102803226 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201180014536. 3

A61K 31/4164(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 03. 14

A61K 31/4178(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/5377(2006. 01)

2010-062155 2010. 03. 18 JP

A61P 7/02(2006. 01)

A61P 9/02(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 9/04(2006. 01)

2012. 09. 18

A61P 9/10(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 11/00(2006. 01)

PCT/JP2011/055953 2011. 03. 14

A61P 31/00(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 403/06(2006. 01)

W02011/115064 JA 2011. 09. 22

C07D 413/06(2006. 01)

(73) 专利权人 第一三共株式会社

(56) 对比文件

地址 日本东京都

WO 03061653 A1, 2003. 07. 31,

(72) 发明人 永田勉 井上雅大 芦田由香

CN 1620291 A, 2005. 05. 25,

野口研吾 小野诚

CN 1620291 A, 2005. 05. 25,

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

CN 1950357 A, 2007. 04. 18,

CN 1443173 A, 2003. 09. 17,

代理人 徐晶 庞立志

审查员 路畅

(51) Int. Cl.

C07D 233/64(2006. 01)

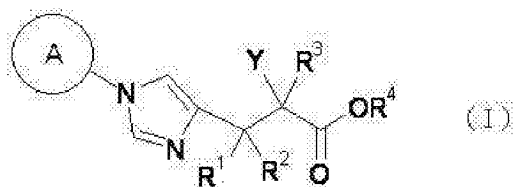
权利要求书7页 说明书105页 附图4页

(54) 发明名称

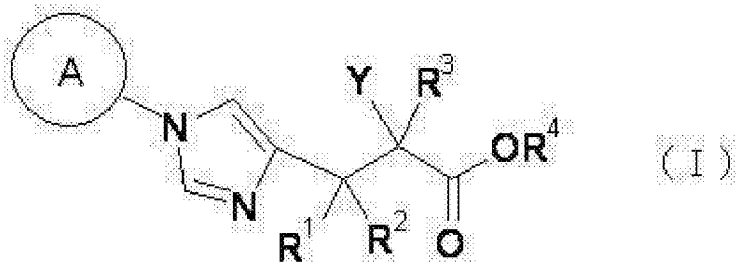
环烷基取代的咪唑衍生物

(57) 摘要

通式(I)(其中A表示任选被选自氟代基、羟基和/或C₁₋₆烷基的1-3个取代基取代的C₃₋₁₂环烷基;R¹、R²和R³各自独立地表示氢原子、氟代基或C₁₋₆烷基;R⁴表示氢原子或前药基团;Y表示-CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶,其中R⁵表示氢原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基和R⁶表示氢原子或前药基团)表示的化合物及其药学上可接受的盐表现出TAFI a-抑制活性,因此用作治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗死、深静脉血栓形成、肺栓塞等的药物。



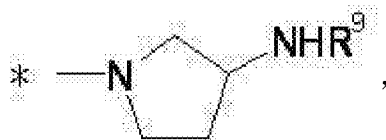
1. 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 A 是基团 $\ast - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{CH}_3$, 其中 $\ast$ 表示取代的位置; R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地

表示氢原子、氟或 C1-C6 烷基; R^4 表示氢原子或前药基团; 和

Y 表示基团: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$, 其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^6 表示氢原子或前药基团; $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$, 其中 R^7 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^8 表示氢原子或前药基团; 或

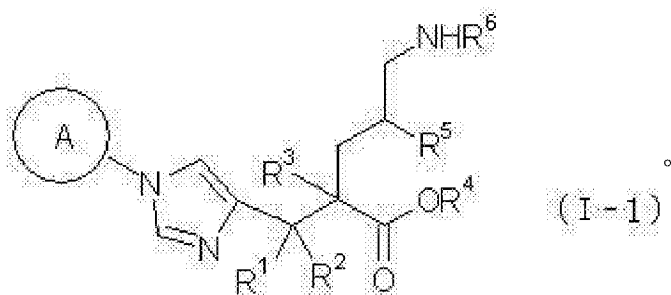


其中 R^9 表示氢原子或前药基团, 和 $\ast$ 表示取代的位置;

其中 R^4 表示的前药基团是 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基或可被一个芳基取代的 C1-C6 烷基; 和

其中 R^6 、 R^8 或 R^9 表示的前药基团是: 苯基丙氨酰基; L- 正亮氨酰基; [(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基; 或 (C1-C6 烷氧基) 羰基, 其可被选自 C2-C6 烷酰氧基和 (C3-C6 环烷基) 碳酰氧基的 1 个基团取代。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是下述通式 (I-1) 表示的化合物:

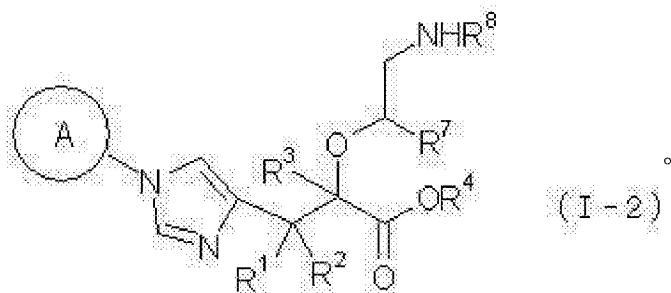


3. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 是氢原子。

4. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是氢原子。

5. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是权利要求 1 中定义的前药基团。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是下述通式 (I-2) 表示的化合物:

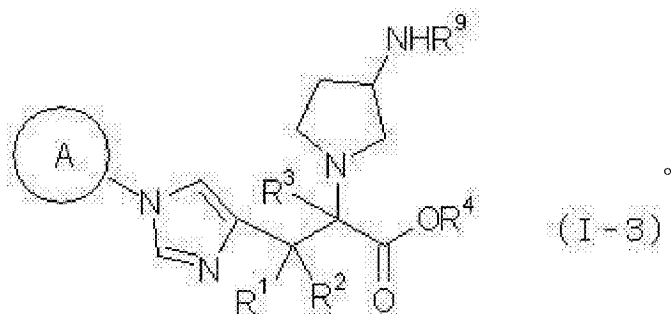


7. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^7 是氢原子。

8. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 是氢原子。

9. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 是权利要求 1 中定义的前药基团。

10. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物是下述通式 (I-3) 表示的化合物:



11. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团:



其中 * 表示取代的位置。

12. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团:



其中 * 表示取代的位置。

13. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全是氢原子。

14. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是氢原子。

15. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是权利要求 1 中定义的前药基团。

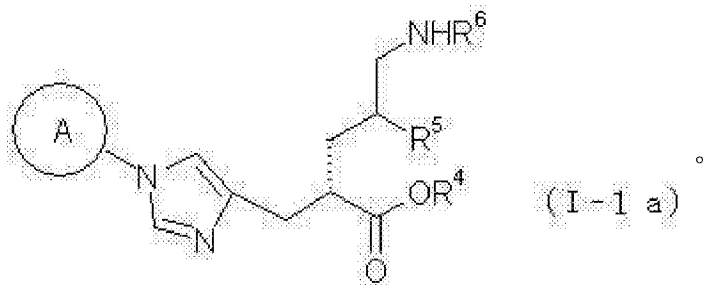
16. 根据权利要求 15 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 表示的前药基团是苄基基团和 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基基团。

17. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子; 和 R^5 是氢原子。

18. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全是氢原子; R^4 是氢原子、苄基或 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基; R^5 是氢原子; 和 R^6 是氢原子、苯基丙氨

酰基、L-正亮氨酰基、[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基、[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基、[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基、({1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基}羰基)或(1-乙酰氧基乙氧基)羰基。

19. 根据权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是下述通式 (I-1a) 表示的化合物:



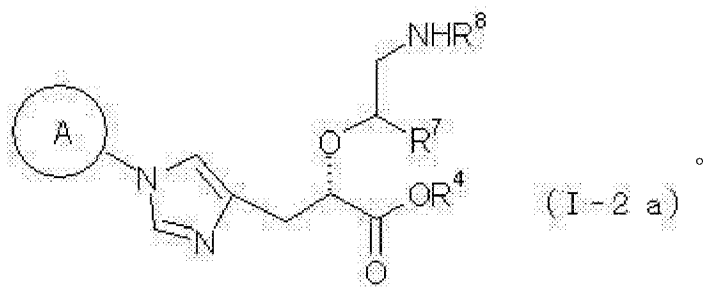
20. 根据权利要求 19 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是氢原子、苄基或[(异丙氧基羰基)氧基]乙基; R^5 是氢原子;和 R^6 是氢原子、苄基丙氨酰基、L-正亮氨酰基、[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基、[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基、[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基、({1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基}羰基)或(1-乙酰氧基乙氧基)羰基。

21. 根据权利要求 19 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 全是氢原子。

22. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子; 和 R^7 是氢原子。

23. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全是氢原子; R^4 是氢原子; R^7 和 R^8 都是氢原子。

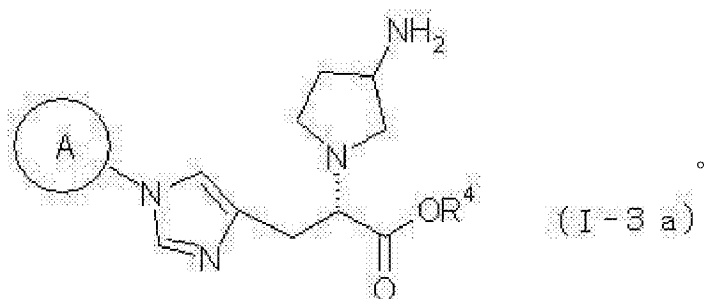
24. 根据权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是下述通式 (I-2a) 表示的化合物:



25. 根据权利要求 24 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^7 是氢原子。

26. 根据权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子。

27. 根据权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物是下述通式 (I-3a) 表示的化合物:



28. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自
2-(2-氨基乙氧基)-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸、
2-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]
丙酸、

(2S,4S)-5-氨基-4-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]
戊酸,和

(2S,4R)-5-氨基-4-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]
戊酸。

29. 5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸或其药学上
可接受的盐。

30. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸或其
药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求 1 的化合物的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是对
甲苯磺酸盐或苯磺酸盐。

32. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸。

33. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苯磺
酸盐。

34. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲
苯磺酸盐。

35. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲
苯磺酸盐无水物。

36. 根据权利要求 35 的 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪
唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐无水物,其呈现在铜 K α 辐射得到的粉末 X 射线衍射
中的 23.9、11.9、7.8、5.0、4.7、4.5、4.3、3.9、3.6 和 3.2 埃晶面间距 d 处显示的主峰的晶体
形式。

37. (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲
苯磺酸盐一水合物。

38. 根据权利要求 37 的 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪
唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐一水合物,其呈在铜 K α 辐射得到的粉末 X 射线衍射
中的 22.9、13.1、11.5、8.5、7.7、6.4、6.3、6.1、5.7、5.4、5.0、4.9、4.7、4.5、4.3、4.2、4.0 和
3.7 埃晶面间距 d 处出现主峰的晶体形式。

39. 根据权利要求 1-30 中任一项化合物的药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受
的盐是对-甲苯磺酸盐或苯磺酸盐。

40. 一种药物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

41. 一种 TAFIa 抑制剂,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

42. 一种血纤蛋白溶解促进剂,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

43. 一种用于因血纤蛋白溶解的抑制引起的疾病的预防性或治疗性药,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

44. 一种用于血栓形成或栓塞或其后遗症的预防性或治疗性药,其中所述血栓形成或栓塞或其后遗症选自:急性冠状动脉综合征;静脉血栓栓塞;外科手术后出现在心血管系统中的血栓形成或栓塞;人工关节置换术后的血栓形成或栓塞;涉及炎症的血管内疾病;外周血管障碍衍生或涉及的疾病;涉及肿瘤的疾病;和血栓或栓子引起的器官障碍,所述预防药或治疗药含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

45. 根据权利要求 44 的预防性或治疗性药,其中所述血栓形成或栓塞或其后遗症选自:心肌梗塞,稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛;深静脉血栓形成和肺栓塞;血管再生成术、血管成形术、支架植入术或分流手术后出现在心血管系统中的血栓形成或栓塞;膝关节置换术或髋关节置换术后的血栓形成或栓塞;脓毒症和弥漫性血管内凝血综合征(DIC);外周动脉闭塞(PAO)、动脉硬化和糖尿病;固体癌和血癌;肺栓塞、脑梗塞和肾梗塞。

46. 一种用于血栓形成或栓塞的预防性或治疗性药,其中所述血栓形成或栓塞选自:接触体内异物引起的疾病;和血液和体外医学装置之间的接触引起的疾病,所述预防药或治疗药含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

47. 根据权利要求 46 的预防性或治疗性药,其中所述血栓形成或栓塞是与体内异物的接触引起的疾病,其中所述异物是医学装置。

48. 根据权利要求 47 的预防性或治疗性药,其中所述医学装置选自:用于关节置换的人工关节、血管导管、人造血液、血液支架和人工瓣膜。

49. 根据权利要求 46 的预防性或治疗性药,其中所述体外医学装置选自:用于心脏手术的心肺机和用于血液透析的医学装置。

50. 一种用于与血栓形成或栓塞相关或伴有纤维蛋白沉积或纤维化的疾病的预防性或治疗性药,其中所述疾病选自:肺病;肾病;肝病;涉及纤维蛋白眼中沉积的眼疾;器官移植或切除术后的器官功能障碍;微血栓引起的微循环障碍;和涉及癌细胞迁移或转移的疾病或症状,所述预防药或治疗药含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

51. 根据权利要求 50 的预防性或治疗性药,其中所述疾病选自:肺动脉高压、成人呼吸窘迫综合征、肺纤维化和慢性栓塞性肺动脉高压;肾小球肾炎、肾梗塞和糖尿病肾炎;肝纤维化、肝炎和肝硬化;和血栓形成的微血管病。

52. 根据权利要求 51 的预防性或治疗性药,其中所述疾病选自:急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎、肾炎性肾病和急进型肾小球肾炎。

53. 一种针对心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓

塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的治疗药物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

54. 一种药用组合物,其含有根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

55. 含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐的药用组合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化。

56. 一种注射用药物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

57. 一种注射用 TAFIa 抑制剂,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

58. 一种针对心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的注射用治疗药物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

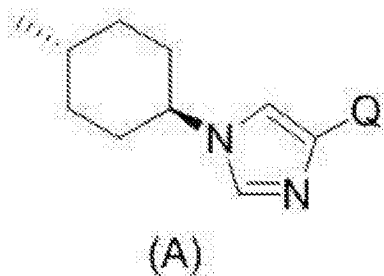
59. 一种针对血栓栓塞衍生的疾病的治疗药物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐。

60. 一种注射药用组合物,其含有根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

61. 权利要求 60 的药用组合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化。

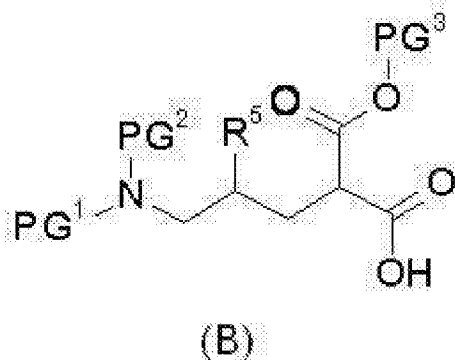
62. 一种药用组合物,其含有作为活性成分的根据权利要求 1-39 中任一项的化合物或药学上可接受的盐和选自抗凝血剂、抗血小板药、涉及血纤蛋白溶解的酶、抗癌药、抗炎药、抗纤维化药物、降血压药、抗肺动脉高压药和免疫抑制药的一种或两种或更多种药物。

63. 一种由以下通式表示的化合物或它的盐:



其中 Q 表示基团 COOR、羟基甲基或甲酰基和 R 表示 C1-C6 烷基。

64. 一种由以下通式表示的化合物或它的盐:



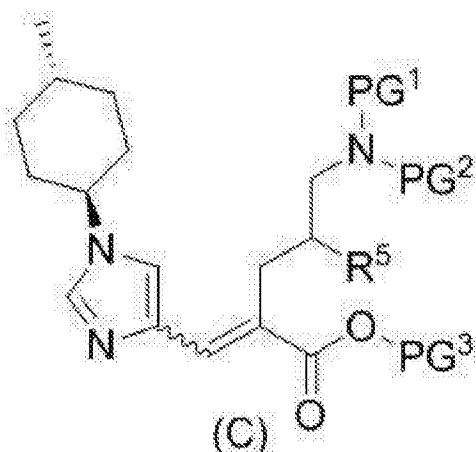
其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基； PG^1 表示氨基的保护基； PG^2 表示氢原子或氨基的保护基；和 PG^3 表示羧基的保护基；

其中所述氨基的保护基选自：烷氧基羰基、芳基甲氧基羰基、芳基甲基、烷酰基、芳酰基和芳基磺酰基；和

其中所述羧基的保护基选自：烷基、芳基和芳基烷酯基团。

65. 根据权利要求 64 的化合物，其中所述氨基的保护基选自：叔丁氧基羰基、甲氧基羰基和乙氧基羰基；苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对-硝基苄氧基羰基和邻-硝基苄氧基羰基；苄基、4-甲氧基苄基和三苯基甲基；甲酰基和乙酰基；苯甲酰基；2,4-二硝基苯磺酰基和邻硝基苯磺酰基。

66. 一种由以下通式表示的化合物或它的盐：



其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基； PG^1 表示氨基的保护基； PG^2 表示氢原子或氨基的保护基；和 PG^3 表示羧基的保护基；

其中所述氨基的保护基选自：烷氧基羰基、芳基甲氧基羰基、芳基甲基、烷酰基、芳酰基和芳基磺酰基；和

其中所述羧基的保护基选自：烷基、芳基和芳基烷酯基团。

67. 根据权利要求 66 的化合物，其中所述氨基的保护基选自：叔丁氧基羰基、甲氧基羰基和乙氧基羰基；苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对-硝基苄氧基羰基和邻-硝基苄氧基羰基；苄基、4-甲氧基苄基和三苯基甲基；甲酰基和乙酰基；苯甲酰基；2,4-二硝基苯磺酰基和邻硝基苯磺酰基。

环烷基取代的咪唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有优异的 TAFIa 抑制活性的新的环烷基取代的咪唑衍生物。

背景技术

[0002] 当体内血管中出现障碍时,血小板和 / 或凝血级联被激活以预防血液渗漏而形成血栓,这依次抑制出血。凝血级联活化形成的凝血酶裂解纤维蛋白原,以形成不溶性血纤维蛋白。血纤维蛋白在血栓中以网状形式存在,并起到强化血栓的作用。该反应称为凝结。然后形成的血纤维蛋白通过体内反应降解。该反应为血纤维蛋白溶解。在正常条件下,凝结和血纤维蛋白溶解是平衡的,异常量的血栓不会在血管中累积。然而,一旦平衡被破坏而加速凝结,它就可能进入在血管中形成血栓的状态,导致归因于血栓形成的各种疾病。三种因素引起血栓形成 (Virchow 三因素:血管壁性质改变、血液组分变化和血流量变化)。归因于血栓形成的疾病是发达国家中最普遍的死因之一。

[0003] TAFI (凝血酶激活的血纤维蛋白溶解抑制剂) 是产生于肝并分泌进入血液的羧肽酶。通过凝血酶或凝血酶 / 血栓调节蛋白复合物裂解 N- 末端 92 个氨基酸残基,活化该酶。TAFI 也称为羧肽酶原 U、羧肽酶原 R 或血浆羧肽酶原 B。

[0004] 活化的 TAFI 称为 TAFIa。通过除去血纤维蛋白或血纤维蛋白降解产物 (FDPs) 的 C- 末端赖氨酸 (Lys) 或精氨酸 (Arg) 残基,它们是血栓的主要成分, TAFIa 抑制血纤维蛋白溶解。介导和促进血纤维蛋白溶解的两种酶, tPA (组织型纤溶酶原激活剂) 和纤溶酶原,经它们的赖氨酸结合位点结合至血纤维蛋白或 FDPs 的赖氨酸残基。在血纤维蛋白分子的表面上, tPA 随后活化纤溶酶原,并将其转化为纤溶酶,诱发血纤维蛋白溶解。纤溶酶裂解血纤维蛋白,赖氨酸或精氨酸残基出现在形成的 FDPs 的 C- 末端。持续的纤维蛋白溶解使纤溶酶原和 tPA 重新结合至 FDPs 的赖氨酸残基,进一步形成纤溶酶。这有效地促进血纤维蛋白溶解 (血纤维蛋白溶解的正反馈机制)。通过除去 FDPs 的 C- 末端赖氨酸残基, TAFIa 抑制纤维蛋白分子上的 tPA 的纤溶酶原活化。因此,有效的血纤维蛋白溶解不会发生。TAFIa 抑制血纤维蛋白溶解的正反馈机制。这些发现详细描述于对 TAFI 及其抑制剂的综述 (非专利文献 1) 中。

[0005] 如上所述,体内实现凝结和血纤维蛋白溶解之间的良好平衡。当凝结被疾病等加速时,血栓就可能形成,发展成各种疾病。这类疾病包括心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征 (coronary syndrome)、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征和肺纤维化。

[0006] 血栓形成的以前的治疗往往靶向凝血级联中的酶。这些酶包括活化的凝血因子 X (Xa)、凝血酶等等。针对这些酶的抑制剂有潜在的不利反应诸如出血的风险。不能期望口服肝素或低分子量肝素能发挥药效且需要在医院中给予。华法林可口服,但由于与其它药物等的相互作用的原因而需要定期验血。阿斯匹林是通过抑制血小板的活化抑制血栓形成的口服的药物,但具有不利反应诸如胃出血。进一步改善目前治疗的目标是通过给药防止出血时间被延长,同时保持高的治疗效果。认为 TAFIa 抑制剂具有小的出血风险,因为它们不影响涉及凝血和血小板的止血过程。

[0007] 在病理学中,其中可能出现血栓可能是由于加速的凝结反应而形成,可通过抑制 TAFIa,使血纤蛋白溶解有效,更快地除去血栓。期望这可对治疗 / 预防归咎于血栓的疾病发挥优异的作用。迄今为止,已经报道通过抑制 TAFIa 表现出抗血栓形成作用的动物实验的某些情况。

[0008] 静脉内给予小鼠 TAFIa- 抑制的由 39 个氨基酸 (马铃薯羧肽酶抑制剂 (PCI)) 组成的多肽的报道表明在氯化铁介导的血栓模型中的抗血栓形成作用 (非专利文献 2)。

[0009] 在静脉给予静脉血栓形成的兔模型中,低分子量 TAFIa 抑制剂减少血栓量约 35% (非专利文献 3)。

[0010] 在血栓栓塞的大鼠模型中,在与 tPA 联合使用的减少剂量的 tPA 下,低分子量 TAFIa- 抑制化合物表明,伴随着增加的血纤蛋白溶解标记物 D- 二聚体的作用以及相当的抗血栓形成作用,沉积在肾中的血栓量减少 (非专利文献 4 和 5)。

[0011] 专利文献 1-5 公开表现出 TAFIa 抑制活性的化合物。

[0012] 引文表

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献 1 :国际公开号 W02002/014285 小册子

[0015] 专利文献 2 :国际公开号 W02003/061652 小册子

[0016] 专利文献 3 :国际公开号 W02003/061653 小册子

[0017] 专利文献 4 :国际公开号 W02005/105781 小册子

[0018] 专利文献 5 :国际公开号 W02003/013526 小册子

[0019] 非专利文献

[0020] 非 专 利 文 献 1 :Willemse JL, Journal of thrombosis and Haemostasis, 2009, 7, 1962-71

[0021] 非 专 利 文 献 2 :Wang X. 等 , Journal of thrombosis and Haemostasis, 2006, 3, 403-410

[0022] 非 专 利 文 献 3 :Bunnage ME., 等 , Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 6095-6103

[0023] 非专利文献 4 :Muto, Y., 等 , Critical Care Med., 2009, 37, 1744-1749

[0024] 非专利文献 5 :Suzuki, K., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 607-615

[0025] 发明概述

[0026] 技术难题

[0027] 目前已知的具有 TAFIa 抑制活性的化合物就功效或安全性诸如出血风险方面并不令人满意,很需要在安全性和功效方面优异的 TAFIa 抑制剂。

[0028] 问题的解决

[0029] 为了得到具有优异的 TAFIa 抑制活性的针对心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的治疗药物,本发明人已经进行各种合成研究。因此,本发明人已经通过发现具有特定结构的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐表现出优异的 TAFIa 抑制活性完成本发明。

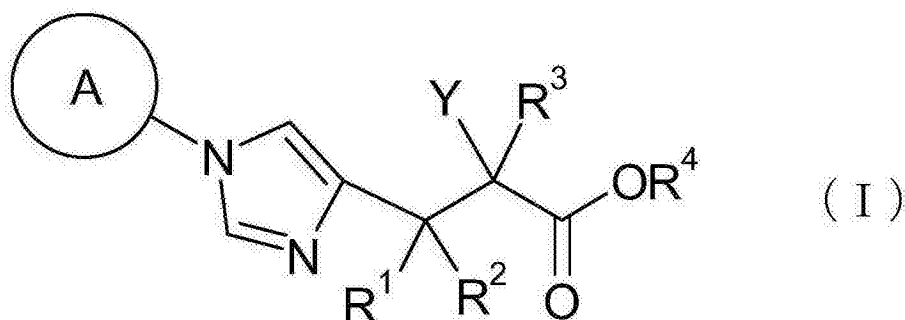
[0030] 本发明提供表现出优异的 TAFIa 抑制活性的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐和含有它们的药物。

[0031] 具体说来,本发明提供:

[0032] (1) 通式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0033] [式 1]

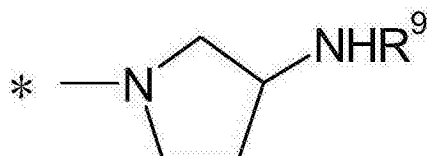
[0034]



[0035] 其中 A 表示 C3-C12 环烷基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R¹、R²和 R³各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基;R⁴表示氢原子或前药基团;和 Y 表示基团: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶(其中 R⁵表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基,和 R⁶表示氢原子或前药基团)、-O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸(其中 R⁷表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基,和 R⁸表示氢原子或前药基团),或

[0036] [式 2]

[0037]



[0038] (其中 R⁹表示氢原子或前药基团,和 * 表示取代的位置);

[0039] (2) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0040] (3) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0041] (4) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是环己基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0042] (5) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的 C3-C12 环烷基;

[0043] (6) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被甲基或乙基取代的 C3-C12 环烷基;

[0044] (7) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基;

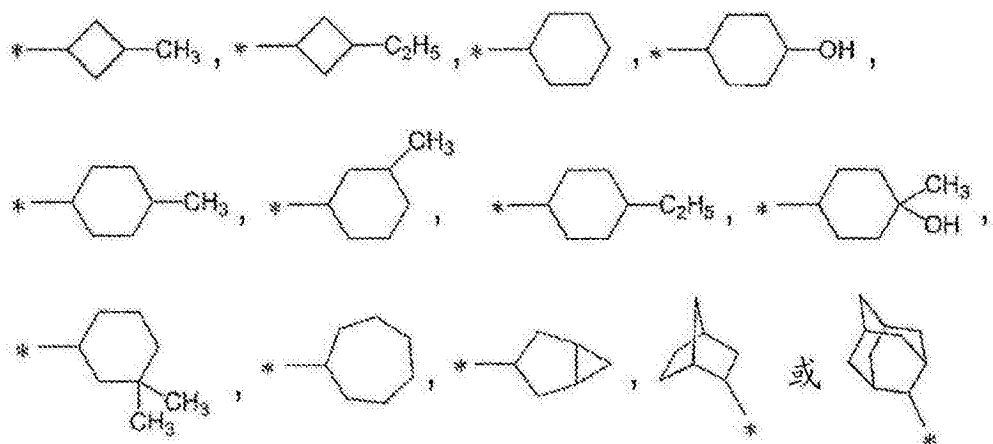
[0045] (8) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被甲基或乙基取代的环己

基；

[0046] (9) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 是基团：

[0047] [式 3]

[0048]

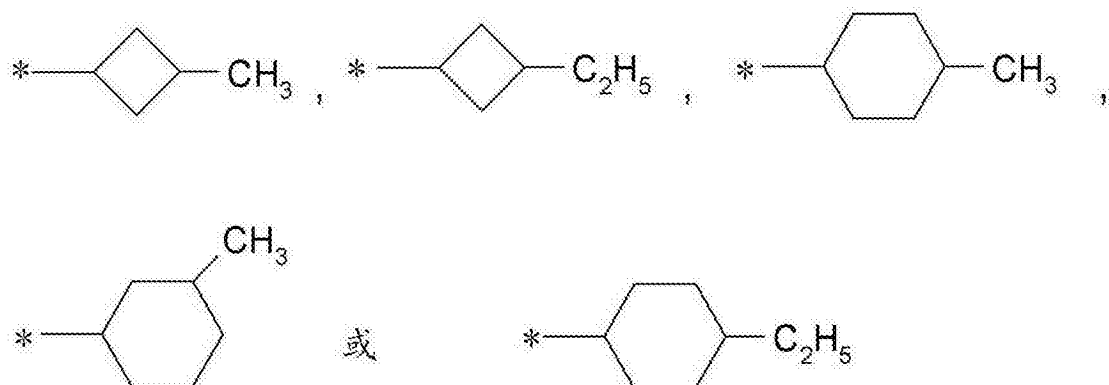


[0049] 其中 * 表示取代的位置；

[0050] (10) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 是基团：

[0051] [式 4]

[0052]

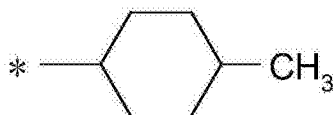


[0053] 其中 * 表示取代的位置；

[0054] (11) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 是基团：

[0055] [式 5]

[0056]

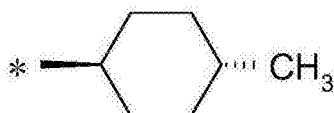


[0057] 其中 * 表示取代的位置；

[0058] (12) 根据 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 是基团：

[0059] [式 6]

[0060]



[0061] 其中 * 表示取代的位置；

[0062] (13) 根据 (1)-(12) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^6 表示氢原子或前药基团)；

[0063] (14) 根据 (13) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 是氢原子；

[0064] (15) 根据 (13) 或 (14) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是氢原子；

[0065] (16) 根据 (13) 或 (14) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 是前药基团；

[0066] (17) 根据 (16) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 表示的前药基团是 C1-C6 烷酰基, 它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代；(C1-C6 烷氧基) 羰基, 它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基 (carbonyloxy) 和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷氧基羰基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；

[0067] (18) 根据 (16) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 表示的前药基团是苯基丙氨酰基、L- 正亮氨酰基、[(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基、[1-(异丁酰氧基) 乙氧基] 羰基、[1-(2, 2- 二甲基丙酰氧基) 乙氧基] 羰基、({1-[(环己基羰基) 氧基] 乙氧基} 羰基) 或 (1- 乙酰氧基乙氧基) 羰基；

[0068] (19) 根据 (1)-(12) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团: $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (其中 R^7 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^8 表示氢原子或前药基团)；

[0069] (20) 根据 (19) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^7 是氢原子；

[0070] (21) 根据 (19) 或 (20) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 是氢原子；

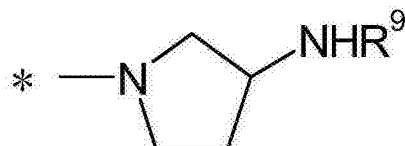
[0071] (22) 根据 (19) 或 (20) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 是前药基团；

[0072] (23) 根据 (22) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^8 表示的前药基团是 C1-C6 烷酰基, 它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代；(C1-C6 烷氧基) 羰基, 它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷氧基羰基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；

[0073] (24) 根据 (1)-(12) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团：

[0074] [式 7]

[0075]

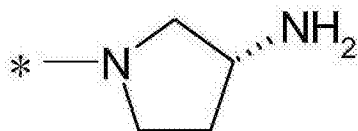


[0076] (其中 R^9 表示氢原子或前药基团, 和 * 表示取代的位置)；

[0077] (25) 根据 (1)-(12) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团：

[0078] [式 8]

[0079]



[0080] (其中 * 表示取代的位置) ;

[0081] (26) 根据 (1)-(12) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y 是基团 :

[0082] [式 9]

[0083] $*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

[0084] (其中 * 表示取代的位置) ;

[0085] (27) 根据 (1)-(26) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子 ;

[0086] (28) 根据 (1)-(27) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是氢原子 ;

[0087] (29) 根据 (1)-(27) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是前药基团 ;

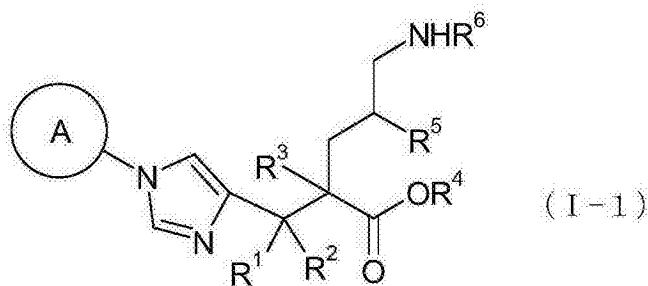
[0088] (30) 根据 (29) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 表示的前药基团是 C1-C6 烷基, 其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; 或杂环基烷基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ;

[0089] (31) 根据 (29 的化合物) 或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 表示的前药基团是苄基基团或 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基 ;

[0090] (32) 通式 (I-1) 表示的化合物或其药学上可接受的盐 :

[0091] [式 10]

[0092]



[0093] 其中 A 表示 C3-C12 环烷基, 其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基 ; R^4 表示氢原子或前药基团 ; R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基 ; 和 R^6 表示氢原子或前药基团 ;

[0094] (33) 根据 (32) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 A 是环丁基、环己基、环庚基、双环 [3. 1. 0] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基或金刚烷基, 它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子 ; R^4 是氢原子 ; C1-C6 烷基, 其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; 或杂环基烷基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; R^5 是氢原子 ; 和 R^6 是氢原子 ; C1-C6 烷酰基, 它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代 ; (C1-C6 烷氧基) 羰基, 它可被选自

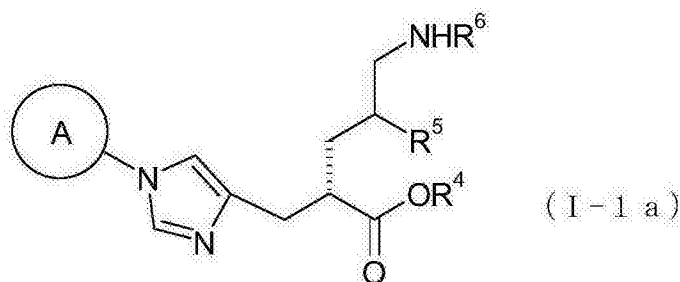
C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷氧基羰基，它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；

[0095] (34) 根据 (32) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基； R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子； R^4 是氢原子、苄基或 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基； R^5 是氢原子；和 R^6 是氢原子、苄基丙氨酰基、L- 正亮氨酰基、[(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基、[1-(异丁酰氧基) 乙氧基] 羰基、[1-(2, 2- 二甲基丙酰氧基) 乙氧基] 羰基、({1-[(环己基羰基) 氧基] 乙氧基 } 羰基) 或 (1- 乙酰氧基乙氧基) 羰基；

[0096] (35) 通式 (I-1a) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0097] [式 11]

[0098]



[0099] 其中 A 表示环丁基、环己基、环庚基、双环 [3. 1. 0] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基或金刚烷基，它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代； R^4 表示氢原子；C1-C6 烷基，其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷基，它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代； R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基；和 R^6 表示氢原子；C1-C6 烷酰基，它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代；(C1-C6 烷氧基) 羰基，它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷氧基羰基，它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；

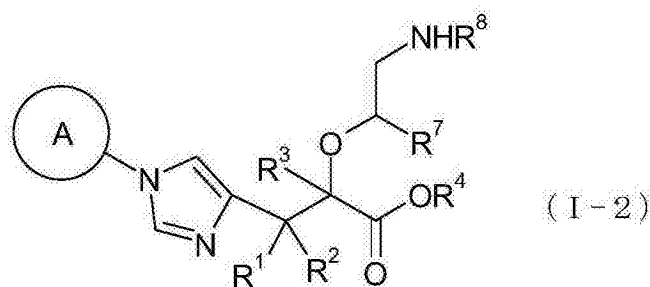
[0100] (36) 根据 (35) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基； R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子； R^4 是氢原子、苄基或 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基； R^5 是氢原子；和 R^6 是氢原子、苄基丙氨酰基、L- 正亮氨酰基、[(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基、[1-(异丁酰氧基) 乙氧基] 羰基、[1-(2, 2- 二甲基丙酰氧基) 乙氧基] 羰基、({1-[(环己基羰基) 氧基] 乙氧基 } 羰基) 或 (1- 乙酰氧基乙氧基) 羰基；

[0101] (37) 根据 (35) 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 是被甲基或乙基取代的环己基；和 R^4 、 R^5 和 R^6 全为氢原子；

[0102] (38) 通式 (I-2) 表示的化合物或其药学上可接受的盐：

[0103] [式 12]

[0104]



[0105] 其中 A 表示 C3-C12 环烷基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R¹、R²和 R³各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基;R⁴表示氢原子或前药基团;R⁷表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基;和 R⁸表示氢原子或前药基团;

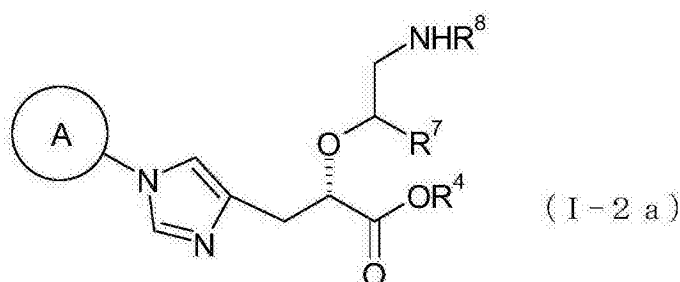
[0106] (39) 根据 (38) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R¹、R²和 R³全为氢原子;R⁴是氢原子;C1-C6 烷基,其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R⁷是氢原子;和 R⁸是氢原子;C1-C6 烷酰基,它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代;(C1-C6 烷氧基) 羰基,它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷氧基羰基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0107] (40) 根据 (38) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基;R¹、R²和 R³全为氢原子;R⁴是氢原子、苄基或 [(异丙氧基羰基) 氧基] 乙基;和 R⁷和 R⁸都是氢原子;

[0108] (41) 通式 (I-2a) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0109] [式 13]

[0110]



[0111] 其中 A 表示环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R⁴表示氢原子;C1-C6 烷基,其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R⁷表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基;和 R⁸表示氢原子或前药基团;

[0112] (42) 根据 (41) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基;R¹、R²和 R³全为氢原子;R⁴是氢原子、苄基或 [(异丙氧基羰基)

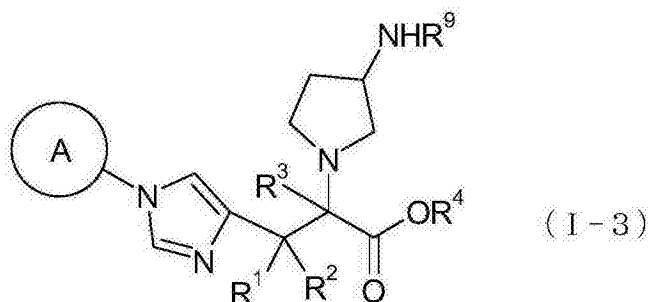
氧基]乙基; R^7 是氢原子;和 R^8 是氢原子;C1-C6 烷酰基,它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代;(C1-C6 烷氧基)羰基,它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷氧基羰基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0113] (43) 根据 (41) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被甲基或乙基取代的环己基;和 R^4 、 R^7 和 R^8 全为氢原子;

[0114] (44) 通式 (I-3) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0115] [式 14]

[0116]



[0117] 其中 A 表示 C3-C12 环烷基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代; R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基; R^4 表示氢原子或前药基团;和 R^9 表示氢原子或前药基团;

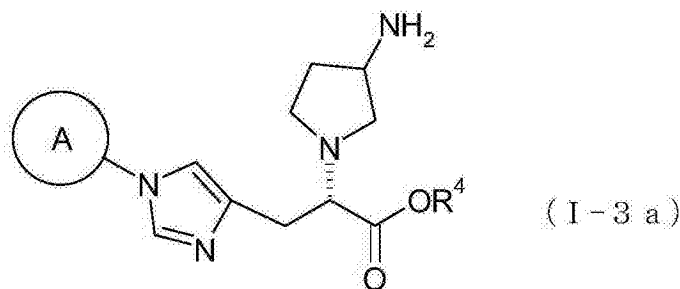
[0118] (45) 根据 (44) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是环丁基、环己基、环庚基、双环 [3. 1. 0] 己基、双环 [2. 2. 1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代; R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子; R^4 是氢原子;C1-C6 烷基,其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;和 R^9 是氢原子;C1-C6 烷酰基,它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代;(C1-C6 烷氧基)羰基,它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷氧基羰基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;

[0119] (46) 根据 (44) 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 A 是被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基; R^1 、 R^2 和 R^3 全为氢原子; R^4 是氢原子、苄基或[(异丙氧基羰基)氧基]乙基;和 R^9 是氢原子;

[0120] (47) 通式 (I-3a) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0121] [式 15]

[0122]



[0123] 其中A表示环丁基、环己基、环庚基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的1-3个相同或不同的基团取代;和 R^4 表示氢原子;C1-C6烷基,其可被选自C2-C6烷酰氧基、(C3-C6环烷基)碳酰氧基和芳基的1-3个相同或不同的基团取代;或杂环基烷基,它可被选自氧代基和C1-C6烷基的1-3个相同或不同的基团取代;

[0124] (48) 根据(47)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是被1-2个相同或不同的C1-C6烷基取代的环己基;和 R^4 是氢原子、苄基或[(异丙氧基羰基)氧基]乙基;

[0125] (49) 根据(48)的化合物或其药学上可接受的盐,其中A是被甲基或乙基取代的环己基;和 R^4 是氢原子;

[0126] (50) 根据(1)的化合物或其药学上可接受的盐,其中的化合物选自

[0127] 5-氨基-2-[(1-环己基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸、

[0128] 5-氨基-2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0129] 5-氨基-2-[[1-(4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0130] 5-氨基-2-[[1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0131] 5-氨基-2-[[1-(3-甲基环丁基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0132] 5-氨基-2-([1-[(1R,3S,5S)-双环[3.1.0]己烷-3-基]-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸、

[0133] 5-氨基-2-[[1-(4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0134] 5-氨基-2-[[1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0135] 5-氨基-2-[[1-(3-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0136] 5-氨基-2-[(1-环庚基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸、

[0137] 5-氨基-2-([1-[(外-双环[2.2.1]庚-2-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0138] 5-氨基-2-([1-[(内-双环[2.2.1]庚-2-基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0139] 2-[(1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-氨基戊酸、

[0140] 5-氨基-2-[[1-(4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0141] 5-氨基-2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄基酯、

[0142] 2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-(L-苯基丙氨酰氨基)戊酸、

[0143] 2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-(L-正亮氨酰氨基)戊酸、

[0144] 2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-([[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基]氨基)戊酸、

[0145] 5-([[(1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基]氨基)-2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸、

[0146] 5-([[(1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基]氨基)-2-[[1-(4-甲基环己基)-1H-咪

唑-4-基]甲基}戊酸 1-[(异丙氧基羰基)氧基]乙基酯、

[0147] 5-([1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

[0148] 5-([1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基]羰基)氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

[0149] 2-(2-氨基乙氧基)-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸、

[0150] 2-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸和

[0151] 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸；

[0152] (51) 5-氨基-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸或其药学上可接受的盐；

[0153] (52) 5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸或其药学上可接受的盐；

[0154] (53) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸或其药学上可接受的盐；

[0155] (54) 根据(1)-(53)中任一项的化合物的药学上可接受的盐,其中的药学上可接受的盐是对甲苯磺酸盐或苯磺酸盐；

[0156] (55) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸；

[0157] (56) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸苯磺酸盐；

[0158] (57) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸对甲苯磺酸盐；

[0159] (58) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸对甲苯磺酸盐无水物；

[0160] (59) 根据(58)的(2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸对甲苯磺酸盐无水物,其呈在铜 K α 辐射得到的粉末 X 射线衍射中的 23.9、11.9、4.5、4.3 和 3.6 埃晶面间距 d 处出现主峰的晶体形式；

[0161] (60) (2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸对甲苯磺酸盐一水合物；

[0162] (61) 根据(60)的(2S)-5-氨基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸对甲苯磺酸盐一水合物,其呈在铜 K α 辐射得到的粉末 X 射线衍射中的 22.9、5.0、4.9、4.7, 和 4.0 埃晶面间距 d 处出现主峰的晶体形式；

[0163] (62) 一种含有作为活性成分的根据(1)-(61)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的药物；

[0164] (63) 一种含有作为活性成分的根据(1)-(61)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的 TAFIa 抑制剂；

[0165] (64) 一种含有作为活性成分的根据(1)-(61)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的血纤蛋白溶解促进剂；

[0166] (65) 一种针对由血纤蛋白溶解的抑制引起的疾病的预防药或治疗药,其含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐;

[0167] (66) 一种用于血栓形成或栓塞或其后遗症的预防药或治疗药,所述疾病包括:急性冠状动脉综合征,诸如心肌梗塞和心绞痛(稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛);静脉血栓栓塞,诸如深静脉血栓形成和肺栓塞;外科手术诸如血管再生术、血管成形术、支架植入术和分流手术后心血管系统中出现的血栓形成或栓塞;人工关节置换术,诸如膝关节置换术和髋关节置换术后的血栓形成或栓塞;涉及炎症的血管内疾病,诸如脓毒症和弥漫性血管内凝血综合征(DIC);外周血管障碍衍生或涉及疾病,诸如外周动脉闭塞(PAO)、动脉硬化和糖尿病;涉及肿瘤的疾病诸如固体癌和血癌;和血栓或栓子引起的器官障碍,诸如肺栓塞、脑梗塞和肾梗塞,所述药物含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐;

[0168] (67) 一种用于血栓形成或栓塞的预防药或治疗药,所述疾病包括:接触体内异物引起的疾病,异物包括医学装置,诸如用于关节置换的人工关节、血管导管、人造血液、血液支架和人工瓣膜;和血液和体外医学装置之间的接触引起的疾病,医学装置包括用于心脏手术的心肺机和用于血液透析的医学装置,所述药物含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐;

[0169] (68) 一种用于涉及血栓形成或栓塞或伴有纤维蛋白沉积或纤维化的疾病的预防药或治疗药,所述疾病包括:肺病,诸如肺动脉高压、成人呼吸窘迫综合征、肺纤维化和慢性栓塞性肺动脉高压;肾病诸如肾小球肾炎(包括急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎、肾炎性肾病和急进型肾小球肾炎)、肾梗塞和糖尿病肾炎;肝病诸如肝纤维化、肝炎和肝硬化;涉及纤维蛋白眼中沉积的眼疾;器官移植或切除术后器官功能障碍;微血栓引起的微循环障碍,包括血栓形成的微血管病;和涉及癌细胞迁移或转移的疾病或症状,所述药物含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0170] (69) 一种用于心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的治疗药,其含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐;

[0171] (70) 一种含有根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药用组合物;

[0172] (71) 一种治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的方法,其包括给予含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物;

[0173] (72) 一种根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化;

[0174] (73) 一种含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的注射用药物;

[0175] (74) 一种用于含有作为活性成分的根据 (1)-(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的注射用 TAFIa 抑制剂;

[0176] (75) 一种用于心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的注射用治疗药，其含有作为活性成分的根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐；

[0177] (76) 一种用于血栓栓塞衍生的疾病的注射用治疗药，其含有作为活性成分的根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐；

[0178] (77) 一种注射用药用组合物，其含有根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体；

[0179] (78) 一种治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的方法，包括给予含有作为活性成分的根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐的注射药用组合物；

[0180] (79) 根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于经注射治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化；和

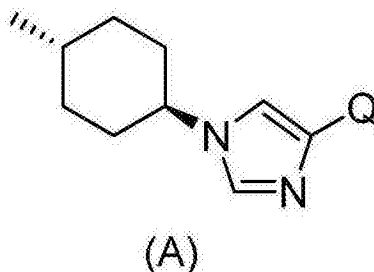
[0181] (80) 一种含有作为活性成分的根据 (1)–(61) 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和选自抗凝血剂、抗血小板药、涉及血纤蛋白溶解的酶、抗癌药、抗炎药、抗纤维化药物、降血压药、抗肺动脉高压药和免疫抑制药的一种或两种或更多种药物的药用组合物。

[0182] 本发明还提供作为制备中间体的具有通式 (I) 的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐：

[0183] (81) 一种由以下通式表示的化合物或它的盐：

[0184] [式 16]

[0185]

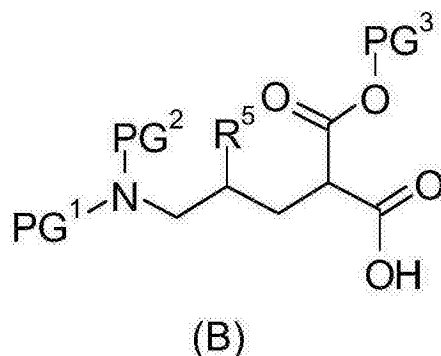


[0186] 其中 Q 表示基团 COOR、羟基甲基或甲酰基和 R 表示 C1–C6 烷基；

[0187] (82) 一种由以下通式表示的化合物或它的盐：

[0188] [式 17]

[0189]

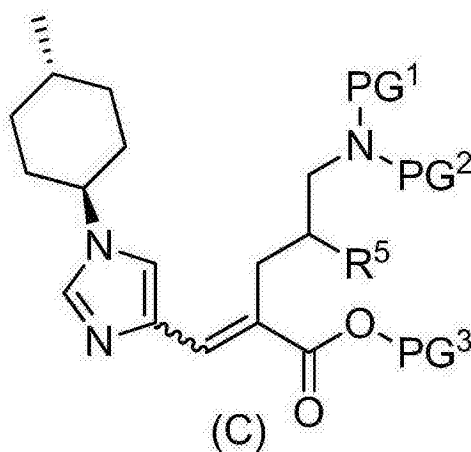


[0190] 其中 R^5 为如上所定义； PG^1 表示氨基的保护基； PG^2 表示氢原子或氨基的保护基；和 PG^3 表示羧基的保护基；和

[0191] (83) 一种由以下通式表示的化合物或它的盐：

[0192] [式 18]

[0193]



[0194] 其中 R^5 、 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为如上所定义。

[0195] 本发明的有利作用

[0196] 通式 (I) 表示的本发明的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐具有优异的 TAFIa 抑制活性并表现出良好的口服吸收度、血药浓度和血液滞留和优异的药理学作用。而且，本发明的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在处置诸如生物分布性和血液滞留方面是优异的，避免出血时间的延长，也是高度安全的。

[0197] 因此，通式 (I) 表示的本发明的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐用作药物（具体说来，预防药或治疗药，优选针对由血纤蛋白溶解的抑制引起的疾病的治疗药）并具体用作针对血栓形成或栓塞或其后遗症，包括：急性冠状动脉综合征诸如心肌梗塞和心绞痛（稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛）；静脉血栓栓塞诸如深静脉血栓形成和肺栓塞；外科手术诸如血管再形成术、血管成形术、支架植入术和分流手术后出现在心血管系统中的血栓形成或栓塞；人工关节置换术诸如膝关节置换术和髋关节置换术后的血栓形成或栓塞；涉及炎症的血管内疾病诸如脓毒症和弥漫性血管内凝血综合征 (DIC)；周围血管障碍衍生或相关的疾病，诸如外周动脉闭塞 (PAO)、动脉硬化和糖尿病；涉及肿瘤的疾病诸如固体癌和血癌；和归因于血栓或栓塞的器官障碍诸如肺栓塞、脑梗塞和肾梗塞的预防药或治疗药（优选治疗药）。而且，本发明化合物用作血栓形成或栓塞，包括：与体内异物，例如，医疗装置诸如用于关节置换术的人工关节、血管插管、人造血液、血液支架和人工瓣

膜接触引起的疾病；和血液和体外医学装置例如，用于心脏手术的心肺机和用于血液透析的医学装置之间接触引起的疾病的预防药或治疗药（优选治疗药）。而且，本发明化合物用作涉及血栓形成或栓塞或伴有纤维蛋白沉积或纤维化的疾病的预防药或治疗药（优选治疗药），例如，肺病诸如肺动脉高压、成人呼吸窘迫综合征、肺纤维化和慢性栓塞性肺动脉高压；肾病诸如肾小球肾炎（急性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎、肾炎性肾病、急进性肾小球肾炎等）、肾梗塞和糖尿病肾病；肝病诸如肝纤维化、肝炎和肝硬化；与纤维蛋白在眼中沉积有关的眼疾；器官移植术或切除术后的器官功能障碍；微血栓引起的微循环障碍，包括血栓性微血管病；和与癌细胞迁移或转移有关的疾病或症状的预防药或治疗药（优选治疗药）。

[0198] 图的简述

[0199] [图 1] 图 1 表示用装配有附带 GADDS CST 的 D8DISCOVER 的二维检测器的 Bruker 兼容 HT 传送类型的粉末 X 射线衍射仪，以 1.54 埃 Cu K α X 射线辐照 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐无水物的 I 型晶体，并用 Mylar 薄膜测定粉末 X 射线衍射数据的结果。在该粉末 X 射线衍射图中，纵坐标表示用数/秒 (cps) 单位表示的衍射强度，横坐标表示用 2θ 值表示的衍射角度。峰位置在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0200] [图 2] 图 2 表示 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐无水物的 I 型晶体的热分析结果。在该热分析 (TG/DTA) 中，在 200mL/min 干燥氮气流下，以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的加热速度进行测定。

[0201] [图 3] 图 3 表示用装配有附带 GADDS CST 的 D8DISCOVER 的二维检测器的 Bruker 兼容 HT 传送类型的粉末 X 射线衍射仪，以 1.54 埃 Cu K α X 射线辐照 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐一水合物的 II 型晶体，并用 Mylar 薄膜测定粉末 X 射线衍射数据的结果。在该粉末 X 射线衍射图中，纵坐标表示用数/秒 (cps) 单位表示的衍射强度，横坐标表示用 2θ 值表示的衍射角度。峰位置在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 范围内。

[0202] [图 4] 图 4 表示 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐一水合物的 II 型晶体的热分析结果。在该热分析 (TG/DTA) 中，在 200mL/min 干燥氮气流下，以 $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 的加热速度，进行测定。

[0203] 实施方案描述

[0204] 以下，将描述本说明书中的取代基。

[0205] “卤代基”指氟代基、氯代基、溴代基或碘代基，即，氟、氯、溴或碘原子。

[0206] “C1-C6 烷基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基。其实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、正戊基、正己基、1-乙基丙基和 2,2-二甲基丙基。

[0207] “C1-C6 烷氧基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基。其实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和叔丁氧基。

[0208] “(C1-C6 烷氧基) 羰基”指由 C1-C6 烷氧基和羰基组成的基团。其实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和异丙氧基羰基。

[0209] “C1-C6 烷酰基”指具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷酰基。其实例包括甲酰基、

乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、特戊酰基和己酰基。

[0210] “C2-C6 烷酰氧基”指由有 2-6 个碳原子的直链或支链烷酰基和氧基组成的基团，其实例包括乙酰氧基、丙酰氧基和己酰氧基。

[0211] “C3-C12 环烷基”指具有 3-12 个碳原子的饱和烃环，并涵盖：单环烷基，示例性基团有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基以及多环烷基，例如，双环烷基和三环烷基。双环烷基的实例包括降冰片基，例如，外-2-降冰片基、内-2-降冰片基、3-蒎烷基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛-2-基。三环烷基的实例包括金刚烷基，例如，1-金刚烷基和 2-金刚烷基。

[0212] “(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基”指由具有 3-6 个碳原子的饱和烃环和碳酰氧基组成的基团。其实例包括环丙基碳酰氧基和环己基碳酰氧基。

[0213] “芳基”指具有 6-14 个碳原子的芳基。其实例包括苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0214] “杂环基”指含有选自氮、氧和硫原子的 1-3 个原子的单环或双环 3-10 元饱和或不饱和杂环基。其实例包括吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噻唑基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基、吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基、二氢吡啶基和四氢吡啶基。

[0215] “芳氧基”指由芳基和氧基组成的基团。其实例包括苯氧基和萘氧基。

[0216] “杂环氧基”指由杂环基和氧基组成的基团。其实例包括吡咯烷-3-基氧基和吡啶-4-基氧基。

[0217] “杂环烷基”指由杂环基和 C1-C6 烷基组成的基团。其实例包括 1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲基。

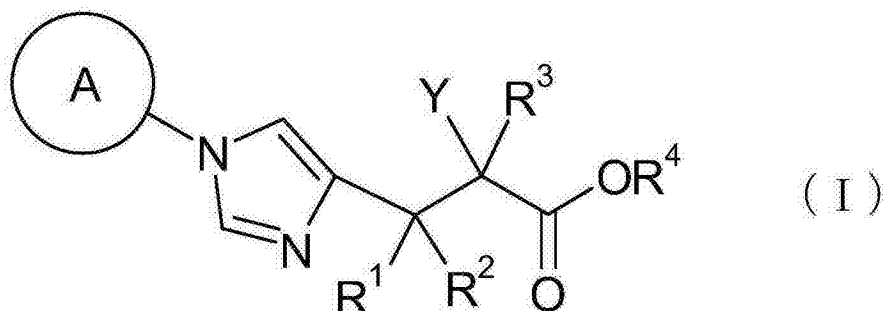
[0218] “杂环基烷氧基羰基”指由杂环基、C1-C6 烷氧基和羰基组成的基团。其实例包括 1,3-间二氧杂环戊烯-4-基甲氧基羰基。

[0219] “前药基团”指在生理学条件下经与酶、胃酸等的反应体内发生转化，生成用作本发明药用组合物的活性成分的化合物(I)的基团，即，通过酶氧化、还原、水解等发生转化生成化合物(I)的基团，或者通过胃酸等引起的水解等发生转化生成化合物(I)的基团。其实例包括苯基丙氨酰基、L-正亮氨酰基、[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基、[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基、[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基、{1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基}羰基、(1-乙酰氧基乙氧基)羰基、苄基和[(异丙氧基羰基)氧基]乙基。R⁴表示的前药基团是针对羧基的前药基团，优选 C1-C6 烷基，其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷基，其可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；更优选苄基或[(异丙氧基羰基)氧基]乙基。R⁶、R⁸或 R⁹表示的前药基团是针对氨基的前药基团，优选 C1-C6 烷酰基，它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代；(C1-C6 烷氧基)羰基，它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代；或杂环基烷氧基羰基，它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代；更优选苯基丙氨酰基、L-正亮氨酰基、[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基、[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基、[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基、{1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基}羰基或(1-乙酰氧基乙氧基)羰基。

[0220] 以下,将详细描述通式 (I) 化合物。

[0221] [式 19]

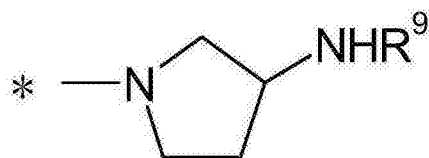
[0222]



[0223] 其中 A 表示 C3-C12 环烷基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;R¹、R²和 R³各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基;R⁴表示氢原子或前药基团;和 Y 表示基团: -CH₂-CHR⁵-CH₂-NHR⁶(其中 R⁵表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R⁶表示氢原子或前药基团)、-O-CHR⁷-CH₂-NHR⁸(其中 R⁷表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R⁸表示氢原子或前药基团),或

[0224] [式 20]

[0225]



[0226] (其中 R⁹表示氢原子或前药基团,和 * 表示取代的位置)。

[0227] A 表示 C3-C12 环烷基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代。A 优选环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代;更优选环丁基、环己基、环庚基、双环 [3.1.0] 己基、双环 [2.2.1] 庚基或金刚烷基,它们各自可被选自羟基、甲基和乙基的 1-3 个相同或不同的基团取代。

[0228] 而且, A 优选为环己基,其可被选自氟代基、羟基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、芳氧基和杂环氧基的 1-3 个相同或不同的基团取代。

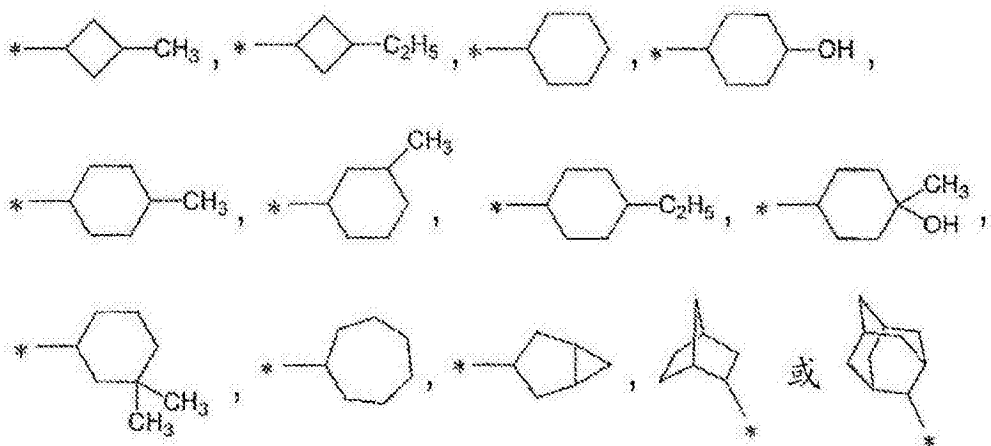
[0229] 而且, A 优选为可被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的 C3-C12 环烷基,更优选为被一个 C1-C6 烷基取代的 C3-C12 环烷基,甚至更优选被甲基或乙基取代的 C3-C12 环烷基。

[0230] 而且, A 优选为可被 1-2 个相同或不同的 C1-C6 烷基取代的环己基,更优选被一个 C1-C6 烷基取代的环己基,甚至更优选被甲基或乙基取代的环己基。

[0231] 具体说来, A 优选为以下的基团:

[0232] [式 21]

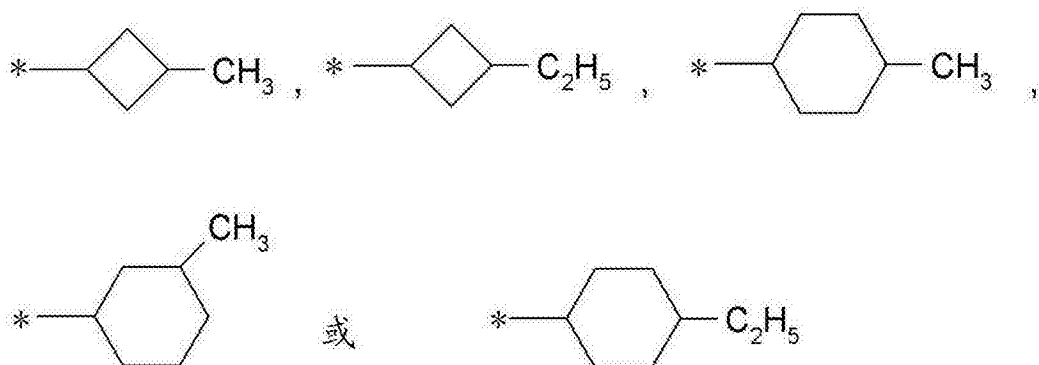
[0233]



[0234] 更优选为以下的基团：

[0235] [式 22]

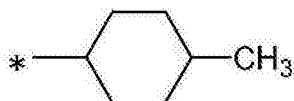
[0236]



[0237] 甚至更优选为下面的基团：

[0238] [式 23]

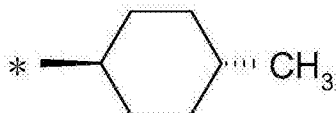
[0239]



[0240] 特别优选为下面的基团：

[0241] [式 24]

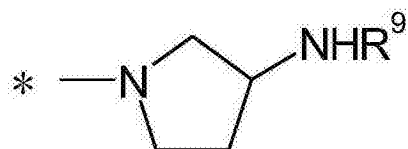
[0242]



[0243] Y 表示基团： $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^6 表示氢原子或前药基团)、 $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (其中 R^7 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^8 表示氢原子或前药基团)，或

[0244] [式 25]

[0245]



[0246] (其中 R⁹ 表示氢原子或前药基团, 和 * 表示取代的位置)。

[0247] 以下, 将详细描述 Y 是基团: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (其中 R⁵ 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R⁶ 表示氢原子或前药基团) 的情况。

[0248] R⁵ 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和优选氢原子或甲基, 更优选氢原子。

[0249] R⁶ 表示氢原子或前药基团。在本上下文中, 前药基团是针对氨基的前药基团, 且优选 C1-C6 烷酰基, 它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代; (C1-C6 烷氧基) 羰基, 它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代; 或杂环基烷氧基羰基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代; 更优选苯基丙氨酰基、L- 正亮氨酰基、[(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基、[1-(异丁酰氧基) 乙氧基] 羰基、[1-(2, 2- 二甲基丙酰氧基) 乙氧基] 羰基、{1-[(环己基羰基) 氧基] 乙氧基} 羰基或 (1- 乙酰氧基乙氧基) 羰基。

[0250] Y 优选为下面的基团:

[0251] [式 26]

[0252] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$

[0253] (其中 * 表示取代的位置)。

[0254] 以下, 将详细描述其中 Y 是基团: $-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{CH}_2-\text{NHR}^8$ (其中 R⁷ 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R⁸ 表示氢原子或前药基团) 的情况。

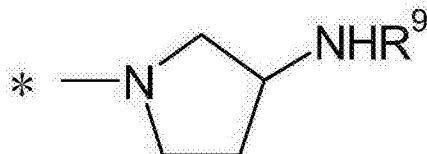
[0255] R⁷ 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和优选为氢原子或甲基, 更优选氢原子。

[0256] R⁸ 表示氢原子或前药基团。在本上下文中, 前药基团是针对氨基的前药, 且优选为 C1-C6 烷酰基, 它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代; (C1-C6 烷氧基) 羰基, 它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基) 碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代; 或杂环基烷氧基羰基, 它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代; 更优选苯基丙氨酰基、L- 正亮氨酰基、[(5- 甲基 -2- 氧代 -1, 3- 间二氧杂环戊烯 -4- 基) 甲氧基] 羰基、[1-(异丁酰氧基) 乙氧基] 羰基、[1-(2, 2- 二甲基丙酰氧基) 乙氧基] 羰基、{1-[(环己基羰基) 氧基] 乙氧基} 羰基或 (1- 乙酰氧基乙氧基) 羰基。R⁸ 优选为氢原子。

[0257] 以下, 将详细描述其中 Y 是以下基团的情况:

[0258] [式 27]

[0259]



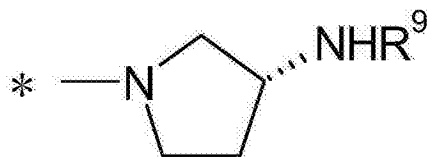
[0260] (其中 R⁹ 表示氢原子或前药基团, 和 * 表示取代的位置)。

[0261] R^9 表示氢原子或前药基团。在本上下文中,前药基团是针对氨基的前药基团,且优选为 C1-C6 烷酰基,它可被选自氨基、卤代基、羟基、羧基、氨基甲酰基、C1-C6 烷氧基、芳基和杂环基的 1-3 个相同或不同的基团取代;(C1-C6 烷氧基)羰基,它可被选自 C1-C6 烷基、C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷氧基羰基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;更优选苄基丙氨酰基、L-正亮氨酰基、[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基、[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基、[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基、{1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基}羰基或(1-乙酰氧基乙氧基)羰基。 R^9 优选氢原子。

[0262] Y 优选为下面的基团

[0263] [式 28]

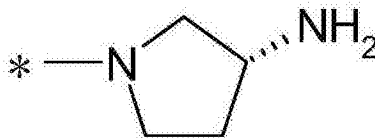
[0264]



[0265] (其中 R^9 表示氢原子或前药基团,和 * 表示取代的位置),更优选为下面的基团:

[0266] [式 29]

[0267]



[0268] (其中 * 表示取代的位置)。

[0269] Y 优选为基团: $-\text{CH}_2-\text{CHR}^5-\text{CH}_2-\text{NHR}^6$ (其中 R^5 表示氢原子、C1-C6 烷基或 C1-C6 烷氧基和 R^6 表示氢原子或前药基团)。

[0270] R^1 、 R^2 和 R^3 各独立地表示氢原子、氟代基或 C1-C6 烷基。全部 R^1 、 R^2 和 R^3 都优选为氢原子。在本上下文中, C1-C6 烷基优选为甲基。

[0271] R^4 表示氢原子或前药基团。在本上下文中,前药基团是针对羧基的前药,且优选为 C1-C6 烷基,其可被选自 C2-C6 烷酰氧基、(C3-C6 环烷基)碳酰氧基和芳基的 1-3 个相同或不同的基团取代;或杂环基烷基,它可被选自氧代基和 C1-C6 烷基的 1-3 个相同或不同的基团取代;更优选苄基基团或[(异丙氧基羰基)氧基]乙基。 R^4 优选为氢原子。

[0272] 通式 (I) 表示的化合物的优选具体实例包括以下:

[0273] 5-氨基-2-[(1-环己基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸、

[0274] 5-氨基-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

[0275] 5-氨基-2-{[1-(4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

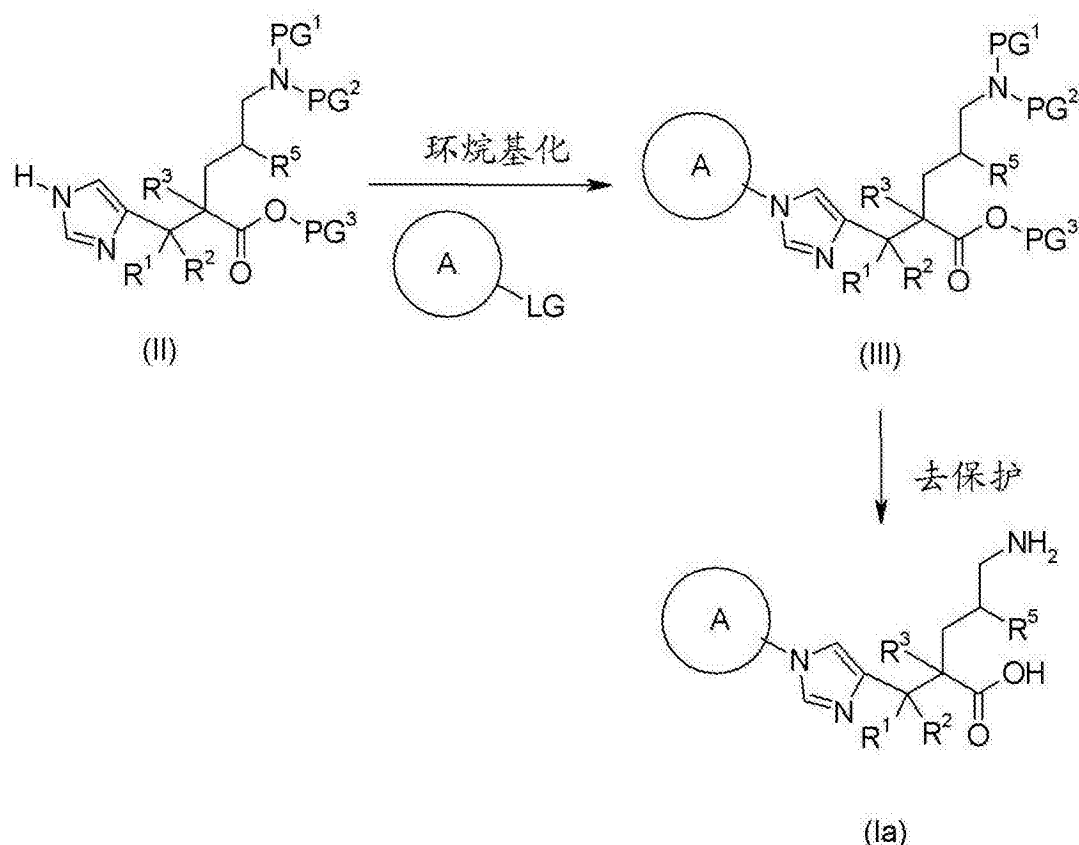
[0276] 5-氨基-2-{[1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

[0277] 5-氨基-2-{[1-(3-甲基环丁基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

[0278] 5-氨基-2-({1-[(1R,3S,5S)-双环[3.1.0]己烷-3-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸、

[0279] 5-氨基-2-{[1-(4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、

- [0280] 5-氨基-2-{[1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0281] 5-氨基-2-{[1-(3-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0282] 5-氨基-2-[(1-环庚基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸、
- [0283] 5-氨基-2-({1-[外-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸、
- [0284] 5-氨基-2-({1-[内-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸、
- [0285] 2-[(1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-氨基戊酸、
- [0286] 5-氨基-2-{[1-(4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0287] 5-氨基-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸苄基酯、
- [0288] 2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-5-(L-苯基丙氨酰氨基)戊酸、
- [0289] 2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-5-(L-正亮氨酰氨基)戊酸、
- [0290] 2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-5-({[(5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基]羰基}氨基)戊酸、
- [0291] 5-({[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基}氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0292] 5-({[1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基}氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸 1-[(异丙氧基羰基)氧基]乙酯、
- [0293] 5-({[1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基}氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0294] 5-[(1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基)羰基]氨基)-2-{[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸、
- [0295] 2-(2-氨基乙氧基)-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸、
- [0296] 2-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸和
- [0297] 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-[1-(4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸。
- [0298] 以下,将描述本发明化合物的代表性的制备方法。然而,本发明不以任何方式限于这些方法。
- [0299] [制备方法 1]
- [0300] 例如,通过以下方法可制备通式 (I) 表示的化合物或其盐或其溶剂合物:
- [0301] [式 30]
- [0302]



[0303] 其中 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 为如上所定义； PG^1 表示氨基的保护基； PG^2 表示氢原子或氨基的保护基； PG^3 表示羧基的保护基；和 A-LG 表示稍后描述的烷基化剂或醇。

[0304] 根据本制备方法，化合物 (II) 的咪唑部分中的氮原子被环烷基化，生成化合物 (III)，化合物 (III) 中的保护基可进一步被除去，生成化合物 (Ia)。

[0305] 环烷基化反应是，例如，通过生成自化合物 (II) 的化合物 (III) 和烷基化剂 A-LG (LG 表示离去基团) 在碱的存在下的反应。无环、环状或芳烃或极性非质子溶剂，例如，四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二乙氧基乙烷或它们的混合溶剂可用作反应溶剂。例如，碳酸铯或氢化钠可用作碱。烷基卤（例如，A-I 或 A-Br）或醇的磺酸酯（例如，A-OSO₂CH₃ 或 A-OSO₂CF₃）可用作烷基化剂。

[0306] 环烷基化反应的另一种方法是通过化合物 (II) 和醇 A-LG (LG 表示羟基) 经 Mitsunobu 反应缩合，形成化合物 (III) 的方法。采用偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 和三苯膦 (Synthesis, 1981, 页 1) 的方法通常被称为 Mitsunobu 反应。在这种情况下，优选采用（氰基亚甲基）三丁基正膦 (CMBP) 或（氰基亚甲基）三甲基正膦 (CMMP) 的方法。可参考以下文献完成制备：1) Tetrahedron Lett., 1995, 36 卷, 2529 页；和 2) Tetrahedron Lett., 1996, 37 卷, 2463 页。

[0307] 在有机化合物合成，具体说来，肽合成中，通常用作氨基的保护基的任何保护基，都可用作氨基的保护基。其具体实例可包括：烷氧基羰基诸如叔丁氧基羰基、甲氧基羰基和乙氧基羰基；芳基甲氧基羰基诸如苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基和对（或邻）-硝基苄氧基羰基；芳基甲基诸如苄基、4-甲氧基苄基和三苯基甲基；烷酰基诸如甲酰基和乙酰基；芳酰基诸如苯甲酰基；和芳基磺酰基诸如 2,4-二硝基苯磺酰基和邻硝基苯磺酰基。根据，例如，其氨基要被保护的化合物的性质，可选择氨基的这些保护基。为除去保护基，可根据

各保护基,选择试剂或条件。

[0308] 羧基的保护基的实例包括烷基、芳基和芳基烷酯基团。可根据,例如,其羧基要保护的化合物的性质,选择羧基的这些保护基。为除去保护基,可根据各保护基,选择试剂或条件。

[0309] 关于氨基和羧基的保护/去保护的实例,可包括 Greene, T. W., Wuts, P. G. M., 有机合成中的保护基 (1999), 3 版, Wiley-Interscience.

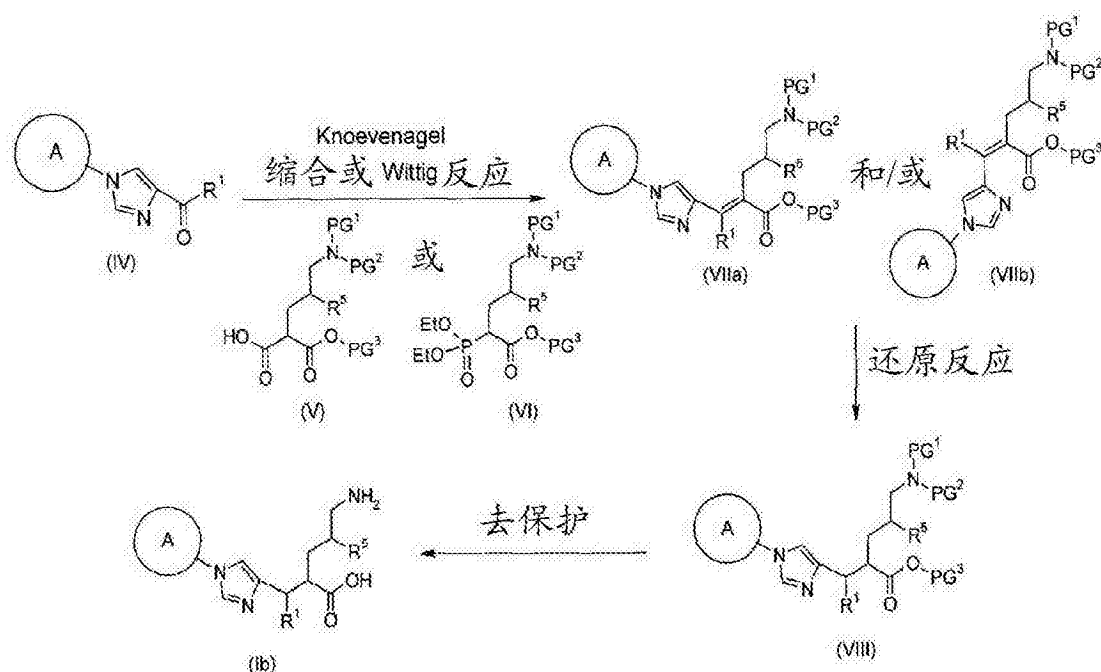
[0310] 可采用通过商业途径得到的或已知的物质,通过熟知的反应,制备化合物 (II)。可参考,例如, J. Med. Chem., 2007, 50 卷, 6095 页, 实行制备。

[0311] [制备方法 2]

[0312] 也可通过以下方法制备本发明的化合物 (I) :

[0313] [式 31]

[0314]



[0315] 其中 A、R¹、R⁵、PG¹、PG²和 PG³为如上所定义。

[0316] 可用化合物 (IV) 作为起始原料,通过 Knoevenagel 缩合或] 维蒂希 (Wittig) 反应合成化合物 (VIIa) 和 / 或 (VIIb)。可还原所得化合物 (VIIa) 和 / 或 (VIIb) 的烯烃,合成化合物 (VIII),可除去化合物 (VIII) 中的保护基,生成化合物 (Ib)。

[0317] 在这种情况下, Knoevenagel 缩合是通过具有活性亚甲基的化合物 (V) 和具有羰基的化合物 (IV) 在胺催化剂的存在下缩合,形成为 α , β -不饱和酯的化合物 (VIIa) 和 / 或 (VIIb) 的反应。通过加热至室温或 100 °C 发生脱羧基化,生成不饱和羧酸。通常用哌啶作为催化剂。可参考以下文献完成制备: 1) Org. React. 1967, 15 卷, 204 页; 2) 综合有机合成, 1991, 2 卷, 341 页; 和 3) WO200878330。

[0318] 在这种情况下, Wittig 反应是通过在碱的存在下,具有磷酰基的化合物 (VI) 和具有羰基的化合物 (IV) 发生反应,生成为 α , β -不饱和酯的化合物 (VIIa) 和 / 或 (VIIb) 的反应。氢化钠、甲醇钠、碳酸钾等可用作碱。作为选择,碱诸如 1, 8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或三乙胺可与氯化锂一起使用。醇、四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷、二

甲亚砷、乙腈等可用作溶剂。可按照适于底物的温度选择反应温度,可在 -78°C 至回流条件下进行反应。

[0319] 在这种情况下,还原反应是通过采用多相催化剂,将化合物 (VIIa) 和 / 或 (VIIb) 氢化成化合物 (VIII) 的反应。例如,水、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或乙酸可用作溶剂。披钯碳 (Pd/C)、Pearlman 氏催化剂 ($\text{Pd}(\text{OH})_2$)、阮内镍、亚当斯催化剂 (PtO_2) 等可用作催化剂。

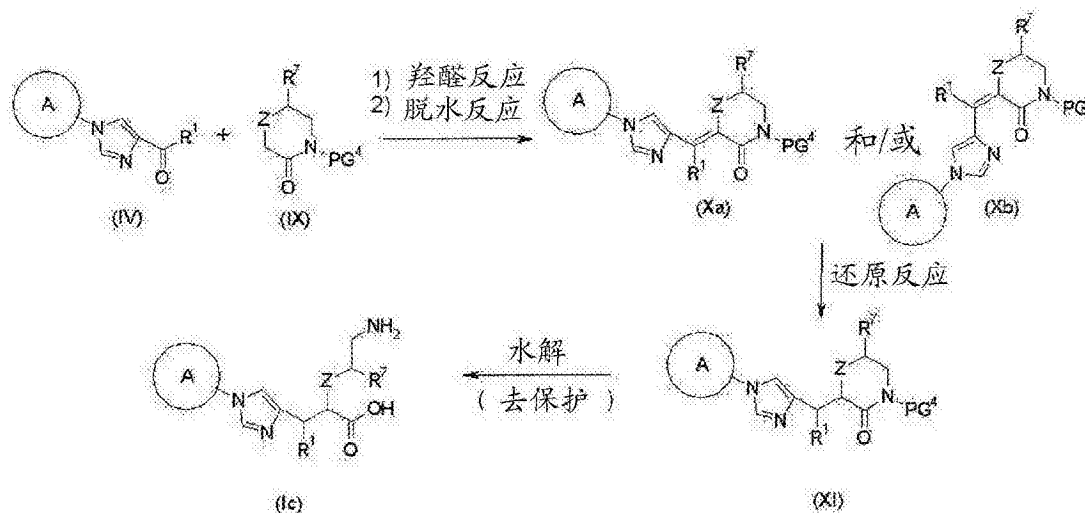
[0320] 保护基及其去除如制备方法 1 中所述。

[0321] [制备方法 3]

[0322] 也可通过以下方法制备本发明化合物 (I) :

[0323] [式 32]

[0324]



[0325] 其中 A、 R^1 和 R^7 为如上所定义; PG^4 表示氢原子或酰胺基团的保护基; 和 Z 表示氧原子或亚甲基。

[0326] 化合物 (IV) 和化合物 (IX) 可经羟醛反应和脱水反应生成化合物 (Xa) 和 / 或 (Xb)。还原得到的化合物 (Xa) 和 / 或 (Xb) 的烯烃以合成化合物 (XI), 然后使其水解, 生成化合物 (Ic)。

[0327] 化合物 (IX) 中酰胺基团的保护基的实例包括烯丙基、叔丁基、对甲氧基苄基、苄氧基甲基、甲氧基甲基和叔丁氧基羰基。这些保护基的保护 / 去保护的参考文献的实例可包括 Greene, T. W., Wuts, P. G. M., 有机合成中的保护基 (1999), 3 版, Wiley-Interscience。

[0328] 在这种情况下,羟醛反应是通过在强碱的存在下,化合物 (IX) 作为 CH^- 活化的化合物和具有羰基的化合物 (IV) 互相结合,得到 β -羟基羰基化合物的反应。例如,碱金属或碱土金属的碳酸盐 (例如,碳酸钠或碳酸钾)、碱金属醇盐 (例如,乙醇钠或叔丁醇钾)、碱金属氢氧化物 (例如,氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属氢化物 (例如,氢化钠或氢化钾) 或有机金属碱诸如烷基锂 (例如,正丁基锂)、二烷基氨基锂 (例如,二异丙基氨基锂) 或双甲硅烷基胺 (例如,六甲基二甲硅烷基氨基锂) 可用作强碱。无环、环状或芳香族烃、醇或极性非质子溶剂,例如,四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺或二乙氧基乙烷或它们的混合溶剂可用作反应溶剂。反应温度可为约 -78°C 至室温。

[0329] 脱水反应是通过 -78°C -50°C 下,在惰性溶剂中的三乙胺的存在下,用甲磺酰氯或苯磺酰氯等处理羟醛反应得到的 β -羟基羰基化合物中的羟基,然后进一步用碱处理,生

成化合物 (X) 的反应。惰性溶剂的实例包括：烷基卤溶剂诸如二氯甲烷、氯仿和四氯化碳；醚溶剂诸如四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷和二氧杂环己烷；芳香族溶剂诸如苯和甲苯；和酰胺溶剂诸如 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷-2-酮。除这些之外，在某些情况下，还可以采用亚砷溶剂诸如二甲亚砷和环丁砷、酮溶剂诸如丙酮和甲基乙基酮或乙腈等。碱优选有机碱诸如吡啶，2, 6-二甲基吡啶，三甲基吡啶，4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或 1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳-7-烯 (DBU)。在某些情况下，可在羧醛反应条件下进行脱水反应。

[0330] 可根据制备方法 2 中描述的方法，进行还原反应。

[0331] 水解是通过化合物 (XI) 的内酰胺环被酸水解，得到化合物 (Ic) 的反应。具体反应条件的实例包括采用浓盐酸加热至回流。参见以下参考文献：J. Org. Chem., 1996, 61 卷，4990 页。

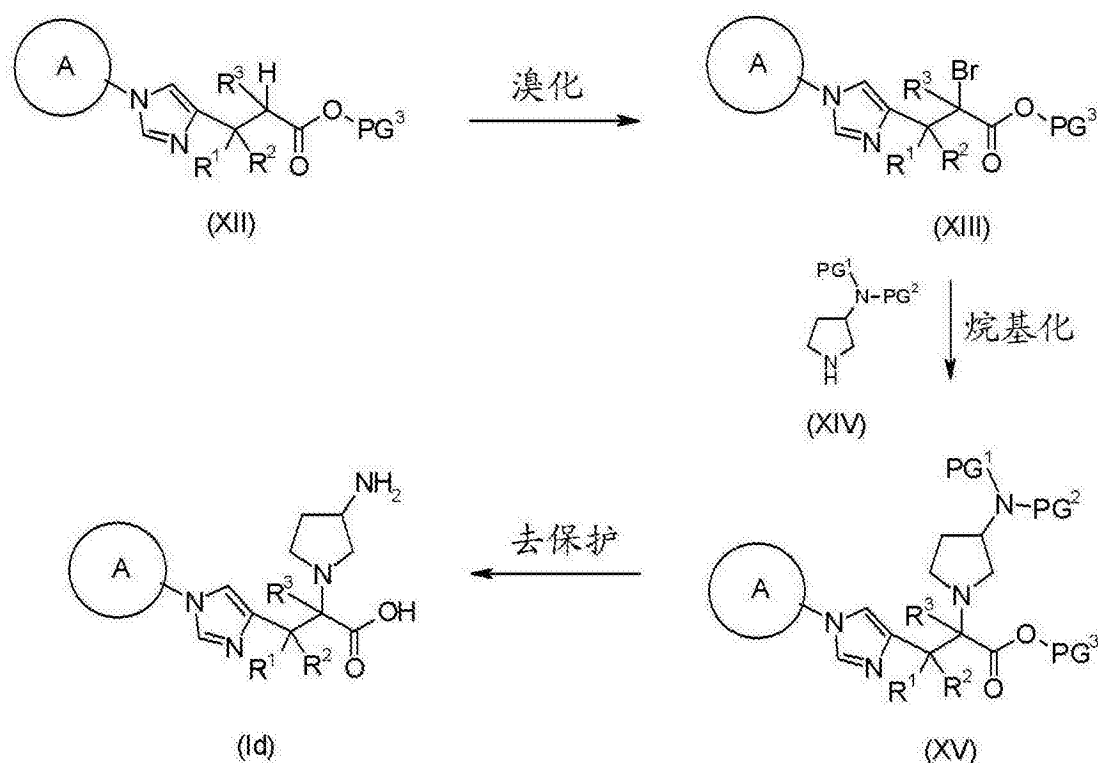
[0332] 当 PG⁴是可在酸性条件下脱除保护的酰胺基团的保护基时，去保护反应也可在上述条件下进行。当其为不可在酸性条件下脱除保护的保护基时，可根据保护基选择试剂或条件。其参考文献的实例可包括 Greene, T. W., Wuts, P. G. M., 有机合成中的保护基 (1999), 3 版, Wiley-Interscience。

[0333] 可采用商业途径得到的或已知的物质，通过熟知的反应，制备化合物 (IX)。可参照例如，Org. Lett, 2009, 11 卷，5410 页进行制备。

[0334] [制备方法 4] 也可通过以下方法制备本发明化合物 (I)：

[0335] [式 33]

[0336]



[0337] 其中 A、R¹、R²、R³、PG¹、PG²和 PG³为如上所定义。

[0338] 溴化化合物 (XII) 以合成化合物 (XIII)，可用化合物 (XIII) 作为烷基化剂，使化合物 (XIV) 烷基化，合成化合物 (XV)。可除去得到的化合物 (XV) 中的保护基，生成化合物

(Id)。

[0339] 溴化反应是通过化合物 (XII) 中的羰基的 α -位被选择性溴化, 得到化合物 (XIII) 的反应。为此目的, 可将化合物 (XII) 暂时转化为甲硅烷基烯醇醚, 然后用溴或 N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 处理, 得到感兴趣的化合物。可参照以下文献进行制备: Tetrahedron Asymmetry, 1995, 6 卷, 2291 页。

[0340] 烷基化反应是通过例如, 在碱的存在下, 自化合物 (XIV) 和作为烷基化剂的化合物 (XIII) 生成化合物 (XV) 的反应。无环、环状或芳香族烃或极性非质子溶剂, 例如, 四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺或二乙氧基乙烷或它们的混合溶剂可用作反应溶剂。例如, 有机碱诸如吡啶、2, 6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或 1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳-7-烯 (DBU) 可用作碱。

[0341] 保护基及其去保护如制备方法 1 中所述。

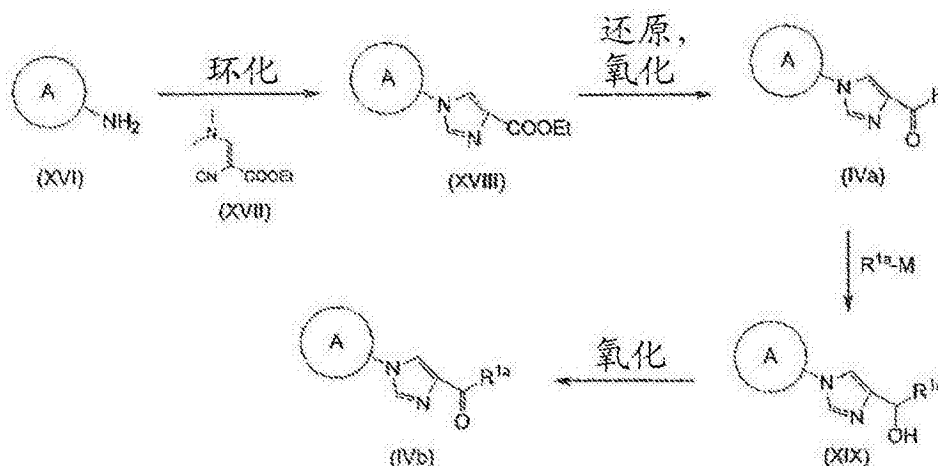
[0342] 可采用商业途径得到的或已知的物质通过熟知的反应制备化合物 (XIV)。

[0343] [制备方法 5]

[0344] 例如, 可通过以下方法, 制备化合物 (IV), 本发明化合物的中间体:

[0345] [式 34]

[0346]



[0347] 其中 A 为如上所定义; R^{1a} 表示 C1-C6 烷基; 和 M 表示 Li 或 MgBr 等。

[0348] 可使通过商业途径得到或采用熟知方法合成的化合物 (XVI) 与化合物 (XVII) (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, 页 1444) 反应, 以构成咪唑环, 合成化合物 (XVIII)。可参照以下文献完成制备: Org. Lett. 2002, 4 卷, 4133 页。

[0349] 通过采用惰性溶剂中的金属氢化物将得到的化合物 (XVIII) 还原为伯醇, 然后将伯醇氧化为醛, 生成化合物 (IVa)。金属氢化物的实例包括氢化铝锂, 硼氢化锂, 氢化双 (2-甲氧基乙氧基) 铝和硼氢化钠。本领域已知的氧化方法, 即, PCC 氧化、PDC 氧化、Swern 氧化、TPAP 氧化、Dess-Martin 氧化、TEMPO 氧化、Mukaiyama 氧化等可用作氧化方法。它们当中, 优选 TEMPO 氧化。可参照以下文献完成制备: Org. Lett. 2003, 5 卷, 285 页。

[0350] 作为选择, 也可通过在低温下, 采用适当金属氢化物, 使化合物 (XVIII) 直接转化为化合物 (IVa)。在这种情况下, 金属氢化物的实例包括氢化二异丁基铝。

[0351] 可用有机锂或有机镁化合物 R^{1a}-M 处理得到的化合物 (IVa), 得到化合物 (XIX)。有机锂化合物或有机镁化合物的实例可包括: 烷基锂诸如甲基锂, 乙基锂、正丙基锂、正丁基

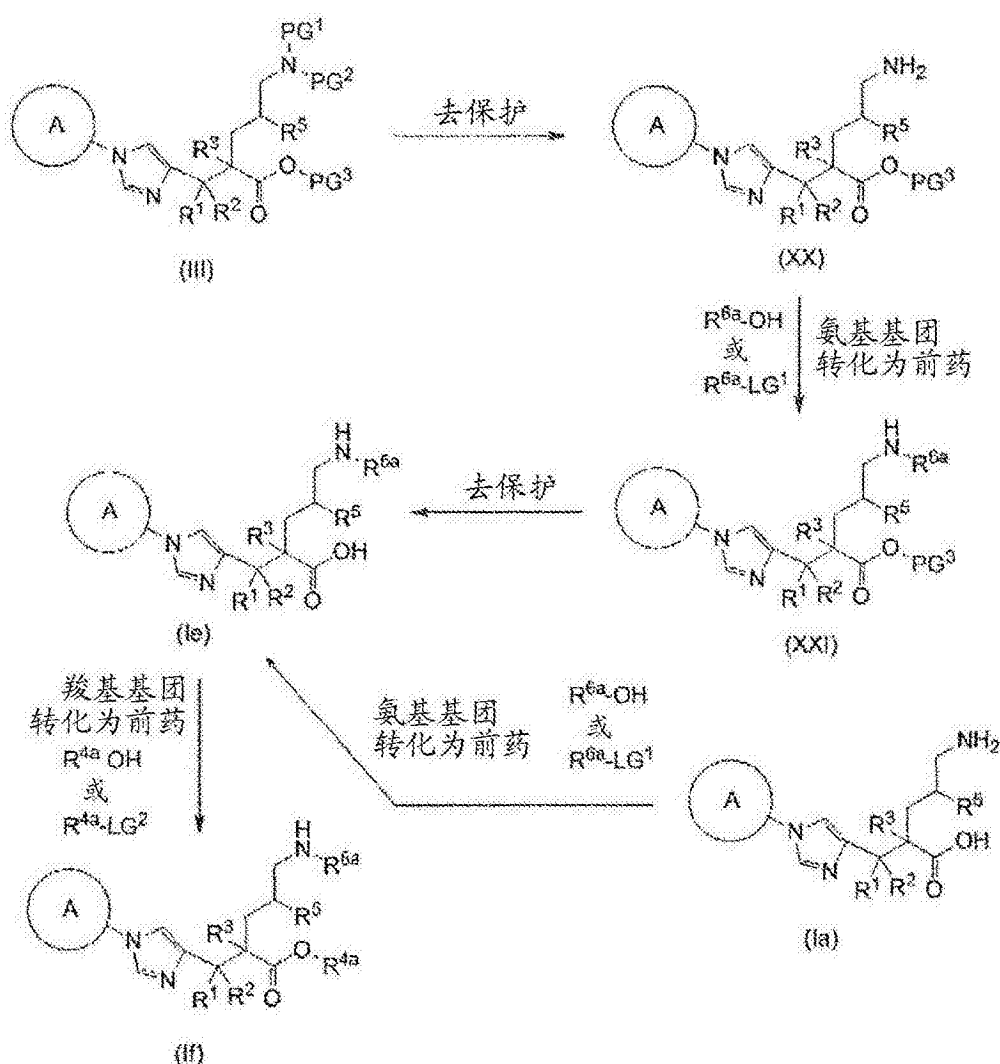
锂、异丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、正戊基锂、异戊基锂和新戊基锂；和烷基镁诸如甲基溴化镁、乙基溴化镁、丙基溴化镁、异丙基溴化镁、正丁基溴化镁、异丁基溴化镁、仲丁基溴化镁、叔丁基溴化镁和甲基碘化镁。芳香族烃（例如，甲苯或苯）、直链或环状脂肪烃（例如，丙烷、丁烷、戊烷、己烷、庚烷或环己烷）或醚溶剂（例如，乙醚或四氢呋喃）等可用作反应溶剂。反应温度优选 -78°C 至室温。可自得到的化合物 (XIX) 通过本领域已知的氧化方法制备化合物 (IVb)。PCC 氧化、PDC 氧化、Swern 氧化、TPAP 氧化等可用作氧化方法。例如，可参照 Synthesis, 1994, 639 页，通过基于 TPAP 氧化的氧化反应，自醇合成羰基。

[0352] [制备方法 6]

[0353] 在本发明的化合物 (I) 中，可通过以下方法，制备含有引入其中的前药基团的化合物：

[0354] [式 35]

[0355]



[0356] 其中 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为如上所定义； R^{4a} 和 R^{6a} 表示前药基团；和 LG^1 和 LG^2 表示离去基团。

[0357] 可除去制备方法 1 得到的化合物 (III) 中的氨基的保护基，得到化合物 (XX)。使化合物 (XX) 的氨基转化为前药，合成化合物 (XXI)，可除去化合物 (XXI) 中的羧基的保护基，生成呈前药形式的化合物 (Ie)。

[0358] 而且,可通过使化合物 (Ia) 转化为前药,直接生成化合物 (Ie)。

[0359] 得到的化合物 (Ie) 的羧基可进一步转化为前药,生成化合物 (If)。

[0360] 针对保护基及其去保护,可选择如制备方法 1 中所述的保护基, 可针对裂解(去保护)保护基,选择适于各保护基的试剂或条件。

[0361] 氨基转化为前药是通过化合物 (XX) 和化合物 $R^{6a}-OH$ 的缩合反应得到化合物 (XXI) 的反应。可采用用于普通肽合成的任何缩合反应。缩合剂的实例包括 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC-HCl)、氯化 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓水合物 (DMT-MM)、(1H-苯并三唑-1-基氧基) 三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐 (BOP) 和 1-[双(二甲基氨基) 亚甲基]-1H-苯并三唑鎓-3-氧化物六氟磷酸盐 (HBTU)。可参照例如, Tetrahedron, 2004, 60 卷, 2447 页进行制备。

[0362] 在氨基转化为前药的另一个方法中,可使化合物 (XX) 和活性酯化合物 $R^{6a}-LG^1$ 缩合,得到化合物 (XXI)。LG¹ 的实例包括对硝基苯氧基、五氟苯氧基和氯代基。可采用用于普通肽合成的针对胺和活性酯的缩合反应的方法。

[0363] 也可以与以上方法相同的方式使化合物 (Ia) 与 $R^{6a}-OH$ 或 $R^{6a}-LG^1$ 缩合,直接生成化合物 (Ie)。

[0364] 羧基转化为前药是通过化合物 (Ie) 和醇化合物 R^4-OH 缩合得到化合物 (If) 的反应。N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 等可用作缩合剂。通过事先向系统加入催化量的 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP),改善反应性。

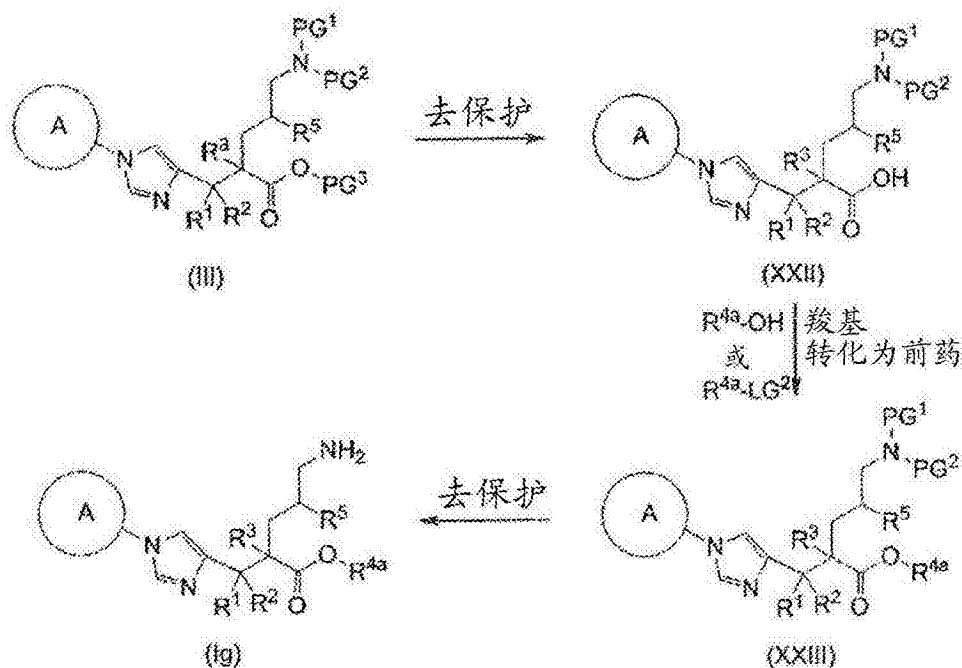
[0365] 在羧基转化为前药的另一方法中,在碱性条件下,化合物 (Ie) 和作为烷基化剂的化合物 $R^{4a}-LG^2$ 反应,得到化合物 (If)。在这种情况下, LG² 的实例包括碘代基和溴代基。作为选择,醇(例如, $R^{4a}-OSO_2CH_3$ 或 $R^{4a}-OSO_2CF_3$) 的磺酸酯可用作 $R^{4a}-LG^2$ 。水、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二乙氧基乙烷等或它们的混合溶剂可用作反应溶剂。例如,碱金属或碱土金属的碳酸盐,诸如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾或碳酸氢钾可用作碱。

[0366] [制备方法 7]

[0367] 在本发明化合物 (I) 中,可通过以下方法制备含有引入其中的前药基团的化合物:

[0368] [式 36]

[0369]



[0370] 其中 A、R¹、R²、R³、R^{4a}、R⁵、PG¹、PG²、PG³和 LG²为如上所定义。

[0371] 可除去制备方法 1 中得到的化合物 (III) 中的羧基的保护基,生成化合物 (XXII)。随后,将前药基团引至化合物 (XXII) 的羧基,可除去其氨基的保护基,生成呈前药形式的化合物 (Ig)。

[0372] 针对保护基及其去保护,可选择如制备方法 1 中描述的保护基,可选择适于各保护基的试剂或条件,以裂解(去保护)保护基。

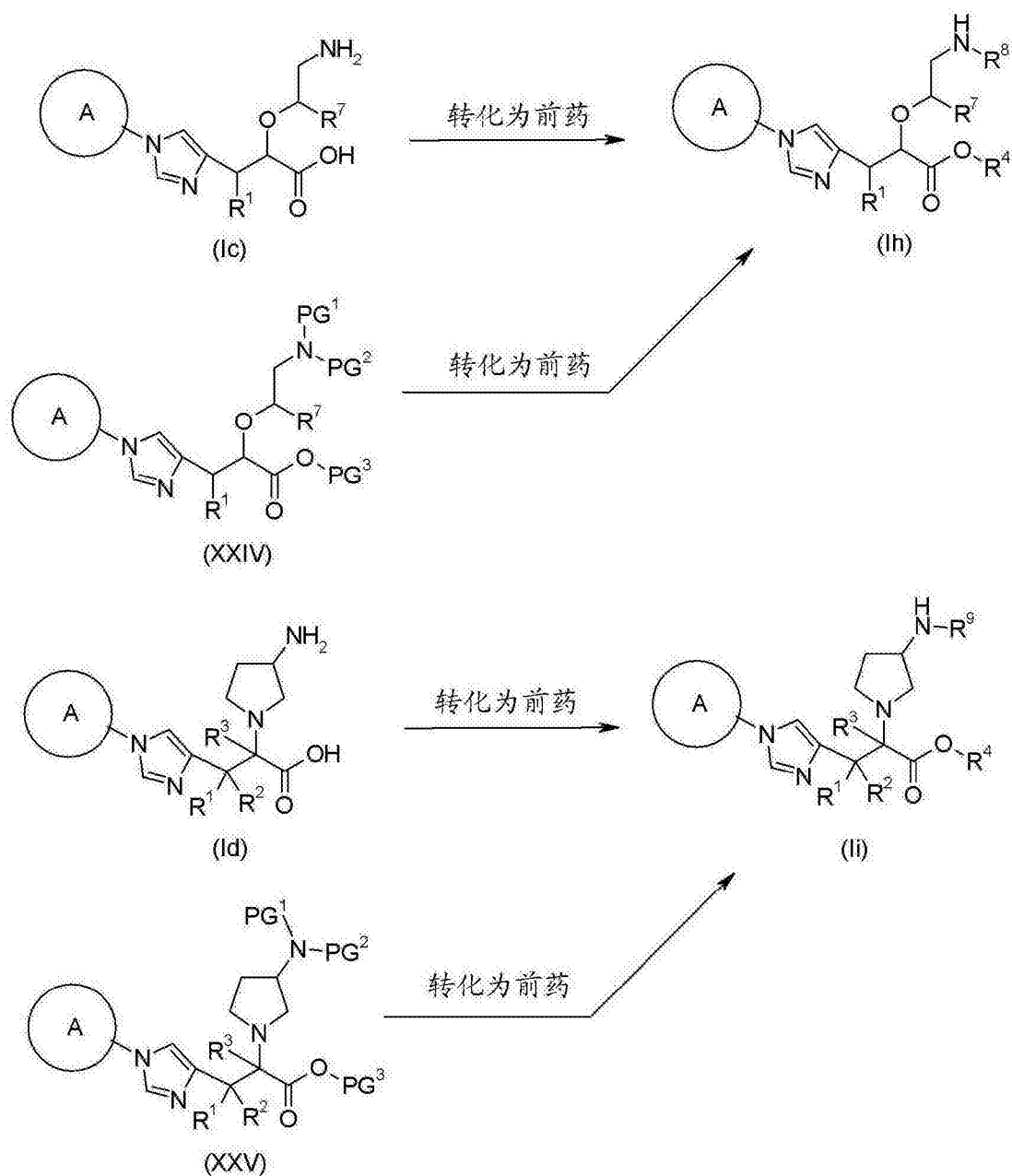
[0373] 可参照制备方法 6 中描述的方法,使羧基转化为前药。

[0374] [制备方法 8]

[0375] 在本发明化合物 (I) 中,可通过以下方法制备含有引入其中的前药基团的化合物:

[0376] [式 37]

[0377]



[0378] 其中 A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为如上所定义,前提是 R^4 和 R^8 不同时为氢原子。

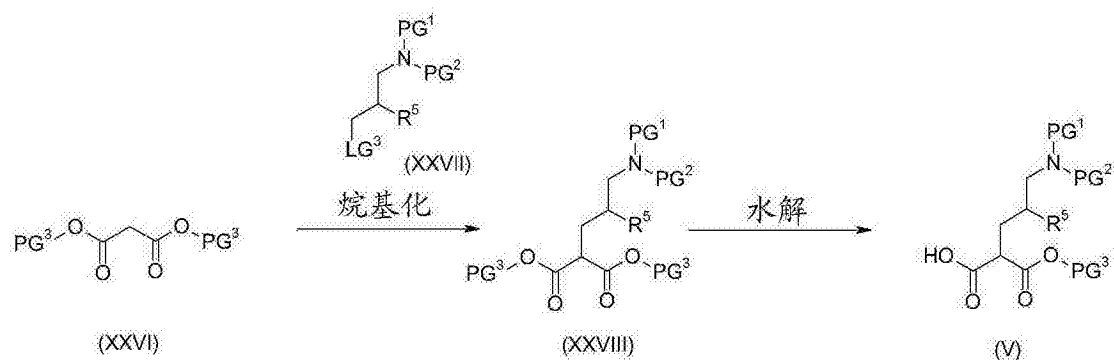
[0379] 可以在制备方法 6 或 7 中的相同方式,自化合物 (Ic)、(XXIV)、(Id), 和 (XXV) 制备呈前药形式的化合物 (Ih) 或 (Ii)。

[0380] 可通过将保护基引入示例于制备方法 3 和 4 的合成的中间体化合物或最终产物,制备化合物 (XXIV) 和化合物 (XXV)。

[0381] [制备方法 9]

[0382] [式 38]

[0383]



[0384] 其中 R^5 、 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为如上所定义；和 LG^3 表示离去基团。烷基化反应是经过在碱的存在下，采用商业途径得到的或可通过熟知反应制备的化合物 (XXVII)，使丙二酸二酯 (XXVI) 烷基化的反应。例如，碱金属氢氧化物、碱金属氢化物、碱金属或碱土金属的碳酸盐或碱金属醇盐（例如，碳酸钠、碳酸钾、乙醇钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠或氢化钾）或有机金属碱诸如烷基锂（例如，正丁基锂）、二烷基氨基锂（例如，二异丙基氨基锂）或双甲硅烷基胺的碱金属碱（例如，六甲基二甲硅烷基氨基锂）可用作碱。而且， LG^3 的实例可包括：卤原子，诸如氯、溴和碘；和烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基诸如甲磺酰酯、甲苯磺酸盐和三氟甲磺酸酯。

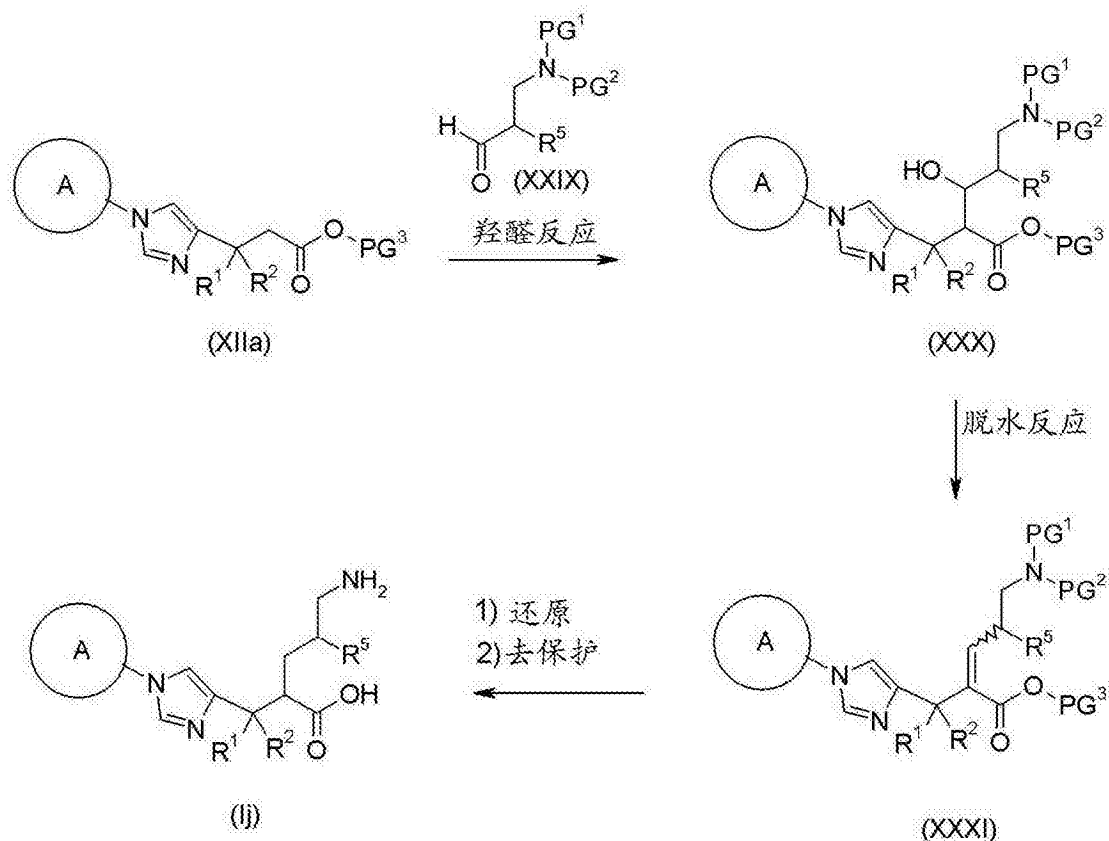
[0385] 水解是是经过在碱的存在下，使化合物 (XXVIII) 水解生成化合物 (V) 的反应。碱的实例可包括碱金属氢氧化物诸如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾。质子溶剂（例如，甲醇、乙醇或水）、非质子醚溶剂（例如，四氢呋喃、二氧杂环己烷或 1,2-二甲氧基乙烷）或它们的两种或多种的任何比例的混合溶剂可用作反应溶剂。

[0386] 可采用商业途径得到的或已知的物质，通过熟知反应制备化合物 (VI)。可参照例如，J. Med. Chem., 2007, 50 卷，6095 页完成制备。

[0387] [制备方法 10]

[0388] [式 39]

[0389]



[0390] 其中 A、R¹、R²、R⁵、PG¹、PG²和 PG³为如上所定义。

[0391] 使化合物 (XIIa) 和化合物 (XXIX) 经羟醛反应,生成化合物 (XXX),可使得到的化合物 (XXX) 经脱水反应,生成化合物 (XXXI)。随后,还原烯烃部分,可除去保护基,生成化合物 (Ij)。

[0392] 在这种情况下,羟醛反应是通过在强碱的存在下,作为 CH⁻ 活性化合物的化合物 (XIIa) 和含有羰基的化合物 (XXIX) 相互结合,生成化合物 (XXX) 的反应。例如,碱金属或碱土金属的碳酸盐 (例如,碳酸钠或碳酸钾)、碱金属醇盐 (例如,乙醇钠或丁醇钾)、碱金属氢氧化物 (例如,氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属氢化物 (例如,氢化钠或氢化钾) 或有机金属碱诸如烷基锂 (例如,正丁基锂)、二烷基氨基锂 (例如,二异丙基酰胺锂) 或双甲硅烷基胺 (例如,六甲基二甲硅烷基氨基锂) 可用作强碱。无环、环状或芳香族烃、醇或极性非质子溶剂,例如,四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或二乙氧基乙烷或它们的混合溶剂可用作反应溶剂。反应温度为约 -78°C 至室温。

[0393] 脱水反应是通过在惰性溶剂中的三乙胺的存在下,于 -78°C 至 50°C,用甲磺酰氯或苯磺酰氯等处理,使化合物 (XXX) 中的羟基转化为磺酸酯,然后用碱进一步处理,生成化合物 (XXXI) 的反应。惰性溶剂的实例包括:烷基卤溶剂诸如二氯甲烷、氯仿和四氯化碳;醚溶剂诸如四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷和二氧杂环己烷;芳香族溶剂诸如苯和甲苯;和酰胺溶剂诸如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺和 N-甲基吡咯烷-2-酮。除这些之外,在某些情况下,可采用亚砷溶剂诸如二甲亚砷和环丁砷、酮溶剂诸如丙酮和甲基乙基酮或乙腈等。吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、三乙胺、N-甲基吗啉、二异丙基乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 可用作碱。在某些情况下,可在羟醛反应期间进行脱水反应。

[0394] 可根据制备方法 2 中描述的方法,进行还原反应。可根据制备方法 1 中描述的方法,实现保护基及其去保护。可采用这些反应,自化合物 (XXXI) 制备化合物 (Ij)。

[0395] 当这些制备方法 1-10 中的感兴趣的化合物或中间体是异构体(例如,立体异构体)混合物时,各异构体可被分离并通过制备型中压层析法,HPLC 等,采用光学活性柱等纯化。

[0396] 当通式 (I) 表示本发明化合物或其药学上可接受的盐或制备中间体有不对称碳时,存在它们的光学异构体。从这些光学异构体中,各异构体可被分离和经常规方法诸如采用适当溶剂的再结晶的分级结晶(盐拆分)或柱层析法纯化。关于拆分外消旋混合物为光学异构体的方法的参考文献的实例可包括 J. Jacques 等,“对映异构体,外消旋体和拆分”,John Wiley And Sons, Inc”。

[0397] 本发明环烷基取代的咪唑衍生物具有优异的 TAFIa 抑制活性和具有良好的口服吸收度,优异的分布诸如血液滞留和代谢稳定性和高安全性。因此,本发明的环烷基取代的咪唑衍生物可用作药物并具体用作心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征、肺纤维化等的治疗药。而且,它用作血栓栓塞衍生的疾病的治疗药物。而且,它用作移植后改善器官功能的药物。本发明化合物也用作手术(经皮经腔内冠状动脉血管成形术)、移植或血管代用品的替换(自体的或人工血管)后的冠状动脉疾病或支架植入后引起的再狭窄/再闭塞(reocclusion)的治疗药物。而且,它用于预防血管导管(透析用留置导管)、体外血液循环器和人工血管的含 TAFIa 抑制剂溶液的涂料或它的填充物引起的血栓形成和用于促进血栓溶解。它也用作动脉血栓形成或纤维化(肺纤维化诸如慢性阻塞性肺病、眼科手术后的纤维化等)的治疗药物。

[0398] 通式 (I) 表示的本发明化合物具有碱性基团诸如氨基,并因而可用药学上可接受的酸制备成酸加成盐。这类盐的实例可包括:氢卤酸盐诸如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐;无机酸盐诸如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐;低级烷磺酸盐诸如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐;芳基磺酸盐诸如苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐;有机酸盐诸如乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐诸如鸟氨酸盐(ornitine)、谷氨酸盐和天冬氨酸盐。优选氢卤酸盐或芳基磺酸盐;更优选盐酸盐、苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐;甚至更优选苯磺酸盐或对甲苯磺酸盐;和特别优选对甲苯磺酸盐。

[0399] 而且,通式 (I) 表示的化合物具有酸性基团诸如羧基,因而通常可形成碱加成盐。药学上可接受的盐的实例可包括:碱金属盐诸如钠盐、钾盐和锂盐;碱土金属盐诸如钙盐和镁盐;无机盐诸如铵盐;有机胺盐诸如二苄胺盐、吗啉盐、苄基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、二乙胺盐、三乙胺盐、环己胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二乙醇胺盐、N-苄基-N-(2-苄基乙氧基)胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐和三(羟基甲基)氨基甲烷盐;和氨基酸盐诸如精氨酸盐。

[0400] 通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐可以游离或溶剂合物形式存在。这些溶剂合物也涵盖在本发明范围内。只要其是药学上可接受的,不特别限定溶剂合物。具体说来,优选水合物、乙醇合物等;和更优选水合物。而且,通式 (I) 表示的本发明化合物含有氮原子。该氮原子可呈 N-氧化物形式。这些溶剂合物或 N-氧化物形式也涵盖

在本发明范围内。

[0401] 根据取代基的种类或组合,通式(I)表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐和本发明化合物的制备中间体可包括各种异构体诸如几何异构体(例如,顺式和反式形式)和光学异构体(R和S形式)。本发明化合物涵盖所有这些异构体、立体异构体和甚至这些异构体和立体异构体的任何比例的混合物,除非另有说明。

[0402] 而且,本发明化合物或其药学上可接受的盐也可含有组成这样的化合物的一种或多种原子的非天然比例的原子同位素。原子同位素的实例包括氘(^2H)、氚(^3H)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-15(^{15}N)、氯-37(^{37}Cl)和碘-125(^{125}I)。而且,可用放射性同位素例如,氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碘-14(^{14}I)放射性示踪化合物。放射性示踪的化合物可用作治疗或预防剂,研究剂,例如,试验剂和诊断剂,例如,体内诊断显像剂。本发明化合物的所有同位素变体都涵盖在本发明范围内,无论是否有放射活性。

[0403] 而且,本发明还涵盖“药学上可接受的前药化合物”,其通过在生理学条件下,与酶、胃酸等体内反应转化为用作本发明药用组合物的活性成分的化合物(I),即,通过酶促氧化、还原、水解等转化为化合物(I)的化合物,或者通过胃酸等引起的水解等转化为化合物(I)的化合物。

[0404] 根据反应条件和结晶条件,本发明通式(I)化合物或其药学上可接受的盐可形成在内部结构和生理化学性质方面不同的多种晶体(晶状多晶型物)。这些晶体的每一种或它们的任何比例的混合物都包括在本发明内。而且,通式(I)化合物或其药学上可接受的盐可作为晶状固体或非晶状固体的混合物存在。其任何比例的混合物涵盖于本发明。具体说来,本发明具体晶型的含量优选50%或更多,更优选80%或更多,甚至更优选90%或更多,特别优选95%或更多,最优选97%或更多。

[0405] 在本发明中,晶体指具有组成内部结构的三维规则重复的原子(或其全体)的固体,并有别于不具有这样的规则内部结构的无定形固体。无论某种固体是否晶状的都可用熟知的晶体学方法(例如,粉末X射线结晶学或差示扫描量热法)检验。例如,使某固体接受采用铜K α 辐射得到的X射线的粉末X射线结晶学。当在其X射线衍射图中观察到特征峰时,就可确认固定是晶体,或者当其中未观察到特征峰时,就确认为无定形的。当该峰可被读出,但并不明显(例如,峰是宽峰的)时,就确认固体为具有低结晶度的晶体。具有低结晶度的这类晶体都涵盖在本发明晶体内。

[0406] 在采用铜K α 射线的粉末结晶学中,通常用铜K α 射线(其中K α 1和K α 2射线并不分开)辐照试样。X射线衍射图可通过分析衍生自K α 射线的衍射得到,也可通过只分析衍生自从衍生自K α 射线的衍射收集的K α 1射线的衍射得到。在本发明中,K α 辐射得到的粉末X射线衍射图通过涵盖分析衍生自K α 射线的衍射得到X射线衍射图和通过分析衍生自K α 1射线的衍射得到的X射线衍射图,优选通过分析衍生自K α 1射线的衍射得到的X射线衍射图。

[0407] 例如,如图1中表示的,本发明的(2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐无水物的I型晶体可为在铜K α 辐射得到的粉末X射线衍射图中的23.9、11.9、4.5、4.3和3.6埃的晶面间距d处显示出主峰的晶体。

[0408] 例如,如图3中表示的,本发明(2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐一水合物的II型晶体可为在铜K α 辐射

得到的粉末 X 射线衍射图中的 22.9、5.0、4.9、4.7 和 4.0 埃晶面间距 d 处表现出主峰的晶体。

[0409] 在以下图 1 或 3 的粉末 X 射线衍射图,纵坐标表示衍射强度 [数 / 秒 (cps)],横坐标表示衍射角度 2θ (度)。而且,可根据公式 $2d\sin\theta = n\lambda$ 其中 $n = 1$, 计算晶面间距 d (埃)。在该公式中, $K\alpha$ 射线的波长 λ 为 1.54 埃, $K\alpha 1$ 射线的波长 λ 为 1.541 埃。根据测定条件等,晶面间距 d 上的峰的位置和相对强度可稍有不同。因此,应适当地认识到,就整个谱图鉴别晶型,即使当晶面间距 d 与期望的略微有所不同。

[0410] 通过在 200mL/min 干燥氮气流下,以 10°C/min 的加热速度测定,进行图 2 和 4 中的热分析 (TG/DTA)。

[0411] 可根据通常根据给药方法选择适当制剂而采用的各种配制方法制备含有通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物。

[0412] 含有作为主要成分的通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物,当给予哺乳动物 (具体说来,人) 时,可通过口腔或肠胃外途径全身或局部给予。

[0413] 口服形式的药物的实例包括片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂和酏剂。这些形式的药物通常被制备成含有与药学上可接受的添加剂诸如稀释剂、赋形剂或载体混合的、作为主要成分的通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物。可采用药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体,或根据需要,从任选适当的药学上可接受的粘合剂、崩解剂、润滑剂、溶胀剂、溶胀助剂、包衣剂、增塑剂、稳定剂、抗菌剂、抗氧化剂、着色剂、增溶剂、助悬剂、乳化剂、增甜剂、防腐剂、缓冲剂、湿润剂等中适当地选择的其它添加剂,根据常规方法,制备药用组合物。

[0414] 肠胃外形式的药物的实例包括注射剂、软膏剂、凝胶剂、霜剂、泥敷剂 (poultice)、贴剂、气雾剂、吸入剂、喷雾剂、滴眼剂、滴鼻剂、和栓剂。这些形式的药物通常被制备成含有与药学上可接受的添加剂诸如稀释剂、赋形剂或载体混合的、作为主要成分的通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物。可采用药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体,或根据需要,从任选适当的药学上可接受的稳定剂、抗菌剂、增溶剂、湿润剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、凝胶剂、中和剂、缓冲剂、张力调节剂 (tonicity agents)、表面活性剂、着色剂、缓冲剂、增稠剂、湿润剂、填料吸收促进剂、助悬剂、粘合剂等中适当地选择的其它添加剂,根据常规方法,制备药用组合物。

[0415] 关于药学上可接受的赋形剂的参考文献的实例可包括 "药用赋形剂手册, 2 版, (1994), A. Wade 和 P. J. Weller 编辑"。

[0416] 而且,关于药学上可接受的载体或稀释剂的参考文献的实例可包括 "Remington 氏药物科学, Mack 出版公司 (A. R. Gennaro 编辑, 1985)"。

[0417] 通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐可与其它药物联合使用。可与之联合使用的药物包括抗凝血剂 (华法林、肝素、低分子量肝素、抗凝血酶药、抗 Xa 药等)、抗血小板药 (阿司匹林、噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷、磷酸二酯酶抑制剂等)、涉及血纤蛋白溶解的酶 (tPA、基因修饰的 tPA、纤溶酶原活化剂诸如尿激酶、链激酶、纤溶酶等)、抗癌药、抗炎药、抗纤维化药物、降血压药、抗肺动脉高压药和免疫抑制药。

[0418] 根据症状、年龄、体重、要与其联合给予的药物的种类或剂量等,通式 (I) 表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐的剂量有所不同。当通式 (I) 表示的本发明化合物或

其药学上可接受的盐用作人体药物时,就每个成年人的单一剂量的化合物(I)的量而言,其剂量介于0.01mg-5000mg,优选0.1mg-1000mg,更优选1mg-200mg之间,就体重而言,介于0.001mg/kg-100mg/kg,优选0.005mg/kg-20mg/kg,更优选0.01mg/kg-5mg/kg的化合物(I)。每隔几天一次或每日分一个或几个剂量通过口腔或肠胃外途径系统或局部给药,或者每日1-24小时持续对静脉连续给药,给予日剂量。而且,如必要,日剂量可超出以上量。

实施例

[0419] 以下,将参照参考实施例、实施例、试验实施例和制备实施例 具体描述本发明。然而,本发明不以任何方式限于这些方法。

[0420] 各实施例中的符号¹H-NMR、“MS”、“HRMS”和“LRMS”分别指“核磁共振谱”、“质谱”、“高分辨质谱”和“低分辨质谱”。层析分离/纯化中描述的洗脱溶剂的比例表示体积比,除非另有说明。括号内的术语¹H-NMR表示试验溶剂,它们全部采用TMS(四甲基硅烷)作为内标准。¹H-NMR中的多样性指s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰和br=宽峰。而且,在本说明书中,采用以下缩略词:

[0421] CDCl₃:氘化氯仿;

[0422] CD₃OD:氘化甲醇;

[0423] Me:甲基;

[0424] Et:乙基;

[0425] tBu:叔丁基;

[0426] Boc:叔丁氧基羰基;

[0427] Cbz:(苄氧基)羰基;

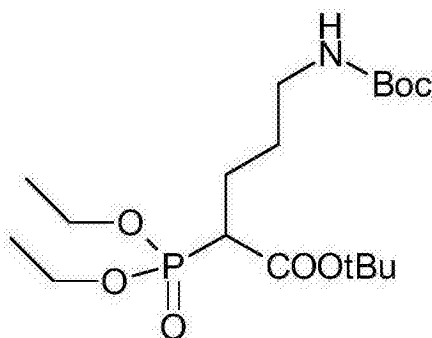
[0428] TBDMS:叔丁基(二甲基)甲硅烷基;

[0429] TBDPS:叔丁基(二苯基)甲硅烷基。

[0430] [参考实施例1]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(二乙氧基磷酰基)戊酸叔丁酯

[0431] [式40]

[0432]



[0433] 使二乙基磷酰基乙酸叔丁酯(20.0g)溶解于四氢呋喃(500mL)。0℃下,向该溶液加入氢化钠(63%,3.32g),于0℃下搅拌混合物15分钟,室温下搅拌1小时。室温下,向其中缓慢加入(3-溴代丙基)氨基 甲酸叔丁酯(20.0g)的四氢呋喃(20mL)溶液,室温下搅拌混合物18小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=1/1-乙酸乙酯)纯化,得到标题

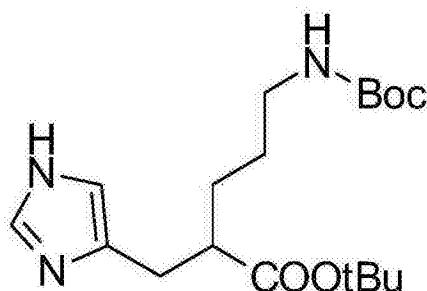
化合物 (26.6g)。

[0434] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31-1.36 (6H, m), 1.44 (9H, m), 1.48 (9H, m), 1.51-1.59 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.83 (1H, ddd, $J = 22.9, 10.7, 4.4\text{Hz}$), 3.06-3.18 (2H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 4.58 (1H, br).

[0435] [参考实施例 2] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(1H-咪唑-4-基甲基)戊酸叔丁酯

[0436] [式 41]

[0437]



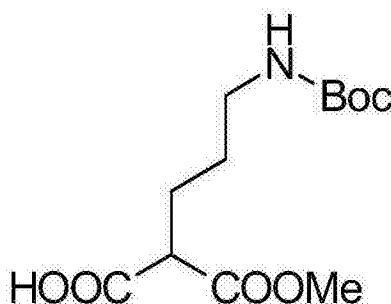
[0438] 室温下,向参考实施例 1 中得到的化合物 (8.35g) 的乙腈 (100mL) 溶液加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (4.58mL) 和氯化锂 (1.30g)。向该悬液加入 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (6.90g), 室温下搅拌混合物过夜。在减压下蒸馏出溶剂。向残余物加入乙酸乙酯和 10% 柠檬酸水溶液。将该溶液分离为含水层和有机层。然后,按顺序用饱和氯化钠溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。有机层经无水硫酸钠干燥,得到 (2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)亚甲基]戊酸叔丁酯和 (2Z)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)亚甲基]戊酸叔丁酯 (11.3g) 的混合物。使该混合物悬浮于甲醇 (500mL)。向该悬液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 4g), 室温, 氢气氛下, 搅拌混合物 3 天。滤去催化剂, 在减压下浓缩滤液。经硅胶层析法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 9/1) 纯化残留物, 得到标题化合物 (5.60g)。

[0439] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.41 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.57 (3H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 14.7, 5.3\text{Hz}$), 2.89 (1H, dd, $J = 14.7, 8.4\text{Hz}$), 3.02-3.19 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 7.54 (1H, s)。

[0440] [参考实施例 3] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(甲氧基羰基)戊酸

[0441] [式 42]

[0442]



[0443] 室温下,向丙二酸二甲酯 (102mL) 加入甲醇钠的甲醇 (28%, 90.4mL) 溶液,于

60℃下搅拌混合物 30 分钟。使白色悬液冷却到室温。然后,立即将 (3- 溴代丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (106g) 加入其中,室温下搅拌混合物 12 小时。向反应溶液加入水,用乙醚萃取有机物。按顺序用 1N 氢氧化钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到 {3-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 丙基} 丙二酸二甲酯的粗产物。使得到的酯 (94g) 溶解于甲醇 (100mL)。0℃下,向该溶液加入氢氧化锂一水合物 (13.6g) 的水 (300mL) 和甲醇 (300mL) 溶液,室温下搅拌混合物 15 小时。在减压下蒸馏出甲醇,用乙酸乙酯萃取有机物。将 2N 盐酸 (160mL) 加至含水层,随后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/ 甲醇= 10/1) 纯化,得到标题化合物 (69.1g)。

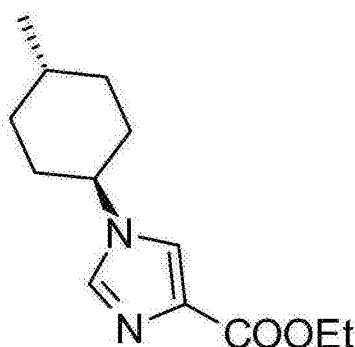
[0444] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 3.07-3.20 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.64 (1H, br).

[0445] [参考实施例 4] 1-(反式 -4- 甲基环己基)-1H- 咪唑 -4- 甲醛

[0446] [步骤 1] 1-(反式 -4- 甲基环己基)-1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯

[0447] [式 43]

[0448]



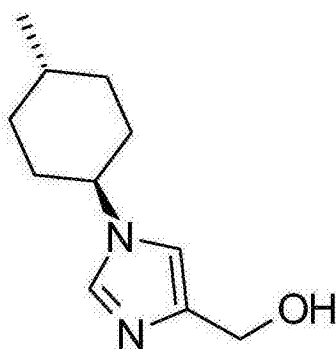
[0449] 使 3-(二甲基氨基)-2- 异氰基丙烯酸乙酯 (Liebigs Annalen der Chemie, 1979, 页 1444) (1.52g) 溶解于反式 -4- 甲基环己胺 (3.07g), 70℃下搅拌溶液 4 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:己烷/ 乙酸乙酯= 2/1-1/2) 纯化,得到标题化合物 (1.90g)。

[0450] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (δ : 0.96 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.13 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 7.0Hz), 1.47 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.12 (2H, m), 3.91 (1H, tt, J = 12.1, 3.9Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.0Hz), 7.54 (1H, s), 7.66 (1H, s).

[0451] [步骤 2] [1-(反式 -4- 甲基环己基)-1H- 咪唑 -4- 基] 甲醇

[0452] [式 44]

[0453]

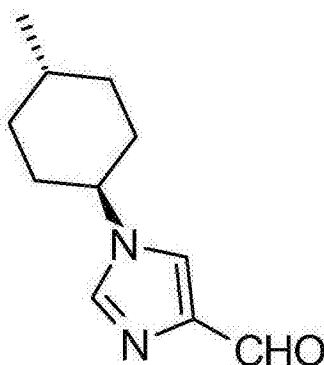


[0454] 使氢化铝锂 (92%, 0.31g) 悬浮于四氢呋喃 (6mL)。使该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (1.50g) 溶解于四氢呋喃 (6mL), 0°C 下, 将该溶液缓慢逐滴加至悬液。0°C 下搅拌 30 分钟后, 用乙醚稀释反应溶液, 将饱和硫酸钠水溶液加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 经 Celite 过滤除去生成的无机盐, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。用己烷和乙酸乙酯的混合溶剂 (5:1) 洗涤该粗产物, 得到标题化合物 (1.09g)。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.6Hz), 1.04-1.17 (2H, m), 1.44 (1H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.78 (1H, br), 3.84 (1H, tt, J = 12.1, 3.9Hz), 4.59 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

[0455] [步骤 3] 1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0456] [式 45]

[0457]



[0458] 使该参考实施例步骤 2 得到的化合物 (1.04g) 溶解于甲苯 (10mL)。向该溶液按顺序加入碳酸氢钠 (1.35g) 的水 (5mL) 溶液、碘 (2.72g) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶酮 (piperidinyloxy) (84mg), 室温下搅拌混合物 2 小时。向反应溶液加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-1/2) 纯化, 得到标题化合物 (0.900g)。

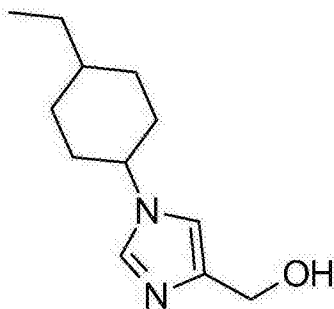
[0459] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.97 (3H, d, J = 6.8Hz), 1.09-1.19 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 3.95 (1H, tt, J = 12.2, 3.9Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0460] [参考实施例 5] 1-(反式-4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0461] [步骤 1] [1-(4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-基] 甲醇

[0462] [式 46]

[0463]



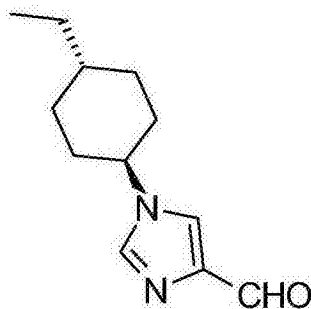
[0464] 使 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (2.00g) 溶解于 4-乙基环己胺 (3.37g), 70℃ 下搅拌溶液 4.5 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。使氢化铝锂 (92%, 0.490g) 悬浮于四氢呋喃 (12mL)。使生成的粗产物溶解于四氢呋喃 (12mL), 0℃ 下, 将该溶液缓慢逐滴加至悬液。0℃ 下搅拌 30 分钟后, 用乙醚稀释反应溶液, 将饱和硫酸钠水溶液加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 经 Celite 过滤除去生成的无机盐, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 纯化, 得到标题化合物 (1.35g, 非对映异构体混合物, 反式:顺式 = 4:1)。

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (0.6H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 0.92 (2.4H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.01-1.13 (1.6H, m), 1.16-1.40 (2.8H, m), 1.50-1.97 (5H, m), 2.07-2.15 (1.6H, m), 3.85 (0.8H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 3.99 (0.2H, tt, $J = 8.6, 4.3\text{Hz}$), 4.59 (1.6H, s), 4.60 (0.4H, s), 6.91 (0.8H, s), 6.94 (0.2H, s), 7.49 (0.8H, s), 7.53 (0.2H, s)。

[0466] [步骤 2] 1-(反式-4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0467] [式 47]

[0468]



[0469] 使该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (1.00g) 溶解于甲苯 (10mL)。向该溶液按顺序加入碳酸氢钠 (1.21g) 的水 (6mL) 溶液、碘 (2.19g) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶酮 (piperidinyloxy) (75mg), 室温下搅拌混合物 12 小时。向反应溶液加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 2/1-1/1) 纯化, 得到标题化合物 (468mg)。

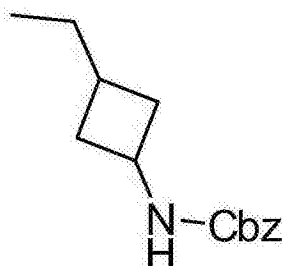
[0470] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.10 (2H, m), 1.19-1.34 (3H, m), 1.68 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.17 (2H, m), 3.95 (1H, tt, $J = 12.1, 3.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s)。

[0471] [参考实施例 6] 1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0472] [步骤 1] (3-乙基环丁基) 氨基甲酸苄酯

[0473] [式 48]

[0474]



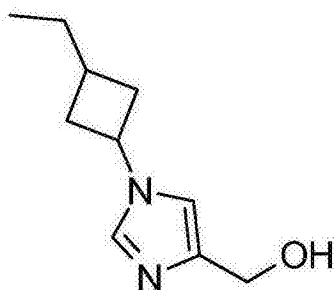
[0475] 使 3-乙基环丁烷羧酸 (1.67g) 溶解于甲苯 (20mL), 将二异丙基乙胺 (5.32mL) 加入其中。加热溶液至 100℃, 用 40 分钟将二苯基磷酰基叠氮化物 (3.09mL) 的甲苯 (10mL) 溶液逐滴加入其中。100℃下搅拌 15 分钟后, 加入苄基醇 (1.48mL), 100℃下进一步搅拌混合物 15 分钟。冷却反应溶液。将 0.2N 氢氧化钠水溶液加入其中, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 20/1-10/1) 纯化, 得到标题化合物 (1.81g, 非对映异构体混合物, 反式: 顺式 = 1:1)。

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.78 (1.5H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.81 (1.5H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.38 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.46 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.31-1.42 (2H, m), 1.89-2.03 (2H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 4.00 (0.5H, m), 4.23 (0.5H, m), 4.75-4.90 (1H, br), 5.06 (2H, s), 7.22-7.40 (5H, m)。

[0477] [步骤 2] [1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-基] 甲醇

[0478] [式 49]

[0479]



[0480] 使该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (1.81g) 溶解于醋酸甲酯 (7mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 100mg), 在氢气氛, 常压, 室温下搅拌混合物 8 小时。经 celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到的粗产物 3-乙基环丁胺。使该粗产物和 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (650mg) 混合并于 75℃ 下在密封管中搅拌 10 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-1/2) 纯化, 得到 1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯。

[0481] 使氢化铝锂 (92%, 80mg) 悬浮于四氢呋喃 (4mL)。0℃ 下, 向该悬液缓慢逐滴加入 1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯的四氢呋喃 (5mL) 溶液。0℃ 下搅拌 30 分钟后, 用乙醚稀释反应溶液, 将饱和硫酸钠水溶液加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 经 Celite 过滤除去生成的无机盐, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱

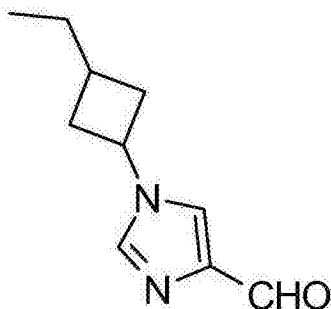
溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=5/1) 纯化,得到标题化合物(119mg, 非对映异构体混合物, 反式:顺式=1:1)。

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.48 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.56 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.84-1.93 (1H, m), 1.96-2.08 (0.5H, m), 2.20-2.32 (1.5H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 4.38 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.8\text{Hz}$), 4.59 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.63 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4\text{Hz}$), 6.93 (0.5H, s), 6.98 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s), 7.49 (0.5H, s)。

[0483] [步骤3] 1-(3-乙基环丁基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0484] [式50]

[0485]



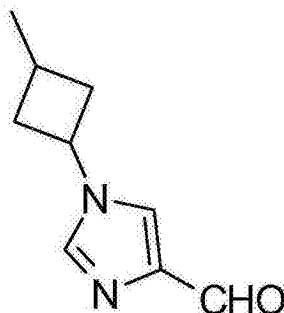
[0486] 使该参考实施例步骤2得到的化合物(119mg) 溶解于甲苯(5mL)。向该溶液按顺序加入碳酸氢钠(166mg) 的水(4mL) 溶液、碘(305mg) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶酮(piperidinyloxy)(11mg), 室温下搅拌混合物12小时。向反应溶液加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯=1/1-1/2) 纯化, 得到标题化合物(115mg, 非对映异构体混合物, 反式:顺式=1:1)。

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 0.90 (1.5H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.51 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.59 (1H, dq, $J = 7.4, 7.4\text{Hz}$), 1.87-1.97 (1H, m), 2.04-2.13 (0.5H, m), 2.28-2.38 (1.5H, m), 2.42-2.52 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 4.48 (0.5H, tt, $J = 9.0, 7.8\text{Hz}$), 4.72 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4\text{Hz}$), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.69 (0.5H, s), 7.74 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s)。

[0488] [参考实施例7] 1-(3-甲基环丁基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0489] [式51]

[0490]



[0491] 按与在参考实施例6中的相同方式, 由3-甲基环丁烷羧酸(1.70g) 得到标题化合物(9.1mg, 非对映异构体混合物, 反式:顺式=1:1)。

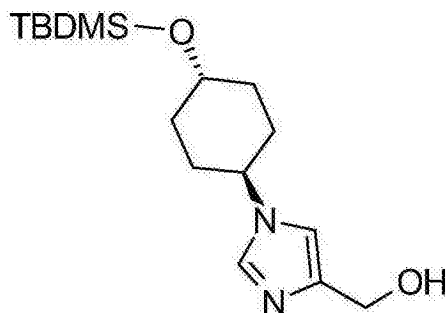
[0492] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (1.5H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.27 (1.5H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.93 (1H, m), 2.22–2.32 (1.5H, m), 2.46–2.60 (1.5H, m), 2.74 (1H, m), 4.46 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.4\text{Hz}$), 4.79 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.4\text{Hz}$), 7.58 (0.5H, s), 7.61 (0.5H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.73 (0.5H, s), 9.87 (0.5H, s), 9.88 (0.5H, s).

[0493] [参考实施例 8] 1-(反式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0494] [步骤 1] 1-(反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]环己基)-1H-咪唑-4-基]甲醇

[0495] [式 52]

[0496]



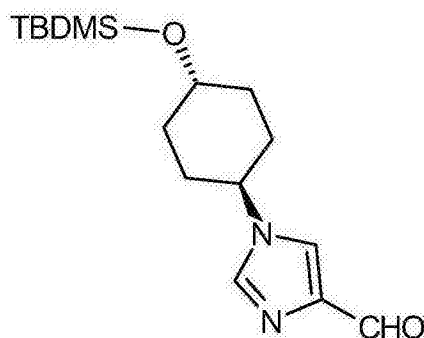
[0497] 使 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (300mg) 和反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]环己胺 (Synthetic Communications, 1990, 20 卷, 1073 页) (1.02g) 混合, 并于 85°C 下搅拌 12 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 4/1–1/1) 纯化。氢化铝锂 (92%, 105mg) 悬浮于四氢呋喃 (8mL)。使生成的粗产物溶解于四氢呋喃 (6mL), 0°C 下, 将该溶液缓慢逐滴加至悬液。 0°C 下搅拌 1 小时后, 用乙醚稀释反应溶液, 将饱和硫酸钠水溶液加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 经 Celite 过滤除去生成的无机盐, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。用己烷和乙酸乙酯的混合溶剂 (2:1) 洗涤该粗产物, 得到标题化合物 (260mg)。

[0498] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.09 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.96–2.10 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.48 (2H, s), 7.12 (1H, s), 7.64 (1H, s).

[0499] [步骤 2] 1-(反式-4-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0500] [式 53]

[0501]



[0502] 使该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (260mg) 溶解于甲苯 (10mL) 和二氯甲

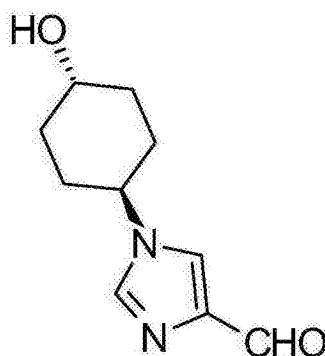
烷 (1mL)。向该溶液按顺序加入碳酸氢钠 (210mg, 2.50mmol) 的水 (8mL) 溶液、碘 (370mg) 和 2, 2, 6, 6- 四甲基 -1- 哌啶酮 (piperidinyloxy) (15mg), 室温下搅拌混合物 12 小时。向反应溶液加入饱和硫代硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1-1/1) 纯化, 得到标题化合物 (258mg)。

[0503] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.08 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.52 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.16 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.00 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.87 (1H, s).

[0504] [步骤 3] 1-(反式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0505] [式 54]

[0506]



[0507] 使该参考实施例步骤 2 得到的化合物 (540mg) 溶解于四氢呋喃 (8mL)。向该溶液加入氟化四丁基铵的四氢呋喃 (1.0M, 2.62mL) 溶液, 室温下搅拌混合物 8 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。使该粗产物经二醇基键合硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1- 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (250mg)。

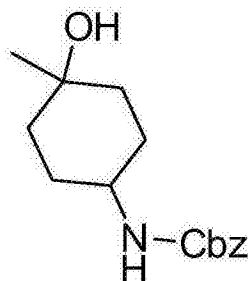
[0508] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.52 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11-2.25 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.03 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.87 (1H, s).

[0509] [参考实施例 9] 1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0510] [步骤 1] (4-羟基-4-甲基环己基) 氨基甲酸苄基酯

[0511] [式 55]

[0512]



[0513] 使 (4-氧代环己基) 氨基甲酸苄基酯 (2.00g) 溶解于四氢呋喃 (15mL), 将氯化铯 (5.98g) 加入其中。使反应溶液冷却到 -78°C 。然后, 将甲基锂的乙醚 (1.6M, 15.2mL) 溶液加入其中, 于 -78°C 下搅拌混合物 1 小时, 再于 0°C 下搅拌 3 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶

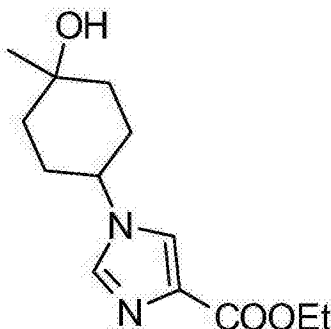
剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法纯化(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=9/1-2/1),得到标题化合物的非对映异构体混合物(1.31g,反式:顺式=3:7)。

[0514] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23(3H, s), 1.44-1.67(6H, m), 1.81(2H, m), 3.48(1H, m), 4.65(1H, m), 5.08(2H, s), 7.29-7.41(5H, m)。

[0515] [步骤2] 1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0516] [式56]

[0517]



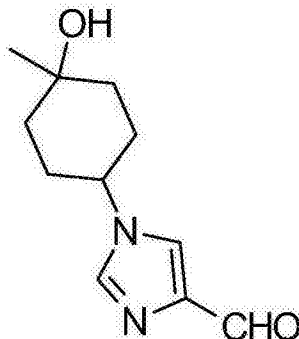
[0518] 使该参考实施例的步骤1中得到的化合物溶解于乙醇(12mL)。向该溶液加入10% 披钨碳催化剂(水合的, 400mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物15小时。经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液得到的粗产物4-氨基-1-甲基环己醇。使该粗产物和3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯(450mg)混合, 并于75℃下搅拌8小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=1/1-乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物的非对映异构体混合物(462mg, 反式:顺式=1:3)。

[0519] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31(2.25H, s), 1.34(0.75H, s), 1.38(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52-1.70(2H, m), 1.77-1.96(4H, m), 2.08-2.19(2H, m), 3.93(0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 4.06(0.25H, m), 4.12(0.5H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.36(1.5H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.57(1H, s), 7.68(0.25H, s), 7.70(0.75H, s)。

[0520] [步骤3] 1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0521] [式57]

[0522]



[0523] 使氢化铝锂(92%, 60mg)悬浮于四氢呋喃(5mL)。0℃下, 向该悬液缓慢逐滴加入该参考实施例步骤2得到的化合物(455mg)的四氢呋喃(5mL)溶液。0℃下搅拌4小时和室温下搅拌30分钟后, 用乙醚稀释反应溶液, 将饱和硫酸钠水溶液加入其中。室温下搅拌

1 小时后,经 Celite 过滤除去生成的无机盐。在减压下浓缩滤液。使得到的粗产物溶解于二氯甲烷 (8mL) 和氯仿 (4mL),将二氧化锰 (2.00g) 加入其中。室温下搅拌 15 小时后,经 Celite 过滤除去无机盐。在减压下浓缩滤液,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=1/1-乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物的非对映异构体混合物(300mg, 反式:顺式=1:3)。

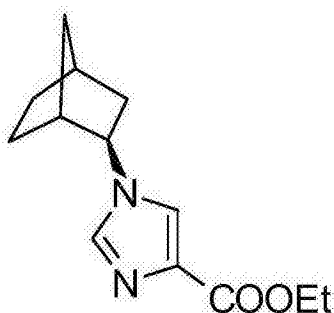
[0524] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (2.25H, s), 1.36 (0.75H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 1.78-2.00 (4H, m), 2.11-2.23 (2H, m), 3.97 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 4.10 (0.25H, m), 7.66 (1H, s), 7.72 (0.25H, s), 7.75 (0.75H, s), 9.86 (0.75H, s), 9.87 (0.25H, s).

[0525] [参考实施例 10]1-[外-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-甲醛

[0526] [步骤 1]1-[外-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0527] [式 58]

[0528]



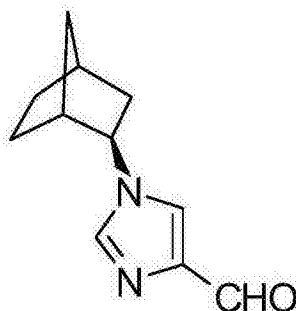
[0529] 使 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (0.58g) 溶解于外-2-氨基降冰片烷 (0.46g), 150°C 下搅拌溶液 1.5 小时。反应溶液经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=95/5 和乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物 (0.50g)。

[0530] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22-1.37 (3H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.56-1.65 (2H, m), 1.65-1.73 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s).

[0531] [步骤 2]1-[外-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-甲醛

[0532] [式 59]

[0533]



[0534] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同方式,由该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (0.50g) 得到标题化合物 (0.21g)。

[0535] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23-1.41 (3H, m), 1.56-1.66 (2H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.01-2.07 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.53-2.57 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 7.63 (1H,

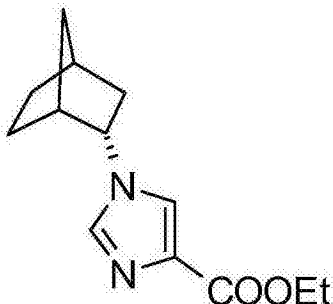
s), 7.69 (1H, s), 9.87 (1H, s).

[0536] [参考实施例 11] 1-[内-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-甲醛

[0537] [步骤 1] 1-[内-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0538] [式 60]

[0539]



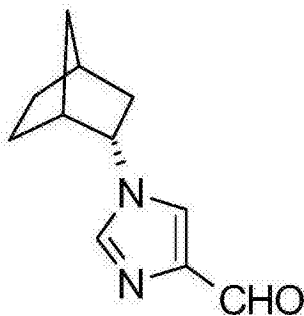
[0540] 使 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (0.58g) 和内-2-氨基降冰片烷盐酸盐 (0.61g) 溶解于正丁醇 (5.8mL)。然后, 室温下, 向该溶液加入三乙胺 (0.58mL), 于 150℃ 下搅拌混合物 6.5 小时。浓缩反应溶液, 然后经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 50/50-乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (0.13g)。

[0541] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19-1.71 (7H, m), 1.40 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.19-2.27 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.60 (1H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.44-4.49 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, s).

[0542] [步骤 2] 1-[内-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-甲醛

[0543] [式 61]

[0544]



[0545] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同的方法, 由该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (0.42g) 得到标题化合物 (0.17g)。

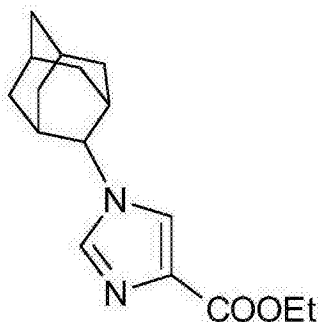
[0546] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18-1.25 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.44-1.73 (5H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.62 (1H, m), 4.47-4.53 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.89 (1H, s).

[0547] [参考实施例 12] 1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-甲醛

[0548] [步骤 1] 1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0549] [式 62]

[0550]



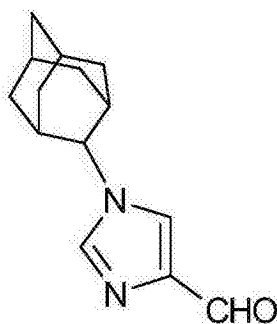
[0551] 加入 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (0.50g)、2-氨基金刚烷 (0.54g) 和正丁醇 (2.5mL) 并于 150℃ 下搅拌 13 小时。向反应溶液加入水,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经浓缩,然后经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=95/5 和乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物 (0.24g)。

[0552] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.61-2.08 (12H, m), 2.52 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.38 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s).

[0553] [步骤 2] 1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-甲醛

[0554] [式 63]

[0555]



[0556] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同的方法,由该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (0.37g) 得到标题化合物 (0.15g)。

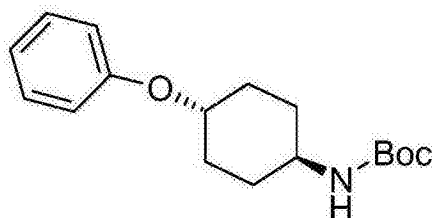
[0557] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.49-2.10 (12H, m), 2.53 (2H, m), 4.24 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.80 (1H, s), 9.90 (1H, s).

[0558] [参考实施例 13] 1-(反式-4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0559] [步骤 1] (反式-4-苯氧基环己基) 氨基甲酸叔丁酯

[0560] [式 64]

[0561]



[0562] 使 (顺式-4-羟基环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.00g)、酚 (1.14g) 和三苯膦 (3.17g) 溶解于四氢呋喃 (40.0mL)。然后,于室温下向该溶液逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯 (6.49mL),室温下搅拌混合物 63 小时。浓缩反应溶液,然后经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:

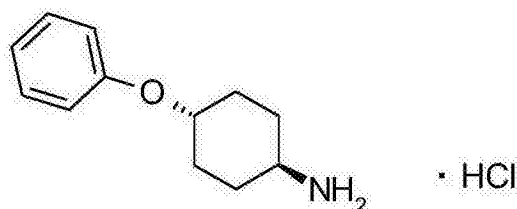
己烷-己烷/乙酸乙酯=90/10) 纯化,得到标题化合物 (1.80g)。

[0563] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.51-1.61 (2H, m), 2.05-2.16 (4H, m), 3.47-3.58 (1H, m), 4.17 (1H, m), 6.81-6.95 (3H, m), 7.21-7.29 (2H, m)。

[0564] [步骤2] 反式-4-苯氧基环己胺盐酸盐

[0565] [式65]

[0566]



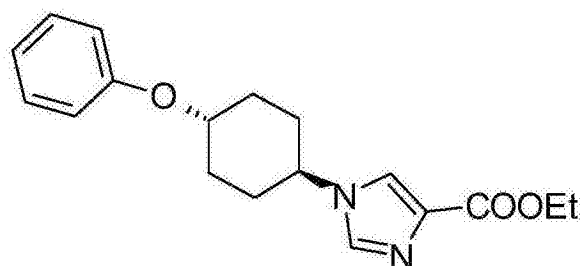
[0567] 使该参考实施例的步骤1中得到的化合物 (1.80g) 溶解于乙酸乙酯 (18.0mL)。室温下,向该溶液加入 4M 盐酸/乙酸乙酯 (18.0mL),搅拌混合物 1 小时。向反应溶液加入己烷 (18.0mL),然后经过滤收集沉淀的固体,用己烷和乙酸乙酯的混合溶剂 (50:50) 洗涤,得到标题化合物 (1.01g)。

[0568] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :1.48-1.61 (4H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 4.28 (1H, m), 6.87-6.94 (3H, m), 7.21-7.28 (2H, m)。

[0569] [步骤3] 1-(反式-4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0570] [式66]

[0571]



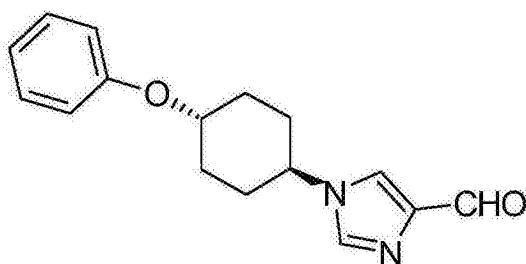
[0572] 使 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (0.70g) 和该参考实施例步骤2得到的化合物 (1.14g) 溶解于正丁醇 (7.0mL)。然后,室温下,向该溶液加入三乙胺 (0.70mL),于 150℃ 下搅拌混合物 3.25 小时。浓缩反应溶液,然后经硅胶的柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=50/50-乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物 (0.28g)。

[0573] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.39 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.57-1.71 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.22-2.37 (4H, m), 4.08 (1H, m), 4.29 (1H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.85-7.00 (3H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.69 (1H, s)。

[0574] [步骤4] 1-(反式-4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0575] [式67]

[0576]



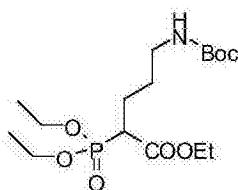
[0577] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同的方法, 由步骤 3 中得到的化合物 (0.28g) 得到标题化合物 (0.07g)。

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62–1.73 (2H, m), 1.80–1.91 (2H, m), 2.24–2.38 (4H, m), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, m), 6.88–7.01 (3H, m), 7.26–7.33 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.88 (1H, s).

[0579] [参考实施例 14] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-(二乙氧基磷酰基)戊酸乙酯

[0580] [式 68]

[0581]



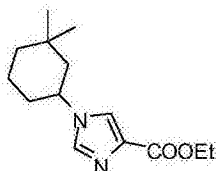
[0582] 按与参考实施例 1 中的相同的方法, 由磷酰基乙酸三乙酯 (10g) 合成标题化合物 (14.1g)。

[0583] [参考实施例 15] 1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0584] [步骤 1] 1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0585] [式 69]

[0586]



[0587] 使羟胺盐酸盐 (8.76g) 溶解于水 (100mL)。室温下, 向该溶液加入醋酸钠 (17.8g) 和 3,3-二甲基环己酮 (4.55g) 的甲醇 (20mL) 溶液, 加热混合物至回流 1.5 小时。用乙酸乙酯萃取有机物, 并用无水硫酸钠干燥, 然后, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到 3,3-二甲基环己酮肟的粗产物。

[0588] 使氢化铝锂 (4.11g) 悬浮于四氢呋喃 (100mL)。在冰冷却下, 向悬液逐滴加入这样得到的 3,3-二甲基环己酮肟的粗产物的四氢呋喃 (50mL) 溶液, 随后加热混合物至回流 10.5 小时。在冰冷却下, 向反应溶液加入硫酸钠十水合物。随后, 将乙酸乙酯加入其中, 搅拌混合物 30 分钟。在 Celite 过滤后, 在减压下蒸馏出滤液中的溶剂, 得到粗产物 3,3-二甲基环己胺。

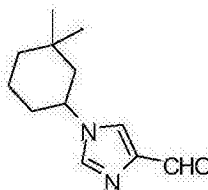
[0589] 使该粗产物和 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (3.04g) 混合并于 70℃ 下搅拌 16 小时。该混合物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1–1/3) 纯化, 得

到标题化合物 (3.51g)。

[0590] [步骤 2] 1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0591] [式 70]

[0592]



[0593] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同的方法,由该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (3.51g) 得到标题化合物 (1.23g)。

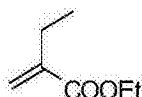
[0594] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92-0.96 (1H, m), 1.03 (6H, s), 1.18-1.26 (1H, m), 1.46-1.68 (3H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, s), 9.86 (1H, s).

[0595] [参考实施例 16] (2-甲酰基丁基) 氨基甲酸叔丁酯

[0596] [步骤 1] 2-亚甲基丁酸乙酯

[0597] [式 71]

[0598]



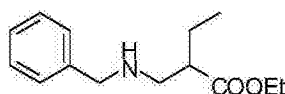
[0599] 使碳酸钾 (5.5g) 溶解于水 (15mL)。室温下,向该溶液加入 2-(二乙氧基磷酰基)丁酸乙酯 (5.0g) 和 37% 甲醛水溶液 (6.2g),于 85℃ 下搅拌混合物 45 分钟。用乙醚萃取有机物,经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出滤液中的溶剂,得到粗产物。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.30-2.36 (2H, m), 4.21 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.51-5.52 (1H, m), 6.12-6.14 (1H, m).

[0601] [步骤 2] 2-[(苄基氨基)甲基]丁酸乙酯

[0602] [式 72]

[0603]



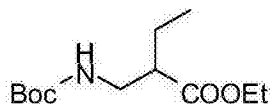
[0604] 使步骤 1 中得到的化合物溶解于乙醇 (7mL)。室温下,向该溶液加入苄胺 (2.7mL),于 70℃ 下搅拌混合物 17 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂,得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯 = 7/3) 纯化,得到标题化合物 (2.34g)。

[0605] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.26 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.53-1.70 (2H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 11.9, 4.9\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J = 11.9, 8.8\text{Hz}$), 3.79 (2H, d, $J = 4.3\text{Hz}$), 4.13-4.19 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 7.29-7.32 (3H, m).

[0606] [步骤 3] 2-[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}丁酸乙酯

[0607] [式 73]

[0608]



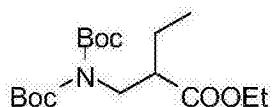
[0609] 使步骤2中得到的化合物 (2.34g) 溶解于乙醇 (50mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 1.17g), 在氢气氛下搅拌混合物 4 小时。随后, 将二碳酸二叔丁酯 (2.6g) 加入其中, 搅拌混合物过夜。将二碳酸二叔丁酯 (1.3g) 进一步加入其中, 搅拌混合物 1 小时。滤去催化剂, 在减压下蒸馏出滤液中的溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 - 己烷 / 乙酸乙酯 = 8/2) 纯化, 得到标题化合物 (1.97g)。

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.49-1.71 (2H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 4.11-4.20 (3H, m), 4.86 (1H, br s)。

[0611] [步骤4] 2-[[双(叔丁氧基羰基)氨基]甲基]丁酸乙酯

[0612] [式74]

[0613]

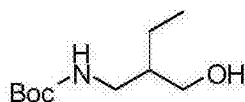


[0614] -78°C 下, 向步骤3中得到的化合物 (578mg) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液加入 $n\text{-BuLi}$ 的己烷 (1.65M, 1.57mL) 溶液, 搅拌混合物 1 小时。随后, 于 -78°C 下将二碳酸二叔丁酯 (668mg) 加入其中, 逐渐加热混合物, 然后搅拌过夜。向反应溶液加入氯化铵水溶液, 有机物经乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 98/2-90/10) 纯化, 得到标题化合物 (684mg)。

[0615] [步骤5] [2-(羟基甲基)丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0616] [式75]

[0617]



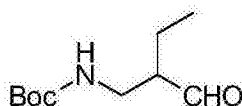
[0618] 使氢化铝锂 (153mg) 悬浮于四氢呋喃 (20mL)。在冰冷却下, 向悬液逐滴加入步骤4中得到的化合物的四氢呋喃 (2mL) 溶液, 然后搅拌混合物过夜。在冰冷却下, 向反应溶液加入硫酸钠十水合物。随后, 将乙酸乙酯加入其中, 搅拌混合物。在 Celite 过滤后, 在减压下蒸馏出滤液中的溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 9/1-3/7) 纯化, 得到标题化合物 (168mg)。

[0619] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.19-1.37 (2H, m), 1.45 (9H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.78 (1H, br s)。

[0620] [步骤6] (2-甲酰基丁基)氨基甲酸叔丁酯

[0621] [式76]

[0622]



[0623] 使草酰氯 (141 μ L) 溶解于二氯甲烷 (1mL)。-78℃下, 向该溶液逐滴加入二甲亚砜 (176 μ L) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液, 搅拌混合物 15 分钟。-78℃下, 将步骤 5 中得到的化合物 (168mg) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液逐滴加入其中, 搅拌混合物 2 小时。将三乙胺 (695 μ L) 加入其中, 加热混合物至 0℃, 然后搅拌过夜。向反应溶液加入二氯甲烷, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤。在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 9/1-7/3) 纯化, 得到标题化合物 (113mg)。

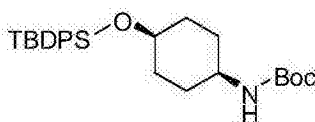
[0624] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 1.48-1.54 (1H, m), 1.70-1.81 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.27-3.40 (2H, m), 4.82 (1H, brs), 9.68-9.69 (1H, m)。

[0625] [参考实施例 17] 1-(顺式-4-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0626] [步骤 1] (顺式-4-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}环己基)氨基甲酸叔丁酯

[0627] [式 77]

[0628]



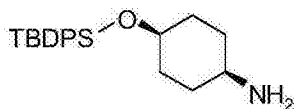
[0629] 在冰冷却下, 向 (顺式-4-羟基环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.0g) 的二甲基甲酰胺 (40mL) 溶液加入咪唑 (756mg) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (2.86mL), 搅拌混合物 24 小时。将咪唑 (226mg) 和叔丁基二苯基氯硅烷 (858 μ L) 进一步加入其中, 搅拌混合物 6 天。向该反应溶液加入乙酸乙酯, 有机层经 10% 氯化钠溶液洗涤三次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。在减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 98/2-9/1) 纯化, 得到标题化合物 (5.09g)。

[0630] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 7.34-7.44 (6H, m), 7.64-7.66 (4H, m)。

[0631] [步骤 2] 顺式-4-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}环己胺

[0632] [式 78]

[0633]

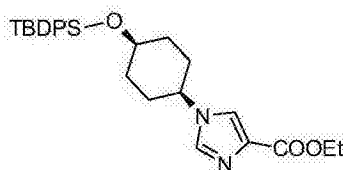


[0634] 使步骤 2 中得到的化合物溶解于二氯甲烷 (25mL)。在冰冷却下, 向该溶液加入三氟乙酸 (5mL), 搅拌混合物 45 分钟。在冰冷却下, 将三氟乙酸 (5mL) 进一步加入其中, 搅拌混合物 1 小时。有机层经碳酸钾水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到标题化合物的粗产物 (4.17g)。

[0635] [步骤 3] 1-(顺式-4-{[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基}环己基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0636] [式 79]

[0637]

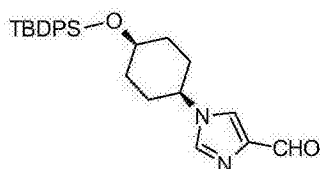


[0638] 使步骤 2 中得到化合物和 3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸乙酯 (1.56g) 混合, 于 70℃ 下搅拌 33 小时。该混合物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 8/2- 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (870mg)。

[0639] [步骤 4] 1-(顺式-4-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0640] [式 80]

[0641]



[0642] 按与参考实施例 4 的步骤 2 和 3 中的相同的方法, 自该参考实施例的步骤 3 中得到的化合物得到标题化合物 (307mg)。

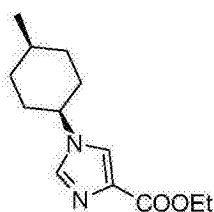
[0643] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (9H, s), 1.42-1.49 (2H, m), 1.81-1.93 (4H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.65-7.67 (5H, m), 7.75 (1H, s), 9.90 (1H, s).

[0644] [参考实施例 18] 1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0645] [步骤 1] 1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

[0646] [式 81]

[0647]

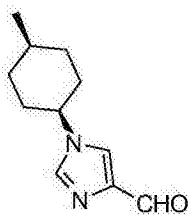


[0648] 向顺式-4-甲基环己胺盐酸盐 (5.0g) 加入水和碳酸氢钠, 分离有机层。有机层经无水硫酸钠干燥, 蒸馏出溶剂, 制备游离形式的顺式-4-甲基环己胺 (770mg)。将 5N 盐酸进一步加至上面得到的含水层。将 PoraPakRxnCX (离子交换树脂, 30g) 加入其中, 室温下放置混合物。用去离子水洗涤树脂, 随后用 0.4N 氨 / 甲醇溶液洗脱。浓缩洗脱液, 得到游离形式的顺式-4-甲基环己胺 (1.01g)。合并得到的游离形式 (1.78g) 并按与参考实施例 4 的步骤 1 中的相同方式反应, 得到标题化合物 (1.67g)。

[0649] [步骤 2] 1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛

[0650] [式 82]

[0651]



[0652] 使氢化铝锂 (0.35g) 悬浮于四氢呋喃 (10mL)。在冰冷却下向悬液逐滴加入该参考实施例的步骤 1 中得到的化合物 (1.67g) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液。于 0℃ 下搅拌混合物 30 分钟, 然后于室温下搅拌 2 小时 40 分钟, 在冷却下, 向其中按顺序加入水 (2mL)、5N 氢氧化钠水溶液 (2mL) 和水 (6mL)。于室温下搅拌混合物 2 小时。然后, 将无水硫酸钠加入其中, 过滤混合物。在减压下浓缩滤液, 使得到的残余物溶解于二氯甲烷 (20mL)。向该溶液加入二氧化锰 (21.6g), 室温下搅拌混合物 17 小时, 然后经 Celite 过滤。在减压下浓缩滤液。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 50/50-20/80) 纯化, 得到标题化合物 (0.79g)。

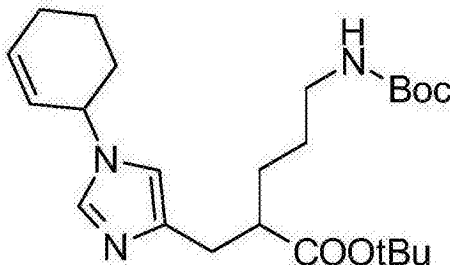
[0653] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.45-1.52 (2H, m), 1.64-1.73 (3H, m), 1.85-2.07 (4H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 7.67 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$), 9.89 (1H, s)。

[0654] [实施例 1] 5-氨基-2-[(1-环己基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸

[0655] [步骤 1] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[(1-环己-2-烯-1-基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸叔丁酯

[0656] [式 83]

[0657]



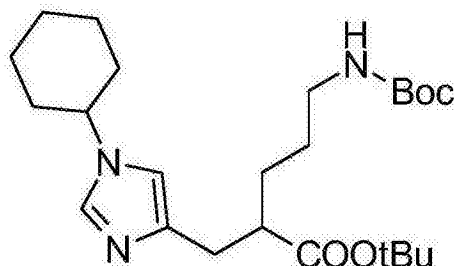
[0658] 0℃ 下, 使参考实施例 2 中得到的化合物 (200mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL), 将氢化钠 (63%, 43mg) 加入其中。0℃ 下搅拌 15 分钟和室温下搅拌 45 分钟后, 于 0℃ 下, 将 3-溴代环己烯 (90%, 0.150mL) 加入其中, 室温下搅拌混合物 30 分钟。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。用水洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷-二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 纯化, 得到标题化合物 (220mg)。

[0659] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.47-2.15 (10H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 4.61 (1H, m), 4.76 (1H, br), 5.70 (1H, m), 6.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s)。

[0660] [步骤 2] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[(1-环己基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸叔丁酯

[0661] [式 84]

[0662]



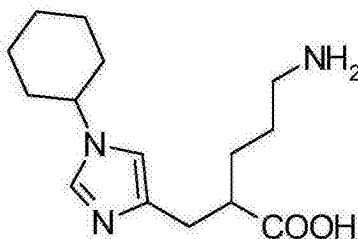
[0663] 使 10% 披钨碳催化剂（水合的，200mg）悬浮于该实施例步骤 1 中得到的化合物（250mg）的乙醇（6mL）溶液。在氢气氛、常压、室温下，搅拌悬液 3 小时。反应溶液经 celite 过滤，浓缩滤液。得到的粗产物经硅胶柱层析法（洗脱溶剂：二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1-10/1）纯化，得到标题化合物（240mg）。

[0664] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19-1.36 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.48-1.64 (5H, m), 1.73 (1H, m), 1.88 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 2.84 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 3.81 (1H, m), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[0665] [步骤 3] 5-氨基-2-[(1-环己基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸

[0666] [式 85]

[0667]



[0668] 使该实施例步骤 2 中得到的化合物（100mg）溶解于四氢呋喃（1mL），将 2N 盐酸（5mL）加入其中。在加热至回流 2.5 小时后，在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于水，将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用水洗涤树脂，随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液，得到标题化合物（7.0mg）。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.23-1.75 (10H, m), 1.87 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 3.95 (1H, m), 6.95 (1H, s), 7.57 (1H, s).

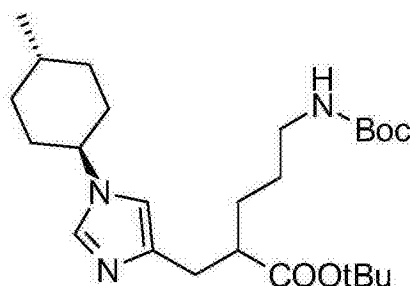
[0670] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 的计算值 : 302.1845 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 实测值 : 302.1835.

[0671] [实施例 2] 5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0672] [步骤 1] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸叔丁酯

[0673] [式 86]

[0674]



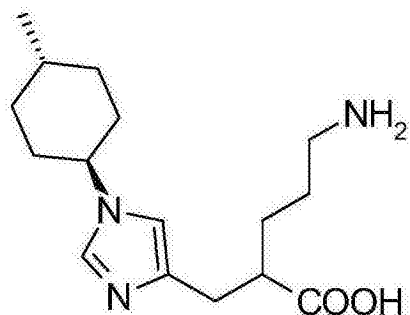
[0675] 使参考实施例 1 中得到的化合物 (970mg) 溶解于乙腈 (7mL), 将氯化锂 (100mg) 加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 将 1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (0. 38mL) 加入其中。室温下进一步搅拌 30 分钟后, 将参考实施例 4 中得到化合物 (350mg) 的乙腈 (4mL) 溶液加入其中, 室温下搅拌混合物 14 小时。在减压下蒸馏出溶剂。然后, 向残余物加入水, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于乙醇 (10mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 200mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 9 小时。经 celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 甲醇 - 二氯甲烷 / 甲醇 = 20/1) 纯化, 得到标题化合物 (435mg)。

[0676] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 94 (3H, d, $J = 6. 3\text{Hz}$), 1. 05-1. 14 (2H, m), 1. 38 (9H, s), 1. 41-1. 68 (7H, m), 1. 44 (9H, s), 1. 81-1. 87 (2H, m), 2. 03-2. 08 (2H, m), 2. 60-2. 69 (2H, m), 2. 84 (1H, m), 3. 05-3. 15 (2H, m), 3. 78 (1H, tt, $J = 11. 7, 3. 9\text{Hz}$), 4. 73 (1H, br), 6. 67 (1H, s), 7. 40 (1H, s)。

[0677] [步骤 2] 5- 氨基 -2- { [1- (反式 -4- 甲基环己基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基 } 戊酸

[0678] [式 87]

[0679]



[0680] 向该实施例的步骤 1 得到的化合物 (430mg) 加入 2N 盐酸 (5mL), 加热混合物至回流 3 小时。冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于水, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用水洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用丙酮洗涤粗产物, 得到标题化合物 (90mg)。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0. 95 (3H, d, $J = 6. 6\text{Hz}$), 1. 07-1. 20 (2H, m), 1. 38-1. 77 (7H, m), 1. 79-1. 87 (2H, m), 1. 97-2. 06 (2H, m), 2. 43-2. 57 (2H, m), 2. 81-2. 95 (3H, m), 3. 92 (1H, tt, $J = 11. 7, 3. 5\text{Hz}$), 6. 93 (1H, s), 7. 54 (1H, s)。

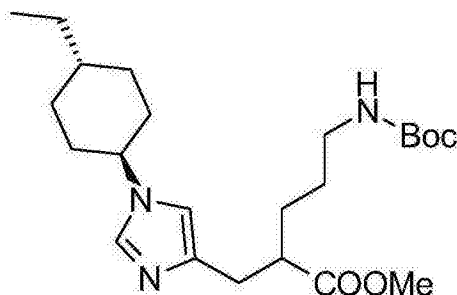
[0682] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 : 294. 2182 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 294. 2183。

[0683] [实施例 3] 5- 氨基 -2- { [1- (反式 -4- 乙基环己基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基 } 戊酸

[0684] [步骤 1] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯

[0685] [式 88]

[0686]



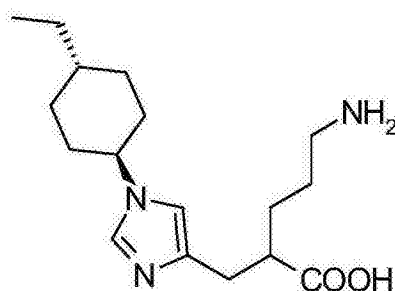
[0687] 使参考实施例 5 中得到的化合物 (100mg) 和参考实施例 3 中得到的化合物 (267mg) 悬浮于环己烷 (5mL)。向该悬液加入哌啶 (0.048mL) 和丙酸 (0.036mL) 的环己烷 (2mL) 溶液, 加热混合物至回流 10 小时。冷却后, 向反应溶液加入碳酸钾水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于甲醇 (8mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 200mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 8 小时。经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1-1/2) 纯化, 得到标题化合物 (185mg)。

[0688] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.06 (2H, m), 1.15-1.68 (9H, m), 1.44 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.09 (2H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9\text{Hz}$), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8\text{Hz}$), 3.03-3.17 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.81 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.76 (1H, br), 6.68 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

[0689] [步骤 2] 5-氨基-2-[[1-(反式-4-乙基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0690] [式 89]

[0691]



[0692] 向该实施例的步骤 1 得到的化合物 (180mg) 加入 5N 盐酸 (4mL), 加热混合物至回流 3 小时。冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用水洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用丙酮洗涤粗产物, 得到标题化合物 (53mg)。

[0693] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.92 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.10 (2H, m), 1.17-1.33 (3H, m), 1.42-1.75 (6H, m), 1.91 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 2.79-2.95 (3H, m), 3.93 (1H, tt, $J = 12.1, 3.5\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.56 (1H, s)。

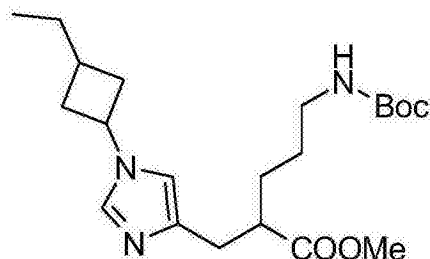
[0694] HRMS (ESI) :m/z 对 $C_{17}H_{30}N_3O_2$ 的计算值 :308. 2338 [M+H]⁺; 实测值 :308. 2338.

[0695] [实施例 4] 5-氨基 -2- {[1-(3- 乙基环丁基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基} 戊酸

[0696] [步骤 1] 5-[(叔丁氧基羰基) 氨基] -2- {[1-(3- 乙基环丁基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基} 戊酸甲酯

[0697] [式 90]

[0698]



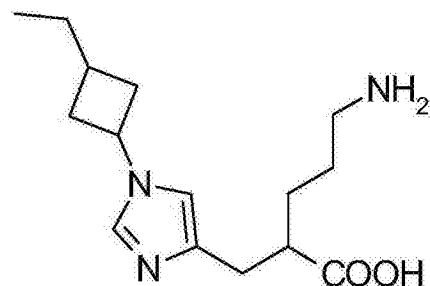
[0699] 使参考实施例 6 中得到的化合物 (115mg) 和参考实施例 3 中得到的化合物 (355mg) 悬浮于环己烷 (6mL)。向悬液加入哌啶 (0.064mL) 和丙酸 (0.048mL) 的环己烷 (3mL) 溶液, 加热混合物至回流 14 小时。冷却后, 将碳酸钾水溶液加至反应溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于乙醇 (5mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 200mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 8 小时。经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1-1/2) 纯化, 得到标题化合物 (190mg, 非对映异构体混合物, 反式: 顺式 = 1:1)。

[0700] ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86 (1.5H, t, J = 7.3Hz), 0.90 (1.5H, t, J = 7.3Hz), 1.44 (9H, s), 1.44-1.70 (6H, m), 1.81-1.90 (1H, m), 1.94-2.04 (0.5H, m), 2.18-2.30 (1.5H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.34 (0.5H, tt, J = 9.3, 7.8Hz), 4.58 (0.5H, tt, J = 7.8, 7.3Hz), 4.79 (1H, br), 6.68 (0.5H, s), 6.73 (0.5H, s), 7.39 (0.5H, s), 7.42 (0.5H, s)。

[0701] [步骤 2] 5-氨基 -2- {[1-(3- 乙基环丁基) -1H- 咪唑 -4- 基] 甲基} 戊酸

[0702] [式 91]

[0703]



[0704] 向该实施例的步骤 1 得到的化合物 (185mg) 加入 5N 盐酸 (4mL), 加热混合物至回流 3 小时。冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用甲醇洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用丙酮洗涤粗产物, 得到标题化合物 (51mg, 非对映异构体混合物, 反式: 顺式 = 1:1)。

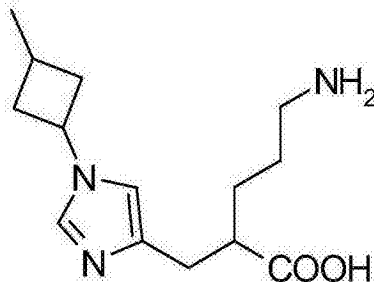
[0705] ¹H-NMR (CD₃OD) δ : 0.87 (1.5H, t, J = 7.4Hz), 0.91 (1.5H, t, J = 7.4Hz), 1.45-1.7

3 (6H, m), 1.85-2.06 (1H, m), 2.17-2.29 (1.5H, m), 2.41-2.64 (4H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.47 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.8\text{Hz}$), 4.72 (0.5H, tt, $J = 8.2, 7.8\text{Hz}$), 6.97 (0.5H, s), 7.03 (0.5H, s), 7.53 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s). HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 :280.2025 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 :280.2015.

[0706] [实施例 5] 5-氨基 -2- { [1-(3-甲基环丁基)-1H-咪唑-4-基] 甲基 } 戊酸

[0707] [式 92]

[0708]



[0709] 用与实施例 4 中的相同方式, 由参考实施例 7 中得到的化合物 (10mg) 得到标题化合物 (2.0mg, 非对映异构体混合物, 反式:顺式 = 1:1)。

[0710] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.15 (1.5H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.24 (1.5H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.44-1.72 (4H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.10-2.22 (1.5H, m), 2.41-2.63 (4.5H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 4.45 (0.5H, tt, $J = 9.4, 7.4\text{Hz}$), 4.79 (0.5H, tt, $J = 7.8, 7.8\text{Hz}$), 6.98 (0.5H, s), 7.02 (0.5H, s), 7.54 (0.5H, s), 7.57 (0.5H, s).

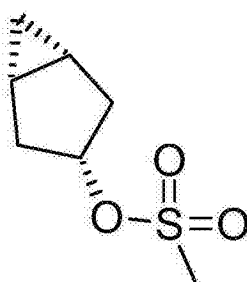
[0711] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 :266.1869 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 :266.1874.

[0712] [实施例 6] (2RS)-5-氨基 -2- ({1- [(1R, 3S, 5S)-双环 [3.1.0] 己烷-3-基]-1H-咪唑-4-基 } 甲基) 戊酸

[0713] [步骤 1] 甲磺酸 (1R, 3r, 5S)-双环 [3.1.0] 己烷-3-基酯

[0714] [式 93]

[0715]



[0716] 0°C 下, 向 (1R, 3r, 5S)-双环 [3.1.0] 己-3-醇 (1.00g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液加入三乙胺 (1.70mL) 和甲磺酰氯 (0.94mL), 室温下搅拌混合物 12 小时。向反应溶液加入水, 有机物经二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 4/1-2/1) 纯化, 得到标题化合物 (1.34g)。

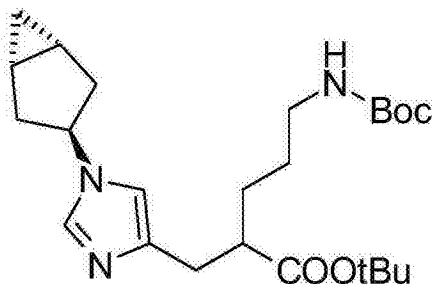
[0717] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.44 (1H, m), 0.54 (1H, m), 1.35 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.96 (3H, s), 5.19 (1H, m).

[0718] [步骤 2] (2RS)-2- ({1- [(1R, 3S, 5S)-双环 [3.1.0] 己烷-3-基]-1H-咪唑-4-基 } 甲基) 戊酸

甲基)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸叔丁酯

[0719] [式 94]

[0720]



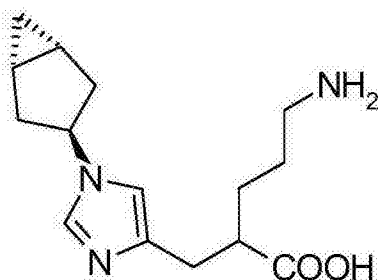
[0721] 使参考实施例 2 中得到的化合物 (250mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL), 将碳酸铯 (690mg) 和该实施例步骤 1 中得到的化合物 (250mg) 加入其中。110℃下搅拌 9 小时后, 向反应溶液加入水, 用乙醚萃取有机物, 用水洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得到标题化合物 (55mg)。

[0722] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.26 (1H, dt, $J = 5.7, 3.9\text{Hz}$), 0.47 (1H, td, $J = 7.8, 5.7\text{Hz}$), 1.38 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.35-2.07 (8H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.03 (1H, tt, $J = 10.2, 7.4\text{Hz}$), 4.75 (1H, br), 6.65 (1H, s), 7.37 (1H, s).

[0723] [步骤 3] (2RS)-5-氨基-2-[(1R,3S,5S)-双环[3.1.0]己烷-3-基]-1H-咪唑-4-基)甲基)戊酸

[0724] [式 95]

[0725]



[0726] 使该实施例步骤 2 中得到的化合物 (55mg) 溶解于二氯甲烷 (2mL)。向该溶液加入三氟乙酸 (1mL), 室温下搅拌混合物 5 小时。然后, 在减压下蒸馏出溶剂。将甲苯加至残余物, 再次于减少的压力下蒸馏出溶剂。使得到的粗三氟乙酸酯溶解于水, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用甲醇洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用丙酮洗涤粗产物, 得到标题化合物 (30mg)。

[0727] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.34 (1H, dt, $J = 5.4, 3.9\text{Hz}$), 0.45 (1H, td, $J = 7.4, 5.4\text{Hz}$), 1.38-1.45 (2H, m), 1.46-1.71 (4H, m), 2.03-2.11 (2H, m), 2.23-2.30 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.21 (1H, tt, $J = 10.2, 7.4\text{Hz}$), 6.92 (1H, s), 7.50 (1H, s).

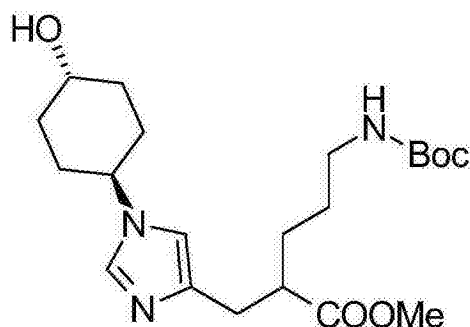
[0728] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 的计算值: 300.1688 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 实测值: 300.1679.

[0729] [实施例 7] 5-氨基-2-[[1-(反式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0730] [步骤 1]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯

[0731] [式 96]

[0732]



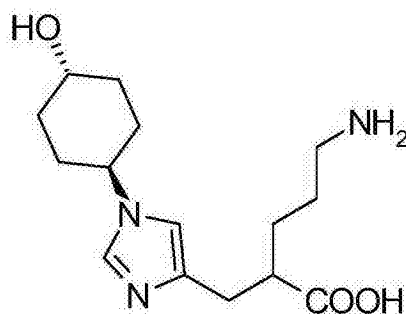
[0733] 使参考实施例 8 中得到的化合物 (185mg) 和参考实施例 3 中得到的化合物 (524mg) 悬浮于环己烷 (6mL)。向悬液加入哌啶 (0.094mL) 和丙酸 (0.071mL) 的环己烷 (2mL) 溶液, 加热混合物至回流 12 小时。冷却后, 向反应溶液加入碳酸钾水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于甲醇 (6mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 200mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 7 小时, 经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 纯化, 得到标题化合物 (326mg)。

[0734] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.40-1.88 (8H, m), 1.43 (9H, s), 2.08-2.16 (4H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 14.6, 6.3\text{Hz}$), 2.80 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 14.6, 8.3\text{Hz}$), 3.03-3.15 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.73 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

[0735] [步骤 2]5-氨基-2-[[1-(反式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0736] [式 97]

[0737]



[0738] 向该实施例的步骤 1 得到的化合物 (246mg) 加入 5N 盐酸 (5mL), 加热混合物至回流 3 小时。冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用水洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用丙酮洗涤粗产物, 得到标题化合物 (74mg)。

[0739] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.39-1.87 (8H, m), 2.01-2.13 (4H, m), 2.53-2.69 (2H, m), 2.84-2.97 (3H, m), 3.64 (1H, m), 4.09 (1H, m), 7.10 (1H, s), 8.01 (1H, s)。

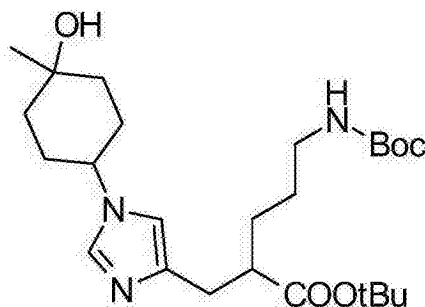
[0740] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值 : 296.1974 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 296.1975。

[0741] [实施例 8]5-氨基-2-{[1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[0742] [步骤 1]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-{[1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸叔丁酯

[0743] [式 98]

[0744]



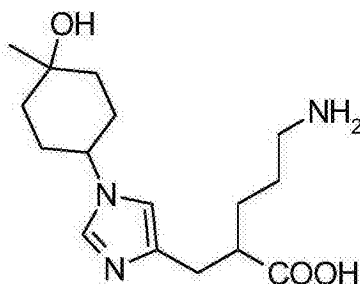
[0745] 使参考实施例 1 中得到的化合物 (796mg) 溶解于乙腈 (6mL), 将氯化锂 (111mg) 加入其中。室温下搅拌 1 小时后, 将 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.34mL) 加入其中。室温下进一步搅拌 1 小时后, 将参考实施例 9 中得到的化合物 (300mg) 的乙腈 (4mL) 溶液加入其中, 室温下搅拌混合物 12 小时。在减压下蒸馏出溶剂。然后, 将水加至残余物, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于乙醇 (10mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 150mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 9 小时。经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1-1/3) 纯化, 得到标题化合物的非对映异构体混合物 (431mg, 反式:顺式 = 1:3)。

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (2.25H, s), 1.33 (0.75H, s), 1.38 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.47-1.69 (6H, m), 1.75-1.90 (4H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.04-3.17 (2H, m), 3.81 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 3.93 (0.25H, m), 4.74 (1H, br), 6.70 (0.25H, s), 6.72 (0.75H, s), 7.44 (0.25H, s), 7.45 (0.75H, s)。

[0747] [步骤 2]5-氨基-2-{[1-(4-羟基-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[0748] [式 99]

[0749]



[0750] 向该实施例的步骤 1 得到的化合物 (306mg) 加入 2N 盐酸 (5mL), 于 40℃ 下搅拌混合物 3 小时, 于 55℃ 下搅拌 5 小时。冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于水, 将 DOWEX50WX8-200 加入其中。用水洗涤树脂, 随后用 4% 氨水洗脱。浓缩洗脱液, 用

丙酮洗涤粗产物,得到标题化合物的非对映异构体混合物 (50mg, 反式:顺式 = 1:3).

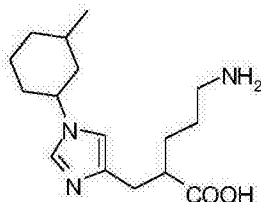
[0751] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.23 (2.25H, s), 1.31 (0.75H, s), 1.47-1.90 (10H, m), 1.97-2.11 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.97 (0.75H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 4.04 (0.25H, m), 6.97 (0.25H, s), 6.99 (0.75H, s), 7.63 (0.25H, s), 7.64 (0.75H, s).

[0752] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值: 310.2131 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 310.2123.

[0753] [实施例 9] 5-氨基-2-[[1-(3-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0754] [式 100]

[0755]



[0756] 按与实施例 6 中的相同方式,采用 3-甲基环己醇 (1.84g) 代替 (1R, 3R, 5S)-双环[3.1.0]己-3-醇,得到标题化合物 (10mg)。

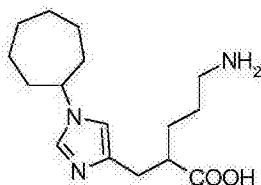
[0757] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.05 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.32-1.40 (1H, m), 1.47-1.55 (1H, m), 1.55-1.76 (7H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.90-2.05 (3H, m), 2.46-2.58 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.24 (1H, m), 6.96 (1H, s), 7.57 (1H, s).

[0758] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 294.21815 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 294.21898.

[0759] [实施例 10] 5-氨基-2-[(1-环庚基-1H-咪唑-4-基)甲基]戊酸

[0760] [式 101]

[0761]



[0762] 按与实施例 1 的步骤 1 和 3 中的相同方式,采用溴代环庚烷 (890mg) 代替 3-溴代环己烷,得到标题化合物 (30mg)。

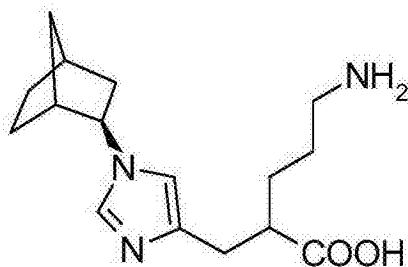
[0763] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.46-1.74 (10H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 4.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

[0764] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 294.21815 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 294.21863.

[0765] [实施例 11] 5-氨基-2-({1-[外-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸

[0766] [式 102]

[0767]



[0768] 按与实施例 3 中的相同方式,由参考实施例 10 中得到的化合物 (0.21g) 得到标题化合物 (0.19g)。

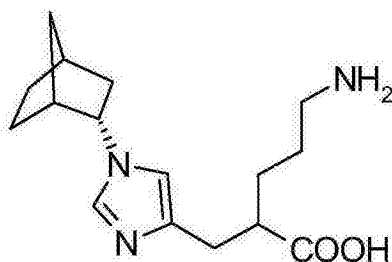
[0769] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.21-1.37(3H, m), 1.46-1.71(7H, m), 1.77-1.84(1H, m), 1.90-1.97(1H, m), 2.38-2.45(2H, m), 2.45-2.57(2H, m), 2.83-2.95(3H, m), 4.04-4.10(1H, m), 6.93(1H, s), 7.56(1H, s)。

[0770] HRMS(ESI) :m/z 对 C₁₆H₂₆N₃O₂的计算值 :292.20250[M+H]⁺;实测值 :292.20319。

[0771] [实施例 12]5-氨基-2-({1-[内-双环[2.2.1]庚-2-基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸

[0772] [式 103]

[0773]



[0774] 按与实施例 3 中的相同方式,由参考实施例 11 中得到的化合物 (0.17g) 得到标题化合物 (0.07g)。

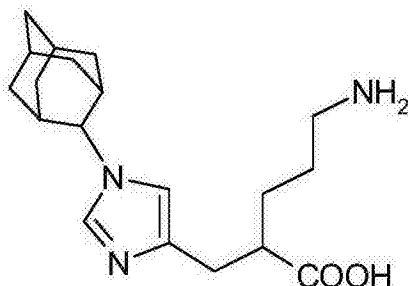
[0775] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.15-1.23(1H, m), 1.33-1.43(2H, m), 1.44-1.55(2H, m), 1.55-1.71(6H, m), 2.10-2.18(1H, m), 2.33-2.37(1H, m), 2.46-2.59(3H, m), 2.83-2.95(3H, m), 4.43-4.50(1H, m), 6.93(1H, s), 7.57(1H, s)。

[0776] HRMS(ESI) :m/z 对 C₁₆H₂₆N₃O₂的计算值 :292.20250[M+H]⁺;实测值 :292.20252。

[0777] [实施例 13]2-[(1-金刚烷-2-基-1H-咪唑-4-基)甲基]-5-氨基戊酸

[0778] [式 104]

[0779]



[0780] 按与实施例 3 中的相同方式,由参考实施例 12 中得到的化合物 (0.15g) 得到标题化合物 (0.04g)。

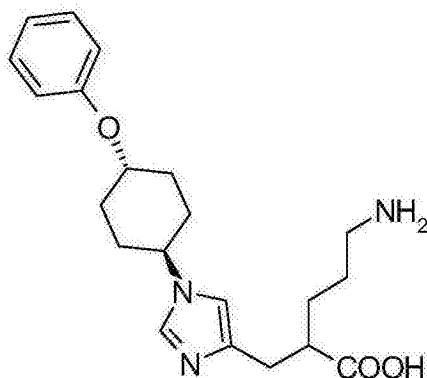
[0781] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48-1.57 (1H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.77-1.86 (5H, m), 1.92-1.99 (3H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.48-2.61 (4H, m), 2.85-2.95 (3H, m), 4.17 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.65 (1H, s).

[0782] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 : 332.23380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 332.23325.

[0783] [实施例 14] 5-氨基-2-[[1-(反式-4-苯氧基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0784] [式 105]

[0785]



[0786] 按与实施例 3 中的相同方式, 由参考实施例 13 中得到的化合物 (0.07g) 得到标题化合物 (7mg)。

[0787] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.47-1.73 (6H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.21-2.28 (2H, m), 2.46-2.59 (2H, m), 2.84-2.95 (3H, m), 4.09 (1H, m), 4.36 (1H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.59 (1H, s).

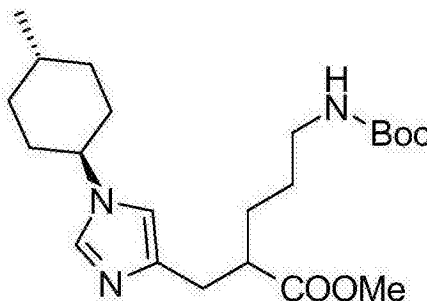
[0788] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值 : 372.22872 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 372.22850.

[0789] [实施例 15] (2R)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸和 (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0790] [步骤 1] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯

[0791] [式 106]

[0792]



[0793] 使参考实施例 4 中得到的化合物 (300mg) 和参考实施例 3 中得到的化合物 (860mg) 悬浮于环己烷 (10mL)。向悬液加入哌啶 (0.154mL) 和丙酸 (0.116mL) 的环己烷 (10mL) 溶液, 加热混合物至回流 48 小时。冷却后, 向反应溶液加入碳酸钾水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸

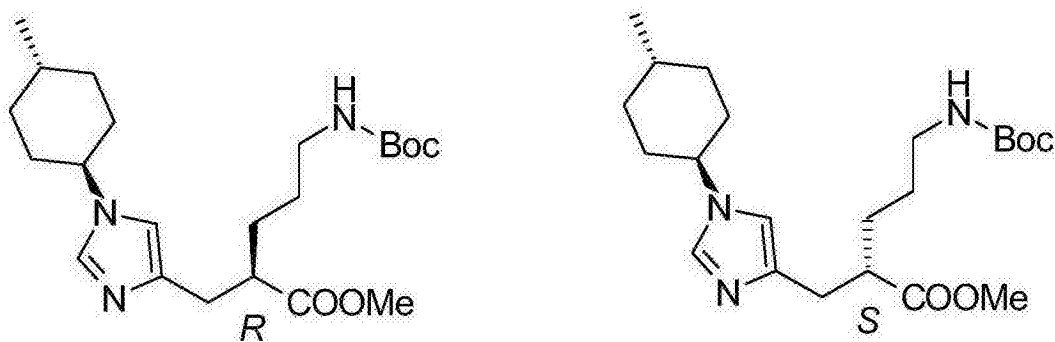
馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于乙醇 (12mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 250mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 4 小时, 于 60℃ 下搅拌 2.5 小时。经 Celite 过滤后, 在减压下浓缩滤液, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 2/1-1/3) 纯化, 得到标题化合物 (562mg)。

[0794] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.02-1.15 (2H, m), 1.34-1.69 (7H, m), 1.43 (9H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.7, 6.3\text{Hz}$), 2.79 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4\text{Hz}$), 3.03-3.13 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.76 (1H, br), 6.67 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

[0795] [步骤 2] (2R)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯和 (2S)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯

[0796] [式 107]

[0797]



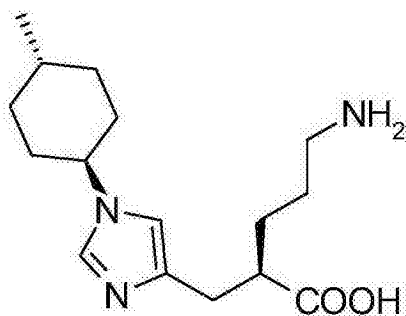
[0798] 使该实施例步骤 1 中得到的化合物 (40mg) 溶解于己烷 (1.5mL) 和乙醇 (0.5mL), 经采用 CHIRALPAKIA 半制备型柱 (2.0cm×25.0cm) 的高效液相层析法进行光学拆分。流速: 15mL/min, 洗脱溶剂: 己烷 / 乙醇 = 75/25, 检测波长: 220nm。

[0799] 在减压下蒸馏出含有光学活性化合物的洗脱液的溶剂, 分别得到各对映异构体 (15mg)。两种对映异构体经分析型高效液相色谱确认为光学纯化合物。柱: CHIRALPAKIA (0.46cm×25.0cm), 流速: 1mL/min, 洗脱溶剂: 己烷 / 乙醇 = 80/20<v/v>, 检测波长: 220nm, 保留时间: (2R)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯 (7.2 分钟)、(2S)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯 (11.2 分钟)。

[0800] [步骤 3] (2R)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0801] [式 108]

[0802]

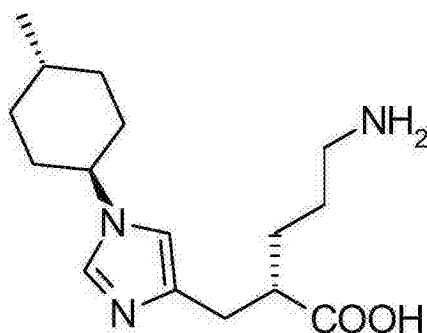


[0803] 向该实施例的步骤2中得到的(2R)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯(15.0mg)加入5N盐酸(2mL),加热混合物至回流4小时。冷却后,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇,将DOWEX50WX8-200加入其中。用水洗涤树脂,随后用4%氨水洗脱。浓缩洗脱液,用丙酮洗涤粗产物,得到标题化合物(2.2mg)。

[0804] [步骤4](2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0805] [式109]

[0806]



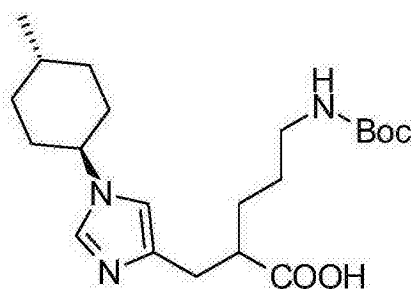
[0807] 向该实施例的步骤2中得到的(2S)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯(15.0mg)加入5N盐酸(2mL),加热混合物至回流4小时。冷却后,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇,将DOWEX50WX8-200(200mg)加入其中。用水洗涤树脂,随后用氨水(4%,80mL)洗脱。浓缩洗脱液,用丙酮洗涤粗产物,得到标题化合物(1.8mg)。

[0808] [实施例16]5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯盐酸盐

[0809] [步骤1]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0810] [式110]

[0811]



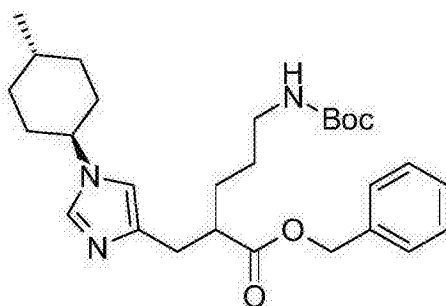
[0812] 使实施例 15 的步骤 1 中得到化合物 (7.00g) 溶解于四氢呋喃 (70mL) 和水的混合溶剂 (14mL)。室温下,向该溶液加入氢氧化锂一水合物 (1.26g),搅拌混合物过夜。通过加入 2N 盐酸 (8.6mL) 中和反应溶液,在减压下蒸馏出溶剂。向得到的残余物加入二氯甲烷,混合物经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂,得到标题化合物的粗产物。将该粗产物直接用于下一反应。

[0813] MS(ESI) m/z 394 (M+H)⁺.

[0814] [步骤 2]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯

[0815] [式 111]

[0816]



[0817] 使该实施例步骤 1 中得到的 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸溶解于二氯甲烷 (150mL)。室温下,向该溶液加入苄基醇 (8.85mL)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (4.95g) 和 4-二甲基氨基吡啶 (3.15g),搅拌混合物 18 小时。有机物经二氯甲烷萃取,并用无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。得到的粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=7/3-乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物 (8.45g)。

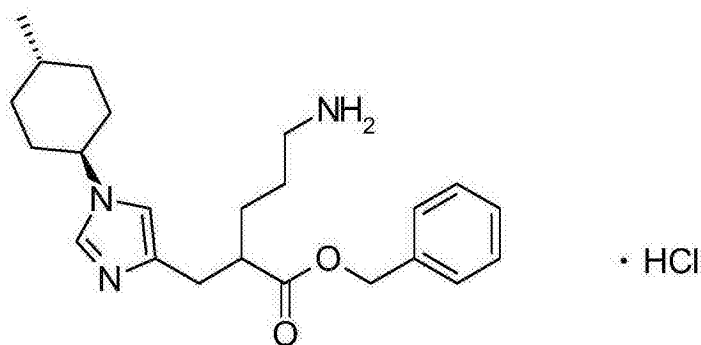
[0818] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :0.94(3H, d, J = 6.3Hz), 1.01-1.13(2H, m), 1.38-1.72(16H, m), 1.79-1.86(2H, m), 1.97-2.04(2H, m), 2.71(1H, dd, J = 14.1, 5.9Hz), 2.80-2.87(1H, m), 2.91(1H, dd, J = 14.1, 7.8Hz), 3.07(2H, br s), 3.68-3.76(1H, m), 4.68(1H, br s), 5.10(2H, s), 6.57(1H, s), 7.29-7.40(6H, m).

[0819] MS(ESI) m/z 484 (M+H)⁺

[0820] [步骤 3]5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯盐酸盐

[0821] [式 112]

[0822]



[0823] 使该实施例步骤 2 中得到的 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯溶解于 1,4-二氧杂环己烷 (40mL)。室温下,向该溶液逐滴加入 4N 盐酸的 1,4-二氧杂环己烷 (40mL) 溶液,然后搅拌混合物 24 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂,得到标题化合物的粗产物 (8.04g)。

[0824] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.97 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.11-1.22 (2H, m), 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.89 (8H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.88-3.04 (5H, m), 4.10 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.07 (1H, d, $J = 12.1\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J = 12.1\text{Hz}$), 7.28-7.37 (6H, m), 8.82 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$)。

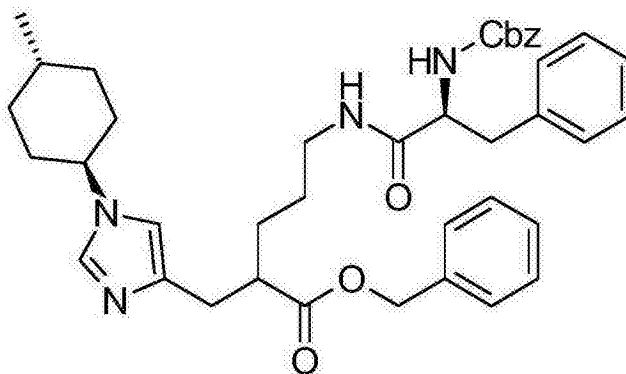
[0825] MS (ESI) m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0826] [实施例 17] 2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-(L-苯基丙氨酰氨基)戊酸

[0827] [步骤 1] 5-[(N-[(苄氧基)羰基]-L-苯基丙氨酰)氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯

[0828] [式 113]

[0829]



[0830] 使实施例 16 中得到的化合物 (200mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (6mL)。室温下,向该溶液加入 N-[(苄氧基)羰基]-L-苯基丙氨酸 (197mg)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物水合物 (DMT-MM, 90%, 182mg) 和三乙胺 (135 μl), 搅拌混合物 3 天。向该反应溶液加入乙酸乙酯,用 10% 氯化钠溶液洗涤混合物三次,随后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。得到的有机层经无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏出溶剂。得到的粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1- 乙酸乙酯) 纯化,得到标题化合物 (254mg)。

[0831] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.07 (2H, q, $J = 12.9\text{Hz}$), 1.43-1.55 (7H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 1.97-1.99 (2H, m), 2.67-2.88 (3H, m), 3.08-3.15 (3H, m), 3.68-3.7

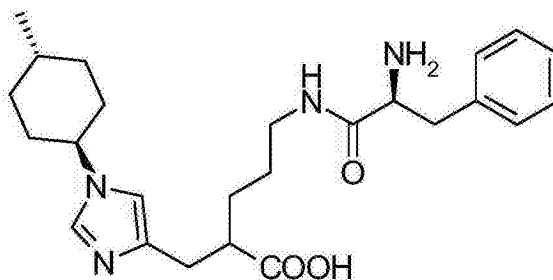
0 (0.5H, m), 4.40-4.41 (0.5H, m), 5.05-5.10 (4H, m), 5.60-5.63 (1H, m), 6.54-6.56 (2H, m), 7.16-7.21 (4H, m), 7.29-7.52 (7H, m).

[0832] MS(ESI) m/z 665 (M+H)⁺.

[0833] [步骤 2] 2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-(L-苯基丙氨酰氨基)戊酸

[0834] [式 114]

[0835]



[0836] 使该实施例步骤 1 中得到的化合物溶解于乙醇 (8mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 85mg), 在氢气氛、常压、室温下, 搅拌混合物 5 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 残余物经制备型反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (128mg)。

[0837] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.95 (3H, d, J = 6.7Hz), 1.07-1.14 (2H, m), 1.41-1.44 (2H, m), 1.59-1.72 (5H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 2.71-2.80 (4H, m), 3.23-3.25 (3H, m), 3.62-3.65 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 6.75 (1H, s), 7.23-7.30 (5H, m).

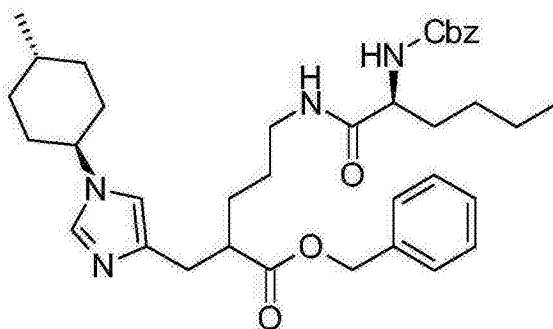
[0838] HRMS(ESI) : m/z 对 C₂₅H₃₇N₄O₃ 的计算值 : 441.28656 [M+H]⁺; 实测值 : 441.28690.

[0839] [实施例 18] 2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-5-(L-正亮氨酰氨基)戊酸

[0840] [步骤 1] 5-({N-[(苄氧基)羰基]-L-正亮氨酰}氨基)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸苄酯

[0841] [式 115]

[0842]



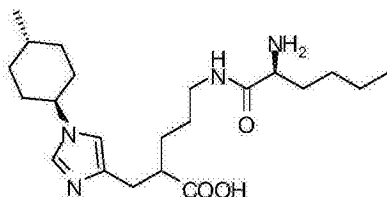
[0843] 按与实施例 17 的步骤 1 中的相同方式, 由实施例 16 中得到的化合物 (200mg) 和 N-[(苄氧基)羰基]-L-正亮氨酸 (174mg) 得到标题化合物 (244mg)。

[0844] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.83-0.88 (3H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.7Hz), 1.02-1.12 (2H, m), 1.23-1.74 (12H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.73-2.95 (3H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.09-5.11 (4H, m), 5.55-5.58 (1H, m), 6.55 (0.5H, s), 6.57 (0.5H, s), 6.84-6.93 (1H, m), 7.36-7.30 (9H, m), 7.51 (1H, s).

[0845] [步骤 2] 2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)-5-(L-正亮氨酸氨基)戊酸

[0846] [式 116]

[0847]



[0848] 按与实施例 17 的步骤 2 中的相同方式, 由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (244mg) 得到标题化合物 (124mg)。

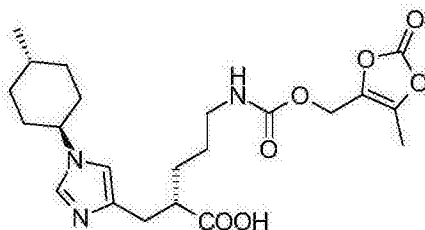
[0849] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.84-0.89 (3H, m), 0.94 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.04-1.14 (2H, m), 1.26-1.68 (13H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85 (1H, dd, $J = 14.5, 7.4\text{Hz}$), 3.11-3.27 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.77-3.83 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.03 (1H, br s).

[0850] HRMS(ESI): m/z 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值: 407.30221 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 407.30257.

[0851] [实施例 19] (2S)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)-5-((5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)羧基)氨基)戊酸

[0852] [式 117]

[0853]



[0854] 使实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (200mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 和水的混合溶剂 (1mL)。室温下, 向该溶液加入 (5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基)4-硝基苯基碳酸酯 (336mg) (J. Med. Chem., 1996, 卷 39, 页 480), 搅拌混合物 4 天。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 然后残余物经薄层层析法, 得到标题化合物 (100mg)。

[0855] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.08-1.18 (2H, m), 1.40-1.51 (2H, m), 1.55-1.78 (5H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.70-2.84 (3H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, br s), 6.78 (1H, s), 7.74 (1H, s).

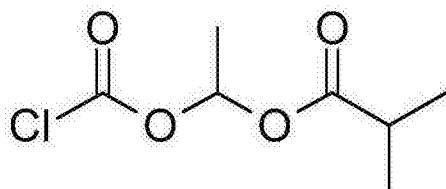
[0856] HRMS(ESI): m/z 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7$ 的计算值: 450.22402 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 450.22369.

[0857] [实施例 20] (2S)-5-([1-(异丁酰氧基)乙氧基]羧基)氨基)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[0858] [步骤 1] 丙酸 1-[(氯代羧基)氧基]乙基 2-甲基酯

[0859] [式 118]

[0860]

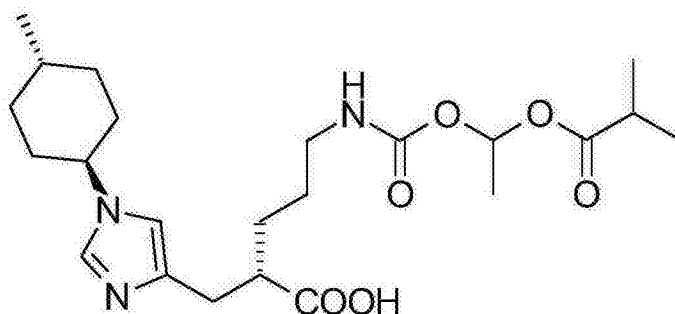


[0861] 使 2-甲基丙酸 1-[(2-甲基丙酰基)氧基]乙基酯 (W02005/66122) (412mg) 冷却到 -30°C 。将硫酰氯 ($157\ \mu\text{l}$) 加入其中, 然后搅拌混合物 45 分钟。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 得到标题化合物的粗产物。

[0862] [步骤 2] (2S)-5-([1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[0863] [式 119]

[0864]



[0865] 使实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (500mg) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 和水 (2mL) 的混合溶剂。 0°C 下, 向该溶液加入该实施例步骤 1 中得到的化合物的二氯甲烷 (1mL) 溶液, 搅拌混合物 3 天。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 有机物经乙酸乙酯-甲醇混合溶剂 (95:5) 萃取三次。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯-二氯甲烷/甲醇 = 95/5) 纯化, 得到的固体进一步用水洗涤, 得到感兴趣的标题化合物 (97mg)。

[0866] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.07-1.13 (2H, m), 1.16 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.41-1.49 (5H, m), 1.57-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.53 (1H, tt, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 2.70-2.85 (3H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.76-6.80 (2H, m), 7.71 (1H, s)。

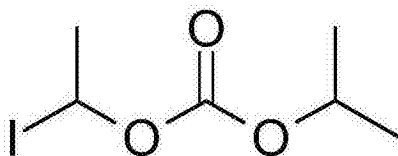
[0867] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值: 452.27606 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 实测值: 452.27610。

[0868] [实施例 21] (2S)-5-([1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸 1-[(异丙氧基羰基)氧基]乙酯

[0869] [步骤 1] 碳酸 1-碘代乙基异丙基酯

[0870] [式 120]

[0871]



[0872] 室温下, 向碳酸 1-氯代乙基异丙基酯 (1.00g) 的甲苯 (30mL) 溶液加入碘化钠

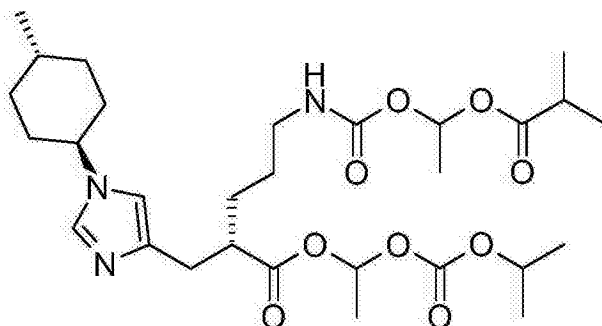
(2.10g) 和 18-冠醚-6(185mg), 于 100℃ 下搅拌混合物 5 小时。向该反应溶液加入乙酸乙酯, 按顺序用水和 5% 硫代硫酸钠水溶液洗涤混合物, 然后经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂, 得到标题化合物的粗产物 (1.51g)。

[0873] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.24 (3H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.95 (1H, tt, $J = 6.3, 6.3\text{Hz}$), 6.76 (1H, q, $J = 5.9\text{Hz}$).

[0874] [步骤 2] (2S)-5-([1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸 1-([异丙氧基羰基]氧基)乙酯

[0875] [式 121]

[0876]



[0877] 使实施例 20 中得到的化合物 (97mg) 溶解于四氢呋喃 (1mL) 和水 (1mL) 的混合溶剂。向该溶液加入碳酸氢钠 (18mg), 室温下搅拌混合物 3.5 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂。0℃ 下, 使得到的残余物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL), 并将该实施例的步骤 1 中得到的化合物 (74mg) 加入其中。3 天后, 将该实施例步骤 1 中得到的化合物 (25mg) 和碳酸氢钠 (6mg) 加入其中, 进一步搅拌混合物 20 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 然后残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯-二氯甲烷/甲醇 = 90/10) 纯化。得到的粗产物再经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (43mg)。

[0878] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.05-1.17 (8H, m), 1.30-1.32 (6H, m), 1.42-1.69 (13H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.49-2.56 (1H, m), 2.68-2.96 (3H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 4.85-4.92 (1H, m), 5.23 (0.5H, br s), 5.31 (0.5H, br s), 6.68-6.73 (2H, m), 6.79 (1H, q, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.45 (0.5H, s), 7.46 (0.5H, s).

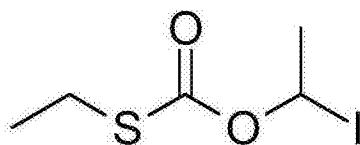
[0879] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_9$ 的计算值: 582.33905 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 582.33901.

[0880] [实施例 22] (2S)-5-([1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[0881] [步骤 1] 0-(1-碘代乙基)硫代碳酸 S-乙酯

[0882] [式 122]

[0883]



[0884] 使硫代碳酸 0-(1-氯代乙基)S-乙基酯 (Synthesis, 1986, 卷 8, 页 627) (5.0g) 溶解于甲苯 (100mL)。室温下, 向该溶液加入碘化钠 (11.6g) 和 18-冠醚-6 (2.35g), 于 100℃

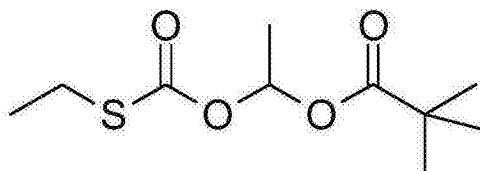
下搅拌混合物 4 小时。使反应溶液冷却到室温。将乙酸乙酯加入其中,用 5% 硫代硫酸钠水溶液洗涤混合物两次。有机层经无水硫酸钠干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂,得到标题化合物的粗产物。将该粗产物直接用于下一反应。

[0885] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.31 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.18 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.84-2.91 (2H, m), 6.89 (1H, q, $J = 6.3\text{Hz}$).

[0886] [步骤 2] 新戊酸 1-[[(乙硫基) 羰基] 氧基] 乙基酯

[0887] [式 123]

[0888]



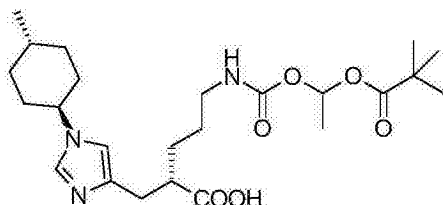
[0889] 使新戊酸 (3.02g) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 和水 (50mL) 的混合溶剂。在冰冷却下,向该溶液按顺序加入硫酸氢四丁基铵 (10.0g) 和碳酸氢钠 (4.97g),然后搅拌混合物 30 分钟。随后,将该实施例步骤 1 中得到的化合物的二氯甲烷 (5mL) 溶液加入其中,室温下搅拌混合物 6 天。分离有机层,并经无水碳酸钠干燥,在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯=95/5) 纯化,得到标题化合物 (2.62g)。

[0890] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20 (9H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.50 (3H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 2.84-2.90 (2H, m), 6.92 (1H, q, $J = 5.5\text{Hz}$).

[0891] [步骤 3] (2S)-5-([1-(2,2-二甲基丙酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[0892] [式 124]

[0893]



[0894] 按与实施例 20 的步骤 1 和 2 中的相同方式,由该实施例的步骤 2 中得到的化合物和实施例 15 的步骤 4 中得到化合物 (500mg) 得到标题化合物 (267mg)。

[0895] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.95 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.11-1.19 (11H, m), 1.43-1.76 (10H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.99-3.08 (1H, m), 3.11-3.21 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 6.75 (1H, q, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, s), 8.79 (1H, s).

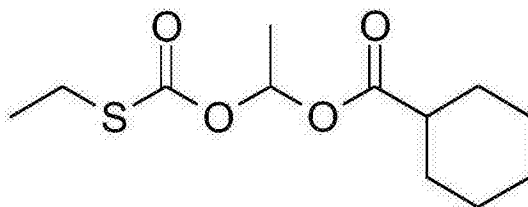
[0896] HRMS (ESI) :m/z 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值 :466.29171 $[\text{M}+\text{H}]^+$;实测值 :466.29083.

[0897] [实施例 23] (2S)-5-([1-((环己基羰基)氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-([1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[0898] [步骤 1] 环己烷羧酸 1-[[(乙硫基) 羰基] 氧基] 乙基酯

[0899] [式 125]

[0900]



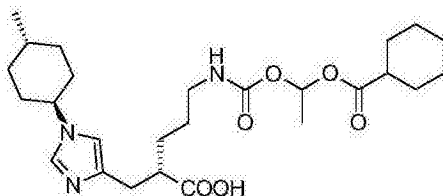
[0901] 按与实施例 22 的步骤 1 和 2 中的相同方式,由硫代碳酸 0-(1- 氯代乙基)S- 乙基酯 (4.0g) 和环己烷羧酸 (3.04g) 得到标题化合物 (1.62g)。

[0902] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.20-1.28(3H, m), 1.31(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.39-1.48(2H, m), 1.49(3H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 1.60-1.66(1H, m), 1.73-1.77(2H, m), 1.86-1.93(2H, m), 2.37-2.27(1H, m), 2.92-2.82(2H, m), 6.94(1H, q, $J = 5.5\text{Hz}$)。

[0903] [步骤 2] (2S)-5-[(1-[(环己基羰基)氧基]乙氧基)羰基]氨基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0904] [式 126]

[0905]



[0906] 按与实施例 20 的步骤 1 和 2 中的相同方式,自该实施例步骤 1 中得到的化合物和实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (400mg) 得到标题化合物 (318mg)。

[0907] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.96(3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.07-1.31(5H, m), 1.39-1.47(7H, m), 1.57-1.78(8H, m), 1.84-1.92(4H, m), 2.07-2.14(2H, m), 2.28(1H, tt, $J = 11.2, 3.6\text{Hz}$), 2.68-2.84(3H, m), 3.12-3.21(2H, m), 3.86(1H, tt, $J = 12.1, 3.7\text{Hz}$), 4.95(1H, br s), 6.76(1H, s), 6.78(1H, q, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.63(1H, s)

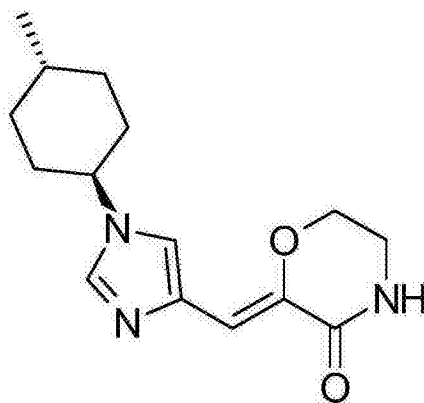
[0908] HRMS(ESI) :m/z 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值 :492.30736[M+H] $^+$;实测值 :492.30677。

[0909] [实施例 24] 2-(2-氨基乙氧基)-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸

[0910] [步骤 1] (2Z)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基]吗啉-3-酮

[0911] [式 127]

[0912]



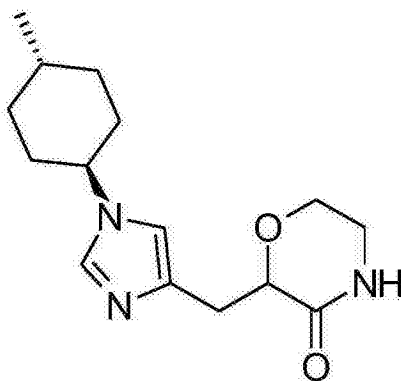
[0913] -78℃下,向3-氧代吗啉-4-羧酸叔丁酯(859mg)的四氢呋喃(8mL)溶液加入双(三甲基甲硅烷基)氯化锂的己烷(1.02M,3.00mL)溶液,于-78℃下搅拌混合物30分钟。-78℃下,向该反应溶液加入参考实施例4中得到的化合物(400mg)的四氢呋喃(5mL)溶液。于-78℃下搅拌混合物1小时,然后缓慢加热至室温,搅拌14小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到标题化合物(330mg)。

[0914] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.92(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.08(2H, m), 1.43(1H, m), 1.67(2H, m), 1.84(2H, m), 2.09(2H, m), 3.58(2H, m), 3.85(1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.24(2H, m), 6.10(1H, br), 6.93(1H, s), 7.35(1H, s), 7.58(1H, s)。

[0915] [步骤2]2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}吗啉-3-酮

[0916] [式128]

[0917]



[0918] 使10%披钨碳催化剂(水合的,300mg)悬浮于该实施例步骤1中得到的化合物(330mg)的乙醇(8mL)溶液。常压,氢气氛下,先后于室温和45℃下各搅拌悬液1小时。反应溶液经celite过滤,浓缩滤液。得到的粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:二氯甲烷/甲醇=20/1-10/1)纯化,得到标题化合物(325mg)。

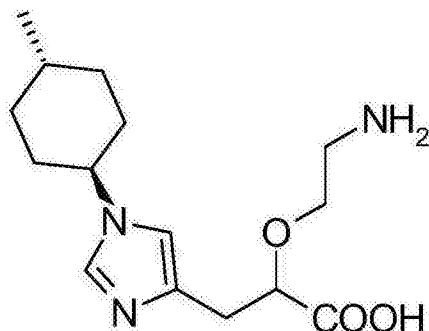
[0919] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.94(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.09(2H, m), 1.44(1H, m), 1.65(2H, m), 1.84(2H, m), 2.09(2H, m), 3.02(1H, dd, $J = 15.2, 9.0\text{Hz}$), 3.25-3.32(2H, m), 3.54(1H, m), 3.75(1H, m), 3.80(1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.03(1H, m), 4.47(1H, dd, $J = 9.0, 3.1\text{Hz}$), 6.31(1H, br), 6.80(1H, s), 7.45(1H, s)。

[0920] [步骤3]2-(2-氨基乙氧基)-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙

酸

[0921] [式 129]

[0922]



[0923] 向该实施例的步骤2中得到的化合物(300mg)加入浓盐酸(7mL),加热混合物至回流8小时。然后,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇,将DOWEX50WX8-200加入其中。用水洗涤树脂,随后用4%氨水洗脱。浓缩洗脱液,得到标题化合物(154 mg)。

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.15 (2H, m), 1.47 (1H, m), 1.72 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.83-3.07 (4H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.58 (1H, s).

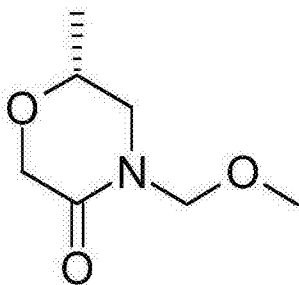
[0925] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值: 296.1974 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 296.1962.

[0926] [实施例 25] 2-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸

[0927] [步骤 1] (6R)-4-(甲氧基甲基)-6-甲基吗啉-3-酮

[0928] [式 130]

[0929]



[0930] 在冰冷却下,向悬浮于四氢呋喃(100mL)的氢化钠(63%, 4.4g, 116mmol)经30分钟逐滴加入(6R)-6-甲基吗啉-3-酮(EP350002)(12.1g)的四氢呋喃(50mL)溶液。于相同温度下搅拌混合物30分钟,然后,于室温下进一步搅拌30分钟。在冰冷却下,将氯甲基甲基醚(10mL)的四氢呋喃(50mL)溶液经30分钟逐滴加入其中。在冰冷却下,搅拌混合物30分钟,然后于室温下搅拌过夜。为分开,将适当量的水加入其中,随后用乙酸乙酯萃取数次。有机层经无水硫酸钠干燥。在减压下蒸馏出溶剂,得到的残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯=40/60)纯化,得到标题化合物(7.86g)。

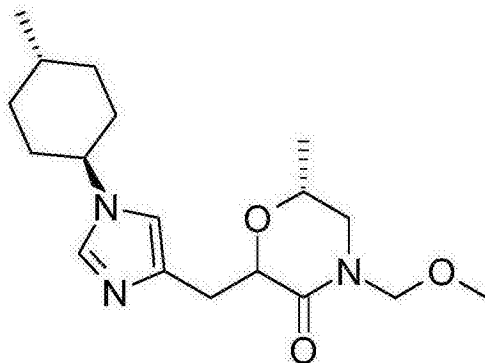
[0931] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.22-3.34 (5H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.19 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 4.31 (1H, d, $J = 16.8\text{Hz}$), 4.75 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$), 4.88 (1H, d, $J = 9.8\text{Hz}$).

[0932] [步骤 2] (6R)-4-(甲氧基甲基)-6-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪

唑-4-基]甲基}吗啉-3-酮

[0933] [式 131]

[0934]



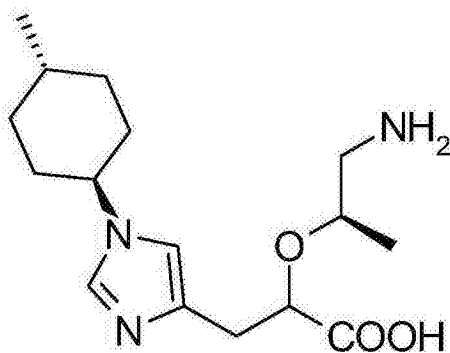
[0935] 使二异丙胺 (1.05mL) 溶解于四氢呋喃 (10mL)。0℃下,向该溶液加入正丁基锂的己烷 (1.57M, 4.50mL) 溶液,于 0℃下搅拌混合物 15 分钟再于室温下搅拌 5 分钟。使反应溶液冷却到 -78℃。然后,将该实施例步骤 1 中得到的化合物 (1.16g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液加入其中,于 -78℃下搅拌混合物 1.5 小时。然后,-78℃下,将参考实施例 4 中得到的化合物 (1.00g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液加入其中。 -78℃下搅拌 30 分钟后,加热混合物至室温,搅拌 14 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂。残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 纯化。使得到的粗产物溶解于二氯甲烷 (10mL)。向该溶液加入三乙胺 (1.45mL) 和甲磺酰氯 (0.40mL),室温下搅拌混合物 1 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的残余物溶解于四氢呋喃 (10mL)。向该溶液加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.90mL),室温下搅拌混合物 3 小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂。使残余物溶解于乙醇 (10mL),并使 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 300mg) 悬浮于该溶液。在氢气氛、常压、50℃下,搅拌悬液 6 小时。反应溶液经 Celite 过滤,浓缩滤液。得到的粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:二氯甲烷 - 二氯甲烷 / 甲醇 = 10/1) 纯化,得到标题化合物 (945mg)。

[0936] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.15 (2H, m), 1.23 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.48 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.97 (1H, dd, $J = 15.2, 7.0\text{Hz}$), 3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.23-3.38 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.43 (1H, dd, $J = 7.4, 3.5\text{Hz}$), 4.69 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 4.79 (1H, d, $J = 10.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.58 (1H, s)。

[0937] [步骤 3] 2-[(1R)-2-氨基-1-甲基乙氧基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸

[0938] [式 132]

[0939]



[0940] 向该实施例的步骤2中得到的化合物(100mg)加入浓盐酸(4mL),加热混合物至回流20小时。然后,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗盐酸盐溶解于水,再将DOWEX50WX8-200加入其中。用水洗涤树脂,随后用4%氨水洗脱。浓缩洗脱液,得到标题化合物(35mg)。

[0941] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.93 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.16 (2H, m), 1.48 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.84 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 14.6, 9.8\text{Hz}$), 2.95 (1H, m), 3.08 (1H, dd, $J = 14.6, 3.4\text{Hz}$), 3.55 (1H, m), 3.96 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 4.02 (1H, dd, $J = 9.8, 3.4\text{Hz}$), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s).

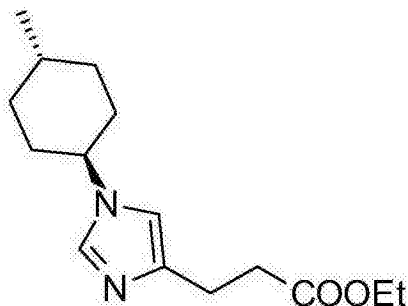
[0942] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值 : 310.2131 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 310.2131.

[0943] [实施例 26] 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸

[0944] [步骤 1] 3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸乙酯

[0945] [式 133]

[0946]



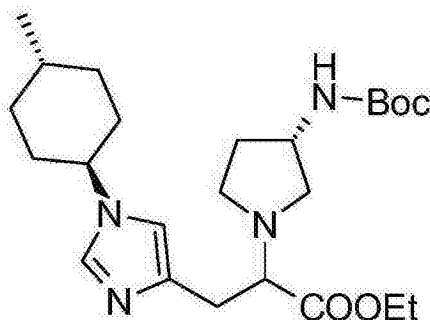
[0947] 0°C 下,使二乙基膦酰基乙酸乙酯(1.89g)溶解于四氢呋喃(15mL)并向其中加入氢化钠(63%, 321mg)。 0°C 下搅拌1小时后, 0°C 下将参考实施例4中得到的化合物(1.20g)的四氢呋喃(6mL)溶液加入其中,于 0°C 下搅拌混合物1小时。向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。用水洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的粗产物溶解于乙醇(20mL)。向该溶液加入10%披钨碳催化剂(水合的, 500mg),于氢气氛、常压、 55°C 下搅拌混合物5小时。经 Celite 过滤后,在减压下浓缩滤液,得到粗产物。该粗产物经 NH 硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯 = 2/1-1/2)纯化,得到标题化合物(1.06mg)。

[0948] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.03-1.15 (2H, m), 1.23 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.45 (1H, m), 1.57-1.69 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.79 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.13 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[0949] [步骤2] 2-[(3S)-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡咯烷-1-基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸乙基酯

[0950] [式134]

[0951]



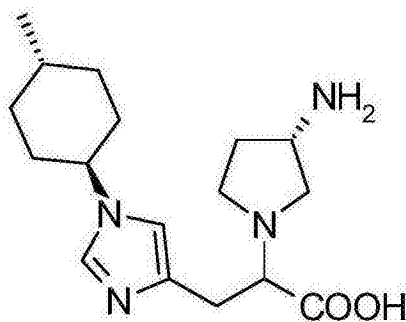
[0952] -78℃下,向该实施例步骤1中得到的化合物(400mg)的四氢呋喃(5mL)溶液加入双(三甲基甲硅烷基)氯化锂的己烷(1.02M, 2.00mL)溶液,于-78℃下搅拌混合物1小时。-78℃下,将氯代三甲基硅烷(0.27mL)加入其中,于-78℃下搅拌混合物30分钟。然后,-78℃下,将N-溴代琥珀酰亚胺(380mg)在四氢呋喃(6mL)的悬液缓慢逐滴加入其中。在-78℃下搅拌1小时后,确认反应物耗尽,然后于-78℃下将(3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(563mg)的四氢呋喃(3mL)溶液加至其中。加热混合物至室温,搅拌2小时,然后将二异丙基乙胺(0.79mL)加至其中。50℃下搅拌12小时后,向该反应溶液加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,在减压下蒸馏出溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=2/1-乙酸乙酯-二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化,得到标题化合物(269mg)。

[0953] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.05-1.14 (2H, m), 1.18 (1.5H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.18 (1.5H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.39-1.70 (13H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.57-2.76 (2H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.79 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 4.06-4.22 (3H, m), 5.01 (0.5H, br), 5.18 (0.5H, br), 6.71 (1H, s), 7.43 (1H, s).

[0954] [步骤3] 2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]丙酸

[0955] [式135]

[0956]



[0957] 向该实施例的步骤2中得到的化合物(160mg)加入浓盐酸(5mL),加热混合物至回流10小时。在减压下蒸馏出溶剂。然后,使得到的粗盐酸盐溶解于甲醇,将DOWEX50WX8-200

加入其中。用甲醇洗涤树脂,随后用 4%氨水洗脱。浓缩洗脱液,得到标题化合物 (111mg)。

[0958] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.99 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.12-1.25 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.69-1.92 (5H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.65-2.74 (1H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 2.91-3.14 (3H, m), 3.19 (0.5H, m), 3.27 (0.5H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.00 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 7.08 (1H, s), 7.70 (0.5H, s), 7.72 (0.5H, s)。

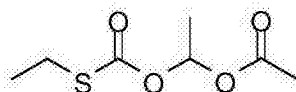
[0959] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ 的计算值 :321.2291 $[\text{M}+\text{H}]^+$;实测值 :321.2283。

[0960] [实施例 27] (2S)-5-{[(1-乙酰氧基乙氧基)羰基]氨基}-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0961] [步骤 1] 乙酸 1-[(乙硫基)羰基]氧基]乙酯

[0962] [式 136]

[0963]



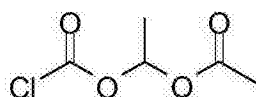
[0964] 使乙酸 (1.69mL) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 和水 (50mL) 的混合溶剂。在冰冷却下,向该溶液按顺序加入硫酸氢四丁基铵 (10.0g) 和碳酸氢钠 (4.97g),然后搅拌混合物 1 小时。随后,将实施例 22 的步骤 1 中得到的化合物加入其中,室温下搅拌混合物 3 天。分离有机层,并经无水碳酸钠干燥,在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯=95/5)纯化,得到标题化合物 (1.67g)。

[0965] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.32 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.51 (3H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.09 (3H, s), 2.81-2.95 (2H, m), 6.94 (1H, q, $J = 5.9\text{Hz}$)。

[0966] [步骤 2] 乙酸 1-[(氯代羰基)氧基]乙酯

[0967] [式 137]

[0968]

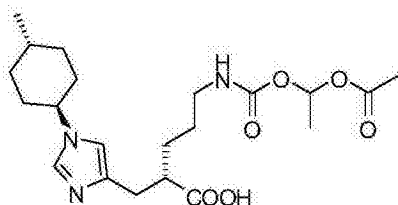


[0969] 将该实施例步骤 1 中得到的化合物 (394mg) 冷却至 -30°C 。将硫酰氯 (175 μL) 加入其中,然后搅拌混合物 30 分钟。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂,得到标题化合物的粗产物。

[0970] [步骤 3] (2S)-5-{[(1-乙酰氧基乙氧基)羰基]氨基}-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[0971] [式 138]

[0972]



[0973] 使实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (400mg) 溶解于乙腈 (12mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂。 0°C 下,向该溶液加入该实施例的步骤 2 中得到的化合物的二氯甲烷 (1mL) 溶液,

搅拌混合物 2.5 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂,得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:乙酸乙酯-二氯甲烷/甲醇=90/10)纯化。使得到的固体溶解于乙酸乙酯-丙酮混合溶剂。滤去不溶性物质,在减压下蒸馏出滤液中的溶剂。得到的残余物经反相 HPLC 纯化,得到标题化合物(185mg)。

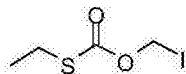
[0974] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.09-1.21 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 1.52-1.75 (6H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.13-2.19 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 4.03-4.11 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.77-6.81 (1H, m), 6.99 (1H, s), 8.97 (1H, s).

[0975] [实施例 28] (2S)-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-5-[(2-甲基丙酰基)氧基]甲氧基]羰基]氨基]戊酸

[0976] [步骤 1] 0-(碘代甲基)硫代碳酸 S-乙酯

[0977] [式 139]

[0978]



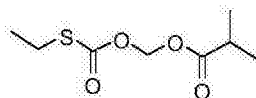
[0979] 向 0-(碘代甲基)S-乙基硫代碳酸酯(10g)的甲苯(100mL)溶液加入碘化钠(29.1g)和 18-冠醚-6(5.1g),室温下搅拌混合物 19 小时。由于起始原料仍有残余,将碘化钠(29.1g)和 18-冠醚-6(5.1g)进一步加入其中,室温下搅拌混合物 48 小时,然后于 100℃下搅拌 5 小时。将乙酸乙酯(100mL)加入其中,通过用 20%硫代硫酸钠水溶液洗涤分离有机层。将乙酸乙酯(50mL)加至含水层以再萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。干燥残余物,得到标题化合物(12.1g)。

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.93 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.99 (2H, s).

[0981] [步骤 2] 2-甲基丙酸 [(乙基硫烷基)羰基]氧基]甲酯

[0982] [式 140]

[0983]



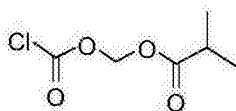
[0984] 在冰冷却下,向溶解于二氯甲烷和水的混合溶剂(1:2, 120mL)的异丁酸(2.9mL)加入硫酸氢的四丁基铵(11.0g)和碳酸氢钠(5.5g),于相同温度下,搅拌混合物 10 分钟。室温下,向该反应溶液加入该实施例步骤 1 中得到的化合物(4.0g)的二氯甲烷(10mL)溶液,搅拌混合物过夜。分离有机层,然后用二氯甲烷进一步萃取含水层数次。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯=95/5)纯化,得到标题化合物(2.8g)。

[0985] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.57-2.64 (1H, m), 2.90 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.81 (2H, s).

[0986] [步骤 3] 2-甲基丙酸 [(氯代羰基)氧基]甲酯

[0987] [式 141]

[0988]



[0989] 使该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (400mg) 冷却至 -30°C 。将硫酰氯 ($159\ \mu\text{L}$) 加入其中,于相同温度下搅拌混合物 20 分钟。依次在冰浴中搅拌混合物 20 分钟并进一步在室温下搅拌 1 小时。在减压下蒸馏出溶剂,干燥残余物,得到标题化合物的粗产物。

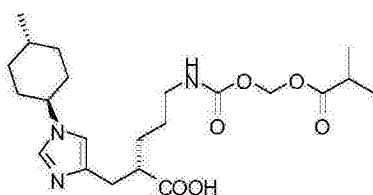
[0990] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\ \delta$:1.22 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.60-2.70 (1H, m), 5.83 (2H, s).

[0991] [步骤 4]

[0992] (2S)-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-5-[(2-甲基丙酰基)氧基]甲氧基]羰基)氨基]戊酸

[0993] [式 142]

[0994]



[0995] 使实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (400mg) 溶解于乙腈和水的混合溶剂 (1/1, 12mL)。在冰冷却下,向该溶液加入三乙胺 ($367\ \mu\text{L}$)。将该实施例的步骤 3 中得到的化合物的乙腈 (3.0mL) 溶液加入其中,在冰冷却下,搅拌混合物 1.5 小时,然后于室温下搅拌一天一夜。在减压下蒸馏出溶剂,然后将水加至残余物,随后用乙酸乙酯萃取数次。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:二氯甲烷-二氯甲烷/甲醇=85/15) 纯化,得到标题化合物 (178mg)。

[0996] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\ \delta$:0.96 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.07-1.17 (2H, m), 1.18 (6H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.40-1.51 (2H, m), 1.57-1.81 (5H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.14 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.66 (1H, s).

[0997] LRMS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

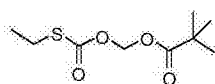
[0998] HRMS (ESI) m/z 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值:438.26041 $[\text{M}+\text{H}]^+$;实测值:438.26052.

[0999] [实施例 29] (2S)-5-[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲氧基]羰基)氨基]-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1000] [步骤 1] 2,2-二甲基丙酸 [(乙基硫烷基)羰基]氧基]甲酯

[1001] [式 143]

[1002]



[1003] 在冰冷却下,向溶解于二氯甲烷和水的混合溶剂 (1/2, 120mL) 的特戊酸 (4.2g) 加入硫酸氢四丁基铵 (11.0g) 和碳酸氢钠 (6.8g)。于相同温度下搅拌混合物 10 分钟。室温下,向该反应溶液加入实施例 28 的步骤 1 中得到的化合物 (5.0g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液加入,搅拌混合物一天一夜。分离有机层,然后用二氯甲烷进一步萃取含水层数次。合并的

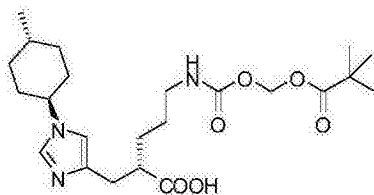
有机层经无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸馏出溶剂。由于固体沉积,使固体悬浮于乙醚并滤去。在减压下浓缩滤液,得到的残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷-己烷/乙酸乙酯=98/2)纯化,得到标题化合物(3.6g)。

[1004] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.89 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.81 (2H, s).

[1005] [步骤2] (2S)-5-[([(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲氧基]羰基)氨基]-2-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1006] [式144]

[1007]



[1008] 按与实施例28的步骤3和4中的相同的方式,由该实施例步骤1中得到的化合物(437mg)和实施例15的步骤4中得到的化合物(400mg)得到标题化合物(297mg)。

[1009] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.07-1.17 (2H, m), 1.21 (9H, s), 1.41-1.50 (2H, m), 1.58-1.78 (5H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.67-2.74 (1H, m), 2.77-2.89 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.13 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.75 (1H, s), 7.67 (1H, s).

[1010] LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

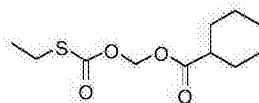
[1011] HRMS (ESI) m/z 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值: 452.27606 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 452.27619.

[1012] [实施例30] (2S)-5-[([(环己基羰基)氧基]甲氧基]羰基)氨基]-2-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1013] [步骤1] [((乙基硫烷基)羰基)氧基]甲基环己烷羧酸酯

[1014] [式145]

[1015]



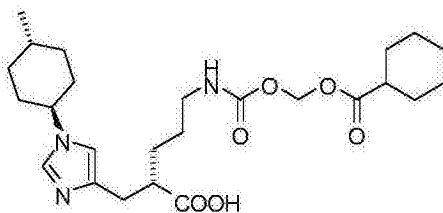
[1016] 按与实施例29的步骤1中的相同方式,由环己烷羧酸(5.2g)和实施例28的步骤1中得到的化合物(5.0g)得到标题化合物(4.1g)。

[1017] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20-1.31 (3H, m), 1.33 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.40-1.50 (2H, m), 1.60-1.67 (1H, m), 1.72-1.79 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.36 (1H, tt, $J = 11.3, 3.5\text{Hz}$), 2.89 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.80 (2H, s).

[1018] [步骤2] (2S)-5-[([(环己基羰基)氧基]甲氧基]羰基)氨基]-2-[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1019] [式146]

[1020]



[1021] 按与实施例 28 的步骤 3 和 4 的相同方式,由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (489mg) 和实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (400mg),得到呈白色固体的标题化合物 (281mg)。

[1022] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.07-1.18 (2H, m), 1.19-1.33 (3H, m), 1.39-1.50 (4H, m), 1.58-1.78 (8H, m), 1.85-1.94 (4H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.35 (1H, tt, $J = 11.3, 3.9\text{Hz}$), 2.67-2.74 (1H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.87 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.17 (1H, br s), 5.71 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.68 (1H, s).

[1023] LRMS (ESI) m/z 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

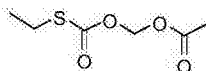
[1024] HRMS (ESI) m/z 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6$ 的计算值: 478.29171 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 478.29145.

[1025] [实施例 31] (2S)-5-([[(乙酰氧基)甲氧基]羰基]氨基)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1026] [步骤 1] 乙酸 [[[(乙基硫烷基)羰基]氧基]甲酯

[1027] [式 147]

[1028]



[1029] 按实施例 29 的步骤 1 中的相同方式,由乙酸 (0.78g) 和实施例 28 的步骤 1 中得到的化合物 (1.6g),得到标题化合物 (0.86g)。

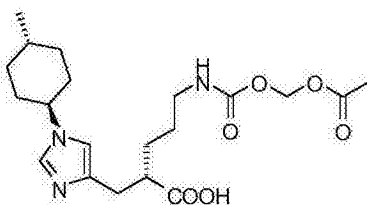
[1030] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.14 (3H, s), 2.91 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 5.81 (2H, s).

[1031] [步骤 2]

[1032] (2S)-5-([[(乙酰氧基)甲氧基]羰基]氨基)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1033] [式 148]

[1034]



[1035] 按与实施例 28 的步骤 3 和 4 中的相同方式,由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (177mg) 和实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (200mg),得到标题化合物 (201mg)。

[1036] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.59-1.80 (5H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.09-2.14 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.68-2.75 (1H, m), 2.77-2.92 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.88 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.26-5.30 (1H, br m), 5.7

0 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.78 (1H, s).

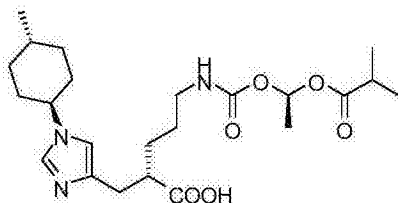
[1037] LRMS (ESI) m/z 410 $[M+H]^+$.

[1038] HRMS (ESI) m/z 对 $C_{20}H_{32}N_3O_6$ 的计算值 :410.22911 $[M+H]^+$; 实测值 :410.22892.

[1039] [实施例 32] (2S)-5-([(1R)-1-(异丁酰氧基)乙氧基]羰基)氨基)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1040] [式 149]

[1041]



[1042] 向实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (0.75g) 的水 (3.13mL) 溶液加入 2-甲基丙酸 (1R)-1-([(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)氧基]羰基)氧基)乙酯 (0.70g) 的乙腈 (12.55mL) 溶液, 室温下搅拌混合物 20 小时。向混合物加入水和乙酸乙酯, 分离有机层, 经无水硫酸镁干燥。将己烷加入其中, 经过滤收集沉淀的固体, 在减压下干燥, 得到标题化合物 (0.15g)。分析条件: Daicel Chiralpak (注册商标) AD-H, 4.6mm $\times$ 250mm (5 μ m), 洗脱溶剂: 己烷/异丙醇 (含有 0.5% 体积三氟乙酸和 0.5% 体积二乙胺) = 85/15 (1mL/min)。保留时间: 9.4min. (异构体 A; 未观察到), 11.4 min. (异构体 B; 未观察到), 13.6min. (标题化合物), 15.8min. (异构体 C; 未观察到)。

[1043] MS (FAB) m/z 452 $[M+H]^+$.

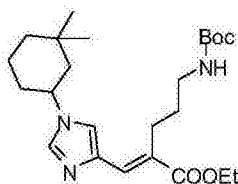
[1044] HRMS (ESI) m/z 对 $C_{23}H_{38}N_3O_6$ 的计算值 :452.27606 $[M+H]^+$; 实测值 :452.27582.

[1045] [实施例 33] 5-氨基-2-[[1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1046] [步骤 1] (2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基]戊酸乙酯

[1047] [式 150]

[1048]



[1049] 室温下, 向参考实施例 14 中得到的化合物 (553mg) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液加入氯化锂 (61mg), 搅拌混合物 5 分钟。在冰冷却下, 向该反应溶液加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (217 μ L), 搅拌混合物 20 分钟。在冰冷却下, 将参考实施例 15 中得到的化合物 (250mg) 进一步加入其中, 然后搅拌混合物过夜。向反应溶液加入氯化铵水溶液, 随后用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 3/7-1/1) 纯化, 得到标题化合物 (347mg)。

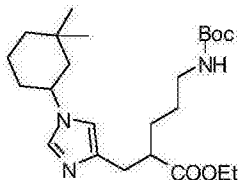
[1050] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, s), 1.18-1.24 (1H, m), 1.32 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.45-1.63 (16H, m), 1.72-1.82 (4H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.95 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.11-3.16 (2H,

m), 4.05-4.12 (1H, m), 7.04 (1H, br s), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.58 (1H, s).

[1051] [步骤 2] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸乙酯

[1052] [式 151]

[1053]



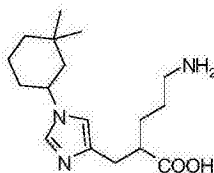
[1054] 使该实施例步骤 1 中得到的化合物 (347mg) 溶解于乙醇 (10mL)。向该溶液加入 10% 披钨碳催化剂 (水合的, 170mg), 室温、氢气氛下, 搅拌混合物 7 小时。滤去催化剂, 在减压下蒸馏出滤液中的溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 1/1- 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (337mg)。

[1055] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99 (6H, s), 1.14-1.22 (4H, m), 1.41-1.77 (19H, m), 2.04-2.09 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 13.9, 6.5\text{Hz}$), 2.73-2.80 (1H, m), 2.88 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4\text{Hz}$), 3.04-3.15 (2H, m), 4.00 (1H, tt, $J = 12.1, 3.8\text{Hz}$), 4.10 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.73 (1H, br s), 6.67 (0H, s), 7.41 (1H, s).

[1056] [步骤 3] 5-氨基-2-[[1-(3,3-二甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1057] [式 152]

[1058]



[1059] 向该实施例的步骤 2 中得到的化合物加入 5N 盐酸 (10mL), 加热混合物至回流 6 小时。在放置冷却后, 在减压下蒸馏出溶剂。使得到的残余物溶解于去离子水。向该溶液加入 PoraPakRxnCX (离子交换树脂, 2.5g)。用去离子水洗涤树脂, 随后用 2.8% 氨 / 甲醇溶液 (用甲醇稀释 10 倍的 28% 氨水溶液) 洗脱。浓缩洗脱液, 得到标题化合物 (158mg)。

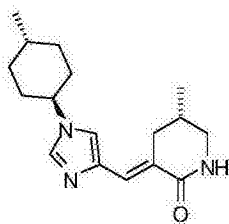
[1060] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.99 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.21-1.28 (1H, m), 1.40-1.44 (1H, m), 1.50-1.78 (9H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.84-2.94 (2.33H, m), 3.55 (0.66H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.13-4.20 (1H, m), 6.94 (0.66H, s), 6.96 (0.33H, s), 7.58 (0.66H, s), 7.62 (0.33H, s).

[1061] [实施例 34] (2R, 4S)-5-氨基-4-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸和 (2S, 4S)-5-氨基-4-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1062] [步骤 1] (3E, 5S)-5-甲基-3-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基]哌啶-2-酮

[1063] [式 153]

[1064]



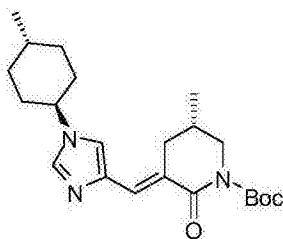
[1065] 使 (5S)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸苄酯 (Org. Lett, 2009, 卷 11, 页 5410) (1.0g) 溶解于四氢呋喃 (20mL)。-78℃ 下, 向该溶液逐滴加入六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LHMDS, 1N 四氢呋喃溶液, 4.04mL), 搅拌混合物 20 分钟。随后, 于 -78℃, 将参考实施例 4 的步骤 3 中得到的化合物 (519mg) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液逐滴加入其中, 搅拌混合物过夜。向反应溶液加入水, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯-乙酸乙酯/甲醇 = 92/8) 纯化, 得到标题化合物 (612mg)。

[1066] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.09 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.10-1.17 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.07-2.14 (3H, m), 2.47 (1H, d, $J = 16.5, 11.1, 2.5\text{Hz}$), 3.06-3.12 (1H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.55-3.61 (1H, m), 3.88 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 5.78 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, s)。

[1067] [步骤 2] (3E, 5S)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1068] [式 154]

[1069]



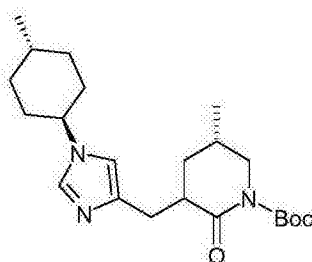
[1070] -78℃ 下, 向该实施例步骤 1 中得到的化合物 (612mg) 的四氢呋喃 (18mL) 溶液加入 1.57Mn-BuLi 的己烷 (1.49mL) 溶液, 搅拌混合物 45 分钟。随后, 于 -78℃, 将二碳酸二叔丁酯 (605mg) 加入其中, 逐渐加热混合物, 然后搅拌过夜。向反应溶液加入水, 随后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷/乙酸乙酯 = 7/3-3/7) 纯化, 得到标题化合物 (833mg)。

[1071] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.96 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.11 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.11-1.18 (2H, m), 1.42-1.52 (1H, m), 1.55 (9H, s), 1.63-1.73 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.05-2.14 (3H, m), 2.44 (1H, ddd, $J = 16.8, 11.0, 2.3\text{Hz}$), 3.21 (1H, dd, $J = 12.5, 10.2\text{Hz}$), 3.41-3.47 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, s)。

[1072] [步骤 3] (5S)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1073] [式 155]

[1074]



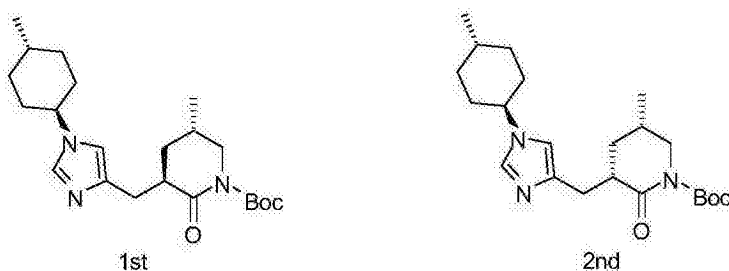
[1075] 使该实施例的步骤2中得到的化合物(830mg)溶解于乙醇(25mL)。向该溶液加入10%披钨碳催化剂(水合的,207mg),在氢气氛下搅拌混合物13小时。滤去催化剂,在减压下蒸馏出滤液中的溶剂。得到的残余物经硅胶柱层析法(洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯=1/1-乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物(788mg)。

[1076] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94(3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.96(2H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.99(1H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.03-1.23(3H, m), 1.40-1.48(1H, m), 1.52(6H, s), 1.53(3H, s), 1.55-1.68(3H, m), 1.81-1.87(2H, m), 1.96-2.10(3H, m), 2.60-2.91(2H, m), 3.04-3.20(2H, m), 3.65-3.97(2H, m), 6.73(0.7H, s), 6.76(0.3H, s), 7.41(1.0H, s)。

[1077] [步骤4] (3R, 5S)-5-甲基-3-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯和 (3S, 5S)-5-甲基-3-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1078] [式156]

[1079]



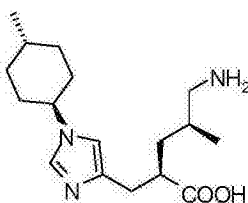
[1080] 使该实施例的步骤3中得到的化合物(788mg)经采用 CHIRALPAK AD-H 半制备型柱(2.0cm×25.0cm)的高效液相层析法进行非对映异构体拆分。流速:10mL/min,洗脱溶剂:己烷/异丙醇=88/12,检测波长:210nm. 柱温度:25℃。

[1081] 在减压下蒸馏出拆分溶液中的溶剂,分别得到两种非对映异构体((3R, 5S)-型:72mg 和 (3S, 5S)-型:371mg)。两种非对映异构体经分析型高效液相色谱确认为光学纯。柱:CHIRALPAK AD(0.46cm(15.0cm), 流速:1.3mL/min, 洗脱溶剂:己烷/异丙醇=80/20-20/80, 检测波长:210nm, 保留时间:(3R, 5S)-型(4.6min.), (3S, 5S)-型(5.2min.)。

[1082] [步骤5] (2R, 4S)-5-氨基-4-甲基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1083] [式157]

[1084]



[1085] 按与实施例 33 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 4 中得到的 (3R, 5S)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (72mg) 得到标题化合物 (25mg)。

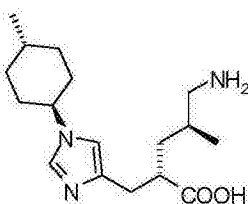
[1086] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.10-1.19 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.75 (3H, m), 1.81-1.92 (3H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.51 (1H, d, $J = 14.2, 6.3\text{Hz}$), 2.54-2.60 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 12.7, 6.3\text{Hz}$), 2.92-2.85 (2H, m), 3.93 (1H, tt, $J = 12.2, 3.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.56 (1H, s).

[1087] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_2$ 的计算值 : 330.21575 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 330.21629.

[1088] [步骤 6] (2S, 4S)-5-氨基-4-甲基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1089] [式 158]

[1090]



[1091] 按与实施例 33 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 4 中得到的 (3S, 5S)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (371mg) 得到标题化合物 (212mg)。

[1092] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.10-1.19 (2H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.64-1.85 (6H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 13.9, 6.6\text{Hz}$), 2.55-2.61 (1H, m), 2.77 (2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J = 13.9, 7.1\text{Hz}$), 3.93 (1H, tt, $J = 12.0, 3.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.54 (1H, s).

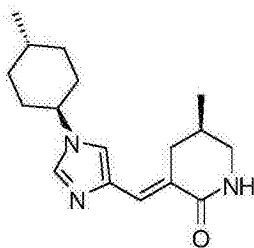
[1093] HRMS (ESI) : m/z 对 $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值 : 308.23380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值 : 308.23370.

[1094] [实施例 35] (2R, 4R)-5-氨基-4-甲基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸和 (2S, 4R)-5-氨基-4-甲基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1095] [步骤 1] (3E, 5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基}-哌啶-2-酮

[1096] [式 159]

[1097]

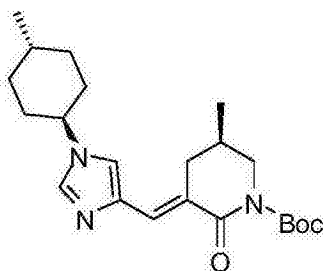


[1098] 使 (5R)-5-甲基-2-氧代哌啶-1-羧酸苄酯 (Org. Lett, 2009, 卷 11, 页 5410) (772mg) 溶解于四氢呋喃 (15mL)。-78℃下, 向该溶液逐滴加入六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LHMDS, 1N 四氢呋喃溶液, 3.12mL), 搅拌混合物 1 小时。随后, -78℃下, 将 1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-甲醛 (600mg) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液逐滴加入其中, 于 0℃下搅拌混合物 3 小时。向反应溶液加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。该粗产物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 乙酸乙酯-乙酸乙酯/甲醇=92/8) 纯化, 得到标题化合物 (500mg)。

[1099] [步骤 2] (3E, 5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1100] [式 160]

[1101]

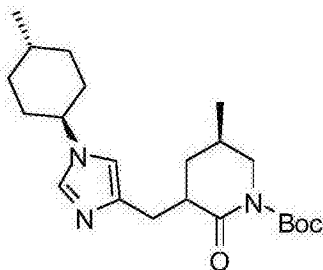


[1102] 按与实施例 34 的步骤 2 中的相同方式, 由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (500mg) 得到标题化合物 (492mg)。

[1103] [步骤 3] (5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1104] [式 161]

[1105]

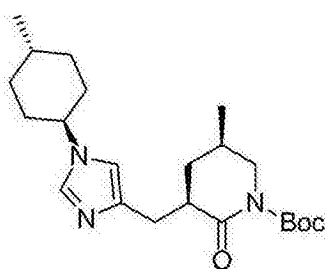


[1106] 按与实施例 34 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (490mg) 得到标题化合物 (460mg)。

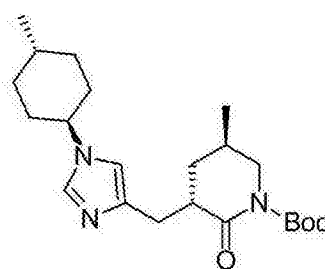
[1107] [步骤 4] (3R, 5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯和 (3S, 5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1108] [式 162]

[1109]



第一个峰



第二个峰

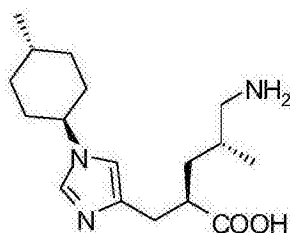
[1110] 使该实施例的步骤 3 中得到的化合物 (460mg) 经高效液相层析法非对映异构体拆分, 采用 CHIRALPAK AD-H semi-prep 柱 (2.0cm(25.0cm). 流速: 10mL/min, 洗脱溶剂: 己烷 / 异丙醇 = 90/10, 检测波长: 210nm. 柱温度: 25℃

[1111] 在减压下蒸馏拆分溶液中的溶剂, 分别得到两种对映异构体 ((3R, 5R)-型: 298mg 和 (3S, 5R)-型: 109mg)。两种非对映异构体经分析型高效液相色谱确认为光学纯。柱: CHIRALPAK AD (0.46cm × 15.0cm), 流速: 1mL/min, 洗脱溶剂: 己烷 / 异丙醇 = 80/20, 检测波长: 210nm, 保留时间: (3R, 5R)-型 (5.8min.), (3S, 5R)-型 (7.6min.)。

[1112] [步骤 5] (2R, 4R)-5-氨基-4-甲基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1113] [式 163]

[1114]



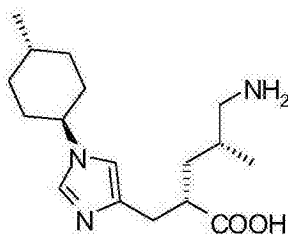
[1115] 按与实施例 33 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 4 中得到的 (3R, 5R)-5-甲基-3-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (298mg) 得到标题化合物 (134mg)。

[1116] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.09-1.27 (3H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 1.63-1.86 (6H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.53 (1H, dd, $J = 13.5, 6.5\text{Hz}$), 2.56-2.62 (1H, m), 2.77 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.88 (1H, dd, $J = 13.9, 6.8\text{Hz}$), 3.93 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.55 (1H, s).

[1117] [步骤 6] (2S, 4R)-5-氨基-4-甲基-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1118] [式 164]

[1119]



[1120] 按与实施例 33 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 4 中得到的 (3S, 5R)-5-甲基-3-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]-2-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 (109mg) 得到标题化合物 (12mg)。

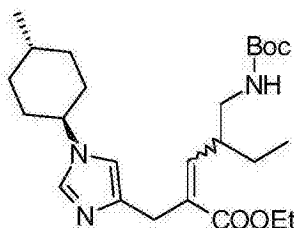
[1121] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.97 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.09-1.19 (2H, m), 1.36-1.51 (2H, m), 1.63-1.77 (3H, m), 1.80-1.91 (3H, m), 2.00-2.05 (3H, m), 2.51 (1H, dd, $J = 13.9, 5.7\text{Hz}$), 2.54-2.61 (1H, m), 2.71 (1H, dd, $J = 12.9, 6.3\text{Hz}$), 2.84-2.93 (2H, m), 3.93 (1H, tt, $J = 12.5, 3.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.57 (1H, s).

[1122] [实施例 36] 4-(氨基甲基)-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]己酸

[1123] [步骤 1] 4-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]己-2-烯酸乙酯

[1124] [式 165]

[1125]



[1126] 使实施例 26 的步骤 1 中得到的化合物 (148mg) 溶解于四氢呋喃 (2mL)。-78℃下, 向该溶液逐滴加入六甲基二甲硅烷基氨基锂 (LHMDS, 1N 四氢呋喃溶液, 561 μL), 搅拌混合物 1 小时。随后, -78℃下, 将参考实施例 16 中得到的化合物 (113mg) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液逐滴加入其中, 于 -78℃下搅拌混合物 3 小时。向反应溶液加入氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取有机物。有机层经无水硫酸钠干燥, 然后过滤, 在减压下蒸馏出溶剂, 得到粗产物。使该粗产物溶解于二氯甲烷 (5mL)。室温下, 向该溶液加入甲磺酰氯 (87 μL) 和三乙胺 (235 μL), 搅拌混合物 3 小时。室温下, 将 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (251 μL) 加入其中, 搅拌混合物过夜。向反应溶液加入二氯甲烷, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下蒸馏出溶剂。得到的残余物经薄层层硅胶柱层析法 (展开剂: 二氯甲烷 / 甲醇 = 95/5) 纯化, 得到标题化合物 (81mg)。

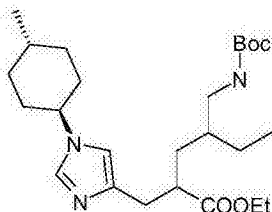
[1127] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.05-1.16 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.63 (3H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.49 (1H, d, $J = 14.1\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J = 14.5\text{Hz}$), 3.73-3.81 (1H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 6.57 (0.5H, s), 6.59 (0.5H, s), 6.76 (1H, s), 7.39 (1H, s), 8.13 (1H, br s).

[1128] [步骤 2] 4-[[[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基]-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]己-2-烯酸乙酯

基)-1H-咪唑-4-基]甲基}己酸乙酯

[1129] [式 166]

[1130]



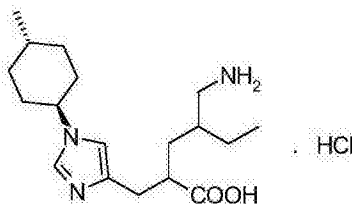
[1131] 按与实施例 34 的步骤 3 的相同方式,由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (80mg) 得到标题化合物 (47mg)。

[1132] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.83 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.88 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.04-1.15 (2H, m), 1.19 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.20 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.25-1.34 (3H, m), 1.42-1.48 (11H, m), 1.58-1.68 (3H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 2.82-2.99 (2H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.09 (1H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.10 (1H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.46 (1H, br s), 6.68 (1H, s), 7.42 (1H, s).

[1133] [步骤 3]4-(氨基甲基)-2-{[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}己酸盐盐酸盐

[1134] [式 167]

[1135]



[1136] 向该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (47mg) 加入 5N 盐酸 (2mL), 加热混合物至回流 5 小时。在放置冷却后,在减压下蒸馏出溶剂。使得到的残余物溶解于去离子水。经膜过滤器滤去不溶物,再次蒸馏去溶剂,得到感兴趣的标题化合物 (37mg)。

[1137] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.90-0.98 (6H, m), 1.16-1.24 (2H, m), 1.36-1.57 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 2.85-3.03 (5H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 7.55 (0.5H, s), 7.56 (0.5H, s), 8.90 (0.5H, s), 8.92 (0.5H, s).

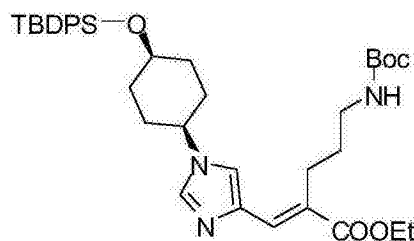
[1138] HRMS (ESI): m/z 对 $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 322.24945 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 实测值: 322.24948.

[1139] [实施例 37]5-氨基-2-{[1-(顺式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基}戊酸

[1140] [步骤 1](2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-{[1-(顺式-4-[(叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基]环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基}戊酸乙酯

[1141] [式 168]

[1142]



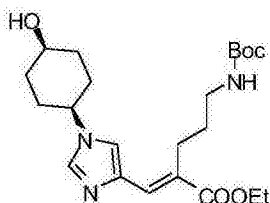
[1143] 按与实施例 33 的步骤 1 中的相同方式,采用参考实施例 17 中得到的化合物 (307mg) 和参考实施例 14 中得到的化合物,得到标题化合物 (375mg)。

[1144] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.41-1.46 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.74-1.91 (6H, m), 2.22-2.31 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.14-3.17 (2H, m), 3.89-3.95 (1H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.37-7.41 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.64-7.67 (5H, m).

[1145] [步骤 2] (2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(顺式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]亚甲基]戊酸乙酯

[1146] [式 169]

[1147]



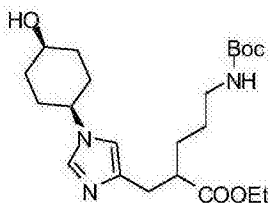
[1148] 使该实施例步骤 1 中得到的化合物溶解于四氢呋喃 (10mL)。室温下,向该溶液加入氟化四丁基铵的四氢呋喃 (1.0M, 682 μL) 溶液,搅拌混合物过夜。室温下,将氟化四丁基铵的四氢呋喃 (1.0M, 204 μL) 溶液进一步加入其中,搅拌混合物 4 天。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂,得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂:己烷/乙酸乙酯 = 1/1-乙酸乙酯) 纯化,得到标题化合物 (220mg)。

[1149] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.66-1.78 (4H, m), 1.88-1.98 (4H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.12-3.16 (2H, m), 3.93-4.00 (1H, m), 4.12-4.15 (1H, m), 4.23 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.94 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.61 (1H, s).

[1150] [步骤 3] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(顺式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸乙酯

[1151] [式 170]

[1152]



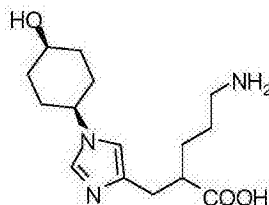
[1153] 按与实施例 33 的步骤 2 中的相同方式,由该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (50mg) 得到标题化合物 (51mg)。

[1154] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.43 (9H, s), 1.48-1.71 (6H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.9, 6.5\text{Hz}$), 2.74-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4\text{Hz}$), 3.05-3.14 (2H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.07-4.13 (3H, m), 4.74 (1H, br s), 6.72 (1H, s), 7.45 (1H, s).

[1155] [步骤 4] 5-氨基-2-([1-(顺式-4-羟基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[1156] [式 171]

[1157]



[1158] 按与实施例 33 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 3 中得到的化合物 (51mg) 得到标题化合物 (26mg)。

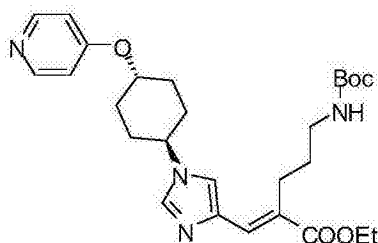
[1159] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.61-1.89 (10H, m), 2.04-2.12 (2H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 2.85-2.92 (3H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.59 (1H, s).

[1160] [实施例 38] 5-氨基-2-([1-[反式-4-(吡啶-4-基氧基)环己基]-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸

[1161] [步骤 1] (2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-([1-[反式-4-(吡啶-4-基氧基)环己基]-1H-咪唑-4-基]亚甲基)戊酸乙酯

[1162] [式 172]

[1163]



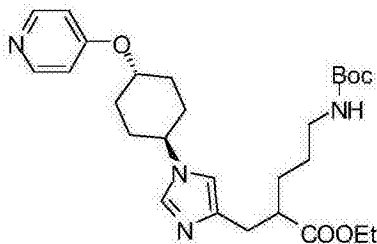
[1164] 使实施例 37 的步骤 2 中得到的化合物 (170mg) 溶解于四氢呋喃 (6mL)。向该溶液加入三苯膦 (137mg)、4-羟基吡啶 (50mg) 和偶氮二羧酸二异丙酯在甲苯 (276 μL) 中的 40% 溶液, 于 55°C 下搅拌混合物 5.5 小时。在减压下蒸馏出反应溶液中的溶剂, 得到的残余物经硅胶柱层析法 (洗脱溶剂: 己烷 / 乙酸乙酯 = 7/3- 乙酸乙酯) 纯化, 得到标题化合物 (51mg)。

[1165] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.48 (9H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.12-3.17 (2H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.24 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.39-4.45 (1H, m), 6.78-6.82 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.44 (2H, dd, $J = 5.1, 1.6\text{Hz}$).

[1166] [步骤 2] 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-([1-[反式-4-(吡啶-4-基氧基)环己基]-1H-咪唑-4-基]甲基)戊酸乙酯

[1167] [式 173]

[1168]



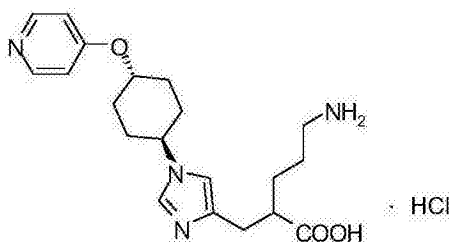
[1169] 按与实施例 33 的步骤 2 中的相同方式, 由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (50mg) 得到标题化合物 (45mg)。

[1170] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.51-1.70 (6H, m), 1.77-1.87 (2H, m), 2.20-2.32 (4H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 13.7, 6.7\text{Hz}$), 2.74-2.81 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4\text{Hz}$), 3.06-3.14 (2H, m), 3.97 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9\text{Hz}$), 4.10 (3H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.38 (1H, tt, $J = 11.0, 3.9\text{Hz}$), 4.70 (1H, br s), 6.70 (1H, s), 6.80 (2H, dd, $J = 4.7, 1.6\text{Hz}$), 7.45 (1H, s), 8.43 (2H, dd, $J = 4.7, 1.6\text{Hz}$).

[1171] [步骤 3] 5-氨基-2-({1-[反式-4-(吡啶-4-基氧基)环己基]-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸盐盐酸盐

[1172] [式 174]

[1173]



[1174] 按与实施例 36 的步骤 3 中的相同方式, 由该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (45mg) 得到标题化合物 (32mg)。

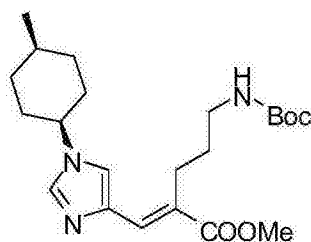
[1175] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.69-1.89 (6H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.28-2.42 (4H, m), 2.79-2.85 (1H, m), 2.90-2.99 (3H, m), 3.04 (2H, dd, $J = 15.3, 9.0\text{Hz}$), 4.47 (1H, tt, $J = 12.1, 3.9\text{Hz}$), 4.96 (1H, tt, $J = 11.3, 4.3\text{Hz}$), 7.60-7.64 (3H, m), 8.63-8.65 (2H, m), 8.96-8.97 (1H, m).

[1176] [实施例 39] 5-氨基-2-({1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基}甲基)戊酸

[1177] [步骤 1] (2E)-5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-({1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基}亚甲基)戊酸甲酯

[1178] [式 175]

[1179]



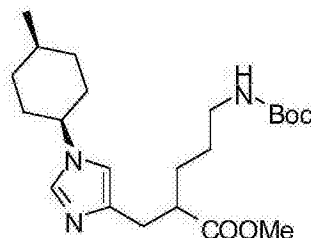
[1180] 按与实施例 3 的步骤 1 中的相同方式,由参考实施例 18 中得到的化合物 (0.79g) 得到标题化合物 (1.42g)。

[1181] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.00 (3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.44-1.53 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.63-1.80 (4H, m), 1.85-2.04 (5H, m), 2.98 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.13-3.17 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.06 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.65 (1H, s)。

[1182] [步骤 2]5-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[[1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸甲酯

[1183] [式 176]

[1184]



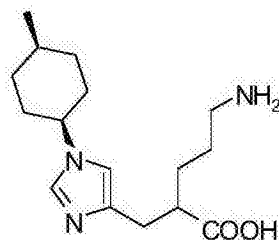
[1185] 按与实施例 33 的步骤 2 中的相同方式,由该实施例步骤 1 中得到的化合物 (1.42g) 得到标题化合物 (1.11g)。

[1186] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.98 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 1.44-1.69 (7H, m), 1.81-1.88 (4H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9\text{Hz}$), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8\text{Hz}$), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.90-3.96 (1H, m), 4.76 (1H, brs), 6.72 (1H, s), 7.50 (1H, s)。

[1187] [步骤 3]5-氨基-2-[[1-(顺式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸

[1188] [式 177]

[1189]



[1190] 按与实施例的步骤 3 中的相同方式,由该实施例的步骤 2 中得到的化合物 (1.11g) 得到标题化合物 (0.39g)。

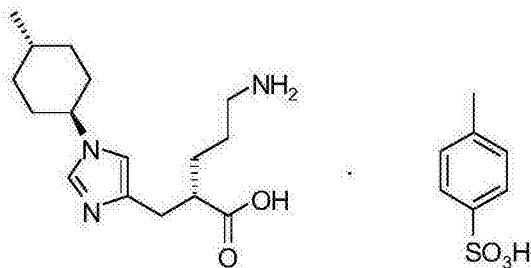
[1191] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.02 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.46-1.55 (3H, m), 1.58-1.72 (5H, m), 1.80-1.87 (3H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.47-2.58 (2H, m), 2.85-2.94 (3H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.59 (1H, s)。

[1192] HRMS (ESI) m/z calcd $C_{16}H_{28}N_3O_2$: 294. 21815 $[M+H]^+$; 实测值: 294. 21739.

[1193] [实施例 40] (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐无水物

[1194] [式 178]

[1195]



[1196] 使实施例 15 的步骤 4 中得到的化合物 (2.04g) 悬浮于四氢呋喃 (15mL), 搅拌该悬液。将对甲苯磺酸盐一水合物 (1.32g) 加入其中, 室温下搅拌混合物 1 天。在减压下经过滤收集沉淀的晶体, 风干一天, 得到标题化合物 (3.01g)。

[1197] 1H -NMR (CD_3OD) δ : 0.95 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.11-1.21 (2H, m), 1.43-1.79 (7H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz), 2.85-2.95 (3H, m), 4.07 (1H, tt, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.22 (1H, s).

[1198] 分析值: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S$,

[1199] 理论值: C; 59.33, H; 7.58, N; 9.02, O; 17.18, S; 6.89,

[1200] 实测值: C; 59.09, H; 7.53, N; 8.92, O; 17.22, S; 6.78.

[1201] 得到的标题化合物的粉末 X-射线衍射的结果表示于图 1 和表 1, 其热分析结果 (TG/DTA) 表示于图 2。在该热分析 (TG/DTA) 中, 在 200mL/min 干燥氮气流下, 以 10°C/min 的加热速度进行测定。

[1202] [表 1] 实施例 40 的化合物的粉末 X 射线衍射

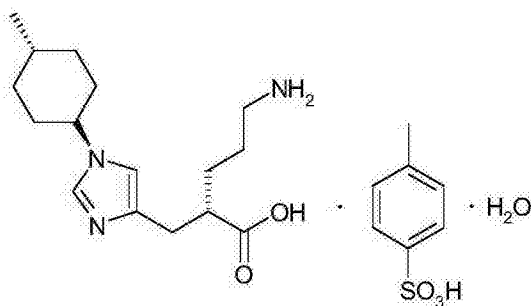
[1203]

衍射峰 2θ (°)	晶面间距 d (Å)	相对强度 (%)
3.7	23.9	100
7.4	11.9	39.0
11.4	7.8	12.2
17.6	5.0	14.3
19.0	4.7	12.4
19.9	4.5	63.6
20.7	4.3	22.1
22.9	3.9	14.0
24.9	3.6	17.6
27.8	3.2	11.0

[1204] [实施例 41] (2S)-5-氨基-2-[[1-(反式-4-甲基环己基)-1H-咪唑-4-基]甲基]戊酸对甲苯磺酸盐一水合物

[1205] [式 179]

[1206]



[1207] 向实施例 40 中得到的化合物 (101.6mg) 加入 6% 水合的四氢呋喃 (600 μ L), 通过 60℃ 加热溶解化合物。将溶液置于室温下一天, 过滤收集沉淀的晶体, 风干一天, 得到标题化合物 (79.3mg)。

[1208] 分析值: $C_{16}H_{27}N_3O_2 \cdot C_7H_8O_3S \cdot 1H_2O$,

[1209] 理论值: C; 57.12, H; 7.71, N; 8.69, O; 19.85, S; 6.63,

[1210] 实测值: C; 56.90, H; 7.69, N; 8.67, O; 19.81, S; 6.42.

[1211] 得到的标题化合物的粉末 X 射线衍射的结果表示于图 3 和表 2, 其热分析结果 (TG/DTA) 表示于图 4。在该热分析 (TG/DTA) 中, 在 200mL/min 干燥氮气流下, 以 10℃ /min 的加热速度进行测定。

[1212] [表 2] 实施例 41 化合物的粉末 X 射线衍射

[1213]

衍射峰 2 θ (°)	晶面间距 d (Å)	相对强度(%)
3.9	22.9	73.9
6.7	13.1	21.8
7.7	11.5	35.3
10.4	8.5	20.7
11.5	7.7	21.4
13.8	6.4	23.7
14.2	6.3	26.9
14.6	6.1	31.2
15.5	5.7	35.7
16.4	5.4	40.4
17.6	5.0	61.9
18.1	4.9	48.0
18.8	4.7	100
19.6	4.5	38.1
20.8	4.3	41.1
21.1	4.2	45.3
22.2	4.0	51.5
24.3	3.7	29.1

[1214] [试验实施例 1]TAFIa 酶抑制活性的确定

[1215] (1)TAFI 的活化

[1216] 用 HEPES 缓冲盐水 (20mM HEPES, 150mM NaCl, pH7.4 ;以下,称为 HBS) 制备反应溶液。向 12 μ L 250 μ g/mL TAFI 溶液加入 30 μ L 含有 4U/mL 人凝血酶的 HBS 溶液、12U/mL 兔肺凝血调节蛋白和 12mM CaCl₂, 温和搅拌混合物。然后,室温下活化 TAFI。10 分钟后,加入 10 μ L 100 μ M PPACK (凝血酶抑制剂) 中和凝血酶以终止 TAFI 的活化。将生成的 TAFIa 贮存于冰中,并在用于测定前即时用 2050 μ L 含有最终浓度调节到 0.1% 的 BSA (牛血清白蛋白) 的 HBS 溶液稀释。

[1217] (2)TAFIa 抑制活性的确认

[1218] 使试验物质溶解于 HBS,以制备评价浓度的 10 倍系列稀释液。将 80 μ L TAFIa 溶液和 10 μ L 测试物质加至 96 孔板的各孔,并通过摇晃 10 分钟混合。将调节到 5mg/mL 的 10 μ L 呋喃基丙烯酰基 - 丙氨酰 - 赖氨酸 (FAAL) 加至各孔,读出 330nm 下该混合溶液的吸光率的变化 30 分钟,确定物质的降解速度。

[1219] (3) 抑制活性 IC₅₀ 的计算

[1220] 将各孔中物质的降解速度应用至采用 TAFIa 溶液的系列稀释液制定的标准曲线,以计算 TAFIa 活性。根据测试化合物的浓度和 TAFIa 活性之间的相关性,计算 50% 抑制剂

浓度 (IC₅₀)。化合物 A(国际公开号小册子 W02002/014285 中的实施例 7 的化合物) 用作对照。结果列于表 3。

[1221] [表 3]TAFIa 酶抑制活性

[1222]

实施例编号	TAFIa IC ₅₀ (μM)
1	0.021
2	0.0083
3	0.0088
4	0.014
5	0.036
6	0.021
7	0.026
8	0.019
9	0.018
10	0.021
11	0.014
12	0.025
13	0.012
14	0.013
15(2R 型)	>0.10
[1223]	
15(2S 型)	0.0078
24	0.0081
25	0.0070
26	0.021
33	0.0075
34(2R,4S 型)	0.034
34(2S,4S 型)	0.0054
35(2R,4R 型)	>0.10
35(2S,4R 型)	0.0051
36	0.010
37	0.019
38	0.0098
39	0.0093
40	0.0026
化合物 A	0.034

[1224] 本发明化合物表现出优异的 TAFIa 抑制活性,并用作治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内

凝血综合征或肺纤维化的药物。

[1225] [测试实施例 2] 通过测定血浆凝块溶解的时间,评价促进血纤蛋白溶解活性。

[1226] 向 96 孔板,加入 20 μ L/ 孔 HBS、50 μ L/ 孔正常人血浆、10 μ L/ 孔化合物溶液(通过使化合物溶解于 HBS,随后用该缓冲液系列稀释,制备化合物溶液)和 10 μ L/ 孔 tPA(用包含于其中的裂解液调节 Activacin (Kyowa Hakko Kirin Co.,Ltd.) 至 600,000U/mL,随后用 HBS 稀释),搅拌混合物。然后,将 10 μ L/ 孔反应溶液 A(13.8U/mL 人凝血酶,170mM CaCl_2 和 0.9U/mL 凝血调节蛋白)加入其中,再次搅拌混合物。采用读板仪以 30 秒间隔,保持温度在 37 $^{\circ}\text{C}$,测定 405nm 下的吸光率,以测定凝结的程度。在吸光率变化方面,在血纤蛋白溶解过程中,当各孔表现出接近最大吸光率 (ABS-max) 和最小吸光率 (ABS-min) 的均值 (ABS-ave :[(ABS-max)-(ABS-min)]/2) 时的时间点,被定义为 1/2 溶解时间 (1/2LT) 并用作各孔的纤溶活性。根据测试物浓度和 1/2LT 之间的关系,将达到 50% 的 1/2LT 的浓度计为 EC_{50} 。化合物 A(国际公开号小册子 W02002/014285 中的实施例 7 化合物)用作对照。结果示于表 4。

[1227] [表 4] 促进血纤蛋白溶解活性

[1228]

实施例	血浆凝块溶解 $\text{EC}_{50}(\text{nM})$
15 (2S 型)	12
化合物 A	65

[1229] 本发明化合物表现出优异的促进血纤蛋白溶解活性,并用作治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的药物。

[1230] [试验实施例 3] 在血栓栓塞大鼠模型中,促进血纤蛋白溶解活性的评价

[1231] 采用 Wistar 大鼠(购自 Japan SLC, Inc.)。在任何时间点上,口服给予用 0.5% 甲基纤维素溶液制备的试验物或静脉给予用盐水制备的试验物。40 分钟或 4 小时后,在硫喷妥麻醉下,从颈静脉连续注射 (16.8mL/kg/hr $\times$ 20min) 用盐水调节到 2.25U/mL 的 PT 试剂(凝血活酶 C plus, Sysmex Corp.)。选择过量给予 TAFIa 抑制剂的组作为阳性对照组。开始 PT 试剂处理后的 45 分钟,采用柠檬酸由颈静脉收集血液,得到血浆。采用凝结分析仪 ACL-9000 或 ACL-TOP500CTS 测定包含在血浆中的 D-二聚体的量。计算其对于阳性对照组的均值的比例,将 ED_{50} 计算为增加 50% 的 D-二聚体的剂量。

[1232] 本发明化合物表现出优异的体内促进血纤蛋白溶解活性,并用作治疗心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征或肺纤维化的药物。

[1233] (制备实施例 1) 硬胶囊剂

[1234] 用呈粉末状的 100mg 实施例 1 化合物、150mg 乳糖、50mg 纤维素和 6mg 硬脂酸镁装填各个可分为两部分的标准硬明胶胶囊壳,制备单位胶囊剂,然后洗涤,然后干燥。

[1235] (制备实施例 2) 软胶囊剂

[1236] 制备包含在易消化油物质,例如,大豆油、棉籽油或橄榄油中的实施例 2 化合物的混合物,并采用正排量泵注入明胶,得到含有 100mg 的活性成分的软胶囊剂。洗涤这些软胶

囊剂,然后干燥。

[1237] (制备实施例 3) 片剂

[1238] 根据常规方法,采用 100mg 实施例 3 化合物、0.2mg 胶状二氧化硅、5mg 硬脂酸镁、275mg 微晶纤维素、11mg 淀粉和 98.8mg 乳糖制备各片剂。

[1239] 如需要,给片剂加包衣。

[1240] (制备实施例 4) 混悬剂

[1241] 制备 5mL 含有呈细粉末状的 100mg 实施例 4 化合物、100mg 羧甲基纤维素钠、5mg 苯甲酸钠、1.0g 山梨醇溶液 (Japanese Pharmacopoeia) 和 0.025mL 香草醛的混悬剂。

[1242] (制备实施例 5) 霜剂

[1243] 将呈细粉状的 100mg 实施例 5 化合物混合进含有 40% 白矿脂、3% 微晶蜡、10% 羊毛脂、5% 司盘 (Span)-20、0.3% 吐温 (Tween)-20 和 41.7% 水的 5g 乳霜,生成霜剂。

[1244] (制备实施例 6) 注射剂

[1245] 在 10% 重量丙二醇中搅拌 1.5% 重量的实施例 6 化合物,随后用可注射水调节至给定体积,再灭菌,制备注射剂。

[1246] 工业实用性

[1247] 通式 (I) 表示的本发明的环烷基取代的咪唑衍生物或其药学上可接受的盐具有优异的 TAFIa 酶抑制活性,并用作心肌梗塞、心绞痛、急性冠状动脉综合征、脑梗塞、深静脉血栓形成、肺栓塞、外周动脉闭塞、脓毒症、弥漫性血管内凝血综合征、肺纤维化等的治疗药物,或用作血栓栓塞衍生的疾病的治疗药物。

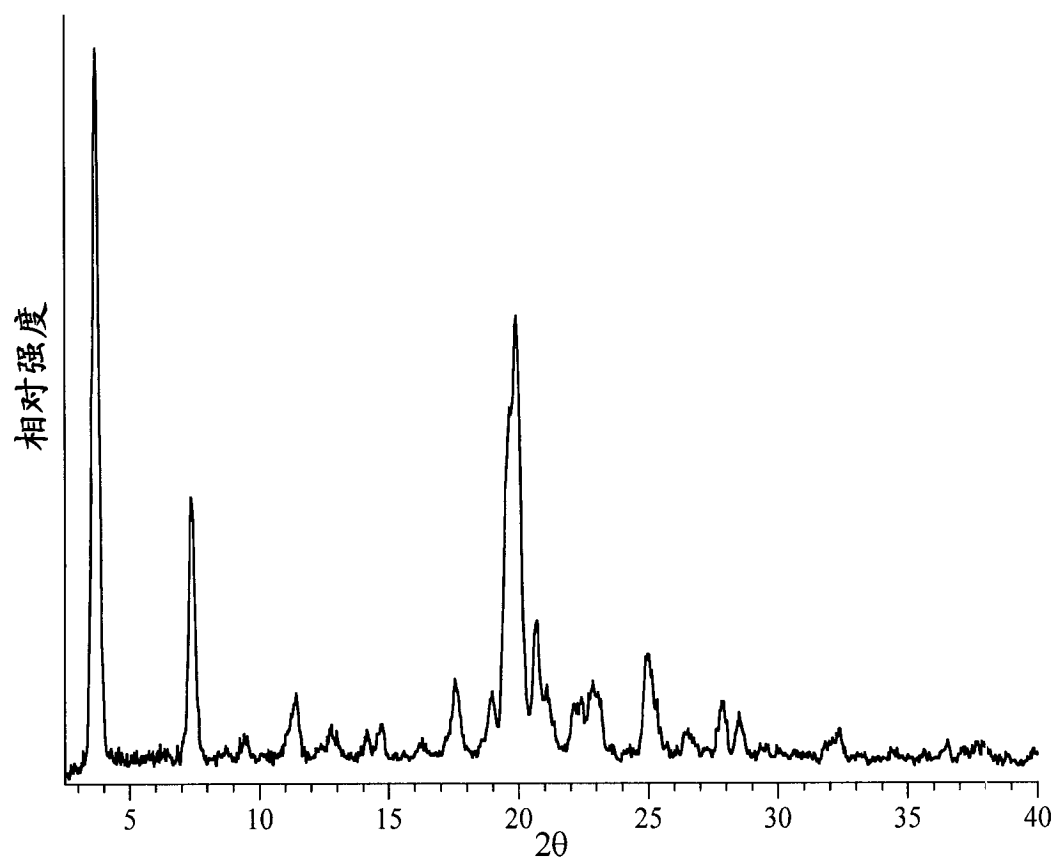


图 1

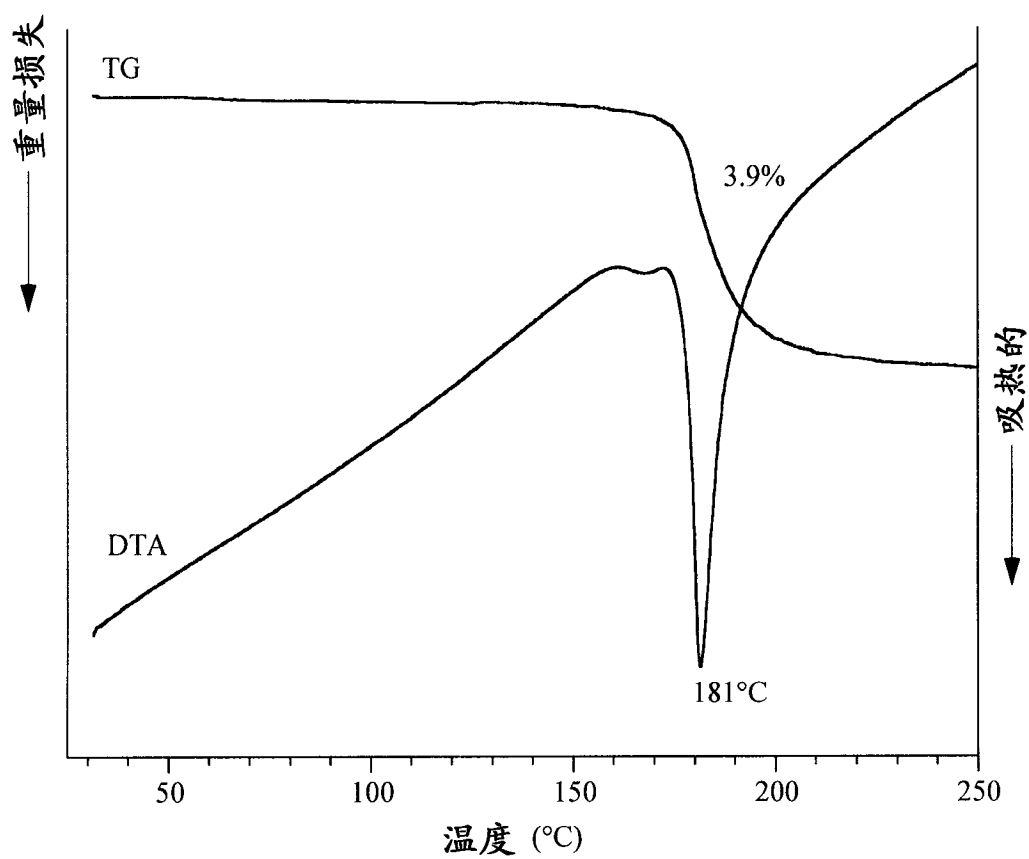


图 2

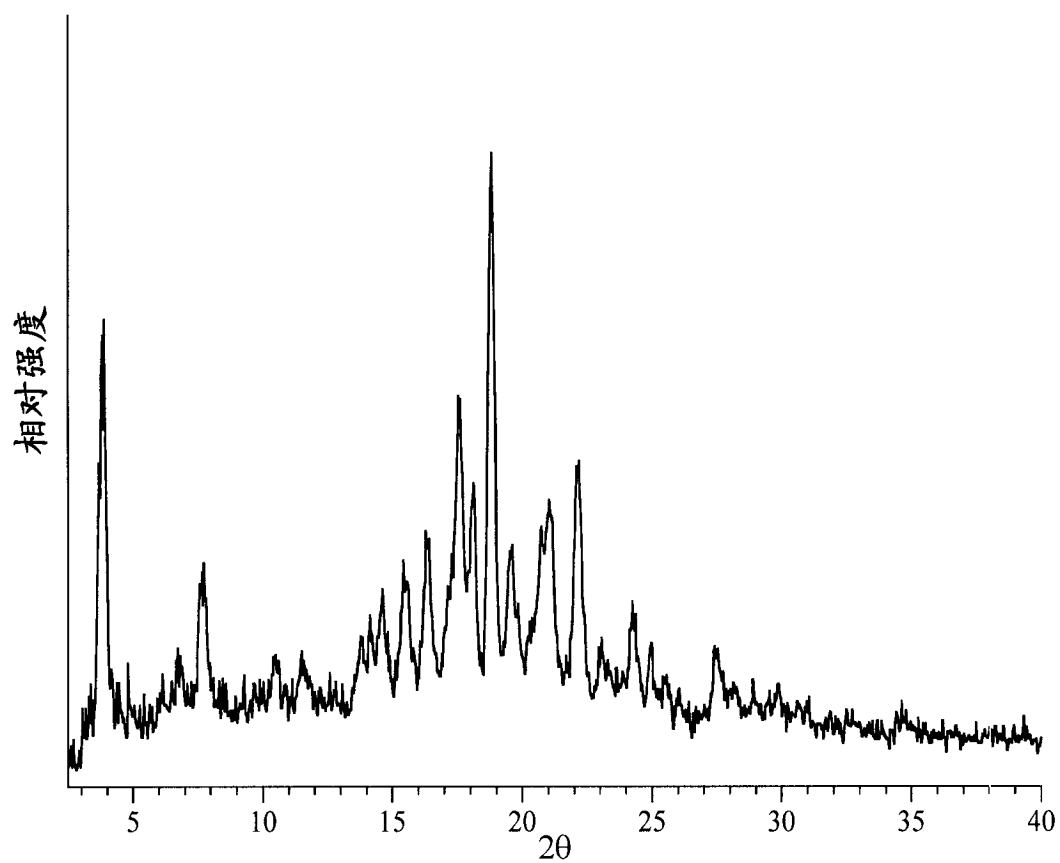


图 3

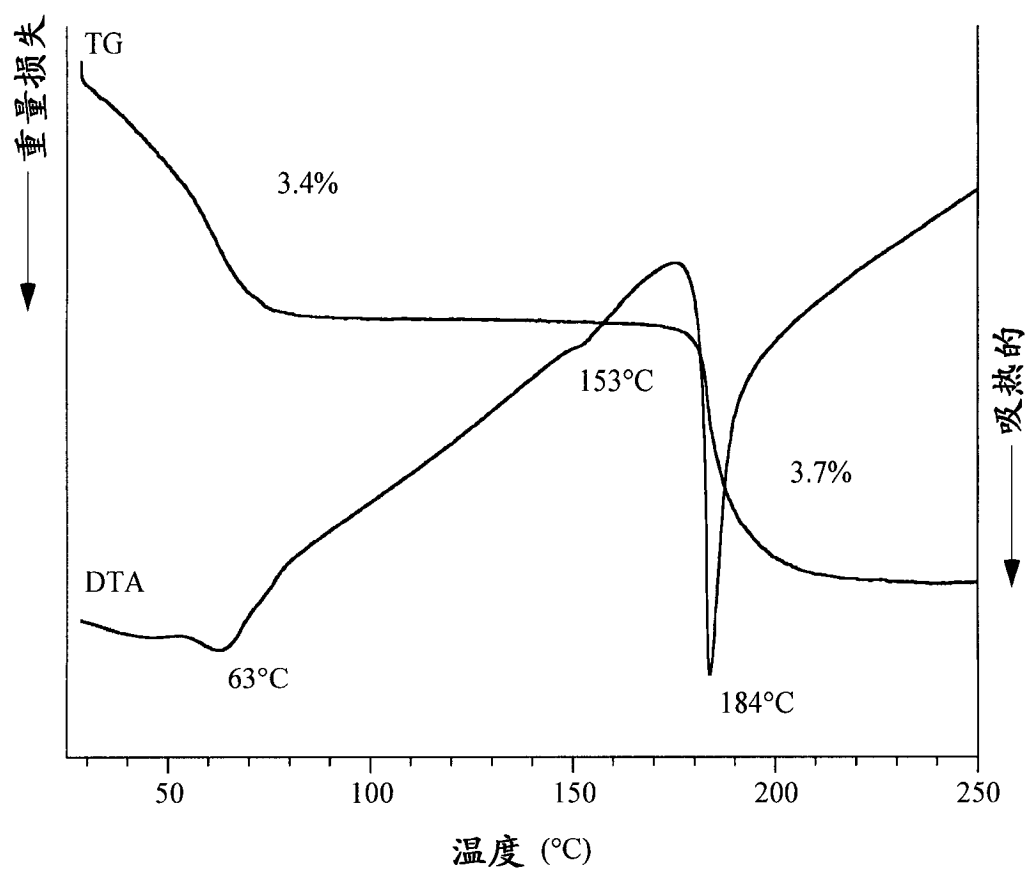


图 4