



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103249737 B

(45) 授权公告日 2016.06.08

(21) 申请号 201180057717.4

(22) 申请日 2011.10.19

(30) 优先权数据

61/406,760 2010.10.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.05.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/056844 2011.10.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/058065 EN 2012.05.03

(73) 专利权人 马尔斯公司

地址 美国弗吉尼亚州

(72) 发明人 迈克尔·范赞特

甘纳尔·艾瑞克·小亚格德曼

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限

责任公司 11287

代理人 沈锦华

(56) 对比文件

WO 2010085797 A2, 2010.07.29,

WO 9919295 A1, 1999.04.22,

George W. Kabalka et al.. Synthesis of a series of boronated unnatural cyclic amino acids as potential boron neutron capture therapy agents. 《Applied Organometallic Chemistry》. 2008, 第22卷图1.

李磊等. 有机硼酸类酶抑制剂的研究进展. 《中国医药工业杂志》. 2009, 第40卷(第3期), 213-219.

David E. Ash et al.. Classical and Slow-Binding Inhibitors of Human Type II Arginase. 《Biochemistry》. 2001, 第40卷 9356-9362.

审查员 王建芳

(51) Int. Cl.

C07F 5/02(2006.01)

C07F 5/04(2006.01)

A61K 31/69(2006.01)

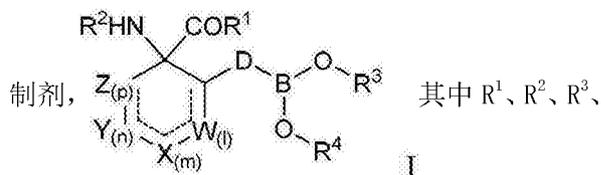
权利要求书5页 说明书92页

(54) 发明名称

作为精氨酸酶抑制剂的硼酸盐

(57) 摘要

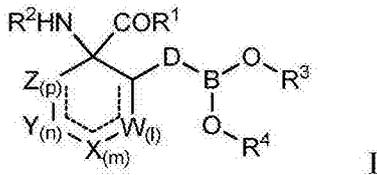
式 I 化合物是精氨酸酶 I 和 II 活性的强效抑



R⁴、D、W、X、Y 和 Z 在说明书中定义。本发明还提供所述化合物的医药组合物以及其在治疗或预防与精氨酸酶活性有关的疾病或病况中的使用方法。

CN 103249737 B

1. 一种式I化合物,



其中

R¹选自由下列组成的群组: -OH、OR^a和NR^bR^c;

R^a选自由下列组成的群组: 氢、直链或具支链C₁-C₆烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)芳基(C₁-C₆)亚烷基-;

R^b和R^c各自独立地选自由下列组成的群组: H、-OH、直链或具支链C₁-C₆烷基、-SO₂-(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₄)芳基-SO₂-、(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-;

R²选自由下列组成的群组: H、直链或具支链C₁-C₆烷基和(C₁-C₆)烷基-C(O)-;

W、X、Y和Z各自独立地选自由下列组成的群组: 键、-C(R') (R'')₂-、-C(R'')₂-、-CR'''-、-NR'''-、-N-、-O-、-C(O)-和-S-; 其中

W、X、Y和Z中不多于三者同时代表键; W、X、Y或Z中至少一者选自-NR'''-、-N-、-O-和-S-;

且

W、X、Y和Z中的两个相邻成员不同时为-O-、-S-、-N-或-NR'''-; l、m、n和p各自独立地为1或2;

任选地代表一个或一个以上双键;

R³和R⁴各自独立地选自氢、直链或具支链C₁-C₆烷基和C(O)-R';

或R³和R⁴连同其所结合的硼原子一起形成完全饱和或部分饱和的5元或6元环;

D是直链或具支链C₃-C₅亚烷基;

R', R''和R'''各自独立地选自由下列组成的群组: H、OH、S(O)R^d、S(O)₂R^d、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₆)芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(O)NR^dR^e、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₁₄)杂环烷基、-C(O)(C₃-C₁₄)杂环烷基、(C₃-C₁₄)杂芳基、(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂环-(C₁-C₆)亚烷基-; 且

其中任一烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选地经一个或一个以上选自由下列组成的群组的成员取代: 卤素、氧代基、-COOH、-CN、-NO₂、-OH、-NR^dR^e、-NR^gS(O)₂R^h、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₁₄)芳基、(C₁-C₆)卤代烷基和(C₃-C₁₄)芳基氧基;

其中R^d、R^e、R^g和R^h各自独立地选自由下列组成的群组: H、直链或具支链C₁-C₆烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基、(C₁-C₆)羟基烷基、(C₁-C₆)氨基烷基、H₂N(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₆)环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂芳基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、NR'R''C(O)-和(C₃-C₆)芳基-(C₃-C₁₄)亚环烷基-;

或其医药上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中D是亚丙基。

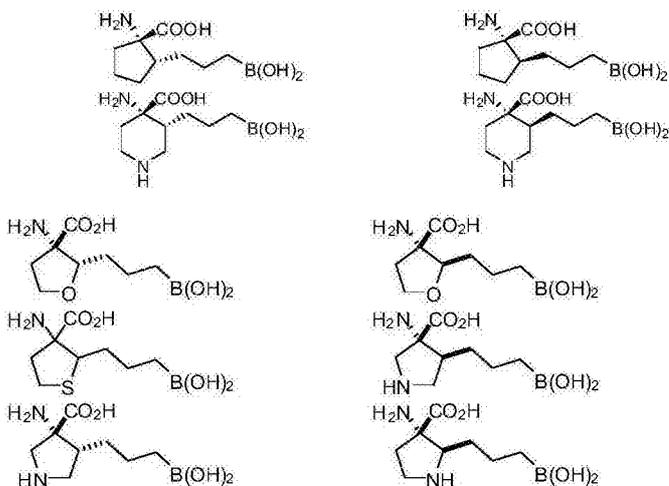
3. 根据权利要求2所述的化合物,其中R¹是-OH。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中R²、R³和R⁴各自为氢。

5. 根据权利要求4所述的化合物,其中W、X、Y和Z中的任一者是-NH-且其余三者中的每一者是-C(R''')₂-。

6. 根据权利要求4所述的化合物,其中W、X、Y和Z中的任一者是-N-且其余三者中的每一者是-CR''',  代表一个或一个以上双键。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其医药上可接受的盐,所述化合物选自下表:

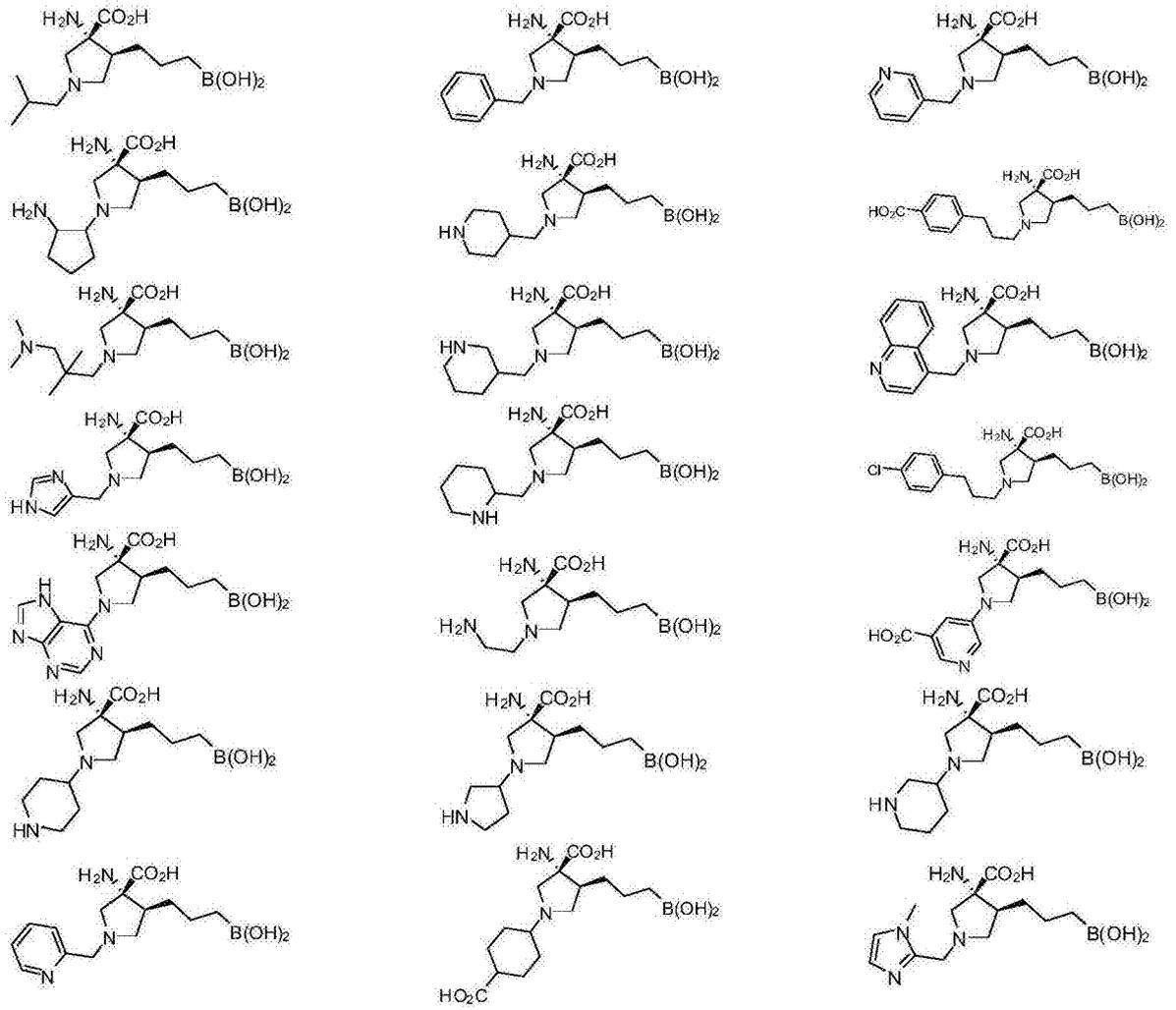


8. 根据权利要求1所述的化合物,其中  不代表一个或一个以上双键。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中X为NR''',且W、Y或Z中的一者代表键。

10. 根据权利要求9所述的化合物,其中W、Y或Z中的其余二者各自代表-CH₂-。

11. 一种化合物或其医药上可接受的盐,所述化合物选自下表:



肺动脉高压、勃起功能障碍、高血压、动脉粥样硬化、肾脏疾病、哮喘、T细胞功能障碍、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、伤口愈合和纤维化疾病。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病或病况是肺动脉高压或勃起功能障碍。

17. 根据权利要求15所述的用途,其中所述疾病或病况是癌症。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述癌症选自肾细胞癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳癌、皮肤癌、肺癌、卵巢癌和胃癌。

作为精氨酸酶抑制剂的硼酸盐

技术领域

[0001] 概括来说,本发明涉及精氨酸酶的抑制剂和其用于治疗病理状态的用途。迄今已识别出两种精氨酸酶的同种型。在胞质溶胶中表达的精氨酸酶I(ARG I)和在线粒体中表达的精氨酸酶II(ARG II)。精氨酸酶与NOS酶一起在细胞中游离精氨酸水平的调节中起重要作用。

背景技术

[0002] 已表明精氨酸酶在多种病理状态中起作用。这些病理状态包括(例如)勃起功能障碍、肺动脉高压、高血压、动脉粥样硬化、肾脏疾病、哮喘、T细胞功能障碍、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、伤口愈合和纤维化疾病。尽管精氨酸酶在这些疾病状态中的作用机制仍然是正在进行的研究的标的,但若干研究已表明在病理疾病状态期间精氨酸酶通常上调。

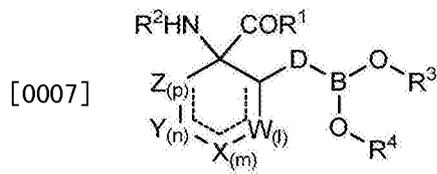
[0003] 例如,假定精氨酸酶活性的上调导致精氨酸的水平降低,后者又降低NO的水平,NO是生理学上重要的信号传导分子,其为细胞分裂所需要,刺激增强的血流量且用于控制肌肉和神经信号传导。

[0004] 除调节NO水平的作用以外,精氨酸酶还影响重要多胺(例如腐胺、精脞和精胺)的产生。在精氨酸酶消耗精氨酸时产生鸟氨酸。鸟氨酸随后分别经由鸟氨酸脱羧酶、精脞合酶和精胺合酶转化成腐胺、精脞和精胺。因此,精氨酸酶通过控制多胺信号传导蛋白的细胞内水平来控制生理学信号传导事件。参见王J-Y(Wang, J-Y);和卡西奥Jr., R.A. (Casero, Jr., R.A.)编辑;美国胡马纳出版社(Humana Press),托托瓦(Totowa),新泽西州(NJ),2006。

[0005] 因此,这些结果表明精氨酸酶的抑制剂作为用于治疗各种疾病状态的候选治疗剂的作用。本发明提供作为精氨酸酶活性的抑制剂的式I化合物以及在使用本发明化合物的方法。

发明内容

[0006] 本发明提供抑制精氨酸酶活性的化合物和所述化合物的医药上可接受的调配物,作为治疗剂用于治疗各种与精氨酸酶的失调或功能障碍有关的疾病状态。具体来说,本发明提供符合式I的化合物。



[0008] 对于式I化合物, R^1 选自自由下列组成的群组: $-OH$ 、 OR^a 和 NR^bR^c 。

[0009] 取代基 R^a 选自自由下列组成的群组:氢、直链或具支链(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_{14})芳基、(C_3-C_{14})杂环烷基-、(C_1-C_6)亚烷基-、(C_3-C_{14})杂芳基-、(C_1-C_6)亚烷基-和(C_3-C_{14})芳基(C_1-C_6)亚烷基-。

[0010] R^b 和 R^c 各自独立地选自自由下列组成的群组: H 、 $-OH$ 、直链或具支链(C_1-C_6)烷基、-

SO₂-(C₁-C₆)烷基、-SO₂-(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-。

[0011] 取代基R²选自由下列组成的群组：H、直链或具支链(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷基-(O)-。

[0012] 变量W、X、Y和Z各自独立地选自由下列组成的群组：键、-C(R''')₂-、-CR''', -NR''', -N-, -O-, -C(O)-和-S-。或者，变量W、X、Y和Z各自独立地为-C(R')(R'')-。此外，W、X、Y和Z中不多于三者可同时代表键，且W、X、Y和Z中的两个相邻成员不同时为-O-, -S-, -N-或-NR'''-。

[0013] 式I中的下标l、m、n和p各自独立地为介于0与2之间且包括0和2的整数，以使l、m、n或p中至少一者不为0。另外，式I中的虚线表示具有一个或一个以上双键的选择。

[0014] 式I中的取代基R³和R⁴各自独立地选自氢、直链或具支链(C₁-C₆)烷基和C(O)-R'。或者，R³和R⁴连同其所结合的硼原子一起形成完全饱和或部分饱和的5元或6元环。

[0015] 对于符合式I的化合物，D选自由下列组成的群组：直链或具支链(C₃-C₅)亚烷基、直链或具支链(C₂-C₈)亚烯基、直链或具支链(C₂-C₈)亚炔基、(C₃-C₁₄)亚芳基和(C₃-C₁₄)亚环烷基。在一些实施例中，D中的一个或一个以上-CH₂-基团任选地且独立地经选自由下列组成的群组的部分替换：O、NR'、S、SO、SO₂和CR'R。然而，D中的两个相邻-CH₂-基团不同时为O、NR'、S、SO或SO₂。

[0016] 对于某些式I化合物，D符合式-L¹-L²-CH₂-CH₂-、-CH₂-L¹-L²-CH₂-、-CH₂-CH₂-L¹-L²-、-L¹-CH₂-CH₂-L²-、-L¹-CH₂-L²-CH₂-或-CH₂-L¹-CH₂-L²-中的一者。变量L¹和L²独立地选自由下列组成的群组：O、NR'、S、SO、SO₂和CR'R''，其中R'和R''如下文所定义。然而，在-L¹和-L²彼此相邻的实施例中，L¹和L²不同时为O、NR'、S、SO或SO₂基团。在另一个实施例中，L¹和L²不同时存在。根据本发明的这个方面，连接基D选自由下列组成的群组：-L¹-CH₂-CH₂-、-CH₂-L¹-CH₂-、-CH₂-CH₂-L¹-、-L²-CH₂-CH₂-、-CH₂-L²-CH₂-、-CH₂-CH₂-L²-。

[0017] 在再一个实施例中，D中的任何两个相邻-CH₂-基团任选地代表(C₃-C₁₄)亚环烷基的两个成员。

[0018] 取代基R'、R''和R'''各自独立地选自由下列组成的群组：H、OH、S(O)R^d、S(O)₂R^d、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₆)芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(O)NR^dR^e、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₁₄)杂环烷基、-C(O)(C₃-C₁₄)杂环烷基、(C₃-C₁₄)杂芳基、(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂环-(C₁-C₆)亚烷基-。

[0019] 任一烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选地经一个或一个以上选自由下列组成的群组的成员取代：卤素、氧代基、-COOH、-CN、-NO₂、-OH、-NR^dR^e、-NR^gS(O)₂R^h、(C₁-C₆)烷氧基、(C₃-C₁₄)芳基、(C₁-C₆)卤代烷基和(C₃-C₁₄)芳基氧基。

[0020] 对于式I化合物，R^d、R^e、R^g和R^h各自独立地选自由下列组成的群组：-H、直链或具支链(C₁-C₆)烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基、(C₁-C₆)羟基烷基、(C₁-C₆)氨基烷基、H₂N(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₆)环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂芳基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、NR'R''C(O)-和(C₃-C₆)芳基-(C₃-C₁₄)亚环烷基-。

[0021] 应了解,尽管本文中给出式I的说明,但式I不包括1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环己烷甲酸,更具体来说(1S,2S)-或(1S,2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环己烷甲酸。

[0022] 本发明还提供式I化合物的医药上可接受的盐、立体异构体、互变异构体和前药形式。

[0023] 本发明的化合物和医药调配物可用于治疗多种疾病和病况,包括(但不限于)肺动脉高压、勃起功能障碍(ED)、高血压、动脉粥样硬化、肾脏疾病、哮喘、T细胞功能障碍、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、伤口愈合和纤维化疾病。

[0024] 因此,本发明的一个实施例是包含治疗有效量的至少一种式I化合物、其医药上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或前药和医药上可接受的载剂的医药组合物。

[0025] 在另一个实施例中,本发明还提供抑制细胞中的精氨酸酶I、精氨酸酶II或其组合的方法,其包含使细胞与至少一种式I化合物接触。

[0026] 根据另一个实施例,本发明提供治疗或预防个体的与精氨酸酶I、精氨酸酶II或其组合的表达或活性有关的疾病或病况的方法,其包含向个体投与治疗有效量的至少一种式I化合物。

[0027] 根据另一个实施例且如上文所提及,本发明提供用于治疗或预防个体的与精氨酸酶I、精氨酸酶II或其组合的表达或活性有关的疾病或病况的式I化合物。本发明还描述式I化合物用于所述目的用途以及式I化合物在制造药剂中的用途,所述药剂用以治疗或预防与精氨酸酶I、精氨酸酶II或两种酶的组合在细胞中的表达或活性有关的疾病或病况。

附图说明

具体实施方式

[0028] 本发明化合物是精氨酸酶的抑制剂。具体来说,符合式I的本发明化合物是 α -氨基酸的含有至少一个含硼基团的环状类似物。本发明还涵盖式I化合物的调配物以及包含化合物的前药形式的调配物,所述前药是例如酯、酰胺和二氧杂硼杂环戊烷,其在投与后经由代谢过程裂解而得到游离的式I化合物。

[0029] 本发明化合物和其医药组合物可用于治疗或预防与精氨酸酶的表达或活性有关的疾病或病况。本发明化合物的组合物具有治疗应用的疾病状态的实例包括(但不限于)肺动脉高压、勃起功能障碍(ED)、高血压、动脉粥样硬化、肾脏疾病、哮喘、T细胞功能障碍、缺血再灌注损伤、神经退行性疾病、伤口愈合和纤维化疾病。

[0030] 定义

[0031] “烷基”是指包括1个到约20个碳原子的直链、具支链或环状烃基。例如,烷基可具有1个到10个碳原子或1个到5个碳原子。实例性烷基包括直链烷基,例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等,且还包括直链烷基的具支链异构体,例如但不限于 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 等。因此,烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。

[0032] 短语“经取代的烷基”是指在一个或一个以上位置(例如,1个、2个、3个、4个、5个或甚至6个位置)经取代的烷基,所述取代基在任一可利用原子处附接以产生如本文中所述经取代的稳定化合物。“任选经取代的烷基”是指烷基或经取代的烷基。

[0033] 术语“卤素”、“卤化物”和“卤基”各自是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0034] 术语“亚烷基”和“经取代的亚烷基”分别是指二价烷基和二价经取代烷基。亚烷基的实例包括(但不限于)亚乙基(-CH₂-CH₂-)。“任选经取代的亚烷基”是指亚烷基或经取代的亚烷基。

[0035] “烯炔”是指包括2个到约20个碳原子且具有1个到3个、1个到2个或至少一个碳对碳双键的直链、具支链或环状烯炔。“经取代的烯炔”是指在一个或一个以上位置(例如,1个、2个、3个、4个、5个或甚至6个位置)经取代的烯炔,所述取代基在任一可利用原子处附接以产生如本文中所述经取代的稳定化合物。“任选经取代的烯炔”是指烯炔或经取代的烯炔。

[0036] 术语“亚烯基”是指二价烯炔。亚烯基的实例包括(但不限于)亚乙烯基(-CH=CH-)以及其所有立体异构体和构象异构体形式。“经取代的亚烯基”是指二价经取代烯炔。“任选经取代的亚烯基”是指亚烯基或经取代的亚烯基。

[0037] “炔炔”或“炔基”是指具有指示数目的碳原子和至少一个三键的直链或具支链不饱和和炔。(C₂-C₈)炔基的实例包括(但不限于)乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔、1-戊炔、2-戊炔、1-己炔、2-己炔、3-己炔、1-庚炔、2-庚炔、3-庚炔、1-辛炔、2-辛炔、3-辛炔和4-辛炔。炔基可未经取代或任选地经一个或一个以上如下文中所述的取代基取代。

[0038] 术语“亚炔基”是指二价炔炔。亚炔基的实例包括(但不限于)亚乙炔基、亚丙炔基。“经取代的亚炔基”是指二价经取代炔炔。

[0039] 术语“烷氧基”是指具有指示数目的碳原子的-O-烷基。例如,(C₁-C₆)烷氧基包括-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-异丙基、-O-丁基、-O-仲丁基、-O-叔丁基、-O-戊基、-O-异戊基、-O-新戊基、-O-己基、-O-异己基和-O-新己基。

[0040] 单独或组合的术语“芳基”是指芳香族单环状或二环状环系统,例如苯基或萘基。“芳基”还包括任选地与如本文中定义的环烷基环稠合的芳香族环系统。

[0041] “经取代的芳基”是独立地经一个或一个以上在任一可利用原子处附接的取代基取代以产生稳定化合物的芳基,其中所述取代基如本文中所描述。“任选经取代的芳基”是指芳基或经取代的芳基。

[0042] “亚芳基”表示二价芳基,且“经取代的亚芳基”是指二价经取代芳基。“任选经取代的亚芳基”是指亚芳基或经取代的亚芳基。

[0043] 术语“杂原子”是指N、O和S。含有N或S原子的本发明化合物可任选地氧化成对应的N-氧化物、亚砷或砷化合物。

[0044] “杂芳基”单独或与任何其它本文所述部分组合是指含有5个或6个环原子的单环状芳香族环结构或具有8个到10个原子的二环状芳香族基团,其含有一个或一个以上(例如1个到4个、1个到3个或1个到2个)独立地选自O、S和N组成的群组的杂原子。杂芳基还打算包括经氧化的S或N,例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的N-氧化物。碳或杂原子是杂芳基环结构的附接点,以便产生稳定的化合物。杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、吲哚基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、嘌呤基、咪唑基、嘧啶基、吡咯基、

吡唑基、噁唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、氧杂噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、苯并呋喃基和吡啶基。

[0045] “经取代的杂芳基”是除非另有说明否则独立地经一个或一个以上在任一可利用原子处附接的取代基(例如,1个、2个、3个、4个或5个,以及1个、2个或3个取代基,以及1个取代基)取代以产生稳定化合物的杂芳基,其中所述取代基如本文中所描述。“任选经取代的杂芳基”是指杂芳基或经取代的杂芳基。

[0046] “亚杂芳基”是指二价杂芳基,且“经取代的亚杂芳基”是指二价经取代杂芳基。“任选经取代的亚杂芳基”是指亚杂芳基或经取代的亚杂芳基。

[0047] “杂环烷基”意指具有5个到14个原子(其中环中的1个到3个碳原子由O、S或N杂原子替换)的饱和或不饱和非芳香族单环状、二环状、三环状或多环状环系统。杂环烷基任选地与具有5个到6个环成员的苯并或杂芳基稠合,且包括经氧化的S或N,例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的N-氧化物。杂环烷基环的附接点在某一碳或杂原子处,以便保持稳定的环。杂环烷基的实例包括(但不限于)吗啉基、四氢呋喃基、二氢吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、二氢苯并呋喃基和二氢吡啶基。

[0048] “任选经取代的杂环烷基”表示经1个到3个在任一可利用原子处附接的取代基(例如,1个、2个或3个取代基)取代以产生稳定化合物的杂环烷基,其中所述取代基如本文中所描述。

[0049] “杂烷基”意指具有1个到约20个碳原子、1个到10个碳原子、1个到6个碳原子或1个到3个碳原子且其中1个到3个碳原子由O、S或N杂原子替换的饱和烷基。杂烷基还打算包括经氧化的S或N,例如亚磺酰基、磺酰基和叔环氮的N-氧化物。杂烷基取代基的附接点在某一原子处,以便形成稳定的化合物。杂烷基的实例包括(但不限于)N-烷基氨基烷基(例如,CH₃NHCH₂-)、N,N-二烷基氨基烷基(例如,(CH₃)₂NCH₂-)等。

[0050] “亚杂烷基”是指二价杂烷基。术语“任选经取代的亚杂烷基”是指经1个到3个在任一可利用原子处附接的取代基(例如,1个、2个或3个取代基)取代以产生稳定化合物的亚杂烷基,其中所述取代基如本文中所描述。

[0051] “杂烯基”意指具有1个到约20个碳原子、1个到10个碳原子、1个到6个碳原子或1个到3个碳原子且其中1个到3个碳原子由O、S或N杂原子替换且具有1个到3个、1个到2个或至少一个碳对碳双键或碳对杂原子双键的不饱和烷基。

[0052] “亚杂烯基”是指二价杂烯基。术语“任选经取代的亚杂烯基”是指经1个到3个在任一可利用原子处附接的取代基(例如,1个、2个或3个取代基)取代以产生稳定化合物的亚杂烯基,其中所述取代基如本文中所描述。

[0053] 术语“环烷基”是指饱和、不饱和或芳香族的单环状、二环状、三环状或多环状3元到14元环系统。杂环可经由任一原子附接。环烷基还涵盖稠合环,其中环烷基稠合到如上文所定义的芳基或杂芳基环。环烷基的代表性实例包括(但不限于)环丙基、环异丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、苯基、萘基、蒎基、苯并呋喃基和苯并噻吩基。环烷基可未经取代或任选地经一个或一个以上如下文中所述的取代基取代。

[0054] 术语“亚环烷基”是指二价亚环烷基。术语“任选经取代的亚环烷基”是指经1个到3个在任一可利用原子处附接的取代基(例如,1个、2个或3个取代基)取代以产生稳定化合物的亚环烷基,其中所述取代基如本文中所描述。

[0055] 术语“腈或氰基”可交换使用,且是指结合到杂芳基环、芳基环和杂环烷基环的碳原子的-CN基团。

[0056] 术语“氧代基”是指附接到饱和或不饱和(C₃-C₈)环状或(C₁-C₈)非环状部分的=O原子。=O原子可附接到为环状或非环状部分的一部分的碳、硫和氮原子。

[0057] 术语“胺或氨基”是指-NR^dR^e基团,其中R^d和R^e各自独立地是指氢、(C₁-C₈)烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₁-C₈)卤代烷基和(C₁-C₆)羟基烷基。

[0058] 术语“酰胺”是指-NR'R''C(O)-基团,其中R'和R''各自独立地是指氢、(C₁-C₈)烷基或(C₃-C₆)芳基。

[0059] 术语“甲酰胺基”是指-C(O)NR'R''基团,其中R'和R''各自独立地是指氢、(C₁-C₈)烷基或(C₃-C₆)芳基。

[0060] 术语“芳基氧基”是指具有指示数目的碳原子的-O-芳基。芳基氧基的实例包括(但不限于)苯氧基、萘氧基和环丙烯氧基。

[0061] 术语“卤代烷氧基”是指C₁-C₈烷基中的一个或一个以上氢原子由可相同或不同的卤素原子替换的-O-(C₁-C₆)烷基。卤代烷氧基的实例包括(但不限于)二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、4-氯丁氧基、3-溴丙基氧基、五氯乙氧基和1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙氧基。

[0062] 术语“羟基烷基”是指烷基的一个或一个以上氢原子由-OH基团替换的具有指示数目的碳原子的烷基。羟基烷基的实例包括(但不限于)-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH和其具支链形式。

[0063] 术语“烷基磺酰基”是指C₁-C₆烷基中的一个或一个以上氢原子由-S(O)_a基团替换的(C₁-C₆)烷基。下标“a”可为1或2,以便分别得到烷基亚磺(亚磺酰基)或烷基磺。烷基磺酰基的实例包括(但不限于)二甲基亚磺、乙基甲基亚磺和甲基乙烯基磺。

[0064] 术语“卤代烷基”是指C₁-C₆烷基中的一个或一个以上氢原子由可相同或不同的卤素原子替换的(C₁-C₆)烷基。卤代烷基的实例包括(但不限于)二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基、五氯乙基和1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基。

[0065] 术语“氨基烷基”是指C₁-C₆烷基中的一个或一个以上氢原子由-NR^dR^e基团替换的(C₁-C₆)烷基,其中,R^d和R^e可相同或不同,例如,R^d和R^e各自独立地是指氢、(C₁-C₈)烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、(C₃-C₆)环烷基和(C₁-C₆)羟基烷基。氨基烷基的实例包括(但不限于)氨基甲基、氨基乙基、4-氨基丁基和3-氨基丁基。

[0066] 术语“硫基烷基”或“烷基硫基”是指C₁-C₆烷基中的一个或一个以上氢原子由-SR^j基团替换的(C₁-C₆)烷基,其中R^j选自由下列组成的群组:氢、(C₁-C₆)烷基和(C₃-C₁₄)芳基。

[0067] “氨基(C₁-C₆)亚烷基”是指C₁-C₆亚烷基中的一个或一个以上氢原子由-NR^dR^e基团替换的二价亚烷基。氨基(C₁-C₆)亚烷基的实例包括(但不限于)氨基亚甲基、氨基亚乙基、4-氨基亚丁基和3-氨基亚丁基。

[0068] 术语“磺酰胺”是指-NR^gS(O)₂R^h基团,其中R^g和R^h各自独立地是指氢、(C₁-C₈)烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₁-C₈)卤代烷基和(C₁-C₆)羟基烷基。

[0069] 术语“亚磺”是指-S(O)-基团,其中硫原子共价附接到两个碳原子。

[0070] 术语“磺”是指含有附接到两个碳原子的磺酰基(S(O)₂)官能团的化学化合物。中心的六价硫原子以双键键结到两个氧原子中的每一者,且经由单键共价附接到两个碳原子

中的每一者。

[0071] “羟基(hydroxyl或hydroxy)”是指-OH基团。

[0072] 术语“(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基”是指C₁-C₆亚烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)芳基替换的二价亚烷基。(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基的实例包括(但不限于)1-苯基亚丁基、苯基-2-亚丁基、1-苯基-2-甲基亚丙基、苯基亚甲基、苯基亚丙基和萘基亚乙基。

[0073] 术语“(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基”是指C₁-C₆亚烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)杂芳基替换的二价亚烷基。(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基的实例包括(但不限于)1-吡啶基亚丁基、喹啉基-2-亚丁基和1-吡啶基-2-甲基亚丙基。

[0074] 术语“(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基”是指C₁-C₆亚烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)杂环烷基替换的二价亚烷基。(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基的实例包括(但不限于)1-吗啉基亚丙基、氮杂环丁基-2-亚丁基和1-四氢呋喃基-2-甲基亚丙基。

[0075] 术语“(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基”是指C₁-C₆亚杂环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)杂芳基替换的二价亚杂环烷基。(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚杂环烷基的实例包括(但不限于)吡啶基亚氮杂环丁基和4-喹啉基-1-亚哌嗪基。

[0076] 术语“(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基”是指C₁-C₁₄亚杂环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)芳基替换的二价亚杂环烷基。(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基的实例包括(但不限于)1-萘基-亚哌嗪基、苯基亚氮杂环丁基和苯基亚哌啶基。

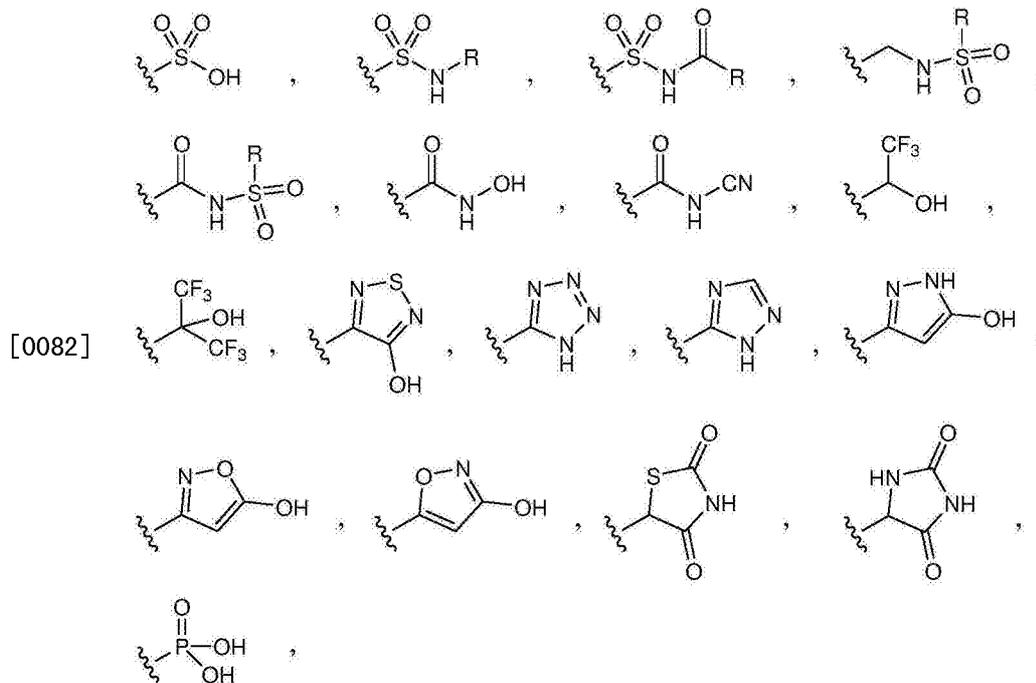
[0077] 术语“(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)烷基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基”是指C₁-C₁₄亚杂环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₁-C₆)烷基替换且(C₁-C₆)烷基进一步通过由(C₃-C₁₄)芳基替换(C₁-C₆)烷基中的一个或一个以上氢原子经取代的二价亚杂环烷基。

[0078] 术语“(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)烷基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基”是指C₁-C₁₄亚杂环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₁-C₆)烷基替换且(C₁-C₆)烷基进一步通过由(C₃-C₁₄)杂芳基替换(C₁-C₆)烷基中的一个或一个以上氢原子经取代的二价亚杂环烷基。

[0079] 术语“(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-(C₁-C₁₄)亚杂环烷基”是指C₁-C₁₄亚杂环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₁-C₆)烷基替换且(C₁-C₆)烷基进一步通过由(C₃-C₁₄)杂环烷基替换(C₁-C₆)烷基中的一个或一个以上氢原子经取代的二价亚杂环烷基。

[0080] 术语“(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₁₄)亚环烷基”是指(C₁-C₁₄)亚环烷基中的一个或一个以上氢原子由(C₃-C₁₄)芳基替换的单环状、二环状或多环状的二价亚环烷基。(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₁₄)亚环烷基的实例包括(但不限于)苯基亚环丁基、苯基-亚环丙基和3-苯基-2-甲基亚丁基-1-酮。

[0081] 取代基-CO₂H可经生物电子等排替换而替换,例如:



[0083] 等,其中R与如本文中定义的R'和R"具有相同定义。参见,例如,创新药物化学 (THE PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY)(学术出版社(Academic Press):纽约(New York),1996),第203页。

[0084] 本发明化合物可以各种异构体形式存在,包括构型、几何和构象异构体,包括(例如)顺式或反式构象。本发明化合物还可以一种或一种以上互变异构体形式存在,包括单一互变异构体和互变异构体的混合物。术语“异构体”打算涵盖本发明化合物的所有异构体形式,包括化合物的互变异构体形式。本发明化合物还可以开链或环状形式存在。在一些情况下,可因失去水而产生一种或一种以上环状形式。开链和环状形式的具体组成可取决于如何分离、储存或投与化合物。例如,化合物在酸性条件下可主要以开链形式存在,但在中性条件下环化。所有形式都包括在本发明内。

[0085] 一些本文所述化合物可具有不对称中心且因此以不同的对映异构体和非对映异构体形式存在。本发明化合物可呈光学异构体或非对映异构体的形式。因此,本发明涵盖呈光学异构体、非对映异构体和其混合物(包括外消旋混合物)形式的本发明化合物和其如本文所述的用途。本发明化合物的光学异构体可通过已知技术获得,例如不对称合成、手性色谱、模拟移动床技术或经由使用光学活性拆分剂化学分离立体异构体。

[0086] 除非另有说明,否则“立体异构体”意指基本上不含化合物的其它立体异构体的化合物的一种立体异构体。因此,具有一个手性中心的立体异构纯化合物将基本上不含化合物的相对对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯化合物将基本上不含化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包含大于约80重量%的化合物的一种立体异构体和小于约20重量%的化合物的其它立体异构体,例如大于约90重量%的化合物的一种立体异构体和小于约10重量%的化合物的其它立体异构体、或大于约95重量%的化合物的一种立体异构体和小于约5重量%的化合物的其它立体异构体、或大于约97重量%的化合物的一种立体异构体和小于约3重量%的化合物的其它立体异构体。

[0087] 如果所描绘结构与给予所述结构的名称之间存在差异,那么以所描绘结构为准。

此外,如果一个结构或一个结构的一部分的立体化学未以(例如)粗体或虚线指示,那么应将所述结构或所述结构的一部分理解为涵盖其所有立体异构体。然而,在存在一个以上手性中心的一些情况下,结构和名称可以单一对映异构体表示以便有助于描述相对立体化学。有机合成领域的技术人员将知道化合物是否由其制备方法以单一对映异构体形式制备。

[0088] 在本说明中,“医药上可接受的盐”是本发明化合物的医药上可接受的有机或无机酸或碱盐。代表性医药上可接受的盐包括(例如)碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulariate)、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴化物、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐,恩波酸盐(embonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。医药上可接受的盐在其结构中可具有一个以上带电原子。在这种情况下,医药上可接受的盐可具有多个抗衡离子。因此,医药上可接受的盐可具有一个或一个以上带电原子和/或一个或一个以上抗衡离子。

[0089] 术语“治疗(treat,treating和treatment)”是指改善或根除疾病或与疾病有关的症状。在某些实施例中,所述术语是指通过向患有所述疾病的患者投与一种或一种以上预防剂或治疗剂来使所述疾病的扩散或恶化降到最低程度。

[0090] 术语“预防(prevent,preventing和prevention)”是指由于投与预防剂或治疗剂而预防患者疾病的发作、复发或扩散。

[0091] 术语“有效量”是指足以在疾病的治疗或预防中提供治疗或预防益处或延迟与疾病有关的症状或使其降到最低程度的本发明化合物或其它活性成份的量。此外,对于本发明化合物来说,治疗有效量意指单独或与其它疗法组合时在疾病的治疗或预防中提供治疗益处的治疗剂的量。与本发明化合物结合使用时,所述术语可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病的症状或病因、或增强另一治疗剂的治疗功效或与另一治疗剂协同作用的量。

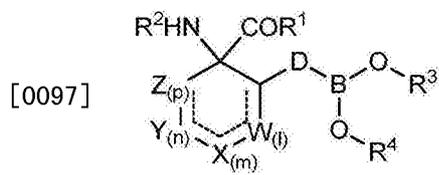
[0092] 术语“调节(modulate,modulation等)”是指化合物增加或降低(例如)精氨酸酶I或精氨酸酶II的功能或活性的能力。呈各种形式的“调节”打算涵盖与精氨酸酶有关的活性的抑制、拮抗、部分拮抗、活化、激动和/或部分激动。精氨酸酶抑制剂是(例如)结合、部分或全部阻断刺激、降低、阻止、延迟活化、灭活、脱敏或下调信号转导的化合物。可在酶促分析或基于细胞的分析中证实化合物调节精氨酸酶活性的能力。

[0093] “患者”或“个体”包括动物,例如人类、母牛、马、绵羊、羊羔、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或天竺鼠。动物可为哺乳动物,例如非灵长类动物和灵长类动物(例如,猴子和人类)。在一个实施例中,患者是人类,例如人类婴儿、儿童、青少年或成人。

[0094] 术语“前药”是指药物的前体,其是在投与患者之后在变成活性药剂之前必须通过代谢过程经历化学转化的化合物。式I化合物的实例性前药是酯、二氧杂硼杂环戊烷和酰胺。

[0095] 化合物

[0096] 本发明涉及 α -氨基酸的环状类似物。更具体来说,本发明化合物含有至少一个含硼基团,如式I中所显示:



[0098] 对于式I化合物,D选自由下列组成的群组:直链或具支链(C₃-C₅)亚烷基、直链或具支链(C₂-C₈)亚烯基、直链或具支链(C₂-C₈)亚炔基、(C₃-C₁₄)亚芳基和(C₃-C₁₄)亚环烷基。在一个实施例中,D中的一个或一个以上-CH₂-基团任选地且独立地经选自由下列组成的群组的部分替换:O、NR'、S、SO、SO₂和CR'R''。然而,对于式I化合物,D中的两个相邻-CH₂-基团不可同时为O、NR'、S、SO或SO₂。

[0099] 根据一个实施例,D具有式-L¹-L²-CH₂-CH₂-、-CH₂-L¹-L²-CH₂-、-CH₂-CH₂-L¹-L²-、-L¹-CH₂-CH₂-L²-、-L¹-CH₂-L²-CH₂-或-CH₂-L¹-CH₂-L²-。变量L¹和L²独立地选自由下列组成的群组:O、NR'、S、SO、SO₂和CR'R''',其中R'和R'''如下文所定义。在-L¹和-L²彼此相邻的实施例中,-L¹和-L²不同时为O、NR'、S、SO或SO₂基团。

[0100] 在另一个实施例中,L¹和L²不同时存在。根据本发明的这个方面,连接基D选自由下列组成的群组:-L¹-CH₂-CH₂-、-CH₂-L¹-CH₂-、-CH₂-CH₂-L¹-、L²-CH₂-CH₂-、-CH₂-L²-CH₂-、-CH₂-CH₂-L²。

[0101] 在另一个实施例中,D含有(C₃-C₁₄)-亚环烷基环,其中两个环成员构成D中的两个相邻-CH₂-基团,其各自移除氢原子。因此,例如,当D是亚丙基时,C₂和C₃原子可各自省略氢原子以便偶合-CH₂-基团而形成如以下部分-CH₂-所说明的环丙基环。

[0102] 对于式I化合物,R¹可为-OH、OR^a或NR^bR^c,R²选自由下列组成的群组:H、直链或具支链(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷基-C(O)-,且W、X、Y和Z各自独立地选自由下列组成的群组:键、-C(R')(R'')-、-C(R'')₂-、-CR'''、-NR'''、-N-、-O-、-C(O)-和-S-。

[0103] 在一个实施例中,本发明提供如下式I化合物:D是亚丙基,R¹是-OH,R²、R³和R⁴各自是氢,W、Y和Z各自是-CH₂且l+m+n+p=3。或者,W、Y或Z中的任一者是-O-、-S-或-NH-且其余两个基团各自独立地为-CH₂。因此,如所指定,符合式I的化合物分别包括四氢咪喃、四氢噻吩和吡咯烷的类似物。

[0104] 在另一个实施例中,提供如下式I化合物:D是亚丙基,R¹是-OH,R²、R³和R⁴各自是氢,W、Y和Z各自是-CH₂基团,X是-NH且l+m+n+p=4。或者,W、X、Y和Z各自是-CH₂基团,以便提供为1-氨基环己烷甲酸的类似物的式I化合物。

[0105] 还涵盖如下式I化合物:R¹是-OR^a或NR^bR^c,R²选自由下列组成的群组:直链或具支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₆)环烷基-C(O)-、(C₃-C₆)环烷基和(C₁-C₆)烷基-C(O)-基团,且R³和R⁴各自独立地选自直链或具支链(C₁-C₆)烷基或C(O)-R',或R³和R⁴连同其所结合的硼原子一起形成完全饱和或部分饱和的5元或6元环,其中取代基R^a、R^b和R^c如所定义。

[0106] 因此,对于某些式I化合物,取代基R^a选自由下列组成的群组:氢、直链或具支链(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)芳基(C₁-C₆)亚烷基-,且R^b和R^c各自独立地选自由下列组成的群组:H、-OH、直链或具支链(C₁-C₆)烷基、-SO₂-(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₁₄)芳基-SO₂-、(C₃-C₁₄)杂环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-。

[0107] 在一个实施例中,W、X、Y和Z连同其所键结的碳原子一起形成环。环可含有一个或一个以上由虚线表示的双键。

[0108] 对于式I化合物,取代基R[']、R^{''}和R^{'''}各自独立地选自由下列组成的群组:H、OH、-S(O)R^d、-S(O)₂R^d、(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₆)芳基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₃-C₁₄)芳基、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(C₃-C₁₄)芳基、(C₃-C₆)环烷基、(C₃-C₁₄)杂环烷基、(C₃-C₁₄)杂芳基、(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₆)环烷基-(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₁₄)杂芳基-(C₁-C₆)亚烷基-和(C₃-C₁₄)杂环-(C₁-C₆)亚烷基-。

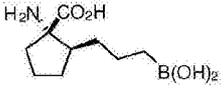
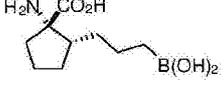
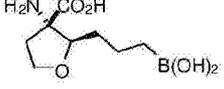
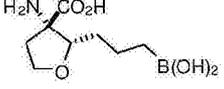
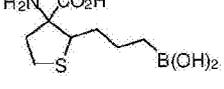
[0109] 此外,对于符合式I的化合物,任一烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基任选地经一个或一个以上选自由下列组成的群组的成员取代:卤素、氧代基、-COOH、-CN、-NO₂、-OH、-NR^dR^e、-NR^gS(O)₂R^h、(C₁-C₆)烷氧基和(C₃-C₁₄)芳基氧基,其中R^d、R^e、R^g和R^h各自独立地选自由下列组成的群组:-H、直链或具支链(C₁-C₆)烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基、(C₁-C₆)羟基烷基、(C₁-C₆)氨基烷基、H₂N(C₁-C₆)亚烷基-、任选经取代的(C₃-C₆)环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂环烷基、任选经取代的(C₃-C₁₄)杂芳基、任选经取代的(C₃-C₁₄)芳基-(C₁-C₆)亚烷基-、NR[']R^{''}C(O)-和(C₃-C₆)芳基-(C₃-C₁₄)亚环烷基-。

[0110] 应了解,尽管有上文的前提,但式I不包括1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环己烷甲酸,例如(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环己烷甲酸和(1S,2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环己烷甲酸。

[0111] 实例性式I化合物包括(但不限于)下表1中所显示的那些化合物。

[0112] 表1

[0113]

实例编号	结构*	名称
1		(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸
2		(1S,2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸
3		(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸
4		(2S,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸
5		3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢噻吩-3-甲酸

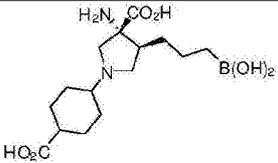
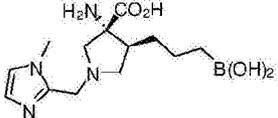
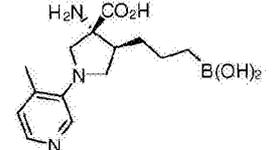
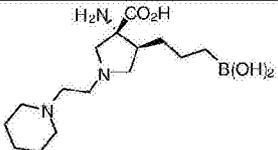
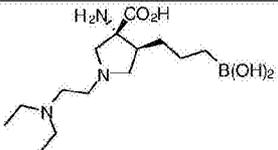
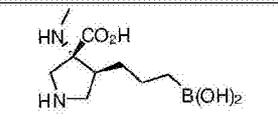
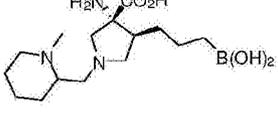
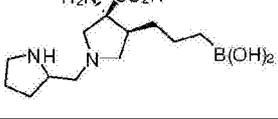
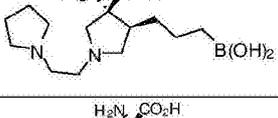
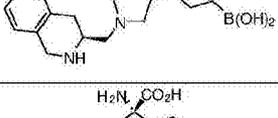
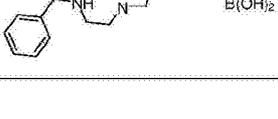
[0114]

实例编号	结构*	名称
6		(3R,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸
7		(3S,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸
8		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
9		(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
10		(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
11		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-异丁基吡咯烷-3-甲酸
12		(3R,4S)-3-氨基-1-苯甲基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
13		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸
14		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环戊基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
15		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸
16		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-羧基苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸
17		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基)吡咯烷-3-甲酸
18		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸

[0115]

实例编号	结构*	名称
19		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸
20		(3R,4S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
21		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸
22		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(3-(4-氯苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸
23		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(7H-嘌呤-6-基)吡咯烷-3-甲酸
24		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
25		5-((3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-3-羧基吡咯烷-1-基)烟碱酸
26		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-甲酸
27		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1,3'-双吡咯烷-3-甲酸
28		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸
29		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸

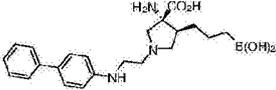
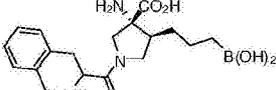
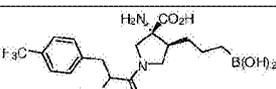
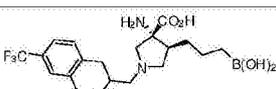
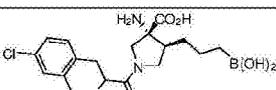
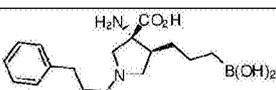
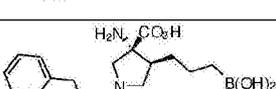
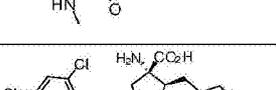
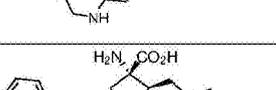
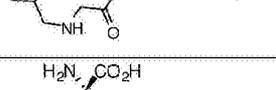
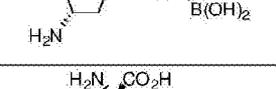
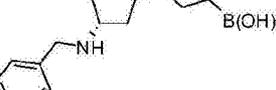
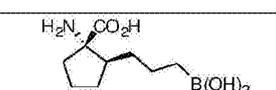
[0116]

实例编号	结构*	名称
30		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-羧基环己基)吡咯烷-3-甲酸
31		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
32		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸
33		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸
34		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(二乙基氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸
35		(3R,4S)-4-(3-(二羟硼基丙基)-3-(甲基氨基)吡咯烷-3-甲酸
36		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
37		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸
38		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸
39		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
40		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苯甲基氨基)乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸

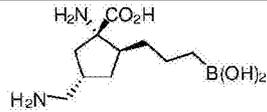
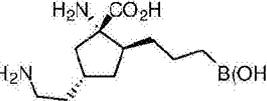
[0117]

实例编号	结构*	名称
41		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(3,4-二氯苯氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸
42		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氯苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸
43		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)吡咯烷-3-甲酸
44		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环己基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
45		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(4-氯苯基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酸
46		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸
47		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸
48		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氟苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸
49		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
50		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基苯基磺酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
51		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸

[0118]

实例编号	结构*	名称
52		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苄基氨基)乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
53		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-甲酸
54		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
55		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
56		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-甲酸
57		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(氨基-3-苯基丙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
58		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(甲基氨基)-3-苯基丙酰基)吡咯烷-3-甲酸
59		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸
60		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苄基氨基)乙酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸
61		(1S,2S,4S)-1,4-二氨基-2-(3-(二羟硼基丙基)环戊烷甲酸
62		(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(苄基氨基)-2-(3-(二羟硼基丙基)环戊烷甲酸
63		(1S,2S,4S)-1-氨基-2-(3-(二羟硼基丙基)-4-(二甲基氨基)环戊烷甲酸
64		(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-(二羟硼基丙基)环戊烷甲酸

[0119]

实例编号	结构*	名称
65		(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸
66		(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(2-氨基乙基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸

[0120] 医药组合物和剂量

[0121] 将式I化合物单独或与具有类似或不同生物活性的其它化合物组合投与给需要治疗的患者或个体。例如,本发明的化合物和组合物可以组合疗法投与,即,以单一或分开的剂型同时投与或在数小时或数天内彼此以分开的剂型投与。所述组合疗法的实例包括投与组合物和式I化合物与用于治疗以下疾病的其它药剂:勃起功能障碍、肺动脉高压、高血压、哮喘、炎症、缺血再灌注、心肌梗塞、动脉粥样硬化、免疫反应、银屑病和伤口愈合。适用于组合疗法的化合物包括(但不限于):

[0122] 勃起功能障碍:西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达拉非(tadalafil)和前列地尔(alprostadil)。

[0123] 肺动脉高压/高血压:依前列醇(epoprostenol)、伊洛前列素(iloprost)、波生坦(bosentan)、氨氯地平(amlodipine)、地尔硫卓(diltiazem)、硝苯地平(nifedipine)、安立生坦(ambrisentan)和华法林(warfarin)。

[0124] 哮喘:氟替卡松(fluticasone)、布地奈德(budesonide)、莫米松(mometasone)、氟尼缩松(flunisolide)、倍氯米松(beclomethasone)、孟鲁司特(montelukast)、扎鲁司特(zafirlukast)、齐留通(zileuton)、沙美特罗(salmeterol)、福莫特罗(formoterol)、茶碱(theophylline)、沙丁胺醇(albuterol)、左旋沙丁胺醇(levsalbutamol)、吡布特罗(pirbuterol)、异丙托铵(ipratropium)、泼尼松(prednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、奥马佐单抗(omalizumab)、皮质类固醇(corticosteroid)和色甘酸钠(cromolyn)。

[0125] 动脉粥样硬化:阿托伐他汀(atorvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)、吉非贝齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、烟碱酸、氯吡格雷(clopidogrel)。

[0126] 本发明还提供医药组合物,所述医药组合物包含一种或一种以上式I化合物或医药上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体或前药与医药上可接受的载剂。在一些实施例中,根据药物配制的公认作法,组合物进一步含有一种或一种以上其它治疗剂、医药上可接受的赋形剂、稀释剂、佐剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、着色剂、缓冲剂、加味剂(flavor imparting agent)。

[0127] 在一个实施例中,医药组合物包含选自表1中所说明的那些化合物的化合物或其医药上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体或前药以及医药上可接受的载剂。

[0128] 本发明组合物可经口、局部、非经肠、通过吸入或喷雾或经直肠以剂量单位调配物投与。本文所用的术语非经肠包括皮下注射、静脉内、肌内、胸骨内注射或输注技术。

[0129] 根据本发明,适宜的经口组合物包括(但不限于)片剂、口含锭、糖锭、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬质或软质胶囊、糖浆或酞剂。

[0130] 本发明范围内涵盖适于单一单位剂量的医药组合物,其包含本发明化合物、其医药上可接受的立体异构体、前药、盐、溶剂合物、水合物或互变异构体以及医药上可接受的载剂。

[0131] 适于经口使用的本发明组合物可根据本领域已知的用于制造医药组合物的任何方法来制备。例如,本发明化合物的液体调配物含有一种或一种以上选自由下列组成的群组的试剂:甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,以便提供医药上优良且适口的精氨酸酶抑制剂制剂。

[0132] 对于片剂组合物,使用活性成份与无毒医药上可接受的赋形剂的混合物来制造片剂。所述赋形剂的实例包括(但不限于)惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可未包覆包衣,或者其可通过已知的包覆技术包覆以便延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此在期望时间段内提供持续治疗作用。举例来说,可使用例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延时材料。

[0133] 供经口使用的调配物也可呈硬质明胶胶囊形式,其中活性成份与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或者其可呈软质明胶胶囊形式,其中活性成份与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0134] 对于水性悬浮液,将本发明化合物与适于保持稳定悬浮液的赋形剂混合。所述赋形剂的实例包括(但不限于)羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶。

[0135] 口服悬浮液还可含有分散剂或润湿剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七碳亚乙基氧基十六烷醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或一种以上防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯;一种或一种以上着色剂;一种或一种以上矫味剂;和一种或一种以上甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0136] 油性悬浮液可通过将活性成份悬浮在诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油等植物油中或悬浮在诸如液体石蜡等矿物油中来调配。油性悬浮液可含有诸如蜂蜡、硬石蜡或十六烷醇等增稠剂。

[0137] 可添加甜味剂(例如上文提及的那些)和矫味剂以便提供适口的经口制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂(例如抗坏血酸)来保存。

[0138] 适于通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供活性成份与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或一种以上防腐剂的混合物。适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂由上文中已经提及的那些来例示。还可存在诸如甜味剂、矫味剂和着色剂等其它赋形剂。

[0139] 本发明的医药组合物还可呈水包油乳液的形式。油相可为植物油(例如,橄榄油或花生油)或矿物油(例如,液体石蜡)或这些的混合物。适宜的乳化剂可为天然存在的树胶(例如,阿拉伯胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如,大豆、卵磷脂)、和衍生自脂肪酸和己糖

醇酐的酯或部分酯(例如,山梨糖醇酐单油酸酯)以及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。乳液还可含有甜味剂和矫味剂。

[0140] 糖浆和酞剂可用甜味剂(例如,甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖)加以调配。所述调配物还可含有缓和剂、防腐剂以及矫味剂和着色剂。医药组合物可呈无菌可注射水性悬浮液或油性悬浮液的形式。此悬浮液可根据已知技术使用上文已提及的那些适宜的分散剂或润湿剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可为存于无毒性非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为存于1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受的媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。此外,常使用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。任何温和的不挥发性油(包括合成的单甘油酯或二甘油酯)均可用于此目的。此外,诸如油酸等脂肪酸可用于可注射剂的制备中。

[0141] 对于药物的直肠投与来说,通式I化合物还可以栓剂形式投与。这些组合物可通过将药物与适宜的无刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体且因此在直肠中融化而释放药物。所述材料是可可脂和聚乙二醇。

[0142] 用于非经肠投与的组合物在无菌介质中投与。取决于所使用的媒剂和调配物中药物的浓度,非经肠调配物可为含有所溶解药物的悬浮液或溶液。还可向非经肠组合物中添加诸如局部麻醉药、防腐剂和缓冲剂等佐剂。

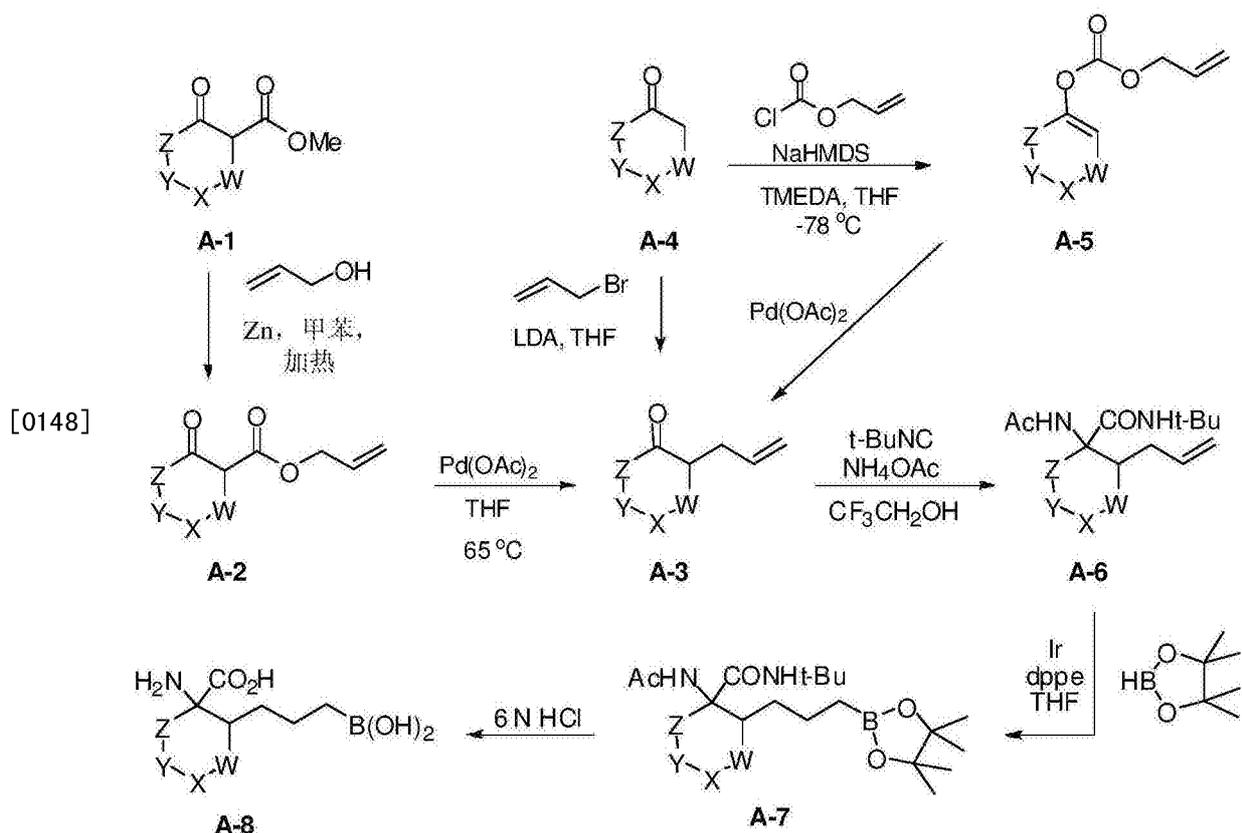
[0143] 化合物的合成

[0144] 使用如下文进一步描述的一般合成方法来制备本发明化合物。合适的合成方法的选择由期望的式I化合物的选择以及中间体和终产物中存在的官能团的性质来指导。因此,取决于期望的特定官能团和所使用的保护基团,选择性保护/去保护方案在合成期间可为必需的。所述保护基团的描述以及如何引入和移除它们可参见有机合成中的保护基团(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS),第三版,T.W.格林(T.W.Green)和P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts),约翰威利父子出版社(John Wiley and Sons),纽约(New York)1999。

[0145] 下文提供用于制备式I化合物的实例性一般合成方法。还提供例示性式I化合物的更具体合成。

[0146] 下文反应图A图解说明合成许多式I化合物的环状支架的一般方法。根据此方法,使用不同方法从容易得到的起始材料制备 α -烯丙基酮A-3。例如,经由一系列反应步骤从对应的 α -羧酸酯A-1获得A-3。因此,当 α -羧酸酯A-1可在市面上购得或可容易地制备时,通过以下方式合成A-3:所述酯交换成烯丙基酯A-2,烯丙基酯A-2在钯催化剂存在下经历脱羧重排,得到目标中间体A-3。

[0147] 反应图A



[0149] 或者,如果羧酸可得到,那么可直接使用各种已知方法将其转化成简单的酯或烯丙基酯。一种所述方法使用于丙酮中的烯丙基溴以及碳酸钾水溶液直接合成烯丙基酯A-2。

[0150] 根据替代方法,使用烯丙基溴和碱(例如二异丙基胺化锂(LDA)或氢化钠)直接从环状酮A-4制备 α -烯丙基酮A-3。在一些情况下,经由对应的碳酸烯丙基酯A-5从酮A-4制备 α -烯丙基酮A-3。因此,环状酮A-4与氯甲酸烯丙基酯在碱(例如NaHMDS)存在下在极性非质子溶剂(例如THF)中在 -78°C 下反应得到对应的碳酸烯丙基酯A-5,随后在金属试剂(例如乙酸钯或四(三苯基膦)钯)存在下将其转化成 α -烯丙基酮A-3。

[0151] 通常使用诸如四甲基乙二胺(TMEDA)等添加剂以促进碳酸烯丙基酯的形成。此合成方法是通用的,且适于使用某些手性配体对映选择性地制备酮A-3。关于此方法的描述可参见提若斯特B.M(Trost, B.M)等人,美国化学学会期刊(J. Am. Chem. Soc.)2009, 131, 18343-18357。

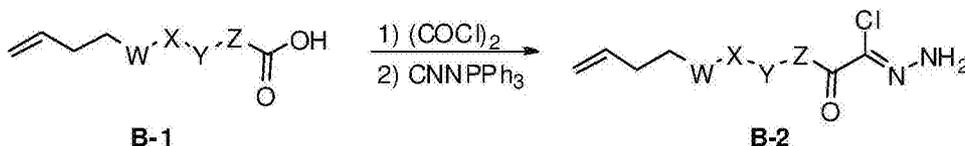
[0152] 由此使用乌吉反应(Ugi reaction)通过使用三氟乙醇作为溶剂用异氰酸叔丁基酯(*t*-BuNC)和 NH_4OAc 处理A-3将 α -烯丙基酮A-3容易地转化成经保护的环状氨基酸A-6。关于乌吉反应的综述参见德姆林A. (Doemling, A.), 化学综述(Chem. Rev.)2006, 106, 17-89。可使用替代溶剂以及其它异氰酸酯、胺源和羧酸源。此外,使用的胺、异氰酸酯和羧酸的选择决定存在于所得氨基酸上的保护基团的性质。在一些实施例中,通过使用光学活性胺或羧酸来达成对映选择性。

[0153] 作为乌吉反应的替代,使用斯特雷克反应(Strecker reaction)从对应的酮A-3合成 α -经取代环状氨基酸A-6。斯特雷克反应和经改进斯特雷克反应的许多实例可在文献中得到(马D. (Ma, D.), 田H. (Tian, H.), 邹G. (Zou, G.), 有机化学期刊(J. Org. Chem.)1999, 64, 120-125; 穆拉塔Y. (Murata, Y.), 斯塔塔克K. (Statake, K.), 合成通讯(Synthetic

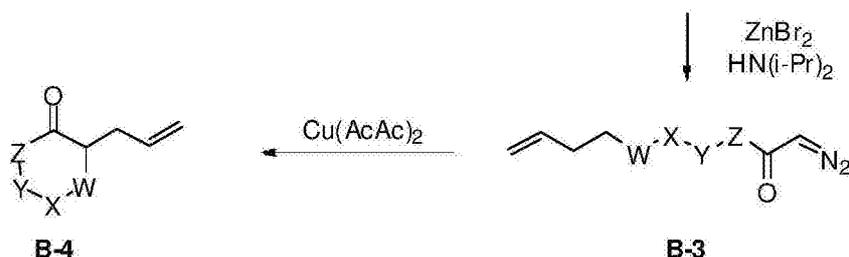
Communications), 2008, 38, 1485-1490)。通过以下方式获得含有硼酸基团的终产物:使经保护的氨基酸A-6与硼烷源(例如频哪醇硼烷)在作为催化剂的铈或铈存在下反应。使用酸水溶液使所得硼烷中间体A-7水解以得到目标化合物A-8。

[0154] 制备烯丙基酮中间体的另一方便方法依赖于使羧酸B-1与草酰氯和(N-异氰亚胺基)三苯基正膦(CNNPh₃)反应,随后骤冷反应混合物以得到对应氯脒B-2,如反应图B中所图解说明。

[0155] 反应图B



[0156]

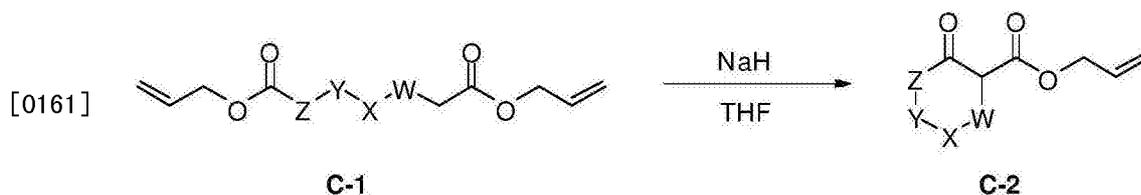


[0157] 用ZnBr₃和碱(例如,二异丙基胺)处理中间体B-2,形成重氮酮B-3,使用Cu(AcAc)使其环化,获得期望的烯丙基酮中间体B-4。

[0158] 随后,如反应图A中所概述使用乌吉反应、接着硼氢化和去保护使中间体B-4转化成目标化合物。关于卡宾介导的环化反应的概括综述,参见帕德瓦A. (Padwa, A.);威伽腾D. (Weingarten, D.)化学综述.1996,96,223-269。

[0159] 或者,如下文反应图C中所显示,使用狄克曼缩合(Dieckmann condensation)获得烯丙基酮中间体。根据此方法,用碱(例如氢氧化钠或LDA)使烯丙基二酯C-1环化以形成期望的烯丙基酮C-2,使用反应图A中图解说明的方法将其转化成目标硼酸化合物。当起始的二烯丙基酯C-1不能在市面上购得时,其可使用已知方法从对应的二酸容易地制备。

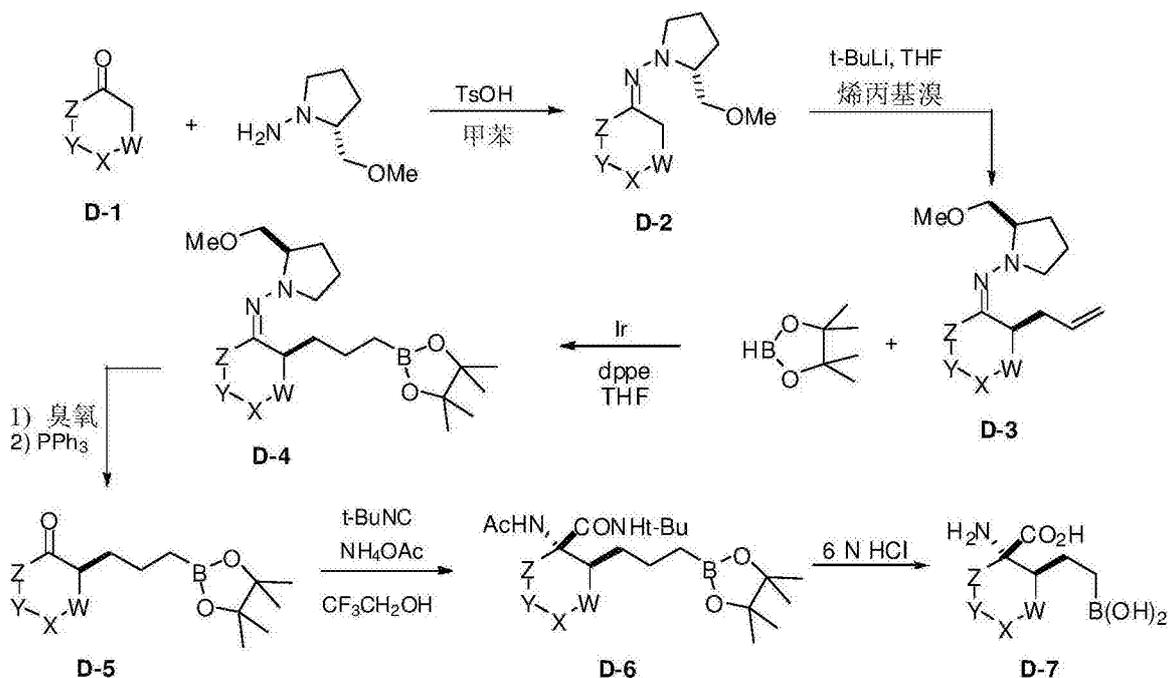
[0160] 反应图C



[0162] 使用指定使用手性助剂的各种方法容易地达成符合式I的化合物的对映选择性合成。根据一种用于合成许多式I化合物的所述方法,使用(R)-(+)-1-氨基-2-(甲氧基)吡咯烷作为手性助剂。参见反应图D和恩德斯D. (Enders, D.)等人,有机合成(Organic Synthesis)1987,67以及恩德斯D.等人,合成(Synthesis)2005,20,3517-3530揭示的程序。

[0163] 反应图D

[0164]



[0165] 因此,使酮D-1与肼助剂在甲苯磺酸存在下在甲苯中缩合以形成脎D-2。通常在分子筛存在下或通过使用迪安-斯达克设备(Dean-Stark apparatus)移除水来实施缩合反应。在碱性条件下对映选择性地引入与脎D-2相邻的碳上的环取代基。例如,当期望的取代基是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}(\text{OH})_2$ 基团时,其可容易地通过以下方式引入:使脎与烯丙基溴反应得到经取代脎D-3,使经取代脎D-3硼氢化得到二氧杂硼杂环戊烷化合物D-4。或者,可使用2-(4-溴丁基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(未显示)直接使脎D-2烷基化,得到D-4。

[0166] 在侧链的对映选择性纳入之后,用臭氧处理脎D-4,随后用三苯基膦或二甲基硫还原臭氧化物,得到光学活性酮D-5。使用如上文所述的乌吉或斯特雷克反应将酮D-5转化成对应的环状氨基酸。用无机酸水溶液脱去含硼环状氨基酸D-6的保护基团提供式I化合物D-7。

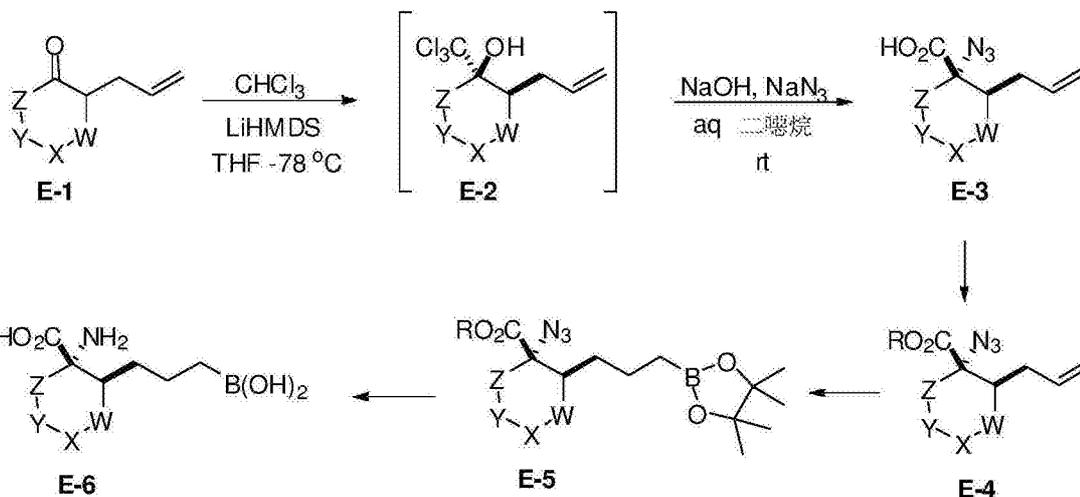
[0167] 对于一些实例,使用脎中间体D-3或D-4来引入环取代基,其中Z是CRR'且经由第二且可能第三烷基化来引入R和/或R'。反应图D中图解说明的合成方法还容许在Z位置处对映选择性地引入取代基基团R和R'。

[0168] 在一个实施例中,通过使用经适当取代的酮D-1获得在Z处具有取代基基团的式I化合物。基于反应图D中图解说明的一般方法,化学领域的技术人员明了,例示性合成方法可容易地通过改变起始材料和反应条件以得到本发明所涵盖的化合物来实践。在一些情况下,达成上文的一些转变可能需要对某些反应性官能团进行保护。通常,有机合成领域的技术人员将明了对于所述保护基团的需要以及附接和移除所述基团所需要的条件。

[0169] 另一制备本发明化合物的有用方法使用科里-林科(Corey-Link)氨基酸合成。参见科里(Corey)等人,美国化学学会期刊,114,(1992),第1906到1908页。在此方法中,使用羧酸等效物(例如氯仿)和胺源(例如叠氮化钠)从酮形成氨基酸。当使用光学纯胺源(例如甲基苯甲基胺)时,在反应中形成非对映异构体,且可通常获得作为单一对映异构体的终产物。如反应图E中所图解说明,使用碱(例如LiHMDS)在THF中用所产生氯仿的阴离子处理中间体烯丙基酮E-1以形成对应的原醇E-2。随后用氢氧化钠处理产生二氯环氧化物,用胺源

(例如叠氮化钠)将其打开,得到衍生化的氨基酸E-3。可将此羧酸保护成酯(E-4)或酰胺,随后使双键硼氢化得到中间体E-5。叠氮基的还原和水解得到目标化合物E-6。取决于所需要的官能度,其它步骤或替代程序可能需要或为优选的。

[0170] 反应图E



[0171]

[0172] 本申请案中提及的所有文章和参考文献(包括专利)的揭示内容以引用的方式并入本文中。本发明化合物的制备进一步由以下实例说明,不应将所述实例解释为将本发明的范围或精神限制到所述实例中所描述的特定程序和化合物。

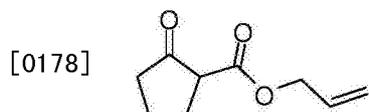
[0173] 实例

[0174] 通常,以立体特异性方式指明含有手性中心的中间体和目标化合物。主要使用此指明来区分相对立体化学且不指示光学纯度。有机合成领域的技术人员根据用于制备化合物的方法显而易见哪些化合物是光学纯的。方法和实例部分中所描述的化合物还可作为水合物或盐(例如盐酸盐)分离,但不一定如此指明。本发明中所描述的化合物通常使用常见名称、IUPAC名称或使用ChemDraw10.0中的命名算法产生的名称来命名。

[0175] 实例1.(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(反式异构体,外消旋)的制备

[0176] 实例1描述用于制备例示性式I化合物的多步骤合成方案。

[0177] 步骤1.方法A:2-氧代环戊烷甲酸烯丙基酯(酯交换)



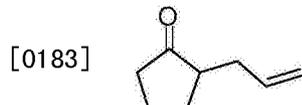
[0179] 将2-氧代环戊烷甲酸甲基酯(4.26g,30mmol)和烯丙醇(10.2mL,150mmol)存于无水甲苯(25mL)中的经搅拌溶液用锌粉(0.40g,6mmol)处理,回流48h,并冷却到室温。过滤悬浮液,用甲苯冲洗滤饼,并浓缩滤液,获得无色油状2-氧代环戊烷甲酸烯丙基酯(5.01g,99%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ5.89(ddt,J₁=15.9Hz,J₂=10.5Hz,J₃=4.8Hz,1H),5.33(dtd,J₁=15.9Hz,J₂=2.7Hz,J₃=1.4Hz,1H),5.23(dtd,J₁=10.5Hz,J₂=2.7Hz,J₃=1.4Hz,1H),4.83-4.75(m,1H),3.18(t,J=9.0Hz,1H),2.41-2.23(m,4H),2.22-2.07(m,1H),1.94-1.80(m,1H);MS(+CI):对于C₉H₁₂O₃m/z:预期值168.1;实验值169.1(M+H)⁺。

[0180] 步骤1.方法B:2-氧代环戊烷甲酸烯丙基酯(狄克曼)

[0181] 将己二酸二烯丙基酯(4.53g,20mmol)存于无水四氢呋喃(100mL)中的经搅拌溶液

冷却到0°C,并用双(三甲基硅烷基)胺化锂(40mL,1.0N,存于THF中,40mmol)处理。添加完成后,使溶液升温到室温并搅拌2h。随后将溶液再次冷却到0°C并逐滴用乙酸(2.53mL,44mmol)处理。使混浊的混合物升温到室温并过滤。浓缩滤液,溶解在最少量的二氯甲烷中并通过快速柱色谱(硅胶,二氯甲烷)进行纯化,获得无色油状2-氧代环戊烷甲酸烯丙基酯(2.62g,78%)。表征数据与根据方法A观测到的相同。

[0182] 步骤2:2-烯丙基环戊酮的合成



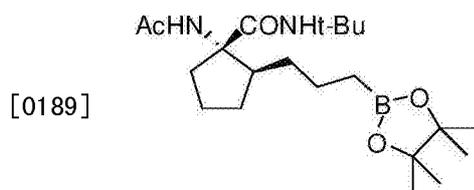
[0184] 将乙酸钪(II)(51mg,0.23mmol)和三苯基膦(0.24g,0.9mmol)存于无水THF(20mL)中的搅拌溶液在氮气氛围中加热到65°C。向热溶液中添加2-氧代环戊烷甲酸烯丙基酯(2.52g,15mmol)存于无水THF中的溶液(在添加之后快速鼓泡)。在65°C下45分钟后,冷却反应混合物并浓缩。将所得残留黄色油状物溶解在最少量的二氯甲烷中,并通过快速柱色谱(硅胶,二氯甲烷)进行纯化,获得无色油状2-烯丙基环戊酮(1.32g,71%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ5.72(ddt,*J*₁=17.1Hz,*J*₂=10.2Hz,*J*₃=7.2Hz,1H),5.09-4.98(m,2H),2.55-2.46(m,1H),2.35-2.22(m,1H),2.22-1.91(m,5H),1.87-1.70(m,1H),1.63-1.48(m,1H)。

[0185] 步骤3:(1*S*,2*S*)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-*N*-叔丁基环戊烷甲酰胺(反式异构体,外消旋)



[0187] 将2-烯丙基环戊酮(0.993g,8mmol)和乙酸铵(1.54g,20mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(2.5mL)中的搅拌混合物用异氰化叔丁基(1.81mL,16mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌4天,随后将混合物溶解在最少量的二氯甲烷中,并通过快速柱色谱(硅胶,存于庚烷中的60%乙酸乙酯)进行纯化,获得白色固体状(1*S*,2*S*)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-*N*-叔丁基环戊烷甲酰胺的反式异构体(0.771g,36%)。通过将极性溶剂乙酸乙酯的浓度增加到80%获得白色固体状较迟迁移的顺式异构体(0.851g,40%)。反式异构体:¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ7.26(br s,NH,1H),6.82(br s,NH,1H),5.88-5.72(m,1H),5.07(br d,*J*=17Hz,1H),5.00(br d,*J*=12Hz,1H),2.56-2.41(m,1H),2.36-2.17(m,3H),2.01(s,3H),1.97-1.81(m,2H),1.72-1.60(m,2H),1.32(s,9H);MS(+CI):对于C₁₅H₂₆N₂O₂m/z:预期值266.2;实验值266.2(M+H)⁺

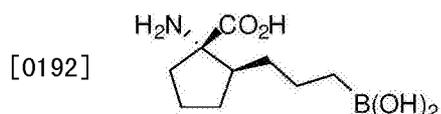
[0188] 步骤4:(1*S*,2*R*)-1-乙酰胺基-*N*-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(反式异构体,外消旋)



[0190] 将在氮气中的(1*S*,2*R*)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-*N*-叔丁基环戊烷甲酰胺(0.599g,2.25mmol)存于无水二氯甲烷(9mL)中的经搅拌溶液用Ir₂Cl₂(COD)₂(45mg,0.07mmol)和DiPhos(54mg,0.136mmol)处理,并在室温下搅拌30min。逐滴添加4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]

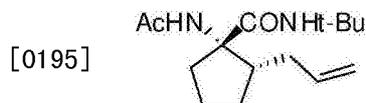
二氧杂硼杂环戊烷(0.65mL, 4.48mmol), 并将溶液在室温下搅拌20h。将反应混合物倾倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(40mL, 随后2×15mL)萃取, 且合并的有机溶液用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中, 并通过快速柱色谱(硅胶, 存于庚烷中的40-50%乙酸乙酯)进行纯化, 获得白色固体状(1S, 2S)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(0.695g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ6.72(br s, NH, 1H), 5.68(br s, NH, 1H), 2.46-2.29(m, 2H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.00-1.88(m, 1H), 1.75-1.60(m, 3H), 1.52-1.38(4H), 1.32(s, 9H), 1.31(s, 12H), 0.81-0.70(m, 2H); MS(+CI): 对于C₂₁H₃₉BN₂O₄m/z: 预期值394.3; 实验值395.2(M+H)⁺。

[0191] 步骤5: (1S, 2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(反式异构体, 外消旋)



[0193] 将(1S, 2R)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(0.627g, 1.59mmol)存于6N HCl(15mL)中的经搅拌混合物加热到90°C, 保持20h, 冷却到室温, 并用水(15mL)稀释。用二氯甲烷(2×15mL)萃取混合物并浓缩。随后向浓缩的粗制混合物中添加水(20mL), 并在真空中再次浓缩所述水溶液(2×)以移除过量HCl。将所得残留物溶解在甲醇(5mL)中, 并用乙醚稀释到40mL体积并搅拌1小时, 以便通过过滤移除叔丁基胺盐酸盐固体。将所得滤液在浓缩后用浓氢氧化铵溶液(15mL)处理, 随后在真空中移除过量氢氧化铵(3×)。使用乙腈研磨所得白色固体残留物并干燥, 获得白色粉末状目标化合物(1S, 2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(0.397g, 93%), 其以环化和非环化形式的1:1混合物形式存在。¹H NMR(DMSO, 300MHz) δ6.38(br d, J=11.4Hz, NH, 0.5H), 5.97(br d, J=12Hz, NH, 0.5H), 2.22-2.05(m, 1H), 1.98-1.42(m, 6H), 1.43-1.00(m, 3H), 0.95-0.88(m, 1H), 0.60-0.42(m, 1H), 0.38-0.20(m, 1H); MS(+CI): 对于C₉H₁₈BN₂O₄m/z: 预期值215.1; 实验值215.3(M+H)⁺。

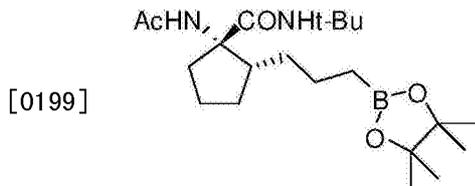
[0194] 实例2. (1S, 2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(顺式异构体, 外消旋)的制备



[0196] 步骤1: (1S, 2S)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基环戊烷甲酰胺

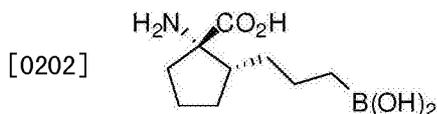
[0197] 目标中间体(1S, 2S)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基环戊烷甲酰胺也使用¹H NMR谱进行表征, 且代表使用实例1的步骤3中描述的立体选择性合成方法形成的另一种异构体。¹H NMR谱(CDCl₃, 300MHz) δ6.44(br s, NH, 1H), 6.06(br s, NH, 1H), 5.80-5.65(m, 1H), 5.05-4.96(m, 2H), 2.54-2.56(m, 2H), 2.30-2.18(m, 1H), 2.10-1.95(m, 1H), 1.99(s, 3H), 1.91-1.72(m, 5H), 1.58-1.43(m, 1H), 1.32(s, 9H); MS(+CI): 对于C₁₅H₂₆N₂O₂m/z: 预期值266.2; 实验值267.2(M+H)⁺。

[0198] 步骤2: (1S, 2S)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(顺式异构体)



[0200] 将在氮气中的顺式-(1S,2S)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基环戊烷甲酰胺(0.600g,2.25mmol)存于无水二氯甲烷(9mL)中的经搅拌溶液用 $\text{Ir}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ (45mg,0.07mmol)和DiPhos(54mg,0.136mmol)处理,并将所得混合物在室温下搅拌30min。随后逐滴添加4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(0.65mL,4.48mmol),并将溶液在室温下再搅拌20h。将反应混合物倾倒入水(20mL)中,用乙酸乙酯(40mL,随后 $2 \times 15\text{mL}$)萃取,且合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)洗涤,并使用无水 MgSO_4 干燥,随后浓缩。将获得的残留物溶解在最少体积的二氯甲烷中,并使用快速柱色谱(硅胶,存于庚烷中的40-80%乙酸乙酯)进行纯化,获得白色固体状顺式-(1S,2S)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(0.710g,80%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,300MHz) δ 6.21(br s,NH,1H),6.06(br s,NH,1H),2.40-2.31(m,2H),2.09-1.99(m,1H),1.98(s,3H),1.98-1.41(m,1H),1.86-1.73(m,2H),1.58-1.48(m,3H),1.32(s,9H),1.35-1.16(m,2H),1.23(s,12H),0.80-0.71(m,2H);MS(+CI):对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{O}_4\text{m/z}$:预期值394.4;实验值395.2(M+H) $^+$ 。

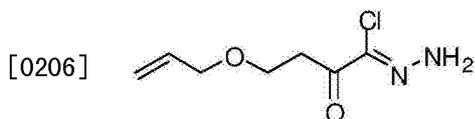
[0201] 步骤3:(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(顺式异构体)



[0203] 将顺式-(1S,2S)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(0.641g,1.625mmol)存于6N HCl(15mL)中的经搅拌混合物加热到 90°C ,保持20h,冷却到室温,并用水(15mL)稀释。用二氯甲烷($2 \times 15\text{mL}$)萃取混合物并浓缩。添加两次水(20mL),并在真空中移除两次以便移除过量的HCl。将浓缩后获得的残留物溶解在甲醇(5mL)中并用乙醚稀释到40mL体积,并搅拌1h,以便移除叔丁基胺盐酸盐固体(将其过滤掉)。浓缩所得滤液并用浓氢氧化铵(15mL, $3 \times$)处理。在真空中移除过量氢氧化铵,得到白色固体残留物,使用乙腈将其研磨并干燥,得到含有环化和非环化形式的1:1混合物的白色粉末状(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(0.276g,63%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO,300MHz) δ 6.49-6.37(m,NH,2H),2.0-1.85(m,2H),1.83-1.58(m,6H),1.53-1.25(m,3H),1.00-0.80(m,1H),0.49-0.40(m,1H),0.40-0.31(m,1H);MS(+CI):对于 $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{BNO}_4\text{m/z}$:预期值215.1;实验值215.3(M+H) $^+$ 。

[0204] 实例3:(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸的制备

[0205] 步骤1:4-(烯丙基氧基)-2-氧代丁烷脲酰基氯

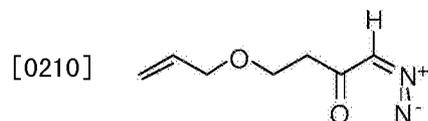


[0207] 在氮气氛围中,向3-(丙烯-3-基氧基)丙酸(0.976g,7.5mmol)和无水N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)存于无水1,2-二氯乙烷(40mL)中的溶液中添加草酰氯(5.5mL,2.0N,存于二

氯甲烷中, 11mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h, 随后在40°C下在真空中浓缩以使最终体积为5mL。添加无水二氯乙烷(20mL; 3×), 并在每次添加20mL二氯甲烷之后浓缩反应混合物。将最后再次浓缩后获得的残留溶液用无水二氯乙烷(20mL)稀释, 并逐滴添加到N-异氰亚胺基-三苯基正膦(3.33g, 11mmol)存于无水二氯乙烷(20mL)中的经搅拌4°C冷溶液中。在4°C下搅拌1h之后, 使反应升温到室温并再搅拌3h。通过用水(10mL)骤冷终止反应, 并使水-二氯甲烷混合物在室温下再搅拌16h。

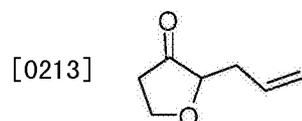
[0208] 向骤冷的反应混合物中添加水(25mL), 以便分离水性层与有机层。水性层用二氯甲烷(2×15mL)萃取且合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 随后浓缩并通过快速柱色谱(硅胶, 存于二氯甲烷中的5%乙酸乙酯)进行纯化, 获得浅黄色油状1-氯-1, 2-二酮基-4-(丙烯-3-基氧基)丁烷-1-腈(1.05g, 74%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ6.64(br s, 2H), 5.87(ddt, J₁=17Hz, J₂=10Hz, J₃=5.4Hz, 1H), 5.30-5.14(m, 2H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.78(t, J=6.5Hz, 2H), 3.12(t, J=6.5Hz, 2H); MS(+CI): 对于C₇H₁₁ClN₂O₂m/z: 预期值190.1; 实验值191.2(M+H)⁺。

[0209] 步骤2: 4-(烯丙基氧基)-1-重氮基丁-2-酮



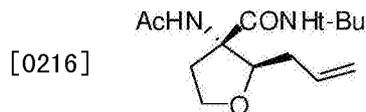
[0211] 在氮气氛围中, 向1-氯-1, 2-二酮基-4-(丙烯-3-基氧基)丁烷-1-腈(2.10g, 11mmol)存于无水二氯甲烷(40mL)中的经搅拌溶液中添加无水溴化锌(0.563g, 2.5mmol), 随后逐滴添加无水N,N-二异丙基胺(2.1mL, 15mmol)。将反应混合物搅拌1h, 随后用1%乙二胺四乙酸(EDTA)四钠盐水溶液(30mL)处理, 并再搅拌15min。分离在添加EDTA水溶液之后形成的水性层和有机层, 并用二氯甲烷(2×15mL)萃取水性层。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 随后使用快速柱色谱(硅胶, 存于二氯甲烷中的10%乙酸乙酯)进行纯化, 获得黄色油状1-重氮基-2-酮基-4-(丙烯-3-基氧基)丁烷(1.42g, 84%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ5.95-5.80(m, 1H), 5.36(s, 1H), 5.28(dq, J₁=15.6Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 5.19(dq, J₁=11.7Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 5.36(br s, 1H), 5.15-5.30(m, 2H), 3.98(dt, J₁=5.5Hz, J₂=1.5Hz, 2H), 3.71(t, J=6.5Hz, 2H), 2.57(br s, 2H); MS(+CI): 对于C₇H₁₀N₂O₂m/z: 预期值154.1; 实验值155.1(M+H)⁺。

[0212] 步骤3: 2-烯丙基二氢呋喃-3(2H)-酮



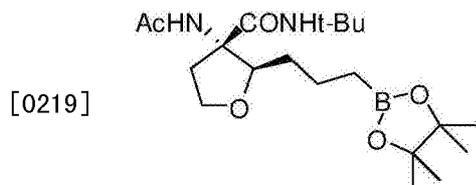
[0214] 将4-(烯丙基氧基)-1-重氮基丁-2-酮(1.505g, 9.76mmol)存于无水二氯甲烷(150mL)中的溶液逐滴添加到乙酰丙酮铜(II)(0.13g, 0.50mmol)存于无水二氯甲烷(150mL)中的回流溶液中。将所得混合物回流2小时之后, 浓缩溶液并使用快速柱色谱(硅胶, 二氯甲烷)进行纯化, 获得无色油状2-烯丙基二氢呋喃-3(2H)-酮(1.147g, 93%)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ5.90-5.75(m, 1H), 5.20-5.05(m, 2H), 4.33-4.29(m, 1H), 4.07(q, J=9Hz, 1H), 3.79(dd, J₁=7.5Hz, J₂=4.5Hz, 1H), 2.60-2.45(m, 3H), 2.34(q, J=7.5Hz, 1H); MS(+CI): 对于C₇H₁₀O₂m/z: 预期值126.1; 实验值127.2(M+H)⁺, 149.1(M+Na)。

[0215] 步骤4:(2R,3S)-3-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺(外消旋)



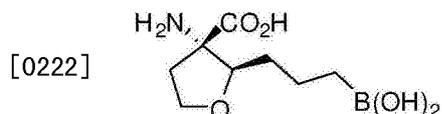
[0217] 将2-烯丙基二氢呋喃-3(2H)-酮(1.2g,9.5mmol)和乙酸铵(4.39g,57.0mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的溶液用异氰化叔丁基(2.37g,3.23mL,28.5mmol)处理。在室温下搅拌5天之后,将反应混合物用水(50mL)稀释并使用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱(硅胶,存于二氯甲烷中的50%乙酸乙酯)进行纯化,得到无色油状(2R3S)-3-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺(930mg,36%)和无色油状(2S,3S)-3-乙酰基酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺(650mg,26%)。(2R,3S)-3-乙酰基酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺的分析数据:¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ6.65(s,NH,1H),6.06(s,NH,1H),5.86(m,1H),5.16(m,2H),4.20(dd,J₁=9Hz,J₂=4Hz,1H),3.82(m,2H),2.54(m,2H),2.20-2.40(m,2H),2.03(s,3H),1.32(s,9H);MS(+CI):对于C₁₄H₂₄N₂O₃m/z:预期值268.2;实验值269.2(M+H)⁺。

[0218] 步骤5:(2R,3S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)四氢呋喃-3-甲酰胺



[0220] 将(2R,3S)-3-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺(930mg,3.47mmol)存于二氯甲烷(20mL)中的溶液用氯-1,5-环辛二烯铍(I)二聚体(70mg,3mol%)和1,2-双(二苯基膦基)-乙烷(83mg,6mol%)处理。将溶液在室温下搅拌30分钟,且随后逐滴添加4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷(1.01mL,6.94mmol),并将反应在室温下搅拌过夜。第二天,将反应混合物倾倒入水中,并使用乙酸乙酯(3×)萃取水溶液。合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱(硅胶,存于二氯甲烷中的50-80%乙酸乙酯)进行纯化,得到无色油状(2R,3S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)四氢呋喃-3-甲酰胺(864mg,63%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ7.01(s,NH,1H),6.10(s,NH,1H),4.38(m,1H),4.12(m,1H),4.00(m,1H),2.96(m,1H),2.02-2.18(m,2H),1.99(s,3H),1.42-1.62(m,3H),1.36(s,9H),1.22(s,12H),0.76(m,2H);MS(+CI):对于C₂₀H₃₇BN₂O₅m/z:预期值396.3;实验值397.4(M+H)⁺。

[0221] 步骤6:(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸

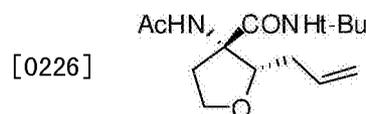


[0223] 将(2R,3S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)四氢呋喃-3-甲酰胺(860mg)存于6N HCl(15mL)中的溶液在90℃下搅拌1天。冷却到室温之后,将反应混合物转移到分液漏斗中,用去离子水(10mL)稀释并用二氯甲

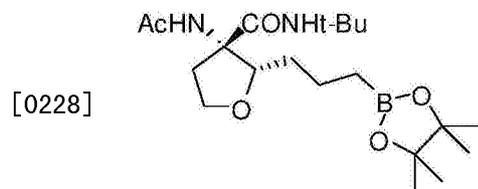
烷(3×)洗涤。浓缩水溶液。通过RP-HPLC(存于水中的10-100%乙腈)进行纯化,得到白色固体状(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸(269mg)。¹H NMR(D₂O,300MHz) δ3.97(m,2H),3.82(m,1H),2.66(ddd,J₁=15Hz,J₂=9.5Hz,J₃=5.5Hz,1H),2.14(ddd,J₁=15Hz,J₂=9Hz,J₃=6.5Hz,1H),1.22-1.49(m,4H),0.67(m,2H);MS(+CI):对于C₈H₁₆BN₀5m/z:预期值217.1;实验值435.3(2M+H)⁺,417.2(2M+H-H₂O)⁺,217.7(M+H)⁺,200.0(M+H-2H₂O)⁺。

[0224] 实例4:(2S,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸的制备

[0225] 步骤1:(2S,3S)-3-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺

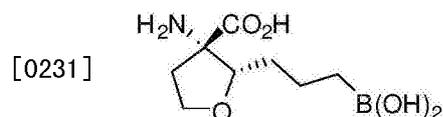


[0227] (2S,3S)-3-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基四氢呋喃-3-甲酰胺在实例3的步骤4中与其异构体一起获得。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ6.99(s,NH,1H),6.09(s,NH,1H),5.78(m,1H),5.08(m,2H),4.49(dd,J₁=9Hz,J₂=5Hz,1H),4.17(q,J=9Hz,1H),4.04(td,J₁=9Hz,J₂=3.5Hz,1H),2.97(ddd,J₁=12.5Hz,J₂=9Hz,J₃=3.5Hz,1H),2.04-2.36(m,3H),1.99(s,3H),1.38(s,9H);MS(+CI):对于C₁₄H₂₄N₂O₃m/z:预期值268.2;实验值269.2(M+H)⁺。



[0229] 步骤2:(2S,3S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)四氢呋喃-3-甲酰胺

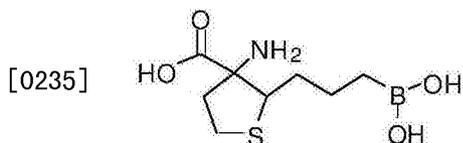
[0230] 使用实例3的步骤5中描述的方法来制备(2S,3S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)四氢呋喃-3-甲酰胺。分离到无色油状标题化合物(496mg),¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ6.57(s,NH,1H),5.83(s,NH,1H),4.04(m,1H),3.88(m,2H),2.62(m,1H),2.48(m,1H),2.05(s,3H),1.40-1.58(m,4H),1.33(s,9H),1.24(s,12H),0.83(t,J=6.5Hz,2H);MS(+CI):对于C₂₀H₃₇BN₂O₅m/z:预期值396.3;实验值397.3(M+H)⁺。



[0232] 步骤3:(2S,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸

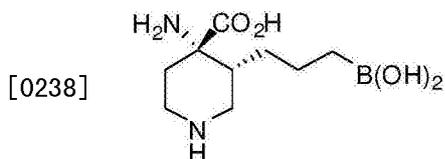
[0233] 使用实例3的步骤6中描述的方法来制备(2S,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸。分离到白色固体状标题化合物(91mg);¹H NMR(D₂O,300MHz) δ4.00(m,1H),3.80(m,1H),3.73(m,1H),2.58(m,1H),2.04(ddd,J₁=13.5Hz,J₂=8Hz,J₃=4Hz,1H),1.34-1.49(m,3H),1.28(m,1H),0.66(m,2H);MS(+CI):对于C₈H₁₆BN₀5m/z:预期值217.1;实验值417.1(2M+H-H₂O)⁺,399.3(2M+H-2H₂O)⁺,217.7(M+H)⁺,200.0(M+H-2H₂O)⁺。

[0234] 实例5:3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢呋喃-3-甲酸的制备



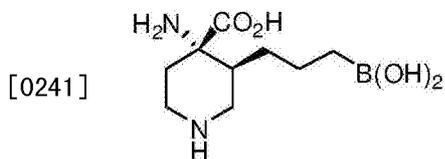
[0236] 以与实例3中所述类似的方式来制备3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢噻吩-3-甲酸,但是使用3-(烯丙基硫基)丙酸代替实例3的步骤1中的3-(丙烯-3-基氧基)丙酸。分离到作为非对映异构体的不能分开的(约1:1)混合物的白色固体状标题化合物(51mg);¹H NMR(D₂O,300MHz)δ3.91(m,0.5H),3.70(m,0.5H),3.05(m,1H),2.80(m,1H),2.50(m,1H),2.38(m,1H),1.52(m,1H),1.16-1.42(m,3H),0.64(m,2H);MS(+CI):对于C₈H₁₆BN₂O₄S m/z:预期值233.1;实验值234.0(M+H)⁺,216.1(M+H-H₂O)⁺。

[0237] 实例6:(3R,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸的制备



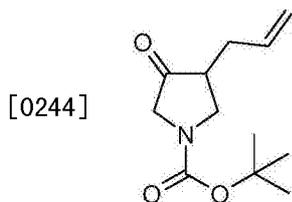
[0239] 以与实例1中所述类似的方式来制备(3R,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸,但是使用4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯代替实例1的步骤1中的2-氧代环戊烷甲酸甲基酯。对反应混合物的分析表明存在三种异构体产物。¹H NMR(DMSO,300MHz)δ3.40-3.17(m,3H),3.04(t,J=12.9Hz,1H),2.22-2.18(m,1H),2.01-1.68(m,2H),1.45-0.83(m,4H),0.75-0.40(m,2H);MS(+CI):对于C₉H₁₉BN₂O₄m/z:预期值230.1;实验值231.0(M+H)⁺。

[0240] 实例7:(3S,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸的制备



[0242] 以与实例1中所述类似的方式来制备(3S,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸,但是使用4-氧代哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯代替实例1的步骤1中的2-氧代环戊烷甲酸甲基酯。对反应混合物的分析表明存在三种异构体产物。¹H NMR(DMSO,300MHz)δ3.40-3.20(m,2H),2.90-2.61(m,2H),2.28-2.19(m,2H),2.01-1.91(m,1H),1.27-0.95(m,4H),0.75-0.40(m,2H);MS(+CI):对于C₉H₁₉BN₂O₄m/z:预期值230.1;实验值231.0(M+H)⁺。

[0243] 实例8:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0245] 步骤1,方法A:3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0246] 将在氮气中的N-boc-甘氨酸烯丙基酯(6.46g,30mmol)存于无水四氢呋喃(60mL)中的经冰冷却(3°C)的经搅拌溶液用1N双(三甲基硅烷基)胺化锂/四氢呋喃(33mL,33mmol)

以一定速率处理,以保持反应锅的温度低于 10°C ,随后在 3°C 下搅拌15min并冷却(-40°C)。逐滴添加丙烯酸烯丙基酯(4.45mL,35mmol)存于无水四氢呋喃(25mL)中的溶液,并使混合物达到室温,搅拌1h,并回流2h。将混合物冷却到室温,用冰乙酸(2.5mL)骤冷,并浓缩。将残留油状物溶解在二氯甲烷(300mL)中,且溶液用水和饱和碳酸氢钠(各150mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中并加载到硅胶柱(350mL体积)上,并用55:30:15庚烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,获得无色油状4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸3-烯丙基酯1-叔丁基酯(5.07g,63%)。NMR(CDCl_3): δ 5.85-6.00(m,1H),5.20-5.40(m,2H),4.60-4.75(m,2H),4.20(m,1H),3.95-4.10(m,1H),3.87(d, $J=6.5\text{Hz}$,1H),3.62(t, $J=8\text{Hz}$,1H),1.48(s,9H)。MS($m+1$):270.4;MS($m-\text{bu}+1$):214.2。

[0247] 将此化合物(4.12g,15.3mmol)溶解在无水四氢呋喃(25mL)中,并在氮气中添加到 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.36g,0.31mmol)存于无水四氢呋喃(40mL)中的经搅拌溶液中,搅拌4h,并浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中并加载到硅胶柱(350mL体积)上,并用60:35:5庚烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,获得极浅黄色油状3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.16g,60%)。NMR(CDCl_3): δ 5.65-5.80(m,1H),5.05-5.15(m,2H),4.02(m,1H),3.89(br d, $J=20\text{Hz}$,1H),3.67(br d, $J=20\text{Hz}$,1H),3.31(dd, $J_1=11\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$,1H),2.60-2.70(m,1H),2.50-2.60(m,1H),2.10-2.30(m,1H),1.48(s,9H)。MS($m+1$):226.1;MS($m-\text{bu}+1$):170.1。

[0248] 步骤1,方法B:3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0249] 将4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(48.65g,0.20mol)、烯丙醇(300mL)和二丁基氧化锡(5.0g,20mmol)存于无水甲苯(800mL)中的溶液在迪安-斯达克捕集器下回流20h,其中经前6小时逐份移除溶剂(总共200mL),随后在前6小时结束时添加更多烯丙醇(75mL)。将反应混合物浓缩,溶解在最少量的二氯甲烷中,并加载到硅胶柱(700mL体积)上,并用二氯甲烷、10%、随后15%、随后20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,获得浅粉色油状4-氧代吡咯烷-1,3-二甲酸3-烯丙基酯1-叔丁基酯(48.6g,90%)(NMR和MS如上文)。将此化合物(48.47g,0.18mol)溶解在无水四氢呋喃(200mL)中,并在氮气中添加到 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.16g,3.6mmol)存于无水四氢呋喃(400mL)中的经搅拌溶液中,搅拌4h,并浓缩。将残留物溶解在庚烷中并加载到硅胶柱(1000mL体积)上,并用60:35:5庚烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,获得浅黄色油状3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(27.93,69%)(NMR和MS如上文)。

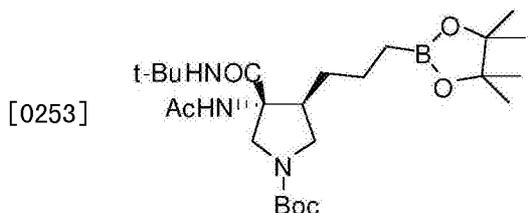
[0250]



[0251] 步骤2:(3R,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

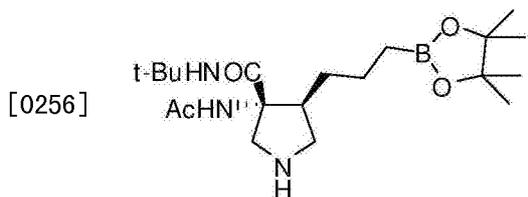
[0252] 将在氮气中的3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(13.23g,58.7mmol)和乙酸铵(11.95g,155mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(25mL)中的经搅拌混合物用叔丁基异脒(12.25mL,106mmol)处理,随后在室温下搅拌4天并浓缩。将残留物分配在水(100mL)与二氯甲烷(200mL)之间,且水性层用二氯甲烷($2 \times 75\text{mL}$)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化

钠水溶液(各100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩成灰白色固体。将其用乙酸乙酯(每次150mL)重结晶两次,获得一部分白色固体状标题产物(8.36g)。将合并的母液浓缩,溶解在最少量的二氯甲烷中,并加载到硅胶柱(650mL体积)上。将其用60%、随后70%、随后90%乙酸乙酯/庚烷洗脱,获得额外的产物(3.84g)。(3R,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯的总产率是12.22g(57%),其作为白色固体。NMR(CDCl_3) δ 6.30-6.70(m,2H),5.60-5.75(m,1H),4.95-5.10(m,2H),3.94(d,J=11.5Hz,1H),3.75(d,J=11.5Hz,1H),3.60(m,1H),3.00-3.20(m,2H),2.20-2.30(m,1H),2.00(s,3H),1.80-1.90(m,1H),1.44(s,9H),1.33(s,9H)。MS(m+1):368.3;MS(m-bu+1):312.1;MS(m-boc+1):268.3。



[0254] 步骤3:(3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

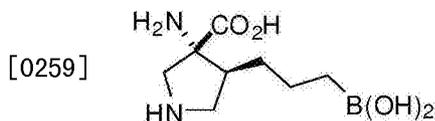
[0255] 将在氮气中的(3R,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(5.51g,15mmol)存于无水二氯甲烷(80mL)中的经搅拌溶液用氯-1,5-环辛二烯铱二聚体(0.252g,0.375mmol)和1,2-双(二苯基膦基)乙烷(0.299g,0.75mmol)处理,搅拌30min,并冷却(-20°C)。逐滴添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(3.30mL,22.5mmol),并将溶液置于冰浴中,并使其达到室温,过夜(18h)。将混合物用水(75mL)骤冷,搅拌15min,并用乙酸乙酯(400mL,随后 $2 \times 100\text{mL}$)萃取。合并的有机溶液用饱和氯化钠水溶液(150mL)洗涤,干燥(MgSO_4),并浓缩。将固体从乙腈重结晶(2份批料),获得白色固体状(3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(6.13g,82%)。NMR(CDCl_3) δ 6.40-6.60(m,1H),6.23(s,1H),3.95-4.05(m,1H),3.65-3.75(m,2H),2.90-3.20(m,2H),2.00(s,3H),1.45(s,9H),1.30-1.45(m,4H),1.33(s,9H),1.22(s,12H),0.70-0.80(m,2H)。MS(m+1):496.4。



[0257] 步骤4:(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0258] 向250mL3颈圆底烧瓶中装入(3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(4.95g,10mmol)和4N HCl/二噁烷(50mL)。搅拌3h之后,将溶液用乙醚(125mL)稀释,搅拌若干分钟,过滤,并用乙醚冲洗固体,收集,并在真空中干燥,获得标题化合物的HCl盐。将其溶解在水(30mL)中并用氢氧化钠(0.5g,12.5mmol)处理。用足够的碳酸钾处理水溶液以使游离碱产物不可溶。用二氯甲烷(75mL,随后 $3 \times 50\text{mL}$)萃取混合物,且合并的有机溶液用饱和氯化钠

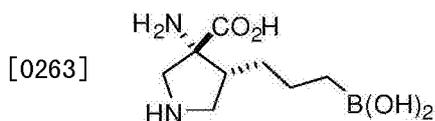
水溶液(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩,获得白色固体状(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(3.40g, 86%)。NMR(CDCl_3) δ 8.26(br s, 1H), 7.25(s, 1H), 3.86(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.53(t, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.20(d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 2.98(m, 1H), 2.74(dd, $J_1=10\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.02(s, 3H), 1.50(m, 1H), 1.33(s, 9H), 1.20-1.40(m, 3H), 1.22(s, 12H), 0.70-0.80(m, 2H)。MS($m+1$):396.0。



[0260] 步骤5:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸

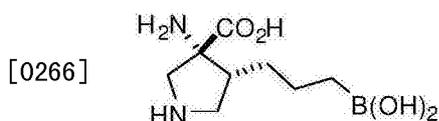
[0261] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(198mg, 0.5mmol)存于耐压瓶中的2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中的溶液在60°C下搅拌2h,随后盖上盖子并在130°C下搅拌18h,冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释,随后用二氯甲烷(20mL)萃取并浓缩。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在水(40mL)中,并用DOWEX®550A-OH树脂(3g)处理,所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min,随后过滤,且树脂相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤。随后将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤,并浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在1.5-2.0mL水中并经历如下的HPLC梯度纯化:0-25%B,其中A=0.1%三氟乙酸/水且B=0.1%三氟乙酸/乙腈。浓缩合适的流份,用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩,用水(10mL)处理三次并浓缩,随后溶解在水(10mL)中,冷冻并冻干过夜,获得浅琥珀色玻璃状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(114mg, 79%)。NMR(D_2O) δ 3.90(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.71(dd, $J_1=11.5\text{Hz}$, $J_2=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.46(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3.21(t, $J=12\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.65(m, 1H), 1.5-1.65(m, 1H), 1.10-1.40(m, 3H), 0.60-0.75(m, 2H)。MS($m+1$):217.3;MS($m-\text{H}_2\text{O}+1$):199.1。

[0262] 实例9:(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸



[0264] 以与实例8中所述类似的方式制备(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用来自步骤2的(3R,4R)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(次要异构体)。MS(+Cl):对于 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_4\text{m/z}$:预期值216.1;实验值217.3($\text{M}+\text{H}$)⁺, 199.1($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺。

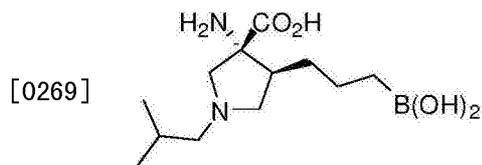
[0265] 实例10:(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸



[0267] 以与实例8中所述类似的方式制备(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用2-烯丙基3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯代替步骤2中的3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。MS(+Cl):对于 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_4\text{m/z}$:预期值216.1;实验值217.3($\text{M}+\text{H}$)⁺。

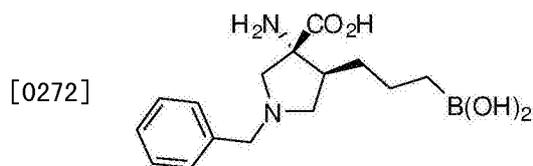
)⁺, 199.1(M-H₂O+H)⁺。

[0268] 实例11:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-异丁基吡咯烷-3-甲酸的制备



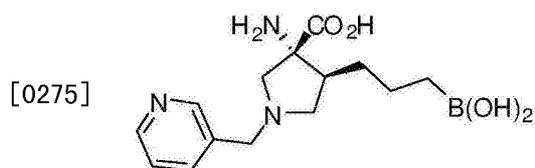
[0270] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和异丁醛(0.060mL,0.65mmol)处理,搅拌2.5h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色半固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-异丁基吡咯烷-3-甲酸(44mg,26%)。NMR(D₂O)δ3.90(m,1H),3.50(m,1H),2.90-3.20(m,4H),2.50(m,1H),1.90(m,1H),1.50(m,1H),0.80-1.30(m,9H),0.65(m,2H)。MS(m+1):273.2;MS(m-H₂O+1):255.2;MS(m-2H₂O+1):237.2。

[0271] 实例12:(3R,4S)-3-氨基-1-苯甲基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0273] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(166mg,0.42mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(2g)和苯甲醛(69mg,0.65mmol)处理,搅拌2.5h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色半固体状(3R,4S)-3-氨基-1-苯甲基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(70mg,44%)。NMR(d₆-DMSO)δ7.62(br s,2H),7.44(br s,3H),4.30-4.60(m,2H),3.60-3.90(m,2H),3.35-3.50(m,2H),2.85(m,1H),2.50(m,1H),1.20-1.80(m,3H),0.60-0.80(m,2H)。MS(m+1):307.3;MS(m-H₂O+1):289.2。

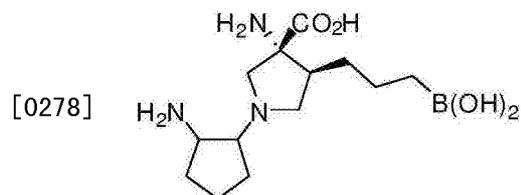
[0274] 实例13:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0276] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(175mg,0.443mmol)存于无水1,2-二氯

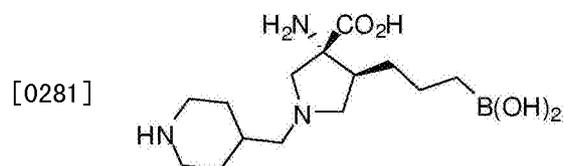
乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和吡啶-3-甲醛(75mg, 0.70mmol)处理, 搅拌2h, 随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg, 1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理, 并搅拌20h。添加碳酸钠水溶液(10%, 5mL), 并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL, 随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离, 获得白色半固体状(3R, 4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(115mg, 68%)。NMR (d₆-DMSO) δ8.90(m, 1H), 8.74(m, 1H), 8.00(m, 1H), 7.12(m, 1H), 4.55-4.85(m, 2H), 3.10-4.00(m, 3H), 2.70-3.00(m, 1H), 1.70(m, 2H), 0.90-1.50(m, 3H), 0.55-0.70(m, 2H)。MS(m+1): 308.4; MS(m-H₂O+1): 290.4。

[0277] 实例14: (3R, 4S)-3-氨基-1-(2-氨基环戊基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0279] 将(3R, 4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8, 步骤4)(198mg, 0.5mmol)和2-(N-BOC-氨基)环戊烷-1-酮(0.199g, 1.0mmol)存于无水1, 2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg, 0.5mmol)处理, 在40°C下搅拌1.5h, 随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg, 1.3mmol)处理, 并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%, 5mL), 并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL, 随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离, 获得白色粉末状(3R, 4S)-3-氨基-1-(2-氨基环戊基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(116mg, 57%)。NMR (D₂O) δ3.85-4.05(m, 4H), 3.77(d, J=12.5Hz, 1H), 3.42(dt, J₁=11.5Hz, J₂=4Hz, 1H), 2.50-2.65(m, 1H), 2.10-2.35(m, 2H), 1.75-1.95(m, 4H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.15-1.40(m, 3H), 0.63-0.73(m, 2H)。MS(m+1): 300.0; MS(m-H₂O+1): 281.9。

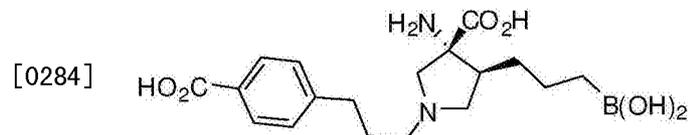
[0280] 实例15: (3R, 4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0282] 将(3R, 4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8, 步骤4)(198mg, 0.5mmol)存于无水1, 2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和N-boc-哌啶-4-甲醛(149mg, 0.7mmol)处理, 搅拌2h, 随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg, 1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理, 并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%, 5mL), 并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL, 随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并浓缩。脱去

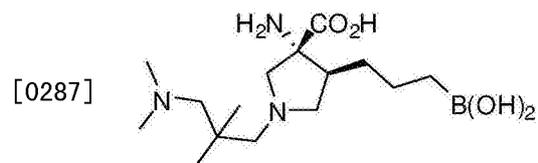
粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得颗粒状琥珀色固体(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(66mg,31%)。NMR(D₂O)δ3.70-4.00(m,2H),3.30-3.45(m,4H),3.25(d,J=7Hz,2H),2.92(br t,J=13Hz,2H),2.50-2.65(m,1H),2.00-2.15(m,1H),1.85-2.00(m,2H),1.50-1.65(m,1H),1.35-1.50(m,2H),1.15-1.35(m,3H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m-H₂O+1):296.3;MS(m-2H₂O+1):278.1。

[0283] 实例16:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-羧基苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



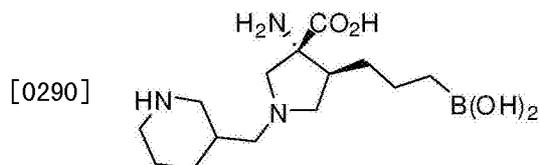
[0285] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和3-(4-(三氟甲基)苯基)丙醛(142mg,0.7mmol)处理,搅拌2h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得一大堆白色粉末状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-羧基苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸(12mg,5%)。NMR(D₂O)δ7.86(d,J=8Hz,2H),7.29(d,J=8Hz,2H),3.70-4.00(m,2H),3.50(m,1H),3.10-3.30(m,3H),2.70(t,J=7.5Hz,2H),2.40-2.60(m,1H),2.00(m,2H),1.55(m,1H),1.10-1.35(m,3H),0.65(m,2H)。MS(m-H₂O+1):361.0;MS(m-2H₂O+1):343.0。

[0286] 实例17:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



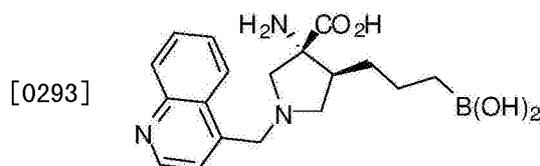
[0288] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙醛(91mg,0.7mmol)处理,搅拌2h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色颗粒状固体(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基)吡咯烷-3-甲酸(36mg,16%)。NMR(D₂O)δ3.80-4.00(m,2H),3.35-3.50(m,3H),3.20(s,2H),2.89(s,6H),2.50-2.65(m,1H),1.50-1.65(m,1H),1.25-1.35(m,2H),1.21(s,6H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m-H₂O+1):312.0;MS(m-2H₂O+1):294.4。

[0289] 实例18:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0291] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和N-boc-哌啶-3-甲醛(149mg,0.7mmol)处理,搅拌2h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得颗粒状浅琥珀色固体(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(62mg,29%)。NMR(D₂O)δ3.70-4.00(m,2H),3.20-3.45(m,5H),2.65-2.90(m,2H),2.50-2.65(m,2H),2.15-2.30(m,1H),1.75-2.00(m,2H),1.50-1.75(m,2H),1.10-1.40(m,4H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m-H₂O+1):296.3;MS(m-2H₂O+1):278.1。

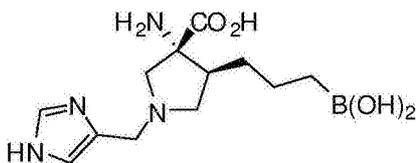
[0292] 实例19:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0294] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和喹啉-4-甲醛(110mg,0.7mmol)处理,搅拌2h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(49mg,23%)。NMR(D₂O)δ9.12(d,J=5.5Hz,1H),8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.23(d,J=8.5Hz,1H),8.10-8.20(m,2H),8.00(t,J=8.5Hz,1H),5.30(m,2H),4.06(d,J=12.5Hz,1H),3.83(m,2H),3.51(t,J=11.5Hz,1H),2.50-2.70(m,1H),1.60(m,1H),1.15-1.30(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m-H₂O+1):340.3;MS(m-2H₂O+1):322.1。

[0295] 实例20:(3R,4S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备

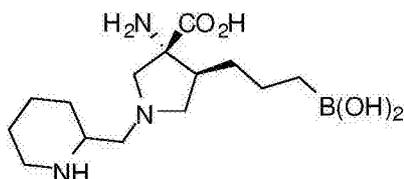
[0296]



[0297] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和咪唑-4-甲醛(110mg,0.7mmol)处理,搅拌2h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌16h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅黄色颗粒状固体(3R,4S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(38mg,21%)。NMR(D₂O)8.74(s,1H),7.71(s,1H),4.60-4.80(m,2H),3.96(d,J=12.5Hz,1H),3.80(dd,J₁=11Hz,J₂=8Hz,1H),3.71(d,J=12.5Hz,1H),3.40(t,J=11.5Hz,1H),2.50-2.65(m,1H),1.50-1.65(m,1H),1.15-1.35(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m-H₂O+1):279.0;MS(m-2H₂O+1):261.3。

[0298] 实例21:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备

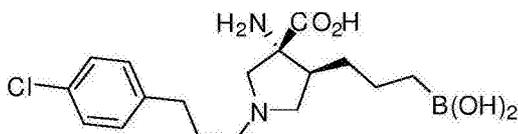
[0299]



[0300] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和cbz-哌啶-2-甲醛(173mg,0.7mmol)处理,搅拌3h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(156mg,74%)。NMR(D₂O)3.85-4.05(m,2H),3.76(d,J=12.5Hz,1H),3.50-3.65(m,3H),3.39(m,2H),2.95(dt,J₁=12.5Hz,J₂=3Hz,1H),2.55-2.70(m,1H),2.00(m,1H),1.80(m,2H),1.45-1.65(m,4H),1.15-1.35(m,3H),0.65-0.72(m,2H)。MS(m+1):314.1;MS(m-H₂O+1):296.2。

[0301] 实例22:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-氯苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备

[0302]



[0303] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环

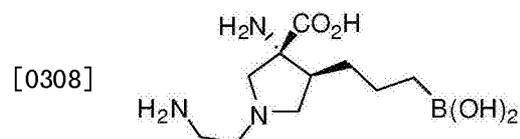
戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和3-(4-氯苯基)丙醛(118mg,0.7mmol)处理,搅拌2.5h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色粉末状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-氯苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸(84.3mg,38%)。NMR(D₂O)7.25(d,J=8Hz,2H),7.13(d,J=8Hz,2H),3.75-4.10(m,2H),3.40-3.60(m,1H),3.10-3.30(m,3H),2.60(t,J=7Hz,2H),2.40-2.55(m,1H),1.85-2.00(m,2H),1.50-1.65(m,1H),1.10-1.40(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):369.1;MS(m-H₂O+1):351.2。

[0304] 实例23:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(7H-嘌呤-6-基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0306] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水2-丙醇(5mL)中的经搅拌溶液用6-氯嘌呤(92mg,0.6mmol)和二异丙基乙基胺(0.174mL,1.0mmol)处理,加热到80℃,保持18h,随后用二氯甲烷(20mL)稀释。经由硅藻土[®]过滤混合物,并浓缩滤液。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(7H-嘌呤-6-基)吡咯烷-3-甲酸(41mg,20%)。NMR(D₂O)δ8.20-8.45(m,2H),4.20-4.60(m,2H),3.50-4.00(m,2H),2.60-2.80(m,2H),1.65(m,1H),1.20-1.55(m,3H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m+1):335.2;MS(m-H₂O+1):317.1。

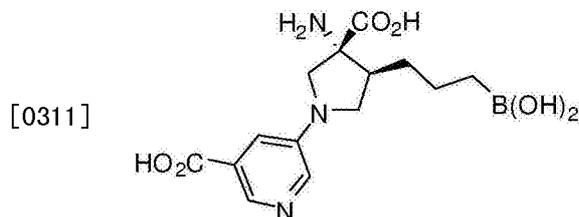
[0307] 实例24:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基乙基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0309] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和N-boc氨基乙醛(111mg,0.7mmol)处理,搅拌3h,随后用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)和冰乙酸(2滴)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得黄色固体状(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基乙基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(64mg,35%)。NMR(D₂O)δ

3.60-4.00(m,4H),3.15-3.50(m,4H),2.60(m,1H),1.40-1.65(m,1H),1.10-1.35(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):260.2;MS(m-H₂O+1):242.3。

[0310] 实例25:5-((3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-3-羧基吡咯烷-1-基)烟碱酸的制备



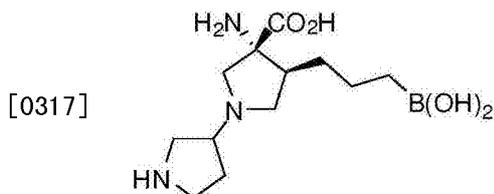
[0312] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和5-溴烟碱酸乙基酯(138mg,0.60mmol)存于无水甲苯(2.5mL)中的经搅拌溶液在氮气中脱气15min,随后用二乙酸铯(14mg,0.06mmol)、外消旋-binap(75mg,0.12mmol)和碳酸铯(0.65g,2mmol)处理。将混合物加热到80℃,保持18h,冷却到室温,用二氯甲烷(20mL)稀释,经由硅藻土[®]过滤并浓缩滤液。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得黄色固体状5-((3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-3-羧基吡咯烷-1-基)烟碱酸(82mg,40%)。NMR(D₂O)δ8.37(s,1H),8.00(s,2H),3.99(d,J=11Hz,1H),3.88(t,J=10Hz,1H),3.68(d,J=11Hz,1H),3.26(t,J=10Hz,1H),2.60-2.75(m,1H),1.60(m,1H),1.20-1.50(m,3H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m+1):338.2;MS(m-H₂O+1):320.1。

[0313] 实例26:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0315] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-CBZ-哌啶-4-酮(0.233g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40℃下搅拌2.5h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(265mg,1.25mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-甲酸(146mg,71%)。NMR(D₂O)δ4.02(d,J=13Hz,1H),3.90(m,1H),3.77(m,1H),3.45-3.65(m,3H),3.36(m,1H),3.00(m,2H),2.50-2.60(m,1H),2.30-2.40(m,2H),1.75-1.95(m,2H),1.55-1.65(m,1H),1.15-1.40(m,3H),0.62-0.70(m,2H)。MS(m+1):300.0;MS(m-H₂O+1):282.2。

[0316] 实例27:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1,3'-双吡咯烷-3-甲酸的制备



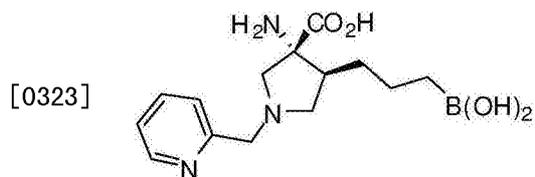
[0318] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-BOC-吡咯烷-3-酮(0.185g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40℃下搅拌2.5h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg,1.3mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1,3'-双吡咯烷-3-甲酸(160mg,81%)。NMR(D₂O)δ4.25-4.35(m,1H),4.00(dd,J₁=12Hz,J₂=5Hz,1H),3.70-3.95(m,3H),3.25-3.60(m,4H),2.45-2.65(m,2H),2.15-2.25(m,1H),1.50-1.65(m,1H),1.15-1.35(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):286.1;MS(m-H₂O+1):268.3。

[0319] 实例28:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸的制备



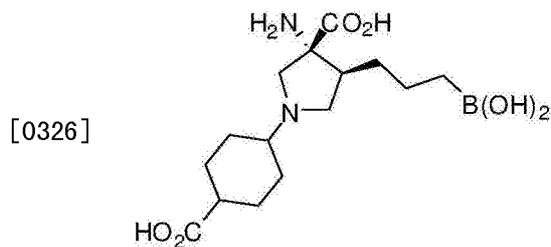
[0321] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-BOC-哌啶-3-酮(0.199g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40℃下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg,1.3mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸(138mg,68%)。NMR(D₂O)δ3.80-4.10(m,2H),3.60-3.80(m,2H),3.30-3.50(m,2H),3.00-3.15(m,1H),2.80-2.95(m,1H),2.45-2.60(m,1H),2.30(m,1H),1.95-2.10(m,1H),1.50-1.85(m,4H),1.10-1.40(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):300.1;MS(m-H₂O+1):282.1。

[0322] 实例29:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0324] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和吡啶-2-甲醛(0.199g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40℃下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg,1.3mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(141mg,74%)。NMR(D₂O)δ8.63(m,1H),8.20(m,1H),7.65-7.85(m,2H),4.50-4.65(m,2H),3.86(d,J=12.5Hz,1H),3.70(m,2H),3.22(t,J=11Hz,1H),2.55(m,1H),1.55(m,1H),1.15-1.35(m,3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):308.0;MS(m-H₂O+1):290.2。

[0325] 实例30:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-羧基环己基)吡咯烷-3-甲酸的制备



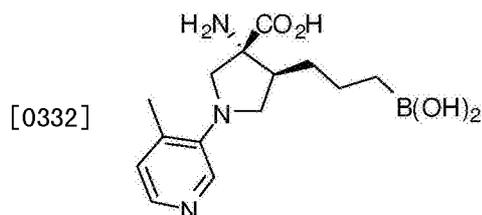
[0327] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和4-乙酯基环己酮(0.170g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40℃下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg,1.3mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-羧基环己基)吡咯烷-3-甲酸(135mg,65%)。NMR(D₂O)δ3.97(dd,J₁=13Hz,J₂=7Hz,1H),3.75-3.90(m,2H),3.15-3.35(m,2H),2.20-2.70(m,2H),1.90-2.20(m,4H),1.50-1.65(m,3H),1.15-1.45(m,5H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):343.1;MS(m-H₂O+1):325.0。

[0328] 实例31:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0330] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和1-甲基咪唑-2-甲醛(83mg,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在室温下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅黄色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸(140mg,67%)。NMR(D₂O)δ7.37(s,2H),4.35-4.50(m,2H),3.80(s,3H),3.40-3.60(m,3H),2.75-2.85(m,1H),2.43(m,1H),1.48(s,1H),1.15-1.30(3H),0.60-0.70(m,2H)。MS(m+1):311.0;MS(m-H₂O+1):293.1。

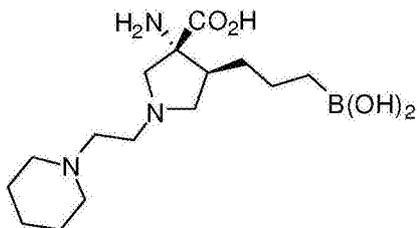
[0331] 实例32:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0333] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和3-溴-4-甲基吡啶(0.258g,1.5mmol)存于无水甲苯(5mL)中的经搅拌溶液在氮气中脱气15min,随后用Pd₂dba₃(46mg,0.05mmol)、外消旋-binap(50mg,0.075mmol)和叔丁醇钠(0.18g,1.87mmol)处理。将混合物加热到70℃,保持18h,冷却到室温,用二氯甲烷(20mL)稀释,经由硅藻土[®]过滤并浓缩滤液。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得浅琥珀色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-3-甲酸(22mg,12%)。NMR(D₂O)δ7.99(d,J=6Hz,1H),7.95(s,1H),7.57(d,J=6Hz,1H),3.80(d,J=5Hz,2H),3.72(t,J=9.5Hz,1H),3.25(t,J=9.5Hz,1H),2.49(s,3H),2.40-2.60(m,1H),1.50-1.60(m,1H),1.20-1.45(m,3H),0.65-0.75(m,2H)。MS(m-H₂O+1):290.0;MS(m-2H₂O+1):271.9。

[0334] 实例33:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸的制备

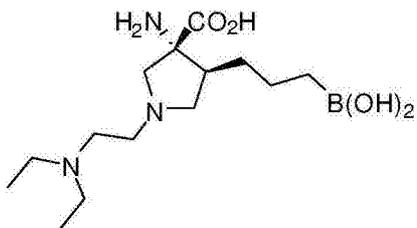
[0335]



[0336] 将在氮气中的N-(2-羟基乙基)哌啶(90.5mg, 0.70mmol)和二异丙基乙基胺(0.30mL, 1.7mmol)存于无水乙腈(12mL)中的经冷却(0°C)溶液用甲磺酰氯(80.2mg, 0.70mmol)处理, 搅拌2h, 并用(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8, 步骤4)(198mg, 0.5mmol)处理, 并加热到60°C, 保持15h。浓缩反应混合物, 脱去保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离, 获得玻璃状无色固体(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸(140mg, 64%)。NMR(D₂O)δ3.85-4.05(m, 2H), 3.65-3.80(m, 3H), 3.35-3.55(m, 5H), 2.85-3.00(m, 2H), 2.60(m, 1H), 1.80-1.95(m, 2H), 1.55-1.75(m, 4H), 1.10-1.50(m, 4H), 0.63-0.73(m, 2H)。MS(m+1): 328.3; MS(m-H₂O+1): 310.0。

[0337] 实例34: (3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(二乙基氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸的制备

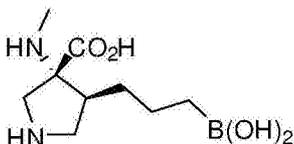
[0338]



[0339] 将在氮气中的N,N-二乙基乙醇胺(82mg, 0.70mmol)和二异丙基乙基胺(0.30mL, 1.7mmol)存于无水乙腈(12mL)中的经冷却(0°C)溶液用甲磺酰氯(80.2mg, 0.70mmol)处理, 搅拌2.5h, 并用(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8, 步骤4)(198mg, 0.5mmol)处理, 并加热到60°C, 保持15h。浓缩反应混合物, 脱去保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离, 获得白色泡沫状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(二乙基氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸(120mg, 57%)。NMR(D₂O)δ3.97(d, J=12.5Hz, 1H), 3.87(m, 1H), 3.65-3.80(m, 3H), 3.35-3.55(m, 3H), 3.19(q, J=7.5Hz, 4H), 2.55-2.65(m, 1H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.20(t, J=7.5Hz, 6H), 1.15-1.35(m, 3H), 0.63-0.73(m, 2H)。MS(m-H₂O+1): 298.3; MS(m-2H₂O+1): 280.1。

[0340] 实例35: (3R,4S)-4-(3-二羟硼基丙基)-3-(甲基氨基)吡咯烷-3-甲酸的制备

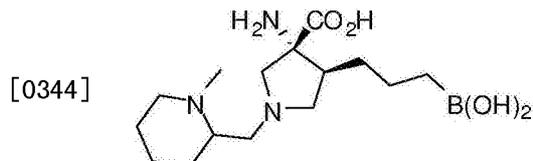
[0341]



[0342] 以与实例8中所述类似的方式来制备(3R,4S)-4-(3-二羟硼基丙基)-3-(甲基氨基)吡咯烷-3-甲酸, 但是使用甲基胺和乙酸代替步骤2中的乙酰胺。C₉H₁₉BN₂O₄的LC-MS ESI⁻ MS实验值为m/z 230.1: (m+1): 231.1; MS(m-H₂O+1): 213.1。

[0343] 实例36: (3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)吡

咯烷-3-甲酸的制备



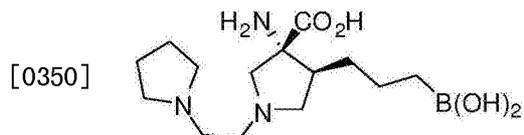
[0345] 将在氮气中的1-甲基哌啶-2-甲醇(97mg,0.75mmol)和二异丙基乙基胺(0.31mL,1.75mmol)存于无水乙腈(12mL)中的经冷却(0℃)溶液用甲磺酰氯(86mg,0.75mmol)处理,搅拌3h,并用(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)处理,并加热到60℃,保持15h。浓缩反应混合物,脱去保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色泡沫状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸(121mg,55%)。NMR(D₂O)δ3.60-4.00(m,4H),3.15-3.55(m,3H),2.90(m,2H),2.67(s,3H),2.50-2.80(m,2H),2.00-2.30(m,1H),1.45-1.95(m,5H),1.10-1.40(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):328.1;MS(m-H₂O+1):310.1。

[0346] 实例37:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0348] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-BOC-哌啶-2-甲醛(0.15g,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在室温下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色泡沫状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸(144mg,70%)。NMR(D₂O)δ3.85-4.05(m,3H),3.60-3.80(m,3H),3.40(m,1H),3.30(m,2H),2.55-2.70(m,1H),2.20-2.35(m,1H),1.85-2.10(m,2H),1.75(m,1H),1.60(m,1H),1.15-1.40(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):300.1;MS(m-H₂O+1):282.1。

[0349] 实例38:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0351] 将在氮气中的N-(2-羟基乙基)吡咯烷(92mg,0.80mmol)和二异丙基乙基胺(0.32mL,1.8mmol)存于无水乙腈(12mL)中的经冷却(0℃)溶液用甲磺酰氯(92mg,0.80mmol)处理,搅拌3h,并用(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)处

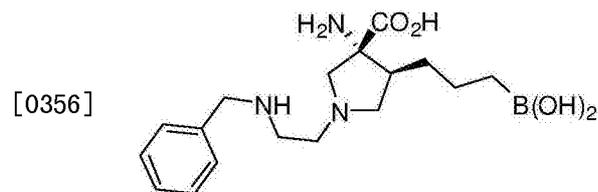
理,并加热到60℃,保持15h。浓缩反应混合物,脱去保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色泡沫状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡咯烷-3-甲酸(127mg,60%)。NMR(D₂O)δ3.80-4.00(m,2H),3.50-3.80(m,4H),3.40(t,J=11Hz,1H),3.05(m,2H),2.55-2.75(m,4H),2.05(m,2H),1.90(m,2H),1.60(m,1H),1.10-1.40(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):314.0;MS(m-H₂O+1):296.2。

[0352] 实例39:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0354] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-BOC-四氢异喹啉-3-甲醛(0.196g,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在室温下搅拌3h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸(146mg,62%)。NMR(D₂O)δ7.10-7.30(m,4H),4.39(br s,2H),3.85-4.10(m,3H),3.60-3.80(m,3H),3.20-3.50(m,2H),2.90-3.10(m,1H),2.62(m,1H),1.60(m,1H),1.15-1.30(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):362.4;MS(m-H₂O+1):344.0。

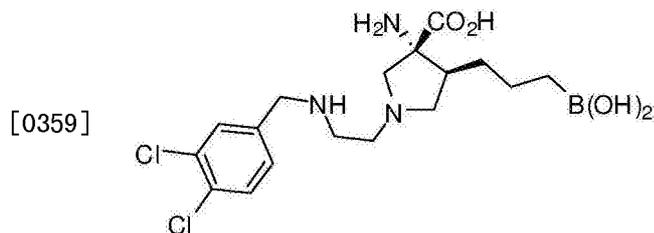
[0355] 实例40:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苯甲基氨基)乙基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0357] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-苯甲基-N-BOC-氨基乙醛(0.187g,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液在室温下搅拌30min,随后用冰浴冷却,并用三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理并在室温下搅拌3h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色固体状(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苯甲基氨基)乙基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(112mg,49%)。NMR(D₂O)δ7.30-7.45(m,5H),4.21(s,2H),3.94(d,1H,J=12Hz,1H),3.84(t,J=9.5Hz,1H),3.60-3.75(m,3H),3.30-3.50(m,3H),2.50-2.65(m,1H),1.50-1.65(m,1H),

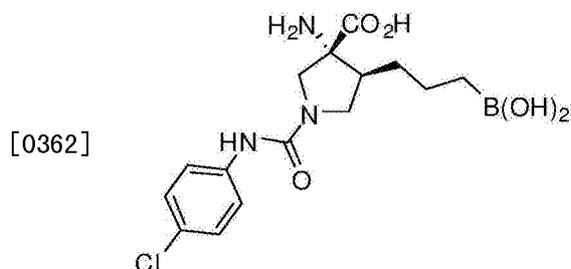
1.10-1.35(m,3H),0.63-0.73(m,2H)。MS(m+1):350.4;MS(m-H₂O+1):332.1。

[0358] 实例41:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(3,4-二氯苯甲基氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



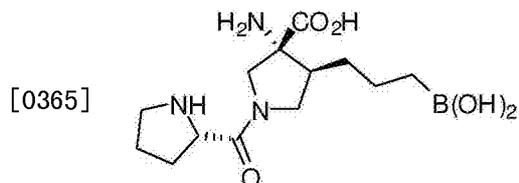
[0360] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和N-(3,4-二氯苯甲基)-N-BOC-氨基乙醛(0.240g,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液在室温下搅拌30min,随后用冰浴冷却,并用三乙氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理并在室温下搅拌3h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色固体状(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(3,4-二氯苯甲基氨基)乙基)吡咯烷-3-甲酸(111mg,42%)。NMR(D₂O)δ7.50-7.60(m,2H),7.28(dd,J₁=8.5Hz,J₂=2Hz,1H),4.20(s,2H),3.94(d,J=12Hz,1H),3.84(dd,J₁=11.5Hz,J₂=8Hz,1H),3.60-3.75(m,3H),3.30-3.45(m,3H),2.50-2.65(m,1H),1.50-1.65(m,1H),1.10-1.35(m,3H),0.62-0.72(m,2H)。MS(m+1):417.9;MS(m-H₂O+1):400.3。

[0361] 实例42:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-氯苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0363] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-氯苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用1-氯-4-异氰酸基苯作为步骤4中的酰化剂。C₁₅H₂₁BClN₃O₅的LC-MS ESI MS实验值为m/z396.2:(m+1):397.1;MS(m-H₂O+1):379.0。

[0364] 实例43:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0366] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-((S)-吡咯烷-2-羰基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸作

为步骤4中的酰化剂。 $C_{13}H_{24}BN_3O_5$ 的LC-MS ESI-MS实验值为 m/z 313.2:($m+1$):314.1;MS($m-H_2O+1$):296.0。

[0367] 实例44:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环己基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



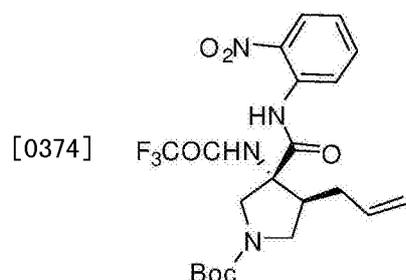
[0369] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.5mmol)和2-(N-BOC-氨基)环己烷-1-酮(0.213g,1.0mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液用无水硫酸钠(1g)和冰乙酸(30mg,0.5mmol)处理,在40°C下搅拌1h,随后冷却到室温并用三乙酰氧基硼氢化钠(276mg,1.3mmol)处理,并搅拌18h。添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得白色粉末状(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环己基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(156mg,74%)。NMR(D₂O)δ3.65-4.05(m,3H),3.05-3.60(m,3H),2.90-3.10(m,1H),1.95-2.10(m,2H),1.45-1.75(m,5H),1.15-1.40(m,5H),0.62-0.72(m,2H)。MS($m+1$):314.1;MS($m-H_2O+1$):296.1。

[0370] 实例45:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(4-氯苯基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



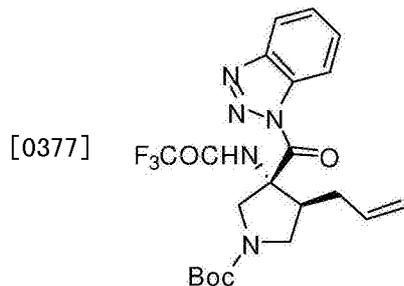
[0372] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(4-氯苯基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用2-(4-氯苯基)乙酸作为步骤4中的酰化剂。 $C_{16}H_{22}BClN_2O_5$ 的LC-MS ESI-MS实验值为 m/z 368.1:($m+1$):369.1;MS($m-H_2O+1$):352.1。

[0373] 实例46:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0375] 步骤1:4-烯丙基-3-[(2-硝基苯基)氨甲酰基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

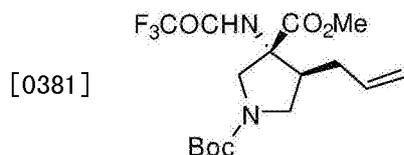
[0376] 在氮气中,将3-烯丙基-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(600mg, 2.66mmol)、三氟乙酸铵(698mg, 5.33mmol)和异氰化2-硝基苯基(690mg, 4.6mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(2.7mL)中的经搅拌混合物置于60°C的冰浴中并搅拌过夜。冷却到室温后,将混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,用水(3×20mL)洗涤,并用乙酸乙酯(20mL)再次萃取合并的水相。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(90g柱,存于二氯甲烷中的0-5%乙酸乙酯)进行纯化,得到琥珀色胶状4-烯丙基-3-[(2-硝基苯基)氨甲酰基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(665mg, 51%, 非对映异构体的3:2混合物)。C₂₁H₂₅F₃N₄O₆的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z 509.0(M+Na)。C₂₁H₂₅F₃N₄O₆的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z 485.1(M-H)。



[0378] 步骤2:4-烯丙基-3-(1H-苯并三唑-1-基羰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(反式,外消旋)

[0379] 将4-烯丙基-3-[(2-硝基苯基)氨甲酰基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.816g, 1.68mmol)存于甲醇(30mL)中的溶液用氯化铵(0.897g, 16.8mmol)和锌(2.19g, 33.5mmol)处理。在室温下搅拌40min之后,将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释并经由硅藻土垫过滤。用乙酸乙酯洗涤垫,并在减压下浓缩滤液。残留物用乙酸乙酯(25mL)和水(20mL)再次稀释,并分离各层。将有机相用水(10mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,并在高真空下干燥约2h,得到灰白色泡沫状4-烯丙基-3-[(2-氨基苯基)氨甲酰基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯中间体(760mg, 非对映异构体的3:2混合物),其未经进一步纯化即使用。

[0380] 在氮气中,将粗制中间体溶解在氯仿(30mL)中并用亚硝酸异戊酯(0.78mL, 5.6mmol)处理。将均质混合物在室温下搅拌3h,在减压下浓缩,并通过硅胶色谱(90g柱,存于二氯甲烷中的2.5-7%乙酸乙酯)进行纯化,得到灰白色泡沫状4-烯丙基-3-(1H-苯并三唑-1-基羰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(347mg, 44%, 95:5反式/顺式)。对于苯胺的中间体混合物(非对映异构体的混合物),C₂₁H₂₇F₃N₄O₄的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z 455.2(M-H)。对于苯并三唑(以所显示的非对映异构体分离),C₂₁H₂₄F₃N₅O₄的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z 490.0(M+Na)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.30(m, 1H), 8.17(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.60(m, 1H), 5.45(m, 1H), 4.90(m, 2H), 4.60-4.15(m, 2H), 3.95-3.60(m, 2H), 3.19(m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.53(s, 9H)(存在旋转异构体)。



[0382] 步骤3:(3R,4S)-4-烯丙基-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基

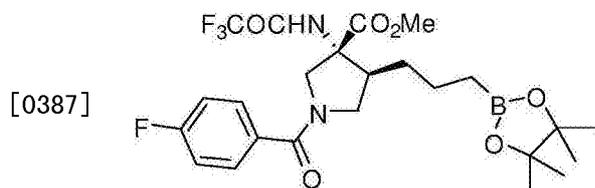
酯3-甲基酯(外消旋)

[0383] 将4-烯丙基-3-(1H-苯并三唑-1-基羰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(340mg, 0.727mmol, 95:5反式/顺式)存于二氯甲烷(6mL)和甲醇(3mL)中的溶液用Et₃N(0.0203mL, 0.145mmol)处理,并在室温下搅拌45min。在减压下浓缩混合物并通过硅胶色谱(40g柱, 2-5%乙酸乙酯/二氯甲烷)进行纯化,得到部分结晶形式的(3R, 4S)-4-烯丙基-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(外消旋)(208mg, 75%)。C₁₆H₂₃F₃N₂O₅的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z379.1(M-H)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz)δ7.20(m, 1H), 5.73(m, 1H), 5.13(m, 2H), 4.02(d, J=11.7Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.80(m, 2H), 3.25-2.85(m, 2H), 2.18-1.93(m, 2H), 1.49(s, 9H)(存在旋转异构体)。



[0385] 步骤4:(3R, 4S)-4-烯丙基-1-(4-氟苯甲酰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-3-甲酸甲基酯(外消旋)

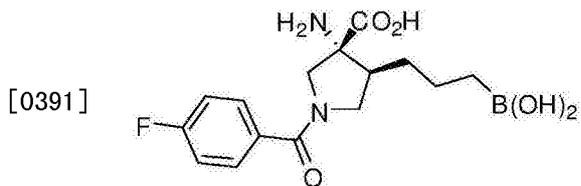
[0386] 在氮气中,将(3R, 4S)-4-烯丙基-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-甲基酯(步骤3, 0.207g, 0.544mmol)存于二氯甲烷(11mL)中的溶液用三氟乙酸(838uL, 10.9mmol)处理。搅拌2h后,将混合物浓缩并在高真空下干燥过夜,得到淡黄色泡沫状(3R, 4S)-4-烯丙基-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-3-甲酸甲基酯的三氟乙酸盐,其未经进一步纯化即使用。将在氮气中的此中间体存于无水二氯甲烷(11mL)中的经搅拌溶液用Et₃N(0.341mL, 2.45mmol)、随后4-氟苯甲酰氯(0.0979mL, 0.816mmol)处理。在室温下搅拌1.5h之后,将溶液用二氯甲烷(15mL)稀释,相继用水(10mL)、饱和NaHCO₃水溶液(10mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。所得有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩,并通过径向色谱(2000微米硅胶转子,存于己烷中的40-75%乙酸乙酯)进行纯化,得到淡黄色膜状(3R, 4S)-4-烯丙基-1-(4-氟苯甲酰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-吡咯烷-3-甲酸甲基酯(外消旋)(220mg, 100%)。R_f=0.33(存于己烷中的50%乙酸乙酯)。对于中间体吡咯烷三氟乙酸盐, C₁₁H₁₅F₃N₂O₃的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z281.1(M+H)。对于酰胺产物, C₁₈H₁₈F₄N₂O₄的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z401.1(M-H)。



[0388] 步骤5:(3R, 4S)-1-(4-氟苯甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-3-甲酸甲基酯(外消旋)

[0389] 以与实例1的步骤3中所述类似的方式来制备(3R, 4S)-1-(4-氟苯甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-3-甲酸甲基酯(外消旋),但是使用(3R, 4S)-4-烯丙基-1-(4-氟苯甲酰基)-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-3-甲酸甲基酯(外消旋)作为基质。C₂₄H₃₁BF₄N₂O₆的ESI⁺MS实验值为m/z531.2(M+H)。R_f=0.28(存于己烷中的50%乙酸乙酯)。

[0390] 步骤6:(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸盐(外消旋)



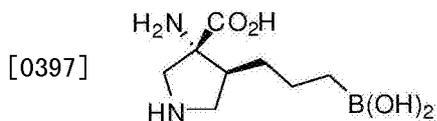
[0392] 向外消旋(3R,4S)-1-(4-氟苯甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]-3-[(三氟乙酰基)氨基]吡咯烷-3-甲酸甲基酯(200mg,0.377mmol)存于THF(4.2mL)和水(3.7mL)中的经搅拌溶液中通入氮气5min。添加氢氧化锂单水合物(33.2mg,0.792mmol),并向混合物中通入氮气10min并在氮气中在室温下搅拌4天,期间添加额外的氢氧化锂单水合物(39.6mg,0.943mmol)。将混合物用水(5mL)稀释并用3M HCl水溶液酸化到pH<1。用乙酸乙酯(2×20mL)和二氯甲烷(2×20mL)洗涤所得溶液。在减压下浓缩水相并通过反相HPLC进行纯化。集中产物流份,浓缩,再溶解在1M HCl水溶液中,浓缩并冻干,得到白色非晶型固体状外消旋(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸盐(42mg,30%)。MS(ESI+)m/z321(M-H₂O+H⁺),303(M-2H₂O+H⁺)且MS(ESI-)m/z319(M-H₂O-H⁺)。

[0393] 实例47:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0395] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用4-甲氧基苯甲酰氯作为步骤4中的酰化剂。

[0396] 实例48:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-(4-氟苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备

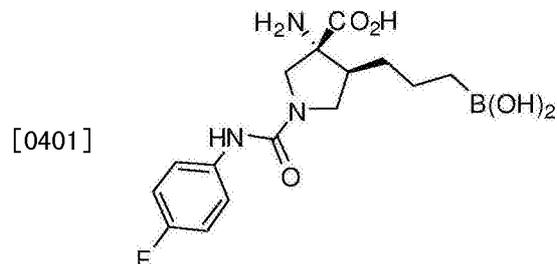


[0398] 步骤1:(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(外消旋物)

[0399] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(外消旋)(1.60g,3.23mmol)置于Ace压力管中,小心地用浓HCl(22mL)处理并加热到约120℃。16h之后,将混合物冷却到室温,缓慢地添加到冰水(45mL)中并用二氯甲烷(3×40mL)洗涤。浓缩水相,再溶解在去离子水中并冻干,得到灰白色固体状外消旋(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐。可使固体与甲苯共沸若干次以移除额外的水。¹H NMR(D₂O,400MHz)δ3.87(d,J=12.8Hz,1H),3.72(dd,J=11.7,8.5Hz,1H),3.44(d,J=12.8Hz,1H),3.23(br t,J=11.7Hz,1H),2.53(m,1H),1.60(m,1H),1.31(m,2H),1.19(m,1H),0.68(m,2H)。C₈H₁₇BN₂O₄的

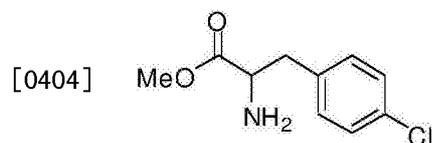
ESI⁺MS实验值为m/z199.1(M-18+H),181.8(M-36+H);C₈H₁₇BN₂O₄的ESI⁺MS实验值为m/z197.3(M-18-H)。

[0400] 步骤2:(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-[(4-氟苯基)氨甲酰基]吡咯烷-3-甲酸盐(外消旋物)



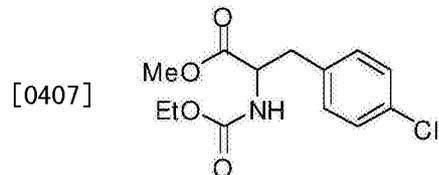
[0402] 在氮气中,将(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(0.225g,0.623mmol)存于无水DMF(9mL)中的经搅拌混合物用Et₃N(0.521mL,3.74mmol)和异氰酸4-氟苯基酯(92.1μL,0.810mmol)处理。搅拌1.5h之后,将反应混合物用水(5mL)稀释并用3M HCl水溶液(5mL)酸化到pH~1。水相用二氯甲烷(2×25mL)和乙酸乙酯(25mL)洗涤,浓缩并通过反相HPLC进行纯化。集中产物流份,浓缩,再溶解在1M HCl水溶液中,浓缩并冻干,得到白色非晶型固体状(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-[(4-氟苯基)氨甲酰基]吡咯烷-3-甲酸盐(外消旋物)(65mg,27%)。MS(ESI⁺)m/z336(M-H₂O+H⁺),318(M-2H₂O+H⁺)且MS(ESI⁻)m/z334(M-H₂O+H⁺)。

[0403] 实例49:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-((7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)的制备



[0405] 步骤1:2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸甲基酯盐酸盐

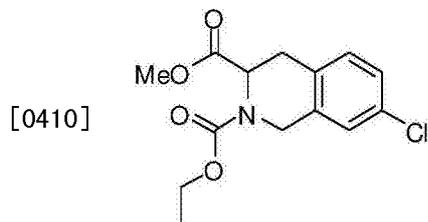
[0406] 在氮气中,将4-氯苯丙氨酸(2.50g,12.5mmol)存于无水甲醇(18mL)中的经搅拌悬浮液在冰水浴中冷却,并小心地用亚硫酸氯(1.00mL,13.8mmol)处理。搅拌10min之后,移除冷却浴,并使混合物升温到室温。附接回流冷凝器,并使浆液升温到55℃。搅拌过夜之后,将混合物冷却到室温,在减压下浓缩并干燥,得到白色固体状2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸甲基酯盐酸盐(3.13g,99%)。C₁₀H₁₂ClNO₂的ESI⁺MS实验值为m/z214.0(M+H)。



[0408] 步骤2:3-(4-氯苯基)-2-(乙氧基羰基氨基)丙酸甲基酯

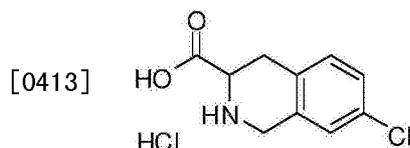
[0409] 在氮气中,将2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸甲基酯盐酸盐(3.13g,12.5mmol)存于二氯甲烷(42mL)中的经搅拌混合物在冰水浴中冷却,并小心地用吡啶(2.23mL,27.5mmol)和氯甲酸乙酯(1.27mL,13.3mmol)处理。搅拌1h之后,用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释溶液,并分离各层。用乙酸乙酯(2×25mL)再次萃取水相,且合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩,得到白色固体状3-(4-氯苯基)-2-(乙氧基羰基氨基)丙酸甲基酯(3.13g,99%)。

基氨基)丙酸甲基酯(3.56g,99%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ7.28(m,2H),7.08(m,2H),5.12(m,1H),4.65(m,1H),4.13(q,J=8Hz,2H),3.74(s,3H),3.10(qd,J=16,4.0Hz,2H),1.25(t,J=8Hz,3H)。LC-MS给出C₁₃H₁₆ClNO₄的ESI⁺MS实验值为m/z308.0(M+Na),286.0(M+H)。



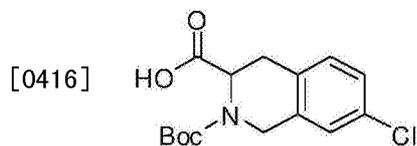
[0411] 步骤3:7-氯-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二甲酸2-乙基酯3-甲基酯

[0412] 将3-(4-氯苯基)-2-(乙氧基羰基氨基)丙酸甲基酯(3.55g,12.4mmol)存于乙酸(12mL)和硫酸(4mL)中的混合物用低聚甲醛(0.392g,13.0mmol)处理。在室温下搅拌过夜之后,将混合物添加到冰(50-60g)中,用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3×约50mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(25mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱(90g柱,存于己烷中的25-50%乙酸乙酯)进行纯化,得到澄清粘性油状7-氯-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二甲酸2-乙基酯3-甲基酯(2.19g,59%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ7.12(m,3H),5.20(m,~0.6H),4.98(m,~0.4H),4.76(m,1H),4.53(m,1H),4.25(m,2H),3.65(s,3H),3.20(m,2H),1.35(t,J=7Hz,~1.8H),1.28(t,J=7Hz,~1.2H)(旋转异构体的混合物)。C₁₄H₁₆ClNO₄的ESI⁺MS实验值为m/z298.0(M+H,弱)。



[0414] 步骤4:7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸盐盐酸盐

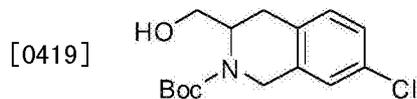
[0415] 将7-氯-3,4-二氢异喹啉-2,3(1H)-二甲酸2-乙基酯3-甲基酯(2.19g,7.36mmol)存于6M HCl水溶液(30mL)中的混合物加热到100-105°C,保持2天。在减压下浓缩所得混合物并与甲苯(2×100mL)一起研磨。移除上清液之后,在高真空下干燥固体残留物,得到淡黄色固体状7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸盐盐酸盐(1.71g,94%),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ14.2(bs,~1H),10.0(bs,~2H),7.41(s,1H),7.32(m,2H),4.40(m,1H),4.32(m,2H),3.32(dd,J=17,4.9Hz,1H),3.10(dd,J=17,11Hz)。LC-MS给出C₁₀H₁₀ClNO₂的ESI⁺MS实验值为m/z212.1(M+H)。



[0417] 步骤5:2-(叔丁氧基羰基)-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸

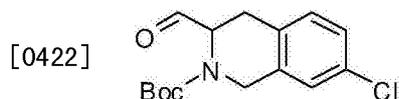
[0418] 将7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸盐盐酸盐(1.70g,6.85mmol)存于1,4-二噁烷(11mL)和1M NaOH水溶液(22.3mL,22.3mmol)中的溶液在冰水浴中冷却,并用二碳酸二叔丁基酯(1.87g,8.56mmol)存于1,4-二噁烷(11mL)中的第二溶液处理。15min之后,移除冷却浴并持续搅拌2h。所得混合物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将水相用1M柠檬酸调节到pH~3并用乙酸乙酯(2×75mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗

涤,经MgSO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(90g柱,存于己烷中的25-75%乙酸乙酯)纯化残留物,得到白色固体状2-(叔丁氧基羰基)-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(1.61g,79%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ12.8(s,1H),7.34(m,1H),7.24(m,2H),4.88(m,~0.5H),4.67(m,~0.5H),4.50(m,2H),3.10(m,2H),1.46(s,~4.5H),1.40(s,~4.5H)(旋转异构体的混合物)。LC-MS给出C₁₅H₁₈ClNO₄的ESI MS实验值为m/z310.1(M-H)。



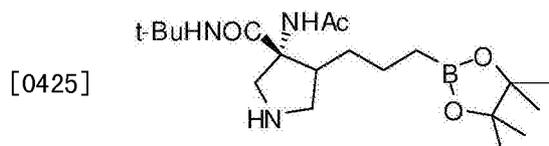
[0420] 步骤6:7-氯-3-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

[0421] 在氮气中,向经火焰干燥的烧瓶中装入2-(叔丁氧基羰基)-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(400mg,1.28mmol)和无水THF(2.5mL),在冰-饱和氯化钠水溶液浴中冷却,并小心地用硼烷存于THF中的溶液(1M,2.63mL,2.63mmol)处理。将所得混合物在0°C下搅拌约1.5h且随后在室温下搅拌过夜。随后将混合物在冰水浴中冷却,通过逐滴添加水缓慢地骤冷,直至大部分气体逸出停止,用额外的水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。合并的有机相用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)、水(10mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(40g柱,存于二氯甲烷中的10-20%乙酸乙酯)进行纯化,得到澄清胶状7-氯-3-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(292mg,76%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ7.29(m,1H),7.20(m,2H),4.81(m,1H),4.64(d,J=17Hz,1H),4.20(bm,2H),3.30(m,1H),3.12(m,1H),2.84(m,2H),1.43(s,9H)。



[0423] 步骤7:7-氯-3-乙酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

[0424] 在氮气中,将7-氯-3-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(步骤6,270mg,0.907mmol)存于二氯甲烷(11mL)中的经搅拌溶液在冰水浴中冷却,并经若干分钟逐滴用戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)(461mg,1.09mmol)存于二氯甲烷(3mL)中的溶液处理。移除冷却浴,并将所得澄清混合物在室温下搅拌1.5h。完成后,将混合物在冰水浴中再次冷却,逐份用饱和Na₂S₂O₃水溶液与饱和NaHCO₃水溶液的1:1混合物(总共20mL)骤冷,并在室温下搅拌10min。分离各层,用二氯甲烷(20mL)再次萃取水相,且合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(40g柱,存于己烷中的10-30%乙酸乙酯)进行纯化,得到澄清胶状7-氯-3-乙酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(162mg,60%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ9.45(bs,1H),7.34(m,1H),7.26(m,2H),4.78(m,~0.5H),4.64(m,~0.5H),4.50(m,2H),3.21(m,1H),3.05(m,1H),1.46(s,~4.5H),1.38(s,~4.5H)(旋转异构体的混合物)。

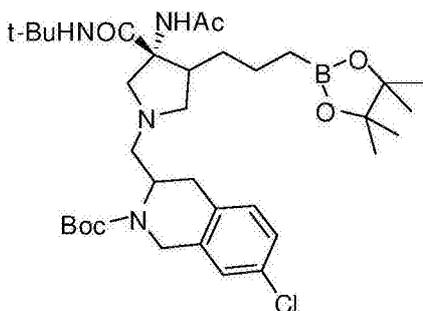


[0426] 步骤8:(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(外消旋物)

[0427] 在氮气中,将(3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(400mg,0.807mmol)存于无水THF(5mL)中的经搅拌溶液用存于1,4-二噁烷中的4M HCl(3.03mL,12.1mmol)处理。2.5h之后,将混合物用乙醚(15mL)稀释并过滤,用额外的乙醚洗涤并浓缩,得到白色固体状(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(340mg,97%)。¹H NMR(D₂O,400MHz)δ4.11(d,J=12Hz,1H),3.58(dd,J=11.5,7.7Hz,1H),3.19(d,J=12Hz,1H),3.01(t,J=11.5,1H),2.42(m,1H),1.92(s,3H),1.52(m,1H),1.30(m,2H),1.19(s,9H),1.16(s,12H),1.08(m,1H),0.75(m,2H)。LC-MS给出C₂₀H₃₈BN₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z396.1(M+H)。

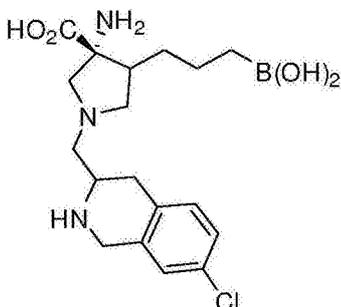
[0428]



[0429] 步骤9:3-((3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-1-基)甲基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

[0430] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(226mg,0.524mmol)和Et₃N(0.110mL,0.786mmol)存于二氯甲烷(2.5mL)中的经搅拌混合物用7-氯-3-甲酰基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(155mg,0.524mmol)存于二氯甲烷(2.5mL)中的溶液处理。搅拌20min之后,添加三乙氧基硼氢化钠(233mg,1.10mmol)并持续搅拌1h。将所得混合物小心地用饱和NaHCO₃水溶液(5mL)骤冷,用饱和氯化钠水溶液(15mL)稀释并用二氯甲烷(4×15mL)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱(40g柱,存于乙酸乙酯中的2-4% MeOH)进行纯化,得到澄清胶状3-((3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-1-基)甲基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(296mg,84%,非对映异构体的混合物)。LC-MS给出C₃₅H₅₆BClN₄O₆的ESI⁺MS实验值为m/z675.4(M+H)。

[0431]

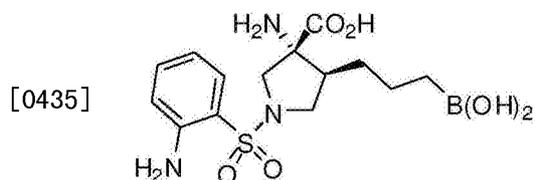


[0432] 步骤10:(3R,4S)-3-氨基-1-[(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物,各自为外消旋物)

[0433] 在Ace压力管中,将3-((3R,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-[3-(4,4,

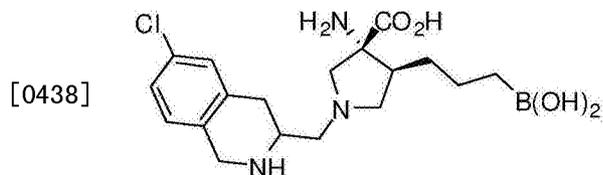
5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基]吡咯烷-1-基}甲基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(280mg,0.415mmol)的溶液用浓HCl(8mL)处理并在室温下搅拌。10min之后,密封管,并将混合物加热到约118°C,保持16h。冷却到室温之后,将溶液小心地用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(2×15mL)洗涤。在减压下浓缩水相,并通过反相HPLC纯化所得残留物。集中产物流份(非对映异构体的混合物)并浓缩。将残留物在1M HCl中重构并再次浓缩。将所得残留物用去离子水稀释并冻干,得到淡黄色非晶型固体状(3R,4S)-3-氨基-1-[(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物,各自为外消旋物)(102mg,49%)。¹H NMR(存于D₂O中的0.1M DCl,400MHz)δ7.23(m,1H),7.15(m,2H),4.37(s,2H),4.00(m,3H),3.84(m,2H),3.69(m,1H),3.43(m,1H),3.22(m,1H),2.98(m,1H),2.68(m,1H),1.60(m,1H),1.25(m,3H),0.64(m,2H)。C₁₈H₂₇BClN₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z378.1(M-18+H),360.1(M-36+H);ESI⁻MS m/z376.2(M-18-H)。

[0434] 实例50:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基苯基磺酰基)-4-(3-二羟基硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0436] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基苯基磺酰基)-4-(3-二羟基硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用2-硝基苯-1-磺酰氯作为步骤4中的酰化剂。C₁₄H₂₀BN₃O₈S的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z400.1(M-H)。

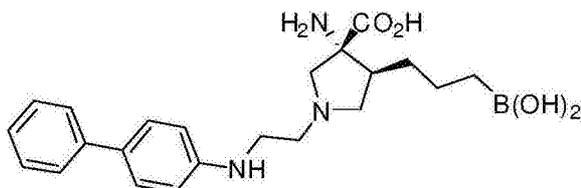
[0437] 实例51:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-((6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸的制备



[0439] 以与实例49中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-((6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物,各自为外消旋物),但是使用3-氯苯丙氨酸代替步骤1中的4-氯苯丙氨酸。¹H NMR(存于D₂O中的0.1M DCl,400MHz)δ7.23(m,2H),7.09(m,1H),4.37(s,2H),4.00(m,3H),3.82(m,2H),3.69(m,1H),3.43(m,1H),3.22(m,1H),3.00(m,1H),2.68(m,1H),1.60(m,1H),1.26(m,3H),0.66(m,2H)。C₁₈H₂₇BClN₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z378.1(M-18+H),360.0(M-36+H);ESI⁻MS m/z376.1(M-18-H)。

[0440] 实例52:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(联苯-4-基氨基)乙基)-4-(3-二羟基硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸的制备

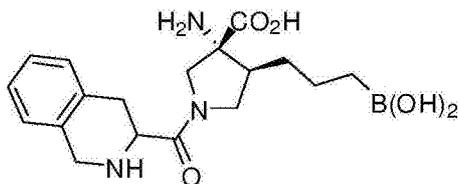
[0441]



[0442] 将(3R,4S)-3-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-3-甲酰胺(实例8,步骤4)(198mg,0.50mmol)和N-(4-苯基)苯甲基-N-BOC-氨基乙醛(244mg,0.75mmol)存于无水1,2-二氯乙烷(5mL)中的经搅拌溶液在室温下搅拌1h,随后用冰浴冷却,并用三乙氧基硼氢化钠(212mg,1.0mmol)处理并在室温下搅拌18h.添加碳酸钠水溶液(10%,5mL),并将混合物搅拌若干分钟并用乙酸乙酯(30mL,随后2×10mL)萃取.合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩.脱去粗制材料的保护基团并使用对于实例8的步骤5所描述的方法分离,获得一大堆白色固体状(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(联苯-4-基氨基)乙基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(72mg,27%).NMR(D₂O)δ7.60-7.75(m,4H),7.30-7.55(m,5H),4.27(s,2H),3.94(d,J=12.5Hz,1H),3.82(dt,J₁=11Hz,J₂=8Hz,1H),3.60-3.75(m,3H),3.45(m,2H),3.37(t,J=11Hz,1H),2.50-2.65(m,1H),1.50-1.65(m,1H),1.10-1.35(m,3H),0.60-0.70(m,2H).MS(m+1):426.1;MS(m-H₂O+1):408.1.

[0443] 实例53:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-甲酸的制备

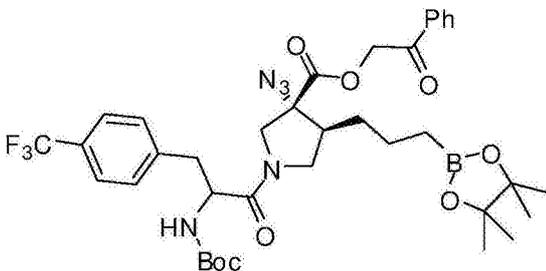
[0444]



[0445] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用2-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸作为步骤4中的酰化剂.异构体,各自为外消旋物(43mg,3个步骤总计为12%),浅黄色非晶型固体.MS(ESI+)m/z375(M-H₂O+H⁺),392.

[0446] 实例54:(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-[4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)的制备

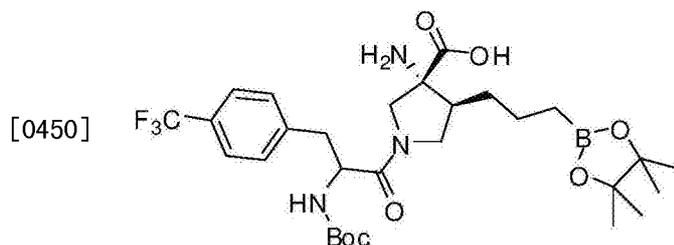
[0447]



[0448] 步骤1:(3R,4S)-3-叠氮基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙酯

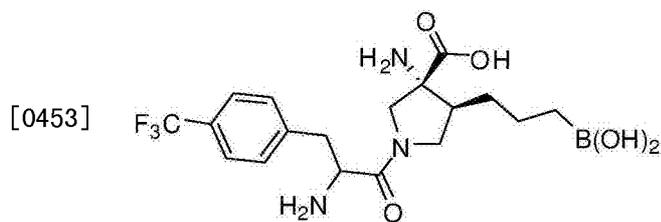
[0449] 将N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯丙氨酸(268mg,0.804mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(123mg,0.804mmol)和N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐

(154mg, 0.804mmol) 存于无水二氯甲烷(10mL)和DMF(3mL)中的混合物在室温下搅拌。1h后, 添加外消旋(3R, 4S)-3-叠氮基-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯盐酸盐(350mg, 0.73mmol) 存于二氯甲烷(3.5mL)中的第二溶液, 随后立即添加Et₃N(204uL, 1.46mmol), 并将所得均质混合物在室温下搅拌3.5h。完成后, 将混合物用二氯甲烷(8mL)稀释, 相继用水(2×20mL)、饱和NaHCO₃水溶液(2×20mL)和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱(90g柱, 存于己烷中的15-35%乙酸乙酯)进行纯化, 得到白色泡沫状(3R, 4S)-3-叠氮基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯(233mg, 约60%纯度), 其未经进一步纯化即使用。C₃₇H₄₇BF₃N₅O₈的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z758.3(M+H), 780.3(M+Na); ESI⁻MS m/z756.5(M-H)。



[0451] 步骤2:(3R, 4S)-3-氨基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸

[0452] 将(3R, 4S)-3-叠氮基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯(步骤1)存于乙酸(9mL)中的经搅拌溶液用锌(201mg, 3.08mmol, 10当量)处理, 并在室温下搅拌非均质混合物。1.25h后, 过滤反应, 用乙酸和乙酸乙酯洗涤滤垫, 并在减压下浓缩并干燥滤液, 得到透明膜状粗制(3R, 4S)-3-氨基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸(242mg), 其未经进一步纯化即使用。C₂₉H₄₃BF₃N₃O₇的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z614.3(M+H); ESI⁻MS m/z612.3(M-H)。



[0454] 步骤3:(3R, 4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-[4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)

[0455] 将在氮气中的粗制(3R, 4S)-3-氨基-1-[N-(叔丁氧基羰基)-4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-4-[3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-3-甲酸(步骤2, 242mg)存于无水THF(6mL)中的溶液用存于1, 4-二噁烷中的4N HCl(6mL)处理。在室温下搅拌2h之后, 添加1M HCl水溶液(6mL), 并再持续搅拌1.5h。将反应混合物用水(15mL)稀释并相继用乙酸乙酯(25mL)和二氯甲烷(25mL)洗涤。浓缩水相并通过反相HPLC纯化残留物。集中产物流份(非对映异构体的混合物)并浓缩。将残留物在1M HCl中重构并再次浓缩。

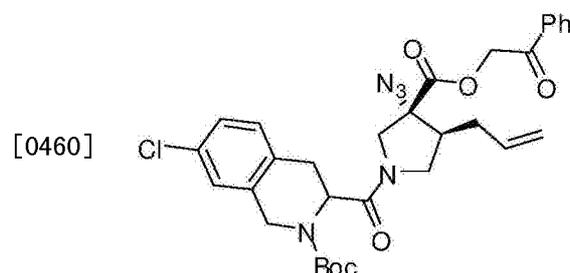
将所得残留物用去离子水稀释并冻干,得到浅黄色非晶型固体状(3R,4S)-3-氨基-4-[3-(二羟基硼基)丙基]-1-[4-(三氟甲基)苯基丙氨酰基]-吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物,各自为外消旋物)(43mg,3个步骤总计为12%)。MS(ESI⁺)m/z414(M-H₂O+H⁺),396(M-2H₂O+H⁺);MS(ESI⁻)m/z412(M-H₂O-H⁺)。

[0456] 实例55:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-((7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)的制备



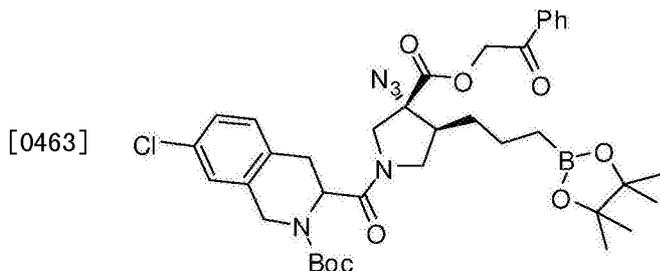
[0458] 以与实例51中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-((7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸,但是使用4-(三氟甲基)-苯丙氨酸代替步骤1中的4-氯苯丙氨酸。¹H NMR(存于D₂O中的0.1M DCl,400MHz)δ7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.34(d,J=8.3Hz,1H),4.46(s,2H),4.08(m,2H),3.97(m,1H),3.83(m,2H),3.71(m,1H),3.44(m,1H),3.34(m,1H),3.07(m,1H),2.69(m,1H),1.60(m,1H),1.26(m,3H),0.66(m,2H)。C₁₉H₂₇BF₃N₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z412.1(M-18+H),394.1(M-36+H);ESI⁻MS m/z410.2(M-18-H)。

[0459] 实例56:(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)-1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



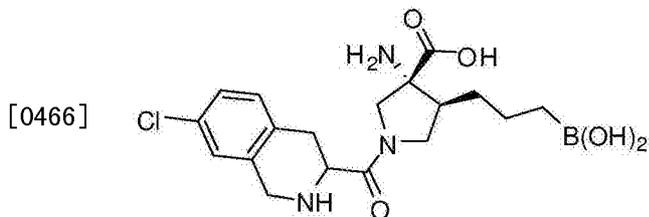
[0461] 步骤1:3-((3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-3-((2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基)吡咯烷-1-羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

[0462] 将外消旋(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯盐酸盐(228mg,0.650mmol)和2-(叔丁氧基羰基)-7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(258mg,0.826mmol)存于二氯甲烷(6mL)中的经搅拌混合物用Et₃N(0.272mL,1.95mmol)、随后六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓盐(HATU,321mg,0.845mmol)处理,并在室温下搅拌所得接近均质的混合物。1h之后,将反应用二氯甲烷(20mL)稀释,相继用水(20mL)、1N HCl水溶液(20mL)、饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过硅胶色谱(40g柱,存于己烷中的15-25%乙酸乙酯)进行纯化,得到浅琥珀色膜状3-((3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-3-[(2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基]吡咯烷-1-基)羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(214mg,54%),其未经进一步纯化即使用。C₃₁H₃₄ClN₅O₆的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z608.2(M+H),630.3(M+Na);ESI⁻MS m/z606.3(M-H)。



[0464] 步骤2:3-((3R,4S)-3-叠氮基-3-((2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-1-羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯

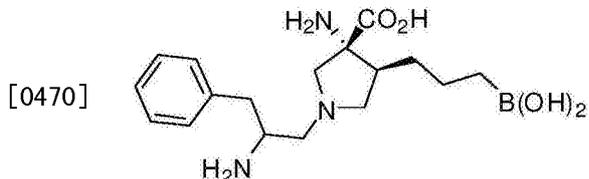
[0465] 以与实例1的步骤3中所述类似的方式来制备3-((3R,4S)-3-叠氮基-3-((2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)吡咯烷-1-羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯,但是使用3-((3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-3-[(2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基]吡咯烷-1-基)羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯作为基质。色谱处理后,略微不纯净的材料未经进一步纯化即使用。 $C_{37}H_{47}BClN_5O_8$ 的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z736.3(M+H)。



[0467] 步骤3:(3R,4S)-3-氨基-1-[(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)羰基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)

[0468] 以与实例54的步骤2-3中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-1-[(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)羰基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物),但是使用3-((3R,4S)-3-叠氮基-3-[(2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基]-4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基]吡咯烷-1-基)羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(步骤2)作为基质。

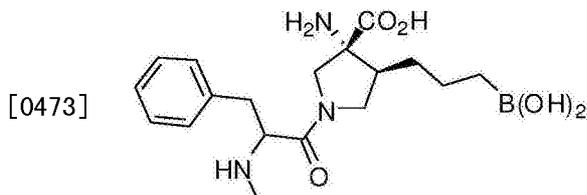
[0469] 实例57:(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基-3-苯基丙基)-4-(3-二羟基硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)的制备



[0471] 以与实例54的步骤1-3中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基-3-苯基丙基)-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物),但是使用市售的N-(叔丁氧基羰基氨基)-苯丙氨酸代替7-氯-3-(羟基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯。¹H NMR(存于D₂O中的0.1M DCI,400MHz)δ 7.30(m,5H),4.41(s,2H),4.00(m,3H),3.85(m,2H),3.75(m,1H),3.41(m,2H),2.86(m,1H),2.69(m,1H),1.60(m,1H),1.27(m,3H),0.67(m,2H)。 $C_{17}H_{28}BN_3O_4$ 的ESI⁺MS实验值为m/z332.2

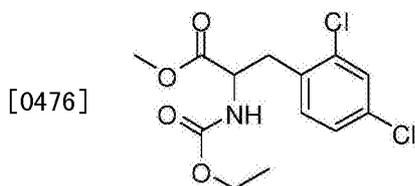
(M-18+H), 314.2(M-36(2H₂O)+H); ESI-MS m/z 330.2(M-18(H₂O)-H)。

[0472] 实例58: (3R, 4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(甲基氨基)-3-苯基丙酰基)吡咯烷-3-甲酸的制备



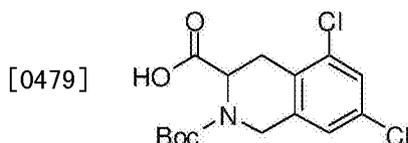
[0474] 以与实例46中所述类似的方式来制备(3R, 4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(2-(甲基氨基)-3-苯基丙酰基)吡咯烷-3-甲酸, 但是使用2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-3-苯基丙酸作为步骤4中的酰化剂。MS(ESI+)m/z 378(M-H₂O+H⁺), 395。

[0475] 实例59: (3R, 4S)-3-氨基-1-[(5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-基)甲基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物; 各自为外消旋物)的制备



[0477] 步骤1: 2, 4-二氯-N-(乙氧基羰基)苯基丙氨酸甲基酯

[0478] 以与实例51的步骤1-2中所述类似的方式来制备2, 4-二氯-N-(乙氧基羰基)苯基丙氨酸甲基酯, 但是使用2, 4-二氯苯丙氨酸代替步骤1中的4-氯苯基丙氨酸。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.38(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.92(m, 2H), 3.64(s, 3H), 3.19(m, 1H), 2.93(m, 1H), 1.10(t, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS给出C₁₃H₁₅Cl₂NO₄的ESI-MS实验值为m/z 320.0(M+H)。

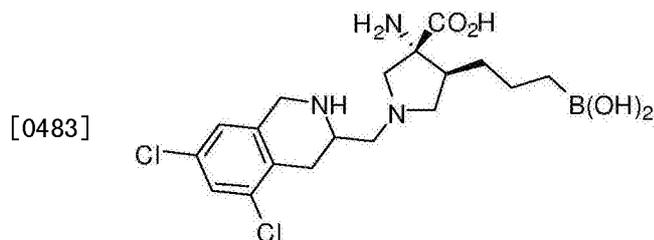


[0480] 步骤2: 2-(叔丁氧基羰基)-5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-甲酸

[0481] 将2, 4-二氯-N-(乙氧基羰基)苯基丙氨酸甲基酯(100mg, 0.312mmol)和低聚甲醛(10.3mg, 0.344mmol)存于乙酸(0.90mL)中的混合物在微波管中用浓硫酸(0.30mL)处理(混合时略微放热)。将混合物在微波中在80℃下总共加热8h, 期间通过HPLC检测分液。随后将反应混合物添加到水(8mL)中, 并将此水相用二氯甲烷(2×20mL)洗涤并浓缩, 得到期望的5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-甲酸产物与2, 4-二氯苯丙氨酸副产物(存于残留硫酸中)的约4:1混合物。

[0482] 将粗制5, 7-二氯-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-3-甲酸存于水(15mL)中的浆液在冰浴中冷却, 用50%NaOH水溶液调节到pH~8.5, 用1, 4-二噁烷(10mL)稀释并用二碳酸二叔丁基酯(530mg, 2.43mmol)存于1, 4-二噁烷(8mL)中的溶液快速地逐滴进行处理。将非均质混合物在0℃下搅拌10min且随后在室温下搅拌过夜, 得到浓稠的白色混合物。HPLC指示剩余起始材料, 因此用2N NaOH水溶液(0.48mL, 0.96mmol)和额外的二碳酸二叔丁基酯(204mg,

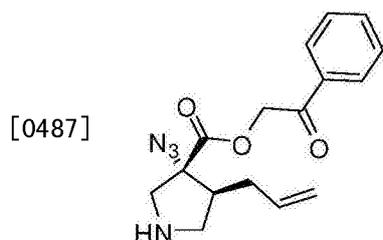
0.935mmol)处理反应。搅拌4h之后,将混合物用水(25mL)稀释并用Et₂O(2×25mL)洗涤。将水相用1M柠檬酸水溶液调节到pH~3并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。合并的有机相(Et₂O/乙酸乙酯)用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱(40g柱,存于己烷中的15-45%乙酸乙酯)进行纯化,得到白色部分结晶的固体2-(叔丁氧基羰基)-5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(265mg,41%)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ12.9(s,1H),7.51(m,1H),7.41(m,1H),4.98(m,~0.5H),4.80(m,~0.5H),4.50(m,2H),3.29(m,1H),2.98(m,1H),1.46(s,~4.5H),1.41(s,~4.5H)(旋转异构体的混合物)。LC-MS给出C₁₅H₁₇Cl₂N₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z344.1(M-H)。



[0484] 步骤3:(3R,4S)-3-氨基-1-[(5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物;各自为外消旋物)

[0485] 以与实例49的各步骤中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-1-[(5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基]-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸三盐酸盐(两种非对映异构体的混合物,各自为外消旋物)。¹H NMR(存于D₂O中的0.1M DCl,400MHz)δ7.43(m,1H),7.17(m,1H),4.41(s,2H),4.00(m,3H),3.85(m,2H),3.75(m,1H),3.41(m,2H),2.86(m,1H),2.69(m,1H),1.60(m,1H),1.27(m,3H),0.67(m,2H)。C₁₈H₂₆BCl₂N₃O₄的ESI⁺MS实验值为m/z412.2(M-18+H),394.2(M-36+H);ESI⁺MS m/z410.3(M-18-H)。

[0486] 实例60:(3aR,4S,5S,6aR)-5-氨基-4-(3-二羟基硼基丙基)八氢环戊烷并[c]吡咯-5-甲酸的制备

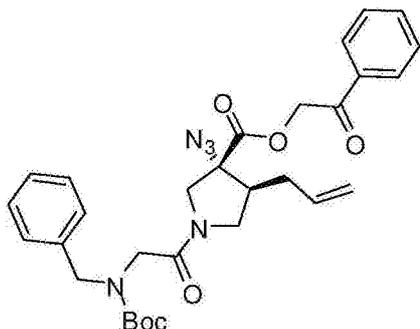


[0488] 步骤1:(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯三氟乙酸盐(外消旋)

[0489] 在氮气中,将外消旋(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基酯3-(2-氧代-2-苯基乙基)酯(0.425g,1.02mmol)存于二氯甲烷(4mL)中的溶液用三氟乙酸(1.2mL,15mmol)快速地逐滴进行处理,且在室温下搅拌所得均质混合物。40min后,将混合物在减压下浓缩并在高真空下干燥若干小时,得到深琥珀色粘性油状粗制外消旋(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯三氟乙酸盐,其直接用于下一步骤中。C₁₆H₁₈N₄O₃的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z315.2(M+H)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ7.92(m,2H),7.69(m,1H),7.55(m,2H),5.75(m,1H),5.62(m,2H),5.24(d,J=17Hz,1H),5.20(d,J=

10.2Hz, 1H), 4.08(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.55(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.27(m, 1H)。

[0490]



[0491] 步骤2: (3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-1-[N-苯甲基-N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯

[0492] 将粗制外消旋(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯三氟乙酸盐(步骤1, 约1mmol)和N-苯甲基-N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸(337mg, 1.27mmol)存于二氯甲烷(9mL)中的经搅拌混合物用Et₃N(0.495mL, 3.55mmol)、随后六氟磷酸N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓盐(HATU, 502mg, 1.32mmol)处理, 并将所得混合物在室温下搅拌并通过HPLC监测。1h时, 将反应用二氯甲烷(20mL)稀释, 用水(20mL)、1N HCl水溶液(10mL)、饱和NaHCO₃水溶液(20mL)和饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(40g柱, 存于己烷中的15-30%乙酸乙酯)进行纯化, 得到琥珀色胶状(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-1-[N-苯甲基-N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯(365mg, 64%), 其原样用于下一步骤中。C₃₀H₃₅N₅O₆的LC-MS ESI⁺MS实验值为m/z 562.3(M+H), 584.3(M+Na)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.92(m, 2H), 7.66(m, 1H), 7.53(m, 2H), 7.30(m, 5H), 5.75(m, 1H), 5.52(m, 2H), 5.12(m, 2H), 4.58(m, 2H), 4.22-3.42(m, 6H), 2.60(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.12(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

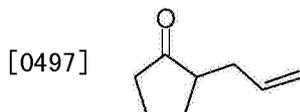
[0493]



[0494] 步骤3: (3R,4S)-3-氨基-1-(N-苯甲基甘氨酸基)-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物; 各自为外消旋物)

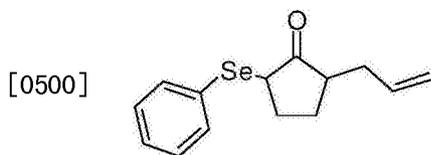
[0495] 以与实例23的步骤2-3中所述类似的方式来制备(3R,4S)-3-氨基-1-(N-苯甲基甘氨酸基)-4-[3-(二羟基硼基)丙基]吡咯烷-3-甲酸二盐酸盐(两种非对映异构体的混合物; 各自为外消旋物), 但是使用(3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-1-[N-苯甲基-N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸基]吡咯烷-3-甲酸2-氧代-2-苯基乙基酯(步骤2)代替3-((3R,4S)-4-烯丙基-3-叠氮基-3-[(2-氧代-2-苯基乙氧基)羰基]吡咯烷-1-基)羰基)-7-氯-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯。MS(ESI⁺)m/z 346(M-H₂O+H⁺), 328(M-2H₂O+H⁺); MS(ESI⁻)m/z 344(M-H₂O-H⁺)。

[0496] 实例61: (1S,2S,4S)-1,4-二氨基-2-(3-二羟基硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)的制备



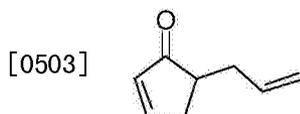
[0498] 步骤1:2-烯丙基环戊酮

[0499] 将甲基2-羧基环戊酮(35.5g, 250mmol)存于丙酮(500mL)中的经搅拌溶液用无水碳酸钾(138g, 1.0mol)和烯丙基溴(100mL, 1.15mol)处理并回流5h。冷却混合物并经由硅藻土[®]过滤(用丙酮冲洗滤饼),并在真空中浓缩滤液。将残留油状物溶解在甲醇(450mL)中,用6N HCl(250mL)处理,并回流40h。将溶液冷却到室温,在真空中浓缩以移除大部分甲醇,并用水(200mL)稀释。水溶液用二氯甲烷(3×250mL)萃取,且合并的有机溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液(各200mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中温和地(挥发性产物)浓缩到75mL体积。将此溶液加载到硅胶柱(约500cc)上并用二氯甲烷洗脱,获得(在温和地浓缩流份之后)无色油状2-烯丙基环戊酮(27.3g, 88%)。NMR(CDCl₃): δ 5.65-5.75(m, 1H), 4.90-5.05(m, 2H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 1.85-2.15(m, 5H), 1.65-1.75(m, 1H), 1.45-1.55(m, 1H)。



[0501] 步骤2:2-烯丙基-5-(苯基氢硒基)环戊酮

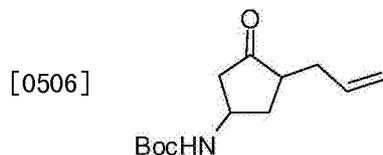
[0502] 在氮气中,将2-烯丙基环戊酮(12.4g, 100mmol)存于无水四氢呋喃(100mL)中的溶液冷却到-70℃,并用1N双(三甲基硅烷基)胺化锂/四氢呋喃(200mL, 200mmol)以一定速率处理,以保持反应锅的温度低于-55℃。添加完成后,将混合物在-60℃到-70℃下再搅拌1小时。逐滴添加苯基氢硒基氯(19.5g, 102mmol)存于无水四氢呋喃(50mL)中的第二溶液,并将混合物在-60℃到-70℃下搅拌30min,随后升温到0℃。通过将溶液添加到乙酸乙酯(500mL)和5%柠檬酸水溶液(200mL)的快速搅拌的混合物中来骤冷反应,并分离有机层。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水溶液,且合并的有机溶液用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。将残留物溶解在庚烷中并加载到硅胶柱(约600cc)上,并用2:1庚烷/二氯甲烷、随后1:1庚烷/二氯甲烷洗脱,获得浅黄色油状2-烯丙基-5-(苯基氢硒基)环戊酮(19.7g, 71%)。NMR(CDCl₃): δ 7.40-7.50(m, 2H), 7.05-7.25(m, 3H), 5.50-5.70(m, 1H), 4.80-4.95(m, 2H), 3.45-3.75(m, 1H), 2.30-2.50(m, 1H), 1.80-2.25(m, 5H), 1.50-1.75(m, 1H)。MS(M+1):279.1/280.9(对于Se的两种主要同位素)。



[0504] 步骤3:5-烯丙基环戊-2-烯酮

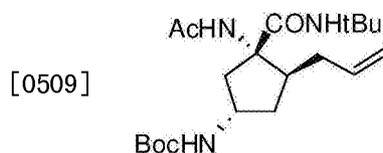
[0505] 将2-烯丙基-5-(苯基氢硒基)环戊酮(异构体的混合物)(12.0g, 43mmol)存于1L圆底烧瓶(装备有沸溢围阻装置)中的二氯甲烷(200mL)中的经搅拌冰冷(3℃)溶液用饱和氯化铵水溶液(45mL)、随后逐滴用30%过氧化氢水溶液(22mL)处理,并小心地缓慢地升温到室温。在约20℃下开始剧烈放热,并再次应用冰浴。将混合物冷却到室温并搅拌1h,随后将溶液用水(100mL)洗涤,与10%硫代硫酸钠五水合物水溶液(75mL)一起搅拌10min,并分离。

将有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液(各75mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩到30mL体积。将溶液添加到硅胶柱(约400cc)上并用二氯甲烷洗脱,获得(在非常温和地浓缩合适流份之后)浅黄色油状5-烯丙基环戊-2-烯酮(3.95g,75%)。NMR(CDCl_3): δ 7.61(m,1H),6.12(m,1H),5.60-5.75(m,1H),4.90-5.05(m,2H),2.70-2.80(m,1H),2.45-2.55(m,1H),2.30-2.40(m,2H),2.05-2.15(m,1H)。



[0507] 步骤4:3-烯丙基-4-氧代环戊基氨基甲酸叔丁基酯

[0508] 将在氮气中的5-烯丙基环戊-2-烯酮(2.20g,18mmol)、氨基甲酸叔丁基酯(4.70g,40mmol)和四-正丁基溴化铵(6.45g,20mmol)存于无水二氯甲烷(40mL)中的经搅拌溶液在冰浴(3°C)中冷却,并逐滴用三氟化硼醚合物(2.22mL,18mmol)处理。使反应混合物升温到室温并搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠水溶液(40mL),且随后将混合物搅拌15min并分离。用二氯甲烷($2 \times 20\text{mL}$)萃取水溶液,且合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中并添加到硅胶柱(约300cc)中,并首先用85:15庚烷/乙酸乙酯洗脱以获得回收的起始材料(0.35g),随后用4:1庚烷/乙酸乙酯洗脱以获得氨基甲酸叔丁基酯与标的化合物的混合物。将此混合物在庚烷中加热并过滤以移除大部分氨基甲酸叔丁基酯,随后将滤液添加到硅胶柱(约300cc)中并用6:3:1庚烷/二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,获得1.17g浅琥珀色固体状3-烯丙基-4-氧代环戊基氨基甲酸叔丁基酯(27%)。NMR(CDCl_3): δ 5.60-5.75(m,1H),4.90-5.05(m,2H),4.50(br s,1H),4.00-4.25(m,1H),2.30-2.80(m,3H),2.20-2.30(m,1H),1.85-2.15(m,3H),1.38(s,9H)。MS(M+1):240.1。



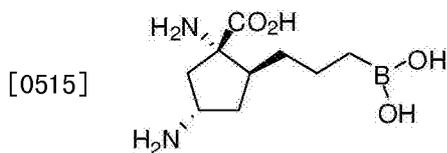
[0510] 步骤5:(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯

[0511] 在氮气中,将3-烯丙基-4-氧代环戊基氨基甲酸叔丁基酯(异构体的混合物)(1.08g,4.5mmol)和乙酸铵(1.39g,18mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的混合物用叔丁基异脒(1.53mL,13.5mmol)处理,并在室温下搅拌3天。将反应混合物在真空中浓缩并溶解在二氯甲烷(50mL)中。将溶液用水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并添加到硅胶柱(约250cc)中。将其相继用存于庚烷中的50%、65%、70%和75%乙酸乙酯洗脱,获得白色固体状(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(0.99g,58%)。NMR(CDCl_3): δ 7.72和7.04(br s,1H,合并的),7.27和6.35(br s,1H,合并的),5.84和5.06(br s,1H,合并的),5.55-5.70(m,1H),4.85-4.95(m,2H),3.90-4.15(m,1H),2.10-2.90(m,4H),1.70-2.00(m,6H),1.20-1.40(m,18H)。MS(M+1):382.2。



[0513] 步骤6: (1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯

[0514] 将在氮气中的(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨基甲酰基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(异构体的混合物)(0.954g, 2.50mmol)存于无水二氯甲烷(25mL)中的经搅拌溶液用氯-1,5-环辛二烯铷二聚体(54mg, 0.08mmol)和Diphos[®](64mg, 0.16mmol)处理,并冷却(-25°C)。搅拌30min之后,经由注射器逐滴添加频哪醇硼烷(0.55mL, 3.8mmol),并使反应锅温度升温到冰浴温度并逐渐升温到室温,保持过夜(18h)。添加水(10mL),并将混合物搅拌20min,且随后用乙酸乙酯(100mL)萃取。有机溶液用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。将残留固体从乙腈重结晶若干次,获得(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯,并将浓缩的母液在硅胶上色谱处理(用3:2、随后4:1乙酸乙酯/庚烷洗脱)并从乙腈重结晶若干次,获得额外的标的化合物。总产率为0.52g(41%),呈白色固体形式。NMR(CDCl₃): δ7.26(br s, 1H), 6.56(br s, 1H), 5.48(br s, 1H), 4.13(m, 1H), 2.65-2.80(m, 1H), 2.40-2.60(m, 1H), 2.15-2.25(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 1.93(s, 3H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.00-1.40(m, 4H), 1.38(s, 9H), 1.28(s, 9H), 1.16(s, 12H), 0.60-0.75(m, 2H)。MS(M+1): 510.6。

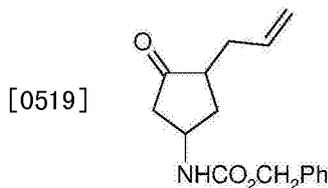


[0516] 步骤7: (1S,2S,4S)-1,4-二氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)

[0517] 将(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨基甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基氨基甲酸叔丁基酯(0.204g, 0.40mmol)存于耐压瓶中的2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中的溶液在60°C下搅拌2h,随后盖上盖子并在130°C下搅拌18h,冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(20mL)萃取并在真空中浓缩。将所得残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在水(40mL)中,并用DOWEX[®]550A-OH树脂(3g)处理,所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min,随后过滤,并相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤树脂。将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤,并在真空中浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在1.5-2.0mL水中。通过HPLC纯化后,在真空中浓缩合适的流份,用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩,用水(10mL)处理三次并浓缩,随后溶解在水(10mL)中,冷冻并冻干过夜,获得白色泡沫状标的化合物(98mg, 81%)。NMR(D₂O) δ4.00-4.10(m, 1H), 2.82(dd, J₁=10.5Hz, J₂=6Hz, 1H), 2.35-2.45(m, 1H), 2.05-2.15(m, 2H), 1.90-2.00(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.40(m, 1H), 1.27(m, 1H), 1.09(m, 1H), 0.65-0.75(m, 2H)。MS(M+1): 230.9; MS(M-H₂O+1): 213.1。

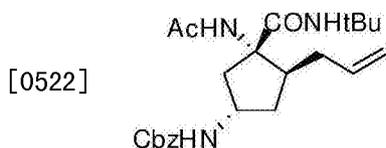
[0518] 实例62: (1S,2S,4S)-1-氨基-4-(苯甲基氨基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸

(外消旋)的制备



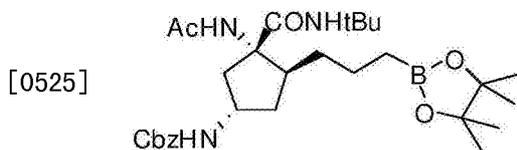
[0520] 步骤1: 3-烯丙基-4-氧代环戊基氨基甲酸苯甲基酯

[0521] 将5-(丙烯-3-基)环戊-2-烯酮(4.28g, 35mmol)存于二氯甲烷(15mL)中的溶液用氨基甲酸苯甲基酯(10.6g, 70mmol)和三硝酸铋五水合物(2.2g, 4.5mmol)处理, 快速搅拌18h, 随后用二氯甲烷(50mL)稀释。经由硅藻土[®](用二氯甲烷冲洗)过滤混合物, 并将滤液直接添加到硅胶柱(约550cc)中。首先用3:2石油醚/二氯甲烷洗脱, 获得回收的起始材料(1.01g), 随后用4:1庚烷/乙酸乙酯洗脱, 得到浅黄色油状标的化合物(4.54g, 47.5%, 产率未经校正)。NMR(CDCl₃): δ7.28(br s, 5H), 5.55-5.70(m, 1H), 5.03(br s, 2H), 4.90-5.10(m, 2H), 4.75-4.90(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 2.40-2.80(m, 2H), 2.15-2.40(m, 2H), 1.85-2.15(m, 3H)。MS(M+Na): 296.0; MS(M-H₂O+1): 256.0(无M+1可见)。



[0523] 步骤2: (1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基氨基甲酸苯甲基酯

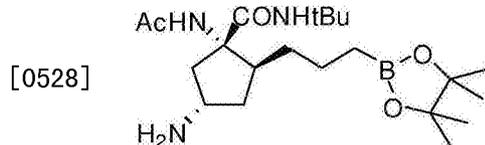
[0524] 将在氮气中的3-烯丙基-4-氧代环戊基氨基甲酸苯甲基酯(异构体的混合物)(5.19g, 19mmol)和乙酸铵(5.86g, 76mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(20mL)中的经搅拌混合物用叔丁基异脒(6.50mL, 57mmol)处理, 并在室温下搅拌3天。将反应混合物在真空中浓缩, 溶解在二氯甲烷中并添加到硅胶柱(约550cc)中。相继用60%、70%和80%乙酸乙酯/庚烷洗脱, 获得标的化合物以及不期望的异构体(总共3.48g)。从最少量的乙腈/乙醚重结晶(2份批料)得到白色固体状标的化合物(1.83g, 23%)。NMR(CDCl₃): δ7.38(br s, 5H), 7.10(br s, 1H), 5.65-5.80(m, 1H), 5.67(br s, 1H), 4.95-5.15(m, 4H), 4.25-4.35(m, 1H), 2.85-3.00(m, 1H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.20-2.35(m, 2H), 1.85-2.15(m, 3H), 2.03(s, 3H), 1.40(s, 9H)。MS(M+1): 416.1。



[0526] 步骤3: (1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基氨基甲酸苯甲基酯

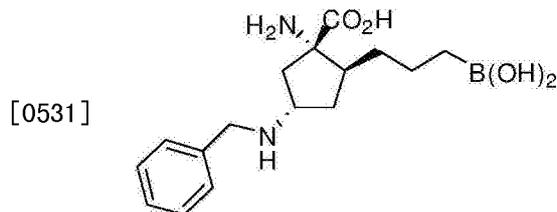
[0527] 在氮气中, 将(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基氨基甲酸苯甲基酯(1.25g, 3.00mmol)存于无水二氯甲烷(30mL)中的经搅拌溶液用氯-1,5-环辛二烯铷二聚体(70.5mg, 0.105mmol)和Diphos[®](83.7mg, 0.21mmol)处理并冷却(-25°C)。搅拌30min之后, 经由注射器逐滴添加频哪醇硼烷(0.65mL, 4.5mmol), 并使反应锅温度升温到冰浴温度并逐渐升温到室温, 保持过夜(18h)。添加水(5mL), 将混合物搅拌20min, 且随后

用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各25mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中并加载到硅胶柱(约250cc)上,并用2:1乙酸乙酯/庚烷洗脱,获得白色固体状标的化合物(0.75g,46%)。NMR(CDCl₃): δ 7.20-7.35(m,6H),5.30(br s,1H),4.95-5.10(m,2H),4.20(m,1H),2.73(m,1H),2.46(m,1H),2.23(d,J=12Hz,1H),2.05(m,1H),1.93(s,3H),1.45(m,1H),1.05-1.35(m,4H),1.28(s,9H),1.15(s,12H),0.60-0.75(m,2H)。MS(M+1):544.0。



[0529] 步骤4:(1S,2S,4S)-1-乙酰胺基-4-氨基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺

[0530] 在氮气中,将(1S,3S,4S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基氨基甲酸苯甲基酯(0.544g,1.00mmol)存于4:1乙酸乙酯/甲醇(20mL)中的经搅拌溶液用20%Pd(OH)₂/C(0.30g)处理,用氢气吹扫,并在气球下搅拌18h。将混合物用氮气吹扫并小心地经由硅藻土[®]垫过滤(不要使滤垫干燥),并在真空中浓缩滤液,获得0.409g(100%)白色固体状标的化合物。NMR(CDCl₃): δ 6.72(br s,1H),6.67(br s,1H),3.63(m,1H),2.80(m,1H),2.57(m,1H),1.75-2.00(m,4H),1.93(s,3H),1.00-1.50(m,3H),1.25(s,9H),1.17(s,12H),0.60-0.75(m,2H)。MS(M+1):410.5。

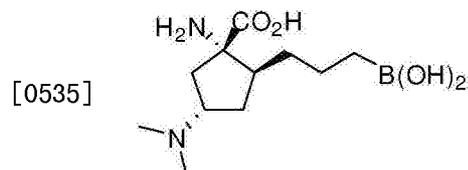


[0532] 步骤5:(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(苯甲基氨基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)

[0533] 将苯甲醛(32mg,0.30mmol)存于甲醇(2.5mL)中的经搅拌溶液用(1S,2S,4S)-1-乙酰胺基-4-氨基-N-叔丁基-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(102.4mg,0.25mmol)处理,并在50℃下搅拌1h,随后在冰浴中冷却。添加硼氢化钠(12mg,0.32mmol),并将混合物在3℃下搅拌1h,升温到室温,搅拌30min,并用水(1mL)骤冷。将粗产物在耐压瓶中溶解在2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中,并在60℃下搅拌2h,随后盖上盖子并在130℃下搅拌18h,冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(20mL)萃取并在真空中浓缩。将所得残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在水(40mL)中,并用DOWEX[®]550A-OH树脂(3g)处理,所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min,随后过滤,并相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤树脂。将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤,并在真空中浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在1.5-2.0mL水中。通过HPLC纯化后,在真空中浓缩合适的流份,用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩,用水(10mL)处理三次并浓缩,随后溶解在水(10mL)中,冷冻并冻干过夜,获得白色泡沫状标题化合物(30.7mg,31%)。NMR(D₂O) δ 7.40(br s,5H),4.17(br s,2H),4.00-4.10(m,1H),2.78(m,1H),2.34(m,1H),

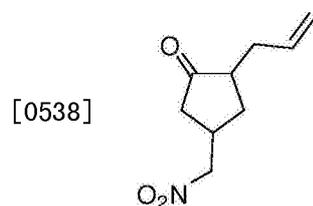
2.20(m, 1H), 1.95-2.15(m, 2H), 1.50(m, 1H), 1.39(m, 1H), 1.25(m, 1H), 1.06(m, 1H), 0.60-0.75(m, 2H)。MS(M+1): 321.1; MS(M-H₂O+1): 303.3; MS(M-2H₂O+1): 285.4。

[0534] 实例63: (1S, 2S, 4S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)-4-(二甲基氨基)环戊烷甲酸(外消旋)的制备



[0536] 将(1S, 2S, 4S)-1-乙酰胺基-4-氨基-N-叔丁基-2-(3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(102.4mg, 0.25mmol)和37%甲醛水溶液(0.07mL, 0.94mmol)存于1, 2-二氯乙烷(2mL)中的经搅拌混合物用三乙胺(一份批料)、随后用三乙酰氧基硼氢化钠(0.20g, 0.94mmol)处理, 并在室温下搅拌2天, 随后用饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)骤冷。用二氯甲烷(2×10mL)萃取混合物, 且合并的有机萃取物用水和饱和氯化钠水溶液(各5mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空中浓缩。将粗产物在耐压瓶中溶解在2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中, 并在60°C下搅拌2h, 随后盖上盖子并在130°C下搅拌18h, 冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释, 用二氯甲烷(20mL)萃取并在真空中浓缩。将所得残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl, 随后溶解在水(40mL)中, 并用DOWEX®550A-OH树脂(3g)处理, 所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min, 随后过滤, 并相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤树脂。将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤, 并在真空中浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl, 随后溶解在1.5-2.0mL水中。通过HPLC纯化后, 在真空中浓缩合适的流份, 用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩, 用水(10mL)处理三次并浓缩, 随后溶解在水(10mL)中, 冷冻并冻干过夜, 获得白色泡沫状标题化合物(24.5mg, 30%)。NMR(D₂O)δ4.00-4.10(m, 1H), 2.81(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.70(dd, J₁=11Hz, J₂=7Hz, 1H), 2.20-2.35(m, 2H), 2.00-2.15(m, 2H), 1.50(m, 1H), 1.38(m, 1H), 1.25(m, 1H), 1.06(m, 1H), 0.60-0.75(m, 2H)。MS(M+1): 259.3; MS(M-H₂O+1): 241.5; MS(M-2H₂O+1): 223.4。

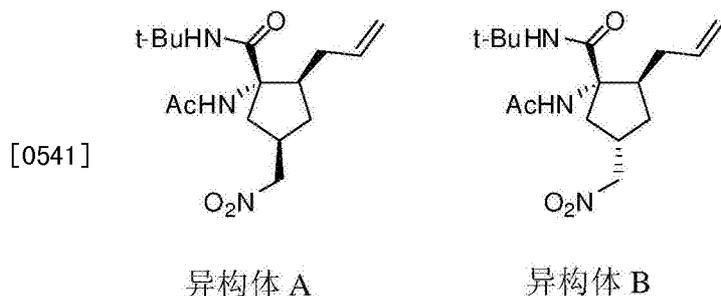
[0537] 实例64: (1S, 2S, 4R)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸的制备



[0539] 步骤1: 2-烯丙基-4-(硝基甲基)环戊酮

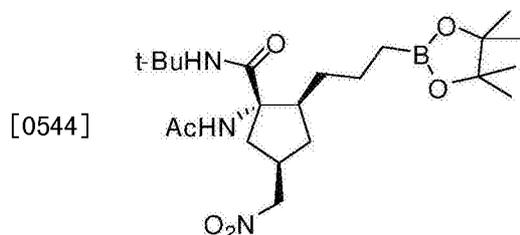
[0540] 将在氮气中的5-(丙烯-3-基)环戊-2-烯酮(0.428, 3.5mmol)存于硝基甲烷(2mL)中的经搅拌溶液用DOWEX®550A-OH树脂(0.80g, 用甲醇冲洗并部分风干)处理, 并加热到60°C, 保持2h。将混合物冷却到室温, 用二氯甲烷(20mL)稀释并过滤。在真空中浓缩滤液, 再次溶解在最少量的二氯甲烷中, 并添加到硅胶柱(约100cc)中, 并用二氯甲烷洗脱, 获得无色油状标的化合物(0.368g, 57%)。NMR(CDCl₃): δ5.65-5.80(m, 1H), 5.00-5.15(m, 2H),

4.40-4.50(m,2H),2.85-3.15(m,1H),2.30-2.70(m,4H),1.90-2.20(m,3H)。MS(M+1):183.9。



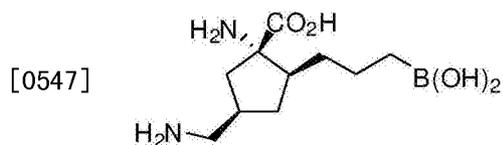
[0542] 步骤2:(1S,2S)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基-4-(硝基甲基)环戊烷甲酰胺,异构体A和B

[0543] 将在氮气中的2-烯丙基-4-(硝基甲基)环戊酮(异构体的混合物)(0.366g,2.0mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(1.5mL)中的经搅拌溶液用乙酸铵(0.617g,8mmol)和叔丁基异脞(0.68mL,6.0mmol)处理,并在室温下搅拌2天。将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并直接添加到硅胶柱(约250cc)中,并用7:3二氯甲烷/乙酸乙酯洗脱,首先获得乙酰氨基和烯丙基取代基呈顺式相对几何结构的两种异构体,随后白色固体状异构体A(122mg,19%),随后白色固体状异构体B(195mg,30%)。对于异构体A:NMR(CDCl₃): δ 6.12(br s,2H),5.65-5.80(m,1H),5.00-5.15(m,2H),4.53(d,J=7Hz,1H),4.35-4.50(m,1H),2.80-3.00(m,1H),2.45-2.60(m,1H),2.25-2.35(m,2H),1.90-2.20(m,2H),2.00(s,3H),1.20-1.60(m,2H),1.34(s,9H)。MS(M+1):326.0。对于异构体B:NMR(CDCl₃): δ 6.05-6.15(m,2H),5.65-5.80(m,1H),5.00-5.15(m,2H),4.43(d,J=6.5Hz,2H),2.90-3.10(m,2H),2.40-2.50(m,1H),2.20-2.30(m,1H),2.00(s,3H),1.70-2.00(m,4H),1.35(s,9H)。MS(M+1):326.0。



[0545] 步骤3:(1S,2S,4R)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(硝基甲基)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(外消旋)

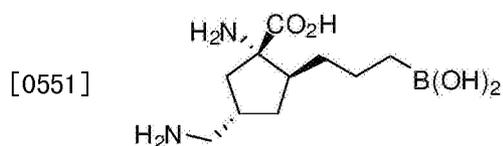
[0546] 在氮气中,将(1S,2S)-1-乙酰胺基-2-烯丙基-N-叔丁基-4-(硝基甲基)环戊烷甲酰胺(异构体A)(0.180g,0.553mmol)存于无水二氯甲烷(5mL)中的经搅拌溶液用氯-1,5-环辛二烯铋二聚体(12mg,0.018mmol)和Diphos[®](14mg,0.035mmol)处理并冷却(-25°C)。搅拌30min之后,经由注射器逐滴添加频哪醇硼烷(0.123mL,0.85mmol),并使反应锅温度升温到冰浴温度并逐渐升温到室温,保持过夜(18h)。添加水(3mL),将混合物搅拌20min,且随后用乙酸乙酯(25mL,随后10mL)萃取。合并的有机溶液用水和饱和氯化钠水溶液(各20mL)洗涤,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。从乙腈重结晶(2份批料),获得0.170g(68%)白色固体状标的化合物。NMR(CDCl₃): δ 6.08(br s,1H),5.92(br s,1H),4.46(d,J=5Hz,2H),2.75-2.90(m,1H),2.49(dd,J₁=11Hz,J₂=6Hz,1H),2.00-2.15(m,3H),1.95(s,3H),1.20-1.50(m,5H),1.25(s,9H),1.17(s,12H),0.65-0.85(m,2H)。MS(M+1):454.5。



[0548] 步骤4:(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)

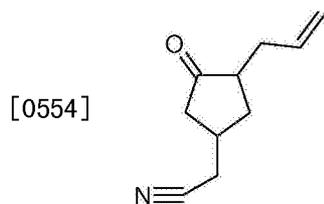
[0549] 将在氮气中的(1S,2S,4R)-1-乙酰胺基-N-叔丁基-4-(硝基甲基)-2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊烷甲酰胺(外消旋)(异构体A)(0.167g,0.368mmol)存于乙醇(5mL)和四氢呋喃(2mL)中的经搅拌溶液用拉尼镍(Raney nickel)(0.30g)处理,用氢气吹扫,并在气球下搅拌20h。用氮气吹扫烧瓶,并经由硅藻土®过滤混合物(小心地不要使滤饼干燥),并在真空中浓缩滤液。将粗产物在耐压瓶中溶解在2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中,并在60°C下搅拌2h,随后盖上盖子并在130°C下搅拌18h,冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(20mL)萃取并在真空中浓缩。将所得残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在水(40mL)中,并用DOWEX®550A-OH树脂(3g)处理,所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min,随后过滤,并相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤树脂。将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤,并在真空中浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在1.5-2.0mL水中。通过HPLC纯化后,在真空中浓缩合适的流份,用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩,用水(10mL)处理三次并浓缩,随后溶解在水(10mL)中,冷冻并冻干过夜,获得白色泡沫状标题化合物(62mg,53%)。NMR(D₂O)δ2.95-3.10(m,2H),2.50(m,1H),2.10-2.30(m,4H),1.35-1.55(m,2H),1.10-1.35(m,3H),0.65-0.75(m,2H)。MS(M+1):245.2;MS(M-H₂O+1):227.2。

[0550] 实例65:(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)的制备



[0552] 以与实例64类似的方式来制备(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋),但是在硼氢化步骤中使用异构体B。NMR(D₂O)δ2.85-3.15(m,2H),2.45-2.80(m,2H),2.15-2.35(m,1H),1.75-2.00(m,2H),1.10-1.75(m,5H),0.65-0.80(m,2H)。MS(M+1):245.2;MS(M-H₂O+1):227.1。

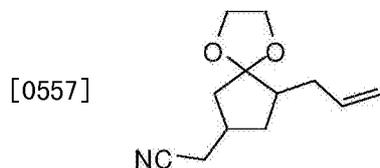
[0553] 实例66:(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(2-氨基乙基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸(外消旋)的制备



[0555] 步骤1:2-(3-烯丙基-4-氧代环戊基)乙腈

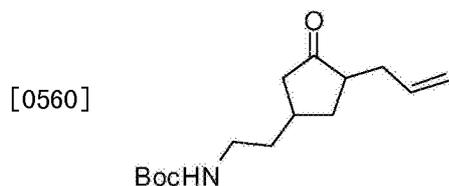
[0556] 在氮气中,将三甲基硅烷基乙腈(1.83g,15mmol)存于无水四氢呋喃(180mL)中的

经冷却(-70°C)溶液经由注射器逐滴用2.3N正丁基锂/己烷(7.4mL, 17mmol)处理, 搅拌30min, 随后用DMPU(9mL)处理。在-70°C下再30min之后, 逐滴添加5-(丙烯-3-基)环戊-2-烯酮(1.83g, 15mmol)存于无水四氢呋喃(20mL)中的溶液, 并使温度在-70°C下保持30min, 缓慢升温到-35°C, 并用5%柠檬酸水溶液(90mL)骤冷混合物。用乙酸乙酯(500mL, 随后2×75mL)萃取反应混合物, 且合并的有机溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各150mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并在真空中浓缩。将残留物溶解在乙腈(162mL)中并用氟化钾(1.05g, 18mmol)存于水(18mL)中的溶液处理, 并搅拌1小时。将溶液在真空中浓缩以移除大部分乙腈, 用水(150mL)稀释, 并用乙醚(150mL, 随后3×75mL)萃取水性混合物。合并的有机溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并在真空中浓缩。将残留油状物溶解在最少量的二氯甲烷中, 加载到硅胶柱(约225cc)上, 并用二氯甲烷洗脱, 获得1.64g(67%)浅黄色油状3-氰基甲基-5-(丙烯-3-基)环戊酮(异构体的混合物)。NMR(CDCl₃): δ5.65-5.80(m, 1H), 5.05-5.15(m, 2H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.40-2.60(m, 5H), 2.10-2.25(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H)。MS(M+1): 164.3。



[0558] 步骤2: 2-(9-烯丙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)乙腈

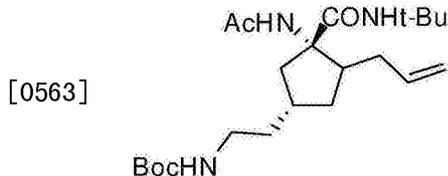
[0559] 将在氮气中的2-(3-烯丙基-4-氧代环戊基)乙腈(异构体的混合物)(0.816g, 5mmol)存于无水甲苯(40mL)中的经搅拌溶液用乙二醇(0.56mL, 10mmol)和甲苯磺酸水合物(40mg, 0.21mmol)处理, 在迪安-斯达克捕集器下回流8h, 在真空中浓缩, 并将残留物溶解在乙醚(100mL)中。有机溶液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(各50mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并在真空中浓缩。将残留油状物溶解在最少量的二氯甲烷中, 加载到硅胶柱(约200cc)上, 并用30%乙酸乙酯/庚烷洗脱, 获得0.875g(84%)浅黄色油状3-氰基甲基-5-(丙烯-3-基)环戊酮(乙二醇缩酮)。NMR(CDCl₃): δ5.70-5.85(m, 1H), 4.95-5.10(m, 2H), 3.85-4.00(m, 4H), 2.40(m, 2H), 2.25-2.35(m, 2H), 1.90-2.20(m, 4H), 1.65-1.80(m, 1H), 1.60(m, 1H)。MS(M+1): 208.0。



[0561] 步骤3: 2-(3-烯丙基-4-氧代环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

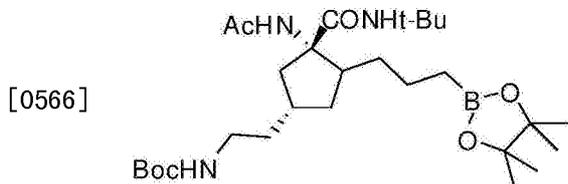
[0562] 将含有乙二醇的2-(9-烯丙基-1,4-二氧杂螺[4.4]壬-7-基)乙腈(0.829g, 4.0mmol)存于无水四氢呋喃(30mL)中的经冰冷却(3°C)的经搅拌溶液经由注射器用2N氯化铝锂/四氢呋喃(6mL, 12mmol)处理, 并回流4h(形成沉淀)。将混合物在冰浴中冷却并相继小心地用水(0.5mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.5mL)和水(1.5mL)处理, 过滤, 并在真空中浓缩滤液。将残留油状物溶解在二氯甲烷(20mL)中, 用二碳酸二叔丁基酯(1.09g, 5mmol)处理, 搅拌3h, 并在真空中浓缩。将残留物溶解在5:1丙酮/水(30mL)中, 用蒙脱石K-10粘土(5g)处理, 回流6h, 冷却到室温, 并经由硅藻土[®]过滤。在真空中浓缩滤液, 用水(20mL)稀释残留

物,并用二氯甲烷(2×30mL)萃取水溶液。合并的有机溶液用水(25mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。将残留物溶解在最少量的二氯甲烷中,添加到硅胶柱(约150cc)中,并用5%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,获得0.51g(48%)无色油状标的化合物。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 5.60-5.75(m,1H),4.90-5.05(m,2H),4.47(m,1H),3.10(m,2H),2.40-2.50(m,1H),2.20-2.40(m,2H),2.10-2.20(m,1H),1.90-2.10(m,2H),1.65-1.90(m,2H),1.45-1.60(m,2H),1.37(s,9H)。 $\text{MS}(\text{M}+1)$:268.2; $\text{MS}(\text{M}+\text{Na})$:290.1。



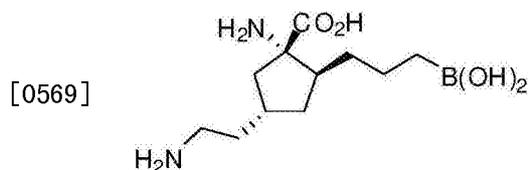
[0564] 步骤4:2-((1R,3S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

[0565] 将在氮气中的2-(3-烯丙基-4-氧代环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(异构体的混合物)(0.50g,1.87mmol)存于2,2,2-三氟乙醇(2mL)中的经搅拌溶液用乙酸铵(0.62g,8mmol)和叔丁基异脒(0.68mL,6.0mmol)处理,并在室温下搅拌3天。将混合物用二氯甲烷(20mL)稀释,并直接添加到硅胶柱(约250cc)中,并用1:1乙酸乙酯/庚烷、随后2:1乙酸乙酯/庚烷洗脱,获得白色固体状2-((1R,3S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(260mg,34%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 6.25(br s,1H),6.00(br s,1H),5.55-5.70(m,1H),4.90-5.00(m,2H),4.48(m,1H),3.03(m,2H),2.35-2.80(m,1H),2.27(m,1H),2.00-2.20(m,2H),1.70-2.00(m,2H),1.93(s,3H),1.45-1.65(m,4H),1.36(s,9H),1.27(s,9H)。 $\text{MS}(\text{M}+1)$:410.3; $\text{MS}(\text{M}+\text{Na})$:432.4。



[0567] 步骤5:2-((1R,3S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

[0568] 在氮气中,将2-((1R,3S)-3-乙酰胺基-4-烯丙基-3-(叔丁基氨甲酰基)环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(0.25g,0.61mmol)存于无水二氯甲烷(6mL)中的经搅拌溶液用氯-1,5-环辛二烯铷二聚体(14.5mg,0.021mmol)和Diphos[®](17mg,0.042mmol)处理并冷却(-25℃)。搅拌30min之后,经由注射器逐滴添加频哪醇硼烷(0.134mL,0.92mmol),并使反应锅温度升温到冰浴温度并逐渐升温到室温,保持过夜(18h)。添加水(4mL),将混合物搅拌20min,且随后用乙酸乙酯(30mL,随后20mL)萃取。合并的有机溶液用水和盐水(各20mL)洗涤,干燥(MgSO_4)并在真空中浓缩。从乙腈重结晶(2份批料),获得0.136g白色固体状标的化合物。对浓缩的母液实施硅胶色谱(用70:30乙酸乙酯/庚烷洗脱),获得额外0.102g标的化合物。总产率为0.238g(73%)。 $\text{NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 5.95-6.10(m,2H),4.50(m,1H),3.03(m,2H),2.00-2.85(m,4H),1.92(s,3H),1.00-1.70(m,8H),1.37(s,9H),1.25(s,9H),1.17(s,12H),0.60-0.75(m,2H)。 $\text{MS}(\text{M}+1)$:538.1; $\text{MS}(\text{M}+\text{Na})$:560.4。



[0570] 步骤6:(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(2-氨基乙基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸

[0571] 将2-((1R,3S)-3-乙酰胺基-3-(叔丁基氨甲酰基)-4-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙基)环戊基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(0.226g,0.42mmol)在耐压瓶中溶解在2:1:1浓HCl:冰乙酸:水(8mL)中,并在60℃下搅拌2h,随后盖上盖子并在130℃下搅拌18h,冷却到室温并打开盖子。将溶液用水(20mL)稀释,用二氯甲烷(20mL)萃取并在真空中浓缩。将所得残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在水(40mL)中,并用DOWEX®550A-OH树脂(3g)处理,所述树脂已用甲醇冲洗。将混合物搅拌40min,随后过滤,并相继用水、甲醇、二氯甲烷、水、甲醇和二氯甲烷洗涤树脂。将树脂与1N HCl(15mL)一起搅拌四次并过滤,并在真空中浓缩合并的滤液。将残留物用水(20mL)处理并浓缩三次以移除过量的HCl,随后溶解在1.5-2.0mL水中。通过HPLC纯化后,在真空中浓缩合适的流份,用1N HCl(10mL)处理三次并浓缩,用水(10mL)处理三次并浓缩,随后溶解在水(10mL)中,冷冻并冻干过夜,获得白色泡沫状标题化合物(85mg,61%)。NMR(D₂O)δ2.85-3.00(m,2H),2.64(br s,1H),2.35-2.60(m,1H),2.05-2.25(m,2H),1.65-1.85(m,3H),1.35-1.55(m,2H),1.10-1.30(m,3H),0.65-0.80(m,2H)。MS(M+1):259.0;MS(M-H₂O+1):241.2。

[0572] 方法和用途

[0573] 本发明化合物可用于抑制精氨酸酶I、精氨酸酶II或这些酶的组合的表达或活性。精氨酸酶家族的酶在调节L-精氨酸(信号传导分子一氧化氮(NO)的前体)的生理学水平中以及在调节某些多胺(其为重要的生理学信号转导蛋白)的水平中起重要作用。

[0574] 更具体来说,本发明提供抑制细胞中的精氨酸酶I、精氨酸酶II或其组合的方法和用途,其包含使细胞与至少一种如本文所述的式I或式II化合物或其组合物接触。在一些实施例中,本发明提供治疗或预防个体的与精氨酸酶I、精氨酸酶II或其组合的表达或活性有关的疾病或病况的方法。

[0575] 例如,所述疾病或病况选自由下列组成的群组:心脏病、高血压、性功能障碍、胃病、自身免疫病症、寄生虫感染、肺病症、平滑肌松弛病症和溶血病症。

[0576] 更具体来说,高血压包括全身性高血压、肺动脉高血压(PAH)和高原肺动脉高血压。

[0577] 实例性性功能障碍是选自由下列组成的群组的疾病或病况:佩罗尼氏病(Peyronie's Disease)和勃起功能障碍(ED)。

[0578] 在一个实施例中,本发明的精氨酸酶抑制剂适于治疗选自由下列组成的群组的肺病症:化学诱导的肺纤维化、特发性肺纤维化、囊性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0579] 本发明化合物还可用于治疗胃肠病症,例如选自由下列组成的群组的疾病或病况:胃肠活动障碍、胃癌、肝血流量降低病症、炎性肠病、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎和胃溃疡。

[0580] 器官移植增加缺血再灌注(IR)损伤的风险,例如肝IR、肾脏IR和心肌IR。本发明的

式I或式II化合物可用于在器官移植期间保护器官。

[0581] 在另一个实施例中,本发明的精氨酸酶抑制剂用于治疗选自由下列组成的群组的溶血病症:阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)、镰状细胞病(sickle-cell disease)、地中海贫血、遗传性球形红细胞增多症和口形红细胞增多症、微血管病性溶血性贫血、丙酮酸激酶缺乏症、ABO血型不合输血反应、阵发性冷性血红蛋白尿症、严重特发性自身免疫性溶血性贫血、感染诱导的贫血、心肺转流术、人工心脏瓣膜诱导的贫血和化学诱导的贫血。另外,本文所述化合物可用于治疗疟疾。

[0582] 本发明化合物可用于治疗选自由下列组成的群组的自身免疫疾病:脑脊髓炎、多发性硬化、抗磷脂综合症1、自身免疫性溶血性贫血、慢性炎性脱髓鞘多发性神经根神经病变、疱疹性皮炎、皮炎、重症肌无力、天疱疮、类风湿性关节炎、僵人综合症、1型糖尿病和强直性脊柱炎。在另一个实施例中,式I或II化合物可用于治疗选自由下列组成的群组的免疫病症:免疫反应;T细胞功能障碍,例如髓源性抑制细胞(MDSC)介导的T细胞功能障碍;人类免疫缺陷病毒(HIV)和自身免疫性脑脊髓炎。

[0583] 本文所述化合物是候选治疗剂的其它实例性疾病病况是非洲昏睡病、恰加斯氏病(Chagas' disease)、平滑肌松弛病症,例如,选自由下列组成的群组的平滑肌病症:胃肠平滑肌、肛门括约肌平滑肌、食管括约肌、海绵体、奥狄括约肌(sphincter of Oddi)、动脉平滑肌、心脏平滑肌、肺平滑肌、肾脏平滑肌、子宫平滑肌、阴道平滑肌、子宫颈平滑肌、胎盘平滑肌和眼睛平滑肌病症。

[0584] 某些癌症患者中精氨酸酶的水平增加暗示本发明的精氨酸酶抑制剂在治疗某些癌症中的治疗作用,例如,肾细胞癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、皮肤癌、肺癌、卵巢癌、胃癌。

[0585] 有利地,本发明化合物尤其可用于治疗选自由下列组成的群组的病况或病症:关节炎、心肌梗塞和动脉粥样硬化、肾脏疾病、哮喘、炎症、银屑病、利什曼病(leishmaniasis)、镰状细胞病(SCD)、神经退行性疾病、伤口愈合(例如感染和未感染的伤口愈合)、乙型肝炎病毒(HBV)、幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染、纤维化疾病(例如囊性纤维化)、念珠菌病、牙周病、疤痕疙瘩、腺样体扁桃体疾病、脑血管痉挛和古德帕斯丘氏综合症(Goodpasture's syndrome)。

[0586] 下文是疾病和病况的更具体描述。

[0587] 勃起功能障碍

[0588] 幼年小鼠对老年小鼠的阴茎中的精氨酸酶活性存在差异的观察结果得出以下结论:精氨酸酶可在勃起功能障碍(ED)中起作用。在此背景下,钱皮恩(Champion)等人(美国生理学杂志-心脏与循环生理学(*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*)292:340-351, (2006)和生物化学与生物物理学研究通讯(*Biochem. and Biophys. Research Communications*),283:923-27, (2001))观察到年老小鼠中mRNA表达水平和精氨酸酶蛋白质增加以及组成型活性NOS的活性降低。

[0589] 一氧化氮与非肾上腺素能、非胆碱能神经传递有关,所述神经传递导致海绵体中的平滑肌松弛,从而实现阴茎勃起(新英格兰医学期刊(*New England Journal of Medicine*),326, (1992))。因此,勃起功能障碍通常可通过提高阴茎组织的一氧化氮(NO)水平来治疗。所述组织一氧化氮(NO)水平的提高可通过抑制年老个体的阴茎组织中的精氨酸

酶活性来达成。换句话说,已假定精氨酸酶耗尽细胞中NOS可利用的游离L-精氨酸池,导致较低的一氧化氮(NO)水平和勃起功能障碍。参见克里斯蒂安森(Christianson)等人,化学研究评述(Acc.Chem.Res.),38:191-201,(2005)和自然结构生物学(Nature Structural Biol.),6(11):1043-1047,(1999)。因此,精氨酸酶的抑制剂可在勃起功能障碍的治疗中起作用。

[0590] 除在男性性功能中的作用以外,克里斯蒂安森等人(生物化学(Biochemistry),42:8445-51,(2003))还已提出ARG II在女性性唤起中的作用。然而,ARGII的抑制促进唤起的根本机制似乎与促进男性唤起相同。即,ARGII的抑制增加可作为NOS的底物利用的游离L-精氨酸的水平。此使得阴蒂海绵体中的NO水平较高且由此导致增强的性唤起。

[0591] 肺动脉高压

[0592] 已提出,精氨酸代谢的改变与肺动脉高压的发病有关(徐(Xu)等人,美国生物学会联合会会刊(FASEB J.),18:1746-48,2004)。所述提议部分基于以下发现:精氨酸酶II的表达和精氨酸酶活性在从患有I类肺动脉高压的患者的肺外植体获得的肺动脉内皮细胞中显著提高。

[0593] 另外,继发性肺动脉高压逐渐成为患有溶血性贫血(例如地中海贫血和镰状细胞病)的患者的死亡率和发病率的主要原因之一。继发性肺动脉高压的根本原因是由溶血后精氨酸酶释放引起的一氧化氮生物可利用性受损,所述溶血后精氨酸酶释放减少一氧化氮(NO)合成所需要的游离精氨酸池。因此,抑制精氨酸酶活性可提供治疗肺动脉高压的潜在治疗途径。

[0594] 高血压

[0595] 徐等人(美国生物学会联合会会刊2004,14,1746-8)提出精氨酸酶II在血压调节中的基本作用。在此背景下,血管精氨酸酶的高水平与高血压动物中血管一氧化氮(NO)的伴随降低相关。例如,在遗传上易患高血压的大鼠(即,自发高血压大鼠)中精氨酸酶活性的上调在血压升高之前,但投与抗高血压剂肼苯哒嗪(hydralazine)降低血压,同时血管精氨酸酶的表达水平降低,由此表明精氨酸酶活性与血压之间强烈相关(贝特洛(Berthelot)等人,生命科学(Life Sciences),80:1128-34,(2008))。在自发高血压大鼠中类似投与已知的精氨酸酶抑制剂N^ω-羟基-L-精氨酸(正-NOHA)降低血压且改进阻力血管对血流量和血压的血管反应,由此突出了精氨酸酶的抑制剂作为治疗高血压的候选治疗剂(德穆若(Demougeot)等人,高血压期刊(J.Hypertension),26:1110-18,(2008))。

[0596] 精氨酸酶还通过降低一氧化氮(NO)的细胞水平在反射性皮肤性高血压(reflex cutaneous hypertension)中起作用。一氧化氮引起血管舒张,且一氧化氮(NO)的水平正常地提高或降低以使血压保持在生理学上可接受的水平。肯尼(Kenny)等人(生理学期刊(J.of Physiology),581(2007)863-872)假设高血压个体中的反射性血管舒张可减弱精氨酸酶抑制,由此表明精氨酸酶抑制剂用于治疗高血压的作用。

[0597] 哮喘

[0598] 精氨酸酶活性还与哮喘中的气道高反应性有关。例如,在人类哮喘患者和患有急性和慢性哮喘的小鼠中精氨酸酶I上调,同时精氨酸酶II和NOS同种型的水平保持不变(斯科特(Scott)等人,美国生理学期刊-肺细胞与分子生理学(Am.J.Physiol.Lung Cell Mol.Physiol.)296:911-920(2009))。此外,在鼠类慢性模型中醋甲胆碱(methacholine)诱

导的中心气道反应性在投与精氨酸酶抑制剂S-(2-二羟硼基乙基)-L-半胱氨酸后减弱。患有慢性哮喘的人类和小鼠中ARG I表达谱的相似性表明能够抑制精氨酸酶活性的化合物是治疗哮喘的候选治疗剂。

[0599] 其它证据表明哮喘患者的肺组织中的精氨酸酶活性增加与疾病进展之间的其它相关性,例如在患有哮喘的小鼠中与阳离子型氨基酸的代谢有关的基因上调,包括精氨酸酶I和II(罗森博格(Rothenberg)等人,临床研究期刊(J.Clin.Invest.),111:1863-74(2003)和米尔斯(Meurs)等人,调研药物专家评论(Expert Opin.Investig Drugs),14(10:12211231,(2005))。

[0600] 另外,与正常个体相比,在哮喘患者的血浆中所有氨基酸的水平均较低,但血浆中精氨酸的水平显著较低(莫里斯(Morris)等人,美国呼吸道与危重症监护医学期刊(Am.J.Respir.Crit Care Med.),170:148-154,(2004))。因此,在哮喘患者的血浆中精氨酸酶的活性显著增加,其中精氨酸酶活性水平的提高可促成血浆精氨酸的生物可利用性较低,从而引起一氧化氮(NO)缺乏,这是促使哮喘患者中气道反应过度的原因。

[0601] 炎症

[0602] 精氨酸酶活性还与自身免疫性炎症有关(陈(Chen)等人,免疫学(Immunology),110:141-148,(2003))。作者鉴别到,在来自经历实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的动物的鼠类脊髓细胞中ARG I基因的表达水平上调。然而,投与精氨酸酶抑制剂氨基-6-二羟硼基己酸(ABH)使得与对照动物相比在所述动物中发生EAE的更轻微形式。这些结果表明精氨酸酶抑制剂用于治疗自身免疫性脑脊髓炎的治疗作用。

[0603] 而且,霍洛维茨(Horowitz)等人(美国生理学期刊-胃肠与肝脏生理学(American J.Physiol Gastrointestinal Liver Physiol.),292:G1323-36,(2007))提出精氨酸酶在血管病理生理病状中的作用。例如,这些作者指出,在患有肠易激疾病(IBD)、克罗恩病和溃疡性结肠炎的患者中长期发炎的肠血管中一氧化氮(NO)的产生有损失。一氧化氮(NO)产生的损失与精氨酸酶表达和活性的上调相关,所述上调降低精氨酸的水平,从而阻止一氧化氮合酶(NOS)合成一氧化氮(NO)。因此,精氨酸酶活性的抑制剂可为治疗血管病理生理病状的候选治疗剂。

[0604] 缺血再灌注

[0605] 还提出精氨酸酶抑制在缺血再灌注期间起心脏保护作用。更具体来说,精氨酸酶的抑制通过可依赖于NOS活性和作为结果的一氧化氮(NO)生物可利用性的机制防止心肌梗塞(伯瑙(Pernow)等人,心血管研究(Cardiovascular Research),85:147-154(2010))。

[0606] 心肌梗塞和动脉粥样硬化

[0607] 精氨酸酶I的多态性与心肌梗塞以及发生颈动脉内膜中膜增厚的风险(认为其为动脉粥样硬化以及其它冠状动脉疾病的可靠指标)增加有关(布鲁索(Brousseau)等人,医学遗传学期刊(J.Med Genetics),44:526-531,(2007))。增加的精氨酸酶活性提高鸟氨酸的水平,所述鸟氨酸在生物化学上参与促进动脉粥样硬化斑块的基质和细胞组份的形成。同上。因此,精氨酸酶抑制剂可作为治疗动脉粥样硬化的候选治疗剂。伯克维茨(Berkowitz)等人(循环研究(Circulation Res.)102,(2008))表明ARGII在斑块形成和动脉粥样硬化中的作用。伴随斑块形成的LDLP氧化增加内皮细胞中的精氨酸酶活性且降低一氧化氮(NO)水平。具体来说,在动脉粥样硬化小鼠中ARGII的水平提高,从而表明精氨酸酶

的抑制剂作为治疗动脉粥样硬化的候选治疗剂的作用。

[0608] 另外,明(Ming)等人的研究(高血压最新报告(Current Hypertension Reports.),54:54-59,(2006))指出精氨酸酶的上调而非内皮一氧化氮(NO)功能障碍在心血管病症(包括动脉粥样硬化)中起重要作用。所述精氨酸酶与心血管疾病有关进一步由以下观察结果所支持:心肌细胞中ARGI和ARGII的活性上调,所述上调又负性地影响NOS活性和心肌收缩性。(参见玛格丽丝(Margulies)等人,美国生理学期刊-心脏与循环生理学,290:1756-62,(2006))。

[0609] 免疫反应

[0610] 精氨酸/一氧化氮(NO)路径还可在免疫反应(例如在器官移植之后)中起作用。例如,假定原位肝移植物的再灌注由于上调移植物中的精氨酸酶活性而使得鸟氨酸的水平显著增加(斯卡斯(Tsikakos)等人,一氧化氮(Nitric oxide),20:61-67,(2009))。移植物中的水解酶和蛋白分解酶的水平提高可导致所移植器官的结果较不利。因此,抑制精氨酸酶可提供改进移植结果的替代治疗途径。

[0611] 银屑病

[0612] 已表明精氨酸酶在银屑病的发病中起作用。例如,ARG I在过增殖性银屑病中高度表达,且事实上是一氧化氮(NO)下调的原因,所述一氧化氮(NO)通过竞争常见的底物L-精氨酸而为细胞增殖的抑制剂,如D.布鲁赫-格哈兹(D.Bruch-Gerharz)等人,美国病理学期刊(American Journal of Pathology),162(1)(2003)203-211所假定。阿贝雅斯(Abeyakirathi)等人(英国皮肤病学期刊(British J.Dermatology),(2010))和伯克维茨等人(WO/2007/005620)的更新工作支持在银屑病患者角质形成细胞中一氧化氮(NO)水平较低地发现。阿贝雅斯等人发现,银屑病患者角质形成细胞分化较差且过增殖。假定分化较差是由一氧化氮(NO)的水平较低而引起,所述一氧化氮(NO)的水平较低不是由于NOS的表达较差,而是由于与NOS竞争底物L-精氨酸的精氨酸酶的过表达。因此,精氨酸酶的抑制可提供银屑病的治疗性减轻。

[0613] 伤口愈合

[0614] 在正常的生理条件下,一氧化氮(NO)在促进伤口愈合中起重要作用。例如,赫尔斯特(Hulst)等人(一氧化氮,21:175-183,(2009))研究了ARGI和ARG II在伤口愈合中的作用。在损伤后即刻,期望提高一氧化氮(NO)的组织水平,以便促进对于愈合极为重要的血管发生和细胞增殖。因此,精氨酸酶的抑制剂可用作治疗伤口的治疗剂,因为所述化合物会提高一氧化氮(NO)的组织水平。索斯(South)等人(实验皮肤病学(Experimental Dermatology),29:664-668(2004))提供精氨酸酶抑制剂用作治疗伤口的候选治疗剂的更多支持,他们发现,在慢性伤口(例如皮肤糜烂和起疱)中精氨酸酶I增加到5倍。

[0615] 囊性纤维化

[0616] 囊性纤维化(CF)是由囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)基因突变引起的多系统病症。CF的常见症状是持久性肺感染、呼吸困难、胰腺功能不全和汗液氯化物水平提高。如果不治疗,CF可为致命的,其中由粘液堵塞和粘膜纤毛清除降低引起的肺疾病是发病率和死亡率的主要原因。

[0617] 已断言,患有囊性纤维化(CF)的患者具有增加的血浆和唾液精氨酸酶活性,且血浆L-精氨酸水平伴随降低(H.格里斯曼(H.Grasemann)等人,美国呼吸道与危重症监护医学

期刊,172(12)(2005)1523-1528)。然而,精氨酸酶活性的增加导致一氧化氮(NO)的生理学水平较低,此可造成患有囊性纤维化(CF)的患者气道阻塞性肺功能降低。

[0618] 小鼠CF模型的气道中电场诱导的平滑肌松弛刺激受损且投与L-精氨酸和NO逆转此效应,如M.莫汉娜(M. Mhanna)等人,美国呼吸系统细胞与分子生物学期刊(Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.),24(5)(200)1621-626所提出。格里斯曼等人发现肺功能与CF患者的唾液中所放出NO和NO代谢物的浓度之间存在正相关性(格里斯曼等人,1997,1998)。

[0619] 总之,这些结果表明,CF中增加的精氨酸酶活性通过限制NOS对L-精氨酸的可利用性而造成CF中的NO缺乏和肺阻塞。因此,精氨酸酶活性的抑制剂是治疗囊性纤维化(CF)的候选治疗剂。

[0620] 器官保护

[0621] 本发明化合物的另一治疗途径是在将器官从供体运输到将其移植到接受者中的位点期间保护器官。经常在经历移植手术的患者中观察到由于移植器官暴露于一段时间的热缺血(从供体直到用保存介质冲洗的时间)和冷缺血(低温保存)而引起的缺血再灌注损伤(IR)。缺血再灌注损伤(IR)和伴随的原发性移植物功能障碍和/或急性或慢性排斥是由于L-精氨酸/NO路径的细胞活性改变而造成。

[0622] 已提出,在器官从身体取出的前24小时以内从凋亡内皮细胞和肾脏细胞释放精氨酸酶1和精氨酸酶2。为抵消所释放的精氨酸酶,向保存介质中添加L-精氨酸。狗肾脏移植的结果表明,添加L-精氨酸降低缺血的发生率和严重程度,使得在移植后1小时时MDA的水平较低且在前72hr期间BUN和血清肌酸酐的水平较低。参见尔卡萨普(Erkasap),2000。

[0623] 对于狗肺移植,当在补加有L-精氨酸的威斯康星大学(University of Wisconsin)溶液中保存肺时,在24小时时间段内观察到类似的结果。严(Yen)等人观察到,向保存介质中添加L-精氨酸与在不含有L-精氨酸的介质中保存的对照相比增加肺内皮保护且降低缺血发生率(严朱(Yen Chu),2004)。

[0624] 科赫(Koch)等人宣称,当在具有L-精氨酸和N- α -乙酰基-组氨酸的HTK溶液中保存心脏时,移植后大鼠心肌的心肌收缩性和松弛得以改进(科赫,2009)。

[0625] 因此,添加精氨酸酶抑制剂可为通过协同增加保存介质的器官保护效应而预防缺血再灌注损伤和/或降低其发生率和风险的候选治疗方案。在适于移植的可利用器官的数目较少且由于缺血发作而损失和损伤器官的条件下,本发明的精氨酸酶抑制剂可用作保存器官的治疗剂,以便通过降低器官移植期间缺血再灌注损伤的量来增加器官可利用性。

[0626] 利什曼病

[0627] 利什曼病由原生动动物引起,且表现为皮肤利什曼病(即,造成低色素结节的皮肤感染)和内脏利什曼病(更严重,影响内部器官)。假定精氨酸酶在疾病进展中起作用,因为寄生虫依赖于精氨酸酶来合成对于发病必不可少的细胞多胺。因此,精氨酸酶的抑制会降低细胞寄生虫负荷并促进一氧化氮(NO)水平增加,从而增强寄生虫清除。参见刘FY(Liew FY)等人,欧洲免疫学期刊(Eur J Immunol),21(1991)2489;伊涅斯塔V(Iniesta V)等人,寄生虫免疫学(Parasite Immunol.),24(2002)113-118;和凯恩MM(Kane MM)等人,免疫学期刊(J. Immunol.),166(2001)1141-1147。因此,式I或式II化合物可用作治疗利什曼病的治疗剂。

[0628] 髓源性抑制细胞(MDSC)

[0629] MDSC是经由若干路径限制免疫反应的强效免疫调节剂,例如经由向微环境中释放精氨酸酶I耗尽L-精氨酸(罗德里格斯(Rodriguez)2009癌症研究(Cancer Res))、MHC限制性抑制(纳格瑞(Nagara j)2007自然医学(Nat Med))、诱导T调节细胞(塞拉菲尼(Serafini)2008癌症研究)和产生IL10(罗德里格斯2010神经肿瘤学(Neuro Oncol))(辛哈(Sinha)2007免疫学期刊)。

[0630] 假定肿瘤发生伴随MDSC(在外周和渗透在肿瘤内)数目的增加。参见奥尔曼德(Almand)2001免疫学期刊和盖布瑞洛维奇(Gabrilovich)2004自然综述:免疫学(Nat Rev Immunol.)。用既定的化学治疗剂(例如吉西他滨(gemcitabine)和5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil))治疗具有肿瘤的小鼠消除MDSC免疫抑制并导致肿瘤生长延迟。分别参见雷(Le)2009国际免疫药理学(Int Immunopharmacol)和文森特(Vincent)2010癌症研究。而且,精氨酸酶I的抑制通过降低MDSC功能而增强抗肿瘤免疫力。因此,精氨酸酶的抑制剂(例如本发明化合物)降低或延迟肿瘤生长,且可与既定的抗癌剂组合使用来治疗癌症。

[0631] 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, H. pylori)

[0632] 幽门螺杆菌是定植在人类胃粘膜的革兰氏阴性细菌。细菌定植可导致急性或慢性胃炎,且与消化性溃疡疾病和胃癌高度相关。向幽门螺杆菌和巨噬细胞的共培养物中添加L-精氨酸增加一氧化氮(NO)介导的幽门螺杆菌杀死的观察结果(查图韦迪(Chaturvedi)2007)支持细菌精氨酸酶与巨噬细胞精氨酸酶竞争为一氧化氮(NO)合成所需要的游离精氨酸的假设。参见戈贝特AP(Gobert AP)2001。T细胞活化和从受感染细胞快速清除细菌需要L-精氨酸。通过在活体内耗尽游离L-精氨酸池,幽门螺杆菌降低精氨酸诱导的T细胞上的CD3 ζ 表达且阻止T细胞活化和增殖。参见萨巴莱塔J(Zabaleta J),2004。

[0633] 然而,使用已知的抑制剂NOHA抑制细菌精氨酸酶在T细胞上再次建立CD3表达(萨巴莱塔J2004),且增强巨噬细胞的NO产生,由此促进巨噬细胞介导的细菌从受感染细胞的清除。参见查图韦迪2007。

[0634] 此外,刘易斯(Lewis)等人已提出精氨酸酶II在幽门螺杆菌感染中的作用。例如,这些作者指出,与幽门螺杆菌提取物一起培育的argII $^{-/-}$ 原代巨噬细胞显示增强的NO产生和相应地增加的(约15%)NO介导的细菌细胞杀死(刘易斯ND2010)。因此,精氨酸酶活性的抑制剂可为治疗血管病理生理病状的候选治疗剂。因此,精氨酸酶活性的抑制剂可为治疗幽门螺杆菌感染和治疗胃溃疡、消化性溃疡和癌症的候选治疗剂。

[0635] 镰状细胞病(SCD)

[0636] 镰状细胞病(SCD)或镰状细胞贫血或镰状细胞病(drepanocytosis)是遗传血液病症,其特征在于红细胞呈现异常的不能变形的镰形。成镰形降低细胞的柔性且增加并发症风险。循环中反应性氧物质(ROS)浓度的增加造成血细胞粘着和NO消耗,其导致较差的血管舒张或血管不能进行血管舒张。SCD中不能血管舒张以及增加的血细胞粘着导致血管阻塞危象和疼痛。

[0637] 在患有SCD的患者中通常检测到低水平的血浆L-精氨酸(莫里斯2005JAMA)。根据这些作者,患有SCD的患者中红细胞(RBC's)的溶解造成精氨酸酶释放和随后的生理学L-精氨酸水平的降低。这一系列的生物学事件降低一氧化氮(NO)的生理学浓度,一氧化氮(NO)是在血管舒张中起作用的信号传导分子。其它生物学事件也限制NO的生物可利用性。这些

包括(例如)一氧化氮合酶(NOS)的解偶合和随后的生理学NO水平的降低,以及超氧化物($O_2^{\cdot-}$)反应性氧物质与NO反应以将后者螯合为ONOO⁻。

[0638] 基于这些观察结果,本发明者提出将精氨酸酶抑制剂、尤其精氨酸酶I抑制剂作为患有镰状细胞病的患者的候选治疗剂。如上文所述,SCD由于低生理学水平的L-精氨酸而造成eNOS解偶合。然而,存在于血液循环中的精氨酸酶的抑制可通过增加L-精氨酸(内皮一氧化氮合酶(eNOS)的底物)的生理学水平来解决这个问题。重要的是,本发明者提出,这一系列事件会增强内皮功能并减轻与SCD有关的血管收缩。

[0639] 人类免疫缺陷病毒(HIV)

[0640] HIV由感染CD4+辅助T细胞且造成严重淋巴细胞减少症从而使受感染个体易于机会性感染的病毒引起。尽管抗逆转录病毒疗法(ART)广泛地用于对抗HIV感染,但抗逆转录病毒药物的广泛使用已导致产生HIV抗性株。

[0641] 患有HIV的患者中精氨酸酶的活性与HIV疾病的严重程度之间存在相关性。即,已将增加的精氨酸酶活性与HIV患者中增加的病毒效价联系起来。这些患者还显示降低的血清精氨酸水平以及降低的CD4+/CD8+细胞水平。

[0642] 总之,这些观察结果表明精氨酸酶抑制剂(例如式I或II化合物)作为治疗HIV感染的候选治疗剂的作用。

[0643] 慢性乙型肝炎病毒(HBV)

[0644] 慢性乙型肝炎感染是通过接触受感染的体液而传染的病毒性疾病。慢性HBV感染的特征在于肝炎症和黄疸,且如果不予治疗可造成肝硬化,肝硬化可进展成肝细胞癌。然而,目前使用的抗病毒药物具有较低的对抗慢性HBV感染的功效。患有慢性HBV感染的患者的血清和肝匀浆显示降低的精氨酸水平和增加的精氨酸酶活性。此外,对于受感染的患者,增加的精氨酸酶活性与细胞毒性T淋巴细胞(CTL)反应受损(伴随降低的IL-2产生和CD3z表达)相关。

[0645] 然而,将血清精氨酸补充到生理学上可接受的水平复原CD3z和IL-2表达,表明精氨酸酶抑制剂作为治疗慢性HBV感染的潜在治疗剂的作用。

[0646] 投与途径和给药方案

[0647] 尽管有充足的证据表明精氨酸酶抑制与各种疾病和病况的治疗有关,但仅已知有限数目的能够抑制精氨酸酶活性的化合物。因此,本发明提供可用于治疗患有如上文更概括地描述的所述疾病或病况的个体的化合物和其医药组合物。

[0648] 在一个实施例中,接受治疗的个体是哺乳动物。例如,本文所述的方法和用途适于人类医学使用。或者,所述方法和用途还适于兽医背景,其中个体包括(但不限于)狗、猫、马、母牛、绵羊和羊羔。

[0649] 本发明的化合物或组合物可如上文所述进行调配,且适于以治疗有效量以任意数目的方式投与给个体。式I或式II化合物的治疗有效量可取决于所用赋形剂的量和类型、剂型中活性成份的量和具体类型以及化合物投与患者的途径。然而,本发明的典型剂型包含化合物、或其医药上可接受的盐、溶剂合物、水合物、异构体或前药。

[0650] 式I或式II化合物的典型剂量水平通常在约0.001到约100mg/kg患者体重/天的范围内,其可以单次或多次剂量投与。实例性剂量是约0.01到约25mg/kg/天或约0.05到约10mg/kg/天。在其它实施例中,剂量水平是约0.01到约25mg/kg/天、约0.05到约10mg/kg/天

或约0.1到约5mg/kg/天。

[0651] 剂量通常在约0.1mg到约2000mg/天的范围内,作为一天一次单次剂量或作为全天分次剂量给予,任选地与食物一起摄入。在一个实施例中,以等分剂量每天两次投与日剂量。日剂量的范围可为约5mg/天到约500mg/天,例如,介于约10mg/天与约300mg/天之间。在管控患者时,可以较低剂量(或许约1mg到约25mg)开始治疗,且视需要增加到约200mg/天到约2000mg/天,取决于患者的总体反应,作为单次剂量或分成多次剂量投与。

[0652] 取决于打算治疗的疾病和个体的病况,式I或式II化合物可通过经口、非经肠(例如,肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、经阴道、经直肠、舌下或局部(topical)(例如,经皮、局部(local))投与途径来投与。可将化合物单独或一起调配于适于各投与途径的适宜剂量单位调配物中,所述调配物含有常见的如上文所述的无毒性医药上可接受的载剂、佐剂和媒剂。本发明还涵盖投与存于储积调配物中的本发明化合物,其中活性成份在预定时间段内释放。

[0653] 对精氨酸酶的抑制

[0654] 本发明化合物抑制人类精氨酸酶I(ARG I)和精氨酸酶II(ARG II),如通过由公开方案(巴乔(Baggio)等人,药理学与实验治疗学期刊(J.Pharmacol.Exp.Ther.),1999,290,1409-1416)所述的离体分析所证实。所述分析确定将精氨酸酶活性降低50%所需要的抑制剂浓度(IC₅₀),如下表2中所显示。

[0655] 分析方案

[0656] 以分光光度计测量方式在530nm下跟踪式I或式II化合物对精氨酸酶I(ARG I)和精氨酸酶II(ARG II)的抑制。将打算测试的化合物以起始浓度溶解在DMSO中,所述起始浓度是其比色皿中的最终浓度的50倍。将10 μ l储备溶液稀释在90 μ l分析缓冲液中,所述分析缓冲液包含含有130mM NaCl的0.1M磷酸钠缓冲液(pH7.4),向其中添加1mg/ml浓度的卵白蛋白(OVA)。在含有1mg/ml OVA的100mM磷酸钠缓冲液(pH7.4)中制备精氨酸酶I和II的溶液,以得到最终浓度为100ng/ml的精氨酸酶储备溶液。

[0657] 向96孔微量滴定板的各孔中添加40 μ l酶、10 μ l本发明化合物和10 μ l酶底物(L-精氨酸+硫酸锰)。对于用作阳性对照的孔,仅添加酶和其底物,而用作阴性对照的孔仅含有硫酸锰。

[0658] 在将微量滴定板在37 $^{\circ}$ C下培育60分钟之后,向微量滴定板的各孔中添加150 μ l通过将相等比例(1:1)的试剂A和B合并获得的尿素试剂以终止反应。在即将使用之前通过将试剂A(存于1.8M硫酸中的10mM邻苯二醛和0.4%聚氧乙烯(23)月桂基醚(w/v))与试剂B(存于3.6M硫酸中的1.3mM磷酸伯氨喹、0.4%聚氧乙烯(23)月桂基醚(w/v)、130mM硼酸)合并来制备尿素试剂。在骤冷反应混合物之后,使微量滴定板在室温下再静置10分钟以便显色。通过测量反应混合物在530nm下的光密度(OD)并将OD值正规化成在对照中观察到的抑制百分比来计算对精氨酸酶的抑制。随后使用正规化的OD通过将正规化的OD值相对于log[浓度]作图和使用回归分析来产生剂量-反应曲线以计算IC₅₀值。

[0659] 下表2将式I化合物的效能能在1到5的量表上分级,即,将最强效的化合物指定为1且将最不强效的化合物指定为5。因此,效能值1是指IC₅₀值在0.1nM到250nM范围内的本发明化合物;效能值2是指IC₅₀值在251nM到1000nM范围内的本发明化合物;具有效能值3的化合物展示在1001nM到2000nM范围内的IC₅₀值;将IC₅₀值在2001nM到5000nM范围内的本发明化合

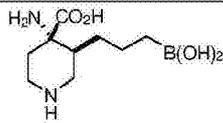
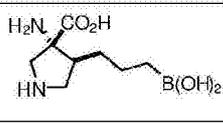
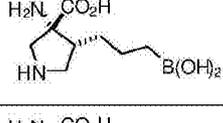
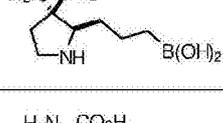
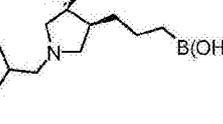
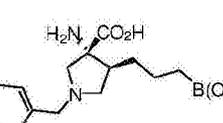
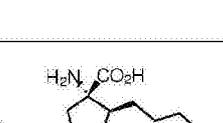
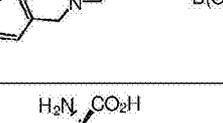
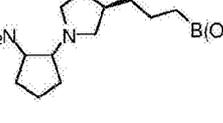
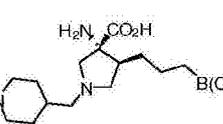
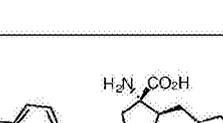
物指定为效能值4,并将IC₅₀值大于5001nM的化合物指定为效能值5。

[0660] 表2:实例性精氨酸酶抑制剂

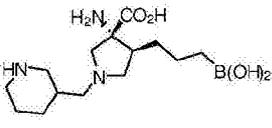
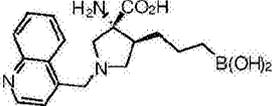
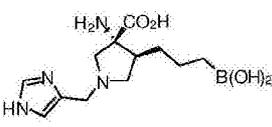
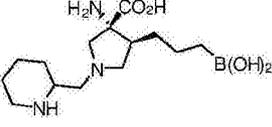
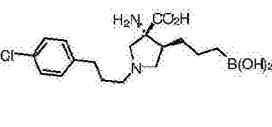
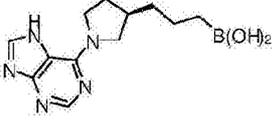
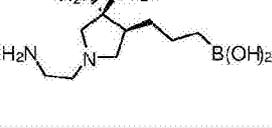
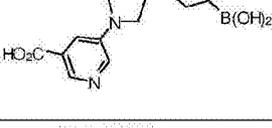
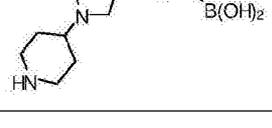
[0661]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
1		(1S,2S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	2	2
2		(1S,2R)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	5	5
3		(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢咪喃-3-甲酸	3	4
4		(2S,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢咪喃-3-甲酸	1	1
5		3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)四氢噻吩-3-甲酸	3	4
6		(3R,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)哌啶-4-甲酸	2	4

[0662]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
7		(3S,4S)-4-氨基-3-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-4-甲酸	2	2
8		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
9		(3R,4R)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	3	3
10		(2R,3S)-3-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	5	5
11		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-异丁基吡咯烷-3-甲酸	2	3
12		(3R,4S)-3-氨基-1-苯甲基-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
13		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(吡啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
14		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环戊基)-4-(3-二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
15		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
16		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(4-羧基苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
17		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-二羟硼基丙基)-1-(3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基)吡咯	4	n.d.

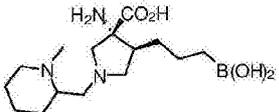
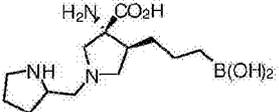
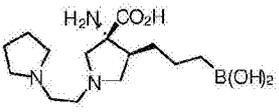
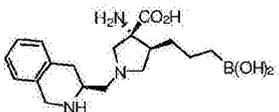
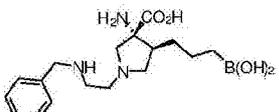
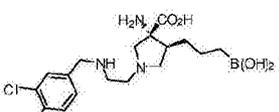
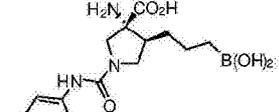
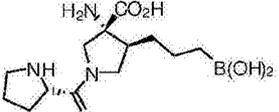
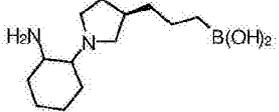
[0663]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
		烷-3-甲酸		
18		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基甲基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
19		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(喹啉-4-基甲基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
20		(3R,4S)-1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
21		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-2-基甲基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
22		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(3-(4-氯苯基)丙基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
23		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(7H-嘌呤-6-基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
24		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
25		5-((3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-3-羧基吡咯烷-1-基)烟碱酸	2	2
26		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-甲酸	2	2

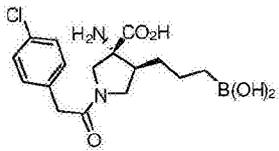
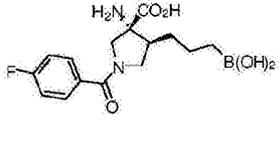
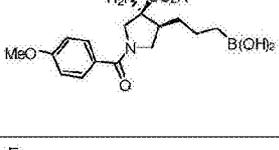
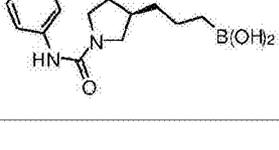
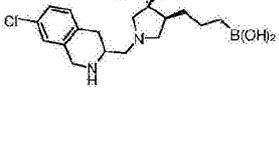
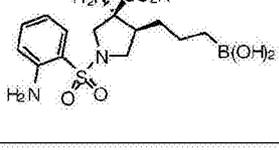
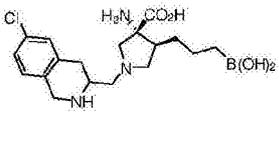
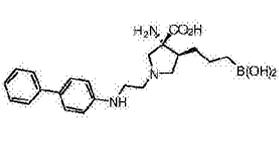
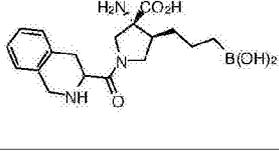
[0664]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
27		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1,3'-双吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
28		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(哌啶-3-基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
29		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	3	3
30		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-羧基环己基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
31		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
32		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-甲基吡啶-3-基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	3	3
33		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
34		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(二乙基氨基)乙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
35		(3R,4S)-4-(3-(二羟硼基丙基)-3-(甲基氨基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	2	2

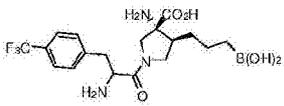
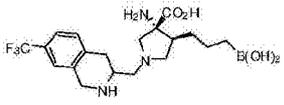
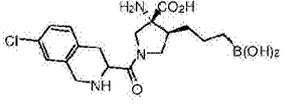
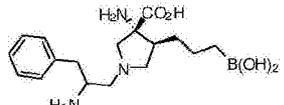
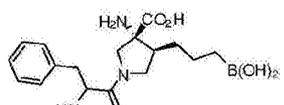
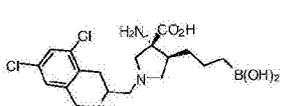
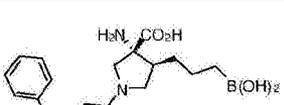
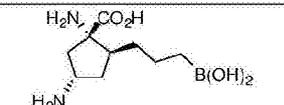
[0665]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
36		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
37		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(吡咯烷-2-基甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
38		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
39		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(((S)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
40		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苯甲基氨基)乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
41		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(3,4-二氯苯甲基氨基)乙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
42		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氯苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
43		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((S)-吡咯烷-2-基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	2
44		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基环己基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1

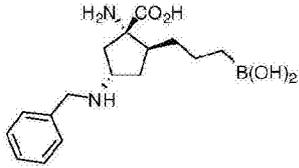
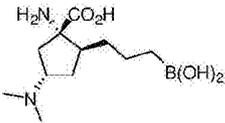
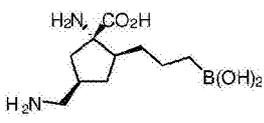
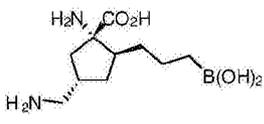
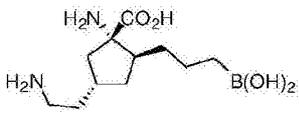
[0666]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
45		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(4-氯苯基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
46		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氟苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
47		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-甲氧基苯甲酰基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
48		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(4-氟苯基氨甲酰基)吡咯烷-3-甲酸	2	2
49		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
50		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基苯基磺酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
51		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((6-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
52		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(联苯-4-基氨基)乙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
53		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羰基)吡咯烷-3-	1	2

[0667]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
		甲酸		
54		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
55		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
56		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(7-氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
57		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-氨基-3-苯基丙基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
58		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-(2-(甲基氨基)-3-苯基丙酰基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	3	3
59		(3R,4S)-3-氨基-4-(3-(二羟硼基丙基)-1-((5,7-二氯-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	1	1
60		(3R,4S)-3-氨基-1-(2-(苯甲基氨基)乙酰基)-4-(3-(二羟硼基丙基)吡咯烷-3-基)吡咯烷-3-甲酸	2	3
61		(1S,2S,4S)-1,4-二氨基-2-(3-(二羟硼基丙基)环戊基)吡咯烷-3-甲酸	2	2

[0668]

实例编号	结构*	名称	Arg I IC ₅₀	Arg II IC ₅₀
		烷甲酸		
62		(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(苯甲基氨基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	1	1
63		(1S,2S,4S)-1-氨基-2-(3-二羟硼基丙基)-4-(二甲基氨基)环戊烷甲酸	1	1
64		(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	1	1
65		(1S,2S,4S)-1-氨基-4-(氨基甲基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	2	3
66		(1S,2S,4R)-1-氨基-4-(2-氨基乙基)-2-(3-二羟硼基丙基)环戊烷甲酸	1	1

[0669] ^a效能等级(最高到最低):1=0.1nM250nM;2=251nM1000nM;3=1001nM2000nM;4=2001nM5000nM;5=大于5001nM且n.d.=未测定。

[0670] 动脉环松弛

[0671] 本实例的目的是证实本发明的精氨酸酶抑制剂化合物在疾病的离体模型中显示治疗肺动脉高压的功效。因此,评价本发明的精氨酸酶抑制剂增强乙酰胆碱诱导的从小鼠获得的预收缩动脉组织的松弛的效力。

[0672] 在本研究中,将小鼠随机分成两个群组。第一群组的小鼠作为对照,且给第二群组的小鼠注射野百合碱溶液,野百合碱是在实验上用于诱导肺动脉和心脏静脉血压增加的药剂。

[0673] 将两个群组的小鼠关入笼内3到4周以在经野百合碱处理的群组中建立肺动脉高压。在此阶段结束时且在屠宰之前,将来自对照和野百合碱群组的小鼠分成两个子群组。在无痛致死之后,将肺动脉主干、其左侧和右侧分支从各动物切除,清洗并在用于松弛研究之前保持在生理学上可接受的溶液中。

[0674] 将获得的动脉组织首先切片以获得长约1.5-2mm的动脉环区段。随后将来自各个别动物的环区段使用200μm不锈钢丝固定在肌动描记器(丹麦米欧技术(Danish MyoTechnology))的独立室中。在将动脉环区段浸泡在克氏缓冲液(Kreb's buffer)中之后,将各环区段设定为预定最佳被动张力(即,长度/张力比)并使其适应至少1小时,随后使

用KCl(60mM)测定组织活力。

[0675] 随后将对照和野百合碱群组内的两个子群组中的一个子群组中的小鼠的动脉组织与100 μ M摩尔浓度的合适精氨酸酶抑制剂一起培育30分钟,随后添加苯肾上腺素(PE),苯肾上腺素(PE)是已知引起肌肉收缩的药剂。

[0676] 然而,通过将属于对照和野百合碱群组内的第二子群组的动脉组织直接暴露于1 μ M苯肾上腺素溶液来诱导组织收缩。为计算本发明的精氨酸酶抑制剂增强乙酰胆碱诱导的预收缩动脉组织的松弛的效力,使用肌动描记器来测量对照和野百合碱群组中暴露于或未暴露于本发明化合物的各组织区段的张力变化。

[0677] 对于本发明化合物,动脉环松弛研究表明,对于属于对照群组的小鼠(即,对于未投与野百合碱的小鼠),在添加乙酰胆碱(AC)诱导松弛之前暴露于精氨酸酶抑制剂或暴露于媒介(缓冲液)的预收缩动脉组织区段的松弛的增加百分比没有差异。

[0678] 相比之下,对于属于野百合碱群组的小鼠,在使用苯肾上腺素诱导收缩之前将动脉组织暴露于100 μ M浓度的精氨酸酶抑制剂使组织松弛增强约75%。对于来自经野百合碱处理的小鼠的在收缩之前暴露于媒介(缓冲液)的组织,添加乙酰胆碱造成松弛有约40%到45%的较小增加。

[0679] 不归于任一特定假设,本发明者认为本发明化合物抑制精氨酸酶,使得细胞内精氨酸池增加,所述精氨酸随后可用作细胞一氧化氮合酶(NOS)的底物。NOS将精氨酸转化成一氧化氮(NO),一氧化氮是已表明在肌肉松弛中起作用的重要的生理学信号传导分子。因此,本发明的精氨酸酶抑制剂适宜作为治疗诸如高血压和勃起功能障碍等疾病的治疗剂。