



(10) 授权公告号 CN 112867705 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 20

(21) 申请号 201980037740.3

(22) 申请日 2019.04.04

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112867705 A

(43) 申请公布日 2021.05.28

(30) 优先权数据
62/652,819 2018.04.04 US
62/792,754 2019.01.15 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/025910 2019.04.04

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/195634 EN 2019.10.10

(73) 专利权人 埃皮欧黛公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 胡里奥·凯撒·麦迪纳
拉里·麦吉 魏志良
科琳·萨德洛夫斯基
弗雷德里克·塞德尔
乌哈斯·巴特 王晓东
托马斯·恩古耶
大卫·斯博兰迪奥 丁平宇
阿洛克·内鲁尔卡 李艺红
詹森·杜奎特

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262

专利代理师 徐爱文

(51) Int.Cl.
C07C 233/62 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07C 271/20 (2006.01)
C07C 271/52 (2006.01)
C07C 275/24 (2006.01)
C07C 275/28 (2006.01)
C07D 213/42 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 213/58 (2006.01)
C07D 217/00 (2006.01)
C07D 217/14 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)
C07D 241/28 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2017007695 A1,2017.01.12
Chemical Abstract Service.RN 2185536-
76-7等.STN Registry数据库.2018,

审查员 杨莹

权利要求书4页 说明书188页 附图2页

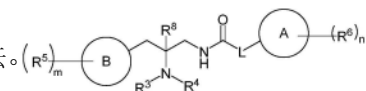
(54) 发明名称

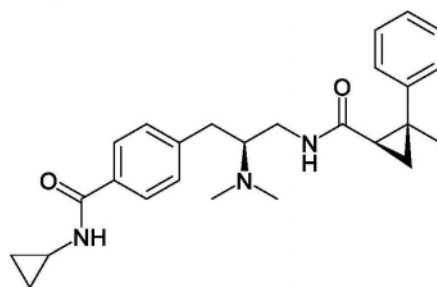
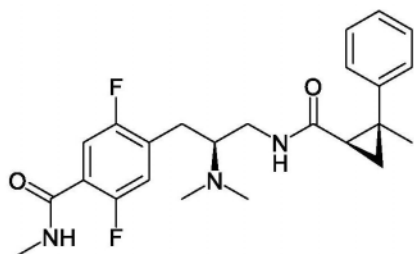
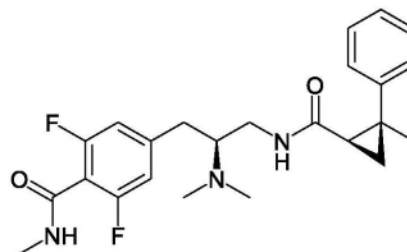
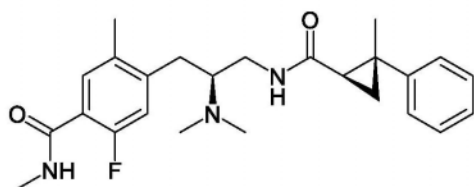
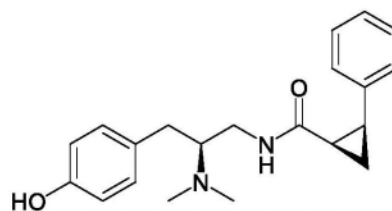
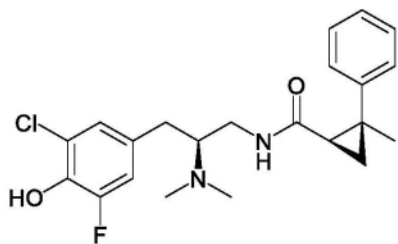
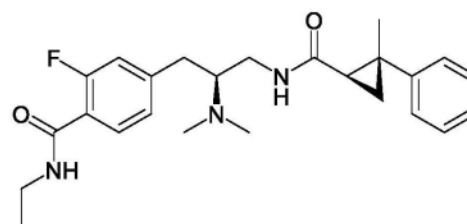
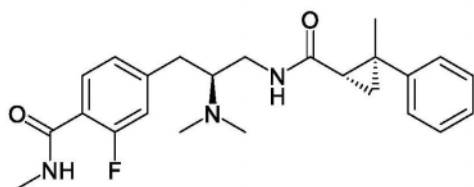
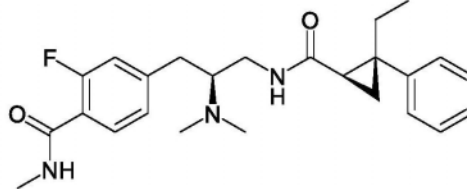
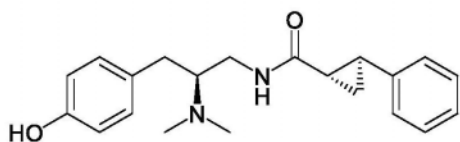
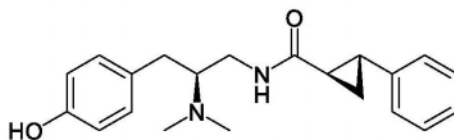
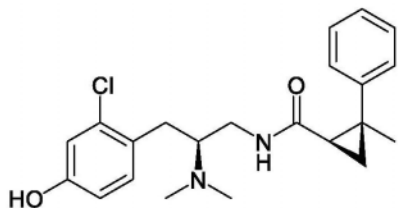
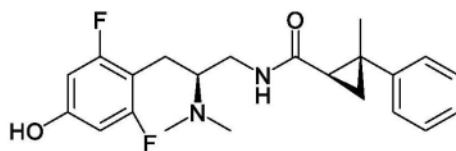
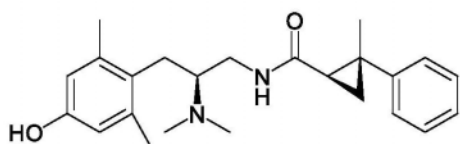
阿片样物质受体调节剂以及与其相关的产
品和方法

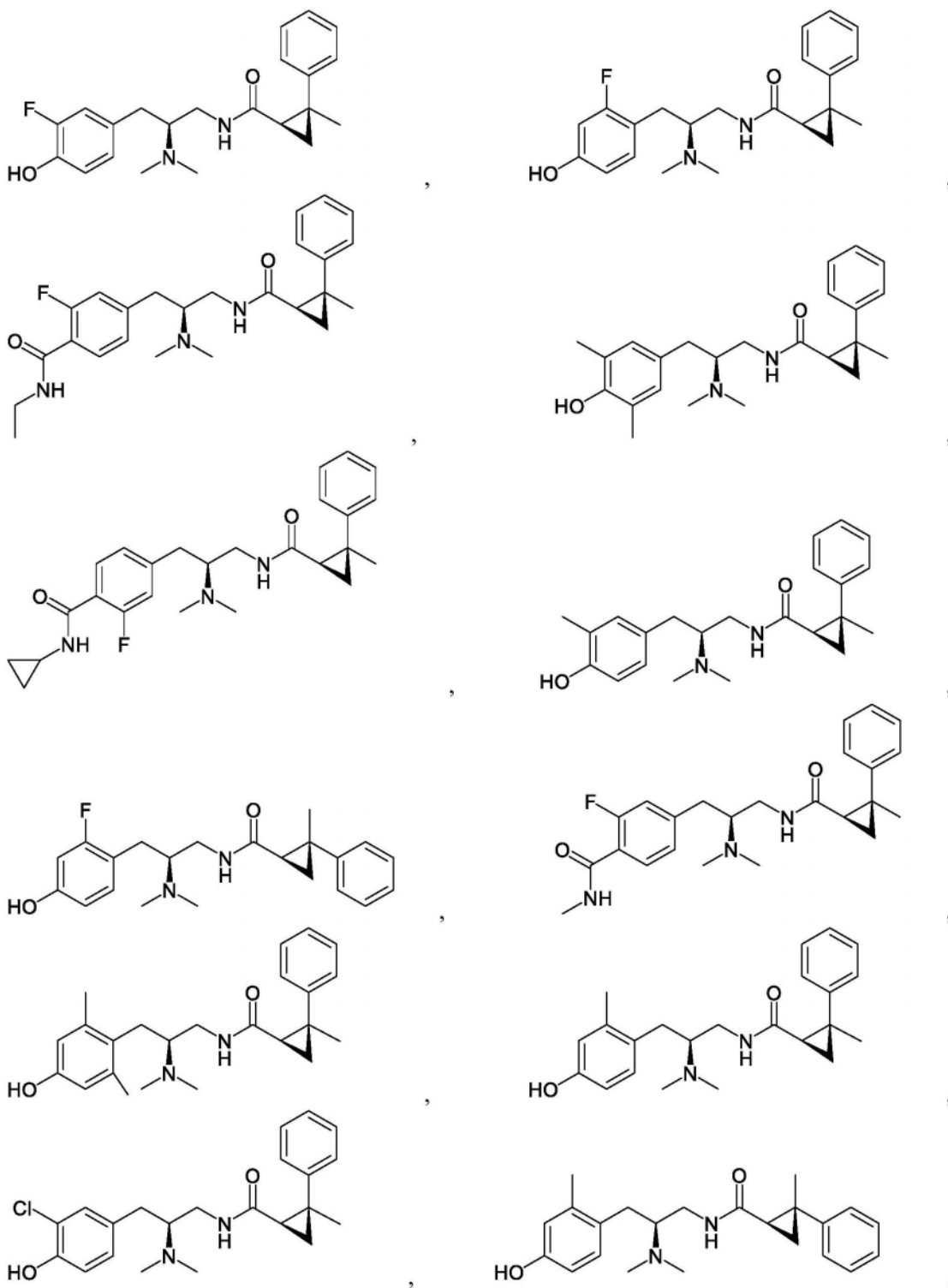
(57) 摘要

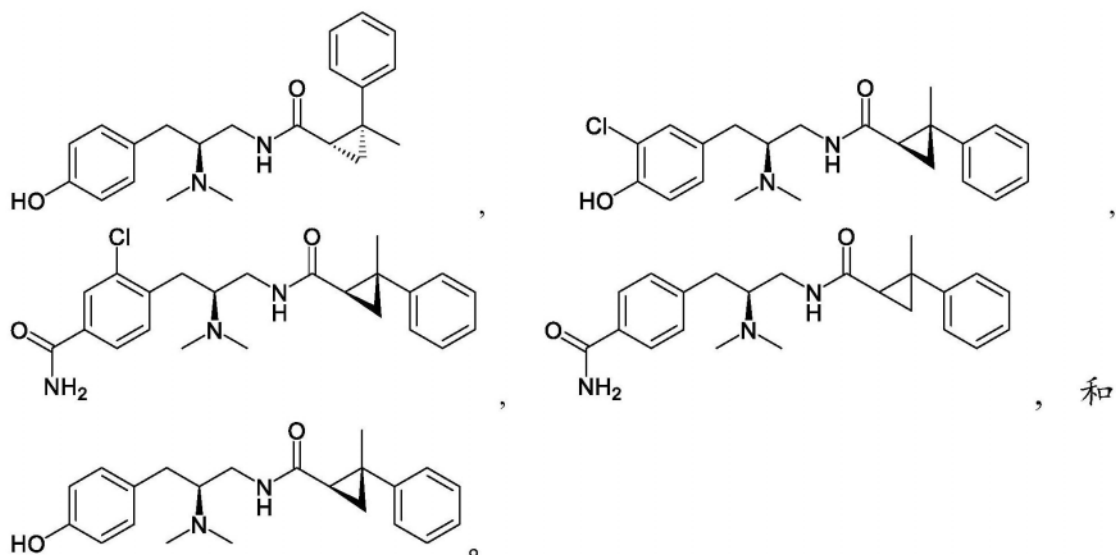
提供了具有式 (I) 结构的化合物:或其药学
上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化
物、同位素或盐,其中A、B、L、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、m和
n如本文所定义。这类化合物调节阿片样物质受

体,特别是μ-阿片样物质受体(MOR)和/或κ-阿
片样物质受体(KOR)和/或δ-阿片样物质受体
(DOR)。还提供了含有此类化合物的产品,及其使

用和制备方法。
(I)







2. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于调节阿片样物质受体的药物中的用途。

阿片样物质受体调节剂以及与其相关的产品和方法

技术领域

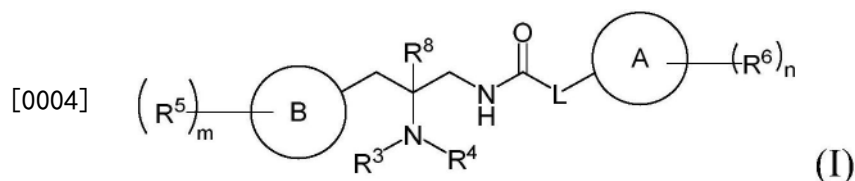
[0001] 本发明涉及阿片样物质受体调节剂,尤其涉及调节 μ -阿片样物质受体(MOR)和/或 κ -阿片样物质受体(KOR)和/或 δ -阿片样物质受体(DOR)的化合物,以及含有该阿片样物质受体调节剂的产品,及其使用和制备方法。

背景技术

[0002] 阿片样物质受体是一组以阿片样物质为配体的抑制性G蛋白偶联受体,长期以来一直用于治疗疼痛。阿片样物质通常作为激动剂、拮抗剂或部分激动剂作用于这些受体。有三种经典的阿片样物质受体,最初被命名为 μ (命名自吗啡——其最公认的外源性配体)、 δ (命名自输精管——其首次分离自的组织)和 κ (命名自第一个对该受体起作用的配体——酮基环丫辛因)。这些阿片样物质受体在中枢神经系统中广泛分布,而在整个外周分布程度较低。阿片样物质,无论是天然存在的还是合成的,都表现出许多有问题的副作用,如便秘、成瘾和呼吸抑制,并且消除此类属性的努力仅获得了有限的成功。因此,在本领域中仍然需要能够以限制通常与此类药剂相关的副作用的方式调节阿片样物质受体的药剂。

发明内容

[0003] 在一个实施方案中,提供了具有式(I)结构的化合物:



[0005] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中A、B、L、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、m和n如下所定义。

[0006] 在更具体的实施方案中,提供了具有式(II)至(XI)中任一个的结构化合物,或表1、2或3任一个中列出的任一种化合物。在进一步的实施方案中,提供了式(I)或式(II)至(XI)中任一个的化合物,下面提供了各种适用的附带条件。

[0007] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合的本文公开的任何实施方案的化合物。

[0008] 在另一个实施方案中,提供了一种调节阿片样物质受体的方法,其包括使阿片样物质受体与有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐或包含其的药物组合物接触。在更具体的实施方案中,该化合物是 μ 阿片样物质受体激动剂和/或 κ 阿片样物质受体拮抗剂。

附图说明

[0009] 图1示出了MOR激动剂化合物B-56在热板试验中是镇痛药,增加了表现出戒断反应前的时间。图1还示出了MOR拮抗剂化合物B-15在共同给药时在体内阻断激动剂化合物B-56

的镇痛活性,但其本身没有效果。

[0010] 图2示出了MOR拮抗剂化合物B-15在体内阻断MOR激动剂芬太尼的呼吸抑制。

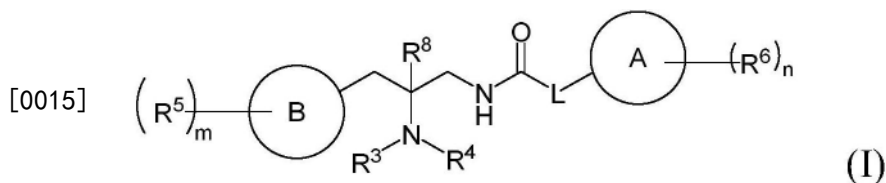
具体实施方式

[0011] 除非另有具体定义,否则本文所用的技术术语具有其在本领域中理解的正常含义。提供术语和方法的以下解释是为了更好地描述本发明的化合物、组合物和方法,并指导本领域普通技术人员实施本公开内容。还应当理解,本公开使用的术语仅用于描述特定实施方案和实例的目的,并非旨在限制。

[0012] 除非上下文另外明确指出,否则如本文所用的,单数术语“一种”、“一个”和“该”包括复数指示物。类似地,除非上下文另外明确指出,否则词语“或”旨在包括“和”。另外,如本文所用的,术语“包含”意指“包括”。因此,短语“包含A或B”意指包括A、B,或A和B。

[0013] 如上所述,本发明涉及调节 μ 阿片样物质受体(MOR)、 κ 阿片样物质受体(KOR)和/或 δ 阿片样物质受体(DOR)中的一种、两种或三种的化合物。如本文所用的,MOR和/或KOR和/或DOR的“调节剂”是在施用于受试者时提供靶受体的所需调节的化合物。例如,该化合物可通过与靶受体直接或间接相互作用而充当该受体的完全或部分拮抗剂或激动剂。在一个实施方案中,该化合物是MOR激动剂、KOR拮抗剂,或既是MOR激动剂又是KOR拮抗剂。

[0014] 在一个实施方案中,提供了具有式(I)结构的化合物:



[0016] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0017] 环A为碳环或杂环;

[0018] 环B为碳环或杂环;

[0019] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 或环C;

[0020] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0021] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0022] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0023] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基;

[0024] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基;

[0025] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;

[0026] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环;

[0027] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

[0028] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0029] m为0-5;

[0030] n为0-5;

[0031] q为0-5;

[0032] r为0-5;且

[0033] t为0-2。

[0034] 如本文所用的,“烷基”是指直链或支链的饱和烃基。“低级烷基”是指具有1至8个碳原子,在一些实施方案中具有1至6个碳原子,在一些实施方案中具有1至4个碳原子,并且在一些实施方案中具有1至2个碳原子的直链或支链烷基。直链低级烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链低级烷基的实例包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。

[0035] 如本文所用的,“亚烷基”是指二价烷基。直链低级亚烷基的实例包括但不限于亚甲基(即, $-\text{CH}_2-$)、亚乙基(即, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基(即, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)和亚丁基(即, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。如本文所用的,“亚杂烷基”是其中一个或多个碳原子被诸如但不限于N、O、S或P的杂原子取代的亚烷基。

[0036] “烷氧基”是指通过氧原子连接的如上定义的烷基(即-0-烷基)。低级烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0037] 术语“碳环的”和“碳环”表示其中环原子是碳的环结构。碳环可以是单环或多环的。碳环包括饱和和不饱和环。碳环包括环烷基和芳基。在一些实施方案中,碳环具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子数为4、5、6或7。除非有相反的明确说明,否则碳环的环可被多达N个取代基所取代,其中N是碳环的环的大小,例如被氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。

[0038] “环烷基”是形成环结构的烷基,其可以是取代的或未取代的。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子数的范围为3至5个、3至6个或3至7个。环烷基进一步包括多环环烷基,诸如但不限于降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基(camphenyl)、异莰烯基(isocamphenyl)和薹烯基(carenyl),以及稠环,诸如但不限于十氢萘基等。环烷基还包括被如上定义的直链或支链烷基所取代的环。代表性的取代的环烷基可以是单取代的或大于一次取代的,诸如但不限于2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基或单、二或三取代的降冰片基或环庚基,其可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。

[0039] “芳基”是不包含杂原子的环状芳香烃。因此,芳基包括但不限于苯基、萘基、庚搭烯基(heptalenylyl)、联苯基、引达省基(indacenylyl)、茆基、菲基、三亚苯基、茈基、并四苯基、蒽基、亚联苯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中,芳基在基团的环部分含有6-14个碳。术语“芳基”和“芳基基团”包括稠环,其中至少一个环,但不一定是所有环,是芳族的,如稠合的芳族-脂族环系(例如,茛满基、四氢萘基等)。

[0040] 如本文所用的,“杂环”或“杂环基”基团包括含有3个或更多个环成员的芳族和非芳族环化合物(杂环),其中一个或多个是杂原子,诸如但不限于N、O、S或P。本文所定义的杂环基可以是杂芳基或包含至少一个环杂原子的部分或完全饱和的环状基团。在一些实施方案中,杂环基包括3至20个环成员,而其他此类基团具有3至15个环成员。至少一个环含有杂原子,但是多环体系中的每个环都不需要包含杂原子。例如,二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系(亚甲基二氧基苯基环系)都是本文所指的范围内的杂环基。被指定为 C_2 -杂环基的杂环基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环,具有两个碳原子和四个杂原子的6元

环,等等。同样地, C_4 -杂环基可以是具有一个杂原子的5元环,具有两个杂原子的6元环,等等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。饱和杂环是指不含不饱和碳原子的杂环。

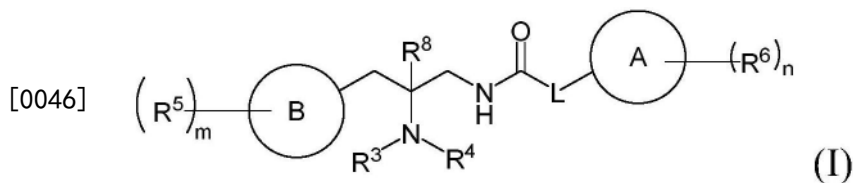
[0041] “杂芳基”是含有5个或更多个环成员的芳环化合物,其中一个或多个是杂原子,诸如但不限于N、O和S。被指定为 C_2 -杂芳基的杂芳基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环,具有两个碳原子和四个杂原子的6元环,等等。同样地, C_4 -杂芳基可以是具有一个杂原子的5元环,具有两个杂原子的6元环,等等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于,诸如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹啉基和喹唑啉基等基团。术语“杂芳基”和“杂芳基基团”包括稠环化合物,例如其中至少一个环,但不一定是所有环,是芳族的,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基和2,3-二氢吲哚基。

[0042] “卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0043] “卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤素代替的如上所定义的烷基。低级卤代烷基的实例包括但不限于 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 等。

[0044] 如本文所用的,术语“任选取代的”是指具有0、1个或更多个取代基,如0-25、0-20、0-10或0-5个取代基的基团(例如,烷基、碳环或杂环)。取代基包括但不限于卤代、氰基、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_2R'$ 或 $-S(O)_2OR'$,其中每个 R' 和 R'' 独立地为H或烷基。

[0045] 在一个实施方案中,提供了具有式(I)结构的化合物:



[0047] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0048] 环A为碳环或杂环;

[0049] 环B为碳环或杂环;

[0050] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r$ -或环C;

[0051] Q为 $-C(R^a)_2$ 、 $-NR^a$ -或 $-O-$;

[0052] 环C为 C_3 - C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0053] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0054] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3 - C_7 环烷基;

[0055] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基;

[0056] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;

[0057] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_2NR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_2R^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环;

[0058] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

- [0059] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基;
- [0060] m 为0-5;
- [0061] n 为0-5;
- [0062] q 为0-5;
- [0063] r 为0-5;且
- [0064] t 为0-2;
- [0065] 条件是:
- [0066] 当L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 时,
- [0067] 当环B为芳香族单环碳环或杂环时, m 不是0且至少一个 R^5 不是-OH、卤代或烷氧基,或者
- [0068] 当环B为芳香族单环碳环或杂环且 m 为2-5时至少一个 R^5 不是卤代,或者
- [0069] 当环B为芳香族多环碳环或杂环时 R^3 和 R^4 不都是H且环A不是噻吩;
- [0070] 当L为环C时,
- [0071] 当环B为苯基或吡咯基且 R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基或与一个 R^5 一起形成5-7元杂环时, m 不是0,或者
- [0072] 当 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环,一个 R^6 为卤代,且 m 为1时, R^5 不是卤代;并且
- [0073] 当L为键时,
- [0074] 当环B为苯基或吡咯基且 R^3 为H或 (C_1-C_6) 烷基时, m 不是0,或者
- [0075] 当 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环时, m' 不是0,
- [0076] 当环B为苯基, R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环,且 m' 为1时, R^5 不是卤代或烷氧基,或者
- [0077] 当环B为7元碳环, R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环,且 m' 为1时, R^5 不是-OH,或者
- [0078] 当环B为单环碳环或杂环且 R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基,或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时, m 不是0,或者
- [0079] 当环B为苯基且 R^3 和 R^4 各自为H,或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时, R^5 不是卤代,或者
- [0080] 当环A为咪唑基且环B为苯基时, n 不是0。
- [0081] 相应地,在一个实施方案中提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 并且条件是:
- [0082] 当环B为芳香族单环碳环或杂环时, m 不是0且至少一个 R^5 不是-OH、卤代或烷氧基,或者
- [0083] 当环B为芳香族单环碳环或杂环且 m 为2-5时,至少一个 R^5 不是卤代,或者
- [0084] 当环B为芳香族多环碳环或杂环时, R^3 和 R^4 不都是H且环A不是噻吩。
- [0085] 相应地,在另一个实施方案中提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中L为环C并且条件是:
- [0086] 当环B为苯基或吡咯基且 R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基或与一个 R^5 一起形成5-7元杂环时, m

不是0,或者

[0087] 当 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环,一个 R^6 为卤代,且 m 为1时, R^5 不是卤代。

[0088] 相应地,在另一个实施方案中提供了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中L为键并且条件是:

[0089] 当环B为苯基或吡咯基且 R^3 为H或 (C_1-C_6) 烷基时, m 不是0,或者

[0090] 当 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环时, m' 不是0,

[0091] 当环B为苯基, R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环,且 m' 为1时, R^5 不是卤代或烷氧基,或者

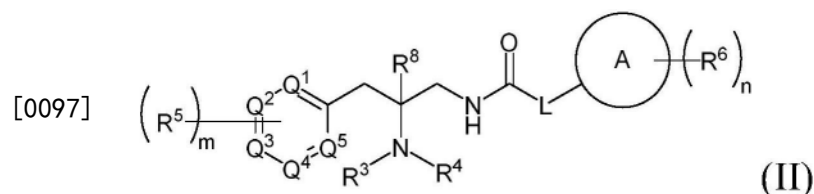
[0092] 当环B为7元碳环, R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环,且 m' 为1时, R^5 不是-OH,或者

[0093] 当环B为单环碳环或杂环且 R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基,或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时, m 不是0,或者

[0094] 当环B为苯基且 R^3 和 R^4 各自为H,或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时, R^5 不是卤代,或者

[0095] 当环A为咪唑基且环B为苯基时, n 不是0。

[0096] 在一个实施方案中,提供了具有式(II)结构的化合物:



[0098] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0099] 环A为碳环或杂环;

[0100] L为键、 $-(CR^7)_q-Q-(CR^7)_r-$ 或环C;

[0101] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0102] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0103] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0104] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基;

[0105] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基;

[0106] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;

[0107] R^5, R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环;

[0108] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

[0109] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

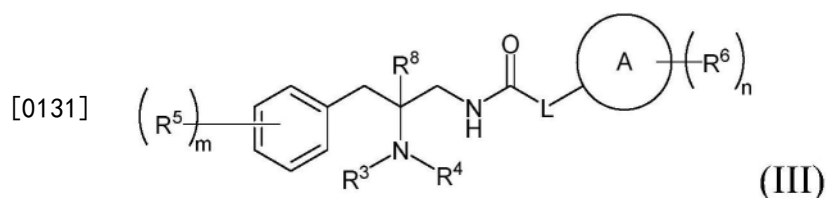
[0110] Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 和 Q^5 各自独立地为C或N;其中 Q^1, Q^2, Q^3, Q^4 和 Q^5 中的0、1或2个为N;

[0111] m 为0-5;

[0112] n 为0-5;

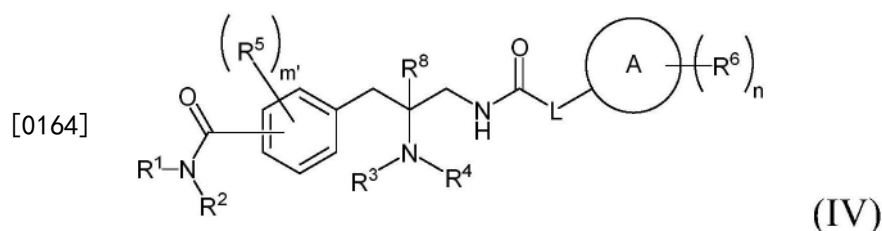
[0113] q 为0-5;

- [0114] r为0-5;且
- [0115] t为0-2;
- [0116] 条件是:
- [0117] 当L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 时,
- [0118] m不是0且至少一个R⁵不是-OH、卤代或烷氧基,或者
- [0119] 当m为2-5时,至少一个R⁵不是卤代;或者
- [0120] 当L为环C时,
- [0121] 当Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为C且R³为H、(C₁-C₆)烷基,或者与一个R⁵一起形成5-7元杂环时,m不是0,或者
- [0122] 当R³和R⁴与它们所连接的N一起形成4-7元杂环,一个R⁶为卤代,且m为1时,R⁵不是卤代;并且
- [0123] 当L为键时,
- [0124] 当Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为C且R³为H或(C₁-C₆)烷基时,m不是0,或者
- [0125] 当R³和一个R⁵与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环时,m'不是0,
- [0126] 当Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为C且R³和一个R⁵与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环,且m'为1时,R⁵不是卤代或烷氧基,或者
- [0127] 当R³和R⁴各自独立地为H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、碳环或碳环烷基,或者R³和R⁴与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时,m不是0,或者
- [0128] 当Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为C且R³和R⁴各自为H,或者R³和R⁴与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时,R⁵不是卤代,或者
- [0129] 当环A为咪唑基且Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵各自独立地为C时,n不是0。
- [0130] 在一个实施方案中,提供了具有式(III)结构的化合物:



- [0132] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:
- [0133] 环A为碳环或杂环;
- [0134] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 或环C;
- [0135] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;
- [0136] 环C为C₃-C₇环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个R⁷取代;
- [0137] 每个R^a为H或(C₁-C₆)烷基;
- [0138] R¹和R²各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的(C₁-C₆)烷基或C₃-C₇环烷基;
- [0139] R³和R⁴各自独立地为H、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、碳环或碳环烷基;
- [0140] 或者R³和R⁴与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;
- [0141] R⁵、R⁶和R⁷各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷氧基或碳环;
- [0142] 或者R³和一个R⁵与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

- [0143] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
 [0144] m 为0-5；
 [0145] n 为0-5；
 [0146] q 为0-5；
 [0147] r 为0-5；且
 [0148] t 为0-2；
 [0149] 条件是：
 [0150] 当L为 $-(CR_2^7)_q-Q-(CR_2^7)_r-$ 时，
 [0151] m 不是0且至少一个 R^5 不是-OH、卤代或烷氧基，或者
 [0152] 当 m 为2-5时，至少一个 R^5 不是卤代；或者
 [0153] 当L为环C时，
 [0154] 当 R^3 为H、 (C_1-C_6) 烷基，或者与一个 R^5 一起形成5-7元杂环时， m 不是0，或者
 [0155] 当 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环，一个 R^6 为卤代，且 m 为1时， R^5 不是卤代；并且
 [0156] 当L为键时，
 [0157] 当 R^3 为H或 (C_1-C_6) 烷基时， m 不是0，或者
 [0158] 当 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环时， m' 不是0，
 [0159] 当 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环，且 m' 为1时， R^5 不是卤代或烷氧基，或者
 [0160] 当 R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基，或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时， m 不是0，或者
 [0161] 当 R^3 和 R^4 各自为H，或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时， R^5 不是卤代，或者
 [0162] 当环A为咪唑基时， n 不是0。
 [0163] 在一个实施方案中，提供了具有式(IV)结构的化合物：



- [0165] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：
 [0166] 环A为碳环或杂环；
 [0167] L为键、 $-(CR_2^7)_q-Q-(CR_2^7)_r-$ 或环C；
 [0168] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$ ；
 [0169] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基，其被0-5个 R^7 取代；
 [0170] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
 [0171] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基；
 [0172] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基；
 [0173] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环；

[0174] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环；

[0175] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环；

[0176] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基；

[0177] m' 为0-4；

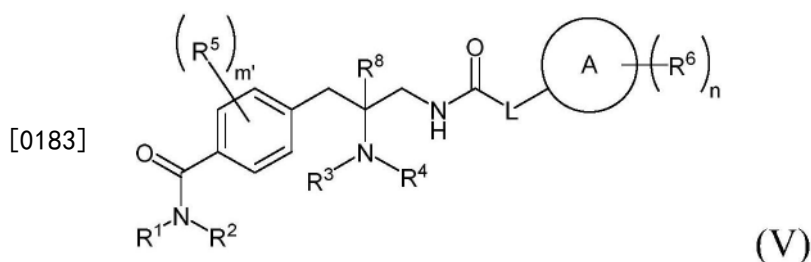
[0178] n 为0-5；

[0179] q 为0-5；

[0180] r 为0-5；且

[0181] t 为0-2。

[0182] 在一个实施方案中,提供了具有式(V)结构的化合物:



[0184] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0185] 环A为碳环或杂环；

[0186] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r$ -或环C；

[0187] Q为 $-C(R^a)_2$ 、 $-NR^a$ -或 $-O-$ ；

[0188] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代；

[0189] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基；

[0190] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基；

[0191] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基；

[0192] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环；

[0193] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环；

[0194] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环；

[0195] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基；

[0196] m' 为0-4；

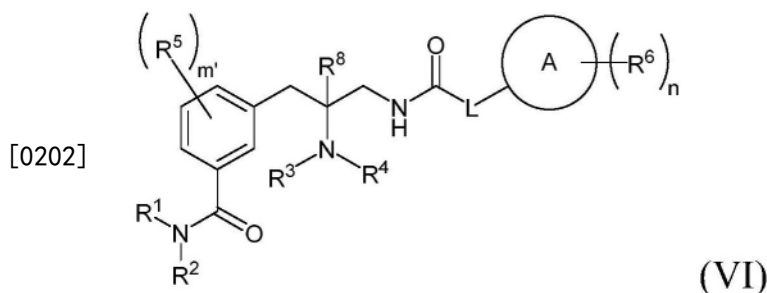
[0197] n 为0-5；

[0198] q 为0-5；

[0199] r 为0-5；且

[0200] t 为0-2。

[0201] 在一个实施方案中,提供了具有式(VI)结构的化合物:



[0203] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0204] 环A为碳环或杂环;

[0205] L为键、 $-(CR^7)_q-Q-(CR^7)_r-$ 或环C;

[0206] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0207] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0208] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0209] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基;

[0210] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基;

[0211] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;

[0212] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环;

[0213] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

[0214] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0215] m' 为0-4;

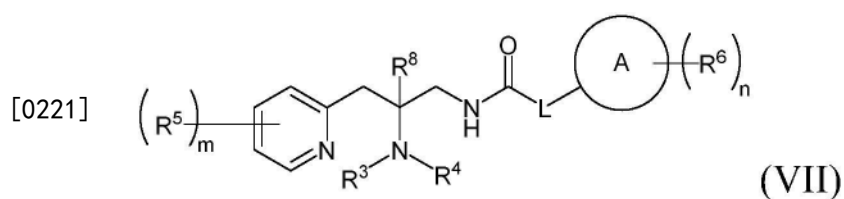
[0216] n 为0-5;

[0217] q 为0-5;

[0218] r 为0-5;且

[0219] t 为0-2。

[0220] 在一个实施方案中,提供了化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 各自为C,且 Q^5 为N,并且所述化合物具有式(VII)的结构:



[0222] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0223] 环A为碳环或杂环;

[0224] L为键、 $-(CR^7)_q-Q-(CR^7)_r-$ 或环C;

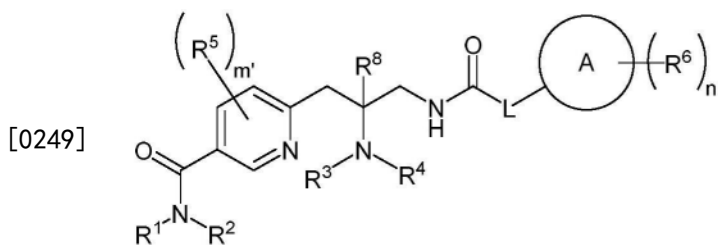
[0225] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0226] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0227] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0228] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基;

- [0229] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基；
- [0230] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环；
- [0231] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环；
- [0232] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环；
- [0233] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
- [0234] m 为0-5；
- [0235] n 为0-5；
- [0236] q 为0-5；
- [0237] r 为0-5；且
- [0238] t 为0-2；
- [0239] 条件是：
- [0240] 当L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 时，
- [0241] m 不是0且至少一个 R^5 不是 $-OH$ 、卤代或烷氧基，或者
- [0242] 当 m 为2-5时，至少一个 R^5 不是卤代；并且
- [0243] 当L为环C时，
- [0244] 当 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环，一个 R^6 为卤代，且 m 为1时， R^5 不是卤代；并且
- [0245] 当L为键时，
- [0246] 当 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环时， m' 不是0，或者
- [0247] 当环B为单环碳环或杂环且 R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基，或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环时， m 不是0。
- [0248] 在一个实施方案中，提供了具有式(VIII)结构的化合物：



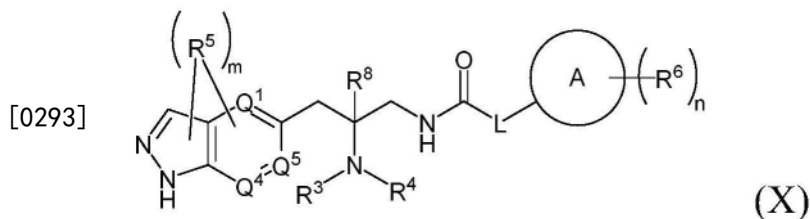
(VIII)

- [0250] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中：
- [0251] 环A为碳环或杂环；
- [0252] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 或环C；
- [0253] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$ ；
- [0254] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基，其被0-5个 R^7 取代；
- [0255] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
- [0256] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基；
- [0257] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基；
- [0258] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环；

[0290] 当L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 时,

[0291] R^3 和 R^4 不都是H,且环A不是噻吩。

[0292] 在一个实施方案中,提供了具有式(X)结构的化合物:



[0294] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0295] 环A为碳环或杂环;

[0296] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 或环C;

[0297] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0298] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

[0299] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0300] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基;

[0301] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基;

[0302] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环;

[0303] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环;

[0304] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环;

[0305] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基;

[0306] Q^1 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地为C或N;

[0307] m为0-5;

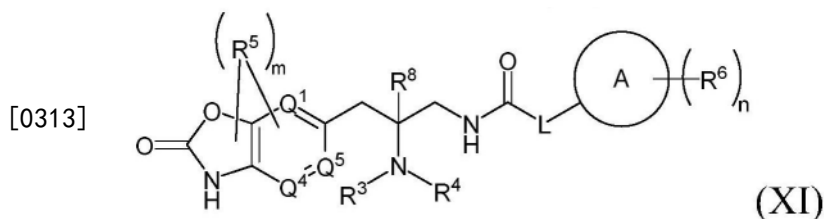
[0308] n为0-5;

[0309] q为0-5;

[0310] r为0-5;且

[0311] t为0-2。

[0312] 在一个实施方案中,提供了具有式(XI)结构的化合物:



[0314] 或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中:

[0315] 环A为碳环或杂环;

[0316] L为键、 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 或环C;

[0317] Q为 $-C(R^a)_2-$ 、 $-NR^a-$ 或 $-O-$;

[0318] 环C为 C_3-C_7 环烷基或3-7元杂环烷基,其被0-5个 R^7 取代;

- [0319] 每个 R^a 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
- [0320] R^1 和 R^2 各自独立地为H或被0-5个卤代所取代的 (C_1-C_6) 烷基或 C_3-C_7 环烷基；
- [0321] R^3 和 R^4 各自独立地为H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、碳环或碳环烷基；
- [0322] 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的N一起形成4-7元杂环；
- [0323] R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-NR^1C(O)R^2$ 、 $-OC(O)R^1$ 、 $-C(O)OR^1$ 、 $-S(O)_tNR^1R^2$ 、 $-NR^1S(O)_tR^2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤代、氧代、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或碳环；
- [0324] 或者 R^3 和一个 R^5 与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环；
- [0325] R^8 为H或 (C_1-C_6) 烷基；
- [0326] Q^1 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地为C或N；
- [0327] m 为0-5；
- [0328] n 为0-5；
- [0329] q 为0-5；
- [0330] r 为0-5；且
- [0331] t 为0-2。
- [0332] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中环A为芳香族碳环。
- [0333] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中环A为苯基。
- [0334] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中环A为芳香族杂环。
- [0335] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中环A为吡咯基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、2,3-二氢吲哚基、苯并噁唑酮或吡唑并吡啶。
- [0336] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中环B为吡咯基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、2,3-二氢吲哚基、苯并噁唑酮或吡唑并吡啶。
- [0337] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中L为 $-(CR^7_2)_q-Q-(CR^7_2)_r-$ 。
- [0338] 在一个实施方案中，提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物，或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐，其中 q 为0。

[0339] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中Q为-O⁻。

[0340] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中Q为-C(R^a)₂⁻。

[0341] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中Q为-NR^a-。

[0342] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中L为环C。

[0343] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中环C为环丙基。

[0344] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中环C为吡咯烷基。

[0345] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中L为键。

[0346] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和R⁴各自独立地为H、(C₁-C₆)烷基、碳环或碳环烷基。

[0347] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和R⁴各自为甲基或乙基。

[0348] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和R⁴各自为H。

[0349] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³为甲基且R⁴为环丙基甲基。

[0350] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和R⁴与它们所连接的N一起形成4-7元杂环。

[0351] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和R⁴与它们所连接的N一起形成吡咯烷基或吗啉基。

[0352] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中R³和一个R⁵与它们所连接的原子一起形成5-7元杂环。

[0353] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个R⁵为-OH。

[0354] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个R⁵为-C(O)NR¹R²。

[0355] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个R⁵为卤代。

[0356] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的

异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^5 为C1或F。

[0357] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^5 为(C₁-C₆)烷基。

[0358] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^5 为甲基。

[0359] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^5 为-OC(O) R^1 。

[0360] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为碳环。

[0361] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为环烷基。

[0362] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为环丙基。

[0363] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为芳香族碳环。

[0364] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为苯基。

[0365] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为卤代。

[0366] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为C1、F或Br。

[0367] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为(C₁-C₆)烷基。

[0368] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中所述至少一个 R^6 为甲基。

[0369] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^6 为(C₁-C₆)烷氧基。

[0370] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中所述至少一个 R^6 为甲氧基。

[0371] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^7 为(C₁-C₆)烷基。

[0372] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^7 为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

[0373] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^7 为碳环。

[0374] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^7 为环烷基。

[0375] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的

异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中至少一个 R^7 为环丙基。

[0376] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^8 为H。

[0377] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其中 R^8 为甲基。

[0378] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其具有表1中列出的任一种化合物的结构。

[0379] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其具有表2中列出的任一种化合物的结构。

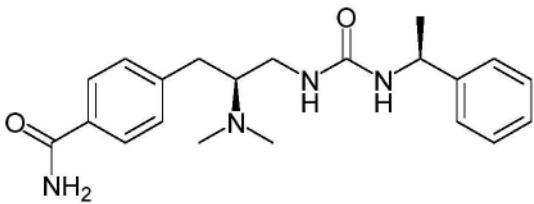
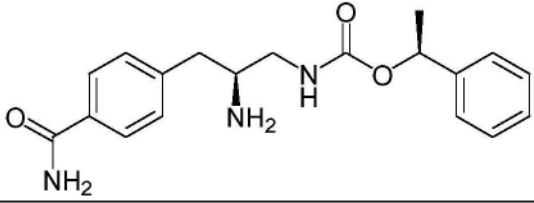
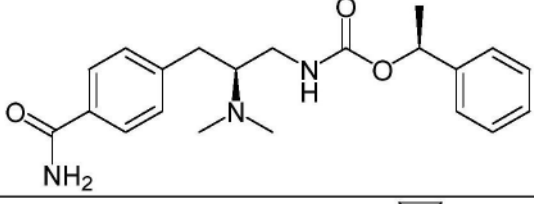
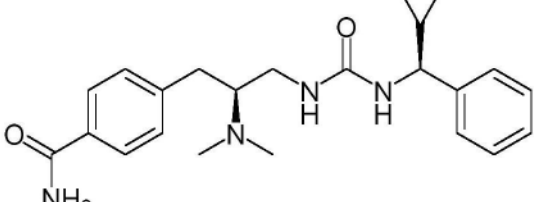
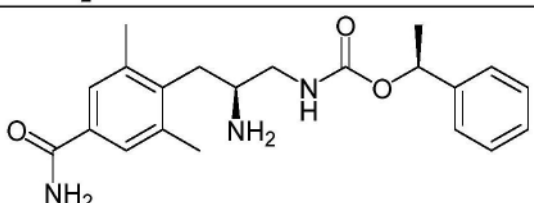
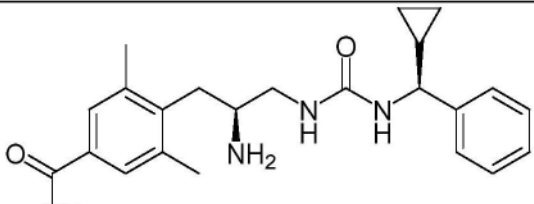
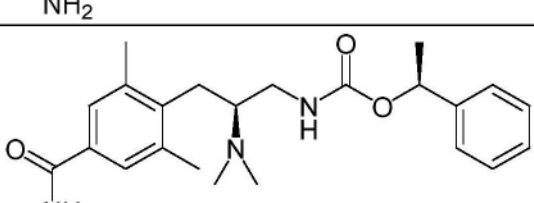
[0380] 在一个实施方案中,提供了式(I) - (XI)中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,其具有表3中列出的任一种化合物的结构。

[0381] 适用的式(I) - (XI)的代表性化合物包括以下表1中列出的化合物,以及其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物和盐。

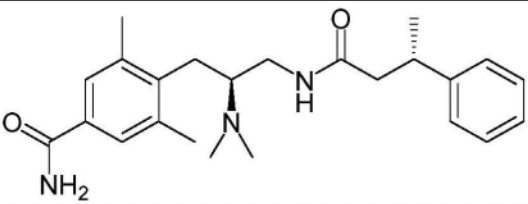
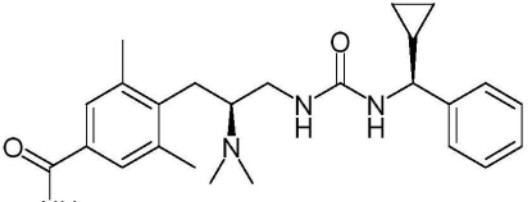
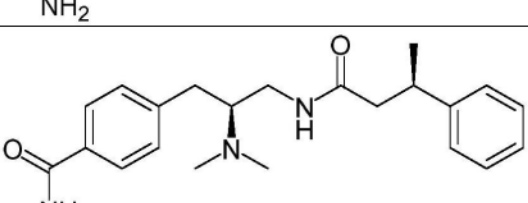
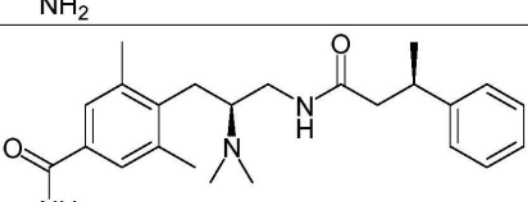
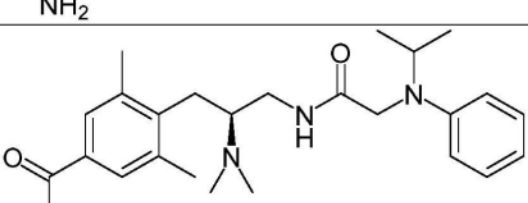
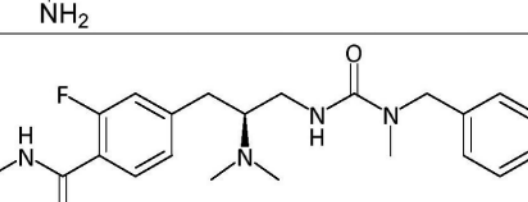
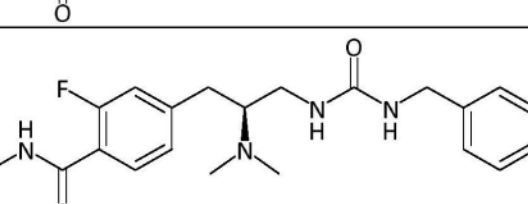
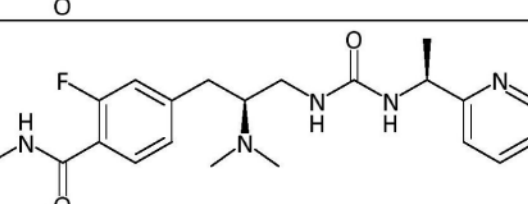
[0382] 表1

[0383] 代表性化合物

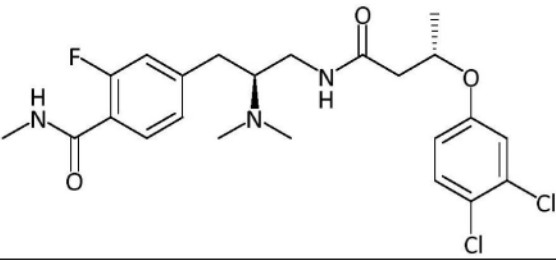
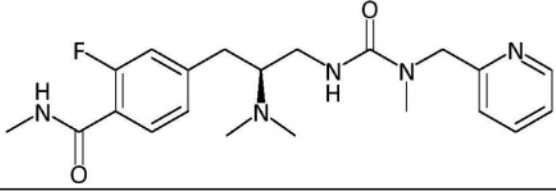
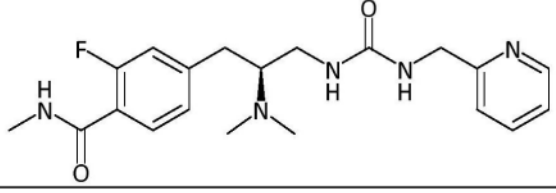
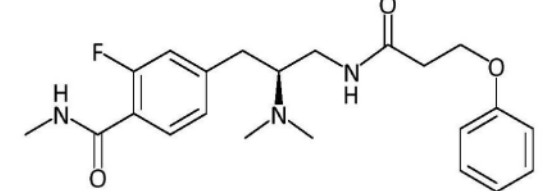
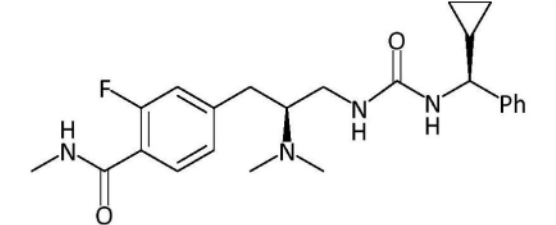
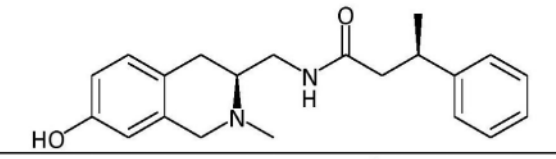
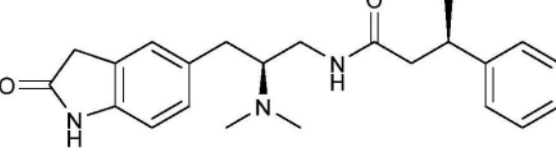
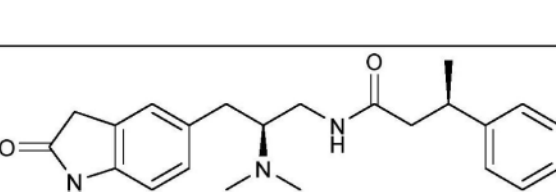
[0384]

结构	化合物编号
	A-1
	A-2
	A-3
	A-4
	A-5
	A-6
	A-7

[0385]

结构	化合物编号
	A-8
	A-9
	A-10
	A-11
	A-12
	A-13
	A-14
	A-15

[0386]

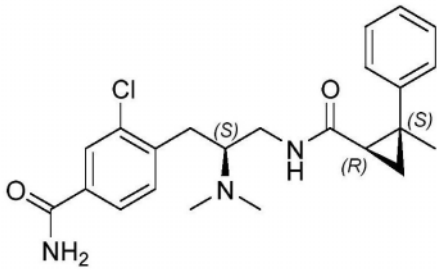
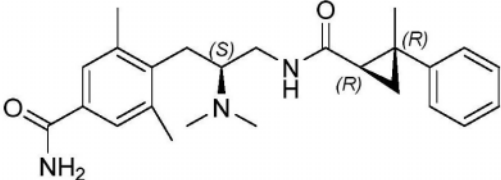
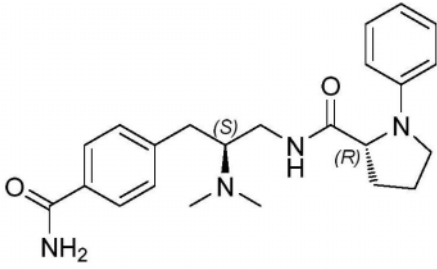
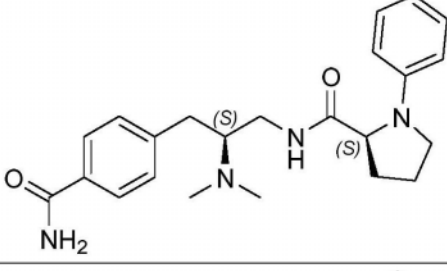
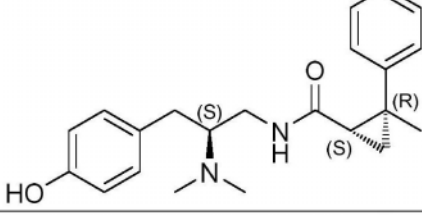
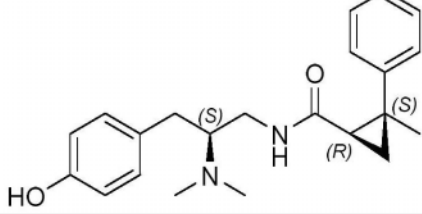
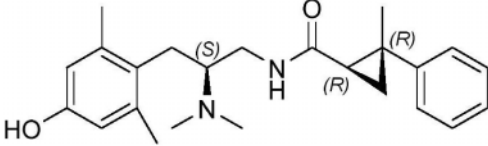
结构	化合物编号
	A-16
	A-17
	A-18
	A-19
	A-20
	A-21
	A-22
	A-23

[0387] 适用的式(I) - (XI)的代表性化合物包括以下表2中列出的化合物,以及其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物和盐。

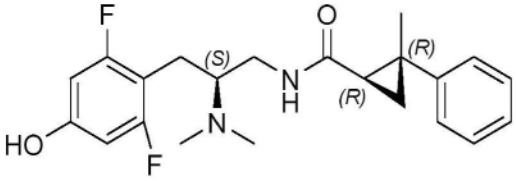
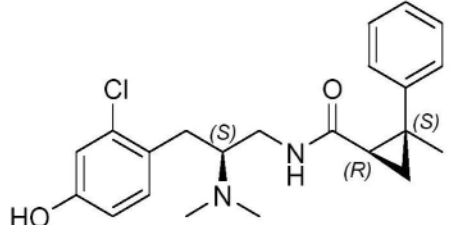
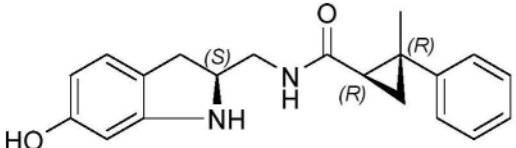
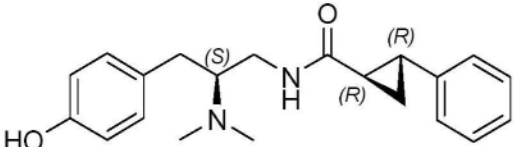
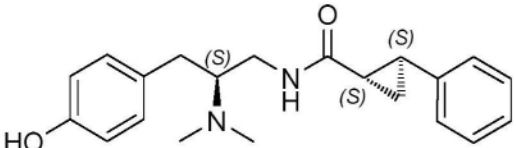
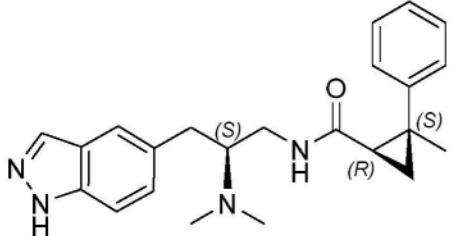
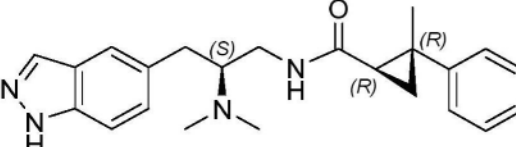
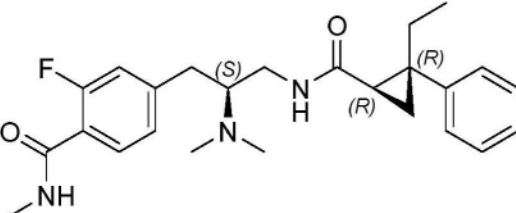
[0388] 表2

[0389] 代表性化合物

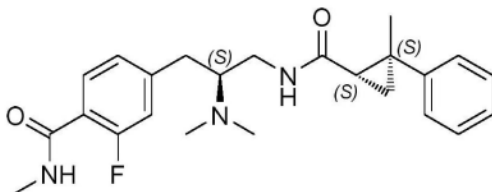
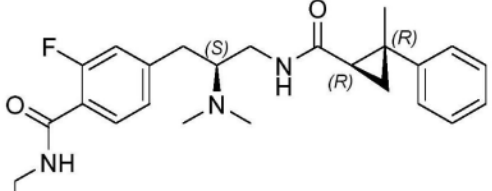
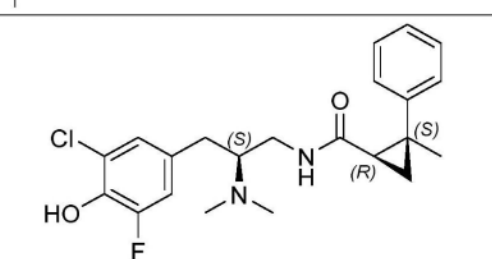
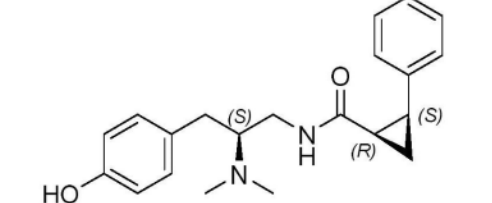
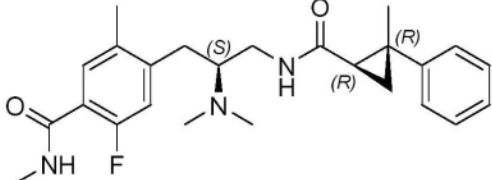
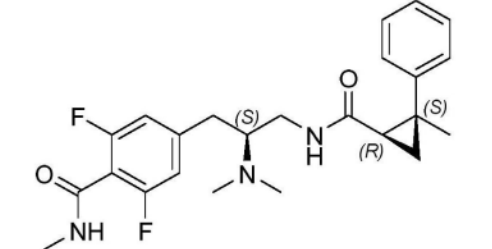
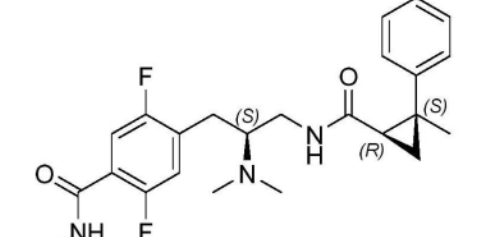
结构	化合物编号
	B-1
	B-2
	B-3
	B-4
	B-5
	B-6

结构	化合物编号
	B-7
	B-8
	B-9
	B-10
	B-11
	B-12
	B-13

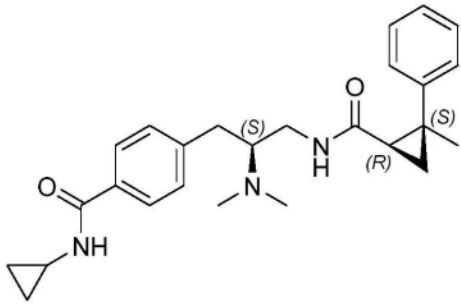
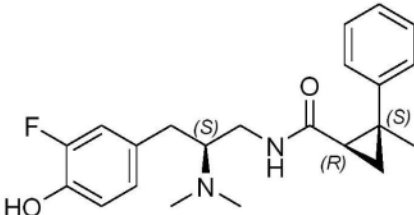
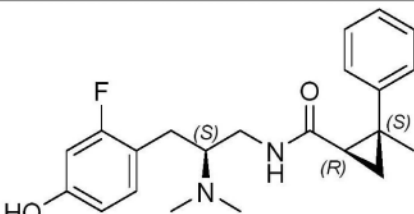
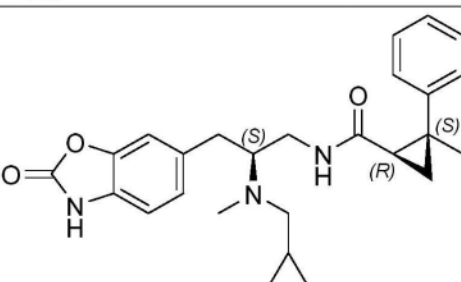
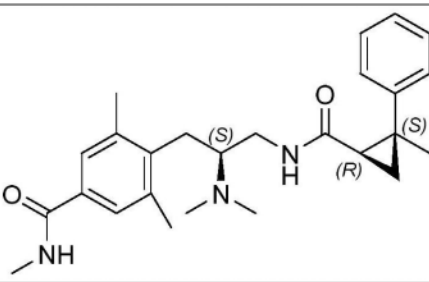
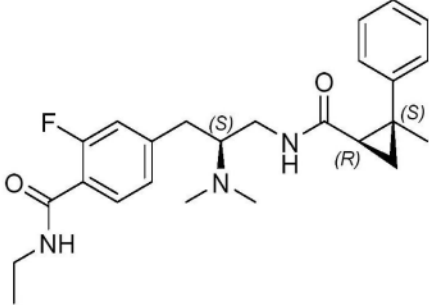
[0391]

结构	化合物编号
	B-14
	B-15
	B-16
	B-17
	B-18
	B-19
	B-20
	B-21

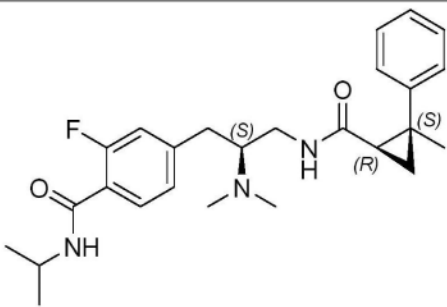
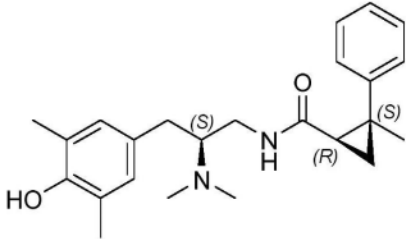
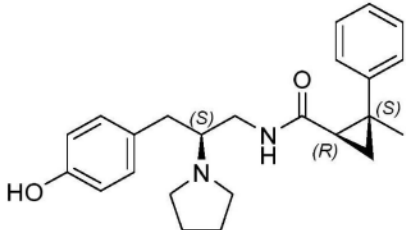
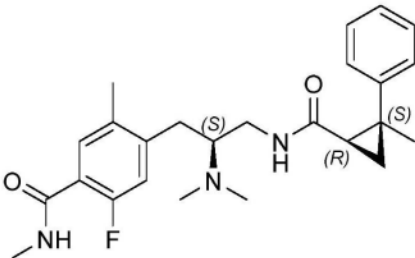
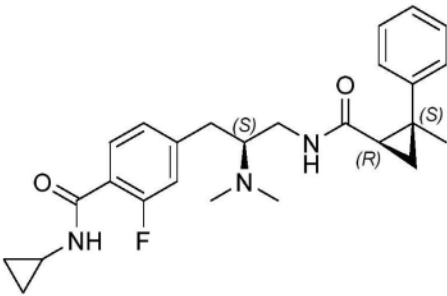
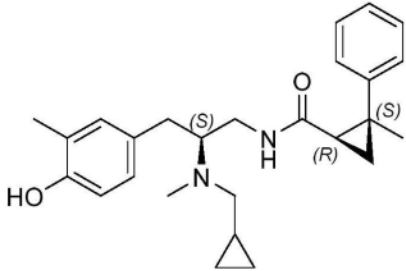
[0392]

结构	化合物编号
	B-22
	B-23
	B-24
	B-25
	B-26
	B-27
	B-28

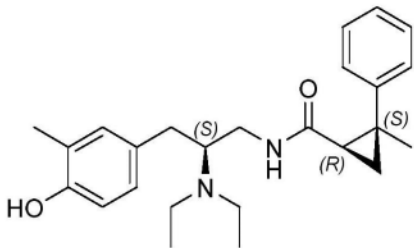
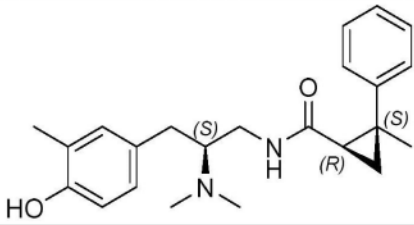
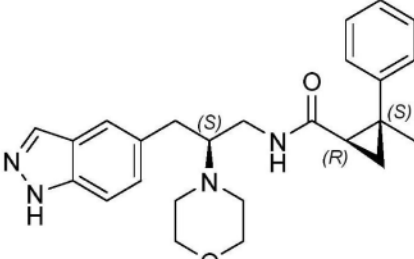
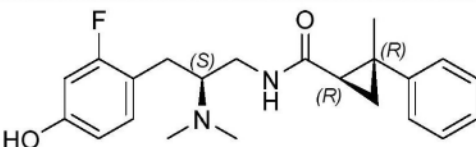
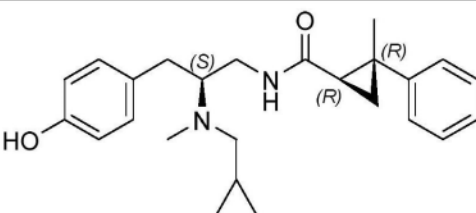
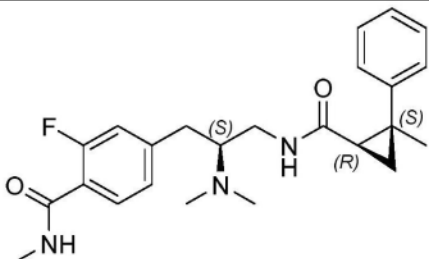
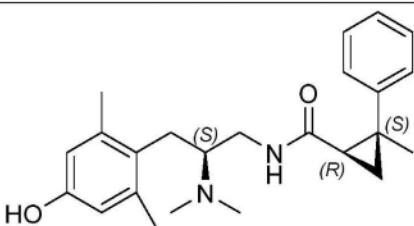
[0393]

结构	化合物编号
	B-29
	B-30
	B-31
	B-32
	B-33
	B-34

[0394]

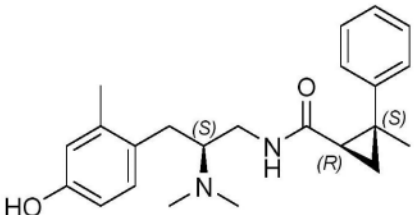
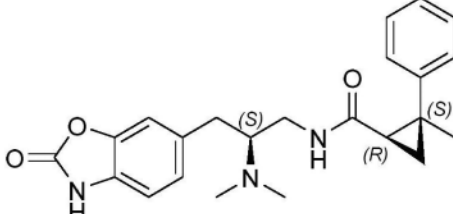
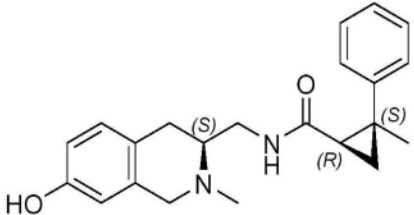
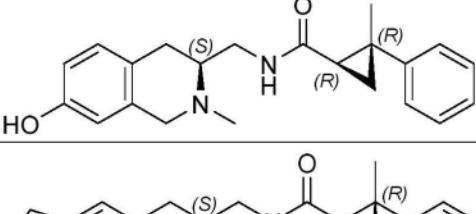
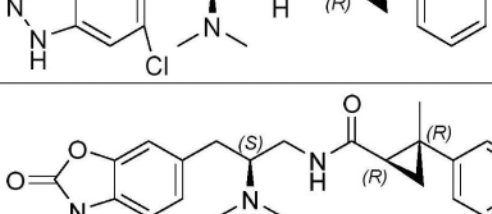
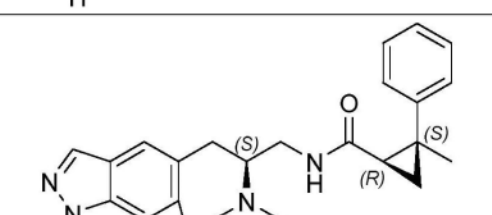
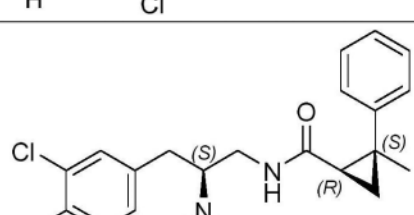
结构	化合物编号
	B-35
	B-36
	B-37
	B-38
	B-39
	B-40

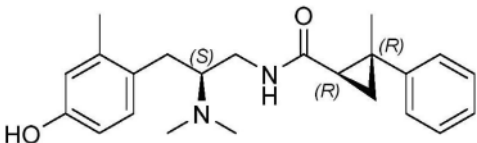
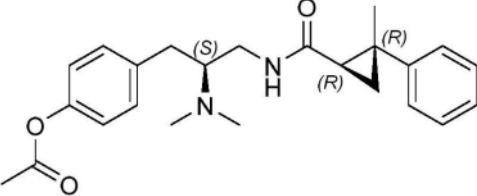
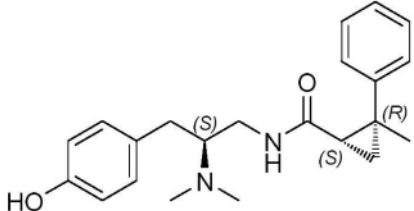
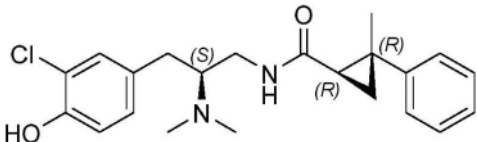
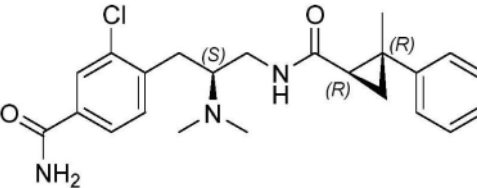
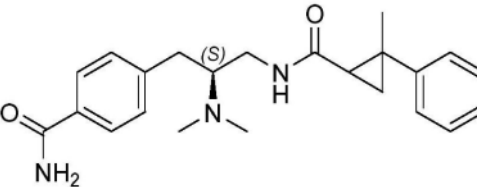
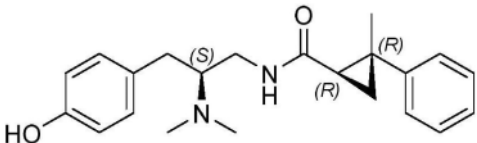
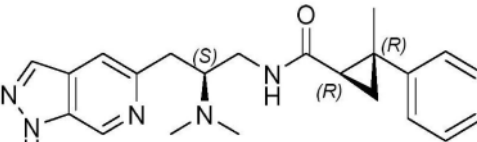
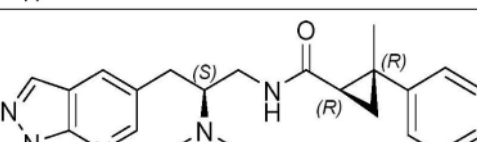
[0395]

结构	化合物编号
	B-41
	B-42
	B-43
	B-44
	B-45
	B-46
	B-47

[0396]

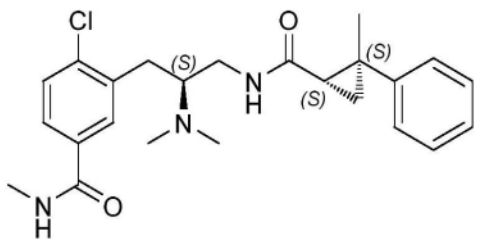
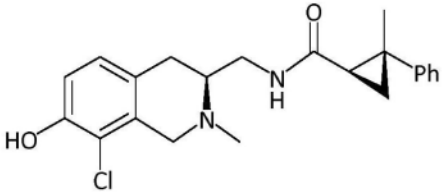
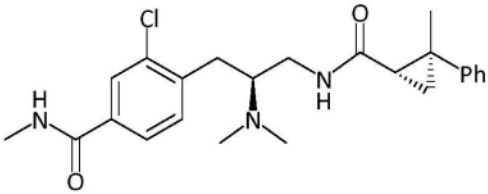
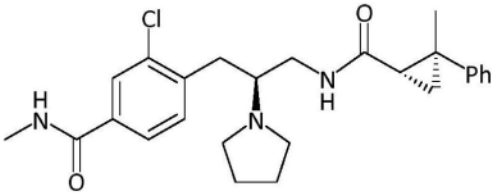
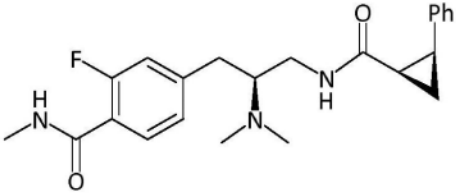
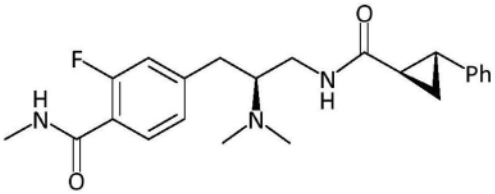
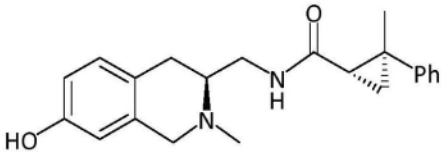
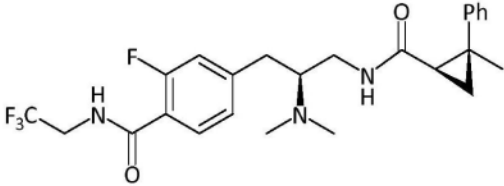
[0397]

结构	化合物编号
	B-48
	B-49
	B-50
	B-51
	B-52
	B-53
	B-54
	B-55

结构	化合物编号
	B-56
	B-57
	B-58
	B-59
	B-60
	B-61
	B-62
	B-63
	B-64

[0398]

[0399]

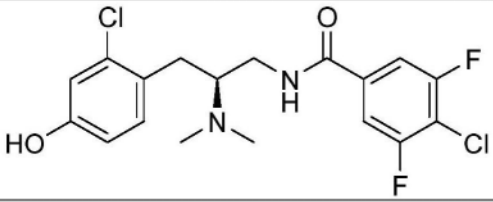
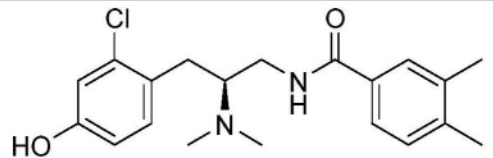
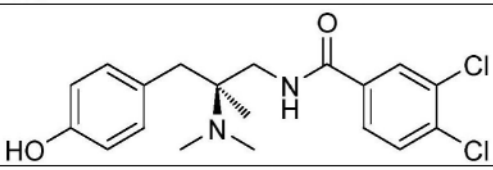
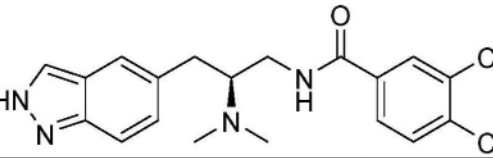
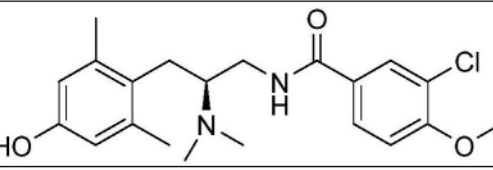
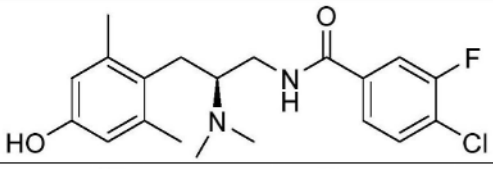
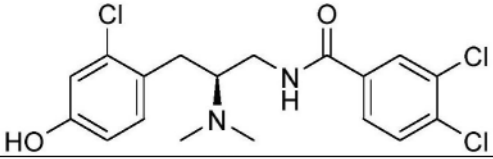
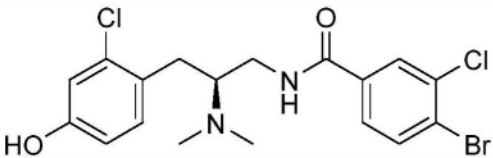
结构	化合物编号
	B-65
	B-66
	B-67
	B-68
	B-69
	B-70
	B-71
	B-72

[0400] 适用的式 (I) - (XI) 的代表性化合物包括以下表3中列出的化合物, 以及其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物和盐。

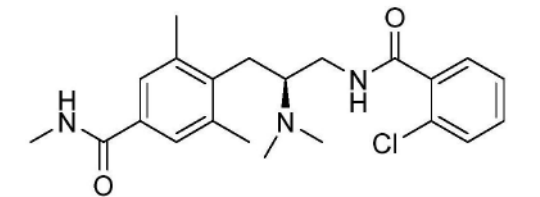
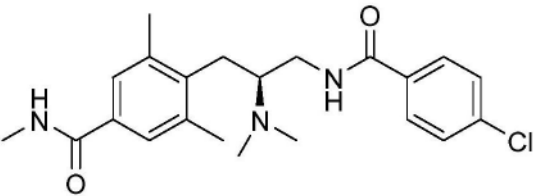
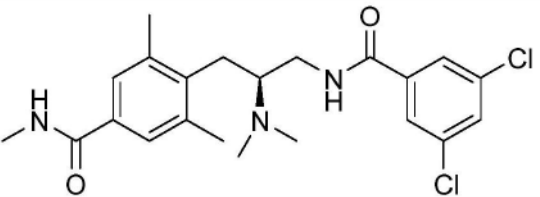
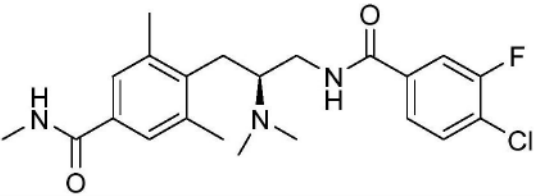
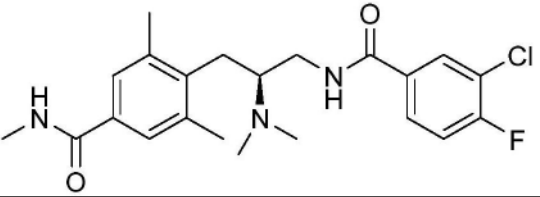
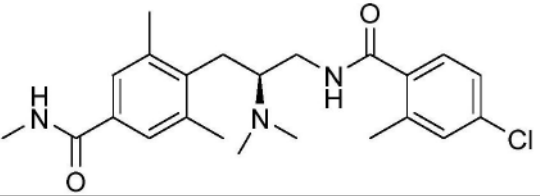
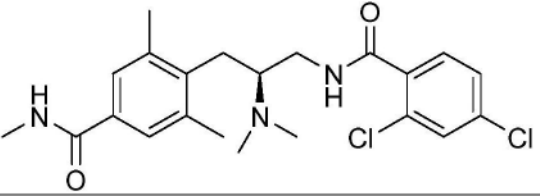
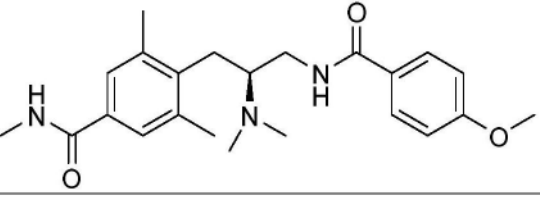
[0401] 表3

[0402] 代表性化合物

[0403]

结构	化合物编号
	C-1
	C-2
	C-3
	C-4
	C-5
	C-6
	C-7
	C-8

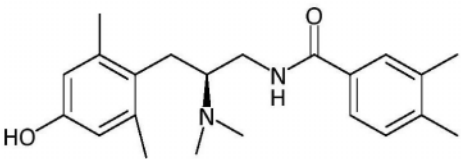
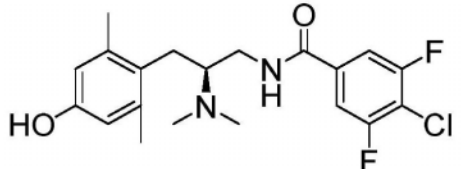
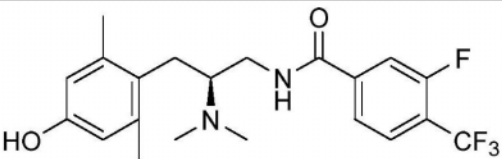
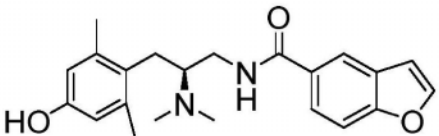
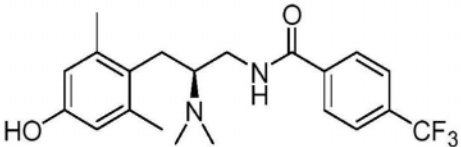
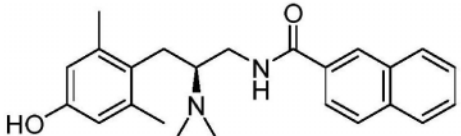
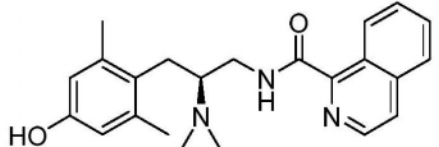
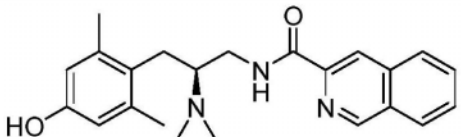
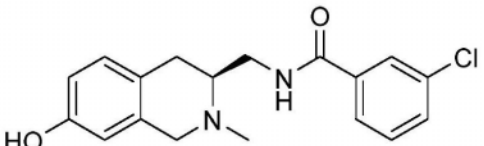
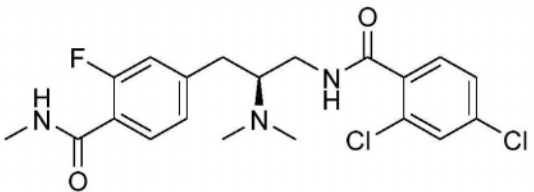
[0404]

结构	化合物编号
	C-10
	C-11
	C-12
	C-13
	C-14
	C-15
	C-16
	C-17

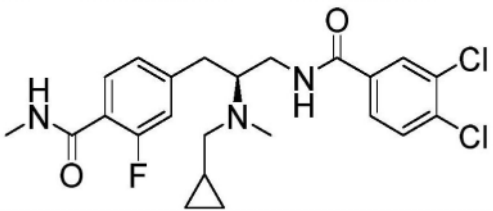
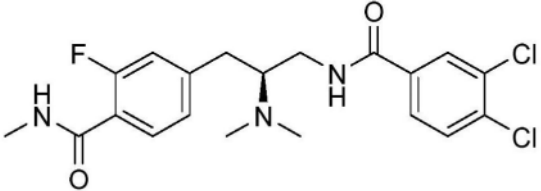
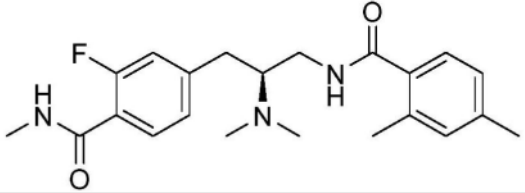
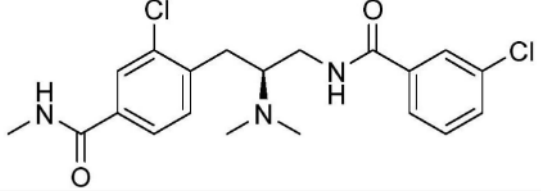
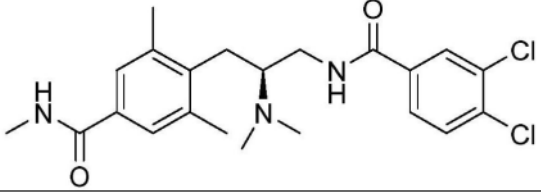
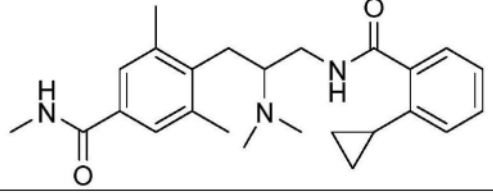
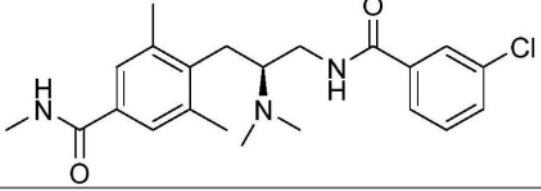
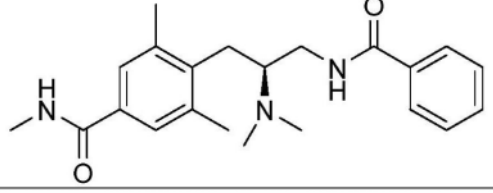
[0405]

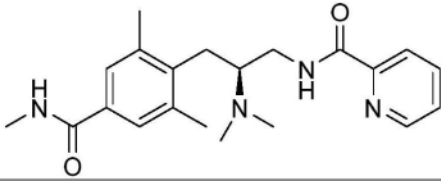
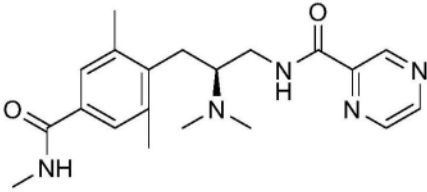
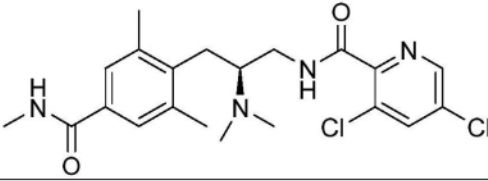
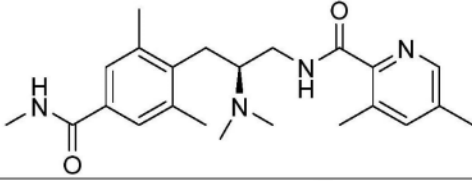
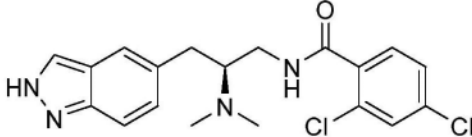
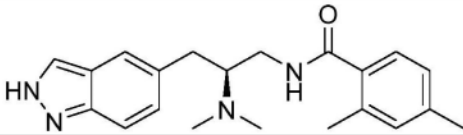
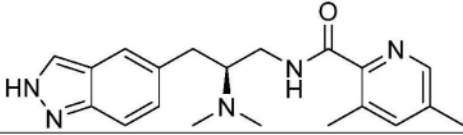
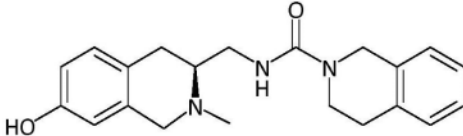
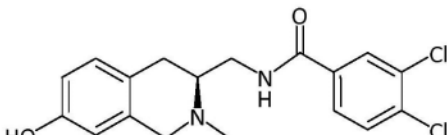
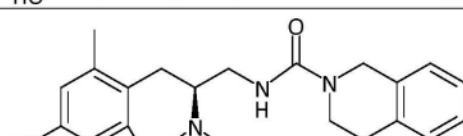
结构	化合物编号
	C-18
	C-19
	C-20
	C-21
	C-22
	C-23
	C-24
	C-25
	C-26
	C-27

[0406]

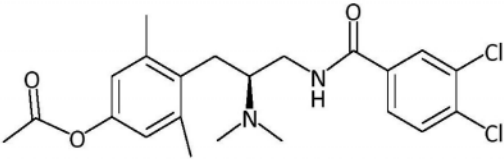
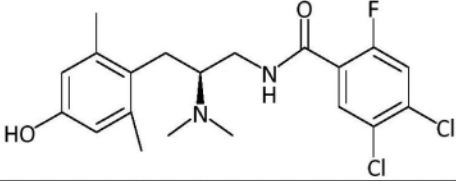
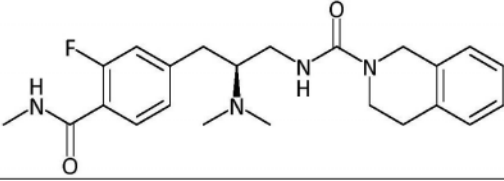
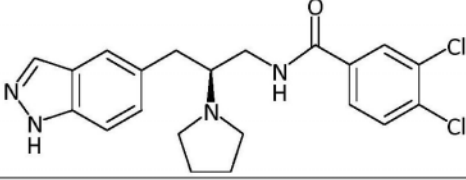
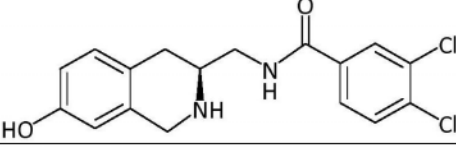
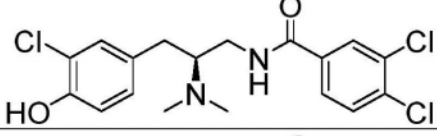
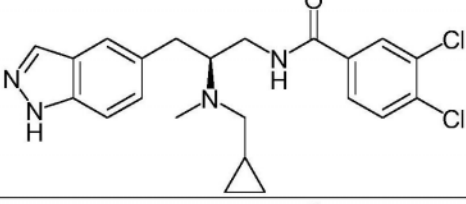
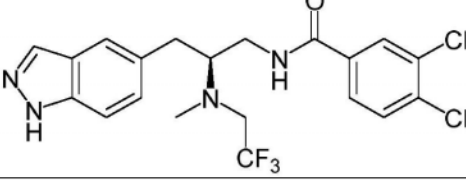
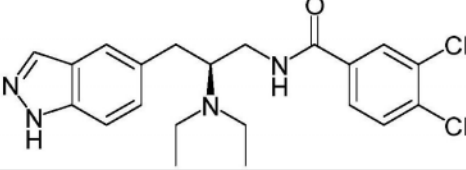
结构	化合物编号
	C-28
	C-29
	C-30
	C-31
	C-32
	C-33
	C-34
	C-35
	C-36
	C-37

[0407]

结构	化合物编号
	C-38
	C-39
	C-40
	C-41
	C-42
	C-43
	C-44
	C-45

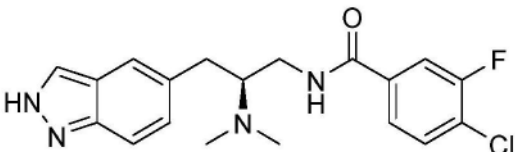
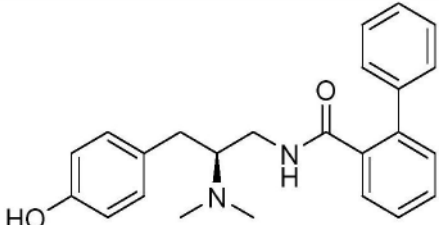
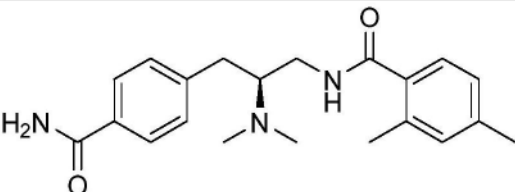
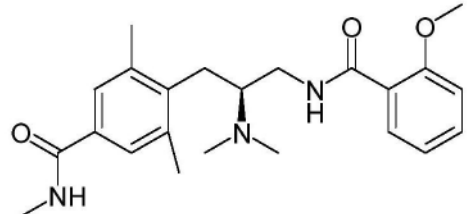
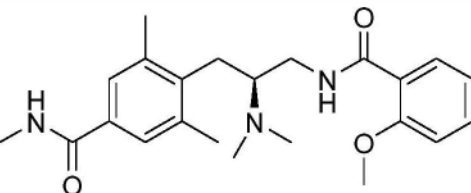
结构	化合物编号
	C-46
	C-47
	C-48
	C-49
	C-50
	C-51
	C-52
	C-53
	C-54
	C-55

[0408]

结构	化合物编号
	C-56
	C-57
	C-58
	C-59
	C-60
	C-61
	C-62
	C-63
	C-64

[0409]

[0410]

结构	化合物编号
	C-65
	C-66
	C-67
	C-68
	C-69

[0411] “异构体”在本文中用来涵盖结构的所有手性、非对映异构或外消旋形式,除非特别指出特定的立体化学或异构形式。这类化合物可以是以任何富集度富集或拆分的、在任何或所有不对称原子(从描述中明显看出)处的光学异构体。可以合成外消旋混合物和非对映体混合物两者以及单个光学异构体,以便基本上不含其对映体或非对映体对应物,并且这些都在本公开的某些实施方案的范围内。由于手性中心的存在而产生的异构体包括一对被称为“对映体”的不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映体是旋光性的(即,它们能够绕平面偏振光的平面旋转,并且被称为R或S)。

[0412] “分离的光学异构体”是指已经从相同通式的相应光学异构体中基本纯化的化合物。例如,分离的异构体可以是至少约80%、至少80%或至少85%纯。在其他实施方案中,分离的异构体是按重量计至少90%纯或至少98%纯,或至少99%纯。

[0413] “基本上对映体或非对映体”纯的是指一种对映体相对于另一种对映体或非对映体的对映体或非对映体富集水平至少为约80%,更具体地超过80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%。

[0414] 术语“外消旋物”和“外消旋混合物”是指两种对映体的均等混合物。外消旋体被标

记为“(±)”,因为它没有旋光性(即,由于其组成对映体彼此抵消,所以不会使平面偏振光沿任一方向旋转)。

[0415] “水合物”是与水分子组合存在的化合物。该组合可包括化学计量量的水,如一水合物或二水合物,或者可包括随机量的水。当该术语在本文中使用时,“水合物”是指固体形式;即,对于在水溶液中的化合物,尽管它可被水合,但并非本文使用的该术语所指的水合物。

[0416] “溶剂化物”类似于水合物,不同之处在于存在水以外的溶剂。例如,甲醇或乙醇可形成“醇化物”,该醇化物也可以是化学计量的或非化学计量的。当该术语在本文中使用时,“溶剂化物”是指固体形式;即,对于在溶剂溶液中的化合物,尽管它可被溶剂化,但并非本文使用的该术语所指的溶剂化物。

[0417] “同位素”是指具有相同数目的质子但是具有不同数目的中子的原子,并且式(I)-(X)化合物的同位素包括其中一个或多个原子被该原子的同位素代替的任何这样的化合物。例如,碳12——最常见的碳形式——具有六个质子和六个中子,而碳13具有六个质子和七个中子,而碳14具有六个质子和八个中子。氢有两种稳定的同位素:氕(一个质子和一个中子)和氘(一个质子和两个中子)。氟具有许多同位素,而氟19的半衰期最长。因此,具有式(I)-(X)结构的化合物的同位素包括但不限于这样的式(I)-(X)化合物,其中一个或多个碳12原子被碳-13和/或碳-14原子代替,其中一个或多个氢原子被氘和/或氚代替,并且/或者其中一个或多个氟原子被氟-19代替。

[0418] “盐”通常是指与抗衡离子组合的离子形式的有机化合物,如羧酸或胺。例如,在其阴离子形式的酸与阳离子之间形成的盐被称为“酸加成盐”。相反,在阳离子形式的碱与阴离子之间形成的盐被称为“碱加成盐”。

[0419] 术语“药学上可接受的”是指已经被批准用于人类施用并且通常是无毒的药剂。例如,术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐(参见,例如,Lit等人,Salt Selection for Basic Drugs,Int.J.Pharm.,33,201-217,1986)(其通过引用并入本文)。

[0420] 本公开的化合物的药学上可接受的碱加成盐包括,例如,金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属的盐,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。

[0421] 药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳香脂肪族、杂环、羧酸和磺酸类别的有机酸,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、马尿酸、丙二酸、草酸、亚甲基双羟萘酸(帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0422] 虽然药学上不可接受的盐通常并不用作药物,但这类盐可能是有用的,例如在具有式(I)-(XI)结构的化合物的合成中用作中间体,例如在其通过重结晶的纯化中使用。

[0423] 在某些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含式(I) - (XI) 中任一个的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。例如,活性化合物通常将与载体混合,或被载体稀释,或包封在可以是安瓿、胶囊、囊袋、纸或其他容器形式的载体内。当活性化合物与载体混合时,或当载体充当稀释剂时,它可以是充当活性化合物的媒介物、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。活性化合物可以吸附在颗粒状固体载体上,例如包含在囊袋中。合适的载体的一些实例是水、盐溶液、醇、聚乙二醇、聚羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地,载体或稀释剂可包括单独的或与蜡混合的本领域已知的任何持续释放材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0424] 如本文所用的,术语“药物组合物”是指含有一种或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物或盐,并与药学上可接受的载体一起配制的组合物,其还可以包含其他添加剂,经政府监管机构批准制造或出售,作为治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分。例如,可以将药物组合物配制成以单位剂型(例如,片剂、胶囊、囊片、软胶囊或糖浆)口服给药;局部给药(例如,作为乳膏、凝胶、洗剂或软膏);静脉内给药(例如,作为无颗粒栓子的无菌溶液并在适合静脉内使用的溶剂系统中);或本文所述的其他任何制剂。用于选择和制备合适的制剂的常规程序和成分描述于例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, Gennaro编, Lippencott Williams & Wilkins (2005) 和 The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 36NF31), 发表于2013年。

[0425] 在另一个实施方案中,提供了制备本文所述化合物的组合物的方法,其包括将本公开的化合物与药学上可接受的载体或稀释剂一起配制。在一些实施方案中,药学上可接受的载体或稀释剂适合于口服给药。在一些这样的实施方案中,所述方法可以进一步包括将所述组合物配制成片剂或胶囊的步骤。在其他实施方案中,药学上可接受的载体或稀释剂适合于肠胃外给药。在一些这样的实施方案中,所述方法进一步包括冻干所述组合物以形成冻干制品的步骤。

[0426] 如本文所用的,术语“药学上可接受的载体”是指除了所公开的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物或盐以外的任何成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的载体),并且在患者中具有无毒和非炎性的性质。赋形剂可包括,例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、涂料、压缩助剂、崩解剂、染料(颜料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或涂料、调味剂、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合水。示例性的赋形剂包括但不限于:丁羟甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二碱式)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联的聚乙烯吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗

糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C和木糖醇。

[0427] 制剂可以与不与活性化合物有害反应的助剂混合。这类添加剂可包括润湿剂、乳化剂和悬浮剂,用于影响渗透压的盐,缓冲液和/或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。如果需要,组合物还可以被灭菌。

[0428] 给药途径可以是将本公开的活性化合物有效地转运至适当或所需作用部位的任何途径,如口服、经鼻、经肺、经颊、皮下、皮内、经皮或肠胃外,例如直肠、贮库、皮下、静脉内、尿道内、肌肉内、鼻内、眼科溶液或软膏,优选口服途径。

[0429] 剂型可以每天一次或每天超过一次,例如每天两次或三次施用。或者,如果处方医生认为合适的话,剂型可以比每天一次更低频率地施用,例如每隔一天或每周一次。给药方案包括,例如,剂量滴定至待治疗的适应症所必需的或有用的程度,从而使患者的身体适应治疗并且/或者最小化或避免使与治疗相关的不良副作用。其他剂型包括延迟或控制释放形式。合适的剂量方案和/或形式包括例如在最新版的Physicians' Desk Reference中列出的那些,在此引入作为参考。

[0430] 如本文所用的,术语“施用”或“给药”是指通过任何可接受的方式或途径,包括(例如)通过口服、肠胃外(例如,静脉内)或局部给药,向受试者提供化合物、包含该化合物的药物组合物。

[0431] 如本文所用的,术语“治疗”是指改善疾病或病理状况的指征或症状的干预。如本文所用的,关于疾病、病理状况或症状的术语“治疗”和“处理”也指治疗的任何可观察到的有益效果。例如,有益效果可以通过以下方面得到证实:在易感受试者中疾病的临床症状的延迟发作,疾病的一些或全部临床症状的严重程度降低,疾病的进展较慢,疾病的复发次数的减少,受试者整体健康或幸福的改善,或本领域公知的特定于特定疾病的其他参数。预防性处理是施用于不表现出疾病指征或仅表现出早期指征的受试者的处理,其目的是降低发生病理学的风险。治疗性处理是在疾病的指征和症状发展后施用于受试者的处理。

[0432] 如本文所用的,术语“受试者”是指动物(例如,哺乳动物,如人)。根据本文所述方法治疗的受试者可以是已被诊断出涉及脱髓鞘、髓鞘形成不足或髓鞘发育不全的神经变性疾病的受试者,例如被诊断出患有多发性硬化或脑性瘫痪的受试者,或处于发生该状况的风险中的受试者。可以通过本领域已知的任何方法或技术来进行诊断。本领域技术人员将会理解,将要根据本公开治疗的受试者可能已经接受了标准测试,或者可能未经检查就被确定为由于存在一种或多种与疾病或状况相关的风险因素而处于危险中的受试者。

[0433] 如本文所用的,术语“有效量”是指足以在用指定药剂治疗的受试者中达到所需效果的该药剂的量。理想地,药剂的有效量是足以抑制或治疗疾病而不会在受试者中引起实质性毒性的量。药剂的有效量将取决于所治疗的受试者、患病的严重程度以及药物组合物的给药方式。根据本公开内容,本领域技术人员将会理解确定足以在受试者中达到所需效果的公开的化合物的有效量的方法。

[0434] 在一个实施方案中,提供了一种调节阿片样物质受体的方法,其包括使阿片样物质受体与有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物接触。在另一个实施方案中,该阿片样物质受体是 κ 阿片样物质受体(KOR),在进一步的实施方案中,该化合物是KOR拮抗剂。在另一个实施方案中,该阿片样物质受体是 μ 阿片样物质受体(MOR),在进一步的实施方案中,该化合物是MOR

激动剂。在另一个实施方案中,该化合物既是KOR拮抗剂又是MOR激动剂。在另一个实施方案中,所述方法不调节抑制蛋白功能。

[0435] 在一个实施方案中,提供了一种治疗疼痛、阿片样物质给药过量、成瘾、神经精神性病症、睡眠障碍、胃肠病症、皮肤病症、呼吸困难、自闭症谱系障碍、Prader-Willi综合征、头痛或颞下颌关节功能障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的式(I)至(XI)化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同位素或盐,或包含其的药物组合物。

[0436] 在一个实施方案中,提供了一种治疗疼痛的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,所述治疗疼痛的方法不增加受试者的呼吸抑制或便秘的风险。在一个实施方案中,该疼痛是急性疼痛。在一个实施方案中,该疼痛是慢性疼痛。在另一个实施方案中,该疼痛是纤维肌痛、神经性疼痛、慢性腰痛、手术疼痛、癌症疼痛或剧痛。

[0437] 在一个实施方案中,提供了一种治疗阿片样物质给药过量的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

[0438] 在一个实施方案中,提供了一种治疗成瘾的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,该成瘾是阿片样物质滥用病症。在一个实施方案中,所述治疗成瘾的方法包括维持阿片样物质滥用病症。

[0439] 在一个实施方案中,提供了一种治疗神经精神性病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

[0440] 在一个实施方案中,所述神经精神性病症的特征在于强迫行为。在一个实施方案中,所述特征在于强迫行为的神经精神性病症是强迫性障碍、拔毛癖或抠抓皮肤。在一个实施方案中,该强迫行为与神经变性病症相关。在一个实施方案中,该神经变性病症是亨廷顿病或帕金森病。

[0441] 在一个实施方案中,所述神经精神性病症的特征在于冲动行为。在一个实施方案中,所述特征在于冲动行为的神经精神性病症是成瘾、病理性赌博、酒精滥用病症、尼古丁成瘾、性成瘾、Tourette综合征或盗窃癖。在一个实施方案中,该冲动行为与神经变性病症相关。在一个实施方案中,该神经变性病症是额颞痴呆或阿尔茨海默病。

[0442] 在一个实施方案中,所述神经精神性病症的特征在于抑郁心境。在一个实施方案中,所述特征在于抑郁心境的神经精神性病症是严重抑郁障碍、焦虑症、惊恐症、烦躁不安或兴趣缺失。

[0443] 在一个实施方案中,所述神经精神性病症是饮食失调。在一个实施方案中,该饮食失调是神经性厌食症、神经性贪食症、暴食症或肥胖症。

[0444] 在一个实施方案中,所述神经精神性病症是精神分裂症、精神病或双相情感障碍。

[0445] 在一个实施方案中,提供了一种治疗睡眠障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水

合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,该睡眠障碍是睡眠中断。在一个实施方案中,该睡眠中断与神经变性病症相关。在一个实施方案中,该神经变性病症是核上性麻痹。

[0446] 在一个实施方案中,提供了一种治疗胃肠病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,该胃肠病症是便秘、腹泻、肠易激综合征、炎性肠病或克罗恩病。

[0447] 在一个实施方案中,提供了一种治疗皮肤病症的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,该皮肤病症是瘙痒或荨麻疹。

[0448] 在一个实施方案中,提供了一种治疗呼吸困难的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

[0449] 在一个实施方案中,提供了一种治疗自闭症谱系障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

[0450] 在一个实施方案中,提供了一种治疗Prader-Willi综合征的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

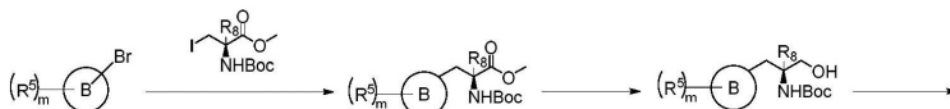
[0451] 在一个实施方案中,提供了一种治疗头痛的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。在一个实施方案中,该头痛是偏头痛。

[0452] 在一个实施方案中,提供了一种治疗颞下颌关节功能障碍的方法,其包括向有需要的受试者施用有效量的具有式(I)至(XI)结构的化合物,或其药学上可接受的异构体、外消旋物、水合物、溶剂化物、同系物、盐或组合物。

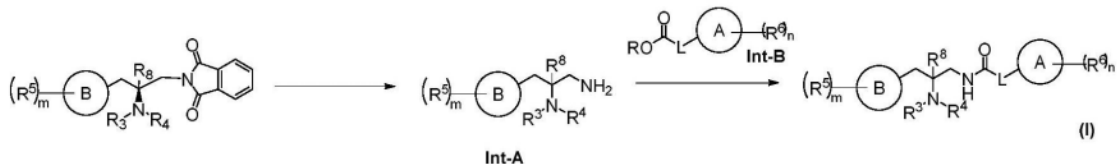
[0453] 具有式(I)至(XI)结构的化合物可以使用本领域技术人员已知的标准合成技术来合成。例如,可以使用方案1-2中阐述的通用合成程序来合成本公开的化合物。

[0454] 为此,本文所述的反应、过程和合成方法不限于在以下实验部分中描述的具体条件,而是旨在作为对本领域的适当技术人员的指导。例如,反应可以在任何合适的溶剂或其他试剂中进行,以进行必要的转化。通常,合适的溶剂是质子或非质子溶剂,其在反应进行的温度(即,可以从冷冻到沸腾温度的范围内的温度)下基本上不与反应物、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定反应,可以使用用于反应后的特定后处理的合适溶剂。

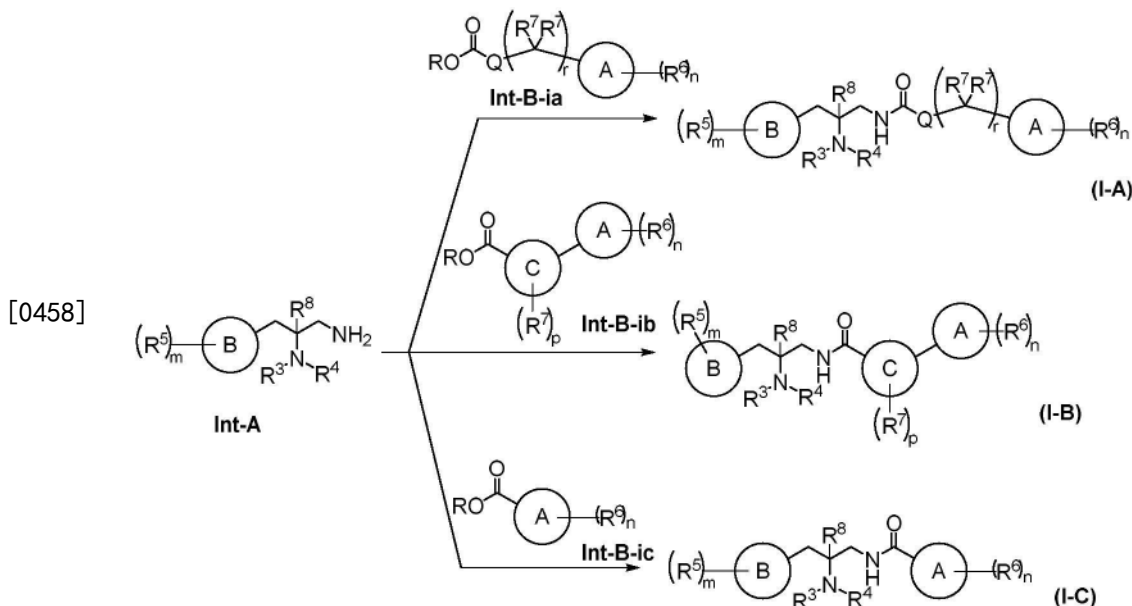
[0455] 方案1:



[0456]



[0457] 方案2:



[0459] 实施例

[0460] 通过以下实施例进一步阐述本发明。以下实施例是非限制性的,仅代表本发明的各个方面。本文所公开的结构内的实心和虚线楔形示出了相对立体化学,仅在具体说明或描绘时才描述绝对立体化学。

[0461] 通用方法

[0462] 在实验部分中未描述其合成的所有试剂或者是可商购获得的,或者是已知化合物,或者可以由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[0463] 根据本发明的方法产生的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员公知的,并且纯化相同的化合物可能有数种方式。在一些情况下,纯化可能不是必需的。在一些情况下,化合物可以通过结晶纯化。在一些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。在一些情况下,可以使用预装的硅胶柱,通过色谱法,特别是急骤柱色谱法或反相柱色谱法纯化化合物。在一些情况下,可以使用预装的硅胶柱,例如RediSep[®]_{Rf},以及洗脱液,例如己烷中的0-100%乙酸乙酯或CH₂Cl₂中的0-100%的10%MeOH梯度,通过制备型HPLC纯化化合物。

[0464] 本文所述的纯化方法可以提供盐形式的具有足够碱性或酸性官能度的本公开的化合物,例如在足够碱性的本公开的化合物的情况下,为三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本公开的化合物的情况下,为铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的

各种方法分别转化成其游离碱或游离酸形式,或在后续生物学试验中用作盐。应当理解,所分离并且如本文所述的本公开的化合物的特定形式不一定是所述化合物可以应用于生物学试验以量化特定生物学活性的唯一形式。

[0465] 所有起始材料和试剂都是可商购获得的并按原样使用。除非另有说明,否则在大致室温下使用所述溶剂,使用在400MHz下运行的Bruker Avance III仪器进行¹H核磁共振(NMR)光谱法。在所有情况下,NMR数据均与所提出的结构一致。特征性化学位移(δ)以百万分之一为单位,使用常规缩写来表示主峰:例如,s,单峰;d,双峰;t,三峰;q,四峰;dd,双二重峰;dt,双三重峰;m,多峰;br,宽。使用Agilent Technologies1200Infinity Series或等效的HPLC系统如Teledyne ISCO CombiFlash R_f,通过反相HPLC进行制备型HPLC纯化。

[0466] 化学名称使用PerkinElmer Informatics, Inc.的ChemDraw命名软件(版本17.0.0.206)生成。在一些情况下,使用市售试剂的普遍接受的名称代替命名软件生成的名称。

[0467] 缩写

[0468] 在实施例中使用以下缩写,而其他缩写在本领域中具有其惯常含义:

[0469]	BOC:	叔丁氧羰基保护基
[0470]	DIAD:	偶氮二甲酸二异丙酯
[0471]	EDC1:	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0472]	EtOH:	乙醇
[0473]	EtOC(O)Cl	氯甲酸乙酯
[0474]	h	小时
[0475]	HOBt:	羟基苯并三唑
[0476]	KO ^t Bu:	叔丁醇钾
[0477]	l:	升
[0478]	LCMS:	液相色谱质谱法
[0479]	M:	摩尔
[0480]	MeOH:	甲醇
[0481]	min:	分钟
[0482]	μ l:	微升
[0483]	ml:	毫升
[0484]	N ₂ :	氮气
[0485]	N ₂ H ₄ :	一水合肼
[0486]	NaBH ₄ :	硼氢化钠
[0487]	N ₂ CHCO ₂ Et	重氮乙酸乙酯
[0488]	NMR:	核磁共振波谱法
[0489]	Pd ₂ (dba) ₃ :	三(二亚苺基丙酮)二钯(0);
[0490]	PPh ₃ :	三苯基膦
[0491]	ppm:	百万分之一
[0492]	Rh ₂ (OAc) ₄	乙酸铑(II)二聚体
[0493]	rt:	室温

[0494] Rt: 保留时间

[0495] sat.: 饱和的

[0496] Sphos: 二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯

[0497] TEA: 三乙胺

[0498] THF: 四氢呋喃

[0499] 分析型LC-MS方法

[0500] 分析方法A: 柱: Eclipse Plus C18 4.6x 3.5 μ m; 洗脱液A: H₂O中的0.1% TFA; 洗脱液B: CH₃CN中的0.1% TFA; 梯度: 4分钟内20-100%; 流速: 1.5mL/min; 注入体积1-5 μ L; 温度: 23 $^{\circ}$ C; UV扫描: 220和250nm; 信号设置-扫描正模型。

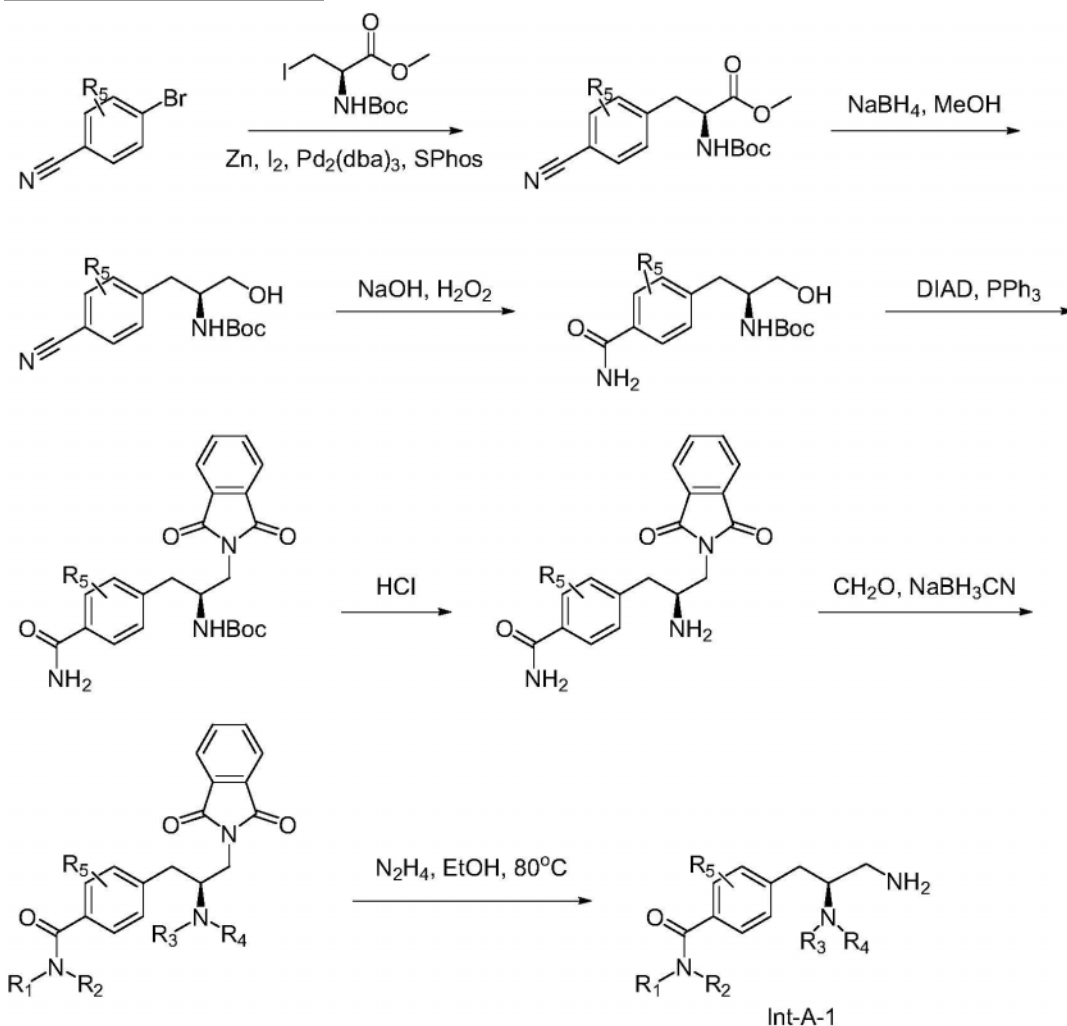
[0501] 制备型HPLC

[0502] 制备方法A: 仪器: Agilent Technologies 1200Infinity Series柱: Gemini 5 μ m NX-C18 110 $\text{\AA}$, 250x 21.2mm; 洗脱液A: H₂O中的0.1% TFA, 洗脱液B: CH₃CN中的0.1% TFA; 梯度: 10-100%; 流速: 20mL/min; 注入体积0.5-2mL; 温度: 23 $^{\circ}$ C; UV扫描: 254和220nm。

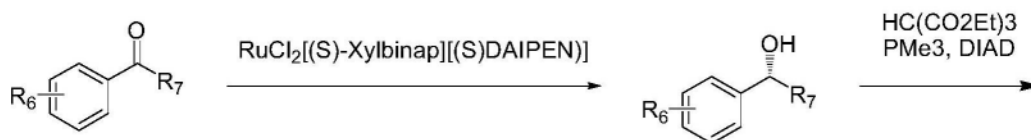
[0503] A. 具有式 (I-A) 结构的化合物的合成

[0504] 具有式 (I-A) 结构的代表性化合物可以使用方案A1-A5中阐述的通用合成程序来合成。

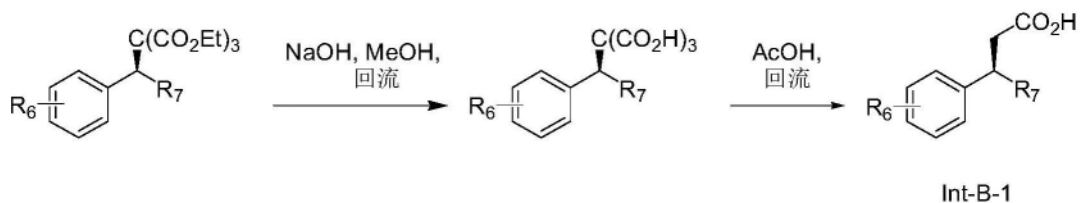
[0505] 方案A1: Int-A-1的合成



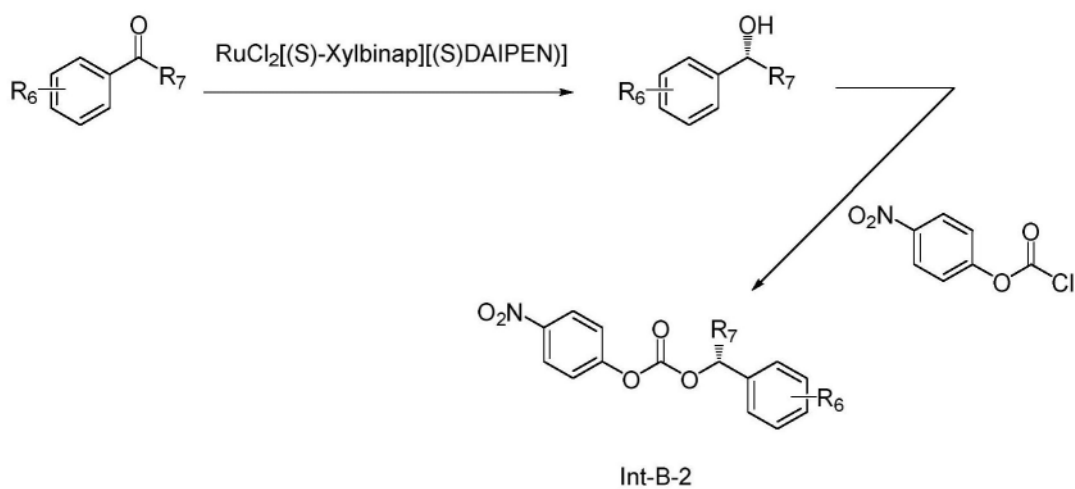
[0507] 方案A2: Int-B-1的合成



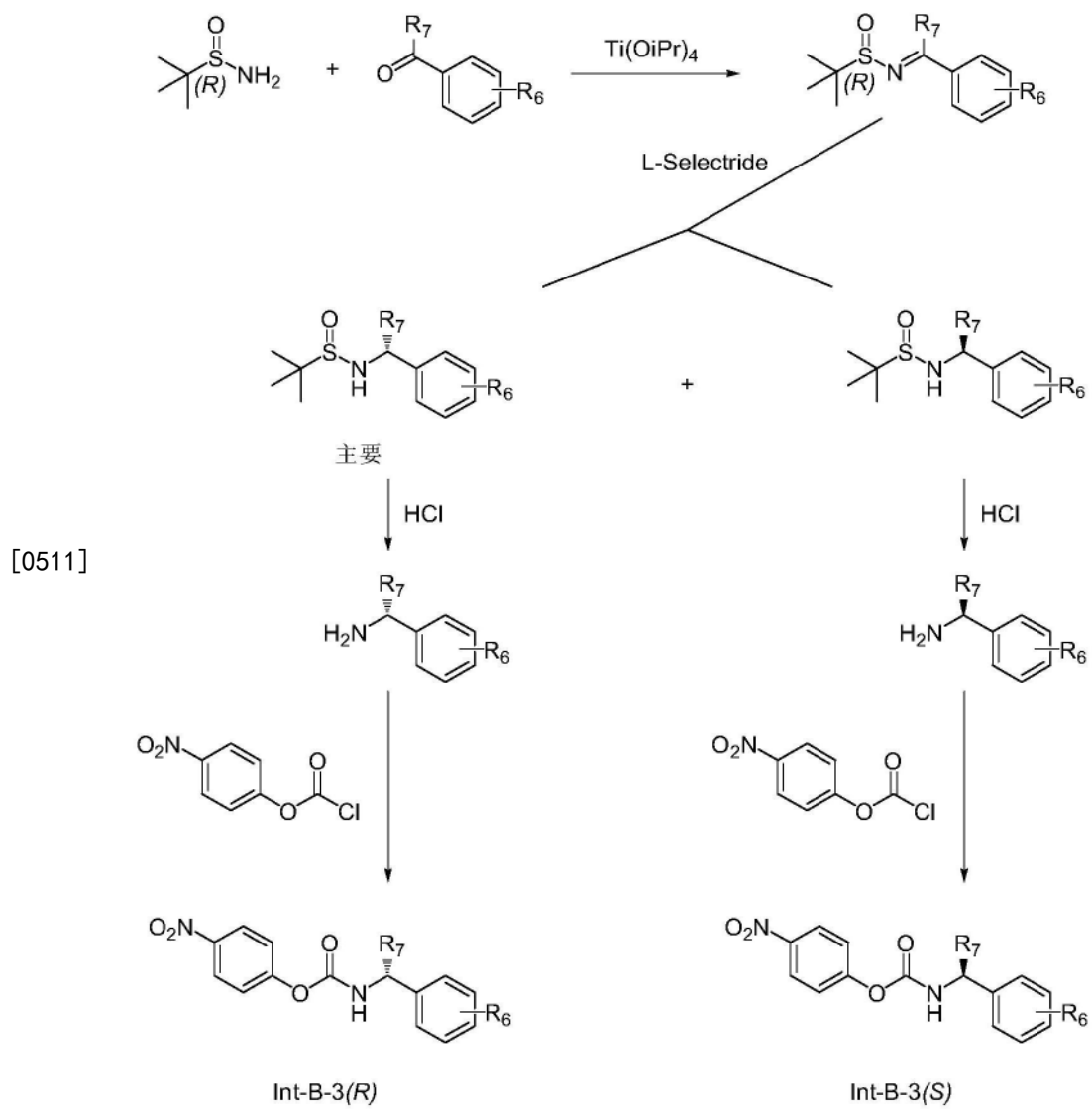
[0508]



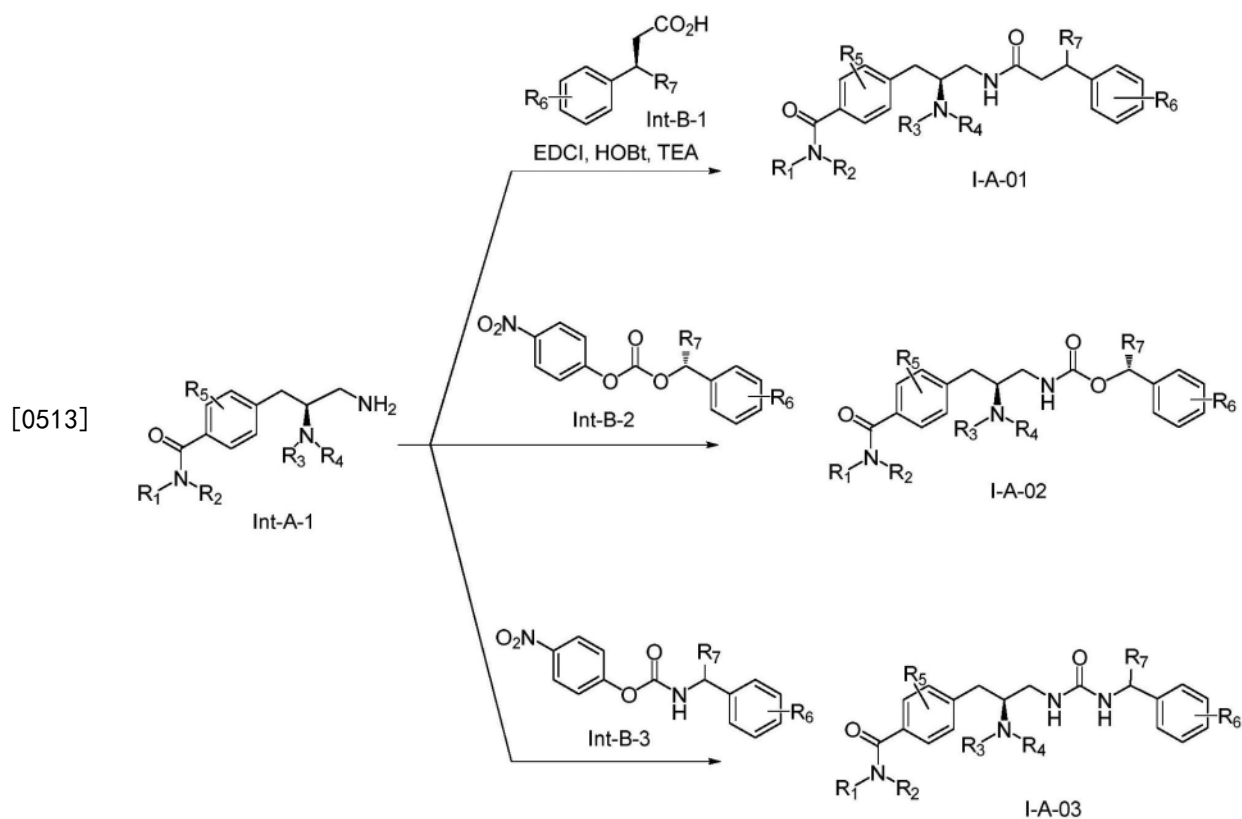
[0509] 方案A3: Int-B-2的合成



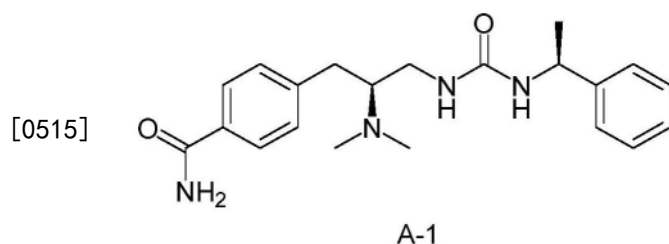
[0510] 方案A4: Int-B-3的合成



[0512] 方案A5:化合物I-A-01、I-A-02和I-A-03的合成



[0514] 实施例A1



[0516] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)丙基)苯甲酰胺(化合物A-1)的合成

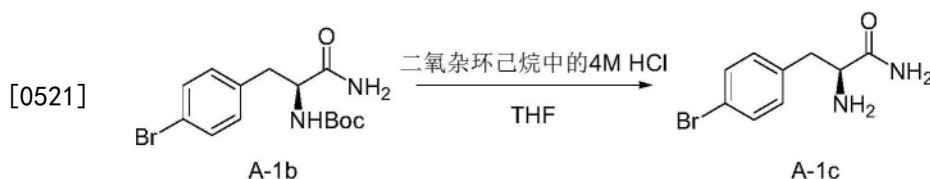
[0517] 步骤1: (S)-(1-氨基-3-(4-溴苯基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-1b)的合成:



[0519] 将14.8克起始Boc-保护的氨基酸(A-1a)(1.00当量, 43.0mmol)、24.5克HBTU(1.50当量, 64.5mmol)和6.58克1-羟基苯并三唑(1.00当量, 43.0mmol)溶解于50mL DMF(6.76体积当量)中。向该反应混合物中加入22.5mL N,N-二异丙基乙胺(3.00当量, 129mmol)。接下来, 将20.7克碳酸铵(5.00当量, 215mmol)加入反应混合物中。最后, 加入另外50mL DMF, 并使反应混合物继续过夜。加入乙醚, 并形成固体, 该固体阻塞了分液漏斗。将该溶液转移到另一个烧瓶中, 在其中进行浓缩, 用乙酸乙酯(500mL)稀释, 并用水(5x 300mL)、饱和氯化铵(1x 300mL)和盐水(1x 300mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。使用TLC以20:80MeOH:

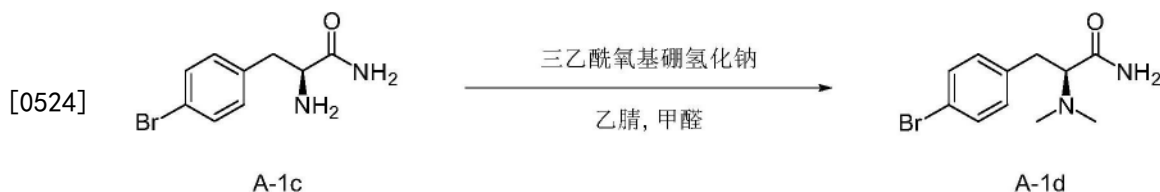
DCM的流动相评价所得产物 (A-1b)。该步骤产生11g产物 (74.5%产率)。

[0520] 步骤2: (S) - 2-氨基-3- (4-溴苯基) 丙烯酰胺 (A-1c) 的合成:



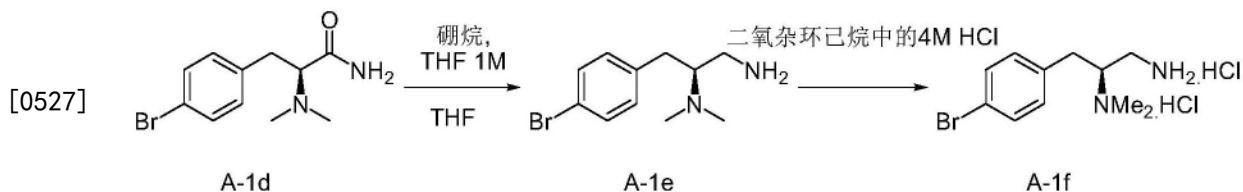
[0522] 向起始材料 (A-1b) 11.0克 (1.00当量, 32.0mmol) 在66.0mL THF (6.0体积当量) 中的溶液中加入48.1mL在二氧杂环己烷中的4M HCl (6.00当量, 192mmol)。减压蒸发溶剂, 并将所得产物溶解于乙醚中并研磨。该反应产生7克产物 (A-1c) (89.8%产率)。(M+H=243.1)

[0523] 步骤3: (S) - 3- (4-溴苯基) -2- (二甲基氨基) 丙烯酰胺 (A-1d) 的合成:



[0525] 将起始材料 (A-1c) 3.00克 (1当量, 12.3mmol) 在63.0mL乙腈 (21.0体积当量) 中的溶液冷却至0℃。向该反应混合物中添加添加6.34mL甲醛 (2.11体积当量) 和6.54克三乙酰氧基硼氢化钠 (2.5当量, 30.9mmol)。将残余物溶解于10mL异丙醇中, 并用二氧杂环己烷中的4M HCl处理。然后将所得溶液浓缩并用乙醚研磨。在真空下干燥所得产物, 得到3.2克呈灰白色固体的 (A-1d) (95.6%产率)。(M+H=271.2)

[0526] 步骤4: (S) - 3- (4-溴苯基) -N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐 (A-1f) 的合成:



[0528] 向起始材料 (A-1d) 3.10克 (1.00当量, 11.4mmol) 在28.0mL THF (9.03vol.当量) 中的溶液中加入68.6mL在THF中的1M硼烷 (6.00当量, 68.6mmol)。反应完成后, 将其用50mL MeOH猝灭。然后在真空下除去溶剂, 并将所得残余物溶解于异丙醇中。接下来, 添加6.0mL在二氧杂环己烷中的4M HCl (22.8mmol)。用乙醚稀释所得溶液, 析出固体。过滤所得固体, 得到1.8克产物 (A-1f) (61.2%产率)。(M+H=257.2)

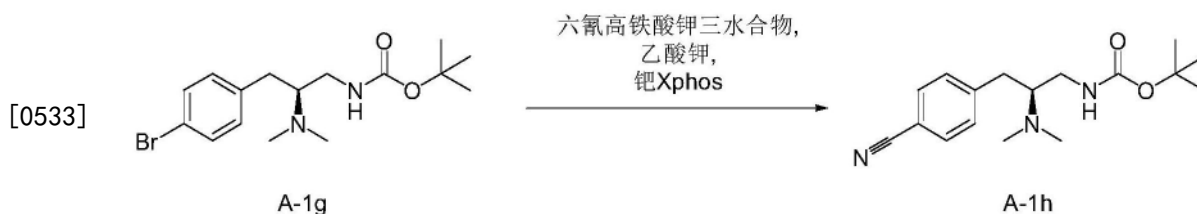
[0529] 步骤5: (S) - (3- (4-溴苯基) -2- (二甲基氨基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-1g) 的合成:



[0531] 向起始材料 (A-1f) 2.00克 (1.00当量, 6.06mmol) 在10mL DCM (5.00体积当量) 中的溶液中加入2.53mL三乙胺 (3.00当量, 18.2mmol)、1.39克二碳酸二叔丁酯 (1.05当量, 6.36mmol) 和222mg DMAP (0.30当量, 1.82mmol)。使用1M HCl将反应混合物的pH调节至7。使

用DCM (3x 20mL) 萃取所得溶液。有机萃取物经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到无色油。所得粗产物通过柱色谱法纯化, 用DCM中的10% MeOH洗脱, 得到1.2克产物 (A-1g) (55.4% 产率)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.39-7.36 (d, 2H), 7.01-6.98 (d, J = 8.28Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.40 (s, 9H)。

[0532] 步骤6: (S) - (3- (4-氰基苯基) -2- (二甲基氨基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-1h) 的合成:



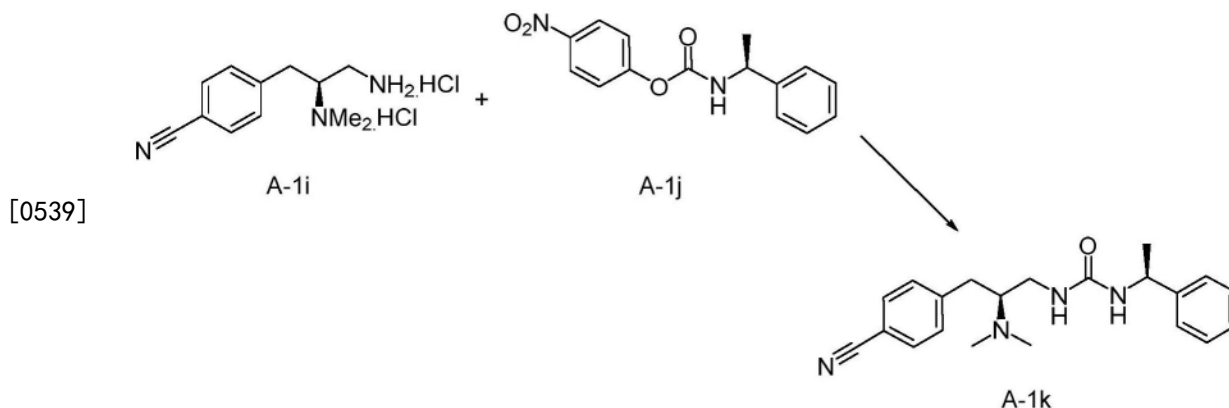
[0534] 在回填氩气的干燥烧瓶中, 加入900mg起始材料 (A-1g) (1.00当量, 2.52mmol)、396mg钯Xphos (0.20当量, 503 μ mol) 和532mg六氰高铁酸钾三水合物 (0.5当量, 1.26mmol)。接下来, 加入6.3mL二氧杂环己烷。然后, 添加6.3mL的0.05M乙酸钾溶液 (0.125当量, 315 μ mol)。然后将反应混合物在回流下搅拌6小时。然后将反应用乙酸乙酯猝灭, 然后用盐水洗涤。弃去蓝色染料, 并将所得产物通过柱色谱法纯化, 用DCM:MeOH 9:1洗脱, 得到821mg产物 (A-1h)。(M+H=304.3)

[0535] 步骤7: (S) -4- (3-氨基-2- (二甲基氨基) 丙基) 苄腈二盐酸盐 (A-1i) 的合成:



[0537] 将2.71mL在二氧杂环己烷中的4M HCl (4.00当量, 10.8mmol) 加入到821mg起始材料 (A-1h) (1.00当量, 2.71mmol) 中。将反应搅拌过夜。第二天下午, LCMS显示反应混合物中存在起始材料 (可能是由于搅拌条件差)。加入1mL HCl在二氧杂环己烷中的HCl (1.48当量, 4.00mmol), 并将反应再搅拌两小时。将反应混合物用乙醚洗涤并倾析三次。然后在真空下蒸发溶剂, 得到826mg产物。产物 (A-1i) 不经进一步纯化即用于下一步。(M+H=204.3)

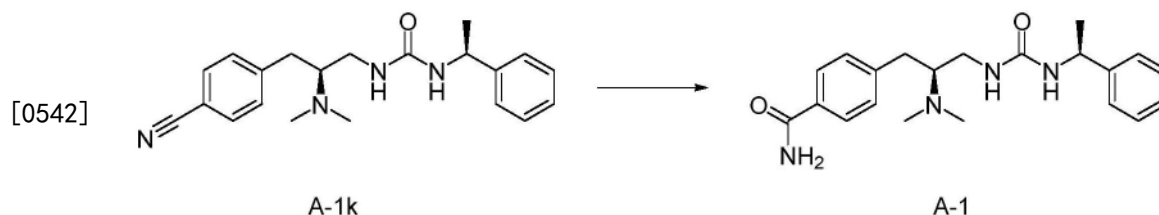
[0538] 步骤8: 1- ((S) -3- (4-氰基苯基) -2- (二甲基氨基) 丙基) -3- ((S) -1-苯基乙基) 脲 (A-1k) 的合成:



[0540] 将 (S) -4- (3-氨基-2- (二甲基氨基) 丙基) 苄腈二盐酸盐 (A-1i) (225mg,

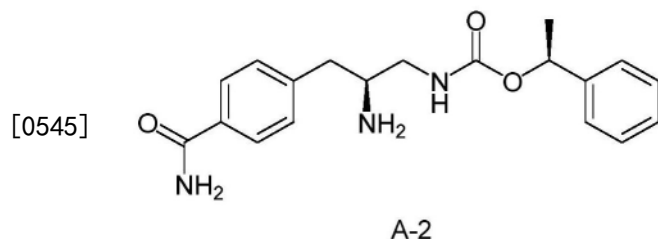
0.815mmol, 1当量) 溶解于乙腈 (10mL) 中, 随后添加三乙胺 (0.454mL, 3.26mmol, 4当量)。将反应混合物在60℃下加热, 并且添加溶解于乙腈 (3mL) 中的 (S) - (1-苯基乙基) 氨基甲酸4-硝基苯酯 (A-1j) (0.233g, 0.815mmol, 1eq) 溶液。将反应在60℃下搅拌2h。蒸发反应混合物, 并用乙酸乙酯稀释。滤出固体, 并将有机层用碳酸盐缓冲液 ((3X5 mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗品。使用DCM和甲醇纯化粗品, 得到呈黄色固体的 (A-1k) (0.088g, 31%, GA-00478)。(M+H=351.2) ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ=7.60 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.73 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.20-2.93 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.52 (dd, J=8.7, 13.4Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.37 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0541] 步骤9: 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-((S)-1-苯基乙基)脲基)丙基)苯甲酰胺 (化合物A-1) 的合成



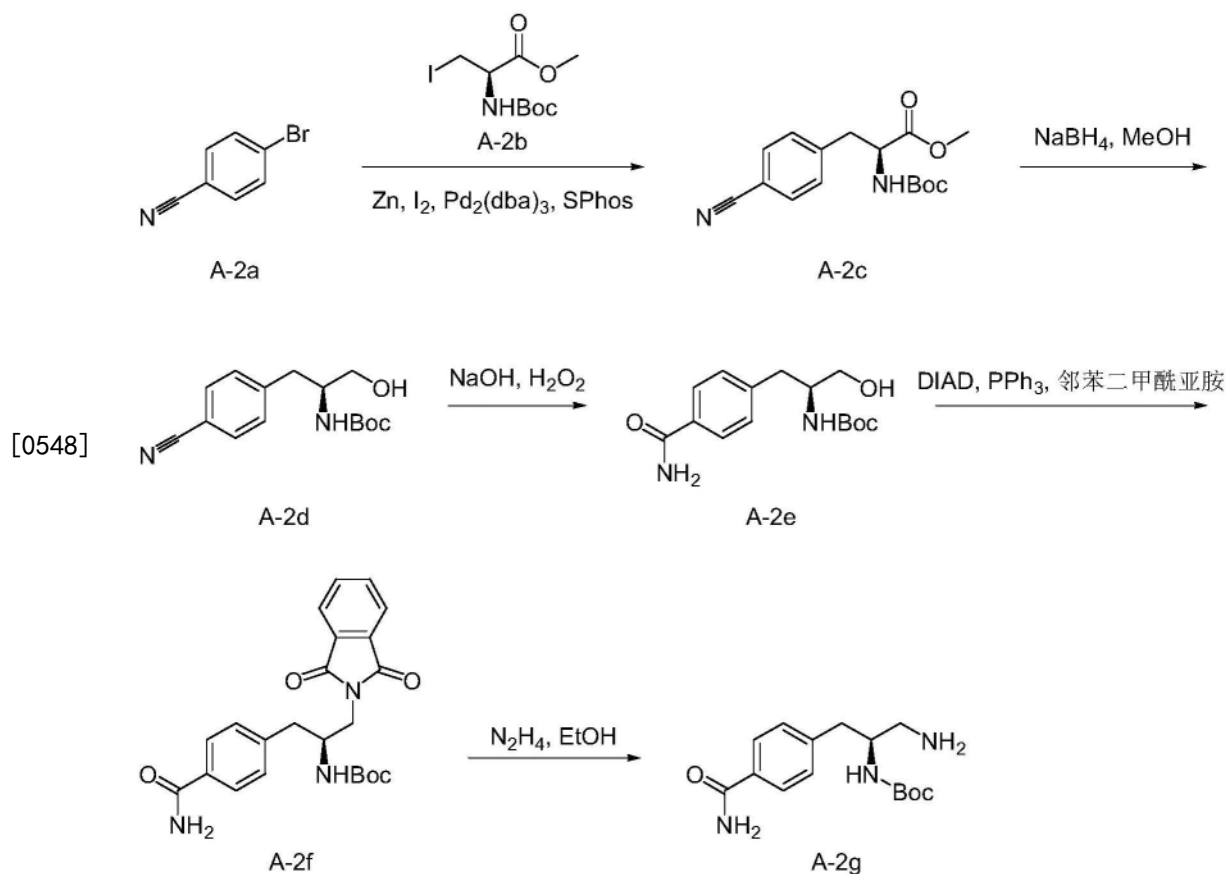
[0543] 将1-((S)-3-(4-氰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3-((S)-1-苯基乙基)脲 (A-1k) (0.04g, 0.114mmol) 溶解于甲醇/水 (0.4mL, 5:1) 中并冷却至0℃。向反应混合物中加入K₂CO₃ (0.0789g, 0.571mmol, 5当量), 随后逐滴加入H₂O₂ (0.089mL, 30%, 1.14mmol, 10当量)。将反应混合物搅拌10分钟。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层并用水、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗品。使用DCM和甲醇纯化粗品, 得到化合物A-1 (5mg, 12%)。(M+H=369.3) ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ=7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.73 (q, J=6.9Hz, 1H), 3.21-2.87 (m, 4H), 2.52 (dd, J=8.9, 13.0Hz, 1H), 2.38 (s, 6H), 1.37 (d, J=7.0Hz, 3H)

[0544] 实施例A2

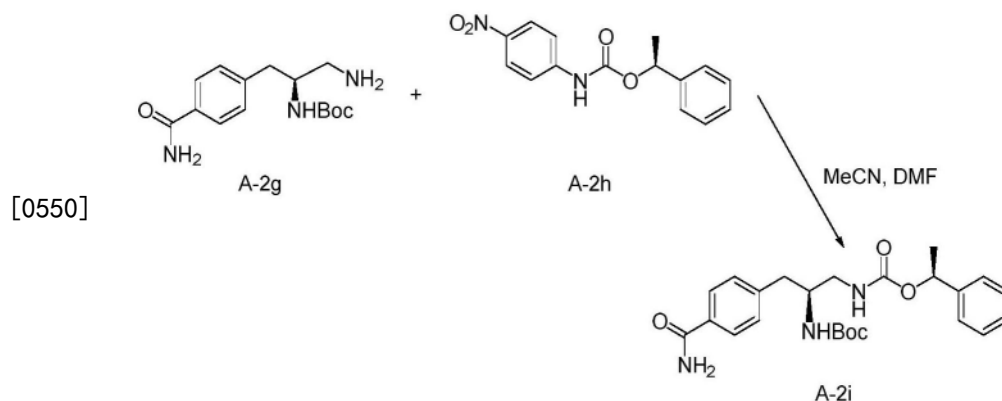


[0546] (S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙基)氨基甲酸酯 (化合物A-2) 的合成

[0547] 步骤1: (S)-1-氨基-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯中间体 (A-2g) 的合成



[0549] 步骤2:叔丁基((S)-1-苯基乙基)((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙烷-1,2-二基)二氨基甲酸酯(A-2i)的合成



[0551] 向(S)-(1-氨基-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-2g)(190mg)在无水乙腈(5mL)和DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入(S)-4-硝基苯基(1-苯基乙基)碳酸酯(A-2h)(200mg)(使用先前的程序类似地制备:Ronald G.Sherri11等人,J.Org.Chem.1995,60,730;Miriam Crowe等人,W02011054844)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(100%EtOAc),得到呈白色固体的(A-2i)(210mg,73%)。LC-MS:464.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.73(d,2H,J=8.2Hz),7.40-7.25(m,7H),6.06(br s,1H),5.78(q,1H,J=6.5Hz),5.60(br s,1H),5.03(t,1H,J=5.8Hz),4.77(d,1H,J=7.6Hz),3.90(m,1H),3.23(m,2H),2.87(m,1H),2.79(dd,1H,J=13.6,6.9Hz),1.53(d,3H,J=6.5Hz),1.40(s,9H)。

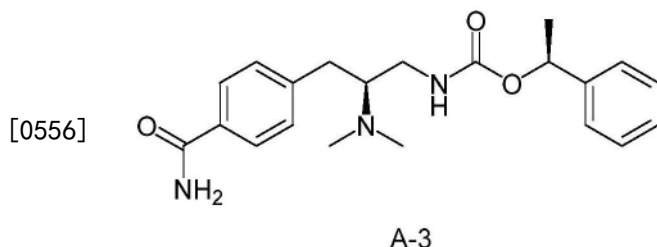
[0552] 步骤3:(S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙基)氨基甲酸酯

(化合物A-2)的合成:



[0554] 向((S)-1-苯基乙基)((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙烷-1,2-二基)二氨基甲酸叔丁酯(A-2i)(200mg)和苯酚(200mg)在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中的搅拌溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(1mL)。将反应混合物搅拌过夜,然后真空浓缩。残余物用二氯甲烷和氨处理,并通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到化合物A-2,为白色固体(75mg,48%)。LC-MS:342.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.90(br s,1H),7.77(d,2H,J=8.1Hz),7.40-7.15(m,9H),5.66(q,1H,J=6.6Hz),3.00-2.80(m,3H),2.68(dd,1H,J=13.2,5.0Hz),2.45(dd,1H,J=13.4,7.3Hz),1.50(br s,2H),1.44(d,3H,J=6.6Hz)。

[0555] 实施例A3

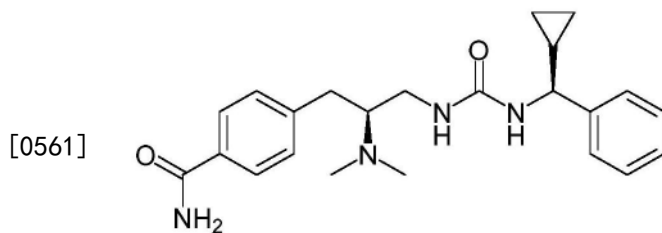


[0557] (S)-1-苯基乙基((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-3)的合成



[0559] 向(S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基苯基)丙基)氨基甲酸酯——化合物A-2(40mg,0.12mmol)在乙腈(10mL)和水(0.5mL)中的0℃搅拌悬浮液中加入甲醛的37%水溶液(0.047mL,0.6mmol),随后加入氰基硼氢化钠(22mg,0.35mmol)。10min后,添加乙酸(0.036mL,0.6mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌3h。将混合物用水稀释并用Na₂CO₃水溶液调节至pH 10,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-5%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色泡沫的化合物A-3(30mg,69%)。LC-MS:370.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.89(br s,1H),7.82和7.76(d,2H,J=8.0Hz),7.35-7.10(m,8H),6.93和6.65(t,1H,J=5.4Hz),5.62(q,1H,J=6.6Hz),3.06(m,1H),2.95-2.70(m,3H),2.47(dd,1H,J=15.8,6.1Hz),2.22(s,6H),1.41和1.33(d,3H,J=6.6Hz)。

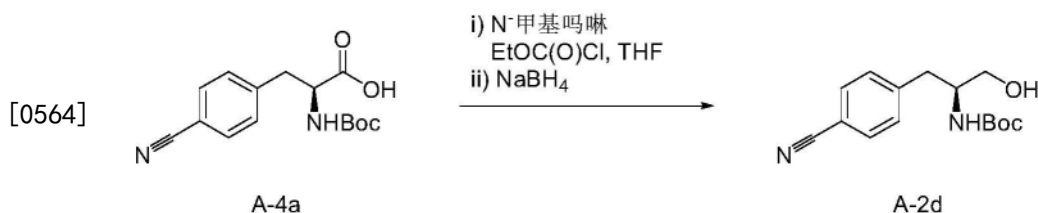
[0560] 实施例A4



A-4

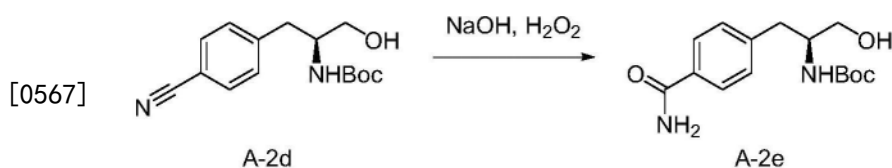
[0562] 4-((S)-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺 (化合物A-4)的合成

[0563] 步骤1: (S)-1-(4-氰基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-2d)的合成:



[0565] 向氮气下的可商购获得的(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基苯基)丙酸(A-4a) (5.0g, 17.2mmol) 在无水THF (50mL) 中的-10℃搅拌溶液中加入N-甲基吗啉(1.89mL, 17.2mmol), 随后缓慢加入氯甲酸乙酯(1.65mL, 17.2mmol)。在-10℃下搅拌10min后, 使反应混合物升温至室温并搅拌1h。滤出沉淀物, 并用THF洗涤滤饼。将滤液冷却至-10℃, 并缓慢添加硼氢化钠(0.98g, 25.9mmol)的水(3mL)溶液。1h后, 小心地用1N HCl水溶液猝灭反应。将混合物的pH调节至8-9, 并用EtOAc萃取(3x)。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-80% EtOAc/CH₂Cl₂), 得到呈白色粉末的(A-2d) (3.25g, 68%)。LC-MS: 299.2[M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, 2H, J=7.7Hz), 7.35 (d, 2H, J=7.7Hz), 4.77 (br d, 1H), 3.88 (br s, 1H), 3.68 (br d, 1H, J=10.8Hz), 3.56 (dd, 1H, J=10.8, 4.4Hz), 2.93 (d, 2H, J=6.7Hz), 2.08 (br s, 1H), 1.40 (s, 9H)。

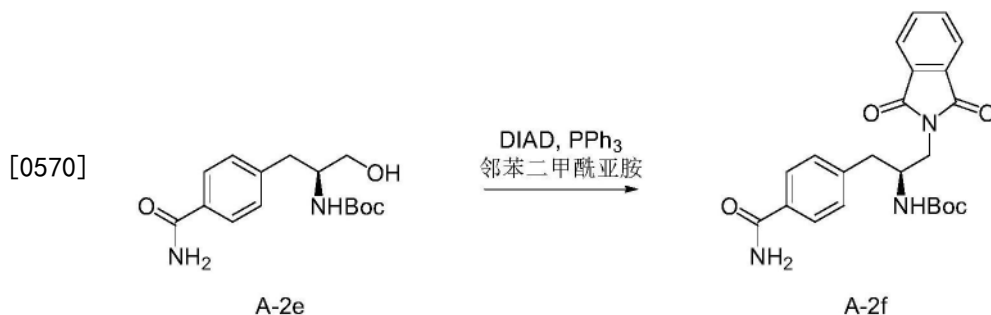
[0566] 步骤2: (S)-1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-2e)的合成:



[0568] 向(S)-1-(4-氰基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-2d) (1.7g, 6.2mmol) 在甲醇(50mL)中的搅拌溶液中加入6N NaOH水溶液(1.03mL, 6.2mmol), 随后加入过氧化氢的27%水溶液(2.71mL, 21.6mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。冷却后, 将混合物用1N HCl水溶液中和。真空除去甲醇, 并将残余物用水研磨。通过过滤收集固体, 干燥, 得到呈白色粉末的(A-2e) (1.5g, 83%)。LC-MS: 317.1[M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.65 (d, 1H, J=8.6Hz), 4.75 (t, 1H, J=5.2Hz), 3.35 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H, J=13.6, 5.0Hz), 2.59 (dd, 1H, J=13.6, 9.0Hz), 1.30 (s, 9H)。

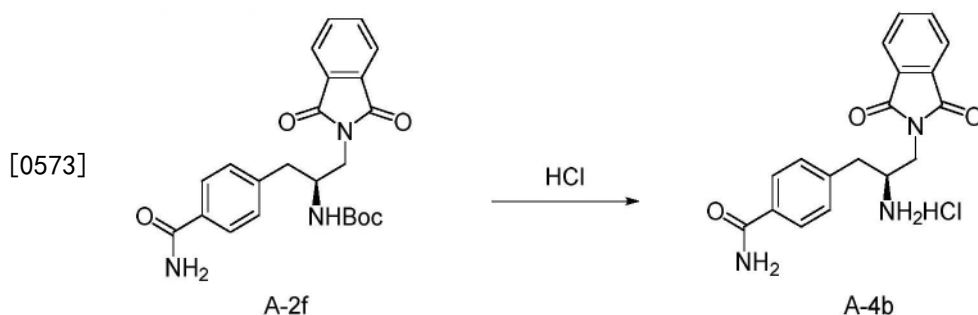
[0569] 步骤3: (S)-1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基氨基

基甲酸叔丁酯(A-2f)的合成:



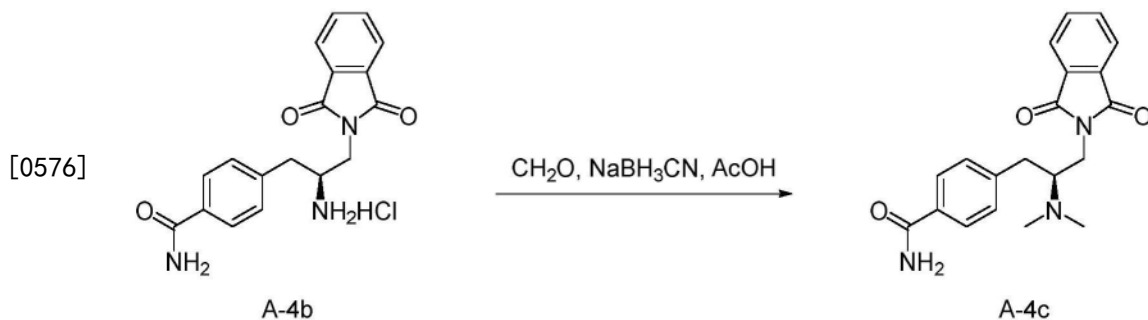
[0571] 在1小时内,向氮气下0℃的(S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-2e)(1.0g,3.4mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.60g,4.1mmol)和三苯基膦(1.08g,4.1mmol)在无水THF(40mL)中的搅拌溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.81mL,4.1mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。通过过滤收集沉淀出的固体,并用THF洗涤,干燥,得到呈白色粉末的(A-2f)(1.33g,92%)。LC-MS:446.1[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.90-7.75(m,7H),7.31-7.27(m,3H),6.89(d,1H,J=9.2Hz),4.03(m,1H),3.66-3.60(m,2H),2.87(dd,1H,J=13.8,5.3Hz),2.77(dd,1H,J=13.8,9.8Hz),1.09和0.96(s,9H)。

[0572] 步骤4: (S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺盐酸盐(A-4b)的合成:



[0574] 向(S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-2f)(450mg)在氯仿(20mL)和甲醇(2mL)中的搅拌溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩至干,获得呈白色粉末的粗产物(A-4b)(460mg)。LC-MS:324.1[M+H]⁺。

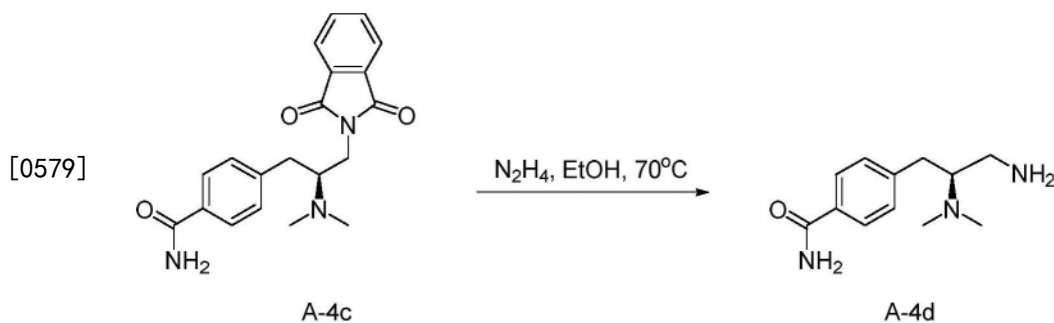
[0575] 步骤5: (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺(A-4c)的合成:



[0577] 向(S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺盐酸盐(A-4b)

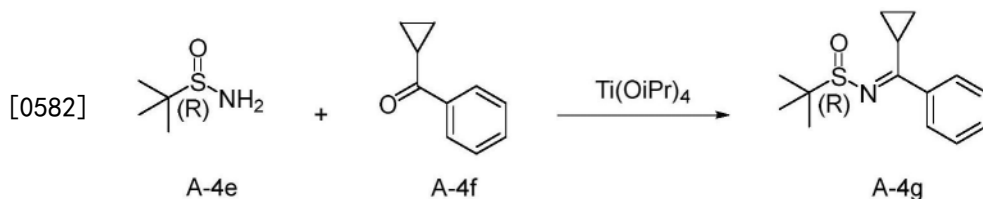
(180mg, 0.5mmol) 在乙腈 (30mL) 和水 (1mL) 中的 0℃ 搅拌悬浮液中加入甲醛的 37% 水溶液 (0.22mL, 2.5mmol), 随后分批加入氰基硼氢化钠 (90mg, 1.5mmol)。10min 后, 添加乙酸 (0.143mL, 2.5mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 3h。将混合物用水处理并用 Na_2CO_3 水溶液调节至 pH 10, 并用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , 含 5% 氨), 得到呈白色固体的 (A-4c) (125mg, 71%)。LC-MS: 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.28 (br s, 1H), 3.80 (dd, 1H, $J=14.0, 9.5\text{Hz}$), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H, $J=13.5, 4.8\text{Hz}$), 2.53 (dd, 1H, $J=13.5, 9.0\text{Hz}$), 2.23 (s, 6H)。

[0578] 步骤6: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺 (A-4d) 的合成:



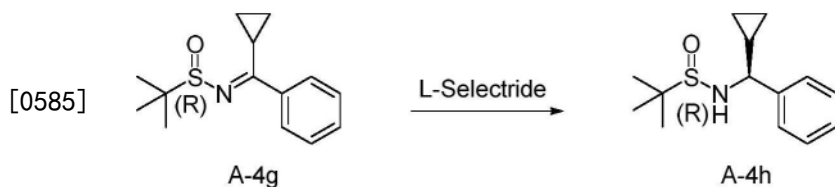
[0580] 将 (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺 (A-4c) (125mg, 0.36mmol) 在乙醇 (10mL) 和一水合肼 (90mg, 1.8mmol) 中的混合物在 70℃ 下搅拌 3h。将混合物浓缩至 2mL, 用 CH_2Cl_2 研磨, 并过滤以除去固体。将滤液浓缩, 并通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-20% MeOH/ CH_2Cl_2 , 含 5% 氨), 得到呈白色泡沫的 (A-4d) (75mg, 95%)。LC-MS: 222.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.09 (br s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 2.97 (dd, 1H, $J=13.0, 3.0\text{Hz}$), 2.70-2.50 (m, 3H), 2.35 (s, 7H)。

[0581] 步骤7: [N, S(R)]-N-(环己基苯基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (A-4g) 的合成:



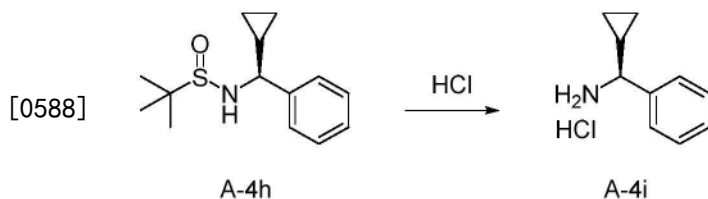
[0583] 在圆底烧瓶中装入异丙醇钛 (IV) (35.2g, 124mmol) 和无水 THF (100mL)。添加 (R)-(+)-叔丁基磺酰胺 (A-4e) (5g, 41mmol) 和环丙基苯基酮 (A-4f) (6g, 41mmol)。冷却后, 将反应混合物用盐水猝灭, 并通过 Celite 过滤。滤饼用 EtOAc 洗涤, 滤液用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-60% EtOAc/己烷), 得到呈黄色油状物的 (A-4g) (4.5g, 44%)。LC-MS: 250.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.40 (m, 5H), 1.25-1.00 (m, 14H)。

[0584] 步骤8: N-[(S)-环丙基苯基甲基]-2-甲基-[S(R)]-2-丙烷亚磺酰胺 (A-4h) 的合成:



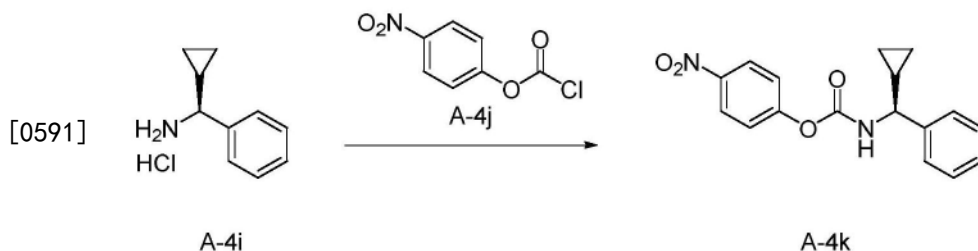
[0586] 经20min,向氮气下的[N(R),S(R)]-N-(环丙基苯基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(A-4g)(4.5g,18mmol)在无水THF(50mL)中的0℃搅拌悬浮液中加入1M L-Selectride在THF中的溶液(25mL)。经3h使反应混合物缓慢升温至室温,然后小心地用甲醇猝灭。将混合物通过Celite过滤并浓缩滤液。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-50%EtOAc/己烷),分离出两种非对映体。N-[(R)-环丙基苯基甲基]-2-甲基-[S(R)]-2-丙烷亚磺酰胺:无色油(3.0g),LC-MS:252.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.40-7.26(m,5H),3.69(dd,1H,J=9.2,2.8Hz),3.52(s,1H),1.25(s,9H),1.16(m,1H),0.79(m,1H),0.65(m,1H),0.48(m,1H),0.24(m,1H)。N-[(S)-环丙基苯基甲基]-2-甲基-[S(R)]-2-丙烷亚磺酰胺(A-4h):无色油(0.75g),LC-MS:252.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.36-7.26(m,5H),3.59(s,1H),3.56(d,1H,J=9.2Hz),1.22(s,9H),1.20(m,1H),0.68(m,1H),0.54(m,1H),0.48(m,1H),0.40(m,1H)。

[0587] 步骤9: (S)-环丙基(苯基)甲胺盐酸盐(A-4i)的合成:



[0589] 向N-[(S)-环丙基苯基甲基]-2-甲基-[S(R)]-2-丙烷亚磺酰胺(A-4h)(1.5g,6mmol)在1,4-二氧杂环己烷(25mL)中的0℃搅拌溶液中加入4M HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液(6mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌16h。将反应混合物用乙醚(30mL)稀释,并通过过滤收集沉淀出的固体,得到呈白色粉末的(A-4i)(1.05g,96%)。LC-MS:131.1[M+H-NH₃]⁺; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.42(m,5H),3.57(d,1H,J=10.0Hz),1.39(m,1H),0.82(m,1H),0.68-0.55(m,2H),0.41(m,1H)。

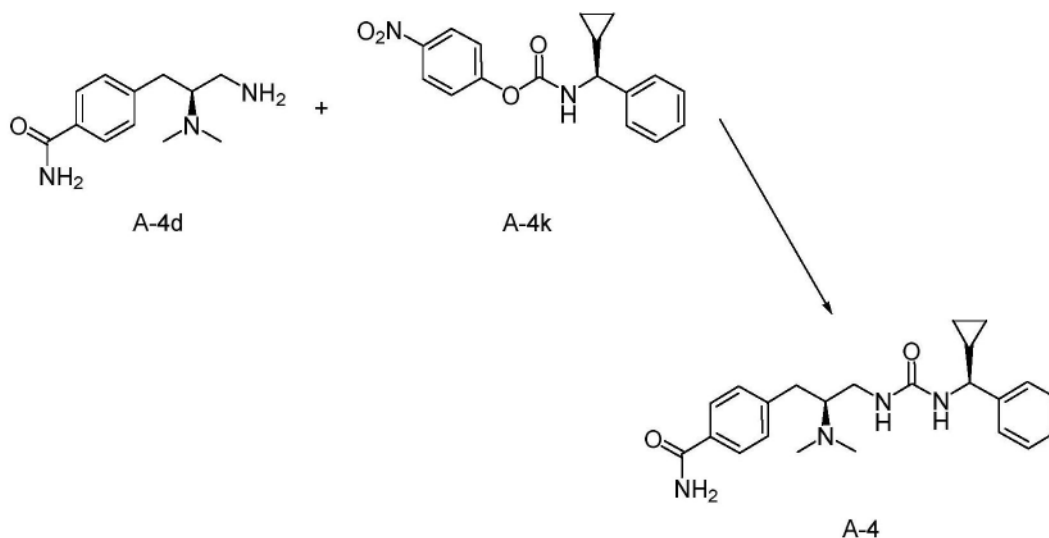
[0590] 步骤10: (S)-(环丙基(苯基)甲基)氨基甲酸4-硝基苯酯(A-4k)的合成:



[0592] 向氮气下的(S)-环丙基(苯基)甲胺盐酸盐(A-4i)(1.0g,5.4mmol)在无水THF(30mL)中的搅拌悬浮液中加入三乙胺(3mL,22mmol)。将溶液冷却至-40℃,并添加对硝基苯酰氯甲酸酯(A-4j)(1.09g,5.4mmol)在THF(5mL)中的溶液。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用1N HCl水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(30-100%CH₂Cl₂/己烷),得到呈白色固体的(A-4k)(1.1g,65%)。 ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.23(d,2H,J=

8.8Hz), 7.40-7.30 (m, 7H), 5.59 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.19 (t, 1H, $J=8.4$ Hz), 1.25 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.56 (m, 1H), 0.42 (m, 1H)。

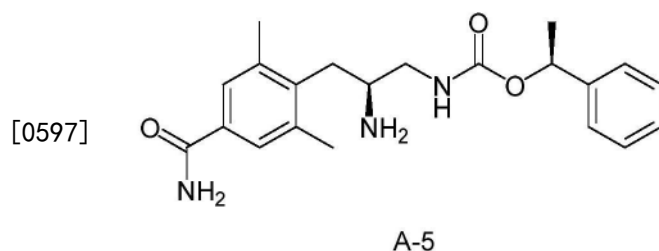
[0593] 步骤11: 4-((S)-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(化合物A-4)的合成



[0594]

[0595] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(A-4d) (40mg) 在无水DMF (4mL) 中的搅拌溶液中加入(S)-(环丙基(苯基)甲基)氨基甲酸4-硝基苯酯(A-4k) (55mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , 含5%氨), 得到呈白色固体的化合物A-4 (50mg, 70%)。LC-MS: 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.30-7.10 (m, 8H), 6.68 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 5.73 (br s, 1H), 4.09 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 3.01 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.02 (m, 1H), 0.50-0.35 (m, 2H), 0.35-0.20 (m, 2H)。

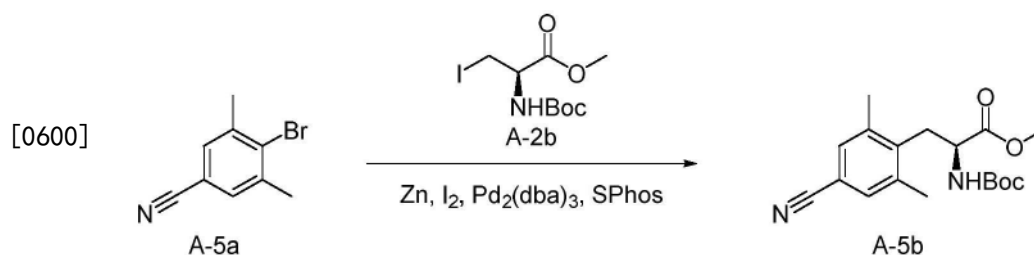
[0596] 实施例A5



[0597]

[0598] (S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-5)的合成:

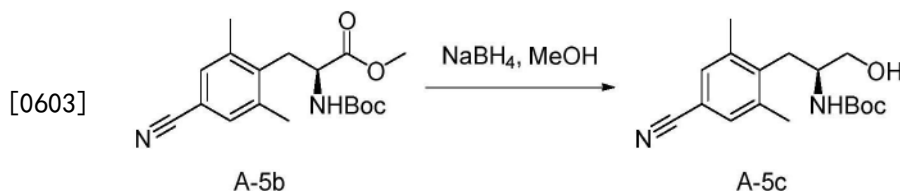
[0599] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯(A-5b)的合成:



[0600]

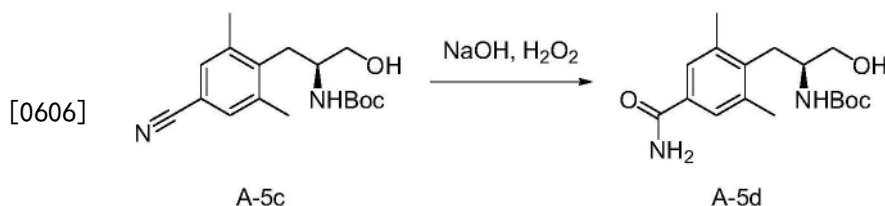
[0601] 向氮气下的锌粉(2.5g, 38.5mmol)在无水N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(200mg)。5min后,经10min缓慢添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(A-2b)(5.0g, 15.2mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min,然后在70℃下加热1h。将混合物冷却至室温,并将4-溴-3,5-二甲基苄腈(A-5a)(2.5g, 12mmol)、Pd₂(dba)₃(550mg)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(Sphos, 492mg)在N,N-二甲基乙酰胺(10mL)中的悬浮液加入到锌试剂混合物中。将反应混合物在70℃下加热,并搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用水猝灭,用EtOAc稀释,并通过Celite过滤。用EtOAc洗涤滤饼,并将滤液用1N HCl水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-50%EtOAc/CH₂Cl₂),得到呈白色固体的(A-5b)(1.5g, 38%)。LC-MS: 355.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.30(s, 2H), 5.13(d, 1H, J=8.8Hz), 4.56(q, 1H, J=8.0Hz), 3.67(s, 3H), 3.15-3.00(m, 2H), 2.38(s, 6H), 1.35(s, 9H)。

[0602] 步骤2: (S)-1-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-5c)的合成:



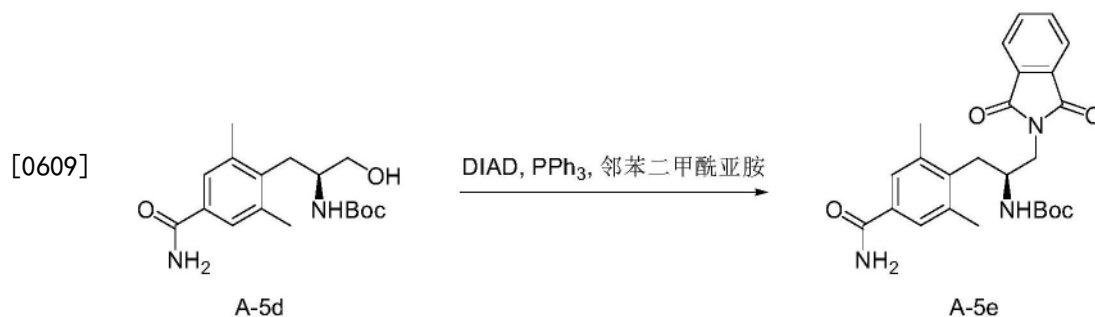
[0604] 以1h间隔,分小批向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯(A-5b)(1.5g, 4.5mmol)在甲醇(20mL)和THF(10mL)中的搅拌溶液中加入硼氢化钠,直到所有起始材料均耗尽(约使用800mg NaBH₄)。将反应混合物小心地用1N HCl水溶液猝灭,并调节至pH 5。减压除去挥发物,并将残余物用水研磨。通过过滤收集沉淀出的白色固体,用水洗涤并干燥,得到(A-5c)(1.0g, 73%)。LC-MS: 327.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.30(s, 2H), 4.87(br s, 1H), 3.90(m, 1H), 3.70(m, 1H), 3.55(dt, 1H, J=10.7, 4.4Hz), 3.05-2.85(m, 2H), 2.41(s, 6H), 2.09(br s, 1H), 1.37(s, 9H)。

[0605] 步骤3: (S)-1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-5d)的合成:



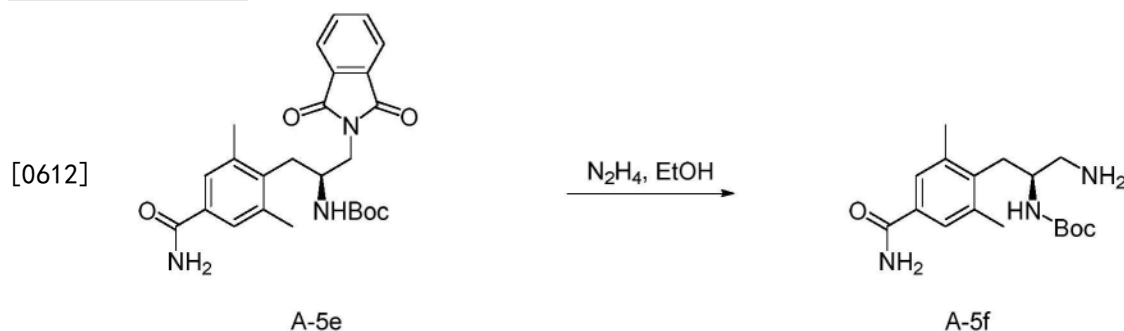
[0607] 向(S)-1-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(A-5c)(1.0g, 3.3mmol)在甲醇(30mL)中的搅拌溶液中加入6N NaOH水溶液(0.55mL, 3.3mmol),随后加入过氧化氢的27%水溶液(1.45mL, 11.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。冷却后,将混合物用1N HCl水溶液中和。减压除去甲醇,并将残余物用水研磨。通过过滤收集固体,并干燥,得到白色粉末(A-5d)(1.0g, 94%)。LC-MS: 345.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45(s, 2H), 6.20(br s, 1H), 5.60(br s, 1H), 4.87(d, 1H, J=8.5Hz), 3.88(m, 1H), 3.69(dd, 1H, J=10.5, 3.5Hz), 3.55(dd, 1H, J=10.7, 4.6Hz), 2.95(m, 1H), 2.43(s, 7H), 1.38(s, 9H)。

[0608] 步骤4: (S) - (1 - (4 - 氨基甲酰基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 3 - (1,3 - 二氧代异吲哚啉 - 2 - 基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-5e) 的合成:



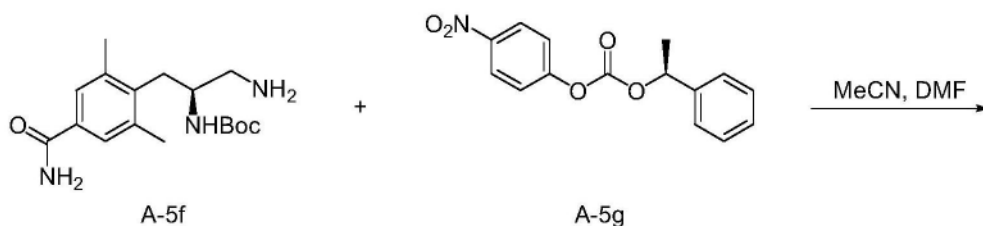
[0610] 经20min,向氮气下的(S) - (1 - (4 - 氨基甲酰基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 3 - 羟基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-5d) (1.0g, 3.1mmol)、邻苯二甲酰亚胺 (0.55g, 3.7mmol) 和三苯基膦 (0.98g, 3.7mmol) 在无水THF (40mL) 中的0℃搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯 (0.73mL, 3.7mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。将混合物浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (100% EtOAc), 得到呈白色固体的 (A-5e) (1.2g, 86%)。LC-MS: 474.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.75 (m, 3H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J=9.6Hz), 4.25-4.00 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, J=13.5, 10.0Hz), 3.46 (dd, 1H, J=13.5, 3.7Hz), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.08和0.88 (s, 9H)。

[0611] 步骤5: (S) - (1 - 氨基 - 3 - (4 - 氨基甲酰基 - 2,6 - 二甲基苯基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-5f) 的合成:



[0613] 将(S) - (1 - (4 - 氨基甲酰基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 3 - (1,3 - 二氧代异吲哚啉 - 2 - 基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (A-5e) (600mg, 1.33mmol) 在乙醇 (10mL) 和一水合肼 (325mg, 6.7mmol) 中的混合物在80℃下搅拌3h。冷却后,过滤混合物以除去固体,并用乙醇洗涤滤饼。将滤液浓缩并通过硅胶急骤色谱法纯化,得到白色泡沫 (A-5f) (360mg, 84%)。LC-MS: 322.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 2H), 6.07 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.00-2.60 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。

[0614] 步骤6: (S) - 1 - 苯基乙基 ((S) - 2 - 氨基 - 3 - (4 - 氨基甲酰基 - 2,6 - 二甲基苯基) 丙基) 氨基甲酸酯 (化合物A-5):

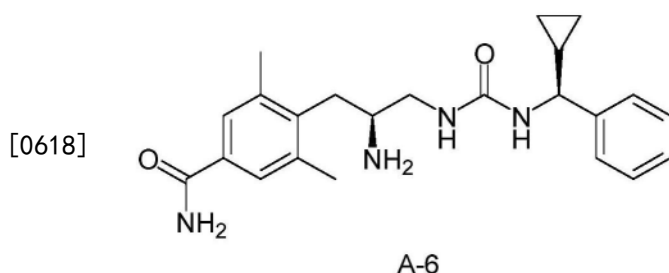


[0615]

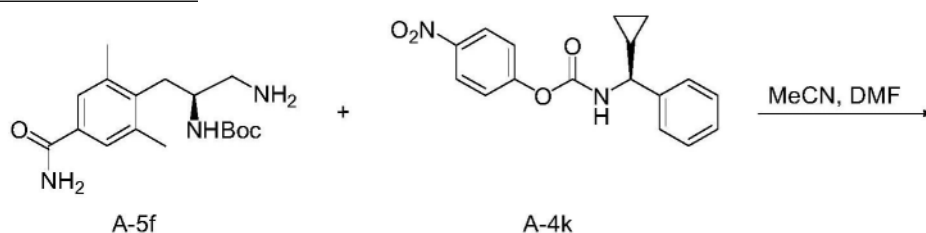


[0616] 使用(S)-(1-氨基-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-5f)作为起始材料,按照实施例A2的程序合成(S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-5)。LC-MS:370.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.80 (s, 1H), 7.53和7.48 (s, 2H), 7.40-6.90 (m, 7H), 5.67 (q, 1H, J=6.5Hz), 3.10-2.80 (m, 3H), 2.66 (dd, 1H, J=13.6, 4.2Hz), 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.40 (br s, 2H), 1.44和1.35 (d, 3H, J=6.5Hz)。

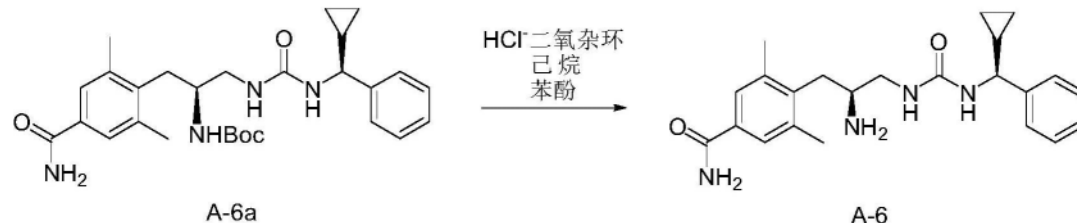
[0617] 实施例A6



[0619] 4-((S)-2-氨基-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-6)的合成:



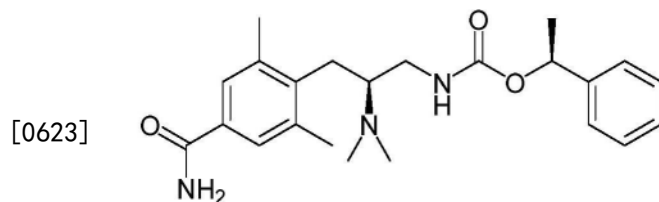
[0620]



[0621] 使用(S)-(1-氨基-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-5f)和4-硝基苯基(S)-(环丙基(苯基)甲基)氨基甲酸酯(A-4k)作为起始材料,按照实施例A2的程序合成4-((S)-2-氨基-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)丙基)-3,5-二甲基

苯甲酰胺(化合物A-6)。LC-MS: 395.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.22-7.15 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, J=8.5Hz), 5.99 (t, 1H, J=5.6Hz), 4.14 (t, 1H, J=8.2Hz), 3.05-2.75 (m, 3H), 2.68 (dd, 1H, J=13.5, 5.0Hz), 2.55 (dd, 1H, J=13.5, 7.8Hz), 2.30 (s, 6H), 1.50 (br s, 2H), 1.04 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 2H), 0.35-0.25 (m, 2H)。

[0622] 实施例A7



A-7

[0624] (S)-1-苯基乙基((S)-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-7)的合成:

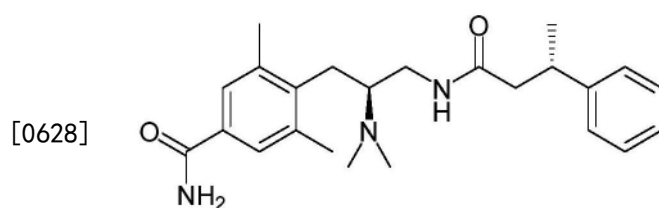


A-5

A-7

[0626] 使用(S)-1-苯基乙基((S)-2-氨基-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-5)作为起始材料,按照实施例A3的程序合成(S)-1-苯基乙基((S)-3-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)氨基甲酸酯(化合物A-7)。LC-MS: 398.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84和7.79 (s, 1H), 7.56和7.51 (s, 2H), 7.35-7.15和7.02 (m, 6H), 6.91和6.67 (t, 1H, J=5.2Hz), 5.62 (q, 1H, J=6.5Hz), 3.15 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.29 (s, 12H), 1.41和1.29 (d, 3H, J=6.5Hz)。

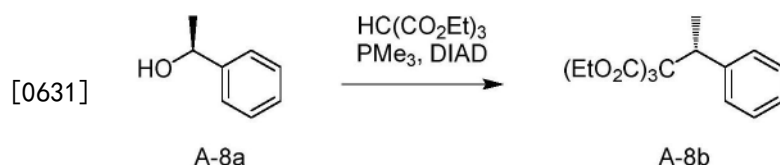
[0627] 实施例A8



A-8

[0629] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((S)-3-苯基丁酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-8)的合成:

[0630] 步骤1: (R)-2-苯基丙烷-1,1,1-三甲酸三乙酯(A-8b)的合成:



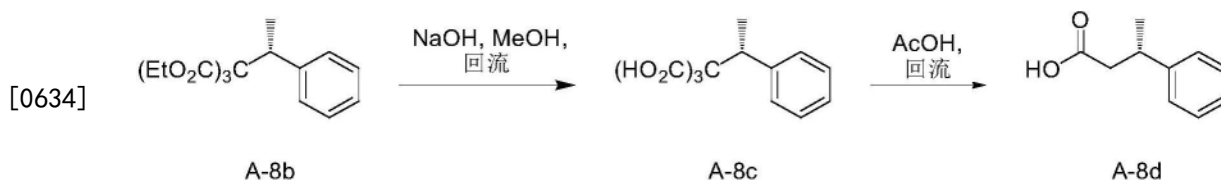
A-8a

A-8b

[0632] 向1.48mL醇(A-8a)(1.00当量, 12mmol)和5.21mL甲烷三甲酸三乙酯(2.00当量,

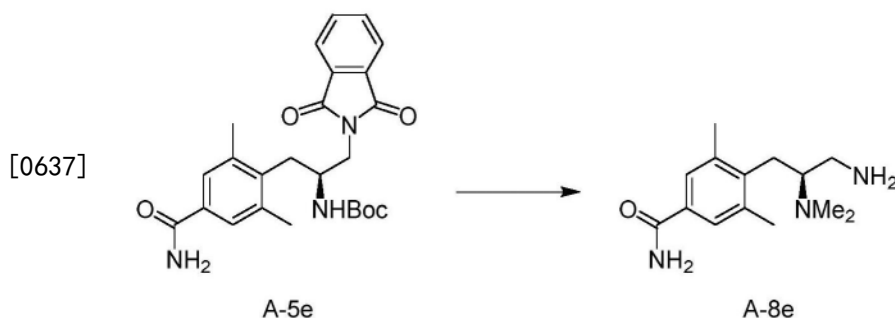
24.1mmol) 在45.0mL无水甲苯中的室温溶液中加入24.1mL 1M三甲基磷的甲苯溶液(1M, 2.00当量, 24.1mmol)。将所得溶液冷却至-78℃。以使反应温度保持在-75℃至-77℃的速度缓慢添加DIAD(4.74mL, 2.00当量, 24.1mmol)。然后将反应在-78℃下搅拌0.5小时, 并升温至室温保持1-3小时, 并使其运行过夜。真空浓缩溶剂, 得到粗品。通过使用己烷和乙酸乙酯的柱色谱法纯化粗品, 得到呈澄清油状物的化合物(A-8b) (3.7g, 91.4%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ =7.35-7.32 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 3H), 4.13-4.03 (m, 6H), 3.81-3.74 (q, J=7.18, 1H), 1.44-1.41 (d, J=7.23, 3H), 1.13-1.09, (t, J=7.14, 9H)。

[0633] 步骤2: (S)-3-苯基丁酸(A-8d)的合成:



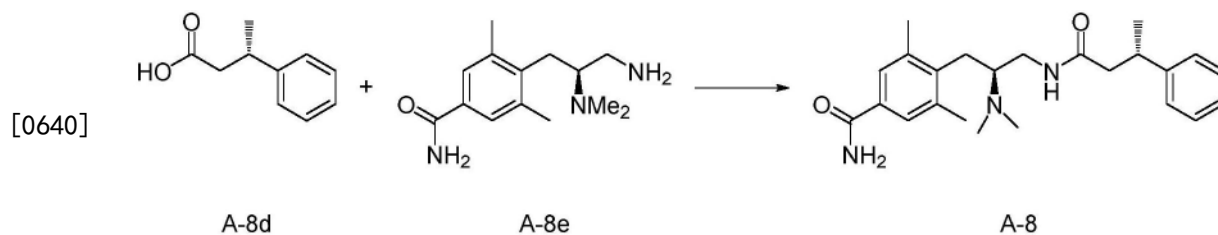
[0635] 向(R)-2-苯基丙烷-1,1,1-三甲酸三乙酯(A-8b) (3.7g, 1.00当量, 11.1mmol) 中加入11.2mL MeOH, 随后加入20.1mL在水中的3.3N NaOH(6.00当量, 66.4mmol)。将所得混合物加热至回流, 并使反应继续过夜。使用HPLC追踪反应。当没有起始材料剩余时, 除去加热并使反应达到室温。真空除去挥发物, 并将粗品三酸(A-8c)吸收在66.4mL乙酸(105当量, 1.16mol)中, 并加热至回流。使回流继续过夜。然后将溶剂真空浓缩。将所得粗酸溶解在水中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用水洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到产物。然后将产物通过柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到呈澄清油状物的化合物(A-8d) (1.16g, 经两步63.9%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ =7.38-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 3.31 (sxt, J=7.2Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.1Hz, 3H)

[0636] 步骤3: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(A-8e)的合成:



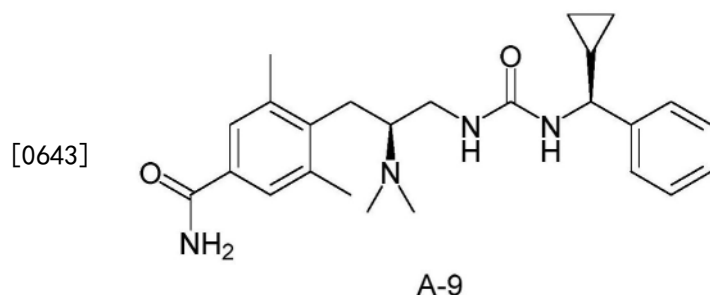
[0638] 使用(S)-(1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(A-5e)作为起始材料, 按照实施例A4的程序合成(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(A-8e)。LC-MS: 250.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 2.91 (dd, 1H, J=13.2, 2.5Hz), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.35 (m, 1H)。

[0639] 步骤4: 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((S)-3-苯基丁酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-8)的合成:

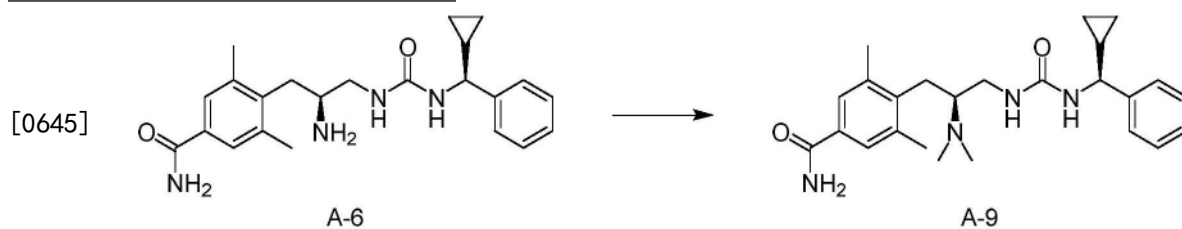


[0641] 向氮气下的(S)-3-苯基丁酸(A-8d)(16mg,0.1mmol)、羟基苯并三唑(13mg,0.1mmol)和1-乙基-3-(3-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(30mg,0.15mmol)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(A-8e)(25mg,0.1mmol),随后加入三乙胺(0.028mL,0.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h,然后用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-5%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色泡沫的化合物A-8(37mg,92%)。LC-MS:396.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.81(s,1H),7.53(t,1H,J=5.3Hz),7.48(s,2H),7.30-7.10(m,6H),3.15-3.05(m,2H),2.95-2.65(m,3H),2.35-2.20(m,14H),1.13(d,3H,J=7.0Hz)。

[0642] 实施例A9

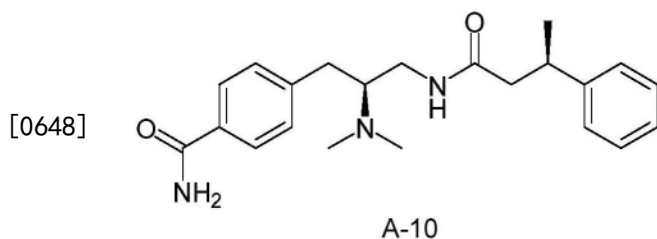


[0644] 4-((S)-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-9)的合成:



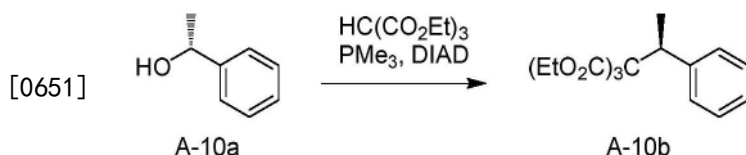
[0646] 使用4-((S)-2-氨基-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-6)作为起始材料,按照实施例A3的程序合成4-((S)-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-9)。LC-MS:423.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.79(s,1H),7.47(s,2H),7.30-7.15(m,6H),6.69(d,1H,J=8.4Hz),5.72(m,1H),4.06(t,1H,J=8.1Hz),2.95-2.80(m,3H),2.66(m,1H),2.33(s,6H),2.30(s,6H),0.99(m,1H),0.50-0.35(m,2H),0.31-0.20(m,2H)。

[0647] 实施例A10



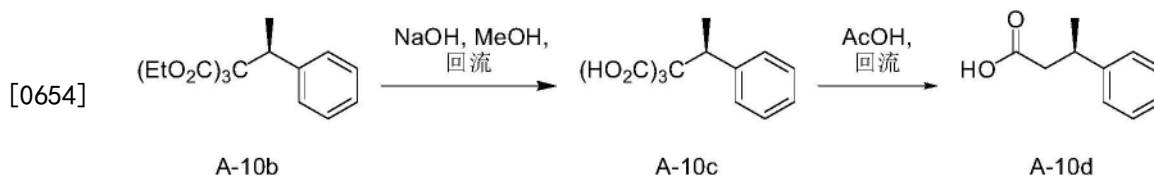
[0649] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((R)-3-苯基丁酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物A-10)的合成:

[0650] 步骤1: (S)-2-苯基丙烷-1,1,1-三甲酸三乙酯(A-10b)的合成:



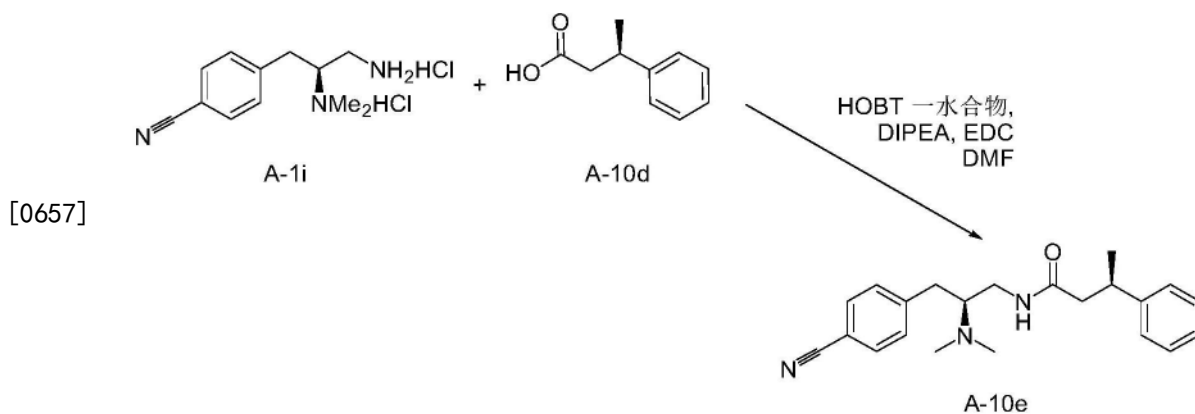
[0652] 向1.00mL醇(A-10a)(1.00当量,7.94mmol)和3.44mL甲烷三甲酸三乙酯(2.00当量,15.9mmol)在30.0mL无水甲苯中的室温溶液中加入15.9mL 1M三甲基磷的甲苯溶液(1M,2.00当量,15.9mmol)。将所得溶液冷却至-78℃。以使得反应温度保持在-75℃至-77℃的速度添加DIAD(3.13mL,2.00当量,15.9mmol)。然后将反应在-78℃下搅拌0.5小时,升温至室温保持1-3小时,并使其运行过夜。真空浓缩溶剂,得到粗品。通过使用己烷和乙酸乙酯的柱色谱法纯化粗品,得到呈澄清油状物的化合物(A-10b)(2.46g,92.1%)。¹H NMR(600MHz,氯仿-d) δ =4.45-7.43(d,2H),7.30-7.20(m,3H),4.22-4.13(m,6H),1.23-1.19(t,J=7.2Hz,9H)。

[0653] 步骤2: (R)-3-苯基丁酸(A-10d)的合成:



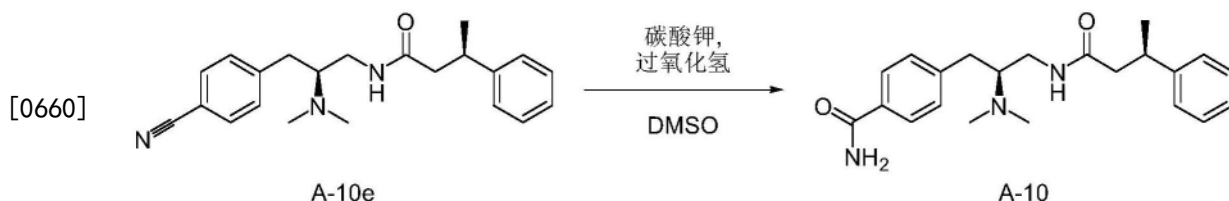
[0655] 向(S)-2-苯基丙烷-1,1,1-三甲酸三乙酯(A-10b)(1.00当量,2.97mmol)中加入3.00mL MeOH,随后加入5.41mL在水中的3.3N NaOH(6.00当量,17.8mmol)。将所得混合物加热至回流,并反应继续过夜。使用HPLC追踪反应。当没有起始材料剩余时,除去加热并使反应达到室温。真空除去挥发物,并将粗品三酸(A-10c)吸收在17.9mL乙酸(105当量,312mmol)中,并加热至回流。使回流继续过夜。然后将溶剂真空浓缩。将所得粗酸溶解在水中,并用乙酸乙酯萃取。合并的萃取物用水洗涤,然后用硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到产物。然后将产物通过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,得到澄清油状化合物(A-10d)(240mg,经2步49.2%)。¹H NMR(600MHz,氯仿-d) δ =7.34-7.30(m,2H),7.26-7.20(m,3H),3.29(sxt,J=7.2Hz,1H),2.71-2.66(m,1H),2.62-2.57(m,1H),1.34(d,J=7.0Hz,3H)

[0656] 步骤3: (R)-N-((S)-3-(4-氰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3-苯基丁酰胺(A-10e)的合成:



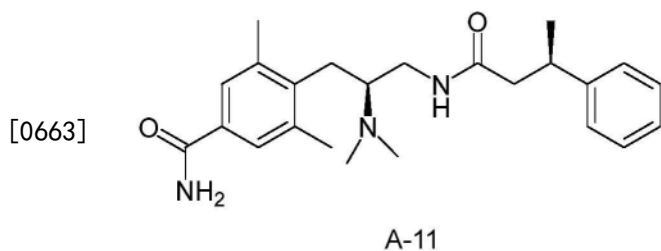
[0658] 向160mg胺HCl (A-1i) (1.00当量, 579 μ mol) 中添加133mg HOBT一水合物 (1.50当量, 869 μ mol), 随后添加800 μ L DMF (5.00体积当量)。接下来, 加入349 μ L DIPEA (3.50当量, 2.03mmol), 并将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C。在单独的小瓶中, 将800 μ L DMF (5.00体积当量) 添加到95.4mg酸 (A-10d) (1.00当量, 581 μ mol), 然后转移到0 $^{\circ}$ C的反应混合物。最后, 添加167mg EDC (1.5当量, 869 μ mol), 并在0 $^{\circ}$ C下搅拌5分钟, 之后在室温下搅拌。3小时后, 通过加水猝灭反应, 并搅拌10分钟。用乙酸乙酯萃取白色固体。合并的有机层用饱和NaHCO₃洗涤两次, 然后用水和盐水洗涤。然后蒸发溶剂。将所得产物 (A-10e) 在MeOH中的9:0.5:0.2DCM/MeOH/NH₃中进行急骤色谱法, 得到156.5mg产物 (77.3%产率)。

[0659] 步骤4: ((R)-2-(二甲基氨基)-3-((S)-3-苯基丁酰胺基)丙基)苯甲酰胺 (化合物 A-10) 的合成:

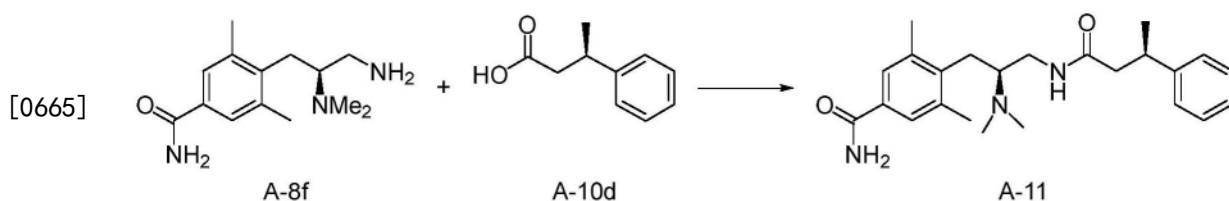


[0661] 将54.8mg起始材料 (A-10e) (1.00当量, 157 μ mol) 添加到小瓶中, 并溶解于165 μ L DMSO (3.01体积当量) 中。接下来, 将80.2mg碳酸钾 (3.00当量, 470 μ mol) 添加到反应混合物中。最后, 将28.0微升过氧化氢 (30%水溶液, 1.75当量, 274 μ mol) 逐滴加入反应混合物中。然后搅拌反应并通过LCMS监测。50分钟后, 加入另外1.75当量的过氧化氢以推动反应进行, 并通过LCMS监测反应混合物。20分钟后, 用0.5mL水和0.5mL 10% w/w硫代硫酸钠水溶液猝灭反应。然后使用乙酸乙酯 (1mL x 3) 萃取产物, 并通过LCMS和TLC测试水层中是否存在产物。然后将有机层用Na₂SO₄干燥并真空浓缩, 得到24.4mg产物——化合物A-10 (42.3%产率)。NMR样品在在CDCl₃中采集。CDCl₃峰覆盖光谱的一部分, 因此在氘化甲醇中制备了另一个NMR样品。(M+H=368.4) ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ =7.8-7.78 (d, J=8.28Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 6H), 7.14-7.10 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.25-1.24 (d, 3H)。

[0662] 实施例A11:

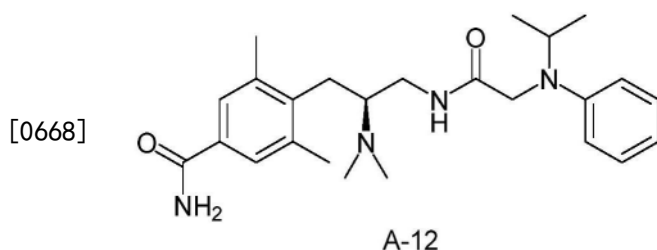


[0664] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((R)-3-苯基丁酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺 (化合物A-11)的合成:

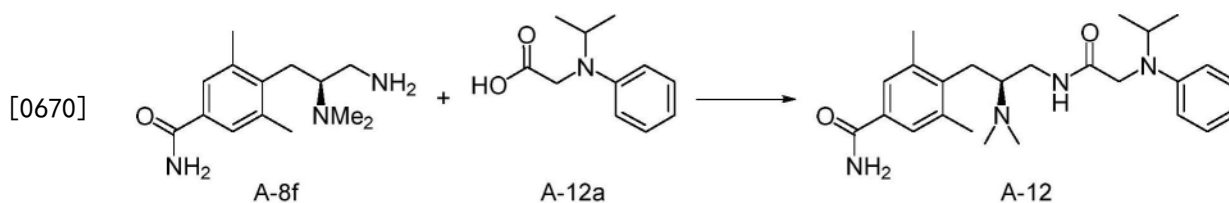


[0666] 使用(R)-3-苯基丁酸(A-10d)作为起始材料,按照实施例A8的程序合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((R)-3-苯基丁酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-11)。LC-MS: 396.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.30-7.10 (m, 6H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 14H), 1.14 (d, 3H, J = 7.0Hz)。

[0667] 实施例A12

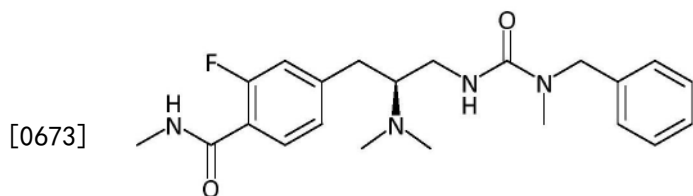


[0669] (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(2-(异丙基(苯基)氨基)乙酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-12)的合成:



[0671] 使用N-异丙基-N-苯基甘氨酸(A-12a)(Rheem A. Totah等人. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10107)作为起始材料,按照实施例A8的程序合成(S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(2-(异丙基(苯基)氨基)乙酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物A-12)。LC-MS: 425.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.40 (t, 1H, J = 5.2Hz), 7.20 (s, 1H), 7.15 (t, 2H, J = 8.0Hz), 6.70-6.60 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 1.08 (t, 6H, J = 5.6Hz)。

[0672] 实施例A13

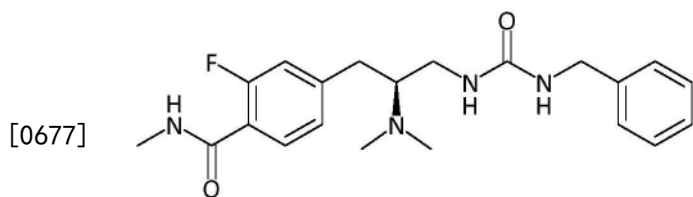


A-13

[0674] (S)-4-(3-(3-苄基-3-甲基脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (化合物A-13)的合成:

[0675] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(50.6mg, 0.20mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(35mg, 0.22mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后,添加DIPEA(70 μ L, 0.4mmol, 2当量)和N-甲基-1-苯基甲胺(31 μ L, 0.24mmol, 1.2当量),并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-25%MeOH),得到白色固体(47.1mg, 59%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.06(t, J=7.95Hz, 1H) 7.76(s, 2H) 7.32-7.52(m, 6H) 7.14-7.18(m, 1H) 7.00-7.09(m, 1H), 5.54(br d, J=6.60Hz, 1H), 4.62(d, J=2.45Hz, 2H), 3.46(ddd, J=12.66, 7.40, 4.65Hz, 1H), 3.19(d, J=4.65Hz, 3H), 3.08-3.14(m, 2H), 3.04-3.08(m, 3H), 2.89-2.98(m, 1H), 2.38-2.53(m, 7H)。LCMS: 401.3[M]⁺。

[0676] 实施例A14

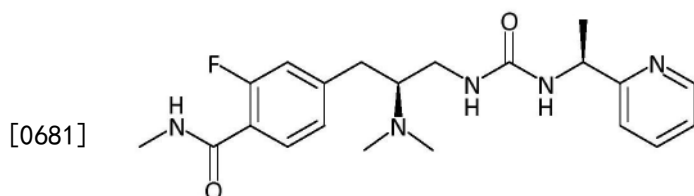


A-14

[0678] (S)-4-(3-(3-苄基脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-14)的合成:

[0679] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(50.6mg, 0.20mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(35mg, 0.22mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后,添加DIPEA(70 μ L, 0.4mmol, 2当量)和N-甲基-1-苯基甲胺(31 μ L, 0.24mmol, 1.2当量),并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-25%MeOH),得到白色固体(47.1mg, 59%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01(t, J=8.07Hz, 1H), 7.73-7.83(m, 3H), 7.36-7.57(m, 12H), 7.14-7.18(m, 1H), 7.03-7.10(m, 1H), 6.24(br s, 1H), 5.86(br d, J=5.38Hz, 1H), 4.50(d, J=5.62Hz, 2H), 3.63-3.67(m, 6H), 3.34-3.48(m, 1H), 3.03-3.20(m, 5H), 2.91-3.02(m, 1H), 2.48-2.58(m, 1H), 2.45(s, 5H), 1.39-1.44(m, 1H)。LCMS: 401.3[M]⁺。

[0680] 实施例A15

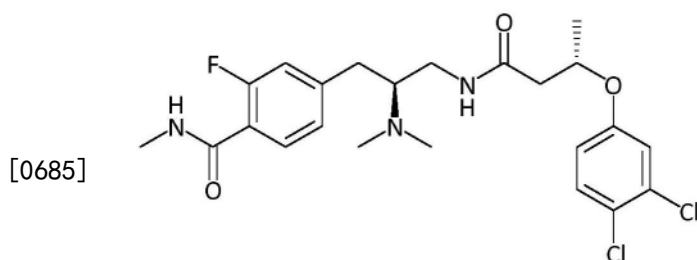


A-15

[0682] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-((S)-1-(吡啶-2-基)乙基)脲基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-15)的合成:

[0683] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F) (50mg, 0.20mmol, 1当量)在无水DMF (2mL)中的搅拌溶液中加入CDI (35mg, 0.22mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后,添加DIPEA (70μL, 0.4mmol, 2当量)和(S)-1-(吡啶-2-基)乙-1-胺 (29μL, 0.24mmol, 1.2当量),并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-25%MeOH),得到白色固体(70.7mg, 88%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.70(d, J=4.88Hz, 1H), 8.02-8.10(m, 1H), 7.93-8.02(m, 1H), 7.79-7.87(m, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.50-7.57(m, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.33-7.41(m, 2H), 7.18(dd, J=8.07, 1.47Hz, 1H), 7.07(dd, J=12.59, 1.10Hz, 1H), 6.38(br d, J=6.11Hz, 1H), 5.78(br d, J=5.14Hz, 1H), 5.13(quin, J=6.91Hz, 1H), 3.39(ddd, J=12.72, 7.34, 4.89Hz, 1H), 3.08-3.24(m, 5H), 2.92-3.04(m, 1H), 2.50-2.61(m, 2H), 2.43-2.50(m, 6H), 1.60-1.67(m, 3H)。LCMS: 402.2[M]⁺。

[0684] 实施例A16

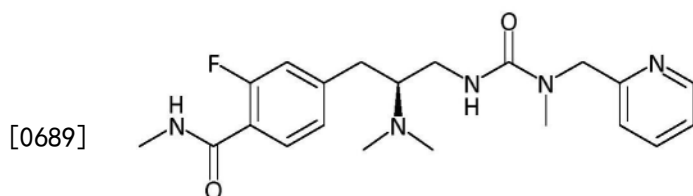


A-16

[0686] 4-((S)-3-((S)-3-(3,4-二氯苯氧基)丁酰胺基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-16)的合成:

[0687] 在氮气下,向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F) (43mg, 0.17mmol, 1当量)在无水DMF (2mL)中的搅拌溶液中加入2,5-二氧代吡咯烷-1-基(S)-3-(3,4-二氯苯氧基)丁酸酯(63.7mg, 0.18mmol, 1.08当量)。2h后,将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-25%MeOH),得到白色固体(54.8mg, 66%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.98(t, J=8.19Hz, 1H), 7.28(d, J=8.80Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.98-7.00(m, 1H), 6.71-6.89(m, 3H), 6.56(br d, J=5.62Hz, 1H), 4.70-4.78(m, 1H), 3.34(ddd, J=13.63, 6.91, 4.89Hz, 1H), 2.98-3.04(m, 3H), 2.84-2.98(m, 2H), 2.60-2.72(m, 1H), 2.49-2.61(m, 1H), 2.29-2.47(m, 2H), 2.20-2.29(m, 7H), 1.32(d, J=6.11Hz, 3H)。LCMS: 484.2[M]⁺。

[0688] 实施例A17

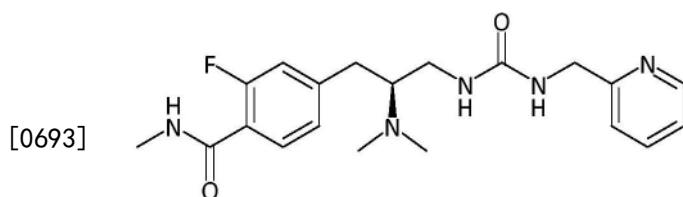


A-17

[0690] (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(3-甲基-3-(吡啶-2-基甲基)脲基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-17)的合成:

[0691] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(42.5mg, 0.17mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(30mg, 0.19mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后,添加DIPEA(59 μ L, 0.34mmol, 2当量)和N-甲基-1-(吡啶-2-基)甲胺(25 μ L, 0.2mmol, 1.2当量),并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(18.7mg, 27%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.52(d, J=4.98Hz, 1H), 8.00(t, J=8.19Hz, 1H), 7.66(td, J=7.64, 1.83Hz, 1H), 7.24(d, J=7.83Hz, 1H), 7.18(ddd, J=7.58, 4.89, 1.22Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.07, 1.47Hz, 1H), 6.94(dd, J=12.96, 1.47Hz, 1H), 6.73(br d, J=7.83Hz, 1H), 5.72(br s, 1H), 4.46-4.57(m, 2H), 3.34(ddd, J=13.21, 6.85, 4.89Hz, 1H), 2.84-3.07(m, 9H), 2.37-2.50(m, 1H), 2.30-2.36(m, 6H), 1.87-2.13(m, 2H)。LCMS: 402.2[M]⁺。

[0692] 实施例A18

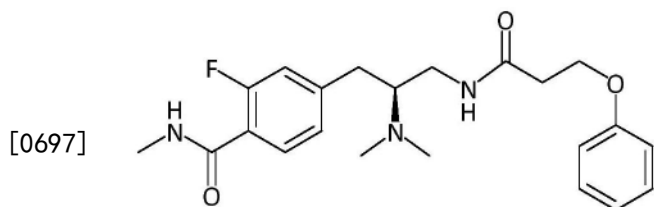


A-18

[0694] (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(3-(吡啶-2-基甲基)脲基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-18)的合成:

[0695] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(42.5mg, 0.17mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(30mg, 0.19mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后,添加DIPEA(59 μ L, 0.34mmol, 2当量)和吡啶-2-基甲胺(21 μ L, 0.2mmol, 1.2当量),并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(70.7mg, 88%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.49(d, J=5.13Hz, 1H), 7.97(t, J=8.19Hz, 1H), 7.64(td, J=7.64, 1.83Hz, 1H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.17(t, J=6.22Hz, 1H), 7.04(d, J=8.14Hz, 1H), 6.91(dd, J=12.96, 1.47Hz, 1H), 6.78(br dd, J=11.86, 5.26Hz, 1H), 5.69(br s, 1H), 5.38(br d, J=5.62Hz, 1H), 4.45(d, J=5.38Hz, 2H), 3.22-3.30(m, 1H), 2.92-3.03(m, 5H), 2.73-2.88(m, 1H), 2.38(dd, J=13.33, 9.66Hz, 1H), 2.28-2.33(m, 6H), 2.10-2.21(m, 3H)。LCMS: 388.2[M]⁺。

[0696] 实施例A19

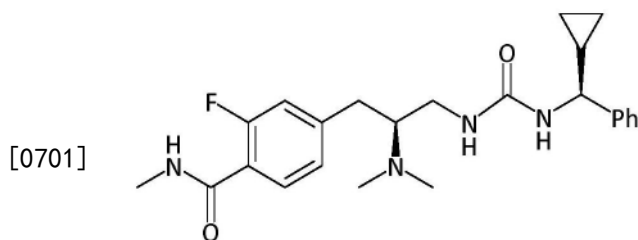


A-19

[0698] (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(3-苯氧基丙酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (化合物A-19)的合成:

[0699] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(21mg, 0.08mmol, 1当量)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(25mg, 0.13mmol, 1.5当量)、HOBt(18mg, 0.13mmol, 1.5当量)、3-苯氧基丙酸(15mg, 0.9mmol, 1.1当量)和DIPEA(89 μ L, 0.5mmol, 6当量)。6h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15% MeOH),得到白色固体(7.5mg, 24%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.96-8.02(m, 1H), 7.23-7.28(m, 5H), 6.84-7.04(m, 5H), 6.62-6.75(m, 2H), 4.16-4.23(m, 2H), 3.33-3.42(m, 1H), 2.87-3.07(m, 5H), 2.67-2.82(m, 1H), 2.61(t, J=5.87Hz, 2H), 2.26-2.36(m, 8H), 1.75-1.93(m, 5H)。LCMS: 402.2[M]⁺。

[0700] 实施例A20

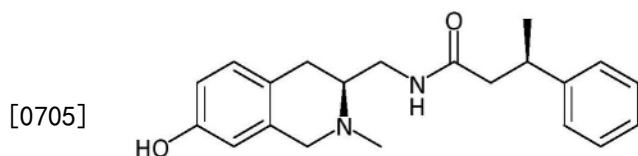


A-20

[0702] 4-((S)-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物A-20)的合成:

[0703] 向4-((S)-2-氨基-3-(3-((S)-环丙基(苯基)甲基)脲基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(76mg, 0.19mmol, 1当量)在9:1CH₃CN:H₂O中的0℃搅拌溶液中加入NaCNBH₄(60mg, 0.95mmol, 5当量)和37%甲醛(21 μ L, 0.57mmol, 3当量)。10min后,添加HOAc(55 μ L, 0.95mmol, 5当量),并使溶液升温至室温保持4h。添加乙酸乙酯(10mL),并将溶液用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15% MeOH),得到白色固体(45mg, 58%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.26(d, J=4.40Hz, 4H), 6.91-7.01(m, 1H), 6.79-6.91(m, 1H), 6.50-6.76(m, 1H), 3.86-3.98(m, 1H), 3.08-3.18(m, 1H), 2.85-3.00(m, 6H), 2.26-2.34(m, 5H), 1.11-1.17(m, 2H), 0.99-1.09(m, 1H), 0.37-0.56(m, 2H), 0.21-0.37(m, 2H)。LCMS: 427.2[M]⁺。

[0704] 实施例A21

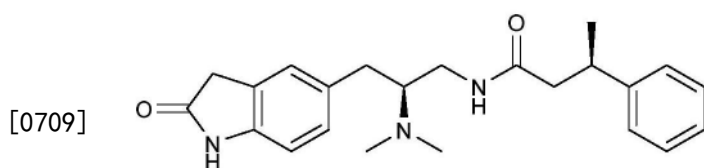


A-21

[0706] (R)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-3-苯基丁酰胺(化合物A-21)的合成:

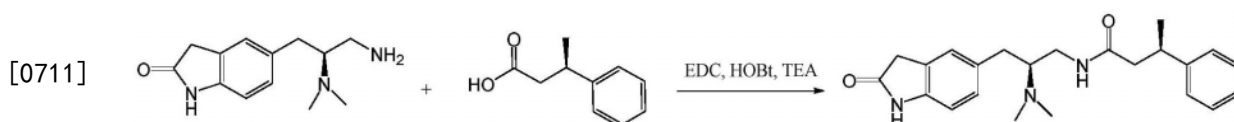
[0707] 向(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(50mg,0.52mmol,1当量)在无水DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(100mg,1.04mmol,2当量)、HOBt(70mg,1.04mmol,2当量)、(R)-3-苯基丁酸(47mg,0.57mmol,1.1当量)和DIPEA(226 μ L,2.6mmol,5当量)。3h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-10%MeOH),得到白色固体(8.1mg,5%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.15-7.30(m,6H),6.86(d,J=8.31Hz,1H),6.60(br d,J=7.83Hz,1H),6.40(s,1H),6.03(br s,1H),3.59-3.69(m,1H),3.44-3.57(m,2H),3.19-3.38(m,3H),2.39-2.66(m,5H),2.20(s,3H),1.28(d,J=6.85Hz,3H),1.21(t,J=6.97Hz,2H)。LCMS:339.2[M]⁺。

[0708] 实施例A22



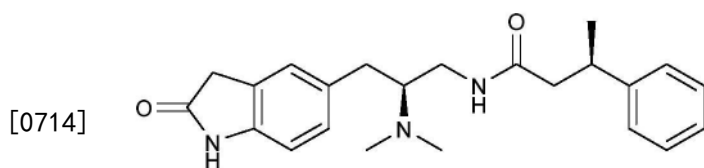
A-22

[0710] (R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代吲哚啉-5-基)丙基)-3-苯基丁酰胺(化合物A-22)的合成:



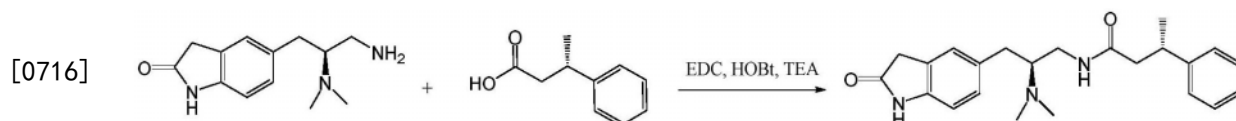
[0712] 使用(S)-5-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)吲哚啉-2-酮和(R)-3-苯基丁酸作为起始材料,按照通用程序合成(R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代吲哚啉-5-基)丙基)-3-苯基丁酰胺。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.25(s,1H),7.44(m,1H),7.30-7.10(m,5H),6.98(s,1H),6.93(d,1H,J=7.9Hz),6.69(d,1H,J=7.9Hz),3.42(s,2H),3.15-2.90(m,3H),2.65(dd,1H,J=13.4,5.5Hz),2.55(m,1H),2.40-2.20(m,3H),2.20(s,6H),1.15(d,3H,J=6.9Hz)。

[0713] 实施例A23



A-23

[0715] (S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代吡咯啉-5-基)丙基)-3-苯基丁酰胺(化合物A-23)的合成:

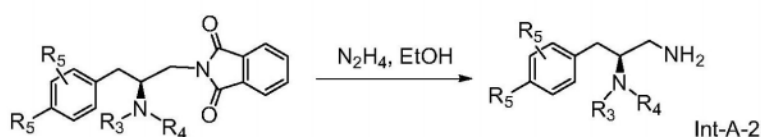
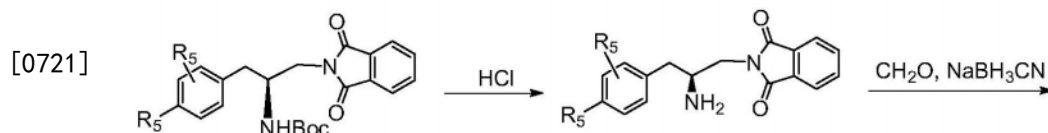
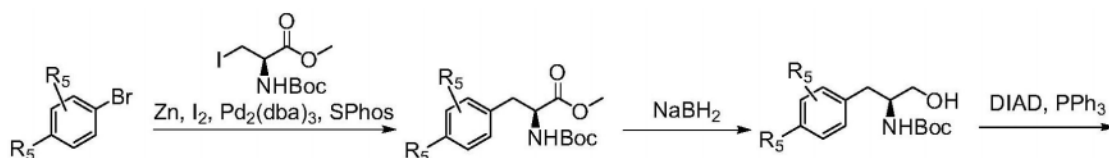


[0717] 使用(S)-5-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)吡咯啉-2-酮和(S)-3-苯基丁酸作为起始材料,按照通用程序合成(S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代吡咯啉-5-基)丙基)-3-苯基丁酰胺。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.25(s,1H),7.46(br t,1H),7.30-7.15(m,5H),6.97(s,1H),6.92(d,1H,J=8.0Hz),6.69(d,1H,J=7.9Hz),3.42(s,2H),3.12(m,1H),3.05-2.90(m,2H),2.70-2.55(m,2H),2.40-2.22(m,3H),2.19(s,6H),1.14(d,3H,J=6.9Hz)。

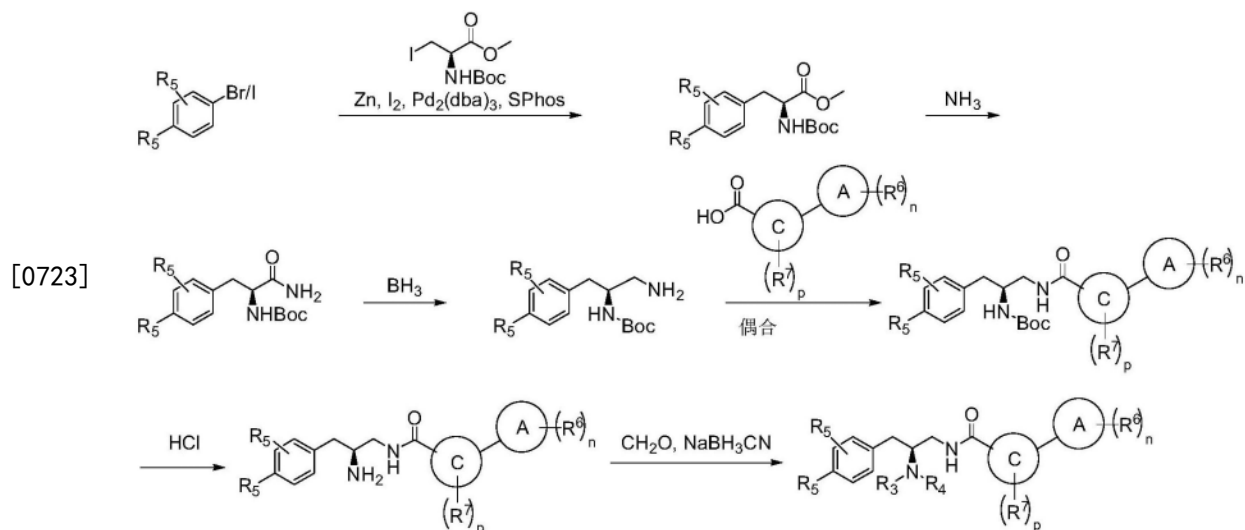
[0718] B.具有式(I-B)结构的化合物的合成

[0719] 具有式(I-B)结构的代表性化合物可以使用方案B1-B3中阐述的通用合成程序来合成。

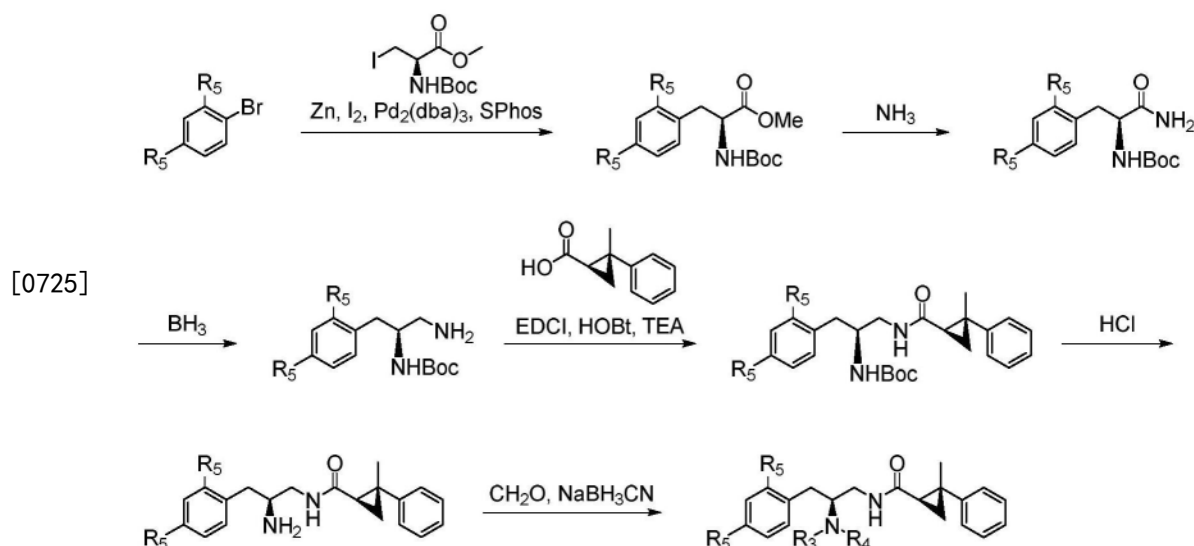
[0720] 方案B1:



[0722] 方案B2:



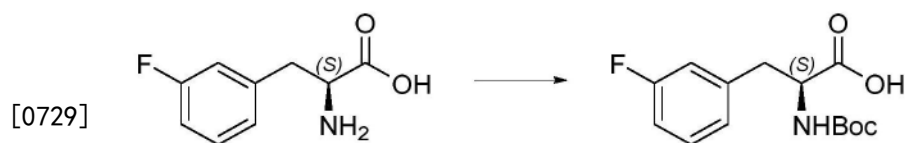
[0724] 方案B3:



[0726] 中间体的合成

[0727] (S)-3-(3-氟苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐(Int-5)的合成

[0728] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-氟苯基)丙酸(Int-1)的合成

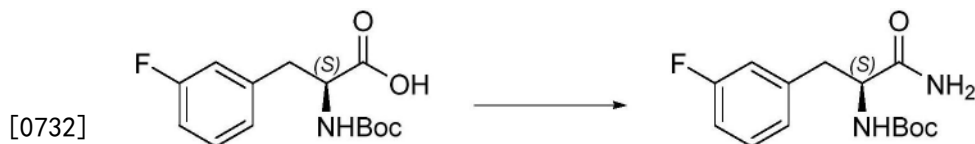


Int-1

[0730] 将3-氟-L-苯基丙氨酸(1g, 5.46mmol, Combi-blocks, 目录号SS-0819, 批号L78093)溶解于THF(15mL)和水(15mL)中, 并使用饱和碳酸氢钠溶液将溶液的pH值调节至9。将二碳酸二叔丁酯(1.31g, 6mmol)缓慢加入到该溶液中, 并搅拌过夜。反应完成后, 使用0.1M HCl将溶液的pH调节至4, 并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层然后用水洗涤(x2), 随后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到1.5g (97%产率) 灰白色固体标题产物(Int-1)。LCMS(+ESI)M+H+(-Boc)=184.1。

[0731] 步骤2: (S)-(1-氨基-3-(3-氟苯基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-2)的

合成

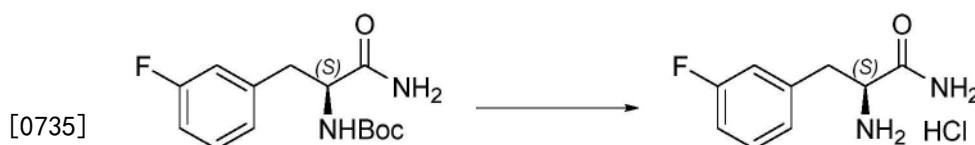


Int-1

Int-2

[0733] 向Int-1 (1.5g, 5.29mmol) 和DMF (15mL) 的溶液中加入DIPEA (2.77mL, 15.9mmol)、HATU (3.02g, 7.94mmol)、HOBt-水合物 (715mg, 5.29mmol) 和碳酸铵 (4.19g, 52.9mmol), 并在室温下搅拌过夜。反应完成后, 用乙醚稀释混合物, 有机层用水洗涤 (x2), 随后用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到1.1g (74%产率) 灰白色固体的Int-2。LCMS (+ESI) $M+H^+ (-Boc) = 183.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) $\delta = 7.30-7.26$ (m, 1H), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.02 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 5.11 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.39 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[0734] 步骤3: (S)-2-氨基-3-(3-氟苯基)丙酰胺盐酸盐 (Int-3) 的合成



Int-2

Int-3

[0736] 向(S)-2-((1-氨基-3-(3-氟苯基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (Int-2) (1.1g, 3.9mmol) 和THF (5.5mL) 的溶液中加入在二氧杂环己烷中的4M HCl (3.9mL, 15.6mmol), 并搅拌直至观察不到起始材料 (通过TLC)。反应完成后, 减压蒸发溶剂。将获得的固体重新溶解在乙醚中, 并减压蒸发 (该步骤再重复两次)。将获得的固体在高真空下干燥, 得到710mg (99%产率) 标题产物 (Int-3)。LCMS (+ESI) $M+H^+ = 183.1$ 。

[0737] 步骤4: (S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-氟苯基)丙酰胺盐酸盐 (Int-4) 的合成

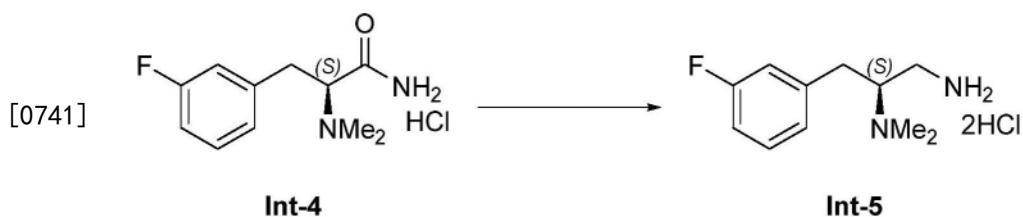


Int-3

Int-4

[0739] 向(S)-2-氨基-3-(3-氟苯基)丙酰胺盐酸盐 (Int-3) (710mg, 3.8mmol) 和9:1乙腈与水 (9.9mL) 的溶液中加入甲醛 (13.3M, 2.93mL, 39mmol), 并冷却至0℃。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.06g, 9.74mmol), 并搅拌15分钟。通过LCMS监测反应的完成。反应完成后, 将混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (11.5mL) 猝灭, 并使用5%碳酸钠溶液将溶液的pH调节至8。用1:3异丙醇和乙酸乙酯萃取水层 (x4)。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗物质重新溶解在异丙醇中, 并用37% HCl (12M, 0.3mL) 处理。部分浓缩溶液, 并用乙醚沉淀。将固体过滤并用乙醚洗涤, 在高真空下干燥, 得到960mg (99%产率) 标题产物 (Int-4)。LCMS (+ESI) $M+H^+ = 211.2$ 。

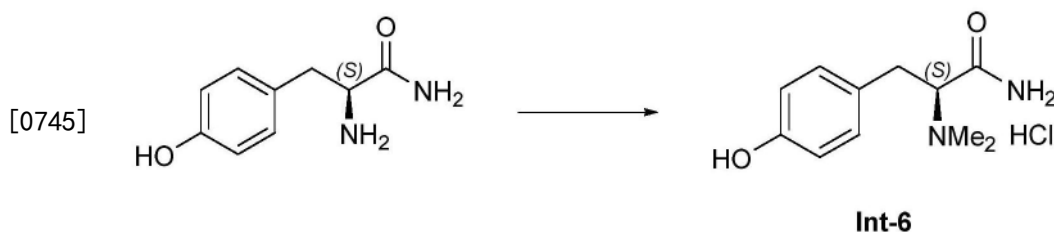
[0740] 步骤5: (S)-3-(3-氟苯基)-N,N-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐(Int-5)的合成



[0742] 将(S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-氟苯基)丙酰胺盐酸盐(Int-4) (960mg, 3.89mmol) 溶解于THF (14.4mL) 中并冷却至0℃。向溶液中缓慢逐滴加入硼烷四氢呋喃(0.9M, 26mL, 23.3mmol)。升温至室温后,将混合物回流(60℃)20小时。反应完成后,将混合物冷却并用甲醇猝灭,并减压蒸发溶剂。将残余物再溶解于甲醇中,并减压蒸发,并将该步骤再重复两次。将获得的油重新溶解在异丙醇中,并添加在乙醚中的2N HCl,然后用乙醚稀释。将浆液超声处理并过滤,得到530mg (51%产率) 浅黄色固体的标题产物(Int-5)。LCMS (+ESI) M+H+= 197.2。

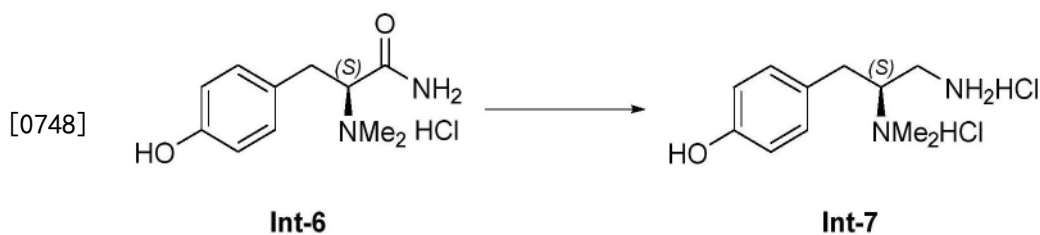
[0743] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚二盐酸盐(Int-7)的合成

[0744] 步骤1: (S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺盐酸盐(Int-6)的合成



[0746] 从L-酪氨酸酰胺(目录号SS-8156,批号L79234)开始,通过与Int-4相同的程序制备(S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酰胺盐酸盐(Int-6),产率为95%。LCMS (+ESI) M+H+=209.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=11.02 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11-6.93 (m, 2H), 6.78-6.60 (m, 2H), 3.95 (br d, J=10.2Hz, 1H), 3.17 (dd, J=4.1, 13.1Hz, 1H), 2.94 (dd, J=10.8, 12.9Hz, 1H), 2.79 (s, 6H)。

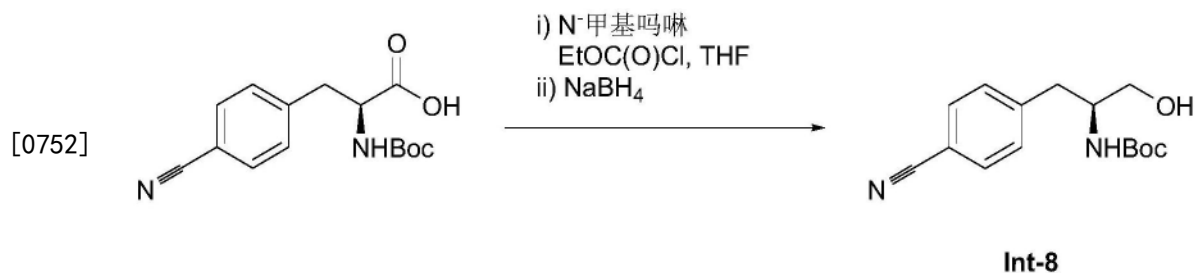
[0747] 步骤2: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚二盐酸盐(Int-7)的合成



[0749] 使用Int-6,通过与Int-5相同的程序制备(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚二盐酸盐(Int-7),产率为86%。LCMS (+ESI) M+H+=195.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=11.14-10.93 (br s, 1H), 9.62-9.28 (br m, 1H), 8.50 (br s, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.81-6.72 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.14 (br dd, J=3.3, 13.6Hz, 1H), 2.96-2.74 (m, 6H), 2.73-2.55 (m, 2H)。

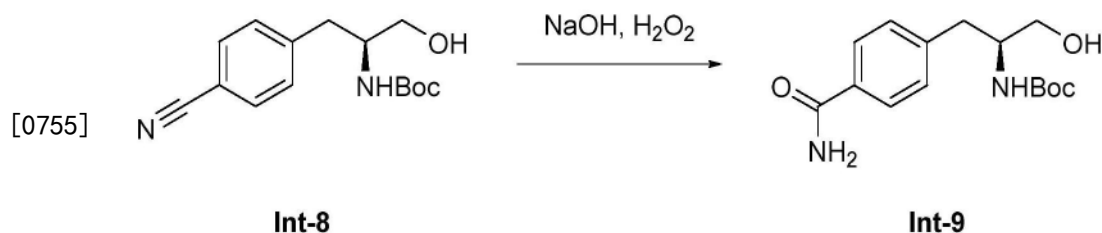
[0750] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(Int-13)的合成

[0751] 步骤1: (S)-(1-(4-氰基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-8)的合成



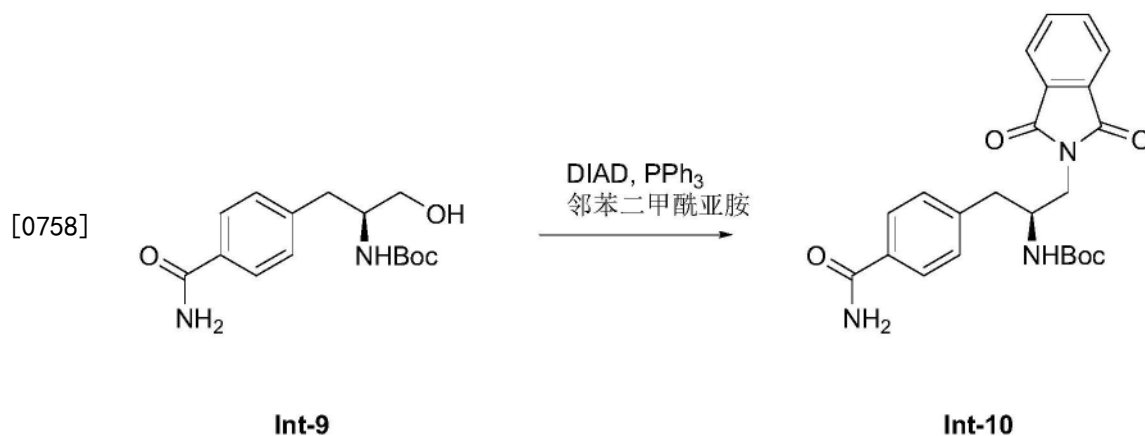
[0753] 向氮气下的可商购获得的(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基苯基)丙酸(5.0g, 17.2mmol)在无水THF(50mL)中的-10℃搅拌溶液中加入N-甲基吗啉(1.89mL, 17.2mmol),随后缓慢添加氯甲酸乙酯(1.65mL, 17.2mmol)。在-10℃下搅拌10min后,使反应混合物升温至室温并搅拌1h。滤出沉淀物,用THF洗涤滤饼。将滤液冷却至-10℃,并缓慢添加硼氢化钠(0.98g, 25.9mmol)的水(3mL)溶液。1h后,小心地用1N HCl水溶液猝灭反应。将混合物调节至pH 8-9,并用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-80% EtOAc/CH₂Cl₂),得到呈白色粉末的标题化合物(Int-8)(3.25g, 68%)。LC-MS: 299.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.60(d, 2H, J=7.7Hz), 7.35(d, 2H, J=7.7Hz), 4.77(br d, 1H), 3.88(br s, 1H), 3.68(br d, 1H, J=10.8Hz), 3.56(dd, 1H, J=10.8, 4.4Hz), 2.93(d, 2H, J=6.7Hz), 2.08(br s, 1H), 1.40(s, 9H)。

[0754] 步骤2: (S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-9)的合成



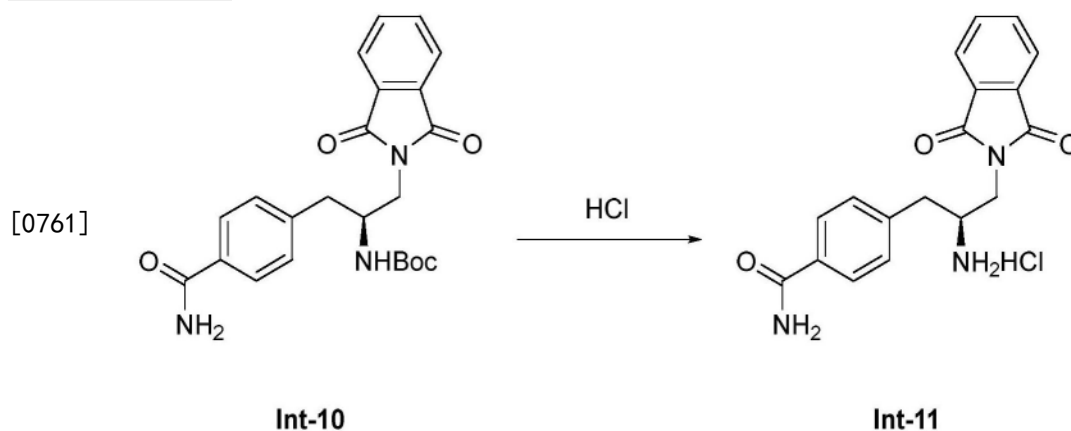
[0756] 向(S)-(1-(4-氰基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-8)(1.7g, 6.2mmol)在甲醇(50mL)中的搅拌溶液中加入6N NaOH水溶液(1.03mL, 6.2mmol),随后添加过氧化氢的27%水溶液(2.71mL, 21.6mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌3h。冷却后,将混合物用1N HCl水溶液中和。真空除去甲醇,并将残余物用水研磨。通过过滤收集固体,干燥,得到呈白色粉末的(Int-9)(1.5g, 83%)。LC-MS: 317.1[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.89(s, 1H), 7.77(d, 2H, J=8.2Hz), 7.28(s, 1H), 7.25(d, 2H, J=8.2Hz), 6.65(d, 1H, J=8.6Hz), 4.75(t, 1H, J=5.2Hz), 3.35(m, 1H), 3.26(m, 1H), 2.87(dd, 1H, J=13.6, 5.0Hz), 2.59(dd, 1H, J=13.6, 9.0Hz), 1.30(s, 9H)。

[0757] 步骤3: (S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-10)的合成



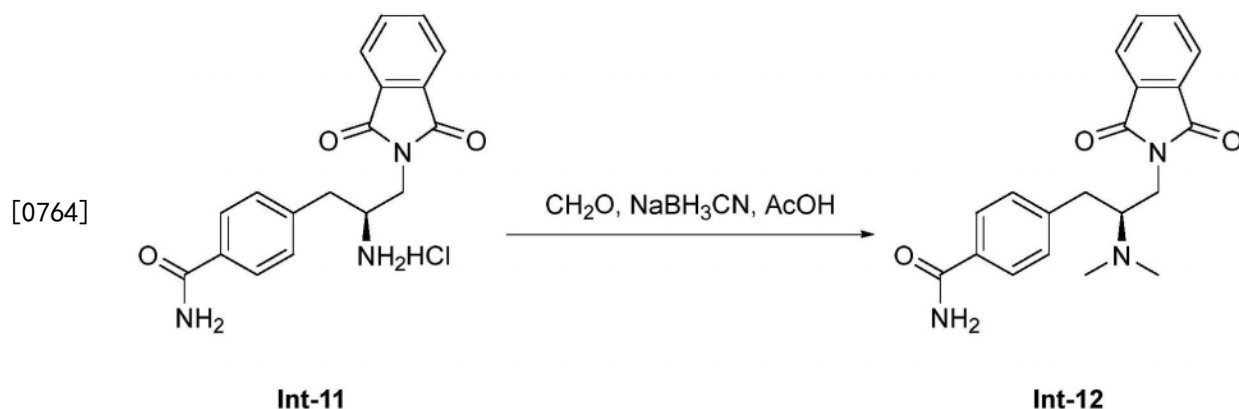
[0759] 经1h,向氮气下的(S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-9)(1.0g,3.4mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.60g,4.1mmol)和三苯基膦(1.08g,4.1mmol)在无水THF(40mL)中的0℃搅拌溶液中缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.81mL,4.1mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。通过过滤收集沉淀出的固体,并用THF洗涤,干燥,得到呈白色粉末的标题化合物(Int-10)(1.33g,92%)。LC-MS:446.1[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.90-7.75(m,7H),7.31-7.27(m,3H),6.89(d,1H,J=9.2Hz),4.03(m,1H),3.66-3.60(m,2H),2.87(dd,1H,J=13.8,5.3Hz),2.77(dd,1H,J=13.8,9.8Hz),1.09和0.96(s,9H)。

[0760] 步骤4: (S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺盐酸盐(Int-11)的合成



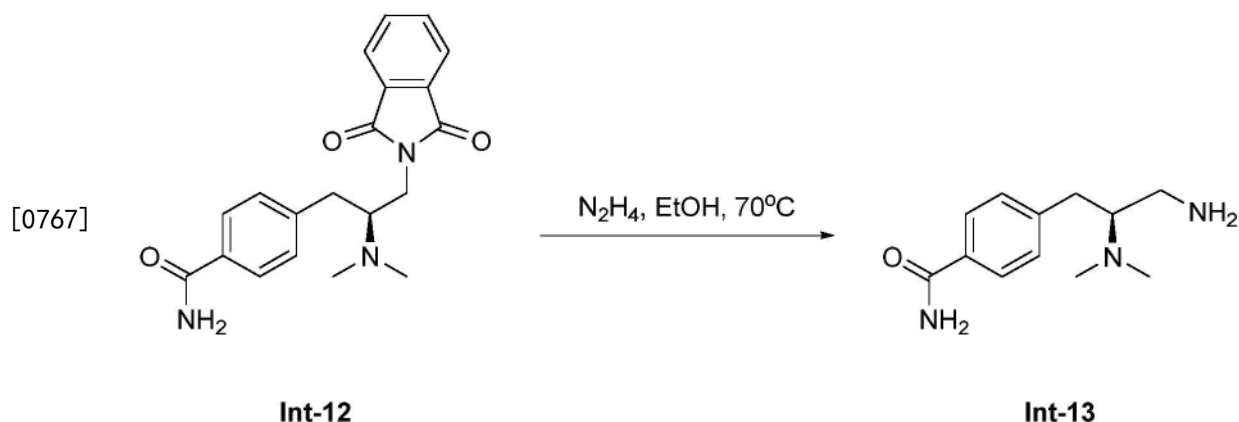
[0762] 向(S)-(1-(4-氨基甲酰基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-10)(450mg)在氯仿(20mL)和甲醇(2mL)中的搅拌溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(2mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩至干,获得呈白色粉末的粗产物(Int-11)(460mg)。LC-MS:324.1[M+H]⁺。

[0763] 步骤5: (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺(Int-12)的合成



[0765] 向(S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺盐酸盐(Int-11)(180mg,0.5mmol)在乙腈(30mL)和水(1mL)中的0℃搅拌悬浮液中加入甲醛的37%水溶液(0.22mL,2.5mmol),随后分批加入氰基硼氢化钠(90mg,1.5mmol)。10min后,乙酸(0.143mL,2.5mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌3h。将混合物用水处理并用Na₂CO₃水溶液调节至pH 10,并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色固体的标题化合物(Int-12)(125mg,71%)。LC-MS:352.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.89(br s,1H),7.81(s,4H),7.77(d,2H,J=8.2Hz),7.31(d,2H,J=8.2Hz),7.28(br s,1H),3.80(dd,1H,J=14.0,9.5Hz),3.30(m,1H),3.20(m,1H),2.94(dd,1H,J=13.5,4.8Hz),2.53(dd,1H,J=13.5,9.0Hz),2.23(s,6H)。

[0766] 步骤6: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(Int-13)的合成



[0768] 将(S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)苯甲酰胺(Int-12)(125mg,0.36mmol)在乙醇(10mL)和一水合肼(90mg,1.8mmol)中的混合物在70℃下搅拌3h。将混合物浓缩至2mL,用CH₂Cl₂研磨,并过滤以除去固体。将滤液浓缩并通过硅胶急骤色谱法纯化(0-20%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色泡沫的标题化合物(Int-13)(75mg,95%)。LC-MS:222.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.73(d,2H,J=8.1Hz),7.23(d,2H,J=8.1Hz),6.09(br s,1H),5.65(br s,1H),2.97(dd,1H,J=13.0,3.0Hz),2.70-2.50(m,3H),2.35(s,7H)。

[0769] 苯基环丙烷甲酸的合成:

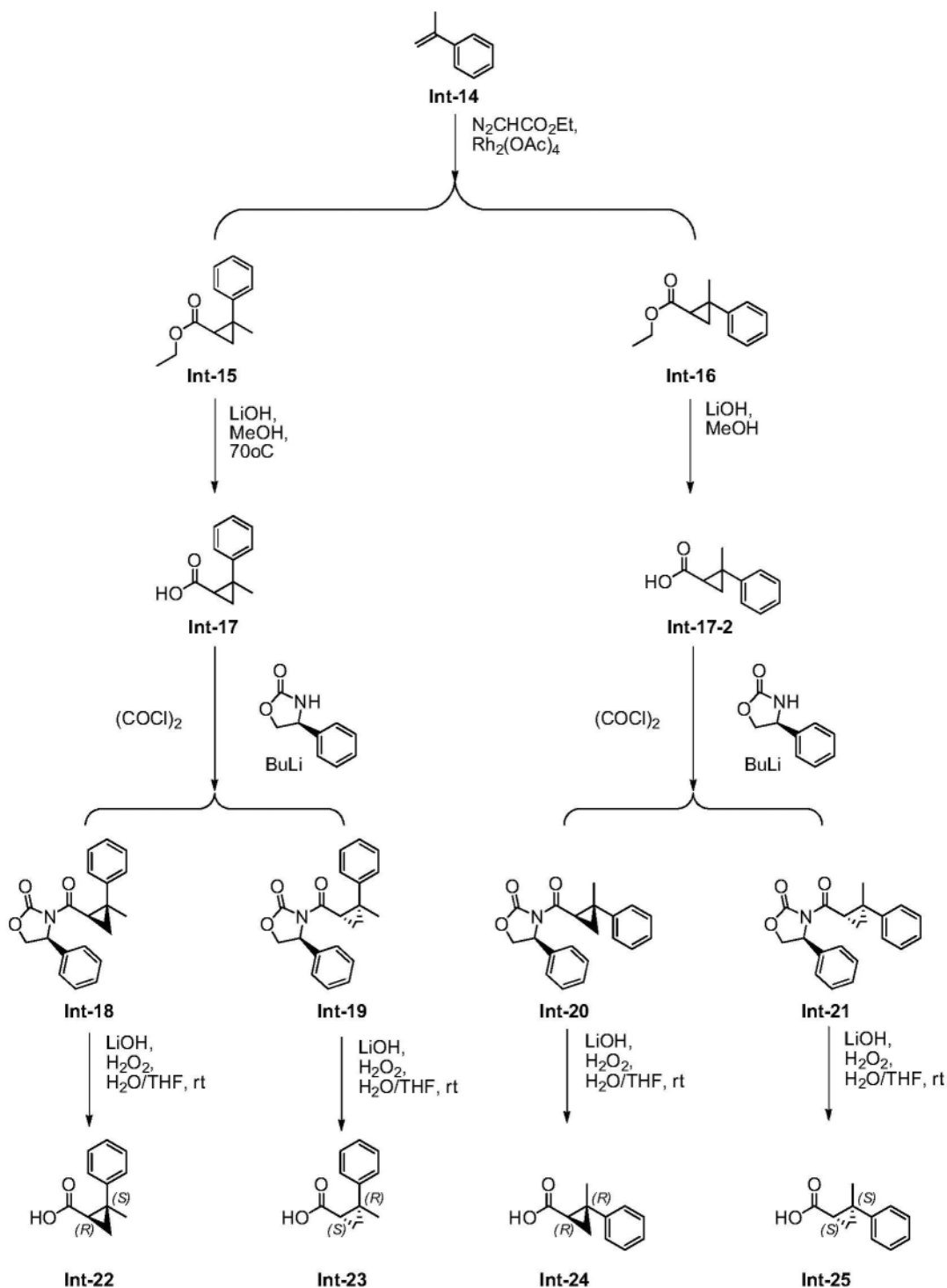
[0770] (1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-22),

[0771] (1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-23),

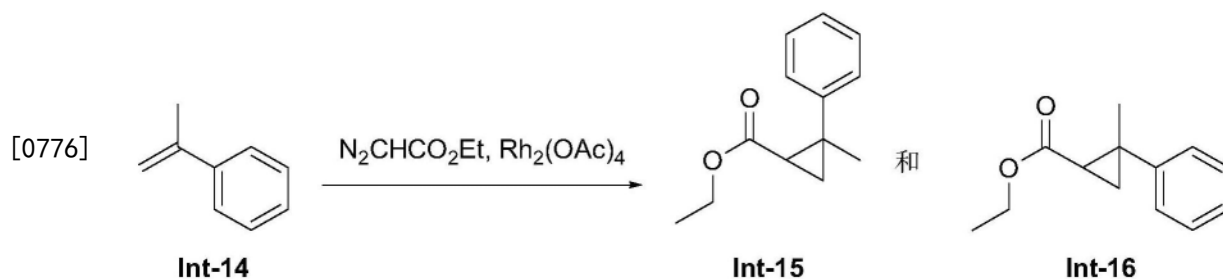
[0772] (1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24),

[0773] (1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-25)。

[0774]

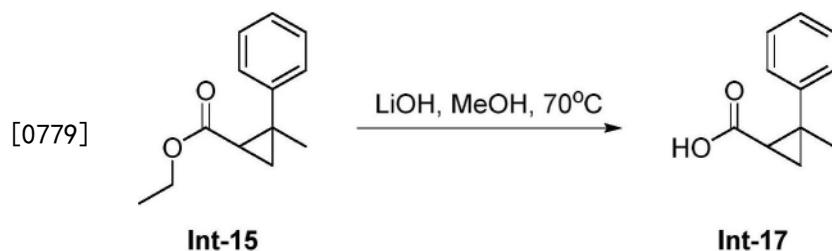


[0775] 顺式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-15)和反式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-16)的合成



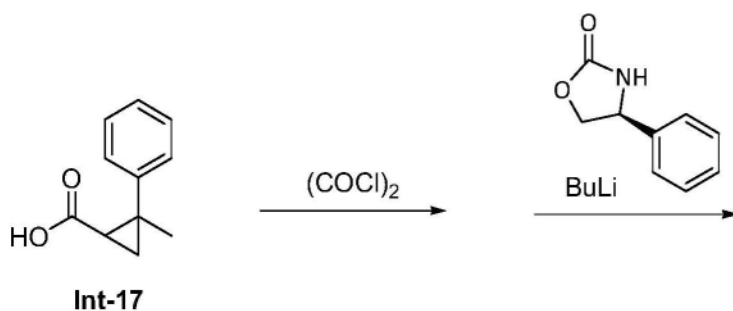
[0777] 经4h,通过另外的漏斗向 α -甲基苯乙烯(Int-14) (5g,42.4mmol)和乙酸铑(II)二聚体(56mg,0.13mmol)在无水 CH_2Cl_2 (100mL)中的搅拌混合物中加入重氮乙酸乙酯乙酸酯(在甲苯中15%) (43.2mL,50.8mmol,1.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(0-5%EtOAc/己烷),得到极性较低的反式-异构体(Int-16) (2.3g,27%)和顺式-异构体(Int-15) (2.2g,25%)。反式-异构体:无色油,LC-MS:205.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 1.96 (dd, 1H, J=8.3, 6.0Hz), 1.53 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J=7.1Hz)。顺式-异构体:无色油,LC-MS:205.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 3.90-3.75 (m, 2H), 1.90 (dd, 1H, J=7.7, 5.4Hz), 1.78 (t, 1H, J=5.0Hz), 1.46 (s, 3H), 1.14 (dd, 1H, J=7.6, 4.6Hz), 0.94 (t, 3H, J=7.1Hz)。

[0778] 顺式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-17)的合成

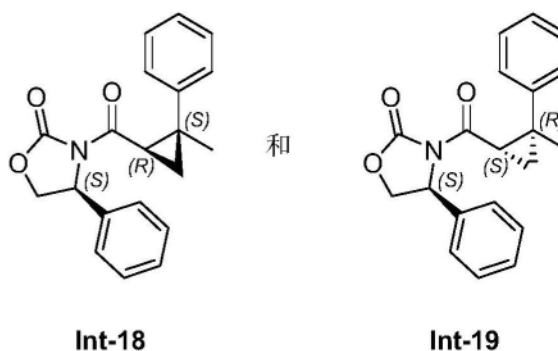


[0780] 向顺式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-15) (2.5g,12.2mmol,1当量)在MeOH(30mL)和水(6mL)中的溶液中加入LiOH(820g,34.2mmol,2.8当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后添加更多LiOH(820g,34.2mmol,2.8当量),并将反应混合物在50℃下搅拌2.5小时。TLC和LC-MS显示起始材料耗尽。然后小心蒸发MeOH,并将残余物用水(30mL)稀释,随后添加1N HCl(70mL)。然后用EtOAc萃取水层。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后,获得呈无色油状物的产物(Int-17) (2.15g),其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.15 (m, 5H), 1.88 (dd, 1H, J=7.6, 5.6Hz), 1.72 (t, 1H, J=5.0Hz), 1.45 (s, 3H), 1.21 (dd, 1H, J=7.6, 4.6Hz)。

[0781] (S)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-18)和(S)-3-((1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-19)的合成



[0782]



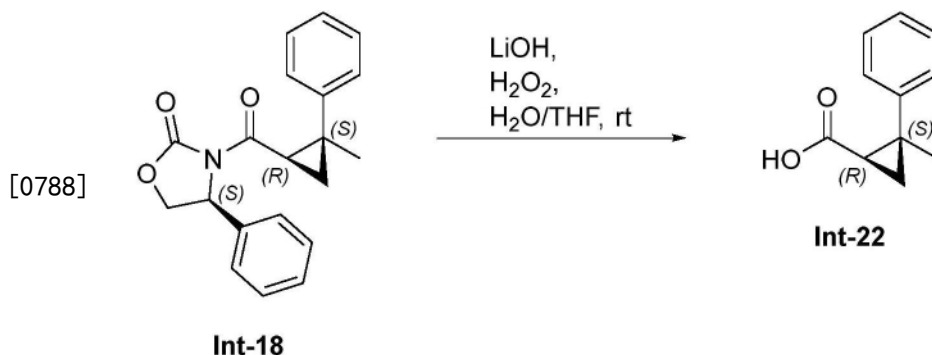
[0783] 向氮气下的顺式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-17) (2.15g, 12.2mmol, 1当量) 在无水 CH_2Cl_2 (40mL) 中的0℃搅拌溶液中加入5滴无水DMF, 随后添加草酰氯 (2.07mL, 24.1mmol, 1.7当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min, 然后在室温下搅拌2h。小心蒸发溶剂, 得到所需的酰氯。

[0784] 经10min, 向 N_2 下的(S) - (+) - 4-苯基-2-噁唑烷酮 (2.31g, 14.2mmol, 1当量) 在无水THF (50mL) 中的-78℃搅拌溶液中逐滴加入n-BuLi (在己烷中2.5M, 5.68mL, 14.2mmol, 1当量)。在-78℃下搅拌30min后, 经15min添加以上制备的酰氯在THF (10mL) 中的溶液。然后使所得混合物缓慢升温至室温, 并搅拌过夜。通过加水 (20mL) 猝灭反应, 并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化 (0-40% EtOAc/己烷), 分离出非对映体。

[0785] (S) - 3-((1R,2S) - 2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基) - 4-苯基噁唑烷-2-酮 (极性较高): 无色油 (Int-18), 1.8g (45%)。LC-MS: 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.15 (m, 3H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 3H), 6.92 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 5.23 (dd, 1H, $J=8.4, 2.8\text{Hz}$), 4.64 (t, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 4.23 (dd, 1H, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$), 3.13 (t, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.60 (s, 3H), 1.19 (dd, 1H, $J=7.2, 4.8\text{Hz}$)。

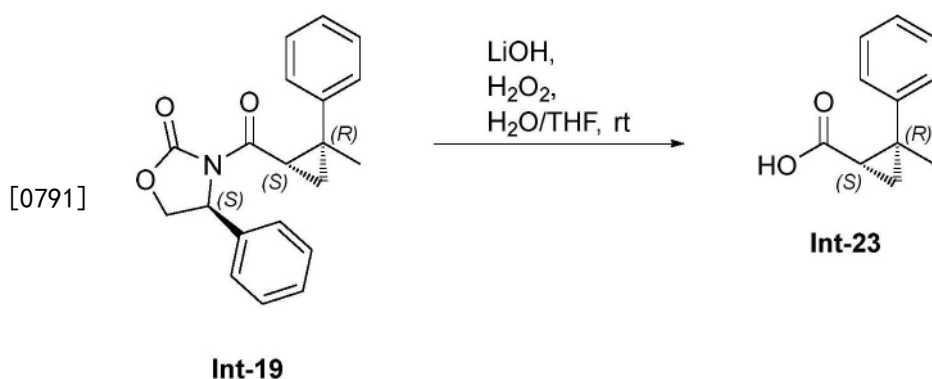
[0786] (S) - 3-((1S,2R) - 2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基) - 4-苯基噁唑烷-2-酮 (极性较低): 白色固体 (Int-19), 1.8g (45%)。LC-MS: 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.15 (m, 10H), 5.08 (dd, 1H, $J=8.8, 4.6\text{Hz}$), 4.56 (t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.20 (dd, 1H, $J=8.8, 4.6\text{Hz}$), 3.13 (t, 1H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.98 (t, 1H, $J=5.2\text{Hz}$), 1.60 (s, 3H), 1.16 (dd, 1H, $J=7.3, 4.8\text{Hz}$)。

[0787] (1R,2S) - 2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸 (Int-22) 的合成



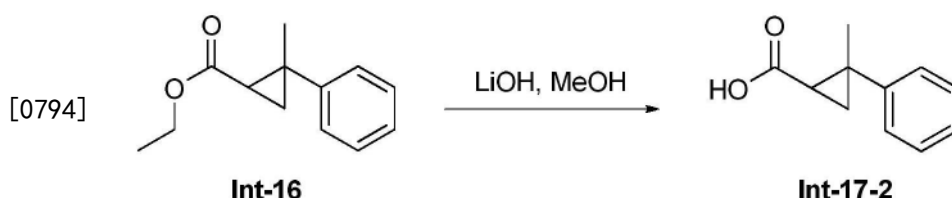
[0789] 向(S)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-18) (1.8g, 5.6mmol, 1当量) 在THF (20mL) 和水(18mL) 中的溶液中加入LiOH (451mg, 19.6mmol, 3.5当量) 和17% H_2O_2 水溶液 (2.5mL, 19.6mmol, 3.5当量)。2h后, 添加更多LiOH (451mg) 和 H_2O_2 (2.5mL)。将所得混合物在室温下再搅拌3h。残余物用水 (20mL) 稀释, 随后添加1N HCl直到pH 3-4。然后用EtOAc萃取水层。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化 (0-40% 洗脱液EtOAc/己烷), 得到呈无色油状物的所需酸(Int-22)。

[0790] (1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-23)的合成



[0792] 向(S)-3-((1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-19) (1.8g, 5.6mmol, 1当量) 在THF (20mL) 和水(18mL) 中的溶液中加入LiOH (451mg, 19.6mmol, 3.5当量) 和17% H_2O_2 水溶液 (2.5mL, 19.6mmol, 3.5当量)。20min后, 加入更多水 (8mL)。将所得混合物在室温下再搅拌2h (TLC和LC-MS显示起始材料耗尽)。用水 (20mL) 稀释残余物, 随后添加1N HCl (21mL)。然后用EtOAc萃取水层。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化 (0-40% 洗脱液EtOAc/己烷), 得到呈无色油状物的所需酸(Int-23) (540mg, 55%)。

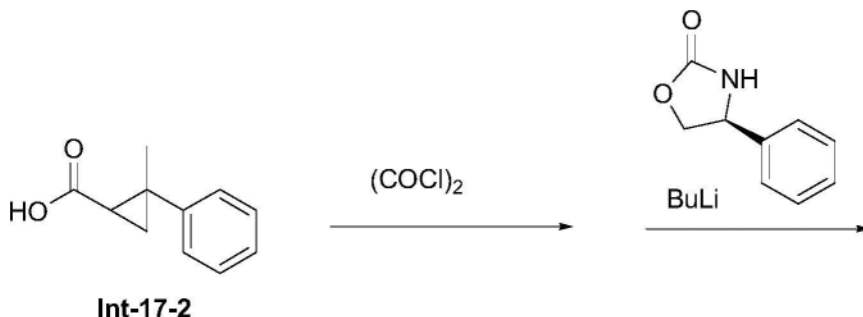
[0793] 反式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-17-2)的合成



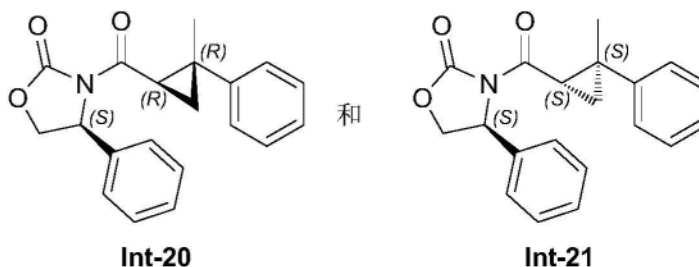
[0795] 向反式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-16) (3.5g, 17.1mmol, 1当量) 在MeOH (40mL) 和水 (8mL) 中的溶液中加入LiOH (1.02g, 42.8mmol, 2.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料已经耗尽。然后小心蒸发MeOH。将残余物用水

(40mL) 稀释, 用2N HCl酸化至pH 3-4, 并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 获得淡黄色油(Int-17-2) (3.2g), 其不经进一步纯化用于下一步。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.15(m, 5H), 1.99(dd, 1H, $J=8.0, 6.2\text{Hz}$), 1.59(s, 3H), 1.55-1.45(m, 2H)。

[0796] (S)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-20)和(S)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-21)的合成



[0797]



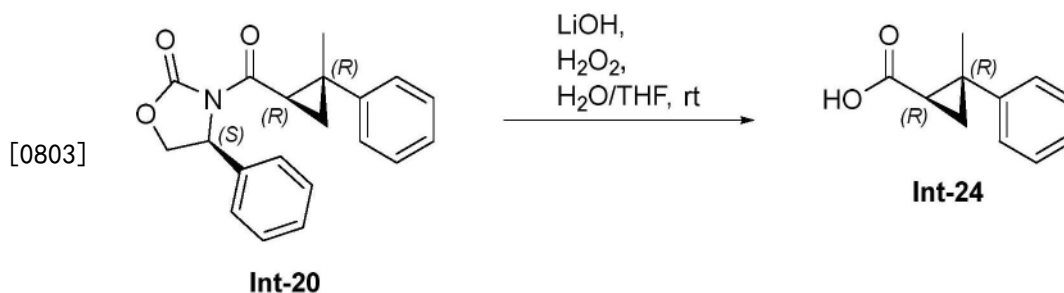
[0798] 向氮气下的反式-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-17-2) (2.5g, 14.2mmol, 1当量) 在无水 CH_2Cl_2 (40mL) 中的 0°C 搅拌溶液中加入5滴无水DMF, 随后加入草酰氯(2.07mL, 24.1mmol, 1.7当量)。将所得混合物在 0°C 下搅拌15min和, 然后在室温下搅拌2h。小心蒸发溶剂, 得到所需的酰氯。

[0799] 经10min, 向 N_2 下的(S)-(+)-4-苯基-2-噁唑烷酮(2.31g, 14.2mmol, 1当量) 在无水THF (50mL) 中的 -78°C 搅拌溶液中逐滴加入n-BuLi (在己烷中2.5M, 5.68mL, 14.2mmol, 1当量)。在 -78°C 下搅拌30min后, 经15min添加以上制备的酰氯在THF中的溶液(10mL)。然后使所得混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。通过加水(20mL)猝灭反应, 并用EtOAc萃取。合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化(0-30% EtOAc/己烷), 分离出非对映体。

[0800] (S)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-20) (极性较高): 无色浆液, 1.7g (34%)。LC-MS: 322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.22(m, 10H), 5.50(dd, 1H, $J=8.6, 3.4\text{Hz}$), 4.73(t, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.29(dd, 1H, $J=8.6, 3.4\text{Hz}$), 3.47(t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.61(t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 1.37(dd, 1H, $J=7.8, 4.4\text{Hz}$), 1.17(s, 3H)。

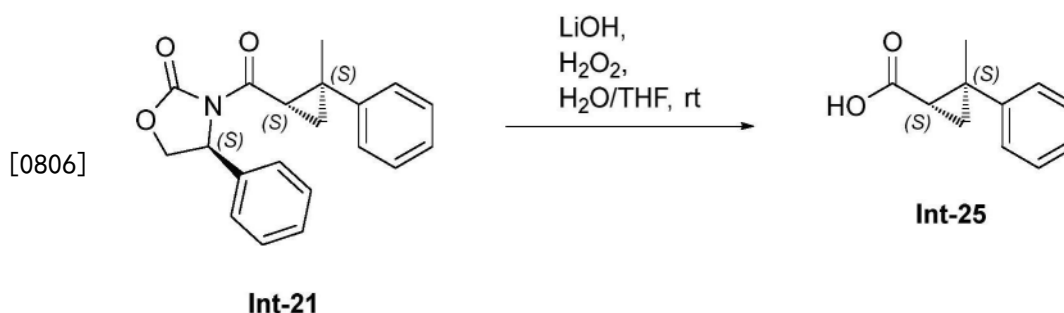
[0801] (S)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-21) (极性较低): 白色固体, 1.7g (34%)。LC-MS: 322.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.20(m, 10H), 5.53(dd, 1H, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$), 4.75(t, 1H, $J=8.9\text{Hz}$), 4.30(dd, 1H, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$), 3.39(t, 1H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.59(t, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 1.45(s, 3H), 1.39(dd, 1H, $J=7.9, 4.2\text{Hz}$)。

[0802] (1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24)的合成



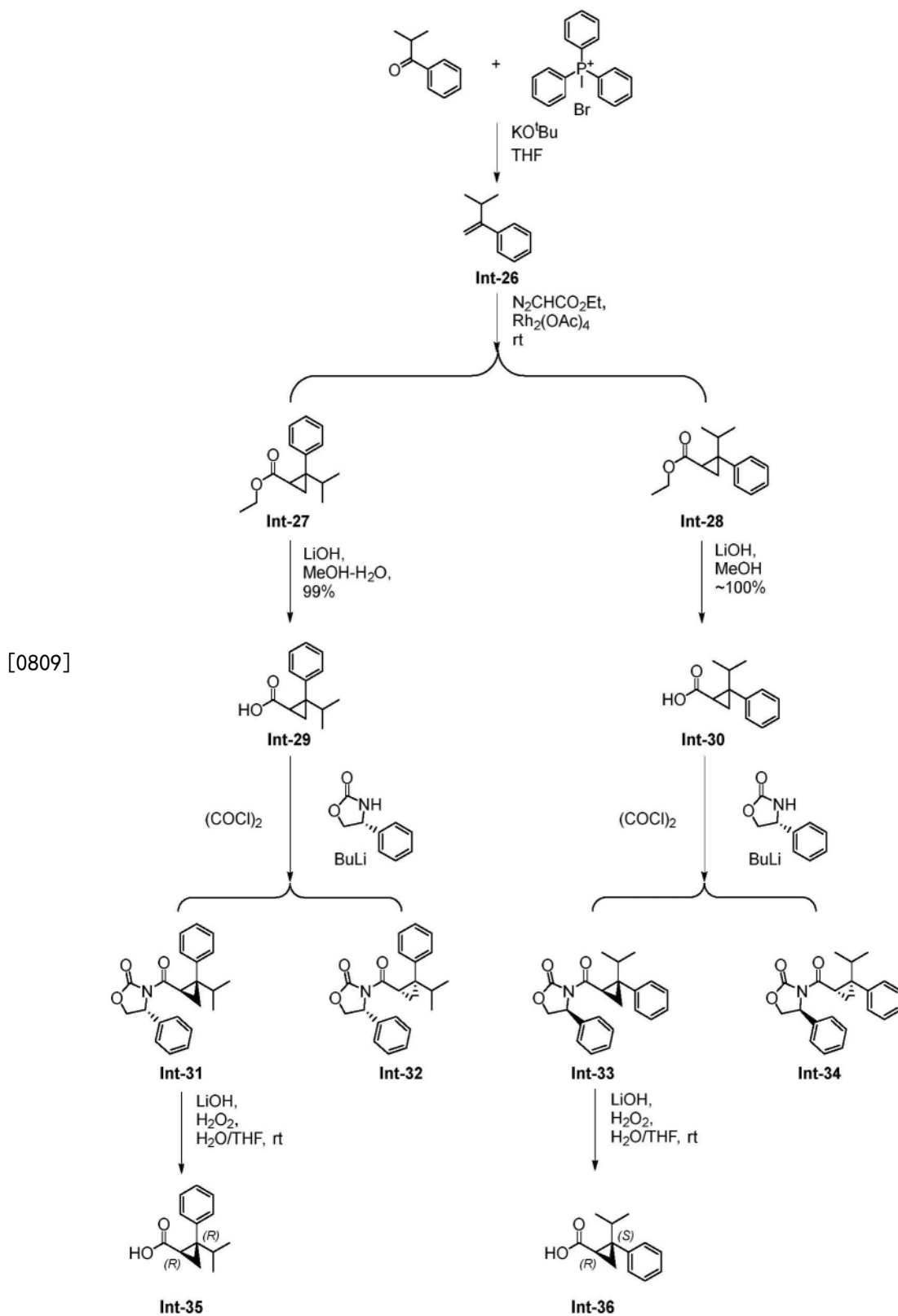
[0804] 向(S)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-20) (1.7g, 5.3mmol, 1当量)在THF (20mL)和水(8mL)中的溶液中加入LiOH(426mg, 18.5mmol, 3.5当量)和17% H_2O_2 水溶液(2.33mL, 18.52mmol, 3.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。残余物用水(20mL)稀释,随后添加1N HCl(20mL)。然后用EtOAc萃取水层。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后,粗品通过硅胶柱色谱法纯化(0-40%EtOAc/己烷),得到呈无色油状物的所需酸(Int-24) (770mg, 83%)。

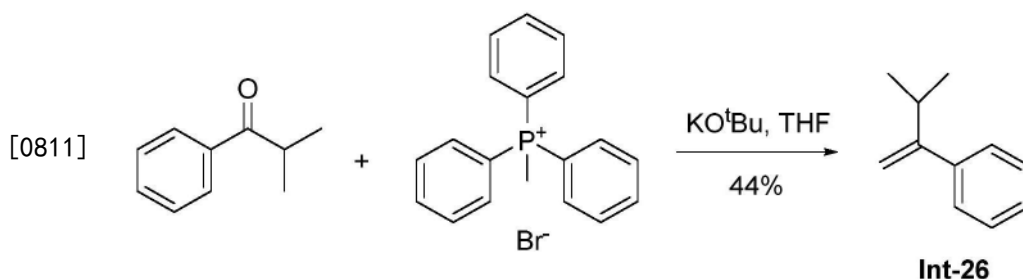
[0805] (1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-25)的合成



[0807] 向(S)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-21) (1.7g, 5.3mmol, 1当量)在THF (25mL)和水(10mL)中的溶液中加入LiOH(476mg, 20.7mmol, 3.9当量)和17% H_2O_2 水溶液(2.6mL, 20.7mmol, 3.9当量)。将所得混合物在室温下搅拌80min,并且TLC和LC-MS显示反应完成。用水(20mL)稀释残余物,随后添加1N HCl(23mL)。然后用EtOAc萃取水层。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩后,粗品通过硅胶柱色谱法纯化(0-40%EtOAc/己烷),得到呈无色油状物的所需酸(Int-25) (560mg, 60%)。

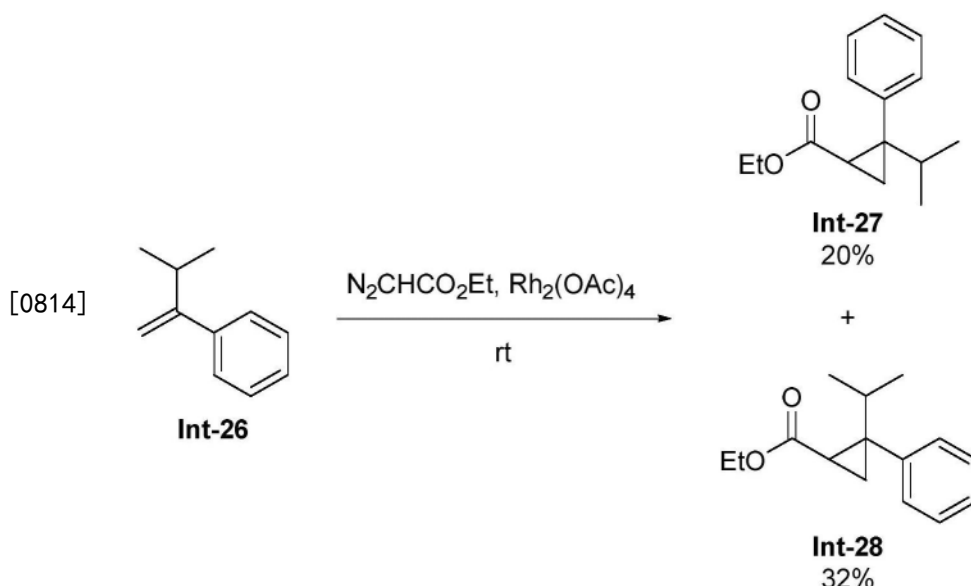
[0808] (1R,2R)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-35)和(1R,2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-36)的合成





[0812] 向16g (44.7mmol) 甲基三苯基溴化磷在60mL无水THF中的-78℃溶液中加入17.9mL n-BuLi在己烷中的2.5M溶液(44.7mmol),该溶液变为棕色。在0℃下搅拌30min后,添加在30mL THF中的6.31g (42.5mmol) 3-甲基-2-苯基丁酮,并将溶液搅拌过夜。加入20mL水后,用CH₂Cl₂ (3x100 mL) 萃取溶液。有机层经MgSO₄干燥,并蒸发溶剂。粗产物通过硅胶急骤色谱法纯化(己烷作为洗脱液),得到2.7g (44%) 呈无色油状物的(3-甲基丁-1-烯-2-基) 苯(Int-26)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ=1.11 (d, J=7.2Hz, 6H), 2.87 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H)。

[0813] 2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-27)和(Int-28)的合成



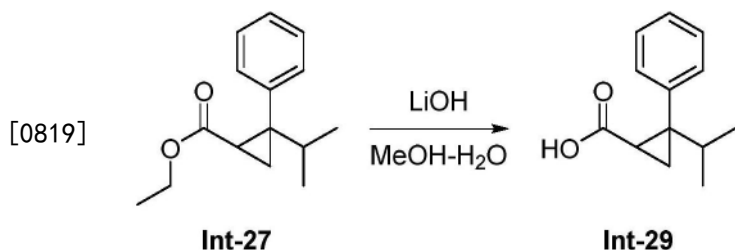
[0815] 经4h,通过另外的漏斗向(3-甲基丁-1-烯-2-基) 苯(Int-26) (6.3g, 4.3mmol, 1当量)和乙酸铑(II)二聚体(120mg)在无水DCM(100mL)中的溶液中加入重氮乙酸乙酯(在甲苯中15%) (37mL, 4.3mmol, 1当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应混合物。获得外消旋反式和顺式异构体的混合物,并通过硅胶柱色谱法(洗脱液EtOAc/己烷0-10%)进行分离。纯化后,获得2.03g顺式-异构体(Int-27) (20%) 和3.2g反式-异构体(Int-28) (32%)。

[0816] 顺式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-27): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.28-7.17 (m, 5H), 3.89 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.91 (dd, J=6.8, 4.8Hz, 1H), 1.63 (t, J=4.8Hz, 1H), 1.17 (m, 1H), 1.15 (t, J=4.4Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.99 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.86 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0817] 反式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-28): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.31-7.25 (m, 5H), 4.24 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.44 (t, J=4.0Hz, 1H), 1.35

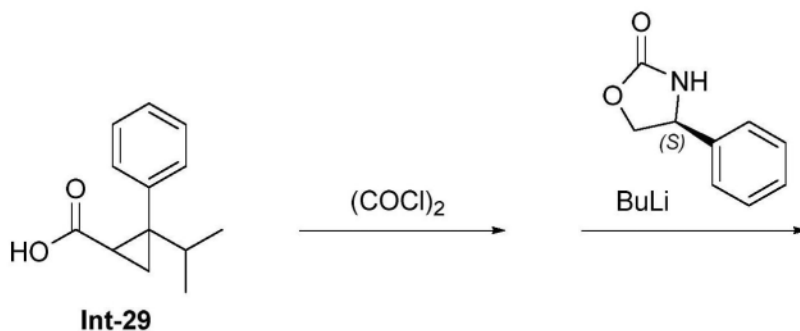
(t, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (t, J=4.0Hz, 3H), 0.91 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.81 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0818] 顺式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸 (Int-29) 的合成

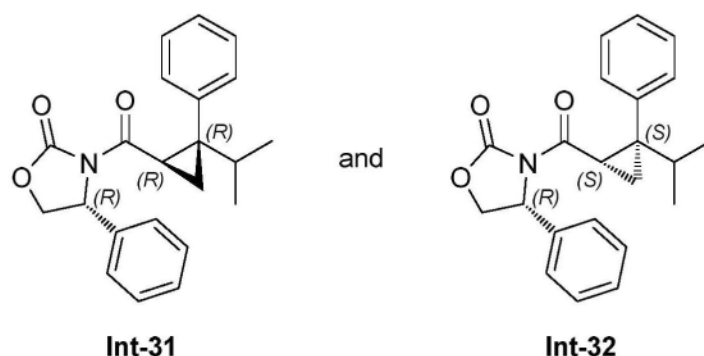


[0820] 向顺式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯 (Int-27) (2.0g, 8.6mmol, 1当量) 在 MeOH (25mL) - 水 (5mL) 中的溶液中加入 LiOH (1.03g, 43.0mmol, 5当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后在 50℃ 下搅拌 3h。TLC 和 LC-MS 显示起始材料已经耗尽。冷却至室温后, 小心蒸发 MeOH。用水 (40mL) 稀释残余物, 随后添加 1N HCl (50mL)。然后用 EtOAc (100mL X 4) 萃取水层。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并浓缩后, 获得呈白色固体的产物 (1.74g, 99%g), 其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.31-7.17 (m, 5H), 1.88 (t, J=4.0Hz, 1H), 1.60 (t, J=4.8Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 0.99 (t, J=6.8Hz, 1H), 0.86 (t, J=6.8Hz, 1H)。

[0821] (R)-3-((1R,2R)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (Int-31) 和 (R)-3-((1S,2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (Int-32) 的合成



[0822]



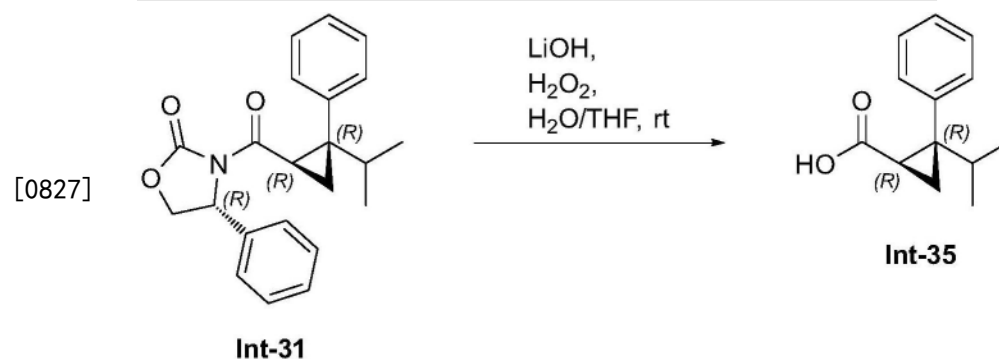
[0823] 将 1.74g 顺式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸 (Int-29) (8.5mmol, 1当量) 溶解于无水 DCM (20mL) 中。用冰水浴将反应混合物冷却至 0℃。然后添加 5 滴无水 DMF, 随后添加 (COCl)₂ (1.68mL, 19.6mmol, 2.3当量)。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 15min, 然后在室温下搅拌 2h。然后蒸发溶剂, 然后添加无水 DCM (20mL) 并蒸发。经 10min, 向 N₂ 下的 (R)-4-苯基噁唑

烷-2-酮(1.39g, 8.5mmol, 1当量)在无水THF(40mL)中的-78℃溶液中逐滴加入n-BuLi(在己烷中2.5M, 3.4mL, 8.5mmol, 1当量)。在-78℃下搅拌30min后, 经15min通过注射器添加以上制备的酰氯的THF溶液(10mL THF)。然后将所得混合物从-78℃至室温搅拌过夜。通过加水(20mL)猝灭反应, 随后用EtOAc(50mL X 3)萃取。合并的有机层经无水MgSO₄干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱液EtOAc/己烷0-20%)。

[0824] (R)-3-((1R, 2R)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-31): 白色固体, 1.3g (44%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.36-7.14(m, 10H), 5.22(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 4.68(t, J=8.8Hz, 1H), 4.27(dd, J=8.8, 4.0Hz, 1H), 3.29(dd, J=7.2, 5.2Hz, 1H), 1.79(t, J=4.8Hz, 1H), 1.55(m, 1H), 1.19(t, J=4.0Hz, 1H), 1.04(d, J=6.8Hz, 3H), 0.88(d, J=6.8Hz, 3H); LC-MS: 350.2(M+H)⁺。

[0825] (R)-3-((1S, 2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-32): 白色固体, 1.43g (48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.36-7.26(m, 5H), 6.86-6.34(m, 5H), 5.30(dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 4.68(t, J=8.8Hz, 1H), 4.37(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 3.32(dd, J=7.6, 5.6Hz, 1H), 1.77(t, J=4.8Hz, 1H), 1.49(m, 1H), 1.23(t, J=4.0Hz, 1H), 1.01(d, J=6.8Hz, 3H), 0.85(d, J=6.8Hz, 3H); LC-MS: 350.2(M+H)⁺。

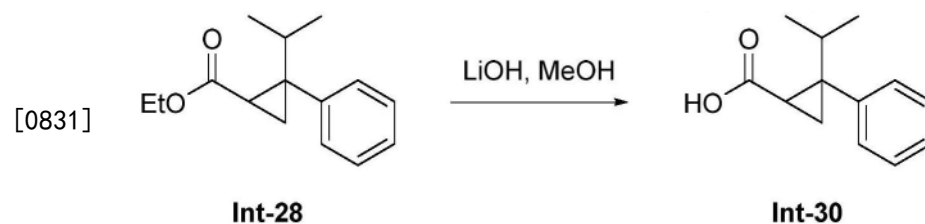
[0826] (1R, 2R)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-35)的合成



[0828] 向(R)-3-((1R, 2R)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-31)(880mg, 2.51mmol, 1当量)在THF(10mL)-水(4mL)中的溶液中加入17% H₂O₂水溶液(1.18mL, 10.3mmol, 4.1当量)和LiOH(154mg, 3.77mmol, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜(TLC和LC-MS显示起始材料已经耗尽)。用水(20mL)稀释残余物, 随后添加1N NaOH(5mL)。用EtOAc(80mL X 3)萃取水层, 然后用1N HCl(13mL)处理。然后用EtOAc(70mL X 3)萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩后, 获得呈白色固体的产物(Int-35)(450mg, 88%), 其不经进一步纯化用于下一步。

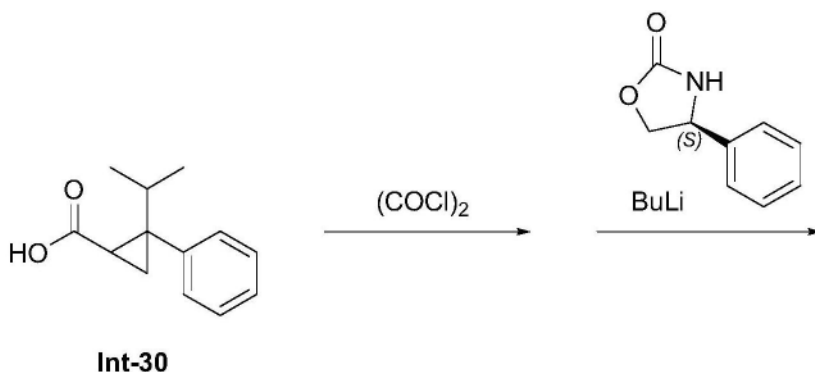
[0829] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.31-7.17(m, 5H), 1.88(t, J=4.0Hz, 1H), 1.60(t, J=4.8Hz, 1H), 1.30-1.22(m, 2H), 0.99(t, J=6.8Hz, 1H), 0.86(t, J=6.8Hz, 1H)。

[0830] 反式-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-30)的合成

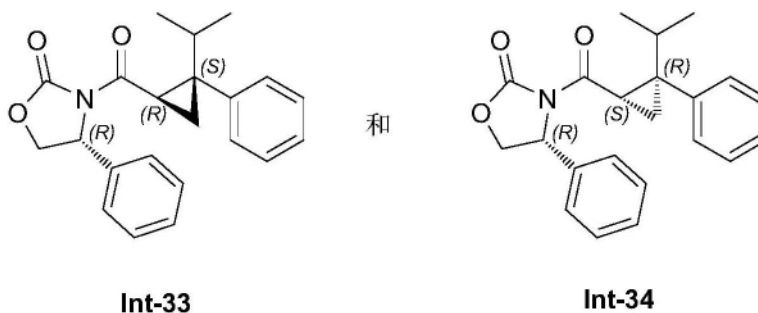


[0832] 向反式-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸乙酯(Int-28) (3.2g, 13.8mmol, 1当量) 在MeOH(30mL) -水(6mL) 中的溶液中加入LiOH(820mg, 34.4mmol, 2.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料已经耗尽。冷却至室温后, 小心蒸发MeOH。用水(40mL) 稀释残余物, 随后添加1N HCl(40mL)。然后用EtOAc(100mL X 3) 萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩后, 获得呈白色固体的产物(Int-30) (2.8g, 99%g), 其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.41-7.21(m, 5H), 2.17-2.00(m, 2H), 1.49(t, J=4.4Hz, 1H), 1.43(t, J=4.4Hz, 1H), 0.93(d, J=6.8Hz, 3H), 0.87(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0833] (R)-3-((1R,2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-33)的合成



[0834]

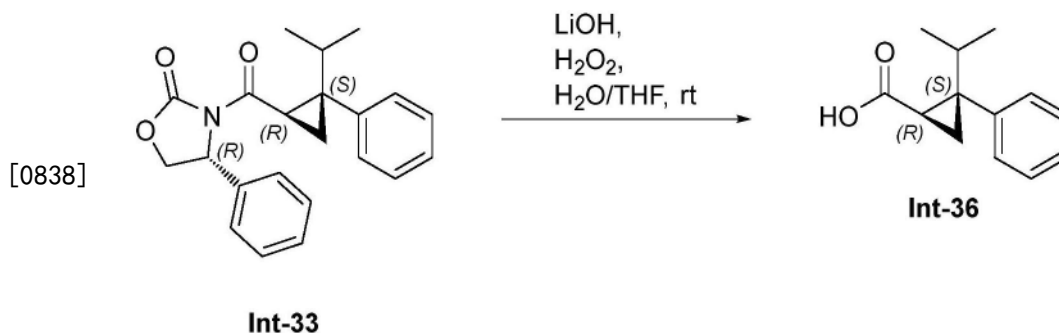


[0835] 将2.8g来自以上步骤的粗酸(Int-30) (13.7mmol, 1当量) 溶解于无水DCM(30mL) 中。用冰水浴将反应混合物冷却至0℃。然后添加5滴无水DMF, 随后添加(COCl)₂ (2.7mL, 31.4mmol, 2.3当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min, 然后在室温下搅拌2h。然后蒸发溶剂, 然后添加无水DCM(20ml) 并蒸发。

[0836] 经10min, 向N₂下的(R)-4-苯基噁唑烷-2-酮(2.37g, 14.5mmol, 1.06当量) 在无水THF(55ml) 中的-78℃溶液中逐滴加入n-BuLi(在己烷中的2.5M, 5.5mL, 13.4mmol)。在-78℃下搅拌30min后, 经15min通过注射器添加以上制备的酰氯的THF溶液(10mL THF)。然后将所得混合物从-78℃至室温搅拌过夜。通过加水(20mL) 猝灭反应, 随后用EtOAc(50mL X 3) 萃取。合并的有机层经无水MgSO₄干燥。过滤并浓缩后, 粗品通过硅胶柱色谱法纯化(Int-33) (洗脱液EtOAc/己烷0-20%, 极性较低的产物)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.49-7.24(m, 10H), 5.56(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 4.77(t, J=8.8Hz, 1H), 4.34(dd, J=8.8, 4.4Hz, 1H), 3.34(dd, J=7.2, 5.6Hz, 1H), 1.90(m, 1H), 1.63(dd, J=5.6, 4.0Hz, 1H), 1.36(dd, J=7.6,

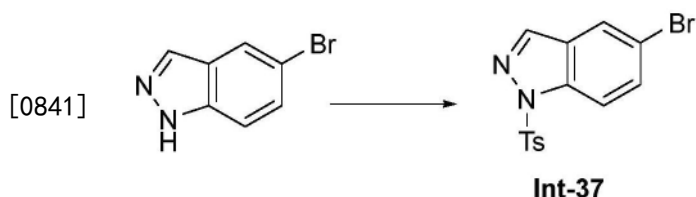
4.0Hz, 1H), 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.79 (d, J=6.8Hz, 3H); LC-MS: 350.2 (M+H)⁺。

[0837] (1R,2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-36)的合成



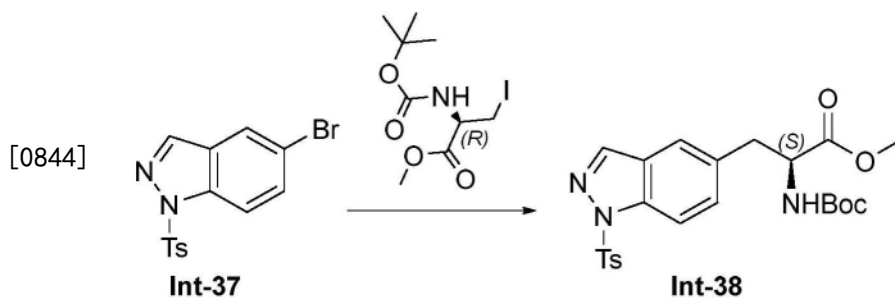
[0839] 向(R)-3-((1R,2S)-2-异丙基-2-苯基环丙烷-1-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(Int-33) (880mg, 2.51mmol, 1当量) 在THF (10mL) - 水 (4mL) 中的溶液中加入17% H₂O₂水溶液 (1.18mL, 10.3mmol, 4.1当量) 和LiOH (154mg, 3.77mmol, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜 (TLC和LC-MS显示起始材料已经耗尽)。用水 (20mL) 稀释残余物, 随后添加1N NaOH (5mL)。用EtOAc (80mL X 3) 萃取水层, 然后用1N HCl (13mL) 处理。然后用EtOAc (70mL X 3) 萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩后, 获得呈白色固体的产物 (Int-36) (390mg, 76%), 其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.41-7.21 (m, 5H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.49 (t, J=4.4Hz, 1H), 1.43 (t, J=4.4Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0840] 5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑(Int-37)的合成。



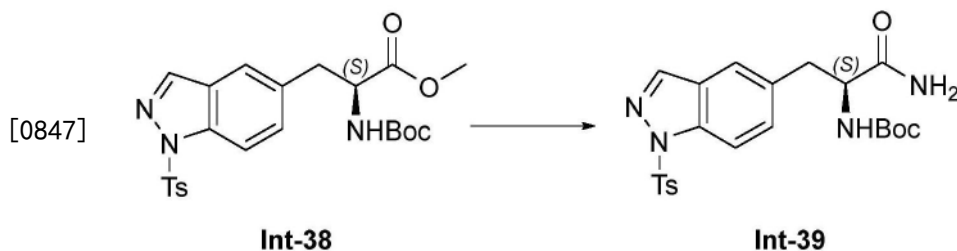
[0842] 向5-溴-1H-吡唑 (10g, 50.8mmol, Combi-blocks目录号PY-7893, 批号B16473) 和DMF (50mL) 的溶液中加入甲苯磺酰氯 (13.5g, 71.1mmol), 随后加入氢化钠 (2.03g, 50.8mmol), 并在50℃下搅拌过夜。反应完成后, 将混合物倒入冰水浴中, 并搅拌30分钟。乳白色水性悬浮液用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层先后用饱和氯化铵和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。粗物质通过硅胶纯化, 并用100% DCM洗脱, 得到17.24g (97%) 呈乳白色亮片的标题化合物 (Int-37)。¹H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ=8.14-8.09 (m, 2H), 7.88-7.83 (m, 3H), 7.65 (dd, J=1.8, 8.8Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

[0843] (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯(Int-38)的合成。



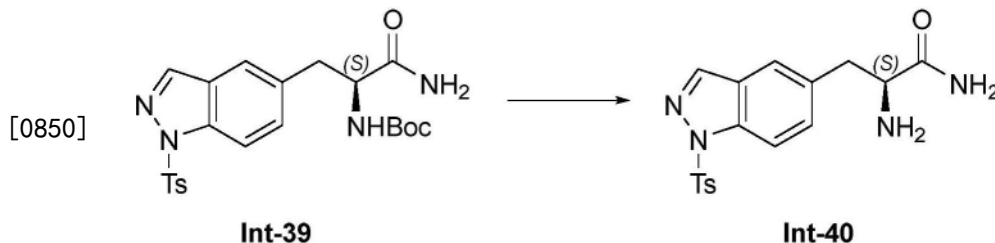
[0845] 在氩气气氛下,将锌粉(14.4g,4.26mmol)悬浮在无水DMF(90mL)中,并缓慢添加三甲基甲硅烷基氯(4.59mL,36.2mmol),并搅拌30分钟。溶液在30分钟内从无色沉淀物变为黄橙色。使具有沉淀物的混合物沉降,并在氩气气氛下用注射器除去溶液。用DMF洗涤现已活化的锌粉,直到在溶液中未观察到黄棕色。然后向活化锌中缓慢加入溶解于DMF(90mL)中的(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(Combiblocks,0R-1812,批号18260,17g,51.7mmol)。该反应是放热的,因此将烧瓶在冰水浴中间歇冷却。添加完成后,将反应在室温下搅拌40分钟。然后将该反应的上清液加入到Int-37(18.1g,51.7mmol)在DMF(90mL)和第2代Xphos预催化剂(CAS#1310584-14-5,1.22g,1.55mmol)中的混合物中。将反应在50℃下搅拌过夜。将反应冷却至环境温度,随后添加乙酸乙酯(2L)。有机层用水(2L)、饱和NH₄Cl水溶液(300mL)、盐水(300mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物(30g,焦糖琥珀色残余物)。粗品在硅胶上纯化,洗脱液为己烷-EtOAc,得到标题产物Int-38(6.6g)。LCMS(+ESI) M+H⁺=474.5。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ=8.27(s,1H),8.10(d,J=8.6Hz,1H),7.81(br d,J=8.3Hz,2H),7.61(s,1H),7.50(br d,J=8.6Hz,1H),7.31(br d,J=8.2Hz,2H),4.40(dd,J=5.3,9.4Hz,1H),3.68(s,3H),3.25(dd,J=5.2,13.8Hz,1H),2.99(br dd,J=9.6,13.8Hz,1H),2.34(s,3H),1.32-1.22(m,9H)。

[0846] (S)-(1-氨基-1-氧代-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-39)的合成。



[0848] 在0℃下,向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯(Int-38)(6.6g,13.9mmol)在无水甲醇(1.5mL)中的溶液中加入在甲醇中的7N氨(135mL),并将其搅拌整个周末。减压蒸发溶剂,并使用5%甲醇/DCM作为梯度,通过急骤色谱法纯化粗物质,得到4.32g标题化合物(Int-39)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ=8.27(s,1H),8.09(br d,J=8.6Hz,1H),7.81(br d,J=8.2Hz,2H),7.63(s,1H),7.54(d,J=8.6Hz,1H),7.30(d,J=8.2Hz,2H),4.33(br dd,J=5.2,9.4Hz,1H),3.25(br dd,J=5.2,13.8Hz,1H),2.91(br dd,J=9.6,13.8Hz,1H),2.34(s,3H),1.23(s,9H)。

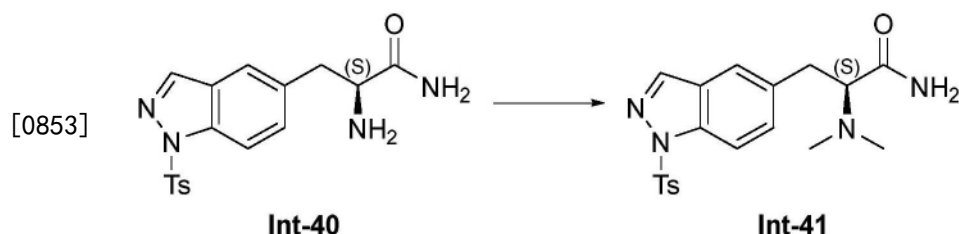
[0849] (S)-2-氨基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺(Int-40)的合成



[0851] 向(S)-(1-氨基-1-氧代-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-39)(4.32g,9.42mmol)中加入甲酸(14.2mL,377mmol),并在50℃下搅拌,直到观察不到起始材料。减压蒸发溶剂,并将残余物的pH调节至9至10之间。将水层用乙酸乙酯萃

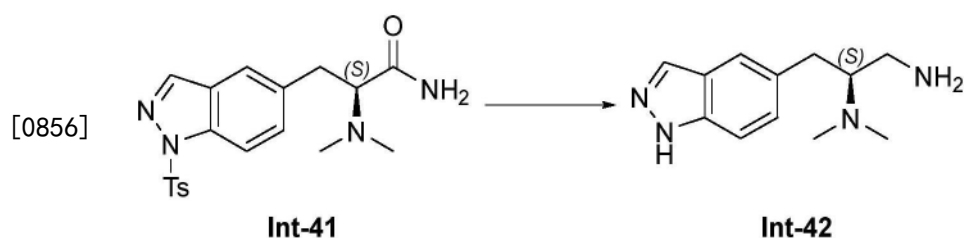
取,用水洗涤,然后用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发,得到2.76g标题化合物(Int-40)。LCMS(+ESI) $M+H^+$ = 359.4。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ = 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 8.7Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.31 (br s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 3.35 (br d, J = 5.0Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 5.0, 13.5Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 8.3, 13.5Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.64 (br s, 2H)。

[0852] (S)-2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺(Int-41)的合成。



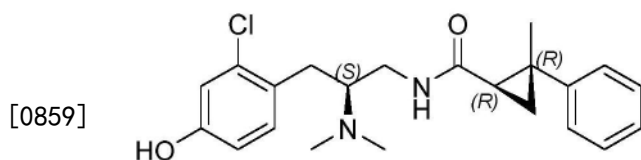
[0854] 在0℃下,向(S)-2-氨基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺(Int-40) (2.76g, 7.70mmol) 和甲醇(27.6mL)的溶液中加入甲醛(37%, 1.15mL, 15.4mmol)和三甲胺硼烷(2.25g, 30.8mmol),并在室温下搅拌过夜。反应完成后,在冷却下缓慢添加在甲醇中的1.25M HCl,并搅拌15分钟。减压蒸发溶剂,并将残余物重新溶解在甲醇中(该步骤重复三次)。向获得的粗品中加入饱和碳酸氢钠溶液并搅拌,将pH调节至9,并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。使用10%甲醇/DCM作为梯度,通过急骤色谱法纯化粗物质,得到2g标题化合物(Int-41)。LCMS(+ESI) $M+H^+$ = 387.4。 ^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ = 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 1.3, 8.6Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 8.8, 13.4Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 5.7, 13.5Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。

[0855] (S)-3-(1H-吡唑-5-基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺(Int-42)的合成。



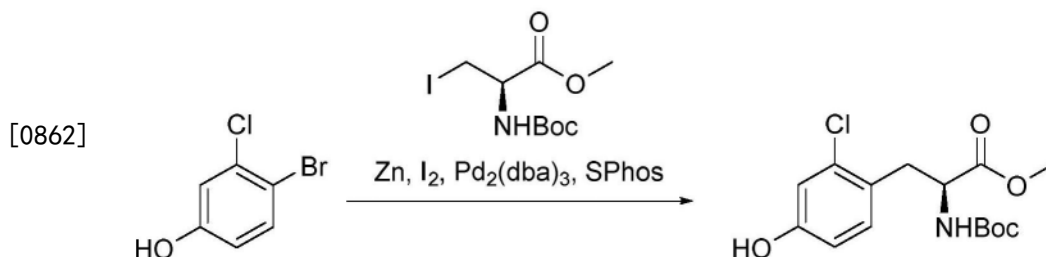
[0857] 在0℃下,向(S)-2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酰胺(Int-41) (1.94g, 5.02mmol) 和THF(77.6mL)的溶液中加入LAH(1M, 25.1mL, 25.1mmol),并升温至室温,然后在68℃下搅拌过夜。反应完成后,将混合物冷却至0℃,并加水(25mL)、15%NaOH溶液(25mL)和水(75mL),并升温至室温,然后在室温下搅拌一个半小时。过滤固体,用更多的THF洗涤滤饼,并减压蒸发溶剂。使用10%甲醇/DCM作为梯度,使用氨基柱通过急骤色谱法纯化粗物质,获得870mg标题化合物(Int-42)和310mg (26%) (S)-2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙酰胺,根据 ^1H NMR,纯度约为70%。LCMS(+ESI) $M+H^+$ = 219.4。 ^1H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ = 7.95 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 4.2, 13.2Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 9.9, 13.4Hz, 1H), 2.37 (s, 6H)。

[0858] 实施例B1

**B-1**

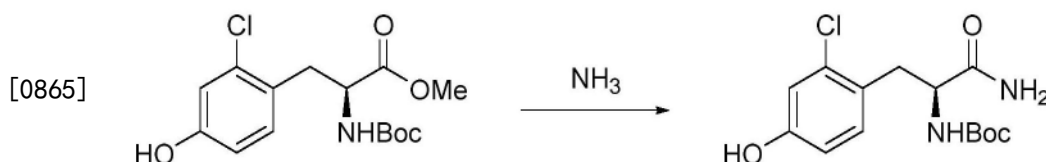
[0860] (1R,2R)-N-((S)-3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-1)的合成

[0861] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯的合成



[0863] 向氮气下的锌粉(2g,31mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(250mg)。5min后,经10min缓慢添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(4.0g,12mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。然后添加另外的碘(250mg)。将混合物在室温下搅拌30min。向锌试剂混合物中加入4-溴-3-氯苯酚(2.0g,10mmol)、Pd₂(dba)₃(230mg,0.25mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(Sphos,210mg,0.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的悬浮液。将反应混合物在40℃下加热并搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用水猝灭,用EtOAc稀释并通过Celite过滤。用EtOAc洗涤滤饼,并将滤液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-50%EtOAc/己烷),得到呈棕色泡沫的所需产物(2.7g,83%)。LC-MS:352.1[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)(旋转异构体)δ7.04(d,1H,J=8.3Hz),6.86(s,1H),6.65(d,1H,J=7.5Hz),5.96(br s,0.2H),5.41(s,0.7H),5.07(d,0.8H,J=8.2Hz),4.83(br s,0.2H),4.56(m,1H),3.73(s,3H),3.21(dd,1H,J=14.0,6.0Hz),3.02(dd,0.8H,J=13.6,7.6Hz),2.80(m,0.2H),1.39和1.33(s,9H)。

[0864] 步骤2: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯的合成:



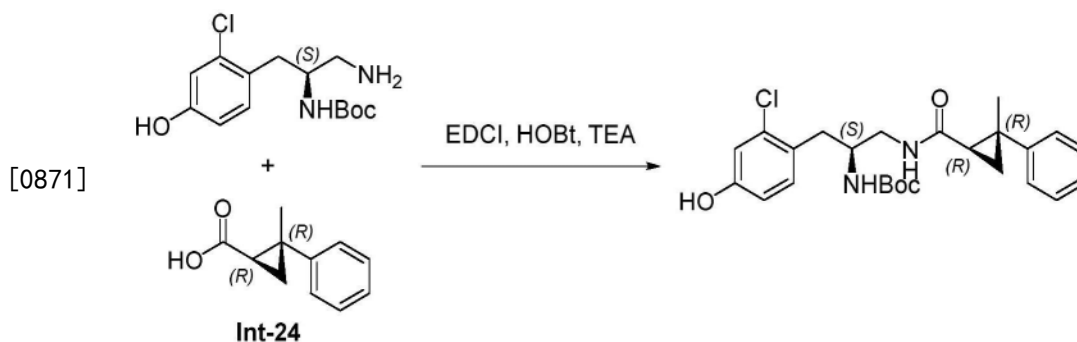
[0866] 在微波管中装入(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯(2.6g)和甲醇中的7M氨(20mL)。将反应在微波辐射下于100℃加热20h。LC-MS指示反应完成。将反应浓缩至干,得到呈浅黄色固体的所需产物(2.6g)。LC-MS:337.1[M+Na]⁺。

[0867] 步骤3: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯的合成:



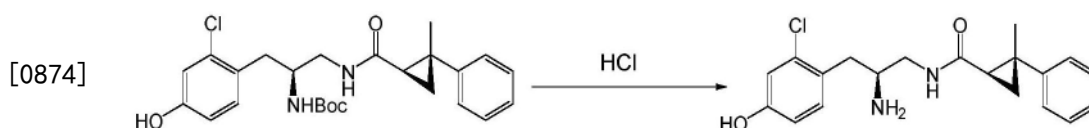
[0869] 向氮气下的(S)-1-(2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 6.4mmol)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液中加入硼烷-DMS复合物(6.4mL, 64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在60℃下搅拌1h。冷却后,将反应用甲醇(20mL)小心地猝灭,然后在70℃下加热1h。将混合物浓缩并通过硅胶柱纯化(0-20%MeOH/ CH_2Cl_2 , 含5%氨),以回收一些起始材料(520mg),并得到呈白色固体的所需产物(500mg, 26%)。LC-MS: 301.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.76(s, 1H), 6.70-6.55(m, 2H), 3.53(m, 1H), 2.78(dd, 1H, $J=13.8, 5.2\text{Hz}$), 1.31和1.18(s, 9H)。

[0870] 步骤4: ((S)-1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:



[0872] 向(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24)(240mg, 1.36mmol)和羟基苯并三唑(180mg, 1.3mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(400mg, 2mmol),随后加入三乙胺(0.38mL, 2.73mmol)。将混合物在氮气下于室温搅拌3h,然后缓慢添加至冰冷冷却的(S)-1-(2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.33mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。将混合物用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-80%EtOAc/己烷),得到白色固体(420mg, 69%)。LC-MS: 481.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.46(br s, 1H), 7.35-7.15(m, 5H), 7.06(br d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.89(s, 1H), 6.68(m, 1H), 6.46(br s, 1H), 5.10和4.95(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.99(m, 1H), 3.50-3.30(m, 2H), 2.87(m, 2H), 1.73(t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.55-1.25(m, 14H)。

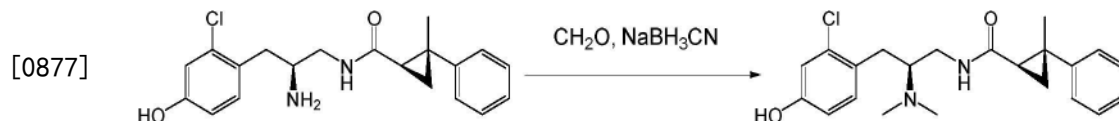
[0873] 步骤5: (1R,2R)-N-((S)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺的合成:



[0875] 向((S)-1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(420mg)和苯酚(400mg)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的搅拌溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液(2.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌8h,然后

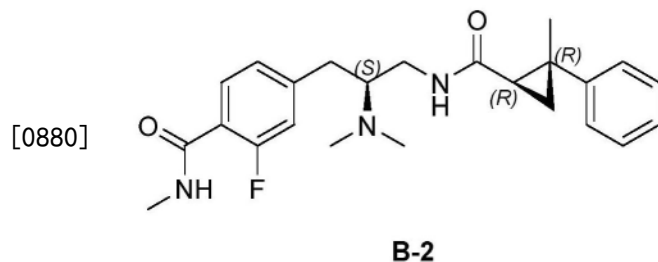
真空浓缩。残余物不经纯化用于下一步反应。

[0876] 步骤6: (1R,2R)-N-((S)-3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-1)的合成



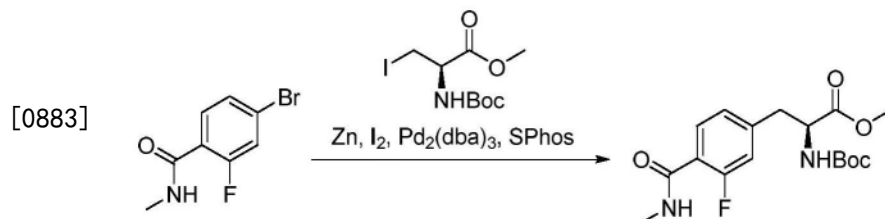
[0878] 将来自以上的粗(1R,2R)-N-((S)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺溶解于乙腈(20mL)和水(2mL)中,并在0℃下冷却。添加甲醛的37%水溶液(0.40mL),随后添加氰基硼氢化钠(200mg)。10min后,添加乙酸(0.30mL),并将反应混合物在0℃下搅拌3h。反应溶液用Na₂CO₃水溶液调节至pH 10-11,并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-5% MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色泡沫的所需产物(325mg,2步产率为92%)。LC-MS:387.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.68(s,1H),7.95(m,1H),7.35-7.24(m,4H),7.18(m,1H),7.12(d,1H,J=8.4Hz),6.77(s,1H),6.67(d,1H,J=8.4Hz),3.17(m,1H),3.06(m,1H),2.85-2.75(m,2H),2.45(m,1H),2.27(s,6H),1.92(t,1H,J=7.2Hz),1.36(s,3H),1.25-1.15(m,2H)。

[0879] 实施例B2



[0881] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-2)的合成:

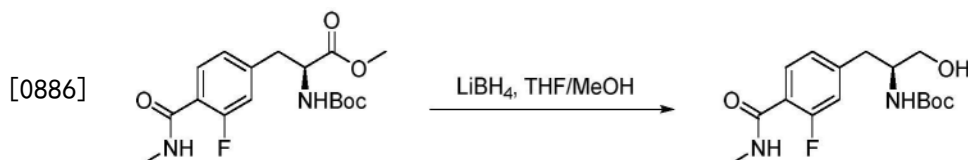
[0882] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)丙酸甲酯的合成



[0884] 向氮气下的锌粉(2.5g,38.5mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(200mg)。5min后,经10min缓慢添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(5.0g,15.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min。向锌试剂混合物中加入4-溴-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(2.8g,12mmol)、Pd₂(dba)₃(280mg,0.3mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(Sphos,250mg,0.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的悬浮液。将反应混合物在50℃下加热并搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用水猝灭,用EtOAc稀释并通过Celite过滤。用EtOAc洗涤滤饼,并将滤液用盐水洗涤,经无

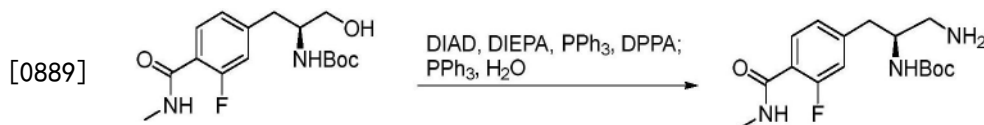
水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-80%EtOAc/己烷),得到呈米色固体的所需产物(4.0g,94%)。LC-MS:377.1[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.04(t,1H,J=8.1Hz),7.02(d,1H,J=8.0Hz),6.91(d,1H,J=12.8Hz),6.70(m,1H),5.02(d,1H,J=8.0Hz),4.60(m,1H),3.73(s,3H),3.18(dd,1H,J=13.8,5.4Hz),3.07(m,1H),3.03(d,3H,J=4.6Hz),1.43(s,9H)。

[0885] 步骤2: (S) - (1 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3 - 羟基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



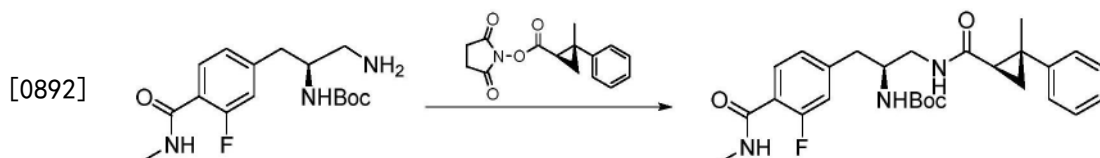
[0887] 向(S) - 2 - ((叔丁氧羰基) 氨基) - 3 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙酸甲酯(4.0g,11.3mmol)在THF(80mL)中的搅拌溶液中加入硼氢化锂(435mg,20mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并缓慢添加甲醇(4mL)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌2h。LC-MS指示反应完成。将反应小心地用甲醇(10mL)猝灭,并用2N HCl水溶液中和。减压除去挥发物,并用EtOAc萃取残余物。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈米色固体的所需产物(3.8g,100%)。LC-MS:349.2[M+Na]⁺

[0888] 步骤3: (S) - (1 - 氨基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0890] 向氮气下的(S) - (1 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3 - 羟基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(650mg,2.0mmol)和三苯基膦(630mg,2.4mmol)在无水THF(20mL)中的0℃搅拌溶液中加入二异丙基乙胺(0.35mL,2.0mmol),随后缓慢添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.47mL,2.4mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌5h。经20min缓慢添加第二批三苯基膦(685mg,2.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后加水(0.36mL,20mmol)。将反应混合物在50℃下加热18h,然后浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂,含5%氨),得到呈白色固体的所需产物(270mg,42%)。LC-MS:326.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.03(t,1H,J=8.2Hz),7.09(d,1H,J=8.0Hz),6.98(d,1H,J=12.4Hz),6.72(br s,1H),4.72(br s,1H),3.79(br s,1H),3.03(d,3H,J=4.5Hz),2.95-2.70(m,3H),2.65(dd,1H,J=13.0,6.5Hz),1.40(s,9H)。

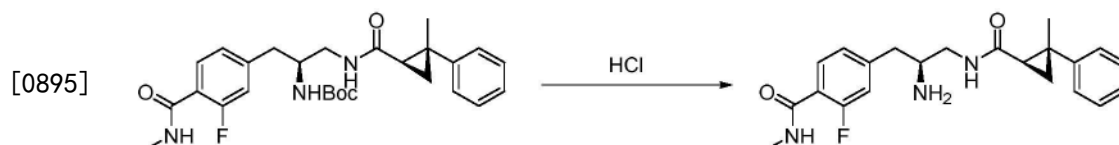
[0891] 步骤4: ((S) - 1 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3 - ((1R,2R) - 2 - 甲基 - 2 - 苯基环丙烷 - 1 - 甲酰胺基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯的合成



[0893] 向(S) - (1 - 氨基 - 3 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.22mmol)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入2,5 - 二氧化吡咯烷 - 1 - 基(1R,2R) -

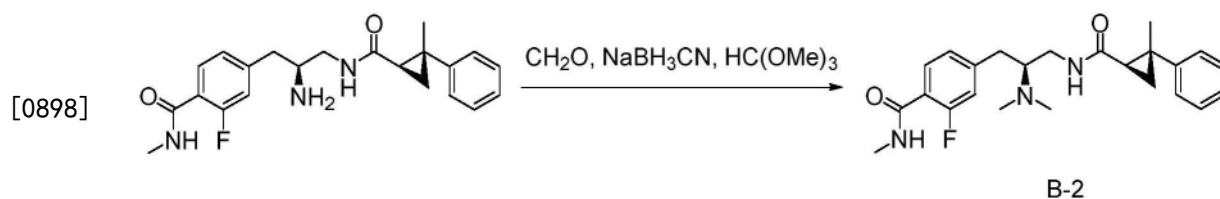
2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯 (60mg, 0.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-100% EtOAc/己烷), 得到呈白色固体的所需产物 (60mg, 57%)。LC-MS: 506.2 $[M+Na]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.35-7.15 (m, 5H), 7.11 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=13.0$ Hz), 6.71 (m, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.81 (br d, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 3.02 (d, 3H, $J=4.8$ Hz), 2.95-2.75 (m, 2H), 1.69 (dd, 1H, $J=8.2, 6.0$ Hz), 1.49 (s, 4H), 1.39 (s, 10H)。

[0894] 步骤5: 4-((S)-2-氨基-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺HCl盐的合成



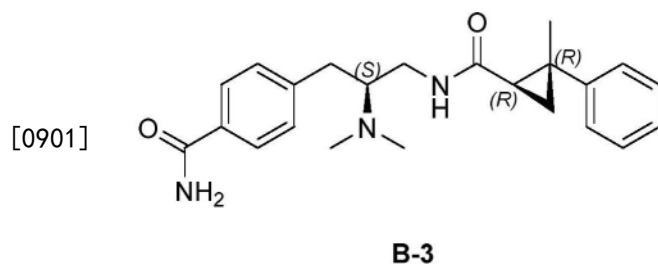
[0896] 向((S)-1-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (60mg, 0.12mmol) 和苯酚 (60mg) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的搅拌溶液中加入在1,4-二氧杂环己烷中的4N HCl溶液 (2mL)。将反应混合物搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物不经纯化用于下一步反应。

[0897] 步骤6: 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-2)的合成



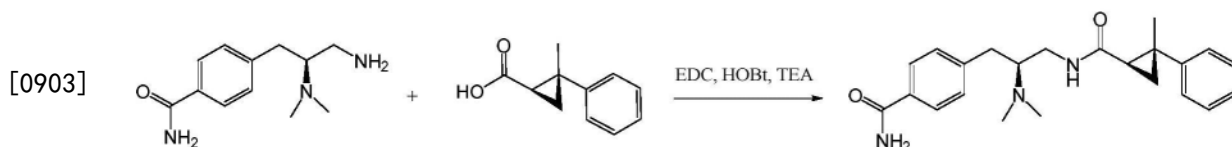
[0899] 向来自以上的粗4-((S)-2-氨基-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺在乙腈 (10mL) 和水 (1mL) 中的搅拌溶液中加入甲醛的37%水溶液 (0.046mL, 0.58mmol), 随后添加原甲酸三甲酯 (0.10mL, 0.93mmol)。15min后, 添加氰基硼氢化钠 (25mg, 0.35mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应用EtOAc稀释, 用 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , 含5%氨), 得到呈白色泡沫的所需产物 (38mg, 2步产率为74%)。LC-MS: 412.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (br s, 1H), 8.02 (br t, 1H), 7.54 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.35-7.08 (m, 7H), 3.21 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.75 (d, 3H, $J=4.2$ Hz), 2.55 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 1.92 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 1.37 (s, 3H), 1.35-1.18 (m, 2H)。

[0900] 实施例B3



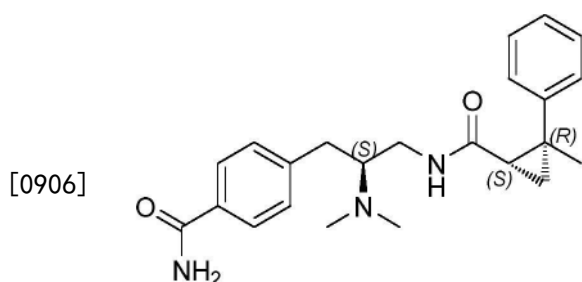
[0902] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氨基-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-3)的合成

苯甲酰胺(化合物B-3)的合成



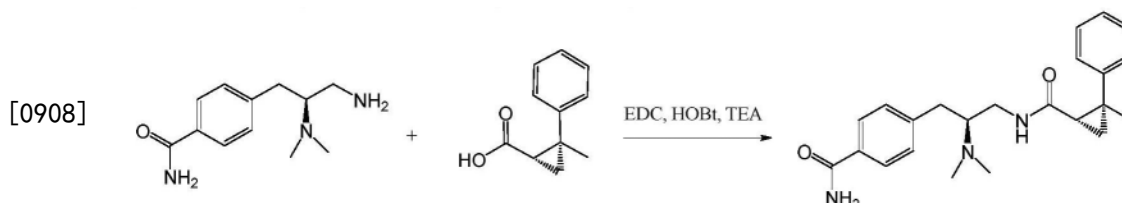
[0904] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺和(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24)作为起始材料,按照实施例B1报告的程序合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.98(t,1H,J=5.0Hz),7.90(s,1H),7.78(d,2H,J=8.0Hz),7.33-7.23(m,7H),7.18(m,1H),3.19(m,1H),3.07(m,1H),2.85-2.75(m,2H),2.26(s,6H),1.91(t,1H,J=7.2Hz),1.36(s,3H),1.28-1.18(m,2H)。

[0905] 实施例B4



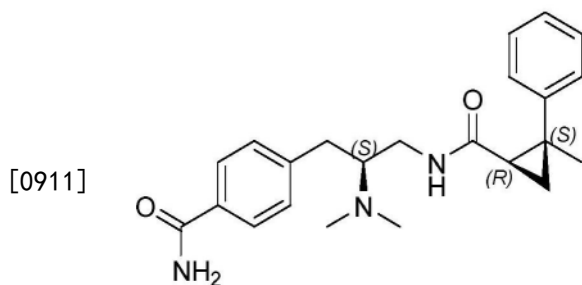
B-4

[0907] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-4)的合成

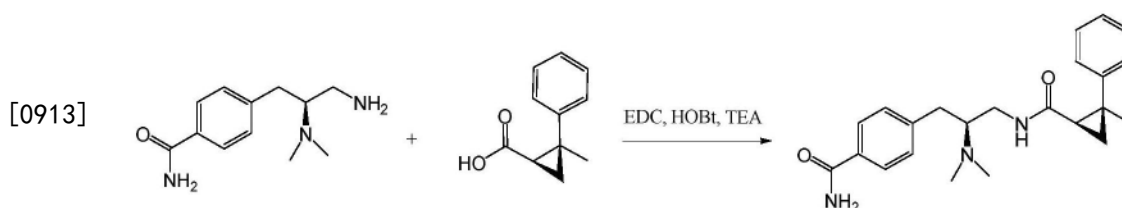


[0909] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺和(1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-23)作为起始材料,按照实施例B1报告的程序合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.89(s,1H),7.80-7.68(m,3H),7.27(s,1H),7.23-7.05(m,7H),3.00(m,1H),2.85-2.70(m,2H),2.61(m,1H),2.42(dd,1H,J=13.5,7.2Hz),2.20(s,6H),1.86(t,1H,J=6.6Hz),1.47(t,1H,J=4.5Hz),1.33(s,3H),0.94(dd,1H,J=7.6,4.0Hz)。

[0910] 实施例B5

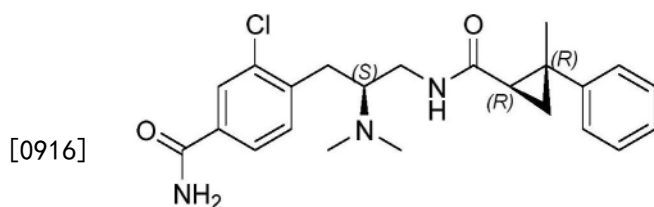
**B-5**

[0912] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-5)的合成

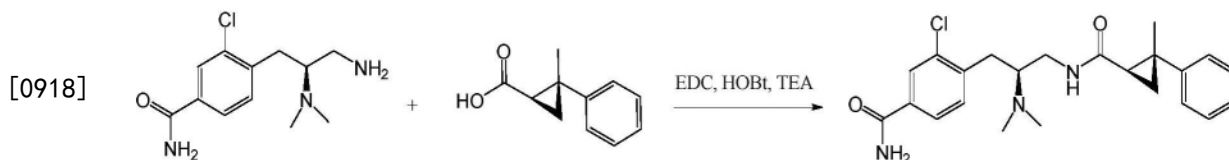


[0914] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺和(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-22)作为起始材料,按照实施例B2合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89(s, 1H), 7.82-7.70(m, 3H), 7.27(s, 1H), 7.23-7.05(m, 7H), 3.00-2.80(m, 2H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.38(dd, 1H, J=13.2, 6.6Hz), 2.21(s, 6H), 1.87(t, 1H, J=6.6Hz), 1.47(t, 1H, J=4.5Hz), 1.33(s, 3H), 0.94(dd, 1H, J=7.7, 4.0Hz)。

[0915] 实施例B6

**B-6**

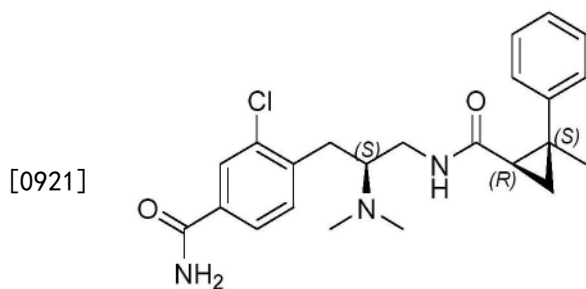
[0917] 3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-6)的合成



[0919] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯甲酰胺和(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24)作为起始材料,按照实施例B1报告的程序合成3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS: 414.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.04(s, 2H), 7.88(s, 1H), 7.75(d, 1H, J=8.0Hz), 7.47(br s, 1H), 7.44(d, 1H, J=8.0Hz), 7.35-7.15(m, 5H), 3.23(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.00-

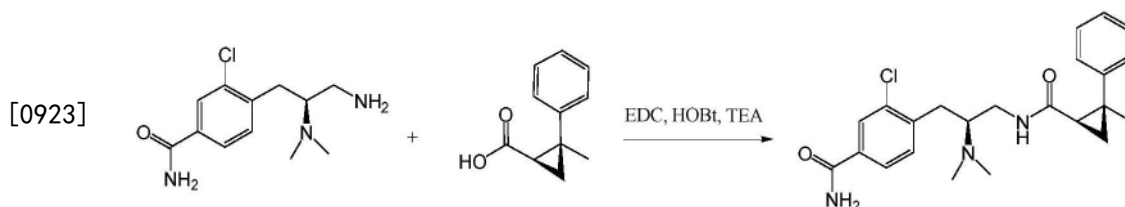
2.85(m, 2H), 2.68(m, 1H), 2.28(s, 6H), 1.90(t, 1H, J=7.2Hz), 1.36(s, 3H), 1.25-1.15(m, 2H)。

[0920] 实施例B7



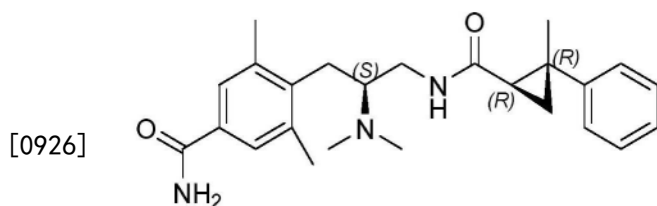
B-7

[0922] 3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-7)的合成



[0924] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯甲酰胺和(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-22)作为起始材料,按照实施例B1报告的程序合成3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS: 414.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.02(s, 1H), 7.88-7.75(m, 2H), 7.71(d, 1H, J=7.9Hz), 7.45(s, 1H), 7.34(d, 1H, J=7.9Hz), 7.20-7.03(m, 5H), 3.05-2.70(m, 4H), 2.25(s, 6H), 1.86(t, 1H, J=6.5Hz), 1.45(t, 1H, J=4.3Hz), 1.32(s, 3H), 0.94(m, 1H)。

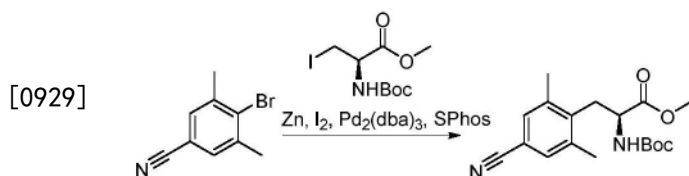
[0925] 实施例B8



B-8

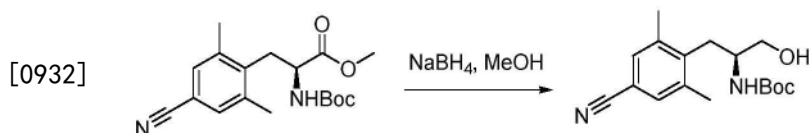
[0927] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-3,5-二甲苯甲酰胺(化合物B-8)的合成

[0928] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯的合成



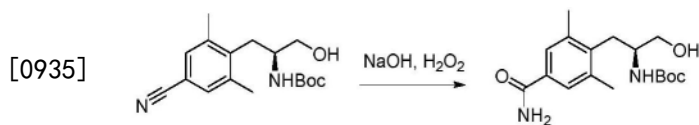
[0930] 向氮气下的锌粉(2.1g, 32.3mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(170mg)。5min后,经10min缓慢添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(4.2g, 12.8mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液。将混合物在室温下搅拌30min。向锌试剂混合物中加入4-溴-3,5-二甲基苄腈(2.5g, 12mmol)、Pd₂(dba)₃(205mg, 0.22mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(Sphos, 210mg, 0.51mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的悬浮液。将反应混合物在50℃下加热并搅拌过夜。冷却后,将反应混合物用水猝灭,用EtOAc稀释并通过Celite过滤。用EtOAc洗涤滤饼,并将滤液用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-20% EtOAc/CH₂Cl₂),得到呈白色固体的所需产物(2.0g, 50%)。LC-MS: 355.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 2H), 5.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.56 (q, 1H, J=8.0Hz), 3.67 (s, 3H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 1.35 (s, 9H)。

[0931] 步骤2: (S)-1-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



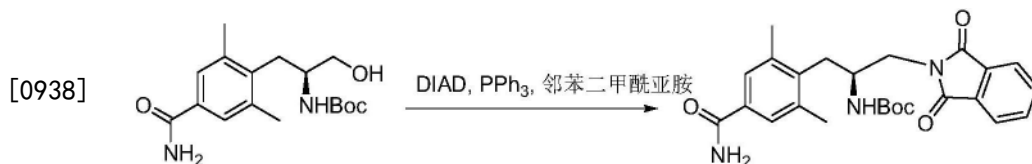
[0933] 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯(2.0g, 6.0mmol)在乙醇(50mL)中的搅拌溶液中加入硼氢化钠(0.8g, 21mmol)。将反应混合物在50℃下加热3h,并且LC-MS指示反应完成。用2N HCl水溶液小心猝灭反应,并调节至pH 5-6。减压除去挥发物,并用EtOAc萃取残余物。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈白色固体的所需产物(1.1g, 60%)。LC-MS: 327.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 2H), 4.87 (br s, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (dt, 1H, J=10.7, 4.4Hz), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.41 (s, 6H), 2.09 (br s, 1H), 1.37 (s, 9H)。

[0934] 步骤3: (S)-1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



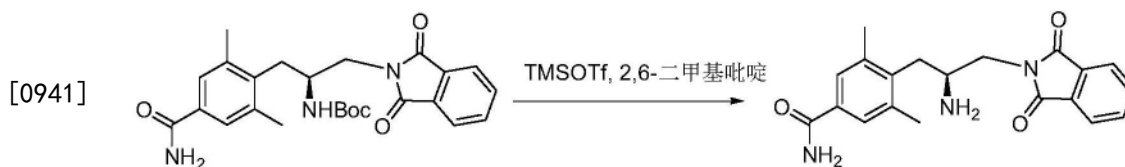
[0936] 向(S)-1-(4-氰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.1g, 3.6mmol)在甲醇(30mL)中的搅拌溶液中加入6N NaOH水溶液(0.55mL, 3.3mmol),随后添加过氧化氢的27%水溶液(1.45mL, 11.5mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2h。冷却后,用1N HCl水溶液中和混合物。减压除去甲醇,用EtOAc萃取残余物。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈白色固体的所需产物(0.95g, 82%)。LC-MS: 345.2 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 2H), 6.20 (br s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 4.87 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H, J=10.5, 3.5Hz), 3.55 (dd, 1H, J=10.7, 4.6Hz), 2.95 (m, 1H), 2.43 (s, 7H), 1.38 (s, 9H)。

[0937] 步骤4: (S)-1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成



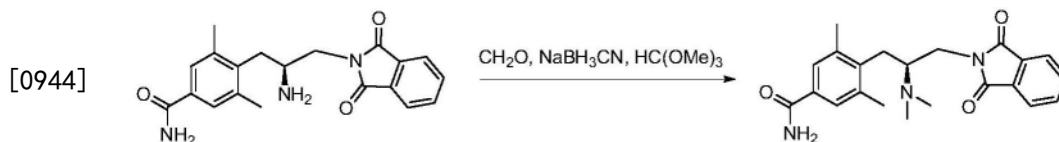
[0939] 经20min,向氮气下的(S)-(1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.95g,2.9mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.50g,3.4mmol)和三苯基膦(0.90g,3.4mmol)在无水THF(50mL)中的0℃搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.70mL,3.4mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。将混合物浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-100%EtOAc/CH₂Cl₂),得到呈白色固体的所需产物(1.15g,86%)。LC-MS:474.2[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.93-7.75(m,5H),7.50(s,2H),7.20(s,1H),6.93和6.52(d,1H,J=10.0Hz),4.07(m,1H),3.76(t,1H,J=12.0Hz),3.46(m,1H),2.90-2.80(m,2H),2.35(s,6H),1.08和0.88(s,9H)。

[0940] 步骤5: (S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成



[0942] 向氮气下的(S)-(1-(4-氨基甲酰基-2,6-二甲基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸酯(0.6g,1.3mmol)在无水CH₂Cl₂(80mL)和2,6-二甲基吡啶(0.93mL,8.0mmol)中的0℃搅拌溶液中加入TMSOTf(0.72mL,4.0mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。添加额外的TMSOTf(0.3mL),并将反应再搅拌3h。用水猝灭反应,用碳酸氢钠水溶液调节至pH 9-10,并用CH₂Cl₂萃取(2x)。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂),得到呈白色泡沫的所需产物(410mg,88%)。LC-MS:352.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.86(d,2H,J=3.6Hz),7.74(d,2H,J=3.8Hz),7.46(s,2H),6.03(br s,1H),5.52(br s,1H),3.75(d,2H,J=6.5Hz),3.47(m,1H),2.90-2.70(m,2H),2.40(s,6H)。

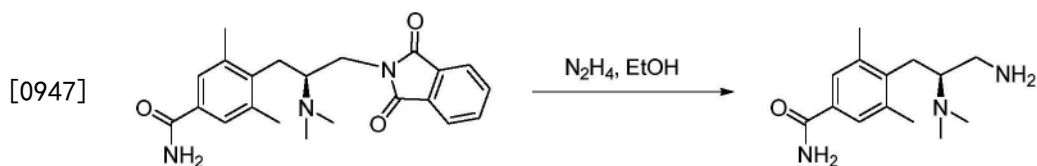
[0943] 步骤6: (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成



[0945] 向(S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(410mg,1.2mmol)在乙腈(10mL)和水(1mL)中的搅拌溶液中加入甲醛的37%水溶液(0.46mL,5.8mmol),随后添加原甲酸三甲酯(1.0mL,9.3mmol)。15min后,添加氰基硼氢化钠(225mg,3.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释,用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/CH₂Cl₂),得到呈白色固体的所需产物(300mg,68%)。LC-MS:380.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.78(dd,2H,J=5.5,3.0Hz),7.68(dd,2H,J=5.5,3.0Hz),7.46(s,2H),6.10(br

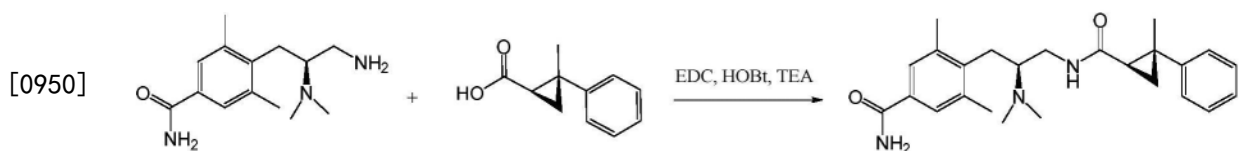
s, 1H), 5.55 (br s, 1H), 3.91 (dd, 1H, J=13.6, 10.5Hz), 3.48 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H, J=13.6, 4.5Hz), 2.99 (dd, 1H, J=13.6, 4.8Hz), 2.73 (dd, 1H, J=13.6, 10.0Hz), 2.42 (s, 6H), 2.40 (s, 6H)。

[0946] 步骤7: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成



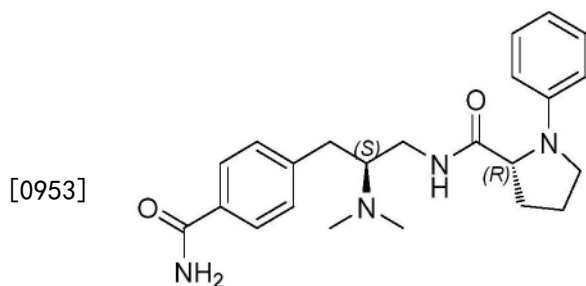
[0948] 将(S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(300mg, 0.79mmol)在乙醇(10mL)和一水合肼(0.20mL, 4mmol)中的混合物在70℃下搅拌5h。冷却后, 过滤该混合物以除去固体。将滤液浓缩并通过硅胶急骤色谱法纯化(0-20% MeOH/CH₂Cl₂, 含5%氨), 得到呈白色固体的所需产物(175mg, 89%)。LC-MS: 250.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 2H), 6.00 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 2.91 (dd, 1H, J=13.2, 2.5Hz), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.43 (s, 6H), 2.37 (s, 6H), 2.35 (m, 1H)。

[0949] 步骤8: 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(化合物B-8)的合成



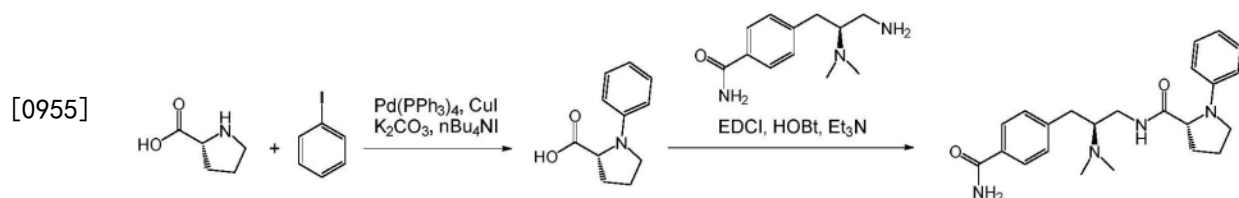
[0951] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺和(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-24)作为起始材料, 按照实施例B1中的程序合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-3,5-二甲基苯甲酰胺。LC-MS: 408.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (t, 1H, J=5.0Hz), 7.81 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.35-7.15 (m, 6H), 3.25 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, J=15.2, 9.8Hz), 2.33和2.32 (s, 12H), 1.89 (t, 1H, J=7.0Hz), 1.35 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

[0952] 实施例B9

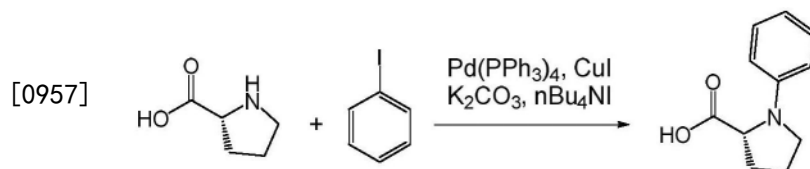


B-9

[0954] (R)-N-((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-1-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物B-9)的合成

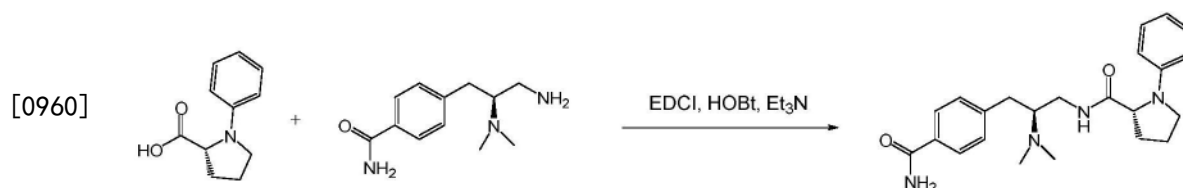


[0956] 步骤1: 苯基-D-脯氨酸的合成



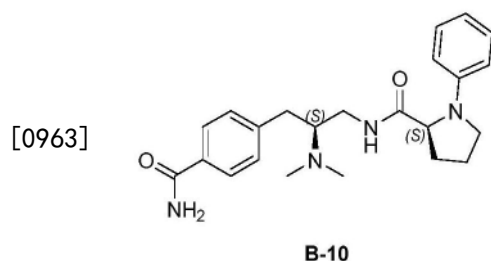
[0958] 在氮气下向微波管中装入碘苯(810mg, 4mmol)、D-脯氨酸(460mg, 4mmol)、 K_2CO_3 (560mg)、 $n-Bu_4NI$ (250mg)、CuI(40mg)、 $Pd(PPh_3)_4$ (230mg)、TEA(1.6mL)、DMF(8mL)和水(0.8mL)。将反应在微波辐射下于120℃加热1h。将混合物用水稀释,用2N HCl水溶液调节至pH 2-3,并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到呈棕色油状物的所需产物(200mg)。LC-MS: 192.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.26(t, 2H, $J=7.6$ Hz), 6.79(t, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.61(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.20(dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 3.63(m, 1H), 3.32(q, 1H, $J=8.0$ Hz), 2.40-2.20(m, 2H), 2.20-1.90(m, 2H)。

[0959] 步骤2: (R)-N-((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-1-苯基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物B-9)的合成



[0961] 使用苯基-D-脯氨酸和(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺作为起始材料,按照实施例B1中的程序合成(R)-N-((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-1-苯基吡咯烷-2-甲酰胺。LC-MS: 395.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.89(s, 1H), 7.75(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.63(t, 1H, $J=5.0$ Hz), 7.28(s, 1H), 7.18(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.14(t, 2H, $J=7.8$ Hz), 6.63(t, 1H, $J=7.2$ Hz), 6.48(d, 2H, $J=8.0$ Hz), 3.90(d, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.53(m, 1H), 3.20-3.10(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.80-2.55(m, 2H), 2.44(dd, 1H, $J=13.2, 6.8$ Hz), 2.16(s, 7H), 2.00-1.85(m, 3H)。

[0962] 实施例B10

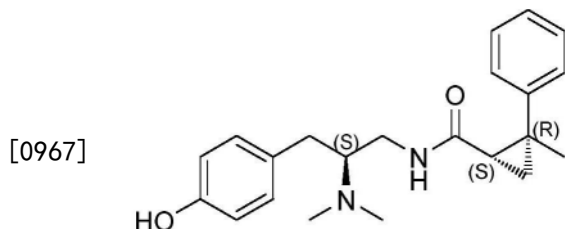


[0964] (S)-N-((S)-3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-1-苯基吡咯烷-2-甲

酰胺(化合物B-10)的合成

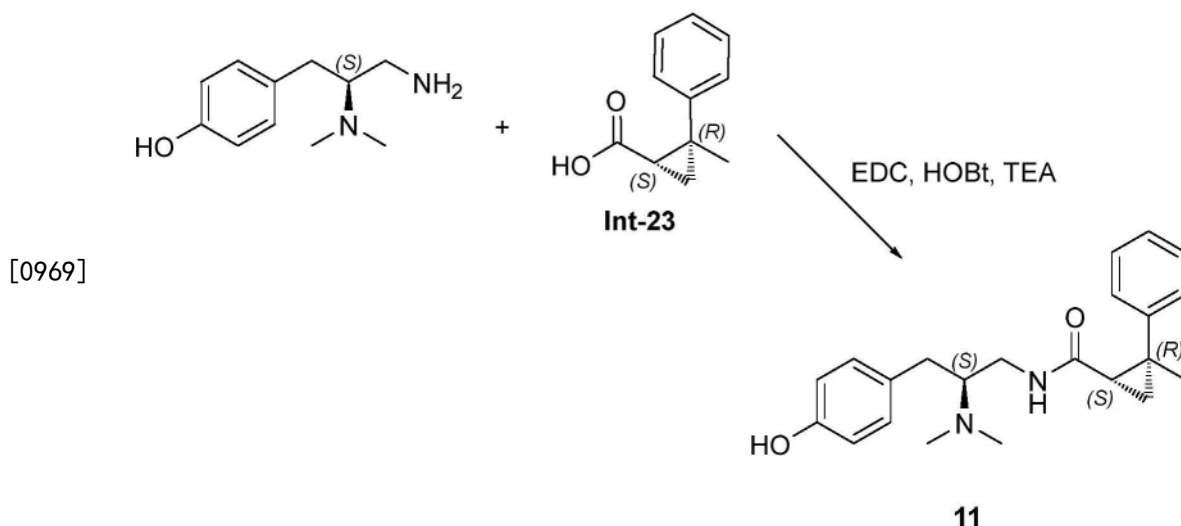
[0965] 使用苯基-L-脯氨酸,按照实施例B9中的程序合成化合物B-10。LC-MS:395.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (s, 1H), 7.76 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.68 (br t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.14 (t, 2H, J=8.0Hz), 6.62 (t, 1H, J=7.2Hz), 6.49 (d, 2H, J=8.0Hz), 3.90 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.51 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.18 (s, 7H), 1.95-1.85 (m, 3H)。

[0966] 实施例B11



B-11

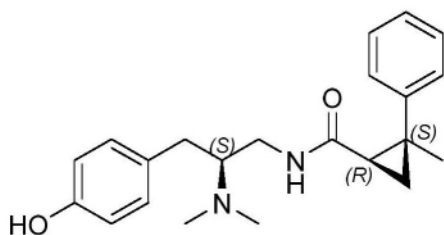
[0968] (1S,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-11)的合成



[0970] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚和(1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-23)作为起始材料,按照方案B2合成(1S,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:353.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.12 (s, 1H), 7.61 (t, 1H, J=5.0Hz), 7.20-7.05 (m, 5H), 6.91 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 2.88 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H, J=13.6, 5.2Hz), 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.87 (dd, 1H, J=7.6, 5.6Hz), 1.45 (t, 1H, J=4.8Hz), 1.32 (s, 3H), 0.93 (dd, 1H, J=7.8, 4.0Hz)。

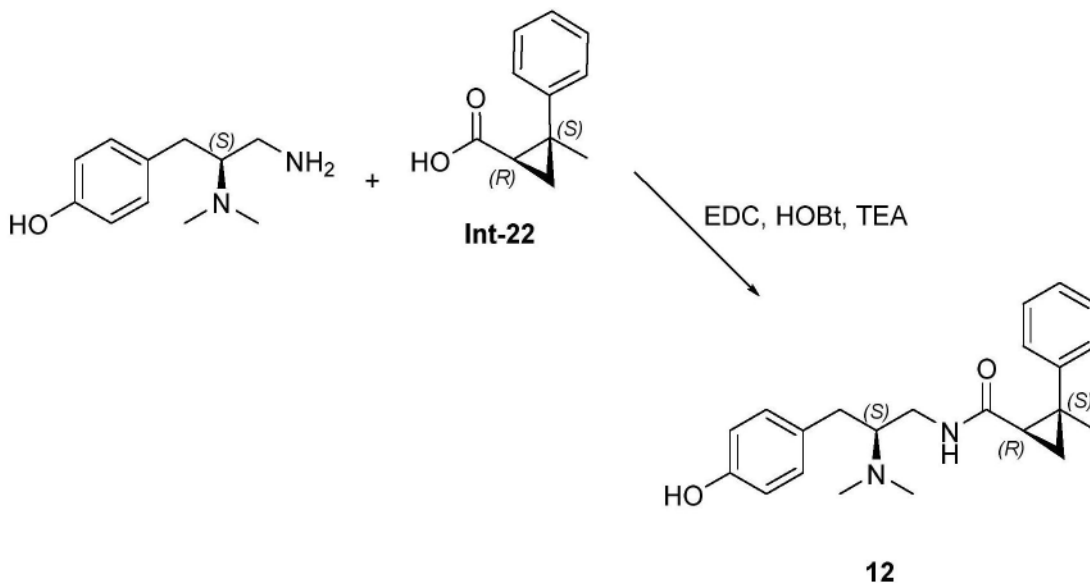
[0971] 实施例B12

[0972]

**B-12**

[0973] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-12)的合成

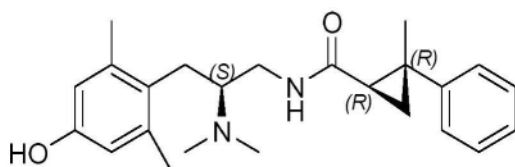
[0974]

**12**

[0975] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚和(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Int-22)作为起始材料,按照针对(S)-3-(3-氟苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐(Int-5)的程序合成(1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-12)。LC-MS:353.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.12(s,1H),7.67(t,1H,J=5.0Hz),7.20-7.05(m,5H),6.90(d,2H,J=8.2Hz),6.62(d,2H,J=8.2Hz),2.93-2.80(m,2H),2.62-2.50(m,2H),2.20(s,7H),1.87(dd,1H,J=7.6,5.6Hz),1.45(t,1H,J=4.8Hz),1.32(s,3H),0.94(dd,1H,J=7.8,4.0Hz)。

[0976] 实施例B13

[0977]

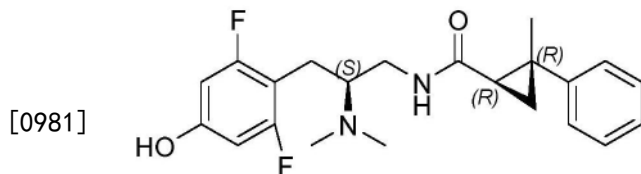
**B-13**

[0978] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-13)的合成

[0979] 使用4-碘-3,5-二甲基苯酚作为起始材料,按照针对(S)-3-(3-氟苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐的程序合成(1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,

6-二甲基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-13)。LC-MS:381.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.93 (s, 1H), 7.87 (br t, 1H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.39 (s, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.39 (dd, 1H, J=13.4, 8.5Hz), 2.31 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 1.90 (t, 1H, J=7.2Hz), 1.35 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 2H)。

[0980] 实施例B14

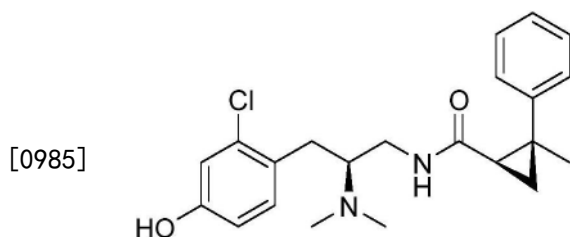


B-14

[0982] (1R,2R)-N-((S)-3-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-14)的合成

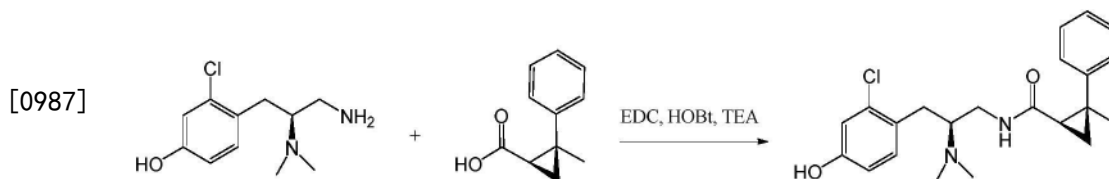
[0983] 使用4-溴-3,5-二氟苯酚作为起始材料,按照针对(S)-3-(3-氟苯基)-N2,N2-二甲基丙烷-1,2-二胺二盐酸盐的程序合成(1R,2R)-N-((S)-3-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:389.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.15 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 6.41 (d, 2H, J=8.9Hz), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.39 (dd, 1H, J=13.5, 7.6Hz), 2.25 (s, 6H), 1.91 (t, 1H, J=6.9Hz), 1.36 (s, 3H), 1.28-1.15 (m, 2H)。

[0984] 实施例B15



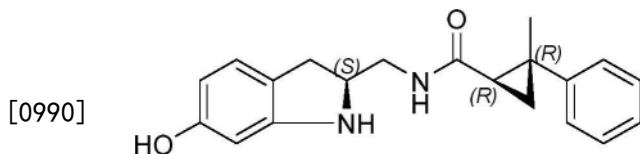
B-15

[0986] (1R,2S)-N-((S)-3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-15)的合成



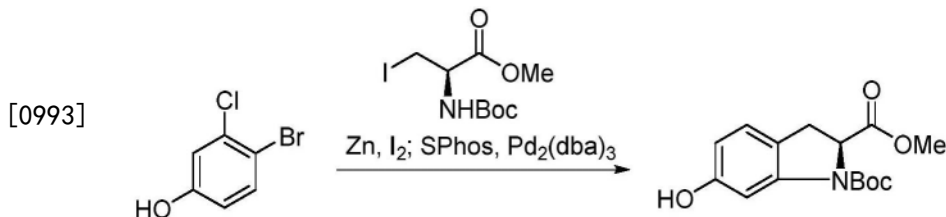
[0988] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯酚(Int-2H)和(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:387.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.65 (s, 1H), 7.72 (t, 1H, J=4.8Hz), 7.20-7.05 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, 1H, J=8.4Hz), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.32 (dd, 1H, J=13.2, 8.2Hz), 2.24 (s, 6H), 1.87 (t, 1H, J=6.5Hz), 1.44 (t, 1H, J=4.5Hz), 1.31 (s, 3H), 0.93 (dd, 1H, J=7.2, 4.0Hz)。

[0989] 实施例B16

**B-16**

[0991] (1R,2R)-N-(((S)-6-羟基吲哚啉-2-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺 (化合物B-16)的合成

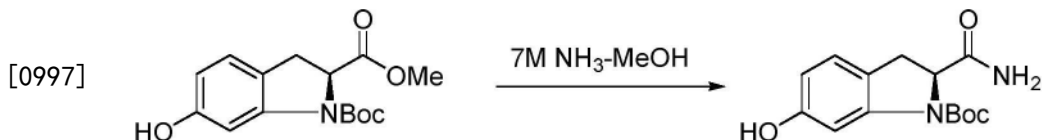
[0992] 步骤1: 1-(叔丁基)-2-甲基-(S)-6-羟基吲哚啉-1,2-二甲酸酯的合成



[0994] 向氮气下的锌粉 (3g, 46mmol) 在无水N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 中的搅拌悬浮液中加入碘 (400mg)。5min后, 经10min缓慢添加 (R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯 (5.0g, 15.2mmol) 的N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 溶液。将混合物在50℃下加热30min, 然后向锌试剂混合物中加入4-溴-3-氯苯酚 (3.0g, 15mmol)、Pd₂(dba)₃ (750mg) 和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (Sphos, 675mg) 在N,N-二甲基乙酰胺 (10mL) 中的悬浮液。将反应混合物在95℃下加热并搅拌过夜。冷却后, 将反应混合物用水猝灭, 用EtOAc稀释并通过Celite过滤。用EtOAc洗涤滤饼, 并将滤液用1N HCl水溶液和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化 (0-50% EtOAc/己烷), 以分离出呈浅棕色固体的1-(叔丁基)-2-甲基-(S)-6-羟基吲哚啉-1,2-二甲酸酯 (1.1g, 25%) 和呈浅棕色泡沫的 (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯 (2g, 掺杂有一些脱氯副产物)。

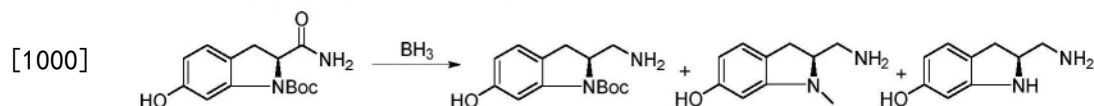
[0995] 1-(叔丁基)-2-甲基-(S)-6-羟基吲哚啉-1,2-二甲酸酯: LC-MS: 316.1 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) (旋转异构体) δ 7.47 (s, 0.75H), 7.02 (br s, 0.25H), 6.94 (d, 1H, J = 8.8Hz), 6.45 (m, 1H), 5.14 (s, 0.75H), 5.00-4.80 (m, 1.25H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, J = 11.6Hz), 1.61 和 1.49 (s, 9H)。

[0996] 步骤2: (S)-2-氨基甲酰基-6-羟基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯的合成



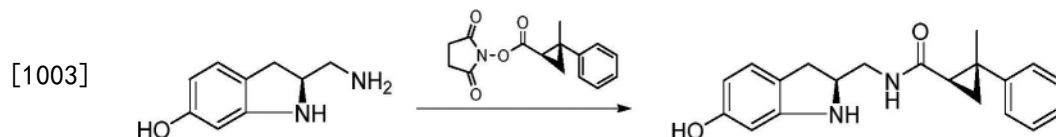
[0998] 在微波管中装入1-(叔丁基)-2-甲基-(S)-6-羟基吲哚啉-1,2-二甲酸酯 (500mg) 和甲醇中的7M氨 (20mL)。将反应在微波辐射下于100℃加热24h。浓缩反应, 并通过硅胶柱纯化 (0-50% EtOAc/CH₂Cl₂), 以回收一些起始材料 (250mg), 并得到呈灰白色泡沫的所需产物 (200mg, 42%)。LC-MS: 301.1 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, 1H, J = 8.0Hz), 6.48 (d, 1H, J = 8.0Hz), 5.68 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

[0999] 步骤3: (S)-2-(氨基甲基)吲哚啉-6-醇的合成



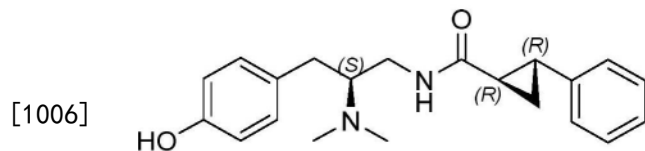
[1001] 向氮气下的(S)-2-氨基甲酰基-6-羟基吲哚啉-1-甲酸叔丁酯(230mg, 0.83mmol)在无水THF (10mL) 中的搅拌溶液中加入硼烷-DMS复合物(在THF中的2M溶液, 5mL, 10mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌过夜。冷却后, 将反应用甲醇(10mL)小心地猝灭, 然后在70℃下加热2h。将混合物浓缩并通过硅胶柱纯化(0-20% MeOH/CH₂Cl₂, 含5%氨), 以分离出产物。

[1002] 步骤4: (1R, 2R)-N-(((S)-6-羟基吲哚啉-2-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-16)的合成



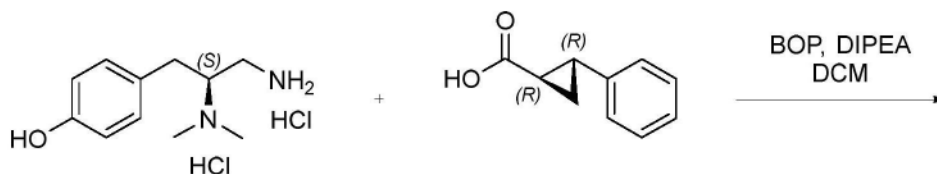
[1004] 向(S)-2-(氨基甲基)吲哚啉-6-醇(15mg)在无水DMF (1mL) 中的搅拌溶液中加入2, 5-二氧化吡咯烷-1-基(1R, 2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(20mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-5% MeOH/CH₂Cl₂, 含5%氨), 并进一步通过制备型HPLC纯化(20-100% MeCN/水-0.1% TFA), 得到呈浅黄色泡沫的所需产物(化合物B-16) (10mg)。LC-MS: 323.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.32-7.22 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.84 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.14 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.02 (dd, 1H, J=15.0, 9.1Hz), 2.69 (dd, 1H, J=15.2, 6.1Hz), 1.88 (t, 1H, J=6.8Hz), 1.43 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H)。

[1005] 实施例B17

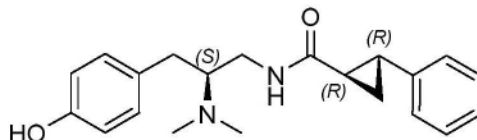


B-17

[1007] (1R, 2R)-N-(((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-17)的合成



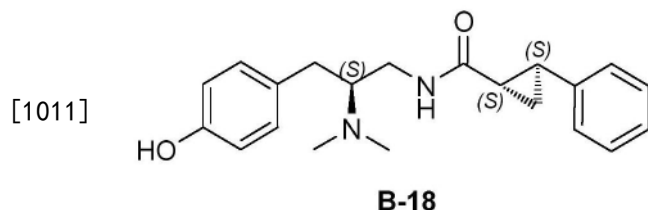
[1008]



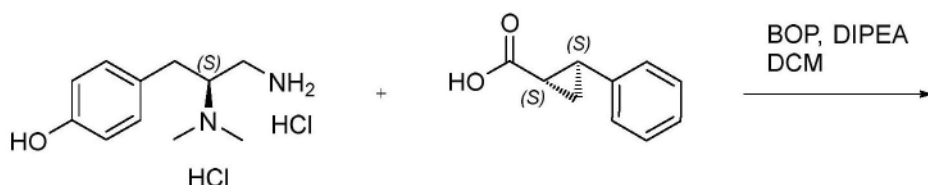
[1009] 将(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚二盐酸盐(30mg, 0.11mmol)、(1R, 2R)-2-苯基环丙烷-1-甲酸(AstaTech, W13292, 批号P135-06619, 19mg, 0.11mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)三-(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP, 60mg, 0.13mmol)悬浮在DCM(3mL)中,

添加DIPEA (78 μ L, 0.45mmol), 并将混合物在密封的小瓶中在环境温度下搅拌过夜, 直到反应完成 (LCMS)。将混合物浓缩, 追加庚烷 (x3), 并将残余物通过硅胶色谱法纯化, 洗脱液为 DCM-MeOH 100:0至90:10, 得到34mg (90%) 呈澄清油状物的标题产物。通过另外的色谱法制备分析样品 (5.2mg), 收集具有>95% HPLC纯度的级分。LC-MS (ESI+), m/z 339.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ =7.26 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 7H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.84 (ddd, J=4.2, 5.2, 8.3Hz, 1H), 1.45 (ddd, J=4.4, 5.1, 9.3Hz, 1H), 1.22 (ddd, J=4.7, 6.4, 8.2Hz, 1H)。

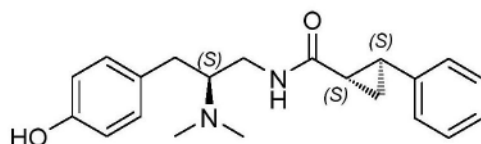
[1010] 实施例B18



[1012] (1S,2S)-N-((S)-2-((二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺 (化合物B-18) 的合成

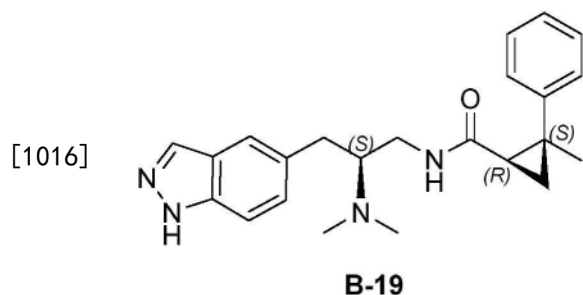


[1013]



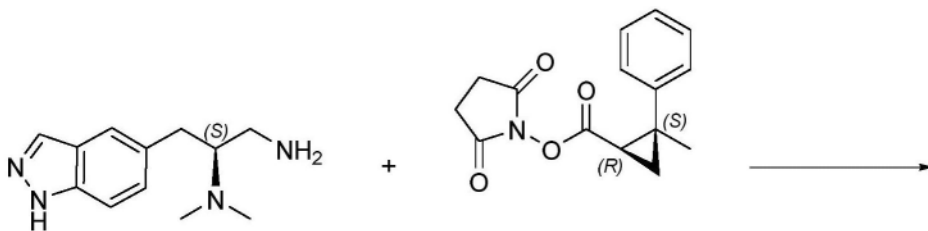
[1014] 使用 (1S,2S)-2-苯基环丙烷-1-甲酸 (AstaTech, F12973, 批号P135-06597), 按照实施例B17中所述的程序制备化合物B-18, 产率为68%。LC-MS (ESI+), m/z 339.5 (M+H)⁺。¹H NMR (600MHz, 甲醇- d_4) δ =7.24 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 7H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.81 (ddd, J=4.3, 5.2, 8.4Hz, 1H), 1.42 (td, J=4.7, 9.3Hz, 1H), 1.18 (ddd, J=4.3, 6.3, 8.4Hz, 1H)。

[1015] 实施例B19

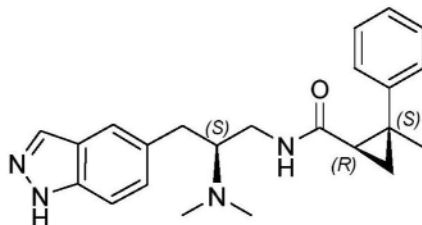


[1017] (1R,2S)-N-((S)-2-((二甲基氨基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙

烷-1-甲酰胺(化合物B-19))的合成

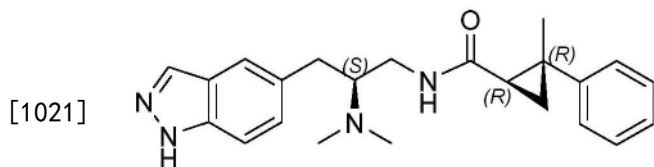


[1018]



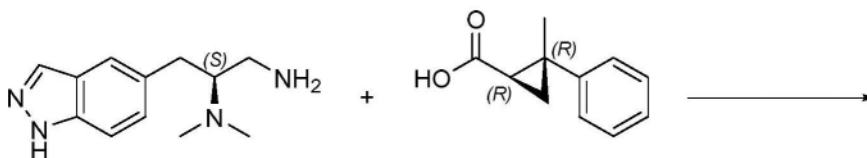
[1019] 使用(S)-3-(1H-吲唑-5-基)-N²,N²-二甲基丙烷-1,2-二胺(nrr-249-1,140mg,513 μmol)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(PD-14-56,147mg,539 μmol),通过以上相同的程序制备该化合物,得到138mg(71%)标题化合物。LCMS(+ESI)M+H⁺=377.5。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ=7.95(s,1H),7.52(s,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),7.22-7.17(m,3H),7.15-7.11(m,2H),7.09-7.05(m,1H),3.11-3.00(m,2H),2.96(dd,J=5.0,13.8Hz,1H),2.82(tt,J=5.4,8.2Hz,1H),2.48(dd,J=8.8,13.9Hz,1H),2.33(s,6H),1.82(dd,J=5.5,7.8Hz,1H),1.62(t,J=5.1Hz,1H),1.40-1.36(m,3H),1.00(dd,J=4.6,7.9Hz,1H)。

[1020] 实施例B20

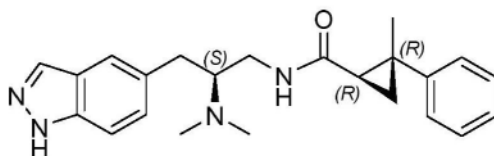


B-20

[1022] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1H-吲唑-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-20)的合成



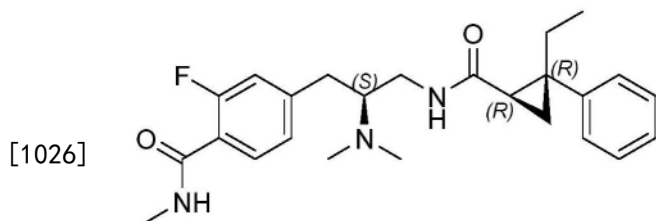
[1023]



[1024] 从(S)-3-(1H-吲唑-5-基)-N²,N²-二甲基丙烷-1,2-二胺(140mg,641 μmol)和(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(PD-14-51,113mg,641 μmol)开始,按照如上程序制备标题化合物,得到120mg(50%)标题化合物。LCMS(+ESI)M+H⁺=377.6。¹H NMR(600MHz,氯仿-d)

$\delta=10.52$ (br s, 1H), 7.99 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.16 (dd, $J=1.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.46 (ddd, $J=4.8, 6.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=10.1, 13.4$ Hz, 1H), 2.40-2.37 (m, 6H), 1.68 (dd, $J=5.9, 8.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.36 (dd, $J=4.8, 8.5$ Hz, 1H)。

[1025] 实施例B21

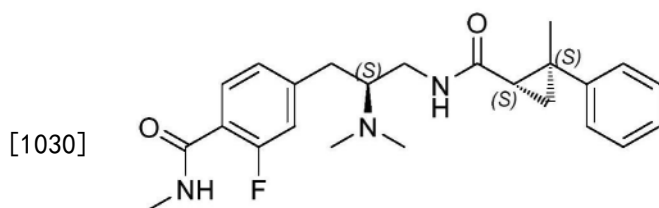


B-21

[1027] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-乙基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-21)的合成

[1028] 通过以下用于合成Int-36的程序,通过用苯丙酮代替3-甲基-2-苯基丁酮,合成2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-乙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯。向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F) (80mg, 0.31mmol) 在无水DMF (1mL) 中的搅拌溶液中加入2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-乙基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(95mg, 0.33mmol) 和二异丙基乙胺(61 μ L, 0.35mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过加水猝灭。将产物萃取到二氯甲烷中,干燥,然后浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(0-10%MeOH/ CH_2Cl_2),得到呈白色固体的所需产物(90mg, 68%)。LCMS(+ESI) m/z 426.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.01 (t, $J=8.19$ Hz, 1H) 7.16-7.31 (m, 5H) 7.06 (dd, $J=8.07, 1.47$ Hz, 1H) 6.93 (dd, $J=12.84, 1.34$ Hz, 1H) 6.63-6.78 (m, 1H) 6.36 (br d, $J=5.38$ Hz, 1H) 3.41 (ddd, $J=13.51, 6.66, 4.77$ Hz, 1H) 2.97-3.06 (m, 5H) 2.81-2.89 (m, 1H) 2.31-2.45 (m, 7H) 1.77-1.90 (m, 2H) 1.68 (dd, $J=8.31, 5.87$ Hz, 1H) 1.38 (dd, $J=5.62, 4.65$ Hz, 1H) 1.26 (dd, $J=8.31, 4.40$ Hz, 1H) 0.75 (t, $J=7.46$ Hz, 3H)。

[1029] 实施例B22



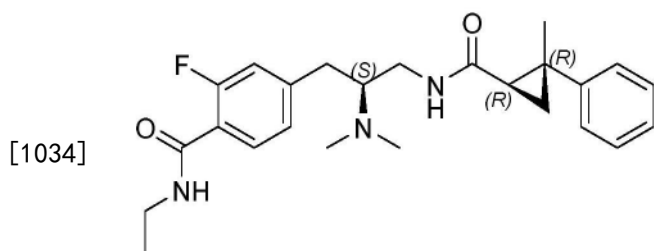
B-22

[1031] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-22)的合成

[1032] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F) (0.079g) 和(1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸(0.055)开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.058g)。LCMS(+ESI) $M+H$ = 412.2; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm

7.69 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.07-7.19 (m, 3H), 4.53 (br s, 1H), 3.30-3.33 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 6H), 1.82 (dd, $J=8.44$, 5.99Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (dd, $J=5.87$, 4.89Hz, 1H), 1.27 (dd, $J=8.44$, 4.52Hz, 1H)。

[1033] 实施例B23

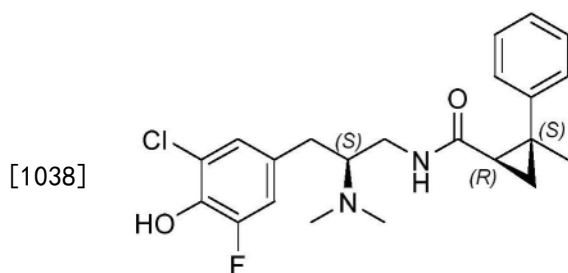


B-23

[1035] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N-乙基-2-氟苯甲酰胺(化合物B-23)的合成

[1036] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-N-乙基-2-氟苯甲酰胺(40mg, 0.15mmol)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(43mg, 0.16mmol)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(33mg, 51%)。LCMS(+ESI) m/z 426.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz CDCl₃) δ ppm 7.87-7.96 (m, 2H) 7.13-7.34 (m, 8H) 6.75 (dt, $J=10.88$, 5.56Hz, 1H) 3.92 (br s, 1H) 3.76 (dt, $J=15.04$, 7.40Hz, 1H) 3.36-3.50 (m, 4H) 2.84-2.94 (m, 7H) 1.86-2.13 (m, 2H) 1.36-1.46 (m, 4H) 1.18-1.31 (m, 5H)。

[1037] 实施例B24



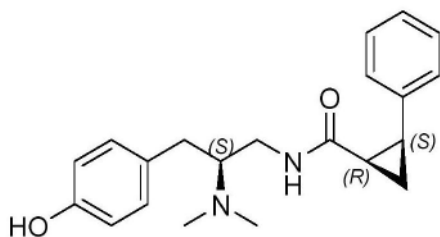
24

[1039] (1R,2S)-N-((S)-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物24)的合成

[1040] 从4-溴-2-氯-6-氟苯酚开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.079g)。LCMS(+ESI) m/z 405.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.09-7.24 (m, 5H), 6.91 (t, $J=1.83\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=11.37$, 2.08Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.23-2.28 (m, 1H), 1.85 (dd, $J=7.83$, 5.62Hz, 1H), 1.67 (t, $J=5.14\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.04 (dd, $J=7.83$, 4.65Hz, 1H)。

[1041] 实施例B25

[1042]

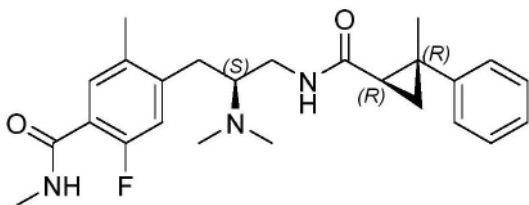
**B-25**

[1043] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-25)的合成

[1044] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚(0.141g)和(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-甲酸(Wuxi AppTec, LN01817094)(0.086g)开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.051g)。LCMS(+ESI) m/z 339.2($M+H^+$)。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.07-7.21(m, 5H), 6.88-6.94(m, 2H), 6.65-6.70(m, 2H), 2.93-3.06(m, 2H), 2.69(dd, $J=13.82, 5.01$ Hz, 1H), 2.58(tt, $J=8.22, 5.35$ Hz, 1H), 2.34-2.46(m, 1H), 2.23(s, 6H), 2.17-2.22(m, 1H), 1.97-2.07(m, 1H), 1.57(dt, $J=7.09, 5.38$ Hz, 1H), 1.17-1.26(m, 1H)。

[1045] 实施例B26

[1046]

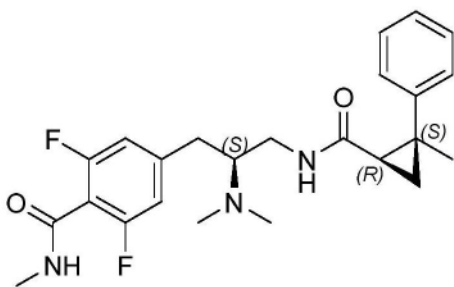
**B-26**

[1047] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺(化合物B-26)的合成

[1048] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺(0.0720g)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.0735g)开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.0980g)。LCMS(+ESI) m/z 426.2($M+H^+$)。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.55(br d, $J=7.34$ Hz, 1H), 7.28(br s, 4H), 7.16(br s, 1H), 7.05(br d, $J=12.23$ Hz, 1H), 3.36(br d, $J=13.69$ Hz, 1H), 3.24(br dd, $J=14.18, 4.65$ Hz, 1H), 2.94-3.06(m, 2H), 2.91(br s, 3H), 2.61(br dd, $J=12.72, 8.80$ Hz, 1H), 2.40(s, 6H), 2.35(s, 3H), 1.86(br t, $J=6.73$ Hz, 1H), 1.41(s, 3H), 1.34(br d, $J=4.40$ Hz, 1H), 1.29(br d, $J=7.83$ Hz, 1H)。

[1049] 实施例B27

[1050]

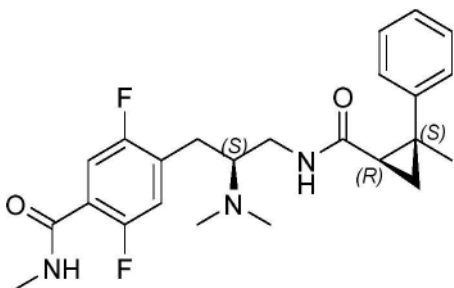
**B-27**

[1051] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2,6-二氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-27)的合成

[1052] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2,6-二氟-N-甲基苯甲酰胺(0.0812g)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.0818g)开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.119g)。LCMS(+ESI) m/z 430.2(M+H⁺)。1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 7.07-7.27(m, 5H), 6.83(d, J=8.56Hz, 2H), 4.53(br s, 1H), 2.96-3.07(m, 2H), 2.89(s, 3H), 2.68-2.81(m, 2H), 2.34-2.44(m, 1H), 2.27(s, 6H), 1.86(dd, J=7.83, 5.62Hz, 1H), 1.68(t, J=5.01Hz, 1H), 1.42(s, 3H), 1.05(dd, J=7.95, 4.77Hz, 1H)。

[1053] 实施例B28

[1054]

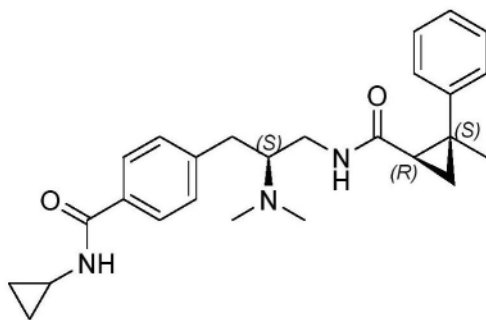
**B-28**

[1055] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-28)的合成

[1056] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2,5-二氟-N-甲基苯甲酰胺和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,通过以上相同的程序制备该化合物。LC-MS: 430.2[M+H]⁺; 1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.23(br s, 1H), 7.84(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.16-7.07(m, 6H), 3.01-2.89(m, 2H), 2.77(d, J=4.6Hz, 3H), 2.68(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.21(s, 6H), 1.87(dd, J=7.8, 5.4Hz, 1H), 1.51(m, 1H), 1.34(s, 3H), 0.96(dd, J=7.7, 4.0Hz, 1H)。

[1057] 实施例B29

[1058]

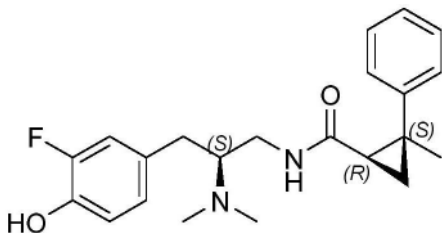
**B-29**

[1059] N-环丙基-2-氟-4-((S)-2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-29)的合成

[1060] 从(S)-4-(3-氨基-2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)-N-环丙基-2-氟苯甲酰胺(0.0273g, 0.0786mmol)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.024g, 0.0786mmol)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.0111g, 28%)。LC-MS(+ESI) $M+H^+$: 506.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (br d, $J=3.18$ Hz, 1H) 7.75 (t, $J=5.38$ Hz, 1H) 7.45 (t, $J=7.83$ Hz, 1H) 7.14-7.22 (m, 4H) 7.02-7.14 (m, 3H) 3.13-3.29 (m, 2H) 2.97-3.05 (m, 1H) 2.87-2.96 (m, 1H) 2.76-2.87 (m, 2H) 2.58-2.66 (m, 1H) 2.32 (s, 3H) 1.84 (dd, $J=7.83, 5.62$ Hz, 1H) 1.53 (t, $J=4.77$ Hz, 1H) 1.35 (s, 3H) 0.99 (dd, $J=7.95, 4.04$ Hz, 1H) 0.64-0.72 (m, 2H) 0.50-0.57 (m, 2H)

[1061] 实施例B30

[1062]

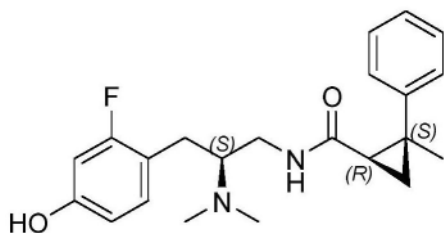
**B-30**

[1063] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-30)的合成

[1064] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟苯酚和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(3-氟-4-羟基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS: 371.2 [$M+1$] $^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.04-7.21 (m, 5H), 6.47-6.64 (m, 3H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 2.56-2.76 (m, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.99-1.03 (m, 1H)。

[1065] 实施例B31

[1066]

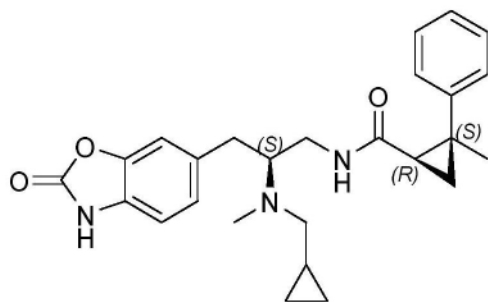
**B-31**

[1067] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-31)的合成

[1068] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氟苯酚和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:371.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.27-7.31(m,2H),7.12-7.24(m,3H),6.76-6.84(m,1H),6.28-6.46(m,2H),3.23-3.40(m,1H),2.98-3.07(m,2H),2.89-2.92(m,1H),2.56(s,6H),2.32-2.41(bs,1H),1.91-1.94(m,1H),1.76-1.81(m,1H),1.46(s,3H),1.08-1.12(m,1H)。

[1069] 实施例B22

[1070]

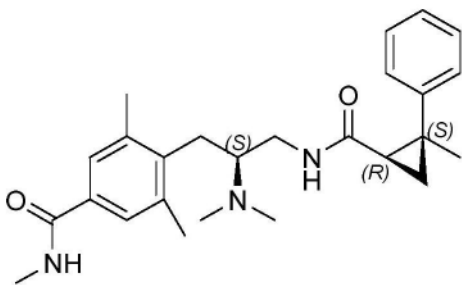
**B-32**

[1071] (1R,2S)-N-((S)-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-32)的合成

[1072] 从(S)-6-(3-氨基-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)丙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.021g)。LCMS(+ESI)m/z 434.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm11.65(d,J=1.47Hz,1H),9.73(br s,1H),8.33-8.43(m,1H),7.05-7.26(m,8H),3.49(m,1H),3.25-3.31(m,1H),3.02-3.21(m,3H),2.69-3.02(m,4H),2.52-2.68(m,1H),2.33(dt,J=3.73,1.93Hz,1H),1.85(td,J=8.13,5.50Hz,1H),1.56-1.61(m,1H),1.37(d,J=3.67Hz,3H),1.00-1.06(m,1H),0.52-0.69(m,2H),0.22-0.51(m,2H)。

[1073] 实施例B33

[1074]

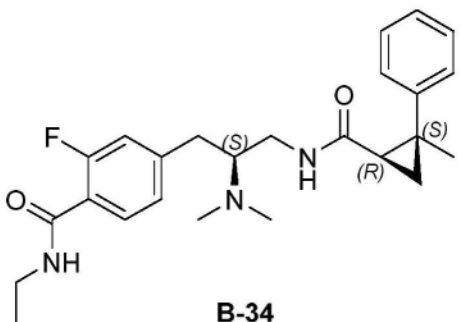
**B-33**

[1075] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(化合物B-33)的合成

[1076] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(0.100g)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.104g)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.081g)。LC-MS(+ESI) M+H: 422.3; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.25(br d, J=4.16Hz, 1H) 7.76(br t, J=4.77Hz, 1H) 7.39(s, 2H) 7.07-7.23(m, 5H) 2.90-2.99(m, 1H) 2.63-2.81(m, 6H) 2.32(s, 6H) 2.25(s, 6H) 1.86(t, J=6.48Hz, 1H) 1.43(br t, J=3.91Hz, 1H) 1.32(s, 3H) 0.94(dd, J=7.34, 3.42Hz, 1H)

[1077] 实施例B34

[1078]

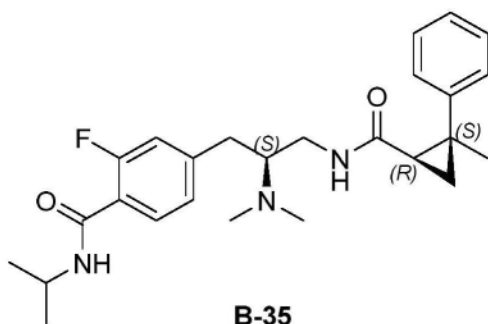
**B-34**

[1079] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N-乙基-2-氟苯甲酰胺(化合物B-34)的合成

[1080] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-N-乙基-2-氟苯甲酰胺(65mg, 0.24mmol)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(75mg, 0.27mmol)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(72mg, 70%)。LCMS(+ESI) m/z 426.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.96(t, J=8.19Hz, 1H) 7.15-7.29(m, 6H) 6.94(d, J=7.83Hz, 1H) 6.79(d, J=12.72Hz, 1H) 6.57-6.71(m, 1H) 5.84(br d, J=6.60Hz, 1H) 3.46-3.55(m, 2H) 3.09-3.19(m, 1H) 2.79-2.87(m, 1H) 2.53-2.66(m, 2H) 2.09-2.24(m, 7H) 1.70-1.78(m, 1H) 1.54-1.66(m, 1H) 1.43(s, 3H) 1.25(t, J=7.21Hz, 3H) 1.08(dd, J=7.95, 5.01Hz, 1H)

[1081] 实施例B35

[1082]

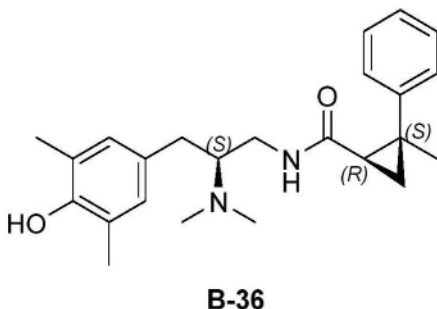


[1083] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-异丙基苯甲酰胺(化合物B-35)的合成

[1084] 从75mg (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-异丙基苯甲酰胺和74mg 2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(90g)。LC-MS: (+ESI) m/z 440.3 (MW+H); ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.56 (t, $J=7.70\text{Hz}$, 1H), 6.98-7.24 (m, 7H), 4.14-4.22 (m, 1H), 3.04 (d, $J=6.11\text{Hz}$, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.83-1.98 (m, 1H), 1.68 (t, $J=5.01\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, $J=6.60\text{Hz}$, 6H), 1.05 (dd, $J=7.70\text{Hz}$, $J=4.77\text{Hz}$, 1H)。

[1085] 实施例B36

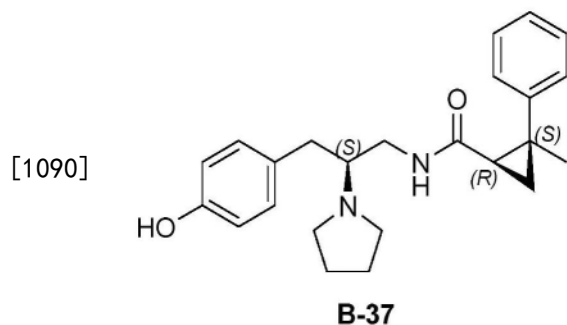
[1086]



[1087] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-3,5-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-36)的合成

[1088] 从75mg (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2,6-二甲基苯酚和74mg 2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(46mg)。LC-MS: (+ESI) m/z 381.2 (MW+H); ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.07-7.23 (m, 5H), 6.71 (s, 1H), 3.02 (br, s, 2H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 1H)。

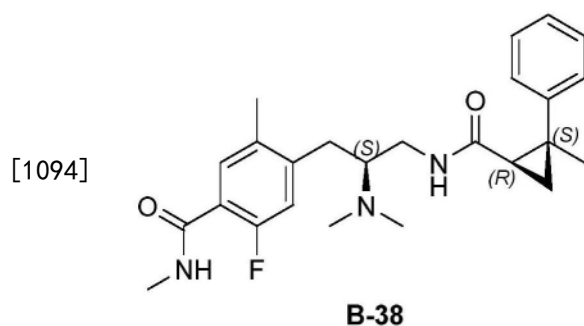
[1089] 实施例B37



[1091] (1R,2S)-N-((S)-3-(4-羟基苯基)-2-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-37)的合成

[1092] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(吡咯烷-1-基)丙基)苯酚和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-3-(4-羟基苯基)-2-(吡咯烷-1-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:379.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.24(d,J=7.8Hz,1H),7.16-7.19(m,1H),7.08-7.12(m,1H),6.71(d,J=8.1Hz,2H),6.51(d,J=7.8Hz,2H),2.85-3.0(m,1H),2.45-2.70(m,1H),1.72-1.81(m,2H),1.46-1.62(m,5H),1.57-1.42(m,4H),1.18-1.20(m,1H),1.02-1.06(m,1H)。

[1093] 实施例B38

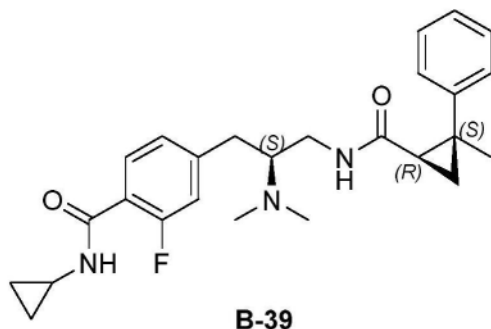


[1095] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺(化合物B-38)的合成

[1096] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N,5-二甲基苯甲酰胺(0.0900g)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.0920g)开始,按照方案B2制备标题化合物,得到标题化合物(0.0320g)。LCMS(+ESI)m/z 426.3(M+H⁺)。 ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 7.60(d,J=7.58Hz,1H),7.11-7.28(m,6H),3.43-3.52(m,2H),3.08-3.17(m,2H),2.93(s,6H),2.72-2.89(m,4H),2.33(s,3H),1.89(dd,J=7.83,5.38Hz,1H),1.76(t,J=5.01Hz,1H),1.44(s,3H),1.12(dd,J=7.83,4.65Hz,1H)。

[1097] 实施例B39

[1098]

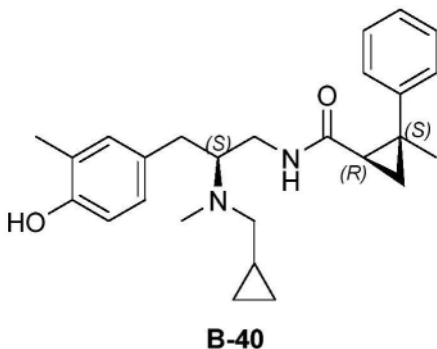


[1099] N-环丙基-4-((S)-2-((二甲基氨基)丙基)-2-氟苯甲酰胺(化合物B-39)的合成

[1100] 从(S)-4-(3-氨基-2-((二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(0.07g)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.0685g)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.0652g)。LC-MS(+ESI)M+H:438.3;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 8.30(br d,J=3.67Hz,1H)7.77-7.86(m,1H)7.43(br t,J=7.83Hz,1H)7.13-7.21(m,4H)7.07-7.12(m,1H)6.99-7.06(m,2H)2.92(br d,J=4.16Hz,2H)2.78-2.87(m,1H)2.62-2.74(m,2H)2.36-2.44(m,1H)2.21(br s,6H)1.88(t,J=6.60Hz,1H)1.49(br t,J=4.04Hz,1H)1.34(s,3H)0.96(br dd,J=7.70,3.79Hz,1H)0.68(q,J=6.03Hz,2H)0.48-0.55(m,2H)

[1101] 实施例B40

[1102]

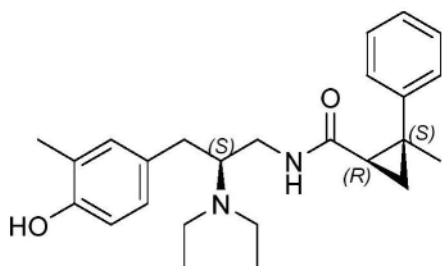


[1103] (1R,2S)-N-((S)-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-40)的合成

[1104] 从45mg(1R,2S)-N-((S)-2-氨基-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐和8.8mg环丙醛和37%甲醛(20mg)开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(11mg)。LC-MS:(+ESI)m/z 407.3(MW+H);¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ6.94-7.08(m,5H),6.68(s,1H),6.61(d,J=7.83Hz,1H),6.48(d,J=8.07Hz,1H),3.16(s,3H),2.82-2.91(m,1H),2.68-2.80(m,2H),2.56(dd,J=13.45Hz,3.91Hz,1H),2.20-2.25(m,2H),2.13(s,3H),2.00-2.12(m,1H),1.99(s,3H),1.68(dd,J=7.70Hz,J=5.75Hz,1H),1.38-1.50(m,1H),1.25(s,3H),1.14(s,1H),0.81-0.97(m,1H),0.60-0.78(m,2H),0.34-0.43(m,2H),0.05-0.03(m,2H)。

[1105] 实施例B41

[1106]

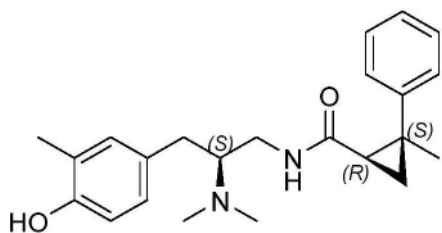
**B-41**

[1107] (1R,2S)-N-((S)-2-(二乙基氨基)-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-41)的合成

[1108] 从45mg (1R,2S)-N-((S)-2-氨基-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐和乙醛(15mg)开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(25mg)。LC-MS: (+ESI) m/z 395.2 (MW+H); ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.08-7.25 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (br d, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 6.61-6.66 (m, 1H), 2.82-3.07 (m, 3H), 2.56-2.73 (m, 3H), 2.48 (dq, $J=13.08\text{Hz}$, 6.48Hz, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.12-1.37 (m, 1H), 0.97-1.07 (m, 7H), 0.74-0.94 (m, 1H)。

[1109] 实施例B42

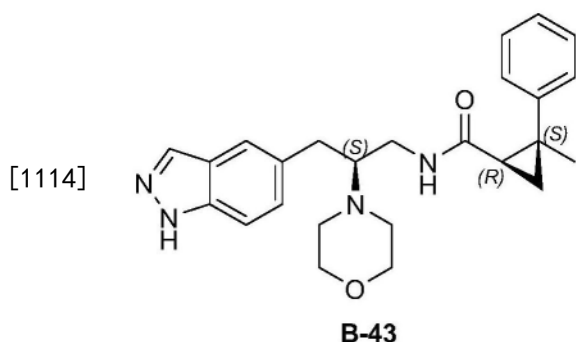
[1110]

**B-42**

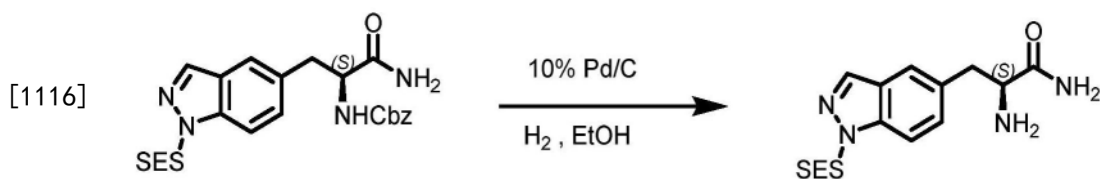
[1111] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-42)的合成

[1112] 从50mg (1R,2S)-N-((S)-2-氨基-3-(4-羟基-3-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐和37%甲醛(46mg)开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(30mg)。LC-MS: (+ESI) m/z 367.2 (MW+H); ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 7.09-7.24 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.01 (d, $J=6.36\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.79 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.83 (dd, $J=7.83\text{Hz}$, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 1.62 (t, $J=5.01\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.15-1.34 (m, 1H), 0.96-1.14 (m, 1H), 0.83-0.94 (m, 1H)。

[1113] 实施例B43

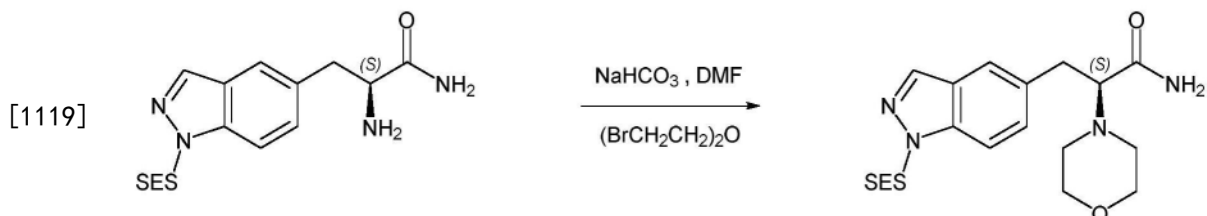


[1115] (1R,2S) -N-((S) -3-(2H-吡唑-5-基)-2-吗啉代丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-
甲酰胺(化合物B-43)的合成



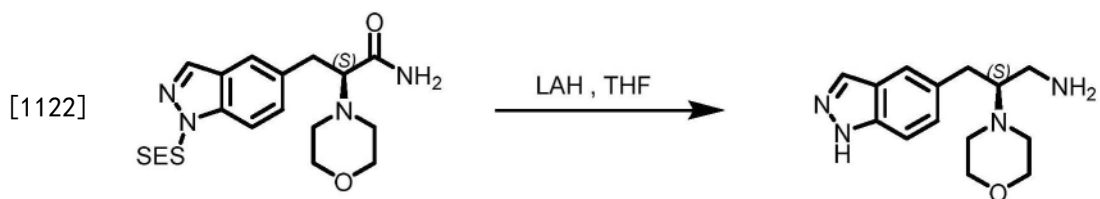
[1117] 步骤1: (S) -2-氨基-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酸酰胺的合成。

[1118] 用10%Pd/C (0.16g, 0.15mmole)将(S) - (1-氨基-1-氧代-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯(1.48g, 3.04mmole)的EtOH (30mL)溶液在室温下氢化48h。通过Celite垫滤出催化剂。将滤液浓缩至干,得到(S) - 2-氨基-3-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺(1.01g, 92%)。LC-MS(+ESI)M+H: 369.1。



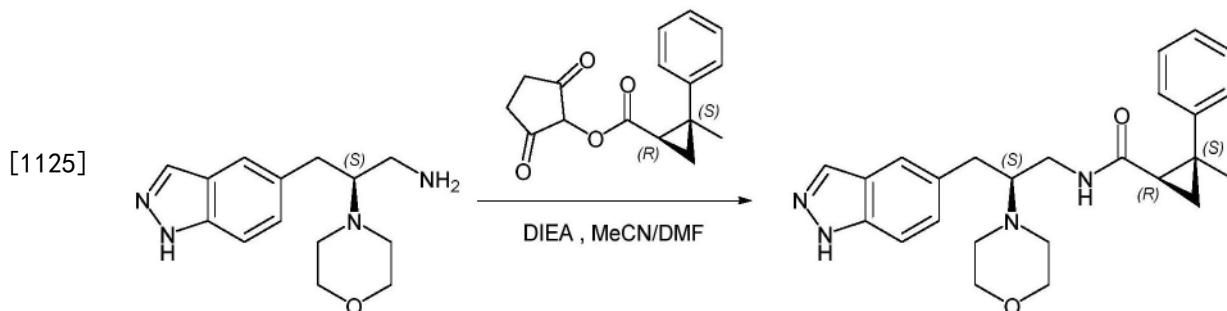
[1120] 步骤2: (S) -2-吗啉代-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺的合成。

[1121] 将(S)-2-氨基-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酸酰胺(1.01g, 2.74mmole)、NaHCO₃(1.15g, 13.7mmole)和1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.96g, 4.11mmole)在DMF(12mL)中的混合物在80℃下加热4h。将反应混合物冷却,用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,用EtOAc萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISC0纯化(5%MeOH/DCM),得到(S)-2-吗啉代-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酸酰胺(1.2g, 86%)。LC-MS(+ESI)M+H: 439.1。



[1123] 步骤3: (S)-3-(1H-吡唑-5-基)-2-吗啉代丙-1-胺的合成。

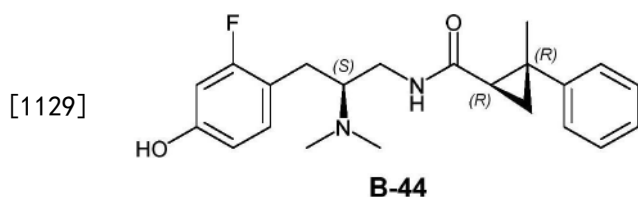
[1124] 向(S)-2-吗啉代-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙基)磺酰基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺(1.4g, 3.19mmole)在THF(30mL)中的0℃搅拌溶液中逐滴加入1M LAH(9.5mL, 9.58mmole)。将反应混合物加热至80℃16h。将反应混合物在冰浴中冷却, 缓慢添加Rochele盐的饱和溶液, 并搅拌2h, 用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-25%MeOH/DCM), 得到(S)-3-(1H-吡唑-5-基)-2-吗啉代丙-1-胺(0.185g, 22%)。LC-MS(+ESI)M+H: 261.1。



[1126] 步骤4: (1R,2S)-N-((S)-3-(1H-吡唑-5-基)-2-吗啉代丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺的合成。

[1127] 将(S)-3-(1H-吡唑-5-基)-2-吗啉代丙-1-胺(0.0572g, 0.219mmole)、(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸2,5-二氧化代环戊酯(0.06g, 0.219mmole)和DIEA(50mL, 0.263mmole)在MeCN/DMF(1:1, 3mL)中的混合物在室温下搅拌16h。添加H₂O并用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过ISCO纯化(0-15%MeOH/DCM), 得到标题化合物(0.0478g, 52%)。LC-MS(+ESI)M+H: 419.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.95(s, 1H) 7.97(s, 1H) 7.73(br t, J=5.14Hz, 1H) 7.49(s, 1H) 7.43(d, J=8.56Hz, 1H) 7.04-7.21(m, 6H) 3.54(br d, J=4.16Hz, 4H) 2.90-2.99(m, 2H) 2.83(br dd, J=13.57, 5.99Hz, 1H) 2.63-2.70(m, 1H) 2.43-2.49(m, 3H) 2.41-2.49(m, 1H) 1.88(t, J=6.48Hz, 1H) 1.47(br t, J=4.40Hz, 1H) 1.34(s, 3H) 0.96(dd, J=7.58, 3.91Hz, 1H)

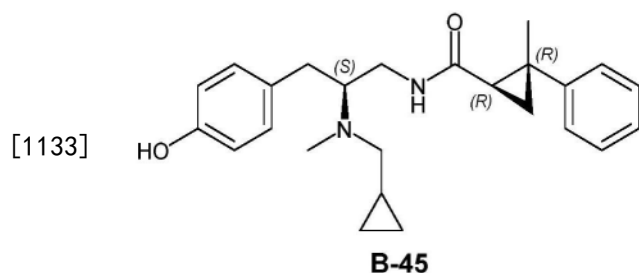
[1128] 实施例B44



[1130] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-44)的合成

[1131] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氟苯酚和2,5-二氧化代吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料, 按照方案B2合成(1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氟-4-羟基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS: 371.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.17-7.25(m, 3H), 7.11-7.15(m, 1H), 6.84-6.95(m, 2H), 6.49(d, J=9.8Hz, 2H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.01-3.10(m, 1H), 2.83-2.95(m, 2H), 2.40(s, 6H), 2.26-2.35(m, 1H), 1.69-1.73(m, 1H), 1.38-1.43(m, 4H), 1.30-1.34(m, 1H)。

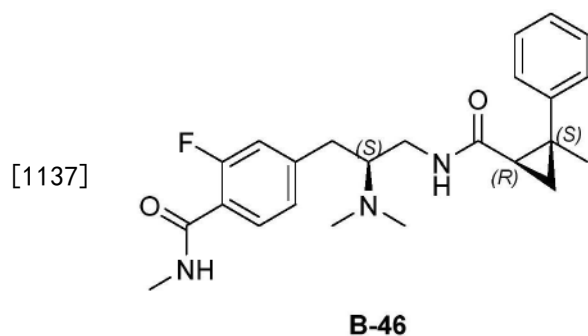
[1132] 实施例B45



[1134] (1R,2R)-N-((S)-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-45)的合成

[1135] 从31mg (1R,2R)-N-((S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺盐酸盐和环丙醛(6mg)和37%甲醛(19mg)开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(16mg)。LC-MS:(+ESI)m/z 393.3(MW+H)⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.77(br s,1H),7.25-7.32(m,5H),7.16-7.23(m,1H),6.98(br d,J=8.07Hz,2H),6.78(d,J=8.31Hz,2H),3.52(br d,J=14.43Hz,1H),3.40(br d,J=9.29Hz,1H),3.26(br d,J=10.03Hz,1H),2.90-3.12(m,1H),2.60-2.75(m,2H),2.41-2.51(m,1H),2.00(s,3H),1.75-1.85(m,1H),1.44(s,3H),1.32-1.40(m,1H),1.26(br s,1H),1.00(br s,1H),0.60-0.70(m,2H),0.28(br d,J=4.40Hz,2H)

[1136] 实施例B46

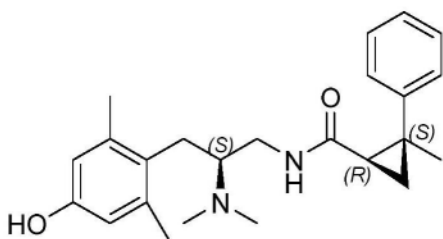


[1138] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-46)的合成

[1139] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺。LC-MS:412.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.85(t,J=8.1Hz,1H),7.06-7.21(m,5H),6.86(d,J=8.1Hz,1H),6.67-6.74(m,2H),5.90(bs,1H),3.03-3.10(m,1H),2.90(d,J=5.6Hz,3H),2.76(dd,J=13.7Hz,3.4Hz,1H),2.47-2.60(m,2H),2.08-2.15(m,7H),1.65-1.70(m,1H),1.50-1.54(m,1H),1.35(s,3H),1.00(dd,J=8.1Hz,4.9Hz,1H)。

[1140] 实施例B47

[1141]

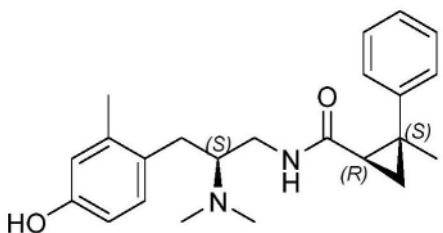
**B-47**

[1142] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-47)的合成

[1143] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯酚(Int-1G)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:381.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.06-7.20(m,5H),6.59(s,1H),6.28(s,2H),2.93-2.98(m,1H),2.66-2.80(m,2H),2.35-2.41(m,1H),2.30(s,3H),2.05(s,3H),1.88(s,1H),1.68-1.71(m,1H),1.51-1.53(m,1H),1.33(s,3H),0.97-1.01(m,1H)。

[1144] 实施例B48

[1145]

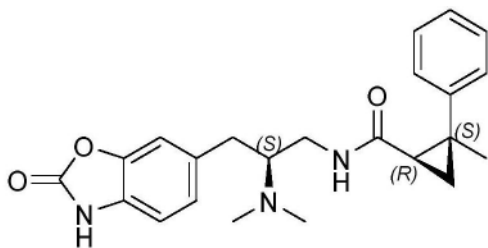
**B-48**

[1146] (1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-48)的合成

[1147] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-甲基苯酚和2,5-二氧代吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:367.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.11-7.26(m,5H),6.70(d,J=7.8Hz,2H),6.51(s,1H),6.39(d,J=7.8Hz,1H),3.16-3.21(m,1H),2.73-2.86(m,3H),2.34(s,6H),2.18-2.25(m,1H),2.12(s,3H),1.79-1.83(m,1H),1.62-1.64(m,1H),1.40(s,3H),1.04-1.07(m,1H)。

[1148] 实施例B49

[1149]

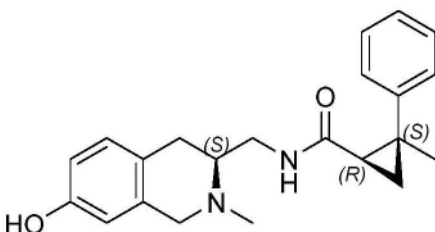
**B-49**

[1150] (1R,2S)-N-(((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-6-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-49)的合成

[1151] 使用(S)-6-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯并[d]噁唑-2(3H)-酮和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,通过以上相同的程序制备化合物B-49。LC-MS:394.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.5(s,1H),7.95(m,1H),7.30-7.15(m,6H),6.98(m,2H),3.17-3.14(m,3H),2.77(m,2H),2.26(s,6H),1.91(t,J=6.8Hz,1H),1.36(s,3H),1.22(m,2H)。

[1152] 实施例B50

[1153]

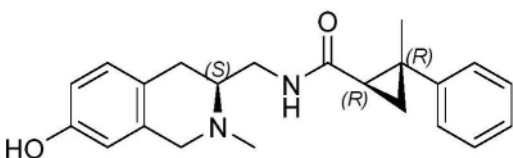
**B-50**

[1154] (1R,2S)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-50)的合成

[1155] 使用(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:351.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO) δ9.12(s,1H),7.99(s,1H),7.20-7.25(m,4H),7.13(sep,J=16.4Hz,12.7Hz,8.3Hz,4.4Hz,1H),6.80(d,J=8.1Hz,1H),6.54(d,J=7.1Hz,1H),6.42(s,1H),3.57-3.67(m,1H),3.44-3.55(m,1H),3.05-3.14(m,1H),2.90-3.01(m,1H),2.23-2.43(m,4H),1.87-1.91(m,1H),1.51-1.55(m,1H),1.36(s,3H),1.09(t,J=7.1Hz,1H),0.96-0.99(m,1H)。

[1156] 实施例B51

[1157]

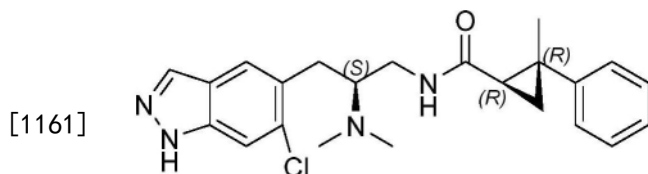
**B-51**

[1158] (1R,2R)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-

苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-51)的合成

[1159] 使用(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2R)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:351.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.25-7.30(m,5H),7.17-7.22(m,1H),6.86-7.0(m,2H),6.62(d,J=8.1Hz,1H),6.37(s,1H),3.56-3.77(m,4H),2.95-2.99(m,1H),2.71-2.74(m,2H),2.45(s,3H),2.35(s,1H),1.79-1.84(m,1H),1.49-1.53(m,4H),1.31-1.34(dd,J=8.3Hz,4.6Hz,1H)。

[1160] 实施例B52

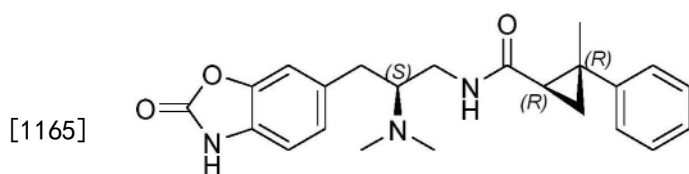


B-52

[1162] (1R,2R)-N-(((S)-3-(6-氯-2H-吡唑-5-基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-52)的合成

[1163] 从(1R,2S)-N-(((S)-3-(6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(0.175g,0.324mmole)和1M TBAF(3.2mL,3.24mmole)开始,按照以上实施例B2的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.0461g,35%)。LC-MS(+ESI)M+H:411.2; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 1.11(s,3H) 1.18-1.23(m,2H) 1.34(s,3H) 1.91(br t,J=6.97Hz,1H) 2.31(br s,6H) 2.67-2.73(m,1H) 2.87-2.96(m,1H) 3.00(br dd,J=13.21,5.62Hz,1H) 3.10-3.16(m,1H) 3.18-3.28(m,1H) 7.14-7.22(m,1H) 7.23-7.33(m,4H) 7.62(s,1H) 7.73(s,1H) 7.94-8.03(m,1H) 8.05(s,1H) 13.09(s,1H)

[1164] 实施例B53



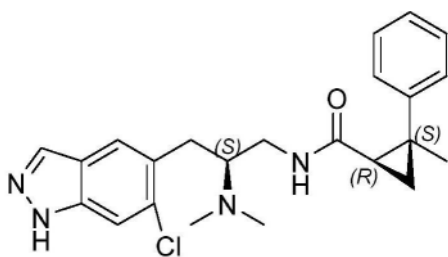
B-53

[1166] (1R,2R)-N-(((S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-53)的合成

[1167] 使用(S)-6-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,通过以上相同的程序制备该化合物。LC-MS:394.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.5(s,1H),7.74(m,1H),7.15-6.88(m,8H),2.88(m,2H),2.67(m,2H),2.33(m,1H),2.21(s,6H),1.86(t,J=6.0Hz,1H),1.47(t,J=4.8Hz,1H),1.33(s,3H),0.94(m,1H)。

[1168] 实施例B54

[1169]

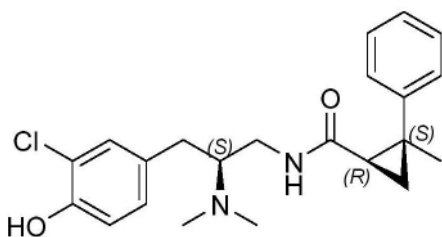
**B-54**

[1170] (1R,2S)-N-((S)-3-(6-氯-2H-咪唑-5-基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-54)的合成

[1171] 从(1R,2S)-N-((S)-3-(6-氯-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(0.151g,0.279mmole)和1M TBAF(1.4mL,1.39mmole)开始,按照以上实施例B52的程序制备标题化合物,得到标题化合物(0.0389g,34%)。LC-MS(+ESI)M+H:411.2;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 0.93(br dd,J=6.97,3.55Hz,1H)1.31(s,3H)1.42(br t,J=4.04Hz,1H)1.83-1.90(m,1H)2.29(s,6H)2.34(br s,1H)2.57(br d,J=4.16Hz,1H)2.68(br d,J=0.73Hz,1H)2.73-2.82(m,1H)2.95(br d,J=6.11Hz,3H)7.02-7.10(m,1H)7.10-7.17(m,4H)7.58(s,1H)7.63(s,1H)7.73-7.80(m,1H)8.02(s,1H)13.07(s,1H)

[1172] 实施例B55

[1173]

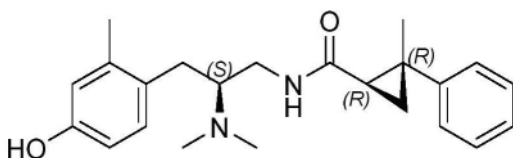
**B-55**

[1174] (1R,2S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-55)的合成

[1175] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氯苯酚(Int-3H)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:387.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.11-7.26(m,5H),9.90-6.96(m,1H),6.56-6.72(m,3H),3.10-3.22(m,1H),2.61-2.81(m,4H),2.28(s,6H),2.10-2.16(m,1H),1.78-1.83(m,1H),1.63-1.66(m,1H),142(s,3H),1.06-1.09(m,1H)。

[1176] 实施例B56

[1177]

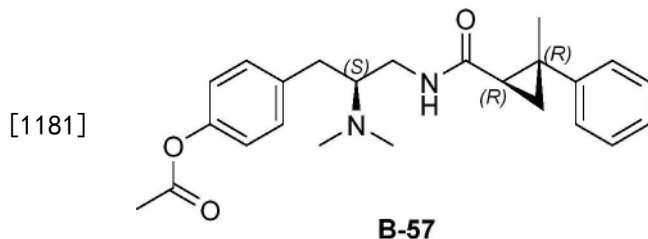
**B-56**

[1178] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2-甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺

基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-56)的合成

[1179] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-甲基苯酚(229mg)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(301mg)开始,按照以上实施例B1的程序制备标题化合物,得到标题化合物(259mg,64%)。LC-MS:(ESI+)m/z 367.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.27-7.32(m,2H)7.17-7.25(m,3H)6.93(d,J=8.07Hz,1H)6.59-6.64(m,2H)6.40(m,1H)3.42(m,1H)3.03(m,1H)2.95(dd,J=13.45,3.18Hz,1H)2.65-2.75(m,1H)2.36(s,6H)2.32(m,1H)2.27(s,3H)1.68(dd,J=8.56,6.11Hz,1H)1.49(s,3H)1.44-1.47(m,1H)1.36(dd,J=8.31,4.89Hz,1H)

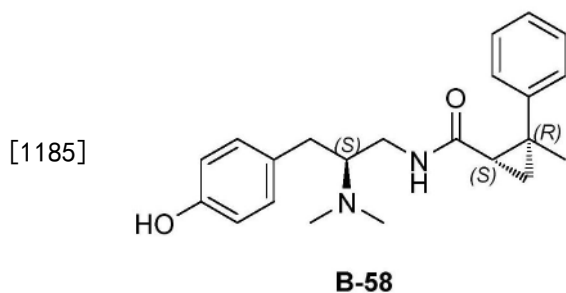
[1180] 实施例B57



[1182] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯基乙酸酯(化合物B-57)的合成

[1183] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯基乙酸酯和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯基乙酸酯。LC-MS:395.2[M+1]⁺;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.26-7.81(m,4H),7.16-7.21(m,4H),7.02(d,J=8.3Hz,1H),3.41-3.49(m,1H),3.21-3.28(m,1H),2.99-3.07(m,1H),2.50-2.53(m,1H),2.45(s,6H),2.29(s,3H),1.73-1.78(m,1H),1.45-1.47(m,4H),1.30-1.33(m,1H)。

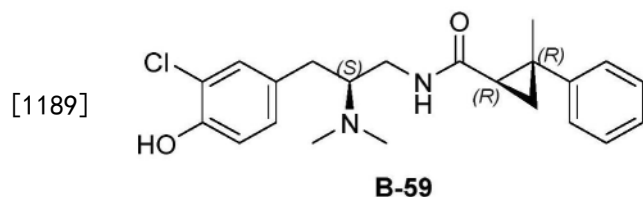
[1184] 实施例B58



[1186] (1S,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-58)的合成

[1187] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1S,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1S,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:353.2[M+1]⁺;¹H NMR(400MHz,d6-DMSO)δ9.12(s,1H),7.60-7.61(m,1H),7.09-7.18(m,5H),6.91(d,J=Hz,2H),6.63(d,J=Hz,2H),2.87-2.94(m,1H),2.77-2.84(m,1H),2.62(dd,J=13.7Hz,5.6Hz,1H),2.19-2.25(m,7H),1.87(dd,J=7.8Hz,5.6Hz,1H),1.43-1.46(m,1H),1.32(s,3H),0.93(dd,J=7.8Hz,3.9Hz,1H)。

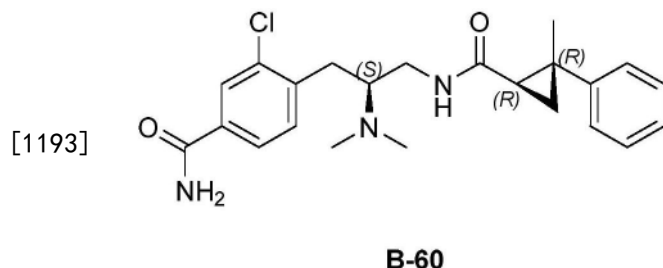
[1188] 实施例B59



[1190] (1R,2R)-N-((S)-3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-59)的合成

[1191] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氯苯酚(Int-3H)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2S)-N-((S)-3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)-丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS: 387.2[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.30 (m, 5H), 6.84-6.91 (m, 2H), 6.67-6.71 (m, 1H), 3.40-3.57 (m, 1H), 2.73-3.09 (m, 3H), 2.25-2.40 (m, 7H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 4H), 1.39 (dd, J=8.8Hz, 5.1Hz, 1H)。

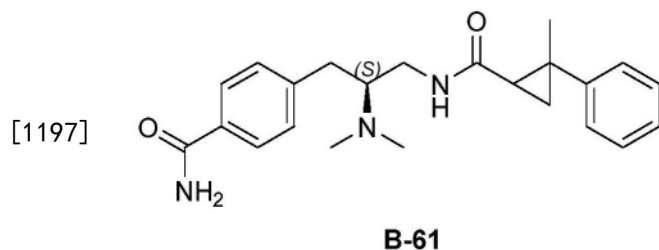
[1192] 实施例B60



[1194] 3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-60)的合成

[1195] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯甲酰胺和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS: 414.2[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.31 (m, 5H), 6.84-6.91 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 2.73-3.09 (m, 3H), 2.24-2.40 (m, 7H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 4H), 1.34-1.39 (m, 1H)。

[1196] 实施例B61

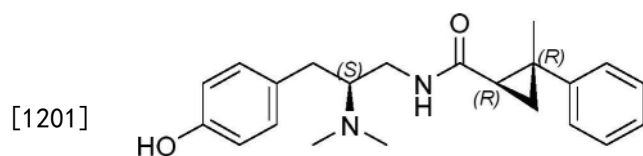


[1198] 4-((2S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-61)的合成

[1199] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺和2,5-二氧化吡咯烷-1-基-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成4-((2S)-2-(二甲基氨基)-3-(2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。

基)-3-(2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)苯甲酰胺。LC-MS:380.2[M+1]⁺。

[1200] 实施例B62

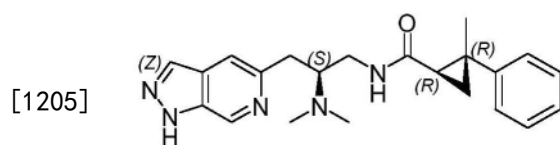


B-62

[1202] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-62)的合成

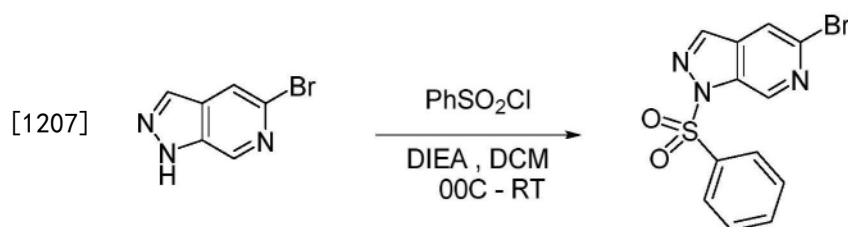
[1203] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照方案B2合成(1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺。LC-MS:353.2[M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) δ9.15(s, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 7.27-7.32(m, 4H), 7.18-7.21(m, 1H), 6.92(d, J=8.3Hz, 2H), 6.65(d, J=8.1Hz, 2H), 3.05-3.13(m, 2H), 2.65-2.70(m, 2H), 2.22-2.34(m, 7H), 1.91-1.95(m, 1H), 1.36(s, 3H), 1.19-1.25(m, 1H)。

[1204] 实施例B63



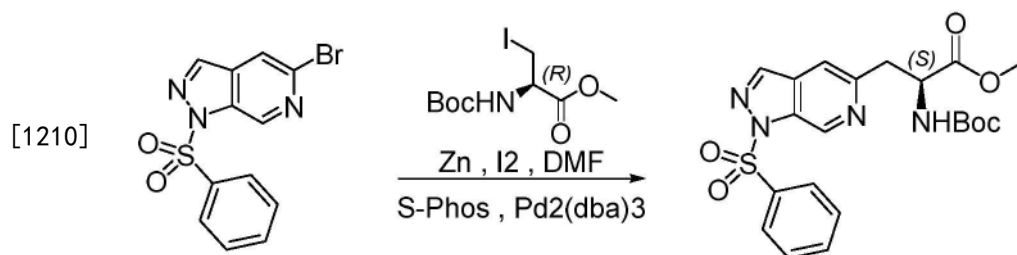
B-63

[1206] (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-63)的合成:



[1208] 步骤1:5-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶的合成。

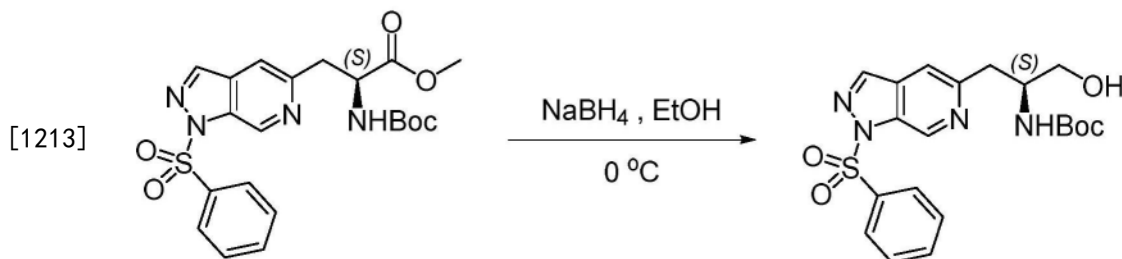
[1209] 向5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(5g, 25.51mmole)和DIEA(5.4mL, 30.61mmole)在DCM(50mL)中的0°C搅拌混合物中加入苯磺酰氯(3.6mL, 28.06mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌2h。添加H₂O,并分离各层。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(7.5g, 87%)。LC-MS(+ESI)M+H:338.3。



[1211] 步骤2:(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡

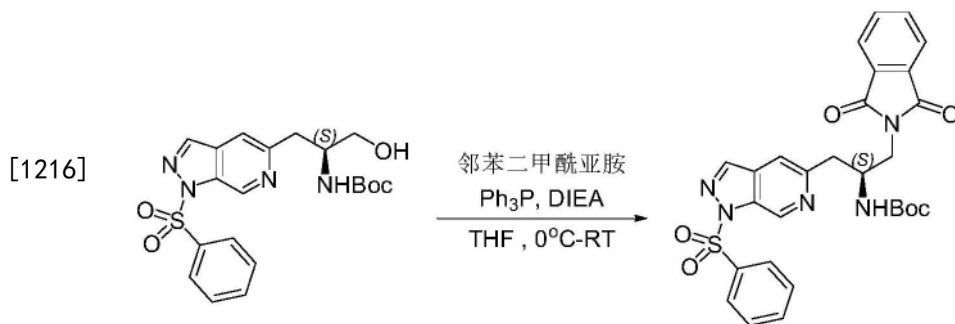
啉-5-基)丙酸甲酯的合成。

[1212] 向锌粉(2.3g, 11.83mmole)在DMF(20mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(0.3g, 1.18mmole)。搅拌10分钟后,添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(4.67g, 14.2mmole),随后添加碘(0.3g, 1.18mmole)。将所得混合物搅拌2h。然后将该混合物加入到5-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶(4.0g, 11.83mmole)、S-Phos(0.24g, 0.6mmole)和Pd₂(dba)₃(0.21g, 0.23mmole)在DMF(10mL)中的混合物中。添加完成后,将反应混合物加热至40℃保持16h。将反应混合物冷却,用EtOAc稀释,通过Celite垫过滤。将滤液浓缩至干,并通过ISCO纯化(0-50%EtOAc/己烷),得到标题化合物(5.14g, 94%)。LC-MS(+ESI)M+H: 461.3。



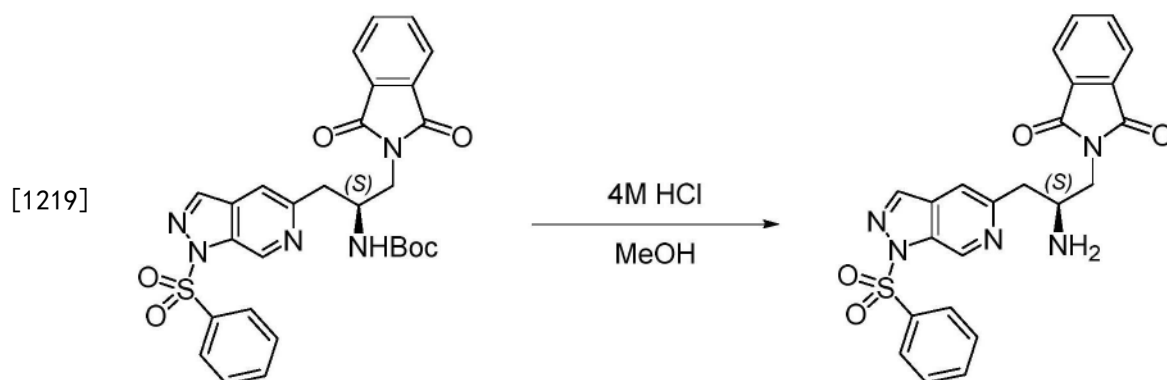
[1214] 步骤3: (S)-(1-羟基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

[1215] 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)丙酸甲酯(4.5g, 9.77mmole)在EtOH(40mL)中的0℃搅拌溶液中一次性加入NaBH₄(1.1g, 29.31mmole)。反应完成后,将反应在0℃下继续搅拌4h,然后用饱和NH₄Cl水溶液缓慢猝灭,用H₂O稀释,用DCM萃取(3x)。萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(50%EtOAc/己烷),得到标题化合物(1.34g, 31.7%)。LC-MS(+ESI)M+H: 433.2。



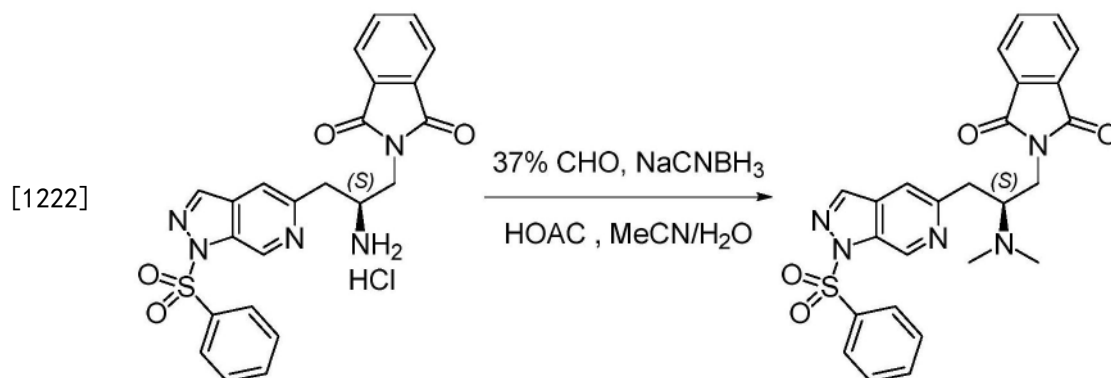
[1217] 步骤4: (S)-(1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

[1218] 向(S)-(1-羟基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 3mmole)、三苯基磷(0.95g, 3.6mmole)和苯邻二甲酰亚胺(0.53g, 3.6mmole)在THF(30mL)中的0℃搅拌混合物中逐滴加入DIAD(0.73g, 3.6mmole)。添加完成后,将混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,并通过ISCO纯化(50%EtOAc/己烷),得到标题化合物(1.15g, 68.4%)。LC-MS(+ESI)M+H: 562.2。



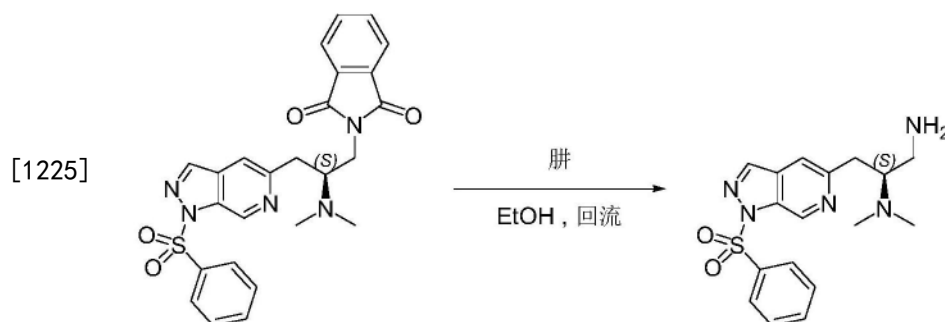
[1220] 步骤5: (S)-2-(2-氨基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐的合成。

[1221] 向(S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.15g, 2.04mmole)在MeOH(20mL)中的搅拌溶液中加入在对二氧杂环己烷中的4M HCl(4mL)。添加后,将反应混合物在50℃下搅拌4h。将反应混合物冷却,浓缩至干,得到标题化合物(1.35g, 100%)。LC-MS(+ESI)M+H: 462.2。



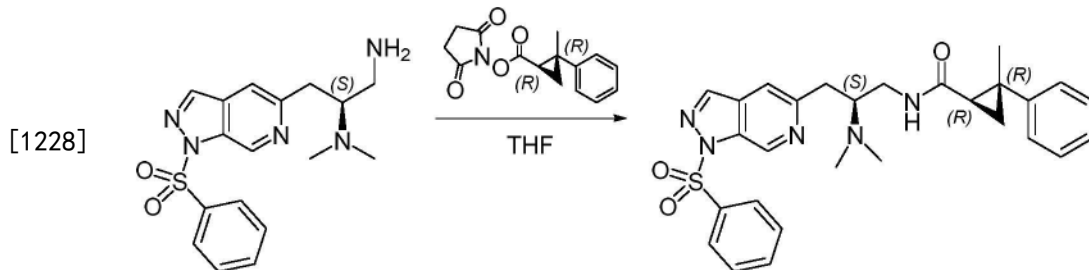
[1223] 步骤6: (S)-2-(2-(二甲基氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成。

[1224] 向(S)-2-(2-氨基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(1.35g, 2.52mmole)在MeCN/H₂O(10/1, 22mL)中的搅拌溶液中加入37%CHO(1.02mL, 12.6mmole)、NaCNBH₃(0.5g, 7.6mmole)。搅拌10分钟后,添加HOAc(0.73mL, 12.6mmole)。将反应混合物搅拌30分钟,添加DCM,并分离各层。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(0.95g, 77%)。LC-MS(+ESI)M+H: 490.2。



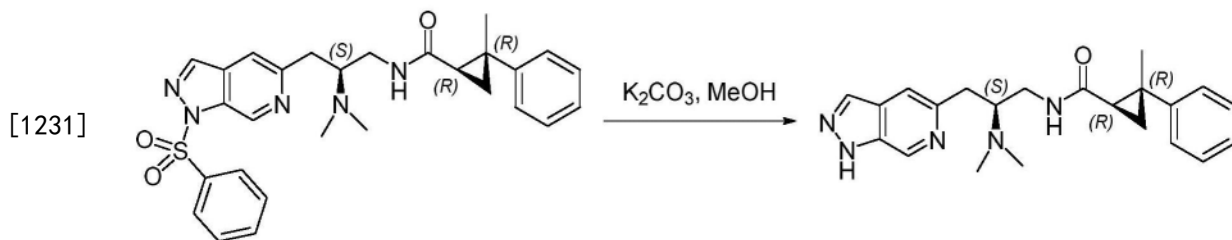
[1226] 步骤7: (S)-N₂,N₂-二甲基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙烷-1,2-二胺的合成。

[1227] 将(S)-2-(2-(二甲基氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.95g,1.94mmole)和肼(0.8mL,12.6mmole)在EtOH(30mL)中的混合物加热至90℃2h。将反应混合物冷却,滤出固体,用EtOH洗涤。将滤液浓缩,并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-15%MeOH/DCM),得到标题化合物(0.34g,50%)。LC-MS(+ESI)M+H: 360.2。



[1229] 步骤8: (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺的合成。

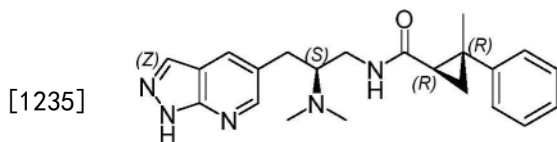
[1230] 将(S)-N₂,N₂-二甲基-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙烷-1,2-二胺(0.07g,0.19mmole)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(0.05g,0.19mmole)在THF(2mL)中的混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩至干,并通过ISCO纯化(0-15%MeOH/DCM),得到标题化合物(0.1g,100%)。LC-MS(+ESI)M+H: 518.2。



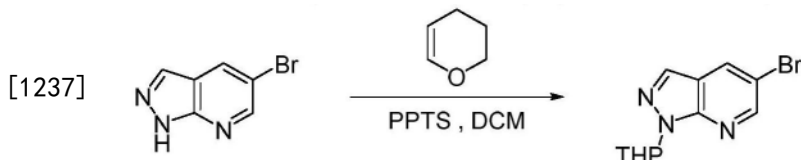
[1232] 步骤9: (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物63)的合成。

[1233] 将(1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(0.1g,0.19mmole)和K₂CO₃在MeOH(3mL)中的混合物加热至55℃保持1h。将反应混合物冷却,浓缩。添加H₂O,用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过制备型反相HPLC纯化。将纯级分浓缩至干,得到作为单TFA盐的标题化合物(0.021g,23%)。LC-MS(+ESI)M+H:378.2。1H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 13.58-13.81(m,1H)9.45-9.68(m,1H)9.06(s,1H)8.44(t,J=5.75Hz,1H)8.25(s,1H)7.79(d,J=0.73Hz,1H)7.24-7.34(m,4H)7.15-7.23(m,1H)3.84-3.90(m,2H)3.39(br d,J=5.62Hz,1H)3.27-3.36(m,2H)3.16(dd,J=14.67,7.83Hz,1H)2.90(s,6H)1.83(t,J=7.09Hz,1H)1.36(s,3H)1.27(d,J=7.09Hz,2H)。

[1234] 实施例B64

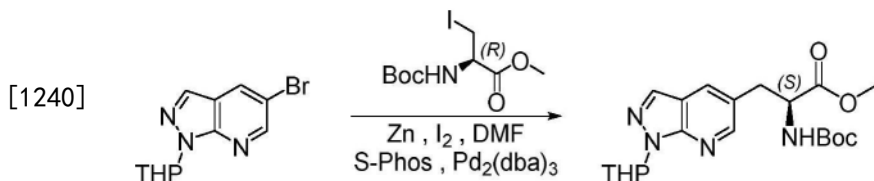
**B-64**

[1236] (1R,2R)-N-((S)-2-((二甲基氨基)-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-64) (RM0001450)的合成:



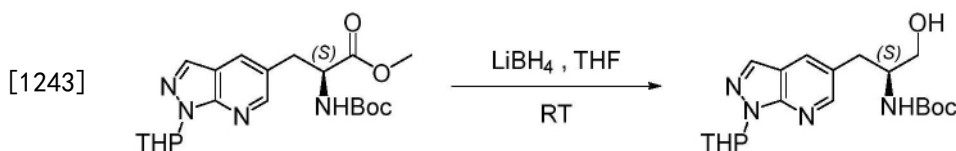
[1238] 步骤1: 5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶的合成。

[1239] 将5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(5g, 25.25mmole)、DHP(4.8g, 76mmole)和PPTS(0.5g, 2.5mmole)在DCM/MeCN(1:1, 80mL)中的混合物在室温下搅拌24h。添加H₂O, 用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过ISCO纯化(20%EtOAc/己烷), 得到标题化合物(7.9g, 100%)。LC-MS(+ESI)M+H: 282.1。



[1241] 步骤2: (2S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙酸甲酯的合成。

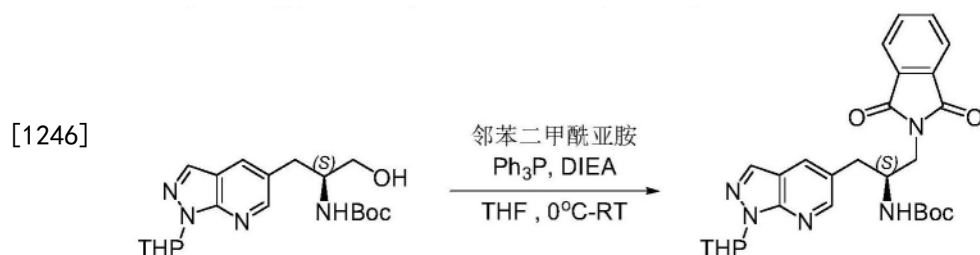
[1242] 向锌粉(2.1g, 31.9mmole)在DMF(20mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(0.27g, 1.06mmole)。搅拌10分钟后, 添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(4.2g, 12.76mmole), 随后添加碘(0.27g, 1.06mmole)。将所得混合物搅拌2h。然后将混合物添加到5-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶(3.0g, 10.63mmole)、S-Phos(0.46g, 1.06mmole)和Pd₂(dba)₃(0.48g, 0.53mmole)在DMF(10mL)中的混合物中。添加完成后, 将反应混合物加热至50℃16h。将反应混合物冷却, 用EtOAc稀释, 通过Celite垫过滤。将滤液浓缩至干, 并通过ISCO纯化(0-50%EtOAc/己烷), 得到标题化合物(1.68g, 39%)。LC-MS(+ESI)M+H: 405.2。



[1244] 步骤3: ((2S)-1-羟基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

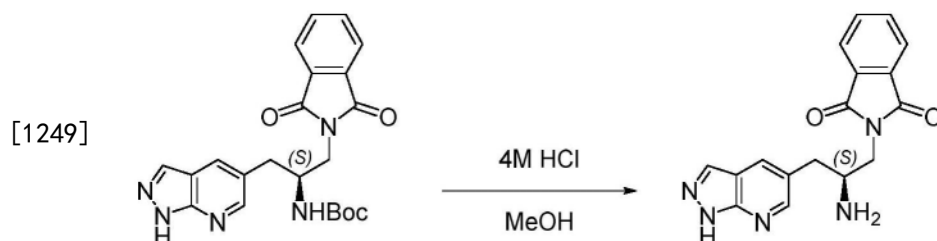
[1245] 在室温下, 向(2S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙酸甲酯(1.68g, 4.15mmole)在THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴加入在THF中的4M LiBH₄(1.5mL, 6.23mmole)。添加完成后, 将反应混合物搅拌2h。将反应混合物在冰浴中冷却, 用饱和NH₄Cl水溶液缓慢猝灭, 用EtOAc萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干

干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(60%EtOAc/己烷),得到标题化合物(0.52g,33%)。LC-MS(+ESI)M+H:377.2。



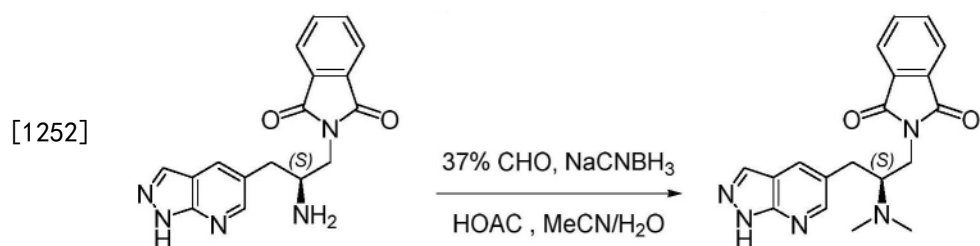
[1247] 步骤4: ((2S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

[1248] 向((2S)-1-羟基-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.51g,1.35mmole)、三苯基膦(0.5g,1.9mmole)和苯邻二甲酰胺(0.3g,2.03mmole)在THF(10mL)中的0°C搅拌混合物中逐滴加入DIAD(0.38g,1.9mmole)。添加完成后,将混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩,并通过ISCO纯化(20-70%EtOAc/己烷),得到标题化合物(0.68g,100%)。LC-MS(+ESI)M+H:506.2。



[1250] 步骤5: (S)-2-(2-氨基-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮二盐酸盐的合成。

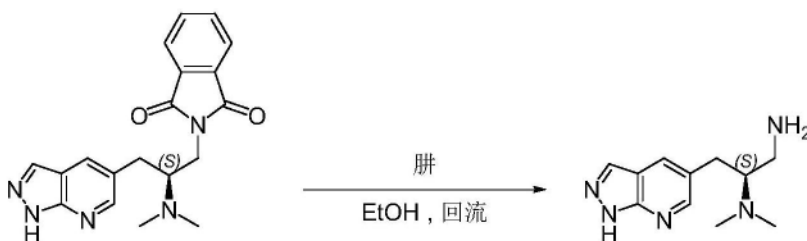
[1251] 向((2S)-1-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-3-(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.68g,1.36mmole)在MeOH(10mL)中的搅拌混合物中加入在对二氧杂环己烷中的4M HCl(3.5mL,13.6mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h,浓缩至干。添加EtOAc,收集沉淀的固体,用EtOAc洗涤,干燥,得到标题化合物(0.43g,80%)。LC-MS(+ESI)M+H:322.1。



[1253] 步骤6: (S)-2-(2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮的合成。

[1254] 按照与实施例63的步骤6相同的方法制备标题化合物(0.097g,100%)。LC-MS(+ESI)M+H:350.1

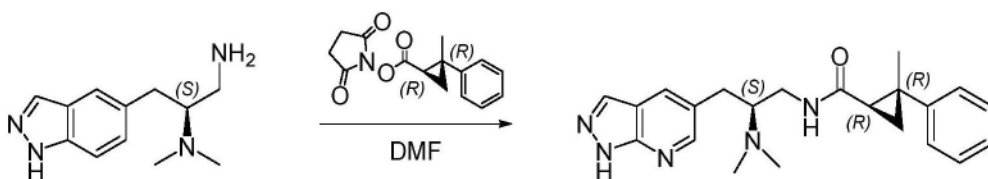
[1255]



[1256] 步骤7: (S)-N,N-二甲基-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙烷-1,2-二胺的合成。

[1257] 按照与实施例B63的步骤7相同的方法制备标题化合物(0.029g, 47%)。LC-MS (+ESI)M+H: 220.2

[1258]

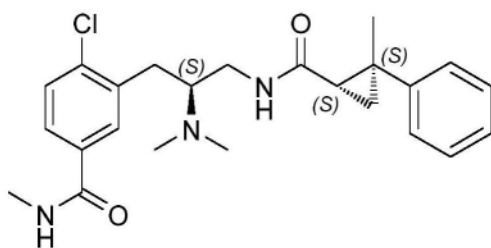


[1259] 步骤8: (1R,2R)-N-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-64)的合成。

[1260] 将(S)-N,N-二甲基-3-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)丙烷-1,2-二胺(0.029g, 0.2mmole)和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(0.038g, 0.2mmole)在DMF(1mL)中的混合物在室温下搅拌1h。浓缩反应混合物以除去过量的DMF,通过制备型反相HPLC纯化。将纯级分浓缩至最少的H₂O,用饱和NaHCO₃水溶液中和,用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并与MTBE共蒸发,得到标题化合物(0.015g, 29%)。LC-MS (+ESI)M+H: 378.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm: 8.42 (d, J=1.96Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.96Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 4H), 7.10-7.20 (m, 1H), 3.31-3.41 (m, 2H), 2.99-3.12 (m, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 6H), 1.80 (dd, J=8.31, 5.87Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.29-1.32 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 1H)。

[1261] 实施例B65

[1262]

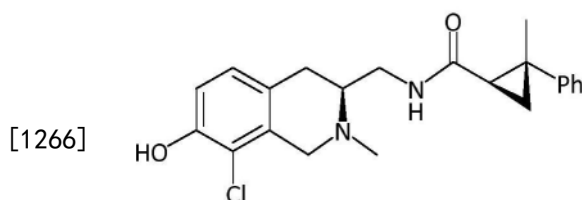


B-65

[1263] 4-氯-3-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-65)的合成

[1264] 使用(S)-3-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-4-氯-N-甲基苯甲酰胺和2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯作为起始材料,按照通用程序合成4-氯-3-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺。428.2[M]⁺。

[1265] 实施例B66

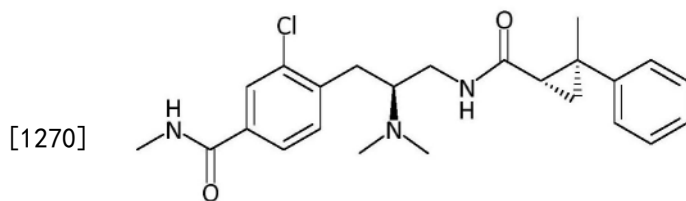


B-66

[1267] (1R,2R)-N-(((S)-8-氯-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-66)的合成

[1268] 向(S)-3-(氨基甲基)-8-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(16.5mg, 0.07mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1R,2R)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(24mg, 0.09mmol, 1.2当量)。2h后,将溶液浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-10%MeOH),得到白色固体(15.2mg, 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.01(s, 1H), 7.17-7.36(m, 6H), 6.82-6.91(m, 2H), 6.24-6.38(m, 1H), 3.95(d, J=16.87Hz, 1H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.36-3.57(m, 3H), 2.83-3.05(m, 11H), 2.65-2.78(m, 2H), 2.36-2.49(m, 3H), 1.75-1.78(m, 1H), 1.34-1.61(m, 6H)。LCMS: 385.2[M]⁺。

[1269] 实施例B67

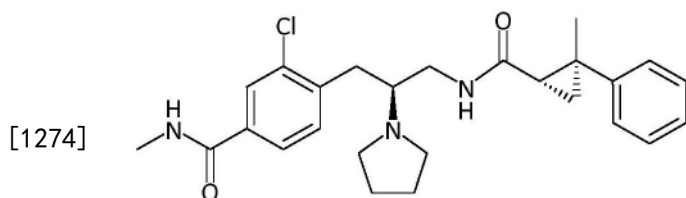


B-67

[1271] 3-氯-4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-(((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-67)的合成

[1272] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯-N-甲基苯甲酰胺(21.7mg, 0.08mmol, 1当量)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(24mg, 0.09mmol, 1.2当量)。3h后,将溶液浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-10%MeOH),得到白色固体(15.2mg, 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.77(s, 1H), 7.53(dd, J=7.95, 1.83Hz, 1H), 7.18-7.35(m, 6H), 6.89(br d, J=4.65Hz, 1H), 6.51(br d, J=6.85Hz, 1H), 3.38-3.39(m, 1H), 3.34-3.54(m, 1H), 3.12-3.27(m, 1H), 2.88-3.07(m, 6H), 2.37-2.56(m, 6H), 1.65-1.77(m, 1H), 1.51-1.56(m, 2H), 1.34-1.50(m, 3H)。LCMS: 428.2[M]⁺。

[1273] 实施例B68

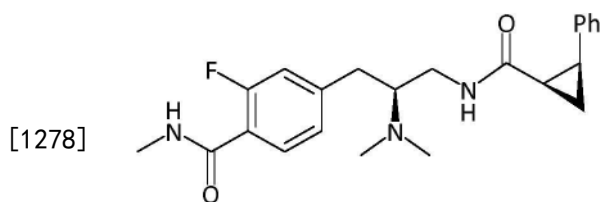


B-68

[1275] 3-氯-N-甲基-4-((S)-3-((1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)-2-(吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺(化合物B-68)的合成

[1276] 向(S)-4-(3-氨基-2-(吡咯烷-1-基)丙基)-3-氯-N-甲基苯甲酰胺(15mg, 0.05mmol, 1当量)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入2,5-二氧化吡咯烷-1-基(1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(16mg, 0.06mmol, 1.2当量)。2h后,将溶液浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-10%MeOH),得到白色固体(15.4mg, 67%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.77-7.80(m, 1H), 7.54(dd, J=7.83, 1.71Hz, 1H), 7.21-7.37(m, 8H), 6.54-6.66(m, 1H), 6.47(br s, 1H), 3.14-3.38(m, 3H), 2.90-3.00(m, 6H), 2.81(br s, 2H), 2.62-2.78(m, 4H), 1.84(br s, 5H), 1.66-1.81(m, 2H), 1.33-1.55(m, 4H), 1.23(t, J=7.09Hz, 2H)。LCMS: 454.2[M]⁺。

[1277] 实施例B69

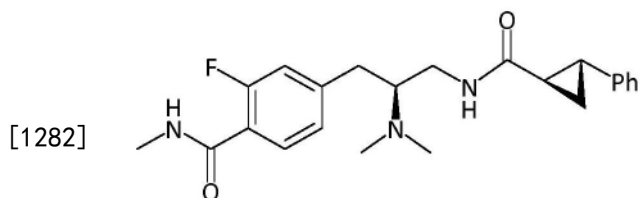


B-69

[1279] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-69)的合成

[1280] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(27.5mg, 0.11mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(33mg, 0.17mmol, 1.5当量)、HOBt(23mg, 0.17mmol, 1.5当量)、(1R,2S)-2-苯基环丙烷-1-甲酸(20mg, 0.12mmol, 1.1当量)和DIPEA(115μL, 0.66mmol, 6当量)。4h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(9.9mg, 23%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.84-7.95(m, 1H), 7.21(s, 1H), 7.06-7.17(m, 4H), 6.86(d, J=7.83Hz, 1H), 6.72(br d, J=12.96Hz, 1H), 3.01-3.17(m, 1H), 2.88-3.00(m, 3H), 2.64-2.85(m, 2H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.32-2.39(m, 1H), 2.31-2.39(m, 1H), 2.14-2.25(m, 5H), 1.84-1.93(m, 3H), 1.51-1.63(m, 1H)。LCMS: 398.2[M]⁺。

[1281] 实施例B70

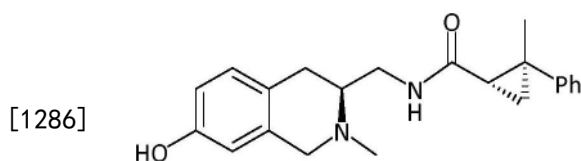


B-70

[1283] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2R)-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(化合物B-70)的合成

[1284] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)(57mg, 0.23mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(67mg, 0.35mmol, 1.5当量)、HOBt(47mg, 0.35mmol, 1.5当量)、(1R,2R)-2-苯基环丙烷-1-甲酸(40mg, 0.25mmol, 1.1当量)和DIPEA(240 μ L, 1.38mmol, 6当量)。4h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(11.7mg, 13%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.94(td, J=8.13, 2.08Hz, 1H), 7.06-7.21(m, 4H), 6.93-7.02(m, 3H), 6.84(d, J=12.72Hz, 1H), 6.62(br d, J=6.36Hz, 1H), 6.41(br s, 1H), 3.26-3.43(m, 1H), 2.73-2.97(m, 6H), 2.24-2.39(m, 8H), 1.86-1.90(m, 1H), 1.45-1.60(m, 2H), 1.02-1.28(m, 1H)。LCMS: 398.3[M]⁺。

[1285] 实施例B71

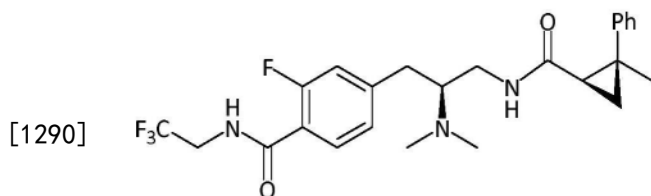


B-71

[1287] (1S,2S)-N-(((S)-7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺(化合物B-71)的合成

[1288] 向(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(22mg, 0.12mmol, 1当量)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入2,5-二氧化代吡咯烷-1-基(1S,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酸酯(35mg, 1.3mmol, 1.09当量)。2h后,将溶液在EtOAc中稀释,用水洗涤,分离,并经MgSO₄干燥。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(己烷中的0-100%EtOAc,然后是含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-10%MeOH),得到白色固体(28.4mg, 68%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.07-7.23(m, 6H), 6.81(d, J=8.31Hz, 2H), 6.57(dd, J=8.31, 2.45Hz, 1H), 6.32(d, J=2.20Hz, 1H), 3.70(q, J=15.73Hz, 2H), 3.56(dt, J=14.31, 5.07Hz, 1H), 2.97-3.06(m, 1H), 2.57-2.74(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.68-1.83(m, 2H), 1.31-1.45(m, 4H), 1.26(dd, J=8.31, 4.65Hz, 1H)。LCMS: 351.2[M]⁺。

[1289] 实施例B72



B-72

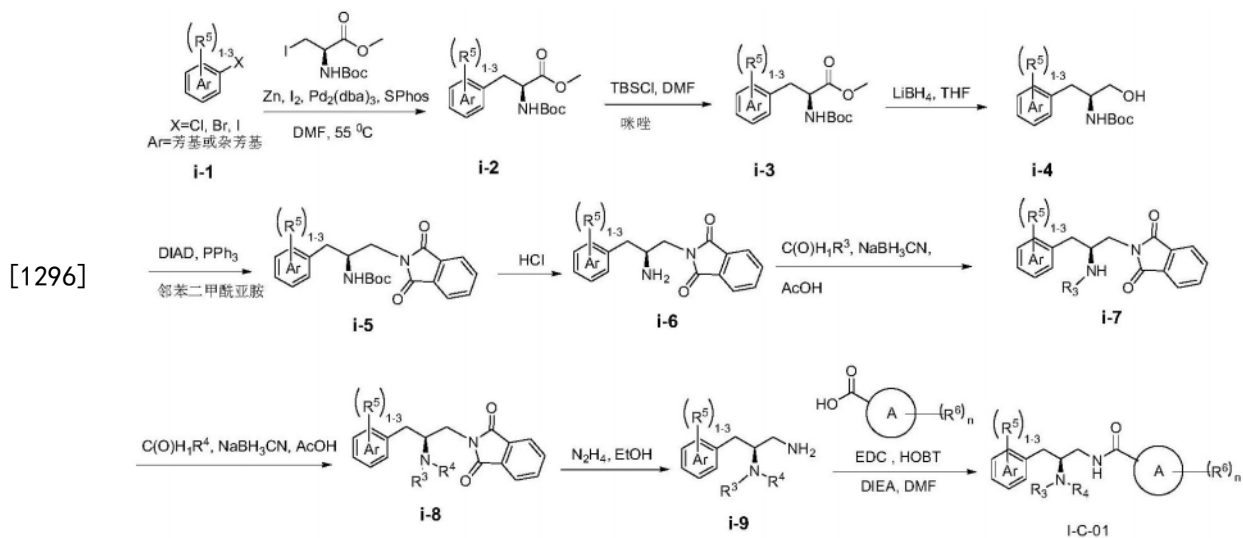
[1291] 4-((S)-2-(二甲基氨基)-3-((1R,2S)-2-甲基-2-苯基环丙烷-1-甲酰胺基)丙基)-2-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(化合物B-72)的合成

[1292] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(117.2mg, 0.26mmol, 1当量)在9:1CH₃CN:H₂O(2mL)中的0℃搅拌溶液中加入NaCNBH₄(82mg, 1.3mmol, 5当量)和37%甲醛(75μL, 0.78mmol, 3当量)。10min后,添加HOAc(75μL, 1.3mmol, 5当量),并使溶液升温至室温保持4h。添加乙酸乙酯(10mL),并将溶液用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15% MeOH),得到白色固体(32.3mg, 56%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.67(t, J=7.83Hz, 1H), 7.02-7.29(m, 7H), 4.09(q, J=9.29Hz, 2H), 3.01-3.13(m, 2H), 2.86-3.00(m, 2H), 2.47-2.59(m, 1H), 2.34-2.47(m, 6H), 1.78-1.89(m, 1H), 1.62-1.75(m, 1H), 1.37-1.46(m, 3H), 0.99-1.11(m, 1H)。LCMS: 480.2[M]⁺。

[1293] C.具有式(I-C)结构的化合物的合成

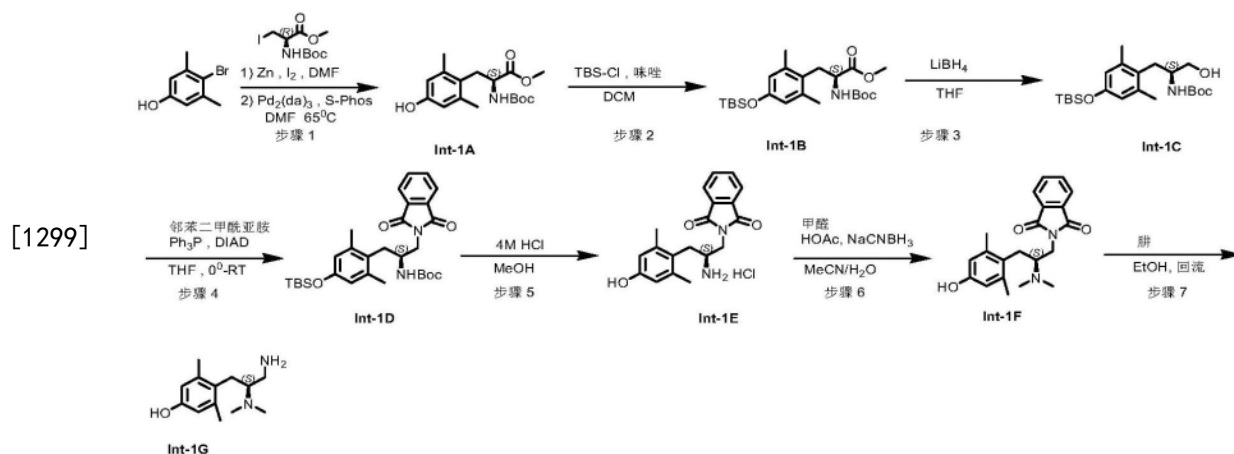
[1294] 具有式(I-C)结构的代表性化合物可以通过使用方案C1中阐述的通用合成程序来合成。

[1295] 方案C1:



[1297] 中间体的合成

[1298] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯酚(Int-1G)的合成。



[1300] 步骤1: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯(Int-1A)的制备。

[1301] 向锌粉(7.9g, 120.92mmole)在DMF(40mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(1.02g, 4.03mmole)。搅拌10分钟后,添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(19.9g, 60.46mmole),随后添加另外的碘(1.02g, 4.03mmole)。将所得混合物在室温下搅拌2h。然后将该混合物加入到4-溴-3,5-二甲基苯酚(10g, 40.31mmole)、S-Phos(1.65g, 4.03mmole)和Pd₂(dba)₃在DMF(20mL)中的搅拌混合物中。然后将反应混合物加热至60℃保持16h,冷却至室温,用EtOAc稀释,通过Celite垫过滤,用EtOAc洗涤。将滤液浓缩至干,并通过ISCO纯化(0-40%EtOAc/己烷),得到Int-1A(11.5g, 88%)。LC-MS(+ESI)M+H: 346.2。

[1302] 步骤2: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,6-二甲基苯基)丙酸甲酯(Int-1B)的制备。

[1303] 向Int-1A(11.5g, 35.58mmole)和咪唑(3.9g, 56.94mmole)在DCM(100mL)中的搅拌混合物中加入TBS-Cl(8.1g, 53.38mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h。添加H₂O,并分离各层。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(0-20%EtOAc/己烷),得到Int-1B(14g, 89.9%)。LC-MS(+ESI)M+H: 438.2。

[1304] 步骤3: (S)-(1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,6-二甲基苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-1C)的制备。

[1305] 向Int-1B(14g, 31.99mmole)在THF(100mL)中的搅拌溶液中逐滴加入在THF中的4M LiBH₄(12mL, 47.98mmole)。添加完成后,将反应混合物搅拌16h。将混合物在冰浴中冷却,用饱和NH₄Cl水溶液缓慢猝灭。将混合物用H₂O稀释,用EtOAc萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩至干,得到Int-1C(13.2g, 95.6%)。LC-MS(+ESI)M+Na: 432.1。

[1306] 步骤4: (S)-(1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,6-二甲基苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-1D)的制备。

[1307] 向Int-1C(13.2g, 30.55mmole)、邻苯二甲酰亚胺(5.4g, 36.66mmole)和PPh₃(9.62g, 36.66mmole)在THF中的0℃搅拌混合物中逐滴加入DIAD(7.41g, 36.66mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩至干,并通过ISCO纯化(0-40%EtOAc/己烷),得到Int-1D(14.5g, 88.1%)。LC-MS(+ESI)M+Na: 561.2。

[1308] 步骤5: (S)-2-(2-氨基-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(Int-1E)的制备。

[1309] 向Int-1D (14.5g, 26.91mmole) 在甲醇 (150mL) 中的0℃搅拌溶液中加入4M HCl (34mL 269.1mmole)。将反应混合物在80℃下搅拌1h, 冷却至室温, 浓缩至干, 在EtOAc中研磨, 通过过滤收集固体 (9.3g, 96%), 用EtOAc洗涤, 干燥, 并用于下一步。LC-MS (+ESI) M+H: 325.1。

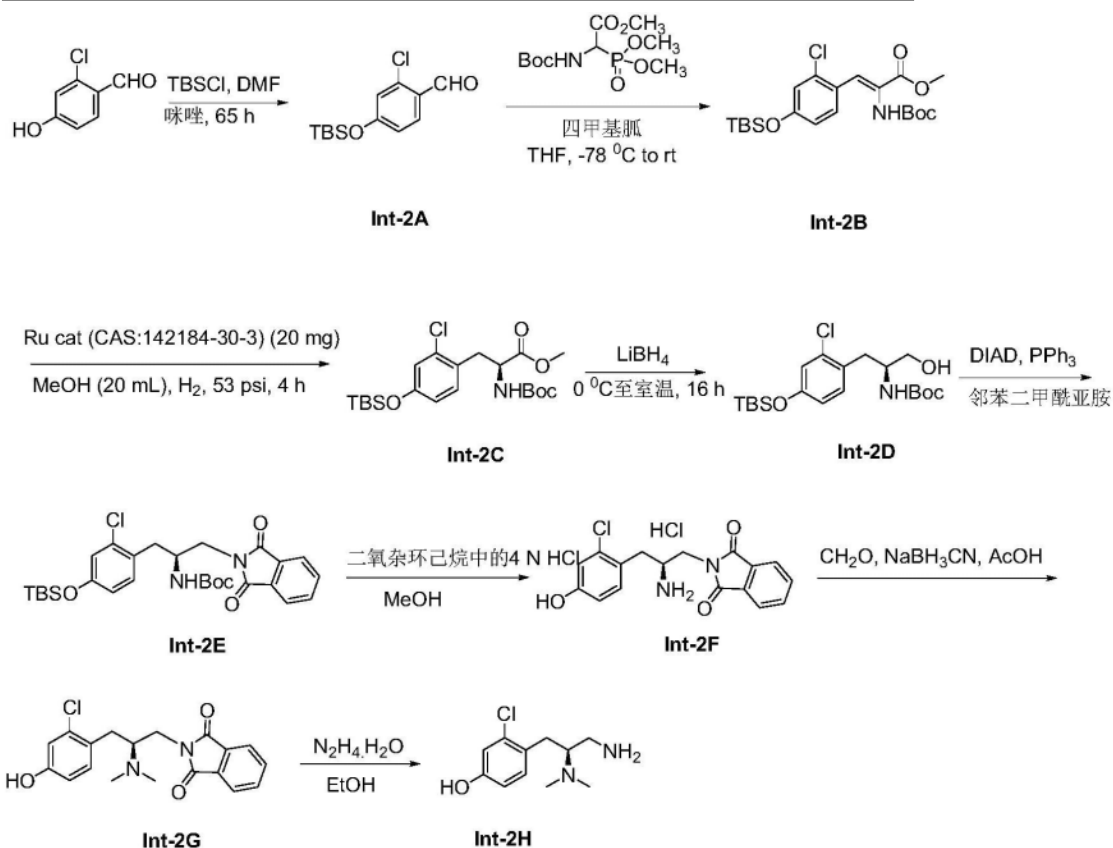
[1310] 步骤6: (S)-2-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮(Int-1F)的制备。

[1311] 向Int-1E (9.5g, 26.33mmole) 在MeCN/H₂O (10:1, 220mL) 中的搅拌溶液中加入37% 甲醛 (12.6mL, 157.96mmole)。将混合物搅拌30分钟, 然后添加NaCNBH₃ (4.96g, 78.98mmole)。将反应混合物搅拌30分钟, 用饱和NH₄Cl水溶液缓慢猝灭, 用EtOAc萃取 (3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过ISCO纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到Int-1F (9.08, 100%)。LC-MS (+ESI) M+H: 353.2。

[1312] 步骤7: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯酚(Int-1G)的制备。

[1313] 向Int-1F (9.08g, 25.75mmole) 在EtOH (100mL) 中的搅拌溶液中加入胍 (8.3mL, 128.76mmole)。将反应混合物在90℃下搅拌2h, 冷却至室温, 滤出固体, 用EtOH洗涤。将滤液浓缩至干, 并通过ISCO纯化 (1% NH₄OH 中的 15% MeOH/DCM), 得到Int-1G (3.0g, 52.2%)。LC-MS (+ESI) M+H: 223.1。

[1314] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯酚(Int-2H)的合成。



[1316] 步骤1: 4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}-2-氯苯甲醛(Int-2A)的合成:

[1317] 将2-氯-4-羟基苯甲醛 (5.0g, 32mmol)、叔丁基(二甲基)甲硅烷基氯化物 (5.3g, 35mmol)、咪唑 (2.9g, 45mmol) 和N,N-二甲基氨基吡啶 (10mg) 在N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中的溶液在室温下搅拌65小时。真空除去溶剂, 并将残余物在乙酸乙酯 (200mL) 与水 (100mL)

之间分配。分离有机相,用盐水(3X 50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过ISCO纯化,用乙酸乙酯-己烷(0-15%)洗脱,得到呈无色油状物的标题化合物(3.3g,39%),也回收了起始材料(约3g)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :0.27(s,6H),1.0(s,9H),6.80(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),10.34(1H,s)。

[1318] 步骤2: (Z)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯苯基)丙烯酸甲酯(Int-2B)的合成:

[1319] 经20min,在-78℃下,将1.76ml(14mmol)N,N,N,N-四甲基胍逐滴加入到3.3g(12.2mmol)Int-2A和4g(13.4mmol)[(叔丁氧羰基)氨基](二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯在45ml无水四氢呋喃中的溶液中。在-78℃下搅拌1h后,使反应混合物升温至室温过夜。将该混合物与40ml水和200ml乙酸乙酯混合。将水层进一步用乙酸乙酯萃取两次(2X 40mL)。合并的有机相用水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。粗产物通过ISCO纯化,用乙酸乙酯-己烷(0-100%)洗脱,得到呈无色油状物的所需产物(4.26g,79%),LC-MS 464.2(M+Na)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :0.23(s,6H),0.99(s,9H),1.37(s,9H),3.87(s,3H),6.67-6.76(m,1H),6.91(m,1H),7.41(s,1H),7.55-7.58m,1H)。副产物((Z)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙烯酸甲酯)(极性较高)(0.75g,18%):LC-MS 350.1(M+Na)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :1.42(s,9H),3.89(s,3H),6.64-6.66(m,1H),6.84(brs,1H),7.51(s,1H),7.55-7.57(m,1H)。

[1320] 步骤3: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯苯基)丙酸甲酯(Int-2C)的合成:

[1321] 将甲基Int-2B(4.26g,9.6mmol)和(+)-1,2-双[(2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基]苯(环辛二烯)-铑(I)三氟甲磺酸盐([Rh(COD){(S,S)-Et-DuPHOS}]TfO⁻,20mg)在无水甲醇(20mL)中的混合物脱气4次,然后置于53psi氢气下,并在室温下搅拌4h。将溶液减压浓缩,残余物通过ISCO纯化,用乙酸乙酯-己烷(0-100%)洗脱,得到呈无色油状物的所需产物(4.27g,~100%)。LC-MS 466.2(M+Na)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ :0.20(s,6H),0.98(s,9H),1.40(s,9H),2.97-3.09(m,1H),3.14-3.25(m,1H),3.71(s,3H),4.53-4.64(m,1H),5.02-5.10(m,1H),6.66-6.69(m,1H),6.87(m,1H),6.97-7.02(m,1H)。

[1322] 步骤4: (S)-(1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯苯基)-3-羟基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-2D)的合成:

[1323] 经10min,在0℃下,向Int-2C(4.1g,9.2mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中加入4M LiBH₄的THF溶液(4.6mL,18.4mmol),然后将混合物在0℃下搅拌1h。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜(通过TLC或LC-MS监测反应进程)。然后将其冷却至0℃,加水(5mL),然后逐滴加入饱和NH₄Cl溶液(10mL)(需要缓慢添加)。然后添加水(50mL)和乙酸乙酯(200mL),分离水层,并进一步用乙酸乙酯(100mL)萃取。合并的有机层用水(40mL)洗涤,然后经无水Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩后,将粗产物冻干过夜,不经进一步纯化即用于下一步。

[1324] 步骤5: (S)-(1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯苯基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-2E)的合成

[1325] 向氮气下的Int-2D(粗品,3.84g,9.23mmol)、三苯基膦(2.54g,9.69mmol,1.05eq)和邻苯二甲酰亚胺(1.43g,9.69mmol)在无水THF中的0℃混合物中逐滴注入DIAD(1.91mL,9.69mmol)。然后将反应混合物从0℃至室温搅拌过夜。将粗反应混合物与硅胶(40g)混合,

在旋转蒸发仪上浓缩至干,在120g硅胶柱上纯化,用0-30%EtOAc/己烷洗脱,得到所需产物。4.15g白色固体,82%。LCMS (+ESI) $M+Na^+$ = 567.2。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.85 (dd, J = 5.26, 3.06Hz, 2H) 7.68-7.75 (m, 2H) 7.15 (br d, J = 8.31Hz, 1H) 6.87 (d, J = 2.45Hz, 1H) 6.71 (dd, J = 8.31, 2.20Hz, 1H) 4.68 (br d, J = 9.54Hz, 1H) 4.31 (br d, J = 8.07Hz, 1H) 3.72-3.80 (m, 2H) 2.88-2.99 (m, 2H) 1.20 (s, 9H) 0.98 (s, 9H) 0.20 (s, 6H)。

[1326] 步骤6: (S)-2-(2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐 (Int-2F) 的合成

[1327] 向Int-2E (3.00g, 5.50mmol) 的MeOH (45mL) 溶液中加入在二氧杂环己烷中的4N HCl (13.8mL)。将混合物在70℃下加热1小时。在旋转蒸发仪上蒸发溶剂。固体残余物用乙酸乙酯处理,过滤,用乙酸乙酯漂洗,真空干燥,得到所需产物。1.75g白色固体,87%。LCMS (+ESI) $M+H^+$ = 331.1。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.84-7.88 (m, 2H) 7.90-7.93 (m, 2H) 7.25 (d, J = 8.56Hz, 1H) 6.90 (d, J = 2.45Hz, 1H) 6.76 (dd, J = 8.44, 2.57Hz, 1H) 4.93-4.97 (m, 1H) 3.85-4.00 (m, 3H) 3.00-3.15 (m, 2H)。

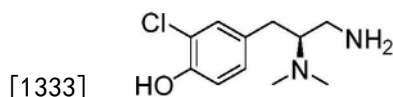
[1328] 步骤7: (S)-2-(3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-氯苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (Int-2G) 的合成

[1329] 向Int-2F (1.75g, 4.80mmol) 在CH₃CN (30mL) 和水 (3mL) 中的悬浮液中加入37%甲醛 (0.98g, 12.0mmol)、氰基硼氢化钠 (0.90g, 14.4mmol) 和HOAc (0.86mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 与饱和碳酸氢钠 (100mL) 之间分配。分离各层,将萃取的水层用更多乙酸乙酯 (50mL) 萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在旋转蒸发仪上浓缩。粗物质在80g硅胶柱上纯化,用0-10%MeOH/DCM洗脱,得到所需产物,1.35g白色固体,78%。LCMS (+ESI) $M+H^+$ = 359.1。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.72-7.82 (m, 4H) 7.09-7.15 (m, 1H) 6.74-6.79 (m, 1H) 6.59-6.66 (m, 1H) 3.82-3.95 (m, 1H) 3.43-3.51 (m, 2H) 3.32 (s, 1H) 3.02 (br dd, J = 13.57, 4.04Hz, 1H) 2.56 (br dd, J = 13.82, 8.93, 1H) 2.35 (s, 6H)。

[1330] 步骤8: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯苯酚 (Int-2H) 的合成

[1331] 向Int-2G (1.35g, 3.76mmol) 在95%乙醇 (30mL) 中的溶液中加入水合肼 (80%) (750mg, 19mmol)。将混合物在70℃下加热2小时。将粗反应混合物用MeOH稀释,并与硅胶 (约20g) 混合,在旋转蒸发仪上浓缩至干,然后在24g硅胶柱上纯化,用含1%NH₄OH的DCM中的0-15%MeOH洗脱,得到所需产物,634mg白色固体,74%。LCMS (+ESI) $M+H^+$ = 229.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.07 (d, J = 8.56Hz, 1H) 6.77 (d, J = 2.45Hz, 1H) 6.67 (dd, J = 8.31, 2.45Hz, 1H) 2.83 (dd, J = 13.33, 3.79Hz, 1H) 2.52-2.61 (m, 2H) 2.29-2.38 (m, 2H) 2.27 (s, 6H)。

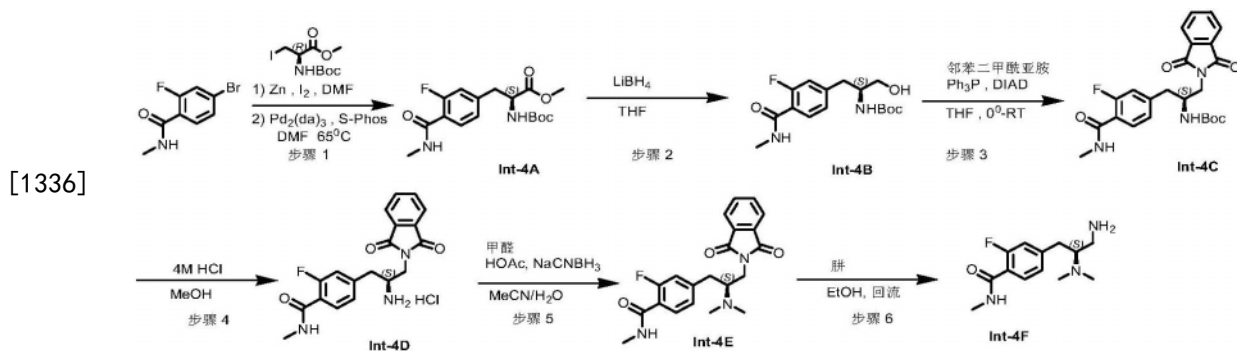
[1332] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氯苯酚 (Int-3H) 的合成:



Int-3H

[1334] 通过使用适当的中间体,按照与用于制备Int-2H的方法相同的方法制备Int-3H。

[1335] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺 (Int-4F) 的合成



[1337] 步骤1: (S) - 2 - ((叔丁氧羰基) 氨基) - 3 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙酸甲酯 (Int-4A) 的合成

[1338] 向氮气气氛下的锌 (2.97g, 45.2mmol) 在 DMF (15mL) 中的悬浮液中注入碘 (230mg, 0.906mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 5 分钟。注入 (R) - 2 - ((叔丁氧羰基) 氨基) - 3 - 碘丙酸甲酯 (4.46g, 13.5mmol) 的 DMF (10mL) 溶液, 随后注入另一份在 DMF (2mL) 中的碘 (230mg, 0.906mmol), 搅拌 30 分钟。注入 N - 甲基 - 4 - 溴 - 2 - 氟苯甲酰胺 (3.00g, 12.9mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (591mg, 0.646mmol) 和 Sphos (564mg, 1.29mmol) 在 DMF (15mL) 中的混合物。然后将反应在 55°C 下加热过夜。将反应冷却至室温, 用水 (50mL) 猝灭, 通过 celite 垫过滤, 用乙酸乙酯 (300mL) 漂洗, 用水 (3x 200mL) 萃取, 随后用盐水 (200mL) 萃取。分离有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物在 220g 硅胶柱上纯化, 用 0 - 100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到呈白色固体的所需产物 (3.65g, 80%)。LCMS (+ESI) $\text{M} + \text{Na}^+ = 377.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.13 (br s, 1H) 7.55 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 1H) 7.33 (br d, $J = 8.07\text{Hz}$, 1H) 7.11 - 7.22 (m, 2H) 4.17 - 4.29 (m, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.07 (br dd, $J = 13.69$, 4.89Hz, 1H) 2.90 (dd, $J = 13.69$, 10.52Hz, 1H) 2.77 (d, $J = 4.65\text{Hz}$, 3H) 1.33 (s, 9H)

[1339] 步骤2: (S) - (1 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3 - 羟基丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (Int-4B) 的合成

[1340] 向 Int-4A (3.63g, 10.2mmol) 在 THF (100mL) 中的 0°C 溶液中逐滴注入在 THF 中的硼氢化锂 (4.0N, 10mL)。然后将反应混合物从 0°C 至室温搅拌过夜。将粗反应混合物用冰水浴冷却, 小心地用 NH_4Cl (水溶液) 猝灭, 用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物在 40g 硅胶柱上纯化, 用 0 - 100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到呈白色固体的所需产物 (3.10g, 92%)。LCMS (+ESI) $\text{M} + \text{Na}^+ = 349.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿 - d) δ ppm 8.04 (t, $J = 8.07\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J = 7.95$, 1.59Hz, 1H) 7.01 (d, $J = 12.96\text{Hz}$, 1H) 6.71 (br s, 1H) 4.75 (br s, 1H) 3.81 - 3.90 (m, 1H) 3.64 - 3.71 (m, 1H) 3.57 (dt, $J = 10.58$, 5.10Hz, 1H) 3.03 (dd, $J = 4.77$, 0.86Hz, 3H) 2.90 (d, $J = 7.34\text{Hz}$, 2H) 2.14 (br s, 1H) 1.41 (s, 9H)

[1341] 步骤3: (S) - (1 - (1, 3 - 二氧化代异吲哚啉 - 2 - 基) - 3 - (3 - 氟 - 4 - (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙 - 2 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (Int-4C) 的合成

[1342] 向氮气下的 Int-4B (3.08g, 9.44mmol)、三苯基膦 (2.63g, 9.91mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (1.46g, 9.91mmol) 在无水 THF 中的 0°C 混合物中逐滴注入 DIAD (1.95mL, 9.91mmol)。然后将反应混合物从 0°C 至室温搅拌过夜。过滤沉淀物, 用 THF 漂洗并真空干燥, 得到呈白色固体的所需产物 (4.00g, 93%)。LCMS (+ESI) $\text{M} + \text{Na}^+ = 478.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.11 - 8.19 (m, 1H) 7.79 - 7.92 (m, 4H) 7.51 - 7.57 (m, 1H) 7.15 (d, $J = 4.65\text{Hz}$, 1H) 7.12 (s, 1H)

6.91 (d, $J=9.29\text{Hz}$, 1H) 4.00 (br d, $J=5.14\text{Hz}$, 1H) 3.59-3.69 (m, 2H) 3.32-3.35 (m, 1H) 2.89 (dd, $J=13.94, 4.65\text{Hz}$, 1H) 2.75 (d, $J=4.65\text{Hz}$, 3H) 1.10 (s, 9H)

[1343] 步骤4: (S)-4-(2-氨基-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺盐酸盐(Int-4D)的合成

[1344] 向Int-4C (3.99g, 8.76mmol) 在MeOH (20mL) 和二氧杂环己烷 (20mL) 中的悬浮液中加入在二氧杂环己烷中的4N HCl (22mL)。将混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发仪上蒸发溶剂。将固体残余物用乙酸乙酯研磨, 过滤, 用乙酸乙酯漂洗并真空干燥, 得到呈白色固体的所需产物 (2.98g, 87%)。LCMS (+ESI) $M+H^+=356.1$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.27 (br s, 2H) 8.19 (br dd, $J=4.16, 2.93\text{Hz}$, 1H) 7.83-7.90 (m, 4H) 7.61 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) 7.31 (d, $J=11.74\text{Hz}$, 1H) 7.25 (dd, $J=8.07, 1.22\text{Hz}$, 1H) 3.80-3.88 (m, 1H) 3.70-3.80 (m, 1H) 3.65 (dd, $J=14.06, 3.79\text{Hz}$, 1H) 3.13 (dd, $J=14.06, 5.26\text{Hz}$, 1H) 2.96 (dd, $J=14.18, 8.31\text{Hz}$, 1H) 2.77 (d, $J=4.65\text{Hz}$, 3H)

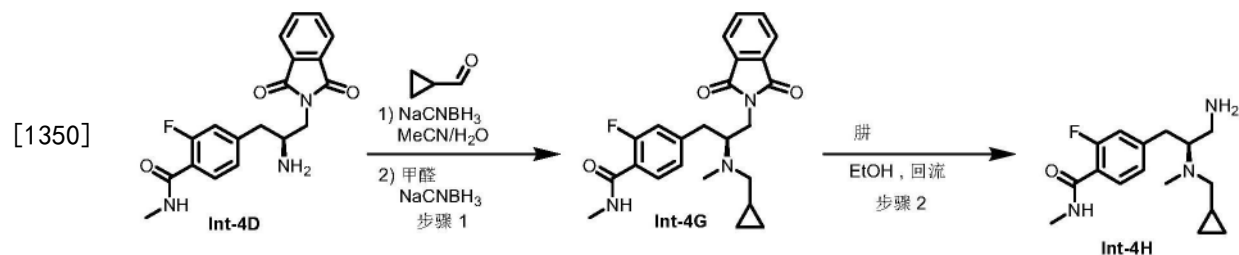
[1345] 步骤5: (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4E)的合成

[1346] 向Int-4D (1.62g, 4.13mmol) 在 CH_3CN (35mL) 和水 (3.5mL) 中的悬浮液中加入37% 甲醛 (1.99g, 24.8mmol)、氰基硼氢化钠 (1.05g, 16.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物在乙酸乙酯 (100mL) 与饱和碳酸氢钠 (100mL) 之间分配。分离各层, 将水层用更多乙酸乙酯 (50mL) 萃取。合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在旋转蒸发仪上浓缩。粗物质在40g硅胶柱上纯化, 用0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到呈白色固体的所需产物 (1.39g, 88%)。LCMS (+ESI) $M+H^+=384.2$ 。

[1347] 步骤6: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4F)的合成

[1348] 向Int-4E (1.38g, 3.60mmol) 在95%乙醇 (30mL) 中的溶液中加入水合肼 (80%) (1.05g, 26.6mmol)。将混合物在70℃下加热3小时。将粗反应混合物用MeOH稀释, 并与硅胶 (20g) 混合, 在旋转蒸发仪上浓缩, 然后在24g硅胶柱上纯化, 用含1% NH_4OH 的DCM中的0-10% MeOH梯度洗脱, 得到呈白色固体的所需产物 (0.716g, 79%)。LCMS (+ESI) $M+H^+=254.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.01 (t, $J=8.19\text{Hz}$, 1H) 7.05 (dd, $J=7.95, 1.59\text{Hz}$, 1H) 6.91 (dd, $J=13.08, 1.35\text{Hz}$, 1H) 6.70 (br s, 1H) 3.02 (dd, $J=4.77, 0.86\text{Hz}$, 3H) 2.93 (dd, $J=13.45, 3.42\text{Hz}$, 1H) 2.59-2.69 (m, 2H) 2.49-2.57 (m, 1H) 2.30-2.37 (m, 7H)。

[1349] (S)-4-(3-氨基-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4H)的合成



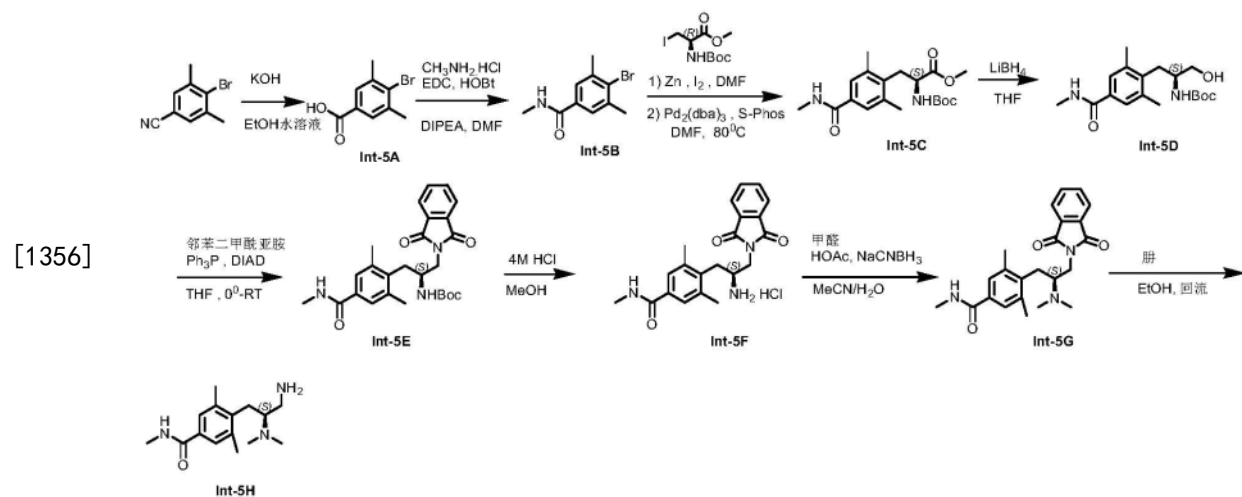
[1351] 步骤1: (S)-4-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4G)

[1352] 向Int-4D(228mg, 0.582mmol)在CH₃CN(5mL)和水(0.5mL)中的悬浮液中加入环丙烷甲醛(0.035mL, 0.582mmol)。在室温下搅拌15分钟后,加入氰基硼氢化钠(146mg, 2.33mmol),并继续搅拌另外1小时。然后加入37%甲醛(236g, 2.91mmol),并将反应在室温下搅拌30分钟。然后将反应混合物在乙酸乙酯(30mL)与饱和碳酸氢钠(30mL)之间分配。分离各层,用更多乙酸乙酯(30mL)萃取水层。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在旋转蒸发仪上浓缩。粗物质在12g硅胶柱上纯化,用0-100%EtOAc/己烷梯度洗脱,得到呈白色固体的所需产物(128mg, 52%)。LCMS(+ESI)M+H⁺=424.2, M+Na⁺=446.2。

[1353] 步骤2: (S)-4-(3-氨基-2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)丙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(Int-4H)

[1354] 向Int-4G(116mg, 0.274mmol)在95%乙醇(30mL)中的溶液中加入水合肼(80%)(0.080g, 2.03mmol)。将混合物在75℃下加热3小时。将粗反应混合物用MeOH稀释,并与硅胶(4g)混合,在旋转蒸发仪上浓缩,然后在4g硅胶柱上纯化,用含1%NH₄OH的DCM中的0-10%MeOH梯度洗脱,得到呈灰白色固体的所需产物(55mg, 69%)。LCMS(+ESI)M+H⁺=294.2。

[1355] (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(Int-5H)的合成



[1357] 步骤1: 4-溴-3,5-二甲基苯甲酸(Int-5A)的合成

[1358] 将4-溴-3,5-二甲基苄腈(10g, 48mmol)吸收在乙醇(50mL)中,并向其中加入氢氧化钾溶液(在15mL水中13g)。将该溶液加热至回流22小时。在冰浴中冷却后,通过缓慢加入2.5M硫酸溶液将其猝灭。通过过滤收集沉淀的固体,并用水洗涤。风干后,将固体吸收在甲苯中,除去溶剂,得到干粉。将其真空干燥,得到呈浅棕色粉末的产物(10.7g, 98%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 7.82(s, 2H) 2.46-2.52(m, 6H)。

[1359] 步骤2: 4-溴-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(Int-5B)的合成

[1360] 将Int-5A(10.7g, 46.7mmol)吸收在含有甲胺盐酸盐(3.5g, 51.4mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.9g, 51.4mmol)和羟基苯并三唑(6.9g, 51.4mmol)的二甲基甲酰胺(150mL)中。将溶液在冰浴中冷却,并加入二异丙基乙胺(18mL, 100mmol)。反应完成后,将其用乙酸乙酯稀释并用稀碳酸氢钠溶液洗涤。干燥有机层,然后浓缩。将残余物在Combiflash上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化,得到呈浅白色粉末的产物(8.7g, 77%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm 7.42-7.48(m, 2H) 6.37(br s, 1H) 2.97-3.02(m, 3H), 2.34-2.48(m, 6H)。

[1361] 步骤3: (S) - 2-((叔丁氧羰基)氨基) - 3- (2,6-二甲基-4- (甲基氨基甲酰基) 苯基) 丙酸甲酯 (Int-5C) 的合成

[1362] 向锌粉 (9.4g, 143mmol) 在二甲基甲酰胺 (50mL) 中的搅拌悬浮液中加入碘 (1.1g, 4.3mmol)。搅拌10分钟后, 添加(R) - 2-((叔丁氧羰基)氨基) - 3-碘丙酸甲酯 (17.1g, 52mmol), 随后添加碘 (1.1g, 4.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物加入到Int-5B (10.5g, 43mmol)、S-Phos (1.8g, 4.3mmole) 和Pd₂(dba)₃ (2.0g, 2.2mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌混合物中, 然后加热至80℃保持16h。冷却至室温后, 将悬浮液用乙酸乙酯稀释并通过填充的celite过滤。用水洗涤滤液, 将有机层干燥并浓缩至其原始体积的一半。通过过滤收集沉淀的固体, 得到呈白色粉末的产物 (6.1g, 40%)。将滤液浓缩, 将残余物在Combiflash上使用己烷/乙酸乙酯梯度纯化, 得到另外的产物 (6.0g, 38%)。总产率 (12.1g, 78%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.33 (s, 2H) 6.00-6.16 (m, 1H) 5.05 (br d, J=8.80Hz, 1H) 4.46 (q, J=8.07Hz, 1H) 3.56 (s, 3H), 3.02-3.04 (m, 2H), 2.91 (d, J=8.80Hz, 3H) 2.30 (s, 6H), 1.29 (s, 9H)

[1363] 步骤4: (S) - (1- (2,6-二甲基-4- (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3-羟基丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (Int-5D) 的合成

[1364] 将Int-5C (6.1g, 16.7mmol) 吸收在四氢呋喃 (80ml) 中, 并在冰浴中冷却。向其中缓慢加入硼氢化锂溶液 (8.4ml, 在THF中4M, 33.5mmol)。使溶液达到室温, 然后加热至回流。反应完成后, 将其在冰浴中冷却, 并通过加入饱和氯化铵溶液猝灭, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 浓缩, 并将残余物在Combiflash上使用二氯甲烷/甲醇梯度纯化, 得到呈白色粉末的产物 (4.6g, 82%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.30-7.37 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H) 4.83 (br s, 1H) 3.79 (br s, 1H) 3.57-3.62 (m, 1H) 3.42-3.50 (m, 1H) 2.79-2.97 (m, 6H) 2.28-2.35 (m, 6H) 1.31 (br s, 9H)。

[1365] 步骤5: (S) - (1- (2,6-二甲基-4- (甲基氨基甲酰基) 苯基) - 3- (1,3-二氧代异吡啶啉-2-基) 丙-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (Int-5E) 的合成

[1366] 将Int-5D (4.6g, 13.7mmol) 溶解于四氢呋喃 (75ml) 中, 然后添加邻苯二甲酰亚胺 (2.4g, 16.4mmol) 和三苯基膦 (4.3g, 16.4mmol)。用氮气冲洗烧瓶, 并在冰浴中冷却。逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯 (3.3ml, 17.1mmol), 并将溶液在室温下搅拌。反应完成后, 将溶液浓缩, 并将残余物吸收在乙酸乙酯中。通过过滤收集沉淀的固体, 得到呈白色粉末的产物 (5.3g, 84%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.29 (br d, J=4.65Hz, 1H) 7.78-7.90 (m, 4H) 7.43-7.49 (m, 2H) 6.93 (d, J=9.54Hz, 1H) 3.95-4.19 (m, 1H) 3.76 (dd, J=13.57, 9.90Hz, 1H) 3.40-3.52 (m, 1H) 2.82-2.90 (m, 2H), 2.75 (d, J=9.54Hz, 3H), 2.32-2.38 (br, 6H) 1.08 (s, 7H) 0.88 (s, 2H)。

[1367] 步骤6: (S) - 4- (2-氨基-3- (1,3-二氧代异吡啶啉-2-基) 丙基) -N,3,5-三甲基苯甲酰胺盐酸盐 (Int-5F) 的合成

[1368] 将Int-5E (5.3g, 11.5mmol) 吸收在乙醇 (50ml) 中, 并向其中加入HCl在1,4-二氧杂环己烷中的溶液 (12mL, 57mmol, 4M溶液)。反应完成后, 将溶液部分地浓缩, 然后用乙酸乙酯稀释。通过过滤收集沉淀的固体, 得到呈白色粉末的产物 (5.0g, 100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.33-8.51 (m, 4H) 7.80-7.88 (m, 4H) 7.50-7.65 (m, 2H) 3.88-3.96 (m, 1H) 3.21-3.35 (m, 2H) 3.06-3.17 (m, 1H) 2.76 (d, J=4.16Hz, 3H) 2.30-2.43 (m, 6H)。LC-MS (+ESI)

M+H:366

[1369] 步骤7: (R)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(Int-5G)的合成

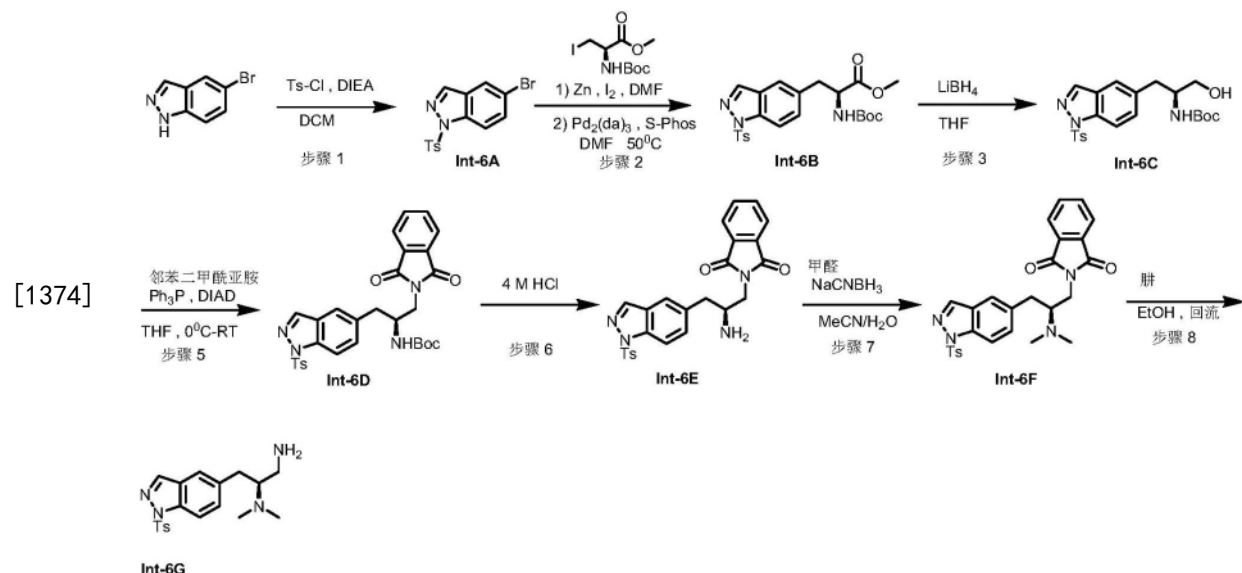
[1370] 将Int-5F(2.0g,4.98mmol)吸收在含有水(2ml)的乙腈(10ml)中,并加热至50℃,得到澄清溶液。然后将其冷却至室温,并向其中添加甲醛溶液(2.4ml,25mmol)。15min后,向其中加入氰基硼氢化钠(0.4g,12mmol)。再过15min后,加入甲醛(0.4ml,5mmol),然后加入氰基硼氢化钠(0.1g,3mmol)。1小时后,反应完成,并通过加入饱和氯化铵溶液将其猝灭。用二氯甲烷萃取,干燥并浓缩。残余物在Combiflash上使用二氯甲烷/甲醇梯度纯化,得到产物(1.15g,59%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.71(dd,J=5.26,3.06Hz,2H)7.61(dd,J=5.50,3.06Hz,2H)7.33(s,2H)5.91-6.10(m,1H)3.80-3.85(m,1H),3.30-3.41(m,1H),3.20-3.30(m,1H)2.80-2.90(m,4H重叠)2.60-2.75(m,1H)2.28-2.36(m,12H)。LC-MS(+ESI)

M+H:394

[1371] 步骤8: (S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(Int-5H)的合成

[1372] 将Int-5G(1.6g,4.1mmol)吸收在乙醇(40ml)中,然后向其中加入肼溶液(1.3ml,20mmol,50%溶液)。将该溶液加热至回流3小时,在此期间形成浓稠的白色沉淀物。冷却至室温后,将溶液用乙酸乙酯稀释,并通过过滤除去沉淀的固体。将滤液浓缩,然后在Combiflash上使用二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵梯度纯化,得到呈白色粉末的产物(0.75g,70%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 7.35-7.42(m,2H)6.30-6.45(br 1H)2.99-3.05(m,3H),2.88-2.96(m,2H)2.85(br,2H)2.67-2.70(m,1H)2.54-2.60(m,1H)2.43(br,6H),2.35(br,6H)。LC-MS(+ESI)M+H:264

[1373] (S)-N2,N2-二甲基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-5-基)丙烷-1,2-二胺(Int-6G)的合成



[1375] 步骤1: 5-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑(Int-6A)的合成

[1376] 向5-溴-1H-吲唑(6.75g,34.25mmole)和DIEA(7.3mL,41.11mmole)在DCM(80mL)中的0℃搅拌混合物中加入Ts-Cl(6.85g,35.97mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h。添加H₂O,分离各层。水层用DCM萃取(2x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过

ISCO纯化(0-30%EtOAc/己烷),得到Int-6A(10.35g,76%)。LC-MS(+ESI)M+H:399.1。

[1377] 步骤2: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙酸甲酯(Int-6B)的合成

[1378] 向锌粉(0.94g,14.31mmole)在DMF(10mL)中的搅拌悬浮液中加入碘(0.12g,0.48mmole)。搅拌10分钟后,添加(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(1.88g,5.72mmole),随后添加碘(0.12g,0.48mmole)。将所得混合物搅拌2h。然后将混合物加入到Int-6A(1.9g,4.77mmole)、S-Phos(0.10g,0.24mmole)和Pd₂(dba)₃在DMF(10mL)中的搅拌混合物中。将反应混合物加热至60℃保持16h,冷却至室温,用EtOAc稀释,通过Celite垫过滤。将滤液浓缩并通过ISCO纯化(0-60%EtOAc/己烷),得到Int-6B(1.21g,53.5%)。LC-MS(+ESI)M+H:399.1。

[1379] 步骤3: (S)-(1-羟基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-6C)的合成

[1380] 向Int-6B(6.6g,14.04mmole)在THF(60mL)中的0℃搅拌溶液中逐滴加入4M LiBH₄(5.3mL,21.06mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h,在冰浴中冷却,用饱和NH₄Cl水溶液缓慢猝灭,搅拌15分钟,用EtOAc萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(45%EtOAc/己烷),得到Int-6C(2.6g,42%)。LC-MS(+ESI)M+H:446.2。

[1381] 步骤4: (S)-(1-(1,3-二氧化异吡啶啉-2-基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-6D)的合成

[1382] 向Int-6C(2.6g,5.84mmole)、PPh₃(1.84g,7.01mmole)和邻苯二甲酰亚胺(1.03g,7.01mmole)在THF(40mL)中的0℃搅拌混合物中逐滴加入DIAD(1.42g,7.01mmole)。添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物浓缩至干,并通过ISCO纯化(0-50%EtOAc/己烷),得到Int-6D(3.1g,92.5%)。LC-MS(+ESI)M+H:575.2。

[1383] 步骤5: (S)-2-(2-氨基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)异吡啶啉-1,3-二酮盐酸盐(Int-6E)的合成

[1384] 向Int-6D(2.1g,3.65mmole)在MeOH(30mL)中的0℃搅拌溶液中加入在对二氧杂环己烷中的4M HCl(9.6mL,18.28mmole)。将混合物在室温下搅拌3h,浓缩至干,在EtOAc中研磨。收集固体,用EtOAc洗涤,干燥,得到Int-6E(1.95g,100%)。LC-MS(+ESI)M+H:475.2。

[1385] 步骤6: (S)-2-(2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)异吡啶啉-1,3-二酮(Int-6F)的合成

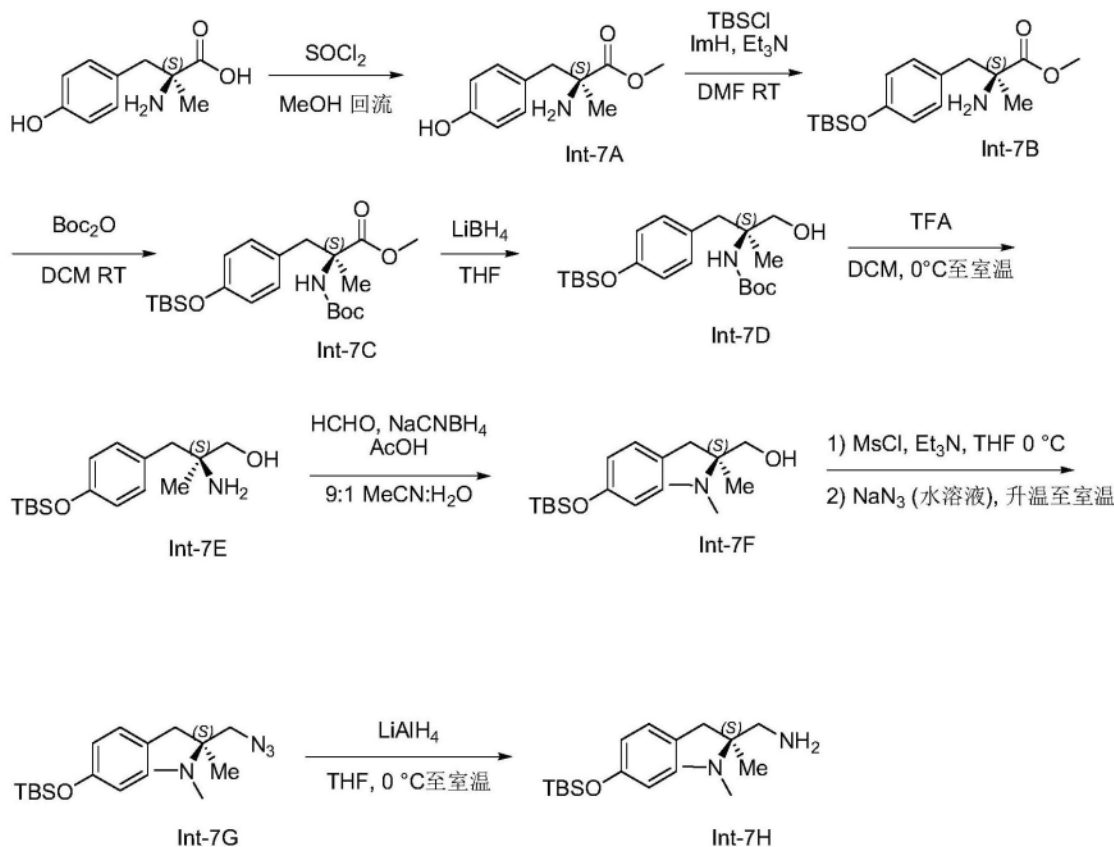
[1386] 向Int-6E(1.95g,3.82mmole)在MeCN/H₂O(10:1,44mL)中的搅拌溶液中加入37%甲醛(1.55g,19.09mmole)。搅拌30分钟后,添加NaCNBH₃(0.72g,11.45mmole)。将反应混合物搅拌30分钟,用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,搅拌10分钟,用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到Int-6F(2.0g,100%)。LC-MS(+ESI)M+H:503.2。

[1387] 步骤7: (S)-N₂,N₂-二甲基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙烷-1,2-二胺(Int-6G)的合成

[1388] 将Int-6F(2.0g,3.98mmole)和胂(1.3mL,19.89mmole)在EtOH(40mL)中的混合物加热至90℃2h。将反应混合物冷却,滤出固体,用EtOAc洗涤(3x)。将滤液浓缩并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-25%MeOH/DCM),得到Int-6G(0.4g,27%)。LC-MS(+ESI)M+H:373.2。

[1389] (S)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-N²,N²,2-三甲基丙烷-1,2-二胺

(Int-7H)的合成



[1391] 步骤1: (S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)-2-甲基丙酸甲酯(Int-7A)的合成

[1392] 在室温下经5分钟,向用N₂吹扫的100mL干燥圆底烧瓶中加入甲醇(20mL),随后逐滴加入亚硫酸氯(1.45mL,20mmol)。将该溶液在室温下再搅拌10分钟,之后加入固体α-甲基-L-酪氨酸(1.03g,5.27mmol)。将混合物加热至回流24小时,然后LC-MS分析指示超过90%转化为甲酯。将均匀的橙色反应混合物冷却至室温,并通过旋转蒸发除去甲醇。加入乙醚(5mL),导致形成沉淀物。通过过滤收集固体,用乙醚洗涤并抽干,得到呈米色固体的产物HCl盐1.48g,将其继续使用而无需进一步纯化。LC-MS:210.1m/z[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, d6-DMSO) δppm 8.53(br s, 3H) 6.94-6.98(m, 2H) 6.71-6.75(m, 2H) 3.73(s, 3H) 3.02(s, 2H) 1.48(s, 3H);

[1393] 步骤2: (S)-2-氨基-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(Int-7B)的合成

[1394] 向包含粗Int-7A(1.48g,假定为5.1mmol)的闪烁瓶中加入二甲基甲酰胺(5mL),随后加入咪唑(1.2g,17.5mmol)、三乙胺(1.4mL,10mmol),最后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(900mg,6mmol)。将棕色非均匀混合物在室温下搅拌,并通过LC-MS监测。根据需要加入额外部分的咪唑、三乙胺和叔丁基二甲基甲硅烷基氯,直到通过LC-MS观察到完全转化为TBS保护的苯酚为止。4小时后,通过添加饱和NaHCO₃水溶液(50mL)对反应进行后处理,并用乙酸乙酯中的10%甲醇萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,得到作为棕褐色油状物的所需粗产物,3.94g。该粗产物掺杂有DMF、TBSOH和咪唑,并且继续使用而无需纯化。LC-MS:324.2m/z[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 6.98-7.02(m, 2H) 6.73-6.77(m, 2H) 3.69(s, 3H) 3.06(d, J=13.21Hz, 1H) 2.73(d, J=13.45Hz, 1H) 1.38

(s, 3H) 0.98 (s, 9H) 0.19 (s, 6H)。

[1395] 步骤3: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-2-甲基丙酸甲酯(Int-7C)的合成

[1396] 向100mL圆底烧瓶中加入二碳酸二叔丁酯(1.5g, 7mmol), 随后加入二氯甲烷(10mL)。粗Int-7B(3.94g, 假定5.1mmol)作为在15mL二氯甲烷中的溶液加入。将反应在室温下搅拌5天, 在必要时添加另外部分的二碳酸二叔丁酯以推动反应完成。5天后, LC-MS分析指示起始材料已完全转化为所需产物。通过加水(50mL)对反应混合物进行后处理, 并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩, 得到呈浅橙色油状物的所需粗产物, 5.19g。该粗产物掺杂有咪唑和TBSOH, 其继续使用而无需进一步纯化。LC-MS: 324.2m/z [M-Boc+H]⁺, 446.2m/z [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 6.93 (d, J=8.31Hz, 2H) 6.74 (d, J=8.31Hz, 2H) 5.1 (br s, 1H) 3.74 (s, 3H) 3.3 (br s, 1H) 3.08-3.15 (m, 1H) 1.63 (s, 9H) 1.56 (s, 3H) 0.98 (s, 9H) 0.19 (s, 6H)。

[1397] 步骤4: (S)-(1-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-3-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Int-7D)的合成

[1398] 向含有底物Int-7C(5.19g, 假定5.1mmol)的250mL圆底烧瓶中加入THF(25mL)。使用冰浴将溶液升至0℃, 并在5分钟内逐滴加入LiBH₄溶液(在THF中4N, 4mL, 16mmol)。经4小时, 在搅拌下使反应升温至室温。加入另外的LiBH₄(1.5mL, 6mmol), 并将反应在室温下再搅拌16小时, 之后LC-MS分析指示完全转化为所需的醇产物。通过缓慢、小心地倒入30mL饱和NH₄Cl水溶液中对反应进行后处理, 并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩, 得到浅黄色油状物。产物通过柱色谱法纯化(己烷中的0至50%乙酸乙酯), 得到呈无色油状物的产物, 其在室温下固化成白色固体, 1.74g (4.4mmol, 从α-甲基-L-酪氨酸经4步产率为86%)。LC-MS: 296.2m/z [M-Boc+H]⁺, 418.2m/z [M+Na]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.04 (d, J=8.31Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.31Hz, 2H) 4.48 (br s, 1H) 4.24 (br s, 1H) 3.61-3.72 (m, 2H) 3.08 (br d, J=13.94Hz, 1H) 2.75 (d, J=13.69Hz, 1H) 1.47 (s, 9H) 1.06 (s, 3H) 0.99 (s, 9H) 0.20 (s, 6H)。

[1399] 步骤5: (S)-2-氨基-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-2-甲基丙-1-醇(Int-7E)的合成

[1400] 向暴露于空气的100mL圆底烧瓶中加入底物Int-7D(1.04g, 2.6mmol)。然后, 加入二氯甲烷(15mL), 并用冰浴将无色均匀溶液达到0℃。在5分钟内逐滴加入三氟乙酸(1.4mL, 5mmol)。除去冰浴, 使溶液在搅拌下升温至室温过夜(16小时), 之后LC-MS分析指示起始材料完全转化为所需产物及其三氟乙酸酯的混合物(LC-MS: 392.2m/z [M+H]⁺), 没有伴随的TBS基团损失, 仅引入了痕量(<2%)异丁烯。通过旋转蒸发对反应进行后处理, 并进行泵干燥以除去所有挥发物, 从而得到呈浅粉红色油状物的产物, 1.63g。粗产物掺杂有三氟乙酸, 及其不稳定的三氟乙酸酯, 但继续使用而不进一步纯化。所需游离醇产物的表征: LC-MS: 296.2m/z [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.04 (d, J=8.31Hz, 2H) 6.78 (d, J=8.31Hz, 2H) 4.34-4.43 (m, 2H) 3.64-3.76 (m, 1H) 2.96-3.08 (m, 1H) 2.92 (s, 1H) 0.99 (重叠s, 12H) 0.20 (s, 6H)。

[1401] 步骤6: (S)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-2-(二甲基氨基)-2-甲基丙-1-醇(Int-7F)的合成

[1402] 向100mL圆底烧瓶中加入粗伯胺底物Int-7E(1.63g,假定2.5mmol),随后加入乙腈(15mL)和水(1.5mL)。将无色均匀溶液在冰浴中冷却至0℃。向反应混合物中加入37%甲醛水溶液(0.60mL,8mmol),随后加入氰基硼氢化钠(943mg,15mmol),并将该反应在0℃下搅拌10分钟。然后,添加乙酸(0.86mL,15mmol)。加入另外部分的甲醛和氰基硼氢化钠以推动反应完成,并加入额外的水以保持均匀溶液。将反应搅拌2小时,之后LC-MS分析指示完全转化为所需产物,以及痕量的不希望有的TBS脱保护。通过添加50mL饱和NaHCO₃水溶液对反应进行后处理,并用乙酸乙酯中的10%甲醇萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。使用用于峰可视化的Evaporative Light Scattering Detector(ELSD),通过柱色谱法(DCM中含1%NH₄OH的0-15%甲醇)纯化所得残余物,得到呈无色油状物的所需化合物(715mg,从Boc保护的胺经2步产率为88%)。LC-MS:324.3m/z[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.07-7.12(m,2H)6.80-6.84(m,2H)4.39(s,1H)3.63-3.67(m,1H)3.52-3.59(m,1H)3.12(d,J=12.96Hz,1H)2.94(s,6H)2.83(d,J=12.96Hz,1H)1.25(s,3H)0.99(s,9H)0.21(s,6H)。

[1403] 步骤7: (S)-1-叠氮基-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-N,N,2-三甲基丙-2-胺(Int-7G)的合成

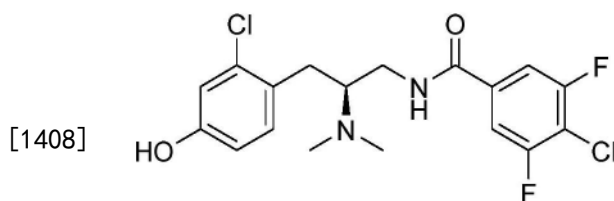
[1404] 向含有氨基醇底物Int-7F(559mg,1.73mmol)的闪烁小瓶中加入THF(10mL),随后加入三乙胺(1.4mL,10mmol)。使用冰浴将均匀的混合物冷却至0℃。经5分钟逐滴加入甲磺酰氯(0.31mL,4mmol),得到黄色的非均匀悬浮液。形成的中间体甲磺酸盐(LC-MS 496.2m/z[M+Na]⁺)是高度反应性的,并且如果升温至室温则可以容易地水解回起始醇或经历取代以形成邻氨基氯化物(LC-MS 342.2,344.2m/z[M+H]⁺)。在0℃下搅拌10分钟后,在30秒内分批添加叠氮化钠水溶液(650mg,10mmol/5mL水),并在剧烈搅拌下使双相澄清的黄色混合物升温至室温15分钟。通过倒入20mL饱和NaHCO₃水溶液中对反应进行快速后处理,并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,得到呈浅黄色油状物的粗产物(650mg),其继续使用而不进一步纯化。LC-MS:349.3m/z[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.05-7.13(m,2H)6.79-6.88(m,2H)2.80-3.02(m,4H)2.72(br s,6H)1.41(s,3H)0.98(s,9H)0.20(s,6H)。

[1405] 步骤8. (S)-3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-N²,N²,2-三甲基丙烷-1,2-二胺(Int-7H)的合成

[1406] 向在250mL圆底烧瓶中的粗氨基叠氮化物底物Int-7G(650mg,假定1.73mmol)中添加THF(10mL),并将溶液在冰浴中冷却至0℃。经5分钟逐滴加入氢化铝锂(1M/THF,4mL,4mmol),除去冰浴,并在搅拌下使浅黄色均匀溶液升温至室温。在必要时添加额外的氢化铝锂以推动反应完成。2小时后,LC-MS分析指示叠氮化物已完全转化。通过添加50mL 1M酒石酸钾钠和50mL乙酸乙酯对反应进行后处理。使用1英寸的棒状搅拌棒在室温下剧烈搅拌双相混合物24小时,直到有机层和水层均澄清为止。加入50mL饱和NaHCO₃水溶液,并将水层用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。使用用于峰可视化的Evaporative Light Scattering Detector(ELSD),通过柱色谱法(DCM中的0-10%甲醇)纯化所获得的残余物,得到呈无色油状物的所需邻位二胺(331mg,1.02mmol,从氨基醇经2步产率为59%)。LC-MS:323.3m/z[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 6.98-7.11(m,2H)6.78-6.90(m,2H)3.97(br s,2H)2.89(s,6H)2.77-2.83(m,1H)2.69-2.75

(m, 1H) 1.28 (s, 3H) 0.99 (s, 9H) 0.22 (s, 6H)。

[1407] 实施例C1

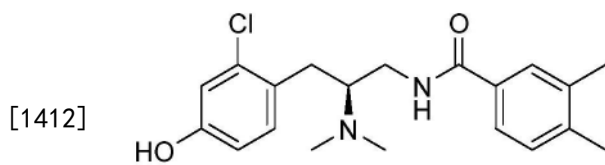


C-1

[1409] (S)-4-氯-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二氟苯甲酰胺 (化合物C-1)的合成

[1410] 从Int-2H (中间体2H, 30.9mg, 0.135mmol)、4-氯-3,5-二氟苯甲酸 (31.2mg, 0.162mmol) 开始,按照方案C1制备标题化合物,得到33.0mg (61%) 标题化合物。LCMS (+ESI) $M+H^+$ = 403.1, 405.1。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.52 (d, $J=8.30$ Hz, 2H) 7.14 (d, $J=8.31$ Hz, 1H) 6.80 (d, $J=2.45$ Hz, 1H) 6.67 (dd, $J=8.31, 2.69$ Hz, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.36-3.42 (m, 1H) 3.15-3.23 (m, 1H) 3.07 (dd, $J=13.57, 4.28$ Hz, 1H) 2.61 (dd, $J=13.69, 9.54$ Hz, 1H) 2.44 (s, 6H)。

[1411] 实施例C2

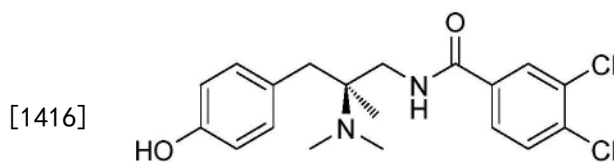


C-2

[1413] (S)-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3,4-二甲基苯甲酰胺 (化合物C-2)的合成

[1414] 向DMF (1mL) 中的Int-2H (中间体2H, 30mg, 0.13mmol) 中加入3,4-二甲基苯甲酸 (22mg, 0.14mmol)、EDC (28mg, 0.14mmol)、HOBT (9mg, 0.07mmol) 和IPEA (50mg, 0.39mmol)。将混合物在环境温度下搅拌2小时。添加水和EtOAc。将有机层用水洗涤 (X3) 并浓缩。对残余物进行层析 (硅胶, DCM/10% MeOH于DCM中 = 9:1至0:1), 得到呈白色固体的标题化合物, 27mg (58%)。LCMS (+ESI) $M+H^+$ = 361。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=7.83, 1.96$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.07$, 1Hz), 7.15 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=2.45$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=8.44, 2.57$ Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.07 (d, $J=13.69, 4.65$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=13.57, 9.42$ Hz, 1H), 2.45 (s, 6H), 2.31 (s, 6H)。

[1415] 实施例C3



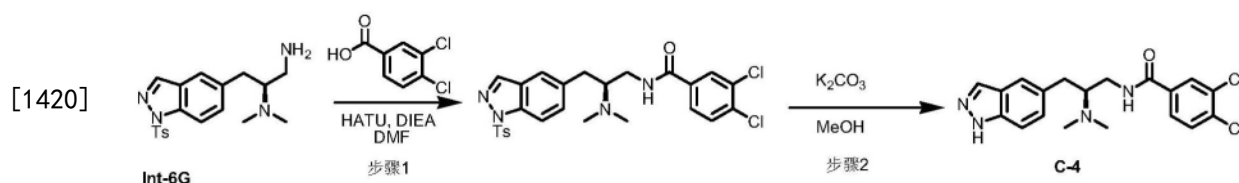
C-3

[1417] (S)-3,4-二氯-N-(2-(2-(4-羟基苯基)-2-甲基丙基)苯甲酰胺 (化

合物C-3)的合成

[1418] 向1-打兰小瓶中加入Int-7H (31.7mg, 0.098mmol), 随后加入DMF (0.5mL) 和DIEA (0.07mL, 0.4mmol)。向该溶液中以DMF中的溶液 (0.5mL) 的形式加入3,4-二氯苯甲酸 (26.7mg, 0.14mmol), 并将无色均匀溶液在冰浴中冷却至0℃。最后, 将固体HATU (76mg, 0.2mmol) 一次全部添加到该溶液中。移去冰浴, 使黄色均匀溶液在2小时过程内升温至室温, 之后LC-MS分析指示酰胺键已完全形成, 形成中间体 (S)-N-(3-(4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)-2-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-3,4-二氯苯甲酰胺, 其未直接分离 (LC-MS: 495.2, 497.2, 499.2m/z [M+H]⁺)。向反应混合物加入2mL 1M NaOH和2mL甲醇, 并将反应在室温下剧烈搅拌48小时, 之后LC-MS分析指示完全苯酚TBS脱保护成所需的终产物。通过添加50mL饱和NaHCO₃水溶液对反应进行后处理。用乙酸乙酯萃取水层3次, 合并的有机层用盐水洗涤一次, 然后经MgSO₄干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发除去溶剂。使用用于峰可视化的Evaporative Light Scattering Detector (ELSD), 通过柱色谱法 (DCM中含1%NH₄OH的0-15% 甲醇) 纯化所获得的油性残余物, 得到呈无色油状物的所需化合物, 20.7mg (0.054mmol, 从伯胺经2步产率为55%)。LC-MS: 381.1, 383.1, 385.1m/z [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.79 (t, J=1.22Hz, 1H) 7.48 (d, J=0.98Hz, 2H) 6.99-7.04 (m, 2H) 6.71-6.75 (m, 2H) 6.66 (s, 1H) 3.21 (d, J=13.45Hz, 1H) 3.03-3.09 (m, 1H) 3.00 (d, J=13.94Hz, 1H) 2.54 (br d, J=12.72Hz, 1H) 2.45 (s, 6H) 1.44 (s, 3H)。

[1419] 实施例C4



[1421] (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-4)的合成

[1422] 步骤1: (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺的制备

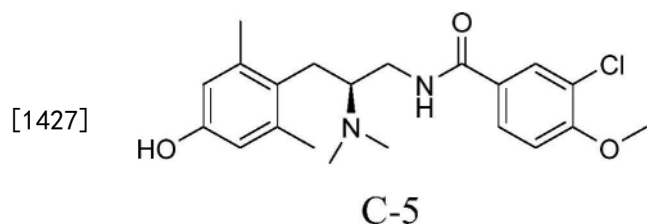
[1423] 将Int-6G (0.13g, 0.35mmole)、3,4-二氯苯甲酸0.067g, 0.35mmole)、HOBT (0.03g, 0.18mmole)、EDC (0.08g, 0.42mmole) 和DIEA (0.12g, 0.87mmole) 在DMF (2mL) 中的混合物在室温下搅拌16h。添加H₂O, 收集固体, 用H₂O洗涤, 干燥, 并通过ISCO纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到 (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺 (0.08g, 42%)。LC-MS (+ESI) M+H: 545.1。

[1424] 步骤2: (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-4)的制备

[1425] 将 (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺 (0.08g, 0.14mmole) 和K₂CO₃ (0.1g, 0.71mmole) 在MeOH (5mL) 中的混合物在70℃下搅拌2h。将反应混合物冷却, 浓缩, 吸收在H₂O中, 收集固体, 干燥, 并通过ISCO纯化 (0-10% MeOH/DCM), 得到 (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺 (0.01g, 20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.93 (s, 1H), 8.38 (t, J=5.38Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.56Hz, 1H), 7.14-7.25 (m,

1H), 3.44 (ddd, J=13.57, 7.83, 5.75Hz, 1H), 3.19 (dt, J=13.63, 5.53Hz, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.57 (dd, J=13.82, 7.95Hz, 1H), 2.30 (s, 6H)。LC-MS (+ESI) M+H: 391.1。

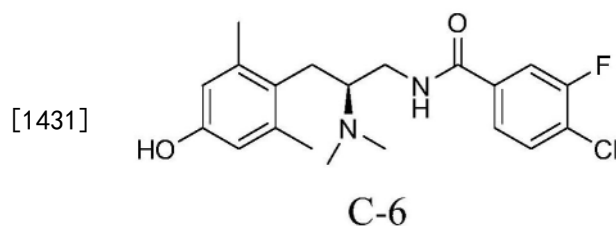
[1426] 实施例C5



[1428] (S)-3-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-4-甲氧基苯甲酰胺(化合物C-5)的合成

[1429] 使用Int-1G和3-氯-4-甲氧基苯甲酸作为起始材料,按照方案C1合成(S)-3-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-4-甲氧基苯甲酰胺(68%产率)。LC-MS: 391.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.40 (s, 2H), 3.900 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)。

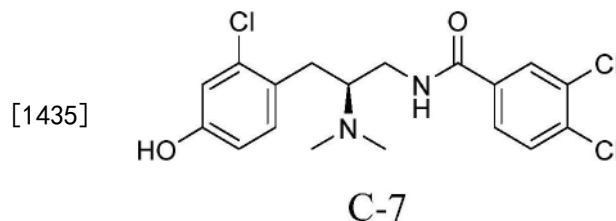
[1430] 实施例C6



[1432] (S)-4-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-氟苯甲酰胺(化合物C-6)的合成

[1433] 使用Int-1G和4-氯-3-氟苯甲酸作为起始材料,按照方案C1合成(S)-4-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3-氟苯甲酰胺(68%产率)。LC-MS: 379.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)。

[1434] 实施例C7

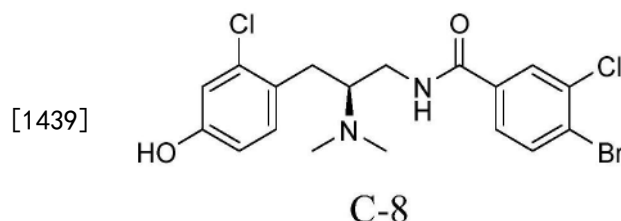


[1436] (S)-3,4-二氯-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-7)的合成

[1437] 向DMF (1mL) 中的Int-2H (中间体2H, 30mg, 0.13mmol) 中加入3,4-二氯苯甲酸 (25mg, 0.13mmol)、EDC (27mg, 0.14mmol)、HOBT (8mg, 0.06mmol) 和IPEA (42mg, 0.33mmol)。将

混合物在环境温度下搅拌2小时。添加水和EtOAc。将有机层用水洗涤(X3)并浓缩。对残余物进行层析(硅胶,DCM/10%MeOH于DCM中=5:1至0:1),得到呈白色固体的标题化合物,28mg(54%)。LCMS(+ESI) $M+H^+=402$ 。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.91(d, $J=1.71$ Hz, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.14(d, $J=8.31$ Hz, 1H), 6.81(d, $J=2.45$ Hz, 1H), 6.68(dd, $J=8.31, 2.45$ Hz, 1H), 3.54-3.47(m, 1H), 3.42-3.37(m, 1H), 3.23-3.15(m, 1H), 3.07(dd, $J=13.69, 4.40$ Hz, 1H), 2.62(dd, $J=13.69, 9.54$ Hz, 1H), 2.44(s, 6H)。

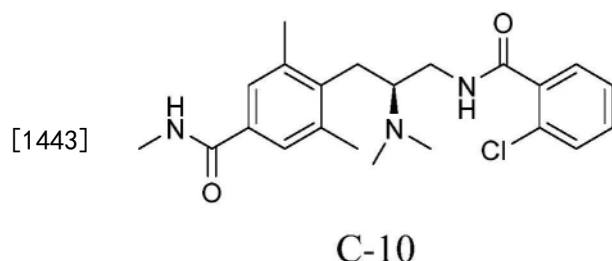
[1438] 实施例C8



[1440] (S)-4-溴-3-氯-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-8)的合成

[1441] 从Int-2H(中间体2H, 136mg, 0.595mmol)和4-溴-3-氯苯甲酸(154mg, 0.655mmol)开始,按照方案C1制备标题化合物,得到110mg(42%)标题化合物。LCMS(+ESI) $M+H^+=445.0, 447.0, 449.0$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.55(br s, 1H) 8.29(t, $J=5.38$ Hz, 1H) 7.92(d, $J=1.96$ Hz, 1H) 7.80(d, $J=8.31$ Hz, 1H) 7.60(dd, $J=8.31, 1.96$ Hz, 1H) 7.07(d, $J=8.31$ Hz, 1H) 6.70(d, $J=2.45$ Hz, 1H) 6.60(dd, $J=8.31, 2.45$ Hz, 1H) 3.37(ddd, $J=13.63, 8.13, 5.87$ Hz, 1H) 3.04(dt, $J=13.57, 5.44$ Hz, 1H) 2.87-2.96(m, 1H) 2.76(dd, $J=13.82, 5.75$ Hz, 1H) 2.41-2.48(m, 1H) 2.22(s, 6H)。

[1442] 实施例C10-C18



[1444] (S)-4-(3-(2-氯苯甲酰胺基)-2-(二甲基氨基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(化合物C-10)的合成

[1445] 将Int-5H(60mg, 0.23mmol)溶解于DMF(1ml)中,添加2-氯苯甲酸(30mg, 0.27mmol)和HATU(105mg, 0.27mmol)。然后添加二异丙基乙胺(48mL, 0.30mmol),并将溶液在室温下搅拌。反应完成后,将反应混合物浓缩,并使用水/乙腈在0.1%TFA中的梯度通过反相色谱法纯化。通过加入NaOH水溶液中和产物的溶液。将产物萃取到二氯甲烷中,通过硫酸镁过滤,然后浓缩,得到呈白色粉末的产物(33mg)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.87(br s, 1H) 7.31-7.44(m, 5H) 7.23-7.29(m, 2H) 6.47(br s, 1H) 5.41(br s, 2H) 3.89-3.96(m, 1H) 3.79-3.87(m, 1H) 3.42(ddd, $J=14.80, 4.89, 3.30$ Hz, 1H) 3.14-3.20(m, 1H) 2.96-3.09(m, 10H) 2.37-2.41(m, 6H)。MS:ESI 402[$M+H$] $^+$ 。

[1446] 使用适当试剂,通过与实施例C10所述相同的方法制备表4的化合物。

[1447] 表4

[1448]

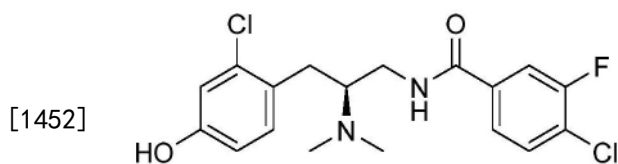
化合物编号	产率/分析数据
C-11	0.113 g, 18.5%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.28 (br dd, J=8.31, 3.67 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.56 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 3.52 (br dd, J=4.77, 1.59 Hz, 1H), 3.01 (dt, J=14.12, 5.04 Hz, 2H), 2.81-2.91 (m, 1H), 2.75 (d, J=4.40 Hz, 3H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.33 (s, 12H)。LC-MS (+ESI) M+H: 402.2.
C-12	0.008 g, 12.1%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.47 (t, J=5.01 Hz, 1H), 8.22-8.33 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 7.45 (s, 2H), 3.46-3.58 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.75 (d, J=4.65 Hz, 3H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.33 (s, 6H)。LC-MS (+ESI) M+H: 436.1.
C-13	17 mg, 33%); LCMS (+ESI) M+H ⁺ = 420.2。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.51 – 7.66 (m, 5 H) 3.89 – 4.07 (m, 2 H) 3.75 (d, J=4.89 Hz, 1 H) 3.16 – 3.28 (m, 5 H) 3.12 (s, 3 H) 2.92 (s, 3 H) 2.51 (s, 6 H)
C-14	7 mg, 13%; LCMS (+ESI) M+H ⁺ = 420.2。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.79 (dd, J=7.09, 2.20 Hz, 1 H) 7.63 (ddd, J=8.68, 4.52, 2.20 Hz, 1 H) 7.45 (s, 2 H) 7.21 (t, J=8.80 Hz, 1 H) 3.80 – 3.91 (m, 2 H) 3.22 – 3.26 (m, 1 H) 3.08 – 3.18 (m, 2 H) 3.07 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 2.80 (s, 3 H) 2.39 (s, 6 H) 1.19 (s, 1 H).

[1449]

[1450]

C-15	0.009 g, 21.5%; ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 7.46 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J=0.98 Hz, 2H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.04 (dd, J=13.69, 4.16 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.43 (s, 6H), 2.33 (s, 3H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 416.2.
C-16	0.005 g, 8.5%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 9.80-9.94 (m, 1H), 8.49-8.62 (m, 1H), 8.26-8.39 (m, 1H), 7.67 (d, J=1.71 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 4.02-4.16 (m, 1H), 3.67-3.81 (m, 2H), 3.21 (br d, J=1.22 Hz, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.01 (br d, J=4.65 Hz, 3H), 2.94 (br d, J=4.65 Hz, 3H), 2.76 (d, J=4.65 Hz, 3H), 2.41 (s, 6H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 436.1.
C-17	0.005 g, 12.6%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.16-8.29 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.80 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 6.97 (d, J=8.80 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.35 (br s, 6H), 2.33 (s, 6H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 398.3.
C-18	0.0173 g, 38.4%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.16-8.31 (m, 1H), 7.74 (br t, J=5.14 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.15 (d, J=7.58 Hz, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.86 (dd, J=13.57, 5.26 Hz, 1H), 2.76 (d, J=4.65 Hz, 3H), 2.63 (dd, J=13.69, 7.83 Hz, 1H), 2.35 (s, 12H), 2.28 (d, J=5.38 Hz, 6H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 396.2.

[1451] 实施例C19

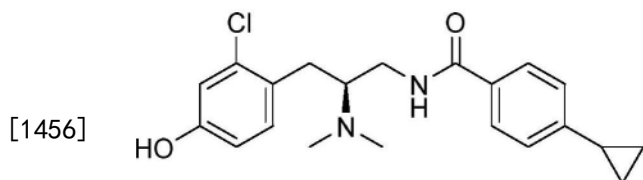


C-19

[1453] (S)-4-氯-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氟苯甲酰胺(化合物C-19)的合成

[1454] 从Int-2H(中间体2H,102mg,0.445mmol)和4-氯-3-氟苯甲酸(85.5mg,0.490mmol)开始,按照方案C1制备标题化合物,得到115mg(67%)标题化合物。LCMS(+ESI) $M+H^+$ = 385.1, 387.1。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.63(d, $J=9.97$ Hz, 1H) 7.53-7.58(m, 2H) 7.14(d, $J=8.56$ Hz, 1H) 6.80(d, $J=2.45$ Hz, 1H) 6.68(dd, $J=8.44, 2.57$ Hz, 1H) 3.47-3.54(m, 1H) 3.36-3.43(m, 1H) 3.18(tt, $J=9.08, 4.86$ Hz, 1H) 3.07(dd, $J=13.69, 4.40$ Hz, 1H) 2.62(dd, $J=13.69, 9.29$ Hz, 1H) 2.44(s, 6H)。

[1455] 实施例C20-C22



C-20

[1457] (S)-N-(3-(2-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-4-环丙基苯甲酰胺(化合物C-20)的合成

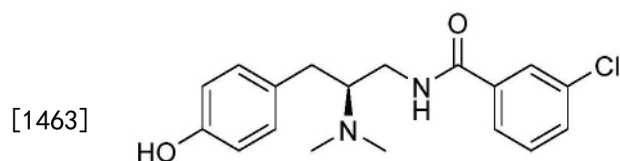
[1458] 向DMF(1mL)中的Int-2H(中间体2H,25mg,0.11mmol)添加4-环丙基苯甲酸(18mg, 0.11mmol)、EDC(23mg,0.12mmol)、HOBT(8mg,0.06mmol)和IPEA(36mg,0.28mmol)。将混合物在环境温度下搅拌2小时。添加水和EtOAc。将有机层用水洗涤(X3)并浓缩。对残余物进行层析(硅胶,DCM/10%MeOH于DCM中=5:1至0:1),得到呈白色固体的标题化合物,16mg(39%)。LCMS(+ESI) $M+H^+$ = 373。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.65-7.63(m, 2H), 7.16-7.11(m, 3H), 6.81(d, $J=2.69$ Hz, 1H), 6.69(dd, $J=13.69, 2.69$ Hz, 1H), 3.52-3.35(m, 2H), 3.20-3.16(m, 1H), 3.07(dd, $J=13.57, 4.52$ Hz, 1H), 2.63(dd, $J=13.69, 9.29$ Hz, 1H), 2.45(s, 6H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.09-0.99(m, 2H), 0.78-0.73(m, 2H)。

[1459] 使用适当试剂,通过与实施例C20所述相同的方法制备表5的化合物。

[1460] 表5

化合物编号	产率/分析数据
[1461] C-21	白色固体, 15 mg (40%)。LCMS (+ESI) M+H+=368。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.75-7.71 (m, 2 H), 7.47-7.43 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.44, 2.57 Hz, 1 H), 3.53 (dd, J=13.94, 8.56 Hz, 1 H), 3.39 (dd, J=13.94, 5.38 Hz, 1 H), 3.20 (dt, J=8.4, 4.55 Hz, 1 H), 3.08 (dd, J=13.57, 4.52 Hz, 1 H), 2.63 (dd, J=13.57, 9.42 Hz, 1 H), 2.46 (s, 6 H).
C-22	白色固体(22.5 mg, 54%)。LCMS (+ESI) M+H ⁺ = 367.1, 369.1。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 7.77 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.66 (dt, J=7.76, 1.38 Hz, 1 H) 7.53 (ddd, J=8.07, 2.08, 1.10 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=7.95 Hz, 1 H) 7.15 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 6.68 (dd, J=8.31, 2.45 Hz, 1 H) 3.46 – 3.54 (m, 1 H) 3.37 – 3.44 (m, 1 H) 3.15 – 3.23 (m, 1 H) 3.07 (dd, J=13.69, 4.65 Hz, 1 H) 2.63 (dd, J=13.57, 9.42 Hz, 1 H) 2.45 (s, 6 H)

[1462] 实施例C23

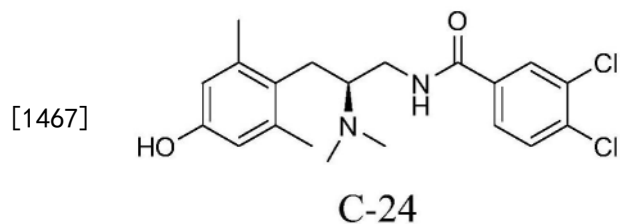


C-23

[1464] (S)-3-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-23)

[1465] 向(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯酚(21mg, 0.08mmol, 1当量)在无水DMF(3mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(92mg, 0.48mmol, 1.5当量)、HOBt(65mg, 0.48mmol, 1.5当量)、3-氯苯甲酸(55mg, 0.35mmol, 1.1当量)和DIPEA(340μL, 1.92mmol, 6当量)。2h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15% MeOH),得到白色固体(26mg, 26%产率)。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 6.97 (d, J=8.31Hz, 2H), 6.68-6.78 (m, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.15-3.30 (m, 1H), 2.85-3.03 (m, 3H), 2.45 (s, 5H), 2.27-2.40 (m, 3H), 1.96 (s, 2H)。LCMS: 332.2 [M]⁺。

[1466] 实施例C24-C31



[1468] (S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)苯甲酰胺
(化合物C-24的合成)

[1469] 使用Int-1G和3,4-二氯苯甲酸作为起始材料,按照方案C1合成化合物C-16 (78%产率)。LC-MS: 395.2[M+1]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 3.40-3.55 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.32 (s, 6H), 2.18 (s, 6H)。

[1470] 使用适当试剂,通过与实施例C24所述相同的方法制备表6的化合物。

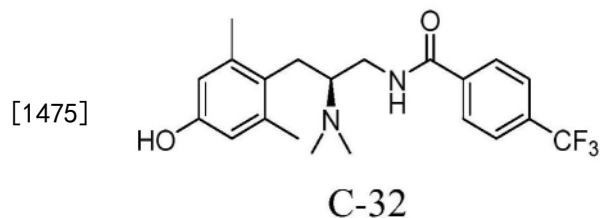
[1471] 表6

[1472]

化合物编号	产率/分析数据
C-25	89%产率; LC-MS: 361.2 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)
C-26	56%产率; LC-MS: 429.2 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 6.40 (s, 2H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)
C-27	0.019 g, 19.6%; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.89 (br s, 1H), 8.08 (dd, J=9.66, 1.83 Hz, 2H), 7.98-8.05 (m, 1H), 7.76 (dd, J=8.56, 1.71 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=2.20, 0.73 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.39-3.56 (m, 1 H), 3.28 (br s, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.22 (s, 6H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 429.2。
C-28	白色固体, 29 mg (70%)。 LCMS (+ESI) M+H+=355。 ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 7.45 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=7.70, 2.08 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=7.58 Hz, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 3.55 (dd, J=13.69, 8.56 Hz, 1 H), 3.25 (dd, J=13.57, 5.26 Hz, 1 H), 3.16-3.07 (m, 1 H), 2.93 (dd, J=13.94, 4.40 Hz, 1 H), 2.73 (dd, J=13.94, 10.52, 1 H), 2.50 (s, 6H), 2.31-2.30 (m, 12 H)

化合物编号	产率/分析数据
C-29	7 mg (13%)标题化合物。LCMS (+ESI) $M+H^+ = 397.2$, 399.2。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.48 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 6.47 (s, 2 H) 4.84 – 4.89 (m, 1 H) 3.56 (dd, $J=13.69$, 9.05 Hz, 1 H) 3.20 – 3.26 (m, 1 H) 3.15 (ddt, $J=10.58$, 9.23, 4.52, 4.52 Hz, 1 H) 2.93 (dd, $J=14.06$, 4.03 Hz, 1 H) 2.65 – 2.74 (m, 1 H) 2.49 (s, 6 H) 2.31 (s, 6 H)
[1473] C-30	白色粉末(55 mg, 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.53 – 7.70 (m, 3 H) 7.19 (br s, 1 H) 6.53 (s, 2 H) 3.43 – 3.52 (m, 1 H) 3.22 (br t, $J=11.74$ Hz, 1 H) 2.85 – 3.05 (m, 2 H) 2.56 – 2.74 (m, 1 H) 2.50 (br s, 6H) 2.23 (br s, 6H) MS: ESI 413 $[M+H]^+$
C-31	(0.062 g, 74.5%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.89 (br s, 1H), 8.08 (dd, $J=9.66$, 1.83 Hz, 2H), 7.98-8.05 (m, 1H), 7.76 (dd, $J=8.56$, 1.71 Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=2.20$, 0.73 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.39-3.56 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.86-2.99 (m, 1H), 2.66-2.80 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.22 (s, 6H)。LC-MS (+ESI) $M+H$: 367.1.

[1474] 实施例C32-C35



[1476] (S)-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺(化合物C-32)的合成

[1477] 向1-打兰小瓶中添加胺底物Int-1G (36.2mg, 0.16mmol)、DMF (0.5mL) 和DIEA (0.1mL, 0.57mmol)。向胺溶液中以DMF中的溶液 (0.5mL) 的形式加入4-三氟甲基苯甲酸 (34.1mg, 0.18mmol)。使用冰浴将均匀溶液冷却至0℃。最后, HATU (114mg, 0.3mmol) 作为固

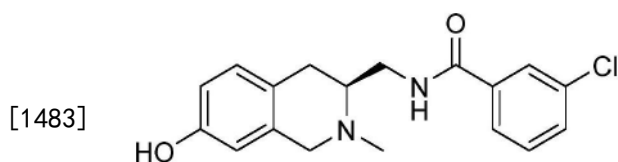
体一次全部添加。移去冰浴,并在搅拌下使溶液升温至室温1小时,之后LC-MS分析指示完全转化为所需产物。通过添加饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)对反应进行后处理,并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。使用用于峰可视化的Evaporative Light Scattering Detector (ELSD),通过柱色谱法(DCM中含1% NH_4OH 的0-15%甲醇)纯化所获得的残余物,得到呈无色油状物的所需化合物(15.1mg, 24%产率)。LC-MS: 395.2m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85 (br d, $J=8.31\text{Hz}$, 2H) 7.66 (d, $J=8.31\text{Hz}$, 2H) 6.52 (s, 2H) 3.44-3.56 (m, 1H) 3.23-3.35 (m, 1H) 3.00-3.15 (br s, 1H) 2.94 (dd, $J=13.69, 3.42\text{Hz}$, 1H) 2.67 (br dd, $J=13.45, 11.49\text{Hz}$, 1H) 2.55 (s, 6H) 2.29 (s, 6H)。

[1478] 使用适当试剂,通过与实施例C32所述相同的方法制备表7的化合物。

[1479] 表7

化合物编号	产率/分析数据
[1480] C-33	白色固体(55.0 mg, 97%产率)。LC-MS: 377.3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 9.08 (br s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.96 – 8.03 (m, 3 H) 7.86 – 7.90 (m, 1 H) 7.58 – 7.65 (m, 3 H) 6.48 (s, 2 H) 3.44 – 3.95 (br m, 2 H) 3.08 – 3.15 (m, 1 H) 2.82 – 2.91 (m, 1 H) 2.41 (br s, 6H) 2.27 (s, 6 H)
C-34	无色油(52.4 mg, 93%产率)。LC-MS: 378.3 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 9.15 (br s, 2 H) 8.55 (d, $J=5.38\text{ Hz}$, 2 H) 8.05 (br d, $J=8.31\text{ Hz}$, 2 H) 7.82 (t, $J=7.34$
	Hz, 1 H) 7.73 (br d, $J=7.09\text{ Hz}$, 1 H) 6.46 (br s, 2 H) 3.71 – 4.02 (m, 1 H) 3.17 – 3.27 (m, 1 H) 2.70 – 3.10 (br m, 2 H) 2.40 (br s, 6 H) 2.26 (s, 6 H)
[1481] C-35	无色油(46.0 mg, 81%产率)。LC-MS: 378.2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 9.37 (s, 1 H) 8.93 (br s, 1 H) 8.65 (br s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.20 (dd, $J=18.10, 8.31\text{ Hz}$, 2 H) 7.76 – 7.91 (m, 2 H) 6.44 (s, 2 H) 3.18 – 3.36 (m, 2 H) 2.86 – 3.00 (m, 1 H) 2.72 – 2.86 (m, 1 H) 2.43 (br s, 6 H) 2.24 (s, 6 H)

[1482] 实施例C36

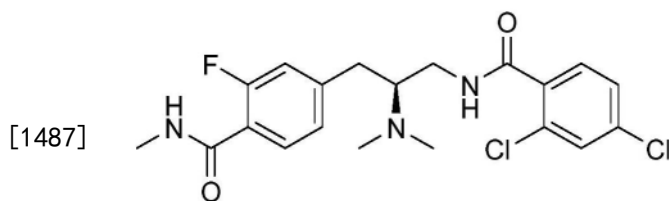


C-36

[1484] (S)-3-氯-N-((7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)苯甲酰胺(化合物C-36)

[1485] 向(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(21mg,0.11mmol,1当量)在无水DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(32mg,0.17mmol,1.5当量)、HOBt(23mg,0.17mmol,1.5当量)、3-氯苯甲酸(19mg,0.12mmol,1.1当量)和DIPEA(115 μ L,0.66mmol,6当量)。4h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(21.5mg,59%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.73(s,1H),7.62(d,J=7.58Hz,1H),7.25-7.44(m,2H),7.17-7.24(m,3H),6.86(d,J=8.31Hz,1H),6.64(dd,J=8.19,1.83Hz,1H),6.30(br s,1H),3.63-3.85(m,3H),3.48-3.63(m,1H),3.11(br s,2H),2.61-2.85(m,3H),2.47(s,3H)。LCMS:331.1[M]⁺。

[1486] 实施例C37-C40



C-37

[1488] (S)-2,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-37)

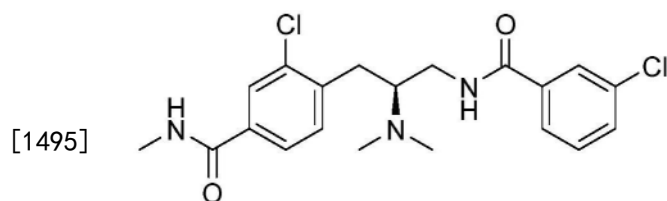
[1489] 向Int-4F(0.09g,0.36mmole)和DIEA(0.055g,0.43mmole)在DCM中的0℃搅拌混合物中加入2,4-二氯苯甲酰氯(0.082g,0.39mmole)。添加完成后,将反应混合物在0℃下搅拌2h。添加H₂O,用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-10%MeOH/DCM),得到(S)-2,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)丙基)苯甲酰胺(0.133g,88.5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ ppm 8.31(t,J=5.50Hz,1H),8.06-8.19(m,1H),7.67(d,J=1.96Hz,1H),7.55(t,J=7.95Hz,1H),7.46-7.50(m,1H),7.39(d,J=8.31Hz,1H),7.11-7.19(m,2H),3.32-3.41(m,1H),3.14-3.23(m,1H),2.95(quin,J=6.79Hz,1H),2.79-2.88(m,1H),2.77(d,J=4.65Hz,3H),2.61-2.69(m,1H),2.28(s,6H)。LC-MS(+ESI)M+H:426.1。

[1490] 使用适当试剂,通过与实施例C37所述相同的方法制备表8的化合物。

[1491] 表8

化合物编号	产率/分析数据
[1492] C-38	58.0 mg (73%); LCMS (+ESI) $M+H^+ = 466.2$, $M+Na^+ = 488.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.68 (s, 1 H) 7.51 (t, $J=7.95$ Hz, 1 H) 7.41 – 7.47 (m, 2 H) 7.01 (dd, $J=7.95$, 1.34 Hz, 1 H) 6.92 – 6.98 (m, 1 H) 3.18 – 3.37 (m, 3 H) 2.87
	(dd, $J=13.82$, 4.77 Hz, 1 H) 2.76 (s, 3 H) 2.49 (dd, $J=13.69$, 8.56 Hz, 1 H) 2.23 – 2.41 (m, 5 H) 0.71 (dt, $J=12.11$, 5.93 Hz, 1 H) 0.30 – 0.40 (m, 2 H) -0.01 (br d, $J=4.89$ Hz, 2 H)
[1493] C-39	白色固体, 78 mg (76%)。 LCMS (+ESI) $M+H^+=426$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.04 (t, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.80 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 7.55-7.47 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J=7.95$, 1.59 Hz, 1 H), 6.94 (dd, $J=12.72$, 1.47 Hz, 1 H), 6.84 (br, s, 1 H), 6.65 (br, s, 1 H), 3.56 (ddd, $J=13.69$, 6.85, 4.65 Hz, 1 H), 3.12-3.02 (m, 2 H), 3.02-3.00 (m, 3 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.48-2.40 (m, 1 H), 2.38 (s, 6 H)
C-40	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8.05-8.18 (m, 1H), 7.87 (br t, $J=5.50$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=7.95$ Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 1H) 3.10-3.19 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.77 (d, $J=4.65$ Hz, 3H), 2.61 (dd, $J=13.82$, 6.97 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) 2.28 (s, 9H)。 LC-MS (+ESI) $M+H$: 386.2.

[1494] 实施例C41



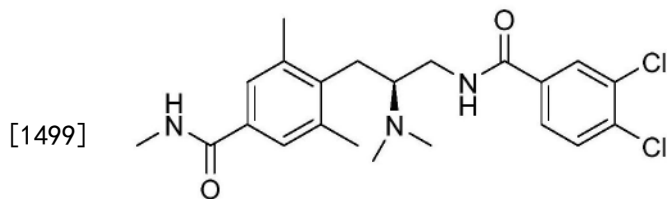
C-41

[1496] (S) -3-氯-4-(3-(3-氯苯甲酰胺基)-2-(二甲基氨基)丙基)-N-甲基苯甲酰胺(化

合物C-41)的合成

[1497] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-3-氯-N-甲基苯甲酰胺(42.3mg, 0.157mmol)、3-氯苯甲酸(29.5mg, 0.188mmol)开始,按照实施例C17的程序制备标题化合物,得到46.0mg (72%)标题化合物。LCMS(+ESI)M+H⁺=408.1, 410.1。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.84 (d, J=1.71Hz, 1H) 7.73 (t, J=1.83Hz, 1H) 7.68 (dd, J=7.95, 1.83Hz, 1H) 7.65 (dt, J=7.83, 1.34Hz, 1H) 7.50-7.55 (m, 1H) 7.39-7.48 (m, 2H) 3.50-3.57 (m, 1H) 3.38-3.45 (m, 1H) 3.25-3.31 (m, 1H) 3.19 (dd, J=13.45, 4.89Hz, 1H) 2.91 (s, 3H) 2.82 (dd, J=13.45, 8.80Hz, 1H) 2.46 (s, 6H)。

[1498] 实施例C42-C46



C-42

[1500] (S)-4-(3-(3,4-二氯苯甲酰胺基)-2-(二甲基氨基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺盐酸盐(化合物C-42)的合成

[1501] 向DMF (1mL) 中的Int-5H(粗品, 25mg, 0.095mmol) 添加3,4-二氯苯甲酸(22mg, 0.11mmol)、HATU(43mg, 0.11mmol) 和IPEA(25mg, 0.19mmol)。将混合物在环境温度下搅拌3小时。添加水和EtOAc。将有机层用水洗涤(X3) 并浓缩。对残余物进行层析(硅胶, DCM/10% MeOH于DCM中=9:1至0:1)。向该油中添加乙醚中的2N HCl(0.1mL), 得到作为盐的标题化合物, 2.8mg (76%)。LCMS(+ESI)M+H⁺=436。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.96 (d, J=1.96Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 4H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.55 (s, 6H)。

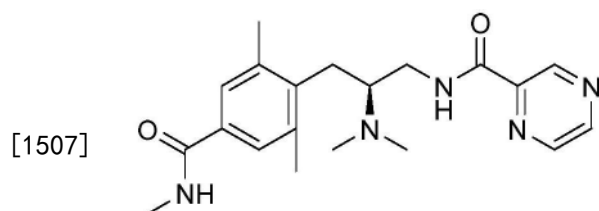
[1502] 使用适当试剂,通过与实施例C42所述相同的方法制备表9的化合物。

[1503] 表9

化合物编号	产率/分析数据
C-43	白色固体, 2.1 mg (76%)。LCMS (+ESI) M+H ⁺ =408。 ¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.26 (m, 4 H), 7.21-7.13 (m, 1 H), 6.92 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.70 (br, d, J=6.11 Hz,

[1505]		1 H), 6.12 (br, s, 1 H), 3.43 (ddd, J=13.45, 6.97, 4.52 Hz, 1 H), 3.24-3.14 (m, 1 H), 3.03-2.90 (m, 5 H), 2.70 (dd, J=13.08, 10.88 Hz, 1 H), 2.41 (s, 6 H), 2.39 (s, 6 H), 2.22-2.12 (m, 1 H), 1.03-0.81 (m, 4 H)
	C-44	LC-MS: 402.2 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.58 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.44 (s, 6H)
	C-45	(0.017 g, 41.4%)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 8.21 – 8.28 (m, 1H), 8.12-8.21 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 4H), 3.62 (m, 1H) 3.31 (s, 6H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.76 (d, J=4.65 Hz, 3H), 2.61-2.72 (m, 1 H), 2.53 (br d, J=1.71 Hz, 1H), 2.35 (s, 6H)。 LC-MS (+ESI) M+H: 368.2
	C-46	LC-MS: 369.2 [M+1] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 3.55-3.31 (m, 3H), 3.26-2.21 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.88-2.87 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.44 (s, 6H)

[1506] 实施例C47-C49



C-47

[1508] (S)-N-(3-(2,6-二甲基-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)吡嗪-2-甲酰胺(化合物C-47)的合成

[1509] 将Int-5H (40mg, 0.15mmol) 吸收在二甲基甲酰胺 (0.6ml) 中, 添加吡嗪-2-甲酸 (22mg, 0.18mmol) 和HATU (70mg, 0.18mmol)。然后添加二异丙基乙胺 (32mL, 0.19mmol), 并将溶液在室温下搅拌。反应完成后, 将反应混合物浓缩, 并使用水/乙腈在0.1% TFA中的梯度, 通过反相色谱纯化残余物。通过加入NaOH水溶液中和产物的溶液。将产物萃取到二氯甲烷中, 通过硫酸镁过滤, 然后浓缩, 得到呈白色粉末的产物 (12mg)。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ

ppm 9.05 (s, 1H) 8.59-8.71 (m, 1H) 8.43-8.53 (m, 1H) 7.74-8.11 (m, 1H) 7.36-7.46 (m, 2H) 3.83-4.01 (m, 2H) 3.44-3.69 (m, 1H) 3.21-3.35 (m, 1H) 2.90-3.19 (m, 6H), 2.76 (br s, 3H) 2.28-2.40 (m, 6H)。MS ESI 370 [M+H]。

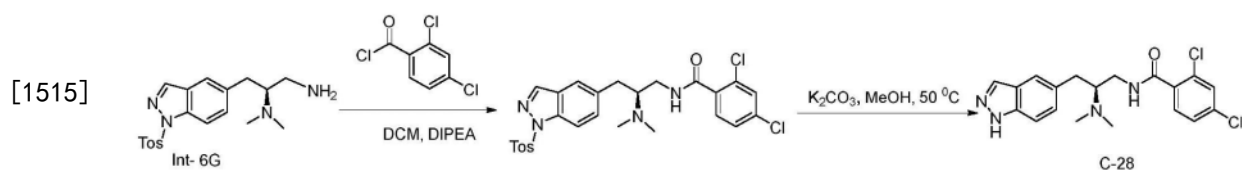
[1510] 使用适当试剂,通过与实施例C47所述相同的方法制备表10的化合物。

[1511] 表10

化合物编号	产率/分析数据
C-48	(0.003 g, 6.8%)。 ¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): δ ppm 8.47 (d, J=1.96 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.96 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.23 -3.27 (m, 1H,) 3.25 (br d, J=5.14 Hz, 1H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (br s, 6H), 2.43 (s, 6H)。LC-MS (+ESI) M+H: 438.3
C-49	白色粉末 (12 mg)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm 8.65 – 8.74 (br s, 1H) 8.24 – 8.32 (m, 2 H) 7.50 – 7.56 (m, 3 H) 3.62 – 3.70 (br s, 1 H) 3.10 – 3.20 (m, 2 H) 2.82 – 3.30 (m 3 H), 2.76 – 2.78 (s, 6 H) 2.52 – 2.54 (m, 3 H) 2.40 (s, 6 H) 2.27 – 2.37 (m, 3 H)

[1513] 实施例C50-C52

[1514] (S)-2,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-50)的合成



[1516] 向Int-6G (200mg, 0.54mmol) 在无水DCM (4mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.32mL, 1.88mmol)。将混合物冷却至0℃,并在5min内逐滴加入2,4-二氯苯甲酰氯 (16mg, 0.69mmol) 在无水DCM (2mL) 中的溶液。将混合物从0℃至室温搅拌过夜。将粗混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和NaHCO₃溶液和水洗涤。有机层经无水MgSO₄干燥。过滤并浓缩后,将粗物质在12g硅胶柱上纯化,用DCM中的10%MeOH:DCM (0-25%) 洗脱,得到所需中间体 (约193mg),该中间体不纯,并且直接用于下一步。LC-MS: 545.1 [M+1]⁺。

[1517] 将上述中间体溶解于甲醇 (7mL) 中,然后添加碳酸钾 (400mg, 2.89mmol)。将所得混合物在55℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯和水稀释,随后将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗物质在80g硅胶柱上纯化,用DCM中的10%MeOH:DCM (0-40%) 洗脱,得到呈白色固体的所需产物。(42mg, 两步20%)。

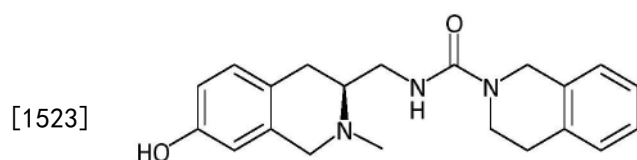
LC-MS: 391.1 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_6) δ 7.98 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.32 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.46 (s, 6H)。

[1518] 使用适当试剂,通过与实施例C50所述相同的方法制备表11的化合物。

[1519] 表11

化合	产率/分析数据
物编号	
[1521] C-51	(0.025 g, 42.2%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.92 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (t, $J=5.38$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.56, 1.47$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.30 (s, 6 H), 2.28 (d, $J=3.42$ Hz, 6H)。LC-MS (+ESI) $M+H$: 351.2.
C-52	(0.011 g, 30%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.92 (s, 1H), 8.32 (br dd, $J=6.85, 3.67$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=1.71$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.56, 1.47$ Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.11 – 3.20 (m, 1H), 2.99 (dt, $J=8.80, 4.40$ Hz, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 3H)。LC-MS (+ESI) $M+H$: 352.2.

[1522] 实施例C53-C54



C-53

[1524] (S) -N-((7-羟基-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物C-53)的合成

[1525] 在氮气下,向(S)-3-(氨基甲基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-醇(75mg, 0.39mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(70mg, 0.43mmol, 1.1当量)。3.5h后,添加DIPEA(136uL, 0.78mmol, 2当量)和1,2,3,4-四氢异喹啉(59uL, 0.47mmol, 1.2

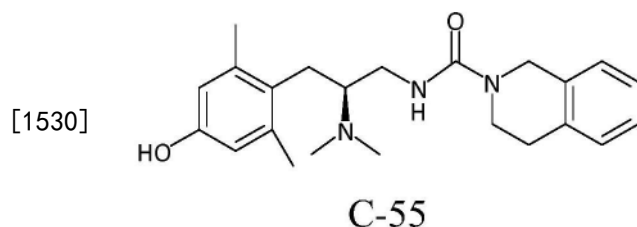
当量),并搅拌过夜。然后将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到白色固体(78.8mg,57%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 9.17 (br s,2H),7.65 (s,1H),7.01-7.19 (m,5H),6.87 (d,J=8.31Hz,1H),6.68 (dd,J=8.19,2.57Hz,1H),6.51 (d,J=2.45Hz,1H),5.51 (t,J=4.65Hz,1H),4.45-4.54 (m,1H),3.37-3.77 (m,5H),2.91-3.00 (m,1H),2.81 (t,J=5.87Hz,2H),2.66-2.74 (m,1H),2.41 (s,2H)。LCMS:352.2[M]⁺。

[1526] 使用适当试剂,通过与实施例C53所述相同的方法制备表12的化合物。

[1527] 表12

化合物编号	产率/分析数据
[1528] C-54	白色固体(19.9 mg, 50%产率)。 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J=8.31, 1.96 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 6.87 – 6.95 (m, 2 H), 6.59 (dd, J=8.19, 2.57 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 3.65 – 3.80 (m, 3 H), 3.46 – 3.54 (m, 3 H), 2.96 – 3.03 (m, 1 H), 2.67 – 2.81 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H)。LCMS: 365.1 [M]

[1529] 实施例C55

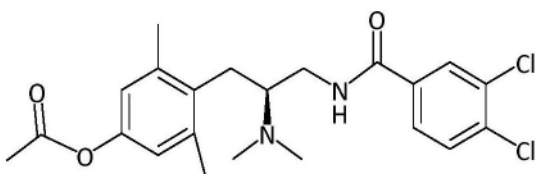


[1531] (S)-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物C-55)的合成

[1532] 在氮气下向Int-1G(62.7mg,0.28mmol,1当量)在无水DMF(4mL)中的搅拌溶液中加入CDI(47mg,0.29mmol,1.04当量)。3.5h后,添加DIPEA(100uL,0.56mmol,2当量)和1,2,3,4-四氢异喹啉(42uL,0.34mmol,1.2当量),并搅拌过夜。然后将溶液真空浓缩,残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH),得到淡黄色固体(53.0mg,50%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.66-7.85 (m,1H),7.26-7.39 (m,4H),6.75 (s,2H),5.58 (dd,J=5.62,2.69Hz,1H),4.57-4.67 (m,2H),3.67-3.74 (m,2H),3.33-3.47 (m,2H),2.97-3.11 (m,4H),2.71-2.86 (m,1H),2.55-2.67 (m,6H),2.35-2.49 (m,6H)。LCMS:382.3[M]⁺。

[1533] 实施例C56

[1534]



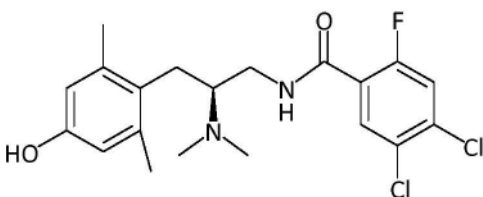
C-56

[1535] (S)-4-(3-(3,4-二氯苯甲酰胺基)-2-(二甲基氨基)丙基)-3,5-二甲基苯基乙酸酯(化合物C-56)

[1536] 向(S)-3,4-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-24)(200mg,0.46mmol,1当量)在无水THF(10mL)中的搅拌溶液中加入 NaHCO_3 (80mg,0.92mmol,2当量)和乙酸酐(219 μL ,2.32mmol,5当量)。18h后,将溶液过滤,用乙酸乙酯漂洗,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1% NH_4OH 的 CH_2Cl_2 中的0-10%MeOH),得到白色固体(178mg,89%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.13(br s,1H),7.85(d,J=2.20Hz,1H),7.66(br t,J=4.40Hz,1H),7.55(dd,J=8.31,2.20Hz,1H),7.44(d,J=8.31Hz,1H),6.77(s,2H),3.26-3.51(m,4H),2.91-3.03(m,1H),2.76(dd,J=13.69,11.49Hz,1H),2.60(s,6H),2.22-2.45(m,9H),1.87-2.04(m,3H)。LCMS:437.1[M]。

[1537] 实施例C57

[1538]



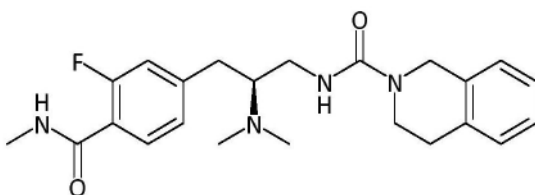
C-57

[1539] (S)-4,5-二氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)丙基)-2-氟苯甲酰胺(化合物C-57)

[1540] 向(Int-1G)(26mg,0.12mmol,1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入EDCI(35mg,0.18mmol,1.5当量)、HOBt(24mg,0.18mmol,1.5当量)、4,5-二氯-2-氟苯甲酸(27mg,0.13mmol,1.1当量)和DIPEA(126 μL ,0.72mmol,6当量)。4h后,将溶液用水稀释,并用EtOAc萃取。合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1% NH_4OH 的 CH_2Cl_2 中的0-15%MeOH),得到白色固体(22.5mg,45%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.08(d,J=7.34Hz,1H),7.45-7.62(m,1H),7.21-7.27(m,1H),6.48(s,2H),3.42-3.50(m,1H),3.12-3.24(m,1H),2.83-2.96(m,2H),2.53-2.65(m,1H),2.35-2.47(m,6H),2.22-2.30(m,6H)。LCMS:413.1[M]。

[1541] 实施例C58

[1542]

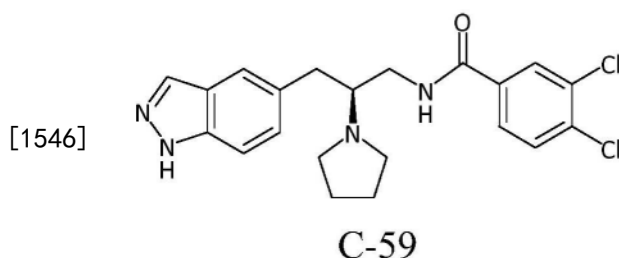


C-58

[1543] (S)-N-(2-(二甲基氨基)-3-(3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基)丙基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物C-58)

[1544] 向Int-4F(50mg, 0.2mmol, 1当量)在无水DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入CDI(33mg, 0.2mmol, 1.1当量)。在氮气下于室温搅拌4h后, 添加DIPEA(70μL, 0.4mmol, 2当量)和1,2,3,4-四氢异喹啉(30μL, 0.24mmol, 1.2当量), 并继续搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH), 得到白色固体(26.1mg, 32%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.99(t, J=8.19Hz, 1H), 6.99-7.20(m, 6H), 6.93(dd, J=12.84, 1.59Hz, 1H), 6.69(br dd, J=11.49, 4.65Hz, 1H), 5.30(br d, J=6.11Hz, 1H), 4.47(s, 2H), 3.47-3.60(m, 2H), 3.37(ddd, J=13.14, 7.03, 4.77Hz, 1H), 2.81-3.06(m, 9H), 2.39-2.47(m, 1H), 2.32-2.39(m, 6H)。LCMS: 413.3[M]⁺。

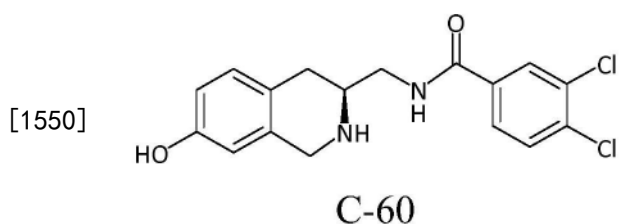
[1545] 实施例C59



[1547] (S)-N-(3-(1H-吲唑-5-基)-2-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氯苯甲酰胺(化合物C-59)

[1548] 向(S)-3,4-二氯-N-(2-(吡咯烷-1-基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(74.4mg, 0.13mmol, 1当量)在无水MeOH(3mL)中的搅拌溶液中加入K₂CO₃(90mg, 0.65mmol, 5当量), 并加热至70℃。3h后, 将溶液过滤, 用MeOH洗涤, 并浓缩。残余物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-15%MeOH), 得到白色固体(46mg, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ10.76(br s, 1H), 7.99(d, J=0.98Hz, 1H), 7.76(d, J=1.47Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.35-7.49(m, 3H), 7.17(dd, J=8.56, 1.47Hz, 1H), 6.85-6.97(m, 1H), 3.41-3.47(m, 2H), 3.18(dd, J=13.45, 3.42Hz, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 2.67-2.85(m, 5H), 1.86(br s, 5H)。LCMS: 417.1[M]。

[1549] 实施例C60

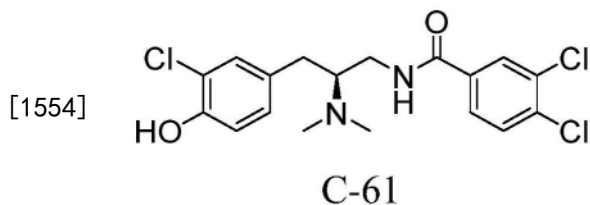


[1551] (S)-3,4-二氯-N-((7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-基)甲基)苯甲酰胺(化合物C-60)

[1552] 向(S)-3-((3,4-二氯苯甲酰胺基)甲基)-7-羟基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.106g, 2.45mmol, 1当量)在无水二氧杂环己烷(5mL)中的搅拌溶液中加入在二氧杂环己烷中的4M HCl(3mL, 12.3mmol, 5当量)。4h后, 将溶液过滤, 用MeOH洗涤, 并真空干燥。一小份沉淀物通过硅胶急骤色谱法纯化(含1%NH₄OH的CH₂Cl₂中的0-25%MeOH), 得到15mg白

色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.11 (d, J=2.20Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.44, 2.08Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.31Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.31Hz, 1H), 6.73 (dd, J=8.56, 2.45Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.45Hz, 1H), 4.24-4.34 (m, 2H), 3.63-3.83 (m, 3H), 3.34-3.37 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 2.86-2.96 (m, 1H)。LCMS: 351.1 [M]。

[1553] 实施例C61

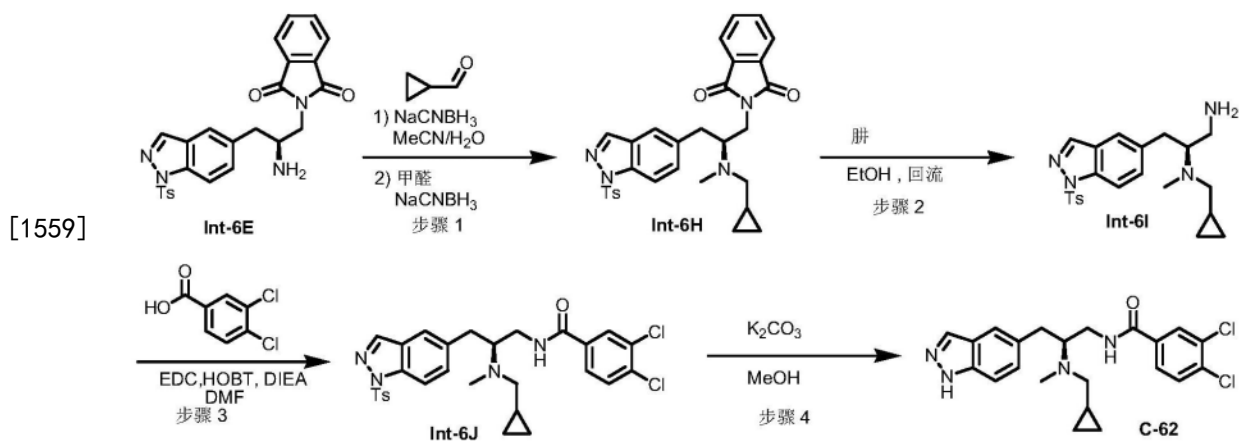


[1555] (S)-3,4-二氯-N-(3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-61)的合成

[1556] 从(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)-2-氯苯酚(Int-3H, 53.8mg, 0.235mmol)、3,4-二氯苯甲酸(44.9mg, 0.235mmol)开始,以类似于实施例C8的方式制备标题化合物,得到51.3mg (55%) 标题化合物。LCMS(+ESI) M+H⁺=401.1, 403.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.82 (s, 1H) 8.35 (t, J=5.50Hz, 1H) 8.01 (d, J=1.71Hz, 1H) 7.71-7.78 (m, 2H) 7.17 (d, J=1.96Hz, 1H) 6.97 (dd, J=8.31, 1.96Hz, 1H) 6.85 (d, J=8.07Hz, 1H) 3.39 (ddd, J=13.45, 7.83, 5.62Hz, 1H) 3.12-3.20 (m, 1H) 2.84-2.97 (m, 1H) 2.69-2.75 (m, 1H) 2.39 (dd, J=13.94, 7.83Hz, 1H) 2.27 (s, 6H)。

[1557] 实施例C62-C64

[1558] (S)-3,4-二氯-N-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-62)的合成



[1560] 步骤1: (S)-2-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)异吡唑啉-1,3-二酮(Int-6H)的制备

[1561] 向Int-6E (0.3g, 0.59mmole) 在MeCN/H₂O (4:1, 10mL) 中的搅拌混合物中加入环丙烷甲醛(0.045g, 0.65mmole)。继续搅拌30分钟,添加NaCNBH₃(0.055g, 0.88mmole)并搅拌30分钟。添加37%甲醛(0.14g, 1.76mmole)并继续搅拌15分钟,最后添加NaCNBH₃(0.055g, 0.88mmole)。将反应混合物搅拌1h,添加饱和NH₄Cl水溶液,用DCM萃取(3x)。合并的萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(0-10%MeOH/DCM),得到(S)-2-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)异吡唑啉-1,3-二酮(0.26g, 80.2%)。

LC-MS(+ESI)M+H:543.2。

[1562] 步骤2: (S)-N2-(环丙基甲基)-N2-甲基-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙烷-1,2-二胺(Int-6I)的制备

[1563] 向Int-6H(0.25g,0.46mmole)在EtOH(5mL)中的搅拌混合物中加入脒(0.074g,2.31mmole)。将反应混合物加热至90℃保持2h,冷却至室温,并滤出固体,用EtOAc洗涤。将滤液浓缩,并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-15%MeOH/DCM),得到Int-6I(0.16g,83.7%)。LC-MS(+ESI)M+H:413.2。

[1564] 步骤3: (S)-3,4-二氯-N-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(Int-6J)的制备

[1565] 将Int-6I(0.16g,0.38mmole)、3,4-二氯苯甲酸(0.09g,0.38mmole)、HOBT(0.03g,0.2mmole)、EDC(0.08g,0.46mmole)和DIEA(0.13g,0.96mmole)在DMF(3mL)中的混合物搅拌16h。添加H₂O并收集固体,用H₂O洗涤,干燥,并通过ISCO纯化(50%EtOAc/DCM),得到Int-6J(0.18g,81.1%)。LC-MS(+ESI)M+H:585.2。

[1566] 步骤4: (S)-3,4-二氯-N-(2-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-3-(1H-吡唑-5-基)丙基)苯甲酰胺(化合物C-62)的合成

[1567] 将Int-6J(0.18g,0.31mmole)和K₂CO₃(0.22g,1.56mmole)在MeOH(5mL)中的混合物在2h中加热至70℃。将混合物冷却至室温,添加H₂O,用5N HCl调节至pH=6-7,用DCM萃取(3x)。萃取物经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过ISCO纯化(1%NH₄OH中的0-15%MeOH/DCM),得到化合物C-65(0.054g,39.7%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δppm 12.92(s,1H),8.32(t,J=5.14Hz,1H),7.95(dt,J=5.01,1.04Hz,2H),7.72(d,J=1.22Hz,2H),7.55(s,1H),7.43(d,J=8.56Hz,1H),7.21(dd,J=8.56,1.47Hz,1H),3.37-3.46(m,1H),3.12-3.22(m,2H),2.90(dd,J=13.94,4.89Hz,1H),2.58(dd,J=13.57,7.46Hz,1H),2.39(t,J=6.60Hz,2H),2.35(s,3H),0.68-0.79(m,1H),0.38(dd,J=7.70,5.75Hz,2H),0.04(br d,J=1.96Hz,2H)。LC-MS(+ESI)M+H:431.2。

[1568] 使用适当试剂,通过与实施例C62所述相同的方法制备表13的化合物。

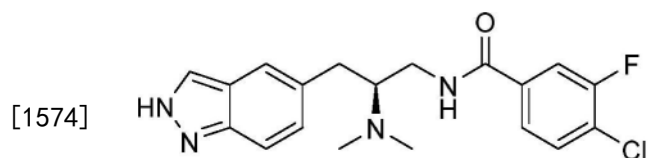
[1569] 表13

[1570]	化合物编号	产率/分析数据

[1571]	C-63 (0.034 g, 71%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 12.95 (s, 1 H), 8.44 (t, $J=5.26$ Hz, 1H), 7.92 – 8.00 (m, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.31$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.56$ Hz, 1H), 3.39 – 3.48 (m, 1H), 3.23 – 3.32 (m, 2H), 3.19 (dt, $J=14.73, 5.35$ Hz, 2H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=13.82, 7.46$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H)。LC-MS (+ESI) $M+H$: 459.1.
	C-64 (60 mg, 48%)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.78 (br s, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 7.85 (br s, 1 H) 7.44 - 7.60 (m, 3 H) 7.29 - 7.43 (m, 1 H) 7.11 - 7.28 (m, 2 H) 3.62 (br s, 1 H) 3.16 (br d, $J=13.45$ Hz, 3 H) 2.81 (br s, 2 H) 2.58 (br s, 3 H) 1.17 (br s, 6 H) LC-MS (+ESI) $M+H$: 420.

[1572] 实施例C65

[1573] (S) -4-氯-N-(2-(二甲基氨基)-3-(2H-吡唑-5-基)丙基)-3-氟苯甲酰胺(化合物C-65)的合成

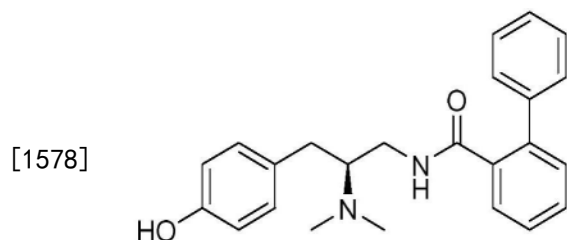


C-65

[1575] 按照如前述实施例所述相同的方法制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 10.5 (br s, 1H) 7.99 (d, $J=0.98$ Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.49 (dd, $J=10.03, 1.22$ Hz, 1H) 7.37-7.42 (m, 3H) 7.17 (dd, $J=8.56, 1.71$ Hz, 1H) 6.98 (br d, $J=5.62$ Hz, 1H) 3.59 (ddd, $J=13.69, 6.73, 4.77$ Hz, 1H) 3.12-3.20 (m, 2H) 2.90-2.98 (m, 1H) 2.38-2.54 (m, 7H)

[1576] 实施例C66

[1577] (S) -N-(2-(二甲基氨基)-3-(4-羟基苯基)丙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(化合物C-66)的合成

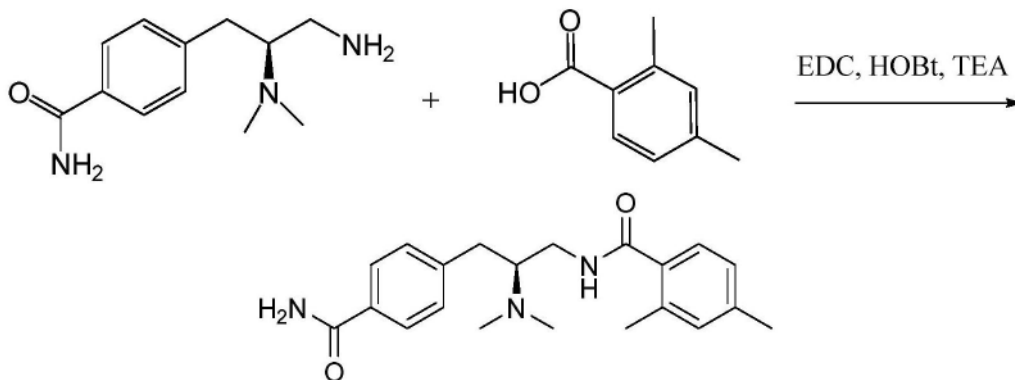


C-66

[1579] 按照如前述实施例所述相同的方法制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) 7.46-7.50 (m, 1H) 7.35-7.45 (m, 7H) , 6.89 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 6.79 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) 6.20 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) 3.38-3.44 (m, 1H) 2.70-2.76 (m, 1H) 2.03-2.14 (m, 2H) 1.97 (s, 6H)

[1580] 实施例C67

[1581] (S)-N-(3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2,4-二甲基苯甲酰胺(化合物C-67)的合成



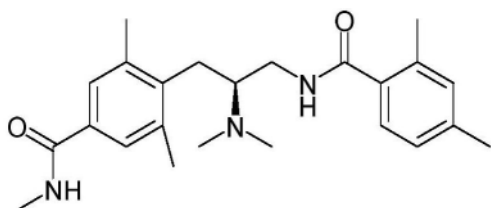
[1582]

C-67

[1583] 使用(S)-4-(3-氨基-2-(二甲基氨基)丙基)苯甲酰胺和2,4-二甲基苯甲酸作为起始材料,按照通用程序合成(S)-N-(3-(4-氨基甲酰基苯基)-2-(二甲基氨基)丙基)-2,4-二甲基苯甲酰胺。LC-MS:354.2[M+H]⁺; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (br s, 1H) , 7.87 (br t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$) , 7.79 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.30 (d, 3H, $J=7.8\text{Hz}$) , 7.14 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.06-6.97 (m, 2H) , 3.13 (m, 1H) , 2.95 (m, 1H) , 2.85 (dd, 1H, $J=13.6, 6.4\text{Hz}$) , 2.58 (dd, 1H, $J=13.6, 7.2\text{Hz}$) , 2.28 (s, 12H) 。

[1584] 实施例C68

[1585] (S)-4-(2-(二甲基氨基)-3-(2-甲氧基苯甲酰胺基)丙基)-N,3,5-三甲基苯甲酰胺(化合物C-68)的合成



[1586]

C-68

[1587] 按照如前述实施例所述相同的方法制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 8.33 (br t, $J=4.52\text{Hz}$, 1H) , 8.17 (q, $J=4.48\text{Hz}$, 1H) , 7.73 (dd, $J=7.83, 1.71\text{Hz}$, 1H) , 7.35-7.43 (m, 3H) , 7.06 (d, $J=7.83\text{Hz}$, 1H) , 6.94 (td, $J=7.46, 0.98\text{Hz}$, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.08-3.15 (m, 2H) , 2.78-2.88 (m, 2H) , 2.67 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 3H) , 2.54-2.61 (m, 1H) , 2.34 (s, 6H) , 2.28 (s, 6H) 。LC-MS(+ESI)M+H:398.2。

[1588] 实施例D1

[1589] 体外活性

[1590] MOR激动剂和拮抗剂试验

[1591] MOR cAMP激动剂试验

[1592] 在Multispan Inc. (26219Eden Landing Road, Hayward, CA 94545), 在表达mOR受体的稳定转染的细胞CHO细胞 (CHO-K1 Multispan Inc., 目录号C1350-1a) 中, 通过使用商品试剂盒 (cAMP Hi-Range Kit; Cisbio, 目录号62AM6PEC) 测量经测试化合物处理的细胞中的cAMP水平, 评价了测试化合物激活 μ 阿片样物质受体 (MOR) 试验的能力。在以下表14中以其 EC_{50} 记录了测试化合物的活性, EC_{50} 是测试化合物诱导基线与其最大响应之间一半的响应时的浓度。关于MOR活性, “+++”表示小于100nM的 EC_{50} ; “++”表示从100nM到1,000nM的 EC_{50} ; 而“+”表示大于1,000nM的 EC_{50} 。

[1593] MOR cAMP拮抗剂试验

[1594] 在Multispan Inc. (26219Eden Landing Road, Hayward, CA 94545), 在表达mOR受体的稳定转染的细胞CHO细胞 (CHO-K1 Multispan Inc., 目录号C1350-1a) 中, 通过在 EC_{80} 下用mOR激动剂DAMGO激活受体后使用商品试剂盒 (cAMP Hi-Range Kit; Cisbio, 目录号62AM6PEC) 测量经测试化合物处理的细胞中的cAMP水平, 评价了测试化合物拮抗或抑制 μ 阿片样物质受体 (MOR) 试验的能力。在以下表14中以其 IC_{50} 记录了测试化合物的活性, IC_{50} 是测试化合物诱导基线与其最大响应之间一半的响应时的浓度。关于MOR活性, “+++”表示小于100nM的 IC_{50} ; “++”表示从100nM到1,000nM的 IC_{50} ; 而“+”表示大于1,000nM的 IC_{50} 。

[1595] MOR GTP γ S激动剂试验

[1596] 在Multispan Inc. (26219Eden Landing Road, Hayward, CA 94545), 在表达MOR受体的稳定转染的细胞CHO细胞 (CHO-K1 Multispan Inc., 目录号C1350-1a) 中, 评价了测试化合物激活 μ 阿片样物质受体 (MOR) 试验的能力。使用SPA珠 (Perkin Elmer, 目录号RPNQ0001) 对从过量表达MOR的稳定细胞系中获得的膜进行GTP γ S试验。在以下表14中以其 EC_{50} 记录了测试化合物的活性, EC_{50} 是测试化合物诱导基线与其最大响应之间一半的响应时的浓度。关于MOR活性, “+++”表示小于100nM的 EC_{50} ; “++”表示从100nM到1,000nM的 EC_{50} ; 而“+”表示大于1,000nM的 EC_{50} 。

[1597] KOR cAMP拮抗剂试验

[1598] 在Multispan Inc. (26219Eden Landing Road, Hayward, CA 94545), 在表达kOR受体的稳定转染的细胞CHO细胞 (CHO-K1 Multispan Inc., 目录号C1352-1a) 中, 通过在用化合物处理的细胞中用强啡肽B激活kOR受体后测量cAMP水平, 评价了化合物抑制 κ 阿片样物质受体 (KOR) 的能力。使用商品试剂盒 (cAMP Hi-Range Kit; Cisbio, 目录号62AM6PEC) 测量cAMP水平。在以下表14中以其 IC_{50} 记录了测试化合物的活性, IC_{50} 是测试化合物抑制由强啡肽B诱导的激活的50%时的浓度。关于KOR活性, “+++”表示小于100nM的 IC_{50} ; “++”表示从100nM到1,000nM的 IC_{50} ; 而“+”表示大于1,000nM的 IC_{50} 。

[1599] 表14

[1600] 代表性化合物的活性

[1601]

化合物编号	mOR cAMP EC ₅₀	MOR GTP γ S EC ₅₀	MOR cAMP IC ₅₀	kOR cAMP IC ₅₀
A-1	+	---	---	++
A-2	+	---	---	+
A-3	+++	---	---	+
A-4	+++	---	---	+++
A-5	++	---	---	+++
A-6	++	---	---	++
A-7	+	---	---	++
A-8	+	---	---	+
A-9	+	---	---	+
A-10	+	---	---	++
A-11	+	---	---	++
A-22	---	+++	+++	---
A-23	---	+++	+++	---
B-1	+++	---	---	+++
B-2	+++	---	---	+
B-3	+++	---	---	+
B-4	+++	---	---	++
B-5	+++	---	---	+++
B-6	+++	---	---	++
B-7	+++	---	---	+++
B-8	+++	---	---	++
B-9	++	---	---	+
B-10	++	---	---	++
B-11	++	---	---	+
B-12	+	---	---	+++
B-13	+++	---	---	+++
B-14	+++	---	---	+
B-15	+	---	---	+
B-16	+	---	---	+
B-17	+++	---	---	++
B-18	---	---	---	++

[1602]

化合物编号	mOR cAMP EC ₅₀	MOR GTP γ S EC ₅₀	MOR cAMP IC ₅₀	kOR cAMP IC ₅₀
B-19	+++	---	---	+
B-20	+++	---	---	+
B-21	+++	---	---	---
B-22	+++	---	---	---
B-23	+++	---	---	---
B-24	---	---	---	++
B-25	++	---	---	---
B-26	+++	---	---	---
B-27	+++	---	---	---
B-28	+++	---	---	---
B-29	+++	---	---	---
B-30	---	---	+++	+++
B-31	+++	---	+++	+++
B-32	++	---	---	---
B-33	---	---	---	---
B-34	+++	---	---	---
B-35	---	---	---	---
B-36	---	---	+++	+++
B-37	---	---	---	---
B-38	---	---	---	---
B-39	+++	---	---	+
B-40	+++	---	---	+
B-41	+++	---	++	++
B-42	+++	---	+++	++
B-43	+	---	---	+
B-44	---	---	---	+
B-45	---	---	---	---
B-46	+++	---	---	+
B-47	+++	---	+++	---
B-48	+	---	+++	+++
B-49	+++	---	---	+
B-50	+++	---	---	---
B-51	+++	---	---	---
B-52	+++	---	---	---
B-53	+++	---	---	---
B-54	+++	---	---	++
B-55	---	---	+++	+++
B-56	+++	---	---	+++
B-57	---	---	---	---

[1603]

化合物编号	mOR cAMP EC ₅₀	MOR GTP γ S EC ₅₀	MOR cAMP IC ₅₀	kOR cAMP IC ₅₀
B-58	++	---	---	+
B-59	+++	---	---	---
B-60	+++	---	---	+++
B-61	+++	---	---	+
B-62	+++	---	---	++
C-1	---	---	+++	---
C-2	---	---	+++	---
C-3	---	+	---	---
C-4	---	+++	---	---
C-5	---	+++	---	---
C-6	---	+++	---	---
C-7	---	---	+++	---
C-8	---	---	+++	---
C-9	---			
C-10	---	++	---	---
C-11	---	+++	---	---
C-12	---	+++	---	---
C-13	---	+++	---	---
C-14	---	+++	---	---
C-15	---	+++	---	---
C-16	---	+++	---	---
C-17	---	+++	---	---
C-18	---	+++	---	---
C-19	---	++	---	---
C-20	---	+	---	---
C-21	---	+	---	---
C-22	---	+++	+	++
C-23	---	++	---	---
C-24	---	+++	+++	+++
C-25	---	+++	---	---
C-26	---	+++	+++	---
C-27	---	+++	+++	---
C-28	---	+++	+++	---
C-29	---	+++	---	---
C-30	---	+++	+++	---
C-31	---	+++	+++	---
C-32	---	+++	++	---
C-33	---	+++	+++	---
C-34	---	+++	+++	---

[1604]

化合物编号	mOR cAMP EC ₅₀	MOR GTP γ S EC ₅₀	MOR cAMP IC ₅₀	kOR cAMP IC ₅₀
C-35	---	+++	+++	---
C-36	---	+++	---	---
C-35	---	+++	---	---
C-38	---	+++	---	---
C-39	---	+++	+++	---
C-40	---	+++	+++	+
C-41	---	+++	---	---
C-42	---	+++	---	---
C-43	---	+++	---	---
C-44	---	+++	---	---
C-45	---	+++	---	+
C-46	---	+	---	---
C-47	---	+	---	---
C-48	---	++	---	---
C-49	---	++	---	---
C-50	---	++	---	---
C-51	---	++	---	---
C-52	---	+	---	---
C-53	---	+++	---	---
C-54	---	+++	+++	---
C-55	---	+	---	---
C-56	---	---	+++	---
C-57	---	+++	+++	---
C-58	---	+++	---	---
C-59	---	++	+++	---
C-60	---	+++	+++	---
C-61	---	+++	+++	---
C-62	---	++	---	---
C-63	---	+	---	---
C-64	---	+++	+++	---
C-65	---	+++	---	---
C-66	---	+	+	++
C-67	---	+++	---	+
C-68	---	+++	---	---

[1605] 实施例D2

[1606] 体内活性

[1607] 热板试验

[1608] 该研究中使用体重275-300克的雄性Sprague-Dawley大鼠, 每组n=8-10。向动物皮下注射0.9%生理盐水溶液。注射后15、45和80min, 将动物放到设定为52摄氏度的热板上, 并记录基线延迟期(基线延迟期=第二次缩回反应前的平均时间, 缩回反应包括舔后

爪、摇动后爪、向后行走或跳跃)。一天后,向动物皮下注射在媒介物溶液中的测试化合物或溶液中的化合物混合物。接下来,记录测试延迟期(测试延迟期=使用所述程序在15、45、80、120、180和240min时测得的在热板上缩回前的时间)。然后将时间转换为最大可能效应百分比(%MPE) = (测试延迟期-基线延迟期) / (30秒-基线延迟期);其中30秒是截断值,如果此时未观察到反应,则将动物移除,因为这是预计会发生伤害的时间点。

[1609] 图1显示MOR激动剂化合物B-56在热板试验中是镇痛的,因为其增大了表现出戒断反应前的时间。这指示MOR的中央活化,因为在该测试中已证明外周MOR激动剂具有有限的功效(Emerich,D.F.等人.,Brain Research,1998,801(1-2):259-266)。进而,MOR拮抗剂化合物B-15在共同给药时在体内阻断激动剂化合物B-56的镇痛活性,但其本身没有效果(见图1)。

[1610] 呼吸抑制试验

[1611] 该研究中使用体重275-300克的雄性Sprague-Dawley大鼠,每组n=4-6。将动物置于全身不受约束的体积描记器中,记录基线呼吸15分钟。接下来,向动物皮下注射芬太尼(3mg/kg SC),并监测呼吸10-12min。接下来向动物注射测试化合物纳洛酮(0.1mg/kg SC)或化合物B-15(30mg/kg SC),并记录呼吸长达4小时。事后,对处理条件不知情的实验者如前所述(Laferriere,A.等人,Developmental Brain Research,2005,156(2):210-217)分析迹线,并计算每只动物的分钟通气量(MV=潮气量X呼吸次数/每分钟)。数据在图2中以相对于基线期平均值的百分比(药物后MV/平均基线MV)呈现。

[1612] 以上描述的各个实施方案可以组合以提供进一步的实施方案。在本说明书中引用的和/或在申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外专利申请和非专利公开均通过引用整体并入本文。如果有必要使用各个专利、申请和出版物的概念来提供更进一步的实施方案,则可对实施方案的各个方面进行修改。

[1613] 本申请要求2018年4月4日提交的第62/652,819号美国临时申请和2019年1月15日提交的第62/792,754号美国临时申请的优先权,这些临时申请通过引用整体并入本文。

热板试验(大鼠, n=9)

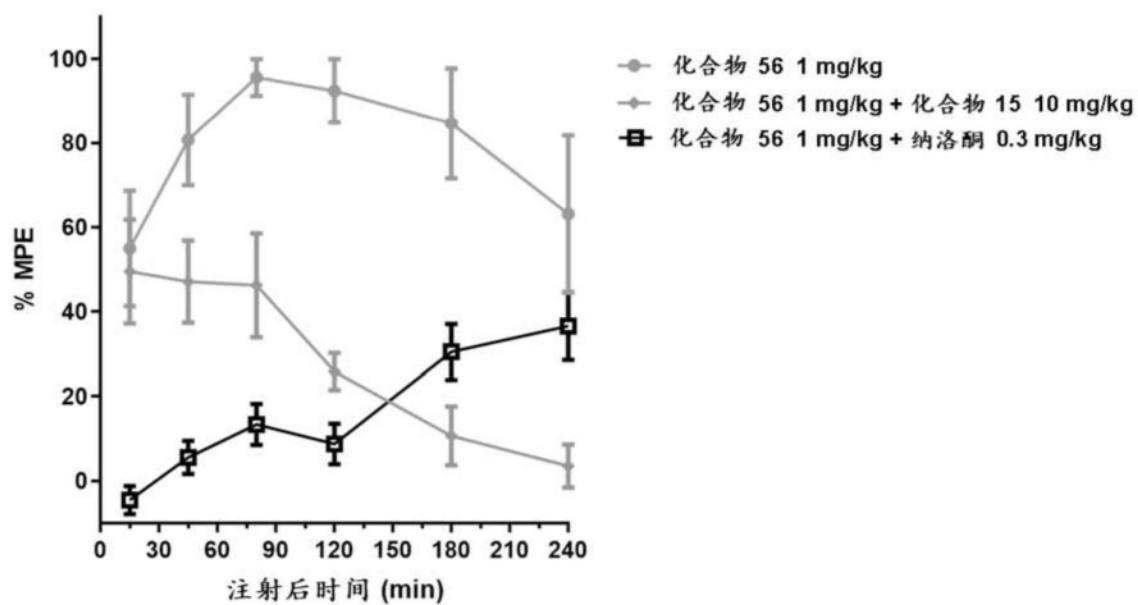


图1

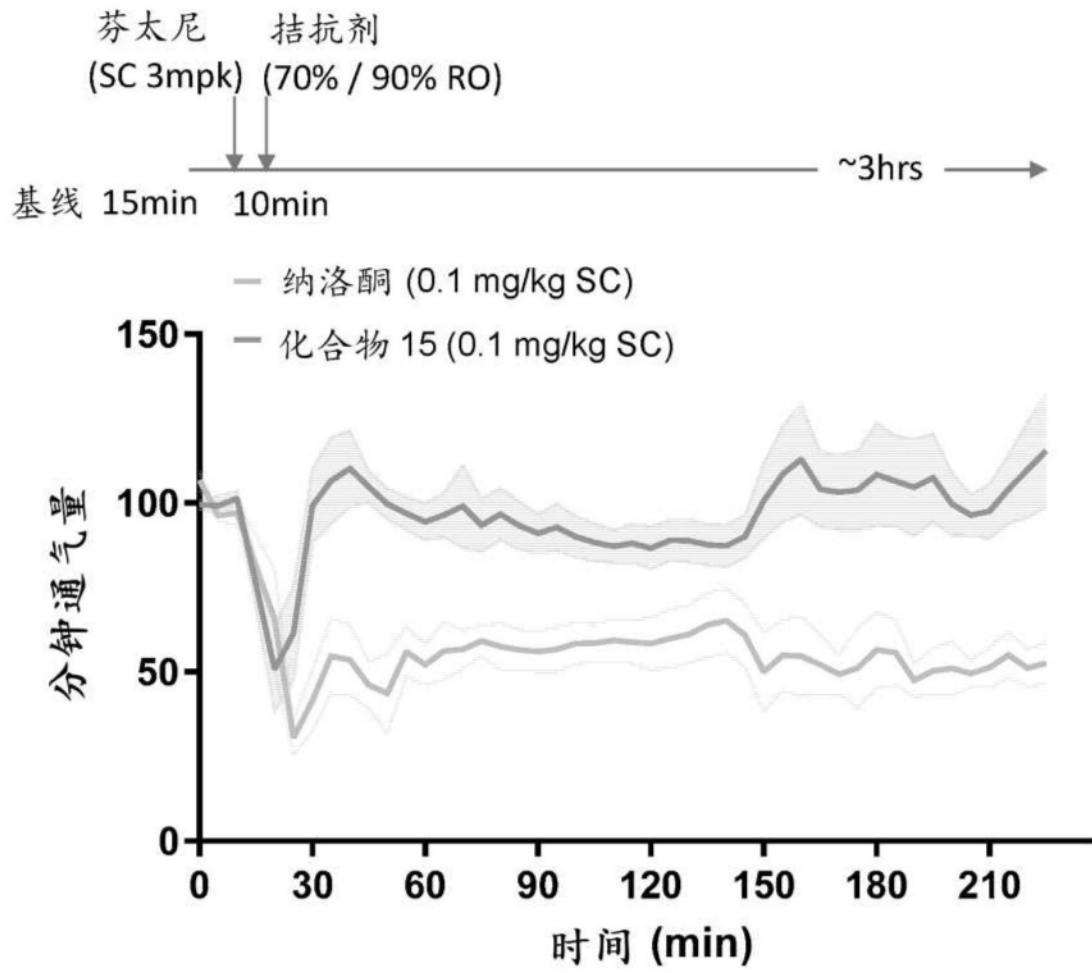


图2