



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107074820 B

(45) 授权公告日 2021.05.18

(21) 申请号 201580046095.3

托马斯·福勒 安德鲁·诺瓦克

(22) 申请日 2015.07.24

普拉姆基·玛格哈尼

(65) 同一申请的已公布的文献号

迈克尔·科奈格斯

申请公布号 CN 107074820 A

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

(43) 申请公布日 2017.08.18

代理人 王达佐 洪欣

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/028,962 2014.07.25 US

C07D 403/10 (2006.01)

62/090,040 2014.12.10 US

C07D 401/14 (2006.01)

62/161,650 2015.05.14 US

C07D 403/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 409/12 (2006.01)

2017.02.27

C07D 409/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07K 5/078 (2006.01)

PCT/US2015/042114 2015.07.24

A61K 38/05 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/506 (2006.01)

W02016/015014 EN 2016.01.28

A61P 3/10 (2006.01)

(73) 专利权人 赛尔基因第二国际有限公司

A61P 3/04 (2006.01)

地址 瑞士库韦尔特

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(72) 发明人 马库斯·F·勃姆

(56) 对比文件

埃丝特·马丁伯勒

WO 2013/090454 A2, 2013.06.20

玛妮莎·穆尔加尼 田宫淳子

审查员 崔艳

黄黎明 亚当·R·耶格尔

权利要求书30页 说明书126页

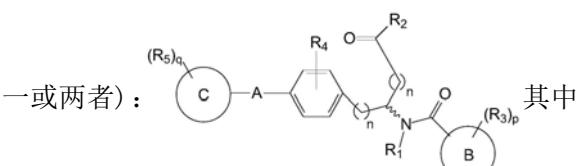
埃努格尔斯伊·布拉哈马查理

(54) 发明名称

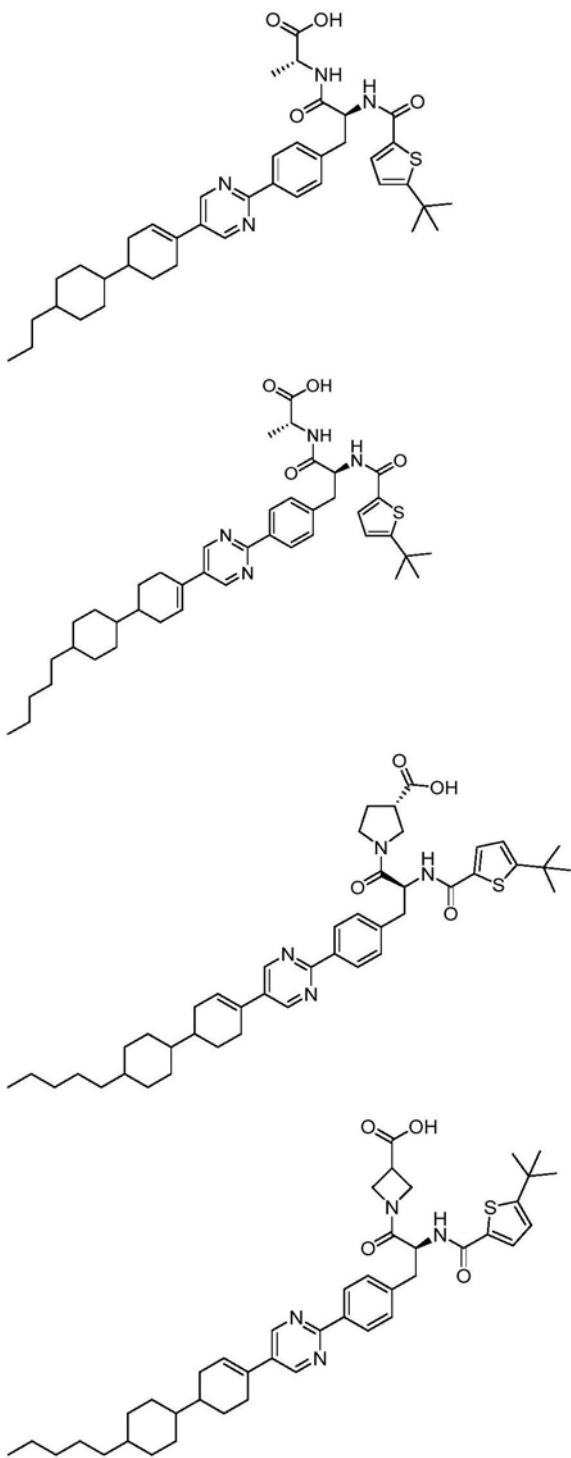
GLP-1受体调节剂

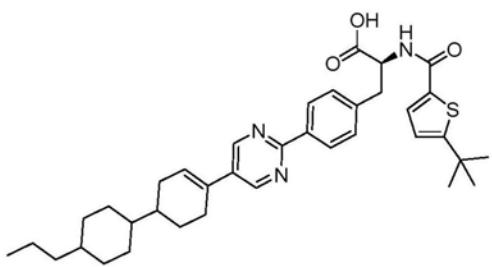
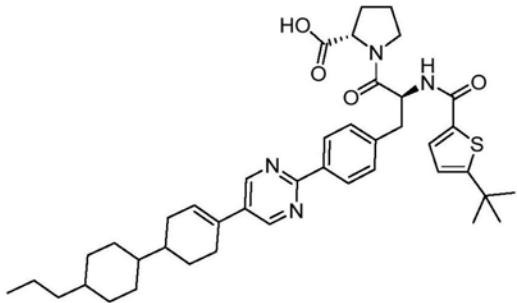
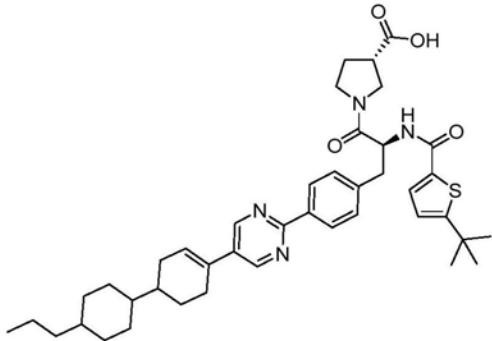
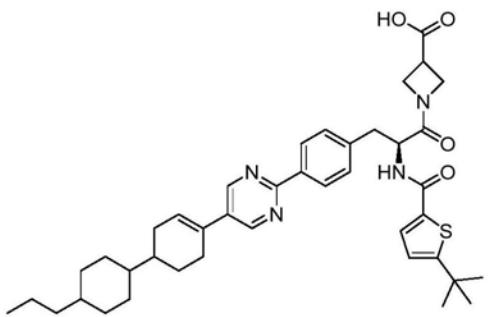
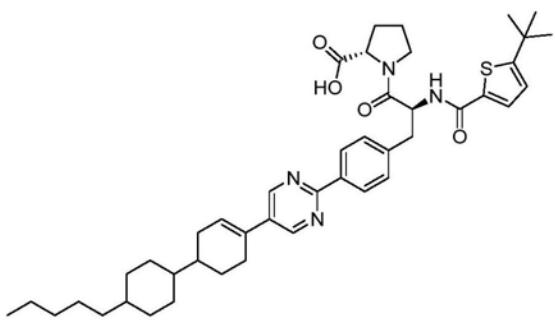
(57) 摘要

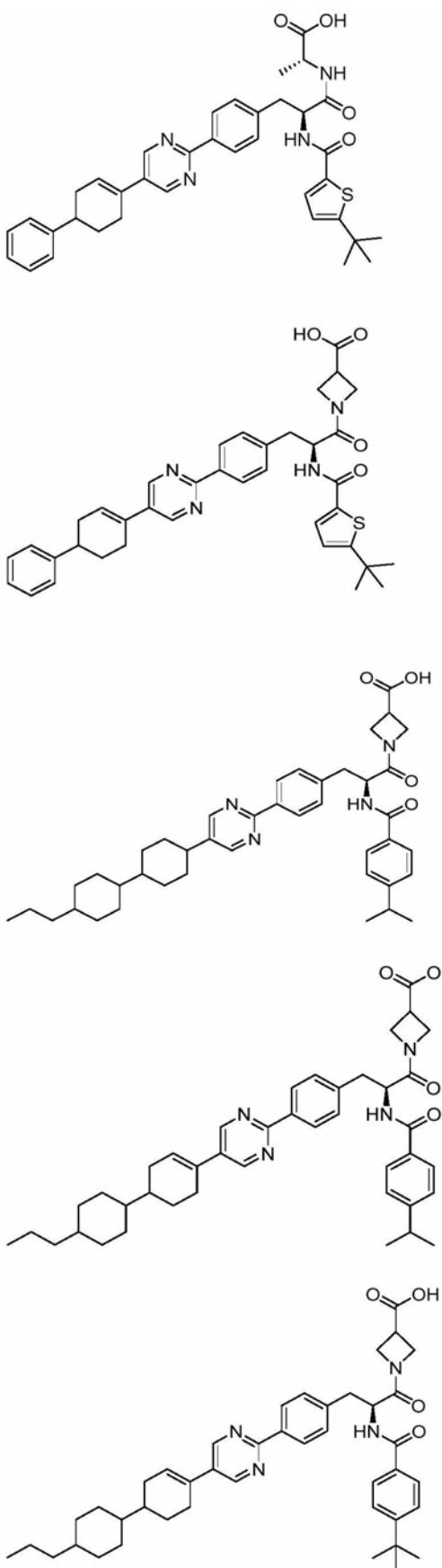
提供调节胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的化合物,以及它们的合成方法,和它们的治疗应用和/或预防性应用的方法。此类化合物可以本身,或与诸如GLP-1(7-36)、GLP-1(9-36)的肠促胰岛素肽和胃泌酸调节素一起,或与基于肽(如艾塞那肽和利拉鲁肽)的疗法一起用作GLP-1受体的调节剂或增效剂,并且具有以下通用结构(其中,“ $\text{www}$ ”表示所述化合物的R型和S型之

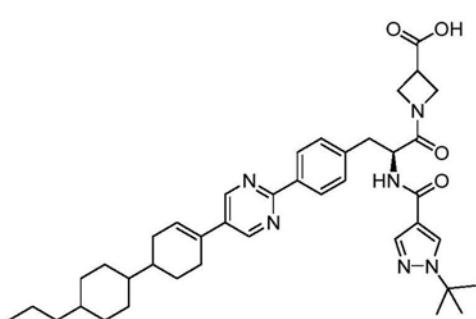
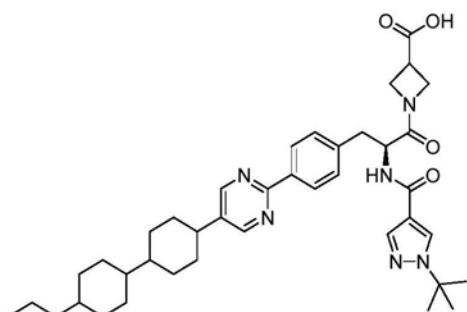
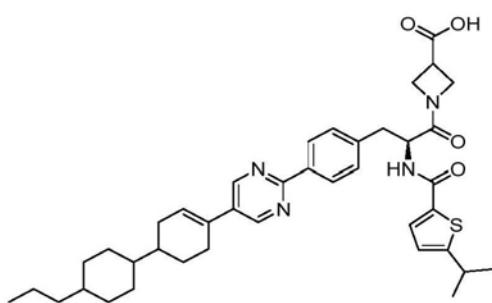
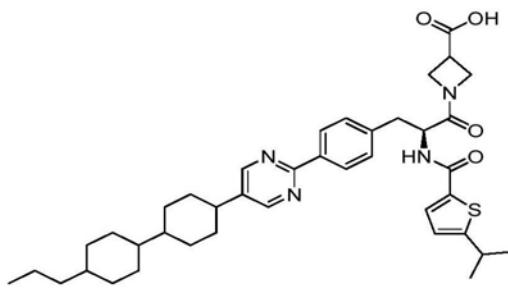
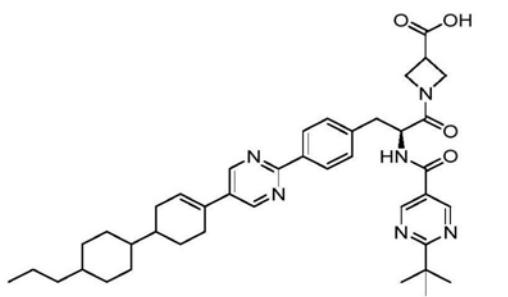


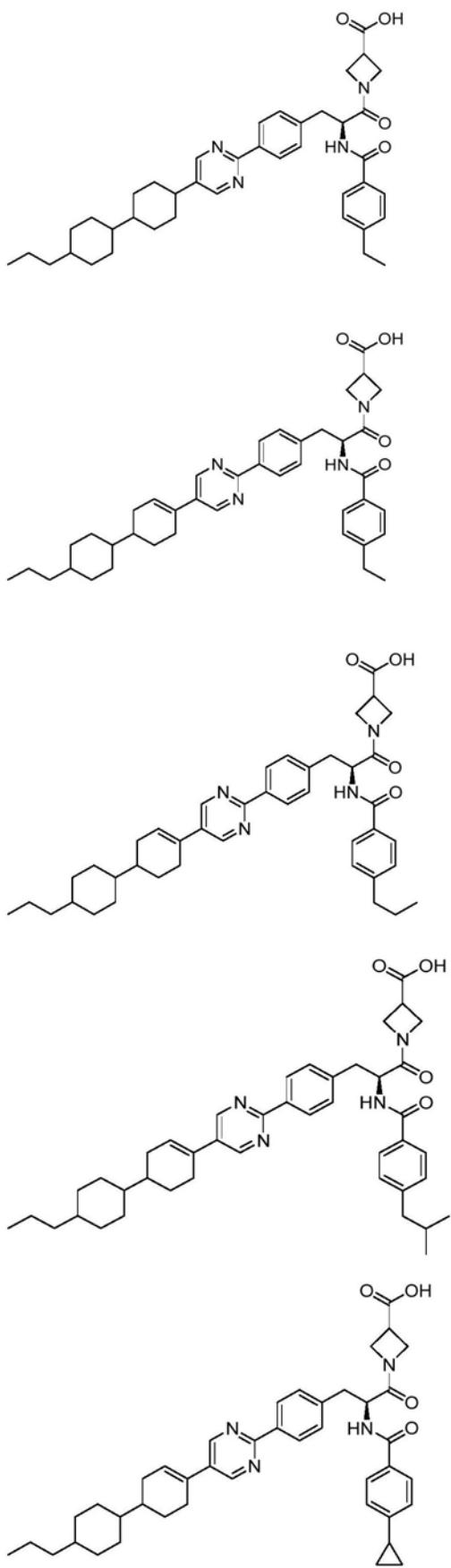
1. 具有以下中任一化合物的结构的化合物, 或者其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐:

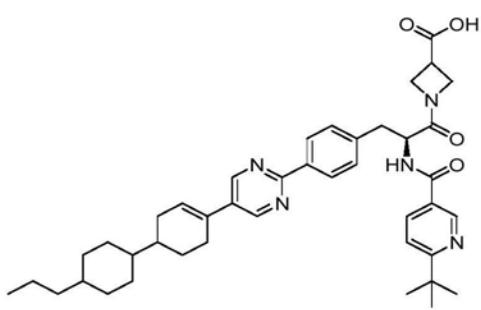
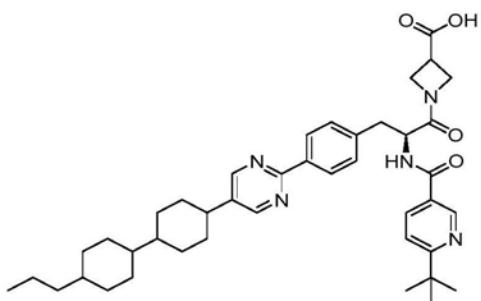
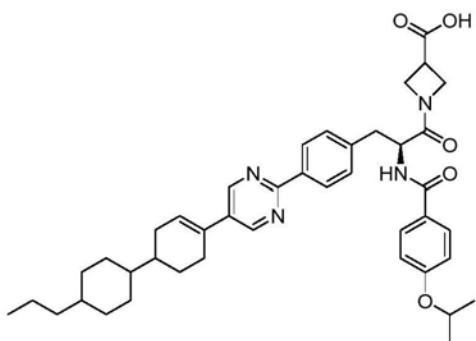
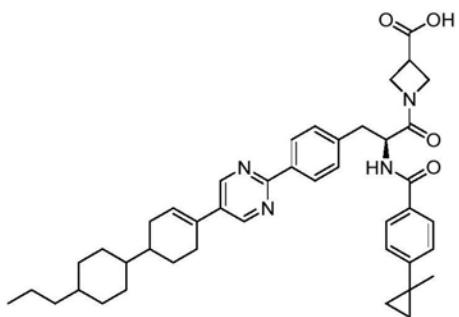
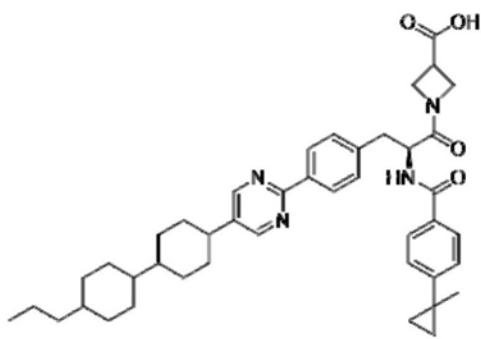


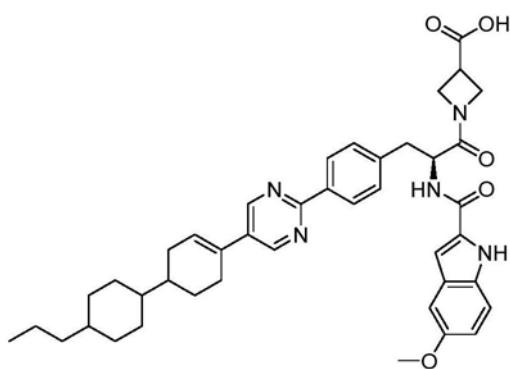
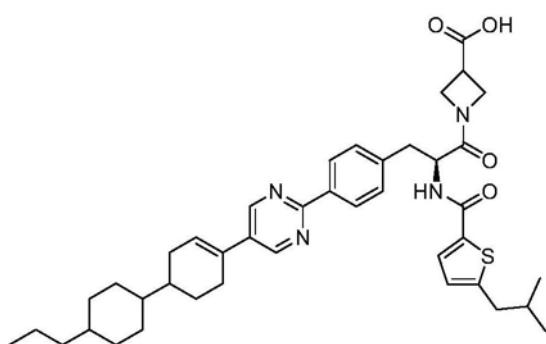
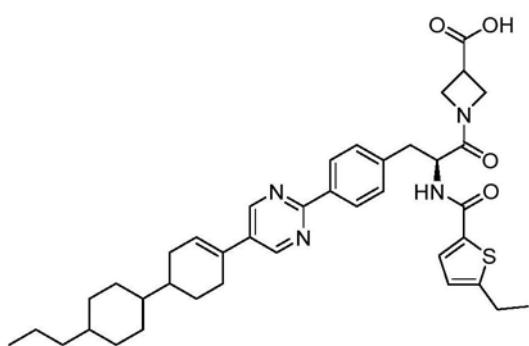
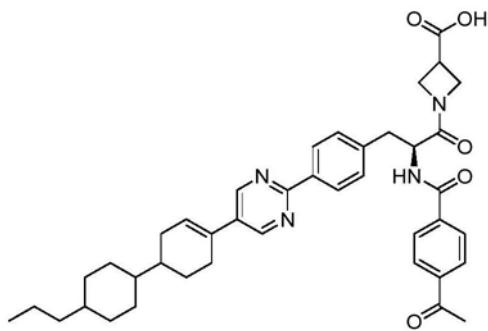


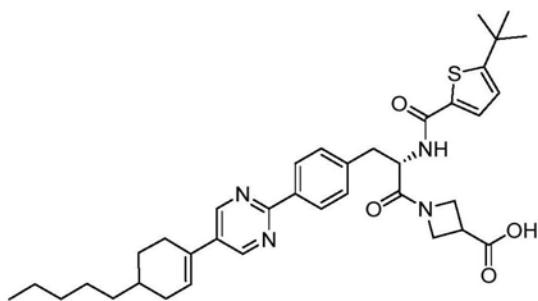
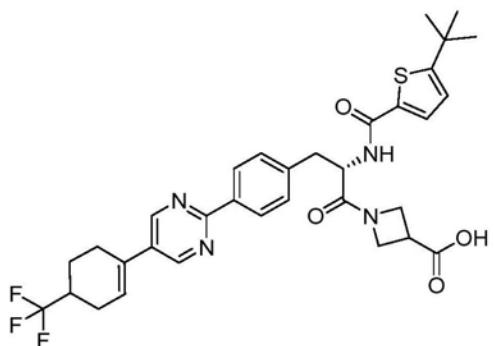
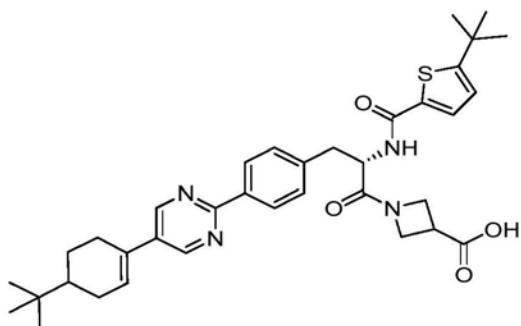
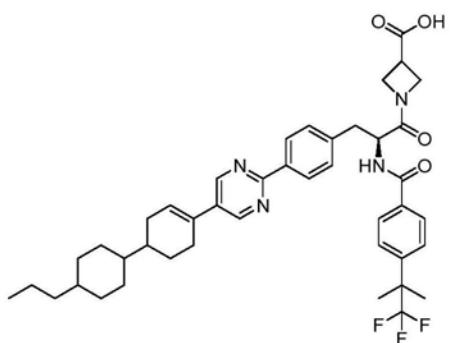
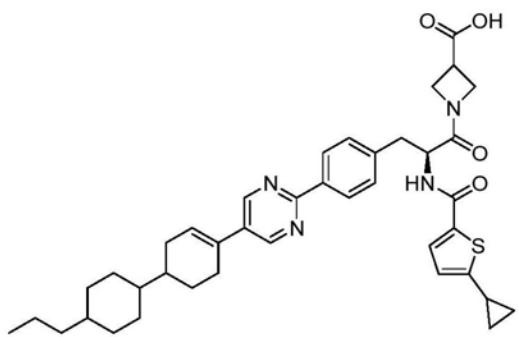


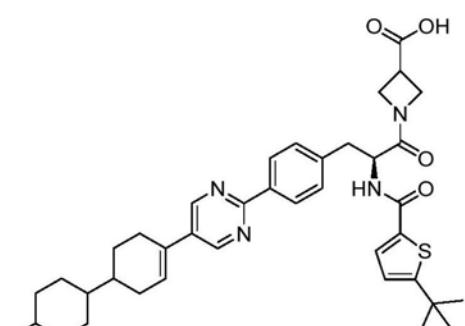
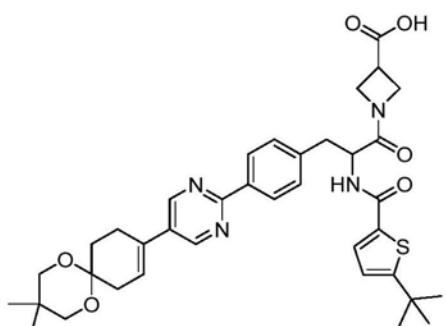
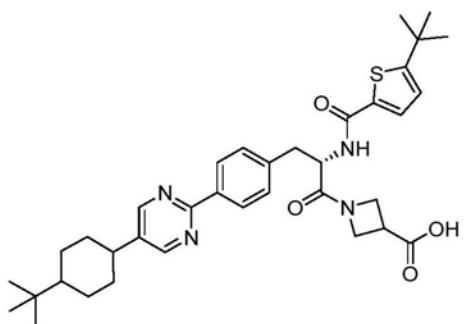
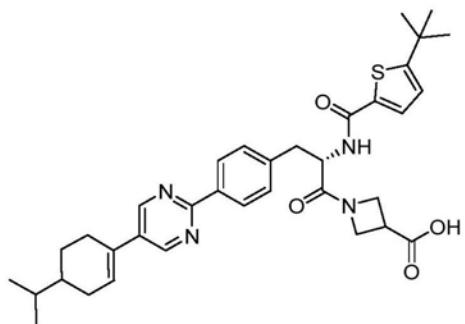
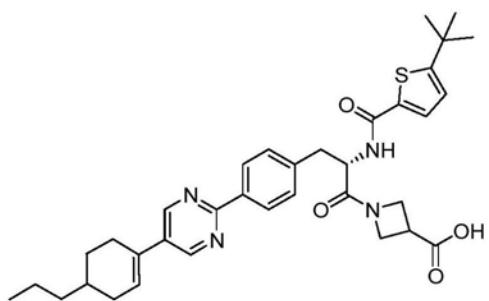


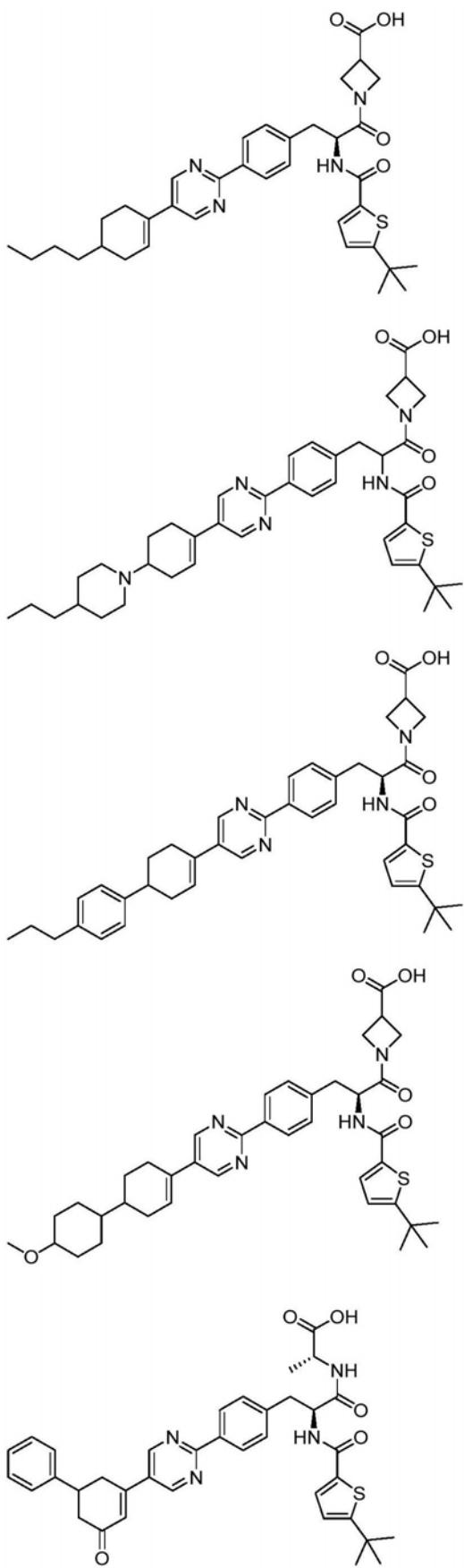


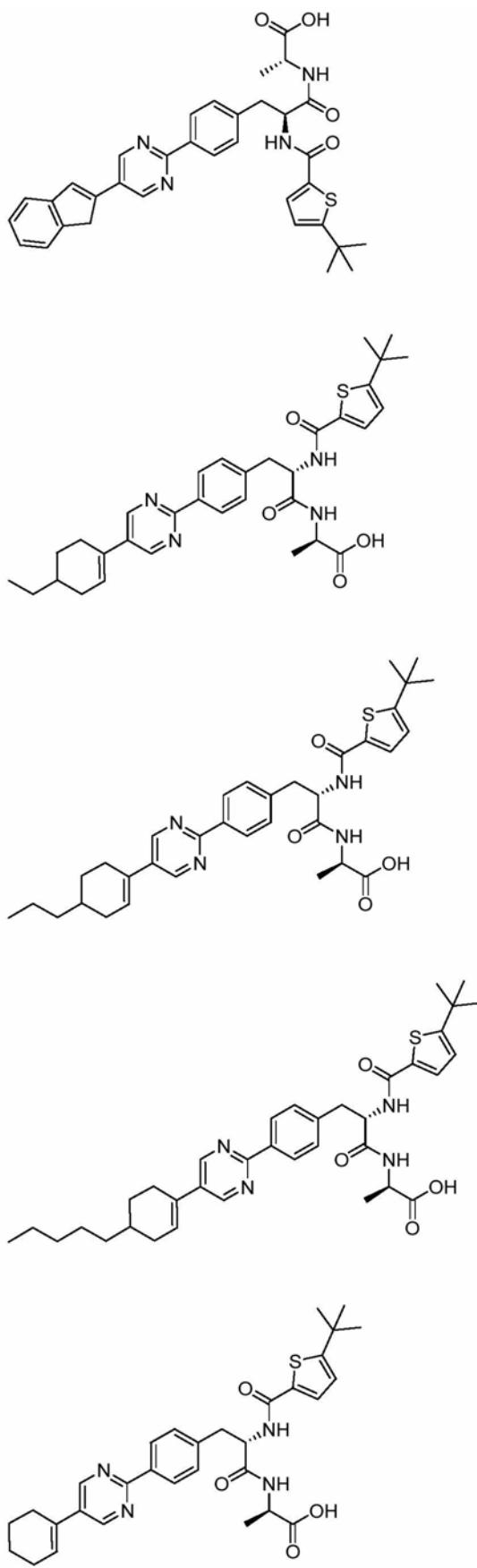


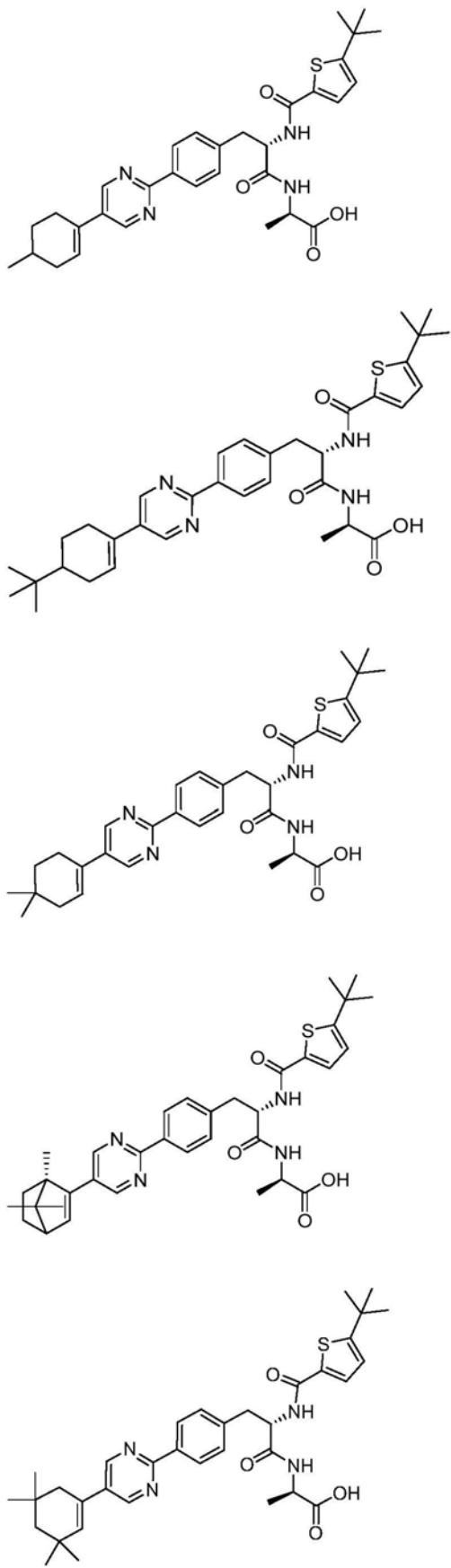


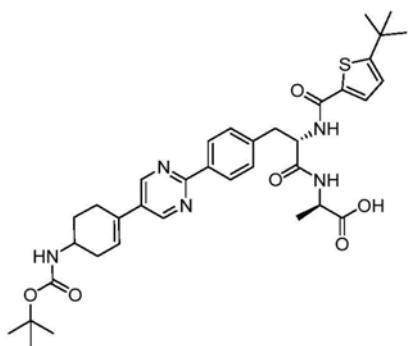
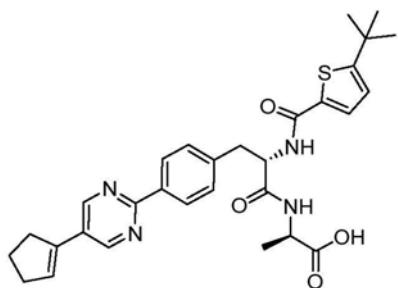
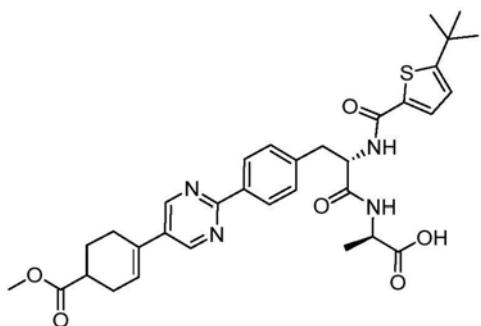
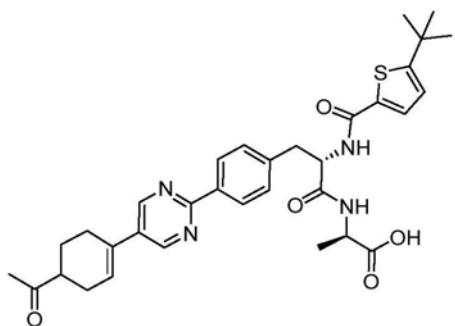
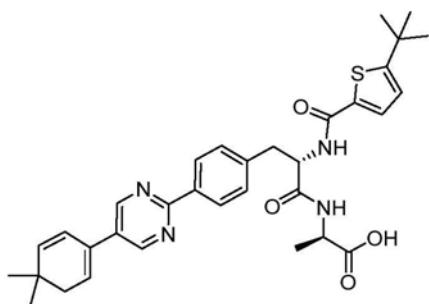


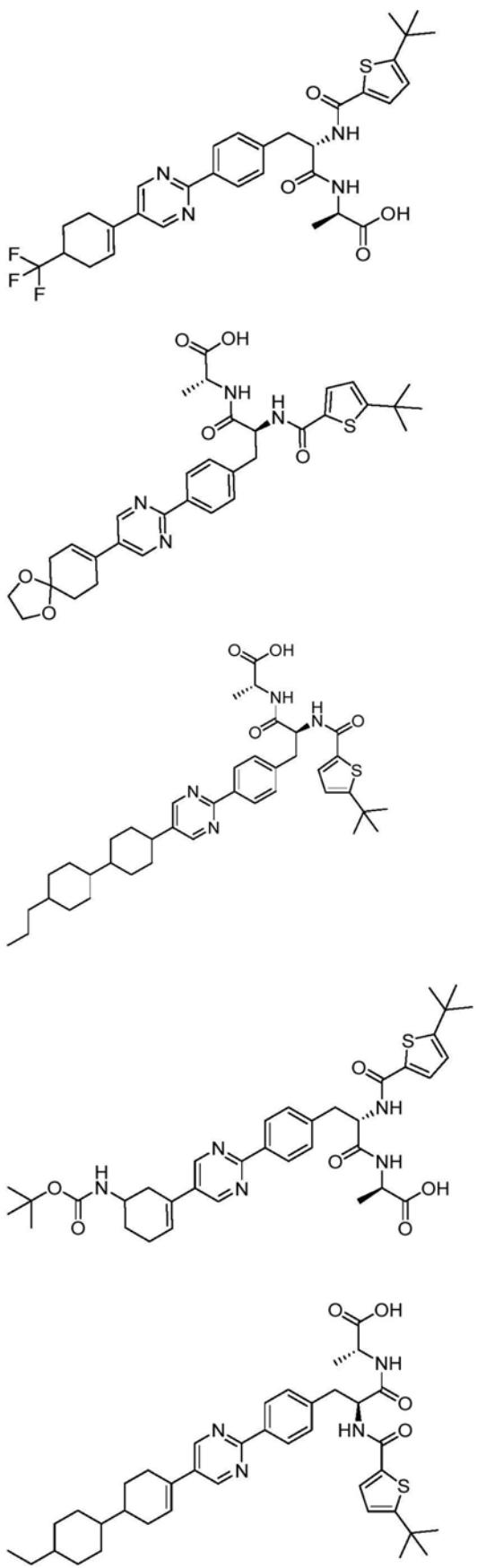


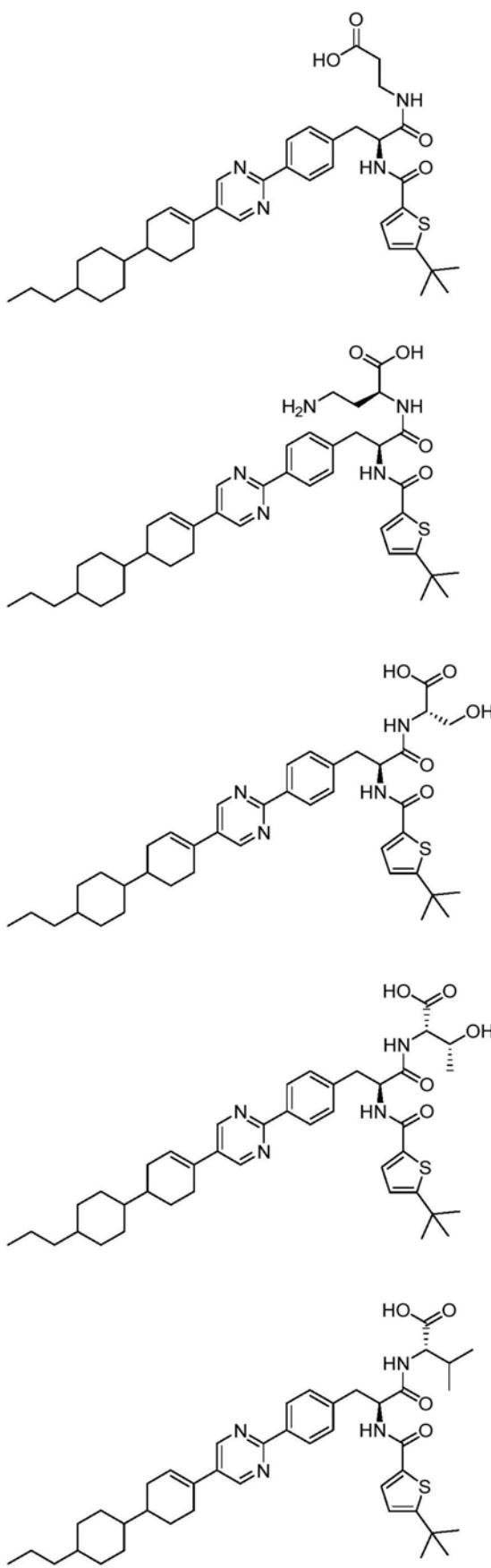


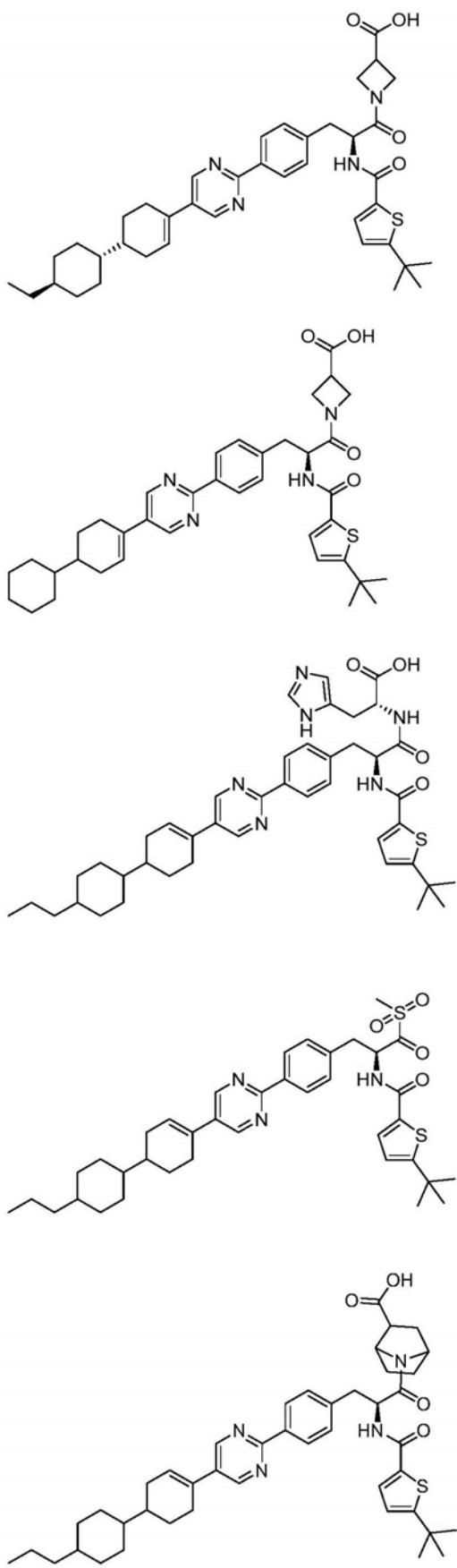


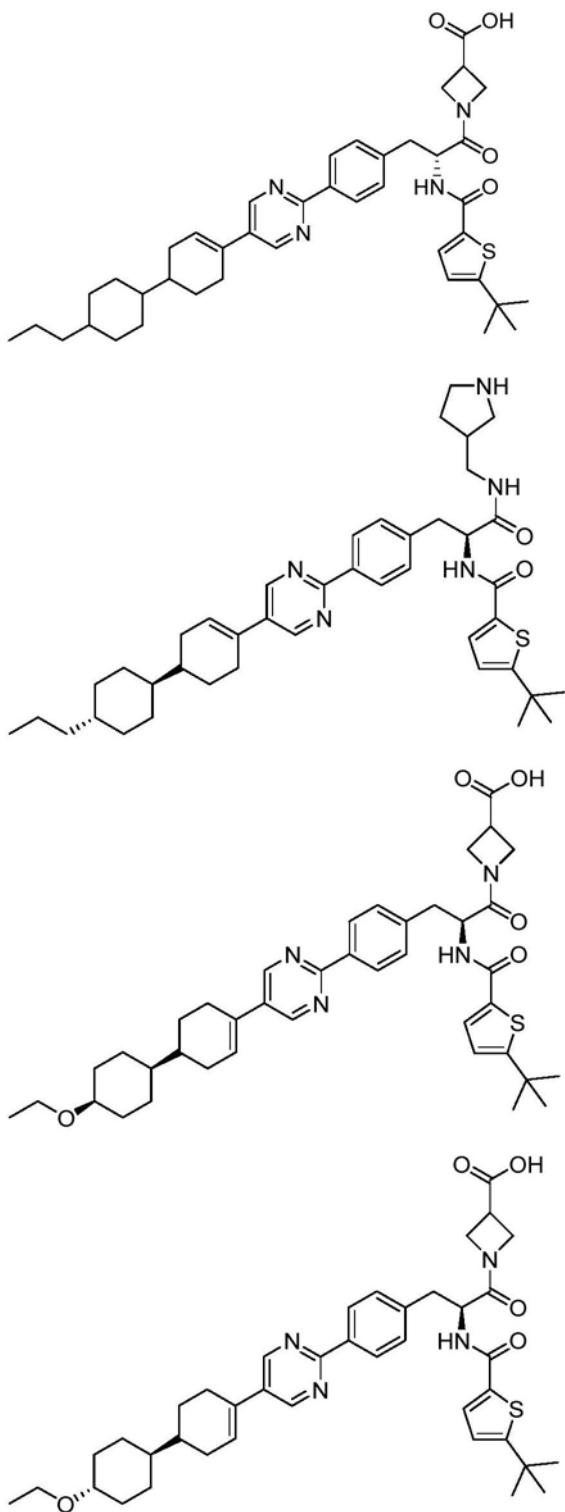


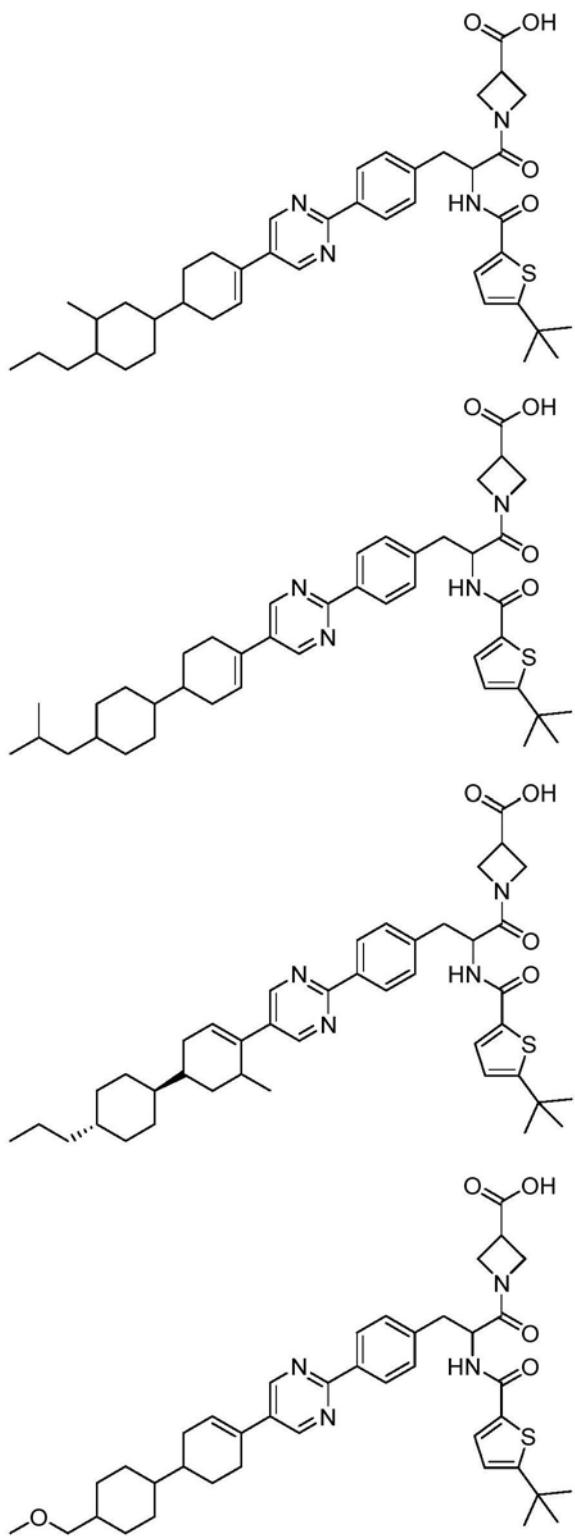


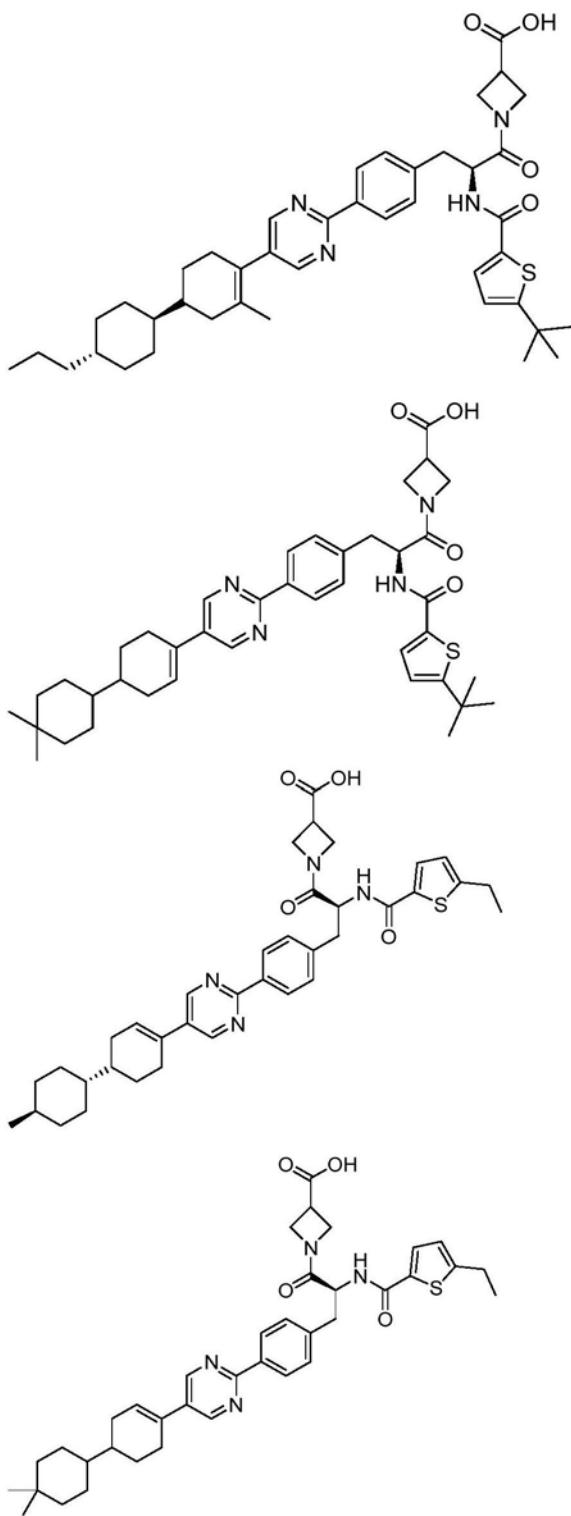


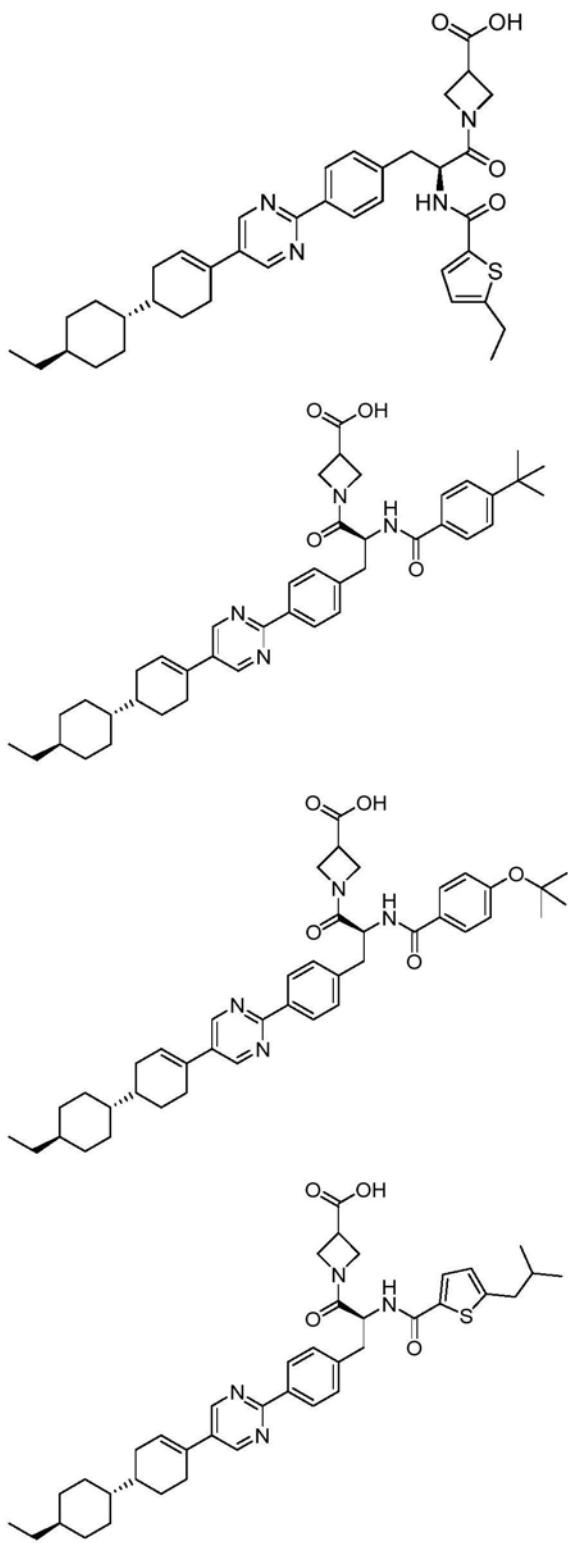


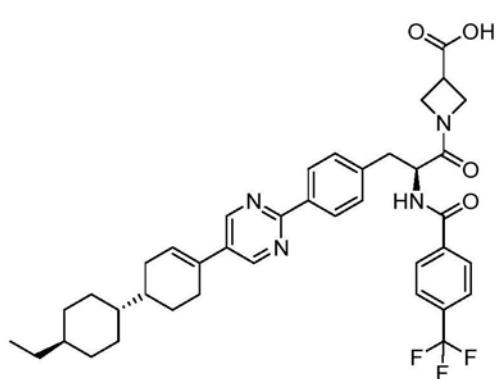
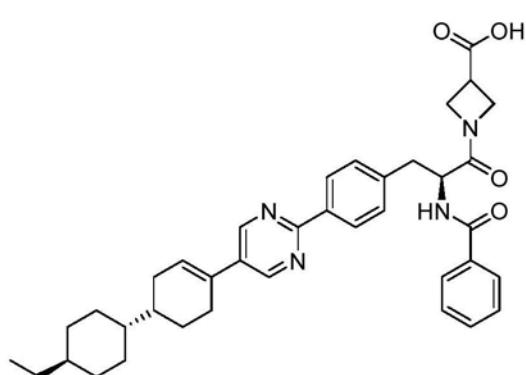
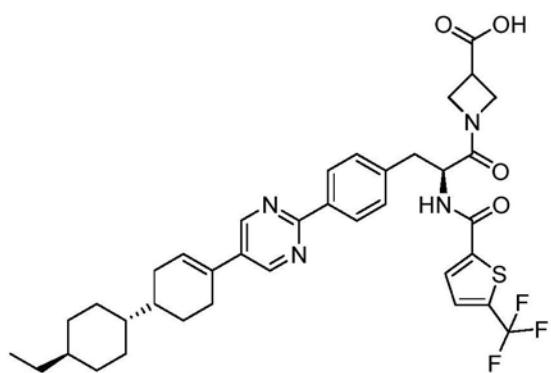
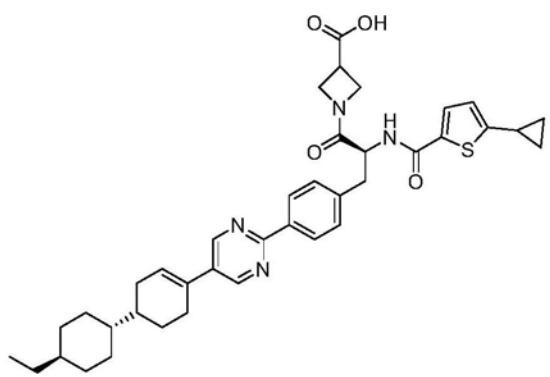


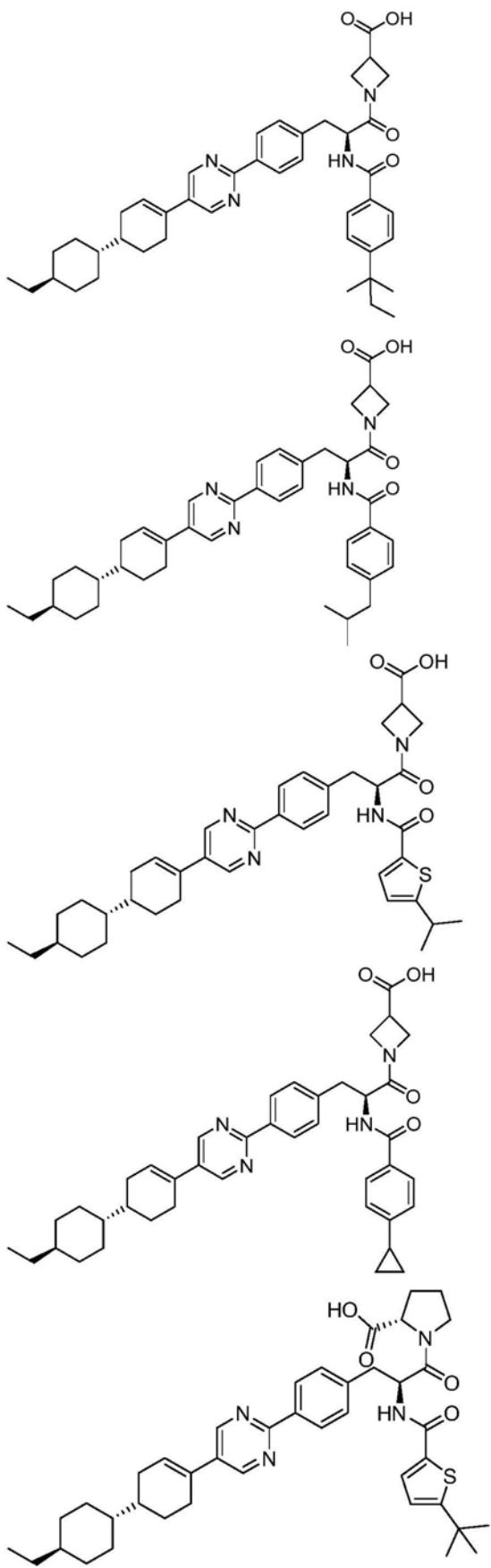


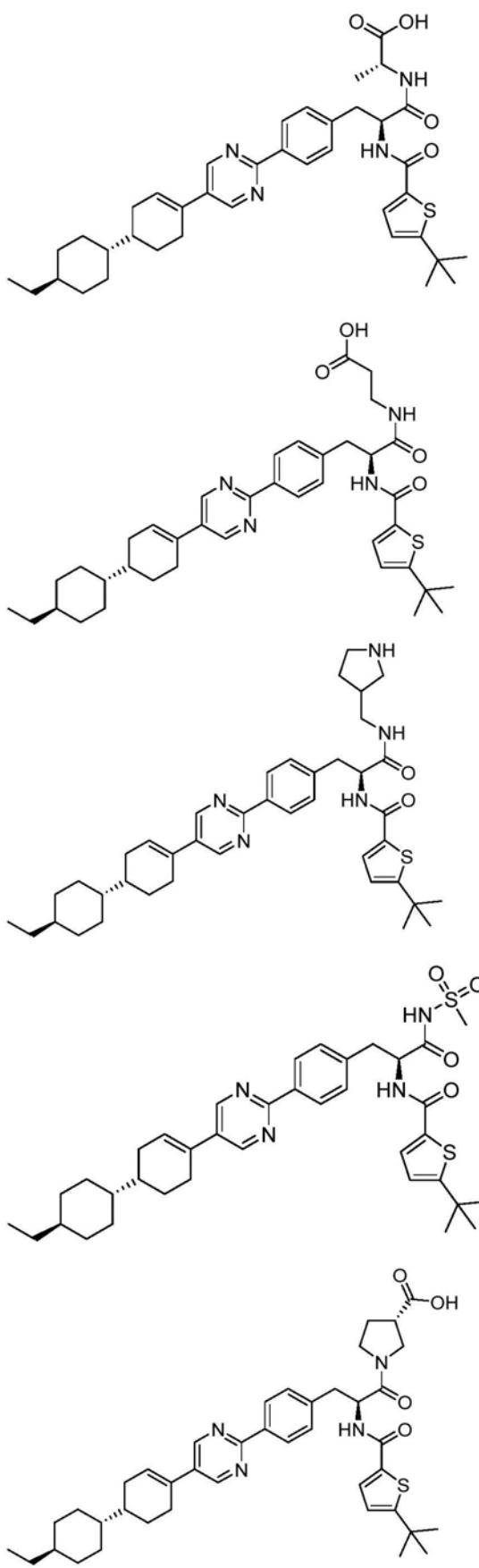


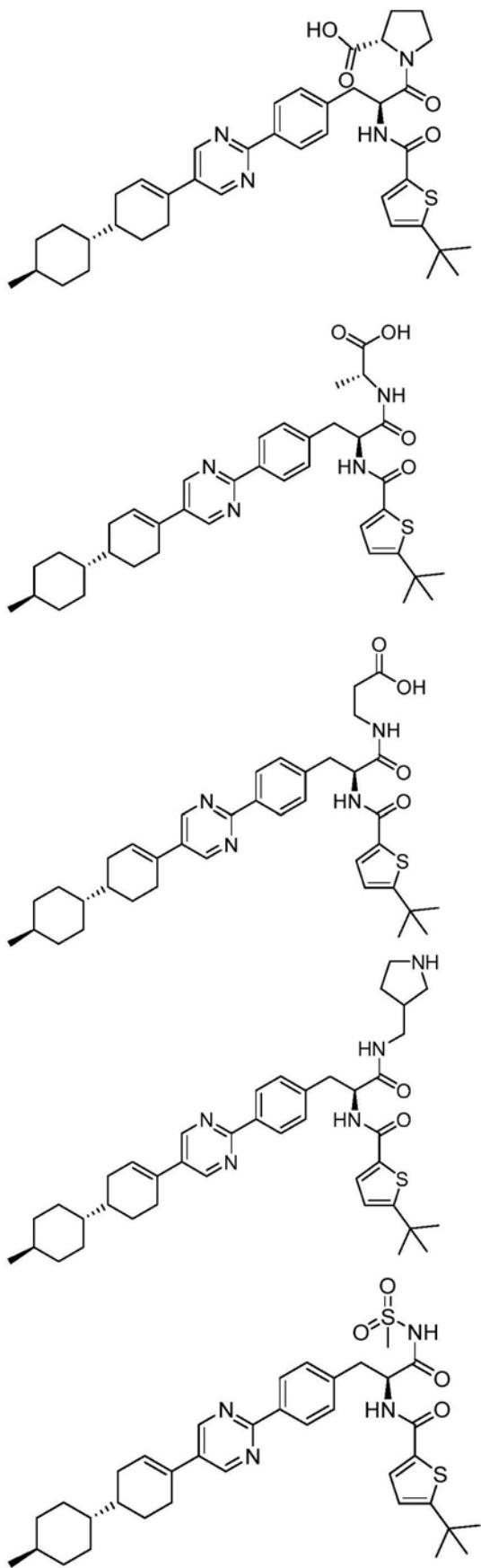


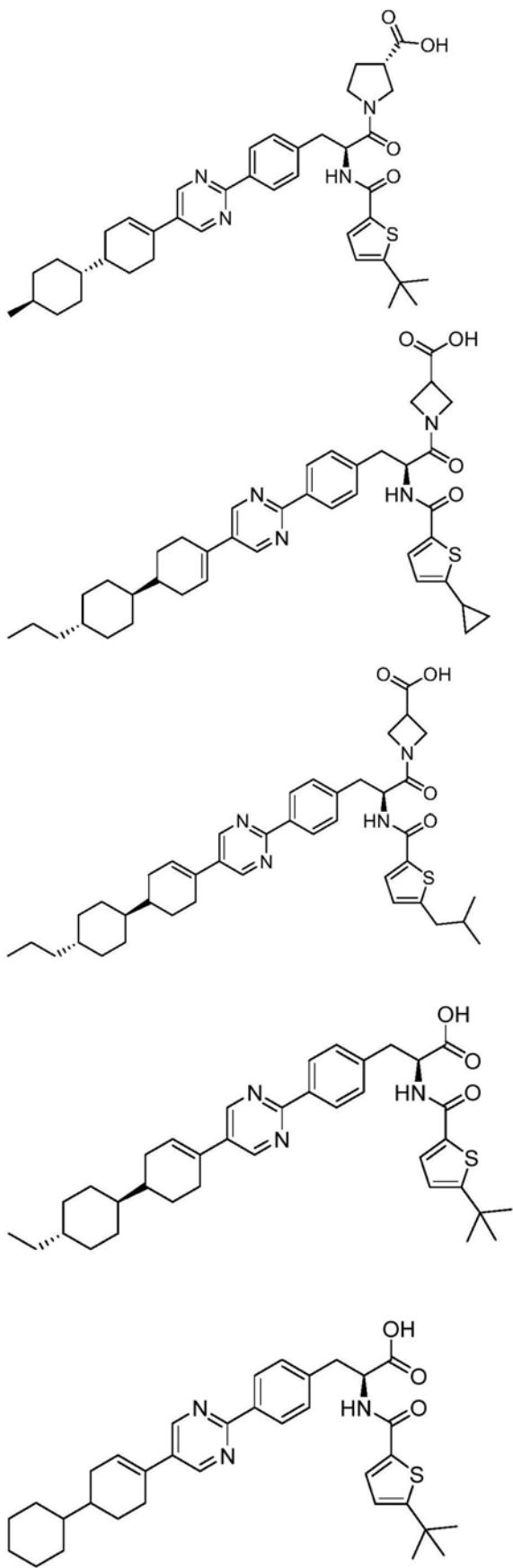


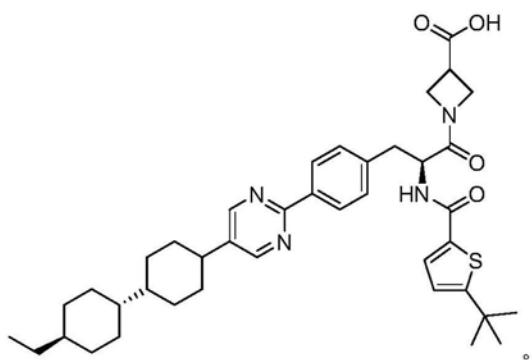
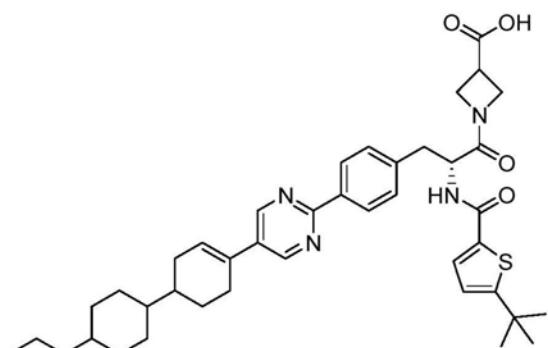
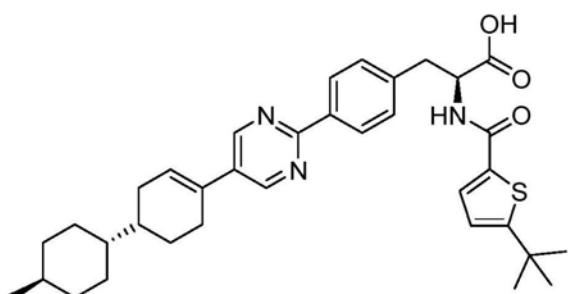
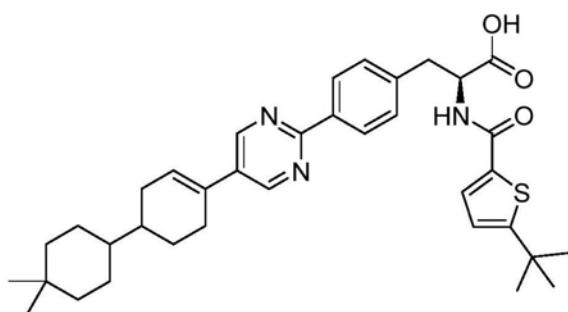
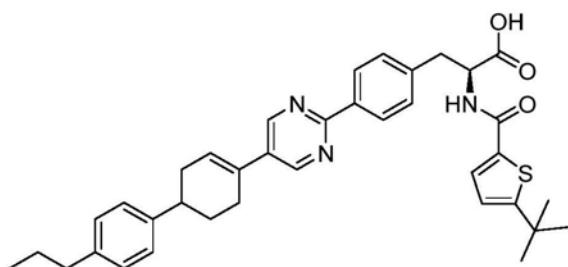




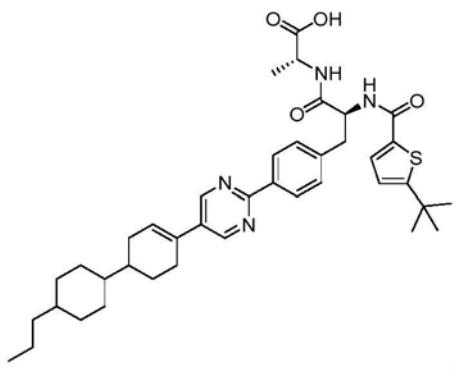






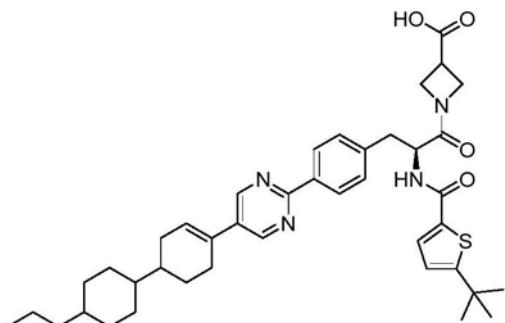


2. 权利要求1的化合物,其中所述化合物具有以下结构:



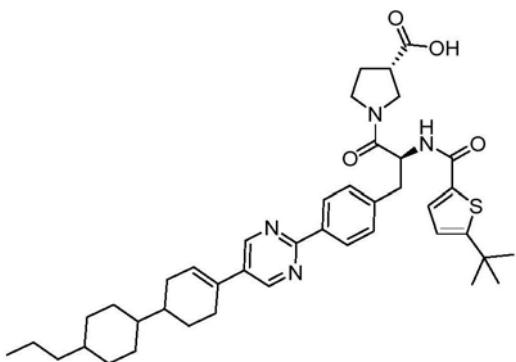
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

3. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



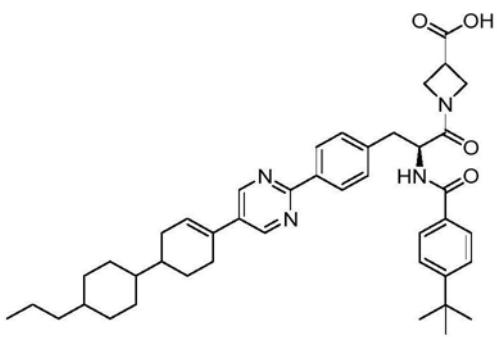
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

4. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



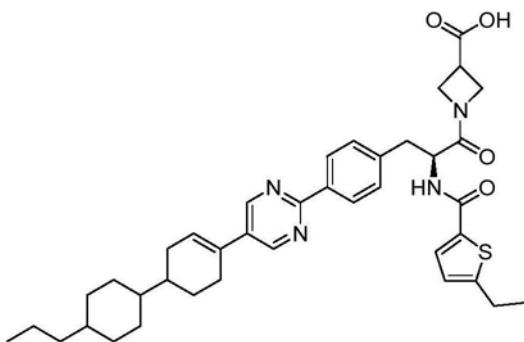
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

5. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



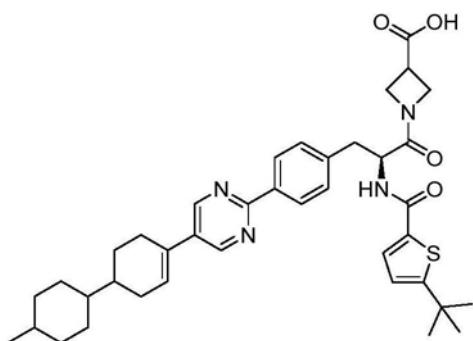
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

6. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



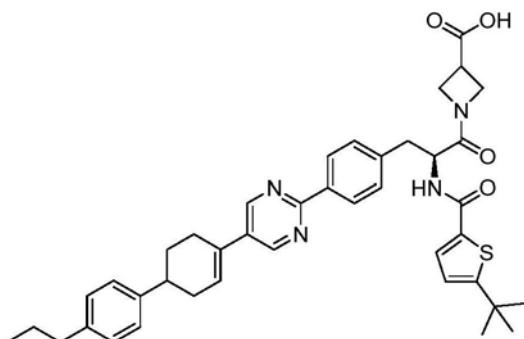
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

7. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



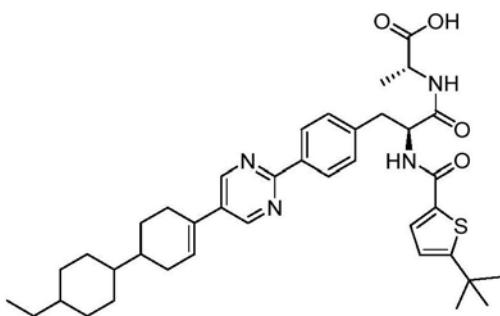
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

8. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



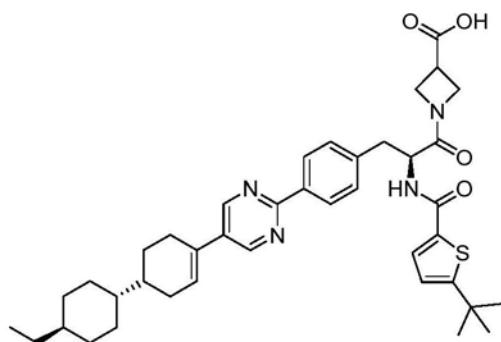
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

9. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



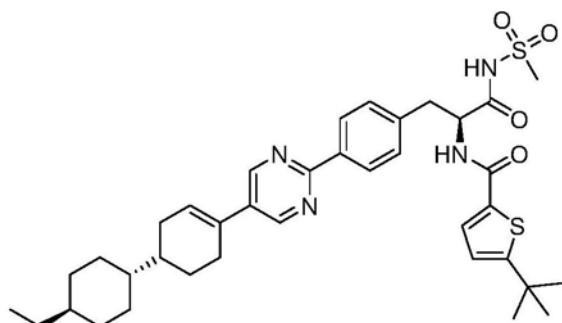
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

10. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



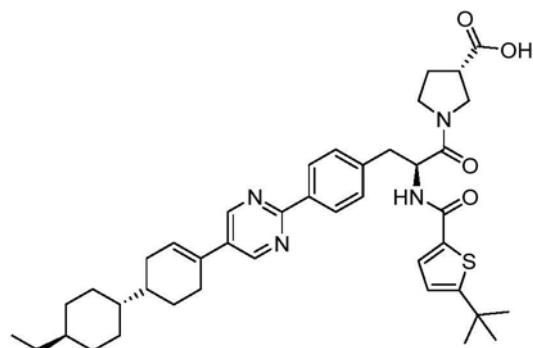
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

11. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



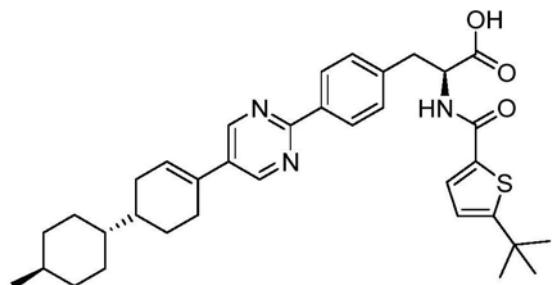
或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

12. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

13. 权利要求1的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



或其药物可接受的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或盐。

14. 包含权利要求1至13中任一项所述的化合物和至少一种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

15.包含权利要求1至13中任一项所述的化合物和第二药物的药物组合。

16. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为胰高血糖素受体、GIP受体、GLP-2受体、或PTH受体、或胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的激动剂或调节剂。

17. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽或利西拉肽。

18. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为DPPIV抑制剂。

19. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为西他列汀。

20. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为双胍、磺酰脲类、美格列奈、噻唑烷二酮、 $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂、SGLT2抑制剂、胆汁酸螯合剂和/或多巴胺-2激动剂。

21. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为二甲双胍。

22. 如权利要求15所述的药物组合,其中所述第二药物为达格列净、依帕列净或卡格列净。

23. 权利要求1至13中任一项所述的化合物或权利要求14所述的药物组合物或权利要求15所述的药物组合在制备用于激活、增强、调节或激动胰高血糖素样肽1受体的药物中的用途,其中将所述受体与有效量的权利要求1至13中任一项所述的化合物或权利要求14所述的药物组合物或权利要求15所述的药物组合接触。

24. 权利要求1至13中任一项所述的化合物在制备治疗医学上需要胰高血糖素样肽1受体的激活、增强、调节或激动的患者的恶性病况的药物中的用途,其中以足以为所述患者提供有益效果的频率和持续时间向所述患者施用有效量的权利要求1至13中任一项所述的化合物。

25. 如权利要求24所述的用途,其中所述恶性病况为I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足、代谢紊乱、非酒精性脂肪肝疾病或非酒精性脂肪性肝炎。

26. 如权利要求24所述的用途,其中所述恶性病况为II型糖尿病。

## GLP-1受体调节剂

### 发明领域

[0001] 本发明涉及结合胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的化合物,它们的合成方法以及它们的治疗应用和/或预防性应用的方法。本发明涉及适合用作GLP-1受体的调节剂的化合物,和适合用作诸如GLP-1(7-36)、GLP-1(9-36)的肠促胰岛素肽和胃泌酸调节素的增效剂的化合物,以及基于肽(如艾塞那肽和利拉鲁肽)的疗法。

### [0002] 发明背景

[0003] 胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R)属于七次跨膜G蛋白偶联受体的B1家族,并且它的天然激动剂配体为肽激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)。GLP-1为通过其从胰高血糖素原(GLP-1的激素原前体)的选择性酶切割产生的肽激素,其在肠的肠内分泌细胞、内分泌胰腺(胰岛)的 $\alpha$ 细胞和脑中高度表达(Kieffer T.J. 和Habener,J.F. Endocrin. Rev. 20:876-913 (1999);Drucker,D.J.,Endocrinology 142:521-7 (2001); Holst,J.J.,Diabetes Metab.Res.Rev.18:430-41 (2002))。观察到的 GLP-1的最初作用在胰岛的胰岛素生成细胞上,在该处,其刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌。随后,发现了GLP-1的多种另外的抗糖尿病发生的作用,其包括刺激胰腺 $\beta$ 细胞的生长以及抑制其细胞凋亡(Drucker, D.J., Endocrinology 144:5145-8 (2003);Holz,G.G. 和Chepurny O.G., Curr.Med.Chem.10: 2471-83 (2003);List,J.F. 和Habener,J.F.,Am.J. Physiol.Endocrinol.Metab.286: E875-81 (2004))。

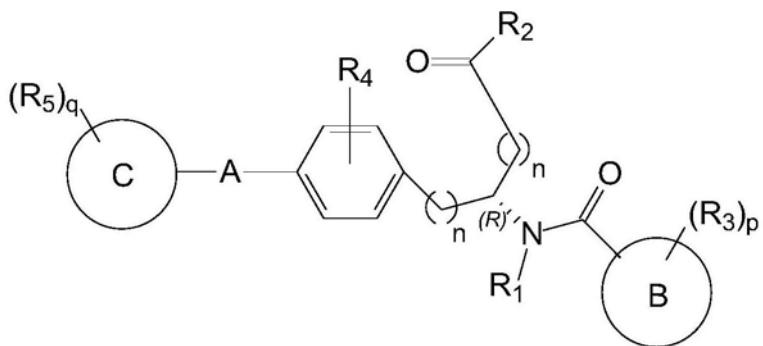
[0004] 如同GLP-1,胃泌酸调节素也通过选择性蛋白质水解由L-细胞来源的胰高血糖素原生成。胃泌酸调节素等同于胰高血糖素加上另外的 8个氨基酸羧基端延伸(Bataille D. 等人,Peptides 2 Suppl s:41-4 (1981))。胃泌酸调节素为GLP-1受体和胰高血糖素受体两者的双重激动剂。胃泌酸调节素诱导来自胰腺 $\beta$ 细胞的葡萄糖依赖性胰岛素分泌(Maida,A. 等人,Endocrinology 149:5670-8 (2008),并且在体内,胃泌酸调节素调节食物摄取(Dakin,C.L. 等人,Endocrinology 142:4244-50 (2001))并为显著抑制食欲的(Baggio,L.L. 等人,Gastroenterology 127:46-58 (2004))。

[0005] 激活时,GLP-1受体与G蛋白的 $\alpha$ -亚基偶联,随着随后的腺苷酸环化酶的激活以及cAMP水平的升高,从而增强葡萄糖刺激的胰岛素的分泌。因此,GLP-1为降低血糖和保护糖尿病患者胰腺的 $\beta$ -细胞的吸引人的治疗靶标。胰高血糖素已经在糖尿病的医疗实践中使用了数十年,并且一些用于多种治疗适应症的胰高血糖素样肽正处于研发中。为治疗患有糖尿病的患者,正在研发GLP-1的类似物和衍生物。

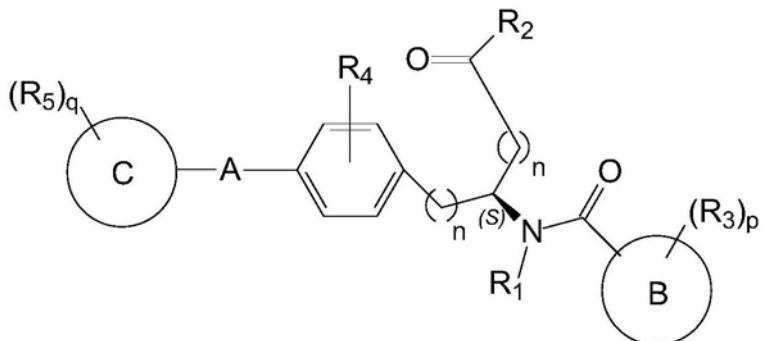
### [0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及适合用作GLP-1受体的增效剂或调节剂的化合物;它们的制备方法,以及它们在诸如GLP-1受体激活介导的恶性病况的治疗中或当医学上需要GLP-1受体的调节或增强时的使用方法。

[0008] 本发明的某些实施方案包含具有式I-R或式I-S的结构的化合物或者其药物可接受的异构体、对映异构体、外消旋物、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物:



[0009]

**I-R**

[0010]

**I-S**

[0011] 其中

[0012]  $\text{A}$ 为嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或毗嗪基，其各自可以被一个或多个 $\text{R}_4$ 任选取代；[0013]  $\text{B}$ 为苯基或杂环；[0014]  $\text{C}$ 为非芳香碳环基或非芳香碳环基烷基；[0015] 各个 $\text{R}_1$ 独立地为 $\text{H}$ 或 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；[0016]  $\text{R}_2$ 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O--R}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-SO}_2\text{-R}_7$ 、 $-\text{NR}_{41}\text{R}_{42}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-COOR}_8$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-CO-N(R}_1\text{)(R}_{40}\text{)}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-N(R}_1\text{)C(O)O(R}_8\text{)}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-N(R}_1\text{)(R}_{40}\text{)}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1)\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-CO-N(R}_1\text{)-杂环基或-N(R}_1\text{)-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-杂环基}$ ，所述杂环基可以被 $\text{R}_7$ 任选（单或多）取代；[0017] 各个 $\text{R}_3$ 和 $\text{R}_4$ 独立地为 $\text{H}$ 、卤素、烷基、被 $\text{R}_{31}$ （单或多）取代的烷基、烃氧基、卤代烷基、全卤代烷基、卤代烃氧基、全卤代烃氧基、芳基、杂环基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}_1\text{R}_7$ 、 $-\text{C(O)R}_7$ 、 $-(\text{O})\text{NR}_1\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_1\text{C(O)R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S(O)R}_7$ 、 $-\text{OS(O)R}_7$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_1\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_1\text{S(O)R}_7$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{NR}_1\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{O(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{NR}_1\text{(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{R}_7$ 或 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{NR}_1\text{(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{COOR}_8$ ；或在同一碳原子上的任意两个 $\text{R}_3$ 或 $\text{R}_4$ 基团一起形成氧化；[0018]  $\text{R}_5$ 为 $\text{R}_7$ 、 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-R}_7$ 或 $-(-\text{L}_3\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_r\text{-L}_3\text{-R}_7$ ，其中任意两个相邻的 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m$ 或 $(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_r$ 基团的碳原子可以一起形成双键 $(-\text{C}(\text{R}_a)=\text{C}(\text{R}_a)-)$ 或三键 $(-\text{C}\equiv\text{C}-)$ ；[0019]  $\text{R}_6$ 为 $\text{H}$ 、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烃基，其中任一个可以被 $\text{R}_7$ 或 $-(\text{CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{L}_2\text{-(CR}_a\text{R}_b\text{)}_m\text{-R}_7$ 任选（单或多）取代；[0020] 各个 $\text{R}_7$ 独立地为 $\text{R}_{10}$ ；选自环烃基、芳基、芳烃基、杂环基或杂环基烃基的环部分，其中此类环部分被 $\text{R}_{10}$ 任选（单或多）取代；或当碳原子具有两个 $\text{R}_7$ 基团时，这两个 $\text{R}_7$ 基团一起形成氧化或硫代，或者一起（当连接至同一碳原子或不同碳原子时）形成选自环烃基、芳基、

杂环基或杂环基烃基的环部分,其中此类环部分被R<sub>10</sub>任选地单取代或多取代;

[0021] 各个R<sub>8</sub>独立地为H、烷基、卤代烷基、芳基、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-L<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>1</sub>或-(-L<sub>3</sub>-  
(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>r</sub>-)S-L<sub>3</sub>-R<sub>1</sub>;

[0022] 各个R<sub>10</sub>独立地为H、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烃氧基、全卤代烷基、全卤代烃氧基、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>OH、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CN、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NH(C=N H)NH<sub>2</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>O(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>或-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>;

[0023] 各个R<sub>31</sub>独立地为H、卤素、羟基、-NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>或烃氧基;

[0024] 各个R<sub>40</sub>独立地为H、R<sub>7</sub>、可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的烷基,或R<sub>40</sub>和R<sub>1</sub>与它们连接的N原子一起形成可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的3元至7元杂环基;

[0025] 各个R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>独立地为R<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>-C(O)O-R<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sub>40</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)、芳基或杂芳基,所述芳基或杂芳基中的任何一个可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代;或者任意两个R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>与它们连接的N原子一起形成可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的3元至7元杂环基;

[0026] 各个R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为H、卤素、烷基、烃氧基、芳基、芳烃基、杂环基、杂环基烃基(所述烷基、烃氧基、芳基、芳烃基、杂环基或杂环基烃基中的任何一个可以被R<sub>7</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>或-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>-S-S-R<sub>40</sub>任选(单或多)取代);或者任意两个R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们连接的碳原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的环烃基或杂环基;或者R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>或R<sub>b</sub>中的任一个以及与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基;

[0027] 从式I-R或式I-S的结构的近端至远端,L<sub>2</sub>独立地为不存在、-O-、-OC(O)-、-NR<sub>1</sub>-、-C(O)NR<sub>1</sub>-、-N(R<sub>1</sub>)-C(O)-、-S(O<sub>2</sub>)-、-S(O)-、-S-、-C(O)-或-S(O<sub>2</sub>)-N(R<sub>1</sub>)-;

[0028] 各个L<sub>3</sub>独立地为不存在、-O-或-N(R<sub>1</sub>)-;

[0029] 各个m独立地为0、1、2、3、4、5或6;

[0030] 各个n独立地为0或1或2;

[0031] p为0、1、2或3;

[0032] q为0、1、2或3;

[0033] 各个r独立地为2、3或4;以及

[0034] 各个s独立地为1、2、3或4。

[0035] 在某些实施方案中,提供包含本发明的化合物连同至少一种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0036] 在某些实施方案中,提供使用本发明化合物的方法,包括制备药物。

[0037] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物和第二药物的药物组合。在多种此类实施方案中,所述第二药物为胰高血糖素受体、GIP受体、GLP-2受体、或PTH受体、或胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的激动剂或调节剂。在多种此类实施方案中,所述第二药物为艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽、或利西拉肽或其他胰岛素调节肽。在各种实

施方案中,所述第二药物对于治疗II型糖尿病为医学上需要的。在各种实施方案中,所述第二药物为双胍、磺酰脲类、美格列奈(meglitinide)、噻唑烷二酮、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂、胆汁酸螯合剂、SGLT抑制剂和/或多巴胺-2激动剂,以及在更具体的实施方案中,所述第二药物为二甲双胍(双胍类)、西他列汀(DPPIV抑制剂)、或卡格列净、达格列净或依帕列净(SGLT抑制剂)。

[0038] 在某些实施方案中,提供GLP-1受体的激活、增强或激动的方法,其包括将所述受体与本发明的化合物、药物组合物或药物组合接触。

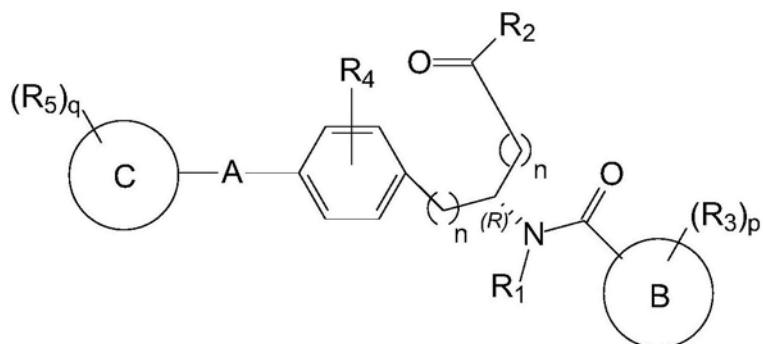
[0039] 在某些实施方案中,提供治疗在医学上需要GLP-1受体的激活、增强或激动的对象的恶性病况的方法,其中此类方法包括向此类对象施用本发明的化合物、药物组合物或药物组合。在多种此类实施方案中,在医学上需要GLP-1受体的选择性激活、增强或激动。在多种此类实施方案中,所述恶性病况包括I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足或代谢紊乱。

[0040] 在某些实施方案中,本发明提供合成包括本发明化合物在内的某些化合物的方法。在某些其他实施方案中,本发明提供与此类合成方法相关的某些中间化合物。

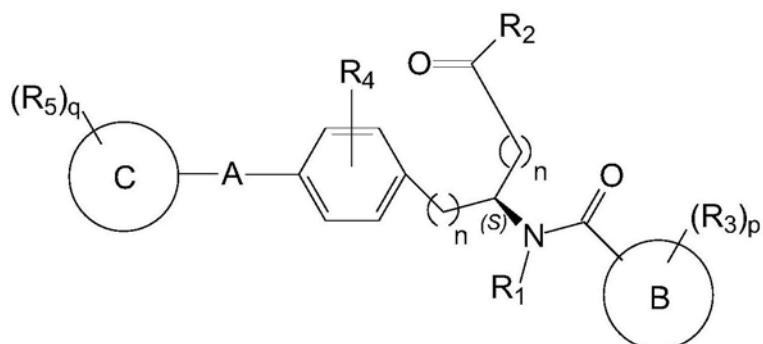
[0041] 发明详述

[0042] 某些实施方案包括具有式I-R或式I-S的手性结构(具有如所指出的手性)的化合物或者其药物可接受的异构体、对映异构体、外消旋物、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物:

[0043] 本发明的某些实施方案包括具有式I-R或式I-S的结构的化合物或者其药物可接受的异构体、对映异构体、外消旋物、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物:

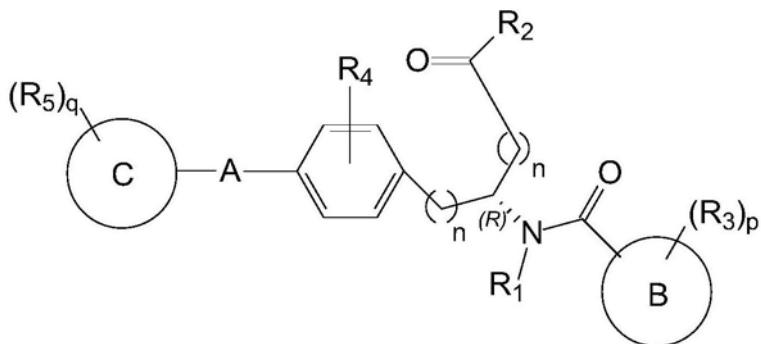


[0044]

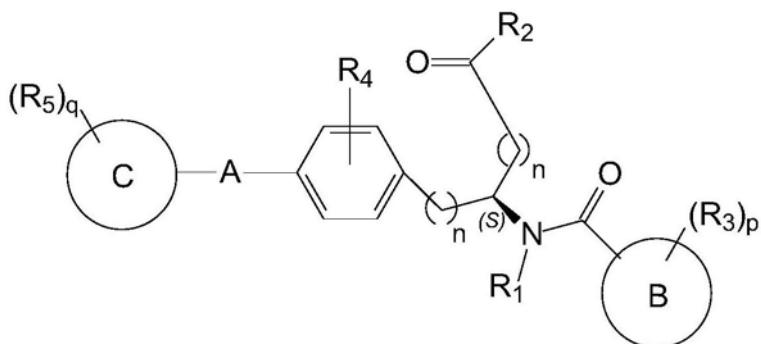


[0045] 其中A、B、C、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、n、p和q如以上所定义。

- [0046] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为苯基。
- [0047] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为杂环。
- [0048] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为噻吩基。
- [0049] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为嘧啶基。
- [0050] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为吡唑基。
- [0051] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为吡啶基。
- [0052] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中B为吲哚基。
- [0053] 本发明的某些实施方案包括具有式I-R或式I-S的结构的化合物或者其药物可接受的异构体、对映异构体、外消旋物、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物:

**I-R**

[0054]

**I-S**

- [0055] 其中
- [0056] A为嘧啶基、吡啶基、哒嗪基或毗嗪基,其各自可以被一个或多个R<sub>4</sub>任选取代;
- [0057] B为苯基或噻吩基;
- [0058] C为非芳香碳环基或非芳香碳环基烷基;
- [0059] 各个R<sub>1</sub>独立地为H或C<sub>1-4</sub>烷基;
- [0060] R<sub>2</sub>为-OH、-OR<sub>8</sub>、-N(R<sub>1</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>、-NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOR<sub>8</sub>、-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>40</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sub>1</sub>)C(0)O(R<sub>8</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>40</sub>)、-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基或-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-杂环基,所述杂环基可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代;
- [0061] 各个R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>独立地为H、卤素、烷基、被R<sub>31</sub>(单或多)取代的烷基、烃氧基、卤代烷基、全卤代烷基、卤代烃氧基、全卤代烃氧基、芳基、杂环基、-OH、-OR<sub>7</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-C(0)R<sub>7</sub>、-(0)NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>1</sub>C(0)R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(0)R<sub>7</sub>、-S(0)R<sub>7</sub>、-OS(0)R<sub>7</sub>、-S(0)R<sub>7</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>1</sub>S(0)R<sub>7</sub>、-

$(CR_aR_b)_mNR_1R_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_7$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_7$ 或 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mCOOR_8$ ；或在同一碳原子上的任意两个R<sub>3</sub>或R<sub>4</sub>基团一起形成氧化代；

[0062] R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>、 $-(CR_aR_b)_m-(CR_aR_b)_m-R_7$ 或 $-(-L_3-(CR_aR_b)_r-L_3-R_7)$ ，其中任意两个相邻的 $-(CR_aR_b)_m$ 或 $(CR_aR_b)_r$ 基团的碳原子可以一起形成双键 $(-C(R_a)=(C(R_a)-)$ 或三键 $(-C\equiv C-)$ ；

[0063] R<sub>6</sub>为H、烷基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烃基，其中任一个可以被R<sub>7</sub>或 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_7$ 任选(单或多)取代；

[0064] 各个R<sub>7</sub>独立地为R<sub>10</sub>；选自环烃基、芳基、芳烃基、杂环基或杂环基烃基的环部分，其中此类环部分被R<sub>10</sub>任选(单或多)取代；或当碳原子具有两个R<sub>7</sub>基团时，这两个R<sub>7</sub>基团一起形成氧化代或硫代，或者一起形成选自环烃基、芳基、杂环基或杂环基烃基的环部分，其中此类环部分被R<sub>10</sub>任选地单取代或多取代；

[0065] 各个R<sub>8</sub>独立地为H、烷基、卤代烷基、芳基、 $-(CR_aR_b)_m-L_2-(CR_aR_b)_m-R_1$ 或 $-(-L_3-(CR_aR_b)_r)_s-L_3-R_1$ ；

[0066] 各个R<sub>10</sub>独立地为H、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烃氧基、全卤代烷基、全卤代烃氧基、 $-(CR_aR_b)_mOH$ 、 $-(CR_aR_b)_mOR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mCN$ 、 $-(CR_aR_b)_mNH(C=N H)NH_2$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mO(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1(CR_aR_b)_mC(O)OR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mNR_1C(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mC(O)NR_1S(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mSR_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2R_8$ 、 $-(CR_aR_b)_mS(O)_2NR_1R_8$ 或 $-(CR_aR_b)_mNR_1S(O)_2R_8$ ；

[0067] 各个R<sub>31</sub>独立地为H、卤素、羟基、 $-NR_{41}R_{42}$ 或烃氧基；

[0068] 各个R<sub>40</sub>独立地为H、R<sub>7</sub>、可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的烷基，或R<sub>40</sub>和R<sub>1</sub>与它们连接的N原子一起形成可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的3元至7元杂环基；

[0069] 各个R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>独立地为R<sub>40</sub>、 $-(CHR_{40})_n-C(O)O-R_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_n-C(O)-R_{40}$ 、 $-(CH_2)_n-N(R_1)(R_7)$ 、芳基或杂芳基，所述芳基或杂芳基中的任何一个可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代；或者任意两个R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>与它们连接的N原子一起形成可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的3元至7元杂环基；

[0070] 各个R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为H、卤素、烷基、烃氧基、芳基、芳烃基、杂环基、杂环基烃基(所述烷基、烃氧基、芳基、芳烃基、杂环基或杂环基烃基中的任何一个可以被R<sub>7</sub>、 $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mOR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mSR_{40}$ 、 $-(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)(CHR_{40})_mNR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)N(R_1)CHR_{40}C(O)NR_{41}R_{42}$ 、 $-(CHR_{40})_mC(O)OR_{40}$ 或 $-(CHR_{40})_m-S-S-R_{40}$ 任选(单或多)取代)；或者任意两个R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们连接的碳原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的环烃基或杂环基；或者R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>或R<sub>b</sub>中的任一个以及与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基；

[0071] 从式I-R或式I-S的结构的近端至远端，L<sub>2</sub>独立地为不存在、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR_1-$ 、 $C(O)NR_1-$ 、 $-N(R_1)-C(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-S(O_2)-N(R_1)-$ ；

[0072] 各个L<sub>3</sub>独立地为不存在、 $-O-$ 或 $-N(R_1)-$ ；

[0073] 各个m独立地为0、1、2、3、4、5或6；

[0074] 各个n独立地为0或1或2；

[0075] p为0、1、2或3；

[0076] q为0、1、2或3；

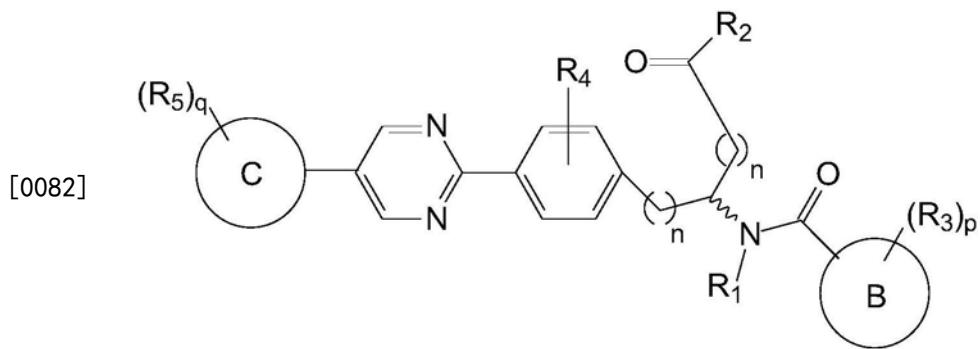
[0077] 各个r独立地为2、3或4;以及

[0078] 各个<sub>s</sub>独立地为1、2、3或4。

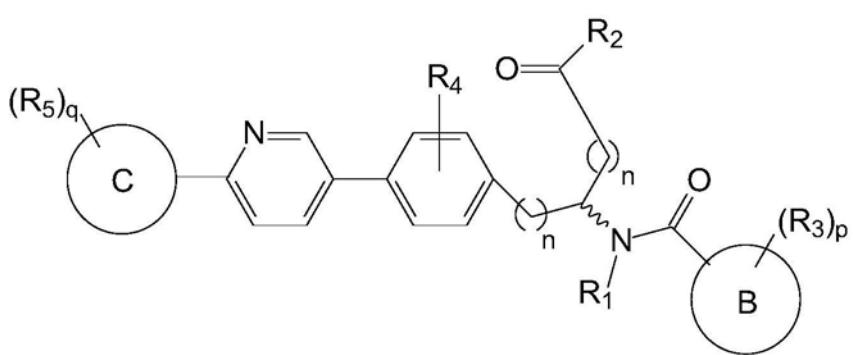
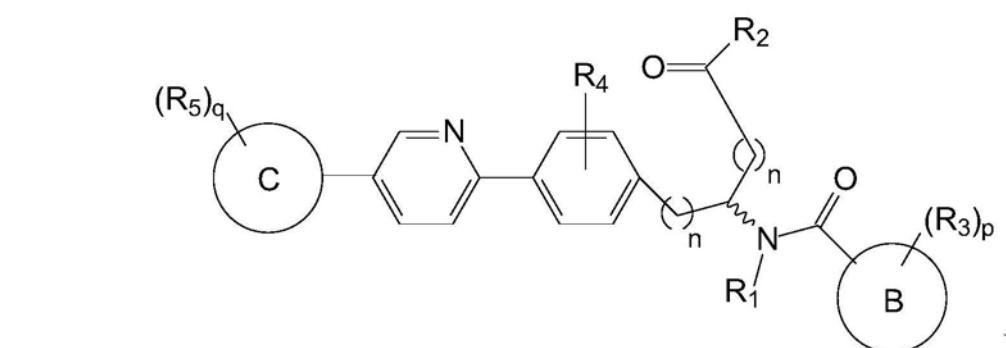
[0079] 在某些实施方案中,所述化合物具有式I-R的结构或者其药物可接受的异构体、对映异构体、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物。在其他实施方案中,所述化合物具有式I-S的结构或者其药物可接受的异构体、对映异构体、盐、同位素、前药、水合物或溶剂化物。

[0080] 在某些实施方案中,所述化合物可以基本上为对映异构体纯的。

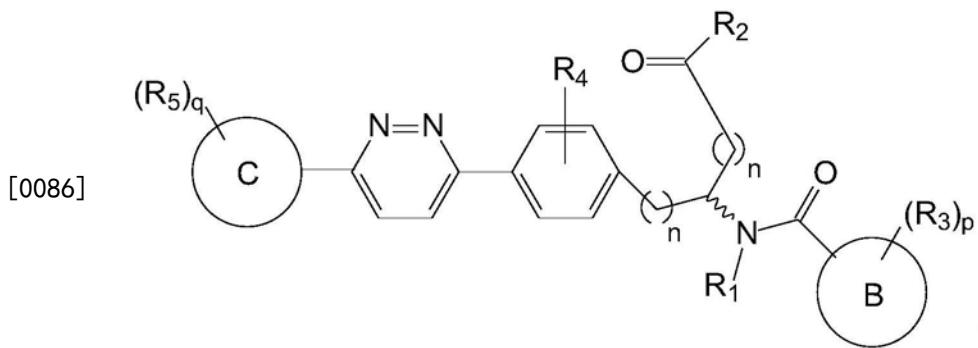
[0081] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中A为被一个或多个R<sub>4</sub>任选取代的嘧啶基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“<sub>www</sub>”表示该化合物的R型和S型之一或两者):



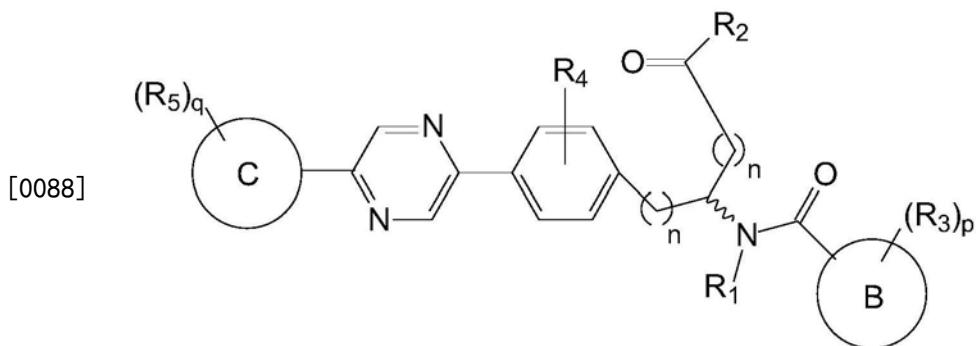
[0083] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中A为被一个或多个R<sub>4</sub>任选取代的吡啶基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“<sub>www</sub>”表示该化合物的R型和S型之一或两者):



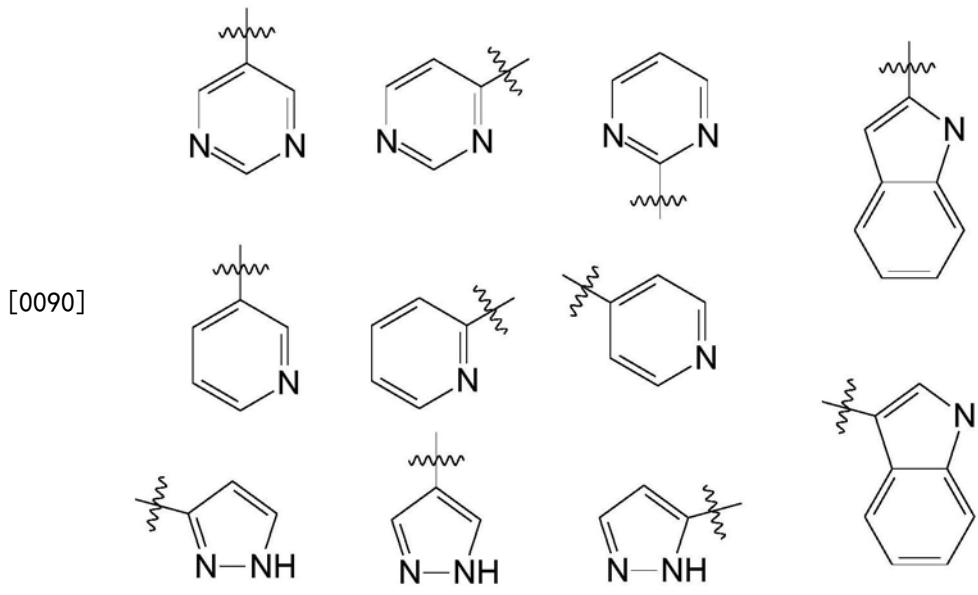
[0085] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中A为被一个或多个R<sub>4</sub>任选取代的哒嗪基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“<sub>www</sub>”表示该化合物的R型和S型之一或两者):

**I-R/S (4)。**

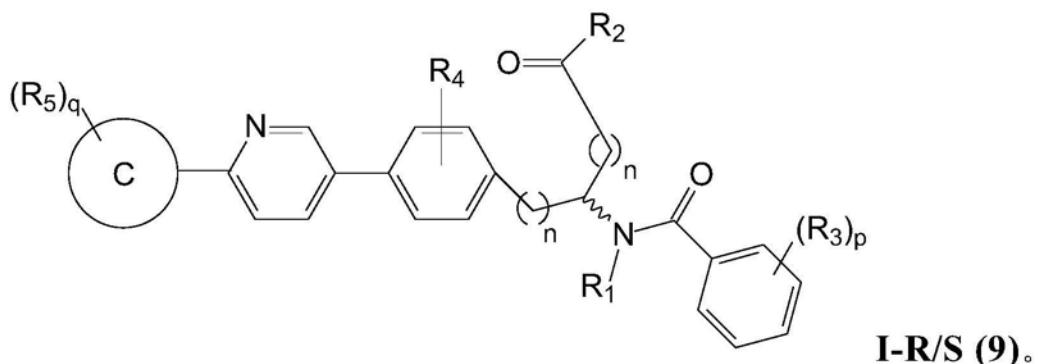
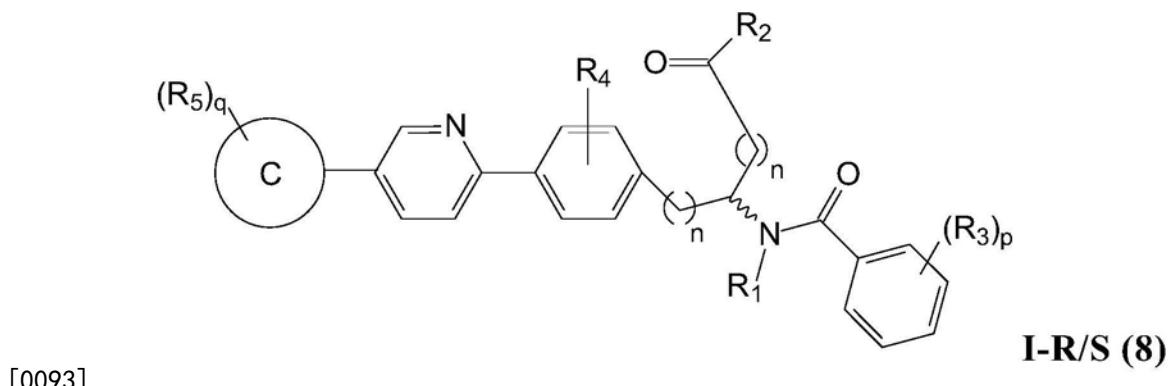
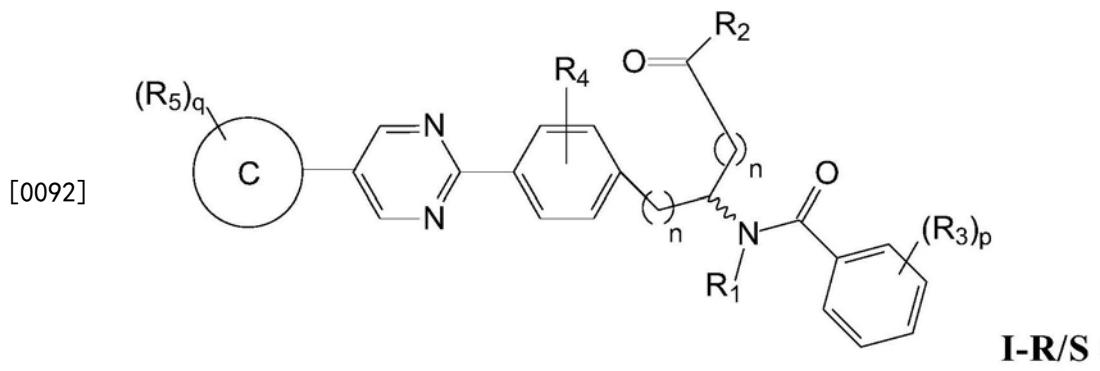
[0087] 在某些实施方案中,本发明提供式I-R和/或式I-S的化合物,其中A为被一个或多个R<sub>4</sub>任选取代的吡嗪基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“*www*”表示该化合物的R型和S型之一或两者):

**I-R/S (5)。**

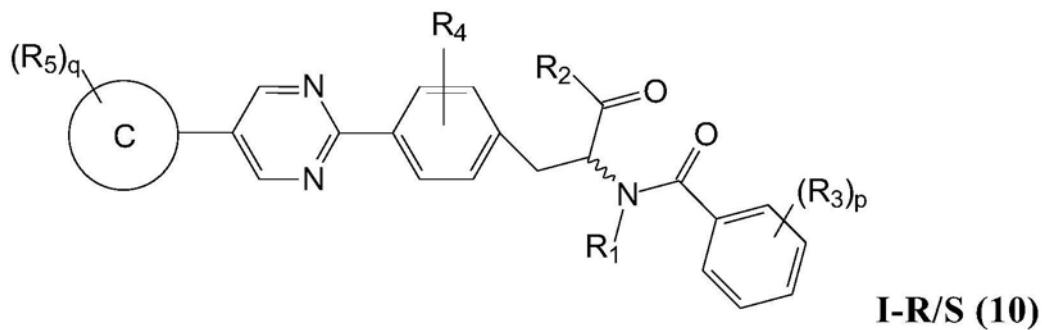
[0089] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (5)的化合物,其中B为嘧啶基、吡唑基、吡啶基或吲哚基,并且在其他实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (5)的化合物,其中B基团为:



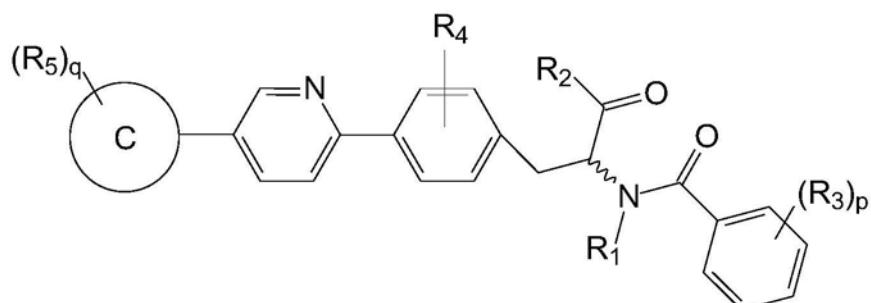
[0091] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (5)的化合物,其中B基团为苯基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“*www*”表示该化合物的R型和S型之一或两者):



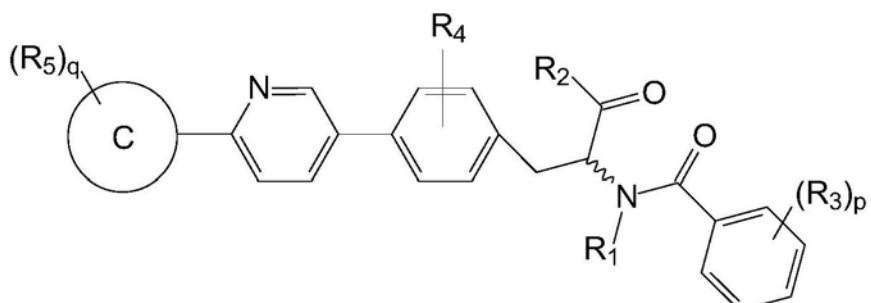
[0094] 在某些实施方案中，本发明提供各个结构I-R/S (7) - (9)的化合物，其中n为0或1。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物（其中“www”表示该化合物的R型和S型之一或两者）：



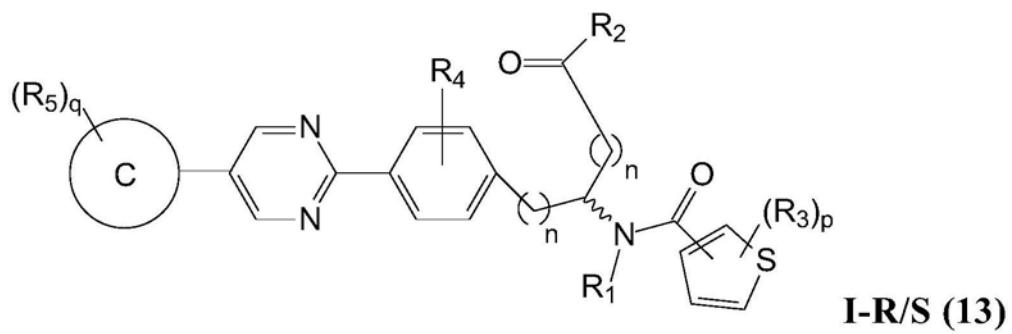
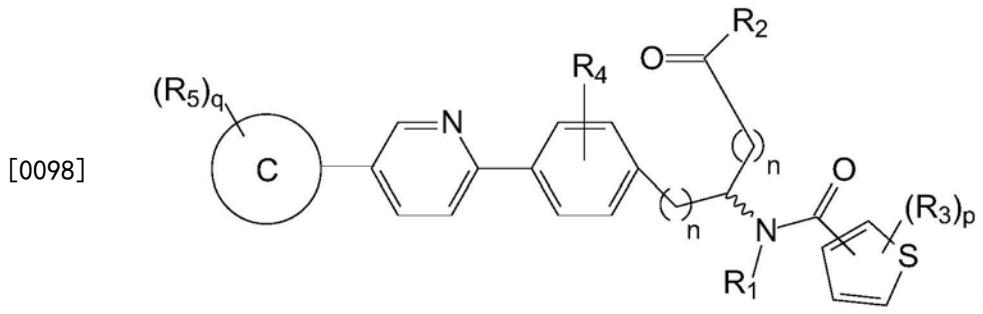
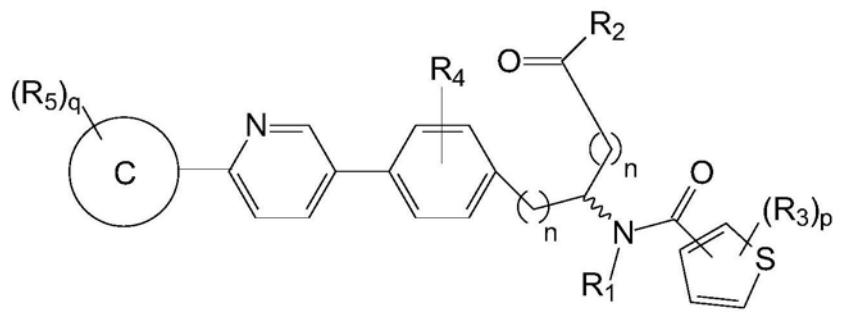
[0095]

**I-R/S (10)****I-R/S (11)**

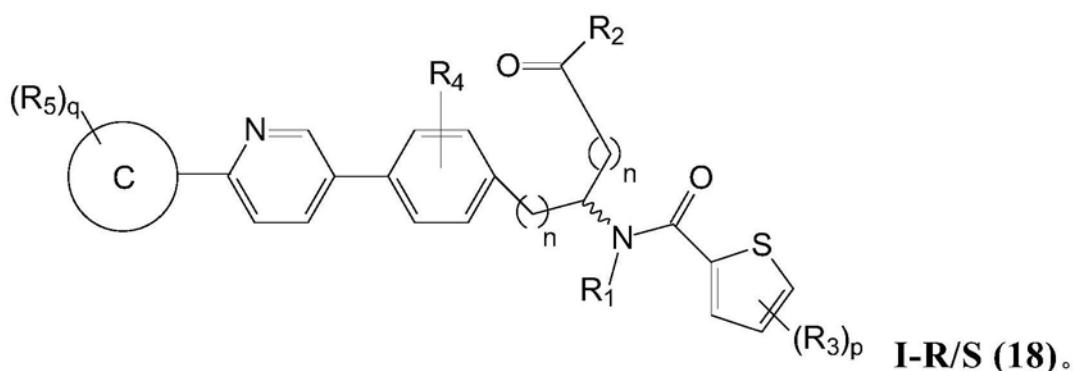
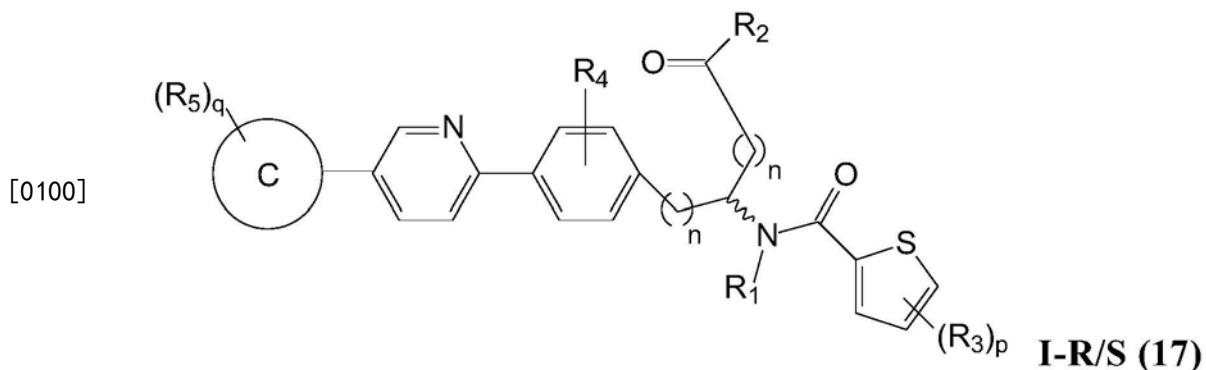
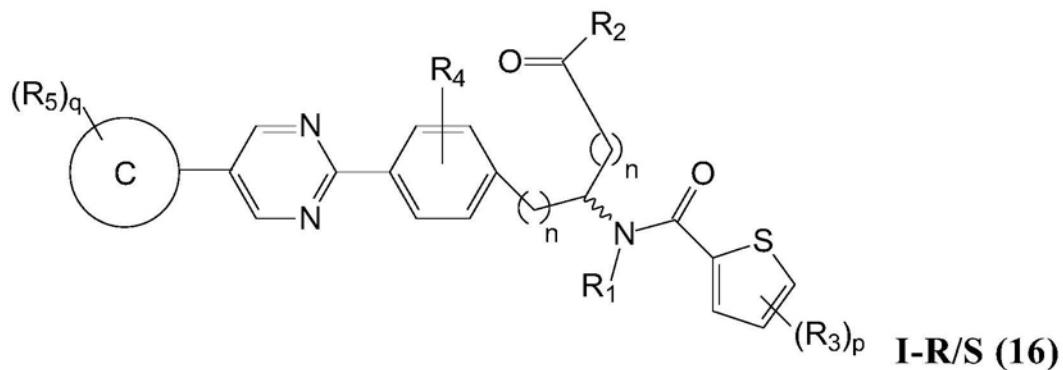
[0096]

**I-R/S (12)**

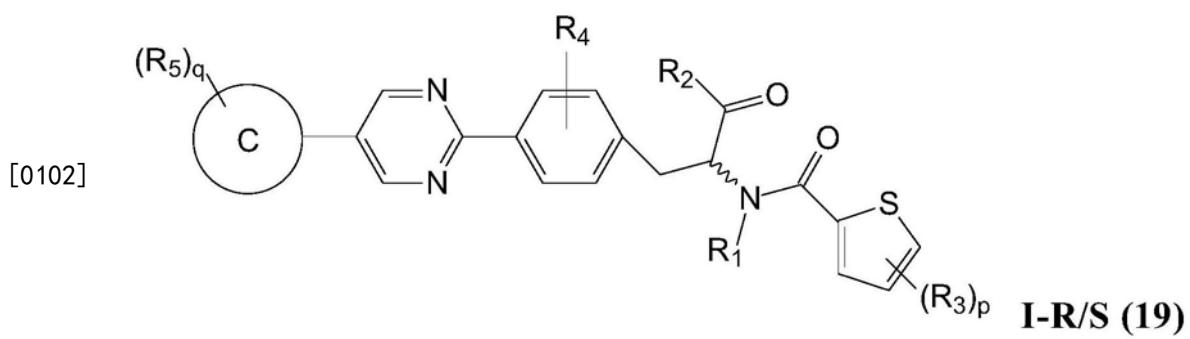
[0097] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (3)的化合物,其中B基团为噻吩基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“ $\text{www}$ ”表示该化合物的R型和S型之一或两者):

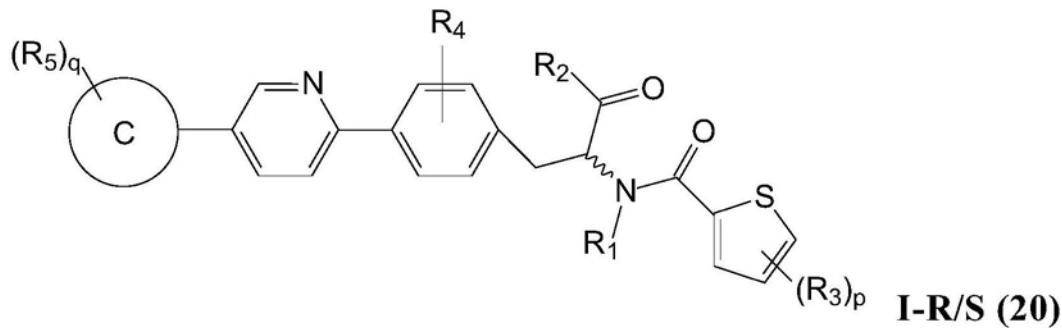
**I-R/S (13)****I-R/S (14)****I-R/S (15)。**

[0099] 在某些实施方案中，本发明提供各个结构I-R/S (13) - (15)的化合物，其中B基团为噻吩-2-基。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物(其中“www”表示该化合物的R型和S型之一或两者)：

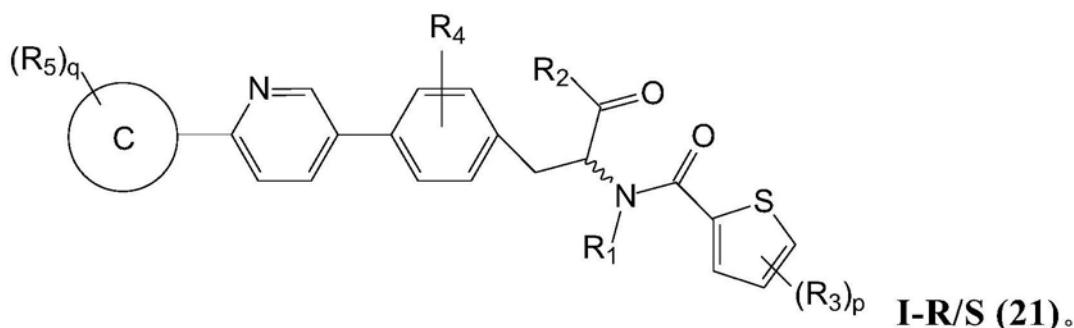


[0101] 在某些实施方案中，本发明提供各个结构I-R/S(16)-(18)的化合物，其中n为0或1。该实施方案的代表性化合物包括以下结构的化合物（其中“*www*”表示该化合物的R型和S型之一或两者）：





[0103]



[0104] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为非芳香碳环基。

[0105] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为环烃基。

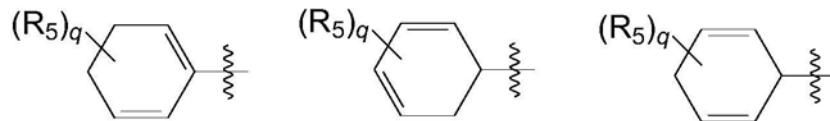
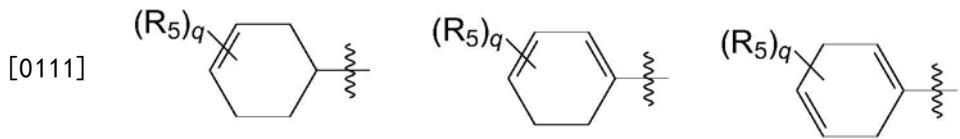
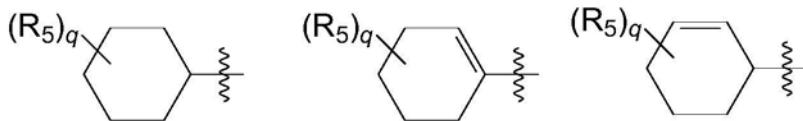
[0106] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为环烯基。

[0107] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为非芳香碳环烷基。

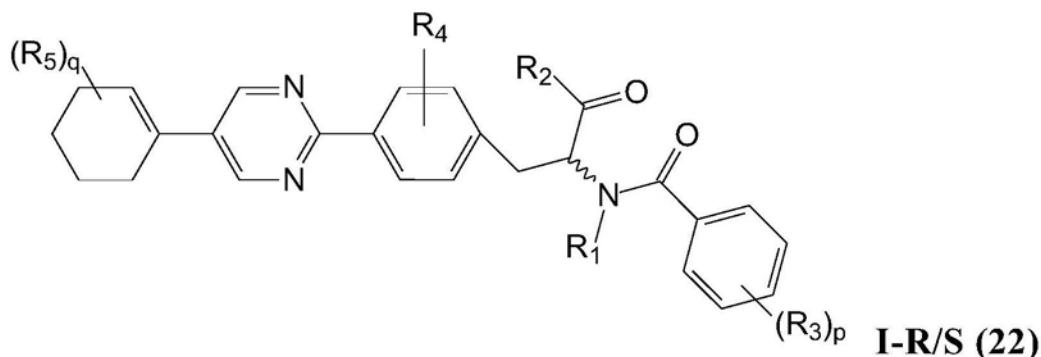
[0108] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为环烃基烷基。

[0109] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为环烯基烷基。

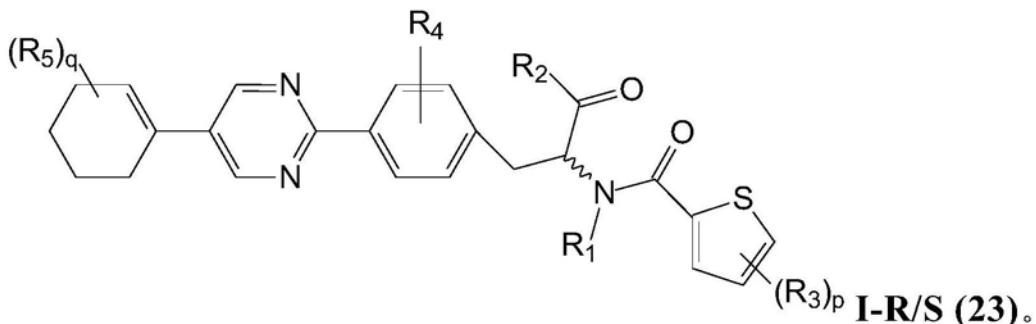
[0110] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (21)的化合物,其中C基团为:



[0112] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (22) - (23)的化合物:



[0113]



[0114] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中R<sub>1</sub>为H。

[0115] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中R<sub>4</sub>为H。

[0116] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为0。

[0117] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为1、2或3。

[0118] 在某些实施方案中,本发明提供各个结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为1。

[0119] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为1,并且R<sub>5</sub>为-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-L<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>或-(-L<sub>3</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>r</sub>)<sub>s</sub>-L<sub>3</sub>-R<sub>7</sub>。

[0120] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为1,并且R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>。

[0121] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (23)的化合物,其中q为1,R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>,

并且R<sub>7</sub>为卤素、烷基、卤代烷基、全卤代烷基、烃氧基、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>OH、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CN、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NH(C=N H)NH<sub>2</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>O(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>8</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>。

[0122] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中q为1,R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>,并且R<sub>7</sub>为选自环烃基、芳基、芳烃基、杂环基或杂环基烃基的环部分,其中此类环部分被卤素、-OH、-CN、烷基、烃氧基、卤代烷基或全卤代烷基任选(单或多)取代。

[0123] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中q为1,R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>,并且R<sub>7</sub>为选自被烷基单取代的环烃基的环部分。

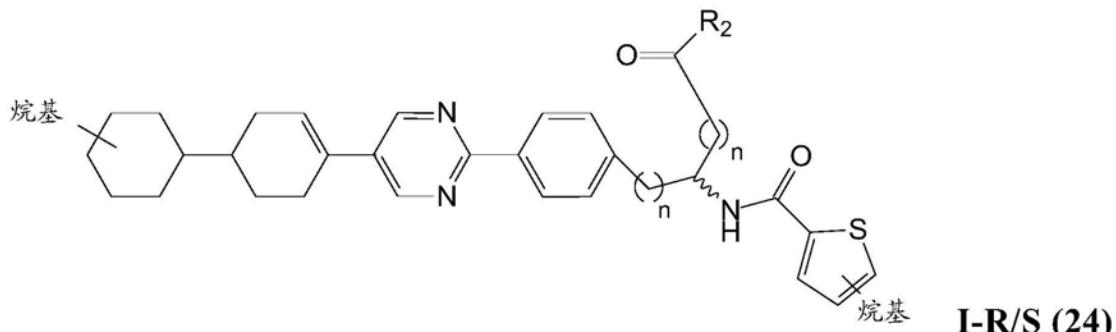
[0124] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中q为1,R<sub>5</sub>为R<sub>7</sub>,并且R<sub>7</sub>为选自被直链C<sub>3-6</sub>烷基单取代的环烃基的环部分。

[0125] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中p为1,并且R<sub>3</sub>为卤素、烷基、被R<sub>31</sub>取代的烷基、烃氧基、卤代烷基、全卤代烷基、卤代烃氧基、全卤代烃氧基、芳基、杂环基、-OH、-OR<sub>7</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-C(O)R<sub>7</sub>、-C(O)NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>1</sub>C(O)R<sub>7</sub>、-SR<sub>7</sub>、-S(O)R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-OS(O)R<sub>7</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-NR<sub>1</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>7</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>O(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>、-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>或-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOR<sub>8</sub>。

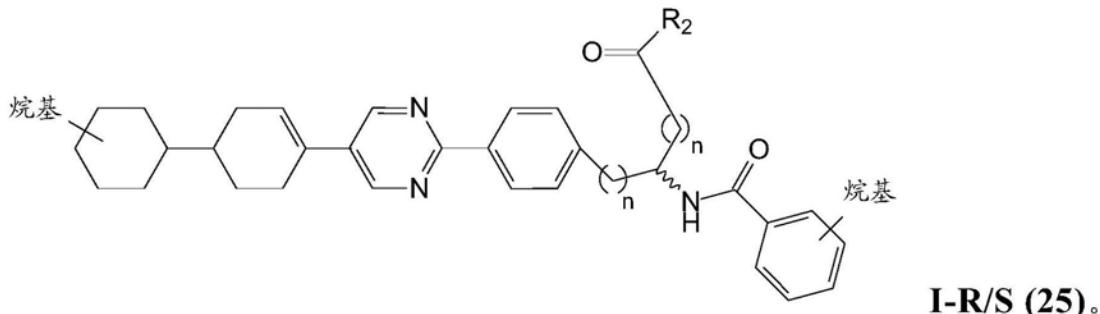
[0126] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中p为1,并且R<sub>3</sub>为烷基。

[0127] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(23)的化合物,其中p为1,并且R<sub>3</sub>为叔丁基。

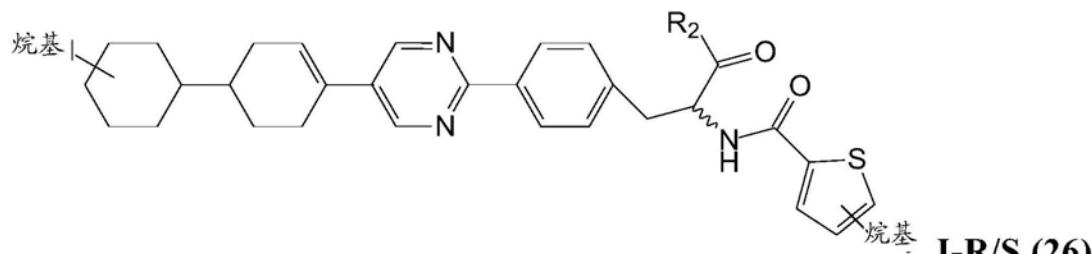
[0128] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(24)-(25)的化合物:



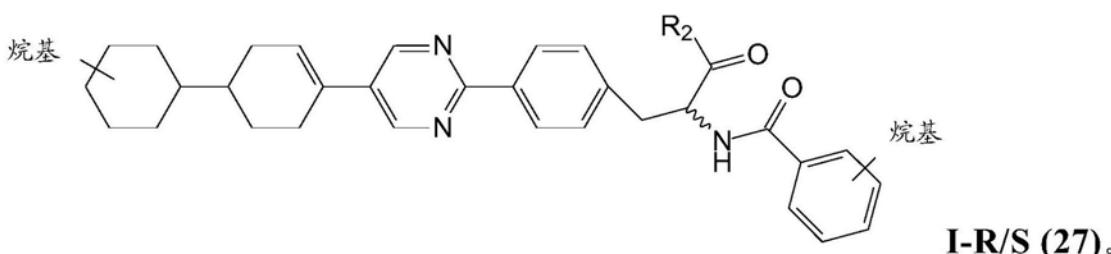
[0129]



[0130] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(26)-(27)的化合物:



[0131]



[0132] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (24) - (27)的化合物,其中各个描述的烷基为直链烷基或支链烷基,并且在一些实施方案中,各个描述的烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直链烷基或支链烷基,如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0133] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-OH。

[0134] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOR<sub>8</sub>。

[0135] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>。

[0136] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NHCH<sub>2</sub>COOH。

[0137] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NH(CHR<sub>b</sub>)COOH,其中R<sub>b</sub>为被R<sub>7</sub>任选取代的烷基、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CH<sub>2</sub>R<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>或-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>S-S-R<sub>40</sub>。

[0138] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NH(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>独立地为H、被R<sub>7</sub>任选取代的烷基、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>或-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>S-S-R<sub>40</sub>。

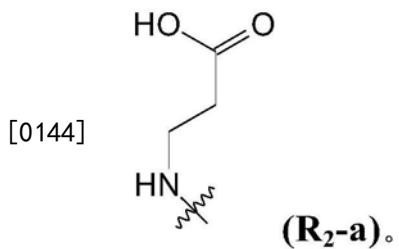
[0139] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CHR<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,其中R<sub>1</sub>和R<sub>b</sub>一起形成杂环基。

[0140] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,其中R<sub>1</sub>和R<sub>b</sub>之一一起形成杂环基。

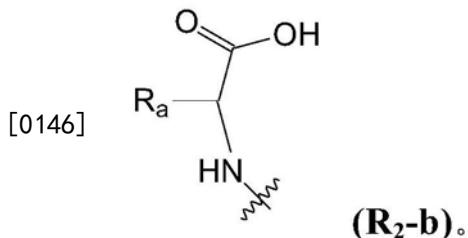
[0141] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,其中任意两个R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>与它们连接的碳一起形成环烃基。

[0142] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S (1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NH(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>之一为H,而R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>中的另一个为被R<sub>7</sub>取代的芳基。

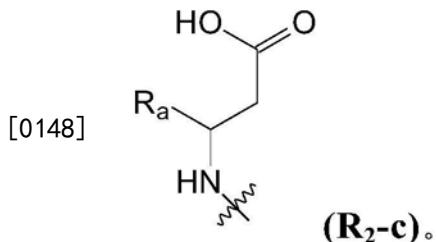
[0143] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,m为2,R<sub>1</sub>为氢,每次出现的R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>为氢,并且R<sub>8</sub>为氢:



[0145] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,m为1,并且R<sub>1</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>8</sub>为氢:



[0147] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-NR<sub>1</sub>(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOH,m为2,一个R<sub>a</sub>(即,两个中的一个)为氢,每次出现的R<sub>b</sub>为氢,并且R<sub>8</sub>为氢:



[0149] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为被R<sub>7</sub>任选取代的烷基,其中烷基包括直链烷基或支链烷基(如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)以及环烃基(如环丙基、环丁基、环戊基和环己基)。

[0150] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

[0151] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为甲基。

[0152] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0153] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为杂环或杂环基烃基,其任一者可以被R<sub>7</sub>任选取代。

[0154] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为杂环,如吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑啉基、六氢嘧啶基、二氮杂环庚基、三嗪基、咪唑基、吡咯烷基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂

吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基 (thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基，其中任一个可以被R<sub>7</sub>任选取代。

[0155] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为芳基或芳烃基，其中任一个可以被R<sub>7</sub>任选取代。

[0156] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为芳基或芳烃基，如苯基或苄基。

[0157] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为被R<sub>7</sub>取代的芳基或杂芳基。

[0158] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为被羟基取代的苯基或苄基。

[0159] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-CH(OH)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>。

[0160] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>。

[0161] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OH。

[0162] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>OR<sub>40</sub>。

[0163] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH。

[0164] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-CH<sub>2</sub>OH。

[0165] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>40</sub>。

[0166] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SR<sub>40</sub>，其中R<sub>40</sub>为H或烷基。

[0167] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0168] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0169] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0170] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0171] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c)，其中R<sub>a</sub>为-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>。

[0172] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或

(R<sub>2</sub>-c), 其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0173] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0174] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0175] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>。

[0176] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>。

[0177] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)N(R<sub>1</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sub>40</sub>。

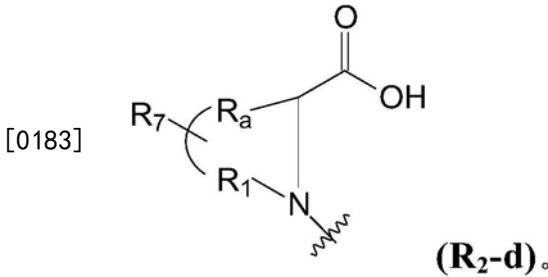
[0178] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中R<sub>a</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>m</sub>-S-S-R<sub>40</sub>。

[0179] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中在R<sub>a</sub>基团内,R<sub>1</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>为氢。

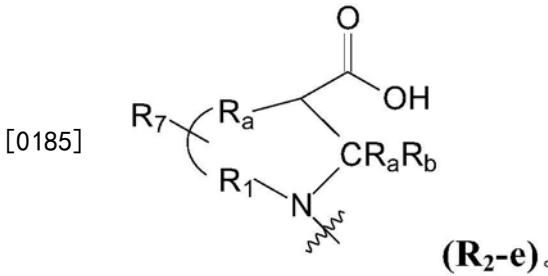
[0180] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中在R<sub>a</sub>基团内,m为1。

[0181] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-b)或(R<sub>2</sub>-c),其中在R<sub>a</sub>基团内,m为2。

[0182] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOR<sub>8</sub>,其中m为1,R<sub>8</sub>为氢,R<sub>b</sub>为氢,并且R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基:

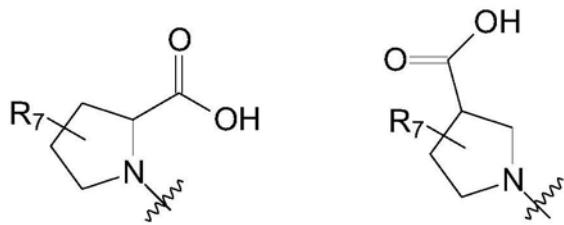


[0184] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>COOR<sub>8</sub>,其中m为2,R<sub>8</sub>为氢,第二(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)基团的R<sub>b</sub>为氢,并且R<sub>1</sub>和第二(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)基团的R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基:

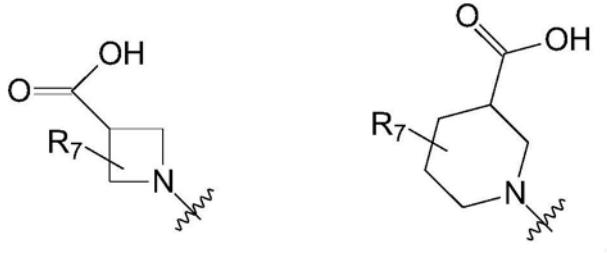


[0186] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-d)或(R<sub>2</sub>-e),其中R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基(pyrrolindinyl)

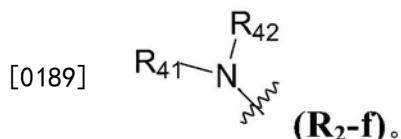
或哌啶基,其各自被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代。该实施方案的代表性化合物包括结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为:



[0187]



[0188] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为N(R<sub>1</sub>)(R<sub>42</sub>):



[0190] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>独立地为R<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sub>40</sub>、-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>-C(O)R<sub>40</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)、芳基或杂芳基,所述芳基或杂芳基被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代。

[0191] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的烷基。

[0192] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>40</sub>。

[0193] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为-(CHR<sub>40</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>40</sub>。

[0194] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)。

[0195] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的芳基。

[0196] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>为氢,并且R<sub>42</sub>为被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂芳基。

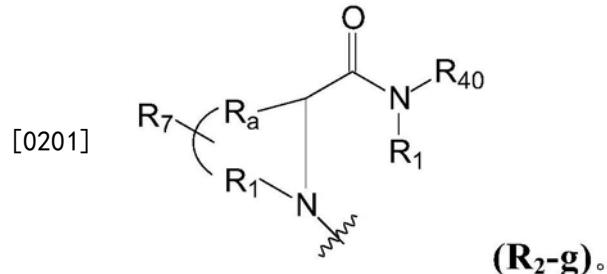
[0197] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>与它们连接的N原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的3元至7元杂环基。

[0198] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-f),其中R<sub>41</sub>和R<sub>42</sub>与它们连接的N原子一起形成吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑啉基、六氢嘧啶基、二氮杂环庚基、三嗪基、咪唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯

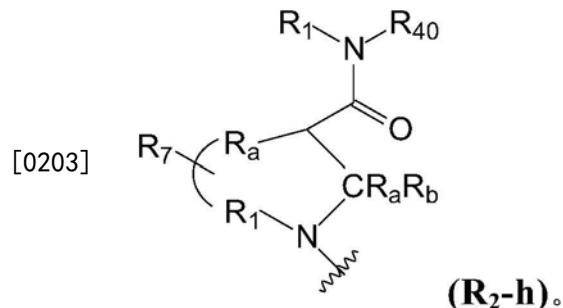
基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基或吡啶基，其中任一个可以被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代。

[0199] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sub>1</sub>)(R<sub>40</sub>)。

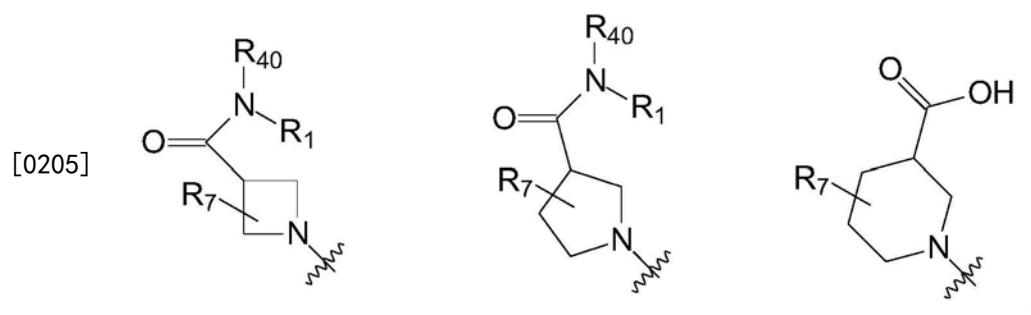
[0200] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sub>1</sub>)(R<sub>40</sub>)，其中m为1，R<sub>b</sub>为氢，并且R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基：



[0202] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sub>1</sub>)(R<sub>40</sub>)，其中m为2，第二(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)基团的R<sub>b</sub>为氢，并且R<sub>1</sub>和第二(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)基团的R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的杂环基：



[0204] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为(R<sub>2</sub>-h)，其中R<sub>1</sub>和R<sub>a</sub>与它们所连接的原子一起形成被R<sub>7</sub>任选(单或多)取代的氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基。该实施方案的代表性化合物包括结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为：



[0206] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>1</sub>)C(0)O(R<sub>8</sub>)。

[0207] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)。

[0208] 在某些实施方案中，本发明提供结构I-R/S(1)-(27)的化合物，其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>CON(R<sub>1</sub>)杂环基。

[0209] 在某些实施方案中,本发明提供结构I-R/S(1) - (27)的化合物,其中R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-杂环基,所述杂环基可以被R<sub>7</sub>任选取代。

[0210] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物连同至少一种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0211] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物和第二药物的药物组合物。在某些此类实施方案中,第二药物为GLP-1激动剂或 DPPIV抑制剂。

[0212] 在某些实施方案中,本发明提供用于制备药物的本发明化合物的使用方法。

[0213] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物和第二药物的药物组合。在多种此类实施方案中,第二药物为胰高血糖素受体、GIP受体、GLP-2受体、或PTH受体、或胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的激动剂或调节剂。在多种此类实施方案中,第二药物为艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽、或利西拉肽或其他胰岛素调节肽。在多种此类实施方案中,第二药物为DPPIV抑制剂,如西他列汀。在多种此类实施方案中,第二药物对于治疗II型糖尿病为医学上需要的。在多种组合中,第二药物为钠-葡萄糖共转运体(SGLT)抑制剂,如 SGLT1和/或SGLT2抑制剂,包括达格列净、依帕列净和卡格列净。在多种此类实施方案中,第二药物为双胍,如二甲双胍;磺酰脲类,如格列本脲、格列吡嗪、格列齐特和格列美脲;美格列奈,如瑞格列奈和那格列奈;噻唑烷二酮,如吡格列酮和罗格列酮; $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂,如阿卡波糖和米格列醇;胆汁酸螯合剂,如考来维仑和/或多巴胺-2激动剂,如溴隐亭。

[0214] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物和第二药物的药物组合物,其中所述第二药物为二甲双胍。

[0215] 在某些实施方案中,本发明提供包含本发明的化合物和第二药物的药物组合物,其中所述第二药物为西他列汀。

[0216] 在某些实施方案中,提供胰高血糖素样肽1的激活、增强或激动的方法,其包括将受体与有效量的本发明化合物、药物组合物或药物组合接触。

[0217] 在其他实施方案中,提供GLP-1受体的激活或激动的方法,其通过将受体与有效量的本发明化合物以及GLP-1肽GLP-1(9-36) 和 GLP-1(7-36)、药物组合物或药物组合接触来进行,其中所述GLP-1受体在活哺乳动物体内处理(disposed);在某些实施方案中,其中此类哺乳动物为人。

[0218] 在某些实施方案中,提供了治疗在医学上需要GLP-1受体的激活、增强或激动的对象的恶性病况的方法,其通过以足以为患者提供有益效果的频率和持续时间向对象施用有效量的本发明化合物来进行。在其他实施方案中,提供了治疗在医学上需要GLP-1受体的激活、增强或激动的患者的恶性病况的方法,其通过以足以为患者提供有益效果的频率和持续时间向患者施用有效量的本发明化合物来进行,其中所述恶性病况包括I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足或代谢紊乱。在某些实施方案中,对象为患者或人类。在某些实施方案中,人类患有选自以下的疾病或病况或具有患上所述选自以下的疾病或病况的风险:I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足和代谢紊乱。在某些此类实施方案中,所述疾病为I型糖尿病或II型糖尿病。

[0219] 在某些实施方案中,如在本文中更充分说明的,本发明提供某些化合物(包括本发明的化合物)的合成方法。在某些其他实施方案中,本发明提供与本文中说明的这些合成方法相关的某些中间化合物。

[0220] 在某些实施方案中,提供了使用本发明化合物以制备适合于治疗其中医学上需要GLP-1受体的激活或抑制的病症或恶性病况的药物的方法。在某些实施方案中,所述恶性病况包括I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足和代谢紊乱。优选地,所述疾病为I型糖尿病或II型糖尿病。

[0221] 在某些实施方案中,方法另外包括向对象施用选自双胍、肽类 GLP-1激动剂和DPPIV抑制剂的第二药物,其中此类第二药物为药物组合物或第二药物组合物的组分。在某些此类实施方案中,第二药物可以为二甲双胍、艾塞那肽或西他列汀。

[0222] 如说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种/一个 (a)”、“一种/一个 (an)”和“所述”包括复数指代物,除非在上下文中另外明确指明。

[0223] 本文所用的术语“包含”、“包括”、“具有”和“由...组成 (composed of)”为开放式术语,并且不排除存在另外的要素或组分。在要求保护的要素中,形式“包含”、“包括”、“具有”或“由...组成”的使用意指无论包含、具有、包括或含有什么要素,所述要素不一定是含有该词的从句的主语中所涵盖的唯一要素。

[0224] 如本文所用,“个体”(作为治疗的对象)意指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括,例如,人类;非人类的灵长目动物,如,猿和猴;牛;马;绵羊;和山羊。非哺乳动物包括,例如,鱼和鸟。

[0225] 如本领域所众所周知的,“受体”为生物分子实体,其通常包含在活生物体中特异性结合一类结构的配体或结合单一的自身(native)配体的蛋白质,这种结合导致受体将结合信号转导为另一种生物作用,如向细胞发出已经发生结合事件的信号,这导致该细胞以某种方式改变其功能。转导的实例为配体与受体结合引起活细胞的细胞质中“G- 蛋白”活性的改变。结合受体并使其激活用于信号转导的任何天然存在的或非天然存在的分子被称为“激动剂”或“激活剂”。结合受体但不引起信号转导发生并且可以阻断激动剂的结合和其后续的信号转导的任何天然存在的或非天然存在的分子被称为“拮抗剂”。某些分子在除受体的天然配体结合位点以外的位置与受体结合,并且这类别构结合分子可以增强、激活或激动受体,并可以增强天然配体或共施用的配体的效果。

[0226] 如本文所用,术语“GLP-1化合物”或“GLP-1激动剂”或“GLP-1 激活剂”或“GLP-1抑制剂”或“GLP-1拮抗剂”或“GLP-1增效剂”或“GLP-1调节剂”是指以某种方式与GLP-1受体相互作用的化合物。它们可以为激动剂、增效剂或激活剂,或者它们可以为拮抗剂或抑制剂。本发明的“GLP-1化合物”可以对GLP-1受体家族的作用具有选择性。

[0227] 本文使用的术语“基本上”意指完全或几乎完全;例如,“基本不含”某一组分的组合物不含有该组分或含有痕量的该组分(该痕量的存在不会影响所述组合物的任何相关功能性质),或者化合物为“基本上纯的”意指仅存在可忽略的痕量杂质。

[0228] “基本对映异构体纯的或非对映异构体纯的”意指一种对映异构体相对于另一对映异构体或非对映异构体的对映异构体富集水平或非对映异构体富集水平为至少约80%,且更优选大于80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%或99.9%。

[0229] “治疗(treating/treatment)”在本文中的含义是指缓和与病症或疾病相关的症状,或抑制那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防所述疾病或病症。

[0230] 当用于描述本发明的化合物在为患有由GLP-1介导的病症或恶性病况的患者提供治疗的用途时,表述“有效量”是指作为激动剂或作为拮抗剂有效地结合至个体的组织中

GLP-1受体的本发明化合物的量,其中所述GLP-1与该病症相关,其中这种结合达到足够对患者产生有益的治疗效果的程度。类似地,如本文所用,本发明化合物的“有效量”或“治疗有效量”是指全部或部分地缓和与所述病症或病况相关的症状,或者停止或减缓那些症状的进一步进展或恶化,或者防止或预防所述病症或病况的化合物的量。特别是,“治疗有效量”是指通过作为GLP-1活性的激动剂发挥作用而以必要的剂量和持续时间有效地达到所需的治疗结果的量。治疗有效量也是其中本发明的化合物的有益治疗效果胜过任何毒性或有害作用的量。例如,在治疗由GLP-1受体的激活介导的恶性病况的情况下,本发明的GLP-1受体激动剂的治疗有效量为足以控制恶性病况、减轻恶性病况的进展或缓解恶性病况的症状的量。可以如此被治疗的恶性病况的实例包括但不限于II型糖尿病。

[0231] 除非特别指出了具体的立体化学或异构形式,本发明意欲包括所有手性的、非对映异构体的、外消旋形式的结构。在本发明中使用的化合物可以包括以任意富集程度如描述中显而易见的在任意或所有不对称原子处富集的或离析的旋光异构体。可以合成外消旋的和非对映异构体的混合物,以及合成单个旋光异构体,从而几乎不含它们的对映异构体或非对映异构体伴体,且它们都在本发明的某些实施方案的范围内。

[0232] 由于手性中心的存在而得到的异构体包含称作“对映异构体”的一对不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映异构体为旋光性的,即,它们能够旋转平面偏振光的平面。单一对映异构体是按照 Cahn-Ingold-Prelog 系统命名的。一旦确定四个基团中的优先次序,则使分子定向以使得最低优先级的基团指向远离观察者。然后,如果以顺时针进行其他基团的降序排列,则分子被命名为(R)构型,且如果以逆时针进行其他基团的降序排列,则分子被命名为(S)构型。在方案14 的实例中,Cahn-Ingold-Prelog的排序为A>B>C>D。排序最低的原子 D远离观察者定向。



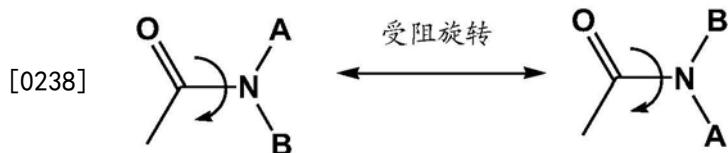
[0234] “分离的旋光异构体”意指已经从相同分子式的相应旋光异构体中基本被纯化出来的化合物。优选地,分离的异构体为至少约80重量%纯,优选至少80重量%纯或甚至至少85重量%纯。在其他实施方案中,分离的异构体为至少90重量%纯,或至少98重量%纯,或至少约99重量%纯。

[0235] 对映异构体有时被称为旋光异构体,因为纯的对映异构体以特定方向旋转平面偏振光。如果光顺时针旋转,则对映异构体被标记为“(+)”或“d”以表示右旋的,其相对物使光逆时针旋转并被标记为“(−)”或“l”以表示左旋的。

[0236] 术语“外消旋物”和“外消旋混合物”经常可互换地使用。外消旋物为两个对映异构体的等量混合物。外消旋物被标记为“(±)”,因为其不具有光学活性(即,不会以任意方向旋转平面偏振光,因为其组成对映异构体彼此抵消)。

[0237] 应理解的是,由于绕酰胺键连接的受限旋转(如下所示)的化学性质(即,共振赋予C-N键一些双键特性),有可能观察到分离的旋转异构体物质,且甚至在一些情况下分离出这样的物质,其实例如下所示。还应该理解的是,某些结构要素,包括空间体积或在酰胺氮上的取代基,可以将旋转异构体的稳定性提高到化合物可以作为单一的稳定旋转异构体分

离并长期地存在的程度。因此，本发明包括本发明的化合物的任何可能稳定的旋转异构体，其在治疗I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足或代谢紊乱中具有生物活性。



[0239] 涵盖在权利要求中的所有结构为“化学上可行的”，其意指意图由权利要求所列举的任选取代基的任意组合或子组合所显示的结构在物理上能够以至少某种稳定性存在，该稳定性可以通过结构化学原理和实验来确定。化学上不可行的结构不在所要求保护的化合物集合的范围内。此外，所示原子的同位素（例如，对于氢为氘和氚）也涵盖在本发明的范围内。例如，应理解，本文中对具有一个或多个氢原子的化合物的描述意欲涵盖具有在一个或多个位置被氘（或氚）取代的这种氢原子的化合物。此类“氘化的化合物”，无论是部分（即，并非全部氢原子被氘取代）或全部（即，全部氢原子被氘取代）氘化的，均在本发明化合物的范围内。

[0240] 通常，“取代的”是指如本文所定义的有机基团，在该有机基团中，包含在其中的与氢原子的一个或多个键被与非氢原子的一个或多个键所取代，所述非氢原子例如，但不限于卤素（即，F、Cl、Br和I）；诸如羟基、烃氧基、芳氧基、芳烃氧基、氧代（羰基）、羧基基团（包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯）的基团中的氧原子；诸如巯基、烷基硫醚和芳基硫醚基、亚砜基、砜基、磺酰基和磺酰胺基的基团中的硫原子；诸如胺、羟胺、腈、硝基、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺的基团中的氮原子；和各种其他基团中的其他杂原子。可以键合至取代的碳（或其他）原子上的取代基的非限制性的实例包括：F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、R'、O、S、C(O)、S(O)、亚甲二氧基、亚乙二氧基、N(R')<sub>2</sub>、SR'、SOR'、SO<sub>2</sub>R'、SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')<sub>2</sub>、OC(O)N(R')<sub>2</sub>、C(S)N(R')<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>N(R')N(R')<sub>2</sub>、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')CON(R')<sub>2</sub>、N(R')SO<sub>2</sub>R'、N(R')SO<sub>2</sub>N(R')<sub>2</sub>、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')<sub>2</sub>、N(R')C(S)N(R')<sub>2</sub>、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')<sub>2</sub>、C(O)N(OR')R' 或 C(=NOR')R'，其中R'可以为氢或碳基部分，并且其中所述碳基部分本身可以被进一步取代。

[0241] 取代的烷基、烯基、炔基、环烃基和环烯基以及其他取代的基团也包括其中与氢原子的一个或多个键被与碳原子或与杂原子的一个或多个键（包括双键或三键）取代的基团，所述杂原子包括，但不限于羰基（氧代）、羧基、酯、酰胺、酰亚胺、氨基甲酸乙酯和脲基中的氧；和亚胺、羟基亚胺、肟、腙、脒和腈中的氮。

[0242] 取代的环基团包括取代的芳基、杂环基和杂芳基。取代的环基团可以被一个或多个取代基在任意可用的环位置取代。在一些实施方案中，取代的环基团上的两个取代基可以与它们连接的环一起形成环，使得两个环稠合在一起。例如，苯并二氧戊环基是由两个取代基在苯基上一起形成的稠合环系统。

[0243] 这类取代的环基团也包括其中与氢原子的键被与碳原子的键取代的环和稠合环系统。因此，取代的芳基、杂环基和杂芳基还可以被如本文所定义的烷基、烯基、环烃基、芳

基、杂芳基和炔基(这些基团本身可以被进一步取代)取代。

[0244] 如本文所用,术语“杂原子”是指非碳和非氢的原子,其能够与碳形成共价键,且没有其他的限制。典型的杂原子为N、O和S。当指的是硫(S)时,除非指明其氧化状态,应该理解的是所述硫可以为已发现的任何氧化状态,因此包括亚砜( $R-S(O)-R'$ )和砜( $R-S(O)_2-R'$ );因此,术语“砜”仅涵盖砜形式的硫;术语“硫醚”仅涵盖硫醚( $R-S-R'$ )形式的硫。当使用诸如“选自O、NH、NR'和S的杂原子”或“[变量]为O、S...”的词语时,它们应被理解为涵盖所有的硫醚、亚砜和砜氧化态的硫。

[0245] “烷基”包括含有1至约20个碳原子的直链和支链的烷基和环烃基,并且典型地含有1至12个碳原子( $C_1-C_{12}$ 烷基),或在一些实施方案中,含有1至8个碳原子( $C_1-C_8$ 烷基),或在一些实施方案中,含有1至4个碳原子( $C_1-C_4$ 烷基)。在环烃基的情况下,此类基团具有3-20个碳原子。直链烷基的实例包括,但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的实例包括但不限于:异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。本文使用的烷基可以任选地包含一个或多个其他取代基。代表性的取代的烷基可以被上述所列的任意基团(例如,氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烃氧基和卤素基团)取代一次或多次。

[0246] “烯基”包括如上文所定义的直链和支链及环状的烷基,只是有至少一个在两个碳原子之间的双键。因此,烯基具有2至约20个碳原子,并且典型地有2至12个碳原子,或在一些实施方案中,有2至8个碳原子。其实例包括但不限于 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ 、 $-C(CH_2CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_2CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_3CH_3$ 、 $-CH=CH(CH_2)_4CH_3$ 、乙烯基、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0247] “炔基”包括直链和支链的烷基,只是有至少一个在两个碳原子之间的三键。因此,炔基具有2至约20个碳原子,并且典型地有2至12个碳原子,或在一些实施方案中,有2至8个碳原子。其实例包括但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv C(CH_3)$ 、 $-C\equiv C(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2C\equiv CH$ 、 $-CH_2C\equiv C(CH_3)$ 、和 $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ 等。

[0248] “环烃基”为形成环结构的烃基,其可以为取代的或未取代的,其中环为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,其中如果存在不饱和,则环中π电子的共轭不产生芳香性。环烃基的实例包括但不限于:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烃基具有3至8个环成员,而在其他实施方案中,环碳原子的数目为3至5、3至6、或3至7。环烃基还包括多环的环烃基,例如,但不限于,降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基、异莰烯基和蒈烯基,以及稠合环,例如,但不限于,十氢萘基(decalinyl)等。环烃基还包括被如上定义的直链烃基或支链烃基取代的环。代表性的取代的环烃基可以被上文所列的任意基团单取代或取代一次或多次,例如但不限于被氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烃氧基和卤素基团取代。

[0249] “(环烃基)烷基”,也被称为“环烃基烷基”,为其中烷基上的氢或碳键被与如上文所定义的环烃基的键取代的如上文所定义的烷基。

[0250] 术语“环烯基”单独或组合地表示环状的烯基,其中在环结构中存在至少一个双键。环烯基包括具有至少一个在两个相邻的碳原子之间的双键的环烃基。因此,例如,环烯基包括,但不限于环己烯基、环戊烯基和环己二烯基,以及例如金刚烷的多环系统和/或桥

环系统。

[0251] “(环烯基)烷基”，也被称为“环烃基烷基”，为其中烷基上的氢或碳键被与如上文所定义的环烯基的键取代的如上文所定义的烷基。

[0252] 术语“碳环的”和“碳环基”表示其中环上的原子为碳的环结构。在一些实施方案中，碳环基具有3至8个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目为4、5、6或7。碳环基包括例如环烃基和环烯基。除非特别做出相反的说明，碳环的环可以被多达N个取代基(例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烃氧基和卤素基团)取代，其中N为碳环的大小。

[0253] “(碳环基)烷基”，也被称为“碳环基烷基”，为其中烷基上的氢或碳键被与如上文所定义的碳环基的键取代的如上文所定义的烷基。

[0254] “非芳香碳环基”或“非芳香碳环基烷基”为其中碳环基或碳环基烷基的碳环状环为完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的碳环基的基团，其中如果存在不饱和，则碳环状环中 $\pi$ 电子的共轭不产生芳香性。

[0255] “芳基”为不包含杂原子的环状芳香烃。因此，芳基包括但不限于：苯基、奥基(azulenyl)、庚搭烯基(heptalenyl)、联苯基、引达省基(indacenyl)、芴基、菲基、三亚苯基(triphenylenyl)、茈基、并四苯基(naphthacenyl)、茚基、亚联苯基(biphenylenyl)、蒽基和萘基。在一些实施方案中，芳基在基团的环部分中包含6-14个碳。词语“芳基”包括含有稠合环的基团，如稠合的芳香-脂肪族环系统(例如，茚满基、四氢萘基等)，且还包括具有其他基团的取代的芳基，所述其他基团包括，但不限于键合至环原子之一的烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烃氧基。代表性的取代的芳基可以为单取代的或为多于一次取代的，例如，但不限于2、3、4、5或6取代的苯基或萘基，其可以被包括但不限于上文所列出的那些基团取代。

[0256] “芳烃基”为烷基、烯基或炔基的氢原子被如上文所定义的芳基取代的上文所定义的烷基、烯基或炔基。代表性的芳烃基包括苄基(-CH<sub>2</sub>苯基)、苯乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>苯基)和苯乙烯基(-CH=CH苯基)，以及例如4-乙基-茚满基的稠合(环烃基芳基)烷基。芳基部分或烷基、烯基或炔基部分或二者任选地被其他基团取代，所述其他基团包括但不限于烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烃氧基。

[0257] “杂环基”或“杂环”基团包括含有3个或更多个环成员的芳香和非芳香环部分，所述环成员中的一个或多个为杂原子，例如，但不限于，N、O、S或P。在一些实施方案中，杂环基包括3至20个环成员，而其他这样的基团具有3至15个环成员，其包括例如，包含5、6或7个环成员的单环系统。至少一个环包含杂原子，但是不必每个多环系统中的环包含杂原子。例如，二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系统(亚甲基二氧基苯基环系统)都为本文含义内的杂环基。命名为C<sub>2</sub>-杂环基的杂环基可以为具有2个碳原子和3个杂原子的5元环，具有2个碳原子和4个杂原子的6元环等。同样地，C<sub>4</sub>-杂环基可以为具有1个杂原子的5-元环，具有2个杂原子的6-元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目的总和等于环原子的总数。

[0258] 术语“杂环基”包括含有那些具有稠合的芳族和非芳族基团的稠合环物质。该术语还包括含有杂原子的多环和/或桥环系统，例如但不限于奎宁环基(quinuclidyl)和7-氮杂二环[2.2.1]庚烷，且还包括具有取代基的杂环基，所述取代基包括，但不限于键合至环成员之一的烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烃氧基。如本文所定义的杂环基可以为杂芳基或包括至少一个环杂原子的部分饱和或完全饱和的环状基团。杂环基包括但

不限于吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻二唑基、噁二唑基、咪唑啉基、六氢嘧啶基、二氮杂环庚基、三嗪基、咪唑基、吡咯烷基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。杂环基可以为取代的。代表性的取代杂环基可以为单取代的或多于一次取代的，包括但不限于，包含至少一个杂原子、被诸如上文列出的取代基单、二、三、四、五、六或更多次取代的环，所述上文列出的取代基包括但不限于：烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代和烃氧基，而且在杂环的同一碳原子上有两个取代基的情况下，包括氧代(=O)和硫代(=S)。

[0259] “杂芳基”为包含5个或更多个环成员的芳族环部分,其中,一个或多个环成员为杂原子,例如,但不限于N、O和S。命名为C<sub>2</sub>- 杂芳基的杂芳基可以为具有2个碳原子和3个杂原子的5元环,具有 2个碳原子和4个杂原子的6元环等。同样地,C<sub>4</sub>-杂芳基可以为具有 1个杂原子的5-元环,具有2个杂原子的6-元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目的总和等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于诸如以下的基团:吡咯基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基 (pyrazyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基、噻二唑基、咪唑基、噁二唑基、噻吩基(thienyl)、三唑基、四唑基、三嗪基、噻唑基、噻吩基(thiophenyl)、噁唑基、异噁唑基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。术语“杂芳基”和“杂芳基基团”包括稠环化合物,例如,其中至少一个环,但不必所有环,为芳族环,包括四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吲哚基和2,3-二氢吲哚基。该术语还包括含有键合至环成员之一的其他基团的杂芳基,所述其他基团包括但不限于:烷基、卤素、氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代或烃氧基。代表性的取代的杂芳基可以被诸如上文所列出的那些基团取代一次或多次。

[0260] 芳基和杂芳基的另外的实例包括但不限于苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基(1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基)、噻二唑基(1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基)、异噁唑基、喹唑啉基、芐基、咕吨基、异茚满基(isoindanyl)、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、吡嗪基(3-吡嗪基、4-吡嗪基、5-吡嗪基)、吡唑并[1,5-a]吡啶基、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)

基)、异苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、7-苯并噁唑基)、苯并[d]异噁唑基、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)等。

[0261] 杂环基烃基为其中烷基、烯基或炔基的氢或碳键被与如上文所定义的杂环基的键取代的如上文所定义的烷基、烯基或炔基。代表性的杂环基烃基包括,但不限于呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-2-基甲基( $\alpha$ -皮考基)、吡啶-3-基甲基( $\beta$ -皮考基)、吡啶-4-基甲基( $\gamma$ -皮考基)、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。杂环基烃基可以在杂环基部分,以及烷基、烯基或炔基部分,或者两者上被取代。

[0262] 本文中所用的术语“环系统”意指包含1个、2个、3个或更多个环的部分,其可以被非环基团或被其他环系统或者被两者取代,其可以为完全饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳族的,并且当所述环系统包含多于单个环时,所述环可以为稠合的、桥接的或螺环的。如在本领域内所众所周知的,“螺环的”意指其中两个环在单一的四面体碳原子(tetrahedral carbon atom)上稠合的一类结构。

[0263] 本文中所用的术语“单环、双环或多环的芳香或部分芳香环”是指包括具有 $4n+2$ 个 $\pi$ 电子的不饱和环或其部分还原(氢化)形式的环系统。所述芳香环或部分芳香环可以包括另外的本身不为芳香的或部分芳香的稠合环、桥接环或螺环。例如,萘和四氢萘均为本文所称的“单环、双环或多环的芳香或部分芳香环”。此外,例如,苯并-[2.2.2]-双环辛烷也是本文所称的“单环、双环或多环的芳香或部分芳香环”,包含与桥连的双环系统稠合的苯环。完全饱和的环中没有双键,并且根据本文所称的杂原子的存在与否而为碳环或杂环的。

[0264] 当宣称两个“R”基团连接在一起或一起形成环时,其意指它们可以与其所键合的碳原子或非碳原子(例如,氮原子)一起形成环系统。通常,它们彼此键合以形成3元至7元环,或5元至7元环。非限制性具体实例为环戊基、环己基、环庚基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吡咯基、吡啶基。

[0265] 术语“烃氧基”是指连接到如上文所定义的烃基(包括环烃基)上的氧原子。直链烃氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基、正辛氧基、正壬氧基等。支链烃氧基的实例包括但不限于：异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烃氧基的实例包括但不限于：环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0266] 术语“芳氧基”和“芳基烃氧基”分别指键合至氧原子的芳基和在烃基部分键合至氧原子的芳烃基。其实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苊氧基。

[0267] 本文中所用的术语“酰基”是指包含羰基部分的基团，其中该基团经由羰基碳原子键合。所述羰基碳原子也键合至另一碳原子，其可以为烷基、芳基、芳烃基、环烃基、环烃基烷基、杂环基、杂环基烃基、杂芳基、杂芳基烷基基团等的一部分。在其中所述羰基碳原子键合至氢的特定情况中，该基团为“甲酰基”，其为如在本文中所定义的术语的酰基。酰基可以包括键合至羰基上的0至约12-20个另外的碳原子。本文所称的酰基可以包含双键或三键。丙烯酰基为酰基的实例。本文所称的酰基也可以包含杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)基团为本文所称的酰基的实例。其他的实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当包含键合至羰基碳原子的碳原子的基团包含卤素时，该基团被称为“卤代酰基”基团。实例为三氟乙酰基。

[0268] 术语“胺”包括具有例如式N(基团)<sub>3</sub>的伯胺、仲胺和叔胺，其中各个基团可以独立地为H或非氢，例如烷基、芳基等。胺包括但不限于：R-NH<sub>2</sub>，例如，烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺；R<sub>2</sub>NH，其中各个R独立地选自如，二烷基胺、二芳基胺、芳烃基胺、杂环基胺等；和 R<sub>3</sub>N，其中各个R独立地选自如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺等。术语“胺”还包括如在本文中使用的铵离子。

[0269] “氨基”为-NH<sub>2</sub>、-NHR、-NR<sub>2</sub>、-NR<sub>3</sub><sup>+</sup>形式的取代基(其中各个R 独立地选择) 和其各自的质子化的形式。因此，被氨基取代的任何化合物可以视为胺。

[0270] “铵”离子包括未取代的铵离子NH<sub>4</sub><sup>+</sup>，但是除非另外指出，其还包括胺的任何质子化的或季铵化的形式。因此，三甲基胺盐酸盐和四甲基氯化铵均为本文所称的铵离子和胺。

[0271] 术语“酰胺”(或“酰胺基”)分别包括C- 和N-酰胺基团，即-C(O)NR<sub>2</sub> 和-NRC(O)R基团。因此，酰胺基包括但不限于：氨基甲酰基(-C(O)NH<sub>2</sub>) 和甲酰胺基团(-NHC(O)H)。“酰胺(甲酰胺基)”基团为式C(O)NR<sub>2</sub>的基团，其中，R可以为H、烷基、芳基等。

[0272] 术语“羰基”是指-C(O)-基团。

[0273] “卤代”、“卤素”和“卤化物”包括氟、氯、溴和碘。

[0274] 术语“全卤代烷基”是指其中所有氢原子被卤素原子取代的烷基。全卤代烷基包括但不限于：-CF<sub>3</sub> 和-C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。术语“卤代烷基”是指其中一些但不一定全部氢原子被卤素原子取代的烷基。卤代烷基包括但不限于：-CHF<sub>2</sub> 和-CH<sub>2</sub>F。

[0275] 术语“全卤代烃氧基”是指其中所有氢原子被卤素原子取代的烃氧基。全卤代烃氧基包括但不限于：-OCF<sub>3</sub> 和-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。术语“卤代烃氧基”是指其中一些但不一定全部氢原子被卤素原子取代的烃氧基。卤代烃氧基包括但不限于：-OCHF<sub>2</sub> 和-OCH<sub>2</sub>F。

[0276] 正如本领域所众所周知的，“盐”包括有机化合物，例如，以离子形式与抗衡离子组合的羧酸、磺酸或胺。例如，阴离子形式的酸可以与阳离子如，金属阳离子，例如钠、钾等；与铵盐，如NH<sub>4</sub><sup>+</sup>或各种胺的阳离子，包括四烷基铵盐如四甲基铵；或其他阳离子，如三甲基锍

等形成盐。“药物可接受的”或“药理学上可接受的”盐是由已经批准用于人类消费的并且通常是无毒的离子形成的盐,例如,氯盐或钠盐。“两性离子”为内盐,例如可以在具有至少两个可离子化的基团(一个形成阴离子,而另一个形成阳离子,其用于彼此平衡)的分子内形成的内盐。例如,氨基酸(如甘氨酸)可以以两性离子形式存在。“两性离子”属于本文所称的盐。本发明的化合物可以采取盐的形式。术语“盐”包括作为本发明的化合物的游离酸或游离碱的加成盐。盐可以为“药物可接受的盐”。术语“药物可接受的盐”是指毒性特性在提供药物应用的效用范围内的盐。但是,药物不可接受的盐可以具有例如高结晶度的性能,其在本发明的实施中是有效用的,例如,在本发明的化合物的合成、纯化或配制过程中的效用。

[0277] 适合的药物可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族(araliphatic)、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,其实例包括,甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羟萘酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 $\beta$ -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药物不可接受的酸加成盐的实例包括,例如,高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0278] 本发明化合物的适合的药物可接受的碱加成盐包括,例如,金属盐,包括碱金属盐、碱土金属盐和过渡金属盐,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药物可接受的碱加成盐还包括由碱性胺制备的有机盐,所述胺例如,N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因。药物不可接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。尽管药物不可接受的盐通常不适于用作药物,但此类盐可以用作,例如,式I化合物合成中的中间体,例如,在其通过重结晶的纯化过程中。所有这些盐可以以常规的方式通过使例如,适当的酸或碱与式I的化合物反应而由式I的相应化合物制备。术语“药物可接受的盐”是指无毒的无机或有机的酸加成盐和/或碱加成盐,参见例如Lit等人,Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int J.Pharm., 33, 201-217,将其通过引用并入至本文中。

[0279] “水合物”是以与水分子的组合物存在的化合物。该组合物可以包括化学计量的量的水,如单水合物或二水合物,或者可以包括任意量的水。本文中使用的术语“水合物”是指固体形式,即,在水溶液中的化合物虽然可以为水合的,但其不是如本文中所用的术语的水合物。

[0280] “溶剂化物”为类似的组合物,只是使用水以外的溶剂代替水。例如,甲醇或乙醇可以形成“醇化物”,其也可以为化学计量或非化学计量的。本文中所用的术语“溶剂化物”是指固体形式,即,在溶剂的溶液中的化合物虽然可以为溶剂化的,但是它不是如本文中所用的术语的溶剂化物。

[0281] 如本领域所众所周知的,“前药”为可以施用至患者的物质,其中该物质通过在患者体内的生物化学物质(如,酶)的作用在体内转化为活性药物成分。前药的实例包括羧酸基团的酯,其可以通过内源酯酶(如在人类和其他哺乳动物的血液中发现的)被水解。

[0282] “同位素”为本领域众所周知的,是指具有相同数量质子但具有不同数量中子的原子。例如,碳12(碳的最普遍形式)具有6个质子和6个中子,而碳14具有6个质子和8个中子。

[0283] 此外,本发明的特征或方面是通过马库什组的形式描述的,本领域的技术人员将认识到,本发明也因此是通过马库什组的任意单个成员或成员的亚组来描述的。例如,如果X被描述成选自溴、氯和碘,则完全描述了X为溴的权利要求以及X为溴和氯的权利要求。此外,在本发明的特征和方面通过马库什组的形式描述的情况下,本领域的技术人员将认识到,本发明也因此是通过马库什组的任意单个成员的组合或成员的亚组来描述的。因此,例如,如果X被描述成选自溴、氯和碘,并且Y被描述成选自甲基、乙基和丙基,则完全描述了X为溴且Y为甲基的权利要求。

[0284] 本发明的GLP-1化合物、其药物可接受的盐或可水解的酯可以与药物可接受的载体结合以提供适用于治疗哺乳动物物种(且更优选人)的在本文中提及的生物病况或病症的药物组合物。在这些药物组合物中使用的具体载体可以根据所需的施用类型(例如,静脉内、口服、局部、栓剂或肠胃外的施用类型)而变化。

[0285] 在口服液体剂型(例如,悬浮液、酏剂或溶液)的组合物的制备中,可以采用典型的药物介质,例如水、二醇类、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等。类似地,当制备口服固体剂型(例如,粉末、片剂或胶囊)时,可以采用诸如淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等的载体。

[0286] 本发明的实施方案的另一方面提供了本发明化合物的组合物,其中本发明化合物单独存在,或与另一GLP-1激动剂结合,或与另一类型的治疗剂或第二药物结合,或与这两者结合。GLP-1受体激动剂的非限制性实例包括艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽、利西拉肽及其混合物。

[0287] 在一个实施方案中,GLP-1激动剂为艾塞那肽(Byetta®)或Byetta LAR®。艾塞那肽描述于,例如,美国专利第5,424,286号;第6,902,744号;第7,297,761号等,将其各自的内容通过引用整体并入本文。

[0288] 在一个实施方案中,GLP-1激动剂为利拉鲁肽(VICTOZA®)(也被称为NN-2211和[Arg<sup>34</sup>,Lys<sup>26</sup>]-(N-ε-(γ-Glu(N-α-十六酰基))-GLP-1(7-37)),包括序列HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWKVRGRG,并且可从Novo Nordisk(丹麦)或Scios(费利蒙,加利福尼亚州,美国)获得。参见,例如,Elbrond等人,2002,Diabetes Care.8月;25(8):1398404;Agerso等人,2002,Diabetologia.2月;45(2):195-202)。

[0289] 在一个实施方案中,GLP-1激动剂为他司鲁肽(CAS登记号 275371-94-3),并且可从Hoffman La-Roche获得。参见,例如,美国专利第7,368,427号,将其内容通过引用整体并入本文。

[0290] 在一个实施方案中,GLP-1激动剂为阿必鲁肽(来自 GlaxoSmithKline的SYNCRIA®)。

[0291] 在另一实施方案中,GLP-1激动剂为利西拉肽(来自 Sanofi-Aventis/Zealand Pharma的Lyxumia®)。

[0292] 第二药物的非限制性实例如上文所公开。在多种此类实施方案中,第二药物为艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽、阿必鲁肽或利西拉肽或其他胰岛素调节肽。在多种此类实施方案中,第二药物为DPPIV抑制剂。在多种此类实施方案中,第二药物对于治疗II型糖尿病为医学上需要的。在多种此类实施方案中,第二药物为双胍、磺酰脲类、美格列奈、噻唑烷二

酮、 $\alpha$ -葡糖昔酶抑制剂、胆汁酸螯合剂和/或多巴胺-2 激动剂。

[0293] 在另一实施方案中，第二药物为二甲双胍。

[0294] 在另一实施方案中，第二药物为西他列汀。

[0295] 如在本文中所述，本发明的化合物包括其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、盐（包括药物可接受的盐）及混合物。包含本发明的化合物的组合物可以通过常规技术制备，所述常规技术例如，如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, 1995 中所描述，将其通过引用并入本文。该组合物可以以例如，胶囊、片剂、气溶胶、溶液、悬浮液或局部应用的常规形式呈现。

[0296] 典型的组合物包括本发明的化合物和药物可接受的赋形剂，该赋形剂可以为载体或稀释剂。例如，活性化合物通常与载体混合，或者被载体稀释，或者被封装在载体中，所述载体可以为安瓿、胶囊、扁囊、纸或其他包装物的形式。当活性化合物与载体混合时，或者当载体充当稀释剂时，其可以作为活性化合物的媒介物、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。活性化合物可以被吸附到粒状的固体载体上，例如，包含在扁囊中。适合的载体的一些实例为水、盐溶液、醇、聚乙二醇、多羟基乙氧基化的蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、石膏粉、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、硅酸、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸单甘油酯和脂肪酸二甘油酯、脂肪酸季戊四醇酯、聚氧化乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。类似地，载体或稀释剂可以包括本领域中已知的任何缓释材料，例如，单独的或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0297] 制剂可以与不会不利地与活性化合物反应的助剂混合。此类添加剂可以包括润湿剂、乳化剂和悬浮剂、影响渗透压的盐、缓冲剂和/ 或着色物质、防腐剂、甜味剂或调味剂。如果需要，所述组合物还可以进行灭菌。

[0298] 施用途径可以为将本发明的活性化合物有效地运输到适当的或所需的作用位点的任何途径，例如，口服、经鼻、肺部、口含、皮下（subdermal）、皮内、经皮或肠胃外，例如直肠、长效药(depot)、皮下（subcutaneous）、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼用溶液或软膏，优选口服途径。

[0299] 对于肠胃外施用，尽管载体也可以包含助溶的或充当防腐剂的其他成分，但其通常包括无菌水。此外，还可以制备可注射悬浮液，在该情况下，可以采用适当的液体载体、悬浮剂等。

[0300] 对于局部施用，可以使用温和的、保湿的基质（如软膏或乳膏）配制本发明的化合物。

[0301] 如果固体载体被用于口服施用，则制剂可以被制成片状，以粉末形式或小药丸形式置入硬明胶胶囊中，或者其可以为片剂或锭剂的形式。如果使用液体载体，则制剂可以为糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌可注射液体（如，水性或非水性液体悬浮液或溶液）的形式。

[0302] 可注射剂型一般包括水性悬浮液或油悬浮液，其可以使用适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂制备。可注射形式可以为使用溶剂或稀释剂制备的溶液相或悬浮液的形式。可接受的溶剂或媒介物包括无菌水、林格氏溶液或等渗盐水溶液。或者，可以使用无菌油作为溶剂或悬浮剂。优选地，油或脂肪酸为非挥发性的，其包括天然油或合成油、脂肪酸、单-甘油酯、双-甘油酯或三-甘油酯。

[0303] 对于注射,制剂还可以为适合用如上所述的适当溶液重构的粉末。它们的实例包括但不限于:冷冻干燥的粉末、旋转干燥的粉末或喷雾干燥的粉末、无定形粉末、颗粒、沉淀物或微粒物。对于注射,制剂可以任选地包含稳定剂、pH调节剂、表面活性剂、生物利用度调节剂及其组合。这些化合物可以被配制用于通过注射(如通过快速推注或连续输注)的肠胃外施用。用于注射的单位剂型可以在安瓿瓶中或在多剂量容器中。

[0304] 通过利用本领域众所周知的程序可以将本发明的制剂设计成在施用于患者后提供活性成分的快速释放、持续释放或延迟释放。因此,该制剂还可以被配制成用于控释或用于缓释。

[0305] 本发明涵盖的组合物可以包括,例如,胶束或脂质体,或者一些其他包封形式,或者可以以延长释放的形式施用以提供长期储存和/或递送效果。因此,该制剂可以被压制成药丸或圆柱,并作为长效注射剂肌肉或皮下植入。此类植入物可以采用已知的惰性材料,如硅酮和生物可降解的聚合物,例如,聚丙交酯-聚乙交酯。其他生物可降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。

[0306] 对于经鼻施用,制剂可以包含本发明的化合物,其溶解或悬浮在用于气溶胶应用的液体载体(优选水性载体)中。载体可以包含添加剂,如增溶剂例如丙二醇、表面活性剂、吸收促进剂如卵磷脂(磷脂酰胆碱)或环糊精或防腐剂如对羟基苯甲酸酯类。

[0307] 对于肠胃外应用,特别适合的是可注射溶液或悬浮液,优选具有溶解在多羟基化蓖麻油中的活性化合物的水性溶液。

[0308] 剂型可以为每日施用或一日多次(如每天两次或三次)施用。或者,如果处方医师可以给出建议,剂型可以以少于每天一次的更低频率施用,例如,每两天一次,或每周一次。给药方案包括,例如剂量渐增直至待治疗的适应症所必需的或有用的程度,从而使患者的身体适应治疗,和/或使与治疗相关的不希望的副作用最小化或将其避免。其他剂型包括延释形式或控释形式。适合的给药方案和/或剂型包括例如在最新版本的*Physicians' Desk Reference*中示出的那些给药方案和/或剂型,将该文献通过引用并入本文。

[0309] 本发明的实施方案还涵盖本发明化合物的前药,其在施用后通过代谢或其他生理过程经历化学转化,然后变为药理活性物质。通过代谢或其他生理过程的转化包括但不限于:前药至药理活性物质的酶促(例如,特定的酶催化)和非酶促的(例如,一般或特定的酸或碱诱导的)化学转化。通常,此类前药为本发明的化合物的功能性衍生物,其在体内容易地转化为本发明的化合物。选择和制备适合的前药衍生物的常规程序描述在例如,Design of Prodrugs,编著H.Bundgaard, Elsevier, 1985中。

[0310] 在另一实施方案中,提供了制备本文所述的化合物的组合物的方法,其包括将本发明的化合物与药物可接受的载体或稀释剂一起配制。在一些实施方案中,药物可接受的载体或稀释剂适合于口服施用。在一些此类实施方案中,所述方法还可以包括将所述组合物配制成片剂或胶囊的步骤。在其他实施方案中,所述药物可接受的载体或稀释剂适合于肠胃外施用。在一些此类实施方案中,所述方法还包括将所述组合物冻干以形成冻干制剂的步骤。

[0311] 本发明的化合物可以在治疗上结合i)一种或多种其他GLP-1调节剂和/或ii)一种或多种其他类型的治疗剂或第二药物使用,所述其他GLP-1调节剂和其他类型的治疗剂或第二药物可以以相同的剂型口服施用、以不同的口服剂型施用(例如,连续地或不连续地)、

或通过一同注射或分别注射施用(例如,连续地或不连续地)。组合治疗剂的实例包括二甲双胍、西他列汀(MK-0431,Januvia)——一种二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂类的口服抗高血糖药(抗糖尿病药)以及艾塞那肽(Byetta)——一种肠促胰岛素拟似物。在其他实施方案中,第二药物为诸如二甲双胍的双胍;诸如格列本脲、格列吡嗪、格列齐特和格列美脲的磺酰脲类;诸如瑞格列奈和那格列奈的美格列奈;诸如吡格列酮和罗格列酮的噻唑烷二酮;诸如阿卡波糖和米格列醇的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂;诸如考来维仑的胆汁酸螯合剂;和/或诸如溴隐亭的多巴胺-2激动剂。

[0312] 本发明的组合包括来自i)和ii)的化合物在单一制剂中的混合物,以及作为单独制剂的来自i)和ii)的化合物。本发明的一些组合可以包装为试剂盒中单独的制剂。在一些实施方案中,将来自i)的两种或多种化合物一起配制,而将本发明的化合物单独地配制。

[0313] 待采用的其他药剂的剂量和制剂(在适合的情况下)如最新版本的 Physicians' Desk Reference所示,将其通过引用并入本文。

[0314] 在某些实施方案中,本发明涵盖与以激动剂或以激活剂或增效剂的形式高亲和力和高特异性地结合GLP-1受体的化合物。在某些实施方案中,本发明的化合物用作GLP-1受体的正向别构调节剂。

[0315] 在某些实施方案中,本发明提供使用本发明的化合物激活、增强或激动(即,具有激动效果,以用作激动剂)GLP-1受体的方法。所述方法涉及使受体与合适浓度的本发明化合物接触,以引起受体的激活。所述接触可以发生在体外,例如,在对经历提交监管批准申请相关实验的本发明化合物进行测定以确定其GLP-1受体激活活性时。

[0316] 在某些实施方案中,激活GLP-1受体的方法也可以在体内进行,即,在哺乳动物如人类患者或测试动物的活体内进行。本发明的化合物可以经由如上所述的途径之一(例如经口服)提供给活生物体,或者可以局部地在身体组织中提供。在本发明化合物存在下,发生受体的激活,并且可以研究其效果。

[0317] 本发明的实施方案提供治疗医学上需要GLP-1受体激活的患者的恶性病况的方法,其中,以对患者产生有益效果的剂量、频率和持续时间来向该患者施用本发明化合物。可以通过任何适合的方式来施用本发明化合物,以上描述了适合的方式的实例。

[0318] 在某些实施方案中,本发明涉及适合用作B类GPCR的调节剂或增效剂的化合物。这些化合物可以本身具有活性,或在受体配体存在下具有活性。受体包括肠促胰岛素,其包括GLP-1(7-36)和GLP-1(9-36)。

[0319] 由本发明提供的治疗方法包括向患有医学上需要胰高血糖素样肽1受体的激活、增强或激动的恶性病况的对象或患者单独施用本发明的化合物,或结合另一药理学活性剂或第二药物施用本发明的化合物,所述恶性病况例如I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病、肥胖、食欲过盛、饱腹感不足或代谢紊乱。

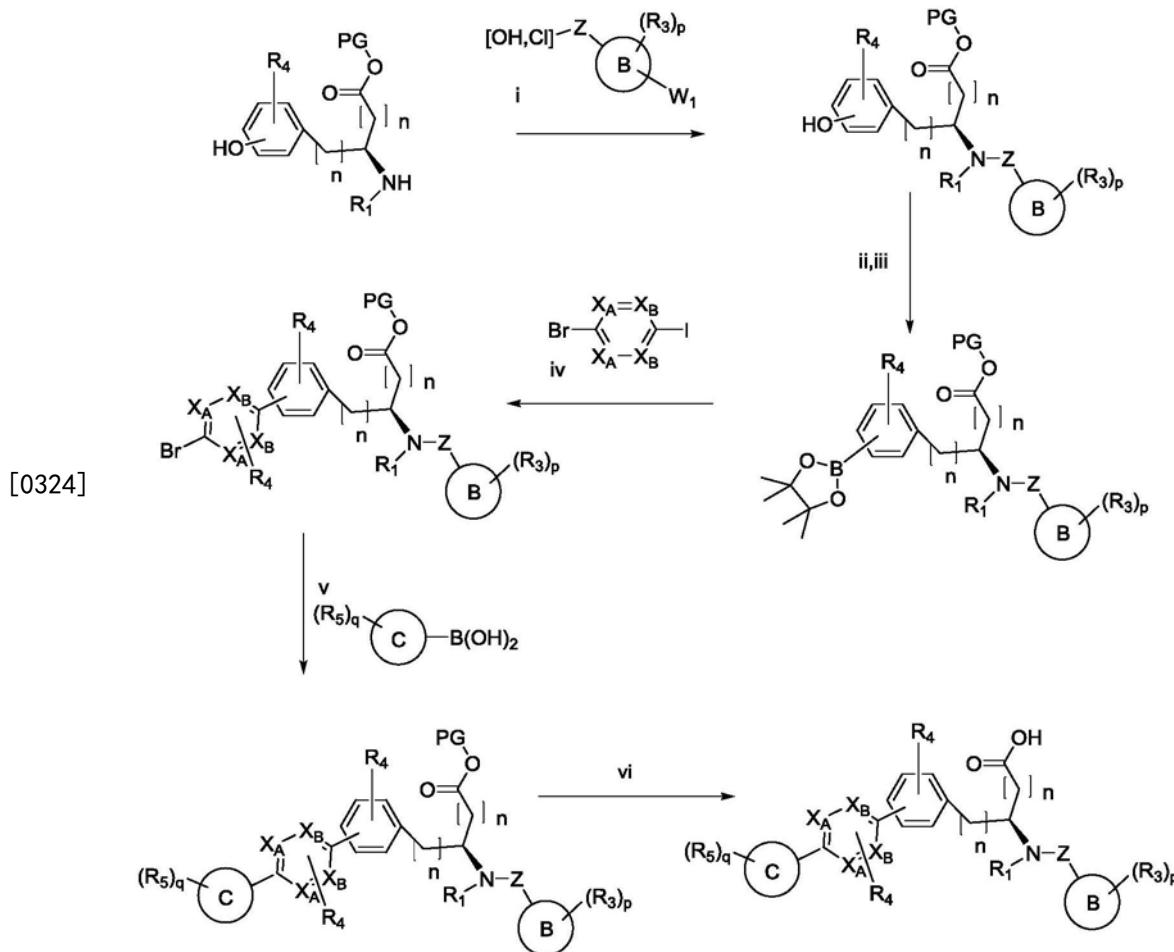
[0320] 在另一实施方案中,本发明提供的治疗方法包括施用本发明的化合物用于治疗非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)和/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。认为NAFLD是由肝脏脂质内稳态被破坏引起的,并且至少一部分患者可以发展成NASH。NAFLD与2型糖尿病中的胰岛素抵抗性相关,GLP1增加胰岛素敏感性并且帮助葡萄糖代谢。在该背景下,本发明的化合物通过用来增加脂肪酸的氧化、减少脂肪生成和/或改善肝脏的葡萄糖代谢,因而是有益的(对于II期试验中使用利拉鲁肽的结果,参见,例如Lee等人,Diabetes Metab.J.36:262-267,

2012; Trevaskis 等人, Am.J.Physiol.Gastrointest.Liver Physiol.302:G762-G772, 2012; Kim等人, Korean J.Physiol.Pharmacol.18:333-339, 2014; 以及参见: Armstrong 等人, Journal of Hepatology 62:S187-S212, 2015)。

[0321] 制备化合物的一般合成方法

[0322] 本发明的分子实施方案可以使用本领域技术人员已知的标准合成技术合成。本发明的化合物可以使用方案1-9所述的一般合成程序合成。

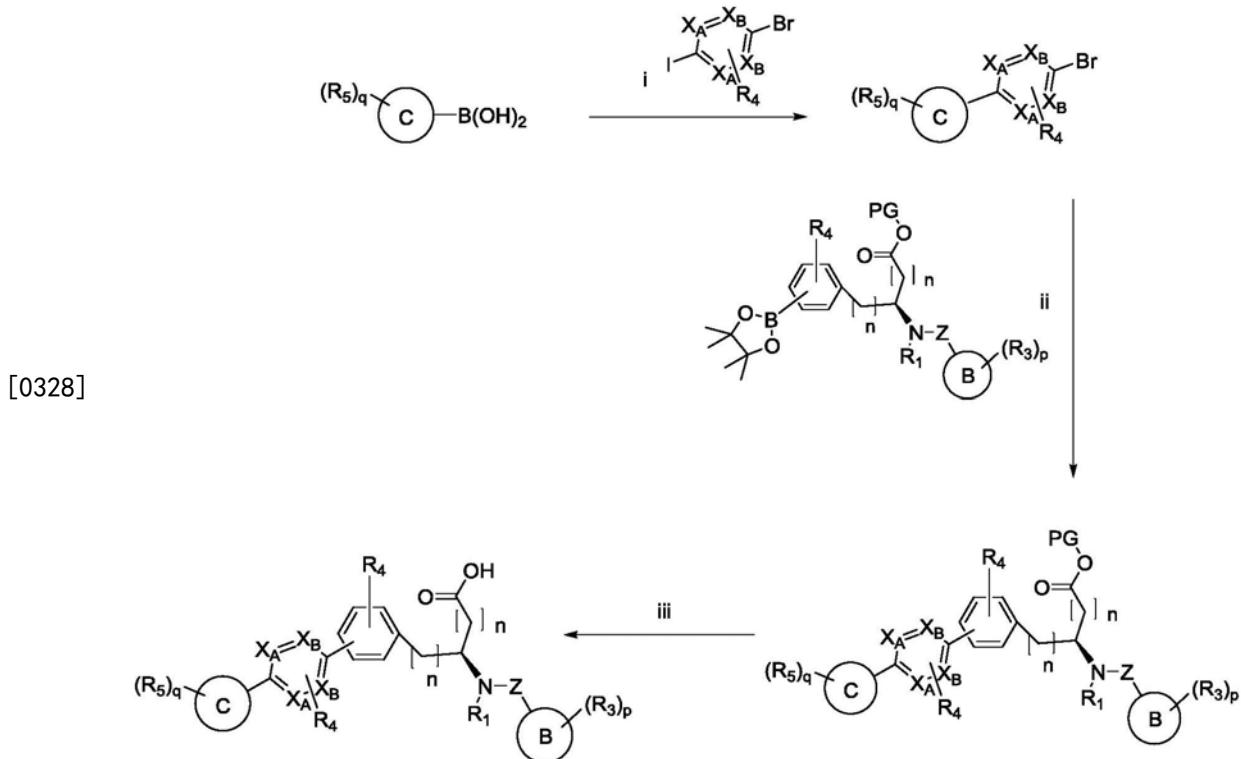
[0323] 方案1:



[0325] 试剂:PG为保护基团,以及 $\text{X}_A$ 和 $\text{X}_B$ 为 $\text{CR}_4$ 或N; (i)  $\text{Z=CO}$ 时,则与酰基氯偶联成酰胺: DIEA、DCM,或者与酸偶联成酰胺: EDC、HOBT、DMF或HATU、DMF;  $\text{Z=SO}_2$ 时,则与磺酰氯偶联: DIEA或  $\text{NEt}_3$ 、DCM或DMF (ii) DIEA、1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺、DCM; (iii) KOAc、双-频那醇硼烷、 $\text{PdCl}_2$ (dppf) 或  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、THF、ACN、水; (iv)  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、THF、ACN、水; (v)  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、THF、ACN、水; (vi) 脱保护,例如甲酯脱保护:NaOH、MeOH、水。

[0326] 可以使用方案1以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

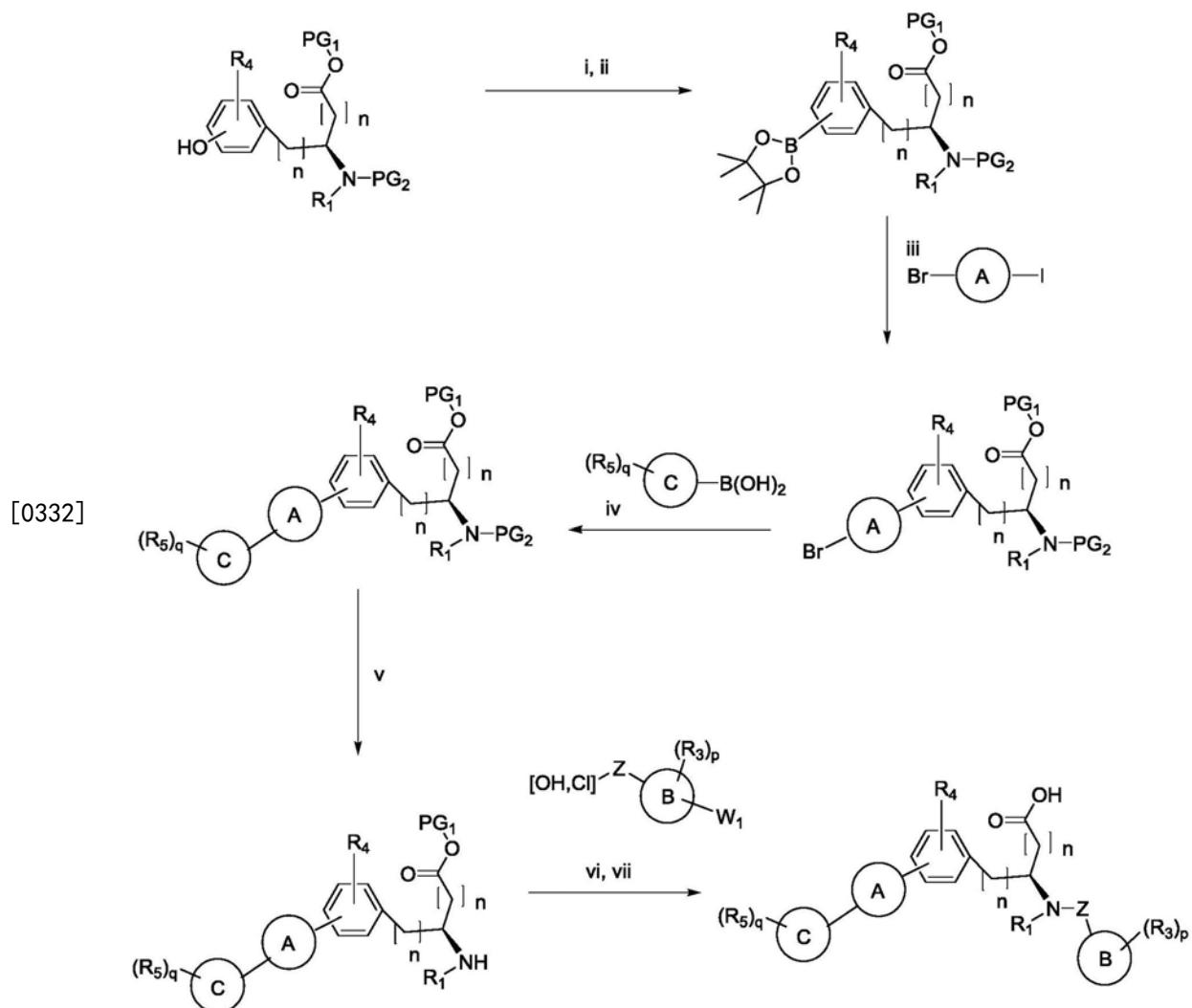
[0327] 方案2:

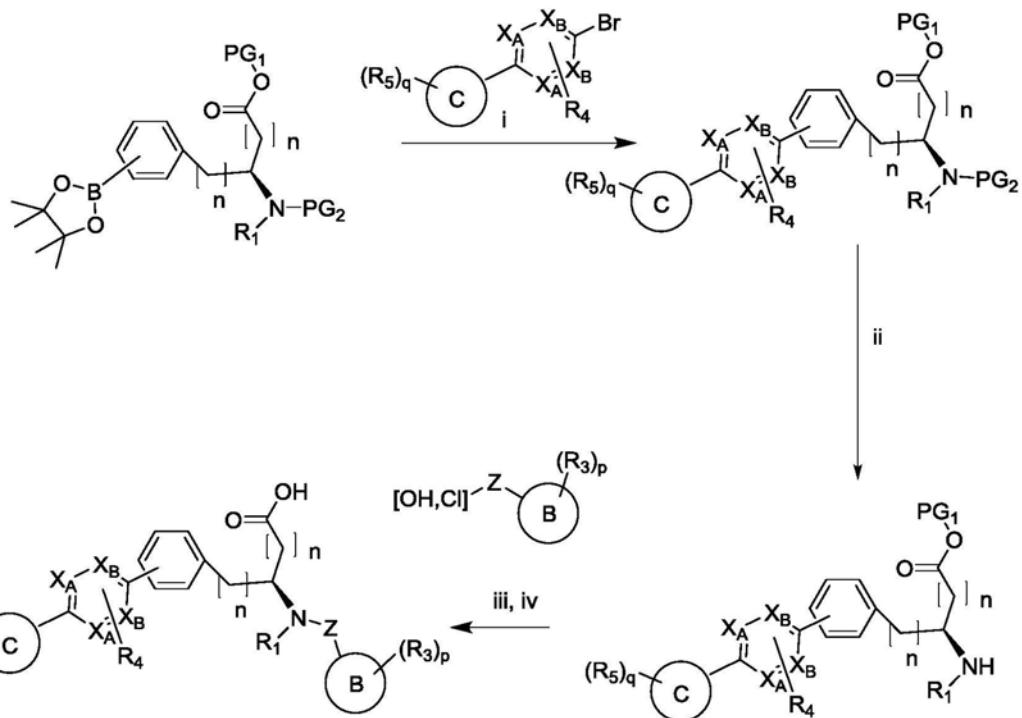


[0329] 试剂:PG为保护基团,以及 $X_A$ 和 $X_B$ 为 $CR_4$ 或N; (i)  $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Na_2CO_3$ 、THF、ACN、水; (ii)  $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $Na_2CO_3$ 、THF、ACN、水; (iii) 脱保护,例如甲酯脱保护: $NaOH$ 、 $MeOH$ 、水。

[0330] 可以使用方案2以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

[0331] 方案3:

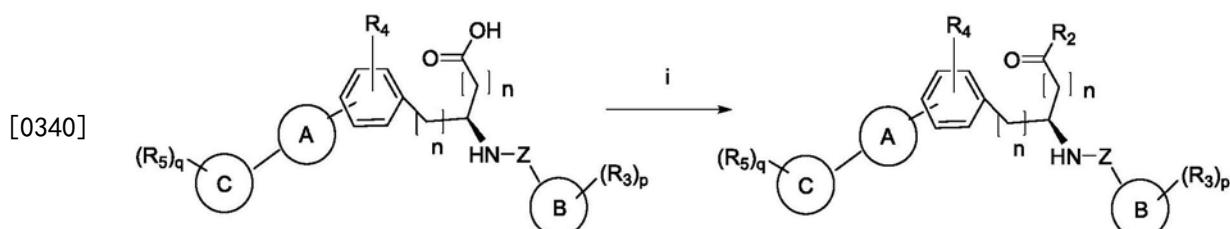




[0336] 试剂: PG<sub>1</sub> 和 PG<sub>2</sub> 为保护基团, 以及 X<sub>A</sub> 和 X<sub>B</sub> 为 CR<sub>4</sub> 或 N; (i) Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF、ACN、水; (ii) PG<sub>2</sub> (例如 CBZ) 的脱保护: Pd/C、H<sub>2</sub>、EA; (iii) 如果 Z=CO, 则与酰基氯偶联成酰胺: DIEA、DCM, 或与酸偶联成酰胺: EDC、HOBT、DMF 或 HATU、DMF; 如果 Z=SO<sub>2</sub>, 则与磺酰氯偶联: DIEA 或 NEt<sub>3</sub>、DCM 或 DMF; (iv) PG<sub>1</sub> 的脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA。

[0337] 可以使用方案4以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

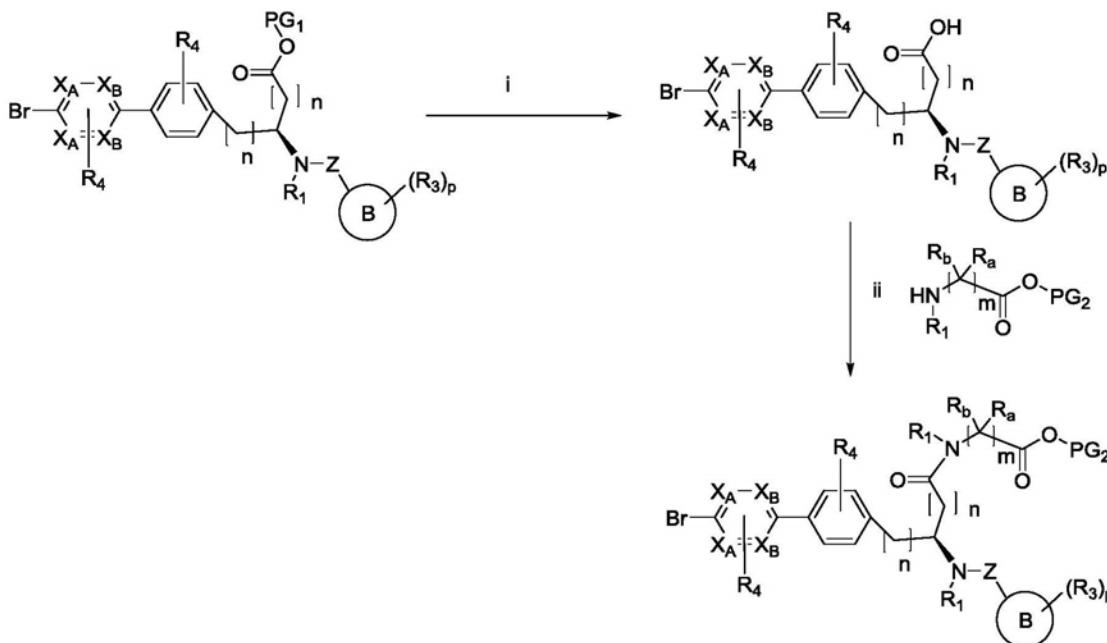
#### [0339] 方案5:



[0341] 试剂: PG 为保护基团; (i) (a) 当 R<sub>2</sub> 为 NR<sub>1</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOH 时: NHR<sub>1</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (b) 当 R<sub>2</sub> 为 NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub> 时: R<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、DCC、DMAP、DCM; (c) 当 R<sub>2</sub> 为 NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub> 时: HNR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (d) 当 R<sub>2</sub> 为 N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基时: HN(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (e) 当 R<sub>2</sub> 为 -N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>) 时: NH<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; 然后 HN(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)、HATU、DMAP、DCM; (f) 当 R<sub>2</sub> 为 N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-杂环基时: HN(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-杂环基、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA。

[0342] 可以使用方案5以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

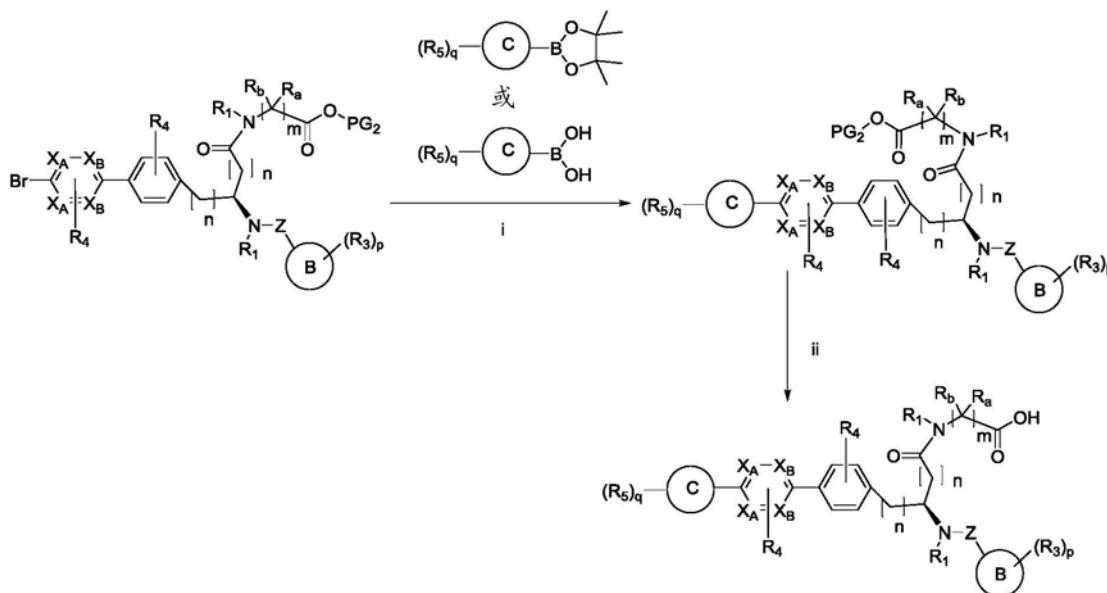
#### [0343] 方案6:



[0345] 试剂:PG<sub>1</sub>和PG<sub>2</sub>为保护基团,以及X<sub>A</sub>和X<sub>B</sub>为CR<sub>4</sub>或N; (i) PG<sub>1</sub>的脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA; (ii) HATU、DIEA、DMF。

[0346] 可以使用方案6以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

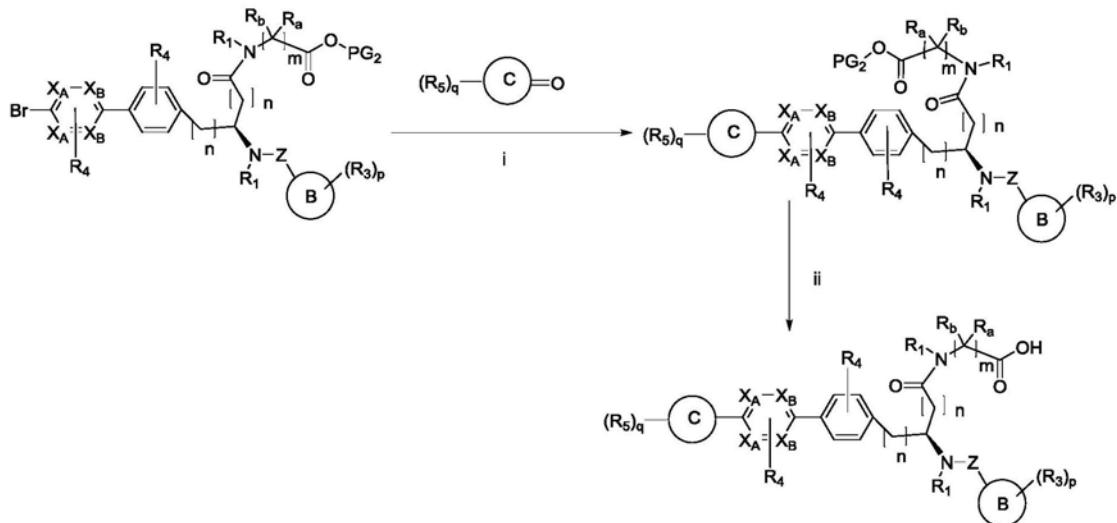
[0347] 方案7:



[0349] 试剂:PG<sub>1</sub>和PG<sub>2</sub>为保护基团,以及X<sub>A</sub>和X<sub>B</sub>为CR<sub>4</sub>或N; (i) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF、ACN、水; (ii) PG<sub>2</sub>的脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA。

[0350] 可以使用方案7以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

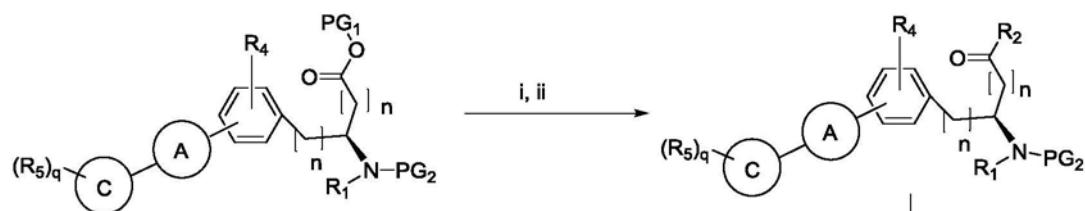
[0351] 方案8:



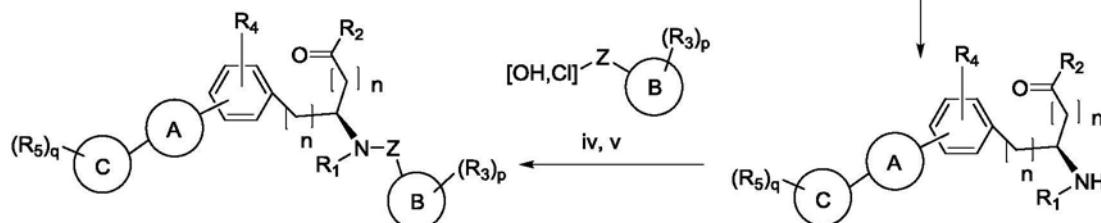
[0353] 试剂:PG<sub>1</sub>和PG<sub>2</sub>为保护基团,以及X<sub>A</sub>和X<sub>B</sub>为CR<sub>4</sub>或N;(i)甲苯磺酰基肼、LiOtBu、XPhos、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、二氧六环(dioxane),100℃。(ii)PG<sub>2</sub>的脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA。

[0354] 可以使用方案8以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

[0355] 方案9:



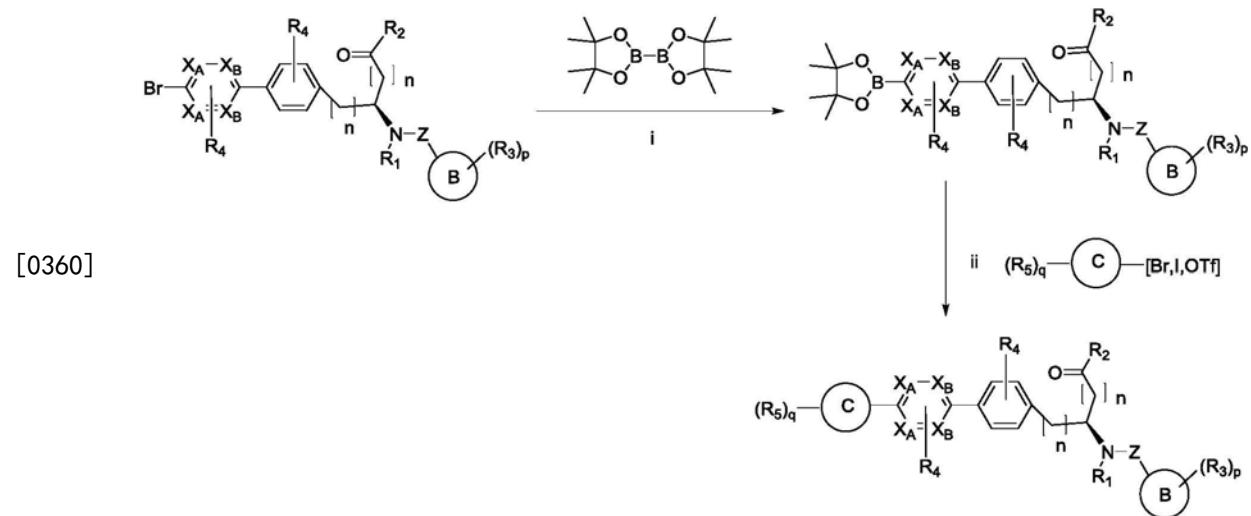
[0356]



[0357] 试剂:PG<sub>1</sub>、PG<sub>2</sub>和PG<sub>3</sub>为保护基团;(i) PG<sub>1</sub>的脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA;(ii)(a)当R<sub>2</sub>为NR<sub>1</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOH时:NHR<sub>1</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG<sub>3</sub>、HATU、DMF;(b)当R<sub>2</sub>为NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>时:R<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、DCC、DMAP、DCM;(c)当R<sub>2</sub>为NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>时:HNR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、HATU、DMF;(d)当R<sub>2</sub>为N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基时:HN(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基、HATU、DMF;(e)当R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)时:NH<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG<sub>3</sub>、HATU、DMF,然后脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA,然后HN(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)、HATU、DMAP、DCM;(f)当R<sub>2</sub>为N(R<sub>1</sub>)-杂环基时:HN(R<sub>1</sub>)-杂环基、HATU;(iii)PG<sub>2</sub>(例如CBZ)的脱保护:Pd/C、H<sub>2</sub>、EA;(iv)如果Z=CO,则与酰基氯偶联成酰胺:DIEA、DCM,或与酸偶联成酰胺:EDC、HOBT、DMF或HATU、DMF;如果Z=SO<sub>2</sub>,则与磺酰氯偶联:DIEA或NET<sub>3</sub>、DCM或DMF;(v)PG<sub>3</sub>的脱保护,例如叔丁酯脱保护:DCM、TFA。

[0358] 可以使用方案9以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

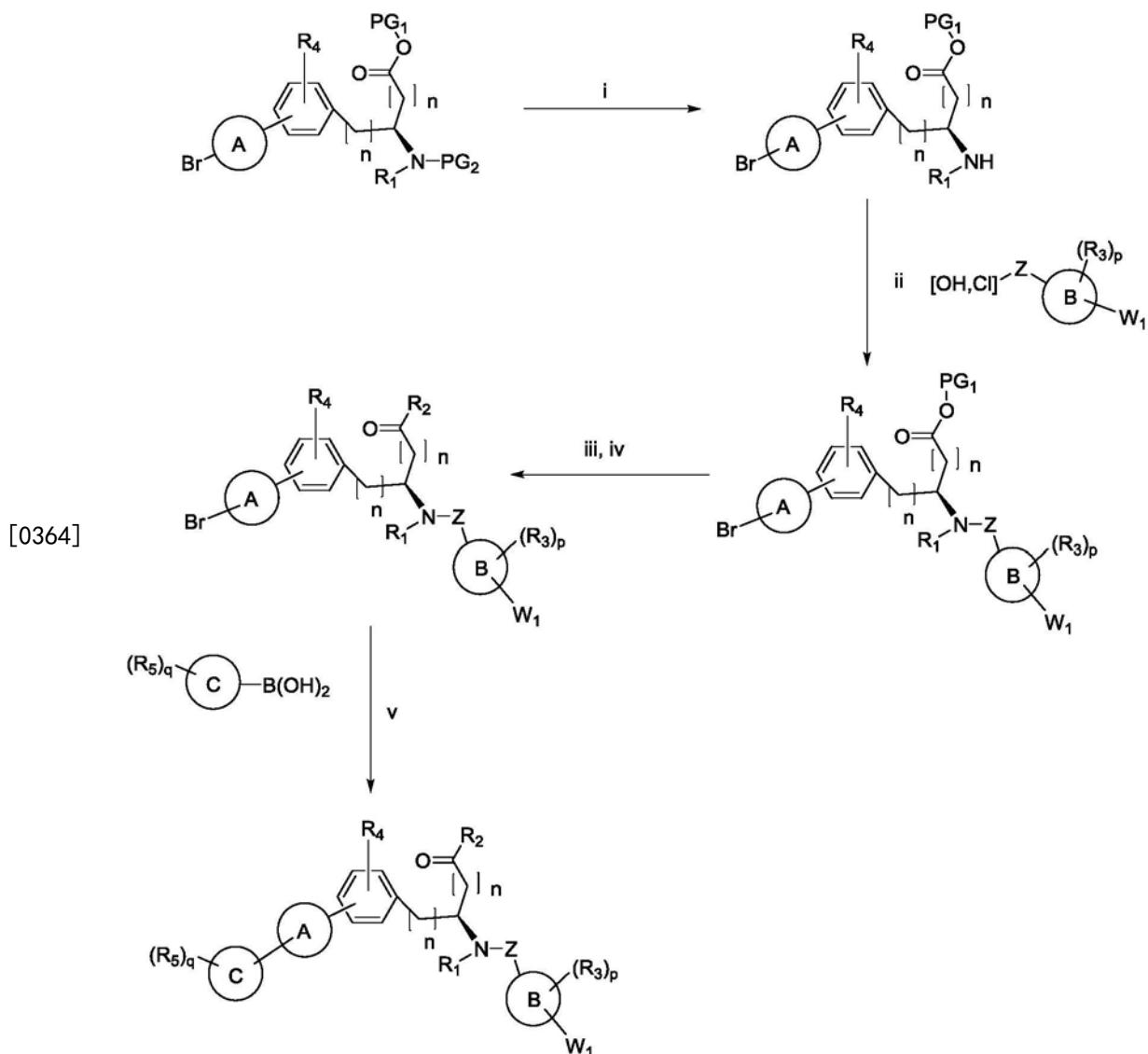
[0359] 方案10:



[0361] 试剂:PG<sub>1</sub>和PG<sub>2</sub>为保护基团,以及X<sub>A</sub>和X<sub>B</sub>为CR<sub>4</sub>或N; (i) Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>、K0Ac、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF、ACN、水; (ii) Pd (dppf) Cl<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF、ACN、水。

[0362] 可以使用方案10以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

[0363] 方案11:



[0365] 试剂:PG<sub>1</sub>、PG<sub>2</sub>和PG<sub>3</sub>为保护基团; (i) PG<sub>2</sub>的脱保护, 例如Boc 脱保护: 6N HCl于异丙醇中、DCM; (ii) 如果Z=CO, 则与酰基氯偶联成酰胺:DIEA、DCM, 或与酸偶联成酰胺:EDC、HOBT、DMF或 HATU、DMF; 如果Z=SO<sub>2</sub>, 则与磺酰氯偶联:DIEA或NEt<sub>3</sub>、DCM 或DMF; (iii) PG<sub>1</sub>的脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (iv) (a) 当R<sub>2</sub>为NH-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOH时: NH<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG<sub>3</sub>、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (b) 当R<sub>2</sub>为NH-SO<sub>2</sub>-R<sub>8</sub>时: R<sub>8</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、DCC、DMAP、DCM; (c) 当R<sub>2</sub>为NR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>时: HNR<sub>41</sub>R<sub>42</sub>、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (d) 当 R<sub>2</sub>为N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基时: HN(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)-杂环基、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (e) 当R<sub>2</sub>为-N(R<sub>1</sub>)-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-CO-N(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)时: NH<sub>2</sub>-(CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)<sub>m</sub>-COOPG<sub>3</sub>、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA, 然后 HN(R<sub>1</sub>)(R<sub>7</sub>)、HATU、DMAP、DCM; (f) 当R<sub>2</sub>为N(R<sub>1</sub>)-杂环基时: HN(R<sub>1</sub>)-杂环基、HATU、DMF, 然后脱保护, 例如叔丁酯脱保护: DCM、TFA; (v) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、THF、ACN、水。

[0366] 可以使用方案11以类似的方式制备其他对映异构体和/或非对映异构体。

## 实施例

[0367] 在以下实施例中进一步说明本发明。以下实施例为非限制性的，仅代表本发明的各个方面。

[0368] 本文公开的结构内的实线楔形和虚线楔形示出相对立体化学，其中仅当明确示出或描绘时，描述绝对立体化学。

[0369] 一般方法

[0370] NMR谱

[0371]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz) 和  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz) 是在氘代氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ ) 或二甲基亚砜 ( $d_6$ -DMSO) 的溶液中获得的。使用MestReNova 6.0.3-5604来处理NMR谱。

[0372] LCMS数据

[0373] 使用6种系统中的一种来获得质谱 (LCMS)。系统1a: 配备有 Thompson ODS-A, 100A, 5 $\mu$  (50x4.6mm) 柱的Agilent 1100/6110 HPLC系统, 使用含0.1% 甲酸的水作为流动相A, 含0.1% 甲酸的乙腈作为流动相B, 含5mM乙酸铵的水作为流动相C, 以及含5mM乙酸铵的乙腈作为流动相D, 流动相流速为1mL/min。方法1: 20-100% 的流动相B (80-0% 的A), 历经2.5min; 然后保持在100% 的B, 持续 2.5min。方法2: 5% 的流动相B (95% 的A), 历经1min; 5-95% 的B, 历经9min; 然后保持在95% 的B, 持续5min。方法3: 20-100% 的流动相B (80-0% 的A), 历经2.5min; 然后保持在100% 的B, 持续4.5min。方法12: 5% 的D (95% 的C), 历经1min; 然后5-95% 的D, 历经9min; 并保持在95% 的D, 持续5min。系统1b: 配备有Agilent Poroshell 120 EC-C8, 2.7 $\mu$  (50x3mm) 柱的Agilent 1100/6110 HPLC系统, 使用含5 mM乙酸铵的水作为流动相C, 以及含5mM乙酸铵的乙腈作为流动相D, 流动相的流速为1mL/min。方法13: 5% 的D (95% 的C) 至95% 的D, 历经12min; 然后保持在95% 的D, 持续2.8min; 然后至5% 的D, 历经0.2min。系统1c: 配备有Agilent Poroshell 120 EC-C18, 2.7  $\mu$  (50x3mm) 柱的Agilent 1100/6110 HPLC系统, 使用含5mM乙酸铵的水作为流动相C, 以及含5mM乙酸铵的乙腈作为流动相D, 流动相的流速为1mL/min。方法14: 5% 的D (95% 的C) 至95% 的D, 历经12min; 然后保持在95% 的D, 持续2.8min; 然后至5% 的D, 历经 0.2min。方法15: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3min; 然后保持在95% 的D, 历经1.8min; 然后降至20% 的D, 历经 0.2min。方法16: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3.0min; 并保持在95% 的D, 持续3.8min; 然后20% 的D, 历经0.2min。系统1d: 配备有 Agilent Poroshell 120EC-C8, 2.7 $\mu$  (50x3mm) 柱的Agilent 1100/6110 HPLC系统, 使用含5mM乙酸铵的水作为流动相C, 以及含5mM乙酸铵的乙腈作为流动相D, 流动相流速为1mL/min。方法18: 20% 的 D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3min; 并保持在95% 的D, 持续1.8min; 然后降至20% 的D, 历经0.2min。方法19: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3.0min; 并保持在95% 的D, 持续3.8min; 然后20% 的D, 历经0.2min。方法20: 5% 的D (95% 的C) 至95% 的D, 历经12min; 然后保持在95% 的D, 持续2.8min; 然后至5% 的D, 历经0.2min。系统1e: 配备有Waters X-Bridge C-8, 3.5 $\mu$  (50x4.6mm) 柱的Agilent 1100/6110 HPLC系统, 使用含5mM乙酸铵的水作为流动相C, 以及含5mM乙酸铵的乙腈作为流动相D, 流动相流速为1mL/min。方法 25: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3min; 然后保持在95% 的 D, 持续3.8min; 然后至5% 的D, 历经0.2min。方法26: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的D, 历经3min; 并保持在95% 的D, 持续1.8min; 然后至20% 的D, 历经0.2min。方法28: 20% 的D (80% 的C) 至95% 的 D, 历经12.0min; 并保持在95% 的D, 持续3.8min; 然后降至20% 的D, 历经0.2min。

续2.8min;然后20%的D,历经0.2min。系统2:配备有Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 $\mu$ m (4.6 x30mm) 柱的Agilent 1200 LCMS,使用含0.1%甲酸的水作为流动相 A,以及含0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。方法4:5-95%的流动相B,历经3.0min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,历经0.5min,流速为4.5mL/min。方法5:5-95%的流动相B,历经14min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,历经0.5min,流速为4.5mL/min。系统3:配备有Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 $\mu$ m, (4.6x30mm) 柱的 Waters Fractionlynx LCMS系统,使用含0.1%甲酸的水作为流动相A,以及含0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。方法6:5-95%的流动相B,历经3.0min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,持续0.5min,流速为4.5mL/min。方法7:5-95%的流动相B,历经14min,流速为 2.5mL/min;然后保持在95%,持续0.5min,流速为4.5mL/min。系统4:配备有Agilent Zorbax Extend RRHT 1.8 $\mu$ m (4.6x30mm) 柱的 Agilent 1260LCMS,使用含0.1%甲酸的水作为流动相A,以及含0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。方法8:5-95%的流动相B,历经3.0min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,持续0.5min,流速为4.5mL/min。方法9:5-95%的流动相B,历经14min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,持续0.5min,流速为4.5mL/min。系统5:配备有Waters Xselect CSH C18 3.5 $\mu$ m (4.6x50mm) 柱的 Agilent 1260LCMS,使用含0.1%甲酸的水作为流动相A,以及含0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。方法10:梯度为5-95%的流动相B,历经13.0min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,持续1.0min,流速为4.5mL/min。方法11:梯度为 5-95%的流动相B,历经3.0min,流速为2.5mL/min;然后保持在95%,持续0.6min,流速为4.5mL/min。系统6:配备有Acquity UPLC BEH C18,1.7 $\mu$ m (2.1x50mm) 柱或Phenomenex Kinetex C18,1.7 $\mu$ m (2.1x 50mm) 柱的Waters Acquity UPLC系统,使用含10mM甲酸铵的水作为流动相A,乙腈作为流动相B,流速为0.5mL/min。方法17:10%的流动相B(90%的A),持续0.5min;10-95%的B,历经3min,然后保持在95%的B,持续1.1min;95-10%的B,历经0.1min,然后保持0.3min,且总运行时间为5min。方法23:20%的流动相B(80%的 A),持续0.5min;20-95%的B,历经3min;然后保持在95%的B,持续1.1min;95-20%的B,历经0.1min;然后保持0.3min且总运行时间为5min。方法24:30%的流动相B(70%的A),持续0.5min;30-95%的B,历经2.2min;然后保持在95%的B,持续1.9min;95-30%的B,历经0.1min,然后保持0.3min且总运行时间为5min。方法27:40%的流动相B(60%的A),持续0.5min;40-95%的B,历经1.9min;然后保持在95%的B,持续2.2min;95-40%的B,历经0.1min,然后保持0.3min且总运行时间为5min。方法21:20%的流动相B(80%的A),持续0.5min;20-95%的B,历经2.7min;然后保持在95%的 B,持续1.4min;95-20%的B,历经0.1min;然后保持0.3min且总运行时间为5min。方法22:40%的流动相B(60%的A),持续0.5min; 40-95%的B,历经1.6min;然后保持在95%的B,持续2.5min;95-40%的B,历经0.1min;然后保持0.3min且总运行时间为5min。

[0374] 氢化

[0375] 使用配备有指定CatCart的Thales Nanotechnology H-Cube反应器或使用标准实验室技术来进行氢化反应。

[0376] 反应条件及缩略词

[0377] 程序中使用的吡啶、二氯甲烷 (DCM)、四氢呋喃 (THF) 和甲苯来自 Aldrich Sure-Seal瓶或Acros AcroSeal干燥溶剂,并在氮气 (N<sub>2</sub>) 下保存。所有反应用磁力搅拌,且温度为外界反应温度。使用了以下缩略词:乙酸乙酯 (EA)、1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、三乙胺

(TEA)、N-羟基苯并三唑(HOBt)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)、乙酸(AcOH)、盐酸(HCl)、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)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、叔丁醇(t-BuOH)、氢化钠(NaH)、三乙酰氧基硼氢化钠(Na(OAc)<sub>3</sub>BH)、乙醇(EtOH)、甲醇(MeOH)、乙腈(ACN)。

[0378] 纯化

[0379] 使用配备有Redisep(Teledyne Isco)、Telos(Kinesis)或GraceResolv(Grace Davison Discovery Sciences)硅胶(SiO<sub>2</sub>)柱的Combiflash Rf快速纯化系统(Teledyne Isco)进行层析。使用两种系统中的一种来进行制备型HPLC纯化。系统1:配备有Waters SunFire Prep C18 OBD, 5μm(19 x150mm)柱的Varian ProStar/PrepStar系统,使用含0.05%三氟乙酸的水作为流动相A,以及含0.05%三氟乙酸的乙腈作为流动相B。梯度为40-95%的流动相B,历经10min;在95%保持5-10min;然后返回至40%,历经2min,流速为18mL/min。使用Varian Prostar级分收集器,通过在254nm UV检测来收集级分,并使用Savant SpeedVac Plus 真空泵或Genevac EZ-2进行蒸发浓缩。系统2:配备有Agilent Prep-C18, 5μm(21.2x50mm)柱的Waters Fractionlynx系统,使用含0.1%甲酸的水作为流动相A,以及含0.1%甲酸的乙腈作为流动相B。梯度为45-95%的流动相B,历经7.5min;在95%保持1min;然后返回至45%,历经1.5min,流速为28mL/min。通过在254nm UV检测或按重量来收集级分,并使用Genevac EZ-2蒸发浓缩。

[0380] 手性方法

[0381] 手性方法1:该方法用于检测示例性化合物内的酪氨酸手性中心(而非其他立体中心)的对映异构体过量。通过对在5μm粒径的Diacel Chiralpak IA, 4.6x250mm柱上分离的峰进行积分来测定对映异构体过量。使用的溶剂为“溶剂A”:4:1的(含0.2%TFA的己烷):DCM和“溶剂B”:EtOH。将流速保持在1.0mL/min,梯度如下:使溶剂B从2%升高至10%,历经30min;保持溶剂B在10%,持续15min。

[0382] 手性方法2:通过对在5μm粒径的Daicel Chiralpak IC, 4.6x250 mm柱上分离的峰进行积分来测定对映异构体过量,该柱运行有76%(含0.2%TFA的异己烷)、19%DCM和5%EtOH的等度混合物,流速为1.5mL/min。

[0383] 手性制备型HPLC:使用配备有Daicel Chiralpak IC柱(20x250 mm柱,5μm粒径)的Gilson制备型HPLC系统来进行手性制备型 HPLC,该柱运行有流速为15mL/min的流动相A(60%(含0.2%TFA的异己烷)和40%DCM)等度混合物,并用流动相B(EtOH)以1.5 mL/min在柱稀释。通过在254nm UV检测来收集级分,并使用Genevac EZ-2蒸发浓缩。

[0384] 一般程序

[0385] 一般程序4:酯水解为酸。

[0386] 向酯(1当量)在THF或二氧六环和水中的搅拌溶液添加NaOH或LiOH(1-3当量)。在高达60°C下搅拌反应混合物长达18h。用AcOH或HCl中和反应混合物,并用水稀释或浓缩。如果用水稀释反应混合物,则添加HCl以将反应混合物酸化至pH值约为2。通过过滤分离所得的沉淀物以产生产物,其可以通过层析、制备型HPLC纯化,或不经纯化使用。如果浓缩反应混合物,则用DCM或EA稀释粗材料,并用卤水洗涤。浓缩有机层,并通过层析或制备型HPLC纯化以得到终产物。或者,粗材料可以不经纯化而继续使用。

[0387] 一般程序7:经由肽偶联制备酰胺。

[0388] 用适当的羧酸(1.0-1.5当量)处理胺(1.0当量)和碱(DIEA、TEA或NMM)(0-3.0当量)在DCM或DMF(0.08-0.10M)中的溶液。向该混合物中添加偶联剂。偶联剂可以为任选地含DMAP(0.01-1当量)的HATU(1.05-2.5当量)、含HOBT(1.5当量)或DMAP(0.01-1当量)的EDC(1.5当量)、含HOBT(1.1当量)的DCC(1.1当量)或含DMAP(2.0当量)的DCC(1.5当量)。搅拌反应混合物直至反应完成。用EA稀释反应并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过层析纯化产物，或者产物可以未经进一步纯化进行下一步骤。

[0389] 一般程序8:酯脱保护为酸,Boc-胺的脱保护,和/或被保护的醇的原脱硅基(protodesilylation)

[0390] 用含TFA(0.16-0.33M)或1-4N HCl的乙醚或二氧六环(10.0-20.0当量)处理叔丁酯或Boc-胺(1.00当量)在DCM(0.06M)中的溶液。将反应混合物在室温或30℃搅拌直至反应完成。去除溶剂并通过层析法或制备型HPLC纯化产物。该程序也适用于叔丁基、二甲基甲硅烷基保护的醇的原脱硅基。用1-6N HCl水溶液(10-00当量)处理甲酯(1.00当量)在二氧六环(0.04-0.08M)中的溶液。将反应混合物在室温或30℃搅拌直至反应完成。去除溶剂并通过层析法或制备型HPLC纯化产物。

[0391] 一般程序9:三氟甲磺酸酯的形成

[0392] 用1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(1.1当量)处理苯酚(1.0当量)在DCM(0.25M)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌直至反应完成。用水和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液搅拌反应物。将有机层干燥并浓缩。将材料通过层析法纯化，或者未经纯化而使用。

[0393] 一般程序10:钯催化的偶联反应

[0394] 将硼酸或硼酸酯(1.0-1.3当量)、卤化物(1.0-1.3当量)、碳酸氢钠或碳酸钠的十水合物(2.0-2.5当量)和二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]钯(I)或Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的溶液合并在THF、乙腈或二氧六环(0.1-0.2M)和水(0.25-0.50M)中。将反应在80至100℃下加热直至反应完成。用EA稀释反应，并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥，并浓缩。产物可以通过层析法、制备型HPLC纯化，或者未经进一步纯化进行下一步。

[0395] 一般程序13:磺酸酯或磺酰胺的形成

[0396] 向醇或胺在DCM(0.02M)中的溶液添加磺酰氯(2当量)和三乙胺(3当量)。将反应在室温搅拌直至反应完成。用DCM稀释反应，并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥，并浓缩。产物可以通过层析法、制备型HPLC纯化，或者未经进一步纯化进行下一步。

[0397] 在0℃,向酸在DCM(0.02M)中的溶液添加磺酰胺(2当量)、EDC(2当量)和DMAP(2当量)。将反应混合物进行搅拌，允许在室温搅拌直至反应完成。将反应物用DCM稀释，并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、以及之后的卤水洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。产物可以通过层析法或制备型HPLC纯化。

[0398] 一般程序18:Cbz脱保护生成胺或苄酯脱保护生成酸

[0399] 常规氢化:向Cbz保护的胺或苄基保护的酯(1.0当量)在EA、THF、EtOH或MeOH(0.01-0.05M)中的搅拌溶液添加Pd/C，并将反应在氢气下搅拌直至反应完成。过滤催化剂并去除溶剂。将产物通过层析法纯化，或者可以未经进一步纯化进行下一步。

[0400] 使用H-cube氢化:使Cbz保护的胺或苄基保护的酯(1.0当量)在二氧六环或THF(0.01-0.03M)中的溶液以1mL/min通过Thales Nanotechnology H-Cube反应器中10%的

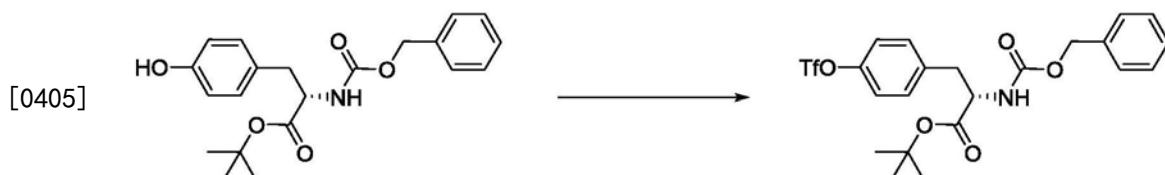
Pd/C CatCart。蒸出溶剂且产物未经进一步纯化进行下一步。

[0401] 一般程序37: 酰偶联

[0402] 向芳基溴(1当量)在二氯六环(0.06M)中的搅拌溶液添加酮(1-2当量)、甲苯磺酰基肼(1-2当量)、叔丁醇锂(3-5.5当量)、 $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (2mol%) 和Xphos(8mol%)。将混合物加热至100°C保持16h,然后用乙酸水溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机萃取物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥，并蒸发溶剂。通过柱层析法或制备型HPLC分离产物。

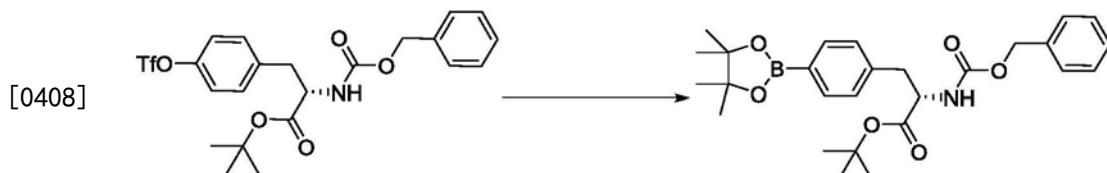
[0403] 代表性化合物的合成

[0404] (S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-苯基)丙酸酯(INT-5)



[0406] 使用一般程序9制备:用 $\text{MgSO}_4$ (4.01g,33.7mmol)处理(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酸酯水合物(25g,64.2 mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液。在15min之后,将混合物过滤并用DCM(2x20mL)洗涤。将有机物用N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(17.41g,134.7mmol)处理并搅拌。用1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(26.44g,74.01mmol)处理该溶液,并使混合物在室温搅拌过夜。将混合物用水(50mL)和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20mL)处理,并剧烈搅拌10min。分离各层,并将有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2x50mL)、水(50mL)和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(50mL)进一步洗涤并浓缩。将化合物通过层析(EA/己烷)纯化,提供26.85g(79%)(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-苯基)丙酸酯INT-5。 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$ 的LCMS-ESI( $m/z$ )计算值:503.1;实测值 526.1 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=4.12\text{min}$  (方法3)。

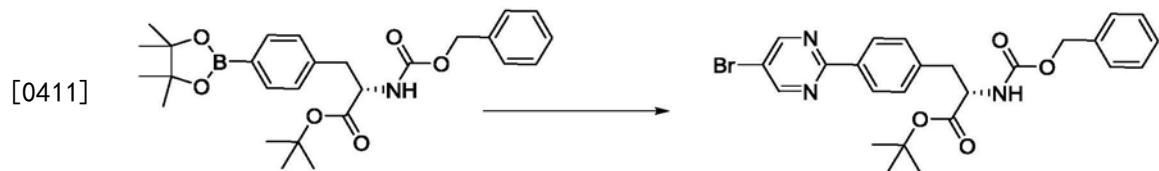
[0407] (S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸酯(INT-6)



[0409] 将(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-苯基)丙酸酯INT-5(26.85g,53.4mmol)、乙酸钾(15.71g,160.1 mmol)、双-频那醇硼烷(27.1g,106.7mmol)和DMSO(100mL)的溶液用稳定的氮气流脱气5分钟。向该溶液添加 $\text{PdCl}_2$ (dppf)(1.95g,2.67 mmol),将溶液进一步脱气并保持在氮气氛下。将混合物在100°C加热18h,然后冷却至室温,用EA(50mL)稀释,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20mL)、水(3x30mL)洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将化合物通过柱层析纯化,产生11.10g(41%)呈油状物的(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸酯INT-6。 $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BN}_2\text{O}_6$ 的LCMS-ESI( $m/z$ )计算值: 481.3; 实测值 504.3 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=4.21\text{min}$  (方法3)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  7.72(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.60(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.42-7.11(m, 6H), 4.98(s, 2H), 4.22-4.08(m, 1H), 3.03(dd,  $J=13.7, 5.2\text{Hz}$ ,

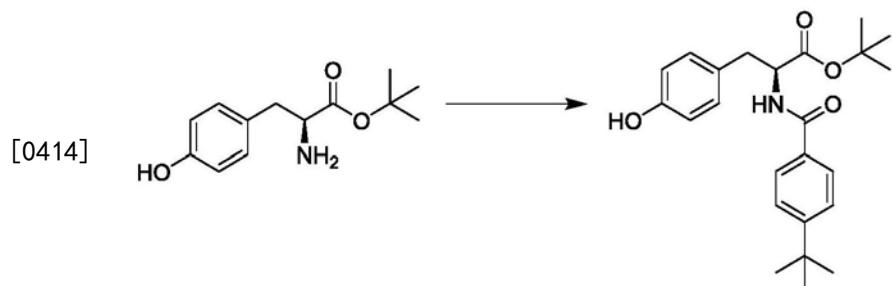
1H), 2.85 (dd,  $J=13.6, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 1.36 (s, 6H), 1.30 (s, 9H), 1.22-1.13 (m, 6H)。

[0410] (S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸酯 (INT-7)



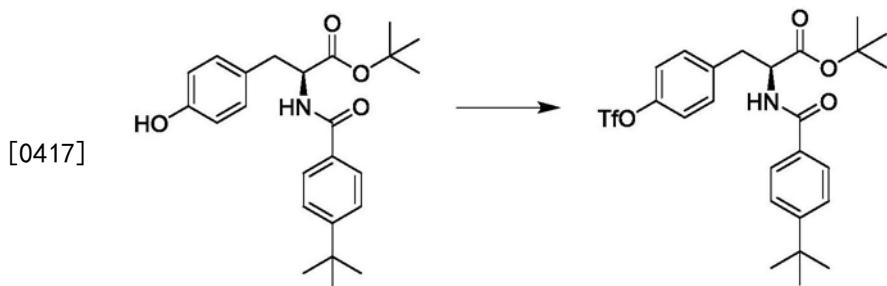
[0412] 使用一般程序10制备:将(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸酯 INT-6 (21.7g, 45.0mmol) 和5-溴-2-碘嘧啶 (15.4g, 54.0mmol) 在二氧六环 (400mL) 与碳酸钠十水合物 (25.7g, 90mmol) 水溶液 (100mL) 中的搅拌混合物脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.99g, 1.4mmol) 并将混合物进一步脱气, 然后加热回流5h。使混合物冷却, 同时搅拌过夜。将混合物倒在水 (1L) 和EA (300mL) 上, 并搅拌30min。过滤混合物并分离各层。用EA (2x200mL) 进一步萃取水层, 并将合并的有机层用水 (2x100 mL) 和之后的卤水 (50mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。柱层析 (EA/己烷) 产生14.84g (63%) (S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸酯INT-7。C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:511.1; 实测值534.0 [M+Na]<sup>+</sup>,  $t_R=2.97\text{min}$  (方法11)。

[0413] (4-(叔丁基)苯甲酰基)-L-酪氨酸叔丁酯



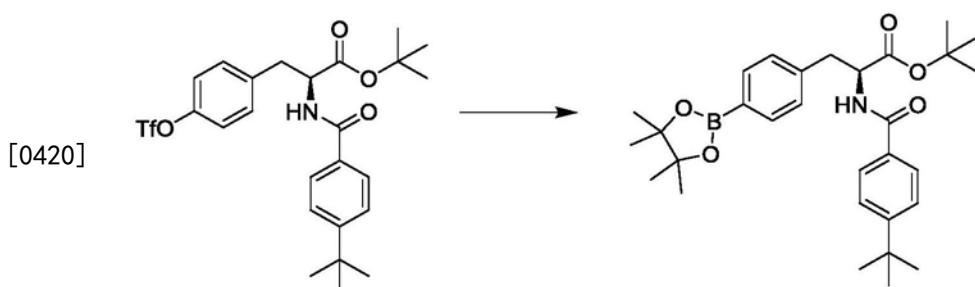
[0415] 使用一般程序7制备:向4-(叔丁基)苯甲酸 (8.3g, 46.4mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液添加HATU (19.2g, 50.6mmol)、TEA (17.6mL, 126.4mmol) 和(S)-叔丁基2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸酯 (10.0g, 42.1 mmol)。在5h之后, 将反应混合物用EA稀释, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和卤水洗涤, 然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、浓缩并通过层析 (EA/己烷) 纯化, 提供12.9g (69%) (4-(叔丁基)苯甲酰基)-L-酪氨酸叔丁酯。C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>0</sub><sub>4</sub>的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:397.5; 无观察到的 $m/z$ ,  $t_R=3.59\text{min}$  (方法1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 87.71-7.65 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.04 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.59 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (dt,  $J=7.5, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.15 (qd,  $J=14.0, 5.6\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

[0416] (S)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-3-(4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基丙酸叔丁酯 (INT-12)



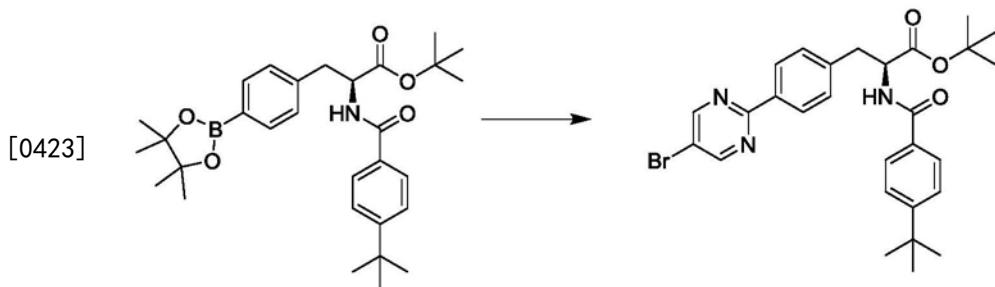
[0418] 使用一般程序9制备：向 (4- (叔丁基) 苯甲酰基) -L- 酪氨酸叔丁酯 (8.0g, 17.9mmol) 的溶液添加DIEA (3.7mL, 1.2mmol) 和N- 苯基双 (三氟甲烷磺酰亚胺) (7.0g, 19.7mmol)。在搅拌36h之后, 将反应混合物用DCM稀释, 然后用10% 柠檬酸水溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩, 提供9.5g (100%) (S) -2- (4- (叔丁基) 苯甲酰氨基) -3- (4- ((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 苯基) 丙酸叔丁酯INT-12, 将其未经进一步纯化而使用。 $C_{25}H_{30}F_3NO_6S$ 的LCMS-ESI (*m/z*) 计算值: 529.6; 无观察到的*m/z*, *t<sub>R</sub>*=4.42min (方法1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.69 (d, *J*=7.0Hz, 1H), 4.94 (dt, *J*=6.9, 5.9Hz, 1H), 3.24 (t, *J*=7.1Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 9H)。

[0419] (S) -2- (4- (叔丁基) 苯甲酰氨基) -3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 丙酸叔丁酯 (INT-13)



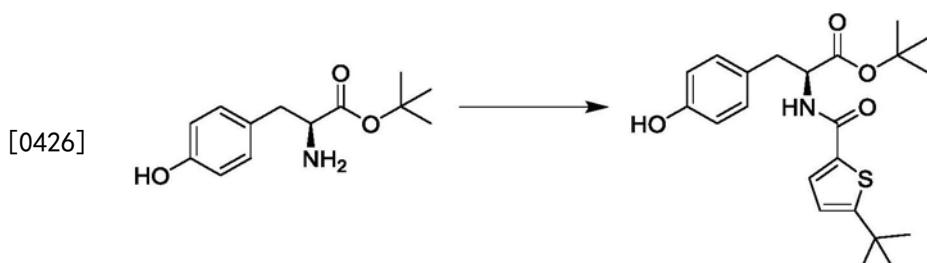
[0421] 向 (S) -2- (4- (叔丁基) 苯甲酰氨基) -3- (4- ((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 苯基) 丙酸酯INT-12 (9.5g, 24mmol)、K0Ac (7.0g, 72mmol) 和双-频那醇硼烷 (9.1g, 36mmol) 在DMSO (20mL) 中的脱气溶液添加 Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (0.87g, 1mmol)。在N<sub>2</sub> 气氛下, 将反应混合物在100℃ 加热12h。将反应混合物用EA稀释, 然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和 H<sub>2</sub>O洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、浓缩并通过层析 (EA/己烷) 纯化, 提供7.2g (60%) (S) -2- (4- (叔丁基) 苯甲酰氨基) -3- (4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) -丙酸叔丁酯INT-13。 $C_{30}H_{42}BN_5O_5$ 的LCMS-ESI (*m/z*) 计算值: 507.5; 无观察到的*m/z*, *t<sub>R</sub>*=4.53min (方法1)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=8.0Hz, 2H), 6.59 (d, *J*=7.4Hz, 1H), 5.05-4.92 (m, 1H), 3.27 (qd, *J*=13.7, 5.4Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (m, 21H)。

[0422] (S) -3- (4- (5-溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (4- (叔丁基) 苯甲酰氨基) -丙酸叔丁酯 (INT-14)



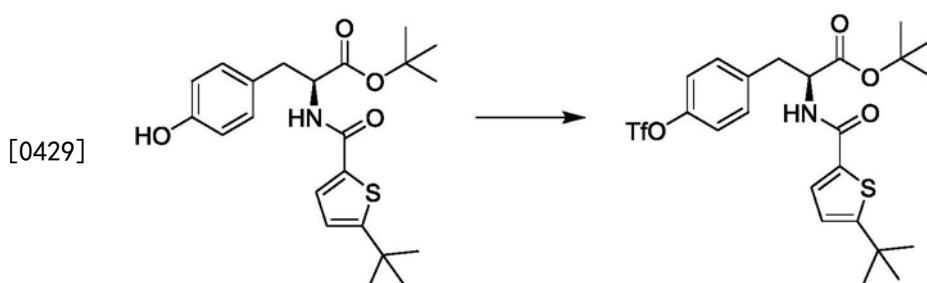
[0424] 使用一般程序10制备:向(S)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-丙酸酯 INT-13 (1.0g, 2.0mmol)、 $\text{NaHCO}_3$  (420mg, 3.9mmol) 和5-溴-2-碘嘧啶 (615mg, 2.2mmol) 在2/2/1ACN/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ 中的脱气溶液添加  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (140mg, 0.2mmol)。在微波反应器中,将反应混合物在110 °C加热1h。将反应混合物浓缩,溶解在DCM中并用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤。将有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩并通过层析(EA/己烷)纯化,提供630mg (58%) (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)丙酸叔丁酯INT-14。 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:538.5;无观察到的 $m/z$ ,  $t_{\text{R}}=4.66\text{min}$  (方法1)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 88.84- 8.78 (s, 2H), 8.31 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J=12.9, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.65 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 3.43-3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H)。

[0425] (5-(叔丁基)噻吩-2-羰基)-L-酪氨酸叔丁酯



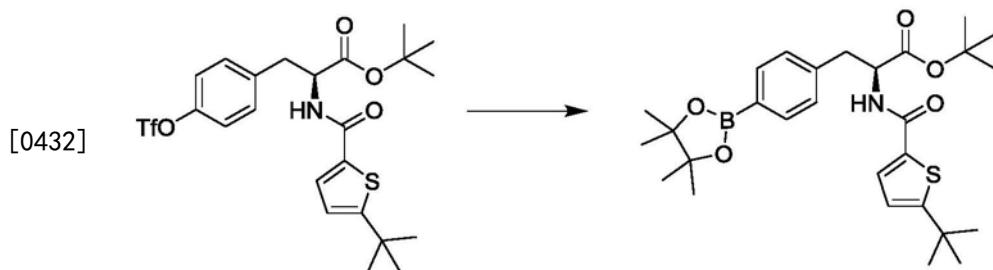
[0427] 使用一般程序7制备:向5-(叔丁基)噻吩-2-甲酸 (1.93g, 10.0mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液添加HATU (4.56g, 12.0mmol) 和TEA (4.18 mL, 30.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min,并添加(S)-叔丁基2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸酯 (2.37g, 10.0mmol)。在1h之后,将反应混合物倒入400mL冰水中,并过滤固体。将固体溶解在DCM和EA中,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,浓缩,并通过层析(EA/己烷)纯化,提供3.6g (89%) (5-(叔丁基)噻吩-2-羰基)-L-酪氨酸叔丁酯。 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:403.2;实测值: $426.1[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $t_{\text{R}}=9.07\text{min}$  (方法2)。

[0428] (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸叔丁酯(INT-15)



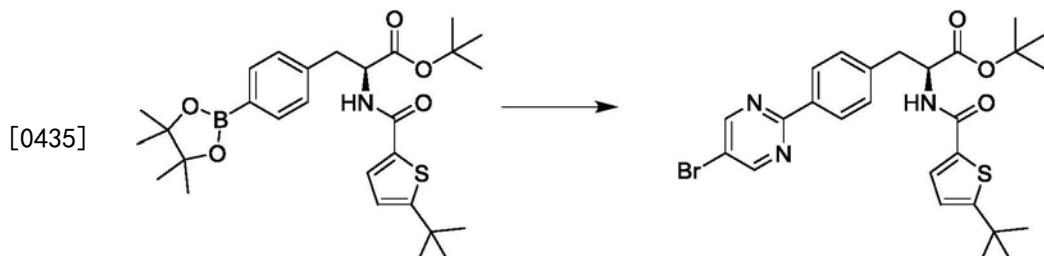
[0430] 使用一般程序9制备：向(5-(叔丁基)噻吩-2-羧基)-L-酪氨酸叔丁酯(3.52g, 8.72mmol)的溶液添加DIEA(4.56mL, 26.17mmol)和N-苯基双(三氟甲烷磺酰亚胺)(3.27g, 9.16mmol)。在搅拌18h之后，将反应混合物用DCM稀释，然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗产物通过层析纯化，提供4.10g(87.6%) (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)-丙酸叔丁酯INT-15。 $C_{23}H_{28}F_3NO_6S_2$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值：535.1；无观察到的m/z,  $t_R=4.22\text{min}$ (方法3)。

[0431] (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸叔丁酯(INT-16)



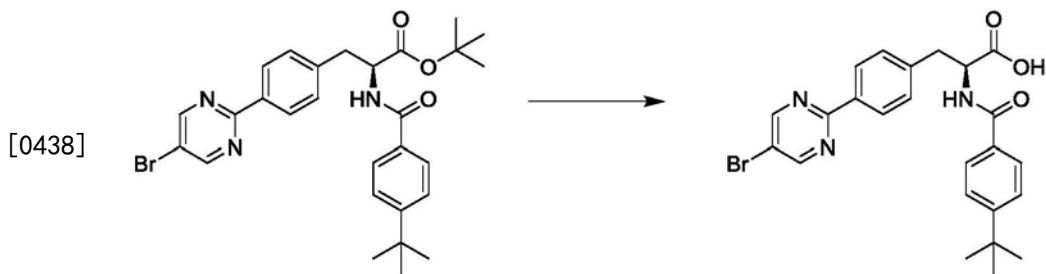
[0433] 向(S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸叔丁酯INT-15(3.89g, 7.26mmol)、KOAc(2.14g, 21.79 mmol)和双-频那醇硼烷(2.40g, 9.44mmol)在DMSO(50mL)中的脱气溶液添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.27g, 0.36mmol)。在N<sub>2</sub>气氛下，将反应混合物在100℃加热18h。将反应混合物倒入600mL冰水中，并过滤固体。将沉淀物用EA稀释，经MgSO<sub>4</sub>干燥、浓缩并通过层析(EA/己烷)纯化，提供3.68g(99%) (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸叔丁酯 INT-16。 $C_{28}H_{40}BN_5O_5S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值：513.3；无观察到的 m/z,  $t_R=4.51\text{min}$ (方法3)。

[0434] (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸叔丁酯(INT-17)



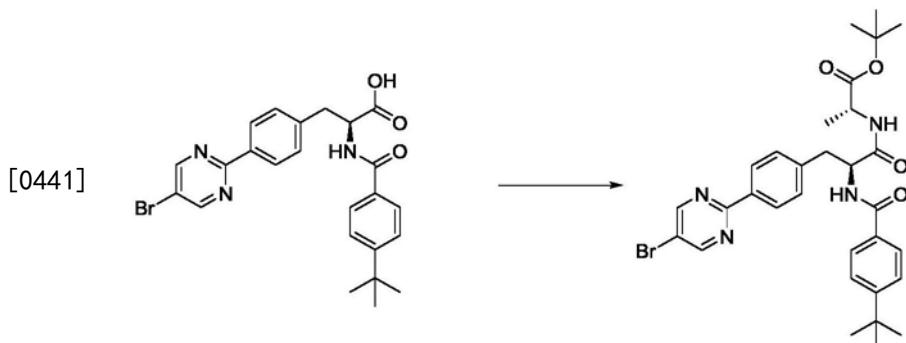
[0436] 使用一般程序10制备：向(S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸叔丁酯INT-16(510mg, 1.0mmol)和5-溴-2-碘嘧啶(570mg, 2.0mmol)在2/2/1 ACN/THF/饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)中的脱气溶液添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(30mg, 0.4mmol)。在微波反应器中，将反应混合物在120℃加热1h。将反应混合物用水(100mL)和EA(50mL)稀释，并经硅藻土(Celite)过滤。用EA(3x30mL)萃取水层，并将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥，浓缩，并通过层析(EA/己烷)纯化，提供342mg(63%) (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸叔丁酯INT-17。 $C_{26}H_{30}BrN_3O_3S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值：543.1；实测值：488.0 [M-tBu+H]<sup>+</sup>,  $t_R=10.95\text{min}$ (方法2)。

[0437] (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)丙酸 (INT-27)



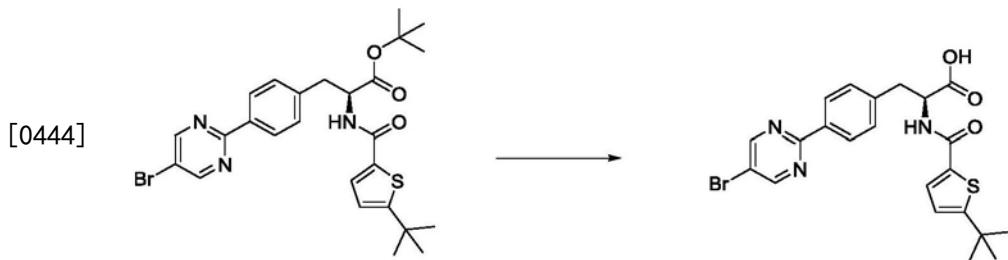
[0439] 使用一般程序8和INT-14制备: $C_{24}H_{24}BrN_3O_3$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:482.3;实测值481.1 $[M-H]^+$ ,  $t_R=2.6\text{min}$ (方法15),以及98.7%的e.e.(手性方法1,用2%的溶剂A、98%的溶剂B等度洗脱)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 2H), 8.32 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.64 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 5.16 (dd,  $J=12.7, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.42 (ddd,  $J=38.8, 14.0, 5.7\text{Hz}$ , 2H), 1.32 (s, 9H)。

[0440] ((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-丙酰基)-D-丙氨酸叔丁酯 (INT-32)



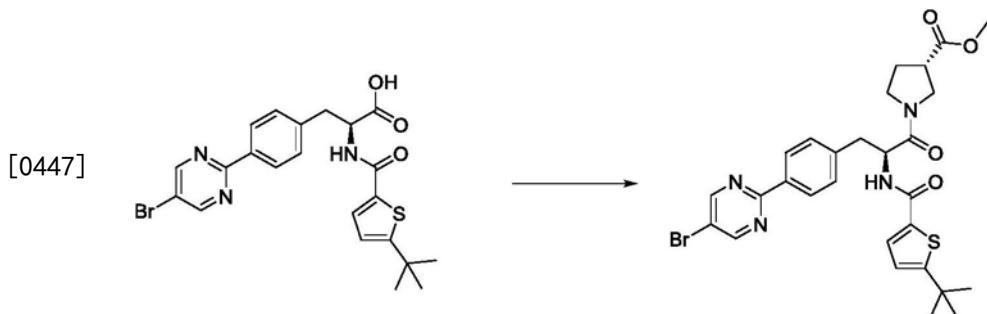
[0442] 使用一般程序7制备:向(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)丙酸INT-27 (1.50g, 3.10mmol) 在DMF (15mL) 中的搅拌溶液添加D-丙氨酸叔丁酯 (680.0mg, 3.73mmol) 和Et<sub>3</sub>N (802.3mg, 6.2mmol)。将反应在0℃搅拌1小时,然后添加含HATU (877.5mg, 3.37mmol) 的2mL DMF。将反应在0℃搅拌1小时,然后升温至室温,同时搅拌18小时。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3x20mL) 萃取反应溶液。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将粗产物通过柱层析 (50%EA 于己烷中) 纯化,提供1.44g (76%) 呈固体粉末的((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-丙酰基)-D-丙氨酸叔丁酯INT-32。 $C_{31}H_{37}BrN_4O_4$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:609.6;实测值610.2 $[M+H]^+$ ,  $t_R=4.05\text{min}$ (方法16)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.03 (s, 2H), 8.49 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.54-7.37 (m, 4H), 4.85 (td,  $J=10.1, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.24-2.97 (m, 2H), 1.50-1.29 (m, 9H), 1.32-1.17 (m, 12H)。

[0443] (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-丙酸



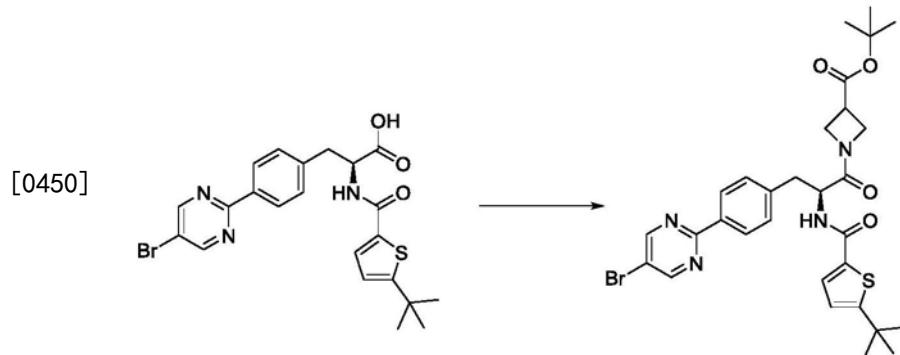
[0445] 使用一般程序8制备:用TFA (30.0g, 263.1mmol) 处理 (S) -3- (4- (5- 溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘧吩-2-甲酰胺基) 丙酸叔丁酯INT-17 (15.7g, 28.8mmol) 在DCM (30mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌18小时至反应完成。将溶剂蒸发,然后与甲苯 (3x20mL) 共蒸发以去除痕量TFA。将化合物在真空中干燥过夜,提供13.7g (97%) 呈粉末的 (S) -3- (4- (5- 溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘙吩-2-甲酰胺基) 丙酸。 $C_{22}H_{22}BrN_3O_3S$  的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:487.1;实测值488.1  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 2.55\text{min}$ . (方法16)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.05 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 8.64 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 2H), 4.64 (td,  $J=10.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.26 (dd,  $J=13.8, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.11 (dd,  $J=13.7, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 1.32 (s, 9H)。

[0446] (S) -1- ((S) -3- (4- (5- 溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘙吩-2-甲酰胺基) 丙酰基) 吡咯烷-3-甲酸甲酯 (INT-35)



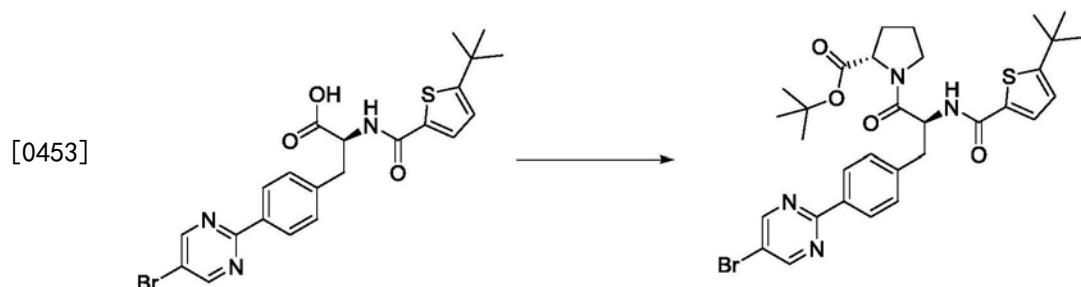
[0448] 使用一般程序7制备:向 (S) -吡咯烷-3-甲酸甲酯 (357.0mg, 2.16 mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液添加DIEA (465.26mg, 3.60mmol) 和 (S) -3- (4- (5- 溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘙吩-2-甲酰胺基) 丙酸 (700.0mg, 1.44mmol)。将溶液在冰浴冷却至0 °C, 然后缓慢添加含 HATU (677.55mg, 2.88mmol) 的2mL DMF溶液。将反应在0°C 搅拌 1小时, 然后升温至室温, 同时搅拌2小时。用DCM (3x20mL) 和  $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (3x10mL) 萃取反应溶液。将合并的有机物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并蒸发。将最终化合物通过柱层析 (40% DCM于己烷中) 纯化, 提供501.0mg (58%) 呈粉末的 (S) -1- ((S) -3- (4- (5- 溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘙吩-2-甲酰胺基) 丙酰基) 吡咯烷-3-甲酸甲酯INT-35。 $C_{28}H_{31}BrN_4O_4S$  的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:598.1;实测值599.3  $[M+H]^+$ ,  $t_R = 3.553\text{min}$ . (方法16)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.05 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 2H), 8.77 (dd,  $J=11.5, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.72 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 3.88 (dd,  $J=10.3, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (dd,  $J=15.5, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.50 (ddd,  $J=18.3, 12.2, 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (dd,  $J=17.3, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (ddd,  $J=28.0, 15.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 3.18-2.85 (m, 3H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.87 (td,  $J=15.2, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 1.32 (s, 9H)。

[0449] (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(INT-38)



[0451] 使用一般程序7制备:向氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(64.55mg, 0.41 mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液添加DIEA(169.6mg, 1.31mmol) 和 (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸 (100.0mg, 0.21mmol)。将溶液在冰浴冷却至0°C, 然后缓慢添加含 HATU(74.11mg, 1.31mmol)的1mL DMF溶液。将反应在0°C搅拌1 小时, 然后升温至室温, 同时搅拌2小时。用DCM(3x10mL)和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3x10mL)萃取反应溶液。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发, 提供117.6mg (85%) 呈固体粉末的 (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 INT-38, 其未经进一步纯化用于下一步骤。 $C_{30}H_{35}BrN_4O_4S$  的 LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 626.2; 实测值 627.2 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 3.884\text{min}$ . (方法16).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO) δ 9.03 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2H), 8.66 (dd,  $J=30.6, 8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (dd,  $J=8.1, 6.1\text{Hz}$ , 2H), 7.82-7.60 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J=8.2, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 6.91 (dd,  $J=3.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.77-4.49 (m, 1H), 4.36 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 0.5H), 4.31-4.24 (m, 0.5H), 4.20 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 0.5H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.78 (dd,  $J=9.6, 6.1\text{Hz}$ , 0.5H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.06 (tdd,  $J=13.6, 11.5, 5.4\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 4H), 1.35-1.27 (m, 14H)。

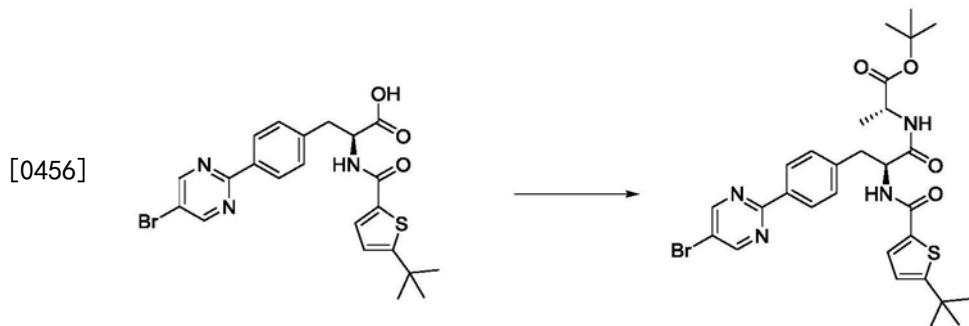
[0452] (S)-叔丁基1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-2-甲酸酯(INT-54)



[0454] 使用一般程序7制备:在0°C, 向 (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸(1.0g, 2.05mmol)在DMF(5 mL)中的搅拌溶液添加DIPEA(2.14mL, 12.28mmol), 随后添加L-脯氨酸叔丁酯盐酸盐(0.468g, 2.25mmol)。历经10分钟, 向混合物中分批添加溶解在DMF(1.5mL)中的HATU(0.856g, 2.25mmol)。使反应升温至室温, 并搅拌过夜。将反应物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用 DCM(3x30mL) 萃取。经MgSO<sub>4</sub>干燥合并的有机层并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(0-40% EtOAc/己烷)纯化, 提供1.06g (81%) (S)-叔丁基1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-

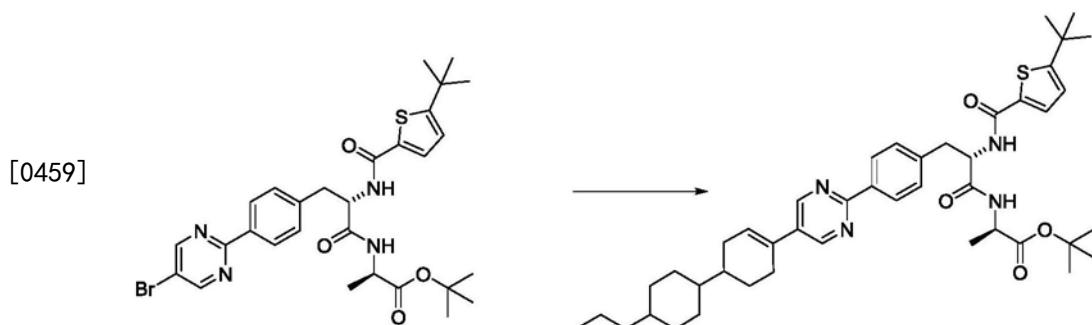
2-甲酸酯 (INT-54)。 $C_{31}H_{37}BrN_4O_4S$  的 LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 640.2; 实测值 641.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 10.63\text{min}$  (方法14)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 89.03 (s, 2H), 8.70 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 4.97-4.84 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 18H)。

[0455] ((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-D-丙氨酸叔丁酯



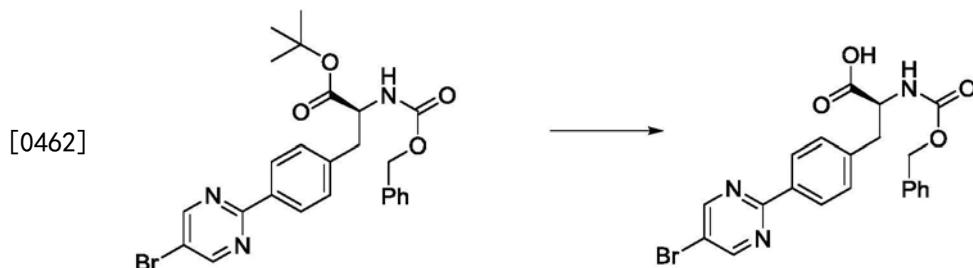
[0457] 使用一般程序7制备: 向D-丙氨酸叔丁酯 (5.60g, 30.80mmol) 在 DMF (50mL) 中的搅拌溶液添加 DIEA (8.29g, 64.18mmol) 和 (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-丙酸 (12.5g, 25.67mmol)。将溶液在冰浴冷却至0°C, 然后缓慢添加含 HATU (9.06g, 38.50mmol) 的 15mL DMF 溶液。将反应在0°C搅拌1 小时, 然后升温至室温, 同时搅拌2小时。用 DCM (3x50mL) 和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (3x30mL) 萃取反应溶液。将合并的有机物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发。将最终化合物通过柱层析 (40% DCM于己烷中) 纯化, 提供 14.7g (94%) 呈固体粉末的 ((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-D-丙氨酸叔丁酯。 $C_{29}H_{35}BrN_4O_4S$  的 LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 614.2; 实测值 615.3 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 3.914\text{min}$ 。 (方法16)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 88.83 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 2H), 8.36 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J=3.8\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.88 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 4.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.31 (dd,  $J=13.6, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 3.20 (dd,  $J=13.6, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 1.51-1.32 (m, 18H), 1.27 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO) 8172.02, 171.31, 162.28, 162.13, 161.42, 158.55, 142.27, 136.34, 134.66, 130.20, 128.82, 127.92, 123.07, 118.63, 80.90, 54.45, 48.86, 39.59, 39.38, 32.39, 28.04, 17.68。

[0458] (2R)-叔丁基2-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰胺基)丙酸酯



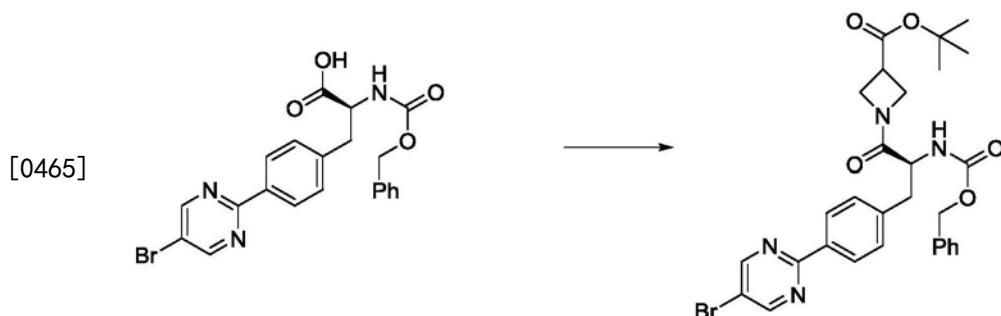
[0460] 使用一般程序10制备:将(R)-叔丁基2-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰胺基)丙酸酯(0.15g,0.244 mmol)和(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)硼酸(0.061g,0.244mmol)在二氧六环(12mL)中的搅拌溶液用碳酸氢钠(0.54mL 0.9M水溶液, 0.487mmol)处理, 升温至40℃并脱气。加入PdCl<sub>2</sub>dppf (7.13mg, 9.75 μmol), 将混合物脱气, 然后加热回流3h。使反应冷却至室温, 倒入水(50mL)中并用EA (3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。柱层析(EA/异己烷)产生142mg (78%) 呈灰白色固体的 (2R)-叔丁基2-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰胺基)丙酸酯的非对映异构体混合物。C<sub>44</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LCMS-ESI (m/z) 计算值:741.1; 无观察到的m/z, t<sub>R</sub>=3.49min (方法11)。

[0461] (S)-2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸



[0463] 使用一般程序8制备:用TFA (10mL) 处理(S)-2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸叔丁酯INT-7 (3.0g, 5.8mmol) 在 DCM (20mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌18h。将溶剂蒸发, 然后与甲苯(3x20mL) 共蒸发以去除残余的TFA。将化合物在真空中干燥过夜, 提供13.7g (97%) 呈粉末的(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸。C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>的LCMS-ESI (m/z) 计算值:456.30; 实测值457.43[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=2.21min (方法16)。

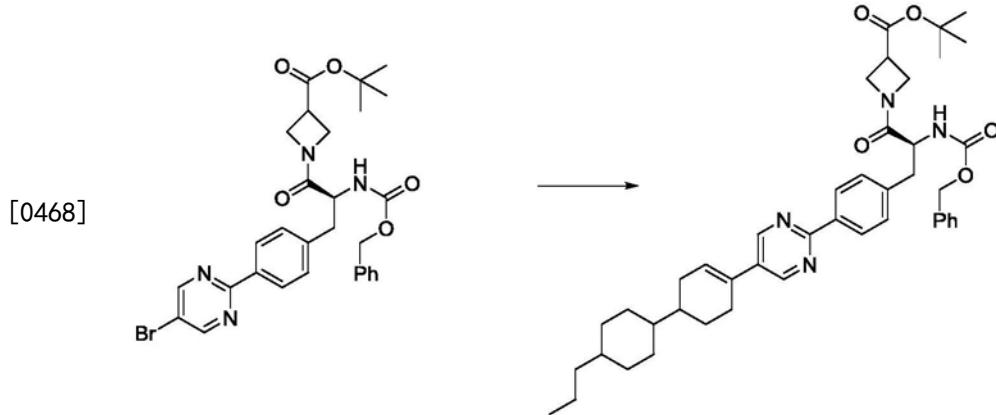
[0464] (S)-1-(2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯



[0466] 使用一般程序7制备:在0℃, 向(S)-2-(((苄氧基)羰基氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸(6.0g, 12.2mmol)在DMF (20mL) 中的搅拌溶液添加DIPEA (15.8g, 122mmol), 随后添加氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐(2.85g, 14.7mmol)。向混合物中分三份缓慢添加HATU (14g, 36mmol), 其中间隔30分钟。使反应在0℃搅拌2h, 然后历经2h升温至室温。然后, 用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)、水(25mL) 和EA (100mL) 稀释反应混合物。分离各层, 并用EA (2x100mL) 萃取水层。将合并的有机层用水、卤水洗涤, 然后经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗产物通过柱层析(0-40% EA/己烷)纯化, 提供4.6g (60%) (S)-1-(2-(((苄氧基)羰基氨基)-

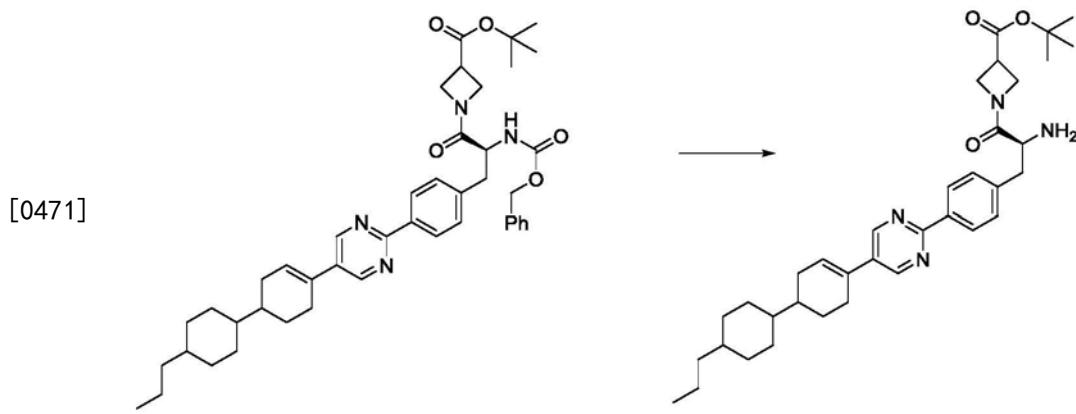
3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯。 $C_{29}H_{31}BrN_4O_5$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 595.5; 实测值 596.6 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 3.59\text{min}$  (方法16)。

[0467] 1-((2S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯



[0469] 使用一般程序10制备:用碳酸钠 (0.30g, 5.0mmol) 处理 (S)-1-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (1.5g, 2.52mmol) 和 (4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)硼酸 (0.76g, 3.02mmol) 在3:1二氧六环和水 (20mL) 的混合物中的搅拌溶液, 并将混合物脱气5min。加入  $PdCl_2dppf$  (0.18g, 0.25 mmol), 将混合物再次脱气2min, 然后在70°C加热7h。使反应混合物冷却至室温, 然后用EA (20mL) 和水 (20mL) 稀释。分离各层并用 EA (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物经  $MgSO_4$  干燥并蒸发溶剂。粗产物的柱层析 (0-60% EA/己烷) 产生1.56g (85%) 呈灰白色固体的1-((2S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯的非对映异构体混合物。 $C_{44}H_{56}N_4O_5$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 720.95; 实测值 721.63 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 7.02\text{min}$  (方法16)。

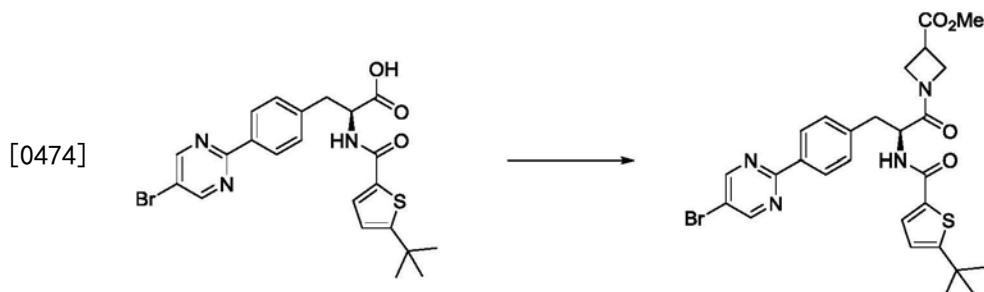
[0470] 1-((2S)-2-氨基-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (INT-64)



[0472] 使用一般程序18制备。向1-((2S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (1.0g, 1.38mmol) 的非对映异构体混合物在 EA (40mL) 中的搅拌溶液添加  $Pd/C$  (0.1g, 0.1mmol), 并向反应通入氢气三次。将反应混合物在氢气氛围下搅拌36小时, 将混合物经硅藻土过滤, 然后浓缩, 产生0.75g (92%) 呈灰色固体的1-((2S)-2-氨基-3-(4-(5-(4'-丙基-

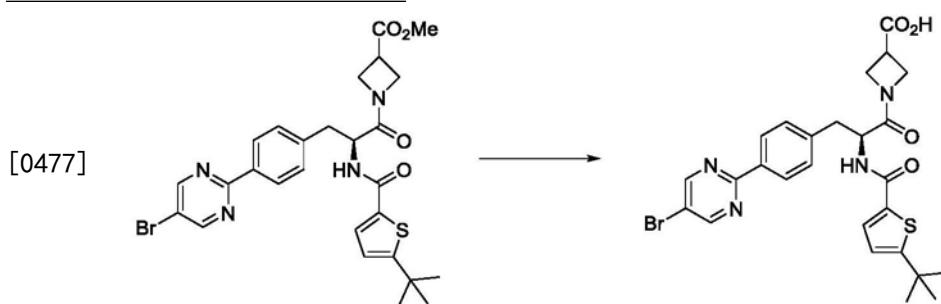
[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(INT-64)的非对映异构体混合物。将材料未经进一步纯化使用。 $C_{36}H_{50}N_4O_3$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 586.8; 实测值 587.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 5.82\text{min}$  (方法16)。该材料包含~10%的烯烃还原的副产物(bi-product) (S)-1-(2-氨基-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯, 并且不能通过柱层析分离。 $C_{36}H_{52}N_4O_3$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 588.82; 实测值 589.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 5.58\text{min}$  (方法16)。

[0473] (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯



[0475] 使用一般程序7制备: 用氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (3.59g, 23.69mmol) 处理 (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸 (3.85g, 7.90mmol) 在DMF (50mL) 中的搅拌溶液, 并冷却至-5°C, 届时添加DIEA (8.75mL, 47.4mmol)。当观察到澄清溶液时, 分批添加HATU (7.51g, 19.74mmol), 以将内部温度维持在0至-5°C。在15min之后, 加入另外的HATU (0.75g, 1.97mmol)。再30min之后, 将混合物用水 (2mL) 淬灭并升温至室温。将混合物用水 (~30mL) 稀释, 并用AcOH酸化。将沉淀物通过过滤收集, 相继用水 (3x30mL) 和之后的ACN (2x5mL) 洗涤, 提供4.25g (92%) (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯。 $C_{27}H_{29}BrN_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 584.1; 实测值 585.0 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 2.55\text{min}$  (方法11)。

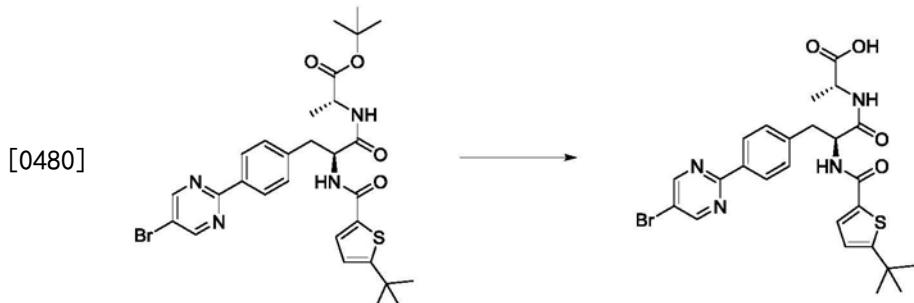
[0476] (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (INT-71)



[0478] 向水 (140mL) 和AcOH (140mL) 的搅拌混合物中添加硫酸 (53.2 mL, 993mmol), 并使混合物冷却至室温。然后, 将其添加至 (S)-甲基 1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸酯 (19.39g, 33.1mmol) 在二氧六环 (225mL) 中的搅拌溶液。在20h之后, 将混合物用冰水 (500mL) 稀释, 并用DCM (2x 350mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (2x500mL) 洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发溶剂。柱层析 (DCM/EA/AcOH) 产生12.96g (69%) (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71。 $C_{26}H_{27}BrN_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 570.1;

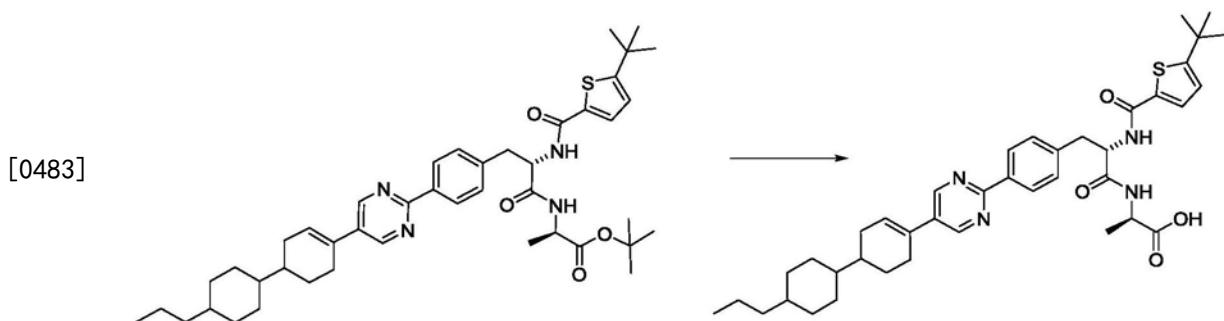
实测值  $571.0 [M+H]^+$ ,  $t_R = 2.36\text{min}$  (方法11)。

[0479] ((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-D-丙氨酸 (INT-72)



[0481] 使用一般程序8制备:向 (R)-叔丁基2-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰胺基)丙酸酯(4.8g, 7.80 mmol)在DCM(150mL)中的搅拌溶液添加TFA(18mL)。在16h之后,用甲苯(100mL)稀释反应物,并蒸发溶剂,提供4.36g(100%) ((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-D-丙氨酸 INT-72。 $C_{25}H_{27}BrN_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 558.1; 无观察到的 $m/z$ ,  $t_R = 2.43\text{min}$ (方法11)。

[0482] ((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)-D-丙氨酸(化合物1)



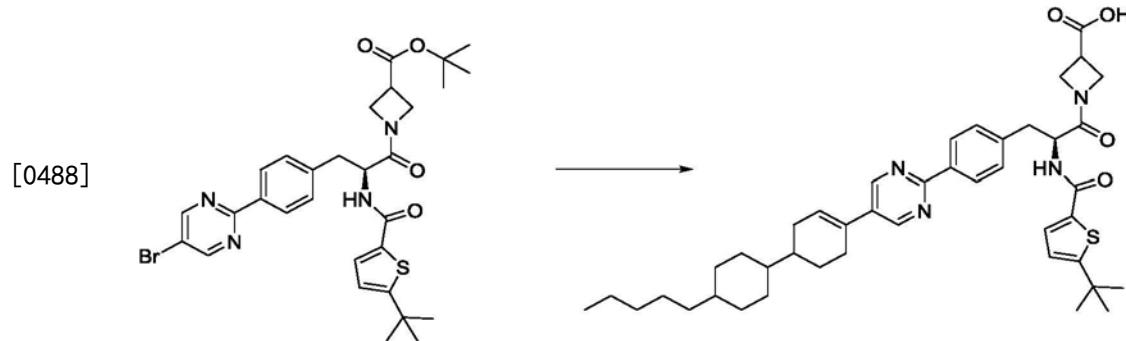
[0484] 使用一般程序8制备:向 (2R)-叔丁基2-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰胺基)丙酸酯(136mg, 0.184mmol)的非对映混合物在DCM(10mL) 中的搅拌溶液添加TFA(1.7mL, 22mmol)。在16h之后,用甲苯(10mL) 稀释反应,并蒸发溶剂。将混合物用甲苯(2x10mL)进一步共蒸发,产生淡棕色玻璃状物。柱层析(EA/AcOH/DCM/异己烷)产生94mg(75%)呈膏状固体的(2R)-2-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰胺基)丙酸(化合物1)的非对映异构体混合物。 $C_{40}H_{52}N_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 684.4; 无观察到的 $m/z$ ,  $t_R = 12.15\text{min}$ (方法10)。手性分析显示出92.8%的d.e. $t_R = 21.00\text{min}$ (手性方法1)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  12.60 (s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.51 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 6.91 (dd,  $J = 3.9, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (br s, 1H), 4.80 (td,  $J = 9.5, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.25 (p,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.47-2.18 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.44-0.78 (m, 28H)。

[0485] 使用一般程序10,然后使用一般程序8,从(R)-叔丁基 2-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-

2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰胺基)丙酸酯制备化合物2。

[0486] 使用一般程序10,然后使用一般程序4,从INT-35制备化合物3。

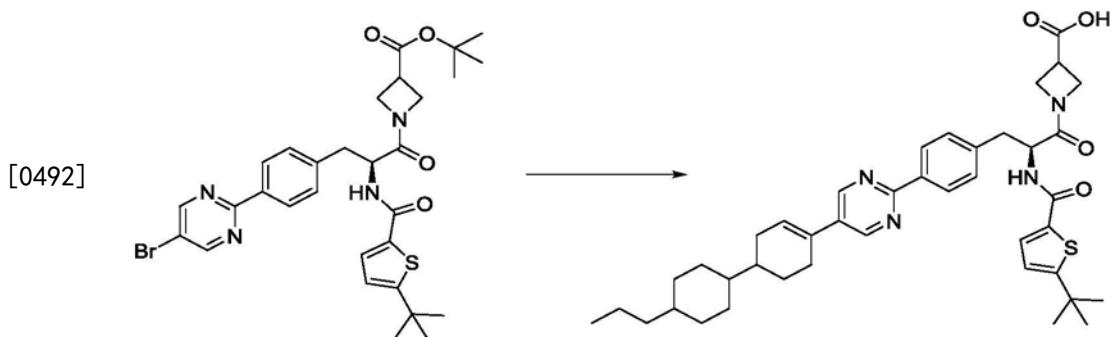
[0487] 1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-戊基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物4)



[0489] 使用一般程序10和8制备:将(4'-戊基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)硼酸(200.3mg,0.72mmol)、碳酸钠十水合物(57.6mg,0.96mmol)、(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯INT-38(300.0mg,0.48mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(35.1mg,0.048mmol)在二氧六环(9mL)和水(3mL)中的搅拌溶液通过氮气脱气,并加热至60℃保持2小时。将反应溶液在减压下蒸发,然后用DCM(20mL)稀释。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3x20mL)萃取粗材料。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(50%EA于己烷中)纯化,提供302.5mg(80.8%)1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-戊基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯作为中间体。将中间体溶解在DCM(10ml)中,用5.0mL TFA处理并在室温搅拌18小时。将产物与CH<sub>3</sub>CN(5x10mL)共蒸发,提供268.2mg(77%)呈固体粉末的1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-戊基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物4)的非对映异构体混合物。 $C_{43}H_{56}N_4O_4S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值:724.4;实测值725.3[M+H]<sup>+</sup>, $t_R$ =12.55min。(方法14);<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) $\delta$ 8.90(d,J=1.0Hz,2H),8.70(d,J=8.1Hz,1H),8.27(dd,J=8.1,4.6Hz,2H),7.69(d,J=3.9Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),6.92(d,J=3.8Hz,1H),6.42(s,1H),4.76-4.54(m,3H),4.43(t,J=8.8Hz,1H),4.37-4.23(m,1H),4.17(dd,J=18.4,7.7Hz,1H),4.11-3.96(m,2H),3.95-3.77(m,1H),3.38(d,J=44.3Hz,1H),3.18-2.94(m,2H),2.40(s,1H),2.27(d,J=18.8Hz,1H),1.97(d,J=18.0Hz,2H),1.86-1.63(m,4H),1.46-1.19(m,16H),1.15(s,4H),0.98(dd,J=24.6,11.9Hz,2H),0.8-0.95(m,J=7.0Hz,4H)。<sup>13</sup>C NMR(101MHz,DMSO)  $\delta$ 173.44,170.43,162.00,161.32,160.81,153.27,140.57,135.44,135.27,131.62,130.53,129.53,129.49,128.47,127.22,122.66,52.60,50.29,50.17,41.77,39.52,39.31,39.10,38.89,38.02,37.25,34.36,32.94,31.88,31.56,29.54,29.32,29.28,26.30,25.97,25.68,22.04,13.86。

[0490] 使用一般程序10,然后使用一般程序8,从INT-54制备化合物5 和8。

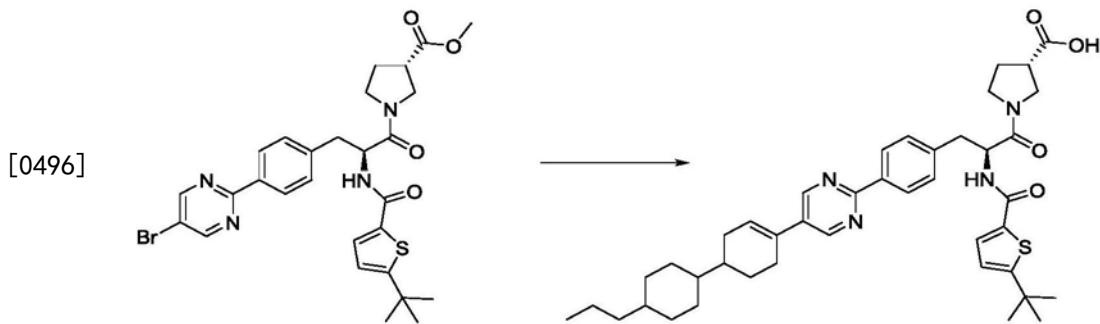
[0491] 1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物6)



[0493] 使用一般程序10和8制备：向(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)硼酸(31.9mg, 0.13mmol)、碳酸钠十水合物(7.8mg, 0.13mmol)、(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯INT-38(40.0mg, 0.064mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(46.8mg, 0.048mmol)在二氧六环(3mL)和水(1.0mL)中的搅拌溶液。将反应溶液通过氮气脱气，并加热至60°C保持2小时。将反应溶剂在减压下蒸发，然后在DCM(10mL)中稀释。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x3mL)萃取粗材料。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥，并蒸发溶剂。向含粗材料的1ml DCM添加0.1mL TFA，并在室温搅拌18小时。将终产物通过HPLC纯化，提供1.14mg(2.6%)呈固体的1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物6)的非对映异构体混合物。C<sub>41</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LCMS-ESI(m/z)计算值：696.4；实测值：697.4[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=11.38min. (方法14)。手性分析显示出97.2%的d.e.t<sub>R</sub>=21.01min(手性方法1); <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.59 (s, 1H), 8.90 (d, J=1.5Hz, 2H), 8.68 (dd, J=8.2, 2.6Hz, 0.9H), 8.56 (d, J=8.0Hz, 0.1H), 8.26 (dd, J=8.1, 4.5Hz, 2H), 7.68 (d, J=3.9Hz, 0.8H), 7.61 (d, J=3.8Hz, 0.2H), 7.42 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.91 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.64 (dd, J=11.5, 6.3Hz, 1H), 4.43-4.2 (m, 0.5H), 4.33-4.22 (m, 0.5H), 4.23-4.09 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.07-3.08 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 0.5H), 2.32 (dd, J=45.3, 16.2Hz, 2.5H), 1.97 (d, J=18.6Hz, 2H), 1.86-1.65 (m, 4H), 1.43-1.20 (m, 13H), 1.21-1.07 (m, 4H), 0.99 (dt, J=24.4, 12.2Hz, 2H), 0.92-0.77 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR(101MHz, DMSO) δ 173.44, 172.90, 170.44, 162.00, 161.31, 160.82, 153.25, 140.56, 135.48, 135.28, 135.25, 131.60, 130.52, 129.53, 129.48, 129.35, 128.47, 127.23, 127.19, 127.14, 122.65, 53.65, 52.61, 50.30, 50.17, 41.78, 38.02, 36.96, 36.31, 36.19, 32.90, 31.88, 31.58, 29.53, 29.31, 29.28, 28.96, 26.31, 25.68, 19.42, 14.20.

[0494] 使用类似程序制备1-((2R)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己基]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物81)。在酪氨酸手性中心的手性分析显示出97.3%的e.e.。 $t_R = 14.84\text{min}$ (手性方法1)。

[0495] (3S)-1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸(化合物7)



[0497] 使用一般程序10和4制备。向(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)硼酸(31.9mg, 0.13mmol)、碳酸钠十水合物(7.8mg, 0.13mmol)、(S)-1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)-吡咯烷-3-甲酸甲酯INT-35(38.9mg, 0.064mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(46.8mg, 0.048mmol)在二氧六环(3mL)和水(1.0mL)中的搅拌溶液。将反应溶液通过氮气脱气并加热至60℃保持2小时。将反应溶剂在减压下蒸发,然后在DCM(5mL)中稀释。用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x1mL)萃取粗材料。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。将粗材料溶解在1ml MeOH和0.1mL 1N NaOH水溶液中,并在室温搅拌18小时。将终产物通过HPLC纯化,提供0.52mg(1.1%)呈固体的(3S)-1-((2S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)-丙酰基)吡咯烷-3-甲酸(化合物7)的非对映异构体混合物。<sub>C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S</sub>的LCMS-ESI(m/z)计算值:710.4;实测值:711.4[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=11.84min. (方法14). <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ 12.47(s, 1H), 8.90(s, 2H), 8.70(d, J=7.9Hz, 1H), 8.26(d, J=7.9Hz, 2H), 7.71(s, 1H), 7.56-7.12(m, 2H), 6.91(d, J=3.8Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 5.06-4.68(m, 1H), 3.69(d, J=7.6Hz, 0.5H), 3.63-3.50(m, 1.5H), 3.43(dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 3.05(ddd, J=23.8, 16.8, 8.0 Hz, 4H), 2.42-2.17(m, 2H), 1.97(dd, J=28.0, 9.5Hz, 4H), 1.86-1.61(m, 4H), 1.50-1.21(m, 13H), 1.21-1.09(m, 4H), 1.00(dt, J=24.7, 12.2 Hz, 3H), 0.92-0.78(m, 5H)。

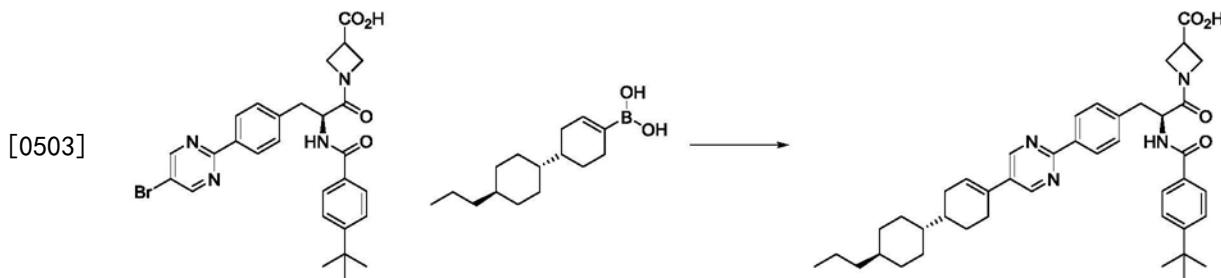
[0498] 使用一般程序10,然后使用一般程序8,从INT-17制备化合物9。

[0499] 使用一般程序10、7,然后使用一般程序8,从INT-17制备化合物10。

[0500] 使用一般程序10,然后使用一般程序8,从INT-38制备化合物 11。

[0501] 使用一般程序7,然后使用一般程序8,从INT-64制备化合物13、15、17、19、21-24、26、27、29、30、32、33、34和35。

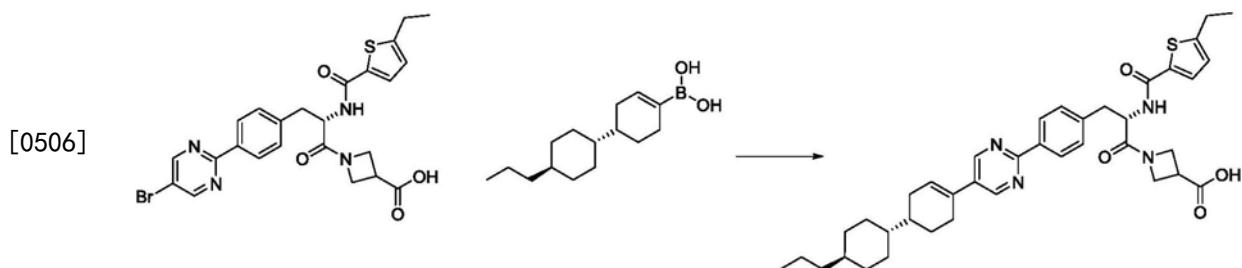
[0502] 1-((S)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-3-(4-(5-((1RS,1's,4'RS)-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物14)



[0504] 使用一般程序10制备:向(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(使用一般程序7,随后使用一般程序4,从INT-27制

得) (21.3g, 37.7mmol) 和外消旋的 (1RS, 1's, 4' RS)-4'-丙基-[1, 1'-二(环己)]-3-烯-4-基) 硼酸 (11.66g, 45.2mmol) 在二氧六环 (500mL) 中的搅拌溶液添加碳酸氢钠溶液 (105 mL, 0.9M 水溶液, 94mmol)。将混合物升温至 40°C 并脱气。添加  $PdCl_2\text{dppf}$  (1.230g, 1.51mmol) 并将混合物在 95°C 加热 1.5h。使混合物冷却，然后用 1M HCl (400mL) 稀释，并用 EA (2x500mL) 萃取。蒸发合并的有机萃取物。将残余物通过柱层析 (THF/AcOH/异己烷 /DCM) 纯化，然后用 ACN 再成浆，提供 16.42g (63%) 1-((S)-2-(4-(叔丁基)苯甲酰氨基)-3-(4-((1RS, 1's, 4' RS)-4'-丙基-[1, 1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸的非对映异构体混合物。 $C_{43}H_{54}N_4O_4$  的 LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 690.4; 无观察到的  $m/z$ ,  $t_R = 3.46\text{min}$  (方法11)。手性分析 (手性方法1) 显示出 >95% 的单峰。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.71 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.74-8.68 (m, 1H), 8.30-8.24 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.49-7.41 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.45 (app t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 0.5H), 4.34-4.27 (m, 0.5H), 4.25-4.13 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.17-3.02 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 4H), 1.42-0.78 (m, 25H)。

[0505] 1-((S)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-((1RS, 1's, 4' RS)-4'-丙基-[1, 1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (化合物31)



[0507] 使用一般程序10制备：将 (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 (4.4g, 8.10mmol) (使用一般程序8, 从 INT-73 制得) 和外消旋的 (1RS, 1's, 4' RS)-4'-丙基-[1, 1'-二(环己)]-3-烯-4-基) 硼酸 (2.228g, 8.91mmol) 在二氧六环 (100 mL) 和  $NaHCO_3$  (27.0mL, 0.9M 水溶液, 24.29mmol) 中的搅拌溶液升温至 40°C 并脱气。加入  $PdCl_2\text{dppf}$  (0.178g, 0.24mmol)，并将混合物加热回流。在 6h 之后，将混合物用水 (200mL) 稀释，并用乙酸 (3.41mL, 48.6mmol) 酸化。在搅拌 1h 之后，将沉淀物通过过滤收集，用水 (2x30 mL) 和之后的 MeOH (20mL) 洗涤。将残余物通过柱层析 (AcOH/EtOAc/DCM) 纯化，然后用 MeOH (100mL) 再成浆，提供 4.1g (76%) 1-((S)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-((1RS, 1's, 4' RS)-4'-丙基-[1, 1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸的非对映异构体混合物。 $C_{39}H_{48}N_4O_4S$  的 LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 688.3; 无观察到的  $m/z$ ,  $t_R = 11.44\text{min}$  (方法10)。手性分析 (手性方法 1) 显示出 >95% 的单峰。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.70 (s, 1H), 8.91 (app d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 2H), 8.73 (app dd,  $J = 8.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.40-8.20 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (app dd,  $J = 8.3, 1.4\text{Hz}$ , 2H), 6.87 (app dd,  $J = 3.7, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.35 (m, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.45 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 0.5H), 4.31-4.27 (m, 0.5H), 4.25-4.10 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 0.5H), 3.33-3.27 (m, 0.5H), 3.18-2.95 (m, 2H), 2.79 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55-2.26 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 4H), 1.35-1.11 (m,

11H), 1.11-0.95(m, 2H), 0.91-0.84(t, J=7.3Hz, 5H)。

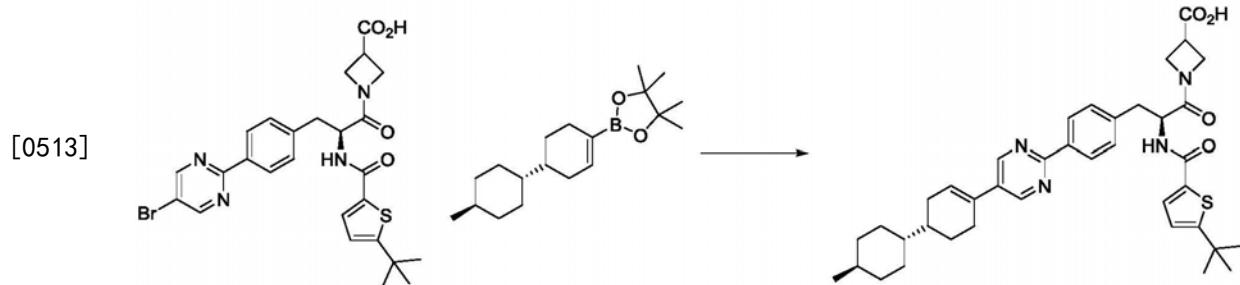
[0508] 使用一般程序7,然后使用一般程序8,从(S)-1-(2-氨基-3-(4-(5-(4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯制备化合物12、16、18、20、25和28。

[0509] 使用一般程序10,从INT-71制备化合物36-40和77。

[0510] 依序使用一般程序10和18,从INT-71制备化合物41。

[0511] 使用一般程序37,从INT-71制备化合物43、45-47和48。

[0512] 1-((S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物44)



[0514] 使用一般程序10制备:向(S)-1-(3-(4-(5-溴噻啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71 (3.14g, 5.50mmol) 和外消旋的4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.84g, 6.05mmol) 在二氧六环 (110mL) 中的搅拌溶液添加NaHCO<sub>3</sub> (18.3mL, 0.9M水溶液, 16.49mmol)。将混合物脱气,并用PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.201g, 0.28mmol) 处理,然后加热回流4h。使混合物冷却,然后用1M HCl (100mL) 稀释并用EA (3x150mL) 萃取。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发溶剂。柱层析 (AcOH/EA/DCM/异己烷), 然后用ACN再成浆,然后用DCM/异己烷再成浆,产生2.78g (76%) 1-((S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸的非对映异构体混合物。C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S的LCMS-ESI (m/z) 计算值:688.3;无观察到的m/z, t<sub>R</sub> = 11.03min (方法10)。手性分析 (手性方法1) 显示出>95%的单峰。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.74 (s, 1H), 8.91 (d, J=1.9Hz, 2H), 8.75 (dd, J=8.5, 2.9Hz, 1H), 8.32-8.18 (m, 2H), 7.69 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (dd, J=3.9, 1.6Hz, 1H), 6.51-6.36 (m, 1H), 4.79-4.55 (m, 1H), 4.52-3.77 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 0.5H), 3.34-3.31 (m, 0.5H), 3.17-2.95 (m, 2H), 2.59-2.19 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 4H), 1.45-1.20 (m, 12H), 1.17-0.71 (m, 8H)。

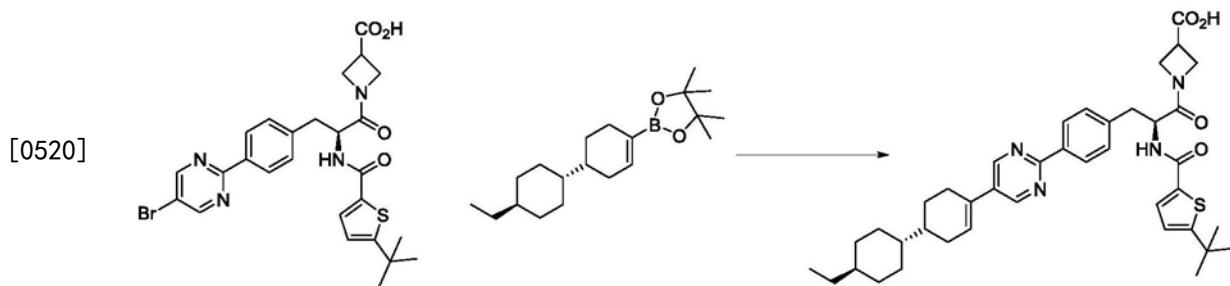
[0515] 使用一般程序10,从INT-72制备化合物49-66和69。

[0516] 依序使用一般程序10和18,从INT-72制备化合物67。

[0517] 使用一般程序37,从INT-72制备化合物70。

[0518] 使用一般程序7,然后使用一般程序8,从化合物9制备化合物 71、73、74和75。

[0519] 1-((S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物76)



[0521] 使用一般程序10制备:向 (S) -1- (3- (4- (5-溴嘧啶-2-基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘧吩-2-甲酰胺基) 丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71 (5.5g, 9.62mmol) 和外消旋的2-((1RS,1' R,4' RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (3.37g, 10.59 mmol) 在二氧六环 (100mL) 中的搅拌溶液添加NaHCO<sub>3</sub> (2.021g, 24.06 mmol) 在水 (100mL) 中的溶液, 并将混合物脱气。添加PdCl<sub>2</sub> (dppf) (0.352g, 0.48mmol), 并将混合物加热回流1h。使混合物冷却, 然后用水 (200mL) 稀释, 用AcOH酸化并用EA (2x150mL) 萃取。蒸发合并的有机萃取物, 并将残余物通过柱层析 (AcOH/EA/DCM/异己烷) 纯化, 然后用ACN再成浆, 提供5.7g (87%) 1- ((S) -2- (5- (叔丁基) 嘧吩-2- 甲酰胺基) -3- (4- (5- ((1RS,1' R,4' RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基) 嘧啶-2-基) 苯基) 丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸的非对映异构体混合物。 $C_{40}H_{50}N_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 682.4; 实测值683.4 [ $M+H]^+$ ,  $t_R=3.41\text{min}$  (方法11)。手性分析 (手性方法1) 显示出>95%的单峰。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12.68 (s, 1H), 8.90 (app d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 2H), 8.74 (app dd,  $J=8.3, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 8.32-8.20 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.91 (app dd,  $J=3.9, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.51-6.30 (m, 1H), 4.64 (tt,  $J=9.4, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 0.5H), 4.29 (dd,  $J=8.7, 6.1\text{Hz}$ , 0.5H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.42 (ddd,  $J=15.2, 9.2, 6.0\text{Hz}$ , 0.5H), 3.31-3.27 (m, 0.5H), 3.13-2.99 (m, 2H), 2.53-2.24 (m, 3H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.36-1.29 (m, 10H), 1.23-0.78 (m, 12H)。

[0522] 使用一般程序7、4, 然后使用一般程序8, 从化合物9制备化合物72。

[0523] 使用一般程序7, 然后使用一般程序4, 从化合物9制备化合物 78和80。

[0524] 使用一般程序13, 从化合物9制备化合物79。

[0525] 依序使用一般程序8、10、7和8, 从 (S) -叔丁基3- (4- (5-溴嘧啶-2- 基) 苯基) -2- (5- (叔丁基) 嘙吩-2-甲酰胺基) 丙酸酯INT-17制备化合物 82。

[0526] (1s,4s)-4- (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 环己-1-醇



[0528] 向L-selectide (7.24mL, 1.0M THF溶液, 7.24mmol) 的搅拌溶液添加4- (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 环己酮 (1.15g, 4.83mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液。将所得的反应混合物搅拌3h。用水 (1mL) 和EtOH (4mL) 淬灭反应混合物。在搅拌5min之后, 添加2M NaOH (9mL), 随后缓慢添加30%的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水溶液 (4mL)。在5min之后, 添加饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (10mL)。将混合

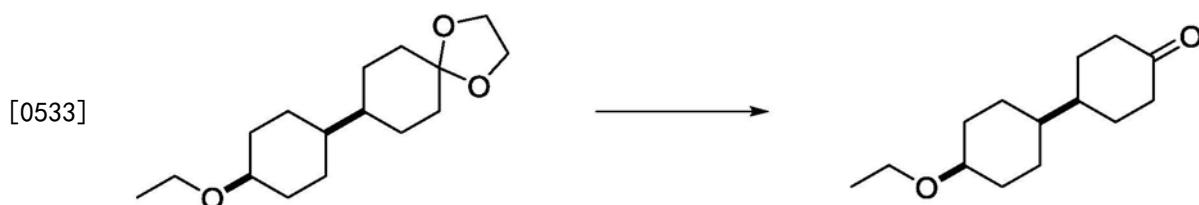
物用Et<sub>2</sub>O (3x10mL) 萃取, 经MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析 (EA/异己烷) 纯化, 提供748mg (65%) 呈白色固体的(1s,4s)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己-1-醇。

[0529] 8-((1s,4s)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



[0531] 在0℃, 向(1s,4s)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己醇(748mg, 3.11 mmol)在THF (6mL) 中的搅拌溶液添加氢化钠(149mg, 60% 于矿物油中的分散体, 3.73mmol)。将所得反应混合物在0℃搅拌10min。然后, 添加碘乙烷(747μL, 9.34mmol), 并将混合物在室温搅拌过夜。再添加氢化钠(75mg, 1.89mmol)和碘乙烷(375μL, 4.69mmol), 并将混合物在室温搅拌过夜。添加EA (20mL)、水(5mL) 和饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(10 mL) 并分离各层。用EA (2x30mL) 萃取水层。将合并的有机层用1M HCl (10mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析 (EA/异己烷) 纯化, 提供345mg (39%) 呈无色油状物的8-((1s,4s)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0532] (1's,4's)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



[0534] 向8-((1s,4s)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(345mg, 1.29 mmol)在丙酮(3mL) 和水(1.5mL) 的混合物中的搅拌溶液添加TFA (2.4 mL, 31.2mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌72h。将溶剂蒸发并用甲苯赶走。将残余物通过柱层析 (EA/异己烷) 纯化, 提供219mg (74%) 呈浅黄色油状物的(1's,4's)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。分子式: C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.56-3.49 (m, 1H), 3.44 (q, J = 7.0Hz, 2H), 2.43-2.24 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 8H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0535] 使用一般程序37, 从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和(1's,4's)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮制备化合物83。

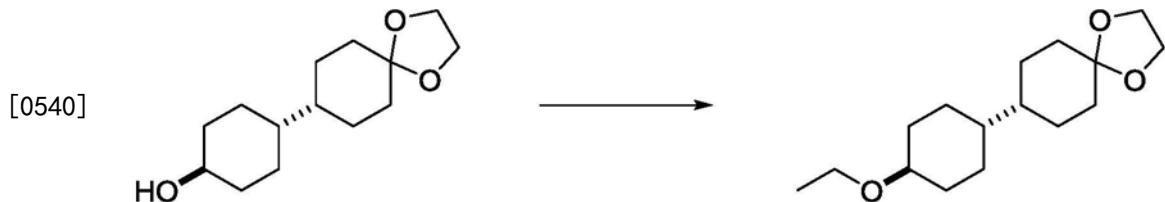
[0536] (1r,4r)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己-1-醇



[0538] 在0℃, 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己酮(1.18g, 4.95mmol) 在MeOH

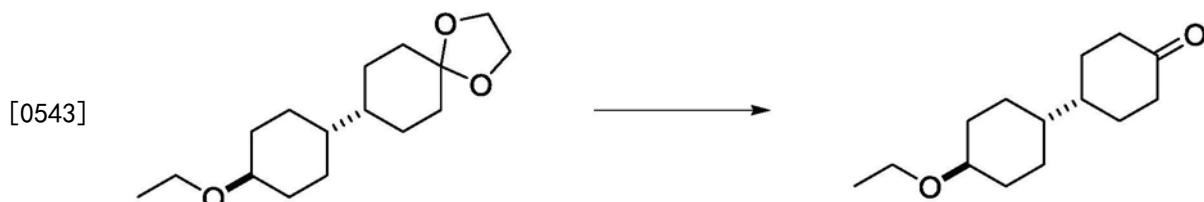
(10mL) 中的搅拌悬浮液添加硼氢化钠(375mg, 9.90mmol)。将所得反应混合物搅拌3h, 然后用水(50mL)淬灭。将水层用DCM(50 mL)萃取, 用1M HCl(10mL)酸化, 然后用DCM(20mL)再萃取。将有机层合并, 并蒸发溶剂。将残余物溶解在甲苯(20mL)中, 加热至 60℃, 然后使缓慢冷却至室温。将沉淀物通过过滤收集, 并用己烷洗涤, 提供795mg (67%) 呈白色固体的(1r, 4r)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己醇。

[0539] 8-((1r,4r)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



[0541] 在0℃, 向(1r,4r)-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己醇(795mg, 3.31mmol)在THF(12mL)中的搅拌溶液添加氢化钠(159mg, 60%于矿物油中的分散体, 3.97mmol)。将所得反应混合物在0℃搅拌10min。然后, 添加碘乙烷(794μL, 9.92mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。添加其他的氢化钠(80mg, 60%于矿物油中的分散体, 1.99mmol)和碘乙烷(400μL, 4.99mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。添加EA(20mL)、水(5mL)和饱和NH4Cl溶液(10mL), 并分离各层。用EA(2x30mL)萃取水层。将合并的有机层用1M HCl(10mL)洗涤, 经MgSO4干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供546mg (58%) 呈澄清无色油状物的8-((1r,4r)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0542] (1' r,4' r)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



[0544] 向8-((1r,4r)-4-乙氧基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(546mg, 2.03 mmol)在丙酮(4mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液添加TFA(3mL, 38.9mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌72h。将反应混合物在真空中浓缩, 并与甲苯共沸。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供330mg (69%) 呈无色油状物的(1' r,4' r)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。分子式:C14H24O2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 3.52 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.41-2.26 (m, 4H), 2.13-2.00 (m, 4H), 1.80- 1.76 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 6H), 1.11-0.98 (m, 2H)。

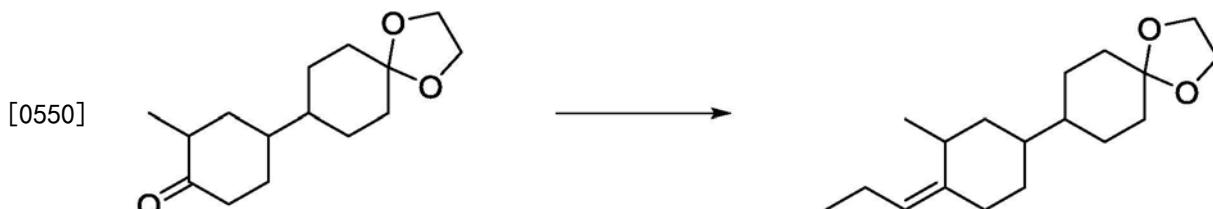
[0545] 使用一般程序37, 从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和(1' r,4' r)-4'-乙氧基-[1,1'-二(环己)]-4-酮制备化合物84。

[0546] 2-甲基-4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己-1-酮



[0548] 在-78℃,向LDA (4.62mL, 2.0M THF/庚烷/乙苯溶液, 9.23mmol) 在THF (20mL) 中的搅拌溶液缓慢添加含4- (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 环己酮 (2.0g, 8.39mmol) 的THF (15mL)。将所得反应混合物在-78℃搅拌1h,并添加碘甲烷 (0.577mL, 9.23mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1h,历经2h,升温至室温,并添加饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (40mL)。用Et<sub>2</sub>O (100mL) 萃取反应混合物,并用水 (100mL) 和卤水 (100mL) 洗涤有机层。然后,将有机物经MgSO<sub>4</sub> 干燥,并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析 (EA/异己烷) 纯化,提供1.30g (58%) 呈灰白色固体的2-甲基-4- (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 环己酮。

[0549] (Z)-8-(3-甲基-4-亚丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



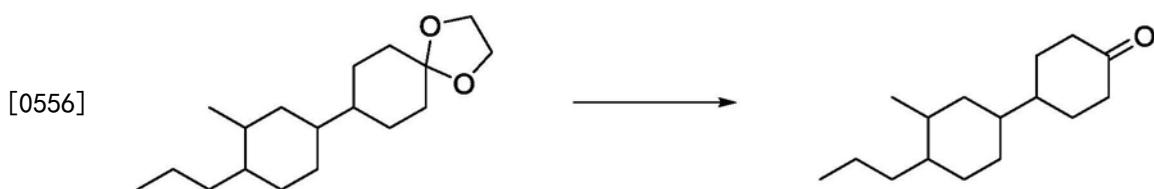
[0551] 向三苯基(丙基)溴化膦 (1.17g, 3.04mmol) 在THF (10mL) 中的搅拌溶液添加叔丁醇钾 (341mg, 3.04mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h,然后逐滴添加2-甲基-4- (1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基) 环己酮 (590 mg, 2.34mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16 h。蒸发溶剂。将残余物用Et<sub>2</sub>O (50mL) 处理并搅拌1h。将混合物过滤,用另外的Et<sub>2</sub>O洗涤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析 (EA/异己烷) 纯化,提供457mg (70%) 呈无色油状物的(Z)-8-(3-甲基-4-亚丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0552] 8-(3-甲基-4-丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



[0554] 向8-(3-甲基-4-亚丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷 (760mg, 2.73mmol) 在MeOH/THF (1:1, 20mL) 中的搅拌溶液添加10%Pd/C (76 mg)。将所得反应混合物在50℃氢化。过滤混合物,并蒸发溶剂,提供769mg (99%) 呈无色油状物的8-(3-甲基-4-丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0555] 3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



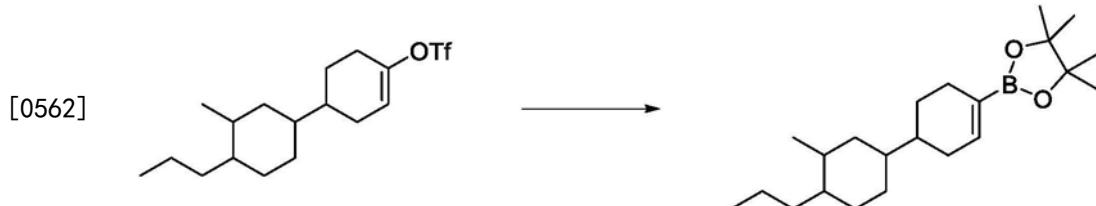
[0557] 向8-(3-甲基-4-丙基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(769mg,2.74 mmol)在丙酮(5mL)和水(2.5mL)的混合物中的搅拌溶液添加TFA(5 mL, 64.9mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物添加至EA(200mL)和H<sub>2</sub>O(150mL)。分离各层。将有机层用卤水(150mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供580mg(89%)呈无色油状物的3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。

[0558] 3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0560] 在-78℃,向LDA(795μL,2.0M THF/庚烷/乙苯溶液,1.59mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液添加含3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(289mg,1.22mmol)的THF(4mL)。将反应混合物在-78℃搅拌30 min,然后添加含1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(480mg,1.35mmol)的THF(4mL)。将反应混合物在-78℃搅拌30min,然后在室温搅拌1h。将饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)添加至反应混合物,并用EA(2x20mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供270mg(59%)呈无色油状物的3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

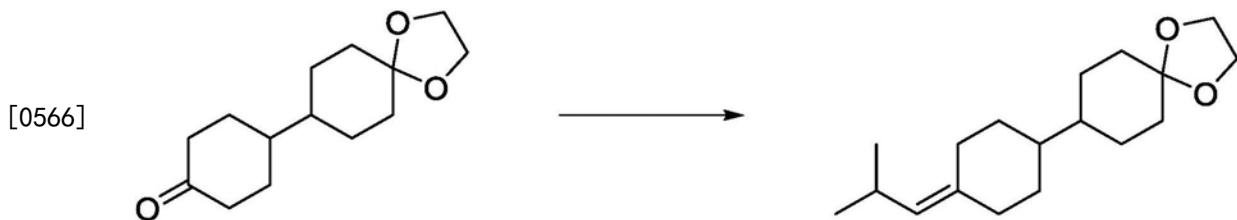
[0561] 4,4,5,5-四甲基-2-(3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0563] 向3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(335 mg, 0.91mmol)在二氧六环(8mL)中的搅拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(231mg,0.91mmol)和乙酸钾(268mg,2.73mmol)。将所得反应混合物在40℃加热并脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(13.31mg,0.02mmol)。历经3h,将反应混合物在90℃加热。将反应混合物在EA(20mL)与水(20mL)之间分配。用EA(20mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供165mg(51%)呈无色油状物的4,4,5,5-四甲基-2-(3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ6.44(s, 1H), 2.20-2.00(m, 2H), 1.97-1.85(m, 1H), 1.83-0.95(m, 27H), 0.93 -0.65(8H)。

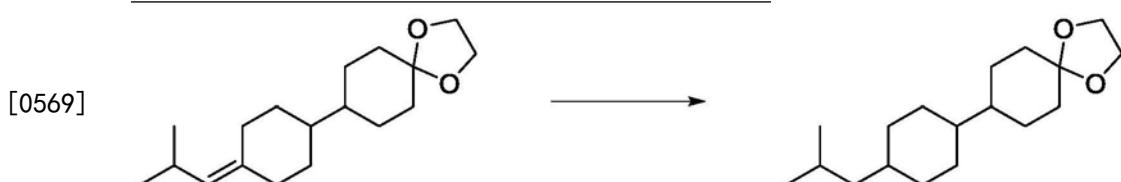
[0564] 使用一般程序10,从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和4,4,5,5-四甲基-2-(3'-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物85。

[0565] 8-(4-(2-甲基亚丙基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



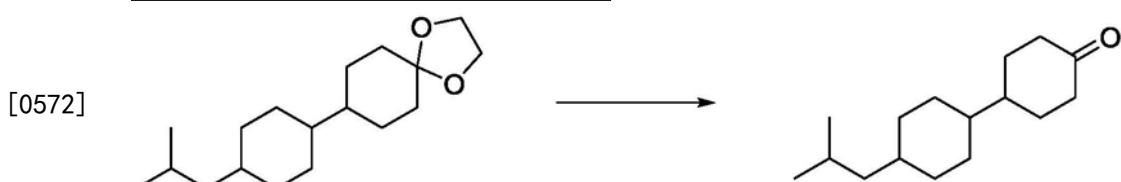
[0567] 向异丁基三苯基溴化膦(5.66g, 14.18mmol)在THF(45mL)中的搅拌溶液逐滴添加叔丁醇钾(1.591g, 14.18mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌1h, 然后分批添加4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己酮(2.6g, 10.91mmol)。将反应混合物在室温搅拌72h。蒸发溶剂。将残余物用  $\text{Et}_2\text{O}$ (60mL)处理, 并搅拌1h。将混合物过滤, 用另外的 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗涤, 并蒸发滤液。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供1.63g(51%)呈无色油状物的8-(4-(2-甲基亚丙基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0568] 8-(4-异丁基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



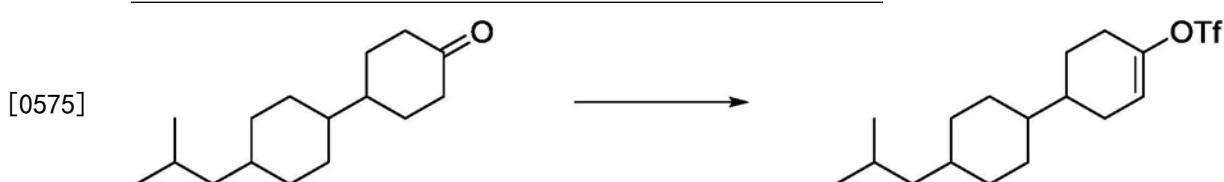
[0570] 向8-(4-(2-甲基亚丙基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(1.97g, 6.37 mmol)在IPA(14mL)中的搅拌溶液添加苯基硅烷(0.786mL, 6.37mmol)和叔丁基过氧化氢溶液(1.74mL, 5-6M癸烷溶液, 9.55mmol)。将所得混合物脱气, 然后添加三(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮)锰(III)(0.385 g, 0.65mmol)并将混合物仅脱气30秒。将反应混合物在室温搅拌2h, 并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供680mg(38%)呈白色固体的8-(4-异丁基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0571]  $4'$ -异丁基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



[0573] 向8-(4-异丁基环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(630mg, 2.25mmol)在丙酮(4mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液添加三氟乙酸(3mL, 38.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并蒸发溶剂。将反应混合物添加至EA(200mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (150mL), 并分离各层。将有机层用卤水(150mL)和饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(150mL)洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供399mg(74%)呈白色固体的 $4'$ -异丁基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。

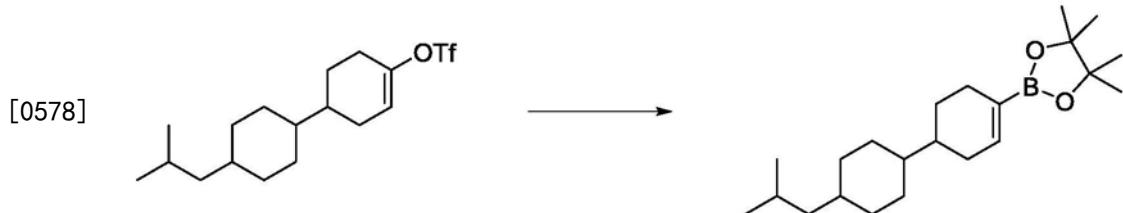
[0574]  $4'$ -异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0576] 在-78℃, 向LDA(495μL, 2.0M THF/庚烷/乙苯溶液, 0.99mmol)在THF(3mL)中的搅

拌溶液添加4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(180 mg, 0.76mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌30 min, 然后添加N-(5-氯吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(359mg, 0.91mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌30min, 然后在室温搅拌30min。将饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20mL)添加至反应混合物中, 并用EA(2x20mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供163mg(58%)呈无色油状物的4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

[0577] 2-(4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0579] 向4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(155mg, 0.42 mmol)在二氧六环(4mL)中的搅拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(112mg, 0.44mmol)和乙酸钾(124mg, 1.26mmol)。将所得反应混合物加热至40℃并脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(6.16mg, 8.41μmol)并将混合物再次脱气, 然后加热至90℃保持3h。将反应混合物在EA(20mL)与水(20mL)之间分配。用EA(20mL)再一次萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 产生78mg(51%)呈无色油状物的2-(4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>B0<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.44(s, 1H), 2.16-2.04(m, 2H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.79-0.90(m, 27H), 0.88-0.80(m, 8H)。

[0580] 使用一般程序10, 从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和2-(4'-异丁基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物86。

[0581] (1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



[0583] 在-78℃, 向LDA(5.67mL, 2.0M THF/庚烷/乙苯溶液, 11.33mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液缓慢添加含反式-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(2.1g, 9.44mmol)的THF(15mL)。将反应混合物在-78℃搅拌1h, 并添加碘甲烷(0.709mL, 11.33mmol)在THF(10mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃搅拌1h, 历经2h升温至室温, 并添加饱和NH<sub>4</sub>C1水溶液(40mL)。用Et<sub>2</sub>O(100mL)稀释反应混合物, 并用水(100 mL)和卤水(100mL)洗涤有机层。然后, 将有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供1.50g(67%)呈浅黄色油状物的(1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。分子式:C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.47-2.35(m, 1H), 2.25(app t, J=6.7Hz,

1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.04-1.9 (m, 1H), 1.97-1.60 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.40-1.23 (m, 3H), 1.19-0.80 (m, 14H)。

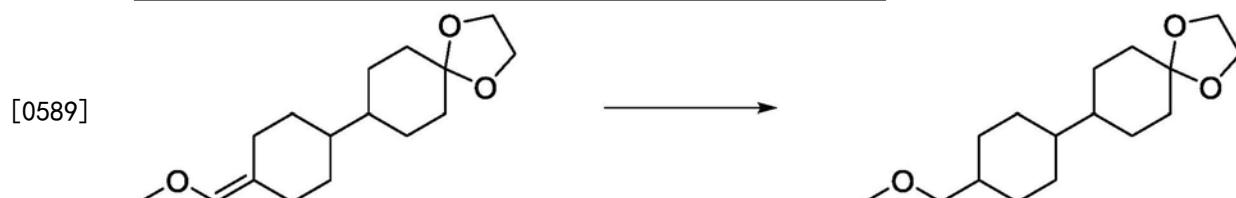
[0584] 使用一般程序37,从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和(1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮制备化合物87。

[0585] 8-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



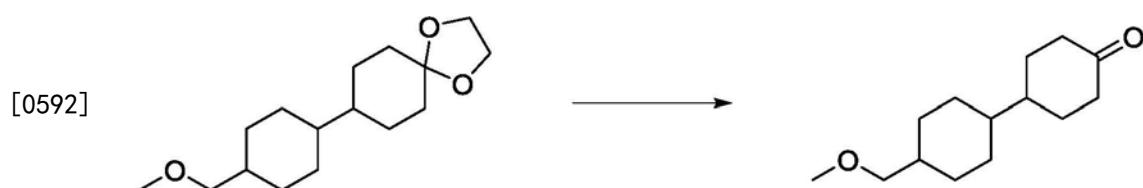
[0587] 向(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(3.74g, 10.91mmol)在THF(16mL)中的搅拌溶液分批添加叔丁醇钾(1.224g, 10.91mmol)。将溶液在室温搅拌50min,然后缓慢添加4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己酮(2g, 8.39mmol)在THF(16mL)中的溶液。将反应混合物搅拌3.5h。在真空中去除溶剂。将残余物用Et<sub>2</sub>O(44mL)处理并搅拌1h。将混合物过滤,用Et<sub>2</sub>O(2x50mL)洗涤,并蒸发滤液。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供1.8g(76%)呈无色油状物的8-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0588] 8-((4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



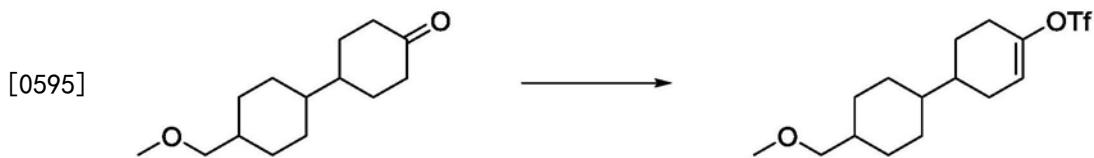
[0590] 向8-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(1.8g, 6.76 mmol)在EtOH(20mL)中的搅拌溶液添加5%钯/活性炭(Johnson and Matthey糊剂型58, 0.132g, 1.24mmol)。在室温,于3bar氢压下,将反应搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤并用EtOH(150mL)冲洗。将溶剂蒸发,提供1.8g(99%)呈无色油状物的8-((1r,4r)-4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0591] 4'--(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-4-酮



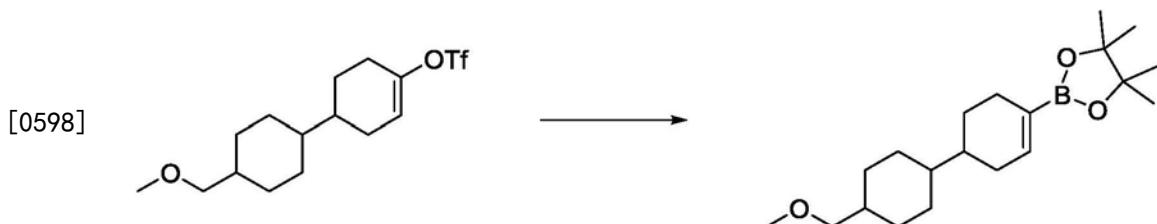
[0593] 向8-(4-(甲氧基亚甲基)环己基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(1.8g, 6.71 mmol)在丙酮(10mL)和水(5mL)的混合物中的搅拌溶液添加TFA(7.23 mL, 94mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将溶剂蒸发,提供1.65 g(97%)呈无色油状物的4'--(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-4-酮。

[0594] 4'--(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0596] 在 -20℃, 向二异丙胺 (1.09mL, 7.77mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液添加 n-BuLi (3.11mL, 7.77mmol)。将混合物冷却至 -78℃。缓慢添加 4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-4-酮 (1.65g, 6.47mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液, 随后添加 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺 (2.43g, 6.80mmol)。将所得混合物在 -78℃ 搅拌 1.75h, 然后在室温搅拌 16h。将饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (20mL) 添加至反应混合物, 并用 EA (2x30mL) 萃取水层。将有机层用卤水 (30mL) 洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 提供 2.31g (100%) 呈橙色油状物的 4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

[0597] 2-(4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0599] 向 4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯 (4.52g, 6.47mmol) 在 DMSO (10mL) 中的搅拌溶液添加 4,4,4',4',5,5,5',5' - 八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.642g, 6.47mmol) 和乙酸钾 (1.904 g, 19.40mmol)。将所得反应混合物升温至 40℃ 并脱气。加入 PdCl<sub>2</sub>dppf (0.095g, 0.13mmol), 并将混合物进一步脱气。将反应混合物加热至 100℃ 保持 8h, 然后在室温过夜。用 Et<sub>2</sub>O (4x50mL) 萃取混合物。将合并的有机物用水 (2x50mL)、卤水 (50mL) 洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发, 提供 1.70g (78%) 呈橙色油状物的 2-(4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式: C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>BO<sub>3</sub>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 86.56 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (d, J = 6.5Hz, 2H), 2.25-2.0 (m, 3H), 1.85-0.81 (m, 26H)。

[0600] 使用一般程序 10, 从 (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸 INT-71 和 2-(4'-(甲氧基甲基)-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 制备化合物 88。

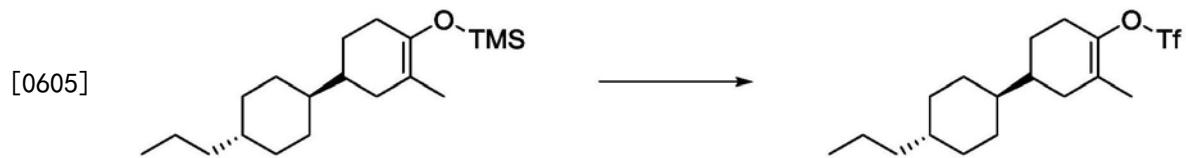
[0601] 三甲基(((1RS,1's,4'RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)氧基)硅烷



[0603] 向外消旋的 (1RS,1's,4'RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮 (500mg, 2.12mmol) 在 ACN (20mL) 中的搅拌溶液添加 三乙胺 (884μL, 6.35mmol)、三甲基氯硅烷 (403μL, 3.17mmol) 和碘化钠 (476mg, 3.17 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16h。将饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (50mL) 添加至反应混合物, 并用 异己烷 (3x50mL) 萃取水层。将合并的有机层用 卤水

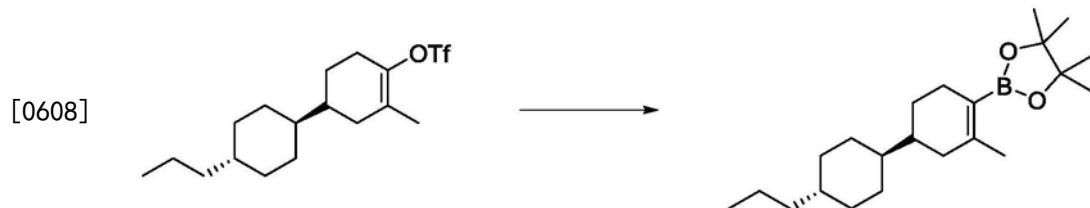
(100mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发溶剂,产生538mg (74%) 呈黄色油状物的外消旋的三甲基(((1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)氧基)硅烷。

[0604] (1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0606] 在0℃,向外消旋的三甲基(((1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)氧基)硅烷(484mg,1.41mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液添加甲基锂(1147μL,1.6M Et<sub>2</sub>O溶液,1.84mmol)。在30min之后,添加TMEDA(1065μL,7.06mmol),随后添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰胺(656mg,1.84mmol)在THF(3mL)中的溶液。将反应在0℃搅拌1h,然后升温至室温。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)淬灭反应混合物,并用EA(2x30mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供224mg(43%)呈无色油状物的外消旋的(1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

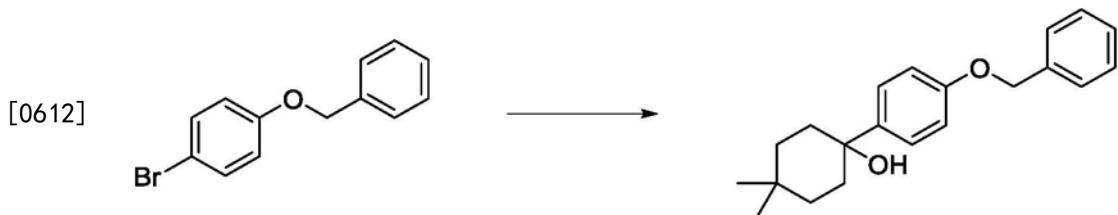
[0607] 4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0609] 向外消旋的(1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(260mg,0.71mmol)在二氧六环(5mL)中的搅拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(179mg,0.71mmol)和乙酸钾(208mg,2.12mmol)。将所得反应混合物加热至40℃并脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(10.33mg,0.014mmol),并将混合物再次脱气,然后加热至90℃保持3h。将反应混合物在EA(20mL)与水(20mL)之间分配。用EA(20mL)再次萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,产生146mg(57%)呈白色固体的外消旋的4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>22</sub>H<sub>39</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.28-2.19(m,1H),2.05-1.95(m,2H),1.90(s,3H),1.83-1.68(m,6H),1.35-1.21(m,14H),1.16-0.82(m,13H)。

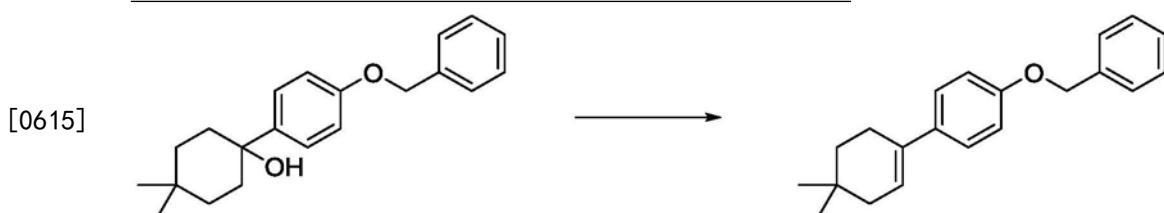
[0610] 使用一般程序10,从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1's,4' RS)-3-甲基-4'-丙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物89。

[0611] 1-(4-(苄氧基)苯基)-4,4-二甲基环己醇



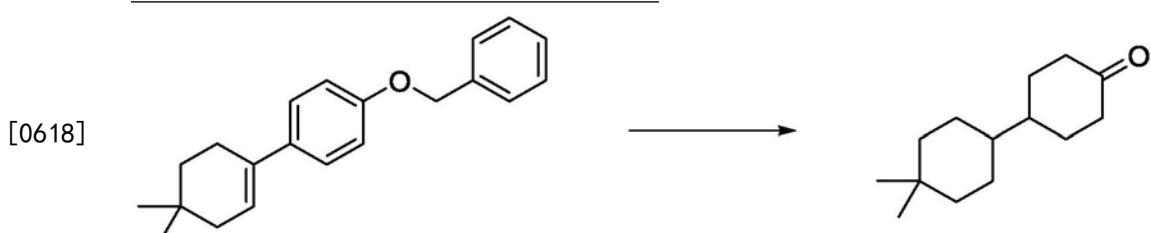
[0613] 在 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ ，向镁(1.847g, 76mmol)在THF(15mL)中的搅拌悬浮液添加碘( $\sim 20\text{mg}$ )。在30min之后，缓慢添加1-(苄氧基)-4-溴苯(10g, 38.0 mmol)在THF(45mL)中的溶液以保持边界回流( $\sim 2\text{h}$ 的添加)。将混合物在 $\sim 60^{\circ}\text{C}$ 再搅拌2h，然后冷却至室温，然后进一步冷却至 $-10^{\circ}\text{C}$ ，届时添加4,4-二甲基环己酮(8.5mL, 34.5mmol)在THF(15mL)中的溶液以将内部温度保持在 $-5^{\circ}\text{C}$ 至 $-10^{\circ}\text{C}$ 。在另外1h之后，将混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (100mL)淬灭并用乙醚(2x100mL)萃取。将合并的有机物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥，过滤并蒸发，提供10.7g(100%)呈黄色油状物的1-(4-(苄氧基)苯基)-4,4-二甲基环己醇。 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 的LCMS-ESI( $m/z$ )计算值: 310.2; 实测值293.2 [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup>,  $t_{\text{R}}=2.90\text{min}$  (方法11)。

[0614]  $4'$ -(苄氧基)-4,4-二甲基-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯



[0616] 向1-(4-(苄氧基)苯基)-4,4-二甲基环己醇(10.7g, 34.5mmol)在MeOH(135mL)中的搅拌溶液添加浓HCl(15mL)。将所得反应混合物加热至50°C保持1h。使反应混合物冷却，并将产物通过过滤收集，用MeOH洗涤，提供4.32g(39%)呈黄色固体的 $4'$ -(苄氧基)-4,4-二甲基-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯。LCMS-ESI( $m/z$ )无电离作用,  $t_{\text{R}}=3.26\text{min}$  (方法11)。

[0617]  $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-4-酮



[0619] 向 $4'$ -(苄氧基)-4,4-二甲基-2,3,4,5-四氢-1,1'-联苯(4.32g, 14.77 mmol)在二甲苯(55mL)中的搅拌溶液添加5%钯/氧化铝(粉末型325; 1 g)。将所得反应混合物用氮气和氢气清洗，然后在100°C下，于氢气(5bars)中搅拌过夜。将反应混合物通过玻璃微纤维过滤器过滤，用EtOH洗涤。蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化，提供1.55g(50%)呈无色油状物的 $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-4-酮。

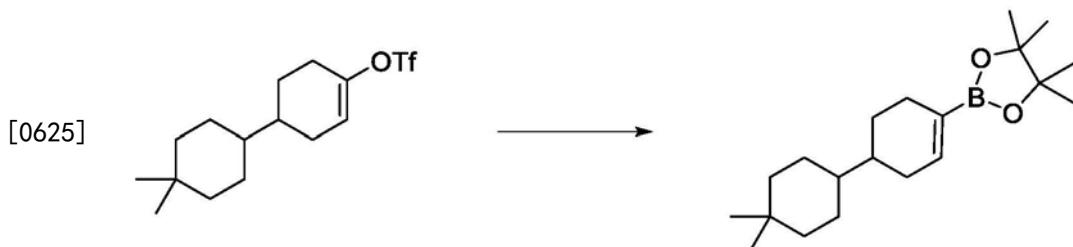


[0621]  $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0623] 在-20℃,向二异丙胺(1.251mL,8.93mmol)在THF(35mL)中的搅拌溶液添加n-BuLi(3.57mL,8.93mmol)。将混合物冷却至-78℃。缓慢添加含 $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(1.55g,7.44mmol)的THF(35mL),随后添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(2.79g,7.81mmol)。将所得混合物在-78℃搅拌1h,然后在室温搅拌16h。将饱和NaHCO<sub>3</sub>(80mL)溶液添加至反应混合物,并用EA(2x 120mL)萃取水层。将有机层合并,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供807mg(32%)呈无色油状物的 $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

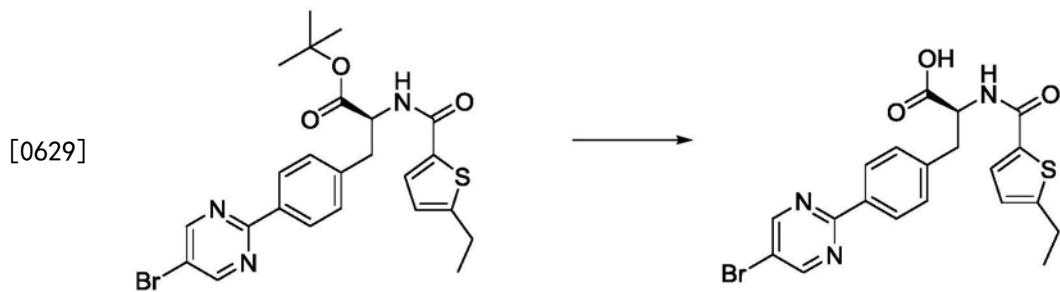
[0624]  $2-(4',4'-\text{二甲基}-[1,1'-\text{二(环己)}]-3-\text{烯-4-基})-4,4,5,5-\text{四甲基}-1,3,2-\text{二氧杂环戊硼烷}$



[0626] 向 $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(807mg, 2.37mmol)在二氧六环(15mL)中的搅拌溶液添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(602mg, 2.37mmol)和乙酸钾(698 mg, 7.11mmol)。将所得反应混合物加热至40℃并脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(34.7mg, 0.047mmol)并将混合物再次脱气,然后加热至90℃保持4h。将反应混合物在EA(20mL)与水(20mL)之间分配。用EA(3x20mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供450mg(57%)呈黄色油状物的 $2-(4',4'-\text{二甲基}-[1,1'-\text{二(环己)}]-3-\text{烯-4-基})-4,4,5,5-\text{四甲基}-1,3,2-\text{二氧杂环戊硼烷}$ ,其静置时结晶。分子式: $C_{20}H_{35}BO_2$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ 6.57(s, 1H), 2.28-1.98(m, 3H), 1.89-1.73(m, 2H), 1.59-1.45(m, 3H), 1.41-1.30(m, 3H), 1.28-0.95(m, 17H), 0.88(s, 3H), 0.85(s, 3H)。

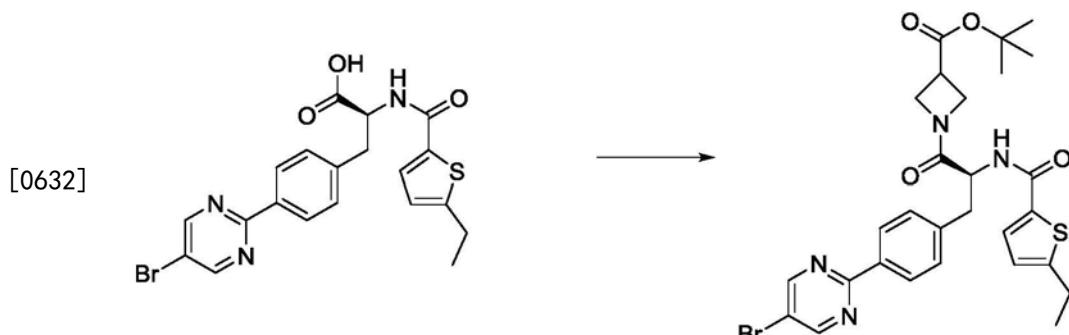
[0627] 使用一般程序10,从(S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸INT-71和2-( $4',4'$ -二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物90。

[0628] (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酸



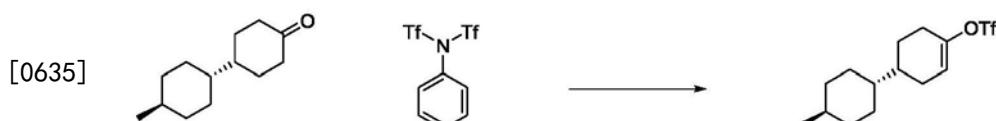
[0630] 使用一般程序8制备:用TFA (4mL) 处理(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基) 苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酸叔丁酯(0.8g, 1.5mmol) 在DCM (10mL) 中的搅拌溶液。将反应混合物在室温搅拌16小时至反应完成。将溶剂蒸发,然后与甲苯(3x20mL) 共蒸发以去除痕量TFA。将残余物悬浮在乙腈(10mL) 中,并过滤形成的固体。将化合物在真空中干燥过夜,提供0.46g (68%) 呈半白色粉末的(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基) 苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酸。 $C_{20}H_{18}BrN_3O_3S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:460.3; 实测值462.3 [ $M+2]^+$ ,  $t_R=2.76\text{min}$  (方法18)。

[0631] (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基) 苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(INT 73)



[0633] 使用一般程序7制备:在0℃,向(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基) 苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酸(0.43g, 0.93mmol) 在DMF (5mL) 中的搅拌溶液添加DIPEA (0.6g, 4.6mmol),随后添加氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯盐酸盐(0.22g, 1.1mmol)。向混合物添加HATU (0.88g, 2.33mmol)。使反应在0℃搅拌2h,然后升温至室温保持16h。然后,用饱和碳酸氢钠溶液(5mL)、水(5mL) 和EA (10mL) 稀释反应混合物。分离各层并用EA (2x10mL) 萃取水层。将合并的有机层用1N盐酸、水、卤水洗涤,然后经 $MgSO_4$  干燥并浓缩。将粗产物通过柱层析(0-40% EA/己烷) 纯化,提供0.43g (76%) (S)-1-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基) 苯基)-2-(5-乙基噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基) 氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯INT 73。 $C_{28}H_{31}BrN_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值:599.5; 实测值601.3 [ $M+2]^+$ ,  $t_R=4.22\text{min}$  (方法25)。

[0634] (1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0636] 在0℃,向二异丙胺(17.3mL, 124mmol) 在THF (350mL) 中的搅拌溶液添加丁基锂(41.9mL, 2.7M己烷溶液于, 113mmol)。在30min 之后,将混合物冷却至-78℃,并用历经1h添加的(1'r,4'r)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(20g, 103mmol) 在THF (100mL) 中的溶液

处理。在30min之后,历经1h添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(44.1g,124mmol)在THF(180mL)中的溶液。使所得混合物缓慢升温至室温。将反应混合物用冰/NaHCO<sub>3</sub>(200/250mL)小心地淬灭,并用EA(2x300mL)萃取。将合并的有机物经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。柱层析(EA/异己烷)产生30.7g(91%)外消旋的(1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

[0637] 4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

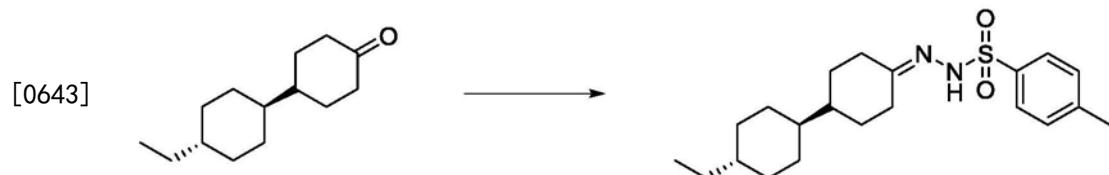


[0639] 在40℃,向外消旋的(1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(30.7g,94mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(26.3g,103mmol)在二氧六环(400mL)中的搅拌溶液添加乙酸钾(27.7g,282mmol),并将混合物脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(1.377g,1.881mmol),并加热至100℃保持4h。使混合物冷却,然后用水(500mL)淬灭,并用EA(3x700mL)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。柱层析(EA/异己烷)产生12.1g(42%)外消旋的4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.60-6.57(m,1H),2.36-1.96(m,3H),1.95-1.67(m,6H),1.40-0.78(m,23H)。

[0640] 使用一般程序10,利用外消旋的4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,随后使用一般程序8,从INT-73制备化合物91。

[0641] 使用一般程序10,利用2-(4',4'-二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,然后使用一般程序8,从INT-73制备化合物92。

[0642] (Z)-N'-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-4-亚基)-4-甲苯磺酰肼



[0644] 将(1'r,4'r)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-4-酮(100g,470mmol)和4-甲苯磺酰肼(90g,470mmol)在EtOH(1700mL)中的搅拌混合物在100℃加热3h。使反应混合物冷却至室温。将沉淀物通过过滤收集,用冷的EtOH(100mL)洗涤,并在50℃的真空烘箱中干燥,提供170g(94%)呈白色固体的外消旋的(Z)-N'-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-4-亚基)-4-甲苯磺酰肼。

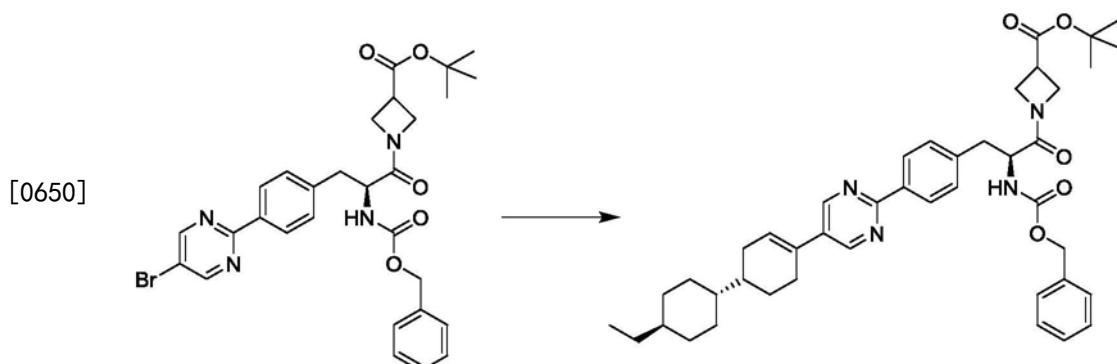
[0645] 2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0647] 将外消旋的(*Z*) -N' - ((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -4-亚基) -4-甲苯磺酰肼(47g,125mmol)和N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(381mL,2496mmol)在异己烷(400mL)中的搅拌混合物冷却至-78 °C,然后,在15min之后,用n-BuLi(200mL,2.5M溶液,499mmol)处理。在20min之后,移除冷却浴。再搅拌2h之后,将混合物冷却至-78°C,并缓慢添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(105mL,499mmol)。将反应混合物在-78°C搅拌,然后升温至室温过夜。用NH<sub>4</sub>Cl(400mL)淬灭反应混合物。将反应混合物在水(2.5L)与Et<sub>2</sub>O(1.5L)之间分配。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发溶剂。将残余物用MeOH(200mL)处理,并使用冰水浴冷却。将形成的固体通过过滤收集,提供23.78g(59%)呈灰白色固体的外消旋的2-((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -3-烯-4-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.43(s,1H), 2.17-2.04(m,2H), 1.98-1.86(m,1H), 1.84-1.65(m,6H), 1.31-0.77(m,25H)。

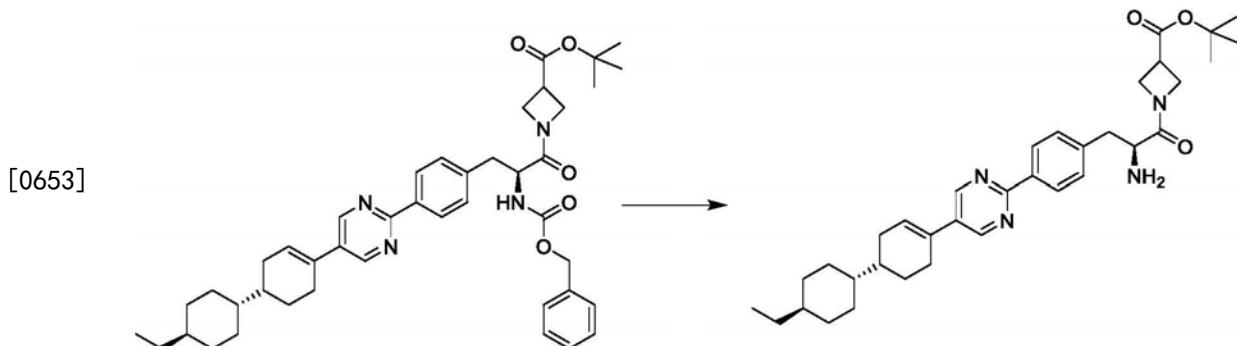
[0648] 使用一般程序10,利用外消旋的2-((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -3-烯-4-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,随后使用一般程序8,从INT-73制备化合物93。

[0649] 1-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -3-烯-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯



[0651] 使用一般程序10制备:向(S)-1-((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-溴噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯(1.1g,1.9mmol)和外消旋的2-((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -3-烯-4-基) -4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.7g,2.2mmol)在3:1的二氧六环:H<sub>2</sub>O(14mL)中的搅拌溶液添加碳酸钠十水合物(1.1g,3.7mmol)。使用氮气鼓泡将混合物脱气,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.14g,0.2mmol),并将混合物在70°C加热。在3h之后,将反应混合物用DCM稀释,并用卤水洗涤。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),并通过柱层析(EA/己烷)纯化,提供1.3g(99%)1-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-((1*RS*,1' *r*,4' *RS*) -4' -乙基-[1,1' -二(环己)] -3-烯-4-基)噻啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯的非对映异构体混合物。C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>的LCMS-ESI(m/z)计算值:706.9;实测值707.4[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=5.3min(方法25)。

[0652] 1-((S)-2-氨基-3-(4-(5-((1RS,1'r,4' RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 (INT-74)

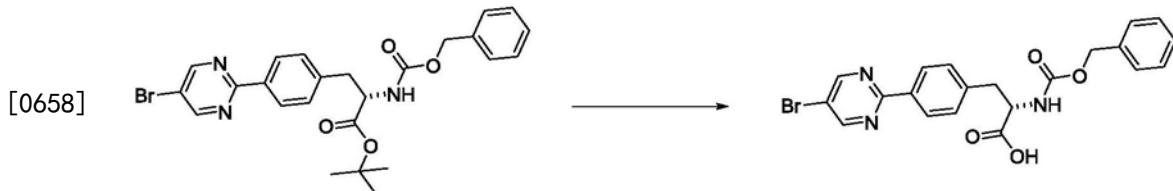


[0654] 使用一般程序18制备。向1-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4' RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯的非对映异构体混合物(100 mg, 0.14mmol)在EA(6mL)中的搅拌溶液添加Pd/C(10mg, 0.01 mmol), 并向反应通入氢气三次。将反应混合物在氢气氛下搅拌36小时, 然后浓缩, 溶解在MeOH中, 通过硅藻土过滤, 并再次浓缩, 提供76mg (95%) 1-((S)-2-氨基-3-(4-(5-((1RS,1'r,4' RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸叔丁酯 INT-74的非对映异构体混合物。 $C_{35}H_{48}N_4O_3$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 572.8; 实测值573.4 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R=5.02\text{min}$  (方法25)。

[0655] 使用一般程序7, 利用相应的甲酸, 随后使用一般程序8, 从INT-74 制备化合物94-104。

[0656] 使用一般程序7, 利用相应的胺, 随后使用一般程序8, 从化合物 119制备化合物 105-108。

[0657] (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸



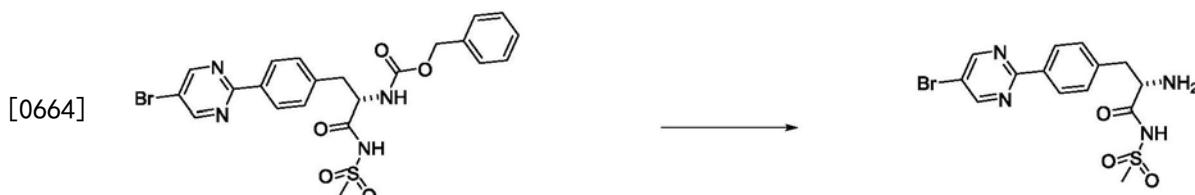
[0659] 使用一般程序8制备: 向(S)-叔丁基2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸酯INT-7(12g, 23.42mmol)在DCM (210mL) 中的搅拌溶液添加TFA (150mL)。在3h之后, 将混合物用 DCM (100mL) 稀释, 并倒在冰水 (500mL) 上。将有机相分离, 用水 (2x 100mL) 洗涤, 经 $MgS_4$ 干燥, 并蒸发溶剂, 产生10.7g (100%) (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸(12.16g, 23.45mmol, 100%收率)。 $C_{21}H_{18}BrN_3O_4$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 455.1; 实测值456.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R=6.08\text{min}$  (方法10)。

[0660] (S)-苄基(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧化丙-2-基)氨基甲酸酯



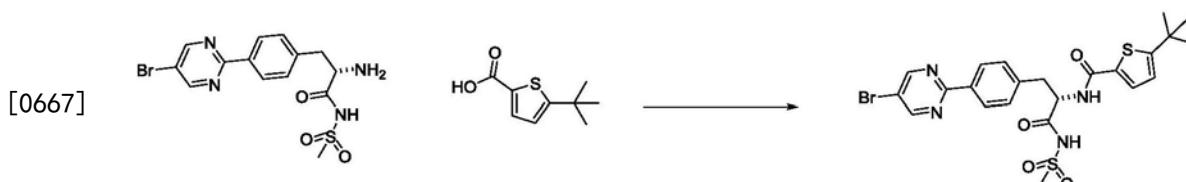
[0662] 使用一般程序7制备：向(S)-2-(((4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸(12.16g, 23.45mmol)在DCM(250mL)中的搅拌溶液添加甲烷磺酰胺(22.31g, 235mmol)、DMAP(5.73g, 46.9mmol)和DIEA(20.48mL, 117mmol)，随后添加EDC(6.29g, 32.8mmol)。使反应混合物在室温搅拌3天，然后淬灭在冰水(200mL)中，用1M HCl(250mL)酸化，并用DCM(400mL)萃取。将有机层用0.1M HCl(3x 200mL)洗涤，经MgSO<sub>4</sub>干燥，过滤并蒸干溶剂，提供10.5g(84%) (S)- 苯基(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯。 $C_{22}H_{21}BrN_4O_5S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值: 532.0; 实测值533.0 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R = 2.34\text{min}$ (方法11)。

[0663] (S)-2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺



[0665] 向搅拌的氢溴酸(107mL, 33%的AcOH溶液, 591mmol)中添加 (S)- 苯基(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(10.5g, 19.70mmol)。在2h之后，添加乙醚(100mL)，并将沉淀物通过过滤收集，用异己烷(4x50mL)洗涤，提供9.5g(100%) 为HBr盐的 (S)-2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺。 $C_{14}H_{15}BrN_4O_3S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值: 398.0; 实测值399.1 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R = 1.21\text{min}$ (方法11)。

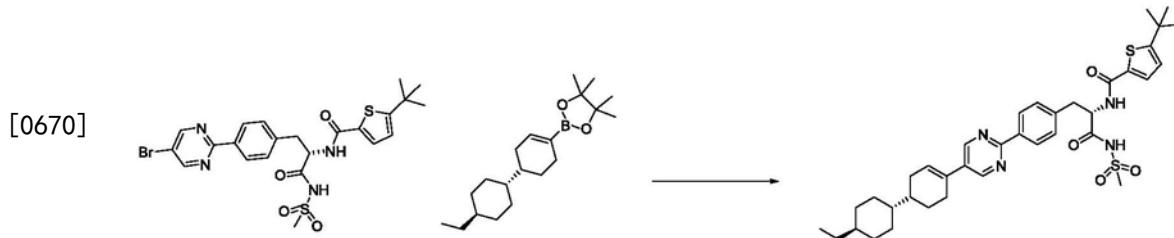
[0666] (S)-N-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)-5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺



[0668] 使用一般程序7制备：向5-(叔丁基)噻吩-2-甲酸(4.56g, 23.53 mmol)和DIEA(21.72mL, 118mmol)在DMF(95mL)中的搅拌溶液分批添加HATU(8.95g, 23.53mmol)。在30min之后，将黄色溶液添加至(S)-2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-N-(甲基磺酰基)丙酰胺、HBr(9.5g, 19.61mmol)在DMF(190mL)中的搅拌溶液。在1.5h之后，添加冰水(190mL)。在10min之后，添加乙酸(8.97mL, 157mmol)。在另外的10min之后，添加更多的水(300mL)。使混合物在室温搅拌15 min。将沉淀物通过过滤收集，相继用水(2x100mL)、异己烷(2x100 mL)、水(2x100mL)和异己烷(2x100mL)洗涤，产生11.1g(100%) (S)-N-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)-5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺。 $C_{23}H_{25}BrN_4O_4S_2$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值: 564.1; 实测值565.1 [M+H]<sup>+</sup>,  $t_R = 2.58\text{min}$ (方法11)。

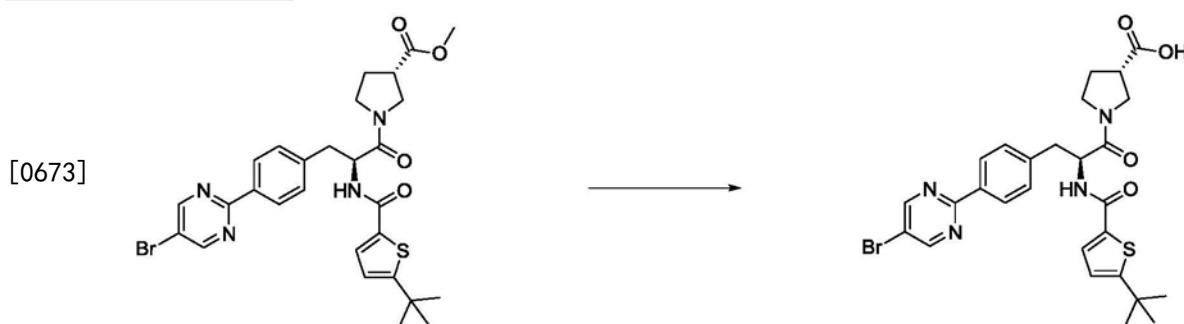
[0669] 5-(叔丁基)-N-((S)-3-(4-(5-((1R,S,1'r,R,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-

烯-4-基) 嘧啶-2-基) 苯基) -1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基) 嘻吩-2-甲酰胺(化合物109)



[0671] 使用一般程序10制备:向(S)-N-(3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)-5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺(5.25g, 9.28mmol) 和外消旋的2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.55g, 11.14mmol) 在二氧六环(200mL) 中的搅拌溶液添加碳酸氢钠(25.8mL, 0.9M水溶液, 23.21 mmol)。将混合物升温至40°C, 脱气, 然后用PdCl<sub>2</sub>dppf(0.303g, 0.371 mmol) 处理, 然后加热回流6h。使混合物冷却, 然后倒在1M HCl(200 mL) 上并用EA(3x200mL) 萃取。将合并的有机萃取物用卤水(200mL) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发溶剂。将残余物通过柱层析(AcOH/EA/DCM/异己烷) 纯化, 然后用ACN再成浆。将残余物通过反相柱层析(RP Flash C18, ACN/水/甲酸) 进一步纯化, 提供4.25g (68%) 5-(叔丁基)-N-((S)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)-1-(甲磺酰氨基)-1-氧代丙-2-基)噻吩-2-甲酰胺的非对映异构体混合物。C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>的LCMS-ESI(m/z) 计算值: 676.3; 实测值677.3[M+H]<sup>+</sup>, t<sub>R</sub>=3.39min(方法11)。手性分析(手性方法1)显示出>95%的单峰。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.18(s, 1H), 8.91(s, 2H), 8.70-8.68(m, 1H), 8.45-8.19(m, 2H), 7.67(d, J=3.9Hz, 1H), 7.51(d, J=8.3Hz, 2H), 6.93(d, J=3.8Hz, 1H), 6.49-6.34(m, 1H), 4.75-4.69(m, 1H), 3.24-3.17(m, 4H), 3.06(dd, J=13.6, 10.8 Hz, 1H), 2.49-2.19(m, 3H), 2.00-1.92(m, 2H), 1.87-1.70(m, 4H), 1.38-1.29(m, 11H), 1.23-0.95(m, 6H), 0.91-0.82(m, 5H)。

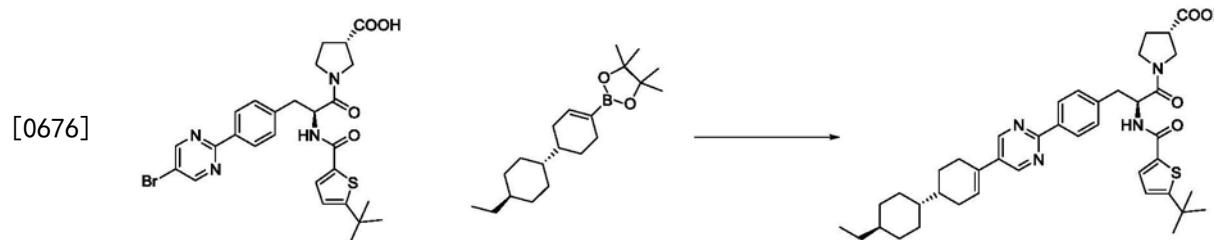
[0672] (S)-1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸



[0674] 制备硫酸(119mL, 2228mmol) 在乙酸(300mL) 和水(300mL) 中的溶液, 并使其冷却至室温。将其添加至1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸甲酯INT-35(44.5g, 74.3mmol) 在二氧六环(500mL) 中的搅拌溶液。在16h之后, 将混合物倒入冰水(1L) 中, 并用DCM(2x1L) 萃取。将合并的有机萃取物用水(2x1L) 洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。柱层析(AcOH/EA/DCM/异己烷) 产生干净的产物和混合的级分。将这些混合的级分通过柱层析(AcOH/EA/DCM/异己烷) 进一步纯化, 将干净的

产物合并，并用ACN再成浆，提供26.3g (60%) (S)-1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸。 $C_{27}H_{29}BrN_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 584.1; 实测值 585.1 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>,  $t_R = 2.48\text{min}$  (方法11)。

[0675] (S)-1-((S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸(化合物110)



[0677] 使用一般程序10制备：向(S)-1-((S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸(5.7g, 9.74 mmol)和外消旋的2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(3.41g, 10.71mmol)在二氧六环(150mL)中的搅拌溶液添加 $\text{NaHCO}_3$ (32.5mL, 0.9M水溶液, 29.2 mmol), 并将混合物脱气。添加 $\text{PdCl}_2$ (dppf)(0.356g, 0.487mmol), 并将混合物加热回流。在3h之后, 使混合物冷却, 然后倒在冰水(75mL) 和1M HCl(125mL) 的混合物上。将沉淀物通过过滤收集, 用水(50mL) 洗涤。将固体用ACN(150mL) 再成浆, 然后通过柱层析(AcOH/THF/DCM/异己烷)纯化。将产物再次用ACN(200mL) 再成浆, 提供4.74g (70%) (S)-1-((S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-乙基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酰基)吡咯烷-3-甲酸的非对映异构体混合物。 $C_{41}H_{52}N_4O_4S$ 的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 696.4; 无观察到的 $m/z$ ,  $t_R = 11.05\text{min}$  (方法10)。手性分析(手性方法1)显示出>95%的单峰。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.53 (s, 1H), 8.91 (d,  $J = 0.8\text{Hz}$ , 2H), 8.78 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d,  $J = 3.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.5, 2.3\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (dd,  $J = 3.9, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.51-6.37 (m, 1H), 5.00-4.73 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 0.5H), 3.72-3.66 (m, 0.5H), 3.62-3.36 (m, 2H), 3.17-2.87 (m, 3H), 2.49-2.19 (m, 3H), 2.13-1.69 (m, 8H), 1.36-1.32 (m, 11H), 1.23-0.67 (m, 12H)。

[0678] 使用一般程序7, 利用相应的胺, 随后使用一般程序8, 从化合物 123制备化合物 111-114和116。

[0679] 使用一般程序7, 从化合物123制备化合物115。

[0680] (叔丁氧羰基)-L-酪氨酸叔丁酯



[0682] 向碳酸氢钠(37.4g, 445mmol)在水(1L)中的搅拌溶液添加(S)-叔丁基2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸酯(96g, 405mmol)和丙酮(850mL)。然后, 历经2h, 缓慢添加二碳酸二叔丁酯(97g, 445mmol)在丙酮(220 mL)中的溶液。在另外的16h之后, 将混合物用水(1.7L)处理,

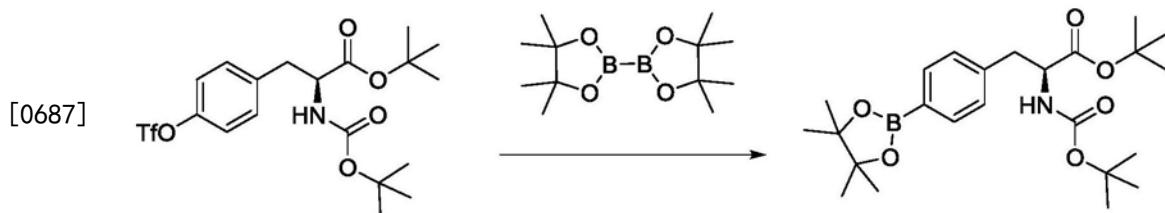
然后用缓慢添加的AcOH (30mL) 在水 (300mL) 中的溶液处理。用EA (1L) 萃取混合物，将有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并部分浓缩。将残余物用异己烷 (1L) 再成浆。将沉淀物通过过滤收集，用异己烷 (100mL) 洗涤，提供 128.4g (94%) (叔丁氧羰基)-L-酪氨酸叔丁酯。 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 337.2; 实测值 360.2 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>,  $t_{\text{R}}=5.93\text{min}$  (方法10)。

[0683] (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸叔丁酯



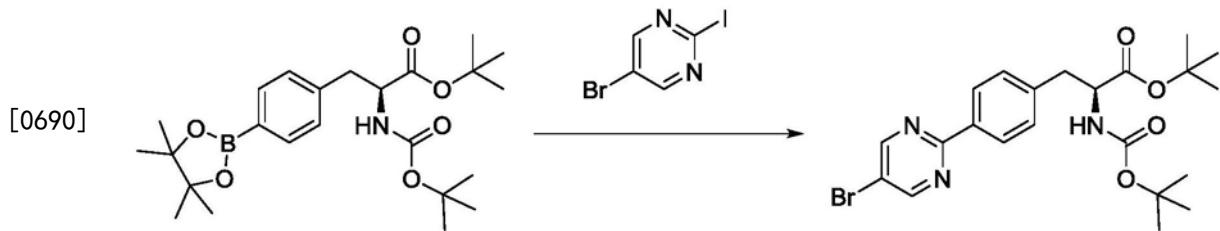
[0685] 向 (叔丁氧羰基)-L-酪氨酸叔丁酯 (145g, 429mmol) 在 DCM (1.5L) 中的搅拌溶液添加 DIEA (95mL, 514mmol), 然后添加 1,1,1-三氟-N- 苯基-N- ((三氟甲基)磺酰基) 甲烷磺酰胺 (7.66g, 21.5mmol)。在 16h 之后, 添加另外的 1,1,1-三氟-N- 苯基-N- ((三氟甲基)磺酰基) 甲烷磺酰胺 (7.66g, 21.5mmol)。在另外的 3h 之后, 添加另外的 1,1,1-三氟-N- 苯基-N- ((三氟甲基)磺酰基) 甲烷磺酰胺 (153.11g, 429mmol)。在另外的 20h 之后, 将混合物相继用柠檬酸单水合物 (105g, 500mmol) 在水 (1.5 L) 中的溶液和之后的饱和碳酸氢钠水溶液 (1L) 洗涤。将有机物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发溶剂, 提供过重的 (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸叔丁酯, 其含有苯基三氟甲磺酰亚胺 (phenyltriflimide), 并将该粗制物用于下一步。 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$  的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 469.1; 实测值 492.2 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>,  $t_{\text{R}}=2.87\text{min}$  (方法11)。

[0686] (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸叔丁酯



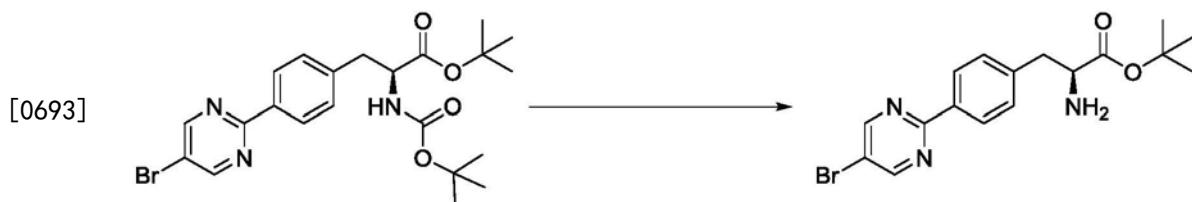
[0688] 将 (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸叔丁酯 (来自先前步骤的粗制物, 假定为 429mmol)、乙酸钾 (126g, 1287mmol) 和 4,4,4',4',5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (109g, 429mmol) 在 DMSO (750mL) 中的搅拌混合物升温至 40°C, 并脱气。加入  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (6.28g, 8.58mmol), 将混合物再次脱气, 然后加热至 100°C。在 2.5h 之后, 使混合物冷却, 然后用  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x750mL) 萃取。将合并的有机物用水 (2x600mL, 然后 1x1L) 洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并蒸发溶剂, 提供 188.9g (98%) 呈棕色固体的 (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸叔丁酯, 将其直接用于下一步。 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{BN}_6\text{O}_6$  的LCMS-ESI ( $m/z$ ) 计算值: 447.3; 实测值 470.3 [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>,  $t_{\text{R}}=2.99\text{min}$  (方法11)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.63-7.55 (m, 2H), 7.25 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (ddd,  $J=9.7, 8.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.05-2.78 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.29 (s, 12H)。

[0689] (S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸叔丁酯



[0691] 用含(S)-叔丁基2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸酯(188.9g,422mmol)和5-溴-2-碘嘧啶(120g,422mmol)的二氧六环(1.8L)处理碳酸钠十水合物(242g,844 mmol)在水(0.9L)中的搅拌溶液,将所得混合物升温至40℃,并通过用N<sub>2</sub>鼓泡进行脱气。加入PdCl<sub>2</sub>dppf(6.18g,8.44mmol),并将混合物在温和回流下加热6h。使混合物冷却至40℃,然后用水(1.8L)处理,并冷却至20℃。通过过滤收集沉淀物。将反应容器用丙酮(250mL)洗净,并将该溶液用水(300mL)处理,提供第二批沉淀物,将其与大部分材料合并。将沉淀的固体相继用水(2x500mL)和异己烷(2x500 mL)洗涤。然后,将其在EtOH(550mL)中浆化,并加热回流30min。将悬浮液冷却至20℃,并将沉淀物通过过滤收集,用EtOH(200mL)洗涤,提供146.8g(73%)呈米黄色细粉的(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸叔丁酯。 $C_{22}H_{28}BrN_3O_4$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值:477.1;实测值500.1[M+Na]<sup>+</sup>, $t_R=2.18\text{ min}$ (方法6)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)89.00(s,2H),8.25-8.12(m,2H),7.34(d,J=8.2 Hz,2H),7.18(d,J=8.0Hz,1H)4.05-3.94(m,1H),3.06-2.73(m,2H),1.28(m,18H)。

[0692] (S)-2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸叔丁酯(INT-79)



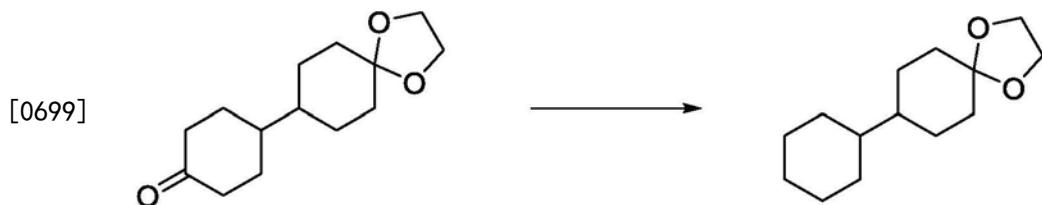
[0694] 向(S)-叔丁基3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸酯(146.77g,307mmol)在DCM(500mL)中的搅拌溶液添加盐酸(614 mL,5-6N IPA溶液,~3.1mol)。在1h之后,将产物通过过滤收集,用IPA(100mL)洗涤,然后用乙醚(2x100mL)洗涤,提供122.3g(96%) (S)-2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸叔丁酯(盐酸盐)。 $C_{17}H_{20}BrN_3O_2*HCl$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值:377.1;实测值378.1 [M+H]<sup>+</sup>, $t_R=2.99\text{ min}$ (方法10)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)89.09(s,2H),8.61(br s,3H),8.39-8.25(m,2H),7.57-7.37(m,2H),4.21(br s,1H),3.42-3.19(m,1H),3.09(dd,J=14.0,8.4Hz,1H),1.31(s,9H)。

[0695] 将产物溶解在CHCl<sub>3</sub>/MeOH中,并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,提供游离碱。

[0696] 依序使用一般程序7、8、7、4和10,从(S)-叔丁基2-氨基-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)丙酸酯INT-79制备化合物117和118。

[0697] 使用一般程序10,然后使用一般程序8,从INT-17制备化合物 119。

[0698] 8-环己基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



[0700] 向4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)环己酮(1g, 4.20mmol)在二甘醇(15mL)中的搅拌溶液添加肼(3.92mL, 62.9mmol)和氢氧化钾(2.354g, 42.0mmol)。将反应混合物加热至160℃保持16h, 然后加热至210℃保持1h。将反应混合物冷却至室温并用NH<sub>4</sub>C1溶液(120mL)淬灭。用EA(3x80mL)萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供728mg(77%)呈白色固体的8-环己基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0701] [1,1'-二(环己)]-4-酮



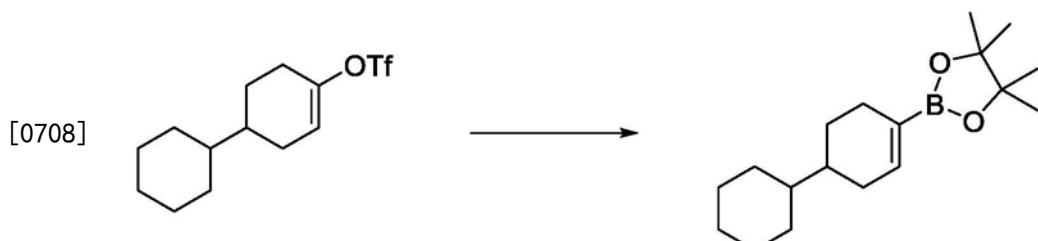
[0703] 向8-环己基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(724mg, 3.23mmol)在丙酮(4 mL)和水(2mL)的混合物中的搅拌溶液添加三氟乙酸(3mL, 38.9 mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h。蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供582mg(100%)呈无色油状物的[1,1'-二(环己)]-4-酮。

[0704] [1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯



[0706] 在-78℃, 向[1,1'-二(环己)]-4-酮(622mg, 3.45mmol)在THF(10 mL)中的搅拌溶液添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(1233mg, 3.45mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(3.8mL, 1M THF溶液, 3.80mmol)。将溶液在-78℃搅拌2h, 然后在室温搅拌72h。将饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20mL)添加至反应混合物中, 并用EA(3x30mL)萃取水层。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化, 提供519mg(48%)呈无色油状物的[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯。

[0707] 2-([1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

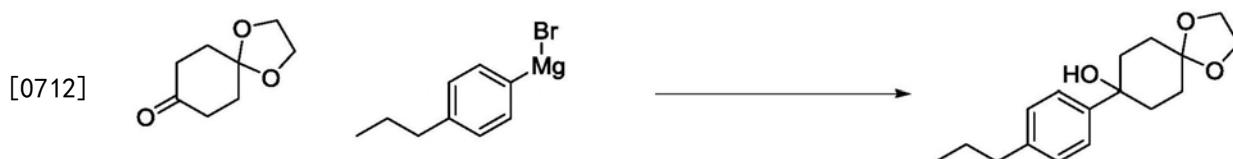


[0709] 将[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基三氟甲磺酸酯(519mg, 1.66mmol)、4,4,4',4',5,

5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(422mg,1.66 mmol)和乙酸钾(489mg,4.98mmol)在二氧六环(10mL)中的搅拌溶液加热至40℃并脱气。添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)(24.32mg,0.033mmol),并将混合物再次脱气,然后加热至90℃,保持3h。将反应混合物在EA(20 mL)与水(20mL)之间分配。用EA(20mL)再一次萃取水层。将合并的有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发溶剂。将粗产物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供100mg(20%)呈无色油状物的2-([1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ5.70(m,1H),1.43-1.27(m,2H),1.32-1.27(m,1H),1.08-0.81(m,7H),0.53-0.12(m,20H)。

[0710] 从(S)-叔丁基3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸酯INT-17,使用一般程序8,随后使用一般程序10,利用2-([1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物120。

[0711] 8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇



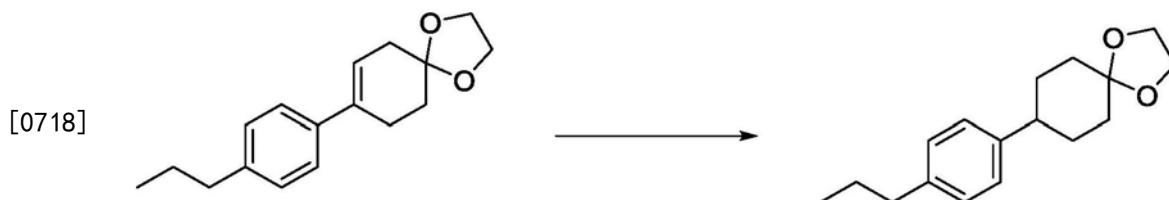
[0713] 向1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(1g,6.40mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液添加(4-丙基苯基)溴化镁(23mL,0.5M THF溶液,11.50 mmol)。将反应加热回流5h。使混合物冷却,然后在饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液中淬灭并用EA(2x40mL)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。柱层析(EA/异己烷)产生1.38g(77%)呈白色固体的8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇。

[0714] 8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯



[0716] 向8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(1.38g,4.99mmol)在THF(24mL)中的搅拌溶液添加伯吉斯(Burgess)试剂(2.38g,9.99 mmol)。将混合物在50℃加热3h。蒸发溶剂,并将反应混合物在水(30 mL)与DCM(50mL)之间分配。蒸发溶剂,并将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供1.21g(93%)呈无色油状物的8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(1.21g,4.64mmol,93%收率)。

[0717] 8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷



[0719] 向8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(1.208g,4.68mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌溶液添加钯/碳(10%的Johnson and Matthey糊剂型39,200mg),并将混合物在5bar下氢化4h。将混合物通过硅藻土过滤,并蒸发溶剂,提供1.18g(96%)8-(4-丙基苯

基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷。

[0720] 4-(4-丙基苯基)环己酮



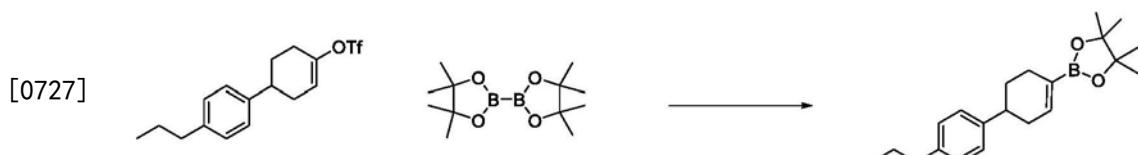
[0722] 向8-(4-丙基苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(1.12g,4.30mmol)在丙酮(6mL)和水(3mL)中的搅拌溶液添加TFA(4.5mL,58.4mmol)。在16 h之后,蒸发溶剂,并将残余物通过柱层析(EA/异己烷)纯化,提供产物和回收的原材料。将回收的原材料重新经历(re-submitted)上述反应条件,并将产物合并,提供678mg(69%)4-(4-丙基苯基)环己酮。

[0723] 4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基三氟甲磺酸酯



[0725] 在-20℃,向二异丙胺(0.53mL,3.76mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液添加丁基锂(1.5mL,2.5M己烷溶液,3.76mmol)。将混合物冷却至-78℃,届时缓慢添加4-(4-丙基苯基)环己酮(678mg,3.13mmol)在THF(15mL)中的溶液,随后添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲烷磺酰胺(1176mg,3.29mmol)。在1h之后,使混合物升温至室温。将混合物在NaHCO<sub>3</sub>(40mL)中淬灭,并用EA萃取(3x50 mL)。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥,并蒸发溶剂。柱层析(EA/异己烷)产生506mg(46%)4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基三氟甲磺酸酯。

[0726] 4,4,5,5-四甲基-2-(4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



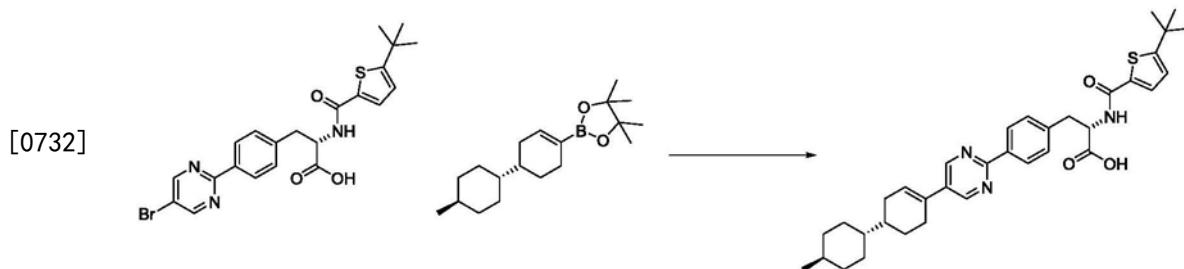
[0728] 向4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基三氟甲磺酸酯(506mg,1.452mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(369mg,1.452mmol)在二氧六环(8mL)中的搅拌溶液添加乙酸钾(428 mg,4.36mmol)。将混合物加热至40℃并脱气,然后用PdCl<sub>2</sub>(dppf)(21 mg,0.029mmol)处理并加热至90℃保持4h。使混合物冷却,然后用水(20mL)稀释,并用EA(4x20mL)萃取。将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发溶剂。柱层析产生146mg(31%)4,4,5,5-四甲基-2-(4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。分子式:C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BO<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.17-7.10(m,4H),6.76-6.57(m,1H),2.87-2.68(m,1H),2.61-2.54(m,2H),2.47-2.16(m,3H),1.96(ddd,J=10.2,5.2,2.7Hz,1H),1.77-1.60(m,3H),1.30-1.24(m,13H),0.96(t,J=7.3Hz,3H)。

[0729] 从(S)-叔丁基3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸酯INT-17,使用一般程序8,随后使用一般程序10,利用4,4,5,5-四甲基-2-(4'-丙基-1,

2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物121。

[0730] 从(S)-叔丁基3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸酯INT-17,使用一般程序8,随后使用一般程序10,利用2-(4',4'-二甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备化合物122。

[0731] (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酸(化合物123)



[0733] 使用一般程序10制备:向(S)-3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸(6.13g,12.55mmol)和外消旋的4,4,5,5-四甲基-2-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.20g,13.81mmol)在二氧六环(100mL)中的搅拌溶液添加NaHCO<sub>3</sub>(3.16g,37.7mmol)在水(50mL)中的溶液。将该混合物升温至40℃,然后脱气,并用PdCl<sub>2</sub>dppf(0.276g,0.377mmol)处理。将混合物在温和回流下加热。在3h之后,使混合物冷却,用水(100mL)和DCM(200mL)稀释,然后用AcOH酸化。分离各层,并用DCM(2 x 100mL)进一步萃取水层。蒸发溶剂,并将残余物通过柱层析(AcOH/EA/THF/DCM/异己烷)纯化。将产物用MeOH再成浆,提供4.57 g (62%) (S)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)-3-(4-(5-((1RS,1'r,4'RS)-4'-甲基-[1,1'-二(环己)]-3-烯-4-基)嘧啶-2-基)苯基)丙酸的非对映异构体混合物。 $C_{35}H_{43}N_3O_3S$ 的LCMS-ESI(m/z)计算值:585.3;无观察到的 m/z,  $t_R = 11.12\text{min}$  (方法10)。手性分析(手性方法1)显示出>95%的单峰。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.84 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.63 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.92 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.80-4.42 (m, 1H), 3.25 (dd, J=13.9, 4.5Hz, 1H), 3.10 (dd, J=13.9, 10.5Hz, 1H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 2.41-2.26 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.39-1.28 (m, 11H), 1.16-0.70 (m, 8H)。

[0734] 依序使用一般程序8、7、4和步骤10中的4,4,5,5-四甲基-2-(4'-丙基-1,2,3,6-四氢-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷,从(S)-叔丁基3-(4-(5-溴嘧啶-2-基)苯基)-2-(5-(叔丁基)噻吩-2-甲酰胺基)丙酸酯R-INT-17制备化合物124。

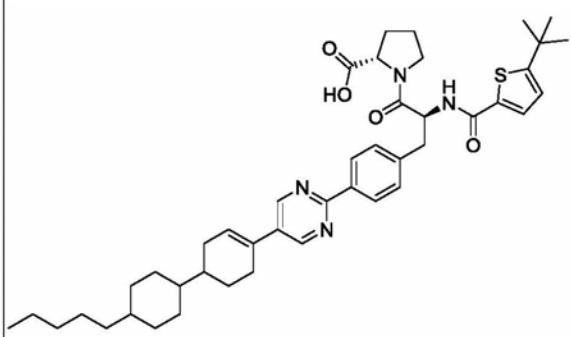
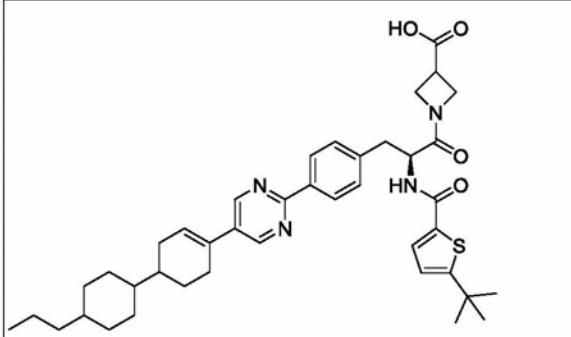
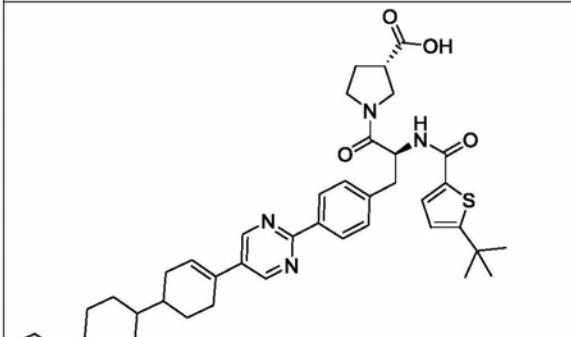
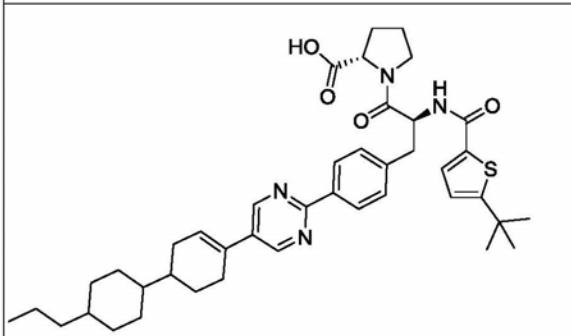
[0735] 使用一般程序18,从化合物76制备化合物125。

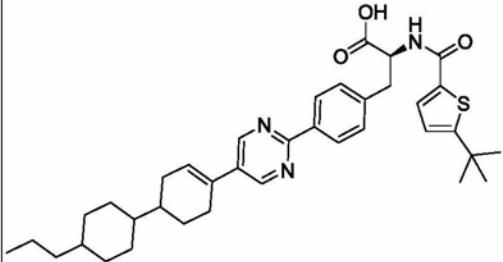
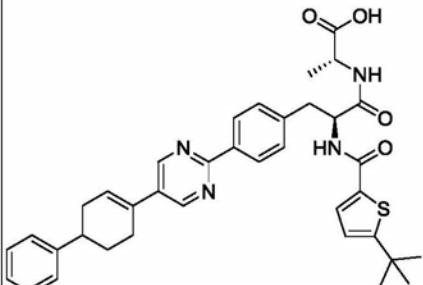
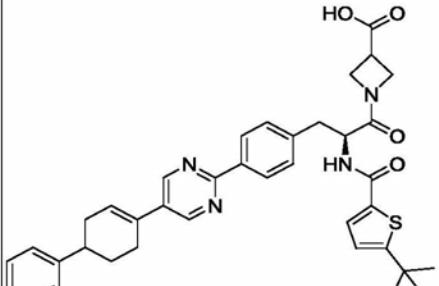
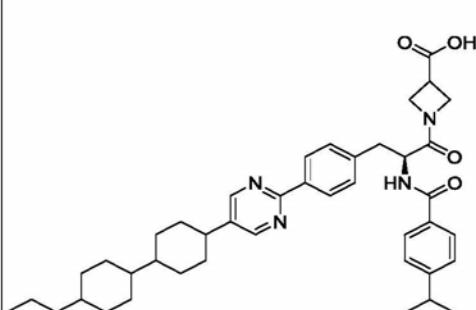
[0736] 表1

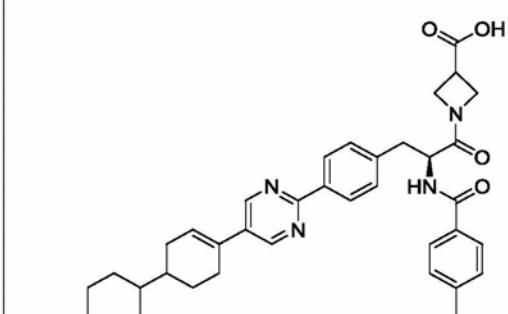
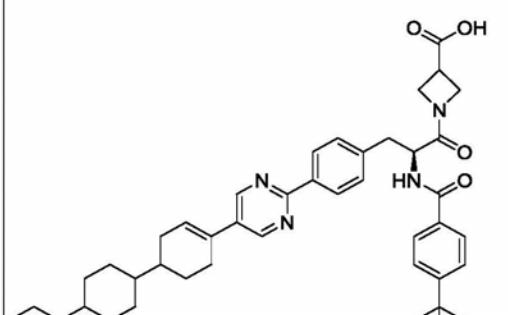
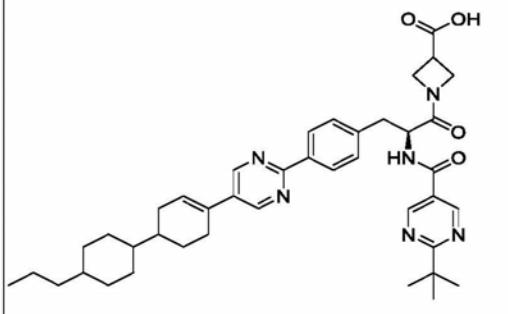
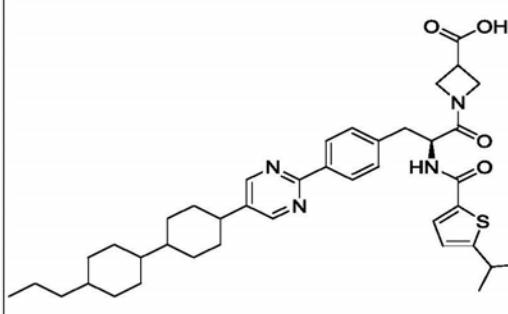
[0737] 代表性化合物

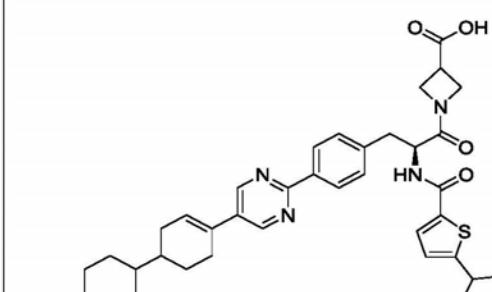
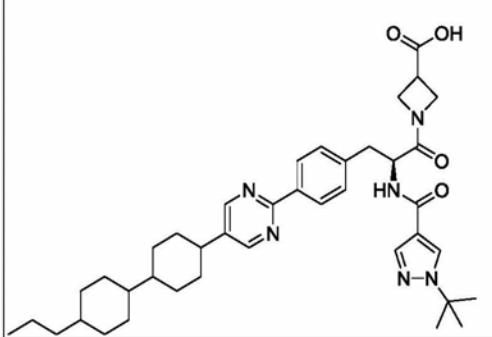
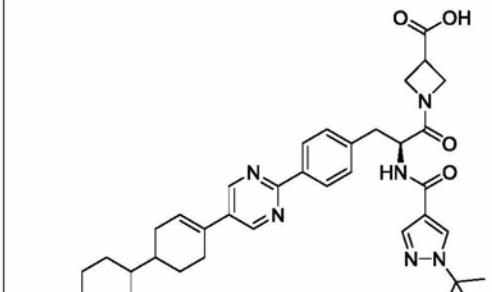
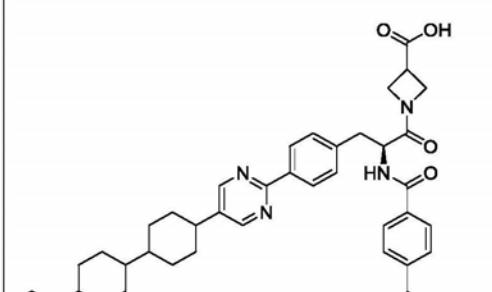
[0738]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	1	12.15	11
	2	11.09	14
	3	13.30	14
	4	12.55	14

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	5	12.98	14
[0739] 	6	11.38	14
	7	11.84	14
	8	11.80	14

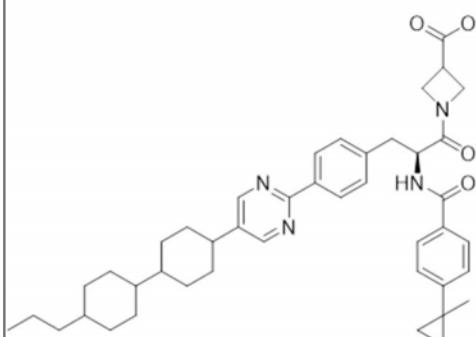
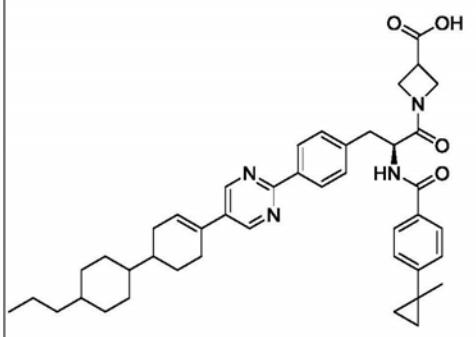
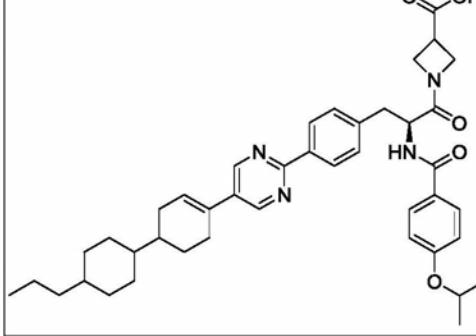
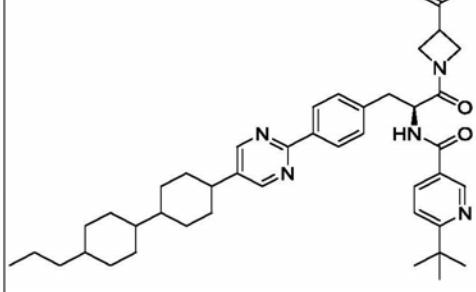
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>9</b>	11.57	14
[0740] 	<b>10</b>	8.36	14
	<b>11</b>	8.20	14
	<b>12</b>	11.18	14

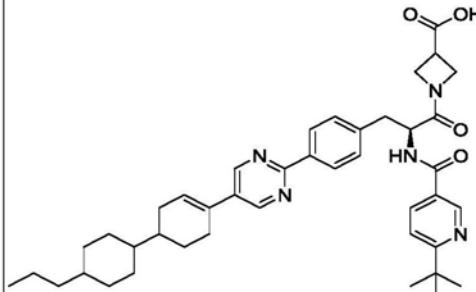
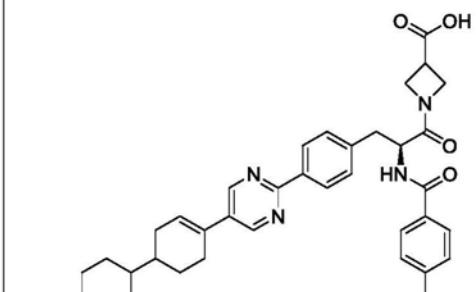
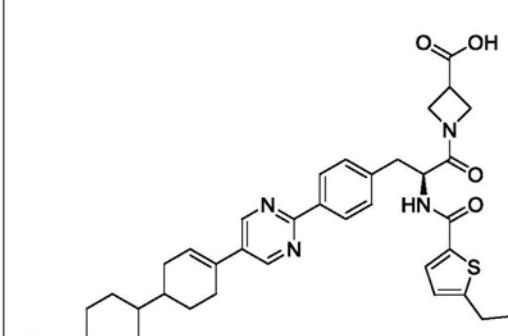
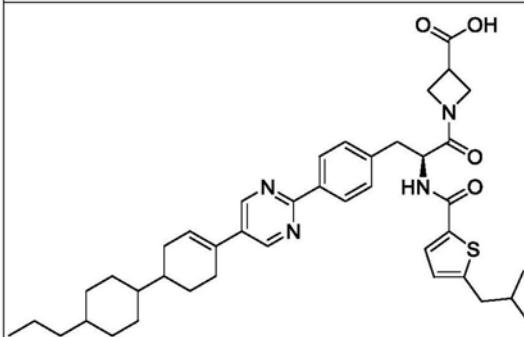
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		<b>13</b>	11.36	14
[0741]		<b>14</b>	11.54	14
		<b>15</b>	10.83	14
		<b>16</b>	10.92	14

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>17</b>	11.16	14
[0742] 	<b>18</b>	9.85	14
	<b>19</b>	10.03	14
	<b>20</b>	10.65	14

[0743]

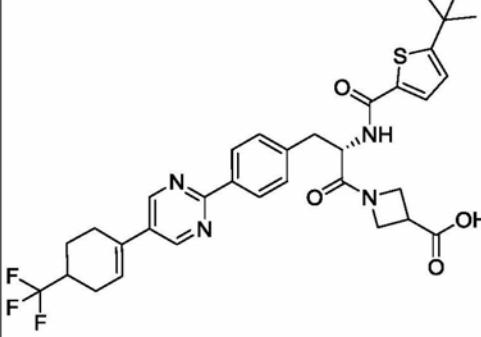
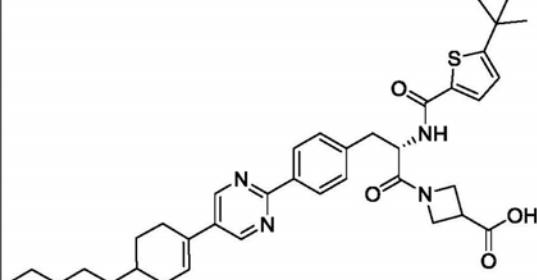
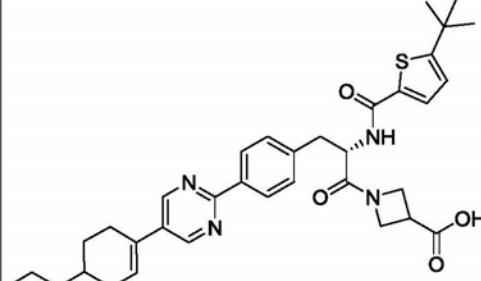
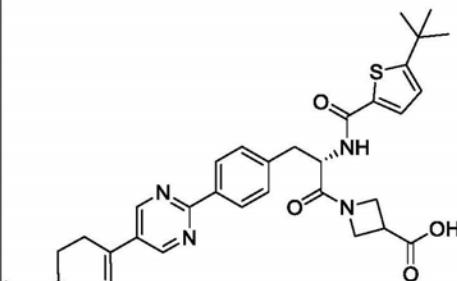
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	21	10.80	14
	22	11.30	14
	23	11.70	14
	24	10.90	14

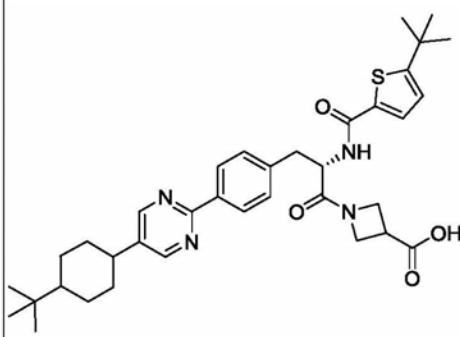
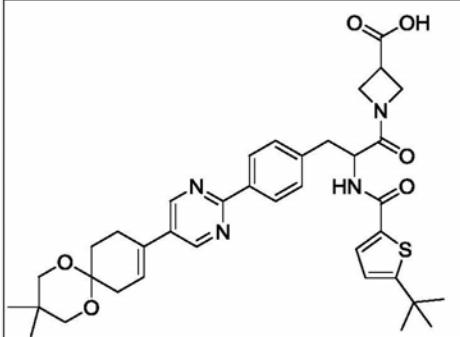
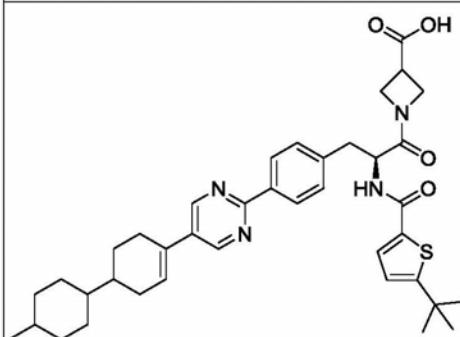
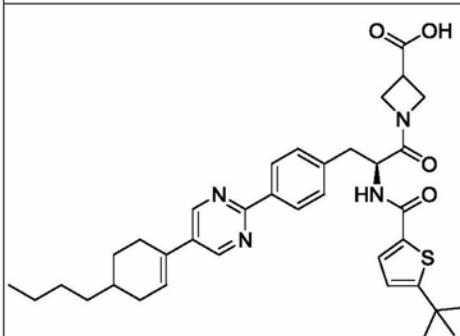
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		<b>25</b>	11.10	14
[0744]		<b>26</b>	11.30	14
		<b>27</b>	10.89	14
		<b>28</b>	10.65	14

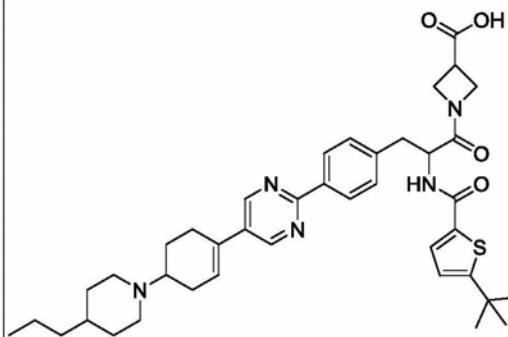
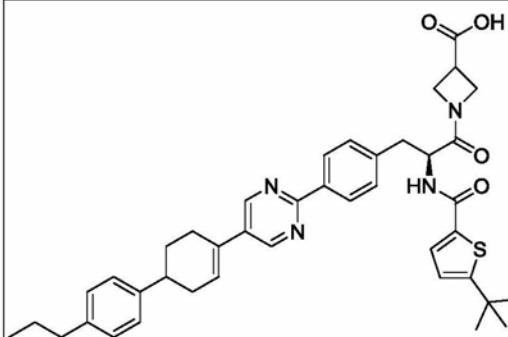
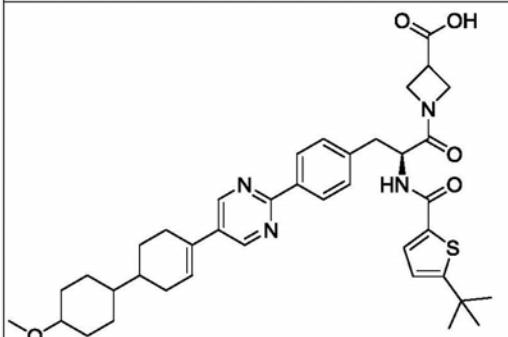
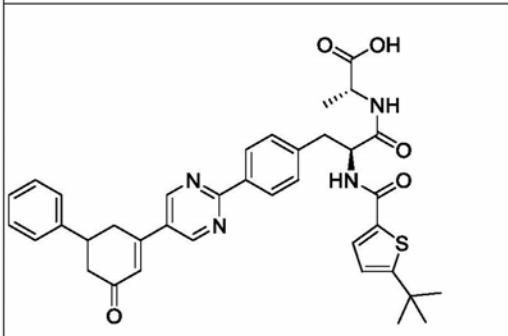
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	29	10.76	14
	30	10.07	14
[0745]			
	31	10.62	14
	32	11.76	14

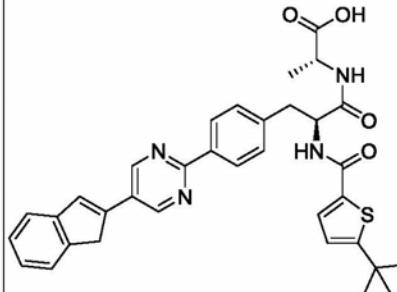
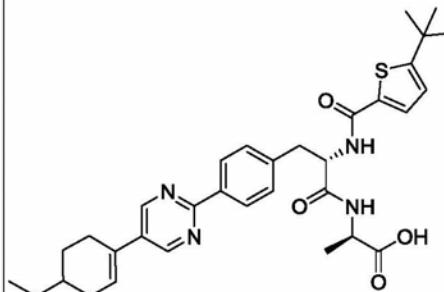
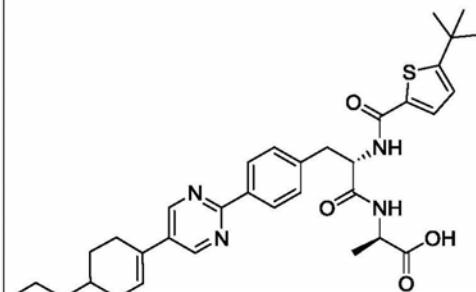
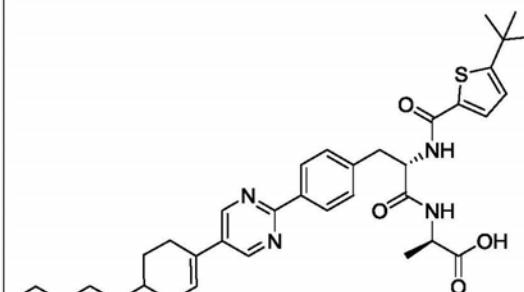
[0746]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	33	10.61	14
	34	10.60	14
	35	11.14	14
	36	9.61	10

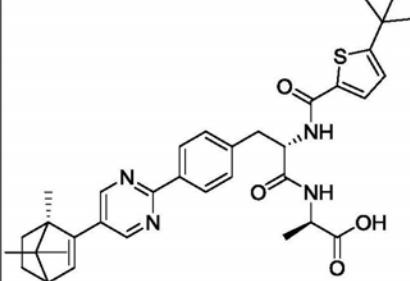
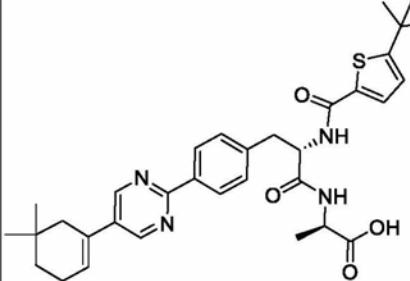
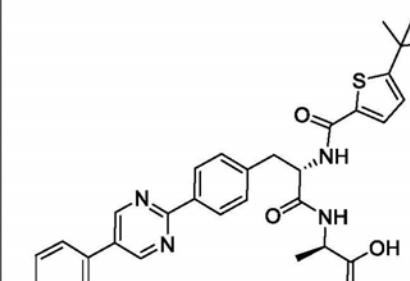
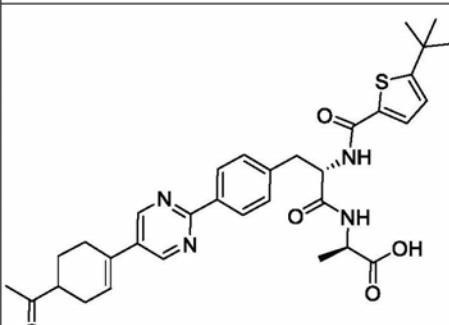
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		37	7.90	10
[0747]		38	10.40	10
		39	9.30	10
		40	9.20	10

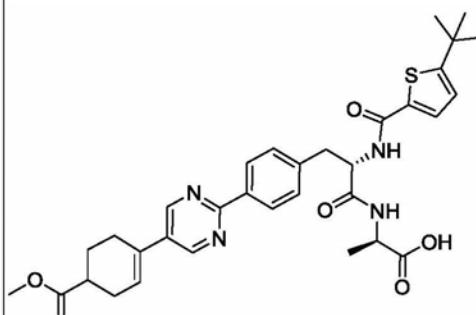
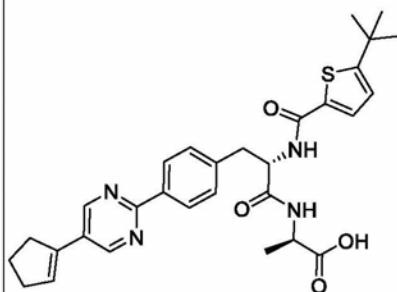
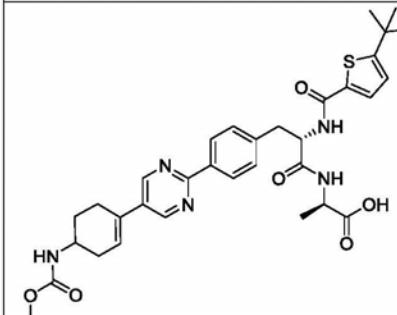
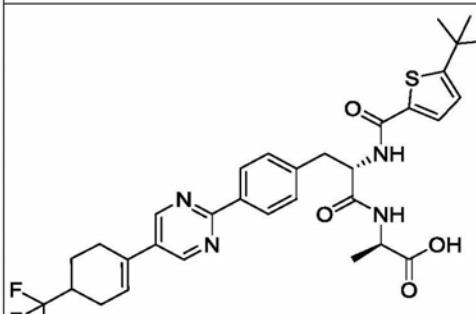
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		<b>41</b>	9.35	10
[0748]		<b>43</b>	7.44	10
		<b>44</b>	11.03	10
		<b>45</b>	9.95	10

	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0749]		<b>46</b>	4.93	10
		<b>47</b>	10.15	10
		<b>48</b>	8.72	10
		<b>49</b>	7.35	10

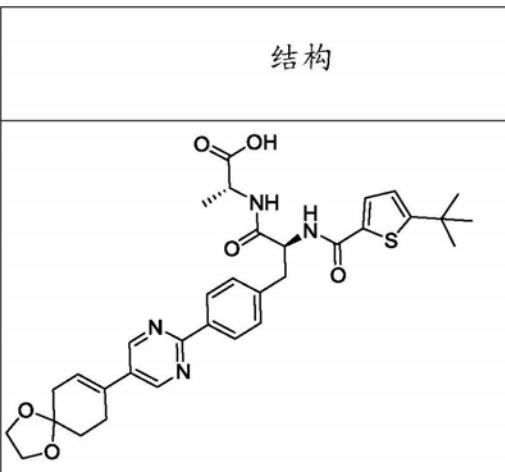
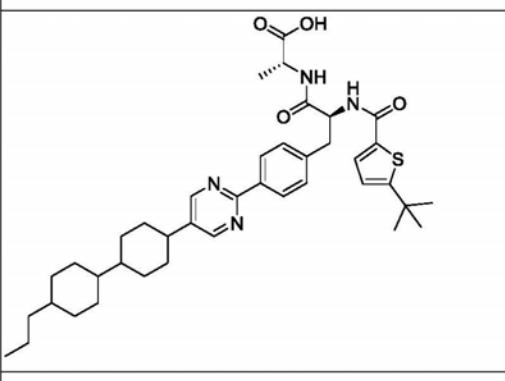
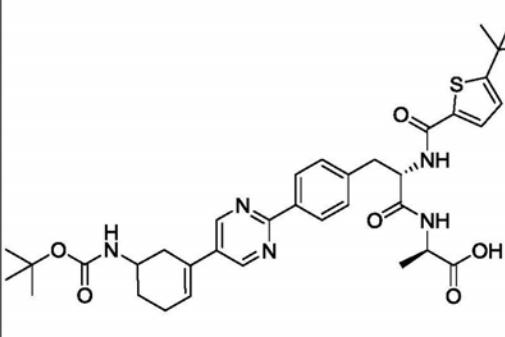
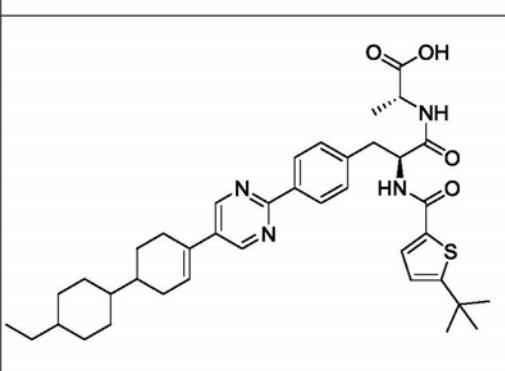
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>50</b>	8.08	10
[0750] 	<b>51</b>	9.04	10
	<b>52</b>	9.59	10
	<b>53</b>	10.60	10

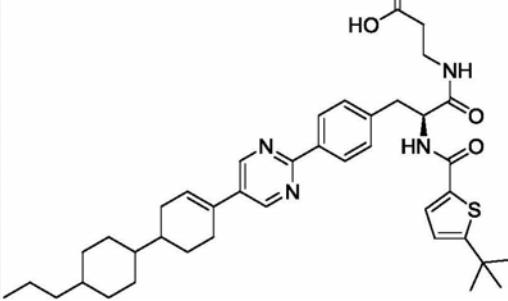
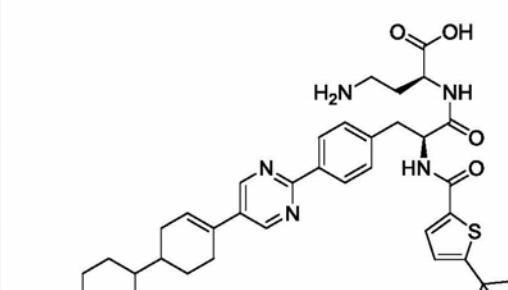
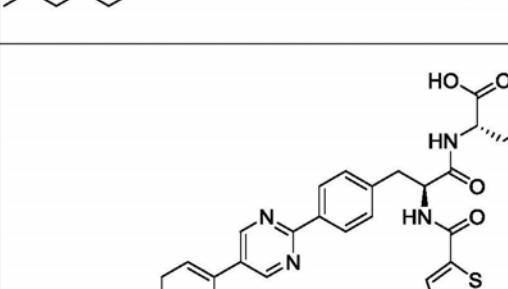
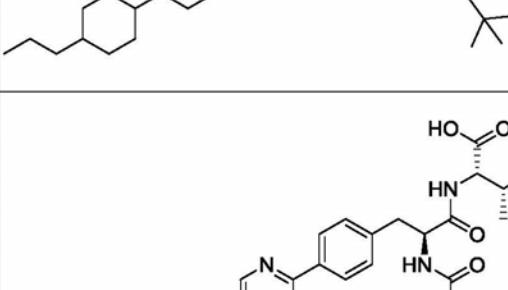
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		54	7.98	10
[0751]		55	8.50	10
		56	9.79	10
		57	8.85	10

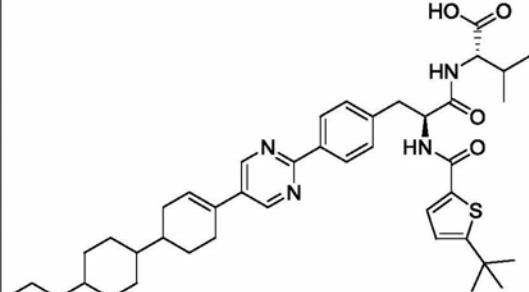
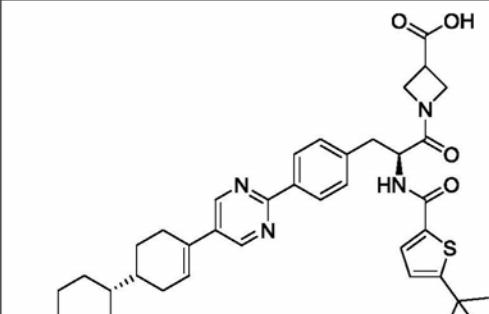
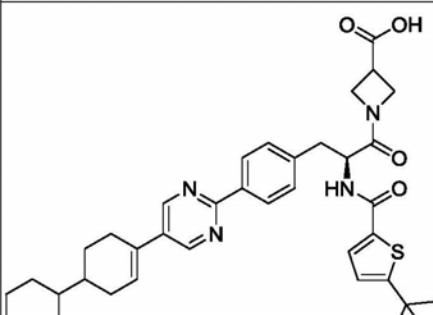
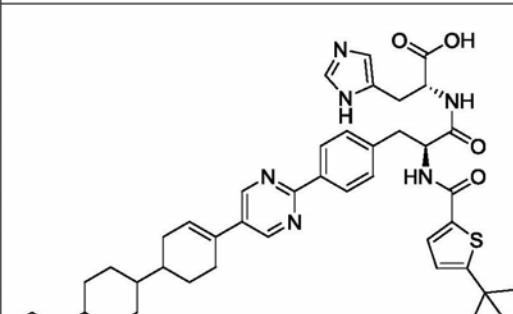
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0752]		<b>58</b>	9.32	10
		<b>59</b>	9.73	10
		<b>60</b>	8.58	10
		<b>61</b>	6.59	10

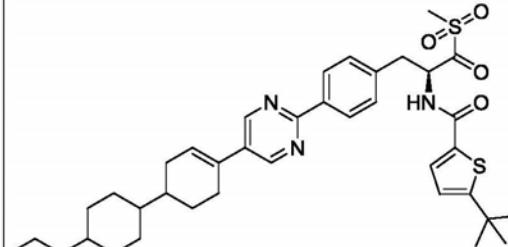
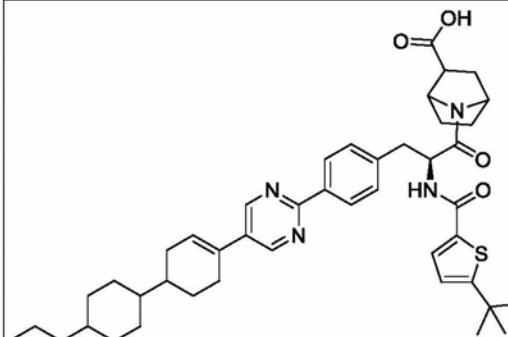
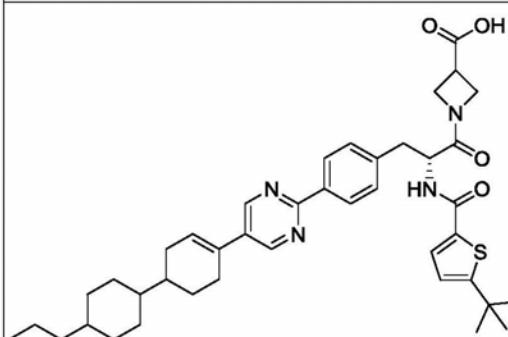
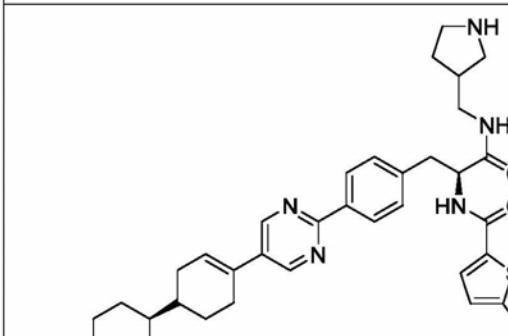
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0753]		<b>62</b>	7.04	10
		<b>63</b>	7.65	10
		<b>64</b>	7.53	10
		<b>65</b>	8.12	10

[0754]

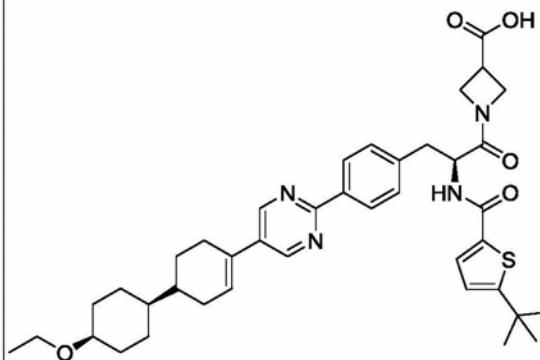
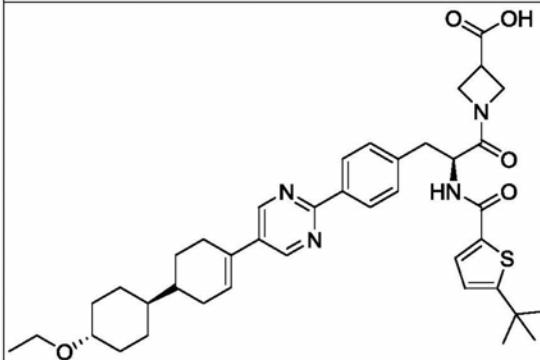
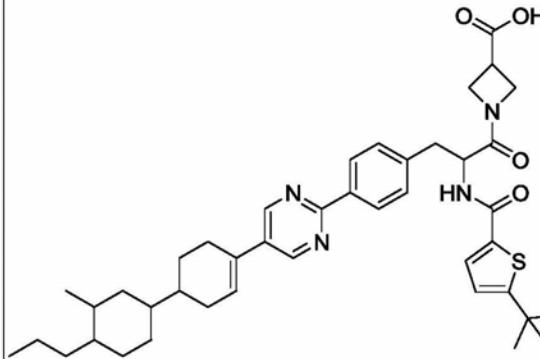
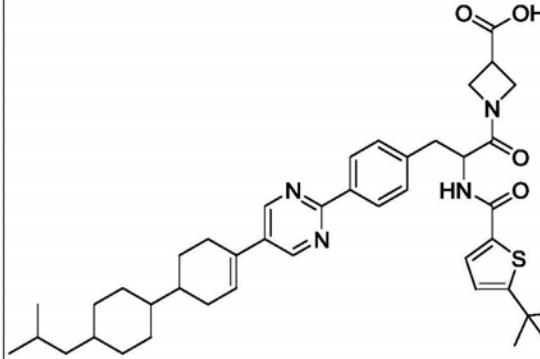
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>66</b>	6.48	10
	<b>67</b>	11.72	10
	<b>69</b>	7.60	10
	<b>70</b>	11.79	10

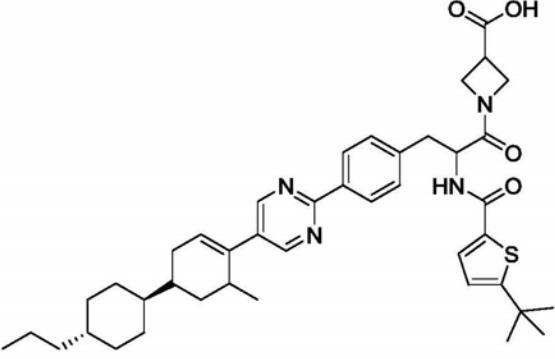
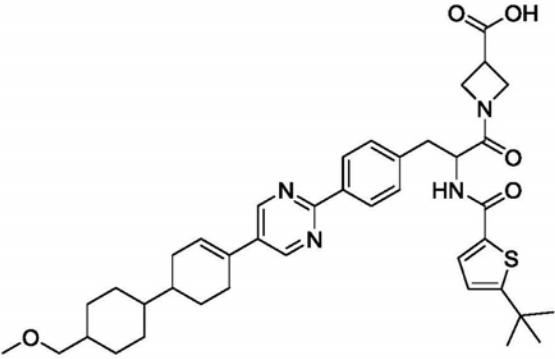
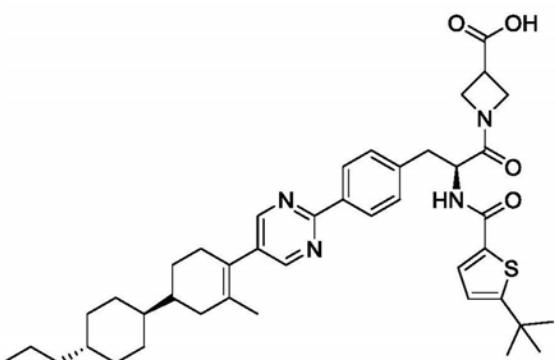
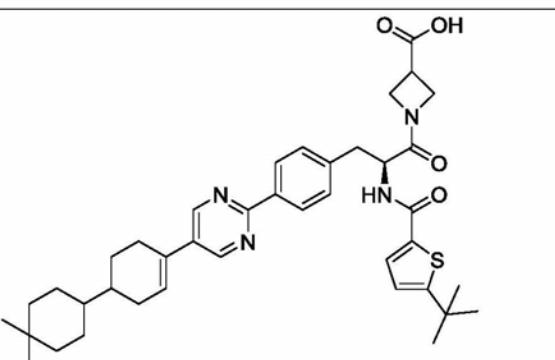
结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	71	11.56	14
[0755] 	72	11.08	14
	73	11.08	14
	74	11.27	14

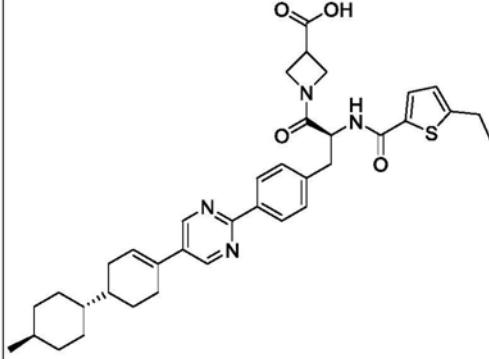
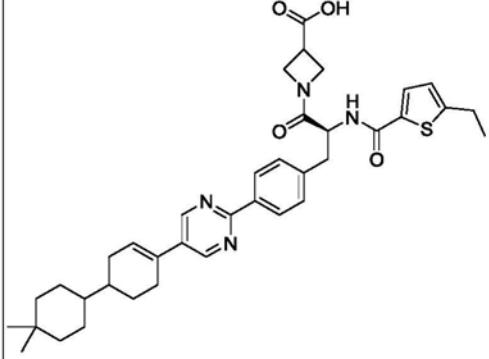
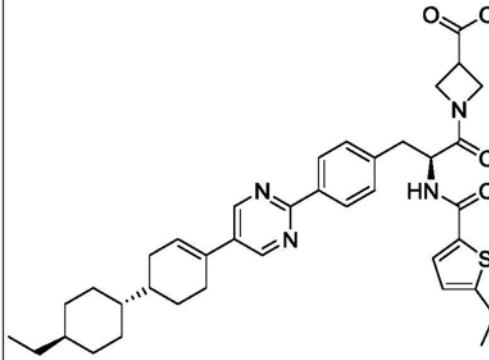
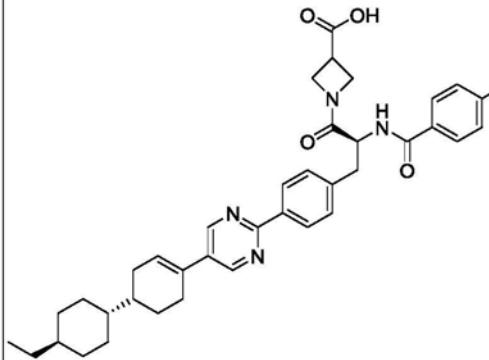
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		75	11.80	14
[0756]		76	11.50	10
		77	11.57	10
		78	11.40	14

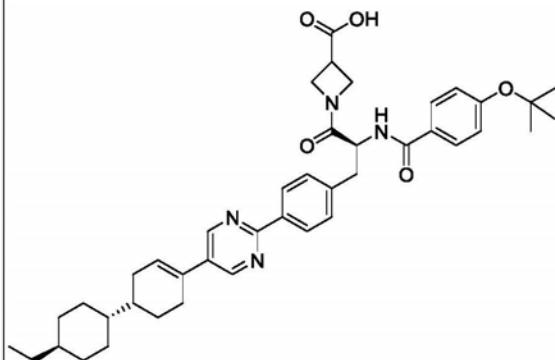
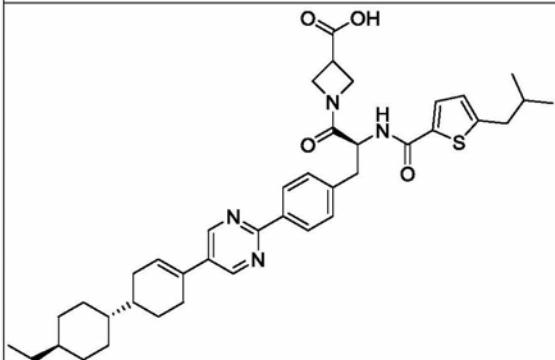
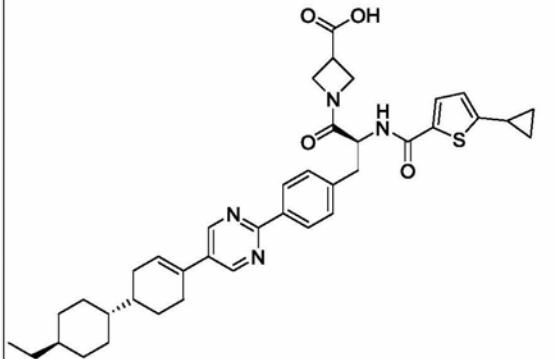
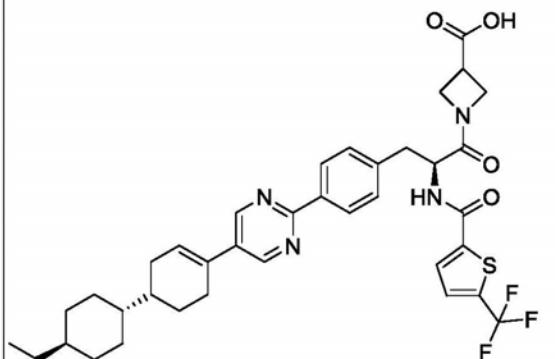
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		79	12.18	14
[0757]		80	12.30	14
		81	11.83	14
		82	8.67	10

[0758]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	83	9.68	10
	84	9.20	10
	85	12.21	10
	86	12.01	10

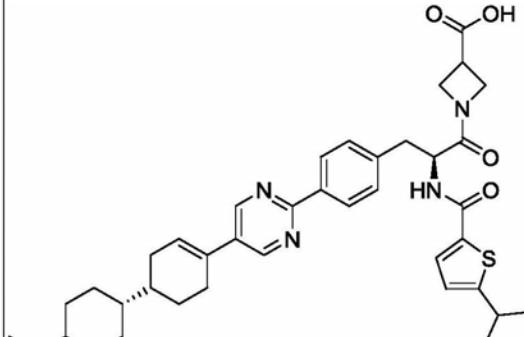
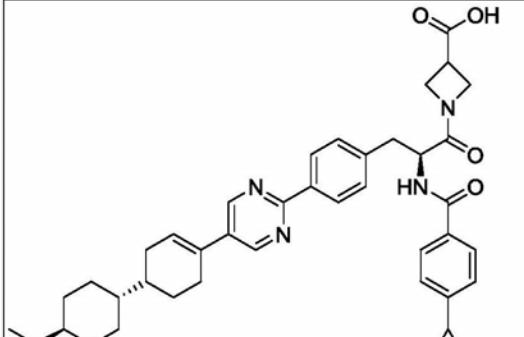
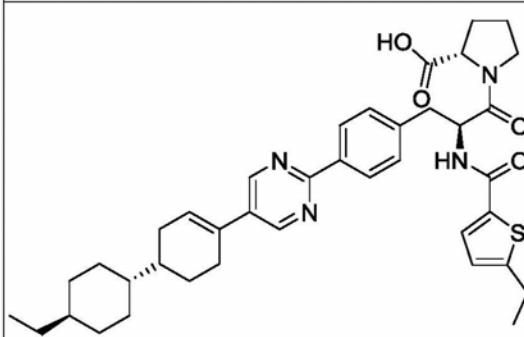
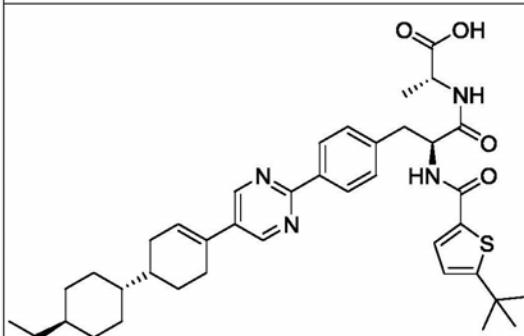
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		87	12.11	10
[0759]		88	9.46	10
		89	9.88	20
		90	10.60	10

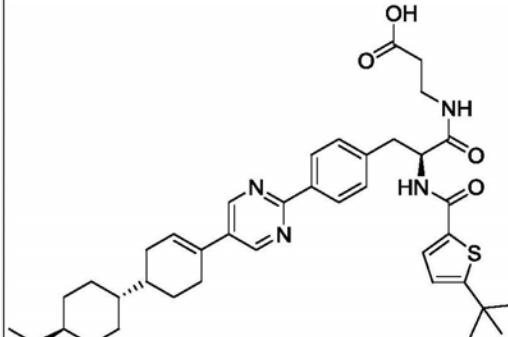
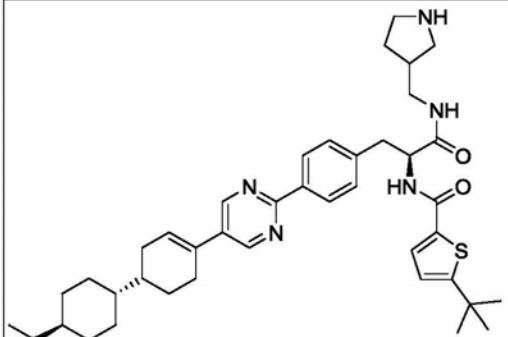
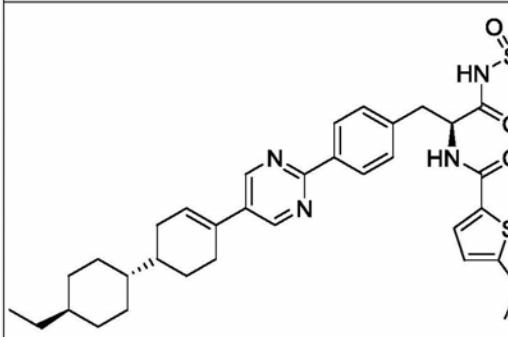
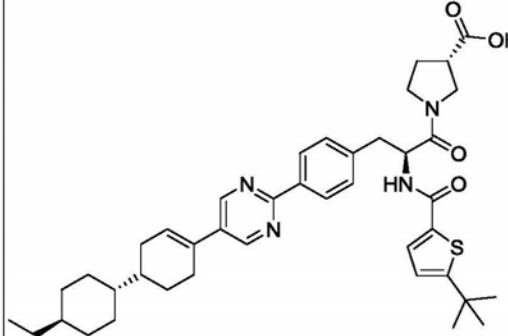
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0760]		91	8.19	20
		92	8.39	20
		93	8.57	28
		94	9.24	20

	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0761]		95	9.16	20
		96	9.20	20
		97	8.44	20
		98	8.83	20

	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0762]		<b>99</b>	7.97	20
		<b>100</b>	8.80	20
		<b>101</b>	9.59	20
		<b>102</b>	9.39	20

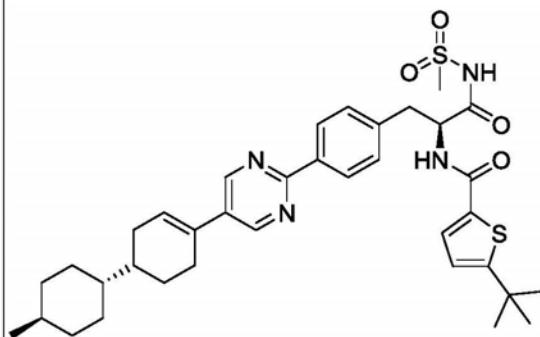
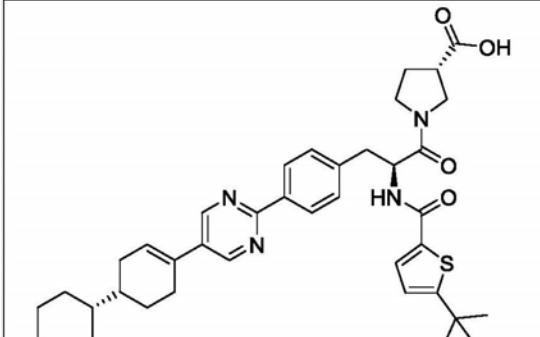
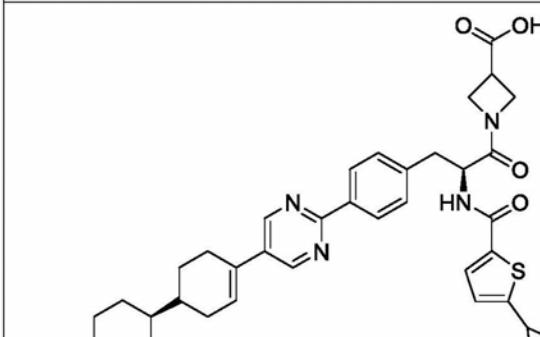
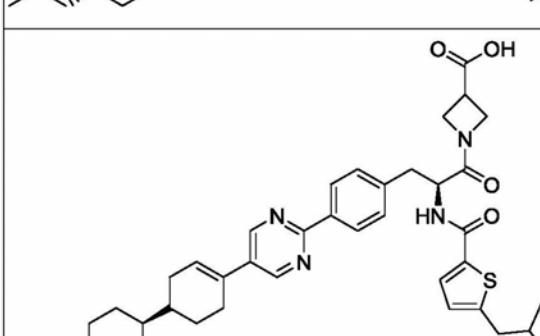
[0763]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>103</b>	8.85	20
	<b>104</b>	8.66	20
	<b>105</b>	9.50	28
	<b>106</b>	9.32	28

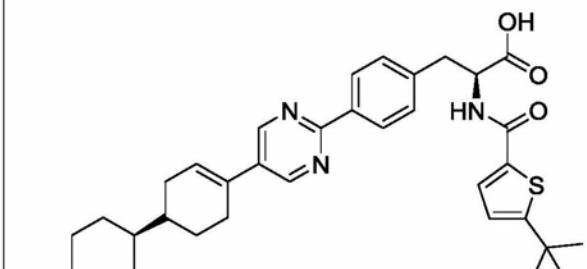
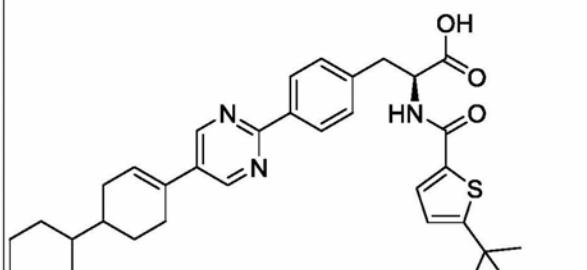
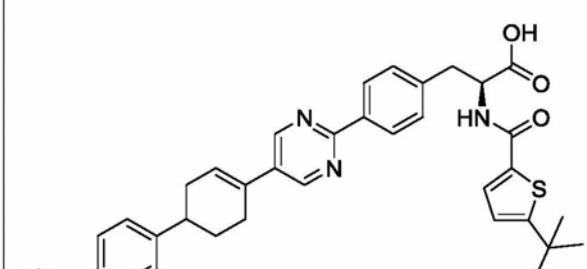
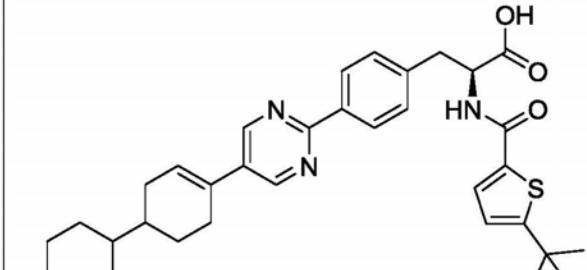
	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
[0764]		<b>107</b>	9.65	28
		<b>108</b>	12.55	28
		<b>109</b>	9.62	28
		<b>110</b>	9.56	28

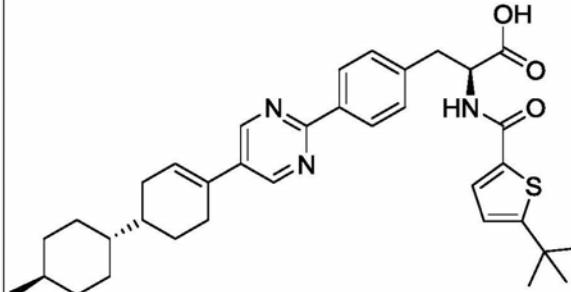
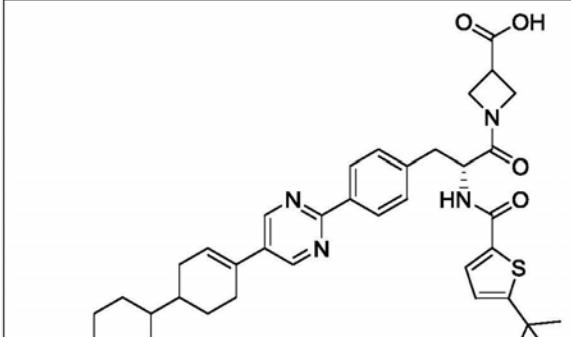
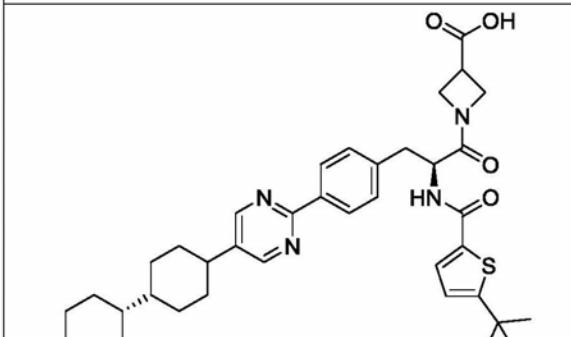
[0765]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	111	9.48	28
	112	9.01	28
	113	9.94	28
	114	12.32	28

	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		<b>115</b>	9.32	28
[0766]		<b>116</b>	9.71	28
		<b>117</b>	10.75	10
		<b>118</b>	11.43	10

[0767]

结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
	<b>119</b>	4.38	14
	<b>120</b>	11.34	10
	<b>121</b>	10.79	10
	<b>122</b>	12.01	10

	结构	化合物编号	LCMS 保留时间(min)	纯化方法
		<b>123</b>	11.12	10
[0768]		<b>124</b>	11.95	10
		<b>125</b>	9.57	28

[0769] 生物测定

[0770] 测定程序

[0771] GLP-1PAM转换cAMP测定:在固定浓度的化合物存在下,肽配体的剂量应答。

[0772] 表达GLP-1R的CRE-bla CHO-K1细胞系购自Invitrogen。将细胞以5000个细胞/孔/20μL生长培养基(DMEM-高葡萄糖,10%透析过的FBS,0.1mM NEAA,25mM Hepes,100U/mL青霉素/100μg/mL链霉素,5μg/mL杀稻瘟菌素,600μg/mL潮霉素)接种至白色384孔平底板中,在37℃下于5%CO<sub>2</sub>中孵育18h。用12μL测定缓冲液(Hanks平衡盐溶液,10mM Hepes,0.1%BSA,pH 7.4)代替生长培养基。在含有1.5mM IBMX、12.5%DMSO和50μM化合物的测定缓冲液中生成5×肽剂量应答曲线(12-点)。肽配体为GLP-1(9-36)。添加5×肽剂量应答以及化合物混合物(3μL),并在37℃孵育细胞30min。使用DiscoverRx HitHunter cAMP试剂盒根据制造商的说明书进行cAMP的直接检测,使用SpectraMax M5读板仪读取发光。通过非线性回归分析发光,以确定EC<sub>50</sub>和Emax。包括GLP-1(7-36)剂量应答以确定最大效力。

[0773] EC<sub>50</sub>GLP-1(9-36) PAM cAMP测定:在固定浓度的GLP-1(9-36)存在下,化合物的剂量应答。

[0774] 将在生长培养基(DMEM-高葡萄糖,10%透析过的FBS,0.1mM NEAA,25mM Hepes,100U/mL青霉素/100μg/mL链霉素,5μg/mL杀稻瘟菌素,600μg/mL潮霉素)中培养的GLP-1R CRE-b1a CHO-K1细胞用胰蛋白酶处理,并以5000个细胞/孔,悬浮置于白色384孔平底板中的12μL测定缓冲液中(Hanks平衡盐溶液,10mM Hepes,0.1%BSA,pH 7.4)。在含有1.5mM IBMX、4%DMSO的测定缓冲液中生成5×化合物剂量应答曲线(12-点)。将GLP-1(9-36)在含有1.5mM IBMX和4% DMSO的测定缓冲液中稀释至4.2μM。添加5×化合物剂量应答(3μL),随后添加0.5μL GLP-1(9-36),并在37℃孵育细胞30min。使用 DiscoveRx HitHunter cAMP试剂盒根据制造商的说明书进行cAMP的直接检测,使用SpectraMax M5读板仪读取发光。使用cAMP标准曲线将发光转化为总cAMP,并通过非线性回归分析数据以确定EC<sub>50</sub>和Emax。

[0775] 肽序列

[0776] GLP-1(7-36): HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH<sub>2</sub>。 GLP-1(9-36): EGTFITSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH<sub>2</sub>。 GLP-1(7-36)购自GenScript。GLP-1(9-36)购自Biopeptide Co., Inc.

[0777] GLP-1活性

[0778] 代表性GLP-1调节剂的活性数据显示在表2中。EC<sub>50</sub>GLP-1(9-36) PAM活性范围如下表示:+表示活性<0.5μM,++表示活性为0.5至2.5μM,+++表示活性为2.5至5μM,以及++++表示活性为5至10μM。

[0779] 表2

[0780] GLP-1活性

[0781]

化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>
1	+
2	++++
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
8	+
9	++
10	+
11	+
12	+++
13	+
14	+
15	+
16	++
17	+
18	++++
19	++
20	++++
21	+
22	+

化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>
23	+
24	+
25	+++
26	+
27	+
28	++++
29	++
30	++
31	+
32	+
33	++
34	+
35	++
36	+
37	++
38	++
39	++
40	++
41	++++
43	++++
44	+
45	++

[0782]

化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>
46	+++
47	+
48	++
49	++++
50	++
51	++
52	++
53	++
54	++++
55	+++
56	+
57	++
58	+++
59	+
60	++
61	+
62	+
63	++
64	+++
65	++
66	+++
67	+

化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>
69	+++
70	+
71	+
72	+++
73	+
74	+
75	++
76	+
77	+
78	++
79	+
80	++
81	++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+

化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>	化合物编号	EC <sub>20</sub> GLP-1(9-36) PAM EC <sub>50</sub>
<b>91</b>	+	<b>113</b>	+
<b>92</b>	+	<b>114</b>	++
<b>93</b>	+	<b>115</b>	+
<b>94</b>	+	<b>116</b>	+
<b>95</b>	++	<b>117</b>	+
<b>96</b>	+	<b>118</b>	+
<b>97</b>	+	<b>119</b>	++
<b>98</b>	+	<b>120</b>	++
<b>99</b>	++	<b>121</b>	+
<b>100</b>	+	<b>122</b>	++
[0783] <b>101</b>	+	<b>123</b>	+
<b>102</b>	++	<b>124</b>	++
<b>103</b>	+	<b>125</b>	++
<b>104</b>	+		
<b>105</b>	+		
<b>106</b>	+		
<b>107</b>	+		
<b>108</b>	++		
<b>109</b>	+		
<b>110</b>	+		
<b>111</b>	+		
<b>112</b>	+		

[0784] 可以将上述各种实施方案进行组合以提供其他实施方案。将本说明书引用的和/或申请数据单中列出的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、国外专利、国外

专利申请和非专利出版物通过引用以其整体并入本文。若必要，则可采用各种专利、申请和出版物的概念修改实施方案的各方面从而提供其他实施方案。可以根据上述详细描述对实施方案进行这些和其他改变。通常，在所附权利要求中，使用的术语不应解释为将权利要求限制在本说明书和权利要求中公开的具体实施方案中，但应解释为包括所有可能的实施方案连同这类权利要求所包含的等同物的所有范围。因此，权利要求不受本公开的限制。