

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99816206. X

[51] Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 7 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1326850C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 1999.12.16 [21] 申请号 99816206. X

[30] 优先权

[32] 1998.12.18 [33] US [31] 09/216398

[86] 国际申请 PCT/US1999/027939 1999.12.16

[87] 国际公布 WO2000/037459 英 2000.6.29

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.15

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·G·塔维拉斯 R·J·多尔

A·B·库珀 J·A·菲雷拉

T·古兹 A·K·马拉姆斯

D·F·拉内

V·M·吉里杰瓦尔拉汉

A. 阿方索 C·J·阿基 J·赵

C·阿瓦雷兹 J·M·凯利

T·拉瓦尼 J·A·德塞

J·J·-S·王 J·维恩斯泰恩

[56] 参考文献

WO98/04545 1998.2.5

US5801175 1998.9.1

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

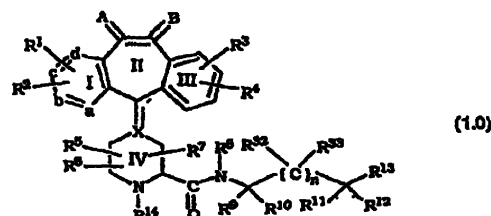
权利要求书 8 页 说明书 342 页

[54] 发明名称

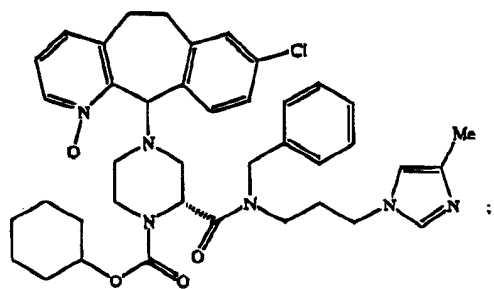
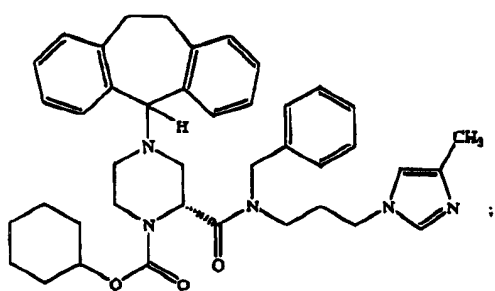
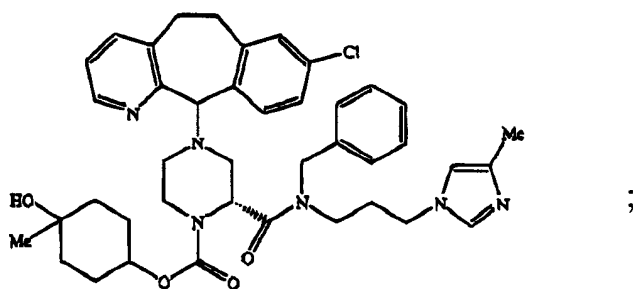
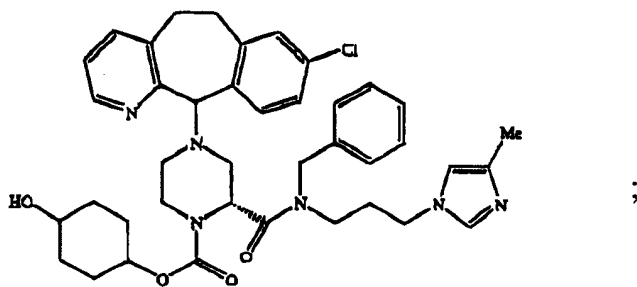
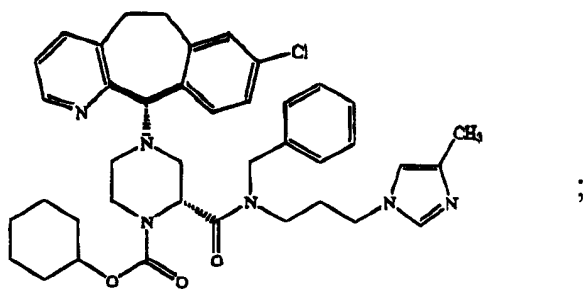
三环类法尼基蛋白转移酶抑制剂

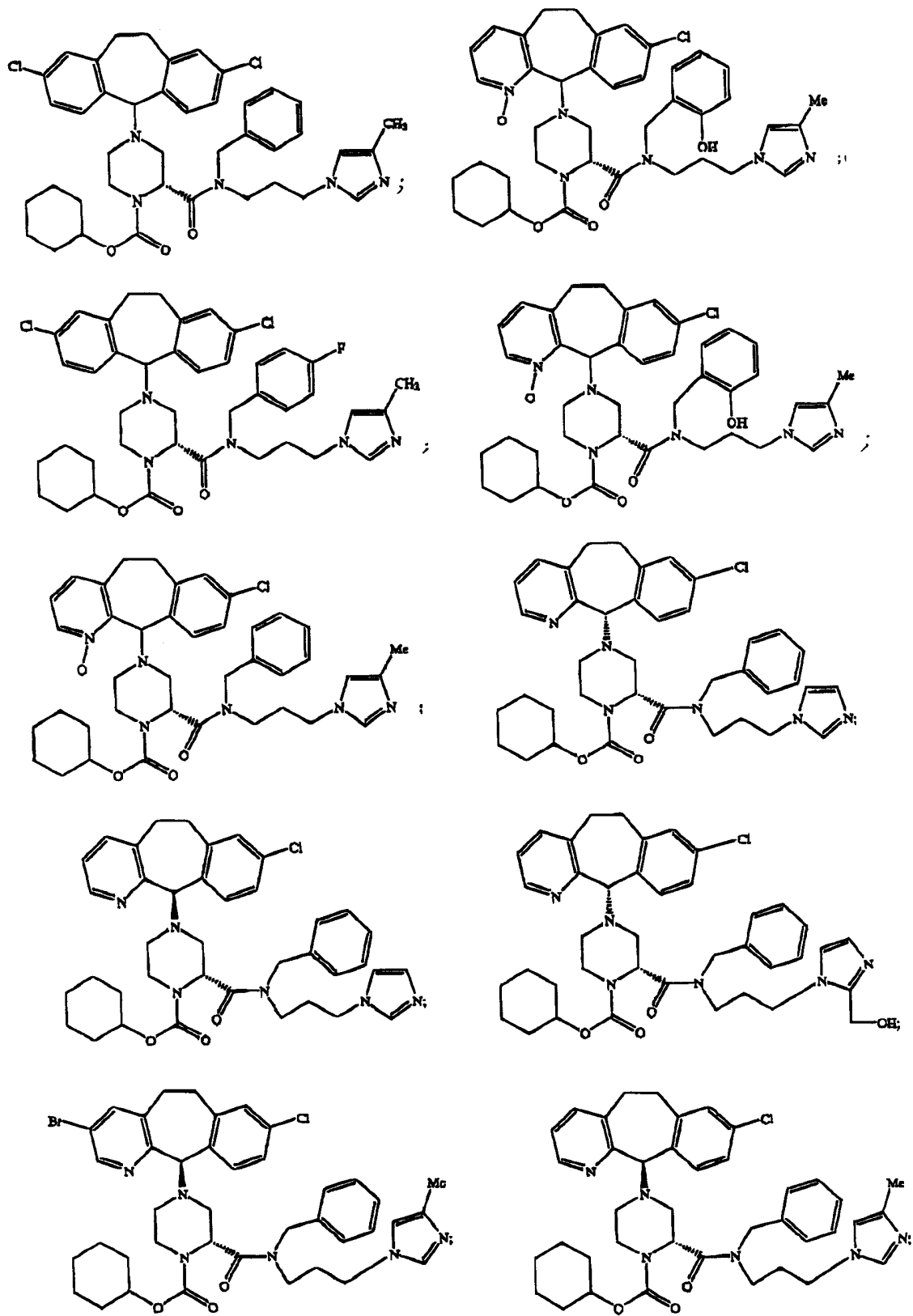
[57] 摘要

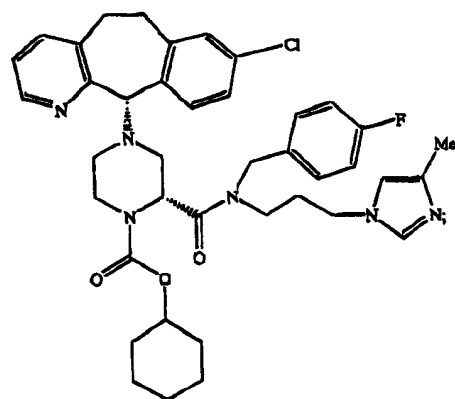
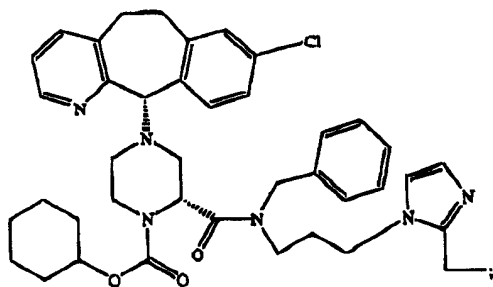
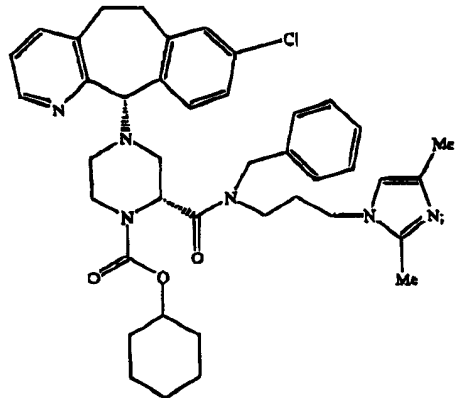
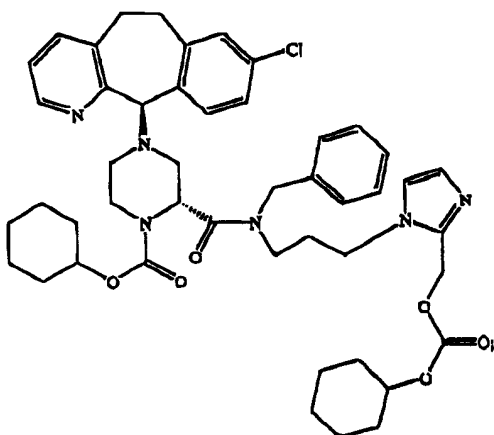
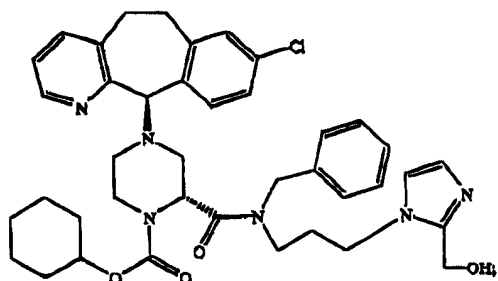
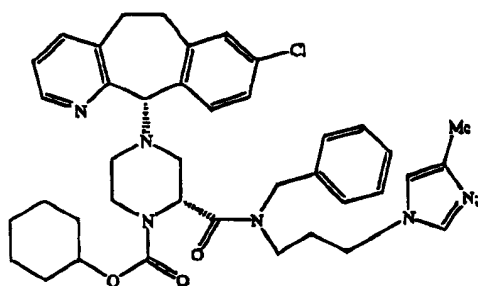
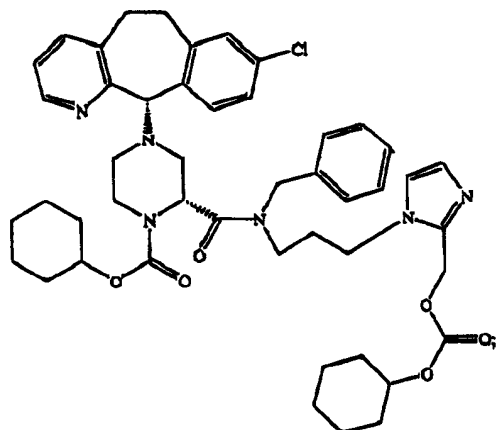
公开式 (1.0) 化合物, 其中 R^{13} 代表咪唑环;
 R^{14} 代表氨基甲酸酯、脲、酰胺或磺酰胺基团; 当酰胺基团和 R^{13} 咪唑基团之间的烷基链被取代时, R^8 代表 H, 否则 R^8 代表取代基如芳烷基、杂芳基烷基; 其余的取代基与说明书中定义相同。还公开其中 R^8 为 H 和酰胺基团和 R^{13} 咪唑基团之间的烷基链未被取代的化合物, 也公开治疗癌症的方法以及用公开的化合物抑制法尼基蛋白转移酶的方法。

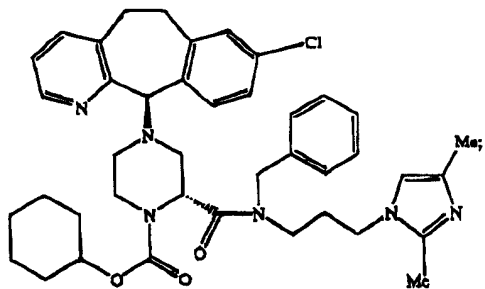
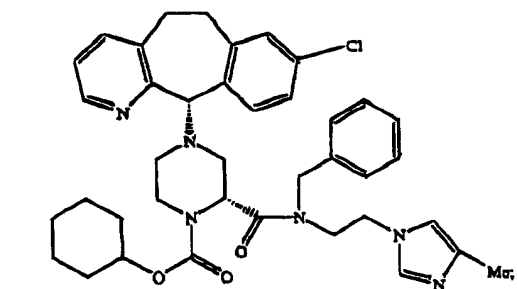
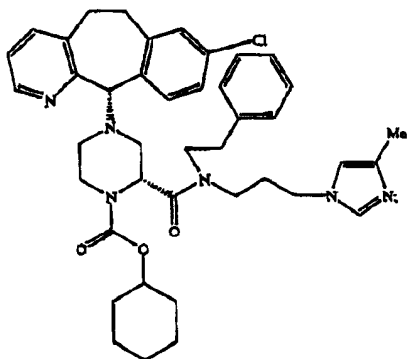
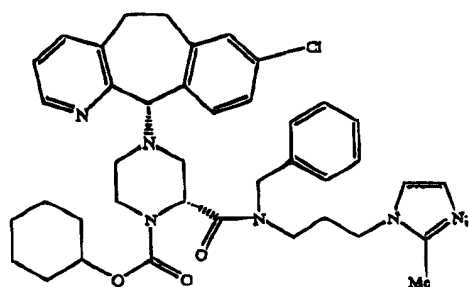
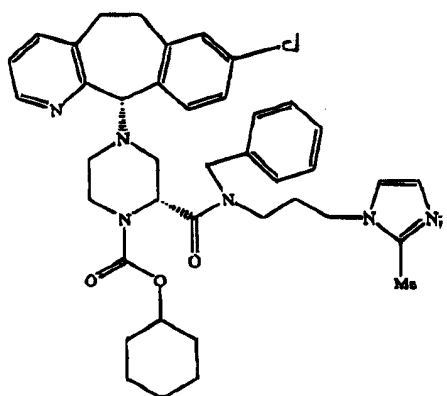
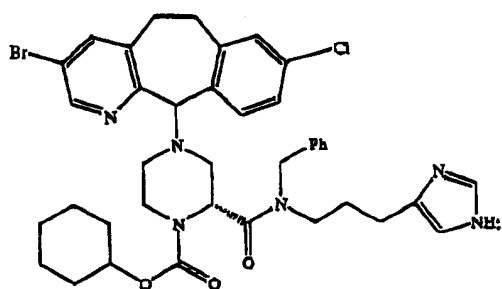
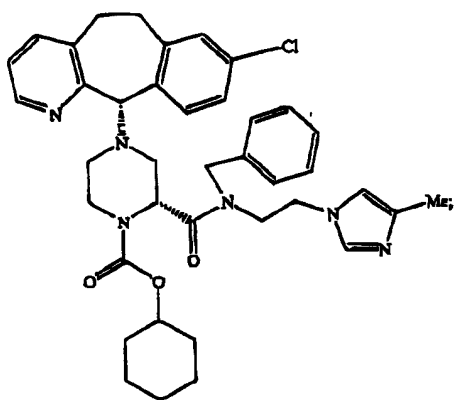
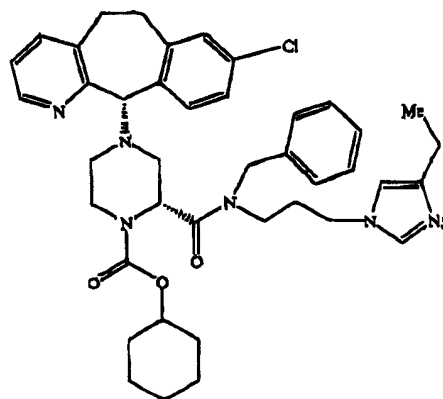
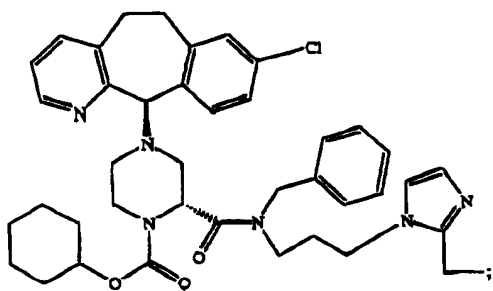


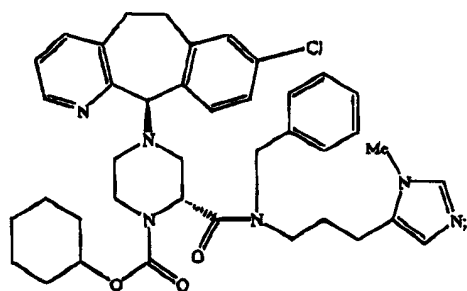
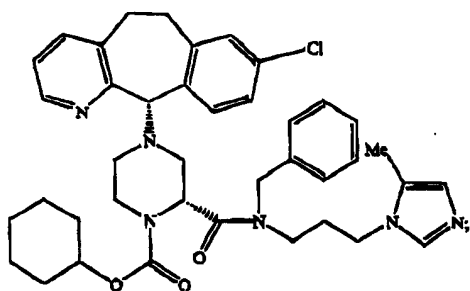
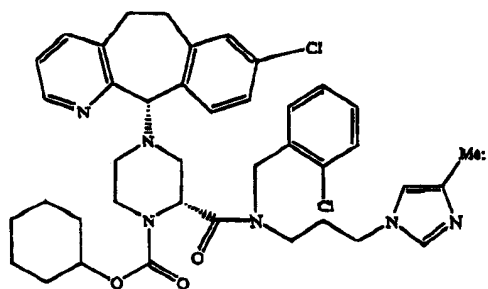
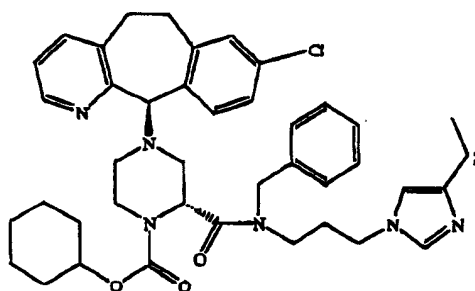
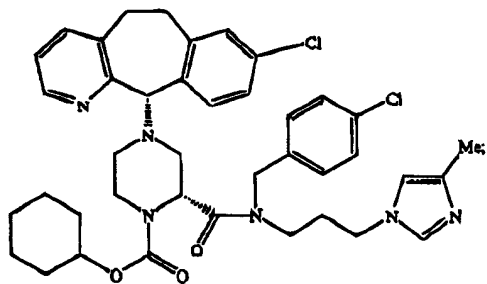
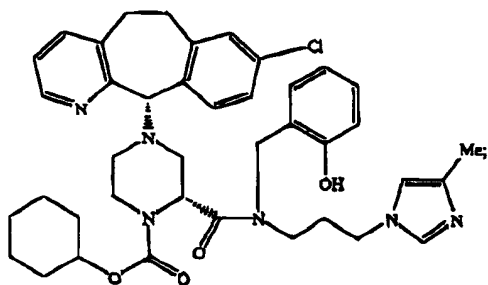
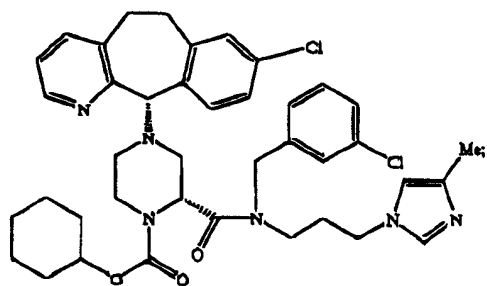
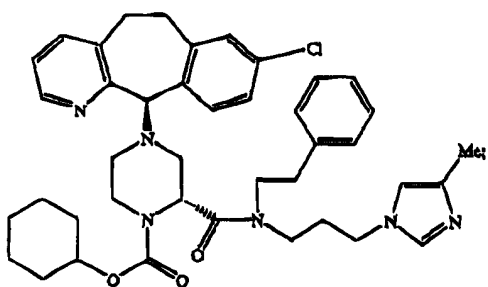
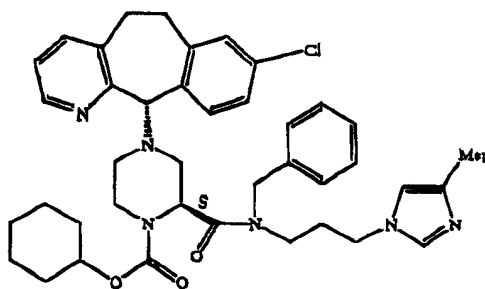
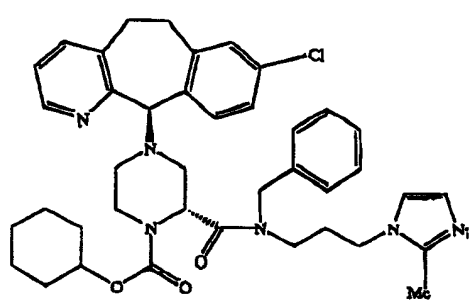
1. 一种选自

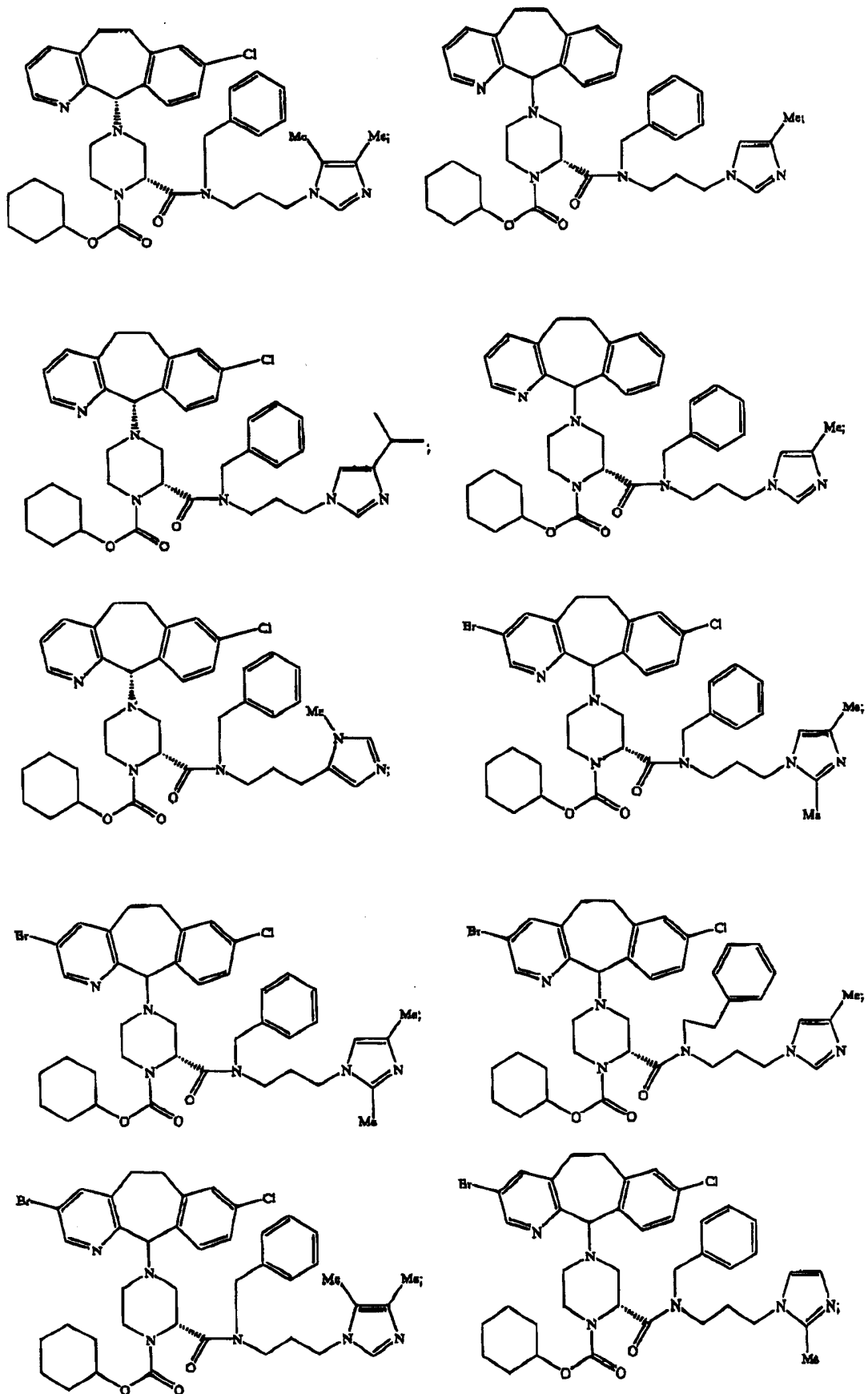


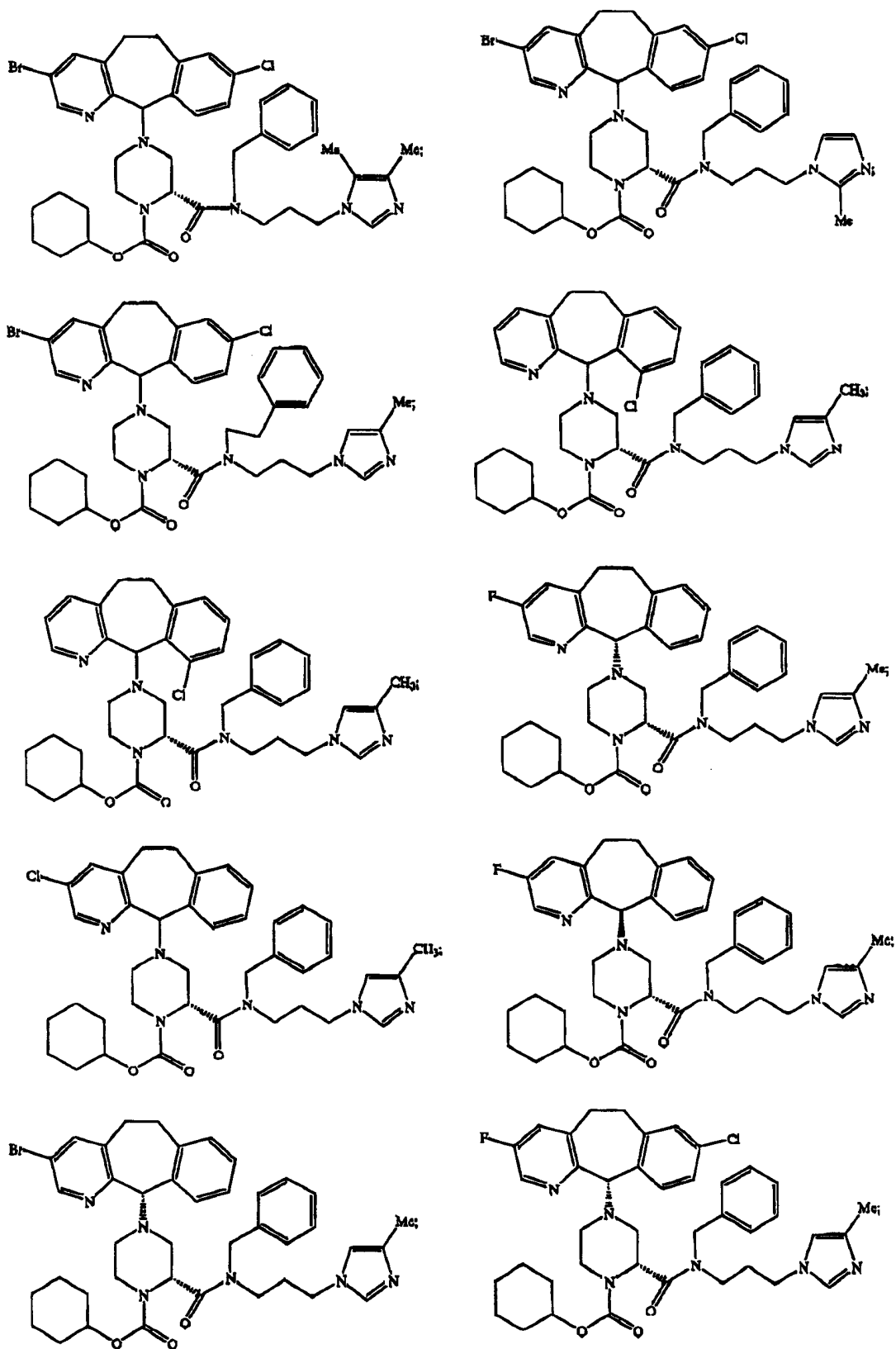


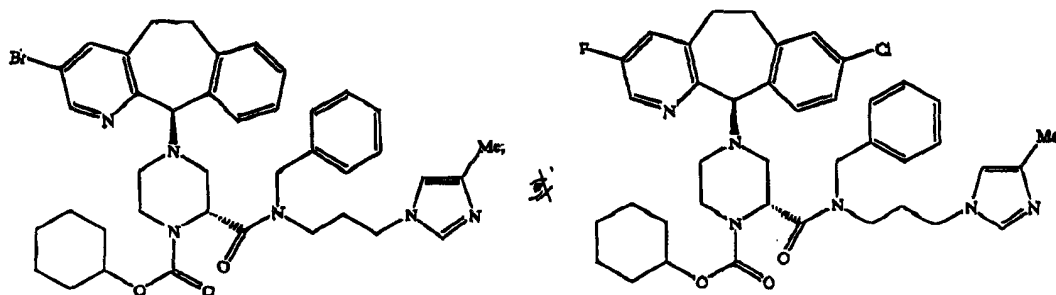












的化合物。

2.一种抑制法尼基蛋白转移酶的药物组合物，它包括有效量权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

3.权利要求1的化合物在生产抑制法尼基蛋白转移酶的药物中的用途。

4.权利要求1的化合物在生产处理下列细胞的药物中的用途：胰腺肿瘤细胞、肺癌细胞、骨髓白血病肿瘤细胞、甲状腺滤泡肿瘤细胞、骨髓发育不良肿瘤细胞、表皮癌细胞、膀胱癌细胞、结肠癌细胞、黑素瘤细胞、乳腺癌细胞和前列腺癌细胞。

三环类法尼基蛋白转移酶抑制剂

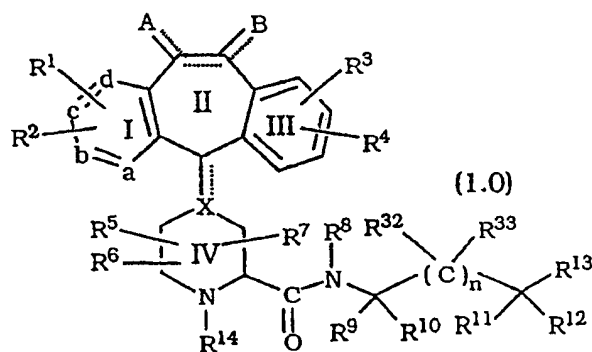
发明背景

1995年4月20日公开的WO95/10516、1996年10月10日公开的WO96/31478以及共同待审的申请序列号09/094687(1998年6月15日提交)均公开了用于抑制法尼基蛋白转移酶的三环类化合物。

鉴于法尼基蛋白转移酶抑制剂具有重要的意义,因此,对于该领域的一个重要贡献应该是提供一类用于抑制法尼基蛋白转移酶的化合物,而本发明正提供这样一个贡献。

发明概述

本发明提供用于抑制法尼基蛋白转移酶(FPT)的化合物。本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物可以用下式代表:



其中:

a、b、c和d之一代表N或N⁺O⁻,其余的a、b、c和d基团代表CR¹或CR²;或者

每个a、b、c和d独立选自CR¹或CR²;

当由虚线代表的任选的键不存在时,X代表N或CH,而当存在该任选的键时,X代表C;

碳原子 5 和 6 之间的虚线代表任选的键, 以使得当存在双键时, A 和 B 独立代表 $-R^{15}$ 、卤代、 $-OR^{16}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 或 $-OC(O)R^{15}$, 当碳原子 5 和 6 之间不存在双键时, A 和 B 分别独立代表 H_2 、 $-(OR^{16})_2$ 、H 和卤代、二卤代、烷基和 H、 $(烷基)_2$ 、 $-H$ 和 $-OC(O)R^{15}$ 、H 和 $-OR^{15}$ 、 $=O$ 、芳基和 H、 $=NOR^{15}$ 或 $-O-(CH_2)_p-O-$, 其中 p 为 2、3 或 4;

每个 R^1 和每个 R^2 独立选自 H、卤代、 $-CF_3$ 、 $-OR^{15}$ (如 $-OCH_3$)、 $-COR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ (如 $-SCH_3$ 和 $-SCH_2C_6H_5$)、 $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 为 0、1 或 2, 如 $-SOCH_3$ 和 $-SO_2CH_3$)、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{15}COOR^{16}$ 、 $-SR^{16}C(O)OR^{16}$ (如 $-SCH_2CO_2CH_3$)、 $-SR^{16}N(R^{17})_2$ (前提为 $-SR^{16}N(R^{17})_2$ 中的 R^{16} 不为 $-CH_2-$), 其中每个 R^{17} 独立选自 H 或 $-C(O)OR^{16}$ (如 $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -叔丁基和 $-S(CH_2)_2NH_2$)、苯并三唑-1-基氧基、四唑-5-基硫代和取代的四唑-5-基硫代 (如烷基取代的四唑-5-基硫代像 1-甲基-四唑-5-基硫代)、炔基、链烯基和烷基, 所述烷基或链烯基任选被卤代、 $-OR^{15}$ 或 $-CO_2R^{15}$ 取代;

R^3 和 R^4 相同或不同, 分别独立代表 H, R^1 和 R^2 或 R^3 和 R^4 中任何取代基一起代表饱和或不饱和的与苯环(环 III)稠合的 C_5-C_7 环;

R^5 、 R^6 和 R^7 分别独立代表 H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{15}$ 、烷基或芳基, 所述烷基或芳基任选被 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 、 $-NR^{15}COOR^{16}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^{15}$ 、 $-OCOR^{15}$ 、 $-OCO_2R^{16}$ 、 $-CO_2R^{15}$ 、 $-OPO_3R^{15}$; 或者 R^5 与 R^6 一起代表 $=O$ 或 $=S$;

R^8 选自 H、 C_3-C_4 烷基 (优选支链烷基, 更优选 C_4-C_7 支链烷基)、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的烷基、取代的芳基、取代的芳烷基、取代的杂芳基、取代的杂芳基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基;

R^8 的取代基选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-OR^{18}$ 、环烷基烷基、卤代、CN、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $-SO_2N(R^{18})_2$ 或 $-CO_2R^{18}$; 前提为 $-OR^{18}$ 和 $-N(R^{18})_2$ 取代基不连接于与 $-C(O)NR^8$ 部分的 N 相连的碳上;

每个 R^{18} 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或环烷基；

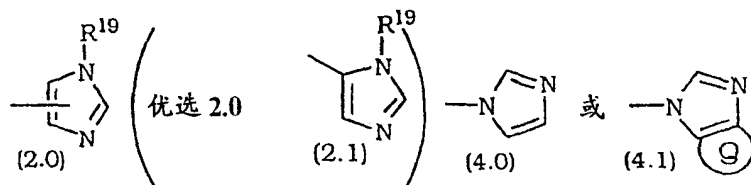
R^9 和 R^{10} 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或 $-\text{CON}(R^{18})_2$ (其中 R^{18} 与上述定义相同)；且取代基 R^9 和 R^{10} 任选被一个或多个(如 1-3 个)选自下列的取代基所取代：烷基(如甲基、乙基、异丙基等)、环烷基、芳烷基或杂芳基烷基(即 R^9 和/或 R^{10} 基团可以是未取代的或者可以是被 1-3 个上述取代基取代的，但是当 R^9 和/或 R^{10} 为 H 时除外)；或者

R^9 和 R^{10} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环；

R^{11} 和 R^{12} 独立选自 H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、 $-\text{CON}(R^{18})_2$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 或 $-\text{N}(R^{18})_2$ ，其中 R^{18} 与上述定义相同；前提是 $-\text{OR}^{18}$ 和 $-\text{N}(R^{18})_2$ 不连接于与氮原子相邻的碳原子上；且其中所述取代基 R^{11} 和 R^{12} 任选被一个或多个(如 1-3 个)选自下列的取代基所取代：烷基(如甲基、乙基和异丙基等)、环烷基、芳烷基或杂芳基烷基；或者

R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环；

R^{13} 为选自下列的咪唑基环：

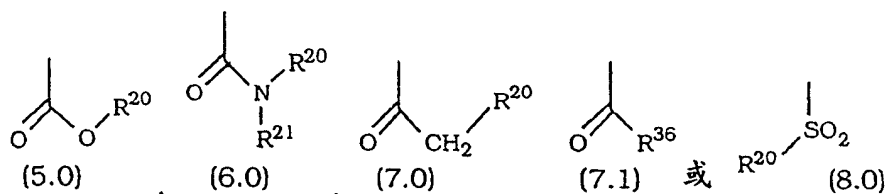


其中 R^{19} 选自：(1)H，(2)烷基，(3)烷基，(4)芳基，(5)芳烷基，(6)取代的芳烷基，其中所述取代基选自卤代(如 F 和 Cl)和 CN，(7)-C(芳基)₃(如-C(苯基)₃，即三苯甲基)或(8)环烷基；

所述咪唑基环 2.0 或 2.1 任选被一个或两个取代基取代，且所述咪唑基环 4.0 任选被 1-3 个取代基取代，所述咪唑基环 4.1 任选被一个取代基取代，其中环 2.0、2.1、4.0 和 4.1 的所述任选的取代基连接于所述咪唑基环的碳原子上且所述任选的取代基独立选自： $-\text{NHC}(\text{O})R^{18}$ 、 $-\text{C}(R^{34})_2\text{OR}^{35}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、F、Cl、Br、烷基、芳基、芳烷基、环烷基或 $-\text{N}(R^{18})_2$ (其中每个 R^{18} 相互独立)；其中 R^{18} 与上述

定义相同；每个 R^{34} 独立选自 H 或烷基(优选甲基)，优选 H； R^{35} 独立选自 H、 $-C(O)OR^{20}$ 或 $-C(O)NHR^{20}$ ， R^{20} 如下所定义(优选 R^{20} 为烷基或环烷基，最优选为环戊基或环己基)；Q 代表芳基环(如苯基)、环烷基环(如环戊基或环己基)或杂芳基环(如呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基或噻唑基)，所述 Q 任选被 1-4 个独立选自下列的取代基所取代：卤代(如 F 或 Cl)、烷基、芳基、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ (其中每个 R^{18} 是独立选择的)、 $-OC(O)R^{18}$ 或 $-C(O)N(R^{18})_2$ (其中每个 R^{18} 是独立选择的)，且 R^{18} 与上述定义相同； $(-C(R^{34})_2OR^{35})$ 基团的示例包括 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(O)OR^{20}$ 和 $-CH_2OC(O)NHR^{20}$ 。

R^{14} 独立选自：



R^{15} 选自 H、烷基、芳基或芳烷基；

R^{16} 选自烷基或芳基；

R^{20} 选自 H、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环烷基，前提是当 R^{14} 为基团 5.0 或 8.0 时，那么 R^{20} 不是 H；

当 R^{20} 不是 H 时，那么所述 R^{20} 基团任选被一个或多个(如 1-3 个)选自下列的取代基所取代：卤代、烷基、芳基、 $-OC(O)R^{18}$ (如 $-OC(O)CH_3$)、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ，其中各 R^{18} 相同或不同且其中 R^{18} 与上述定义相同，前提是所述任选的取代基不连接于与氧或氮原子相邻的碳原子上；

R^{21} 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂芳基、杂芳基烷基或杂环烷基；

当 R^{21} 不是 H 时，那么所述 R^{21} 基团任选被一个或多个(如 1-3 个)选自下列的取代基所取代：卤代、烷基、芳基、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$ ，其

中各 R^{18} 相同或不同且其中 R^{18} 与上述定义相同, 前提是所述任选的取代基不连接于与氧或氮原子相邻的碳原子上;

n 为 0-5;

对于不同的 n (即每个 $-C(R^{32})(R^{33})$ -基团)而言, 各 R^{32} 和 R^{33} 独立选自: H、烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、 $-CON(R^{18})_2$ 、 $-OR^{18}$ 或 $-N(R^{18})_2$, 其中 R^{18} 与上述定义相同, 且其中所述取代基 R^{32} 和 R^{33} 任选被一个或多个选自下列的取代基所取代: 烷基(如甲基、乙基和异丙基等)、环烷基、芳烷基或杂芳基烷基; 或者

R^{32} 和 R^{33} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环;

R^{36} 选自支链烷基、直链烷基、环烷基、杂环烷基或芳基(如苯基);

且

前提是:

(1)当 R^{14} 选自: 基团 6.0、7.0、7.1 和 8.0, X 为 N 时, 那么 R^8 选自 C_3 - C_{10} 烷基、取代的 C_3 - C_{10} 烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基或取代的环烷基烷基; 和

(2)当 R^{14} 选自: 基团 6.0、7.0、7.1 和 8.0, X 为 N, R^8 为 H 时, 那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即 $-C(O)NR^{18}$)之间的烷基链被取代, 即(a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 和 R^{33} 中至少有一个不是 H, 和/或(b) R^9 和 R^{10} , 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环。

本发明还提供上述式 1.0 的化合物, 其中当 R^{14} 为基团 5.0, X 为 N 且 R^8 为 H 时, 那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即 $-C(O)NR^{18}$)之间的烷基链被取代, 即(a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 和 R^{33} 中至少一个不是 H, 和/或(b) R^9 和 R^{10} , 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环。

本发明的化合物具有下列作用: (i)体外可以有效抑制法尼基蛋白转移酶, 但是不抑制香叶基香叶基蛋白转移酶 I; (ii)阻断由法尼基受体转化 Ras 型诱导的表型改变, 而不是由构建的香叶基香叶基受体转化 Ras 型诱导的表型改变; (iii)阻断法尼基受体 Ras 的细胞内加

工, 而不阻断构建的香叶基香叶基受体 Ras 的细胞内加工以及(iv)阻断转化 Ras 诱导的培养物中的细胞的异常生长。

本发明的化合物抑制法尼基蛋白转移酶以及致癌基因蛋白 Ras 的法尼基化。因此, 本发明还提供通过给予有效量的上述三环类化合物以抑制哺乳动物(特别是人)中法尼基蛋白转移酶(如 ras 法尼基蛋白转移酶)的方法。给予患者本发明的化合物以抑制法尼基蛋白转移酶, 从而可以用于治疗下述癌症。

本发明提供抑制或治疗细胞(包括转化细胞)异常生长的方法, 该方法包括给予有效量的本发明的化合物。细胞异常生长指细胞生长不依赖于正常调节机制(如丧失接触抑制)。这包括下列细胞异常生长: (1)表达激活的 Ras 致癌基因的肿瘤细胞(肿瘤); (2)其中 Ras 蛋白由于另一种基因的致癌突变而被激活的肿瘤细胞以及(3)发生异常 Ras 激活的其他增生性疾病的良性和恶性细胞。

本发明还提供通过给予需要此种治疗的哺乳动物(如人)有效量的在此所述的三环类化合物来抑制或治疗肿瘤生长的方法。具体而言, 本发明提供通过给予有效量的上述化合物来抑制或治疗表达激活的 Ras 致癌基因的肿瘤生长的方法, 可以被抑制或治疗的肿瘤的实例包括(但不限于): 肺癌(如肺腺癌)、胰腺癌(如胰腺癌像外分泌胰腺癌)、结肠癌(如结肠直肠癌如结肠腺癌和结肠腺瘤)、骨髓白血病(如急性骨髓白血病(AML))、甲状腺滤泡癌、骨髓发育不良综合征(MDS)、膀胱癌、表皮癌、黑素瘤、乳腺癌和前列腺癌。

相信本发明还提供抑制或治疗良性和恶性增生性疾病的方法, 在这些疾病中 Ras 蛋白由于其他基因致癌性突变而被异常激活, 即 Ras 基因本身并没有由于突变为致癌基因形式而被激活, 所述抑制或治疗是通过给予需要此类治疗的哺乳动物(如人)有效量的在此所述的三环类化合物来实现的。例如, 给予所述的三环类化合物可以抑制或治疗良性增生性疾病神经纤维瘤, 或者其中 Ras 由于酪氨酸激酶致癌基因(如 neu、src、abl、lck 和 fyn)突变或过度表达而被激活的肿瘤。

本发明方法中采用的三环类化合物可以抑制或治疗细胞异常生长。尽管不希望受任何理论的束缚,但是,我们认为这些化合物是通过阻断 G-蛋白异戊二烯基化(isoprenylation)抑制 G-蛋白的功能,如 ras p21 的功能起作用,从而使得这些化合物可以用于治疗增生性疾病如肿瘤生长和癌症。尽管不希望受任何理论的束缚,但是,我们还认为这些化合物可以抑制 ras 法尼基蛋白转移酶,因此对 ras 转化细胞显示抗增生活性。

发明详述

除另外指明外,在此使用的下列术语具有如下的意义:

MH⁺: 质谱中指分子的分子离子加氢;

BOC: 叔丁氧基羰基;

CBZ: -C(O)OCH₂C₆H₅ (即苄氧基羰基);

CH₂Cl₂: 二氯甲烷;

CIMS: 化学离子化质谱;

DEAD: 偶氮二甲酸二乙酯;

DEC: 代表 EDCI, 即 1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;

DMF: N,N-二甲基甲酰胺;

Et: 乙基;

EtOAc: 乙酸乙酯;

EtOH: 乙醇;

HOBT: 1-羟基苯并三唑水合物;

IPA: 异丙醇;

iPrOH: 异丙醇;

Me: 甲基;

MeOH: 甲醇;

MS: 质谱;

NMM: N-甲基吗啉;

Ph: 苯基;

Pr: 丙基;

TBDMS: 叔丁基二甲基甲硅烷基;

TEA: 三乙胺;

TFA: 三氟乙酸;

THF: 四氢呋喃;

Tr: 三苯甲基;

烷基: 表示直形和分支的且含有 1-20 个碳原子、优选 1-6 个碳原子的碳链;

酰基: 表示 G-C(O)-基团, 其中 G 代表烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、-O-烷基、-O-芳基或 $\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立选自烷基或芳基;

芳烷基: 被如下定义的芳基取代的上述定义的烷基, 以使得另一个取代基的键与烷基部分连接;

芳基: 包括芳烷基部分的芳基, 含有 6-15 个碳原子且具有至少一个芳环的碳环(如芳基为苯环), 碳环的所有可被取代的碳原子均可以为所有可能的连接点, 所述碳环任选被一个或多个(如 1-3 个)选自下列的基团取代: 卤代、烷基、羟基、烷氧基、苯氧基、三氟甲基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、氨基、烷氨基、二烷氨基、 $-\text{COOR}^{23}$ 和 $-\text{NO}_2$, 其中 R^{23} 代表烷基或芳基; 和

环烷基: 具有 3-20 个碳原子、优选 3-7 个碳原子的饱和碳环, 所述环烷基环任选被一个或多个(如 1、2 或 3 个)烷基(如甲基或乙基)取代, 当存在多于 1 个烷基时, 每个烷基是独立选择的;

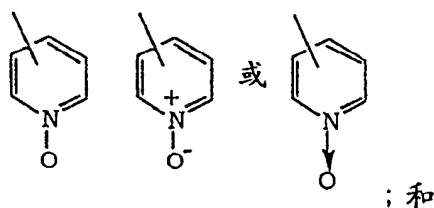
环烷基烷基: 被上述定义的烷基取代的上述定义的环烷基, 以使得另一个取代基的键与烷基部分连接;

卤代: 氟代、氯代、溴代和碘代;

杂芳烷基: 被上述定义的杂芳基取代的上述定义的烷基, 以使

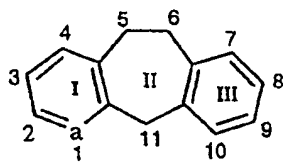
得另一个取代基的键与烷基部分连接;

杂芳基: 具有至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子的任选被 R^3 和 R^4 取代的环状基团, 所述杂原子将碳环环状结构间隔开, 并且具有足够数目的离域 π 电子以使该芳族杂环基团具有芳族基团的性质, 所述芳族杂环最好含有 2-14 个碳原子, 如 2-或 3-呋喃基、2-或 3-噻吩基、2-、4-或 5-噻唑基、2-、4-或 5-咪唑基、2-、4-或 5-嘧啶基、2-吡嗪基、3-或 4-哒嗪基、3-、5-或 6-[1,2,4-三嗪基]、3-或 5-[1,2,4-噻二唑基]、2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吲哚基、3-、4-或 5-吡唑基、2-、4-或 5-噁唑基、三唑基、2-、3-或 4-吡啶基或吡啶基 N-氧化物(任选被 R^3 和 R^4 取代), 其中吡啶基 N-氧化物可以用下式代表:

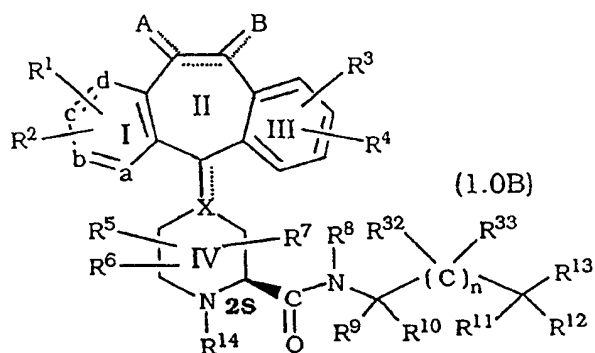
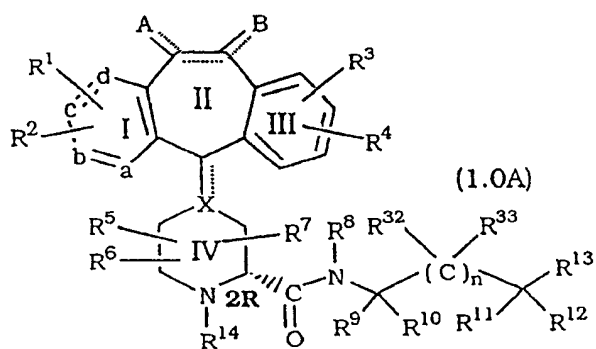


杂环烷基: 含有 3-15 个碳原子、优选 4-6 个碳原子的饱和、支链或无支链的碳环, 其中碳环可以被 1-3 个选自 -O-、-S-或 -NR²⁴ 的杂原子间隔, 其中 R²⁴ 代表烷基、芳基、-C(O)N(R¹⁸)₂(其中 R¹⁸ 与上述定义相同, 如 -C(O)NH₂)或酰基(适合的杂环烷基包括 2-或 3-四氢呋喃基、2-或 3-四氢噻吩基、四氢吡喃基、2-、3-或 4-哌啶基、2-或 3-吡咯烷基、2-或 3-哌嗪基、2-或 4-二氧杂环己烷基、吗啉基等)。

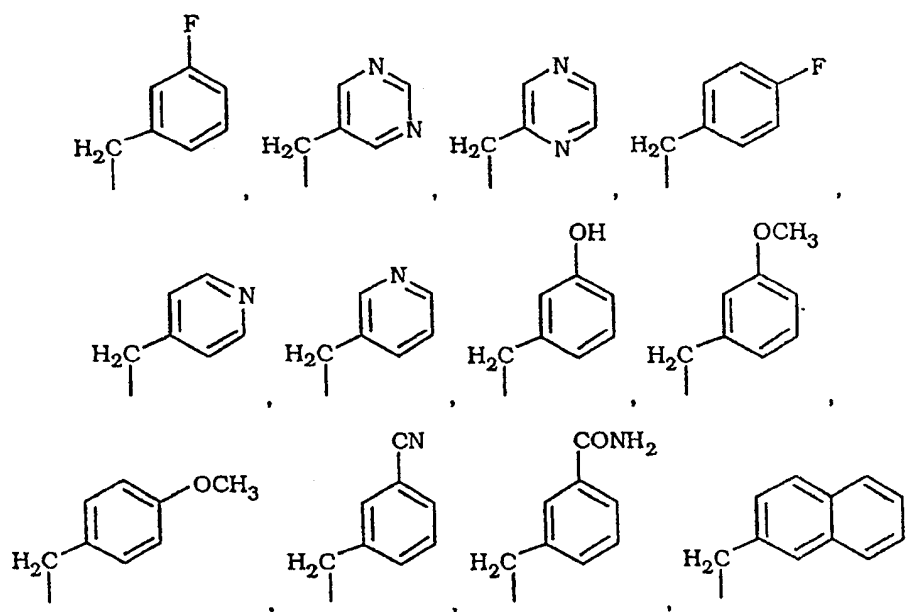
三环环系的编号如下:

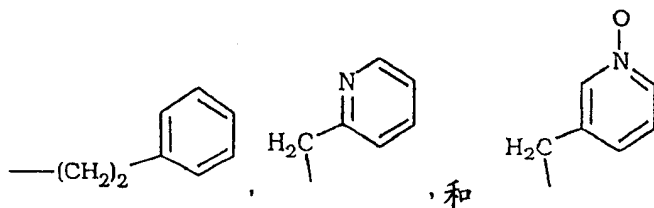


式 1.0 化合物包括下列所示的 2R 和 2S 异构体(优选 2R 异构体):



R^8 取代基的实例包括：苄基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -环己基、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、





R^9 和 R^{10} 基团的实例包括 H 和苄基。

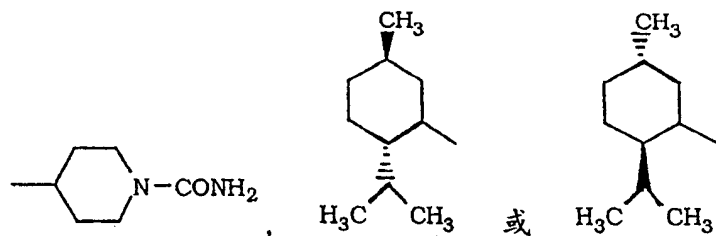
R^{11} 和 R^{12} 基团的实例包括 H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、苄基、乙基、对-氯苯基和羟基。

环丙基为 R^{11} 和 R^{12} 基团与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环的实例。

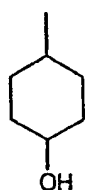
R^{13} 部分的任选取代基的实例包括 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -环己基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -环戊基、乙基、异丙基、氨基和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ 。

R^{19} 的实例包括 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -环己基、 $-\text{C}(\text{苯基})_3$ 、H、甲基或乙基。

基团 5.0 中 R^{20} 的实例包括叔丁基、乙基、苄基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、正丁基、正己基、正辛基、对-氯苯基、环己基、环戊基、

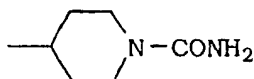


基团 5.0 中 R^{20} 的另一个实例包括：

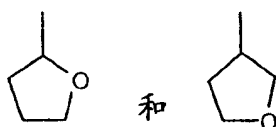


6.0 中的 R^{20} 和 R^{21} 的实例包括环己基、叔丁基、H、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、乙基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、苯基、苄基、 $(\text{CH}_2)_2$ 苯基和 $-\text{CH}_3$ ；

7.0 中的 R^{20} 的实例包括 4-吡啶基 NO、 $-OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、叔丁基、H、丙基、环己基和



7.1 中的 R^{36} 的实例包括环己基、环戊基、环丁基、环丙基和



8.0 中的 R^{20} 的实例包括甲基、异丙基和环己基甲基。

R^{32} 和 R^{33} 的实例包括 H、苯基、羟基和苄基。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)时，那么 R^8 选自 C_3 - C_{10} 烷基、取代的 C_3 - C_{10} 烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)且 R^8 为 H 时，那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即 $-C(O)NR^{18}$ 基团)之间的烷基链被取代，即 (a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 或 R^{33} 中至少有一个不是 H，和/或(b) R^9 和 R^{10} 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 为 5.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)且 R^8 为 H 时，那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即 $-C(O)NR^{18}$ 基团)之间的烷基链被取代，即(a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 或 R^{33} 中至少有一个不是 H，和/或(b) R^9 和 R^{10} 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 选自 6.0、7.0、7.1 或 8.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)时，那么 R^8 选自芳烷基、取代的芳烷

基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 为基团 5.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)时，那么 R^8 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0，X 为 N 时，那么 R^8 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。

本发明的化合物包括式 1.0 化合物，其中当 R^{14} 为 5.0，X 为 N 时，那么 R^8 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。

因此，本发明的一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，X 为 N，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，X 为 C 或 CH(优选 CH)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，X 为 N， R^8 为芳烷基或取代的芳烷基(优选芳烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，X 为 N， R^8 为杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基(优选杂芳基烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0，X 为 N， R^8 为环烷基烷基或取代的环烷基烷基(优选环烷基烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R^{14} 为氨基甲

酸酯基团 5.0, X 为 C 或 CH(优选 CH), R^8 为芳烷基或取代的芳烷基(优选芳烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0, X 为 C 或 CH(优选 CH), R^8 为杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基(优选杂芳基烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0, X 为 C 或 CH(优选 CH), R^8 为环烷基烷基或取代的环烷基烷基(优选环烷基烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中当 R^{14} 为基团 5.0, X 为 C 或 CH(优选 CH)且 R^8 为 H 时, 那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即-C(O)NR¹⁸基团)之间的烷基链被取代, 即(a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 和 R^{33} 中至少有一个不是 H, 和/或(b) R^9 和 R^{10} 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环, 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中当 R^{14} 为基团 5.0, X 为 N 且 R^8 为 H 时, 那么 R^{13} (即咪唑环 2.0、4.0 或 4.1)和酰胺部分(即-C(O)NR¹⁸基团)之间的烷基链被取代, 即(a) R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{32} 和 R^{33} 中至少有一个不是 H, 和/或(b) R^9 和 R^{10} 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环, 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团, X 为 N, R^8 为芳烷基和取代的芳烷基(优选芳烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团, X 为 N, R^8 为杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基(优选杂芳基烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团, X 为 N, R^8 为环烷基烷基和取代的环烷基烷基(优选环烷基烷基), 其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物, 其中 R^{14} 为选自

6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团，X 为 C 或 CH(优选 CH)，R⁸ 为芳烷基和取代的芳烷基(优选芳烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R¹⁴ 为选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团，X 为 C 或 CH(优选 CH)，R⁸ 为杂芳基烷基和取代的杂芳基烷基(优选杂芳基烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

本发明的另一个实施方案涉及这样的化合物，其中 R¹⁴ 为选自 6.0、7.0、7.1 和 8.0 的基团，X 为 C 或 CH(优选 CH)，R⁸ 为环烷基烷基和取代的环烷基烷基(优选环烷基烷基)，其余的取代基与式 1.0 中定义相同。

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 优选选自 H 和卤代，更优选选自 H、Br、F 和 Cl，最优选选自 H、Br 和 Cl。式 1.0 的代表性化合物包括三卤代、二卤代和一卤代化合物，如(1) 3,8,10-三卤代；(2) 3,7,8-三卤代；(3) 3,8-二卤代；(4) 8-卤代和(5) 10-卤代化合物；其中每个卤代均是独立选择的。优选的式 1.0 化合物包括：(1) 3-Br, 8-Cl, 10-Br-取代的化合物；(2) 3-Br, 7-Br, 8-Cl-取代的化合物；(3) 3-Br, 8-Cl-取代的化合物；(4) 8-Cl-取代的化合物；和(5) 10-Cl-取代的化合物。更优选 3,8-二卤代化合物，最优选 8-卤代化合物。因此，例如更优选 3-Br, 8-Cl 取代的化合物，最优选 8-Cl 取代的化合物。

取代基 a 优选为 N 或 N⁺O⁻，并优选 N。

A 和 B 优选为 H₂，即任选的键不存在，C5-C6 之间的桥未被取代。

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 为 H。

X 优选为 N 或 CH(即任选的键不存在)，更优选 X 为 N。

优选 R⁸ 选自芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、环烷基烷基和取代的环烷基烷基。最优选 R⁸ 选自芳基-(C₁-C₄)烷基、取代的芳基-(C₁-C₄)烷基、杂芳基-(C₁-C₄)烷基、取代的杂芳基-(C₁-C₄)烷基、环烷基-(C₁-C₄)烷基和取代的环烷基-(C₁-C₄)烷基。更

优选 R^8 选自芳基- CH_2 -、取代的芳基- CH_2 -、杂芳基- CH_2 -、取代的杂芳基- CH_2 -、环烷基- CH_2 -和取代的环烷基- CH_2 -。还更优选 R^8 选自苄基、3-吡啶基甲基、4-氟-苄基和环丙基甲基，更优选 R^8 为苄基。

优选 R^{13} 为环 2.0 或 4.0。当咪唑环上可取代的碳原子被取代时，该取代基通常选自： $-N(R^{18})_2$ 、 $-NHC(O)R^{18}$ 、 $-C(R^{34})_2OR^{35}$ 和烷基，如 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(O)O$ -环己基、 $-CH_2OC(O)O$ -环戊基、乙基、异丙基、氨基和 $-NHC(O)CF_3$ ；

优选 R^{19} 为 H 或烷基，最优选为 H、甲基或乙基，更优选为甲基。

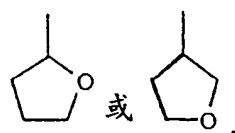
优选 R^{14} 为上述取代基 5.0 代表的氨基甲酸酯基团。优选基团 5.0 的取代基 R^{20} 选自烷基、取代的烷基、芳基、环烷基和羟基取代的环烷基，前提为所述羟基取代基不连接于与氧原子相邻的碳原子上。

更优选基团 5.0 的取代基 R^{20} 选自 C_1 - C_4 烷基和 C_5 - C_7 环烷基。最优选基团 5.0 的取代基 R^{20} 选自叔丁基、异丙基和环己基，更优选异丙基和环己基，还更优选环己基。

优选 6.0 的取代基 R^{20} 选自烷基和环烷基，最优选叔丁基、异丙基和环己基，更优选环己基。优选 R^{21} 选自 H 和烷基，最优选 H、甲基和异丙基，更优选 H。

优选 7.0 的取代基 R^{20} 选自环烷基和烷基，最优选环己基、环戊基、异丙基，更优选环己基。

优选 7.1 的取代基 R^{36} 选自苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、



最优选选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

优选 8.0 的取代基 R^{20} 选自烷基和环烷基烷基，最优选甲基、异

丙基和环己基甲基, 更优选甲基和异丙基, 还更优选甲基。

优选 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 选自 H、 C_1 - C_4 烷基(如甲基和异丙基)、 $-\text{CON}(R^{18})_2$ (如 $-\text{CONH}_2$), 或者 R^9 和 R^{10} , 和/或 R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环, 优选所述环为环丙基、环戊基或环己基。

当 R^{14} 为氨基甲酸酯取代基 5.0 且 R^8 不是 H 时, 优选 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 为 H。

当 R^{14} 选自取代基 6.0、7.0、7.1 和 8.0, R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个不是 H 时, 那么 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 中至少一个为:

(I) 优选选自: (1) C_1 - C_4 烷基, (2) $-\text{CON}(R^{18})_2$ 和 (3) 当 R^9 和 R^{10} , 和/或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基环;

(II) 最优选选自 (1) 甲基, (2) 异丙基, (3) $-\text{CONH}_2$ 和 (4) 环丙基;
和

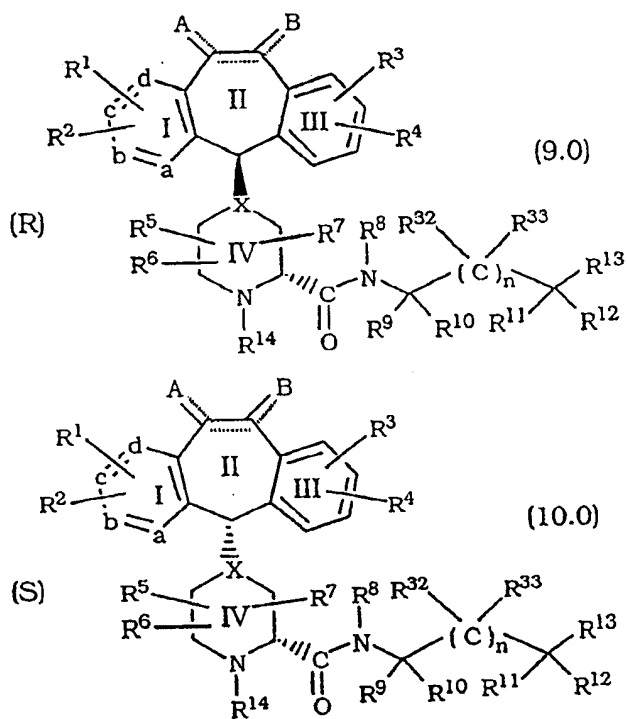
(III) 更优选: (1) R^9 和 R^{10} 为 H, R^{11} 和 R^{12} 之一选自烷基(优选甲基和异丙基), 而另一个选自 H 和烷基(优选甲基); (2) R^9 和 R^{10} 为 H, R^{11} 和 R^{12} 一起形成环烷基环(优选环丙基); 或者 (3) R^9 和 R^{10} 为 H, R^{11} 和 R^{12} 之一为 $-\text{CONH}_2$, 另一个为 H。

当 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 之一不是 H 时, 优选的化合物还包括这样的化合物, 其中 R^9 和 R^{10} 为 H, R^{11} 和 R^{12} 为相同或不同的烷基, 优选它们相同, 其中更优选所述烷基为甲基。

在本发明的化合物中, 优选 n 为 0-4, 更优选为 0-2, 最优选为 0 或 1。

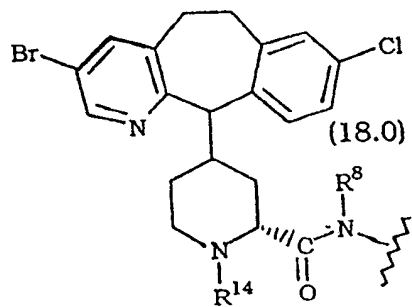
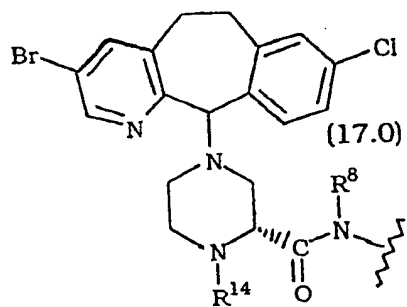
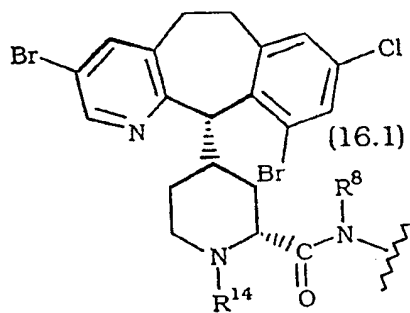
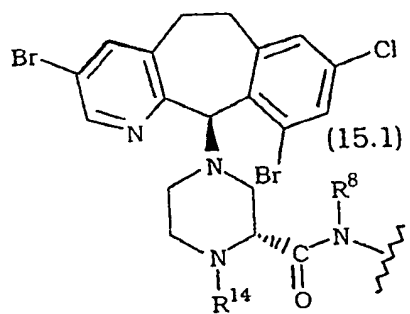
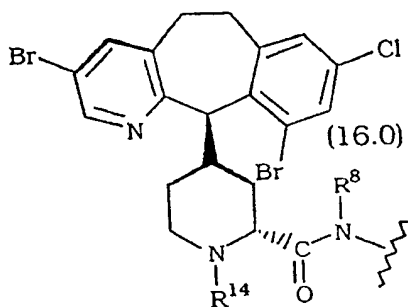
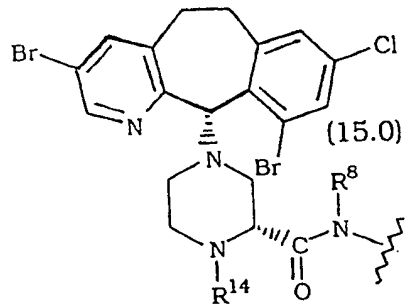
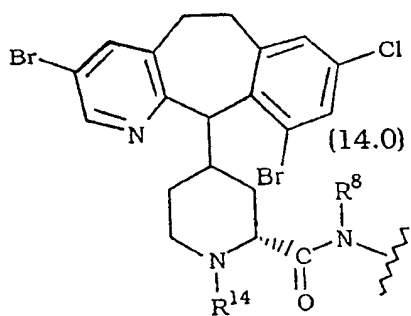
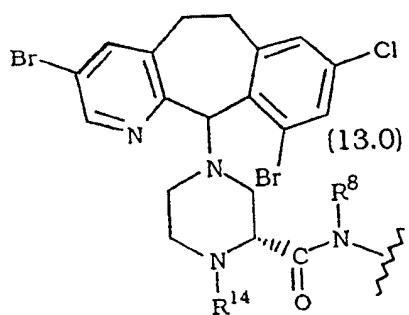
优选每个 R^{32} 和 R^{33} 独立选自 H、 $-\text{OR}^{18}$ 、芳基和芳烷基(如苄基), 最优选 H、 $-\text{OH}$ 或苯基, 更优选 H。

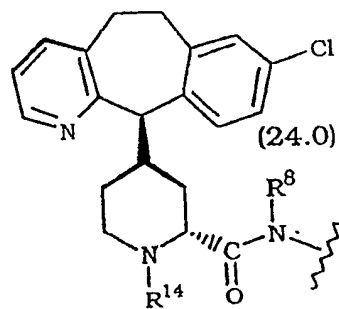
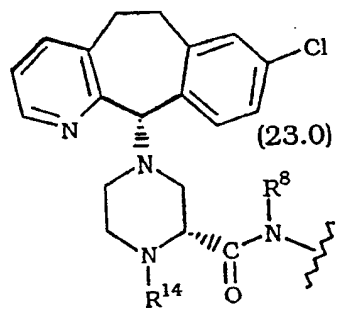
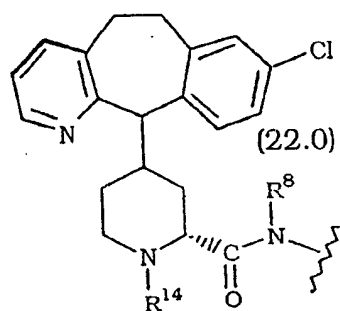
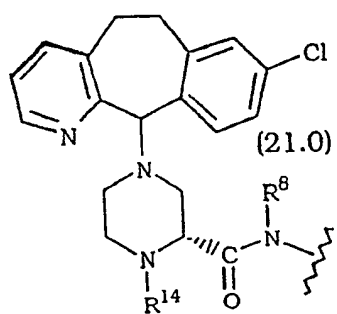
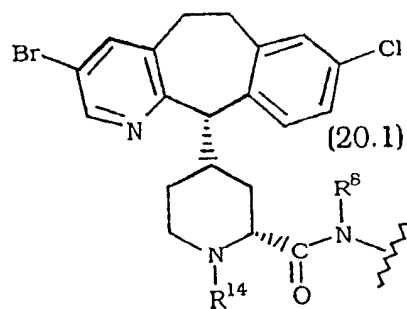
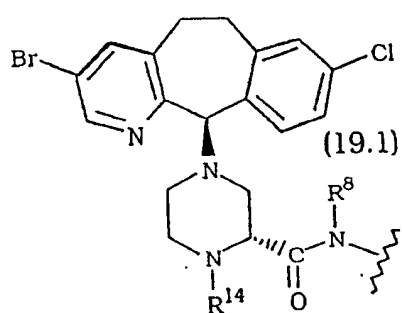
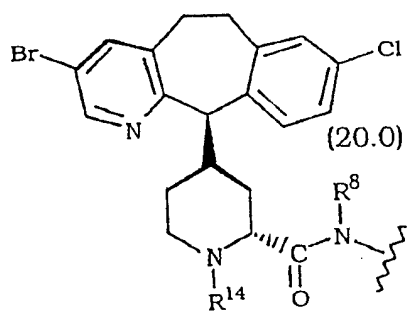
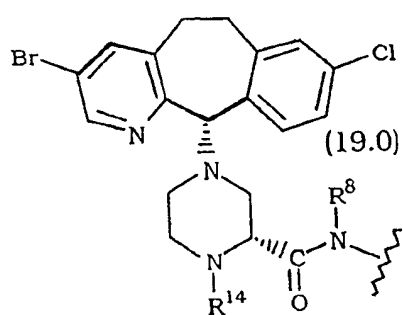
其中 X 为 N 或 CH 的式 1.0 化合物包括相对于 C-11 键的 R-和 S-的异构体:

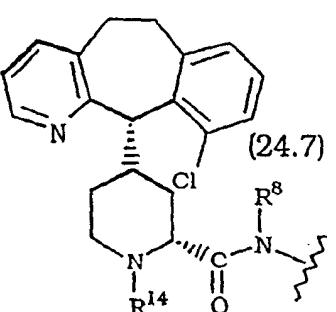
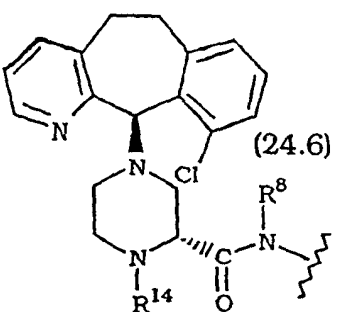
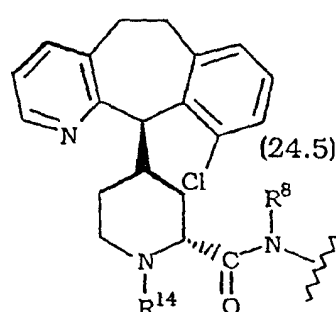
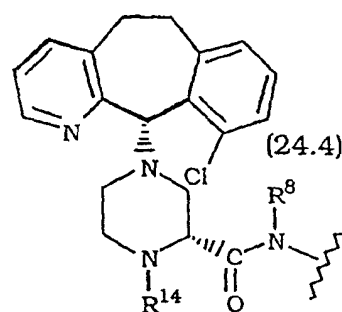
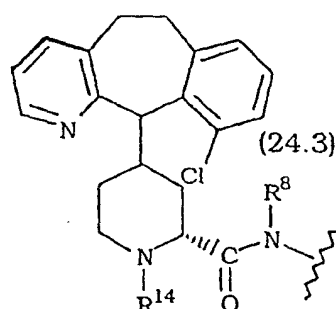
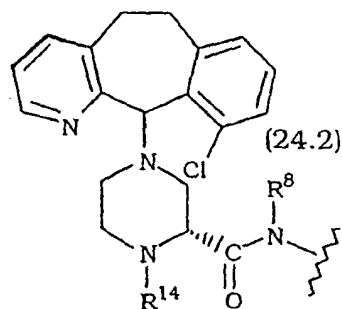
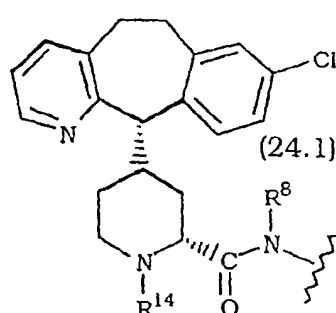
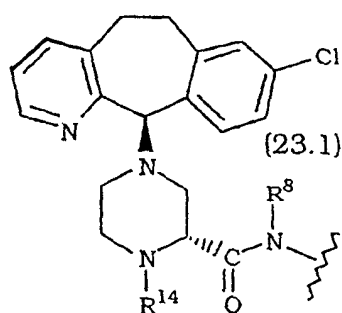


式 1.0 化合物还包括具有 2S 立体化学及 C-11 R-或 C-11 S-立体化学的化合物。

本发明的化合物包括:





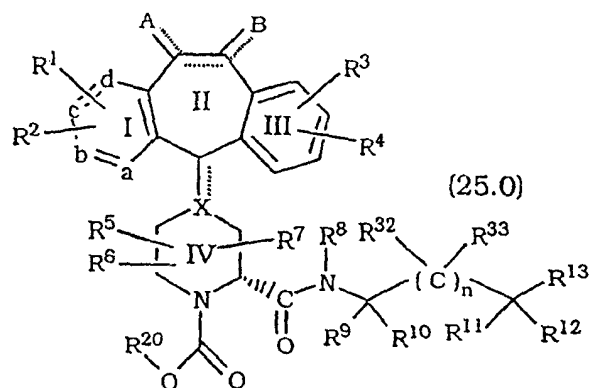


本发明的化合物还包括相应于 13.0-15.0、15.1、16.0、16.1、17.0-19.0、19.1、20.0、20.1、21.0-23.0、23.1、24.0 和 24.1-24.7 的化合物，但是具有 2S 立体化学的化合物除外。

本发明的化合物还包括相应于 13.0-15.0、15.1、16.0、16.1、17.0-19.0、19.1、20.0、20.1、21.0-23.0、23.1、24.0 和 24.1-24.7 的化合物，但是环 I 为苯基而不是吡啶基的除外。

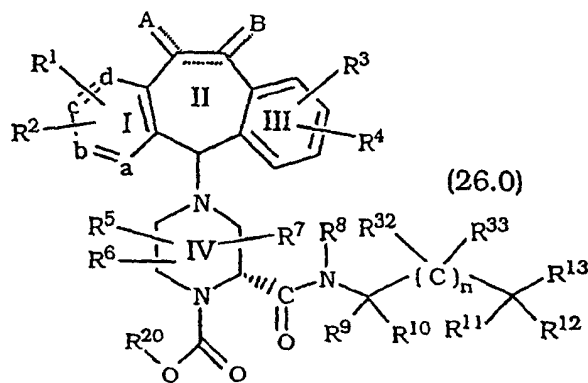
本发明的化合物还包括相应于 13.0-15.0、15.1、16.0、16.1、17.0-19.0、19.1、20.0、20.1、21.0-23.0、23.1、24.0 和 24.1-24.7 的化合物，但是环 I 为苯基而不是吡啶基且具有 2S 立体化学的除外。

优选的式 1.0 化合物包括下式的化合物：

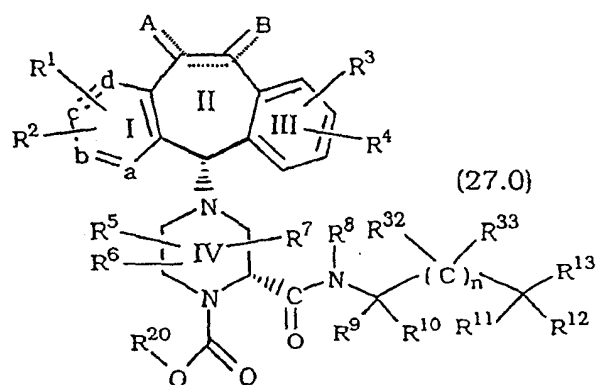


(即其中 R^{14} 为氨基甲酸酯基团 5.0)，其中所有取代基与上述定义相同。

优选的式 25.0 化合物为：

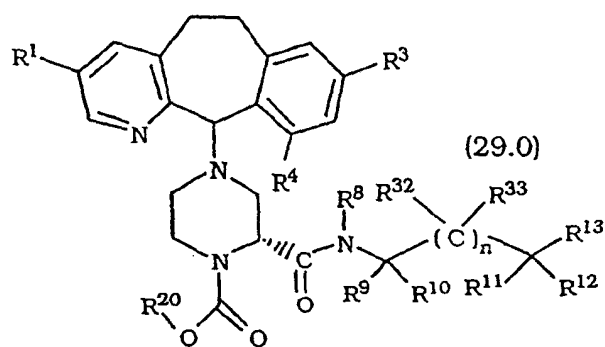
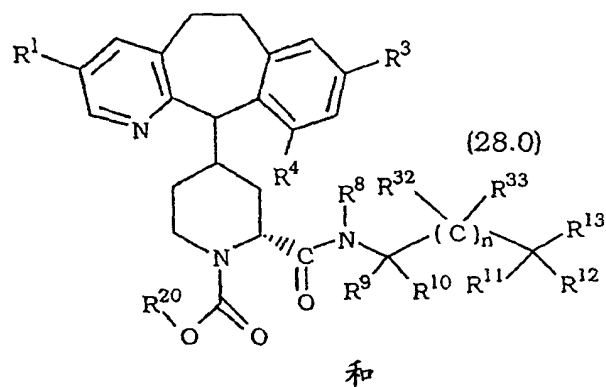


且最优选的化合物为式 27.0 的化合物：



其中所有取代基与上述定义相同。

式 25.0 的化合物包括:



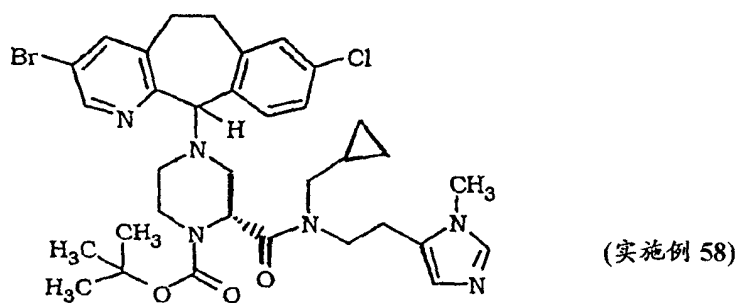
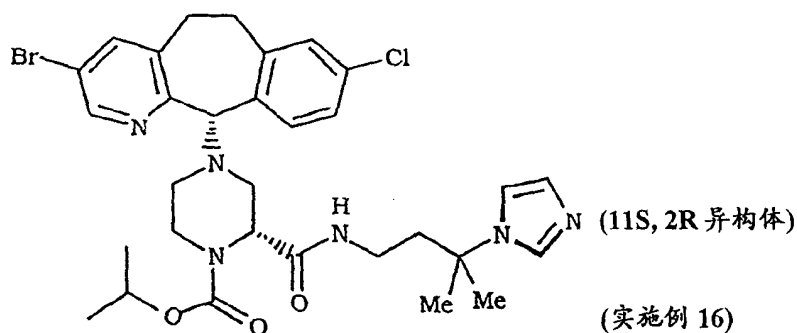
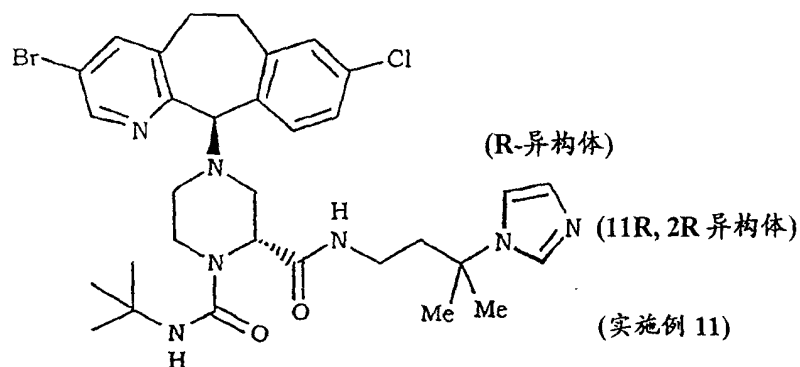
其中所有取代基与上述定义相同。

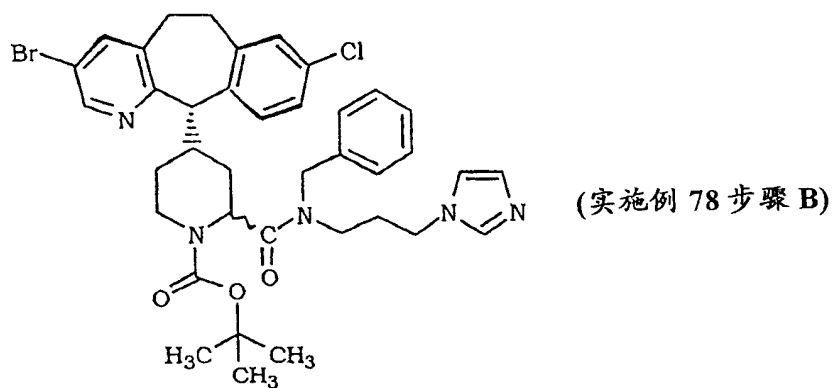
优选的式 28.0 和 29.0 化合物为这样的化合物, 其中对 R^1 - R^4 取代基进行选择从而得到如上所述的三卤代、二卤代和一卤代化合物。

优选式 29.0 化合物。最优选这样的式 29.0 化合物, 即其中的 R^8 选自苄基、4-氟苄基、3-吡啶基甲基和环丙基甲基; R^{20} 为环己基、

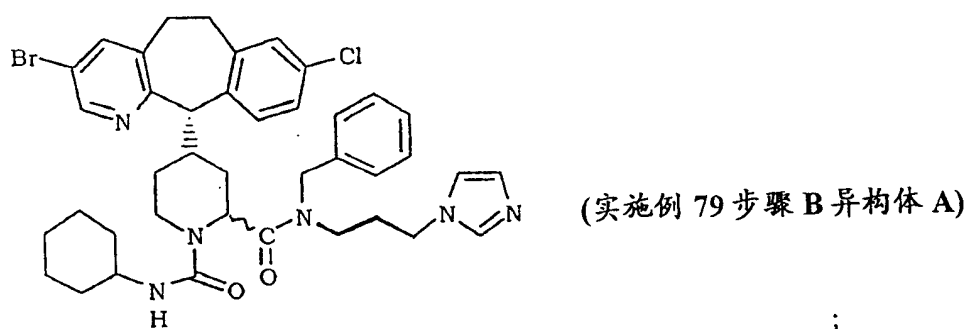
异丙基或叔丁基(更优选环己基), R^1 为 Br 或 H, R^3 为 Cl, R^4 为 H.
更优选这样的式 29.0 化合物, 即其中的 R^8 为苄基; R^{20} 为环己基、
异丙基或叔丁基(更优选环己基), R^1 为 H, R^3 为 Cl, R^4 为 H 或 Cl.

本发明优选的化合物包括:

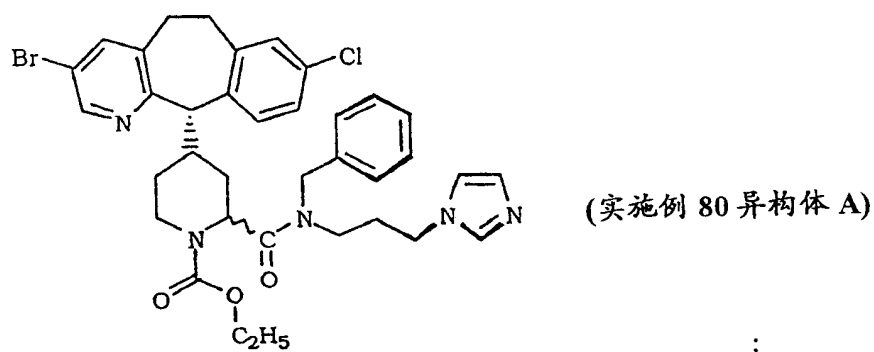




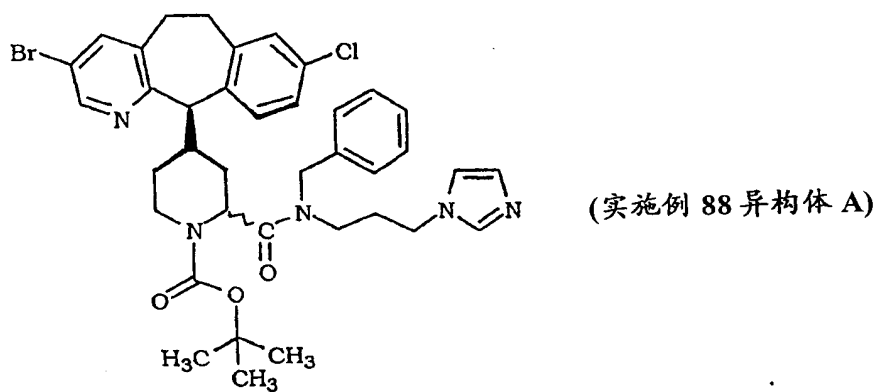
;



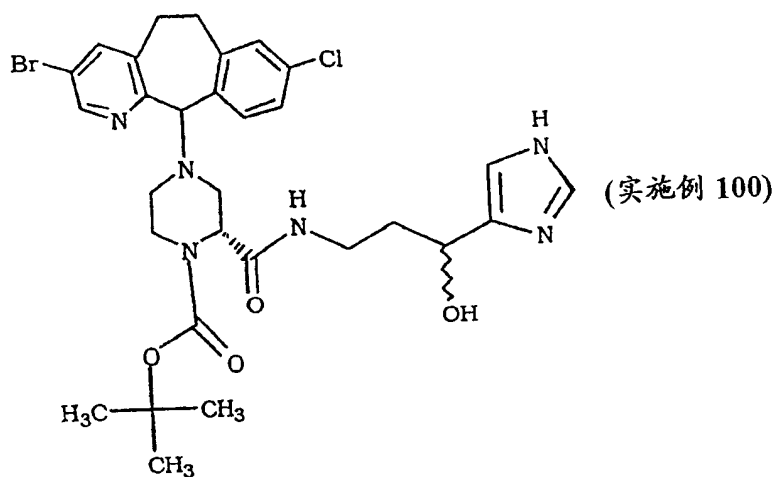
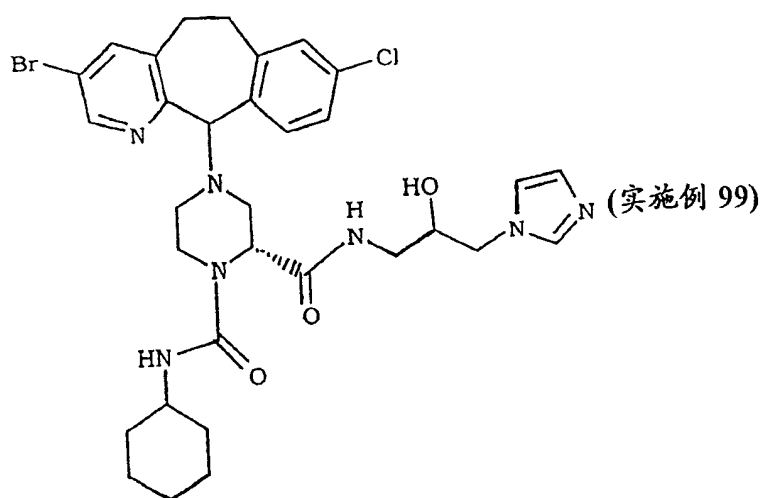
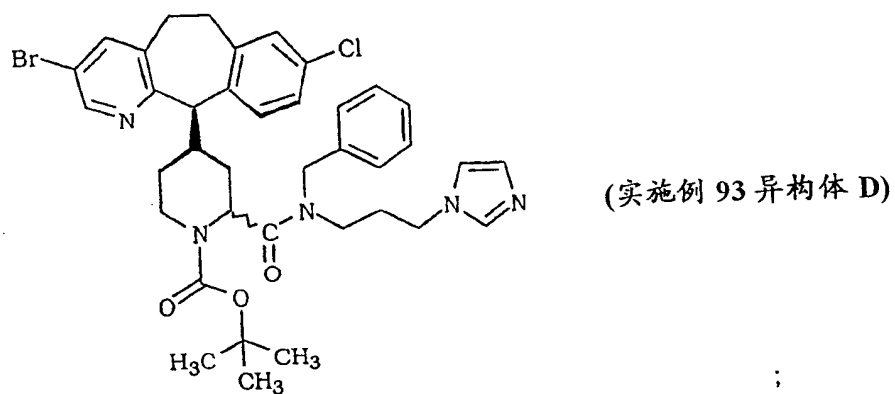
;

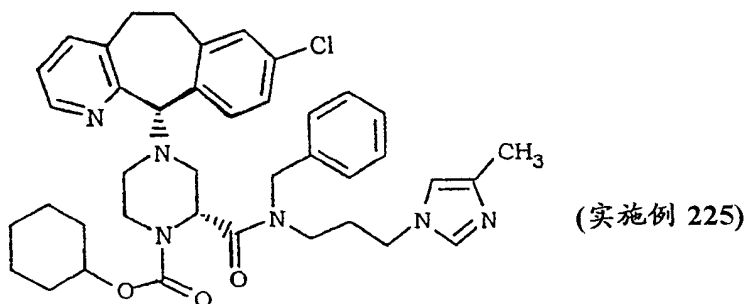


;

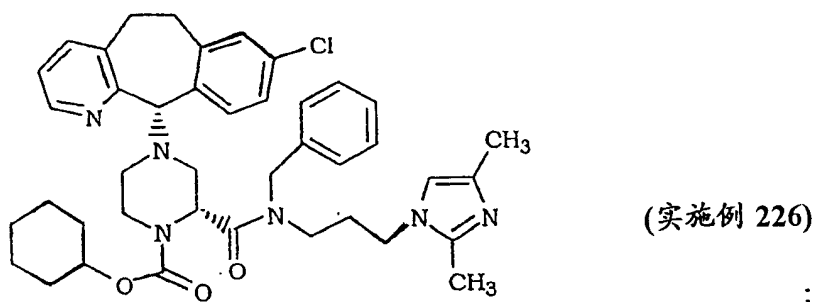


;

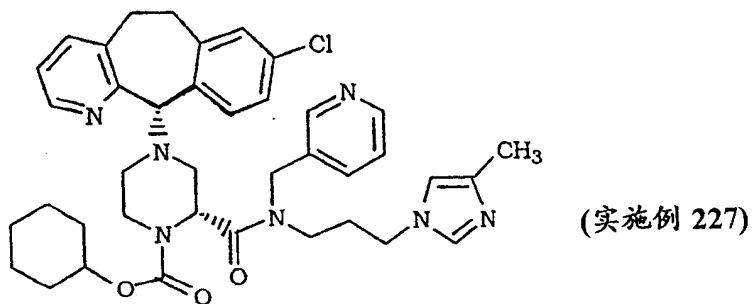




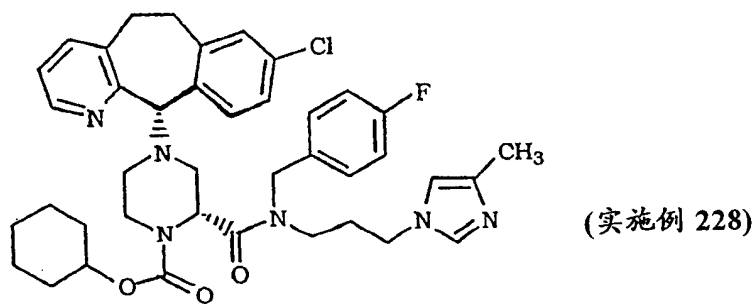
;



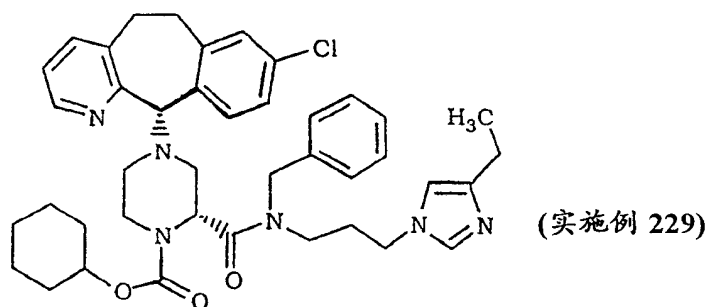
;



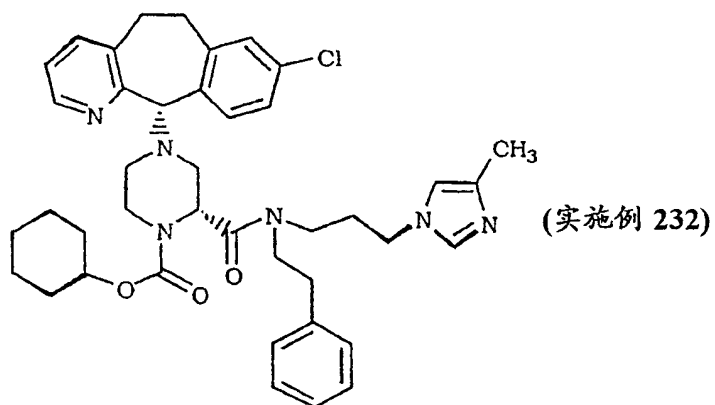
;



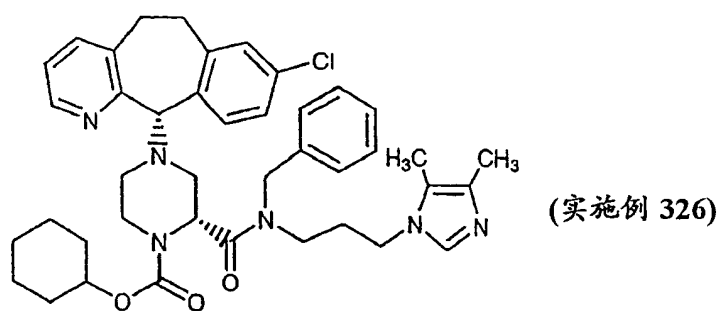
;



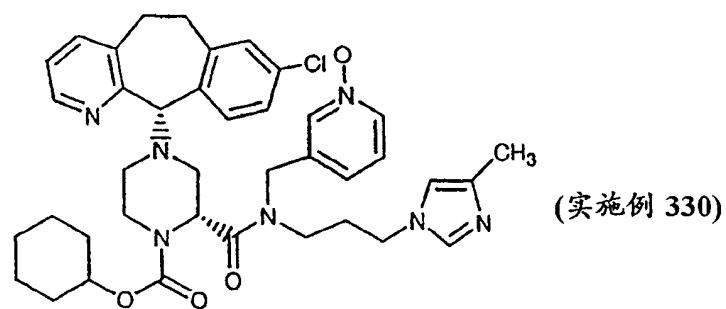
;



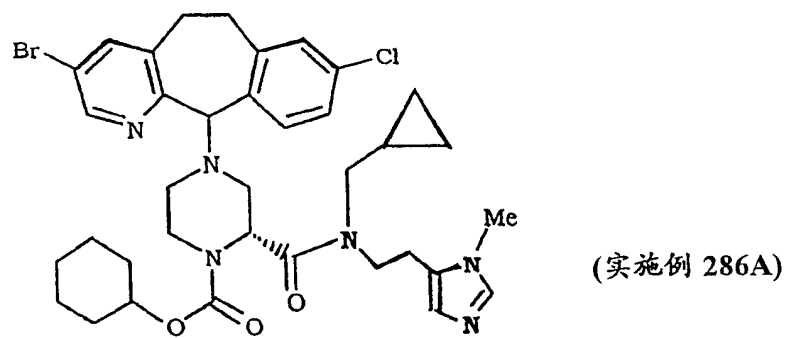
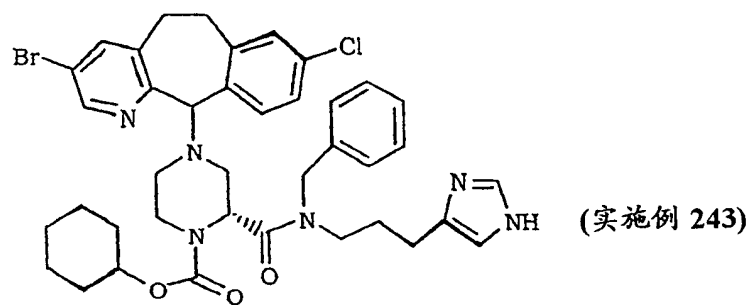
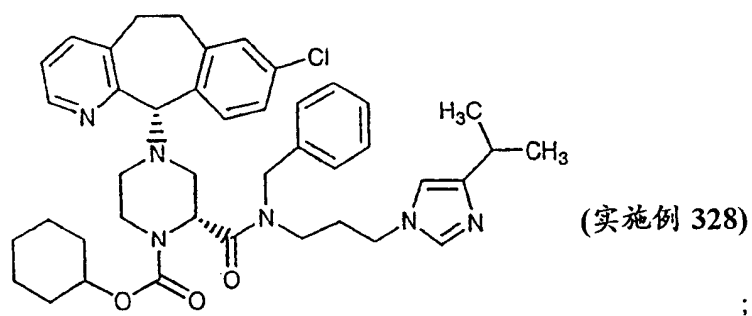
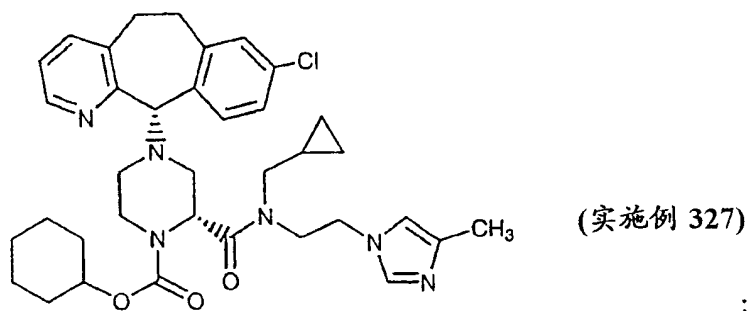
;

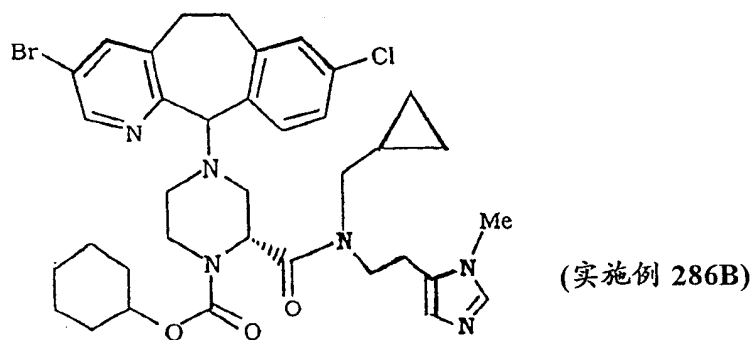


;

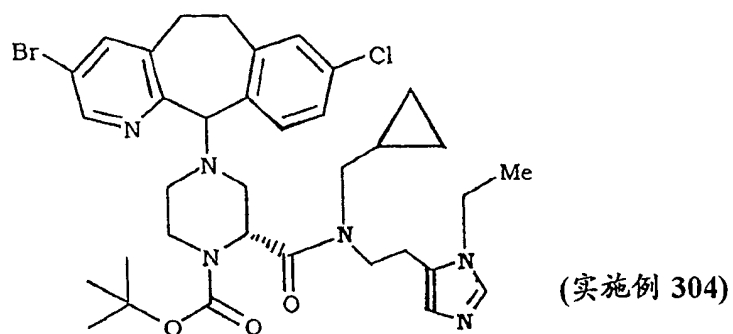


;

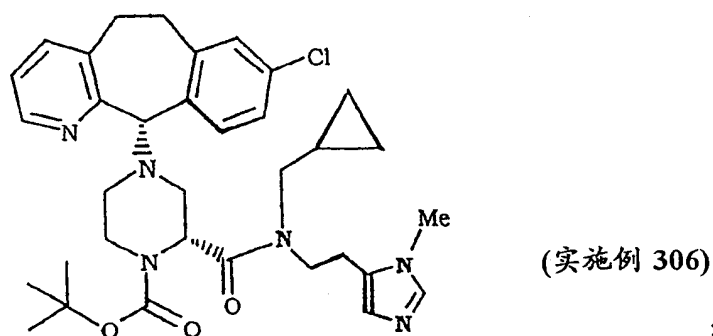




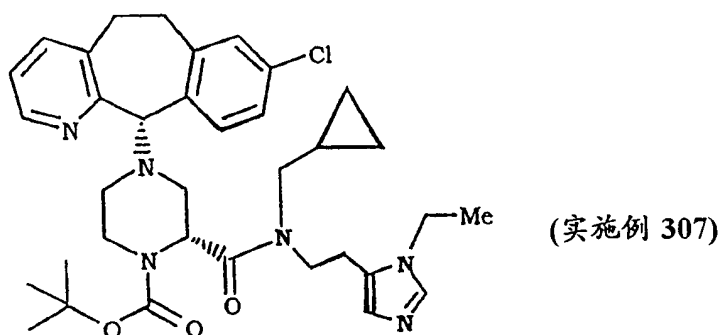
;



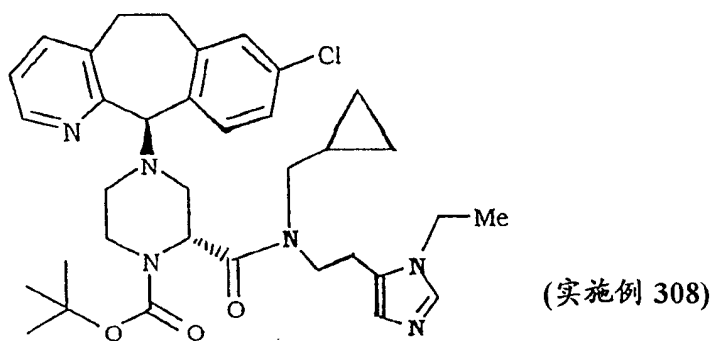
;



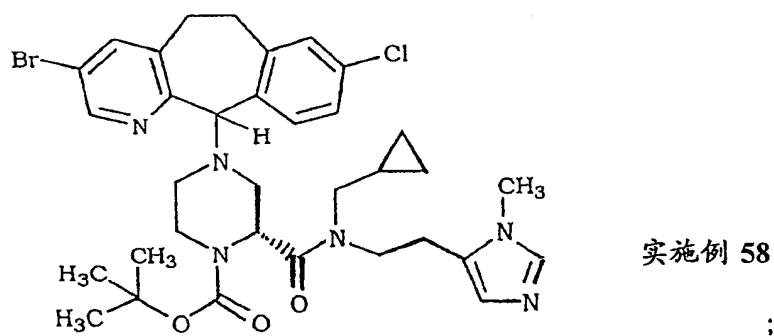
;



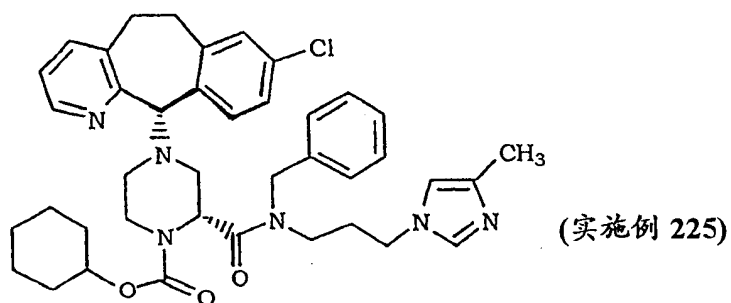
; 或



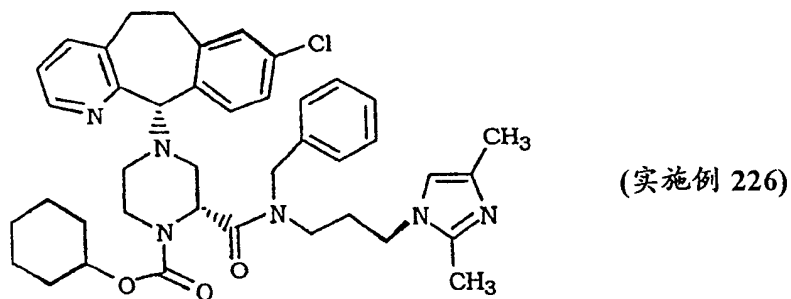
最优选的化合物包括:



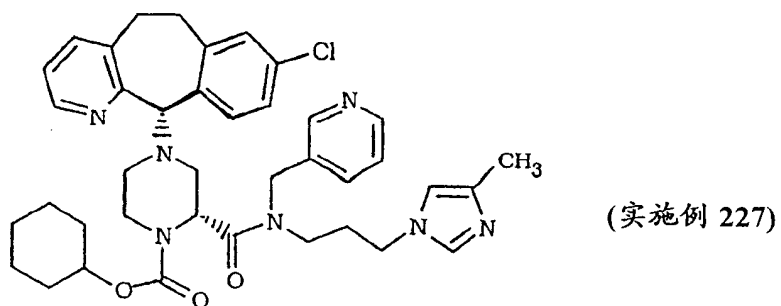
;



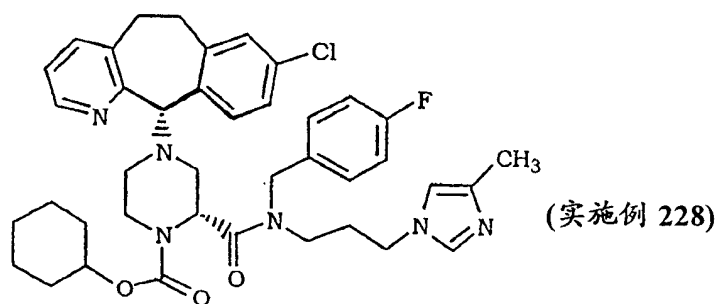
;



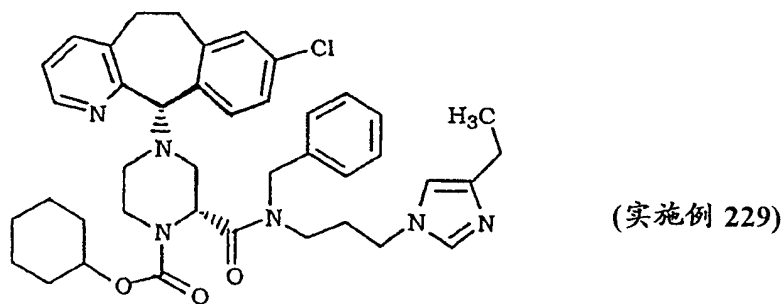
;



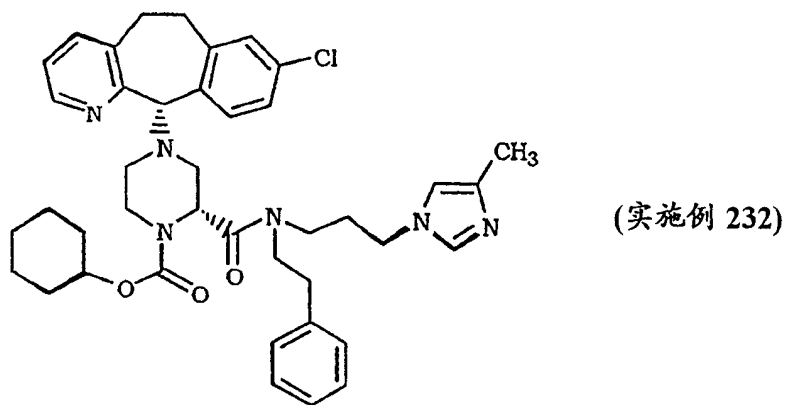
;



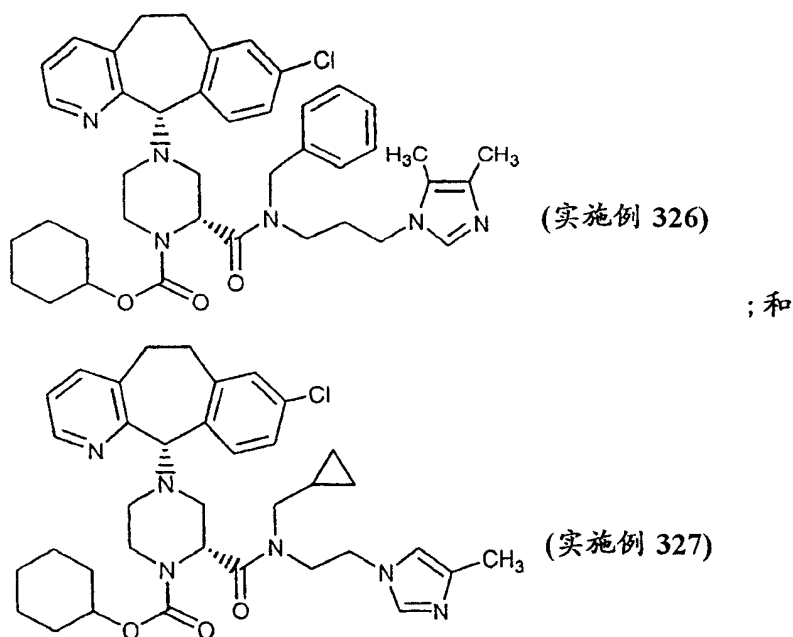
;



;



;



最优选的化合物包括实施例 58、199、225、226、229、232 和 326 的化合物。更优选实施例 58、199、225、229 和 326 的化合物。还更优选实施例 225 的化合物。优选经口给予实施例 225、229 和 326 的化合物。

本发明还涉及实施例 26、30、32、41-44、81、105、106、293 和 309 的化合物。优选实施例 309 的化合物。

本发明还涉及实施例 31、34-40、67-70、73、75、263、282-284、287 和 289 的化合物。优选实施例 67-70 的化合物。

本发明还涉及实施例 27-29、71、72、74、76、98、101、103、104、107、108、110、111、255-262、264-278、285、286、286A、290-292、294-297、299-303 的化合物。优选实施例 101、103、71、72 步骤 B、72 步骤 C 和 259 的化合物。

本发明还涉及实施例 33、279-281 的化合物。

指向环系内的线表明所指的键可以连接于任何可取代的碳原子上。

部分本发明的化合物可以以不同的异构体(如对映体、非对映异

构体、阻转异构体形式)存在。本发明包括所有此类异构体, 包括它们的纯品形式及混合物形式, 包括外消旋混合物。也包括烯醇形式。

某些三环化合物天然是酸性的, 如那些具有羧基或酚羟基的化合物。这些化合物可以形成药学上可接受的盐。此类盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、金盐和银盐。本发明也包括与药学上可接受的胺如氨、烷基胺、羟基烷基胺、N-甲基葡萄糖胺等形成的盐。

某些碱性三环化合物也可以形成药学上可接受的盐, 如酸加成盐。例如, 吡啶氮原子可以与强酸形成盐, 而具有碱性取代基如氨基的化合物也可以与弱酸形成盐。适合形成盐的酸的实例为盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸以及其他本领域已知的无机酸和羧酸。根据常规方法通过使游离碱与足量的所需酸接触可以产生盐。通过用适当的稀碱水溶液如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨和碳酸氢钠水溶液处理盐可以再生所述游离碱形式。游离碱形式与它们各自的盐形式在某些物理性质(如在极性溶剂中的溶解度)上有所不同, 但是对于本发明的目的而言, 酸性盐和碱性盐与它们相应的化合物游离碱形式是等效的。

所有此类药学上可接受的酸性盐和碱性盐均包括在本发明范围内, 并且对于本发明的目的而言, 所有的酸性盐和碱性盐与它们相应的化合物的游离形式是等效的。

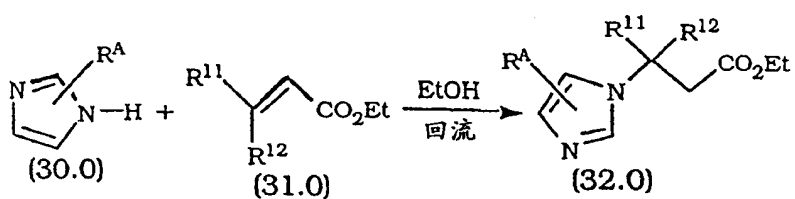
式 1.0 化合物可以以非溶剂化形式和溶剂化形式存在, 包括水合物形式, 如半水合物形式。一般而言, 对于本发明的目的而言, 与药学上可接受的溶剂如水和乙醇等的溶剂合物形式与非溶剂合物形式是等效的。

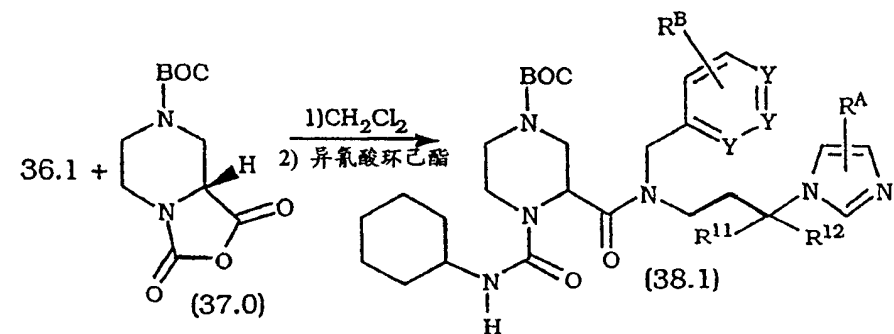
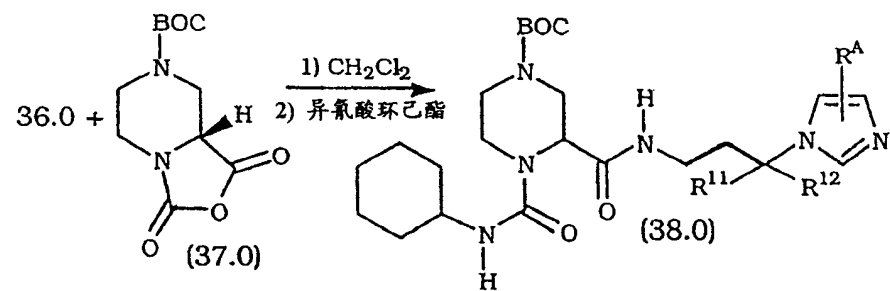
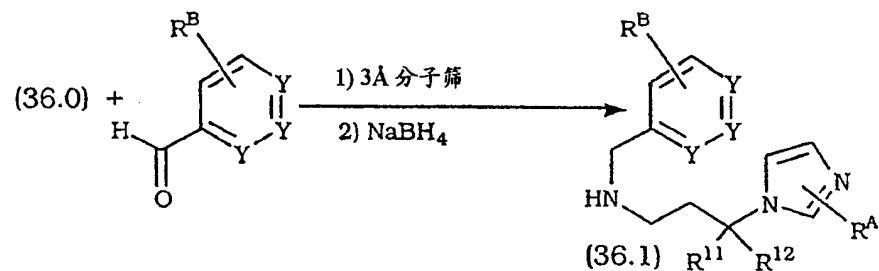
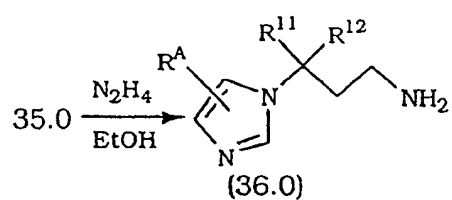
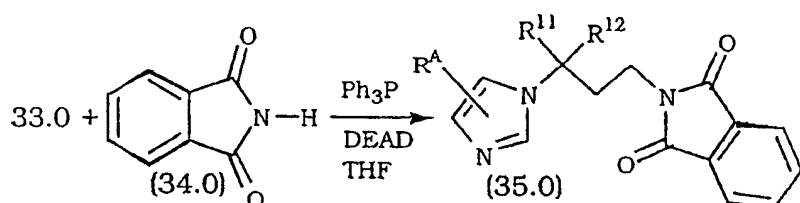
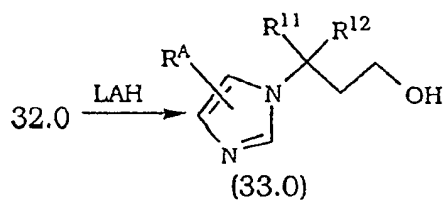
根据 1995 年 4 月 20 日公开的 WO95/10516、1996 年 10 月 10 日公开的 WO96/31478、1997 年 7 月 3 日公开的 WO 97/23478、1998 年 2 月 17 日授权的 US 5719148 以及 1998 年 6 月 15 日提交的共同待审的申请序列号 09/094687 (也参见 1998 年 12 月 23 日公开的 WO

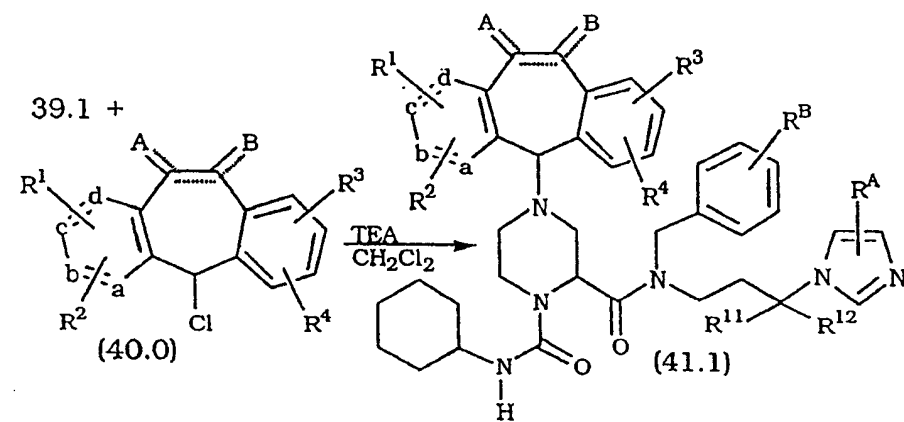
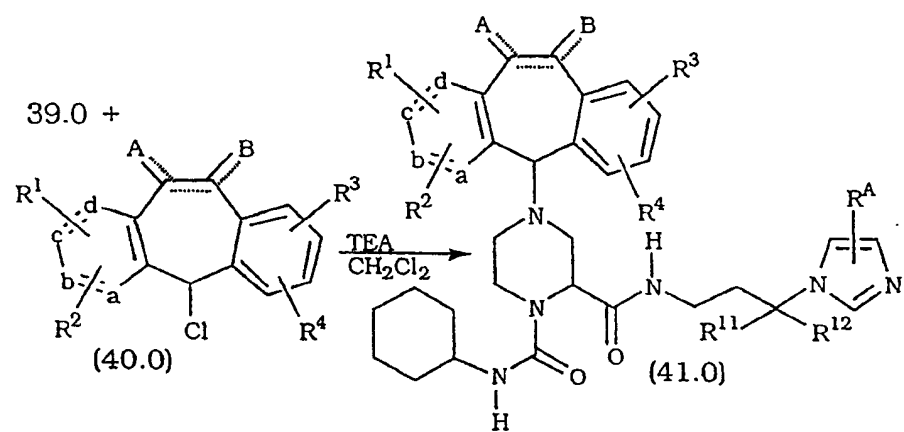
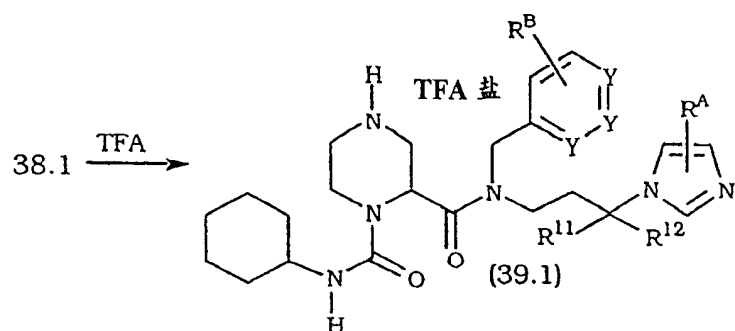
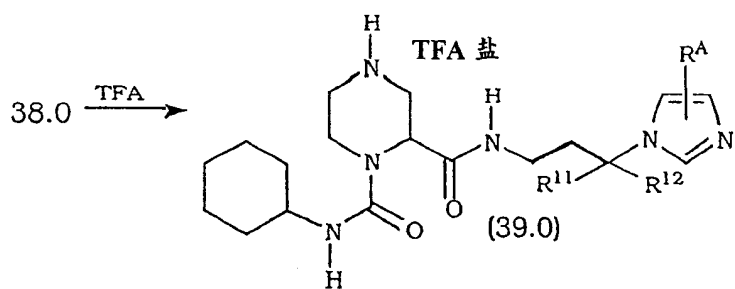
98/57960)描述的方法并根据下面描述的方法可以制备本发明的化合物, 在此引入上述文献作参考。

根据下述的反应流程可以制备本发明的化合物。

反应流程 1 (n 为 1)





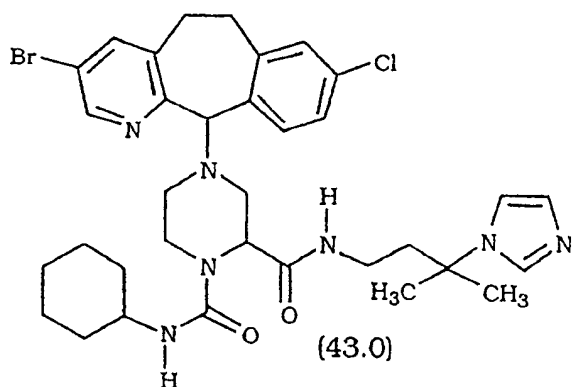
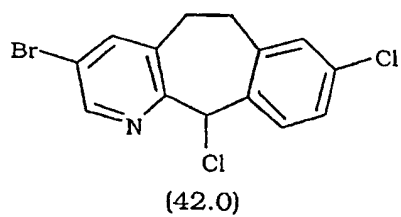


在流程 1 中, 当 H 与酰胺氮连接时(即当式 1.0 中的 R^8 为 H 时) 如 41.0, 则优选 R^{11} 和 R^{12} 为甲基, 而当酰胺氮被取代时(即式 1.0 中的 R^8 不为 H 时), 如 41.1, 则优选 R^{11} 和 R^{12} 为 H。本领域技术人员可以理解可以用其他的酰化剂代替异氰酸环己酯来获得具有与羰基连接的不同基团的化合物, 所述羰基与哌嗪氮连接。本领域技术人员也可以理解可以用其他的酯代替化合物 31.0 来获得在咪唑环和 C(O)NH-基团之间具有不同碳链的化合物。

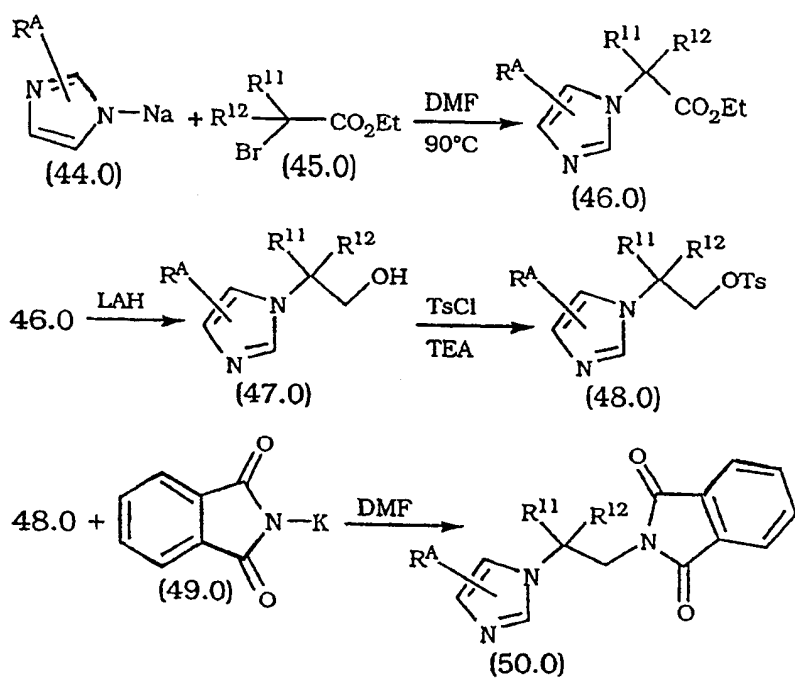
由咪唑(2-, 4-和/或 5-取代的)与适当取代的丙烯酸酯 31.0 在乙醇中回流下或者于 90℃ 无溶剂存在下进行共轭加成开始, 制备 41.0 化合物。对酯 32.0 进行标准 LAH 还原得到醇 33.0, 通过 Mitsunobu 反应将其转化为苯邻二甲酰亚胺 35.0。通过于乙醇中与胍一起回流去除苯邻二甲酰亚氨基, 得到胺 36.0。该胺可以容易地打开哌嗪酸酐 37.0, 同时产生二氧化碳, 随后与异氰酸酯反应, 一罐转化得到脲 38.0。于室温下用 50% TFA 去除 BOC 基团, 得到盐 39.0, 该盐可以容易地与三环氯化物 40.0 偶合, 得到所需产物 41.0。

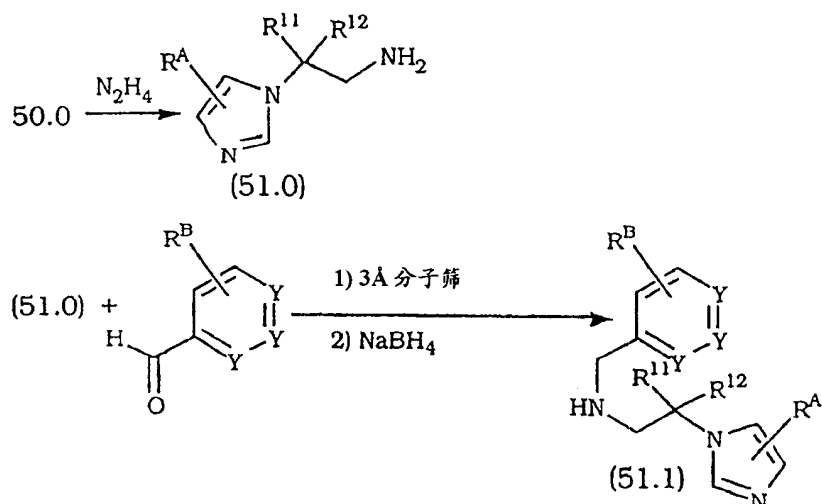
在流程 1 和随后的流程中, Y 代表 C、N 或 N^+O^- 以使仅存在 0-2 个独立选自 N 和 N^+O^- 的 Y 取代基。 R^A 代表咪唑环上的任选取代基, 所述取代基与上述咪唑环 4.0 中定义相同。 R^B 代表上述 R^8 中定义的任选的芳基或杂芳基取代基。

例如, 在反应流程 1 后, 其中 R^{11} 和 R^{12} 为甲基, 并采用化合物 42.0 (参见 1995 年 4 月 20 日公开的 WO 95/10516 中的制备实施例 40), 可以获得化合物 43.0: 化合物 42.0 和 43.0 的结构如下:



反应流程 2 (n 为 0)

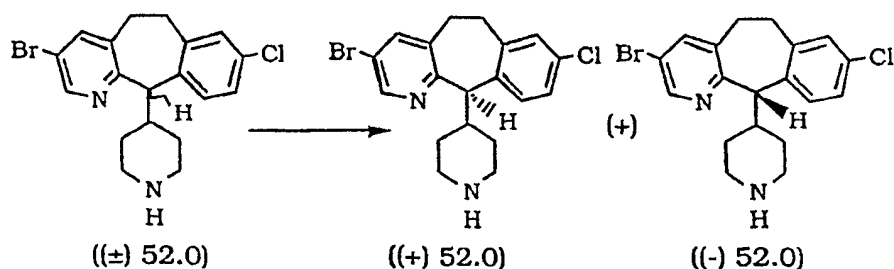


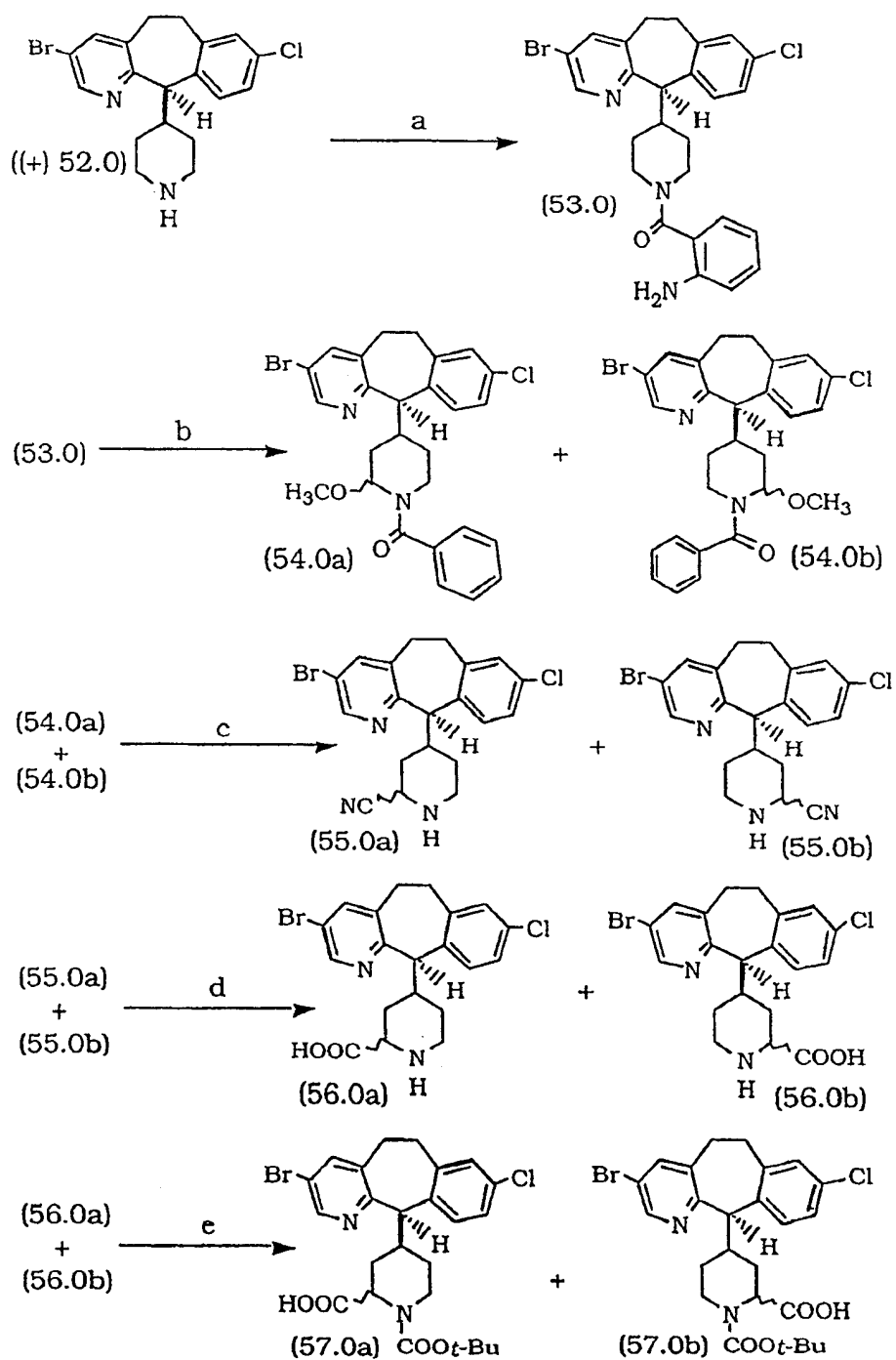


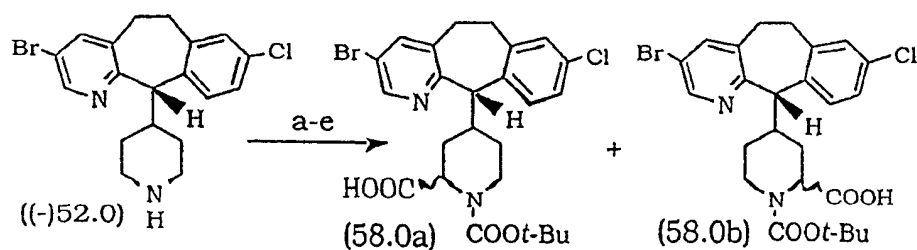
中间体胺 51.0 的合成由咪唑(或取代的咪唑)的钠盐 44.0 与 45.0 一起于 90°C 烷基化开始。对酯 46.0 进行标准的 LAH 还原, 得到醇 47.0。对 47.0 进行甲磺酰化并用苯邻二甲酰亚胺钾 49.0 在 DMF 中于 90°C 置换甲磺酸酯, 得到苯邻二甲酰亚氨基衍生物 50.0, 在回流的乙醇中用胍可以将其容易地转化为胺 51.0。根据流程 1 所示可以制备其中 R^8 不是 H 的化合物。

用与流程 1 所示使 36.0 和 36.1 反应类似的方法, 在流程 2 中使 51.0 和 51.1 反应形成式 1.0 化合物。在流程 2 中, 当 H 与酰胺氮连接时(即当式 1.0 中的 R^8 为 H 时), 则优选 R^{11} 和 R^{12} 为甲基, 而当酰胺氮被取代时(即式 1.0 中的 R^8 不为 H 时), 则优选 R^{11} 和 R^{12} 为 H。

反应流程 3-环 IV = 哌啶



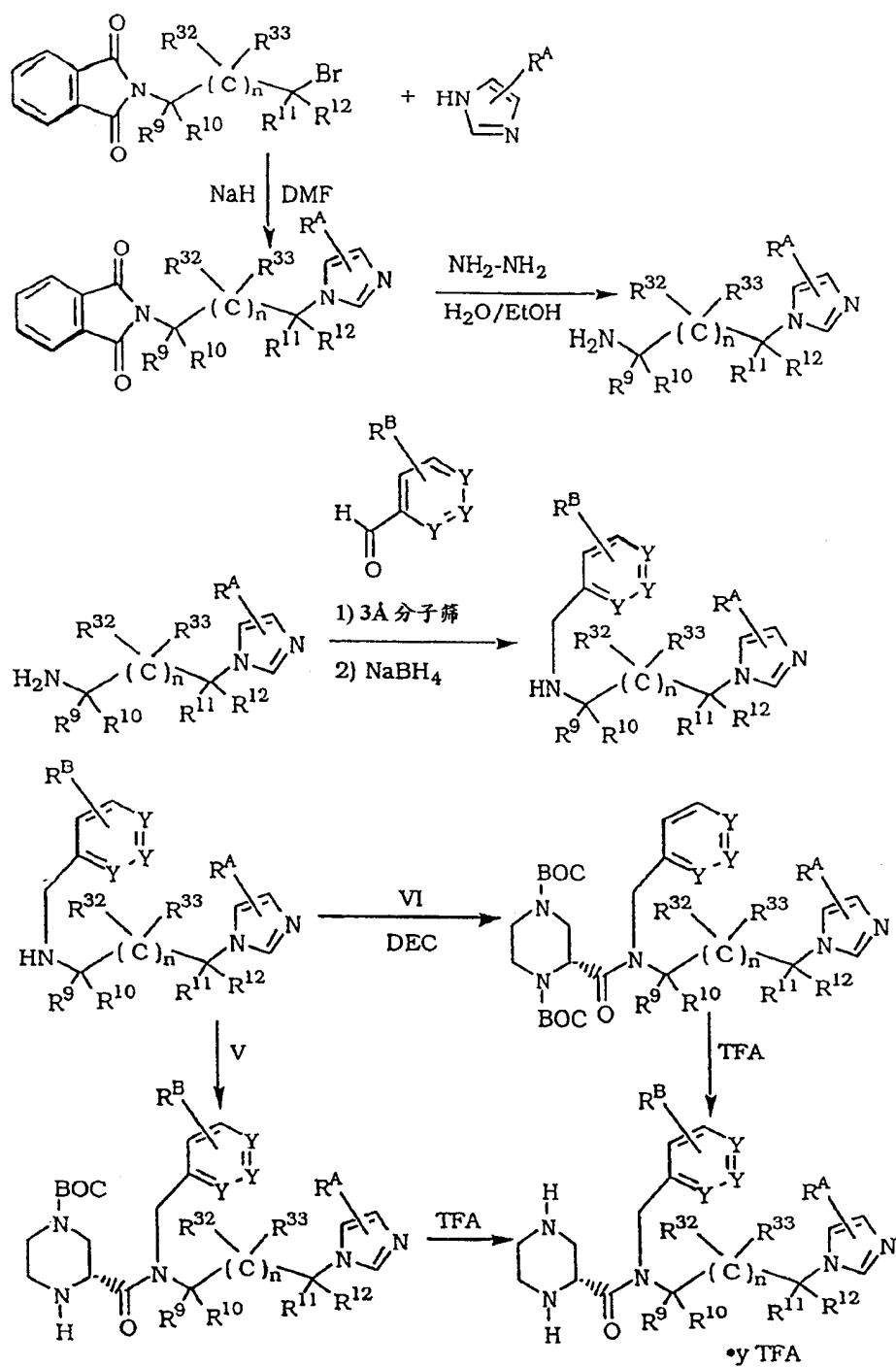


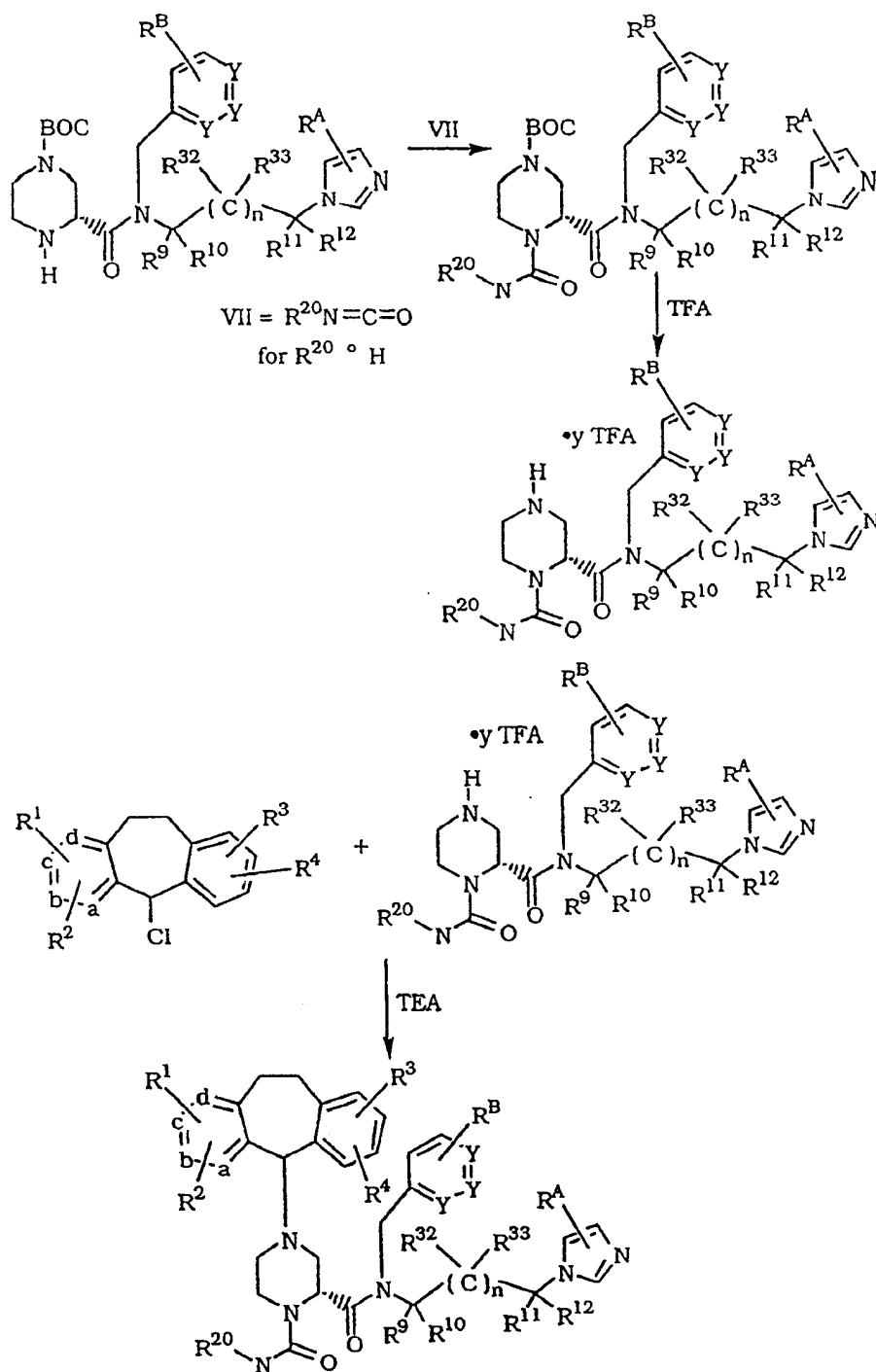


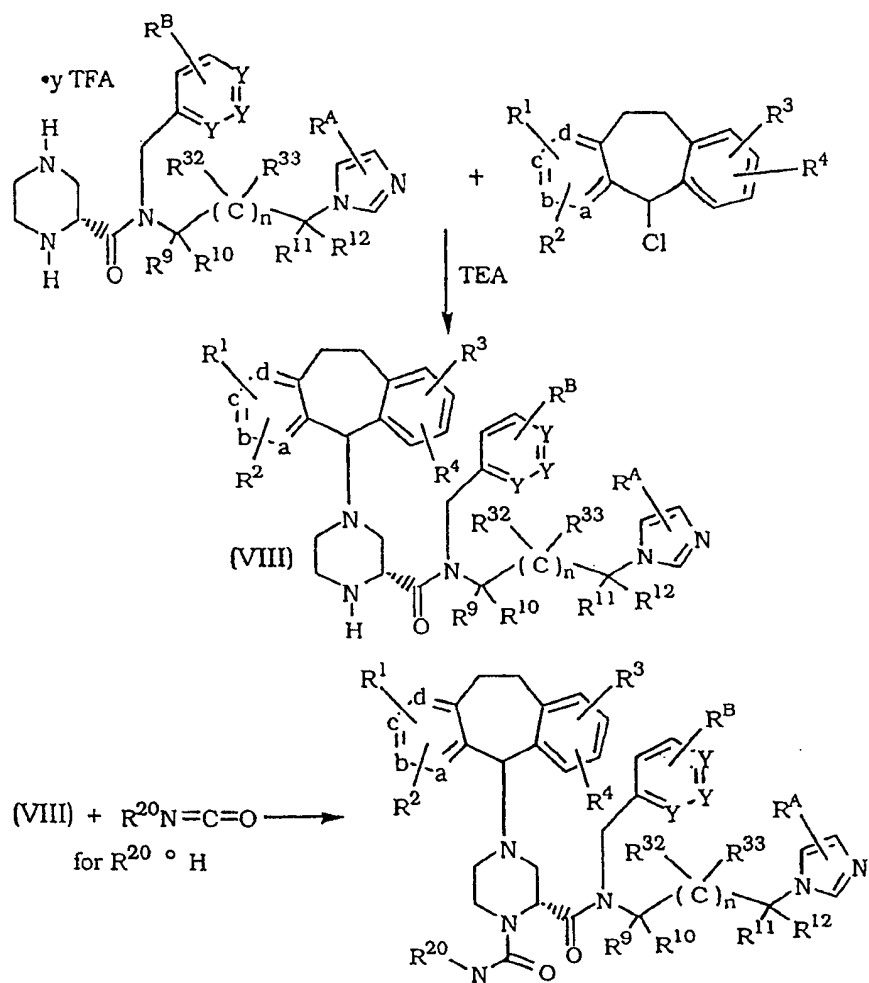
根据与 1997 年 7 月 3 日公开的 WO 97/23478 介绍的方法类似的方法，可以拆分化合物(±)52.0。

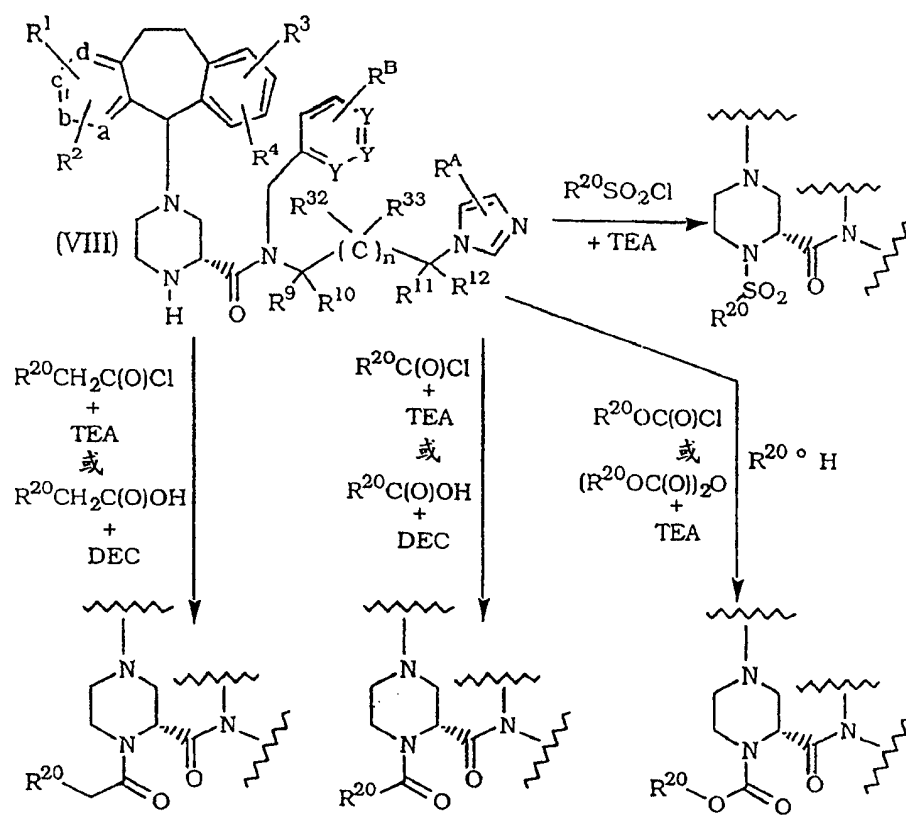
反应流程 3 中采用的试剂包括：反应步骤 a：靛红酸酐/二氯甲烷；反应步骤 b：亚硝酸钠/盐酸/甲醇/氯化亚铜；反应步骤 c：(i)盐酸水溶液/甲醇/回流(ii)氢氧化钠/氰化钠；反应步骤 d：浓盐酸/回流；反应步骤 e：二碳酸二叔丁酯/氢氧化钠/四氢呋喃。

反应流程 4 (n 为 1-5)

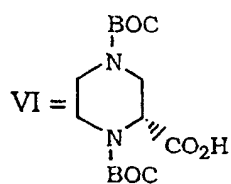
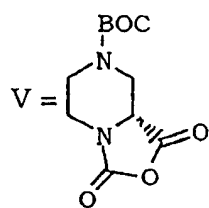




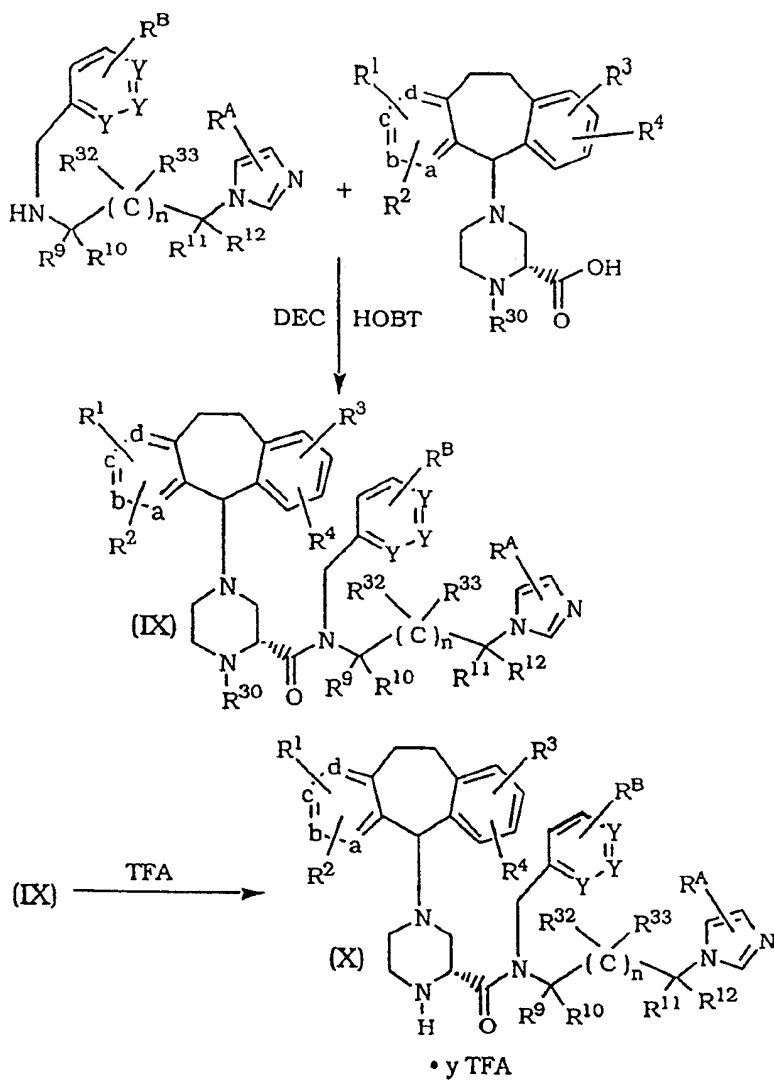


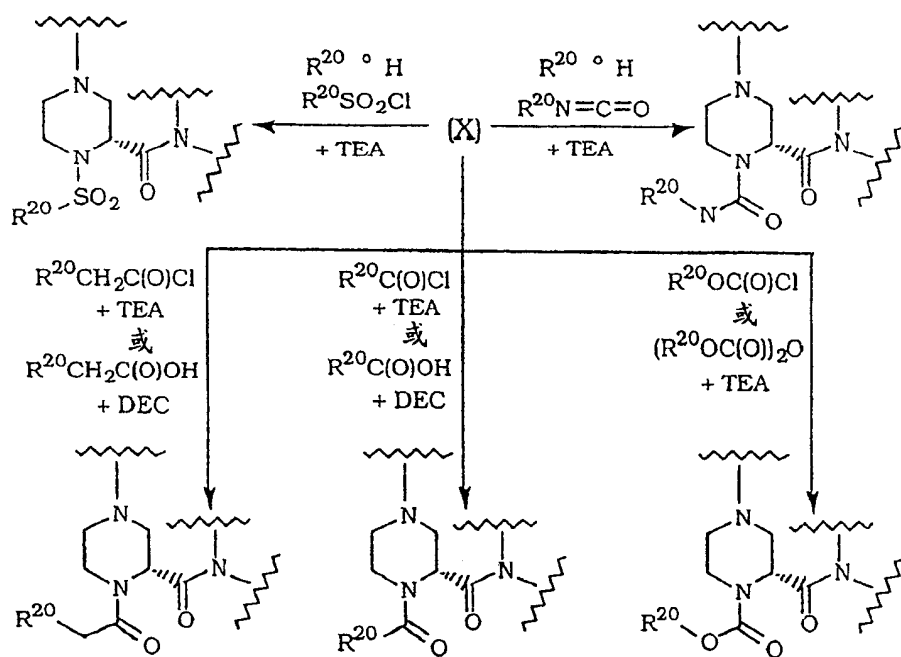


反应剂 V 和 VI 为

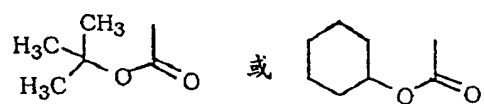


反应流程 5

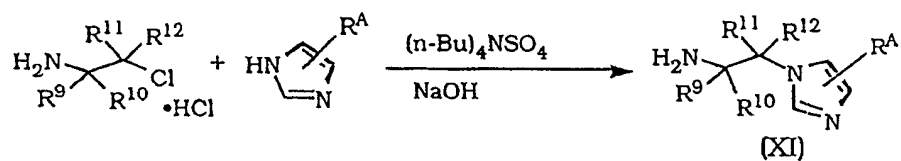




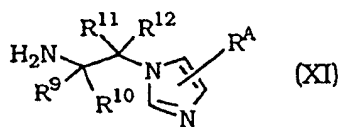
在反应流程 5 中, R^{30} 代表



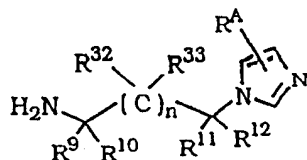
反应流程 6-n 为 0



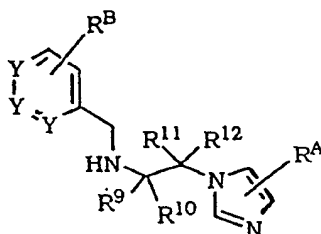
在反应流程 6 中, 采用流程 4 的方法, 但是用



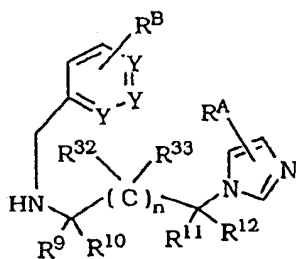
代替



可以获得相应的脲(-C(O)NHR²⁰)、酰胺(-C(O)CH₂R²⁰或-C(O)R²⁰)、磺酰胺(-SO₂R²⁰)或氨基甲酸酯(-C(O)OR²⁰)产物, 其中 n 为 0。同样, 在反应流程 4 和 5 中, 用按照反应流程 4 的方法从 XI 获得的

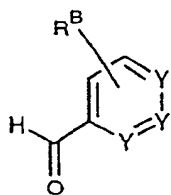


代替



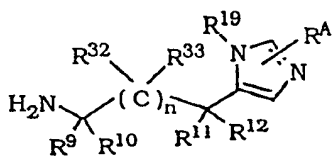
可以产生相应的脲、酰胺、磺酰胺和氨基甲酸酯, 其中 n 为 0。

本领域技术人员可以理解在流程 1、2 和 4-6 中, 可以用其他的醛代替

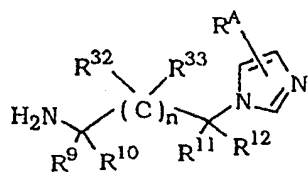


得到 R^8 为其他取代基的式 1.0 化合物。

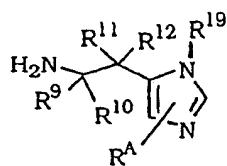
本领域技术人员还可以理解在流程 4 和 5 中，可以用



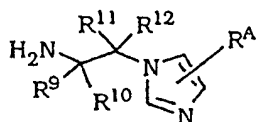
代替



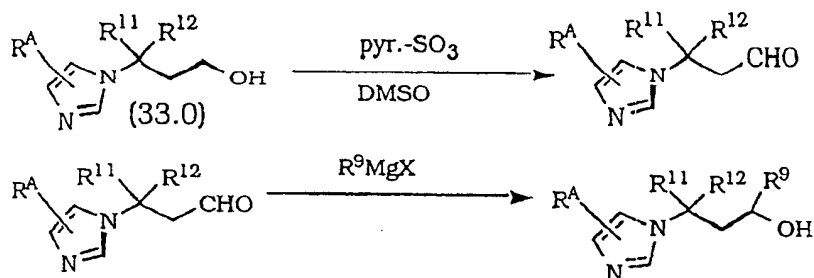
并且在流程 6 中，可以用



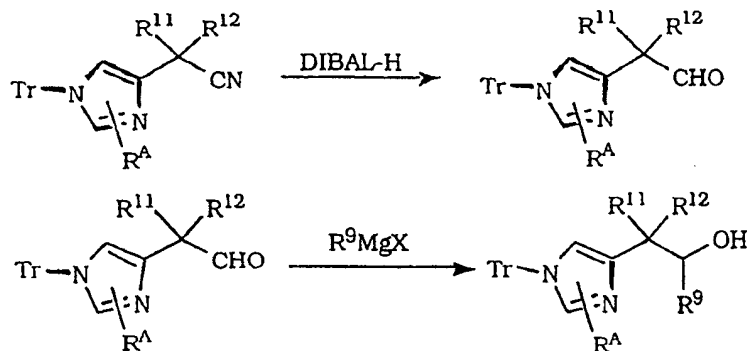
代替



得到相应的化合物，其中咪唑通过环碳与烷基链连接。

反应流程 7 (R^9 和 R^{10} 不是 H)

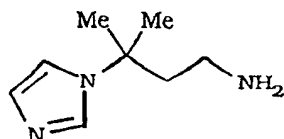
在流程 7 中, 在标准条件下氧化醇 33.0 得到醛。加入相应的 R^9 的 Grignard 得到醇, 根据流程 1 的方法进行反应将其转化为胺, 或者使其再氧化为酮, 随后进行 R^{10} 的 Grignard 加成。在其中 $R^9 = R^{10}$ 的情况下, 可以将酯 32.0 (流程 1) 与加入的 2 当量的适当的 Grignard 试剂一起用作亲电试剂。

反应流程 8 (R^9 和 R^{10} 不是 H, C-连接的咪唑)

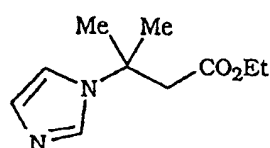
在流程 8 中, 用 DIBAL-H 将腈还原为醛。以与流程 7 类似的方法, 然后用适当的 Grignard 试剂处理该醛得到醇。再进行一个氧化和 Grignard 加成循环, 得到 R^9, R^{10} 二取代的衍生物, 其中 $R^9 = R^{10}$ 或 $R^9 \neq R^{10}$ 。随后根据流程 1 或 2 所示方法, 将得到的醇转化为胺。

本发明中采用的化合物可以由下列实施例示例, 这些实施例不应看作对公开范围的限制。

制备实施例 1

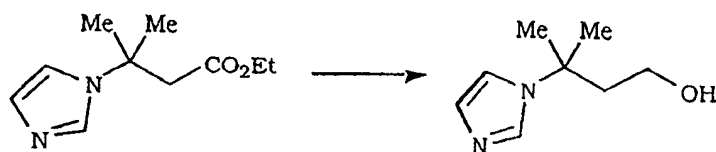


步骤 A:



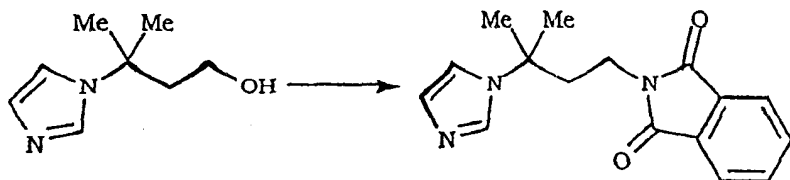
于 90℃, 将 2,2-二甲基丙烯酸酯(50.0g, 2.0eq.)与咪唑(13.28g, 200mmol)搅拌 48 小时。冷却产生的溶液, 用水(150ml)和二氯甲烷(150ml)稀释并分离。用二氯甲烷(2 × 75ml)洗涤水层, 经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 真空浓缩。经快速层析纯化粗品混合物, 用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到为澄清油状物的纯品产物(11.27g, 29%产率)。CIMS: $MH^+ = 197$ 。

步骤 B:



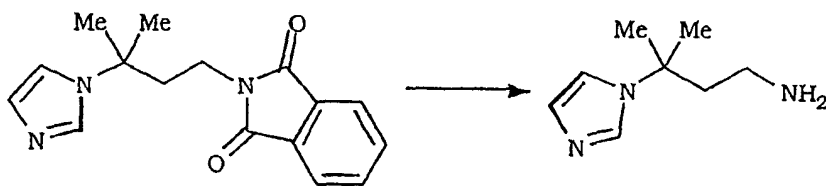
用氢化铝锂(51ml, 1M 乙醚溶液, 1.0eq.)处理得自步骤 A 的目标化合物(10.0g, 50.96mmol)溶液。于室温下, 将反应混合物搅拌 1 小时, 然后滴加饱和的硫酸钠(约 3.0ml)骤冷。经固体硫酸钠干燥产生的淤浆, 用 100ml 乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 得到黄色油状物(6.87, 87%产率), 将其不经进一步纯化使用。CIMS: $MH^+ = 155$ 。

步骤 C



于 0℃, 用 10 分钟向步骤 B 的目标化合物(6.85g, 44.42mmol)、苯邻二甲酰亚胺(7.19g, 1.1eq.)和三苯膦(12.82g, 1.1eq.)的四氢呋喃(200ml)溶液中加入 DEAD (7.69ml, 1.1eq.)。使产生的溶液温热至室温并搅拌 48 小时。减压浓缩反应混合物, 经二氯甲烷/乙醚结晶分离产物, 得到白色固体(10.03g, 79%产率)。CIMS: $MH^+ = 284$ 。

步骤 D

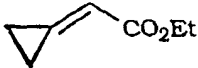
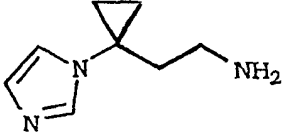


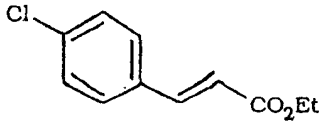
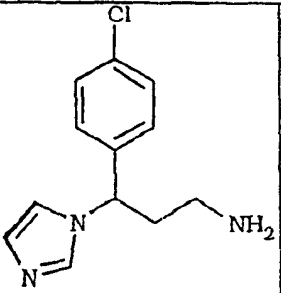
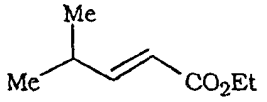
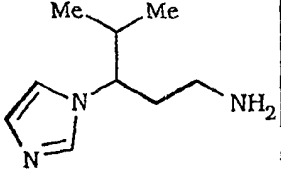
于回流下加热步骤 C 的目标化合物(9.50g, 33.53mmol)和 N_2H_4 (1.25ml, 1.2eq.)的乙醇(100ml)溶液。冷却产生的淤浆, 过滤并减压浓缩滤液。经快速层析纯化粗品产物, 用 15% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到淡黄色油状物(2.80g, 53%产率)。LIMS: $MH^+ = 154$ 。

制备实施例 2-4

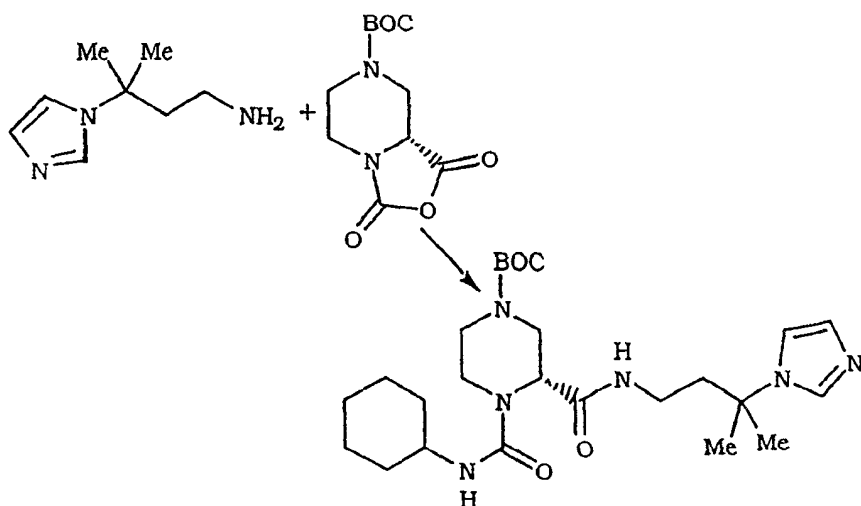
根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 由表 1 中第 2 栏的酯合成第 3 栏的胺。“No.”表示制备实施例编号。

表 1

No.	酯	胺	质谱
2			CIMS: MH ⁺ = 152

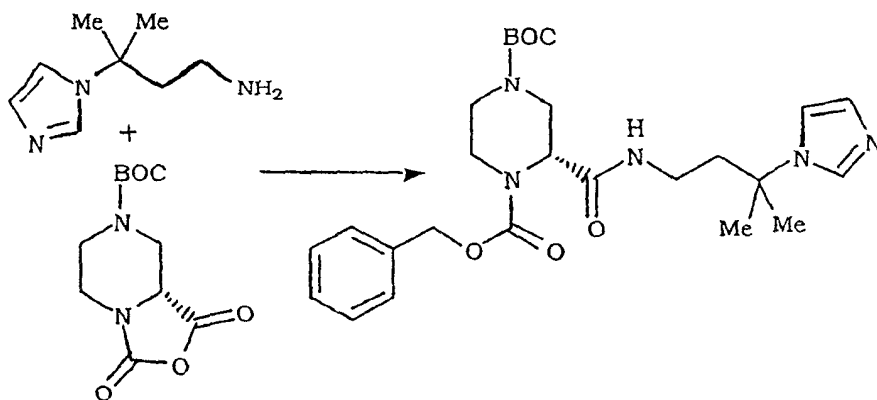
3			CIMS: $MH^+ = 236$
4			$MH^+ = 168$

制备实施例 5



将吡嗪酸酐(制备实施例 44) (0.28g, 1.0eq.) 分份加至实施例 1 的目标化合物(0.17g, 1.2mmol)的二氯甲烷(5.0ml)溶液中, 于室温下将产生的溶液搅拌 10 分钟, 然后加入异氰酸环己酯(0.21ml, 1.5eq.)。于室温下搅拌 15 分钟后, 加入甲醇(1ml)骤冷该反应混合物, 真空浓缩, 经快速层析纯化, 用 10% 甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂, 得到白色固体(0.46g, 85% 产率)。FABMS: $MH^+ = 491$ 。

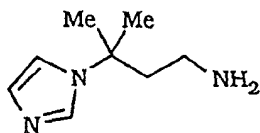
制备实施例 6



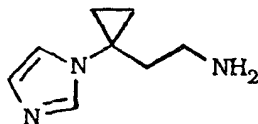
根据与制备实施例 5 基本相同的方法, 但是用 N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(CBZ-OSuc)代替异氰酸环己酯, 制备目标化合物(0.16g, 84%产率)。

制备实施例 6.1

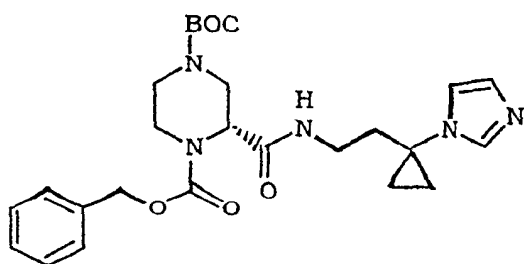
根据与制备实施例 6 基本相同的方法, 但是胺



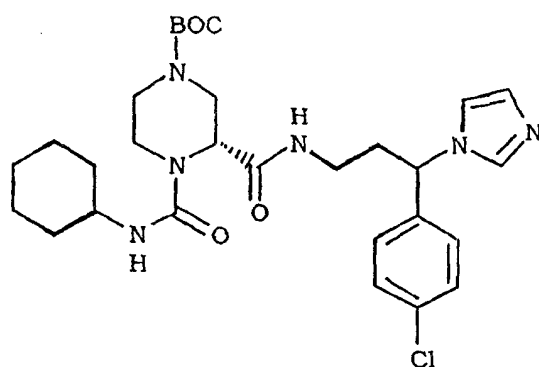
被得自制备实施例 2 的胺代替:



得到:

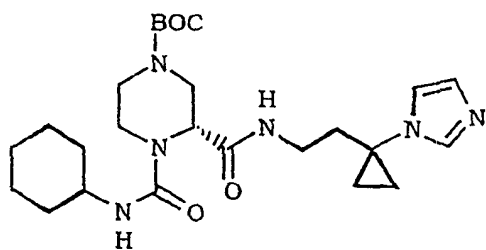


制备实施例 7



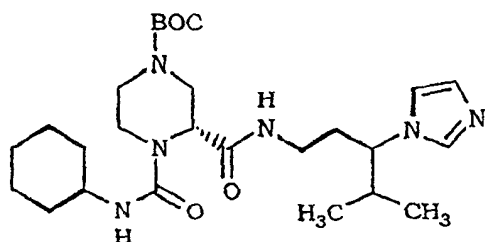
根据与制备实施例 5 基本相同的方法, 但是采用制备实施例 3 的目标化合物(表 1), 制备目标化合物。LCMS: $MH^+ = 573$ 。

制备实施例 7.1



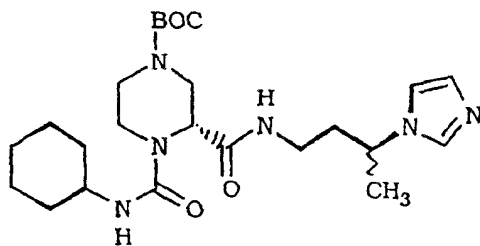
根据与制备实施例 5 基本相同的方法, 但是采用制备实施例 2 的胺, 获得目标化合物。

制备实施例 7.2



根据与制备实施例 5 相同的方法, 但是采用制备实施例 4 的胺, 获得目标化合物。

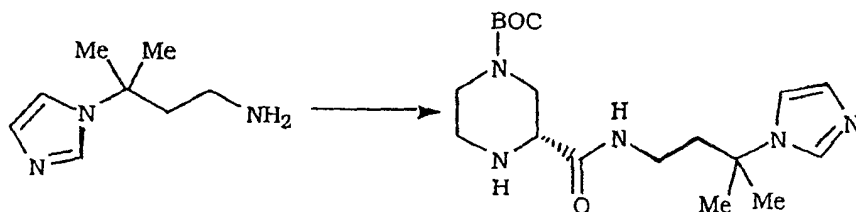
制备实施例 7.3



根据与制备实施例 5 相同的方法, 但是采用制备实施例 10 的胺, 获得目标化合物。

制备实施例 8

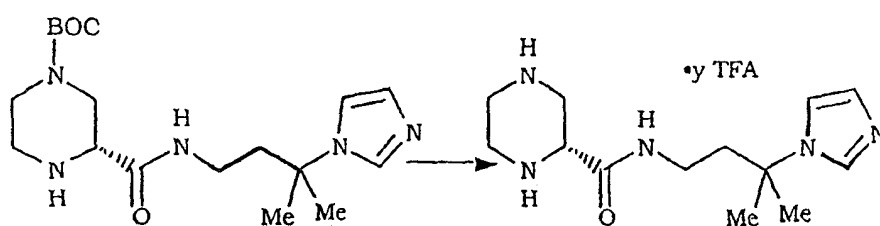
步骤 A



向制备实施例 1 步骤 D 的目标化合物(0.82g, 5.35mmol)的二氯甲烷(10ml)和三乙胺(0.75ml, 1.0eq)溶液中逐份加入吡嗪酸酐(1.65g, 1.2eq.) (根据制备实施例 44 制备), 于室温下搅拌产生的溶液。当经

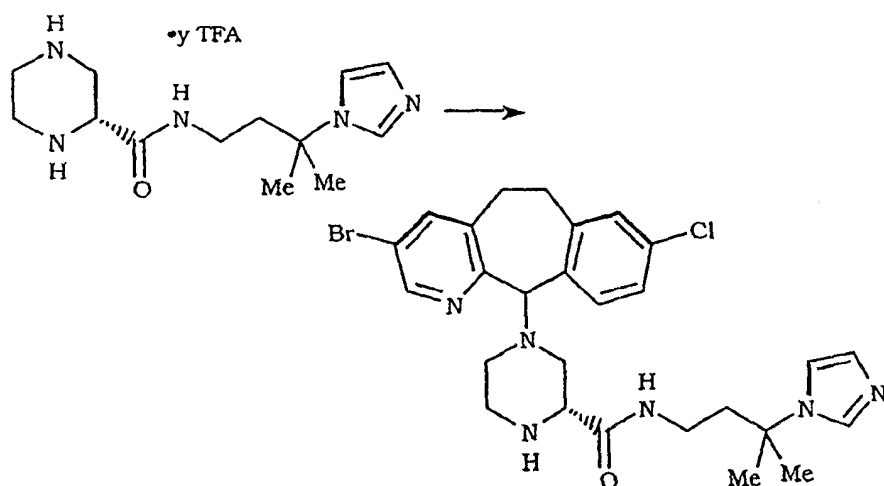
TLC 监测反应完成后, 真空浓缩该溶液, 经快速层析纯化粗品产物, 用 10% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液、然后用 20% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液作为洗脱剂。CIMS: $MH^+ = 366$ 。

步骤 B



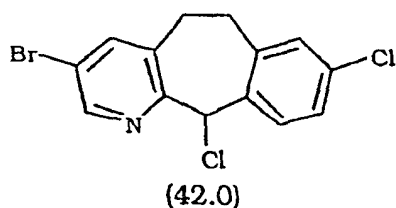
于室温下, 将步骤 A 的目标化合物在 50% 三氟乙酸的二氯甲烷 (25ml) 溶液中搅拌 2 小时。减压浓缩产生的溶液。与甲苯共沸去除残留三氟乙酸, 得到粗品产物, 将其不经进一步纯化使用。CIMS: $MH^+ = 266$ 。

步骤 C

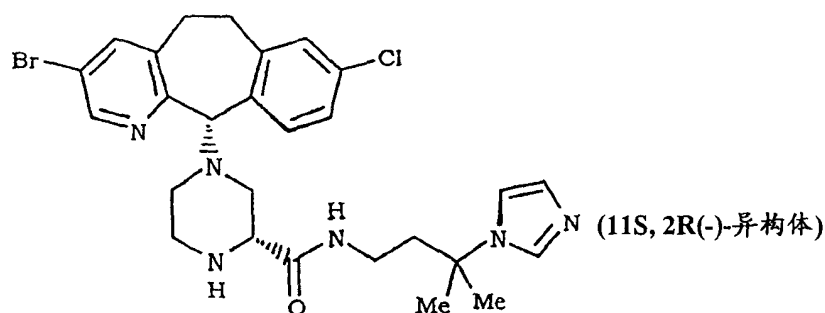
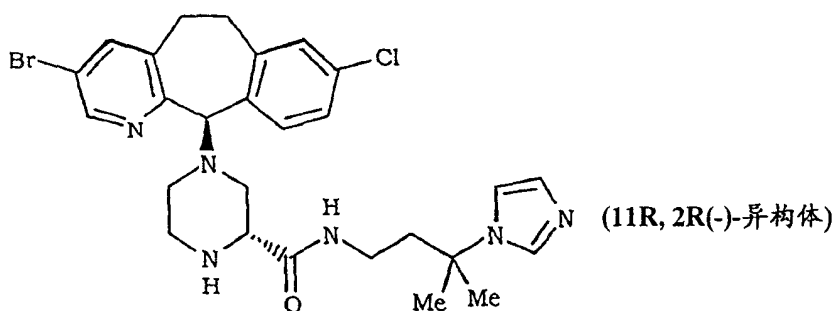


将步骤 B 的目标化合物溶解于二氯甲烷 (30ml) 和 TEA (7.62ml, 10eq.)。将反应混合物搅拌 5 分钟, 然后加入氯化物 (0.908g, 0.5eq.)。于室温下, 将产生的溶液搅拌 96 小时。用 50ml 水稀释反应混合物,

分离并用二氯甲烷($2 \times 200\text{ml}$)萃取水层。经硫酸镁干燥合并的有机物,减压浓缩。经快速层析纯化粗品产物,用5%、7.5%和10%(10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂,得到产物(0.926g, 30%产率)。CIMS: $\text{MH}^+ = 571$ 。



步骤 D

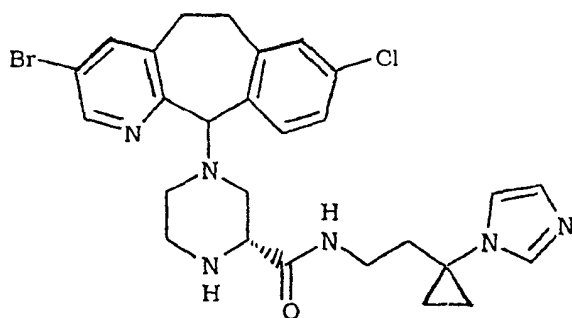


采用 ChiralPak AD 柱, 经制备性 HPLC 将步骤 C 的目标化合物分离为单独的非对映体, 用含有 0.2% 二乙胺的 20% IPA 的己烷溶液作为洗脱剂:

异构体 A (11S, 2R(-)-异构体): 保留时间 = 18.2 分钟; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.7$ (在 2.0ml 甲醇中含有 3.0mg)

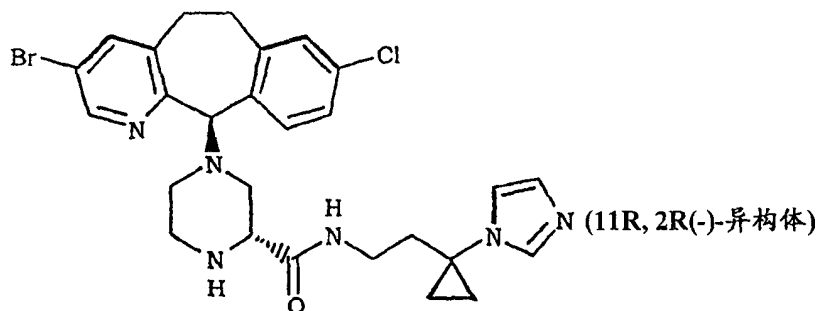
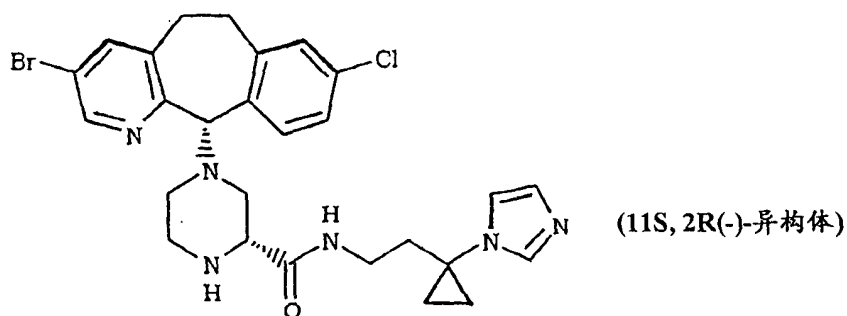
异构体 B (11R, 2R(-)-异构体): 保留时间 = 30.3 分钟; $[\alpha]_D^{20} = -6.2$
(在 2.0ml 甲醇中含有 2.4mg)

制备实施例 9



根据基本与制备实施例 8 相同的方法, 但是用制备实施例 2 的目标化合物(表 1), 制备目标化合物。

采用 ChiralPak AD 柱, 经制备性 HPLC, 用含有 0.2% 二乙胺的 30% IPA 的己烷溶液作为洗脱剂分离 11(S)-和 11(R)-异构体:

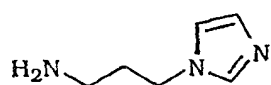


11S, 2R(-)-异构体: 保留时间 = 10.2 分钟; $MH^+ = 569$; $[\alpha]_D^{20} = -32.7$
(在 2.0ml 甲醇中含有 4.04mg)

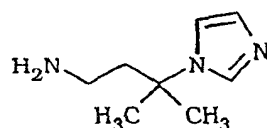
11R, 2R(-)-异构体: 保留时间 = 22.8 分钟; $MH^+ = 569$; $[\alpha]_D^{20} = -1.2$ (在 2.0ml 甲醇中含有 3.40mg)

制备实施例 9.1

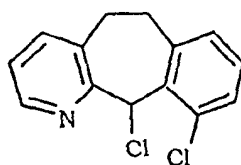
根据实施例 8 所述方法, 但是在步骤 A 中用胺



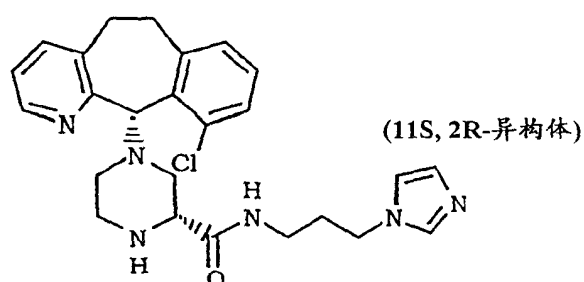
代替



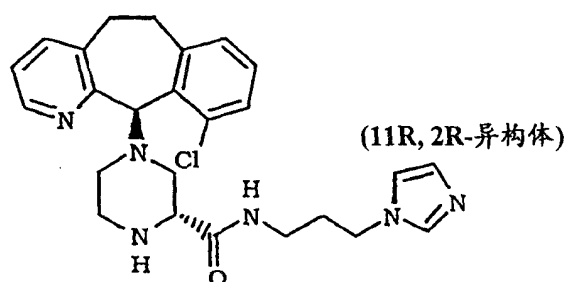
并在步骤 C 中用 10-Cl 三环氯化物



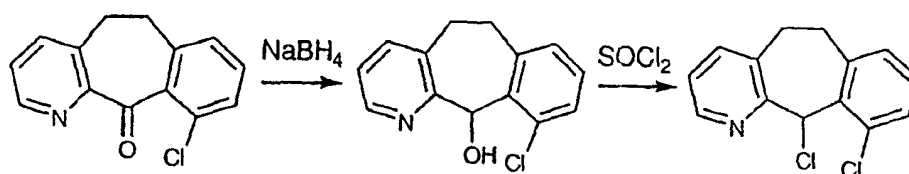
代替 3-Br-8-Cl-三环氯化物(化合物 42.0), 得到下列化合物:



和



根据下面方法, 得到 10-Cl 三环氯化物(10,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-B]吡啶):

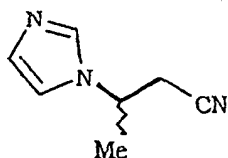


根据 Villani 等在 J. Het. Chem. 8, 73-81 (1971)中所述方法, 制备酮(原料)5,6-二氢-10-氯-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-c]吡啶-11-酮。用 10-Cl 取代 10H 三环并根据实施例 169 所述方法, 制备产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 δ) 2.97 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.49 (d, 1H).

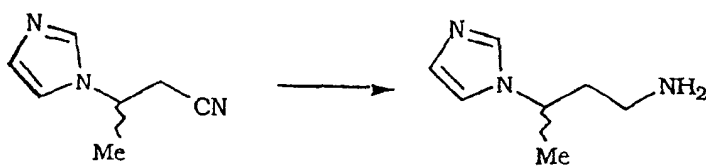
制备实施例 10

步骤 A



将咪唑(2.73g, 40.1mmol)在 crotonitrile (10ml)中加热至回流过夜。真空浓缩产生的溶液, 用乙醚(50ml)稀释残留物, 用水($2 \times 100\text{ml}$)和盐水($1 \times 25\text{ml}$)洗涤。经硫酸钠干燥合并的有机物, 减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 15% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到产物(2.13g, 39%产率)。FABMS: $\text{MH}^+ = 136$ 。

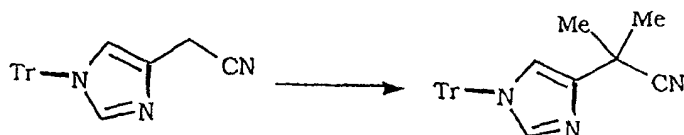
步骤 B



用 LAH (5.5ml, 1.0M 乙醚溶液中, 1.1eq.)处理步骤 A 的目标化合物(0.50g, 0.0037mmol)的 THF (10ml)溶液。于室温下, 将反应混合物搅拌 3 小时, 滴加饱和的硫酸钠溶液骤冷。加入固体硫酸钠干燥产生的淤浆, 通过硅藻土过滤。减压浓缩滤液, 粗品产物经快速层析纯化, 用 20% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液)溶液作为洗脱剂, 得到产物 (0.03g, 6%产率)。

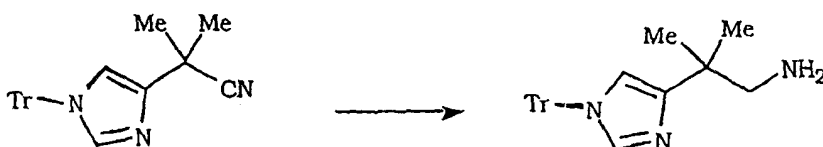
制备实施例 11

步骤 A



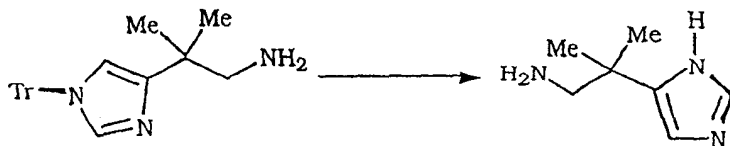
于 0℃, 将正丁基锂(2.5ml, 2.5M 的己烷溶液, 2.1eq.)加至 $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.87ml, 2.1eq.)的 THF (8.0ml)溶液中。将产生的溶液搅拌 45 分钟, 然后加入腈(1.0g, 2.97mmol)的 THF (7.0ml)溶液。于 0℃ 将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 MeI (0.37ml, 2.0eq.)。使产生的溶液温热至室温并搅拌 1 小时。加入 1N HCl 骤冷反应物至酸性, 用 40ml 水稀释, 用乙酸乙酯(2 × 200ml)乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物并减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 40%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 得到产物(0.37g, 33%产率)。 $\text{MH}^+ = 378$ 。

步骤 B



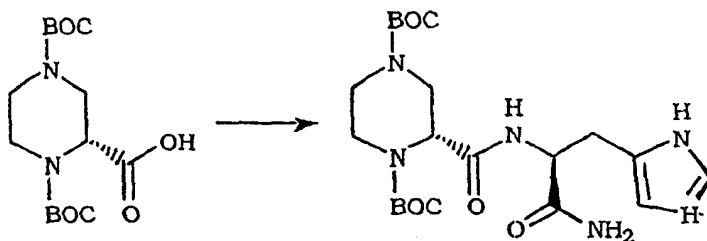
将氢化铝锂(2.7ml, 1.0M 的 THF 溶液, 1.5eq.)加至步骤 A 的目标化合物(0.68g, 1.80mmol)的 THF (5.0ml)溶液。于室温下搅拌产生的溶液 1.5 小时, 滴加饱和的硫酸钠(10ml)骤冷。用乙醚(2 × 200ml)萃取溶液, 经硫酸镁干燥合并的有机物, 减压浓缩, 得到产物(0.6g, 88%产率)。

步骤 C



根据与制备实施例 27 步骤 C 所述相同的方法, 制备目标化合物。

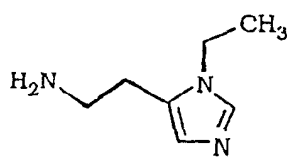
制备实施例 12



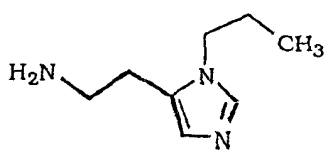
于室温下, 将根据制备实施例 43 所述制备的哌嗪羧酸(0.29g, 0.881mmol)、L-组酰胺二盐酸盐(0.20g, 1.0eq.)、DEC (0.25g, 1.5eq.)、HOBT (0.18g, 1.5eq.)和 NMM (0.48ml, 1.5eq.)的 DMF (5ml)溶液搅拌过夜。用水(25ml)和二氯甲烷(50ml)稀释反应混合物, 分离, 用二氯甲烷(2 × 50ml)萃取水层。经硫酸钠干燥合并的有机物, 减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 15% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到产物(0.24g, 59%产率)。FAB MS: $MH^+ = 467$ 。

制备实施例 13-17

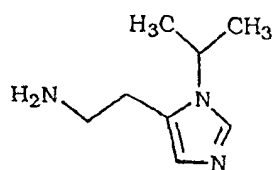
根据 J. Chme. Soc. Perkin I (1979), 1341-1344 所述方法, 制备下列 N-取代的组胺。



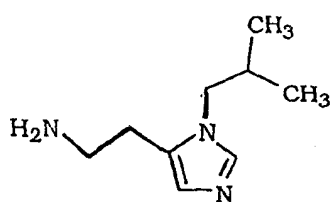
制备实施例 13,



制备实施例 14,

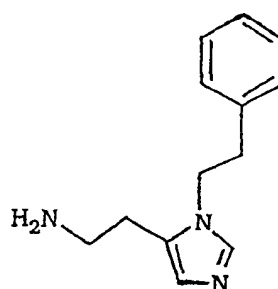


制备实施例 15,



制备实施例 16,

和

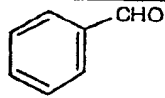
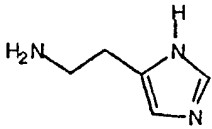
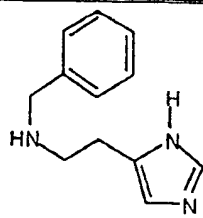
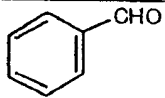
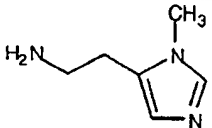
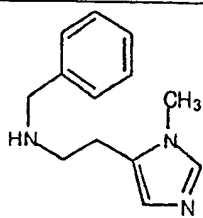
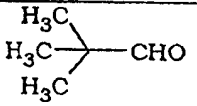
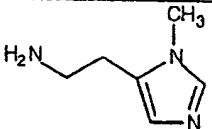
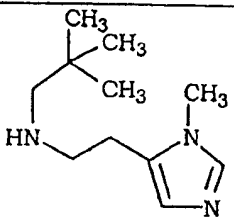
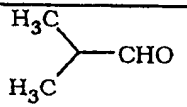
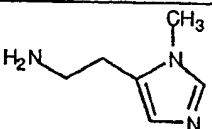
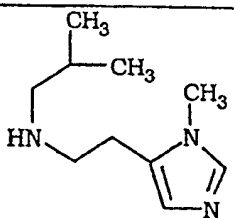
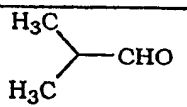
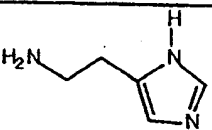
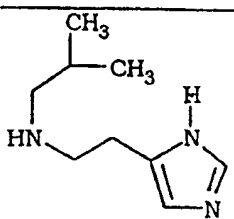


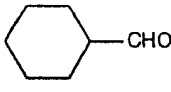
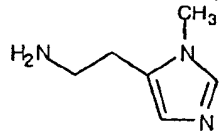
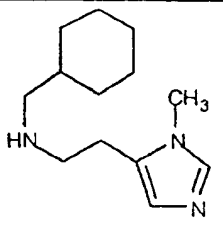
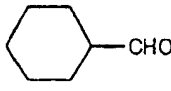
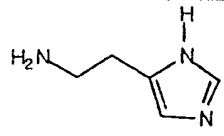
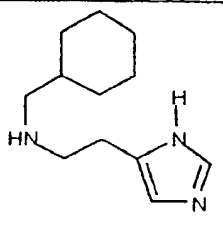
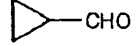
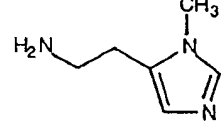
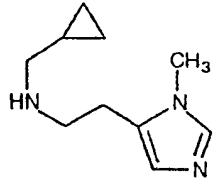
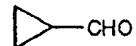
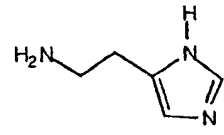
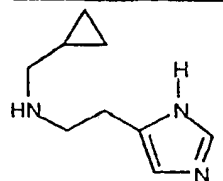
制备实施例 17 .

制备实施例 18-26

根据与制备实施例 74 所述基本相同的方法, 采用表 2 中所列的醛和胺, 制备表 2 所示的中间体产物。

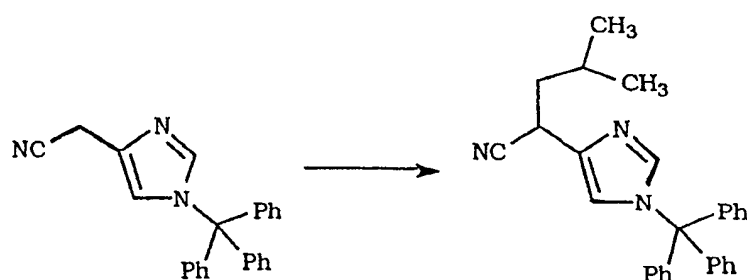
表 2

制备 实施例	醛	胺	产物
18			
19			
20			
21			
22			

23			
24			
25			
26			

制备实施例 27

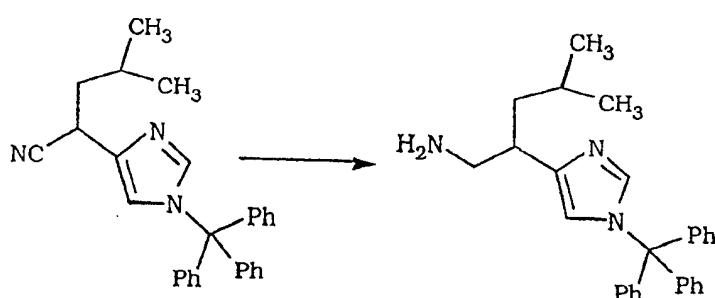
步骤 A



将腈(1.5g, 4.29mmol)溶于 10ml THF 中, 于氮气下冷却至 -78°C 。加入 20ml 1.5M LDA 环己烷溶液。然后用 2 小时滴加 790mg (4.293mmol) 2-甲基丙基碘化物的 10ml THF 溶液。温热至室温并搅拌过夜。加入 10ml 水, 接着加入 1N HCl 至 pH 为 10-11。用 100ml

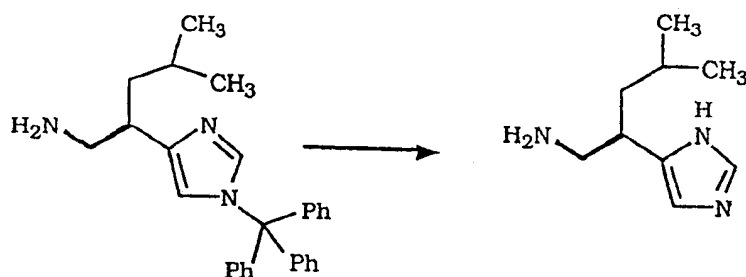
二氯甲烷和 20ml 饱和的硫酸钠水溶液稀释。加入硫酸镁至溶液澄清。分离有机层，经硫酸镁干燥。真空浓缩，经硅胶快速层析，用乙酸乙酯-己烷(1-3)洗脱，得到为褐色半固体的产物。

步骤 B



将步骤 A 的产物(0.5g, 1.23mmol)溶于用氨饱和的乙醇(10ml)中。加入在水中的 8.8mg (0.017mmol) H₂PtCl₆·6H₂O 和 1g Raney Ni, 于 54psi 在 Parr 振荡器上氢化过夜。通过硅藻土过滤并真空浓缩。

步骤 C



将步骤 B 的产物(0.165g, 0.403mmol)溶于 4ml 2M HCl 和 2ml 甲醇中。回流 100 分钟，然后真空浓缩。用乙醚研磨残留物，得到为白色固体的产物盐酸盐。

制备实施例 28-29、29.1 和 30

根据制备实施例 27 所述方法，但是用烷基或苄基卤化物代替 2-

甲基丙基碘化物，制备下面所示的取代的组胺。

制备实施例 28



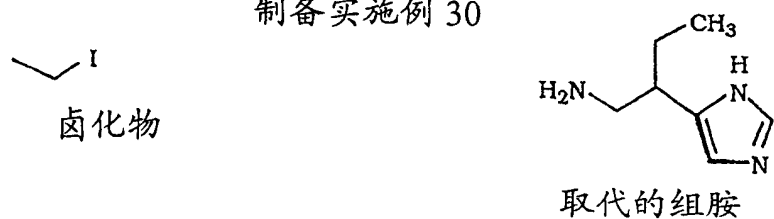
制备实施例 29



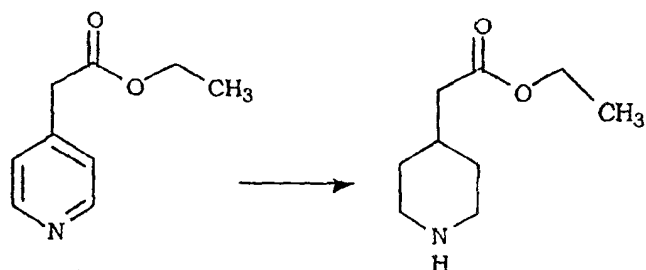
制备实施例 29.1



制备实施例 30

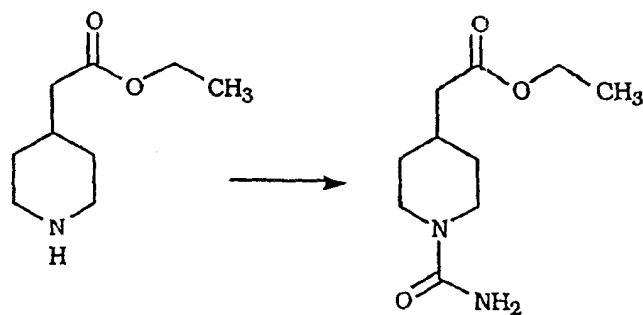


制备实施例 31



将 4-吡啶基乙酸乙酯(4.5g, 27.24mmol)置于 500ml 的 Parr 瓶中, 溶于无水乙醇(70ml)中。向该瓶中加入 10% 披钨炭(1.0g)。将所述瓶置于氢化器上, 于 55psi 氢气压力下、25℃ 振摇内容物 94 小时。通过 Celite® 过滤混合物, 用 4 × 40ml 无水乙醇洗涤。旋转蒸发滤液, 残留物经硅胶层析, 用 3% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产率: 63%, 2.944g)。FABMS: m/z 172.2 (MH^+): δ_c ($CDCl_3$) CH_3 , 14.3; CH_2 , 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5, 60.2; CH , 33.4, C , 172.7; δ_H ($CDCl_3$) 1.18 (m, 1H, H_4), 1.26 (t, 3H, CH_3), 1.71 (2H), 1.90 (1H), 1.96 (1H), 2.22 (d, 2H), 2.63 (2H), 3.07 (2H), 4.13 (q, 2H, CH_3CH_2 -).

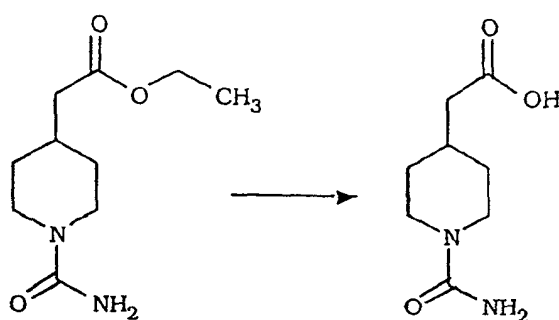
制备实施例 32



将得自制备实施例 31 的 4-哌啶基乙酸乙酯(500mg, 2.92mmol)溶于无水二氯甲烷(25ml)中。向搅拌的溶液中加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(5.9ml, 43.8mmol), 于 25℃ 将该溶液搅拌 17 小时。用二氯甲烷-

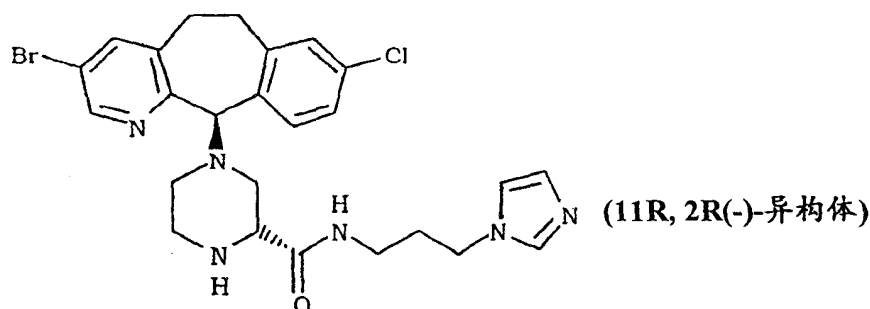
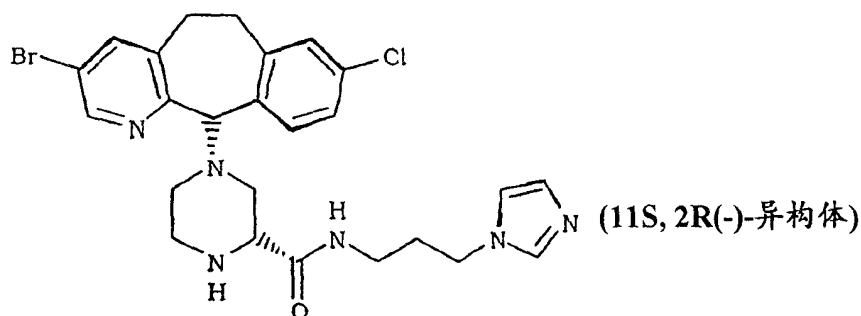
饱和的碳酸氢钠溶液处理该溶液, 产物经硅胶层析, 用 2→3% (浓氢氧化铵甲醇溶液) 二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产率: 99%, 622mg)。FABMS: m/z 172.2 (MH^+): δ_c ($CDCl_3$) CH_3 , 14.2; CH_2 , 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH , 32.9; C , 158.2, 172.4; δ_H ($CDCl_3$) 1.23 (m, 1H, H_4), 1.27 (t, 3H, CH_3), 1.75 (d, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.26 (d, 2H), 2.85 (t, 2H), 3.94 (d, 2H), 4.15 (q, 2H, CH_3CH_2-), 4.56 (bs, 2H)。

制备实施例 33



将制备实施例 32 的 1-氨基羧基-4-哌啶基乙酸乙酯(153.6mg, 0.717mmol)溶于无水二氯甲烷(3.58ml)和乙醇(3.58ml)中。向该溶液中加入 1.0M LiOH (1.73ml, 1.73mmol), 于 50℃ 将混合物搅拌 5.5 小时。将混合物快速冷却至 25℃, 加入 1.0N HCl (2.02ml, 2.02mmol), 将混合物搅拌 5 分钟, 然后旋转蒸发至干, 得到目标化合物, 将其不经进一步纯化使用。

制备实施例 34



使上述异构体(制备实施例 141, 62%纯度)的 C_{11} -外消旋物在 Chiralpak AD[®]柱 (50 × 5cm)上经历制备性 HPLC, 用 75%己烷-25%异丙醇-0.2%二乙胺作为洗脱剂, 按洗脱顺序, 得到 11-S(-)-异构体和 11-R(-)-异构体。

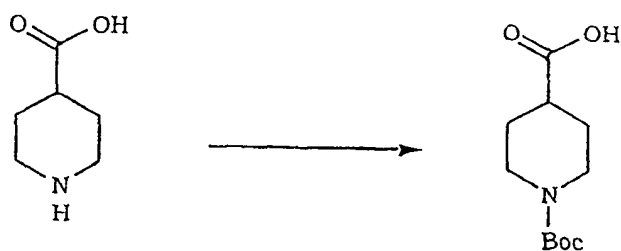
11S,2R(-)-异构体: 产率 55%, 0.8756g; LCMS: m/z 543.1 (MH^+): δ_C ($CDCl_3$) CH_2 , 30.3, 30.4, 31.0, 36.3, 44.3, 44.7, 52.0, 54.5; CH , 58.7, 79.4, 118.8, 126.0, 129.6, 130.4, 132.3, 137.1, 141.3, 147.0; C , 120.0, 134.0, 135.4, 136.7, 140.9, 155.4, 172.2; δ_H ($CDCl_3$) 2.02 (2H, m, 2"- CH_2), 3.32 (2H, m, 3"- CH_2), 3.98 (2H, dd, 1"- CH_2), 4.30 (1H, s, H_{11}), 6.93 (1H, s, Im- H_5), 6.97 (1H, t, CONH CH_2), 7.06 (1H, s, Im- H_4), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.13 (2H, s, Ar-H), 7.16 (1H, s, Ar-H), 7.49 (1H, s, Ar- H_{10}), 7.57 (1H, d, Im- H_2) 和 8.33 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_D^{20}$ -45.0° (甲醇, $c = 9.32$ mg/2ml)。

11R,2R(-)-异构体: 产率 38%, 0.5979g; LCMS: m/z 543.1 (MH^+): δ_C ($CDCl_3$) CH_2 , 30.2, 30.3, 31.1, 36.4, 44.1, 44.7, 52.2, 54.0; CH , 58.2, 79.4, 118.8, 126.1, 129.6, 130.7, 132.3, 137.0, 141.2, 146.8; C , 119.9, 134.0, 135.2, 136.9, 140.7, 155.7, 172.1; δ_H ($CDCl_3$) 3.34 (2H, m, 3"- CH_2), 3.97

(2H, dd, 1''-CH₂), 4.30 (1H, s, H₁₁), 6.93 (1H, s, Im-H₅), 7.06 (1H, s, Im-H₄), 7.08 (1H, s, Ar-H), 7.11 (2H, s, Ar-H), 7.14 (1H, s, Ar-H), 7.15 (1H, t, CONHCH₂), 7.50 (1H, s, Ar-H₁₀), 7.58 (1H, d, Im-H₂)和 8.35 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_D^{23.5^\circ}$ -12.0° (甲醇, c = 10.19mg/2ml).

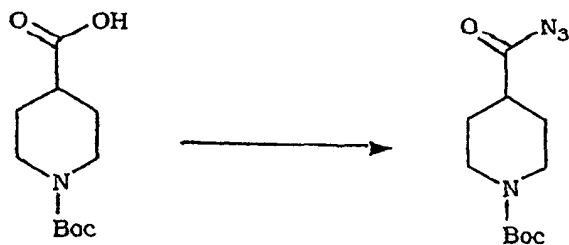
制备实施例 35

步骤 A



将异哌啶甲酸(10g, 77.42mmol)和氢氧化钠(3.097g, 77.42mmol)溶于 THF-水(1:1) (230ml)中, 加入二碳酸二叔丁酯(18.59ml, 85.17mmol)。于 25℃ 将该溶液搅拌 90 小时。用 BioRad® 50W-X4(H⁺) 离子交换树脂(86.6ml)处理混合物, 滤出树脂, 用 THF 和水依次洗涤。将滤液蒸发至干, 得到目标化合物, 将其不经进一步纯化用于下一步骤。FABMS: m/z 229.9 (MH⁺); δ_c (d₆-DMSO) CH₃, 28.0, 28.0, 28.0; CH₂, 42.0-43.1 (宽峰信号); CH, 不清楚; C, 78.5, 153.8, 175.6。

步骤 B

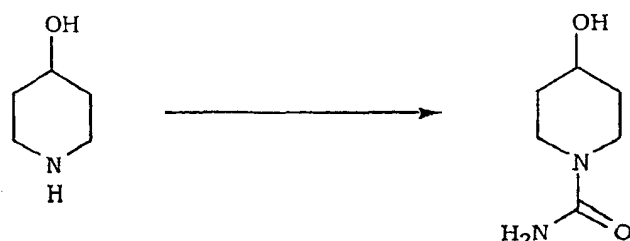


将上述步骤 A 的目标化合物(2g, 8.72mmol)溶于无水 DMF (40ml)中, 于氩气环境、0℃ 搅拌该溶液。用 10 分钟加入二苯基磷酰基叠氮化物(2.07ml, 9.59mmol), 接着加入三乙胺(2.68ml, 9.59mmol), 于 0

℃搅拌该混合物 1 小时，于 25℃搅拌 19 小时。蒸发至干，接着经硅胶柱层析，用 5%→7% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱，得到目标化合物(产率: 72%, 1.57g); δ_{C} (CDCl_3) CH_3 , 28.5, 28.5, 28.5; CH_2 , 32.9 (宽峰), 42.8 (宽峰); CH , 47.3; C , 79.7, 154.8, 156.5。

制备实施例 36

步骤 A



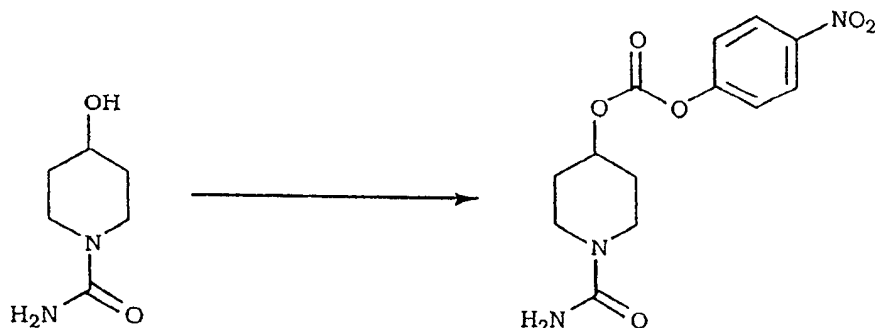
方法 1:

将 4-羟基哌啶(5g, 49.43mmol)溶于无水二氯甲烷(50ml)中，加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(6.27g, 7.36ml, 54.38mmol)。于氩气环境、25℃将该混合物搅拌 24 小时。加入水(10ml)，将混合物蒸发至干。残留物经硅胶柱层析，用 10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷溶液作为洗脱剂，得到目标化合物(产率: 97%, 6.895g); CIMS: m/z 145.1 (MH^+); δ_{C} (d_6 -DMSO) CH_2 , 34.2, 34.2, 41.3, 41.3; CH , 66.1; C , 158.0; δ_{H} (d_6 -DMSO) 1.22 (2H, m, 3/5- CH_2), 1.68 (2H, m, 3/5- CH_2), 2.84 (2H, m, 2/6- CH_2), 3.60 (1H, m, 4-CH), 3.68 (2H, m, 2/6- CH_2), 4.67 (1H, d, OH)和 5.87 ppm(2H s, NH_2)。

方法 2:

将 4-羟基哌啶(10g, 98.86mmol)和脲(59.4g, 988.6mmol)溶于蒸馏水(100ml)中，于 100℃将该溶液加热 67 小时。将该溶液蒸发至干，产物经硅胶柱层析纯化，用 10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱液，得到目标化合物(产量: 8.3g, 58%)。

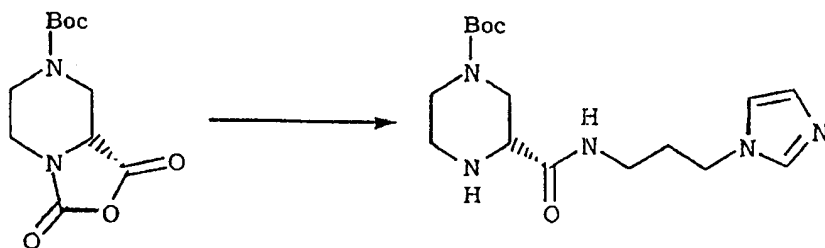
步骤 B



将上述步骤 A 的目标化合物(1g, 6.94mmol)和 4-硝基苯基氯代甲酸酯(1.54g, 7.63mmol)溶于无水吡啶(10ml)中, 于 25℃ 将该混合物搅拌 24 小时。蒸发混合物至干, 将残留物与甲苯共沸。得到的产物经硅胶柱层析, 用 3% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(1.35g, 63%): CIMS: m/z 310.05 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) CH_2 , 29.9, 29.9, 40.7, 40.7; CH , 74.9, 121.7, 121.7, 125.2, 125.2; C , 145.2, 151.7, 155.3, 158.7; δ_H ($CDCl_3$) 1.82 (2H, m, 3/5- CH_2), 2.01 (2H, m, 3/5- CH_2), 3.06 (2H, s, NH_2), 3.31 (2H, m, 2/6- CH_2), 3.68 (2H, m, 2/6- CH_2), 4.98 (1H, m, 4-CH), 7.39 (2H, d, Ar-H1/6) 和 8.28 ppm (2H d, Ar-H3/5)。

制备实施例 37

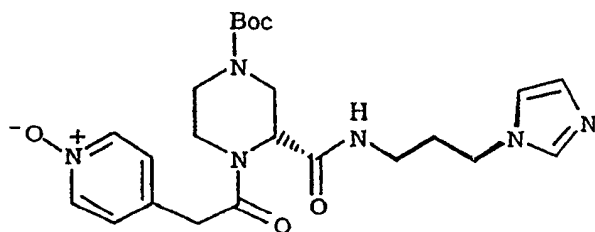
步骤 A



将酸酐(0.5088g, 1.99mmol) (根据制备实施例 44 所述方法制备) 和 1-(3-氨基丙基)咪唑(0.260ml, 2.18mmol)溶于无水二氯甲烷(10ml)

中, 于 25℃、氩气环境下, 将该混合物搅拌 5 分钟。用二氯甲烷稀释该混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液萃取。经硫酸镁干燥二氯甲烷层, 过滤并蒸发至干。产生的产物经硅胶柱层析纯化, 用 10% (浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(产量: 0.4955g, 74%)。LCMS: m/z 338.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_3 , 28.4, 28.4, 28.4; CH_2 , 31.1, 36.5, ~43.5 (宽峰), 44.8, ~46.5 (宽峰); CH , 58.2, ~119.0 (宽峰), ~129.7 (宽峰), ~137.3 (宽峰); C , 80.2, 154.7, 171.5 δ_H ($CDCl_3$) 1.47 (9H, s, CH_3), 6.96 (1H, s, Im- H_5), 7.08 (1H, s, Im- H_4)和 7.52 ppm (1H, s, Im- H_2)。

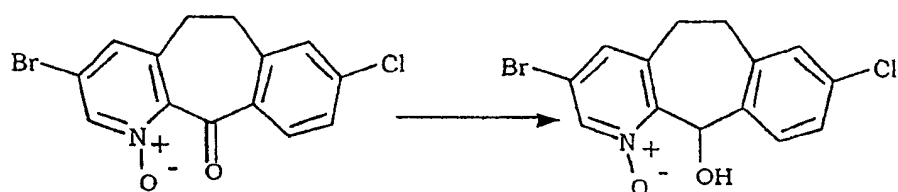
步骤 B



将上述步骤 A 的目标化合物(0.3248g, 0.96mmol)、4-吡啶基乙酸 N1-氧化物(0.1916g, 1.25mmol)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.24g, 1.25mmol)、1-羟基苯并三唑(0.169g, 1.25mmol)和 4-甲基吗啉(0.1376ml, 1.25mmol)溶于无水 DMF (11ml)中, 于 25℃ 氩气环境下将该混合物搅拌 18 小时。蒸发混合物至干, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发至干。得到的产物经硅胶柱层析, 用 5% 甲醇(10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(产量: 0.4333g, 95%): LCMS: m/z 473.1 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_3 , 28.3, 28.3, 28.3; CH_2 , 30.8, 36.5, 38.7, 43.2, ~43.5 (宽峰), 44.5 (宽峰); CH , 53.8, ~119.2 (宽峰), ~127.4, 127.6, ~129.3 (宽峰), ~137.5 (宽峰), 138.7, 138.9; C , 80.7, 134.5, 154.4, 169.6, 169.6; δ_H ($CDCl_3$) 1.44 (9H, s, CH_3), 6.97 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.09 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.20 (2H, m, Ar-H), 7.53

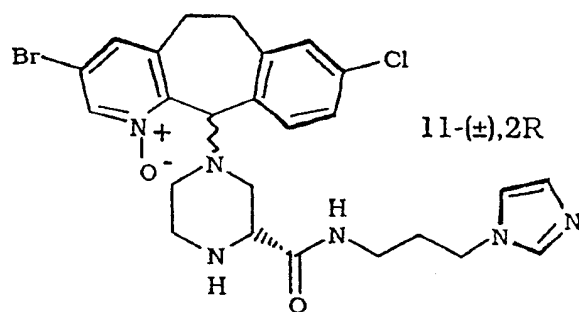
滴加 3-氯过苯甲酸(1.76g, 10.4mmol)的无水二氯甲烷(35ml)溶液。使该混合物温热至室温, 18 小时后, 再加入 3-氯过苯甲酸(0.88g, 5.2mmol)的无水二氯甲烷(25ml)溶液, 将该混合物搅拌共 42 小时。用二氯甲烷稀释该混合物, 用 1N 氢氧化钠(200ml)洗涤。用二氯甲烷($2 \times 200\text{ml}$)萃取水层, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析, 用 0.25%-0.5%-1% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产量: 1.386g, 66%); ESIMS m/z 338.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 , 30.5, 34.0; CH, 126.9, 127.6, 130.3, 132.5, 140.4; C, 121.0, 135.1, 138.3, 139.7, 141.6, 145.3, 188.0 ppm.

步骤 B



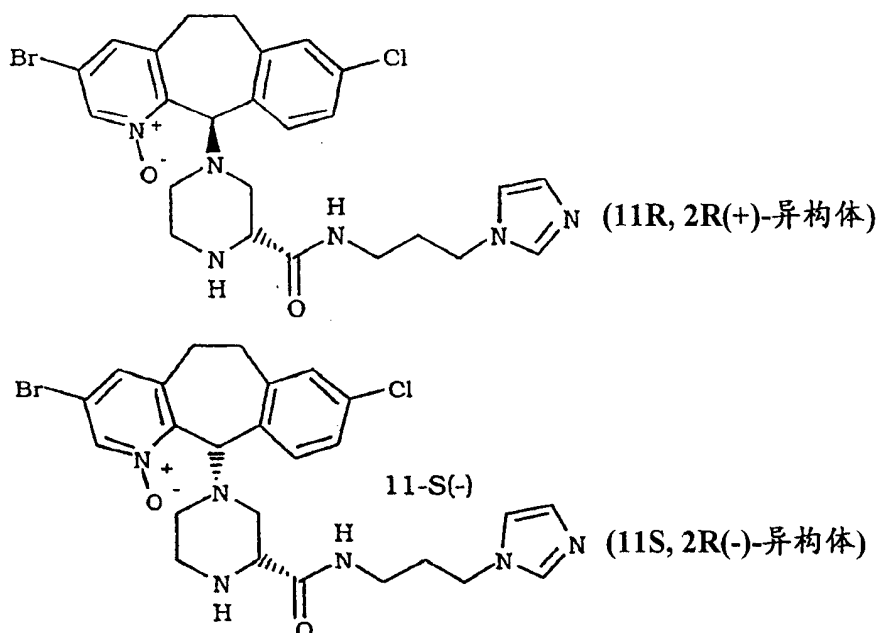
将步骤 A 的目标化合物(1.3422g, 3.96mmol)溶于甲醇(18ml)和二氯甲烷(20ml)中, 加入硼氢化钠(0.219g, 5.79mmol)。于 0°C 、氩气环境下将该混合物搅拌 1 小时。然后用 1 小时使温热至 25°C 。用二氯甲烷(800ml)稀释该混合物, 用 1N 氢氧化钠(150ml)洗涤。用二氯甲烷($2 \times 100\text{ml}$)萃取水层, 用硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析, 用 1% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产量: 1.24g, 92%); ESIMS m/z 340.1 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 , 31.2, 32.0; CH, 69.1, 126.8, 129.5, 131.7, 131.7, 136.7; C, 118.3, 134.7, 135.2, 139.7, 141.0, 148.9 ppm.

步骤 C



将步骤 B 的目标化合物(0.552g, 1.62mmol)和三乙胺(1.19ml, 8.52mmol)溶于无水二氯甲烷(8.5ml)中, 将该溶液冷却至 0℃。用 30 分钟加入甲磺酰氯(0.4ml, 5.16mmol), 于 0℃ 将该混合物搅拌共 1.25 小时。将该溶液蒸发至干, 得到 11-甲磺酰基衍生物, 将其不经进一步纯化使用。将所述衍生物溶于无水二氯甲烷(40ml)中, 于 0℃ 搅拌该溶液。于 0℃ 加入溶于无水二氯甲烷(20ml)和无水 DMF(20ml)中的 N-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-2(R)-哌嗪甲酰胺(制备实施例 136) (0.5g, 2.11mmol), 搅拌该溶液并用 2 小时使该溶液温热至 25℃。于 25℃ 将该反应物搅拌 18 小时, 然后用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析, 用 4% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到外消旋化合物(产量: 0.399g, 44%); FABMS m/z 559.3 (MH^+)。

步骤 D



将上述步骤 C 的目标外消旋化合物经制备性 HPLC 层析, 采用 Ciralpak AD[®]柱 (50 × 5cm), 用 65%己烷-35%异丙醇-0.2%二乙胺作为洗脱剂, 顺序得到目标化合物的 11-R(+)-非对映异构体和目标化合物的 11-S(-)-非对映异构体。

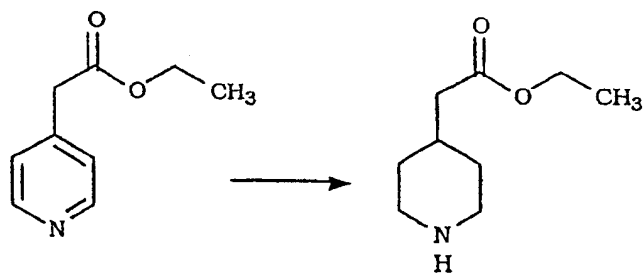
11R,2R(+)-非对映异构体: 产量 0.1854g; FABMS m/z 559.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 , 30.1, 30.3, 31.2, 36.4, 43.9, 44.7, 51.6, 52.8; CH , 57.8, 64.3, 118.9, 126.3, 129.6, 130.6, 130.7, 133.4, 137.3, 138.4; C , 118.2, 133.6, 134.6, 140.1, 141.0, 148.1, 172.0; δ_H ($CDCl_3$) 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.95 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.04 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.51 (1H, 宽峰 s, Im- H_2) 和 8.22 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]^{20}_D + 41.2^\circ$ ($c = 11.08\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

11S,2R(-)-非对映异构体: (产量 0.18g); FABMS m/z 559.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 , 30.1, 30.3, 31.1, 36.5, 44.4, 44.8, 51.6, 53.4; CH , 58.9, 64.4, ~119.2, 126.3, 129.5, 130.6, 130.7, 133.4, ~137.3, 138.5; C , 118.3, 133.7, 134.6, 139.9, 141.0, 148.1, 172.1; δ_H ($CDCl_3$) 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.94 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.07 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.51 (1H, 宽峰 s,

Im-H₂)和 8.26 ppm (1H, s, Ar-H₂); [α]^{19.9°}_D-71.0° (c = 10.32mg/2ml, 甲醇).

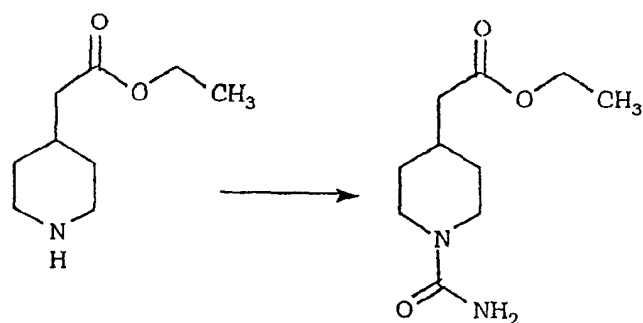
制备实施例 39

步骤 A



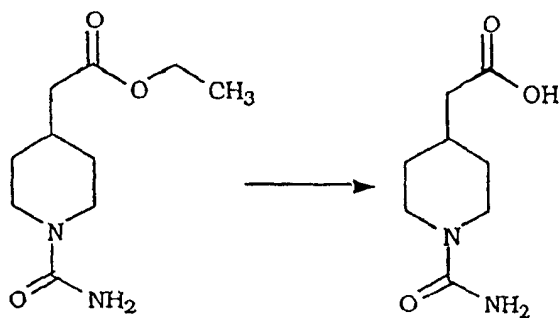
将 4-吡啶基乙酸乙酯(4.5g, 27.24mmol)置于 500ml Parr 瓶中并溶于无水乙醇(70ml)中。加入 10%披钨炭(1.0g), 于 55psi 氢气压力下、25℃振摇瓶中内容物 94 小时。通过 Celite®过滤混合物, 用 4 × 40ml 无水乙醇洗涤。将滤液蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用 3% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物 (产量: 2.944g, 63%); FABMS m/z 172.2 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) CH₃, 14.3; CH₂, 33.2, 33.2, 41.9, 46.5, 46.5, 60.2; CH, 33.4; C, 172.7; δ_H (CDCl₃) 1.18 (1H, m, H₄), 1.26 (3H, t, CH₃), 1.71 (2H), 1.90 (1H), 1.96 (1H), 2.22 (2H, d), 2.63 (2H), 3.07 (2H), 4.13 (2H, q, CH₃CH₂-).

步骤 B



将上述步骤 A 的 4-哌啶基乙酸乙酯(500mg, 2.92mmol)溶于无水二氯甲烷(25ml)中。向该搅拌的溶液中加入三甲基硅烷基异氰酸酯(5.9ml, 43.8mmol), 于 25℃ 将该溶液搅拌 17 小时。用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥二氯甲烷层, 过滤并蒸发至干。产物经硅胶层析, 用 2%→3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产量: 622mg, 99%); CIMS m/z 215.3 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH₃, 14.2; CH₂, 31.6, 31.6, 41.0, 44.2, 44.2, 60.4; CH: 32.9; C, 158.2, 172.4; δ_H ($CDCl_3$) 1.23 (1H, m, H₄), 1.27 (3H, t, CH₃), 1.75 (2H, d), 1.98 (1H, m), 2.26 (2H, d), 2.85 (2H, t), 3.94 (2H, d), 4.15 (2H, q, CH₃CH₂-), 4.56 (2H, bs)。

步骤 C

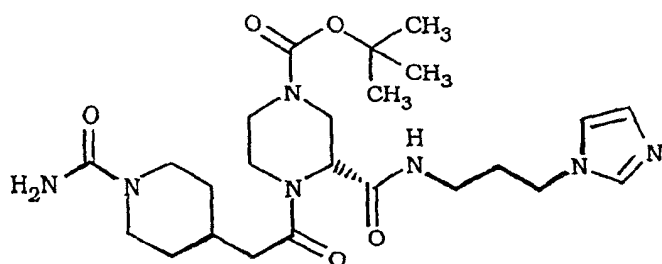


将上述步骤 B 的 1-氨基羧基-4-哌啶基乙酸乙酯(153.6mg, 0.717mmol)溶于无水二氯甲烷(3.58ml)和乙醇(3.58ml)中。向该溶液中

加入 1.0M 氢氧化锂(1.73ml, 1.73mmol), 于 50℃ 将该混合物搅拌 5.5 小时。将该混合物快速冷却至 25℃, 加入 1.0N 盐酸(2.02ml, 2.02mmol), 将该混合物搅拌 5 分钟, 然后蒸发至干, 得到目标化合物, 将其不经进一步纯化使用。

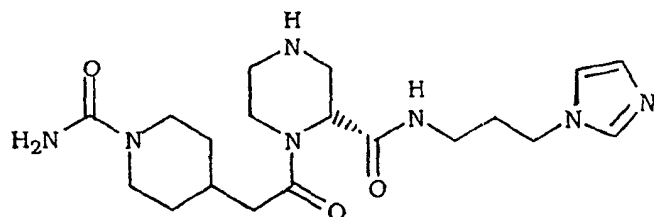
制备实施例 40

步骤 A



将上述制备实施例 37 步骤 A 的目标化合物(0.45g, 1.33mmol)、1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.332g, 1.73mmol)、1-羟基苯并三唑(0.234g, 1.73mmol)和 4-甲基吗啉(0.382ml, 3.46mmol)溶于无水二甲基甲酰胺(7ml)中。加入溶于无水二甲基甲酰胺(8ml)中的上述制备实施例 33 步骤 C 的目标化合物(0.3228g, 1.73mmol), 于 25℃ 搅拌该混合物 22 小时。将该溶液蒸发至干, 将残留物溶于二氯甲烷中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶柱层析, 用 5% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液) 二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产量: 0.3553g, 53%)。

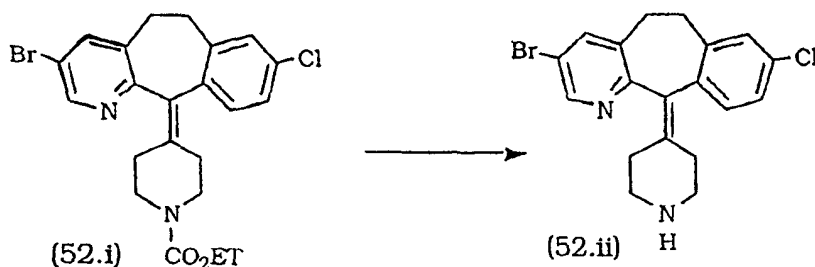
步骤 B



将上述步骤 A 目标化合物(0.45g, 0.9mmol)溶于甲醇(5.625ml)中。加入 10% (v/v)浓硫酸的二氧六环溶液(13.5ml), 于 25℃ 将该混合物搅拌 2 小时。加入无水甲醇(200ml), 接着加入 BioRad® AG1-X8 (OH⁻)树脂至经 pH 试纸该溶液呈中性。滤出树脂, 用甲醇洗涤, 蒸发合并的滤液至干。残留物经硅胶柱层析, 用 5%→6.5%(10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(产量: 0.317g, 96%); FABMS m/z 406.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$ -~5% CD_3OD) CH_2 , 30.8, 31.9, 31.9, 36.2/36.3/36.6, 39.1/39.3/39.5, 44.1/44.2, 44.4, 44.4, 44.8, 44.8; CH , 51.2/56.3, 119.0, 128.8, 137.0; C , 158.7, 171.0/171.1, 171.9/172.6; δ_H ($CDCl_3$ -2.86% CD_3OD) 4.84 (1H, d, H_2), 6.96 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.04 (1H, 宽峰 s, Im- H_4)和 7.53 ppm (1H, 宽峰 s, Im- H_2)。

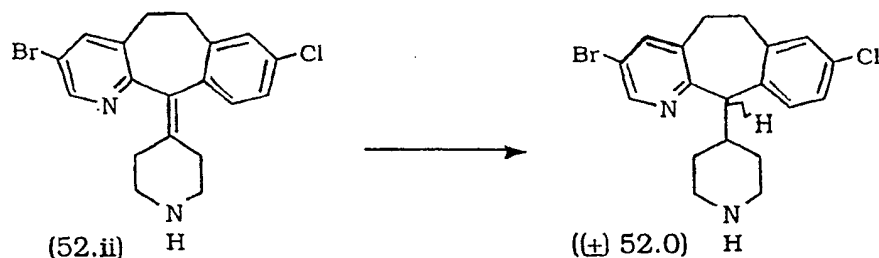
制备实施例 40A

步骤 A



将 52.i (J. Med. Chem. 4890-4902 (1988)) (205g)的浓盐酸(1L)和水(100ml)溶液回流 18 小时, 然后倾至冰(3Kg)中。加入 50%氢氧化钠水溶液至 pH 为 12, 接着用乙酸乙酯($3 \times 4L$)萃取, 用盐水洗涤萃取物, 干燥并蒸发, 得到 52.ii (166g)。

步骤 B



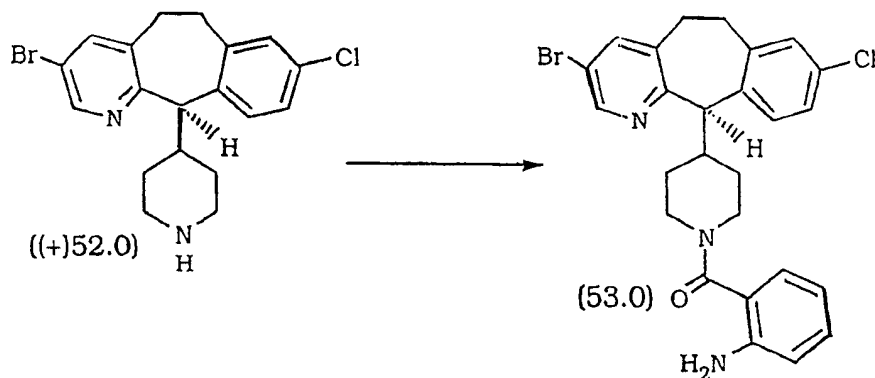
于室温下, 用 2 小时, 将 1M DIBAL 的甲苯溶液(908ml)滴加至 52.ii (166g)的甲苯溶液(4L)中, 接着搅拌 18 小时。将该混合物冷却至 0-5℃, 搅拌 1 小时, 用 1N 盐酸(2L)萃取。用 50%氢氧化钠将水萃取物碱化至 pH 10, 用乙酸乙酯(3 × 2L)萃取。蒸发萃取物, 经硅胶(1Kg)层析。用 10% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(±) 52.0(104g); HRMS (FAB) $C_{19}H_{21}N_2^{79}BrCl$ 计算值: 393.0556, 实测值: 393.0554。

步骤 C

于 25℃, 将外消旋物(±) 52.0 (96g)经 HPLC 在 8 × 30cm CHIRALPAK AD 柱上拆分, UV 检测器设置于 290nm。用 0.05%二乙胺-甲醇洗脱, 得到峰 1 (-) 52.0 (40g): $[\alpha]_D^{20} -28.4^\circ$ (c 0.3, MeOH); 用溶剂进一步洗脱, 得到峰 2 (+) 52.0 (42g): $[\alpha]_D^{20} +27.5^\circ$ (c 0.3, MeOH)。

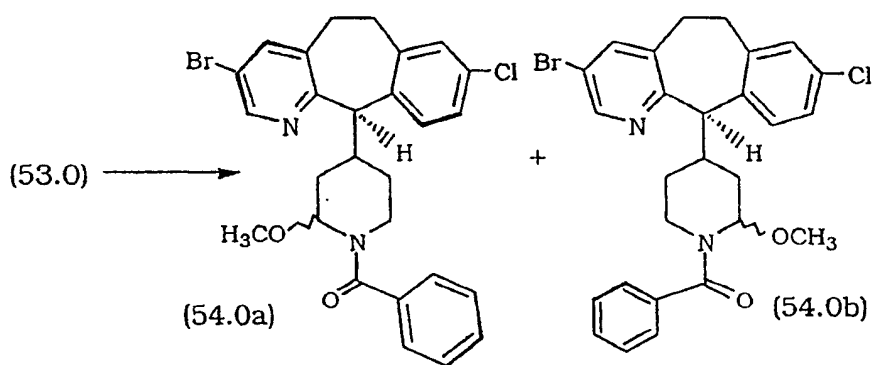
制备实施例 41

步骤 A



于室温下，将(+)-52.0 (2.3g)的二甲基甲酰胺溶液(30ml)与 N-羧基邻氨基苯甲酸酐(1.25g)在 DMAP (0.1g)存在下反应 3 小时，然后于减压下蒸发，将残留的二甲基甲酰胺与甲苯共沸。将残留物溶于乙酸乙酯(50ml)中，用 10%碳酸钠(3 × 100ml)萃取该溶液。通过硅胶(100ml)过滤有机层，经乙酸乙酯洗脱。减压蒸发滤液，得到为无定形固体的目标化合物 53.0 (3.68g)。MS (FAB): m/z 510 (MH)⁺。

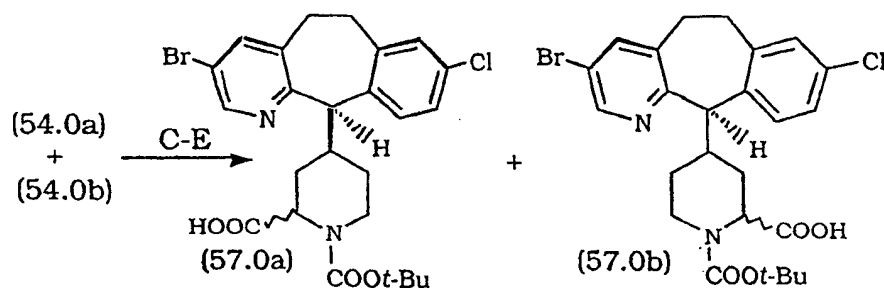
步骤 B



于室温、氮气下，将 53.0 (3.1g)和亚硝酸钠(0.8g)的甲醇溶液(500ml)与氯化亚铜(0.15g)一起搅拌，同时用 10 分钟滴加 4M 盐酸/二氧六环溶液(3.9ml)。将反应混合物搅拌 24 小时，接着加入 10%碳酸

钠至 pH 为 8, 减压浓缩, 用水(200ml)稀释, 用二氯甲烷($4 \times 100\text{ml}$)萃取。减压蒸发合并的萃取物, 粗品反应物经硅胶(400ml)快速层析。用 25% 乙酸乙酯-己烷洗脱, 蒸发后得到目标化合物 54.0a 和 54.0b, 为灰白色无定形固体(2.97g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 3.30 (s, 3H); MS (FAB) m/e 525 (MH) $^+$ 。

步骤 C-E



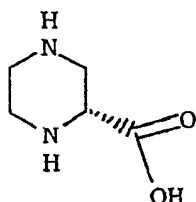
于回流下, 将 54.0a 和 54.0b (17g) 甲醇溶液(150ml)和 2N 盐酸(170ml)和浓盐酸(60ml)加热 17 小时, 接着减压蒸发。将产生的无定形固体溶于甲醇(160ml)中, 在搅拌下加入氰化钠(15g)至反应物呈碱性(pH 为 8)。将该反应物搅拌 2 小时, 用二氯甲烷(300ml)稀释并过滤。蒸发滤液, 将残留物溶于浓盐酸(150ml)中, 于油浴(120°C)加热该混合物 4 小时, 然后减压蒸发。将残留物溶于四氢呋喃(100ml)中, 加入 10% 氢氧化钠(30ml)至 pH>8, 接着滴加 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (9g) 的四氢呋喃溶液(50ml), 同时剧烈搅拌 24 小时。浓缩该溶液至小体积, 与己烷($2 \times 120\text{ml}$)和冰水一起搅拌, 接着用柠檬酸酸化水层, 用乙酸乙酯萃取。蒸发得到的粗品产物, 经快速层析纯化, 得到为淡褐色固体的 57.0 和 57.0b 的混合物(16g), TLC 为单一点。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.40 (s, 9H); MS (FAB) m/e 535 (MH) $^+$ 。

TLC 呈单一点的物质为 4 个异构体的混合物, 经衍生后分离为下面实施例 77 至 79 和 87 至 97 的化合物。

根据上述步骤(步骤 A-E), 采用化合物(-)-52.0 (17g), 得到 58.0a 和 58.0b 的混合物(17g), 为淡色固体, TLC 为单一点。MS (FAB) m/z

535 (MH)⁺.

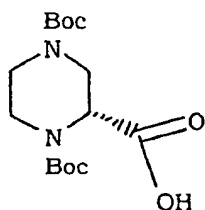
制备实施例 42



•2 樟脑磺酸

于 60℃, 向在搅拌的 1250ml 蒸馏水中的 2.5kg (R)-(-)-樟脑磺酸中加入 2-羧基-哌嗪的钾盐(565g, 3.35mol)溶液。于 95℃ 搅拌该混合物至完全溶解。于室温下将该溶液搅拌 48 小时。过滤生成的沉淀, 得到湿固体 1444g。然后, 将该固体溶于 1200ml 蒸馏水中, 于蒸汽浴中加热至固体溶解。然后放置该溶液使其慢慢冷却 72 小时。过滤结晶固体, 得到 362g 纯品 2-R-对映体产物, 为白色结晶固体。[α]_D = -14.9°。

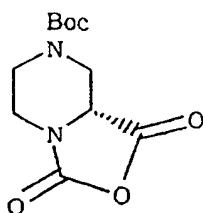
制备实施例 43



将 2-R-羧基-哌嗪二-(R)-(-)-樟脑磺酸(制备实施例 42) (362g, 0.608mol)溶于 1.4L 蒸馏水和 1.4L 甲醇中。向搅拌的反应混合物中滴加 75ml 50%氢氧化钠, 得到 pH 为~9.5 的溶液。向该溶液中加入固体二碳酸二叔丁酯(336g, 1.54mol)。溶液的 pH 降低至~7.0。用 50%氢氧化钠将该反应混合物的 pH 保持在 9.5 (共 175ml), 将该反应混合物搅拌 2.5 小时, 得到白色沉淀。用 9L 冰/水稀释反应混合物, 接着用 2L 乙醚洗涤。弃去乙醚, 逐份加入固体柠檬酸将水层的 pH 调至

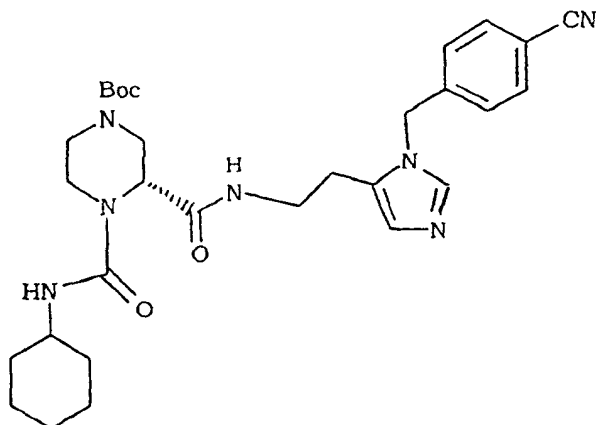
3.0。然后用二氯甲烷($3 \times 2\text{L}$)萃取酸化的水层。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到 201.6g 为白色玻璃状固体的目标化合物。FABMS ($M+1$) = 331。

制备实施例 44



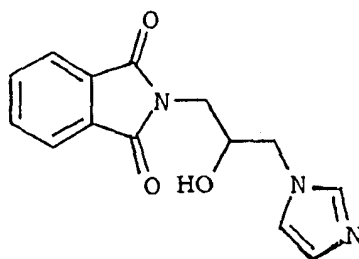
于氮气环境下, 用 5 分钟向在 5L 圆底烧瓶中的冰冷 N,N-二甲基甲酰胺(49.6ml)溶液中滴加亚硫酸氯(46.7ml)。将该反应混合物搅拌 5 分钟, 去除冰浴, 于室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟。再次在冰浴上冷却反应混合物, 通过导管向反应混合物中加入 N,N-二叔丁氧基羰基-2-R-羧基-哌嗪(制备实施例 43) (201.6g, 0.61mmol)的 51.7ml 吡啶和 1.9L 乙腈溶液。使该反应混合物温热至室温, 得到微黄色浑浊溶液。于室温下搅拌 18 小时, 过滤该反应混合物, 将滤液倾至冰水(7L)中, 然后用乙酸乙酯($4 \times 2\text{L}$)萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发至干, 得到 115.6g (73%)为白色固体的目标产物。

制备实施例 45



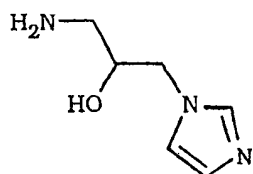
将 1N-对-氰基苄基组胺(0.34, 1.5mmol) (根据制备实施例 163 所述方法制备)加至 Boc-酸酐(制备实施例 44) (0.38g, 1.5mmol)的 10ml 二氯甲烷溶液中, 于氮气下搅拌。1 小时后, 再加入 0.15g Boc-酸酐, 经正相 TLC 监测反应完成, 用 10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂。反应完成(约 1 小时)后, 向反应混合物中加入 0.25ml (2mmol)环己基异氰酸酯, 搅拌 1 小时。将反应混合物倾至盐水中, 用二氯甲烷(3×)萃取。合并二氯甲烷层, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶快速柱层析纯化, 用 5%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 0.714g 为固体纯品目标化合物。FABMS(M+1) = 564。

制备实施例 46



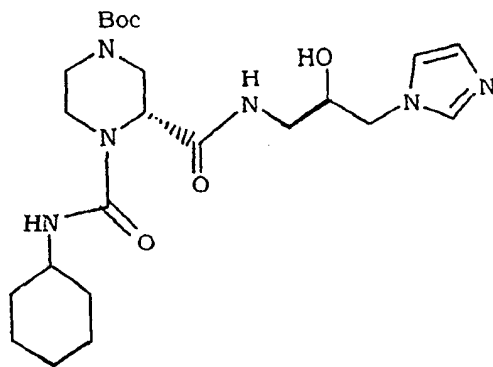
将 N-(2,3-环氧丙基)苯邻二甲酰亚胺(2.3g, 11.3mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入咪唑(1.53g, 1.5eq.), 于 90℃ 将该反应混合物搅拌 5 小时。加入盐水, 用乙酸乙酯萃取产物, 得到目标产物(0.67g)。

制备实施例 47



将 1-苯邻二甲酰亚氨基-2-羟基-3-1-H-咪唑-丙烷(得自制备实施例 46) (0.6g)溶于乙醇中, 加入 5ml 水合肼。将该反应混合物回流 3 小时。冷却该反应混合物至室温, 过滤产生的沉淀。将滤液蒸发至干, 得到产物, 将其不经进一步纯化而使用。

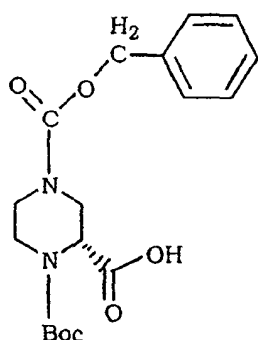
制备实施例 48



将 1-氨基-2-羟基-3-1-H-咪唑-丙烷(得自制备实施例 47) (2.2mmol) 加至 Boc-酸酐(制备实施例 44) (0.57g, 2.2mmol)的 10ml 二氯甲烷溶液中并于氮气下搅拌。1 小时后, 再加入 0.15g Boc-酸酐, 经正相 TLC 监测反应完成, 用 10%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂。反应完成后(约 1 小时), 向反应混合物中加入 0.85ml (6.6mmol)异氰酸环己酯, 搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物倾至盐水中, 用二氯甲烷(3 ×)萃取。

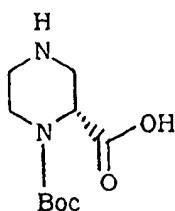
合并二氯甲烷层，经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干。残留物经硅胶快速柱层析纯化，用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 0.487g 为固体纯品目标化合物。

制备实施例 49



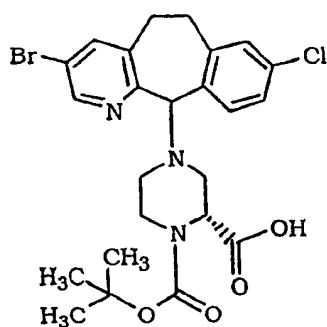
将 2-羧基-哌嗪二樟脑磺酸盐(制备实施例 42) (17.85g, 30mmol) 溶于 180ml 蒸馏水中。加入二氧六环(180ml)，用 50% 氢氧化钠将 pH 调至 11.0。在冰-甲醇浴上将反应混合物冷却至 0-5℃，用 30-45 分钟加入氯代甲酸苄酯(4.28ml, 30mmol)的 80ml 二氧六环溶液，同时于 0-5℃ 搅拌并用 50% 氢氧化钠将 pH 保持在 10.5-11.0。加入完毕后，继续搅拌 1 小时。然后将反应混合物蒸发至干以去除用于萃取的二氧六环。将残留物溶于 180ml 蒸馏水中，用 1N 盐酸将 pH 缓慢调至 4.0。用 3 × 180ml 乙酸乙酯洗涤水溶液(经硫酸镁干燥乙酸乙酯，过滤并蒸发，得到 N,N-二-CBZ-2-羧基-哌嗪，待用)。用 50% 氢氧化钠将含有所需产物的水层的 pH 调至 10.5-11.0，加入固体二碳酸二叔丁酯(7.86g, 36mmol)，搅拌该混合物，同时用 50% 氢氧化钠将 pH 保持在 10.5-11.0。1 小时后，pH 稳定。反应完成后，用 2 × 180ml 乙醚洗涤反应混合物。在冰浴上冷却水层，用 1N 盐酸将 pH 缓慢调至 2.0。用乙酸乙酯(3 × 200ml)萃取产物。经硫酸镁干燥，过滤并蒸发至干，得到 9.68g (88%) 为白色固体的纯品产物。

制备实施例 50

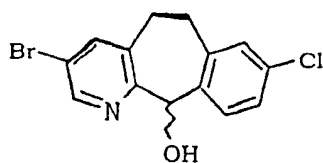


将4-N-CBZ-1N-Boc-2-羧基-哌嗪(制备实施例49) (9.6g, 26.3mmol)溶于在氢化容器中的 100ml 无水乙醇中。向所述容器中通入氮气, 加入 3g 10% Pd/C (50%重量水溶液)。于 55psi 氢气下将混合物氢化 18 小时。18 小时后, 反应混合物中产生沉淀。经 TLC 监测, 用 30% 甲醇/氨/二氯甲烷洗脱。经硅藻土垫过滤反应混合物, 用乙醇和蒸馏水依次洗涤垫。蒸发滤液至约 1/3 体积(去除乙醇), 加入 200ml 蒸馏水。用乙酸乙酯将水层萃取三次, 乙酸乙酯层含有纯品 N,N-二-Boc-2-羧基-哌嗪, 留存。将水层蒸发至干, 再从甲醇中蒸发两次, 得到 3.98 纯品产物(17.37g, mmol)。

制备实施例 51

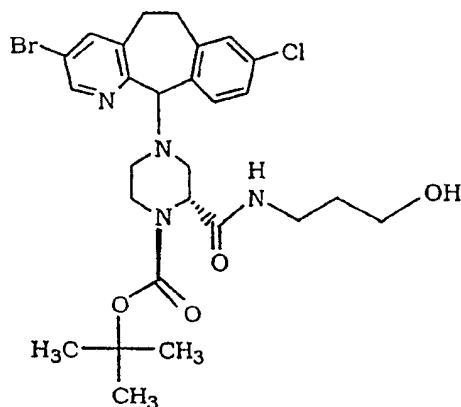


将三环醇(WO 95/10516 的制备实施例 40)



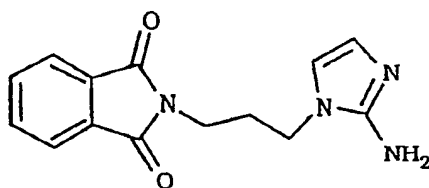
(5.6gm, 17.33mmol)溶于 56ml 二氯甲烷中, 加入 2.46ml 亚硫酸氯, 同时于干燥氮气环境下搅拌。5 小时后, TLC 监测(将 1 份反应混合物加至 1N 氢氧化钠中, 与二氯甲烷一起振摇, 经 TLC 监测二氯甲烷层, 用 50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)。蒸发混合物, 得到胶状物, 将其从干燥甲苯中蒸发两次, 从二氯甲烷中蒸发一次, 得到为泡沫状固体的 11-氯衍生物, 将其不经进一步纯化使用。将产生的 11-氯-三环化合物溶于 100ml 无水二甲基甲酰胺中, 加入 1N-Boc-2-羧基-哌嗪(制备实施例 50) (3.98g), 接着加入 12.11ml 三乙胺, 于室温、氮气下搅拌该混合物。24 小时后, 蒸发去除二甲基甲酰胺, 将残留物溶于 200ml 乙酸乙酯中, 用盐水洗涤。用乙酸乙酯将盐水层再洗涤两次, 合并乙酸乙酯层, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到泡沫状固体。该固体经 1 1/2" × 14" 硅胶柱层析, 用 2L 0.4% 7N 甲醇/氨/二氯甲烷、6L 0.5% 7N 甲醇/氨/二氯甲烷、2L 0.65% 7N 甲醇/氨/二氯甲烷、2L 0.8% 7N 甲醇/氨/二氯甲烷、4 L 1% 7N 甲醇/氨/二氯甲烷、2L 3% 2N 甲醇/氨/二氯甲烷、2 L 5% 2N 甲醇/氨/二氯甲烷、2L 10% 2N 甲醇/氨/二氯甲烷、2 L 15% 2N 甲醇/氨/二氯甲烷。4 L 20% 2N 甲醇/氨/二氯甲烷洗脱, 得到 4.63gm 终产物。

制备实施例 52



将制备实施例 51 的目标化合物(1g, 1.86mmol)溶于 50ml 二甲基甲酰胺中, 加入 1-氨基-3-丙醇 (0.214ml, 1.5eq.)、DEC (0.71g, 2.eq.)、HOBT (0.5g, 2eq.)和 N-甲基吗啉(1.02ml, 5eq.), 将该反应物搅拌 18 小时。将该反应混合物加至盐水中, 用乙酸乙酯将产物萃取三次, 得到粗品油状物, 将其经硅胶柱层析纯化, 用 20%-50%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂。合并含有产物的组分, 得到 0.67g (60%)纯品目标化合物。

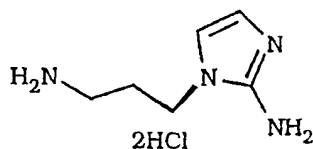
制备实施例 53



将 2-氨基咪唑(8g, 60mmol)溶于 200ml 二甲基甲酰胺中, 于冰浴上冷却。逐份加入氢氧化钠 60%油分散液(2.4g, 60mmol), 将该反应混合物搅拌 1 小时。加入 N-(3-溴丙基)-苯邻二甲酰亚胺(16g, 74mmol), 于 0℃将该反应混合物搅拌 1/2 小时, 于室温搅拌 1 小时, 然后于 85℃搅拌 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 加至盐水中, 用乙酸乙酯萃取, 得到粗品产物, 经柱层析纯化, 用 2%甲醇/二氯甲烷洗

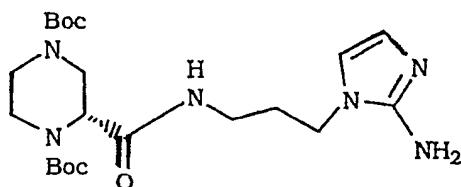
脱, 得到 4.88g 目标化合物。

制备实施例 54



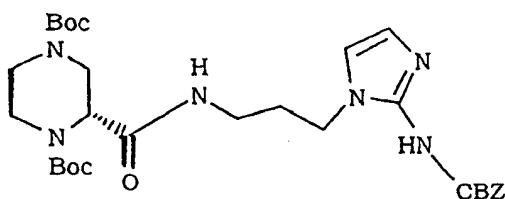
将 0.5g 1-苯邻二甲酰亚氨基-2-氨基咪唑(得自制备实施例 53)在 20ml 6N 盐酸中回流 6 小时。用乙酸乙酯洗涤混合物, 将水层蒸发至干, 得到 0.45g 目标产物。

制备实施例 55



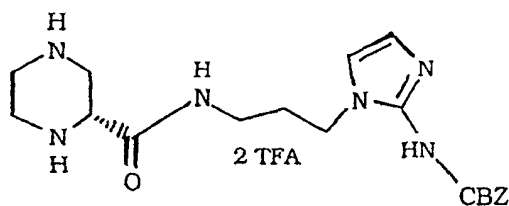
将 1-氨基丙基-2-氨基咪唑(制备实施例 54) (0.25g)和 N,N-二丁氧基羰基-2-R-羧基-哌嗪(得自制备实施例 43) (0.32g)溶于 10ml 二甲基甲酰胺中。加入 DEC (0.2g)、1-羟基苯并三唑(0.135g)和 N-甲基吗啉 (0.54ml), 将该反应混合物搅拌 5 小时。将该反应物倾至盐水中, 用二氯甲烷萃取, 得到 0.43g 目标产物, 经硅胶层析, 用 2%-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱。FABMS $M+1 = 453.3$ 。

制备实施例 56



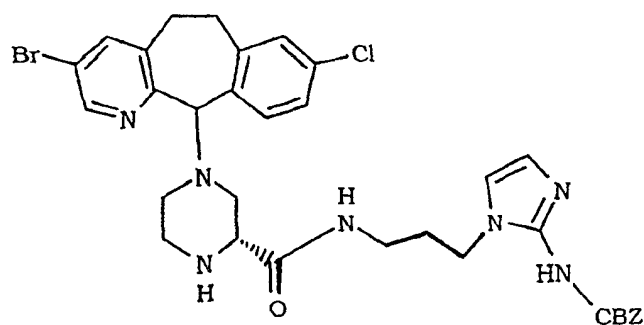
将 1-氨基丙基-2-氨基咪唑基-N1,N4-二叔丁基-1,2(R)-哌嗪二甲酰胺(制备实施例 55) (0.38g)溶于 20ml 二氯甲烷和 0.24ml 三乙胺中。加入 苄氧基羰基-N-羟基琥珀酰亚胺(0.22g)，于室温下将该反应混合物搅拌 18 小时。用盐水洗涤反应混合物，经硅胶层析，用乙酸乙酯作为洗脱剂，得到 0.39g 目标产物。FABMS M+1 = 587.3。

制备实施例 57



将 1-苄氧基羰基氨基丙基-2-氨基咪唑基-N1,N4-二叔丁基-1,2(R)-哌嗪二甲酰胺(制备实施例 56) (0.4g)溶于 3ml 二氯甲烷中，加入 1ml 三氟乙酸，于室温下将该反应混合物搅拌 3 小时。然后将该反应混合物蒸发至干，得到纯品目标产物。

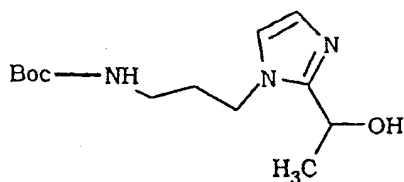
制备实施例 58



将 1-苄氧基羰基氨基丙基-2-氨基咪唑基-1,2(R)-哌嗪二甲酰胺(制备实施例 57)溶于 50ml DMF 和 0.46ml 三乙胺中。加入 3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(171mg)，将该反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物加至盐水中，用二氯甲烷萃取，经硅胶层析，用甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂，得到 82mg 纯品目标产物。FABMS

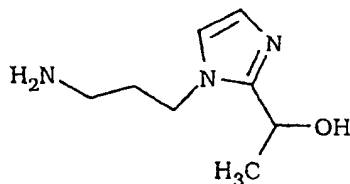
M+1 = 694.

制备实施例 59



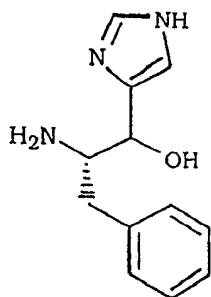
将 1-叔丁氧基羰基氨基丙基-咪唑(0.991g, 4.4mmol)溶于 25ml 无水四氢呋喃中, 冷却至 -78°C 。滴加 2.5M 正丁基锂(3.88ml, 9.68mmol)的环己烷溶液, 将该反应物搅拌 1/2 小时。加入乙醛(0.49ml, 8.8mmol), 将该反应物搅拌 1/2 小时。使反应混合物温热至室温, 用乙酸乙酯稀释该反应物, 用盐水洗涤。蒸发乙酸乙酯层, 得到胶状物, 将其经硅胶层析, 得到 0.54g 目标产物。 $(\text{MH}^+=170)$ 。

制备实施例 60



将 1-叔丁氧基羰基氨基丙基-2-羟基乙基-咪唑(制备实施例 59) (0.51g)溶于三氟乙酸中, 搅拌 3-4 小时。蒸发混合物至干, 得到目标化合物的纯品三氟乙酸盐。

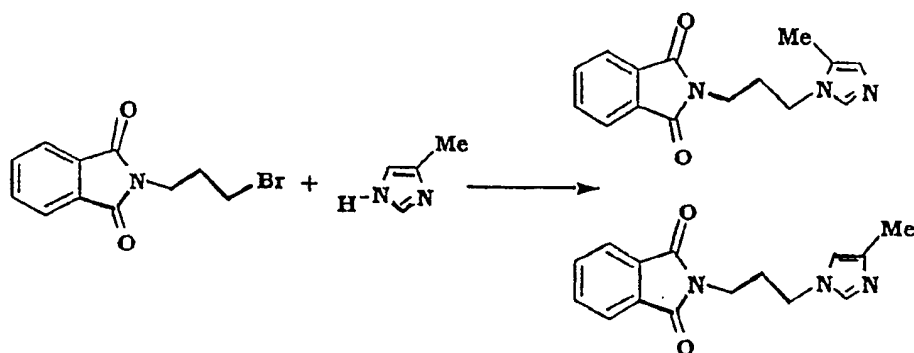
制备实施例 61



将 1-N-三苯甲基-4-咪唑啉(1.91g)溶于 20ml 二氯甲烷中, 搅拌下加入 1.46ml 乙基溴化镁。15 分钟后, 加入 N-Boc-苯丙氨酸醛(0.5gm), 将该反应混合物搅拌 18 小时。用饱和的氯化铵洗涤反应混合物, 经硫酸镁干燥, 经硅胶层析, 得到 0.8g 中间体保护的产物。FABMS (M+1) = 561。然后将其用 4M HCl/二氧六环处理 18 小时。将该混合物蒸发至干, 将其溶于蒸馏水中, 用乙酸乙酯洗涤。蒸发水层, 得到纯品目标产物。MH⁺ = 218。

制备实施例 62

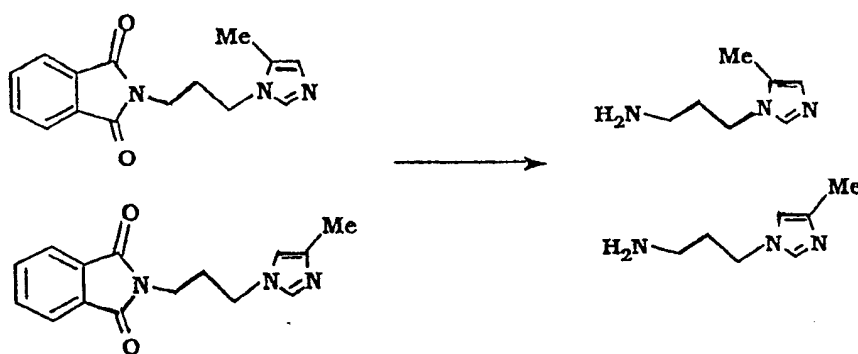
步骤 A



于 25-70℃、氮气下, 将 N-(3-溴丙基)苯邻二甲酰亚胺(12.3g, 46mmol)、4-甲基咪唑(3.78g, 46mmol)、氢化钠(60%矿物油, 1.84g, 46mmol)和无水二甲基甲酰胺(50ml)混合物搅拌过夜。真空浓缩该混

合物，得到残留物，用二氯甲烷稀释，过滤并真空浓缩，经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到为油状物的目标化合物(8.04g, 65%, $MH^+ = 270$)。

步骤 B

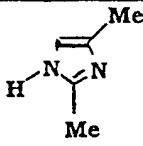
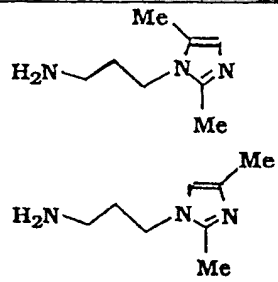
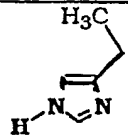
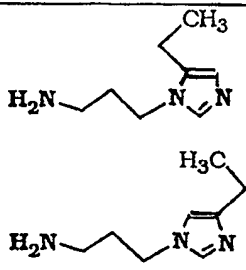


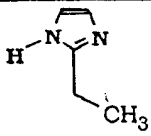
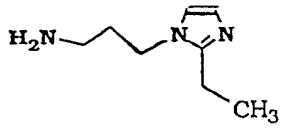
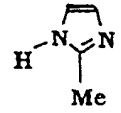
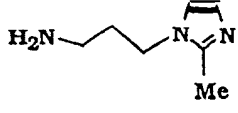
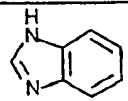
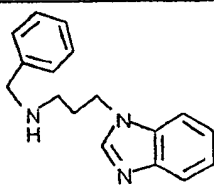
向溶于无水乙醇(150ml)中的步骤 A 的目标化合物(8.02g, 29.8mmol)溶液中加入一水合肼(15ml)，于氮气、回流下，将该混合物搅拌 12 小时。用二氯甲烷稀释该混合物，过滤并真空浓缩。将残留物硅胶快速柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷，得到为油状物的目标化合物(2.95g, 71%, $MH^+ = 140$)。

制备实施例 63-67

根据制备实施例 62 所述方法，采用下面表 3 的取代咪唑代替步骤 A 的 4-甲基咪唑，制备表 3 所列的胺(产物)。

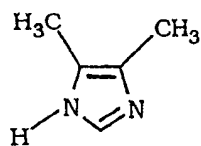
表 3

制备 实施例	咪唑	产物	MH ⁺	产率 (%)
63			154	70
64			154	60

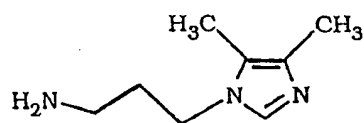
65			154	68
66			140	46
66.1		 MH ⁺ 266.1657	---	88

制备实施例 67

如果采用制备实施例 62 所述方法，但是用下式的咪唑

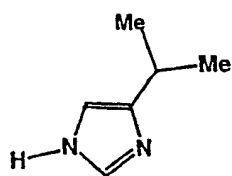


代替步骤 A 的 4-甲基咪唑，得到下式的胺：

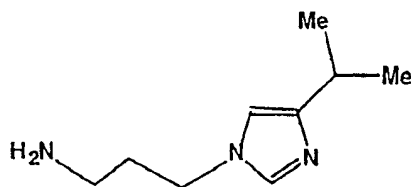


制备实施例 67.1

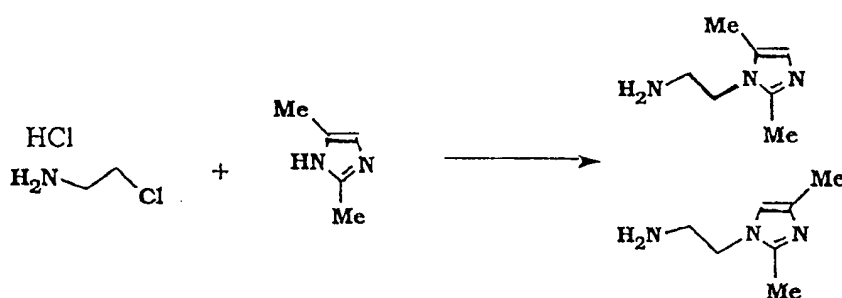
如果按照制备实施例 62 所述方法，但是用下式的咪唑



代替步骤 A 的 4-甲基咪唑，得到下式的胺：



制备实施例 68

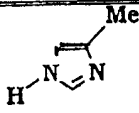
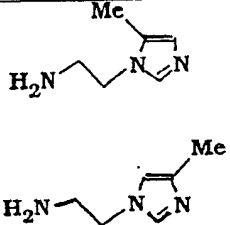
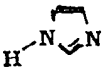
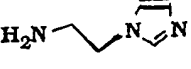
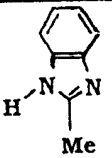
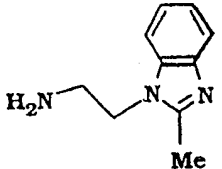
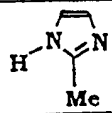
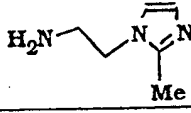
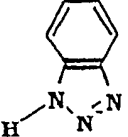
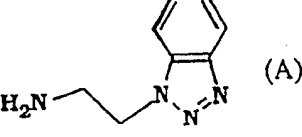
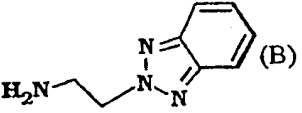


于回流、氮气下，将 2-氯乙胺盐酸盐(7.66g, 66mmol)、2,4-二甲基咪唑(5.88g, 61mmol)、四丁基硫酸铵(0.83g, 2.5mmol)、固体氢氧化钠(8.81g, 220mmol)和无水乙腈(80ml)搅拌 48 小时。过滤该混合物，真空浓缩，经硅胶快速柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到为油状物的目标化合物(10.7g, 100%, $MH^+ = 140$)。

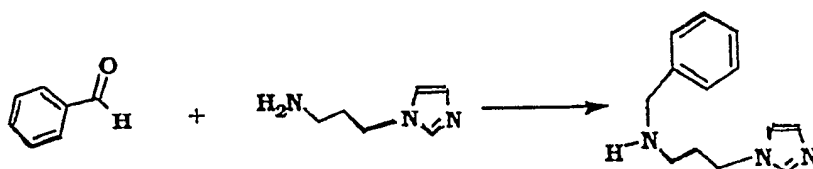
制备实施例 69-73

根据制备实施例 68 所述方法，采用下面表 4 的取代咪唑或三唑代替 2,4-二甲基咪唑，得到表 4 所列的胺(产物)。

表 4

制备 实施例	咪唑	产物	MH ⁺	产率 (%)
69			126	75
70			112	65
71			176	55
72			126	53
73		 (A)  (B)	(A): 163 (B): 163	(A): 60 (B): 40

制备实施例 74



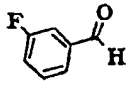
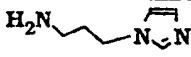
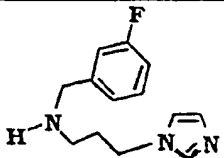
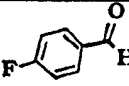
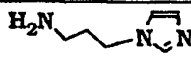
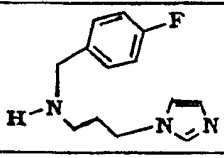
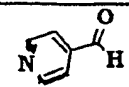
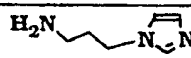
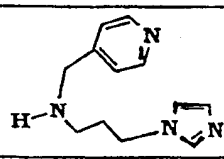
于室温、氮气下，将 1-(3-氨基丙基)咪唑(37.1g, 297mmol)、苯甲醛(30g, 283mmol)、3 埃分子筛(50g)、乙酸钠(24.1g, 283mmol)和无水甲醇(700ml)搅拌过夜。将该混合物冷却至 0℃，用 1 小时逐份加

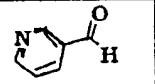
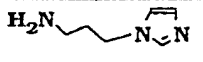
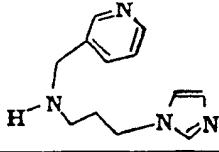
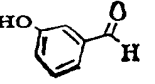
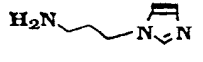
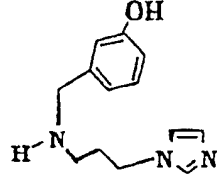
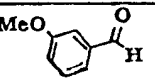
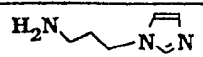
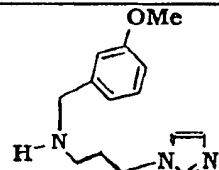
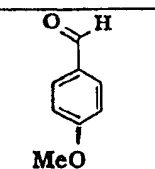
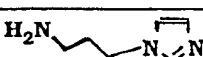
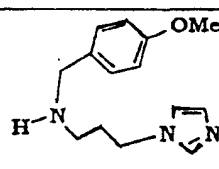
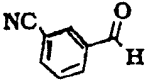
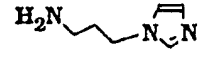
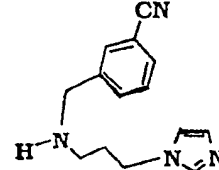
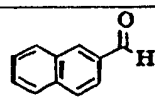
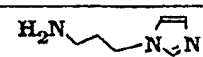
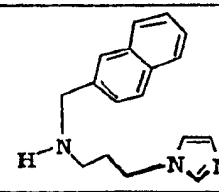
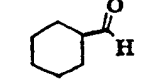
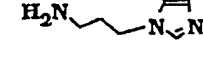
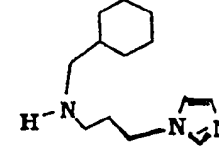
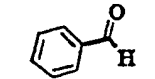
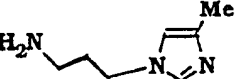
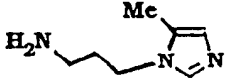
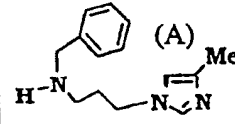
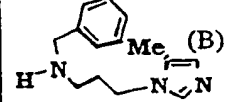
入硼氢化钠(10.9g, 288mmol)。于室温下将该混合物搅拌 3 小时。通过硅藻土过滤该混合物, 用甲醇洗涤, 真空浓缩, 得到残留物, 将其用二氯甲烷稀释, 用 10%氢氧化钠水溶液洗涤。用盐水洗涤有机相, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到为淡黄色油状物的目标化合物(56.3g, 92%, $MH^+ = 216$)。

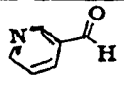
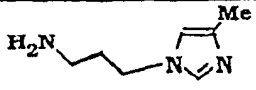
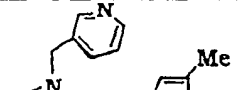
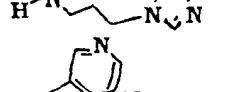
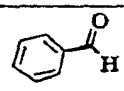
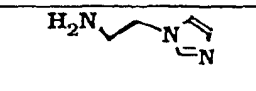
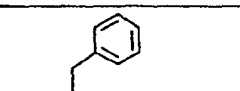
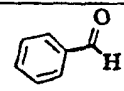
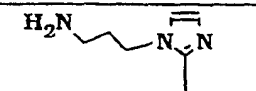
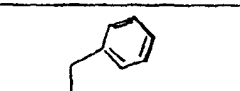
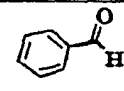
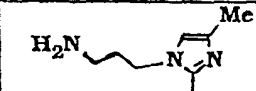
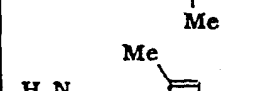
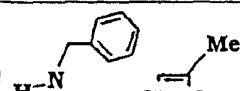
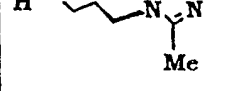
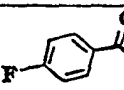
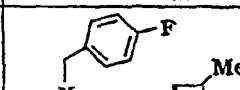
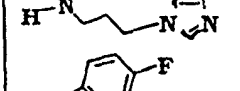
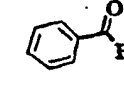
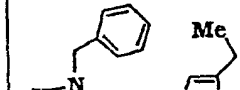
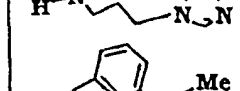
制备实施例 75-95

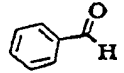
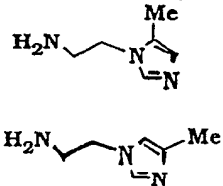
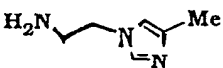
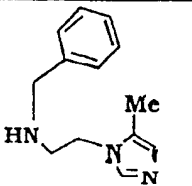
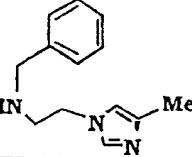
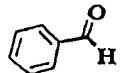
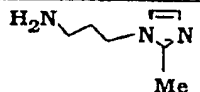
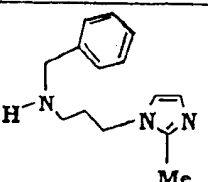
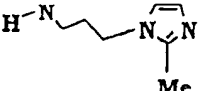
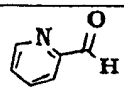
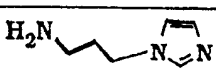
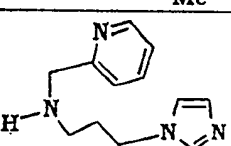
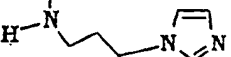
根据制备实施例 74 所述方法, 采用下面表 5 的醛和咪唑基烷基胺, 得到表 5 所列的胺(产物)。

表 5

制备实施例	醛	咪唑	产物%	%产率 (MH^+)
75				46 (234)
76				91 (234)
77				74 (217)

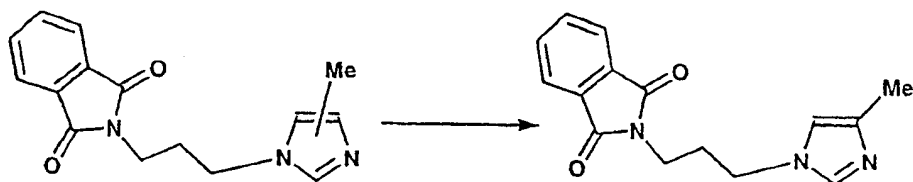
78				92 (217)
79				98 (232)
80				97 (246)
81				81 (246)
82				68 (241)
83				87 (266)
84				84 (222)
85		 	 	(A): 45 (230) (B): 21 (230)

86		 	 	62 (239)
87				80 (202)
88				63 (244)
89		 	 	86 (244)
90		 	 	83 (248)
91		 	 	20 (244)

93		 	 	44 (216)
94		 	 	95 (230)
95		 	 	68 (217)

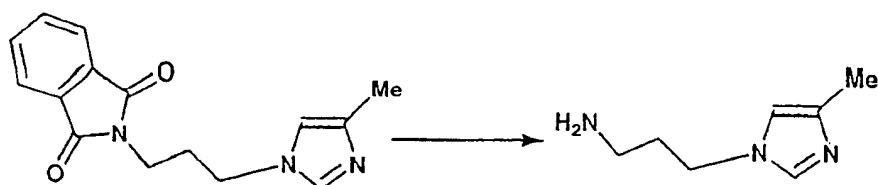
制备实施例 95.1

步骤 A



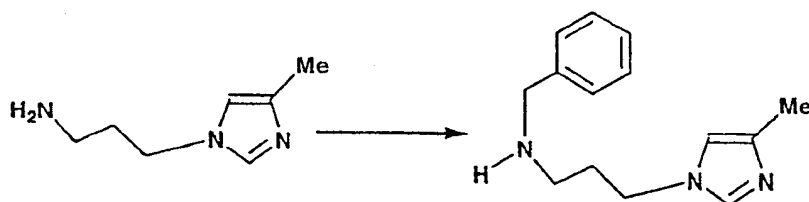
向冷却至 0℃ 的制备实施例 62 步骤 A 目标化合物(65.7g)的二氯甲烷(500ml)溶液中加入三苯甲基氯(27.2g)。将产生的混合物温热至室温并搅拌 1.5 小时, 然后停止加热的情况下真空浓缩。经快速柱层析纯化(硅胶, 1:1 丙酮-乙酸乙酯), 得到纯品 4-甲基异构体(35.02g, $MH^+ = 270$)。

步骤 B



根据与制备实施例 62 步骤 B 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 95.1 步骤 A 的纯品 4-甲基咪唑产物(35.02g), 得到目标化合物(16.12g, $MH^+ = 140$)。

步骤 C



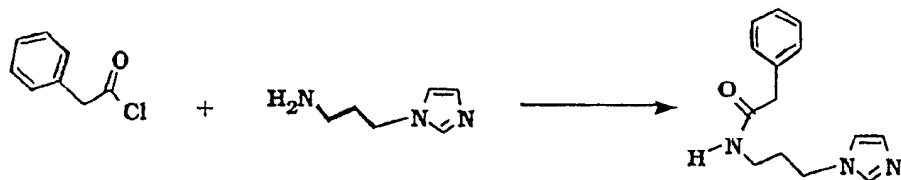
根据与制备实施例 74 所述基本相同的方法, 但是用上述制备实施例 95.1 步骤 B 的纯品 4-甲基咪唑丙胺产物(16.12g)代替 1-(3-氨基丙基)咪唑, 得到目标化合物(18.03g, $MH^+ = 230$)。

制备实施例 97



于 50℃, 将制备实施例 82 的目标化合物(0.50g, 2.0mmol)、无水乙醇(50ml)、30%过氧化氢水溶液(0.45ml, 4.4mmol)和 1M 氢氧化钠水溶液(4.4ml, 4.4mmol)混合液搅拌 12 小时。真空浓缩, 经硅胶快速层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 10%甲醇-二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到为油状物的目标化合物(0.33g, 61%产率, $MH^+ = 259$)。

制备实施例 98



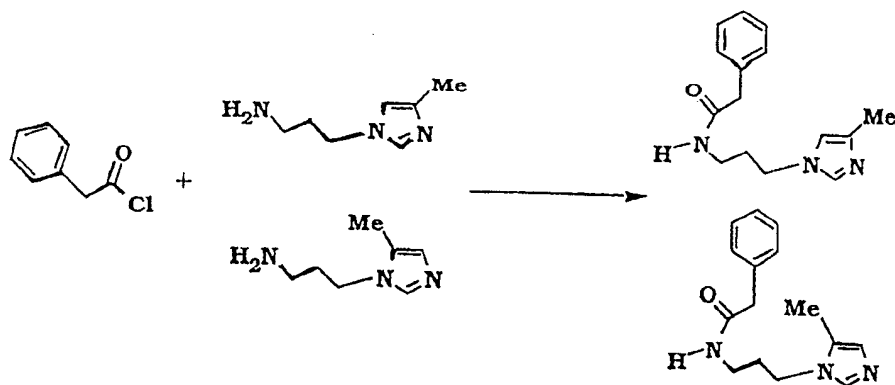
向溶于无水二氯甲烷(20ml)中的冷却(0℃)的 1-(3-氨基丙基)咪唑 (Aldrich, 1.9ml, 16mmol)和三乙胺(5.6ml, 40mmol)溶液中加入苯基乙酰氯(2.12ml, 16mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤混合物, 经无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩溶液并经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的目标化合物(1.8g, 45% 产率, $MH^+ = 244$)。

制备实施例 99



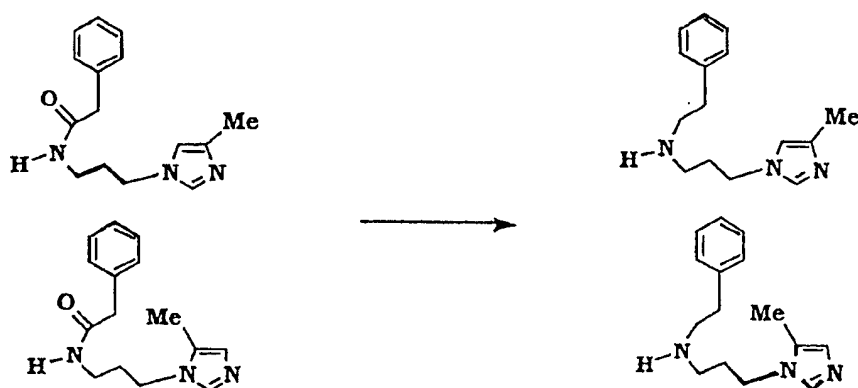
向溶于无水四氢呋喃(5ml)中的制备实施例 98 的目标化合物 (0.51g, 2.1mmol)的回流溶液中加入硼烷二甲硫复合物(6.3ml, 2M 的四氢呋喃溶液, 13mmol)。1 小时后, 将该混合物冷却至室温, 搅拌过夜。滴加盐酸(1N)至反应混合物呈酸性(pH 试纸)。用 1N 氢氧化钠水溶液将混合物调至碱性, 用二氯甲烷萃取, 经无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩该溶液, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的目标化合物(0.25g, 52% 产率, $MH^+ = 230$)。

制备实施例 100



向溶于无水二氯甲烷(10ml)中的冷却(0℃)的制备实施例 62 步骤 B 的目标化合物(0.7g, 5mmol)和三乙胺(1.7ml, 12.5mmol)溶液中加入苯基乙酰氯(0.67ml, 5mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。用 1M 盐酸水溶液洗涤混合物, 用 1N 氢氧化钠水溶液将水相调至碱性。用二氯甲烷萃取该相, 经无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩该溶液, 得到为油状物的目标化合物(0.72g, 56%产率, $MH^+ = 258$)。

制备实施例 101

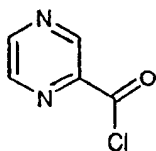


向溶于无水四氢呋喃(15ml)中的制备实施例 100 的目标化合物(0.66g, 2.5mmol)的回流溶液中加入硼烷四氢呋喃复合物(5ml, 1M 的四氢呋喃溶液, 5mmol)。将混合物回流 12 小时后, 冷却至室温并真空浓缩。将残留物用 1M 盐酸稀释, 用二氯甲烷洗涤, 然后用 50%

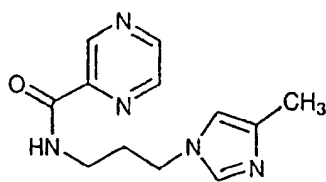
氢氧化钠水溶液碱化水相, 用二氯甲烷萃取, 经无水硫酸镁干燥并过滤。真空浓缩该溶液, 经制备性硅胶板层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的3%甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的目标化合物(0.21g, 35%, $MH^+ = 244$), 将其经制备性手性层析纯化(Chiralpack AD 柱, 5cm $\times$ 50cm 柱, 流速 80ml/min, 5-8%IPA-己烷+0.2%二乙胺)。

制备实施例 101.1

根据制备实施例 100 的方法, 但是使下式的化合物:

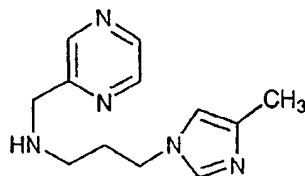


与制备实施例 62 步骤 B 的目标化合物反应, 可以得到产物:



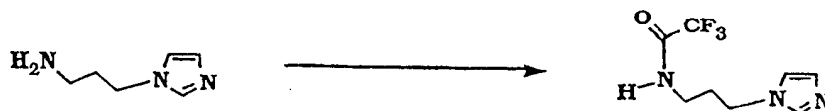
制备实施例 101.2

根据制备实施例 101 的方法, 但是采用制备实施例 101.1 的产物, 那么可以得到产物:



制备实施例 102

步骤 A



向溶于无水二氯甲烷(50ml)中的冷却(0℃)的 1-(3-氨基丙基)咪唑(10g, 80mmol)和三乙胺(17.1ml, 120mmol)溶液中加入三氟乙酸酐(12.4ml, 88mmol)。将该混合物温热至室温并搅拌过夜。用水洗涤该混合物, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到为油状物的目标化合物(15.7g, 88%, $MH^+ = 222$)。

步骤 B



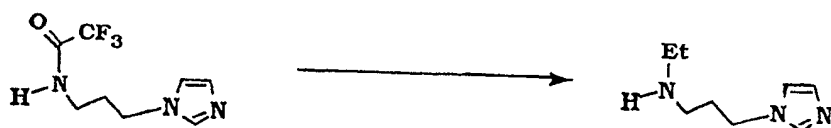
向溶于无水二甲基甲酰胺(10ml)中的步骤 A 的目标化合物(0.24g, 1.1mmol)溶液中加入氢化钠固体(85mg, 2.1mmol, 60%矿物油悬浮液)。当停止产生气体后, 加入甲基碘(0.1ml, 1.1mmol), 于 70℃ 将该混合物搅拌 40 分钟。将产生的混合物冷却至室温, 真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤。经无水硫酸镁干燥该溶液, 过滤并真空浓缩, 得到油状物(0.28g)。经制备性硅胶板层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷洗脱, 得到为黄色油状物的目标化合物(78mg, 30%, $MH^+ = 236$)。

步骤 C



于室温下, 将步骤 B 的目标化合物(74mg, 0.3mmol)和 20%氢氧化钾的水溶液(0.6ml)的混合液搅拌 15 分钟。真空浓缩产生的混合物, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 10%甲醇-90%二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的目标化合物(65mg, 100%, $MH^+ = 140$)。

制备实施例 103



根据与制备实施例 102 步骤 B-C 中制备目标化合物类似的方法, 但是用乙基碘代替甲基碘, 得到为油状物的乙基胺(893mg, 43%, $MH^+ = 154$)。

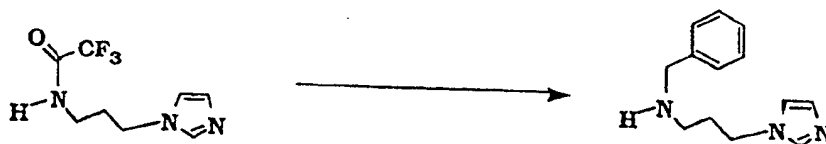
制备实施例 104



根据与制备实施例 102 步骤 B-C 中制备目标化合物类似的方法, 但是用丙基碘代替甲基碘, 得到为油状物的丙基胺(649mg, 29%, $MH^+ = 168$)。

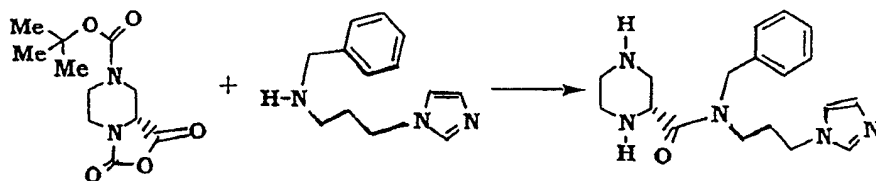
制备实施例 105

(制备实施例 74 的另外的方法)



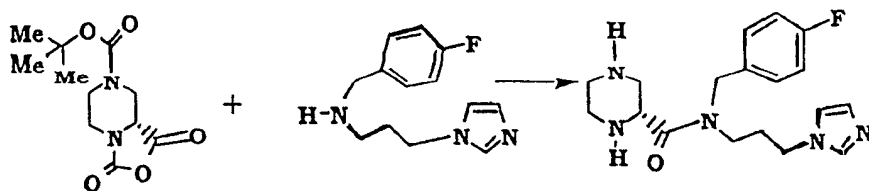
根据与制备实施例 102 步骤 B-C 中制备目标化合物类似的方法, 但是用苄基溴代替甲基碘, 得到为油状物的苄基胺(1.64g, 56%, $MH^+ = 216$).

制备实施例 106



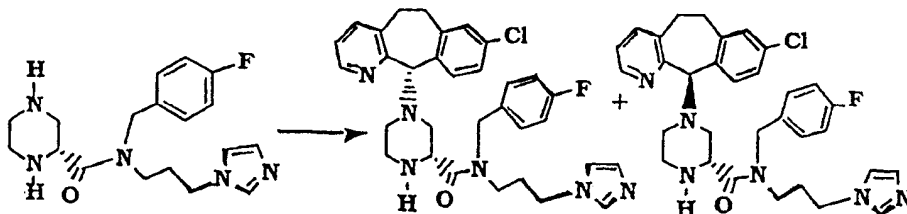
于室温下, 将制备实施例 74 的目标化合物(1.34g, 6.2mmol)、制备实施例 44 的目标化合物(1.6g, 6.2mmol)、三乙胺(1.3ml, 9.3mmol)和无水二氯甲烷(10ml)搅拌 48 小时。加入三氟乙酸(10ml), 将产生的混合物再搅拌 1.5 小时。滴加 1N 氢氧化钠水溶液中和反应混合物, 用二氯甲烷萃取产生的混合物。经无水硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 得到残留物, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-99% 二氯甲烷洗脱, 得到为油状物的目标化合物(520mg, 26%, $MH^+ = 328$).

制备实施例 107

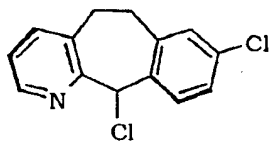


根据与制备实施例 106 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 76 的目标化合物, 制备目标化合物 (0.16g, 10%, $MH^+ = 346$)。

制备实施例 108

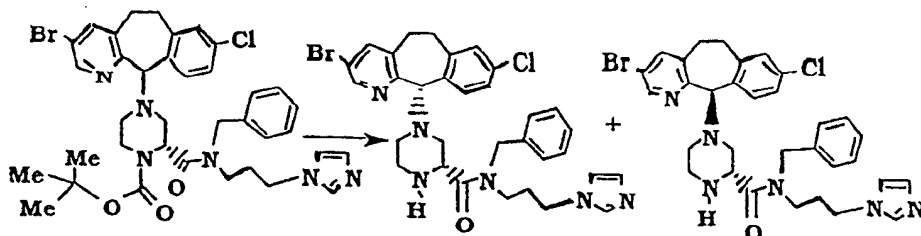


根据与制备实施例 110(下面)所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 107 的目标化合物(146mg, 0.55mmol)和 8-Cl-三环氯化物(参见 WO 95/10516 的制备实施例 7)(159mg, 0.46mmol):



制备目标化合物, 经制备性硅胶板层析分离, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 非对映异构体 A(45, 17.1%, $MH^+ = 573$), 非对映异构体 B(43mg, 16.3%, $MH^+ = 573$)。

制备实施例 109



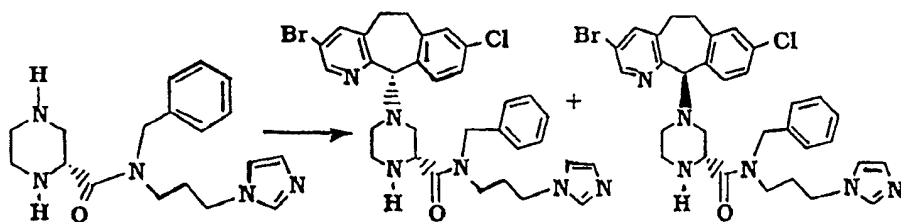
向溶于无水二氯甲烷(25ml)中的下面实施例 113 的目标化合物(4.90, 6.7mmol)溶液中加入 TFA (15ml)。于室温、氮气下将该溶液搅拌 2 小时, 然后真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤该混合物, 真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷洗脱, 得到为非对映异构体混合物的目标化合物(3.66g, 定量)。经制备性手性层析(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 99.8% 甲醇+0.2% 二乙胺)分离非对映体, 得到 1.62g 11S,2R 非对映异构体 A 和 1.97g 11R,2R 非对映异构体 B。

11S,2R 非对映体 A 的理化数据: mp = 109.3°C; MH^+ = 633; $[\alpha]_D^{20}$ = -66.2° (3.93mg/2ml 甲醇中)。

11R,2R 非对映体 B 的理化数据: mp = 64.5°C; MH^+ = 633; $[\alpha]_D^{20}$ = -41.8° (4.69mg/2ml 甲醇中)。

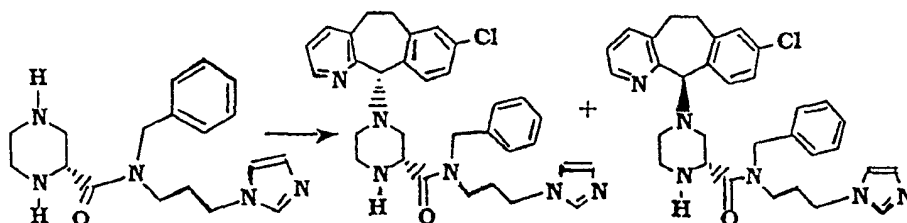
制备实施例 110

(制备实施例 109 的另外的方法)



于室温下, 将制备实施例 106 的目标化合物(510mg, 1.6mmol)、三环氯化物(化合物 42.0)(534mg, 1.6mmol)、三乙胺(1.1ml, 7.8mmol)和二氯甲烷(10ml)混合物搅拌过夜。真空浓缩该反应混合物, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2%甲醇-98%二氯甲烷洗脱, 得到为淡黄色固体的目标化合物(420mg, 42%, $MH^+ = 633$)。经制备性手性层析(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 99.8%甲醇+0.2%二乙胺)分离非对映体, 得到 182mg 非对映体 A 和 126mg 非对映体 B。

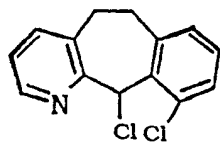
制备实施例 111



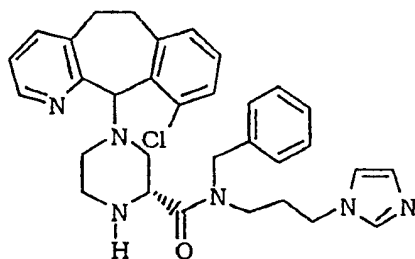
于室温下, 将制备实施例 106 的目标化合物(1.93g, 5.9mmol)、8-氯-三环氯化物(见 WO 95/10516 的制备实施例 7)(1.56g, 5.9mmol)、三乙胺(4.1ml, 29.5mmol)和二氯甲烷(10ml)混合物搅拌 48 小时。真空浓缩该反应混合物, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2%甲醇-98%二氯甲烷洗脱, 得到为淡黄色固体的目标化合物(1.56g, 49%, $MH^+ = 555$)。经制备性手性层析(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 30% IPA+70%己烷+0.2%二乙胺)分离非对映体, 得到 0.72g 11S,2R 非对映体 A 和 0.57g 11R,2R 非对映体 B。

制备实施例 111.1

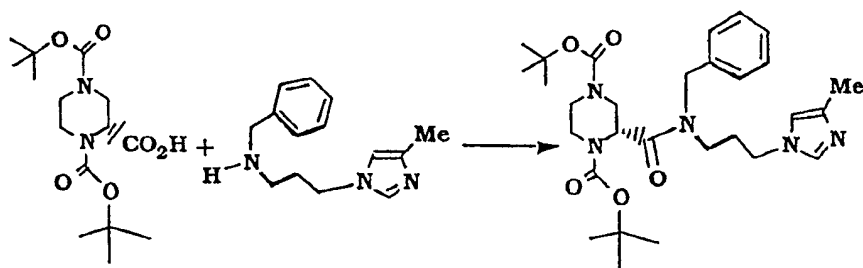
采用制备实施例 111 的方法, 但是用下式的 10-氯-三环氯化物:



得到

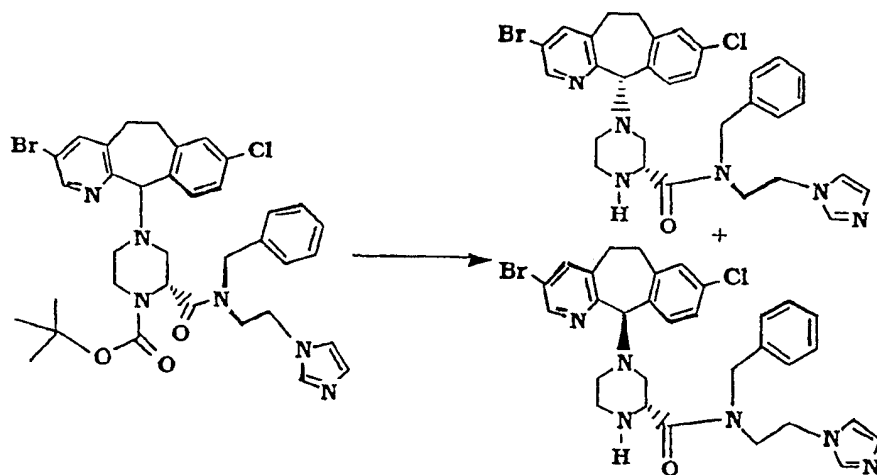


制备实施例 112



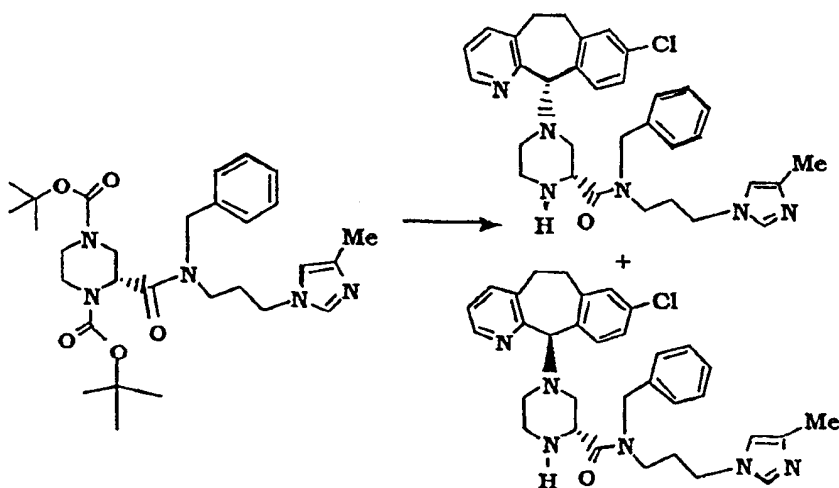
向制备实施例 43 的羧酸(2g, 6mmol)中加入 HOBt (0.82g, 6.1mmol)、DEC (1.2g, 6.0mmol)、制备实施例 85 的目标化合物(1.39g, 6.1mmol), 经制备性手性层析分离(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 8% IPA+92%己烷+0.2%二乙胺)、NMM (1.7ml, 15.5mmol)和无水 DMF (60ml)。于室温、氮气下, 将该混合物搅拌过夜, 真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2-15%甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(1.8g, 55%, $MH^+ = 542$)。

制备实施例 113



根据制备实施例 109 所述方法, 但是采用下面实施例 126 的目标化合物, 制备并分离目标化合物: 11S,2R(-)-非对映体 A: 25.4%产率, $MH^+ = 619$; $[\alpha]_D^{20} = -46.7^\circ$ (1.86mg/2ml 甲醇中)。11R,2R(-)-非对映体 B: 21.1%产率, $MH^+ = 619$; $[\alpha]_D^{20} = -23.0^\circ$ (2.6mg/2ml 甲醇中)。

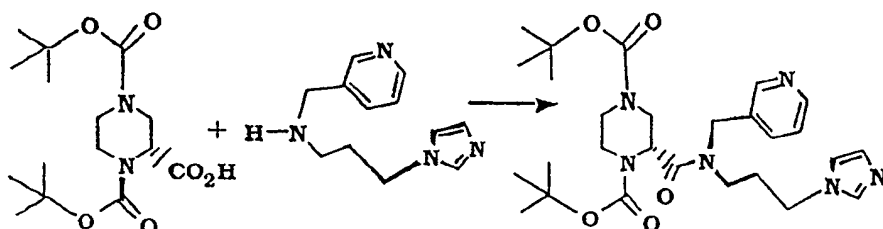
制备实施例 114



向溶于无水二氯甲烷(5ml)中的制备实施例 112 的目标化合物(1.8, 3.33mmol)溶液中加入 TFA (5ml)。于室温、氮气下将该溶液搅拌过夜, 然后真空浓缩, 用 DMF (10ml)稀释。向该溶液中加入 8-Cl-三环

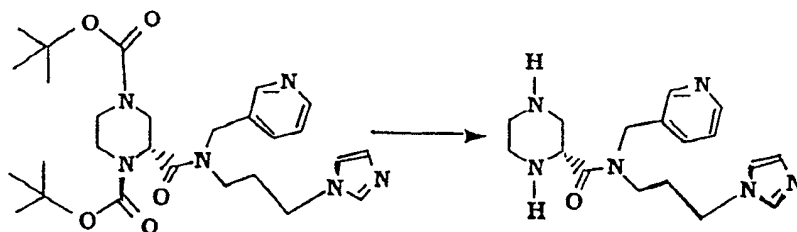
氯化物(562mg, 1.1mmol)和三乙胺(10ml), 于室温下搅拌 48 小时。真空浓缩该反应混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩后, 残留物经硅胶快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 3-10% 甲醇-98% 二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(11S,2R 非对映体 A, 152mg, 27%, $MH^+ = 569$, 11R,2R 非对映异构体 B, 316mg, 56%, $MH^+ = 569$ 。

制备实施例 115



向制备实施例 43 的目标化合物(2.64g, 8.0mmol)中加入 HOBT (1.26g, 9.3mmol)、DEC (1.79g, 9.3mmol)、制备实施例 78 的目标化合物(1.44g, 6.7mmol)、NMM (1.5ml, 13.6mmol)和无水 DMF (10ml)。于室温、氮气下将混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(0.94g, 27%, $MH^+ = 529$)。

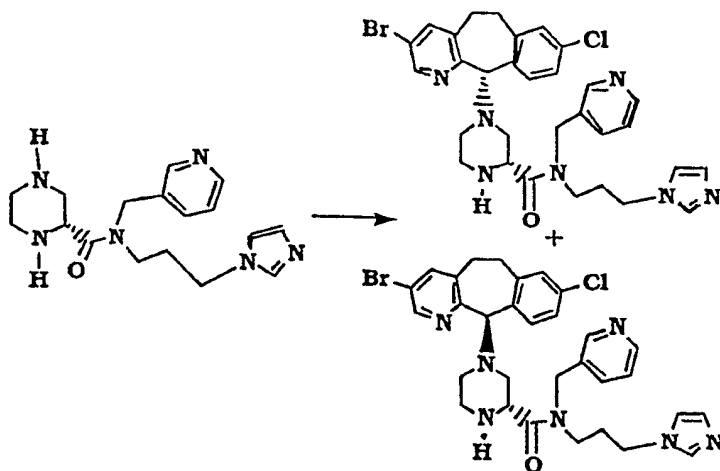
制备实施例 116



于室温下, 将制备实施例 115 的目标化合物(0.73g, 1.38mmol)和无水二氯甲烷(5ml)搅拌 48 小时。加入三氟乙酸(2ml), 将产生的混合

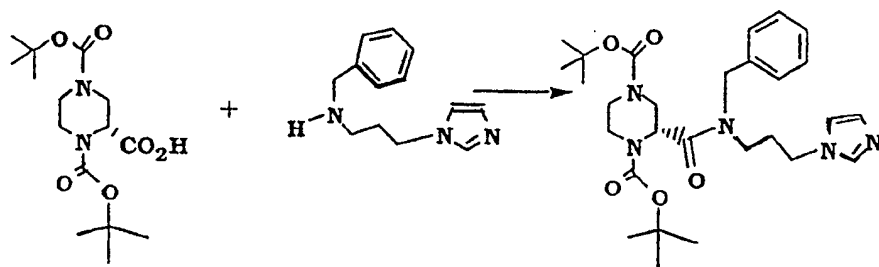
物再搅拌 1.5 小时。滴加 1N 氢氧化钠水溶液中和反应混合物, 用二氯甲烷萃取产生的混合物。经无水硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 得到残留物, 经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5-15% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为油状物目标化合物(346mg, 76%, $MH^+ = 329$)。

制备实施例 117



采用制备实施例 110 的方法, 但是用制备实施例 116 的目标化合物(343mg, 1mmol)和三环氯化物(化合物号 42.0, 718mg, 2mmol), 制备并分离目标化合物: 11S,2R 非对映体 A: 135mg, 29%, $MH^+ = 634$; 11R,2R 非对映体 B: 126mg, 27%, $MH^+ = 634$ 。

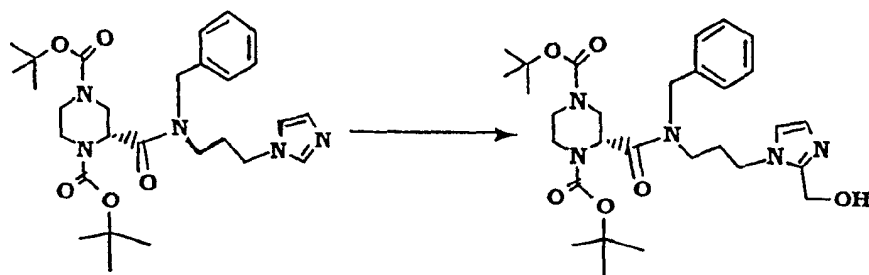
制备实施例 118



向制备实施例 43 的羧酸(7.26g, 22mmol)中加入 HOBt (3.92g, 29mmol)、DEC (5.49g, 29mmol)、制备实施例 74 的目标化合物(4.73g,

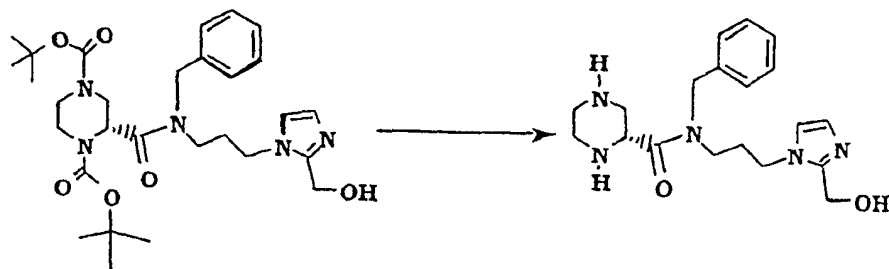
22mmol)、NMM (4.84ml, 44mmol)和无水 DMF (35ml)。于室温、氮气下将混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物，用二氯甲烷稀释，用氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相，过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到目标化合物(1.71g, 15%, $MH^+ = 528$)。

制备实施例 119



于 130℃，将制备实施例 118 的目标化合物(1.4g, 2.7mmol)和仲甲醛(固体, 2.8g)在密封的试管中加热 12 小时。用二氯甲烷稀释该混合物并过滤。真空浓缩有机相，经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到目标化合物(0.89g, 59%, $MH^+ = 558$)。

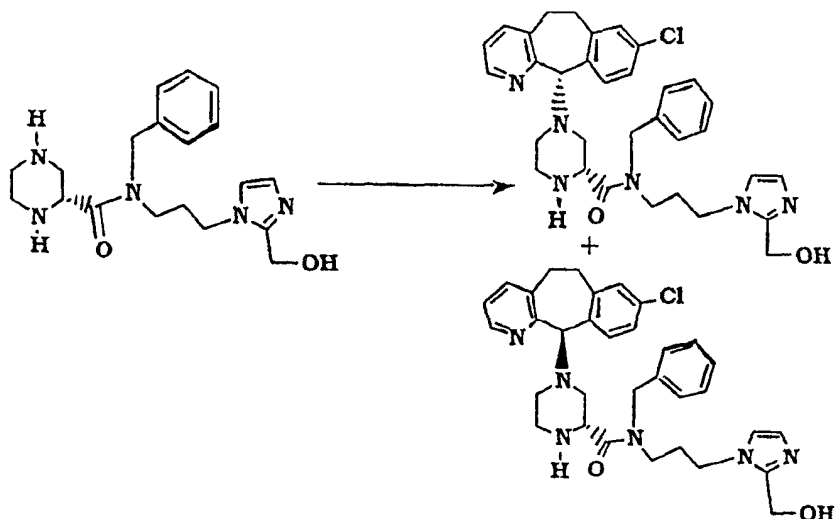
制备实施例 120



于室温下，将制备实施例 119 的目标化合物(0.88g, 1.6mmol)、无水二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml)搅拌 1.5 小时。滴加 1N 氢氧化钠水溶液中和反应混合物，随后真空浓缩，经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 5-12% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到为油状物

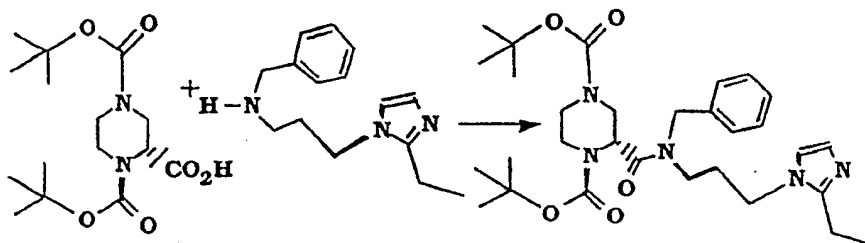
的目标化合物(503mg, 88%, $MH^+ = 358$).

制备实施例 121



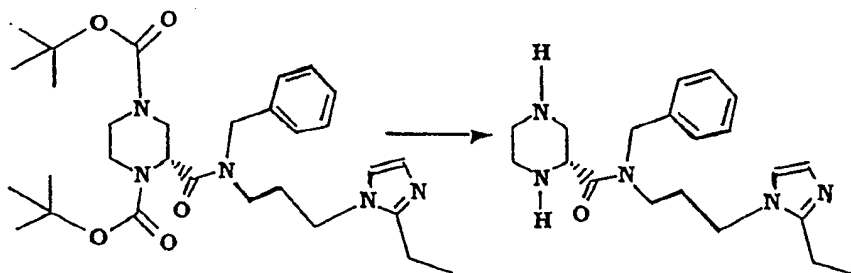
将制备实施例 120 的目标化合物(498mg, 1.4mmol)溶于无水二氯甲烷(10ml)中。向该溶液中加入 8-Cl-三环氯化物(370mg, 1.4mmol)和三乙胺(0.6ml)，于室温下搅拌 24 小时。真空浓缩该反应混合物，用二氯甲烷稀释，残留物经硅胶快速柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 3% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到为非对映体混合物的目标化合物(收率 38%)，经制备性手性层析分离(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 30% IPA-己烷+0.2% 二乙胺)。非对映体 A, 178mg, $MH^+ = 585$, 非对映体 B, 130mg, $MH^+ = 585$ 。

制备实施例 122



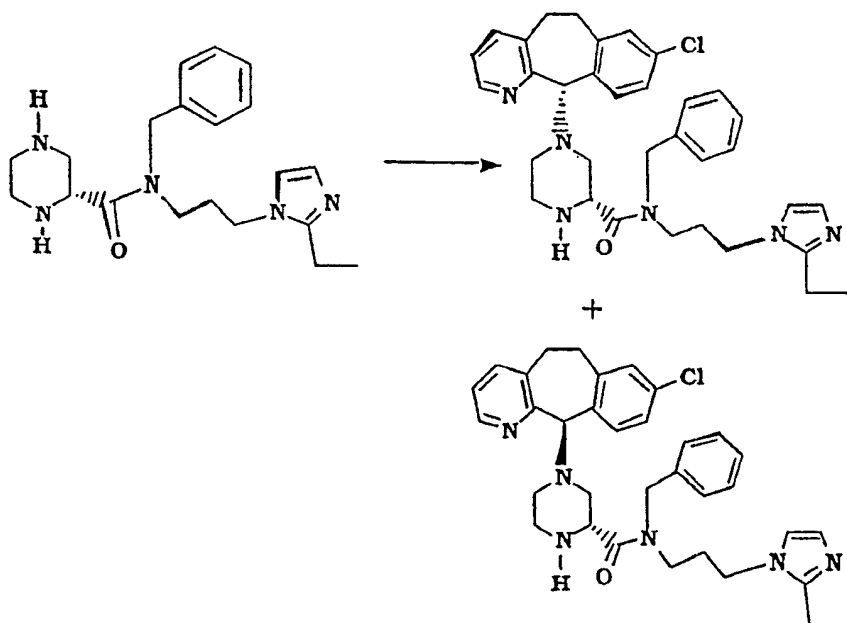
向制备实施例 43 的羧酸(8.11g, 25mmol)中加入 HOBT (4.39g, 33mmol)、DEC (6.33g, 33mmol)、制备实施例 88 的目标化合物(5.97g, 25mmol)、NMM (5.5ml, 50mmol)和无水 DMF (40ml)。于室温、氮气下将混合物搅拌 48 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 1% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(5.24g, 38%, $MH^+ = 556$)。

制备实施例 123



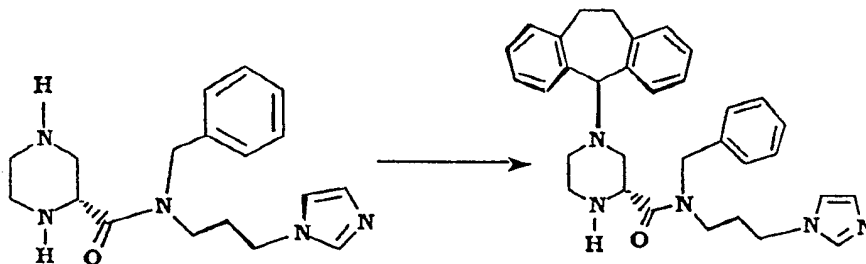
将制备实施例 122 的目标化合物(5.23g, 9.4mmol)/无水二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml)搅拌过夜。滴加 1N 氢氧化钠中和反应混合物, 真空浓缩, 经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5-9% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为油状的目标化合物(2.69mg, 81%, $MH^+ = 356$)。

制备实施例 124



将制备实施例 123 的目标化合物(2.67, 7.5mmol)溶于无水二氯甲烷(40ml)中。向该溶液中加入 8-Cl-三环氯化物(1.98g, 7.5mmol)和三乙胺(3.14ml), 于室温下搅拌 12 小时。真空浓缩该反应混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩后, 残留物经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 1-2% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 以 43% 产率得到目标化合物(非对映体 A, 1.2g, $MH^+ = 583$, 非对映异构体 B, 681mg, $MH^+ = 583$)。

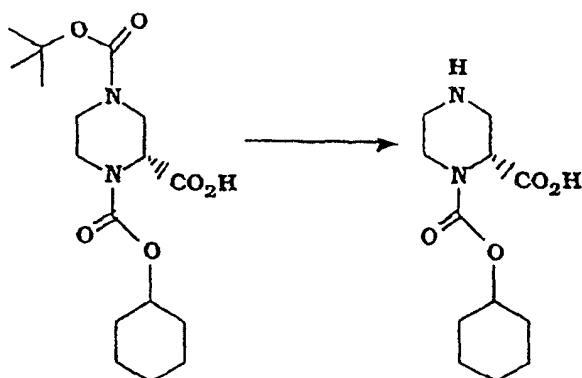
制备实施例 125



于室温下, 将制备实施例 106 的目标化合物(200mg, 0.61mmol)、

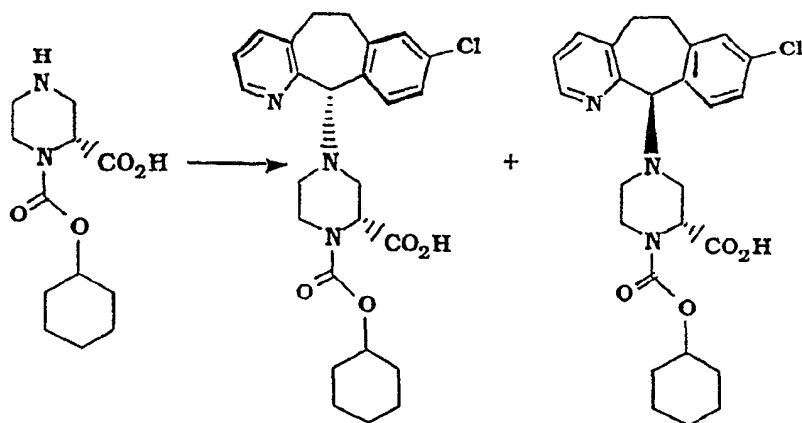
向溶于水(80ml)和二氧六环(80ml)的哌嗪羧酸二樟脑磺酸盐(制备实施例 42, 14.63g, 24.6mmol)中加入 50%氢氧化钠水溶液至 pH 为 11。加入 BOC-ON (6.65g, 27.04mmol), 同时于室温搅拌 6.5 小时并用 50%氢氧化钠保持 pH 为 11。用 10%盐酸水溶液将 pH 调至 9.5, 滴加氯代甲酸环己酯(4.0g, 24.6mmol), 同时缓慢加入 50%氢氧化钠水溶液维持 pH 为 9.5, 同时于 25℃再搅拌 12 小时。用乙醚萃取该混合物, 用 6M 盐酸水溶液酸化水相至 pH 为 3。用乙酸乙酯萃取水相, 经无水硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 经快速硅胶柱层析纯化, 用 25-50%乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到目标化合物(6.65g, 76%, $MH^+ = 357$)。

步骤 B



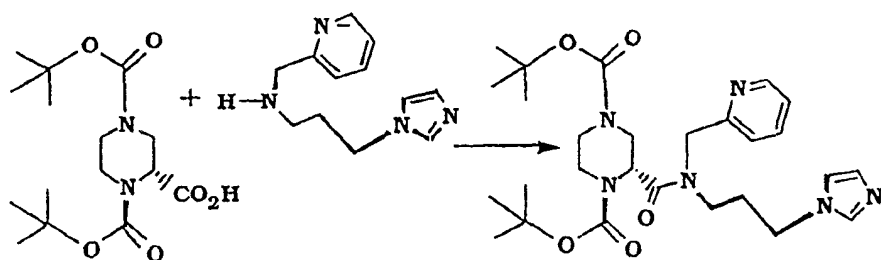
于室温下, 将溶于无水二氯甲烷(50ml)中的步骤 A 的目标化合物(6.65g, 18.7mmol)和三氟乙酸(20ml)搅拌 1 小时。真空浓缩有机相, 得到残留物。

步骤 C



将步骤 B 的目标化合物溶于无水二氯甲烷(50ml)和二甲基甲酰胺(50ml)中。向其中加入 8-Cl-三环氯化物(8.42g, 31.8mmol)和三乙胺(3ml)，于室温下搅拌 48 小时。真空浓缩反应混合物，用乙酸乙酯稀释，用 3N 氢氧化钠洗涤，用 50%柠檬酸中和有机相，经无水硫酸钠干燥。过滤并真空浓缩后，残留物经硅胶快速柱层析纯化，用 2-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到目标化合物(11S,2R 非对映体 A, 2.43g, 27%, $MH^+ = 485$; 11R,2R 非对映体 B, 2.5g, 30%, $MH^+ = 484$)。

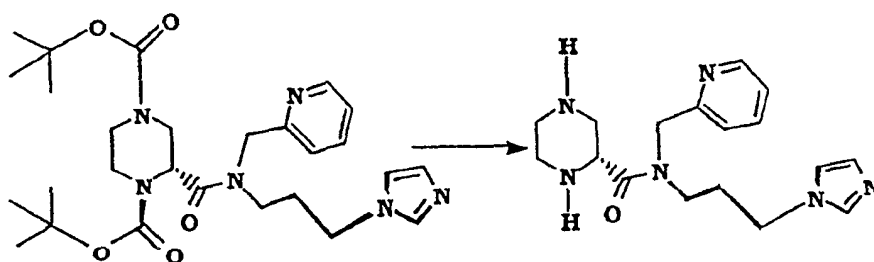
制备实施例 128



向制备实施例 43 的目标化合物(1.83g, 5.6mmol)中加入 HOBT (0.88g, 6.5mmol)、DEC (1.24g, 6.5mmol)、制备实施例 95 的目标化合物(1g, 4.6mmol)、NMM (1.0ml, 9.25mmol)和无水 DMF (10ml)。于室温、氮气下将混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物，用二氯甲烷稀

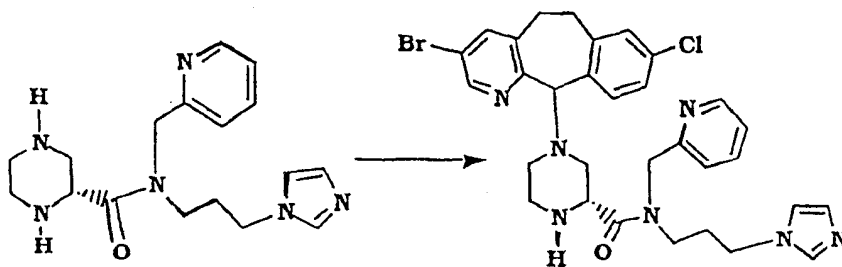
释，用氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相，过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 10% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到目标化合物(0.70g, 24%, $MH^+ = 529$)。

制备实施例 129



于室温下，将制备实施例 128 的目标化合物(0.70g, 1.3mmol)、无水二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml)搅拌 12 小时，然后真空浓缩。滴加 1N 氢氧化钠中和反应混合物，用二氯甲烷萃取产生的混合物。经无水硫酸钠干燥有机相，过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 10% 甲醇-二氯甲烷洗脱，得到为棕色油状物目标化合物(232mg, 53%, $MH^+ = 329$)。

制备实施例 130

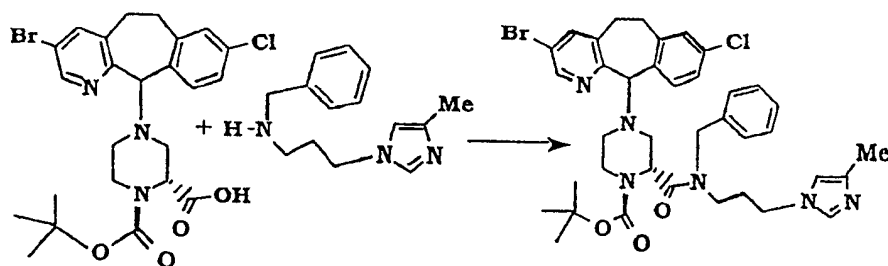


将制备实施例 129 的目标化合物(0.20g, 0.61mmol)溶于无水 DMF (5ml)中。向其中加入三环氯化物(化合物号 42.0) (0.2g, 0.58mmol)和三乙胺(0.43mg, 3.0mmol)，于室温下搅拌 12 小时。将反应混合物倾至盐水中，用乙酸乙酯萃取。经无水硫酸钠干燥有机萃取物，过滤

并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 10% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(100mg, 27%, $MH^+ = 634$)。

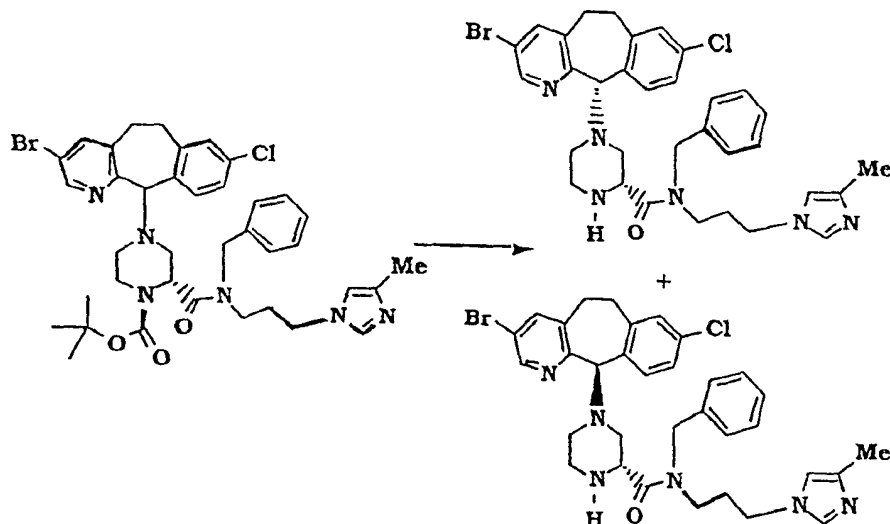
制备实施例 131

步骤 A



向冷却至 0℃ 制备实施例 51 的目标化合物(1.4g, 70%纯度, 1.8mmol)和二氯甲烷(10ml)中加入三乙胺(0.5ml, 3.6mmol)和氯代甲酸异丁酯(0.25ml, 1.9mmol)。于 0℃ 搅拌 3 小时后, 加入制备实施例 95.1 的目标化合物(0.4g, 1.7mmol, 经制备性手性层析分离(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 8% IPA-92% 己烷+0.2% 二乙胺), 于室温、氮气下将化合物搅拌过夜。用 1M 氢氧化钠水溶液洗涤该混合物, 经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为非对映体混合物的目标化合物(0.45g, 34%, $MH^+ = 747$)。

步骤 B

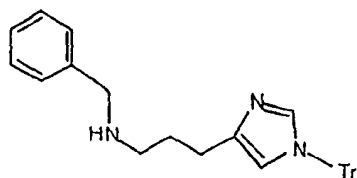


向溶于无水二氯甲烷(5ml)中的步骤 A 的目标化合物(0.45, 0.60mmol)的溶液中加入 TFA (5ml)。于室温、氮气下将该溶液搅拌过夜, 然后真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥。过滤该混合物, 真空浓缩并经快速柱层析(硅胶)纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2-5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为非对映体混合物的目标化合物。经制备性手性层析(Chiralpack AD 柱, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 60% IPA+40% 己烷+0.2% 二乙胺)分离非对映体, 得到 0.11g 非对映体 A 和 0.23g 非对映体 B。

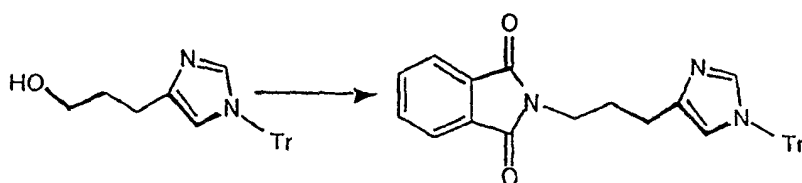
11S,2R(-)-非对映异构体 A 的理化数据: $MH^+ = 647$; $[\alpha]_D^{20} = -45.4^\circ$ (2.91mg/2ml 甲醇中)。

11R,2R(-)-非对映体 B 的理化数据: $MH^+ = 647$; $[\alpha]_D^{20} = -23.5^\circ$ (2.21mg/2ml 甲醇中)。

制备实施例 132

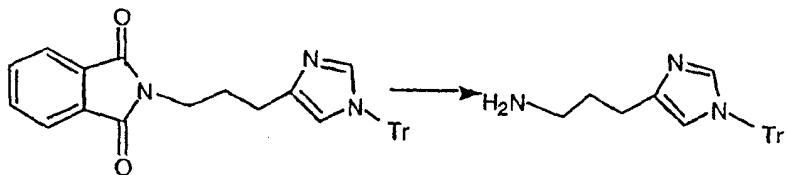


步骤 A



于 0℃, 向搅拌的 1-(三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3-羟基丙烷(WO 9629315) (5.04g, 13.68mmol)、苯邻二甲酰亚胺(2g, 13.6mmol)和三苯膦(3.57g, 13.6mmol)的 THF (100ml)溶液中滴加偶氮二羧酸二乙酯 (2.14ml, 13.6mmol)。于 0℃ 将该反应混合物搅拌 1 小时, 然后于室温搅拌 16 小时。过滤, 得到目标化合物(4.6g, 100%), CIMS: m/z (MH^+) = 498; δ_H ($CDCl_3$) 1.72 (bs, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 6.6-7.8 (m, 21H)。

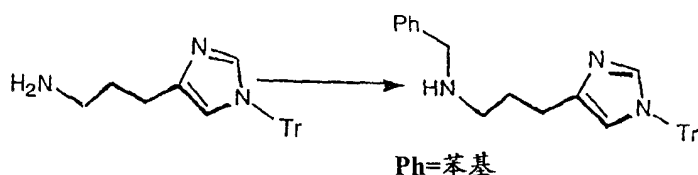
步骤 B



于回流下, 将步骤 A 的目标化合物(2g, 4.02mmol)和胍水合物 (3.89ml, 80.39mmol)在乙醇(80ml)中加热 16 小时。过滤固体, 蒸发滤液, 得到目标化合物(1.35g, 91%), m/z (CIMS: MH^+) 368; δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.85 (m, 2H), 2.6-2.62 (m, 2H), 2.8-2.83 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.3 (s,

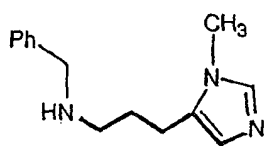
1H).

步骤 C

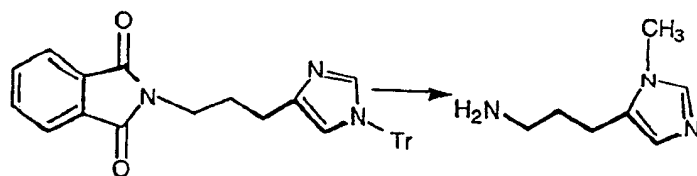


向搅拌的步骤 B 的目标化合物(1.5g, 4.08mmol)和苯甲醛(0.433g, 4.08mmol)溶液中加入氰基硼氢化钠(0.256g, 4.08mmol)。用乙酸将该溶液的 pH 调至约 4.25。然后将该反应混合物搅拌 2 小时, 随后用 50% 氢氧化钠将 pH 调至 11.5, 用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤乙酸乙酯萃取物, 经硫酸镁干燥。蒸发, 得到粗品残留物, 将其经硅胶层析纯化, 用 4% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(1.04g, 78%), CIMS: m/z (MH^+) = 458; δ_H ($CDCl_3$) 1.8-1.82 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.15-7.4 (m, 6H)。

制备实施例 133

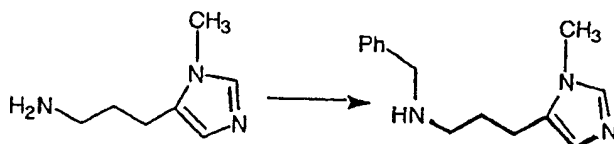


步骤 A



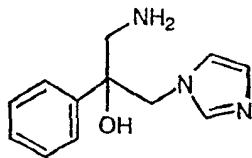
用甲基碘(0.75ml, 12.05mmol)处理制备实施例 132 步骤 A 的目标化合物(2g, 4.1mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液并搅拌 16 小时。蒸发至干, 得到粘的残留物, 然后将其与 6N 盐酸(25ml)一起回流 16 小时。蒸发至干, 得到半固体, 用碳酸氢钠水溶液中和, 再次蒸发至干, 得到白色半固体。与二氯甲烷(100ml)和甲醇(50ml)一起搅拌, 滤出固体。蒸发滤液, 得到目标化合物(0.3g), CIMS: m/z (MH^+) 140; δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.6 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.4 (s, 1H)。

步骤 B



将步骤 A 的目标化合物(1.97g, 14.14mmol)、苯甲醛(1.65g, 15.55mmol)、乙酸钠(1.1g, 13.42mmol)和 3 埃分子筛(2g)在甲醇中搅拌 18 小时。向其中加入硼氢化钠(0.519g, 13.72mmol), 搅拌 4 小时。滤出固体, 蒸发滤液, 得到残留物, 经层析, 得到目标化合物(0.59g, 18.5%), CIMS: m/z (MH^+) 230; δ_H ($CDCl_3$) 1.8 (q, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.8 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 7H)。

制备实施例 134

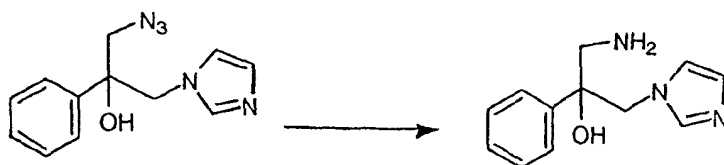


步骤 A



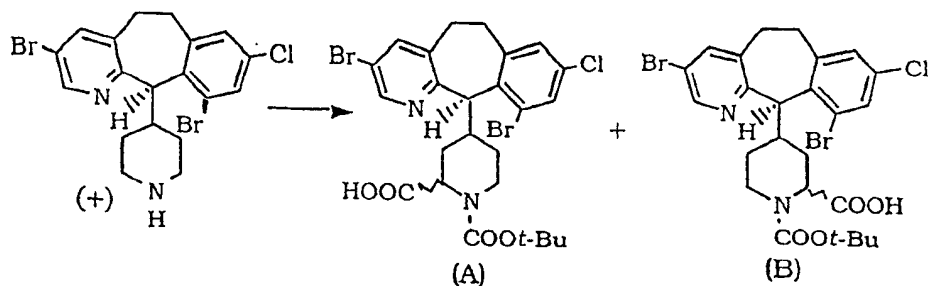
于 60℃, 将 1-(2-苯基-2,3-环氧丙基)-1H-咪唑(GB 2099818A) (2.15g, 10.85mmol)和叠氮化钠(1.41g, 21.71mmol)在 DMF (20ml)中加热 16 小时。蒸发至干, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发, 得到目标化合物(0.932g, 36%), CIMS: m/z (MH^+) = 244; δ_H ($CDCl_3$) 3.7 (q, 2H), 4.5 (dd, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.3-7.45 (m, 5H), 8.2 (s, 1H)。

步骤 B



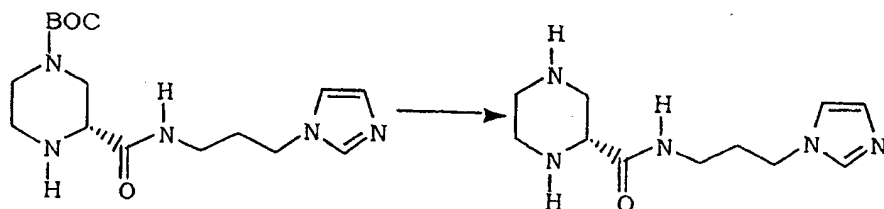
于 50psi 下, 将步骤 A 的目标化合物(0.8g, 3.31mmol)在乙醇(15ml)中用 10%披钨炭(0.2g)氢化过夜。滤除催化剂, 蒸发, 得到目标化合物(0.71g, 98%), CIMS: m/z (MH^+) = 218。

制备实施例 135



采用制备实施例 41a 至 e 的步骤, 由(+)异构体, 得到为淡褐色固体的目标化合物 A 和 B 的混合物, 在 TLC 上为一个点: ^1NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.42 (s, 9H), 4.85 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.48 (m, 1H); HRMS (FAB) $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{BrCl}^{81}\text{Br}$ 计算值: 615.0084, 实测值: 615.0092。

制备实施例 136

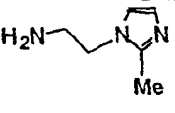
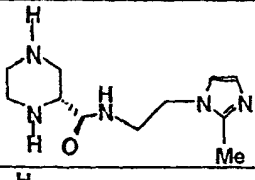
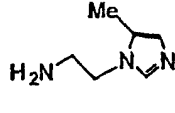
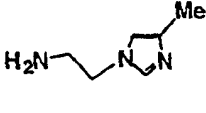
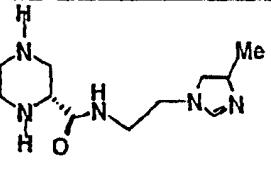
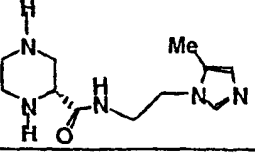


根据制备实施例 123 的方法, 但是采用制备实施例 37 步骤 A 的目标化合物, 得到目标化合物(定量产率; $\text{MH}^+ = 338$)。

制备实施例 137-138

根据制备实施例 106 所述方法, 采用相应的胺制备下面表 5A 所列的哌嗪。

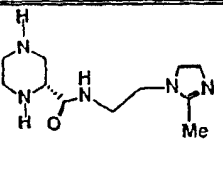
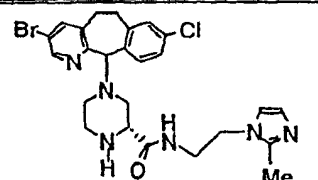
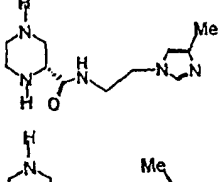
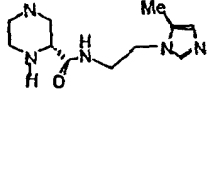
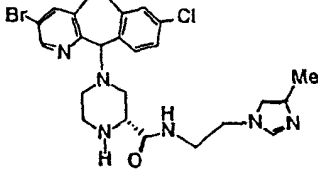
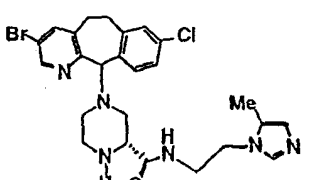
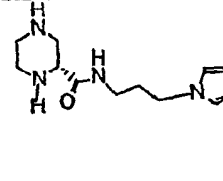
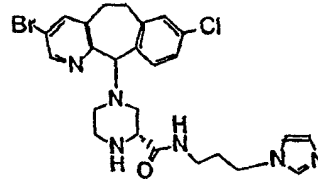
表 5A

制备实 施例	胺	产物	产率(%)	MH ⁺
137			47	238
138	 	 	100	238

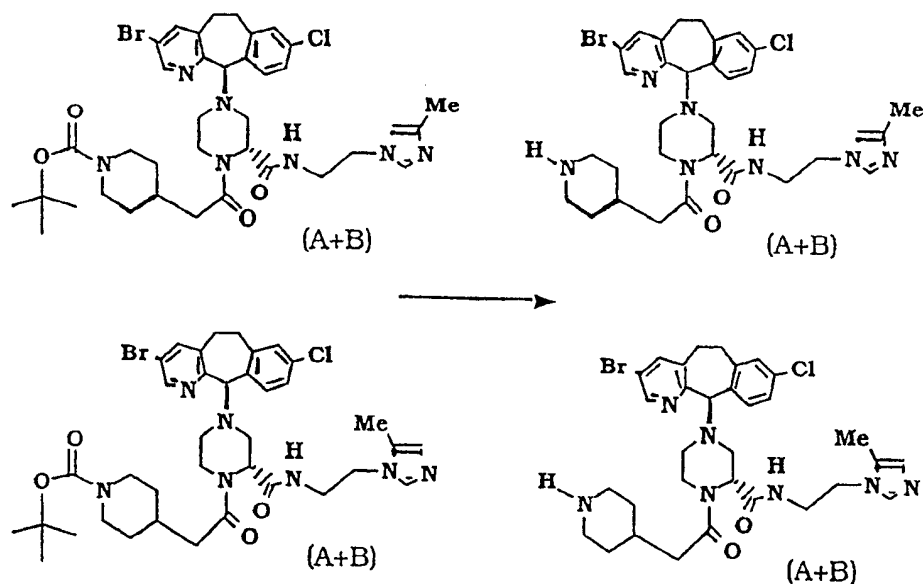
制备实施例 139-141

类似地，根据制备实施例 110 所述方法，采用下面表 5B 所列的哌嗪，制备相应的三环胺。

表 5B

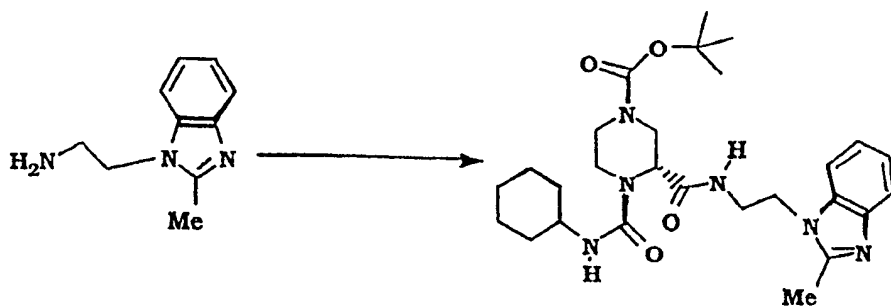
制备 实施例	哌嗪	产物	产率 (%)	MH ⁺
139			73	543
140	 	 	34	543
141			31	543

制备实施例 142



于室温下, 将实施例 289 的目标化合物(0.39g, 0.51mmol)、无水二氯甲烷(3ml)和三氟乙酸(3ml)搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。滴加 1N 氢氧化钠水溶液中中和反应混合物, 用二氯甲烷萃取产生的混合物。经无水硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 得到残留物, 将其经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为灰白色固体的目标化合物(52mg, 15%, mp = 150℃, $MH^+ = 768$)。

制备实施例 143



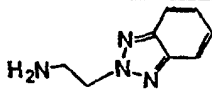
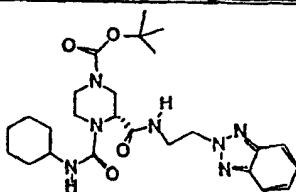
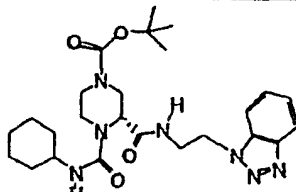
于室温下, 将溶于无水二氯甲烷(10ml)中的制备实施例 71 的目

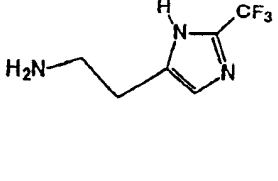
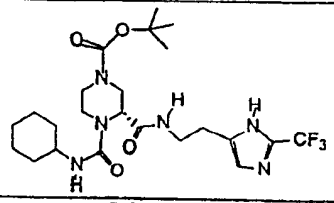
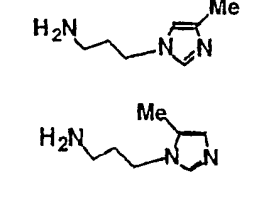
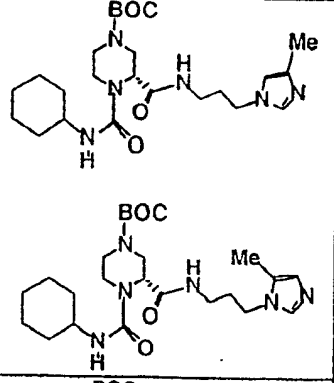
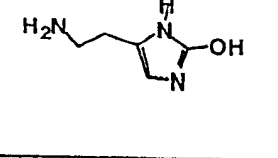
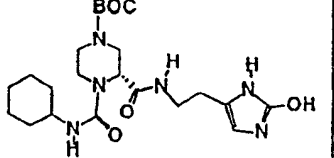
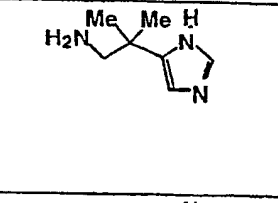
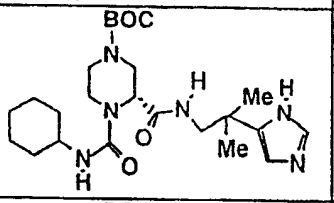
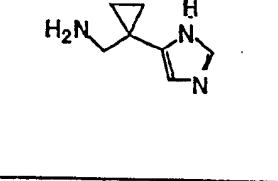
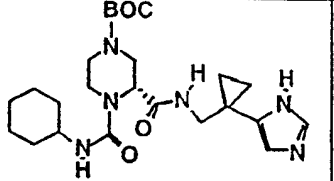
标化合物(0.9g, 5.14mmol)和制备实施例 44 的酸酐(1.38g, 1.05eq)搅拌过夜。再加入酸酐(0.105g), 1 小时后, 向反应混合物中加入异氰酸环己酯(0.98ml, 7.71mmol), 将其再搅拌 1.5 小时。真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 1-3% 甲醇-二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的目标化合物(1.82g, 69%, mp = 126.9-128.9°C, MH⁺ = 513)。

制备实施例 144-149

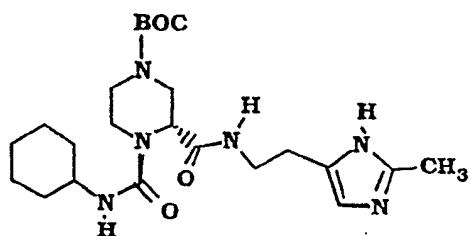
根据与制备实施例 143 所述基本相同的方法, 采用相应的胺, 制备下面表 5C 所列的 BOC-保护的哌嗪。

表 5C

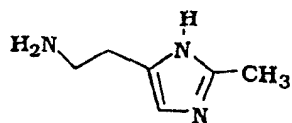
制备实施例	胺	产物	产率 (%)	MH ⁺
144			100	500
145			100	500

146			57	517
147			100	477
149			58	465
149A			---	---
149B			---	---

制备实施例 150

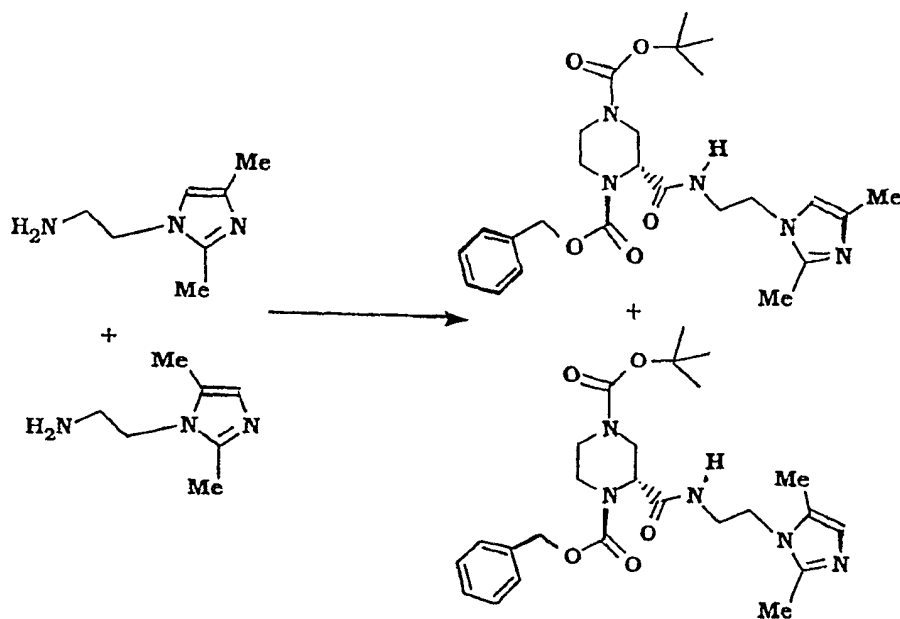


如果采用与制备实施例 143 所述基本相同的方法，但是用下式的胺：



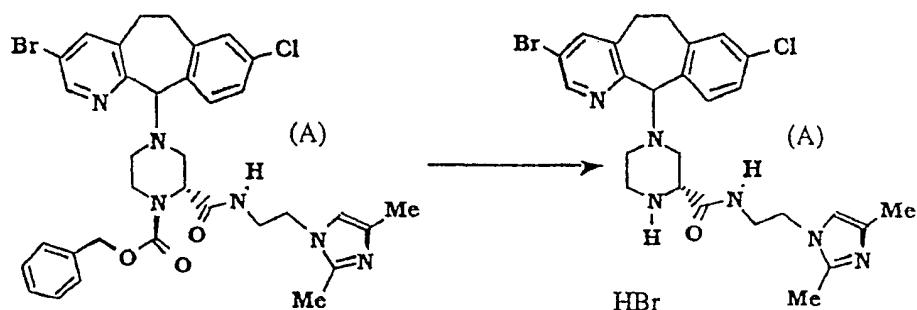
代替制备实施例 71 的胺, 那么可以得到目标化合物。

制备实施例 151



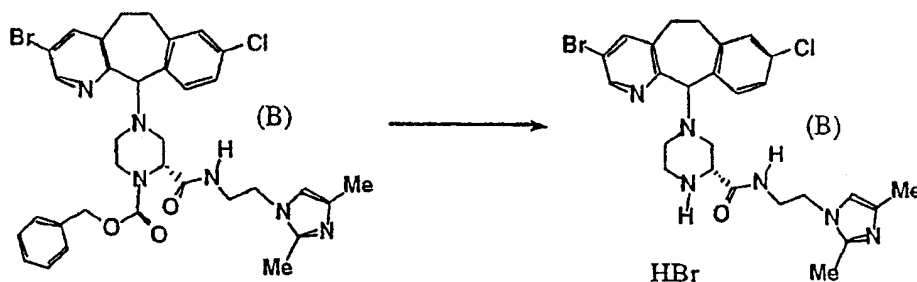
于室温下, 将溶于无水二氯甲烷(30ml)中的制备实施例 68 的目标化合物(2.12g, 15.2mmol)、三乙胺(30.4mmol)和制备实施例 44 的酸酐(3.89g, 15.2mmol)搅拌 30 分钟。加入苄氧基羰基琥珀酰亚胺(4.17g, 16.7mmol), 于室温下将产生的混合物搅拌过夜。真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵饱和的 2% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(2.57g, 35%)。经 HPLC (Chiracel AD 柱) 分离区域异构体, 用 5% 异丙醇-95% 己烷-0.2% 二乙胺, 得到 2,4-二甲基异构体(mp = 64.2℃, MH^+ = 486)和 2,5-二甲基异构体(mp = 71.5℃, MH^+ = 486)。

制备实施例 152



于室温下, 将实施例 293 目标化合物非对映体 A (0.386g, 0.56mmol)、冰乙酸(3ml)和 33% HBr 的乙酸(1ml)溶液搅拌 2 小时。加入乙醚, 滤出沉淀, 真空干燥, 得到目标化合物(0.48g, 100%, $MH^+ = 557$)。

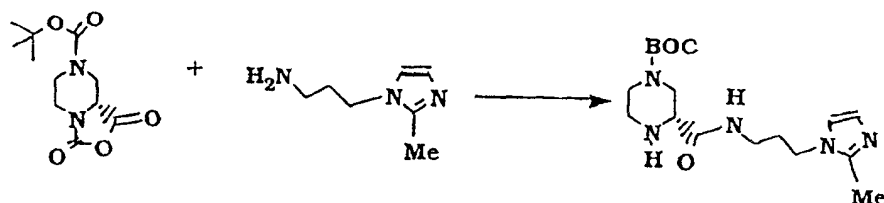
制备实施例 153



于室温下, 将实施例 293 目标化合物非对映体 B (0.372g)、冰乙酸(3ml)和 33% HBr 的乙酸(1ml)溶液搅拌 2 小时。加入乙醚, 滤出沉淀, 真空干燥, 得到目标化合物(0.433g, 100%, $MH^+ = 557$)。

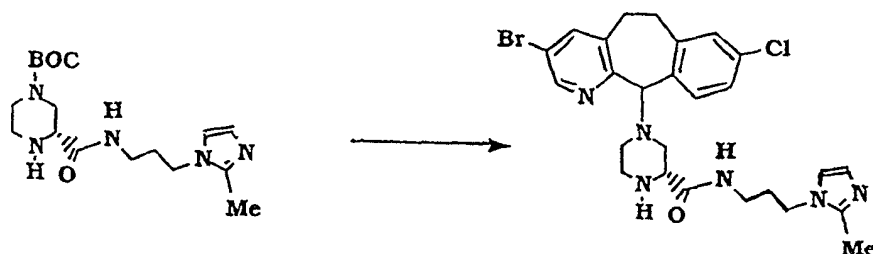
制备实施例 154

步骤 A



于室温下, 将制备实施例 66 的目标化合物(1.0g, 7.2mmol)、制备实施例 44 的酸酐(2.2g, 8.6mmol)、三乙胺(1.5ml, 10.8mmol)和无水二氯甲烷(10ml)混合物搅拌 12 小时。真空浓缩混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。

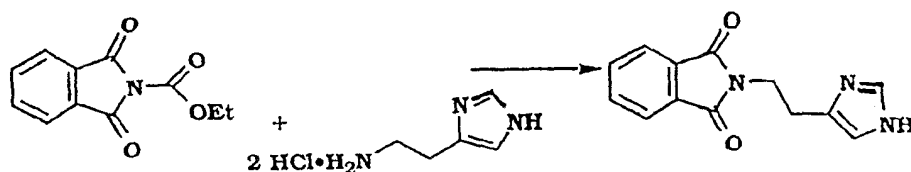
步骤 B



将三氟乙酸(10ml)加至溶于二氯甲烷(10ml)中的上述步骤 A 的目标化合物(1.0g, 7.2mmol)中, 于 25℃ 将产生的混合物搅拌 5 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷(50ml)稀释, 与三环氯化物(化合物号 42.0) (2.7g, 7.9mmol)和三乙胺(5-10ml)合并, 于室温下搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到为非对映体混合物的目标化合物(1.9g, 47%, $MH^+ = 557$)。

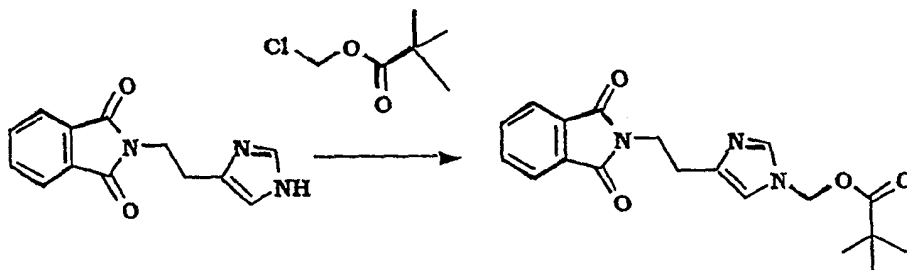
制备实施例 155

步骤 A



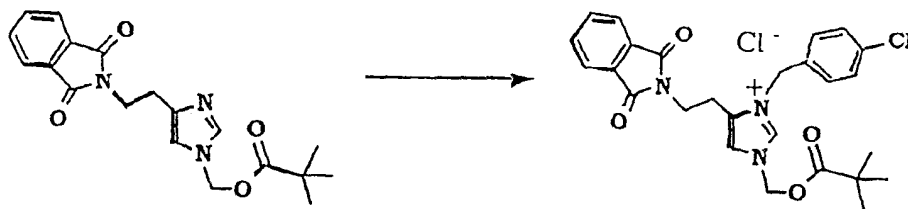
于室温下, 用 30 分钟将 N-羧基乙氧基苯邻二甲酰亚胺(62.8g, 0.275mol, 1.1eq.)逐份加至搅拌的组胺二盐酸盐(46.7g, 0.250mol, 1.0eq.)和碳酸钠(54.3g, 0.513mol, 2.05eq.)的蒸馏水(1250ml)溶液中。于室温下将产生的雪白色悬浮液剧烈搅拌 90 分钟。滤出固体, 用冰冷的蒸馏水充分洗涤(4 × 50ml)。收集固体, 于 60℃、真空中用五氧化二磷干燥 12 小时, 得到目标化合物(59.2g, 0.245mol, 98%, $MH^+ = 242$)。

步骤 B



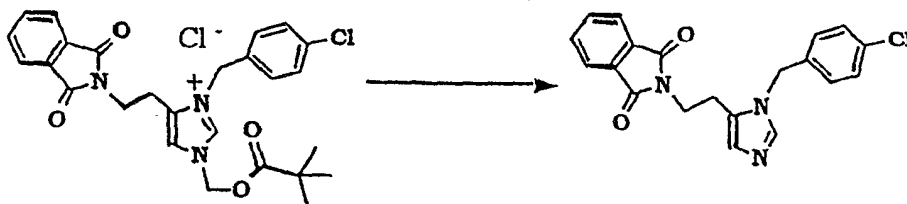
于 90℃、氮气环境下, 用 1 小时, 将氯代甲基新戊酸酯(18.5ml, 0.125mol, 1.2eq.)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 100ml)溶液滴加至搅拌的上述步骤 A(25.0g, 0.104mol, 1.0eq.)和碳酸钾(17.2g, 0.125mol, 1.2eq.)的无水 DMF (500ml)搅拌混合液中。于 90℃将该混合物搅拌 12 小时。于 50℃、真空去除挥发物, 将残留物溶于盐水(100ml)中, 用乙酸乙酯(4 × 25ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并于 30℃、真空下浓缩。经硅胶快速层析残留的灰白色固体(己烷:丙酮 = 6:4 v/v), 得到目标化合物(20g, 0.056mol, 54%, $MH^+ = 356$)。

步骤 C



于回流、氮气环境下, 将上述步骤 B 的目标化合物(5g, 14.1mmol)和 4-氯苄基氯(2.5g, 15.5mmol)的溶液在无水乙腈(60ml)中搅拌 48 小时。真空浓缩该混合物, 从乙酸乙酯-己烷中重结晶, 得到为固体的目标化合物(3.2g, 47%, $MH^+ = 480$), 浓缩滤液又得到产物(3.6g, 53%)。

步骤 D



于 -20°C , 将 7N 氨的甲醇溶液(10ml, 0.07mol)缓慢加至上述步骤 C 的目标化合物(3.2g, 6.6mmol)的用甲醇(10ml)稀释的搅拌溶液中。将产生的混合物温热至室温, 再搅拌 12 小时, 然后真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 3% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到粘的固体的目标化合物(1.2g, 51%, $MH^+ = 366$)。

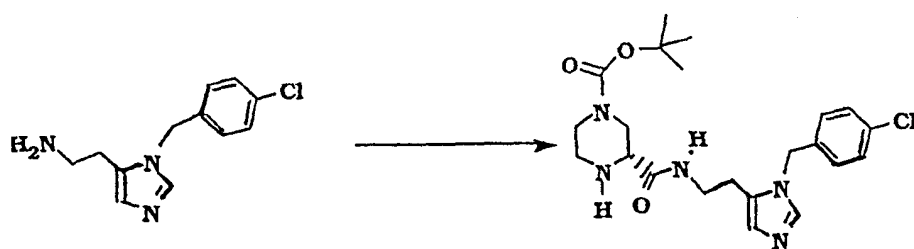
步骤 E



于 50°C 、氮气环境下, 将上述步骤 D 的目标化合物(1.21g, 3.3mmol)

和胍一水合物(1.7ml, 0.033mol, 10eq.)的无水乙醇(20ml)溶液搅拌 20 分钟。用乙醇和二氯甲烷稀释产生的悬浮液, 过滤。真空浓缩滤液, 得到为黄色油状物固体的目标化合物(0.7g, 91%, $MH^+ = 236$)。

步骤 F

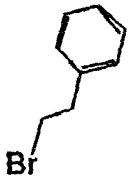
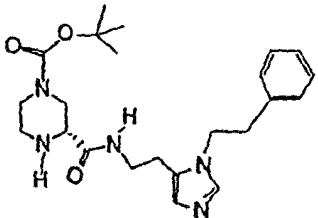
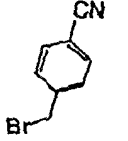
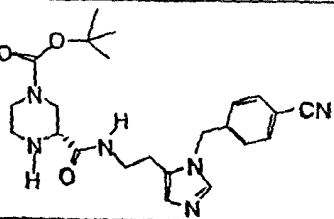


于室温下, 将溶于无水二氯甲烷(10ml)中的上述步骤 E 的目标化合物(0.695g, 2.94mmol)和制备实施例 44 的酸酐(0.75g, 2.94mmol)溶液搅拌过夜。再加入酸酐(0.1g), 1 小时后, 用二氯甲烷稀释反应混合物, 用 1M 盐酸水溶液萃取。用 1N 氢氧化钠水溶液碱化水相, 用二氯甲烷萃取, 经无水硫酸镁干燥有机相。过滤后, 真空浓缩有机相, 得到白色泡沫状物(0.744g, 57%, $MH^+ = 448$)。

制备实施例 156-157

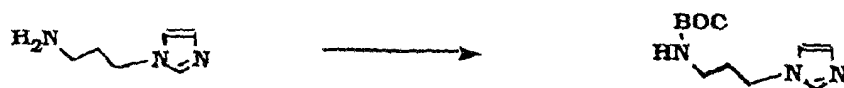
根据实施例 155 步骤 C-F 的方法, 采用相应的芳基烷基卤化物, 制备下面表 5D 所列的哌嗪。

表 5D

制备实 施例	卤化物	产物	MH ⁺
156			428
157			441

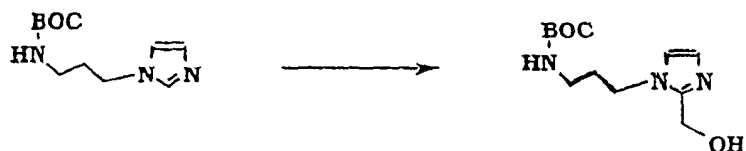
制备实施例 158

步骤 A



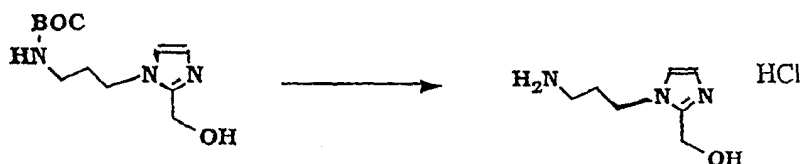
向溶于水(200ml)和甲醇(200ml)中的 3-(1H-咪唑-1-基)丙胺(20ml, 167.6mmol)中加入 50%氢氧化钠水溶液至 pH 为 9.5。加入二碳酸二叔丁酯(41g, 187.9mmol), 同时于室温搅拌 4 小时, 用 50%氢氧化钠维持 pH 为 9.5。真空浓缩混合物去除大部分甲醇, 然后用二氯甲烷萃取。经无水硫酸镁干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 得到目标化合物(23.7g, 63%, MH⁺ = 226)。

步骤 B



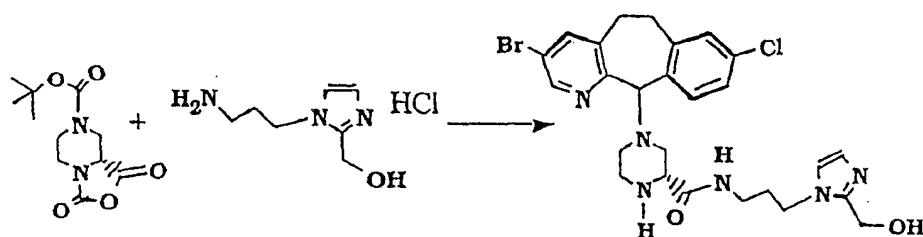
向溶于无水 THF (15ml) 并于 -78°C 搅拌的上述步骤 A 的目标化合物(0.50g, 2.22mmol)溶液中加入正丁基锂(2.8ml, 1.75M 己烷溶液), 将产生的反应混合物加热至 -20°C 并搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至 -78°C , 加入无水 DMF (0.35ml, 4.52mmol)。加热至 25°C 并搅拌 2 小时后, 加入甲醇(2ml)和硼氢化钠(171mg, 4.5mmol), 于 25°C 将产生的混合物搅拌 1 小时。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩。经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵饱和的 5-10% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物(0.32g, 56%, $\text{MH}^+ = 256$)。

步骤 C



向上述步骤 B 的目标化合物(0.31g, 1.2mmol)中加入 4M HCl 的二氧六环(5ml), 于 25°C 搅拌该混合物 12 小时。真空浓缩, 得到残留物, 将其直接用于步骤 D 中。

步骤 D

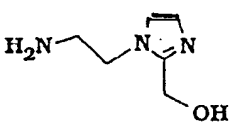
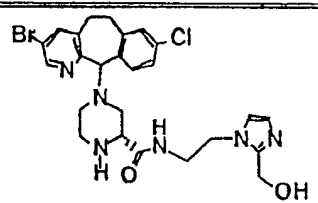
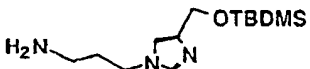
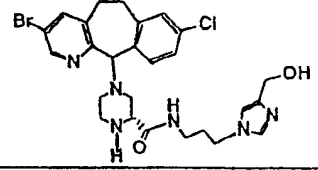


于室温下，将溶于无水 DMF (10ml) 中的上述步骤 C 的目标化合物、三乙胺(4ml)和制备实施例 44 的酸酐(0.55g, 2.15mmol)搅拌过夜。真空浓缩该混合物，用无水二氯甲烷(5ml)、DMF (5ml)和三氟乙酸(10ml)稀释。于室温下将产生的混合物搅拌 12 小时，然后真空浓缩，用无水二氯甲烷(5ml)和二甲基甲酰胺(5ml)稀释。加入三环氯化物(化合物号 42.0) (0.75g, 2.17mmol)和三乙胺(3ml)，于 25℃ 将该混合物搅拌 48 小时。真空浓缩该混合物，用二氯甲烷稀释，用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠洗涤有机相，过滤并真空浓缩，经硅胶快速柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 5-10% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液，得到为非对映体混合物的目标化合物(0.376g, 33%, $MH^+ = 573$)。

制备实施例 159-160

根据实施例 158 步骤 D 中所述的方法，采用相应的胺或胺盐酸盐，制备下面表 5E 所列的哌嗪。

表 5E

制备实 施例	胺	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
159	HCl 		1. 37 2. 559
160			1. 25 2. 573

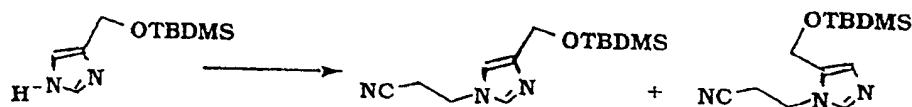
制备实施例 161

步骤 A



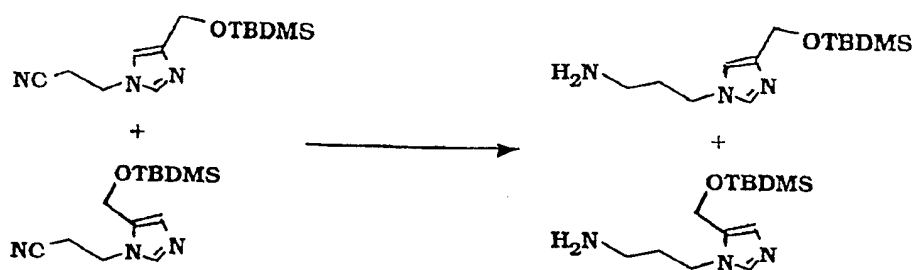
于室温下, 将溶于无水二氯甲烷(20ml)中的 4-羟基甲基咪唑(2g, 14.9mmol)、三乙胺(5ml)和 TBDMS-Cl (2.5g, 16.6mmol)的混合物搅拌过夜。过滤该混合物, 用无水乙醚洗涤并再过滤。真空浓缩滤液, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并真空浓缩, 得到目标化合物(2.22g, 71%, MH⁺ = 213)。

步骤 B



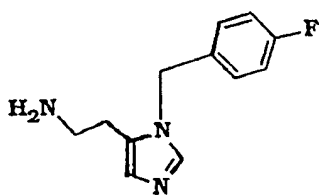
于回流下, 将溶于丙烯腈(10ml)中的上述步骤 A 的目标化合物(2.22g, 10.5mmol)搅拌 48 小时。真空浓缩, 得到目标化合物(2.09g, 75%, $MH^+ = 266$)。

步骤 C



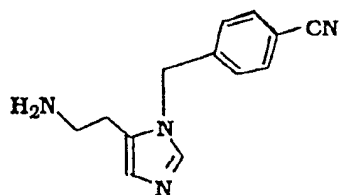
于室温下, 在 Parr 氢化器中, 将上述步骤 B 的目标化合物(2.08g, 7.85mmol)、Raney 镍(230mg)、甲醇(20ml)和氢氧化铵(7.5ml)搅拌 48 小时。通过硅藻土过滤该混合物, 真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 过滤、真空浓缩, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标化合物[(4-取代的异构体, 465mg, 22%, $MH^+ = 270$)和(5-取代的异构体, 220mg, 10%, $MH^+ = 270$)]。

制备实施例 162



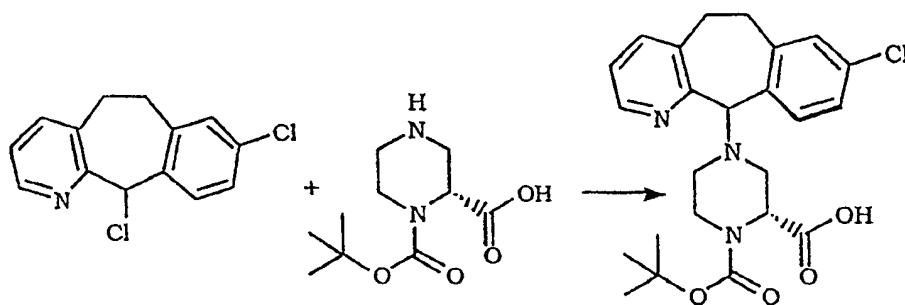
根据制备实施例 155 步骤 C-E 所述方法, 但是在制备实施例 155 步骤 C 中用 4-氟苄基溴代替 4-氯苄基氯, 制备目标化合物(52%, $MH^+ = 220$)。

制备实施例 163

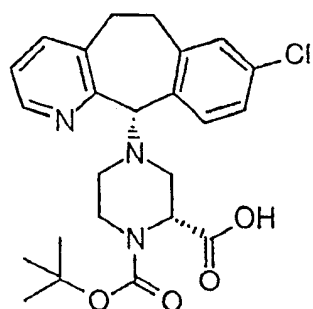


根据制备实施例 155 步骤 C-E 所述方法, 但是在制备实施例 155 步骤 C 中用 4-氰基苄基溴代替 4-氯苄基氯, 制备目标化合物(63%, $MH^+ = 227$)。

制备实施例 164

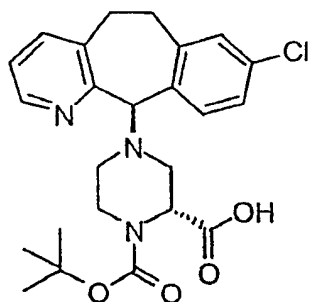


将三环氯化物(5.04g, 1.1eq.)加至制备实施例 50 的目标化合物(4.0g, 17.3mmol)和 TEA (12.05ml, 5eq.)的 DMF (60ml)溶液中。于室温下, 将产生的溶液搅拌 72 小时, 减压浓缩反应混合物。用 3M 氢氧化钠稀释残留物, 用乙酸乙酯萃取。用 50%柠檬酸中和水层, 用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。粗品产物经硅胶快速柱层析纯化, 用 12% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷作为洗脱液, 得到 C-11(S)-异构体(2.13g, 54%), 第一个洗脱的异构体, C-11(R)-异构体(2.4g, 61%), 第二个洗脱的异构体。



11S,2R(+)-异构体

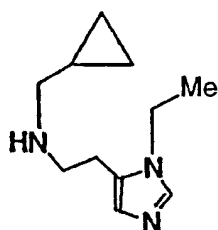
11(S),2(R)(+)-异构体(第一个洗脱的异构体): $[\alpha]^{20}_D = +84.9$
(5.18mg, 5.0ml 甲醇中); LCMS: $MH^+ = 458$.



11R,2R 异构体

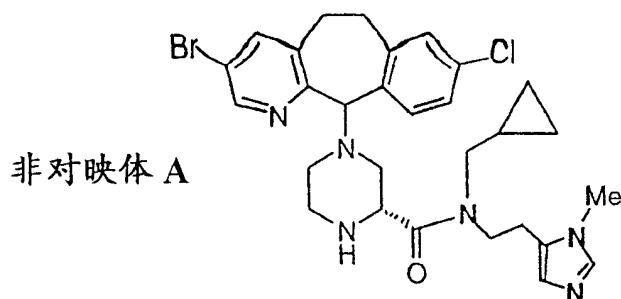
11(R),2(R)-异构体(第二个洗脱的异构体): FABMS: $MH^+ = 458$.

制备实施例 165



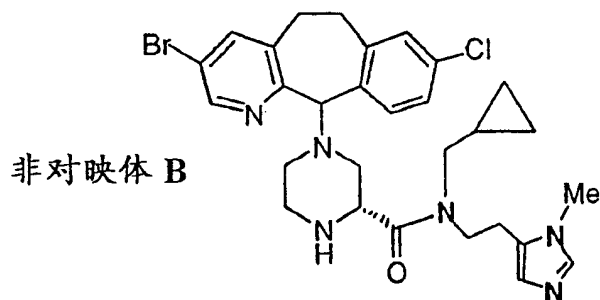
根据制备实施例 25 所述的方法, 采用制备实施例 13 的目标化合物代替 N-1-甲基组胺, 制备目标化合物(33%, $MH^+ = 195$)。

制备实施例 166



类似地, 根据制备实施例 142 所述的方法, 采用制备实施例 305 的目标化合物代替制备实施例 289 的目标化合物, 制备目标化合物 (80%, $MH^+ = 599$).

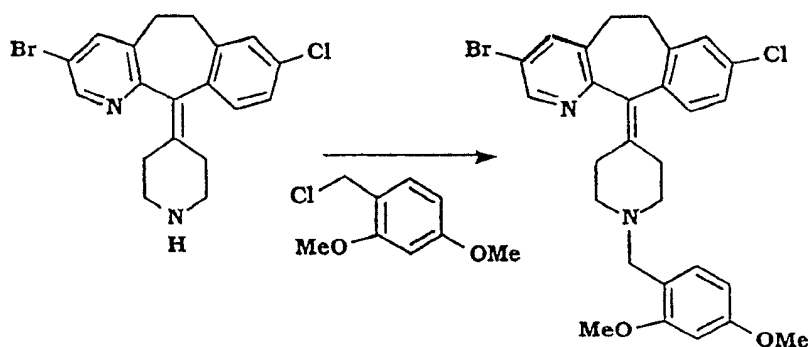
制备实施例 167



根据制备实施例 142 所述的方法, 采用制备实施例 305 的目标化合物非对映体 B 代替制备实施例 289 的目标化合物, 制备目标化合物 (100%, $MH^+ = 599$).

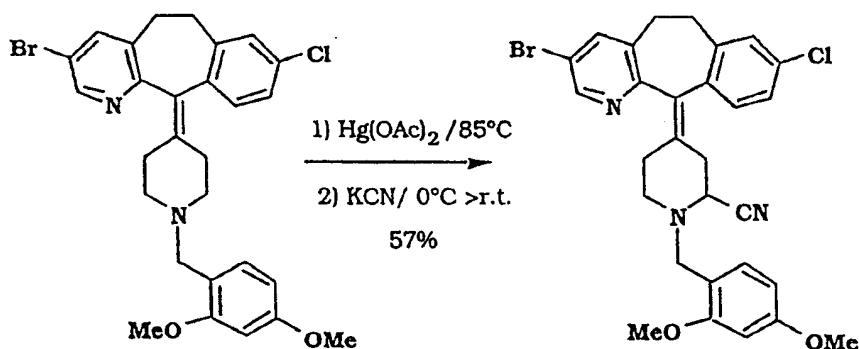
制备实施例 168

步骤 A



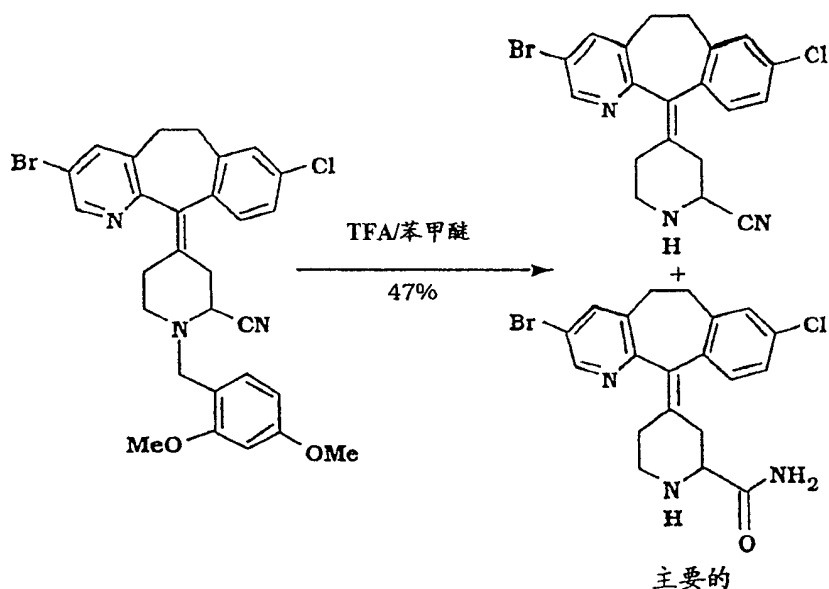
通过加热至 120℃ 将制备实施例 40A 步骤 A 的目标化合物(化合物 52.ii) (5g, 12.8mmol)溶于 2.7ml 2,4-二甲氧基苯甲醛中。将甲酸(1.3ml)滴加至反应混合物中, 同时于 120℃ 搅拌 45 分钟。将产生的固体溶于二氯甲烷中, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干, 得到固体, 将其经硅胶层析, 得到 5.17g 目标产物。FABMS (M+1) = 463.4。

步骤 B



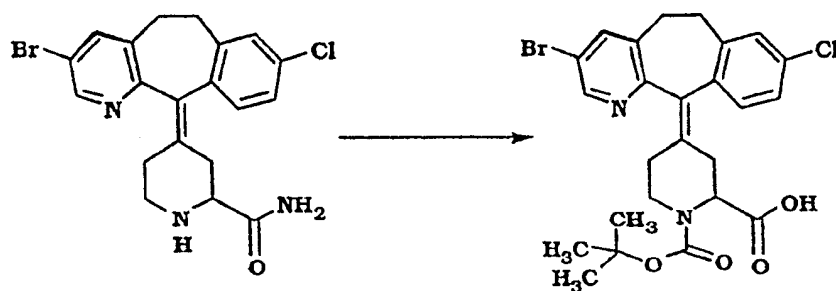
将步骤 A 的目标化合物(1g, 1.8mmol)溶于 45ml 5% 乙酸/水中, 于 85℃ 搅拌。加入乙酸汞(2.3g), 将该反应混合物搅拌 5 小时。在冰浴上冷却后, 加入氰化钾(1.25g), 将反应混合物剧烈搅拌 18 小时。加入 1N 氢氧化钠(过量), 用乙酸乙酯将产物萃取三次。经硅胶层析, 用乙酸乙酯作为洗脱液, 得到 0.747g 目标产物。

步骤 C



将步骤 B 的目标产物(0.2g)溶于 6ml 三氟乙酸和 0.5ml 苯甲醚中, 于 60℃ 搅拌 1 小时, 经硅胶层析, 用 2% 甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 得到目标甲酰胺产物(72mg)。FABMS (M+1) = 432。

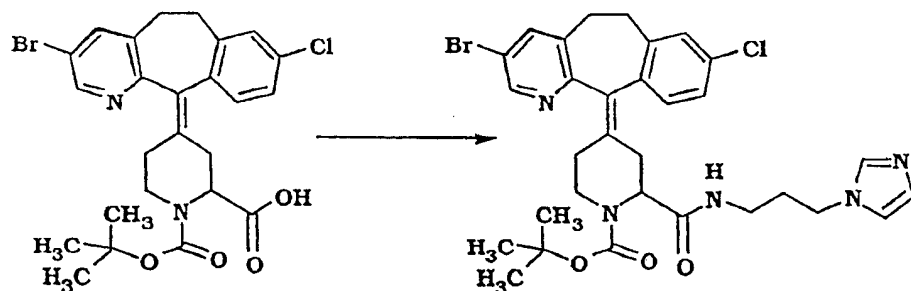
步骤 D



将步骤 C 的主要产物(甲酰胺)(0.19g)溶于 10ml 6N 盐酸中, 回流 24 小时。真空去除 6N 盐酸, 将残留物溶于水(5ml)中。加入二碳酸二叔丁酯(0.13g), 用 1N 氢氧化钠将反应混合物调至 pH 9.0。于室温下搅拌 2 小时后, 将反应混合物加至柠檬酸中, 用二氯甲烷萃取, 得到粗品产物, 将其经硅胶层析, 得到目标产物 93mg。FABMS (M+1)

= 533.

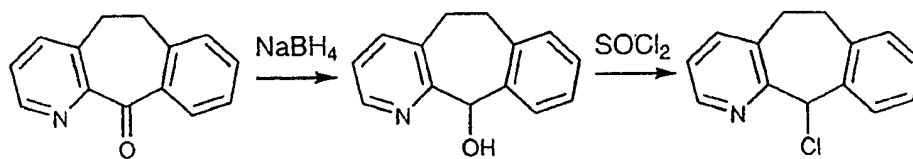
步骤 E



将步骤 D 的目标化合物(70mg, 0.13mmol)溶于 2ml DMF 和 DEC (37mg, 0.19mmol)中, 加入 HOBT (26mg, 0.19mmol)和 N-甲基吗啉 (42 μ l, 0.4mmol), 于室温下将反应混合物搅拌 7 小时。加至水中后, 用二氯甲烷萃取, 粗品产物经硅胶柱层析, 得到 86mg 目标产物。FABMS (M+1) = 640.

制备实施例 169

11-氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-B]吡啶



根据 US3419565 所述方法, 制备酮(原料)5,6-二氢-11H-苯并[5,6]环庚[1,2-C]吡啶-11-酮。

于 0℃, 将硼氢化钠(2g, 53.3mmol)加至酮(3g, 14.35mmol)的甲醇 (50ml)溶液中, 然后于室温下搅拌 2 小时。加入冰(10g)和 2N 盐酸(10ml)骤冷反应物, 用 2N 氢氧化钠(13ml)碱化, 用二氯甲烷萃取(2 × 50ml)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过量并蒸发溶剂, 得到醇(3g, 100%)。

¹H NMR (DMSO, δ) 3.0-3.4 (m, 4H) 6.101 (brs, 2H) 7.0-7.3 (m, 4H)

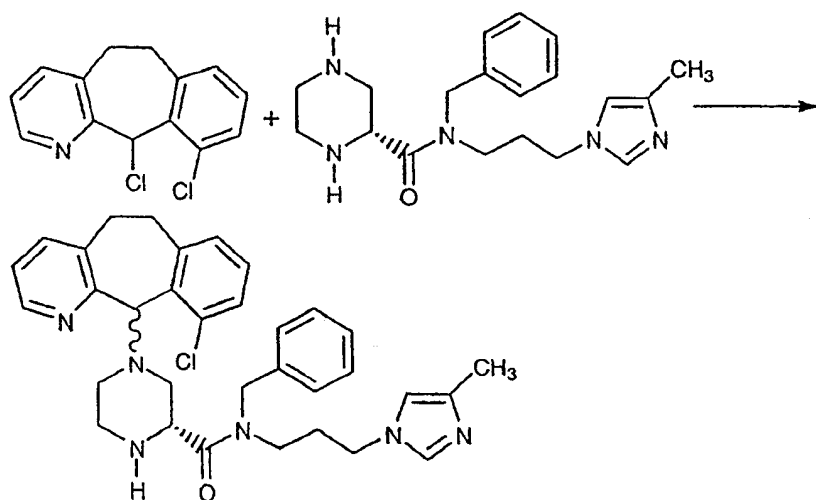
7.5 (m, 2H) 8.314 (d, 1H).

于室温下, 将亚硫酰氯(3ml, 41.12mmol)加至上述醇(2.5g, 11.84mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中, 然后搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 加入水(50ml)和 5%氢氧化钠(10ml)。用 MeCl_2 (100ml)萃取化合物, 经硫酸镁干燥有机层, 过量并蒸发溶剂, 得到褐色固体, 用乙醚研磨, 浓缩滤液, 得到白色固体 1.5g。

^1H NMR (CDCl_3 , δ) 2.9-3.0 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.42 (d, 1H)。

干燥过滤的固体, 又得到产物 0.9g。总产率 2.4g, 87%。

制备实施例 170

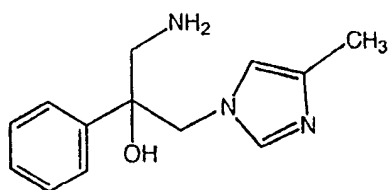


将乙腈(5ml)加至 10-氯三环化合物(0.5g, 1.90mmol) (制备实施例 9.1)和取代的哌嗪(0.78g, 1.90mmol)混合物中。加入三乙胺(1ml, 7.18mmol), 于室温下将该混合物搅拌过夜。加入水(50ml)和 5%氢氧化钠, 用 MeCl_2 ($2 \times 100\text{ml}$)萃取混合物。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到所需产物(0.7g, 57%), 为 2 种非对映体的混合物, 将其经硅胶柱层析分离, 用含有 2%氢氧化铵的 5%v/v 甲醇/二氯甲烷洗脱。异构体 A(极性较小的异构体)首先被洗脱下来。

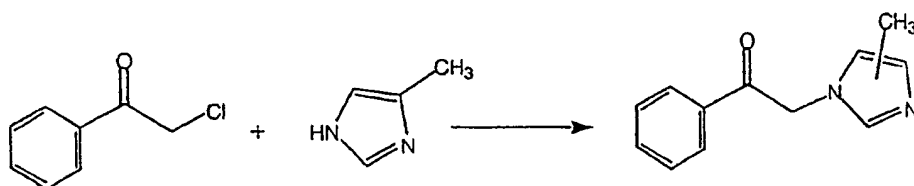
表 5F

异构体	质谱(FABS, MH)	$[\alpha]_D^{20}$
A,B	569.1	----
A	569.2786	$-55.9^{\circ}\text{C} = 0.1085$
B	569.2816	$-27.4^{\circ}\text{C} = 0.1085$

制备实施例 171

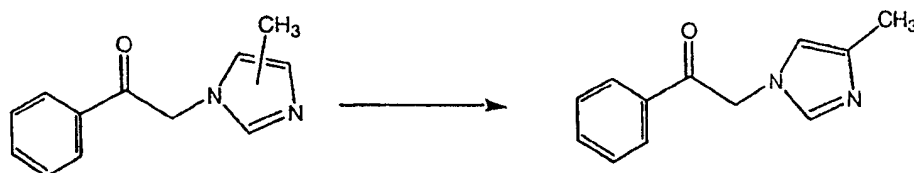


步骤 A



于 100°C ，将 2-氯苯乙酮(25g, 0.16mol)和 4-甲基咪唑(66.1g, 0.8mol)混合物加热 2 小时。冷却，粗品产物经硅胶柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的二氯甲烷/3% 甲醇洗脱，得到 4-和 5-甲基-1H-咪唑基苯乙酮产物(23g, 73%), MS, $\text{MH}^+ = 201$ 。

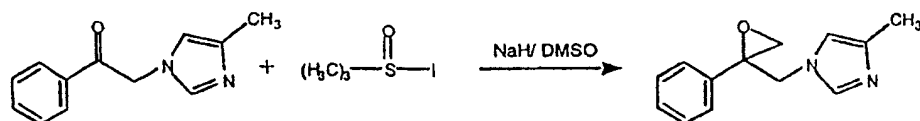
步骤 B



将三苯甲基氯(7.28g, 0.26mol)加至步骤 A 的产物的二氯甲烷(200ml)溶液中，于室温下搅拌过夜。混合物经硅胶柱层析纯化，用

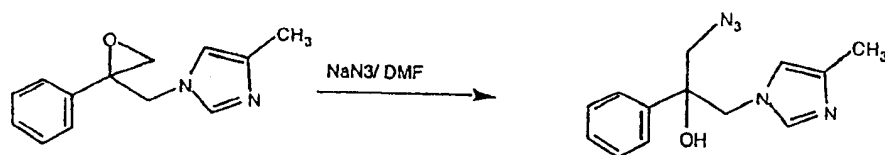
乙酸乙酯/丙酮(3:1)洗脱, 得到 4-甲基-1H-咪唑基苯乙酮(15.5g), Fab MS, $MH^+ = 201$.

步骤 C



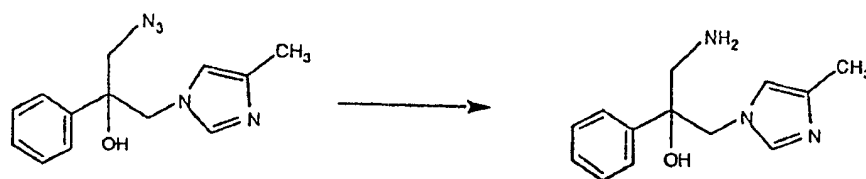
向氢氧化钠(0.998g, 24.97mmol)和三甲基氧化硫碘化物(5.49g, 24.97mmol)的 DMSO (50ml)混合物中加入步骤 B 的产物(5g), 搅拌 1.5 小时。用乙酸乙酯萃取产物, 用盐水洗涤, 干燥并蒸发溶剂, 得到 1-(2-苯基-2,3-环氧丙基)-1H-4-甲基咪唑(3.44g, 64%)。FABMS, $MH^+ = 215$.

步骤 D



于 60℃, 将步骤 C 的产物(3.45g, 16.11mmol)和叠氮化钠(2.093g, 32.21mmol)在 DMF (100ml)中加热 12 小时。蒸发至干, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发至干, 得到目标化合物(3.83g, 93%)。FABMS, $MH^+ = 258$.

步骤 E

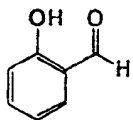
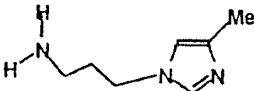
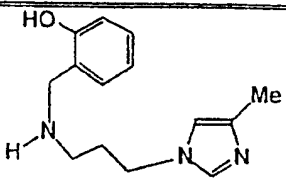
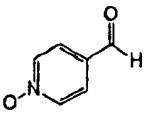
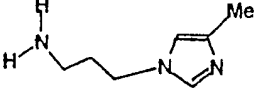
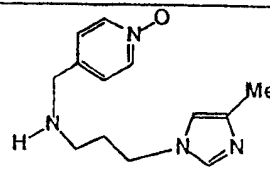
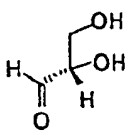
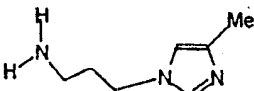
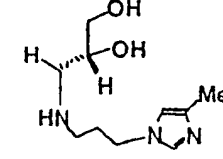
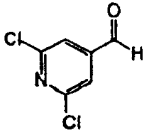
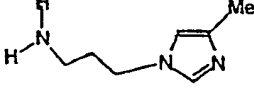
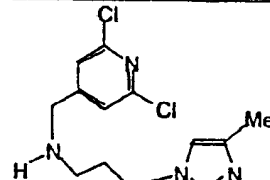
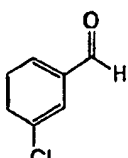
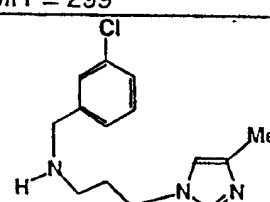


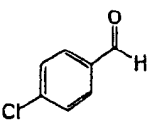
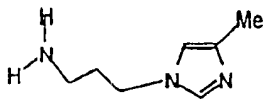
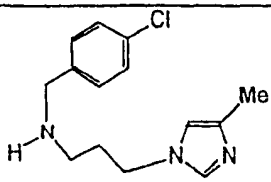
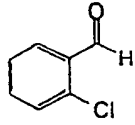
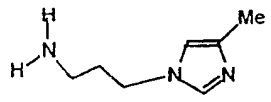
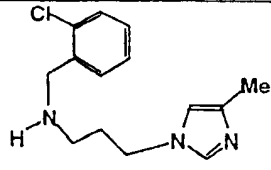
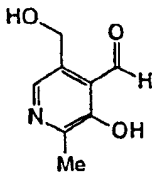
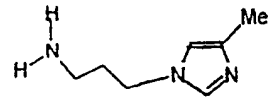
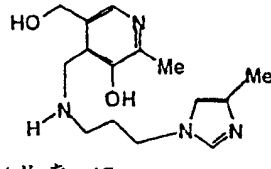
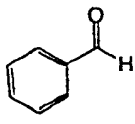
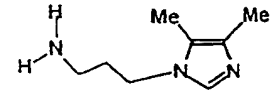
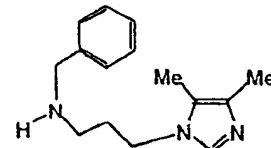
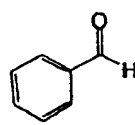
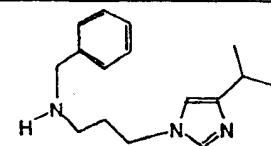
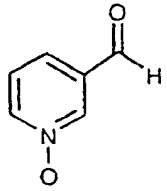
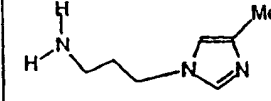
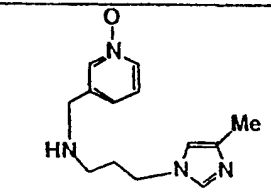
于 50psi 下, 将步骤 D 的目标化合物在乙醇(80ml)中用 10%披钨炭(1.2g)氢化过夜。滤除催化剂, 蒸发得到目标化合物(2.83g, 为黄色粘的油状物)。

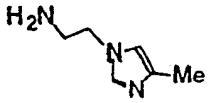
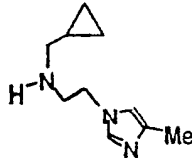
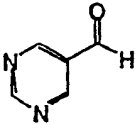
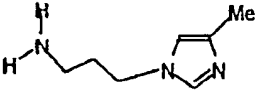
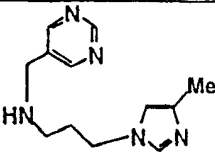
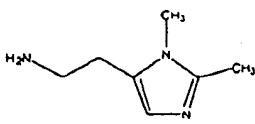
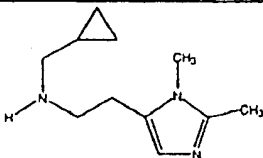
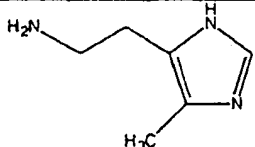
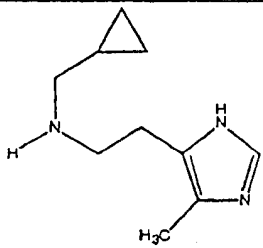
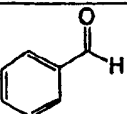
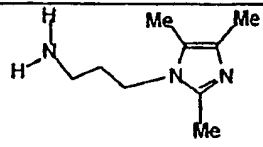
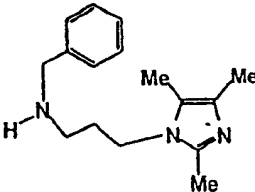
制备实施例 172-188

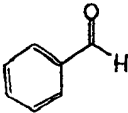
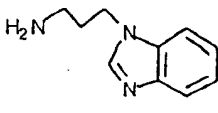
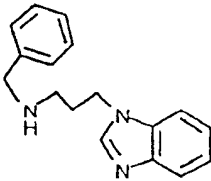
根据制备实施例 74 所述方法, 但是采用表 5G 中的醛和咪唑基烷基胺(咪唑), 得到表 5G 中的胺(产物)。

表 5G

制备实例	醛	咪唑	产物
172			 %收率=60 MH ⁺ = 246
173			 %收率=22 MH ⁺ = 247
174			 %收率=27 MH ⁺ = 214
175			 %收率=59 MH ⁺ = 299
176			 %收率=76 MH ⁺ = 264

177			 %收率=77 MH ⁺ = 264
178			 %收率=79 MH ⁺ = 264
179			 %收率=45 MH ⁺ = 291
180			 %收率=71 MH ⁺ = 244
181			 %收率=25 MH ⁺ = 258
182			 %收率=89 MH ⁺ = 247

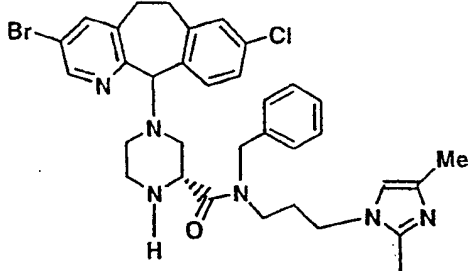
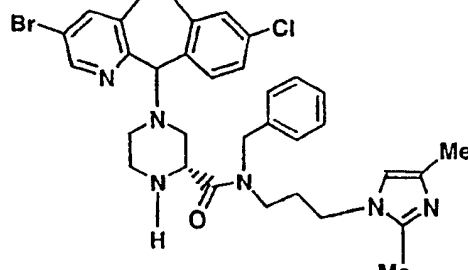
183			 %收率=13 MH ⁺ = 180
184			 %收率=27 MH ⁺ = 232
185			 %收率=50 MH ⁺ = 195
186			 %收率=12 MH ⁺ = 180
187			 %收率=84 MH ⁺ = 258

188			 %收率=88 MH ⁺ = 266
-----	---	---	---

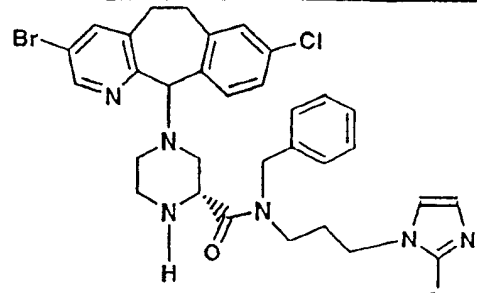
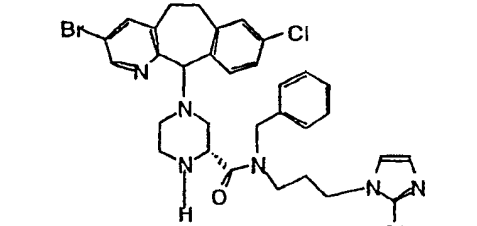
制备实施例 190-197

根据制备实施例 109 所述方法, 但是采用表 5H 中的实施例的目标化合物。制备产物胺。

表 5H

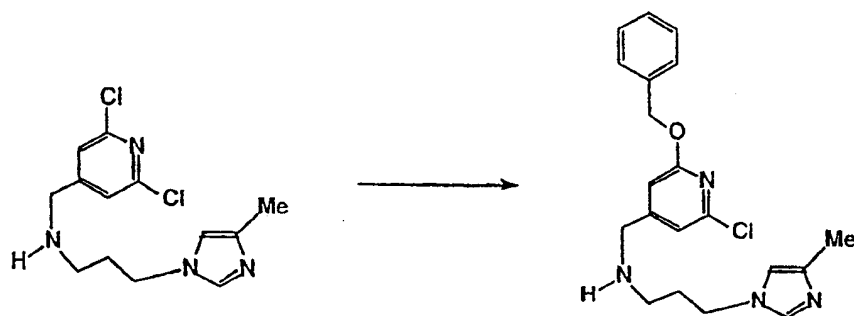
制备 实施例	下列实施 例的 BOC 化合物	产物	1. 产率 (%) 2. MH ⁺
190	343	 异构体 A	1. 661 2. 87
191	344	 异构体 B	1. 661 2. 80

192	345	异构体 A	1.72 2.661
193	346	异构体 B	1.71 2.661
194	347	异构体 A	1.93 2.661
195	348	异构体 B	1.92 2.661

196	349	 异构体 A	1.85 2.647
197	350	 异构体 B	1.87 2.647

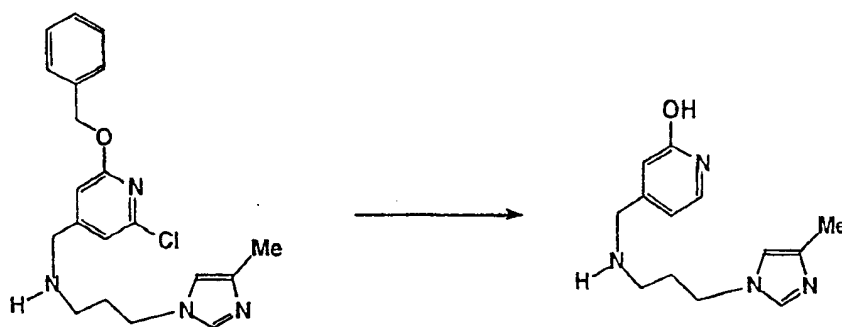
制备实施例 199

步骤 A



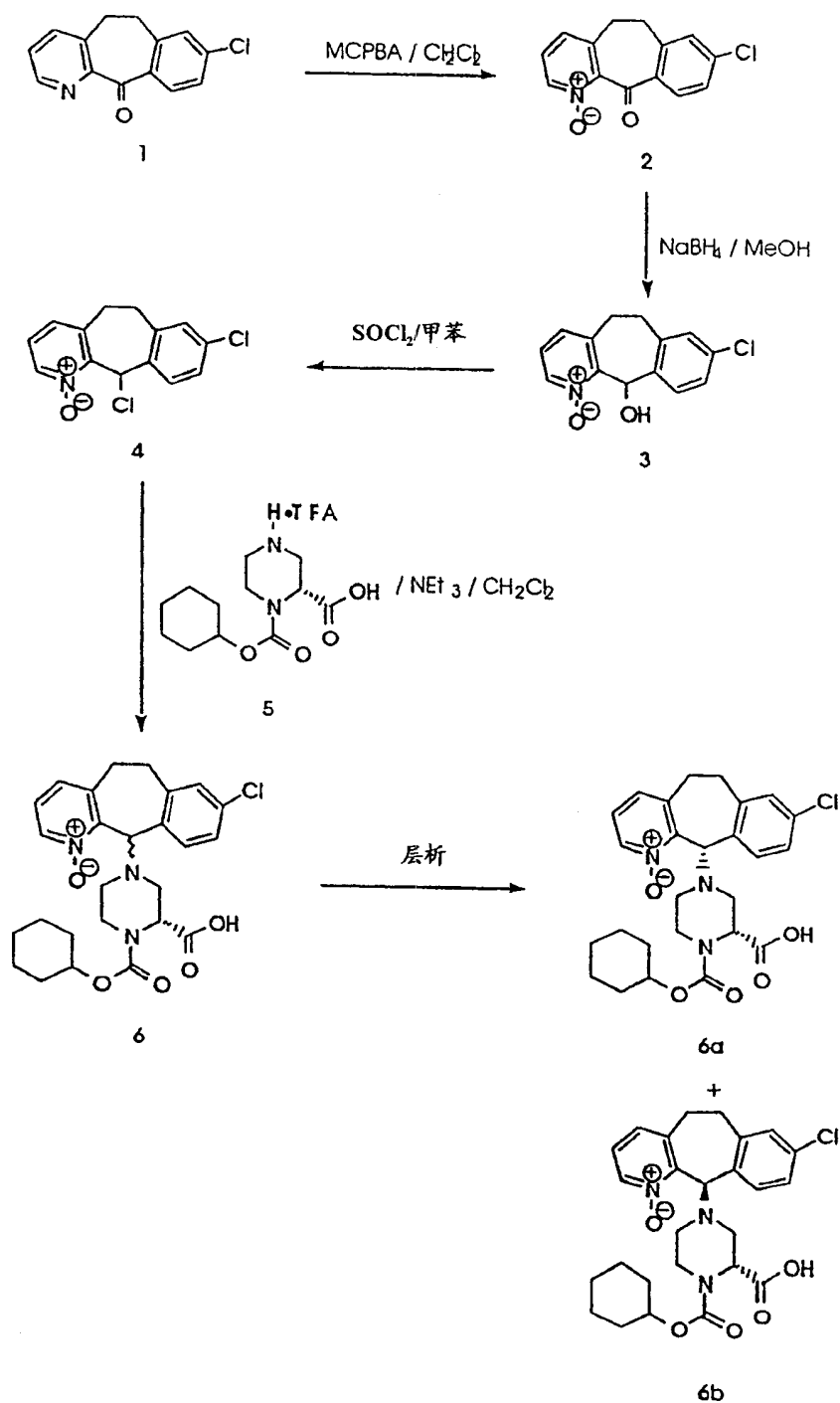
于回流下, 搅拌制备实施例 175 的目标化合物(0.9g)、苄醇(0.68ml)、固体氢氧化钾(0.66g)、18-冠-6-醚(80mg)和无水甲苯(20ml)。经制备性板层析纯化(硅胶, 4% MeOH-CH₂Cl₂, 用氢氧化铵饱和), 得到苄醚(0.73g, 68%, MH⁺ = 371)。

步骤 B



于 50psi 氢气下、将上述步骤 A 的目标化合物(0.72g)、甲醇(60ml)和 10%披钨炭(300mg)搅拌 3 天。通过硅藻土过滤, 得到滤液, 用 TEA (3eq.)和二氯甲烷处理。过滤、经制备性板层析纯化(硅胶, 5% MeOH-CH₂Cl₂, 用氢氧化铵饱和), 得到目标化合物(0.20g, 42%, MH⁺ = 247)。

制备实施例 200
三环 N-氧化物部分的制备



1→2: 用 1 小时, 于氮气环境、0℃ 下、将 3-过氧苯甲酸(25g, 102.59mmol, 2.5eq.)的无水二氯甲烷(250ml)溶液滴加至搅拌的 8-氯-4-氮杂-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-酮 **1**(10g, 41.04mmol, 1.0eq.)的无水二氯甲烷(100ml)溶液中。将该溶液缓慢(3h)温热至室温, 并再搅拌 12 小时。用 1M 氢氧化钠水溶液萃取(5 × 100ml)该溶液, 用盐水(2 × 100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30℃ 真空下浓缩, 得到为淡黄色固体 **2**。将目标化合物 **2** 直接使用, 不必进一步纯化。

产量: 10g, 38.51mmol, 94%

[M+H]⁺: 260

HRMS (FAB⁺): C₁₄H₁₁ClNO₂ [[M+H]⁺]: 计算值: 260.0475

实测值: 260.0478

2→3: 于氮气环境、0℃ 下、用 15 分钟, 将硼氢化钠(2.21g, 57.76mmol, 1.5eq.)逐份加至 **2** (10g, 38.51mmol, 1.0eq.)的无水甲醇(500ml)溶液中。于 0℃ 将产生的悬浮液搅拌 1 小时, 于室温下再搅拌 1 小时。于 30℃ 真空下去除挥发物, 将残留物溶于 1M 氢氧化钠溶液(250ml)中。用二氯甲烷(5 × 100ml)萃取水溶液。用盐水(100ml)洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30℃ 真空浓缩, 得到为石灰绿(lime-green)固体的 **3**。将化合物 **3** 直接使用, 不必纯化。

产量: 9g, 34.39mmol, 89%

[M+H]⁺: 262

HRMS (FAB⁺): C₁₄H₁₃ClNO₂ ([M+H]⁺): 计算值: 262.0635

实测值: 262.0636

3→4: 于氮气环境、0℃ 下、用 10 分钟, 将亚硫酰氯(5ml, 68.78mmol, 2.0eq.)滴加至搅拌的 **3** (9g, 34.39mmol, 1.0eq.)和无水甲苯(150ml)的搅拌悬浮液中。将乳白色的悬浮液缓慢(3h)温热至室温, 再搅拌 12 小时。于 30℃ 真空下去除挥发物, 将残留物溶于二氯甲烷(250ml), 用冰冷、饱和的碳酸氢钠水溶液(5 × 100ml)洗涤, 直至洗涤液呈中等碱性 pH 9。用盐水(100ml)洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并

于 30℃ 真空浓缩, 以基本定量的产率得到为乳白色固体的 **4**。由于化合物 **4** 具有高反应性, 因此将化合物 **4** 直接使用, 不必纯化或鉴定(除 ^1H NMR 外)。

产量: 9.55g, 34.09mmol, 99%

4→**6**: 于氮气环境、室温下, 将三乙胺(18ml, 126.65mmol, 5.0eq.)滴加至 **5**(在现有技术中描述过, 9.38g, 25.33mmol, 1.0eq.)的无水二氯甲烷(50ml)搅拌溶液中。于室温下, 将该溶液搅拌 30 分钟, 冷却至 0℃。用 25 分钟滴加 **4** (8.52g, 30.39mmol, 1.2eq.)的无水二氯甲烷(50ml)溶液中。将该混合物缓慢(3h)温热至室温, 并再搅拌 12 小时。于 30℃ 真空下去除挥发物, 将残留物溶于 50% m/v 柠檬酸水溶液(100ml)中, 用乙酸乙酯(5 × 100ml)萃取。合并有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤并于 30℃ 真空浓缩, 经快速层析残留乳白色固体(二氯甲烷: 甲醇 19:1 v/v), 得到于三环的 C-11 为非对映体纯异构体 **6a** 和 **6b**。

6a:

产量: 5.75g, 11.50mmol, 45%

灰白色泡沫状物: M.p.: 78-83℃

$[\text{M}+\text{H}]^+$: 500

HRMS (FAB+): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 计算值: 500.1953

实测值: 500.1952

6b:

产量: 3.00g, 6.00mmol, 24%

灰白色固体: M.p.: 94-99℃

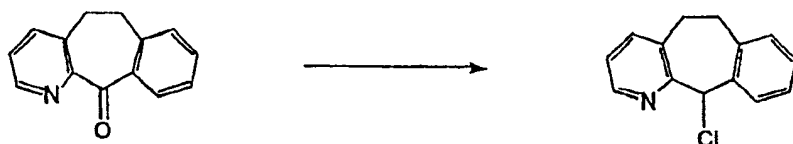
$[\text{M}+\text{H}]^+$: 500

HRMS (FAB+): $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 计算值: 500.1953

实测值: 500.1952

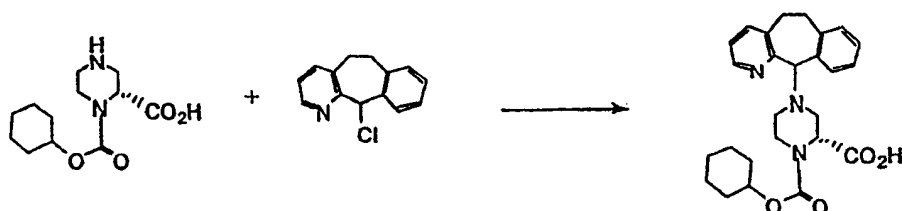
制备实施例 201

步骤 A



根据 US 5,151,423 所述方法, 但是用 US 3,419,565 中的 8-H 类似物代替 8-氯三环化合物, 得到 8-氢三环氯化物。

步骤 B



根据制备实施例 127 步骤 C 所述方法, 用制备实施例 201 步骤 A 的 8-氢三环氯化物代替 8-氯三环氯化物, 分离目标化合物。

经柱层析(硅胶)分离异构体, 用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱。

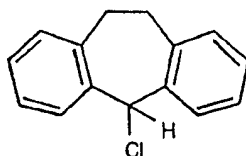
异构体 A: C(11)-(S): 38%, $MH^+ = 450$ 。

异构体 B: C(11)-(R): 31%, $MH^+ = 450$ 。

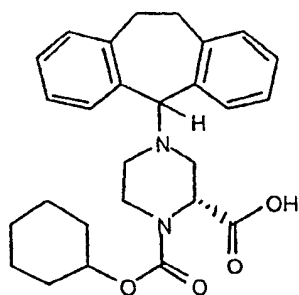
制备实施例 202

步骤 A

根据制备实施例 127 步骤 C 所述方法, 用三环氯化物

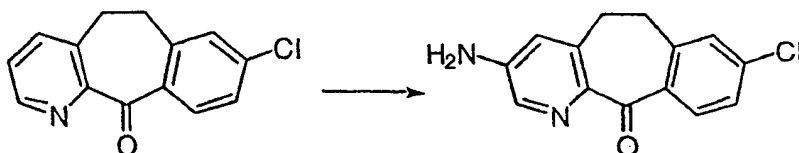


代替 8-氯三环氯化物, 得到下式酸:



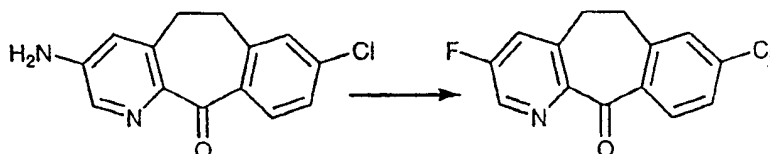
固体, 51%产率, mp = 120.5-125.1℃。

实施例 202A



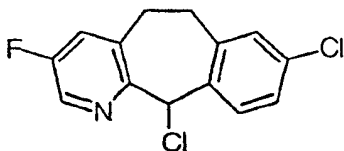
根据与 Njoroge 等所述制备 3-氨基 loratadine 基本相同的方法(J. Med. Chem. (1997), 40, 4290), 但是用 3-H 酮(J. Het. Chem (1971) 8, 73) 代替 loratadine, 制备目标化合物。

制备实施例 203



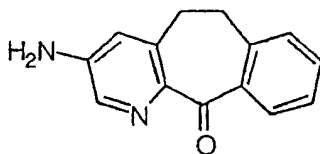
于 0℃, 将制备实施例 202A (1.62g, 6.26mmol) 逐份加至 NO^+BF_4^- (0.81g, 1.1eq.) 的甲苯(10ml)溶液中。于 0℃ 将产生的淤浆搅拌 2.5 小时, 然后温热至室温。于回流下, 将反应混合物加热 2 小时, 冷却, 用 1N 氢氧化钠中和, 用乙酸乙酯(3 × 50ml)萃取。用 1N 盐酸 (2 × 25ml)、饱和的碳酸氢钠(1 × 25ml)和水(1 × 15ml)洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 过滤、减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 70:30 己烷:乙酸乙酯混合液作为洗脱液, 得到黄色固体(0.68g, 42%产率)。LCMS: $\text{MH}^+ = 262$ 。

制备实施例 204



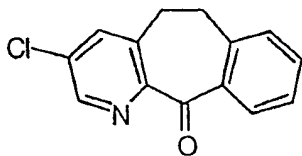
根据与制备实施例 201 步骤 A 所述基本相同的方法, 由制备实施例 203 的酮制备目标化合物, 不经进一步纯化(0.66g, 100%粗品产率)。

制备实施例 205



将 NH_4HCO_2 (2.44g, 10eq.)加至制备实施例 202A (2.00g, 7.74mmol)和 5% Pd/C (0.50g)的乙醇(100ml)溶液中, 将产生的溶液加热至回流 2 小时。冷却该反应混合物, 通过硅藻土过滤, 减压浓缩。将残留物用水(100ml)稀释, 用二氯甲烷($3 \times 75\text{ml}$)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 真空浓缩, 得到黄色固体(1.22g, 70%产率), 将其不经纯化使用: FABMS: $\text{MH}^+ = 225$ 。

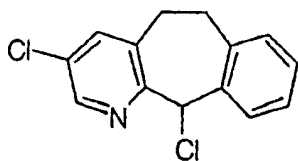
制备实施例 206



于 0°C , 将制备实施例 205 的目标化合物(1.22g, 5.44mmol)逐份加至氯化铜(0.88g, 1.2eq)和 tBuONO (0.98ml, 1.5eq)的乙腈(25ml)溶液中。将产生的溶液温热至室温, 搅拌 72 小时。加入 1M 盐酸(10ml)

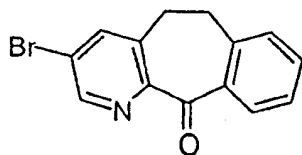
骤冷反应混合物, 用 15% 氢氧化铵中和, 用乙酸乙酯(3 × 100ml)萃取。用 15% 氢氧化铵(1 × 50ml)、1M 盐酸(1 × 50ml)和饱和的碳酸氢钠洗涤合并的有机物, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 50:50 乙酸乙酯: 己烷混合液作为洗脱液, 得到淡黄色固体(0.81g, 61% 产率): CIMS: $MH^+ = 244$ 。

制备实施例 207



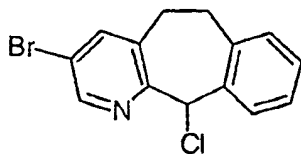
根据与制备实施例 201 步骤 A 基本相同的方法, 由制备实施例 206 的酮制备目标化合物, 并不经进一步纯化使用。

制备实施例 208



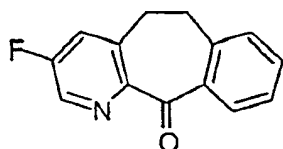
根据与制备实施例 206 基本相同的方法, 但是用 $CuBr_2$ 代替 $CuCl_2$, 制备目标化合物(1.33g, 60% 产率): FABMS: $MH^+ = 244$ 。

制备实施例 209



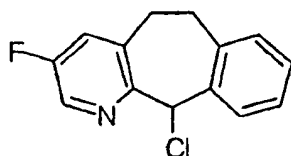
根据与制备实施例 201 步骤 A 基本相同的方法, 但是用制备实施例 208 的酮, 制备目标化合物, 并不经进一步纯化使用。

制备实施例 210



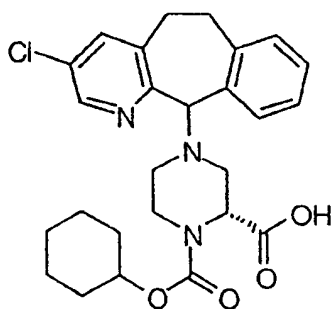
根据与制备实施例 203 基本相同的方法，但是用制备实施例 205 的化合物，制备目标化合物。

制备实施例 211



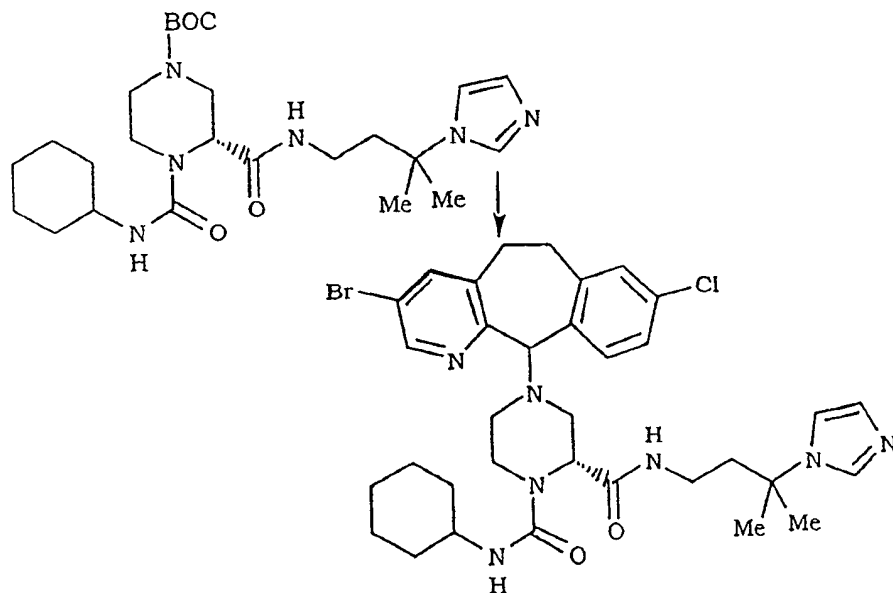
根据与制备实施例 201 步骤 A 基本相同的方法，但是用制备实施例 210 的酮，制备目标化合物。

制备实施例 212

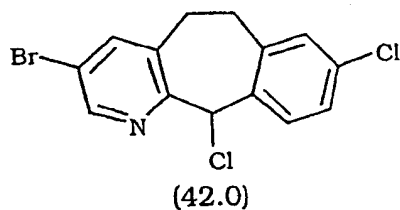


根据与制备实施例 127 步骤 C 基本相同的方法，但是用制备实施例 207 制备的 3-Cl,8-H 三环氯化物代替 3-H,8-Cl 三环氯化物，制备目标化合物(C-11(S)-和(R)-异构体)。FABMS: $MH^+ = 484$ 。

实施例 1

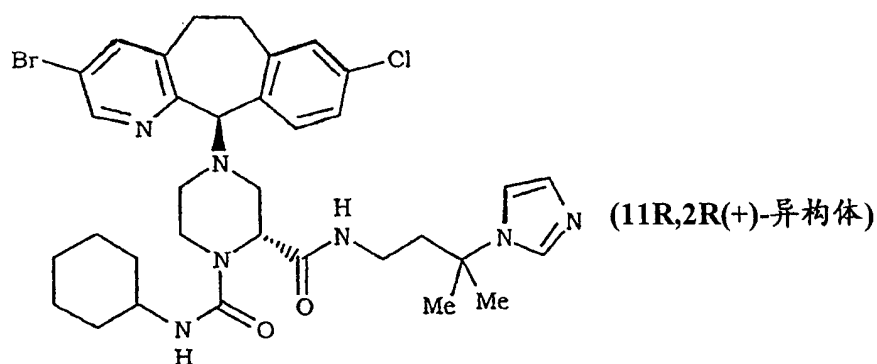
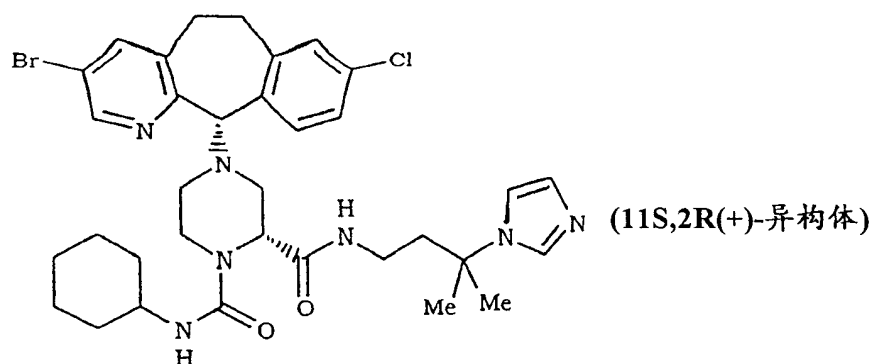


于室温下，将制备实施例 5 的目标化合物(0.44g, 0.897mmol)在二氯甲烷(10ml)和 THF (4ml)中搅拌至原料消耗完毕(TLC)。减压浓缩反应混合物以去除过量的 TFA，将化合物再溶于二氯甲烷(5ml)中，用氯化物(42.0)



(0.37g, 1.2eq.)和三乙胺(2.5ml, 10eq.)处理，于室温下搅拌 84 小时。用饱和的碳酸氢钠(25ml)、水(25ml)和二氯甲烷(25ml)稀释反应混合物并分离。用二氯甲烷萃取水层，经硫酸钠干燥合并的有机物，减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化，用 5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)二氯甲烷溶液作为洗脱液，得到褐色固体(0.45g, 71%产率)。mp 142-144℃；FABMS: $MH^+ = 696$ 。

实施例 2

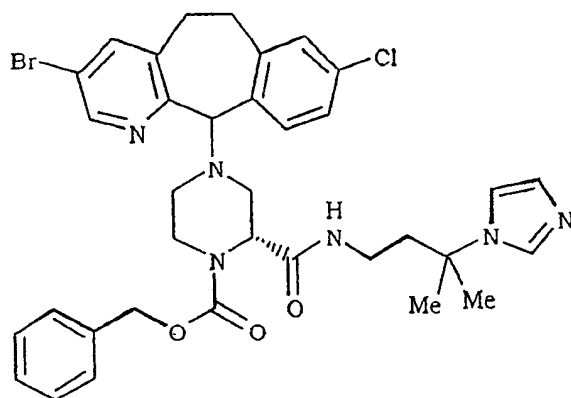


经制备性 HPLC 层析，用 CHIRALPAK AD 柱，用含有 0.2% 二乙胺的 12% 异丙醇的己烷溶液作为洗脱液，将实施例 1 的目标化合物分离为 11(S)(+)-和 11(R)(+)-非对映体：

11S,2R(+)-异构体：保留时间 = 29.21 分钟； $[\alpha]^{23.5}_D = +19.1$ (3.35mg, 2.0ml 氯仿中)；mp = 147-149℃；LCMS: $MH^+ = 696$ 。

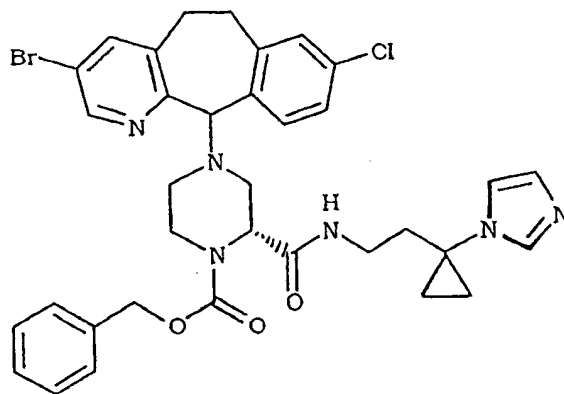
11R,2R(+)-异构体：保留时间 = 39.8 分钟； $[\alpha]^{24.1}_D = +73.0$ (3.07mg, 2.0ml 氯仿中)；mp = 128-131℃；LCMS: $MH^+ = 696$ 。

实施例 3



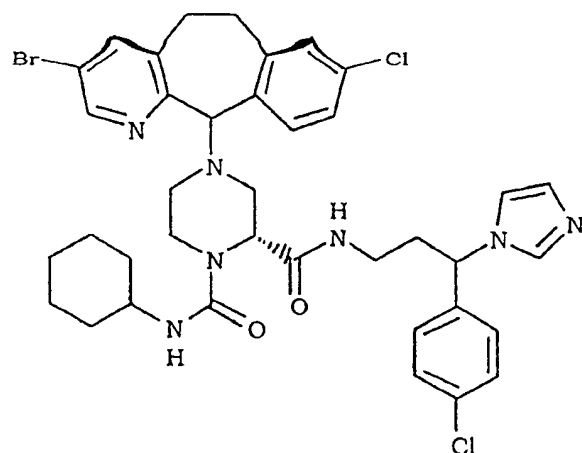
根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 6 的目标化合物, 制备目标化合物(0.085g, 45%产率). mp 103-106℃; LCMS: $MH^+ = 705$.

实施例 4



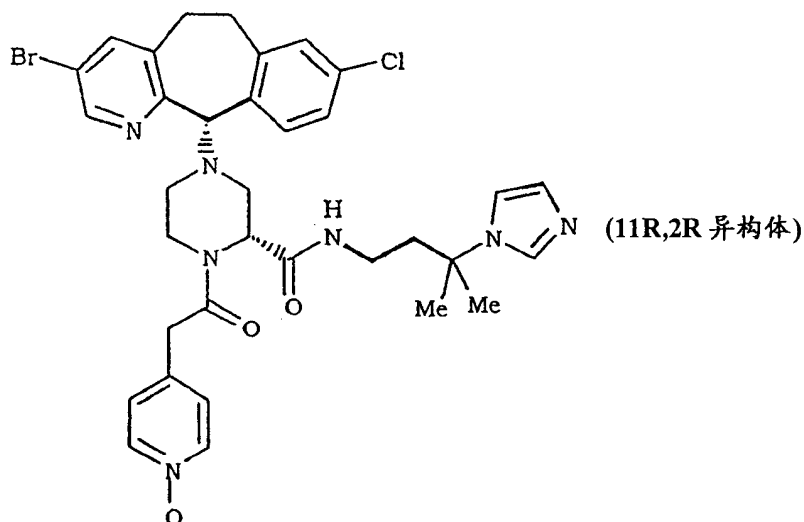
根据与实施例 3 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 6.1 的目标化合物, 制备目标化合物. mp = 111-115℃; $MH^+ = 703$.

实施例 5



根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 7 的目标化合物, 制备目标化合物)。mp 138-140°C; LCMS: $MH^+ = 778$ 。

实施例 6



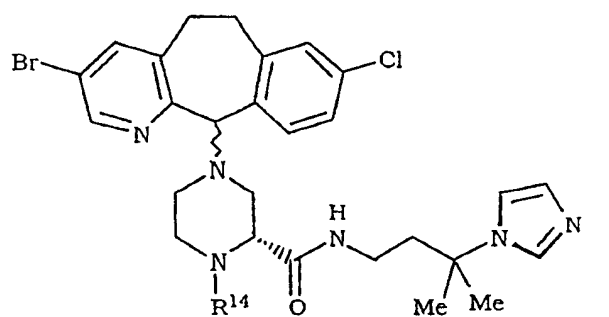
用 4-吡啶乙酸 N-氧化物(0.039g, 1.5eq.)、NMM(0.03ml, 1.5eq.)、DEC(0.049g, 1.5eq.)和 HOBt(0.034g, 1.5eq.)处理制备实施例 8 的目标化合物(0.10g, 0.17mmol)(11S,2R(-)-异构体)的 DMF(1.0ml)溶液, 于室温下将产生的溶液搅拌过夜。加入饱和的碳酸氢钠(10ml)骤冷反应混合物, 用二氯甲烷(4 × 50ml)萃取。经硫酸镁干燥合并的有机物,

过滤并真空浓缩。粗品残留物经制备性 TLC 纯化, 用 15% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到 11S,2R 异构体 (0.044g, 39% 产率)。mp = 115-117°C; LCMS: $MH^+ = 706$ 。

根据基本相同的方法, 但是用制备实施例 8 的外消旋物或 11R,2R 异构体, 可得到相应的外消旋物或 11R,2R 异构体产物。

制备实施例 7-9

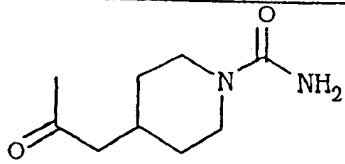
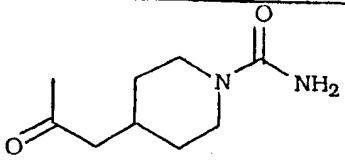
根据与实施例 6 基本相同的方法, 得到下式的化合物:



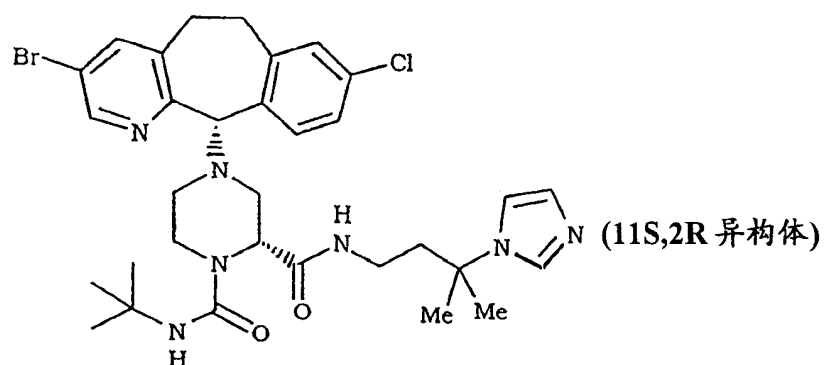
其中 R^{14} 与下面表 6 定义相同。

表 6

EX.	$R^{14} =$	MP (°C)	质谱
7	11R,2R 异构体	148-150	LCMS: $MH^+ = 706$

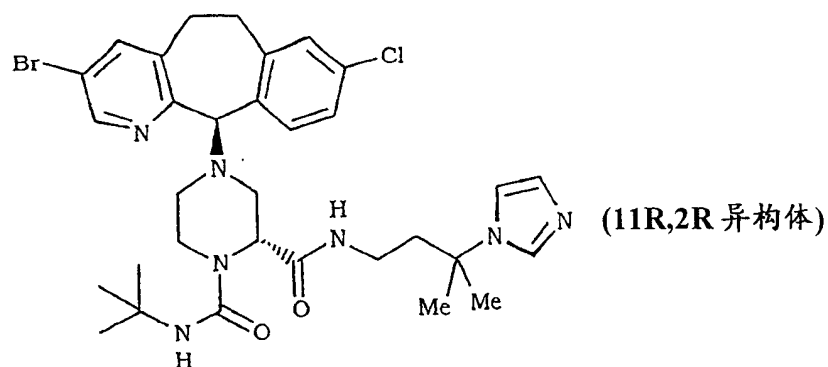
8	 11S,2R 异构体	123-127	LCMS: MH ⁺ =739
9	 11R,2R 异构体	150-153	LCMS: MH ⁺ =739

实施例 10



用 t-BuNCO (0.080ml, 5.0eq) 处理制备实施例 8 的目标化合物 (11S,2R-异构体) (0.080g, 0.14mmol) 的二氯甲烷 (2.0ml) 溶液。于室温下, 将产生的溶液搅拌过夜并减压浓缩。粗品产物经制备性 TLC 纯化, 用 10% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 得到目标化合物 (0.045g, 48% 产率)。mp = 139-142 °C; LCMS: MH⁺ = 670。

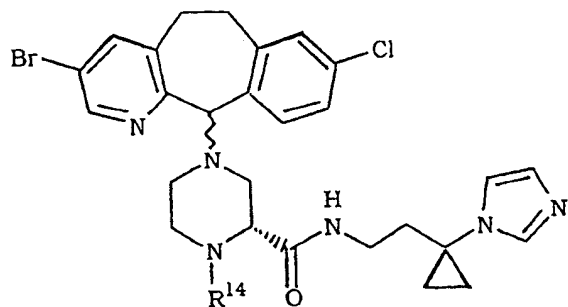
实施例 11



根据与实施例 10 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 8 的 11R,2R 异构体, 制备目标化合物。mp = 157-159°C; LCMS: MH⁺ = 670。

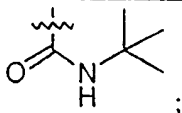
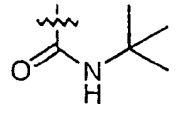
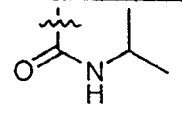
实施例 12-14

根据与实施例 10 所述基本相同的方法, 但是用制备实施例 9 的目标化合物, 制备下式的化合物

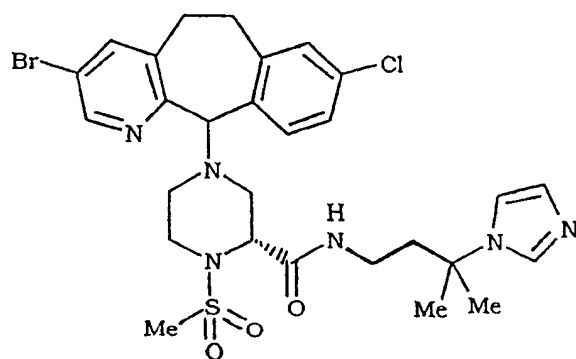


其中 R¹⁴ 与下面表 7 中的定义相同。

表 7

EX.	R=	MP (°C)	质谱
12	 11S,2R 异构体	136-139	LCMS: MH ⁺ = 668
13	 11R,2R 异构体	106-110	LCMS: MH ⁺ = 668
14	 11R/S,2R 异构体	133-139	LCMS: MH ⁺ = 654

实施例 15



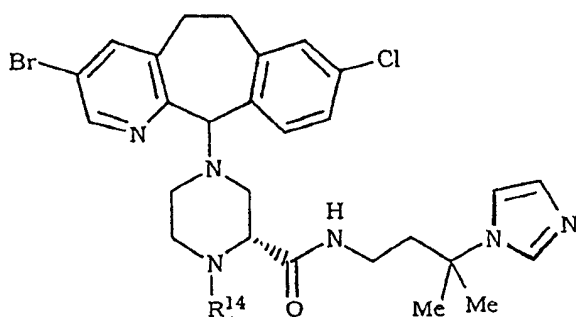
向制备实施例 8 的目标化合物(11-外消旋物) (0.072g, 0.12mmol) 和 TEA (0.010ml, 1.1eq.) 的二氯甲烷(4ml)溶液中加入 MeSO₂Cl (0.01ml, 1.1eq.), 于室温下将产生的溶液搅拌过夜。加入饱和的碳酸氢钠(5ml) 骤冷反应混合物, 分离并用二氯甲烷(2 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥

合并的有机物，过滤并真空浓缩。粗品残留物经制备性 TLC 纯化，用 10% (10% 氢氧化铵的甲醇溶液) 的二氯甲烷溶液作为洗脱液 (44mg, 63% 产率)。mp = 107-110°C; LCMS: $MH^+ = 649$ 。

根据基本相同的方法，但是分别用制备实施例 8 的目标化合物的 11R,2R 或 11S,2R 异构体，得到 11R,2R 或 11S,2R 异构体。

制备实施例 16-18

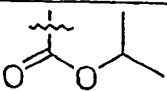
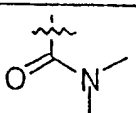
根据与实施例 15 基本相同的方法，得到下式的化合物：



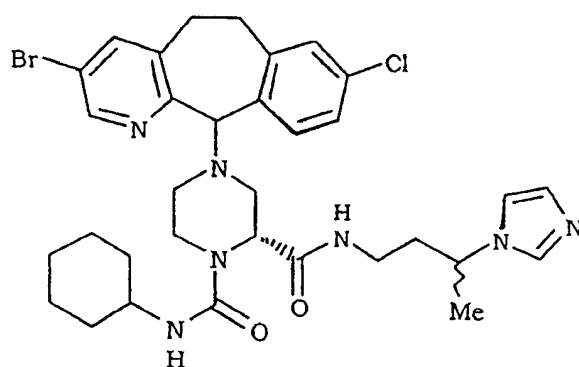
其中 R^{14} 与下面表 8 定义相同。

表 8

EX.	R=	MP (°C)	质谱
16	 11S,2R 异构体	109-111	LCMS: $MH^+ = 657$

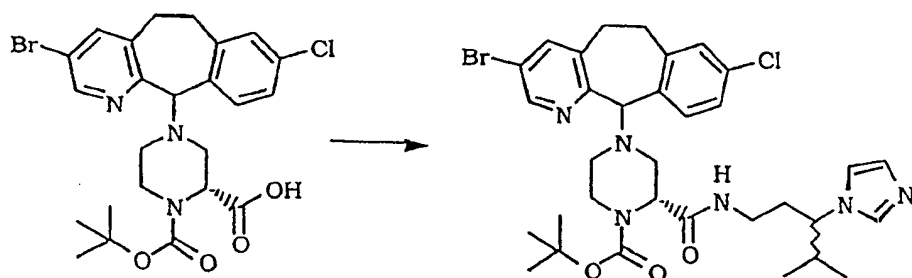
17	 11R,2R 异构体	107-108	LCMS: MH ⁺ =657
18	 11R/S,2R 异构体	139-142	LCMS: MH ⁺ =642

实施例 19



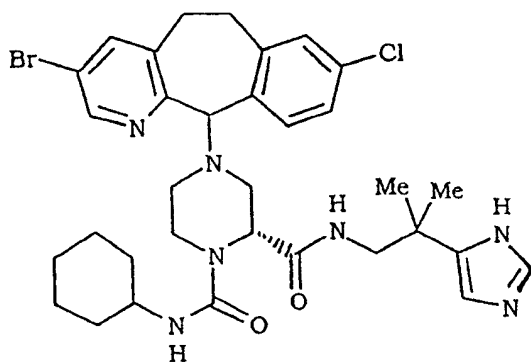
根据与实施例 1 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 7.3 的目标化合物, 获得目标化合物。mp = 133-138℃; LCMS: MH⁺ = 682.

实施例 20



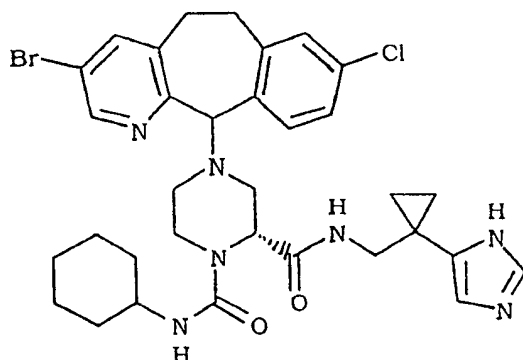
将表 1 中制备实施例 4 的目标化合物(0.211g, 1.4eq.)加至制备实施例 51 的酸(0.487g, 0.90mmol)、DEC (0.201g, 1.2eq.)、HOBT (0.73g, 6.0eq.)和 NMM (0.60ml, 6.0eq.)的 DMF (6.0ml)溶液中。于室温下, 将产生的溶液搅拌 3 天。加入水使粗品产物从反应混合物中沉淀并过滤。经快速层析纯化残留物, 用以 0.5%增加的 0.5%-3%的 10%氢氧化铵的甲醇溶液的二氯甲烷溶液梯度进行洗脱, 得到目标化合物 (0.411g, 67%产率)。mp = 178-179°C; MH^+ = 685。

实施例 21



根据与实施例 110 所述基本相同的方法, 但是采用制备实施例 11 步骤 C 的目标化合物。mp = 150-154°C; MH^+ = 682。

实施例 22

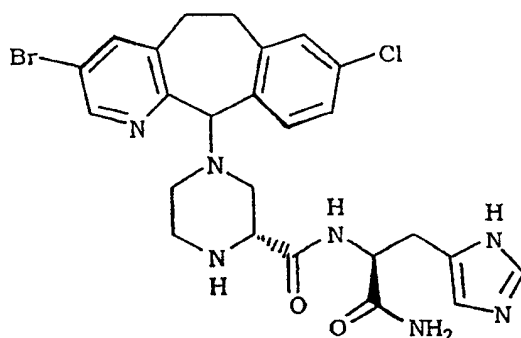


根据与实施例 110 所述基本相同的方法, 但是采用根据制备实施例 11 步骤 A-C 所述方法制备的胺代替制备实施例 102 步骤 C 的目

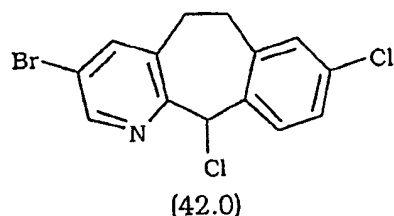
标化合物, 在制备实施例 11 步骤 A 中用二氯乙烷代替甲基碘。mp
= 156-158°C; $MH^+ = 680$ 。

实施例 24

步骤 A

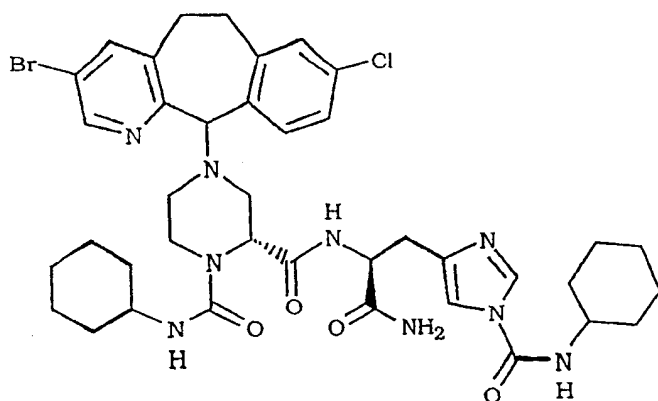


于室温下, 将制备实施例 12 的目标化合物(0.23g, 0.49mmol)的二氯甲烷(5.0ml)和 TFA (3.0ml)搅拌 2 小时, 真空浓缩。将残留物溶于二氯甲烷(5.0ml)中, 用 TEA (0.45ml, 2.0eq.)和氯化物(0.056g, 0.33eq.)



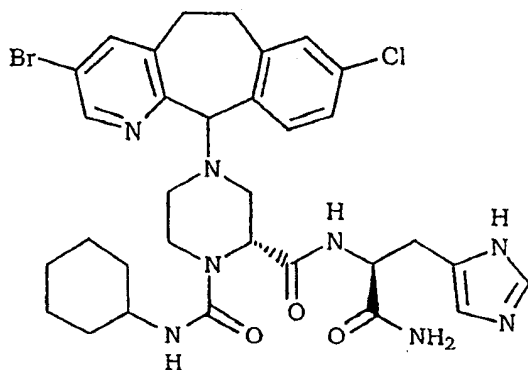
处理, 于室温下搅拌 48 小时。用饱和的碳酸氢钠(5.0ml)和水(15ml)稀释反应混合物, 用二氯甲烷(2 × 50ml)萃取。经硫酸钠干燥合并的有机物, 减压浓缩。粗品产物经快速层析纯化, 用 15% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到产物(0.063g, 67%产率)。mp = 157°C (分解); FABMS: $MH^+ = 572$ 。

步骤 B



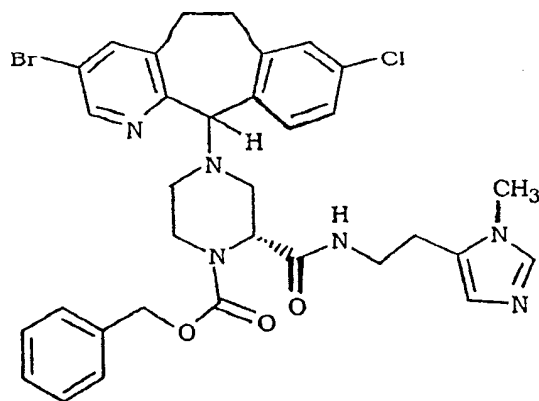
用过量的异氰酸环己酯处理步骤 A 的目标化合物(0.058g, 0.101mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液, 于室温下搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物, 经快速层析纯化, 用 8% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.062g, 75%产率)。mp = 164-167°C; FABMS: MH^+ = 822。

实施例 25

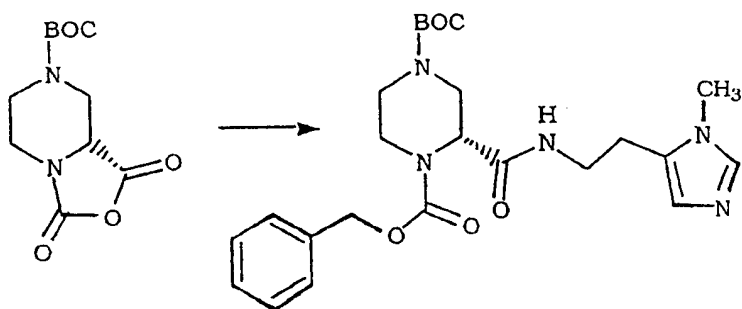


在浓氢氧化铵(3.0ml)和甲醇(3.0ml)中就实施例 24 的目标化合物(0.045g, 0.0547mmol)搅拌过夜。真空浓缩产生的溶液, 残留物经快速层析纯化, 用 15% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.022g, 58%产率)。mp = 164-169°C; FABMS: MH^+ = 697。

实施例 26

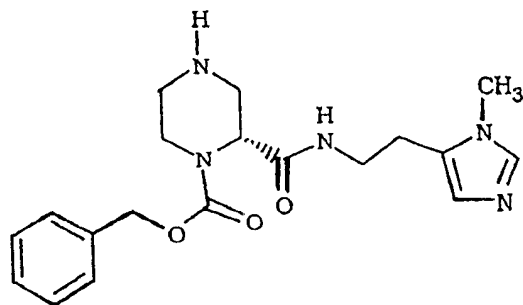


步骤 A



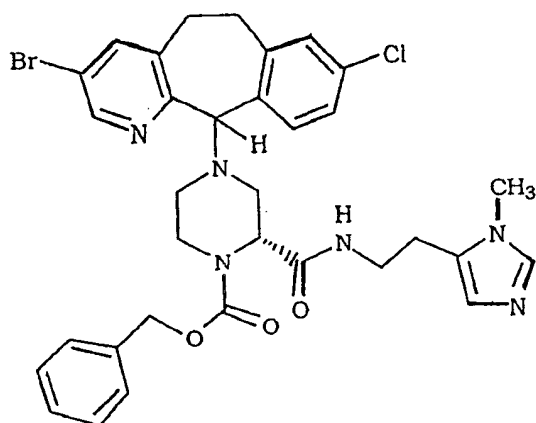
将 2.99g (15.09mmol) 3-甲基组胺盐酸盐溶于 100ml 二氯甲烷中, 接着将 3.21g (31.70mmol) 三乙胺溶于其中。于氮气下搅拌 30 分钟, 然后分小份加入 4.83g (18.87mmol) 得自制备实施例 44 的酸酐, 于氮气下搅拌 30 分钟。加入 4.14g (16.60mmol) 氯代甲酸苄酯并搅拌过夜。用 100ml 二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。经 650g 硅胶快速层析, 用 97% 二氯甲烷(氢氧化铵)-3% 甲醇洗脱, 得到为白色固体的产物。mp = 51.8-63.2℃。

步骤 B

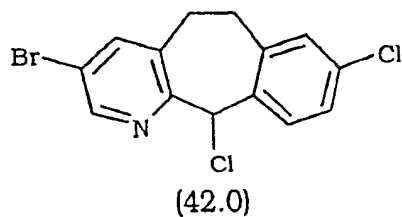


将 4.9g 步骤 A 的产物溶于 30ml 二氯甲烷中，加入 13ml 三氟乙酸。于氮气下搅拌过夜，然后真空浓缩。用乙醚研磨残留物，然后真空干燥，得到为澄清油状物的产物。

步骤 C



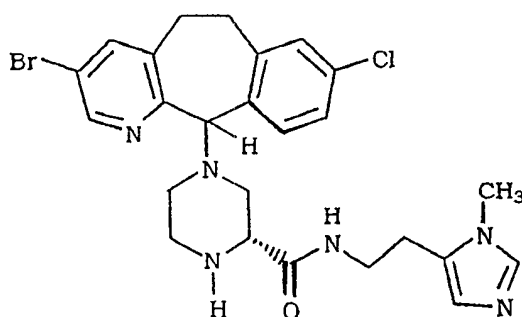
将 10.01g (11.04mmol) 步骤 B 的产物溶于 50ml 含有 5.6g (55.19mmol) 三乙胺的二甲基甲酰胺中。滴加氯化物



的 70ml 二甲基甲酰胺溶液，于氮气下搅拌过夜。真空浓缩，将残留物溶于 50ml 二氯甲烷中。用碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。经 640g 硅胶快速层析纯化残留物，用 97%二氯甲烷(氢氧化铵)-3%甲醇作为洗脱液，得到为褐色固体的产物，mp = 111.8-114.5℃， $MH^+ = 677$ (FAB)。

实施例 27

步骤 A

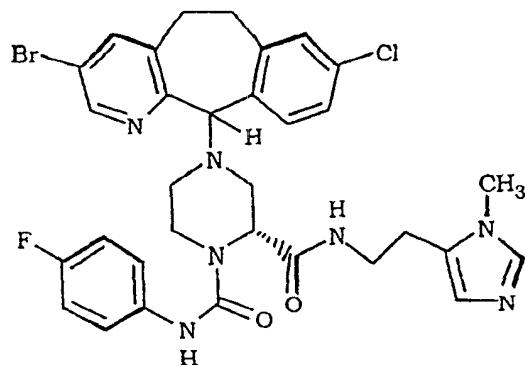


将 4.61g (6.8mmol) 实施例 26 步骤 C 的产物溶于 6ml 乙酸、9ml 5.7M (33%) HBr 的乙酸溶液中。3 小时后，经硅胶 TLC (95%二氯甲烷(氢氧化铵)-5%甲醇)测定反应完成。加入 25ml 乙醚并于氮气下过滤产生的沉淀，得到 5.8g 褐色固体。经 Chiralpack AD 5cm × 50cm 柱(Chiral Technologies)层析，用 25% 2-丙醇/己烷 + 0.2%二乙胺洗脱，流速为 80ml/min，得到两个非对映体。

非对映体 A: Mp = 122.2-130.2℃， $MH^+ = 543$ (FAB)。

非对映体 B: Mp = 122.1-130.2℃， $MH^+ = 543$ (FAB)。

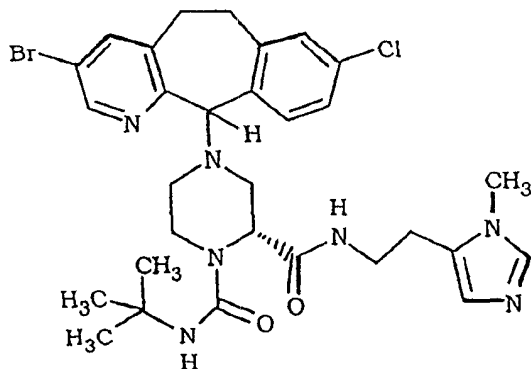
步骤 B



将 0.07g (0.129mmol) 步骤 A 的非对映体 A 溶于 2mL 二氯甲烷中，接着加入 0.021g (0.155mmol) 4-氟苯基异氰酸酯，在氮气下搅拌过夜。用 20ml 二氯甲烷稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥有机层，真空浓缩。残留物经制备性硅胶 TLC 层析，用 95% 二氯甲烷(氢氧化铵)-5% 甲醇洗脱，得到 0.0179g 为白色固体的产物。非对映体 A: $M_p = 143.1-145.2^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 680$ (FAB)。

以类似的方法，使 0.07g (0.129mmol) 步骤 A 的非对映体 B 与 4-氟苯基异氰酸酯反应，得到 0.018g 为白色固体的非对映体 B 产物。非对映体 B: $M_p = 140.1-149.4^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 680$ (FAB)。

实施例 28

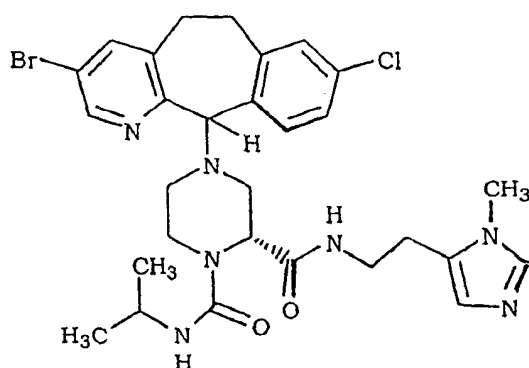


根据实施例 27 的方法，使 0.07g (0.129mmol) 实施例 27 步骤 A

的产物与异氰酸叔丁酯反应, 得到 0.065g 为白色固体的非对映体 A 产物。Mp = 125.1-133.5℃, $MH^+ = 642$ (FAB)。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到 0.052g 为白色固体的非对映体 B 产物。Mp = 128.1-135.2℃, $MH^+ = 642$ (FAB)。

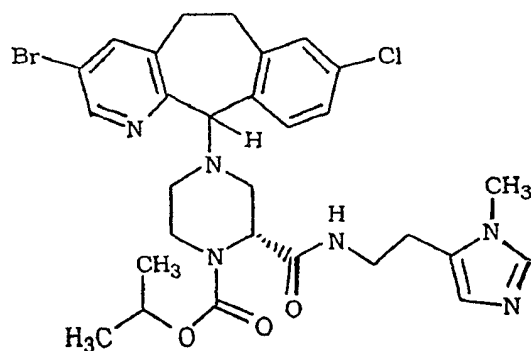
实施例 29



根据实施例 27 的方法, 使 0.10g (0.184mmol) 实施例 27 步骤 A 的非对映体 A 与异氰酸异丙酯反应, 得到得 0.041g 为白色固体的非对映体 A 产物。Mp = 128.1-133.3℃, $MH^+ = 628$ (FAB)。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到 0.040g 为白色固体的非对映体 B 产物。Mp = 128.1-133.4℃, $MH^+ = 628$ (FAB)。

实施例 30



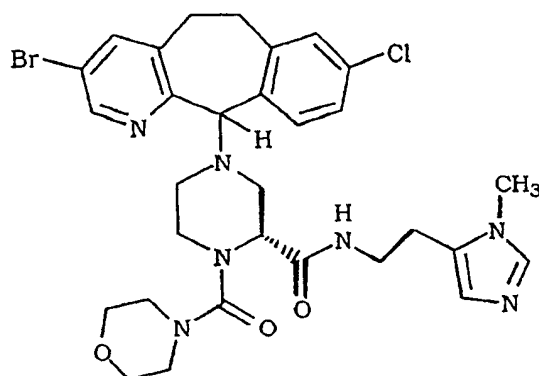
将 0.116g (0.202mmol) 实施例 27 步骤 A 的非对映体 A 溶于 2ml 二氯甲烷中, 接着溶入 0.02g (0.202mmol) 三乙胺和 0.24ml (0.24mmol) 1.0M 氯代甲酸异丙酯的甲苯溶液, 于氮气下搅拌过夜。用 20ml 二氯甲烷稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩。残留物经制备性硅胶 TLC 层析, 用 95% 二氯甲烷(氢氧化铵)-5% 甲醇溶液洗脱, 得到 0.044g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到 0.038g 为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 120.5-125.5^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 629$ (FAB)。

非对映体 B: $M_p = 120.3-126.1^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 629$ (FAB)。

实施例 31



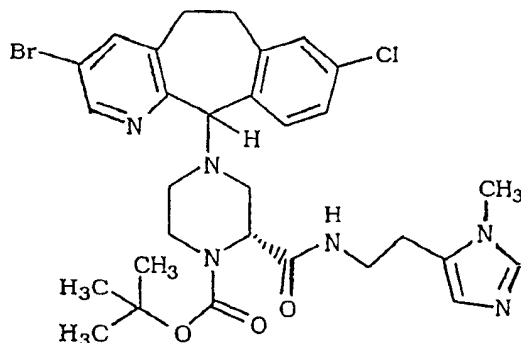
采用实施例 30 的方法, 使 0.07g (0.128mmol) 实施例 27 步骤 A 的非对映体 A 与 0.021g (0.142mmol) 4-吗啉碳酰氯和 0.035g (0.256mmol) 三乙胺反应, 得到 0.024g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到 0.019g 为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 137.9-138.9^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 656$ (FAB)。

非对映体 B: $M_p = 136.4-138.6^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 656$ (FAB)。

实施例 32



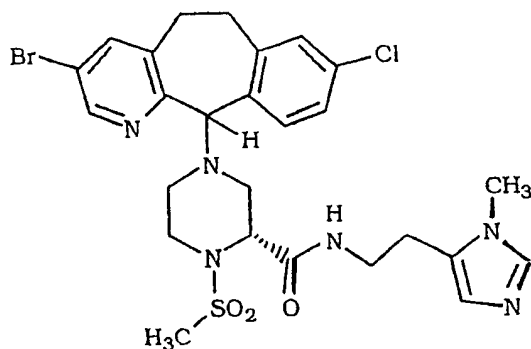
将 0.07g (0.129mmol) 实施例 27 步骤 A 的非对映体 A 溶于 0.5ml 二氯甲烷中，接着溶入 0.033g (0.152mmol) 二碳酸二叔丁酯中并于氮气下搅拌过夜。用 20ml 二氯甲烷稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤，经硫酸镁干燥有机层，真空浓缩。残留物经制备性硅胶 TLC 层析，用 95% 二氯甲烷(氢氧化铵)-5% 甲醇溶液洗脱，得到 0.024g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法，但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B，得到 0.026g 为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 127.1-128.4^\circ\text{C}$, $MH^+ = 643$ (FAB)。

非对映体 B: $M_p = 134.9-137.5^\circ\text{C}$, $MH^+ = 643$ (FAB)。

实施例 33



采用实施例 30 的方法，使 0.05g (0.092mmol) 实施例 27 步骤 A

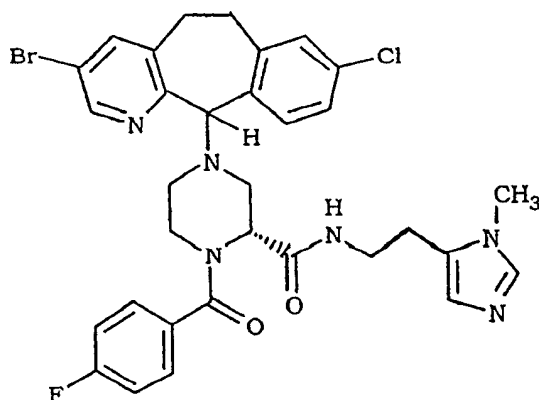
的非对映体 A 与 1.1g (0.10mmol) 甲磺酰氯和 0.019g (0.183mmol) 三乙胺在 1.5ml 二氯甲烷中反应, 得到 0.011g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到 0.032g 为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 138.1-144.6^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 621$ (FAB).

非对映体 B: $M_p = 139-145.1^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 621$ (FAB).

实施例 34



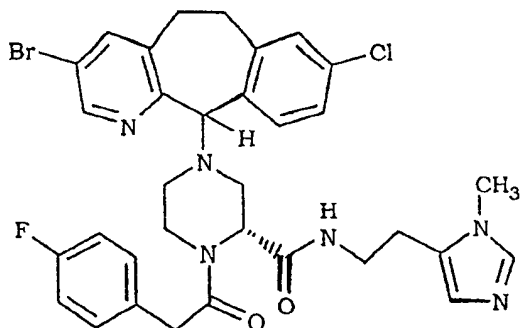
将 0.07g (0.129mmol) 实施例 27 步骤 A 的非对映体 A 溶于 1.0ml 二甲基甲酰胺中, 接着溶入 0.023g (0.167mmol) 4-氟苯甲酸、0.032g (0.167mmol) DEC、0.0225g (0.167mmol) HOBt 和 0.018ml (0.167mmol) N-甲基吗啉中, 于氮气下搅拌过夜。真空浓缩, 将残留物溶于 20ml 二氯甲烷中, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩。经硅胶快速层析, 用 93%二氯甲烷(氢氧化铵)-7%甲醇溶液洗脱, 得到 0.060g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法, 但是用实施例 27 步骤 A 的非对映体 B, 得到为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 141.5-145.8^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 665$ (FAB).

非对映体 B: $M_p = 144.9-148.7^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 665$ (FAB).

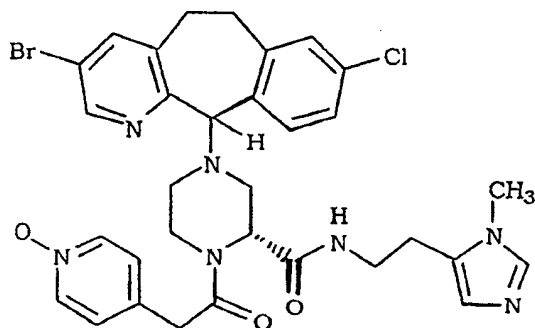
实施例 35



采用实施例 34 的方法，用 4-氟苯乙酸代替 4-氟苯甲酸，得到为白色固体的非对映体 A 产物。Mp = 132.8-140.1℃，MH⁺ = 679 (FAB)。

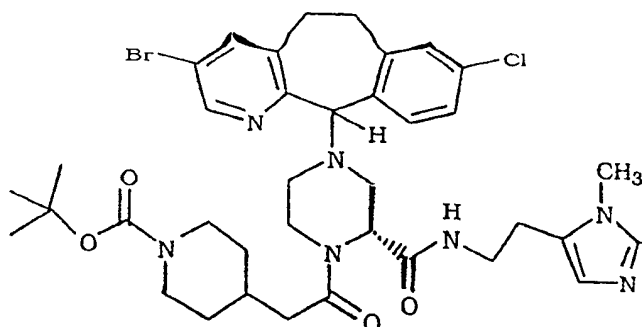
采用上述方法，得到为白色固体的非对映体 B 产物。Mp = 132.5-139.7℃，MH⁺ = 679 (FAB)。

实施例 36



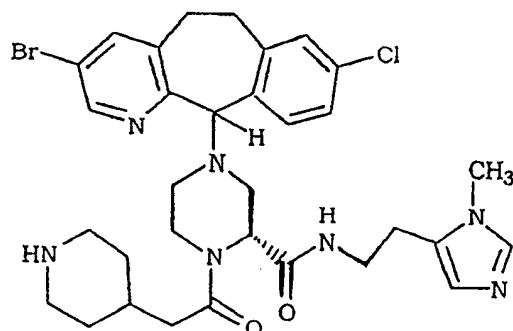
采用实施例 34 的方法，用 4-吡啶乙酸 N-氧化物代替 4-氟苯甲酸，得到为白色固体的非对映体 A 产物，和为白色固体的非对映体 B 产物。非对映体 A: Mp = 168.5-172.4℃，MH⁺ = 678 (FAB)。非对映体 B: Mp = 168.9-172.3℃，MH⁺ = 678 (FAB)。

实施例 37



采用实施例 34 的方法，用 N-叔丁氧基-羰基-4-哌啶乙酸代替 4-氟苯甲酸，得到为白色固体的非对映体 A 产物，和为白色固体的非对映体 B 产物。非对映体 A: $M_p = 135.1-142.1^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 768$ (FAB). 非对映体 B: $M_p = 141.7-143.2^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 768$ (FAB).

实施例 38



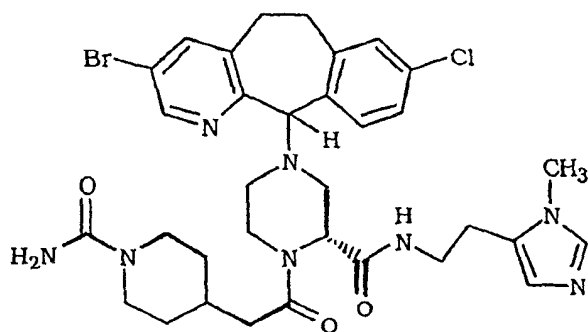
将 0.23g (0.31mmol) 实施例 37 的非对映体 A 产物溶于 3ml 二氯甲烷和 3ml 三氟乙酸中，于氮气下搅拌 3.5 小时。真空浓缩，将残留物溶于 20ml 二氯甲烷中，用 1.0N 氢氧化钠水溶液洗涤。真空浓缩有机层，残留物经制备性硅胶 TLC 层析，用 80%二氯甲烷(氢氧化铵)-20%甲醇溶液洗脱，得到 0.113g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法，但是用实施例 37 步骤 A 的非对映体 B，得到为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $M_p = 136.1-139.5^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 668$ (FAB).

非对映体 B: $MH^+ = 6668$ (FAB)。

实施例 39



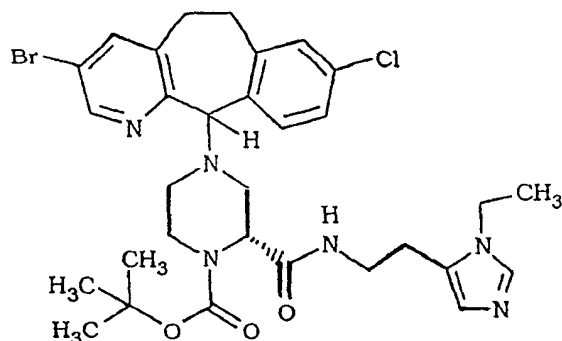
将 0.073g (0.11mmol) 实施例 38 的非对映体 A 产物溶于含有 0.013g (0.121mmol) 三甲基甲硅烷基异氰酸酯的 3ml 二氯甲烷中，于氮气下搅拌过夜。用 5ml 二氯甲烷稀释，用 10ml 饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机层，真空浓缩。残留物经制备性硅胶 TLC 层析，用 90% 二氯甲烷(氢氧化铵)-10% 甲醇溶液洗脱，得到 0.032g 为白色固体的非对映体 A 产物。

采用上述方法，但是用实施例 38 的非对映体 B，得到为白色固体的非对映体 B 产物。

非对映体 A: $Mp = 148.2-151.3^{\circ}C$, $MH^+ = 711$ (FAB)。

非对映体 B: $Mp = 148.1-150.4^{\circ}C$, $MH^+ = 711$ (FAB)。

实施例 40

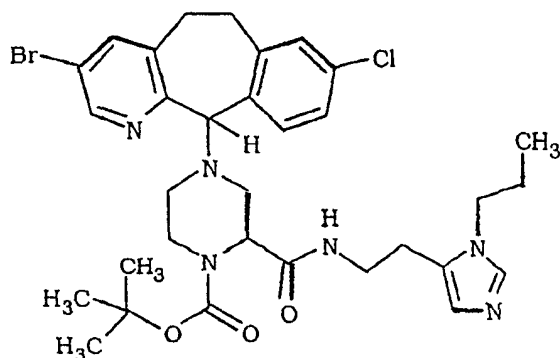


将制备实施例 51 的羧酸(0.32g, 0.596mmol)、制备实施例 13 的产物(0.108g, 0.775mmol)、DEC (0.149g, 0.775mmol)、HOBT (0.105g, 0.775mmol)和 0.13ml N-甲基吗啉溶于 5ml DMF 中, 搅拌过夜。真空浓缩, 将残留物溶于 20ml 二氯甲烷中。用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 经硅胶快速层析纯化, 用 97%二氯甲烷(氢氧化铵)-3%甲醇溶液洗脱, 得到 0.2g 为白色固体产物。采用制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 流速 100ml/min, 15% 2-丙醇/己烷 + 0.2%二乙胺), 分离非对映体。

非对映体 A: $M_p = 54-58^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 657$ (FAB).

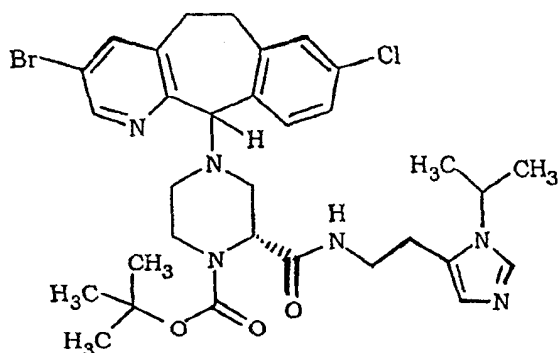
非对映体 B: $M_p = 64-58^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 657$ (FAB).

实施例 41



根据实施例 40 的方法, 采用制备实施例 14 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。Mp = 116-123°C, $MH^+ = 671$ (FAB)。

实施例 42

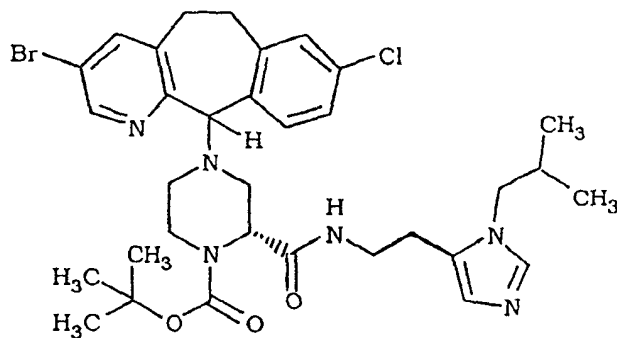


根据实施例 40 的方法, 采用制备实施例 15 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。

非对映体 A: Mp = 115-120°C, $MH^+ = 671$ (FAB)。

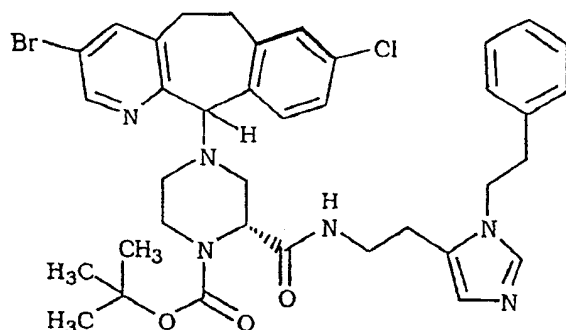
非对映体 B: Mp = 98-101°C, $MH^+ = 671$ (FAB)。

实施例 43



根据实施例 40 的方法, 采用制备实施例 16 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。Mp = 120-122°C, $MH^+ = 685$ (FAB)。

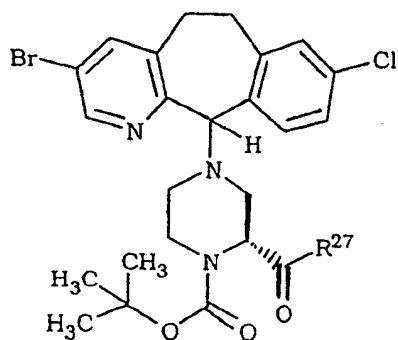
实施例 44



根据实施例 40 的方法, 采用制备实施例 17 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。Mp = 101-103°C, MH⁺ = 733 (FAB)。

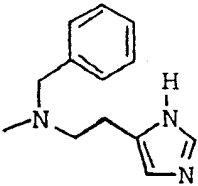
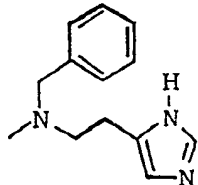
实施例 45-59

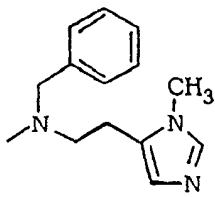
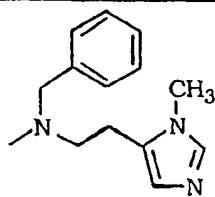
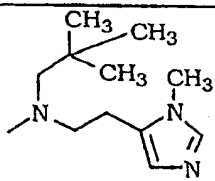
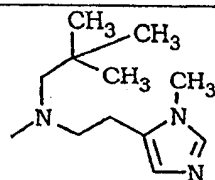
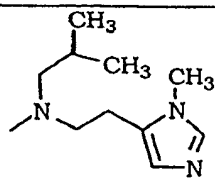
根据实施例 40 的方法, 采用得自制备实施例 18-26 的胺代替制备实施例 13 的产物, 得到下式化合物:

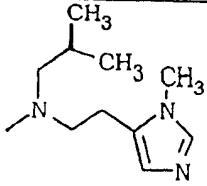
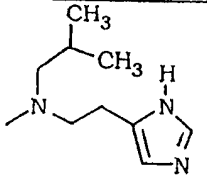
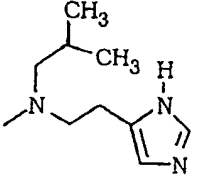
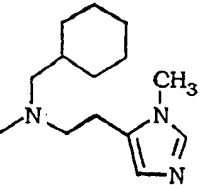
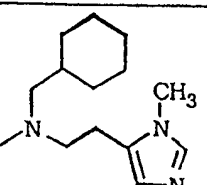


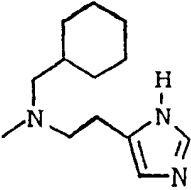
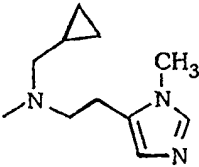
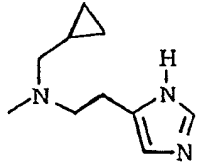
其中 R²⁷ 与表 9 中定义相同。

表 9

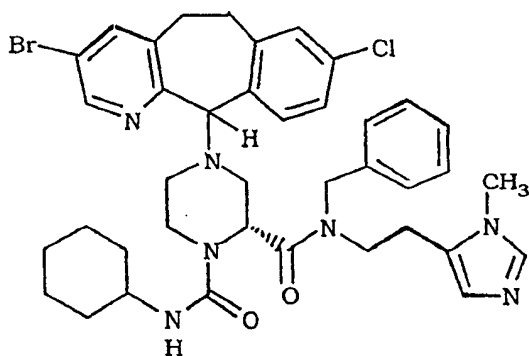
实施例	制备实施例(胺)	产物 $R^{27} =$	熔点(°C)	质谱 MH^+
45	18	 异构体 A	128-133	719
46	18	 异构体 B	129-132	719

47	19	 异构体 A	106-112	733
48	19	 异构体 B	105-111	733
49	20	 异构体 A	115-117	713
50	20	 异构体 B	108-110	713
51	21	 异构体 A	86-89	699

52	21	 异构体 B	58-86	699
53	22	 异构体 A	106-111	685
54	22	 异构体 B	110-114	685
55	23	 异构体 A	98-111	739
56	23	 异构体 B	99-111	739

57	24		136-144	725
58	25		101-103	697
59	26		128-133	683

实施例 60



步骤 A

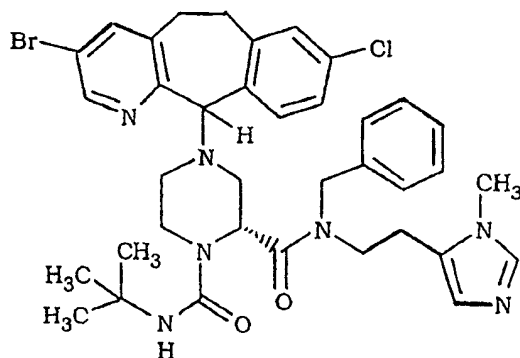
将实施例 47 的产物(0.148g, 0.202mmol)溶于 0.78ml 二氯甲烷中, 加入 0.45ml 三氟乙酸, 于氮气下搅拌 2 小时。真空浓缩, 将残留物溶于 20ml 二氯甲烷中, 用碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩, 得到为白色固体的胺。

步骤 B

将步骤 A 的产物(0.05g, 0.078mmol)溶于 2ml 二氯甲烷中, 加入 0.015g (0.118mmol)异氰酸环己酯。搅拌过夜并真空浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化, 用 99%二氯甲烷(氢氧化铵)-1%甲醇洗脱, 得到为白色固体的异构体 A 产物。Mp = 138-142°C, MH⁺ = 758 (FAB)。

根据上述方法, 但是用实施例 48 的产物代替实施例 47 步骤 A 的产物, 得到为白色固体的异构体 B 产物。Mp = 130-139°C, MH⁺ = 758 (FAB)。

实施例 61



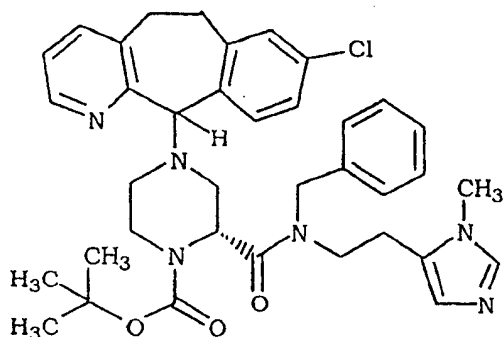
步骤 A

根据实施例 60 的方法, 采用实施例 47 的产物, 并在步骤 B 中用异氰酸叔丁酯代替异氰酸环己酯, 得到为白色固体的异构体 A 产物。Mp = 127-132°C, MH⁺ = 732 (FAB)。

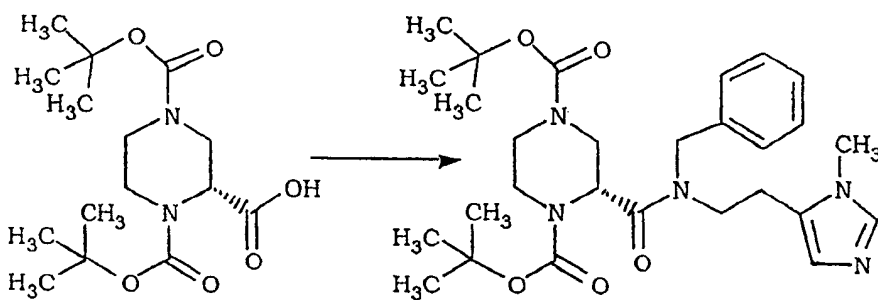
步骤 B

根据实施例 60 的方法, 但是在步骤 A 中用实施例 48 的产物代替实施例 47 的产物, 并在步骤 B 中用异氰酸叔丁酯代替异氰酸环己酯, 得到为白色固体的异构体 B 产物。Mp = 127-130°C, MH⁺ = 732 (FAB)。

实施例 62

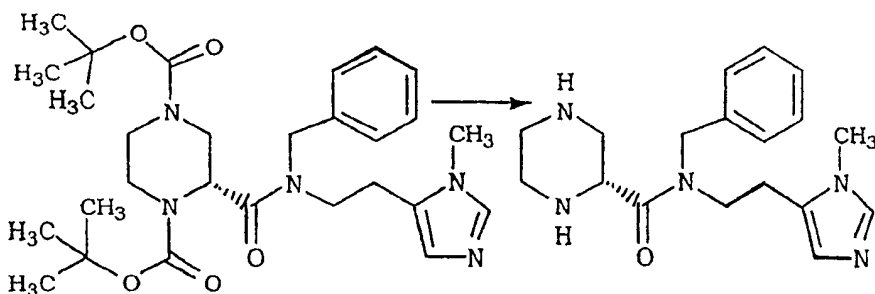


步骤 A



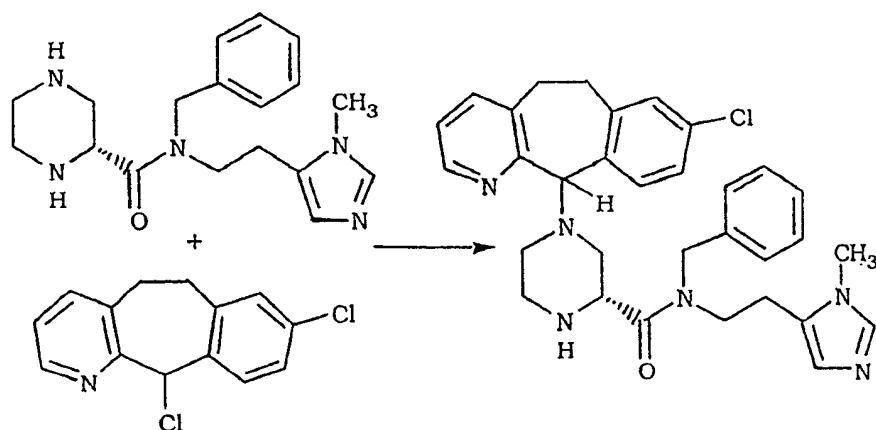
将制备实施例 43 的酸(0.37g, 1.12mmol)、制备实施例 19 的产物(0.29g, 1.35mmol)、DEC (0.289g, 1.46mmol)、HOBt (0.197g, 1.46mmol) 和 N-甲基吗啉(0.25ml, 2.24mmol)溶于 20ml DMF 中, 于氮气下搅拌过夜。真空浓缩, 将残留物溶于 50ml 二氯甲烷中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩。残留物经硅胶快速层析纯化, 用 100%二氯甲烷(氢氧化铵)洗脱, 得到白色固体。

步骤 B



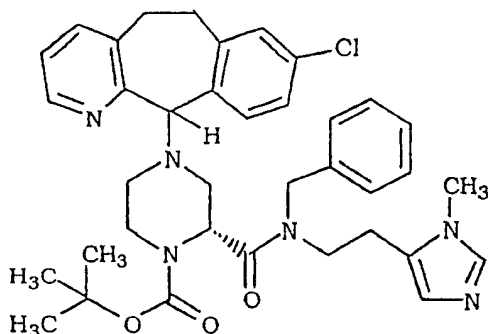
将步骤 A 的产物(0.59g, 1.048mmol)溶于 3ml 二氯甲烷中, 加入 2.5ml 三氟乙酸。搅拌过夜并真空浓缩。

步骤 C



将步骤 B 的产物(0.5g, 1.048mmol)、8-Cl-三环氯化物(0.359g, 1.048mmol)和三乙胺(2.19ml, 15.72mmol)溶于 5ml 二氯甲烷中, 搅拌过夜。真空浓缩, 经硅胶快速层析纯化, 用 95%二氯甲烷(氢氧化铵)-5% 甲醇, 得到白色固体产物。

步骤 D

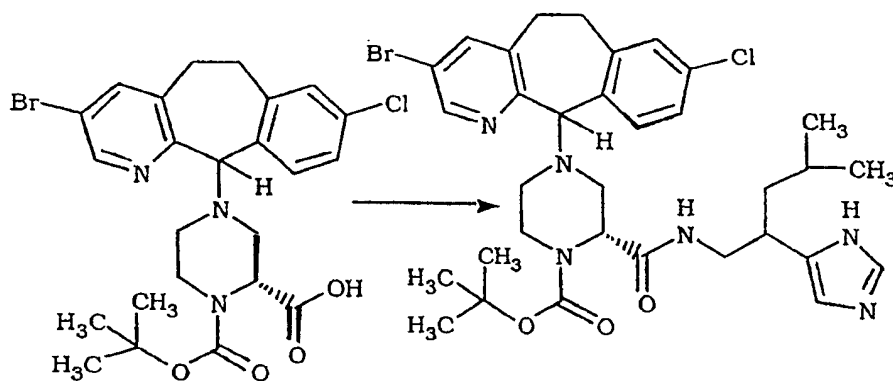


将步骤 C 的产物(0.27g, 0.486mmol)溶于 2ml 二氯甲烷中, 加入二碳酸二叔丁酯(0.125g, 0.57mmol), 搅拌 2 小时。真空浓缩, 经制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 流速 100ml/min, 5% 2-丙醇/己烷 + 0.2% 二乙胺), 分离非对映体。得到为白色固体的产物。

非对映体 A: $M_p = 93.1-99.8^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 655$ (FAB)。

非对映体 B: $M_p = 93.1-99.8^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 655$ (FAB)。

实施例 63

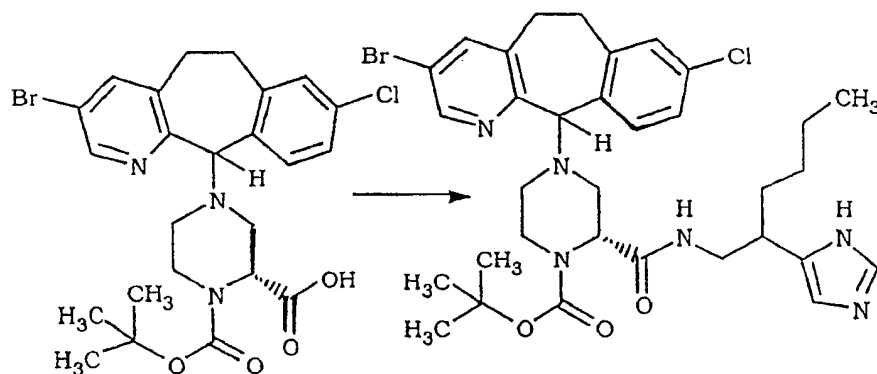


根据实施例 40 的方法, 用制备实施例 27 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。

异构体混合物 1: $M_p = 148-151^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 687$ (FAB)。

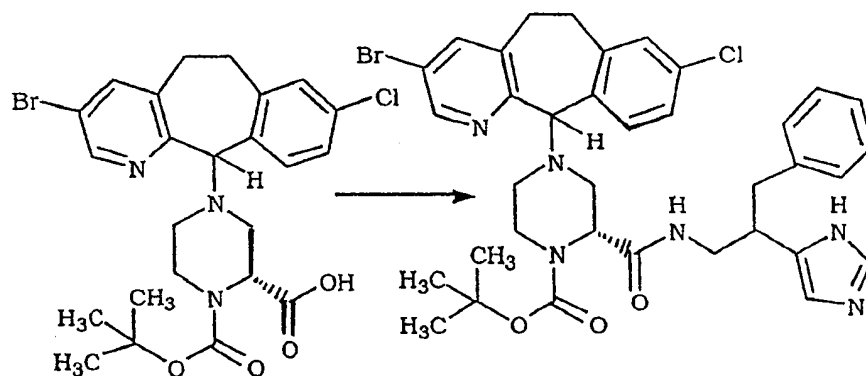
异构体混合物 2: $M_p = 110-114^{\circ}\text{C}$, $MH^+ = 687$ (FAB)。

实施例 64



根据实施例 40 的方法, 用制备实施例 28 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。Mp = 131-138°C 分解, MH^+ = 687 (FAB)。

实施例 65

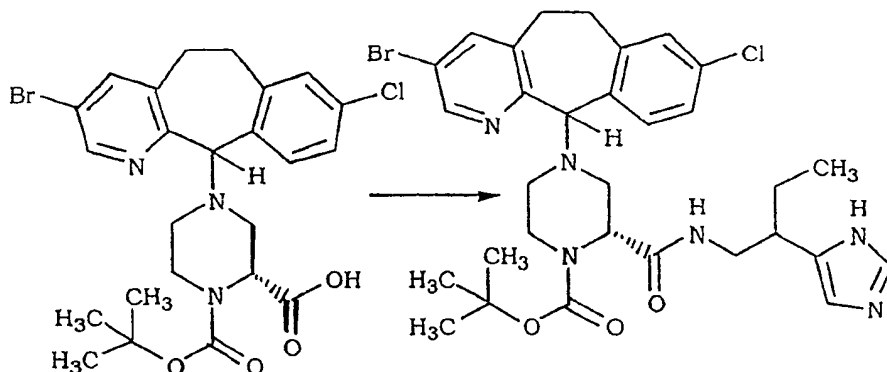


根据实施例 40 的方法, 用制备实施例 29 的产物代替制备实施例 13 的产物, 得到为白色固体的产物。

异构体混合物 1: Mp = 148-157°C, MH^+ = 721 (FAB)。

异构体混合物 2: Mp = 120-126°C, MH^+ = 721 (FAB)。

实施例 66

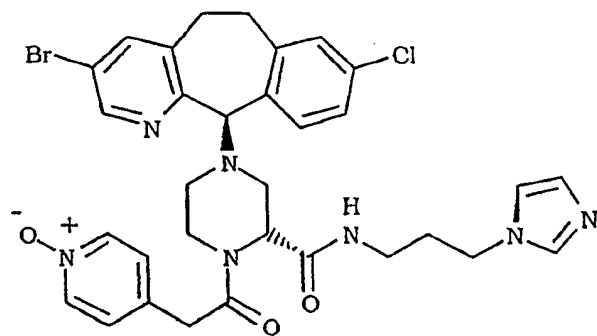


根据实施例 40 的方法，用制备实施例 30 的产物代替制备实施例 13 的产物，得到为白色固体的产物。

异构体混合物 1: $M_p = 146-154^\circ\text{C}$, $MH^+ = 657$ (FAB).

异构体混合物 2: $M_p = 122-127^\circ\text{C}$, $MH^+ = 657$ (FAB).

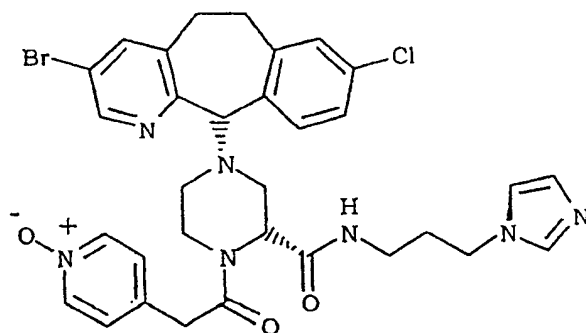
实施例 67



将制备实施例 34 的 11R,2R(-)-非对映异构体(0.25g, 0.46mmol)、4-吡啶乙酸 N1-氧化物(0.0915g, 0.598mmol) (见 1998 年 2 月 17 日授权的美国专利 5719148 的制备实施例 61)、DEC (0.1146g, 0.598mmol)、HOBt (0.0807g, 0.598mmol) 和 4-甲基吗啉(0.0657ml, 0.598mmol)溶于无水 DMF (9ml) 中，于氩气、 25°C 将该混合物搅拌 96 小时。根据实施例 40 步骤 A 所述方法处理反应物，经硅胶柱层析，用 5% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂，得到目标化合物(产率:

78%, 0.2434g); FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) 30.1, 30.3, 30.9, 36.5, 38.5, 44.1, 44.3, 50.7, 52.5; CH, 53.4, 78.3, ~119.1, 126.2, 127.3, 127.3, ~129.1, 130.6, 132.3, ~137.1, 138.6, 138.6, 141.1, 146.9; C, 120.1, 134.2, 134.6, 134.8, 137.1, 140.8, 155.1, 169.2, 169.8; δ_H ($CDCl_3$) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.97 (1H, 宽峰 s, $CHCO$), 6.74 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 6.91 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.02 (1H, 宽峰 s, Ar-H), 7.07-7.17 (5H, m, $CONHCH_2$ 和 Ar-H), 7.38 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 7.56 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, d, Ar-H), 8.10 (1H, d, Ar-H) 和 8.35 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_D^{23.2^\circ} +44.4^\circ$ ($c = 10.64\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

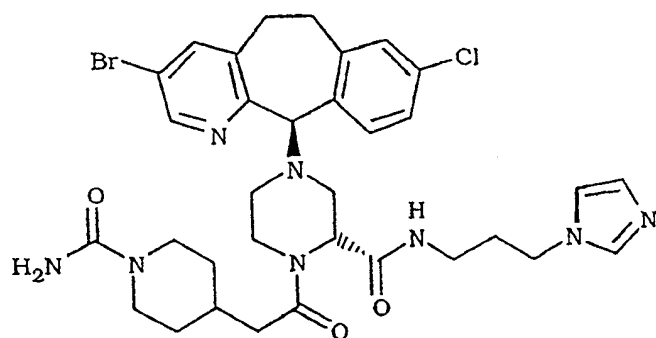
实施例 68



将制备实施例 34 的 11S,2R(-)-非对映异构体(0.3g, 0.552mmol)、4-吡啶基乙酸 N1-氧化物(0.110g, 0.718mmol) (见 1998 年 2 月 17 日的美国专利 5719148)、DEC (0.1375g, 0.718mmol)、HOBT (0.0969g, 0.718mol) 和 4-甲基吗啉(0.0788ml, 0.718mmol)溶于无水 DMF (9ml) 中, 于氩气、25℃ 将该混合物搅拌 19 小时。根据实施例 40 步骤 A 所述方法处理反应物, 经硅胶柱层析, 用 6% (10% 浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(产率: 80%, 0.2847g); FABMS: m/z 678.0 (MH^+); δ_C ($CDCl_3$) 30.1, 30.6, 30.8, 36.5, 38.5, 44.0, 44.4, 51.1, 52.7; CH, 53.4, 78.5, ~119.0, 126.2/126.3, 127.2/127.3, 127.2/127.3, ~129.2, 130.3, 132.4/132.6, ~137.1, 138.7, 138.7, 141.2/141.5, 147.0/147.2; C, 120.1, 134.2/134.4, 134.3, 134.9, 136.9,

141.5, 154.4/154.7, 168.8/169.2, 169.0/169.9; δ_{H} (CDCl_3) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.96 (1H, 宽峰 s, CHCO), 6.64 (1H, 宽峰 s, CONHCH_2), 6.89-7.02 (3H, 宽峰重叠, Im- H_5 , Im- H_4 和 Ar-H), 7.10-7.18 (4H, m, Ar-H), 7.33 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 7.59 (1H, s, Ar-H), 8.08 (1H, d, Ar-H), 8.10 (1H, d, Ar-H) 和 8.37 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{23.4^\circ} +6.9^\circ$ ($c = 10.48\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

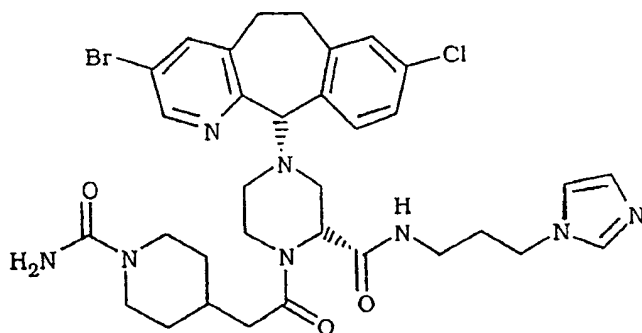
实施例 69



将得自制备实施例 34 的 11R, 2R(-)-非对映异构体(0.3g, 0.552mmol)、1-氨基羧基-4-哌啶基乙酸(0.1335g, 0.718mmol) (制备实施例 33)、DEC (0.1375g, 0.718mmol)、HOBt (0.0969g, 0.718mmol) 和 4-甲基吗啉(0.157ml, 1.436mmol)溶于无水 DMF (7ml)中, 于氩气、25℃将该混合物搅拌 68 小时。根据上述制备实施例 40 步骤 A 的方法处理该反应物, 经硅胶柱层析纯化, 用 6% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: 产量: 0.3547g, 90%; LCMS: m/z 711.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 30.3, 30.4, 31.2, 32.0, 32.0, 36.6/37.2, 39.3/39.6, 43.9, 44.4, 44.4, 44.4, 51.0, 51.8; CH, 32.9, 53.0, 78.7, 118.9, 126.2, 129.7, 130.5/130.7, 132.3, 137.3, 141.3, 147.0; C, 120.3, 134.3, 135.1, 137.3, 141.1, 155.1, 157.9, 170.0, 171.9; δ_{H} (CDCl_3) 4.30 (1H, s, H_{11}), 4.89 (2H, s, NCONH_2), 4.98 (1H, s, CHCO), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 6.99 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.07-7.14 (3H, m, Ar-H), 7.41 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.59 (1H, 宽峰 s, CONHCH_2) 和

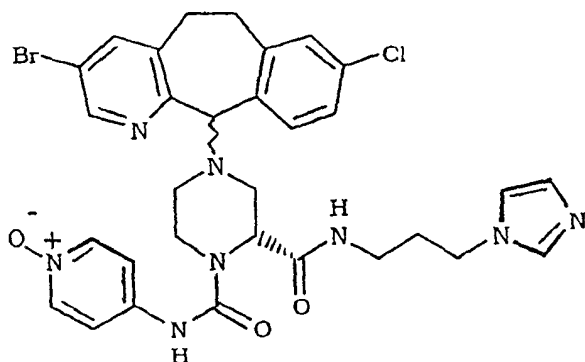
8.35 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0} +35.5^{\circ}$ (c = 9.40mg/2ml, 甲醇).

实施例 70



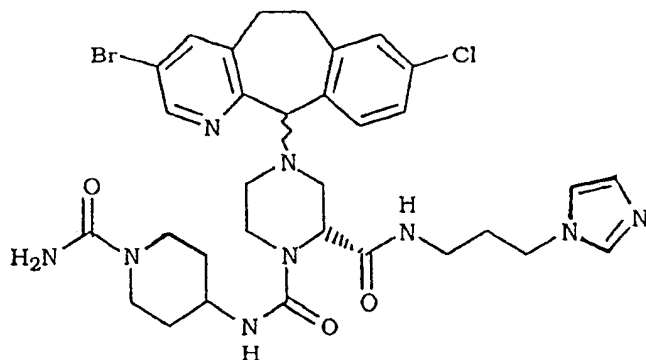
根据实施例 69 的方法, 但是用制备实施例 34 的 11S, 2R(-)-非对映异构体代替 11R, 2R(-)-非对映异构体, 并于氩气下搅拌 96 小时而不是 68 小时, 得到目标化合物: 产量: 0.3241g, 83%; LCMS: m/z 711.2 (MH⁺); δ_{C} (CDCl₃) 30.2, 30.6, 31.1, 32.0, 32.0, 36.5/36.8, 39.6/39.7, 43.8, 44.4, 44.4, 44.4, 51.3, 51.6; CH, 32.9, 53.0, 78.8, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.4/130.6, 132.5/132.6, 137.1, 141.5, 147.1; C, 120.2, 134.3, 135.0, 137.1, 141.5, 155.1, 158.1, 170.3, 172.4; δ_{H} (CDCl₃) 4.29 (1H, s, H₁₁), 4.55 (2H, s, NCONH₂), 4.98 (1H, s, CHCO), 6.23 (1H, t, CONHCH₂), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im-H₅), 7.03 (1H, 宽峰 s, Im-H₄), 7.10-7.17 (3H, m, Ar-H), 7.43 (1H, 宽峰 s, Im-H₂), 7.59 (1H, s, Ar-H) 和 8.37 ppm (1H, s, Ar-H₂); $[\alpha]_{\text{D}}^{23.1} +1.0^{\circ}$ (c = 10.00mg/2ml, 甲醇).

实施例 71

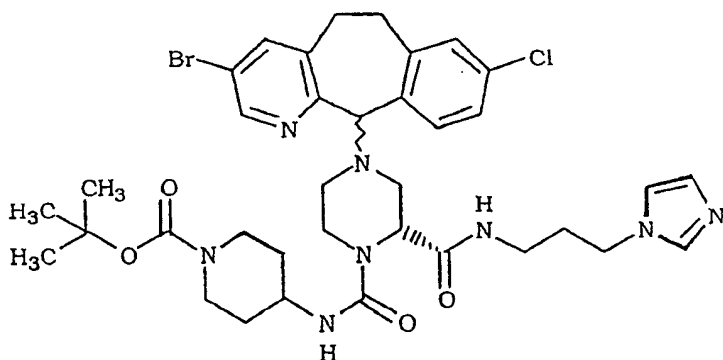


将吡啶-4-酰基叠氮化物 N1-氧化物(J. Med. Chem., 1998, 41, 877-893) (0.346g, 2.30mmol)溶于无水甲苯(30ml)中, 于氩气、110℃将该溶液加热回流 1 小时。将该溶液冷却至室温, 加入制备实施例 141 的 C₁₁-外消旋目标化合物(0.250g, 0.46mmol)。于 25℃搅拌该混合物 22 小时。将溶液蒸发至干, 残留物经硅胶柱层析纯化, 用 4% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: 产量: 0.1265g, 32%; LCMS: m/z 679.2 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) CH₂: 30.3, 30.6, 31.0/31.1, 36.7/36.8, 42.6, 44.6, 51.0/51.3, 52.4/52.6; CH, 55.1/55.2, 78.8, 115.8, 115.8, 119.2, 126.3, 129.1, 130.5/130.6, 132.7, 137.2, 138.6, 138.6, 141.4, 147.0/147.2; C: 120.2, 134.2, 134.3, 134.9, 136.9, 136.9, 141.3, 155.0, 155.2, 170.4; δ_H (CDCl₃) 4.34 (1H, s, H₁₁), 4.67 (1H, s, CHCO), 6.89 (1H, d, Im-H₅), 6.99 (1H, d, Im-H₄), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (2H, d, Ar-H), 7.59 (1H, 宽峰 s, Im-H₂), 7.90 (2H, d, Ar-H), 8.39 (1H, s, Ar-H₂)和 9.77 (1H, 宽峰 s, NCONH)。

实施例 72



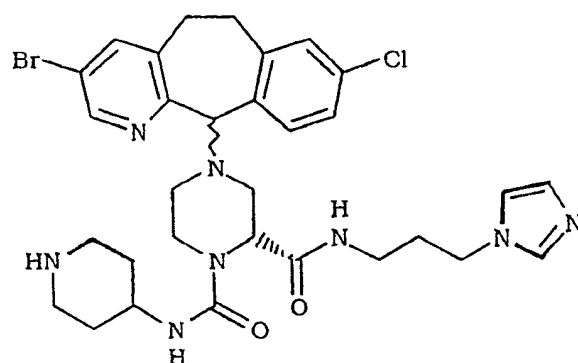
步骤 A



将 1-N-叔丁氧基羰基哌啶-3-酰基叠氮化物(上述制备实施例 35 步骤 B) (1.177g, 4.63mmol)溶于无水甲苯(150ml)中, 于氩气、110℃ 将该溶液加热回流 1 小时。将该溶液冷却至室温, 分三份(于 0 小时加 1.47mmol、于 69 小时加入 2.21mmol 和于 93 小时加入 0.95mmol)加入制备实施例 141 的 C₁₁-外消旋目标化合物(0.4g, 0.735mmol)的无水二氯甲烷(26ml)溶液中。于 25℃ 搅拌该混合物 117 小时。将溶液蒸发至干, 残留物经硅胶柱层析纯化, 用 4% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: 产量: 0.1265g, 32%; LCMS: m/z 679.2 (MH⁺); δ_c (CDCl₃) CH₃: 28.5, 28.5, 28.5; CH₂: 30.5, 30.6, 31.2/31.3, 32.5, 32.5, 36.6, 41.8, 42.7, 42.7, 44.6, 50.9/51.1, 51.9/52.2; CH, 48.2, 54.9/55.0, 78.9/79.0, -119.0, 126.4/126.5, -129.6,

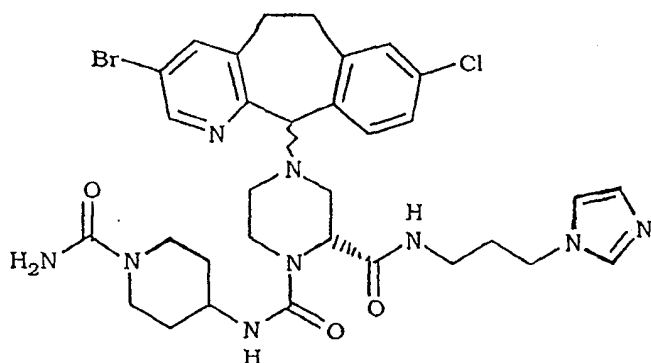
130.5/130.6, 132.8, -137.1, 141.3/141.4, 147.1/147.3; C: 79.6, 120.3, 134.5, 134.7, 136.9, 141.1, 154.7, 154.8, 157.6, 171.0; δ_{H} (CDCl_3) 1.46 (9H, s, CH_3), 4.33 (1H, s, H_{11}), 4.41 (1H, 宽峰 s, CHCO), 5.18 (1H, d, NCONH), 6.55 (1H, 宽峰 m, CONHCH_2), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.08 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.50 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 7.59 (1H, d, Ar-H) 和 8.40ppm (1H, s, Ar- H_2).

步骤 B



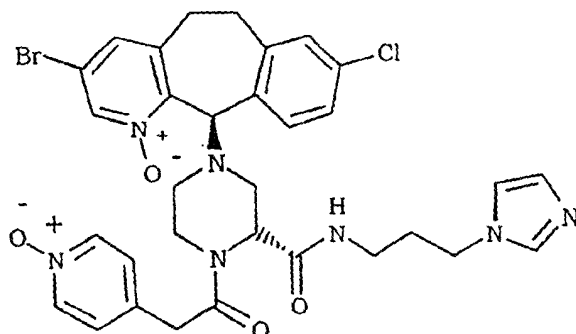
将上述步骤 A 的目标化合物(0.2361g, 0.307mmol)溶于甲醇(1.61ml), 加入 10% (v/v)浓硫酸的二氧六环(4.18ml)溶液。于氩气、25℃将该混合物搅拌 1 小时。经 BioRad® AG1-X8 (OH^-)树脂过滤该混合物, 用甲醇洗涤。将合并的洗脱液蒸发至干, 残留物经硅胶柱层析, 用 20% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: 产量: 0.1984g, 97%; LCMS: m/z 669.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) CH_2 : 30.3, 30.5, 30.9, 31.6, 31.6, 36.3/36.4, 42.3, 42.3, 42.3, 44.3, 50.8/51.2, 52.1/52.4; CH , 47.2/47.3, 54.8, 78.9, 119.1, 126.3, 129.0, 130.5/130.6, 132.7, 137.5, 141.3, 147.0/147.1; C: 120.1, 134.2/134.3, 134.9, 136.9, 141.2, 155.2, 157.7/157.8, 171.2; δ_{H} (CDCl_3) 4.29 (1H, s, H_{11}), 4.61 (1H, 宽峰 s, CHCO), 5.72 (1H, 宽峰 m, NCONH), 6.85 (1H, m, CONHCH_2), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 6.99 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.57 (1H, s, Ar-H), 7.66 (1H, 宽峰 s, Im- H_2) 和 8.37ppm (1H, s, Ar- H_2).

步骤 C



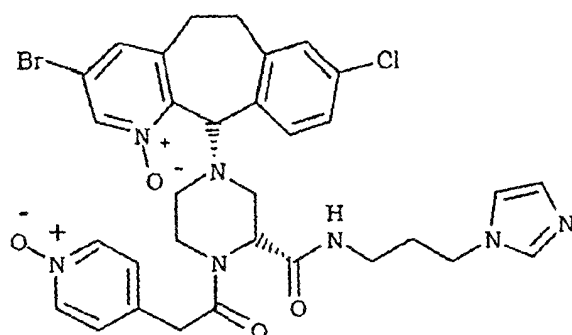
将上述步骤 B 的目标化合物(0.195g, 0.291mmol)溶于无水二氯甲烷(10ml)中, 加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(0.394ml, 2.91mmol)。于氩气、25℃搅拌该混合物 20 小时。再加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯(0.188ml, 0.873mmol), 将该混合物共搅拌 23 小时。用二氯甲烷(900ml)稀释该混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶柱层析, 用 4% (10%浓氢氧化铵甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: 产量: 0.1325g, 64%; LCMS: m/z 712.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 30.3/30.4, 30.6, 31.0/31.1, 32.4, 32.4, 36.5, 42.0, 43.4, 43.4, 44.4, 50.9/51.2, 52.4/52.6; CH , 48.1, 54.9/55.0, 78.9, 119.0, 126.3/126.4, 129.4, 130.5/130.6, 132.7, 137.3, 141.3/141.4, 147.1/147.2; C : 120.2, 134.2/134.3, 135.1, 136.9, 141.2, 155.1, 157.8/157.9, 158.1, 171.4/171.5; δ_H ($CDCl_3$) 4.31 (1H, s, H_{11}), 4.53 (1H, 宽峰 s, $CHCO$), 4.75 (2H, 宽峰 s, $NCONH_2$), 5.73 (1H, d, $NCONH$), 6.65 (1H, t, $CONHCH_2$), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.04 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.10-7.15 (3H, m, Ar-H), 7.46 (1H, s, Ar-H), 7.58 (1H, 宽峰 s, Im- H_2) 和 8.38ppm (1H, s, Ar- H_2)。

实施例 73



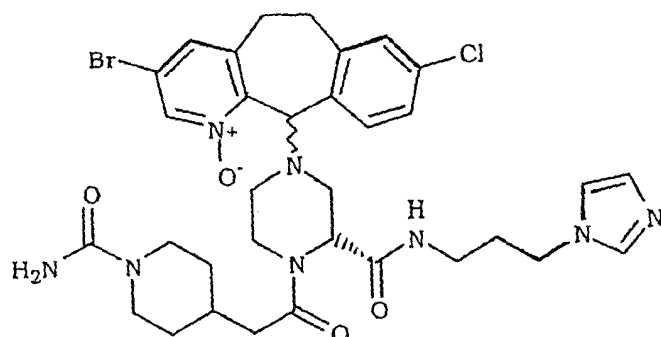
将得自上述制备实施例 38 步骤 D 的 11R, 2R(+)-非对映异构体 (0.1647g, 0.294mmol)、4-吡啶基乙酸 N1-氧化物(0.0586g, 0.382mmol)、DEC (0.0733g, 0.382mmol)、HOBt (0.0517g, 0.382mmol) 和 4-甲基吗啉(0.042ml, 0.382mmol)溶于无水 DMF (5ml)中, 于氩气、25℃将该混合物搅拌 25 小时。根据上述制备实施例 40 步骤 A 的方法处理该反应物, 经硅胶柱层析纯化, 用 2%→6% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: (产量: 0.1048g, 51%); SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 30.0, 30.4, 31.0, 36.7, 38.5, 44.1, 44.5, 50.5, 51.3; CH , 53.6, 63.6, 119.1, 126.4, 127.4, 127.4, -129.1, 130.7, 130.8, 133.4, -137.2, 138.4/138.6, 138.7, 138.7; C , 118.5, 133.3, 134.6, 134.9, 140.4, 141.4, 147.4, 169.2, 169.9; δ_H ($CDCl_3$) 4.98 (1H, 宽峰 s, $CHCO$), 5.70 (1H, s, H_{11}), 6.92/6.97 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.01 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.08-7.18 (5H, m, Ar-H), 7.43/7.51 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 7.79 (1H, t, $CONHCH_2$), 8.05 (1H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H), 8.26/8.31 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_D^{20.0} +82.8^\circ$ ($c = 9.11\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

实施例 74



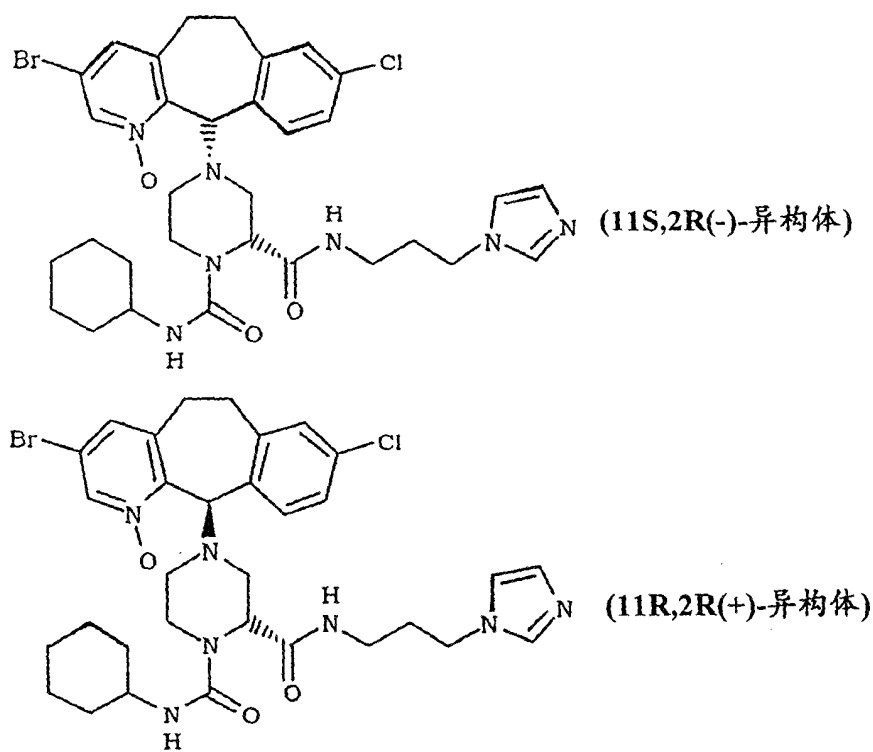
将得自上述制备实施例 38 步骤 D 的 11S, 2R(-)-非对映异构体 (0.1576g, 0.281mmol)、4-吡啶基乙酸 N1-氧化物(0.0560g, 0.366mmol)、DEC (0.0702g, 0.366mmol)、HOBt (0.0495g, 0.366mmol) 和 4-甲基吗啉(0.040ml, 0.366mmol)溶于无水 DMF (5ml)中, 于氩气、25℃将该混合物搅拌 26 小时。根据上述制备实施例 40 步骤 A 的方法处理该反应物, 经硅胶柱层析纯化, 用 2%→6% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物: (产量: 0.1017g, 50%); SIMS: m/z 694.5 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 29.7, 30.5, 30.8, 36.5, 38.4, 44.2, 44.3, 50.1, 52.3; CH , 53.4, 63.6, -119.0, 126.4, 127.4, 127.4, -129.1, 130.3, 130.9, 133.3, -137.3, 138.3/138.7, 138.7, 138.7; C , 118.4, 133.3, 134.6, 134.8, 140.1, 141.6, 147.4, 169.2, 169.9; δ_H ($CDCl_3$) 4.97 (1H, 宽峰 s, $CHCO$), 5.71 (1H, s, H_{11}), 6.58 (1H, t, $CONHCH_2$), 6.88 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 6.98/7.03 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.09-7.21 (5H, m, Ar-H), 7.34/7.41 (1H, 宽峰 s, Im- H_2), 8.09 (1H, d, Ar-H), 8.10 (2H, d, Ar-H), 8.27/8.28 ppm (1H, s, Ar- H_2); $[\alpha]_D^{20.0}$ -12.7° ($c = 10.08\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

实施例 75



将 3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,5]环庚[1,2-b]吡啶 N1-氧化物(制备实施例 38 步骤 C) (0.2656g, 0.74mmol)溶于无水二氯甲烷 (3.8ml)中, 加至 1-[2-[N-[3-1H-咪唑-1-基)丙基]-2(R)-哌嗪甲酰胺]-2-氧代乙基-1-哌啶甲酰胺(上述制备实施例 40 步骤 B) (0.3g, 0.74mmol)和三乙胺(1.0316ml, 7.40mmol)的无水二氯甲烷(6ml)溶液中, 于氩气环境、25℃搅拌该混合物 19 小时。该溶液直接经硅胶柱层析纯化, 用 3.5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物。产量: 0.3727g, 69%; LCMS: m/z 727.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 29.9/30.1, 30.4/30.5, 31.1/31.2, 32.0, 32.0, 36.5/36.6, 39.6, 44.0/44.4, 44.0/44.4, 44.4, 44.4, 50.5/50.7/51.1, 52.1; CH , 32.9, 53.0/53.1, 63.8, -119.2, 126.4/126.5, -129.4, 130.5/130.7, 130.9, 133.4, -137.2, 138.4; C , 118.5, 133.3/133.4, 134.8/134.9, 140.2/140.5, 141.4/141.6, 147.6/147.8, 158.1, 169.3/170.2, 171.4/172.0; δ_H ($CDCl_3$) 4.60 (2H, s, $NCONH_2$), 4.98 (1H, 宽峰 s, $CHCO$), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.29/6.53 (1H, t, $CONHCH_2$, 分别为 S(-)和 R(+))异构体的 C_{11}), 6.92 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.05 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.14 (2H, m, Ar-H), 7.18 (1H, m, Ar-H), 7.20 (1H, m, Ar-H), 7.56 (1H, 宽峰 s, Im- H_2)和 8.27 ppm (1H, s, Ar- H_2)。

实施例 76



方法 1

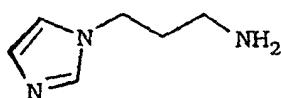
将 3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,5]环庚[1,2-b]吡啶 N1-氧化物(制备实施例 38 步骤 C) (0.2818g, 0.785mmol)溶于无水二氯甲烷(4ml)中, 加至 N1-环己基-N2-[3-1H-咪唑-1-基]丙基]-1,2(R)-哌嗪二甲酰胺] (见下) (0.2844g, 0.785mmol)和三乙胺(1.094ml, 7.85mmol)的无水二氯甲烷(4.5ml)溶液中, 于氩气环境、25℃搅拌该混合物 67 小时。该溶液直接经硅胶柱层析纯化, 用 3% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物的外消旋混合物。产量: 0.4664g, 87%。该混合物经 Chiralpak AD[®] 柱(50 × 5cm)制备性 HPLC 纯化, 用 65%己烷-35%异丙醇-0.2%二乙胺作为洗脱剂, 顺序得到 11S,2R(-)-非对映异构体和 11R, 2R(+)-非对映异构体的洗脱液。

11S,2R(-)-非对映异构体, 产量 0.1555g; LCMS: m/z 684.2 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) 25.0, 25.1, 25.6, 30.1, 30.5, 31.1, 33.7, 33.7, 36.4, 42.4, 44.5,

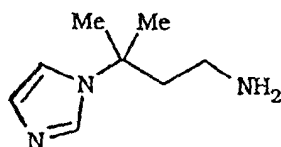
50.2, 51.5; CH, 49.9, 54.8, 64.1, 119.1, 126.5, 129.3, 130.5, 130.8, 133.5, 137.2, 138.4; C, 118.4, 133.1, 134.9, 140.2, 141.4, 147.8, 157.6, 171.2; δ_{H} (CDCl_3) 4.53 (1H, 宽峰 s, CHCO), 4.91 (1H, d, NCONH), 5.68 (1H, s, H_{11}), 6.62 (1H, t, CONHCH_2), 6.94 (1H, 宽峰 s, Im-H_5), 7.08 (1H, 宽峰 s, Im-H_4), 7.15 (1H, m, Ar-H), 7.17 (1H, s, Ar-H), 7.21 (1H, s, Ar-H), 7.23 (1H, m, Ar-H), 7.55 (1H, 宽峰 s, Im-H_2) 和 8.27 ppm (1H, s, Ar-H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0^\circ} -33.1^\circ$ ($c = 8.76\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

11R,2R(+)-非对映异构体, 产量 0.1890g; LCMS: m/z 684.2 (MH^+); δ_{C} (CDCl_3) 25.1, 25.1, 25.6, 30.3, 30.7, 31.1, 33.7, 33.7, 36.5, 42.3, 44.7, 50.2, 50.7; CH, 50.0, 55.0, 64.2, 119.1, 126.3, 128.8, 130.6, 130.9, 133.5, 137.2, 138.5; C, 118.5, 133.1, 134.7, 140.4, 141.4, 147.5, 157.5, 171.1; δ_{H} (CDCl_3) 4.52 (1H, 宽峰 s, CHCO), 4.95 (1H, d, NCONH), 5.69 (1H, s, H_{11}), 6.97 (1H, t, NCONHCH_2), 6.97 (1H, 宽峰 s, Im-H_5), 7.10 (1H, 宽峰 s, Im-H_4), 7.13 (1H, m, Ar-H), 7.18 (2H, s, Ar-H), 7.21 (1H, m, Ar-H), 7.69 (1H, 宽峰 s, Im-H_2) 和 8.27 ppm (1H, s, Ar-H_2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20.0^\circ} +49.9^\circ$ ($c = 10.23\text{mg}/2\text{ml}$, 甲醇)。

原料反应剂 N1-环己基-N2-[3-1H-咪唑-1-基]丙基]-1,2(R)-哌嗪二甲酰胺根据制备实施例 5 的方法获得, 但是用



代替

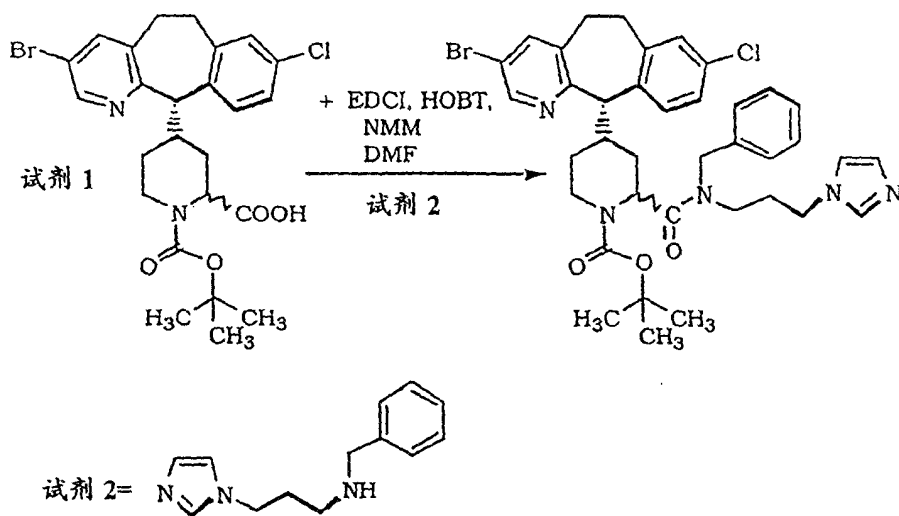


根据制备实施例 8 步骤 B 的方法用 TFA 对得到的 BOC 保护的化合物去保护。

方法 2

将 11S,2R(-)-非对映异构体(以上制备实施例 38 步骤 D) (1mg, 0.00179mmol)溶于无水二氯甲烷(0.05ml)中, 加入异氰酸环己酯(0.0023ml, 0.0179mmol)。于 25℃、氩气环境下将该混合物搅拌 0.5 小时。将溶液蒸发至干, 得到目标化合物, 经手性 HPLC 证明与上述方法 1 制备的 11S,2R(-)-非对映异构体相同。

实施例 77

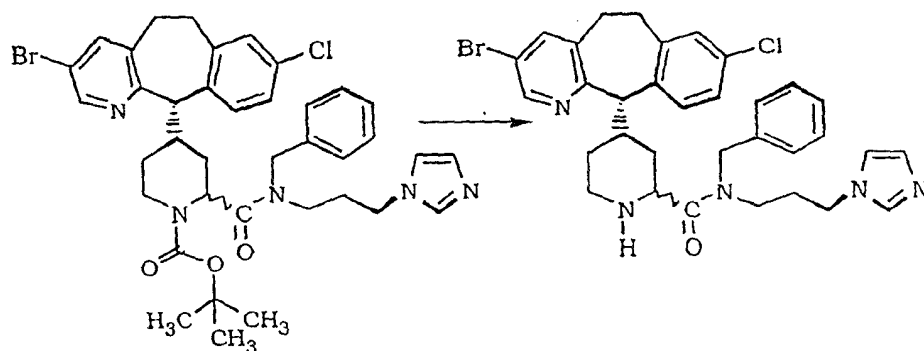


于室温(20℃), 将制备实施例 74 的咪唑(反应剂 2) (250mg, 1.16mmol)加至 BOC-酸(反应剂 1, 见制备实施例 41) (0.45g, 0.842mmol)、EDCI (200mg, 1.043mmol)、HOBT (130mg, 0.962mmol) 和 N-甲基吗啉(0.2ml, 1.81mmol)的 DMF (无水, 2ml)溶液中。于 20℃ 将得到的溶液搅拌过夜, 蒸发溶剂, 加入水(70ml)和乙酸乙酯(120ml)。分离有机层, 用 10%碳酸钠溶液(50ml)洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状物, 将其经硅胶层析, 用 100%乙酸乙酯洗脱, 得到为白色固体的产物(300mg), 为 4 种异构体 A、B、C 和 D 的混和物。

质谱: 高分辨率(ES)理论值(MH⁺): 732.2316, 实测值: 732.2332。

实施例 78

步骤 A



将实施例 77 的目标化合物(异构体 A、B、C 和 D) (150mg, 0.205mmol) 的 50%三氟乙酸-二氯甲烷溶液于 20℃ 搅拌 3 小时。蒸发溶剂, 加入水(25ml)和 10%氢氧化钠(4ml), 然后用二氯甲烷(2 × 100ml)萃取。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂, 得到固体, 将其经硅胶层析纯化, 用含有 2%氢氧化铵的 3%氢氧化钠-二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的产物(70mg, 54%产率)。

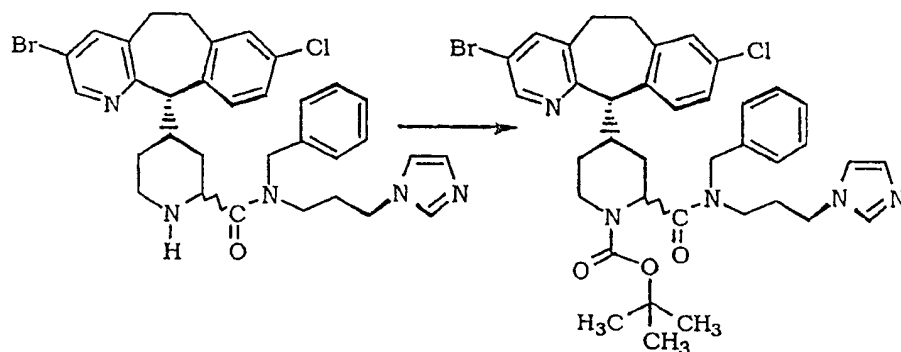
得到为 2 种异构体(C 和 D)混合物的产物(产物 1)。质谱 FABS (MH) 632。

进一步洗脱, 得到白色固体(25mg, 20%产率)。该产物为 2 种异构体(A 和 B)混合物的产物(产物 2)。质谱 FABS (MH⁺) 632。

采用 Chiralcell AD 柱将产物 2 分离为单一的异构体, 用 40%异丙醇-己烷洗脱, 得到为白色固体的异构体 A, FABS (MH⁺) 632。进一步洗脱, 得到为白色固体的异构体 B, FABS (MH⁺) 632。

根据下面步骤 B 所示, 将产物 1 衍生并分离为异构体 C 和 D 成分。

步骤 B

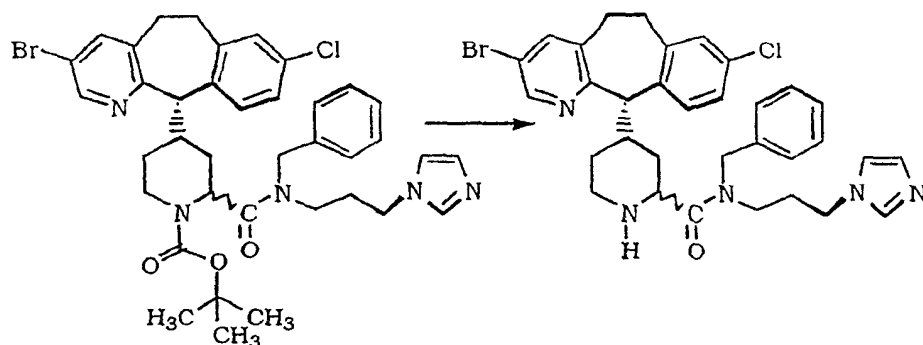


于 0℃, 将二碳酸二叔丁酯(65mg, 0.29mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液加至产物 1(步骤 A, 异构体 C 和 D)(150mg, 0.237mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中, 然后于 20℃ 搅拌 10 分钟。将该反应物冷却至 0℃, 加入水(5ml)、10%氢氧化钠(2ml)和二氯甲烷(10ml)。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到油状物, 将其经硅胶层析, 用 3% v/v 甲醇:二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的产物(150mg), 为 2 种异构体的混合物, 经 Chiralcell AD 柱分离, 用 30%异丙醇-己烷/0.2% 二乙胺洗脱, 得到异构体 C 60mg。质谱 (FABS, MH⁺)

C₃₈H₄₄N₅O₃BrCl: 计算值: 734.2296; 实测值: 734.2304。进一步洗脱得到异构体 D 70mg。质谱 (FABS, MH⁺) 计算值: 734.2296; 实测值: 734.2305。

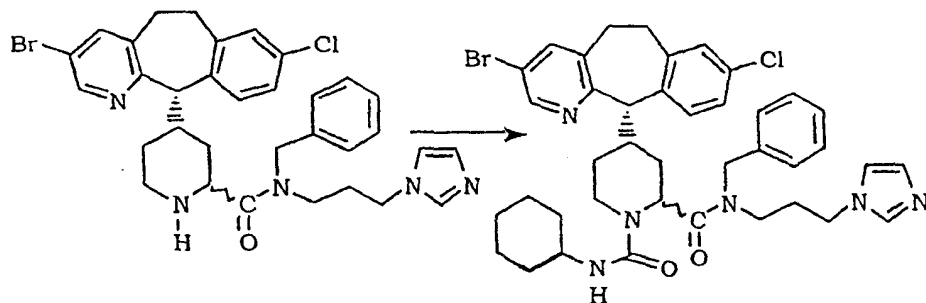
实施例 79

步骤 A



根据实施例 78 步骤 A 的方法, 去除步骤 B 的异构体 C 产物的 BOC 基团, 得到为白色固体的异构体 C 目标产物(质谱, MH^+) FABS 632.

步骤 B



于 0°C , 将异氰酸环己酯(0.025ml, 0.19mmol)加至异构体 A (实施例 78 步骤 A) (25mg, 0.039mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中, 然后于 20°C 搅拌 30 分钟。加入二氯甲烷(20ml)和水(20ml)。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到残留物, 将其经硅胶层析, 用 2% v/v 甲醇:二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的产物(异构体 A): 高分辨率质谱(ES) $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{O}_2\text{N}_6\text{ClBr}$ 计算值: 757.2632 ($\text{Br} = 79$), 实测值: 757.2643.

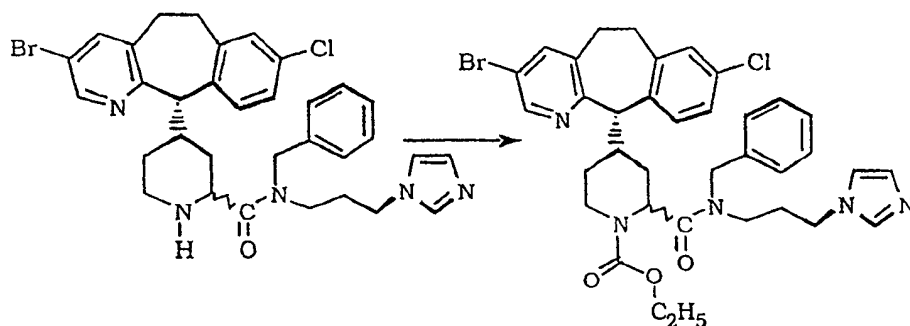
根据上述方法, 但是用等量的异构体 B (实施例 78 步骤 A)代替

异构体 A, 得到目标产物(异构体 B)。质谱(FABS, HRMS) 计算值: 759.2612 (Br = 81), 实测值: 759.2626。

根据上述方法, 但是用等量的异构体 C (实施例 79 步骤 A) 代替异构体 A, 得到目标产物异构体 C。质谱(ES, MH^+) 757 (Br = 79)。

根据上述方法, 但是用异构体 C 和 D 的混合物(得自实施例 78 步骤 A 的产物 1), 得到为目标化合物 C 和 D 的异构体混合物。质谱(ES, MH^+) 757。

实施例 80

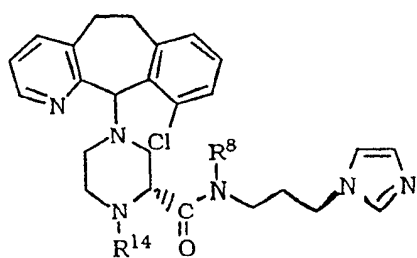


于 20℃, 将氯代甲酸乙酯(0.1ml, 1.04mmol)加至异构体 A (实施例 78 步骤 A) (20mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中。加入三乙胺(0.1ml, 0.7mmol), 于 20℃将该溶液搅拌 30 分钟。蒸发溶剂, 残留物经硅胶层析, 用含有 2%氢氧化铵的 3% v/v 甲醇:二氯甲烷洗脱, 得到为白色固体的异构体 A 产物(20mg)。质谱(ES, MH^+) 704。

根据上述方法, 但是用等量的异构体 B (实施例 78 步骤 A) 代替异构体 A, 得到目标产物异构体 B。质谱(ES, MH^+) 704; HRMS (ES) 计算值: 704.2003 (Br = 79), 实测值: 704.2012。

实施例 81-85

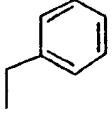
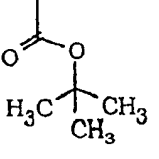
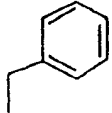
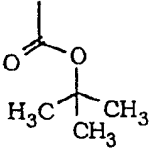
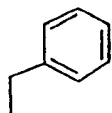
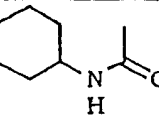
根据实施例 127 和 80 的方法, 但是采用制备实施例 9.1 或 111.1 的目标化合物以及适当的异氰酸酯或氯代甲酸酯, 得到下式的化合物:



其中 R^8 和 R^{14} 与表 10 定义相同。

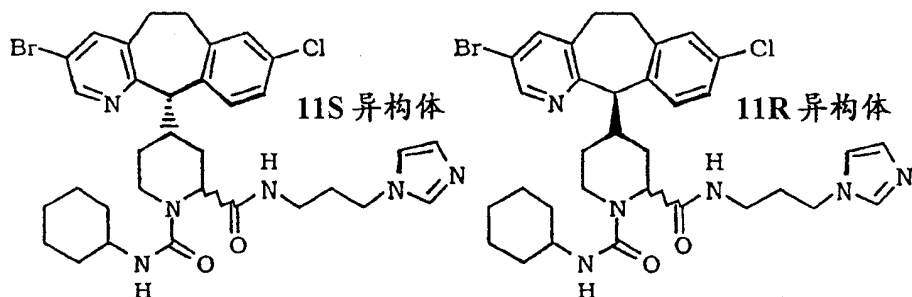
表 10

Ex.	R^8	R^{14}	异构体	MS
81 (制备实施例 9.1 的产物和二碳酸 二叔丁酯)	H		A 和 B (R,S)	Fabs (MH) 565
82 (制备实施例 111.1 的产物和 二碳酸二叔丁 酯)			A 和 B (R,S)	ES (MH) 655

83 (制备实施例 111.1 的产物和 二碳酸二叔丁 酯)		 [α] _D ²⁰ = +2.5°	A (R(+))	ES (MH) 655
84 (制备实施例 111.1 的产物和 二碳酸二叔丁 酯)		 [α] _D ²⁰ = -34.9°	B (S(-))	ES (MH) 655
85 (制备实施例 111.1 的产物和 异氰酸环己酯)			A 和 B (R,S)	ES (MH) 680

经 Chiralcell AD 柱分离实施例 83 和 84 的化合物。

实施例 86

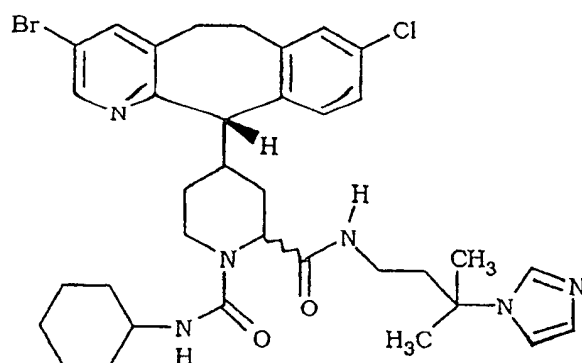


根据实施例 77-79 的方法，但是在实施例 77 中用相当量的 1-(3-氨基丙基)咪唑代替制备实施例 74 中的 N-苄基取代的咪唑，得到目标化合物。

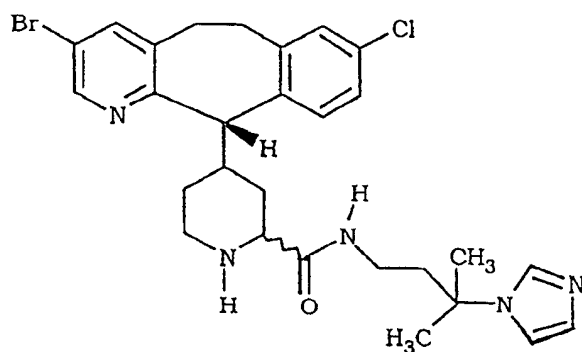
11S-异构体：质谱 (FABS, MH⁺) 667 (Br = 79) HRMS (MH)
C₃₃H₄₁N₆O₂Cl(81)Br 计算值：669.2142：实测值：669.2151。

11R-异构体：FABS (MH⁺) 667。

实施例 86A



采用制备实施例 1 步骤 D 的咪唑，并根据实施例 77 和实施例 79 步骤 A 的方法，得到下列化合物：

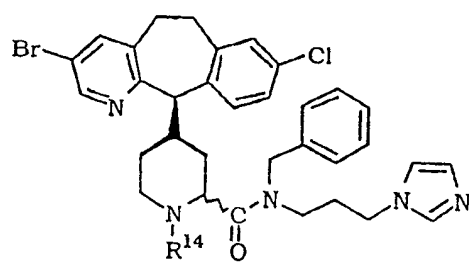


然后根据实施例 79 步骤 B 的方法使该化合物与异氰酸环己酯反应。

质谱 (FABS, MH) 695 (Br = 79) 669.2142。

实施例 87-97

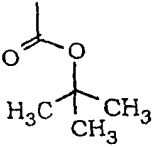
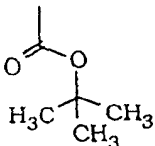
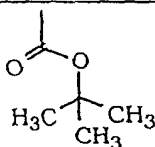
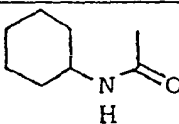
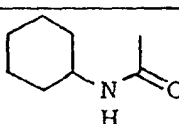
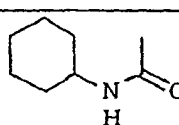
根据实施例 77-80 方法，但是采用 11(R)-异构体，得到下式化合物：



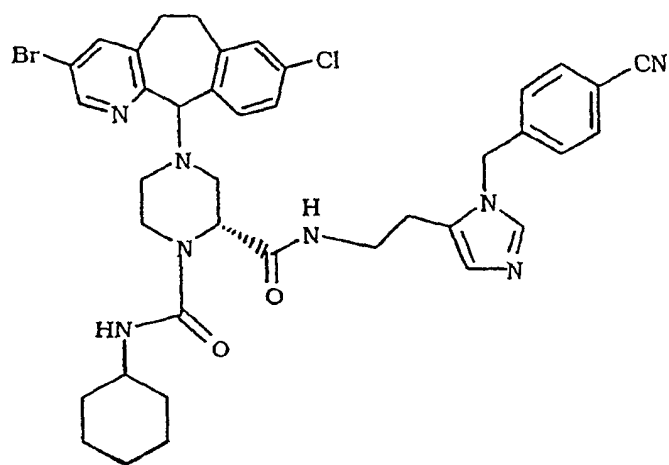
其中 R^{14} 与表 11 中定义相同。

表 11

实施例	R^{14}	异构体	质谱 理论值 (实测值)
87		A, B, C, D	732.2343 (732.2316)
88		A	732.2332 (732.2316)
89		B	734.2305 (743.2296)
90		A	757.2641 (757.2632)
91		B	759.2618 (759.2612)

92		C	734.2296 (732.2296)
93		D	734.2297 (734.2296)
94		C, D	734.2318 (734.2296)
95		C	759.2611 (759.2612)
96		D	759.2618 (759.2612)
97		C, D	759.2626 (759.2612)

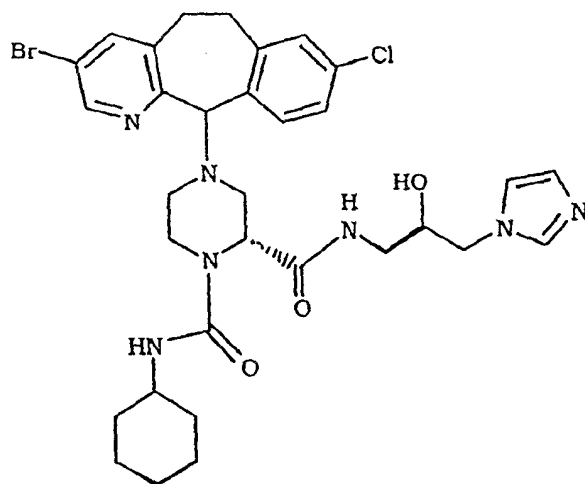
实施例 98



将制备实施例 45 的产物(0.6g)溶于 6ml 二氯甲烷中, 加入 6ml

三氟乙酸, 将反应混合物搅拌 2 小时。2 小时后, 将反应混合物蒸发, 得到油状物。将该油状物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入三乙胺 (0.445ml, 3eq.), 加入 3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(0.39g, 113mmol), 将该反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物加至盐水中, 用乙酸乙酯将产物萃取 3 次, 减压蒸发溶剂后得到粗品油状物, 将其经硅胶柱层析纯化, 用 2%→4%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂。合并含有产物的组分, 得到 0.34g 纯品目标化合物。经 Chiral Technologies AD 柱 HPLC 将化合物分离为纯品对映体形式, 用 20% 异丙醇/己烷洗脱。异构体 1: mp = 148.3-157.5℃; 异构体 2: mp = 148.3-157.5℃。

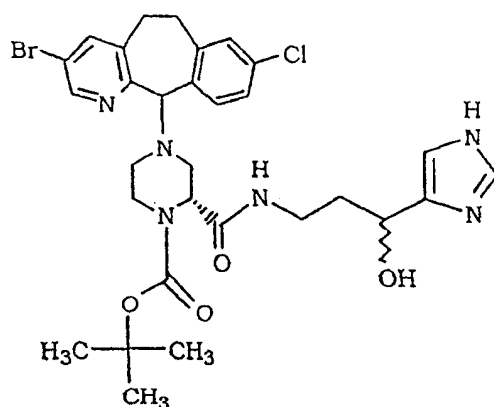
实施例 99



将制备实施例 48 的产物(0.487g)溶于 3ml 二氯甲烷中, 加入 3ml 三氟乙酸, 将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物蒸发至干, 溶于 10ml N,N-二甲基甲酰胺中, 加入三乙胺(1.42ml, 10eq.), 加入 3-溴-8,11-二氯-6,11-二氢-5H-苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶(化合物号 42.0) (0.45g, 1.2eq), 将该反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物加至盐水中, 用乙酸乙酯将产物萃取 3 次, 减压蒸发溶剂后得到粗品油状物, 将其经硅胶柱层析纯化, 用 2%→4%甲醇/二氯甲烷作为洗脱剂。

合并含有产物的组分, 得到 0.26g 纯品目标化合物, 为异构体的混合物。经 Chiral Technologies AD 柱 HPLC 将异构体分离, 用 20%-30% 异丙醇/己烷洗脱。异构体 1: mp = 192.7-194.3℃; 异构体 2: mp = 189.2-190.7℃。

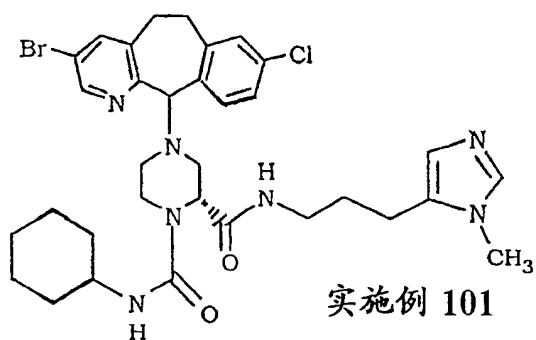
实施例 100



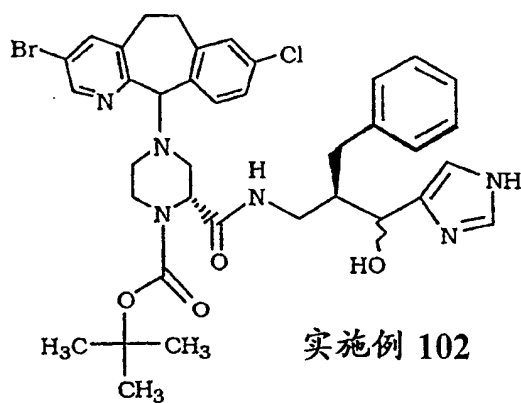
在 10ml 二氯甲烷和 15 μ l 水的混合物中搅拌制备实施例 52 的目标化合物(0.3g, 0.5mmol), 加入 Dess-Martin Periodinane (0.32g, 1.5eq), 于室温下搅拌反应混合物。24 小时后, 用 20% 硫代硫酸钠溶液和碳酸氢钠溶液依次洗涤反应混合物, 真空蒸发至干。将化合物溶于二氯甲烷中, 向反应混合物中加入预混合的 4-碘-1-三苯甲基-咪唑(89mg)和乙基溴化镁(3M 乙醚溶液, 66 μ l)溶液, 于室温下搅拌 4 小时。将反应混合物倾至饱和的氯化铵溶液中, 用二氯甲烷萃取产物, 得到粗品产物, 经制备性 TLC 纯化, 经用 TFA 去保护并用(BOC)₂O 引入 Boc 基团后, 得到 52mg 目标化合物。

实施例 101-102

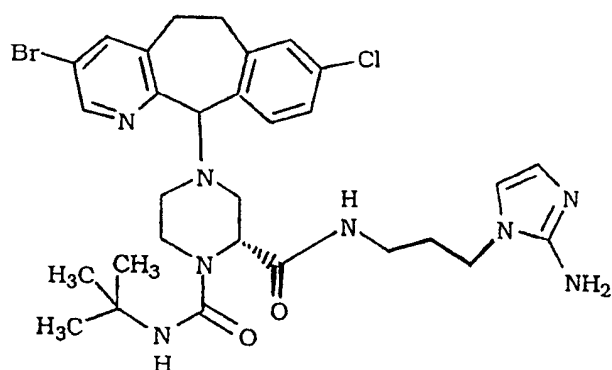
根据与实施例 98-100 所述类似的方法, 得到下列化合物:



和



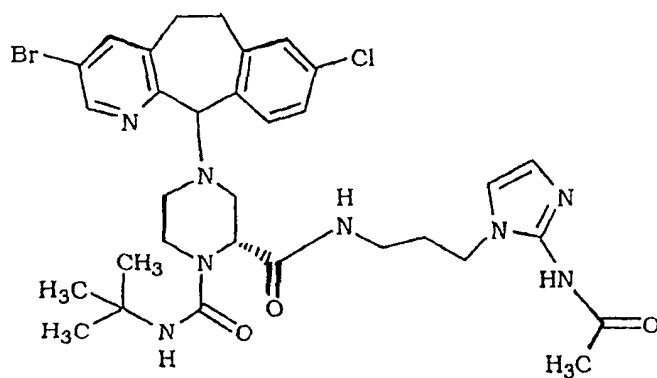
实施例 103



将制备实施例 58 的目标化合物溶于 1ml 二氯甲烷中，加入 68 μ l 叔丁基异氰酸酯，搅拌该反应混合物。蒸发反应混合物，得到粗品产物，在 33% HBr/HOAc 中搅拌，加至乙醚中，收集为褐色固体的

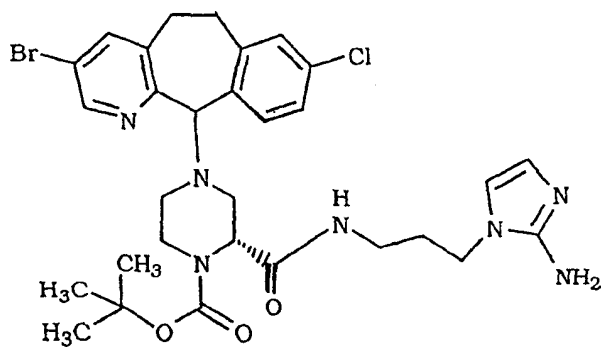
产物并经制备性薄层层析后, 得到 20mg 目标产物。FABMS $M+1 = 659$ 。

实施例 104



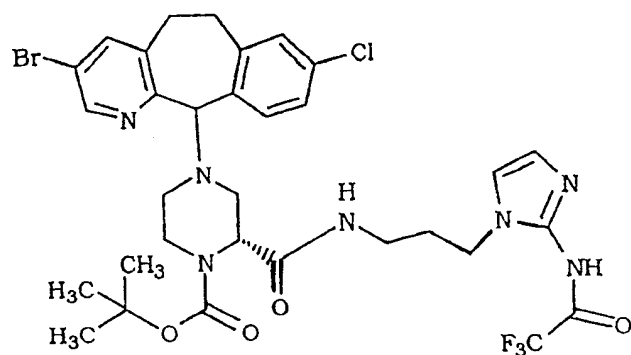
将实施例 103 的目标化合物(50mg)溶于 5ml 二氯甲烷中, 加入 0.5ml 乙酸酐。18 小时后将反应混合物蒸发至干, 经制备性 TLC 层析, 得到 39mg 纯品目标产物。FABMS $MH^+ = 699$ 。

实施例 105



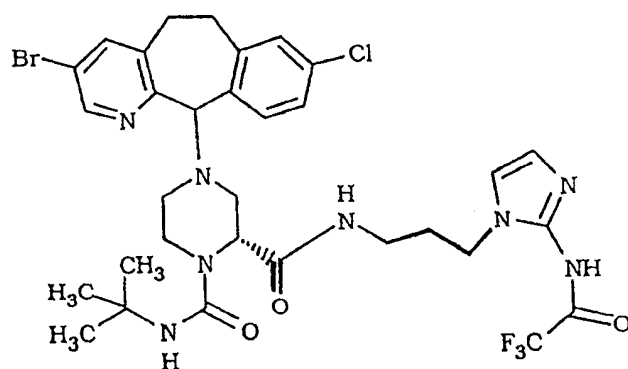
根据与制备实施例 52 所述基本相同的方法, 但是用 1-(3-氨基丙基)-2-氨基咪唑代替 1-氨基-3-丙醇, 制备目标化合物, 以 65%的产率得到目标产物。FABMS $MH^+ = 660$ 。

实施例 106



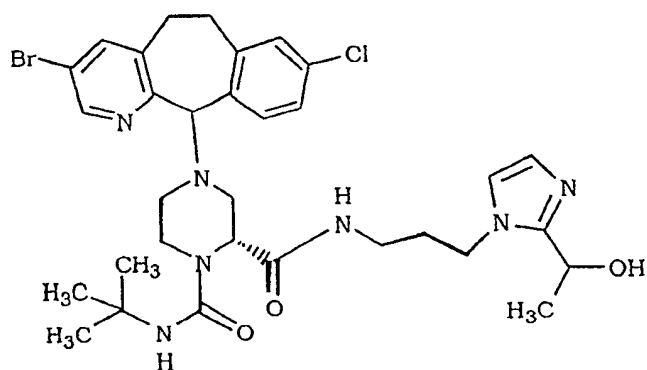
根据实施例 104 所述方法, 但是用制备实施例 105 的目标化合物代替实施例 103 的目标化合物, 并用三氟乙酸酐代替乙酸酐, 制备目标化合物, 得到纯品目标产物。FABMS $MH^+ = 756$ 。

实施例 107



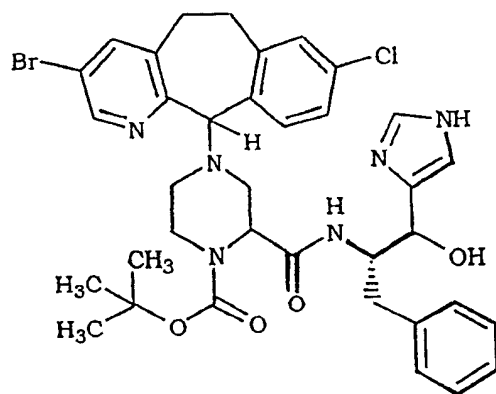
根据实施例 104 所述方法, 但是用三氟乙酸酐代替乙酸酐, 得到纯品目标产物。FABMS $MH^+ = 755$ 。

实施例 108



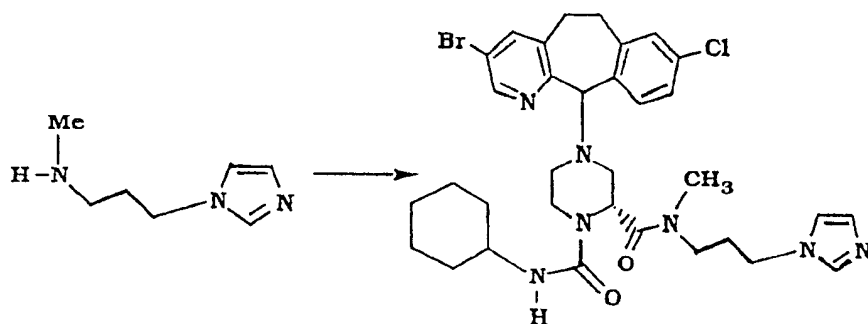
根据实施例 110 所述方法, 但是用制备实施例 60 的目标化合物代替制备实施例 102 步骤 C 的目标化合物并用异氰酸叔丁酯代替异氰酸环己酯, 制备目标化合物, 得到纯品目标产物。FABMS $MH^+ = 688$ 。

实施例 109



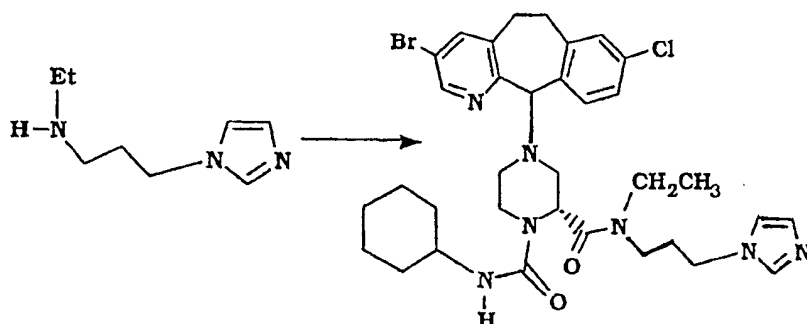
根据制备实施例 52 所述方法, 但是用 2-S-苄基-3-R,S-羟基-组胺代替 1-氨基-3-丙醇, 制备目标化合物。FABMS $MH^+ = 737$ 。

实施例 110



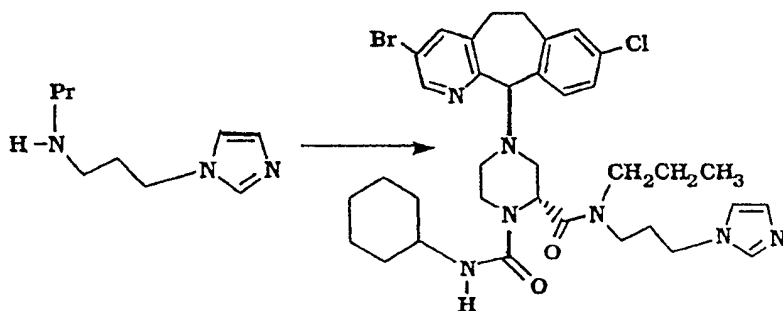
将制备实施例 102 步骤 C 的目标化合物(0.28g, 2mmol)、制备实施例 44 的目标化合物(0.5g, 2mmol)和无水二氯甲烷(5ml)的混合物于室温下搅拌 15 分钟。加入异氰酸环己酯(0.51ml, 4mmol)，于室温下将该反应混合物搅拌 48 小时。真空浓缩反应混合物，用二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml 稀释残留物，于室温下搅拌过夜。真空浓缩产生的混合物，用无水 DMF (5ml)稀释，向其中加入 N-甲基吗啉(2.2ml, 20mmol)和三环氯化物(化合物号 42.0) (0.83g, 2mmol)。于室温下将反应混合物搅拌过夜，真空浓缩，经硅胶快速柱层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-95% 二氯甲烷溶液洗脱，得到为非对映体混合物的目标化合物(褐色固体, 95mg, 7%, $MH^+ = 682$, $mp = 118.4^\circ C$)。

实施例 111



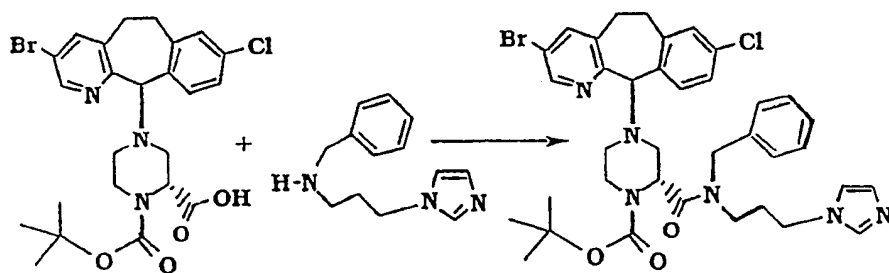
根据与用于实施例 110 的目标化合物制备类似的方法, 但是用制备实施例 103 的目标化合物, 得到为非对映体混合物的目标化合物(棕色, 粘的固体, 28.7mg, 2%, $MH^+ = 696$, $mp = 79.3^\circ C$).

实施例 112



根据与用于实施例 110 的目标化合物制备类似的方法, 但是用制备实施例 104 的目标化合物, 得到为非对映体混合物的目标化合物(褐色固体, 18.5mg, 1%, $MH^+ = 710$, $mp = 63.8-67.4^\circ C$).

实施例 113

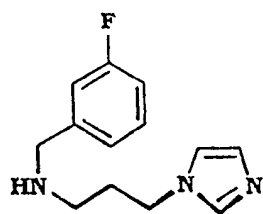


向制备实施例 51 的目标化合物(10.04g, 19mmol)中加入 HOBT (3.34g, 25mmol)、DEC (4.79g, 25mmol)、制备实施例 74 的目标化合物(4.32g, 20mmol)、NMM (5.5ml, 50mmol)和无水 DMF (20ml)。于室温、氮气下将该混合物搅拌过夜, 真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。经无水硫酸镁干燥有机相, 分离并真空浓缩。残留物经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶

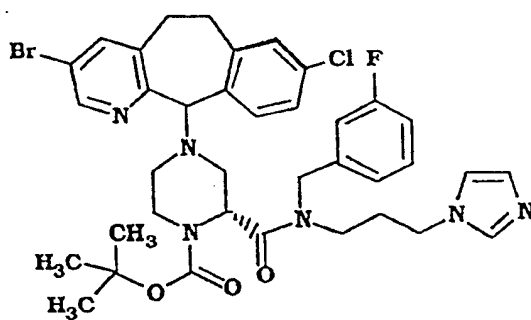
液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷溶液洗脱, 得到为非对映体混合物的目标化合物(4.92g, 36%, $MH^+ = 733$)。

实施例 114

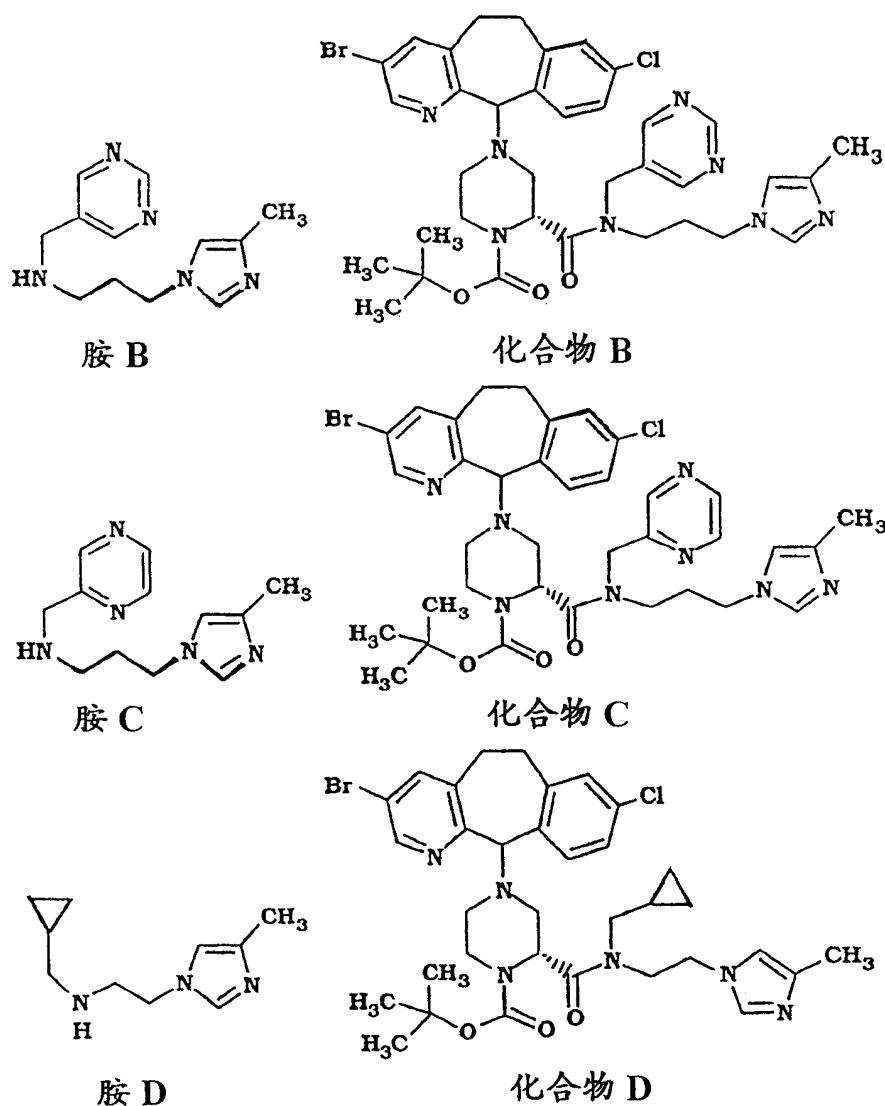
采用实施例 113 所述方法, 但是用下面的 N-取代的咪唑基烷基胺, 可以得到所需化合物。



胺 A



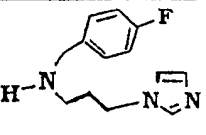
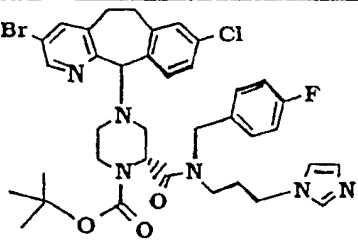
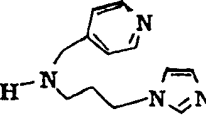
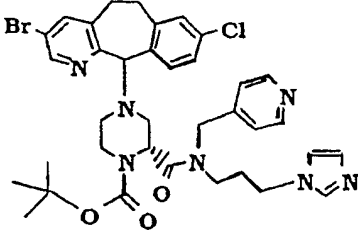
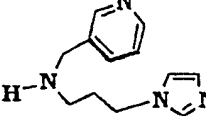
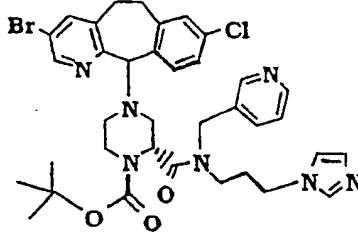
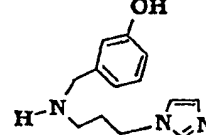
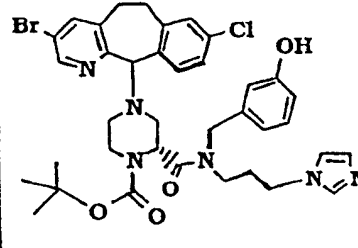
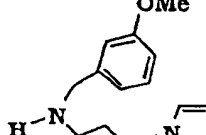
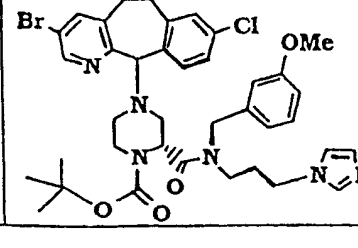
化合物 A

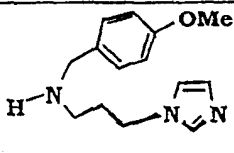
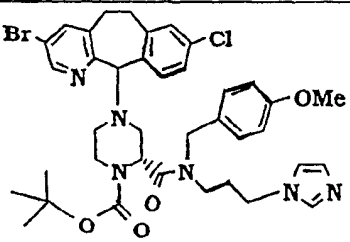
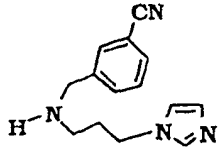
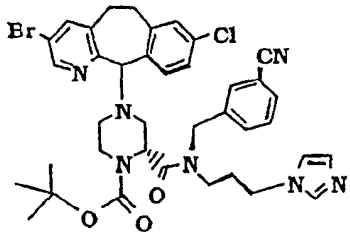
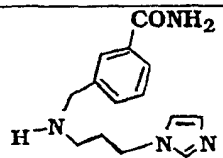
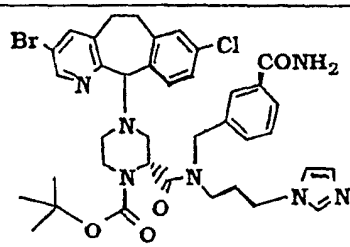
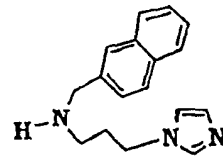
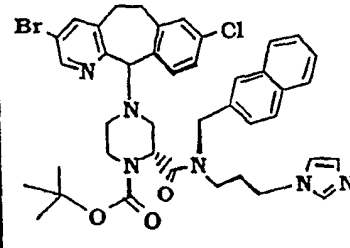
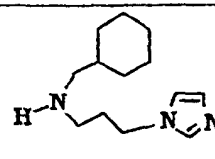
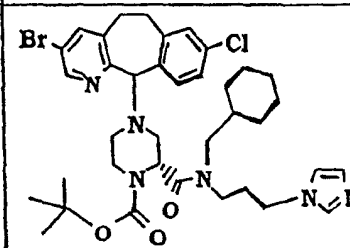


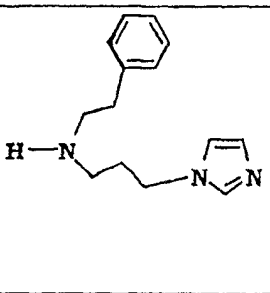
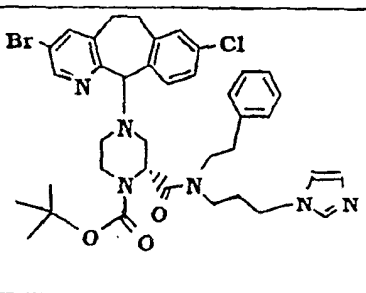
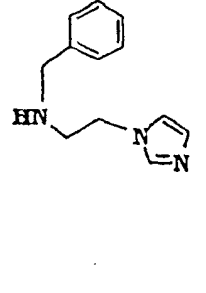
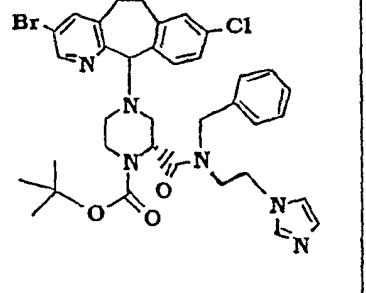
实施例 115-126

采用实施例 113 所述方法，但是用表 12 中的 N-取代的咪唑基烷基胺(咪唑)和制备实施例 51 的羧酸，可以得到表 12 的产物。

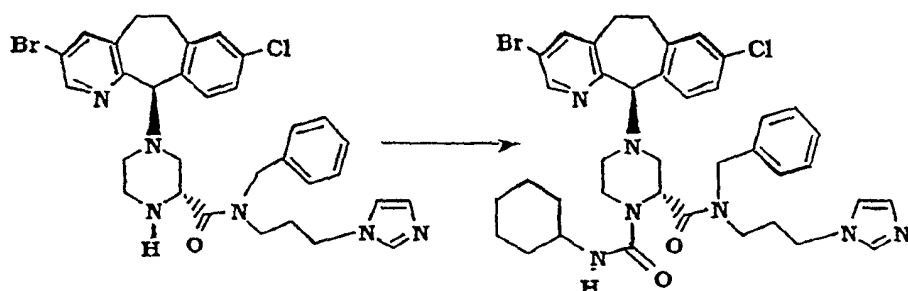
表 12

Ex.	胺	产物	1. %产率 2. MH ⁺ 3. mp
115			1. 19 2. 751 3. 105.4
116			1. 27 2. 734 3. 半固体
117			1. 35 2. 734 3. 半固体
118			1. 52 2. 749 3. 油
119			1. 18 2. 763 3. 65-70

120			1. 48 2. 763 3. 125-130
121			1. 20 2. 758 3. 半固体
122			1. 19 2. 776 3. 半固体
123			1. 15 2. 783 3. 85-90
124			1. 12 2. 739 3. 半固体

125			1. 35 2. 747 3. (A): 86 (B) 84.7
126			1. 15 2. 719 3. (A): 206.7 (B) 121.2- 130.4

实施例 127

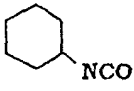
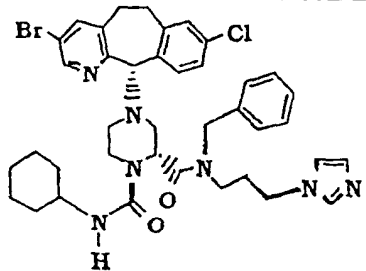
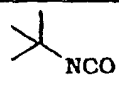
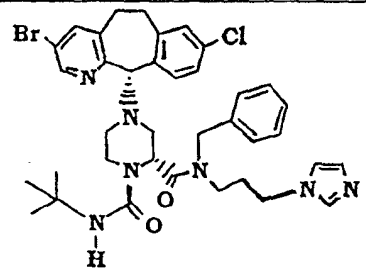
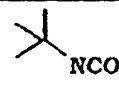
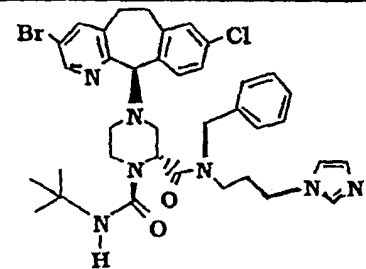


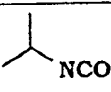
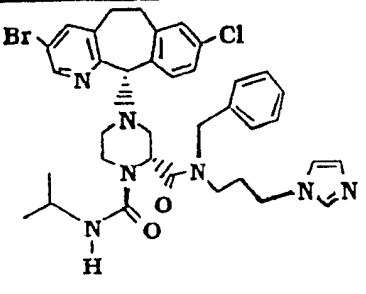
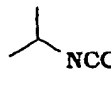
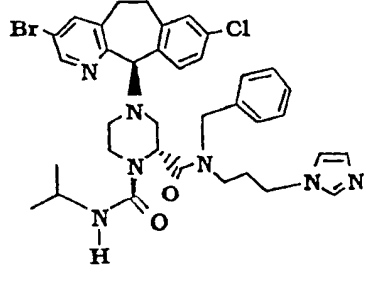
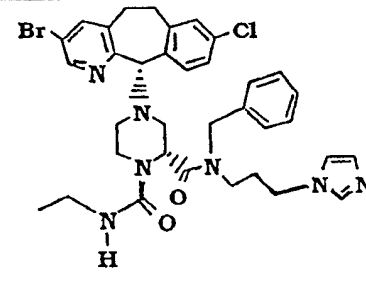
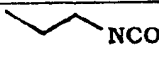
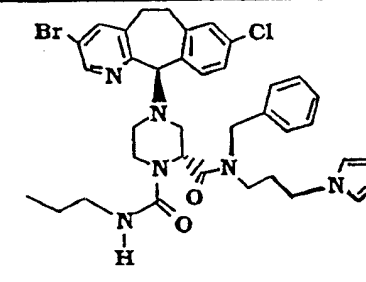
向制备实施例 109 的目标化合物(11R,2R 非对映体 B, 1.7g, 2.7mmol)的无水二氯甲烷(10ml)溶液中加入异氰酸环己酯(0.38ml, 2.9mmol), 于室温、氮气下将得到的溶液搅拌 1.5 小时。真空浓缩溶液, 经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2%甲醇-98%二氯甲烷溶液洗脱, 得到为淡黄色固体的目标化合物(1.98g, 84%, $MH^+ = 758$)。

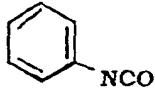
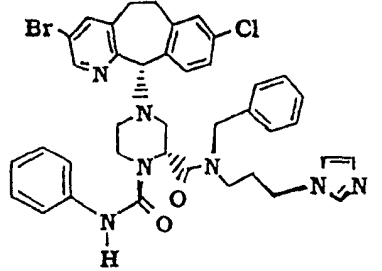
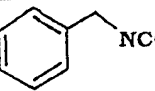
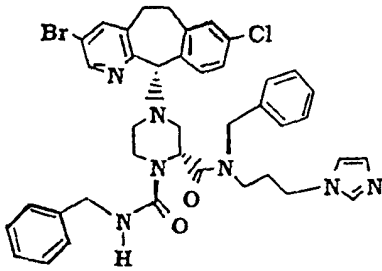
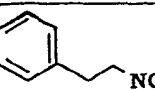
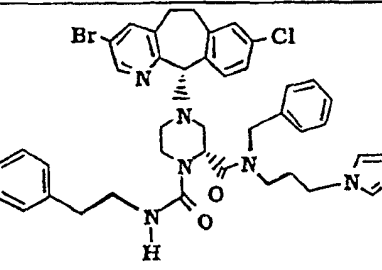
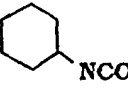
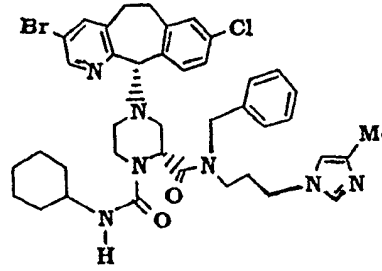
实施例 128-148

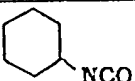
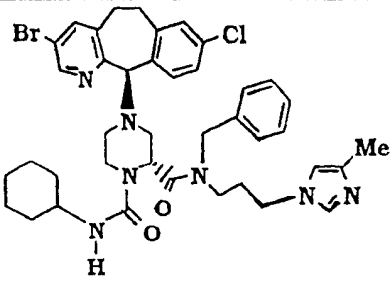
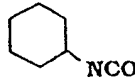
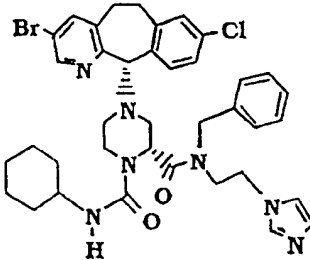
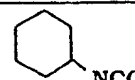
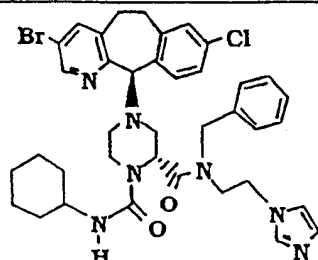
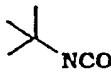
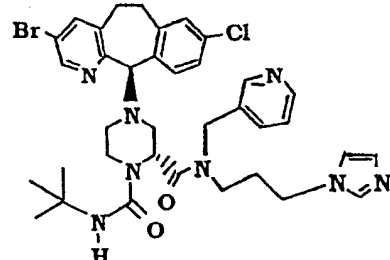
采用实施例 127 所述方法, 但是用表 13 中的异氰酸酯和制备实施例的化合物, 得到表 13 中的产物。

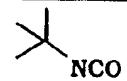
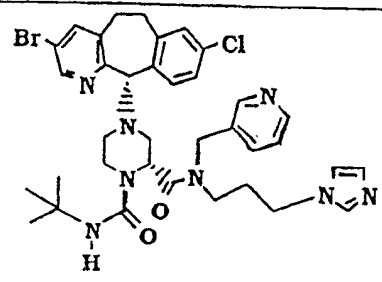
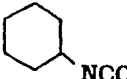
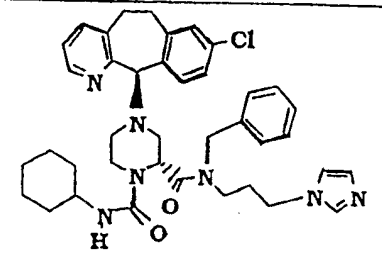
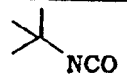
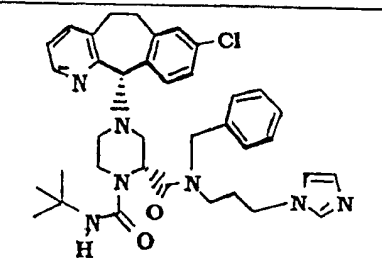
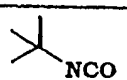
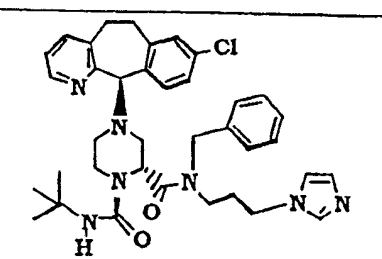
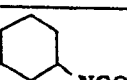
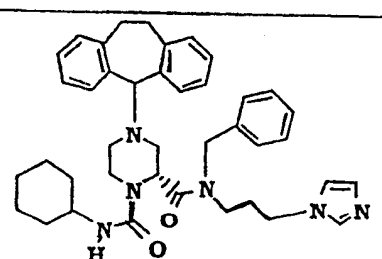
表 13

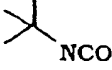
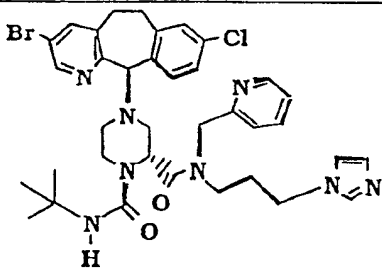
Ex.	异氰酸酯和制备实施例化合物	产物	1. %产率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
128	 制备 实施例 109 非对映体 A	 222421	1. 87 2. 760 3. 125.2
129	 制备 实施例 109 非对映体 A		1. 61 2. 732 3. 126.6
130	 制备 实施例 109 非对映体 B		1. 100 2. 732 3. 112.3

131	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 95 2. 718 3. 109.8
132	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 63 2. 718 3. 118.1
133	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 95 2. 704 3. 93.5
134	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 86 2. 718 3. 98.9

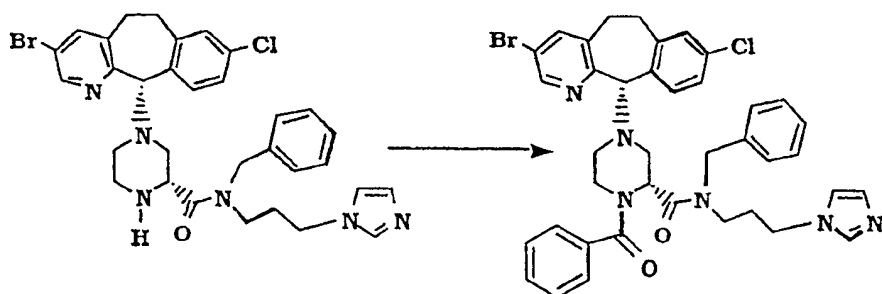
135	 NCO 制备实施例 109 非对映体 A	 1.56 2.752 3.81.4
136	 NCO 制备实施例 109 非对映体 A	 1.17 2.766
137	 NCO 制备实施例 109 非对映体 A	 1.80 2.780 3.68.4
138	 NCO 制备实施例 131 非对映体 A	 1.68 2.772

139	 制备实施例 131 非对映体 B		1. 53 2. 772
140	 制备实施例 113 非对映体 A		1. 83 2. 744 3. 143.8
141	 制备实施例 113 非对映体 B		1. 96 2. 744 3. 135.4
142	 制备实施例 117 非对映体 B		1. 77 2. 733 3. 120.8

143	 制备实施例 117 非对映体 A		1. 64 2. 733 3. 116.8
144	 制备实施例 111 非对映体 B		1. 100 2. 680
145	 制备实施例 111 非对映体 A		1. 79 2. 654 3. 61.3-69.3
146	 制备实施例 111 非对映体 B		1. 97 2. 654 3. 97.0
147	 制备实施例 125		1. 91 2. 645

148	 制备实施例 130		1.68 2.735
-----	--	---	---------------

实施例 149

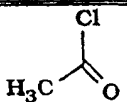
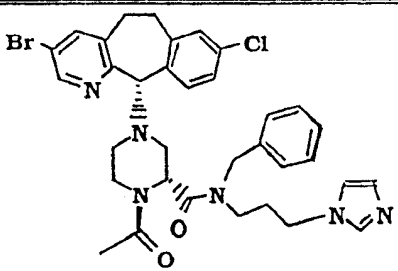
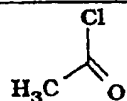
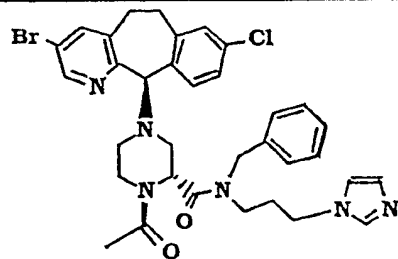
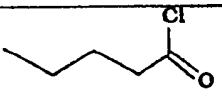
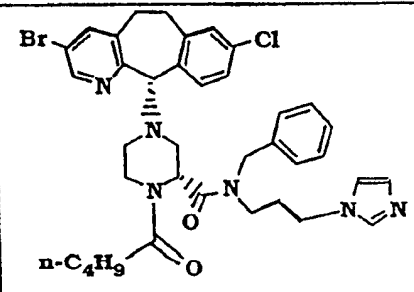


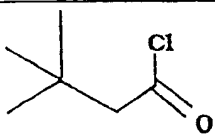
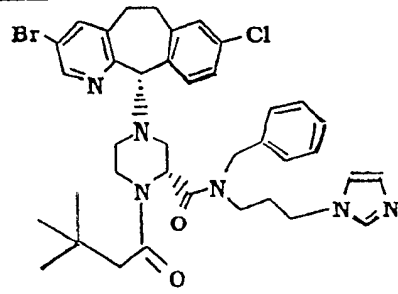
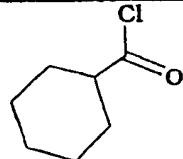
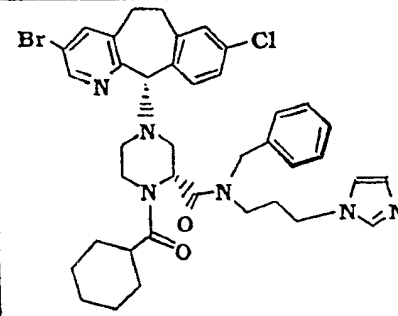
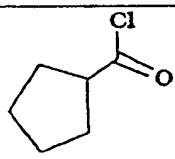
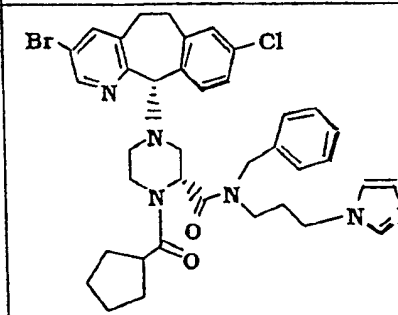
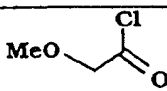
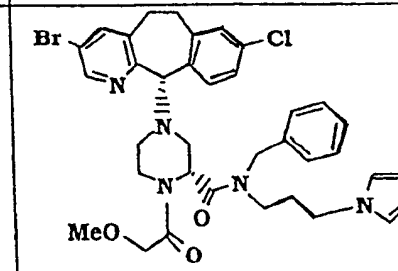
向制备实施例 109 的目标化合物(11S,2R 非对映体 A, 50mg, 0.08mmol)的无水二氯甲烷(1ml)溶液中加入苯甲酰氯(0.02ml, 0.16mmol)和三乙胺(0.03ml, 0.2mmol), 于室温、氮气下将得到的溶液搅拌过夜。用二氯甲烷稀释该溶液, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩, 得到残留物, 将其经制备性硅胶板层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-95% 二氯甲烷溶液洗脱, 得到为灰白色固体的目标化合物(54.4mg, 93%, $MH^+ = 737$)。SCH

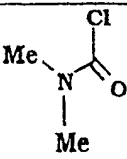
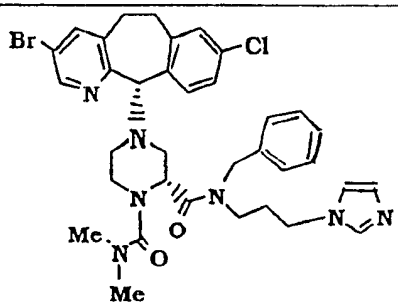
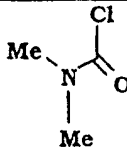
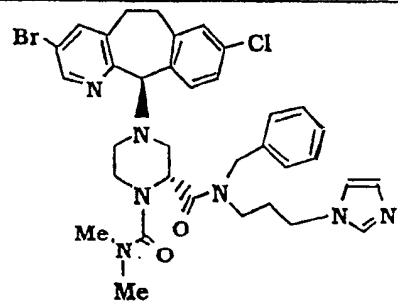
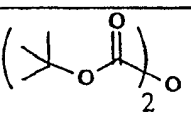
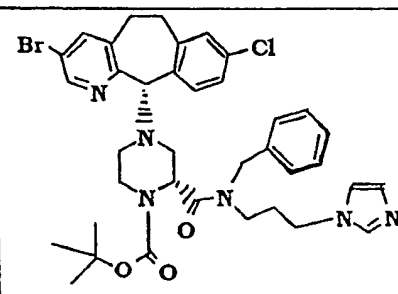
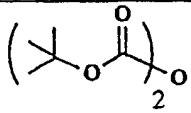
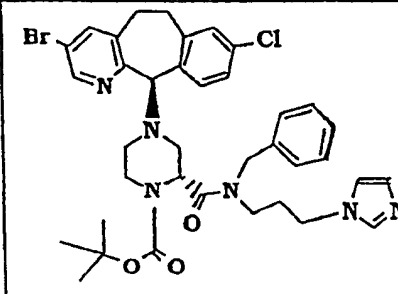
实施例 150-217

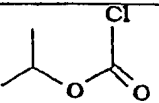
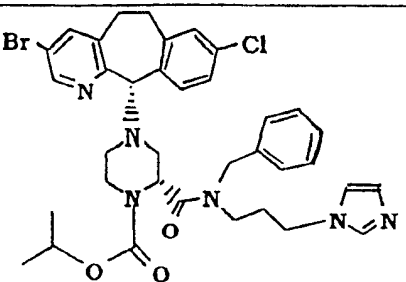
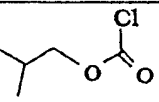
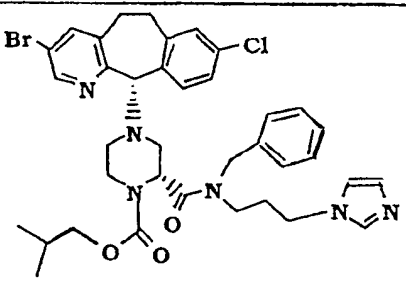
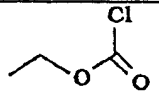
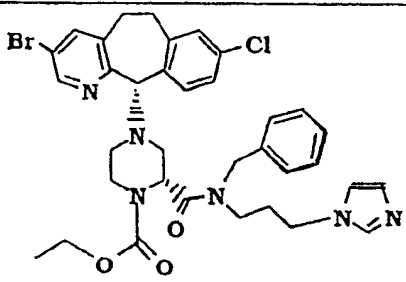
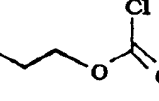
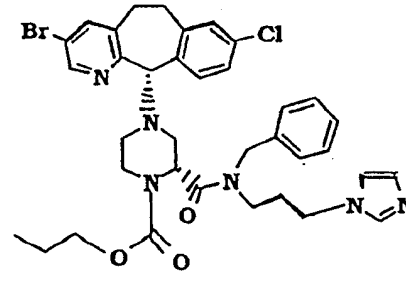
采用与实施例 149 所述类似的方法, 用表 14 中给出的相应的酰氯、氯代甲酸酯、氨基甲酰氯、二碳酸酯、酸酐或磺酰氯(亲电试剂栏)处理表 14 中的制备实施例的目标化合物(非对映体 A 或 B), 得到列于表 14 中的 N-取代的芳烷基或杂芳基烷基产物。

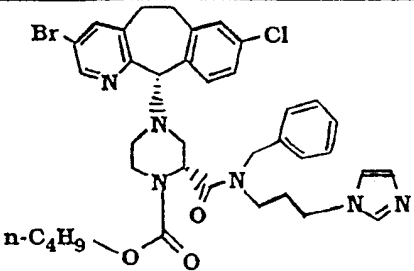
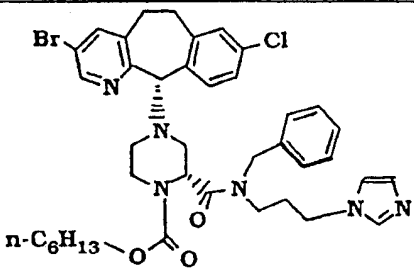
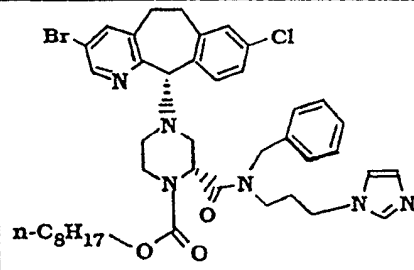
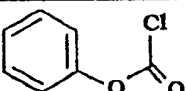
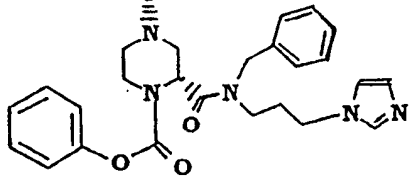
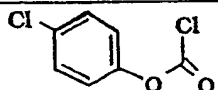
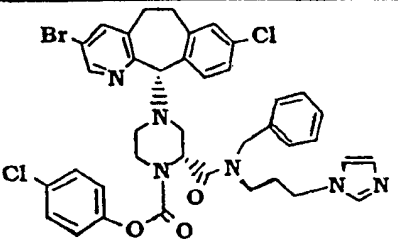
表 14

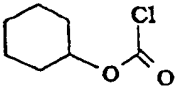
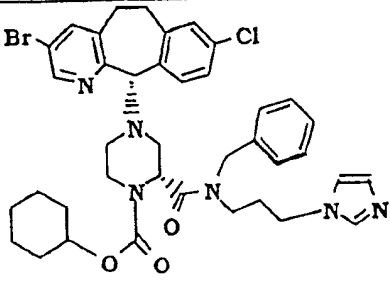
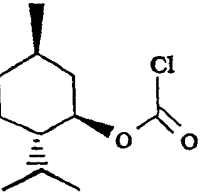
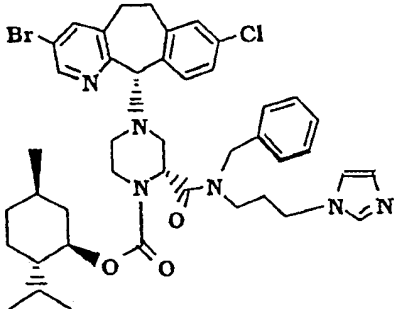
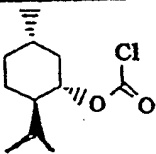
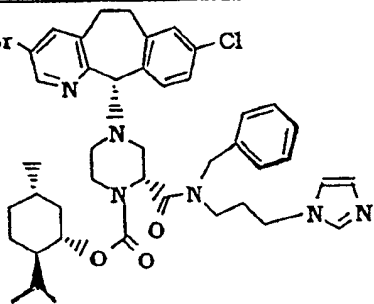
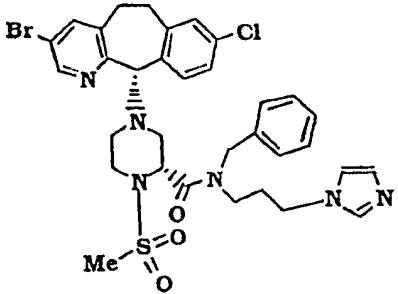
实施 例	亲电试剂和制备 实施例的化合物	产物	1. %产 率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
150	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 54 2. 675 3. 79.7
151	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 75 2. 675 3. 69.3
152	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 72 2. 717 3. 86.4

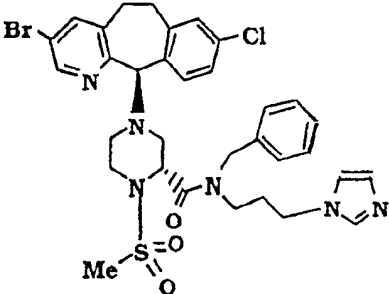
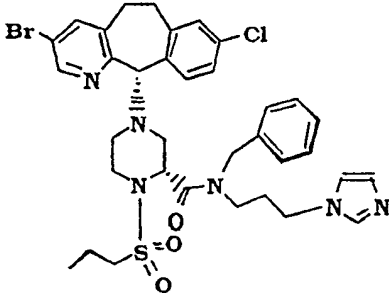
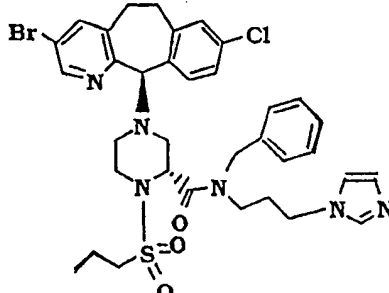
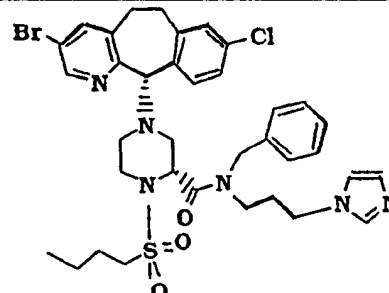
153	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 172 2. 731 3. 85.4
154	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 85 2. 743 3. 100-101
155	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 88 2. 729 3. 101-104
156	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 61 2. 705 3. 102.7

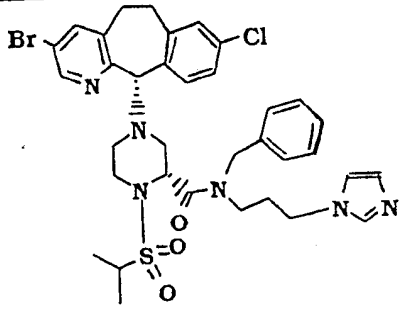
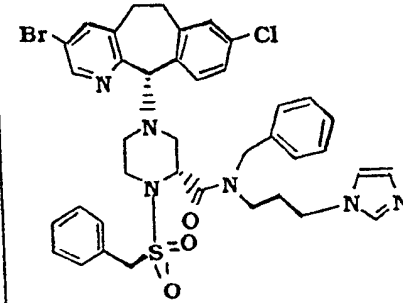
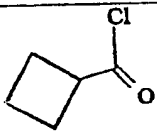
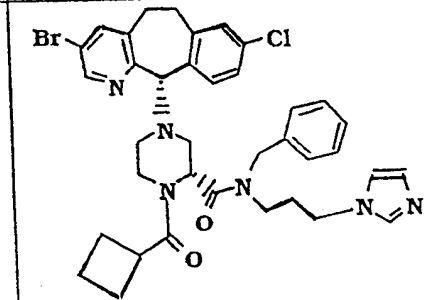
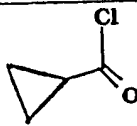
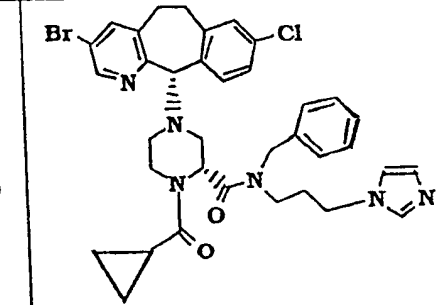
157	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 92 2. 704 3. 114.7
158	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 100 2. 704 3. 110.4
159	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 97 2. 733 3. 103.5
160	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 83 2. 733 3. 94.5

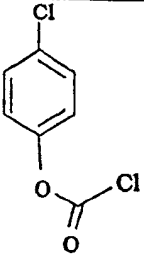
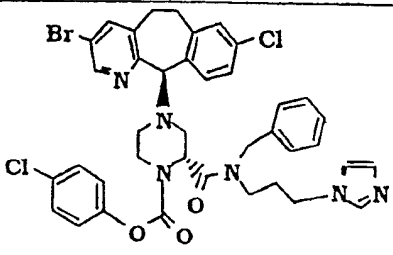
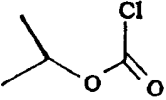
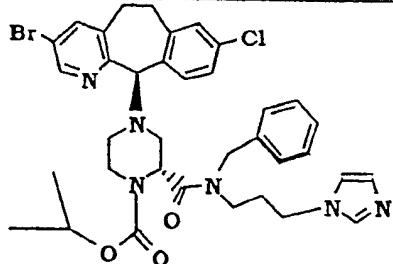
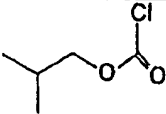
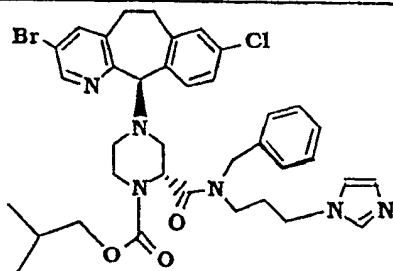
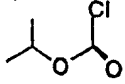
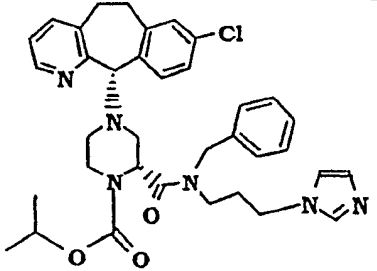
161	 制备实施例 109 非对映体 A		1.85 2.719 3.95.5
162	 制备实施例 109 非对映体 A		1.87 2.733 3.84.5
163	 制备实施例 109 非对映体 A		1.89 2.705 3.93.7
164	 制备实施例 109 非对映体 A		1.89 2.719 3.79.8

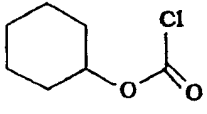
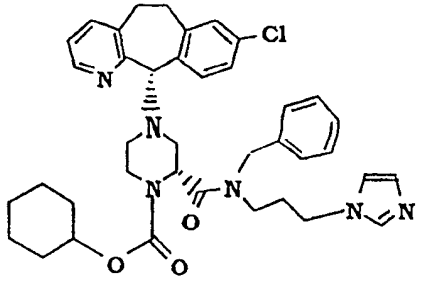
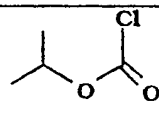
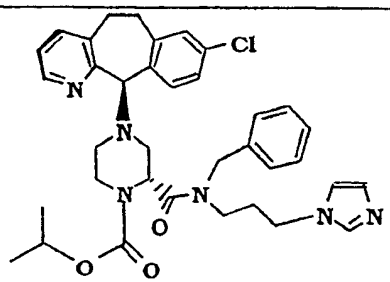
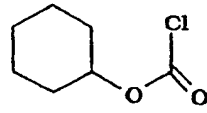
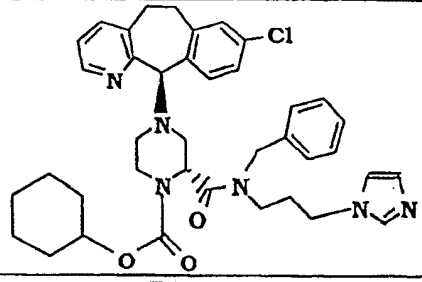
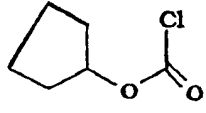
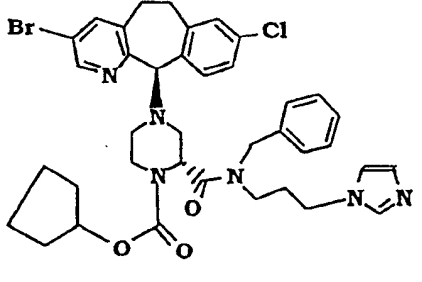
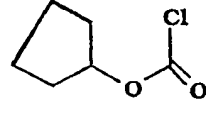
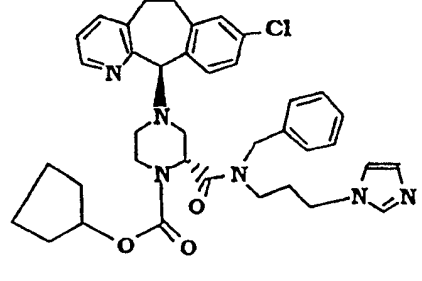
165	$\text{n-C}_4\text{H}_9\text{-O-CO-Cl}$ 制备实施例 109 非对映体 A		1. 87 2. 733 3. 70.5
166	$\text{n-C}_6\text{H}_{13}\text{-O-CO-Cl}$ 制备实施例 109 非对映体 A		1. 83 2. 761 3. 60.2
167	$\text{n-C}_8\text{H}_{17}\text{-O-CO-Cl}$ 制备实施例 109 非对映体 A		1. 86 2. 789 3. 63.1
168	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 50 2. 753 3. 91.1
169	 制备实施例 109 非对映体 A		1. 91 2. 787 3. 87.3

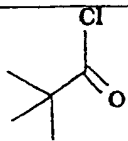
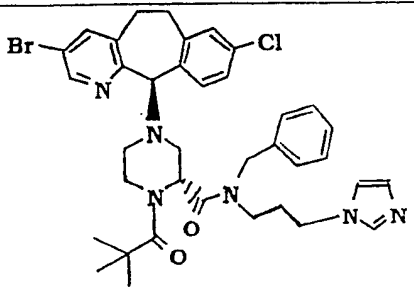
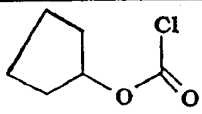
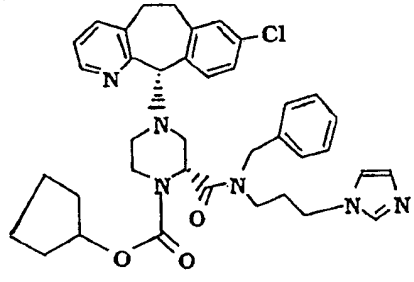
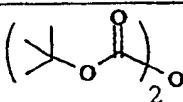
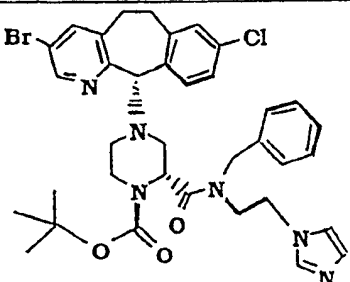
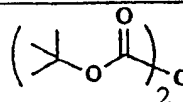
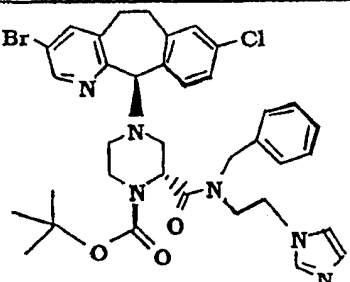
170	 制备实施例 109 非对映体 A		1.83 2.759 3.78.7
171	 制备实施例 109 非对映体 A		1.96 2.815 3.96.4
172	 制备实施例 109 非对映体 A		1.88 2.815 3.95.8
173	MeSO ₂ Cl 制备实施例 109 非对映体 A		1.68 2.711 3.113.6

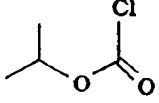
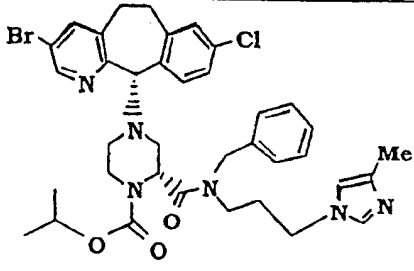
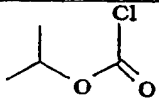
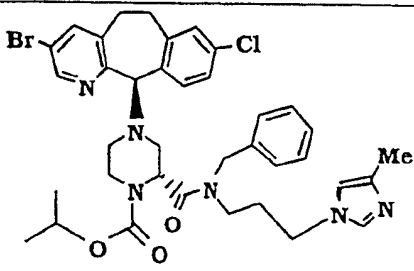
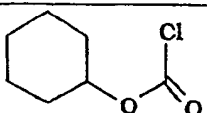
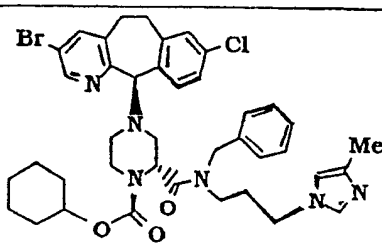
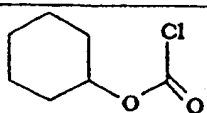
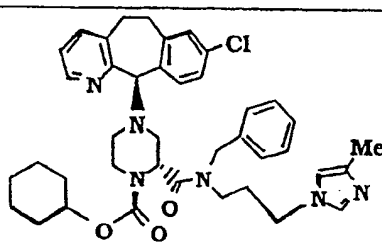
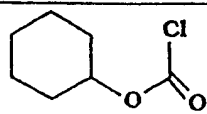
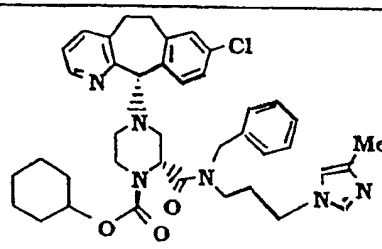
174	MeSO ₂ Cl 制备实施例 109 非对映体 B		1.83 2.711 3.114.6
175	n-PrSO ₂ Cl 制备实施例 109 非对映体 A		1.50 2.739 3.86.5
176	n-PrSO ₂ Cl 制备实施例 109 非对映体 B		1.15 2.739 3.93.8
177	n-BuSO ₂ Cl 制备实施例 109 非对映体 A		1.40 2.753 3.87.9

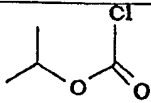
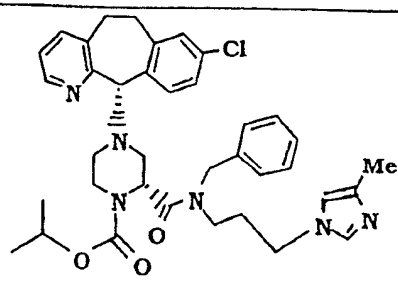
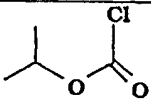
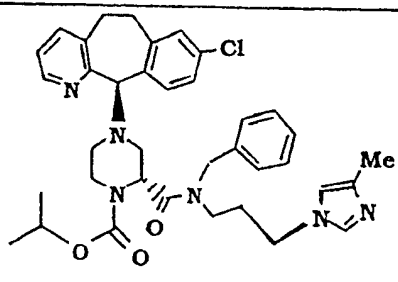
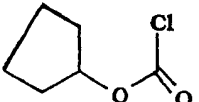
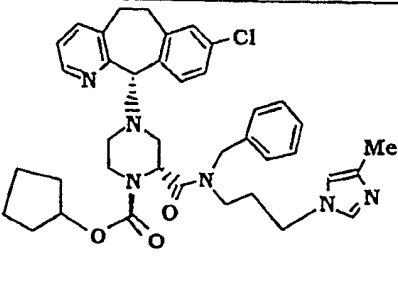
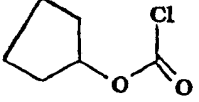
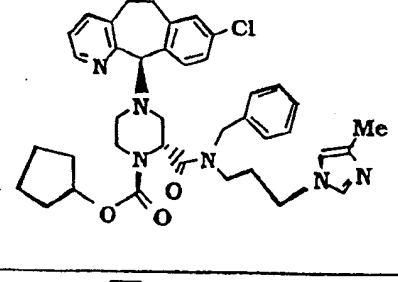
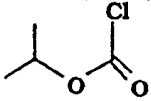
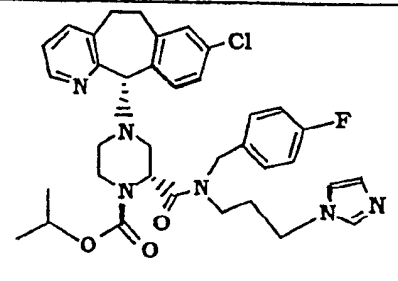
178	i-PrSO₂Cl 制备实施例 109 非对映体 A		1.21 2.739 3.93.2
179	PhCH₂SO₂Cl 制备实施例 109 非对映体 A		1.50 2.787 3.110.4
180	 制备实施例 109 非对映体 A		1.92 2.715 3.105.5
181	 制备实施例 109 非对映体 A		1.98 2.701 3.106.8

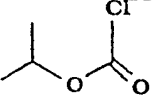
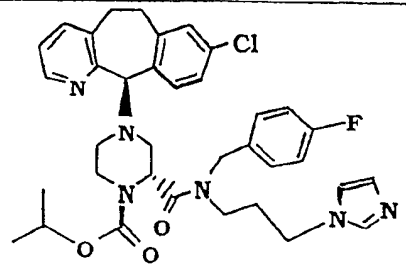
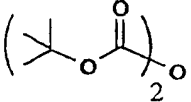
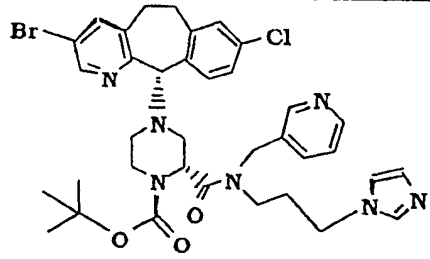
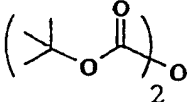
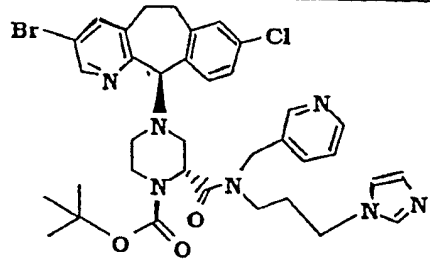
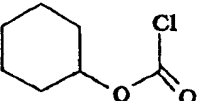
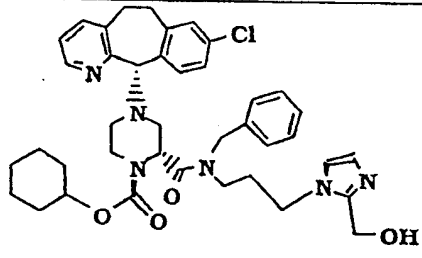
182	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 90 2. 787 3. 78.8
183	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 57 2. 719 3. 95.2
184	 制备实施例 109 非对映体 B		1. 95 2. 733 3. 84.9
185	 制备实施例 111 非对映体 A		1. 53 2. 641 3. 89.6

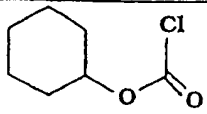
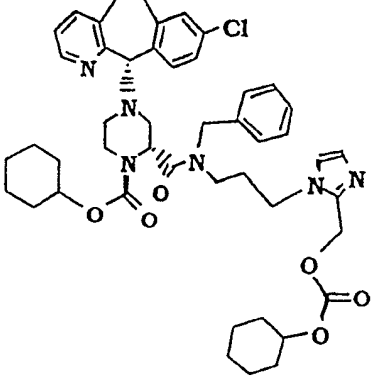
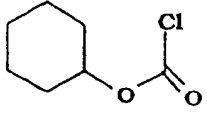
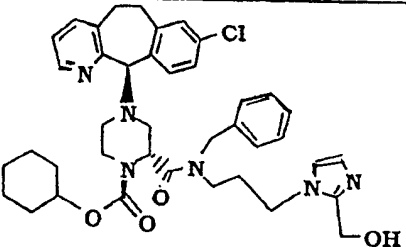
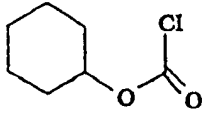
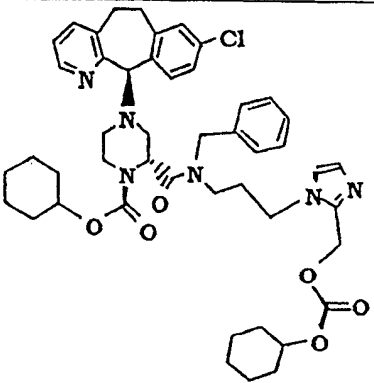
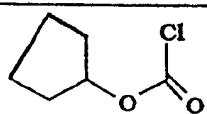
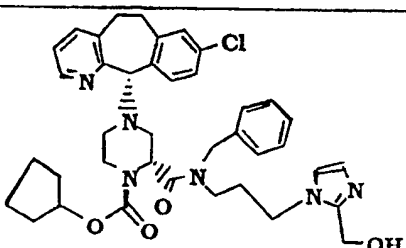
186	 制备实施例 111 非对映体 A		1.68 2.681 3.101.1
187	 制备实施例 111 非对映体 B		1.77 2.641 3.68
188	 制备实施例 111 非对映体 B		1.61 2.681 3.87.9
189	 制备实施例 109 非对映体 B		1.85 2.745 3.94.2
190	 制备实施例 111 非对映体 B		1.72 2.667 3.97.2

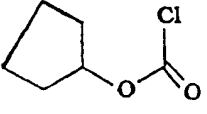
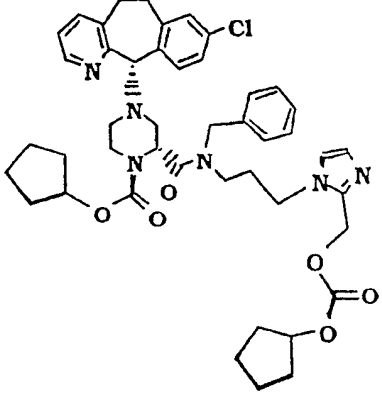
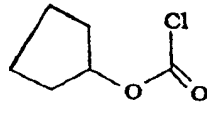
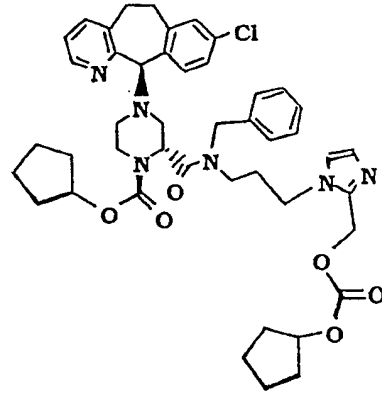
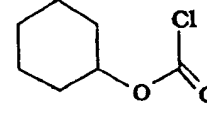
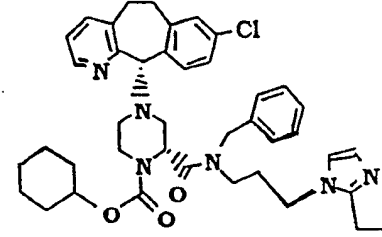
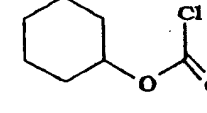
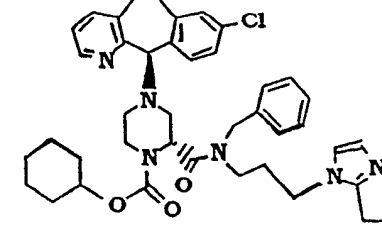
191	 制备实施例 109 非对映体 B		1.52 2.717 3.91.8
192	 制备实施例 111 非对映体 A		1.81 2.667 3.85.8
193	 制备实施例 113 非对映体 A		1.76 2.719 3.206.7
194	 制备实施例 113 非对映体 B		1.85 2.719 3.121.2- 130.4

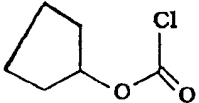
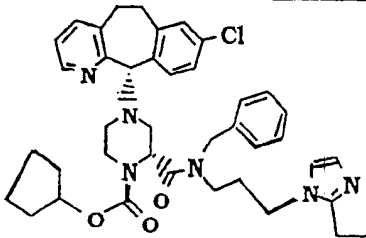
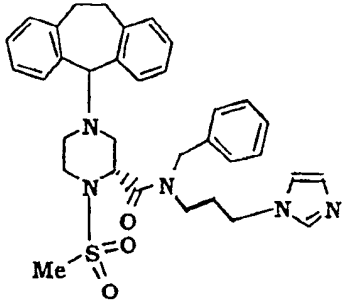
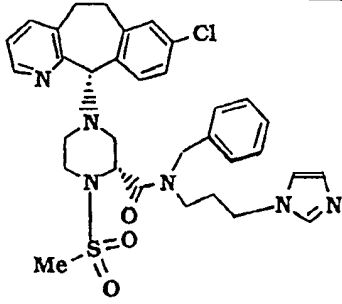
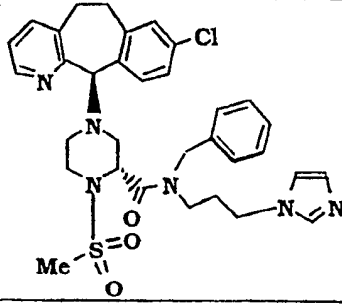
195	 制备实施例 131 非对映体 A		1. 69 2. 733 3. 96.1-120.3
196	 制备实施例 131 非对映体 B		1. 77 2. 733 3. 105.1-114.2
197	 制备实施例 131 非对映体 B		1. 56 2. 775 3. 100.4-108.8
198	 制备实施例 114 非对映体 B		1. 69 2. 695 3. 82.5
199	 制备实施例 114 非对映体 A		1. 60 2. 695 3. 83.4

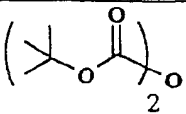
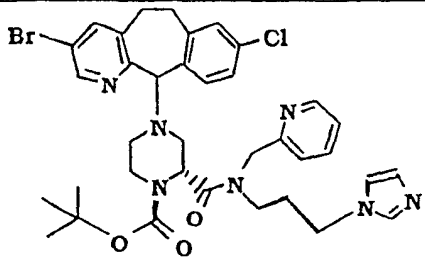
200	 制备实施例 114 非对映体 A		1.61 2.655 3.83.2
201	 制备实施例 114 非对映体 B		1.64 2.655 3.81.2
202	 制备实施例 114 非对映体 A		1.72 2.681 3.98.2
203	 制备实施例 114 非对映体 B		1.76 2.681 3.94.5
204	 制备实施例 108 非对映体 A		1.62 2.659 3.97.8

205	 制备实施例 108 非对映体 B		1. 83 2. 56.7 3. 659
206	 制备实施例 117 非对映体 A		1. 64 2. 734 3. 114.9
207	 制备实施例 117 非对映体 B		1. 36 2. 734 3. 124.2
208	 制备实施例 121 非对映体 A		1. 45 2. 711 3. 95.1

208 A	 制备实施例 121 非对映体 A		----
209	 制备实施例 121 非对映体 B		1.39 2.711 3.101.8
209 A	 制备实施例 121 非对映体 B		----
210	 制备实施例 121 非对映体 A		1.49 2.697 3.64.3

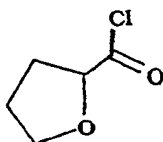
210 A	 制备实施例 121 非对映体 A		---
210 B	 制备实施例 121 非对映体 B		---
211	 制备实施例 124 非对映体 A		1. 93 2. 709 3. 83.2
212	 制备实施例 124 非对映体 B		1. 94 2. 709 3. 83.6

213	 制备实施例 124 非对映体 A		1.68 2.695 3.88.2
214	MeSO₂Cl 制备实施例 125		1.81 2.598 3.81
215	MeSO₂Cl 制备实施例 111 非对映体 A		1.69 2.633 3.69
216	MeSO₂Cl 制备实施例 111 非对映体 B		1.71 2.633 3.106

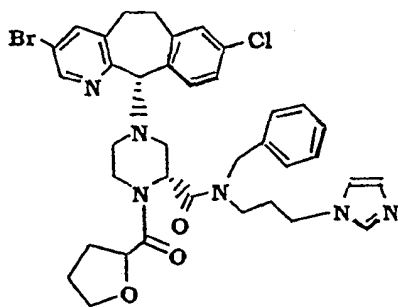
217	 制备实施例 130		1.73 2.736
-----	--	---	---------------

实施例 218

根据实施例 149 所述的方法,使制备实施例 109 的目标化合物(非对映体 A)与

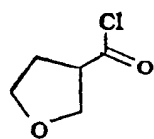


反应,得到化合物

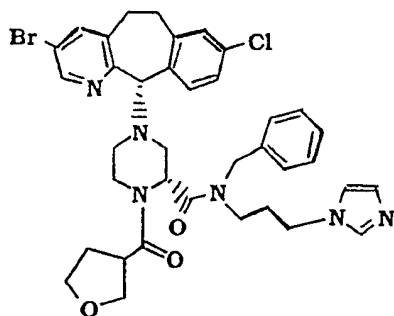


实施例 219

根据实施例 149 的方法,使制备实施例 109 的目标化合物(非对映体 A)与

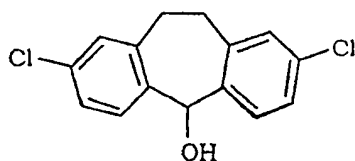


反应，得到化合物

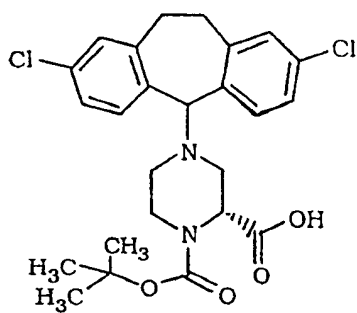


实施例 220

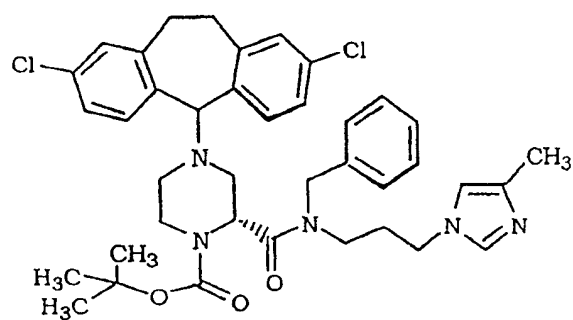
根据制备实施例 51 的方法，但是用 3,8-二氯三环醇



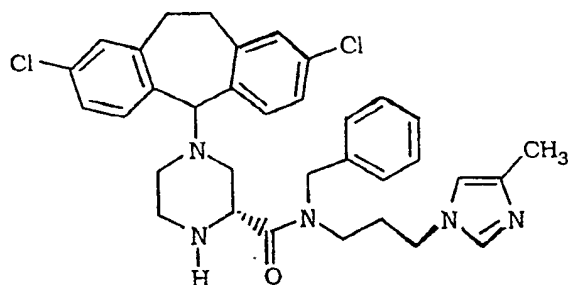
代替 3-Br-8-Cl 三环醇，可制备下面的化合物



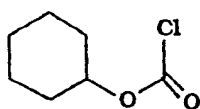
如果采用实施例 113 的方法，使上述化合物与制备实施例 95.1 的目标化合物反应，则得到下面的化合物：



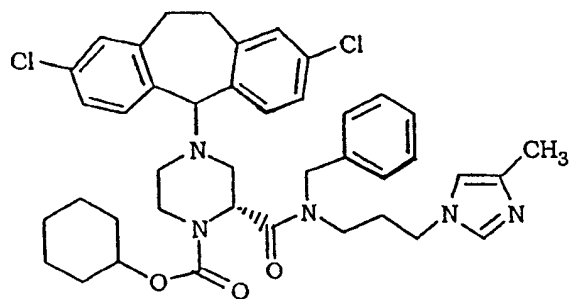
如果采用制备实施例 109 的方法, 使用上述化合物, 可得到下面的化合物:



如果采用实施例 149 的方法, 使用上述化合物和化合物:

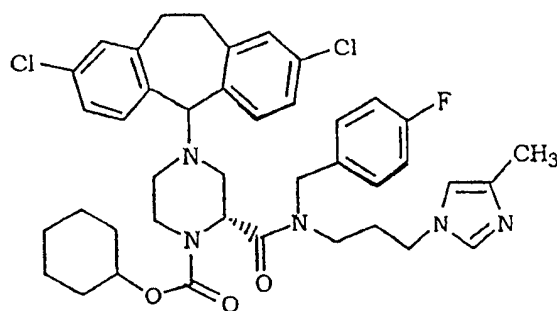


, 可得到下面的化合物:

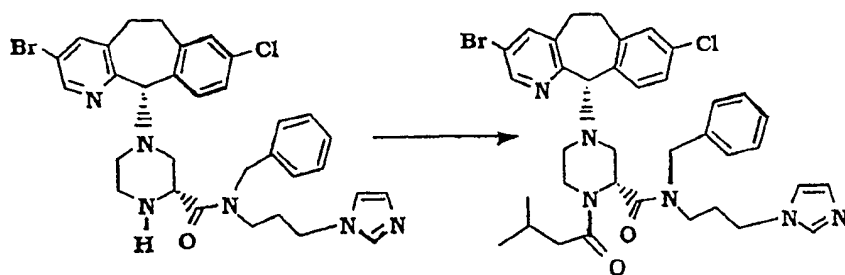


实施例 220A

若采用实施例 220 的方法,但是在实施例 113 的步骤中用制备实施例 90 的目标化合物代替制备实施例 95.1 的目标化合物,则可获得下面的化合物:



实施例 221

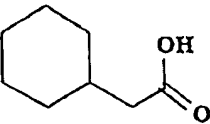
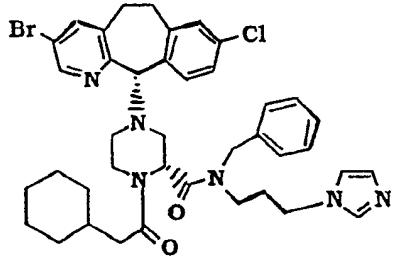
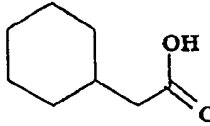
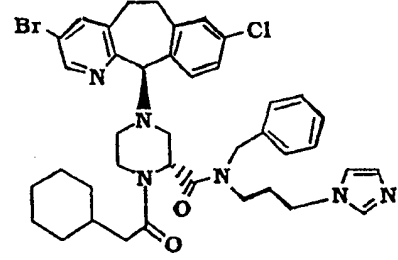
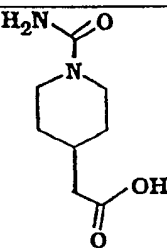
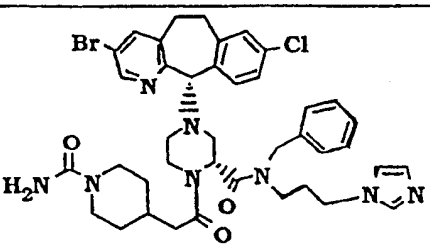


向制备实施例 109 的目标化合物(11S,2R 非对映异构体 A, 75mg, 0.12mmol)溶于无水 DMF (1ml)中的溶液中加入 HOBT (32mg, 0.24mmol)、DEC (45.4mg, 0.24mmol)和异戊酸(0.026ml, 0.24mmol), 于室温、氮气下将得到溶液搅拌过夜。真空浓缩该溶液, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩, 得到残留物, 经制备性硅胶板层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5%甲醇-95%二氯甲烷溶液洗脱, 得到为灰白色固体的目标化合物(81.5mg, 96%, $MH^+ = 717$)。

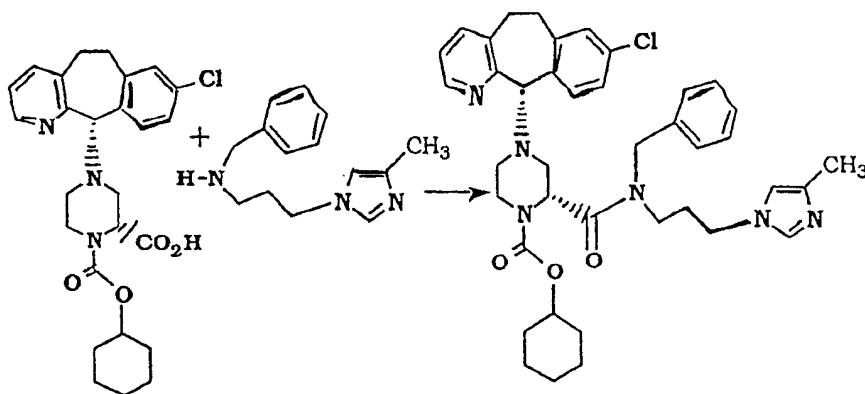
实施例 222-224

根据实施例 221 所述方法, 用表 15 中的羧酸处理制备实施例 109 的目标化合物(非对映体 A 或 B), 得到表 15 中的 N-苄基产物。

表 15

实 施 例	羧酸和制备实 例 109 的非对映 体	产物	1. %产率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
222	 非对映体 A		1. 74 2. 757 3. 94.7
223	 非对映体 B		1. 85 2. 757 3. 104.2
224	 非对映体 A		1. 59 2. 801 3. 129.3

实施例 225

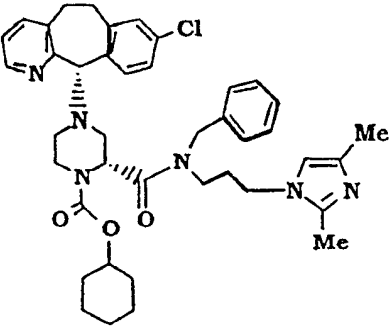
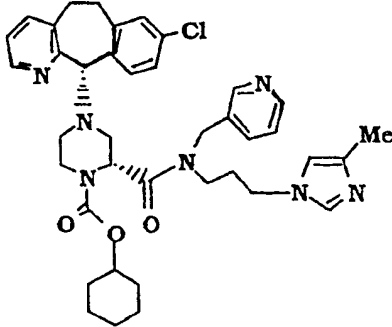
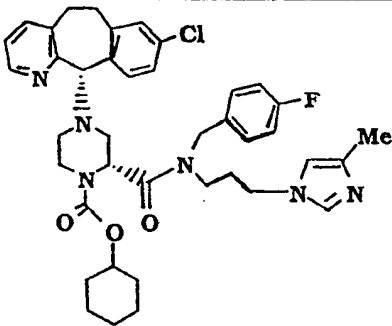


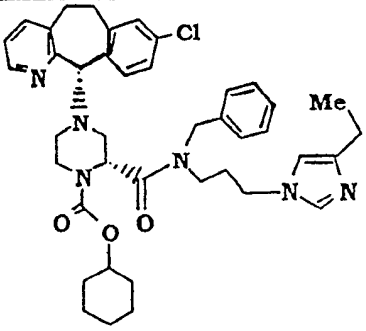
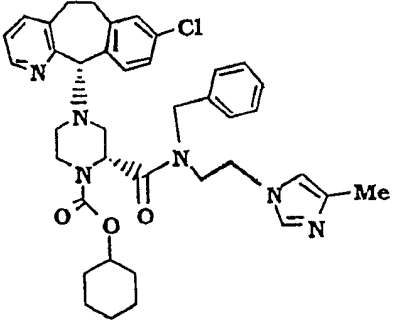
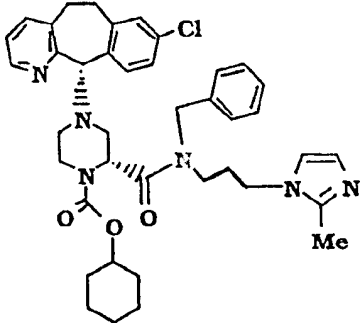
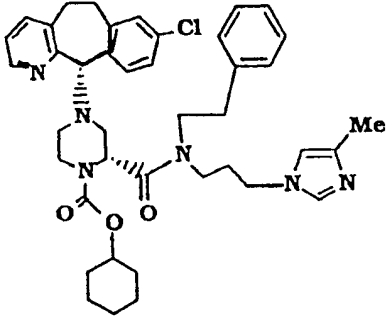
向制备实施例 127 步骤 C 的目标化合物(11S,2R 非对映体 A, 1.73g, 3.57mmol)中加入 HOBT (0.689g, 5.1mmol)、DEC (0.98g, 5.1mmol)、制备实施例 95.1 的目标化合物(0.9g, 3.9mmol)、NMM (0.87ml, 7.9mmol)和无水 DMF (20ml)。于室温、氮气下将得到的混合物搅拌过夜。真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 分离有机相, 经无水硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩, 残留物经硅胶快速柱层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 2% 甲醇-98% 二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(1.7g, 69%, $MH^+ = 695$)。

实施例 226-232

根据实施例 225 所述方法, 用制备实施例 127 步骤 C 的羧酸(非对映体 A)和适当的 N-取代的咪唑基烷基胺, 经制备性手性层析 (Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱, 流速 80ml/min, 5-13% IPA-己烷+0.2% 二乙胺), 得到下表 16 中所列的产物。

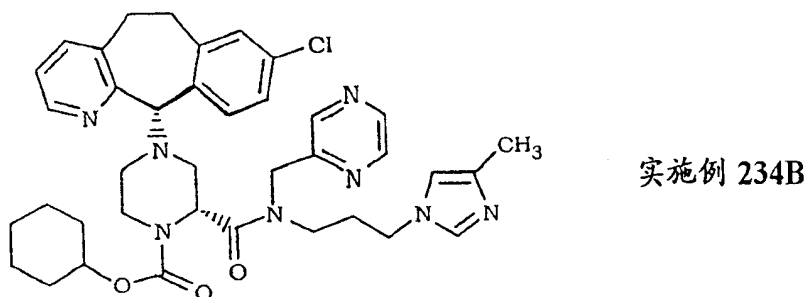
表 16

实施 例	制备实 施例的 胺	产物	1. %产率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
226	89		1. 40 2. 709 3. 92.4
227	86		1. 43 2. 696 3. 93.7
228	90		1. 39 2. 713 3. 74.6

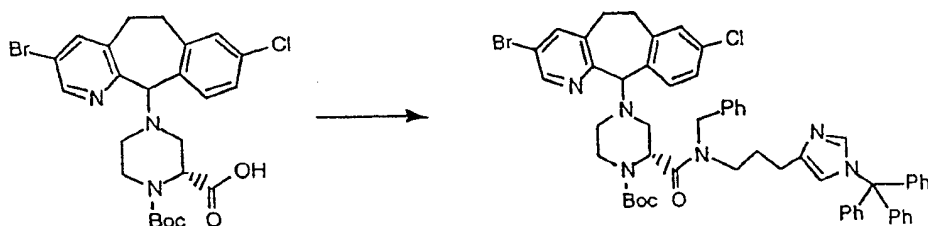
229	91		1.44 2.708 3.85.6
230	93		1.29 2.681 3.82.2
231	94		1.71 2.695 3.79.7
232	101		1.62 2.709 3.85.6

实施例 234B

根据实施例 225 的方法, 但是采用制备实施例 101.2 的胺, 得到下面的化合物:



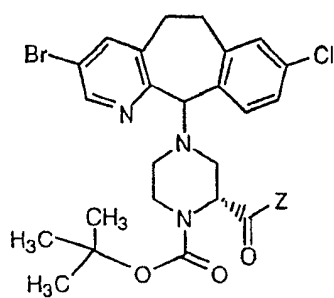
实施例 235



将制备实施例 51 的目标化合物(0.184g, 0.35mmol)加至制备实施例 132 步骤 C 的目标化合物(0.2g, 0.437mmol)、DEC (0.168g, 0.87mmol)、HOBT (0.118g, 0.87mmol)和 NMM (0.22g, 2.19mmol)的 DMF (10ml)溶液中。于室温下将得到溶液搅拌 24 小时。用水稀释反应混合物至沉淀停止, 过滤淤浆。用二氯甲烷稀释沉淀, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗品产物经层析纯化, 用 5% (10%氢氧化铵的甲醇溶液)的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.18g, 42%产率)。

实施例 236-238

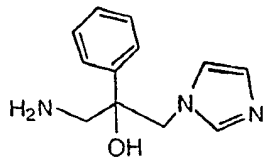
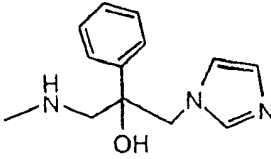
根据与实施例 235 所述基本相同的方法, 但是用表 18 中的胺, 得到下式的化合物:



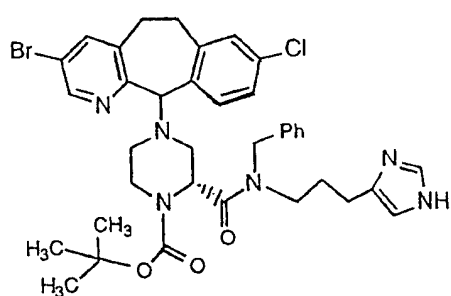
其中 Z 与表 18 中定义相同:

表 18

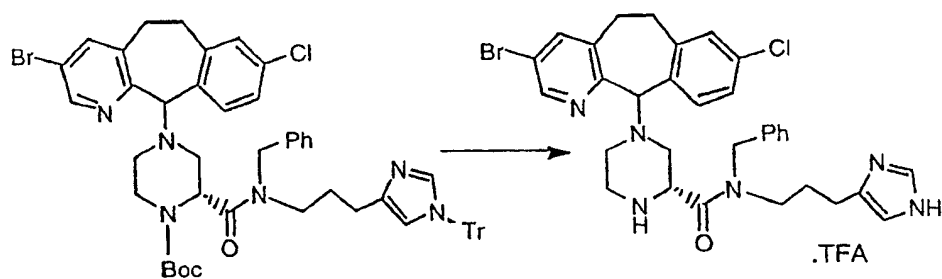
实施例	胺	Z
236		 FAB: $MH^+ = 975$
237		 FAB: $MH^+ = 747$

238		 FAB: $MH^+ = 735$
-----	---	---

实施例 239

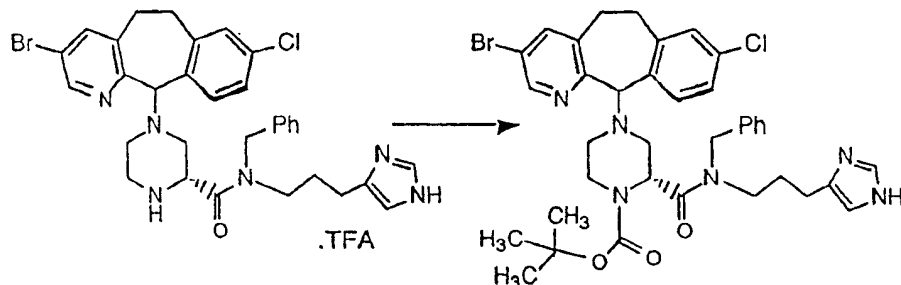


步骤 A



于室温下，将实施例 235 的目标化合物(0.5g, 0.517mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液与三氟乙酸(6ml)一起搅拌过夜。蒸发反应混合物，得到为三氟乙酸盐的目标化合物(0.743g)，将其用于下面的反应中。

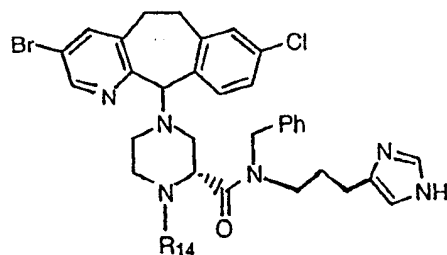
步骤 B



向搅拌的步骤 A 的目标化合物(0.102g, 0.0936mmol)、三乙胺(0.0798g, 0.798mmol)的二氯甲烷溶液中加入二碳酸二叔丁酯(0.0515g, 0.236mmol), 搅拌过夜。蒸发得到残留物, 将其在 2N 氨的甲醇溶液(2ml)中搅拌过夜, 蒸发至干。残留物经硅胶层析, 用 5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)洗脱, 得到目标化合物(0.043g)。

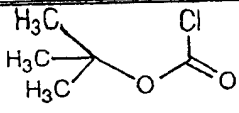
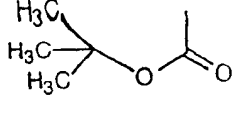
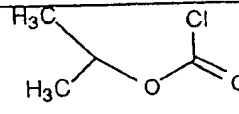
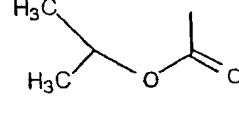
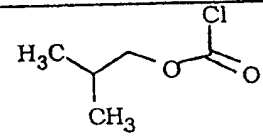
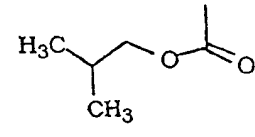
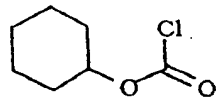
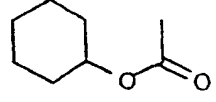
实施例 240-243

根据与实施例 239 步骤 B 所述基本相同的方法, 但是用下面表 19 中的氯代甲酸酯, 得到下式化合物:

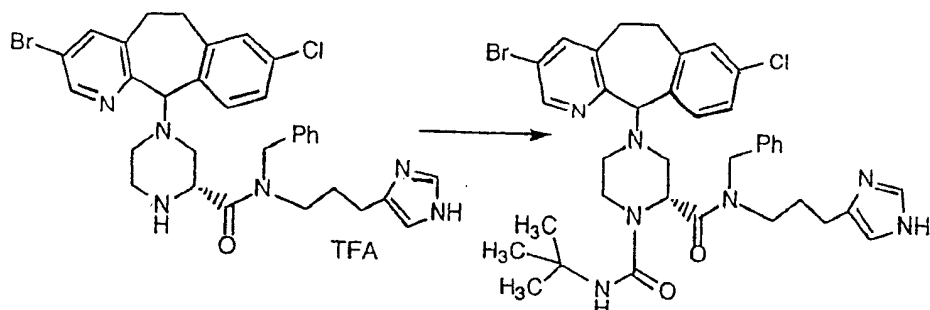


其中 R^{14} 与表 19 中定义相同。

表 19

实施例	氯代甲酸酯	R ¹⁴
240		 (R, S) FAB: MH ⁺ = 733
241		 (R, S) FAB: MH ⁺ = 719
242		 (R, S) FAB: MH ⁺ = 733
243		 (R, S) FAB: MH ⁺ = 759

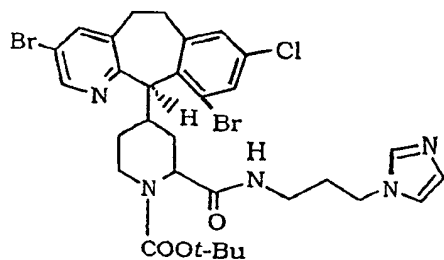
实施例 244



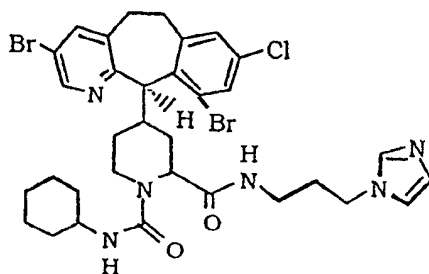
向实施例 239 步骤 A 的目标化合物(0.126g, 0.126mmol)、三乙胺(0.071g, 0.726mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入异氰酸叔丁酯(0.018g, 0.189mmol)。于室温下将得到溶液搅拌过夜。蒸发至干, 然后在 2N 氨的甲醇溶液(3ml)中将残留物搅拌过夜。蒸发至干, 残留物经硅胶层析, 用 5% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷洗脱, 得到目标化合物(0.046g)。CIMS: m/z (MH^+) 732。

实施例 245-254

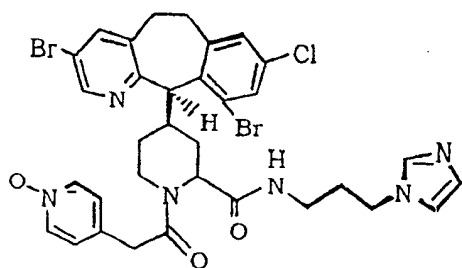
根据实施例 77-79 和 86 所述方法, 但是采用制备实施例 135 的非对映体 A 和 B 的混合物以及适当的酰氨基咪唑, 得到下面的化合物:



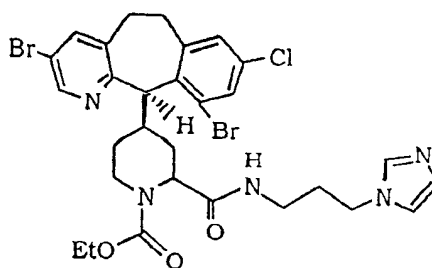
(实施例 245)



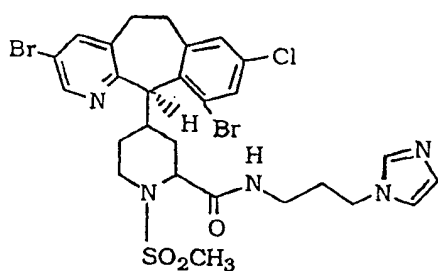
(实施例 246)



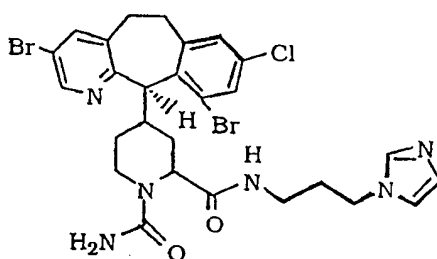
(实施例 247)



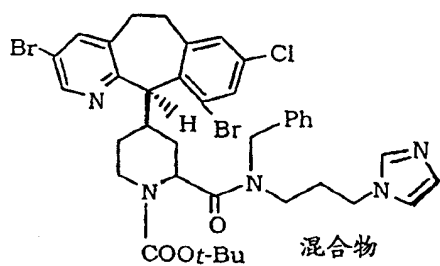
(实施例 248)



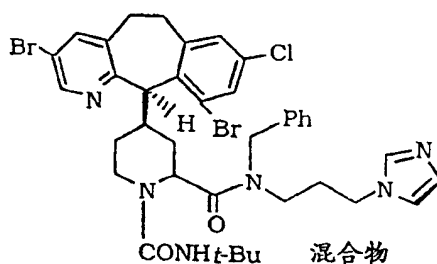
(实施例 249)



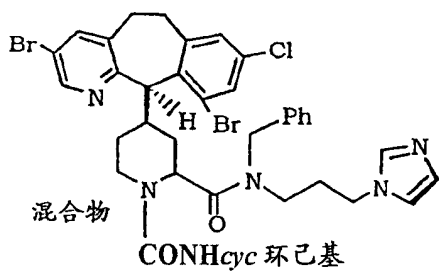
(实施例 250)



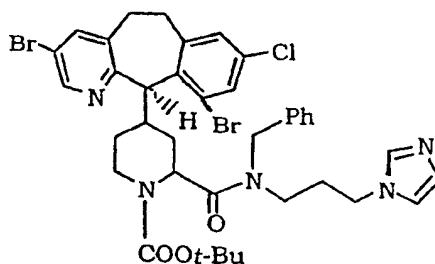
(实施例 251)



(实施例 252)



(实施例 253)

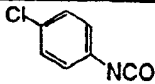
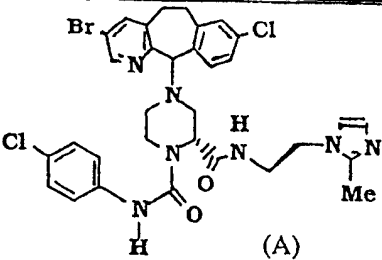
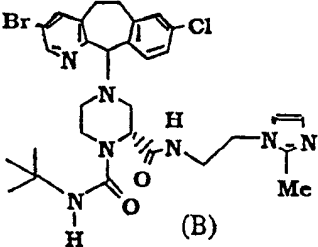
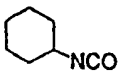
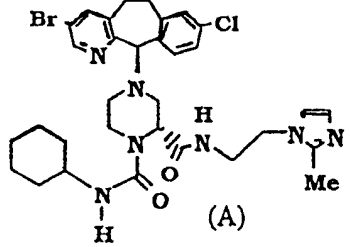


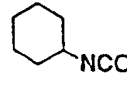
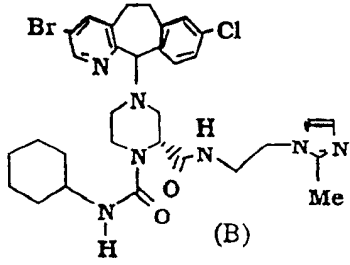
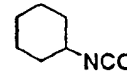
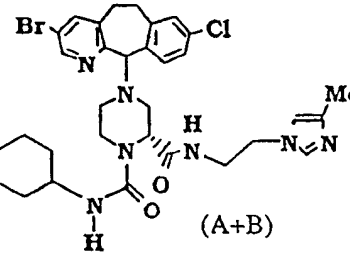
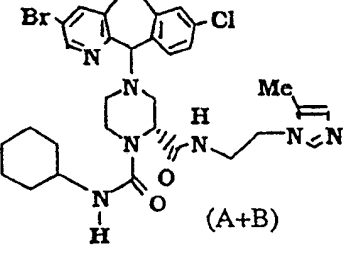
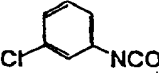
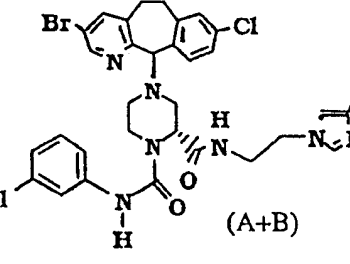
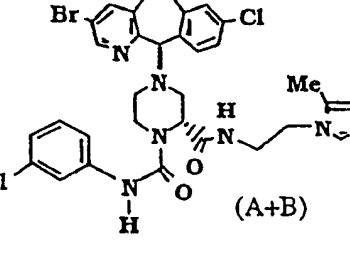
(实施例 254)

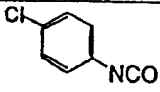
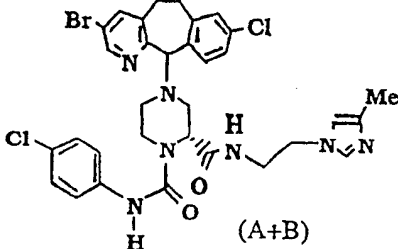
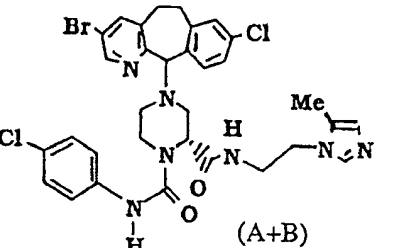
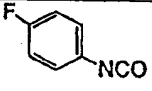
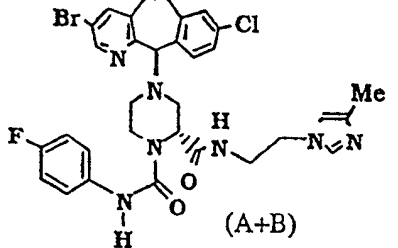
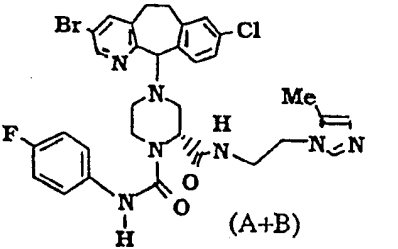
实施例 255-278

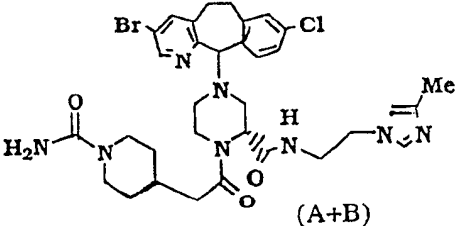
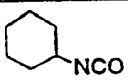
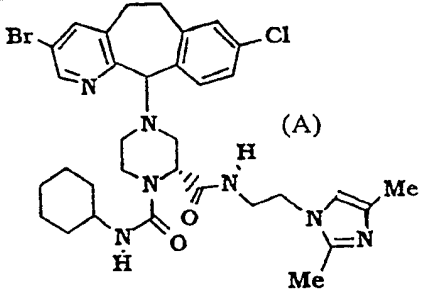
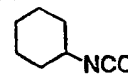
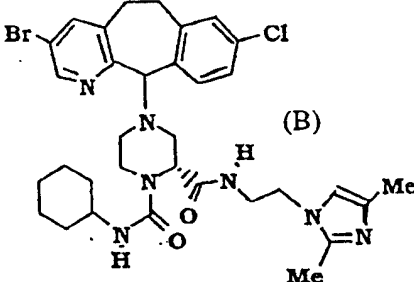
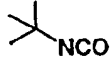
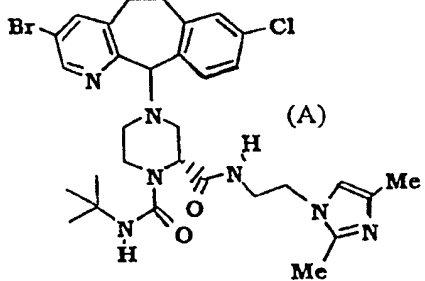
根据实施例 127 所述方法, 用相应的异氰酸酯处理下表 20 中的制备实施例的目标化合物(非对映体 A 或 B 或 A+B), 得到表 20 所列出的脲产物。

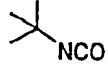
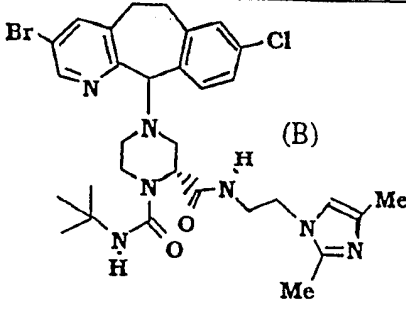
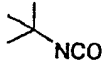
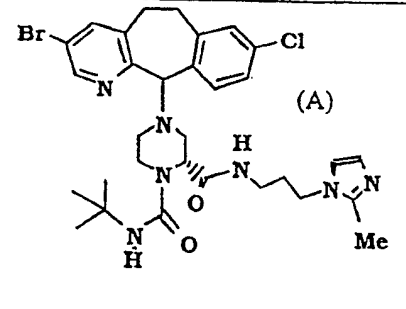
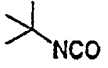
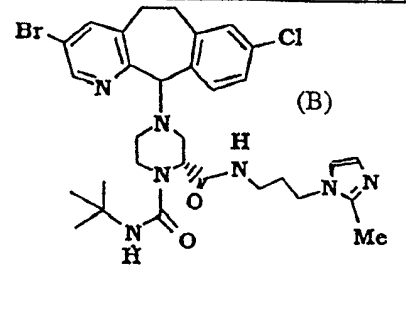
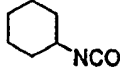
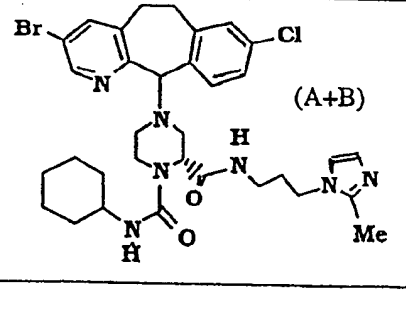
表 20

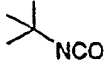
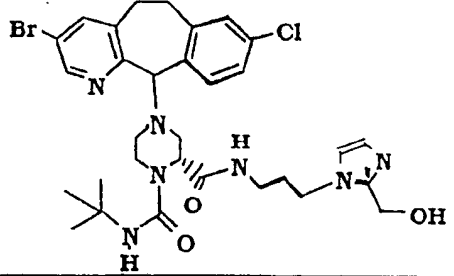
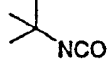
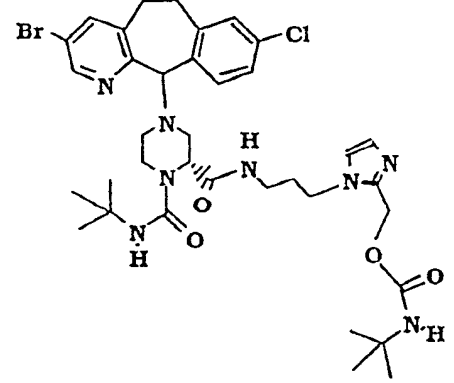
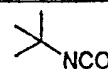
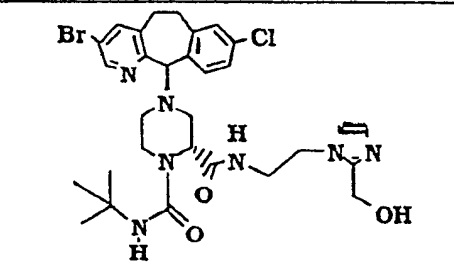
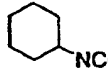
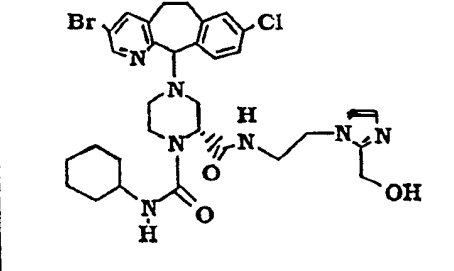
实施例	异氰酸酯和制备实施例	产物	1. %产率 2. MH^+ 3. mp (°C)
255	 139 非对映体 A	 (A)	1. 49 2. 695 3. 159.1
256	 139 非对映体 B	 (B)	1. 65 2. 642 3. 141.5
257	 139 非对映体 A	 (A)	1. 82 2. 668 3. 147.5

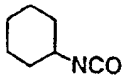
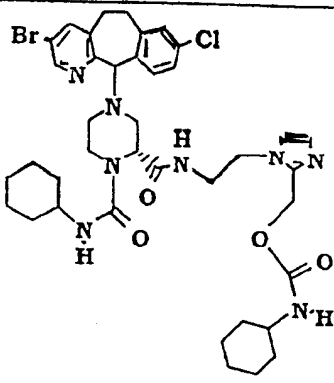
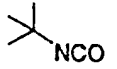
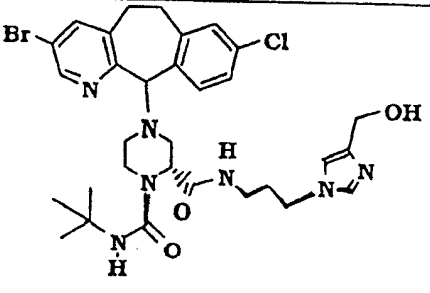
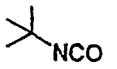
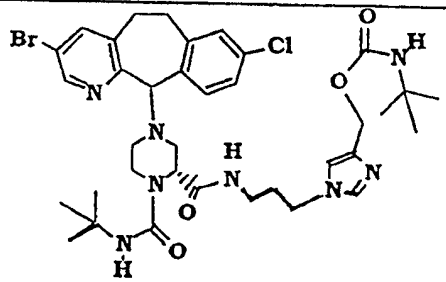
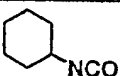
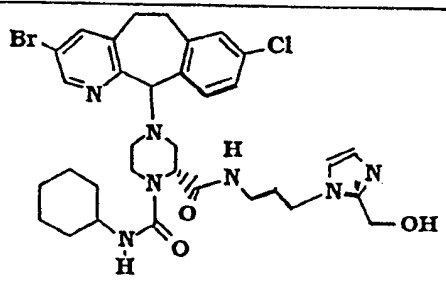
258	 139 非对映体 B	 (B)	1. 90 2. 668 3. 148.2
259	 140 非对映体 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 7 2. 668 3. 141.5 -146.6
260	 140 非对映体 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 17 2. 696 3. 136.1

261	 140 非对映体 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 15 2. 696 3. 140.8
262	 140 非对映体 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 12 2. 680 3. 130.3

263	TMS-NCO 142	 (A+B)	1. 25 2. 711 3. 165.5
264	 152	 (A)	1. 34 2. 682 3. 131.6
265	 153	 (B)	1. 71 2. 682 3. 120.6
266	 152	 (A)	1. 65 2. 656 3. 143.6

267	 153	 (B)	1. 64 2. 656 3. 142.9
268	 154 非对映体 A	 (A)	1. 83 2. 656 3. 142.8
269	 154 非对映体 B	 (B)	1. 89 2. 656 3. 146.8
270	 154 非对映体 A + B	 (A+B)	1. 43 2. 682 3. 144.6

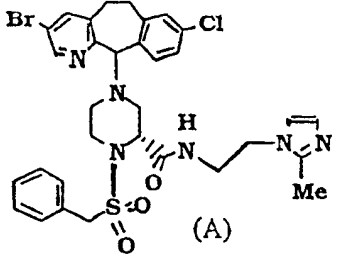
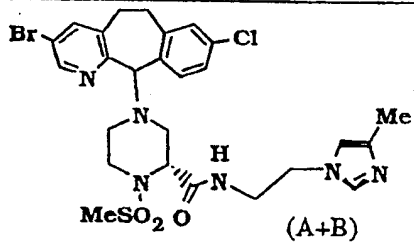
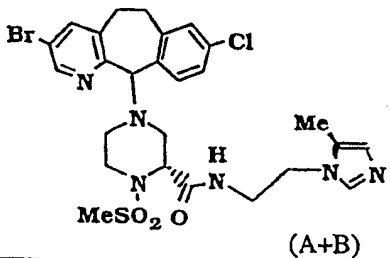
271	 158 非对映体 A + B		1. 52 2. 672 3. 122.5 - 143.6
272	 158 非对映体 A + B		1. 21 2. 769 3. 141.0
273	 159 非对映体 A + B		1. 61 2. 658 3. 151.7
274	 159 非对映体 A + B		1. 48 2. 683 3. 133.1

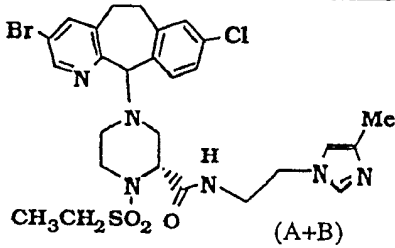
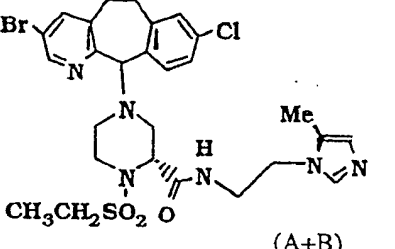
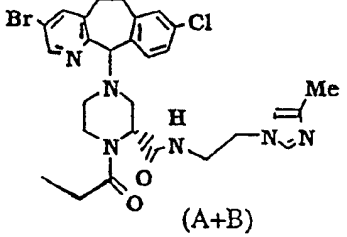
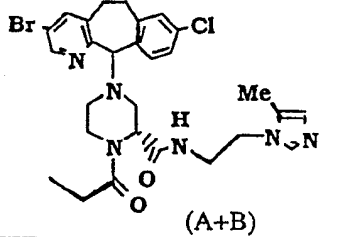
275	 159 非对映体 A + B		1.46 2.809 3.131.2
276	 160 非对映体 A + B		1.52 2.672 3.130.8
277	 160 非对映体 A + B		1.38 2.771 3.144.6
278	 158 非对映体 A + B		1.75 2.698 3.141.2

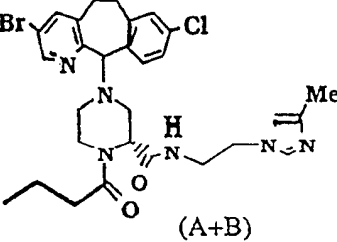
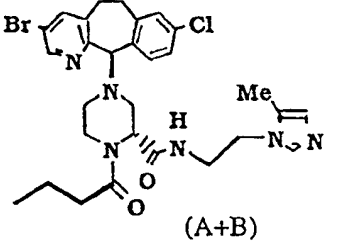
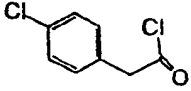
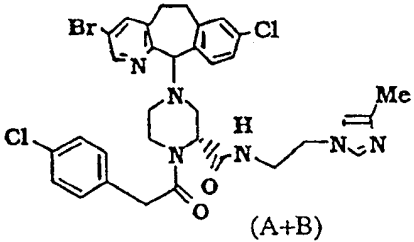
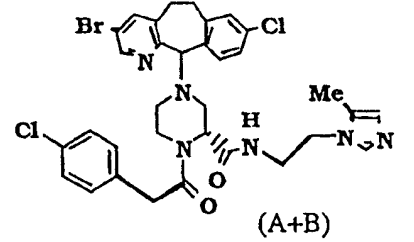
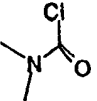
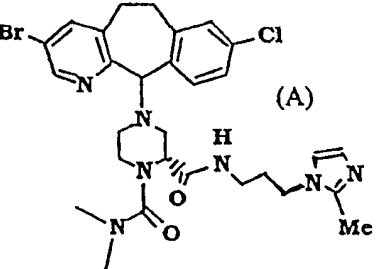
实施例 279-286

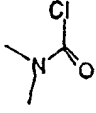
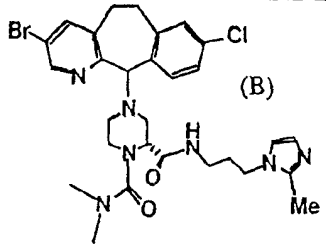
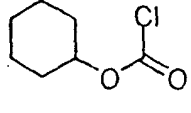
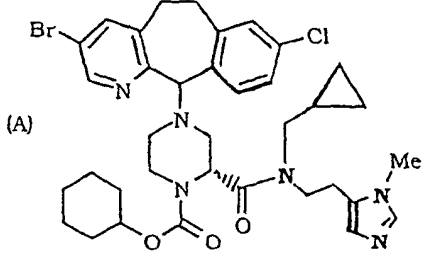
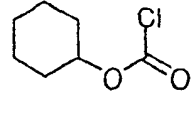
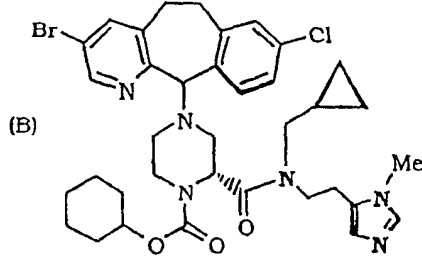
根据实施例 149 所述方法, 用相应的酰氯、氯代甲酸酯、氨基甲酰氯、二碳酸酯、酸酐或磺酰氯处理表 21 中的制备实施例的目标化合物(非对映体 A 或 B 或 A+B), 得到表 21 所列出的产物。

表 21

实施例	亲电试剂和制备实施例	产物	1. %产率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
279	$PhCH_2SO_2Cl$ 139 非对映体 A	 (A)	1. 66 2. 697 3. 148.5
280	CH_3SO_2Cl 140 非对映体 A + B	 (A+B)  (A+B)	1. 10 2. 621 3. 134.8

281	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ 140 非对映体 A + B	 	1. 11 2. 635 3. 124.8
282	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}$ 140 非对映体 A + B	 	1. 17 2. 599 3. 93.2

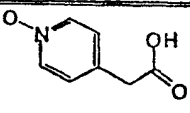
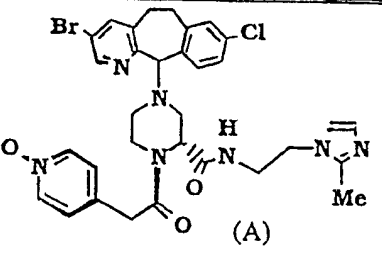
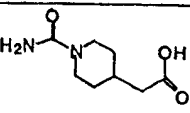
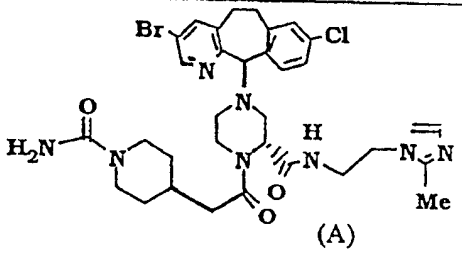
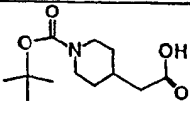
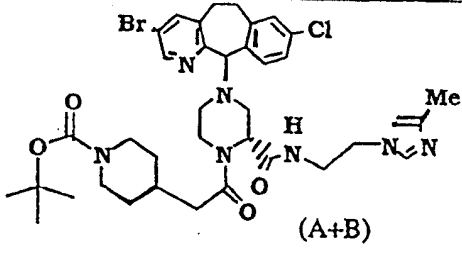
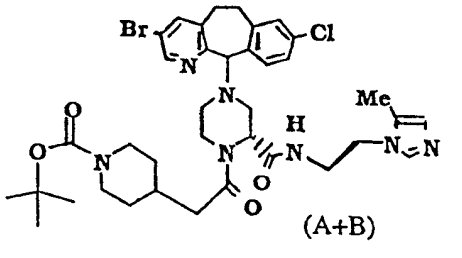
283	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$ 140 非对映体 A + B	 	1. 17 2. 613 3. 85.7
284	 140 非对映体 A + B	 	1. 11 2. 695 3. 128.4
285	 154 非对映体 A		1. 55 2. 628 3. 108.9

286	 154 非对映体 B	 (B)	1. 23 2. 628 3. 109.3
286 A	 166	 (A)	1. 70 2. 725 3. 88-96
286 B	 167	 (B)	1. 60 2. 725 3. 89-96

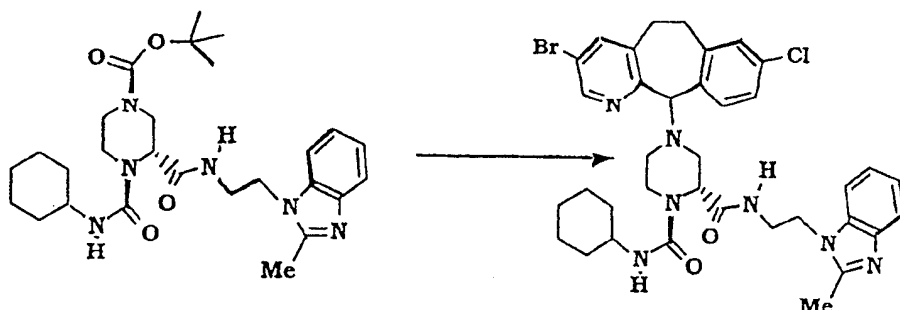
实施例 287-289

根据实施例 221 所述方法, 用相应的羧酸处理下表 22 中所列的制备实施例的目标化合物(非对映体 A 或 B 或 A+B), 得到表 22 所列的产物。

表 22

实 施 例	羧酸和 制备实施例	产物	1. %产 率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
287	 139 非对映体 A	 (A)	1. 71 2. 678 3. 139.5
288	 139 非对映体 A	 (A)	1. 39 2. 711 3. 136.1
289	 140 非对映体 A+B	 (A+B)	1. 21 2. 768 3. 115.5
		 (A+B)	

实施例 290



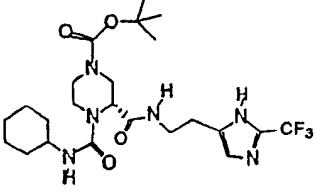
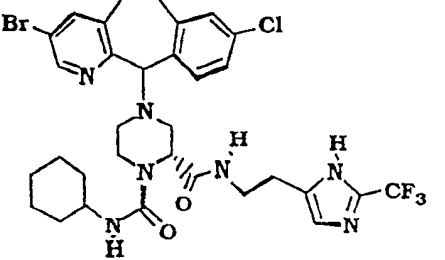
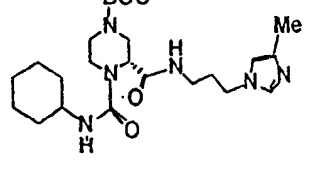
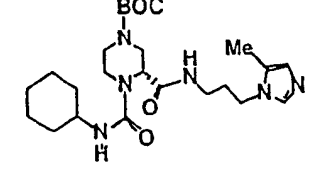
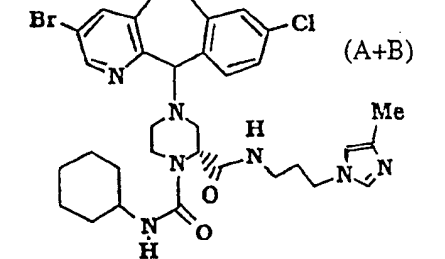
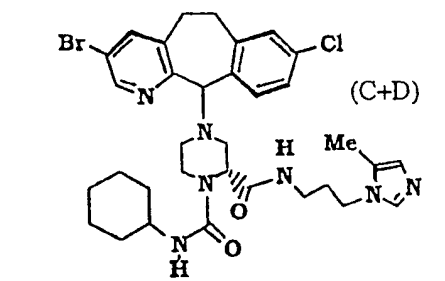
于室温下，将溶于无水二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(2ml)中的制备实施例 143 的目标化合物(0.59g, 1.15mmol)的溶液搅拌 3 小时。真空浓缩得到的溶液，将残留物与无水二氯甲烷(10ml)、三环氯化物(化合物号 42.0) (0.474g, 1.38mmol)和三乙胺(1.61ml, 11.5mmol)混合，于 25-40℃ 搅拌 12 小时。真空浓缩反应混合物，经硅胶快速柱和制备性板层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 1-4% 甲醇-二氯甲烷溶液洗脱，得到目标化合物(457mg, 55%, $MH^+ = 718$)。

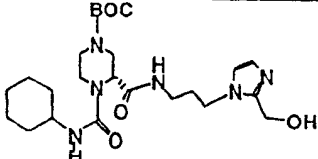
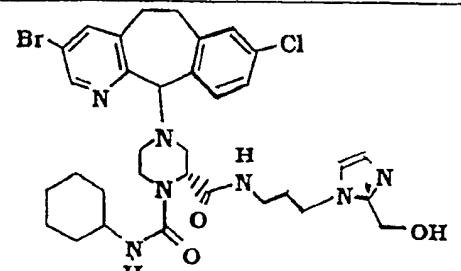
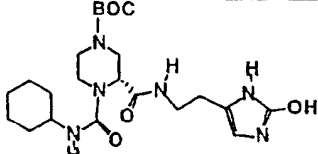
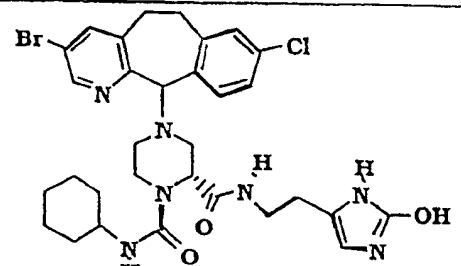
实施例 291-297

根据制备实施例 290 所述方法，采用下面表 23 中的 BOC-保护的哌嗪，制备为非对映体混合物的表 23 中的三环化合物。分离非对映体，经制备性手性层析(Chiralpack AD, 5cm × 50cm 柱，流速 80ml/min, 7-12% 异丙醇-己烷+0.2% 二乙胺)分离，得到非对映体 A 和非对映体 B。

表 23

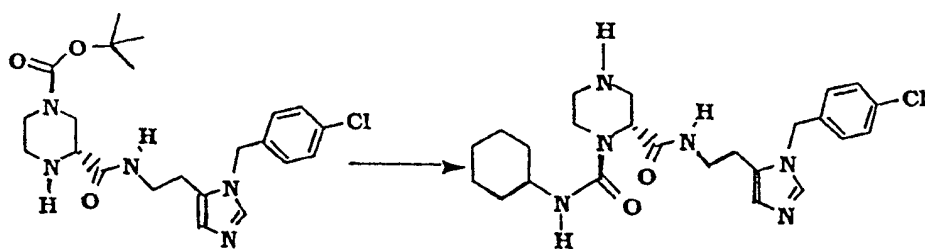
实施例	BOC-哌嗪	产物
291		1. 收率: 44% 2. $MH^+ = 705$ 3. mp = 132-135°C
292		1. 收率: 14% 2. $MH^+ = 705$ 3. mp = 127-132°C
293		For (A): 1. 收率: 38% 2. $MH^+ = 691$ 3. mp = 107.5°C For (B): 1. 收率: 36% 2. $MH^+ = 691$ 3. mp = 82.2°C

294		 1. 收率: 36% 2. $MH^+ = 722$ 3. mp = 173.8°C
295	 	 (A+B)  (C+D) For (A): 1. 收率: 30% 2. $MH^+ = 682$ For (B): 1. 收率: 25% 2. $MH^+ = 682$ For (C): 1. 收率: 10% 2. $MH^+ = 682$ For (D): 1. 收率: 13% 2. $MH^+ = 682$

296		 1. 收率: 75% 2. $MH^+ = 698$ 3. $mp = 141.2^\circ C$
297		 1. 收率: 13% 2. $MH^+ = 670$ 3. $mp = 182.1-219.4^\circ C$

实施例 299

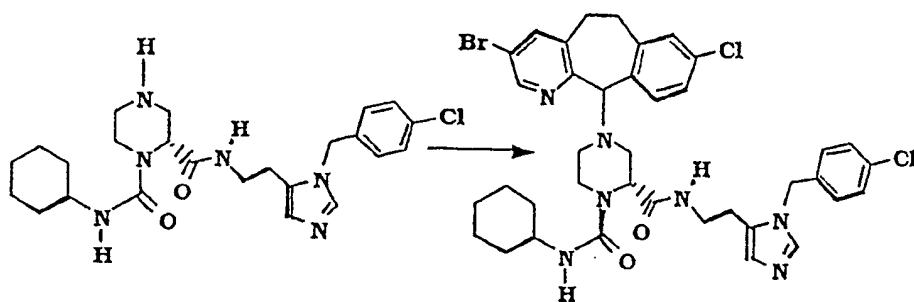
步骤 A



向溶于无水二氯甲烷(3ml)中的制备实施例 155 步骤 F (0.30g, 0.67mmol)溶液中加入异氰酸环己酯(0.09ml, 0.7mmol), 于室温下将得到溶液搅拌 30 分钟, 然后真空浓缩。用二氯甲烷(3ml)和三氟乙酸(3ml)稀释得到的残留物。于室温下将溶液搅拌过夜, 然后真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液洗涤。经无水硫酸镁干燥有

机相，过滤并真空浓缩，得到黄色泡沫状物(0.319g, 100%, $MH^+ = 473$)。

步骤 B

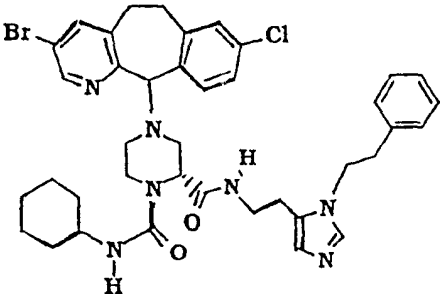


向溶于无水二氯甲烷(10ml)中的上述步骤A的目标化合物(0.212g, 0.45mmol)溶液中加入三环氯化物(化合物号 42.0) (0.154g, 0.45mmol)和三乙胺(0.32ml, 2.25mmol)，于 25℃ 搅拌 48 小时。真空浓缩反应混合物，经制备性硅胶板层析纯化，用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷溶液洗脱，得到目标化合物(125mg, 35%, $mp = 114.8^\circ C$, $MH^+ = 778$)。

实施例 300

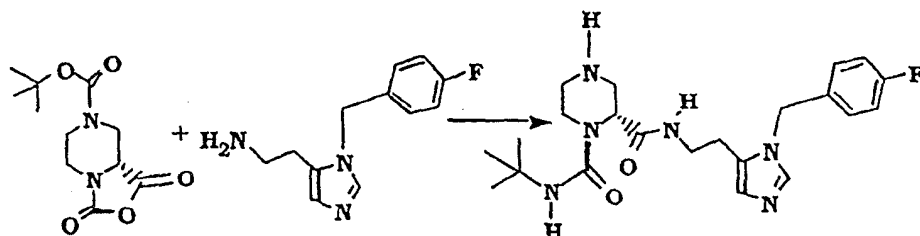
根据实施例 299 步骤 A-B 中所述的方法，用指定的制备实施例中相应的哌嗪制备下表 24 中所列的产物。

表 24

实施 例	制备实 施例	产物	1. %产率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
300	156		1. 38 2. 758 3. 117.3

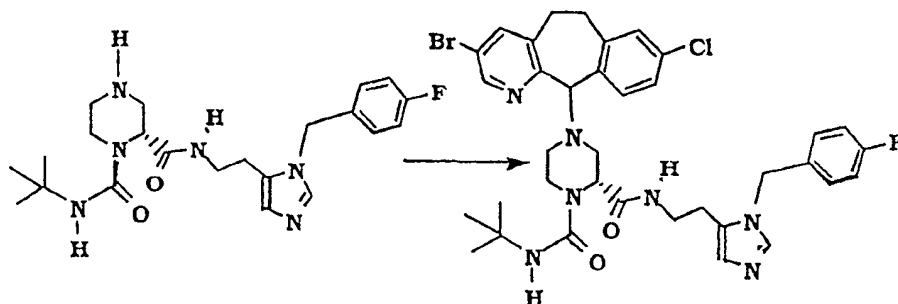
实施例 302

步骤 A



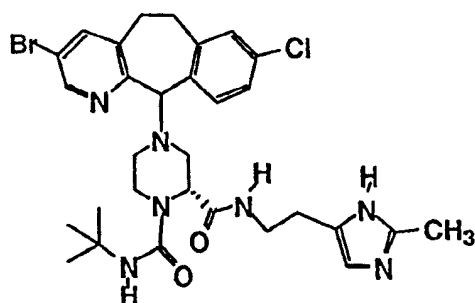
于 25℃, 将制备实施例 162 的目标化合物(400mg, 1.86mmol)、制备实施例 44 的酸酐(561mg, 2.19mmol)和无水二氯甲烷(10ml)搅拌 3 小时, 然后加入异氰酸叔丁酯(0.26ml, 2.19mmol)。12 小时后, 真空浓缩该混合物, 用二氯甲烷稀释, 用水洗涤。经无水硫酸钠干燥有机相, 分离并浓缩。用无水二氯甲烷(10ml)和三氟乙酸(10ml)稀释产生的泡沫状物, 搅拌 3 小时。真空浓缩, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 氢氧化钠(0.5M 水溶液)洗涤, 得到有机溶液, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并不经进一步纯化使用(181mg, 27%, MH⁺ = 431.5)。

步骤 B

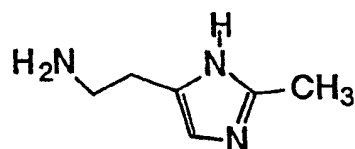


向溶于无水二氯甲烷(10ml)中的步骤 A 的目标化合物(170mg, 0.39mmol)溶液中加入三环氯化物(化合物号 42.0) (175mg, 0.51mmol) 和三乙胺(71 μ l, 0.51mmol), 于 25 $^{\circ}$ C 搅拌 48 小时。真空浓缩反应混合物, 经制备性硅胶板层析纯化, 用氢氧化铵水溶液饱和的 5% 甲醇-二氯甲烷溶液洗脱, 得到目标化合物(油状物, 24mg, 8%, $MH^+ = 736$)。

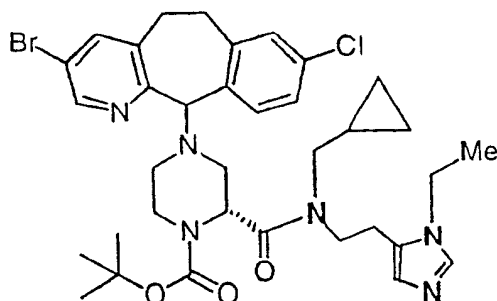
实施例 303



若根据实施例 302 的方法, 并在步骤 A 中采用制备实施例 162 的目标化合物, 则可得到下面的化合物:

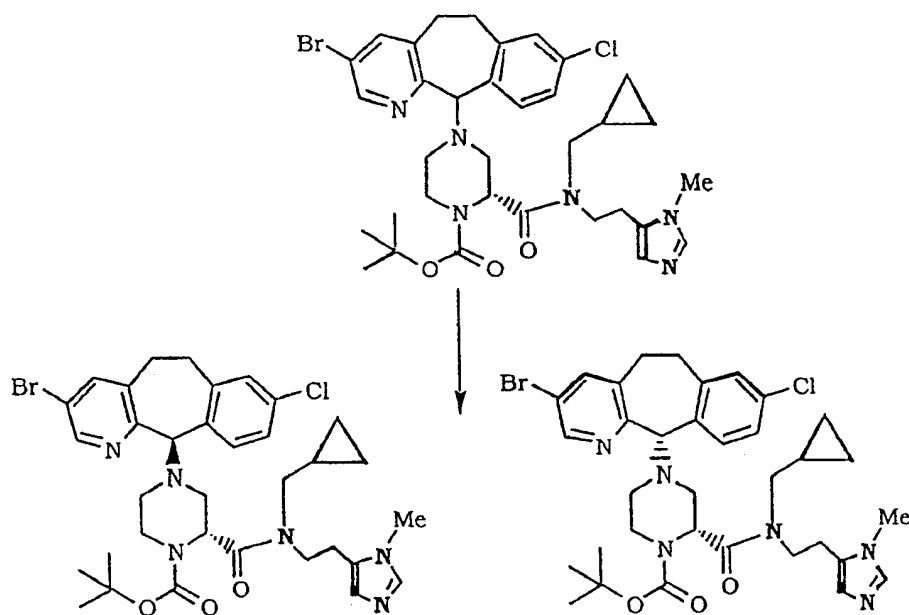


实施例 304



根据实施例 58 中所述的方法, 但是用这实施例 165 的目标化合物代替制备实施例 25 的目标化合物, 可以制备目标化合物(51%, MH^+ = 711, mp = 103.7-107.5).

实施例 305

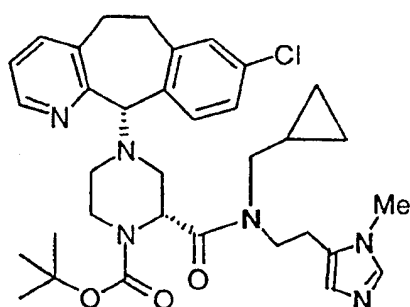


经 HPLC (Chiracel AD 柱)将实施例 58 的目标化合物分离为两个非对映体, 用 10% 异丙醇-90%己烷-0.2%二乙胺洗脱, 得到 11(R),2(R) 和 11(S),2(R)异构体。

非对映体 A: MH^+ = 697; mp = 103-108°C.

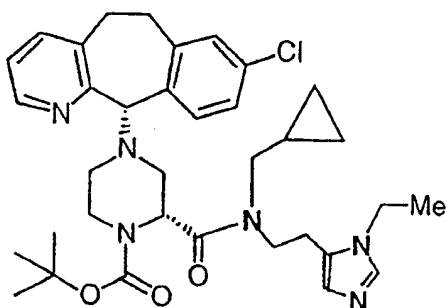
非对映体 B: $MH^+ = 697$; $mp = 101-107^\circ C$.

实施例 306



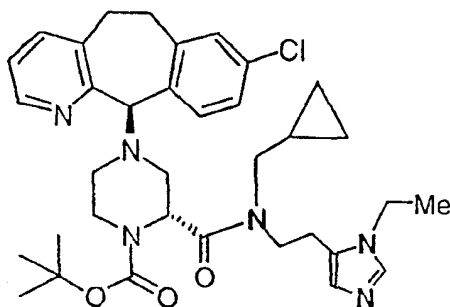
根据实施例 58 所述方法, 但是采用制备实施例 164 的 11(S),2(R) 非对映体代替制备实施例 51 的目标化合物, 得到目标化合物(59%, $MH^+ = 619$, $mp = 100-114^\circ C$).

实施例 307



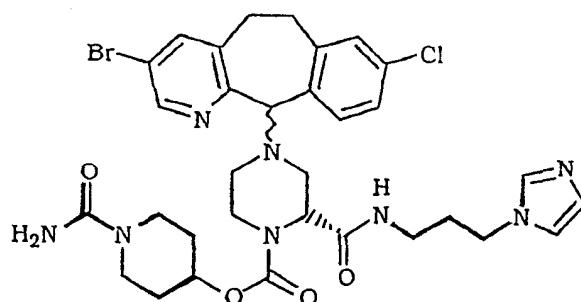
根据实施例 306 所述方法, 但是采用制备实施例 165 的目标化合物代替制备实施例 25 的目标化合物, 得到目标化合物(73%, $MH^+ = 633$, $mp = 89.1-96.5^\circ C$).

实施例 308



根据实施例 58 所述方法,但是采用制备实施例 164 的 11(R),2(R) 非对映体代替制备实施例 51 的目标化合物,用制备实施例 165 的目标化合物代替制备实施例 25 的目标化合物,得到目标化合物(65%, $MH^+ = 633$, $mp = 89.1-96.5$).

实施例 309



于回流下加热制备实施例 141 的外消旋产物(0.2g, 0.368mmol)、4-(4-硝基苯氧基羰基)哌啶-1-甲酰胺(0.1706g, 0.552mmol) (制备实施例 36 步骤 B)和异丙醇(10ml), 并于 87℃、氩气环境下加热 24 小时。将溶液蒸发至干, 用二氯甲烷稀释残留物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发至干。残留物经硅胶柱层析, 用 3%-6%-10% (10%浓氢氧化铵的甲醇溶液)-二氯甲烷作为洗脱剂, 得到目标化合物(0.057g, 22%); FABMS :m/z 712.9 (MH^+); δ_c ($CDCl_3$) CH_2 : 30.3, 30.5, 30.6, 30.6, 31.1, 36.7, 41.3, 41.3, 42.2, 44.5, 50.7/51.1, 52.3; CH , 55.4, 71.0, 78.8, -118.9, 126.3, 129.4, 130.5, 132.5,

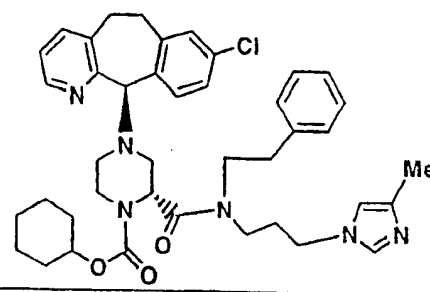
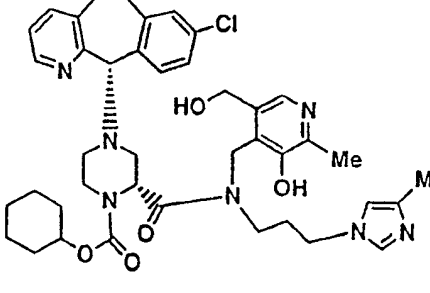
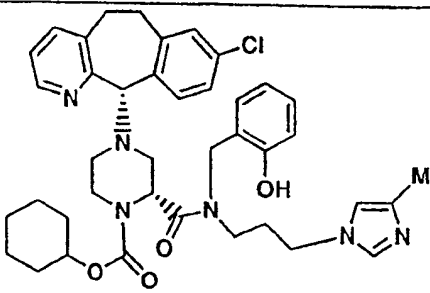
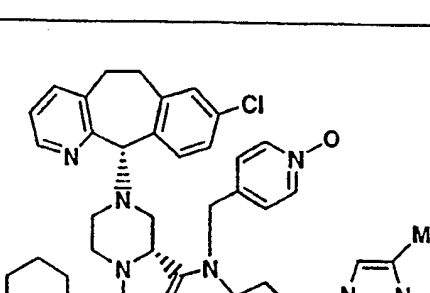
137.0, 141.4, 147.1; C: 120.2, 134.3, 135.0, 137.0, 141.3, 155.2, 155.2, 158.0, 170.2; δ_{H} (CDCl_3) 4.31/4.32 (1H, s, H_{11}), 4.56 (2H, 宽峰 s, NCONH_2), 6.93 (1H, 宽峰 s, Im- H_5), 7.07 (1H, 宽峰 s, Im- H_4), 7.10-7.16 (3H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.60 (1H, 宽峰 s, Im- H_2)和 830ppm (1H, s, Ar- H_2).

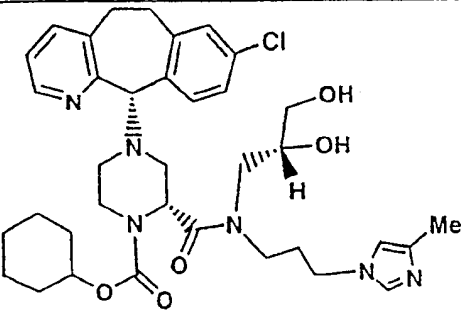
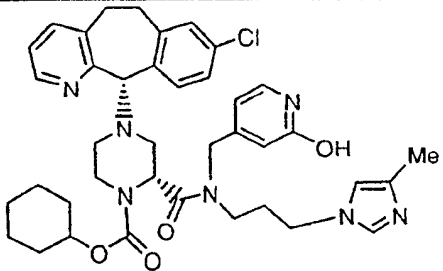
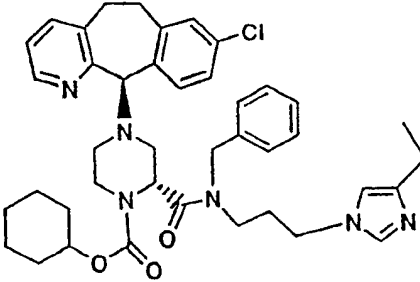
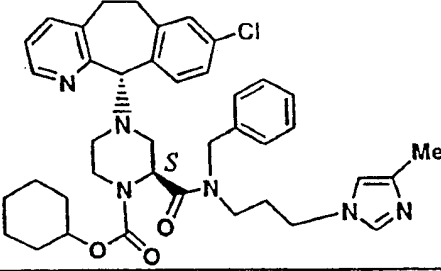
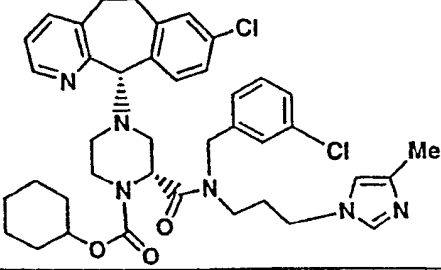
实施例 310-342

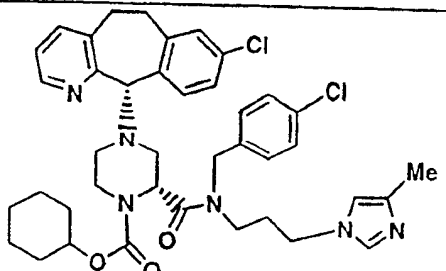
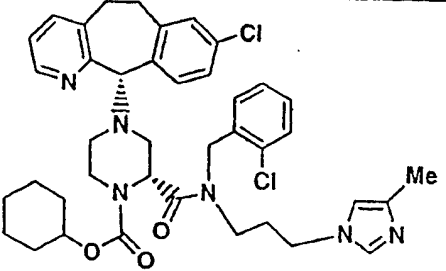
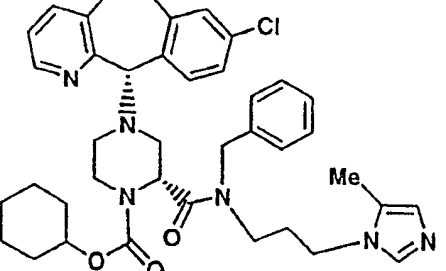
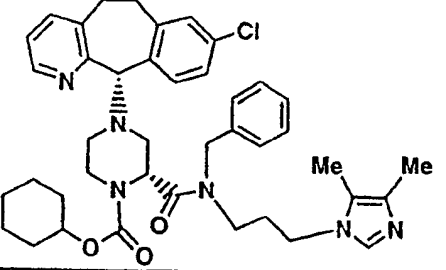
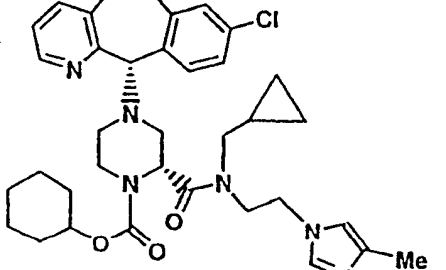
根据实施例 225 所述方法, 采用制备实施例 127 步骤 C 的羧酸(非对映体 A 或 B)和适当的 N-取代的咪唑基烷基胺, 制备表 25 中产物。

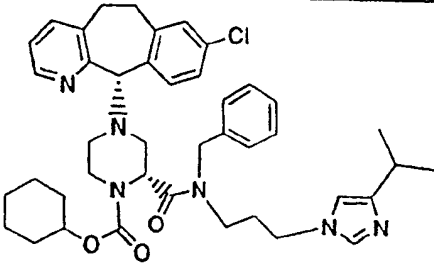
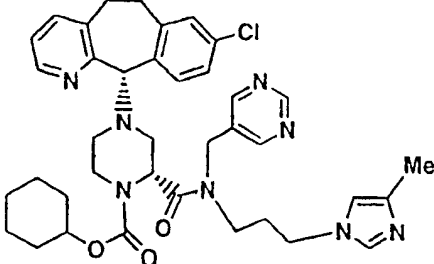
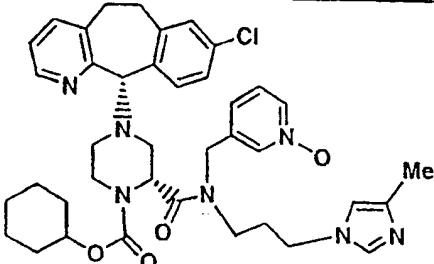
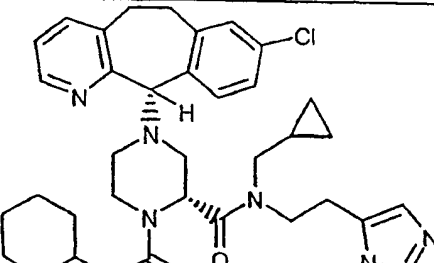
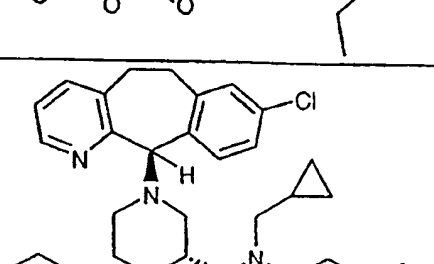
表 25

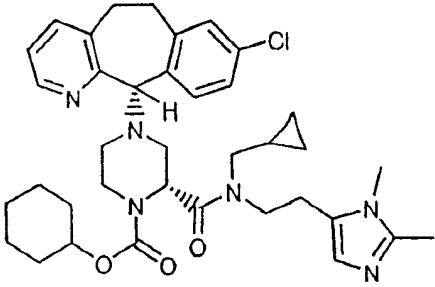
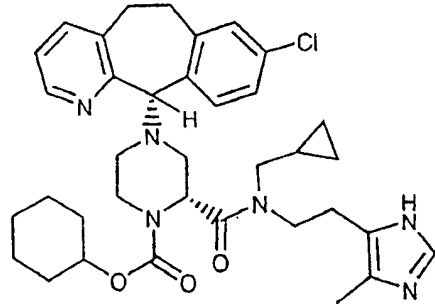
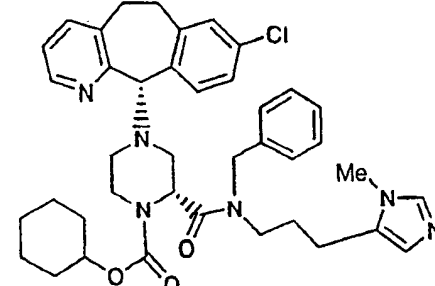
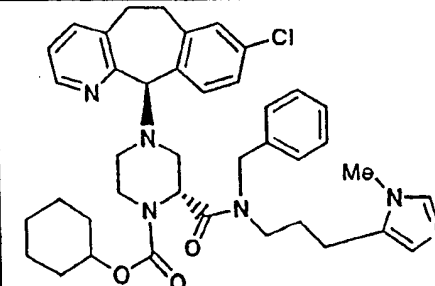
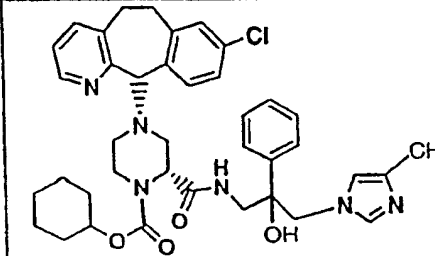
实施例	制备实施例的 胺, 羧酸非对 映体 A 或 B	产物	1. %产 率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
310	94 非对映体 A		1. 71 2. 695 3. 79.7
311	93 非对映体 A		1. 29 2. 681 3. 82.2
312	89 非对映体 B		1. 43 2. 709 3. 88.4
313	94 非对映体 B		1. 47 2. 695 3. 86.3

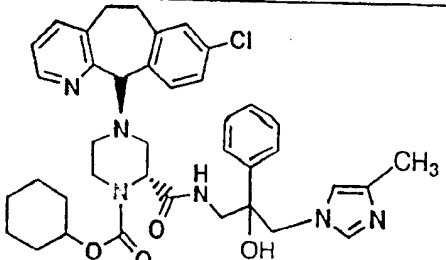
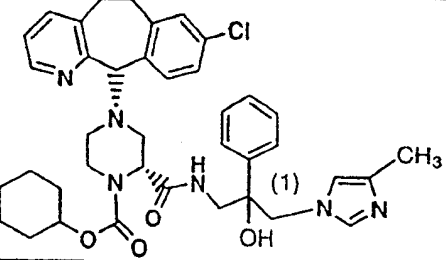
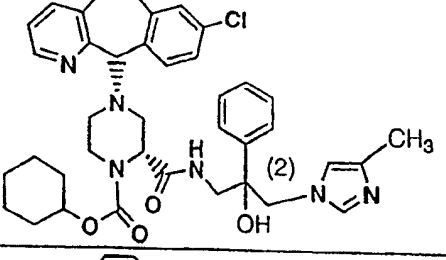
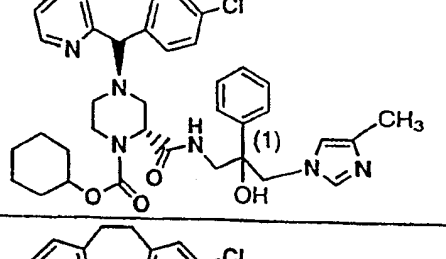
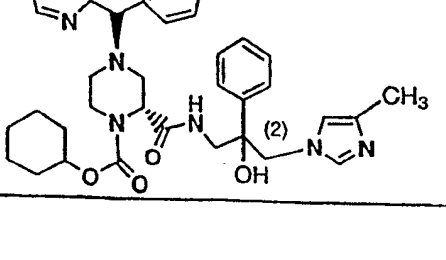
314	101 非对映体 B		1.52 2.709 3.89.1
315	179 非对映体 A		1.14 2.756 3. 半固体
316	172 非对映体 A		1.65 2.711 3. 122.2
317	173 非对映体 A		1.27 2.712 3. 62.9-88.2

318	174 非对映体 A		1. 19 2. 679 3. 78.3
319	199 步骤 B 非对映体 A		1. 20 2. 712 3. 135.7
320	91 非对映体 B		1. 32 2. 709 3. 94.6
321	95.1 非对映体 A		1. 4 2. 695 3. 76.7
322	176 非对映体 A		1. 37 2. 729 3. 78-83

323	177 非对映体 A		1.50 2.729 3.96-101
324	178 非对映体 A		1.45 2.729 3.87-92
325	85 (B) 非对映体 A		1.55 2.695 3.88-93
326	180 非对映体 A		1.53 2.709 3.87.7
327	183 非对映体 A		1.63 2.645 3.103.6

328	181 非对映体 A		1.40 2.723 3.86.5-95.2
329	184 非对映体 A		1.16 2.697 3.95-100
330	182 非对映体 A		1.7 2.712 3. 半固体
331	165 非对映体 A		1.52 2.660 3.90.7-101.7
332	165 非对映体 B		1.69 2.660 3.91.6-102.8

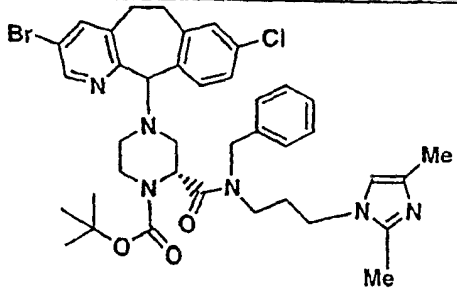
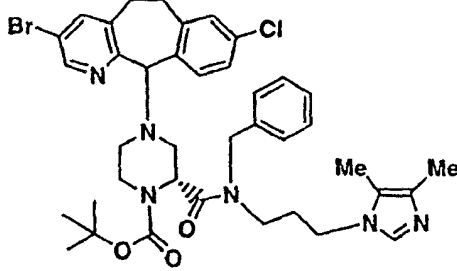
333	185 非对映体 A		1.29 2.660 3.75.9- 82.8
334	186 非对映体 A		1.90 2.646 3.83- 89.7
335	133 非对映体 A		1.63. 2.696
336	133 非对映体 B		1.59 2.696
337	171 非对映体 A		1.15 2.698

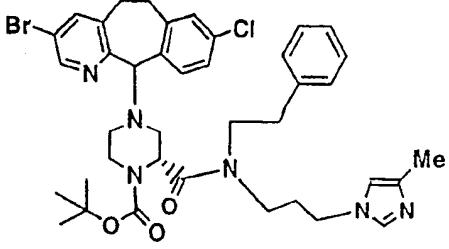
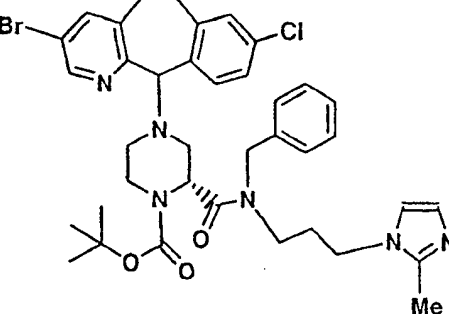
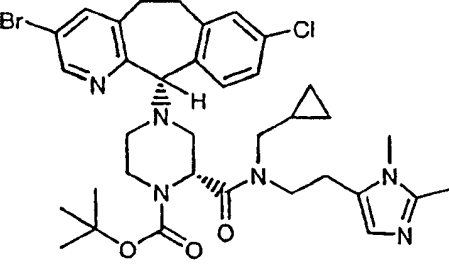
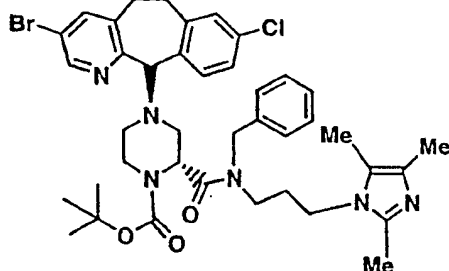
338	171 非对映体 B		1.36 2.698
339	171 非对映体 A		1.26 2.698
340	171 非对映体 A		1.42 2.698
341	171 非对映体 B		1.57 2.698
342	171 非对映体 B		1.21 2.698

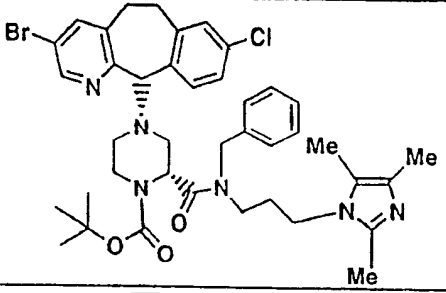
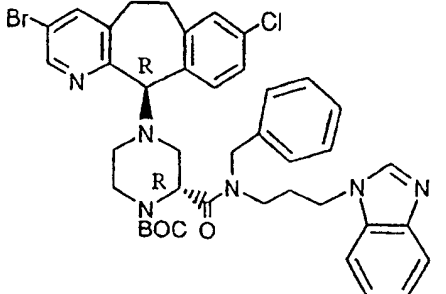
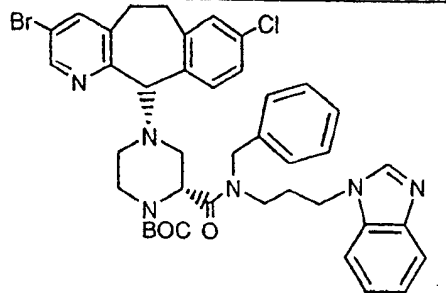
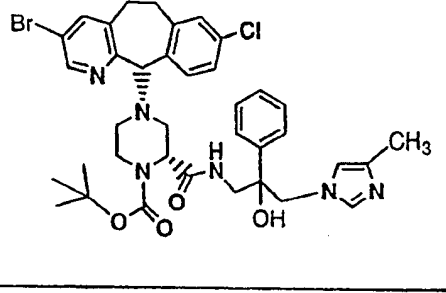
实施例 343-361

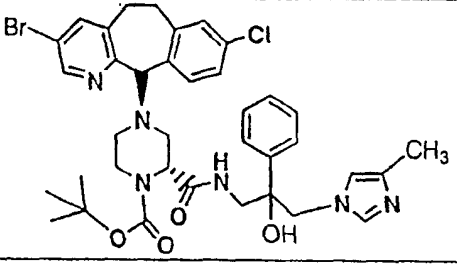
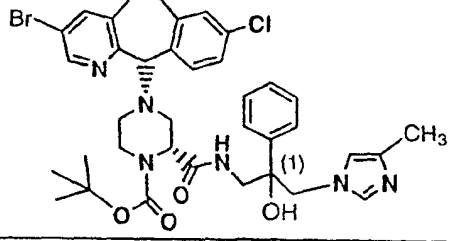
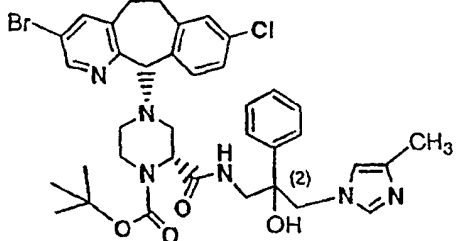
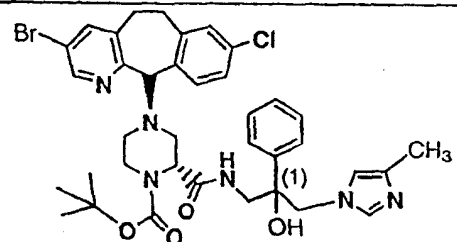
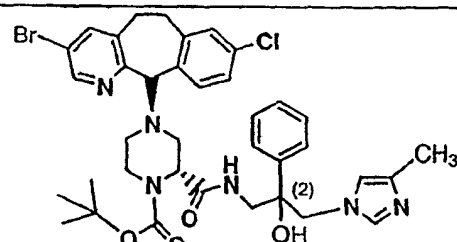
根据实施例 40 所述方法, 采用制备实施例 51 的羧酸的混合物或纯品异构体(非对映体 A 和/或 B)和适当的 N-取代的咪唑基烷基胺代替制备实施例 13 的胺, 制备表 26 中所列的产物。经 HPLC(Chiracel, AD 柱, 85/15 己烷/异丙醇)分离产物。

表 26

实施例	制备实施例的 胺	产物	1. %产 率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}C$)
343 和 344	89	 异构体 A (实施例 343) 和 异构体 B (实施例 344)	For (A): 1. 27 2. 761 3. 99.3 For (B): 1. 30 2. 761 3. 92.3
345 和 346	177	 异构体 A (实施例 345) 和 异构体 B (实施例 346)	For (A): 1. 16 2. 761 3. 92.4 For (B): 1. 17 2. 761 3. 96.5

347 和 348j	101	 异构体 A (实施例 347) 和 异构体 B (实施例 348)	For (A): 1. 25 2. 761 For (B): 1. 30 2. 761
349 和 350	94	 异构体 A (实施例 349) 和 异构体 B (实施例 350)	For (A): 1. 24 2. 747 For (B): 1. 26 2. 747
351	185 非对映体 A		1. 55 2. 713 3. --- 102.9- 107.5
352	187 非对映体 B		1. 67 2. 724 3. ---

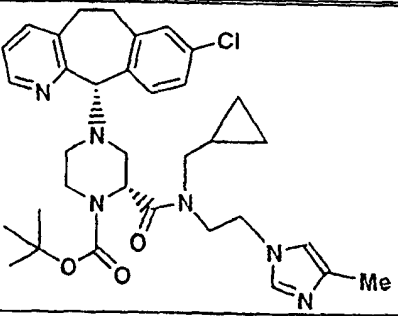
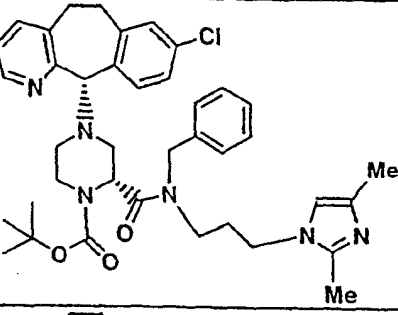
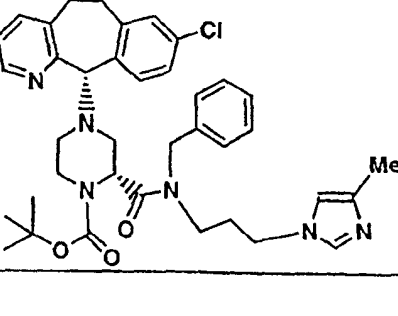
353	187 非对映体 A		1.66 2.724 3.---
354	188 非对映体 B		1.18 2.783 3.98-108
355	188 非对映体 A		1.28 2.783 3.98-105
356	171 非对映体 A		1.54 2.751

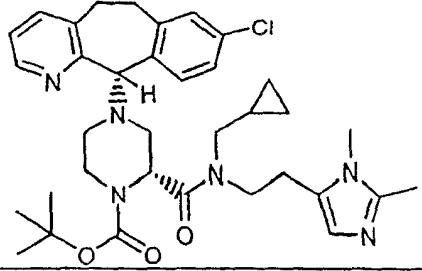
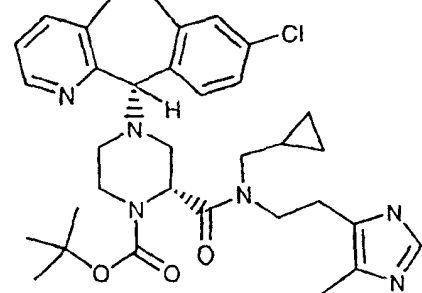
357	171 非对映体 B		1. 55 2. 751
358	171 非对映体 A		1. 17 2. 751
359	171 非对映体 A		1. 12 2. 751
360	171 非对映体 B		1. 62 2. 751
361	171 非对映体 B		1. 25 2. 751

实施例 362-366

根据实施例 225 所述方法,但是采用制备实施例 164 的 11S,2R(+)-羧酸代替制备实施例 127 步骤 C 的产物并采用表 27 中指定的制备实施例的取代的胺代替制备实施例 95.1 的胺,制备表 27 的产物。

表 27

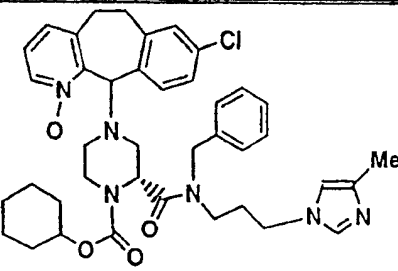
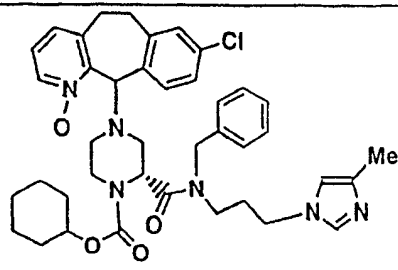
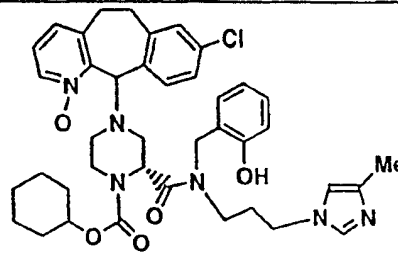
实施例	制备实施例的胺	产物	1. %产率 2. MH^+ 3. mp ($^{\circ}\text{C}$)
362	183		1. 69 2. 619 3. 98.8
363	89		1. 44 2. 683 3. 91.7
364	95.1		1. 42 2. 609 3. 83.5

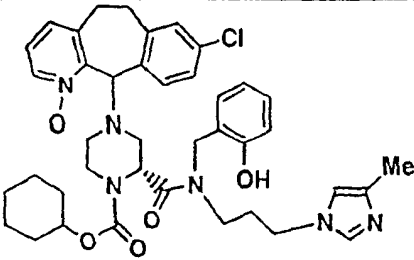
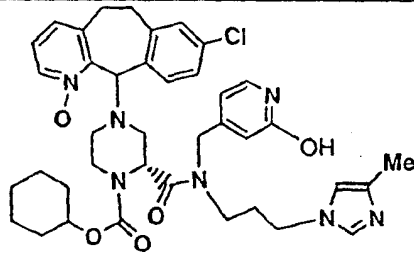
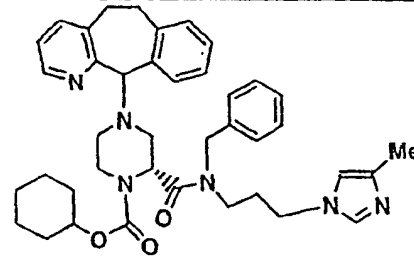
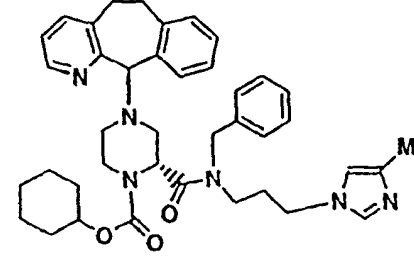
365	185		1.57 2.634 3.92.1- 102.7
366	186		1.71 2.620 3. 130.2- 140.2

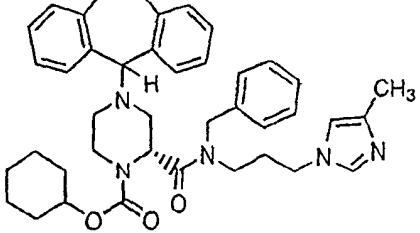
实施例 367-374

根据实施例 225 所述方法, 但是采用下表 28 中所列的羧酸(非对映体 A 或 B)代替得自制备实施例 127 步骤 C 的羧酸以及适当的咪唑基烷基胺(胺), 制备表 28 中所列的产物。

表 28

实施 例	1. 制备实施 例的羧酸 2. 制备实施 例的胺	产物	1. %产 率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
367	1. 200 非对映体 A 2. 95.1	 异构体 A	1. 46 2. 711 3. 90-95
368	1. 200 非对映体 B 2. 95.1	 异构体 B	1. 30 2. 711 3. 65-70
369	1. 200 非对映体 A 2. 172	 异构体 A	1. 61 2. 727 3. 128.5

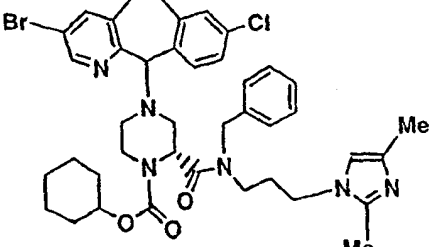
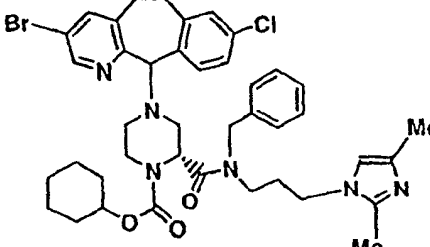
370	1. 200 非对映体 B 2. 169	 异构体 B	1. 66 2. 727 3. 133.9
371	1. 200 非对映体 B 2. 199 步骤 B	 异构体 B	1. 16 2. 728 3. 135.7
372	1. 201 步骤 B 非对映体 A 2. 95.1	 异构体 A	1. 35 2. 661 3. 油
373	1. 201 步骤 B 非对映体 B 2. 95.1	 异构体 B	1. 49 2. 661 3. 油

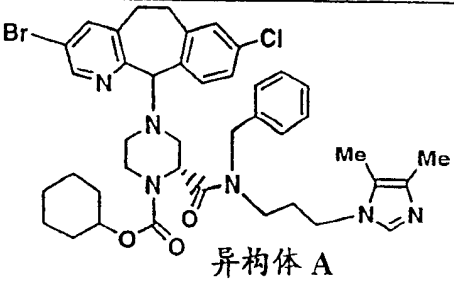
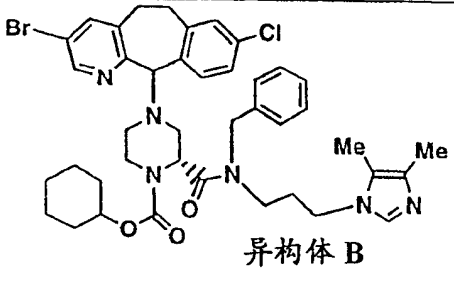
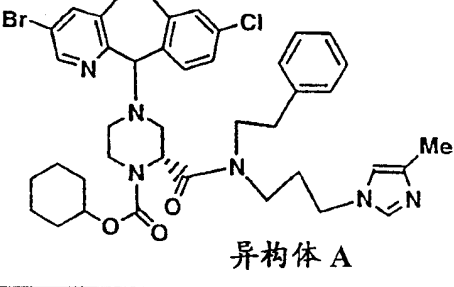
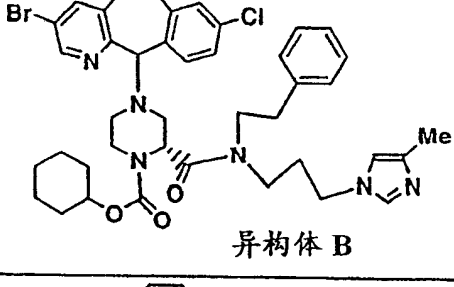
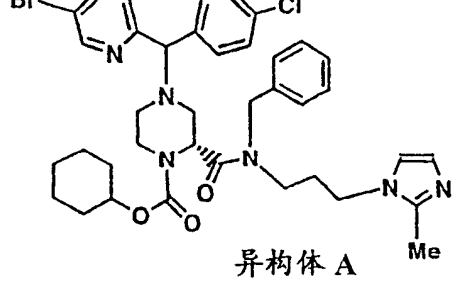
374	1. 202 2. 95.1		1. 41 2. 660 3. 80.1-88.5
-----	-------------------	---	---------------------------------

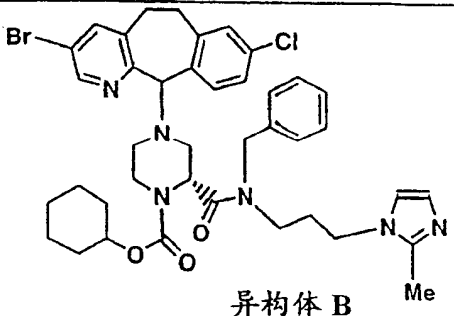
实施例 375-382

类似地, 根据实施例 149 所述方法, 用氯代甲酸环己酯处理表 29 中的制备实施例的目标化合物(非对映体 A 或 B), 制备表 29 的产物。

表 29

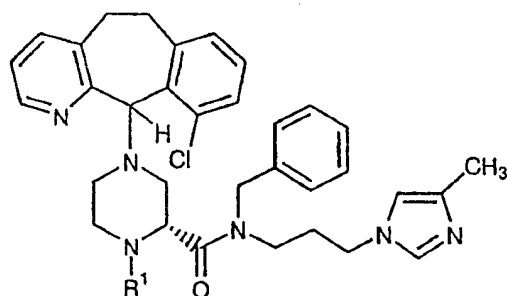
实施 例	制备实施例 号	产物	1. %产 率 2. MH ⁺ 3. mp (°C)
375	190	 异构体 A	1. 76 2. 787 3. 94.7
376	191	 异构体 B	1. 67 2. 787 3. 92.3

377	192	 异构体 A	1.87 2.787 3.90.8
378	193	 异构体 B	1.85 2.787 3.84.2
379	194	 异构体 A	1.72 2.787 3.89.7
380	195	 异构体 B	1.62 2.787 3.89.7
381	196	 异构体 A	1.74 2.773 3.83.9

382	197	 异构体 B	1.73 2.773 3.89.8
-----	-----	---	-------------------------

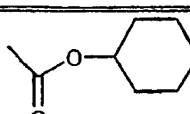
实施例 383-392

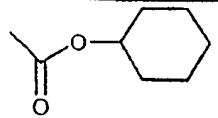
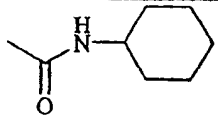
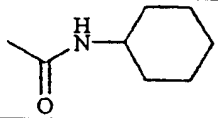
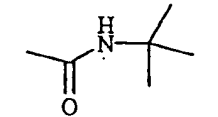
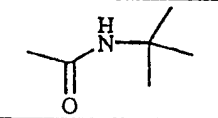
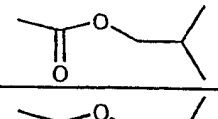
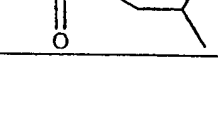
根据与实施例 149 所述基本相同的方法, 用适当的酰化剂(即氯代甲酸环己酯或 Boc 二碳酸酯、异氰酸环己酯、异氰酸叔丁酯或氯代甲酸异丁酯)处理制备实施例 170 的目标化合物(非对映体 A 或 B), 得到下式的化合物:



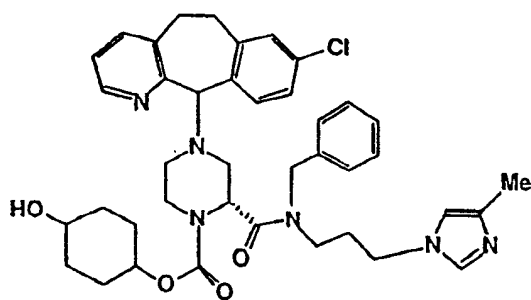
其中 R¹ 于表 30 栏 2 中的定义相同。

表 30

实施 例	R ¹	异构体	质谱 HRMS (FABS, MH)	[α] _D ²⁰
383		A	695.3473	-29.2° c = 0.107

384		B	695.3473	+19.5° c = 0.1295
385	-COOC(CH ₃) ₃	A	669.3366	-42.5° c = 0.89
386	-COOC(CH ₃) ₃	B	669.3322	----
387		A	694.3629	-51.0° c = 0.2575
388		B	694.3642	----
389		A	668.3480	-41.0° c=0.19
390		B	668.3488	----
391		A	669.3322	-56.3° c = 0.3005
392		B	669.3330	----

实施例 393

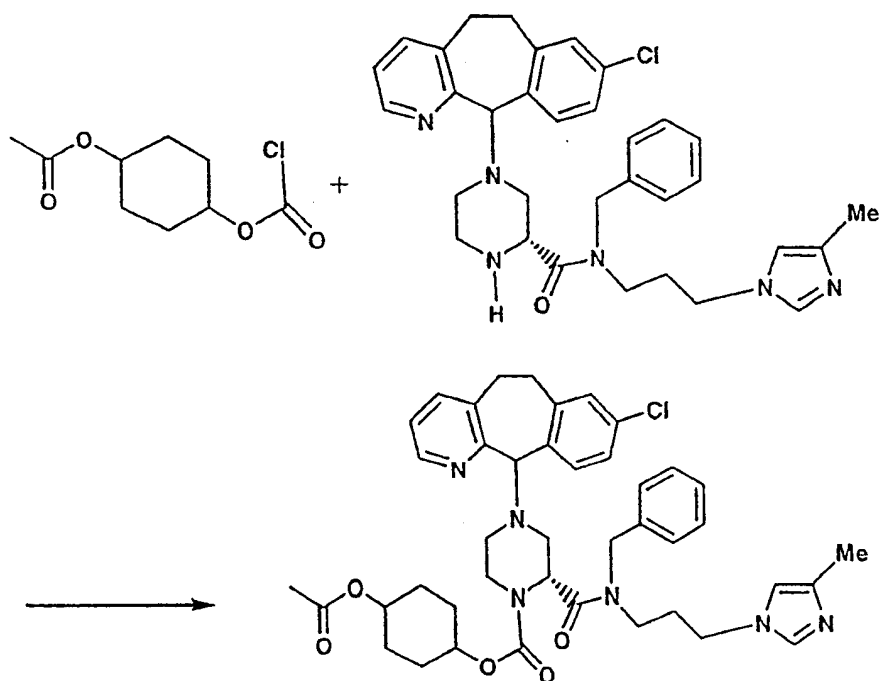


步骤 A



若用光气处理市场获得的乙酰氧基环己醇，可以得到氯代甲酸酯。

步骤 B

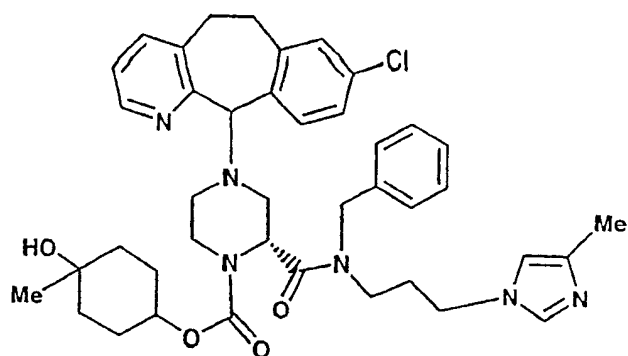


如果根据实施例 149 所述方法，使步骤 A 的氯代甲酸酯与上面所示的哌嗪胺结合，那么可以得到乙酸酯。

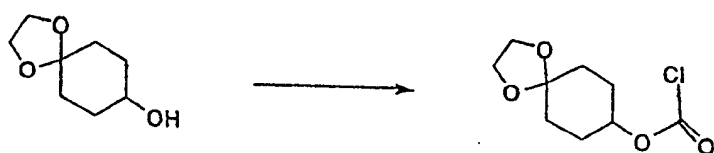
步骤 C

如果用碳酸钾在甲醇中处理步骤 B 的产物，那么得到目标化合物。

实施例 394

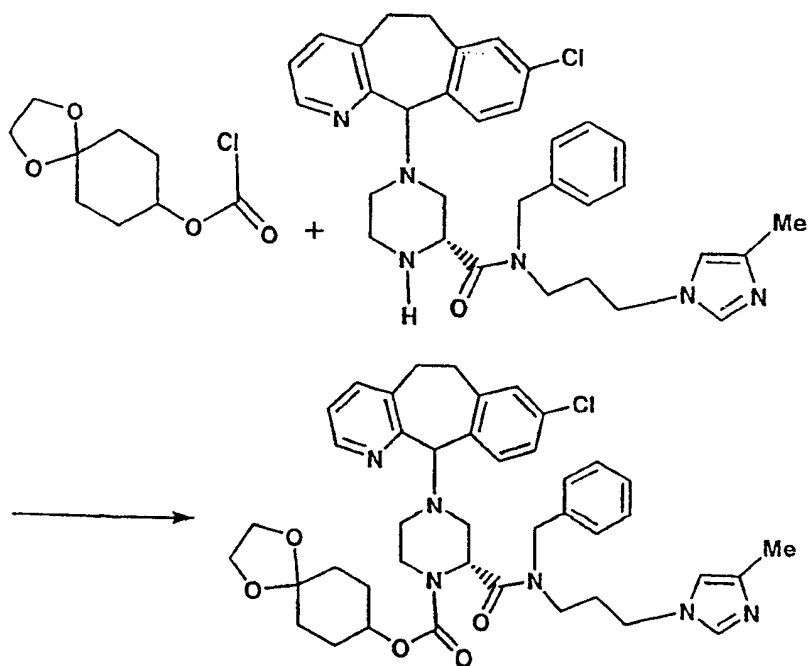


步骤 A



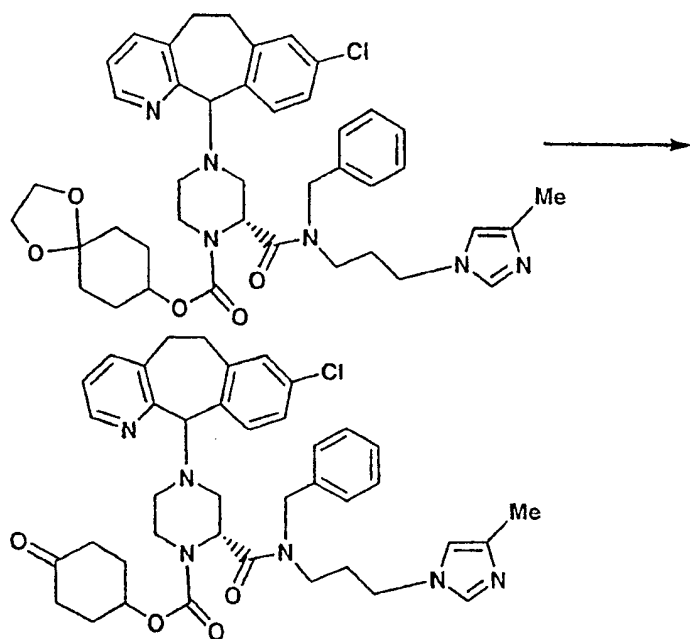
若用光气处理市场获得的环己醇，可以得到氯代甲酸酯。

步骤 B



如果根据实施例 149 所述方法, 使步骤 A 的氯代甲酸酯与上面所示的哌嗪胺结合, 那么可以得到缩酮。

步骤 C

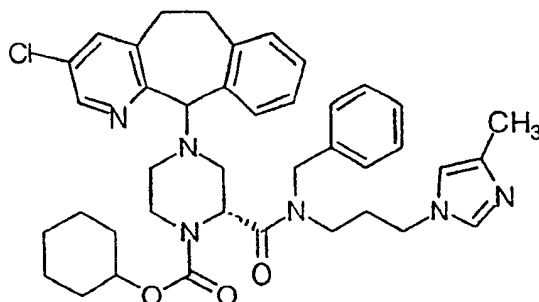


如果用酸水溶液处理所述步骤 B 的产物, 那么得到酮。

步骤 D

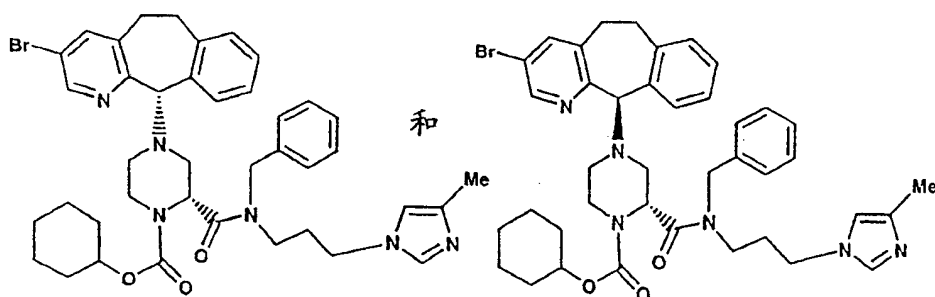
如果用 MeMgBr 或 MeLi 处理步骤 C 的产物, 那么得到目标产物。

实施例 395



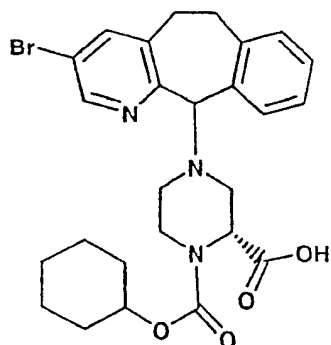
根据与实施例 225 所述基本相同的方法(偶合), 但是仅用制备实施例 212 的目标化合物代替制备实施例 127 步骤 C 的酸, 得到目标化合物。Mp 91-107°C, LCMS MH^+ = 695。

实施例 397



步骤 A

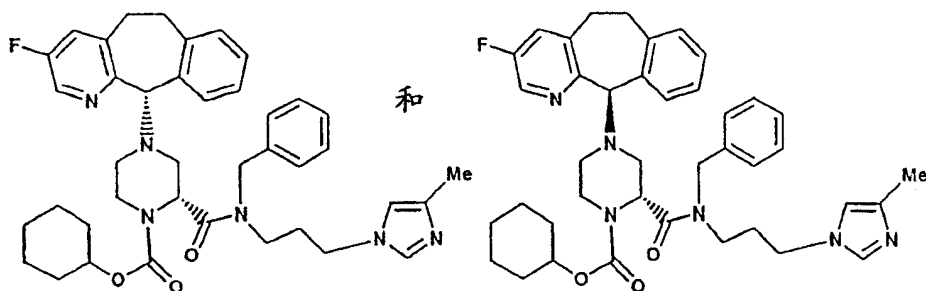
若用制备实施例 209 的 3-溴代三环氯化物代替制备实施例 127 步骤 C 的氯化物, 则可得到羧酸:



步骤 B

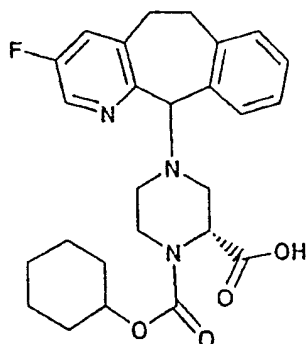
若根据与实施例 225 所用基本相同的方法, 采用步骤 A 的羧酸, 则可制备目标化合物。用手性 HPLC (AD 柱), 用异丙醇-己烷作为洗脱剂, 可分离异构体。

实施例 398



步骤 A

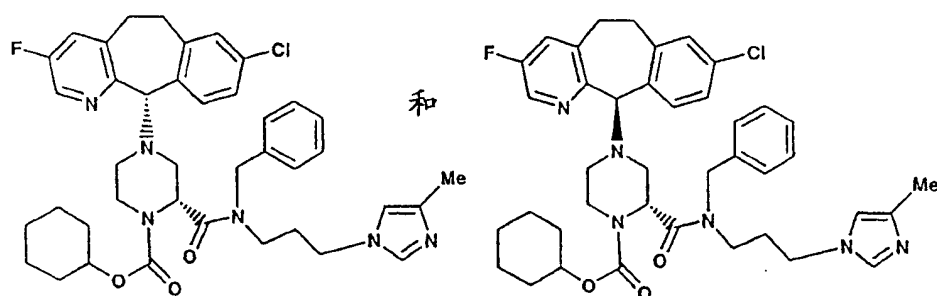
如采用制备实施例 211 的 3-氟代三环氯化物代替制备实施例 127 步骤 C 的氯化物, 则将得到羧酸:



步骤 B

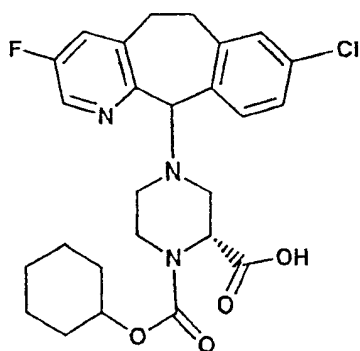
若根据与实施例 225 所述基本相同的方法, 采用步骤 A 的羧酸, 则可制备目标化合物。用手性 HPLC (AD 柱), 用异丙醇-己烷作为洗脱剂, 可分离异构体。

实施例 399



步骤 A

如采用制备实施例 204 的 3-氟代-8-氯代三环氯化物代替制备实施例 127 步骤 C 的氯化物, 则将得到羧酸:



步骤 B

若根据与实施例 225 所述基本相同的方法, 采用步骤 A 的羧酸, 则可制备目标化合物。用手性 HPLC (AD 柱), 用异丙醇-己烷作为洗脱剂, 分离异构体。

测定

根据 1995 年 4 月 20 日公开的 WO 95/10516 所述测定方法, 测定 FPT IC₅₀ (法尼基蛋白转移酶的抑制作用, 体外酶测定) 和 COS 细胞 IC₅₀ (基于细胞的测定)。根据 WO 95/10516 所述方法测定 GGPT IC₅₀ (香叶基香叶基蛋白转移酶的抑制作用, 体外酶测定), 细胞 Mat 测定以及抗肿瘤活性(体内抗肿瘤研究)。在此引入 WO 95/10516 公开内容作参考。

根据与上面所述基本相同的方法进行另外的测定, 但是用另外的指示肿瘤细胞系代替 T24-BAG 细胞。采用表达激活的 K-ras 基因的 DLD-1-BAG 人结肠癌细胞或表达激活的 K-ras 基因的或 SW620-BAG 人结肠癌细胞进行测定。用本领域已知的其他肿瘤细胞系, 可以证明本发明的化合物抑制其他类型的肿瘤细胞的活性。

软琼脂测定:

固定依赖性生长是肿瘤细胞系的一个特征。将人肿瘤细胞悬浮于含有 0.3% 琼脂糖和指定法尼基转移酶抑制剂浓度的生长培养基中。将所述溶液铺于用含有相同浓度的法尼基转移酶抑制剂的 0.6%

琼脂糖固化的生长培养基上作为上层。上层固化后, 将培养板于 37℃、5%二氧化碳环境下孵育 10-16 天, 使集落生长。孵育后, 用 MTT (3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化铷, 噻唑兰) (1mg/ml PBS 溶液中)溶液铺于琼脂上对集落进行染色。对集落进行计数, 确定 IC_{50} 值。

实施例 1-19、21-25、67-71、72 步骤 B、72 步骤 C、73-77、78 步骤 B (异构体 C)、78 步骤 B (异构体 D)、79 步骤 B (异构体 A、B 和 C)、80 异构体 A 和 B)、81-86、86A、87、88、93-104、106、108、110-113、115-211、214-217、221-228、236-238、236-238、241-244、255-286、286A、286B、287-297、299 步骤 B、300、302 步骤 B、305 和 309 的化合物的 FPT IC_{50} 值为 < 0.05nM 至 170nM 时的 20%。

实施例 1、2、6-13、15-17、19、78 步骤 B (异构体 D)、80 (异构体 A)、67-71、72 步骤 B、72 步骤 C、73、76、81-86、87、88、93、95-101、103、106、108、110、111、113、115-118、121、122、124、125 (异构体 A)、127-134、137、142、144-146、148、151-153、155-157、161-162、164、166、168、173-175、177、180-187、189-192、195-196、198-208、210-211、216-217、221、222、225、237、238、242-245、247-263、265、268-286、286A、286B、288-289、292、295-296、299 步骤 B、300、302 步骤 B、305、309、310-342、342-373 和 375-382 的化合物的 FPT IC_{50} 值为 < 0.04nM 至 6.7nM。

实施例 11、16、78 步骤 B (异构体 C 和 D)、79 步骤 B (异构体 A)、80 (异构体 A)、88 (异构体 A)、93 (异构体 D)、99、100、225、243、367 和 368 的化合物的 FPT IC_{50} 值为 < 0.04nM 至 2.7nM。实施例 225 的化合物的 FPT IC_{50} 值为 0.36nM。

实施例 1、2、8、25、86、100 化合物的 Cos 细胞 IC_{50} 值在 < 10-920nM 范围内。实施例 98、101、103、104、106、108、258、259、261 和 262 化合物的 Cos 细胞 IC_{50} 值为 < 5 至 > 500nM。实施例 245-250 化合物的 Cos 细胞 IC_{50} 值在 0.01-0.087 μ M 时为 100%。实施例 100、

101、103 和 259 化合物的 Cos 细胞 IC_{50} 值为 $<5nM-35nM$ 。

实施例 1、2、3、7、8、10-16、21、25、67-69、70、81、82、86 (11R,2R 异构体)、88-95、97、110、111-113、115-119、121-176、178-184、186-200、202-204、206-211、214-217、221-225、256、258、259、261、262、268-271、273-274、276、278、280-286、289、292、295-296、299 步骤 B、305、309-346、351-373 和 375-382 化合物的软琼脂 IC_{50} 值为 $<5-500nM$ 。

实施例 116、117、160、170、184、186-188、196-200、202-204、206-208、217、225、305 (11s, 2R 异构体)、316、316、322、324、325、335、339、365、364、372、373、375 和 382 化合物的软琼脂 IC_{50} 值为 2-10nM。

实施例 11、16、79 步骤 B(异构体 A)、80(异构体 A)、88(异构体 A)、93(异构体 D)和 225 化合物的软琼脂 IC_{50} 值为 2-300nM。实施例 225 化合物的软琼脂 IC_{50} 值为 2nM。

采用本发明所述的化合物制备药物组合物时，惰性、药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、分散颗粒、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可以含有约 5-约 95% 活性组分。适当的固体载体是本领域已知的，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合口服的固体剂型。药学上可接受的载体的实例和各种组合物的生产方法在 A. Gennaro (编辑)的 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 版 (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 中可发现。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。可以提及的实例包括用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液或加入甜味剂和遮光剂的口服溶液、悬浮液和乳液。液体形式的制剂也可以包括鼻内给药的溶液。

适合吸入的气雾剂制剂包括溶液和粉末形式的固体，可以将其与药学上可接受的载体如惰性压缩气体像氮气混合。

还包括在用前即刻转化为液体形式的用于口服或胃肠外给药的固体形式的制剂。此类液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳液。

本发明的化合物也可以经皮释放。透皮组合物可以为霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂，可以将其包含于本领域常用于此目的的基质或储库型透皮贴剂中。

最好所述药用制剂为单位剂量形式。当为此类形式时，所述制剂可以再分为含有适量(如获得所需目的的有效量)的活性组分的适当大小的单位剂量。

根据具体的应用方法，单位剂量制剂中活性化合物的量可以在约 0.01mg 至约 1000mg 之间，优选约 0.01mg 至约 750mg 之间，更优选约 0.01mg 至约 500mg 之间，最优选约 0.01mg 至约 250mg 之间变化。

实际采用的剂量随患者的需要和所治疗的疾病的严重程度而定。本领域技术人员可以容易地决定具体情况下适当的剂量方案。为方便起见，可以将日剂量分为数份并在一天内根据需要给药。

本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给药量和给药频率可以由主治医师根据下列因素进行调整：年龄、患者的身体状况和体重以及所治疗疾病的严重程度。口服给药的推荐日剂量为约 0.04mg/天至约 4000mg/天，分 2-4 次给药。

尽管已结合具体的实施方案对本发明进行了描述，但是许多其他方法、改进和变化对本领域技术人员而言是显而易见的。所有此类方法、改进和变化均包括在本发明范围内。