

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00813140.6

C07D 263/32 (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年12月13日

[11] 授权公告号 CN 1289490C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

[22] 申请日 2000.9.19 [21] 申请号 00813140.6

[30] 优先权

[32] 1999. 9. 22 [33] US [31] 60/155,400

[86] 国际申请 PCT/US2000/025710 2000.9.19

[87] 国际公布 WO2001/021602 英 2001.3.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.20

[73] 专利权人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 P·T·W·程 P·德瓦斯塔勒勒
Y·T·杰安 S·陈 H·张

审查员 陈真

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 钟守期

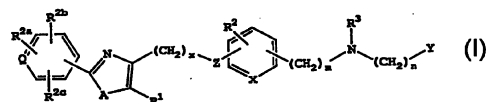
权利要求书 71 页 说明书 298 页

[54] 发明名称

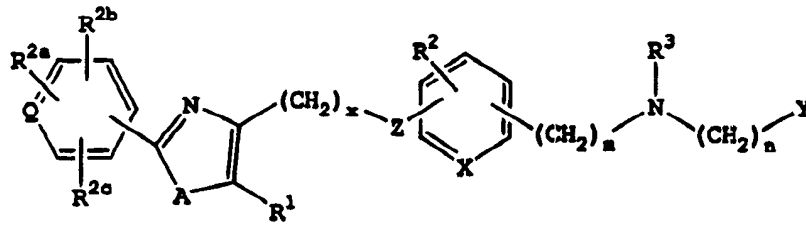
作抗糖尿病和抗肥胖剂用的噁唑和噻唑衍生物

[57] 摘要

提供了结构(I)的化合物, 其中 Q 是 C 或 N, A 是 O 或 S, Z 是 O 或一个键, X 是 CH 或 N, R¹、R²、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R³、Y、X、m 和 n 如文中的定义, 该化合物可作为抗糖尿病、降血脂和抗肥胖剂使用。



1. 具有以下结构的化合物



5 其中 x 是 1、2、3 或 4； m 是 1 或 2； n 是 1 或 2；

Q 是 C 或 N；

A 是 O 或 S；

Z 是 O 或一个键；

R^1 是 H 或低级烷基；

10 X 是 CH；

R^2 是 H、烷基、烷氧基、卤素、氨基或取代的氨基；

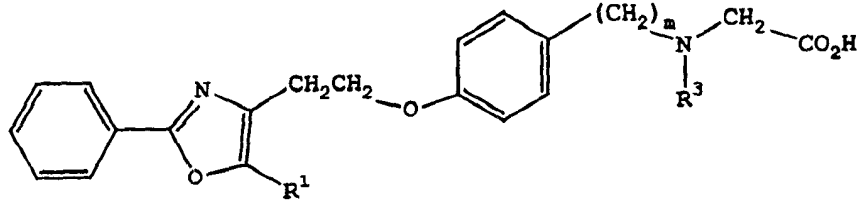
R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 可以相同或不同，选自 H、烷基、烷氧基、卤素、氨基或取代的氨基；

15 R^3 是芳氧羰基、烷氧羰基、炔氧羰基、烯氧羰基、烷基（卤）芳氧羰基、烷氧基（卤）芳氧羰基、环烷基芳氧羰基、环烷氧基芳氧羰基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、杂芳氧基羰基氨基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、杂芳氧基羰基、环杂烷氧基羰基、杂芳基链烯基、羟烷基、烷氧基、烷氧芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基芳氧基羰基、炔氧基羰基、卤代烷氧基芳氧羰基、芳氧基芳氧羰基、烷氧羰基芳氧羰基、杂芳氧基芳烷基、芳氧基芳基烷氧羰基、芳基烯氧基羰基、芳氧基烷氧羰基、芳基烷磺酰基、芳硫基羰基、芳基烯基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基烷氧羰基、杂芳基烷氧基芳烷基、芳基链烯基芳烷基、芳基烷氧羰基杂芳基烷基、杂芳氧基芳烷基、多卤代烷芳氧基羰基或芳基链烯基杂芳烷基；

20 Y 是 CO_2R^4 ，其中 R^4 是 H 或烷基，或一个前药酯，或者 Y 是一个 C 连接的 1-四唑、结构式为 $P(O)(OR^{4a})R^5$ 的次膦酸，其中 R^{4a} 是 H 或一个前药酯， R^5 是烷基或芳基，或结构式为 $P(O)(OR^{4a})_2$ 的膦酸，其中 R^{4a} 是 H 或前药酯；

或上述化合物的立体异构物、其前药酯及其可药用的盐，前提是其中 X 是 CH，A 是 O，Q 是 C，Z 是 O，且 Y 是 CO_2R^4 ，则 R^3 在一般链中不是 H 或含 1-5 个碳的烷基。

2. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物：

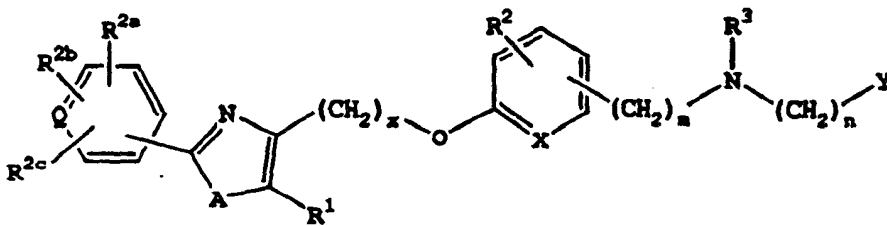


5

其中 $(\text{CH}_2)_m$ 是 CH_2 或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{---CH---} \end{array}$ ， R^3 是芳氧羰基或烷氧芳氧羰基。

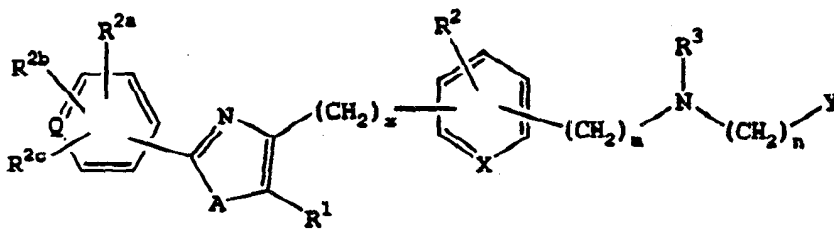
3. 权利要求 2 中定义的化合物，其中 $(\text{CH}_2)_m$ 是 CH_2 ， R^1 是烷基。

4. 具有以下结构的化合物：



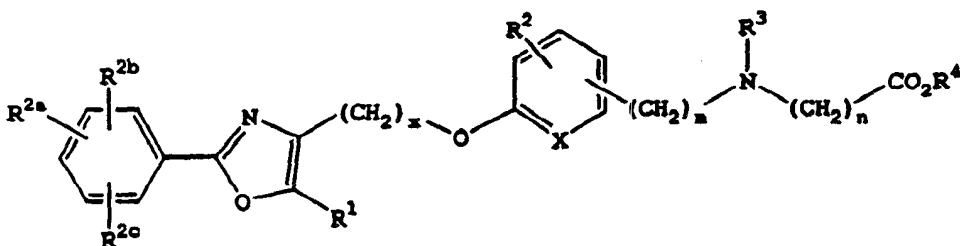
10

或

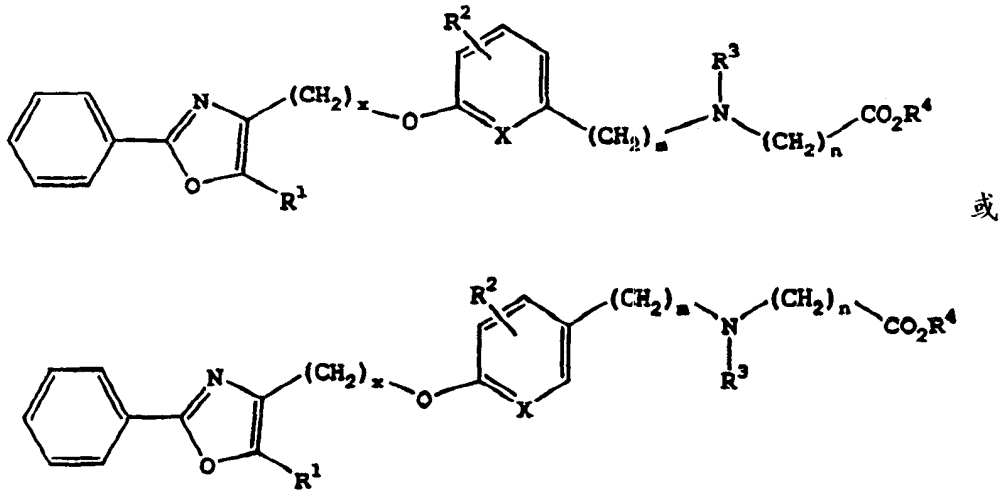


5. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物：

15



6. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:



7. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物, 其中 $(\text{CH}_2)_x$ 是亚烷基、亚烯基、链烯基或亚炔基。

8. 权利要求 4 中定义的化合物, 其中 X 是 CH。

9. 权利要求 1 中定义的化合物, 其中, $(\text{CH}_2)_x$ 是 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、

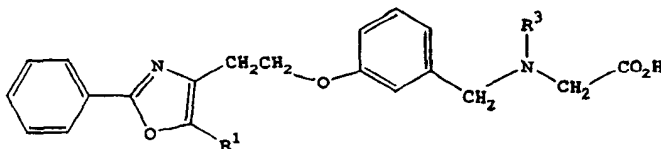
$(\text{CH}_2)_3$ 、或 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$, $(\text{CH}_2)_m$ 是 CH_2 或 $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{CH} \end{array}$, 其中 R_a 是烷基或链

烯基, $(\text{CH}_2)_n$ 是 CH_2 , R^1 是低级烷基, R^{2a} 为 H, R^3 为 H, R^4 为 H, X 为 CH; R^3 为芳基烷氧羰基、芳氧羰基、卤代芳氧羰基、烷氧基芳氧羰基、烷基芳氧羰基、芳氧基芳氧羰基、杂芳氧基芳烷基、杂芳氧基羰基、芳基烯氧基羰基、环烷基芳氧羰基、环烷氧基芳氧羰基、烷氧基芳氧羰基、芳基烷磺酰基、芳基链烯基磺酰基、芳硫基羰基、环杂烷基烷氧羰基、环杂烷氧羰基或多卤代烷基芳氧羰基, 它们可任选地被取代。

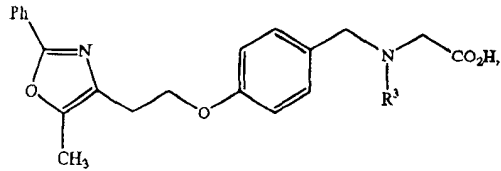
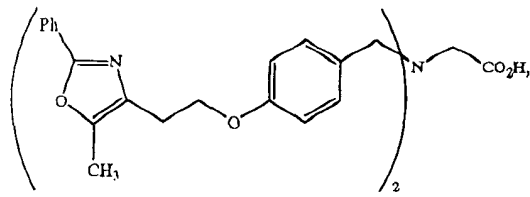
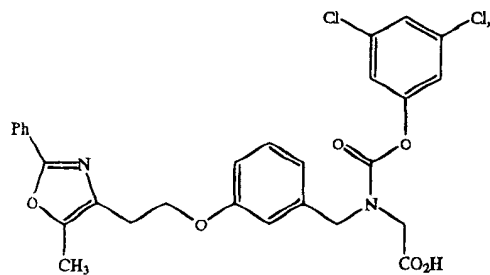
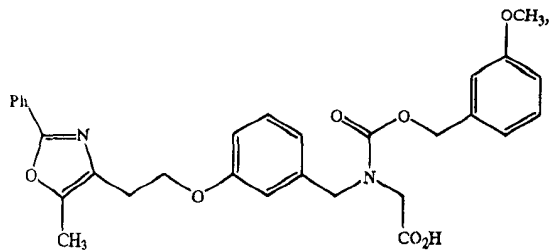
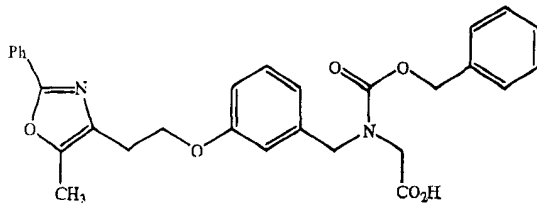
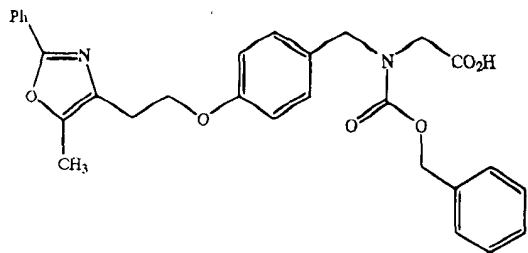
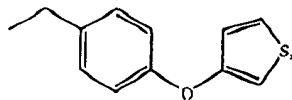
10. 权利要求 5 中定义的化合物, 其中 X 是 CH。

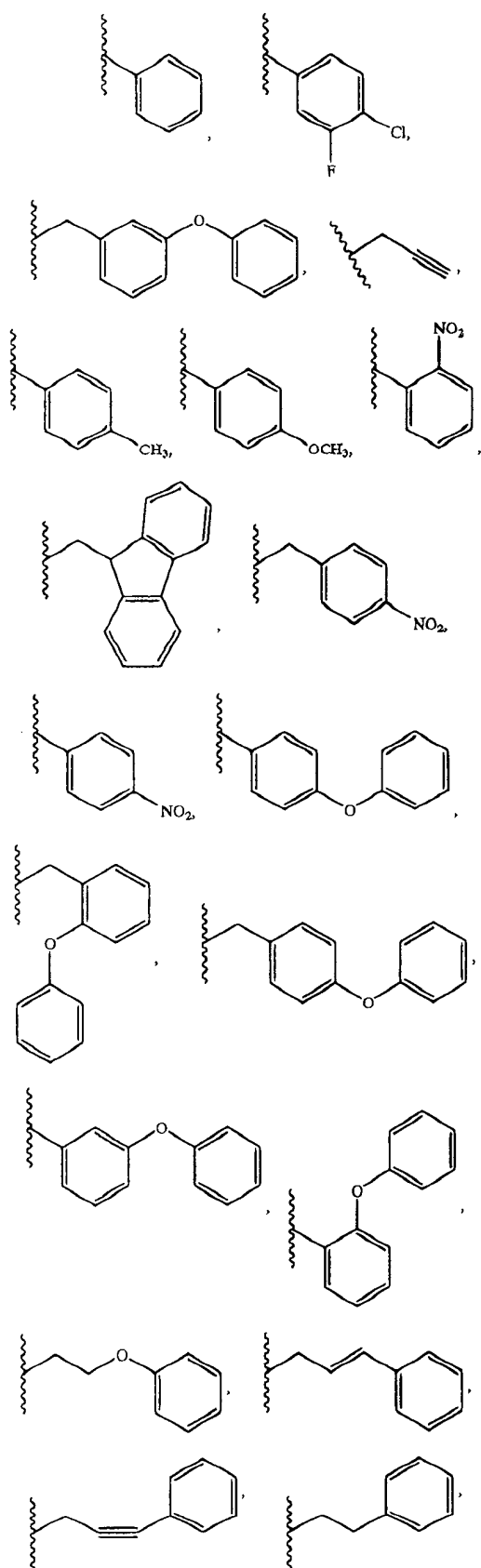
11. 权利要求 1 中定义的化合物, 其中 x 是 2, m 是 1, n 是 1。

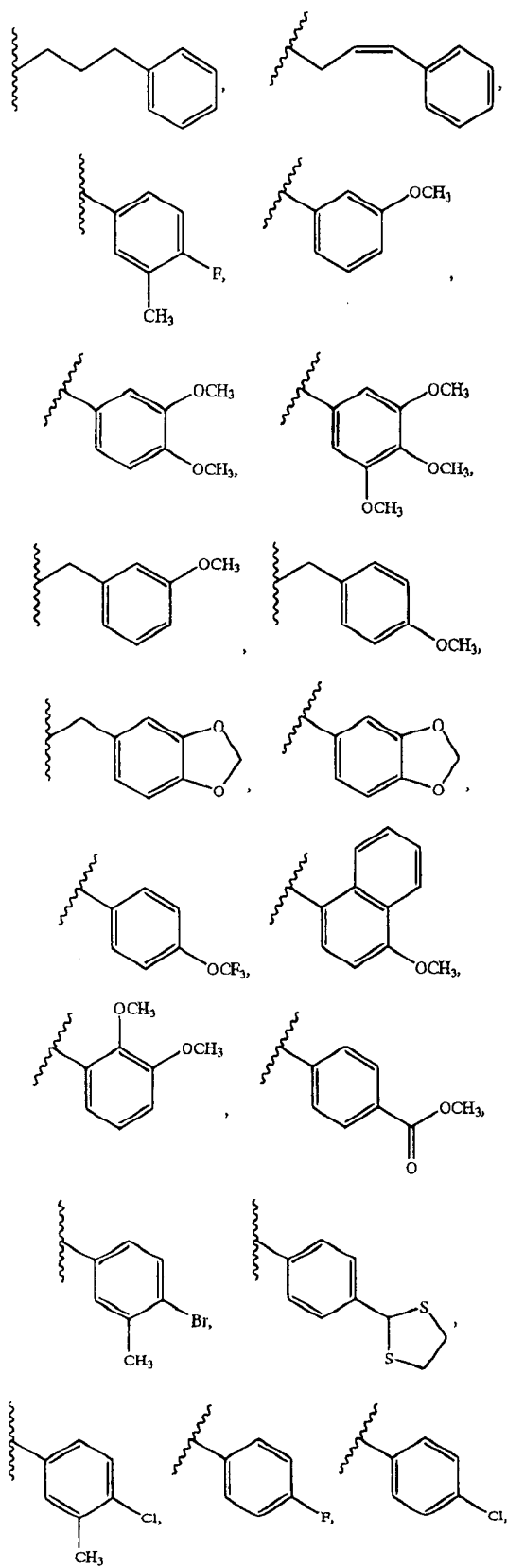
12. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物

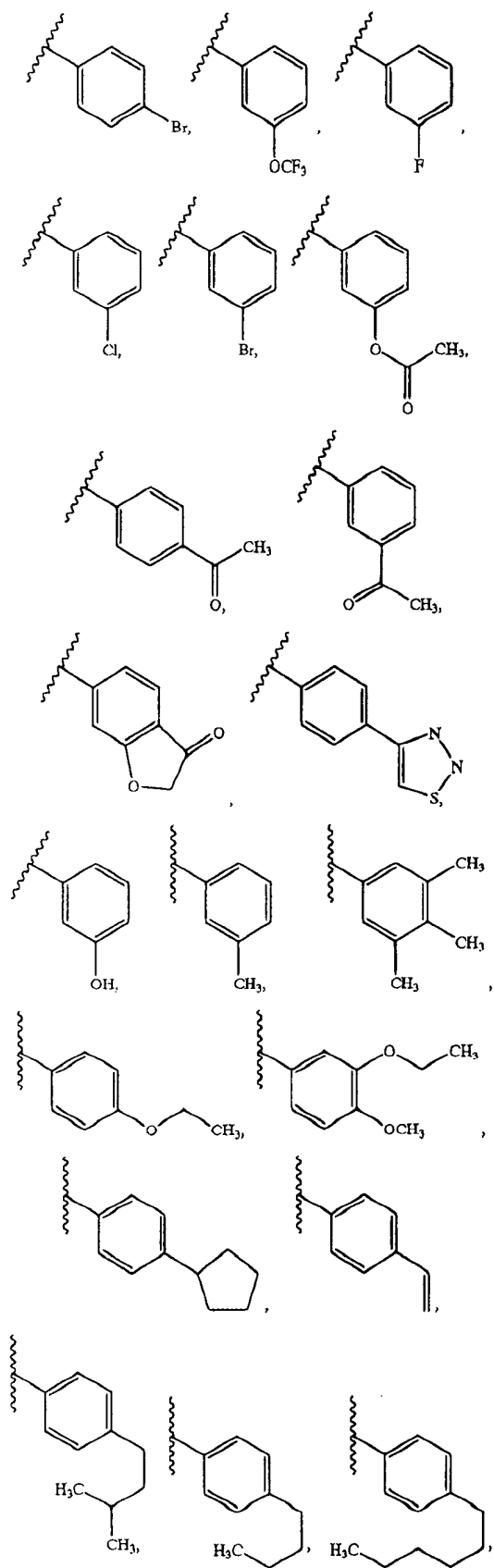


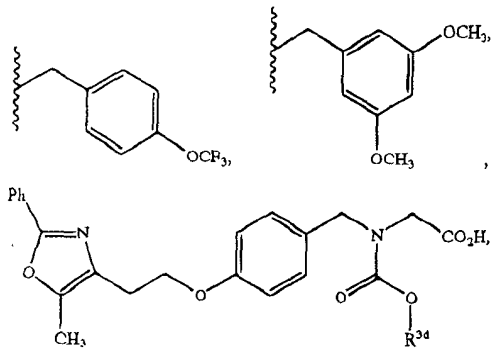
13. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

其中 $R^3 =$ 

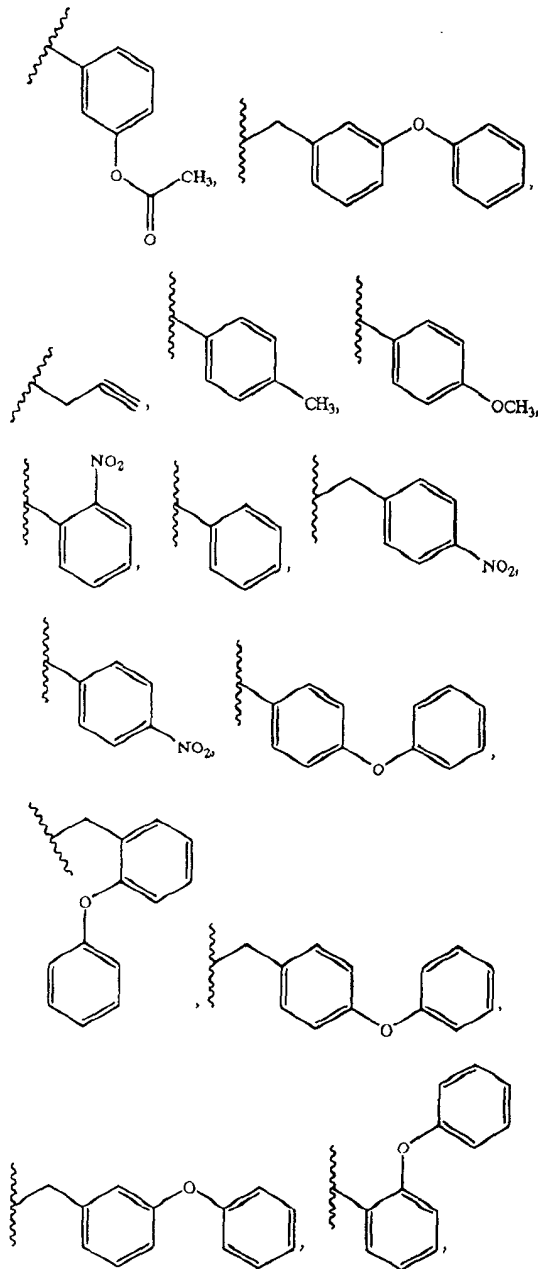


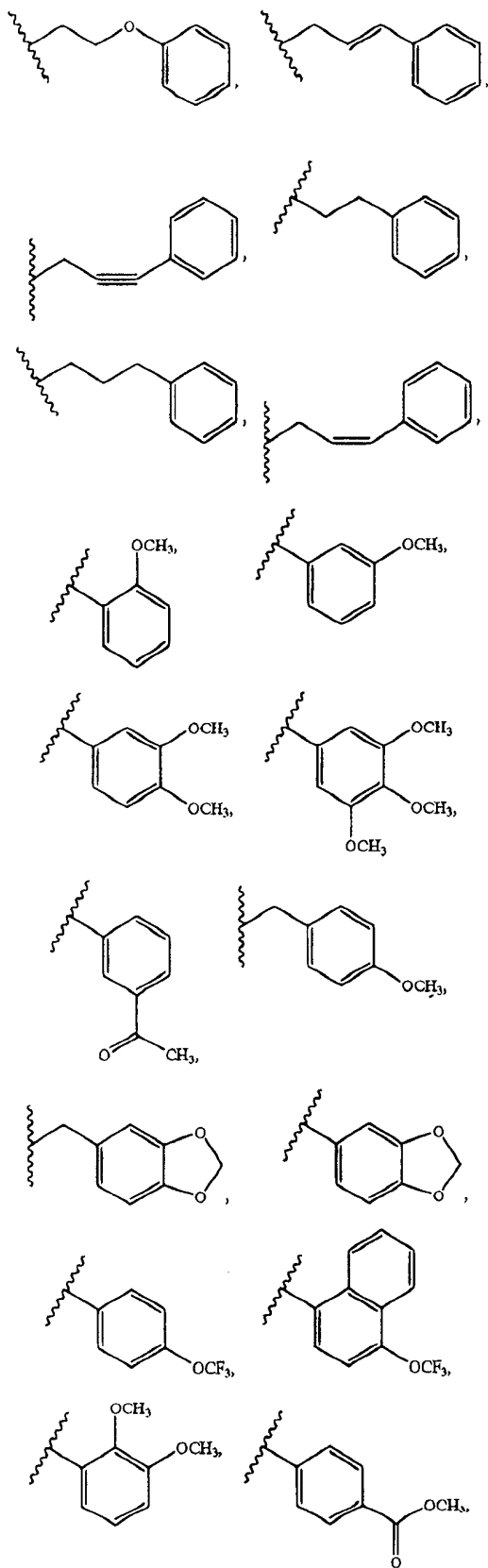


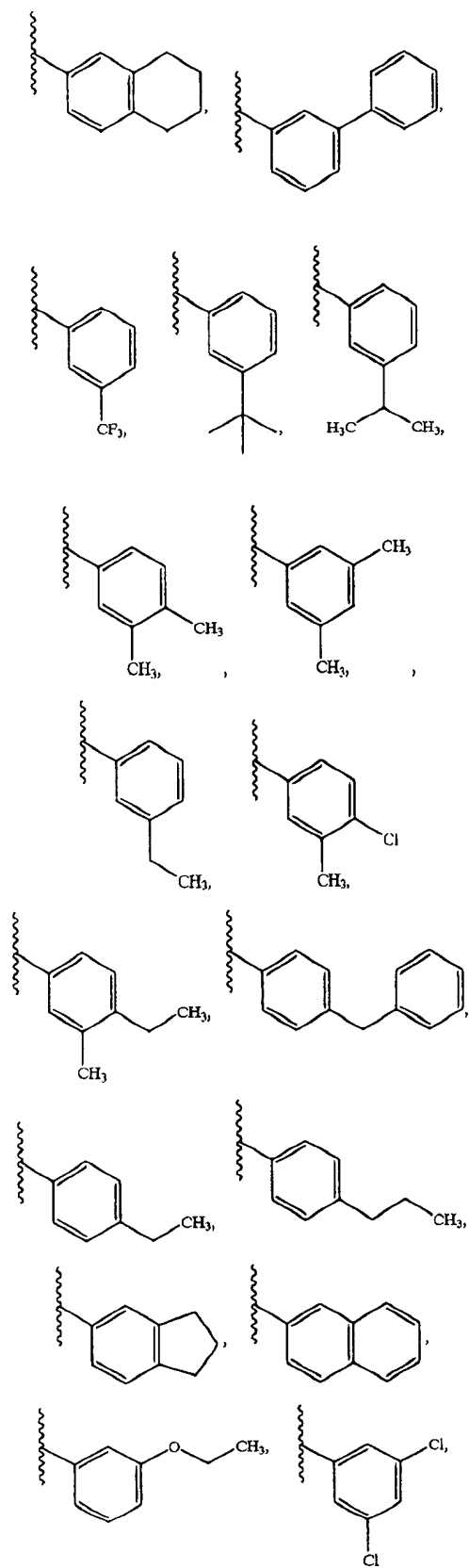


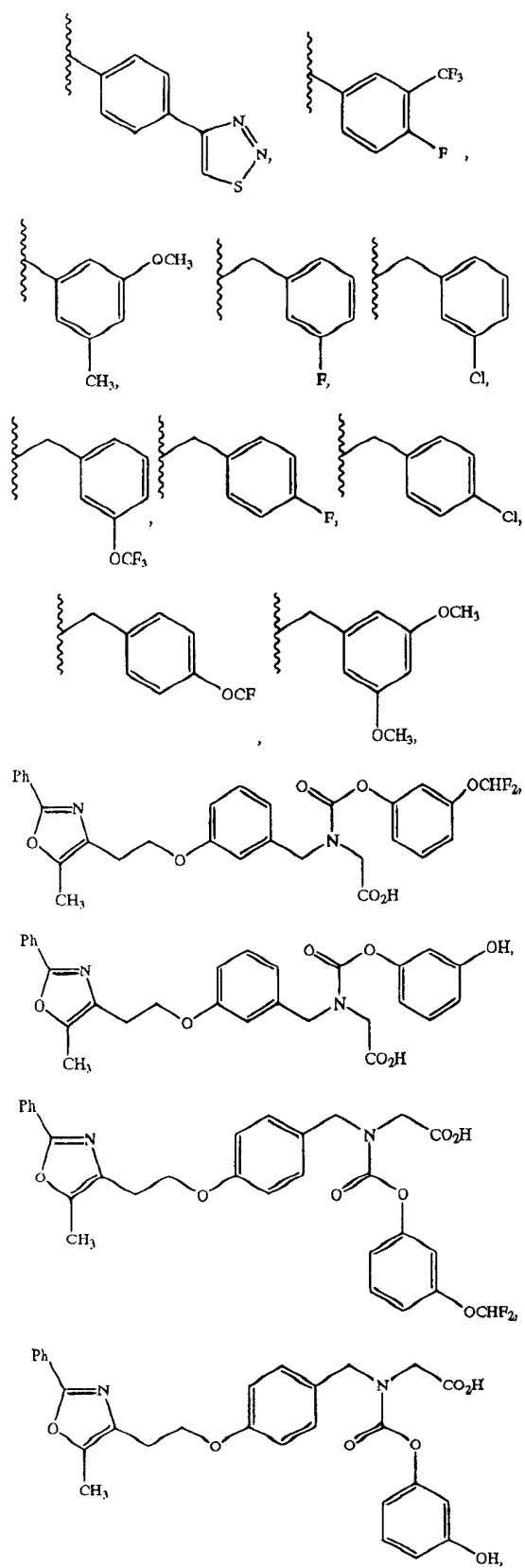


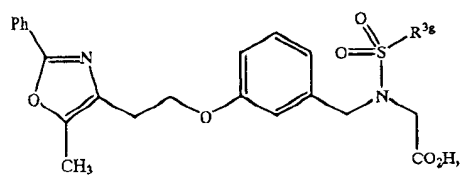
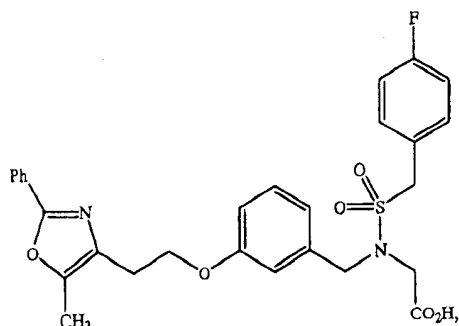
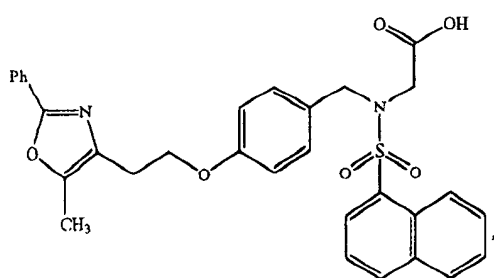
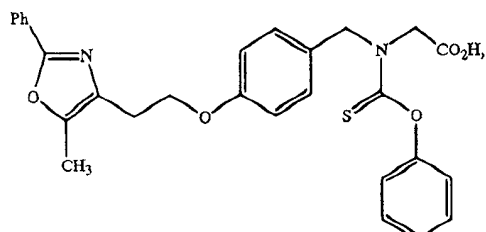
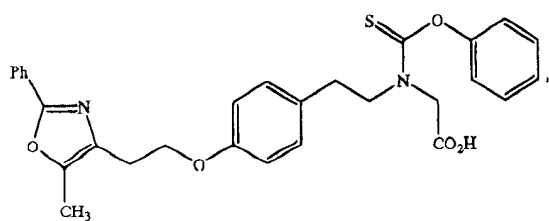
其中 R^{3d} =



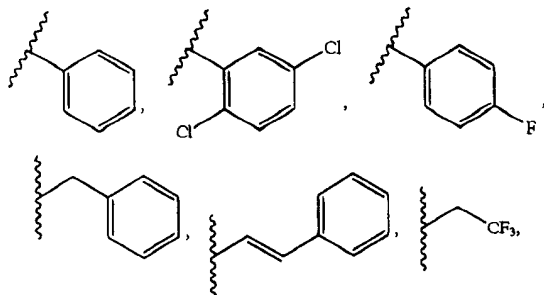


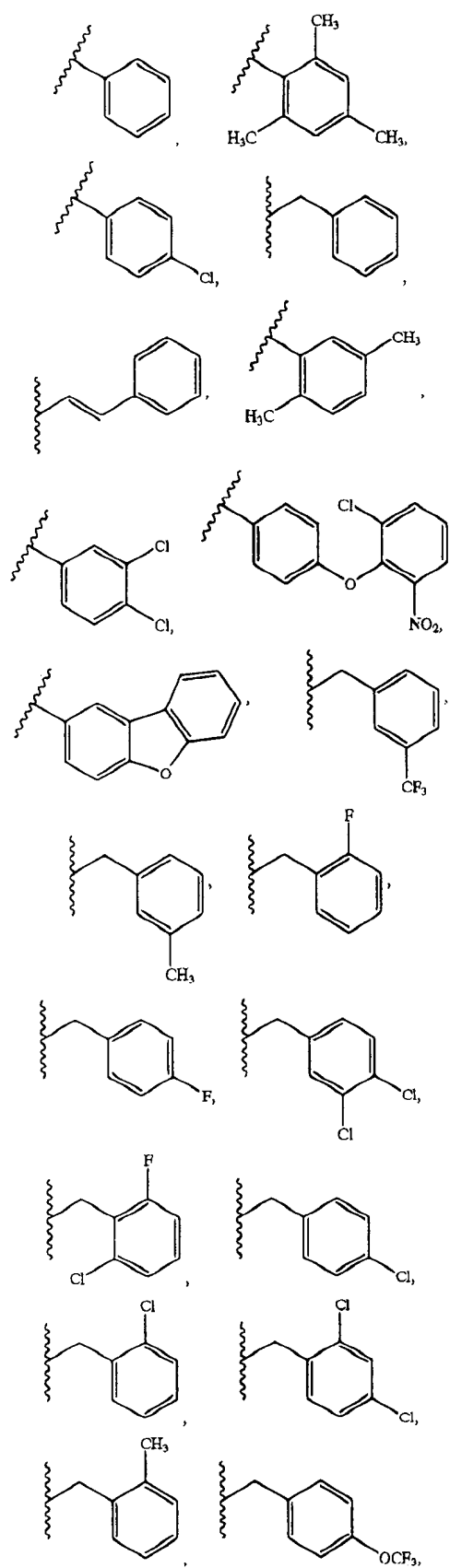


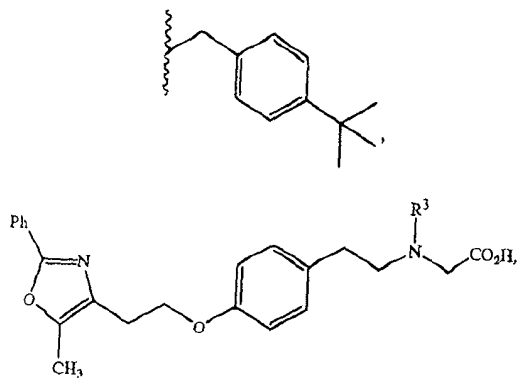




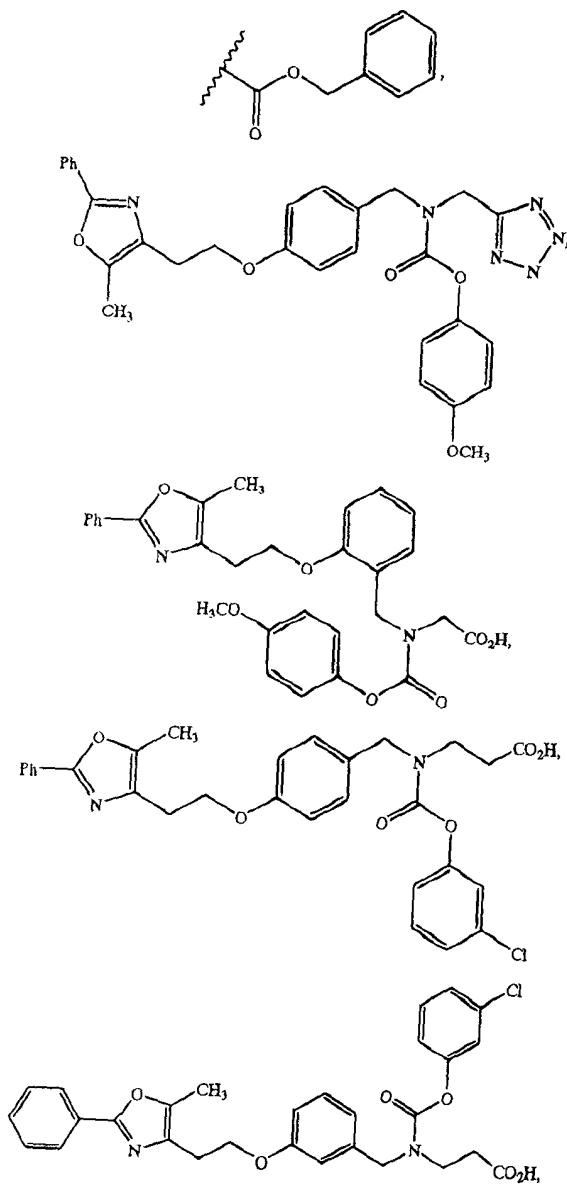
其中 $R^{3g} =$

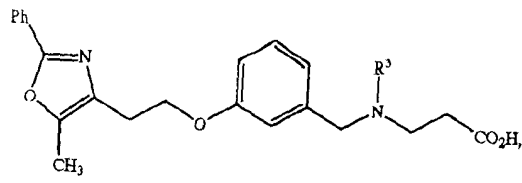




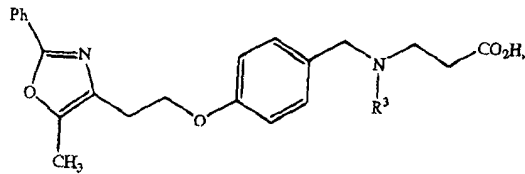
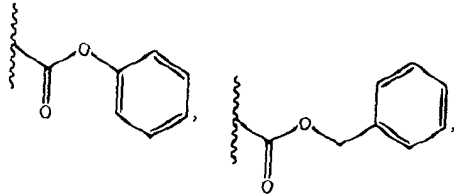


其中 $R^3=$

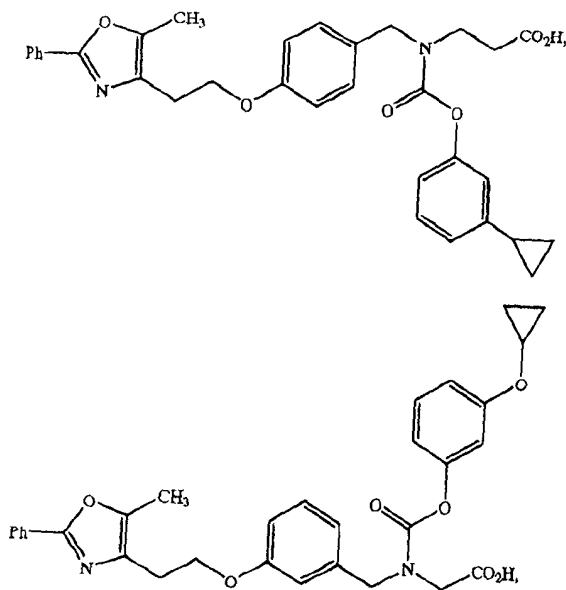
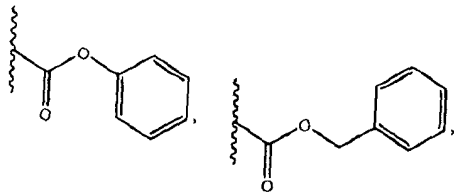


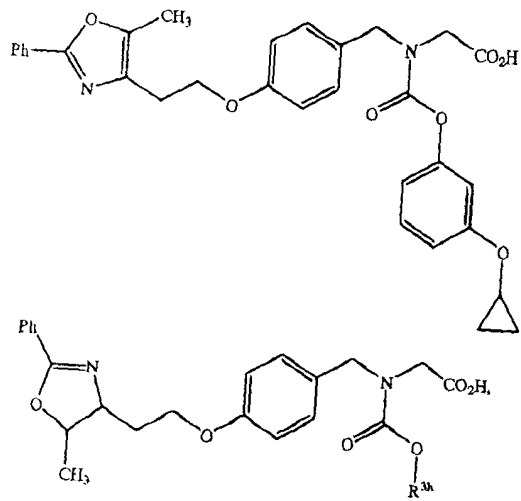


其中 $R^3=$

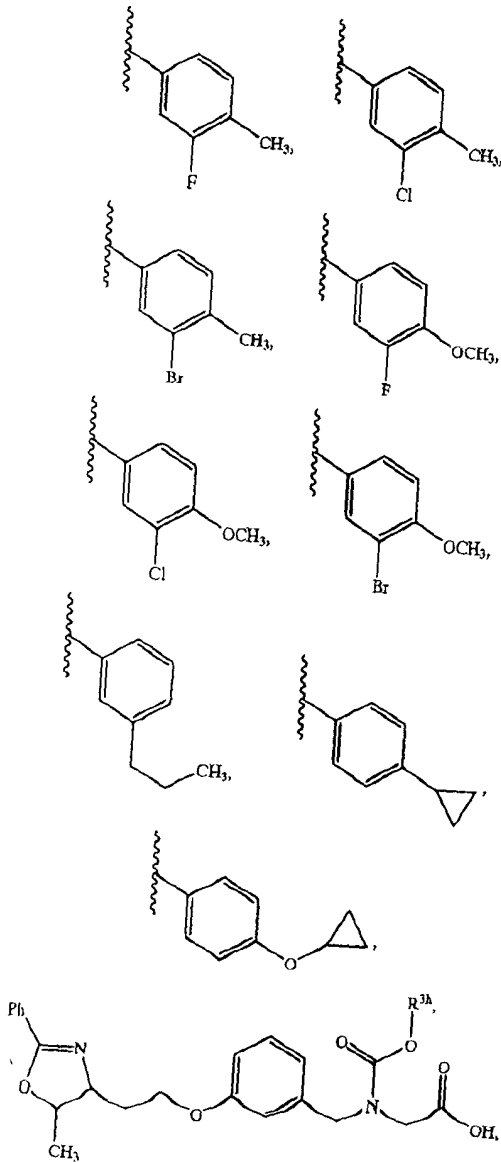


5 其中 $R^3=$

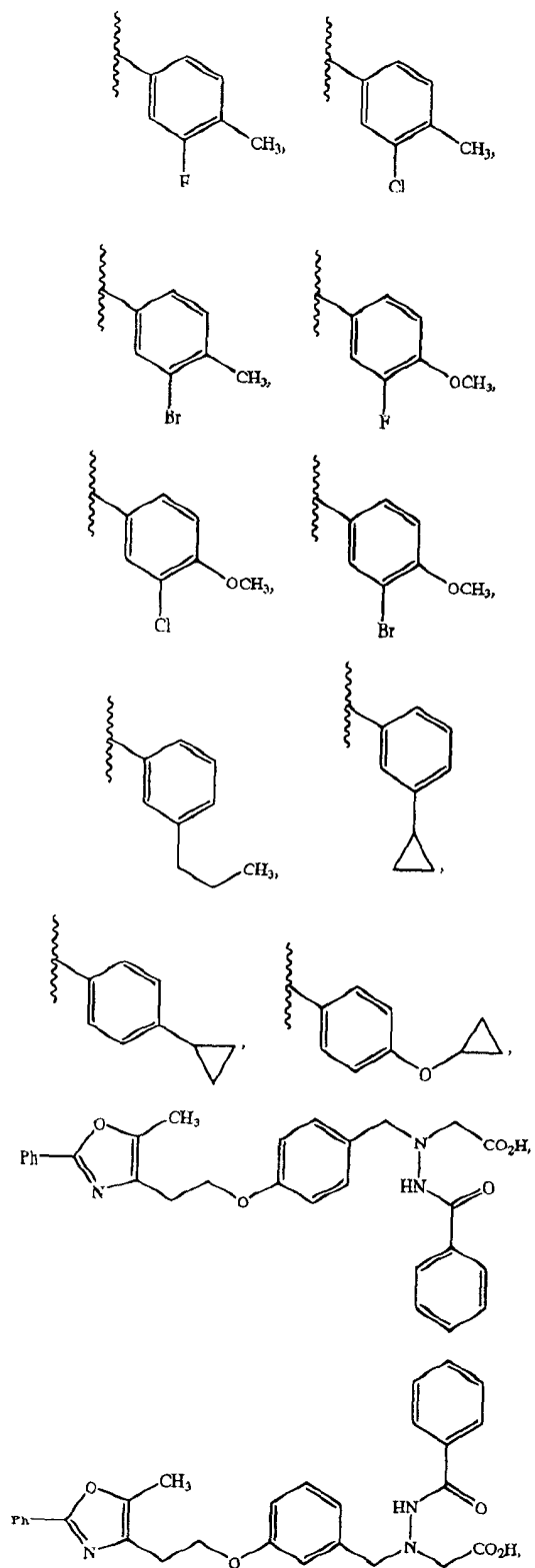


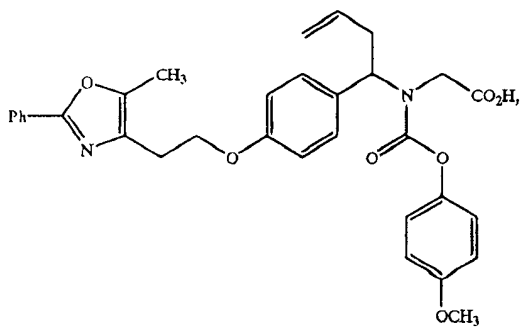
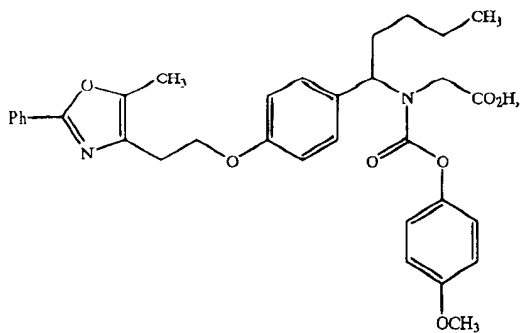
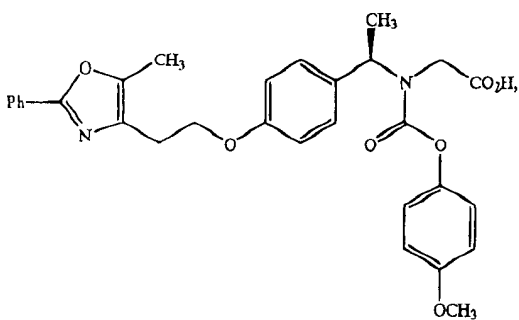
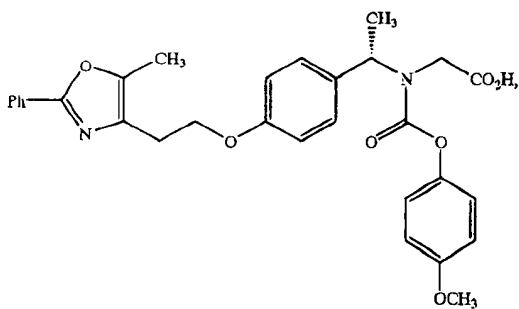
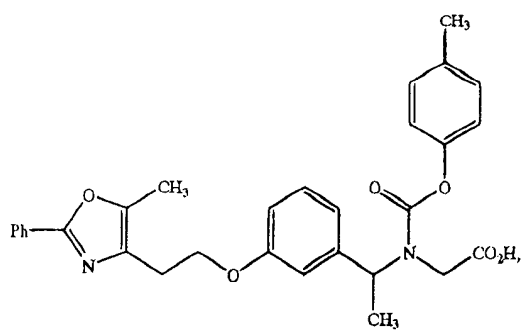


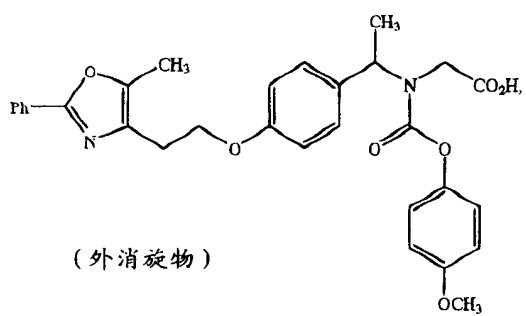
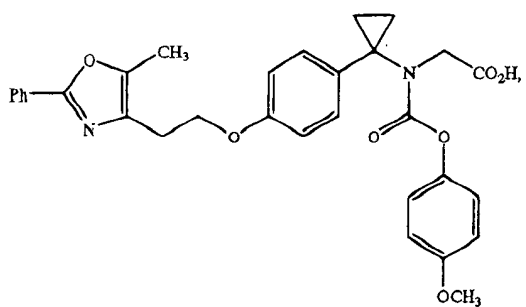
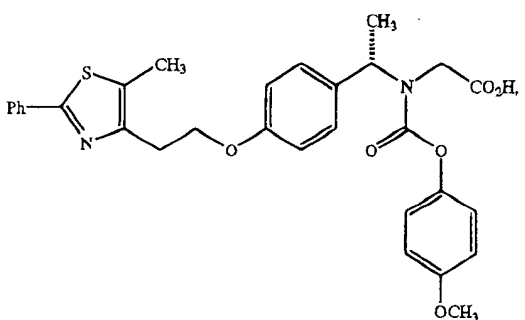
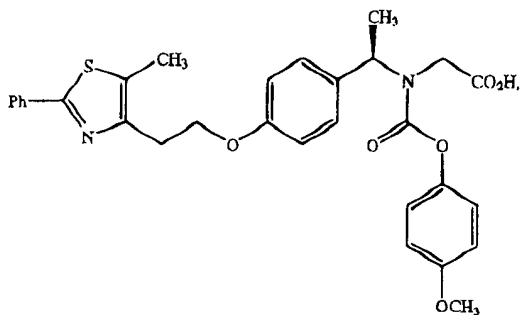
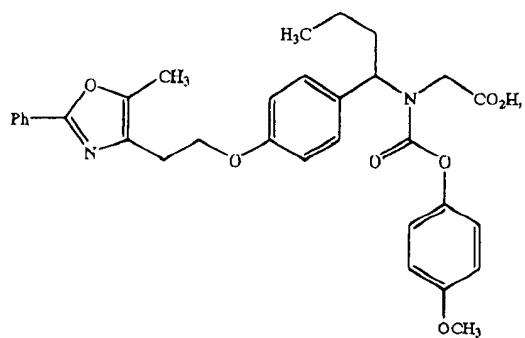
其中 R^{3h} =

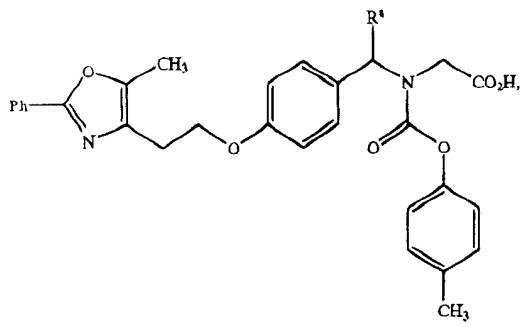


其中 R^{3h} =

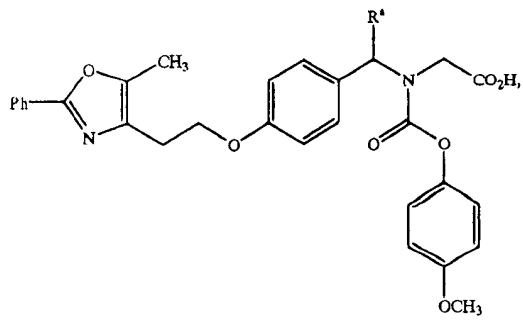


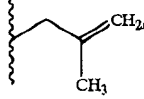


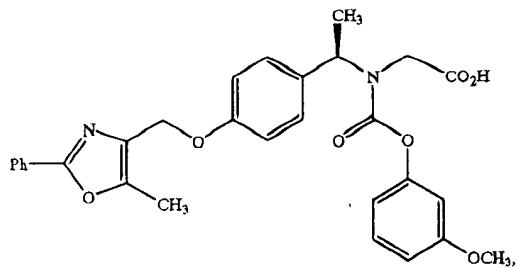
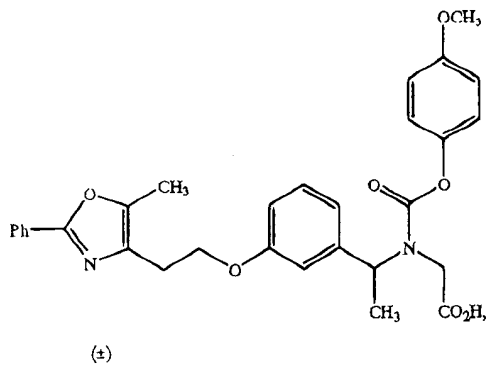


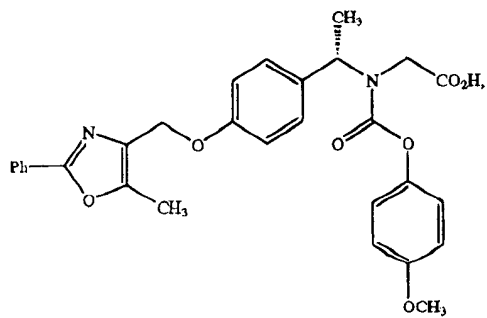
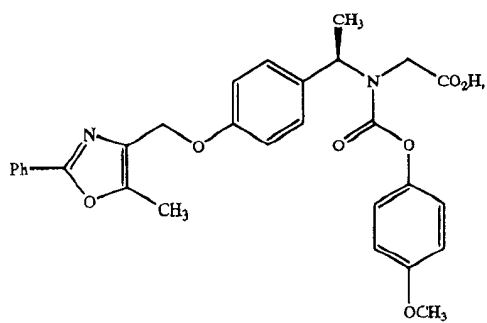
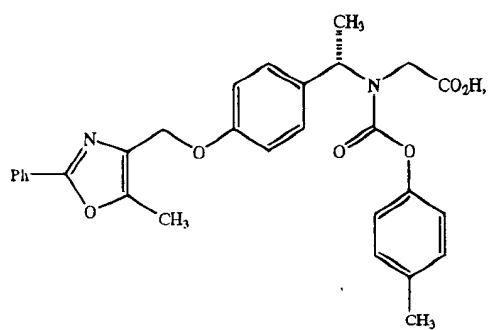
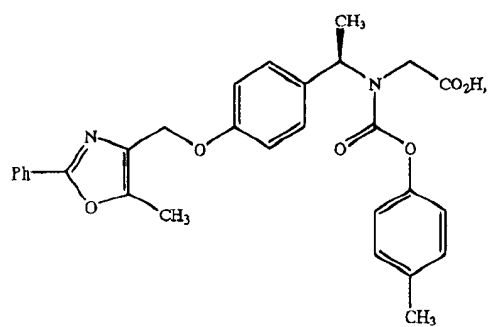
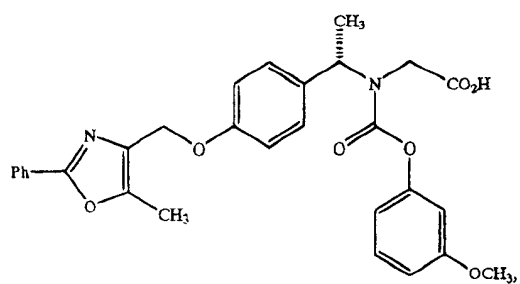


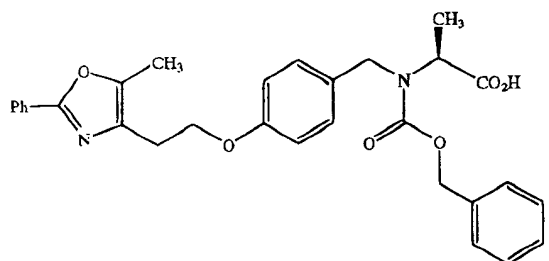
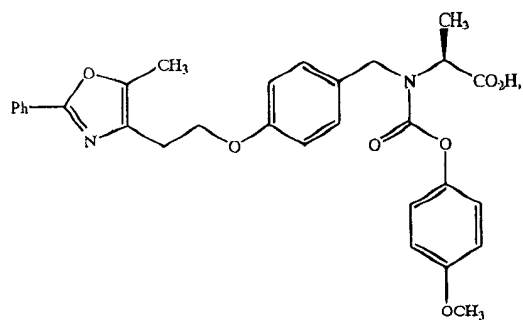
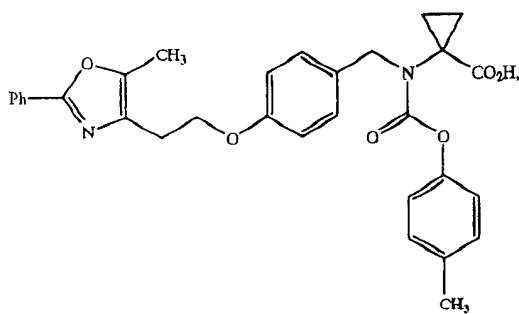
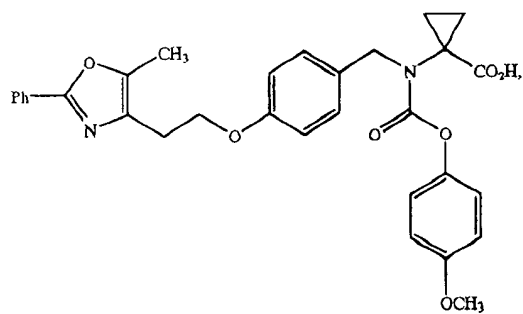
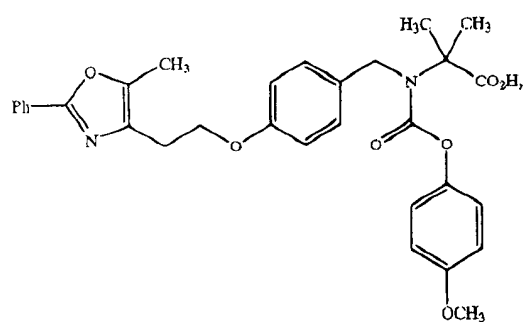
其中 $R^4 = (\pm)\text{-Me}, (\pm)\text{-n-Bu}$,

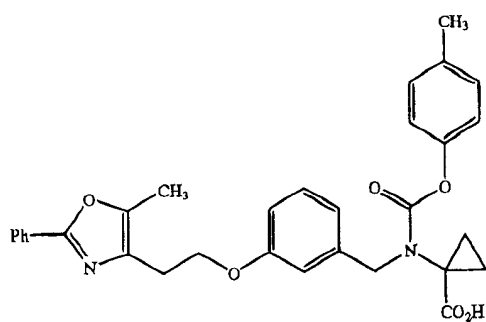
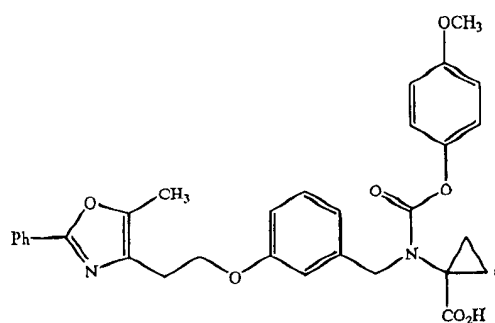
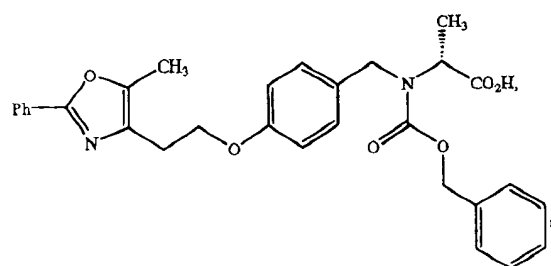
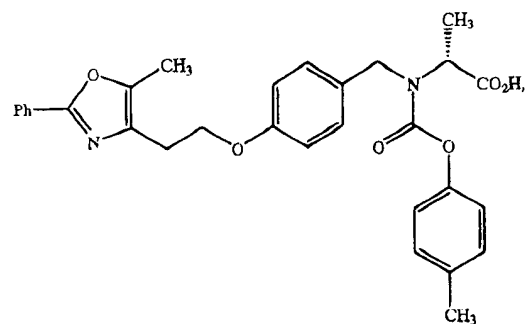
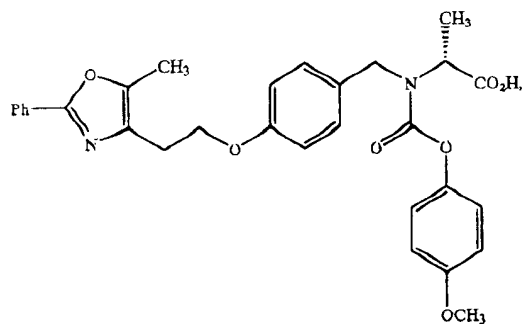


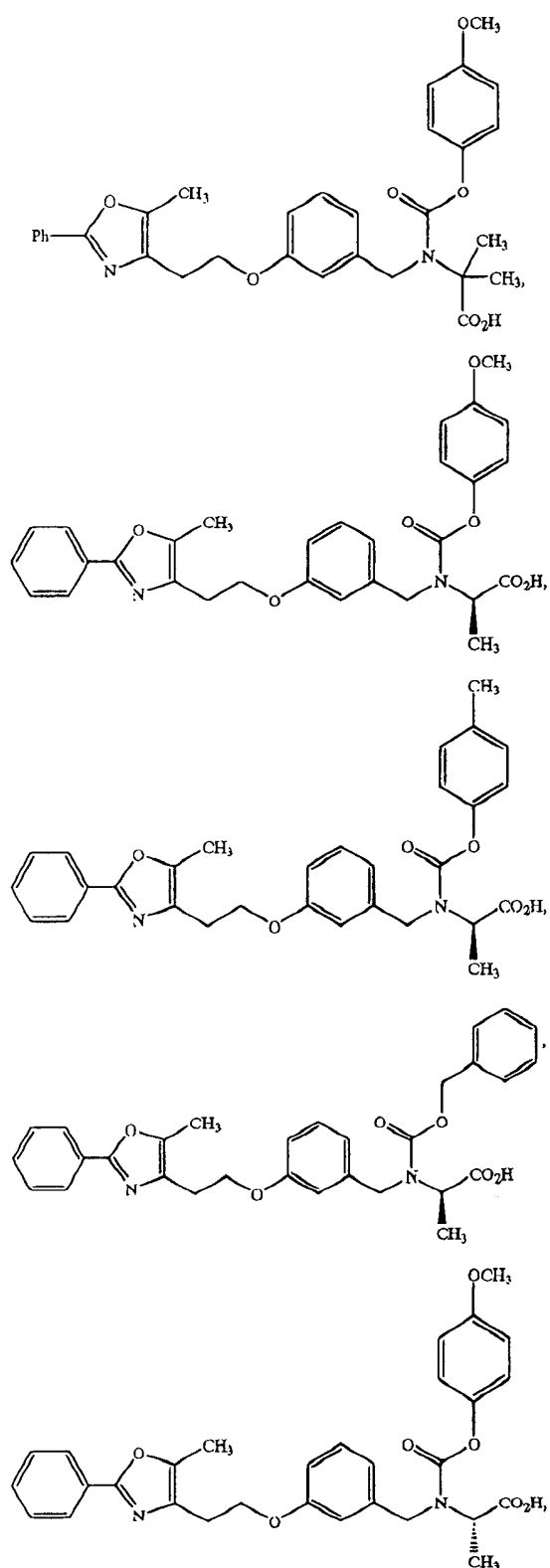
其中 $R^4 = (\pm)\text{-Et}, (\pm)\text{-i-Bu}, (\pm)$ 

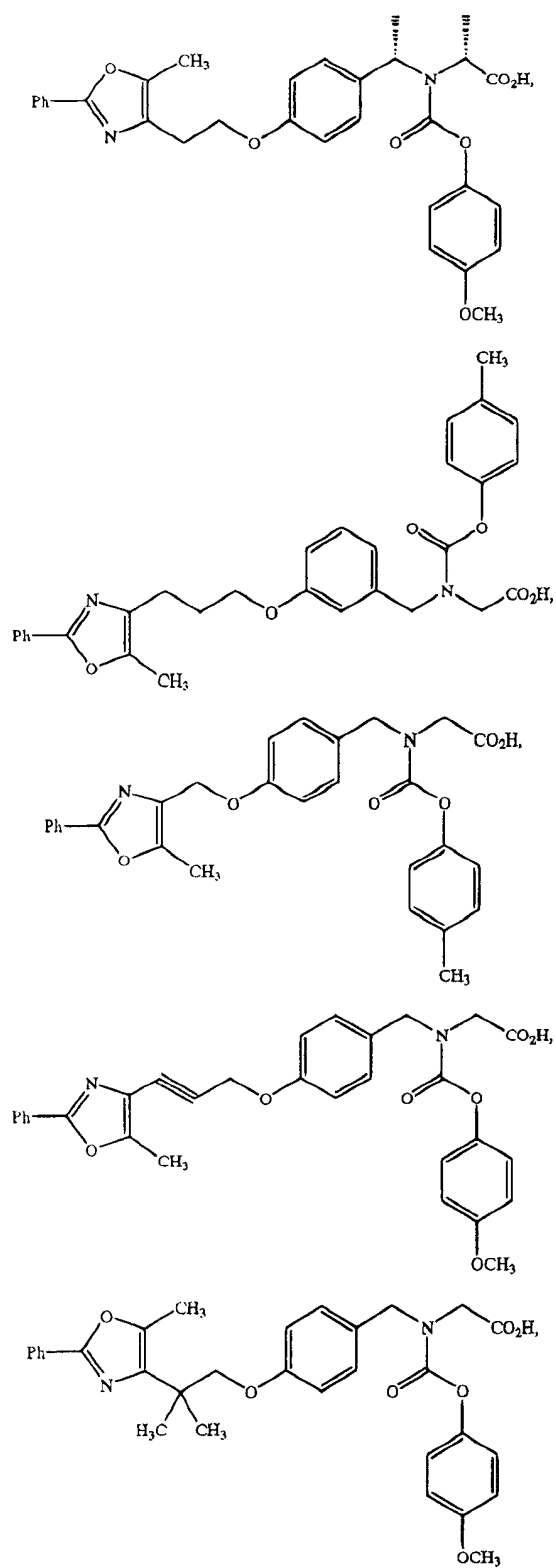


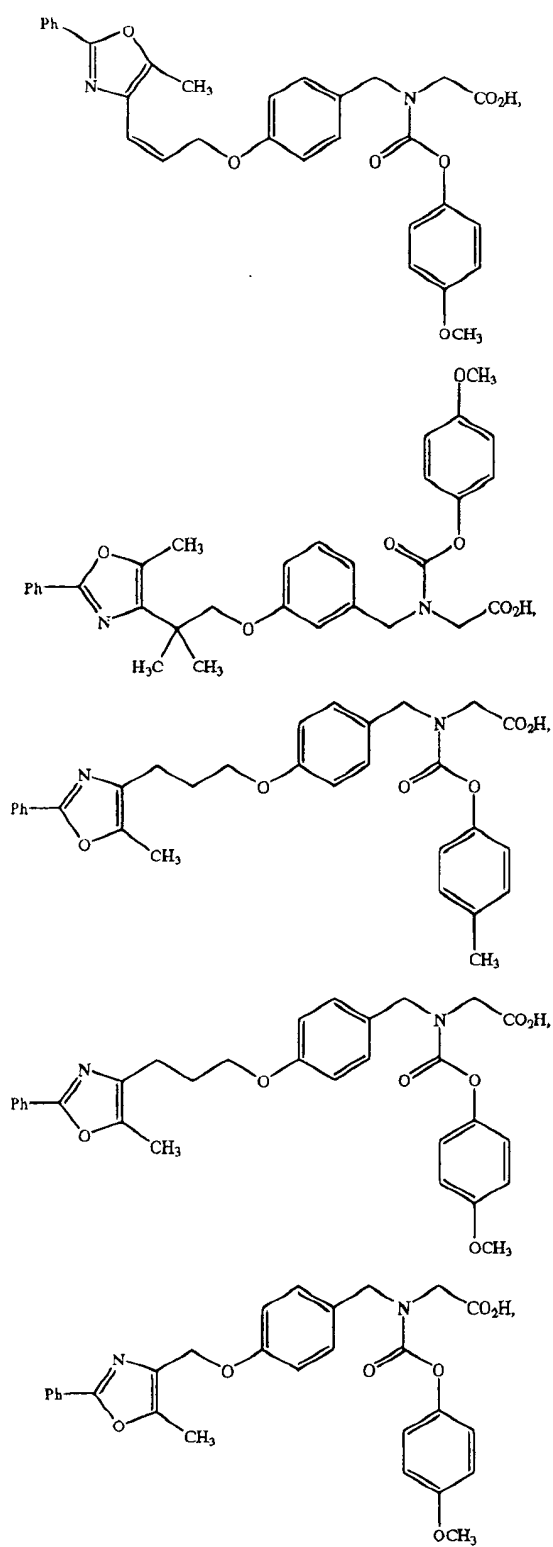


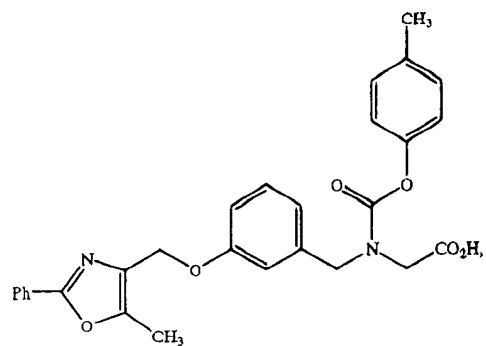
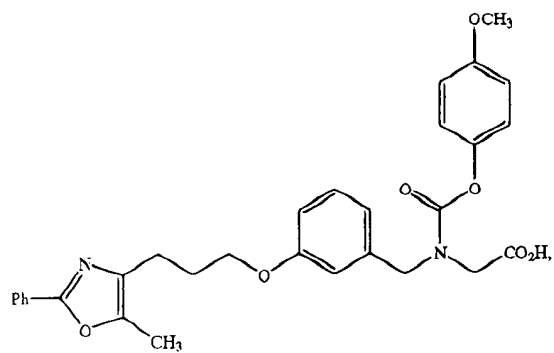
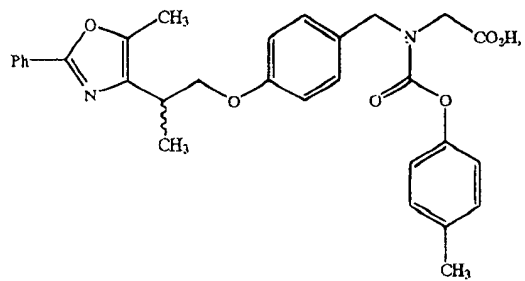
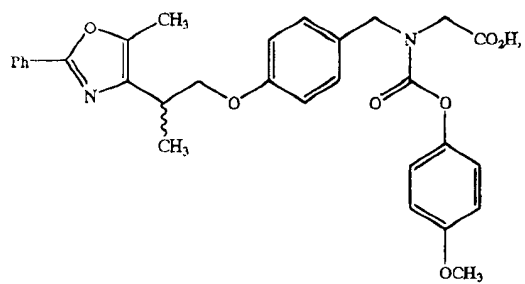
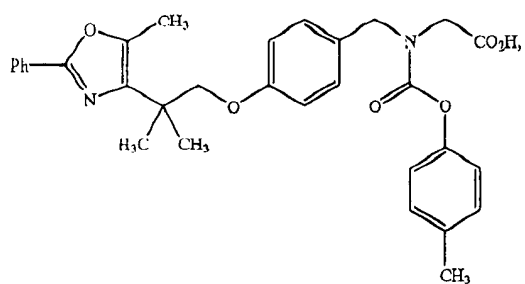


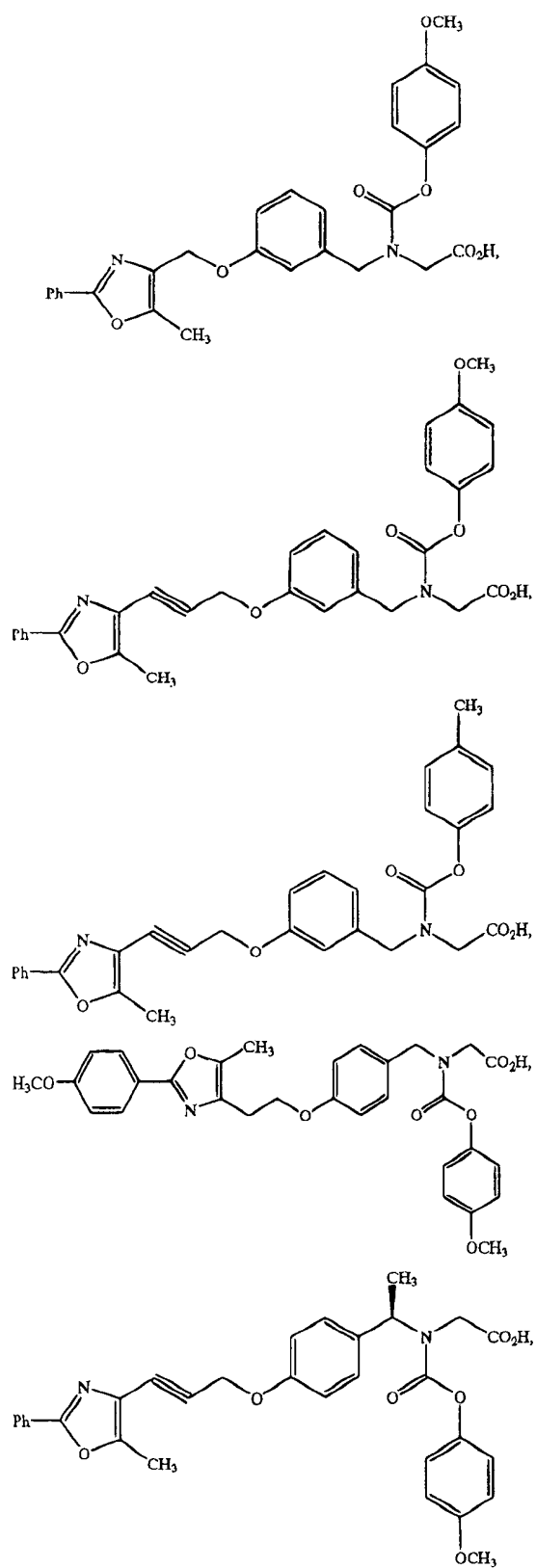


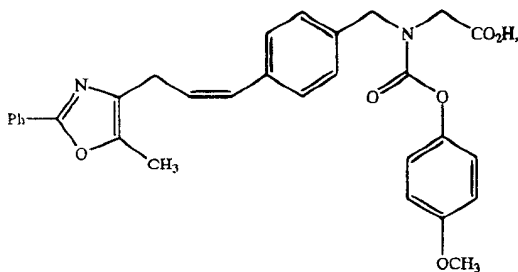
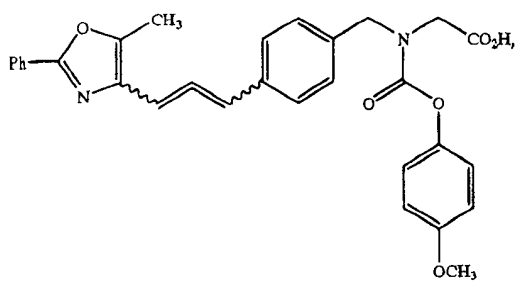
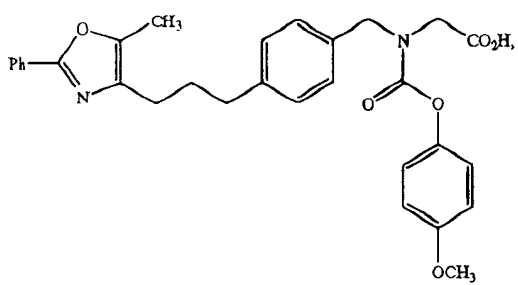
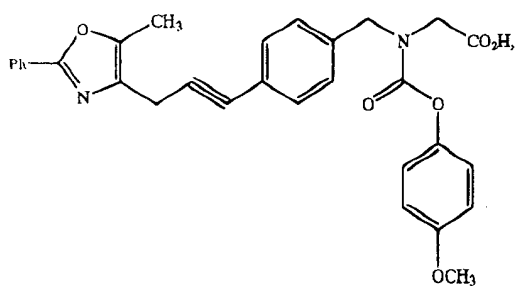
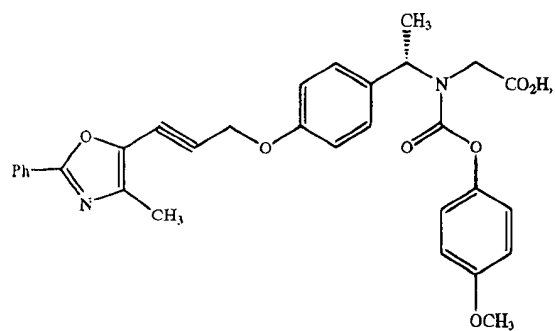


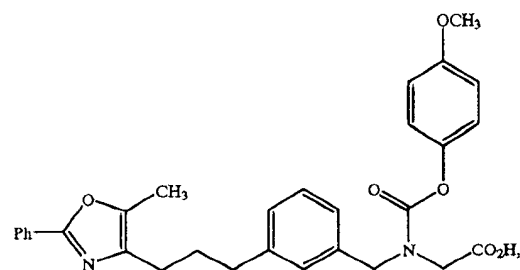
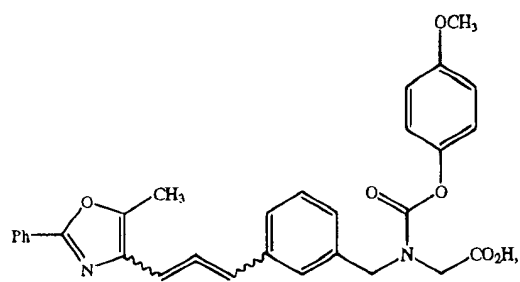
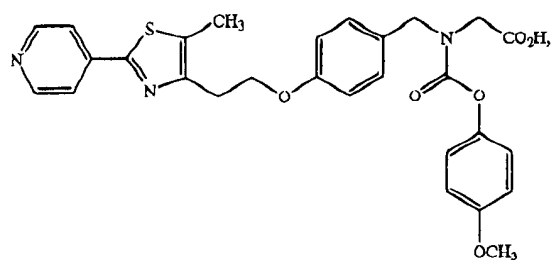
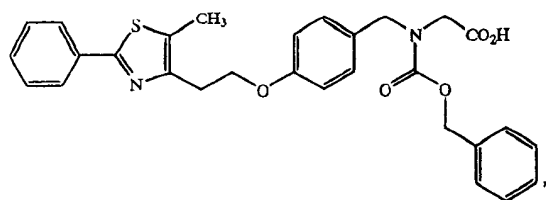
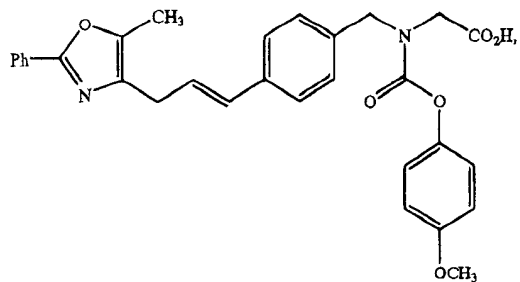
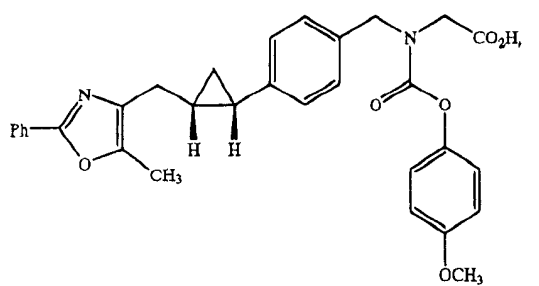


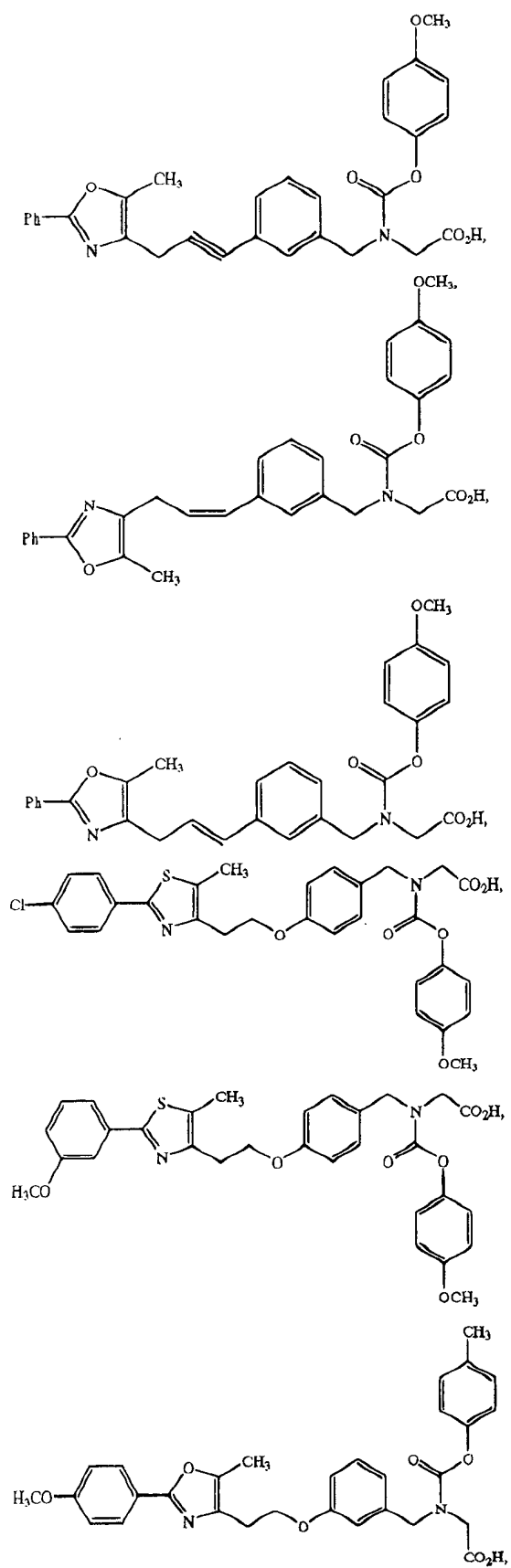


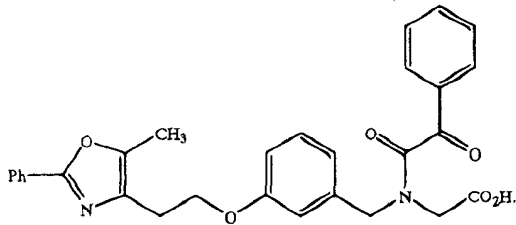
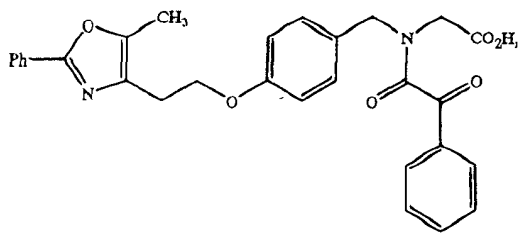
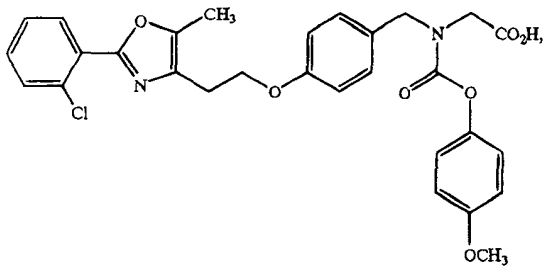
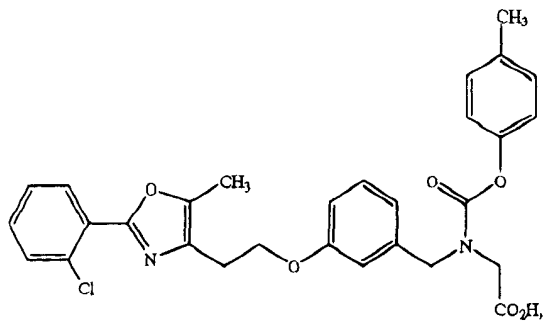




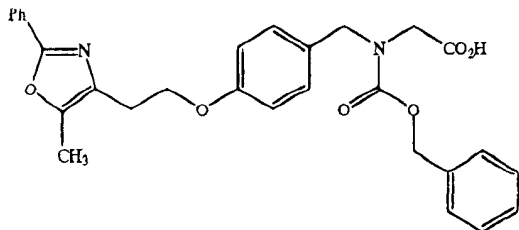


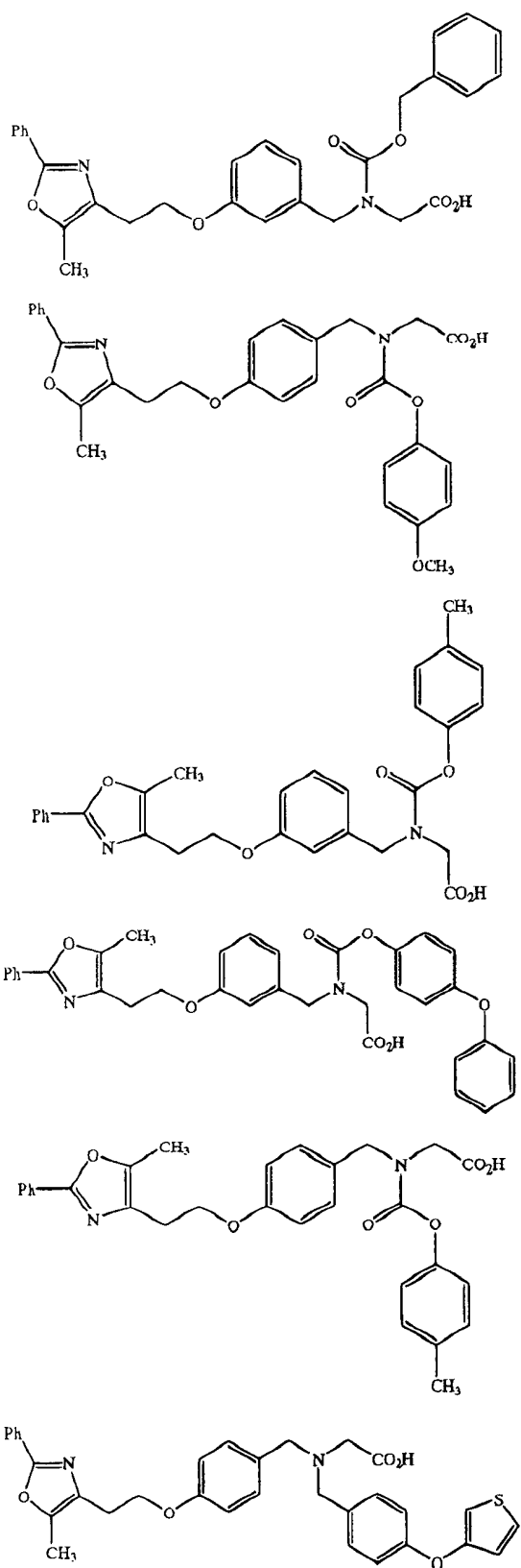


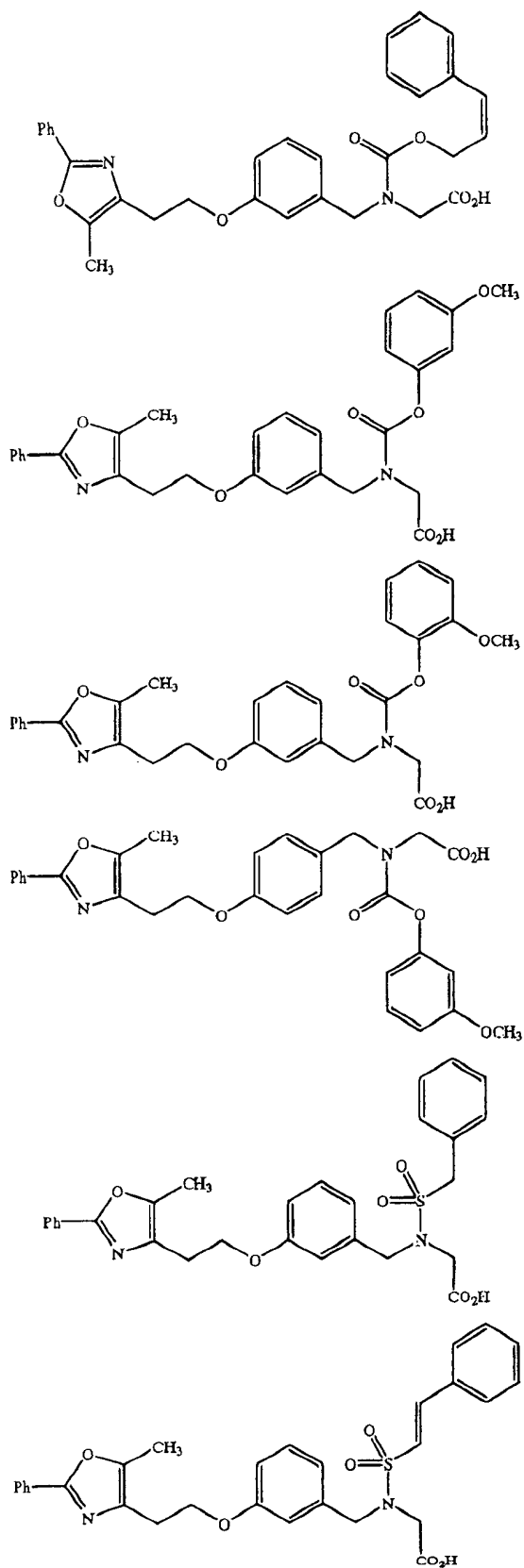


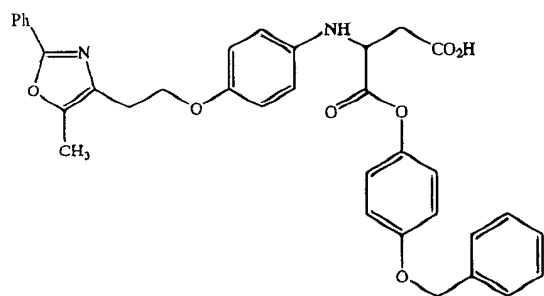
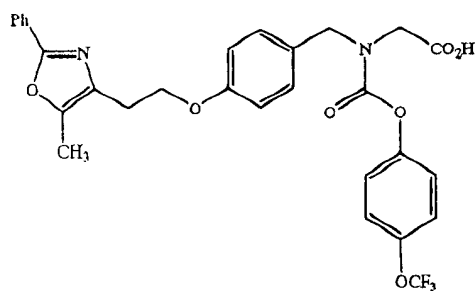
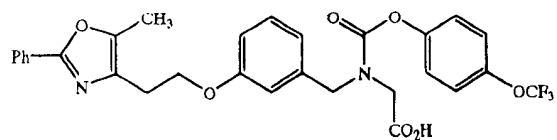
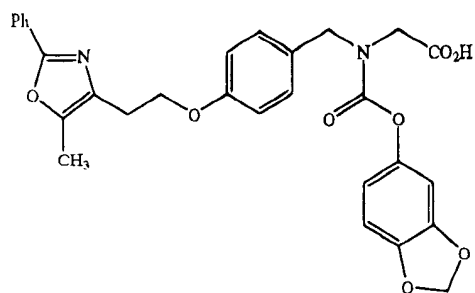
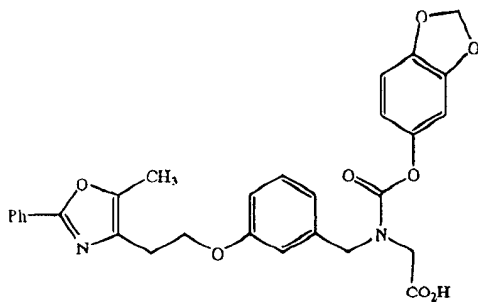
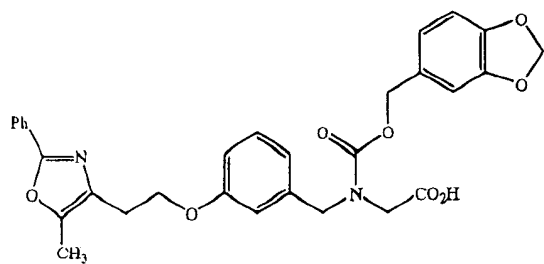


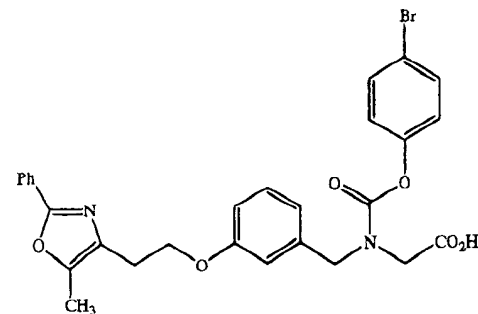
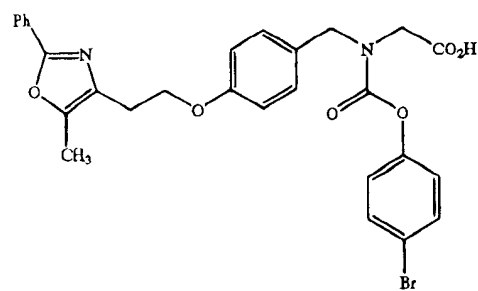
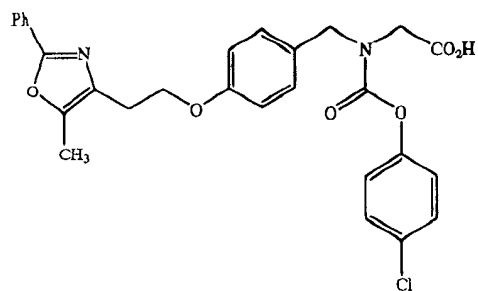
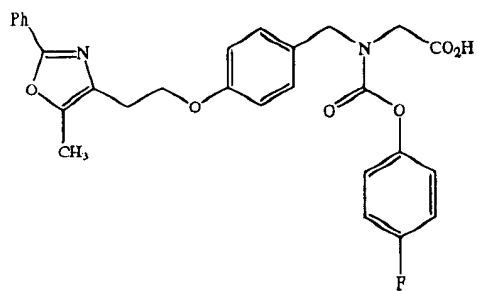
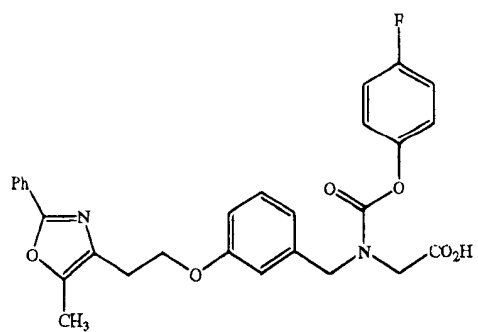
14. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

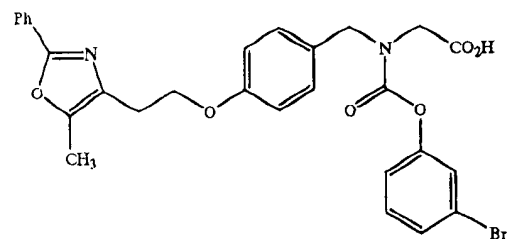
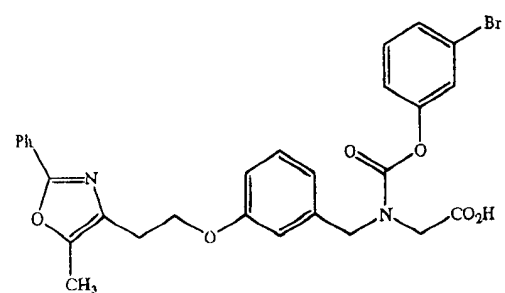
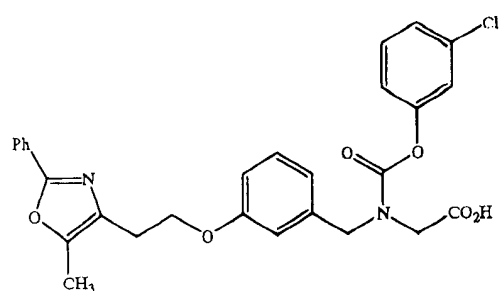
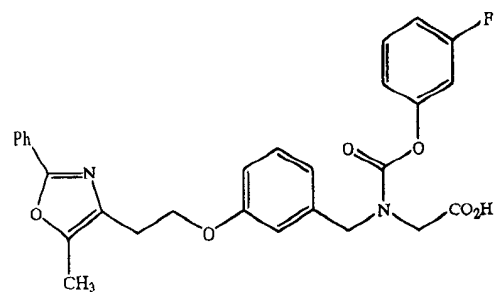
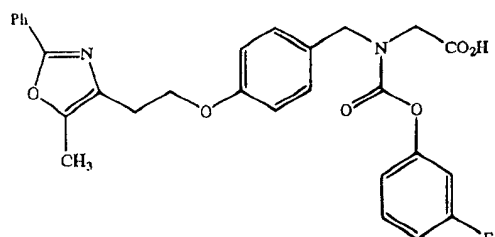
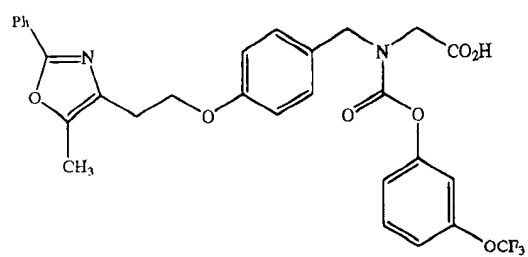


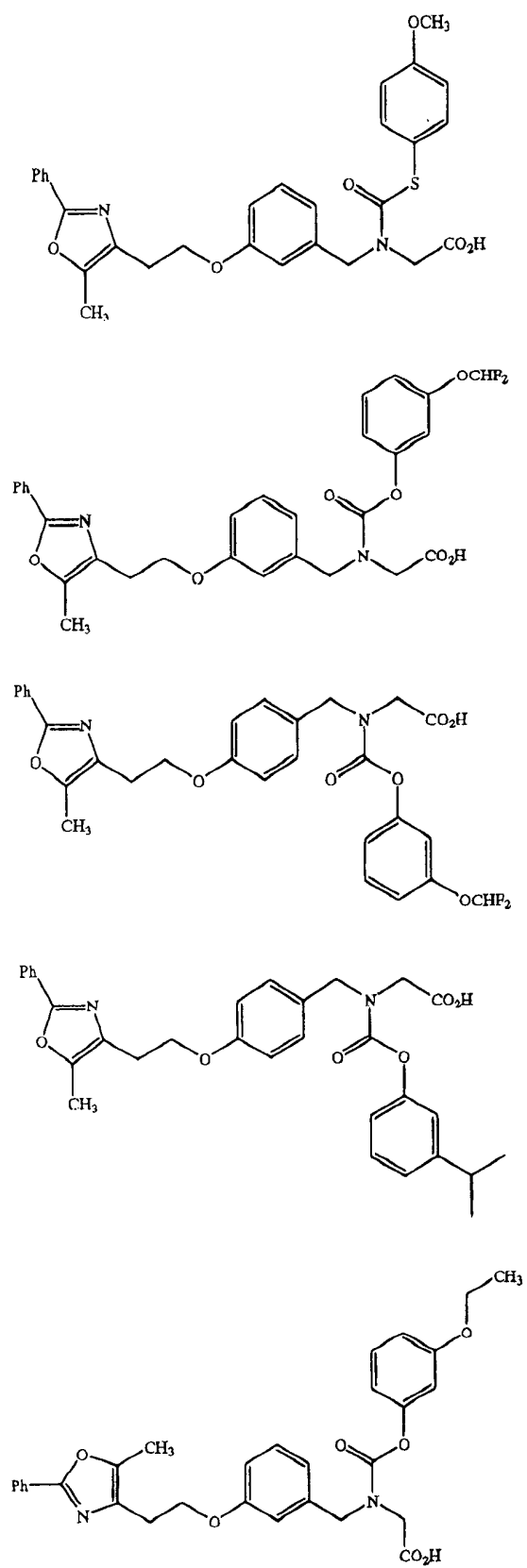


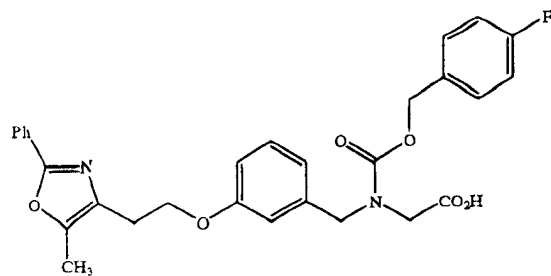
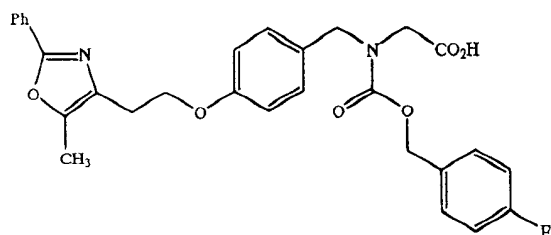
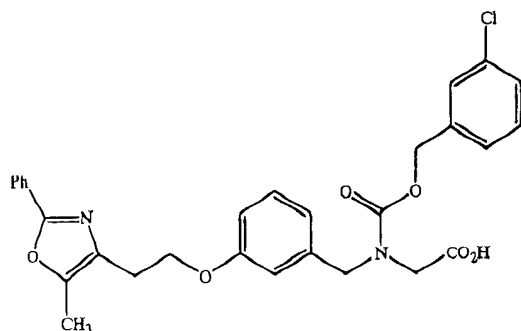
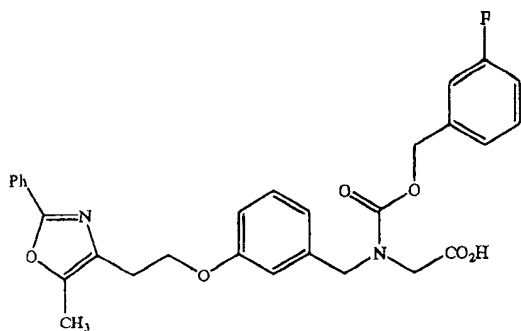
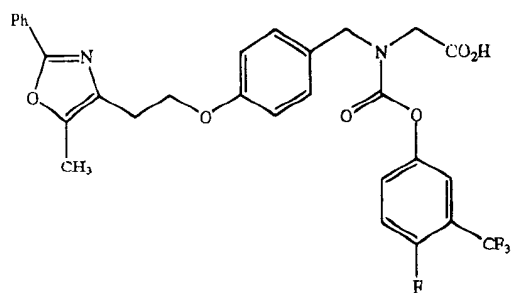


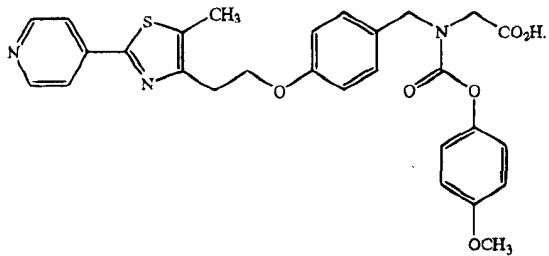
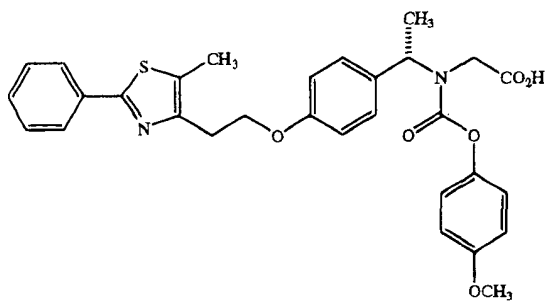
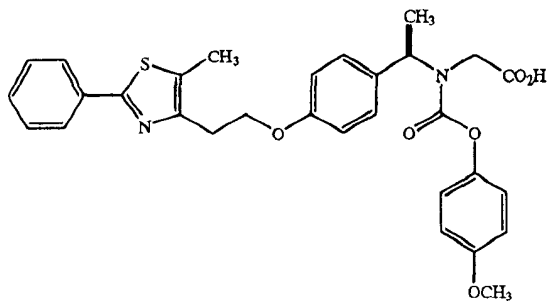
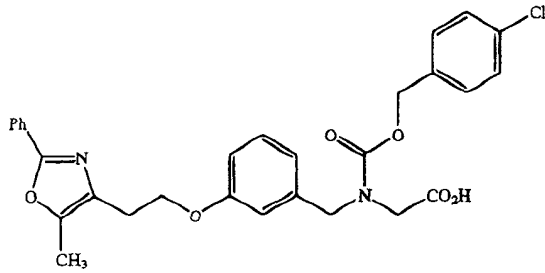
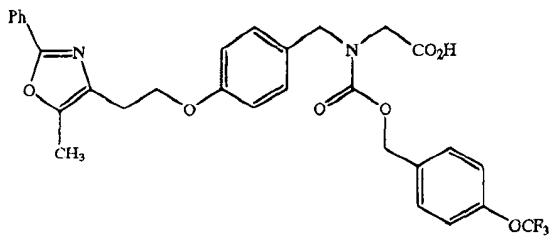




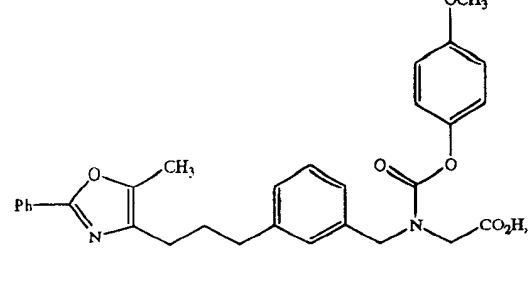
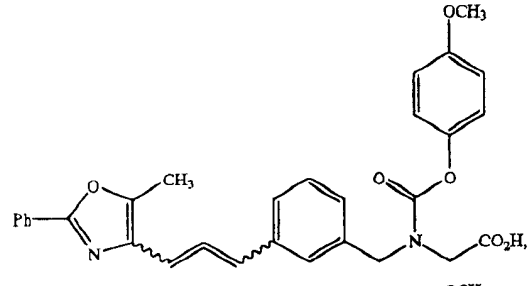
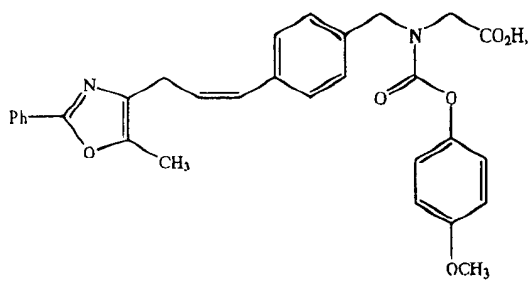
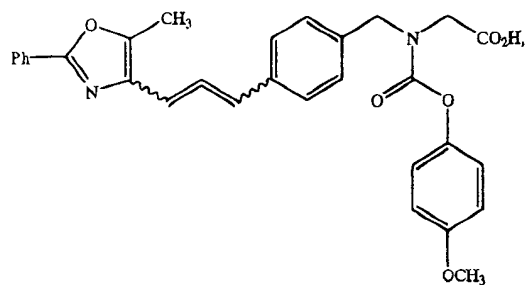
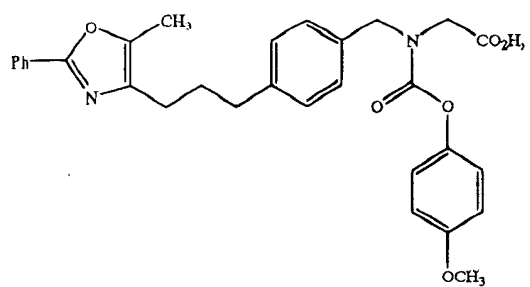
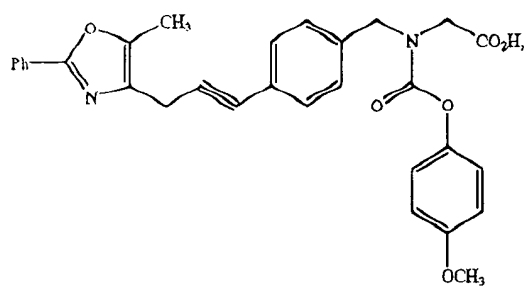


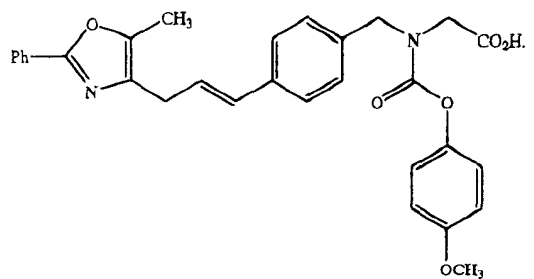
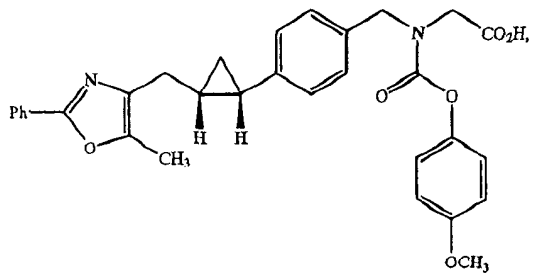
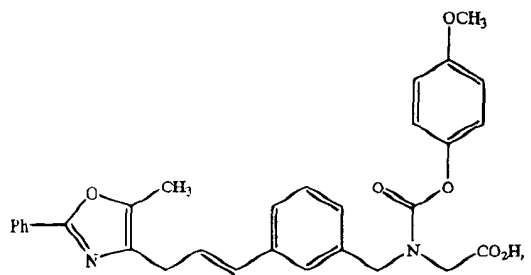
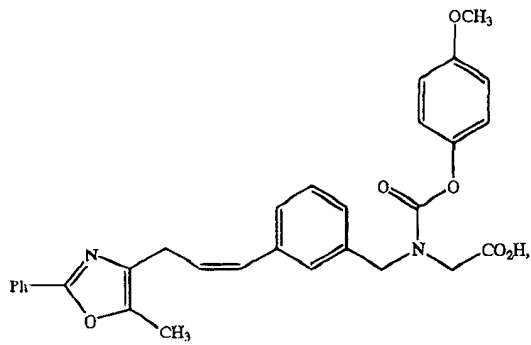
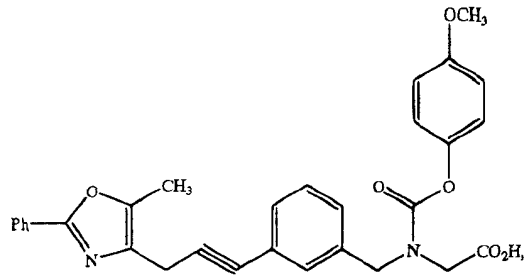




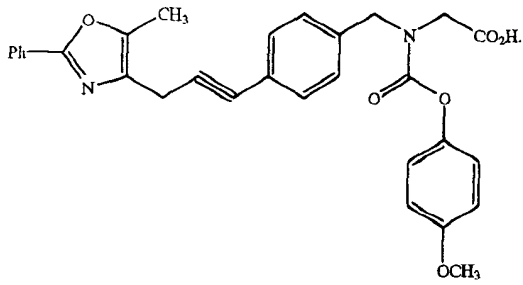
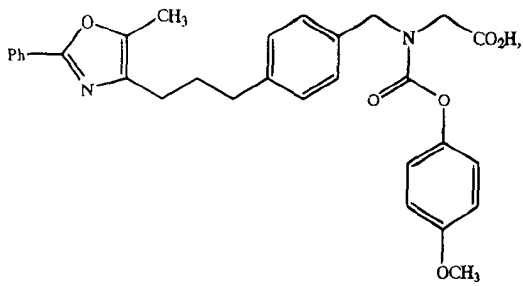


15. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

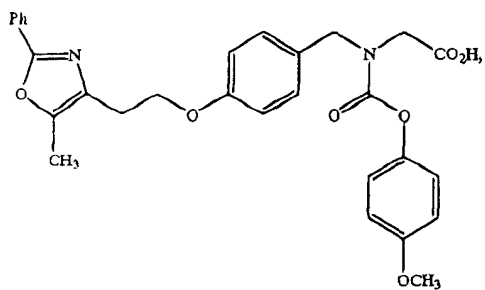
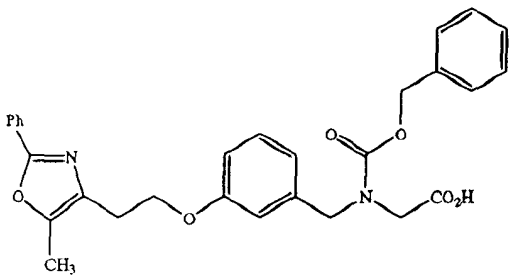
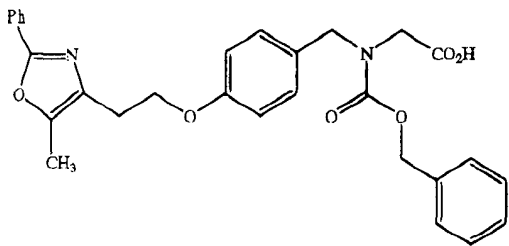


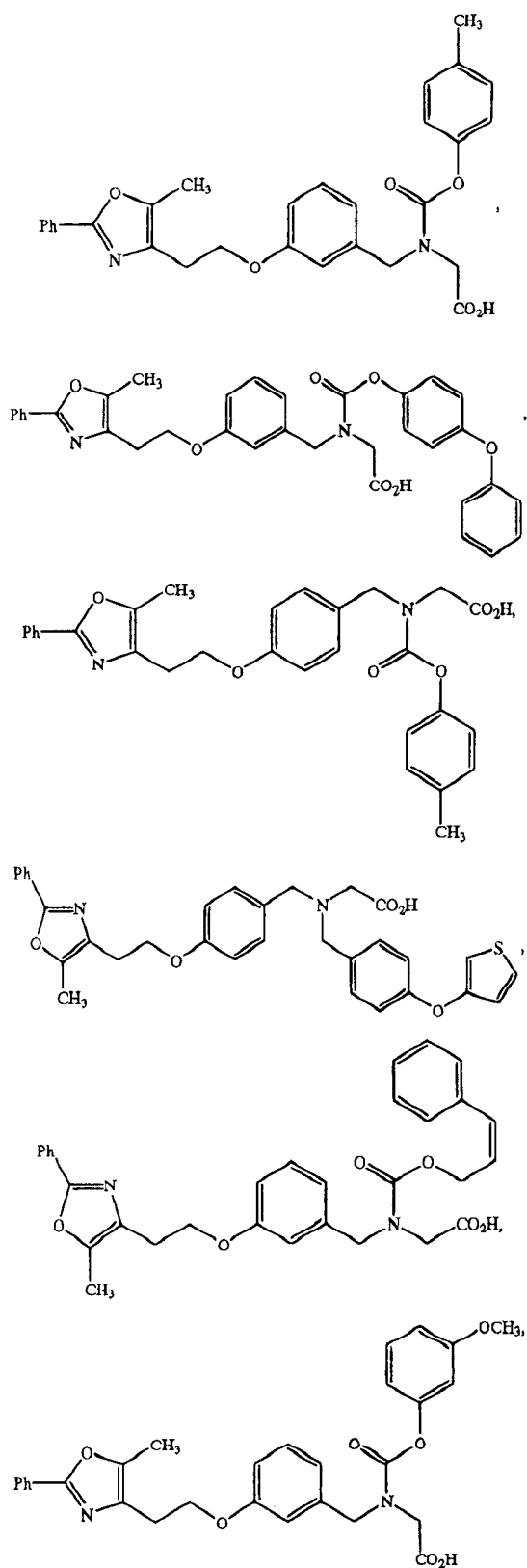


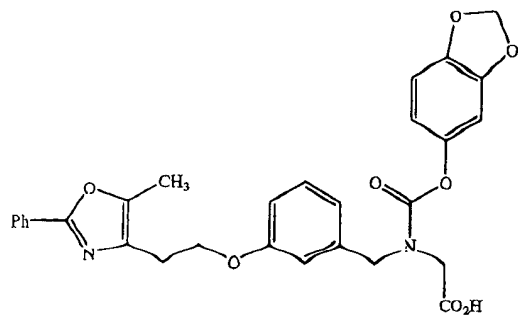
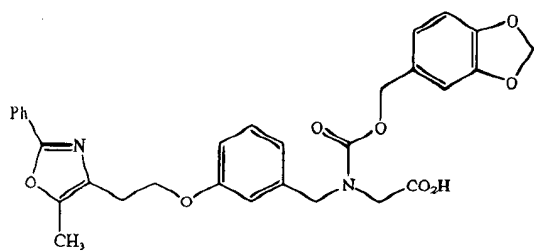
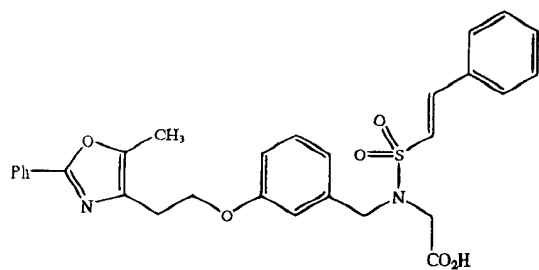
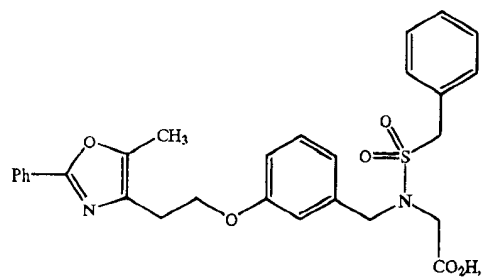
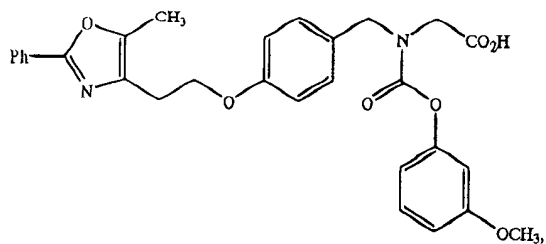
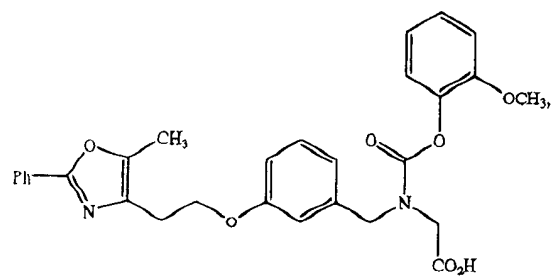
16. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

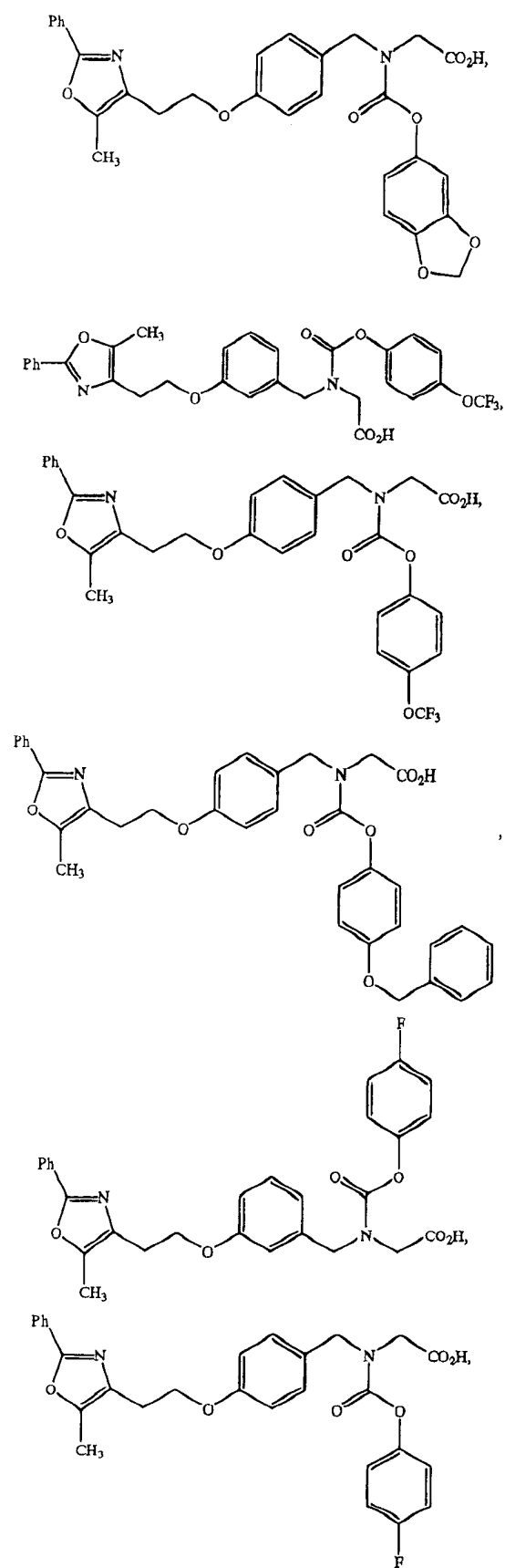


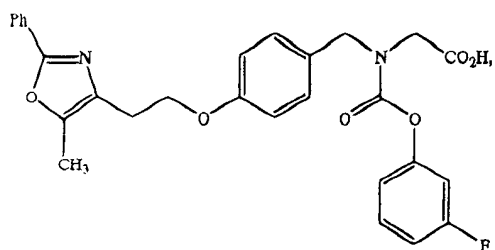
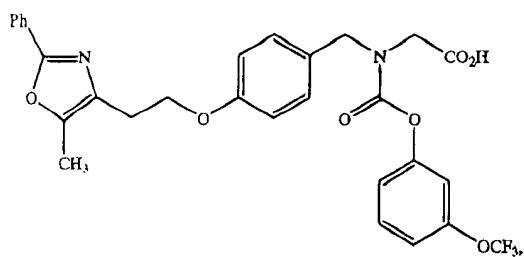
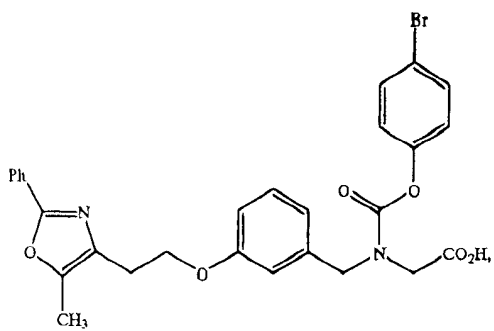
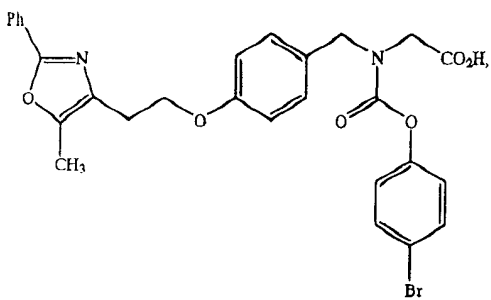
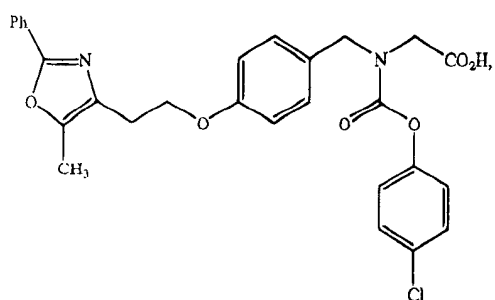
17. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

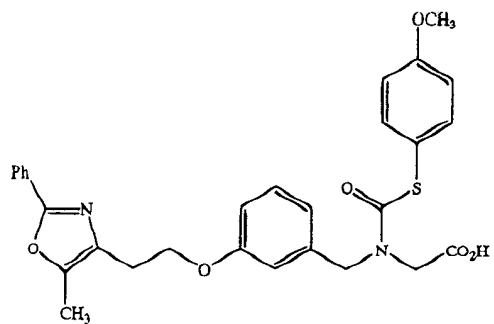
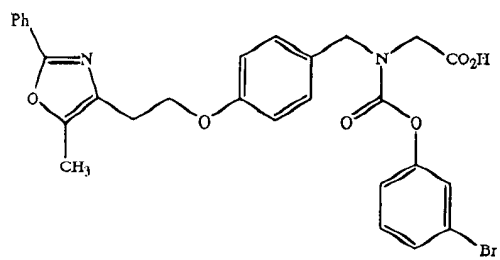
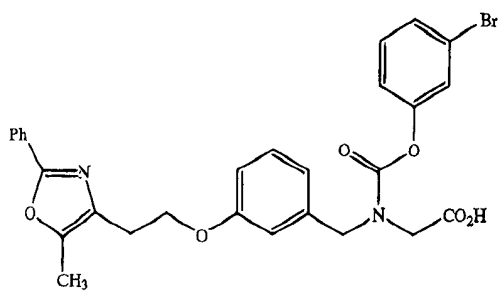
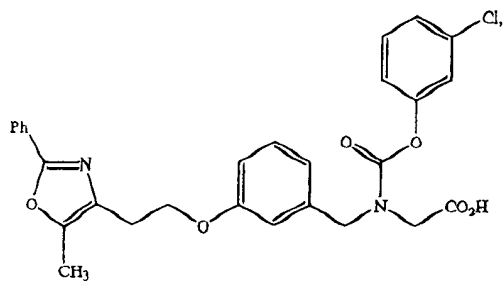
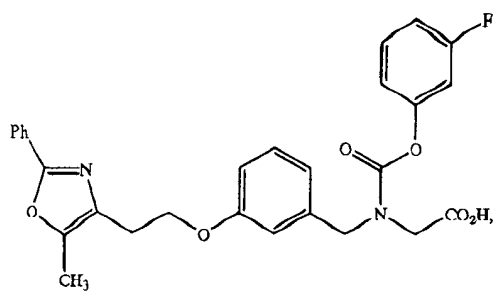


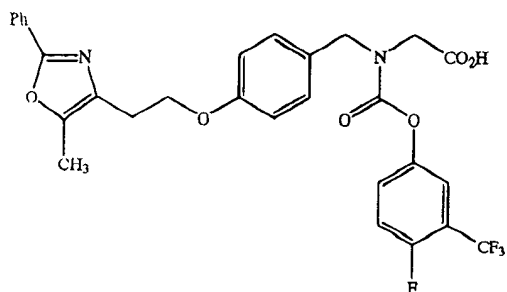
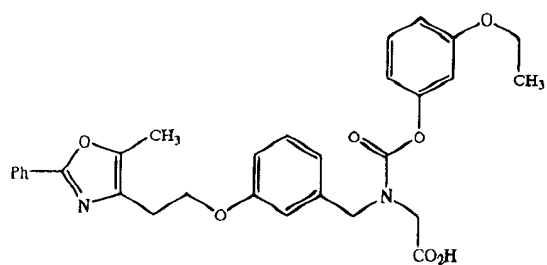
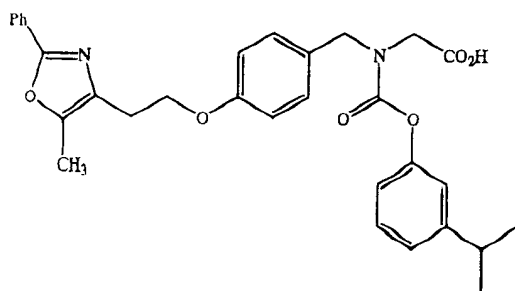
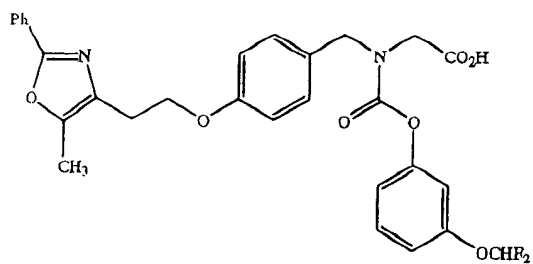
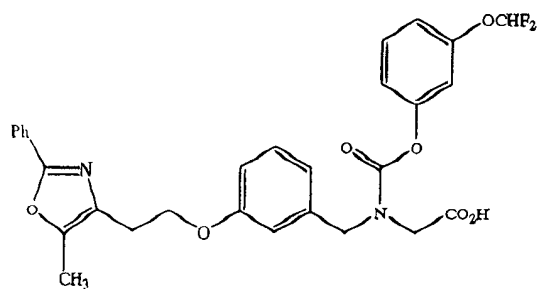


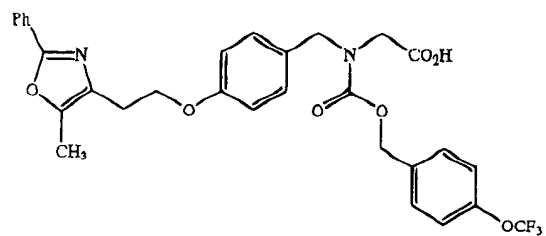
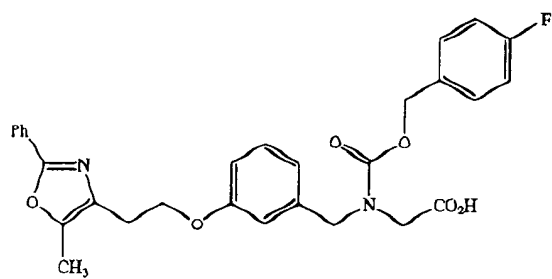
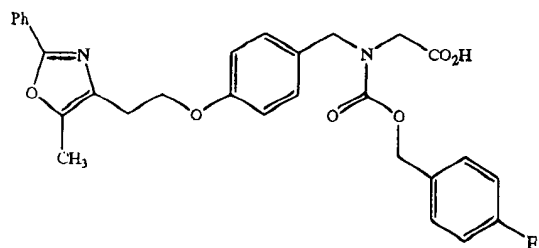
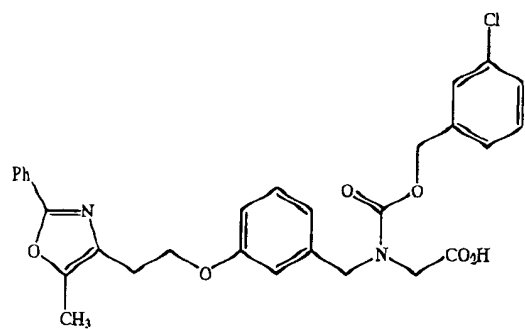
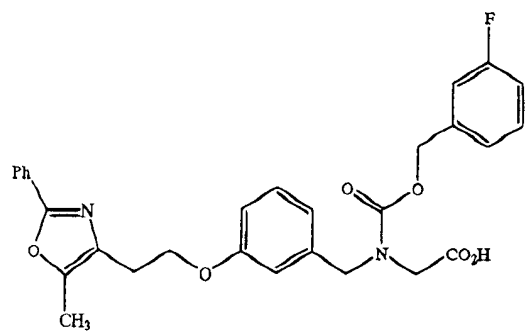


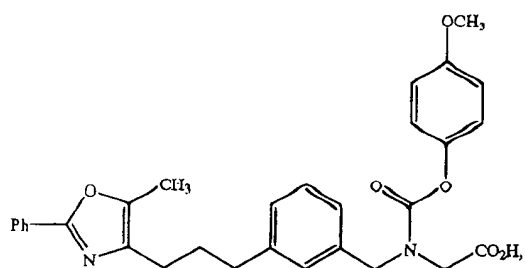
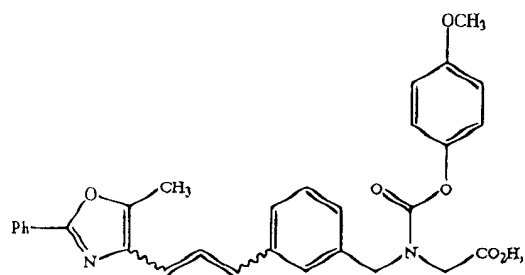
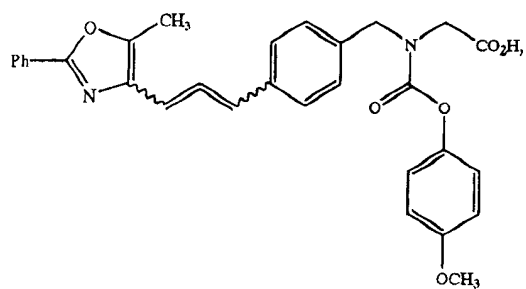
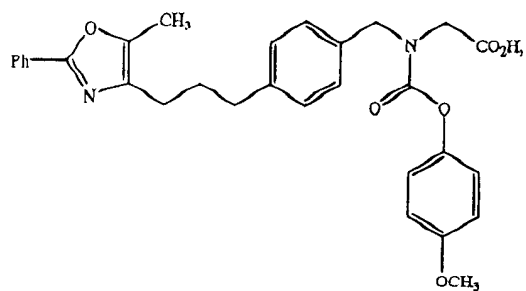
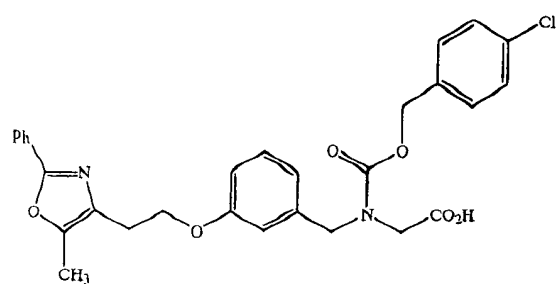


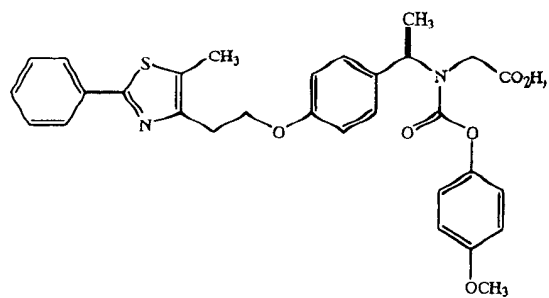
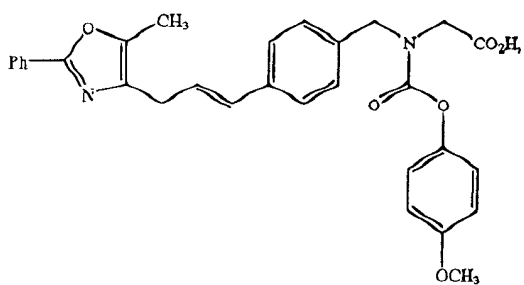
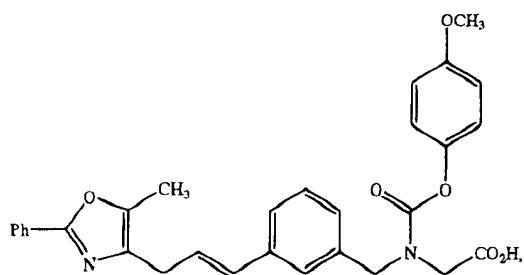
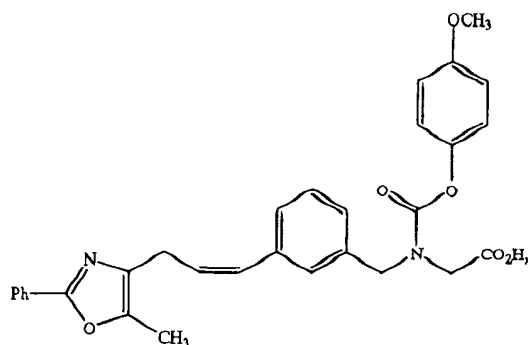
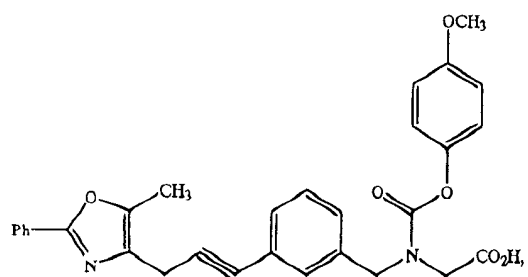


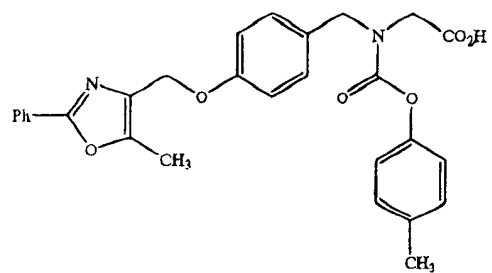
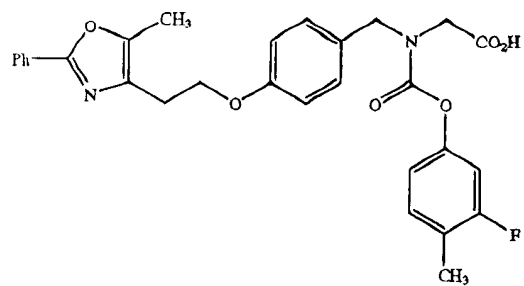
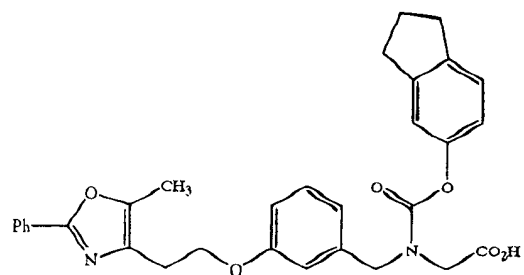
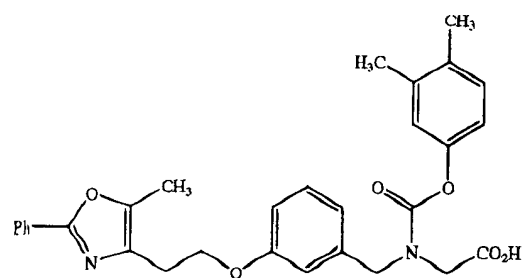
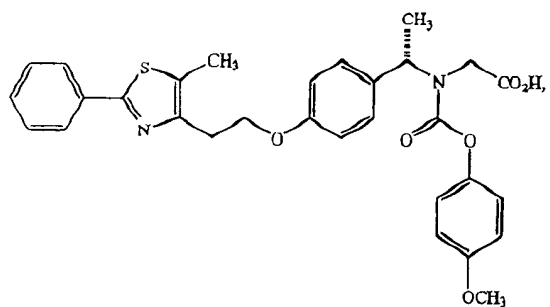


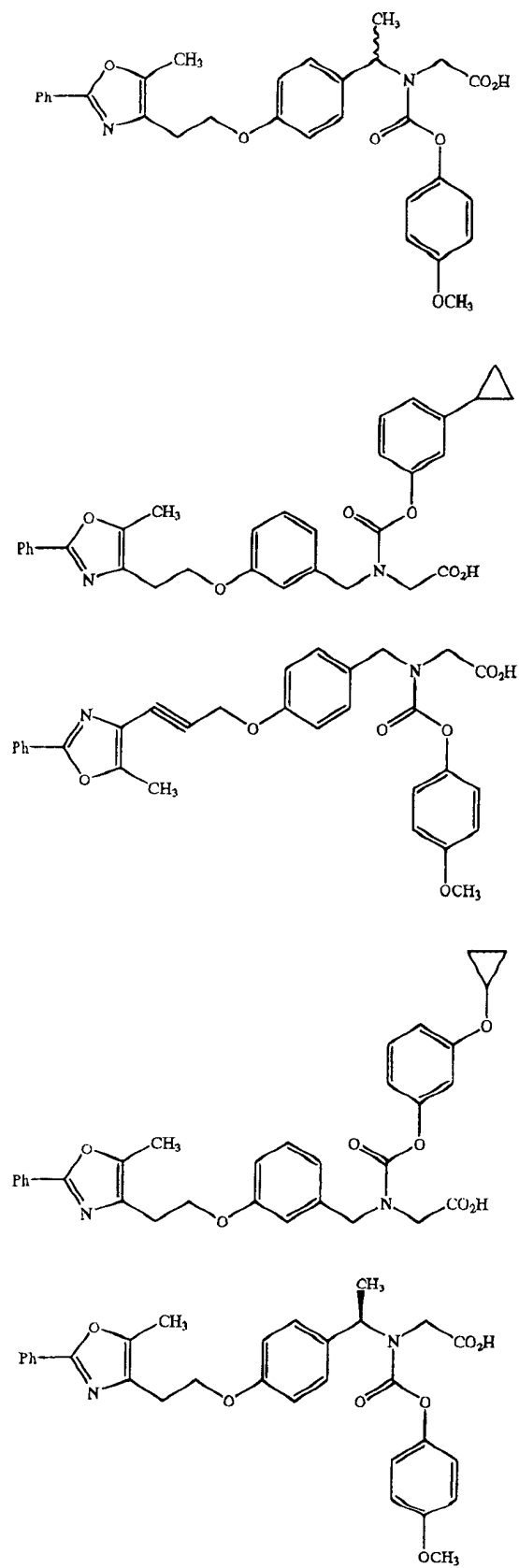


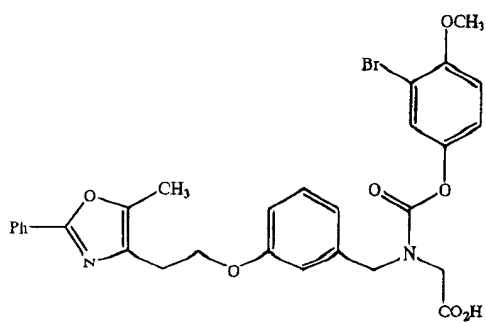
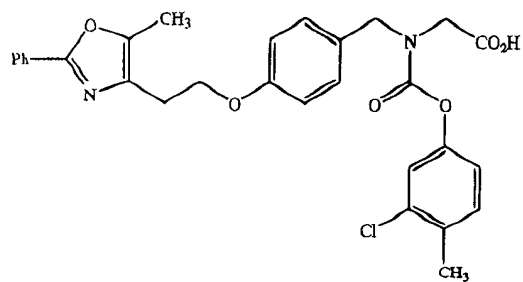
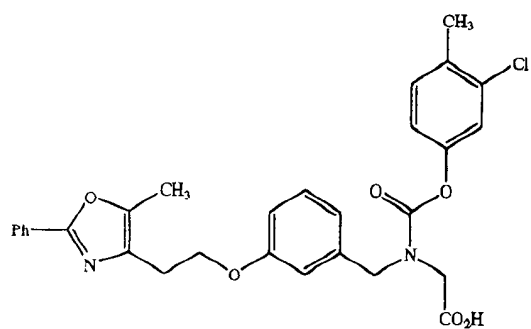
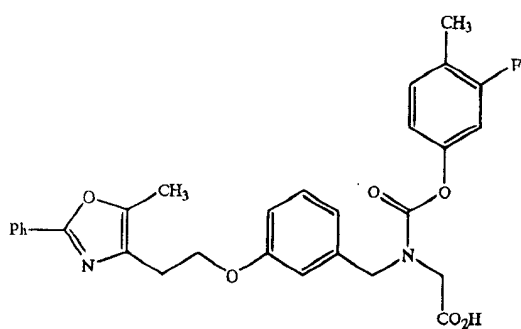
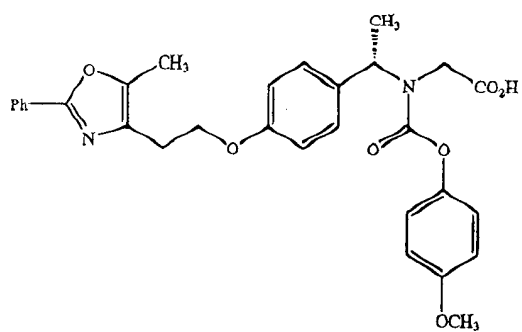


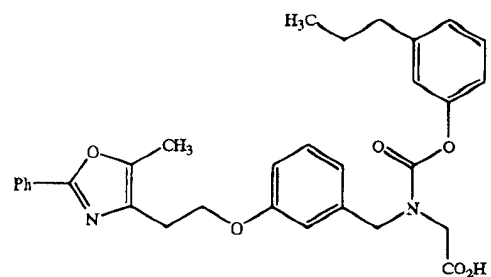
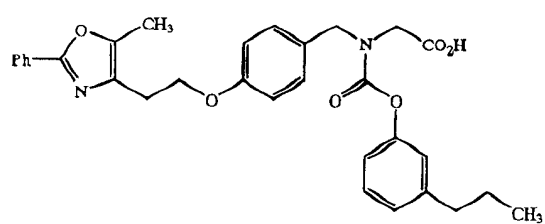
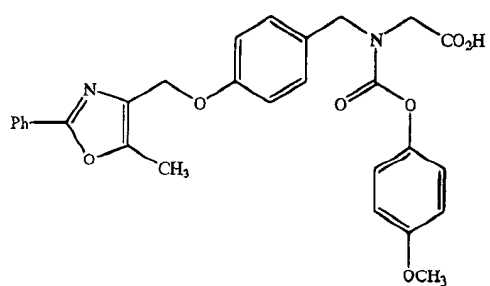
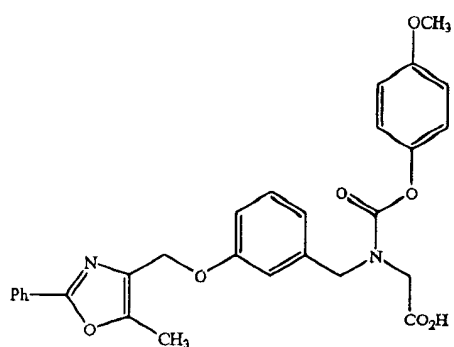
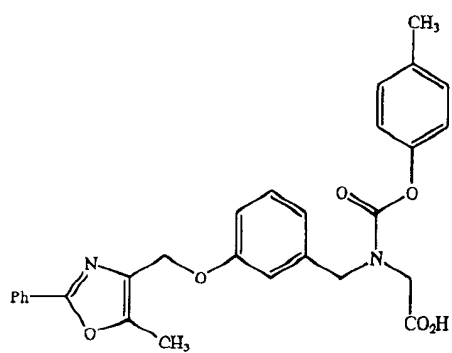


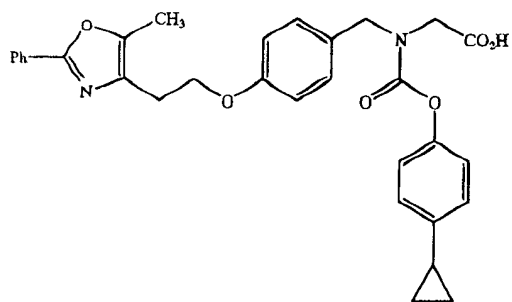
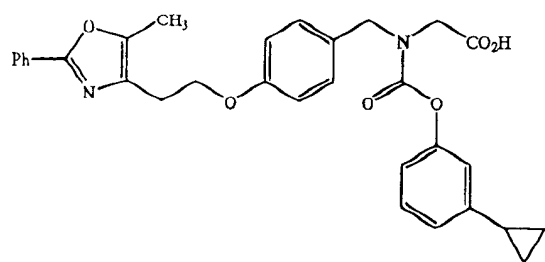
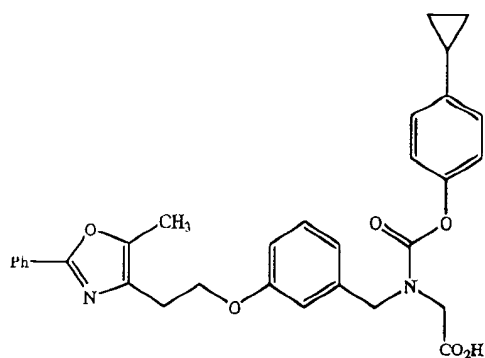
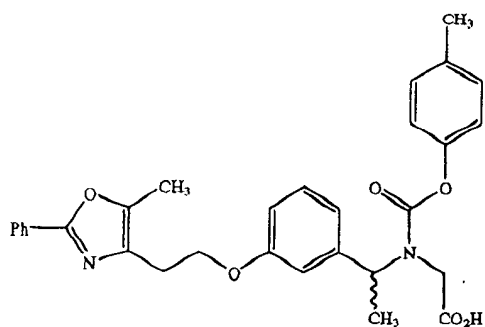
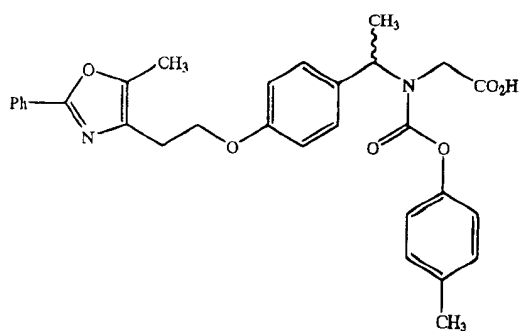


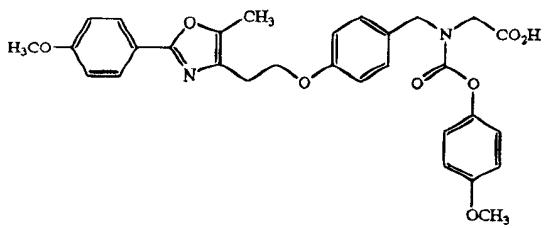
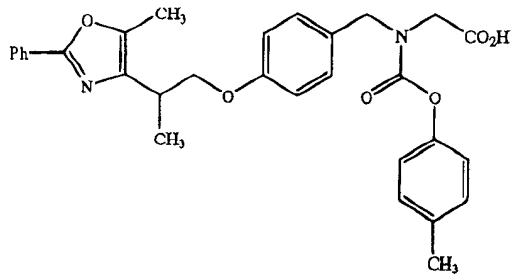
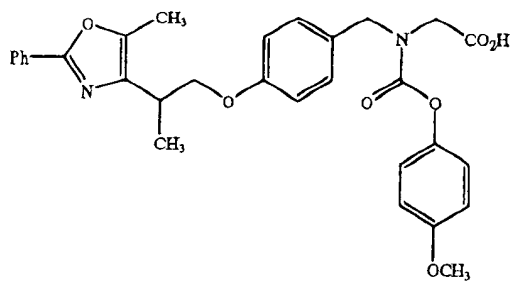
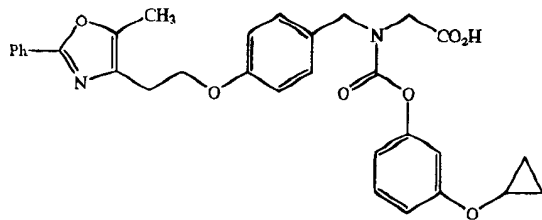
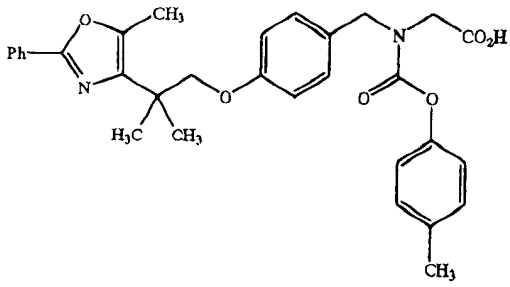
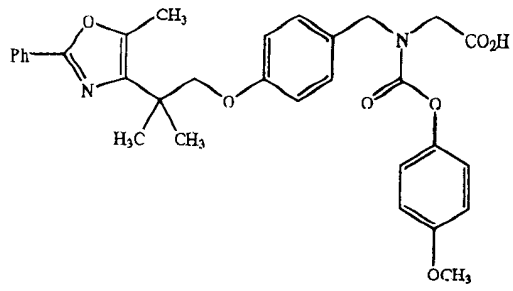


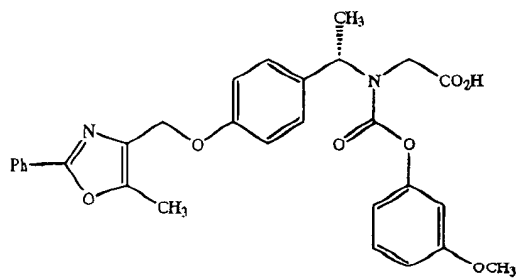
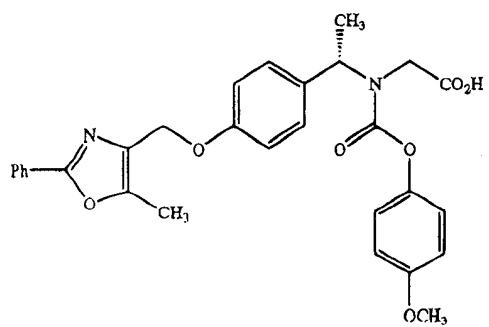
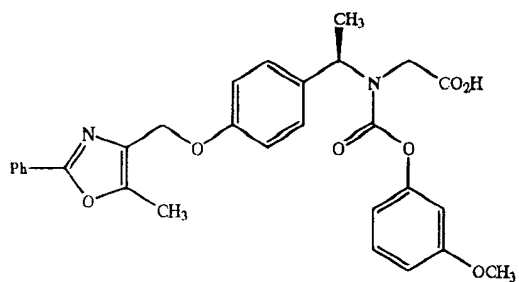
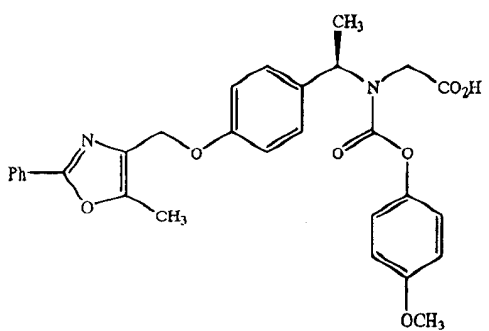
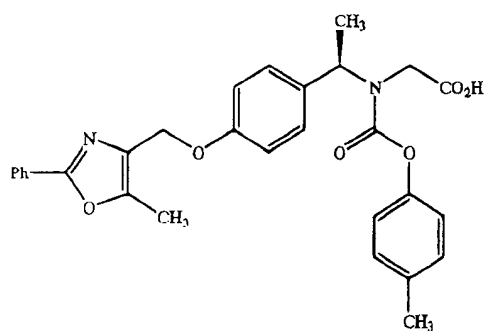


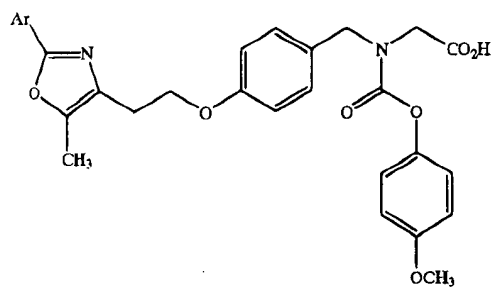
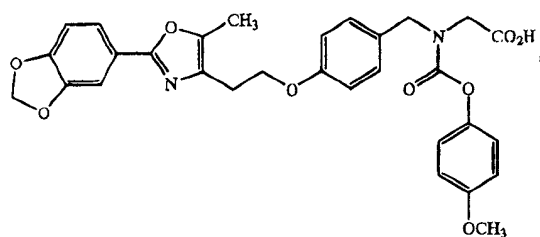
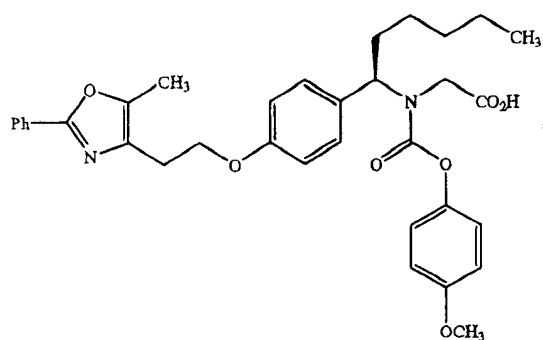
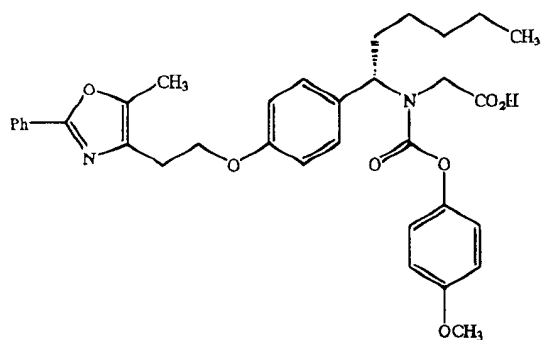
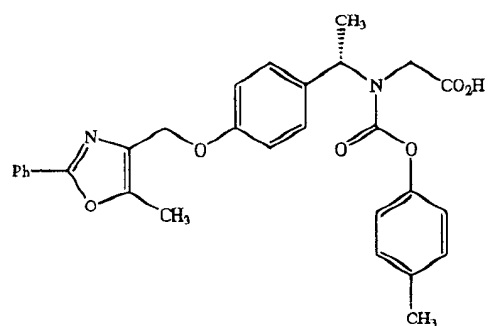


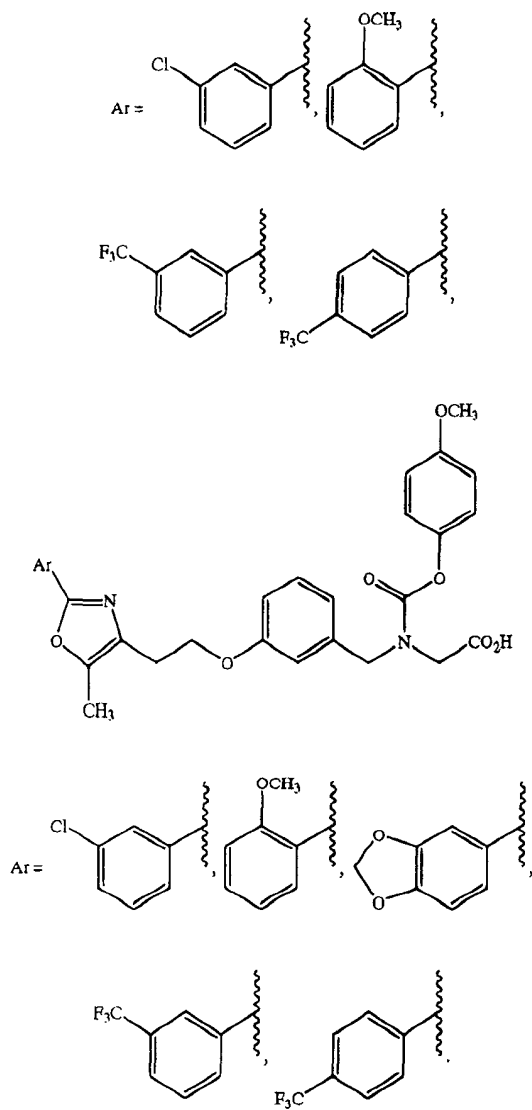




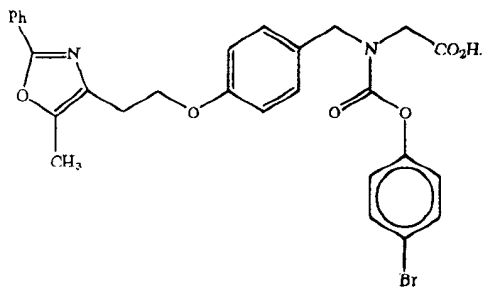






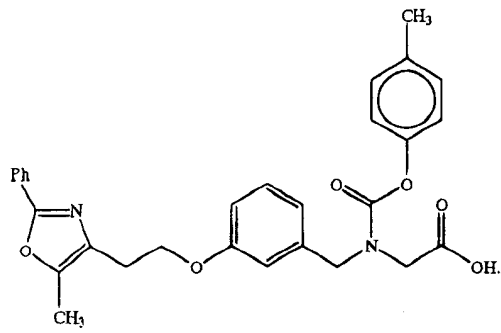


18. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:

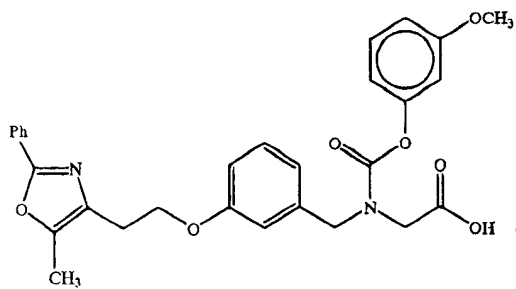


5

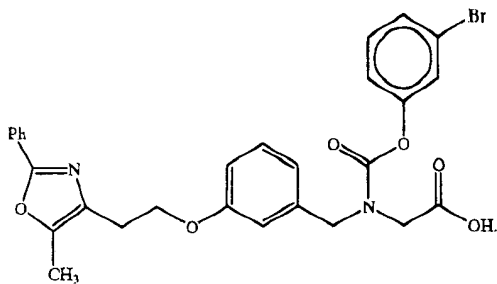
19. 权利要求 1 中定义的具有以下结构的化合物:



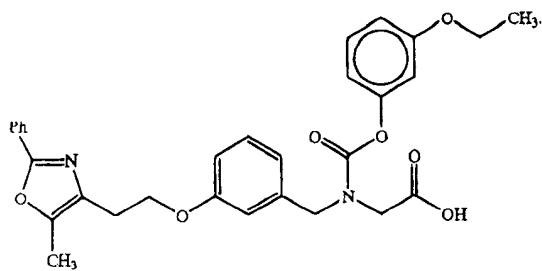
20. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:



5 21. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:

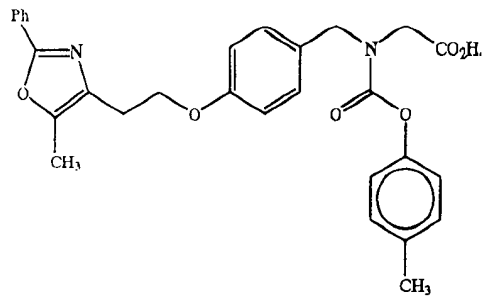


22. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:

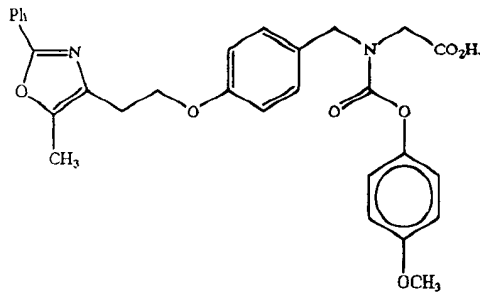


10

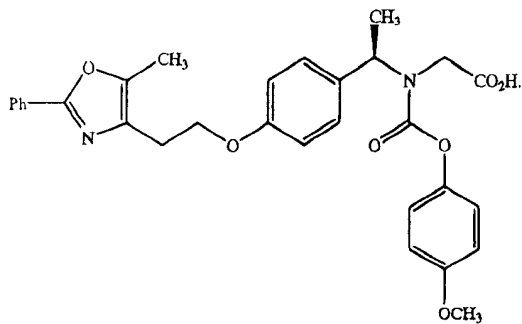
23. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:



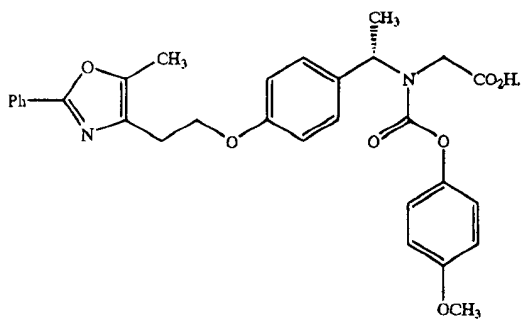
24. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:



5 25. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:

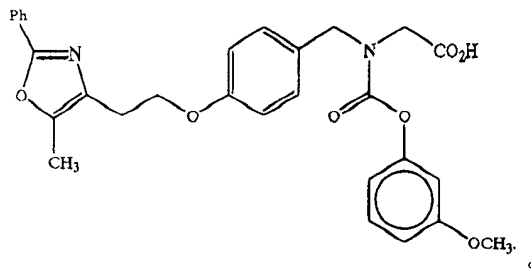


26. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:

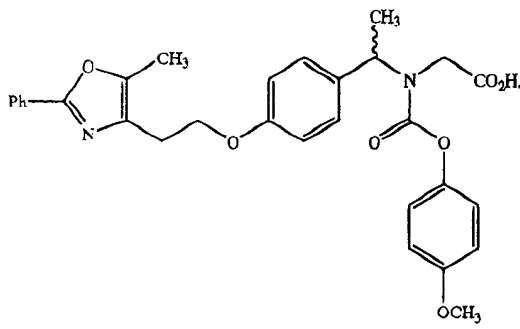


10

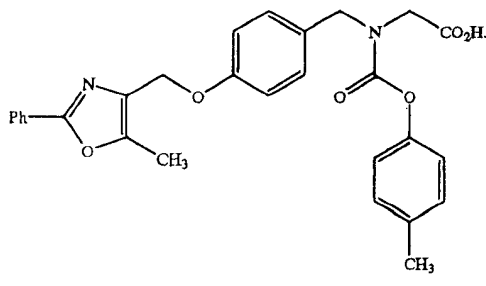
27. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物:



28. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物：



5 29. 权利要求 2 中定义的具有以下结构的化合物：



30. 一种药物组合物，包含如权利要求 1 定义的化合物和其可药用载体。

10 31. 权利要求 1 中定义的化合物在制备用于降低血糖水平的药物组合物中的用途。

32. 权利要求 1 中定义的化合物在制备用于治疗糖尿病的药物组合物中的用途。

15 33. 权利要求 1 中定义的化合物在制备用于治疗恶化前的疾病、早期恶性疾病、恶性疾病或发育不良疾病的药物组合物中的用途。

34. 一种药物组合，其中含有权利要求 1 中定义的化合物和一种降脂剂、抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂和/或抗骨质疏松剂。

35. 权利要求 34 中定义的药物组合, 其中含有所述化合物和一种抗糖尿病剂。

36. 权利要求 35 中定义的组合, 其中的抗糖尿病剂是双胍、磺酰脲、葡糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、DP4 抑制剂、aP2 抑制剂、胰岛素增敏剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素和/或氯茴苯酸中的 1、2、3 或更多种。

37. 权利要求 36 中定义的组合, 其中的抗糖尿病剂是二甲双胍、格列苯脲、格列美脲、glipyrider、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡咯列酮、曲格列酮、rosiglitazone、胰岛素、GL-262570、isaglitazone、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、nateglinide、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC 2993、LY315902、P32/98 和/或 NVP-DPP-728A 中的 1、2、3 或更多种。

38. 权利要求 35 中定义的组合, 其中化合物与抗糖尿病剂的重量比在约 0.001 至约 100:1 的范围内。

39. 权利要求 34 中定义的组合, 其中的抗肥胖剂是 β 3 肾上腺素能激动剂、脂酶抑制剂、血清紧张素(和多巴胺)再摄取抑制剂、甲状腺受体激动剂、aP2 抑制剂和/或厌食剂。

40. 权利要求 39 中定义的组合, 其中的抗肥胖剂是奥利司他、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布茶明、托吡酯、axokine、右旋苯丙胺、苯叔丁胺、苯基丙醇胺和/或氯苯咪唑啉。

41. 权利要求 39 中定义的组合, 其中的降脂剂是一种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烷合成酶抑制剂、苯氧丙酸衍生物、LDL 受体活性增量调节剂、脂氧合酶抑制剂或 ACAT 抑制剂。

42. 权利要求 41 中定义的组合, 其中的降脂剂是帕伐他丁、洛伐他丁、西伐他丁、atorva-statin、西立伐他丁、氟伐他丁、itavastatin、visastatin、非诺具特、吉非具齐、氟具特、avasimibe、TS-962、MD-700、cholestager、烟酸和/或 LY 295427。

43. 权利要求 41 中定义的组合, 其中化合物与降脂剂的重量比在约 0.001:1 至约 100:1 的范围内。

44. 权利要求 34 中定义的组合, 其中的抗高血压剂是一种 ACE 抑制剂、血管紧张肽 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂、钙通道阻断

剂和/或 β -肾上腺素能阻断剂。

45. 权利要求 44 中定义的组合，其中抗高血压剂一种 ACE 抑制剂、包括卡托普利、福森普利、伊那普利、赖诺普利、喹那普利、苯并普利、fentiapril、雷米普利或莫昔普利；一种 NEP/ACE 抑制剂、
5 包括 omapatrilat、[S[(R*,R*)]-六氢-6-[(2-巯基-1-氧化-3-苯基丙基)氨基]-2,2-二甲基-7-氧代-1H-氮杂^草-1-乙酸(gemopatrilat)或 CGS 30440；一种血管紧张素 II 受体拮抗剂，包括 irbesartan、氯沙坦或缬沙坦；阿罗地平磺酸盐，盐酸哌唑嗪，维拉帕米，尼非地平，纳多洛尔，普萘洛尔，卡维洛尔或盐酸可乐定。

10 46. 权利要求 34 中定义的组合，其中的血小板聚集抑制剂是阿司匹林、氯匹格雷、噻氯匹定、潘生丁或 ifetroban。

47. 权利要求 40 中定义的组合在制备用于治疗胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血、游离脂肪酸或甘油血含量增高、高血脂、肥胖症、高甘油三酯血或动脉粥样硬化的药物组合物中的用途。

15 48. 权利要求 1 中定义的化合物在制备用于治疗应激性肠道综合症、节段性回肠炎、胃溃疡、骨质疏松或牛皮癣的药物组合物中的用途。

49. 权利要求 33 中定义的用途，其中的疾病是脂肉瘤或上皮肿瘤。

20 50. 权利要求 49 中定义的用途，其中的上皮肿瘤是乳腺癌、前列腺瘤、结肠瘤、卵巢瘤、胃癌或肺癌。

51. 权利要求 33 中定义的用途，其中的疾病是乳腺原位管癌、乳腺原位小叶癌、乳腺的纤维素瘤或前列腺上皮内肿瘤形成。

52. 权利要求 2 中定义的化合物，其中 $(\text{CH}_2)_m$ 是 CH_2 ， R^3 是芳氧羰基或烷氧芳氧羰基。

25

作抗糖尿病和抗肥胖剂用的噁唑和噻唑衍生物

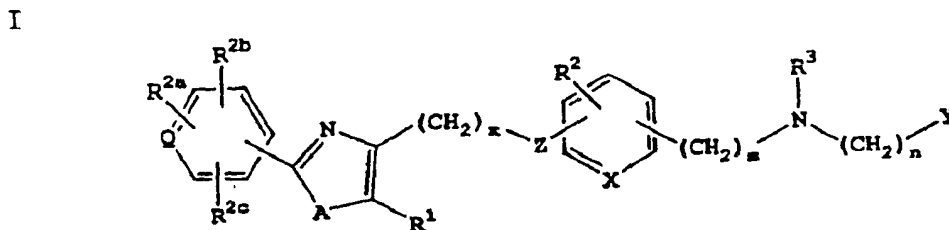
本申请取代 1999 年 9 月 22 日提交的美国临时专利申请 No. 60/155, 400 的优先权。

发明领域

本发明涉及新颖的取代的酸衍生物，它们调节血糖浓度、甘油三酯浓度、胰岛素浓度和未酯化的脂肪酸 (NEFA) 浓度，因此特别适用于治疗糖尿病和肥胖症，本发明还涉及单独地使用这种取代的酸衍生物或与其它抗糖尿病剂和/或降血脂剂一起用于治疗糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，以及高血糖、高胰岛素血、高血脂症、肥胖症、动脉粥样硬化及有关疾病的一种方法。

15 发明说明

根据本发明，提供了具有式 I 结构的取代的酸衍生物



其中 x 是 1、2、3 或 4；m 是 1 或 2；n 是 1 或 2；

20 Q 是 C 或 N；

A 是 O 或 S；

Z 是 O 或一个键；

R¹ 是 H 或烷基；

X 是 CH 或 N；

25 R² 是 H、烷基、烷氧基、卤素、氨基或取代的氨基；

R^{2a}、R^{2b} 和 R^{2c} 可以相同或不同，选自 H、烷基、烷氧基、卤素、氨基或取代的氨基；

R^3 是 H、烷基、芳烷基、芳氧羰基、烷氧羰基、炔氧羰基、烯氧羰基、芳基羰基、烷基羰基、芳基、杂芳基、烷基(卤)芳氧基羰基、烷氧基(卤)芳氧基羰基、环烷基芳氧羰基、环烷氧基芳氧羰基、环杂烷基、杂芳基羰基、杂芳基-杂芳基烷基、烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、烷氧羰基氨基、芳氧羰基氨基、杂芳氧基羰基氨基、杂芳基-杂芳基羰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、杂芳氧基羰基、环杂烷氧基羰基、杂芳基烷基、氨基羰基、取代的氨基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、杂芳基链烯基、环杂烷基-杂芳基烷基、羟烷基、烷氧基、烷氧芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、烷基芳氧基羰基、芳基杂芳基烷基、芳烷基芳烷基、芳氧基芳烷基、卤代烷氧基芳氧羰基、烷氧羰基芳氧羰基、芳氧基芳氧羰基、芳基亚磺酰基芳基羰基、芳硫基芳基羰基、烷氧羰基芳氧羰基、芳基烯氧基羰基、杂芳氧基芳烷基、芳氧基芳基羰基、芳氧基芳基烷氧羰基、芳基烯氧基羰基、芳烷基羰基、芳氧基烷氧羰基、芳基烷磺酰基、芳硫基羰基、芳基烯基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基磺酰基、烷氧基芳烷基、杂芳基烷氧羰基、芳基杂芳基烷基、烷氧基芳基羰基、芳氧基杂芳基烷基、杂芳基烷氧基芳烷基、芳基芳烷基、芳基链烯基芳烷基、芳基烷氧基芳烷基、芳基羰基芳烷基、烷基芳氧基芳烷基、芳基烷氧羰基杂芳基烷基、杂芳基芳烷基、芳基羰基杂芳基烷基、杂芳氧基芳烷基、芳基链烯基杂芳烷基、芳氨基芳烷基、氨基羰基芳基芳烷基；

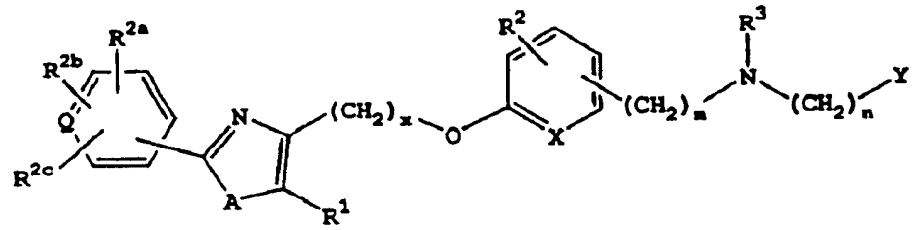
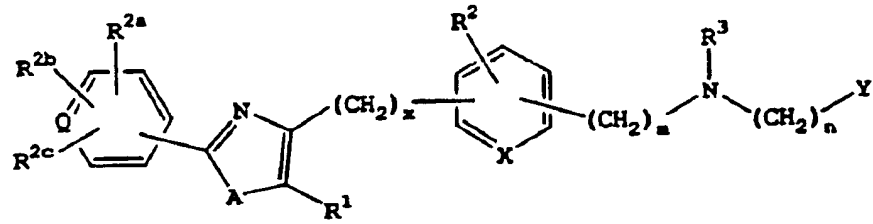
Y 是 CO_2R^4 (其中 R^4 是 H 或烷基, 或一个前药酯), 或者 Y 是一个 C 连接的 1-四唑、结构式为 $P(O)(OR^{4a})R^5$ 的次磷酸 (其中 R^{4a} 是 H 或一个前药酯, R^5 是烷基或芳基) 或结构式为 $P(O)(OR^{4a})_2$ 的磷酸 (其中 R^{4a} 是 H 或前药酯);

$[(CH_2)_x, (CH_2)_n$ 和 $(CH_2)_m$ 可以任选地被 1、2 或 3 个取代基取代;] 包括它们的所有的立体异构物、前药酯及可药用的盐, 条件是

当 X 是 CH、 A 是 O、 Q 是 C、 Z 是 O 和 Y 是 CO_2R^4 时, 则 R^3 不是 H 或直链中含 1-5 个碳的烷基。

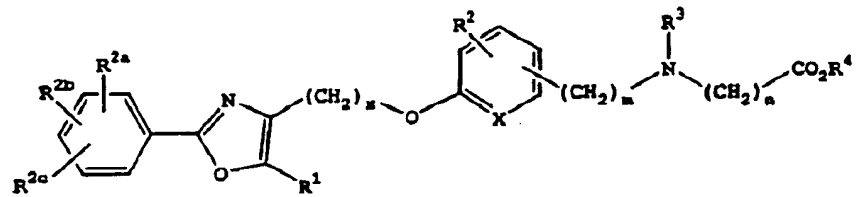
因此, 本发明的式 I 化合物可具有以下结构

Ia

或
Ib

优选的是具有以下结构的本发明式 I 化合物

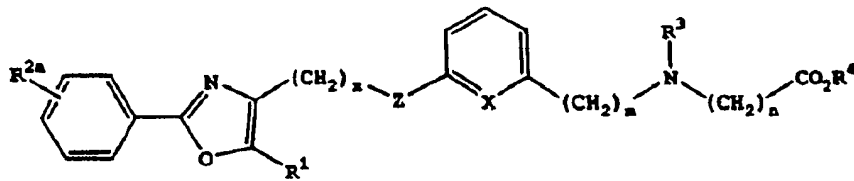
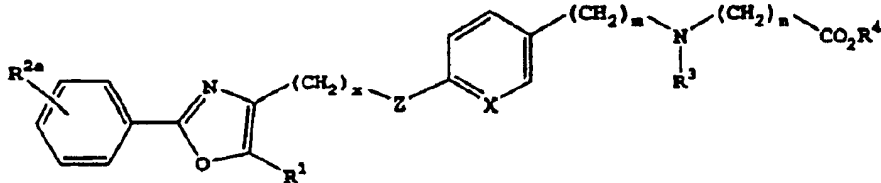
IA



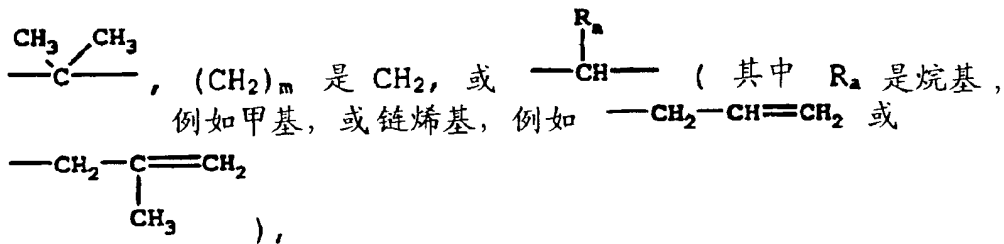
5

更优选具有以下结构的本发明式 I 化合物

IB

或
IC

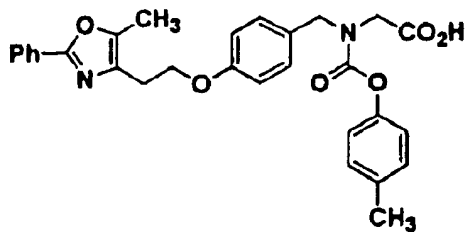
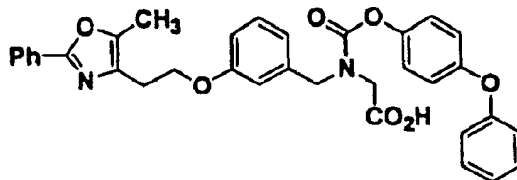
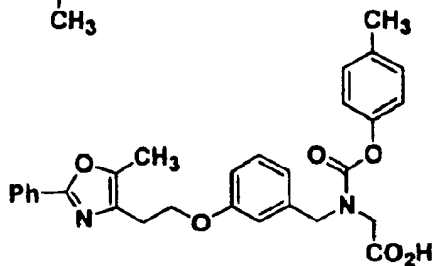
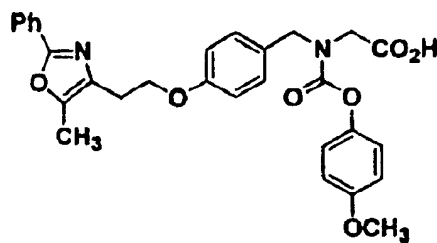
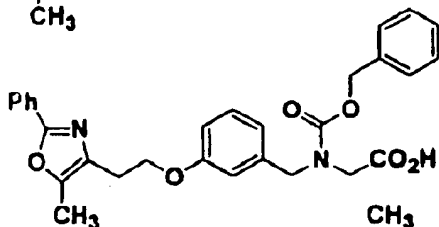
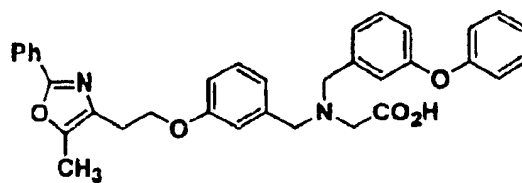
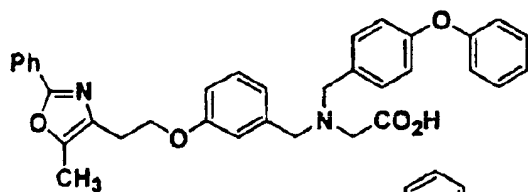
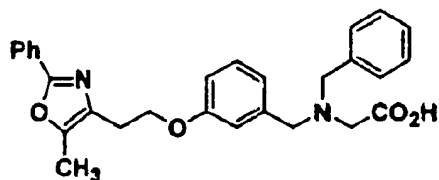
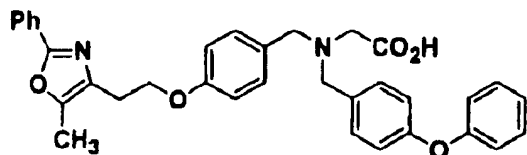
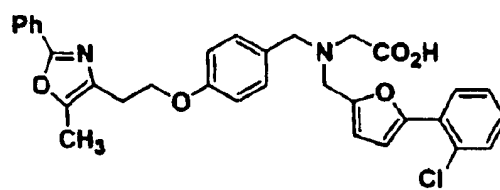
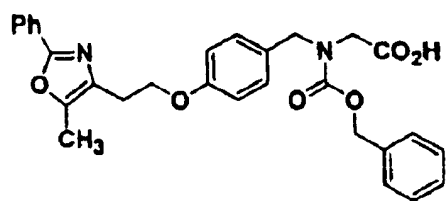
在以上化合物中，最优选 R^{2a} 是烷氧基，但更优选为 H；Z 是一个键，更优选为 O； $(CH_2)_x$ 是 CH_2 、 $(CH_2)_2$ 、 $(CH_2)_3$ 或

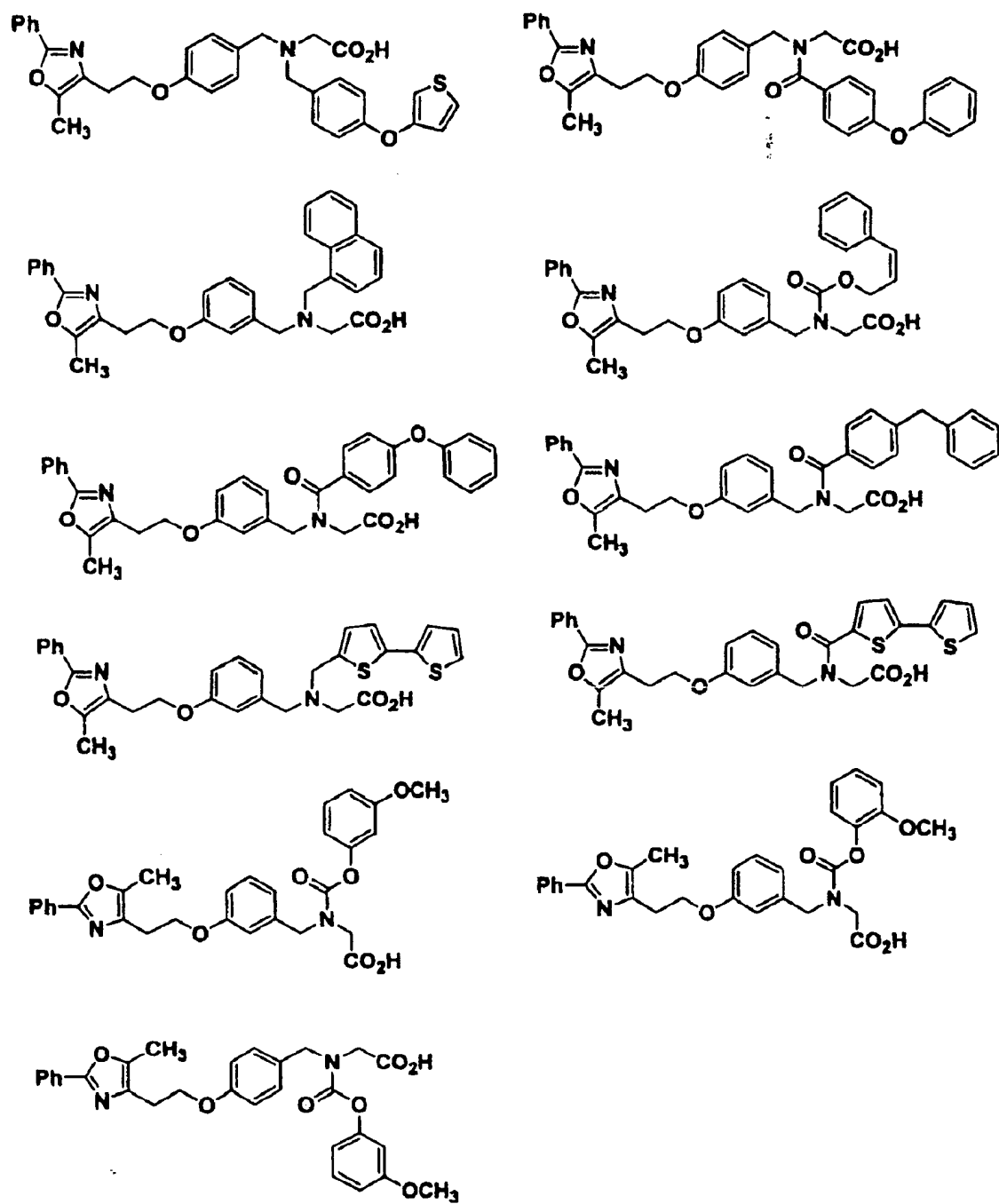


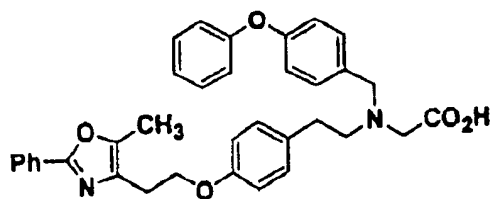
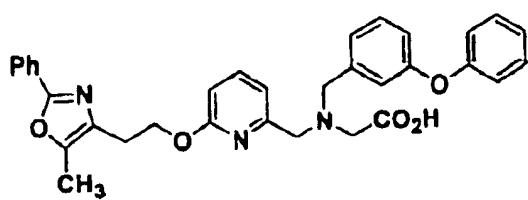
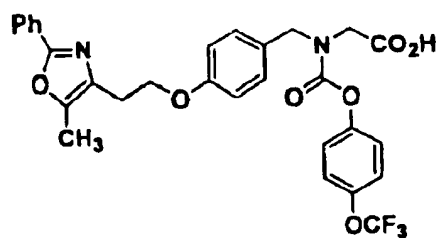
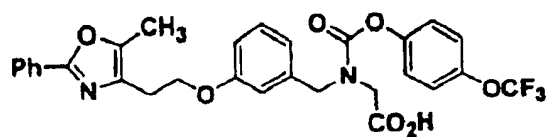
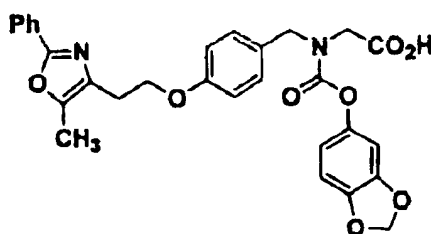
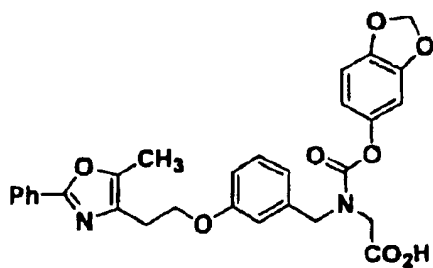
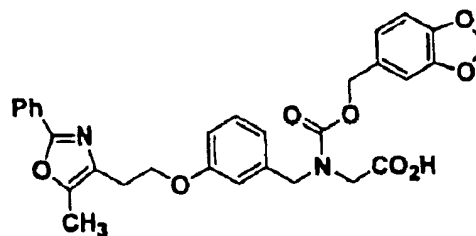
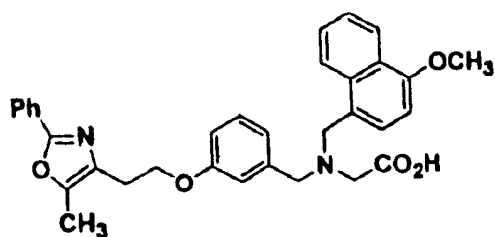
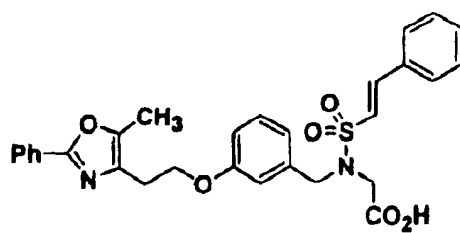
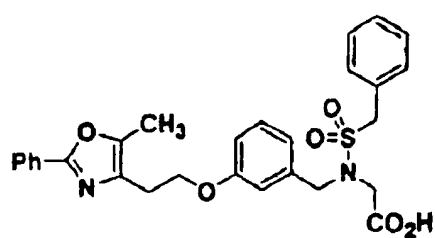
5

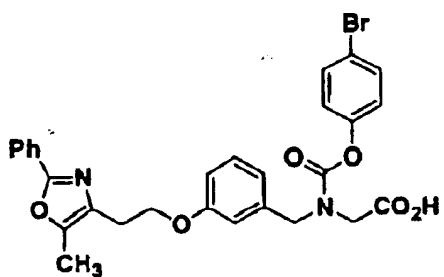
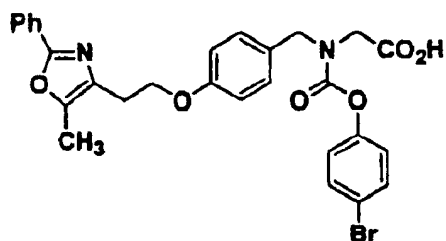
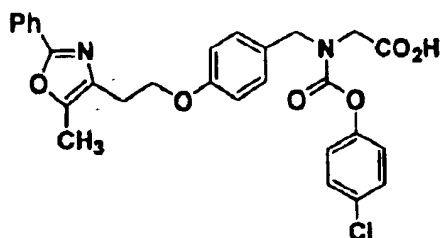
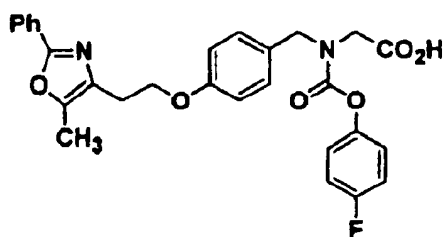
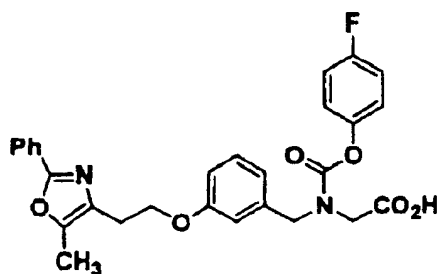
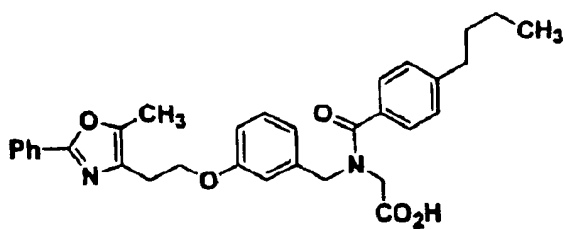
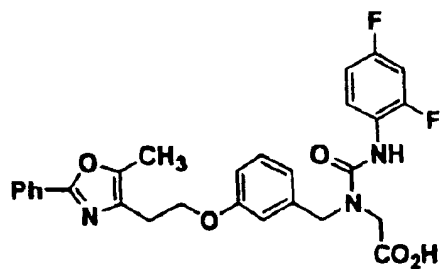
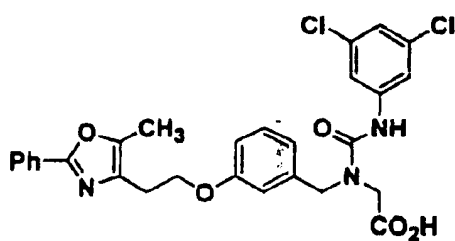
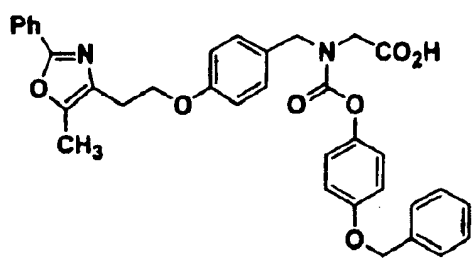
$(CH_2)_n$ 是 CH_2 ； R^1 是低级烷基，优选 $-CH_3$ ； R^2 为 H， R^{2a} 为 H， R^4 为 H，X 为 CH； R^3 为芳基烷氧羰基、芳基杂芳烷基、芳氧基芳烷基、芳烷基、芳氧羰基、卤代芳氧羰基、烷氧基芳氧羰基、烷基芳氧羰基、芳氧基烷氧羰基、杂芳氧基芳烷基、杂芳氧基羰基、芳氧基芳基羰基、芳基烯氧基羰基、环烷基芳氧羰基、芳烷基芳羰基、杂芳基-杂芳烷基、环烷氧基芳氧羰基、杂芳基杂芳基羰基、烷氧基芳氧羰基、芳基烷磺酰基、芳基链烯基磺酰基、烷氧基芳烷基、芳硫基羰基、环杂烷基烷氧羰基、环杂烷氧羰基或多卤代烷基芳氧羰基，其中的各优选基团可任选地被取代。

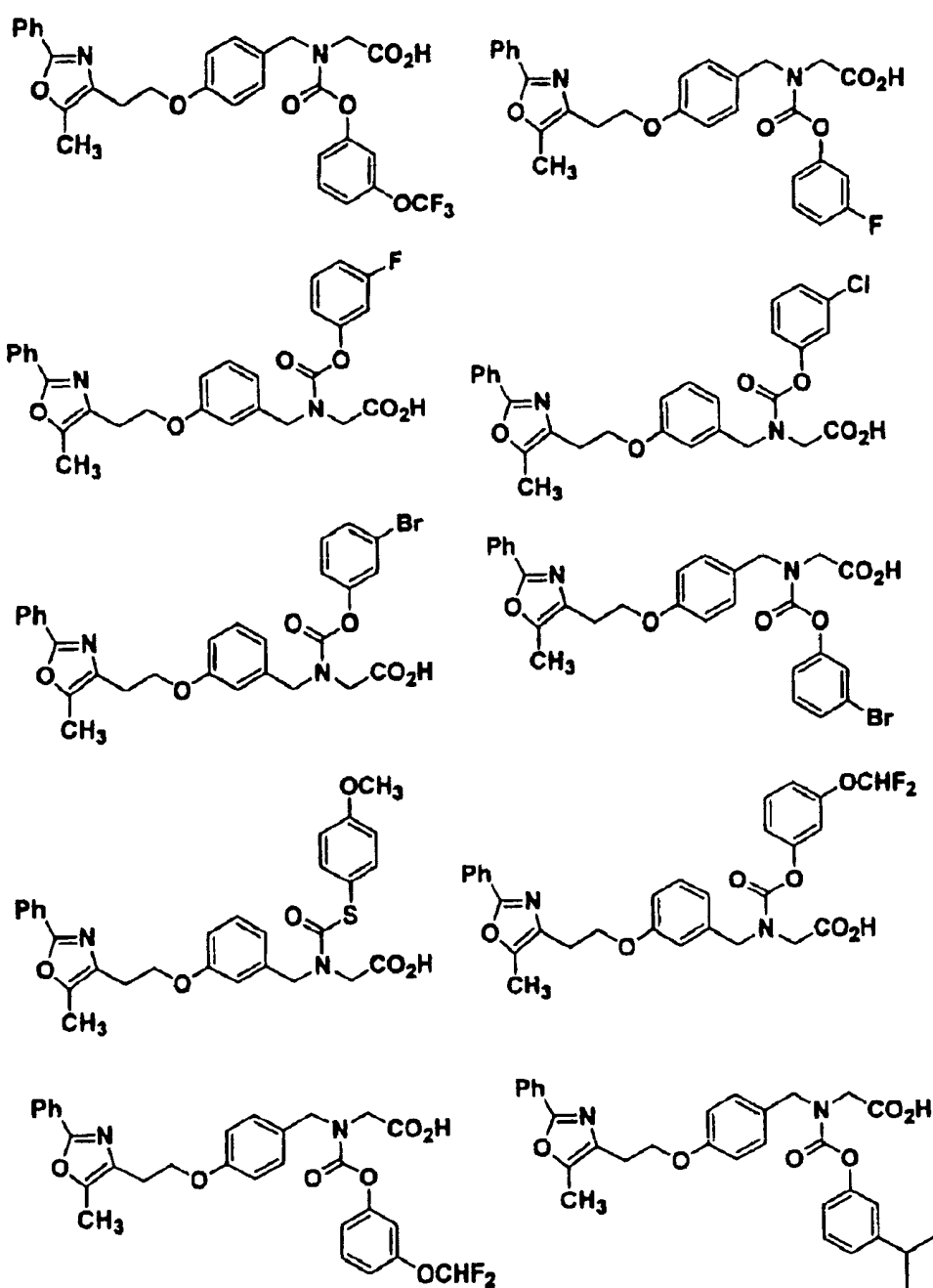
15 优选的本发明化合物包括以下化合物：

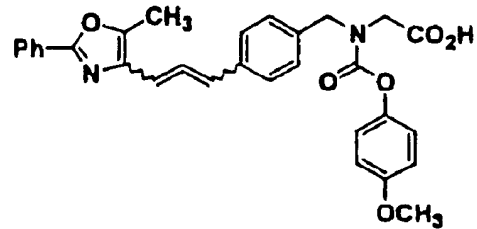
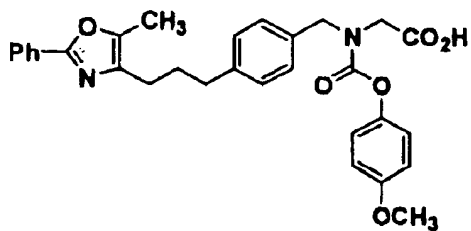
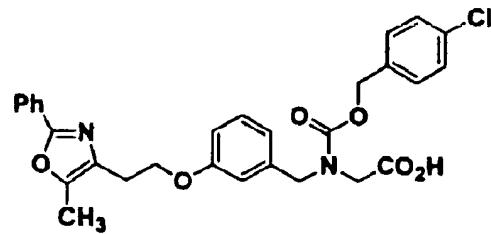
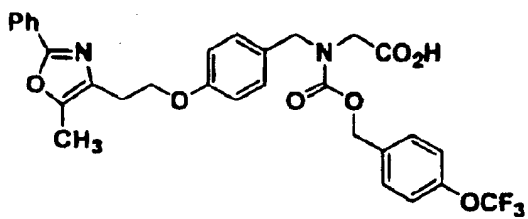
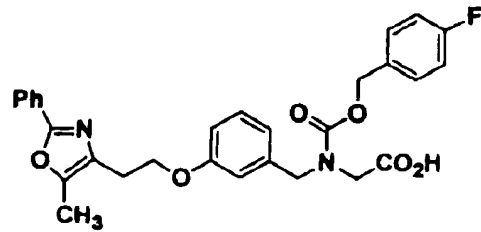
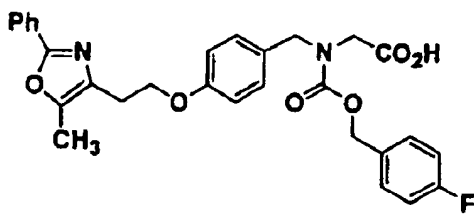
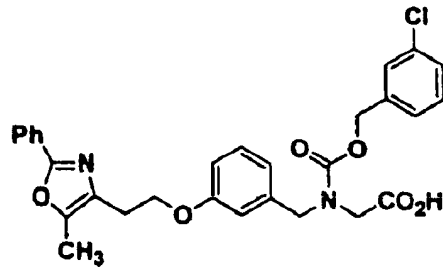
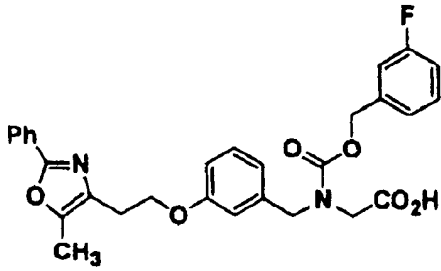
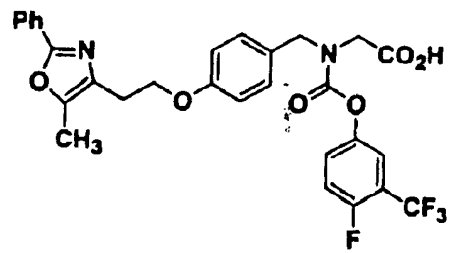
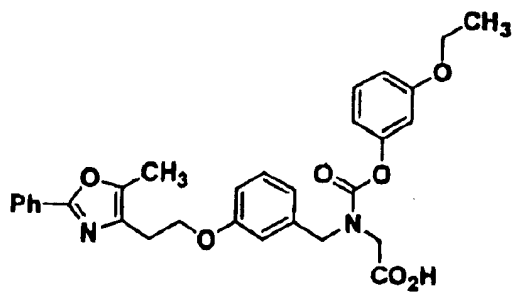


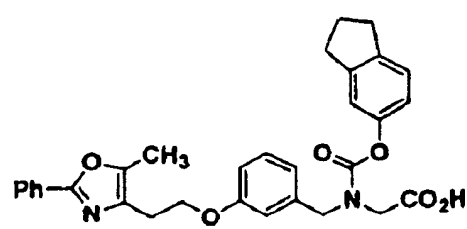
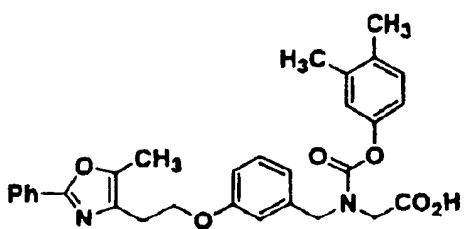
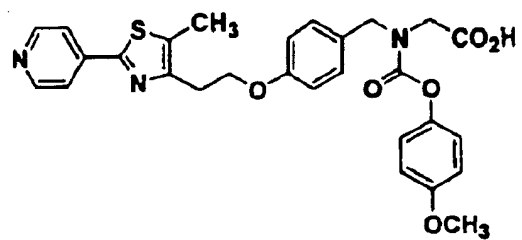
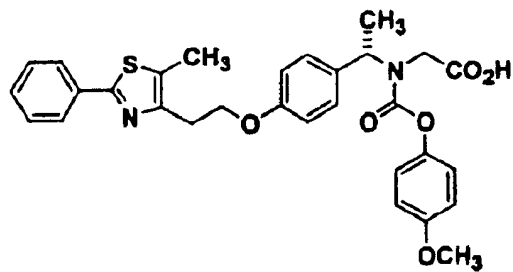
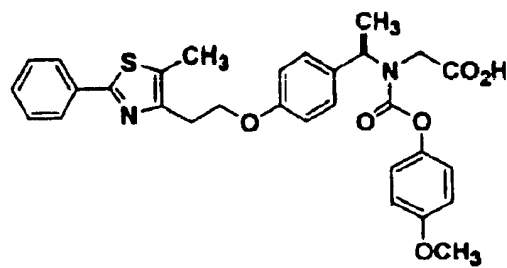
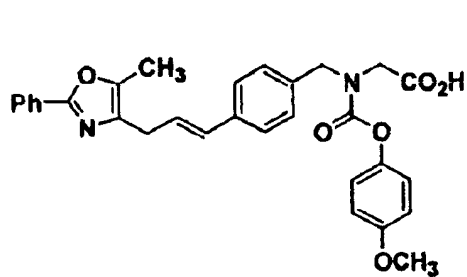
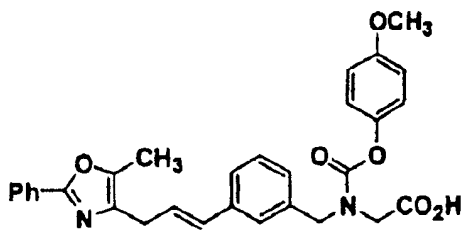
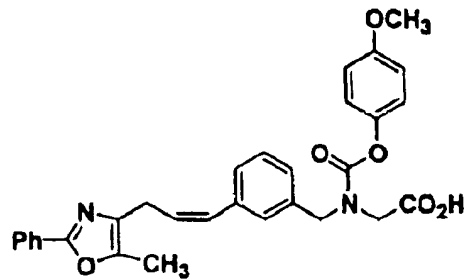
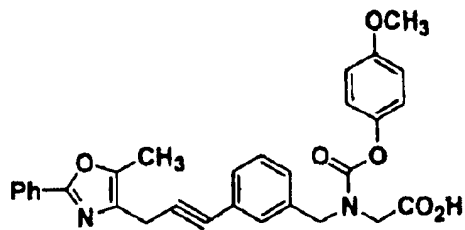
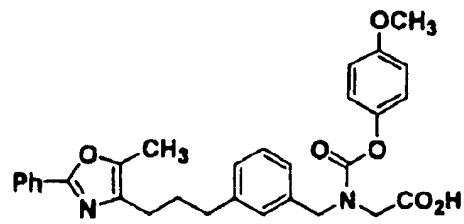
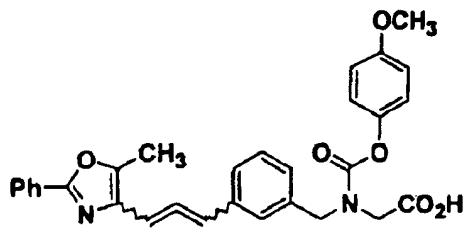


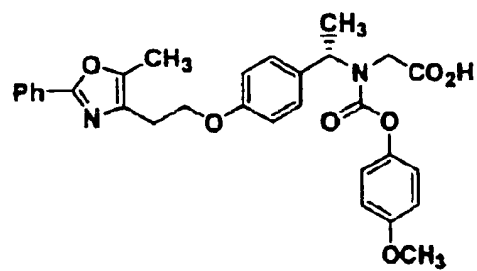
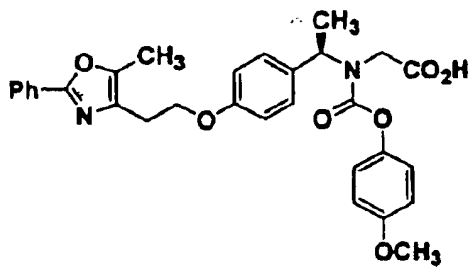
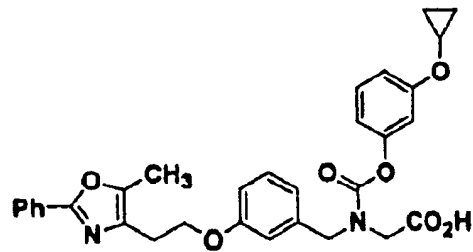
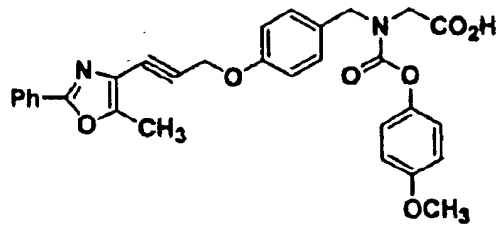
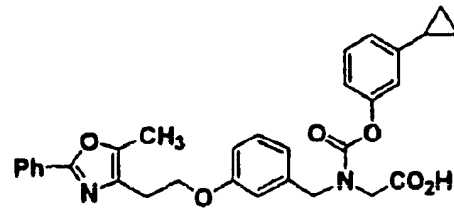
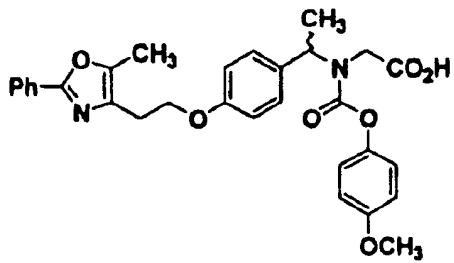
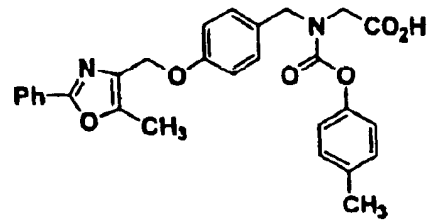
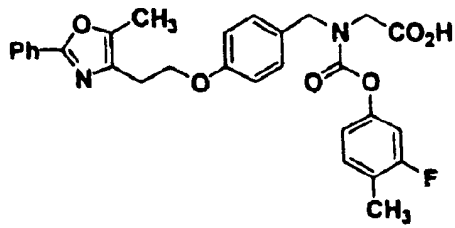
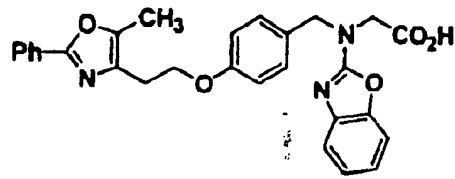
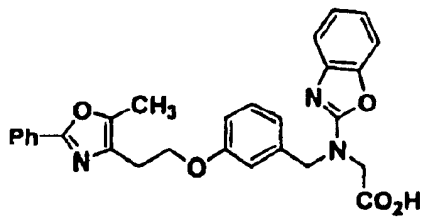


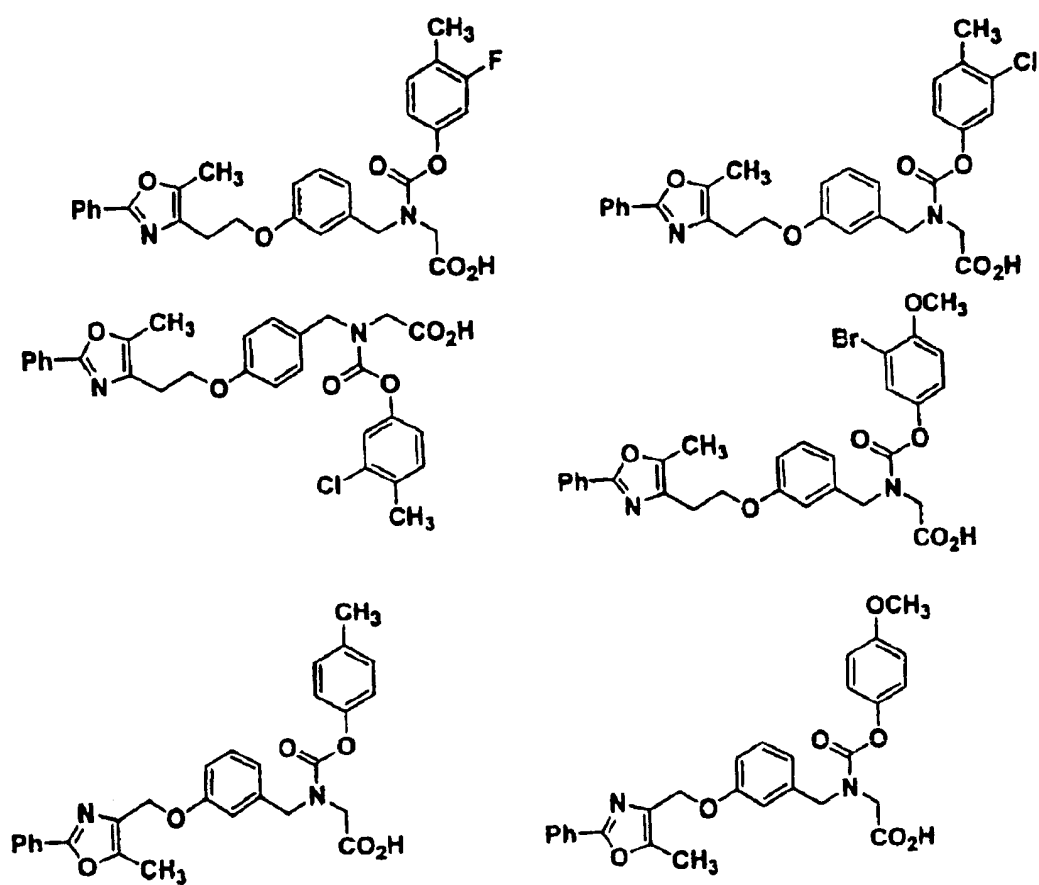


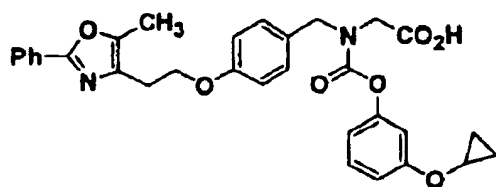
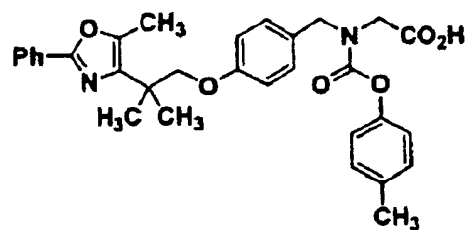
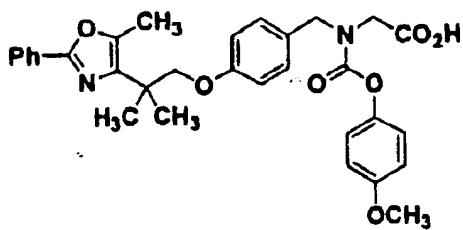
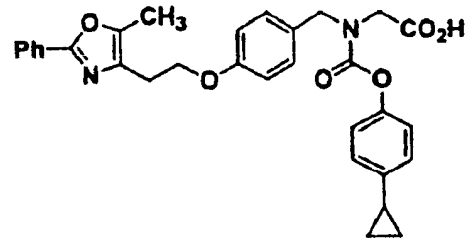
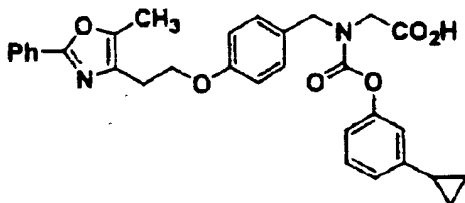
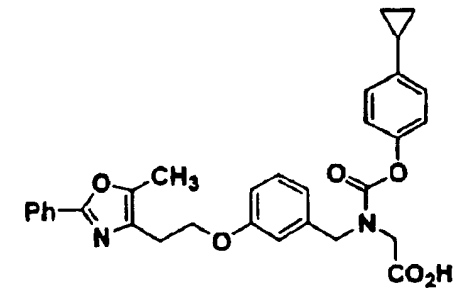
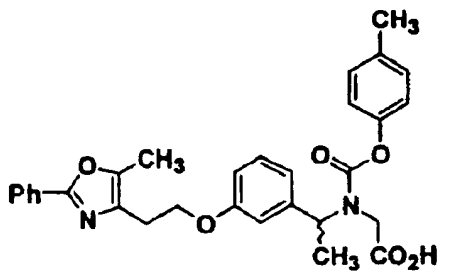
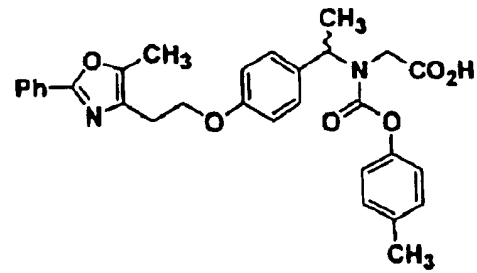
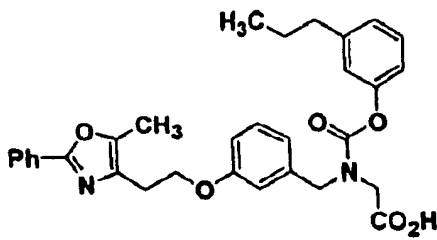
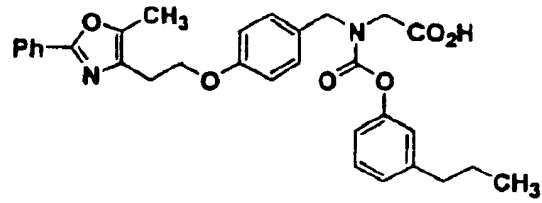
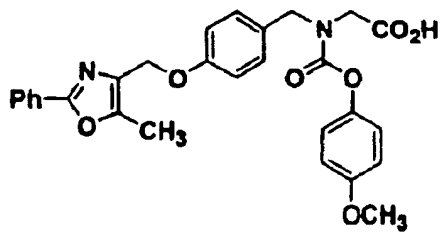


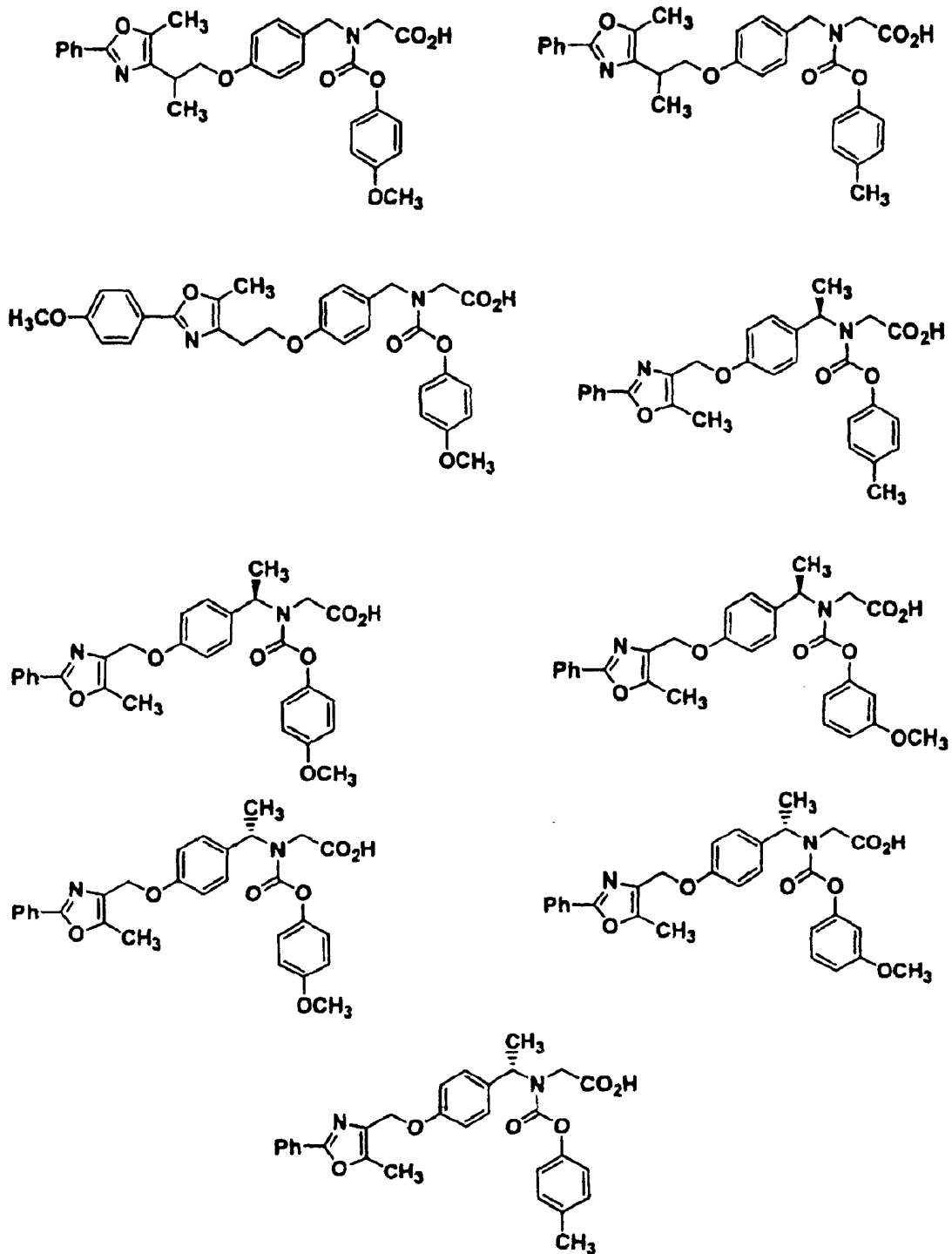












此外，根据本发明，提供了一种用于治疗糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，以及诸如胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、血中脂肪酸或甘油浓度过高、高血脂、肥胖症、高甘油三酯血症和动脉粥样硬化等相关

疾病的方法，在该方法中向需要治疗的患者施用治疗有效量的结构 I 化合物。

另外，根据本发明，提供了一种治疗早期恶性器官损害（例如在乳腺原位的管癌和小叶癌）、恶化前器官损害（例如乳腺的纤维腺瘤和前列腺上皮内瘤形成（PIN）、脂肉瘤和各种其它上皮肿瘤（包括乳腺、前列腺、结肠、卵巢、胃和肺）、过敏性肠道综合症、节段性回肠炎、胃溃疡、以及骨质疏松和增生性疾病（如牛皮癣）的方法，在该方法中向需要治疗的病人施用治疗有效量的结构 I 化合物。

再者，根据本发明，提供了一种治疗糖尿病和此前和以后限定的相关疾病的方法，其中向需要治疗的患者施用治疗有效量的结构 I 化合物和其它类型的抗糖尿剂药和/或降血脂剂。

在以上的本发明方法中，根据操作方式，结构 I 化合物与抗糖尿病剂的用量重量比为约 0.01 : 1 至约 100 : 1，优选为约 0.5 : 1 至约 10 : 1。

本发明还提供如下的药物组合：

一种药物组合，其中含有结构 I 的化合物和一种降脂剂、抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂和/或骨质疏松剂。

上述药物组合，其中含有所述化合物和一种抗糖尿病剂。

上述的组合，其中的抗糖尿病剂是双胍、磺酰脲、葡糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、SGLT2 抑制剂、DP4 抑制剂、 α P2 抑制剂、胰岛素增敏剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素和/或氯茴苯酸中的 1、2、3 或更多种。

上述的组合，其中的抗糖尿病剂是二甲双胍、格列苯脲、格列美脲、glipyrider、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡咯列酮、曲格列酮、rosiglitazone、胰岛素、GL-262570、isaglitazone、JTT-501、NN-2344、L895645、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、nateglinide、KAD1129、AR-HO39242、GW-409544、KRP297、AC 2993、LY315902、P32/98 和/或 NVP-DPP-728A 中的 1、2、3 或更

多种。

上述的组合，其中化合物与抗糖尿病剂的重量比在约 0.001 至约 100:1 的范围内。

上述的组合，其中的抗肥胖剂是 β 3 肾上腺素能激动剂、脂酶抑制剂、血清紧张素（和多巴胺）再摄取抑制剂、甲状腺受体激动剂、 α P2 抑制剂和/或厌食剂。

上述的组合，其中的抗肥胖剂是奥利司他、ATL - 962、AJ9677、L750355、CP331648、西布茶明、托吡酯、axokine、右旋苯丙胺、苯叔丁胺、苯基丙醇胺和/或氯苯咪唑啉。

上述的组合，其中的降脂剂是一种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烷合成酶抑制剂、苯氧丙酸衍生物、LDL 受体活性增量调节剂、脂氧合酶抑制剂或 ACAT 抑制剂。

上述的组合，其中的降脂剂是帕伐他丁、洛伐他丁、西伐他丁、atorva-statin、西立伐他丁、氟伐他丁、itavastatin、visastatin、非诺具特、吉非具齐、氟具特、avasimibe、TS - 962、MD - 700、cholestager、烟酸和/或 LY 295427。

上述的组合，其中化合物与降脂剂的重量比在约 0.001 : 1 至约 100 : 1 的范围内。

上述的组合，其中的抗高血压剂是一种 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂、钙通道阻断剂和/或 β -肾上腺素能阻断剂。

上述的组合，其中抗高血压剂一种 ACE 抑制剂、包括卡托普利、福森普利、伊那普利、赖诺普利、喹那普利、苯并普利、fentiapril、雷米普利或莫昔普利；一种 NEP/ACE 抑制剂、包括 omapatrilat、[S[(R*,R*)]-六氢-6-[(2-巯基-1-氧化-3-苯基丙基)氨基]-2,2-二甲基-7-氧代-1H-氮杂^草-1-乙酸(gemopatrilat)或 CGS 30440；一种血管紧张素 II 受体拮抗剂，包括 irbesartan、氯沙坦或缬沙坦；阿罗地平磺酸盐，盐酸哌唑嗪，维拉帕米，尼非地平，纳多洛尔，普萘洛尔，卡维洛尔或盐酸可乐定。

上述的组合，其中的血小板聚集抑制剂是阿斯匹林、氯匹格雷、噻氯匹定、潘生丁或 ifetroban。

发明详述

本发明的式 I 化合物可以按照以下的一般合成方案以及本领域技术人员使用的已发表的相关文献方法来制备。用于这些反应的典型试剂和步骤列在后文和工作实施例中。以下方案中的保护和去保护可以按照本领域普遍已知的步骤进行(例如参见 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., 有机合成中的保护基团 (Protecting Groups in Organic Synthesis), 第 3 版, 1999, Wiley)。

方案 1 描述了本发明中提到的氨基酸的一般合成。使醇 II ($R^5(CH_2)_xOH$) (最优选的是 2-苯基-5-甲基-咪唑-4-乙醇) 与羟基芳基醛或杂芳基醛 III (优选 3-或 4-羟基苯甲醛) 在标准的 Mitsunobu 反应条件下 (例如 Mitsunobu, O., 合成 (Synthesis), 1981, 1) 偶合。形成的醛 IV 随后按文献中已知的方法 (例如 Abdel-Magid 等, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1996, 61, 3849) 用一种 α -氨基酯盐酸盐 V 进行还原性氨基化。方案 1 中的 PG 代表优选的羧酸保护基团, 例如甲酯或叔丁酯。所形成的仲氨基酯 VI 随后按照文献中的已知方法 (例如 Abdel-Magid 等, 有机化学杂志, 1996, 61, 3849)

用 R^{3a} 醛 VII 进行第二次还原性氨基化。最后在文献 (Greene) 中已知的标准条件下用碱性条件 (对于甲酯) 或酸性条件 (对于叔丁酯) 将羧酸酯去保护, 于是得到所要的氨基酸产物 ID。

5 得到醛 IV 的另一途径示于方案 1A。将醇 II ($R^5(CH_2)_xOH$) (其中最优的是 2-[2-苯基-5-甲基 唑-4-基]乙醇) 用甲磺酰氯处理, 得到相应的甲磺酸酯 VIII。随后将该甲磺酸酯在标准的碱性条件下用羟芳基或羟基杂芳基醛 III 烷基化, 得到醛 IV。

10 得到氨基酸 IF 的另一途径示于方案 2 中。将仲氨基酯 VI 在标准条件 (若保护基团 (PG) 为甲基, 用碱性条件; 若 PG 为叔丁基, 用酸性条件) 下去保护, 得到相应的氨基酸 IE。在如方案 1 中所述的类似条件下用 R^{3a} 醛进行还原性氨基化, 得到所要的叔氨基酸产物 IF。

15 或者如方案 3 中所示, 通过在本领域已知的标准条件下用烷基化试剂 IX (带有合适的离去基团 (LG), 如卤原子、甲磺酸基或甲苯磺酸基) 将仲氨基酯 VI 烷基化, 随后将羧酸酯进行标准的去保护以形成氨基酸 IF, 也可以得到叔氨基酸 IF。

如方案 4 中所示, 叔氨基酸 IF 也可以先将 R^{3a} 醛 XI 用合适的胺酯盐酸盐 V 还原性氨基化来得到。形成的仲胺酯 XII 用合适的烷基、芳基或杂芳基醛 IV 进行还原性氨基化 (如同方案 1), 随后将该羧酸酯去保护, 得到所要的氨基酸类似物 IF。

20 对于进一步取代的氨基酸, 一般的合成方案列在方案 5。在标准条件下用芳基或杂芳基醛 XIV 将合适的胺 XIII 还原性氨基化, 得到相应的仲胺 XV, 它随后与卤化酯 XVI (例如溴乙酸叔丁酯) 反应, 得到相应的 α -氨基酯 XVII。然后在标准条件下将该氨基酯 XVII 去保护, 得到所要的氨基酸类似物 IF。

25 方案 5 中的合成路线还提供了合成相应的氨基磷酸 IFA 的一般方案, 如方案 5a 中所示。使仲胺 XV 与适当保护的卤化磷酸酯 XVIIA 反应, 得到相应的氨基磷酸酯 XVIIIA, 随后在标准条件 (Greene & Wuts) 下去保护, 得到氨基磷酸 IFA。方案 5b 示例说明了氨基次磷酸 IFB 的合成, 它同样涉及适当保护的卤化次磷酸酯 XVIIIB 与仲胺 XV 的反应。生
30 成的氨基次磷酸酯去保护后得到次磷酸 IFB。

方案 6 中列出了方案 5 反应序列的替代方案。将羟芳基或杂芳基

胺 XVIII 在氮上选择性保护, 得到被保护的胺 XIX。随后使优选的 $R^5(CH_2)_nOH$ (II) 与 XIX 在 Mitsunobu 条件下反应, 得到相应的醚, 然后将该胺去保护, 形成自由胺 XX。随后将该自由胺 XX 用标准的活化基团 (2, 4-二硝基苯磺酰胺; T. Fukuyama 等, 四面体快报 (Tetrahedron Lett.), 1997, 38, 5831) 活化, 接着象方案 5 中一样用 α -卤代酯 XVI 处理。在文献条件 (T. Fukuyama 等, 四面体快报, 1997, 38, 5831) 下将 2, 4-二硝基苯磺酰胺 XXI 去保护, 得到仲 α -氨基酯 XXII, 然后用 R^{3a} 醛 XI 进行还原性氨基化, 并将酯 X 去保护, 得到所要的类似物 IF。

10 方案 7 描述了得到氨基酸类似物 IG 的另一一般方法。用合适的氨基酯盐酸盐 V 对羟芳基或杂芳基醛 III 进行通常的还原性氨基化。将生成的仲胺酯 XXIII 官能化, 在此情形是用 R^{3a} 醛 VII 进行第二次还原性氨基化, 以得到相应的羟基叔胺酯 XXIV。然后用优选的醇 II ($R^5(CH_2)_nOH$) 进行 Mitsunobu 反应, 随后将酯 XXV 去保护, 得到
15 所要的类似物 IG。

方案 8 描述了二芳基和芳基-杂芳基取代的氨基酸类似物 IH 的一般合成方法。用适当取代的甲酰基苯基硼酸 XXVI 在标准条件下对仲胺酯 XXII 进行还原性氨基化, 得到相应的叔胺酯烃基硼酸 XXVII。该芳基硼酸 XXVII 随后与芳基或杂芳基卤化物 XXVIII (尤其是溴化物)
20 物) 进行 Suzuki 偶合 (例如在 Gibson, S. E., 有机合成中的过渡金属, 实验方法, 47-50 页, 1997 中所述的条件下), 得到合适的交叉偶合的二芳基产物。该胺酯 XXIX 去保护后得到所要的氨基酸类似物 IH。

方案 9 描述了二芳基和芳基/杂芳基醚取代的氨基酸类似物 IJ 的一般合成方法。方案 8 中所述的叔胺酯烃基硼酸 XXVII 可以与适当取代的酚 XXX
25 的酚 XXX 在文献条件 (D. A. Evans 等, 四面体快报 (Tetrahedron Lett.) 1998, 39, 2937) 下偶合, 得到合适的二芳基或芳基/杂芳基醚 XXXI, 它在去保护后得到所要的氨基酸类似物 IJ。

或者, 如方案 10 所示, 用适当取代的羟芳基或羟基杂芳基醛 XXXII 将仲胺-酯 XXII 还原性氨基化, 得到相应的酚-叔胺-酯 XXXIII。
30 该酚 XXXIII 可以与合适的芳基或杂芳基硼酸 XXXIV 在文献条件 (D. A. Evans 等, 四面体快报 (Tetrahedron Lett.), 1998, 39, 2937) 下偶

合，得到相应的二芳基或芳基杂芳基醚氨基酯 XXXI。将氨基酯 XXXI 去保护后得到所要的类似物 IJ。

5 方案 11 说明了氨基甲酸酯-酸类似物 IK 的合成。仲胺-酯 XII 可以与合适的氯甲酸酯 XXXV 在标准的文献条件（最好是在 CH_2Cl_2 或 CHCl_3 中于碱例如三乙胺存在下）反应，得到相应的氨基甲酸酯-酯。该氨基甲酸酯-酯去保护后得到所要的类似物 IK。或者是，仲胺-酯 XXII 可以与光气反应生成相应的氨甲酰氯 XXXVI。该氨甲酰氯中间体 XXXVI 可以与 $\text{R}^{\text{3a}}-\text{OH}$ (XXXVIII)（最好是取代的酚）反应，去保护后得到相应的氨基甲酸酯-酸 IK。

10 方案 12 说明了氨基甲酸芳基酯-酸类似物 IK 的进一步官能化。仲胺-酯 XXII 与氯甲酸芳基酯 XXXVIII（含被保护的羟基）反应，形成 XXXIX。然后在酯官能度存在下将羟基选择性去保护，得到 XL，再用合适的 R^6-LG (XLI)（其中 LG 是卤根、甲磺酸基或甲苯磺酸基， R^6 最好是 CHF_2- 或 CH_3CH_2- ）于碱存在下烷基化。该酯随后去
15 保护，得到所要的氨基甲酸酯-酸类似物 IL。

如方案 13 中所示，仲胺-酯 XXIIA 可以用取代的芳基或脂族羧酸 XLII 在标准的肽偶合条件下官能化。这一成酰胺键反应按本领域已知的标准的肽偶合步骤进行。最好是，反应在 0°C 至室温下于溶剂（如 DMF）中用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺 (EDAC
20 或 EDCI 或 WSC)、1-羟基苯并三唑 (HOBT) 或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) 和碱，例如 Hunig 碱（二异丙基乙胺）、N-甲基吗啉或三乙胺，进行。然后将酰胺-酯去保护，得到所要的酰胺-酸类似物 IM。

仲胺-酯 XXIIA 也可以与脂族或芳族的异氰酸酯 XLIII 反应，生
25 成相应的脲-酯。将该脲-酯去保护，得到所要的脲-酸类似物 IN，如方案 14 中所示。或者是，如方案 15 所示，方案 11 中所述的氨基甲酰氯中间体 XXXVI 可以与合适的脂族或芳族胺 XLIV 在叔胺（例如三乙胺）存在下反应，在将酯去保护后，得到三或四取代的脲-酸类似物 IO 或 IP。


30 仲胺-酯 XXIIA 也可以与合适的磺酰氯 XLVI 在标准的文献条件（最好是在碱如吡啶存在下，可以用或不用氯仿作为共溶剂）下反应，

随后去保护，得到相应的磺酰胺-酸 IQ，如方案 16 所示。

可以如方案 17 中所示，实现用四唑取代这些类似物中的羧酸官能基。酸类似物 IK 与胺（含合适的四唑保护基）XLVII（优选 3-氨基丙腈）在标准的肽偶合条件下偶合。形成的仲酰胺 XLVIII 随后在标准条件下与三甲硅烷基叠氮（TMSN₃）进行 Mitsunobu 反应，形成被保护的
5 四唑 XLIX。氰乙基基团的去保护优选在碱存在下进行，以得到所要的游离的四唑类似物 IR。

方案 18 描述了酰肼-酸类似物 IS 的一般合成方法。在碱存在下用甲磺酰氯处理取代的芳基羧酸 1，中间体随后与被保护的肼-酯 VA
10 反应，得到相应的酰化的肼 1a（参见：合成（Synthesis），1989，745-747）。该酰肼 1a 与适当取代的芳基醛 IV 在还原性氨基化条件下偶合，得到相应的被保护的酰肼酯 3（参见：加拿大化学杂志（Can. J. Chem.），1998，76，1180-1187）。酯 3 去保护后得到酰肼-酸类似物 IS。

15 得到酰肼-酸 IS 的另一合成方法示于方案 19 中。芳基醛 IV 可以在标准条件（例如 NaBH₄）下还原成相应的醇。该醇随后用标准条件（例如 Ph₃P/CBr₄ 或 PBr₃）转化成相应的溴化物 4。该溴化物 4 与肼-酯 1a（参见：四面体快报，1993，34，207-210）反应，得到被保护的酰肼-酯 3，它随后去保护，得到酰肼-酸类似物 IS。

20 以下合成方案中示例说明了制备 α-烷基苄基氨基酸和氨基甲酸酯-酸类似物 IT 及 IU 的不同方法。在方案 20 中，适当取代的芳基醛 IV 用合适的有机金属试剂（例如格利雅试剂 R¹⁰MgBr）在标准条件下处理，得到相应的仲醇，它随后在标准条件（例如用(COCl₂)₂/DMSO/Et₃N 的 Swern 氧化或者用氯铬酸吡啶鎓盐）氧化，得到相应的酮 5。酮 5
25 用适当取代的氨基-酯 6 还原性氨基化，得到相应的 α-烷基苄基氨基-酯 7。应当清楚，在氨基酯 6 中， 部分不一定代表两个重复的单元。

30 氨基-酯 7 用适当取代的氯甲酸芳基酯或杂芳基酯 XXXV 酰化，随后去保护，得到外消旋的氨基甲酸酯-酸类似物 IT。烷基苄基氨基-酯 7 用芳基醛 VII 还原性氨基化，随后去保护，得到外消旋的氨基-酸类似物 IU。

或者,如方案 21 中所示,芳基酮 5 的不对称还原(例如,利用 Corey 的噁唑硼烷还原法;评述文章: E. J. Corey & C. Helal, 应用化学国际英文版 (Angew. Chem. Int. Ed. Engl.), 1998, 37, 1986-2012), 得到所要的醇 8 的各种对映异构体(方案中只列出一种对映体)。用叠氮化物在 Mitsunobu 式反应(参见: A. S. Thompson 等人, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1993, 58, 5886-5888) 中处理该手性醇 8, 得到相应的手性叠氮化物(与起始物醇的立体化学结构相反)。该叠氮化物随后用标准的还原方法转化成胺 9(例如氢化或 $\text{Ph}_3\text{P}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$)。用酯 XVIIA(含合适的离去基团)处理该手性胺, 得到仲胺-酯 10。该氨基酯 10 用氯甲酸芳基或杂芳基酯 XXXV 酰化, 然后去保护, 得到手性的氨基甲酸酯-酸类似物 ITa(根据 8 的立体化学结构, 它可以是任何一种对映体)。烷基氨基-酯 10 用芳基醛 VII 还原性氨基化, 随后去保护, 得到手性的氨基酸类似物 IUa(根据 8 的立体化学结构, 可以是任何一种对映体)。

方案 21 的一种替代方法示于方案 22 中。使适当保护的氧芳基酮 11 进行不对称还原, 得到手性醇 12。经过与方案 21 中相同的反应序列(通过手性叠氮化物)将其转化成手性胺 13。用酯 XVIIA(LG = 卤素或甲磺酸基)处理该手性胺 13, 得到相应的仲氨基-酯 14。将 14 用氯甲酸芳基或杂芳基酯 XXXV 酰化, 得到相应的氨基甲酸酯-酯。选择性去保护后得到游离的酚氨基甲酸酯-酯 15。将该酚 15 用卤化物或甲磺酸酯 VIII 烷基化, 随后去保护, 得到氨基甲酸酯-酸类似物 ITa。类似的反应序列(包括用芳基或杂芳基醛 VII 将仲氨基-酯 14 还原性氨基化, 然后选择性去保护, 用 VIII 烷基化和最后去保护)得到氨基酸类似物 IUa。

应该理解, ITa 或 IUa 的 (R) 型或 (S) 型对映体均可在方案 21 和 22 中合成, 这取决于所用的还原剂的手性。

第四个反应序列示于方案 23 中。取代的醛 IV 与氨基-酯盐酸盐 6 缩合, 得到相应的亚胺 16, 它随后在原位用适当取代的烯丙基卤化物 17 在金属钨存在下处理(参见: Loh, T, -P 等, 四面体快报, 1997, 38, 865-868), 得到 α -烯丙基苄基氨基酯 18。胺 18 用氯甲酸芳基或杂芳基酯 XXXV 酰化, 然后去保护, 得到氯甲酸酯-酸类似物 IV。

将烷基氨基-酯 18 用芳基或杂芳基醛 VII 还原性氨基化, 随后去保护, 得到氨基-酸类似物 IW。

方案 24 说明了所需的中间体 2-芳基-5-甲基噁唑-4-基甲基氯 21 的制备 (按照在 Malamas, M. S. 等人, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1996, 39, 237-245 中所述的一般方法)。取代的芳基醛 19 与丁烷-2,3-二酮-肟在酸性条件下缩合, 得到相应的噁唑 N-氧化物 20。该噁唑 N-氧化物 20 的脱氧及伴生的氯化, 得到所要的氯甲基芳基-噁唑 21。氯甲基噁唑 21 在碱性条件下水解, 得到相应的噁唑-甲醇 22。醇 22 氧化成相应的醛, 随后转化成相应的二溴化烯 23 (例如 Ph_3CBr_4)。二溴化物 23 转化成相应的炔基锂 (用有机锂试剂, 如正丁基锂), 它可以原位与合适的亲电子试剂如甲醛反应, 得到相应的炔醇 (参见: Corey, E. J. 等人, 四面体快报, 1972, 3769, 或 Grangakhedkar, K. K., 合成通讯 (Synth. Commun.), 1996, 26, 1887-1896)。该醇可随后转化成相应的甲磺酸酯 24, 并用合适的酚 25 烷基化, 得到类似物 IX。进一步的立体选择性还原 (例如 $\text{H}_2/\text{Lindlar}$ 催化剂) 得到 E 型和 Z 型烯基类似物 IY。

方案 25 说明了氨基苯并噁唑类似物 IZ 的一般合成方法 (参见: Sato, Y. 等人, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1998, 41, 3015-3021)。适当取代的邻氨基苯酚 26 在碱存在下用 CS_2 处理, 得到相应的巯基苯并噁唑 27。用合适的氯化剂 (如 PCl_5) 处理该硫醇 27, 得到关键中间体氯苯并噁唑 28, 它与仲氨基-酯 VI 反应, 去保护后得到氨基苯并噁唑-酸类似物 IZ。

噁唑类似物 IZa 是按照方案 26 中概述的一般合成方法合成 (参见 Collins, J. L. 等人, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1998, 41, 5037)。使仲氨基-酯 XXIII 与氯甲酸芳基或杂芳基酯 XXXV 在合适的碱 (例如吡啶或三乙胺) 存在下反应, 得到相应的羟芳基氨基甲酸酯-酯 29。然后令羟基芳基酯 29 与合适取代的 α -溴乙烯基酮 29a (对于 $\text{S}_3 = \text{CH}_3$, 例如, Wayerstahl, P 等人, 香料与香味杂志 (Flavour Fragr. J.), 1998, 13, 177 或 Sokolov, N. A. 等人, 有机化学杂志 (Zh. Org. Khim.), 1980, 16, 281-283) 在合适的碱 (例如 K_2CO_3) 存在下反应, 得到相应的 Michael 反应加成物 α -溴酮氨基甲酸酯-酯 30。随后使该 α -

溴酮 30 与适当取代的芳基酰胺 31 (A = O) 或芳基硫代酰胺 31 (A = S) 进行缩合反应, 得到相应的噁唑 (由酰胺) 或噻唑 (由硫代酰胺) (参见: Malamas, M. S. 等人, 医学化学杂志 (J. Med. Chem.), 1996, 39, 237-245)。最后, 酯 31 去保护, 得到取代的噁唑和噻唑氨基甲酸酯酸类似物 IZa。

应该理解, 在以下制备氨基甲酸酯-酸类似物的方案中, 相应的氨基酸类似物也可以通过在还原性氨基化反应中用醛代替氯甲酸酯反应来制备 (如方案 20 中用中间体胺 7)。

方案 27 描述了酸 IZb 和 IZc 的一般合成。将卤代芳基醛 32 (优选碘化物或溴化物) 按照文献中已知的步骤 (例如 Abdel-Magid 等, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1996, 61, 3849), 用 α -氨基酸酯盐酸盐 V 进行还原性氨基化。形成的仲氨基-酯 33 随后在合适的碱 (例如吡啶或三乙胺) 存在下与氯甲酸芳基或杂芳基酯 XXXV 反应, 得到相应的卤芳基氨基甲酸酯-酯 34。芳基卤 34 再与合适的芳基或杂芳基取代的乙炔 35 (优选的炔是 5-苯基-2-甲基-噁唑-4-基甲基乙炔) 在合适的钯催化剂 (如 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$) 和铜 (I) 盐 (如 CuI) 存在下进行 Sonogashira 偶合反应 (参见: 有机铜试剂, 实验方法 (Organocopper Reagents, a Practical Approach), R. J. K. Taylor 编, 第 10 章, 217-236 页, Campbell, I. B., Oxford University Press, 1994), 得到关键中间体芳基乙炔氨基甲酸酯酯 36。

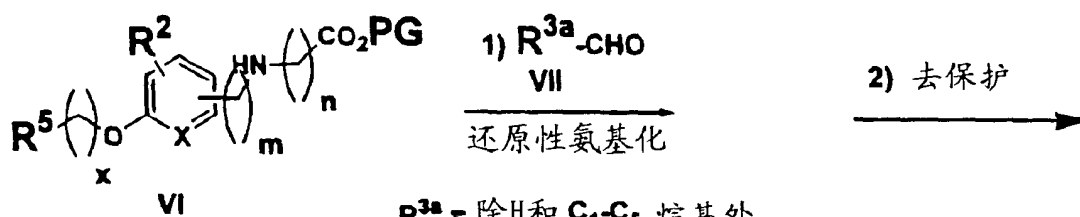
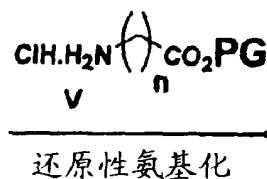
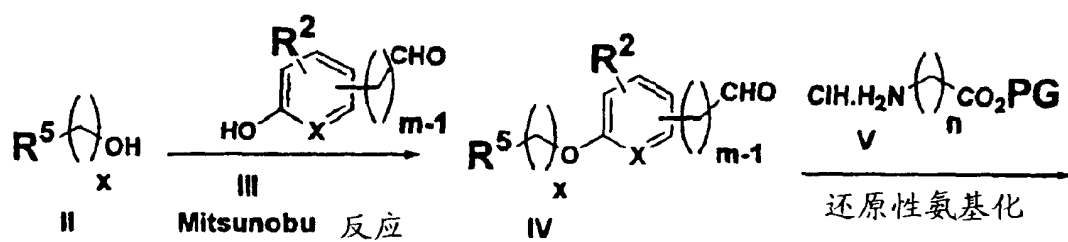
将芳基乙炔酯 36 去保护, 得到相应的芳基乙炔酸类似物 IZb。36 的乙炔部分可以用标准方法 (例如, 氢化, 参见: M. Hudlicky, 有机化学中的还原反应 (Reductions in Organic Chemistry), 第 2 版, ACS, 1996, 第 1 章) 还原, 得到相应的完全饱和的烷基芳基氨基甲酸酯-酯, 它随后去保护, 得到烷基芳基氨基甲酸酯酸类似物 IZc。

乙炔酯 36 可以用标准方法 (例如, Lindlar 催化剂, 参见: 烯烃的制备, 实验方法 (Preparation of Alkenes, A Practical Approach), J. J. Williams 编, 第 6 章, 117-136 页, Oxford University Press, 1996) 进行立体选择性还原, 得到相应的顺式烯基芳基氨基甲酸酯-酯, 随后将其去保护, 得到 Z-烯基芳基氨基甲酸酯酸类似物 IZd (方案 28)。或者是, 此反应序列可以倒过来, 即, 开始步骤是炔酯 36 去保护,

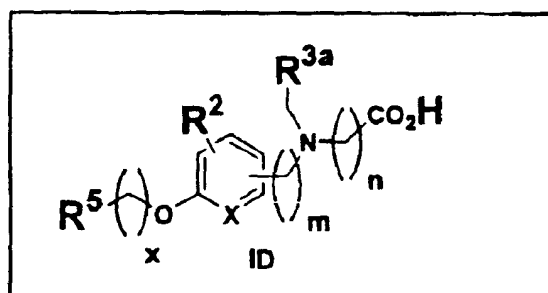
形成炔属酸，随后将该乙炔部分立体选择性还原，得到 Z-烯酸类似物 IZd。

相应的反-烯基芳基氨基甲酸酯酸 IZe 可以按照方案 29 中的一般路线合成，将芳基或杂芳基乙炔 35（优选的同样是 5-苯基-2-甲基-5-噁唑-4-基甲基乙炔）在标准条件（参见：Boden, C. D. J. 等人，英国化学会志 Perkin 汇刊 I (J. Chem. Soc. Perkin Trans. I), 1996, 2417; 或 Lu. W. 等人，四面体快报 (Tetrahedron Lett.), 1998, 39, 9521) 下卤化，得到相应的卤代乙炔，它随后转化成相应的反式烯基锡烷 37(参见：Boden, C. D. J. 等人，英国化学会志 Perkin 汇刊 I, 1996, 2417)。该芳基或杂芳基取代的反-烯基锡烷 37 随后与卤代芳基氨基甲酸酯-酯 34 在标准的 Stille 偶合条件（参见：Farina, V. 等人，“Stille 反应”，Organic Reactions, 1997, 50, 1) 下偶合，得到相应的反-烯基芳基氨基甲酸酯-酯 38。将此氨基甲酸酯-酯在标准条件下去保护，得到所要的反-烯基芳基氨基甲酸酯酸类似物 IZe。

相应的环丙基类似物 IZf 和 IZg 是按照方案 30 合成。对于顺式或 (Z-) 型环丙基类似物，使中间体炔基酯 36（如同类似物 IZd）的炔基部分进行立体选择性还原 (Hz/Lindlar 催化剂)，随后在标准条件 (Zhao, Y. 等人，有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1995, 60, 5236-5242) 环丙烷化，最后去保护，得到顺-环丙基氨基甲酸酯-酸类似物 IZf。对于反-环丙基类似物 IF，中间体 38 的 E-链烯部分类似地环丙烷化，随后去保护，得到反-环丙基氨基甲酸酯-酸类似物 IZg。

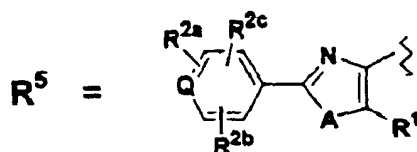


R^{3a} = 除H和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基外的任何 R^3 基团

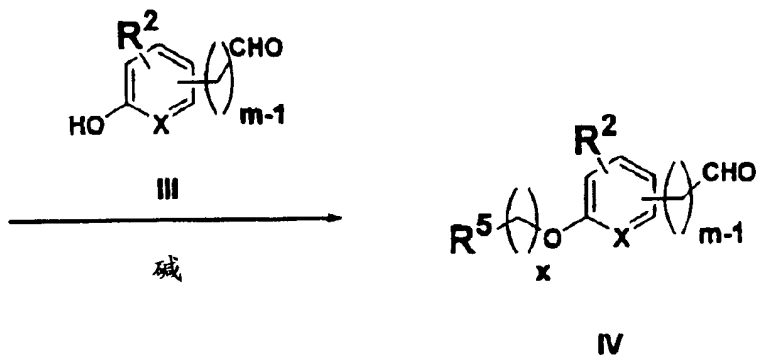
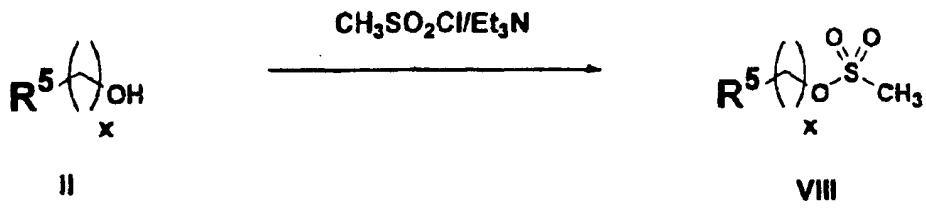


方案 1

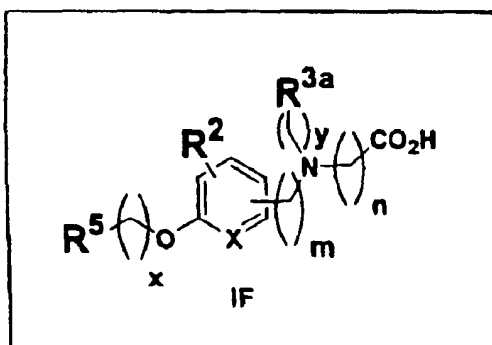
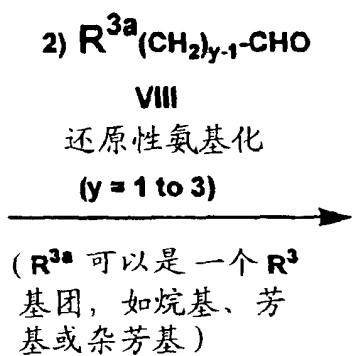
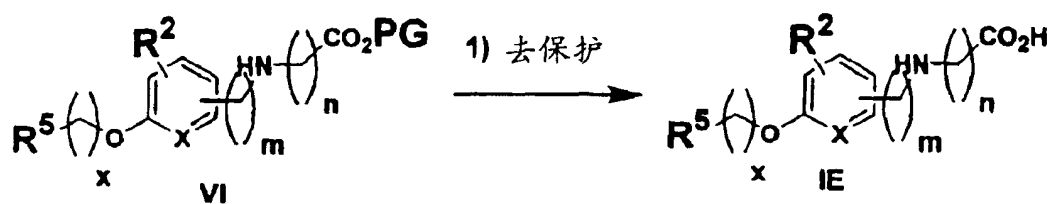
在此方案和以下的反应方案中



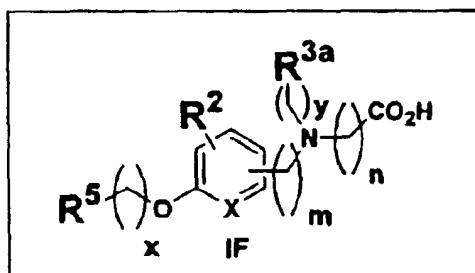
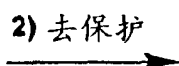
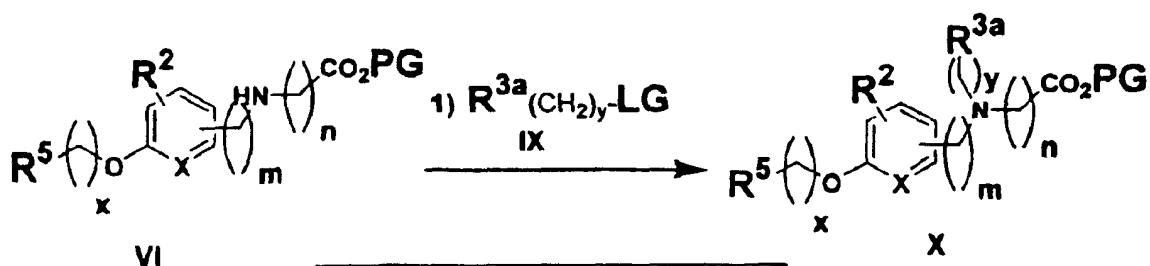
制备醛 IV 的另一方案 1A



方案 1A

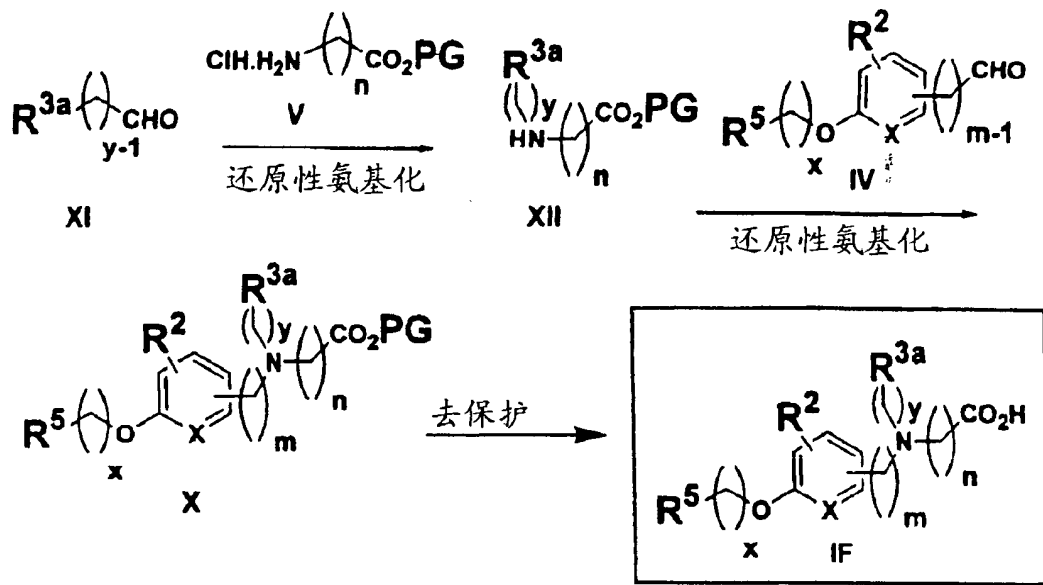


方案 2

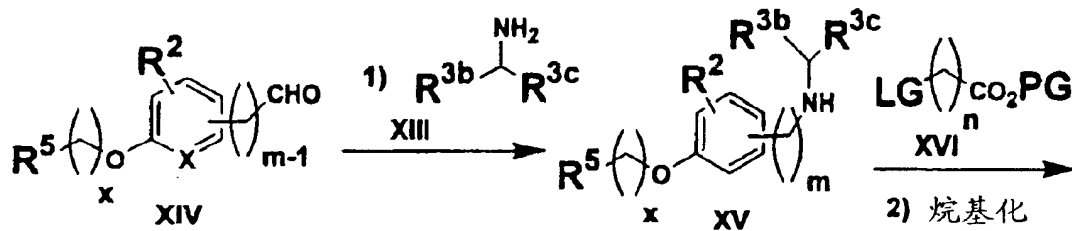


$y = 1-3$
 LG = 离去基团, 如
 卤离子、甲苯磺酸
 基等

方案 3



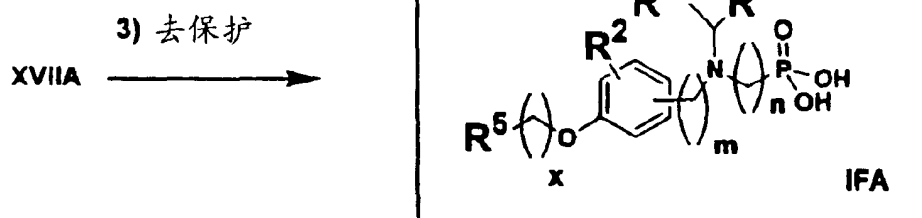
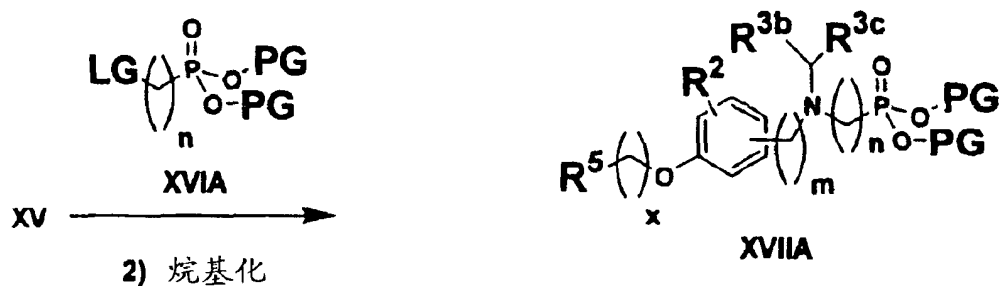
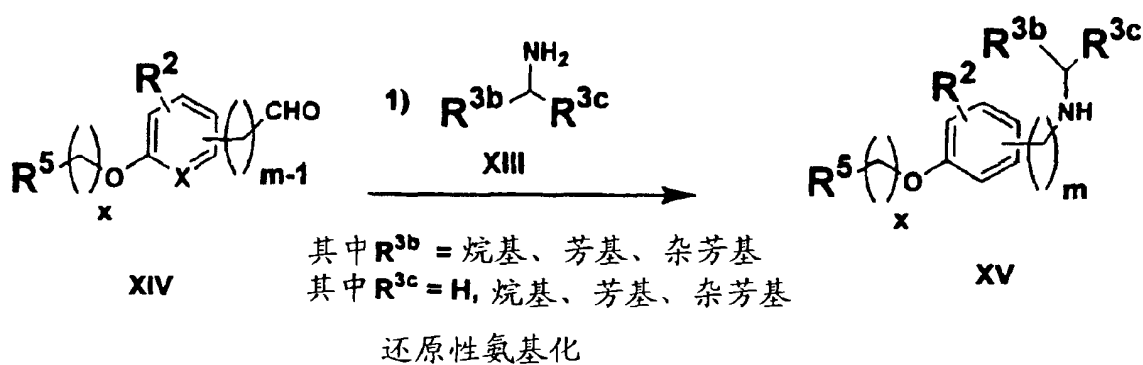
方案 4



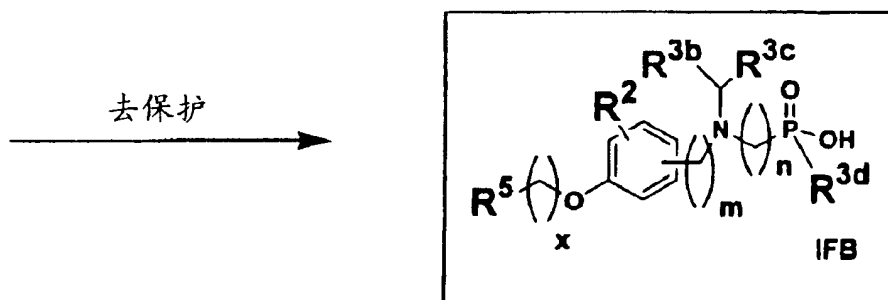
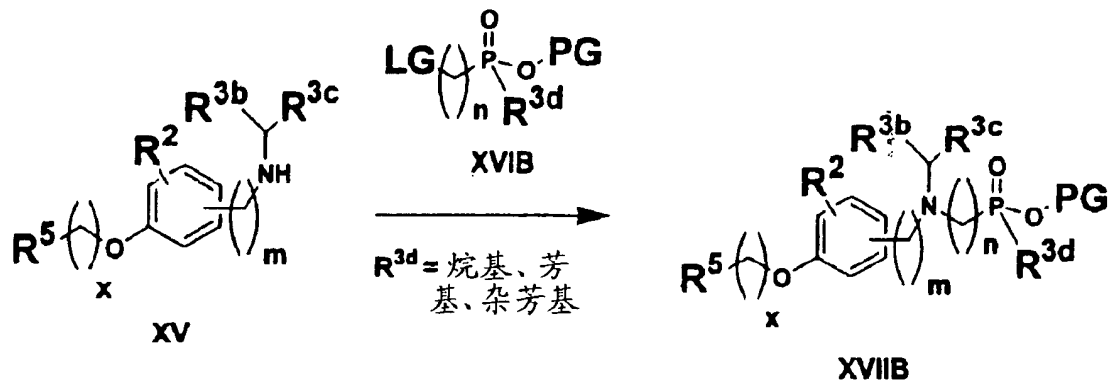
其中 R^{3b} = 烷基、芳基或杂芳基
其中 R^{3c} = H, 烷基、芳基或杂芳基

还原性氨基化

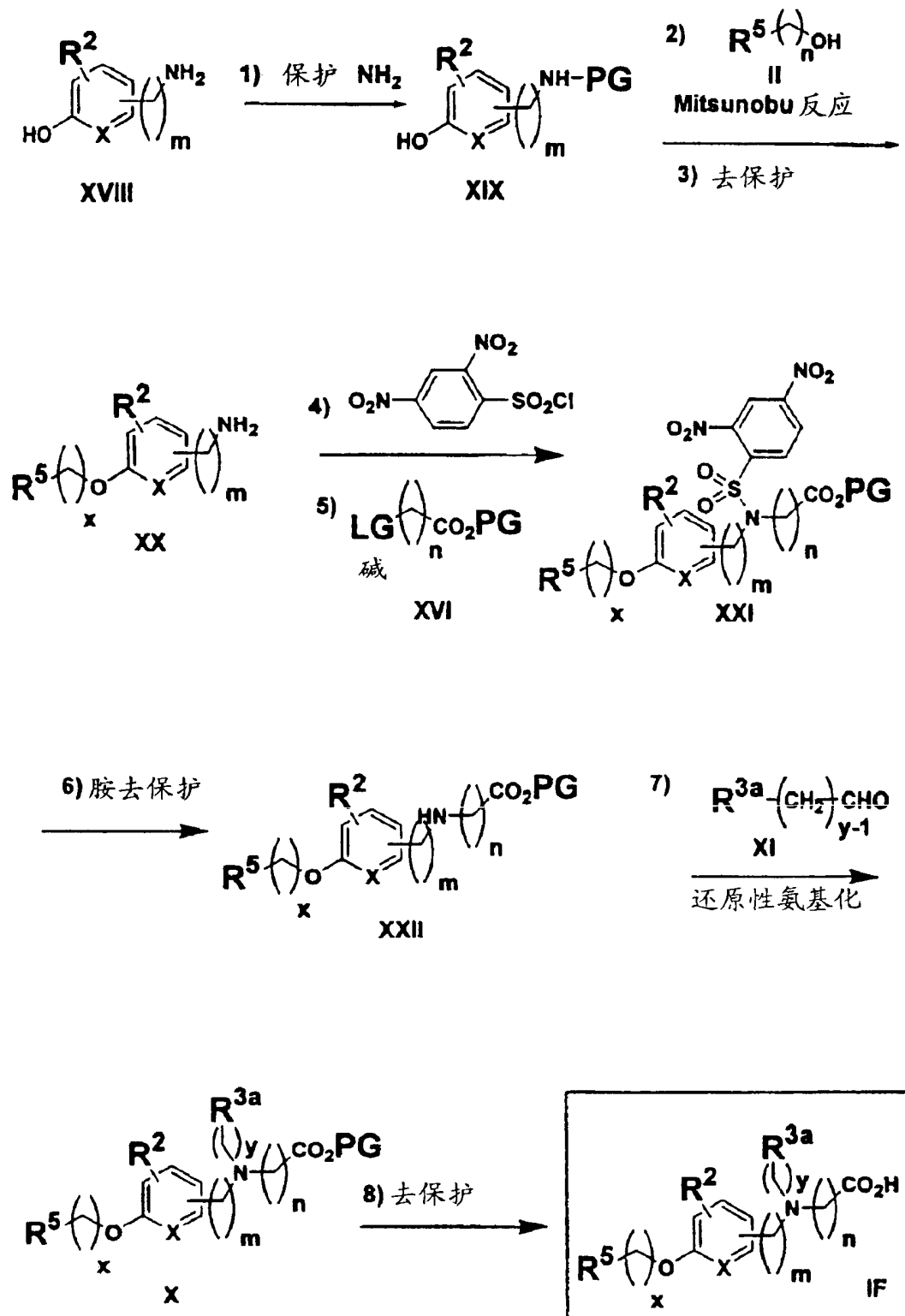
方案 5



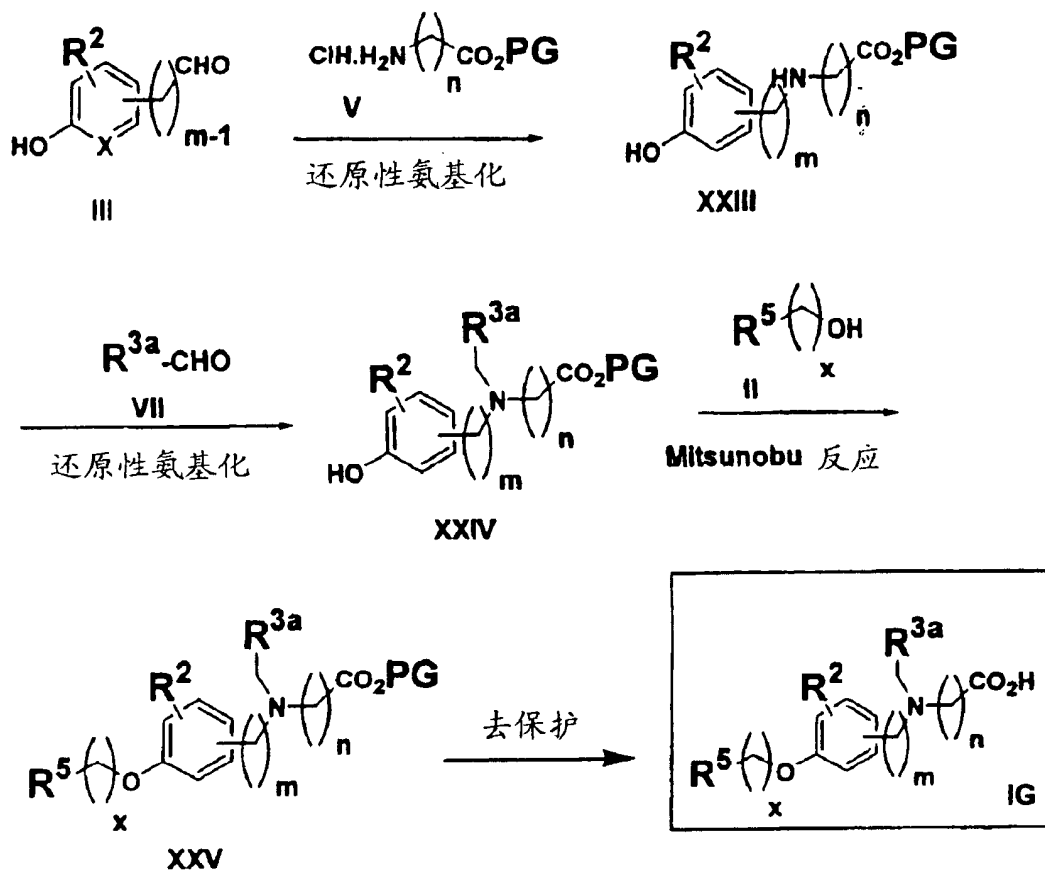
方案 5a



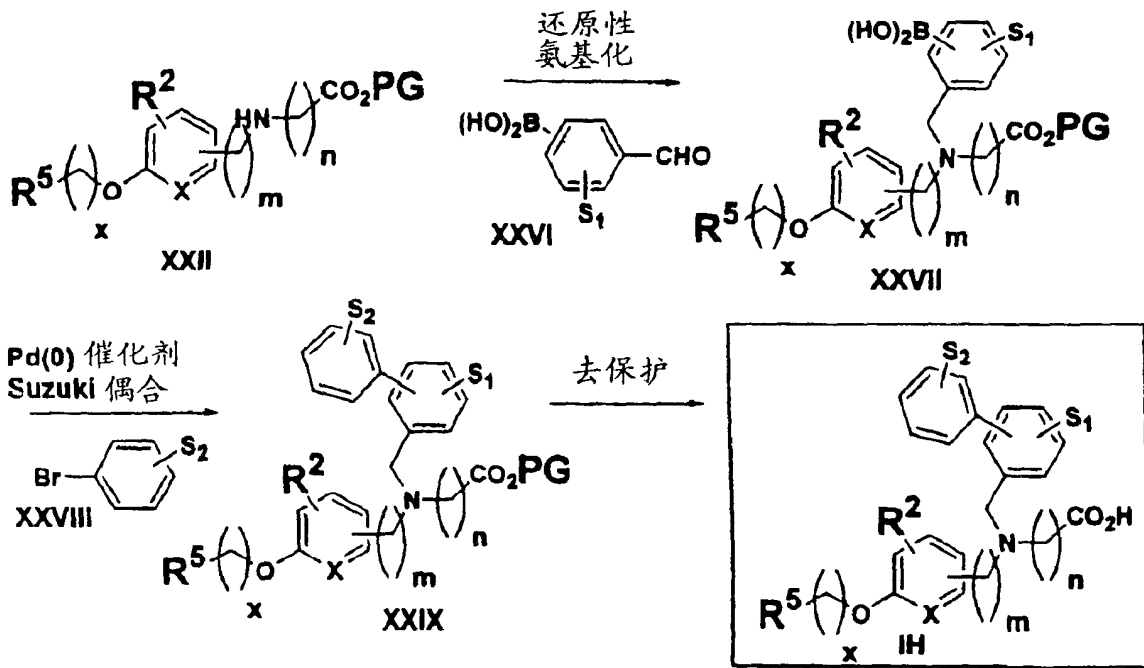
方案 5b



方案 6



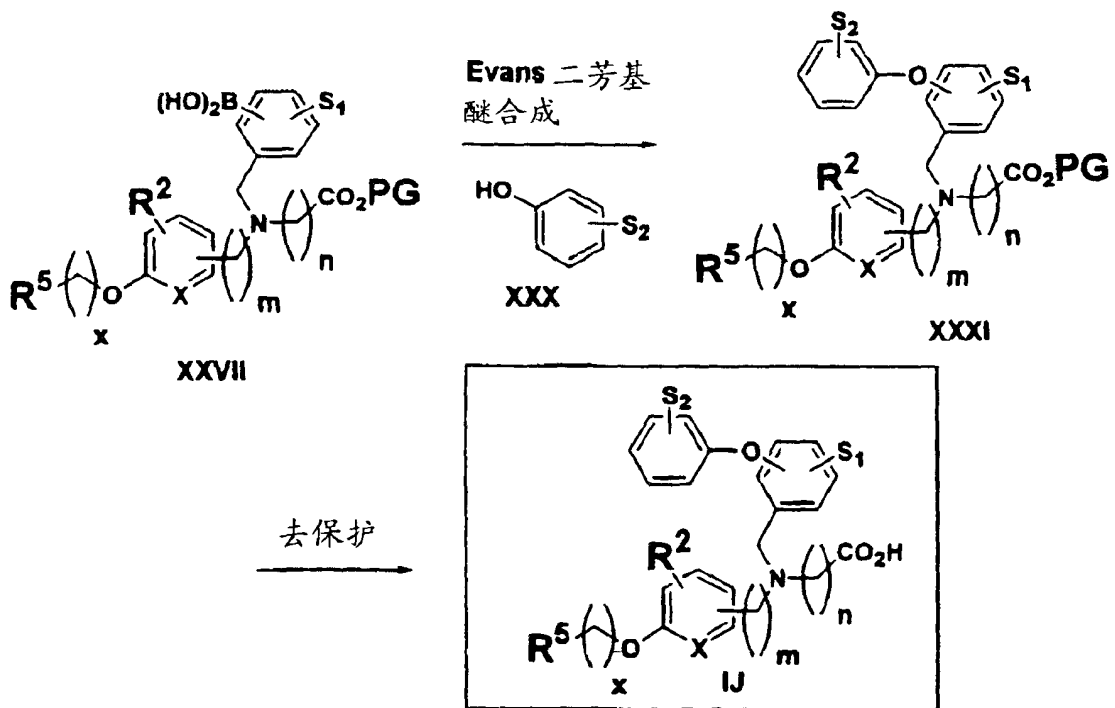
方案 7



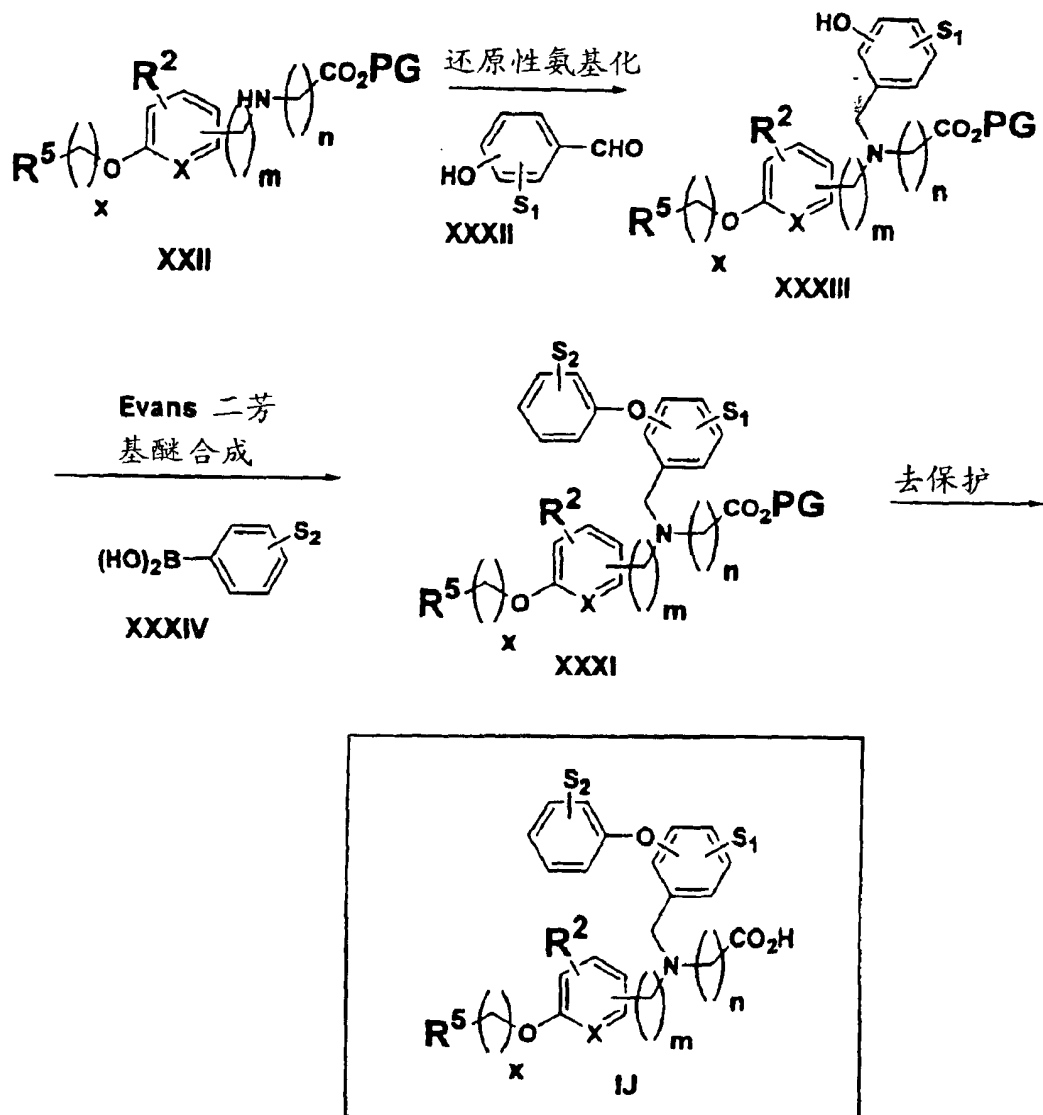
(S₁ = H, 烷基, 卤素, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 芳氧基, 芳基, 杂芳基, 烷氧羰基, 烷氨基羰基)

(S₂ = H, 烷基, 卤素, 烷氧基, 烷硫基, 烷氨基, 芳氧基, 芳基, 杂芳基, 烷氧羰基, 烷氨基羰基)

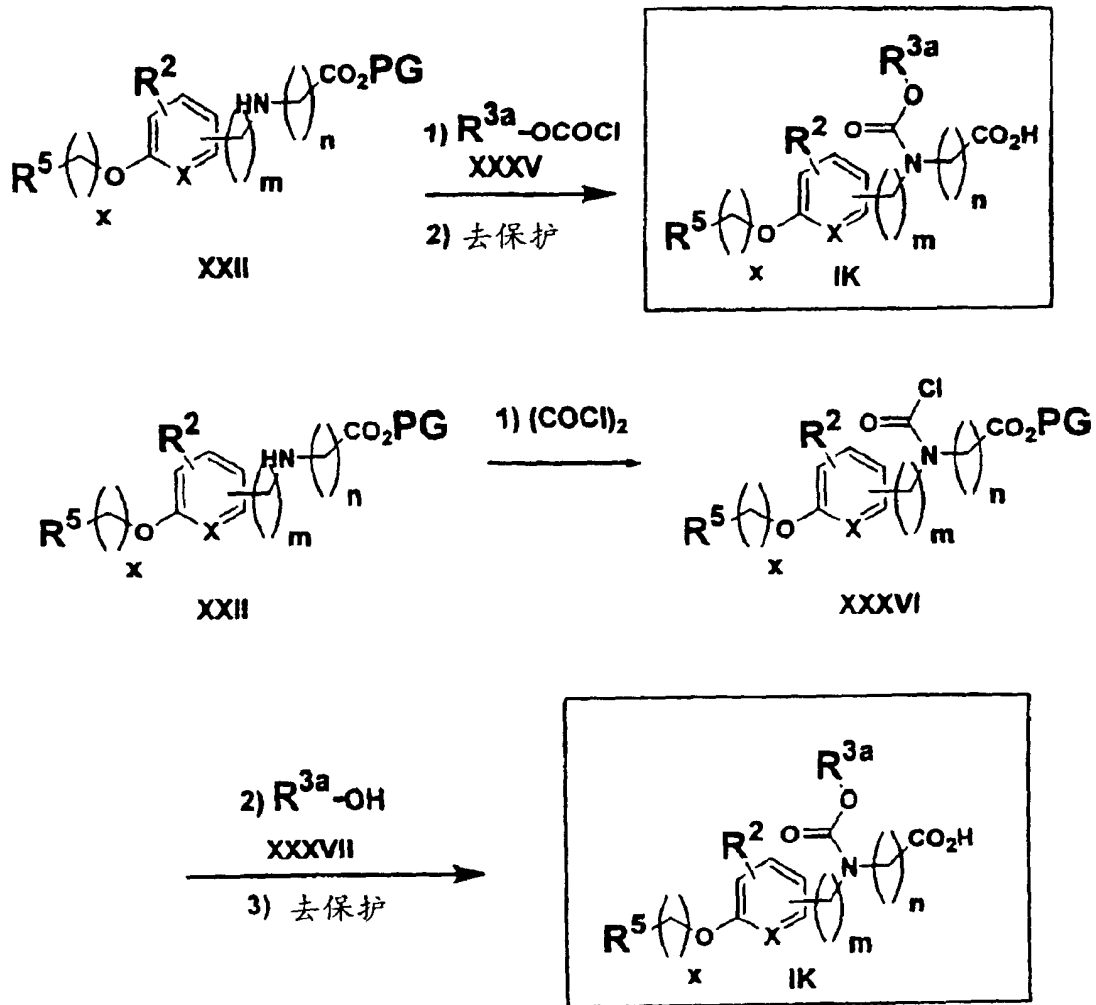
方案 8



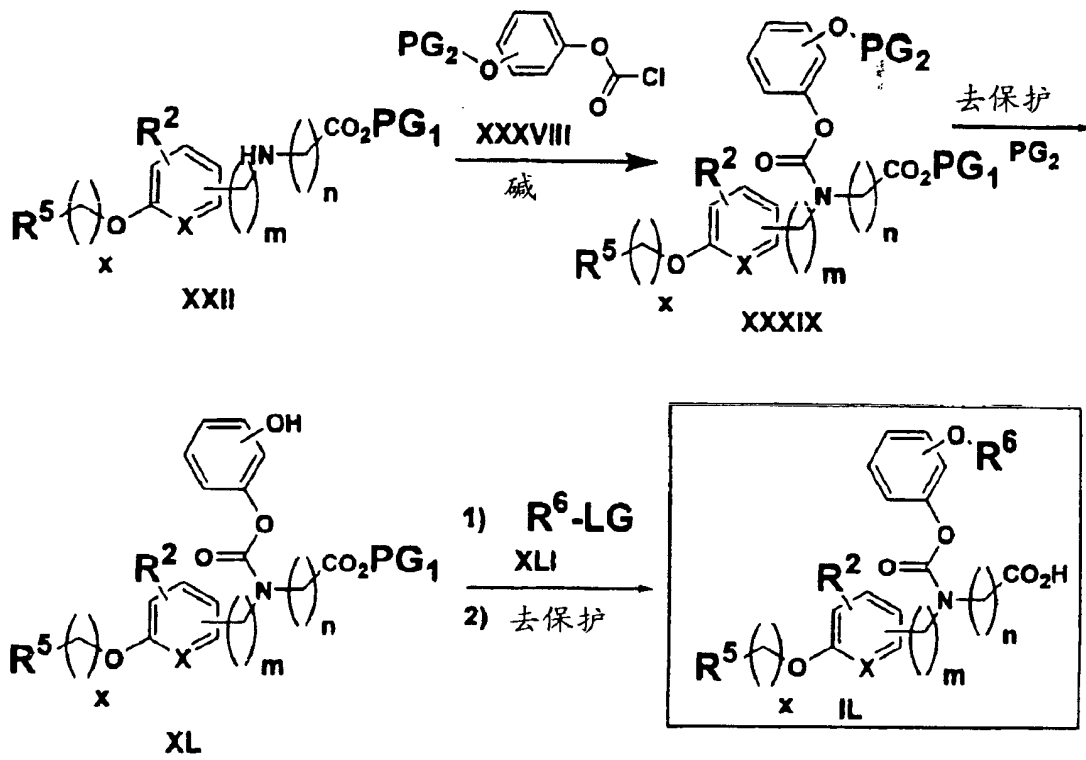
方案 9



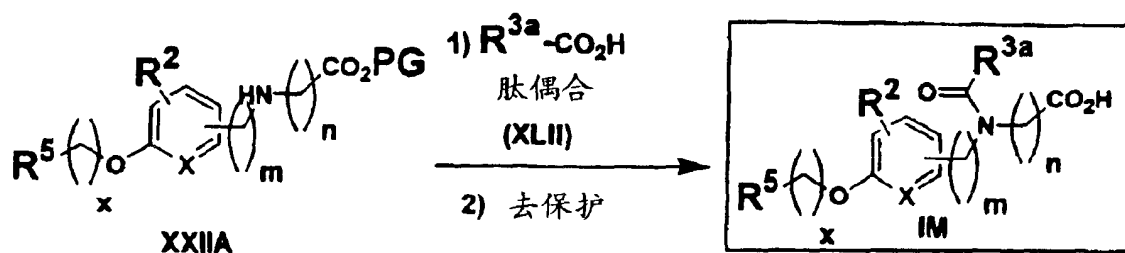
方案 10



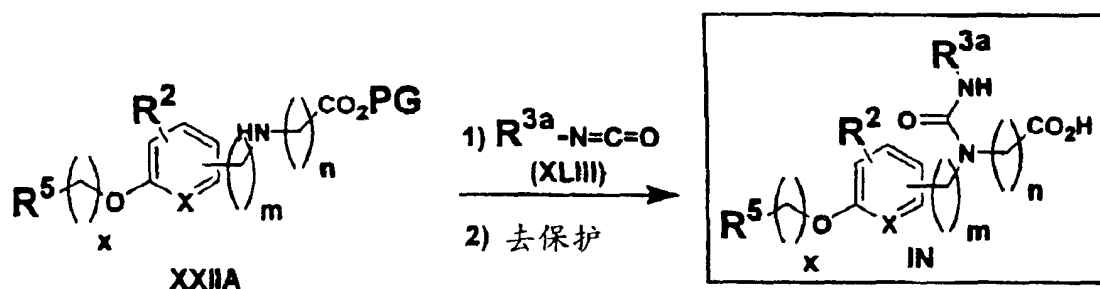
方案 11



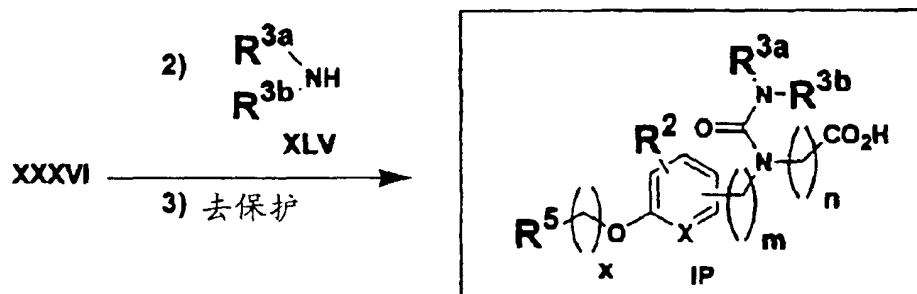
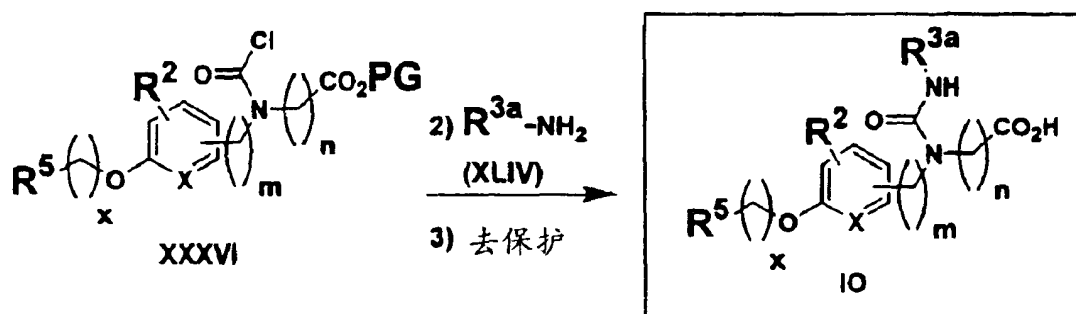
方案 12



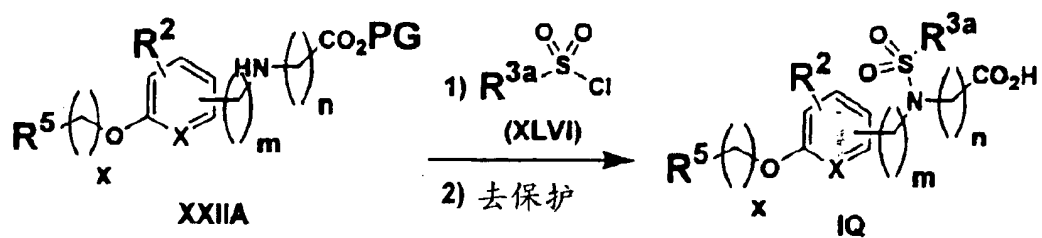
方案 13



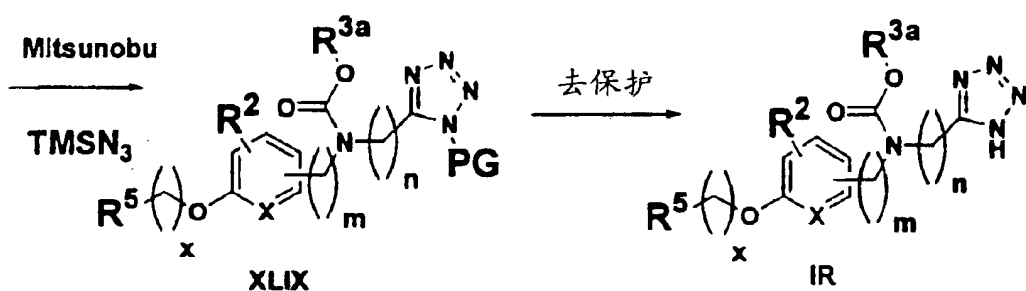
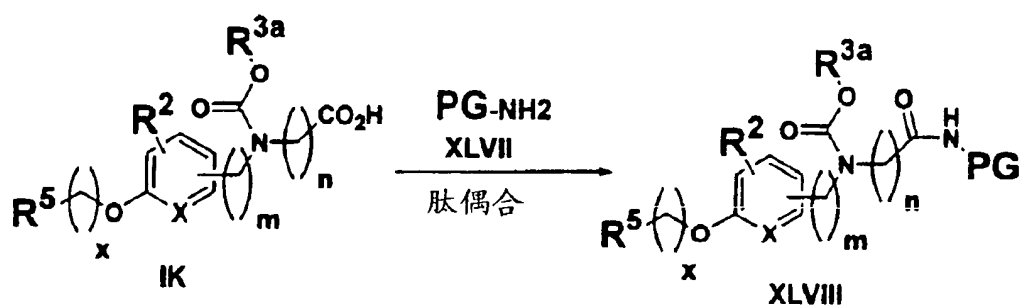
方案 14



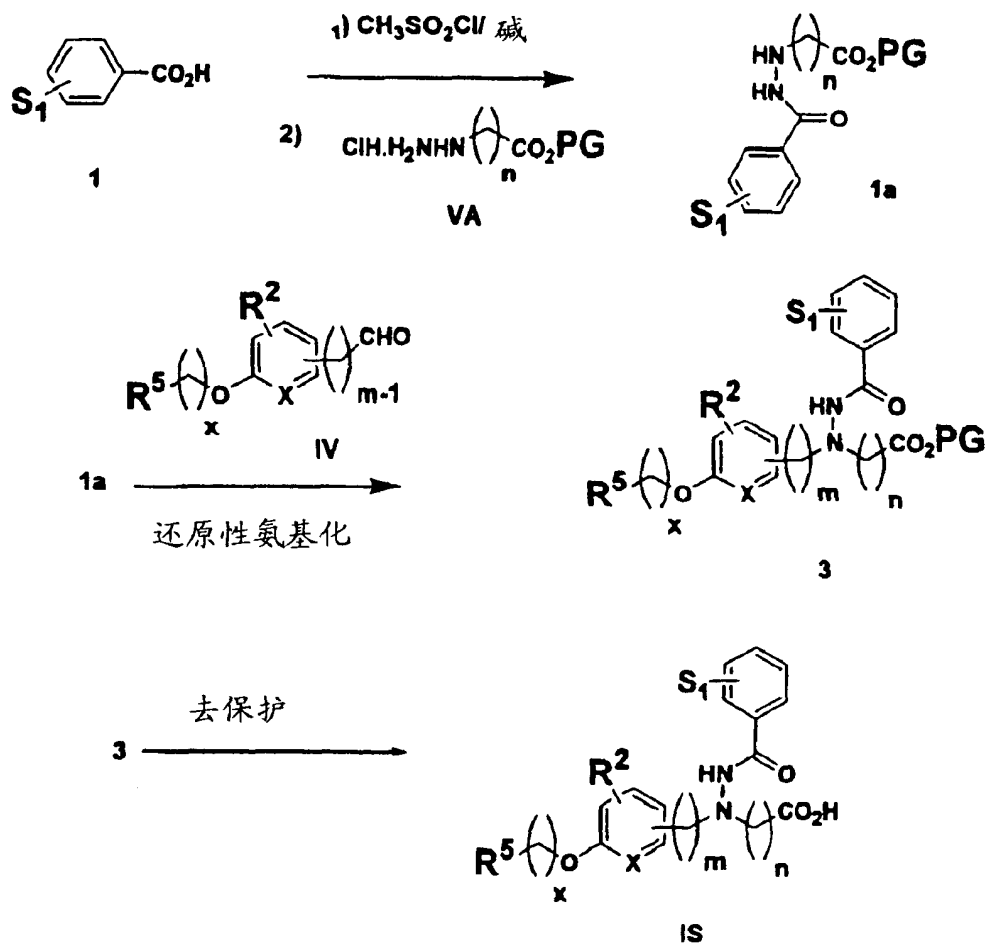
方案 15



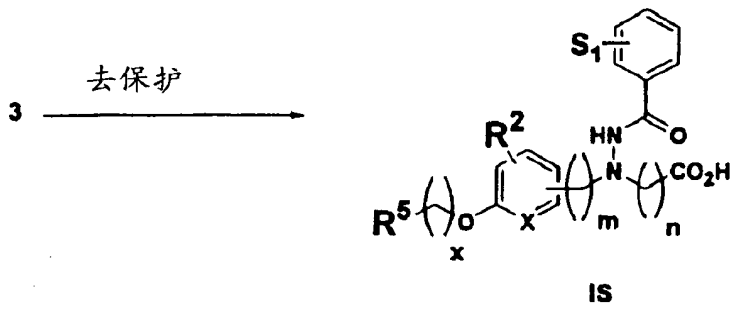
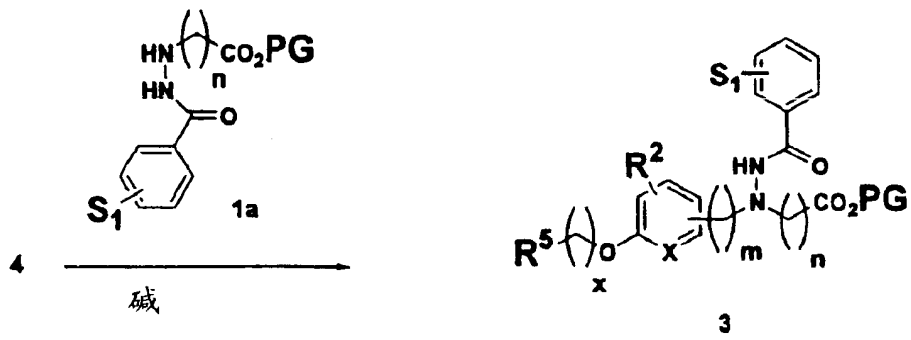
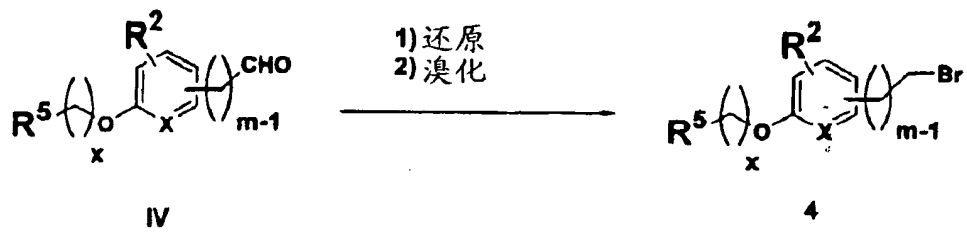
方案 16



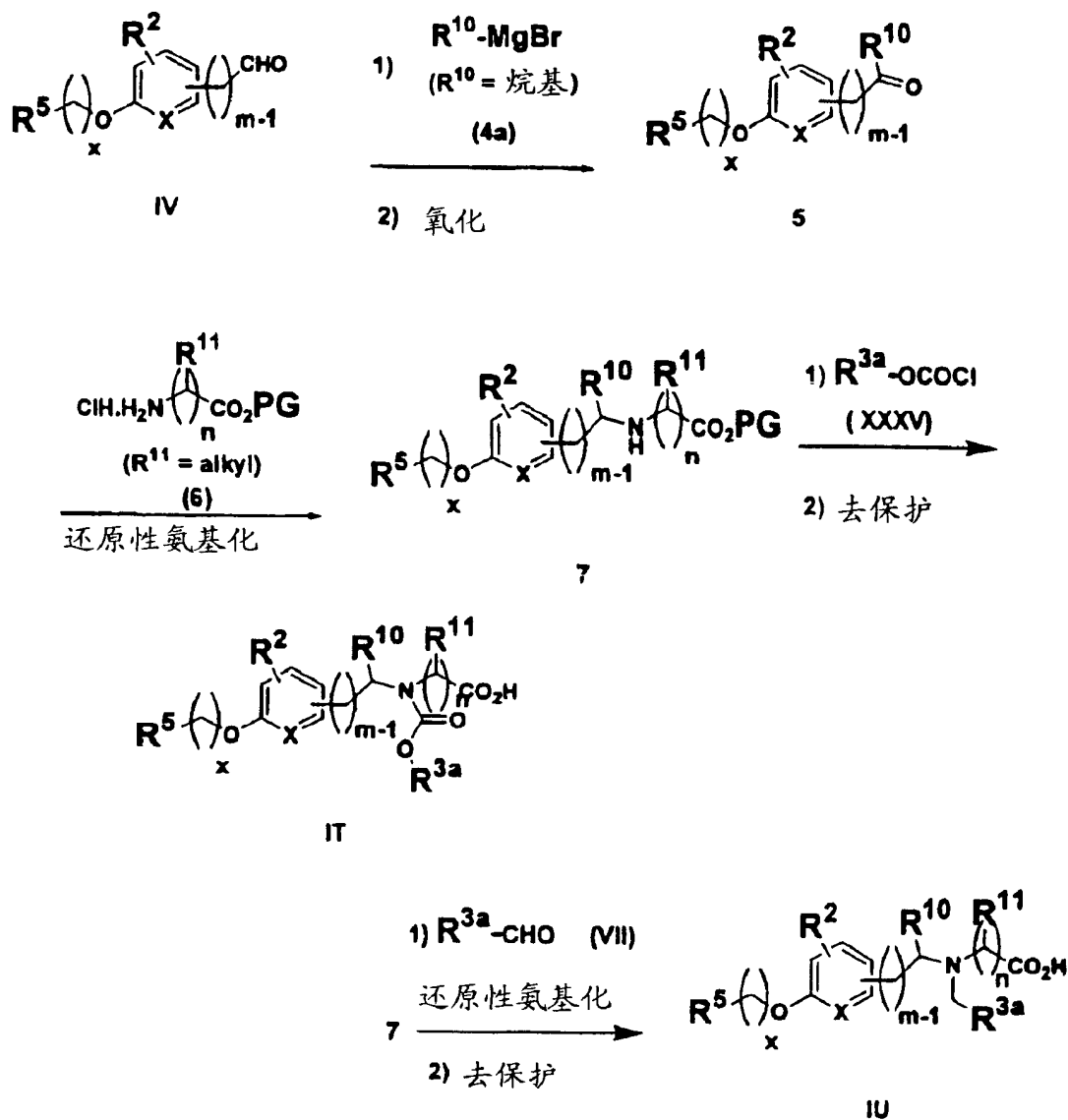
方案 17



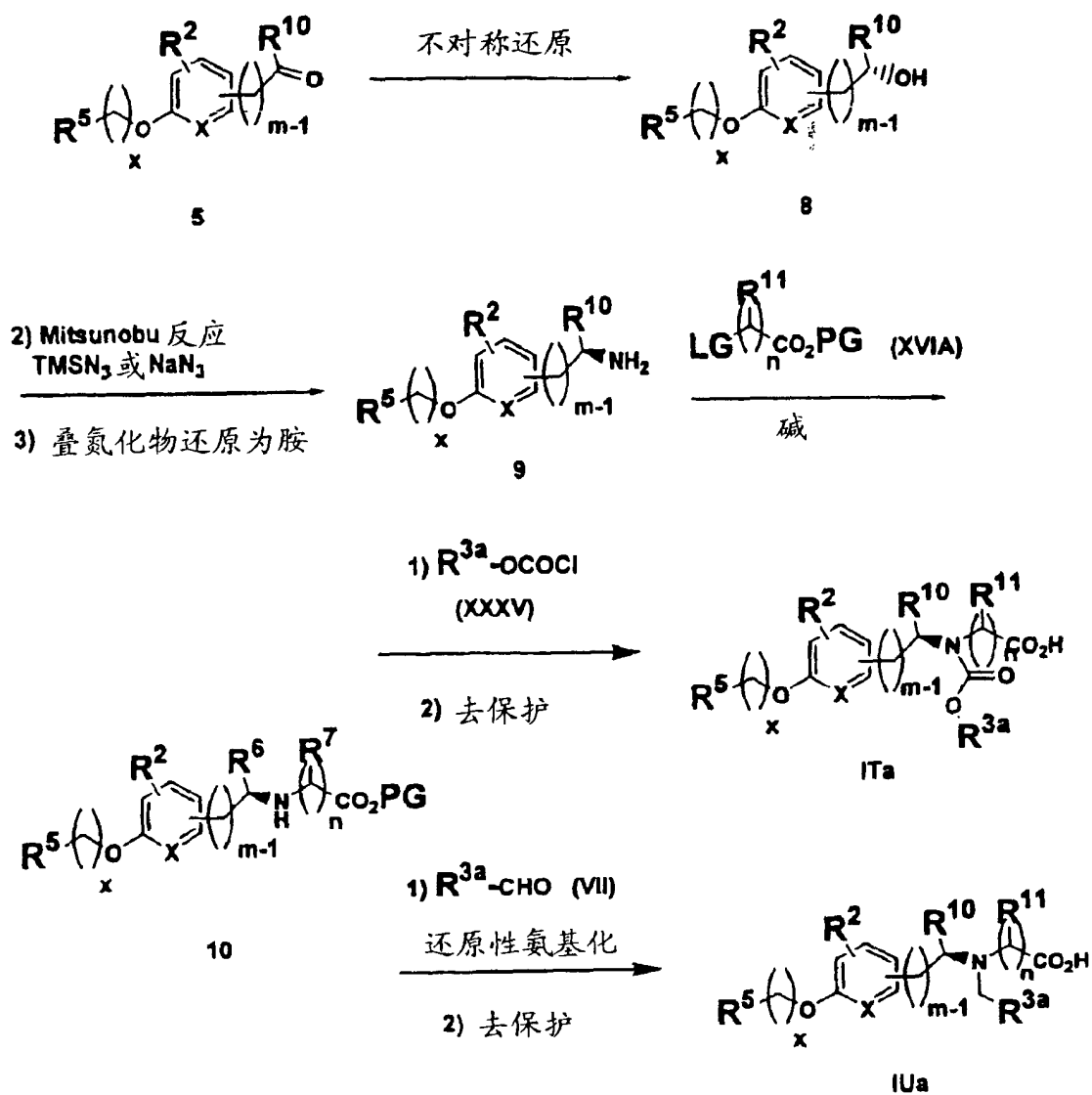
方案 18



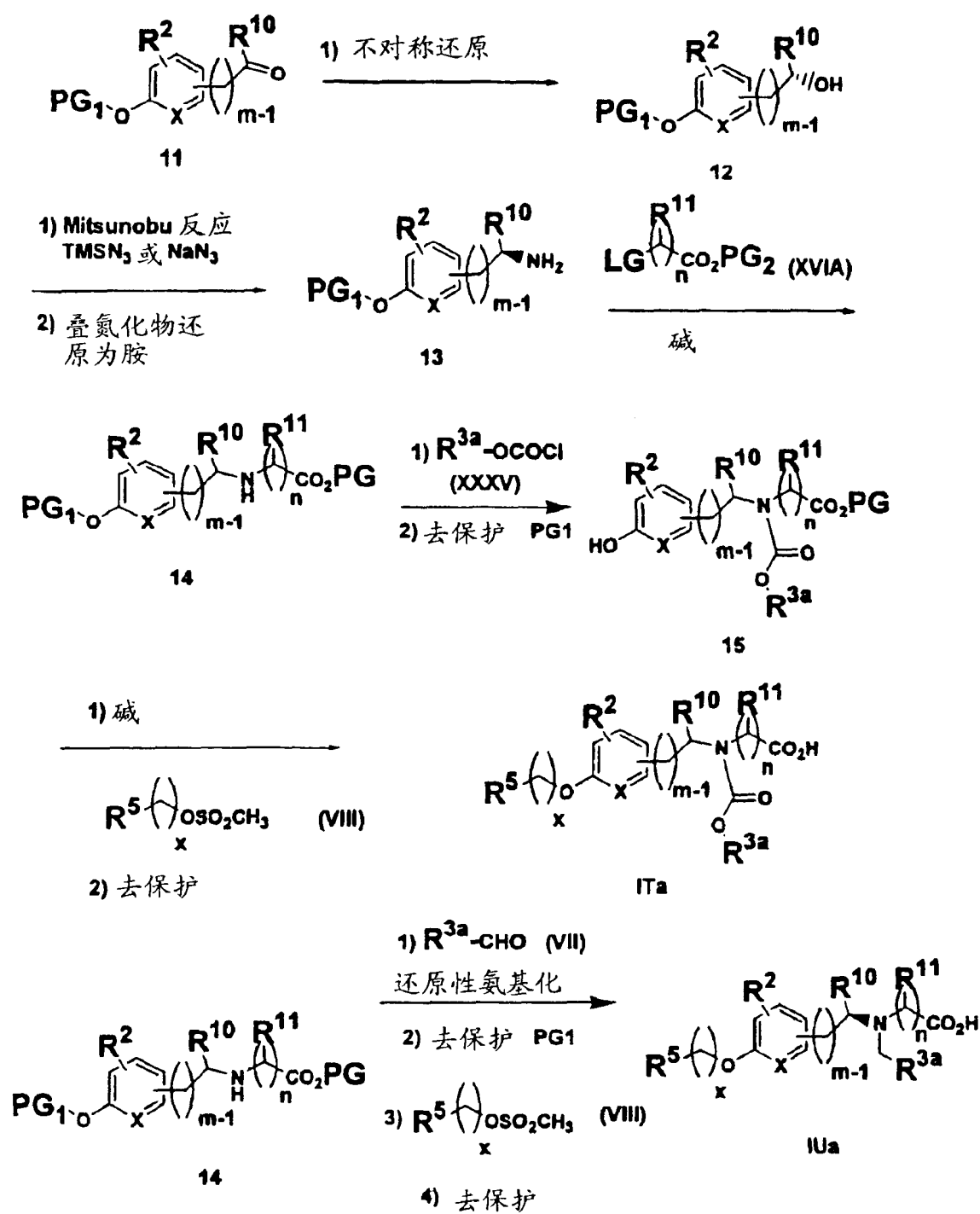
方案 19



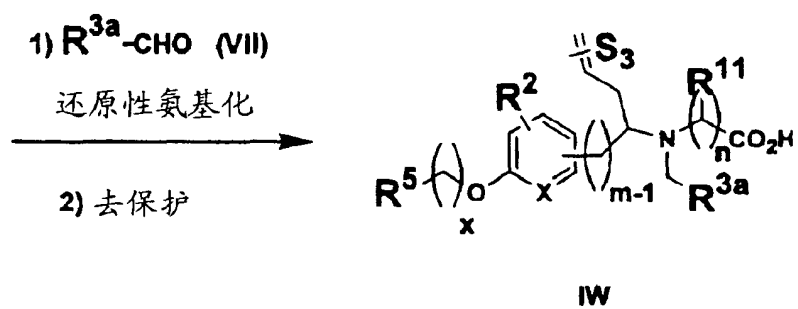
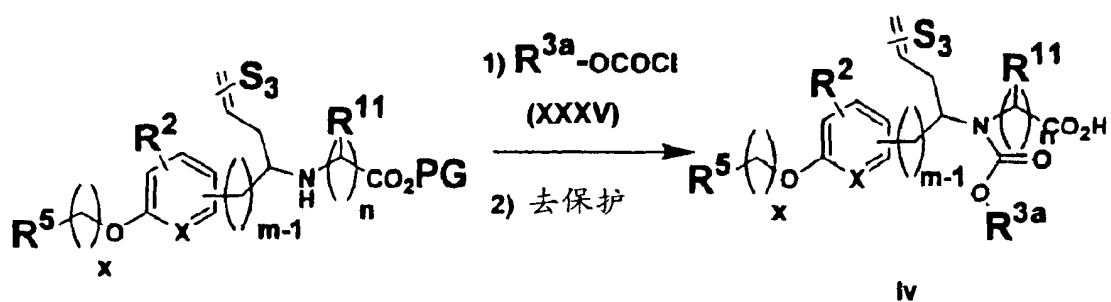
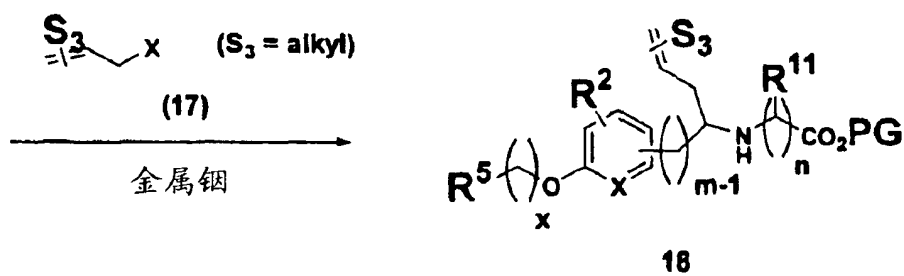
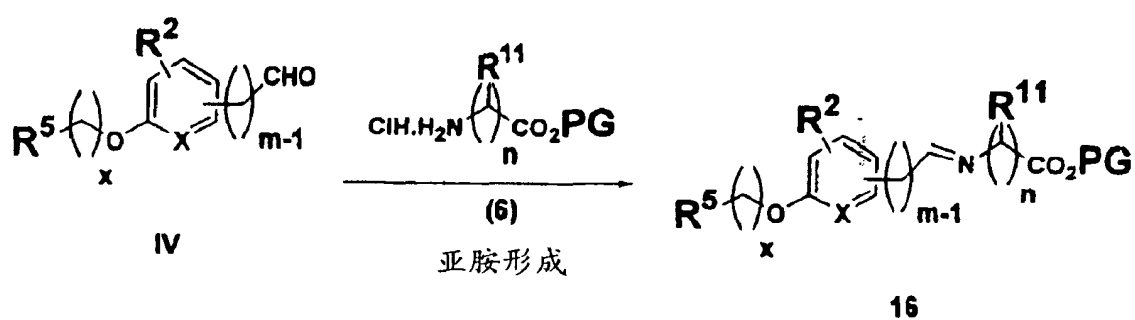
方案 20



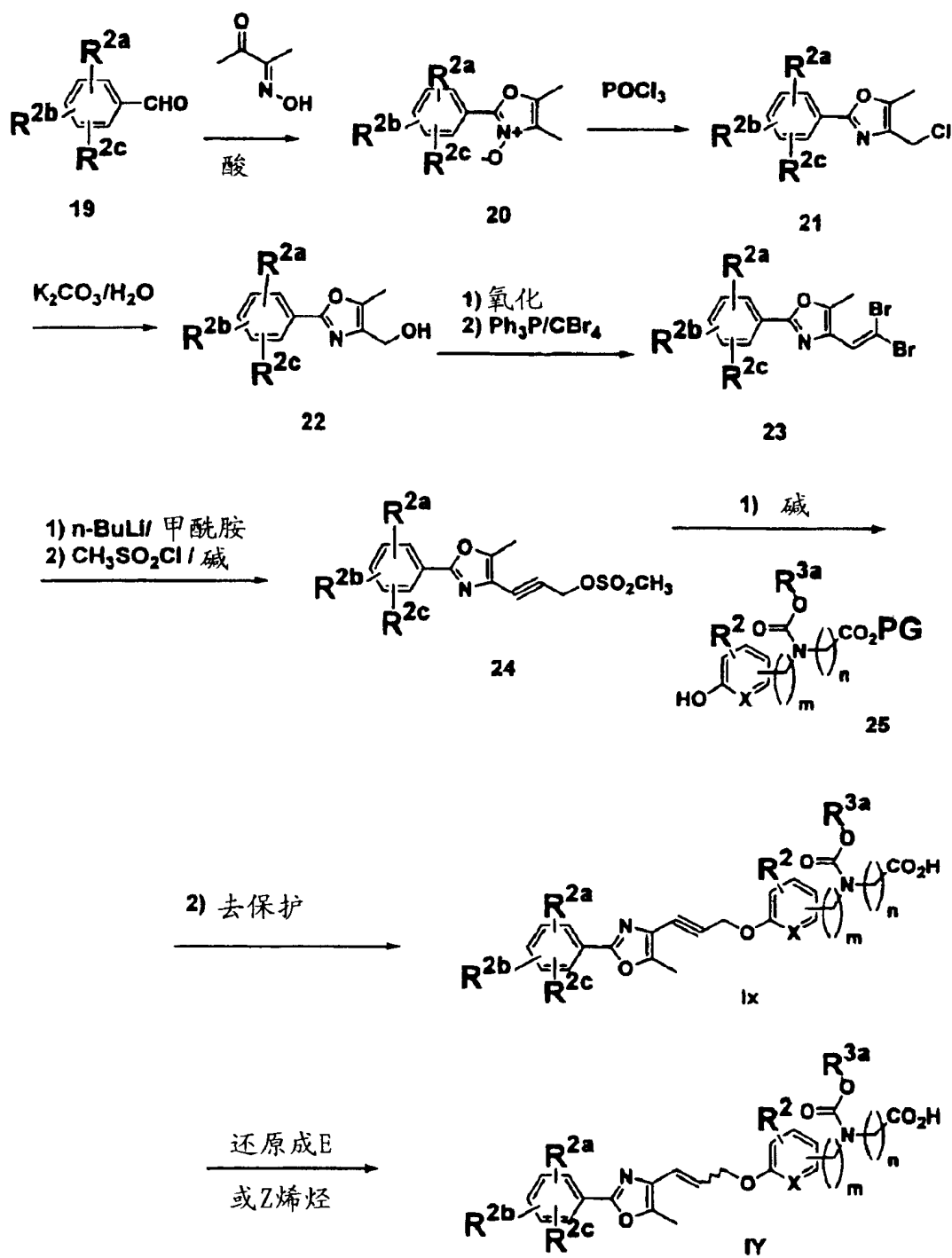
方案 21



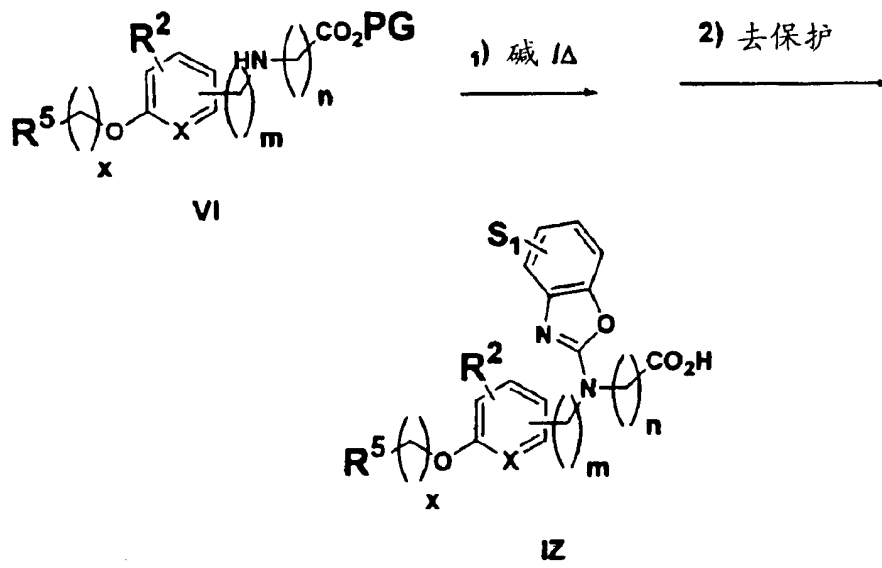
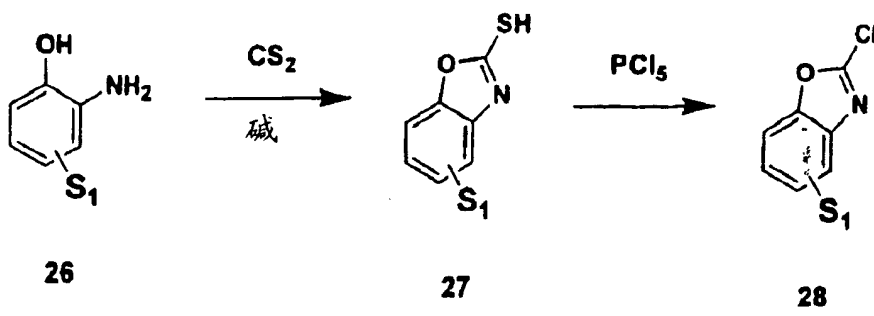
方案 22



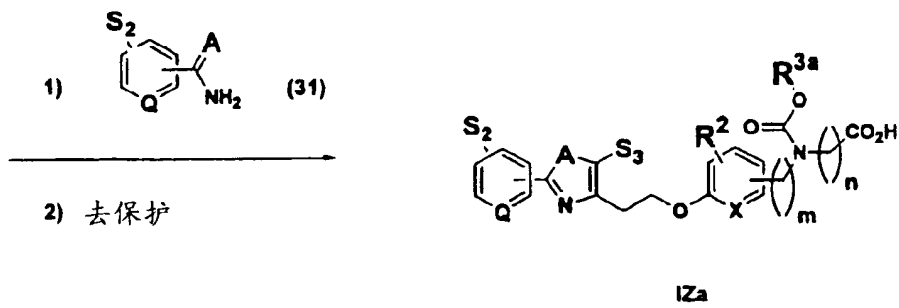
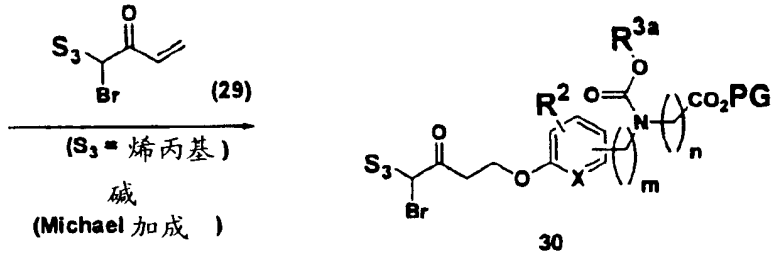
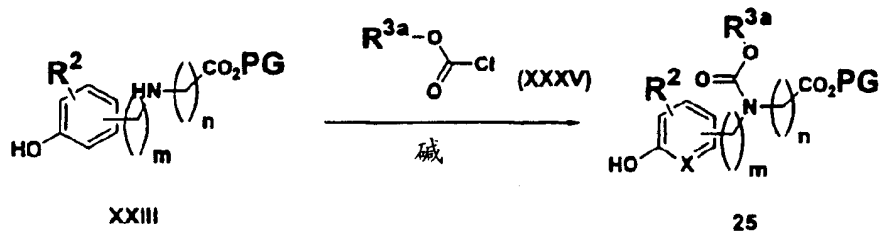
方案 23



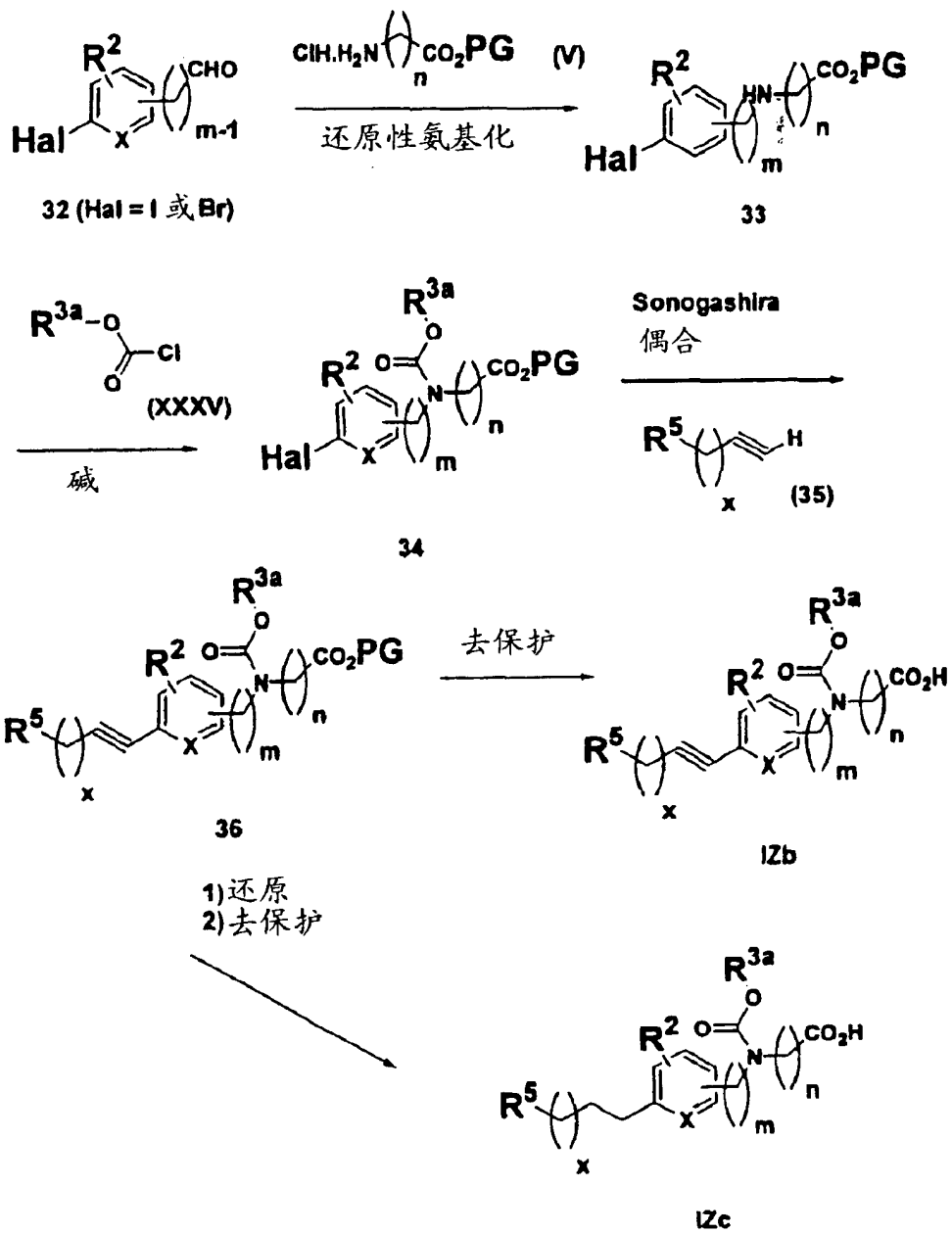
方案 24



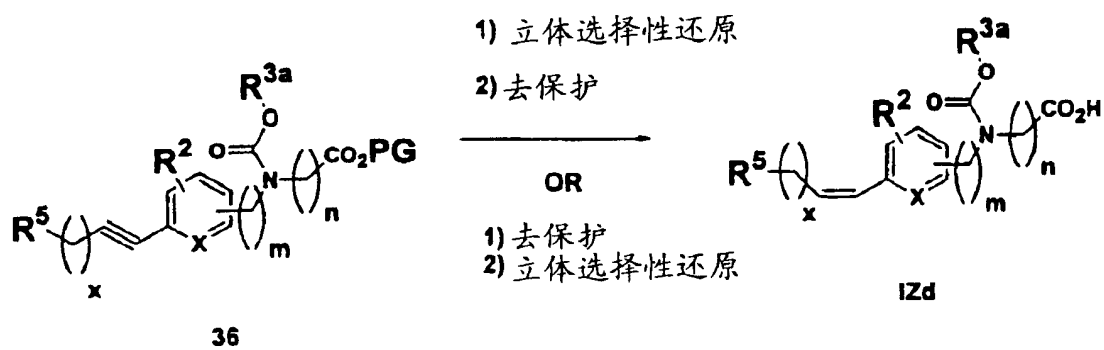
方案 25



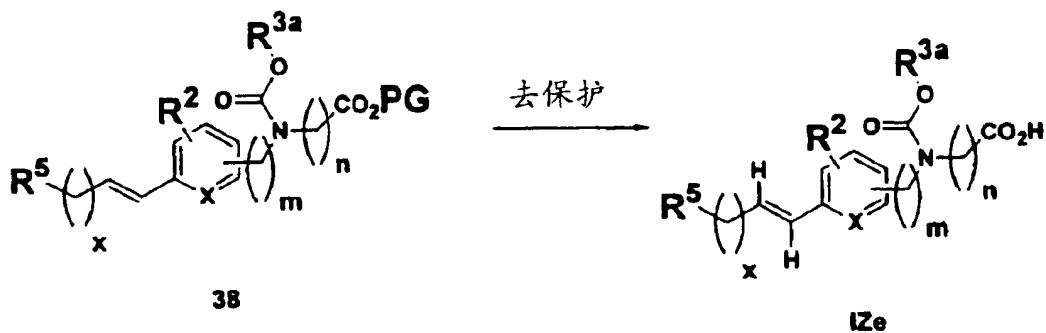
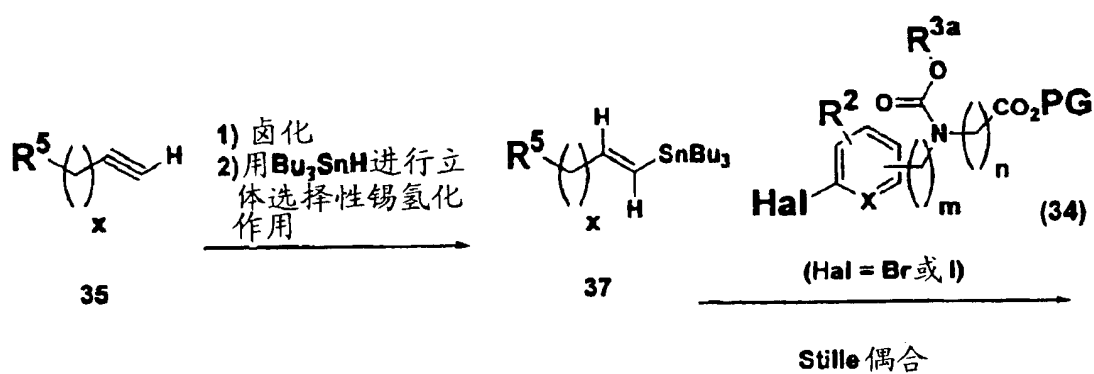
方案 26



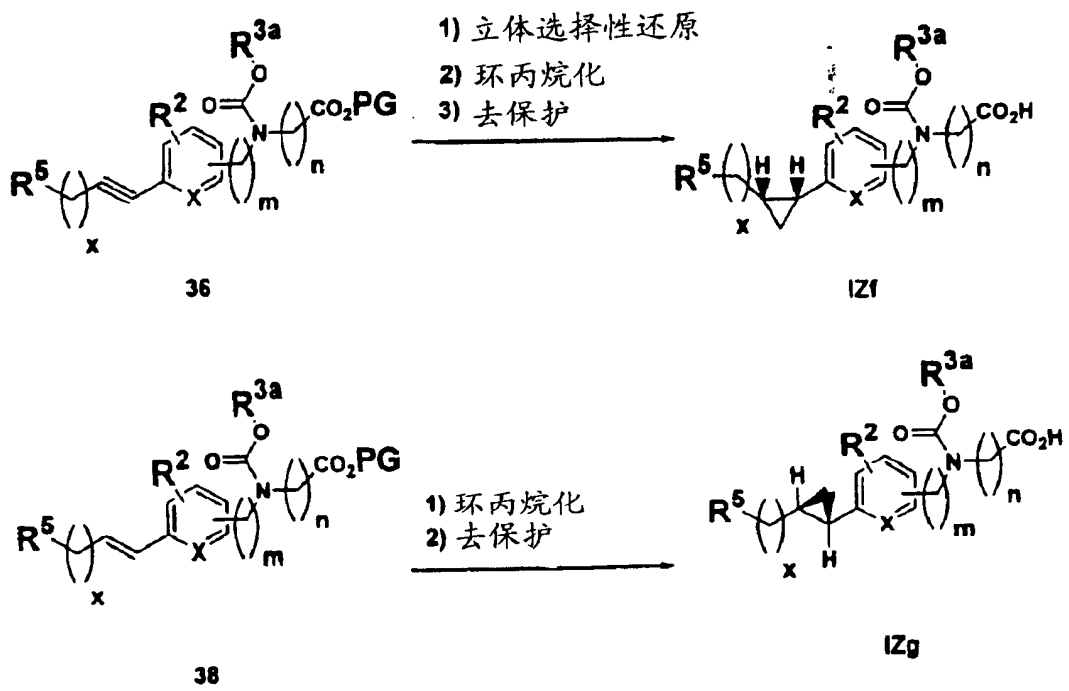
方案 27



方案 28



方案 29



方案 30

除非另外说明，这里单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“低级烷基”、“烷基”或“烷”，包括了直链和支链烃基，在其主链中含有 1-20 个碳原子，优选 1-10 个碳原子，更优选 1-8 个碳原子，并可任选地在主链中含有氧或氮，例如，甲基、乙基、丙基、

5 异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4, 4-二甲基戊基、辛基、2, 2, 4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基，它们的各种支链异构体等，以及含 1-4 个取代基的这类基团，所述取代基的实例包括卤素（如氟、氯、溴或碘或 CF_3 ）、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基（芳基）或二芳基、芳烷基、芳基烷氧基、链烯

10 基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、羟基、羟烷基、酰基、杂芳基、杂芳氧基、环杂烷基、芳基杂芳基，芳基烷氧羰基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基酰氨基、烷酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基、卤代烷基、三卤烷基和/或烷硫基以及/或任何 R^3 基团。

15 除非另外说明，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环烷基”包括含 1-3 个环的饱和或部分不饱和（含 1-2 个双键）的环形烃基，包括单环烷基、双环烷基和三环烷基，含总计 3-20 个成环碳原子，优选含 3-10 个成环碳原子，而且可以与 1 或 2 个对于芳基所述的芳族环稠合，该环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、

20 环庚基、环辛基、环癸基和环十二烷基、环己烯基、



这些基团中任何一个均可被 1-4 个以下取代基取代：卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、烷氧基、芳烷基、环烷基、烷基酰氨基、烷酰氨基、

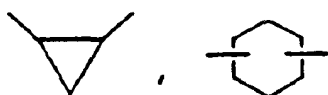
25 氧基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基以及/或对于烷基的任何取代基。

单独使用或作为另一基团的一部分使用的“环烯基”一词是指含

有 3-12 个、优选 5-10 个碳原子和 1 或 2 个双键的环形烃基。典型的环烯基包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基和环庚二烯基，它们可以象环烷基所定义的一样被任选取代。

“亚环烷基”是指含自由键的“环烷基”，因此是一个连接基团，如

5



等，并可任选地象以上“环烷基”一样被取代。

单独使用或作为另一基团一部分的“烷酰基”是指与羰基连接的烷基。

- 10 除非另外说明，术语“低级链烯基”或“链烯基”本身或作为另一基团的一部分是指在主链中有 2-20 个碳原子、优选 2-12 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子的直链或支链基团，它主链中含 1-6 个双键，并可任选地含有一个氧或氮原子，其实例有乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一碳烯基、4-十二碳烯基、4, 8, 12-十四碳三烯基等，它可任选地被 1-4 个以下取代基取代：卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、环杂芳基、烷酰氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、
- 15 硫羟基、烷硫基和/或对于烷基所述的任何取代基。
- 20

- 除非另外说明，单独使用或作为另一基团一部分的“低级炔基”或“炔基”是指主链中含 2-20 个碳原子、优选 2-12 个碳原子、更优选 2-8 个碳原子的直链或支链基团，它主链中含有一个三键，并可任选地含有氧或氮原子，例如，2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、
- 25 4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一碳炔基、4-十二碳炔基等，它们可任选地被 1-4 个取代基取代，例如，卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、氨基、杂芳基、环杂烷基、羟基、烷酰氨基、烷基酰氨基、芳

基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基，以及/或对于烷基所述的任何取代基。

单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基链烯基”和“芳基炔基”是指具有芳基取代基的上述链烯基和炔基。

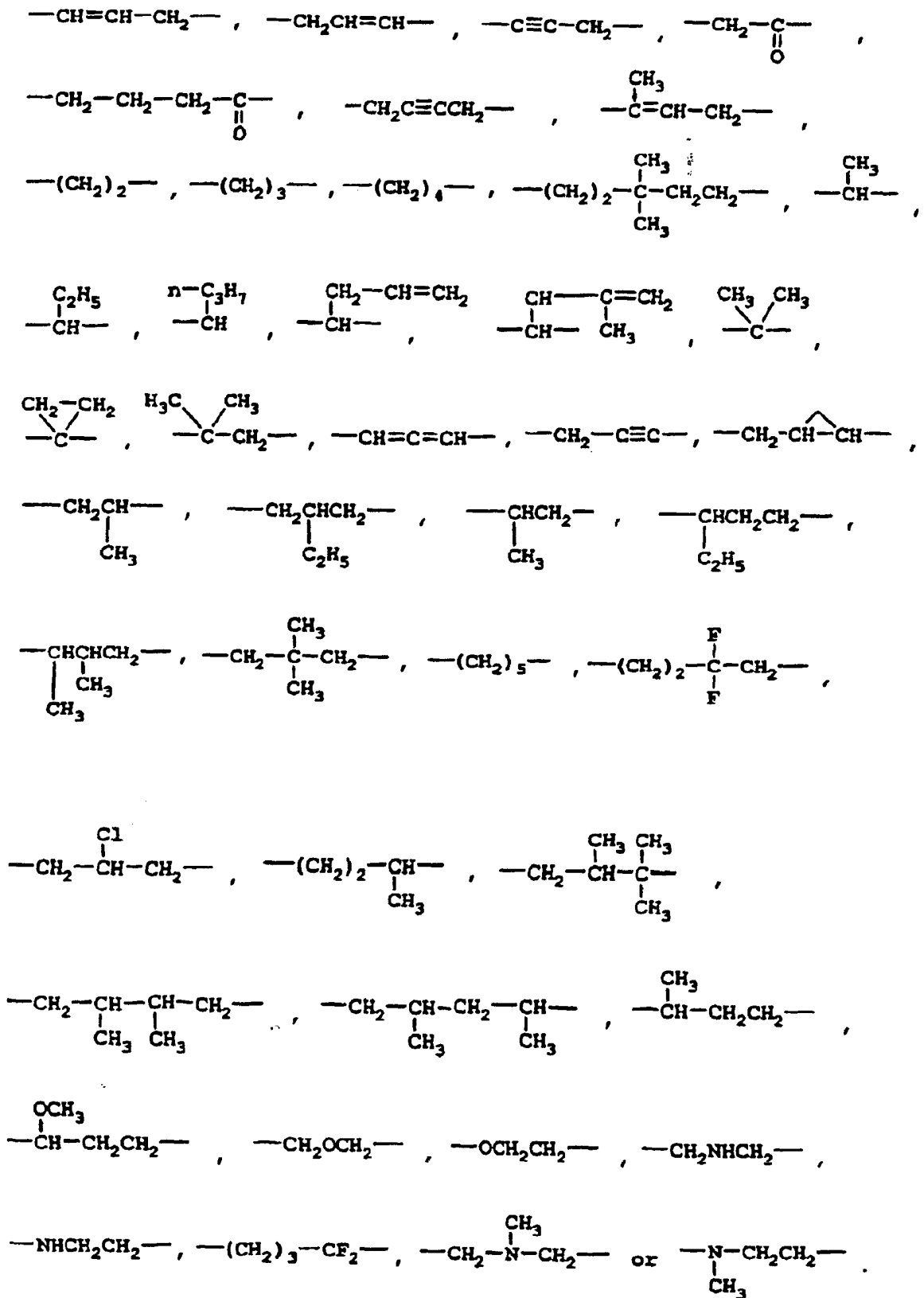
5 如果以上定义的烷基在两个不同的碳原子上有与其它基团连接的单键，则称其为“亚烷基”，并可象以上对“烷基”定义的一样被任选取代。

10 如果以上定义的链烯基和炔基分别在两个不同的碳原子上有用于连接的单键，则分别称之为“亚烯基”和“亚炔基”，它们可任选地象以上对“烯基”和“炔基”所定义的被取代。

15 $(\text{CH}_2)_x$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 或 $(\text{CH}_2)_y$ 包括这里所定义的亚烷基、丙二烯基、亚烯基或亚炔基，它们可任选地在主链中含有一个氧或氮原子，并可任选地含有 1、2 或 3 个取代基，这包括烷基、链烯基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、氨基、硫烷基、酮基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基、烷基羰基氨基或烷基羰基氧基；烷基取代基可以是一个 1-4 个碳原子的亚烷基部分，它可以连接在 $(\text{CH}_2)_x$ 或 $(\text{CH}_2)_m$ 或 $(\text{CH}_2)_n$ 基团中的一个或二个碳原子上，与其形成一个环烷基。

$(\text{CH}_2)_x$ 、 $(\text{CH}_2)_m$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $(\text{CH}_2)_y$ 、亚烷基、亚烯基和亚炔基的实例包括

20

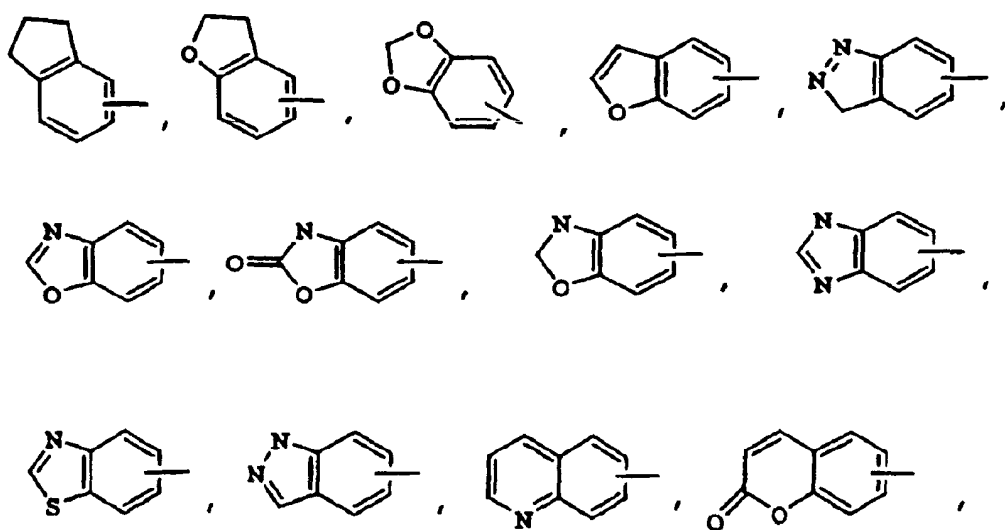


单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤素”或“卤”，

是指氯、溴、氟和碘以及 CF_3 ，优选氯或氟。

术语“金属离子”指碱金属离子，例如钠、钾或锂，和碱土金属离子，例如镁和钙，以及锌和铝。

- 5 除非另外说明，单独使用或作为另一基团一部分的术语“芳基”是指环中含 6-10 个碳的单环和双环芳香基团（如苯基或萘基，包括 1-萘基和 2-萘基），它们可任选地含有 1-3 个与碳环或杂环（例如芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环）稠合的另外的环，例如



10

- 并可任选地通过可利用的碳原子被选自以下基团的 1、2 或 3 个基团取代：氢、卤素、卤代烷基、烷基、卤代烷氧基、烷氧基、卤代烷氧基、链烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、炔基、环烷基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、烷氧羰基、芳基羰基、芳基链烯基、氨基羰基芳基、芳硫基、芳基亚磺酰基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、有 1 或 2 个取代基（可以是烷基、芳基或定义部分叙述的其它芳基化合物）的取代的氨基、硫羟基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷氨基羰基、芳氨基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰氨基或芳基磺酰氨基羰基以及/或
- 15
- 20

对于烷基所述的任何取代基。

除非另外说明，单独使用或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷氧基”、“烷氧基”、“芳氧基”或“芳基烷氧基”包括与一个氧原子连接的任何上述烷基、芳烷基或芳基。

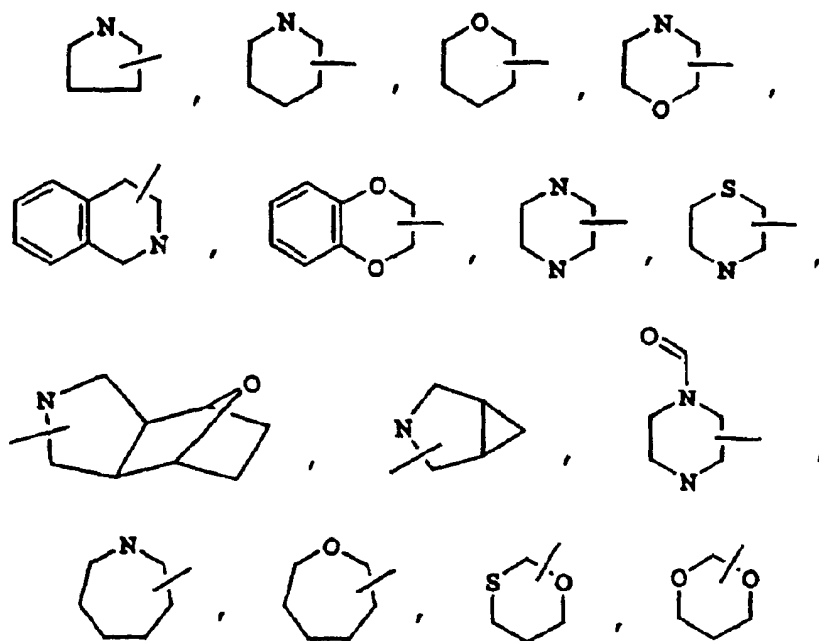
- 5 除非另外说明，单独使用或作为另一基团一部分使用的“取代的氨基”一词，是指被一个或两个相同或不同的取代基取代的氨基，取代基的实例包括烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基或硫代烷基。这些取代基可以进一步被羧酸和/或任何上述的烷基取代基取代。此外，氨基取代基可以与它们所连接的氮原子一起形成 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂萘基、4-吗啉基、4-硫代吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳烷基-1-哌嗪基、4-二芳基烷基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 1-氮杂萘基，并可任选地被烷基、烷氧基、烷硫基、卤素、三氟甲基或羟基取代。

- 15 除非另外说明，单独使用或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷硫基”、“烷硫基”、“芳硫基”或“芳基烷硫基”包括与一个硫原子连结的上述任何烷基、芳烷基或芳基基团。

- 20 除非另外说明，单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“低级烷氨基”、“烷氨基”、“芳氨基”或“芳烷基氨基”包括与氮原子连接的以上任何烷基、芳基或芳烷基基团。

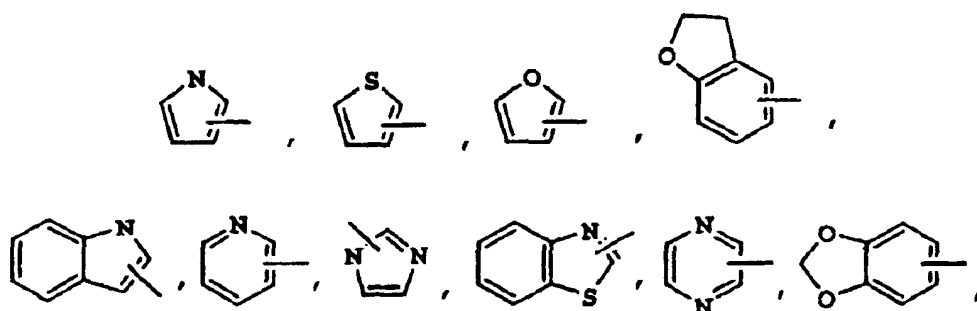
除非另外说明，术语“酰基”本身或作为另一基团的一部分，是指与羰基 ($C=O$) 连接的一个有机基团；酰基的实例包括与羰基连接的任何 R^3 基团，例如烷酰基、烯酰基、芳酰基、芳基烷酰基、杂芳酰基、环烷酰基、环杂烷酰基等。

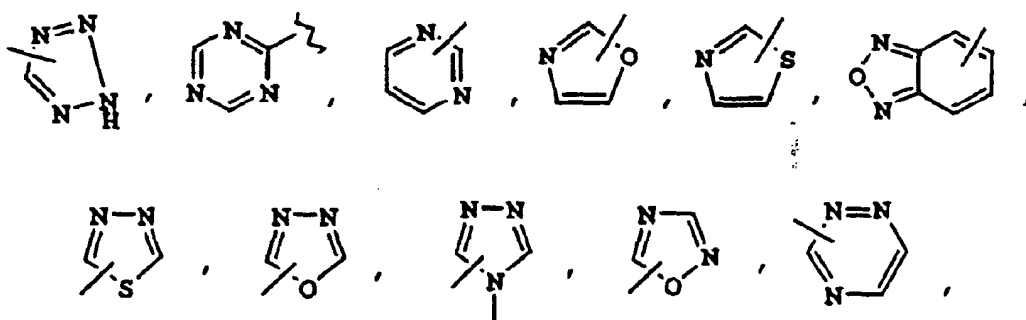
- 25 除非另外说明，单独使用或作为另一基团的一部分使用的“环杂烷基”是指一个 5、6 或 7 元饱和或部分不饱和环，环中含有 1-2 个杂原子如氮，氧和/或硫，通过一个碳原子或杂原子连结，在可能时任选地通过连接基团 $(CH_2)_p$ (其中 p 是 1、2 或 3) 连结，例如



5 以上基团可以含有 1-4 个取代基，例如烷基、卤素、氧基和/或上述的任何烷基或芳基的取代基。此外，任何环杂烷基环均可与环烷基、芳基、杂芳基或环杂烷基环稠合。

10 除非另外说明，单独使用或作为另一基团的一部分使用的“杂芳基”一词，是指含有 1、2、3 或 4 个杂原子（如氮、氧或硫）的 5 或 6 元芳香环，该环可以与芳基、环烷基、杂芳基或环杂烷基环稠合（例如苯并噻吩基、吲哚基），包括可能的 N-氧化物。该杂芳基可任性地含 1-4 个取代基，例如以上对烷基或芳基提到的任何取代基。杂芳基的实例包括以下基团等：





单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环杂烷基烷基”是指通过 C 原子或杂原子与 $(\text{CH}_2)_p$ 链连结的以上定义的环杂烷基。

- 5 单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基烷基”或“杂芳基烯基”是指通过 C 原子或杂原子与以上定义的 $-(\text{CH}_2)_p-$ 链、亚烷基或亚烯基连接的以上定义的杂芳基。

- 这里所说的“多卤代烷基”是指含有 2-9 个、优选 2-5 个卤原子取代基，例如 F 或 Cl，优选 F 的以上定义的“烷基”，例如 CF_3CH_2- 、
10 CF_3 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ 。

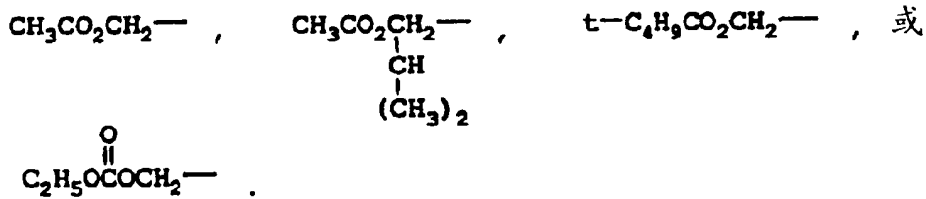
这里所用的术语“多卤代烷氧基”是指含有 2-9 个、优选 2-5 个卤原子取代基，例如 F 或 Cl，优选 F 的以上定义的“烷氧基”，例如 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 CF_3O 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。

- 这里所用的“前药酯”一词包括本领域已知的作为羧酸酯和磷酸
15 酯的前药酯，例如甲酯、乙酯、苄酯等。其它的前药酯 R^1 的实例包括以下基团：(1-烷酰氧基)烷基，如

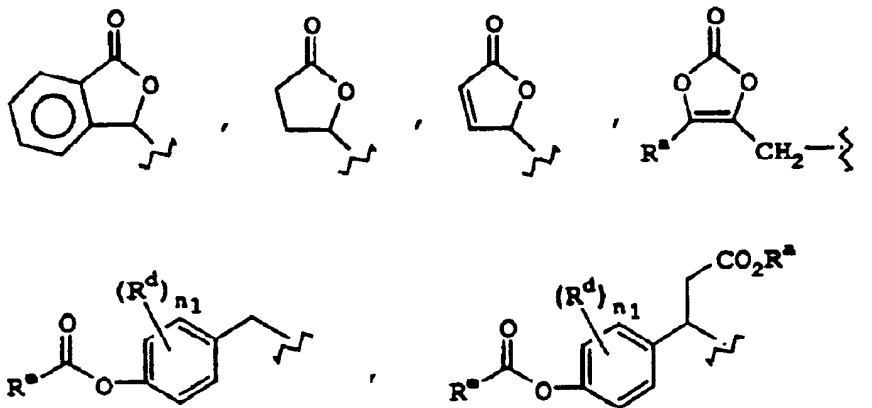


- 其中 R^a 、 R^b 和 R^c 是 H、烷基、芳基或芳基-烷基；但是， R^aO 不能
20 是 HO。

这类前药酯 R^1 的实例包括



合适的前药酯 R^1 的其它实例包括



5

其中 R^a 可以是 H、烷基（如甲基或叔丁基）、芳烷基（如苄基）或芳基（如苯基）； R^d 是 H、烷基、卤素或烷氧基， R^e 是烷基、芳基、芳烷基， n 是 0、1 或 2。

10 在结构式 I 的化合物是酸形式的情形，它们可以形成可药用的盐，例如碱金属盐（如锂、钠或钾盐）、碱土金属盐（如钙或镁盐）以及锌或铝或其它阳离子（例如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸（D 或 L 型）、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、三（羟甲基）氨基甲烷（TRIS）、N-甲基葡萄糖胺（NMG）、三乙醇胺及脱氢枞胺）的盐。

15 本发明化合物的所有立体异构体，无论是混合物形式或是纯的或基本上纯的形式，都被考虑在内。本发明化合物可以在任何碳原子上，包括在 R 取代基的任何碳原子上，具有不对称的碳原子。因此，式 I 化合物可以以对映体或非对映体形式或其混合物形式存在。制备方法可以使用外消旋物、对映体或非对映体作为起始物。当制备非对映异构或对映异构的产物时，可以用常规方法，例如色谱法或分级结晶法

将其分离。

需要时，结构式 I 化合物可以与一种或多种降血脂剂或降脂剂以及/或一种或多种其它类型的治疗药物，包括抗糖尿病剂、抗肥胖剂、抗高血压剂、血小板聚集抑制剂及/或抗骨质疏松剂组合使用，它们可以在同一剂型内口服、在分离的口服剂型内口服或注射用药。

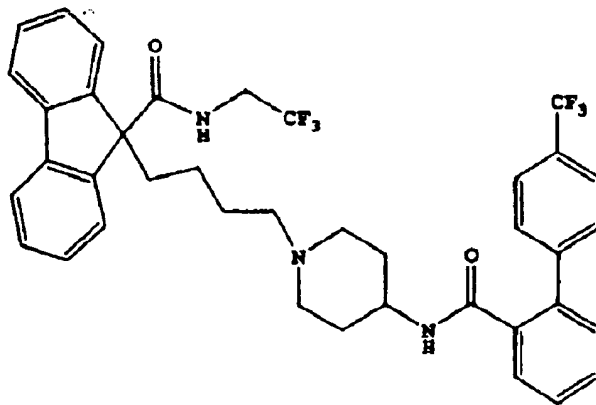
可以任选地与本发明式 I 化合物组合使用的降血脂剂或降脂剂可以包括 1、2、3 或更多种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、酸衍生物、ACAT 抑制剂、脂肪氧合酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na⁺/胆酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性增量调节剂、胆酸螯合剂和/或烟酸及其衍生物。

本发明使用的 MTP 抑制剂包括在美国专利 5, 595, 872、5, 739, 135、5, 712, 279、5, 760, 246、5, 827, 875、5, 885, 983 和美国专利申请 09/175, 180 (1998 年 10 月 20 日提交，现在为美国专利 5, 962, 440) 中公开的 MTP 抑制剂。优选的是在以上各专利和专利申请中公开的各优选的 MTP 抑制剂。

所有以上美国专利和专利申请均在本申请中引用作为参考。

根据本发明使用的最优选的 MTP 抑制剂包括在美国专利 5, 739, 135、5, 712, 279 和 5, 760, 246 中提到的优选的 MTP 抑制剂。

最优选的 MTP 抑制剂是 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰]氨基]-1-哌啶基]丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺



降血脂可以是一种 HMG CoA 还原酶抑制剂，包括但不限于米伐斯丁和例如美国专利 3, 983, 140 中公开的有关化合物，洛伐他丁（美维诺林）和美国专利 4, 231, 938 中公开的有关化合物，帕伐他丁和美国专利 4, 346, 227 中公开的有关化合物，西伐他丁和美国专利 4, 448, 784 及 4, 450, 171 中公开的有关化合物。可以使用的其它的 HMG CoA 还原酶抑制剂包括但不限于美国专利 5, 354, 772 中公开的氟伐他丁，美国专利 5, 006, 530 和 5, 177, 080 中公开的西立伐他丁，美国专利 4, 681, 893、5, 273, 995、5, 385, 929 和 5, 686, 104 中公开的 atorvastatin，美国专利 5, 011, 930 中公开的 itavastatin（Nissan/Sankyo 的 nisvastatin（NK-104）），美国专利 5, 260, 440 中公开的 Shionogi-Astra/Zeneca visastatin（ZD-4522）和美国专利 5, 753, 675 中公开的相关的 Statin 化合物，美国专利 4, 613, 610 中公开的甲羟戊酸内酯衍生物的吡唑类似物、PCT 申请 WO 86/03488 中公开的甲羟戊酸内酯衍生物的茛类似物，美国专利 4, 647, 576 中公开的 6-[2-（取代的吡咯-1-基）烷基）吡喃-2-酮及其衍生物，Searle 的 SC-45355（一种 3-取代的戊二酸衍生物）二氯乙酸酯，PCT 申请 WO 86/07054 公开的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物，法国专利 2, 596, 393 公开的 3-羧基-2-羟基丙烷膦酸衍生物，欧洲专利申请 No. 0221025 公开的 2,3-二取代的吡咯、咪唑及噻吩衍生物，美国专利 4, 686, 237 中公开的甲羟戊酸内酯的萘基类似物，美国专利 4, 499, 289 中公开的八氢化萘，欧洲专利申请 0, 142, 146 A2 中公开的美维诺林的酮类似物，以及美国专利 5, 506, 219 和 5, 691, 322 中公开的喹啉及吡啶衍生物。

此外，在 GB 2205837 中公开了适合用于本发明的抑制 HMG CoA 还原酶的次膦酸衍生物。

适合用于本发明的角鲨烯合成酶抑制剂包括但不限于：美国专利 5, 712, 396 中公开的 α -磷酸磺酸酯，Biller 等在医学化学杂志（J. Med. Chem.），1988，31（10）1869-1871 中公开的化合物，包括类异戊二烯（氧膦基甲基）膦酸酯及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂，例如，美国专利 4, 871, 721 和 4, 924, 024 及 Biller, S. A., Neuenschwander, K., Ponpiom, M. M., 和 Poulter, C. D., 当代药物设计（Current Pharmaceutical Design），2，1-40（1996）中公开的化合物。

此外，适合用于本发明的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括 P. Ortiz de Montellano 等在医学化学杂志 (J. Med. Chem.)，1977，20，243 - 249 中公开的萜类化合物焦磷酸酯，Corey 和 Volante 在美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.)，1976，98，1291 - 1293 中提到的二磷酸法尼酯类似物 A 和前角鲨烯焦磷酸酯 (PSQ - PP) 类似物，McClard, R. W. 等在美国化学会志，1987，109，5544 报道的氧磷基磷酸酯和 Capson, T. L. 的博士论文 (1987 年 6 月，Utah 大学医学化学系，摘要，目录表，16、17、40 - 43、48 - 51、总结) 中报道的环丙烷化合物。

适用的其它降血脂剂包括但不限于：苯氧丙酸衍生物，例如，非诺贝特、吉非贝齐、氯贝特、苯札贝特、亚普洛贝特、克利贝特等，丙丁酚及美国专利 3, 674, 836 中公开的相关化合物，优选丙丁酚和吉非贝特；胆酸螯合剂，如消胆胺、降胆宁和降胆葡胺 (Secholex[®], Policexide[®])、Cholestragel (Sankyo/Geltex)，以及 Iipostabil (Rhone - Poulenc)，Eisai E - 5050 (一种 N - 取代的乙醇胺衍生物)、imanixil (HOE - 402)、tetrahydrolipstatin (THL)、istigmastanylphosphorylcholine (SPC, Roche)，氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ - 814 (甘葡环烃衍生物)、甲亚油酰胺 (Sumitomo)、Sandoz 58 - 035、American Cyanamid CL - 277, 082 和 CL - 283, 546 (双取代的脲衍生物)、烟酸 (niacin)、阿西莫司、acifran、新霉素、对氨基水杨酸、阿斯匹林、聚 (二烯丙基甲胺) 衍生物，如美国专利 4, 759, 923 中公开的那些，季胺聚 (二烯丙基二甲基氯化铵) 和美国专利 4, 027, 009 中公开的紫罗烯，以及其它已知的血清胆固醇降低剂。

降血脂剂可以是一种 ACAT 抑制剂，例如在以下文献中所公开的：未来药物 (Drugs of the Fufure) 24，9 - 15 (1999) (Avasimibe)；“ACAT 抑制剂 C1 - 1011 在防止和消退仓鼠主动脉脂肪条纹区方面有效”，Nicolosi 等，动脉粥样硬化 (Shannon, Iret)，(1998)，137 (1)，77 - 85；“FCE 27677 的药理型式：一种通过选择性抑制含 Apo B100 的脂蛋白的肝分泌而具有有效的降血脂作用的新的 ACTA 抑制剂”，Ghiselli, Giancarlo，心血管药物研究 (Cardiovasc. Drug Rev.) (1998)，16 (1)，16 - 30；“RP 73163：一种生物可利用的烷基亚

磺酰 - 二苯基咪唑 ACAT 抑制剂”，Smith, C. 等，生物有机医学化学快报 (1996)，6 (1)，47 - 50；“ACAT 抑制剂：在实验动物中的降血脂和抗动脉粥样硬化作用的机理”，Krause 等编：Ruffolo, Robert R., Jr.；Hollinger, Manfred A.，发炎：中介体途径 (Inflammation：Mediators Pathways) (1995)，173 - 78，Publisher：CRC，Boca Raton, Fla.；“ACAT 抑制剂：潜在的抗动脉粥样硬化剂”，Sliskovic 等，当代医学化学 (Curr. Med. Chem.) (1994)，1 (3)，204 - 25；“作为降低血胆固醇剂的脂酰辅酶 A：胆固醇 O - 酰基转移酶 (ACAT) 的抑制剂，6。第一种具有调脂活性的水溶性 ACAT 抑制剂。脂酰辅酶 A：胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 的抑制剂，7。一系列具有增强的降血胆固醇活性的取代的 N - 苯基 - N' - [(1 - 苯基环戊基) 甲基]脲的研制”，Stout 等，化学文集：有机化学 (Chemtracts: Org. Chem.) (1995)，8 (6)，359 - 62 或 TS - 962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)。

降血脂剂可以是一种 LD 2 受体活性增量调节剂，例如 MD - 700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 和 LY 295427 (Eli Lilly)。

这种降血脂剂可以是一种胆固醇吸收抑制剂，优选 Shering - Plough 的 SCH 48461 以及在动脉粥样硬化 (Atherosclerosis)，115，45 - 63 (1995) 和 医学化学杂志 (J. Med. Chem.)，41，973 (1998) 中公开的那些化合物。

这种降血脂剂可以是一种回肠 Na⁺/胆酸协同转运蛋白抑制剂，例如在 未来药物 (Drugs of the Future)，24，425 - 430 (1999) 中公开的那些。

优选的降血脂剂是帕伐他丁、洛伐他丁、西伐他丁、atorvastatin、氟伐他丁、西立伐他丁、itavastatin 和 visastatin。

上述美国专利在这里引用作为参考。使用的数量和剂量将如 医师必备参考书 (Physician's Desk Reference) 和/或上述专利中所示。

本发明的式 I 化合物的用量与降血脂剂 (如果存在) 的重量比为约 500 : 1 至约 1 : 500，优选为约 100 : 1 至约 1 : 100。

施用的剂量必须根据患者的年龄、体重和状态，以及施药途径、剂量、用药方案和所要求的结果仔细调节。

降血脂剂的剂量和配方将如上面讨论的各个专利及专利申请中所

述。

其它要用的降血脂剂，在可以使用时，其剂量和配方将如最新一版的医师必备参考书 (Physician's Desk Reference) 中所述。

对于口服给药，MTP 抑制剂的用量为约 0.01 - 500 mg、优选约 0.1 - 100 mg，每天 1 - 4 次，可得到令人满意的结果。

优选的口服剂型，例如片剂和胶囊，应含 MTP 抑制剂约 1 - 500 mg，优选约 2 - 400 mg，更优选约 5 - 250 mg，每天 1 - 4 次。

对于口服用药，HMG CoA 还原酶抑制剂，例如，帕伐他丁、洛伐他丁、西伐他丁、atorvastatin、氟伐他丁或西立伐他丁，在采用医师必备参考书 (Physician's Desk Reference) 中所述的剂量，例如约 1 - 2000 mg，优选约 4 - 200 mg 时，可得到令人满意的结果。

角鲨烯合成酶抑制剂的剂量可以为约 10 - 2000 mg，优选为约 25 - 200 mg。

优选的口服剂型，例如片剂或胶囊，应含 HMG CoA 还原酶抑制剂约 0.1 - 100 mg，优选约 0.5 - 80 mg，更优选约 1 - 40 mg。

优选的口服剂型，例如片剂或胶囊，应含角鲨烯合成酶抑制剂约 10 - 500 mg，优选约 25 - 200 mg。

降血脂剂也可以是一种脂肪氧合酶抑制剂，包括 15-脂肪氧合酶 (15-LO) 抑制剂，例如 WO 97/12615 中公开的苯并咪唑衍生物，WO 97/12613 中公开的 15-LO 抑制剂，WO 96/38144 中公开的异噻唑酮，和 Sendobry 等在“用缺乏显著抗氧化剂性能的高度选择性 15-脂肪氧合酶抑制剂减少食物诱发的兔内动脉粥样硬化”，英国药理学杂志 (Brit. J. Pharmacology) (1997)，120，1199 - 1206，及 Cornicelli 等在“15-脂肪氧合酶及其抑制：对血管病的一种新的治疗对象”，当代药物设计 (Current Pharmaceutical Design)，1999，5，11 - 20 中所公开的 15-LO 抑制剂。

式 I 化合物和降血脂剂可以合起来在同一剂型中使用，也可以在分开的口服剂型中于同一时间服用。

上述组合物可以以上述的剂型每天服用一次或以分剂量服用 1 - 4 次。患者最好是以低剂量组合开始，逐渐增至高剂量组合。

优选的降血脂剂是帕伐他丁、西伐他丁、洛伐他丁、atorvastatin、

氟伐他丁或西立伐他丁，以及烟酸和/或 Cholestagel。

可以任选地与式 I 化合物组合使用的抗糖尿病剂可以是 1、2、3 或更多种抗糖尿病剂，包括胰岛素促分泌素或胰岛素敏化剂，其中包括双胍、磺酰脲、葡萄糖苷酶抑制剂、PPAR γ 激动剂（如噻唑烷二酮）、5 aP2 抑制剂、PPAR α/γ 双重激动剂、二肽基肽酶 IV (DP4) 抑制剂、SGLT2 抑制剂和/或氯茴苯酸，以及胰岛素和/或胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)。

抗糖尿病剂可以是一种口服的抗高血糖剂，优选是双胍化合物，例如二甲双胍或苯乙双胍或它们的盐，优选二甲双胍盐酸盐。

10 在抗糖尿病剂是双胍化合物的情形，使用的式 I 化合物与双胍的重量比为约 0.001 : 1 至约 10 : 1，优选由 0.01 : 1 至约 5 : 1。

抗糖尿病剂也可以优选地是磺酰脲类，例如，格列苯脲（也称作优降糖）、格列美脲（公开于美国专利 4,379,785）、格列吡嗪、格列齐特或氯磺丙脲，其它已知的磺酰脲化合物或者对于依赖于 ATP 的 β 15 细胞通道起作用的其它抗高血糖剂，优选格列苯脲和格列吡嗪，它们可以在同一个或分离的口服剂型中服用。

使用的式 I 化合物与磺酰脲的重量比为约 0.01 : 1 至约 100 : 1，优选为约 0.02 : 1 至约 5 : 1。

口服的抗糖尿病剂也可以是一种葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖 20 （公开于美国专利 4,904,769）或米格列醇（公开于美国专利 4,639,436），它们可以在同一剂型或分离的口服剂型中服用。

使用的式 I 化合物与葡萄糖苷酶抑制剂的重量比为约 0.01 : 1 至约 100 : 1，优选为约 0.05 : 1 至约 10 : 1。

式 I 化合物可以与 PPAR γ 激动剂组合使用，例如噻唑烷二酮口服 25 抗糖尿病剂或其它的胰岛素敏化剂（对 NIDDM 患者具有胰岛素敏感性作用），例如，troglitazone（Warner-Lambert 的 Rezulin[®]，公开于美国专利 4,572,912）、rosiglitazone (SKB)、pioglitazone (Takeda)、Mitsubishi 的 MCC-555（公开于美国专利 5,594,016），Glaxo-Wellcome 的 GL-262570，englitazone (CP-68722, Pfizer) 或 30 darglitazone (CP-86325, Pfizer)，isaglitazone (MIT/J & J)，JTT-501 (JPNT/P & U)，L-895645 (Merck)，R-119702 (Sankyo/WL)，

NH-2344 (Dr. Reddy/NN), 或 YM-440 (Yamanouchi), 优选 rosiglitazone 和 pioglitazone。

使用的式 I 化合物与噻唑烷二酮的重量比为约 0.01 : 1 至约 100 : 1, 优选为约 0.05 至约 10 : 1。

5 在单个片剂中可以与式 I 化合物一起掺入数量少于约 150 mg 的口服抗糖尿病剂磺酰脲和噻唑烷二酮。

式 I 化合物也可以与抗高血糖剂组合使用, 例如胰岛素或胰高血糖素样肽-1 (GLP-1), 例如 GLP-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37) (如 Habener 的美国专利 5, 614, 492
10 所公开的, 该公开内容在本申请中引用作为参考), 以及 AC 2993 (Amylin) 和 LY-315902 (Lilly), 它们可以通过注射、鼻内、吸入或透皮方式或颊服方式施用。

如果存在, 二甲双胍、磺酰脲 (如格列苯脲、格列美脲、glipyrider、格列吡嗪、氯磺丙脲和格列齐特) 和葡萄糖苷酶抑制剂 (阿卡波糖或米
15 格列醇) 或胰岛素 (注射的、肺、颊或口服的) 可以用在上述的制剂中, 数量和用法如 医师必备参考书 (PDR) 中所述。

如果存在, 二甲双胍或其盐可以以每天约 500-2000 mg 的量使用, 每天 1-4 次以单剂量或分成几次服用。

如果存在, 噻唑烷二酮抗糖尿病剂可以以约 0.01-2000 mg/天的
20 剂量服用, 每天 1-4 次以单剂量或分成几次服用。

如果存在, 胰岛素可以用于制剂中, 数量和用法如 医师必备参考书 (PDR) 中所述。

如果存在, GLP-1 肽可以以口服颊含制剂施用、经鼻施用或非肠道施用; 如美国专利 5, 346, 701 (Thera Tech)、5, 614, 492 和 5, 631,
25 224 所述, 上述专利在本申请中引用作为参考。

抗糖尿病剂也可以是一种 PPAP α/γ 双重激动剂, 例如 AR-HO 39242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP 297 (Kyorin Merck) 以及 Murakami 等在“作为过氧化物酶体增殖的共配体起作用的一种新的胰岛素敏化剂-活化的受体 α (PPAR α) 和
30 PPAR γ 。PPAR α 活化对 Zucker 肥鼠的肝中反常脂代谢的影响”, 糖尿病 (Diabetes) 47, 1841-1847 (1998) 中提到的药物。

抗糖尿病剂可以是例如 1999 年 10 月 12 日提交的美国临时专利申请 60/158,773 (代理人档案 LA 49) 中公开的 SGLT2 抑制剂, 用量如该申请中所述。优选的是该申请中作为优选例指定的化合物。

5 抗糖尿病剂可以是一种 aP2 抑制剂, 例如在 1999 年 9 月 7 日提交的美国专利申请 09/391,053 和 1999 年 4 月 5 日提交的美国临时专利申请 60/127,745 (代理人档案 LA 27*) 中公开的化合物, 用量如上述申请中所述。优选上述申请中作为优选例指定的化合物。

抗糖尿病剂可以是一种 DP4 抑制剂, 例如在以下文献中公开的那些: 2000 年 3 月 10 日提交的美国临时专利申请 60/188,555 (代理人案卷 LA 50)、WO 99/38501、WO 99/46272、WO 99/67279 (PROBIODRUG)、WO 99/67278 (PROBIODRUG)、WO 99/61431 (PROBIODRUG)、NVP-DPP 728A (1-[[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰]-2-氟基-(S)-吡咯烷) (Novartis) (优选化合物, 公开于 Hughes 等, 生物化学 (Biochemistry), 38(36), 15 11597-11603, 1999; TSL-223 (色氨酸-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-羧酸, Yamada 等, 生物有机和医学化学快报 (Bioorg. & Med. Chem. Lett.), 8(1998), 1537-1540), Ashworth 等在 生物有机和医学化学快报 6(22), 1163-1166 及 2745-2748 (1996) 中公开的 2-氟基吡咯烷和 4-氟基吡咯烷; 使用的剂量如以上参考文献中所述。

20 可以任选地与本发明式 I 化合物组合使用的氯茴苯酸可以是瑞格列奈、nateglinide (Novartis) 或 KAD 1229 (RF/Kissei), 优选瑞格列奈。

使用的式 I 化合物与氯茴苯酸、PPAR γ 激动剂、PPAR α/γ 双重激动剂、aP2 抑制剂、DP4 抑制剂或 SGLT2 抑制剂的重量比为约 0.01:1 25 至约 100:1, 优选为约 0.05-10:1。

可任选与式 I 化合物一起使用的其它类型的治疗剂可以是 1、2、3 或更多种抗肥胖剂, 包括 β 3 肾上腺素能激动剂、脂肪酶抑制剂、5-羟色胺 (和多巴胺) 重摄取抑制剂、aP2 抑制剂、甲状腺受体激动剂和/或厌食剂。

30 可任选地与式 I 化合物组合使用的 β 3 肾上腺素能激动剂可以是 AJ 9677 (Takeda/Dainippon)、L 750355 (Merck) 或 CP 331648 (Pfizer),

或美国专利 5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983 和 5,488,064 中公开的其它已知的 β 3 激动剂，优选 AJ9677、L750,355 和 CP331648。

可任选与式 I 化合物组合使用的脂肪酶抑制剂可以是奥利司他或 ATL-962 (Alizyme)，优选奥利司他。

- 5 可任选与式 I 化合物组合使用的 5-羟色胺（和多巴胺）重摄取抑制剂可以是西布茶明、托吡酯 (Johnson & Johnson) 或 axokine (Regeneron)，优选西布茶明和托吡酯。

- 可任选与式 I 化合物组合使用的甲状腺受体激动剂可以是例如 WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio)、GB 98/284425
10 (KaroBio) 和美国专利临时申请 60/183,223 (2000 年 2 月 17 日提交) 中公开的甲状腺受体配体，优选 KaroBio 申请和以上美国临时专利申请中的化合物。

可任选地与式 I 化合物组合使用的厌食剂可以是右旋苯丙胺、苯丁胺、苯基丙醇胺或氯苯咪唑啉，优选右旋苯丙胺。

- 15 上述的各种抗肥胖剂可以与式 I 化合物在相同的剂型或不同的剂型中使用，剂量和用药方案是本领域或医师必备参考书 (PDR) 中通常已知的。

- 可以与本发明式 I 化合物组合使用的抗高血压剂包括 ACE 抑制剂、血管紧张肽 II 受体拮抗剂、NEP/ACE 抑制剂，以及钙通道阻断
20 剂、 β -肾上腺素能阻断剂和其它类型的抗高血压剂，包括利尿剂。

- 可用于本发明的血管紧张肽转化酶抑制剂包括含巯基 (-S-) 部分的那些化合物，例如取代的脯氨酸衍生物，例如在上述 Ondetti 的美国专利 4,046,889 中公开的任何化合物，优选卡托普利，即，1-[(2S)
-3-巯基-2-甲基丙酰]-L-脯氨酸，以及取代的脯氨酸的巯基酰
25 基衍生物，例如美国专利 4,316,906 中公开的任何化合物，优选佐诺普利。

可用于本发明的含巯基的 ACE 抑制剂的其它实例包括临床实验药理学和生理学 (Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.) 10: 131 (1983) 中提到的润替普利 (fentiapril, Santen)，以及 pivopril 和 YS 980。

- 30 可用于本发明的血管紧张素转化酶抑制剂的其它实例包括上述美国专利 4,374,829 中公开的任何化合物，优选 N-(1-乙氧羰基-3

- 苯丙基) - L - 丙氨酰 - L - 脯氨酸, 即, 依那普利; 美国专利 4, 452, 790 中公开的任何磷酸酯取代的氨基酸或亚氨基酸或盐, 优选 (S) - 1 - [6 - 氨基 - 2 - [[羟基 - (4 - 苯丁基) 氧磷基] 氧] - 1 - 氧己基] - L - 脯氨酸 (西洛普利); 上述美国专利 4, 168, 267 公开的氧磷基烷酰
5 脯氨酸, 优选佛西诺普利; 美国专利 4, 337, 201 公开的氧磷基烷酰基取代的脯氨酸; 以及上述美国专利 4, 432, 971 公开的磷酰胺化物。

可用于本发明的 ACE 抑制剂的其它实例包括欧洲专利申请 80822 和 60668 中公开的 Beecham 公司的 BRL 36, 378; 化学文摘 102: 72588v 和日本药理学杂志 (Jap. J. Pharmacol.) 40: 373 (1986) 中提到的
10 Chugai 的 MC - 838; 英国专利 2103614 公开的 Ciba - Geigy 的 CGS 14824 (3 - ([1 - 乙氧羰基 - 3 - 苯基 - (1S) - 丙基] 氨基) - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 2 - 氧代 - 1 - (3S) - 苯并氮杂 - 1 - 乙酸 HCl) 和美国专利 4, 473, 575 公开的 CGS 16, 617 (3 (S) - [[(1S) - 5 - 氨基 - 1 - 羧戊基] 氨基] - 2, 3, 4, 5 - 四氢 - 2 - 氧代 - 1H - 苯并氮杂 - 1 - 乙醇
15 酸); 欧洲治疗学研究 (Eur. Therap. Res.) 39: 671 (1986), 40: 543 (1986) 中公开的 Cetapril (阿拉普利, Dainippon); 欧洲专利 79 - 022 和 当代治疗学研究 (Curr. Ther. Res.) 40: 74 (1986) 中公开的雷米普利 (Hoechst); 医药研究 (Arzneimittelforschung) 34: 1254 (1985) 中公开的 Ru 44570 (Hoechst), 心血管药理学杂志 (J. Cardiovasc. Pharmacol.), 9: 39 (1987) 中公开的西拉普利 (Hoffman - LaRoche); 欧洲生物化学联合会快报 (FEBS Lett.) 165: 201 (1984) 中公开的 R 31 - 2201 (Hoffman - LaRoche); 美国专利 4, 385, 051 中公开的 indolapril (地拉普利); 心血管药理学杂志 (J. Cardiovasc. Pharmacol.) 5: 643, 655 (1983) 公开的 indolapril (Schering); 药理和毒理学公报 59 (增
25 刊 5): 173 (1986) 中公开的斯派普利 (Schering); 欧洲临床药理学杂志 (Eur. J. Clin. Pharmacol.) 31: 519 (1987) 中公开的哌道普利 (Servier); 美国专利 4, 344, 949 中公开的喹那普利 (Warner - Lambert) 和 药理学家 (Pharmacologist) 26: 243, 266 (1984) 中公开的 CI 925 (Warner - Lambert) ([3S - [2[R (*) R (*)]] 3R (*)] - 2 - [2 - [[1 - (乙氧羰基) - 3 - 苯丙基] 氨基] - 1 - 氧丙基] - 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 6, 7 - 二甲氧基 - 3 - 异喹啉羧酸 HCl); 医学化学杂志 (J. Med.

Chem.) , 26, 394 (1983) 中公开的 WY-44221 (Wyeth) 。

优选的 ACE 抑制剂是卡托普利、佛西诺普利、依那普利、赖诺普利、喹那普利、苯并普利、fentiapril、雷米普利和莫昔普利。

NEP/ACE 抑制剂也可用于本发明, 因其具有中性内肽酶 (NEP) 抑制活性和血管紧张肽转化酶 (ACE) 抑制活性。适合用于本发明的 NEP/ACE 抑制剂的实例包括在美国专利 5,362,727、5,366,973、5,225,401、4,722,810、5,223,516、4,749,688、5,552,379、5,504,080、5,612,359、5,525,723, 欧洲专利申请 0599,444、0481,522、0599,444、0595,610、0,534,363 A2、534,396 和 534,492 以及欧洲专利申请 10 0629627 A2 中公开的那些。

优选的是以上专利/申请中指定作为优选者的那些 NEP/ACE 抑制剂及其剂量, 这些美国专利在本申请中引用作为参考。最优选的是 Omapatrilat、BMS 189,921 ($[S - (R^*, R^*)] - 六氢 - 6 - [(2 - 巯基 - 1 - 氧代 - 3 - 苯丙基) 氨基] - 2, 2 - 二甲基 - 7 - 氧代 - 1H - 氮杂草 - 1 - 乙酸 (gemopatrilat))$) 和 CGS 30440。

适合用于本发明的血管紧张肽 II 受体拮抗剂 (这里也称作血管紧张肽 II 拮抗剂或 AII 拮抗剂) 包括但不限于 irbesartan、氯沙坦、缬沙坦、candesartan、替米沙坦、tasosartan 或依普沙坦, 优选 irbesartan、氯沙坦或缬沙坦。

20 优选的口服剂型, 例如片剂或胶囊, 其 ACE 抑制剂或 AII 拮抗剂的含量约为 0.1 - 500 mg, 优选为约 5 - 200 mg, 更优选为约 10 - 150 mg。

对于非肠道给药, ACE 抑制剂、血管紧张肽 II 拮抗剂或 NEP/ACE 抑制剂的用量为约 0.005 - 10 mg/kg, 优选为约 0.01 - 1 mg/kg。

25 在药物是以静脉内方式施用, 应将其配制在常规的载体中, 例如蒸馏水、生理盐水、Ringer 溶液或其它常规载体中。

应当理解, ACE 抑制剂和 AII 拮抗剂以及本申请中公开的其它抗高血压剂的优选剂量将如同最新版本的 医师必备参考书 (PDR) 中所述。

30 适合用于本发明的优选的抗高血压剂的其它实例包括 omapatrilat (Vanlev[®])、阿罗地平磺酸盐 (Norvasc[®])、盐酸哌唑嗪 (Minipress[®])、

维拉帕米、硝苯地平、纳多洛尔、地尔硫草、费乐地平、尼索地平、伊拉地平、硝苯乙吡啶、阿替洛尔、卡维地洛、索他洛尔、特拉唑嗪、多沙唑嗪、普萘洛尔和盐酸可乐定 (Catapres®)。

可以与式 I 化合物组合使用的利尿剂包括氢氯噻嗪、胺吡磺异丙脲、呋塞米、螺内酯和吲满胺。

可以与本发明式 I 化合物组合使用的抗血小板剂包括阿斯匹林、氯匹格雷、噻氯匹定、潘生丁、阿昔单抗、tirofiban、eptifibatide、阿那格雷和 ifetroban，优选氯匹格雷和阿斯匹林。

抗血小板药物可以以 PDR 中所示数量使用。Ifetrobam 可以按照美国专利 5,100,889 中所述数量使用。

适合在本发明中与式 I 化合物组合使用的抗骨质疏松剂包括甲状旁腺激素或双膦酸盐，例如 MK-217 (阿仑特罗纳) (Fosamax®)。使用的剂量如 PDR 中所述。

在实施本发明方法时，将要使用一种药物组合物，其中含有与药物载体或稀释剂组合的式 I 化合物，有或没有其它治疗剂。该药物组合物可以使用常规的固体或液体载体或稀释剂以及适合所要求的用药方式的一类药物添加剂。这些化合物可以通过口服途径，例如以片剂、胶囊剂、粒剂或粉剂的形式，或者通过非肠道途径以可注射的制剂的形式，施用于哺乳动物，包括人、猴、狗等。成年人的剂量优选为每天 50-2000 mg，可以每天服用一次或以分剂量的形式服用 1-4 次。

典型的口服胶囊含有式 I 化合物 (250 mg)、乳糖 (75 mg) 和硬脂酸镁 (15 mg)。将混合物通过 60 目筛，包装在 1 号明胶胶囊中。

典型的注射剂是将 250 mg 式 I 化合物在无菌条件下放入小瓶中，无菌冷冻干燥并封装后得到的。使用时将瓶内物质与 2 mL 生理盐水混合，得到注射剂。

以下实施例代表了本发明的优选实施方案。

在实施例中采用以下缩写：

Ph = 苯基

Bn = 苄基

t-Bu = 叔丁基

Me = 甲基

- Et = 乙基
TMS = 三甲基甲硅烷基
TMSN₃ = 三甲基甲硅烷基叠氮
TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基
5 Fmoc = 芴基甲氧羰基
Boc = 叔丁氧羰基
Cbz = 苄氧羰基
THF = 四氢呋喃
Et₂O = 乙醚
10 hex = 己烷
EtOAc = 乙酸乙酯
DMF = 二甲基甲酰胺
MeOH = 甲醇
EtOH = 乙醇
15 i-PrOH = 异丙醇
DMSO = 二甲基亚砷
DME = 1,2-二甲氧基乙烷
DCE = 1,2-二氯乙烷
HMPA = 六甲替磷酰三胺
20 HOAc 或 AcOH = 乙酸
TFA = 三氟乙酸
i-Pr₂NEt = 二异丙基乙胺
Et₃N = 三乙胺
NMN = N-甲基吗啉
25 DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
NaBH₄ = 硼氢化钠
NaBH(OAc)₃ = 三乙酸硼氢化钠
DIBALH = 二异丁基氢化铝
LiAlH₄ = 氢化铝锂
30 n-BuLi = 正丁基锂
Pd/C = 碳载钯

- PtO_2 = 氧化铂
 KOH = 氢氧化钾
 NaOH = 氢氧化钠
 LiOH = 氢氧化锂
5 K_2CO_3 = 碳酸钾
 NaHCO_3 = 碳酸氢钠
 DBU = 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
 EDC (或 $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$) 或 EDCI (或 $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$) 或 EDAC = 3-乙基-3'-(二甲基氨基)丙基碳化二亚胺盐酸盐 (或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐)
10 HOBT 或 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ = 1-羟基苯并三唑水合物
 HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
 BOP 试剂 = 苯并三唑-1-基氧三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ = 六甲基二硅杂氮化钠或二(三甲基甲硅烷基)氨基
15 化钠
 Ph_3P = 三苯膦
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = 二乙酸钯
 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ = 四(三苯膦)合钯
 DEAD = 偶氮二羧酸二乙酯
20 DIAD = 偶氮二羧酸二异丙酯
 Cbz-Cl = 氯甲酸苄酯
 CAN = 硝酸铯铵
 SAX = 强阴离子交换剂
 SCX = 强阳离子交换剂
25 Ar = 氢
 N_2 = 氮
 min = 分钟
 h 或 hr = 小时
 L = 升
30 mL = 毫升
 μL = 微升
 g = 克

mg = 毫克

mol = 摩尔

mmol = 毫摩尔

meq = 毫当量

5 RT = 室温

sat 或 sat'd = 饱和的

aq. = 水基的

TLC = 薄层色谱

HPLC = 高效液体色谱

10 LC/MS = 高效液体色谱/质谱

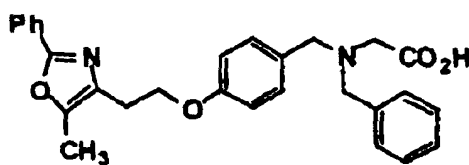
MS 或 Mass Spec = 质谱

NMR = 核磁共振

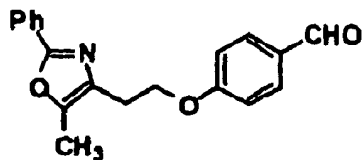
NMR 光谱数据: s = 单峰; d = 双峰; m = 多峰; br = 宽峰; t = 三峰

15 mp = 熔点

实施例 1



A.



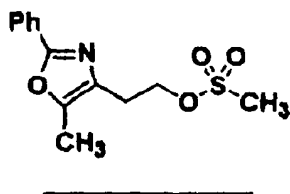
20 向 4-羟基苯甲醛 (1.70 g, 12.3 mmol)、5-苯基-2-甲基噁唑-4-乙醇 (Maybridge; 2.50 g, 14.0 mmol) 和 Ph_3P (4.20 g, 16.0 mmol) 在无水的 THF (30 mL) 中的 0°C 溶液逐滴加入 DEAD (3.20 g, 15.0 mmol)。在 0°C 搅拌该溶液 0.5 小时, 然后温热至室温并搅拌过夜。

将此橙红色溶液减压浓缩，残余物色谱分离（阶式梯度，由 5:1 至 5:2 hex : EtOAc），得到部分 A 化合物（2.47 g, 65%），为透明的浅黄色粘性油。

A1. 制备部分 A 的醛的另一方法

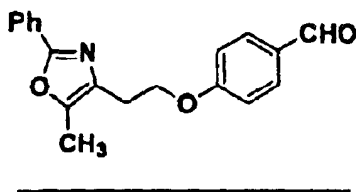
5

(1)



向 5-苯基-2-甲基噁唑-4-乙醇(20.00 g, 0.098 mol)在 CH_2Cl_2 (100 mL) 中的 -5°C 溶液一次加入甲磺酰氯 12.40 g (0.108 mol)（放热反应）。重新冷却到 -5°C 后，在 30 分钟内慢慢加入 Et_3N (11.1 g, 0.110 mol)（内部温度 $< 3^\circ\text{C}$ ）。将反应混合物温热至室温，搅拌 1 h（用分析 HPLC 监测反应），此时起始物已消耗光。用盐酸（ 2×50 mL 的 3N 溶液）洗反应混合物。合并的水层用 CH_2Cl_2 (50 mL) 萃取。将合并的萃取液依次用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水（各 50 mL）洗，干燥（ Na_2SO_4 ），浓缩至体积约为 30 mL。加入甲基叔丁基醚（120 mL），
15 搅拌该混合物，形成白色固体。将混合物冷却至 -20°C 以使结晶完全。将产物过滤，真空干燥，得到白色固体产物甲磺酸盐（23.3 g, 85%）。将母液减压浓缩并自甲基叔丁基醚/庚烷中重结晶，得到第二批产物甲磺酸盐（3.3 g, 12%；总产率 = 97%）。

(2)

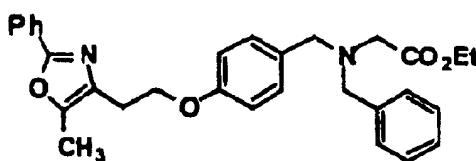


20

将上述甲磺酸盐（13.6 g, 0.048 mol）、4-羟基苯甲醛（7.09 g, 0.058

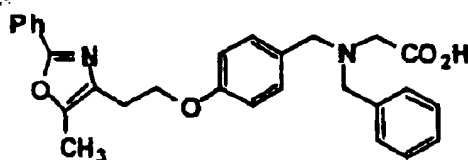
mol) 和 K_2CO_3 (9.95 g, 0.072 mol) 在 DMF (110 mL) 中的混合物于 100°C 加热 2 小时 (用分析 HPLC 监测反应完全)。令反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水 (400 mL) 中, 搅拌 30 分。将固体产物过滤, 用冷水 (3×25 mL) 洗, 在 50–60°C 真空干燥。粗产物自 MTBE–己烷中结晶, 得到 (12.2 g, 82%; 2 批) 醛 (部分 A1 化合物), 为白色固体。

B.



向 N-苄基甘氨酸乙酯 (43 mg, 0.22 mmol) 和部分 A1 化合物 (52 mg, 0.17 mmol) 在 DCE (10 mL) 中的溶液加入 $NaBH(OAc)_3$ (56 mg, 0.26 mmol)。将反应混合物激烈搅拌过夜 12 小时。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 mL), 混合物用 EtOAc (3×10 mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩并色谱分离 (hex: EtOAc 4:1), 得到部分 B 化合物 (45 mg, 55%), 为浅黄色油状物, 并回收收到起始物 (14 mg, 27%)。

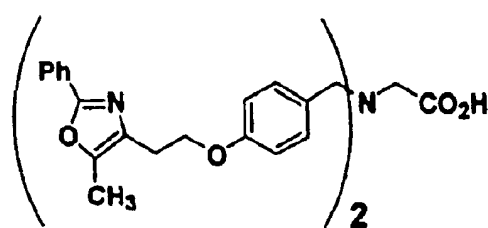
C.



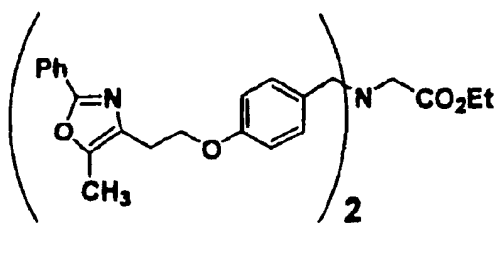
向部分 B 化合物 (45 mg) 的甲醇 (2 mL) 溶液中加入 NaOH 水溶液 (3 mL 的 1M 溶液)。将该溶液搅拌过夜 14 小时, 然后用过量的 1M HCl 水溶液酸化至 pH 5, 该混合物用 EtOAc (2×10 mL) 萃取,

合并的有机萃取液用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4)，减压浓缩，得到所要的酸，其中仍沾染着起始物。将该混合物溶于 MeOH (2 mL) 和氢氧化钠水溶液 (3.0 mL 1M 溶液) 中，形成的溶液回流 1.5 小时。进行如上的酸性萃取操作，得到所要的标题化合物，为无色固体 (28 mg, 5 71%)。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 457.2$ 。

实施例 2

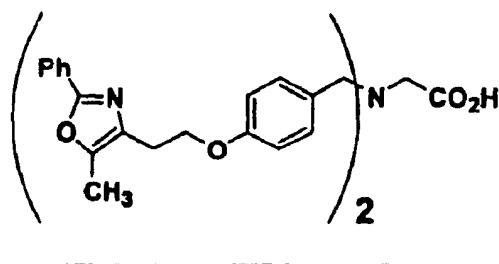


A.



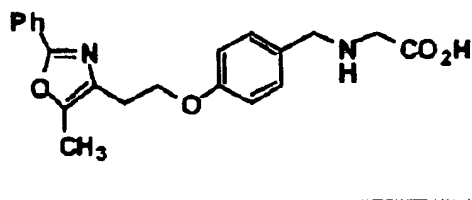
- 10 向实施例 1 部分 A 化合物 (147 mg, 0.479 mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (73 mg, 0.52 mmol) 在 DCE (2 mL) 中的溶液加入 Et_3N 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (156 mg, 0.74 mmol)，将反应混合物室温下搅拌过夜。快速色谱 (阶式梯度，由 7:3 至 2:3 hex:EtOAc) 得到 35 mg (21%) 二苄基甘氨酸酯 (实施例 2 部分 A 化合物)。此外，还得到 127 mg (67%)
- 15 一苄基甘氨酸酯 (实施例 3 部分 A 化合物)。

B.

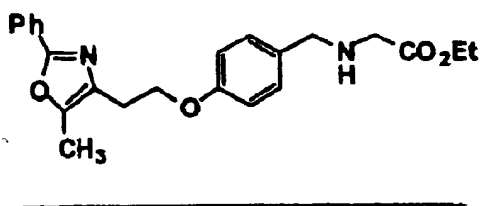


将实施例 1 部分 A 化合物 (35 mg, 0.051 mmol) 在 MeOH (2 mL) 和 NaOH 水溶液 (3 mL 1M 溶液) 中的水溶液加热回流 12 小时。用 1M 盐酸和 1M NaOH 水溶液将上述溶液调节至 pH 5, 然后用 EtOAc (3 ×) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩得到标题化合物 (13 mg), 为无色固体。[M + H]⁺ = 658.2。

实施例 3



A.

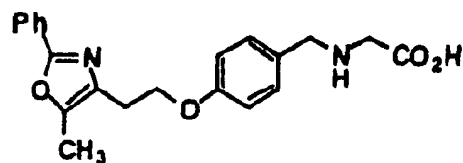


10

向实施例 1 部分 A 化合物 (147 mg, 0.479 mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (73 mg, mmol) 在 DCE 中的溶液中加入 Et₃N 和 NaBH(OAc)₃ (156 mg, 0.74 mol)。快速色谱分离 (阶式梯度, 由 7:3 至 2:3 hex: EtOAc) 得到 127 mg (67%) 标题化合物。此外, 得到 35 mg (21%) 的副产物双苄基甘氨酸酯 (实施例 2 部分 A 化合物)。

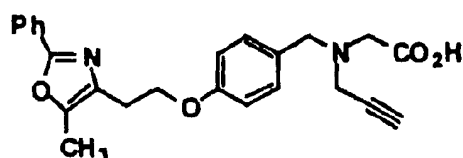
15

B.



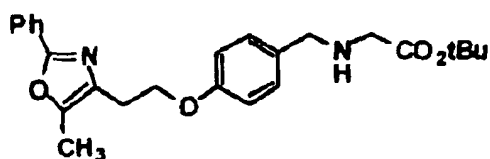
将部分 A 化合物 (72 mg, 0.18 mmol) 在 NaOH 水溶液 (2 mL 1M 溶液) 和 MeOH (2 mL) 中的溶液回流 3 小时。用 1M 盐酸将反应混
 5 合物调节至 pH 5, 滤出固体。滤液用 EtOAc (3×) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 得到无色固体, 将其用制备型 HPLC 纯化 (使用 YMC S5 ODS 20 mm×100 mm 柱, 连续梯度, 由 70% A : 30% B 至 100% B, 10 分钟, 流速 20 mL/min, 其中 A = 90 : 10 : 0.1 的 H₂O : MeOH : TFA, B = 90 : 10 : 0.1 的 MeOH :
 10 H₂O : TFA), 得到标题化合物 (10 mg, 15%), 为无色固体。[M + H]⁺ = 367.2。

实施例 4



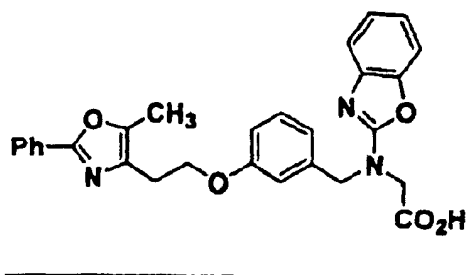
15

将氨基叔丁酯 (0.040 g, 0.095 mmol)



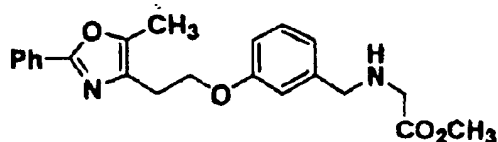
(如实施例 7 部分 C 中所述制备,只是在还原性氨基化中使用的醛是
 实施例 1 部分 A 的醛而不是实施例 7 部分 A 的醛)、丙炔溴(0.014 g, 0.120
 mmol) 和 DBU (0.5 mL, 2.96 mmol) 在 DCE (1 mL) 中的溶液于 0
 °C 搅拌 5 小时。TLC 表明此时反应完全。加入 10 mL EtOAc, 有机相
 5 用水洗, 减压浓缩。残余的油溶在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (1 : 1, 1 mL) 中, 在
 室温搅拌 5 小时后减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化(YMC S5 ODS
 30 mm \times 250 mm, 反相柱, 流速 = 25 mL/min, 30 分钟连续梯度, 由
 70 : 30 A : B 至 100 % B, 其中 A = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH} : \text{TFA}$,
 B = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{TFA}$), 得到标题化合物 (34 mg,
 10 92%), 为油状物。LC/MS (电喷雾) 得到符合标题化合物的 $[\text{M} + \text{H}]^+$
 = 405.2。

实施例 5



15

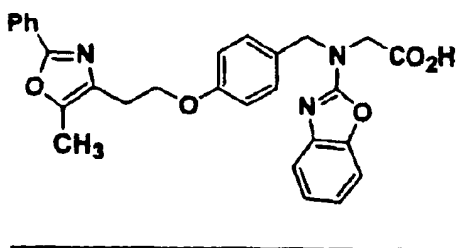
将 2-氯苯并噁唑 (20 mg, 0.131 mmol)、下式的仲胺甲酯 (52 mg,
 0.146 mmol)



20 (按实施例 3 部分 A 制备,只是用甘氨酸甲酯 HCl 代替甘氨酸乙酯 HCl
 并使用实施例 7 部分 A 的醛) 和过量的三乙胺 (0.5 mL) 在 THF (2.0
 mL) 中的溶液于封管内加热至 100 °C, 用 LC/MS 监测反应。4 天后,
 起始物胺已消耗光。将反应混合物冷却至室温, 向溶液中加入 LiOH

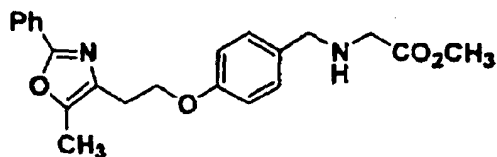
水溶液 (0.50 mL 1M 溶液), 室温下搅拌 5 小时, 此后水解完全。将该混合物减压浓缩, 得到油状的粗品酸, 将其用制备型 HPLC 纯化 (30 分连续梯度, 由 70 : 30 A : B 至 100% B, 其中 A = 90 : 10 : 0.1 的 H₂O : MeOH : TFA, B = 90 : 10 : 0.1 的 MeOH : H₂O : TFA, 流速 = 25 mL/min, YMC S5 ODS 30 × 250 mm 反相柱), 自 (MeOH/H₂O) 中冷冻干燥后得到标题化合物 (52 mg, 82%)。[M + H]⁺ = 484.2。

实施例 6



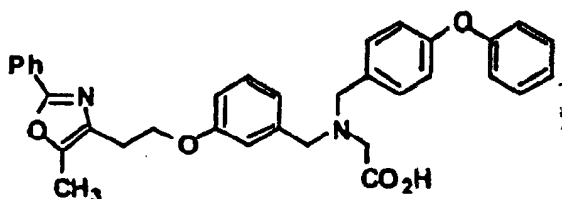
10

标题化合物 (13 mg, 21%) 用相应的二级胺甲醛按照与实施例 5 类似的方式制备

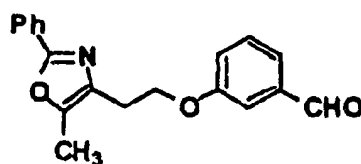


15 (此化合物如实施例 3 部分 A 中所述制备, 但是用甘氨酸甲酯 HCl 代替甘氨酸乙酯 HCl)。实施例 6: [M + H]⁺ = 484.2。

实施例 7

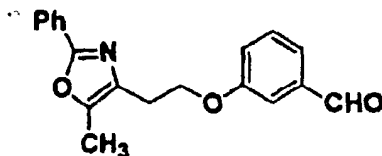


A.



- 5 在 10 分钟内向 3-羟基苯甲醛 (3.00 g, 24.6 mmol)、2-苯基-5-甲基-唑-4-乙醇 (5.00 g, 24.6 mmol) 和 Ph_3P (7.10 g, 27.1 mmol) 在无水的 THF (75 mL) 中的 0°C 溶液逐滴加入 DEAD (4.27 mL, 27.1 mmol)。将该棕橙色溶液温热至室温，在室温下搅拌 24 小时。将溶液减压浓缩，色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度: 100% hex 至 hex: EtOAc 3: 10 1)，得到部分 A 化合物，为浅黄色粘性油 (4.01 g, 53%)。

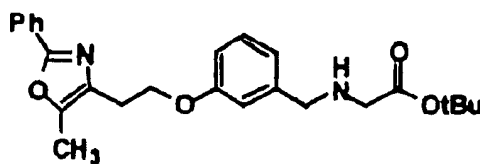
A1. 制备部分 A 的醛的另一方法



- 15 向 3-羟基苯甲醛 (9.1 g, 0.074 mmol) 的 CH_3CN (206 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (10.3 g)。将混合物在油浴中加热至 90°C 并在 90°C 搅拌 18 小时 (此时利用分析 HPLC 监测反应完全)。将反应混合物冷却至室温，然后用 EtOAc 稀释 (500 mL)，用水、NaOH 水溶液 (2

× 100 mL 1M 溶液) 和盐水洗。将有机相干燥 (MgSO_4)，减压浓缩。残余的油状物色谱分离 (SiO_2 , hex : EtOAc, 由 9 : 1 至 4 : 1)，得到部分 A 的醛 (12.7 g, 67%)，为透明的浅黄色粘性油。

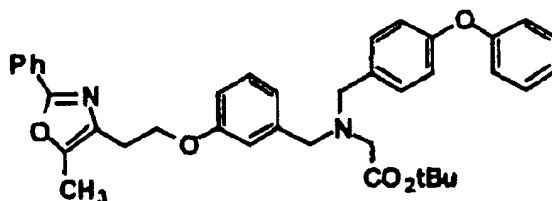
B.



5

将部分 A1 化合物 (4.00 g; 13.0 mmol)、甘氨酸叔丁酯盐酸盐 (2.40 g, 14.3 mmol) 和三乙胺 (2.18 mL, 15.7 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液于室温下搅拌 6 小时，然后冷却至 0°C。将 NaBH_4 (594 mg, 15.7 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液于 0°C 和 15 分钟内分批加到该粗制的亚胺溶液中。将该溶液在 0°C 下搅拌 3 小时，然后在室温下搅拌 3 小时，随后在不加热下浓缩以除去 MeOH。将残余物分配在饱和 NaCl 水溶液和 EtOAc (各 50 mL) 中。水层用 EtOAc (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得到黄色油状物，将其在 SiO_2 上色谱分离 (阶式梯度; hex : EtOAc 由 4 : 1 至 2 : 3)，得到部分 B 化合物，为浅黄色粘性油 (4.82 g, 88%)。

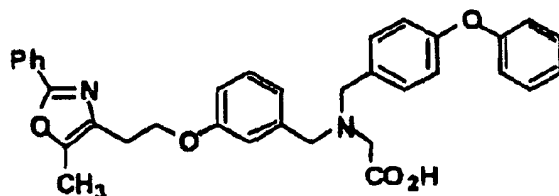
C.



向部分 B 化合物 (0.400 g, 0.95 mmol) 和 4-苯氧基苯甲醛 (0.216 g, 1.09 mmol) 在 DCE (5 mL) 中的溶液依次加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.300 g, 1.42 mmol) 和 HOAc (25 μL)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小

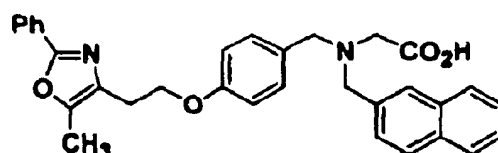
时。经分析 HPLC 检测,仍存在 10% 未反应的起始胺。再加入醛(30 mg)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (60 mg), 将反应混合物在室温下再搅拌 18 小时, 此后反应已完全。将溶液分配在 NaHCO_3 水溶液 (50 mL 10% 溶液) 和 EtOAc (50 mL) 之中。水层用 EtOAc (2×25 mL) 萃取。合并的有机萃取液用 NaHCO_3 水溶液 (2×15 mL 10% 溶液) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到部分 C 化合物 (521 mg 粗产物), 为透明的无色油状物。

D.

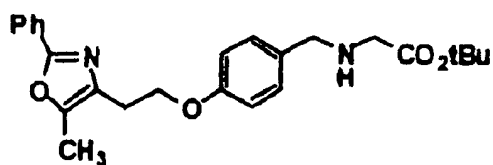


10 将部分 C 化合物溶于 CHCl_3 (2 mL) 和 TEA (1.5 mL) 中, 在室温下搅拌该溶液 24 小时。将溶液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 20×250 mm 柱; 连续梯度, 由 40:60 溶剂 A:B 至 100% 溶剂 B; 其中 A = 90:10:0.1 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$; 溶剂 B = 90:10:0.1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$)。将纯化的产物自 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 15 中冷冻干燥, 得到标题氨基酸 (312 mg, 二步产率 48%), 为其 TFA 盐 (灰白色冻干物)。 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (电喷雾) = 549.3。

实施例 8

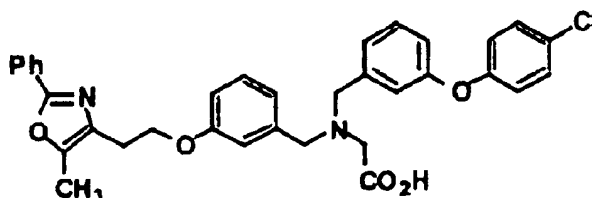


将按实施例 4 中所述制备的以下氨基酯 (39 mg, 0.092 mmol)

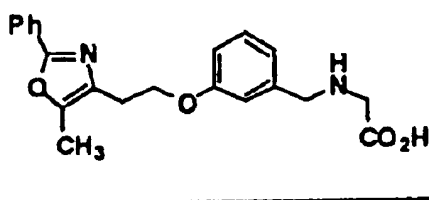


- 2-萘甲醛 (29 mg, 0.185 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 mg, 0.472 mmol) 在 DCE (1.5 mL) 中的混合物于室温下搅拌 16 小时。然后向混合物中加入 1.0 mL TFA, 室温下再搅拌 12 小时。减压除去挥发物。形成的残余物用 MeOH (1.5 mL) 稀释, 过滤, 用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 mm × 250 mm 柱; 连续梯度, 30 分钟, 25 mL/分, 由 100%A 至 100%B; 溶剂 A = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH} : \text{TFA}$, B = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{TFA}$), 得到所要的标题产物 (39 mg, 68%), 为透明的粘性油。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 507.3$ 。

实施例 9

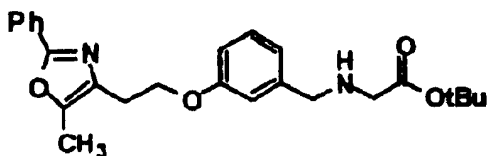


A.



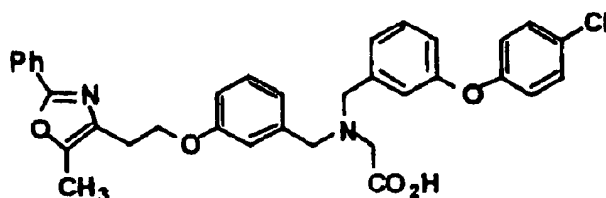
15

将按实施例 7 部分 B 中所述制备的以下氨基酸叔丁酯 (1.8 g, 4.27 mmol)



和 TFA (20 mL) 在 CH_2Cl_2 (40 mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。将溶液减压浓缩，残余物溶在 CH_2Cl_2 中，与过量的 CH_2Cl_2 一起流过
5 固体 NaHCO_3 (除去过量的 TFA)。合并的滤液在减压下浓缩，得到所要的氨基酸部分 A 化合物 (1.48 g, 95%)。[M + H]⁺ = 457.2。

B.



作为用以下示例步骤得到的溶液相的一部分，制备了标题化合物：
10 向部分 A 的氨基酸化合物 (27 mg, 0.074 mmol, 在 2 mL CH_2Cl_2 中) 的溶液中加入 (4-氯苯氧基)-3-苯甲醛 (86 mg, 0.37 mmol)， $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (79 mg, 0.37 mmol) 和 HOAc (0.1 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 15 小时。

按以下概述的步骤，用 Varian SAX 萃取柱 (3 g 吸收剂在 6 mL
15 柱中，0.3 meq/g) 通过固相萃取将产物纯化：

- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH_2Cl_2 (20 mL) 调节柱子
- 2) 将反应混合物装在 SAX 柱上
- 3) 用 CH_2Cl_2 (10 mL) 冲洗柱子
- 4) 用 1% 的 TFA/MeOH (3 mL) 冲洗柱子
- 20 5) 用 1% 的 TFA/MeOH (20 mL) 洗脱产物。

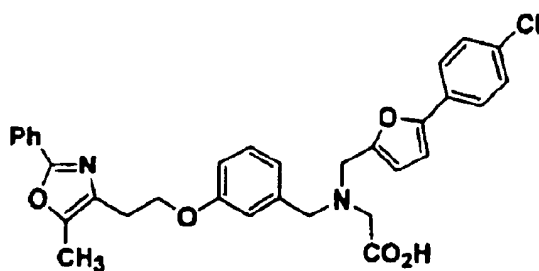
将产物溶液 (步骤 5 的合并级分) 用 Speed Vac 浓缩 16 小时，得到粗产物 (25 mg, 49%) 固体。反相 HPLC 分析 (YMC S5 ODS 4.6

× 33 mm 柱，连续梯度，100% A 至 100% B 2 分钟，流速 5 mL/min [溶剂 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.2% H₃PO₄；溶剂 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.2% H₃PO₄] 表明产物纯度为 92%。此外，LC/MS（电喷雾）得到符合标题化合物的分子离子 [(M + H)⁺ = 583]。

5

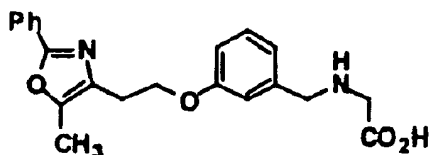
实施例 10

(使用杂环醛的步骤)



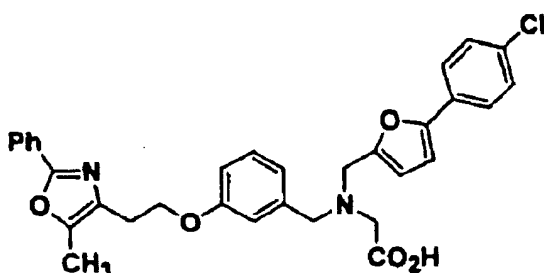
10 作为用以下的示例步骤得到的溶液相的一部分，制备了标题化合物。

将按实施例 9 部分 A 制备的以下氨基酸 (14 mg, 0.038 mmol)



15 和 5-(4-氯苯基)-2-糠醛 (16 mg, 0.076 mmol) 及 NaBH(OAc)₃ (72 mg, 0.34 mmol) 在 DCE (1.5 mL) 中的混合物于室温下搅拌 16 小时。向该混合物中加入 TFA (1.0 mL)，在室温下再搅拌 12 小时。减压除去挥发物，形成的残余物用 MeOH (1.5 mL) 稀释，过滤，用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 mm × 250 mm 柱，30 分钟，连续梯度，25 mL/min，由 100% A 至 100% B，溶剂 A = 90 : 10 : 0.1 H₂O : MeOH : TFA，B = 90 : 10 : 0.1 MeOH : H₂O : TFA)，得到所要的
20 标题产物 (39 mg, 68%)，为透明的粘性油。

实施例 10A



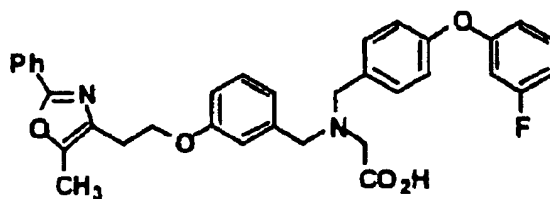
使用制备型 HPLC 的另一种纯化方法如下：

- 5 按以下概述的方法，用 SAX 柱（United Chemicals, 3 g 吸收剂在 6 mL 柱中，0.3 meq/g）通过固相萃取将还原性氨基化粗产物纯化：
- 1) 用 MeOH (5 mL) 和 CH₂Cl₂ (5 mL) 调节柱子；
 - 2) 将反应混合物（用 2 mL CH₂Cl₂）装在该 SAX 柱上；
 - 3) 用 CH₂Cl₂ (8 mL) 冲洗柱子；
 - 10 4) 用 1% TFA/MeOH (20 mL) 洗脱产物。

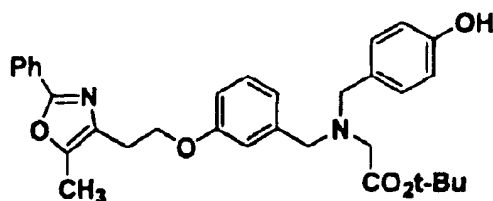
将含产物的级分用 Speed Vac 减压浓缩 16 小时以得到粗产物。将其溶在 CH₂Cl₂ : MeOH (95 : 5) 中，装在硅胶萃取柱 (1.5 g SiO₂) 上，用 CH₂Cl₂ : MeOH (95 : 5, 8 mL) 洗脱产物。将含产物的级分用 Speed Vac 减压浓缩，得到所要的标题产物。

- 15 反相 HPLC 分析 (YMC S5 ODS 4.6 × 33 mm 柱，连续梯度，由 100%A 至 100%B, 2 分钟，流速 5 mL/min [溶剂 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.2% H₃PO₄；溶剂 B = 90% MeOH / 10% H₂O / 0.2% H₃PO₄]) 表明，产物纯度为 92%。此外，LC/MS (电喷雾) 得出符合标题化合物的分子离子 [(M + H)⁺ = 583]。

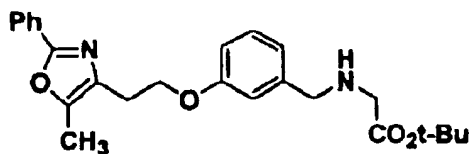
实施例 11



A.

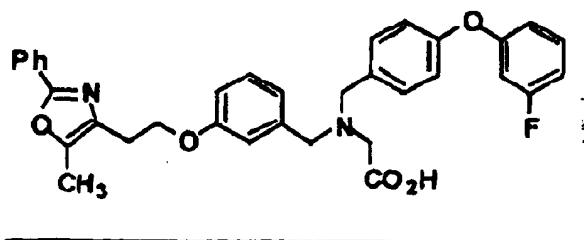


向按照实施例 7 部分 B 中所述制备的以下氨基叔丁基酯 (0.339 g, 5 0.80 mmol)



和 4-羟基苯甲醛 (0.127 g, 1.03 mmol) 及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.510 g, 2.4 mmol) 的混合物中加入 7 滴 HOAc 。将该反应混合物在室温下搅拌 16 10 小时, 用 EtOAc 稀释, 然后用 NaHCO_3 水溶液洗。将有机相干燥 (MgSO_4), 减压浓缩。将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 己烷/乙酸乙酯 3:1 至 1:4), 得到 4-羟基苄基氨基酯标题化合物 (0.381 g, 90%)。

B.



此标题化合物是作为用以下的示例步骤得到的溶液相的一部分制备的。

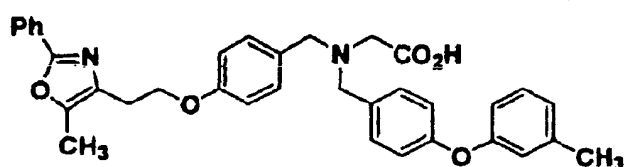
室温下向部分 A 的苯酚化合物 (30 mg, 0.057 mmol) 的 CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液中加入 3-氟苯基硼酸 (12 mg, 0.086 mmol) 和 4A 分子筛 (在 400°C 预先干燥过夜)。搅拌 5 分钟后, 向混合物中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 当量)、 Et_3N (5 当量) 和吡啶 (5 当量)。将瓶盖住, 向反应混合物中通入空气。将反应混合物在室温下搅拌 60 小时, 通过分析型 HPLC 和 LC/MS 监测反应完成 (对于在此时没有完成的其它反应, 另加烷基硼酸 (1.5 当量) 以便形成额外的预定产物)。将反应混合物过滤并减压浓缩。

使用一只 United Technology 的 SCX 柱 (6 mL 柱中 2 g 吸着剂), 用以下概述的步骤, 通过固相萃取将产物纯化。

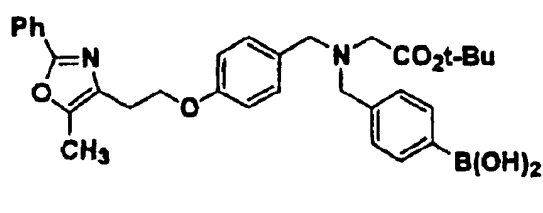
- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH_2Cl_2 (10 mL) 调节柱子
- 2) 将残余物溶在最小体积的 CH_2Cl_2 中并装在 SCX 柱上
- 3) 依次用 CH_2Cl_2 (20 mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20% MeOH, 20 mL) 和 MeOH (20 mL) 洗萃取柱
- 4) 用 0.5 N 的 NH_3/MeOH 洗脱产物。

将含产物的级分减压浓缩, 得到所要的叔丁基酯 (一些不完全的反应需要将粗产物在 SiO_2 上色谱分离, 以得到具有必需的纯度的酯)。将该叔丁酯用 30% TFA/ CH_2Cl_2 溶液处理过夜。除去挥发物, 残余物重新溶在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中, 在 Speed Vac 上减压浓缩, 得到所要的标题产物 (30 mg, 77%)。反相 HPLC 分析表明产物纯度为 90%。此外, LC/MS 给出符合所要标题化合物的分子离子 $[(\text{M} + \text{H})^+ = 567]$ 。

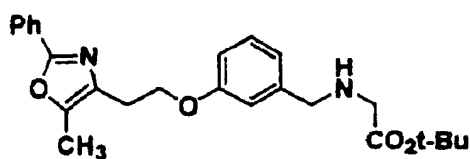
实施例 12



A.

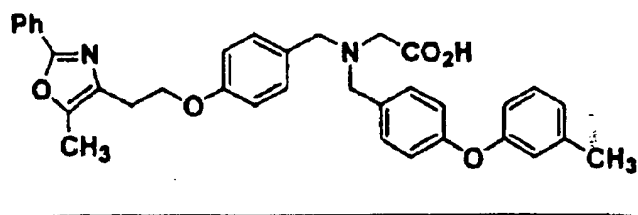


向按照实施例 7 部分 B 中所述制备的仲胺叔丁酯 (110 mg, 0.265 mmol)



在 1,2-二氯乙烷 (4 mL) 中的溶液依次加入 4-甲酰苯基硼酸 (47 mg, 0.31 mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (165 mg, 0.78 mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时。分析型 HPLC 和 LC/MS 指示此时反应已完全。减压除去挥发物, 残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3:1 至 1:1 的己烷: 乙酸乙酯), 得到白色泡沫状的标题化合物 (133 mg, 91%)。

B.



此标题化合物是作为按照以下的示例步骤得到的溶液相的一部分制备的。

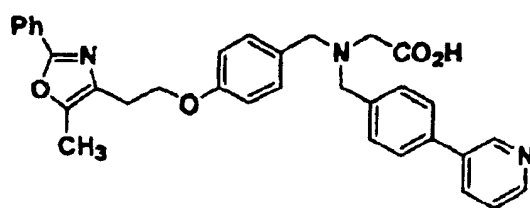
向部分 A 的烃基硼酸化合物 (40 mg, 0.072 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的溶液加入间甲酚 (23 mg, 0.22 mmol) 和 4A 分子筛 (150 mg, 在 400°C 下预干燥过夜)。搅拌 5 分钟后, 向混合物中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 当量)、 Et_3N (5 当量) 和吡啶 (5 当量)。盖住瓶子, 向反应混合物中通入空气, 在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物经过硅藻土滤垫过滤, 减压浓缩。

按照下面概述的步骤, 使用 United Technology SCX 柱 (6 mL 柱中 2 g 吸着剂), 通过固相萃取将产物纯化。

- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH_2Cl_2 (10 mL) 调节萃取柱。
- 2) 将残余物溶在最小体积的 CH_2Cl_2 中并装在 SCX 柱上。
- 3) 依次用 CH_2Cl_2 (20 mL) 和 MeOH (20 mL) 洗柱。
- 4) 用 0.5 N 的 NH_3/MeOH 洗脱产物。
- 5) 将含产物的级分减压浓缩。
- 6) 将残余物溶在最小量的 CH_2Cl_2 中, 装在硅胶萃取柱 (2 mL) 上。
- 7) 用己烷 : EtOAc (3 : 1, 20 mL) 洗脱柱子。
- 8) 收集含产物的级分, 减压浓缩, 得到纯化的叔丁酯。

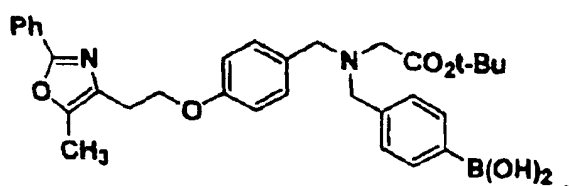
此叔丁酯用 1 : 1 的 TFA/ CH_2Cl_2 溶液处理过夜。除去挥发物, 残余物重新溶在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中, 在 Speed Vac 上浓缩, 得到所要的标题产物 (25 mg, 48%), 为浅黄色油。反相 HPLC 分析指示产物纯度为 91%。此外, LC/MC 给出符合所要化合物的分子离子 $[(\text{M} + \text{H})^+ = 563.2]$ 。

实施例 13



5 此标题化合物是作为按照以下的示例步骤得到的溶液相的一部分制备的。

向 3-溴吡啶 (32 mg, 0.2 mmol) 的 DME (1 mL) 溶液中依次加入 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (5 mg, 0.05 mol 当量) 和实施例 12 部分 A 的烃基硼酸 (50 mg, 0.09 mmol)



10 最后, 加入 Na_2CO_3 水溶液 (19 mg 在 0.3 mL 水中), 将混合物在油浴中于 85°C 加热 5 小时; LC/MS 指示此时反应已完全。

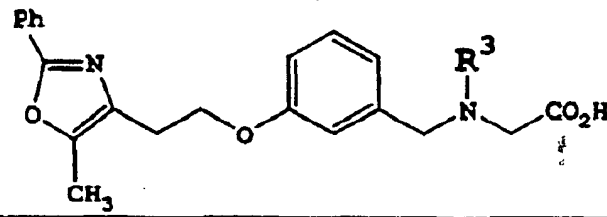
将反应混合物过滤, 滤液在硅胶柱 (2 mL, EtOAc) 上色谱分离。将含产物的级分减压浓缩, 残余物在另一硅胶柱上色谱分离 (2 mL, 阶式梯度, 己烷, 3 : 1 己烷 : EtOAc 和 EtOAc)。将含产物的级分减压浓缩, 残余物经由一只 SCX (2 g) 萃取柱洗脱 (CH_2Cl_2 和甲醇各 20 mL, 然后用 2M NH_3/MeOH 洗脱产物)。将含产物的级分减压浓缩, 得到所要的二芳基胺叔丁酯产物。将其用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ 溶液 (7 : 3, 1 mL) 处理过夜 14 小时。除去挥发物, 得到标题化合物 (39 mg, 67%), 为油状物。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 534.3$ 。

20

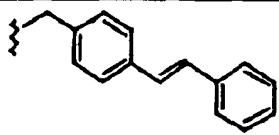
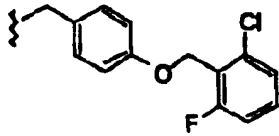
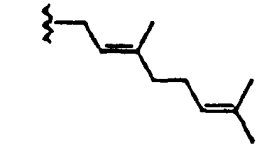
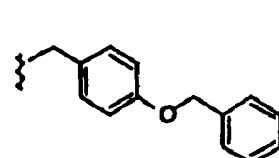
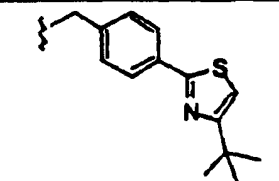
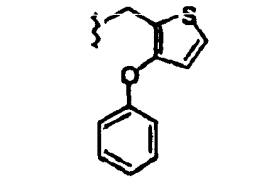
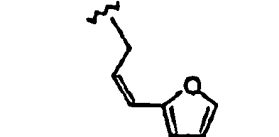
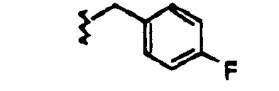
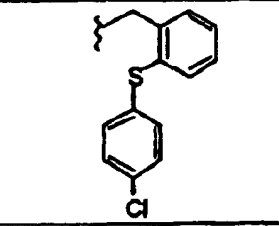
实施例 14 - 124

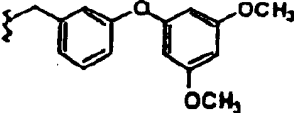
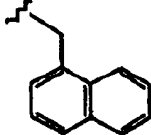
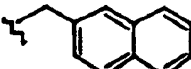
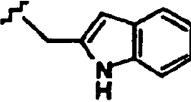
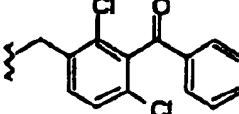
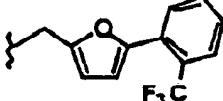
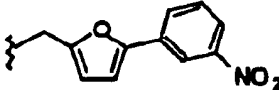
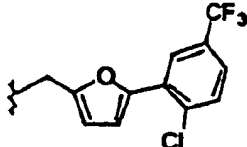
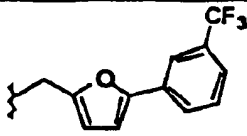
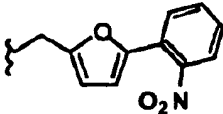
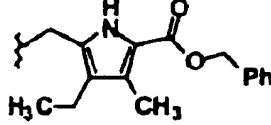
按照以上步骤之一, 制备以下化合物:

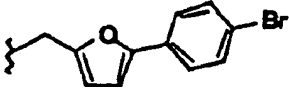
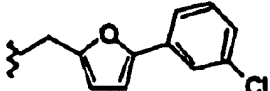
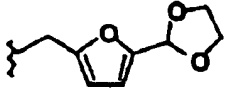
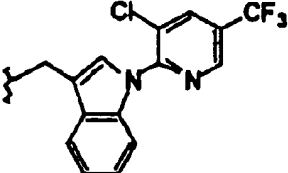
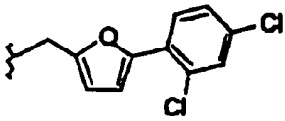
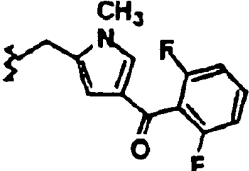
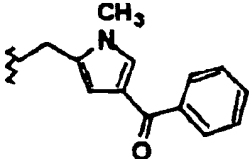
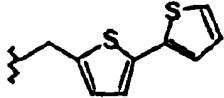
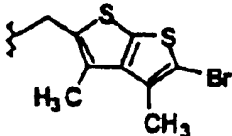

表 1

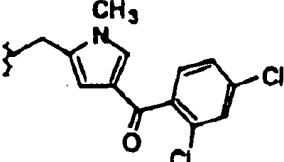
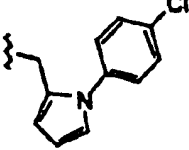
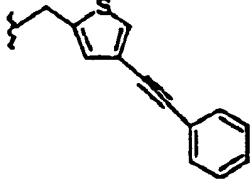
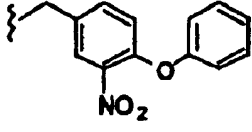
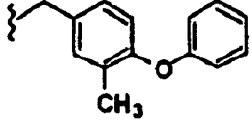
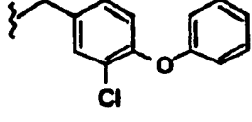
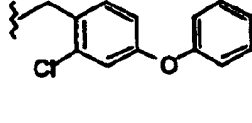
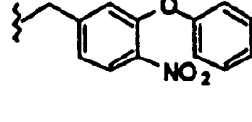
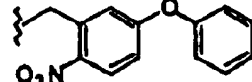
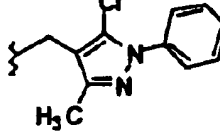
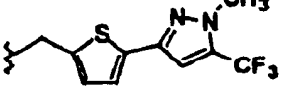


| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 14 | | 457.3 |
| 15 | | 471.3 |
| 16 | | 485.3 |
| 17 | | 617.2 |
| 18 | | 549.3 |
| 19 | | 533.3 |
| 20 | | 557.3 |
| 21 | | 617.3 |
| 22 | | 562.7 |
| 23 | | 579.3 |

| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 24 |  | 559.4 |
| 25 |  | 615.3 |
| 26 |  | 503.4 |
| 27 |  | 563.4 |
| 28 |  | 596.3 |
| 29 |  | 555.3 |
| 30 |  | 473.4 |
| 31 |  | 475.4 |
| 32 |  | 599.3 |
| | | |

| 实施例号 | R^3 | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 33 |  | 517.4 |
| 34 |  | 507.1 |
| 35 |  | 507.1 |
| 36 |  | 496.1 |
| 37 |  | 557.1 |
| 38 |  | 591.2 |
| 39 |  | 568.2 |
| 40 |  | 625.2 |
| 41 |  | 591.2 |
| 42 |  | 568.2 |
| 43 |  | 622.3 |

| 实施例号 | R^3 | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 44 |  | 601.2 |
| 45 |  | 557.2 |
| 46 |  | 519.2 |
| 47 |  | 675.2 |
| 48 |  | 519.2 |
| 4 |  | 600.3 |
| 50 |  | 564.2 |
| 51 |  | 545.3 |
| 52 |  | 625.2 |
| 53 |  | 563.3 |

| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 54 |  | 632.3 |
| 55 |  | 556.3 |
| 56 |  | 563.3 |
| 57 |  | 593.2 |
| 58 |  | 562.2 |
| 59 |  | 582.2 |
| 60 |  | 582.2 |
| 61 |  | 593.2 |
| 62 |  | 593.2 |
| 63 |  | 571.2 |
| 64 |  | 611.2 |

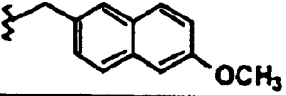
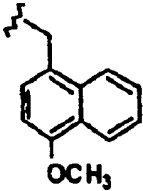
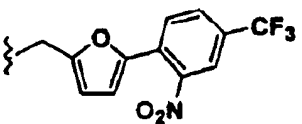
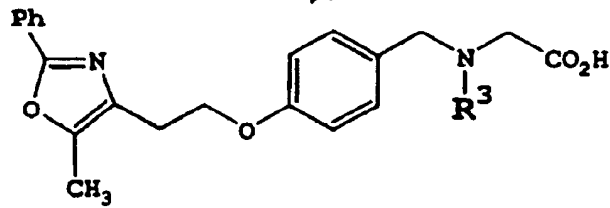
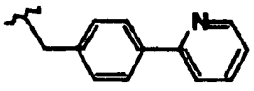
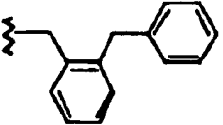

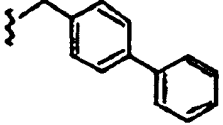
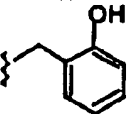
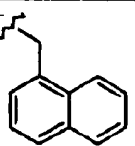
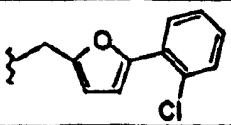
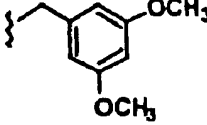
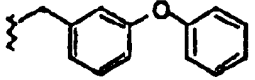
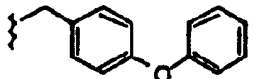
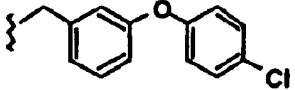
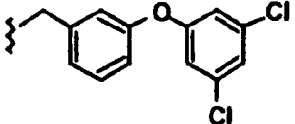
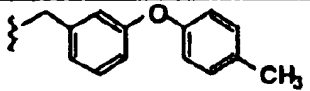
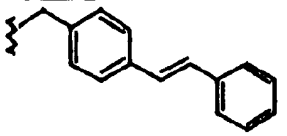
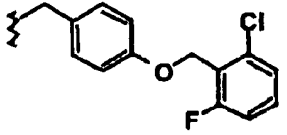
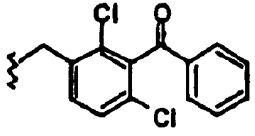
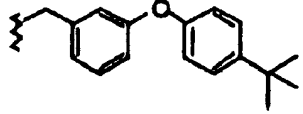
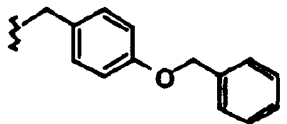
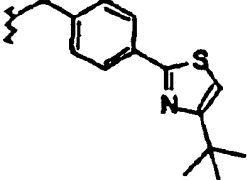
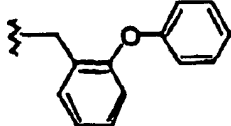
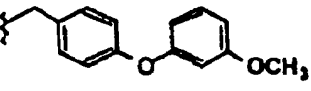
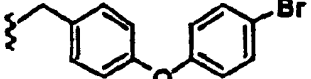
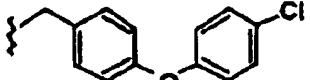
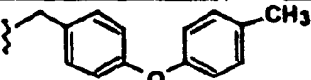
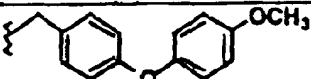
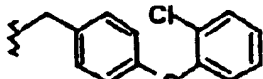
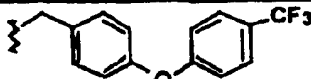
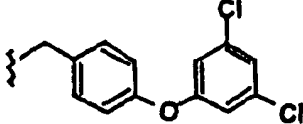
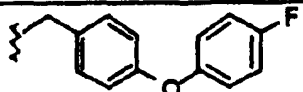
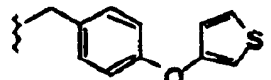
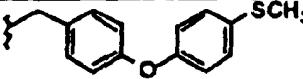
| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 65 |  | 537.3 |
| 66 |  | 537.3 |
| 67 |  | 636.2 |

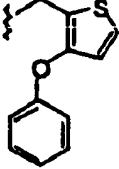
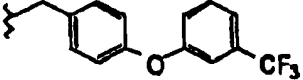
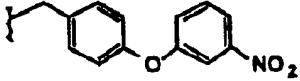
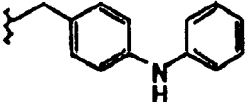
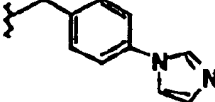
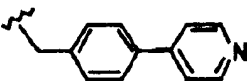
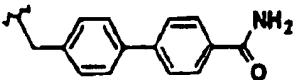
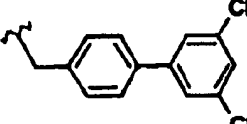
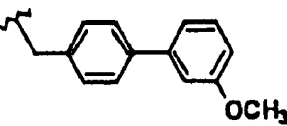
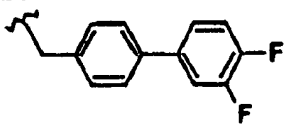
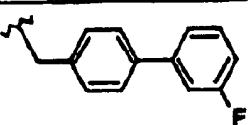
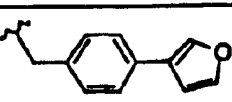
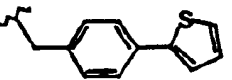
表 2

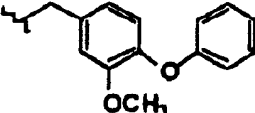
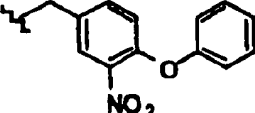
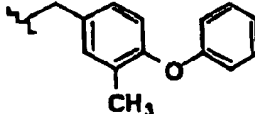
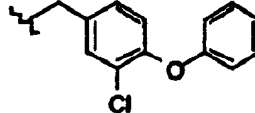
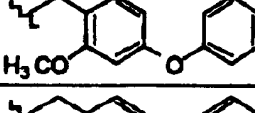
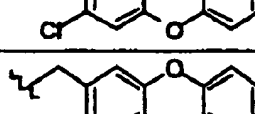
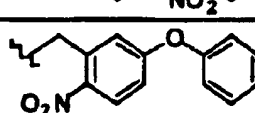
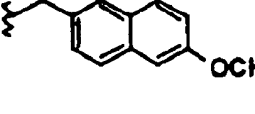
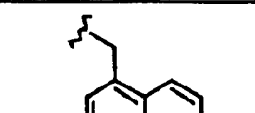
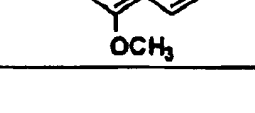
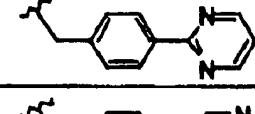
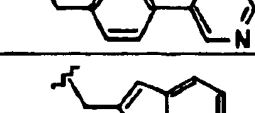
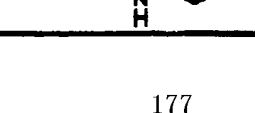


| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 68 |  | 534.2 |
| 69 |  | 547.2 |
| 70 |  | 465.4 |
| 71 |  | 533.3 |
| 72 |  | 473.3 |

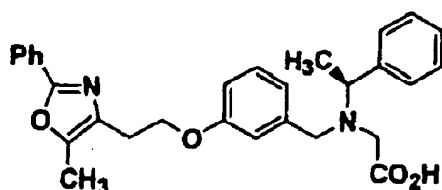
| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 73 |  | 507.3 |
| 74 |  | 587.4 |
| 75 |  | 517.3 |
| 76 |  | 549.3 |
| 77 |  | 549.3 |
| 78 |  | 583.2 |
| 79 |  | 617.2 |
| 80 |  | 563.2 |
| 81 |  | 559.2 |
| 82 |  | 615.2 |
| 83 |  | 629.1 |
| 84 |  | 605.3 |
| 85 |  | 563.2 |

| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 86 |  | 596.2 |
| 87 |  | 549.3 |
| 88 |  | 635.3 |
| 89 |  | 639.2 |
| 90 |  | 583.2 |
| 91 |  | 563.2 |
| 92 |  | 635.3 |
| 93 |  | 583.2 |
| 94 |  | 617.2 |
| 95 |  | 617.1 |
| 96 |  | 567.2 |
| 97 |  | 555.1 |
| 98 |  | 595.3 |

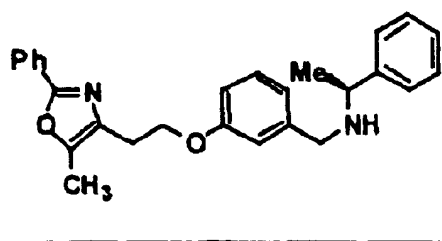
| 实施例号 | R^3 | $[M+B]^+$ |
|------|---|-----------|
| 99 |  | 555.2 |
| 100 |  | 617.2 |
| 101 |  | 594.2 |
| 102 |  | 548.2 |
| 103 |  | 523.3 |
| 104 |  | 534.4 |
| 105 |  | 576.2 |
| 106 |  | 601.1 |
| 107 |  | 563.2 |
| 108 |  | 609.2 |
| 109 |  | 551.2 |
| 110 |  | 523.2 |
| 111 |  | 539.2 |

| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 112 |  | 579.3 |
| 113 |  | 594.4 |
| 114 |  | 563.3 |
| 115 |  | 583.2 |
| 116 |  | 579.3 |
| 117 |  | 583.2 |
| 118 |  | 594.3 |
| 119 |  | 594.3 |
| 120 |  | 537.3 |
| 121 |  | 537.3 |
| 122 |  | 535.2 |
| 123 |  | 535.2 |
| 124 |  | 496.1 |

实施例 125

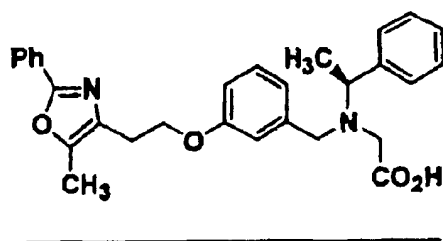


A.



将实施例 7 部分 A 的醛 (60 mg, 0.20 mmol) 和 (S) - α - 甲基
 5 苄胺 (30 mg, 0.24 mmol) 在 MeOH (1 mL) 中的溶液于室温下搅拌 6
 小时。将溶液冷却到 0°C, 分批加入预先形成的 NaBH₄ (9 mg, 0.24
 mmol) 在 MeOH (0.5 mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过
 夜, 然后不加热地减压浓缩。残余物分配在 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc
 (各 5 mL) 之中。水层用 EtOAc (2 × 5 mL) 萃取。合并的有机萃取
 10 液用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到橙黄色油状标题化合物 (81 mg 粗
 品)。

B.



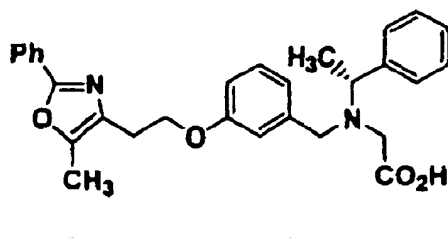
将部分 A 化合物 (70 mg, 0.17 mmol)、溴乙酸叔丁酯 (66 mg, 0.34
 15 mmol) 和二异丙基乙胺在 DMF (0.5 mL) 中的溶液于室温下搅拌 2

天。LC/MS 指示反应完全，反应混合物透明。将粗制的反应混合物分配在 H_2O (30 mL) 和 EtOAc (20 mL) 之中。水层用乙醚萃取 (2×10 mL)，合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥，减压浓缩，得到氨基叔丁酯粗品。

- 5 将该粗产物在 1:1 的 CHCl_3/TFA (2 mL) 溶液中于室温下搅拌 18 小时。然后将溶液减压浓缩，用制备型反相 HPLC 纯化(如实施例 10)。将纯化过的物质自 $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ 中冷冻干燥，得到标题化合物 (71 mg, 71%)，为白色冻干物。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 471.2$ 。

10

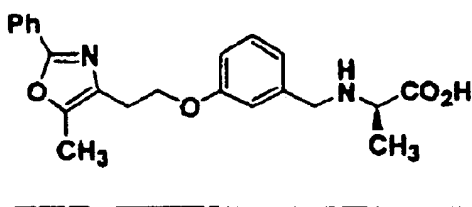
实施例 126



此标题化合物按照以上实施例 125 中所述的相同步骤合成，只是在部分 A 的合成中用 (R) - α - 甲基苄胺代替 (S) - α - 甲基苄胺。

- 15 以总产率 67% 得到标题化合物 (66 mg)。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 471.2$ 。

实施例 127

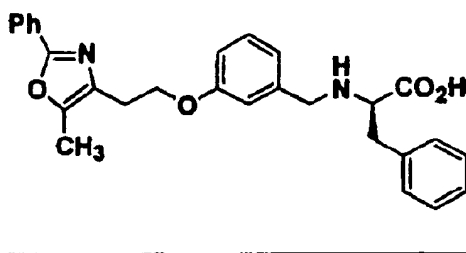


- 20 将实施例 7 部分 A 化合物 (30 mg, 0.098 mmol)、D-丙氨酸叔丁酯盐酸盐 (23 mg, 0.127 mmol)、 Et_3N (5 滴) 和 4A 分子筛在甲醇 (2 mL) 中的混合物于室温下搅拌 4 小时。加入 NaBH_4 (12 mg, 0.0294

mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。然后减压浓缩, 用 CH_2Cl_2 (2 mL) 稀释, 经棉花过滤。向滤液中加入三氟乙酸 (1 mL), 将反应混合物在室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗几次, 然后用盐水洗。将有机相干燥 (MgSO_4), 减压浓缩。残余物用制备型 HPLC (YMC ODS 30 mm×250 mm 反相柱, 流速 = 25 mL/分, 30 分连续梯度, 由 50 : 50 A : B 至 100% B, 其中 A = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH} : \text{TFA}$, B = 90 : 10 : 0.1 的 $\text{MeOH} : \text{H}_2\text{O} : \text{TFA}$), 得到标题化合物 (7.8 mg, 21%), 为白色冷冻物。
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 381.1$ 。

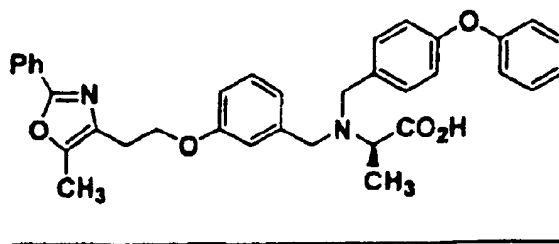
10

实施例 128



标题化合物 (总产率 20%) 用与实施例 125 中所述的相同步骤合成, 但是用 D-苯丙氨酸叔丁酯盐酸盐代替 D-丙氨酸叔丁酯盐酸盐。
 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 457.2$ 。

实施例 129



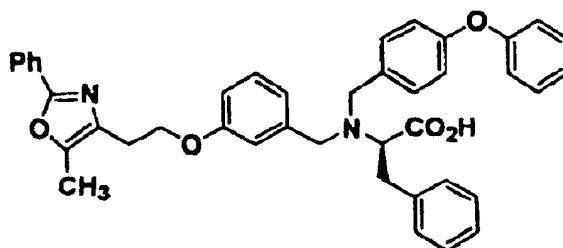
20

将实施例 7 部分 A 化合物 (40 mg, 0.13 mmol)、D-丙氨酸叔丁

酯盐酸盐 (31 mg, 0.17 mmol)、Et₃N (6 滴) 和 4A 分子筛在 MeOH (2 mL) 中的混合物于室温下搅拌 4 小时。加入 NaBH₄ (15 mg, 3 当量), 将混合物于室温下搅拌 30 分, 然后减压浓缩。残余物溶在 CH₂Cl₂ (2 mL) 中, 过滤。向小瓶中的滤液加入 4-苯氧基苯甲醛 (77 mg, 0.39 mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (138 mg, 0.65 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。使用己烷/EtOAc (9:1 至 4:1), 将反应混合物在 SiO₂ 上色谱分离, 得到纯的叔丁酯。将其溶于 CH₂Cl₂ (2 mL) 中, 慢慢加入 TFA (1 mL)。将溶液在室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩。残余物重新溶在 CH₂Cl₂ 中, 经过固体 NaHCO₃ 过滤以除去多余的 TFA。将此溶液进一步用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1M NaHSO₄ 水溶液和盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 (9.1 mg, 12%)。[M + H]⁺ = 563.2。

实施例 130

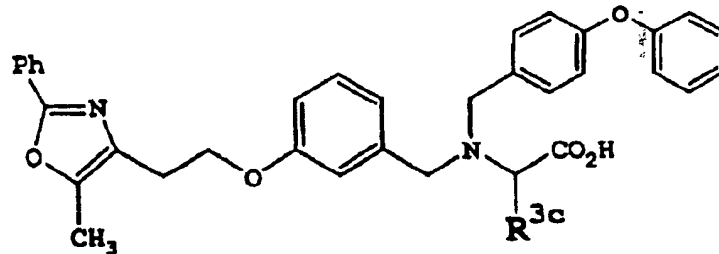
15



标题化合物 (总产率 13%) 按照与实施例 127 中所述的相同步骤合成, 但是用 D-苯丙氨酸叔丁酯盐酸盐代替 D-丙氨酸叔丁酯盐酸盐。[M + H]⁺ = 639.2。

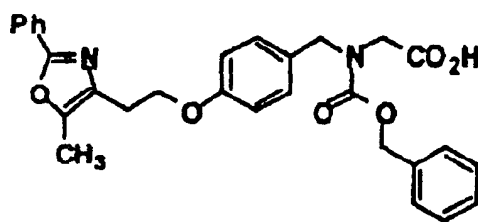
实施例 131 - 135

此系列的其它类似物用类似的步骤制备，示于以下表中：

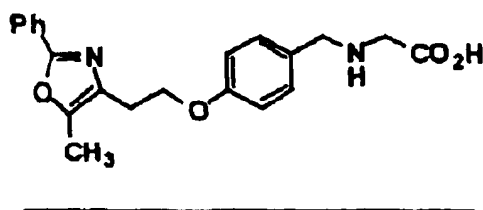


| 实施例号 | R ^{3c} | [M+H] ⁺ |
|------|----------------------|--------------------|
| 131 | (S) -CH ₃ | 563.2 |
| 132 | (S) | 639.3 |
| 133 | (R) | 591.4 |
| 134 | (R) | 579.3 |
| 135 | (R) | 635.4 |

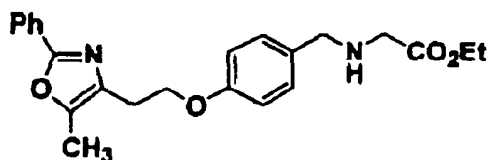
实施例 136



A.

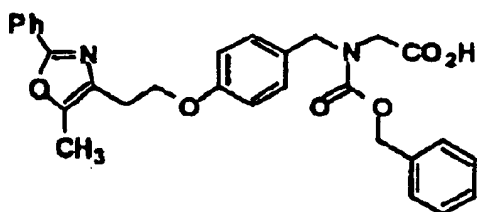


5 将下式的仲胺乙酯 (72 mg, 0.183 mmol, 按实施例 3 部分 A 中所述制备)



10 在 MeOH (2 mL) 和 NaOH 水溶液 (2 mL 1M 溶液) 中的溶液加热回流 12 小时。将溶液的 pH 调节至 5 (用 1M NaOH 和 1M HCl 水溶液), 此时沉淀出无色的固体。将其滤出, 滤液用 EtOAc 萃取 3 次, 合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到粗制的氨基酸, 为白色固体 (97 mg)。

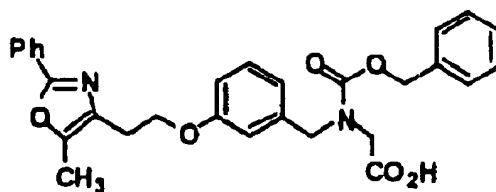
B.



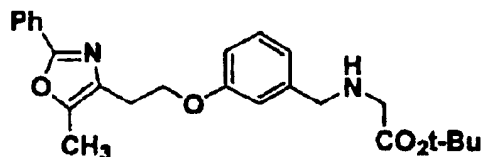
向部分 A 的氨基酸 (15 mg, 0.04 mmol) 在二噁烷 : H₂O (1 : 1, 8 mL) 中的溶液依次加入 K₂CO₃ (22 mg, 0.16 mmol) 和氯甲酸苯酯 (15 mg, 0.09 mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后减压浓缩, 用过量的 1M 盐酸酸化。用 EtOAc 萃取 3 次, 合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物 (13 mg, 63%), 为无色固体。[M + H]⁺ = 501.3。

实施例 137

10



向按照实施例 7 部分 B 制备的以下氨基叔丁酯 (75 mg, 0.18 mmol)

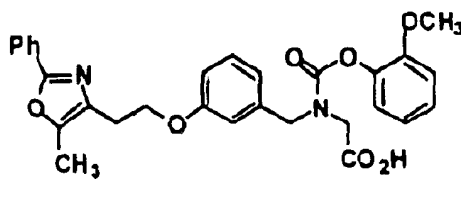


15 在 CH₂Cl₂ (1 mL) 中的溶液加入 CbzCl (28 μL, 0.20 mmol), 随后加入 Et₃N (54 μL, 0.39 mmol)。将反应混合物温热至室温, 然后在室温下搅拌过夜 18 小时。加入 NaHCO₃ 水溶液 (2 mL 10% 溶液),

水层用 EtOAc 萃取 (2 × 2 mL)。合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩。将粗制的氨基甲酸酯-酯溶于 CHCl₃ (3 mL) 和 TFA (1 mL) 中，将溶液在室温下搅拌 24 小时，然后减压浓缩。粗制的氨基甲酸酯-酸用反相制备型 HPLC 在 C-18 柱 (连续梯度 14 分，保留时间 4 分，流速 = 20 mL/min，由 1:1 的 A:B 至 100% B，溶剂 A = 90:10:0.1 的 H₂O:MeOH:TFA，溶剂 B = 90:10:0.1 的 MeOH:H₂O:TFA) 法纯化。将产物自 MeOH/H₂O 中冷冻干燥，得到白色冻干物标题产物。 $[M + H]^+ = 501.3$ 。

10

实施例 138

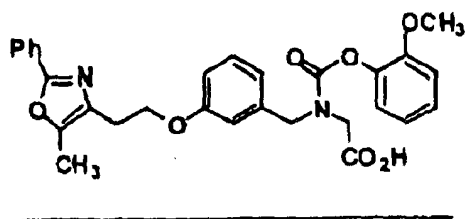


A. 所需要的氯甲酸芳基酯，若无市售商品，则按照以氯甲酸 2-甲氧基苯酯的合成为例的以下一般步骤制备：

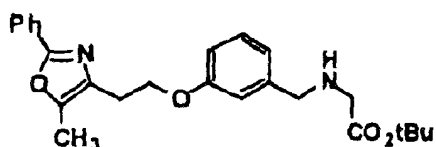
15 将 2-甲氧基苯酚 (2 g, 16.1 mmol)、N,N-二甲基苯胺 (1.95 g, 16.1 mmol)、光气 (8.34 mL 的 1.93M 甲苯溶液, 16.1 mmol) 和催化数量的 DMF 在氯苯 (5 mL) 中的溶液于压力管中在 80℃ 加热 2 小时。将有机层分开并减压浓缩。将残余物蒸馏 (Buchi Kagelrohr; bp = 115 °C, 10 mm Hg)，得到氯甲酸 2-甲氧基苯酯 (1.5 g, 50%)，为透明油状物。

20

B.



将下式的氨基叔丁酯 (20 mg, 0.05 mmol, 按照实施例 7 部分 B 中所述制备)



5

和氯甲酸 2-甲氧基苯酯 (8 mg, 0.05 mmol, 如上制备) 及聚乙烯基吡啶 (Aldrich, 16 mg, 0.3 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的溶液于室温下搅拌 30 分。加入胺树脂 WA21J (Supelco, 200 mg), 将混合物在室温下搅拌 30 分钟以除去未反应的氯甲酸酯。将反应混合物过滤, 减压浓缩, 得到所要的 2-甲氧基苯基氨基甲酸酯-酯。

将该酯用 30% 的 TFA/ CH_2Cl_2 溶液 (5 mL) 处理过夜。减压除去挥发物, 得到粗品酸。此物质按照以下的示例步骤用阴离子交换柱 (CHQAX13M6 柱, United Technologies, 3 g 吸着剂在 6 mL 柱中) 进行固相萃取纯化:

15

- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH_2Cl_2 (10 mL) 调节柱子。
- 2) 将粗品酸溶于最小体积的 CH_2Cl_2 中, 装在 SAX 柱上。
- 3) 用 CH_2Cl_2 (10 mL), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL, 4:1 的 CH_2Cl_2 : MeOH 溶液) 洗柱。

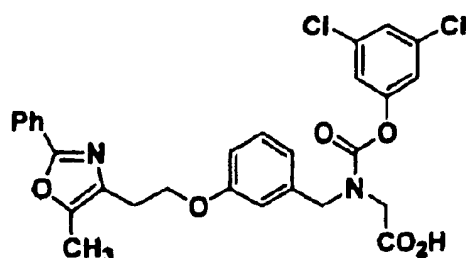
20

- 4) 产物用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL 4:1 的 CH_2Cl_2 : MeOH 溶液) 洗脱。

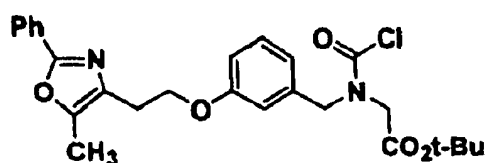
将含产物的级分在 Speed Vac 上减压浓缩, 得到油状的标题化合物。分析型反相 HPLC (标准条件) 指示产物纯度为 90%。此外, LC/MS

给出符合所要标题化合物的分子离子 $[(M + H)^+ = 517.3]$ 。

实施例 139

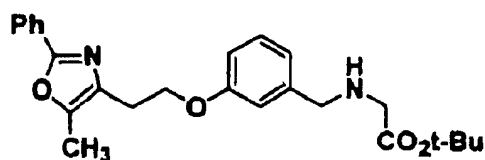


A.



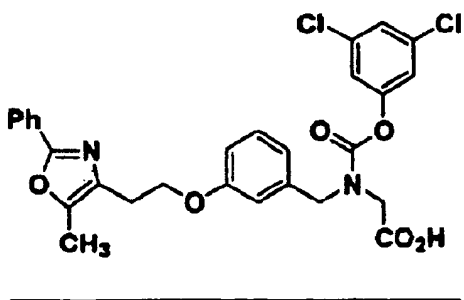
5

向按照实施例 7 部分 B 中所述制备的氨基叔丁基酯 (100 mg, 0.24 mmol)



- 10 和 Et_3N (30.3 mg, 0.30 mmol) 在 3 mL CH_2Cl_2 中的 -5°C 溶液中逐滴加入光气 (0.21 mL 的 1.93M 甲苯溶液)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 减压浓缩, 得到粗产物, 经色谱分离 (SiO_2 , 己烷/EtOAc 1:5) 后得到标题化合物 (0.105 g, 91%)。

B.



标题化合物是按照以下的示例步骤作为得到的溶液相的一部分制备的。

5 将部分 A 的氨基甲酰氯 (20 mg, 0.045 mmol)、3, 5-二氯苯酚 (16 mg, 0.07 mmol) 和吡啶 (0.5 mL) 的混合物在 80°C 搅拌 16 小时。减压除去吡啶, 残余物用以下概述的步骤使用 CHQAXI 柱 (6 mL 柱中 2 g 吸着剂, 0.3 mg/g) 进行固相萃取纯化:

- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH₂Cl₂ (20 mL) 调节萃取柱
- 2) 将 CH₂Cl₂ 中的反应混合物装在 SAX 柱上
- 10 3) 用 CH₂Cl₂ (10 mL) 洗脱产物

15 将含产物的级分用 Speed Vac 减压浓缩 16 小时, 得到纯的氨基甲酸芳基酯-叔丁酯, 将其用 30% TFA/CH₂Cl₂ 溶液处理过夜。用 Speed Vac 去除挥发物 16 小时以得到最终产物酸的粗品。产物先用 Varian SAX 柱 (6 mL 柱中 2 g 吸着剂, 0.3 meq/g) 通过固相萃取纯化, 步骤概述如下:

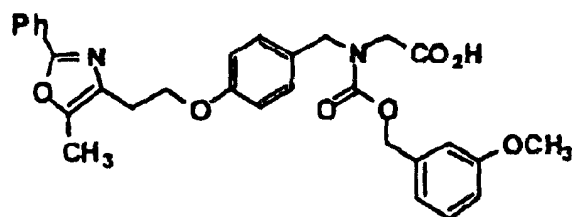
- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH₂Cl₂ (20 mL) 调节萃取柱
- 2) 将 CH₂Cl₂ 内的反应混合物装在 SAX 柱上
- 3) 用 CH₂Cl₂ (10 mL) 冲洗柱子
- 4) 用 10% MeOH/CH₂Cl₂ (10 mL) 冲洗柱子
- 20 5) 用 2% TFA/CH₂Cl₂ (10 mL) 洗脱产物

将含产物的级分用 Speed Vac 减压浓缩 16 小时, 得到纯化过的固体产物 (20 mg, 80%)。反相 HPLC 分析 (YMC S5 ODS 4.6 × 33 mm 柱, 连续梯度, 由 50% A 至 100% B, 2 分钟, 流速 5 mL/分 [溶剂 A = 10% MeOH / 90% H₂O / 0.2% H₃PO₄; 溶剂 B = 90% MeOH / 10%

$\text{H}_2\text{O} / 0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$) 指示, 产物纯度为 96%。此外, LC/MS 给出符合标题化合物的分子离子 $[(M + H)^+ = 555.2]$ (电喷雾)。

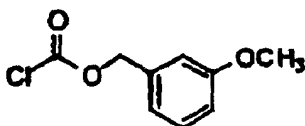
实施例 140

5



如同用氯甲酸间甲氧基苯酯示例说明的, 通过以下的一般步骤, 合成氯甲酸苯酯:

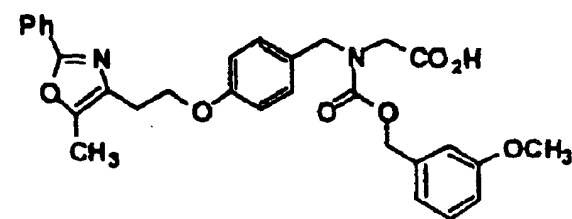
A.



10

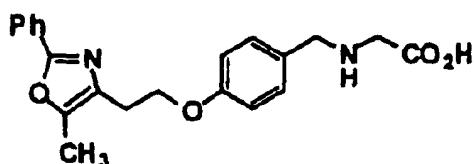
在 0°C 向 3-甲氧基苯甲醇 (2.0 g, 7.24 mmol)、N,N-二甲基苯胺 (0.877 g, 7.24 mmol) 在无乙醚 (5 mL) 中的溶液逐滴加入光气 (3.8 mL 在甲苯中的 1.93M 溶液)。将反应混合物在 0°C 搅拌 2 小时, 随后滤出固体。将滤液在室温下减压浓缩。粗制的氯甲酸酯经无水乙醚萃取 (2×2 mL), 不经纯化直接用于下一步反应。随后的其它氯甲酸酯也用这一标准步骤制备。

B.



此标题化合物作为按以下标准步骤所得溶液相的一部分制备。

5 向以下的实施例 3 氨基酸（三氟乙酸盐，25 mg, 0.05 mmol）



10 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的溶液加入部分 A 化合物 (10 mg, 0.05 mmol) 和二异丙基乙胺 (19.4 mg, 0.15 mmol)。室温下搅拌 30 分钟后，将反应混合物减压浓缩。

用下面概述的步骤，采用 Varian CHQAX 13M6（阴离子交换）柱（6 mL 柱内 3 g 吸着剂），通过固相萃取纯化产物：

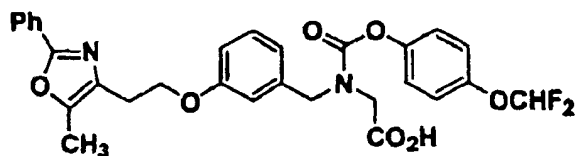
- 1) 用 MeOH (10 mL) 和 CH_2Cl_2 (10 mL) 调节柱子。
- 15 2) 将残余物溶于最小体积的 CH_2Cl_2 中，装在 SAX 柱上。
- 3) 依次用 CH_2Cl_2 (10 mL) 和 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (10 mL) 洗柱。

- 4) 用 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (10 mL) 洗脱产物。

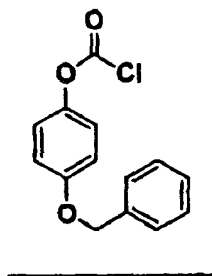
将含产物的级分用 Speed Vac 减压浓缩，得到

标题化合物。使用标准条件的反相 HPLC 分析指示，产物纯度为 90%。此外，LC/MS（电喷雾）给出对于符合所要标题化合物的分子离子 $[(M+H)^+ = 531.3]$ 。

5

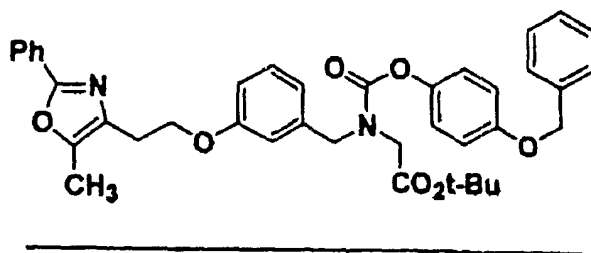
实施例 141

A.



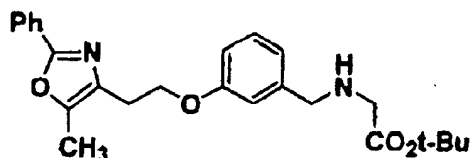
将 4-(苄氧基)苯酚 (2.0g, 9.99 mmol)、N,N-二甲基苯胺 (1.21g, 9.99 mmol)、光气 (5.2mL 的 1.95M 甲苯溶液, 10 mmol) 和催化数量的 DMF 在氯苯 (5mL) 中的溶液于压力管中在 80℃ 加热 2.5 小时。将混合物冷却到室温。分出上层的清液并减压浓缩，得到粗制的标题氯甲酸芳基酯作为催化剂 (2g 粗产物)。

B.



15 向部分 A 的氯甲酸酯 (184mg, 0.70 mmol) CH_2Cl_2 (5mL) 和聚乙

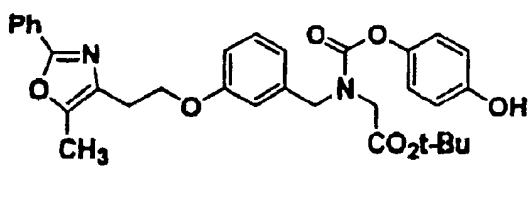
烯基吡啶 (Aldrich, 315mg, 1 mmol) 的混合物中加入下式的氨基叔丁酯 (280mg, 0.66 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备)



- 5 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟, 加入树脂结合的胺 (WA21J, Supelco, 150mg)。将反应混合物再搅拌 15 分钟。滤除树脂结合胺及聚乙烯基吡啶, 将滤液减压蒸发, 得到粗产物。将粗产物色谱分离 (SiO_2 ; 己烷/乙酸乙酯 1: 4), 得到标题化合物 (0.30g, 70%)。

10

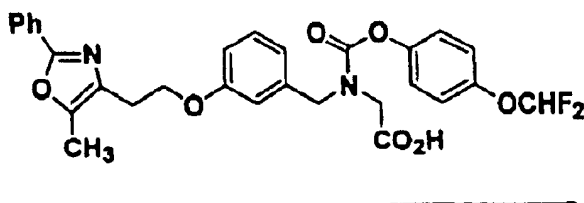
C.



将部分 B 化合物 (75mg, 0.42 mmol) 在 20mL MeOH 中的溶液在 20mg 10% Pd/c 存在下于 H_2 气氛 (气瓶) 下氢化 24 小时。过滤除去钯催化剂, 滤液减压浓缩, 得到粗制的标题化合物叔丁酯 (240mg, 90%),

- 15 不经进一步纯化用于下一步骤。

D.

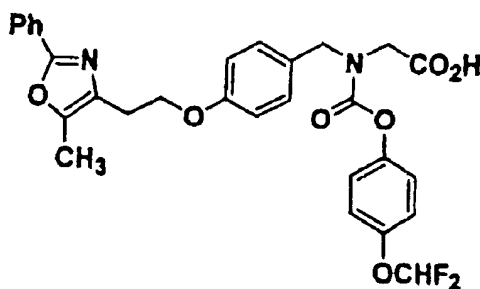


将部分 C 的苯酚叔丁基酯 (50mg, 0.089 mmol)、催化量的 Bu_4NBr

(1.5mg, 0.0047 mmol)、NaOH 水溶液 (0.7mL 1M 溶液) 和异丙醇 (2mL) 的溶液在压力管中冷却至 -50°C 。向该溶液中鼓入氟利昂气 1 分钟。封住管子, 在 80°C 加热 12 小时。该混合物用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到油状物, 5 然后用 30% 的 TFA/ CH_2Cl_2 溶液处理过夜。减压除去挥发物, 残余物用制备型 HPLC (YMC S5 ODS $30 \times 250\text{mm}$ 逆相柱, 30 分连续梯度, 由 70:30 A: B 至 100% B, 其中 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA), 得到所要的标题产物 (14mg, 28%)。反相 HPLC 分析指示产物纯度为 97%。此外, LC/MS (电喷雾) 给出符合所要产物的分子离子 $[(\text{M} + \text{H})^+ = 553.1]$ 。10

实施例 142

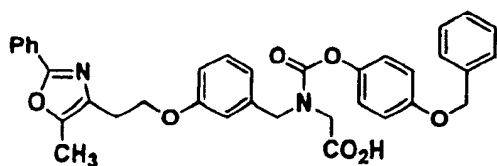
按照实施例 141 的步骤, 制备类似的化合物 $[(\text{M} + \text{H})^+ = 553.2]$:



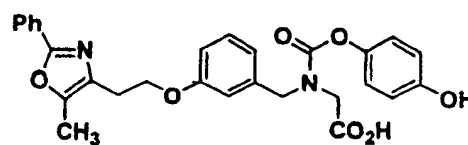
15

将相应于实施例 141 部分 B 和 C 的中间体用上述的同样 TFA/ CHCl_3 方法去保护, 并按通常作法纯化, 得到以下类似物:

实施例 143



实施例 144



实施例 143: $[M + H]^+ = 593.4$

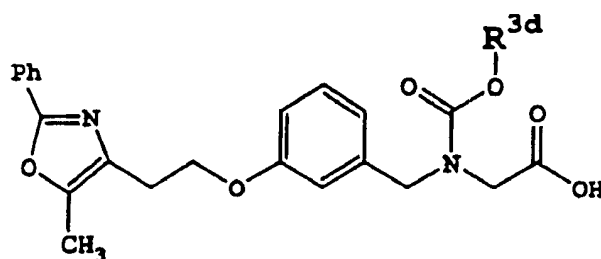
实施例 144: $[M + H]^+ = 503.1$

实施例 145 - 305

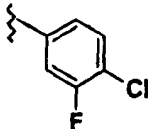
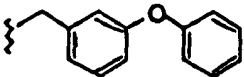
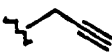
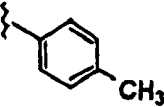
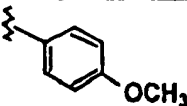
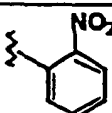
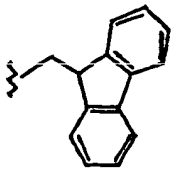
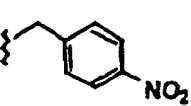
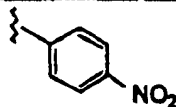
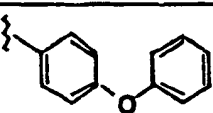
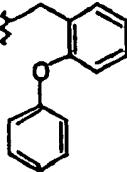
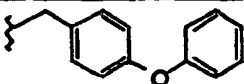
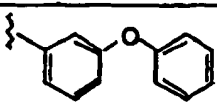
以下表 4 和表 5 中的氨基甲酸酯 - 酸类似物按照上述方法之一合成:

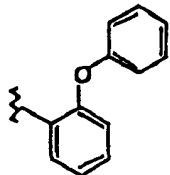
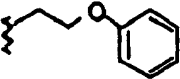
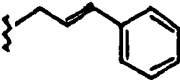
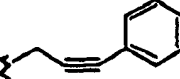
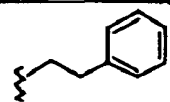
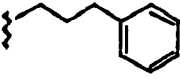
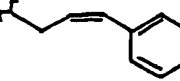
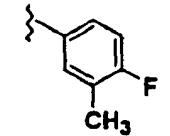
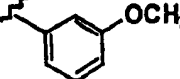
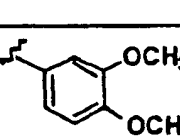
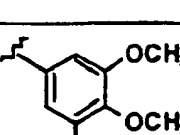
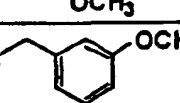
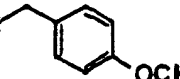
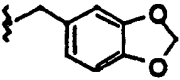
5

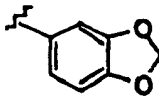
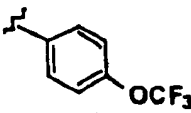
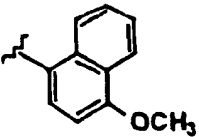
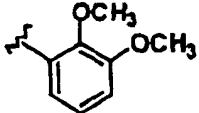
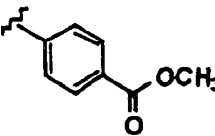
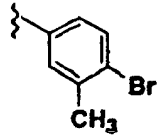
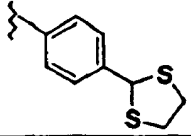
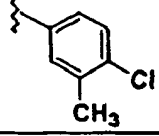
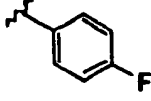
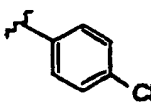
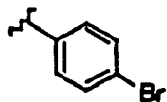
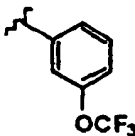
表 4

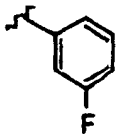
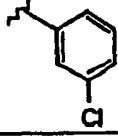
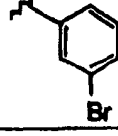
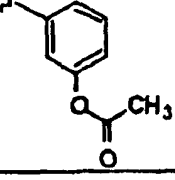
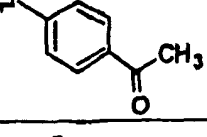
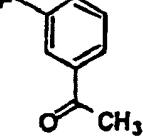
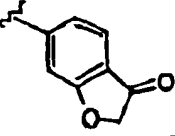
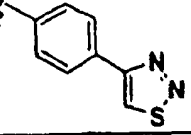
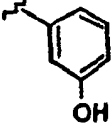
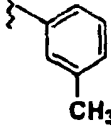


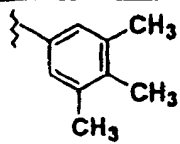
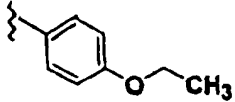
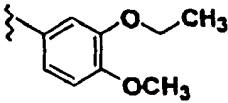
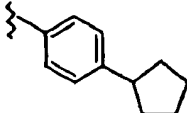
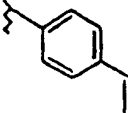
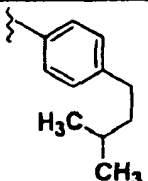
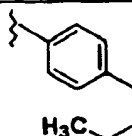
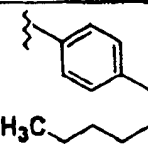
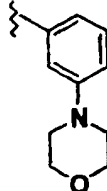
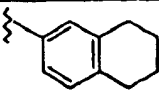
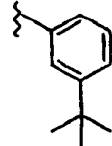
| 实施例号 | R^{3d} | $[M+H]^+$ |
|------|----------|-----------|
| 145 | | 487.2 |

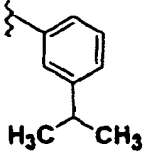
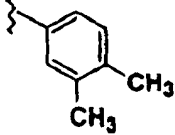
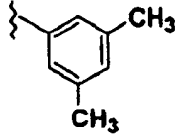
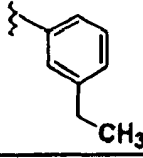
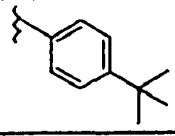
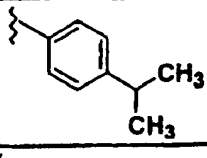
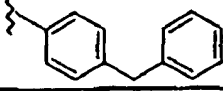
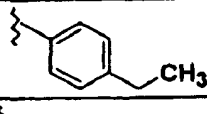
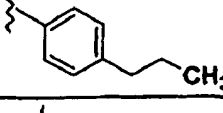
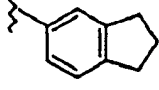
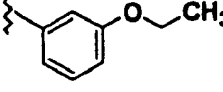
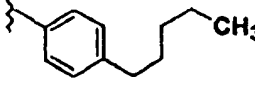
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 146 |  | 539.3 |
| 147 |  | 593.2 |
| 148 |  | 449.3 |
| 149 |  | 501.3 |
| 150 |  | 517.2 |
| 151 |  | 532.2 |
| 152 |  | 589.3 |
| 153 |  | 546.3 |
| 154 |  | 532.2 |
| 155 |  | 579.2 |
| 156 |  | 593.2 |
| 157 |  | 593.3 |
| 158 |  | 579.2 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 159 |  | 579.2 |
| 160 |  | 531.2 |
| 161 |  | 527.2 |
| 162 |  | 525.2 |
| 163 |  | 515.2 |
| 164 |  | 529.2 |
| 165 |  | 527.2 |
| 166 |  | 519.3 |
| 167 |  | 517.3 |
| 168 |  | 547.3 |
| 169 |  | 577.3 |
| 170 |  | 531.3 |
| 171 |  | 531.3 |
| 172 |  | 545.3 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 173 |  | 531.3 |
| 174 |  | 571.2 |
| 175 |  | 567.3 |
| 176 |  | 547.3 |
| 177 |  | 545.3 |
| 178 |  | 579.2 |
| 179 |  | 591.2 |
| 180 |  | 535.2 |
| 181 |  | 505.2 |
| 182 |  | 521.1 |
| 183 |  | 566 + 588 |
| 184 |  | 571.1 |

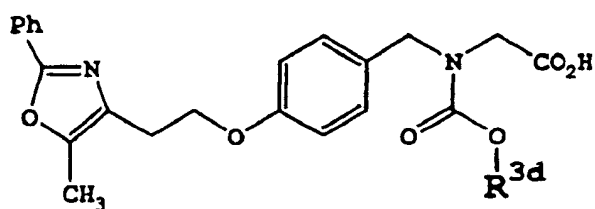
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 185 |  | 505.2 |
| 186 |  | 521.1 |
| 187 |  | 566 + 588 |
| 188 |  | 545.2 |
| 189 |  | 529.1 |
| 190 |  | 529.1 |
| 191 |  | 543.1 |
| 192 |  | 571.2 |
| 193 |  | 503.3 |
| 194 |  | 501.3 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 195 |  | 529.4 |
| 196 |  | 531.3 |
| 197 |  | 561.3 |
| 198 |  | 555.3 |
| 199 |  | 513.3 |
| 200 |  | 557.4 |
| 201 |  | 543.3 |
| 202 |  | 571.4 |
| 203 |  | 572.3 |
| 204 |  | 541.3 |
| 205 |  | 543.4 |

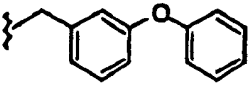

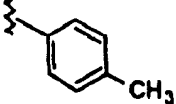
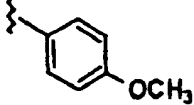
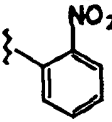
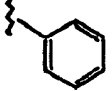
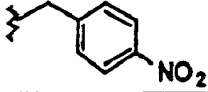
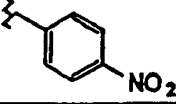
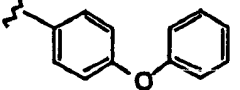
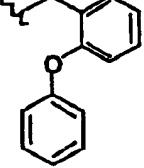
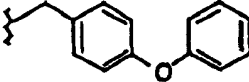
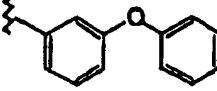
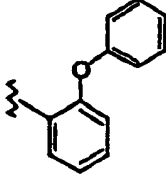
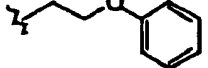
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 206 |  | 529.4 |
| 207 |  | 515.3 |
| 208 |  | 515.3 |
| 209 |  | 515.3 |
| 210 |  | 543.3 |
| 211 |  | 529.4 |
| 212 |  | 577.3 |
| 213 |  | 515.3 |
| 214 |  | 529.3 |
| 215 |  | 527.3 |
| 216 |  | 531.3 |
| 217 |  | 557.3 |

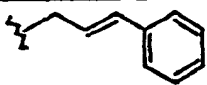
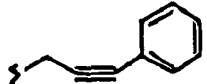
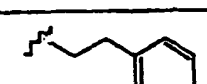
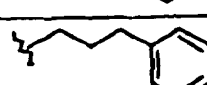

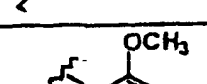
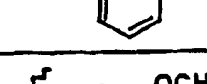

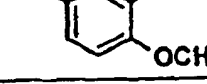
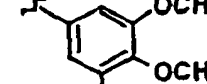
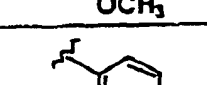
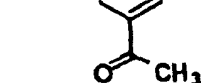
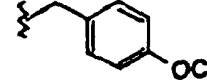
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 218 | | 573.1 |
| 219 | | 519.2 |
| 220 | | 535.2 |
| 221 | | 585.2 |
| 222 | | 519.2 |
| 223 | | 535.2 |
| 224 | | 585.2 |
| 225 | | 561.2 |

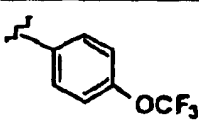
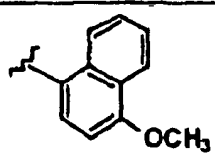
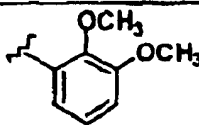
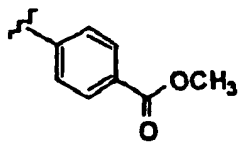
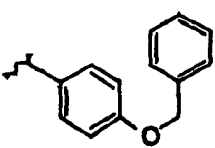
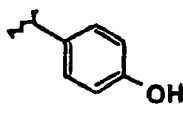
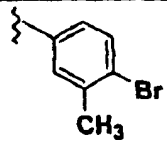
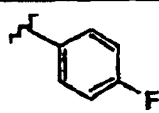
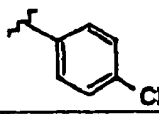
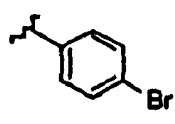
表 5

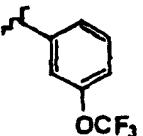
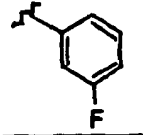
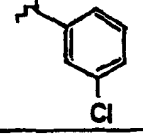
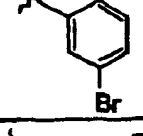
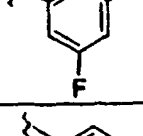
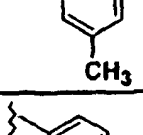
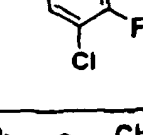
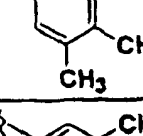
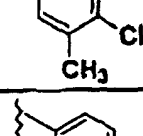
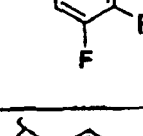
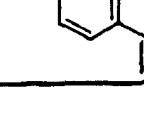


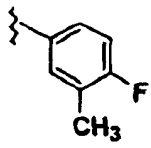
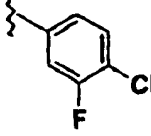
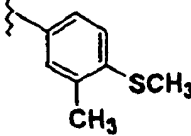
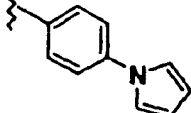
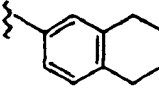
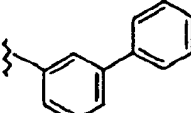
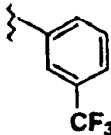
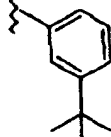
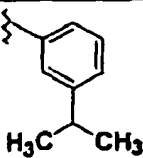
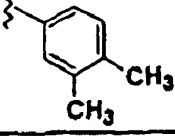
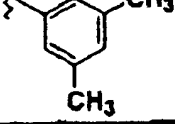
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 226 | | 545.2 |

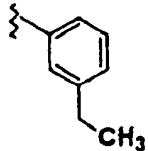
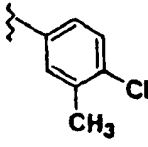
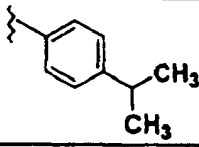
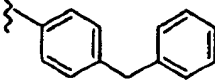
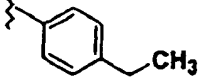
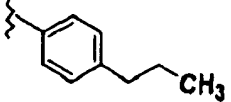
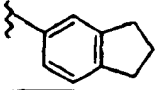
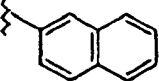
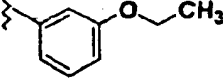
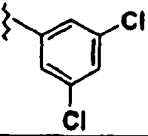
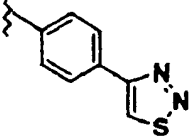
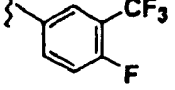
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 227 |  | 593.1 |
| 228 |  | 449.2 |
| 229 |  | 501.2 |
| 230 |  | 517.2 |
| 231 |  | 532.2 |
| 232 |  | 487.3 |
| 233 |  | 546.3 |
| 234 |  | 532.2 |
| 235 |  | 579.2 |
| 236 |  | 593.2 |
| 237 |  | 593.3 |
| 238 |  | 579.2 |
| 239 |  | 579.2 |
| 240 |  | 531.2 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 241 |  | 527.2 |
| 242 |  | 525.2 |
| 243 |  | 515.2 |
| 244 |  | 529.2 |
| 245 |  | 527.2 |
| 246 |  | 517.3 |
| 247 |  | 517.3 |
| 248 |  | 547.3 |
| 249 |  | 577.3 |
| 250 |  | 543.1 |
| 251 |  | 531.3 |
| 252 |  | 545.3 |
| 253 |  | 531.3 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 254 |  | 571.2 |
| 255 |  | 567.3 |
| 256 |  | 547.3 |
| 257 |  | 545.3 |
| 258 |  | 593.4 |
| 259 |  | 503.2 |
| 260 |  | 579.2 |
| 261 |  | 505.2 |
| 262 |  | 521.1 |
| 263 |  | 566/567 |

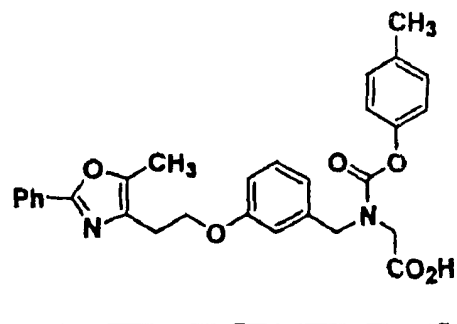
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 264 |  | 571.1 |
| 265 |  | 505.2 |
| 266 |  | 521.1 |
| 267 |  | 566/567.0 |
| 268 |  | 523.3 |
| 269 |  | 501.3 |
| 270 |  | 539.2 |
| 271 |  | 529.3 |
| 272 |  | 549.2 |
| 273 |  | 523.2 |
| 274 |  | 513.3 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 275 |  | 519.2 |
| 276 |  | 539.2 |
| 277 |  | 547.3 |
| 278 |  | 552.3 |
| 279 |  | 541.3 |
| 280 |  | 563.3 |
| 281 |  | 555.3 |
| 282 |  | 543.3 |
| 283 |  | 529.3 |
| 284 |  | 515.3 |
| 285 |  | 515.3 |

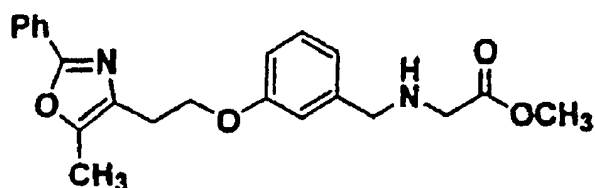
| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 286 |  | 515.3 |
| 287 |  | 535.2 |
| 288 |  | 529.2 |
| 289 |  | 577.3 |
| 290 |  | 515.2 |
| 291 |  | 529.2 |
| 292 |  | 527.3 |
| 293 |  | 537.3 |
| 294 |  | 531.3 |
| 295 |  | 555.2 |
| 296 |  | 571.3 |
| 297 |  | 573.2 |

| 实施例号 | R ^{3d} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 298 | | 531.3 |
| 299 | | 519.3 |
| 300 | | 535.2 |
| 301 | | 585.2 |
| 302 | | 519.2 |
| 303 | | 535.2 |
| 304 | | 585.2 |
| 305 | | 561.2 |

实施例 149



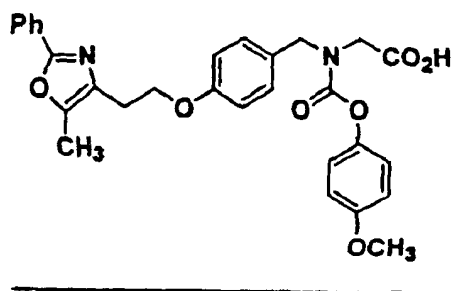
向下式的仲胺 - 酯 (2.1g, 5.52 mmol)



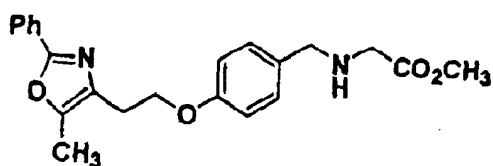
在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液加入 4-甲基苯基氯甲酸酯 (0.79mL, 5.52mmol) 和聚乙烷基吡啶 (Aldrich, 1.74g, 16.5 mmol)。室温下搅拌该混合物 15 分钟, 此时 TLC 显示起始物已耗光。将溶液过滤, 减压浓缩, 残余物色谱分离 (SiO_2 , hex: EtOAc 4: 1), 得到纯的氨基甲酸酯 - 酯 (2g)。将其溶在 THF (10mL)、MeOH (1mL) 和 LiOH 水溶液 (8mL 的 1M 溶液) 的混合物中。将该溶液在室温下搅拌过夜, 然后用过量的 1M 盐酸酸化至 pH 3。将溶液用 EtOAc 萃取 (2×50mL)。合并的有机萃取液用水 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗, 干燥 (NO_2SO_4), 减压浓缩, 得到白色固体标题化合物 (1.75g, 63%)。[M + H]⁺ = 501.2。

[M + H]⁺ = 501.2; ¹H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.93-7.99 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.23 (q, 1H, J = 8 Hz), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.98-7.02 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.25 (t, 2H, J= 7 Hz), 4.07 (s, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

实施例 230



向下式的仲胺 (3.0g, 7.9 mmol)

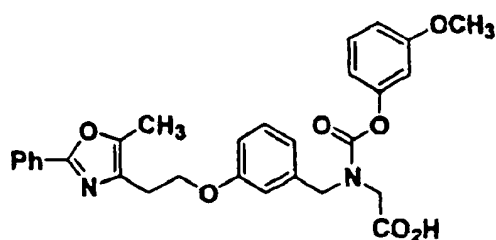


- 在 CH_2Cl_2 (45mL) 中的溶液依次加入吡啶 (0.8mL, 9.9 mmol) 和氯甲
 5 酸 4-甲氧基苯酯 (1.3mL, 8.7 mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 3
 小时, 此时起始物已耗尽 (利用分析型 HPLC)。反应溶液用盐酸
 (2 × 25mL 1M 溶液) 和盐水 (2x) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。
 将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 4: 1 至 3: 7 的己烷: EtOAc),
 得到所要的氨基甲酸酯-酯 (4.2g, 100%)。将该酯溶在 THF: MeOH:
 10 H_2O (50mL 的 3: 1: 1 溶液) 中, 加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5g, 11.9 mmol)。
 将溶液在室温下搅拌过夜。HPLC 指示起始物仍存在。加入更多的 $\text{LiOH} \cdot$
 H_2O (0.2g, 4.8 mmol), 将混合物短暂加热以使 LiOH 溶解, 然后在
 室温下搅拌 4 小时。此时反应已完全, 用过量的 1M 盐酸将混合物酸化
 至 pH 3, 减压除去有机溶剂。残留的水相用 EtOAc (3 × 50mL) 萃取。
 15 合并的有机萃取液依次用水和盐水 (各 50mL) 洗, 干燥 (Na_2SO_4),
 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体 (3.07g, 75%)。

$[\text{M} + \text{H}]^+ = 517.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.96-7.98
 (m, 2H), 7.4-7.45 (m, 3H), 7.2-7.3 (m, 2H), 7.0-7.1 (m,
 2H), 6.8-7.0 (m, 4 H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.20-
 4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (s, 2H),
 2.38 (s, 3H).

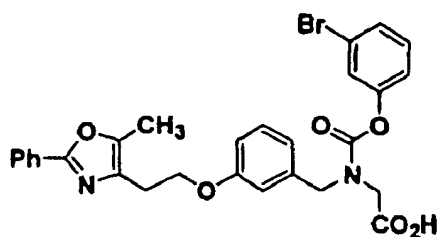
- 以下实施例 (167、187、216、229、247 和 263) 全按照对实施例 149
 20 和 230 所述的方法合成。

实施例 167



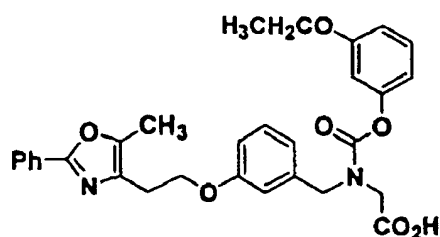
^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 3.73 (2s, 3H), 4.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.66 (2s, 2H), 6.71 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.96 (m, 2H)

实施例 187



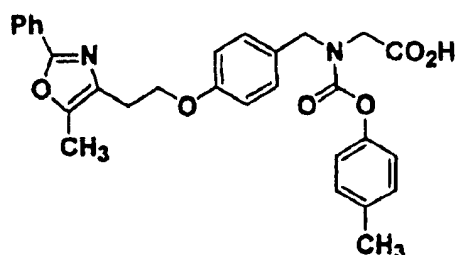
^1H NMR (DMSO- d_6 ; 500 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (2s, 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.55 (2s, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.48 (m, 8H), 7.90 (m, 2H)

实施例 216



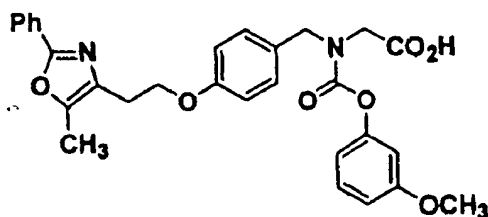
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 1.3-1.4 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.9-3.05 (m, 2 H), 3.9-4.05 (m, 2 H), 4.06 (br s, 2H), 4.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 6.85 (dd, $J = 11.4, 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 15.8, 8.8$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 2H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H)

实施例 229



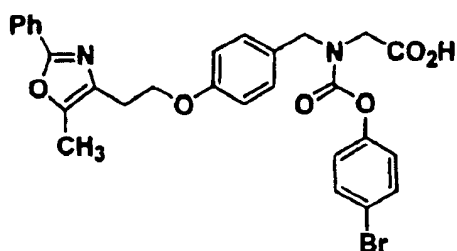
^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 2.30 (2 peaks, 3H), 2.38 (2 peaks, 3H), 3.03 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz; 2H), 3.99 (s, 2H), 4.21 (dd, $J = 6.1, 6.1$ Hz; 2H), 4.63 (2 peaks, 2H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.96-7.01 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 3H), 7.96-7.98 (m, 2H)

实施例 247



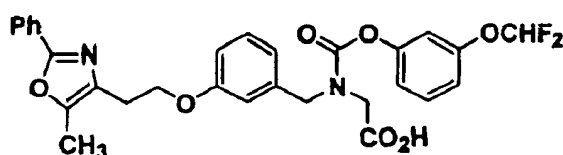
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 500 MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.96 (2s, 2H), 4.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.55 (2s, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H)

实施例 263

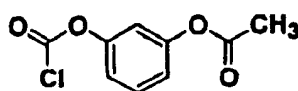


$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 2.42 (2s, 3H; 旋转异构体); 3.0-3.5 (m, 2 H), 3.99 (br s, 2 H), 4.15-4.25 (m, 2 H), 4.57 (AB 双峰, $J = 38.2$ Hz, 2 H), 6.85 (dd, $J = 11.4, 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 15.8, 8.8$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 2H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.99 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H)

实施例 306

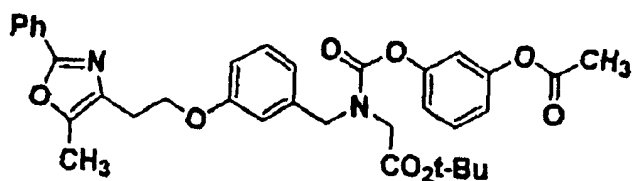


A.

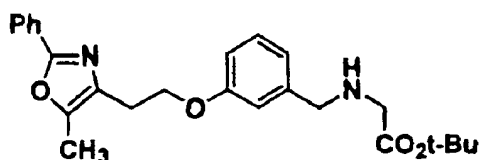


将单乙酸间苯二酚酯 (2g, 13.14 mmol)、N,N-二甲基苯胺 (1.6g, 13.14 mmol)、光气 (6.8mL, 1.95M 甲苯溶液, 13.1 mmol) 和催化量的 DMF 在氯苯 (5mL) 中的溶液于压力管中在 80°C 加热 2.5 小时, 然后冷却至室温。分离出透明的上清液, 减压浓缩。残余物经减压蒸馏纯化 (1.0 mmHg, 140 - 150°C), 得到透明油状的标题化合物 (2g, 71%)。

B.

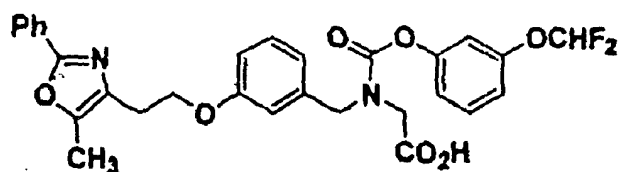


向部分 A 的氯甲酸酯 (50mg, 0.237 mmol) 和聚乙烷基吡啶 (PVP) (75mg, 0.70 mmol) 的混合物中加入以下的氨基叔丁基酯 (100mg, 0.237 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备) 的 CH_2Cl_2 溶液



将反应混合物在室温下搅拌 15 分, 向混合物中加入树脂结合胺 (WA21J, Supelco, 150 mg)。将反应混合物再搅拌 15 分钟。过滤除去树脂结合胺, 将滤液减压浓缩, 得到粗产物。将粗产物色谱分离 (10 SiO_2 , 己烷/EtOAc 1: 4), 得到标题化合物 (0.1g, 70%)。

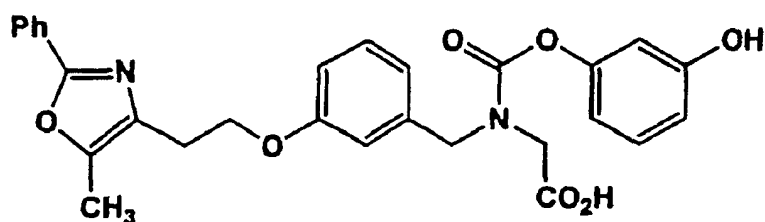
C.



将部分 B 的苯酚叔丁酯化合物 (60mg, 0.10 mmol)、 Bu_4NBr (0.32mg, 15 0.001 mmol)、 NaOH 水溶液 (0.5mL 1M 溶液, 0.5 mmol) 和异丙醇 (1 mL) 的溶液在压力管中冷却到 -50°C 。向溶液中鼓入氟利昂 1 分钟。封住管子, 在 80°C 加热 12 小时。混合物用 EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到粗制的

油状二氟甲氧基醚-叔丁酯。然后用 30% 的 TFA/CH₂Cl₂ 溶液处理该粗制的酯过夜。减压除去挥发物，残余物用制备型反相 HPLC (同实施例 127, 只是连续梯度改为由 A: B 70: 30 至 100% B) 纯化, 得到两种产物: 所要的标题化合物二氟甲氧基醚-酸 (13mg, 23%) 和下面

5 所述的苯酚-酸 (32mg, 63%)。标准条件下的反相 HPLC 分析指示, 产物纯度高于 92%。此外, LC/MS (电喷雾) 给出符合两化合物的分子离子 [(M+H)⁺ = 553.2 和 503.2]。

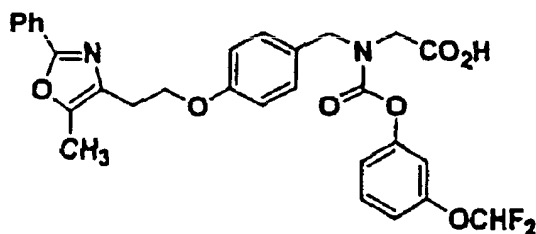


苯酚-酸

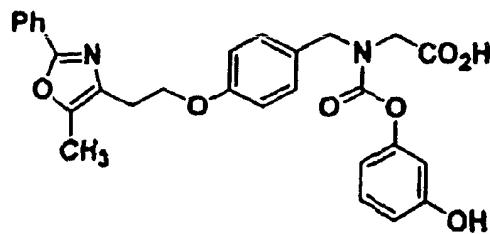
10

实施例 307 和 308

按照以上实施例 306 的一般步骤, 制备以下化合物:



实施例 307

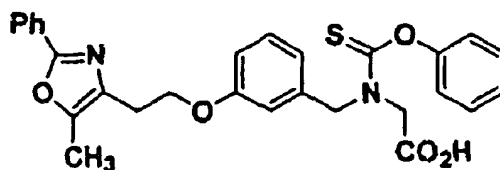


实施例 308

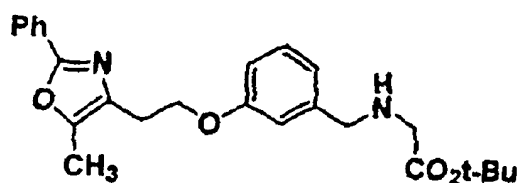
实施例 307: [M + H]⁺ = 553.2

实施例 308: [M + H]⁺ = 503.2

实施例 309



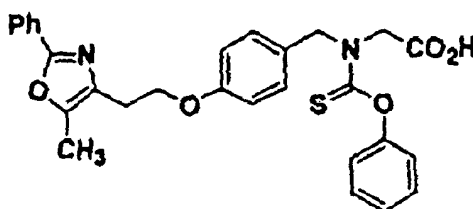
向氯代硫羰甲酸苯酯 (11mg, 0.063 mmol) 和三乙胺 (6.5mg, 0.063 mmol) 的混合物中加入下式的氨基叔丁酯 (20mg, 0.053 mmol, 按实施例 7 部分 B 制备) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的溶液。



将反应混合物在室温下搅拌 15 分, 减压浓缩, 得到粗制的硫羰基氨基甲酸酯叔丁酯。将其溶在 LiOH 水溶液 (0.5mL 1.0M 溶液) 和 THF (2mL) 中, 室温下搅拌 5 小时。将溶液减压浓缩, 得到油状的粗制酸。将此粗产物用制备型 HPLC 纯化, 得到所要的标题产物 (10mg, 38%)。[M + H]⁺ = 503.2。

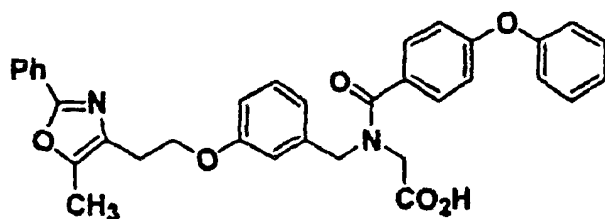
实施例 310

相应的 1, 4 系列的硫代氨基甲酸酯按照实施例 309 中所述的相同步骤制备。

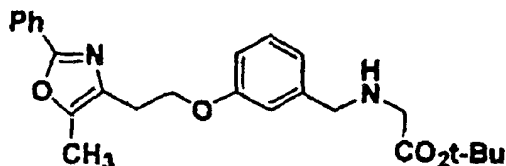


[M + H]⁺ = 503.2

实施例 311



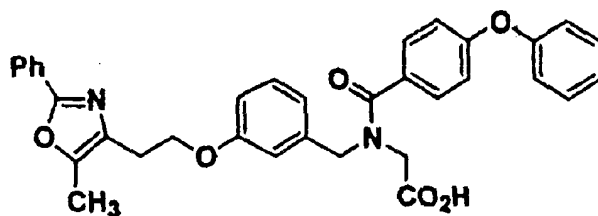
向以下的胺-叔丁酯 (306mg, 0.73 mmol, 如实施例 7 部分 B 中
5 所述制备)



和对苯氧基苯甲酸 (220mg, 1.02 mmol, 1.4 当量) 在 CH_3CN (20mL)
中的混合物中一次加入 372mg (0.84 mmol, 1.15 当量) BOP 试剂, 随
10 后逐滴加入二异丙基乙胺 (0.5mL, 2.9 mmol, 3.9 当量)。将反应混
合物在室温下搅拌过夜, 随后减压除去挥发物。残余物溶在 EtOAc, 用
1N HCl 水溶液洗。水层用 EtOAc (2x) 萃取, 合并的有机萃取液用水、
饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到所要
的产物。形成的酰胺-酯粗品不作进一步纯化直接用在下一步骤。

15 将粗制的酰胺酯在 40% TFA - CH_2Cl_2 (25mL) 中的溶液在室温下搅
拌 5 小时。减压除去挥发物, 粗制的酸用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS
30mm \times 250mm 反相柱, 流速 = 25mL/min, 30 分连续梯度, 由 70: 30 A:
B 至 100% B; 溶剂 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90:
10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA), 得到标题化合物 (238mg, 二步总产率 58
20 %), 为白色固体。分析型反相 HPLC: 保留时间 = 7.53 分。(连续
梯度溶剂体系: 由 50% A: 50% B 至 0% A: 100% B (A = 90% H_2O /10%
MeOH/0.2% H_3PO_4 ; B = 90% MeOH/10% H_2O /0.2% H_3PO_4) 8 分钟, 在 220nm
检测, YMC S3 ODS 4.6 \times 50mm 柱)。[M+H]⁺ = 563.3

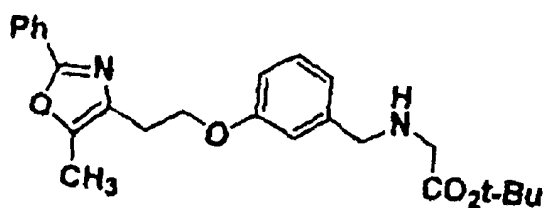
实施例 311A



(另一种合成方法)

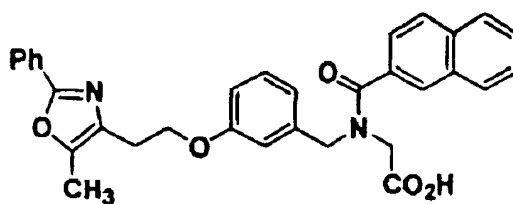
5

向仲胺叔丁酯 (35mg, 0.083 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备)

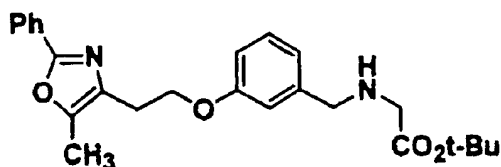


- 10 和 4-苯氧基苯甲酸 (30mg, 0.14 mmol) 及 HOAT (30mg, 0.22 mmol) 在 THF/DMF (1mL/0.05mL) 中的溶液中加入 EDCI (20mg, 0.10 mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩。将粗制的酰胺-叔丁酯溶在 TFA/CH₂Cl₂ (5mL 1: 1 溶液) 中。将形成
- 15 的粉红色溶液搅拌过夜, 减压浓缩, 得到深棕色油状的粗制酸-酰胺。粗制的产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 20×100mm 柱, 10 分连续梯度, 由 60: 40 A: B 至 100% B, 溶剂 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA, 流速 = 20mL/min), 得到标题化合物 (32mg, 69%)。[M+H]⁺ = 563.3

实施例 312



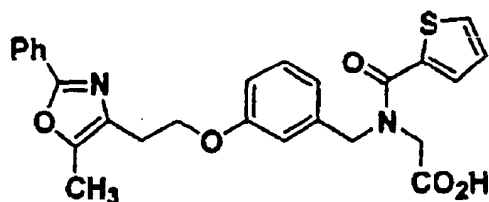
- 5 1) 向下式的仲胺 - 叔丁酯 (25mg, 0.06 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备)



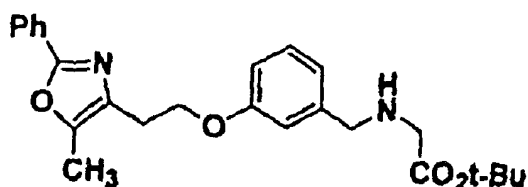
在 THF (0.5mL) 中的溶液加入 2-萘甲酸 (25mg, 0.15 mmol, 2.5 当量)。

- 10 2) 加入 HOAT (48mg, 0.35 mmol, 5.8 当量)。
 3) 加入 DMF (50 μ L)。
 4) 加入 EDCI (20mg, 0.1 mmol, 1.8 毫当量)。
 5) 将反应容器在室温下摇动 24 小时。
 6) 将反应混合物用 MeOH (2mL) 稀释, 过滤。
- 15 7) 用制备型 HPLC (YMC S5 ODS 20 \times 100mm 柱, 流速 = 25mL/min, 10 分钟连续梯度, 由 70: 30 A: B 至 100% B, 溶剂 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA) 将该酰胺 - 叔丁酯纯化。
- 20 8) 将含纯化过的酰胺 - 酯的级分用 TFA/CH₂Cl₂ 溶液 (0.5mL 1: 1 溶液) 处理过夜。将反应混合物减压浓缩 (Speed Vac), 得到标题化合物 (8mg, 25%)。反相分析型 HPLC 表明产物纯度 > 88%, LC/MS (电喷雾检测), 得到符合标题化合物的 [M+H]⁺ = 521.2。

实施例 313



5 将下式的氨基酯 (20mg, 0.0474 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备)



与噻吩-2-羧酸 (9.1mg, 0.71 mmol)、EDCI (26mg, 1.4 mmol) 及 DMAP (催化量) 的混合物溶于 CH_2Cl_2 (2mL) 中, 在室温下搅拌过夜。

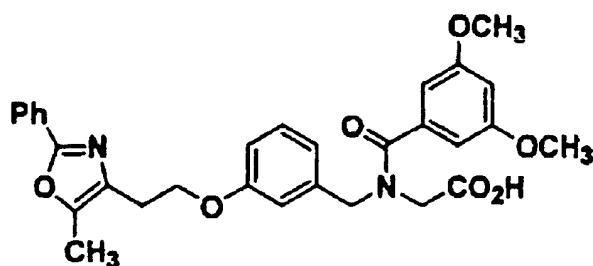
10 该反应液依次用 1N 盐酸 (2mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (2mL) 洗。然后向有机相中加入 0.5g 无水 Na_2SO_4 和 0.2g WA21J 结合胺树脂 (Supelco)。将混合物摇动 0.5 小时, 滤除固体。向滤液中加入 TFA (2.0 mL), 将溶液在室温下摇动过夜。用 Speed Vac 将反应混合物溶液浓缩 16 小时, 得到黄色油状标题化合物。反相分析型 HPLC (YMC S5 ODS $4.6 \times 33\text{mm}$

15 柱, 连续梯度, 由 100% A 至 100% B 2 分钟, 流速 5mL/min [溶剂 A = 10% MeOH/90% H_2O /0.2% H_3PO_4 ; 溶剂 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.2% H_3PO_4]) 指示产物纯度为 92.7%。此外, LC/MS (电喷雾) 给出符合标题化合物的分子离子 $[(\text{M}+\text{H})^+ = 477.2]$ 。

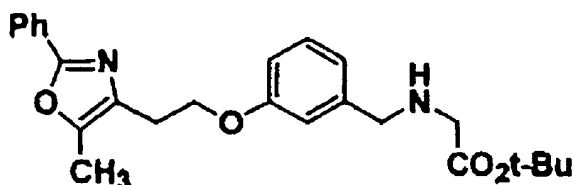
20

实施例 314

以下合成方法中示例说明了使用结合胺的树脂纯化酰胺-酸产物的另一纯化方案



向以下的氨基酯 (20mg, 0.0474 mmol, 按实施例 7 部分 B 中所述制备)



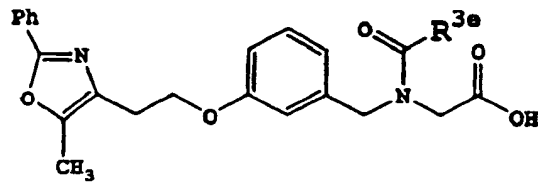
5

和 3,5-二甲氧基苯甲酸 (13mg, 0.071 mmol) 在无水 CH_3CN (0.5mL) 中的混合物加入 BOP 试剂 (31mg, 0.071 mmol) 的乙腈 (0.5mL) 溶液, 随后加入 DIEA (41 μL , 0.23 mmol) 的乙腈 (0.5mL) 溶液。将反应混合物在室温下摇动过夜。利用 Speed Vac 将挥发物减压去除, 加入 2mL CH_2Cl_2 。溶液依次用 1N 盐酸 (2mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (2mL) 洗。
 10 向有机相中加入 0.5g 无水 Na_2SO_4 和 0.2g WA21J 结合胺的树脂 (Supelco)。将混合物摇动 0.5 小时, 滤出固体。向滤液中加入 TFA (2mL), 将溶液在室温下摇动过夜。用 Speed Vac 将反应溶液减压浓缩 16 小时, 得到黄色胶状的最终产物。反相分析型 HPLC (YMC S5 ODS
 15 $4.6 \times 33\text{mm}$ 柱, 连续梯度, 由 100% A 至 100% B, 2 分钟, 流速 5mL/min [溶剂 A = 10% MeOH/90% H_2O /0.2% H_3PO_4 ; 溶剂 B = 90% MeOH/10% H_2O /0.2% H_3PO_4]) 指示产物纯度为 90%。此外, LC/MS (电喷雾) 给出符合标题化合物的分子离子 [(M+H)⁺ = 531.3]。

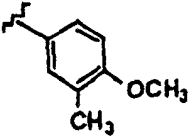
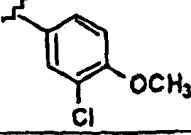
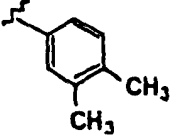
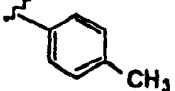
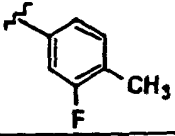
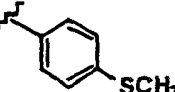
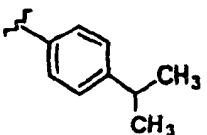
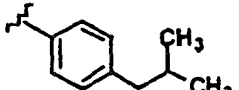
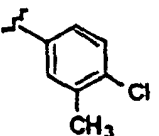
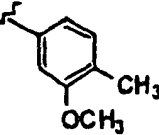
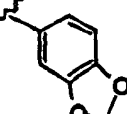
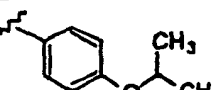
实施例 315 - 391


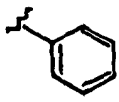
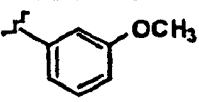
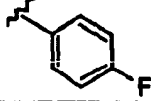
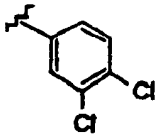
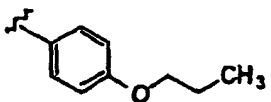
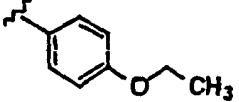
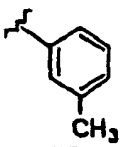
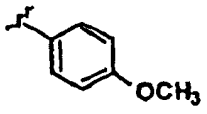
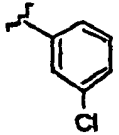
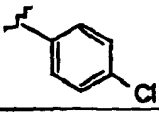
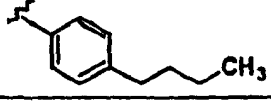
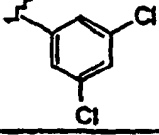
20 按照以上步骤之一, 制备了以下表 6 和 7 中的本发明化合物。

表6: (酰胺-酸)



| 实施例号 | R ^{3e} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 315 | | 521.2 |
| 316 | | 507.3 |
| 317 | | 563.1 |
| 318 | | 561.2 |
| 319 | | 499.3 |
| 320 | | 559.2 |
| 321 | | 491.1 |
| 322 | | 522.2 |
| 323 | | 491.2 |
| 324 | | 543.3 |

| 实施例号 | R ^{3a} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 325 |  | 515.3 |
| 326 |  | 535.3 |
| 327 |  | 499.3 |
| 328 |  | 485.3 |
| 329 |  | 503.3 |
| 330 |  | 517.3 |
| 331 |  | 513.3 |
| 332 |  | 527.3 |
| 333 |  | 519.3 |
| 334 |  | 515.3 |
| 335 |  | 515.3 |
| 336 |  | 529.3 |

| 实施例号 | R ^{3a} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 337 |  | 477.2 |
| 338 |  | 471.2 |
| 339 |  | 501.3 |
| 340 |  | 489.2 |
| 341 |  | 539.2 |
| 342 |  | 529.3 |
| 343 |  | 515.3 |
| 344 |  | 485.3 |
| 345 |  | 501.3 |
| 346 |  | 505.2 |
| 347 |  | 505.2 |
| 348 |  | 527.3 |
| 349 |  | 539.2 |

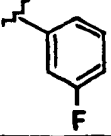
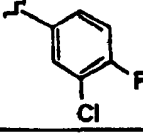
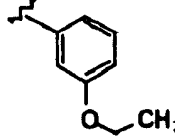
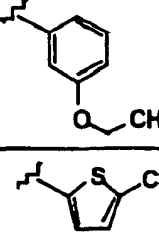
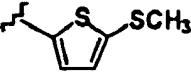
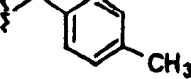
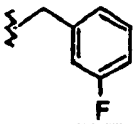
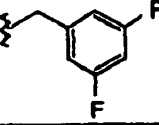
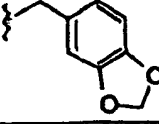
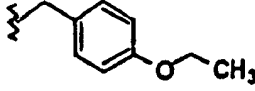
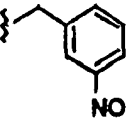
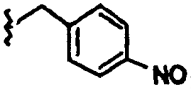
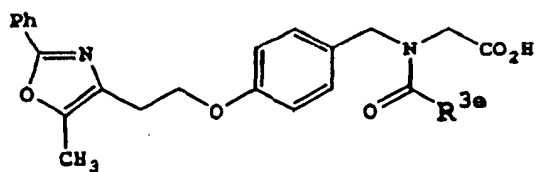
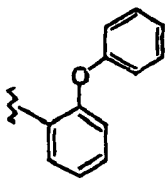
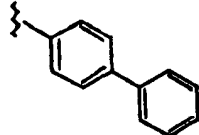
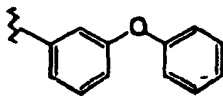
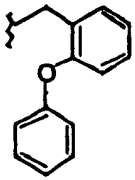
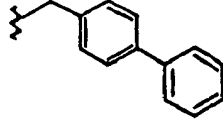
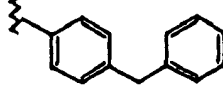
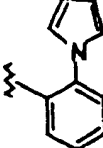
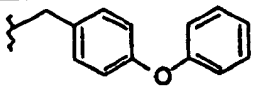
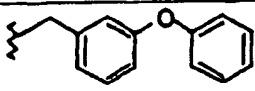
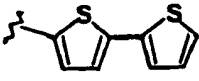
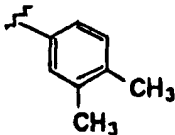
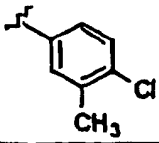
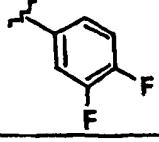
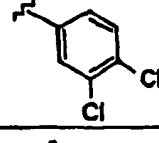
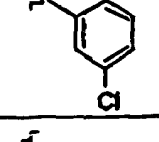
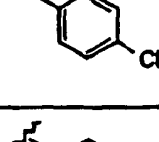
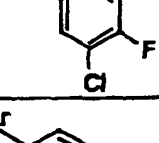
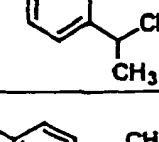
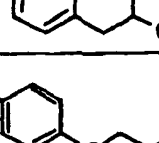
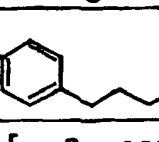
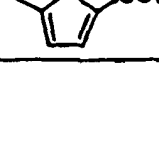

| 实施例号 | R ³⁰ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 350 |  | 489.3 |
| 351 |  | 523.2 |
| 352 |  | 515.3 |
| 353 |  | 511.2 |
| 354 |  | 523.1 |
| 355 |  | 499.2 |
| 356 |  | 503.2 |
| 357 |  | 521.2 |
| 358 |  | 529.2 |
| 359 |  | 529.2 |
| 360 |  | 530.2 |
| 361 |  | 530.2 |

表 7: (酰胺-酸)

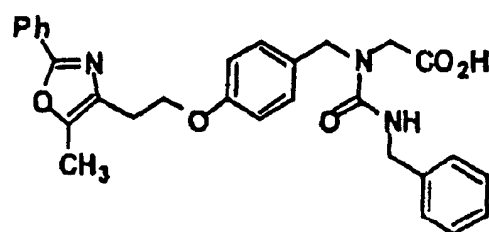


| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 362 | | 499.2 |
| 363 | | 547.2 |
| 364 | | 563.2 |
| 365 | | 561.1 |
| 366 | | 595.1 |
| 367 | | 593.1 |
| 368 | | 595.1 |
| 369 | | 597.1 |

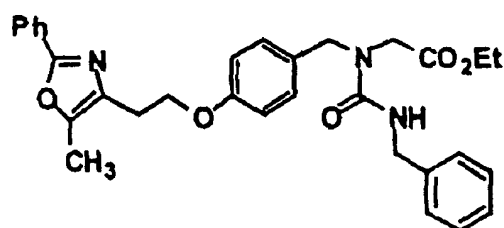
| 实施例号 | R ³ | [M+B] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 370 |  | 563.1 |
| 371 |  | 547.2 |
| 372 |  | 563.1 |
| 373 |  | 577.2 |
| 374 |  | 561.2 |
| 375 |  | 561.2 |
| 376 |  | 536.2 |
| 377 |  | 577.2 |
| 378 |  | 577.2 |
| 379 |  | 615.3 |
| 380 |  | 499.3 |

| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 381 |  | 519.3 |
| 382 |  | 507.3 |
| 383 |  | 539.2 |
| 384 |  | 505.2 |
| 385 |  | 505.2 |
| 386 |  | 522.7 |
| 387 |  | 513.3 |
| 388 |  | 527.3 |
| 389 |  | 529.3 |
| 390 |  | 527.3 |
| 391 |  | 523.1 |

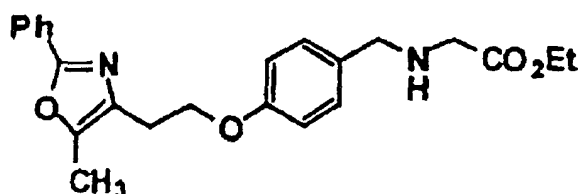
实施例 392



A.

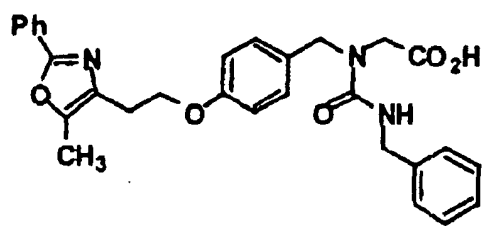


5 向下式的胺 (47mg, 0.12 mmol, 按实施例 3 部分 A 中所述制备)



10 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液依次加入二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.57 mmol)、DMAP (14mg, 0.12 mmol) 和异氰酸苄酯 (24mg, 0.18 mmol)。将反应混合物搅拌 14 小时, 然后流过 SCX 萃取柱 [3g SCX 柱, 预先依次用 MeOH (10mL) 和 CH_2Cl_2 (5mL) 洗], 用 CH_2Cl_2 (15mL) 洗脱。将滤液减压浓缩, 得到粗制的部分 A 化合物脲 (53mg, 84%), 它的纯度足以不经进一步纯化直接用于下一步骤。

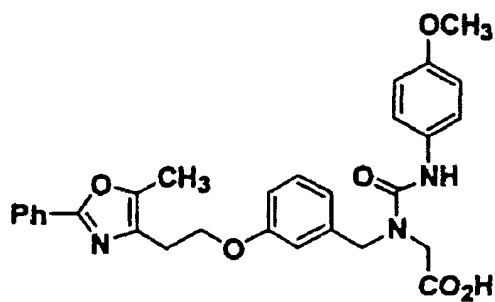
B.



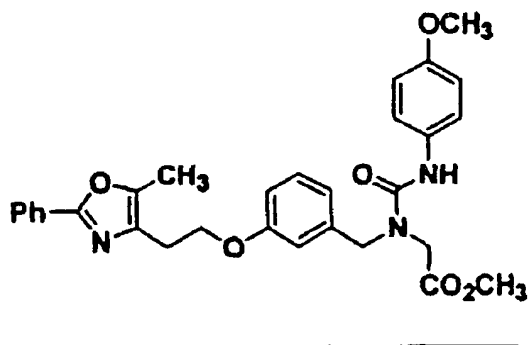
将粗制的部分 A 脲 - 乙酯 (53mg) 和 LiOH·H₂O (12mg) 在 THF: MeOH: H₂O (3: 1: 1, 5mL) 中的溶液于室温下搅拌 2 天。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 用制备型 HPLC (使用 YMC S5 ODS 20mm × 100mm 柱, 连续梯度, 70% A: 30% B 至 100%, 10 分钟, 流速 20mL/min, 其中 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA), 得到标题化合物 (12mg, 24%), 为灰白色固体。[M + H]⁺ = 500.2。

实施例 393

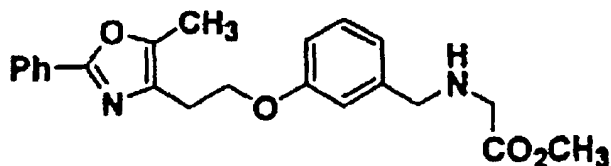
10



A.

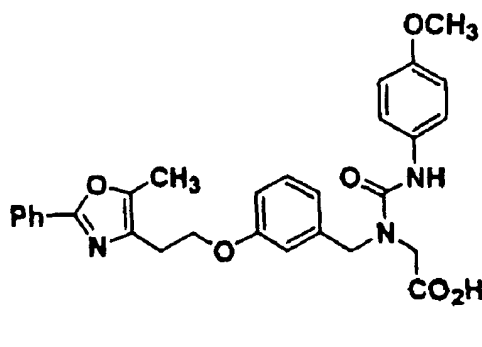


向下式的胺 (0.25g, 0.66 mmol 按实施例 6 中所述制备)



5 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液一批加入 4-甲氧基苯基异氰酸酯 (0.20g, 1.32 mmol), 形成的溶液在室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物减压浓缩, 形成的油状物进行色谱分离 (SiO_2 , 1.5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到无色油状标题化合物 (0.34g, 97%)。

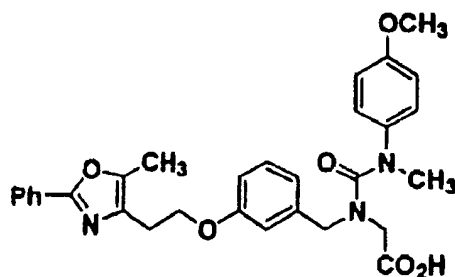
B.



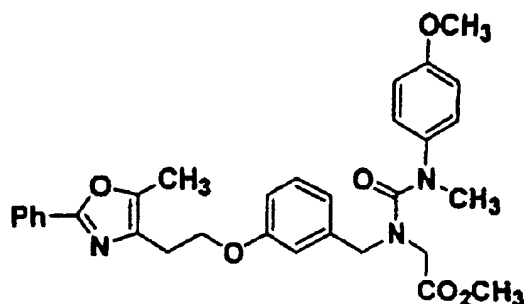
10 将部分 A 化合物 (0.14g, 0.26 mmol) 和 LiOH (0.1g, 4.3 mmol) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (5mL, 40: 60 溶液) 中的溶液于 25°C 下搅拌 12 小时。反应混合物用 HOAc 酸化, 用 EtOAc (2x) 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到无色油状标题化合物 (0.12g, 90%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 516$ 。

^1H NMR (CD_3OD ; δ): 7.94 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 6.80 (m, 2H), 6.80 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

实施例 394

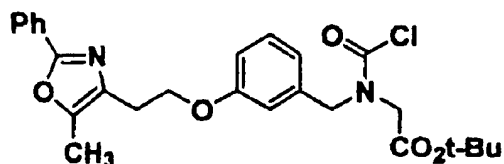


A.



将先前所述的氨基甲酰氯 (实施例 139 部分 A 化合物, 0.15g, 0.34 mmol)

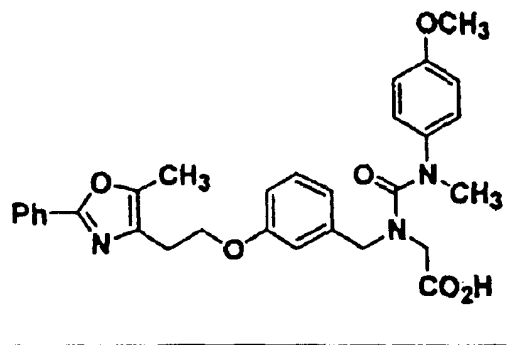
5



和 N-甲基对甲氧基苯胺 (0.14g, 1.0 mmol) 和 K_2CO_3 (0.15g, 1.1 mmol) 在 5mL 丙酮中的溶液于 25°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩得到

油状残余物，将其色谱分离（SiO₂，1.5% MeOH/CH₂Cl₂），得到无色油状标题化合物（0.12g，65%）。

B.



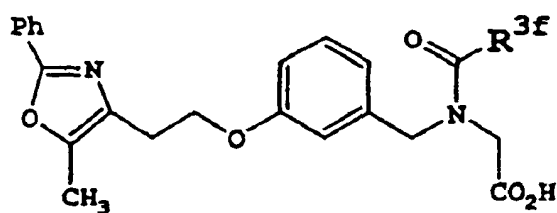
- 5 将部分 A 化合物（0.12g，0.22 mmol）和 LiOH（0.050g，2.1 mmol）在 H₂O/THF（5mL，40: 60 溶液）中的溶液于室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩得到油状残余物，用制备型 HPLC 纯化（YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，流速 = 25mL/min。30 分钟连续梯度，由 A: B = 50: 50 至 100% B；溶剂 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: THF；溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA），得到标题化合物（59mg，50%），为无色油状物。[M+H]⁺ = 530.3。
- 10

NMR (CDCl₃): 7.99 (d, 6.2 Hz, 2H, 7.45 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 6.82 (d, 6.2 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.16 (t, 7.8 Hz), 2H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 (t, 7.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

实施例 395 - 410

- 15 采用以上步骤之一，合成了表 8 和 9 中的类似物。

表 8: (脲一酸)



| 实施例号 | R ^{3f} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 395 | | 562.3 |
| 396 | | 546.3 |
| 397 | | 554.2 |

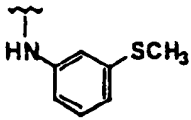
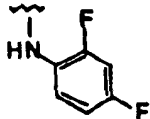
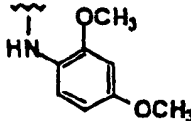
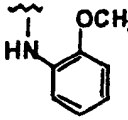
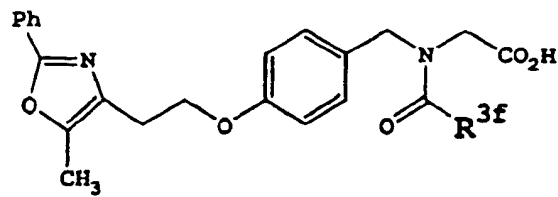
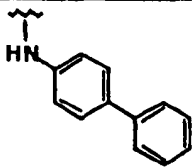
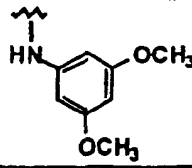
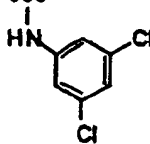
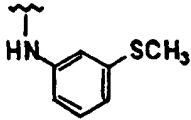
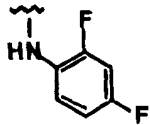
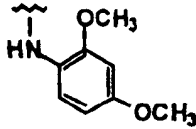
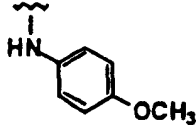
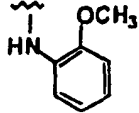
| 实施例号 | R^{3e} | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 398 |  | 532.3 |
| 399 |  | 522.3 |
| 400 |  | 546.3 |
| 401 |  | 516.3 |

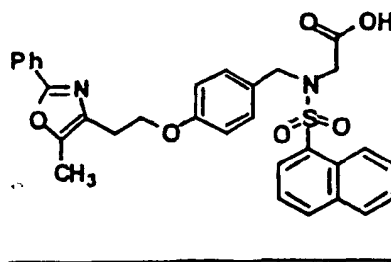
表 9: (脲-酸)



| 实施例号 | R^{3f} | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 402 |  | 562.3 |
| 403 |  | 546.3 |
| 404 |  | 554.2 |

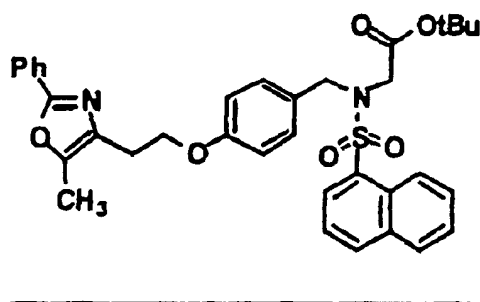
| 实施例号 | R ^{3f} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 405 |  | 532.3 |
| 406 |  | 522.3 |
| 407 |  | 546.3 |
| 408 |  | 516.3 |
| 409 |  | 516.3 |

实施例 410



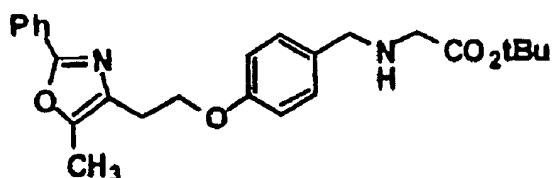
标题化合物是作为用以下步骤得到的溶液相的一部分制得的:

A:



向 1-萘磺酰氯 (26.8mg, 0.12 mmol) 和 DMAP (2mg, 0.016 mmol) 在吡啶 (2mL) 中的混合物加入下式的氨基叔丁酯 (20mg, 0.05 mmol, 按实施例 8 中所述制备) 在吡啶 (0.6mL) 中的溶液

5



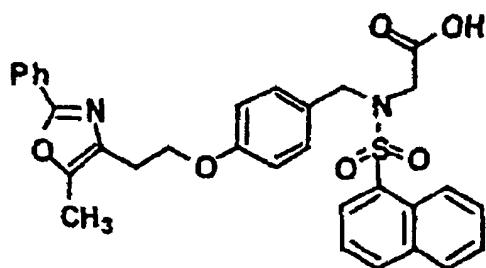
将反应混合物在室温下搅拌 20 小时。向混合物中加入树脂结合胺 (WA21J, Supelco, 5.8 mmol/g 载量, 150mg)。将反应混合物再搅拌 4 小时, 滤除树脂, 将滤液减压浓缩得到粗产物, 按以下概述的步骤色
10 谱分离 (CUSIL12M6 柱, United Technology; 6mL 柱中 2g 吸着剂)。

1) 用己烷 (20mL) 调节柱子。

2) 将残余物溶在最小体积的 EtOAc 中, 装在硅胶柱上。

3) 用 Hex/EtOAc (3: 1)、Hex/EtOAc (1: 1) 洗脱萃取柱。收集所要的级分 (用 TLC 鉴定) 并浓缩, 得到粘性油状标题化合物, 不
15 经进一步纯化直接用于下一步骤。

B.



向部分A化合物在 CH_2Cl_2 中的溶液依次加入 Et_3N (0.3mL的1M CH_2Cl_2 溶液)和TMSI(0.3mL的1M CH_2Cl_2 溶液)。将反应混合物在室温下搅拌12小时,然后减压浓缩,得到粗产物。将其按照下面概述的步骤,

5 用CHQAX12M6柱(United Technology, 6mL柱中2g吸着剂)通过固相萃取将产物纯化。

1) 用 CH_2Cl_2 (25mL)调节柱子。

2) 将残余物溶在最小体积的 CH_2Cl_2 中,装在SAX柱上。

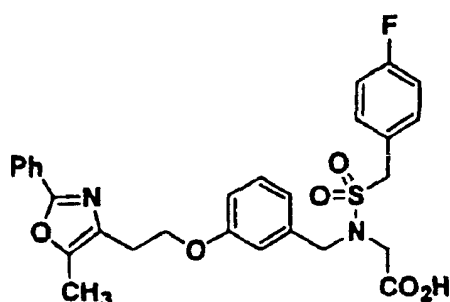
3) 依次用 CH_2Cl_2 (25mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (5% MeOH, 15mL)、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$
10 (50% MeOH, 15mL)、MeOH(20mL)洗柱。

4) 用1%的TFA/MeOH溶液(20mL)洗脱产物。

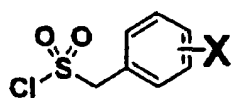
收集含最终产物的级分,利用Speed Vac减压浓缩,得到BMS-329075(16mg, 62%)。反相分析型HPLC指示产物纯度为90%。此外,LC/MS(电喷雾)给出符合所要化合物的分子离子 $[(\text{M}+\text{H})^+ = 557.1]$ 。

15

实施例 411



A.



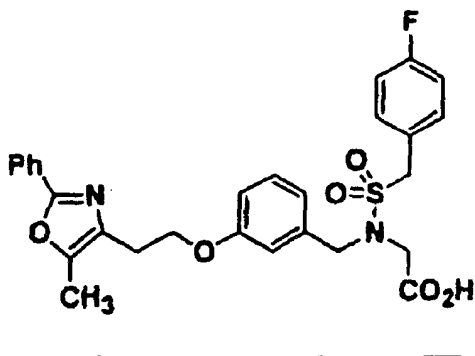
(X = 卤素、烷基、CF₃、CF₃O 等)

5

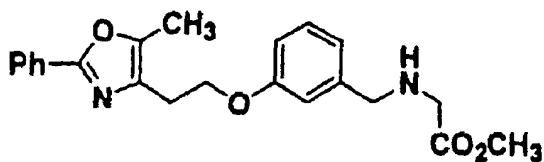
使用以下一般步骤制备必需的取代的苄基磺酰氯:

向 4-氟苄基硫醇 (1.0g, Lancaster) 在冰醋酸 (100mL) 和水 (5.0mL) 中的 0°C 溶液鼓入氯入 1 小时。然后将反应混合物倒入冰水中, 立即用 CH₂Cl₂ (200mL) 萃取; 依次用水 (200mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 100mL) 和盐水 (200mL) 小心地洗有机相。将有机相干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到无色固体的 4-氟苄基磺酰氯 (1.3g, 89%)。

B.



向以下的仲胺甲酯 (25mg, 0.066 mmol, 按实施例 6 中所述制备)



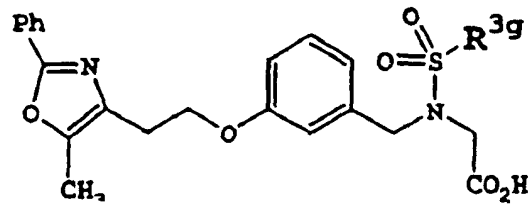
- 5 在吡啶 (0.8mL) 中的溶液中加入 4-氟苄基磺酰氯 (68mg, 0.33 mmol, 5 当量)。将混合物加热至 75℃, 在 75℃ 搅拌过夜, 然后减压浓缩。黑色的残余物用 LiOH 水溶液 (1.0mL 0.3M 溶液) 在 H₂O/MeOH/THF 中处理 18 小时, 然后减压浓缩。残余物用 1.0M 盐酸酸化至 pH = 1 - 2, 用 EtOAc 萃取 2 次, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩得到粗产物。
- 10 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 20mm × 250mm 反相柱, 15 分连续梯度, 由 60: 40 A: B 至 100% B, 停留时间 10 分, 其中 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA; 流速 = 25mL/min), 得到标题化合物 (12mg, 34%), 为白色固体, [M+H]⁺ (LC/MS) = 539.1。

15

实施例 412 - 456

采用以上方法之一, 合成表 10 和 11 中的类似物。

表10: (磺酰胺-酸)



| 实施例号 | R ^{3g} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 412 | | 507.3 |
| 413 | | 575.2 |
| 414 | | 525.2 |
| 415 | | 521.2 |
| 416 | | 533.2 |
| 417 | | 513.2 |
| 418 | | 535.3 |
| 419 | | 575.2 |
| 420 | | 581.1 |
| 421 | | 590.3 |
| 422 | | 589.2 |

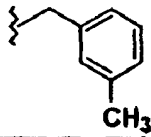
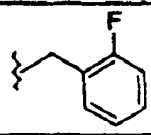
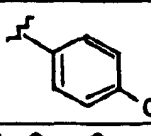
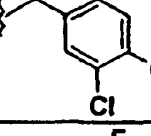
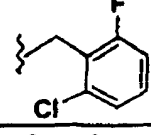
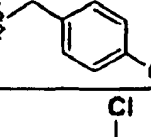
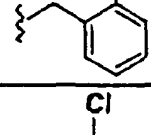
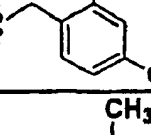
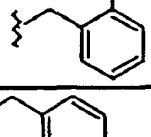
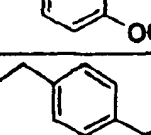
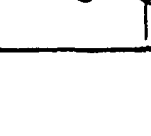
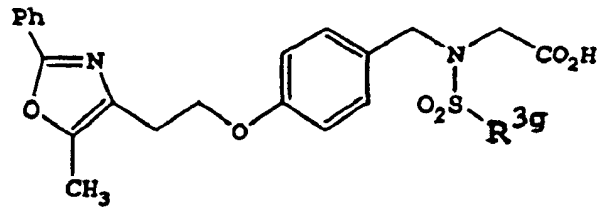
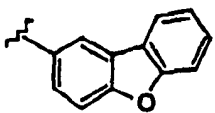
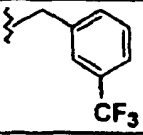
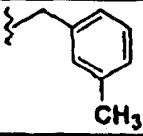
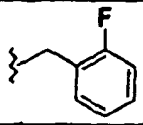
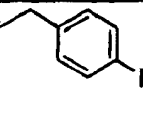
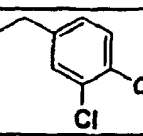
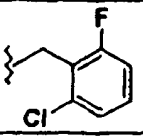
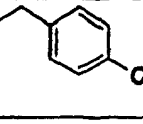
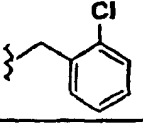
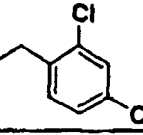
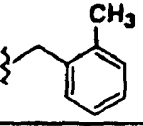
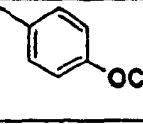
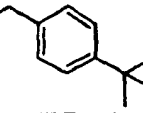
| 实施例号 | R ^{3g} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 423 |  | 535.3 |
| 424 |  | 539.1 |
| 425 |  | 541.2 |
| 426 |  | 589.0 |
| 427 |  | 573.2 |
| 428 |  | 555.2 |
| 429 |  | 555.3 |
| 430 |  | 589.2 |
| 431 |  | 535.3 |
| 432 |  | 605.3 |
| 433 |  | 577.4 |

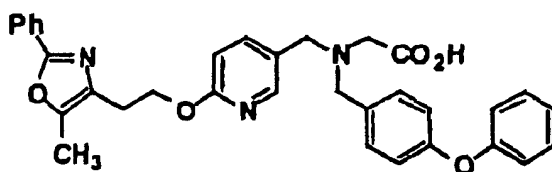
表 11: (磺酰胺 - 酸)



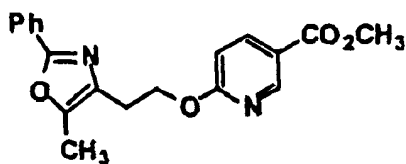
| 实施例号 | R ^{3g} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 434 | | 549.4 |
| 435 | | 557.3 |
| 436 | | 506.3 |
| 437 | | 549.3 |
| 438 | | 541.2 |
| 439 | | 521.3 |
| 440 | | 533.3 |
| 441 | | 535.4 |
| 442 | | 575.3 |
| 443 | | 678.3 |

| 实施例号 | R ^{3g} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 444 |  | 597.4 |
| 445 |  | 589.2 |
| 446 |  | 535.3 |
| 447 |  | 539.1 |
| 448 |  | 539.1 |
| 449 |  | 589.0 |
| 450 |  | 573.2 |
| 451 |  | 555.2 |
| 452 |  | 555.3 |
| 453 |  | 589.2 |
| 454 |  | 535.3 |
| 455 |  | 605.3 |
| 456 |  | 577.4 |

实施例 457



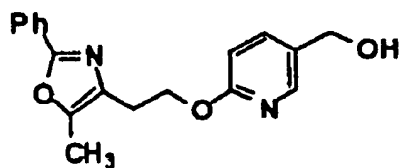
A.



向 2-羟基吡啶-5-羧酸甲酯 (0.2g, 1.3 mmol)、2-(5-甲基-2-苯基 唑-4-基)乙醇 (0.32g, 1.56 mmol) 和 Ph_3P (0.38g, 1.56 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的 0°C 溶液中逐滴加入 DEAD (0.2mL, 1.95 mmol), 将反应混合物在 25°C 搅拌 12 小时。减压浓缩溶液, 在 SiO_2 上色谱分离 (4: 1 己烷: EtOAc), 得到油状的标题化合物 (0.28g, 63%)。

10

B.

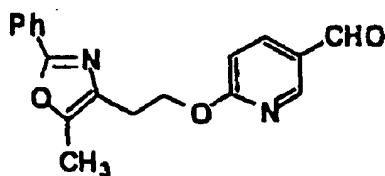


向部分 A 的化合物 (0.28g, 0.82 mmol) 在 THF (10mL) 中的 -78°C 溶液中加入 DIBALH (2.0mL 1M CH_2Cl_2 溶液, 1.95 mmol), 将反应混合物在 -78°C 搅拌 4 小时。小份反应混合物的 TLC 表明存在着相应的醛和醇。将反应混合物温热至 25°C , 室温下搅拌 1 小时, 此后用 TLC 只观察到醇。用水使反应停止并用 EtOAc 稀释。有机层用盐水洗, 干燥

15

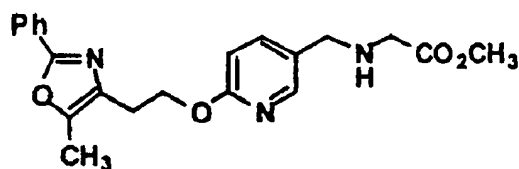
(MgSO_4)，减压浓缩，得到油状的标题化合物。此粗产物不经进一步纯化，直接用于下一反应。

C.



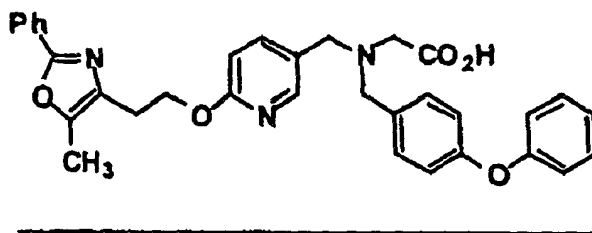
- 5 向草酰氯 (0.22mL, 2.6 mmol) 和 DMSO (0.37mL, 5.2 mmol) 柱 CH_2Cl_2 (15mL) 中的 -78°C 溶液逐滴加入部分 B 化合物的溶液 (0.42g 粗产物在 5mL CH_2Cl_2 中)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 2 小时，然后逐滴加入 Et_3N (1mL)。将反应混合物在 -78°C 再搅拌 0.5 小时，然后缓慢温热至 25°C ，用 EtOAc (200mL) 稀释，依次用 NaHCO_3 水溶液和盐
- 10 水洗。将有机层干燥 (MgSO_4)，随后减压浓缩得到油状标题化合物 (0.40g, 95%)，不经进一步纯化直接用于下一步骤。

D.



- 15 将部分 C 化合物 (< 0.82 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (0.5g, 4.0 mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.85g, 4.0 mmol) 和 DCE (10mL) 的混合物在 25°C 搅拌 12 小时，然后用 EtOAc (50mL) 稀释，依次用 NaHCO_3 水溶液和盐水洗。将有机层干燥 (MgSO_4)，随后减压浓缩得到标题化合物 (0.31g, 82%)，为油状物 (分析型反相 HPLC 测定纯度 > 95%)，它不作进一步纯化直接用于下一步反应。

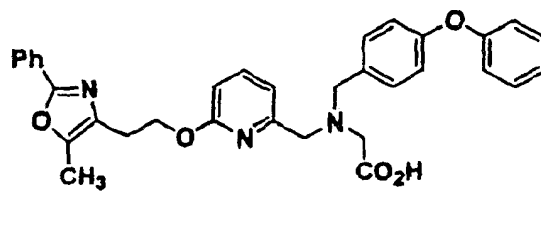
E.



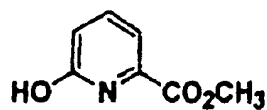
将部分 D 化合物 (0.050g, 0.13 mmol)、4-苯氧基苯甲醛 (0.048g, 0.26 mmol)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.082g, 0.39 mmol) 在 DCE (10mL) 中的混合物于 25℃ 搅拌 12 小时。反应混合物用 EtOAc (50mL) 稀释，
 5 依次用 NaHCO_3 和盐水洗。将有机层干燥 (MgSO_4)，随后减压浓缩，得到油状残余物叔氨基甲酯。向此残余物中加入 LiOH (0.050g) 和 $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (2mL 60/40 溶液)，将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。制备型 HPLC (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，连续梯度 30 分，流速 = 25mL/min，由 30: 70 A: B 至 100% B, A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH : $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, B = 90: 10: 0.1 MeOH : H_2O : $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) 得到标题化合物 (0.021g, 30%)，
 10 为三氟乙酸盐。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.18 (s, 1H), 7.94 (d, 6.6 Hz, 2H), 7.86 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.14 (t, 7.4 Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 5H), 6.81 (t, 8.8 Hz, 1H), 4.51 (m, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.06 (t, 6.2 Hz, 2H)

实施例 458

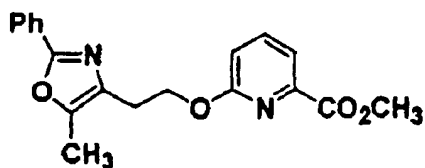


A.



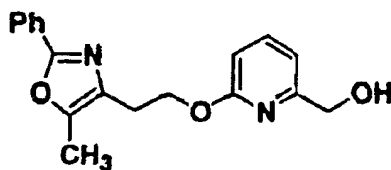
将 2-羟基吡啶-6-甲酸 (1.30g, 9.4 mmol)、浓硫酸 (0.5mL) 和 MeOH (20mL) 的混合物加热回流 12 小时。分析型 HPLC 指示此时反应已完全。将反应混合物减压浓缩, 得到浅黄色油状物, 将其用 EtOAc 5 稀释, 用 NaHCO₃ 水溶液洗。有机相用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物固体 (0.43g, 30%)。

B.



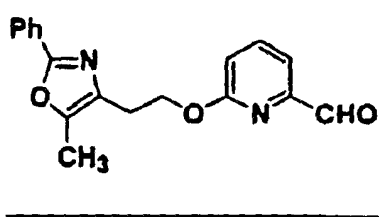
向部分 A 化合物 (0.43g, 2.8 mmol)、2-(5-甲基-2-苯基
10 唑-4-基)乙醇 (0.68g, 3.3 mmol) 和 Ph₃P (1.0g, 4.07 mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液加入 DEAD (0.66mL, 4.2 mmol), 将反应混合物在室温搅拌 12 小时。减压浓缩溶液, 残余物色谱分离 (SiO₂, 20% 丙酮/己烷), 得到油状标题化合物 (0.92g, 97%)。

C.



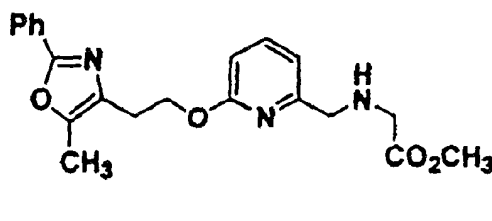
在 -78°C 下向部分 B 化合物 (0.92g, 2.7 mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液逐滴加入 LiAlH_4 (5mL 1.0M THF 溶液, 5 mmol), 在 2 小时内将反应混合物温热至 0°C 。随后向混合物中加几块冰使反应停止。将反应混合物分配在 EtOAc (200mL) 和盐水 (50mL) 中。将有机相干燥 (5 MgSO_4), 减压浓缩, 得到油状物 (0.92g, 95%), 不作进一步纯化, 直接用于下一反应。

D.



在 -78°C 下向草酰氯 (0.47mL, 5.4 mmol) 和 DMSO (0.36mL, 10 10.8 mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液逐滴加入部分 C 化合物 (0.92g, >2.7 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 溶液。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后逐滴加入 Et_3N (1mL)。将反应混合物在 -78°C 再搅拌 0.5 小时, 然后缓慢温热至 25°C 。用 EtOAc (200mL) 稀释, 依次用 NaHCO_3 和盐水洗。将有机层干燥 (MgSO_4), 然后减压浓缩, 得到标题化合物 (0.90g, $^1\text{H NMR}$ 15 分析纯度 $>90\%$), 为油状物。此物质不经进一步纯化直接用于下一步骤。

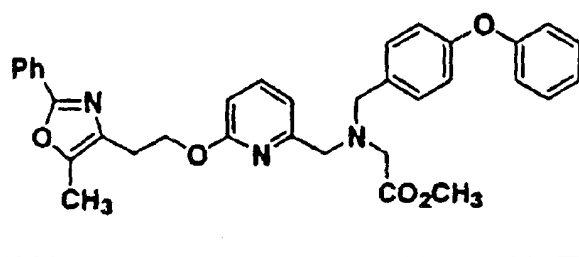
E.



向部分 D 化合物 (0.90g, 2.7 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (1.7g, 20 13.5 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10mL) 中的溶液一次加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

(1.7g, 8.1 mmol)。将形成的溶液在 25℃ 搅拌 12 小时。反应混合物减压浓缩得到油状物，将其色谱分离 (SiO₂, 30% 丙酮/己烷)，得到无色油状标题化合物 (0.86g; 83%)。

F.

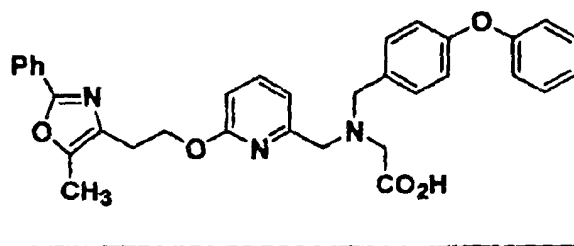


5

将部分 E (0.040g, 0.1 mmol)、4-苯氧基苯甲醛 (0.030g, 0.15 mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (0.060g, 0.3 mmol) 在 DCE (10mL) 中的溶液于室温下搅拌 12 小时。减压浓缩反应混合物，将油状残余物色谱分离 (SiO₂; 30% 丙酮/己烷)，得到氨基酯标题化合物 (56mg, > 95%)，为无色油状物。

10

G.



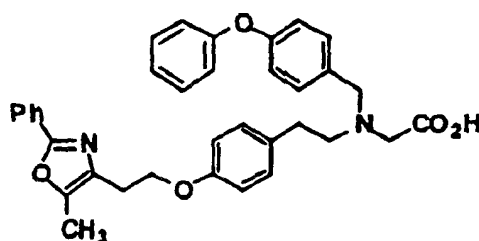
将部分 F 化合物 (56mg, 0.1 mmol) 和 LiOH (0.050g, 0.21 mmol) 在 H₂O/THF (2mL 的 6: 4 溶液) 中的溶液于室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩得到白色固体，将其溶于 MeOH 中，用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，连续梯度 30 分，流速 = 25mL/min，由 30: 70 A: B 至 100%，A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)。标题化合物 (41mg,

15

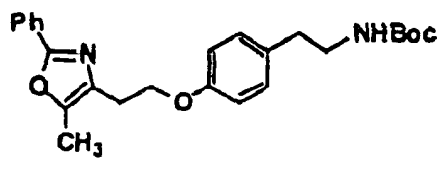
72%) 以三氟乙酸盐形式得到。

^1H NMR (MeOH- D_4): 7.90 (m, 2H), 7.71 (t, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, 8.7 Hz, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.36 (t, 8.7 Hz, 2H), 7.17 (t, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (m, 5H), 6.82 (d, 8.4 Hz, 1H), 4.62 (t, 6.2 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.00 (t, 6.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 = 550.23$ (M + H^+), LC/MS (电喷雾).

实施例 459

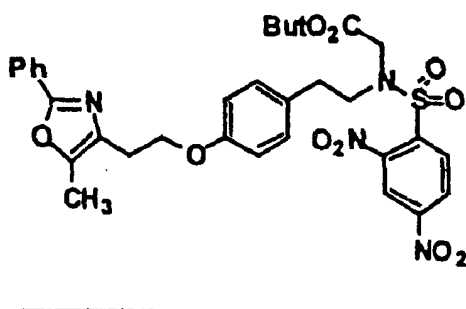


A.

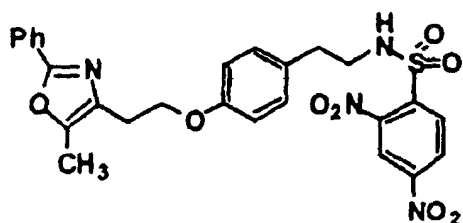


在 0°C 下向 2-(5-甲基-2-苯基咪唑-4-基)乙醇 (1.07g, 5.25 mmol)、三苯膦 (1.38g, 5.25 mmol) 和 N-丁氧羰基-4-羟基苯乙胺 (1.24g, 5.25 mmol) 在 THF (36mL) 中的溶液中加入 DEAD (0.83mL, 5.25 mmol)。将反应混合物温热至室温, 搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 95:5 至 4:1 hex: EtOAc), 得到标题化合物 (1.43g, 65%)。

B.



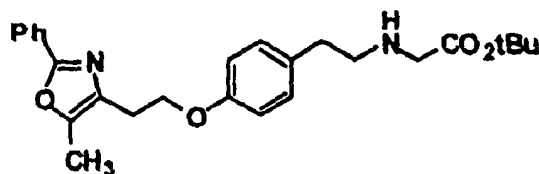
将部分 A 化合物 (1.01g, 2.37 mmol) 和 TFA (8mL) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液在室温下搅拌 4.5 小时。将溶液减压浓缩, 残余物溶在 CH_2Cl_2 中, 经固体 K_2CO_3 滤垫过滤。将滤液减压浓缩得到相应的粗制胺。向此粗制胺在 THF (11.9mL) 中的溶液加入吡啶 (0.383mL, 4.74 mmol) 和 2,4-二硝基苯磺酰氯 (0.85g, 3.19 mmol), 溶液在室温下搅拌 15 小时。因为此时仍残留一些起始物, 故再加入磺酰氯 (0.32g, 1.2 mmol)。再过 4 小时, HPLC 分析指示所有起始物已耗尽。反应混合物用乙醚稀释, 用 1N 盐酸、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩, 得到粗产物 2,4-二硝基苯磺酰胺



向粗制的 2,4-二硝基苯磺酰胺在 CH_3CN (3mL) 中的溶液加入 K_2CO_3 (过量) 和溴乙酸叔丁酯 (7.11 mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。HPLC 分析表明产物与起始物之比为 2:1。向反应混合物中再加入 DMF (3mL)、 K_2CO_3 和溴乙酸叔丁酯。反应在 2 小时内完成。将反应混合物用乙醚稀释, 用 1N 盐酸、饱和 NaHCO_3 和盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到粗制的叔丁酯。将此粗物质色谱分离 (SiO_2 , 己烷/EtOAc, 阶式梯度, 由 9:1 至 2:1), 得到标题化合物 (0.663g, 总产率 42

%) 。

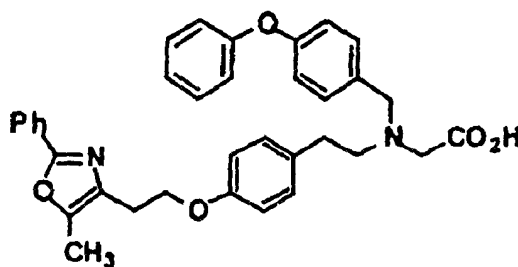
C.



向部分 B 化合物 (0.663g, 0.995 mmol) 在 THF (2.5mL) 中的溶
5 液加入 Et₃N (0.208mL, 1.49 mmol) 和巯基乙酸 (0.090mL, 1.29 mmol)。
将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用乙醚稀释, 用 1N 盐酸、饱和
NaHCO₃ 和盐水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩。残余物色谱分离 (SiO₂,
己烷/EtOAc, 阶式梯度, 由 9: 1 至 2: 1), 得到标题化合物 (0.265g,
61%) 。

10

D.

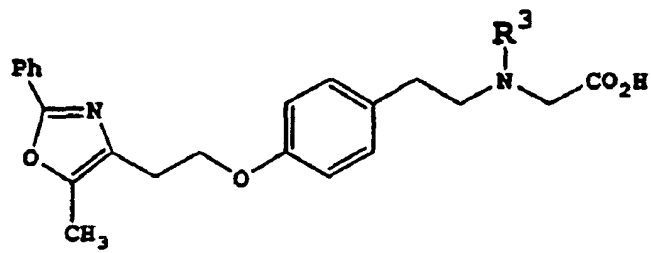


向部分 C 化合物 (0.015g, 0.0344 mmol) 在 DCE (1mL) 中的溶
液加入 4-苯氧基苯甲醛 (0.103 mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (0.0365g,
0.172 mmol)。室温下搅拌反应混合物 15 小时。将反应混合物经棉塞
15 过滤, 得到透明溶液, 用 CH₂Cl₂ 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗, 干燥
(MgSO₄), 减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm
柱: 流速 25mL/min, 梯度 20% B 至 100% B 15 分钟, 100% B 停留
15 分, 保留时间 = 29.1 分), 得到叔丁酯。向此物质在 CH₂Cl₂ (1.3mL)

中的溶液缓慢加入 TFA (0.5mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后减压浓缩。残余物随后溶在 CH_2Cl_2 中，用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗，干燥 (MgSO_4)，减压浓缩以得到标题化合物 (0.012g, 61%)。LS/MS 给出正确的 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563.3$ 。

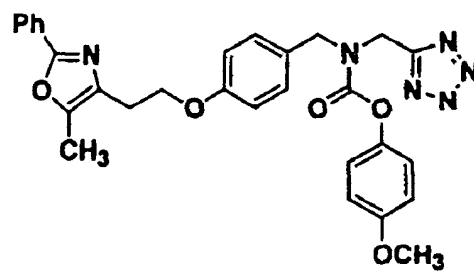
- 5 使用实施例 459 部分 C 化合物和不同的芳香醛，按照实施例 459 部分 D 中所述的同样的还原性氨基化方法，合成其它的类似物 (如下表中所示)。此外，使用先前对于合成实施例 136 化合物所述的一般方法，还合成了氨基甲酸酯-酸，例如实施例 461 化合物。

表 12

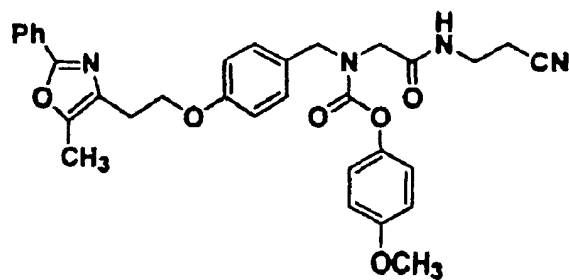


| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 460 | | 571.3 |
| 461 | | 515.3 |
| 462 | | 471.3 |

实施例 463



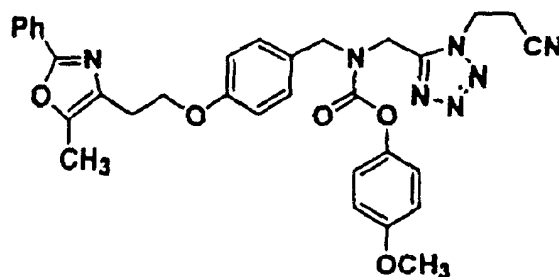
A.



向实施例 230 的酸 (240mg, 0.47 mmol) 在 DMF (2.0mL) 中的溶液加入 HOAT (68mg, 0.49 mmol)、EDAC (194mg, 0.49 mmol) 和 2-氰基乙胺 (34mg, 0.49 mmol)。室温下搅拌溶液 18 小时, 用 LC-MS 分析反应混合物表明仍有起始物存在。再加入 2-氰基乙胺 (34mg, 0.49 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。减压除去挥发物, 残余物溶在 CH_2Cl_2 (40mL) 中, 依次用水 ($2 \times 30\text{mL}$) 和盐水 (30mL) 洗。将有机相干燥 (MgSO_4), 减压浓缩。得到的白色残余物溶在最小量的 CH_2Cl_2 (3mL) 中, 小心地加入 EtOAc 使形成沉淀, 得到酰胺产物标题化合物 (184mg, 70%), 为白色固体。

10

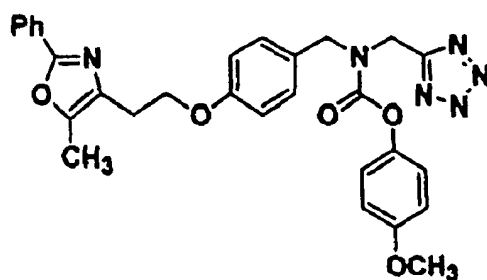
B.



向部分 A 化合物 (180mg, 0.32 mmol) 在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中的 0 °C 溶液依次加入 Ph_3P (83mg, 0.32 mmol)、DEAD (100 μL , 0.64 mmol) 和 TMSN_3 (85 μL , 0.64 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。LC-MS 分析显示仍残留相当大量的起始物。随后将反应混合物减压浓缩至原始体积的 2/3, 再加入 Ph_3P 、DEAD 和 TMSN_3 (每种试剂 1 当量)。将反应混合物在室温下再搅拌 24 小时, 然后用 EtOAc (40mL) 稀释。将溶液用 5% CAN 水溶液 (10mL) 处理, 搅拌 15 分。反应混合物用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗, 干燥 (MgSO_4) 并减压浓缩。将残留物色谱分离 (SiO_2 ; 乙醚: CH_2Cl_2 3: 7), 得到标题化合物 (100mg, 53%), 为白色固体。

20

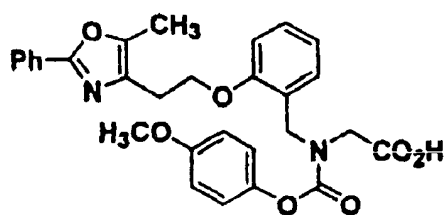
C.



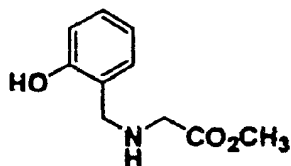
向部分 B 化合物 (100mg, 0.17 mmol) 在 THF/1,4-二 烷 (6: 1, 1.4mL) 中的溶液加入 NaOH 水溶液 (0.6mL, 1.0M 溶液, 3.5 当量)。将混合物在室温下搅拌 14 小时, 随后用 1.0M H₃PO₄ 水溶液酸化至 - pH 2。加入 EtOAc (30mL), 有机相用水 (15mL) 和盐水 (15mL) 洗, 干燥(MgSO₄), 减压浓缩。残余物色谱分离(SiO₂, 4% MeOH/CH₂Cl₂), 得到标题化合物四唑 (35mg, 38%), 为白色泡沫状物。LC/MS (电喷雾) 给出正确的分子离子: [M + H]⁺ = 541.3

10

实施例 464



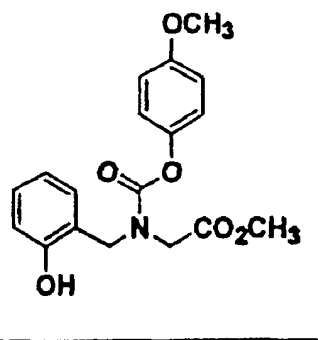
A.



将 2-羟基苯甲醛 (500mg, 4.09 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (544mg, 4.09 mmol) 和 Et₃N (495mg, 4.9 mmol) 在无水的甲醇 (5mL) 中的混合

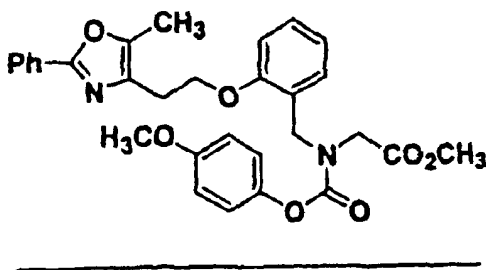
物于室温下搅拌 3 小时。分三批加入 NaBH_4 (155mg, 4.09mmol)。将反应混合物在室温下再搅拌 30 分。加入 Na_2CO_3 饱和水溶液 (1mL) 以破坏剩余的 NaBH_4 ，然后加入盐酸 (10mL 1N 溶液)。水相用 EtOAc 洗 (3 × 20mL)，然后小心地用 1N NaOH 水溶液碱化至 $\text{pH} = 7 - 8$ 。水相随后用 EtOAc (3 × 20mL) 萃取。将该橙红色溶液减压浓缩，得到黄色粘稠油状标题化合物。

B.



将部分 A 化合物 (38mg, 0.195 mmol)、氯甲酸 4-甲氧基苯酯和吡啶 (39mg, 5 mmol) 溶于 0.1mL CH_2Cl_2 中 5 分钟。随后用 1N 盐酸 (2 × 2mL) 洗反应混合物。有机相用盐水洗，干燥 (Na_2SO_4)，减压浓缩并色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc = 7: 3)，得到标题化合物 (40mg, 59%)，为浅黄色油状物。

C.

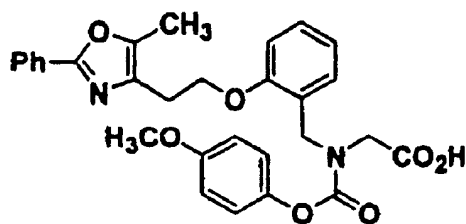


15

向部分 B 化合物 (40mg, 0.116 mmol)、2-[2-苯基-5-甲基唑-4-基]乙醇 (Maybridge, 24mg, 0.116 mmol) 和 Ph_3P (40mg, 0.151 mmol) 在无水的 THF (3mL) 中的溶液逐滴加入 DEAD (26mg, 0.151

mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜。减压浓缩此橙红色溶液，残余物用制备型 HPLC 纯化（连续梯度，由 50% A: 50% B 至 100% B; A = 90% H₂O: 10% MeOH + 0.1% TFA; B = 90% MeOH/10% H₂O + 0.1% TFA, 10 分钟; YMC SH-343-5 ODS 20 × 100mm (5 μm) 柱)，得到黄色粘稠油状标题化合物 (30mg, 47%)。

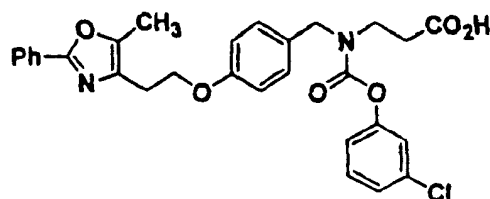
D.



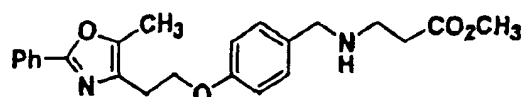
将部分 C 化合物溶于 MeOH (3mL) 和水 (0.3mL) 中。向此溶液中加入 LiOH (3mg)，将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。减压除去挥发物，溶液用 1N 盐酸酸化至 pH 为约 3-4。水相用 EtOAc (3 × 10mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗，干燥 (Na₂SO₄)，减压浓缩得到白色固体标题化合物 (18mg, 64%)。LC/MS (电喷雾) 给出正确的分子离子 [[M + H]⁺ = 516]。

$^1\text{H NMR}$ (δ): 2.27-2.32 (m, 3H), 2.96-2.98 (m, 2H), 3.65-3.69 (d, 3H), 4.06-4.20 (m, 4H), 4.55-4.63 (d, 2H), 6.74-6.93 (m, 4H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 2H).

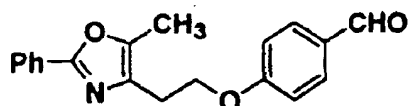
实施例 465



A.



将 β -丙氨酸甲酯盐酸盐 (51mg, 0.363 mmol)、 Et_3N (50 μL , 0.363 mmol) 和下式的醛 (100mg, 0.33 mmol)

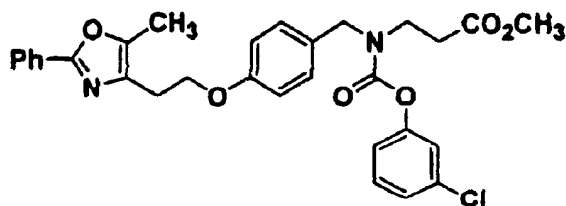


5

在 MeOH (1mL) 中的混合物在室温搅拌 3 小时。加入 NaBH_4 (14mg, 0.363 mmol), 将反应混合物于室温下再搅拌 1 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在饱和 Na_2CO_3 水溶液和 EtOAc (各 20mL) 之中。将有机相减压浓缩, 得到黄色油状的部分 A 化合物, 不作进一步纯化直接用于下

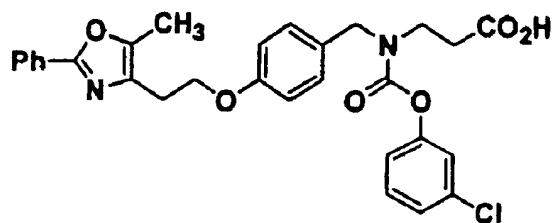
10 一步骤。

B.

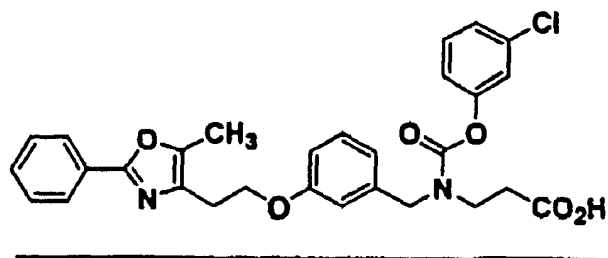


向部分 A 化合物 (20mg, 0.050 mmol) 和吡啶 (0.50mL) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液加入氯甲酸氯苯酯 (14mg, 0.070 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后减压除去挥发物。残余物用制备型 HPLC 5 纯化 (YMC S5 ODS 20×75mm 反相柱, 连续梯度, 由 50: 50 A: B 至 100% B, 其中 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA), 得到部分 B 化合物。

C.

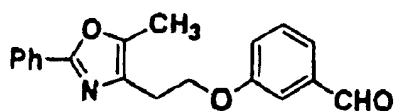


将部分 B 化合物和 LiOH H_2O (5mg) 在 THF: H_2O (4: 1) 中的溶液 10 于室温下搅拌 1 小时。用盐酸将反应溶液酸化至 pH 3, 然后用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液减压浓缩, 得到标题化合物 (5mg, 18%), 为白色固体。[M + H]⁺ = 535.2, 537.2

实施例 466

标题化合物利用与实施例 465 中相同的反应序列进行，但是使用下式的醛

5

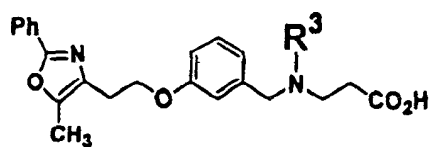


$$[M + H]^+ = 535.2, 537.2$$

按照上述步骤，制备了实施例 467 至 472 化合物。

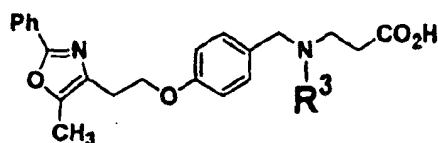
10

实施例 467 至 469



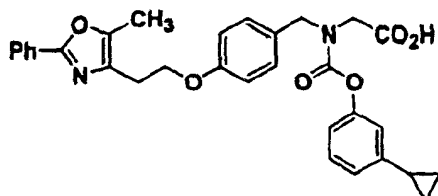
| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 467 | | 501.3 |
| 468 | | 563.3 |
| 469 | | 515.3 |

实施例 470 至 472

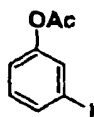


| 实施例号 | R ³ | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 470 | | 501.3 |
| 471 | | 563.3 |
| 472 | | 515.3 |

实施例 473



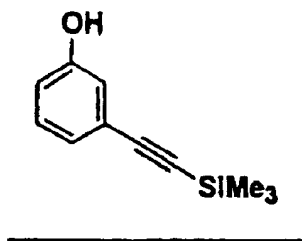
A.



- 5 将 3-碘苯酚 (2.0g, 9.1 mmol)、乙酸酐 (4.6g, 45.5 mmol) 和吡啶 (3.6g, 45.5 mmol) 的混合物在 CH₂Cl₂ (20mL) 中的混合物搅拌 3 小时。形成的混合物用饱和氯化铵水溶液 (3×100mL) 洗, 干燥 MgSO₄ 并减压浓缩, 得到部分 A 化合物 (2.30g, 97%), 为黄色油状

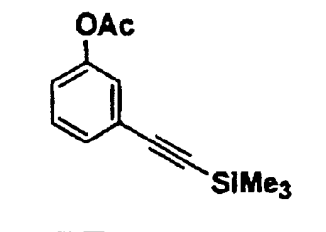
物。

B.



将部分 A 化合物(1.00g, 4.0 mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (780mg, 5 8 mmol)、CuI (15mg, 0.08 mmol) 和 (Ph₃P)₂Pd₂Cl₂ (28mg, 0.04 mmol) 在二乙胺 (10mL) 中的混合物于室温下搅拌 3 小时。减压除去挥发物, 残余物色谱分离 (SiO₂, 己烷: EtOAc 4: 1), 得到粗制的部分 B 化合物, 它不经进一步纯化直接用于下一步骤。

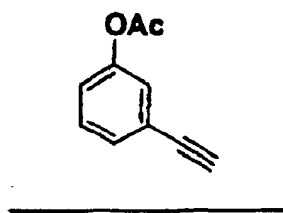
C.



10

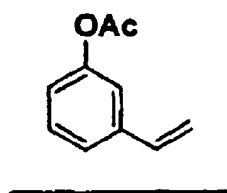
向粗制的部分 B 化合物在 CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液加入吡啶 (3mL, 37 mmol) 和乙酸酐 (4mL, 42 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后分配在饱和 NH₄Cl 水溶液 (30mL) 和 CH₂Cl₂ 之中。有机相用另加的 NH₄Cl 饱和水溶液 (30mL) 和水 (100mL) 洗, 干燥 (Na₂SO₄), 15 减压浓缩, 得到部分 C 化合物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

D.



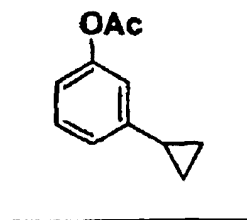
将粗制的部分 C 化合物和 Bu_4NF (1.1g, 12 mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液于室温下搅拌 1.7 小时, 此后所有的起始物已耗尽。反应混合物用水洗, 加硅藻土, 减压除去挥发物。将固体色谱分离 (SiO₂, 5 己烷: EtOAc 9: 1), 得到部分 D 化合物 (400mg, 3 步产率 63%)。

E.



将部分 D 化合物 (400mg, 2.5 mmol) 和 Pd/CaCO₃/Pb 催化剂 (40mg, Aldrich) 在 MeOH (20mL) 中的混合物于 H₂ 气氛下搅拌 30 分钟。混合物经硅藻土过滤, 将滤液减压蒸发。残余物色谱分离 (SiO₂, 己烷: EtOAc 10 95: 5), 得到部分 E 化合物 (310mg, 77%), 为无色油状物。

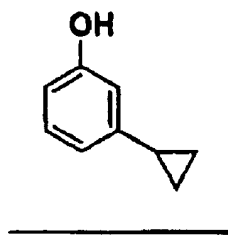
F.



在 0°C 下向部分 E 化合物 (310mg, 1.9 mmol) 在 DCE (10mL) 中的溶液依次逐滴加入纯二乙基锌 (491μL, 4.8 mmol, Aldrich) 和 ICH₂Cl 15

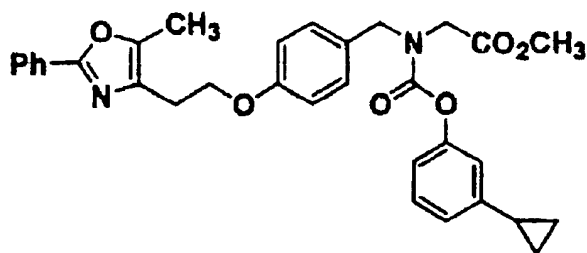
(700 μ L, 9.6 mmol)。将反应混合物温热至室温，在室温下搅拌 3 小时，随后分配在饱和 NH_4Cl 水溶液和 EtOAc (各 50mL) 之中。有机相依次用饱和 NH_4Cl 水溶液和水 (各 50mL) 洗，减压浓缩。残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc 9: 1)，得到部分 F 化合物 (230mg, 69%)，为无色油状物。

G.



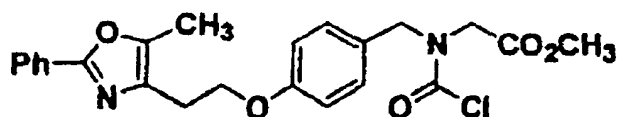
将部分 F 化合物 (100mg, 0.57 mmol) 和 K_2CO_3 (157mg, 1.1 mmol) 在 MeOH (5mL) 中的混合物于室温下搅拌过夜 (无反应)。加入 LiOH 水溶液 (1.1mL 1M 溶液, 1.1 mmol)，将溶液在室温下搅拌过夜。减压除去挥发物，残余物分配在 1M 盐酸和 EtOAc 之中。将有机相减压浓缩，残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc 4: 1)，得到部分 G 化合物 (70mg, 92%)，为黄色油状物。

H.



15

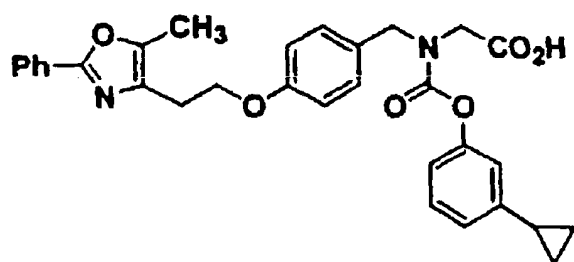
向部分 G 化合物 (6mg, 0.045 mmol) 的 DMF (0.2mL) 溶液中加入叔丁醇钾 (5mg, 0.05 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 2 分钟，然后加入下式的氨基甲酰氯 (20mg, 0.045 mmol)



将反应混合物在室温下再搅拌 15 分。随后减压除掉挥发物，残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc 7: 3)，得到部分 H 化合物 (11mg, 45%)，为黄色油状物。

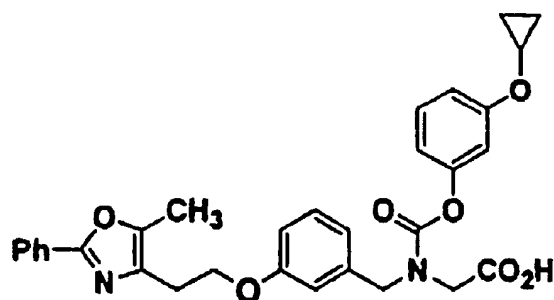
5

I.

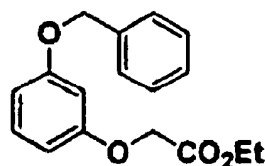


将部分 H 化合物和 LiOH、 H_2O 在 MeOH/ H_2O (10mL 的 9: 1 混合物) 中的溶液于室温搅拌过夜。然后用盐酸将溶液酸化至 pH ~ 3，用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液减压浓缩，用制备型 HPLC 纯化，得到标题化合物 (10.1mg, 95%)，为灰白色冻干物。[M + H]⁺ = 527.3。

实施例 474



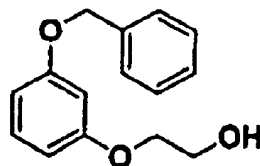
A.



将 3-苄氧基苯甲醛 (2.00g, 1.0 mmol)、溴乙酸乙酯 (1.67g, 1.0 mmol) 和 Cs_2CO_3 (3.25g, 1.0 mmol) 在 DMF (20mL) 中的混合物于室温下搅拌 8 小时。将反应混合物分配在水 (300mL) 和 EtOAc (100mL) 之中。水相用 EtOAc (2×100mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗，用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 85:15 己烷:乙酸乙酯)，得到部分 A 化合物 (3.48g, > 100%)，为无色油状物。

10

B.

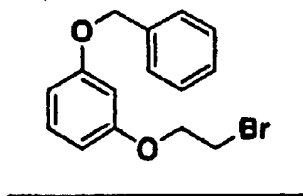


向部分 A 化合物 (3.4g, 11.9 mmol) 在无水 THF (50mL) 中的溶液于 Ar 气下逐滴加入 LiAlH_4 (36mL 0.5M 的 THF 溶液, 17.8 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (1mL) 使反应停止。减压除去挥发物，残余物分配在 EtOAc (100mL) 和 1M 盐

15

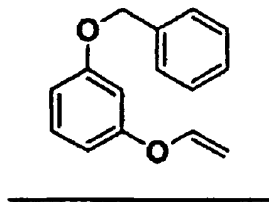
酸之中。将有机相干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩得到部分 B 化合物 (2.4g, 98%), 为白色固体。

C.



- 5 向部分 B 化合物 (2.4g, 9.8 mmol) 和 Ph_3P (3.1g, 14.7 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 CBr_4 (4.80g, 14.7 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩。残余物色谱分离 (SiO_2 , 95: 5 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 C 化合物 (2.8g, 93%), 为白色固体。

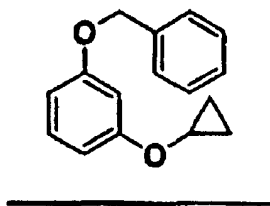
D.



10

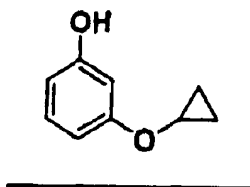
- 将部分 C 化合物 (310mg, 10 mmol) 和叔丁醇钾 (113mg, 2.0 mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物于 105°C 加热 20 分钟。再加叔丁醇钾 (56mg, 1.0 mmol), 将反应混合物在 105°C 再加热 10 分钟。将混合物冷却至室温, 分配在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 之中。有机相用水 (2
15 $\times 100\text{mL}$) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。再加部分 C 化合物 (500mg, 1.63 mmol) 和 KOtBu (182mg, 16 mmol) 重复此反应。将合并的反应粗产物色谱分离 (SiO_2 , 己烷), 得到部分 D 化合物 (590mg, 89%), 为无色油状物。

E.



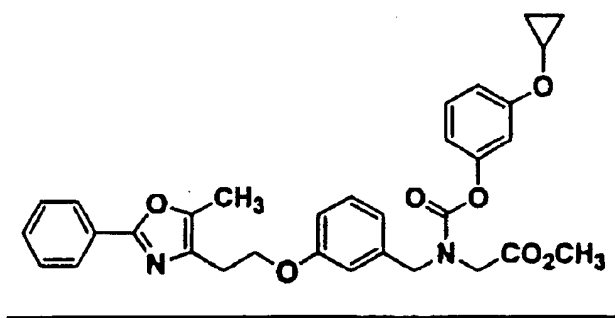
向部分 D 化合物 (1.4g, 62 mmol) 在 DCE (100mL) 中的 0℃ 溶液中逐滴加入纯二乙基锌 (1.6mL, 16 mmol), 随后加入 ICH_2Cl (5.46g, 31 mmol)。将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌过夜, 然后用 1M 盐酸洗。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。将粗产物色谱分离两次 (5 SiO_2 , 己烷), 得到部分 E 化合物 (510mg, 30%), 另外还回收到起始物部分 D 化合物 (250mg, 18%)。

F.



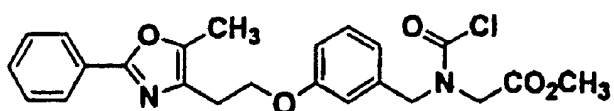
10 向部分 E 化合物 (510mg, 2.2 mmol) 在液氨 (30 mL) 中的 -78℃ 溶液加入钠 (500mg, 22 mmol)。将此深蓝色溶液在 -78℃ 搅拌 4 小时, 随后温热至室温过夜。残留的固体残渣分配在 1M 盐酸和 EtOAc (各 50mL) 之中。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 9:1 己烷: EtOAc), 得到部分 F 化合物 (240mg, 75%),
15 为黄色油状物。

G.



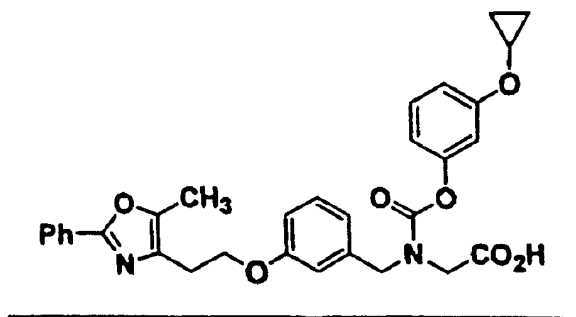
向部分 F 化合物 (150mg, 1.0 mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液依次加入 KOtBu (112mg, 1.0 mmol) 和以下氨基甲酰氯 (44mg, 1.0mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的溶液 (按实施例 5 和 139 中所述制备)

5



将反应混合物在室温下搅拌 15 分, 此后 HPLC 分析指示所有的起始物已耗尽。将混合物分配在水和 EtOAc (各 100mL) 之中。有机相用水 (2 × 100mL) 洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。粗产物色谱分离 (SiO₂, 9: 1 己烷: EtOAc), 得到黄色油状部分 G 化合物。

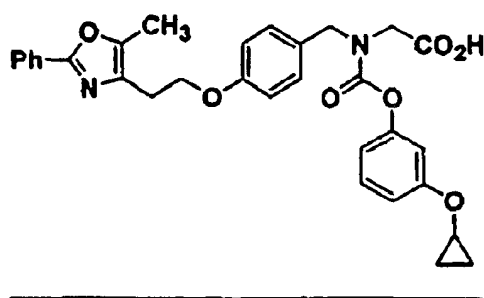
H.



将部分 G 化合物 (556mg, 1.0 mmol) 和 LiOH·H₂O (116mg, 2.8mmol) 在 10: 1 的 MeOH: H₂O (10mL) 中的溶液于室温下搅拌 2 小时。减压除

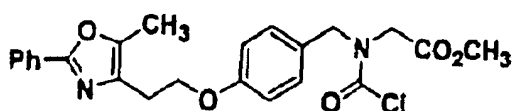
去挥发物，用 1M HCl 水溶液将残余物酸化至 pH 2，然后用乙酸乙酯 (3 × 40mL) 萃取。将合并的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄)，减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 50 × 250mm 柱，流速 = 25mL/min，连续梯度 20 分，由 70: 30 的 B: A 至 100% B，其中 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA，B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA)，得到无色油状标题化合物 (120mg，2 步产率 30%)。[M + H]⁺ = 543.2

实施例 475



10

标题化合物由实施例 474 部分 F 化合物 (150mg，1.0 mmol) 和下式的氨基甲酰氯 (440mg，1.0 mmol，按实施例 6 和 139 中所述制备) 合成



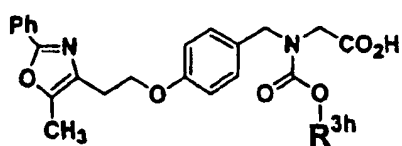
15

随后按照与实施例 474 中的相同方式通过 LiOH/H₂O 水解制得，将标题化合物分离和纯化，为无色油状物 (340mg，2 步产率 92%)。[M + H]⁺ = 543.3

按照上述步骤，制备实施例 476 - 494 化合物。

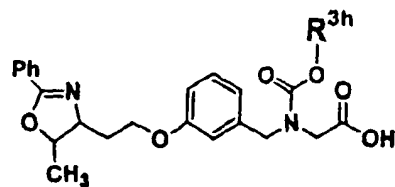
20

实施例 476 - 484

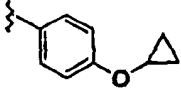


| 实施例号 | R ^{3h} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 476 | | 519.1 |
| 477 | | 535.1 |
| 478 | | 579.1; 581.0 |
| 479 | | 535.3 |
| 480 | | 551.3 |
| 481 | | 595.3; 597.3 |
| 482 | | 529.3 |
| 483 | | 527.3 |
| 484 | | 543.4 |

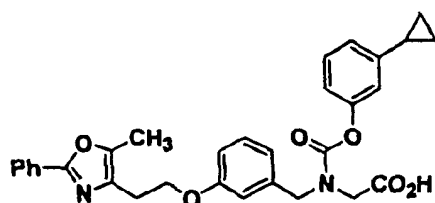
实施例 485 - 494



| 实施例号 | R ^{3h} | [M+H] ⁺ |
|------|-----------------|--------------------|
| 485 | | 519.1 |
| 486 | | 535.1 |
| 487 | | 579.1; 581.0 |
| 488 | | 535.3 |
| 489 | | 551.3 |
| 490 | | 595.2; 597.2 |
| 491 | | 529.3 |
| 492 | | 527.3 |
| 493 | | 527.3 |

| 实施例号 | R ^{2b} | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 494 |  | 543.3 |

实施例 492

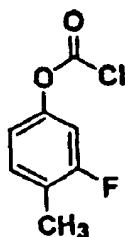


实施例 492 按照前文所述步骤合成。

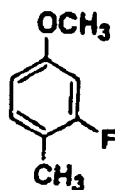
¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 0.68 (t, J = 4.4 Hz; 2H), 0.94 (t, J = 4.4 Hz; 2H), 1.87 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.06 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.60 (2 peaks, 2H), 6.84-6.89 (m, 4H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H).

- 5 合成以上氨基甲酸酯-酸类似物所需的(无市售商品的)酚及氯甲酸酯制备如下:

氯甲酸 3-氟-4-甲基苯酯

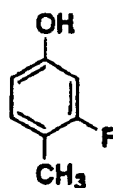


A.



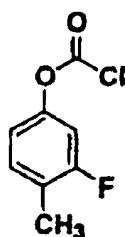
将 5-甲氧基-2-甲基苯胺 (5.0g, 36 mmol)、盐酸 (7.6mL 的 12M 溶液, 91 mmol) 和水 (11mL) 的混合物在 60°C 加热 15 分直至完全溶解。将反应混合物冷却至 0°C, 逐滴加入 NaNO₂ (2.5g, 36 mmol) 水溶液 (内温 ≤ 7°C)。将反应混合物在 0°C 搅拌 30 分, 小心地加入 HBF₄ 的 0°C 溶液 (5.3mL 的 48% 溶液, 40 mmol)。在 0°C 搅拌反应混合物 20 分, 滤出形成的棕色固体, 用冰水 (3 × 10mL) 和水 (2 × 10mL) 洗。将固体在高真空下干燥 20 小时, 然后加热 (空气加热枪), 直至停止放出 BF₃ (白色烟雾)。将得到的棕色油状物分配在乙酸乙酯和水之中。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 用 Kugelrohr 球管蒸馏器蒸馏, 得到 3-氟-4-甲基苯甲醚 (1.6g, 31%), 为无色油状物。

B.



向 3-氟-4-甲基苯甲醚 (1.62g, 11.6 mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的 -70°C 溶液逐滴加入 BBr₃ (10mL, 12 mmol)。将反应混合物在 -70°C 搅拌 10 分钟, 然后温热至 0°C 并在 0°C 下搅拌 2 小时。再将其温热至室温, 减压浓缩, 残余物分配在水和 EtOAc 之中。有机相用水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到 3-氟-4-甲基苯酚 (1.1g, 75%), 为油状物。

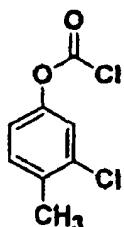
C.



将 3-氟-4-甲基苯酚 (1.1g, 8.7 mmol)、光气 (5.9mL 的 1.93M 甲苯溶液, 8.7 mmol)、DMF (10 μ L) 和 N,N-二甲基苯胺 (1.27g, 8.7 mmol) 在氯苯 (10mL) 中的溶液于封管内于室温下搅拌 2 小时, 然后在 80 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。将反应混合物冷至室温, 在室温下搅拌 1 小时, 随后减压浓缩。残余物用球管蒸馏器蒸馏, 得到氯甲酸 3-氟-4-甲基苯酯 (800mg, 49%), 为透明油状物。

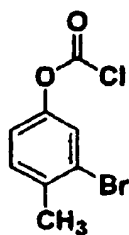
氯甲酸 3-氯-4-甲基苯酯

10



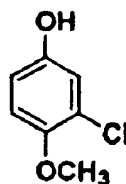
氯甲酸 3-氯-4-甲基苯酯 (600mg, 二步产率 45%) 由 3-氯-4-甲基苯甲醚 (1.0g) 按照与上述相同的方法 (BBr₃ 介导的甲基醚裂解和随后用光气处理) 合成。

15

氯甲酸 3-溴-4-甲基苯酯

向 3-溴-4-甲基苯胺 (5g, 27 mmol) 和 H_2SO_4 (5.5mL 16M 溶液) 在水 (7.5mL) 中的 0℃ 混合物逐滴加入 NaNO_2 水溶液 (1.93g, 28 mmol, 在 7.5mL 水中)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分, 然后在 50℃ 加热 2 小时, 冷却到室温, 用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到油状的 3-溴-4-甲基苯酚 (1.72g, 34%)。将此苯酚按照以上对氯甲酸 3-氟-4-甲基苯酯 (1.9g, 82%) 的相同步骤 (光气/二甲基苯胺/加热) 转化成氯甲酸 3-溴-4-甲基苯酯。

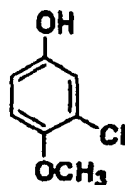
氯甲酸 2-甲氧基苯酯 (1.5g) 和氯甲酸 3-甲氧基苯酯 (1.5g) 都按照与合成氯甲酸 3-氟-4-甲基苯酯相同的方式 (光气/二甲基苯胺/加热), 分别由 2-甲氧基苯酚 (2g) 和 3-甲氧基苯酚 (2g) 出发合成。

3-氯-4-甲氧基苯酚

向 3-氯-4-甲氧基苯胺 (1.0g, 6.4 mmol) 在 1:1 的水: 浓硫酸 (100mL) 中的 0℃ 溶液里很慢地加入 NaNO_2 (0.5g, 7.6 mmol) 的水 (10mL) 溶液。放出了浓密的黄色烟雾, 黑色的溶液随后加热回流 30

分。该混合物用乙酸乙酯萃取（4 × 50mL），将合并的萃取液减压浓缩。将残余物色谱分离（SiO₂，4: 1 己烷: 乙酸乙酯）得到 3-氯-4-甲氧基苯酚（300mg，30%），为黄色油状物。

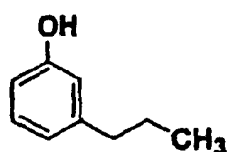
5

3-氯-4-甲氧基苯酚

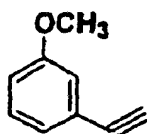
将 3'-氯-4'-甲氧基乙酰苯（10g，59 mmol）和间氯过苯甲酸（50%纯度，30g，89 mmol）在 CH₂Cl₂（300mL）中的溶液于室温下搅拌过夜。该溶液用饱和 Na₂CO₃ 水溶液洗，然后经 SiO₂ 滤垫过滤（CH₂Cl₂ 10 作为洗脱剂）、最后色谱分离（SiO₂，hex: EtOAc 4: 1），得到粗产物（3'-氯-4'-甲氧基苯基乙酸酯，63g）。将此粗物质和 LiOH·H₂O（5g，120 mmol）在 MeOH: H₂O（100mL 的 9: 1 混合物）中的溶液于室温下搅拌过夜。减压除去挥发物，残余物分配在过量的 1M 盐酸和 15 EtOAc 之中（水层 pH ~ 3）。水相用 EtOAc（2x）萃取。合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得到 3-氯-4-甲氧基苯酚（6.1g，72%），为油状物。

使用完全类似的反应步骤，由 3-溴-4-甲氧基苯甲醛出发，合成 3-溴-4-甲氧基苯酚（4.39g，二步产率 47%）。

20

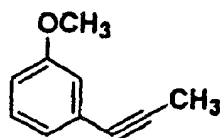
3-丙基苯酚

A.



将 3-碘苯甲醚 (2g, 8.5 mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (1.67g, 17 mmol)、CuI (32mg, 0.17 mmol) 和 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ (59mg, 0.085 mmol) 在二乙胺 (10mL) 中的混合物于室温下搅拌 1 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在 EtOAc 和盐水中。有机相用盐水洗 (2×10mL) 洗, 然后经 SiO_2 滤垫过滤。减压除去挥发物以得到粗产物 (3-三甲基甲硅烷基乙炔基苯甲醚), 为浅黄色油状物。将此粗产物和氟化四丁铵 (6.6g, 26 mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液于室温下搅拌 15 分。减压除去挥发物, 将残余物色谱分离 (SiO_2 , 9:1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 A 化合物 (1.0g, 89%), 为黄色油状物。

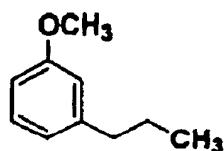
B.



15 向部分 A 化合物 (1.0g, 7.6 mmol) 在无水的 THF (5mL) 中的 0℃ 溶液逐滴加入正丁基锂 (4.5mL, 2.0M 己烷溶液, 9.1 mmol)。形成的黄色溶液在 0℃ 搅拌 30 分, 然后加入甲基碘 (1.6g, 11.4 mmol), 将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌 30 分。减压除去挥发物, 残余

物分配在 1N 盐酸和乙酸乙酯之中。水相用 EtOAc (3 × 20mL) 萃取, 合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到部分 B 化合物 (1.0g, 92%), 为黄色油状物。

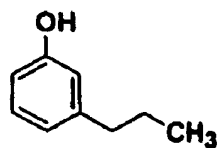
C.



5

将部分 B 化合物 (1.0g) 在 MeOH (5mL) 中的溶液在 H₂ 气氛下于 10% Pd/c (10mg) 上搅拌过夜。经硅藻土垫过滤除去催化剂, 将滤液减压浓缩, 得到部分 C 化合物 (1.0g, 100%), 为黄色油状物。

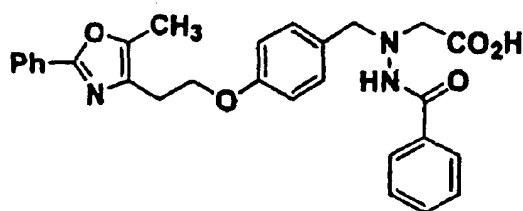
D.



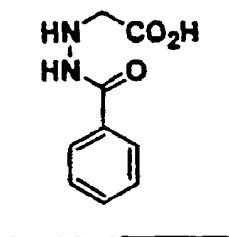
10

向部分 C 化合物 (1.0g, 6.6 mmol) 在 CH₂Cl₂ (10 mL) 中的 -78 °C 溶液加入 BBr₃ (4.8mL, 1M CH₂Cl₂ 溶液)。将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌 3 小时, 之后小心地分配在 1M 盐酸和 CH₂Cl₂ 之中。有机相用 NH₄Cl 水溶液洗, 用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到黄色油状的 3-丙基苯酚 (900mg, 100%)。

实施例 495

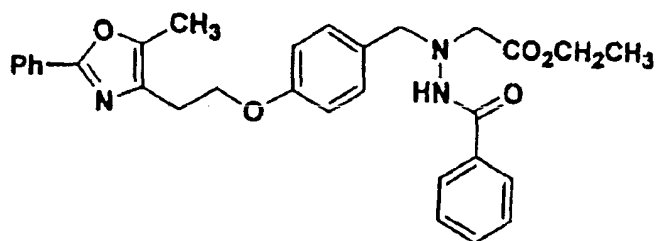


A.

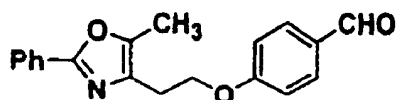


将苯甲酸 (1.22g, 10 mmol)、甲磺酰氯 (1.15g, 10 mmol)、 K_2CO_3
 5 (5.52g, 40 mmol) 和氯化苄基三乙基铵 (0.23g, 1 mmol) 在甲苯中
 的混合物于 $80^\circ C$ 搅拌 2 小时。然后加入乙酸乙胍盐酸盐 (1.55g, 10
 mmol)，将反应混合物再搅拌 30 分，然后冷却到室温。滤出固体，将
 滤液减压浓缩，残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3: 1 至 1: 1
 10 的己烷: 乙酸乙酯)，得到部分 A 化合物 (350mg, 16%)，为白色固
 体。

B.

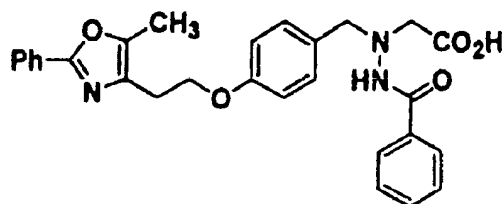


向部分 A 化合物 (49mg, 0.22 mmol) 和下式的醛 (50mg, 0.10 mmol)



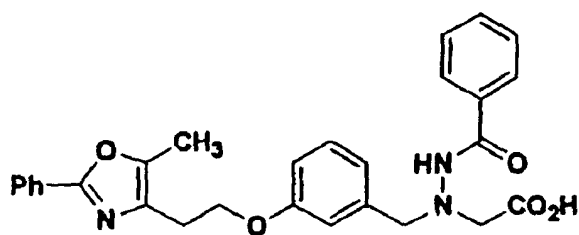
在 DCE (3mL) 中的 0℃ 溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (30mg, 0.42 mmol)。将反应混合物温热至室温，在室温下搅拌 2 小时，然后在 60℃ 搅拌 18 小时。将混合物冷却至室温，减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，流速 = 25mL/min; 20 分钟连续梯度，由 70: 30 的 B: A 至 100% B，其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA，溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA)，得到部分 B 化合物。

C.

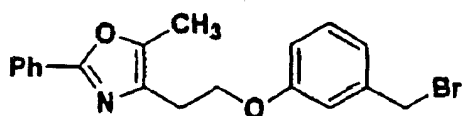


10 将粗制的部分 B 化合物在 THF (1mL) 和 LiOH 水溶液 (0.3mL 的 1M 溶液, 0.3 mmol) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时，然后用 1M 盐酸酸化至 pH 约 3。水相用乙酸乙酯萃取 (2x)，将合并的有机萃取液减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，流速 = 25mL/min, 22 分连续梯度，由 70: 30 B: A 至 100% B，其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH: TFA，溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H_2O : TFA)，得到白色固体标题化合物 (26mg, 二步产率 33%)。[M+H]⁺ = 486.3。

实施例 496

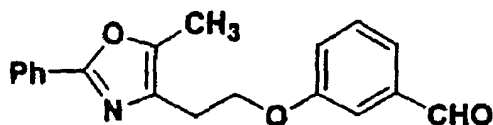


A.



向下式的醛 (200mg, 0.65 mmol)

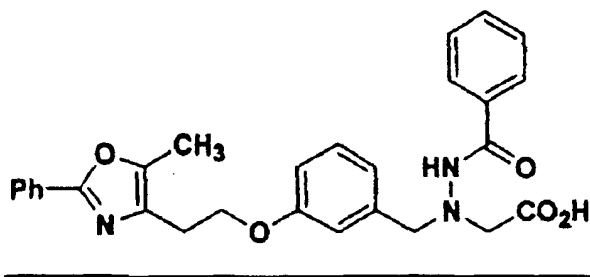
5



在甲醇 (2mL) 中的 0℃溶液分批加入 NaBH_4 (24mg, 0.65 mmol), 随后将反应混合物温热至室温并在室温下搅拌 1 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在水和 EtOAc 之中。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到油状的中间物醇。将该醇在 CH_2Cl_2 (2mL) 和 PBr_3 (1mL 的 1M CH_2Cl_2 溶液) 中的溶液在室温下搅拌 30 分。减压除去挥发物, 残余物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 之中。有机相用水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到部分 A 化合物 (150mg, 62%), 为油状物。

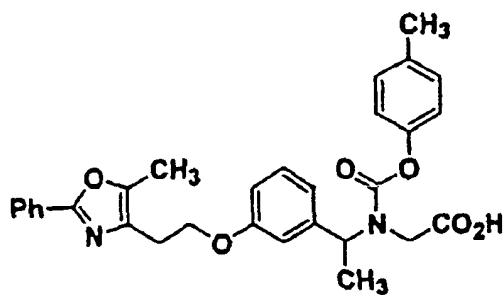
10

B.

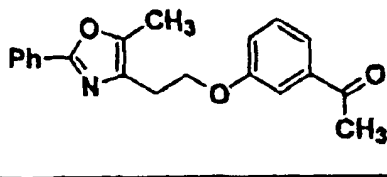


将部分 A 化合物 (42mg, 0.11 mmol)、实施例 500 部分 A 化合物 (25mg, 0.11 mmol) 和 K_2CO_3 (100mg, 0.71 mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液于室温下搅拌 3 天。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之中。有机相用水洗 2 次, 减压浓缩。残余的油状物溶在 THF (1mL) 中并加入 LiOH 水溶液 (0.3mL 1M 溶液)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用 1M 盐酸酸化至 pH ~ 3。水相用 EtOAc 萃取 2 次, 合并的有机萃取液减压浓缩。残余物用制备型 HPC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱, 流速 = 25mL/min, 20 分连续梯度, 由 70: 30 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH: H₂O: TFA), 得到标题化合物 (15mg, 2 步产率 27%), 为白色固体。
 10 [M+H]⁺ = 486.4

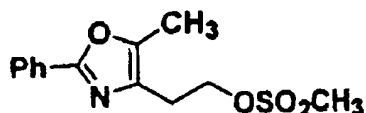
实施例 497



A.



将 3-羟基乙酰苯 (650mg, 4.78 mmol)、 K_2CO_3 (660mg, 4.78 mmol) 和下式的 2-苯基-5-甲基-4-唑乙醇甲磺酸酯 (1.12g, 3.98 mmol)

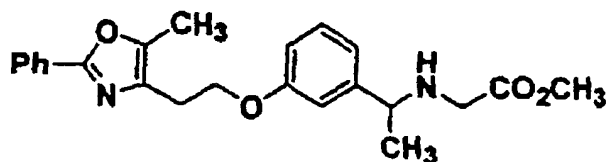


5

在 MeCN (40mL) 中的混合物回流过夜。减压除去挥发物, 残余物分配在乙酸乙酯 (100mL) 和 1.0M NaOH 水溶液 (80mL) 之中。有机相用盐水 (100mL) 洗, 干燥 ($MgSO_4$), 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3: 1), 得到黄色固体状部分 A 化合物 (850g, 67 %)。

10

B.

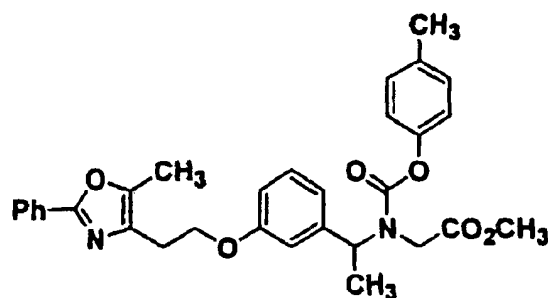


向部分 A 化合物 (850mg, 2.65 mmol) 在 DCE (15mL) 中的溶液依次加入甘氨酸甲酯盐酸盐 (333mg, 2.65 mmol)、 Et_3N (554 μ L, 4.0 mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (786mg, 3.7 mmol) 和乙酸 (152 μ L, 2.65 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 天, 然后分配在 1M NaOH 水溶液和 CH_2Cl_2 之中。水相用水洗, 然后减压浓缩。残余物分配在 EtOAc 和 1M 盐酸之中。有机相用盐水洗, 用 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩, 得到回收的起始物 (部分 A 化合物)。盐酸相的 pH 用过量的固体 NaOH 调节至 10。用 EtOAc (60mL) 萃取此水相, 有机萃取液用盐水 (60mL) 洗, 干燥 ($MgSO_4$), 减压浓缩得到粗制的部分 B 化合物 (400mg, 39%), 为油状物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

15

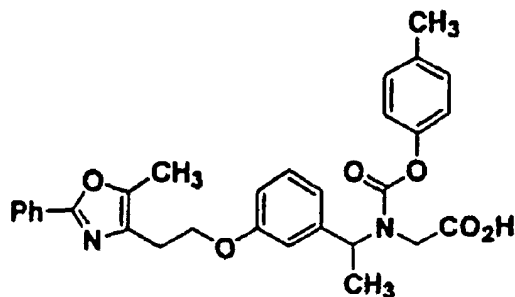
20

C.



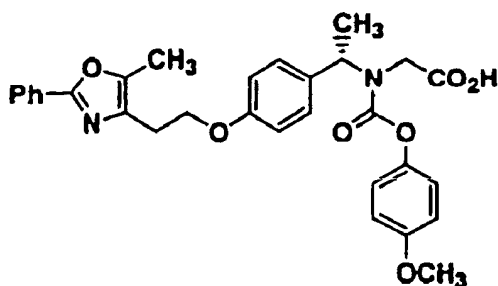
向部分 B 化合物 (29mg, 0.074 mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中加入氯甲酸 4-甲苯酯 (14 μ L, 0.089 mmol) 和 DMAP (10mg)。将溶液在 61 $^{\circ}$ C 加热 2 小时, 然后冷却到室温, 减压浓缩, 得到粗制的部分 C 5 化合物 (36mg), 为浆状物。

D.

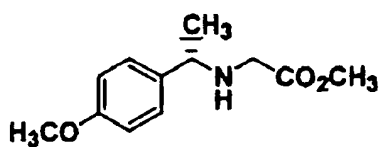


将粗制的部分 C 化合物 (36mg, 0.68 mmol) 和 LiOH \cdot H₂O (12mg, 0.28 mmol) 在 THF: MeOH: H₂O (1mL 的 1: 1: 1 溶液) 中的溶液在室
10 温下搅拌 2 小时。减压除去挥发物, 残余物用 1M 盐酸酸化至 pH 2, 然
后用 EtOAc (3 \times 40mL) 萃取。将合并的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄),
减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 50 \times 250mm 柱, 流
速 = 25mL/min, 连续 20 分梯度, 由 70: 30 的 B: A 至 100% B, 其中
A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA),
15 得到标题化合物 (28mg, 二步产率 72%), 为白色固体。[M+H]⁺ = 515.3

实施例 498

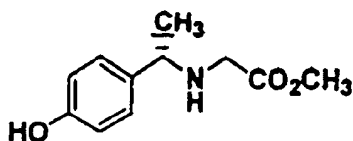


A.



5 将 (S) - 1 - (4 - 甲氧基苯基) 乙胺 (11.9g, 79 mmol)、溴乙
酸甲酯 (11.5g, 75 mmol) 和 Et₃N (12.6mL, 90 mmol) 在 THF (156mL)
中的溶液于室温下搅拌 15 小时。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之
中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到粗制的部分 A
化合物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

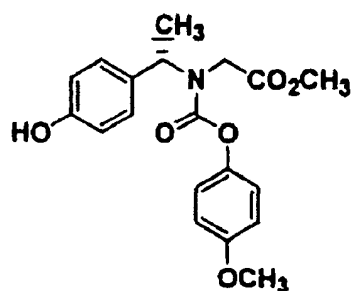
B.



10

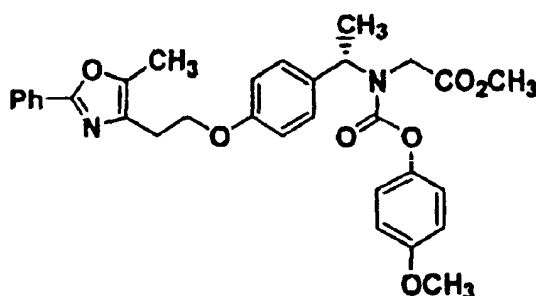
向上述部分 A 粗产物在 CH₂Cl₂ (198mL) 中的 0℃溶液缓慢地滴加
BBr₃ (12.0mL, 127 mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 3 小时, 然后小
心地倒入饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 的 0℃混合物中。缓慢地加入固体
NaHCO₃ 将水相中和, 然后用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用盐
15 水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到部分 B 化合物 (7.29g, 二步
产率 44%)。

C.

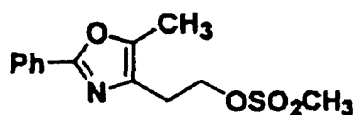


向部分 B 化合物 (6.13g, 29.3 mmol) 在二 烷/水 (98mL, 1: 1 溶液) 中的溶液依次加入 NaHCO_3 (3.2g, 38 mmol) 和氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (3.92mL, 26.4 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 5 然后分配在 EtOAc 和水之中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到粗制的部分 C 化合物 (10.0g, 95%)。

D.



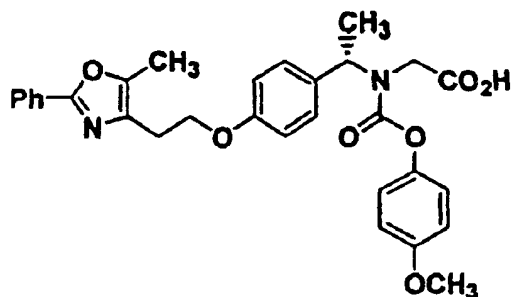
向部分 C 化合物在 MeCN (59mL) 中的溶液依次加入 K_2CO_3 (2.43g, 10 17.6 mmol) 和下式的甲磺酸酯 (4.93g, 17.6 mmol)



将反应混合物在 90°C 加热 20 小时, 然后冷却到室温。溶液分配在 EtOAc 和水之中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩。残余

物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 8: 1 至 3: 1 至 1: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 D 化合物 (3.4g, 36%)。

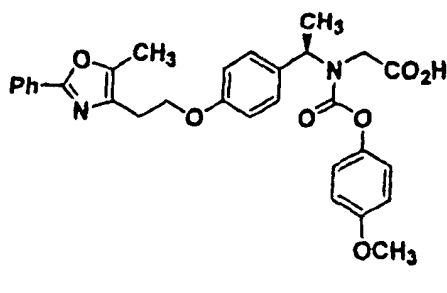
E.



- 5 向部分 D 化合物 (3.4g, 6.25 mmol) 在 THF: H_2O (31mL 的 2: 1 溶液) 中的溶液加入 LiOH. H_2O (0.525g, 125 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜 14 小时。加入 EtOAc, 用 1N 盐酸将溶液酸化至 pH ~ 2。有机相用盐水洗, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱, 流速 = 25mL/min, 22 分连续梯度,
- 10 由 70: 30 的 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA 保留时间 = 17.8 分), 得到标题化合物 (2.1g, 产率 63%), 为白色固体。

$[M + H]^+ = 531.3$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 ; 400 MHz): δ 1.50 (2d, $J = 6.6$ Hz; 3H), 2.37 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (m; 2H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.93 (m, 6H), 7.28 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.91 (m, 2H)

实施例 499

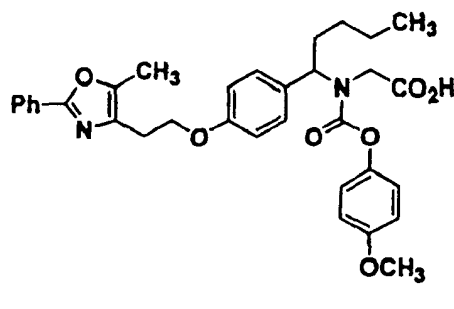


标题化合物用对于实施例 498 化合物所述的同一步骤合成, 但是用 (R) - 4 - 甲氧基 - α - 甲基苄胺代替 (S) 异构体, $[M+H]^+ = 531.3$;

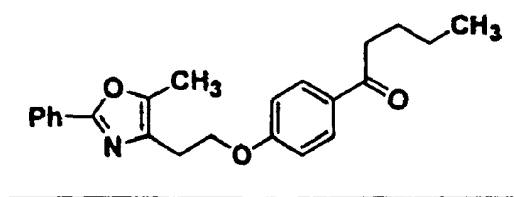
5

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 ; 400 MHz): δ 1.50 (2d, $J = 7.0$ Hz; 3H), 2.37 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (m; 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.35 (m, 1H), 6.93 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.91 (m, 2H)

实施例 500

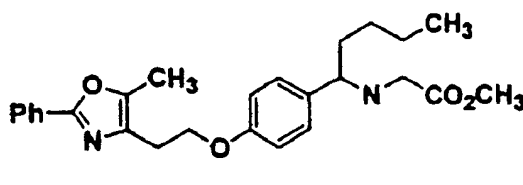


A.



将 4-羟基苯基丁基酮 (2.50g, 14.0 mmol)、2-苯基 5-甲基唑-4-乙醇甲磺酸酯 (3.30g, 11.7 mmol) 和 K_2CO_3 (1.94g, 14.0 mmol) 在乙腈 (50mL) 中的混合物于 Ar 气下回流 18 小时。减压除去挥发物，残余物分配在水和乙酸乙酯之中。水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用 1M NaOH 水溶液和水洗，干燥 ($MgSO_4$)，减压浓缩。残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3: 1 至 9: 1 己烷: 乙酸乙酯)，得到部分 A 化合物 (3.42g, 80%)，为白色固体。

B.

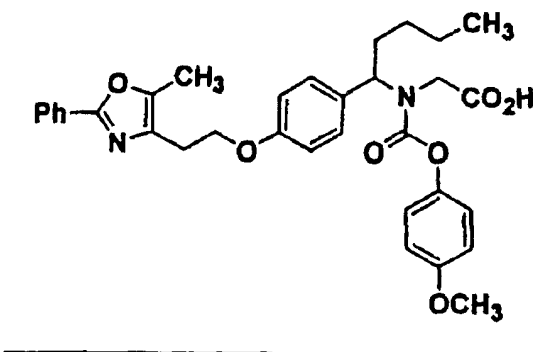


10

将部分 A 化合物 (3.42g, 9.42 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (1.18g, 9.42 mmol)、 Et_3N (1.97g, 14.1 mmol)、 $NaBH(OAc)_3$ (2.80g, 13.2 mmol) 和 HOAc (0.54g, 9.42 mmol) 在 DCE (20mL) 中的混合物于室温下搅拌 6 天。此时反应尚未完全，但已不再进行。用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液 (6mL) 使反应停止，然后减压浓缩。残余物分配在 $NaHCO_3$ 饱和水溶液和 EtOAc 之中。有机相用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和水洗，然后用 1M 盐酸萃取 (保留在有机相内的未反应的起始物)。将水相用 NaOH 碱化，然后用 EtOAc 萃取。有机相用水和盐水洗，干燥 ($MgSO_4$)，减压浓缩，得到油状的部分 B 化合物 (365mg, 9%)。

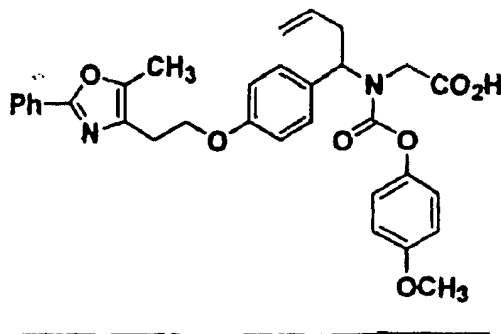
20

C.

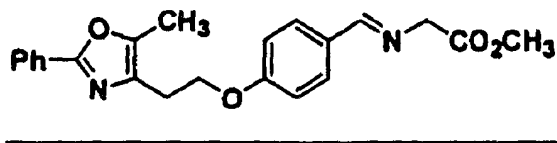


向部分 C 化合物 (50mg, 0.11 mmol) 的吡啶 (1mL) 溶液中加入
 氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (40 μ L) 和 DMAP (5mg)。将反应混合物在 60
 °C 加热 6 小时, 然后冷却至室温, 减压除去挥发物。将残余物溶在
 5 THF/MeOH/H₂O (1mL, 2: 2: 1 混合物) 中, 加入 LiOH (30mg)。将反
 应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用 1M 盐酸酸化至 pH 2。将混合
 物用 EtOAc (30mL) 萃取, 用水和盐水 (各 15mL) 洗, 干燥 (MgSO₄),
 减压浓缩, 得到粗产物。此物质用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30
 × 250mm 柱, 连续梯度, 由 60: 40 A: B 至 100% B, 30 分), 自 MeOH/H₂O
 10 中冷冻干燥后, 得到白色固体标题化合物。[M+H]⁺ = 573.3

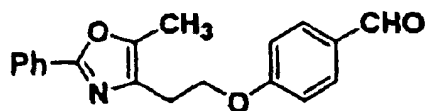
实施例 501



A.



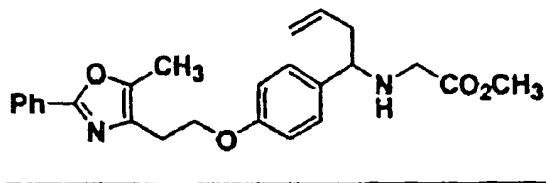
将甘氨酸甲酯盐酸盐 (245mg, 1.95 mmol)、 Et_3N (271 μL , 1.95 mmol) 和下式的醛 (400mg, 1.3 mmol)



5

以及无水 MgSO_4 (200mg) 在 THF (4mL) 中的混合物于室温下搅拌过夜, 然后过滤。将滤液减压浓缩, 得到粗制的部分 A 化合物, 它不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

B.

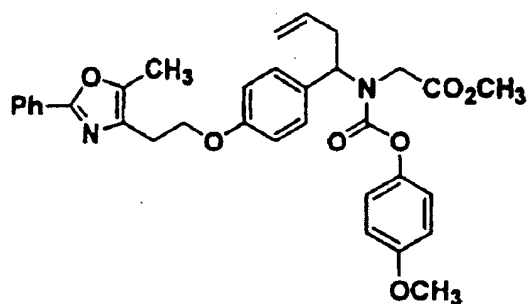


10

将金属铟 (448mg, 3.9 mmol) 和烯丙基溴 (334 μL , 3.9 mmol) 在无水的 DMF (2mL) 中的混合物于 0°C 下搅拌 50 分。向该混合物中加入粗制的部分 A 化合物 (见上) 在无水的 DMF (2mL) 中的溶液, 在室温下激烈搅拌该反应混合物 3 小时。分析型 HPLC/MS 表明此时反应已完全。

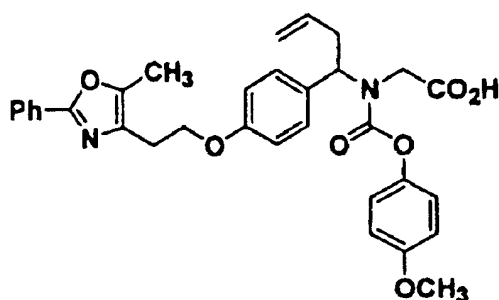
15 将反应混合物分配在饱和 NH_4Cl 水溶液和 EtOAc 之中。有机相用水 (形成乳状液) 和盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到粗制的部分 B 化合物 (300mg, 二步产率 55%)。此物质不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

C.



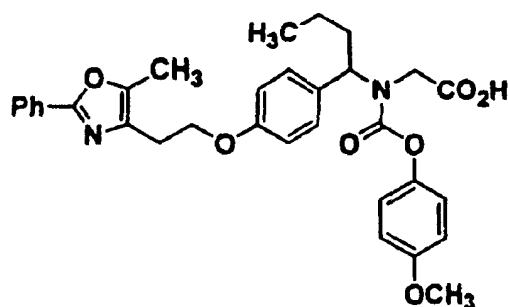
向部分 B 化合物 (150mg, 0.36 mmol) 和 Et_3N (51 μL , 0.36 mmol) 在 CH_2Cl_2 (4mL) 中的 0 $^\circ\text{C}$ 溶液逐滴加入氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (53 μL , 0.36 mmol)。令反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌 1 小时, 然后
5 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc 2: 1), 得到油状的部分 C 化合物 (200mg, 98%)。

D.

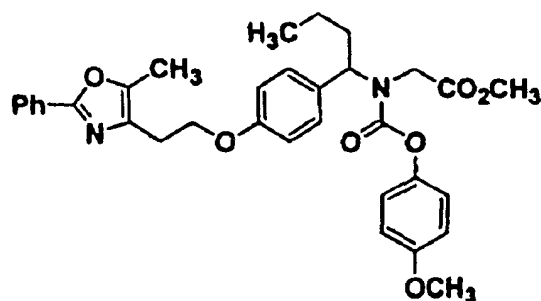


将部分 C 化合物 (100mg, 0.18 mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30mg, 0.72 mmol) 在 $\text{THF} : \text{MeOH} : \text{H}_2\text{O}$ (1mL, 1: 1: 1 溶液) 中的溶液于室温下搅拌 2 小时。然后用 1N 盐酸将反应混合物酸化至 $\text{pH} \sim 2$ 。水相用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 自二噁烷中冷冻干燥, 得到白色固体标题化合物 (80mg, 82%)。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 557.2$ 。
10

实施例 502

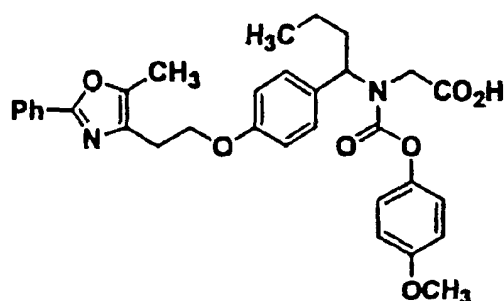


A.



- 将实施例 501 部分 C 化合物 (100mg, 0.18 mmol) 在 NeOH (10mL) 中的溶液于 H₂ 气氛下和室温在 10% Pd/c (50mg) 存在下搅拌 2 小时, 随后用硅藻土垫滤除催化剂。将滤液减压浓缩, 得到油状的部分 A 化合物 (100mg, 100%)。

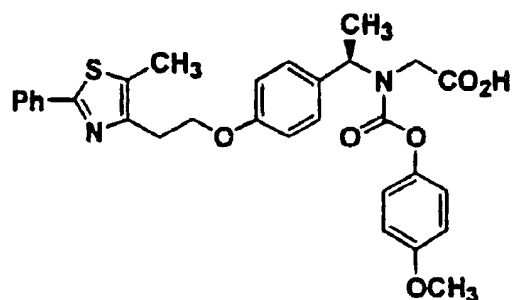
B.



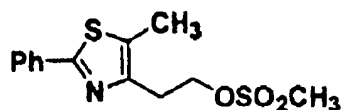
- 10 标题化合物 (87mg, 90%, 白色固体冻干物) 是按照由实施例 501 部分 C 化合物合成实施例 501 化合物的相同方式由部分 A 化合物得到

的。[M+H]⁺ = 559.2。

实施例 503



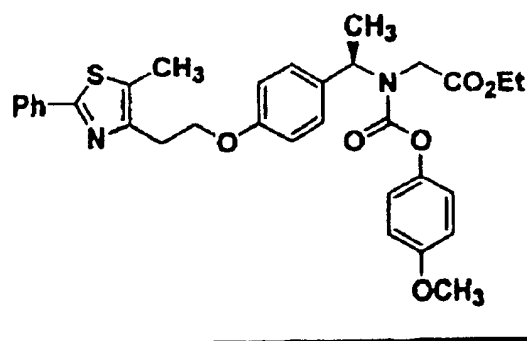
A.



5

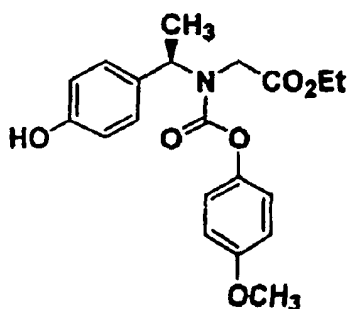
向 5-甲基 2-苯基噻唑-4-基乙醇 (50mg, 0.23 mmol) 的 CH₂Cl₂ (3mL) 溶液中依次加入 Et₃N (50μL, 0.36 mmol) 和甲磺酰氯 (20μL, 0.26 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后分配在 CH₂Cl₂ 和 1N 盐酸之中。有机相用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 得到 10 无色油状部分 A 化合物 (68mg, 100%)。此物质不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

B.



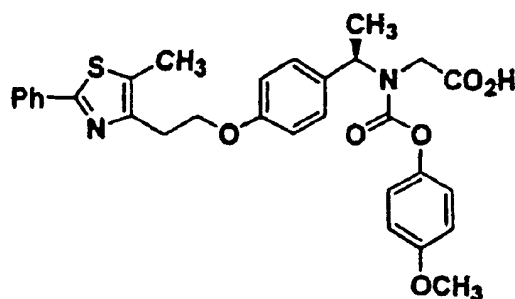
将下式的酚 (按照与合成实施例 498 部分 C 化合物相同的步骤制

备, 只是用溴乙酸乙酯代替溴乙酸甲酯) (18mg, 0.048 mmol)



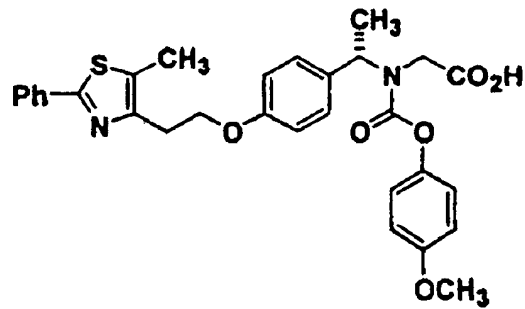
5 和 K_2CO_3 (30mg, 0.22 mol) 在 MeCN (2mL) 中的混合物于 $60^\circ C$ 加热过夜, 然后冷却至室温, 分配在 EtOAc 和过量的 1M 盐酸之中。水相用 EtOAc 萃取 2 次, 合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (如实施例 498 所述), 得到部分 B 化合物 (12mg, 43%)。

C.

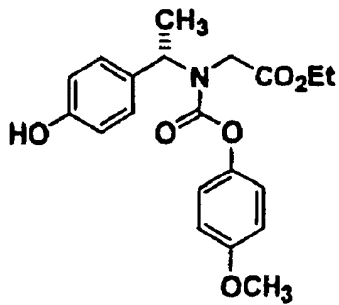


10

将部分 B 化合物 (12mg, 0.02 mmol) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (10mg, 0.24 mmol) 在 THF (2mL) 和水 (1mL) 中的溶液于室温下搅拌 4 小时。用过量的 1M 盐酸将反应混合物酸化, 用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (如对于
15 实施例 498 所述), 得到标题化合物 (3mg, 26%), 为无色油状物。
[M+H]⁺ = 547.2。

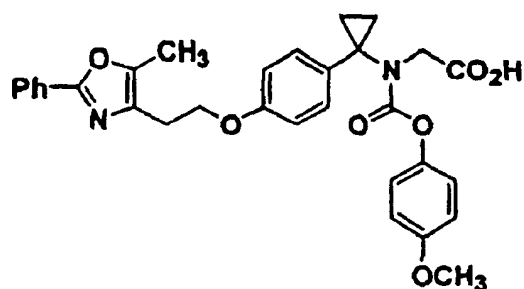
实施例 504

标题化合物完全按照与实施例 503 相同的方法制备，但是在烷基
5 化步骤中使用下式的 [S] 型对映异构体。

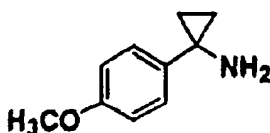


$[M+H]^+ = 547.2$ 。

实施例 505

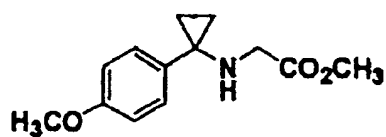


A.



向 1 - (4 - 甲氧基苯基) - 1 - 环丙烷羧酸 (250mg, 1.3 mmol) 的二噁烷 (8mL) 溶液中依次加入 Et₃N (198μL, 1.43 mmol) 和二苯基磷酰叠氮 (307μL, 1.43 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后在 80℃加热 3 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在 EtOAc 和水中。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 得到粗产物 (估计是相应的异氰酸酯)。将此物质溶于 8M 盐酸 (1.8mL) 中, 室温下搅拌 5 分钟, 然后在 100℃加热 1 小时。冷却至室温后, 加入乙醚, 用过量的固体 NaOH 小心地将溶液碱化。水相用乙醚 (3 × 15mL) 萃取, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到油状化合物 A (100mg, 47%)。此物质不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

B.



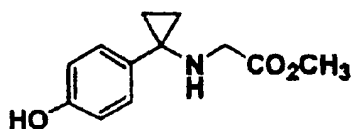
15

将部分 A 化合物 (100mg, 0.61 mmol)、溴乙酸甲酯 (103mg, 0.67

mmol) 和三乙胺 (102 μ L, 0.73 mmol) 在 THF 中的溶液于室温下搅拌 16 小时。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO₂, CH₂Cl₂; MeOH, 9:1), 得到油状的部分 B 化合物 (90mg, 62%)。

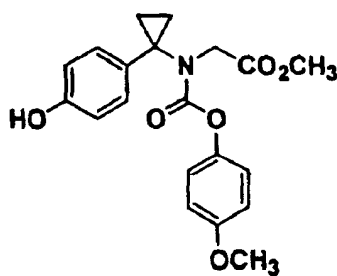
5

C.



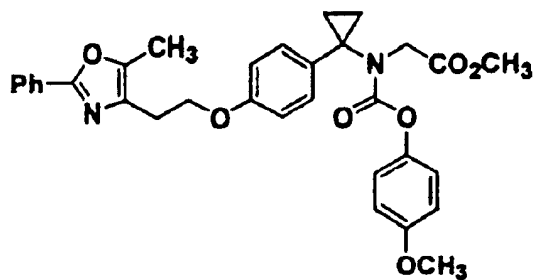
向部分 B 化合物 (90mg, 0.38 mmol) 在 CH₂Cl₂ (12.7mL) 中的 0℃ 溶液缓慢加入纯 BBr₃ (82 μ L, 0.87 mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 3 小时, 然后分配在冰冷的 NH₄Cl 饱和水溶液与 EtOAc 之中。倒走
10 有机相, 水层用 NaHCO₃ 中和, 然后用 EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到部分 C 化合物 (50mg, 59%)。

D.

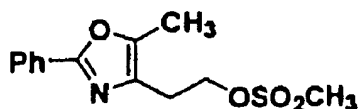


15 将部分 C 化合物 (50mg, 0.22 mmol)、氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (33mg, 0.22 mmol) 和 NaHCO₃ (25mg, 0.29 mmol) 在 1:1 的二噁烷水溶液 (7.5mL) 中的混合物于室温下搅拌 2 小时。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到部分 D 化合物 (45mg, 52%)。

E.

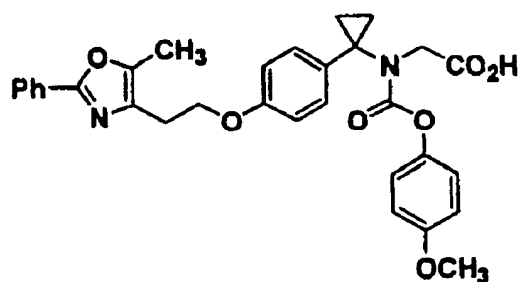


将部分 D 化合物 (45mg, 0.12 mmol)、 K_2CO_3 (30mg, 0.22 mmol)
5 和下式甲磺酸酯 (33mg, 0.12 mmol) 在 MeCN (4mL) 中的混合物于 90
℃加热 20 小时



将反应混合物冷却至室温, 分配在 EtOAc 和水中。水相用 EtOAc 萃取 2
10 次, 合并的有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离
(SiO_2 , 阶式梯度, 由 9: 1 至 1: 1 己烷: EtOAc), 得到部分 E 化合
物 (42mg, 65%)。

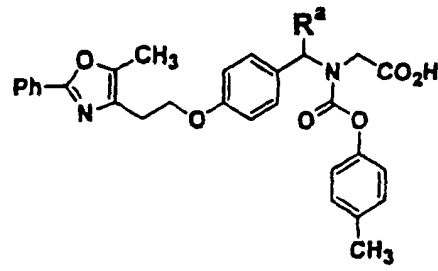
F.



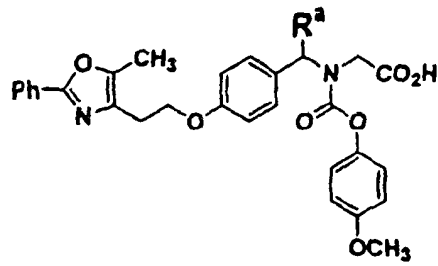
将部分 E 化合物 (42mg, 0.08 mmol) 和 LiOH·H₂O (6mg, 0.15 mmol) 在 2:1 的 THF: H₂O (3.8mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。将反应混合物用过量的 1M 盐酸酸化至 pH 2, 用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃

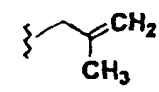
5 取液用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (如实施例 498 中所述), 得到无色油状标题化合物 (28mg, 68%)。[M+H]⁺ = 543.2。

按照上述步骤, 制备了实施例 506 至 518 化合物。

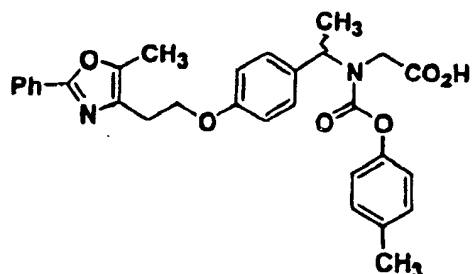


| 实施例号 | R ^a | [M+H] ⁺ |
|------|----------------|--------------------|
| 506 | (±) -Me | 515.3 |
| 507 | (±) n-Bu | 557.4 |



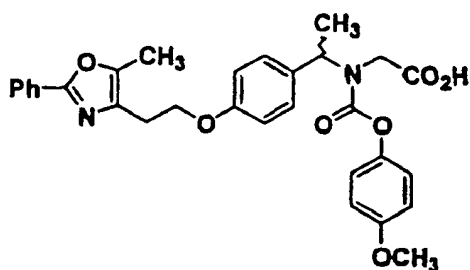
| 实施例号 | R ^a | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 508 | (±) Me | 531.3 |
| 509 | (±) Et | 545.1 |
| 510 | (±) i-Bu | 573.3 |
| 511 | (±)  | 571.3 |

实施例 506

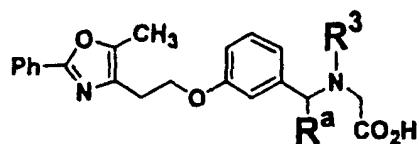


^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 1.47 和 1.54 (2d, $J = 7.5$ Hz; 3H), 2.29 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.81 (2d, $J = 18$ Hz; 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.3 (m, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.49 (m, 2H)

实施例 508

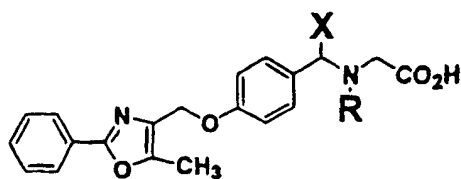


^1H NMR (DMSO- d_6 ; 400 MHz): δ 1.47 和 1.54 (2d, $J = 7.5$ Hz; 3H), 2.37 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.91 (m, 2H)



| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|---------|-----------|
| 512 | (±) | 531.3 |

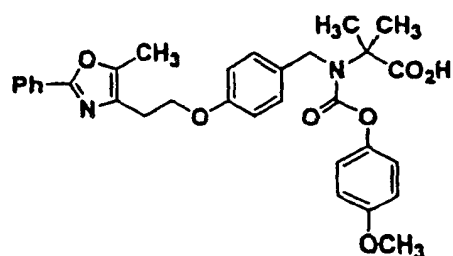
实施例 513 - 518 的合成包括使用实施例 541 部分 B 化合物作为烷基化试剂。



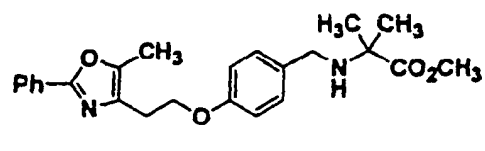
| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 513 | | 517.2 |
| 514 | | 517.2 |
| 515 | | 501.2 |

| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|----|--------------------|
| 516 | | 501.2 |
| 517 | | 517.2 |
| 518 | | 517.2 |

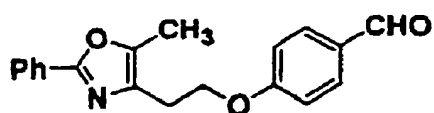
实施例 519



A.

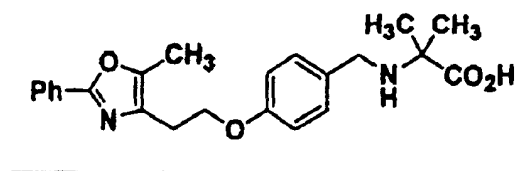


将 α -氨基异丁酸甲酯盐酸盐 (108mg, 0.7 mmol)、Et₃N (146 μ L, 111 mmol)、NaBH(OAc)₃ (222mg, 11 mmol) 和下式的醛 (215mg, 0.7 mmol) 在 DCE (5mL) 中的混合物于室温下搅拌 21 小时。



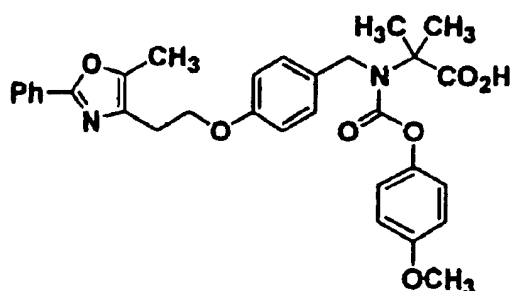
因为仍残留一些起始物，故将反应混合物在 55℃加热 4 小时（无进一步反应）。加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液，减压除去挥发物。残余物分配在水和 EtOAc 之中。水相用 EtOAc 萃取（2x）。合并的有机萃取液用 5 盐水洗，用 1M 盐酸萃取。水相用固体 NaOH 碱化并用 EtOAc 萃取 2 次。将有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩，得到粗制的部分 A 化合物（174mg，61%）。

B.



10 将部分 A 化合物（120mg，0.29 mmol）在 LiOH 水溶液（2.0mL，在 1: 1: 1 的 THF: MeOH: H₂O 混合物中的 0.3M 溶液）中的溶液于室温下搅拌过夜。用 1M 盐酸将反应混合物酸化至 pH ~ 2，然后减压浓缩，用制备型 HPLC 纯化（YMC S5 ODS 30 × 250mm 柱，流速 = 25mL/min，连续梯度由 40: 60 B: A 至 100% B 30 分，其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 15 的 H₂O: MeOH: TFA，溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA），得到部分 B 化合物（60mg，53%），为浆状物。

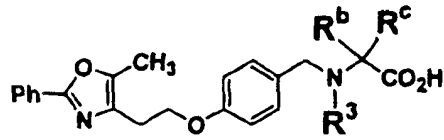
C.



将部分 B 化合物(25mg, 0.06 mmol)、氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (20 μ L) 在吡啶 (1mL) 中的溶液于 60 $^{\circ}$ C 加热 6 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在 EtOAc (2mL) 和 1M 盐酸 (1mL) 之中。将有机相减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 \times 250mm 柱, 流速 = 25mL/min, 连续梯度由 40: 60 B: A 至 100% B, 20 分, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到标题化合物 (4mg, 12%), 为白色泡沫状物。[M + H]⁺ = 545.3

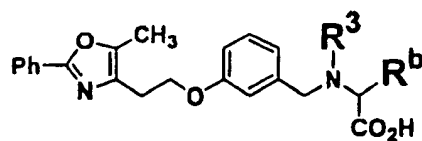
按照此前叙述的步骤, 制备实施例 520 至 535 化合物。

实施例 520 - 535

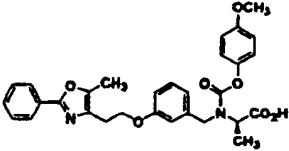
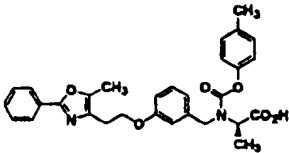
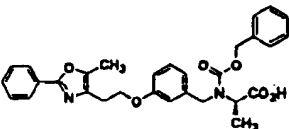
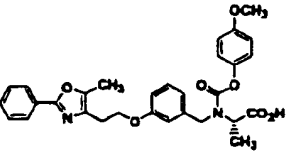
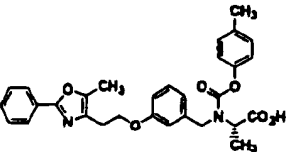
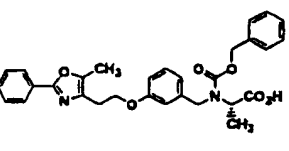


| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 520 | | 543.4 |
| 521 | | 527.3 |
| 522 | | 531.2 |
| 523 | | 515.2 |

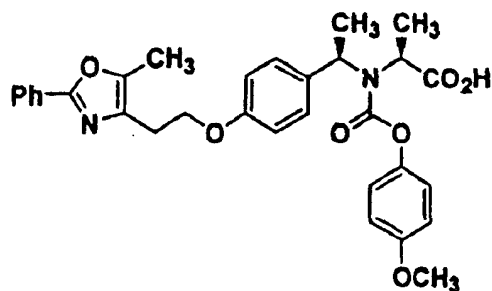
| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|----|--------------------|
| 524 | | 531.2 |
| 525 | | 515.2 |
| 526 | | 515.2 |



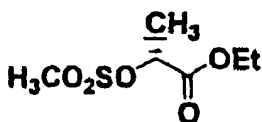
| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|----|--------------------|
| 527 | | 543.3 |
| 528 | | 527.3 |
| 529 | | 545.3 |

| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|---|--------------------|
| 530 |  | 531.2 |
| 531 |  | 515.2 |
| 532 |  | 515.2 |
| 533 |  | 531.2 |
| 534 |  | 515.2 |
| 535 |  | 515.2 |

实施例 536



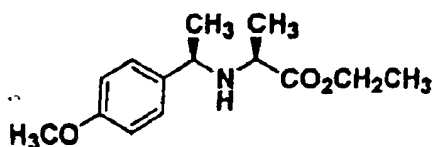
A.



5 向 (R) - (-) - 乳酸酯 (3.0g, 29 mmol) 和 Et_3N (4.8mL, 35 mmol) 在 CH_2Cl_2 (60mL) 中的 0°C 溶液加入甲磺酰氯 (2.67mL, 35mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后分配在 CH_2Cl_2 和 1M 盐酸 (各 100mL) 中。有机相用水和盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 在不加热下减压浓缩, 得到油状的标题化合物 (4.5g, 86%), 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

10

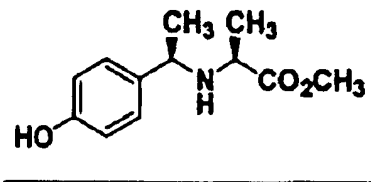
B.



15 将部分 A 化合物 (1.42g, 6.0 mmol), (R) - 4 - 甲氧基 - α - 甲基苄胺 (300mg, 2.0 mmol) 和 K_2CO_3 (828mg, 6.0 mmol) 在 MeCN (20mL) 中的混合物于 70°C 加热 17 小时 (仍残留一些起始物)。将反应混合物冷却至室温, 过滤、减压除去挥发物。残余物分配在 EtOAc 和水中。有机相用盐水洗, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 99: 1 至 99: 3 的 CHCl_3 : MeOH),

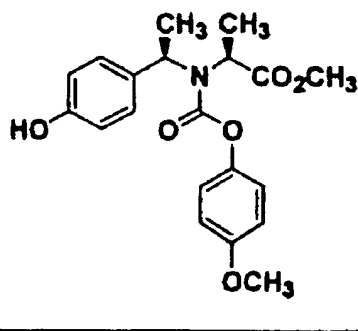
得到部分 B 化合物 (330mg, 70%), 为油状物。

C.



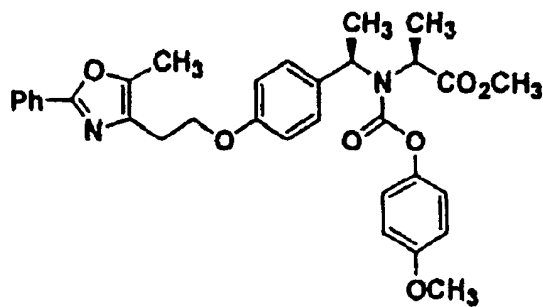
向部分 B 化合物 (330mg, 1.39 mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的 0°C 溶液缓慢地滴加 BBr_3 (3.0mL 的 1M CH_2Cl_2 溶液, 30 mmol)。将反应混合物在 10°C 搅拌 3 小时, 然后小心地加入饱和 NH_4Cl 水溶液和 CH_2Cl_2 使反应停止。分离出的水相通过慢慢加入固体 NaHCO_3 中和, 然后用 EtOAc 萃取二次。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到粗制的部分 C 化合物 (150mg, 48%), 不经进一步纯化, 直接用于下一步骤。

D.

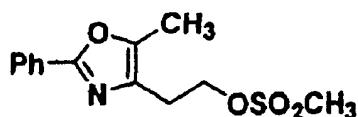


向部分 C 化合物 (300mg, 1.35 mmol) 在二 烷: 水 (6mL, 1: 1 溶液) 中的溶液依次慢慢加入 NaHCO_3 (500mg, 5.95 mmol) 和氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (300 μL , 2.0 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后分配在 EtOAc 和水中。有机相用盐水洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到粗制的残余物, 将其色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3: 1 至 1: 1 的己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 D 化合物 (330mg, 66%)。

E.



向部分 D 化合物 (330mg, 0.88 mmol) 在 MeCN (20mL) 中的溶液依次加入 K_2CO_3 (165mg, 1.2 mmol) 和下式的甲磺酸酯 (337mg, 1.2 mmol)

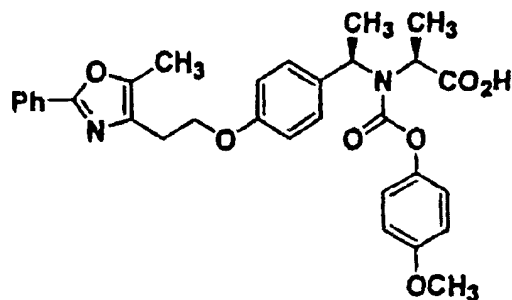


5

将反应混合物在 95℃ 加热 16 小时, 然后冷却至室温并过滤。将滤液减压浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水中。有机相用盐水洗, 用 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 3: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 E 化合物 (350mg, 71%)。

10

F.



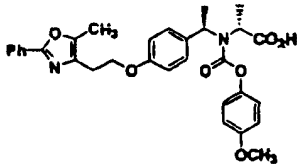
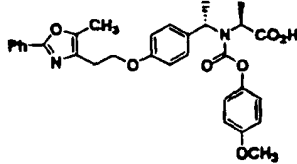
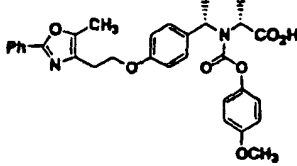
向部分 E 化合物 (350mg, 0.62 mmol) 在 THF: H_2O (15mL, 2: 1 溶液) 中的溶液加入 $LiOH \cdot H_2O$ (52mg, 1.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜 14 小时, 然后加入 EtOAc, 溶液用 1N 盐酸酸化至 pH

约 2。有机相用盐水洗，干燥 (MgSO_4)，减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS $30 \times 250\text{mm}$ 柱，流速 = $25\text{mL}/\text{min}$ ，20 分连续梯度，由 50: 50 B: A 至 100% B，其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH : TFA，溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH : H_2O : TFA；保留时间 = 26 分)，自二 烷中冷冻干燥，得到标题化合物 (208mg，产率 61%)，为白色固体。

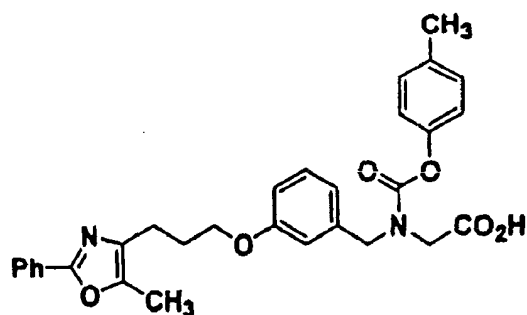
$$[\text{M} + \text{H}]^+ = 545.3$$

实施例 537 - 539

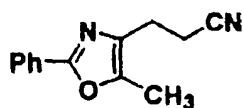
10 按照上述的步骤，制备实施例 537 - 539 化合物。

| 实施例号 | 结构 | $[\text{M} + \text{H}]^+$ |
|------|---|---------------------------|
| 537 |  | 545.3 |
| 538 |  | 545.3 |
| 539 |  | 545.3 |

实施例 540



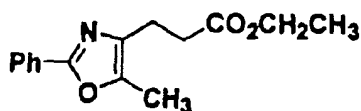
A.



向 5-甲基-2-苯基 唑-4-基乙醇 (5.0g, 24.6 mmol)、丙酮合氰化氢 (3.35mL, 36.9 mmol) 和 Ph_3P (7.5g, 29.5 mmol) 在 THF (60mL) 中的 0℃ 溶液逐滴加入 DEAD (6.0mL, 36.9 mmol)。加完后将反应混合物温热至室温，在室温下搅拌过夜。减压除去挥发物，将残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 2: 1)，得到部分 A 化合物 (4.5g, 86%)，为油状物。

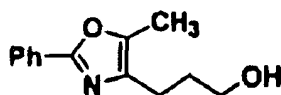
10

B.



将部分 A 化合物 (4.5g, 21.2 mmol) 和浓硫酸 (20mL) 在 EtOH (10mL) 中的溶液加热回流过夜。将溶液减压浓缩至原始体积的 1/3，然后小心地加入 EtOAc (150mL) 和水 (100mL)。有机相用饱和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 和盐水 (150mL) 洗，干燥 (MgSO_4)，减压浓缩，得到粗制的油。将此物质色谱分离 (SiO_2 , 己烷: EtOAc 2: 1)，得到部分 B 化合物 (2.1g, 38%)，为晶态固体。

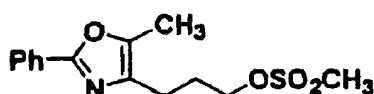
C.



在 N_2 气氛下向部分 B 化合物 (2.1g, 8.1 mmol) 在 THF (6mL) 中的 -78°C 溶液滴加 LiAlH_4 (16mL, 1.0M 的 THF 溶液, 16 mmol)。将混合物温热至 0°C , 在 0°C 下搅拌 30 分, 此后用 TLC (己烷: 乙酸乙酯 1: 1) 确定反应已完全。依次加入盐酸 (1.0mL 的 1M 溶液, 1 mmol) 和饱和酒石酸钾钠水溶液 (10mL), 将混合物在室温下搅拌 30 分。混合物用 EtOAc (100mL) 萃取, 用水和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到粗制的部分 C 化合物 (1.78g, 97%), 为白色固体, 不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

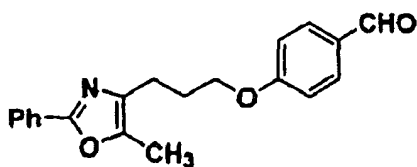
10

D.



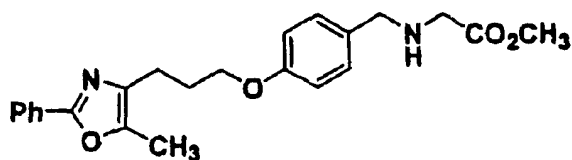
向部分 C 化合物 (670mg, 3.09 mmol) 和 Et_3N (516 μL , 3.71 mmol) 在 CH_2Cl_2 (4mL) 中的溶液加入甲磺酰氯 (286 μL , 3.71 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分, 此时 TLC (己烷: 乙酸乙酯 2: 1) 检测反应已完全。将该混合物分配在 CH_2Cl_2 (60mL) 和水 (40mL) 之中。有机相用盐水 (40mL) 洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 得到部分 D 化合物 (910mg, 100%), 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

E.



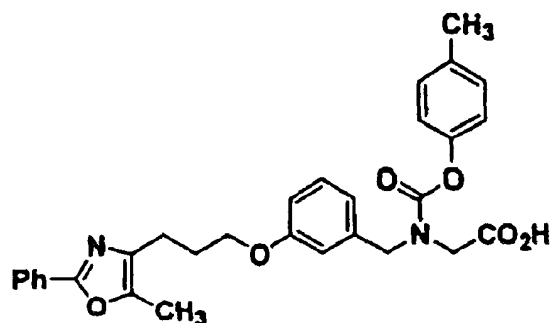
将部分 D 化合物 (380mg, 1.29 mmol)、4-羟基苯甲醛 (188mg, 1.55 mmol) 和 K_2CO_3 (214mg, 1.55mmol) 在 MeCN (12mL) 中的混合物于油浴中回流 17 小时。此时 HPLC/MS 指示所有的部分 D 起始化合物已耗尽 (但有相当大量的水解副产物, 部分 C 化合物)。将反应混合物冷却到室温, 滤除固体沉淀物。将滤液减压浓缩, 分配在 EtOAc (60mL) 和水 (40mL) 中。有机相用盐水 (40mL) 洗, 干燥 ($MgSO_4$), 减压浓缩, 得到粗产物。将此物质色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 4: 1 至 1: 2 的己烷: 乙酸乙酯), 得到油状的部分 E 化合物 (150mg, 36%), 以及部分 C 化合物 (100mg, 36%)。

F.



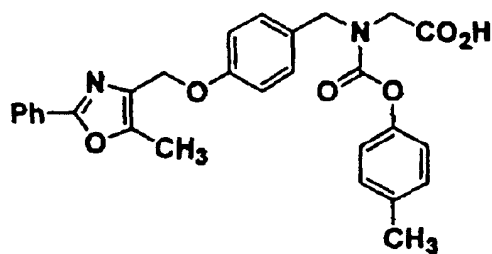
将部分 E 化合物 (150mg, 0.50 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (75mg, 0.60 mmol) 和 Et_3N (84 μ L, 0.60 mmol) 在 MeOH (5mL) 中的混合物于室温下搅拌 6 小时, 然后小心地分批加入 $NaBH_4$ (50mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后减压除去挥发物。残余物分配在 EtOAc 和水之中。有机相用盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 得到部分 F 化合物 (180mg, 75%), 为油状物。

G.

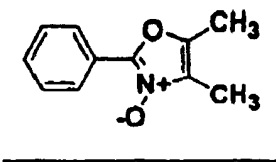


将部分 F 化合物 (23mg, 0.060 mmol)、Et₃N (10μL, 0.66 mmol) 和氯甲酸 4-甲苯酯 (10μL, 0.066 mmol) 在 CH₂Cl₂ (1mL) 中的混合物于室温下搅拌 2 小时。减压除去挥发物, 残余物溶在 THF/MeOH/H₂O (1mL, 2: 2: 1 混合物) 溶液中, 加入 LiOH·H₂O (14mg, 0.33 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。减压除去挥发物, 残余物分配在 1M 盐酸和乙酸乙酯中。将有机萃取液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC ODS S5 30mm × 250mm 柱, 25 分连续梯度, 由 40% B: 60% A 至 100% B, 在 100% B 停留 15 分, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA, 流速 = 25mL/分), 得到标题化合物, 为白色固体 (13mg, 二步产率 45%)。[M + H]⁺ = 515.3

实施例 541

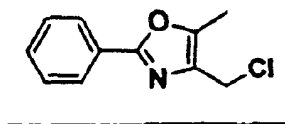


A.



向苯甲醛 (23.8g, 234 mmol) 在 EtOAc (150mL, 预先用 HCl 气饱和) 中的溶液中一次加入 2,3-丁二酮-肟 (25.0g, 234 mmol), 将形成的溶液在室温下搅拌 12 小时。分析 HPLC 指示所有的起始物已
5 耗尽。将反应混合物减压浓缩得到白色固体部分 A 化合物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

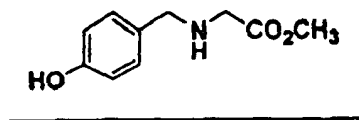
B.



向部分 A 化合物的 CHCl_3 (200mL) 溶液中逐滴加入 POCl_3 (30mL, 10 320 mmol)。将反应混合物在 50°C 搅拌 12 小时, 然后减压浓缩。棕色的残余物分配在 EtOAc (300mL) 和 1N NaOH 水溶液中。有机相用盐水洗, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , Et_2O), 得到浅棕色固体状部分 B 化合物 (41.5g, 86%) (分析型 HPLC 和 $^1\text{H-NMR}$ 分析表明纯度大于 95%)。

15

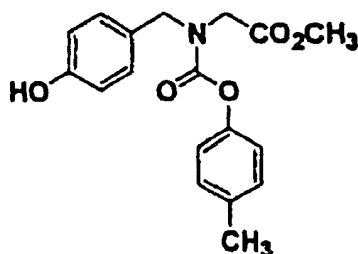
C.



将 4-羟基苯甲醛 (20g, 160 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (22g, 180 mmol) 和 Et_3N (25mL, 180 mmol) 在 MeOH (200mL) 中的溶液于室温下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 分批加入 NaBH_4 (9.0g, 20 240 mmol), 其间维持反应物温度低于室温。将反应混合物搅拌 5 小

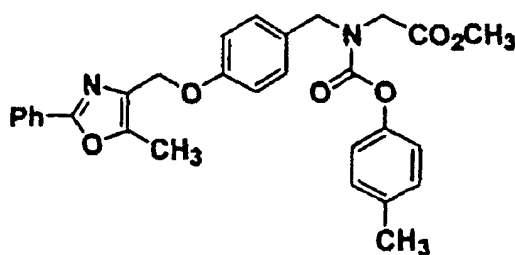
时，然后减压浓缩，得到粗制的部分 C 化合物，不作进一步纯化直接用于下一步骤。

D.



- 5 向粗制的部分 C 化合物在乙醚 (300mL) 和水 (200mL) 中的溶液加入 NaHCO_3 (20g, 240 mmol, 一次加入) 和氯甲酸 4-甲苯酯 (15mL, 150 mmol, 逐滴加入)。将该两相反应混合物在室温下搅拌 12 小时。然后用乙醚 (2 × 200mL) 萃取水相。合并的有机萃取液用盐水 (2 × 50mL) 洗, 干燥 (MgSO_4), 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 10 由 3: 1 至 1: 1 的己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 D 化合物 (40.8g, 二步产率 76%), 为油状物。

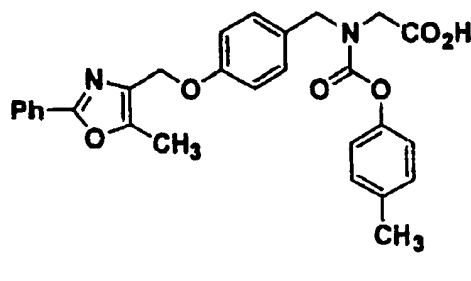
E.



- 15 将部分 B 化合物 (14.5g, 70 mmol)、部分 C 化合物 (21.6g, 67 mmol) 和 K_2CO_3 (18.4g, 134 mmol) 在 CH_3CN (150mL) 中的溶液于 80°C 搅拌 12 小时。将反应混合物冷却到室温, 减压除去挥发物。棕色的油质残余物分配在乙酸乙酯 (250mL) 和盐水 (100mL) 中。水层用乙酸乙酯 (3 × 100mL) 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 减压浓

缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3: 1 至 1: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 D 化合物 (23.6g, 71%), 为无色油状物。

F.

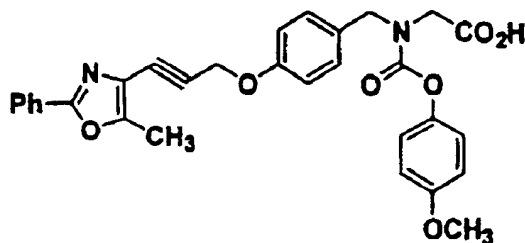


- 5 将部分 D 化合物 (23.6g, 47.4 mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.0g, 95 mmol) 在 THF (200mL) 和水 (120mL) 中的溶液于室温下搅拌 4 小时。然后用 1N 盐酸将反应混合物酸化至 pH 约 2。水相用 EtOAc ($3 \times 200\text{mL}$) 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到油状残余物, 将其自 EtOAc 中重结晶, 得到白色固体标题化合物 (19.4g, 84%)。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 487.23$;
- 10

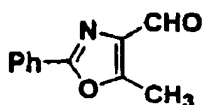
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD ; 400 MHz): δ 2.32 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.99 & 4.04 (2s, 2H), 4.47 & 4.54 (2s, 2H), 5.01 and 5.00 (2s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (m, 2H); 7.49 (m, 3H), 8.01 (m, 2H);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 2.31 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.55 (2s, 2H), 5.00 (2s, 2H); 6.99 (m, 4H); 7.13 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); 7.31 (m, 2H); 7.44 (s, 3H); 8.01 (s, 2H)

实施例 542

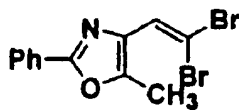


A.



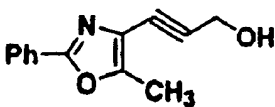
将 2-苯基-5-甲基噁唑-4-乙酸 (470mg, 2.17 mmol, 5 Maybridge)、N-氧化吡啶 (830mg, 8.74 mmol) 和乙酸酐 (350mg, 3.57 mmol) 在甲苯 (10mL) 中的混合物在 90°C 加热 12 小时, 然后减压浓缩。将残余物分配在 EtOAc 和 1M 盐酸中。有机相用饱和 NaHCO₃、盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到深棕色油状物。将其色谱分离 (SiO₂, 4: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到油状的部分 A 化合物 (143mg, 10 35%)。

B.



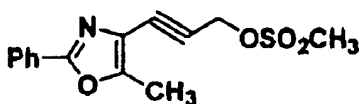
向部分 A 化合物 (600mg, 3.21 mmol) 和 Ph₃P (3.37g, 12.9 mmol) 在 CH₂Cl₂ (50mL) 中的 0°C 溶液逐滴加入 CBr₄ (2.13g, 6.4 mmol) 的 15 CH₂Cl₂ (20mL) 溶液。将该溶液在 0°C 搅拌 2 小时, 然后温热至室温, 并在室温下搅拌过夜。减压除去挥发物, 残余物色谱分离 (85: 15 的己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 B 化合物 (1.08g, 98%), 为浅黄色固体。

C.



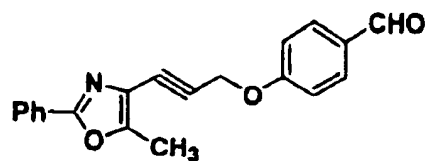
在 25 分钟内向部分 B 化合物 (1.12g, 3.26 mmol) 在 THF (60mL) 中的 -78 °C 溶液逐滴加入正丁基锂 (4.2mL, 1.6M 己烷溶液, 6.72 mmol), 其间保持内部温度不超过 -71 °C。将反应混合物在 -78 °C 搅拌 1 小时, 然后慢慢温热至 0 °C。随后一次加入低聚甲醛 (305g), 将反应混合物在 0 °C 搅拌 3 小时, 接着用 NH₄Cl 饱和水溶液使反应停止。水相用 EtOAc 萃取 2 次, 合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩, 得到深色油状物。将其色谱分离 (SiO₂, 3: 2 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 C 化合物 (466mg, 67%), 为黄色固体。

D.



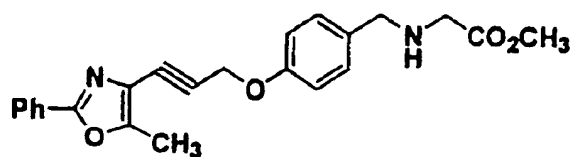
向部分 C 化合物 (466mg, 2.19 mmol) 和 Et₃N 在 CH₂Cl₂ 中的 0 °C 溶液逐滴加入甲磺酰氯 (190 μL, 2.45 mmol), 将反应混合物在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后分配在 CH₂Cl₂ 和冷的 1M 盐酸中。有机相用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。将粗产物色谱分离 (SiO₂, 3: 2 的己烷: 乙酸乙酯), 得到标题 D 化合物 (533mg, 84%), 为灰白色固体。

E.



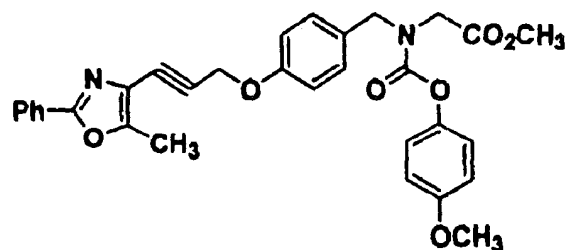
将部分 D 化合物 (198mg, 0.68 mmol)、4-羟基苯甲醛 (96mg, 0.79 mmol) 和 K_2CO_3 (141mg, 1.02 mmol) 在 CH_3CN (13mL) 中的混合物于 $70^\circ C$ 加热 3 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将挥发物减压蒸发, 残余物分配在 EtOAc 和 1M NaOH 水溶液中。有机相用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到黄色油状的部分 E 化合物粗品 (190mg, 88%), 不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

F.



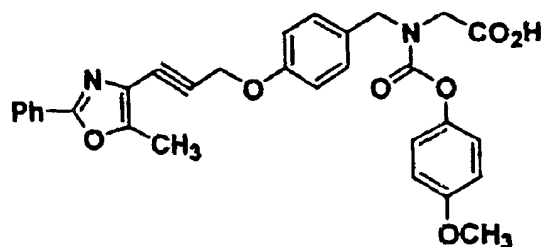
10 将部分 E 化合物 (123mg, 0.39 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (248mg, 1.98 mmol) 和 Et_3N (600 μ L, 4.3 mmol) 在 DCE (15mL) 中的混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后一次加入 $NaBH(OAc)_3H$ (262mg, 1.2 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 随后再加入 $NaBH(OAc)_3H$ (200mg, 0.94 mmol)。继续搅拌 3 小时, 此后又加入 $NaBH(OAc)_3H$ (200mg, 0.94 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时, 此时所有的部分 E 化合物已耗尽。将反应混合物分配在 CH_2Cl_2 和 $NaHCO_3$ 水溶液中。水相用 CH_2Cl_2 萃取 2 次。合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥后减压浓缩。将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 1: 1 至 2: 3 的己烷: 乙酸乙酯), 得到无色油状的部分 F 化合物 (120mg, 79%), 它在放量时
20 固化。

G.



向部分 F 化合物 (180mg, 0.46 mmol) 和吡啶 (100 μ L, 1.24 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中加入氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (105 μ L, 0.71 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时, 然后分配在 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 中。水相用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3: 2), 得到部分 G 化合物 (232mg, 93%), 为无色油状物。

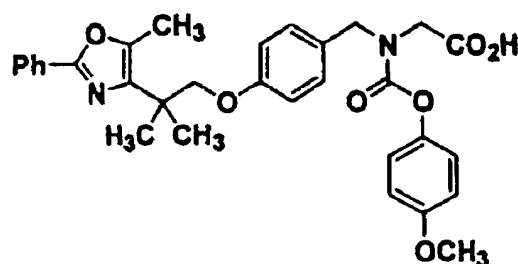
H.



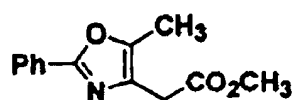
10

向部分 G 化合物 (232mg, 0.43 mmol) 在 THF: H_2O (12mL, 5: 1 混合物) 中的溶液加入 LiOH. H_2O (1.3 mmol)。将溶液在室温下搅拌过夜, 然后用 1M 盐酸酸化, 并用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。将粗产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 \times 75mm 柱, 流速 = 20mL/min, 连续梯度, 由 70: 30 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 得到标题化合物 (160mg, 71%), 为白色固体。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 527.2$

实施例 543

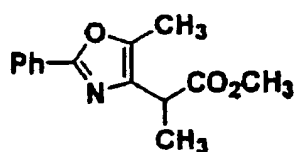


A.



将 5-甲基-2-苯基唑-噁 4-基乙酸 (4.0g, 18 mmol) 和浓盐酸 (2mL) 在 MeOH (60mL) 中的溶液加热回流过夜。减压除去挥发物, 残余物分配在水和乙酸乙酯中。有机相用盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩得到粗制的部分 A 化合物, 为无色油状物 (4.00g, 94%), 不经进一步纯化直接用于下一步骤。

B.

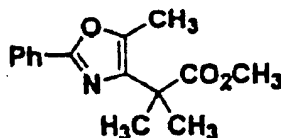


10

向 LDA (15.0mL, 2.0M 的庚烷/THF 溶液, 30 mmol, Aldrich) 的 -78℃ 溶液中依次滴加部分 A 化合物 (2.3g, 10 mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液和 HMPA (500μL, 2.9 mmol)。将溶液在 -78℃ 搅拌 30 分, 然后滴加甲基碘 (1.87mL, 30 mmol)。将该溶液在 -78℃ 搅拌 1 小时, 15 然后温热至 0℃, 在 0℃ 搅拌 1 小时。将反应溶液分配在饱和 NH₄Cl 水溶液和 EtOAc 中。水相用 EtOAc (2 × 50mL) 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到粗制的部分 B 化合物 (1.90g, 78%),

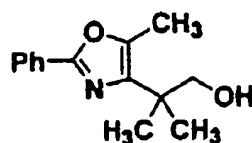
为无色油状物，不作进一步纯化直接用于下一步骤。

C.



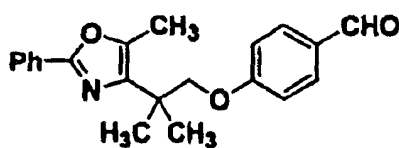
向 LDA (7.0mL, 2.0M 庚烷/THF 溶液, 14 mmol, Aldrich) 的 -78℃
 5 溶液依次滴加部分 B 化合物 (1.8g, 7.3 mmol) 在 THF (5mL) 中的溶
 液和 HMPA (500μL, 2.9 mmol)。将溶液在 -78℃ 搅拌 1 小时, 然后
 滴加甲基碘溶液 (1mL, 11 mmol)。将该溶液在 -78℃ 搅拌 1 小时,
 然后温热至 0℃, 在 0℃ 下搅拌 1 小时。随后将反应液分配在饱和 NH₄Cl
 10 水溶液和 EtOAc 中。水相用 EtOAc (2×50mL) 萃取, 合并的有机萃取
 液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物与自另一反应 (自 670mg 部分 B 化
 合物) 得到的产物合并, 色谱分离 (SiO₂, 9:1 己烷: 乙酸乙酯),
 得到部分 C 化合物 (2.60g, 95%), 为无色油状物。

D.



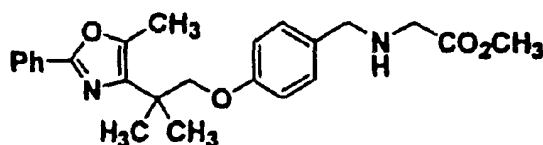
15 向部分 C 化合物 (1.2g, 4.63mmol) 在 THF (3mL) 中的 -78℃ 溶
 液于 N₂ 气氛下逐滴加入 LiAlH₄ (1.0mL, 1.0M 的 THF 溶液) 溶液。将
 反应混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时, 然后温热至 0℃, 在 0℃ 搅拌 30 分。
 小心地加入 1M 酒石酸钾钠水溶液使反应停止, 随后加水。水相用 EtOAc
 萃取。合并的有机萃取液用水洗, 干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到粗
 20 制的部分 D 化合物 (1.01g, 94%), 为油状物, 不作进一步纯化直接
 用于下一步骤。

E.



在 5 分钟内向部分 D 化合物 (700mg, 3.0 mmol)、 Ph_3P (1.2g, 4.6 mmol) 和 4-羟基苯甲醛 (406mg, 3.3 mmol) 在 THF (10mL) 中的 80℃ 溶液分两批加入 DEAD (720 μL , mmol)。将溶液在 80℃ 搅拌 1 小时 (仍残留有起始物), 然后减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 9:1 至 5:1 己烷:乙酸乙酯), 得到部分 E 化合物 (160mg, 16%)。

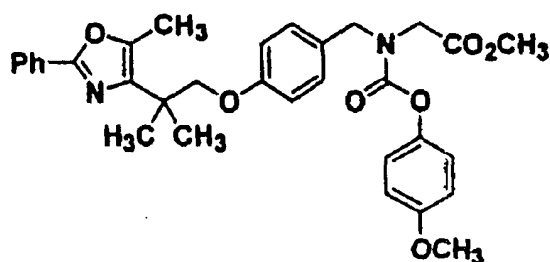
F.



10 将部分 E 化合物 (250mg, 0.75 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (141mg, 1.13 mmol) 和 Et_3N (157 μL , 1.13 mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。小心地加入过量的固体 NaBH_4 , 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。残余物分配在水和 EtOAc 之中。有机相用盐水洗, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到粗制的部分 F 化合物 (300mg, 98%)。不作进一步纯化直接用于下一步骤。

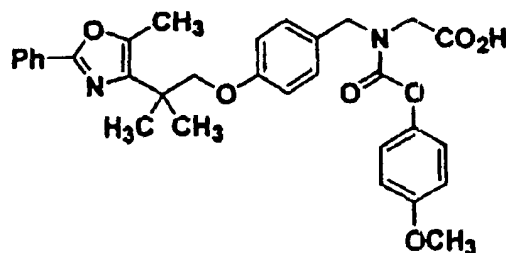
15

G.



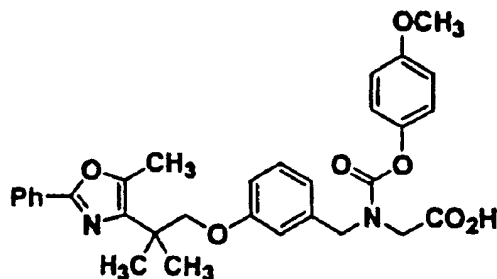
向部分 F 化合物 (150mg, 0.37 mmol) 和 Et_3N (51 μL , 0.37 mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的 0 $^\circ\text{C}$ 溶液加入氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (55 μL , 0.37mmol)。将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌 2 小时。减压
5 除去挥发物, 将残余物色谱分离 (SiO_2 , 5: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 G 化合物 (130mg, 63%)。

H.



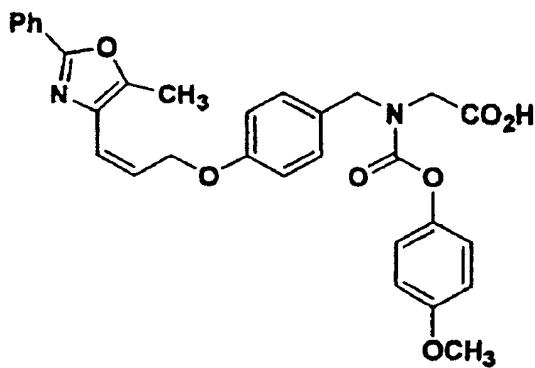
将部分 G 化合物 (130mg) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (39mg) 在水/THF/MeOH (2mL,
10 1: 2: 2 混合物) 中的溶液于室温下搅拌 2 小时。减压除去挥发物, 残余物用 1.0M 盐酸酸化, 然后用 EtOAc 萃取。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到残余物, 将其用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 反相 C18, 30 \times 250mm 柱, 流速 = 25mL/min, 连续梯度, 由 50% A: B 至 100% B, 20 分, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10:
15 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 然后自二噁烷中冷冻干燥, 得到标题化合物 (58mg, 46%), 为白色冻干物。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 545.4$

实施例 544

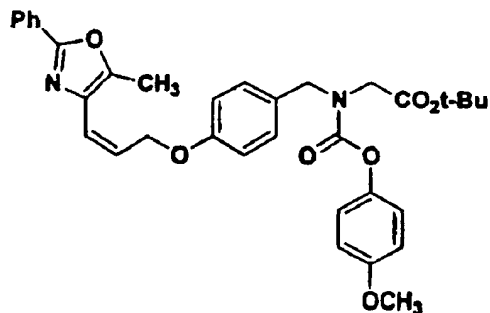


标题化合物以与实施例 543 相似的方式制备，但是用 3-羟基苯甲醛代替 4-羟基苯甲醛（在制备实施例 543 部分 E 化合物中）。 $[M+H]^+$ = 545.4

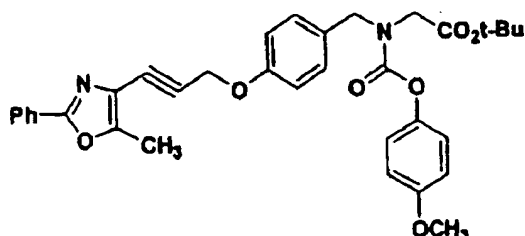
实施例 545



A.



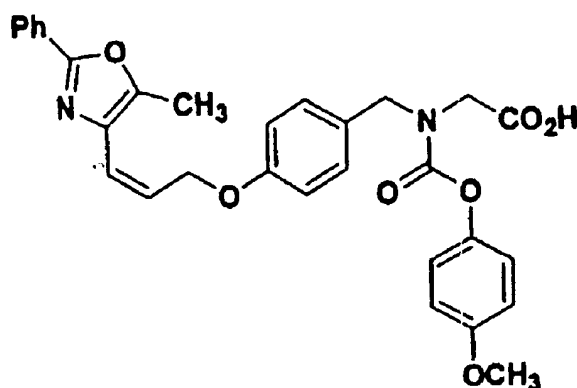
将下式的炔 (38mg, 0.065 mmol, 以与实施例 542 部分 G 化合物完全类似的方式合成, 但是用甘氨酸叔丁酯盐酸盐代替甘氨酸甲酯盐酸盐)



5

喹啉 (80mg, 0.62 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (8mg, Pd/CaCO₃, Aldrich) 在甲醇 (8mL) 中的混合物于 0℃ 和 H₂ 气氛下搅拌 20 分。然后再加 Lindlar 催化剂 (8mg, Pd/CaCO₃, Aldrich), 在 0℃ 和 H₂ 气氛下继续搅拌 25 分钟, 之后反应完全。将混合物过滤, 滤液减压浓缩。残余物用制备型 HPLC (YMC S5 ODS 20 × 100mm 柱, 流速 = 20mL/min, 连续梯度 20 分, 由 80: 20 的 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到部分 A 化合物 (22mg, 56%), 为无色油状物。

B.



15

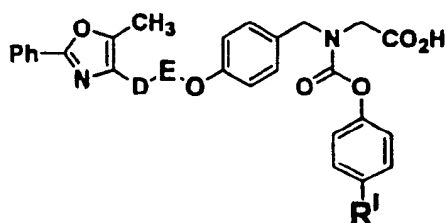
向部分 A 化合物 (3mg, 0.005 mmol) 在 CH₂Cl₂ (0.5mL) 中的溶液滴加 TFA (0.25mL), 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。减压除去挥发物, 将残余物溶在 CDCl₃ 中, 经棉塞过滤, 减压浓缩, 得到标题化

合物 (1.5mg, 55%), 为无色油状物。[M + Na]⁺ = 551.0

按照上述步骤, 制备实施例 546 - 556 化合物。

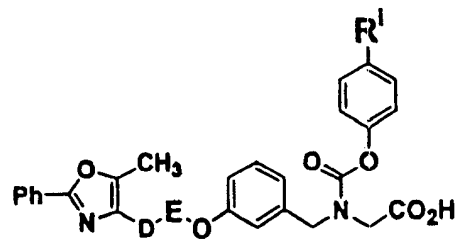
实施例 546 - 556

5

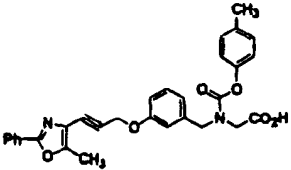


| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|----|--------------------|
| 546 | | 515.4 |
| 547 | | 531.3 |
| 548 | | 503.3 |
| 549 | | 529.4 |
| 550 | | 531.2 |

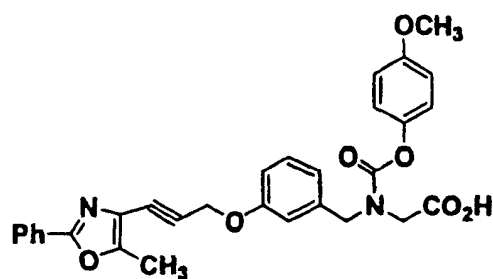
| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 551 | | 515.2 |



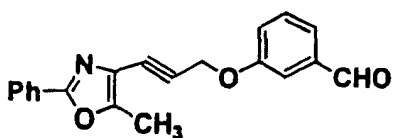
| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 552 | | 531.3 |
| 553 | | 487.3 |
| 554 | | 503.3 |
| 555 | | 527.2 |

| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 556 |  | 511.4 |

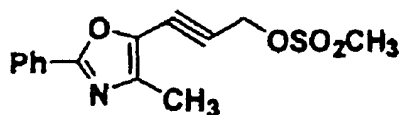
实施例 555



A.

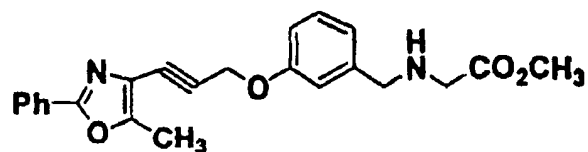


将下式的甲磺酸酯 (124mg; 0.43 mmol)



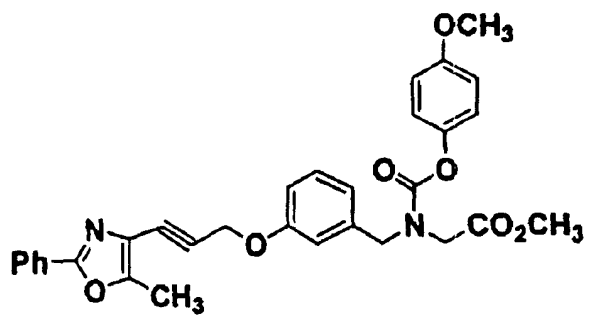
- 5 3-羟基苯甲醛 (62mg, 0.51 mmol) 和 K_2CO_3 (94mg, 0.68 mmol) 在 CH_3CN (10mL) 中的混合物于 $70^\circ C$ 加热 48 小时。将反应混合物冷却于室温, 加入 EtOAc, 混合物用 1M NaOH 水溶液及盐水洗, 将有机相干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯, 4: 1), 得到部分 A 化合物 (71mg, 52%), 为无色的油状物。 $[M+H]^+ = 318.2$

B.



向部分 A 化合物 (71mg, 0.22 mmol)、甘氨酸盐酸盐 (140mg, 1.11 mmol) 和三乙胺 (0.3mL, 2.16 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (10mL) 中的混合物加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (150mg)。室温下搅拌 16 小时后 (反应未完全), 再加入 150mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。再过 3 小时后又加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (150mg, 总计 2.12 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。此时反应不完全, 加入饱和的 NaHCO_3 水溶液, 水相用 CH_2Cl_2 萃取 2 次。合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: $\text{EtOAc} = 4: 6$), 得到部分 B 化合物 (81mg, 93 %), 为无色油状物。

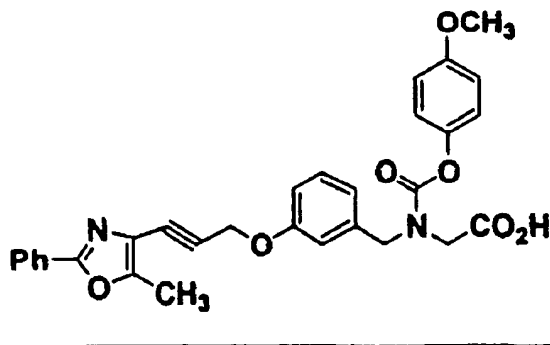
C.



向部分 B 化合物 (10mg, 0.026 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中依次加入吡啶 (10 μL , 0.12 mmol) 和氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (10 μL , 0.067 mmol) (均在 0.1mL CH_2Cl_2 中)。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时, 然后分配在 1N 盐酸和乙酸乙酯中。有机相用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 \times 75mm 柱, 流速 = 20mL/min, 连续梯度, 由 70: 30 A: B 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 H_2O : MeOH : TFA 和溶剂 B = 90: 10: 0.1 MeOH :

H₂O: TFA), 得到部分 C 化合物 (9mg, 65%)。

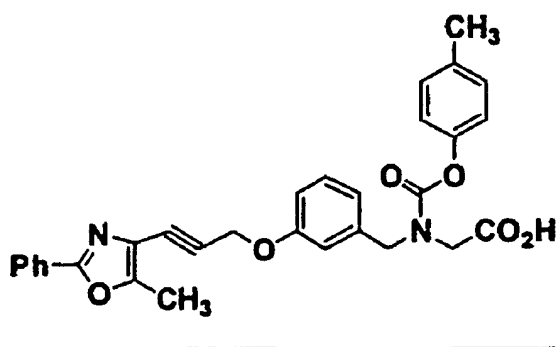
D.



向部分 C 化合物 (9mg, 0.017 mmol) 在 2: 1 的 THF: H₂O (3mL) 中的溶液加入 LiOH (6mg, 0.14 mmol)。将溶液在室温下搅拌 4 小时, 然后用过量的 1M 盐酸酸化。该溶液用 EtOAc (2 × 5mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 干燥 (Na₂SO₄), 减压浓缩。粗产物使用上述的同样条件用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (6mg, 68%), 为无色的薄膜。[M + H]⁺ = 527.2

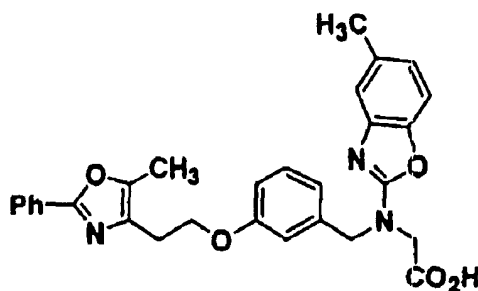
10

实施例 556

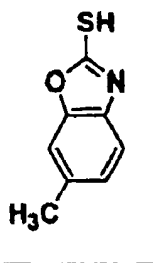


标题化合物使用与实施例 555 相同的步骤由实施例 555 部分 B 化合物合成。用氯甲酸 4-甲酯酰化 (经 HPLC 纯化后为 67%), 随后用 LiOH 水解, 得到标题化合物 (5mg, HPLC 纯化后产率 57%)。[M + H]⁺ = 511.4。

实施例 557



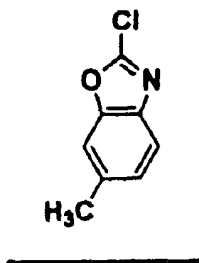
A.



- 5 将 2-氨基-5-甲酚 (5.0g, 40 mmol)、KOH (3.2g, 57 mmol) 在 EtOH (50mL) 和 CS₂ (40mL) 中回流 8 小时, 随后将反应混合物减压浓缩。将残余物分配在 1M 盐酸 (100mL) 和 EtOAc (200mL), 干燥 (MgSO₄) 并减压浓缩, 得到部分 A 化合物 (4.0g, 60%), 为白色粉末。

10

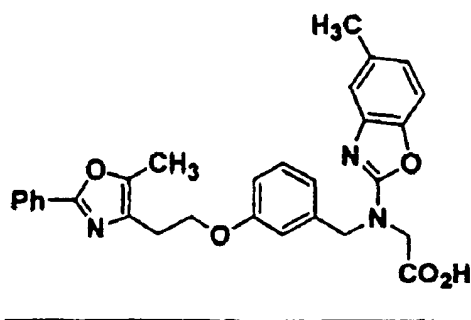
B.



将部分 A 化合物 (3.2g, 19 mmol) 和 PCl₅ (3.75g, 19 mmol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液加热回流 2 小时。反应混合物依次用水和 NaHCO₃

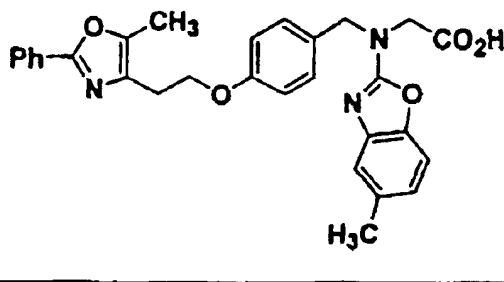
水溶液洗，然后用 Na_2SO_4 干燥，减压浓缩，得到部分 B 化合物 (4.0g)，为粗制的油状物。此物质不作进一步纯化，直接用于下一步骤。

C.



- 5 将 1,3-苄基甘氨酸氨基酯 (150mg, 0.39 mmol)、部分 B 化合物 (100mg, 0.59 mmol) 和三乙胺 (0.2mL, 1.98 mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液于封管中在 100°C 加热四天。此时 LC/MS 显示所有的起始物已耗尽。加入 LiOH 水溶液 (0.5mL 1M 溶液)，在室温下搅拌 5 小时。将混合物减压浓缩得到油状物，经制备型 HPLC (如同实施例 495) 纯化，
- 10 得到固态的标题化合物 (72mg, 37%)。

实施例 558

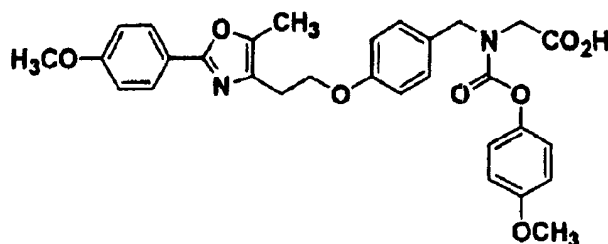


- 15 将 1,4-苄基甘氨酸氨基酯 (50mg, 0.13 mmol)、实施例 557 部分 B 化合物 (100mg, 0.59 mmol) 和三乙胺 (0.2mL, 1.98 mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液在封管中于 100°C 加热 4 天。此时 LC/MS 表明所有的起始物均已耗尽。加入 LiOH 水溶液 (0.5mL, 1M 溶液)，在室温下搅

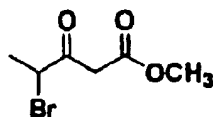
拌 5 小时。将混合物减压浓缩得到油状物，用制备型 HPLC 纯化（如实施例 495），得到标题化合物固体（26mg，40%）。

实施例 559

5

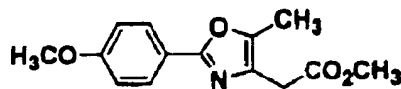


A.



10 向丙酰乙酸甲酯（4.6g，35 mmol）在 CHCl_3 （40mL）中的溶液逐滴加入 Br_2 （5.6g，35 mmol）在 CHCl_3 （10mL）中的溶液，将形成的混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时。将反应混合物温热至室温，然后向混合物中鼓入空气 1 小时。减压除去挥发物得到油质残渣，将其分配在 EtOAc（100mL）和饱和 NaHCO_3 水溶液中。有机相用盐水洗，干燥（ MgSO_4 ），减压浓缩，得到粗制的部分 A 化合物（7.4g，产率 > 95%，纯度 > 90%），为油状物，不作进一步纯化直接用于下一反应。

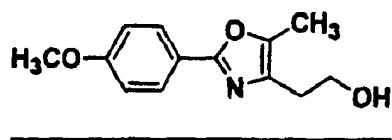
B.



15

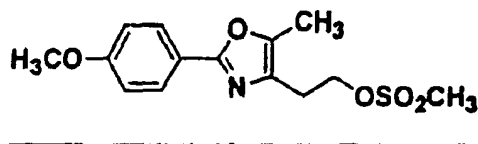
将部分 A 化合物（1.5g，7.2 mmol）和 4-甲氧基苯甲酰胺（1.0g，6.6 mmol）的混合物在 100°C 加热 2.5 小时。将反应混合物色谱分离（ SiO_2 ，5% 丙酮/ CH_2Cl_2 ），得到部分 B 化合物（0.57g，33%）。

C.



向上述酯 (0.57g, 2.3 mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液于 10 分钟内逐滴加入 LiAlH_4 (2.5mL, 1M THF 溶液, 2.5 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 加入几滴水使反应停止, 然后分配在 EtOAc (50mL) 和盐水 (10mL) 中。有机相用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到部分 C 化合物 (0.52g, > 95%), 为油状物, 不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

D.

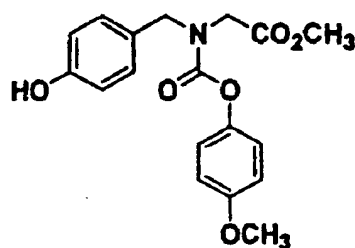


10

将部分 C 化合物 (0.52g, 2.3 mmol)、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0.25mL, 3.3 mmol) 和 Et_3N (0.5mL, 3.6 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混合物于室温下搅拌 12 小时。减压除去挥发物, 将残余物色谱分离 (SiO_2 , 4% 丙酮/ CH_2Cl_2), 得到部分 D 化合物 (0.61g, 二步产率 85%), 为无色油状物。

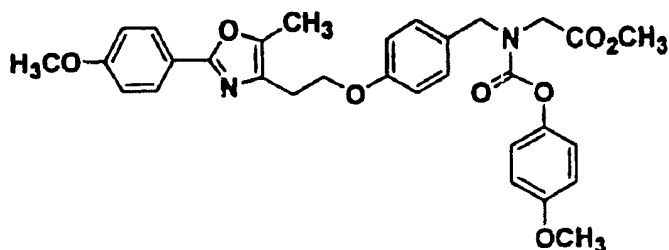
15

E.



向粗制的实施例 541 部分 C 化合物 (用 4-羟基苯甲醛 [2.0g, 16mmol] 和甘氨酸甲酯盐酸盐 [2.3g, 18 mmol] 合成) 在二噁烷: 水 (100mL, 1: 1 混合物) 中的混合物依次加入 NaHCO₃ (2.5g, 30 mmol, 5 一次加入) 和氯甲酸甲氧基苯酯 (2.0mL, 14 mmol 逐滴加入)。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时, 然后用 EtOAc (4 × 150mL) 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO₂, 3% 丙酮/CH₂Cl₂), 得到部分 E 化合物 (2.4g, 44%), 为无色油状物。

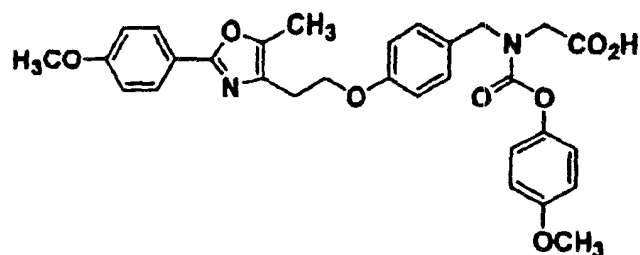
F.



10

将部分 E 化合物 (86mg, 0.25 mmol)、部分 D 化合物 (60mg, 0.20mmol) 和 K₂CO₃ (50mg, 3.7 mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物在 80 °C 加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。减压除去挥发物, 将残余物色谱分离 (SiO₂, 7: 3 己烷: EtOAc), 得到标题化合物 (41mg, 15 36%), 为无色油状物。

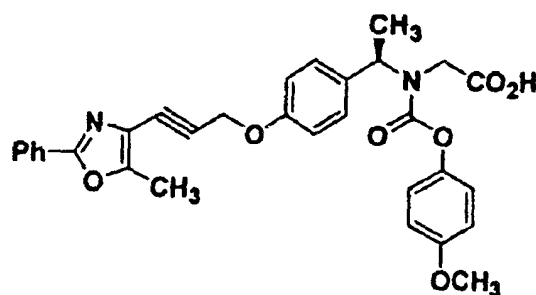
G.



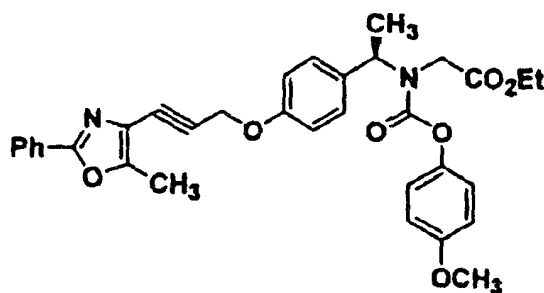
5 将部分 F 化合物 (41mg, 0.071 mmol) 和 LiOH·H₂O (34mg, 0.8mmol) 在 THF/H₂O (2mL, 2: 1 混合物) 中的溶液于室温下搅拌 2 小时。用 1M 盐酸将反应混合物酸化至 pH 约 2, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30×250mm 柱, 流速 = 25mL/min, 30 分连续梯度, 由 50% A: 50% B 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到无色油状标题化合物 (17mg, 40%)。[M + H]⁺ = 547.23

10

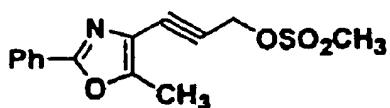
实施例 560



A.

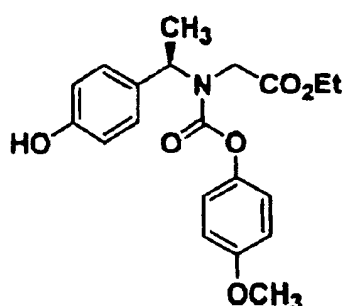


将下式的甲磺酸酯 (18mg, 0.061 mmol)



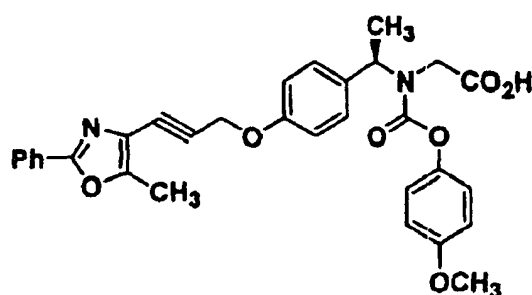
和下式的酯 (见实施例 503 部分 B 化合物的合成, 50mg, 0.13 mmol)

5



及 K₂CO₃ (17mg, 0.34 mmol) 在 CH₃CN (1mL) 中的混合物于 70℃ 加热 24 小时。再加 K₂CO₃ (30mg) 和 CH₃CN (1mL), 将混合物在 75℃ 再加热 48 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 EtOAc, 混合物用 1N NaOH 水溶液和盐水洗。将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到粗产物。将其用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 50×75 柱, 连续梯度, 由 70: 30 的 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到部分 A 化合物 (13mg, 35%), 为无色油状物。

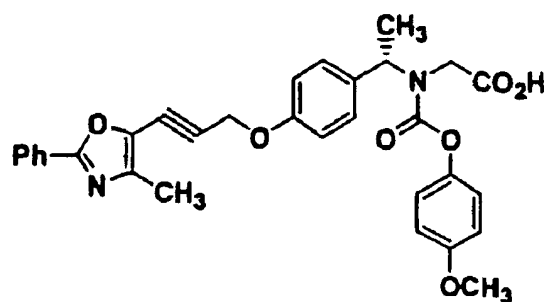
B.



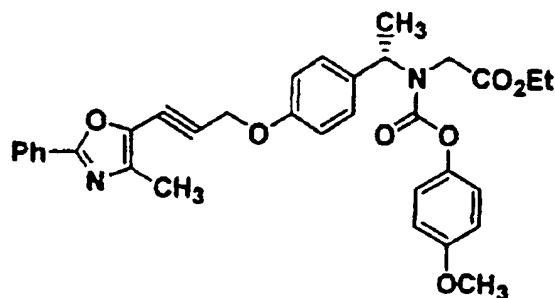
向部分 A 化合物 (12mg, 0.021 mmol) 在 2:1 的 THF: H₂O (1.5mL) 中的溶液加入 LiOH (8mg, 0.19 mmol)。将此溶液在室温下搅拌 24 小时后用过量的 1N 盐酸酸化。用 EtOAc (2 × 5mL) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物采用上述的同样条件用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (6.4mg), 为无色的薄膜。
[M + H]⁺ = 541.3

实施例 561

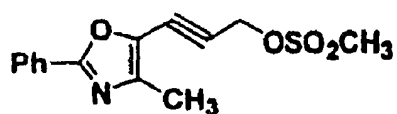
10



A.

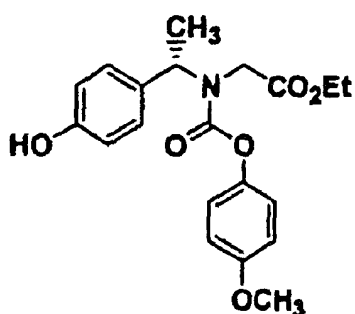


将下式的甲磺酸酯 (18mg, 0.061 mmol)



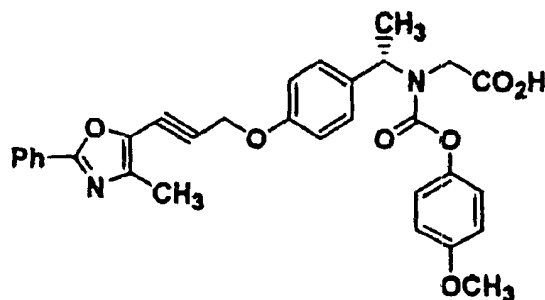
和下式的酚 (50mg, 0.13 mmol)

5



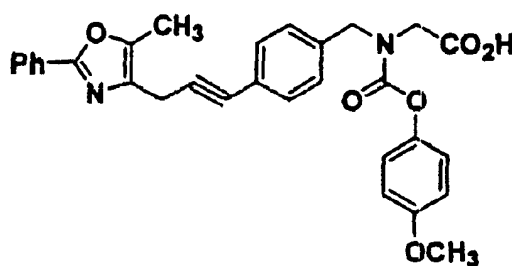
及 K_2CO_3 (17mg, 0.34 mmol) 在 CH_3CN (1mL) 中的混合物于 $70^\circ C$ 加热 24 小时。再加 K_2CO_3 (30mg) 和 CH_3CN (1mL), 将混合物在 $75^\circ C$ 再加热 48 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 EtOAc, 混合物用 1M NaOH 水溶液和盐水洗。将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 得到粗产物。将其用制备型 HPLC 纯化 (YMC 55 ODS 50×75 mm 柱, 连续梯度由 70:30 的 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 得到无色油状部分 A 化合物 (13mg, 35%)。

B.

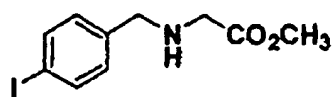


向部分 A 化合物 (12mg, 0.021 mmol) 在 2: 1 的 THF: H₂O (1.5mL) 中的溶液加入 LiOH (8mg, 0.19 mmol)。将溶液在室温下搅拌 24 小时, 然后用过量的 1M 盐酸酸化。溶液用 EtOAc (2 × 5mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。粗产物用制备型 HPLC 5 纯化, 采用上述的同样条件, 得到标题化合物。[M + H]⁺ = 541.3

实施例 562

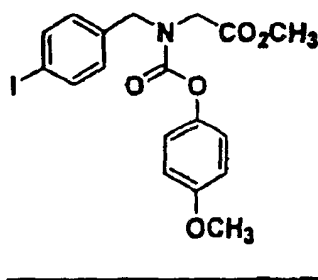


A.



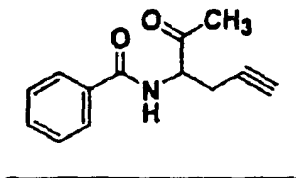
10 将 4-碘苯甲醛 (1.0g, 4.31 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (0.65g, 5.17 mmol) 和 Et₃N (0.50g, 4.95 mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液于室温下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 0℃, 分批加入 NaBH₄ (230mg, 6.0 mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液。将混合物温热至室温, 在室温下搅拌过夜。减压除去挥发物 (不加热), 将残余物分配在 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc 15 中。水相用 EtOAc 萃取 (3x)。合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到部分 A 化合物, 为油状物。此物质不作进一步纯化, 直接用于下一步骤。

B.



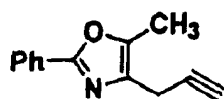
向粗制的部分 A 化合物和 Et_3N (0.80g, 8.00 mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液加入氯甲酸 4-甲氧基苯酯 (0.93g, 5.00 mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和 EtOAc 中。水相用 EtOAc 萃取 2 次, 合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到残余物, 将其色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3: 1), 得到部分 B 化合物 (1.2g, 61%), 为油状物。

C.



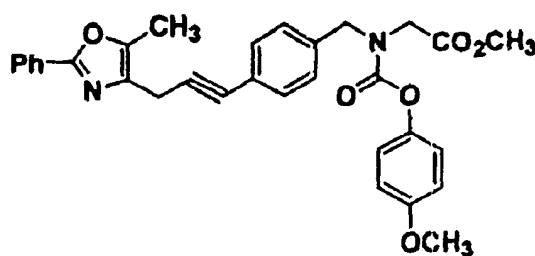
10 向 DL-炔丙基甘氨酸 (3.0g, 26.5 mmol) 在吡啶 (20mL, 247 mmol) 中的 0°C 溶液逐滴加入苯甲酰氯 (3.73g, 26.5 mmol)。将此溶液温热至室温, 在室温下搅拌 1 小时。加入乙酸酐 (10mL), 将混合物在 90°C 搅拌 2 小时。用水 (35mL) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯萃取 (3x); 合并的有机萃取液依次用 1N 盐酸、水、 NaHCO_3 水溶液和水洗。将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。将粗产物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 5: 1 至 3: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 C 化合物 (1.0g, 17%), 为橙色固体。

D.



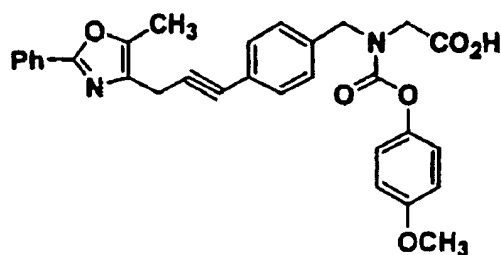
将部分 C 化合物 (1.0g, 4.65 mmol)、三氟乙酸酐 (3mL) 和 TFA (3mL) 的溶液在封管中于 40℃ 加热 8 小时。减压除去挥发物, 将残余物溶在乙酸乙酯 (50mL) 中。该溶液用饱和 NaHCO₃ 水溶液反复洗, 直至除掉有机相中的所有酸, 然后用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO₂, 6: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 D 化合物 (800mg, 87%, HPLC 分析纯度 > 98%), 为油状物。

E.



10 将部分 D 化合物 (100mg, 0.507 mmol)、部分 B 化合物 (254mg, 0.558 mmol)、CuI (2mg, 0.01 mmol) 和 (Ph₃P)₂PdCl₂ (4mg, 0.005 mmol) 在二乙胺 (2mL) 中的混合物于 N₂ 气和室温下搅拌 3 小时。此时 HPLC/MS 显示所有的起始物已耗尽, 并且存在所要产物的相应峰。将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO₂, 阶式梯度, 由 5: 1 至 2: 1 的己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 E 化合物 (200mg, 75%), 为油状物。

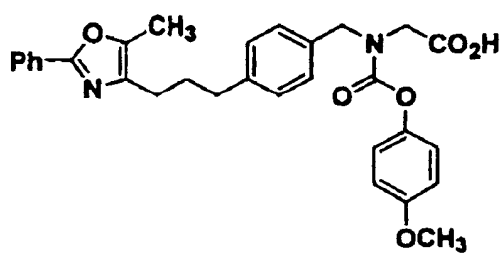
F.



将部分 E 化合物 (20mg, 0.038 mol) 在 HOAc/浓盐酸 (1mL 的 10: 1 溶液) 中的溶液于 45℃ 搅拌过夜。减压除去挥发物, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 反相柱, 30 × 250mm, 流速 = 25mL/min, 30 分连续梯度, 由 50: 50 的 A: B 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到标题化合物 (6.8mg, 35%), 为冷冻干燥物。[M + H]⁺ = 511.2

实施例 563

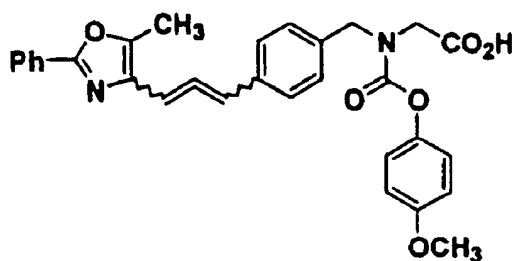
10



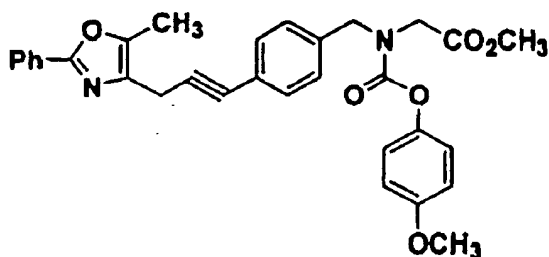
其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 自二噁烷中冷冻干燥后, 得到白色固体标题化合物 (31mg, 87%)。[M + H]⁺ = 515.9。

5

实施例 564



将实施例 562 部分 E 化合物 (20mg, 0.038 mmol)

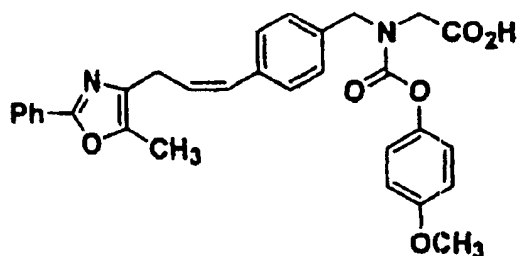


10

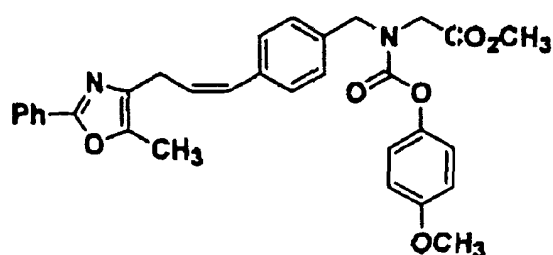
和 LiOH 水溶液 (1mL, 1M 溶液, 1 mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液于室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用过量的 1M 盐酸酸化, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 反相柱, 30 × 250mm, 流速 = 25mL/min, 30 分连续梯度, 由 50: 50 A: B 至 100%, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H₂O: MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H₂O: TFA), 得到白色固体 (9mg, 46%)。[M + H]⁺ = 511.2

15

实施例 565

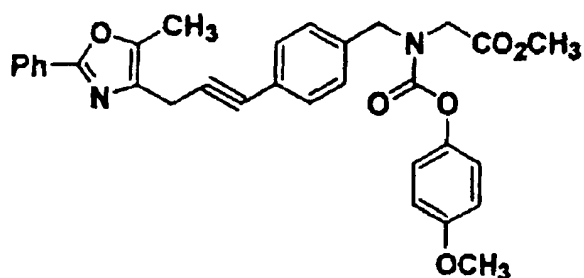


A.



将实施例 562 部分 E 化合物 (80mg, 0.15 mmol)

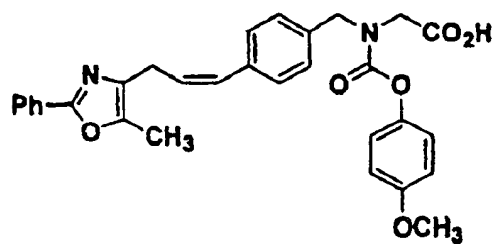
5



喹啉 (2 μ L, 0.01 mmol) 和 Lindlar 催化剂 (7mg, 5% Pd/CaCO₃) 在甲苯 (2mL) 中的混合物于 H₂ 气氛下搅拌 2 小时。再加入 Lindlar 催化剂 (20mg), 在 H₂ 下继续搅拌 2 小时, 此后分析 HPLC 指示反应已完全。

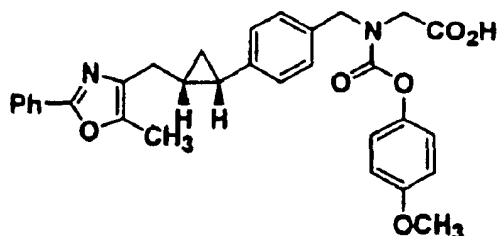
10 将反应混合物过滤(硅藻土), 滤液减压浓缩。将残余物色谱分离(SiO₂, 阶式梯度, 由 3: 1 至 2: 1, 己烷: 乙酸乙酯), 得到部分 A 化合物

B.

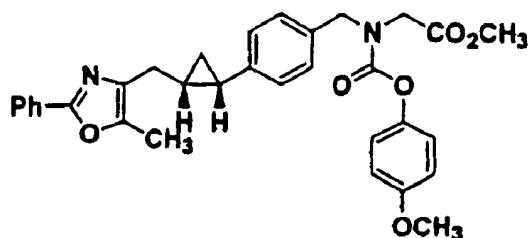


将部分 A 化合物和 LiOH 水溶液 (1mL, 1M 溶液; 1 mmol) 在 THF 中的溶液于室温下搅拌过夜。将反应混合物用过量的 1M 盐酸酸化, 用 EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机萃取液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 5 纯化 (如同实施例 495), 得到白色固体标题化合物 (14mg, 18%)。 [M + H]⁺ = 513.3

实施例 566 (外消旋)

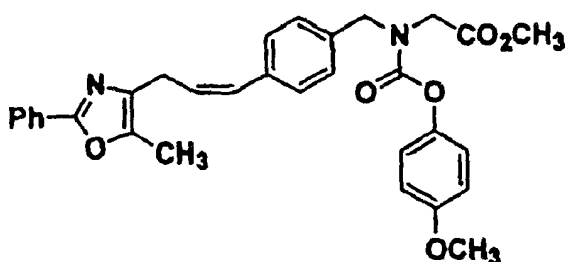


A.



10

向实施例 565 部分 A 化合物 (60mg, 0.11 mmol)

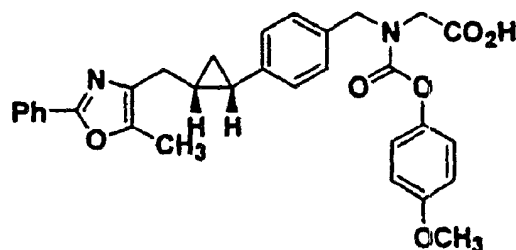


在 DCE (3mL) 中的 0℃ 溶液滴加二乙基锌 (43μL, 0.29 mmol)。将该溶液在 0℃ 搅拌 10 分钟, 然后加入碘氯甲烷 (244μL, 0.57 mmol)。

- 5 将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌 3 小时, 然后小心地加入盐酸 (1mL, 1M 溶液) 使反应停止。水层用 EtOAc 萃取 2 次, 合并的有机萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO₂, 阶式梯度, 由 3: 1 至 2: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到粗制的部分 A 化合物, 不作进一步纯化直接用于下一步骤。

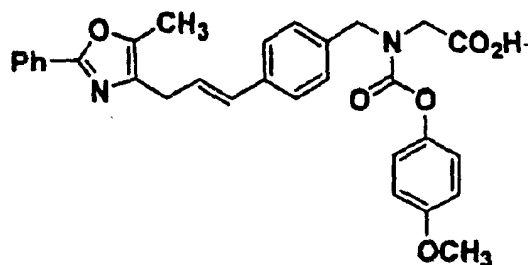
10

B.

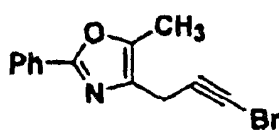


- 15 将粗制的部分 A 化合物和 LiOH 水溶液 (1mL, 1M 溶液, 1 mmol) 在 THF 中的溶液于室温下搅拌过夜。反应混合物用过量的 1M 盐酸酸化, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取液减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (条件), 得到白色固体标题化合物 (7mg, 二步产率 12%)。[M + H]⁺ = 527.2

实施例 567

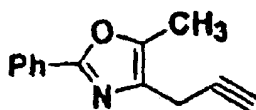


A.



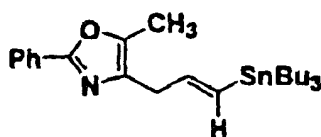
将实施例 562 部分 D 化合物 (300mg, 1.52 mmol)

5



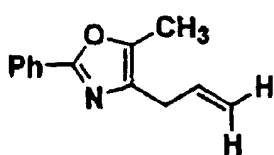
N-溴丁二酰亚胺 (297mg, 1.67 mmol) 和 AgNO_3 (28mg, 0.19 mmol) 在丙酮 (2mL) 中的混合物于室温下搅拌 30 分。将混合物过滤, 滤液减压蒸发。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 5: 1), 得到
10 部分 A 化合物 (320mg, 76%), 为黄色晶体。

B.

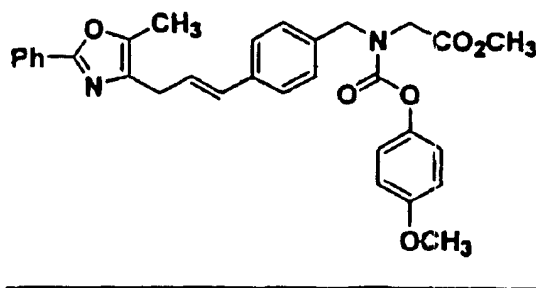


在 N_2 气氛下向部分 A 化合物 (320mg, 1.2 mmol)、 Ph_3P (13mg,

0.05 mmol) 和三(二亚苺基丙酮)合二钪(0) (5mg, 0.006 mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液逐滴加入 Bu_3SnH (700 μL , 2.5 mmol)。将混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 KF 水溶液 (7mL, 1M 溶液) 使反应停止。将该混合物激烈搅拌过夜, 然后用 EtOAc 萃取 2 次。合并的有机萃取液用水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩。将残余的油状物色谱分离 (SiO_2 , 己烷: 乙酸乙酯 3: 1), 得到部分 B 化合物 (200mg, 35%), 为油状物。另外还得到副产物乙烯基化合物 (100mg, 43%)。

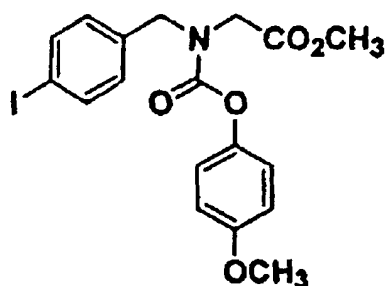


C.



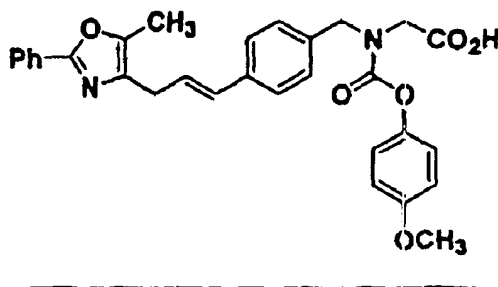
10

在 N_2 气氛下将部分 B 化合物 (100mg, 0.020 mmol) 和实施例 562 部分 B 化合物 (100mg, 0.22 mmol)



及 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}^0$ (3mg, 0.002 mmol) 在甲苯中的溶液于 100°C 加热过夜。减压除去挥发物, 将残余物色谱分离 (SiO_2 , 阶式梯度, 由 3: 1 至 2: 1 己烷: EtOAc), 得到部分 C 化合物。

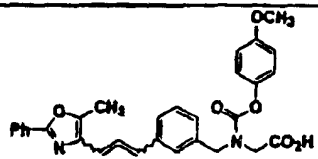
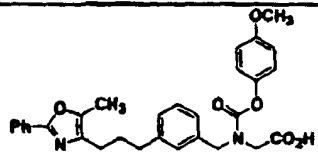
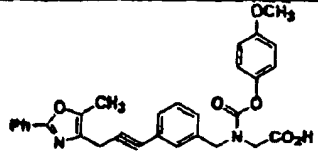
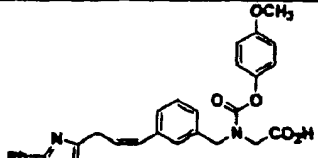
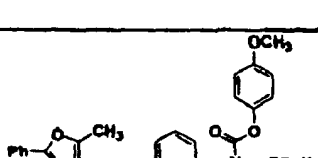
D.



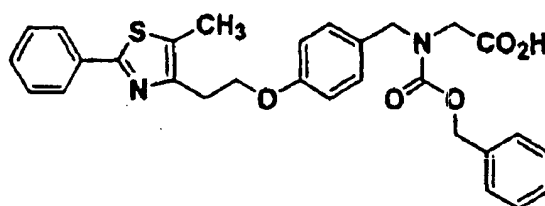
- 5 将粗制的部分 C 化合物在 LiOH 水溶液 (1mL, 1M 溶液) 和 THF (5mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。用过量的 1M 盐酸将反应混合物酸化至 pH 3, 用乙酸乙酯萃取 (2 × 5mL)。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 反相柱, $30 \times 250\text{mm}$, 流速 = 25mL/min, 30 分连续梯度, 由 50: 50 A: B 至 100% B, 其中
- 10 溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 自二噁烷中冷冻干燥后得到白色固体标题化合物 (23mg, 20%)。 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 513.3$

实施例 568 至 572

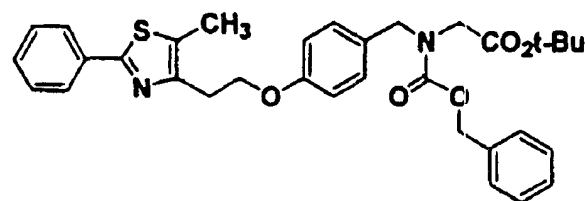
- 15 按照此前和工作实施例中所所述的步骤, 制备以下化合物。

| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|---|-----------|
| 568 |  | 511.2 |
| 569 |  | 515.9 |
| 570 |  | 511.2 |
| 571 |  | 513.2 |
| 572 |  | 513.3 |

实施例 573

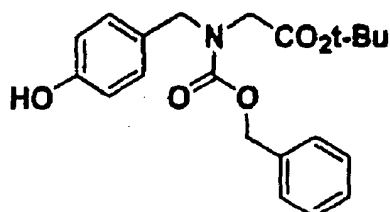


A.



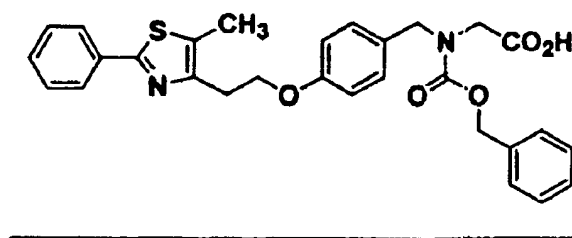
向下式的氨基酯 (27mg, 0.073 mmol)

5



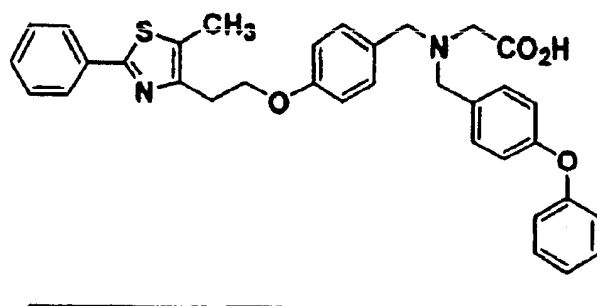
5-甲基-2-苯基噻唑-4-基乙醇 (25mg, 0.11 mmol, Maybridge)、树脂结合的 Ph_3P (27mg, 0.081 mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中的混合物中加入 DEAD (20 μL , 0.13 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时 10 后过滤。将滤液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 \times 100mm 柱, 流速 = 50mL/min, 连续梯度由 30: 70 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 得到部分 A 化合物。

B.

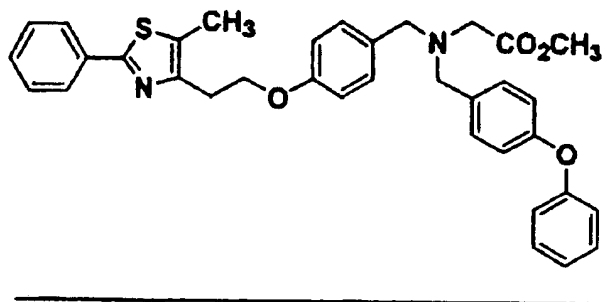


将部分 A 化合物在 TFA (1mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩, 得到标题化合物 (11mg, 26%), 为棕色油状物 (分析型 HPLC 指示纯度为 94%)。[M + H]⁺ = 517.2

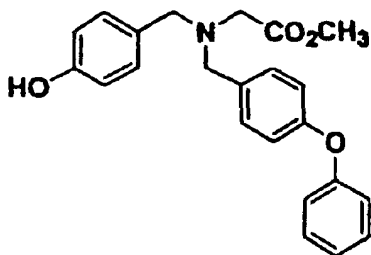
5

实施例 574

A.

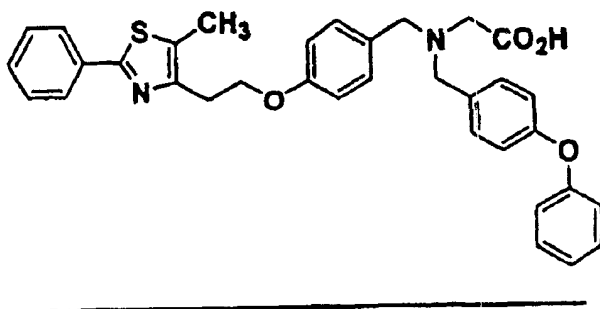


向下式的氨基酯 (31mg, 0.082 mmol)



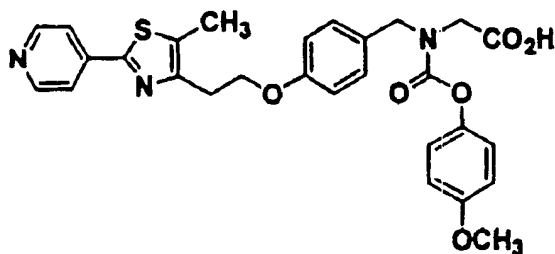
5-甲基-2-苯基噻唑-4-基乙醇 (25mg, 0.11 mmol, Maybridge) 和树脂结合的 Ph_3P (32mg, 0.096 mmol) 在 CH_2Cl_2 (0.5mL) 中的混合物加入 DEAD (20 μL , 0.13 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗制的部分 A 化合物。

B.

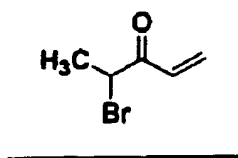


将粗制的部分 A 化合物和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20mg, 0.48 mmol) 在 THF: MeOH: H_2O (1mL, 3: 1: 1 混合物) 中的溶液于室温下搅拌过夜。用 1N 盐酸将反应混合物酸化至 pH 约 4, 然后用 EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机萃取液减压浓缩, 残余物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 100mm 柱, 流速 = 50mL/min, 10 分钟连续梯度, 由 30: 70 的 B: A 至 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 得到标题化合物 (16mg, 34%), 为棕色油 (分析型 HPLC 纯度 95%)。[M + H]⁺ = 565.2

实施例 575



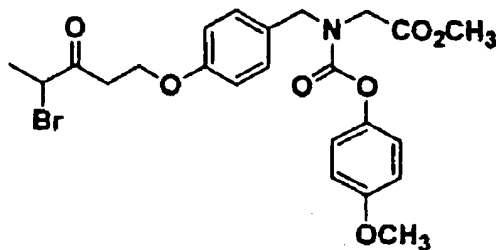
A.



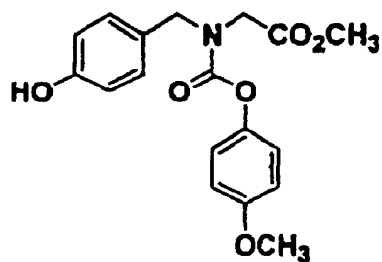
在 30 分钟内向 2,4-二溴-3-戊酮 (Avocado Chemicals, 19.6g, 80 mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液滴加 Et_3N (30mL, 210 mmol), 将形成的溶液加热回流 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰中, 用浓盐酸酸化。将有机相减压浓缩, 得到的油状物分馏 (13mm Hg 下沸点 42-45 $^\circ\text{C}$), 得到油状的部分 A 化合物 (6.0g, 46%, 含约 20% 起始物)。

10

B.

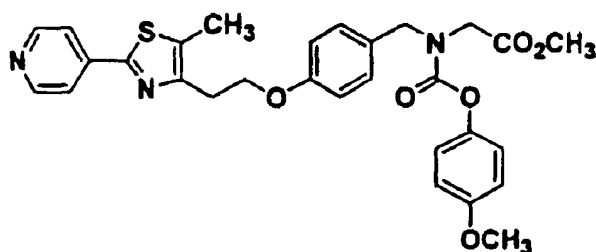


将实施例 559 部分 E 化合物 (0.60g, 1.7 mmol)。



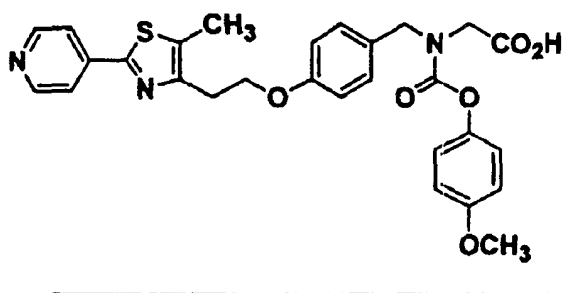
部分 A 化合物 (0.60g, 3.7 mmol) 和 K_2CO_3 (1.0g, 7.3 mmol) 在苯 (20mL) 中的混合物于室温下搅拌 12 小时。此时 TLC 指示约消耗了 50% 起始物, 反应已停止。将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩。将残余物色谱分离 (SiO_2 , 3% 丙酮/ CH_2Cl_2), 得到油状的部分 B 化合物 (0.41g, 47%)。

C.



将部分 B 化合物 (40mg, 0.080 mmol) 和硫代异烟酰胺 (50mg, 0.36 mmol) 在甲苯/EtOH (3mL, 1: 1) 中的溶液于 55°C 加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 减压除去挥发物。粗产物用制备型 HPLC 纯化 (YMC S5 ODS 30 × 250mm, 连续 30 分梯度由 30% B: 70% A 至在 30 分时 100% B, 其中溶剂 A = 90: 10: 0.1 的 H_2O : MeOH: TFA, 溶剂 B = 90: 10: 0.1 的 MeOH: H_2O : TFA), 得到部分 C 化合物 (17mg, 39%), 为油状物。

D.



将部分 C 化合物 (17mg, 0.031 mmol) 和 LiOH·H₂O (40mg, 1 mmol) 在 THF/H₂O (3mL, 2: 1 混合物) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸酸化, 然后分配在水 (2mL) 和 EtOAc (5mL) 中。将有机相干燥 (MgSO₄), 减压浓缩, 得到白色固体标题化合物 (13.7mg, 81%)。[M + H]⁺ = 534.2

实施例 576 至 580

按照以上及工作实施例中所述的步骤, 制备了以下化合物。

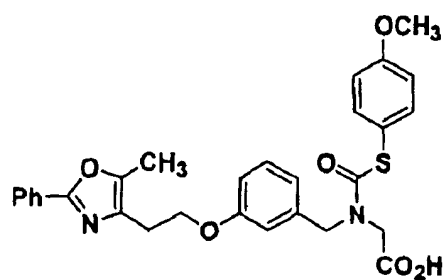
| 实施例号 | 结构 | [M+H] ⁺ |
|------|----|--------------------|
| 576 | | 551.2; 553.2 |
| 577 | | 547.2 |
| 578 | | 531.2 |
| 579 | | 535.2; 537.2 |
| 580 | | 551.2; 553.2 |

实施例 581 和 582 按照对实施例 313 和 314 所述的一般步骤制备。

| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 581 | | 499.2 |
| 582 | | 499.1 |

实施例 583 和 584 按照以上 (例如对于实施例 139) 所述的一般方法使用 4-甲氧基苯硫酚合成。

| 实施例号 | 结构 | $[M+H]^+$ |
|------|----|-----------|
| 583 | | 533.3 |
| 584 | | 533.3 |

实施例 584

^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 3.04 (br s; 2H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (br s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.70 (br s, 2H), 6.8-7.0 (m, 5H), 7.15-7.30 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 2H); 8.95 (br s, 1H)