

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07H 15/16 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03821293.5

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1315859C

[22] 申请日 2003.8.15 [21] 申请号 03821293.5

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 15 [33] US [31] 60/403,770

[86] 国际申请 PCT/US2003/025820 2003. 8. 15

[87] 国际公布 WO2004/016632 英 2004. 2. 26

[85] 进入国家阶段日期 2005. 3. 8

[73] 专利权人 维库罗恩医药品公司

地址 美国加利福尼亚

[72] 发明人 J·刘易斯 D·V·帕特尔

S·K·阿纳丹 M·F·戈尔蒂夫

[56] 参考文献

US3702322A 1972. 11. 7

US3549615A 1970. 12. 22

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈轶兰

权利要求书 2 页 说明书 152 页

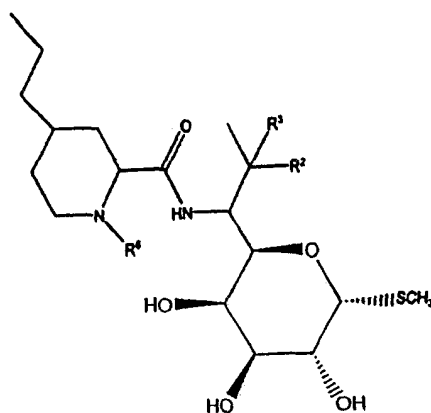
[54] 发明名称

具有抗菌活性的林可霉素衍生物

[57] 摘要

公开新的林可霉素衍生物。 这些林可霉素衍生物表现出抗菌活性。 由于本发明的化合物表现出有效的抗细菌包括革兰氏阳性生物的活性，因此它们是有用的抗微生物剂。 还公开了所述化合物的合成和应用方法。

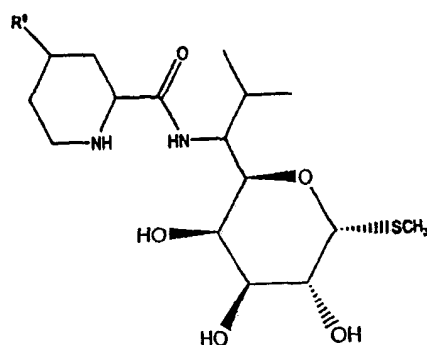
1. 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



其中 R^2 和 R^3 独立选自 H、 C_{1-8} 烷基和氟; 且

R^6 选自 H、羟基- C_{1-8} 烷基、-C(O)O- C_{1-8} 亚烷基- C_{3-20} 环烷基、-C(O)O- C_{1-8} 烷基和 -C(O)O- C_{6-14} 芳基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 H, R^3 为 CH_3 , 且 R^6 为 H。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 H 且 R^3 为 CH_3 。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为 H。
5. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^6 为 2-羟基乙基。
6. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^6 为苄基亚甲氧基羰基。
7. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^6 为乙氧基羰基。
8. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^6 为苯氧基羰基。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 为 F。
10. 下式的化合物或其药学上可接受的盐:



其中 R^9 选自 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基和卤代 C_{1-8} 烷氧基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为乙基。
12. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为丁基。
13. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为异丁基。
14. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为戊基。
15. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 3-氟丙基。
16. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 3-二氟丙基。
17. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 3-二氟丁基。
18. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 4-氟丁基。
19. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 4-二氟戊基。
20. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 5-二氟戊基。
21. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 5-氟戊基。
22. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为丁氧基。
23. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为戊氧基。
24. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 2-氟乙氧基。
25. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 3-氟丙氧基。
26. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 3-三氟丙氧基。
27. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^9 为 4-氟丁氧基。

具有抗菌活性的林可霉素衍生物

根据 35 U. S. C. § 119(e) 本申请要求 2002 年 8 月 15 日提交的美国临时申请 No. 60/403,770 的优先权, 所述文献的内容在此被引入以供参考。

发明背景

发明领域

本发明涉及表现出抗菌活性的林可霉素衍生物。

现有技术

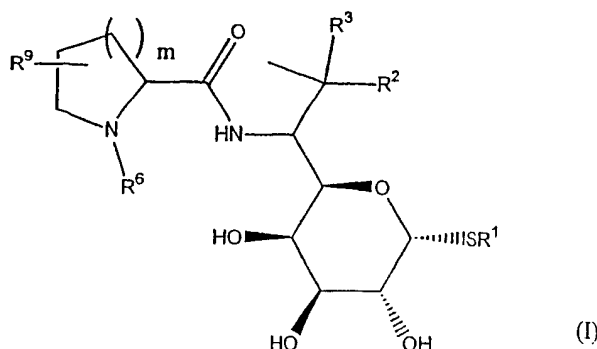
林可霉素是一种不利地影响多种微生物, 特别是革兰氏阳性菌生长的生物合成产物。林可霉素的特征和制备公开在美国专利 3,086,912 中。已制备同样具有抗菌活性的多种林可霉素的衍生物。例如, 这些衍生物包括公开在美国专利 3,496,163 中的氟林可霉素。

林可霉素衍生物仍是用于抗菌药发现的有吸引力的目标。因此, 需要具有抗菌活性的林可霉素衍生物作为潜在的抗菌剂。

发明概述

本发明提供具有抗菌活性的林可霉素衍生物。

在一个组成方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物及其前药、互变异构体或药学上可接受的盐:

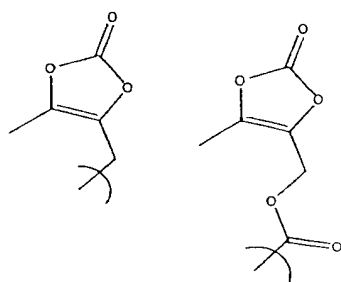


其中:

R^1 为烷基,

R^2 和 R^3 独立地为 H、烷基、羟基、氟或氟基烷基, 或者 R^2 和 R^3 之一为 $=NOR^7$ 而另一个不存在, 或者 R^2 和 R^3 之一为 $=CH_2$ 而另一个不存在, 条件是 R^2 和 R^3 不都为 H; 当 R^2 和 R^3 之一为氟时, 另一个不为氢或羟基; 以及当 R^2 和 R^3 之一为羟基时, 另一个不为氟、氢或羟基;

R^6 选自 H、烷基、羟基烷基、 $-C(=O)O$ -亚烷基-环烷基、 $-C(=O)O$ -亚烷基-取代的环烷基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -取代的烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)O$ -取代的芳基、 $-C(=O)O$ -杂芳基、 $-C(=O)O$ -取代的杂芳基、 $-[C(=O)O]_p$ -亚烷基-杂环、 $-[C(=O)O]_p$ -亚烷基-取代的杂环, 其中 p 为 0 或 1, 条件是 $-C(=O)O$ -取代的烷基不包括以下:



R^7 为 H 或烷基;

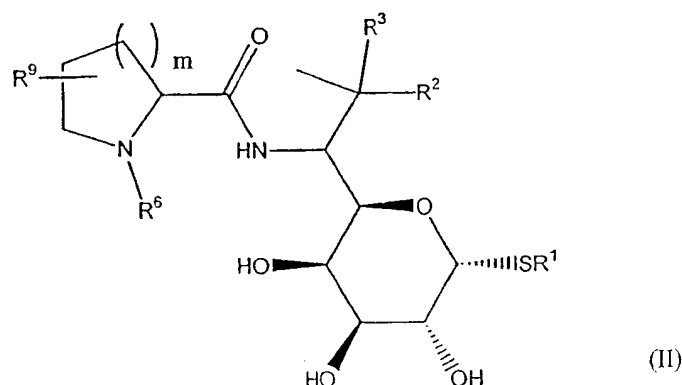
R^9 可以在环内在相同或不同的碳上被单或多取代, 独立地选自

氢、烷基、取代的烷基、烷氧基烷氧基、环烷基、取代的环烷基、烷氧基烷氧基、取代的氧、取代的氮、卤素、苯基、取代的苯基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、-亚烷基- R^a ，其中 R^a 选自一氟苯基和一氯苯基，及其支链异构体，其中 n 为包括端值的 1-8 的整数，而 R^4 和 R^5 为 H 或烷基；和

m 为 1 或 2；

条件是式 I 的化合物具有 $32\mu g/ml$ 或更小的抗至少一种选自以下的生物的最小抑制浓度：肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)。

在一个优选的实施方案中，本发明提供式 (II) 的化合物及其前药和药学上可接受的盐：



其中：

R^1 为烷基；

R^2 和 R^3 独立地为 H、烷基或氰基烷基，条件是 R^2 和 R^3 不都为 H；

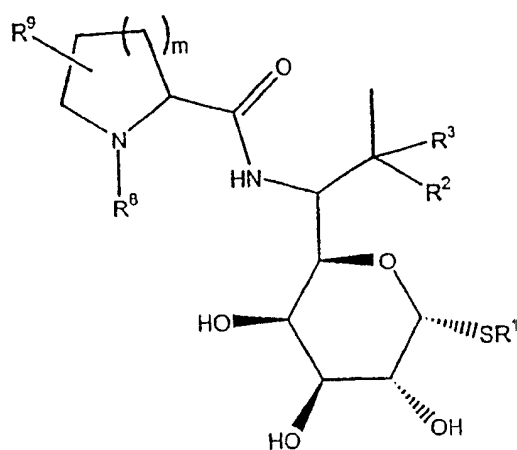
R^6 为 H、烷基或羟基烷基；

R^9 可以在环内在相同或不同的碳上被单或多取代, 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基烷氧基、环烷基、取代的环烷基、烷氧基烷氧基、取代的氧、取代的氮、卤素、苯基、取代的苯基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、-亚烷基- R^a , 其中 R^a 选自一氟苯基和一氯苯基, 及其支链异构体, 其中 n 为包括端值的 1-8 的整数, 而 R^4 和 R^5 为 H 或烷基; 和

m 为 1 或 2;

条件是式 II 的化合物具有 $32\mu g/ml$ 或更小的抗至少一种选自以下的生物的最小抑制浓度: 肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)。

在一个特别优选的实施方案中, 本发明提供式 (III) 的化合物及其前药和药学上可接受的盐:



(III)

其中:

R^1 为烷基;

R^2 和 R^3 为氟;

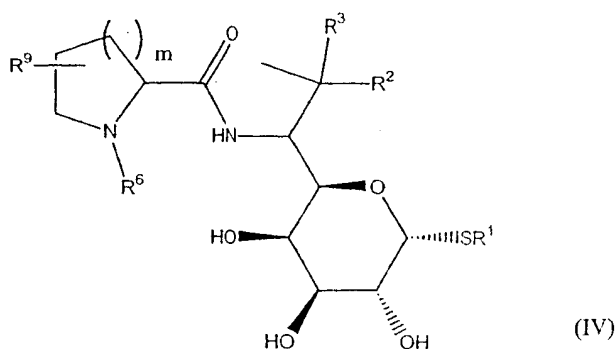
R^6 为 H、烷基或羟基烷基；

R^9 可以在环内在相同或不同的碳上被单或多取代，独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基烷氧基、环烷基、取代的环烷基、烷氧基烷氧基、取代的氧、取代的氮、卤素、苯基、取代的苯基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、-亚烷基- R^8 ，其中 R^8 选自一氟苯基和一氯苯基，及其支链异构体，其中 n 为包括端值的 1-8 的整数，而 R^4 和 R^5 为 H 或烷基；和

m 为 1 或 2；

条件是式 III 的化合物具有 $32\mu g/ml$ 或更小的抗至少一种选自以下的生物的最小抑制浓度：肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及式 (IV) 的化合物及其前药、互变异构体或药学上可接受的盐：

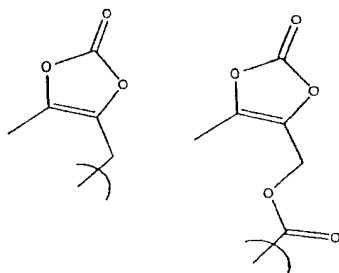


其中：

R^1 为烷基；

R^2 和 R^3 独立地为 H 或烷基、羟基、氟或氰基烷基，或者 R^2 和 R^3 之一为 $=NOR^7$ 而另一个不存在，或者 R^2 和 R^3 之一为 $=CH_2$ 而另一个不存在，条件是 R^2 和 R^3 不都为 H；当 R^2 和 R^3 之一为氟时，另一个不为氢或羟基；当 R^2 和 R^3 之一为羟基时，另一个不为氟、氢或羟基；

R^6 选自 $-C(=O)O-$ 亚烷基-环烷基、 $-C(=O)O-$ 亚烷基-取代的环烷基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 取代的烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 取代的芳基、 $-C(=O)O-$ 杂芳基、 $-C(=O)O-$ 取代的杂芳基、 $-[C(=O)O]_p-$ 亚烷基-杂环、 $-[C(=O)O]_p-$ 亚烷基-取代的杂环，其中 p 为 0 或 1，条件是 $-C(=O)O-$ 取代的烷基不包括以下：



R^7 为 H 或烷基；

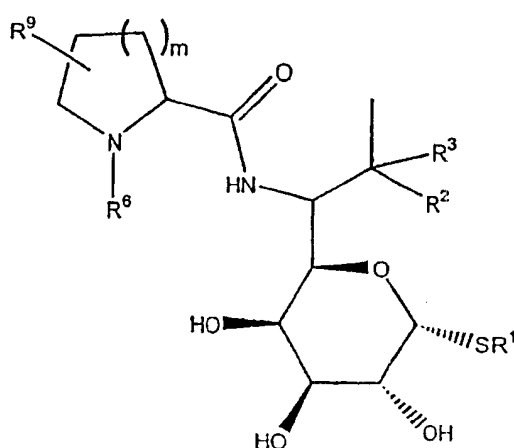
R^9 可以在环内在相同或不同的碳上被单或多取代，独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烷氧基烷氧基、环烷基、取代的环烷基、烷氧基烷氧基、取代的氧、取代的氮、卤素、苯基、取代的苯基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-NR^4R^5$ 、 $-$ 亚烷基- R^a ，其中 R^a 选自一氟苯基和一氯苯基，及其支链异构体，其中 n 为包括端值的 1-8 的整数，而 R^4 和 R^5 为 H 或烷基；和

m 为 1 或 2；

条件是式 IV 的化合物具有 $32\mu g/ml$ 或更小的抗至少一种选自以下的生物的最小抑制浓度：肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus*

faecalis)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)和艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)。

本发明范围内的林可霉素衍生物包括如下表 I 所述的那些：



实施例号	R ¹	R ² /R ³	R ⁶	R ⁹	m
1	甲基	H/甲基	H	乙基	2
2	甲基	H/甲基	甲基	丙基	1
3	甲基	H/氟基甲基	甲基	丙基	1
4	甲基	羟基/甲基	H	乙基	2
5	甲基	H/羟基亚氨基	甲基	丙基	1
6	甲基	H/甲氧基亚氨基	甲基	丙基	1
7	甲基	H/甲基	H	丁基	2
8	甲基	H/甲基	H	戊基	1
9	甲基	H/甲基	H	异戊基	1
10	甲基	H/甲基	H	戊基	1
11	甲基	氟/氟	甲基	丙基	1
12	甲基	氟/氟	H	戊基	1
13	甲基	H/甲基	H	2-(4-氟苯基)乙基	1
14	甲基	H/甲基	H	3,3-二氟丙基	1

15	甲基	H/甲基	H	2-(4-氟苯基)乙基	1
16	甲基	H/甲基	H	2,2-二氟戊基	1
17	甲基	H/甲基	H	丙基	2
18	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	戊基	1
19	甲基	H/甲基	2-甲基-2-羟基乙基	戊基	1
20	甲基	H/甲基	2-甲基-2-羟基乙基	戊基	1
21	甲基	H/甲基	3-羟基丙基	正戊基	1
22	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	异戊基	1
23	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	3,3-二氟丙基	1
24	甲基	氟/氟	2-羟基乙基	戊基	1
25	甲基	H/甲基	H	戊基	2
26	甲基	H/甲基	H	甲氧基	2
27	甲基	H/甲基	H	1-乙基丙基	2
28	甲基	H/甲基	H	异丙基	2
29	甲基	H/甲基	H	丁基	2
30	甲基	H/甲基	H	环己基	2
31	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	乙基	2
32	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	戊基	2
33	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	丙基	2
34	甲基	H/甲基	苄基亚甲基氧-羰基	丙基	2
35	甲基	H/甲基	乙氧基羰基	丙基	2
36	甲基	H/甲基	苯氧基羰基	丙基	2
37	甲基	H/甲基	H	4-二氟戊基	1
38	甲基	H/甲基	H	3-二氟丁基	1
39	甲基	H/甲基	2-羟基乙基	3-二氟戊基	1
40	甲基	R^2/R^3 =乙烯基	H	丁基	1
41	甲基	H/甲基	H	3-二氟丙基	2
42	甲基	H/甲基	H	3-二氟丁基	2

43	甲基	H/甲基	H	5-二氟戊基	2
44	甲基	H/甲基	H	5-氟戊基	2
45	甲基	H/甲基	H	4-氟丁基	2
46	甲基	H/甲基	H	3-羟基-3-乙基戊基	2
47	甲基	H/甲基	H	丁氧基	2
48	甲基	H/甲基	H	戊氧基	2
49	甲基	H/甲基	H	4-氟丁氧基	2
51	甲基	H/甲基	乙基	乙基	2
52	甲基	H/甲基	H	3-氟丙氧基	2
53	甲基	H/甲基	H	3-三氟丙氧基	2
54	甲基	H/甲基	H	异丁基	2
55	甲基	氟/氟	H	丙基	2
56	甲基	H/甲基	H	氟/丙基	1
57	甲基	H/甲基	H	氟/丁基	1
58	甲基	H/羟基	H	氟/丙基	1
59	甲基	H/甲基	H	2-甲氧基乙氧基	
60	甲基	H/甲基	H	丁基	1
61	甲基	H/甲基	H	4-二氟戊基	2
62	甲基	H/甲基	H	3-氟丙基	2
63	甲基	H/甲基	H	氟/丙基	2
64	甲基	H/甲基	H	2-氟乙氧基	2
65	甲基	H/甲基	H	3-二氟戊基	1

*包括 R 和/或 S 异构体作为各单独的异构体或混合物。

如以下所用,这些化合物基于乙酰胺衍生物命名,但作为可替代的选择,这些化合物可以根据 1-硫代-L-苏型- α -D-半乳-八吡喃糖苷衍生物来命名。本发明范围内的具体化合物包括以下化合物:

1-(-4-乙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基-3-氰基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-乙基哌啶基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-羟基-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-羟基亚氨基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲氧基亚氨基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-3-正丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3-甲基丁-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-(3-对氟苯基)丙-1-基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3,3-二氟丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-(3-对氟苯基)丙-1-基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(2,2-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基

-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正丙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正戊基-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正戊基-N-(2-(R)-甲基-2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正戊基-N-(2-(S)-甲基-2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(-4-正戊基-N-(3-羟基丙-1-基)吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3-甲基丁-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3,3-二氟丙-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正戊基-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正戊基哌啶-6-基)-N-{[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(1-乙基丙-1-基)哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-异丙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-环己基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-乙基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正戊基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正丙基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丙基-N-(F-moc)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丙基-N-(甲酸乙酯)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丙基-N-(甲酸苯基酯)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(4,4-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3,3-二氟丁-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3,3-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-(3,3-二氟戊-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(2,2-二氟乙-1-基)-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(3,3-二氟丙-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(5,5-二氟戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(5-氟戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(4-氟丁-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(3-乙基-3-羟基戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-丁氧基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-戊氧基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(4-氟丁氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丁基丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基-烯丙基}乙酰胺;

1-(4-乙基-N-乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(3-氟丙氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-(3,3,3-三氟丙氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-异丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-(4-正丙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟-丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丙基-4-氟-吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

1-[4-正丁基-4-氟-吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺;

4-氟-4-丙基-吡咯烷-2-甲酸[2-羟基-1-(3,4,5-三羟基-6-甲基

硫烷基-四氢-吡喃-2-基)-丙基]-酰胺;

4-氟-4-丙基-吡咯烷-2-甲酸[2-羟基-1-(3,4,5-三羟基-6-甲基硫烷基-四氢-吡喃-2-基)-丙基]-酰胺;

以及这些化合物的前药、互变异构体和药学上可接受的盐。

本文定义的化合物、其互变异构体、前药和药学上可接受的盐可以具有抗菌、原生动物、真菌和寄生虫的活性。

在另一方面,本发明提供包含药学上可接受的载体和治疗有效量的本文定义的化合物的药物组合物。本发明的药物组合物还可以包括一种或多种附加的抗菌剂,其中之一可以具有抗革兰氏阴性菌的活性。其中之一还可以具有抗革兰氏阳性菌的活性。

在本发明的一个方法方面,本发明涉及一种治疗哺乳动物的微生物感染的方法,所述方法包括给该哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物。本发明的化合物可以在药物组合物中通过口、肠胃外、透皮、局部、直肠或鼻内给药而施用于哺乳动物。

在本发明的另一个方法方面,本发明涉及一种治疗哺乳动物的微生物感染的方法,所述方法包括给该哺乳动物施用包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物。本发明的药物组合物还可以包含一种或多种附加的抗菌剂,其中之一可以具有抗革兰氏阴性菌活性。其中之一还可以具有抗革兰氏阳性菌活性。所述药物组合物可以通过口、肠胃外、透皮、局部、直肠或鼻内给药而施用于哺乳动物。

在一个优选的实施方案中,受治疗的微生物感染为革兰氏阳性菌感染。在另一个实施方案中,所述感染可以是革兰氏阴性菌感染。在另一个实施方案中,所述感染可以是分枝杆菌感染、支原体感染或衣原体感染。

在另一方面,本发明提供用于制备式(I)、(II)和(III)的化合物的新的中间体和方案。

发明详述

如上述,本发明涉及表现出抗菌活性,特别是抗革兰氏阳性菌活

性的林可霉素衍生物。但是，在进一步详细描述本发明之前，首先定义以下的术语。

定义

除非另外指出，以下用于说明书和权利要求书的术语具有下述含义。

“酰基”意指基团 $-C(O)R'$ ，其中 R' 为烷基、链烯基、炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“酰氧基”意指基团 $-C(O)OR'$ ，其中 R' 为烷基、链烯基、炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“链烯基”意指包含至少一个双键($-C=C-$)的2-8个碳原子的直链不饱和一价烃基或3-8个碳原子的支链一价烃基。链烯基的实例包括但不限于烯丙基、乙烯基、2-丁烯基等。

“烷氧基”指基团“烷基-O”，它包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

“烷氧基烷氧基”指基团烷基-O-亚烷基-O-，其中烷基如本文定义。

“烷基”意指1-8个碳原子的直链饱和一价烃基或3-8个碳原子的支链饱和一价烃基。烷基的实例包括但不限于诸如以下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基等。

“亚烷基”意指1-8个碳原子的直链二价烃基或3-8个碳原子的支链二价烃基。亚烷基的实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、2-甲基亚丙基等。

“烷硫基”指基团“烷基-S-”，它包括例如甲硫基、丁硫基等。

“炔基”意指包含至少一个叁键($-C\equiv C-$)的2-8个碳原子的直链一价烃基或3-8个碳原子的支链一价烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、2-丁炔基等。

“氨基”或“取代的氮”指基团“ $-NR_aR_b$ ”，其中 R_a 和 R_b 独立地

为 H、烷基、卤代烷基、链烯基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。

“氨基羧基烷基”意指基团 $-\text{R}_c\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ ，其中 R_c 为如以上定义的亚烷基，而 R_a 和 R_b 如以上定义。

“芳基”意指 6-14 个环原子的一价单环或二环芳香碳环基团。实例包括但不限于苯基、萘基和蒽基。芳环可以任选与 5-、6-或 7-元单环非芳香环稠合，该非芳香环任选包含 1 或 2 个独立地选自氧、氮或硫的杂原子，而剩余的环原子为 C，其中至少一个或两个 C 原子任选被羰基替换。具有稠合环的代表性芳基包括但不限于 2,5-二氢-苯并[b]噁庚因基、2,3-二氢苯并[1,4]二噁烷基、色满基、异色满基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基、苯并[1,3]二噁茂基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、2,3-二氢-1H-吲哚基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、苯并咪唑-2-酮基、2-H-苯并噁唑-2-酮基等。

“羰基”意指基团 $-\text{C}(\text{O})$ 。

“羧基”意指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 。

“氰基烷基”指被一个或多个氰基 ($-\text{CN}$) 基团取代的烷基，其中烷基如以上定义，条件是如果存在两个氰基，则它们不都在相同的碳原子上。氰基烷基的实例包括例如氰基甲基、2-氰基乙基、2-氰基丙基等。

“环烷基”指具有单环或多环的 3-20 个碳原子的环状烷基，例如包括环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、金刚烷基等。本发明的环烷基还包括稠合的多环，其中多环体系中的一个或多个环为芳环，只要与该结构的核心或骨架连接的点是非芳香环上，例如茛基。

“环烷基烷基”意指基团 $-\text{R}_c\text{R}_d$ ，其中 R_c 为亚烷基，而 R_d 为环烷基，如以上定义。实例包括但不限于环丙基亚甲基、环己基亚乙基等。

“卤”或“卤素”意指氟、氯、溴或碘。

“卤代烷基”意指被一个或多个，优选 1-6 个相同或不同的卤原

子取代的烷基，其中烷基如以上定义。例如，卤代烷基的实例包括三氟甲基、3-氟丙基、2,2-二氟乙基等。

“杂芳基”意指包含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子，其余环原子为 C 的 5-10 个环原子的一价单环或二环芳香基团。代表性实例包括但不限于噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、三唑基、吡唑基、吡咯基、吲哚基、2-吡啶酮基、4-吡啶酮基、N-烷基-2-吡啶酮基、吡嗪酮基、哒嗪酮基、嘧啶酮基、噻唑酮基等。

“杂环”或“杂环的”指具有单环或多个稠合环、环内具有 1-10 个碳原子和 1-4 个选氮、硫或氧的杂原子的饱和或不饱和基团，其中稠环体系中一个或多个环可以为如本文定义的芳基或杂芳基。杂环和杂芳基的实例包括但不限于吡丁啉、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、茶基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、噌啉、蝶啶、卞唑、卞啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、苯邻二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢-异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(还称为硫杂吗啉基)、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

杂环可以任选被 1-3 个选自以下的取代基取代：烷基、链烯基、炔基、卤素、烷氧基、酰氧基、氨基、羟基、羧基、氰基、氧代、硝基和烷硫基，而这些术语如本文定义。

“羟基”或“羟基”意指基团-OH。

“羟基烷基”指被一个或多个-OH 基团取代的烷基，其中烷基如以上定义，条件是如果存在两个羟基，则它们不都在相同的碳原子上。羟基烷基的实例包括例如羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基等。

“哺乳动物”指所有哺乳动物，包括人、家畜和伙伴动物。

“任选的”或“任选地”意指随后所述的事件或情况可以发生但不一定必须发生，且该描述包括该事件或情况发生和不发生的实例。例如，“任选被烷基一或二取代的芳基”意指烷基可以但不一定必须存在，且该描述包括芳基被烷基一或二取代的情况和芳基不被烷基取代的情况。

“药学上可接受的载体”意指用于制备药物组合物，通常安全、无毒并且不是生物学上或其它方面不期望的载体，包括对于兽医用和人药用可接受的载体。说明书和权利要求书中所用的“药学上可接受的载体”包括一种和多于一种这样的载体。

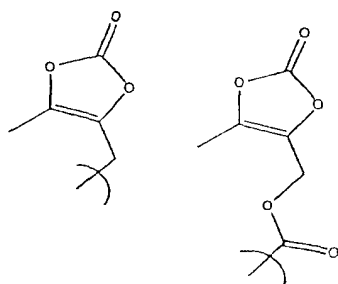
化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受的，具有期望的母体化合物的药理学活性的盐。这些盐包括但不限于

(1) 酸加成盐，与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成；或与有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、甘醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡糖庚酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等形成；或者

(2) 当母体化合物中存在的酸质子被金属离子，例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代时形成的盐；或者与有机碱，例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲基胺、N-甲基葡糖胺等配位时形成的盐。

“前药”意指当这种前药施用于哺乳动物对象时在体内释放出本发明化合物的活性母体药物的任何化合物。本发明的化合物的前药通过这样的方式修饰本发明化合物中存在的官能团来制备：该修饰可以在体内裂解释放母体化合物。前药包括其中化合物的羟基、巯基或氨基与任何可以在体内裂解分别再生成游离羟基、氨基或巯基

的基团连接的本发明的化合物。前药的实例包括但不限于本发明化合物中的羟基官能团的酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、氨基甲酸酯(例如 N,N-二甲基氨基羰基)等。特定的实例包括-C(=O)O-亚烷基-环烷基、-C(=O)O-亚烷基-取代的环烷基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-取代的烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)O-取代的芳基、-C(=O)O-杂芳基、-C(=O)O-取代的杂芳基、-[C(=O)O]_p-亚烷基-杂环、-[C(=O)O]_p-亚烷基-取代的杂环,其中 p 为 0 或 1,条件是-C(=O)O-取代的烷基不包括以下:



“取代的烷基”意指以上定义的烷基,其中一个或多个氢原子已被卤素(即 Cl、Br、F 或 I)、氧、羟基、胺(伯)、胺(被以上烷基取代的仲烷基)、胺(被以上烷基取代的叔烷基)、硫、-SH 或苯基替代。取代的烷基的实例包括但不限于 1-氟乙基、1-氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、1-溴丙基、2-碘丙基、1-氯丁基、4-氟丁基和 4-氯丁基。

“取代的芳基”意指被一个或多个取代基,优选 1-3 个选自以下的取代基取代的芳环:烷基、链烯基、炔基、卤素、烷氧基、酰氧基、氨基、羟基、羧基、氰基、硝基、烷硫基和硫代烷基。芳环可以任选与 5-、6-或 7-元单环非芳香环稠合,所述非芳香环任选包含 1 或 2 个独立地选自氧、氮或硫的杂原子,其它环原子为碳,其中一个或两个碳原子任选被羰基替代。

“取代的环烷基”意指被烷基取代的环烷基,其中烷基如以上定义或以上关于取代的烷基定义的基团。代表性实例包括但不限于 2-

环丙基乙基、3-环丁基丙基、4-环戊基丁基、4-环己基丁基等。

“取代的杂芳基”意指被一个或多个取代基，优选1-3个选自以下的取代基取代的杂芳环(其中杂芳基如以上定义)：烷基、链烯基、炔基、卤素、烷氧基、酰氧基、氨基、羟基、羧基、氰基、硝基、烷硫基和硫代烷基、其中所述取代基如本文定义。

“取代的氧”指基团“-O-R^d”，其中R^d为烷基、卤代烷基、链烯基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基，其中所述取代基如本文定义。

“取代的苯基”意指其中一个或多个氢原子已被卤素、羟基、烷基、胺(伯、仲和叔，后二者烷基取代)、-SH和苯基替代的苯环。代表性实例包括但不限于对溴苯基、间碘苯基、邻氯苯基、对乙基苯基、间丙基苯基、邻甲基苯基和对辛基苯基。

“硫代烷基”指被一个或多个-SH基团取代的烷基，其中烷基如以上定义，条件是如果存在两个羟基，则它们不都在相同的碳原子上。硫代烷基的实例包括例如硫代甲基、2-硫代乙基、2-硫代丙基等。

“治疗有效量”意指在施用于哺乳动物以治疗疾病时足以实现这种对疾病的治疗的化合物或组合物的量。“治疗有效量”随化合物或组合物、疾病和它的严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变。

疾病的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括：

(1) 预防疾病，即使疾病的临床症状不在可能接触或易患该疾病但尚未经历或表现出疾病症状的哺乳动物中发生，

(2) 抑制疾病，即停滞或减轻疾病或其临床症状的发展，或者

(3) 缓解疾病，即导致疾病或其临床症状消退。

“互变异构体”指氢原子的迁移形成两种或更多种结构的异构体。

本发明的化合物一般根据IUPAC或CAS命名法系统来命名。可以使用本领域技术人员已知的缩写(例如"Ph"为苯基，"Me"为甲基，

"Et"为乙基, "Bn"为苄基, "h"为小时, 而"rt"为室温)。

总体合成方案

本发明的化合物可以由以下所示的反应方案中所述的方法制备。

用于制备这些化合物的原料和试剂可购自商业供应商, 例如 Toronto Research Chemicals(North York, ON Canada)、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem(Torrance, California, USA)、Emka-Chemie 或 Sigma(St. Louis, Missouri, USA), 或者由本领域技术人员已知的方法, 遵循参考文献中所述的操作来制备, 所述参考文献如 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 和 Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) 和 Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc. , 1989)。这些方案仅例示某些可以合成本发明化合物的方法, 可以对这些方案进行多种修改, 其对参考本说明书的本领域技术人员是有启发的。

本领域技术人员明显知道, 常规的保护基可能是防止某些官能团发生不期望反应所必需的。不同官能团的适宜保护基以及用于保护和脱保护特定官能团的适宜条件在本领域中是已知的。例如, 许多保护基在 T. W. Greene 和 G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991 及其中引用的参考资料中作了描述。

如果需要, 可以用常规技术, 包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等来分离和纯化反应的原料和中间产物。这些材料可以用常规方法, 包括物理常数和光谱数据来表征。

本发明的化合物一般包含一个或多个手性中心。因此，如果需要的话，这些化合物可以制备或分离为纯立体异构体。所有这些立体异构体(和富集的混合物)包括在本发明的范围内，除非另外指出。纯立体异构体(或富集的混合物)可以用例如本领域中已知的光学活性原料或立体选择性试剂来制备。作为可替代的选择，可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分试剂等分离这种化合物的外消旋混合物。

式(I)的化合物的制备

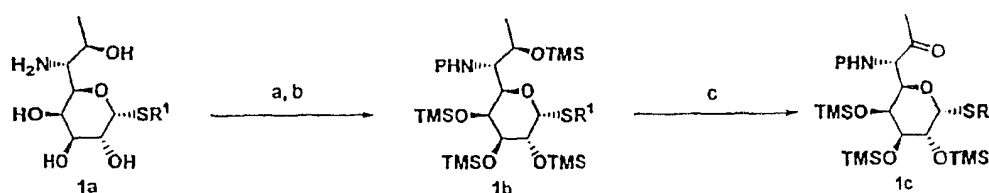
一般而言，为制备本发明的式(I)化合物，将适宜地7-取代的林可胺(lincosamine)中间产物和适宜取代的吡咯烷基或哌啶基甲酸在反应条件下，优选在惰性有机溶剂中，在偶合剂和有机碱存在下缩合。此反应可以用任何数目的已知偶合剂，例如O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)和碳化二亚胺、异丁基氯甲酸酯、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)等来进行。适宜的有机碱包括二异丙基乙基胺(DIEA)、三乙胺(TEA)、吡啶、N-甲基吗啉等。可以使用的适宜的惰性有机溶剂包括例如N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷等。此反应一般使用相对于林可胺过量的羧酸于大约0°C至大约50°C的温度范围内进行。反应继续直至完成，它一般发生大约2-12小时。

如本发明定义的适宜地7-取代的林可胺中间产物(即R²/R³)用本领域技术人员已知的方法，由甲基6-氨基-6,8-二脱氧-1-硫代-赤型- α -D-半乳-八吡喃糖苷合成，所述甲基6-氨基-6,8-二脱氧-1-硫代-赤型- α -D-半乳-八吡喃糖苷可以如Hoeksema等人，Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452所述制备。7-取代的林可胺中间产物的例示性合成如以下方案1-5所示。

本发明定义的适宜取代的吡咯烷基或哌啶基甲酸中间产物(即R⁹)也由本领域技术人员已知的方法由脯氨酸和吡啶合成。可以用于合成本发明的羧酸中间产物的脯氨酸和吡啶包括，例如，4-氧代脯氨酸和4-取代的吡啶。用于合成的脯氨酸和吡啶可商购自销售商，例

如 Aldrich 和 Sigma。作为可替代的选择, 这些脯氨酸和吡啶可以由本领域中已知的方法制备。适宜地取代的吡咯烷基或哌啶基甲酸中间产物的例示性合成如以下方案 6-10 所示。

以下方案 1 例示林可胺中间产物 1c 的一般合成, 其中 P 为 N-保护基, 优选 Cbz 或 Boc, 而 R^1 如关于式 (I) 的定义。



方案 1. 林可胺中间产物 1c 的一般合成.

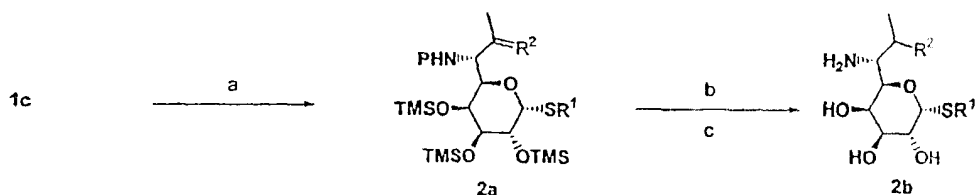
(a) N-保护 (Boc, Cbz); (b) O-甲硅烷基保护 (TMS); (c) Swern 氧化。

如方案 1 所示, 甲基 6-氨基-6, 8-二脱氧-1-硫代-赤型- α -D-半乳-八吡喃糖苷 1a 如 Hoeksema 等人, Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452 所述制备。然后用适宜的保护基保护产物 1a 的氨基官能团和羟基官能团。适宜的 N-保护基通过加入二碳酸二叔丁酯、N-(苄氧基羰基氧)琥珀酰亚胺等来形成。羟基可以作为甲硅烷基醚保护。可以通过在适宜的有机碱如三乙胺 (TEA) 或氯化三甲基硅烷存在下, 在有机碱如三乙胺存在下与 N, O-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺反应而将羟基转化成三甲基甲硅烷基 (TMS) 醚。N-保护一般在 O-保护之前完成。蒸发溶剂之后用硅胶色谱处理粗产物得到受保护的产物 1b。

将 1b 的 7-O-三甲基甲硅烷基化学选择性地脱保护, 并氧化得到 7-酮-林可胺衍生物 1c。这种选择性转化通过将受保护的产物 1b 加到在惰性有机溶剂如二氯甲烷中的二甲亚砷和草酰氯, 然后加入适

宜的有机碱如三乙胺来进行。作为可替代的选择,该转化可以通过将1b加到在惰性有机溶剂中的二甲亚砜和适宜的活化剂如三氟乙酸酐来进行。该反应一般在大约 -70°C 至 80°C 的温度范围内进行。将所得的反应混合物于低温下搅拌,然后将其加热至大约 -50°C 。在此第二温度下维持反应约1-3小时。往反应混合物中加入适宜的有机碱,例如TEA、吡啶等。将反应混合物适宜地处理得到产物1c。用于将1b转化成1c的总类条件在本领域中已知为Swern氧化条件。

以下方案2例示林可胺中间产物2b的一般合成,其中P为N-保护基,优选为Cbz或Boc, R^1 如关于式(I)的定义, R^2 和 R^3 之一为氢,而另一个如关于式(I)的定义。



方案2. 林可胺中间产物2b的一般合成

(a) Wittig烯化($R^2\text{PPh}_3^+\text{X}^-$, $R^2\text{PO}(\text{OEt})_2$, 碱, 溶剂); (b) 和 (c) H_2/Pd , Global 脱保护

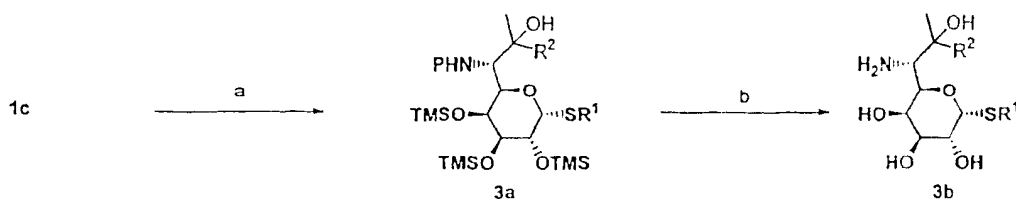
如方案2所示,用Wittig或Homer-Wadsworth-Emmons反应使酮-林可胺中间产物1c反应形成烯烃。在此反应中,用强碱将适宜的磷鎓盐或膦酸盐脱质子化形成磷内鎓盐。可以使用的适宜的磷鎓盐为烷基三苯基磷鎓卤化物,它可以通过三苯基膦和烷基卤反应来制备。适宜的磷化合物包括,例如,甲基三苯基磷鎓溴化物,二乙基(氰基甲基)膦酸酯等。可以用于形成内鎓盐的适宜的强碱包括有机锂试剂、叔丁醇钾等。磷内鎓盐的形成一般在惰性气氛下,例如 N_2 气氛下,在惰性有机溶剂如甲苯、THF等中,于低温下进行。

在形成磷内鎗盐之后,将产物 1c 加到反应物。该反应可以在 -40°C 至室温的温度下便利地进行,并搅拌直至反应完成,通常 1-4 小时。处理所得的有机溶液,并用硅胶色谱处理粗产物得到烯烃产物 2a。

任选地,可以用常规技术例如色谱法纯化产物 2a,并可以将该纯化的产物用于随后的偶合反应以得到本发明的乙烯基林可胺衍生物。

然后将产物 2a 氢化得到饱和产物 2b。该氢化一般在 Parr 瓶内,在极性有机溶剂,例如甲醇、乙醇等中,使用 10%担载在碳上的钯进行。吹洗该瓶,并充入 H_2 至大约 50-70 psi,并振荡至完成,一般约 12-24 小时。将所得的反应混合物过滤,例如通过硅藻土过滤,并用极性有机溶剂如甲醇冲洗。通过转移至含干燥、洗涤过的 Dowex 50w-400x H^+ 型树脂漏斗并振荡来处理有机溶液。用甲醇和水洗涤树脂之后,用在 MeOH 中的 5% TEA 洗涤而从树脂上洗脱产物 2b。产物还可以用硅胶柱色谱法纯化。

方案 3 例示林可胺中间产物 3b 的一般合成,其中 P 为 N-保护基,优选 Cbz 或 Boc, R^1 如关于式 (I) 的定义,而 R^2 或 R^3 之一为烷基,另一个为 $-\text{OH}$ 。

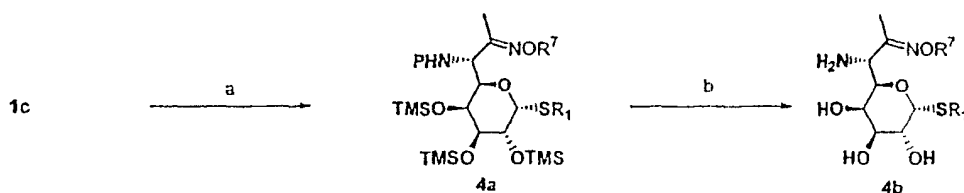


方案 3. 林可胺中间产物 3b 的一般合成。

(a) R^2M (碳亲核体); (b) (i) TMS 脱保护 (H^+ 或 F^-) 和 (ii) N-脱保护如方案 3 所示,将适宜的碳亲核体加到在适宜的惰性有机溶剂中

的 7-酮林可胺中间产物 1c 得到 7-羟基林可胺中间产物 3b。适宜的碳亲核体包括甲基氯化镁、二乙基锌，乙炔钠等，而可以使用的适宜的惰性有机溶剂包括 THF、乙醚、甲苯等。该反应一般在降低的温度，大约 0℃ 下进行大约 3-5 小时。然后用饱和酸性水溶液，例如饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ 水溶液终止反应。随后处理终止反应的混合物，并可以用色谱法纯化得到产物 3b。

以下方案 4 例示林可胺中间产物 4b 的一般合成，其中 P 为 N-保护基，优选 Boc， R^1 如关于式 (I) 的定义，而 R^2/R^3 为肟 ($=\text{NOR}^7$)，其中 R^7 如关于式 (I) 的定义。

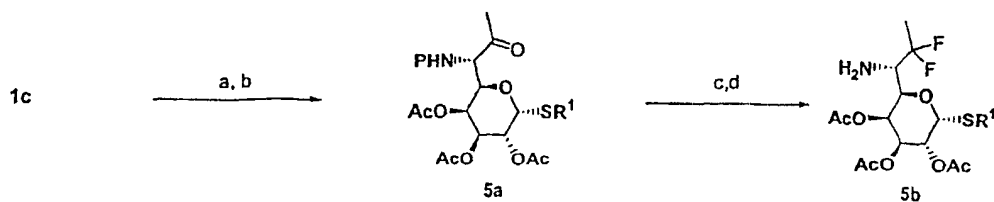


方案 4. 7-肟-林可胺 4b 的一般合成

如方案 4 所示，通过在适宜的试剂如 0-三甲基甲硅烷基羟基胺、0-烷基羟基胺盐酸盐（例如 0-甲基羟基胺盐酸盐）等存在下进行搅拌将林可胺中间产物 1c 转化成肟。该反应一般在极性有机溶剂如甲醇中进行。该反应可方便地在室温下进行大约 8-24 小时。除去溶剂得到 N-保护的产物 4a。

保护基的除去可以用酸，例如三氟乙酸 (TFA)、盐酸、对甲苯磺酸等，在惰性有机溶剂，例如二氯甲烷、二氯乙烷、二噁烷、THF 等中完成。该除去一般在低温，例如 0℃ 下进行，然后逐渐加热至室温，得到产物 4b。

以下方案 5 例示林可胺中间产物 5b 的一般合成，其中 R^2 和 R^3 均为氟，P 为 N-保护基，优选 Cbz 或 Boc，而 R^1 如关于式 (I) 的定义。



方案 5. 7-脱氧-7,7-二氟林可胺 5b 的一般合成。

(a) F^- ; (B) Ac_2O , 吡啶, DMAP; (c) DAST; (d) TFA

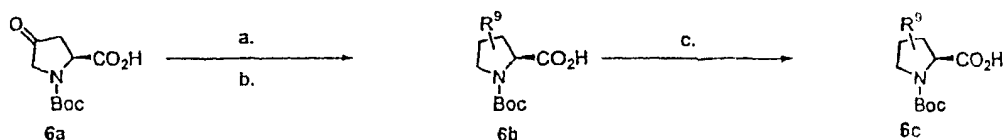
如方案 5 所示, 使林可胺中间产物 1c 与适宜的氟化物在惰性有机溶剂中接触。可以使用的适宜的氟化物包括四丁基氟化铵、Amberlite 树脂 A-26 F 型、HF·吡啶等。适宜的惰性有机溶剂包括 THF、乙腈、二氯甲烷、二噁烷等。反应可便利地在室温下进行大约 1-2 小时。可以用硅胶柱纯化产物(未显示)。

通过与乙酸酐和二甲基氨基吡啶(DMAP)在适宜的惰性有机溶剂和有机碱例如二氯甲烷和吡啶的混合物中接触来转化从柱上得到的产物上的 O-保护基。该反应可便利地在室温下进行大约 6-12 小时。可以用硅胶柱纯化产物得到产物 5a。

将产物 5a 与适宜的氟化试剂接触, 然后除去 N-保护基得到产物 5b。可以使用的适宜的氟化试剂包括, 例如二甲基氨基三氟化硫、[双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫等。该反应一般在惰性有机溶剂如二氯甲烷、乙酸乙酯、THF 等中, 于室温下进行大约 6-12 小时。

保护基的除去可以用酸, 例如三氟乙酸(TFA)、盐酸、对甲苯磺酸等, 在惰性有机溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、二噁烷、THF 等中完成。该除去一般在低温, 例如 $0^\circ C$ 下进行, 然后逐渐加热至室温, 得到产物 5b。

以下方案 6 例示脯氨酸中间产物 6c 的一般合成, 其中 R^9 如关于式(I)的定义。

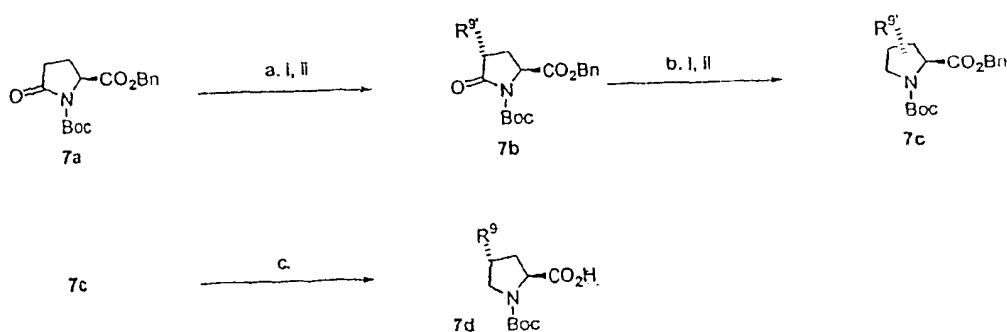


方案 6. 顺式/反式 R^9 -脯氨酸中间产物混合物 6c 的一般合成。

(a) $R^9CH_2Br + Ph_3P$, NaH, DMSO; (b) H_2/Pt

如方案 6 所示, 产物 6c 如 Birkenmeyer 等人, *Journal of Medicinal Chemistry* 1972, 15, 1255-1259 所述制备。化合物 6a 可商购自销售商, 例如 RSP (Scientific Research Consortium, Inc.)。作为可替代的选择, 6a 可以由可商购得到的受保护的羟基脯氨酸, 通过本领域中已知的方法制备。例如, 参见 Demange 等人, *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 1169-1172。

以下方案 7 例示反式- R^9 -脯氨酸中间产物 7d 的一般合成, 其中 R^9 为烷基或取代的烷基。



方案 7. 反式-烷基脯氨酸 7d 的一般合成。

(a) (i) LiHMDS, THF-78°C, (ii) 溴烯烃; (b) (i) LiBHEt₃, THF-78

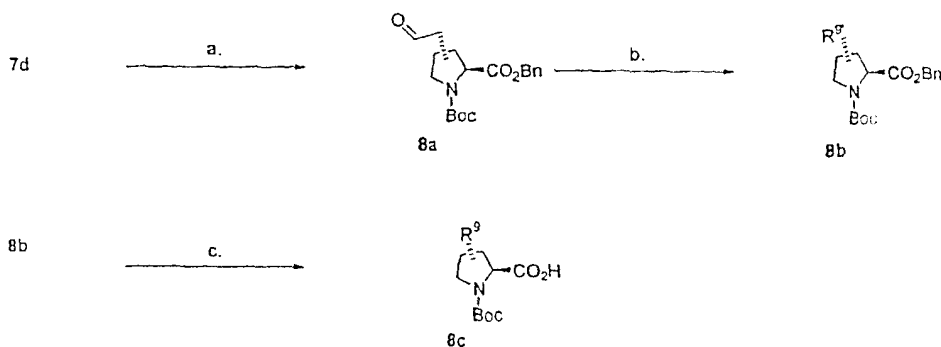
℃, (ii) BF_3OEt_2 , Et_3SiH ; (c) H_2 Pd/C.

如以下方案 7 所述, 在惰性有机溶剂中, 用适宜的烯醇化试剂将受保护的 4-氧代脯氨酸 7a 烯醇化, 然后用适宜的烷基化试剂烷基化得到内酰胺 7b (其中 R^9 为链烯基), 如 Zhang 等人, J. A. C. S. 1998, 120 3894-3902 的文献方法所述。化合物 7a 可商购自销售商, 例如 Bachem。作为可替代的选择, 7a 可以由本领域中已知的方法制备。适宜的烯醇化试剂包括 LiHMDS 、 $\text{LiN}(\text{iPr})_2$ 等, 而适宜的烷基化试剂包括烯丙型和苄基溴化物, 例如 4-溴-2-甲基-2-丁烯和顺式-1-溴-2-戊烯、烯丙基溴等。

使用适宜的还原剂将内酰胺 7b 还原得到吡咯烷 7c, 其中 R^9 为链烯基。该还原通过二步流程来进行, 包括将内酰胺超氢化还原成半缩醛胺, 然后还原该半缩醛胺。可以使用的适宜的还原剂包括 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 、 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TiCl}_4$ 等。

然后将吡咯烷 7c 氢化以同时除去 R^9 取代基中的不饱和度, 并从羧酸中除去苄基保护基, 得到产物 7d。该氢化一般在 Parr 瓶内, 在极性有机溶剂, 例如甲醇、乙醇等中, 使用 10% 担载在碳上的钯进行。吹洗该瓶, 并充入 H_2 至大约 50-70 psi, 并振荡至完成, 一般约 5-24 小时。将所得的反应混合物过滤, 例如用硅藻土垫过滤, 并用极性有机溶剂如甲醇冲洗。蒸发合并的洗液和滤液得到产物 7d, 其中 R^9 为烷基或取代的烷基。

以下方案 8 例示反式- R^9 -脯氨酸中间产物 8c 的一般合成, 其中 R^9 为烷基或取代的烷基。



方案 8. 反式- R^9 -取代的脯氨酸 8c 的一般合成, 其中 R^9 为烷基或取代的烷基。

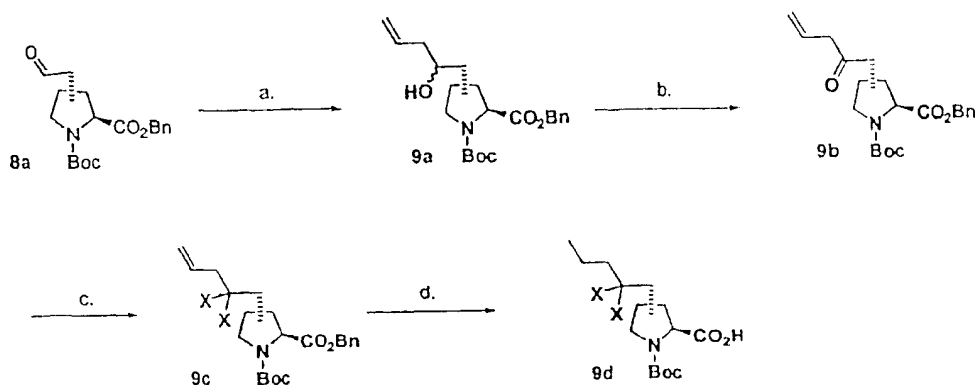
(a) O_3 , DCM, -78°C , DMS; (b) P^+Ph_3 盐, 碱; (c) H_2 , Pd/C.

如方案 8 所示, 将产物 7d 臭氧解得到醛 8a。臭氧分解反应一般在无水惰性有机溶剂, 例如二氯甲烷、二噁烷、THF 等中, 于低温, 例如 -78°C 下进行, 然后用还原剂, 例如 DMS、 Ph_3P 终止反应。

使醛 8a 与适宜的磷鎓盐在强碱存在下在惰性有机溶剂中反应。可以使用的适宜的磷鎓盐包括, 例如氟苄基磷鎓氯化物、4-氯苄基磷鎓氯化物、二溴氟甲烷和三苯基磷等。可以使用的适宜的碱包括叔丁醇钾、有机锂试剂和活化的锌。可以使用的适宜的有机溶剂包括甲苯、THF、二甲基乙酰胺等。该反应一般在惰性气氛下, 例如在氮气气氛下进行, 并进行剧烈搅拌。该反应一般在室温至大约 110°C 下进行 1-2 小时。将所得的反应混合物适宜地处理, 并可以用色谱法纯化, 得到 8b (其中 R^9 为链烯基)。

然后将产物 8b 氢化得到产物 8c。该氢化一般在 Parr 瓶内, 在极性有机溶剂, 例如甲醇、乙醇等中, 使用 10% 担载在碳上的钯进行。吹洗该瓶, 充入 H_2 至大约 40-70 psi, 并振荡直至完成, 一般约 4-24 小时。将反应混合物过滤, 例如用硅藻土滤垫过滤, 并用极性有机溶剂, 例如甲醇洗涤数次。将合并的洗液和滤液蒸发得到产物 8c, 其中 R^9 为烷基或取代的烷基。

以下方案 9 例示反式- R^9 -脯氨酸中间产物 9d 的一般合成, 其中 R^9 为取代的烷基, 其中 X 为卤素。



方案 9. 反式卤代烷基脯氨酸 9d 的实施例合成.

(a) 四烯丙基锡, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$; (b) DMSO, $(\text{COCl})_2$, TEA; (c) DAST (D) 10% Pd/C, H_2

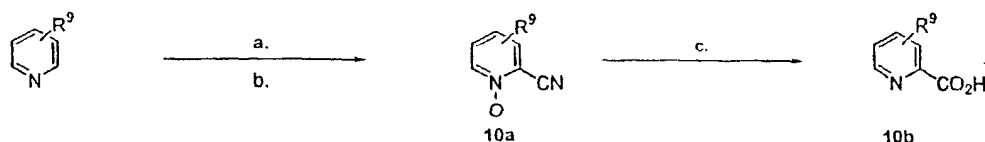
如在方案 9 中所示, 用在惰性有机溶剂中的适宜的试剂将醛 8a 还原并烷基化得到羟基链烯基取代的脯氨酸 9a。用于还原和烷基化醛的适宜的试剂包括四烯丙基锡/三氟化硼醚合物、烯丙基 TMS/三氟化硼醚合物, 而可以使用的适宜的惰性有机溶剂包括 THF、二氯甲烷等。该反应一般在低温如 0°C 下进行大约 1-2 小时。往反应混合物加入在水中的适宜的氟化物盐的溶液, 例如在水中的氟化钾, 然后加入甲醇。将反应混合物过滤, 例如, 用硅藻土过滤。可以用色谱法纯化产物得到 9a。

通过与适宜的氧化剂在惰性有机溶剂中接触而将羟基链烯基取代的脯氨酸 9a 氧化成酮。适宜的氧化剂包括草酰氯/DMSO、Dess Martin periodinane 等。适宜的惰性有机溶剂包括二氯甲烷等。该反应一般在降低的温度, 例如 -72°C 至 -50°C 下进行大约 30 分钟至 2 小时。往反应混合物中加入适宜的有机碱, 例如三乙胺。处理反应混合物得到产物 9b。

通过与适宜的卤化试剂在惰性有机溶剂中接触而将酮取代的产物 9b 卤化。可以使用的适宜的卤化试剂包括二乙基氨基三氟化硫、[双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫等。可以使用的适宜的惰性有机溶剂包括二氯甲烷、乙酸乙酯、THF 等。该反应一般在大约 -30°C 至 -78°C 的低温范围内进行。将反应混合物逐渐加热至室温, 并在室温下搅拌至完成, 一般 6-12 小时。处理反应混合物, 并可用色谱法纯化得到 9c。

然后将产物 9c 氢化得到产物 9d。该氢化一般在 Parr 瓶内, 在极性有机溶剂, 例如甲醇、乙醇等中, 使用 10%担载在碳上的钯进行。吹洗该瓶, 充入 H_2 至大约 40-70 psi, 并振荡直至完成, 一般约 4-24 小时。将反应混合物过滤, 例如用硅藻土滤垫过滤, 并用极性有机溶剂例如甲醇洗数次。将合并的洗液和滤液蒸发得到产物 9d。

以下方案 10 例示如 Shuman, Journal of Organic Chemistry. 1990, 55, 741-750 所述的关于取代的吡啶甲酸中间产物 10b 的一般合成, 其中 R⁹ 如关于式 (I) 的定义。

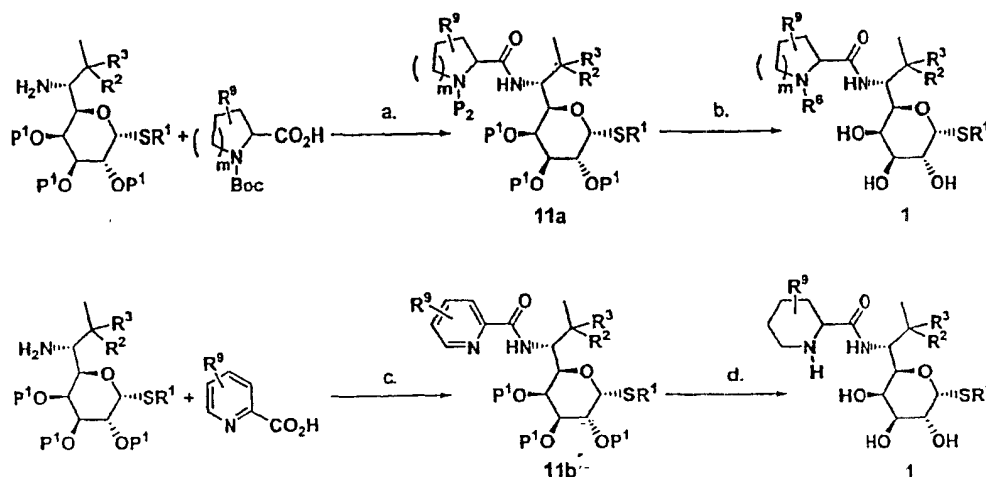


方案 10. 取代的吡啶-2-基甲酸 10b 的一般合成

如方案 10 所示, 使适宜取代的吡啶与适宜的氧化剂在惰性有机溶剂中接触。该适宜取代的吡啶原料可商购自销售商, 例如 Aldrich 和 Sigma。作为可替代的选择, 这些吡啶可以由本领域中已知的方法制备。可以使用的适宜的氧化剂包括过氧化氢、MCPBA 等。该反应一般回流进行 6-12 小时。然后将反应混合物与适宜的氰化物试剂接触, 得到氰基-取代的吡啶 10a。可以使用的适宜的氰化物试剂包括三甲基甲硅烷基氰化物、HCN 等。适宜的惰性有机溶剂包括二氯甲烷、二噁烷、THF 等。该反应可以便利地在室温下进行大约 6-12 小时。处理反应混合物得到氰基-取代的吡啶 10a。

然后通过适宜的酸接触而将氰基-取代的吡啶 10a 水解得到吡啶-2-基甲酸 10b。用于将氰基水解成羧酸的适宜的酸包括盐酸、硫酸水溶液等。反应一般在回流下进行 6-12 小时。

以下方案 11 例示如以上方案 1-5 所述制备的林可胺中间产物和如以上方案 6-10 所述制备的吡咯烷基或哌啶基甲酸的偶合反应，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^9 如关于式 (I) 的定义， P^1 为适宜的 O-保护基，而 P^2 为适宜的 N-保护基。



方案 11. 一般偶合和脱保护方法

如方案 11 所示，将适宜地 7-取代的林可胺中间产物(例如根据方案 1-5 之任一方案制备)和适宜取代的吡咯烷基或哌啶基甲酸(例如根据方案 6-10 之任一方案制备)在反应条件下，优选在惰性有机溶剂中，在偶合剂和有机碱存在下缩合。此反应可以用任何数目的已知偶合试剂，例如 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)和碳化二亚胺、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、异丁基氯甲酸酯等进行。适宜的有机碱包括二异丙基乙基胺(DIEA)、三乙胺(TEA)、吡啶、N-甲基吗啉等。可以使用的适宜的惰性有机溶剂包括，例如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷等。此反应一般使用相对于林可胺过量的羧酸在大约 0℃至大约 50℃范围内的温度下进行。该反应继续进行至完全，其一般大约 2-12 小时。

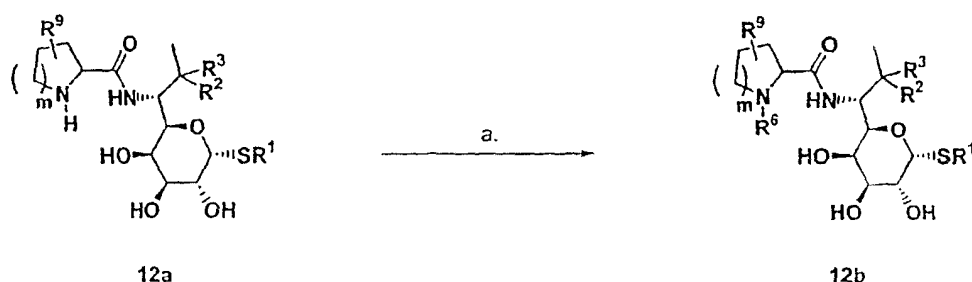
保护基的除去可以用酸，例如三氟乙酸(TFA)、盐酸、对甲苯磺酸等，在惰性有机溶剂，例如二氯甲烷、二氯乙烷、二噁烷、THF 等中完成。该除去一般在低温，例如 0℃下进行，然后逐渐加热至室温得到产物。

还如方案 11 所示，将适宜地 7-取代的林可胺中间产物(例如根据方案 1-5 之任一方案制备)和适宜取代的吡啶-2-基甲酸(例如根据方案 10 制备)在反应条件下，优选在惰性有机溶剂中，在偶合剂和有机碱存在下缩合，如上述。

将吡啶 11b 氢化得到哌啶基产物。该氢化一般在 Parr 瓶内，在极性有机溶剂，例如甲醇、乙醇等中，使用氧化铂(IV)，在酸如 HCl、乙酸等存在下进行。吹洗该瓶，并充入 H₂ 至大约 40-70 psi，并振荡直至完成，一般大约 24 小时。将该反应混合物过滤，例如用硅藻土滤垫过滤，并用极性有机溶剂例如甲醇洗涤数次。蒸发合并的洗液和滤液得到哌啶基产物。

还可以如 Birkenmeyer 等人，Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, 216-223 所述将吡啶甲酸和林可胺类偶合得到吡啶 11b，然后还原成哌啶基产物。

以下方案 12 例示吡咯烷基或哌啶基环的氮的烷基化，其中 R⁶ 为烷基、羟基烷基、亚烷基-取代的杂环或亚烷基-杂环，而 R¹、R²、R³ 和 R⁹ 如关于式 (I) 的定义。



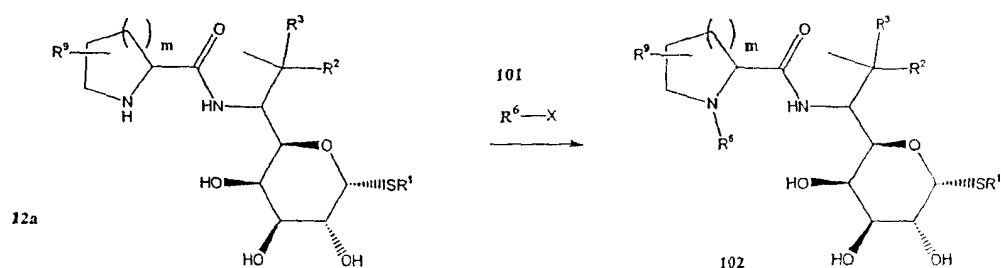
方案 12. 1'-N-取代的林可胺的一般合成

a. 烷基化试剂

如方案 12 所示，可以通过与烷基化试剂在适宜的碱存在下接触而 N-取代林可胺 12a 得到产物 12b。可以使用的适宜的烷基化试剂包括环氧化物、烷基溴等。可以使用的适宜的碱包括碳酸钾、碳酸铯、三乙胺等。该烷基化反应一般在极性有机溶剂例如甲醇或 DMF 中进行。该烷基化反应一般在 0℃ 至 -10℃ 的低温下进行 10-20 小时。

以下方案 13 例示吡咯烷基或哌啶基环的氮的酰基化，其中 R⁶ 为

-C(=O)O-亚烷基-环烷基、-C(=O)O-亚烷基-取代的环烷基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-取代的烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)O-取代的芳基、-C(=O)O-杂芳基、-C(=O)O-取代的杂芳基、-[C(=O)O]-亚烷基-杂环、-[C(=O)O]-亚烷基-取代的杂环，而 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^9 如关于式(I)的定义。



方案 13. 1'-N-取代的林可胺的一般合成

如方案 13 所示，可以通过与酰氯 101 (例如 R^6-X ，其中 X 为适宜的离去基团，并优选卤素，甚至更优选氯) 在适宜的碱存在下接触来 N-取代林可胺 12a，得到产物 102。化合物 101 的实例包括溴苄基、C1-C(=O)O-烷基、C1-C(=O)O-芳基等。可以使用的适宜的碱包括 DCC、TEA 等。该反应一般在极性有机溶剂，例如甲醇或 DMF 中进行。该反应一般在 -10°C 至 20°C 的低温范围内进行。

药物制剂

当用作药物时，本发明的化合物通常以药物组合物的形式给药。这些化合物可以通过多种途径给药，包括口服、肠胃外、透皮、局部、直肠和鼻内途径。这些化合物作为注射和口服组合物均有效。这些组合物以药物领域中已知的方式制备，并包含至少一种活性化合物。

本发明还包括含有作为活性成分的一种或多种以上本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在本发明的组合物的制备中，通常将活性成分与赋形剂混合，用赋形剂稀释或包封在可以

是胶囊、小袋、纸或其它容器形式的载体中。所用的赋形剂一般是适于对人受试者或其它哺乳动物给药的赋形剂。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体材料，用作活性成分的赋形剂、载体或介质。因此，组合物可以是片剂、丸剂、粉末剂、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(为一种固体或在液体介质中)、包含例如多至 10wt% 的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装散剂的形式。

在制备制剂中，可能需要研磨活性化合物得到适宜的粒径，然后与其它组分组合。如果活性化合物基本上不溶，则通常将它研磨成小于 200 目的粒径。如果活性化合物为基本上水溶的，则一般通过研磨调整粒径得到在制剂中基本上均一分布，例如大约 40 目。

适宜赋形剂的某些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。该制剂还可以包括：润滑剂，例如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和助悬剂；防腐剂，例如甲基-和丙基羧基-苯甲酸酯；甜味剂；和调味剂。本发明的组合物可以通过使用本领域中已知的方法进行配制从而在对患者给药之后快速、持续或延迟释放活性成分。

活性成分，即本发明化合物在药物组合物及其单位剂型中的量可以根据特定的应用、特定化合物的效力和所需浓度而大幅改变或调整。该组合物优选制成单位剂型，各剂量包含大约 5 至大约 100 mg，更通常为大约 10 至大约 30 mg 的活性成分。术语“单位剂型”指适于作为人受试者和其它哺乳动物的单位剂量的物理上分离的单位，各单位包含计算产生目标治疗效果的预定量的活性物质和适宜的药物赋形剂。优选地，使用不大于药物组合物的大约 20wt%，更优选不大于大约 15wt% 的以上本发明的化合物，余量为药学上惰性的载体。

活性化合物在宽泛的剂量范围内有效，并且一般以药学或治疗学有效量给药。但是应该理解，实际给药的化合物的量将由医师根据

相关情况，包括待治疗的病症、治疗的细菌感染的严重程度、选择的给药途径、实际给药化合物、个体患者的年龄、体重和反应、患者病症的严重程度等来决定。

在用于治疗或对抗温血动物的细菌感染的治疗应用中，化合物或其药物组合物将以一定的剂量通过口、局部、透皮和/或肠胃外给药以获得和保持一定的浓度，即在经受治疗的动物中抗菌有效的活性组分的量或血液水平。一般地，活性成分这种抗菌或治疗有效量的剂量(即有效剂量)的范围为大约 0.1 至大约 100，更优选大约 1.0 至大约 50 mg/kg 体重/天。

为制备固体组合物，例如片剂，将主要活性成分与药用赋形剂混合形成包含本发明化合物的均一混合物的固体预制剂组合物。如果称这些制剂组合物是均一的，则意味着活性成分均匀分散于组合物，从而使组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型，例如片剂、丸剂和胶囊。然后将该固体预制剂再分成包含例如 0.1 至大约 500 mg 本发明活性成分的以上所述类型的单位剂型。

本发明的片剂或丸剂可以包衣或以其它方式复合得到提供延长作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量组成部分，后者是在前者之上的包封的形式。可以通过用于抵抗在胃中崩解并使内部组成部分完整通过进入十二指肠或延迟释放的肠层分开这两个组成部分。许多材料可以用于这种肠层或包衣，这些材料包括许多聚合酸和聚合酸与材料如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

可以引入本发明的新组合物以进行口服或注射给药的液体剂型包括水溶液、适宜调味的糖浆、水性或油性悬浮液和含有食用油如玉米油、棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂以及酞剂和类似的药物赋形剂。

用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉末剂。液体或固体组合物可以包含上述的适宜的药学上可接受的赋形剂。优选该组合物通过口

或鼻呼吸途径给药以发挥局部或系统作用。在优选药学上可接受的溶剂中的组合物可以使用惰性气体来喷雾。喷雾的溶液可以从喷雾装置中直接吸入，或者该喷雾装置可以连接到面罩塞或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可以优选通过口或鼻从以适宜的方式递送制剂的装置中给药。

以下制剂实施例例示代表性的本发明的药物组合物。

制剂实施例 1

制备包含以下成分的硬明胶胶囊：

<u>成分</u>	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	30.0
淀粉	305.0
硬脂酸镁	5.0

将以上成分混合，并以 340 mg 量装填至硬明胶胶囊。

制剂实施例 2

使用以下成分制备片剂配方：

<u>成分</u>	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	25.0
纤维素，微晶	200.0
胶体二氧化硅	10.0
硬脂酸	5.0

将组分混合并压成片剂，各片重 240 mg。

制剂实施例 3

制备包含以下组分的干粉吸入制剂：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
活性成分	5
乳糖	95

将活性成分与乳糖混合，并将混合物加到干粉吸入器。

制剂实施例 4

如下制备各自包含 30 mg 活性成分的片剂。

<u>成分</u>	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	30.0mg
淀粉	45.0mg
微晶纤维素	35.0mg
聚乙烯吡咯烷酮	4.0mg
(为在无菌水中的 10%溶液)	
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石	1.0mg
总量	120mg

使活性成分、淀粉和纤维素通过 No. 20 目 U. S. 筛，并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得的粉末混合，然后通过 16 目 U. S. 筛。将如此产生的颗粒在 50℃ 至 60℃ 下干燥，通过 16 目 U. S. 筛。然后将先前通过 No. 30 目 U. S. 筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石加到颗粒，将其混合之后在压片机上压制得到每片重 120mg 的片剂。

制剂实施例 5

如下制备各含 40mg 药物的胶囊：

<u>成分</u>	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	40.0mg
淀粉	109.0mg
硬脂酸镁	1.0mg
总量	150.0mg

将活性成分、淀粉和硬脂酸镁混合，通过 No. 20 目 U.S. 筛，并以 150mg 量填充至硬明胶胶囊。

制剂实施例 6

如下制备各自包含 25 mg 活性成分的栓剂

<u>成分</u>	<u>数量</u>
活性成分	25
饱和脂肪酸甘油酯加至	2,000mg

使活性成分通过 No. 60 目 U.S. 筛，并悬浮在先前用最小必需热量熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倾入名义上 2.0 g 容量的栓剂模型中并使其冷却。

制剂实施例 7

如下制备各包含 50 mg 药物/5.0mL 剂量的悬浮液：

<u>成分</u>	<u>数量</u>
活性成分	50mg
黄原胶	4.0mg
羧甲基纤维素钠 (11%)	
微晶纤维素 (89%)	50.0mg
蔗糖	1.75g
苯甲酸钠	10.0mg

调味剂和色素	q. v.
纯化水加至	5.0mL

将活性成分、蔗糖和黄原胶混合，通过 No. 10 目 U. S. 筛，然后与先前制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠在水中的溶液混合。用一些水稀释苯甲酸钠、调味剂和色素，并搅拌加入。然后加入足量的水以产生所需的体积。

制剂实施例 8

<u>成分</u>	<u>数量 (mg/胶囊)</u>
活性成分	15.0mg
淀粉	407.0mg
硬脂酸镁	3.0mg
总量	425.0mg

将活性成分、淀粉和硬脂酸镁混合，通过 No. 20 目 U. S. 筛，并以 425.0 mg 量填充至硬明胶胶囊中。

制剂实施例 9

可以如下制备皮下制剂：

<u>成分</u>	<u>数量</u>
活性成分	5.0mg
玉米油	1.0mL

制剂实施例 10

如下制备局部制剂：

<u>成分</u>	<u>数量</u>
活性成分	1-10g
乳化蜡	30g
液体石蜡	20g
白色软石蜡加至	100g

将白色软石蜡加热至熔化。引入液体石蜡与乳化蜡，并搅拌至溶解。加入活性成分，并继续搅拌至分散。然后将混合物冷却至固体。

制剂实施例 11

可以如下制备静脉内制剂：

<u>成分</u>	<u>数量</u>
活性成分	250 mg
等渗盐水	1000 mg

用于本发明方法的另一优选的制剂使用透皮递送装置（“贴剂”）。这种透皮贴剂可以用于提供以受控的量连续或间断灌输本发明的化合物。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用在本领域中是已知的。例如参见 1991 年 6 月 11 日授权的美国专利 5,023,252, 本文引入以供参考。这些贴剂可以构造用于连续、脉冲式或按需要递送药剂。

经常期望或需要将药物组合物直接或间接引入脑。直接技术通常包括将药物递送导管置于宿主脑室系统以绕过血-脑屏障。用于将生物因子转运至身体的特定解剖区域的一种这样的可植入递送系统如在美国专利 5,011,472 中所述，本文将其引入以供参考。

一般作为优选的间接技术通常包括配制组合物以通过将亲水药物转化成脂溶性药物而得到药物潜伏化。潜伏化一般通过阻断药物上存在的羟基、羰基、硫酸酯和伯胺基团以使药物更具脂溶性和适

于转运通过血脑屏障来实现。作为可替代的选择，亲水药物的递送可以通过动脉内灌输可以瞬间打开血脑屏障的高渗溶液来得到增强。

其它用于本发明的适宜制剂可以见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)。

如上述，本文所述的化合物适用于上述的多种药物递送系统。此外，为了增强给药化合物的体内血清半衰期，可以将化合物包囊，引入脂质体腔，制成胶体，或者可以使用延长化合物的血清半衰期的其它常规技术。可利用多种用于制备脂质体的方法，如 Szoka 等人，美国专利 4,235,871, 4,501,728 和 4,837,028 所述，其中各篇专利在此被引入作为参考。

如上述，施用于患者的化合物为上述的药物组合物形式。这些组合物可以用常规的灭菌技术灭菌或者可无菌过滤。所得的水溶液本身可以包装使用，或者将其冻干，在给药前将该冻干制剂与无菌水性载体混合。该化合物制剂的 pH 通常为 3-11，更优选 5-9，最优选 7-8。可以理解，使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药用盐。

一般地，本发明的化合物可以治疗有效量，通过任何可接受的用于作类似应用的药剂的给药模式来给药。这种化合物的毒性和疗效可以通过标准药理学方法，在细胞培养物或实验动物中测定，例如测定 LD_{50} (50%群体致死的剂量) 和 ED_{50} (50%群体治疗有效量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数，它可以表示为 LD_{50}/ED_{50} 之比。优选表现出大治疗指数的化合物。

由细胞培养物试验和动物研究得到的数据可以用于配制用于人的剂量范围。这些化合物的剂量优选处在包括 ED_{50} 同时毒性小或没有的循环浓度范围之内。剂量可以在此范围内随所用的剂型和所用的给药途径而变。对于用于本发明方法的任何化合物，治疗有效量可以初步由细胞培养物试验来估计。剂量可以在动物模型中制定以

达到包括在细胞培养物中测定的 IC_{50} (实现症状半数最大抑制的测试化合物浓度) 的循环血浆浓度范围。这些信息可用于更精确地确定人的有用剂量。血浆水平可以例如通过高效液相色谱法测定。

实用性

本文定义的化合物、其前药和药学上可接受的盐可能具有抗多种细菌、原生动物、真菌和寄生虫的活性。例如，所述化合物、其前药和药学上可接受的盐可以具有抗革兰氏阳性和革兰氏阴性菌活性。所述化合物、其前药和药学上可接受的盐可以具有抗不同真菌，包括来自毛霉菌属和念珠菌属的真菌例如总状毛霉或白色念珠菌的活性。所述化合物、其前药和药学上可接受的盐可具有抗多种寄生虫，包括疟疾和隐孢子虫寄生虫的活性。

本发明的化合物表现出抗多种细菌感染，包括例如革兰氏阳性菌感染、革兰氏阴性菌感染、分枝杆菌感染、支原体感染和衣原体感染的活性。

由于本发明的化合物表现出有效的抗多种细菌，例如革兰氏阳性菌的活性，因此本发明的化合物是有用的抗微生物剂，并可以有效对抗许多人和兽医病原体，包括革兰氏阳性菌。本发明化合物有效抵抗的革兰氏阳性生物包括肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、粘膜炎莫拉氏菌 (*Moraxella catarrhalis*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 和艰难梭菌 (*Clostridium difficile*) 等。

本发明的化合物可以与一种或多种附加的抗菌剂组合。一种或多种附加的抗菌剂可具有抗革兰氏阴性菌活性。此外，一种或多种附加的抗菌剂可具有抗革兰氏阳性菌活性。本发明的化合物和一种或

多种附加的抗菌剂的组合可以用于治疗革兰氏阴性菌感染。此外，本发明化合物与与一种或多种附加抗菌剂的组合可以用于治疗革兰氏阳性菌感染。本发明的化合物和一种或多种附加的抗菌剂的组合还可以用于治疗分枝杆菌感染、支原体感染或衣原体感染。

本发明化合物的体外活性可以用标准试验方法，例如如 1993 年由 National Committee for Clinical Laboratory standards, Villanova, Pennsylvania, USA 出版的 "Approved Standard. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically," 3rd ed. 所述通过琼脂稀释测定最小抑制浓度 (MIC) 来进行评价。

对哺乳动物患者给药的量将取决于所给的物质、给药目的 (例如预防或治疗)、患者状态、给药方式等而变。在治疗应用中，将足以治愈或至少部分抑制疾病的症状及其并发症的量的组合物施用于已患病的患者。足够完成此目的的量定义为“治疗有效剂量”。有效地作此应用的量将取决于治疗的病症，并由主治的临床医生根据诸如炎症的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等的因素判断。

对患者给药的组合物是上述的药物组合物的形式。这些组合物可以通过常规的灭菌技术灭菌或者可以无菌过滤。所得的水溶液本身可以包装供使用，或者将其冻干，将该冻干制剂与无菌水性载体组合后给药。化合物制剂的 pH 一般为 3-11，更优选 5-9，最优选 7-8。可以理解使用某些前述的赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药用盐。

本发明化合物的治疗剂量将根据例如特定的治疗应用、化合物的给药方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断而变。例如，对于静脉内给药，剂量范围一般为大约 20 mg 至大约 500 mg/千克体重，优选大约 100 mg 至大约 300mg/千克体重。用于鼻内给药的适宜的剂量范围一般为大约 0.1 mg-1 mg/千克体重。有效剂量可以根据由体外或动物模型试验系统得到的剂量-反应曲线来推断。

提供以下的合成和生物实施例以例示本发明，不应以任何方式将其理解为限定本发明的保护范围。

实施例

在以上讨论和以下实施例中，以下缩写具有以下含义。如果缩写未定义，则它具有其常规接受的含义。

7-甲基/MTL	=	1-甲硫基-7-脱氧-7-甲基林可胺
apt	=	明显的三重峰
atm	=	大气压
Bn	=	苄基
Boc	=	叔丁氧羰基保护基
br s	=	宽单峰
BSTFA	=	N, O-双(三甲基甲硅烷基)三氟乙酰胺
Cbz	=	羧基氧苄氧基保护基
CDCl ₃	=	氘化氯仿
CD ₃ OD	=	氘化甲醇
cfu	=	菌落形成单位
D	=	双重峰
DAST	=	二甲基氨基三氟化硫
dd	=	双重双峰
dddd	=	双重双峰的双重双峰
dt	=	双重三峰
DCE	=	二氯乙烷
DCM	=	二氯甲烷
DIEA	=	二异丙基乙基胺
DMAP	=	二甲基氨基吡啶
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲亚砜
DPPA	=	二苯基磷酰基叠氮化物

ED ₅₀	=	在 50%群体中治疗有效的剂量
Equiv	=	当量
ESMS	=	电喷雾质谱
Et	=	乙基
EtOAc	=	乙酸乙酯
Et ₂ O	=	乙醚
g	=	克
h	=	小时
HATU	=	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲 鎗六氟磷酸盐
HOBT	=	1-羟基苯并三唑水合物
¹ H NMR	=	氢核磁共振光谱
HPLC	=	高压液相色谱法
Hz	=	赫兹
IC ₅₀	=	实现症状半数最大抑制的受试化合物的浓度
J	=	以赫兹为单位的偶合常数
L	=	升
LD ₅₀	=	50%群体致死的剂量
LiHMDS	=	六甲基二硅烷化锂 (lithium hexamethyldisilazide)
LiN(iPr) ₂	=	二异丙基氮化锂
m		多重峰
M	=	摩尔
MCPBA	=	2-(4-氯-邻甲苯氧基)乙酸
Me	=	甲基
MeCN	=	乙腈
MeOH	=	甲醇
mg	=	毫克
MHz	=	兆赫

Min	=	分钟
mL	=	毫升
Mm	=	毫米
mmol	=	毫摩尔
MS (ESPOS)	=	通过正模式电喷雾电离进行的质谱测定
MS (ESNEG)	=	通过负模式电喷雾电离进行的质谱测定
MTL	=	1-甲硫基林可胺(甲基 6-氨基-6, 8-二脱氧-1-硫代-赤型- α -D-半乳-八吡喃糖苷)
N	=	正常
NMR	=	核磁共振
OBz	=	苄氧基保护基
OtBu	=	叔丁氧基
Pd/C	=	钯/碳
pg	=	微微克
Ph	=	苯基
Pro	=	L-脯氨酸
psi	=	每平方英寸磅数
q	=	四重峰
q. v.	=	定量
R _f	=	保留因子
Rt	=	室温
S	=	单峰
Sat.	=	饱和
T	=	三重峰
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱法
μg	=	微克

μL	=	微升
μm	=	微摩尔
v/v	=	体积除以体积
w/w	=	重量除以重量

此外, 术语"Aldrich"表示用于以下方法的化合物或试剂可商购自 Aldrich Chemical Company, Inc, 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USA; 术语"Fluka"表示化合物或试剂可商购自 Fluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USA; 术语"Lancaster"表示化合物或试剂可商购自 Lancaster Synthesis, Inc., P. O. Box 100 Windham, NH 03087 USA; 术语"Sigma"表示化合物或试剂可商购自 Sigma, P. O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USA; 术语"Chemservice"表示化合物或试剂可商购自 Chemservice Inc., Westchester, PA, USA; 术语"Bachem"表示化合物或试剂可商购自 Bachem Bioscience Inc., 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USA; 术语"Maybridge"表示化合物或试剂可商购自 Maybridge Chemical Co.Trevillet, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdom; 术语"RSP"表示化合物或试剂可商购自 RSP Amino Acid Analogs, Inc., 106 South St., Hopkinton, MA 01748, USA, 而术语"TCI"表示化合物或试剂可商购自 TCI America, 9211 North Harborage St., Portland, Oregon, 97203, OR, USA; 术语"Toronto"表示化合物或试剂可商购自 Toronto Research Chemicals, Inc., 2 Brisbane Rd., New York, ON, Canada M3J2J8; 术语"Alfa"表示化合物或试剂可商购自 Johnson Matthey Catalog Company, Inc. 30 Bond Street, Ward Hill, MA 018350747; 而术语"Nova Biochem"表示化合物或试剂可商购自 NovaBiochem USA, 10933 North Torrey Pines Road, P. O. Box 12087, La Jolla CA 92039-2087。

在以下实施例中, 所有的温度以摄氏度为单位(除非另外指出),

并用以下的一般方法制备所示的化合物。本领域技术人员可以理解以下的一般过程仅意在进行例示，且这些方法可以拓宽至合成本发明的其它化合物。

一般方法

方法 A

甲基 6-氨基-6,8-二脱氧-1-硫代-赤型- α -D-半乳-八吡喃糖苷 1a ($R^1=Me$) (MTL) 如 Hoeksema, H. 等人, R Am. Chem. Soc, 1967, 89, 2448-2452 所述制备。将 N-(苄氧基羰基氧)琥珀酰亚胺 (5.8 g, 23.1mmol) 和 1a (5.0 g, 19.7mmol) 悬浮在吡啶 (40mL) 中, 并在 N_2 气氛下搅拌 36h。将反应混合物冷却至 $0^\circ C$, 然后在 2min 内通过注射器加入双-N,0-三氟乙酰胺 (15.7 mL, 59.0mmol)。将反应混合物加热至 rt 并搅拌 42 h。加入甲苯 (100 mL) 并将反应混合物蒸发至干。用乙酸乙酯 (400 mL) 吸收残余物。用 10% 柠檬酸 (200 mL)、 H_2O (3 x 100 mL)、饱和 $NaHCO_3$ (100 mL) 和盐水 (2 x 100 mL) 快速洗涤有机溶液, 用 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发至干。在从甲苯 (100 mL) 和环己烷 (2 x 100 mL) 中共蒸发之后在硅胶上用含有 0.2% TEA 的 10% EtOAc/己烷色谱处理粗产物, 得到受保护的产物 1b ($P=Cbz$, $R^1=Me$) (7.2g, 54%), 为一种无色油。

1H NMR (300MHz, CD_3SOCD_3) δ 7.34-7.31 (m, 5), 7.05 (d, $J=8.2$, 1), 5.19 (d, $J=5.8$, 1), 5.01 (d, $J=1.6$, 2), 3.99 (apt dt, $J=5.5$, 9.3, 9.3, 2), 3.93-3.86 (m, 3), 3.49 (dd, $J=2.5$, 9.6, 1), 2.01 (s, 3), 1.03 (D, $J=6.3$, 3), 0.10 (s, 9), 0.09 (s, 9), 0.04 (m, 18)。

1 min 内往冷却至 $-72^\circ C$ 的在 DCM (1.5 mL) 中的二甲亚砷 (413 μL , 5.82mmol) 加入在 DCM (1.49 mL, 2.98mmol) 中的 2 M 草酰氯。25 min 后通过套管加入在 DCM (4.0 mL) 中的受保护的产物 1b (1.92 g, 2.84mmol)。将所得的反应混合物搅拌 25 min, 然后加热至 $-50^\circ C$ (干

冰乙腈), 并在此温度下保持 2 h。往反应混合物中加入 TEA (1.29 mL, 3.30 mmol)。25 min 后用 EtOAc (300 mL) 稀释反应混合物。用 5% 柠檬酸 (300 mL)、H₂O (2 x 300 mL)、饱和 NaHCO₃ (100 mL)、盐水 (100 mL) 快速洗涤所得的有机溶液, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并借助甲苯 (100 mL) 蒸发至干, 得到产物 1c。在与正戊烷共蒸发并在高真空下除去残留溶剂之后得到产物 1c (P=Cbz, R¹=Me), 为一种无色结晶固体 (1.60 g, 94%)。

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 7.37–7.33 (m, 5), 5.60 (m, 1), 5.21 (d, J=5.2, 1), 5.17 (d, J=12.4, 1), 5.08 (d, J=12.4, 1), 4.74 (m, 1), 4.16–4.12 (m, 2), 3.87 (d, J=2.2, 1), 3.69 (dd, J=2.5, 9.3, 1), 2.01 (br s, 3), 1.90 (s, 3), 0.19 (s, 9), 0.16 (s, 9), 0.15 (s, 9)。

方法 B

一般可以如上述制备 Boc 保护的产物 1c (P=Boc, R¹=Me)。将 1a (R¹=Me) (MTL) (在 50°C 高真空下干燥) (21.8 g, 86 mmol) 悬浮在甲醇 (200 mL) 和 TEA (26 mL) 中, 并在冰上冷却至 0°C。往此混合物中加入二碳酸二叔丁酯 (57.0 g, 0.26 mol)。然后将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。往反应混合物加入甲苯 (100 mL)。除去溶剂至总体积为 100 mL, 剩下稠悬浮液, 往其中加入环己烷 (300 mL)。将所得的固体沉淀研磨, 然后过滤, 并用环己烷、乙醚和戊烷洗涤, 并干燥至恒重。不经进一步纯化使用粗 Boc-保护的产物 (87%)。

TLC R_f=0.75 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 354 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.14 (d, J=6.3, 3), 1.43 (s, 9), 2.07 (s, 3), 3.55 (dd, J=3.3, 10.43, 1), 3.84–4.08 (m, 3), 4.10–4.15 (m, 2), 5.25 (d, J=5.5, 1)。

0 °C 下往在 DMF (5 mL) 中的 N-Boc-1-甲硫基林可酰胺 (lincosamide) (240 mg, 0.68 mmol) 加入 BSTFA (0.52 mL, 2.0 mmol) 和三乙胺 (0.14 mL, 1.42 mmol), 然后在 rt 下搅拌过夜。除去 DMF, 并使粗产物快速地通过硅胶柱 (用在乙酸乙酯中的 2% TEA 预处理),

用在己烷中的 10%乙酸乙酯洗脱 1b (P=Boc, R^1 =Me) (350 mg, 95%)。 -60℃下往在二氯甲烷 (5 mL) 中的草酰氯 (0.16 mL, 0.78mmol) 缓慢加入二甲亚砜 (0.22 mL, 0.78mmol), 然后搅拌 15 分钟。随后缓慢加入在 DCM (5 mL) 中的 1b (370 mg, 0.65mmol)。将反应混合物搅拌 45min, 在此期间反应温度升至 -40℃。然后加入三乙胺 (0.70 mL, 3.25mmol), 并在 -40℃ 下继续搅拌另外 15min。然后用 DCM (100 mL) 萃取, 并用 10% 柠檬酸 (50 mL) 洗涤。然后在硅胶柱上用在己烷中的 10%乙酸乙酯作为洗脱剂纯化除去溶剂时得到的残余物, 1c (P=Boc, R^1 =Me), 为一种无色油 (289 mg, 78%)。

TLC: R_f =0.60 (10% EtOAc/己烷); MS (ESPOS): 590 (M+23); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 18), 0.17 (s, 18), 1.40 (s, 9), 1.84 (s, 3), 2.26 (s, 3), 3.63 (dd, J =2.7, 9.34, 1), 3.82 (d, J =1.9, 1), 4.01-4.12 (m, 2), 5.15 (d, J =5.5, 1)。

方法 C

在 N_2 氮气氛下将三苯基磷鎓溴化物 (3.29 g, 9.2mmol) 和叔丁醇钾 (715 mg, 6.4mmol) 悬浮在甲苯 (31 mL) 中, 并剧烈搅拌。4h 后, 通过套管加入在甲苯 (20 mL) 中的受保护的产物 1c (P=Cbz, R^1 =Me) (1.4 g, 2.36mmol)。将所得的反应混合物搅拌 2 h, 然后用 EtOAc (250 mL) 稀释。用 H_2O (2 x 100 mL)、盐水 (1 x 100 mL) 快速地洗涤所得的有机溶液, 用 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发至干。在硅胶上用含 0.2% TEA 的 6% EtOAc/己烷色谱处理粗产物, 得到烯烃产物 2a (P=Cbz, R^1 =Me, R^2 = CH_2), 为一种无色油, 它在用甲苯和环己烷共蒸发后结晶 (0.65 g, 46%)。

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 5), 6.36 (d, J =7.1, 1), 5.24 (d, J =5.5, 1), 5.08 (m, 4), 4.34 (m, 1), 4.16 (m, 2), 3.88 (d, J =2.2, 1), 3.61 (dd, J =2.2, 9.3, 1), 2.20 (s, 3), 1.79 (s, 3), 0.17-0.13 (m, 27)。

在 par 瓶中将在乙醇 (50 mL) 中的产物 2a (P=Cbz, R^1 =Me,

$R^2=CH_2$) (490 mg, 0.82mmol) 加到 10%担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (700 mg)。将瓶吹洗, 并充入 H_2 至 65 psi, 并振荡 24 h。反应混合物用硅藻土过滤, 用甲醇冲洗。将有机溶液转移至包含干燥、洗涤过的 Dowex 50w-400x H^+ 形式 (0.8 g) 的树脂漏斗, 并振荡 10min。用甲醇洗涤树脂三次和用水洗涤两次之后, 通过用在 MeOH 中的 5% TEA (35 mL, x 10 min x 5) 洗涤而从树脂上洗脱饱和产物 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$)。将合并的滤液蒸发至干, 用 EtOH 共蒸发两次, 并用 1:1 MeCN/ H_2O 冻干得到产物, 为一种无色粉末 (198.4 mg 96%)。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.17 (d, $J=5.8$, 1), 3.97-3.84 (m, 3), 3.52 (dd, $J=3.0$, 10.0, 1), 2.82 (dd, $J=4.4$, 8.5, 1), 1.94 (s, 3), 1.89-1.81 (m, 1), 0.82 (d, $J=6.9$, 3), 0.72 (d, $J=6.9$, 3). MS (ESPOS): 252.2 [M+H], (ESNEG): 250.4 [M-H]。

方法 D

在使用 Boc-保护基的可替代选择的方案中, 将甲基三苯基磷鎓溴化物 (12 g, 33.6mmol) 和叔丁醇钾 (3g, 26.7mmol) 吸收于 $0^\circ C$ 的 THF (70 mL), 并在 rt 下搅拌 4 小时。然后加入在 THF (30 mL) 中的 Boc-保护的产物 1c ($P=Boc$, $R^1=Me$) (4.7 g, 8.2mmol), 并在 rt 下搅拌 2h。随后用 EtOAc (300 mL) 萃取, 用盐水 (100 mL) 洗涤, 并用硫酸钠干燥。用硅胶柱色谱法纯化粗烯烃产物 2a ($P=Boc$, $R^1=Me$, $R^2=CH_2$), 使用在己烷中的 10% EtOAc 作为洗脱剂 (4.1 g, 87.6%)。

TLC: $R_f=0.5$ (在己烷中的 10% EtOAc): 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (m, 2), 5.22 (d, $J=5.7$, 1), 4.21 (m, 1), 4.09 (m, 2), 3.87 (d, $J=2.4$, 1), 3.60 (dd, $J=2.7$, 9.3, 1), 1.99 (s, 3), 1.76 (s, 3); 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 444 (M-2TMS+Na)。

往在甲醇 (30 mL) 中的产物 2a ($P=Boc$, $R^1=Me$, $R^2=CH_2$) 加入 Dowex H^+ 树脂 (1 g), 并在 rt 下搅拌 1h。将树脂过滤, 并将除去溶剂时得到的产物 (2.4 g, 6.8mmol) 吸收于 MeOH (30 mL)。加入 Pd/C (2.5 g),

并在 55psi 下氢化过夜。用硅胶柱色谱法纯化在过滤并除去溶剂时得到的粗产物，使用在 DCM 中的 10% MeOH，得到 Boc-保护的 7-甲基 MTL，为一种白色固体 (2.06 g, 86%)。TLC $R_f=0.5$ (在 DCM 中的 10% MeOH)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.4$, 1), 4.11 (m, 1), 3.97 (d, $J=10.2$, 1), 3.84 (m, 1), 3.52 (m, 1), 2.08 (s, 3), 1.44 (s, 9), 1.14 (m, 1), 0.93 (d, $J=6.9$, 3), 0.85 (d, $J=6.9$, 3); MS (ESPOS): 351 (M+H)。

往在二氯乙烷 (6 mL) 中的 Boc-保护的 7-甲基 MTL (150 mg, 0.43mmol) 加入二甲基硫醚 (0.16 mL, 2.5mmol)，然后加入 TFA (2 mL)、水 (0.16 mL)，并在 rt 下搅拌 1h。除去溶剂得到粗产物 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$)。使用在 DCM 中的 30% MeOH 作为洗脱剂进行硅胶柱色谱处理纯化之后，得到产物 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$)，其在所有方面与得自方法 C 的物质相同。

方法 E

在 N_2 气氛下将氢化钠 (80 mg, 3.3mmol) 悬浮在 THF (4 mL) 中，并剧烈搅拌。将悬浮液冷却至 -30°C ，并加入 (氰基甲基) 膦酸二乙酯 (805 μL , 5.0mmol)。30 分钟后通过套管加入在 THF (3 mL) 中的受保护的产物 1c ($\text{P}=\text{Cbz}$, $R^1=\text{Me}$) (1.0 g, 1.7mmol)。将所得的反应混合物搅拌 4h，然后用 EtOAc (250 mL) 稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 x 100 mL)、盐水 (1 x 50 mL) 快速洗涤所得的有机溶液，用 Na_2SO_4 干燥，并蒸发至干。在硅胶上用包含 0.2% TEA 的 6% EtOAc/己烷-10% EtOAc/己烷色谱处理粗产物得到受保护的烯烃产物 2a ($\text{P}=\text{Cbz}$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{CHCN}$)，为一种无色油 (0.38 g, 37%)。MS (ESPOS): 625.5.2 [M+H], ES (NEG): 659.5 [M+C1]。

在 Parr 瓶中将在乙醇 (15 mL) 中的产物 2a ($\text{P}=\text{Cbz}$, $R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{CHCN}$) (180 mg, 0.29mmol) 加到 10% 担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (300 mg)，并加入浓 HCl (29 μL)。将瓶吹洗，充入 H_2

至 65 psi, 并振荡 24 小时。用硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇冲洗。将有机溶液转入含干燥、洗涤过的 Dowex 50w-400xH⁺形式 (1 g) 的树脂漏斗, 并振荡 10min。将树脂用甲醇洗涤两次并用水洗涤之后, 通过用在 MeOH 中的 5% TEA (20ml x 20 min x 3) 和 MeCN (20 mL x 20 min) 洗涤而从树脂上洗脱饱和产物 2b (R¹=Me, R=CH₂CN)。将合并的有机滤液蒸发至干, 用 1: 1 MeCN/H₂O 冻干得到产物 2b (R¹=Me, R²=CH₂CN), 为一种无色固体 (70 mg, 91%)。ES (NEG): 275.3 [M-H]。

方法 F

0 °C 下往在 THF (7.3 mL) 中的受保护的产物 1c (P=Cbz, R¹=Me) (0.75g, 1.3mmol) 加入在 THF (7.0 mL 2.1mmol) 中的 MeMgCl (3M)。30 分钟内, 将反应混合物加热至 4°C, 并在 4h 后用 1: 3 饱和 NH₄Cl 水溶液/H₂O (10ml) 终止反应混合物反应。用水将终止反应的混合物稀释至 100 mL, 并用 DCM (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机相干燥并蒸发。将残余物溶于 1: 2: 4 H₂O/HOAc/THF (100 mL), 并搅拌 20 h, 然后借助甲苯 (2 X 100 mL) 蒸发。用 10: 1-10: 2 DCM/MeOH 进行色谱处理得到产物 3a (P=Cbz, R¹=Me, R²=Me) (153 mg, 31%)。

(ESNEG): 399.5 [M-H]。

在 Parr 瓶中将在乙醇 (10 mL) 中的 3a (P=Cbz, R¹=Me, R²=Me) (79 mg, 0.2mmol) 加到 10%担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (400 mg)。将瓶吹洗, 充入 H₂ 至 65 psi, 并振荡 6 小时。用硅藻土过滤反应混合物, 用甲醇冲洗。将合并的滤液蒸发至干, 并用 1: 1 MeCN/H₂O 冻干得到产物 3b (R¹=Me, R²=Me), 为一种无色粉末 (42 mg, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.33 (d, J=5.8, -1), 4.83-4.06 (m, 3), 3.65-3.60 (m, 1), 3.06-3.03 (m, 1), 2.18 (s, 3), 1.30 (s, 3), 1.23 (s, 3). MS (ESPOS): 268.4 [M+H], MS (ESNEG): 266.2 [M-H]。

方法 G

往在甲醇 (3 mL) 中的 Boc-保护的产物 1c (P=Boc, R¹=Me) (100 mg, 0.18mmol) 加入 0-三甲基甲硅烷基羟基胺 (0.10 mL, 0.88mmol), 并在 rt 下搅拌过夜。除去溶剂得到粗 Boc-保护的产物 4a (P=Boc, R¹=Me, R⁷=H)。往粗产物 4a (95 mg, 0.15mmol) 加入在二氯乙烷 (10 mL) 中的 30% 三氟乙酸和二甲基硫醚 (0.5 mL), 并搅拌 1 h。除去溶剂, 并取产物 4b (R¹=Me, R⁷=H) 本身用于下一步骤。

TLC: R_f=0.35 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 267 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.96 (s, 3), 2.09 (s, 3), 3.58 (dd, J=3.3, 10.2, 1), 3.90 (s, 1), 4.11 (dd, J=5.7, 10.20, 1), 4.19 (d, J=5.4, 1), 4.50 (d, J=5.1, 1), 5.36 (d, J=5.7, 1)。

方法 H

往在甲醇 (4 mL) 和水 (1 mL) 中的 Boc-保护的产物 1c (P=Boc, R¹=Me) (100 mg, 0.176mmol) 加入 0-烷基羟基胺盐酸盐 (例如 0-甲基羟基胺盐酸盐) (60 mg, 0.70mmol) 和乙酸钠 (57 mg, 0.70mmol), 并在 80℃ 下加热 3h, 然后在 rt 下搅拌过夜。在高度真空下除去溶剂得到粗 Boc-保护的产物 4a (P=Boc, R¹=H, R⁷=Me)。将粗产物 4a 吸收于在二氯乙烷 (10 mL) 中的 30% 三氟乙酸、二甲基硫醚 (0.5 mL), 并在 rt 下搅拌 1h。除去溶剂, 并将残余物在高度真空下放置 1 小时, 并取产物 4b (R¹=Me, R⁷=Me) 本身用于下一步骤。

TLC: R_f=0.63 (10% MeOH/DCM); MS (ESPOS): 281 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.95 (s, 3), 2.08 (s, 3), 3.60 (dd, J=3.3, 10.20, 1), 3.92 (s, 3), 4.13 (dd, J=4.8, 10.20, 1), 4.49 (d, J=1.2, 1), 5.38 (d, J=5.4, 1)。

方法 I

往在 THF (10 mL) 中的 Boc-保护的产物 1c (P=Boc, R¹=Me) (500 mg,

0.88mmol)加入四丁基氟化铵(2.5mmol, 1 M, 在 THF 中), 并将反应混合物于 rt 下搅拌 1h。除去溶剂, 并用硅胶柱纯化残余物, 使用在二氯甲烷中的 5%甲醇作为洗脱剂。然后将从柱上得到的产物(111 mg, 0.31mmol)吸收于二氯甲烷(3 mL)和吡啶(3 mL)的混合物, 往其中加入乙酸酐(0.5 mL, 10.6mmol)和二甲基氨基吡啶(80 mg, 1.7mmol), 并在 rt 下搅拌过夜。除去溶剂, 并用硅胶柱纯化粗产物, 使用在己烷中的 30%乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到 5a (P=Boc, R¹=Me) (58 mg, 38%)。

TLC: R_f=0.73 (50% EtOAc/ 己烷); MS (ESPOS): 500 (M+NA). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 9), 1.91 (s, 3), 1.98 (s, 3), 2.07 (s, 3), 2.18 (s, 3), 4.33 (m, 1), 4.72 (m, 1), 4.94 (m, 1), 5.21 (m, 2), 5.45 (s, 1), 5.57 (m, 1)。

往在 DCM (5 mL) 中的产物 5a (P=Boc, R¹=Me) (158 mg, 0.331mmol) 加入二甲基氨基三氟化硫(732μL, 3.31mmol), 并搅拌过夜。加入更多的 DCM, 并用碳酸氢钠洗涤有机部分。用硅胶柱色谱纯化除去溶剂时得到的残余物, 使用在己烷中的 20%乙酸乙酯作为洗脱剂(100 mg, 60%)以得到受保护的产物 (P=Boc, R¹=Me)。将 Boc-保护的产物吸收于在二氯乙烷中的 30%三氟乙酸和二甲基硫醚, 并在 rt 下搅拌 1h。除去溶剂得到产物 5b (R¹=Me)。

TLC: R_f=0.63 (40% MeOH/ 己烷); MS (ESPOS): 522 (M+23). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (s, 9), 1.69 (t, J=18.9, 3), 1.98 (s, 3), 2.08 (s, 6), 2.13 (s, 3), 4.22-4.30 (m, 1), 4.53 (dd, J=10.9, 25.3, 1), 5.16-5.28 (m, 2), 5.52 (s, 1), 5.63 (d, J=5.2, 1)。

方法 J

根据 Zhang, R. 等人, Journal of the American Chemical Society. 1998, 120, 3894-3902 的文献方法, 烯醇化(LiHMDS)和用 4-溴-2-甲基-2-丁烯基烷基化 7a 得到内酰胺 7b (R^{9'}=2-甲基-2-丁烯基) (61 %)的非对映异构体的混合物。化合物 7a 可商购自销售商,

例如 Bachem。作为可替代的选择，可以由本领域中已知的方法制备 7a，例如参见 Baldwin 等人，Tetrahedron, 1989, 45, 7449-7468。

通过包括将内酰胺超氢化物还原成半缩醛胺和随后用 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 还原半缩醛胺的两步程序将内酰胺 7b 还原成吡咯烷 7c ($\text{R}'=2\text{-甲基-2-丁烯基}$) (70%)。将在无水甲醇 (25 mL) 中的吡咯烷 7c ($\text{R}'=2\text{-甲基-2-丁烯基}$) (778 mg, 2.08mmol)、10%担载在碳上的钯 (230 mg) 在 50psi 进行 Parr 氢解 5h。用硅藻土滤垫过滤反应混合物，并用甲醇洗涤数次。将合并的洗液和滤液蒸发至干，不经进一步纯化得到一种无色油 7d ($\text{R}^9=2\text{-甲基丁基}$)。

TLC: $\text{R}_f=0.3$ [溶剂体系: DCM: 己烷: MeOH (6: 5: 1)]。MS (负): 284.5 [M-H]。

方法 K

-78℃和氮气氛下烯醇化 (LiHMDS, 33mmol, 33 mL, 1.1 equiv) 和用在无水 THF 中的顺式-1-溴-2-戊烯 (4.21 mL, 35.6mmol, 1.2 equiv) 烷基化 7a (9.47 g, 29.7mmol, 1 equiv)，用硅胶纯化后得到内酰胺 7b ($\text{R}'=2\text{-戊烯基}$) (43.2%) 的非对映异构体的混合物。通过两步程序将内酰胺 7b (3.96g, 10.22mmol) 还原成吡咯烷 7c ($\text{R}'=2\text{-戊烯基}$)，包括在-78℃下在无水 THF 中将内酰胺超氢化物还原成半缩醛胺，然后在-78℃下用在无水 DCM 中的 $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 还原半缩醛胺，在硅胶纯化之后得到 7c ($\text{R}'=2\text{-戊烯基}$) (71%)。使在无水甲醇 (30mL) 中的吡咯烷 7c (2.71 g, 7.26mmol)、10%担载在碳上的钯 (560 mg) 在 50psi 进行 Parr 氢解 5h。用硅藻土滤垫过滤反应混合物，并用甲醇洗涤数次。将合并的洗液和滤液蒸发至干，不经进一步纯化得到一种无色油 7d ($\text{R}^9=\text{戊基}$) (1.68g, 80%)。

TLC: $\text{R}_f=0.3$ [溶剂体系: DCM: 己烷: MeOH (6: 5: 1)]。MS (ESNEG): 284.5 [M-H]。

方法 L

在无水二氯甲烷中臭氧分解 7d ($R^9=2$ -甲基丁基), 然后在 -78°C 下用 DMS 处理得到醛 8a (77%)。在氮气氛下将 4-氟苄基磷鎓氯化物 (0.87 g, 2.13mmol) 和叔丁醇钾 (0.17 g, 1.48mmol) 悬浮在甲苯中并剧烈搅拌。4h 后, 滴加在甲苯 (4.6mL) 中的醛 8a (204 mg, 0.59mmol) 的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 2h, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。用水 (2 x 20 mL)、盐水洗涤有机层, 干燥并浓缩。用色谱法纯化残余物, 得到一种澄清的糖浆 8b ($R^{9'}=3$ -(4-氟苯基) 丙-2-烯基) (171 mg)。

往在 Parr 瓶内在 MeOH (25 mL) 中的 8b ($R^{9'}=3$ -(4-氟苯基) 丙-2-烯基) (171 mg, 0.39mmol) 的溶液加入 10% 担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (200mg)。将瓶吹洗, 充入 H_2 至 40 psi, 并振荡 4h。用硅藻土过滤反应混合物, 并用 MeOH 冲洗。将滤液浓缩得到一种黄色油 8c ($R^9=3$ -(4-氟苯基) 丙基) (120 mg)。

MS (ESPOS): 374.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, MS (ESNEG): 350.3 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

方法 M

在氮气氛下将 4-氟苄基磷鎓氯化物 (0.95g, 2.24mmol, 3.9 equiv) 和叔丁醇钾 (0.17 g, 1.55mmol, 2.7 equiv) 悬浮在甲苯 (7.5 mL) 中并剧烈搅拌。4h 后, 滴加在甲苯 (4.9 mL) 中的醛 8a (200 mg, 0.58mmol, 1 equiv) 的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 2h, 并用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释。用水 (2 x 20 mL)、盐水洗涤有机层, 干燥并浓缩。用色谱法纯化残余物得到一种澄清的糖浆 8b ($R^{9'}=3$ -(4-氟苯基) 丙-2-烯基) (216 mg, 82%)。

MS (ESPOS): 478.5 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, MS (ESNEG): 454.4 $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。

往在环己烷 (50 mL) 中的 8b ($R^{9'}=3$ -(4-氟苯基) 丙-2-烯基) (147 mg, 0.32mmol) 的溶液加入 10% 担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (80 mg)。将反应混合物于 rt 和 1 atm H_2 下搅拌过夜。用硅藻土过滤反应混合物, 并用 MeOH 冲洗。将滤液浓缩得到烷烃产物

8c ($R^9=3-(4\text{-氯苯基})\text{丙基}$), 为一种澄清的油 (131 mg, 89%)。往在 THF (3 mL) 和水 (1 mL) 中的该烷烃 (131 mg, 0.29mmol, 1 equiv) 的溶液加入氢氧化锂一水合物 (60 mg, 1.43mmol, 5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去 THF。残余物用水 (5mL) 稀释并用乙醚 (10mL) 洗。将水层吸收于乙酸乙酯 (60 mL), 并用 10% 柠檬酸 (30 mL) 分配。用水和盐水洗涤有机层, 干燥, 并浓缩得到一种澄清的糖浆 8c ($R^9=3-(4\text{-氯苯基})\text{丙基}$) (105 mg, 100%)。

MS (ESPOS): 390.4 $[M+Na]^+$, 268.4 $[M-Boc+H]^+$ 。

方法 N

0 °C 下往在二甲基乙酰胺 (0.25 mL) 中的醛 8a (406.5 mg, 1.17mmol, 1 equiv) 的溶液加入二溴二氟甲烷 (0.21 mL, 2.34mmol, 2 equiv)。20 分钟内在氮气氛下往搅拌的混合物加入在二甲基乙酰胺 (0.5 mL) 中的三苯基膦 (0.61 g, 2.34mmol, 2 equiv) 的溶液。将反应混合物加热至 rt, 并搅拌 30 分钟, 然后加到借助二甲基乙酰胺 (0.3 mL) 活化的锌 (0.25g, 3.82mmol, 3.3 equiv)。将所得的反应混合物于 110 °C 下搅拌 1h, 冷却至 rt, 并借助二甲基乙酰胺 (7 mL) 过滤。将滤液倾入冰水 (100 mL), 并用乙醚 (150 mL) 萃取。用盐水洗涤醚层, 干燥, 并浓缩。用色谱法纯化残余物得到一种澄清的油 8b ($R^9=3, 3\text{-二氟丙-2-烯基}$) (182 mg, 41 %)。

MS (ESPOS): 282.4 $[M-Boc+H]^+$ 。

往在 MeOH (35 mL) 中的 8a ($R^9=3, 3\text{-二氟丙-2-烯基}$) (126 mg, 0.33mmol) 的溶液加入 10%担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (120 mg)。将反应混合物于 rt 和氢气氛 (1 atm) 下搅拌过夜, 并借助 MeOH 用硅藻土过滤。将滤液浓缩得到一种澄清的糖浆 8c ($R^9=3, 3\text{-二氟丙基}$) (97 mg, 100%)。

MS (ESPOS): 194.4 $[M-Boc+H]^+$, MS (ESNEG): 292.4 $[M-H]^-$ 。

方法 O

0℃下往在 THF (3 mL) 中的醛 8b (258 mg, 0.74mmol, 1 equiv) 的溶液加入四烯丙基锡 (178μL, 0.74mmol, 1 equiv), 然后在 15 分钟内滴加三氟化硼醚合物 (94.3μL, 0.74mmol, 1 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 1.5 h。然后加入在水 (1.25 mL) 中的氟化钾 (125 mg) 的溶液。将所得的混合物加热至 rt, 并在 rt 下搅拌 20min。然后加入甲醇 (10 mL), 并将所得的混合物于 rt 下再搅拌 20min。用硅藻土过滤反应混合物。将滤液蒸发至干。用二氯甲烷 (100 mL) 稀释残余物, 用水 (50 mL) 洗涤, 干燥, 浓缩并用色谱法纯化得到一种澄清的油 9a ($R^9=2\text{-羟基戊-4-烯基}$) (261 mg, 90%): MS (ESPOS): 412.5 $[M+Na]^+$, 290.4 $[M-Boc+H]^+$ 。

-72℃下在 1min 内往在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的二甲亚砜 (0.17 mL, 2.42mmol, 3 equiv) 的溶液加入在二氯甲烷 (0.61 mL, 1.21mmol, 1.5 equiv) 中的 2 M 草酰氯的溶液。将混合物于 -72℃下搅拌 25min, 然后在 2min 内滴加在二氯甲烷 (1.4 mL) 中的醇 9a (314 mg, 0.81mmol, 1 equiv) 的溶液。将反应混合物于 -72℃下搅拌 25min, 然后加热至 -50℃, 并搅拌另外 2 h。加入三乙胺 (0.56 mL, 4.04mmol, 5 equiv), 并在 -50℃下搅拌 25min。用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释混合物, 用 5% 柠檬酸 (100 mL)、水、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤, 干燥, 蒸发, 并与无水甲苯共蒸发得到一种澄清的糖浆 9b ($R^9=2\text{-丙烯基羧基甲基}$) (287 mg, 92%). MS (ESPOS): 288.5 $[M-Boc+H]^+$; MS (ESNEG): 386.2 $[M-H]^-$ 。

-78℃下往在二氯甲烷 (2 mL) 中的酮 9b (225.1 mg, 0.58mmol, 1 equiv) 的溶液加入二乙基氨基三氟化硫 (0.46 mL, 3.49 mL, 6 equiv)。将反应混合物加热至 rt, 并在 rt 下搅拌 3h, 然后在 -78℃下加入附加的 (二乙基氨基) 三氟化硫 (0.46 mL, 3.49 mL, 6 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。然后用二氯甲烷 (60 mL) 稀释混合物, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 x)、盐水 (1 x) 洗涤, 干燥并蒸发。用色谱法纯化残余物得到一种黄色油 9c (X, X=氟, 氟) (75 mg, 32%)。

MS (ESPOS): 310.5 $[M-Boc+H]^+$ 。

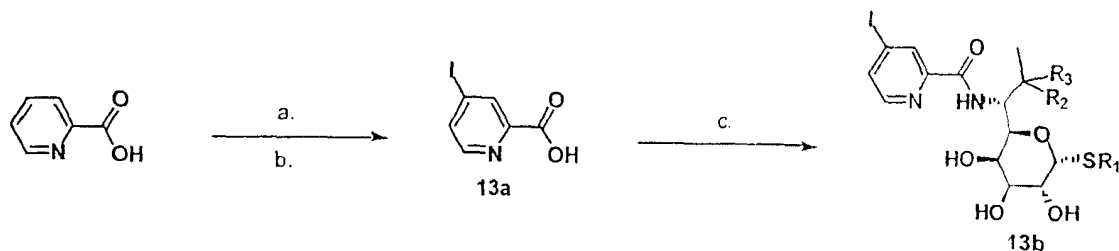
往在 MeOH (20 mL) 中的 9c ($R^9=2,2$ -二氟戊-4-烯基) (85 mg, 0.21 mmol) 的溶液加入 10% 担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (100 mg)。将反应混合物于 rt 和氢气氛 (1 atm) 下搅拌过夜, 借助 MeOH (10 mL) 通过硅藻土过滤。往滤液中加入 10% 担载在碳上的钯 (Degussa 湿形式 50% w/w 水) (130 mg)。将反应混合物于 rt 和氢气氛 (1 atm) 下搅拌过夜, 借助 MeOH (10 mL) 通过硅藻土过滤。将滤液浓缩得到卤代烷基 N-Boc-氨基酸 9d (X, X=氟, 氟) (67.7 mg, 100%), 为一种澄清的糖浆。

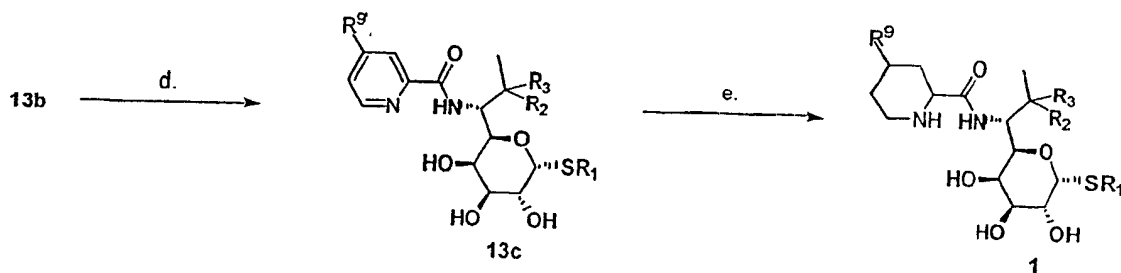
MS (ESPOS): 344.4 $[M+Na]^+$, 222.4 $[M-Boc+H]^+$ MS (ESNEG): 320.2 $[M-H]^-$ 。

方法 P

往 4-丙基吡啶 (2.5 g, 20 mmol) 加入 30% 过氧化氢 (2.4 g), 并回流过夜。除去溶剂, 并将所得的残余物吸收于 DCM (30 mL)。将三甲基甲硅烷基氯化物 (2.6 g, 26 mmol) 加到以上溶液, 然后加入二甲基氨基甲酰氯 (2.8 g, 26 mmol), 并将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。加入碳酸钾 (10%, 100 mL)。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩得到 4-丙基-2-氟基吡啶 (2.5 g, 93%)。随后将其在盐酸 (6N, 60 mL) 中回流过夜。用乙腈结晶之后得到 4-丙基-2-甲酸吡啶 10b (R^9 =丙基) (2g, 71%)。

MS (ESPOS): 166 (M+H); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (dd, $J=9.0$, 3.0, 1), 8.42 (s, 1), 8.08 (dd, $J=9.0$, 3.0, 1), 3.00 (t, $J=7.5$, 2), 1.82 (m, 2), 1.05 (t, $J=7.2$, 3)。





方法 Q

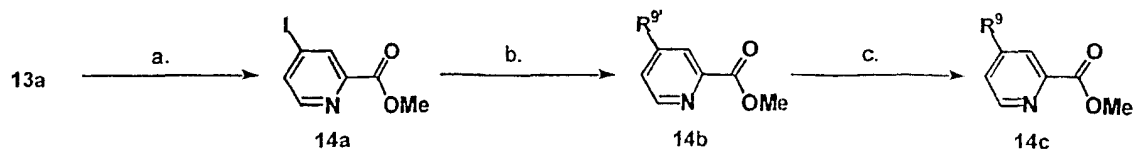
将在亚硫酸氯 (81 mL) 中的吡啶甲酸 (Aldrich) (20 g, 162 mmol, 1 equiv) 和溴化钠 (33.43 g, 325 mmol, 2 equiv) 的混合物回流 5 h。在真空下除去溶剂。加入无水甲醇 (160 mL)，并将混合物于 rt 下搅拌 30 分钟。蒸发溶剂，将残余物吸收于 5% 碳酸氢钠，并用乙酸乙酯 (3x) 萃取。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-氯吡啶甲酸甲酯，为一种白色固体 (19.9 g, 72%)： 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (d, $J=5.4$, 1), 8.13 (d, $J=2.1$, 1), 7.48 (dd, $J=2.0$, 5.3, 1), 4.00 (s, 3)。

将 4-氯吡啶甲酸甲酯 (2.4 g, 14.1 mmol)、57% 氢碘酸 (13.3 mL) 和 50% 次磷酸水溶液 (0.66 mL) 的混合物于 $85^\circ C$ 下搅拌 2 h，然后在 $107^\circ C$ 下搅拌过夜。将混合物冷却至 $95^\circ C$ 。在此温度下在 30 分钟内，加入 10 M 氢氧化钠水溶液 (4.2 mL)，然后加入水 (15.2 mL)。将混合物冷却至 rt，并在 rt 下搅拌 1 h。将沉淀过滤，用冷水洗涤，并在高度真空下干燥过夜，得到 4-碘-2-哌啶酸 13a (3.5 g, 66%)： 1H NMR (300 MHz, DMSO d_6) δ 8.39 (d, $J=5.1$, 1), 8.35 (d, $J=1.8$, 1), 8.07 (dd, $J=1.7$, 5.2, 1); MS (ESPOS): 250.2 $[M+H]^+$ 。

$0^\circ C$ 下往在无水的 DMF (1.8 mL) 中的 7-Me MTL HCl 盐 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (200 mg, 0.69 mmol, 1 equiv) 的混合物加入三乙胺 (0.50 mL,

3.61mmol, 5.2 equiv), 然后加入 BSTFA (0.28 mL, 1.04mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50 分钟。往反应混合物中加入酸 13a (341 mg, 0.90mmol, 1.3 equiv) 和 HATU (423 mg, 1.11mmol, 1.6 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用水 (1 x)、饱和 NaHCO₃ (1 x) 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并蒸发得到一种黄色残余物, 将其溶于甲醇 (20 mL), 往其中加入无水 Dowex 树脂 (250 mg)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1h。通过过滤除去树脂, 并用在甲醇中的 2M 氨洗脱粗产物。蒸发甲醇洗脱液, 并用色谱法纯化所得的残余物, 得到一种白色固体 13b (R¹=Me, R²=Me, R³=H) (250 mg, 75%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J=1.8, 1), 8.30 (d, J=5.4, 1), 7.98 (dd, J=1.8, 5.1, 1), 5.25 (d, J=6.0, 1), 4.32-4.23 (m, 2), 4.09 (dd, J=5.7, 10.2, 1), 3.87 (d, J=3.0, 1), 3.54 (dd, J=3.3, 10.2, 1), 2.24-2.15 (m, 1), 2.11 (s, 3), 0.99-0.96 (m, 6); MS (ESPOS): 483.5 [M+H]⁺; MS (ESNEG): 481.4 [M-H]⁻。

往干燥的烧瓶中加入 13b (R¹=Me, R²=Me, R³=H) (133.9 mg, 0.28mmol, 1 equiv)、三苯基膦 (46.7 mg, 0.18mmol, 0.64 equiv)、碘化铜 (I) (33.9 mg, 0.18mmol, 0.64 equiv)、乙酸钯 (20 mg, 0.09mmol, 0.32 equiv) 和三乙胺 (1.6 mL)。用氮使混合物脱气, 然后加入 3-丙-2-炔基-环戊烷 (120 mg, 1.11mmol, 4 equiv)。将混合物于 50℃ 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂得到一种深色残余物。用色谱法纯化残余物得到 13c (R¹=Me, R^{9'}=3-环戊基-丙-1-炔基, R²=Me, R³=H), 为一种黄色固体 (106 mg, 83%): ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (d, J=4.8, 1), 7.98 (s, 1), 7.47 (dd, J=1.7, 5.0, 1), 5.26 (d, J=5.4, 1), 4.33-4.22 (m, 2), 4.10 (dd, J=5.5, 10.4, 1), 3.86 (d, J=3.3, 1), 3.55 (dd, J=3.3, 10.5, 1), 2.49 (d, J=6.9, 2), 2.26-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.93-1.82 (m, 2), 1.73-1.55 (m, 4), 1.43-1.31 (m, 2), 1.00-0.96 (m, 6); MS (ESPOS): 463.6 [M+H]⁺; MS (ESNEG): 461.5 [M-H]⁻。



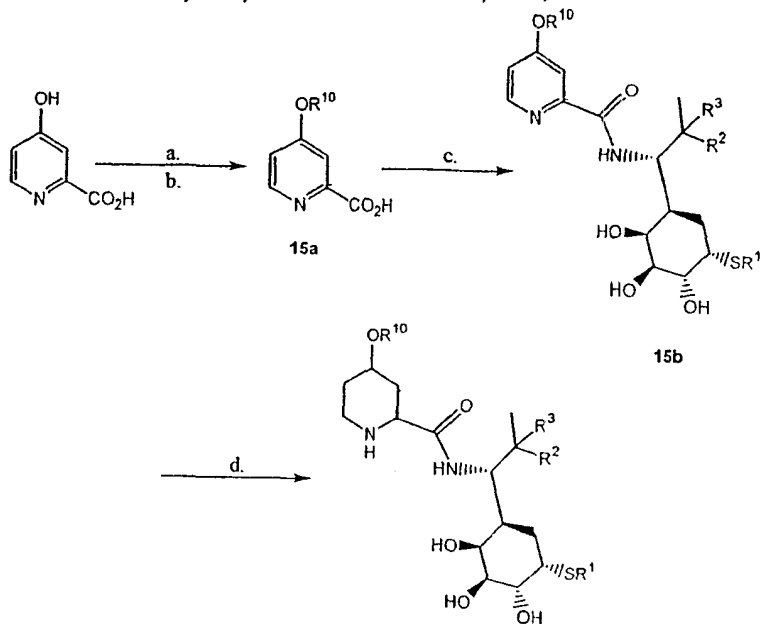
方法 R

往处在甲醇(500 mL)中的在一般方法 Q(5 g, 13.26mmol)中制备的 13a 的溶液加入数滴浓硫酸。将反应混合物回流过夜。蒸发溶剂, 并用色谱法纯化残余物得到 4-碘-2-吡啶酸甲酯 14a, 为一种黄色固体(3.0 g, 86%): ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.49(d, $J=1.5$, 1), 8.37(d, $J=5.4$, 1), 7.85(dd, $J=1.6$, 5.2, 1), 4.00(s, 3); MS(ESPOS): 264.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

往干燥烧瓶中加入 14a(1 g, 3.8mmol, 1 equiv)、三苯基膦(79.7 mg, 0.3mmol, 0.08 equiv)、碘化铜(I)(57.9 mg, 0.3mmol, 0.08 equiv)、乙酸钯(34.1 mg, 0.15mmol, 0.04 equiv)和三乙胺(14 mL)。用氮将混合物脱气, 然后加入 3-丁炔-1-醇(0.53 g, 7.6mmol, 2 equiv)。将混合物于 rt 下搅拌 3h。在真空下除去溶剂得到一种深色残余物。用色谱法纯化残余物得到 14b($\text{R}^9=3\text{-羟基-丁-1-炔基}$), 为一种黄色油(0.78 g, 100%): ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.66-8.63(m, 1), 8.09-8.08(m, 1), 7.43-7.40(m, 1), 3.99(s, 3), 3.88-3.82(m, 2), 2.72(t, $J=6.3$, 2). MS(ESPOS): 206.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

往在甲醇(40 mL)中的以上 14b($\text{R}^9=3\text{-羟基-丁-1-炔基}$)(0.78 g, 3.8mmol)的溶液加入 10%担载在碳上的钯(0.4 g)。吹洗包含反应混合物的烧瓶, 充入氢(1 atm), 并在 rt 下搅拌过夜。通过过滤除去钯, 并将滤液浓缩得到 14c($\text{R}^9=3\text{-羟基丁基}$), 为一种油(0.77 g, 97%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=4.5$, 1), 7.97 (d, $J=1.2$, 1), 7.29 (dd, $J=1.6$, 5.0, 1), 3.99 (s, 3), 3.67 (t, $J=6.3$, 2), 2.72 (t, $J=7.7$, 2), 1.81–1.69 (m, 2), 1.62–1.54 (m, 2); MS (ES⁺): 210.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



方法 S¹

往在 DMF (2 mL) 中的 4-羟基吡啶-2-甲酸 (200 mg, 1.4 mmol) 加入碳酸钾 (397 mg, 2.8 mmol), 然后加入正溴丁烷 (197 mg, 1.4 mmol), 在 60 °C 下温热过夜。除去溶剂得到粗酯产物。将粗酯 (360 mg, 1.4 mmol) 溶于 THF (4 mL), 加入氢氧化锂 (72 mg, 1.7 mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌 2 h。使用在 DCM 中的 10% MeOH 进行硅胶色谱处理来纯化除去溶剂得到的残余物, 得到 4-丁氧基吡啶-2-甲酸 15a (R^{10} =丁基) (100 mg, 43%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (d, $J=6.0$, 1), 7.63 (d, $J=2.7$, 1), 7.07 (dd, $J=2.7$, 6.0, 1), 4.15 (t, $J=6.6$, 2), 1.82 (m, 2), 1.54 (m, 2), 1.01 (t, $J=7.5$, 3). MS (ES⁻): 194 ($\text{M}-1$)。

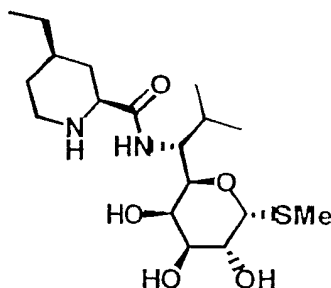
往在 DMF (2 mL) 中的 4-丁氧基吡啶-2-甲酸 15a (R^{10} =丁基) (100 mg, 0.5 mmol) 加入 7-甲基 α -硫代 lincosaminide 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) (147 mg, 0.5 mmol), 然后加入 HBTU (214 mg, 0.55 mmol) 和 DIEA (132 mg, 1 mmol)。将反应混合物于 rt 下搅拌 2 h。然后除去溶剂。用硅胶柱色谱法纯化粗物质得到化合物 15b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$, R^{10} =丁基) (201 mg, 91%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (m, 1), 7.96 (s, 1), 7.09 (m, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.10–4.87 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.76 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.81 (m, 2), 1.49 (m, 4), 0.99 (m, 9). MS (方法 ES^+): 428 ($\text{M}+1$).

往在水 (10 mL)、 AcOH (3 mL) 和 MeOH (2 mL) 中的吡啶 15b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^{10}=\text{丁基}$) (200 mg, 0.46mmol) 的溶液加入 PtO_2 (200 mg), 并将所得的反应混合物在 55psi 氢气氛下振荡过夜。用硅藻土过滤除去剩余的催化剂, 并除去溶剂得到粗产物。使用在 DCM 中的 20% MeOH 进行硅胶柱色谱法纯化, 得到林可酰胺类似物 1 ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^{10}=\text{丁基}$) (12 mg, 6%)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.22 (dd, $J=10.2$; 3.3, 1), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, $J=3.0$, 1), 3.70 (m, 1), 3.54 (m, 4), 3.43 (m, 2), 2.90 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.19 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.45 (m, 6), 0.92 (m, 9); MS (ES^+): 435 ($\text{M}+1$).

实施例 1

制备 1-(4-乙基吡啶-6-基)-N-[1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基]乙酰胺



将 4-乙基吡啶-2-甲酸 HCl 盐 (Toronto) (117 mg, 0.64mmol) 悬浮在无水乙腈 (4 mL) 中。加入三乙胺 ($180\mu\text{l}$, 1.28mmol), 并将反应混合物冷却至 0°C 。加入氯甲酸异丁酯 ($129\mu\text{l}$, 0.62mmol), 并将反

应混合物加热至 4℃。1.5 h 后将活化的酯溶液转移至在 1: 1 丙酮/水 (2 mL) 中的如方法 C 制备的 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) 的溶液, 并加热至 30℃ 以进行溶解。然后将三乙胺 (80 μ l, 0.057 mmol) 加到反应混合物。将反应混合物于 rt 下搅拌 10h, 然后蒸发至干, 并用 94: 5 二氯甲烷: 在甲醇中的 0.25% 氨进行硅胶色谱处理得到 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 乙基) (167 mg 69.7%)。

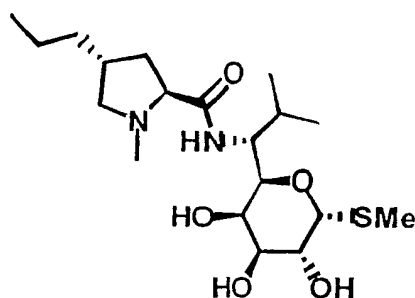
MS (ESPOS): 385.2 [M+H]。

在 Parr 瓶内将在 3: 2 甲醇/水 (20 mL) 中的吡啶 11b ($m=2$, $R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 乙基) (167 mg, 0.435 mmol) 的溶液加到氧化铂 (IV) (339 mg, 0.521 mmol)。然后加入浓 HCl (52 μ l, 0.52 mmol)。将瓶吹洗, 充入 H_2 至 65 psi 并振荡 24 h。用硅藻土过滤反应混合物, 并用甲醇冲洗。将合并的滤液蒸发至干, 并用 88: 12-80: 20 二氯甲烷: 在甲醇中的 0.25% 氨进行硅胶色谱处理得到 43 mg 高 R_f 产物和 49 mg 混合馏分。在氟硅氧烷 (fluorosil) 上用 84: 16-80: 20 二氯甲烷: 在甲醇中的 0.25% 氨色谱处理低 R_f 馏分得到 1-(6-(S)-4-(R)-乙基哌啶-6-基)-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (21.9 mg, 12.9%), 将其吸收于 1: 1 乙腈: 水 (50 mL), 0.2 μ 微孔过滤, 并冷却至 0℃。加入在水 (20 mL) 中的 1N HCl (67 μ L), 并重新冻干得到 HCl 盐 (24.0 mg), 为一种无色粉末。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.32 (d, $J=5.8$, 1), 4.14-4.06 (m, 1), 4.12 (s, 2), 3.85 (d, $J=3.30$, 1), 3.60 (dd, $J=3.3$, 10.4, 1), 3.30 (dd, $J=2.5$, 11.8, 1), 3.09 (m, 1), 2.56 (ddd, $J=2.8$, 12.9, 15.7, 1), 2.14 (s, 3), 2.14-2.05 (m, 1), 1.96-1.90 (m, 1), 1.74-1.69 (m, 1), 1.45-1.35 (m, 1), 1.33-1.23 (m, 2), 1.08-0.98 (m, 2), 0.86 (m, 9); MS (ESPOS): 391.4 [M+H], 803.5.4 [2M+Na], (ESNEG): 389.5 [M-H]。

实施例 2

制备 1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

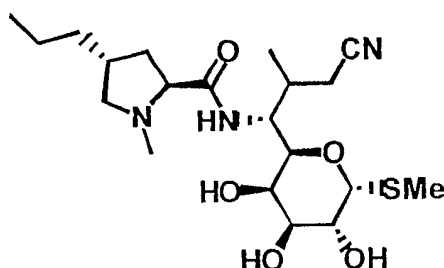


将由 Hoeksema, H. 等人, Journal of the American Chemical Society, 1967, 89 2448-2452 的方法制备的 4-正丙基毒芹酸 (157 mg, 0.76 mmol) 悬浮在无水的乙腈 (5 mL) 中。加入三乙胺 (421 μ L, 3.02 mmol), 并将反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C。加入氯甲酸异丁酯 (98 μ L, 0.76 mmol), 并在 10 min 后将反应加热至 4 $^{\circ}$ C。1.5 h 后加入在 1:1 丙酮: 水 (5 mL) 中的由方法 C 制备的 2b (R^1 =Me, R^2 =Me) (190 mg, 0.76 mmol) 的溶液, 将反应混合物于 rt 下搅拌 10 h。将反应混合物蒸发至干, 并在硅胶上, 用 94:6 二氯甲烷: 在甲醇中的 0.25% 氨进行色谱处理。馏分 14-18 包含产物, 为一种无色油 (50.2 mg, 16.5%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.33 (d, J =6.0, 1), 4.27-4.22 (m, 1), 4.18 (s, 1), 4.09 (dd, J =5.8, 10.2, 1), 3.92-3.81 (m, 1), 3.92-3.81 (m, 1), 3.64-3.59 (m, 1), 2.92 (s, 3), 2.92-2.85 (m, 1), 2.35-2.28 (m, 3), 2.13 (s, 3), 1.46-1.41 (m, 2), 1.40-1.28 (m, 2), 0.89-0.84 (m, 9); MS (ES/POS): 405.5 [M+H]。

实施例 3

制备 1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基-3-氰基丙-1-基}乙酰胺

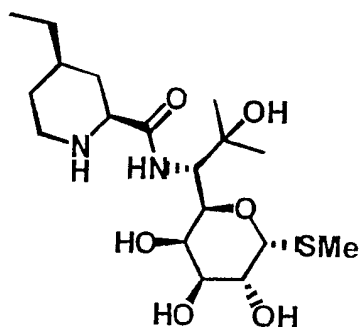


将由方法 E 制备的林可胺 2b ($R^1=Me$, $R^2=CH_2CN$) (54.2 mg, 0.20mmol) 溶于 DMF (0.7 mL)。将反应混合物冷却至 0℃, 并加入三乙胺 (170 μ l, 1.2mmol) 和 BSTFA (96 μ l, 0.36mmol)。将反应混合物加热至 rt 并在 rt 下搅拌 1h。加入由 Hoeksema 等人, J. Am. Chem. Soc., 1967, 89 2448-2452 的方法制备的 4-正丙基毒芹酸 (66.4 mg, 0.32mmol) 和 HATU (149 mg, 0.39mmol), 并将混合物于 rt 下搅拌 3h。除去 DMF, 并将残余物溶于 DCM (100 mL), 用饱和 $NaHCO_3$ (30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 并用硫酸钠干燥。将通过除去溶剂得到的残余物溶于甲醇 (20 mL), 并用 Dowex 树脂 H^+ (300 mg) 处理 15min。通过用在 MeOH 中的 5% TEA (25 mL x 15 min x 2) 和在 MeCN 中的 5% TEA (25 mL x 15 min) 洗涤而从树脂上洗脱粗产物。将合并的洗脱液蒸发至干, 并用硅胶柱色谱法纯化, 使用在二氯甲烷中的 7% 0.25M NH_3 的甲醇溶液作为洗脱剂 (24 mg, 28%)。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.61 (d, $J=5.8$, 1), 4.59 (d, $J=10.2$, 1), 4.46 (d, $J=10.2$, 1), 4.46 (dd, $J=6.0, 10.4$, 1), 4.05 (d, $J=3.0$, 1), 3.84 (dd, $J=3.3, 10.4$, 1), 3.48 (dd, $J=5.8, 8.0$, 1), 3.34 (dd, $J=5.2, 10.2$, 1), 2.81-2.61 (m, 2), 2.65 (s, 3), 2.43 (s, 3), 2.31-2.10 (m, 2), 1.32 (d, $J=6.0$, 1), 1.18 (t, $J=7.1$, 3); MS (ESPOS): 430.5 [M+H]⁺ MS (ESPOS): 428.5 [M-H]⁻。

实施例 4

制备 1-(-4-乙基哌啶基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-羟基-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



将由方法 F 制备的林可胺 3b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (54.2 mg, 0.20mmol) 溶于 DMF (1.0 mL)。将反应混合物冷却至 0℃, 并加入三乙胺 (178, μ l, 1.3mmol) 和 BSTFA (85 μ L, 0.32mmol)。将反应混合物加热至 rt 并在 rt 下搅拌 1h。加入 4-乙基吡啶-2-甲酸 HCl 盐 (Toronto) (55.3 mg, 0.29mmol) 和 HATU (122 mg, 0.32mmol), 并将混合物于 rt 下搅拌 3 小时。除去 DMF, 将残余物溶于 THF (10 mL), 并用 (600mg) Amberlite A-26 F⁻型树脂和催化量的 TBAF 处理 5h。通过除去树脂并蒸发溶剂至干得到粗产物并用硅胶柱色谱法进行纯化, 使用在二氯甲烷中的 10% 0.25M NH_3 的甲醇溶液作为洗脱剂, 得到吡啶产物 11b ($m=2$, $R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=OH$, $R^9=$ 乙基) (26 mg, 33%)。

MS (ESNEG): 399.5 [M-H]。

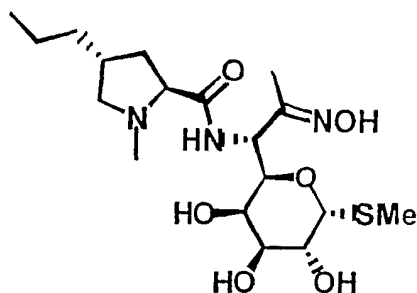
在 Parr 瓶内将在 3: 2 甲醇: 水 (10 mL) 中的吡啶 11b ($m=2$, $R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=OH$, $R^9=$ 乙基) (26 mg, 0.065mmol) 的溶液加到氧化铂 (IV) (51 mg)。然后加入浓 HCl (6.0 μ l, 0.072mmol)。将瓶吹洗, 充入 H_2 至 65 psi, 并振荡 24 h。用硅藻土过滤反应混合物, 并用甲醇冲洗。将合并的滤液蒸发至干, 并在硅胶上用 80: 20 二氯甲烷: 在甲醇中的 0.25% 氨进行色谱处理得到高 R_f 产物和标题化合物 (5.8 mg, 21.8%)。

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 5.37 (d, $J=6.0$, 1), 4.41 (d, $J=9.6$, 1),

4.32 (d, $J=9.3$, 1), 4.08 (dd, $J=6.6$, 11.0, 1), 3.93–3.90 (m, 2), 3.59 (dd, $J=3.0$, 10.7, 1), 3.93–3.90 (m, 2), 3.04 (apt dt, $J=7.1$, 14.6, 14.6, 1), 2.24–2.18 (m, 1), 2.20 (s, 3), 1.70–1.60 (m, 1), 1.42–1.13 (m, 1), 0.88 (dd, $J=6.0$, 7.4, 1); MS (ESPOS): 407.4 [M+H].

实施例 5

制备 1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-羟基亚氨基丙-1-基}乙酰胺



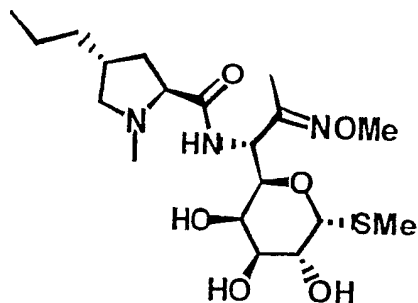
0 °C 下将三乙胺 (0.041 mL, 0.28 mmol) 和 BSTFA (0.24 mL, 0.94 mmol) 加到在 DMF (3 mL) 中的由方法 G 制备的粗脒 4b ($R^1=Me$, $R^7=H$), 并将混合物于 rt 下搅拌过夜。然后加入 4-正丙基毒芹酸 (63 mg, 0.37 mmol) 和 HATU (142 mg, 0.37 mmol), 并将混合物于 rt 下搅拌 4h。除去 DMF, 用二氯甲烷 (100 mL) 萃取残余物, 并用饱和碳酸氢盐 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤。然后用在二氯乙烷 (10 mL) 中的 10% TFA 和二甲基硫醚 (0.5 mL) 将除去二氯甲烷时得到的残余物处理 1h。然后除去溶剂得到粗产物, 用硅胶柱色谱法将其纯化, 使用在二氯甲烷中的 20% 甲醇作为洗脱剂, 得到标题化合物 (20 mg, 25%)。

TLC: $R_f=0.67$ (20% 甲醇, 在二氯甲烷中); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=6.8$, 3), 1.31–1.44 (m, 4), 1.88 (s, 3), 1.99 (s, 3), 2.09 (m, 2), 2.11 (m, 1), 2.62–2.98 (m, 3), 2.76 (s, 3), 3.60 (m,

2), 4.10 (dd, $J=5.7, 10.20, 1$), 4.27 (d, $J=9.6, 1$), 5.23 (d, $J=5.5, 1$), MS (ESPOS): 420 (M+H)。

实施例 6

制备 1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲氧基亚氨基丙-1-基}乙酰胺

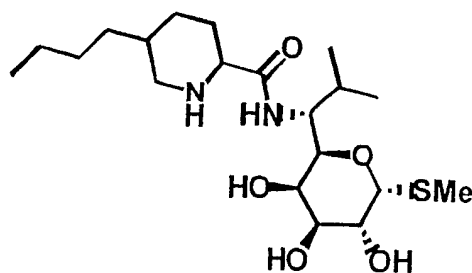


由方法 H 制备的粗产物 4b ($R^1=Me, R^2=Me$), 如实施例 5 制备标题化合物 (10 mg, 47%)。

TLC: $R_f=0.55$ (10% 甲醇, 在二氯甲烷中); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (m, 3), 1.32 (m, 4), 1.88 (s, 3), 1.98 (s, 3), 1.78-2.04 (m, 2), 2.34 (s, 3), 2.90 (dd, $J=5.1, 6.30, 8.10$ 1), 3.21 (dd, $J=6.3, 10.2, 1$), 3.57 (dd, $J=3.3, 10.2, 1$), 4.23 (dd, $J=5.4, 10.2, 1$), 5.25 (d, $J=5.7, 1$); MS (ESPOS): 434 (M+H)。

实施例 7

制备 1-(-3-正丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



将由方法 C 制备的林可胺中间产物 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) 溶于 DMF (2 mL)。加入三乙胺 (80 mg, 1mmol) 和 BSTFA (307 mg, 1.1mmol)，并将混合物于 rt 下搅拌 1.5h。然后加入镰孢菌酸 (143 mg, 0.7mmol) 和 HATU (184 mg, 0.5mmol)，并将混合物于 rt 下搅拌 3h。除去 DMF，将残余物溶于 EtOAc (50 mL)，用碳酸氢钠 (10%，30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤，并用硫酸钠干燥。将通过除去溶剂得到的残余物溶于甲醇，并用 Dowex 树脂 H^+ 处理 1h。用硅胶柱色谱法纯化通过过滤树脂和除去溶剂得到的粗产物，使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂，得到标题化合物 (100 mg, 61%)。

TLC $R_f=0.6$ (10% 甲醇，在二氯甲烷中)； 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1), 8.02 (d, $J=8.1$, 1), 7.80 (d, $J=8.1$, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.31 (m, 2), 4.12 (dd, $J=5.7$, 4.2, 1), 3.85 (d, $J=3.0$, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 6.9, 1), 2.80 (m, 2), 2.24 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.67 (m, 2), 1.41 (m, 2), 1.00 (m, 9); MS (ESPOS): 413 (M+H)。

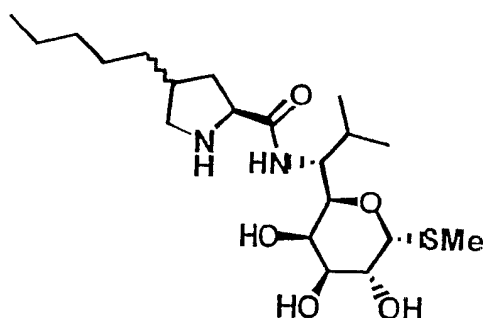
将 PtO_2 (50 mg, 0.22mmol) 加到在甲醇 (2 mL)、水 (10mL) 和乙酸 (3 mL) 中的化合物 11b ($m=2$, $R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 丁基) (70 mg, 0.16mmol)，并将混合物在 50psi 下氢化过夜。用硅胶柱色谱法纯化通过过滤催化剂并除去溶剂得到的产物，使用在二氯甲烷中的 30% 甲醇作为洗脱剂 (16 mg, 46%)。

TLC $R_f=0.7$ (30% 甲醇，在二氯甲烷中)； 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.16 (m, 3), 3.82 (d, $J=3.3$, 1), 3.53 (m, 2),

2.93 (m, 2), 2.09 (s, 3), 1.93 (m, 1), 1.76 (m, 2), 1.50 (m, 1), 1.30 (m, 7), 0.92 (m, 9); MS (ESPOS): 419 (M+H)。

实施例 8

制备 1-(4-(R, S)-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



0℃和氮气氛下往在无水 DMF (2 mL) 中的由方法 C 制备的 2b (R¹=Me, R²=Me) (100.4mg, 0.4mmol, 1 equiv) 的搅拌的悬浮液中加入三乙胺 (0.2 mL, 1.44mmol, 3.6 equiv), 然后加入 BSTFA (0.2 mL, 0.76mmol, 1.9 equiv)。将所得的混合物于 0℃下搅拌 10min, 然后在 rt 下搅拌 50min。将所得的溶液冷却至 0℃, 并加入在无水 DMF (1.5 mL) 中的如 Birkenmeyer, R.D 等人, Journal of Medicinal Chemistry 1972, 15, 1255-1259. 所述制备的 6c (R⁹=戊基) (方案 6) (144mg, 0.51mmol, 1.2 equiv) 的溶液, 然后加入固体 HATU。将反应混合物加热至 rt, 并在 2h 后在真空下将反应溶液蒸发至干。用 EtOAc (150 mL) 稀释所得的剩余油, 依次用 10% 柠檬酸 (2 x 30 mL)、1: 1 饱和 NaHCO₃ 水溶液、水 (2 x 30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。

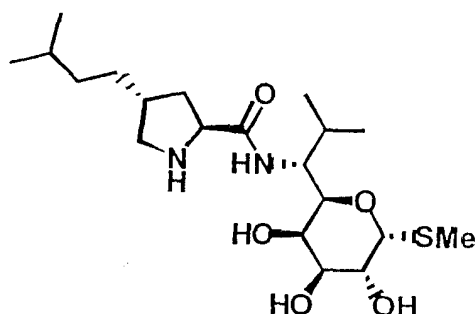
往以上得到的粗产物 (267.5 mg) 中加入 1, 2-二氯乙烷 (8 mL), 然后加入二甲基硫醚 (180.3 μL)、TFA (2.7 mL) 和水 (180.3 μL)。将所得的混合物于 rt 下搅拌 1h, 并蒸发至最小体积, 用 DCE 稀释 (3 X 30

ml), 并蒸发至干。用硅胶色谱法纯化所得的残余物, 用在二氯甲烷中的 8-10% 甲醇氨进行梯度洗脱。将目标馏分收集在一起, 蒸发至干, 并冻干得到标题化合物, 为一种白色绒毛状粉末 (35.6 mg, 21.2%)。

TLC, $R_f=0.15$ (16% 0.25M 甲醇氨, 在二氯甲烷中)。 ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 5.4 (d, $J=5.8$, 1), 3.91 (s, 1), 3.69-3.66 (m, 3), 2.1 (s, 3), 1.32-1.15 (m, 3.37), 0.93-0.87 (m, 9.8); MS (ESPOS): 419.5 [M+H], (ESNEG): 417.45 [M-H]。

实施例 9

制备 1-[4-(3-甲基丁-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃下往在无水的 DMF (0.8 mL) 中的由方法 C 制备的 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$) (75mg, 0.30mmol, 1equiv) 的溶液加入三乙胺 (0.13 mL, 0.96mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (0.12 mL, 0.45mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10min, 然后在 rt 下搅拌 50min。在 25 mL 圆底烧瓶中往反应混合物中加入由方法 J 制备的酸 7d ($R^3=2$ -甲基丁基) (160 mg, 0.56mmol, 1.9 equiv)。然后加入 HATU (227 mg, 0.60mmol, 2 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (100 mL), 用 10% 柠檬酸 (2 x 60 mL)、水 (60 mL)、半饱和 NaHCO_3 (60 mL) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机

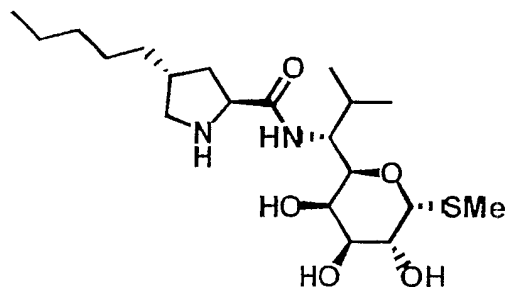
层，并蒸发得到一种黄色糖浆。

将三氟乙酸(5 mL)和水(0.33 mL)加到在二氯甲烷(15mL)中的含有二甲硫醚(0.33 mL)的以上糖浆的溶液中。将反应混合物于 rt 下搅拌 1h。在真空下除去溶剂，并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物(75 mg, 60%)，为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.4$, 1), 4.18–3.99 (m, 4), 3.75 (d, $J=2.4$, 1), 3.51 (dd, $J=3.3$, 10.5, 1), 3.38–3.31 (m, 1), 2.68 (dd, $J=8.2$, 10.6, 1), 2.23–2.05 (m, 3), 2.10 (s, 3), 1.97–1.87 (m, 1), 1.59–1.47 (m, 1), 1.46–1.34 (m, 2), 1.25–1.16 (m, 2), 0.92–0.88 (m, 12)。MS (ESPOS): 419.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, MS (ESNEG): 417.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 10

制备 1-(-4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



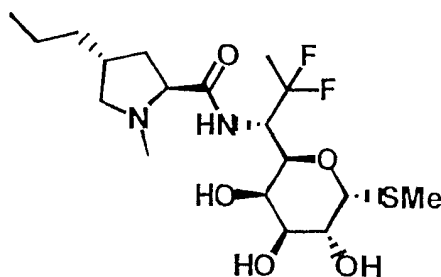
0℃和氮气氛下往在无水 DMF(5 mL)中的由方法 C 制备的 2b($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$)(298.8 mg, 1.19mmol, 1 equiv)的搅拌的悬浮液加入三乙胺(0.6 mL, 4.33mmol, 3.6 equiv), 然后加入 BSTFA(0.6 mL, 2.27mmol, 1.9 equiv)。将所得的混合物于 0℃下搅拌 10 min, 然后在 rt 下搅拌 50 min。将所得的溶液冷却至 0℃, 并加入在无水 DMF(5 mL)中的由方法 K 制备的 7d($\text{R}^9=\text{正戊基}$)(400.1 mg, 1.40mmol,

1.2 equiv)的溶液, 然后加入固体 HATU (678.7 mg, 1.79mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物加热至 rt, 并在 2h 后在真空下将反应溶液蒸发至干。用 EtOAc (400 mL) 稀释所得的剩余的油, 依次用 10% 柠檬酸 (2 x 100 mL), 1: 1 饱和 NaHCO₃ 水溶液、水 (2 x 100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并蒸发至干。

往以上得到的粗产物 (1.14 g) 加入 1, 2-二氯乙烷 (35 mL), 然后加入二甲基硫醚 (768 μ L)、TFA (11.5 mL) 和水 (768 μ L)。将所得的混合物于 rt 下搅拌 1h, 蒸发至最小体积, 用 DCE (3 x 90 mL) 稀释, 并蒸发至干。用硅胶色谱法纯化三分之一所得的残余物, 用在二氯甲烷中的 8-12% 甲醇氨进行梯度洗脱。将目标馏分收集在一起, 蒸发至干, 用氧化氙/无水乙腈处理, 并冻干得到一种白色绒毛状粉末 (68.2mg, 41.1%); TLC, R_f=0.15 {16% 0.25M 甲醇氨, 在二氯甲烷中}。¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 5.41 (d, J=5.8, 1H), 4.55 (m, 1), 4.24 (s, 2), 4.14 (m, 1), 3.91 (d, J=3.3, 1), 3.70-3.66 (m, 2), 3.15 (m, 1), 2.36-2.27 (m, 2), 2.19 (s, 5), 1.59-1.13 (m, 9H), 0.93-0.88 (M, 9); ¹³C NMR (D₂O,): 8 170.4, 119.4, 88.4, 70.9, 69.3, 68.8, 68.2, 60.0, 53.4, 51.4, 37.3, 36.7, 31.3, 27.9, 27.2, 22.3, 20.1, 14.8, 13.7, 13.3; MS (ESPOS): 419.6 [M+H]; (ESNEG): 417.5 [M-H]。

实施例 11

制备 1-(-4-正丙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2, 2-二氟丙-1-基} 乙酰胺

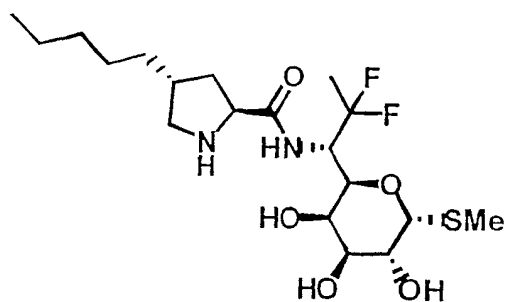


将在二氯乙烷(10 mL)中的 30%三氟乙酸和二甲基硫醚(0.5 mL)加到由方法 H 制备的林可胺中间产物 5b ($R^1=Me$) (100 mg, 0.20mmol)。将混合物于 rt 下搅拌 1h。除去溶剂, 并将残余物在高度真空下放置 1h。将 N-甲基-4-反式丙基脯氨酸(53 mg, 0.4mmol)和 HATU(114 mg, 0.30mmol)加到在 DMF (3 mL) 中的干燥化合物, 并将混合物于 rt 下搅拌过夜。除去 DMF, 然后用乙酸乙酯(100 mL)萃取所得的残余物, 并用饱和碳酸氢盐(50 mL)洗涤。然后用硫酸镁干燥有机部分, 并除去溶剂以得到粗产物。用硅胶柱纯化粗产物, 使用乙酸乙酯作为洗脱剂(50 mg, 46%)。然后将产物(50 mg, 0.09mmol)吸收于甲醇(2 mL)和水(1 mL), 往其中加入固体碳酸钾(124 mg, 0.90mmol), 并将混合物于 rt 下搅拌 24h。然后除去溶剂, 并用硅胶柱纯化粗产物, 使用在二氯甲烷中的 20%甲醇作为洗脱剂(20 mg, 52%)。

TLC: $R_f=0.57$ (20% 甲醇, 在二氯甲烷中); MS (ESPOS): 427 (M+H)。
 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (m, 3), 1.34 (m, 4), 1.69 (t, $J=19.8$, 3), 1.98 (s, 3), 2.20 (m, 2), 2.46 (s, 3), 3.18 (dd, $J=5.1$, 10.20, 1), 3.93 (d, $J=3.0$, 1), 4.08 (dd, $J=3.3$, 10.20, 1), 4.40–4.70 (m, 2), 5.28 (d, $J=5.4$, 1)。

实施例 12

制备 1-(-4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2, 2-二氟丙-1-基} 乙酰胺

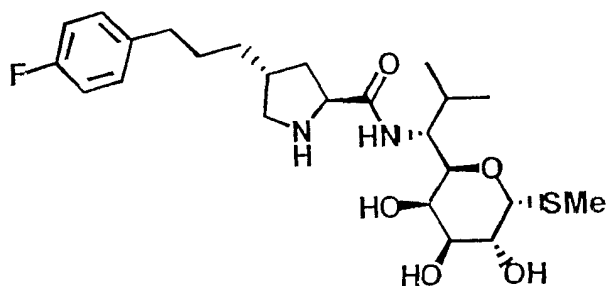


0 °C 下将 Boc 4-反式戊基脯氨酸 7d (R⁹=正戊基) (179 mg, 0.631mmol)、HATU (299 mg, 0.789mmol) 和二乙基异丙基胺 (182 mg, 1.2mmol) 加到在 DMF (3 mL) 中的由方法 H 制备的林可胺中间产物 5b (R¹=Me) (210 mg, 0.526mmol)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。除去 DMF 后, 将残余物吸收于乙酸乙酯, 并用饱和碳酸氢盐 (30 mL) 洗涤。然后用硫酸钠干燥有机部分, 并除去溶剂得到粗产物。用柱色谱法纯化粗产物, 使用在己烷中的 30% 乙酸乙酯作为洗脱剂 (200 mg, 57%)。将碳酸钾 (450 mg, 3.0mmol) 加到在甲醇 (3 mL) 和水 (1 mL) 中的以上反应的产物 (200 mg, 0.30mmol), 并将混合物在 rt 下搅拌 2h。除去溶剂, 将所得残余物吸收于在二氯乙烷中的 30% 三氟乙酸 (10 mL) 和二甲基硫醚 (0.5 mL), 并搅拌 1 h。除去溶剂后, 用柱纯化所得的粗产物, 使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂 (10 mg, 90%)。

TLC: R_f=0.56 (20% 甲醇, 在二氯甲烷中); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (m, 3), 1.31 (m, 7), 1.44 (m, 20), 1.73 (t, J=19.5, 3), 2.02 (m, 1), 2.08 (s, 3), 2.24 (m, 2), 2.89 (t, J=9.9, 1), 3.56 (m, 2), 3.86 (s, 1), 4.07 (dd, J=6.0, 9.6, 1), 4.37 (m, 2), 4.63 (m, 1), 5.28 (d, J=5.4, 1); MS (ESPOS): 441 (M+H)。

实施例 13

制备 1-(-4-(3-对氟苯基)丙-1-基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



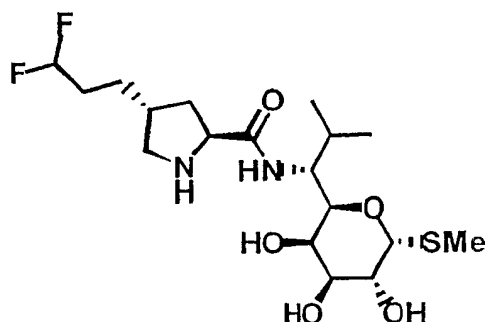
0℃下往在无水 DMF (0.8 mL) 中的由方法 C 制备的 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (75mg, 0.30mmol, 1equiv) 的溶液加入三乙胺 (0.13 mL, 0.96mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (0.12 mL, 0.45mmol, 1.5 equiv)。在 0℃下将反应混合物搅拌 10 min, 然后于 rt 下搅拌 50 min。在 25mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到由方法 L 制备的酸 8c ($R^9=3-(4-氟苯基)丙基$) (120 mg, 0.34mmol, 1.1 equiv), 然后加入 HATU (160 mg, 0.42mmol, 1.4 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (100 mL), 并用 10% 柠檬酸 (2 x 60 mL)、水 (60 mL)、半饱和 $NaHCO_3$ (60 mL) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种黄色糖浆。

将三氟乙酸 (5 mL) 和水 (0.33 mL) 加到在二氯甲烷 (15 mL) 中的含二甲硫醚 (0.33 mL) 的以上糖浆的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 1h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到 1-(2-(S)-4-(R)-(3-对氟苯基)丙-1-基)吡咯烷-2-基)-N-{1-(S)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (90 mg, 62%), 为一种白色固体。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (brs, 1), 7.11-7.06 (m, 2), 6.97-6.90 (m, 2), 5.31 (d, $J=5.4$, 1), 4.10 (dd, $J=5.7$, 9.9, 1), 3.96-3.82 (m, 3), 3.68-3.52 (m, 2), 3.10-3.20 (m, 1), 2.70-2.60 (m, 1), 2.56 (dd, $J=7.4$, 7.4, 2), 2.36-2.24 (m, 1), 2.13 (s, 3), 2.10-1.93 (m, 2), 1.85-1.73 (m, 1), 1.64-1.50 (m, 2), 1.40-1.30 (m, 2), 0.92-0.85⁻ (M, 6). MS (ESPOS): 485.5 $[M+H]^+$, MS (ESNEG): 483.5 $[M-H]^-$ 。

实施例 14

制备 1-[2-(S)-4-(R)-(3, 3-二氟丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃往在无水 DMF (0.8 mL) 中的由方法 C 制备的 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (75 mg, 0.30mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺 (0.13 mL, 0.96mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (0.12 mL, 0.45mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物在 0℃下搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50min。在 25 mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到由方法 N 制备的酸 8c ($R^3=3, 3\text{-二氟丙基}$) (97 mg, 0.33mmol, 1.1 equiv), 然后加入 HATU (170 mg, 0.45mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (100 mL), 并用 10% 柠檬酸 (2 x 60 mL)、水 (60 mL)、半饱和 $NaHCO_3$ (60 mL) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种黄色糖浆。

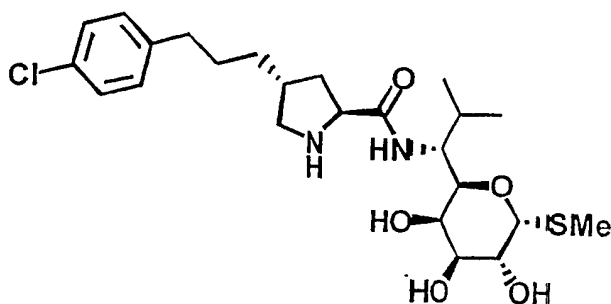
将三氟乙酸 (5 mL) 和水 (0.33 mL) 加到在二氯甲烷 (15 mL) 中的含二甲硫醚 (0.33 mL) 的以上糖浆的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到 1-[2-(S)-4-(R)-(3, 3-二氟丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (81 mg, 64%), 为一种白色固体。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, $J=8.1$, 1), 5.80 (dddd, $J=4.2$, 4.2, 5.7, 5.7, 1), 5.31 (d, $J=5.7$, 1), 4.11 (dd, $J=5.4$, 9.9, 1), 3.96-3.82 (m, 3), 3.64-3.52 (m, 2), 3.23-3.10 (m, 1), 2.73-2.60 (m, 1), 2.36-2.23 (m, 1), 2.13 (s, 3), 2.18-1.95 (m, 2), 1.90-1.73 (m, 3), 1.56-1.43 (m, 2), 0.93-0.85 (m, 6). MS (ESPOS):

427.5 [M+H]⁺, MS (ESNEG): 425.5 [M-H]⁻.

实施例 15

制备 1-(-4-(3-对氯苯基)丙-1-基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃往在无水 DMF (0.5 mL) 中的由方法 C 制备的 2b (R¹=Me, R²=Me) (50 mg, 0.20mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺 (88.3μl, 0.64mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (79.2mL, 0.30mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 min, 然后在 rt 下搅拌 50 min。在 25 mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到由方法 M 制备的 8c (R⁹=3-(4-氯苯基)丙基) (97.3 mg, 0.26mmol, 1.3 equiv), 然后加入 HATU (123 mg, 0.32mmol, 1.6 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (60 mL), 并用 10% 柠檬酸 (2 x 40 mL)、水 (40 mL)、半饱和 NaHCO₃ (40 mL) 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并蒸发得到一种黄色糖浆。

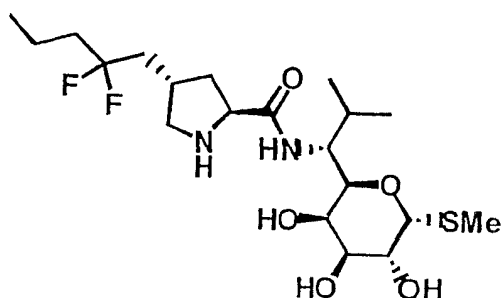
将三氟乙酸 (3mL) 和水 (0.2 mL) 加到在二氯甲烷 (9 mL) 中的含二甲硫醚 (0.2 mL) 的以上糖浆的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到 1-(2-(S)-4-(R)-(3-对氯苯基)丙-1-基吡咯烷-2-基)-N-{1-(S)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (41.6 mg, 42%), 为一

种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 7.26–7.21 (m, 2), 7.17–7.12 (m, 2), 5.23 (d, $J=5.7$, 1), 4.10–4.00 (m, 3), 3.83–3.75 (m, 1), 3.74–3.70 (m, 1), 3.54–3.48 (m, 1), 3.25–3.18 (m, 1), 2.63–2.50 (m, 3), 2.20–2.00 (m, 3), 2.09 (s, 3), 1.85–1.74 (m, 1), 1.68–1.55 (m, 2), 1.42–1.33 (m, 2), 0.95–0.85 (m, 6). MS (ESPOS): 501.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ MS (ESNEG): 499.4 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 16

制备 1-[2-(S)-4-(S)-(2,2-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃往在无水 DMF (0.5 mL) 中的由方法 C 制备的 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) (50 mg, 0.20mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺 (88.3 mL, 0.64mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (79.2 mL, 0.30mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 min, 然后于 rt 下搅拌 50 min。在 25 mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到由方法 O 制备的酸 9d ($\text{R}^9=2,2\text{-二氟戊基}$) (67.7 mg, 0.21mmol, 1.1 equiv), 然后加入 HATU (101 mg, 0.27mmol, 1.3 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (60 mL), 并用 10% 柠檬酸 (2 x 40 mL)、水 (40 mL)、半饱和 NaHCO_3 (40 mL) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机

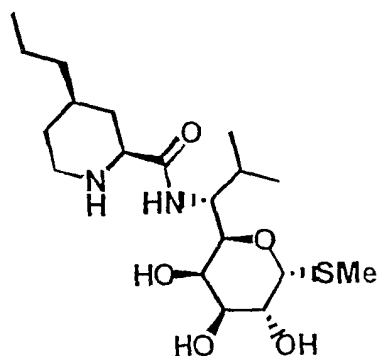
层，并蒸发得到一种黄色糖浆。

将三氟乙酸(3mL)和水(0.20 mL)加到在二氯甲烷(9mL)中的含二甲硫醚(0.20 mL)的以上糖浆的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂，并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到 1-[2-(S)-4-(S)-(2,2-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-[1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基]乙酰胺(56 mg, 62%)，为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17-4.04 (m, 3), 3.98 (dd, $J=3.3, 9.3$, 1), 3.77 (d, $J=3$, 1), 3.51 (dd, $J=3.4, 10.3$, 1), 3.40 (dd, $J=6.9, 10.5$, 1), 2.71 (dd, $J=10.2, 10.2$, 1), 2.42-2.33 (m, 1), 2.23-2.11 (m, 2), 2.10 (s, 3), 2.08-1.73 (m, 5), 1.56-1.42 (m, 2), 0.99-0.89 (m, 9). MS (ESPOS): 455.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; MS (ESNEG): 453.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 17

制备 1-(-4-正丙基哌啶-6-基)-N-[1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基]乙酰胺



0 °C 下将三乙胺(0.18 mL, 1.26mmol)和 BSTFA(0.549 mL, 2.1mmol)加到在 DMF(5 mL)中的由方法 D 制备的林可胺中间产物 2b($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$)(102 mg, 0.42mmol)，并将混合物于 rt 下搅拌 3h。加入由方法 P 制备的酸 10b($\text{R}^9=\text{丙基}$)(200 mg, 0.84mmol)和 HATU(319

mg, 0.84mmol), 并将混合物于 rt 下搅拌 4h。除去 DMF, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取残余物, 并用饱和碳酸氢盐 (40 mL) 洗涤。将通过除去溶剂得到的产物吸收于甲醇, 并用 Dowex H⁺树脂处理 1 h。将树脂过滤之后, 除去甲醇得到粗产物。然后用硅胶柱纯化粗产物, 使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂, 得到吡啶 11b (R¹=Me, R²=Me, R³=H, R⁹=丙基) (117 mg, 58%)。

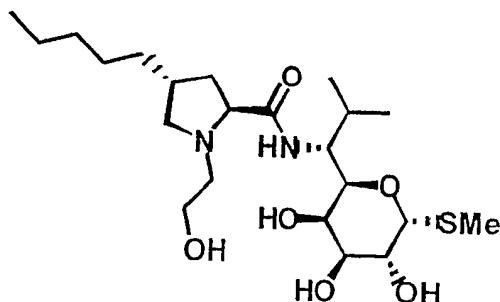
TLC: R_f=0.81 (10% 甲醇, 在二氯甲烷中); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (t, J=6.3, 6H), 2.19 (m, 2), 2.32 (s, 3), 2.43 (m, 1), 2.84–2.97 (m, 4), 3.74 (m, 1), 4.06 (m, 1), 4.31 (m, 1), 4.52 (m, 2), 5.42 (d, J=5.7, 1), 7.33–7.61 (m, 5), 7.80 (m, 1), 8.15 (s, 1), 8.69 (d, J=4.8, 1); MS (ESPOS): 475 (M+H)。

将 PtO₂ (100 mg, 0.44mmol) 加到在甲醇 (2 mL)、水 (10mL) 和乙酸 (3mL) 中的吡啶 11b (R¹=Me, R²=Me, R³=H, R⁹=丙基) (150 mg, 0.37mmol), 并将混合物于 50psi 下氢化过夜。用硅胶柱色谱法纯化过滤催化剂并除去溶剂之后得到的产物, 使用在二氯甲烷中的 30% 甲醇作为洗脱剂, 得到标题化合物 (20 mg, 14%)。

TLC: R_f=0.7 (50% 甲醇, 在二氯甲烷中); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, J=6.9, 1), 4.86 (m, 1), 4.13 (m, 2), 3.79 (d, J=3.3, 1), 3.52 (dd, J=3.3, 9.9, 1), 3.32 (m, 1), 3.17 (m, 1), 2.67 (M, 1), 2.17 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.97 (m, 1), 1.74 (m, 1), 1.54 (m, 1), 1.38 (m, 2), 1.31 (m, 2), 1.14 (m, 2), 1.02 (m, 9) MS (ESPOS): 405 (M+H)。

实施例 18

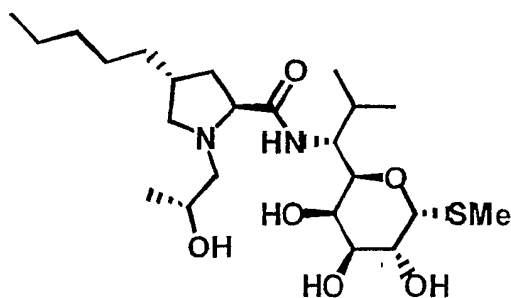
制备 1-[2-(S)-4-(R)-正戊基-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



0℃和氮气气氛下将 DIEA (0.1 mL, 0.57mmol) 和液体环氧乙烷 (3 mL) 加到在无水甲醇 (10 mL) 中的如实施例 10 制备的粗 1-(-4-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (237.4 mg) 的搅拌的溶液。将所得的溶液于-4℃下搅拌 18h, 并蒸发至干。用硅胶色谱法纯化所得的残余物, 洗脱剂为在二氯甲烷中的 5%甲醇氨。将目标馏分蒸发, 并冻干(氧化氙/无水乙腈, 1:1, v/v, 10ml)得到标题化合物, 为一种绒毛状白色粉末 (50.1mg, 30.2%); TLC, $R_f=0.68$ (14% 甲醇氨, 在二氯甲烷中); ^1H NMR (300 MHz) δ 5.40 (d, $J=5.8$, 1), 4.55 (m, 1), 4.24 (s, 1), 4.17-4.11 (m, 1), 3.99-3.89 (m, 4), 3.69-3.65 (m, 1), 3.47 (d, $J=4.4$, 2), 3.01 (m, 1), 2.33 (br s, 4), 2.18 (s, 4), 1.57-1.32 (m, 9), 0.94-0.87 (m, 9)。MS (ESPOS): 464 [M+H]; (ESNEG): 497.5 [M-H+HCl]。

实施例 19

制备 1-[2-(S)-4-(R)-正戊基-N-(2-(R)-甲基-2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

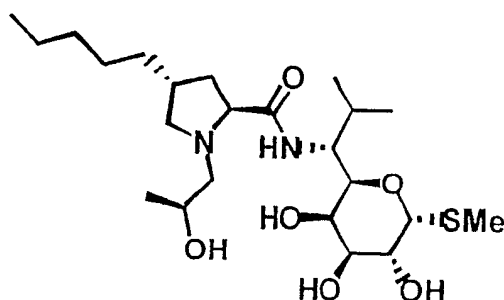


0℃和氮气氛下将 DIEA (0.1mL, 0.58mmol, 1 equiv) 和 R(+)-氧化丙烯 (3 ml) 加到在无水甲醇 (10mL) 中的如实施例 10 制备的粗 1-(2-(S)-4-(R)-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺 (307.6 mg, 0.58mmol, 1 equiv) 的搅拌的冷溶液。将所得的溶液于-4℃下搅拌 18h, 并蒸发至干。用硅胶色谱法纯化所得的残余物, 洗脱剂为在二氯甲烷中的 6% 甲醇氨。将目标馏分蒸发, 并冻干 (氧化氙/无水乙腈, 1: 1, v/v, 20mL) 得到标题化合物, 为一种绒毛状白色粉末 (91mg, 48%)。

TLC, $R_f=0.7$ (14% 甲醇氨, 在二氯甲烷中); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.44 (d, $J=5.5$, 1), 4.31 (s, 2), 4.26-4.11 (m, 1), 3.97 (d, $J=3.3$, 1.1, 1), 3.75 (dd, $J=3.3$, 3.3, 1), 3.39 (dd, $J=3.8$, 3.8, 1), 2.31 (s, 3), 1.5-0.95 (m, 12), 1.34 (d, $J=6.0$, 4), 1.17-1.10 (m, 13); MS (ESPOS): 477.6 [M+H], (ESNEG): 475.6 [M-H]。

实施例 20

制备 1-[2-(S)-4-(R)-正戊基-N-(2-(S)-甲基-2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺

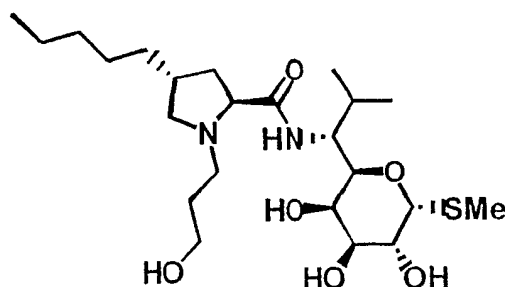


将二甲基硫醚 (62 μ L), TFA (1 mL) 和水 (62 μ L) 加到在无水二氯乙烷 (3 mL) 中的如实施例 10 制备的 Boc-保护的 1-(2-(S)-4-(R)-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺 (92mg, 0.18mmol) 的搅拌的溶液。将所得的溶液于 rt 下搅拌 1h, 并蒸发至干。将无水甲醇 (8 mL) 和 DIEA (31 μ L, 0.18mmol) 加到所得的残余物。将混合物冷却至 -4°C , 并加入和 S-(-)-氧化丙烯 (2 mL)。将所得的溶液于 -4°C 下搅拌 18h, 蒸发至干, 并用硅胶色谱法纯化, 洗脱剂为在二氯甲烷中的 6% 甲醇氨。将目标馏分蒸发, 并冻干 (氙/无水乙腈, 1: 1, v/v, 8 mL) 得到标题化合物, 为一种绒毛状白色粉末 (29.8 mg, 31.2%)。

TLC, $R_f=0.7$ (12% 甲醇氨, 在二氯甲烷中); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.44 (d, $J=5.5$, 1), 4.35-4.19 (m, 4), 4.02 (d, $J=3.3$, 2), 2.75 (d, $J=6.3$, 2.2, 3), 2.3 (s, 3), 1.50 (m, 11), 1.4 (d, $J=6.0$, 3.5, 3), 1.16-1.10 (m, 12). MS (ESPOS) : 477.6 [M+H]; (ESNEG) 475.4 [M-H]。

实施例 21

制备 1-(-4-正戊基-N-(3-羟基丙-1-基)吡咯烷-2-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺

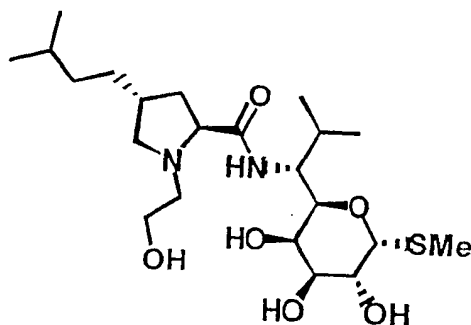


氮气氛围下往在无水乙腈 (2 mL) 中的如实施例 10 制备的粗 1-(2-(S)-4-(R)-正戊基吡咯烷-2-基)-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺 (192.5 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) 的搅拌的溶液加入三乙胺 (0.2 mL, 1.38 mmol, 3 equiv), 然后加入 3-溴-1-丙醇 (60 μ L, 0.69 mmol, 1.5 equiv)。将所得的混合物于 rt 下搅拌 18h, 并蒸发至干。用硅胶色谱法纯化所得的残余物, 洗脱剂为在二氯甲烷中的 5% 甲醇氨。将目标馏分收集在一起, 蒸发至干, 并冻干得到标题化合物, 为一种白色绒毛状粉末 (13.5 mg, 6%)。

TLC, R_f =0.75 (14% 甲醇氨, 在二氯甲烷中); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.44 (d, J =5.8, 1), 4.33-4.26 (m, 4), 4.01 (d, J =2.7, 1), 3.85-3.74 (m, 6), 2.29 (s, 3), 2.1 (m, 4), 1.54 (m, 8), 1.16-1.08 (m, 12); MS (ES/POS): 477.6 [M+H]。

实施例 22

制备 1-[2-(S)-4-(R)-(3-甲基丁-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

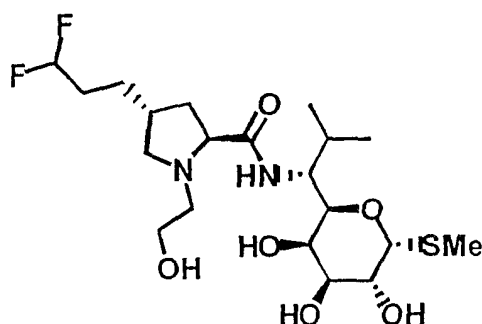


0℃下将环氧乙烷(0.6 mL)加到在甲醇(3 mL)中的如实施例9制备的1-[2-(S)-4-(R)-(3-甲基丁-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)-四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺(35.1 mg, 0.084 mmol)的溶液。将反应混合物于4℃下搅拌过夜。再加入环氧乙烷(0.6 mL), 并在4℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 并用色谱法纯化得到一种白色固体, 1-[2-(S)-4-(R)-(3-甲基丁-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺(24.1 mg, 62%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J=9.0$, 1), 5.32 (d, $J=5.4$, 1), 5.24 (d, $J=3.0$, 1), 4.13-4.07 (m, 1), 4.01 (ddd, $J=2.8$, 9.9, 9.9, 1), 3.86 (d, $J=10.8$, 1), 3.78-3.68 (m, 2), 3.61-3.57 (m, 1), 3.56-3.48 (m, 1), 3.36-3.32 (m, 1), 3.27-3.21 (m, 1), 2.94-2.85 (m, 1), 2.76-2.70 (m, 1), 2.55 (ddd, $J=3.6$, 3.6, 12.6, 1), 2.41-2.37 (m, 1), 2.36-2.27 (m, 1), 2.15 (s, 3), 2.03-1.95 (m, 2), 1.93-1.81 (m, 1), 1.54-1.42 (m, 1), 1.39-1.26 (m, 2), 1.22-1.10 (m, 2), 0.99-0.92 (m, 6), 0.90-0.84 (m, 6). MS (ESPOS): 463.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ MS (ESNEG): 461.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 23

制备 1-[4-(3, 3-二氟丙-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



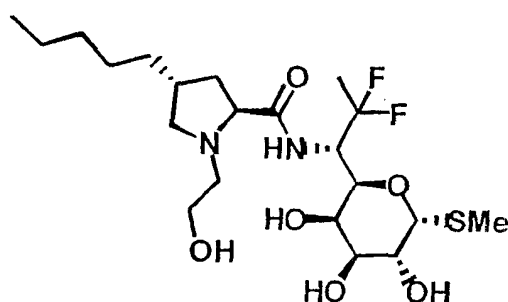
0℃下将环氧乙烷(0.4 mL)加到在甲醇(2 mL)中的如实施例 14 制备的 1-[2-(S)-4-(R)-(3, 3-二氟丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺(29.7 mg, 0.07mmol)的溶液。将反应混合物在 4℃下搅拌过夜。再加入环氧乙烷(0.4 mL), 并在 4℃下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并用色谱法纯化得到一种白色固体, 1-[2-(S)-4-(R)-(3-甲基丁-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-(R)-[2-(S)-3-(S), 4-(S), 5-(R)-三羟基-6-(R)-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺(19.3 mg, 59%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86 (dddd, $J=4.3, 4.3, 5.7, 5.7, 1$), 5.23 (d, $J=5.7, 1$), 4.13-4.04 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.3, 1$), 3.73-3.57 (m, 2), 3.53 (dd, $J=3.3, 10.2, 1$), 3.42-3.36 (m, 1), 3.26-3.18 (m, 1), 2.88-2.78 (m, 1), 2.62-2.55 (m, 1), 2.17-2.00 (m, 4), 2.10 (s, 3), 1.94-1.73 (m, 3), 1.55-1.45 (m, 2), 0.98-0.91 (m, 6)。

MS (ESPOS): 471.5 $[M+H]^+$, MS (ESNEG): 469.4 $[M-H]^-$.

实施例 24

制备 1-[2-(S)-4-(R)-正戊基-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟丙-1-基} 乙酰胺

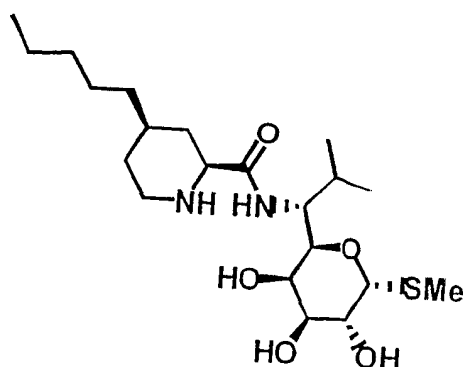


0℃下将环氧乙烷(1 mL, 过量)加到在甲醇(5 mL)中的来自实施例 12 的标题化合物(60 mg, 0.136mmol), 并将混合物于 4℃下搅拌过夜。除去溶剂, 并用硅胶柱色谱法纯化粗产物, 使用在二氯甲烷中的 10%甲醇作为洗脱剂(25 mg, 38%)。

TLC: R_f =0.76(5%甲醇, 在二氯甲烷中); 1H NMR(300 MHz, CD_3OD) δ 0.89(m, 3), 1.30(m, 8), 1.68(t, J =19.4, 3), 1.78(m, 1), 1.99(m, 2), 2.07(s, 3), 2.63(m, 1), 2.73(m, 1), 3.19(m, 1), 3.58(m, 3), 3.95(m, 1), 4.08(dd, J =6.0, 9.90, 1), 4.44-4.60(m, 2), 5.26(d, J =5.4, 1); MS (ESPOS): 485 (M+H)。

实施例 25

制备 1-(4-正戊基哌啶-6-基)-N-{[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



用一般方法 P 制备 4-戊基吡啶-2-甲酸 (10b) (R^9 =戊基)。往在乙酸 (30 mL) 中的 4-戊基吡啶 (3 g, 20mmol) 加入过氧化氢 (0.7 g, 30%, 20mmol), 并回流过夜。除去溶剂得到残余物, 将其溶于 DCM (100 mL), 用 $MgSO_4$ 干燥, 并过滤。除去 DCM 得到一种褐色液体, 4-戊基吡啶-N-氧化物, (3.3 g, 100%)。往三甲基甲硅烷基氰化物 (2.37 g, 24mmol) 加入在 DCM (10 mL) 中的 4-戊基吡啶 N-氧化物 (3.3 g, 20mmol), 然后滴加在 DCM (10 mL) 中的二甲基氨基甲酰氯 (2.56 g, 24mmol)。室温下搅拌过夜后, 加入碳酸氢钠 (100 mL, 10 %), 并分离有机层。用 DCM (50 mL) 将水层萃取两次, 并用硫酸镁干燥合并的有机层。除去溶剂得到化合物 10a (R^9 =戊基) (4.1 g, 100%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (m, 1), 7.46 (s, 1), 7.27 (m, 1), 3.00 (m, 2), 2.60 (m, 2), 1.60 (m, 2), 1.27 (m, 2), 0.86 (m, 3). MS (ES⁺): 175 (M+1)。

将来自前面步骤的 4-戊基-2-氰基吡啶 (10a) (R^9 =戊基) (3.4 g, 19.5mmol) 溶于 HCl (6 N, 100 mL), 并回流过夜。用柱色谱法纯化除去 HCl 时得到的残余物, 使用在 DCM 中的 20% MeOH, 得到产物化合物 10 (b) (3.7 g, 100%)。 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, $J=6.3$, 1), 8.39 (s, 1), 8.06 (d, $J=6.3$, 1), 2.98 (t, $J=7.2$, 2), 1.77 (m, 2), 1.39 (m, 4), 0.95 (t, $J=7.2$, 3H). MS (ES⁻): 192 (M-1)。

然后在 0℃ 下往在 DMF (2mL) 中的 7-甲基 α -硫代 lincosaminide 2b (R^1 =Me, R^2 =Me) (90 mg, 0.35mmol) 加入 TEA (72 mg, 0.7mmol)、

BSTFA (276mg, 1.05mmol), 并在室温下搅拌 1.5 小时。随后将酸 (10b) (R^9 =戊基) (138 mg, 0.7mmol) 和 HATU (165 mg, 0.53mmol) 加到反应混合物, 并在室温下搅拌过夜。完全除去 DMF, 将残余物吸收于 EtOAc (50 mL), 用碳酸氢钠 (10%, 50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤。将用硫酸镁干燥和浓缩后得到的产物吸收于甲醇 (10 mL), 并用 NR-50 树脂 (150 mg) 处理 3 小时。将树脂过滤, 并除去溶剂。用硅胶柱色谱法纯化粗产物, 使用在 DCM 中的 3% MeOH 作为洗脱剂, 得到化合物 11b (R^1 =Me, R^2 =Me R^3 =H, R^9 =戊基) (90 mg, 59%):

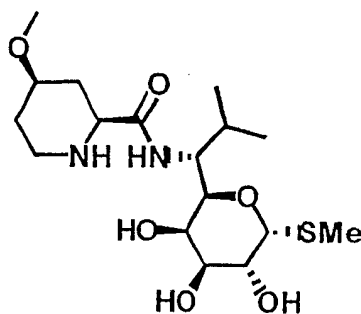
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, $J=5.1$, 1), 7.95 (s, 1), 7.11 (m, 1), 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.20-4.87 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.55 (dd, $J=3.3$, 7.2, 1), 2.72 (m, 2), 2.16 (m, 4), 1.67 (m, 2), 1.35 (m, 4), 0.96 (m, 9). MS (ES+): 427 (M+1)。

往在水 (10 mL)、AcOH (3 mL) 和 MeOH (2 mL) 中的吡啶 11b (R^1 =Me, R^2 =Me R^3 =H, R^9 =戊基) (90 mg, 0.7mmol) 加入 PtO_2 (100 mg), 在 55psi 下氢化过夜。除去溶剂得到粗产物。用硅胶柱色谱法纯化粗产物, 使用在 DCM 中的 20% MeOH, 得到标题化合物 (35 mg, 38%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.1$, 1), 4.17 (m, 3), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.52 (m, 1), 3.38 (m, 1), 3.07 (m, 1), 2.68 (m, 1), 2.14 (m, 4), 1.88 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.52 (m, 1), 1.30 (m, 8), 1.07 (m, 3), 0.90 (m, 9); MS (ES+): 433 (M+1)。

实施例 26

制备 1-(4-甲氧基哌啶-6-基)-N-{[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



用一般方法 P 制备 4-甲氧基吡啶-2-甲酸, 化合物 10(b) (R^9 =甲氧基)。往三甲基甲硅烷基氰化物 (0.95 g, 9.6 mmol) 加入在 DCM (10 mL) 中的 4-甲氧基吡啶 N-氧化物 (1 g, 8 mmol), 然后滴加在 DCM (10 mL) 中的二甲基氨基甲酰氯 (1.03 g, 9.6 mmol)。室温下搅拌过夜后, 加入碳酸氢钠 (100 mL, 10%), 并分离有机层。用 DCM (各 50 mL) 萃取水层两次。用硫酸镁干燥合并的有机层, 并除去溶剂得到产物, 化合物 10a (0.97 g, 90%):

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (m, 1), 7.22 (m, 1), 7.01 (m, 1), 3.92 (s, 3H); MS (ES⁺): 135 (M+1)。

将 4-甲氧基-2-氰基吡啶, 化合物 10a (R^9 =甲氧基), (0.97 g, 7.2 mmol) 溶于 HCl (6N, 50 mL), 并回流过夜。蒸发 HCl, 并用乙腈结晶所得的产物, 得到化合物 10b (R^9 =甲氧基) (0.6 g, 60%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (m, 1), 7.99 (m, 1), 7.68 (m, 1), 4.21 (s, 3H)。

MS (ES⁻): 152 (M-1)。

0°C 下往在 DMF (2 mL) 中的 7-甲基 α -硫代 lincosaminide, 化合物 2b (R^1 =Me, R^2 =Me), (90 mg, 0.35 mmol) 加入 TEA (72 mg, 0.7 mmol)、BSTFA (276 mg, 1.05 mmol), 并在室温下搅拌 1.5 h。然后将化合物 10b (R^9 =甲氧基) (109 mg, 0.7 mmol) 和 HATU (165 mg, 0.53 mmol) 加到反应混合物, 并在室温下搅拌过夜。完全除去 DMF, 将残余物吸收于 EtOAc (50 mL), 用碳酸氢钠 (10%, 30 mL)、盐水洗涤, 并用硫酸镁

干燥。除去溶剂得到一种褐色油样液体，将其溶于甲醇(10 mL)，并用 NR-50 树脂处理 1 小时。将树脂过滤，并除去溶剂得到粗物质。使用 EtOAc 作为洗脱剂进行硅胶柱色谱法纯化，得到化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 甲氧基) (100 mg, 72%)。

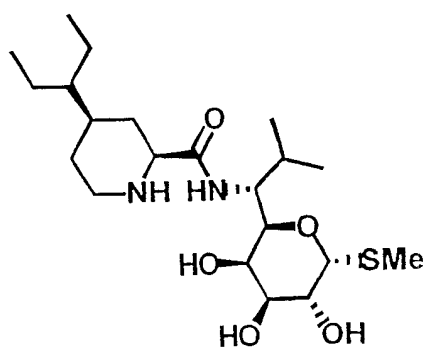
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (m, 1), 7.64 (m, 1), 7.07 (m, 1), 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.07–4.87 (m, 3), 3.94 (m, 4), 3.56 (m, 1), 2.99 (m, 2), 2.80 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.11 (s, 3), 0.96 (m, 3). MS (ES+): 387 (M+1)。

往在水(10 mL)、AcOH(3 mL)和 MeOH(2 mL)中的化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 甲氧基) (100 mg, 0.26mmol) 加入 PtO_2 (100 mg)，并在 55psi 下氢化过夜。除去溶剂得到粗产物。用硅胶柱色谱法纯化粗产物，使用在 DCM 中的 20% MeOH，得到标题化合物。(9 mg, 9%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.07 (m, 2), 3.79 (m, 1), 3.52 (dd, $J=10.5$, 3.3, 1), 3.35 (s, 3), 3.18 (m, 2), 2.72 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.12 (s, 3), 1.99 (m, 2), 1.50 (m, 1), 1.24 (m, 2), 0.90 (d, $J=6.9$, 6); MS (ES+): 393 (M+1)。

实施例 27

制备 1-[4-(1-乙基丙-1-基)哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



用一般方法 P 制备 4-异戊基吡啶-2-甲酸, 化合物 10b ($R^9=1$ -乙基-丙基)。往在乙酸 (30 mL) 中的 4-(1-乙基-丙基)-吡啶 (8.5 g, 57mmol) 加入过氧化氢 (17.8 g, 30 %, 57mmol)。将所得的反应混合物回流过夜。将除去溶剂得到的残余物溶于 DCM (100 mL), 用 $MgSO_4$ 干燥。过滤后, 除去溶剂得到一种褐色液体, 4-(1-乙基-丙基)-吡啶-N-氧化物 (9 g, 95%)。

往在 DCM (25 mL) 中的三甲基甲硅烷基氰化物 (6.5 g, 65mmol) 和 4-(1-乙基-丙基)-吡啶-N-氧化物 (9 g, 54mmol) 的溶液滴加在 DCM (10 mL) 中的二甲基氨基甲酰氯 (7 g, 65mmol) 的溶液。室温下搅拌过夜后, 加入碳酸氢钠 (100 mL, 10%), 并分离有机层。用 DCM (50 mL) 萃取水层两次。用硫酸镁干燥合并的有机层, 并除去溶剂得到产物, 化合物 10a ($R^9=1$ -乙基-丙基) (9.6 g, 100%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (m, 1), 7.46 (m, 1), 7.26 (m, 1), 2.42 (m, 1), 1.77 (m, 4), 0.78 (t, $J=7.5$, 6). MS (ES⁺): 175 (M+1)。

将化合物 10a ($R^9=1$ -乙基-丙基) (9.5 g, 54mmol) 溶于 HCl (6N, 50 mL), 并回流过夜。蒸发 HCl, 并用乙腈结晶所得的产物, 化合物 10b ($R^9=1$ -乙基-丙基) (10g; 100%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (m, 1), 8.45 (m, 1), 8.20 (m, 1), 2.92 (m, 1), 1.87 (m, 4), 0.84 (t, $J=7.5$, 6). MS (ES⁻): 192 (M-1)。

往在 DMF (2 mL) 中的酸 10b (77 mg, 0.4mmol) 加入 7-甲基 α -硫代 lincosaminide, 化合物 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (100 mg, 0.4mmol), 然后加入 HBTU (166 mg, 0.44mmol) 和 DIEA (205 mg, 0.8mmol)。将混合物于室温下搅拌 2 小时。使用乙酸乙酯进行硅胶柱色谱处理来纯化除去 DMF 得到的产物, 得到化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=1$ -乙基-丙基) (150 mg, 89%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.42 (d, $J=5.1$, 1), 7.37 (s, 1), 7.32 (m, 1), 5.27 (d, $J=4.8$, 1), 4.21-4.88 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.6$, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 2.48 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.00 (m, 12). MS (ES⁺): 427 (M+1)。

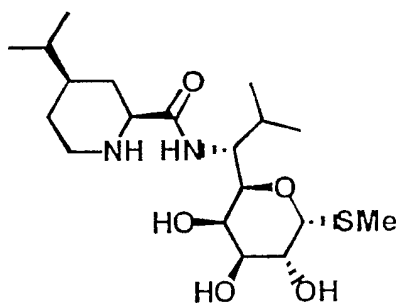
往在水 (10 mL)、AcOH (2 mL) 和 MeOH (2 mL) 中的化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=1$ -乙基-丙基) (130 mg, 0.3 mmol) 加入 PtO_2 (150 mg), 并在 55 psi 下氢化过夜。除去溶剂得到粗产物。

使用在 DCM 中的 20% MeOH 进行硅胶柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (40 mg, 30%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.78 (m, 1), 3.51 (m, 2), 2.81 (m, 2), 2.16 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.90 (m, 2), 1.76 (m, 3), 1.40 (m, 8), 0.91 (m, 9); MS (ES⁺): 433 (M+1)。

实施例 28

制备 1-(4-异丙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



用一般方法 P 制备 4-异丙基吡啶-2-甲酸, 化合物 (10b) ($R^9=$ 异丙基)。往在乙酸 (60 mL) 中的 4-异丙基吡啶 (5 g, 0.041 mol) 加入过氧化氢 (30%, 4.7 g, 0.13 mol), 并回流过夜。除去溶液后, 用硫酸镁干燥溶于 DCM 的残余物, 其本身可被用于下一步骤。往在二氯甲烷 (10 mL) 中的所得化合物加入三甲基甲硅烷基氰化物 (7.0 mL, 0.07 mol) 和二甲基氨基甲酰氯 (5.6 mL, 0.05 mol), 并在室温下搅拌 24 小时。加入碳酸钾水溶液 (10%, 50 mL), 并用二氯甲烷 (100 mL)

萃取。将除去溶剂得到的粗产物吸收于盐酸 (6N, 30 mL), 并回流 24 小时。除去酸, 然后用乙腈结晶粗产物得到酸 10b (R^9 =异丙基) (5g, 75%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.78 (d, $J=6$, 1), 8.42 (s, 1), 8.16 (d, $J=6.0$, 1), 3.25 (m, 1), 1.33 (d, $J=9.0$, 6) MS (ES^-): 164 ($M-1$)。

0°C 往在 DMF (3 mL) 中的胺, 化合物 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$), (140 mg, 0.56mmol) 加入 BSTFA (0.59 mL, 2.24mmol) 和三乙胺 (0.18 mL, 1.26mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌 3 小时。合并酸 10b (R^9 =异丙基) (188 mg, 1.13mmol) 和 HATU (319 mg, 0.84mmol), 并将其在室温下再搅拌 4 小时。除去 DMF, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取残余物, 并用饱和碳酸氢盐 (40 mL) 洗涤。将除去溶剂时得到的产物吸收于甲醇, 并用 Dowex H^+ 树脂处理 1 小时。过滤树脂后, 除去甲醇得到粗产物。然后用硅胶柱纯化, 使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂, 得到化合物 11b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{H}$, R^9 =异丙基) (120 mg, 53 %)。

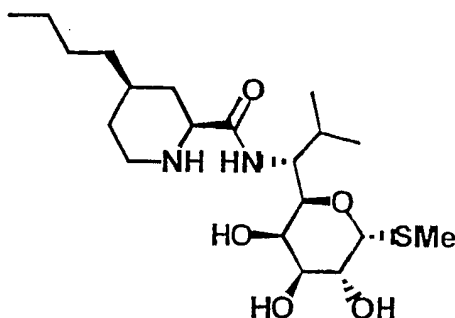
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, $J=5.1$, 1), 7.37 (s, 1), 7.32 (m, 1), 5.27 (d, $J=4.8$, 1), 4.21–4.88 (m, 3), 3.85 (d, $J=3.6$, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 2.48 (m, 1), 2.11 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.20 (m, 12). MS (ES^+): 399 ($M+1$)。

往在甲醇 (5 mL)、水 (10 mL) 和乙酸 (5 mL) 中的 11b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{H}$, R^9 =异丙基) (100 mg, 0.257mmol) 加入二氧化铂 (100 mg, 0.44mmol), 并在 60 psi 下氢化 16h。过滤催化剂之后, 汽提出溶剂得到粗产物, 然后用硅胶柱色谱法纯化, 使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂。较低 R_f 化合物为标题化合物 (10 mg, 9%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.80 (m, 1), 3.51 (m, 1), 3.16 (m, 1), 2.61 (m, 1), 2.16 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.90 (m, 1), 1.76 (m, 1), 1.50–1.09 (m, 5), 0.91 (m, 12); MS (ES^+): 405 ($M+1$)。

实施例 29

制备 1-(4-正丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃下通过将叔丁醇钾(0.68 g, 6mmol)加到在 THF(10 mL)中的丙基磷𨭎溴化物(Aldrich)(2.4 g, 6.0mmol)并在室温下搅拌 1 小时来制备 4-丁基吡啶。加入吡啶-4-甲醛(428 mg, 4mmol), 并将反应混合物搅拌 2h。然后将反应混合物倾入水, 并用乙酸乙酯萃取。取除去溶剂后得到的产物本身吸收至甲醇(30 mL), 往其中加入担载在碳上的钯(10%, 300 mg), 并在 1 atm 压力下氢化过夜。除去溶剂, 并使用乙酸乙酯进行柱色谱法纯化, 得到纯产物 4-丁基吡啶(500 mg, 92%):

^1H NMR(CDCl_3): δ 8.42(d, $J=6.0$, 2), 7.05(d, $J=6.0$, 1), 2.60(t, $J=6.5$, 2), 1.62(m, 2), 1.37(m, 2), 0.93(t, $J=7.0$, 3). MS(ES $^+$): 136(M+1)。

用一般方法 P 制备 4-丁基吡啶-2-甲酸, 化合物(10b) (R^9 =丁基)。往在乙酸(15 mL)中的 4-丁基吡啶(2 g, 0.014 mol)加入过氧化氢(30%, 5 mL, 0.056 mol), 并回流过夜。除去溶剂后, 将残余物溶于 DCM, 用硫酸镁干燥, 并取其本身用于下一步骤。往在二氯甲烷(10 mL)中的来自前述步骤的化合物加入三甲基甲硅烷基氰化物(3.92 mL, 0.029 mol)和二甲基氨基甲酰氯(2.67 mL, 0.028 mol), 并在室温下搅拌 24 小时。加入碳酸钾水溶液(10%, 50 mL), 并用二氯甲烷(100

mL) 萃取。将除去溶剂时得到的粗产物吸收于盐酸(6N, 30 mL), 并回流 24 小时。除去酸, 然后用乙腈结晶粗产物得到酸 10b (R^9 =丁基) (1.5g, 60%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.92 (d, $J=6.0$, 1), 8.65 (s, 1), 8.27 (m, 1), 3.23 (t, $J=6.5$, 2), 1.98 (m, 2), 1.67 (m, 2), 1.20 (t, $J=7.0$, 3). MS (ES^-): 178 ($M-1$)。

0°C 下往在 DMF (3 mL) 中的胺, 化合物 2b ($R^1=\text{Me}$, $R=\text{Me}$), (140 mg, 0.56mmol) 加入 BSTFA (0.59 mL, 2.24mmol) 和三乙胺 (0.18 mL, 1.26mmol), 然后在室温下搅拌 3 小时。加入酸 10b (R^9 =丁基) (203 mg, 1.13mmol) 和 HATU (319 mg, 0.84mmol), 并将反应混合物于室温下再搅拌 4 小时。除去 DMF, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取残余物, 并用饱和碳酸氢盐 (40 mL) 洗涤。将除去溶剂得到的产物吸收于甲醇, 并用 Dowex H^+ 树脂处理 1 小时。过滤树脂后, 除去甲醇得到粗产物。然后用硅胶柱纯化产物, 使用乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到化合物 11b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{H}$, R^9 =丁基) (200 mg, 86 %)。

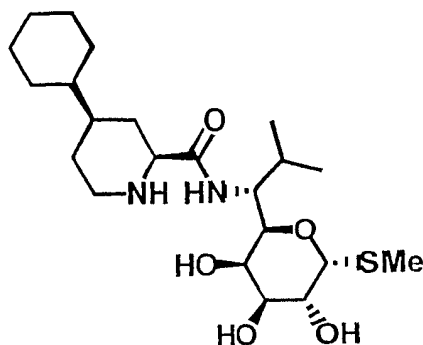
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=4.2$, 1), 8.01 (s, 1), 7.29 (m, 1), 5.40 (d, $J=5.4$, 1), 4.02-4.36 (m, 3), 4.80 (s, 1), 3.48-3.60 (m, 1), 3.72 (t, $J=6.0$, 2), 2.49 (m, 1), 2.20-2.29 (s, 3), 1.67 (m, 4), 1.40 (m, 3), 0.98-1.18 (m, 9)。质量 413 ($M+1$)。

往在甲醇 (5 mL)、水 (10 mL) 和乙酸 (5 mL) 中的化合物 11b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, $R^3=\text{H}$, R^9 =丁基) (200 mg, 0.49mmol) 加入二氧化铂 (100 mg, 0.44mmol), 并在 60psi 下氢化 16h。将催化剂过滤之后, 汽提出溶剂以得到粗产物, 然后用硅胶柱色谱法纯化, 使用在二氯甲烷中的 20% 甲醇作为洗脱剂。较低 R_f 馏分提供标题化合物 (60 mg, 29%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.20 (d, $J=3.6$, 1), 4.20 (dd, $J=3.0$, 4.8, 1), 4.04 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.0$, 1), 3.61-3.66 (m, 1), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2), 2.88 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.14 (s, 3), 1.87 (m, 2), 1.62 (m, 2), 1.32 (m, 6), 0.89 (m, 9); MS (ES^+): 419 ($M+1$)。

实施例 30

制备 1-(4-环己基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



用一般方法 P 制备 4-苯基吡啶-2-甲酸, 化合物 10b (R^9 =苯基)。往在二氯甲烷 (10 mL) 中的 4-苯基吡啶-N-氧化物 (1 g, 5.84 mmol) 加入三甲基甲硅烷基氰化物 (1.5 mL, 11.6 mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (1 mL, 11.6 mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌 24 小时。加入碳酸钾水溶液 (10%, 10 mL), 并用二氯甲烷 (100 mL) 萃取。将除去溶剂时得到的粗产物吸收于盐酸 (6N, 30 mL), 并回流 24 小时。除去酸, 然后用乙腈结晶粗产物得到酸 10b (R^9 =苯基) (1 g, 86%)。

MS (ES^-): 198 ($M-1$); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.64–7.67 (m, 3), 8.02–8.06 (m, 2), 8.53–8.56 (m, 1), 8.82 (s, 1), 8.82–8.90 (m, 1)。

0 °C 下往在 DMF (5 mL) 中的胺 2b ($R^1=Me$, $R^2=Me$) (102 mg, 0.42 mmol) 加入 BSTFA (0.549 mL, 2.1 mmol) 和三乙胺 (0.183 mL, 1.26 mmol), 然后在室温下搅拌 3 小时。加入酸 10b (R^9 =苯基) (158 mg, 0.80 mmol) 和 HATU (302 mg, 0.80 mmol), 并将反应物在室温下再搅拌 4 小时。除去 DMF, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取残余物, 并用饱和碳酸氢盐 (40 mL) 洗涤。将除去溶剂得到的产物吸收于甲醇, 并用 Dowex H^+ 树脂处理 1 小时。过滤树脂之后, 除去甲醇得到粗产物。然后用硅胶色谱法纯化所得的残余物, 使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇作为洗脱剂, 得到化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^{9'}=$ 苯基) (50 mg, 58 %)。

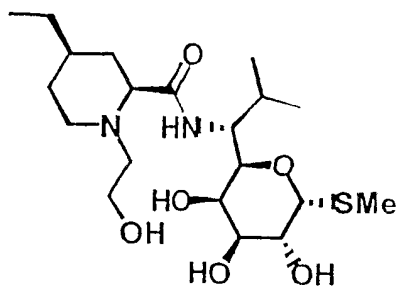
TLC: $R_f=0.70$ (10% MeOH/DCM); MS (ES): 435 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (t, $J=6.6$, 6), 2.12 (s, 3), 2.28 (m, 1), 3.56 (dd, $J=3.3$, 10.5, 1), 3.90 (d, $J=3.3$, 1), 4.12 (dd, $J=5.4$, 10.5, 1), 4.27–4.36 (m, 2), 4.52 (m, 2), 5.26 (d, $J=5.7$, 1), 7.48–7.55 (m, 3), 7.77–7.80 (M, 2), 7.83–7.85 (m, 1), 8.37 (s, 1), 8.69 (d, $J=5.4$, 1)。

往在甲醇 (5 mL)、水 (10 mL) 和乙酸 (5 mL) 中的化合物 11b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$ $R^3=\text{H}$, $R^4=\text{苯基}$) (40 mg, 0.09 mmol) 加入二氧化铂 (100 mg, 0.44 mmol), 并将反应混合物于 60 psi 氢气氛下振荡 16h。过滤除去催化剂, 并将溶剂蒸发得到粗产物, 然后使用在二氯甲烷中的 10% 甲醇进行硅胶柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (10 mg, 25%)。

TLC: $R_f=0.22$ (20% MeOH/DCM); MS (ES+): 447 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.90 (d, $J=6.8$, 6), 0.93–1.05 (m, 5), 1.20 (m, 6), 1.33–1.47 (m, 4), 1.75 (m, 6), 2.10 (s, 3), 2.18–2.22 (m, 1), 2.97 (t, $J=12.3$, 1), 3.39–3.52 (m, 2), 3.70–3.78 (m, 2), 4.05–4.21 (m, 3), 5.23 (d, $J=5.7$, 1)。

实施例 31

制备 1-(4-乙基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺

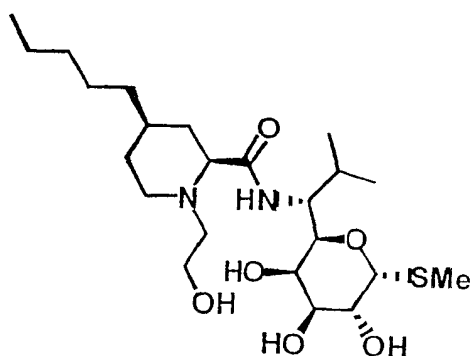


往在甲醇(2 mL)中的实施例 1 的产物(28 mg, 0.07mmol)加入环氧乙烷(0.5 mL), 并在 4℃下搅拌过夜。除去溶剂, 并用柱色谱法纯化所得的产物, 使用在 DCM 中的 20% MeOH 作为洗脱剂得到标题化合物(16 mg, 51%), 为一种白色粉末。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6$, 1), 4.27 (m, 1), 4.10 (m, 2), 3.95 (m, 1), 3.79–3.50 (m, 4), 3.85 (m, 1), 3.74 (m, 1), 3.26 (m, 1), 2.91 (m, 2), 2.33 (m, 1), 2.13 (m, 4), 1.92 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.17 (m, 7), 0.94 (m, 9); MS (ES^+): 435 ($\text{M}+1$)。

实施例 32

制备 1-(4-正戊基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



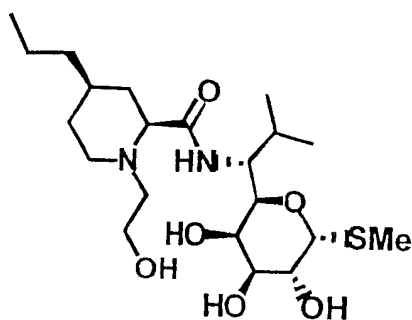
利用实施例 32 的方法, 用实施例 25 的产物作为原料制备标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.19 (m, 3), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.74 (m, 1), 3.65 (m, 1), 3.54 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 3.25 (m, 2), 2.82 (m, 2), 2.14 (m, 4), 1.89 (m, 1), 1.72 (m, 1), 1.28 (m, 12), 0.94 (m, 9); MS (ES^+): 477 ($\text{M}+1$)。

实施例 33

制备 1-(4-正丙基-N-羟基乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基

-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

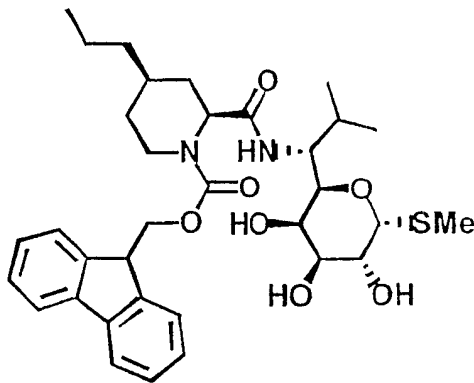


利用实施例 32 的方法,用实施例 17 的产物作为原料制备标题化合物。

^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.19 (dd, $J=9.6$; 3.3, 1), 4.11 (m, 2), 3.79 (d, $J=3.3$, 1), 3.75 (m, 1), 3.65 (m, 1), 3.54 (m, 1), 3.28 (m, 1), 2.82 (m, 2), 2.27 (m, 5) 1.90 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.36 (m, 8), 0.94 (m, 9); MS (ES $^+$): 449 (M+1)。

实施例 34

制备 1-[4-正丙基-N-(F-moc)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



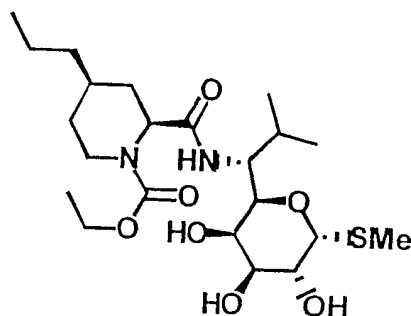
往在水 (3 mL) 和二噁烷 (3 mL) 中的实施例 17 的产物 (50 mg,

0.123mmol) 加入 Fmoc-Cl (38mg, 0.197mmol) 和碳酸钠 (25 mg, 0.246mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌过夜。除去溶剂, 将粗物质装填至硅胶柱, 并用乙酸乙酯洗脱得到标题化合物, 为一种白色固体 (30 mg, 51%)。

TLC: $R_f=0.5$ (EtOAc). MS (ES⁺) = 627 (M+1), 649 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 7.79 (d, J=4.6 Hz, 2), 7.59–7.62 (m, 2), 7.28–7.41 (m, 4), 5.19 (d, J=3.8 Hz, 1), 4.45 (m, 2), 4.24 (t, J=4.2, 1), 3.99–4.15 (m, 4), 3.93 (m, 1), 3.47–3.50 (m, 2), 2.05 (s, 3), 1.87 (m, 1), 1.67 (s, 2), 1.50 (m, 1), 1.30 (m, 4), 0.86–0.91 (m, 9)。

实施例 35

制备 1-[4-正丙基-N-(甲酸乙酯)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



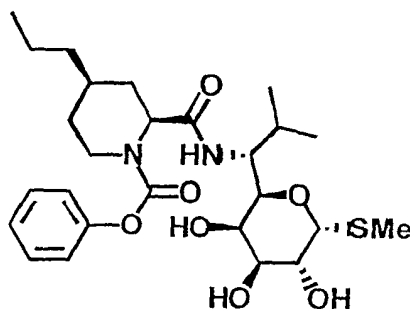
往在水 (3 mL) 和二噁烷 (3 mL) 中的实施例 17 的产物 (50 mg, 0.123mmol) 加入氯甲酸乙酯 (20 mg, 0.147mmol) 和碳酸钠 (25 mg, 0.246mmol), 并在室温下搅拌过夜。除去溶剂, 将粗物质装填至硅胶柱, 并用乙酸乙酯洗脱得到标题化合物, 为一种白色固体 (40 mg, 52%)。

TLC: $R_f=0.28$ (EtOAc). MS (ES⁺) = 477 (M+1), 499 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 5.22 (d, J=3.6 Hz, 1), 4.27 (m, 1),

4.03–4.14 (m, 5), 3.96 (bs, 1), 3.62 (m, 1), 3.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1), 3.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1), 2.08 (s, 3), 1.93–2.03 (m, 2), 1.75–1.85 (m, 3), 1.61 (m, 2), 1.33 (m, 4), 1.22–1.28 (m, 3), 0.90–0.94 (m, 9)。

实施例 36

制备 1-[4-正丙基-N-(甲酸苯基酯)-哌啶-6-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

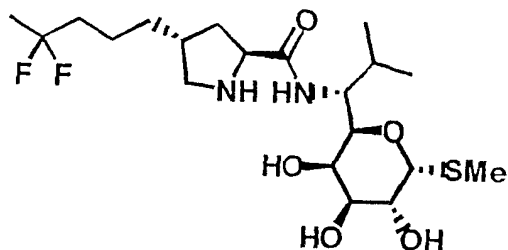


往在水 (3 mL) 和二噁烷 (3 mL) 中的实施例 17 的产物 (50 mg, 0.123mmol) 加入氯甲酸苯基酯 (40 mg, 0.246mmol) 和碳酸钠 (25 mg, 0.246mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌过夜。除去溶剂, 将粗物质装填于硅胶柱, 并用乙酸乙酯洗脱得到标题化合物, 为一种白色固体 (30 mg, 47%)。

TLC: $R_f=0.4$ (EtOAc). MS (ES⁺) = 526 (M+1), 548 (M+Na); ¹H NMR (CD₃OD, 200 MHz): 7.36 (t, $J=3.8$ Hz, 2), 7.17–7.23 (m, 10), 7.10 (d, $J=3.6$ Hz, 2), 5.20 (d, $J=3.6$ Hz, 1), 4.09 (m, 3), 3.93 (d, $J=2.2$ Hz, 1), 3.82 (m, 2), 3.46 (m, 2), 2.01 (s, 3), 2.00 (m, 1), 1.71 (m, 1), 1.46–1.36 (m, 4), 0.96–0.90 (m, 9)。

实施例 37

制备 1-[4-(4, 4-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



往在苯 (8 mL) 中的由一般方法 L 的第一步制备的醛 8a (510 mg, 1.47mmol, 1 equiv) 的溶液加入 1-三苯基亚正膦基-2-丙酮 (Aldrich) (702 mg, 2.2mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物回流过夜，并在真空下除去溶剂。用色谱法纯化残余物得到 4-(4-氧代-戊-2-烯基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯，为一种油 (237 mg, 42 %)。

MS (ESPOS): 410.2 [M+Na]⁺, 288.3 [M-Boc+H]⁺; MS (ESNEG): 386.2 [M-H]⁻。

往在苯 (0.9 mL) 中的 4-(4-氧代-戊-2-烯基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (193 mg, 0.5mmol, 1 equiv) 的溶液加入在苯 (3.6 mL) 中的三苯基膦-铜(I)氢化物六聚体的溶液。将混合物于 rt 下搅拌过夜，并加入己烷 (13 mL)。将混合物过滤，并蒸发滤液。用色谱法纯化残余物得到 4-(4-氧代-戊基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (127 mg, 65 %)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.30 (m, 5), 5.25-5.04 (m, 2), 4.42-4.25 (m, 1), 3.77-3.62 (m, 1), 3.00-2.85 (m, 1), 2.39 (t, J=7, 2), 2.34-1.47 (m, 7), 2.10 (s, 3), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 6H); MS (ESPOS): 412.3 [M+Na]⁺, 290.3 [M-Boc+H]⁺; MS (ESNEG):

388.4 [M-H]⁻。

-78℃下往在二氯甲烷(1.5 mL)中的 4-(4-氧代-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯(155 mg, 0.40mmol, 1 equiv)的溶液加入 DAST(0.21 mL, 1.60mmol, 4 equiv)。将反应混合物加热至 rt, 并在 rt 下搅拌 3 h, 然后在-78℃下再加入 DAST(0.32 mL, 2.4mmol, 6 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO₃水溶液(1X)洗涤, 干燥并蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(4, 4-二氟-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯, 为一种黄色油(88 mg, 54 %)。

MS (ESPOS): 434.2 [M+Na]⁺, 312.3 [M-Boc+H]⁺。

往在 THF(1.2 mL)和水(0.4 mL)中的 4-(4, 4-二氟-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯(88 mg, 0.21mmol, 1 equiv)的溶液加入氢氧化锂一水合物(45 mg, 1.07mmol, 5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去 THF, 用水稀释残余物, 并用乙醚洗涤。将水层吸收于乙酸乙酯, 用 10%柠檬酸分配。用水(1 x)、盐水(1 x)洗涤有机层, 干燥并浓缩得到 4-(4, 4-二氟-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯(66 mg, 96 %)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 4.39-4.34(m, 1), 3.57-3.48(m, 1), 2.92-2.83(m, 1), 2.57-2.50(m, 1), 2.30-2.18(m, 1), 1.91-1.73(m, 3), 1.64-1.36(m, 7), 1.48(s, 9); MS (ESPOS): 344.3 [M+Na]⁺, 222.3 [M-Boc+H]⁺; MS (ESNEG): 320.2 [M-H]⁻。

0℃下往在无水 DMF(0.5 mL)中的化合物 2b(R¹=Me, R²=Me)(50 mg, 0.20mmol, 1 equiv)的溶液加入三乙胺(88.3 μL, 0.64mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA(79.2 μL, 0.30mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50 分钟。在 25 mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到酸(66 mg, 0.21mmol, 1 equiv), 然后加入 HATU(96.8 mg, 0.25mmol, 1.25 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10%柠檬酸、水、饱和 NaHCO₃和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥有机层, 并蒸发,

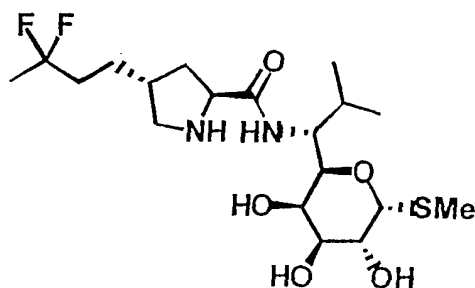
不经附加的纯化而用于下一步。

往在 DCM (9 mL) 中的含二甲硫醚 (0.20 mL) 的以上 Boc 保护的林可酰胺的溶液加入三氟乙酸 (3 mL) 和水 (0.20 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂，并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物 (68 mg, 75 %)，为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.4$, 1), 4.16 (dd, $J=3.3$, 9.9, 1), 4.11–4.00 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.3$, 1), 3.51 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.40–3.32 (m, 1), 2.71 (dd, $J=8.2$, 10.6, 1), 2.23–2.05 (m, 3), 2.10 (s, 3), 1.98–1.76 (m, 3), 1.63–1.39 (m, 7), 0.94–0.87 (m, 6). MS (ESPOS): 455.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 38

制备 1-[4-(3, 3-二氟丁-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



在氮气氛和剧烈搅拌下将乙基三苯基磷鎓溴化物 (Aldrich) (2.92g, 7.86mmol, 3.9 equiv) 和叔丁醇钾 (0.61 g, 5.44mmol, 2.7 equiv) 悬浮在甲苯 (26 mL) 中。4h 后，滴加在甲苯 (17 mL) 中的由一般方法 L 的第一步制备的醛 8a (700mg, 2.01mmol, 1equiv) 的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 2 h，并用乙酸乙酯 (150 mL) 稀释。用水 (2X)、盐水洗涤有机层，干燥，并浓缩。用色谱法纯化残余物得到一种澄清的油 4-丁-2-烯基-吡咯

烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (360 mg, 50 %).

MS (ESPOS): 260.3 [M+H-Boc]⁺.

往在 DMF (1.4 mL) 和水 (0.2 mL) 中的 4-丁-2-烯基-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (149 mg, 0.42 mmol, 1 equiv) 的溶液加入氯化钡 (II) (7.4 mg, 0.042 mmol, 0.1 equiv) 和氯化铜 (I) (41.1 mg, 0.42 mmol, 1 equiv)。将混合物于 50℃ 下搅拌过夜, 并使氧冒泡通入混合物。将混合物过滤, 并在高度真空下浓缩滤液。用乙酸乙酯稀释残余物, 用水 (1X)、盐水 (1X) 洗涤, 干燥并浓缩。用制备型 TLC 纯化残余物得到 4-(3-氧代-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (110 mg, 71 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 5), 5.24-5.03 (m, 2), 4.43-4.25 (m, 1), 3.75-3.61 (m, 1), 3.01-2.87 (m, 1), 2.44-2.35 (m, 2), 2.28-2.15 (m, 1), 2.11 (s, 3), 2.09-1.98 (m, 1), 1.91-1.51 (m, 3), 1.43 (s, 3.4H), 1.31 (s, 5.6H). MS (ESPOS): 398.3 [M+Na]⁺, 276.3 [M-Boc+H]⁺.

-78℃ 下往在二氯甲烷 (1.1 mL) 中的 4-(3-氧代-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (110 mg, 0.29 mmol, 1 equiv) 的溶液加入 DAST (0.16 mL, 1.17 mmol, 4 equiv)。反应混合物加热至 rt, 并在 rt 下搅拌 3 h, 然后在 -78℃ 下加入附加的 DAST (0.23 mL, 1.76 mmol, 6 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。然后用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1X) 洗涤, 干燥, 蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(3,3-二氟-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (92.7 mg, 80 %).

MS (ESPOS): 420.3 [M+Na]⁺.

往在 THF (1.2 mL) 和水 (0.4 mL) 中的 4-(3,3-二氟-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (92.7 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) 的混合物加入氢氧化锂一水合物 (49 mg, 1.17 mmol, 5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去 THF。用水稀释残余物, 用乙醚洗涤。将水层吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸分配。用水 (1 x)、

盐水(1 x)洗涤有机层,干燥并浓缩得到一种白色固体,4-(3,3-二氟-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯(59.7 mg, 83 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40-4.36 (m, 1), 3.59-3.52 (m, 1), 2.94-2.86 (m, 1), 2.55-2.48 (m, 1), 2.33-2.15 (m, 1), 1.92-1.73 (m, 3), 1.66-1.40 (m, 5), 1.47 (s, 9); MS (ESPOS): 330.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 208.2 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; MS (ESNEG): 306.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

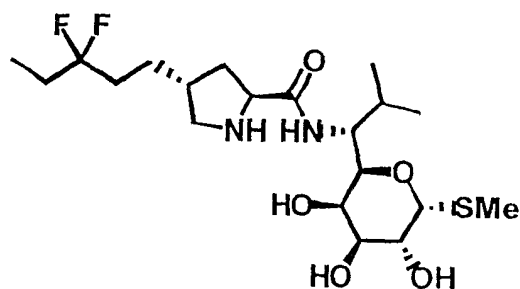
0℃下往在无水的DMF(0.5 mL)中的化合物 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) (50 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺(88.3 μL , 0.64 mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA(79.2 μL , 0.30 mmol, 1.5 equiv). 将反应混合物于 0℃下搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50 分钟. 在 25 mL 圆底烧瓶内将反应混合物加到酸 4-(3,3-二氟-丁基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯(59.7 mg, 0.20 mmol, 1 equiv), 然后加入 HATU(93.3 mg, 0.25 mmol, 1.25 equiv). 将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h. 将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸、水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤. 用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种糖浆.

往在 DCM(9 mL) 中的含二甲硫醚(0.20 mL) 的以上糖浆的溶液加入三氟乙酸(3 mL) 和水(0.20 mL). 将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h. 在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次. 用色谱法纯化残余物得到标题化合物(63 mg, 72 %), 为一种白色固体.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.22-4.13 (m, 2), 4.10-4.04 (m, 2), 3.76 (d, $J=2.4$, 1), 3.54-3.42 (m, 2), 2.84-2.76 (m, 1), 2.29-1.83 (m, 5), 2.10 (s, 3), 1.67-1.51 (m, 6), 0.95-0.87 (m, 6). MS (ESPOS): 441.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 39

制备 1-[4-(3,3-二氟戊-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



0℃下往在 DMF (2.8 mL) 和水 (0.4 mL) 中的用一般方法 K 的方法制备的化合物 7c (R'=2-戊烯基) (323.7 mg, 0.87mmol, 1 equiv) 的溶液加入氯化钯 (II) (15.4 mg, 0.087mmol, 0.1 equiv) 和氯化铜 (I) (85.9 mg, 0.87mmol, 1 equiv)。将混合物于 50℃下搅拌过夜, 并使氧冒泡通入混合物。将混合物过滤, 在高度真空下浓缩滤液。用乙酸乙酯稀释残余物, 用水 (1X)、盐水 (1X) 洗涤, 干燥并浓缩。用制备型 TLC 纯化残余物得到 4-(3-氧代-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (242 mg, 72 %)。

MS (ESPOS): 412.3 [M+Na]⁺, 290.3 [M-Boc+H]⁺。

-78℃下往在二氯甲烷 (2.3 mL) 中的 4-(3-氧代-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (242 mg, 0.62mmol, 1 equiv) 加入 DAST (0.33 mL, 2.49mmol, 4 equiv)。将反应混合物加热至 rt, 并在 rt 下搅拌 3 h, 然后在 -78℃下再加入更多的 DAST (0.49 mL, 3.73mmol, 6 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。然后用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1X) 洗涤, 干燥, 蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(3,3-二氟-戊基)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (117 mg, 46%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.26 (m, 5), 5.25-5.04 (m, 2), 4.44-4.27 (m, 1), 3.79-3.64 (m, 1), 3.02-2.89 (m, 1), 2.32-2.17 (m, 1), 2.13-2.02 (m, 1), 1.91-1.68 (m, 5), 1.57-1.47 (m, 2), 1.44 (s, 3.5H), 1.31 (s, 5.5H), 0.97 (t, J=7.5,

3)。

MS (ESPOS): 434.3 [M+Na]⁺, 312.3 [M-Boc+H]⁺。

往在 THF (2.4 mL) 和水 (0.8 mL) 中的 4-(3, 3-二氟-戊基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯 (106 mg, 0.26mmol, 1 equiv) 的溶液加入氢氧化锂一水合物 (54 mg, 1.29mmol, 5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去 THF。用水 (10 mL) 稀释残余物, 用乙醚 (20 mL) 洗涤。将水层吸收于乙酸乙酯 (50 mL), 用 10% 柠檬酸 (25 mL) 分配。用水 (1 x)、盐水 (1 x) 洗涤有机层, 干燥并浓缩得到 4-(3, 3-二氟-戊基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯, 为一种澄清的油 (82.1 mg, 99%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.40-4.36 (m, 1), 3.58-3.51 (m, 1), 2.94-2.86 (m, 1), 2.57-2.51 (m, 1), 2.30-2.15 (m, 1), 1.92-1.72 (m, 5), 1.62-1.53 (m, 2), 1.48 (s, 9), 0.99 (t, J=7.5, 3); MS (ESPOS): 344.3 [M+Na]⁺, 222.3 [M-Boc+H]⁺。

0℃下往在无水 DMF (0.5 mL) 中的化合物 2b (R¹=Me, R²=Me) (50 mg, 0.20mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺 (88.3 μl, 0.64mmol, 3.2 equiv), 然后加入 BSTFA (79.2 μl, 0.30mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 分钟, 然后于 rt 下搅拌 50 分钟。在 25 mL 圆底烧瓶中将反应混合物加到酸 4-(3, 3-二氟-戊基)-吡咯烷-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 (76.6 mg, 0.24mmol, 1.2 equiv), 然后加入 HATU (111.9 mg, 0.29mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯 (60 mL), 用 10% 柠檬酸 (30 mL)、水 (30 mL)、饱和 NaHCO₃ (30 mL) 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 并蒸发得到一种黄色油。

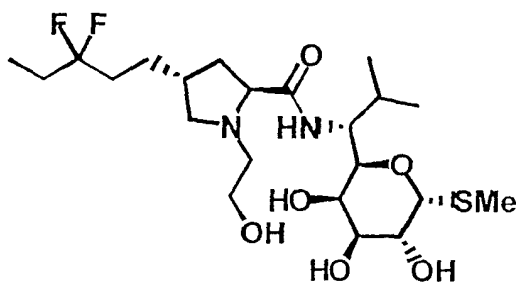
往在 DCM (9 mL) 中的含二甲硫醚 (0.20 mL) 的以上油的溶液加入三氟乙酸 (3 mL) 和水 (0.20 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物 (72 mg, 80%), 为一种白色固体。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.24 (d, J=5.7, 1), 4.20-4.04 (m, 4),

3.76 (d, $J=2.7$, 1), 3.51 (dd, $J=3.4$, 10.3, 1), 3.43 (dd, $J=6.9$, 10.8, 1), 2.77 (dd, $J=8.4$, 10.8, 1), 2.30–2.05 (m, 3), 2.10 (s, 3), 2.03–1.76 (m, 5), 1.64–1.54 (m, 2), 1.03–0.89 (m, 9); MS (ESPOS): 455.4 $[M+H]^+$.

实施例 40

制备 1-[4-(3, 3-二氟戊-1-基)-N-(2-羟基乙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

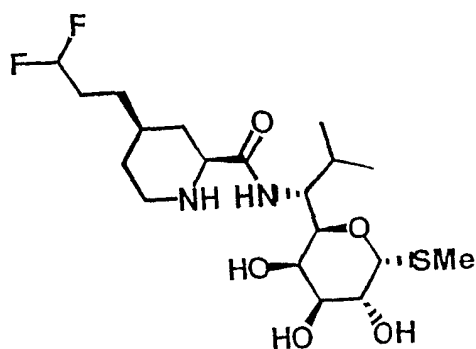


0 °C 下往在 MeOH (2 mL) 中的实施例 42 的产物 (17.9 mg, 0.039 mmol) 的溶液加入环氧乙烷 (0.4 mL)。将反应混合物于 4 °C 下搅拌过夜。浓缩反应混合物，并用色谱法纯化得到标题化合物，为一种白色固体 (8.2 mg, 42%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.23 (d, $J=5.7$, 1), 4.13–4.05 (m, 3), 3.75 (d, $J=3.6$, 1), 3.72–3.57 (m, 2), 3.53 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.41–3.36 (m, 1), 3.22 (dd, $J=3.3$, 10.8, 1), 2.88–2.78 (m, 1), 2.63–2.54 (m, 1), 2.18–1.99 (m, 4), 2.10 (s, 3), 1.93–1.75 (m, 5), 1.57–1.46 (m, 2), 1.01–0.90 (m, 9); MS (ESPOS): 499.6 $[M+H]^+$; MS (ESNEG): 497.5 $[M-H]^-$.

实施例 41

制备 1-(4-(2,2-二氟乙-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



用一般方法 R 所述的方法制备化合物 14c ($R^9=2,2$ -二氟乙基)。

往干燥的烧瓶中加入化合物 14a (1.4 g, 5.32mmol, 1 equiv)、三苯基膦 (111.6 mg, 0.43mmol, 0.08 equiv)、碘化铜(I) (81 mg, 0.43mmol, 0.08 equiv)、乙酸钪 (47.7 mg, 0.21mmol, 0.04 equiv) 和三乙胺 (20 mL)。用氮将混合物脱气, 然后加入丙炔醛二乙基乙酰胺 (1.36 g, 10.65mmol, 2 equiv)。将混合物于 rt 下搅拌 3 小时。在真空下除去溶剂得到一种深色残余物。用色谱法纯化残余物得到一种黄色油, 化合物 14b ($R^9=3$, 3-二乙氧基-丙-1-炔基) (1.4 g, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J=0.8, 5.0, 1$), 8.15 (dd, $J=0.8, 1.4, 1$), 7.49 (dd, $J=1.7, 5.0, 1$), 5.48 (s, 1), 3.99 (s, 3), 3.82-3.73 (m, 2), 3.71-3.62 (m, 2), 1.26 (t, $J=7.2, 6$). MS (ESPOS): 264.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

往在甲醇 (100 mL) 中的 14b ($R^9=3$, 3-二乙氧基-丙-1-炔基) (1.4 g, 5.32mmol) 的溶液加入 10% 担载在碳上的钪 (0.3 g)。吹扫混合物, 充入氢 (1 atm), 并在 rt 下振荡过夜。通过过滤除去钪, 并将滤液浓缩得到 14c ($R^9=3$, 3-二乙氧基丙基), 为一种油 (1.39 g, 98%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=5.1$, 1), 7.98 (d, $J=0.9$, 1), 7.31–7.28 (m, 1), 4.45 (t, $J=5.4$, 1), 3.98 (s, 3), 3.72–3.58 (m, 2), 3.52–3.39 (m, 2), 2.79–2.72 (m, 2), 1.99–1.90 (m, 2), 1.22–1.15 (m, 6)。

往在乙酸 (8 mL) 和水 (2 mL) 中的 14c ($R^9=3,3$ -二乙氧基丙基) (0.68 g, 2.55 mmol) 的混合物加入浓盐酸 (2 滴)。将混合物于 rt 下搅拌过夜, 并在高度真空下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物, 用饱和碳酸氢钠 (1X)、盐水 (1X) 洗涤。干燥有机层, 并浓缩得到 4-(3-氧代-丙基)-吡啶-2-甲酸甲酯, 为一种黄色油 (0.27 g, 55 %)。

-78°C 下往在 DCM (5 mL) 中的醛 4-(3-氧代-丙基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (0.27 g, 1.4 mmol, 1 equiv) 的溶液加入 DAST (0.91 g, 5.6 mmol, 4 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。用二氯甲烷 (60 mL) 稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1X) 洗涤, 干燥并蒸发。用制备型 TLC 纯化残余物 (5% MeOH, 在 DCM 中) 得到 4-(3, 3-二氟-丙基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (137 mg, 45%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (d, $J=5.1$, 1), 8.00–7.98 (m, 1), 7.33–7.29 (m, 1), 5.85 (dddd, $J=4.1$, 4.1, 56.4, 56.4, 1), 3.99 (s, 3), 2.90–2.83 (m, 2), 2.28–2.09 (m, 2); MS (ESPOS): 216.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

往在 MeOH (3 mL) 和水 (3 mL) 中的 4-(3, 3-二氟-丙基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (130 mg, 0.6 mmol) (或化合物 14c ($R^9=2,2$ -二氟乙基), 在先前步骤中制备) 的溶液加入浓 HCl (0.25 mL, 3.0 mmol, 5 equiv) 和氧化铂 (65 mg)。吹洗混合物, 充入氢 (1 atm) 并搅拌过夜。通过过滤除去氧化铂, 并将滤液蒸发得到一种澄清的糖浆。往以上残余物加入 2N NaOH (1.21 mL) 和叔丁醇 (0.7 mL)。将混合物于 rt 下搅拌 2 小时。然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.16 g, 0.73 mmol)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂。用水 (10 mL) 稀释残余物, 用乙醚 (20 mL) 洗涤。用 2N HCl 将水层酸化至 pH=2.0, 并用乙酸乙酯 (2x) 萃取。将合并的有机层干燥, 并浓缩得到 4-(3, 3-二氟-丙基)-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯, 为一种澄清的糖浆 (163 mg, 88 %)。 ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (dddd, $J=4.2, 4.2, 56.6, 56.6, 1$), 4.34 (t, $J=6.4, 1$), 3.62–3.50 (m, 1), 3.41–3.30 (m, 1), 2.05–1.96 (m, 1), 1.92–1.73 (m, 4), 1.70–1.60 (m, 1), 1.52–1.32 (m, 3), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 330.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; MS (ESNEG): 306.5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

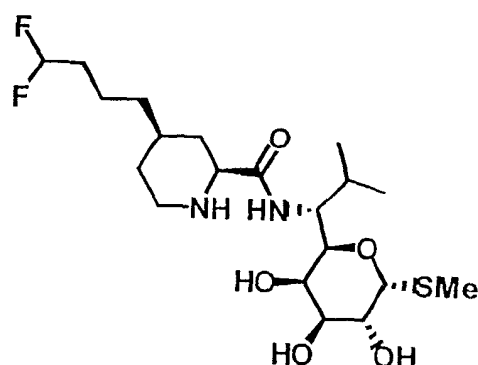
0℃下往在无水的DMF (1.2 mL) 中的化合物 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) 的 HCl 盐 (140 mg, 0.49 mmol, 1 equiv) 的混合物加入三乙胺 (0.34 mL, 2.43 mmol, 5 equiv), 然后加入 BSTFA (0.20 mL, 0.74 mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50 分钟。往反应混合物中加入 4-(3, 3-二氟-丙基)-哌啶-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 (153 mg, 0.50 mmol, 1.0 equiv) 和 HATU (235 mg, 0.62 mmol, 1.26 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸 (1X)、水 (1X)、饱和 NaHCO_3 (1X) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种粉红色糖浆, 将其不经纯化而使用。

往在 DCM (15 mL) 中的含二甲硫醚 (0.33 mL) 的以上糖浆的溶液加入三氟乙酸 (5 mL) 和水 (0.33 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物 (较低的异构体, 93 mg, 43%), 为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.90 (dddd, $J=4.2, 4.2, 56.7, 56.7, 1$), 5.24 (d, $J=6, 1$), 4.21 (dd, $J=3.5, 9.8, 1$), 4.11–4.04 (m, 2), 3.84–3.77 (m, 2), 3.51 (dd, $J=3.2, 10.3, 1$), 3.45–3.37 (m, 1), 3.07–2.98 (m, 1), 2.23–2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98–1.66 (m, 4), 1.52–1.26 (m, 4), 0.94–0.88 (m, 6). MS (ESPOS): 441.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 42

制备 1-(4-(3, 3-二氟丙-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



-72℃下在1分钟内往在二氯甲烷(1.8 mL)中的二甲亚砜(0.58mL, 8.16mmol, 2.4 equiv)的溶液加入在二氯甲烷(2.04 mL, 4.08mmol, 1.2 equiv)中的2 M草酰氯溶液。将混合物于-72℃下搅拌25分钟, 然后在2分钟内滴加在二氯甲烷(4.8 mL)中的使用一般方法R的方法制备的醇14c(R⁹=4-羟基丁基)(0.71 g, 3.4mmol, 1 equiv)的溶液。将反应混合物于-72℃下搅拌25分钟, 然后加热至-50℃, 并再搅拌2h。加入三乙胺(1.89mL, 13.6mmol, 4.0 equiv), 并在-50℃下搅拌25分钟。用乙酸乙酯稀释混合物, 用水(1X)、饱和NaHCO₃水溶液(1X)、盐水(1X)洗涤, 干燥, 蒸发, 并与无水甲苯共蒸发得到醛4-(4-氧代-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯, 为一种油(0.66 mg, 94%)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 9.78(s, 1), 8.62(d, J=5.1, 1), 7.97(s, 1), 7.29(d, J=5.1, 1), 3.99(s, 3), 2.72(t, J=7.8, 2), 2.50(t, J=7.2, 2), 2.04-1.93(m, 2); MS(ESPOS): 230.4 [M+Na]⁺。

-78℃下往在DCM(12 mL)中的4-(4-氧代-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯(0.66 g, 3.19mmol, 1 equiv)的溶液加入DAST(1.69 mL, 12.75mmol, 4 equiv)。将混合物加热至rt, 并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和NaHCO₃水溶液(1X)、盐水(1X)洗涤, 干燥, 蒸发。用色谱法纯化残余物得到4-(4,4-二氟丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯(0.54 g, 74%)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.62(d, J=5.1, 1), 7.97-7.95(m, 1), 7.29-7.26(m, 1), 5.81(dddd, J=3.9, 3.9, 56.6, 56.6, 1), 3.98(s,

3), 2.74 (t, $J=7.2$, 2), 1.93–1.77 (m, 4). MS (ESPOS): 230.4 $[M+H]^+$, 252.4 $[M+Na]^+$.

往混合物在 MeOH (8 mL) 和水 (8 mL) 中的 4-(4,4-二氟丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (0.54 g, 2.36 mmol, 1 equiv) 加入浓 HCl (0.59 mL, 7.07 mmol, 3 equiv) 和氧化铂 (0.2 g)。吹洗混合物, 充入氢 (1 atm), 并搅拌过夜。通过过滤除去氧化铂, 并蒸发滤液得到一种残余物: MS (ESPOS): 236.6 $[M+H]^+$ 。

往以上制备的残余物加入 2N NaOH (4.72 mL) 和叔丁醇 (2.5 mL)。将混合物在 rt 下搅拌 2 小时。然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.77 g, 3.54 mmol)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂。用水 (10 mL) 稀释残余物, 用乙醚 (20 mL) 洗涤。用 2N HCl 将水层酸化至 pH=2.0, 用乙酸乙酯 (2x) 萃取。将合并的有机层干燥, 并浓缩得到 4-(4,4-二氟-丁基)-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 (0.67 g, 89 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (dddd, $J=4.3$, 4.3, 56.8, 56.8, 1), 4.30 (t, $J=6.8$, 1), 3.58–3.47 (m, 1), 3.41–3.31 (m, 1), 2.05–1.96 (m, 1), 1.87–1.68 (m, 4), 1.65–1.56 (m, 1), 1.51–1.30 (m, 5), 1.43 (s, 9); MS (ESPOS): 344.5 $[M+Na]^+$ 。

0°C 下往混合物在无水 DMF (1.3 mL) 中的化合物 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$) 的 HCl 盐 (153 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) 加入三乙胺 (0.37 mL, 2.66 mmol, 5 equiv), 然后加入 BSTFA (0.21 mL, 0.80 mmol, 1.5 equiv)。0°C 下将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后在 rt 下搅拌 50 分钟。往反应混合物中加入 4-(4,4-二氟-丁基)-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 (196 mg, 0.61 mmol, 1.15 equiv) 和 HATU (293 mg, 0.77 mmol, 1.45 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸 (1X)、水 (1X)、饱和 NaHCO_3 (1X) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种糖浆。将残余物溶于甲醇 (20 mL), 然后加入干燥和洗涤过的 Dowex 树脂 (100 mg)。将混合物于 rt 下搅拌 30 分钟并过滤。将滤液浓缩得到一种澄清的糖浆, 用色谱法将其纯化得到一种澄清的糖浆 (0.25 g, 85 %)。

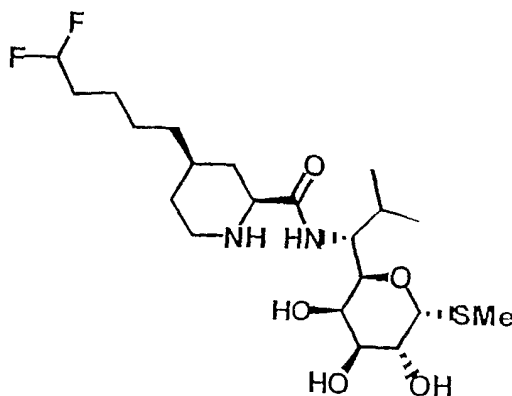
MS (ESPOS): 555.8 [M+H]⁺.

往在 DCM (15 mL) 中的含二甲硫醚 (0.33 mL) 的以上糖浆的溶液加入三氟乙酸 (5 mL) 和水 (0.33 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂，并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物 (较低的异构体, 70 mg, 34%)，为一种白色固体。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.88 (DDDD, J=4.4, 4.4, 57, 57, 1), 5.24 (d, J=5.4, 1), 4.20 (dd, J=3.2, 10.1, 1), 4.12-4.03 (m, 2), 3.90-3.80 (m, 2), 3.52 (dd, J=3.5, 10.3, 1), 3.46-3.39 (m, 1), 3.09-2.98 (m, 1), 2.25-2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.67 (m, 4), 1.56-1.30 (m, 6), 0.95-0.87 (m, 6); MS (ESPOS): 455.7 [M+H]⁺.

实施例 43

制备 1-(4-(5, 5-二氟戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



用方法 R 制备化合物 14c (R⁹'=5-羟基戊基) (往干燥烧瓶中加入化合物 14a (2 g, 7.60mmol, 1 equiv)、三苯基膦 (159.4 mg, 0.61mmol, 0.08 equiv)、碘化铜 (I) (115.8 mg, 0.61mmol, 0.08 equiv)、乙酸钪 (68.2 mg, 0.30mmol, 0.04 equiv) 和三乙胺 (28 mL)。用氮将混合物脱气，然后加入 4-戊炔-1-醇 (1.28 g, 15.21mmol, 2 equiv)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂得到一种深色残余物。

用色谱法纯化残余物得到 14b ($R^9=5$ -羟基戊-1-炔-基)。

往在甲醇 (60 mL) 中的 14b ($R^9=5$ -羟基戊-1-炔-基) 的溶液加入 10% 担载在碳上的钯 (0.62 g)。吹洗混合物，充入氢 (1 atm)，并在 rt 下搅拌过夜。通过过滤除去钯，并将滤液浓缩得到一种黄色油 14c ($R^9=5$ -羟基戊基) (1.34 g, 79 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=4.8$, 1), 7.97 (s, 1), 7.31 (dd, $J=1.6$, 5, 1), 3.99 (s, 3), 3.63 (t, $J=6.5$, 2), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.74-1.53 (m, 4), 1.46-1.34 (m, 2)。

-72°C 下于 1 分钟内往在二氯甲烷 (1.4 mL) 中的二甲亚砜 (0.46 mL, 6.42 mmol, 2.6 equiv) 的溶液加入在二氯甲烷中的 2 M 草酰氯溶液 (1.61 mL, 3.21 mmol, 1.3 equiv)。将混合物于 -72°C 下搅拌 25 分钟，然后在 2 分钟内滴加在二氯甲烷 (3.8 mL) 中的吡啶 14c ($R^9=5$ -羟基戊基) (0.55 g, 2.47 mmol, 1 equiv) 的溶液。将反应混合物于 -72°C 下搅拌 25 分钟，然后加热至 -50°C，并再搅拌 2 h。加入三乙胺 (1.48 mL, 10.7 mmol, 4.33 equiv)，并在 -50°C 下搅拌 25 分钟。用乙酸乙酯稀释混合物，用水 (2x)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (1X)、盐水 (1X) 洗涤，干燥，蒸发并与无水甲苯共蒸发得到 4-(5-氧代-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (0.48 mg, 88 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (t, $J=1.4$, 1), 8.61 (d, $J=5.1$, 1), 7.97-7.95 (m, 1), 7.28 (dd, $J=1.7$, 5, 1), 3.99 (s, 3), 2.73-2.67 (m, 2), 2.50-2.44 (m, 2), 1.71-1.63 (m, 4)。

-78°C 下往在 DCM (8 mL) 中的 4-(5-氧代-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯油 (0.48 g, 2.19 mmol, 1 equiv) 的溶液加入 DAST (1.41 g, 8.74 mmol, 4 equiv)。将混合物加热至 rt，并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物，用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1X) 洗涤，干燥并蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(5,5-二氟-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (278 mg, 52 %)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (dd, $J=0.6$, 4.8, 1), 7.97-7.95 (m, 1), 7.28 (dd, $J=1.5$, 4.8, 1), 5.78 (dddd, $J=4.3$, 4.3, 57, 57, 1), 3.99 (s, 3), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.94-1.66 (m, 4),

1.55-1.43 (m, 2)。

MS (ESPOS): 244.2 [M+H]⁺

往在 MeOH (5 mL) 和水 (5 mL) 中的 4-(5, 5-二氟-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (278 mg, 1.14 mmol) 的混合物加入浓 HCl (0.286 mL, 3.43 mmol, 3 equiv) 和氧化铂 (140 mg)。吹洗混合物, 充入氢 (1 atm), 并搅拌过夜。通过过滤除去氧化铂, 并将滤液蒸发得到 4-(5, 5-二氟-戊基)-吡啶-2-甲酸 2-甲酯。

MS (ESPOS): 250.2 [M+H]⁺。

往以上残余物 4-(5, 5-二氟-戊基)-吡啶-2-甲酸-2-甲酯加入 2N NaOH (2.3 mL) 和叔丁醇 (1.2 mL)。将混合物于 rt 下搅拌 2 小时。然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.37 g, 1.72 mmol)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂。用水稀释残余物, 用乙醚洗涤。用 2N HCl 将水层酸化至 pH=2.0, 用乙酸乙酯 (2x) 萃取。将合并的有机层干燥, 并浓缩得到 4-(5, 5-二氟-戊基)-吡啶-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 (310 mg, 81 %)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.84 (dddd, J=4.5, 4.5, 57, 57, 1), 4.31 (t, J=6.3, 1), 3.65-3.56 (m, 1), 3.35-3.25 (m, 1), 2.03-1.63 (m, 5), 1.48-1.30 (m, 8), 1.43 (s, 9)。

0℃下往在无水 DMF (1.9 mL) 中的化合物 2b (R¹=Me, R²=Me) 的 HCl 盐 (223.7 mg, 0.78 mmol, 1 equiv) 的混合物加入三乙胺 (0.54 mL, 3.89 mmol, 5 equiv), 然后加入 BSTFA (0.31 mL, 1.17 mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0℃下搅拌 10 分钟, 然后于 rt 下搅拌 50 分钟。往反应混合物加入 4-(5, 5-二氟-戊基)-吡啶-1, 2-二甲酸 1-叔丁酯 (272 mg, 0.81 mmol, 1.05 equiv) 和 HATU (391 mg, 1.03 mmol, 1.32 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸 (1X)、水 (1X)、饱和 NaHCO₃ (1X) 和盐水洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并蒸发得到一种残余物。将残余物溶于甲醇 (30 mL), 然后加入干燥和洗涤过的 Dowex 树脂 (150 mg)。将混合物于 rt 下搅拌 1h 并过滤。将滤液浓缩得到一种澄清的糖浆,

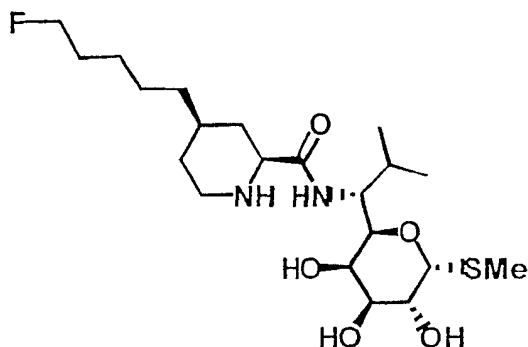
用色谱法将其纯化得到一种澄清的糖浆(0.26 g, 72 %)。

往在 DCM(15 mL) 中的含二甲硫醚(0.33 mL) 的以上糖浆的溶液加入三氟乙酸(5 mL) 和水(0.33 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂, 并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物(较低的异构体, 40 mg, 15 %), 为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.86 (dddd, $J=4.5, 4.5, 5.7, 5.7, 1$), 5.24 (d, $J=5.7, 1$), 4.21 (dd, $J=3.3, 9.9, 1$), 4.11–4.04 (m, 2), 3.86–3.78 (m, 2), 3.51 (dd, $J=3.5, 10.4, 1$), 3.47–3.38 (m, 1), 3.07–2.97 (m, 1), 2.23–2.12 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98–1.64 (m, 4), 1.50–1.27 (m, 8), 0.94–0.87 (m, 6); MS (ESPOS): 469.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 44

制备 1-(4-(5-氟戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲基硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



-78℃ 下往在 DCM(11 mL) 中的如一般方法 R 和实施例 47 的合成所述制备的化合物 14c ($\text{R}^9=5$ -羟基戊基) (0.66 g, 2.96mmol, 1 equiv) 的溶液加入 DAST(1.91 g, 11.85mmol, 4 equiv)。将混合物加热至 rt, 并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液(1X)洗涤, 干燥并蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(5-氟-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯(254 mg, 38 %)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=4.8$, 1), 7.97 (d, $J=1.2$, 1), 7.30 (dd, $J=1.7$, 5, 1), 4.50 (t, $J=5.9$, 1), 4.34 (t, $J=6$, 1), 3.99 (s, 3), 2.70 (t, $J=7.7$, 2), 1.80–1.62 (m, 4), 1.50–1.41 (m, 2)。

往在 MeOH (5 mL) 和水 (5 mL) 中的 4-(5-氟-戊基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (254 mg, 1.13 mmol) 的混合物加入浓 HCl (0.28 mL, 3.39 mmol, 3 equiv) 和氧化铂 (130 mg)。吹洗混合物, 充入氢 (1 atm), 并搅拌过夜。通过过滤除去氧化铂, 并蒸发滤液得到 4-(5-氟-戊基)-吡啶-2-甲酸 2-甲酯。

MS (ESPOS): 232.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

往 4-(5-氟-戊基)-吡啶-2-甲酸 2-甲酯加入 2N NaOH (2.43 mL) 和叔丁醇 (1.3 mL)。将混合物于 rt 下搅拌 2 小时。然后加入二碳酸二叔丁酯 (0.40 g, 1.82 mmol)。将混合物于 rt 下搅拌过夜。在真空下除去溶剂。用水稀释残余物, 用乙醚洗涤。用 2N HCl 将水层酸化至 pH=2.0, 用乙酸乙酯 (2x) 萃取。干燥合并的有机层, 并浓缩得到 4-(5-氟-戊基)-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯, 为一种糖浆 (254 mg, 71%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.52–4.06 (m, 3), 3.55–3.30 (M, 2), 2.03–1.94 (m, 1), 1.81–1.54 (m, 4), 1.45–1.20 (m, 8), 1.43 (s, 9)。MS (ESPOS): 218.3 $[\text{M}+\text{Na}-\text{Boc}]^+$

0°C 下往在无水 DMF (1.8 mL) 中的化合物 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) 的 HCl 盐 (213.8 mg, 0.74 mmol, 1 equiv) 的混合物加入三乙胺 (0.52 mL, 3.72 mmol, 5 equiv), 然后加入 BSTFA (0.30 mL, 1.12 mmol, 1.5 equiv)。将反应混合物于 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后于 rt 下搅拌 50 分钟。往反应混合物中加入为糖浆的 4-(5-氟-戊基)-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 (244 mg, 0.77 mmol, 1.04 equiv) 和 HATU (370 mg, 0.97 mmol, 1.31 equiv)。将反应混合物于 rt 下搅拌 3 h。将反应混合物蒸发至干, 吸收于乙酸乙酯, 用 10% 柠檬酸 (1X)、水 (1X), 饱和 NaHCO_3 (1X) 和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 并蒸发得到一种残余

物。将残余物溶于甲醇(30 mL)，然后加入干燥和洗涤过的 Dowex 树脂(140 mg)。将混合物于 rt 下搅拌 1h 并过滤。将滤液浓缩得到一种澄清的糖浆，用色谱法将其纯化得到一种澄清的糖浆(212 mg, 52 %)。

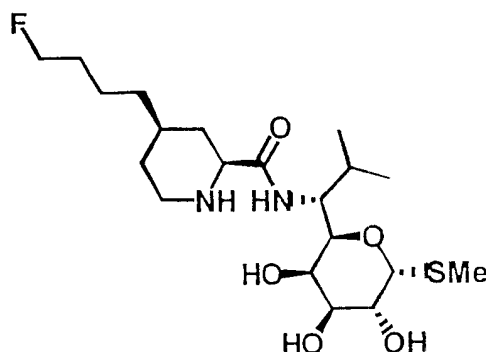
往在 DCM(15 mL) 中的含二甲硫醚(0.33 mL) 的以上糖浆的溶液加入三氟乙酸(5 mL) 和水(0.33 mL)。将反应混合物于 rt 下搅拌 1 h。在真空下除去溶剂，并与甲苯共蒸发两次。用色谱法纯化残余物得到标题化合物(较低的异构体, 40 mg, 17 %), 为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.49 (t, $J=5.9$, 1), 4.33 (t, $J=6$, 1), 4.20 (dd, $J=3.5$, 10.1, 1), 4.11-4.04 (m, 2), 3.83-3.77 (m, 2), 3.51 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.44-3.36 (m, 1), 3.06-2.94 (m, 1), 2.23-2.13 (m, 2), 2.11 (s, 3), 1.98-1.88 (m, 1), 1.77-1.59 (m, 3), 1.45-1.27 (m, 8), 0.94-0.87 (m, 6)。

MS (ESPOS): 451.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 45

制备 1-(4-(4-氟丁-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



78°C 下往在 DCM(14 mL) 中的如一般方法 R 和实施例 47 的合成所述制备的化合物 14c ($\text{R}^9=4\text{-羟基丁基}$) (0.76 g, 3.62mmol, 1 equiv)

的溶液加入 DAST (1.9 mL, 14.47mmol, 4 equiv)。将混合物加热至 rt 并搅拌过夜。用二氯甲烷稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1X)、盐水 (1X) 洗涤, 干燥, 蒸发。用色谱法纯化残余物得到 4-(4-氟-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯, 为一种黄色油 (0.24 g, 31 %)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=4.8$, 1), 7.92 (d, $J=1.2$, 1), 7.27-7.23 (m, 1), 4.49 (t, $J=5.6$, 1), 4.33 (t, $J=5.6$, 1), 3.94 (s, 3), 2.69 (t, $J=7.5$, 2), 1.79-1.59 (m, 4)。

往在 THF (3 mL) 和水 (1 mL) 中的 4-(4-氟-丁基)-吡啶-2-甲酸甲酯 (0.24 g) 的混合物加入氢氧化锂一水合物 (71.3 mg, 1.7mmol, 1.5 equiv)。将混合物于 rt 下搅拌过夜, 用甲醇 (20 mL) 稀释。然后加入 H^+ 树脂, 并将混合物振荡 10 分钟。用甲醇 (1x)、1: 1 乙腈/水 (1X) 和乙腈 (1X) 洗涤树脂。用在甲醇中的 5% TEA (4x) 和乙腈 (1X) 洗脱产物。蒸发合并的有机溶剂, 并与甲苯共蒸发得到 4-(4-氟-丁基)-吡啶-2-甲酸 (0.22 g, 65 %)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=4.8$, 1), 7.95 (s, 1), 7.39-7.35 (m, 1), 4.52 (t, $J=5.6$, 1), 4.36 (t, $J=5.9$, 1), 3.22 (q, $J=7.3$, 2.5H, TEA), 2.77 (t, $J=7.5$, 2), 1.84-1.62 (m, 4), 1.28 (t, $J=7.2$, 3.8H, TEA)。

0°C 下往在无水乙腈 (4 mL) 中的 4-(4-氟-丁基)-吡啶-2-甲酸 (0.22 g, 0.73mmol, 1 equiv) 的溶液加入三乙胺 (74 mg, 0.73mmol, 1 equiv), 然后加入氯甲酸异丁酯 (100 mg, 0.73mmol, 1 equiv)。将反应混合物于 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后在 4°C 下搅拌 2h。往反应混合物中加入在 1: 1 丙酮/水 (4 mL) 中的化合物 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) 的 HCl 盐 (263 mg, 0.91mmol, 1.25 equiv) 和三乙胺 (93 mg, 0.91mmol, 1.25 equiv) 的溶液。将反应混合物于 4°C 下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至干, 吸收于 DCM, 用饱和 NaHCO_3 (1X) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层并蒸发。用色谱法纯化残余物得到一种澄清的固体 (110 mg, 35 %)。

往在 MeOH (6 mL) 和水 (4 mL) 中的以上固体 (110 mg, 0.25mmol, 1

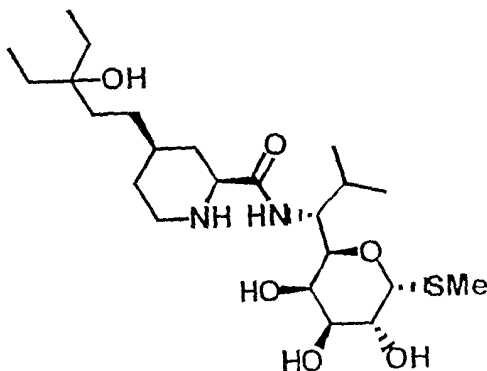
equiv) 的溶液加入浓 HCl (20.2 μ l, 0.24 mmol, 0.95 equiv) 和氧化铂 (220 mg)。吹洗混合物, 充入氢 (65 psi), 并振荡过夜。通过过滤除去氧化铂, 并将滤液蒸发得到一种残余物, 用色谱法将其纯化得到标题化合物 (较低的异构体, 33 mg, 30%), 为一种白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.51 (t, $J=6$, 1), 4.35 (t, $J=5.9$, 1), 4.21 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 4.10–4.04 (m, 2), 3.93–3.80 (m, 2), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1), 3.46–3.38 (m, 1), 3.11–2.98 (m, 1), 2.26–2.13 (m, 2), 2.11 (s, 3), 2.00–1.92 (m, 1), 1.80–1.60 (m, 3), 1.54–1.27 (m, 6), 0.95–0.87 (m, 6)。

MS (ESPOS): 437.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 46

制备 1-(4-(3-乙基-3-羟基戊-1-基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



往干燥的烧瓶中加入用一般方法 Q 制备的化合物 13b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$ 和 $\text{R}^3=\text{H}$) (130 mg, 0.27 mmol, 1 equiv)、三苯基膦 (45.3 mg, 0.17 mmol, 0.64 equiv)、碘化铜 (I) (32.9 mg, 0.17 mmol, 0.64 equiv)、乙酸钯 (19.4 mg, 0.086 mmol, 0.32 equiv) 和三乙胺 (1.5 mL)。用氮将混合物脱气, 然后加入 3-乙基-1-戊炔-3-醇 (174 μ l, 1.35 mmol, 5 equiv)。将混合物于 50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。在真空下除去

溶剂得到一种深色残余物。用色谱法纯化残余物得到 13c ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=3\text{-乙基-3-羟基-戊-1-炔基}$)。

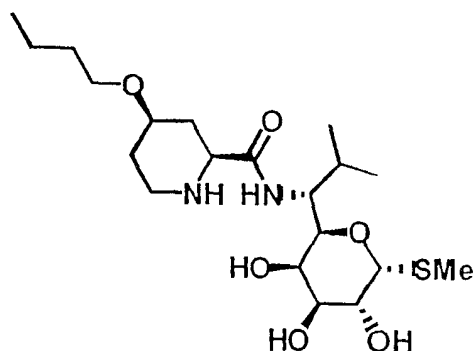
MS (ESPOS): 467.7 $[M+H]^+$; MS (ESNEG): 465.5 $[M-H]^-$ 。

往在 MeOH (12 mL) 和水 (8 mL) 中的以上糖浆的混合物加入氧化铂 (300 mg) 和浓 HCl (26 μ L)。吹洗混合物，充入氢 (65 psi)，并振荡过夜。通过过滤除去氧化铂，并蒸发滤液。用色谱法纯化残余物得到标题化合物，为一种白色固体 (19 mg, 15 %)。

1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.17 (dd, $J=3.1$, 10.0, 1), 4.10-4.02 (m, 2), 3.80 (d, $J=3$, 1), 3.53-3.48 (m, 1), 3.42-3.35 (m, 1), 3.23-3.15 (m, 1), 2.75-2.64 (m, 1), 2.22-2.11 (m, 1), 2.10 (s, 3), 2.04-1.97 (m, 1), 1.80-1.72 (m, 1), 1.50-1.40 (m, 6), 1.31-1.06 (m, 5), 0.94-0.80 (m, 12); MS (ESPOS): 477.8 $[M+H]^+$; MS (ESNEG): 475.6 $[M-H]^-$ 。

实施例 47

制备 1-(4-丁氧基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



往三甲基甲硅烷基氟化物 (5.2 g, 52mmol) 加入在 DCM (20 mL) 中的 4-苄氧基-吡啶 1-氧化物 (8.8 g, 44mmol)，然后滴加在 DCM (10 mL)

中的二甲基氨基甲酰氯 (5.6 g, 52mmol), 在室温下搅拌过夜。加入碳酸氢钠 (100 mL, 10%), 搅拌 10 分钟, 用 DCM (50 mL) 萃取两次。用硫酸镁干燥合并的有机层, 除去溶剂得到产物, 化合物 10a (R^9 =苄氧基) (10.5 g, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J=5.7$, 1), 7.24 (m, 5), 7.11 (t, $J=2.4$, 1), 6.90 (dd, $J=5.7$, 2.4, 1), MS (ES⁺): 211 (M+1)。

将化合物 10a (R^9 =苄氧基) (5 g, 23mmol) 溶于 HCl (6N, 70 mL), 并回流过夜。用乙腈结晶在除去 HCl 时得到的粗产物 4-羟基吡啶-2-甲酸, 化合物 10b (R^9 =羟基) (2.6 g, 80%)。

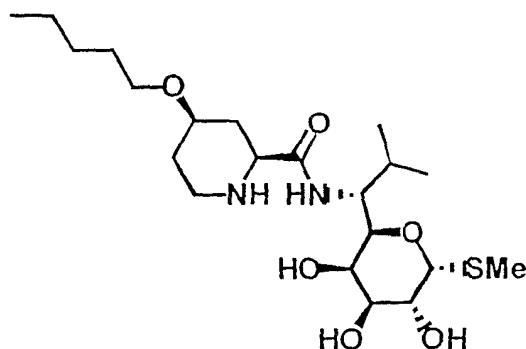
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, $J=6.6$, 1), 7.78 (d, $J=3.0$, 1), 6.90 (dd, $J=2.7$, 6.9, 1), MS (ES⁻): 138 (M-1)。

用见于一般方法 S 的合成流程, 从如以上制备的 4-羟基吡啶-2-甲酸开始完成标题化合物的合成。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.4$, 1), 4.22 (dd, $J=10.2$; 3.3, 1), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, $J=3.0$, 1), 3.70 (m, 1), 3.54 (m, 4), 3.43 (m, 2), 2.90 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.19 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.45 (m, 6), 0.92 (m, 9); MS (ES⁺): 435 (M+1)。

实施例 48

制备 1-(4-戊氧基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



用见于一般方法 S 的合成流程, 正戊基溴代替作为烷基化试剂, 从 4-羟基吡啶-2-甲酸 10b (R^9 =羟基) 开始, 制备标题化合物。

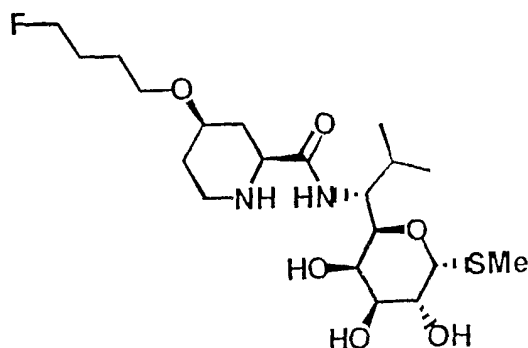
化合物 15a (R^{10} =戊基): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, $J=5.1$, 1), 7.64 (s, 1), 7.10 (d, $J=3.3$, 1), 4.18 (t, $J=6.6$, 2), 1.85 (m, 2), 1.49 (m, 4), 0.96 (t, $J=7.2$, 3). MS (ES^-): 208 ($\text{M}-1$).

化合物 15b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} =丁基): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=5.7$, 1), 7.61 (d, $J=2.4$, 1), 7.07 (dd, $J=2.4$, 5.4, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.05-4.31 (m, 5), 3.85 (d, $J=3.0$, 1), 3.57 (dd, $J=3.3$, 7.2, 1), 2.11 (m, 4), 1.81 (m, 2), 1.49 (m, 4), 1.00 (m, 9). MS (ES^+): 443 ($\text{M}+1$).

标题化合物 (20 mg, 10%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.22 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.10 (m, 2), 3.76 (m, 3), 3.51 (m, 3), 3.39 (m, 1), 3.02 (m, 2), 2.43 (m, 1), 2.15 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.95 (m, 2), 1.69 (m, 2), 1.53 (m, 2), 1.34 (m, 2), 0.93 (m, 9); MS (ES^+): 449 ($\text{M}+1$).

实施例 49

制备 1-(4-(4-氟丁氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺

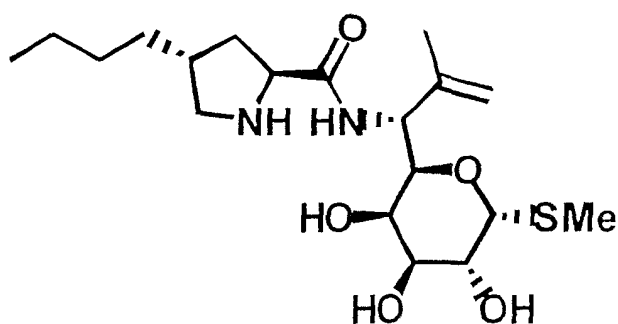


用见于一般方法 S 的合成流程, 4-氟丁基溴代替作为烷基化试剂, 从 4-羟基吡啶-2-甲酸 10b (R^9 =羟基) 开始, 制备标题化合物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.53 (t, $J=5.7$, 1), 4.37 (t, $J=5.7$, 1), 4.21 (dd, $J=3.3$, 6.6, 1), 4.07 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.3$, 2), 3.60 (m, 5), 2.88 (m, 1), 2.38 (m, 1), 2.18 (m, 1), 2.10 (s, 3) 1.33–1.83 (m, 8), 0.92 (m, 6); MS (ES^+): 453 ($\text{M}+1$).

实施例 50

制备 1-[4-正丁基丙-1-基)吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基-烯丙基}乙酰胺



往在二氯乙烷 (10 mL) 和二甲基硫醚 (0.4 mL, 2.5 mmol) 的溶液中的由一般方法 D 从化合物 2a ($\text{P}=\text{Boc}$, $\text{R}^1=\text{Me}$) 制备的 Boc 7-亚甲基 MTL ($\text{P}=\text{Boc}$, $\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{CH}_2$) (391 mg, 1.1 mmol) 的溶液加入包含水 (0.4 mL) 的 TFA (5 mL), 并将反应混合物于 rt 下搅拌 45 min。除去溶剂, 并用 DCE 将残余物蒸发两次得到粗产物。通过加入在乙醚中的 2M HCl 而于 0°C 从乙酸乙酯 (4 mL) 中沉淀得到产物, 为一种 HCl 盐, 并在真空下干燥 (351 mg, 86%)。将该白色固体产物不经附加的纯化而用于下一步反应。

MS (ES^+): 350 ($\text{M}+\text{H}$)。

0°C 和氮气氛围下往在无水 DMF (5 mL) 中的以上制备的化合物 (351 mg, 1.22 mmol, 1 equiv) 的搅拌的悬浮液加入三乙胺 (0.68 mL, 4.9 mmol, 4.0 equiv), 然后加入 BSTFA (0.58 mL, 2.20 mmol, 1.8

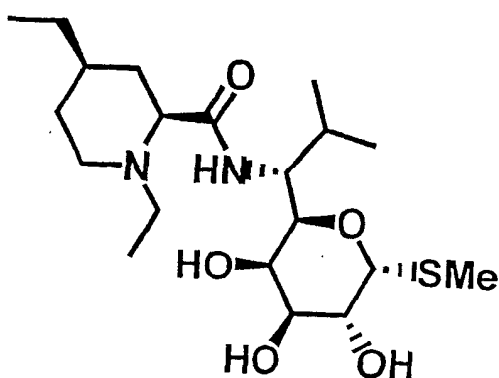
equiv)。将所得的混合物于 0℃下搅拌 10 min, 然后于 rt 下搅拌 50min。将所得的溶液冷却至 0℃, 并加入通过方法 K 制备的化合物 7d (R⁹=正丁基) (400 mg, 1.47mmol, 1.2 equiv) 的无水 DMF (5ml) 溶液, 然后加入固体 HATU (741 mg, 1.95mmol, 1.6 equiv)。将反应混合物加热至 rt, 并在 2h 后将反应溶液在真空下蒸发至干。用 EtOAc (200 mL) 稀释所得的残余油, 依次用 10%柠檬酸、1: 1 饱和 NaHCO₃ 水溶液/水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并蒸发至干。

往在 1, 2-二氯乙烷 (6 mL) 中的 50mg 粗偶合产物的溶液加入二甲基硫醚 (200μL), 然后加入 TFA (11.5 mL) 和水 (768μL)。将所得的混合物于 rt 下搅拌 1h, 蒸发至最小体积, 用 DCE (3 X 10 mL) 稀释, 并蒸发至干。用在二氯甲烷中的 8%-12% 0.25M 甲醇氨对残余物进行柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (10.0 mg, 25 %)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 5.22 (d, J=5.8, 1), 5.00 (s, 1), 4.95 (s, 1), 4.58 (d, J=8.8, 1) 4.19 (d, J=8.8, 1), 4.09 (dd, J=5.8, 10.1, 1) 3.85-3.77 (m, 2), 3.57-3.52 (m, 1), 3.26-3.29 (m, 1), 2.59-2.53 (m, 1), 2.10-1.98 (m, 4), 1.80 (s, 3), 1.36-1.51-1.11 (m, 7), 0.91 (t, J=6.9, 3); MS (ESPOS): 403.6 [M+H]⁺。

实施例 51

制备 1-(4-乙基-N-乙基-哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺

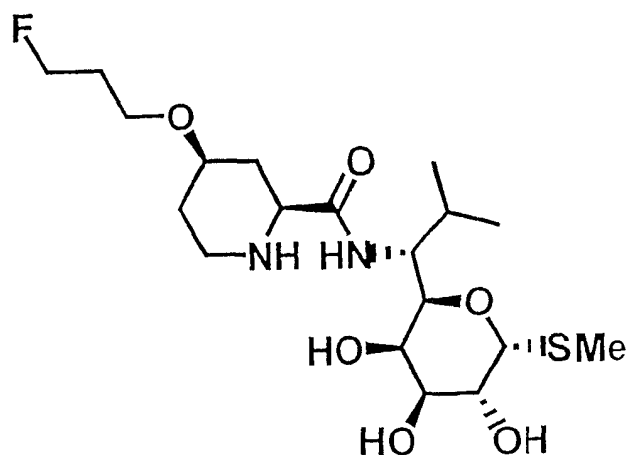


室温下往在 DMF (1 mL) 中的实施例 1 的产物 (30 mg, 0.07mmol) 加入 DIEA (43 mg, 0.35mmol) 并搅拌过夜。然后除去溶剂, 并用在 DCM 中的 20% MeOH 对所得的产物进行柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (20 mg, 66%), 为一种白色粉末。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=6.0$, 1), 4.26 (dd, $J=3.6$, 9.6, 1), 3.79 (d, $J=3.0$, 1), 3.55 (dd, $J=3.3$, 10.2, 1) 2.85 (m, 2), 2.13 (m, 4), 1.37 (m, 12), 0.94 (m, 9); MS (ES $^+$): 420 (M+1)。

实施例 52

制备 1-(4-(3-氟丙氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



使用见于一般方法 S 的合成流程, 3-氟丙基溴代替作为烷基化试剂, 从 4-羟基吡啶-2-甲酸开始, 制备标题化合物。

化合物 15a (R^{10} =3-氟丙基): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=5.1$, 1), 7.65 (d, $J=2.1$, 1), 7.14 (dd, $J=2.1$, 5.7, 1), 4.59 (m, 2), 4.24 (t, $J=6.0$, 2), 1.91 (m, 2)。

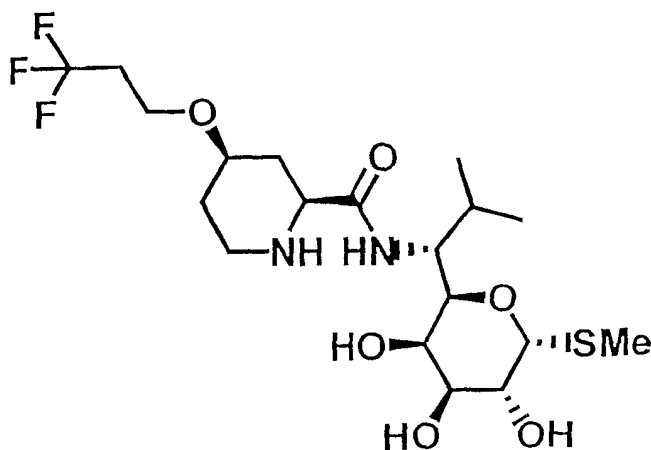
MS (ES^-): 212 ($\text{M}-1$)。

化合物 15b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} =3-氟丙基): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, $J=5.7$, 1), 7.65 (d, $J=2.4$, 1), 7.12 (dd, $J=2.4$, 5.7, 1), 5.48 (d, $J=5.7$, 1), 4.87 (m, 2), 4.30 (m, 2), 4.12 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.56 (dd, $J=9.9$, 3.3, 1), 2.26 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.37 (m, 4), 1.00 (t, $J=5.1$, 6). MS (ES^+): 443 ($\text{M}+1$)。

标题化合物 (60 mg, 31%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.50 (m, 2), 4.21 (dd, $J=3.3$, 9.9, 1), 4.06 (m, 2), 3.80 (d, $J=2.7$, 1), 3.66 (m, 3), 3.59 (m, 1), 3.33 (m, 1), 2.87 (m, 1), 2.41 (m, 1), 2.18 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.91 (m, 4), 1.51 (m, 2), 0.92 (m, 6); MS (ES^+): 439 ($\text{M}+1$)。

实施例 53

制备 1-(4-(3, 3, 3-三氟丙氧基)哌啶-6-基)-N-{1-[3, 4, 5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



使用见于一般方法 S 的合成流程, 2-三氟乙基溴代替作为烷基化试剂, 从 4-羟基吡啶-2-甲酸开始, 制备标题化合物。

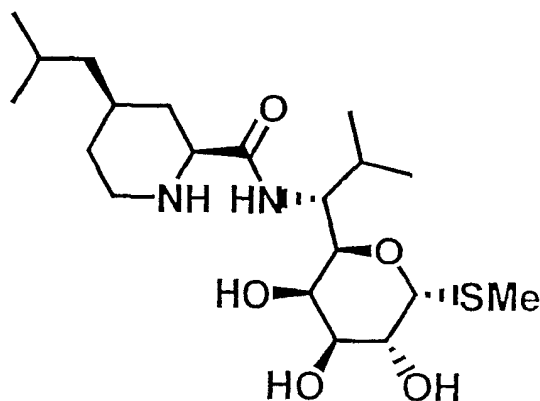
化合物 15a ($R^1=2$ -三氟乙基): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (m, 1), 7.92 (s, 1), 7.43 (m, 1), 4.65 (m, 2), 3.01 (m, 2). MS (ES^-): 234 ($\text{M}-1$).

化合物 15b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, $R^1=2$ -三氟乙基): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J=6.0$, 1), 7.65 (d, $J=2.7$, 1), 7.13 (dd, $J=2.7$, 6.0, 1), 5.27 (d, $J=5.7$, 1), 4.39 (t, $J=6.0$, 2), 4.30 (m, 2), 4.11 (m, 1), 3.85 (d, $J=3.0$, 1), 3.57 (dd, $J=3.0$, 10.2, 1), 2.88 (m, 2), 2.25 (m, 1), 2.11 (s, 3), 1.00 (t, $J=6.9$, 6). MS (方法 ES^+): 469 ($\text{M}+1$).

标题化合物 (10 mg, 10%): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.24 (d, $J=5.7$, 1), 4.18 (dd, $J=3.0$, 9.9, 1), 4.15 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.6$, 1), 3.74 (m, 2), 3.52 (dd, $J=3.3$, 10.2, 2), 3.38 (m, 2), 3.18 (m, 1), 2.66 (m, 1), 2.66 (m, 1), 2.44 (m, 2), 2.22 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.34 (m, 2), 0.91 (d, $J=7.2$, 6); MS (ES^+): 475 ($\text{M}+1$).

实施例 54

制备 1-(4-异丁基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基} 乙酰胺



如下制备 4-异丁基-2-氰基吡啶。0℃下往在 THF (20 mL) 中的异丁基三苯基磷鎓碘化物 (Aldrich) (8 g, 18.5mmol) 加入叔丁醇钾 (1.8 g, 16mmol), 在室温下搅拌 1 小时。加入吡啶-4-甲醛 (1 g, 9.3mmol), 在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物倾入水 (100 mL), 并用 EtOAc (100 mL) 萃取。用柱色谱法纯化除去溶剂时得到的产物, 使用在己烷中的 40% EtOAc 作为洗脱剂 (1.05 g, 84%)。往所得的产物 (4.2 g, 31.5mmol) 加入 10% Pd/C (0.4 g), 并在 1 atm 压力下氢化过夜。除去溶剂, 并用己烷中的 30% EtOAc 进行柱色谱法纯化, 得到 4-异丁基吡啶 (3.8 g, 90%)。

用一般方法 P 制备中间产物, 4-异丁基吡啶-2-甲酸, 化合物 10b, (R^9 =异丁基)。往在乙酸 (20 mL) 中的 4-异丁基吡啶 (2 g, 14.8mmol) 加入过氧化氢 (3.35 g, 30 %, 30mmol), 并回流过夜。除去溶剂后, 将残余物溶于 DCM, 用硫酸镁干燥, 并取其本身用于下一步。往在 DCM (10 mL) 中的化合物加入三甲基甲硅烷基氰化物 (1.73 g, 17.4mmol) 和二甲基碳酸酐 (1.89 g, 17.4mmol), 并在室温下搅拌 24 小时。加入碳酸氢钾水溶液 (100 mL, 10%), 并用 DCM (各 50 mL) 萃取两次。将除去溶剂得到的粗产物吸收于 HCl (6N, 100 mL), 并回流 24 小时。除去酸, 并用柱色谱法纯化粗产物, 使用在 DCM 中的 30% MeOH, 得到酸 10b (R^9 =异丁基) (1.5 g, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (d, $J=5.7$, 1), 8.44 (s, 1), 8.13 (d, $J=5.7$, 1), 2.92 (d, $J=7.5$, 1), 2.15 (m, 1), 0.98 (d, $J=6.6$, 6). MS (ES^-): 178 ($\text{M}-1$)。

0℃下往在 DMF (2mL) 中的胺 2b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$) (200 mg, 0.79mmol) 加入 TEA (161 mg, 1.6mmol)、BSTFA (614 mg, 2.4mmol), 并在室温下搅拌 1.5 小时。加入酸 10b (R^9 =异丁基) (214 mg, 1.2mmol) 和 HATU (368 mg, 1.2mmol), 并将其在室温下搅拌 4 小时。除去 DMF, 用 EtOAc (50 mL) 萃取残余物, 用碳酸氢钠 (10%, 50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤, 并用硫酸镁干燥。将除去溶剂时得到的产物溶于甲醇 (10 mL), 并用 NR-50 树脂 (300 mg) 处理 3 小时。过滤树脂之后, 除去甲醇得

到粗产物。然后用在 DCM 中的 3% MeOH 进行硅胶柱色谱法纯化, 得到化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 异丁基) (200 mg, 60%)。

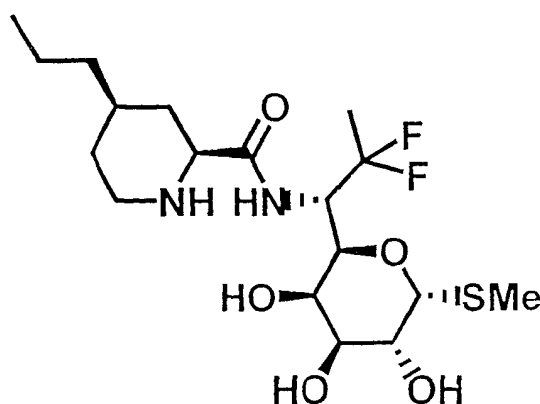
1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.41 (d, $J=4.8$, 1), 8.28 (d, $J=9.6$, 1), 7.95 (s, 1), 5.35 (d, $J=5.4$, 1), 4.25 (m, 2), 3.99 (d, $J=10.8$, 1), 3.78 (d, $J=3.6$, 1), 3.55 (dd, $J=3.6$, 10.8, 1), 2.52 (m, 3), 2.15 (s, 3), 1.93 (m, 1), 1.02 (m, 12). MS (ES+): 413 (M+1)。

往在水 (10 mL)、AcOH (2 mL) 和 MeOH (2 mL) 中的化合物 11b ($R^1=Me$, $R^2=Me$, $R^3=H$, $R^9=$ 异丁基) (200 mg, 0.48 mmol) 加入 PtO_2 (200 mg), 在 55 psi 下氢化 16 小时。过滤催化剂后, 除去溶剂得到粗物质, 用硅胶柱纯化, 使用在 DCM 中的 20 % MeOH 作为洗脱剂。较低 R_f 馏分提供标题化合物 (70 mg, 34%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.20 (dd, $J=9.9$; 3.3, 1), 4.07 (m, 2), 3.80 (d, $J=3.0$, 1), 3.60 (m, 2), 3.34 (m, 2), 2.84 (m, 1), 2.17 (m, 1), 2.10 (s, 3), 2.01 (m, 1), 1.77 (m, 3), 1.40 (m, 4), 0.91 (m, 12); MS (ES+): 419 (M+1)。

实施例 55

制备 1-(4-正丙基哌啶-6-基)-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢吡喃-2-基]-2,2-二氟-丙-1-基} 乙酰胺



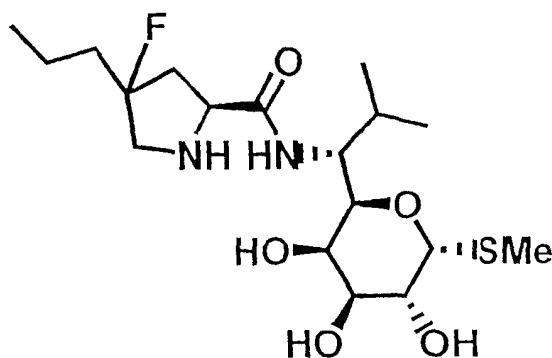
0°C 下往在 DMF (3 mL) 中的由方法 P 制备的酸 10b ($R^9=$ 丙基) (53 mg,

0.32mmol) 加入由方法 I 制备的林可酰胺中间产物, 化合物 5b ($R^1=Me$) (63 mg, 0.16mmol) 和 HATU (121 mg, 0.32mmol)、三乙胺 (70 mg, 0.48mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。除去 DMF, 将残余物吸收于乙酸乙酯, 并用饱和碳酸氢盐 (30 mL) 洗涤。在硅胶柱上用在己烷中的 30% 乙酸乙酯纯化除去溶剂时得到的产物 (40 mg, 45 %)。往在甲醇 (5 mL)、水 (5 mL) 和乙酸 (5 mL) 中的纯产物加入二氧化铂 (50 mg, mmol), 并在 60psi 下氢化 16 小时。过滤催化剂之后, 除去溶剂得到粗产物, 将其吸收于甲醇 (3 mL)。往其中加入在水 (1 mL) 中的碳酸钾 (125 mg, 0.83mmol) 并搅拌 16 小时。然后除去溶剂, 并用在二氯甲烷中的 20 % 甲醇对粗产物进行柱色谱法纯化。较低的 R_f 馏分得到标题化合物 (10 mg, 33%)。

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.28 (d, $J=5.4$, 1), 4.73 (s, 1), 4.57-4.65 (m, 1), 4.33-4.42 (m, 1), 4.05 (m, 1), 3.89 (s, 1), 3.53-3.57 (m, 2), 2.83 (t, $J=12.3$, 1), 2.09 (s, 3), 1.63-1.84 (m, 5), 1.16-1.37 (m, 6), 0.93 (m, 3). MS (ES+): 427 (M+1)。

实施例 56

制备 1-[4-正丙基-4-氟-吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲基硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



0℃下往在甲醇(50 mL)中的(2S,4R)-4-羟基脯氨酸(Aldrich)(25 g, 108mmol)的搅拌的溶液加入三甲基甲硅烷基重氮亚甲基(24.6 g, 216mmol)。将混合物于0℃下搅拌1小时。将除去溶剂并用己烷中的50%乙酸乙酯进行柱色谱法纯化得到的残余物(27 g, 100%)用于下一步。-78℃下在15分钟内往在DCM(15 mL)中的草酰氯(15 g, 118mmol)缓慢加入DMSO(18.6 mL, 236mmol)。完成加入之后,在-78℃下在20分钟内加入在DCM(100 mL)中的以上产物(2S,4R)-N-Boc-4-羟基脯氨酸甲酯(26.5 g, 108mmol)。加入三乙胺(54.6 g, 540mmol),然后在室温下搅拌2小时。随后用10%HCl水溶液(200 mL)洗涤反应混合物,分离有机层,并用硫酸钠干燥。用在己烷中的50% EtOAc将在除去溶剂时得到的粗产物进行硅胶柱色谱法纯化,得到(2S,4R)-N-Boc-4-酮脯氨酸甲酯(20 g, 78%)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 4.80(m, 1), 3.88(d, $J=8.7$, 2), 3.77(s, 3), 2.98(m, 1), 2.58(m, 1), 1.45(s, 9); MS(ES⁺): 244(M+1)。

往在THF(10 mL)中的(2S,4R)-N-Boc-4-酮脯氨酸甲酯(1 g, 4.11mmol)的搅拌的溶液加入在无水THF中的四烯丙基锡(1.08 mL, 4.52mmol),然后冷却至0℃,随后滴加三氟化硼醚合物(0.520 mL, 4.11mmol)。将混合物于0℃下搅拌1h,然后在室温下再搅拌2小时。加入氟化钾(360 mg, 在5ml水中)和C盐(1 g),并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物过滤,并浓缩至干,将残余物溶于DCM(200 mL),用水(100ml)和盐水(100 mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,并蒸发至干。用在己烷中的50% EtOAc对除去溶剂时得到的残余物进行硅胶柱色谱法纯化,得到4-羟基-4-烯丙基脯氨酸甲酯(0.94 g, 80%)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 5.87(m, 1), 5.19(m, 2), 4.34(m, 1), 3.75(D, $J=4.8$, 3), 3.50(m, 3), 2.37(m, 1), 2.21(m, 1), 1.39(d, $J=12.9$, 9); MS(ES⁺): 308(M+23)。

-78℃下往在DCM(10 mL)中的DAST(1.06 g, 6.58mmol)的搅拌的溶液缓慢加入在无水DCM(10 mL)中的4-羟基-4-烯丙基脯氨酸甲酯

(940 mg, 3.3mmol)。然后将混合物于-78℃下搅拌 1h, 随后在-10℃下再搅拌 1h。加入 DCM(50 mL), 用 NH_4Cl (10%, 150 mL) 终止反应, 并分离有机层, 用硫酸钠干燥, 并蒸发至干。使用在己烷中的 5% EtOAc 作为洗脱剂对除去溶剂时得到的残余物进行硅胶柱色谱法纯化, 得到 4-氟-4-烯丙基脯氨酸甲酯(330 mg, 34%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (m, 1), 5.12 (m, 2), 4.43 (m, 1), 3.66 (s, 3), 3.47 (m, 1), 2.37 (m, 1), 2.43 (m, 4), 1.37 (dd, $J=4.5$, 13.8, 9); MS (ES⁺): 310 (M+23)。

往在 MeOH (15 mL) 中的 4-氟-4-烯丙基脯氨酸甲酯 (0.33 g, 1.15mmol) 的溶液加入 10% Pd/C (40 mg), 并在 1 大气压下氢化。用硅藻土过滤催化剂, 并用甲醇洗涤。往在 THF (12 mL) 中的除去溶剂时得到的产物 (330 mg, 1.15mmol) 加入氢氧化锂一水合物 (60 mg, 1.38mmol) 水溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜。除去 THF, 并将残余物吸收于乙酸乙酯 (50 mL), 用 10% 柠檬酸 (100 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤。除去溶剂得到 4-氟-4-丙基脯氨酸 (310 mg, 100%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.43 (m, 1), 3.71 (m, 6), 2.51 (m, 2), 1.98 (m, 3), 1.45 (m, 9), 0.96 (m, 3); MS (ES⁻): 274 (M-1)。

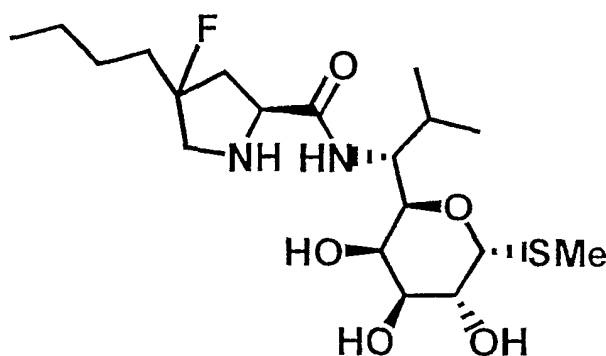
0℃下往在 DMF (3 mL) 中的 4-氟-4-丙基脯氨酸 (310 mg, 1.15mmol) 的溶液加入 7-甲基 MTL 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) (272 mg, 1.15mmol)、HBTU (469mg, 1.3mmol) 和 DIEA (290 mg, 2.3mmol), 在室温下放置搅拌 16 小时。除去 DMF, 并用在 DCM 中的 3% MeOH 纯化所得的残余物 (40 mg, 93%)。将来自柱纯化的产物吸收于 DCE (6 mL), 往其中加入三乙基硅烷 (0.16 mL)、TFA (2 mL) 和水 (0.16 mL), 并在室温下搅拌 1.5 小时。除去溶剂, 然后用在 DCM 中的 10% MeOH 进行硅胶柱色谱法纯化, 得到标题化合物, 为具有较低 R_f 馏分的异构混合物 (160 mg, 50%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.25 (d, $J=5.7$, 1), 4.46 (m, 1), 4.24 (dd, $J=5.7$, 10.2, 1), 4.08 (m, 2), 3.81 (D, $J=2.4$, 1), 3.52 (m, 3), 2.73 (m, 1), 2.10 (m, 4), 1.88 (m, 2), 1.50 (m, 2), 0.99 (T,

$J=7.5, 3$), 0.91 (dd, $J=3.0, 6.9, 6$); MS (ES⁺): 409 (M+L);) 和较高 R_f 馏分 (40 mg, 12%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.38 (d, $J=5.4, 1$), 4.46 (m, 1), 4.24 (dd, $J=2.7, 7.2, 1$), 4.08 (m, 2), 3.81 (d, $J=2.4, 1$), 3.64 (m, 3), 2.73 (m, 1), 2.11 (m, 4), 1.84 (m, 2), 1.47 (m, 2), 0.98 (t, $J=7.5, 3$), 0.91 (dd, $J=3.0, 6.9, 6$); MS (方法 ES⁺): 409 (M+1)。

实施例 57

制备 1-[4-正丁基-4-氟-吡咯烷-2-基]-N-{1-[3,4,5-三羟基-6-(甲基硫基)四氢吡喃-2-基]-2-甲基丙-1-基}乙酰胺



-78°C 下往在 THF (5 mL) 中的乙基乙炔 (140 mg, 2.6mmol) 加入正丁基锂 (1.1 mL, 2.6mmol), 并在 -78°C 下搅拌 1 小时。然后在 -78°C 下加入在 THF (5 mL) 中的正 (叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸-4-酮 (如实施例 56 所述) (570 mg, 2.3mmol), 并搅拌 2 小时, 然后在 1 小时内将其加热至 -40°C 。用 EtOAc (20 mL) 萃取反应混合物, 用饱和 NH_4Cl (5 mL) 洗涤, 并用硫酸钠干燥。用在己烷中的 50% EtOAc 对粗产物进行硅胶色谱法纯化, 得到 N-boc-4-丁基-4-羟基-脯氨酸甲酯 (520 mg, 73%)。 -78°C 下往在 DCM (5 mL) 中的 DAST (556 mg, 3.4mmol) 加入 -78°C 在 DCM (5 mL) 中的以上酯 (520 mg, 1.7mmol) 的溶液, 并搅拌 1 小时。用 DCM (50 mL) 萃取反应混合物, 并用 NaHCO_3 (30 mL, 10%) 洗涤。

用在己烷中的 5% EtOAc 对除去溶剂后得到的产物进行硅胶色谱法纯化, 得到 N-(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸-4-氟-4-丁烷 (276 mg, 52%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.41 (m, 1), 3.83 (m, 1), 3.71 (s, 3), 3.45 (m, 1), 2.55–1.54 (m, 8), 1.39 (m, 9), 0.89 (m, 3); MS (ES⁺): 326 (M+23)。

往在 THF (12 mL) 和水 (4 mL) 中的 N-(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸-4-氟-4-丁烷 (270 mg, 0.89 mmol) 的溶液加入氢氧化锂一水合物 (45 mg, 1.07 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时。在真空下除去 THF, 并将残余物吸收于乙酸乙酯 (150 mL), 用 10% 柠檬酸 (100 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤。除去溶剂得到 N-(叔丁氧基)-L-脯氨酸-4-氟-4-丁基-2-甲酸 (260 mg, 100%)。

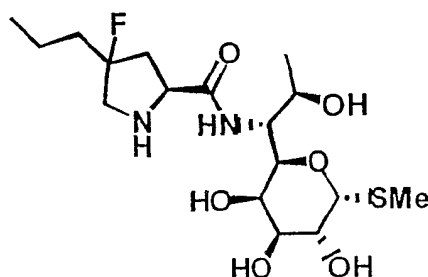
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.32 (m, 1), 3.72 (m, 2), 2.58 (m, 2), 2.10–1.63 (m, 6), 1.42 (m, 9), 0.93 (t, $J=6.6$, 3); MS (ES⁻): 288 (M-1)。

0°C 下往在 DMF (3 mL) 中的 N-(叔丁氧基)-L-脯氨酸-4-氟-4-丁基-2-甲酸 (135 mg, 0.46 mmol) 的溶液加入 7-甲基 MTL 2b ($\text{R}^1=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) (135 mg, 0.46 mmol)、HBTU (194 mg, 0.51 mmol)、DIEA (120 mg, 0.93 mmol), 使其在室温下放置 16 小时。将除去 DMF 并使用在 DCM 中的 5% MeOH 进行柱色谱法纯化之后得到的产物 (189 mg, 77%) 吸收于 DCE (6 mL)。加入三乙基硅烷 (0.16 mL)、TFA (2 mL) 和水 (0.16 mL), 并在室温下搅拌 1.5 小时。用在 DCM 中的 10% MeOH 对除去溶剂时得到的残余物进行柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (156 mg, 96%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 5.26 (d, $J=5.7$, 1), 4.55 (m, 1), 4.27 (dd, $J=3.3, 10.2$, 1), 4.08 (m, 2), 3.82 (d, $J=3.0$, 1), 3.58 (m, 3), 2.79 (m, 1), 2.22 (m, 1), 2.10 (s, 3), 1.89 (m, 3), 1.40 (m, 4), 0.91 (m, 9); MS (ES⁺): 423 (M+1)。

实施例 58

4-氟-4-丙基-吡咯烷-2-甲酸[2-羟基-1-(3,4,5-三羟基-6-甲基硫烷基-四氢-吡喃-2-基)-丙基]-酰胺

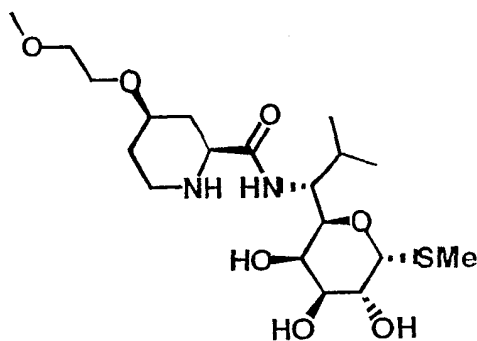


将如在前述实施例中所述制备(除了用正丙基锂代替正丁基锂)的 N-(叔丁氧基羰基)-4-氟-4-丙基-L-脯氨酸 (164 mg, 0.57mmol) 悬浮在无水乙腈(4 mL)中。加入三乙胺(332 μ l, 3.02mmol), 并将反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C。加入氯甲酸异丁酯(78 μ L, 0.57mmol), 并在 10 分钟后将反应物加热至 4 $^{\circ}$ C。1.5h 后加入在 1:1 丙酮:水(4 mL)中的 MTL(151 mg, 0.57mmol)的溶液, 并将反应混合物于 rt 下搅拌 10h。将反应混合物蒸发至干, 并用 95: 5 二氯甲烷/MeOH 至 95: 8 二氯甲烷/MeOH 进行硅胶色谱处理得到产物, 为一种无色油(137 mg, 45%): TLC R_f 0.32 (9: 1 二氯甲烷/MeOH)。

往在 DCM(2.0 mL)中的以上 Boc 保护的林可酰胺(125 mg)的溶液加入 DCE(10.0 mL)、三氟乙酸(5 mL)二甲硫醚(0.3 mL)和水(0.3 mL)的溶液。将反应混合物于 rt 下搅拌 40 min, 然后用 DCE(25.0 mL)稀释。在真空下除去溶剂, 并与 DCE 共蒸发两次。在氟硅氧烷上用在 DCM 中的 20% MeOH(0.25M NH_3)对残余物进行色谱法纯化, 得到产物, 为一种无色固体(30.0 mg, 30%)。

实施例 59

制备 4-丙基-吡咯烷-2-甲酸 [2-羟基-1-(3,4,5-三羟基-6-甲基硫烷基-四氢-吡喃-2-基)-丙基]-酰胺



用见于一般方法 S 的合成流程, 2-甲氧基乙基溴代替作为烷基化试剂, 从 4-羟基吡啶-2-甲酸开始, 制备标题化合物。

化合物 15a (R^{10} =2-甲氧基乙基): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, $J=6.0$, 1), 7.69 (d, $J=2.4$, 1), 7.20 (dd, $J=2.7$, 6.3, 1), 4.35 (m, 2), 3.80 (m, 2), 3.40 (s, 3). MS (ES^-): 196 ($\text{M}-1$).

化合物 15b ($R^1=\text{Me}$, $R^2=\text{Me}$, R^{10} =2-甲氧基乙基): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, $J=5.7$, 1), 7.65 (d, $J=2.4$, 1), 7.12 (dd, $J=2.4$, 5.7, 1), 5.27 (d, $J=5.4$, 1), 4.10-4.87 (m, 4), 3.85 (d, $J=3.3$, 1), 3.77 (m, 2), 3.55 (m, 1), 3.41 (s, 3), 2.26 (m, 1), 2.11 (s, 1), 0.998 (m, 6). MS (ES^+): 431 ($\text{M}+1$).

标题化合物 (10 mg, 10%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ 5.18 (d, $J=6.0$, 1), 4.00 (m, 3), 3.70 (m, 1), 3.56 (m, 1), 3.45 (m, 3), 3.26 (m, 1), 3.16 (m, 3), 3.10 (m, 1), 2.80 (m, 1), 2.48 (m, 1), 2.22 (m, 1), 1.96 (m, 4), 1.17-1.72 (m, 4), 0.70 (m, 6); MS (ES^+): 437 ($\text{M}+1$).

上表 1 中所示的实施例 60-65 用本文所述的方法和技术, 酌情使用可商购的原料来制备。

以下实施例可用于测试本发明的化合物。

实施例 A

敏感性试验

根据 NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-第 5 版. NCCLS 文件 M7-A5, NCCLS, Wayne, PA. 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-第 5 版. NCCLS 文件 M11-A4, NCCLS, Wayne, PA. 2001) 的微量稀释方法测试化合物。试验在具有圆底孔的无菌塑料 96 孔微滴盘 (Greiner) 中进行。

化合物制备

在 DMSO 中制备 10mg/mL 的受试化合物和对照抗生素的储备液。各药物的连续 2 倍稀释在微滴平板上跨各行进行，使用 DMSO 作为溶剂，100 倍于目标最终浓度。列 #1-11 中的孔包含药物，而列 #12 保持作为不含药物的生物生长对照。母板中的各孔用无菌去离子水稀释，混合，并将 10 μ L 体积分配至所得的试验平板的各孔。

接种物的制备

用 Microbank™ 方法 (Pro-Lab Diagnostics) 制备储备培养物，并在 -80℃ 下保存。为繁殖需氧菌株，从冷冻小瓶中移出一个珠，并无菌地在胰酪豆胨琼脂 (Difco)、巧克力琼脂 (Remel) 或血琼脂 (Remel) 上划线，于 35℃ 下培养过夜。在补充氯高铁血红素和维生素 K 的 Brucella 琼脂 (Remel) 中培养厌氧菌，并使用厌氧罐 (Mitsubishi) 在 35℃ 下在厌氧环境中温育 24-48 h。根据 NCCLS 指南 (National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-fifth edition. NCCLS

document M7-A5, NCCLS, Wayne, PA. 2000; National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-fifth edition. NCCLS document M11-A4, NCCLS, Wayne, PA. 2001), 用直接菌落悬浮方法制备标准接种物。从 18-24h 琼脂平板上选择分离的菌落, 并再悬浮在 0.9% 无菌盐水中以与 0.5 McFarland 浊度标准相符。在制备 15min 内使用该悬浮液。

肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) VSPN1001	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) ATCC 49619
--	--

肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) VSPN3026	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) R6x
--	---

肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) VSPN4054	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 488K
--	--

肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) VSPN4021	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 9
--	---

金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) VSAU1017	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) Smith
---	--

金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) VSAU1003	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) ATCC 25923
---	---

金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) VSAU4020	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 125
---	--

金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) VSAU4048	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 85-EPI
---	---

金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
--	--

VSAU4065	VSAU4065
表皮葡萄球菌 (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) VSEP1001	表皮葡萄球菌 (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) ATCC 12228
粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>) VEFL1003	粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>) ATCC 51299
屎肠球菌 (<i>Enterococcus faecium</i>) VEFA1005	屎肠球菌 (<i>Enterococcus faecium</i>) BM4147.1
流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) VHIN1003	流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) ATCC 49766
流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) VHIN1004	流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) ATCC 31517
流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) VHIN1005 acr	流感嗜血菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>) LS-2
粘膜炎莫拉氏菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>) VMCA1001	粘膜炎莫拉氏菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>) ATCC 25238
大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>) VEC02096	大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>) MG1655
大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>) VEC02526 tolC	大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i>) MG1655 tolC
脆弱拟杆菌 (<i>Bacteroides fragilis</i>) VBFR1001	脆弱拟杆菌 (<i>Bacteroides fragilis</i>) ATCC 25285
多形拟杆菌 (<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>) VBTH 1001	多形拟杆菌 (<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>) ATCC #29741
艰难梭菌 (<i>Clostridium difficile</i>) VCDI1001	艰难梭菌 (<i>Clostridium difficile</i>) ATCC 9689

制备用于 MICs 的试验平板

以 1.1x 浓度制备培养基。如 NCCLS 推荐的补充 Ca^{++} 和 Mg^{++} 的 Mueller-Hinton 肉汤 MHB (Difco), 补充 5% 溶解的马血的 MHB, HTM 肉汤 (Remel) 或补充氯高铁血红素和维生素 K 的 Brucella 肉汤 (Remel)。对于每种生物, 将标准化悬浮液稀释至在无菌容器中的适宜的生长培养基中。混合后, 接种体积为 90 μL 至含药物试验平板中的孔。因此, 对于每次 MIC 测定, 各孔包含 100 μL 的最终体积, 而接种物大小为大约 5×10^5 cfu/mL, 并不超过 1% DMSO。

MIC 解释

对于需氧菌将已完成的微滴平板在 35°C 下于环境空气中培养 16-20h, 而对于厌氧菌则在 35°C 下在厌氧罐 (Mitsubishi) 中培养 46-48 h。在 600nm 处使用 VersaMax Microplate 读数器 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 测定每孔的光学密度。MIC 定义为完全抑制可见的细菌生长的最低药物浓度。

实施例 B

对鼠金黄色葡萄球菌败血症的效力

根据其它地方公开的模型 (Goldstein, B. P., G. Candiani, T. M. Arain, G. Romano, I. Ciciliato, M. Berti, M. Abbondi, R. Scotti, M. Mainini, F. Ripamonti 等人, 1995. Antimicrobial activity of MDL 63,246, a new semisynthetic glycopeptide antibiotic Antimicrob Agents Chemother. 39: 1580-1588.; Misiek, M., T. A. Pursiano, F. Leitner 和 K. E. Price 1973. Microbiological properties of a new cephalosporin, BL-S 339: 7-(phenylacetimidoyl-aminoacetamido)-3-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-ylthio methyl)ceph-3-em-4-carboxylic acid Antimicrob Agents Chemother. 3: 40-48) 完成在小鼠金黄色葡萄球菌败血症模型中的效力研究。

化合物制备

将化合物溶于 2% Tween 80 以作口服或溶于 0.9% NaCl 以作静脉内给药。化合物给药在细菌接种之后 1 小时。将万古霉素或氯苄青霉素用作对照。

效力模型

将购自 MDS Pharma Services 的重 22 ± 2 g 的雄性或雌性 ICR 小鼠用于评价。任意地提供食物和水。将 6 只重 $22 \pm g$ 的小鼠组用于实验。给小鼠腹膜内接种在 0.5 mL 含有 5% 粘蛋白 (Sigma) 的脑心浸液肉汤 (Difco) 中的 4×10^4 CFU 的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) Smith。在细菌接种后每天记录一次死亡率，持续 7 天。

虽然已参考多种特定的物质、方法和实施例在此描述和例示了本发明，但应该理解本发明不限于选择用于该目的的特定的物质组合或物质和方法。本领域技术人员可以理解存在关于这些细节的多种改型的暗示。

实施例 C

体内动物模型

在标准金黄色葡萄球菌败血症模型 (MDS Pharma Services, Bothell, WA) 中评价本发明的多种化合物的体内活性。

给由 MDS Pharma Services 动物饲养中心提供的雄性 ICR 衍生小鼠 (ICR 为远交系小鼠) 腹膜内接种在 0.5ml 包含 5% 粘蛋白 (Sigma) 的 BHI 肉汤中的 LD_{90-100} 的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (Smith; ATCC19636)。在 2% Tween 80 (Sigma) 中配制化合物，并在细菌接种之后 1 小时口服单一剂量。每天监测死亡率，持续 7 天。

在前面的研究中，测定一种商购林可酰胺-氯林可霉素(Sigma)的口服 ED_{50} (即保护 50%小鼠的浓度)为 19.9 mg/kg。为筛选受试的本发明化合物，给一组 8 只 ICR 小鼠施用 10 mg/kg 的化合物，将在此浓度下的存活者的数量与氯林可霉素作比较。结果如下表所示。

受试化合物(由实例号表示)	10mg/kg 下的存活小鼠数
氯林可霉素	6
17	1
34	1
35	2
35	0

可以推断如果测定更高剂量的来自实施例 35 的化合物，则存活小鼠数将增加。