



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103249730 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 14

(21) 申请号 201080070339. 9

A61K 31/4178(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 24

(85) PCT申请进入国家阶段日
2013. 05. 24

(86) PCT申请的申请数据
PCT/US2010/050138 2010. 09. 24

(87) PCT申请的公布数据
W02012/039717 EN 2012. 03. 29

(71) 申请人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M. 贝乐玛 P. 赫瓦瓦萨姆

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 403/14(2006. 01)

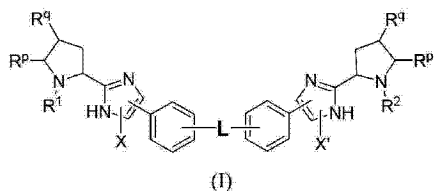
权利要求书4页 说明书199页

(54) 发明名称

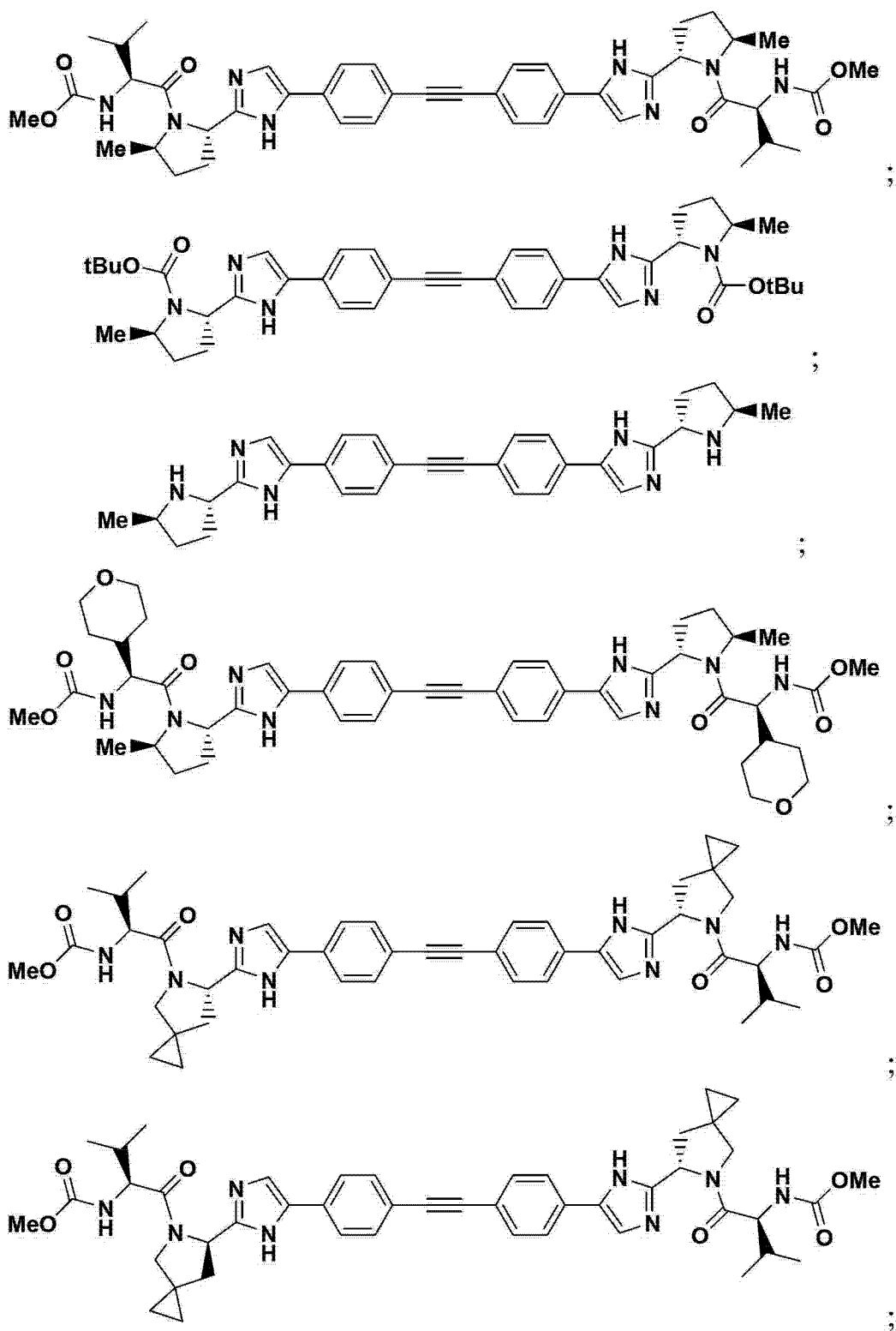
丙型肝炎病毒抑制剂

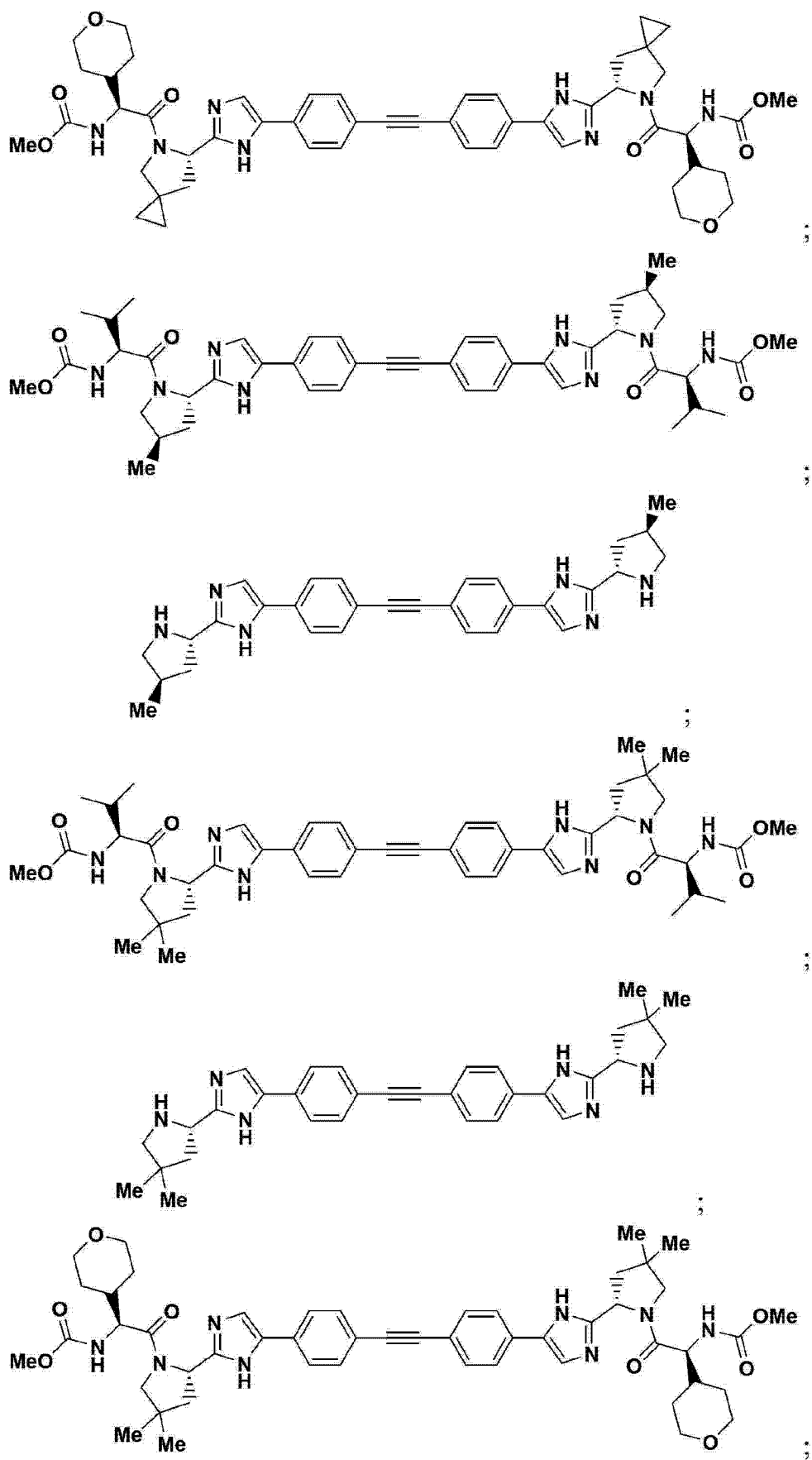
(57) 摘要

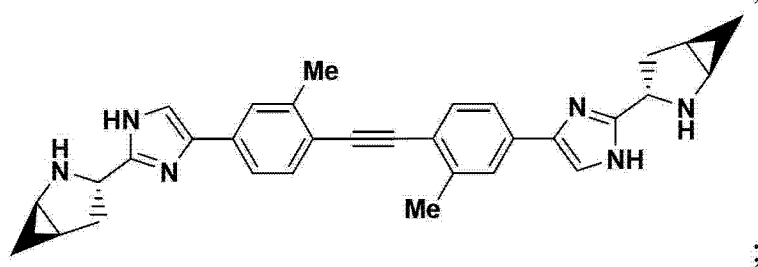
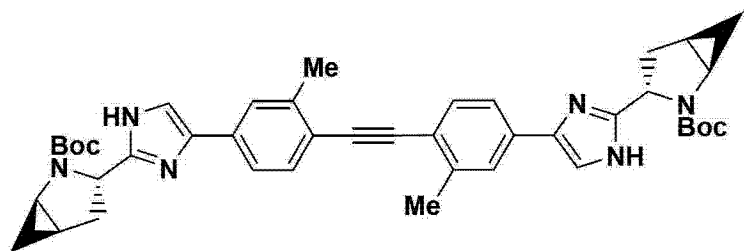
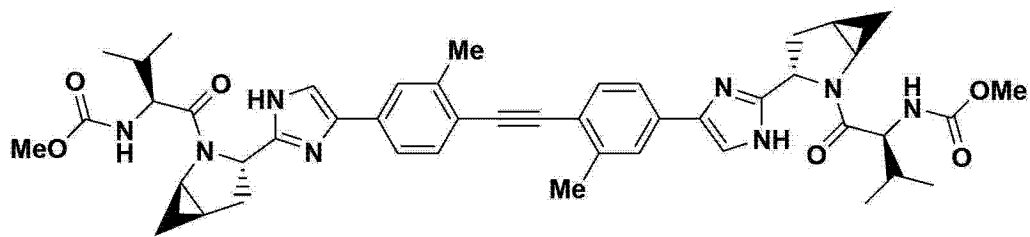
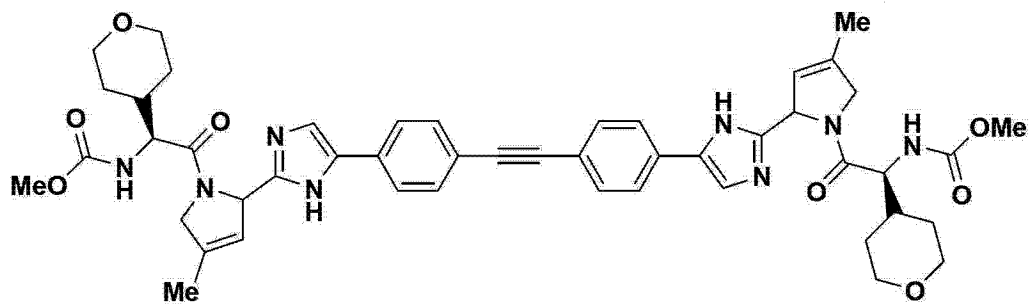
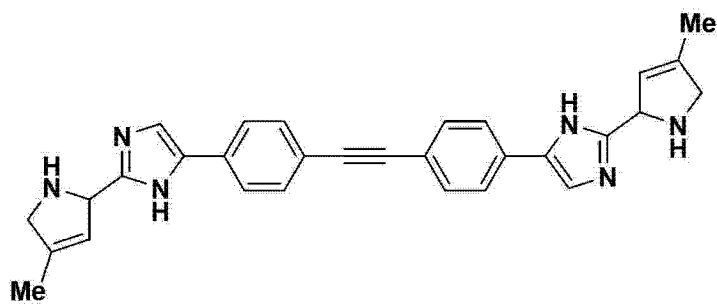
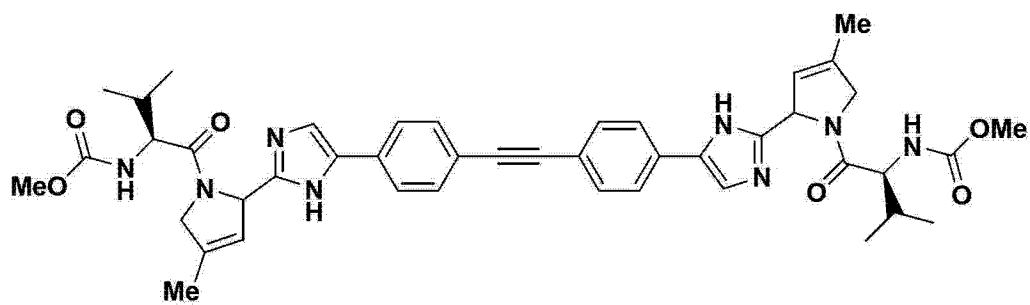
本发明涉及说明书中定义的新式 (I) 化合物和包含这种新化合物的组合物。这些化合物是有效的抗病毒药, 尤其用于抑制由丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的 NS5A 蛋白的功能。因此, 本发明还涉及通过使用这些新化合物或包含这种新化合物的组合物治疗 HCV 相关疾病或病症的方法。

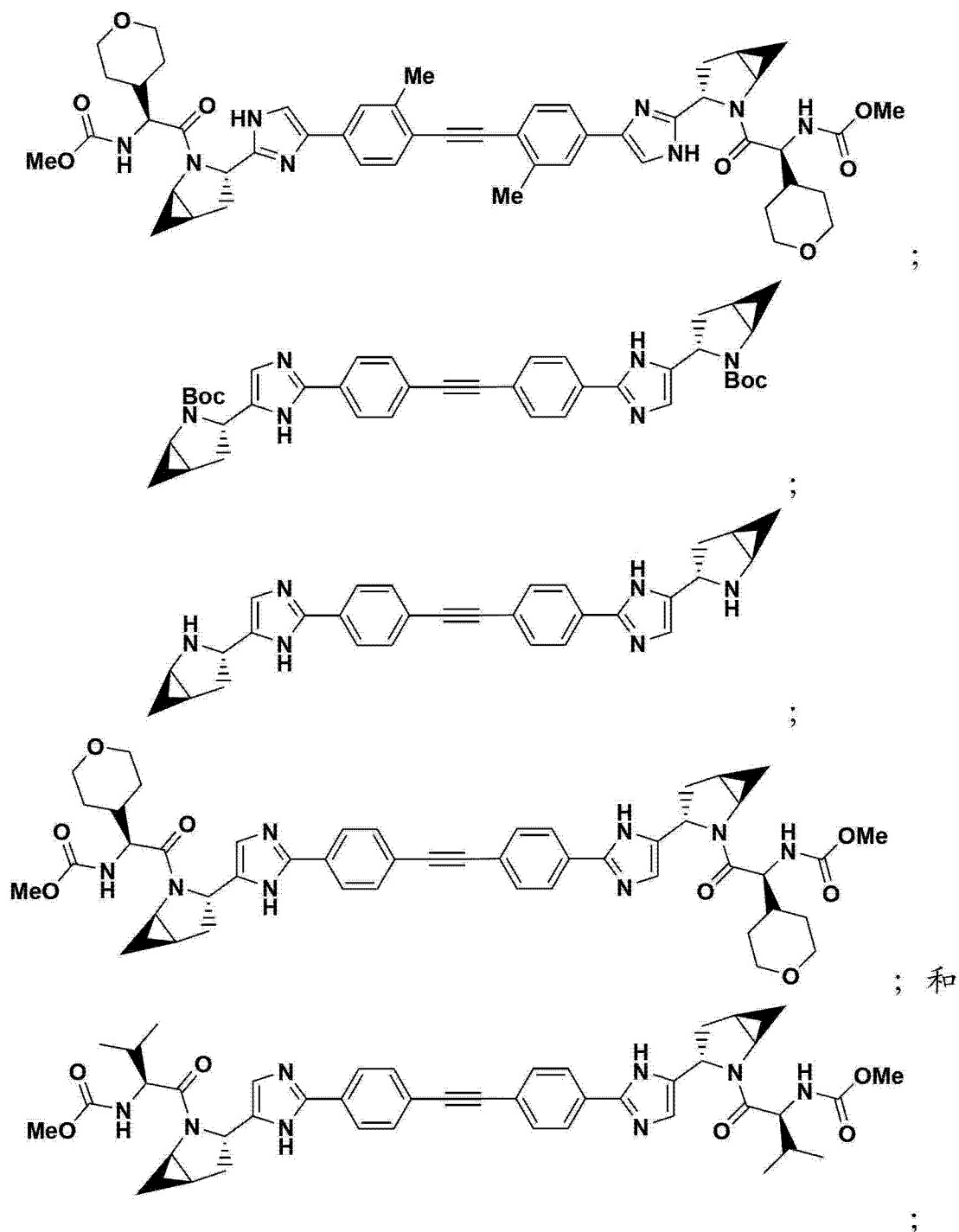


1.









或其药学上可接受的盐。

2. 组合物,其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

3. 治疗患者中的 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

丙型肝炎病毒抑制剂

技术领域

[0001] 本发明一般性地涉及抗病毒化合物,并且更具体地涉及可抑制由丙型肝炎病毒(HCV)编码的NS5A蛋白的功能的化合物、包含这种化合物的组合物,和抑制NS5A蛋白功能的方法。

背景技术

[0002] HCV是主要的人类病原体,其在全球范围内感染约一亿七千万人—大致是1型人类免疫缺陷病毒感染数量的5倍。这些HCV感染个体中相当大的部分发展成严重的进行性肝脏疾病,包括肝硬化和肝细胞癌。

[0003] HCV的现行护理标准(其采用PEG化的干扰素和利巴韦林的组合)在实现持续病毒响应上具有非最佳成功率,并且造成许多副作用。因此,明显和迫切地需要开发用于治疗HCV感染的有效疗法。

[0004] HCV是正链RNA病毒。基于对所推断氨基酸序列进行的比较和5'-非翻译区的广泛相似性,已经把HCV归类为黄病毒科(Flaviviridae family)中独立的属。黄病毒科的所有成员都具有包封的病毒体(enveloped virion),其含有的正链RNA基因组通过翻译单一的连续的可读框而编码所有已知的病毒专属性蛋白质。

[0005] 在整个HCV基因组的核苷酸和所编码的氨基酸序列中发现了相当程度的异质性,这是由于所编码的RNA依赖性RNA聚合酶(其缺乏校读能力)的高误差率所致。已经表征了至少6种主要的基因型,并且已经描述了多于50种的亚型(分布在全世界)。HCV遗传异质性的临床意义已证实在单一疗法治疗期间出现突变的倾向,因此需要其它治疗选项供使用。基因型对于发病机制和疗法的可能调节剂作用仍然难以捉摸。

[0006] 单链HCV RNA基因组的长度大约是9500个核苷酸,并且具有单一的可读框(ORF),其编码由大约3000个氨基酸组成的单一的大多蛋白。在被感染的细胞中,这种多蛋白在多个位点被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶裂解,从而产生结构蛋白和非结构(NS)蛋白。就HCV来说,成熟的非结构蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B)的产生受到两种病毒蛋白酶的影响。认为第一种病毒蛋白酶是金属蛋白酶,并且在NS2-NS3接合处进行裂解;第二种病毒蛋白酶是包含在NS3的N-末端区域内的丝氨酸蛋白酶(也称为NS3蛋白酶),并且介导NS3下游的所有随后裂解,既在NS3-NS4A裂解位点以顺式进行裂解,又在其余的NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B位点以反式进行裂解。NS4A蛋白似乎具有多种功能,通过充当NS3蛋白酶的辅因子,并且帮助NS3和其它病毒复制酶组分的膜定位。NS3-NS4A络合物的形成对于适当的蛋白酶活性(导致裂解事件的蛋白水解效率提高)是必需的。NS3蛋白还显示出三磷酸核苷酶和RNA解螺旋酶活性。NS5B(本文也称为HCV聚合酶)是依赖于RNA的RNA聚合酶,在用其它HCV蛋白质(包括NS5A)于复制酶络合物中复制HCV中涉及所述酶。

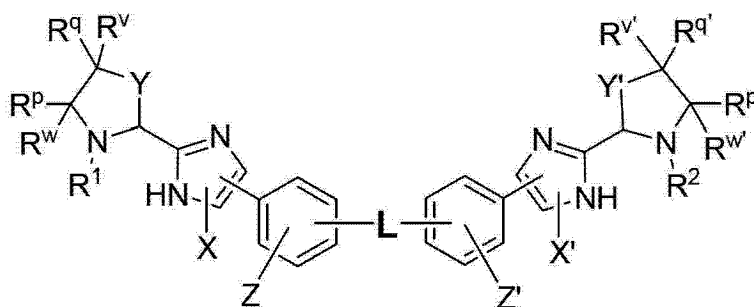
[0007] 期望可用于治疗HCV感染患者的化合物,其选择性抑制HCV病毒复制。具体而言,期望可有效抑制NS5A蛋白功能的化合物。HCV NS5A蛋白描述在例如下列文献中:S.L.Tan等人,Virology,284:1-12(2001);K.-J.Park等人,J.Biol.

Chem., 30711-30718(2003); T. L. Tellinghuisen 等人, Nature, 435, 374(2005); R. A. Love 等人, J. Virol, 83, 4395(2009); N. Appel 等人, J. Biol. Chem., 281, 9833(2006); L. Huang, J. Biol. Chem., 280, 36417(2005); C. Rice 等人, W02006093867。

发明内容

[0008] 本发明提供通过选择性地抑制 HCV 病毒复制的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物如式 (I) 所示:

[0009]

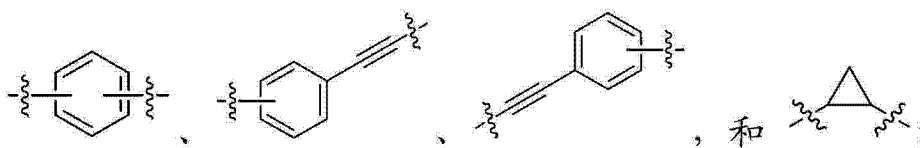


(I),

[0010] 其中:

[0011] L 选自 $-O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、

[0012]



[0013] X 为氢 (H) 或者卤素以及 Z 为氢; 或者

[0014] X 和 Z 与它们连接的碳原子一起形成 5-8 元的芳族或者非芳族的稠环, 所述稠环任选含有一个或者两个独立选自氮、氧和硫的杂原子; 其中所述 5-8 元的环任选取代有一个、两个或者三个独立选自以下的取代基: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷基、芳基磺酰基、羧基、甲酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基、 (NR^aR^b) 羰基、氧代和螺环基;

[0015] X' 为氢 (H) 或者卤素以及 Z' 为氢; 或者

[0016] X' 和 Z' 与它们连接的碳原子一起形成 5-8 元的芳族或者非芳族的稠环, 所述稠环任选含有一个或者两个独立选自氮、氧和硫的杂原子; 其中所述 5-8 元的环任选取代有一个、两个或者三个独立选自以下的取代基: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷基、芳基磺酰基、羧基、甲酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基、 (NR^aR^b) 羰基、氧代和螺环基;

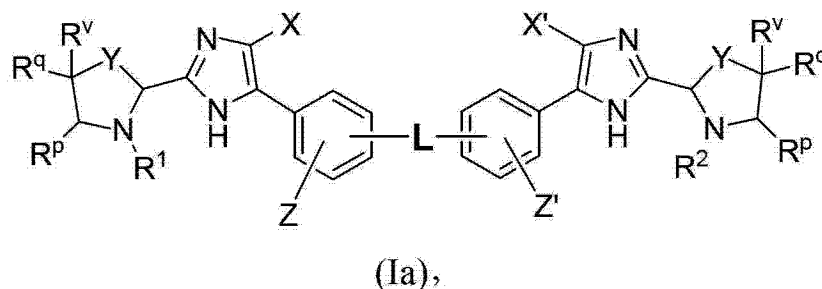
[0017] Y 和 Y' 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、或者 $-CH_2O-$, 其中所述 $-CH_2O-$ 被绘制成使得氧原子与取代有 R^v 和 R^q 或者取代有 $R^{v'}$ 和 $R^{q'}$ 的碳原子结合;

[0018] R^p 为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0019] R^q 为氢、烷基或卤素; 或者

[0020] R^p 和 R^q 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环;

- [0021] R^v 选自氢、烷基、卤素和羟基 ;或者
- [0022] R^v 和 R^q 与它们连接的碳原子一起形成乙烯基 (ethylenyl group) 或环烷基环 ;
- [0023] $R^{p'}$ 为氢或 C_1-C_4 烷基 ;
- [0024] $R^{q'}$ 为氢、烷基或卤素 ;或者
- [0025] $R^{p'}$ 和 $R^{q'}$ 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环 ;
- [0026] $R^{v'}$ 独立地选自氢、烷基、卤素和羟基 ;或者
- [0027] $R^{v'}$ 和 $R^{q'}$ 与它们连接的碳原子一起形成乙烯基或环烷基环 ;
- [0028] R^w 和 $R^{w'}$ 独立地选自氢和烷基 ;
- [0029] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;
- [0030] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;
- [0031] R^x 和 R^y 独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或者多个独立选自以下的取代基取代:芳基、烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$;
- [0032] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基:烯基、烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$, 以及
- [0033] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选稠合在芳环上并且可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基:烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代和 $-C(O)OR^4$;
- [0034] R^3 为氢、烷基或芳基烷基 ;
- [0035] R^4 为烷基或芳基烷基 ;
- [0036] R^5 为氢、烷基或芳基烷基 ;
- [0037] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者可选择地, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起形成 5 元或者 6 元环或者桥接二环结构,其中所述 5 元或者 6 元环或者桥接二环结构任选可含有一个或者两个独立选自氮、氧和硫的另外杂原子并且可含有一个、两个,或者三个独立选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素 ;
- [0038] R^6 为烷基 ;
- [0039] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基 ;以及
- [0040] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。
- [0041] 在第一方面的第一实施方案中,本发明提供式 (I) 化合物,其进一步如式 (Ia) 所示 :
- [0042]



- [0043] 或其药学上可接受的盐或者互变异构体,其中 :

[0044] X 为氢或氯 (Cl) 以及 Z 为氢 ;或者

[0045] X 和 Z 与它们连接的碳原子一起形成 6 元芳族或者非芳族的稠环 ;

[0046] X' 为氢或氯 (Cl) 以及 Z' 为氢 ;或者

[0047] X' 和 Z' 与它们连接的碳原子一起形成 6 元芳族或者非芳族的稠环 ;

[0048] Y 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、或者 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，其中所述 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 被绘制成使得氧原子与取代有 R^v 和 R^q 的碳原子结合 ;

[0049] R^p 为氢或 C_1-C_4 烷基 ;

[0050] R^q 为氢、烷基或卤素 ;或者

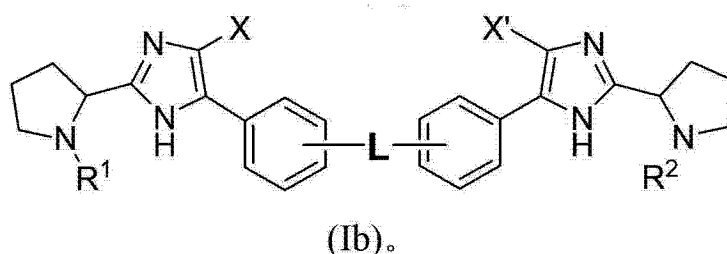
[0051] R^p 和 R^q 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环 ;以及

[0052] R^v 选自氢、烷基、卤素和羟基 ;或者

[0053] R^v 和 R^q 与它们连接的碳原子一起形成乙烯基或环烷基环。

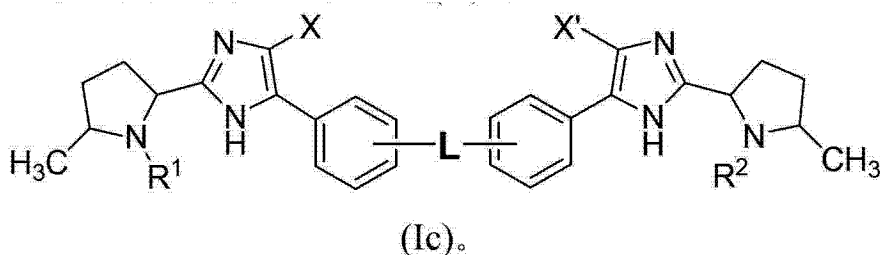
[0054] 在第一方面的第二实施方案中，本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或者互变异构体，其进一步如式 (Ib) 所示 :

[0055]



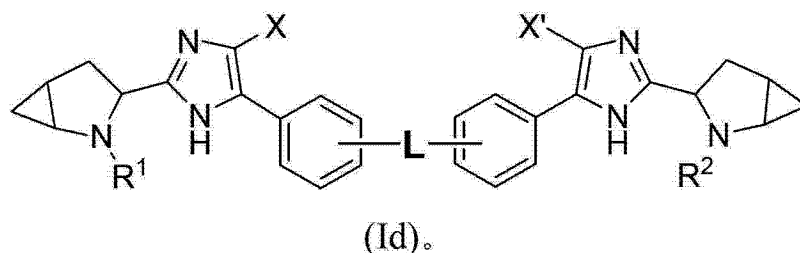
[0056] 在第一方面的第三实施方案中，本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或者互变异构体，其进一步如式 (Ic) 所示 :

[0057]



[0058] 在第一方面的第四实施方案中，本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或者互变异构体，其进一步如式 (Id) 所示 :

[0059]



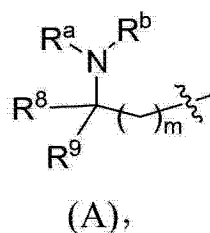
[0060] 在第一方面的第五实施方案中，本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐，其中 :

[0061] R^1 为 $-C(O)R^x$;

[0062] R^2 为 $-C(O)R^y$;

[0063] R^x 和 R^y 独立地为被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基,其如式 (A) 所示;

[0064]



[0065] 其中:

[0066] m 为 0 或者 1;

[0067] R^8 为氢或烷基;

[0068] R^9 选自氢、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和任选取代有选自以下的取代基的烷基: 芳基、烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、杂二环基 (heterobicyclicyl)、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0069] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基: 烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$, 以及

[0070] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选稠合在芳环上并且可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基: 烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代和 $-C(O)OR^4$; 以及

[0071] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 如式 (I) 中所定义。

[0072] 在第一方面的第六实施方案中,本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐,其中

[0073] m 为 0;

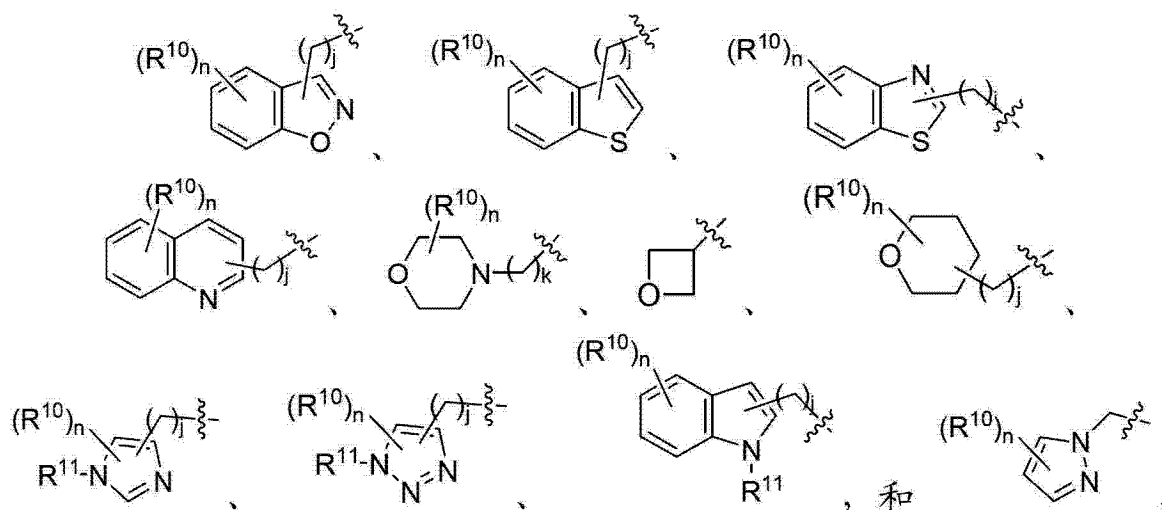
[0074] R^8 为氢或 C_1-C_4 烷基;

[0075] R^9 选自氢、任选取代有 $-OR^{12}$ 的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、烯丙基、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) 烷基、

[0076]



[0077]



[0078] 其中 j 为 0 或者 1；

[0079] k 为 1、2，或者 3；

[0080] n 为 0 或者选自 1-4 的整数；

[0081] 每个 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、卤素、硝基、-OBn，或者 (MeO) (OH) P(O)O-；

[0082] R^{11} 为氢、 C_1 - C_4 烷基或苄基；

[0083] R^{12} 为氢、 C_1 - C_4 烷基或苄基；

[0084] R^a 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0085] R^b 为 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苄基、吡啶 -3- 基、嘧啶 -5- 基、乙酰基、-C(O)OR⁷ 或 -C(O)NR^cR^d；

[0086] R^7 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基；

[0087] R^c 为氢或 C_1 - C_4 烷基；以及

[0088] R^d 为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

[0089] 在第一方面的第七实施方案中，本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐，其中

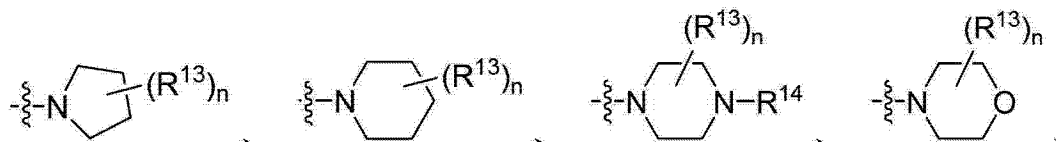
[0090] m 为 0；

[0091] R^8 为氢；

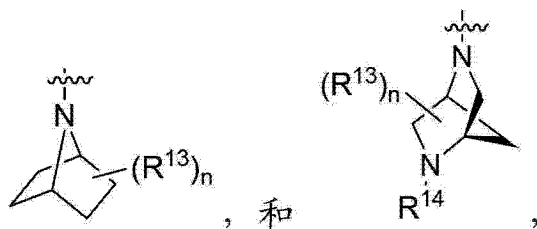
[0092] R^9 为苯基，其任选取代有 1-5 个独立选自以下的取代基： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基和硝基；以及

[0093] NR_aR^b 为选自以下的杂环基或杂二环基：

[0094]



[0095]



[0096] 其中 n 为 0、1, 或者 2;

[0097] 每个 R^{13} 独立选自 C_1-C_6 烷基、苯基、三氟甲基、卤素、羟基、甲氧基和氧代; 以及

[0098] R^{14} 为 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基或 $-C(O)OR^{15}$ 基团, 其中 R^{15} 为 C_1-C_4 烷基、苯基或苄基。

[0099] 在第一方面的第八实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中

[0100] m 为 1;

[0101] R^8 为氢;

[0102] R^9 为 C_1-C_6 烷基、芳基烷基或杂芳基烷基;

[0103] R^a 为氢; 以及

[0104] R^b 为 $-C(O)OR^7$, 其中 R^7 为 C_1-C_6 烷基。

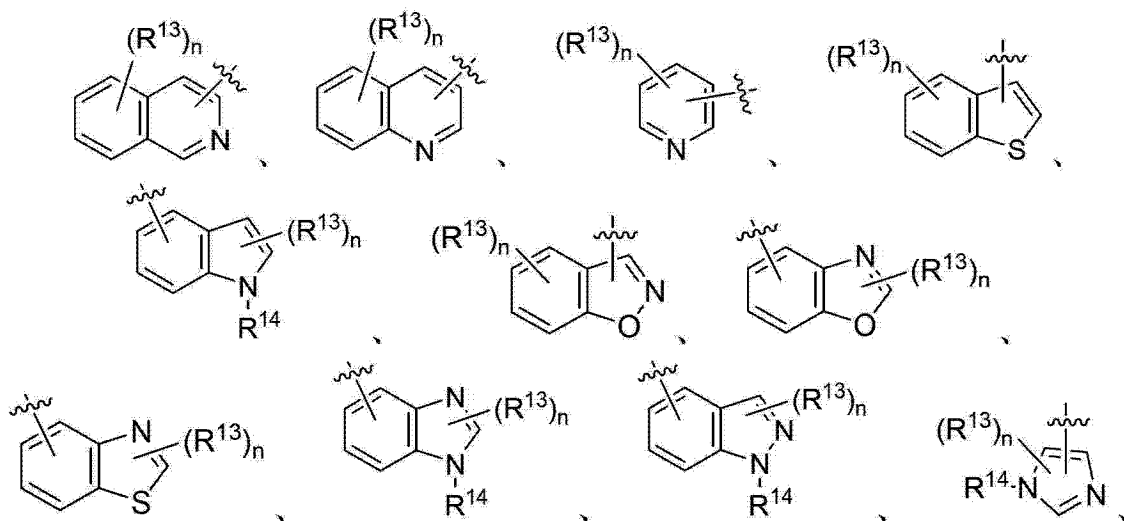
[0105] 在第一方面的第九实施方案中, 本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中

[0106] R^1 为 $-C(O)R^x$;

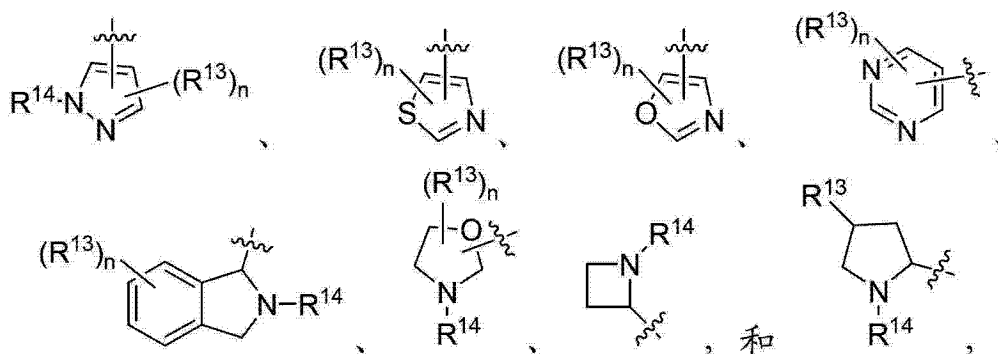
[0107] R^2 为 $-C(O)R^y$;

[0108] R^x 和 R^y 为独立选自以下的杂芳基或杂环基:

[0109]



[0110]



[0111] 其中 n 为 0 或者选自 1-4 的整数；

[0112] 每个 R^{13} 独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、苯基、苄基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、杂环基、卤素、 NR^cR^d 、羟基、氰基和氧代，其中 R^c 和 R^d 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；以及

[0113] R^{14} 为氢 (H)、 C_1 - C_6 烷基、苄基或 $-C(O)OR^4$ ，其中 R^4 为 C_1 - C_6 烷基。

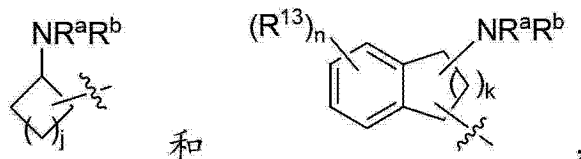
[0114] 在第一方面的第十实施方案中，本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0115] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

[0116] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；

[0117] R^x 和 R^y 为独立选自以下的环烷基：

[0118]



[0119] 其中

[0120] j 为 0、1、2，或者 3；

[0121] k 为 0、1，或者 2；

[0122] n 为 0 或者选自 1-4 的整数；

[0123] 每个 R^{13} 独立选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基和硝基；以及

[0124] R^a 和 R^b 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或 $-C(O)OR^7$ ，其中 R^7 为 C_1 - C_6 烷基。

[0125] 在第一方面的第十一实施方案中，本发明提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐，其中

[0126] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

[0127] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；

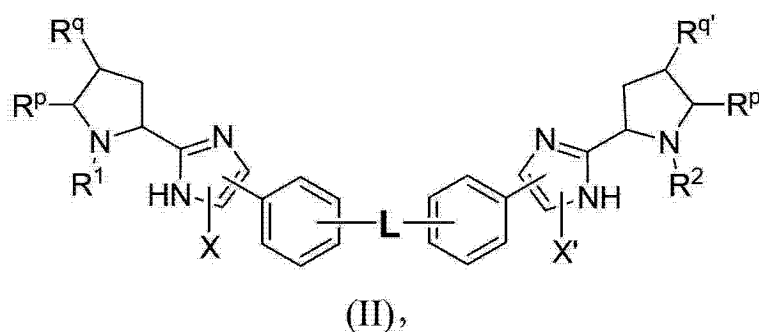
[0128] R^x 和 R^y 独立地为芳基烷基，其中所述芳基烷基的芳基部分可任选取代有 (NR^aR^b) 烷基；以及

[0129] R^a 和 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基或苄基，或者可选择地， R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子

一起形成选自以下的 5 元或者 6 元环：，

[0140] 在第二方面,本发明提供式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:

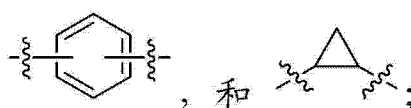
[0141]



[0142] 其中:

[0143] L 选自 $-O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、

[0144]



[0145] X 和 X' 独立地为氢 (H) 或者卤素;

[0146] R^p 为氢或 C_1-C_4 烷基和 R^q 为氢,或者可选择地, R^p 和 R^q 与它们连接的碳原子一起形成环丙基环;

[0147] $R^{p'}$ 为氢或 C_1-C_4 烷基和 $R^{q'}$ 为氢,或者可选择地, $R^{p'}$ 和 $R^{q'}$ 与它们连接的碳原子一起形成环丙基环;

[0148] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0149] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0150] R^x 和 R^y 独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或者多个独立选自以下的取代基取代:芳基、烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0151] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基:烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0152] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选稠合在芳环上并且可任选取代有一个或者多个独立选自以下的取代基:烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代和 $-C(O)OR^4$;

[0153] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0154] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0155] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

[0156] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者可选择地, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起形成 5 元或者 6 元环或者桥接二环结构,其中所述 5 元或者 6 元环或者桥接二环结构任选可含有一个或者两个独立选自氮、氧和硫的另外杂原子并且可含有一个、两个,或者三个独立选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

[0157] R^6 为烷基;

[0158] R^7 为烷基、芳基烷基或卤代烷基 ; 以及

[0159] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0160] 在第三方面, 本发明提供组合物, 其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体, 其中式 (I) 根据上面在本发明的第一方面中所述的任何实施方案所定义。

[0161] 在第三方面的第一实施方案中, 所述组合物还包含至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物。

[0162] 在第三方面的第二实施方案中, 所述其它化合物中的至少一种为干扰素或者利巴韦林。

[0163] 在第三方面的第三实施方案中, 所述干扰素选自干扰素 α 2B、PEG 化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A 和淋巴细胞样干扰素 τ 。

[0164] 在第三方面的第四实施方案中, 本发明提供组合物, 其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的载体和至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物, 其中所述其它化合物中的至少一种选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、可提高 1 型辅助 T 细胞应答发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0165] 在第三方面的第五实施方案中, 本发明提供组合物, 其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的载体和至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物, 其中所述其它化合物中的至少一种对抑制靶标的功能以治疗 HCV 感染是有效的, 所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白质、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白质和 IMPDH。

[0166] 在第四方面, 本发明提供一种治疗患者中的 HCV 感染的方法, 其包括对该患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 根据上面在本发明的第一方面中所述的任何实施方案所定义。

[0167] 在第四方面的第一实施方案中, 此方法进一步包括在式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药之前、之后或同时给药至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物。

[0168] 在第四方面的第二实施方案中, 所述其它化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。

[0169] 在第四方面的第三实施方案中, 干扰素选自干扰素 α 2B、PEG 化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A 和淋巴细胞样干扰素 τ 。

[0170] 在第四方面的第四实施方案中, 本发明提供一种治疗患者中的 HCV 感染的方法, 其包括对该患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 和至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物 (在式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药之前、之后或同时给药), 其中所述其它化合物中的至少一种选自白细胞介素 2、白细胞介素 6、白细胞介素 12、可提高 1 型辅助 T 细胞应答发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0171] 在第四方面的第五实施方案中, 本发明提供一种治疗患者中的 HCV 感染的方法, 其包括对该患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 和至少一种具有抗 -HCV 活性的其它化合物 (在式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的给药之前、之后或同

时给药),其中所述其它化合物中的至少一种对抑制靶标的功能以治疗 HCV 感染是有效的,所述靶标选自 HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解螺旋酶、HCV NS4B 蛋白质、HCV 进入、HCV 组装、HCV 释出、HCV NS5A 蛋白质和 IMPDH。

[0172] 本发明化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白的功能。具体地,本发明化合物可有效抑制 HCV1b 基因型或者多种 HCV 基因型。因此,本发明还涵盖:(1) 组合物,其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体;以及 (2) 治疗患者中的 HCV 感染的方法,其包括向所述患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

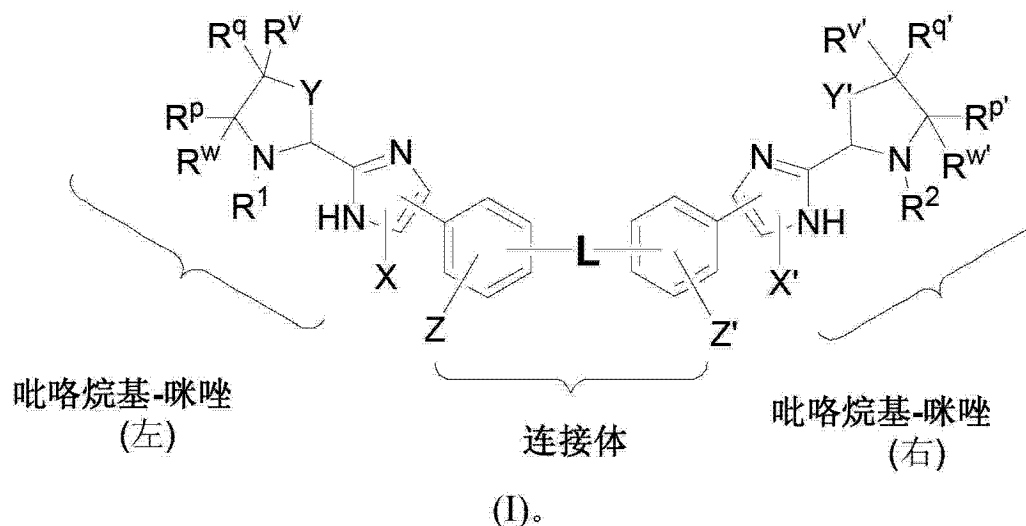
[0173] 本发明的其它方面可包括本申请披露的实施方案的适合组合。

[0174] 其它方面和实施方案可在本申请提供的描述中找到。

[0175] 这里应将本发明的描述解释为与化学键合的规律和原则一致。在一些情况中,除去氢原子可能是必需的,以在任何给出的位置容纳取代基。

[0176] 下面进一步说明式 (I) 结构的一些特征:

[0177]

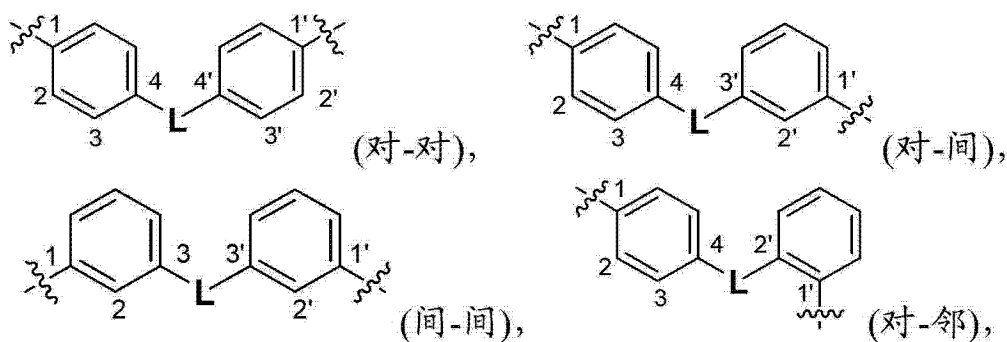


[0178] 在式 (I) 中,如上所示,在“连接体”左侧的“吡咯烷基-咪唑”部分在以下方面独立于在连接体基团右侧的“吡咯烷基-咪唑”部分:例如,(1) 咪唑环的互变异构体形式,(2) 在吡咯烷环上的手性生成中心的绝对构型,和 (3) 在吡咯烷氮上的取代基,即, R^1 和 R^2 彼此独立,尽管在一些情况中它们优选相同。

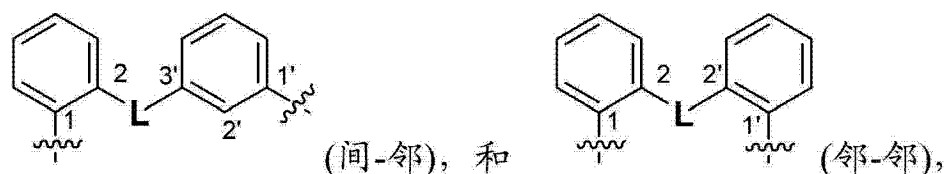
[0179] 应理解的是,吡咯烷部分在“左”侧或者在“右”侧的描述仅用于说明目的,其不以任何方式限制本发明范围。

[0180] 在式 (I) 的连接体基团中,在“L”和两个苯环之间的连接包括所有以下组合:

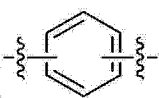
[0181]



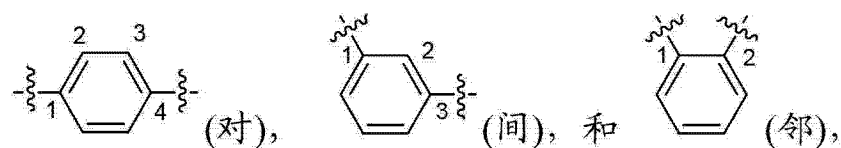
[0182]



[0183] 其中所述“对-对”、“对-间”和“间-间”连接是优选的。

[0184] 同样,在式(I)中,当L为亚苯基()时,它可通过以下方式与相邻的两个苯环连接:

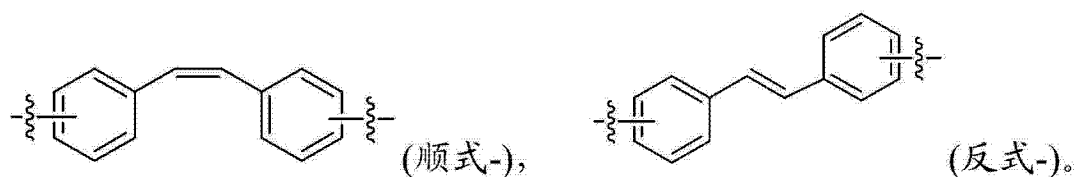
[0185]

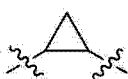


[0186] 其中所述“对”和“间”排列是优选的,并且“对”排列是最优选的。

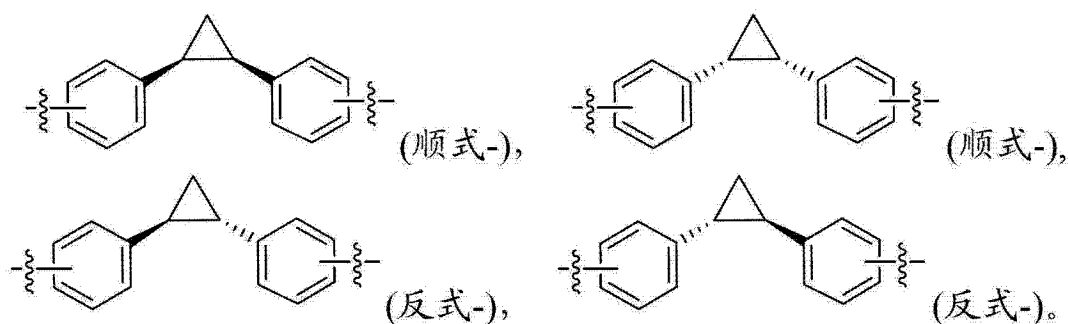
[0187] 在式(I)中,当L为亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)时,它可采取反式-或者顺式-构型,如下所示:

[0188]



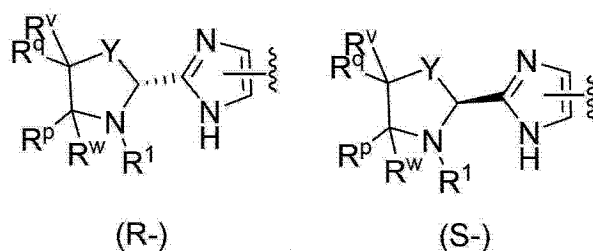
[0189] 在式(I)中,当L为亚环丙基()时,两个苯取代基彼此之间可为反式-或者顺式-,从而形成以下四种构型之一:

[0190]



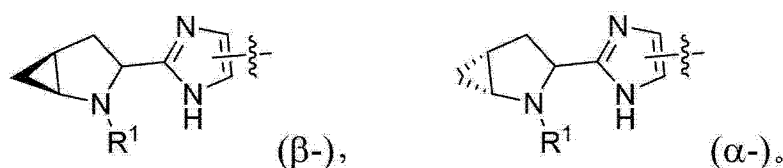
[0191] 在吡咯烷基-咪唑部分的吡咯烷环中,咪唑基团连接的手性碳中心可采取 (R)- 或者 (S)- 构型,如下所示:

[0192]



[0193] 当环丙基环稠合在吡咯烷基-咪唑部分的吡咯烷环上时,即,当 (R^p , R^q) 合起来为 $-\text{CH}_2-$ 时,所述稠合的环丙基环的 CH_2 基团相对于吡咯烷环可采取 α - 位或者 β - 位,如下所示:

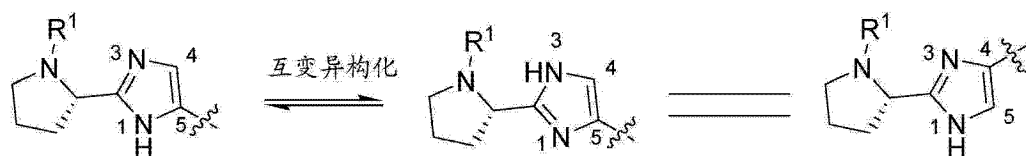
[0194]



[0195] 因此,本发明意在涵盖所有可能的立体异构体,甚至当在结构中描述了单一立体异构体,或者未描述立体化学时。

[0196] 在式 (I) 中,在连接体基团的苯环和吡咯烷基-咪唑部分的咪唑环之间的连接可发生在咪唑环的 C-4 或者 C-5 位置 (见下面)。本领域普通技术人员理解的是,由于咪唑环的互变异构化,苯环与 C-4 位置的键合可等同于苯环与 C-5 位置的键合,如在以下等式所示:

[0197]



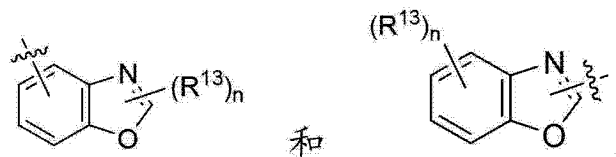
[0198] 相同的原则也适用于取代基 X 或者 X'。

[0199] 因此,本发明意在涵盖所有可能的互变异构体,甚至当结构仅示出其中的一个时。

[0200] 在本发明中,在结构上的浮动键 (例如, $\text{---}\xi\text{---}$) 或者浮动取代基 (例如, $-\text{R}^{13}$) 表示,所述键或者取代基通过从可利用的位置除去氢可与结构的任何可利用的位置连接。应

理解的是,在二环或者多环的环结构中,除非另外专门定义,浮动键或者浮动取代基的位置不限制这种键或者取代基与具体环的连接位置。因此,应将以下两个取代基解释为等同:

[0201]



[0202] 应该理解的是,本发明所包括的化合物为就用作药物而言具有适当稳定性的化合物。

[0203] 预期的是,在分子中特定位置处的任何取代基或变量的定义与其在该分子中的其它位置处的定义无关。例如,对于取代基 $(R^{10})_n$,当 n 为 2 时,两个 R^2 基团中的每个可以相同或不同。

[0204] 将本说明书中引用的所有专利、专利申请和参考文献完整引入本申请作为参考。在不一致的情况下,以本发明(包括定义)为准。

具体实施方式

[0205] 定义

[0206] 上面为定义的每种基团提供了定义。另外,应使用以下定义。

[0207] 除非上下文明显指明,本申请使用的单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数形式。

[0208] 除非另有说明,本发明中的所有芳基、环烷基、杂芳基和杂环基可如在它们的相应定义中所各自描述的那样被取代。例如,芳基烷基中的芳基部分可如在术语“芳基”的定义中所述的那样被取代。

[0209] 本申请使用的术语“乙酰基”是指 $-C(O)CH_3$ 。

[0210] 本申请使用的术语“烯基”是指一价的,直链或者支链的,具有一个或者多个,优选 1-2 个双键的烃链。烯基的双键可为非共轭的或者与另一不饱和基团共轭。适合的烯基包括但不限于, C_2 - C_{10} 烯基,例如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。烯基可为非取代的或者取代有一个或者两个适合的取代基。

[0211] 本申请使用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于,甲氧基(CH_3O-)、乙氧基(CH_3CH_2O-),和叔丁氧基($(CH_3)_3CO-$)。

[0212] 本申请使用的术语“烷氧基烷基”是指取代有 1 个、2 个,或者 3 个烷氧基的烷基。

[0213] 本申请使用的术语“烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基。

[0214] 本申请使用的术语“烷基”是指通过从饱和碳中的一个除去氢而衍生自直链或者支链的饱和烃的基团。烷基优选含有 1-10 个碳原子。

[0215] 烷基的代表性实例包括但不限于,甲基、乙基、异丙基和叔丁基。

[0216] 本申请使用的术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基。烷基羰基的代表性实例包括但不限于,乙酰基($-C(O)CH_3$)、丙酰基($-C(O)CH_2CH_3$)、正丁酰基($-C(O)CH_2CH_2CH_3$),和 2,2-二甲基丙酰基或特戊酰基($-C(O)C(CH_3)_3$)。

[0217] 本申请使用的术语“烷基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

[0218] 本申请使用的术语“烯丙基”是指 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 基团。

[0219] 本申请使用的术语“芳基”是指通过从芳环除去氢原子衍生自芳族碳环的基团。芳基可为单环的、二环的或者多环的,其中在二环或者多环芳基中,芳族碳环可稠合在另一个 4 元至 6 元芳族或者非芳族的碳环上。芳基的代表性实例包括但不限于,苯基、茚满基,茚基,萘基和 1, 2, 3, 4- 四氢萘 -5- 基。

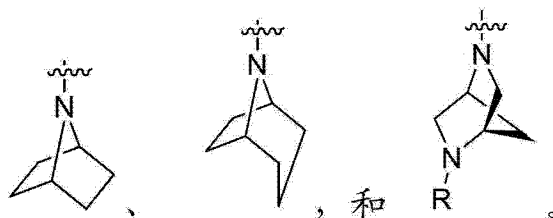
[0220] 本申请使用的术语“芳基烷基”是指取代有 1 个、2 个,或者 3 个芳基的烷基,其中芳基烷基的芳基部分可任选被 1-5 个独立选自以下的取代基取代: $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、卤素、氰基和硝基。芳基烷基的代表性实例包括但不限于,苄基、2- 苯基 -1- 乙基 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$)、(萘 -1- 基) 甲基和 (萘 -2- 基) 甲基。

[0221] 本申请使用的术语“芳基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的芳基。

[0222] 本申请使用的术语“苄基”是指其上的一个氢原子被苯基替代的甲基,其中所述苯基可任选被 1-5 个独立选自以下的取代基取代: 甲基、三氟甲基 ($-\text{CF}_3$)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、卤素,和硝基 ($-\text{NO}_2$)。苄基的代表性实例包括但不限于, PhCH_2- 、4- $\text{MeO-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$, 和 2, 4, 6- 三 - 甲基 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ 。

[0223] 本申请使用的术语“桥接二环”是指在两个环成员之间包含桥头的环结构,其中所述环和桥头任选地可独立包含一个或者多个,优选 1-2 个独立选自氮、氧和硫的杂原子。桥接二环结构的说明性实例包括,但不限于:

[0224]



[0225] 本申请使用的术语“Cap”和“cap”是指置于式 (I) 化合物中的吡咯烷环的氮原子上的基团。应理解的是,“Cap”或者“cap”也可表示试剂,其为式 (I) 化合物中的最终“cap”的前体并用作反应中的起始物质之一,以将基团连接在吡咯烷氮上,得到最终产物,表现为式 (I) 化合物的含有官能化吡咯烷的化合物。

[0226] 本申请使用的术语“羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0227] 本申请使用的术语“羧基”是指 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0228] 本申请使用的术语“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

[0229] 本申请使用的术语“环烷基”是指通过从饱和碳环除去氢原子而衍生自饱和碳环的具有优选 3-8 个碳原子的基团,其中所述饱和碳环可任选稠合在一个或者两个其它芳族或者非芳族碳环上。环烷基的代表性实例包括但不限于,环丙基、环戊基、环己基和 1, 2, 3, 4- 四氢萘 -1- 基。

[0230] 本申请使用的术语“甲酰基”是指 $-\text{CHO}$ 。

[0231] 本申请使用的术语“卤代”和“卤素”是指 F、Cl、Br, 或者 I。

[0232] 本申请使用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0233] 本申请使用的术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素原子取代的烷基。卤代烷基可为所有氢原子被卤素取代的烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于,三氟甲基(CF_3-)、1-氯乙基($\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$),和2,2,2-三氟乙基(CF_3CH_2-)。

[0234] 本申请使用的术语“杂芳基”是指通过从芳环除去氢原子而衍生自单环、二环,或者多环的包含至少一个芳环的化合物的基团,所述芳环包含一个或者多个,优选1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子。本领域技术人员公知的是,杂芳基环比全碳对应物具有较少的芳族特征。因此,对于本发明,杂芳基仅需要具有一些程度的芳族特征。杂芳基的说明性实例包括但不限于,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基(pyrimidyl)、吡嗪基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)-三唑基、(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基(pyrimidinyl)、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基和吡咯并吡啶基。

[0235] 本申请使用的术语“杂芳基烷基”是指取代有1个、2个,或者3个杂芳基的烷基。

[0236] 本申请使用的术语“杂二环基”是指包含两个稠合或者桥接环的环结构,所述稠合或者桥接环包含碳和一个或者多个,优选1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子。杂二环环结构是杂环的子集并且可为饱和的或者不饱和的。杂二环环结构的实例包括但不限于,托品烷、喹核碱,和7-氮杂二环[2.2.1]庚烷。

[0237] 本申请使用的术语“杂环基”是指通过从非芳环除去氢原子而衍生自单环、二环,或者多环的包含至少一个非芳环的化合物的基团,所述非芳环包含一个或者多个,优选1-3个独立选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基包括杂二环基。本发明的杂环基可通过基团中的碳原子或者氮原子与母体分子部分连接。杂环基的实例包括但不限于,吗啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫吗啉基和二氢吡啶基。

[0238] 本申请使用的术语“杂环基烷基”是指取代有1个、2个,或者3个杂环基的烷基。

[0239] 本申请使用的术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 。

[0240] 本申请使用的术语“羟基烷基”是指取代有1个、2个,或者3个羟基的烷基。

[0241] 本申请使用的术语“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

[0242] 本申请使用的术语“ $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ”是指两个基团即 R^a 和 R^b 通过氮原子与母体分子部分连接,或者可选择地, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起形成5元或者6元环或者稠合或者桥接的二环环结构,所述二环环结构任选含有1个、2个,或者3个独立选自氮、氧,和硫的另外杂原子。术语“ $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ”类似地定义。

[0243] 本申请使用的术语“(NR^aR^b)烷基”是指取代有1个、2个,或者3个 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 基团的烷基。术语“(NR^cR^d)烷基”类似地定义。

[0244] 本申请使用的术语“氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0245] 本申请使用的术语“磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0246] 本申请使用的术语“三烷基甲硅烷基”是指 $-\text{SiR}_3$,其中每个R为 C_1 - C_4 烷基或苯基。三个R基团可相同或者不同。“三烷基甲硅烷基”的代表性实例包括但不限于,三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS或者TBDMS),和三异丙基甲硅烷基(TIPS)。

[0247] 在本发明的化合物中存在不对称中心。这些中心通过符号“R”或“S”来指定,这取决于手性碳原子上的取代基的构型。应该理解的是,本发明包括所有立体化学异构形式

或其混合物,所述立体化学异构形式或其混合物具有抑制 NS5A 的能力。化合物的单独立体异构体可从含有手性生成中心的市售原料来合成制备,或如下制备:制备对映异构产物的混合物,接着进行分离(例如转化为非对映异构体的混合物,接着进行分离、重结晶或色谱技术,或在手性色谱柱上直接分离对映异构体)。具有具体立体化学的起始化合物要么是市售的,要么是通过本领域已知的技术来制备和拆分的。

[0248] 本发明的化合物还可按不同的稳定构象形式存在,这些形式是可分离的。由于围绕不对称单键的受限旋转(例如因为位阻或环张力)而导致的扭转不对称(torsional asymmetry)可使不同的构象异构体得以分离。本发明包括这些化合物的每种构象异构体及其混合物。

[0249] 术语“本发明的化合物”以及等效表达方式意在包括式(I)化合物以及其药用对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,在上下文允许的情况下,当提及中间体时意在包括其盐。

[0250] 本发明意在包括出现在本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但质量数不同的那些原子。例如但不限于此,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C 和¹⁴C。经同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本申请所述相似的方法使用经同位素标记的适当试剂代替否则所使用的未经标记的试剂来制备。上述化合物可具有多种潜在用途,例如在确定生物学活性中作为标准品和试剂。在同位素是稳定的情况下,上述化合物可具有使生物学性质、药理学性质或药物代谢动力学性质得以有利改变的潜力。

[0251] 本发明的化合物可按药用盐的形式存在。本申请使用的术语“药用盐”表示本发明化合物的盐形式或两性离子形式,这些形式是水溶性或水可分散性的或是油溶性或油可分散性的,这些形式在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症,这与合理的益处/风险比例相称,并且这些形式就其预期的用途而言是有效的。所述盐可在化合物的最后分离和纯化期间制备,或可通过使合适的氮原子与合适的酸反应来单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、枸橼酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲基苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、萘-2-磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐(palmoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐等。可用于形成药用加成盐的酸的实例包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)以及有机酸(如草酸、马来酸、琥珀酸和枸橼酸)。

[0252] 碱加成盐可在化合物的最后分离和纯化期间如下制备:使羧基与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应,或使羧基与氨、有机伯胺、有机仲胺或有机叔胺反应。药用盐中的阳离子包括锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子和铝离子以及无毒的季胺阳离子如铵根离子、四甲基铵根离子、四乙基铵根离子、甲胺季胺阳离子、二甲胺季胺阳离子、三甲胺季胺阳离子、三乙胺季胺阳离子、二乙胺季胺阳离子、乙胺季胺阳离子、三丁胺季胺阳离子、吡啶季胺阳离子、N,N'-二甲基苯胺季胺阳离子、N-甲基哌啶季胺阳离子、

N- 甲基吗啉季胺阳离子、二环己胺季胺阳离子、普鲁卡因 (procaine) 季胺阳离子、二苄胺季胺阳离子、N, N- 二苄基苯乙胺季胺阳离子和 N, N'- 二苄基乙二胺季胺阳离子。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0253] 当可将治疗有效量的式 (I) 化合物及其药用盐按化学物质原形式 (raw chemical) 给药而用于治疗时,可按药物组合物的形式提供活性成分。因此,本发明还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 化合物或其药用盐以及一种或多种,优选 1-3 种药用载体、稀释剂或赋形剂。本申请使用的术语“治疗有效量”是指各种活性组分的总量,所述总量足以显示出有意义的患者益处(例如病毒载量的持续减少)。所述术语当用于单独给药的一种活性成分时是指所述成分的单独量。所述术语当用于组合时是指引起治疗效果的各活性成分的组合量而不论是组合给药、连续给药或同时给药。式 (I) 化合物及其药用盐如上文所述。载体、稀释剂或赋形剂就与制剂中的其它成分相容而言必须是可接受的,并且就其接受者而言必须是没有害处的。本发明的另一个方面还提供了制备药物制剂的方法,其包括将式 (I) 化合物或其药用盐与一种或多种,优选 1-3 种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本申请使用的术语“药用”是指这样的化合物、材料、组合物和 / 或剂型,它们在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症,这与合理的益处 / 风险比例相称,并且就其预期的用途而言是有效的。

[0254] 药物制剂可按单位剂量形式提供,其在每单位剂量中含有预定量的活性成分。本发明化合物的以下剂量水平即约 0.01 至约 250 毫克 / 千克体重 (“mg/kg”) / 日优选约 0.05 至约 100mg/kg 体重 / 日在对 HCV 介导的疾病进行预防和治疗的单一疗法中是典型的。通常,本发明的药物组合物可每日给药约 1 至约 5 次,或可选择地,可按连续输注的形式给药。上述给药可用作慢性疗法或急性疗法。可与载体物质组合以制备单一剂型的活性成分的量将基于以下因素而变化:所治疗的病症、所述病症的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、治疗的持续时间以及患者的年龄、性别、体重和状态。优选的单位剂量制剂是这样的单位剂量制剂,所述制剂含有本申请上文所述的日剂量或亚日剂量或其适当分数的活性成分。通常,治疗开始于基本上小于化合物最佳剂量的小剂量。此后,剂量以小的增幅增加,直到实现对病情的最佳效果。一般而言,化合物以如下的浓度水平给药是最期望的,所述水平通常可提供有效的抗病毒结果而不引起任何有害或有毒的副作用。

[0255] 当本发明的组合物包含本发明的化合物和一种或多种额外的治疗药物或预防药物的组合时,所述化合物和所述额外的药物通常都以如下的剂量水平存在,所述剂量水平为单一疗法给药方案中所通常给药的剂量的约 10 至 150%,更优选为约 10 至 80%。

[0256] 可对药物制剂进行调整以通过任何适当的途径来给药,所述途径为例如口服(包括口腔或舌下)途径、直肠途径、经鼻途径、局部(包括口腔、舌下或透皮)途径、阴道途径或肠胃外(包括皮下注射或输注、皮内注射或输注、肌肉注射或输注、关节内注射或输注、滑膜内注射或输注、胸骨内注射或输注、鞘内注射或输注、病灶内注射或输注、静脉内注射或输注或皮内注射或输注)途径。所述制剂可通过药学领域已知的任何方法来制备,所述方法为例如将活性成分与载体或赋形剂混合。口服给药或注射给药是优选的。

[0257] 针对口服给药而调整的药物制剂可按以下形式提供:离散的单位形式(如胶囊剂或片剂);粉末剂或颗粒剂;在含水或不含水液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂 (foam) 或搅打剂 (whip);或水包油型液态乳剂或油包水型乳剂。

[0258] 例如,就以片剂或胶囊剂形式进行的口服给药而言,可将活性药物组分与口服的无毒的药用惰性载体如乙醇、甘油、水等混合。粉末剂如下制备:将化合物研磨至合适的微细尺寸,然后与经类似研磨的药物载体如可食用的碳水化合物(如淀粉或甘露醇)混合。矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可存在。

[0259] 胶囊剂如下制备:如上所述制备粉末混合物,然后填充到成形的明胶壳中。可将助流剂和润滑剂如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加到粉末混合物中,然后进行填充操作。也可加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊剂被摄入时的药物利用度。

[0260] 此外,当期望或需要时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然胶和合成胶(如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂如下配制:例如制备粉末混合物,制粒或预压,加入润滑剂和崩解剂,然后压制成片剂。粉末混合物如下制备:将经合适研磨的化合物与上述稀释剂或基质以及任选的粘合剂(如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解延迟剂(solution retardant)(如石蜡)、吸收促进剂(如季胺盐)和/或吸收剂(如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。粉末混合物可通过以下方法粒化:用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶液、纤维素溶液或聚合物溶液湿润,然后挤压过筛。作为可选择的制粒方法,粉末混合物可通过压片机来处理,结果是不完全成形的预压片破裂成颗粒。可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来对颗粒进行润滑以防止与片剂成形模粘连。然后将经润滑的混合物压制成片剂。本发明的化合物也可与自由流动的惰性载体组合,并在未经历制粒或预压步骤的情况下直接压制成片剂。可提供透明的或不透明的保护性包衣,所述包衣由以下包衣层构成:由虫胶形成的隔离包衣层、由糖或聚合物形成的包衣层和由蜡形成的光亮包衣层。可将染料加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0261] 口服流体如溶液剂、糖浆剂和酏剂可按剂量单位形式来制备,从而使给定的量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于经合适矫味的水溶液中来制备,而酏剂通过使用无毒的媒介物来制备。也可加入增溶剂和乳化剂(如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(如薄荷油、天然甜味剂、糖精或其它人造甜味剂)等。

[0262] 当适当时,可对用于口服给药的剂量单位制剂进行微囊化。也可例如通过将颗粒物质用聚合物、蜡等包衣或包埋到聚合物、蜡等中来制备制剂以延长或维持释放。

[0263] 式(I)化合物及其药用盐也可按脂质体递送系统的形式给药,所述脂质体递送系统为例如小单层脂囊(small unilamellar vesicle)、大单层脂囊(large unilamellar vesicle)和多层脂囊(multilamellar vesicle)。脂质体可由各种磷脂如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱来形成。

[0264] 式(I)化合物及其药用盐也可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的单独载体来递送。化合物也可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚(polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬氨酸酰胺苯酚(polyhydroxyethylaspartamidephenol)或取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯聚赖氨酸(polyethyleneoxidepolylysine)

substituted with palitoyl residue)。此外,化合物可与可用于实现药物的控制释放的一类生物可降解的聚合物偶联,这类聚合物例如聚乳酸、聚 ξ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0265] 针对透皮给药而调整的药物制剂可按离散贴剂的形式提供,其意在与接受者的表皮紧密接触且保持延长的时段。例如,如 Pharm. Res., 3(6):318(1986) 中所一般描述,活性成分可通过离子电渗法 (iontophoresis) 从贴剂递送。

[0266] 可将针对局部给药而调整的药物制剂配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗液、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0267] 为治疗眼部或者其它外部组织,例如嘴和皮肤,优选将制剂作为局部软膏剂或者乳膏剂施用。当配制在软膏剂中时,可将活性成分与石蜡或者水可混溶的软膏基质一起使用。可选择地,可将活性成分与水包油乳膏基质或者油包水基质一起配制在乳膏剂中。

[0268] 针对局部给药于眼部而调整的药物制剂包括滴眼剂,其中所述活性成分溶解或者悬浮在适合的载体,尤其是含水溶剂中。

[0269] 针对在嘴中局部给药而调整的药物制剂包括锭剂、软锭剂,和口腔洗剂。

[0270] 针对直肠给药而调整的药物制剂可按栓剂或灌肠剂的形式提供。

[0271] 针对经鼻给药而调整的药物制剂(其中载体为固体)包括粒度范围例如 20 微米至 500 微米的一系列粉末,其按照吸入的方式来给药,即从接近鼻的装有粉末的容器中经由鼻道而快速吸入。用于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式给药的合适制剂(其中载体为液体)包括活性成分的含水溶液或油溶液。

[0272] 针对吸入给药而调整的药物制剂包括微细颗粒的粉尘或气雾,其可通过各种类型的定量加压气雾器、喷雾器或吹入器来产生。

[0273] 针对阴道给药而调整的药物制剂可按阴道栓剂、棉塞剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式提供。

[0274] 针对肠胃外给药而调整的药物制剂包括:含水和不含水的无菌注射溶液剂,其可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;和含水和不含水的无菌混悬剂,其可包含助悬剂和增稠剂。所述制剂可于单位剂量容器或多剂量容器如密封的安瓿和小瓶中提供,并可在冷冻干燥的(冻干的)状态下贮存,仅需要在临用前加入无菌液态载体例如注射用水。现用现配的注射溶液剂和混悬剂可从无菌粉末、颗粒或片剂来制备。

[0275] 应该理解的是,除了上文具体提及的成分之外,考虑到所涉及制剂的类型,所述制剂还可包括本领域中的其它常规物质,例如适于口服给药的制剂可包括矫味剂。

[0276] 术语“患者”既包括人类也包括其它哺乳动物。

[0277] 术语“治疗”是指:(i) 在可能易患疾病、障碍和/或病症但尚未诊断患有所述疾病、障碍和/或病症的患者中预防所述疾病、障碍和/或病症;(ii) 抑制所述疾病、障碍和/或病症,即阻止其发展;以及(iii) 减轻所述疾病、障碍和/或病症,即引起所述疾病、障碍和/或病症的消退。

[0278] 本发明的化合物也可与环孢菌素例如环孢菌素 A 一起给药。已在临床试验中显示出环孢菌素 A 具有抗 HCV 活性 (Hepatology, 38:1282(2003); Biochem. Biophys. Res. Commun., 313:42(2004); J. Gastroenterol., 38:567(2003))。

[0279] 下表 1 列出了可与本发明化合物一起给药的化合物的一些说明性实例。本发明的化合物可在组合疗法中与其它具有抗 HCV 活性的化合物同时给药或分开给药,或通过将各化合物组合成组合物来给药。

[0280] 表 1

[0281]

商标名称	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
NIM811 Debio-025		亲环蛋白 (Cyclophilin)抑制剂	Novartis Debiopharm
日达仙(Zadaxin)		免疫调节剂	SciClone
Suvus		亚甲蓝	Bioenvision
Actilon(CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin(T67)	抗癌	β -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY

[0282]

商标名称	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132(ACH-806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion / Gilead
WO 2005/047288(2005 年 5 月 26 日)的吡唑并嘧啶化合物和盐	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib(VX-497)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865(XTL-002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir(VX-950, LY-570310)	抗病毒	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co., Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix / Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
利巴韦林	抗病毒	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering-Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CELLCEPT®	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon-α	干扰素	白蛋白 IFN-α2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	干扰素	IFN 干扰素-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

[0283]

商标名称	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
ωIFN	干扰素	IFN-ω	Intarcia Therapeutics
IFN-β 和 EMZ701	干扰素	IFN-β 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
REBIF®	干扰素	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干扰素	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和日达仙	干扰素	IFN-α2b/α1-胸腺素	RegeneRx Biopharma, Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN-α2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干扰素-β	干扰素	干扰素-β-1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen / Valentis
Wellferon	干扰素	淋巴细胞样 IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN-α	Viragen Inc., Plantation, FL
派罗欣(Pegasys)	干扰素	PEG 化的 IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
派罗欣和 Ceplene	干扰素	PEG 化的 IFN-α2a/免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
派罗欣和利巴韦林	干扰素	PEG 化的 IFN-α2a/利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	PEG 化的 IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/利巴韦林	干扰素	PEG 化的 IFN-α2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝保护	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191(R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering-Plough
TMS-435	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany

[0284]

商标名称	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
MK-7009	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
PEG-干扰素 λ	抗病毒	干扰素	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

[0285] 本发明的化合物也可用作实验室试剂。所述化合物在提供以下研究工具中是有帮助的,这些研究工具用于设计病毒复制测定、验证动物测定系统和进行结构生物学研究以进一步提高对 HCV 疾病机理的认识。此外,本发明的化合物可例如通过竞争性抑制作用而用于建立或确定其它抗病毒化合物的结合位点。

[0286] 本发明的化合物也可用于处置或预防物质的病毒污染,因此降低了与这些物质(例如血液、组织、手术器械和手术外衣、实验室仪器和实验室外衣以及血液采集装置和物质或输血装置和物质)发生接触的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险。

[0287] 当具有式(I)的化合物通过合成性过程或通过代谢性过程(包括发生在人类或动物体内(在体内)的那些代谢性过程或发生在体外的过程)来制备时,本发明旨在包括具有式(I)的化合物。

[0288] 在本申请中(具体地,包括在下面的说明性实施例)使用的缩写为本领域技术人员公知的。使用的一些缩写如下:TFA表示三氟乙酸;min或者min.或者mins表示分钟;MeCN或者ACN表示乙腈;LDA表示二异丙基氨基锂;DMSO表示二甲基亚砜;h或者hr或者hrs表示小时;Boc或者BOC表示叔丁氧基羰基;HATU表示O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐;RT或者Rt或者rt表示保留时间或者室温(上下文将指示);Me表示甲基;DMF表示N,N-二甲基甲酰胺;Pd(Ph₃P)₄表示四(三苯基膦)钯;MeOH表示甲醇;MeOD表示CD₃OD;TEA表示三乙胺;Ph表示苯基;TBDPS表示叔丁基二苯基甲硅烷基;Et₃N或者TEA表示三乙胺;DMAP表示N,N-二甲基氨基吡啶;EtOAc表示乙酸乙酯;TBAF表示四丁基氟化铵;THF表示四氢呋喃;DIEA或者DIPEA或者iPr₂NEt表示二异丙基乙胺;NCS表示N-氯代琥珀酰亚胺;NBS表示N-溴代琥珀酰亚胺;DCM表示二氯甲烷;SEM表示2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基;DCE表示1,2-二氯乙烷;EDCI表示1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺;DBU表示1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;Pd(t-Bu₃P)₂表示二(三丁基膦)钯;HMDS表示六甲基二硅氮化物(hexamethyldisilazide);TMSCHN₂表示三甲基甲硅烷基重氮甲烷;H-D-Ser-OBzl表示

D- 丝氨酸苄基酯 ;i-PrOH 表示异丙醇 ;LiHMDS 表示六甲基二硅氮化锂 ;DIBAL 或者 DIBALH 表示氢化二异丁基铝 ;TBDMS 表示叔丁基二甲基甲硅烷基 ;CBz 表示苄氧羰基 ;Bn 表示苄基 ;DEAD 表示偶氮二羧酸二乙酯 ;mCPBA 表示间氯过氧苯甲酸 ;TMSCN 表示三甲基甲硅烷基氰化物 ;dpppe 表示 1,5- 二 (二苯基膦) 戊烷 ;TMEDA 表示四甲基乙二胺 ;OAc 表示乙酸酯 ;DMA 表示 N,N- 二甲基乙酰胺 ;以及 d 表示天。

[0289] 现结合某些实施方案来描述本发明,所述实施方案不是旨在限制本发明的范围。相反地,本发明涵盖可包括在权利要求书的范围内的所有可选择形式、变化形式和等价形式。由此,以下实施例 (包括具体的实施方案) 将阐述本发明的一种实践,应该理解的是,所述实施例出于阐述某些实施方案的目的,并且呈现这些实施例以提供以下内容 :被认为是在本发明操作和概念方面的最有用和容易理解的描述。

[0290] 起始物质可得自商业来源或者通过本领域普通技术人员公知的已确立的文献方法制备。

实施例

[0291] 除非另有说明,纯度评价在 Shimadzu LC 系统上进行,以及保留时间 (R_t) 测定和高分辨质谱分析在与 Waters **MICROMASS®** ZQ MS 系统连接的 Shimadzu LC 系统上进行。应注意的是,保留时间在机器之间可轻微改变。

[0292] 条件 1

[0293] 柱 = **PHENOMENEX®**, C18, 3.0X50mm, 10 μ m

[0294] 开始 %B=0

[0295] 最后 %B=100

[0296] 梯度时间 =2min

[0297] 停止时间 =3min

[0298] 流速 =4mL/min

[0299] 波长 =220nm

[0300] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水

[0301] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水

[0302] 条件 2

[0303] 柱 = **XTERRA®**, C18, 3.0x50mm, S7

[0304] 开始 %B=0

[0305] 最后 %B=100

[0306] 梯度时间 =2min

[0307] 停止时间 =3min

[0308] 流速 =5mL/min

[0309] 波长 =220nm

[0310] 溶剂 A=0.2%H₃PO₄/10% 甲醇 /90% 水

[0311] 溶剂 B=0.2%H₃PO₄/90% 甲醇 /10% 水

[0312] 条件 3

- [0313] 柱 = PHENOMENEX®, C18, 3.0X50mm, 10 μ m
- [0314] 开始 %B=0
- [0315] 最后 %B=100
- [0316] 梯度时间 =3min
- [0317] 停止时间 =4min
- [0318] 流速 =4mL/min
- [0319] 波长 =220nm
- [0320] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水
- [0321] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
- [0322] 条件 4
- [0323] 柱 = XTERRA®, C18, 3.0x50mm, S7
- [0324] 开始 %B=0
- [0325] 最后 %B=100
- [0326] 梯度时间 =10min
- [0327] 停止时间 =11min
- [0328] 流速 =5mL/min
- [0329] 波长 =220nm
- [0330] 溶剂 A=0.2%H₃PO₄/10% 甲醇 /90% 水
- [0331] 溶剂 B=0.2%H₃PO₄/90% 甲醇 /10% 水
- [0332] 条件 5
- [0333] 柱 = PHENOMENEX®, C18, 3.0X50mm, 10 μ m
- [0334] 开始 %B=0
- [0335] 最后 %B=100
- [0336] 梯度时间 =4min
- [0337] 停止时间 =5min
- [0338] 流速 =4mL/min
- [0339] 波长 =220nm
- [0340] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水
- [0341] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
- [0342] 条件 6
- [0343] 柱 =Phenomenex-Luna, C18, 4.6X50mm, S10
- [0344] 开始 %B=0
- [0345] 最后 %B=100
- [0346] 梯度时间 =3min
- [0347] 停止时间 =4min
- [0348] 流速 =4mL/min
- [0349] 波长 =220nm
- [0350] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水

- [0351] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
[0352] 条件 7
[0353] 柱 =Phenomenex-Luna, C18, 3.0X50mm, S10
[0354] 开始 %B=0
[0355] 最后 %B=100
[0356] 梯度时间 =2min
[0357] 停止时间 =3min
[0358] 流速 =4mL/min
[0359] 波长 =220nm
[0360] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水
[0361] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
[0362] 条件 9
[0363] 柱 =Waters Sunfire, C18, 4.6X150mm, 3.5 μ m
[0364] 开始 %B=10
[0365] 最后 %B=50
[0366] 梯度时间 =20min
[0367] 停止时间 =25min
[0368] 流速 =1mL/min
[0369] 波长 =220 和 254nm
[0370] 溶剂 A=0.1%TFA/5%CH₃CN/95%H₂O
[0371] 溶剂 B=0.1%TFA/95%CH₃CN/5%H₂O
[0372] 条件 9a
[0373] 与条件 9 相同,不同的是停止时间 =35min
[0374] 条件 9a.1
[0375] 柱 =Waters Sunfire, C18, 4.6X150mm, 3.5 μ m
[0376] 开始 %B=30
[0377] 最后 %B=100
[0378] 梯度时间 =20min
[0379] 停止时间 =25min
[0380] 流速 =1mL/min
[0381] 波长 =220 和 254nm
[0382] 溶剂 A=0.1%TFA/5%CH₃CN/95%H₂O
[0383] 溶剂 B=0.1%TFA/95%CH₃CN/5%H₂O
[0384] 条件 10
[0385] 柱 =Waters Xbridge 苯基, C18, 4.6X150mm, 3 μ m
[0386] 开始 %B=10
[0387] 最后 %B=50
[0388] 梯度时间 =20min
[0389] 停止时间 =25min

- [0390] 流速 =1mL/min
[0391] 波长 =220 和 254nm
[0392] 溶剂 A=0. 1%TFA/5%CH₃CN/95%H₂O
[0393] 溶剂 B=0. 1%TFA/95%CH₃CN/5%H₂O
[0394] 条件 10a
[0395] 与条件 10 相同,不同的是停止时间 =35min
[0396] 条件 10a. 1
[0397] 柱 =Waters Xbridge 苯基, C18, 4. 6X150mm, 3 μ m
[0398] 开始 %B=40
[0399] 最后 %B=100
[0400] 梯度时间 =20min
[0401] 停止时间 =25min
[0402] 流速 =1mL/min
[0403] 波长 =220 和 254nm
[0404] 溶剂 A=0. 1%TFA/5%CH₃CN/95%H₂O
[0405] 溶剂 B=0. 1%TFA/95%CH₃CN/5%H₂O
[0406] 条件 10b
[0407] 柱 =Sunfire, C18, 3. 0X150mm, 3. 5 μ m
[0408] 开始 %B=10
[0409] 最后 %B=40
[0410] 梯度时间 =15min
[0411] 停止时间 =18min
[0412] 流速 =1mL/min
[0413] 波长 1=220nm
[0414] 波长 2=254nm
[0415] 溶剂 A=0. 1%TFA/5%MeCN/95% 水
[0416] 溶剂 B=0. 1%TFA/95%MeCN/5% 水
[0417] 条件 10c
[0418] 柱 =Xbridge 苯基, C18, 3. 0X150mm, 3. 5 μ m
[0419] 开始 %B=10
[0420] 最后 %B=40
[0421] 梯度时间 =15min
[0422] 停止时间 =18min
[0423] 流速 =1mL/min
[0424] 波长 1=220nm
[0425] 波长 2=254nm
[0426] 溶剂 A=0. 1%TFA/5%MeCN/95% 水
[0427] 溶剂 B=0. 1%TFA/95%MeCN/5% 水
[0428] 条件 10d

- [0429] 柱 = PHENOMENEX®-Luna, C18, 2.0X50mm, 3 μ m
- [0430] 开始 %B=0
- [0431] 最后 %B=100
- [0432] 梯度时间 =4min
- [0433] 停止时间 =5min
- [0434] 流速 =0.8mL/min
- [0435] 波长 =220nm
- [0436] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水
- [0437] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
- [0438] 炉温 =40° C
- [0439] 条件 10e (Agilent1200 系列 LC 系统)
- [0440] 柱 =Xbridge 苯基, C18, 4.6X150mm, 3.5 μ m
- [0441] 溶剂 A= 缓冲液 :CH₃CN(95:5)
- [0442] 溶剂 B= 缓冲液 :CH₃CN(5:95)
- [0443] 缓冲液 =0.05%TFA/H₂O(pH2.5,用稀氨水调节)
- [0444] 开始 %B=10
- [0445] 最后 %B=100
- [0446] 梯度时间 =12min
- [0447] 等度洗脱时间 =3min
- [0448] 停止时间 =23min
- [0449] 流速 =1mL/min
- [0450] 波长 =220 和 254nm
- [0451] 条件 10e.1(在 Agilent1200 系列 LC 系统上进行均一性指数评价)
- [0452] 柱 =Sunfire C18((4.6x150)mm, 3.5 μ m)
- [0453] 溶剂 A= 缓冲液 :CH₃CN(95:5)
- [0454] 溶剂 B= 缓冲液 :CH₃CN(5:95)
- [0455] 缓冲液 =0.05%TFA/H₂O(pH2.5,用稀氨水调节)
- [0456] 开始 %B=10
- [0457] 最后 %B=100
- [0458] 梯度时间 =12min
- [0459] 等度洗脱时间 =3min
- [0460] 停止时间 =23min
- [0461] 流速 =1mL/min
- [0462] 波长 =220 和 254nm
- [0463] 条件 10e.2(在 Agilent1200 系列 LC 系统上进行均一性指数评价)
- [0464] 柱 =Sunfire C18((4.6x150)mm, 3.5 μ m)
- [0465] 溶剂 A= 缓冲液 :CH₃CN(95:5)
- [0466] 溶剂 B= 缓冲液 :CH₃CN(5:95)
- [0467] 缓冲液 =0.05%TFA/H₂O(pH2.5,用稀氨水调节)

- [0468] 开始 %B=0
[0469] 最后 %B=50
[0470] 梯度时间 -1=15min
[0471] 最后 %B=100
[0472] 梯度时间 -2=3min
[0473] 等度洗脱时间 =5min
[0474] 停止时间 =28min
[0475] 流速 =1mL/min
[0476] 波长 =220 和 254nm
[0477] 条件 10e. 3(在 Agilent1200 系列 LC 系统上进行均一性指数评价)
[0478] 柱 =Xbridge 苯基 ((4.6x150)mm, 3.5 μ m)
[0479] 溶剂 A=10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (pH9.5, 用稀氨水调节)
[0480] 溶剂 B=MeOH
[0481] 开始 %B=10
[0482] 最后 %B=100
[0483] 梯度时间 =12min
[0484] 等度洗脱时间 =8min
[0485] 停止时间 =23min
[0486] 流速 =1mL/min
[0487] 波长 =220 和 254nm
[0488] 条件 10e. 4(在 Agilent1200 系列 LC 系统上进行均一性指数评价)
[0489] 柱 =Xbridge 苯基 ((4.6x150)mm, 3.5 μ m)
[0490] 溶剂 A= 缓冲液 : CH_3CN (95:5)
[0491] 溶剂 B= 缓冲液 : CH_3CN (5:95)
[0492] 缓冲液 =0.05%TFA/ H_2O (pH2.5, 用稀氨水调节)
[0493] 开始 %B=10
[0494] 最后 %B=100
[0495] 梯度时间 =25min
[0496] 等度洗脱时间 =5min
[0497] 停止时间 =36min
[0498] 流速 =1mL/min
[0499] 波长 =220 和 254nm
[0500] 条件 10e. 5(LC-MS 分析在与 6140 单四极杆质谱仪连接的 Agilent LC-1200 系列上进行, ESI+ve 模式, MS 范围 :100-2000)
[0501] 柱 =Zorbax SB C18 ((4.6x50)mm, 5 μ m)
[0502] 溶剂 A=MeOH (10%) +0.1%TFA/ H_2O (90%)
[0503] 溶剂 B=MeOH (90%) +0.1%TFA/ H_2O (10%)
[0504] 开始 %B=0
[0505] 最后 %B=100

- [0506] 梯度时间 =2min
- [0507] 停止时间 =3min
- [0508] 流速 =5mL/min
- [0509] 波长 =220nm
- [0510] 条件 10e. 6 (LC-MS 分析在与 6140 单四极杆质谱仪连接的 Agilent LC-1200 系列上进行, ESI+ve 模式和 -ve 模式, MS 范围 :100-2000)
- [0511] 柱 =Purospher@star RP-18 ((4. 0x55)mm, 3 μ m)
- [0512] 溶剂 A=ACN(10%)+20mM NH₄OAc/H₂O(90%)
- [0513] 溶剂 B=ACN(90%)+20mM NH₄OAc/H₂O(10%)
- [0514] 开始 %B=0
- [0515] 最后 %B=100
- [0516] 梯度时间 =2. 0min
- [0517] 等度洗脱时间 =0. 5min
- [0518] 停止时间 =3min
- [0519] 流速 =2. 5mL/min
- [0520] 波长 =220nm
- [0521] 条件 10e. 7 (LC-MS 分析在与 6330 离子阱质谱仪连接的 Agilent LC-1200 系列上进行, ESI+ve 模式和 -ve 模式, MS 范围 :100-2000)
- [0522] 柱 =Ascentis Express C18 (2. 1X50mm, 2. 7 μ m)
- [0523] 溶剂 A=CH₃CN(2%)+10mM NH₄COOH/H₂O(98%)
- [0524] 溶剂 B=CH₃CN(98%)+10mM NH₄COOH/H₂O(2%)
- [0525] 开始 %B=0
- [0526] 最后 %B=100
- [0527] 梯度时间 =1. 5min
- [0528] 等度洗脱时间 =1. 7min
- [0529] 停止时间 =4min
- [0530] 流速 =1. 0mL/min
- [0531] 波长 =220nm
- [0532] 条件 10f (与 6140 单四极杆质谱仪连接的 Agilent LC-1200 系列, ESI+ve 模式)
- [0533] 柱 =Zorbax SB, C18, 4. 6X50mm, 5 μ m
- [0534] 溶剂 A=MeOH(10%)+0. 1%TFA/H₂O(90%)
- [0535] 溶剂 B=MeOH(90%)+0. 1%TFA/H₂O(10%)
- [0536] 开始 %B=0
- [0537] 最后 %B=100
- [0538] 梯度时间 =3min
- [0539] 等度洗脱时间 =1min
- [0540] 停止时间 =5min
- [0541] 流速 =5mL/min
- [0542] 波长 =220nm

- [0543] 条件 10g(与 6140 单四极杆质谱仪连接的 Agilent LC-1200 系列, ESI+ve 模式)
- [0544] 柱 = Ascentis Express, C-8, 2.1X5mm, 2.7 μ m
- [0545] 溶剂 A=CH₃CN(2%)+10mM NH₄COOH/H₂O(98%)
- [0546] 溶剂 B=CH₃CN(98%)+10mM NH₄COOH/H₂O(2%)
- [0547] 开始 %B=0
- [0548] 最后 %B=100
- [0549] 梯度时间 =1.5min
- [0550] 等度洗脱时间 =1.7min
- [0551] 停止时间 =4min
- [0552] 流速 =1mL/min
- [0553] 波长 =220nm
- [0554] 条件 10h
- [0555] 柱 = PHENOMENEX®-Luna, C18, 4.6X30mm, S10
- [0556] 开始 %B=0
- [0557] 最后 %B=100
- [0558] 梯度时间 =3min
- [0559] 停止时间 =4min
- [0560] 流速 =4mL/min
- [0561] 波长 =220nm
- [0562] 溶剂 A=0.1%TFA/10% 甲醇 /90% 水
- [0563] 溶剂 B=0.1%TFA/90% 甲醇 /10% 水
- [0564] 条件 11
- [0565] 柱 = PHENOMENEX®-Luna, C18, 50X2mm, 3 μ m
- [0566] 开始 %B=0
- [0567] 最后 %B=100
- [0568] 梯度时间 =4min
- [0569] 停止时间 =5min
- [0570] 流速 =0.8mL/min
- [0571] 波长 =220nm
- [0572] 溶剂 A=5% 甲醇 /95% 水 :10mM 乙酸铵
- [0573] 溶剂 B=95% 甲醇 /5% 水 :10mM 乙酸铵
- [0574] 炉温 =40° C
- [0575] 条件 12(具有 Waters PDA UV-Vis 检测和 Waters SQ MS-ESCI 探针的 Waters Acquity HPLC)
- [0576] 柱 =Waters Acquity BEH, C18, 150X2.1mm ID, 1.7 μ m(在 35° C)
- [0577] 移动相 A=0.05%TFA/ 水
- [0578] 移动相 B=0.05%TFA/ 乙腈
- [0579] 溶剂系统 :保持 10%B :0-1min ;10-98%B :1-32min ;保持 98%B :32-35min ;98-10%B :35-35.3min ;保持 10%B :35.3-40min

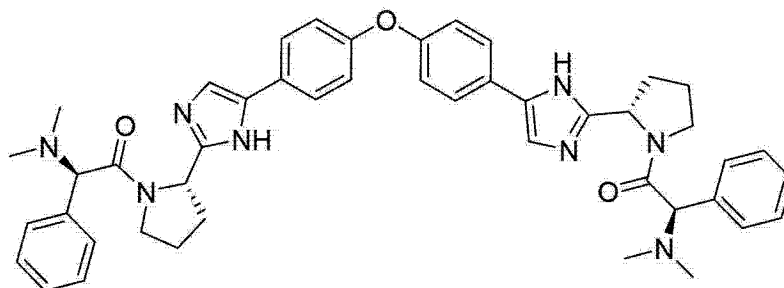
[0580] 流速 = 0.35ml/min

[0581] UV 检测 = 335nm

[0582] 实施例

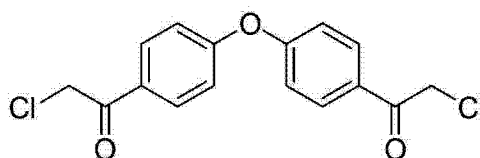
[0583] 实施例 0L-1

[0584]



[0585] 实施例 0L-1, 步骤 a

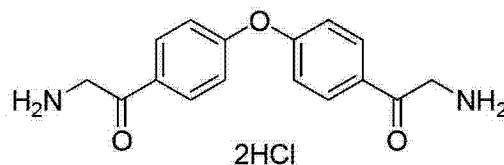
[0586]



[0587] 将 4,4'-氧基二-(苯甲酸)二甲酯 (1.5g, 5.24mmol) 加至氯碘甲烷 (3.05mL, 41.92mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液, 并将所得溶液冷却至 -78° C。滴加 LDA (29mL, 52mmol) 在四氢呋喃中的 1.8M 溶液并将所得棕色悬浮液在 -78° C 搅拌 15min。然后缓慢添加冰乙酸在四氢呋喃中的溶液 (10mL/50mL) 并将棕色混合物在 -78° C 搅拌 10 分钟, 然后使其达到室温。将混合物吸收在乙酸乙酯和盐水 (1:1, 50mL) 中, 然后将橙色层分离, 用碳酸氢钠和盐水的饱和溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将残余物加载至快速色谱 (硅胶; 15% 乙酸乙酯 / 己烷), 提供 0L-1a, 为淡棕色固体 (0.6g)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.17 (s, 4H), 7.22 (d, J=8.85Hz, 4H), 8.06 (d, J=8.85Hz, 4H)。LC (条件 2): RT=1.53 分钟, 97% 均一性指数; LCMS: (M-H)⁺C₁₆H₁₁Cl₂O₃ 分析计算值: 321.01; 实验值: 321.30。

[0588] 实施例 0L-1, 步骤 b

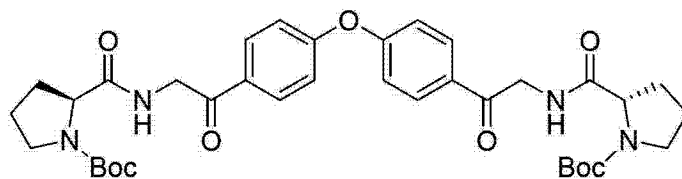
[0589]



[0590] 将 0L-1a (0.6g, 1.85mmol) 和二甲酰基氨基钠 (0.42g, 4.45mmol) 在乙腈 (20mL) 中的混合物加热至回流保持 4 小时。减压除去溶剂, 将剩余残余物重新溶解在乙醇 (30mL) 中的 5% HCl 溶液中并加热至回流温度保持 2 小时。在冰水浴中冷却混合物, 将所得沉淀物过滤, 用乙醇和乙醚 (ether) 洗涤并真空干燥。回收的淡棕色固体未经进一步纯化就使用 (0.66g)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.54 (s, 4H), 7.25 (d, J=8.85Hz, 4H), 8.11 (d, J=8.55Hz, 4H), 8.52 (宽单峰, 6H)。LC (条件 1): RT=1.24min; LRMS: (M+H)⁺C₁₆H₁₇N₂O₃ 分析计算值 285.12; 实验值: 285.19。

[0591] 实施例 0L-1, 步骤 c

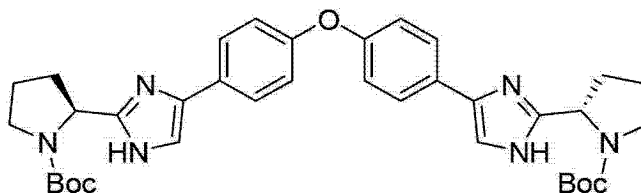
[0592]



[0593] 历时 15 分钟, 将 N,N-二异丙基乙胺 (1.13mL, 6.47mmol) 滴加至 N-Boc-L-脯氨酸 (0.8g, 3.73mmol)、HATU (1.48g, 3.88mmol)、0L-1b (0.66g, 1.85mmol) 和二甲基甲酰胺 (15mL) 的非均相混合物中, 并在环境条件搅拌 4 小时。真空除去大部分挥发性组分, 并使所得残余物在乙酸乙酯 (30mL) 和水 (20mL) 之间分配。将有机层用水 (20mL) 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。由残余物制备过筛硅胶样品 (silica gel mesh) 并加载至快速色谱 (硅胶; 65-85% 乙酸乙酯/己烷), 提供 0L-1c, 为淡棕色固体 (0.7g)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.39/1.34 (旋转异构体, s, 18H), 1.70-1.91 (m, 6H), 2.00-2.25 (m, $J=8.55\text{Hz}$, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, $J=10.68, 10.68\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.26 (m, 2H), 4.56 (ddd, $J=36.93, 18.16, 5.34\text{Hz}$, 4H), 7.19 (d, $J=8.85\text{Hz}$, 4H), 8.06 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 4H), 8.11-8.24 (m, $J=5.49\text{Hz}$, 2H)。LC (条件 1): $\text{RT}=2.55\text{min}$; $\text{LRMS}:(\text{M}+\text{H})^+ \text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_9$ 分析计算值 679.33; 实验值: 679.44。

[0594] 实施例 0L-1, 步骤 d

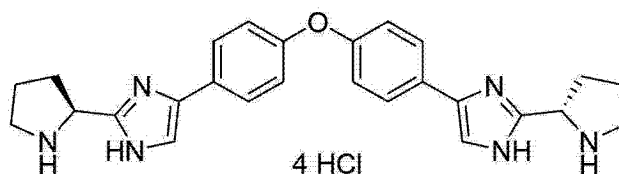
[0595]



[0596] 将 0L-1c (0.7g, 1.025mmol) 和乙酸铵 (0.79g, 10mmol) 在二甲苯 (5mL) 中的混合物在微波辐射下在密封管中于 140°C 加热 1.2 小时。真空除去挥发性组分, 并使残余物在乙酸乙酯和水之间小心地分配, 借以添加足够的饱和碳酸氢钠溶液, 使得在摇晃二相系统后水相的 pH 稍微碱性。分离各层, 并用另外的乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得物质加载至快速色谱 (硅胶; 15-25% 丙酮/二氯甲烷), 提供 0L-1d (0.13g)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17/1.48 (旋转异构体, s, 18H), 1.76-1.93 (m, 4H), 1.93-2.06 (m, $J=10.07\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.45-3.62 (m, 2H), 4.69-4.80 (m, 1H), 4.83 (d, $J=7.02\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 4H), 7.00-7.22 (m, 1H), 7.40/7.62 (旋转异构体, m, 2H), 7.73 (d, $J=8.55\text{Hz}$, 3H), 11.74/11.81/12.07 (旋转异构体, s, 2H)。LC (条件 2): $\text{RT}=1.53$ 分钟, 93% 均一性指数; $\text{LCMS}:(\text{M}+\text{H})^+ \text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_5$ 分析计算值: 641.34; 实验值: 641.50。

[0597] 实施例 0L-1, 步骤 e

[0598]



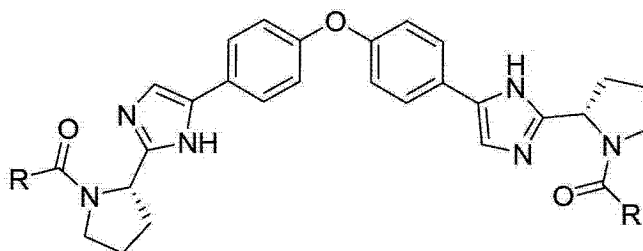
[0599] 向 OL-1d (0.13g, 0.2mmol) 在 30mL 二氯甲烷中的溶液添加 HCl 在二噁烷中的 1mL 4.0M 溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时并减压浓缩。将所得残余物重新溶解在最少量的甲醇中, 将希望的产物与乙醚一起研磨, 过滤并真空干燥。回收淡褐色固体 (0.11g) 并且未经进一步纯化就使用。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.92-2.07 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.37-2.47 (m, 4H), 3.30-3.47 (m, 4H), 4.90-5.02 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.55Hz, 4H), 7.91 (d, J=8.24Hz, 4H), 7.97 (s, 2H), 9.74 (宽单峰, 2H), 10.25 (宽单峰, 2H)。注意: 咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC (条件 1): RT=1.68min; LRMS: (M+H)⁺C₂₆H₂₉N₆O 分析计算值 441.24; 实验值: 441.30。

[0600] 实施例 OL-1

[0601] 将 HATU (52mg, 0.137mmol) 加至 OL-1e (35mg, 0.06mmol)、二异丙基乙胺 (58 μL, 0.33mmol) 和 Cap-1 (22mg, 0.12mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 中的混合物中, 并将所得混合物在环境条件搅拌 3 小时。真空除去挥发性组分, 并将残余物通过反相 HPLC 系统 (水 / 甲醇 / TFA) 纯化, 提供实施例 OL-1 的 TFA 盐, 为灰白色固体 (32mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.82-1.93 (m, 2H), 1.94-2.08 (m, 4H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 4H), 2.83 (s, 4H), 2.97-3.07 (m, 4H), 3.97 (t, J=8.24Hz, 2H), 4.89-5.20 (m, 2H), 5.34-5.73 (m, 2H), 7.00-7.22 (m, 6H), 7.49-7.64 (m, 9H), 7.70-7.89 (m, 5H), 10.20 (宽单峰, 2H)。LC (条件 1): RT=2.48min; LRMS: (M+H)⁺C₄₆H₅₁N₈O₃ 分析计算值 763.41; 实验值: 763.56; HRMS: (M+H)⁺C₄₆H₅₁N₈O₃ 分析计算值 763.4084; 实验值: 763.4109。

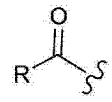
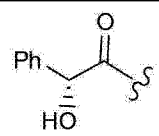
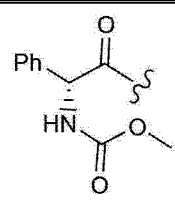
[0602] 实施例 OL-2 和 OL-3

[0603]



[0604] 通过用相应的酸代替 Cap-1, 使用与对实施例 OL-1 所述的方法相同的方法, 制备 TFA 盐形式的实施例 OL-2 和 OL-3。

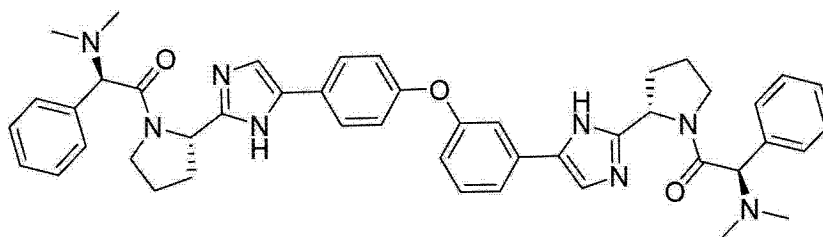
[0605]

实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
OL-2	 苦杏仁酸	RT=2.92 min. LC(条件 2); LCMS: (M+H) ⁺ C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₅ 分析计算值 709.31; 实验值: 709.41; HRMS: C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₅ 分析计算值 709.3138; 实验值: 709.3147(M+H) ⁺
OL-3	 Cap-4	RT=3.65 min. LC(条件 2); LCMS: (M+H) ⁺ C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₇ 分析计算值 823.35; 实验值: 823.66; HRMS: (M+H) ⁺ C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₇ 分析计算值 823.3568; 实验值: 823.3574

[0606]

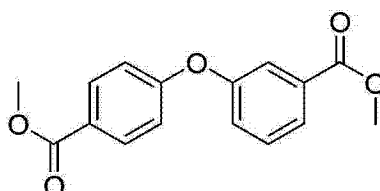
[0607] 实施例 OL-4

[0608]



[0609] 实施例 OL-4, 步骤 a

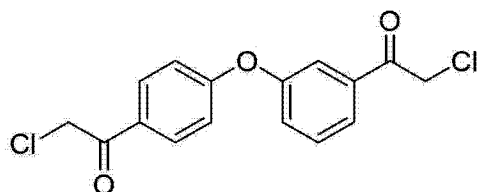
[0610]



[0611] 在密封管中, 将 3- 溴苯甲酸甲酯 (5g, 23.2mmol)、4- 羟基苯甲酸甲酯 (5.3g, 34.87mmol)、碳酸铯 (15.12g, 46.4mmol)、碘化亚铜 (I) (0.44g, 2.32mmol) 和 N,N- 二甲基甘氨酸盐酸盐 (0.97g, 6.96mmol) 组合在二噁烷 (100ml) 中, 并将所得混合物加热至 90° C 保持 15 小时。减压除去溶剂, 并将残余物吸收在乙酸乙酯 / 水 (1:1, 200mL) 中。将有机层用碳酸钠饱和水溶液、水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将所得物质通过快速色谱 (硅胶, 5% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 提供 OL-4a, 为澄清油状物 (5.8g), 其在静置后固化。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.83 (s, 6H), 7.10 (d, J=8.55Hz, 2H), 7.43 (dd, J=8.09, 2.59Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (t, J=7.93Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.63Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.55Hz, 2H)。LC (条件 2): RT=1.53 分钟; LCMS: (M+1)⁺ C₁₆H₁₅O₅ 分析计算值: 287.01; 实验值: 287.23。

[0612] 实施例 OL-4, 步骤 b

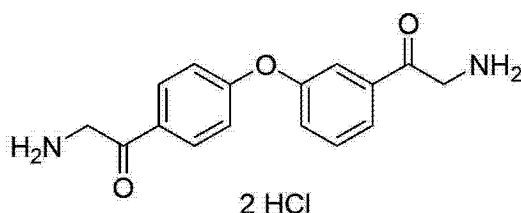
[0613]



[0614] 根据与用于制备 OL-1a 的操作相同的操作,由 OL-4a 制备 OL-4b。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.14 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.64 (t, J=8.09Hz, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.85 (d, J=7.93Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.85Hz, 2H)。LC (条件 1): RT=1.51min; LRMS: (M+H)⁺ C₁₆H₁₃Cl₂O₃ 分析计算值 323.02; 实验值: 323.07。

[0615] 实施例 OL-4, 步骤 c

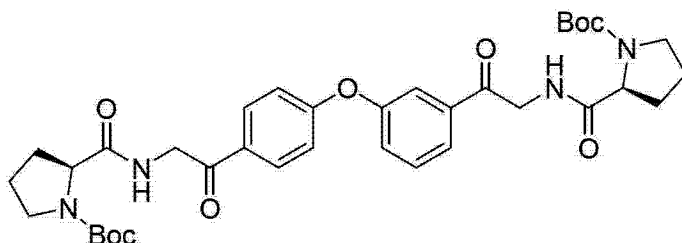
[0616]



[0617] 根据与用于制备实施例 OL-1b 的操作相同的操作,由实施例 OL-4b 制备 OL-4c。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.52 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.51 (dd, J=8.24, 2.44Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.93Hz, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.63Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.85Hz, 2H), 8.60 (s, 6H)。LC (条件 2): C₁₆H₁₇N₂O₃ (M+H)⁺ 分析计算值 285.12; 实验值: 285.15。

[0618] 实施例 OL-4d

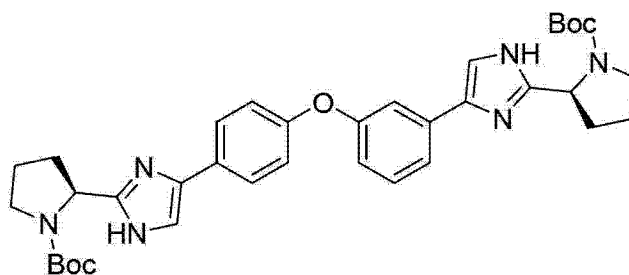
[0619]



[0620] 根据与用于制备实施例 OL-1c 的操作相同的操作,由实施例 OL-4c 制备实施例 OL-4d。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.38/1.33 (旋转异构体, s, 18H), 1.69-1.91 (m, 6H), 1.95-2.19 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 4.08-4.23 (m, 2H), 4.43-4.68 (m, 4H), 7.10 (d, J=8.55Hz, 2H), 7.42 (dd, J=8.09, 1.98Hz, 1H), 7.57-7.70 (m, 2H), 7.86 (d, J=7.02Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.93Hz, 2H), 8.08-8.24 (m, 2H)。LC (条件 1): RT=2.53min; LRMS: C₃₆H₄₇N₄O₉ (M+H)⁺ 分析计算值 679.33; 实验值: 679.42。

[0621] 实施例 OL-4e

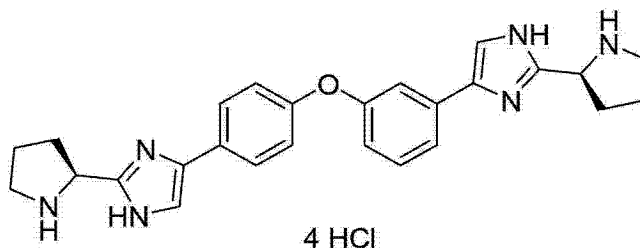
[0622]



[0623] 根据与用于制备实施例 OL-1d 的操作相同的操作,由实施例 OL-4d 制备实施例 OL-4e。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14/1.17/1.38/1.40(旋转异构体, s, 18H), 1.71-2.06(m, 6H), 2.09-2.28(m, J=25.79, 13.89Hz, 2H), 3.31-3.40(m, 2H), 3.51(s, 2H), 4.65-4.89(m, 2H), 6.80(t, J=8.39Hz, 1H), 6.91-7.10(m, 2H), 7.28-7.55(m, 5H), 7.58-7.80(m, 2H), 11.66-12.21(m, 2H)。LC(条件1): RT=2.98min; LRMS: C₃₆H₄₅N₆O₅(M+H)⁺ 分析计算值 641.34; 实验值: 641.39。

[0624] 实施例 OL-4f

[0625]



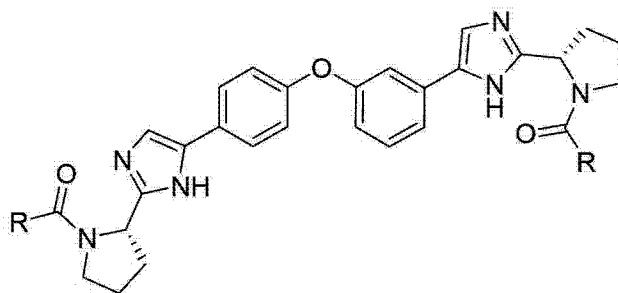
[0626] 根据与用于制备实施例 OL-1e 的操作相同的操作,由实施例 OL-4e 制备实施例 OL-4f。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.94-2.06(m, 2H), 2.09-2.23(m, 2H), 2.28-2.38(m, 1H), 2.37-2.47(m, 3H), 3.27-3.50(m, 4H), 4.90(宽单峰, 1H), 4.99(宽单峰, 1H), 7.00(d, J=7.93Hz, 1H), 7.13(d, J=8.55Hz, 2H), 7.49(t, J=7.93Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.69(d, J=7.63Hz, 1H), 7.92(d, J=8.55Hz, 2H), 7.99(s, 2H), 9.58(宽单峰, 1H), 9.84(宽单峰, 1H), 10.25(宽二重峰, J=22.28Hz, 2H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件1): RT=1.72min; LRMS: C₂₆H₂₉N₆O(M+H)⁺ 分析计算值 441.24; 实验值: 441.29。

[0627] 实施例 OL-4

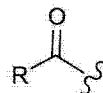
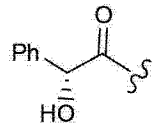
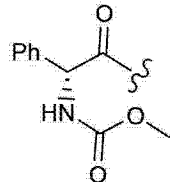
[0628] 根据与用于制备实施例 OL-1 的操作相同的操作,由实施例 OL-4f 制备实施例 OL-4。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.83-1.92(m, 4H), 1.95-2.09(m, 8H), 2.11-2.23(m, 4H), 2.75-2.88(m, 2H), 2.92(s, 1H), 2.96-3.12(m, 2H), 3.97(t, J=8.39Hz, 2H), 5.14(dd, J=17.70, 7.02Hz, 2H), 5.41(s, 2H), 6.91-7.11(m, J=49.75Hz, 2H), 7.14(d, J=7.93Hz, 2H), 7.44-7.68(m, 12H), 7.79(d, J=8.54Hz, 2H), 7.84-8.02(m, J=9.16Hz, 2H), 10.21(s, 1H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件1): RT=1.78min; LRMS: C₄₆H₅₁N₈O₃(M+H)⁺ 分析计算值 763.41; 实验值: 763.56。HRMS: C₄₆H₅₁N₈O₃(M+H)⁺ 分析计算值 763.4084; 实验值: 763.4067。

[0629] 实施例 OL-5 和 OL-6

[0630]

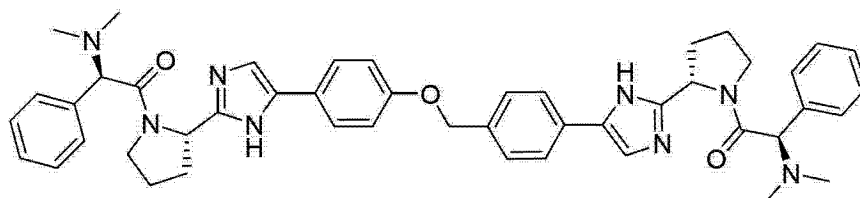


[0631] 通过用相应的酸代替 Cap-1, 根据与对实施例 0L-4 所述的方法相同的方法, 制备 TFA 盐形式实施例 0L-5 至 0L-6。

[0632]	实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
	OL-5	 苦杏仁酸	RT=1.78 min. LC(条件 2); LCMS: C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 709.31; 实验值: 709.42; HRMS: C ₄₂ H ₄₁ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 709.3138; 实验值: 709.3130
	OL-6	 Cap-4	RT=1.96 min. LC(条件 2); LCMS: C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 823.36; 实验值: 823.51; HRMS: C ₄₆ H ₄₇ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 823.3568; 实验值: 823.3588

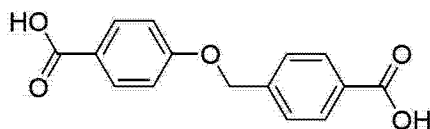
[0633] 实施例 OL-7

[0634]



[0635] 实施例 0L-7a

[0636]

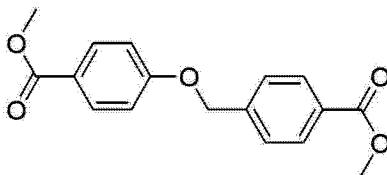


[0637] 向 4-(氯甲基)苯甲酸 (8.53g, 50mmol) 和氢氧化钠 (10g, 0.25mol) 在水 (40mL) 中的溶液添加 4-羟基苯甲酸 (6.9g, 50mmol) 和氢氧化钠 (6g, 0.15mol) 在水 (50mL) 中的溶液。将所得混合物加热至回流温度保持 15 小时, 并在冷却至室温后, 过滤并用硫酸在水中的溶液 (1:1, 200mL) 酸化。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥。灰白色固体 (9.3g) 未经进一步纯化就使用。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.27 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.24Hz, 2H), 12.36 (宽单峰, 2H)。

LC(条件2),注意:分子在LC/MS系统中不充分离子化并因此未得到精确质量。

[0638] 实施例 0L-7b

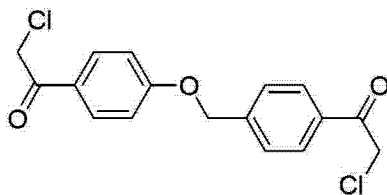
[0639]



[0640] 在 5° C(冰水浴),将(重氮甲基)三甲基硅烷(15mL,30mmol,2M,在己烷中)滴加至实施例 0L-7a(2.04g,7.5mmol)在甲醇(30mL)中的悬浮液。当添加完成时,除去冷却浴并将混合物在环境条件搅拌过夜。减压除去溶剂,并将剩余残余物吸收在乙酸乙酯中,用水、碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将所得物质通过快速色谱(硅胶,10%乙酸乙酯/己烷)纯化,提供实施例 0L-7b,为白色固体(1.5g)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.80(s, 3H), 3.85(s, 3H), 5.29(s, 2H), 7.13(d, J=8.85Hz, 2H), 7.59(d, J=8.24Hz, 2H), 7.91(d, J=9.16Hz, 2H), 7.98(d, J=8.24Hz, 2H)。LC(条件1):RT=2.56min;LRMS:C₁₇H₁₆O₅(M+H)⁺分析计算值 301.11;实验值:301.22。

[0641] 实施例 0L-7c

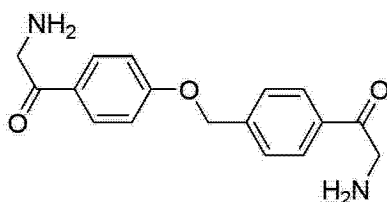
[0642]



[0643] 根据与用于制备实施例 0L-1a 的操作相同的操作,由实施例 0L-7b 制备实施例 0L-7c。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.09(s, 2H), 5.18(s, 2H), 5.34(s, 2H), 7.15(d, J=8.85Hz, 2H), 7.62(d, J=8.55Hz, 2H), 7.95(d, J=9.16Hz, 2H), 8.00(d, J=8.55Hz, 2H)。LC(条件1):RT=2.36min;LRMS:C₁₇H₁₅Cl₂O₃(M+H)⁺分析计算值 337.04;实验值:337.09。

[0644] 实施例 0L-7d

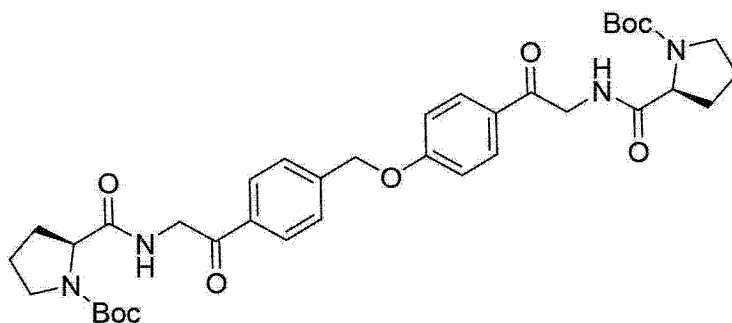
[0645]



[0646] 根据与用于制备实施例 0L-1b 的操作相同的操作,由实施例 0L-7c 制备实施例 0L-7d。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.49(s, 2H), 4.57(s, 2H), 5.38(s, 2H), 7.19(d, J=8.85Hz, 2H), 7.66(d, J=8.24Hz, 2H), 8.00(d, J=8.85Hz, 2H), 8.05(d, J=8.24Hz, 2H), 8.45(s, 6H)。LC(条件1):RT=1.26min;LRMS:C₁₇H₁₉N₂O₃(M+H)⁺分析计算值 299.14;实验值:299.19。

[0647] 实施例 0L-7e

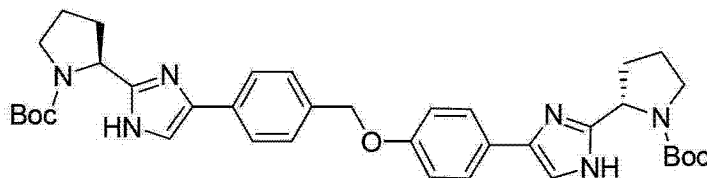
[0648]



[0649] 根据与用于制备实施例 0L-1c 的操作相同的操作,由实施例 0L-7d 制备实施例 0L-7e。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30-1.47 (m, 18H), 1.65-1.89 (m, 6H), 2.01-2.20 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 4.09-4.25 (m, 2H), 4.44-4.68 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.13 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.99 (dd, J=20.29, 8.09Hz, 4H), 8.04-8.22 (m, J=31.74Hz, 2H)。LC(条件 2):RT=1.53 分钟,97%均一性指数;LCMS:C₃₇H₄₉N₄O₉(M+1)⁺ 分析计算值 693.35;实验值:693.32。

[0650] 实施例 0L-7f

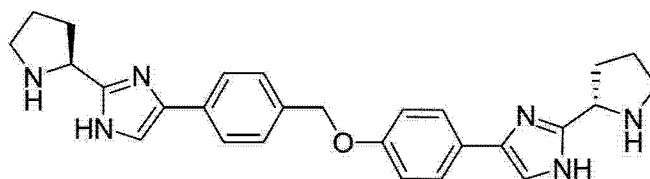
[0651]



[0652] 根据与用于制备实施例 0L-1d 的操作相同的操作,由实施例 0L-7e 制备实施例 0L-7f。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06-1.52 (m, 18H), 1.69-2.08 (m, 6H), 2.08-2.30 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.92-7.10 (m, J=7.63Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 1H), 7.40 (d, J=7.63Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.55Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.63Hz, 2H), 7.75 (d, J=7.93Hz, 2H), 11.47-12.18 (m, 2H)。LC(条件 1):RT=2.94min;LRMS:C₃₇H₄₇N₆O₃(M+H)⁺ 分析计算值 655.36;实验值:655.39。

[0653] 实施例 0L-7g

[0654]



[0655] 根据与用于制备实施例 0L-1e 的操作相同的操作,由实施例 0L-7fe 制备实施例 0L-7g。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.93-2.07 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 3H), 3.31-3.52 (m, 5H), 4.91-5.09 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.85Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.24Hz, 2H), 8.03 (d, J=16.79Hz, 2H), 9.78 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.31 (s, 2H)。注意:咪唑NH的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件 2):RT=0.62 分钟;LCMS:C₂₇H₃₁N₆O(M+1)⁺ 分析计算值 455.26;实验值:455.34。

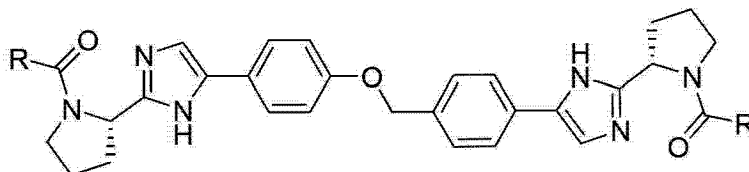
[0656] 实施例 0L-7

[0657] 根据与用于制备实施例 0L-1 的操作相同的操作,由实施例 0L-7g 制备实施例

OL-7。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.90 (d, $J=2.44\text{Hz}$, 2H), 2.04 (d, $J=3.66\text{Hz}$, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.36 (d, $J=1.83\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.46 (m, 4H), 2.83 (宽单峰, 4H), 2.99-3.11 (m, 2H), 3.98 (d, $J=7.02\text{Hz}$, 2H), 5.18 (s, 4H), 5.42 (d, $J=8.55\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.28 (m, 3H), 7.50-7.67 (m, 11H), 7.73 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 2H), 7.85-7.98 (m, $J=10.38\text{Hz}$, 1H)。注意: 咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC (条件 3): $\text{RT}=2.94\text{min}$; LRMS: $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_3(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 777.42; 实验值: 777.51; HRMS: $\text{C}_{47}\text{H}_{53}\text{N}_8\text{O}_3(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 777.4241; 实验值: 777.4265。

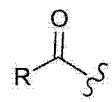
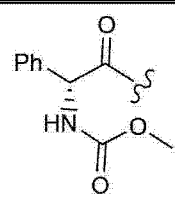
[0658] 实施例 OL-8

[0659]



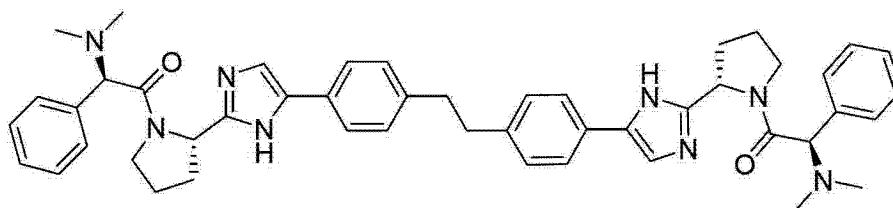
[0660] 通过用相应的酸代替 Cap-1, 根据与对实施例 OL-7 所述的方法相同的方法, 制备 TFA 盐形式的实施例 OL-8。

[0661]

实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
OL-8	 Cap-4	RT=3.70 min。LC(条件 4); LCMS: $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 837.37; 实验值: 837.54; HRMS: $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 837.3724; 实验值: 837.3715

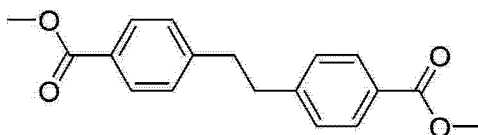
[0662] 实施例 OL-9

[0663]



[0664] 实施例 OL-9a

[0665]

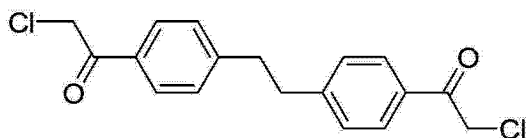


[0666] 将钯 / 碳 (10%, 300mg) 加至 4,4'-(1,2-二基)二苯甲酸二甲酯 (2g, 6.76mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液。将悬浮液用 N_2 吹洗, 置于 1 个大气压 H_2 (气球) 下

并在环境条件搅拌过夜。然后将混合物滤过硅藻土(Celite®)塞并减压浓缩溶剂。回收白色固体(1.42g)并且未经进一步纯化就使用。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 2.98(s, 4H), 3.90(s, 6H), 7.18(d, J=7.32Hz, 4H), 7.93(d, J=7.32Hz, 4H)。LC(条件1): RT=2.65min; LRMS: C₁₈H₁₉O₄(M+H)⁺ 分析计算值 299.13; 实验值: 299.21。

[0667] 实施例 0L-9b

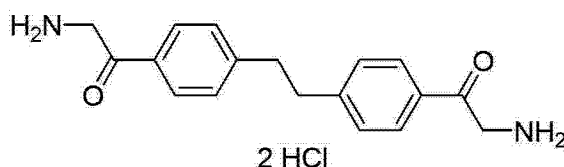
[0668]



[0669] 根据与用于制备实施例 0L-1a 的操作相同的操作, 由实施例 0L-9a 制备实施例 0L-9b。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 3.02(s, 4H), 4.67(s, 4H), 7.25(d, J=8.24Hz, 4H), 7.86(d, J=8.24Hz, 4H)。LC(条件2): RT=0.62min; LCMS: C₁₈H₁₇Cl₂O₂(M+1)⁺ 分析计算值 335.06; 实验值: 335.12。

[0670] 实施例 0L-9c

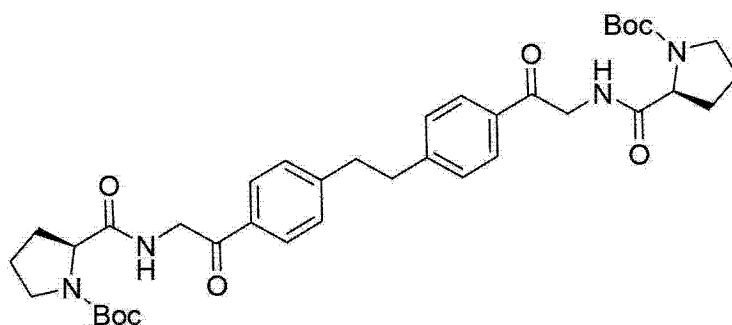
[0671]



[0672] 根据与用于制备实施例 0L-1b 的操作相同的操作, 由实施例 0L-9b 制备实施例 0L-9c。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.03(s, 4H), 4.51(s, 4H), 7.43(d, J=8.55Hz, 4H), 7.92(d, J=8.24Hz, 4H), 8.50(s, 6H)。LC(条件3): RT=1.90min; LRMS: C₁₈H₂₁N₂O₂(M+H)⁺ 分析计算值 297.16; 实验值: 297.24。

[0673] 实施例 0L-9d

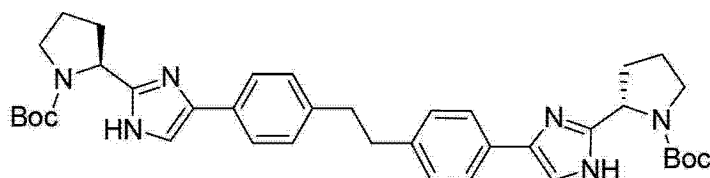
[0674]



[0675] 根据与用于制备实施例 0L-1c 的操作相同的操作, 由实施例 0L-9c 制备实施例 0L-9d。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38-1.56(m, 18H), 1.83-2.00(m, 4H), 2.08-2.38(m, 4H), 3.01(s, 4H), 3.32-3.65(m, 4H), 4.28(宽单峰, 1H), 4.39(宽单峰, 1H), 4.63-4.71(m, 2H), 4.72-4.84(m, J=4.58Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 7.18-7.33(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.87(d, J=7.93Hz, 4H)。LC(条件1): RT=2.56min; LRMS: C₃₈H₅₁N₄O₈(M+H)⁺ 分析计算值 691.37, 实验值: 691.48。

[0676] 实施例 0L-9e

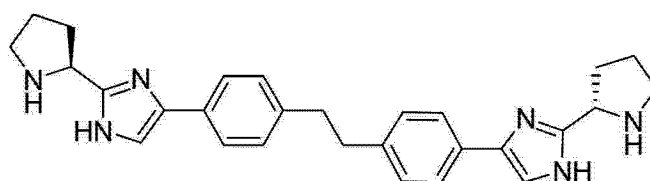
[0677]



[0678] 根据与用于制备实施例 OL-1d 的操作相同的操作,由实施例 OL-9d 制备实施例 OL-9e。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15/1.39(旋转异构体, s, 18H), 1.75-1.92(m, 3H), 1.96(s, 3H), 2.09-2.27(m, J=32.04Hz, 2H), 2.81-2.90(m, 4H), 3.31-3.40(m, 2H), 3.52(s, 2H), 4.66-4.88(m, J=35.40Hz, 2H), 7.14(d, J=7.02Hz, 4H), 7.21(s, 1H), 7.31-7.41(m, 1H), 7.51(d, J=6.41Hz, 1H), 7.61(d, J=7.93Hz, 3H), 11.62-12.08(m, 2H)。LC(条件1):RT=2.20min; LRMS: C₃₈H₄₉N₆O₄(M+H)⁺ 分析计算值 653.38, 实验值: 653.47。

[0679] 实施例 OL-9f

[0680]



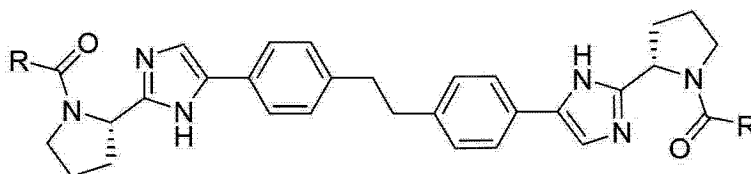
[0681] 根据与用于制备实施例 OL-1e 的操作相同的操作,由实施例 OL-9e 制备实施例 OL-9f。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.92-2.05(m, 2H), 2.11-2.25(m, 2H), 2.40-2.47(m, 4H), 2.89-3.03(m, 4H), 3.32-3.39(m, 2H), 3.40-3.49(m, 2H), 5.02(t, J=7.78Hz, 2H), 7.32(d, J=8.24Hz, 4H), 7.80(d, J=8.24Hz, 4H), 9.91(s, 2H), 10.32(s, 2H)。注意:咪唑NH的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件5):RT=2.52min; LRMS: C₂₈H₃₃N₆(M+H)⁺ 分析计算值 453.28, 实验值: 453.31。

[0682] 实施例 OL-9

[0683] 根据与用于制备实施例 OL-1 的操作相同的操作,由实施例 OL-9f 制备实施例 OL-9。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82-1.95(m, 2H), 1.97-2.10(m, 4H), 2.15-2.27(m, J=4.58Hz, 2H), 2.28-2.45(m, 4H), 2.72-2.88(m, 4H), 2.94(s, 5H), 2.98-3.07(m, 2H), 3.97(t, J=9.77Hz, 2H), 5.17(d, J=6.10Hz, 2H), 5.41(s, 2H), 7.12(s, 1H), 7.38(d, J=7.32Hz, 4H), 7.51-7.62(m, 9H), 7.69(d, J=7.93Hz, 4H), 7.93(s, 2H)。注意:咪唑NH的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件5):RT=2.87min; LRMS: C₄₈H₅₅N₈O₂(M+H)⁺ 分析计算值 775.44; 实验值: 775.51; HRMS: C₄₈H₅₅N₈O₂(M+H)⁺ 分析计算值 775.4448; 实验值: 775.4454。

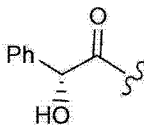
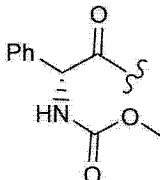
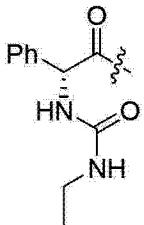
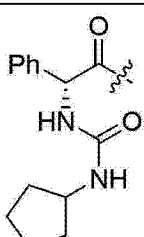
[0684] 实施例 OL-10 至 OL-13

[0685]



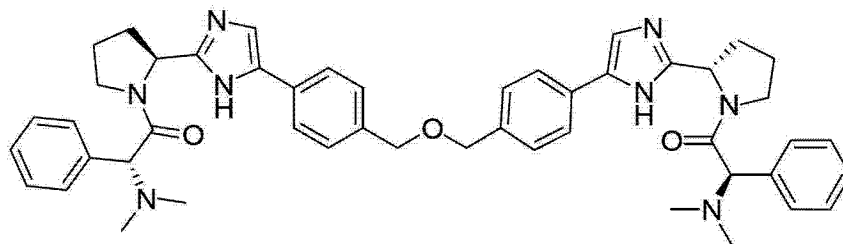
[0686] 通过用相应的酸代替 Cap-1,根据与对实施例 OL-9 所述的方法相同的方法,制备 TFA 盐形式的实施例 OL-10 至 OL-13。

[0687]

实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
OL-10	 苦杏仁酸	RT= 2.64 min。LC(条件 4); LCMS: $C_{44}H_{45}N_6O_4(M+H)^+$ 分析计算值 721.35; 实验值: 721.42; HRMS: $C_{44}H_{45}N_6O_4(M+H)^+$ 分析计算值 721.3502; 实验值: 721.3518
OL-11	 Cap-4	RT= 2.88 min。LC(条件 4); LCMS: $C_{48}H_{51}N_8O_6(M+H)^+$ 分析计算值 835.39; 实验值: 835.49; HRMS: $C_{48}H_{50}N_8O_6(M+H)^+$ 分析计算值 835.3932; 实验值: 835.3939
OL-12	 Cap-46	RT= 4.20 min。LC(条件 4); LCMS: $C_{50}H_{57}N_{10}O_4(M+H)^+$ 分析计算值 861.45; 实验值: 861.50; HRMS: $C_{50}H_{57}N_{10}O_4(M+H)^+$ 分析计算值 861.4564; 实验值: 861.4562
OL-13	 Cap-48	RT= 5.11 min。LC(条件 4); LCMS: $C_{56}H_{64}N_{10}O_4(M+H)^+$ 分析计算值 941.52; 实验值: 941.71; HRMS: $C_{56}H_{65}N_{10}O_4(M+H)^+$ 分析计算值 941.5190; 实验值: 941.5162

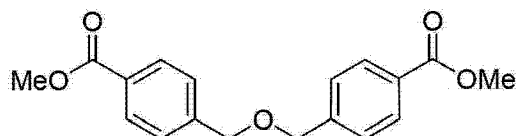
[0688] 实施例 OL-14

[0689]



[0690] 实施例 OL-14a

[0691]

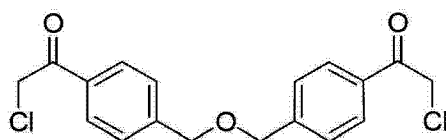


[0692] 将三乙基硅烷 (5.84mL, 36.55mmol) 滴加至 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (5g, 30.46mmol)

和三溴化铋 (0.273g, 0.61mmol) 在乙腈 (75mL) 中的溶液, 并将不透明溶液在环境条件搅拌 15 分钟。减压除去挥发物并将剩余残余物吸收在乙酸乙酯中。然后将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。然后将回收的固体加载至快速色谱 (硅胶; 10-20% 乙酸乙酯/己烷), 提供 0L-14a (3.05g)。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 3.84 (s, 6H), 4.65 (s, 4H), 7.51 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H), 7.95 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H)。LC (条件 2): $\text{RT}=1.68\text{min}$; LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5 (\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 315.12; 实验值: 315.26。

[0693] 实施例 0L-14b

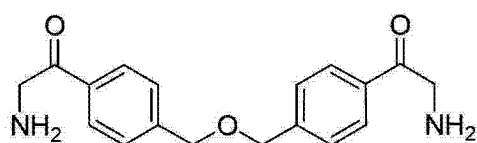
[0694]



[0695] 根据与用于制备实施例 0L-1a 的操作相同的操作, 由实施例 0L-14a 制备实施例 0L-14b。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.67 (s, 4H), 5.19 (s, 4H), 7.55 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H), 7.98 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H)。LC (条件 5): $\text{RT}=3.85\text{min}$; LRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_3 (\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 351.05, 实验值: 351.06。

[0696] 实施例 0L-14c

[0697]

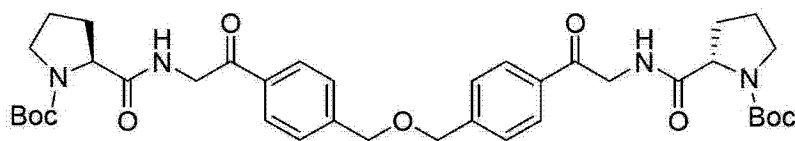


2 HCl

[0698] 根据与用于制备实施例 0L-1b 的操作相同的操作, 由实施例 0L-14b 制备实施例 0L-14c。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.55 (s, 4H), 4.69 (s, 4H), 7.57 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H), 8.02 (d, $J=8.55\text{Hz}$, 4H), 8.53 (s, 6H)。LC (条件 1): $\text{RT}=1.29\text{min}$; LRMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3 (\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 313.15, 实验值: 313.21。

[0699] 实施例 0L-14d

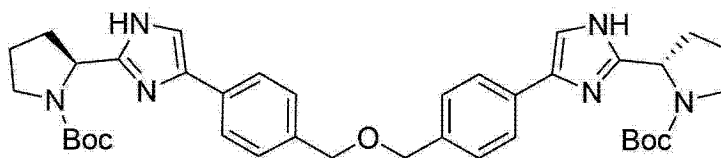
[0700]



[0701] 根据与用于制备实施例 0L-1c 的操作相同的操作, 由实施例 0L-14c 制备实施例 0L-14d。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.34/1.40 (旋转异构体, s, 18H), 1.70-1.92 (m, 6H), 1.99-2.20 (m, 2H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 2H), 4.50-4.65 (m, 4H), 4.66 (s, 4H), 7.53 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 4H), 7.99 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 4H), 8.09-8.23 (m, 2H)。LC (条件 1): $\text{RT}=2.49\text{min}$; LRMS: $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_9 (\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 707.36; 实验值: 707.50。

[0702] 实施例 0L-14e

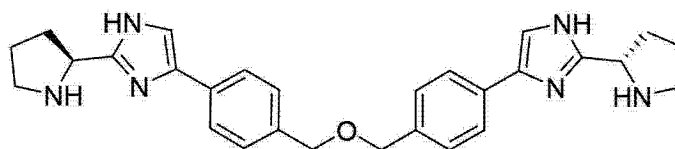
[0703]



[0704] 根据与用于制备实施例 OL-1d 的操作相同的操作,由实施例 OL-14d 制备实施例 OL-14e。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14/1.39(旋转异构体, s, 18H), 1.76-2.06(m, 6H), 2.08-2.30(m, 2H), 3.31-3.41(m, 2H), 3.52(s, 2H), 4.49(s, 4H), 4.70-4.78(m, 1H), 4.79-4.90(m, 1H), 7.29/7.35(旋转异构体, d, J=7.93Hz, 4H), 7.40-7.54(m, 2H), 7.71/7.61(旋转异构体, d, J=7.93Hz, 4H), 11.72-12.19(m, 2H)。LC(条件 1):RT=2.14min;LRMS: C₃₈H₄₉N₆O₅(M+H)⁺ 分析计算值 669.38,实验值:669.53。

[0705] 实施例 OL-14f

[0706]



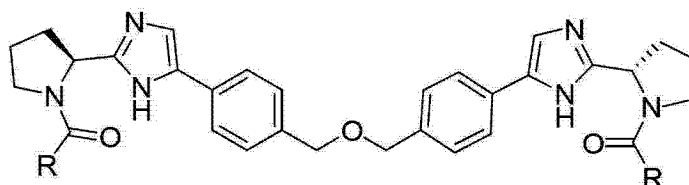
[0707] 根据与用于制备实施例 OL-1e 的操作相同的操作,由实施例 OL-14e 制备实施例 OL-14f。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.94-2.06(m, 2H), 2.11-2.25(m, 2H), 2.38-2.48(m, 4H), 3.32-3.50(m, 4H), 4.60(s, 4H), 4.92-5.06(m, 2H), 7.48(d, J=7.93Hz, 4H), 7.89(d, J=7.93Hz, 4H), 8.04(s, 2H), 9.78(s, 2H), 10.28(s, 2H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件 1):RT=1.69min;LRMS: C₂₈H₃₃N₆O(M+H)⁺ 分析计算值 469.27;实验值:469.34。

[0708] 实施例 OL-14

[0709] 根据与用于制备实施例 OL-1 的操作相同的操作,由实施例 OL-14f 制备实施例 OL-14。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.82-2.11(m, 6H), 2.18(d, J=6.10Hz, 2H), 2.31-2.47(m, 4H), 2.98-3.10(m, 2H), 3.92-4.07(m, 2H), 4.59(s, 4H), 5.10-5.22(m, 2H), 5.42(s, 2H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.40-7.51(m, 4H), 7.54-7.67(m, 10H), 7.75(d, J=7.32Hz, 4H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。cap 的 Me 基团的信号位于溶剂峰下面。LC(条件 4):RT=1.83min;LRMS: C₄₈H₅₅N₈O₃(M+H)⁺ 分析计算值 791.44;实验值:791.60。HRMS: C₄₈H₅₅N₈O₃(M+H)⁺ 分析计算值 791.4397;实验值:791.4406。

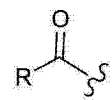
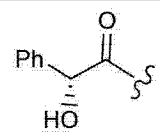
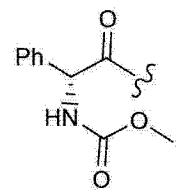
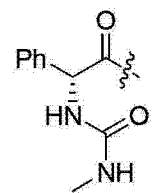
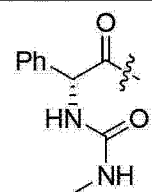
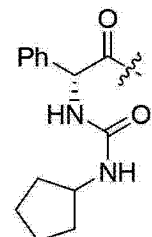
[0710] 实施例 OL-15 至 OL-19

[0711]



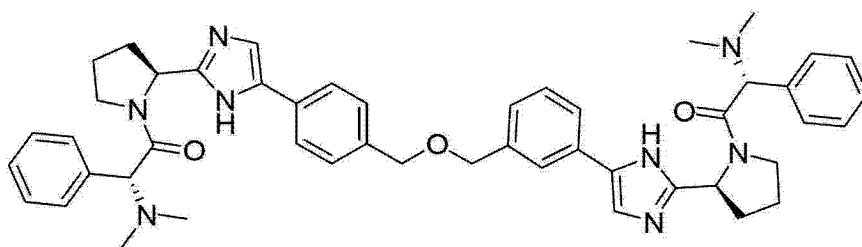
[0712] 通过用相应的酸代替 Cap-1,根据与对实施例 OL-14 所述的方法相同的方法,制备 TFA 盐形式的实施例 OL-15 至 OL-19。

[0713]

实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
OL-15	 苦杏仁酸	RT=2.86 min。LC(条件 4); LCMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 737.34; 实验值: 737.38; HRMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 737.3451; 实验值: 737.3452
OL-16	 Cap-4	RT=3.45 分钟; LC(条件 4); LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 851.39; 实验值: 851.40; HRMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 851.3881; 实验值: 851.3910
OL-17	 Cap-45a	RT=1.16 分钟; LC(条件 2); LCMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 849.42; 实验值: 849.61; HRMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 849.4200; 实验值: 849.4182
OL-18	 Cap-46	RT=1.24 min。LC(条件 2); LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 877.45; 实验值: 877.70; HRMS: C ₅₀ H ₅₇ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 877.4513; 实验值: 877.4506
OL-19	 Cap-48	RT=1.43 min。LC(条件 2); LCMS: C ₅₆ H ₆₅ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 957.51; 实验值: 957.84; HRMS: C ₅₆ H ₆₅ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 957.5139; 实验值: 957.5142

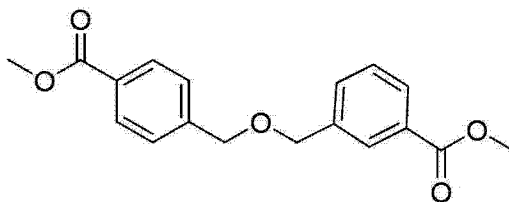
[0714] 实施例 OL-20

[0715]



[0716] 实施例 OL-20a

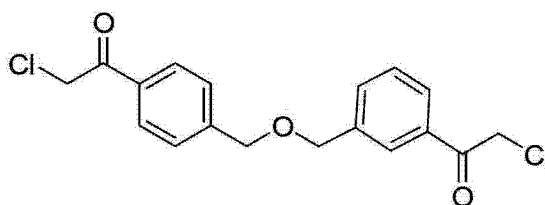
[0717]



[0718] 将氢化钠 (0.76g, 18.95mmol, 60%wt) 缓慢加至 4-(羟基甲基)苯甲酸甲酯 (3g, 18.05mmol) 在二甲基甲酰胺 (25mL) 中的溶液。将所得深蓝色溶液在环境条件搅拌 15 分钟并一次性添加 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (3.76g, 16.41mmol)。将所得黄色溶液在环境条件搅拌 1 小时, 然后减压除去挥发物。将残余物吸收在乙酸乙酯中并用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将残余物加载至快速色谱 (硅胶; 20% 乙酸乙酯 / 己烷), 提供实施例 0L-20a, 为澄清油状物 (2.49g), 其在静置后固化。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 3.91 (d, $J=1.83\text{Hz}$, 6H), 4.61 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 4H), 7.39-7.49 (m, 3H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.93-8.00 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 3H)。LC (条件 1): $\text{RT}=2.56\text{min}$; $\text{LRMS}:\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 315.12; 实验值: 315.22。

[0719] 实施例 0L-20b

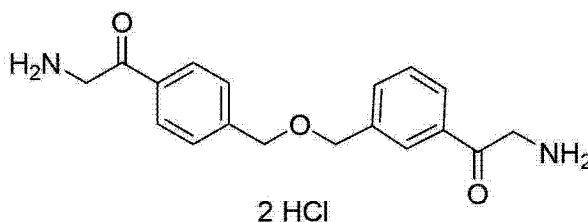
[0720]



[0721] 根据与用于制备实施例 0L-1a 的操作相同的操作, 由实施例 0L-20a 制备实施例 0L-20b。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.65 (d, $J=4.58\text{Hz}$, 4H), 4.69 (d, $J=3.36\text{Hz}$, 4H), 7.47-7.54 (m, $J=7.63, 7.63\text{Hz}$, 3H), 7.62 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H), 7.93-8.00 (m, 3H)。LC (条件 1): $\text{RT}=2.34\text{min}$; $\text{LRMS}:\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{O}_3(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 351.05; 实验值: 351.12。

[0722] 实施例 0L-20c

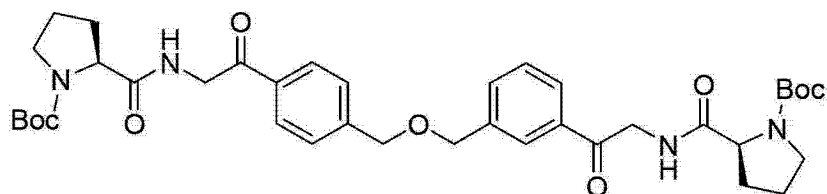
[0723]



[0724] 根据与用于制备实施例 0L-1b 的操作相同的操作, 由实施例 0L-20b 制备实施例 0L-20c。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.57 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 4H), 4.68 (d, $J=5.85\text{Hz}$, 4H), 7.52-7.67 (m, $J=8.60, 8.60\text{Hz}$, 3H), 7.73 (d, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 7.90-8.10 (m, 4H), 8.53 (s, 6H)。LC (条件 1): $\text{RT}=1.32\text{min}$; $\text{LRMS}:\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3(\text{M}+\text{H})^+$ 分析计算值 313.15; 实验值: 313.24。

[0725] 实施例 0L-20d

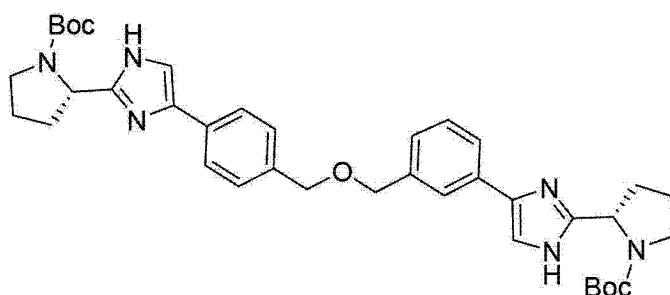
[0726]



[0727] 根据与用于制备实施例 OL-1c 的操作相同的操作,由实施例 OL-20c 制备实施例 OL-20d。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.39/1.34(旋转异构体, s, 18H), 1.69-1.95(m, 6H), 2.00-2.18(m, J=23.80Hz, 2H), 3.23-3.33(m, 2H), 3.34-3.43(m, 2H), 4.11-4.23(m, 2H), 4.50-4.63(m, 4H), 4.65(d, J=6.71Hz, 4H), 7.48-7.56(m, 3H), 7.66(d, J=7.63Hz, 1H), 7.89-8.02(m, 4H), 8.06-8.25(m, 2H)。LC(条件 1):RT=2.53min;LRMS:C₃₈H₅₁N₄O₉(M+H)⁺ 分析计算值 707.36;实验值:707.44。

[0728] 实施例 OL-20e

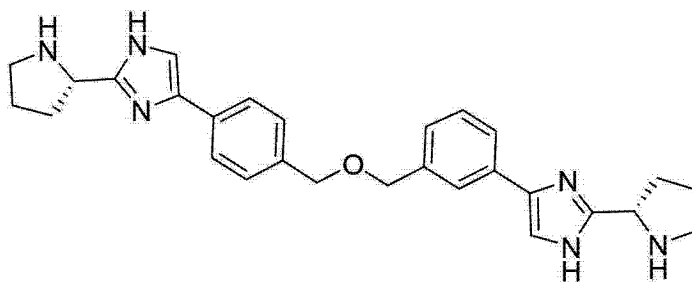
[0729]



[0730] 根据与用于制备实施例 OL-1d 的操作相同的操作,由实施例 OL-20d 制备实施例 OL-20e。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm1.14/1.39(旋转异构体, s, 18H), 1.76-2.07(m, 6H), 2.08-2.29(m, 2H), 3.31-3.40(m, 2H), 3.52(宽单峰, 2H), 4.44-4.59(m, J=8.55Hz, 4H), 4.75(宽单峰, 1H), 4.83(宽单峰, 1H), 7.08-7.23(m, 2H), 7.30(d, J=7.63Hz, 2H), 7.34-7.50(m, 2H), 7.53-7.67(m, 1H), 7.68-7.79(m, 3H), 11.70-12.22(m, 2H)。LC(条件 1):RT=2.19min;LRMS:C₃₈H₄₈N₆O₅(M+H)⁺ 分析计算值 669.39,实验值:669.40。

[0731] 实施例 OL-20f

[0732]



[0733] 根据与用于制备实施例 OL-1e 的操作相同的操作,由实施例 OL-20e 制备实施例 OL-20f。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) δ ppm1.94-2.08(m, 2H), 2.12-2.24(m, 2H), 2.39-2.48(m, J=5.19Hz, 4H), 3.27-3.49(m, 4H), 4.61(d, J=4.88Hz, 4H), 4.94-5.09(m, J=7.93Hz, 2H), 7.38(d, J=7.32Hz, 1H), 7.45-7.53(m, 3H), 7.83(d, J=7.63Hz, 1H), 7.90(d, J=7.02Hz, 3H), 8.07(s, 2H), 9.86(宽单峰, 2H), 10.33(宽单峰, 2H)。注意:咪唑NH的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件 1):RT=1.75min;LRMS:C₂₈H₃₂N₆O(M+H)⁺ 分析计算值 469.27,实验值:

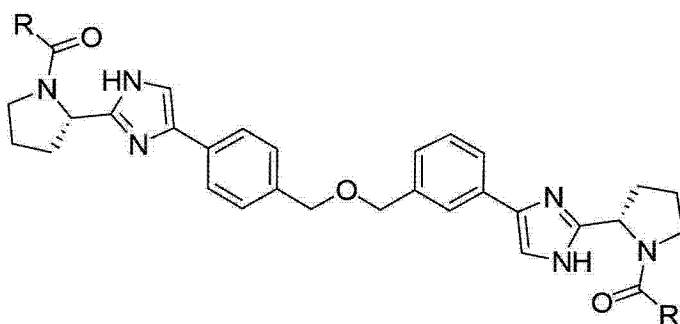
469.23。

[0734] 实施例 OL-20

[0735] 根据与用于制备实施例 OL-1 的操作相同的操作,由实施例 OL-20f 制备实施例 OL-20。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84-1.95(m, J=5.19Hz, 2H), 1.95-2.09(m, J=8.24Hz, 4H), 2.15-2.28(m, 2H), 3.02(q, J=7.73Hz, 2H), 3.93-4.05(m, 2H), 4.61(宽单峰, 4H), 5.12-5.22(m, 2H), 5.42(宽单峰, 2H), 7.12(宽单峰, 1H), 7.39(s, 1H), 7.45-7.51(m, J=7.32Hz, 3H), 7.53-7.64(m, 9H), 7.66-7.82(m, 4H), 7.96(s, 2H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。cap 的 Me 基团的信号位于溶剂峰下面。LC(条件 4):RT=1.93min;LRMS:C₄₈H₅₅N₈O₃(M+H)⁺分析计算值 791.44;实验值:791.57。HRMS:C₄₈H₅₅N₈O₃(M+H)⁺分析计算值 791.4397;实验值:791.4373。

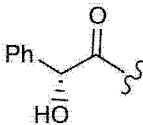
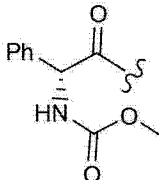
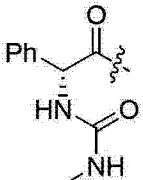
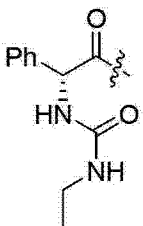
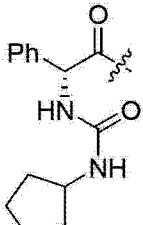
[0736] 实施例 OL-21 至 OL-25

[0737]



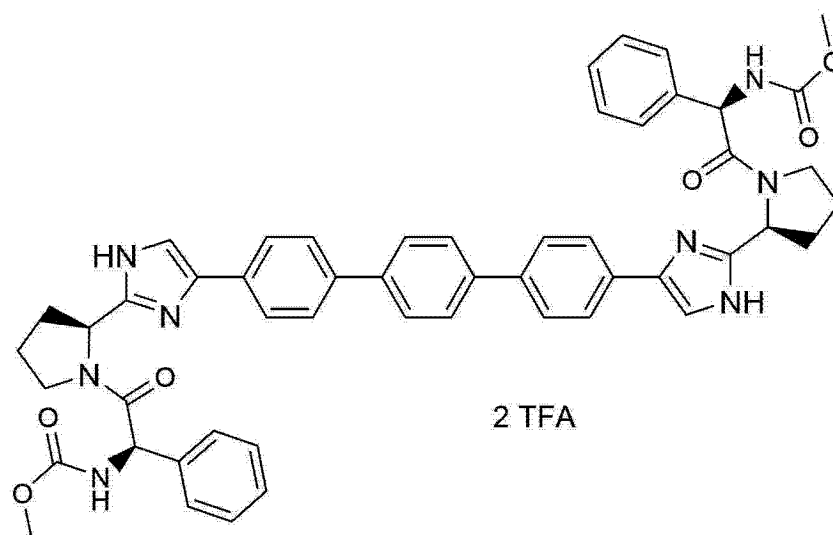
[0738] 通过用相应的酸代替 Cap-1,根据与对实施例 OL-20 所述的方法相同的方法,制备 TFA 盐形式的实施例 OL21 至 OL25。

[0739]

实施例	 酸	RT(LC-条件); MS 数据
OL-21	 苦杏仁酸	RT= 2.97 min。LC(条件 4); LCMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 737.34; 实验值: 737.46; HRMS: C ₄₄ H ₄₅ N ₆ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 737.3451; 实验值: 737.3459
OL-22	 Cap-4	RT= 3.59 min。LC(条件 4); LCMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 851.38; 实验值: 851.50; HRMS: C ₄₈ H ₅₁ N ₈ O ₇ (M+H) ⁺ 分析计算值 851.3881; 实验值: 851.3893
OL-23	 Cap-45a	RT= 1.15 min。LC(条件 2); LCMS: C ₄₈ H ₅₂ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 849.42; 实验值: 849.46; HRMS: C ₄₈ H ₅₃ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 849.4200; 实验值: 849.4185
OL-34	 Cap-46	RT= 1.24 min。LC(条件 2); LCMS: C ₅₀ H ₅₆ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 877.45; 实验值: 877.69; HRMS: C ₅₀ H ₅₇ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 877.4513; 实验值: 877.4510
OL-25	 Cap-48	RT= 4.89 min。LC(条件 4); LCMS: C ₅₆ H ₆₄ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 957.51; 实验值: 957.82; HRMS: C ₅₆ H ₆₅ N ₁₀ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 957.5139; 实验值: 957.5150

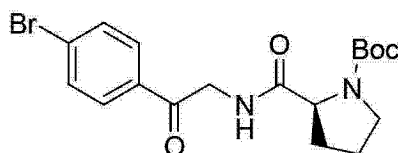
[0740] 实施例 D-1

[0741]



[0742] 实施例 D-1, 步骤 a

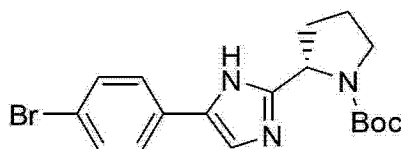
[0743]



[0744] 历时 15 分钟, 将 N,N-二异丙基乙胺 (18mL, 103.3mmol) 滴加至 N-Boc-L-脯氨酸 (7.14g, 33.17mmol)、HATU (13.32g, 35.04mmol)、2-氨基-1-(4-溴苯基) 乙酮 HCl 盐 (8.13g, 32.44mmol) 和 DMF (105mL) 的非均相混合物, 并在环境条件搅拌 55 分钟。真空除去大部分挥发性组分, 并使所得残余物在乙酸乙酯 (300mL) 和水 (200mL) 之间分配。将有机层用水 (200mL) 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。由残余物制备过筛硅胶样品并加载至快速色谱 (硅胶; 50-60% 乙酸乙酯 / 己烷), 提供 D-1a, 为白色固体 (12.8g)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.40/1.34 (两个表观宽单峰, 9H), 1.90-1.70 (m, 3H), 2.18-2.20 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.53 (dd, $J=18.1$, 5.6, 1H), 4.61 (dd, $J=18.3$, 5.7, 1H), 7.75 (宽二重峰, $J=8.6$, 2H), 7.92 (宽二重峰, $J=8.0$, 2H), 8.25-8.14 (m, 1H)。LC (条件 7): $\text{RT}=1.70\text{min}$; LRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+ \text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{NaO}_4$ 分析计算值: 433.07; 实验值 433.09。

[0745] 实施例 D-1, 步骤 b

[0746]



[0747] 将 D-1a (12.8g, 31.12mmol) 和 NH_4OAc (12.0g, 155.7mmol) 在二甲苯 (155mL) 中的混合物在密封管中于 140°C 加热 2 小时。真空除去挥发性组分, 并使残余物在乙酸乙酯和水之间小心地分配, 借以添加足够的饱和 NaHCO_3 溶液, 使得在摇晃二相系统后水相的 pH 稍微碱性。分离各层, 并用另外的乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得物质从乙酸乙酯 / 己烷重结晶, 提供两批咪唑 D-1b, 为浅

黄色稠密固体,重 5.85g。将母液真空浓缩并加载至快速色谱(硅胶;30%乙酸乙酯/己烷),提供另外的 2.23g 实施例 D-1b。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40/1.15(表观宽单峰, 9H), 2.30-1.75(m, 4H), 3.36(m, 1H), 3.52(表观宽单峰, 1H), 4.86-4.70(m, 1H), 7.72-7.46/7.28(m, 5H), 12.17/11.92/11.86(m, 1H)。LC(条件 7): RT=1.71min; LRMS: [M+H]⁺C₁₈H₂₃BrN₃O₂ 分析计算值: 392.10; 实验值 391.96; HRMS: [M+H]⁺C₁₈H₂₃BrN₃O₂ 分析计算值: 392.0974; 实验值 392.0959。

[0748] 实施例 D-1b 的两个样品的光学纯度根据下面注释的手性 HPLC 条件评价(合并批次的 ee>99%; 快速色谱样品的 ee=96.7%):

[0749] 柱: Chiralpak AD, 10μm, 4.6x50mm

[0750] 溶剂: 2% 乙醇 / 庚烷(等度洗脱)

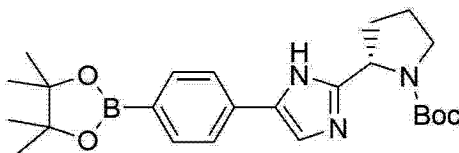
[0751] 流速: 1mL/min

[0752] 波长: 220 或者 254nm

[0753] 相对保留时间: 2.83 分钟(R), 5.34 分钟(S)。

[0754] 实施例 D-1, 步骤 c

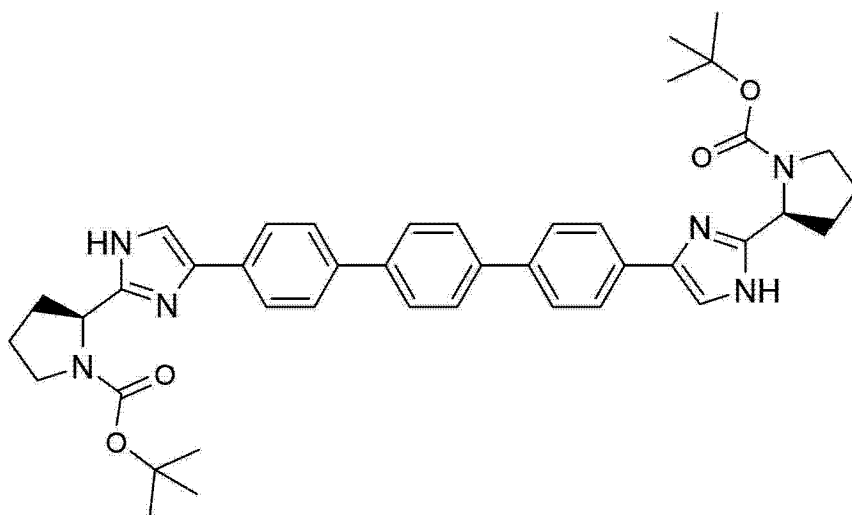
[0755]



[0756] 将 Pd(Ph₃P)₄ (469mg, 0.41mmol) 加至含有 D-1b (4.01g, 10.22mmol)、二(频哪醇)二硼 (5.42g, 21.35mmol)、乙酸钾 (2.57g, 26.21mmol) 和 1,4-二噁烷 (80mL) 的混合物的压力管。将压力管用氮气吹洗, 加盖并在油浴中于 80°C 加热 16.5 小时。过滤反应混合物并真空浓缩滤液。使粗残余物在 CH₂Cl₂ (150mL) 和含水介质 (50mL 水和 10mL NaHCO₃ 饱和溶液) 之间小心地分配。用 CH₂Cl₂ 萃取水层, 并将合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将所得物质用快速色谱(用洗脱溶剂加载样品; 20-35% 乙酸乙酯/CH₂Cl₂) 纯化, 提供夹杂有频哪醇的实施例 D-1c, 为灰白色稠密固体; 实施例 D-1c 与频哪醇的相对摩尔比率为约 10:1 (¹H NMR)。在暴露于高真空 ~ 2.5 天后, 样品重 3.925g。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.45-1.10(m, 21H), 2.27-1.77(m, 4H), 3.36(m, 1H), 3.52(表观宽单峰, 1H), 4.86-4.70(m, 1H), 7.79-7.50/7.34-7.27(m, 5H), 12.22/11.94/11.87(m, 1H)。LC(条件 7): RT=1.64min; LRMS: [M+H]⁺C₂₄H₃₅BN₃O₄ 分析计算值: 440.27; 实验值 440.23。

[0757] 实施例 D-1, 步骤 d

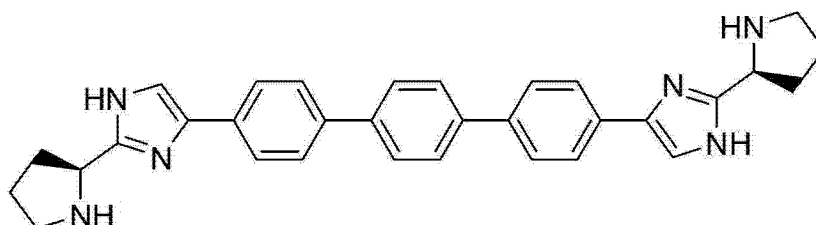
[0758]



[0759] 将四(三苯基膦)钯(17.5mg, 0.015mmol)一次性加至 D-1c(320mg, 0.85mmol)、1,4-二碘苯(100mg, 0.30mmol)和碳酸氢钠(180mg, 2.18mmol)在二甲氧基乙烷(2.4mL)和水(7mL)中的搅拌的悬浮液,并加热至 90°C 保持 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将滤液吸收在甲醇中,通过尼龙注射器过滤器过滤,然后通过制备性 HPLC 纯化,提供 D-1d,为白色固体(101.1mg, 20% 收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17(宽单峰, 9H), 1.41(宽单峰, 9H), 1.80-2.06(m, 4H), 2.13-2.32(m, 4H), 3.35-3.43(m, 2H), 3.56(宽单峰, 2H), 4.80(宽单峰, 2H), 7.54(d, J=10.07Hz, 2H), 7.73(d, J=7.63Hz, 4H), 7.79(s, 4H), 7.83(d, J=8.24Hz, 4H)。LC(条件 6): RT=2.55min; HRMS: (M+H)⁺C₄₂H₄₉N₆O₄ 分析计算值 701.3815; 实验值: 701.3790。

[0760] 实施例 D-1, 步骤 e

[0761]



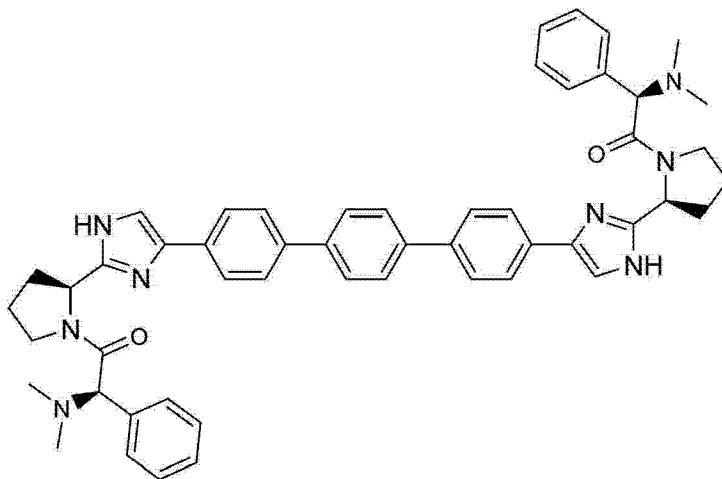
[0762] 根据与用于制备 OL-1e 的操作相同的操作,由 D-1d 制备 D-1e,不同的是,使用甲醇(1mL)替代二氯甲烷。这得到 D-1e,为褐色固体和盐酸盐(101.5mg, 96% 收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.93-2.30(m, 9H), 2.32-2.44(m, 3H), 4.69-4.86(m, 2H), 7.68-7.87(m, 12H), 7.90(d, J=8.24Hz, 2H), 9.48-9.75(m, 2H)。LC(条件 6): RT=1.99min; HRMS: (M+H)⁺C₃₂H₃₃N₆ 分析计算值 501.2767; 实验值: 501.2753。

[0763] 实施例 D-1

[0764] 根据与用于制备实施例 OL-1 的操作相同的操作,由 D-1e 制备实施例 D-1(TFA 盐)。这得到实施例 D-1,为褐色固体(37.8mg, 54% 收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.05(d, J=8.55Hz, 8H), 3.49-3.57(m, 10H), 3.94(宽单峰, 2H), 5.52(d, J=7.63Hz, 2H), 7.31-7.47(m, 10H), 7.72(d, J=7.02Hz, 2H), 7.87-8.01(m, 12H)。LC(条件 6): RT=2.41min; HRMS: (M+H)⁺C₅₂H₅₁N₈O₆ 分析计算值 883.3932; 实验值: 883.3947。

[0765] 实施例 D-2

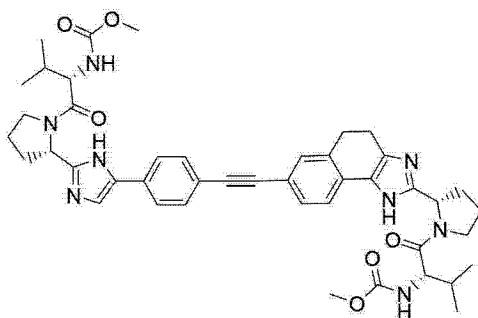
[0766]



[0767] 根据与用于制备实施例 0L-1 的操作相同的操作,由吡咯烷 D-1e 制备实施例 D-2(TFA 盐)。这得到实施例 D-2,为浅黄色固体(15.4mg,38% 收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.50-1.70 (m, 14H), 2.98-2.62 (m, 6H), 4.05-2.98 (m, 4H), 5.79-5.12 (m, 4H), 8.20-7.10 (m, 24H), 10.25 (宽单峰, 2H)。注意:咪唑 NH 的信号太宽以至于不能指定化学位移。LC(条件 6):RT=2.08min;HRMS:(M+H)⁺C₅₂H₅₅N₈O₂ 分析计算值 823.4448;实验值: 823.4467。

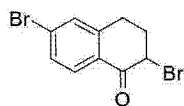
[0768] 实施例 D.3

[0769]



[0770] 实施例 D-3, 步骤 a

[0771]

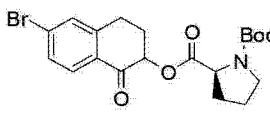
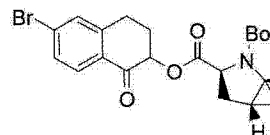


[0772] 将溴 (683 μL, 13.33mmol) 在乙酸 (7mL) 中的溶液加至 6-溴-3,4-二氢萘-1(2H)-酮 (购自 J 和 W PharmLab, LLC) (3.00g, 13.33mmol) 和 48% 溴化氢 (20 μL, 13.33mmol) 在乙酸 (120mL) 中的冷 (10° C) 溶液。在添加结束后,将混合物温热至室温并在室温搅拌 1 小时,然后用二氯甲烷稀释并用水 (3x)、饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥并浓缩。分离 D-3a(4.19g,97% 收率),为无色油状物,其在高真空下静置时固化成白色固体。这种物质未经进一步纯化就使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85 (1H, d, J=8.5Hz), 7.71 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=8.5, 1.8Hz), 5.06 (1H, dd, J=6.1, 3.7Hz), 2.93-3.15 (2H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 2.32-2.42 (1H, m)。RT=2.67min(条件 6);LC/

MS : $[M+H]^+ C_{10}H_9^{79}Br_2O$ 分析计算值 : 304.90 ; 实验值 : 304.91。

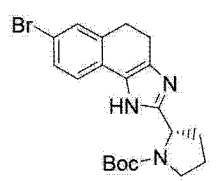
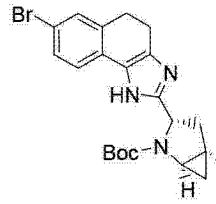
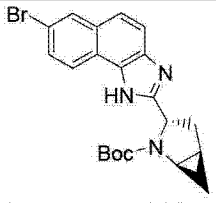
[0773] 实施例 D-3b1 和 D-3b2 (步骤 b)

[0774] 由 D-3a 和适当 Boc- 保护的脯氨酸, 根据与用于制备实施例 M3, 步骤 g 的操作相同的操作, 制备 D-3b1 和 D-3b2。

[0775] D-3b1		RT = 3.00 和 3.19 min(条件 3); LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{20}H_{25}^{79}BrNO_5$ 分析计算值: 460.08; 实验值: 460.10.
D-3b2		RT = 2.99 和 3.17 min(条件 3), LCMS: $C_{21}H_{25}^{79}BrNO_5$ $[M+Na]^+$ 计算值 472.07; 实验值: 472.10

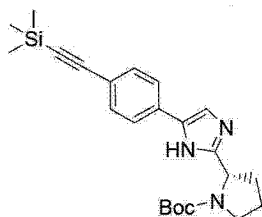
[0776] 实施例 D-3c1 和 D-3c2 (步骤 c)

[0777] 根据与用于制备实施例 M3, 步骤 h 的操作相同的操作, 分别由 D-3b1 和 D-3b2 制备 D-3c1 和 D-3c2。

[0778] D-3c1	 得自 D-3b1	1H NMR (500 MHz, MeOD, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 7.32-7.43(3 H, m), 4.86-4.97(1 H, m), 3.63-3.74(1 H, m), 3.47-3.57(1 H, m), 2.98-3.07(2 H, m), 2.83(2 H, d, $J=8.2$ Hz), 2.25-2.45(1 H, m), 2.00-2.11(2 H, m), 1.93-1.99(1 H, m), 1.25-1.48(9 H, 2s)。RT = 2.24 min(条件 3) ; LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{20}H_{25}^{79}BrN_3O_2$ 分析计算值: 418.13; 实验值: 418.10。HRMS: $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}^{79}BrN_3O_2$ 分析计算值: 430.1125; 实验值 430.1124.
D-3c2	 得自 D-3b2	RT = 2.28 min(条件 3); LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}^{79}BrN_3O_2$ 分析计算值: 430.11; 实验值: 430.16. HRMS: $[M+H]^+$ $C_{21}H_{25}^{79}BrN_3O_2$ 分析计算值: 430.1125; 实验值 430.1123.
D-3c3	 根据与用于制备 D-3g1 的操作相同的操作, 由 D-3c2 制备	RT = 2.06 min(条件 3); LC/MS: 分析计算值 $C_{21}H_{23}^{81}BrN_3O_2$ $(M+H)^+$ 430.10; 实验值: 429.98.

[0779] 实施例 D-3d1 (步骤 d)

[0780]



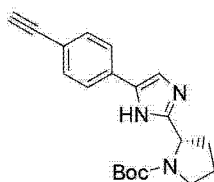
[0781] 在室温,在微波容器中,将乙炔基三甲基硅烷(0.59mL,4.25mmol)加至D-1b(1.5g,3.82mmol)、三苯基膦(0.20g,0.77mmol)、二乙胺(4.25mL,40.70mmol)、碘化亚铜(I)(40mg,0.21mmol)和反式-二氯(二-三苯基膦)钯(II)(149mg,0.21mmol)在无水DMF(1.4mL)中的溶液。将容器加盖并在120°C辐射25min。两个相同的1.5g反应一前一后地运行。将反应混合物用乙醚和乙酸乙酯稀释,合并并且与0.1N HCl一起摇晃。在静置20min后,抽滤悬浮液并用乙醚和乙酸乙酯洗涤垫。然后将有机相分离,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。分离粗产物(4.2g),为棕红色泡沫状物,将其吸收在二氯甲烷中并直接加至Thompson110g硅胶柱。用20%乙酸乙酯/二氯甲烷至100%乙酸乙酯梯度洗脱残余物,在蒸发洗脱液后得到D-3d1(2.8g,40%收率),为黄色固体,其直接用于后续步骤。RT=2.37min(条件3);LC/MS:C₂₃H₃₂N₃O₂Si[M+H]⁺分析计算值410.23;实验值:410.12。

[0782] D-3d2至D-3d4根据对D-3d1所述的操作制备。

D-3d2	得自 M3, 步骤 h	RT = 2.34 min(条件 3); LC/MS : C ₂₄ H ₃₂ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 分析计算值 422.22; 实验值: 421.85.
D-3d3	得自 D-3c2	RT = 2.43 min(条件 3); LC/MS : C ₂₆ H ₃₄ N ₃ O ₂ Si [M+H] ⁺ 分析计算值 448.24; 实验值: 448.82.
D-3d4	得自 D-3c3	RT = 2.51 min(条件 3); LC/MS : C ₂₆ H ₃₂ N ₃ O ₂ Si[M+H] ⁺ 分析 计算值 446.23; 实验值: 446.05.

[0784] 实施例 D-3e1(步骤 e)

[0785]



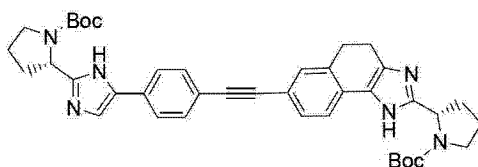
[0786] 在室温, 将碳酸钾 (91mg, 0.66mmol) 一次性加至 D-3d1 (2.7g, 6.6mmol) 在 MeOH (60mL) 中的搅拌的溶液。将混合物搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。将残余物吸收在二氯甲烷中并直接加至 130g Thompson 硅胶柱。用 15% 乙酸乙酯 / 己烷至 100% 乙酸乙酯梯度洗脱残余物, 在蒸发洗脱液后得到 D-3e1 (2.04g, 87% 收率), 为黄色泡沫状物。然后将少量 (约 20mg) 产物加载至制备性 HPLC, 得到较纯的 D-3e1 样品, 为灰白色固体。¹H NMR (500MHz, MeOD, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 7.68 (2H, d, J=7.9Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 4.89 (1H, m), 3.64-3.73 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.31-3.34 (1H, m), 2.25-2.44 (1H, m), 1.99-2.11 (3H, m), 1.25 和 1.47 (9H, 2s)。RT=1.63min (条件 3), LC/MS: C₂₀H₂₄N₃O₂ (M+H)⁺ 分析计算值 338.19; 实验值: 338.12。

[0787] 根据对炔 D-3e1 所述的操作制备 D-3e2 至 D-3e5。

D-3e2	得自 D-3d2	RT = 1.65 min (条件 3); LC/MS: C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 分析计算值 350.19; 实验值: 350.10.
D-3e3	得自 D-3d3	RT = 1.81 min (条件 3); LC/MS: C ₂₃ H ₂₆ N ₃ O ₂ [M+H] ⁺ 分析计算值 376.20; 实验值: 376.20.
D-3e4	得自 D-3d4	RT = 1.88 min (条件 3); LC/MS: C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ 分析计算值 374.19; 实验值: 374.04.
D-3e5	使用对 D-3h1 和实施例 OL-1 概述的操作, 从 D-3e4 和 Cap-51 制备	RT = 1.75 min (条件 3); LC/MS: C ₂₅ H ₂₇ N ₄ O ₃ [M+H] ⁺ 分析计算值 431.21; 实验值: 431.09.

[0789] 实施例 D-3f1 (步骤 f)

[0790]



[0791] 在室温,在厚壁螺旋盖瓶中,将四(三苯基膦)钯(83mg,0.072mmol)一次性加至实施例 D-3c1(300mg,0.717mmol)、D-3e1(315mg,0.932mmol)、三乙胺(0.40mL,2.87mmol)和碘化亚铜(I)(13.7mg,0.072mmol)在无水的DMF(6mL)中的搅拌的氩气脱气的混合物。将混合物在室温搅拌16小时并在40°C搅拌16小时,然后添加另外的CuI(10mg)、TEA(0.4mL)和Pd(PPh₃)₄催化剂(40mg),因为通过LCMS判断,反应在32小时后未完成。将混合物在60°C进一步搅拌10小时,然后冷却至室温,用乙酸乙酯、THF和水稀释并抽滤。将滤液的有机相分离,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥并蒸发。将残余物吸收在二氯甲烷中并直接加至Thompson80g硅胶柱。用30%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯,接着用0%甲醇/乙酸乙酯至20%甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱残余物,在蒸发洗脱液后得到D-3f1(366.7mg,68%收率),为琥珀色泡沫状物。然后将少量(约20mg)产物加载至制备性HPLC,得到较纯的实施例D-3f1样品,为褐色固体。¹H NMR(500MHz, MeOD, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 7.73(2H, d, J=8.2Hz), 7.47-7.57(4H, m), 7.41(2H, 宽单峰), 4.96-5.09(1H, m), 4.89-4.96(1H, m), 3.69(2H, 宽单峰), 3.54(2H, 宽单峰), 3.04-3.13(2H, m), 2.83-2.94(2H, m), 2.30-2.50(2H, m), 1.94-2.17(6H, m), 1.27-1.49(18H, 2s)。RT=2.06min(条件3); LC/MS: C₄₀H₄₇N₆O₄ (M+H)⁺ 分析计算值 675.37; 实验值: 675.26。

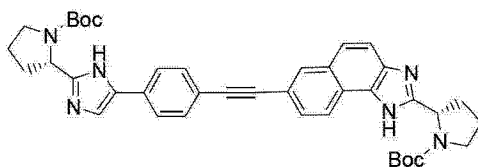
[0792] D-3f2至D-3f4根据对D-3f1所述的操作制备。

[0793]

D-3f2	 D-3e2 和 D-3e3	RT = 2.12 min(条件3); LC/MS : C ₄₂ H ₄₅ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ 分析计算值 697.35; 实验值: 697.25.
D-3f3	 得自 D-3e3 和 D-3e2	RT = 2.14 min(条件3); LC/MS : C ₄₄ H ₄₉ N ₆ O ₄ [M+H] ⁺ 分析计算值 725.38; 实验值: 725.25.
D-3f4	 得自 D-3e3 和 D-3e5	LCMS: 2.18 min(条件3); LC/MS : C ₄₅ H ₄₈ N ₇ O ₅ (M+H) ⁺ 分析计算值 778.37; 实验值: 778.22.

[0794] 实施例 D-3g1(步骤 g)

[0795]



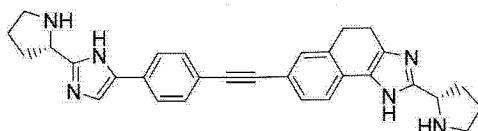
[0796] 将活化的二氧化锰 (2.0g, 23.12mmol) 一次性加至 D-3f1 (260mg, 0.39mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的搅拌的溶液。将悬浮液在室温搅拌 6 小时, 然后添加另外的活化的二氧化锰 (1.0g)。将悬浮液在室温再搅拌 14 小时, 然后通过硅藻土垫与 MeOH 一起抽滤并将垫用另外的 MeOH 洗涤数次。然后将滤液真空浓缩, 得到 D-3g1 (225.1mg, 82% 收率), 为黄色固体。然后将少量 (约 20mg) 产物加载至制备性 HPLC, 得到较纯的 D-3g1 样品, 为浅褐色固体。¹H NMR (500MHz, MeOD, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 8.43 (1H, d, J=8.5Hz), 8.19 (1H, 宽单峰), 7.68-7.78 (5H, m), 7.62 (2H, d, J=8.2Hz), 7.54 (1H, s), 4.90-5.27 (2H, m), 3.76-3.85 (1H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.51-3.66 (2H, m), 2.35-2.60 (2H, m), 1.94-2.21 (6H, m), 1.49 (6H, 宽单峰), 1.27 (6H, 宽单峰), 1.14 (6H, 宽单峰)。RT=2.12min (条件 3); LC/MS: $C_{40}H_{45}N_6O_4$ (M+H)⁺ 分析计算值 673.35; 实验值: 673.30。

[0797] D-3g2 根据对 D-3g1 所述的操作制备。

[0798] D-3g2		LCMS: 2.27 min(条件 3); LC/MS: $C_{44}H_{45}N_6O_4$ (M+H) ⁺ 分析计算值 721.35; 实验值: 721.25.
--------------	--	---

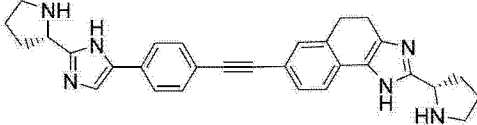
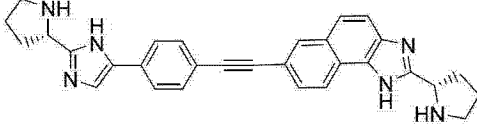
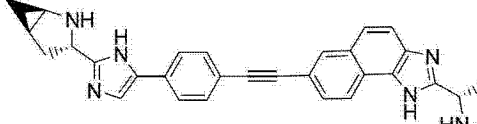
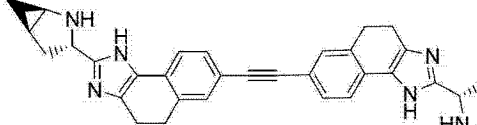
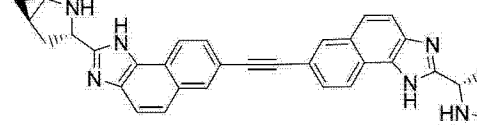
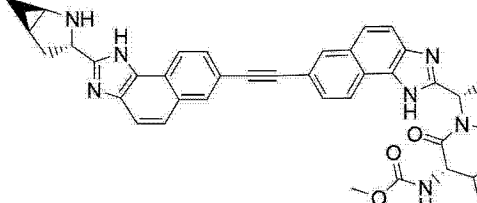
[0799] 实施例 D-3h1 (步骤 h)

[0800]



[0801] 根据与用于制备 OL-1e 的操作相同的操作, 分别由 D-3f1、D-3g1、D-3f2、D-3f3、D-3g2 和 D-3f4 制备 D-3h1 至 D-3h6, 不同的是使用甲醇 (1mL) 替代二氯甲烷。这得到 D-3h1 至 D-3h6, 在对溶剂进行真空浓缩后为盐酸盐 (或 TFA 盐, 当用制备性 HPLC 进一步纯化时)。

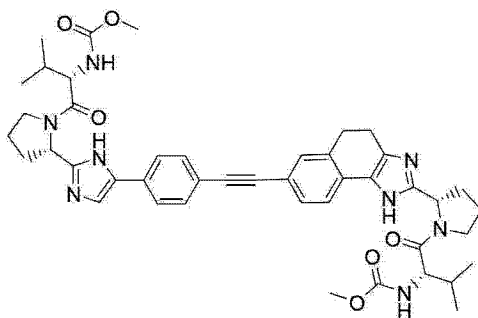
[0802]

D-3h1	 得自 D-3f1	RT = 1.44 min(条件 3); LC/MS: $C_{30}H_{31}N_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 475.26; 实验值: 475.16.
D-3h2	 得自 D-3g1	1H NMR (500 MHz, <i>MeOD</i>, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 8.46(1 H, d, $J=8.5$ Hz), 8.21(1 H, s), 7.84(2 H, d, $J=8.2$ Hz), 7.70-7.80(4 H, m), 7.64(2 H, d, $J=8.5$ Hz), 5.15(1 H, s), 4.97(1 H, s), 3.62-3.70(1 H, m), 3.56(3 H, s), 2.65-2.75(1 H, m), 2.55-2.64(1 H, m), 2.17-2.53(6 H, 系列 m). RT = 1.61 min(条件 3); LC/MS: $C_{30}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 473.25; 实验值: 473.13.
D-3h3	 得自 D-3f2	RT = 1.62 min(条件 3); LC/MS: $C_{32}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 497.25; 实验值: 497.13.
D-3h4	 得自 D-3f3	RT = 1.62 min(条件 3); LC/MS: $C_{34}H_{33}N_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 525.28; 实验值: 525.13.
D-3h5	 得自 D-3g2	LCMS: 1.78 min(条件 3); LC/MS: $C_{34}H_{29}N_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 521.25; 实验值: 521.13.
D-3h6	 得自 D-3f4	LCMS: 1.95 min(条件 3); LC/MS: $C_{41}H_{40}N_7O_3$ $[M+H]^+$ 分析计算值 678.32; 实验值: 678.45.

[0803]

[0804] 实施例 D-3 至 D-11 (最后步骤)

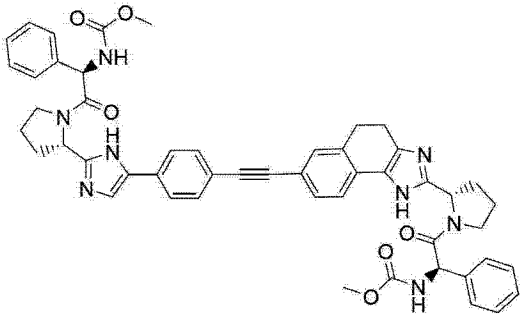
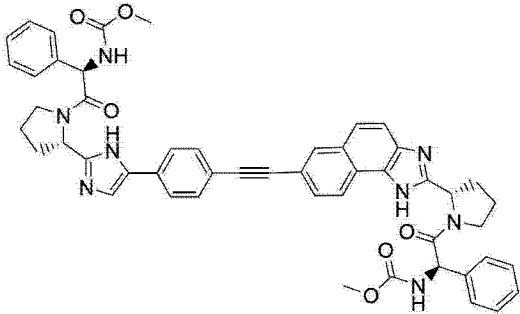
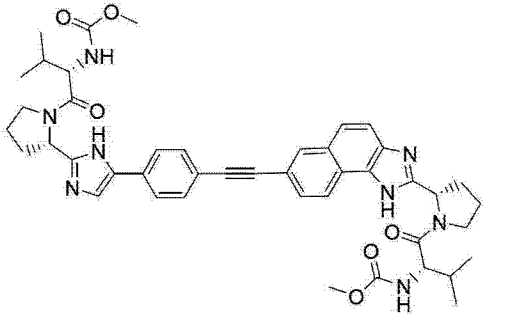
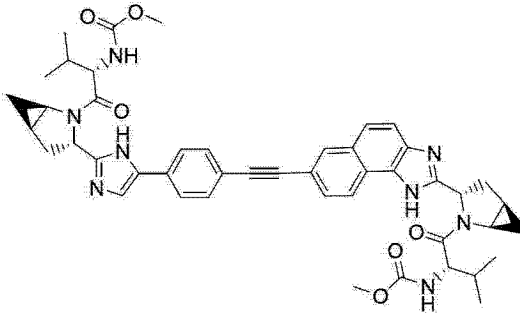
[0805]



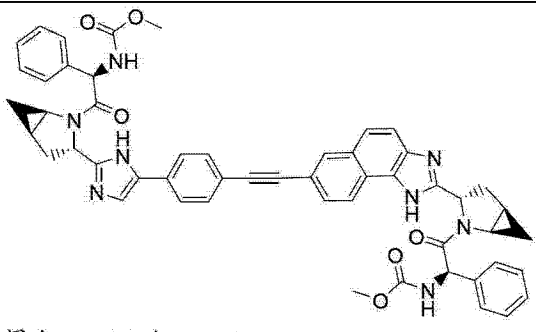
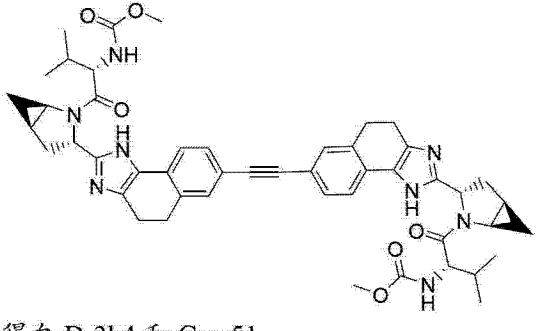
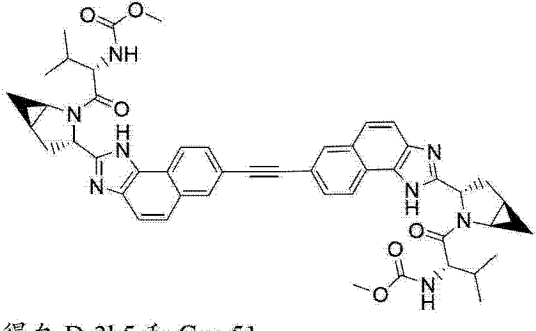
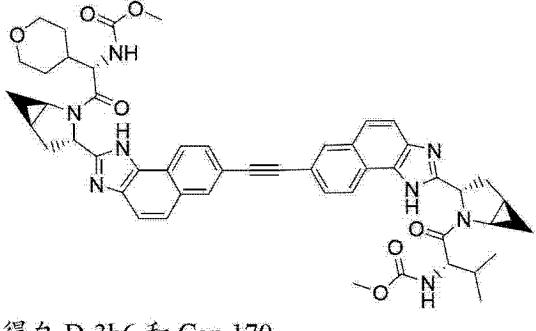
[0806] 根据与用于制备实施例 0L-1 的操作相同的操作, 由 D-3h1 至 D-3h6 和适当的酸制备实施例 D-3 至 D-11。这得到实施例 D-3 至 D-11, 在 HPLC 纯化后为 TFA 盐。

[0807]	D-3	得自 D-3h1 和 Cap 51	RT = 1.80 min(条件 3); LC/MS: $C_{44}H_{53}N_8O_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 789.41; 实验值: 789.27. 1H NMR (500 MHz, <i>MeOD</i>, 咪唑 N-H 消失) δ ppm 7.86-7.91(1 H, m), 7.73-7.80(2 H, m), 7.64-7.71(2 H, m), 7.50-7.59(3 H, m), 5.59-5.65 和 5.16-5.31(2 H, 2m), 4.21-4.29(2 H, m), 4.06-4.16(2 H, m), 3.81-3.93(2 H, m), 3.67(6 H, s), 3.15-3.24(2 H, m), 2.95-3.07(2 H, m),
--------	-----	--------------------------	--

[0808]

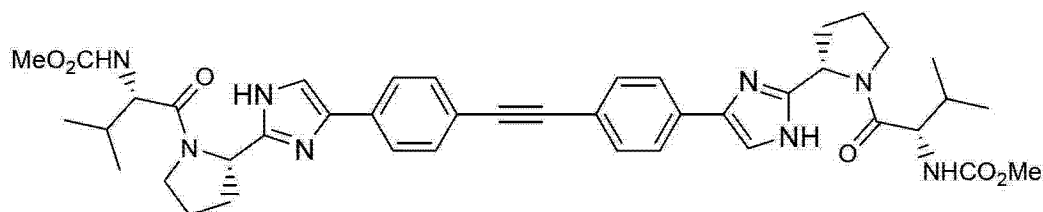
		2.51-2.65(2 H, m), 2.25-2.37(2 H, m), 2.14-2.23(4 H, m), 1.99-2.11(2 H, m), 0.09-0.95(12 H, m), 0.97-1.05(2 H, m)。
D-4	 得自 D-3h1 和 Cap 4	RT = 1.88 min(条件 3); LC/MS: C₅₀H₄₉N₈O₆ [M+H]⁺ 分析计算值 857.38; 实验值: 857.31.
D-5	 得自 D-3h2 和 Cap 4	RT = 1.94 min(条件 3); LC/MS: C₅₀H₄₇N₈O₆ [M+H]⁺ 分析计算值 855.36; 实验值: 855.28.
D-6	 得自 D-3h2 和 Cap 51	RT = 1.88 min(条件 3); LC/MS: C₄₄H₅₁N₈O₆ [M+H]⁺ 分析计算值 787.40; 实验值: 787.30.
D-7	 得自 D-3h3 和 Cap 51	RT = 1.93 min(条件 3); LC/MS: C₄₆H₅₁N₈O₆ [M+H]⁺ 分析计算值 811.40; 实验值: 811.26.

[0809]

D-8	 得自 D-3h3 和 Cap 4	RT = 2.01 min(条件 3); LC/MS: $C_{52}H_{47}N_8O_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 879.36; 实验值: 879.25.
D-9	 得自 D-3h4 和 Cap 51	RT = 1.93 min(条件 3); LC/MS: $C_{48}H_{55}N_8O_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 839.43; 实验值: 839.26.
D-10	 得自 D-3h5 和 Cap 51	RT = 2.07 min(条件 3); LC/MS: $C_{48}H_{51}N_8O_6$ $[M+H]^+$ 分析计算值 835.40; 实验值: 835.26.
D-11	 得自 D-3h6 和 Cap 170	RT = 1.99 min(条件 3); LC/MS: $C_{50}H_{53}N_8O_7$ $[M+H]^+$ 分析计算值 877.41; 实验值: 877.63.

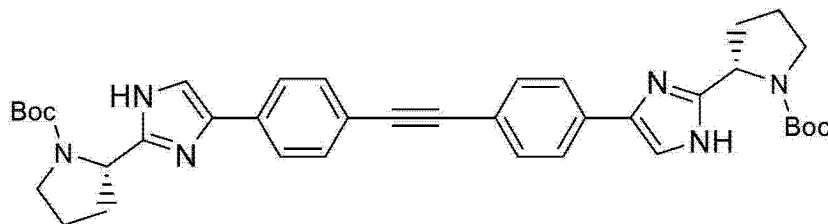
[0810] 实施例 M1

[0811]



[0812] 实施例 M1, 步骤 a

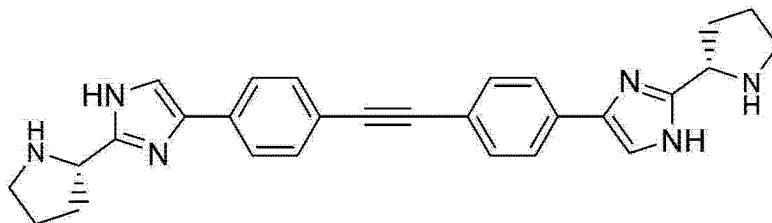
[0813]



[0814] 将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.078g, 0.067mmol) 加至 (S)-2-(5-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (D-1b) (0.675g, 1.721mmol) 和 1,2-二(三甲基甲锡烷基)乙炔 (0.3134g, 0.891mmol) 在压力管中的 DMF (5mL) 溶液, 将混合物用氮气吹洗 1 分钟, 然后在 90°C 加热 15 小时。真空除去挥发性组分并将残余物直接加载至 **BIOTAGE®** 纯化 (110g; EtOAc), 得到炔 M1a, 为含有未鉴别的杂质和残留溶剂的黄橙色泡沫状物 (430mg)。 ^1H NMR (DMSO, δ = 2.50ppm, 400MHz): 12.23/11.98/11.91 (三个宽单峰, 2H), 7.80-7.35 (m, 10H), 4.84-4.76 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.28-1.78 (m, 8H), 1.40 (宽单峰, 7.54H), 1.16 (宽单峰, 10.46H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ 分析计算值: 649.35; 实验值 649.27。

[0815] 实施例 M1, 步骤 b

[0816]



[0817] 将 HCl/二噁烷 (4N; 8mL, 32.0mmol)、 CH_2Cl_2 (1mL) 和 MeOH (1.0mL) 加至二氨基甲酸酯 M1a (0.427g, 0.658mmol), 并将非均相混合物搅拌 5hr。真空除去挥发性组分, 并将残余物暴露于高真空, 得到 M1b ($\cdot 4\text{HCl}$), 为灰白色固体 (452mg), 将其按原样用于后续步骤。 ^1H NMR 分析表明, 样品可含有残留二噁烷 (~ 1 摩尔当量)。 ^1H NMR (DMSO, δ = 2.50ppm, 400MHz): 10.29 (宽单峰, 2H), 9.73 (宽单峰, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.3, 4H), 7.67 (d, J = 8.6, 4H), 4.97 (宽多重峰, 2H), 3.47-3.31 (m, 4H), 2.50-2.36 ('m' 部分地与溶剂信号重叠, 4H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6$ 分析计算值: 449.25; 实验值 49.23。

[0818] 实施例 M1

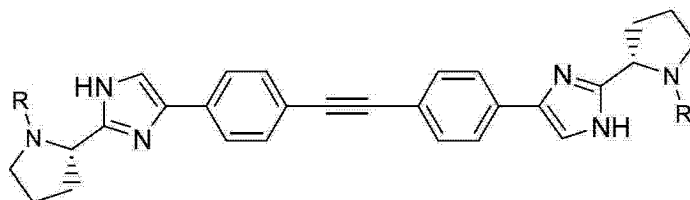
[0819] 将 HATU (0.069g, 0.181mmol) 加至吡咯烷 M1b/ 4HCl (70.5mg, 0.103mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (36.3mg, 0.207mmol) 和 DIEA (0.1mL, 0.573mmol) 的 DMF 溶液, 并在室温搅拌 70min。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 MeOH 中并加载至反相 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA), 得到实施例 M1 的 TFA 盐, 为灰白色泡沫状物 (68.9mg)。LC (条件 9 和 10): $>95\%$ 均一性指数。LC/MS (条件 3): R_t = 1.78 分钟; ^1H NMR (DMSO, δ = 2.50ppm, 400MHz): 8.10 (宽单峰, 2H), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.3, 3.91H), 7.34 (d, J = 8.5, 2H; NHCO_2), 6.92 (表观宽单峰, 0.09H), 5.52 (宽多重峰, 0.17H), 5.12 (表观三重峰, 1.93H), 4.11 (表观三重峰, 2H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.54 (s, 5.52H),

3.33 (s, 0.48H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.21-1.93 (m, 8H), 0.89 (表观三重峰, 0.91H), 0.83/0.79 (两个重叠的二重峰, $J=6.8/6.8, 11.09\text{H}$)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$ 分析计算值: 763.39; 实验值 763.33。

[0820] 实施例 M2 至 M2.1

[0821] 根据制备实施例 M1 所述的操作, 用下表中注释的改良纯化规程, 由吡咯烷 M1b 和适当的酸制备 TFA 盐形式的实施例 M2 至 M2.1。

[0822]

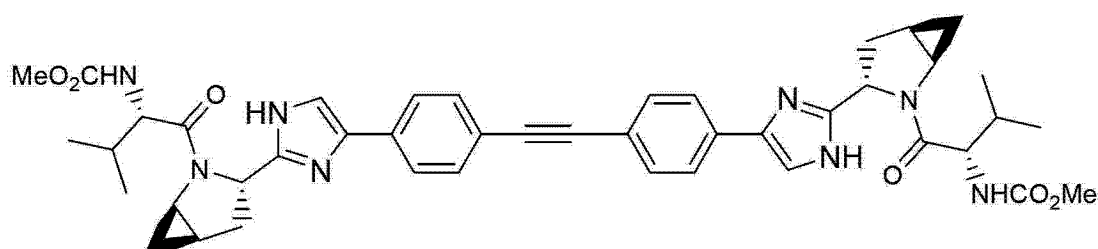


[0823]

实施例	R	分析数据
M2		使用两种不同的反相 HPLC 条件(柱: Phenomenex Luna, 30x100 mm, S10; MeOH/水/TFA)和(Waters Sunfire, 30x100 mm, S5; CH ₃ CN/水/TFA)纯化。LC(条件 9 和 10): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 3): $R_t = 2.04$ 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{48}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_6$ 分析计算值: 831.36; 实验值 841.41。
M2.1		使用两种不同的反相 HPLC 条件(柱: Xbridge, 19x100 mm, S5; MeOH/水/TFA)和(Waters Sunfire, 30x100 mm, S5; CH ₃ CN/水/TFA)纯化。LC(条件 9 和 10): 95% 均一性指数。LC/MS(条件 10d): $R_t = 2.82$ 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_8$ 分析计算值: 847.41; 实验值 847.25。

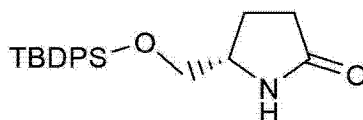
[0824] 实施例 M3

[0825]



[0826] 实施例 M3, 步骤 a

[0827]

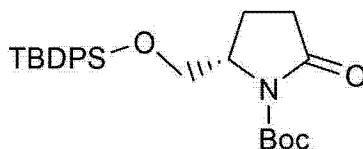


[0828] 向 (S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮 (10g, 87mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液添加叔丁基氯化二苯基硅烷 (25.6g, 93mmol)、 Et_3N (12.1mL, 87mmol) 和 DMAP (1.06g, 8.7mmol)。在室温搅拌混合物, 直到起始的吡咯烷酮完全耗尽, 然后用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释并用水

(50mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发, 并将粗物质加载至快速色谱 (硅胶; 30-100%EtOAc/ 己烷), 得到醚 M3a, 为无色油状物 (22.7g, 74% 收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ = 2.5ppm) 7.69 (宽单峰, 1H), 7.64-7.61 (m, 4H), 7.50-7.42 (m, 6H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。LC/MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 354.58。

[0829] 实施例 M3, 步骤 b

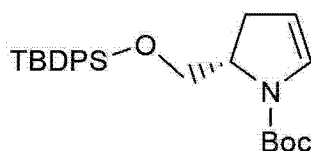
[0830]



[0831] 历时 10 分钟, 将固体一缩二碳酸二叔丁基酯 (38.5g, 177mmol) 分份加至甲硅烷基醚 M3a (31.2g, 88.3mmol)、 Et_3N (8.93g, 88mmol) 和 DMAP (1.08g, 8.83mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液, 并在 24°C 搅拌 18 小时。真空除去大部分挥发性物质, 将粗物质吸收在 20%EtOAc/ 己烷中并施用至含有 1.3L 硅胶的 2L 漏斗, 然后用 3L 20%EtOAc/hex 和 2L 50%EtOAc 洗脱)。在旋转蒸发器中浓缩希望的级份后, 形成固体的白色浆液, 将其过滤, 用己烷洗涤并真空干燥, 得到氨基甲酸酯 M3b, 为白色固体 (32.65g, 82% 收率)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ = 2.5ppm) 7.61-7.59 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.50-7.38 (m, 6H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.4, 3.6, 1H), 3.68 (dd, J = 10.4, 2.1, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。LC/MS ($\text{M-Boc}+\text{H}$) $^+$ = 354.58。

[0832] 实施例 M3, 步骤 c

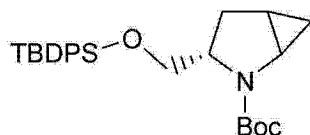
[0833]



[0834] 向配有温度计和氮气入口的三颈烧瓶添加氨基甲酸酯 M3b (10.05g, 22.16mmol) 和甲苯 (36mL), 并下降至 -55°C 冷却浴中。当混合物的内温达到 -50°C 时, 历时 30 分钟滴加三乙基硼氢化锂 (23mL, 1.0M, 在 THF 中, 23.00mmol), 并将混合物搅拌 35 分钟, 同时维持内温为 -50°C 至 -45°C 。历时 10min 滴加许尼希碱 (16.5mL, 94mmol)。然后, 在一个批次中添加 DMAP (34mg, 0.278mmol), 接着历时 15min 添加三氟乙酸酐 (3.6mL, 25.5mmol), 同时维持内温为 -50°C 至 -45°C 。在 10min 后除去浴, 并将反应混合物搅拌 14 小时, 同时使其升至环境温度。将其用甲苯 (15mL) 稀释, 用冰水浴冷却, 并历时 5min 用水 (55mL) 缓慢处理。分离各相, 将有机层用水 (50mL, 2x) 洗涤并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱 (硅胶; 5%EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到二氢吡咯 M3c, 为无色粘稠油状物 (7.947g, 82% 收率)。LC/MS (条件 7): R_t = 2.41 分钟; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , δ = 2.5ppm) 7.62-7.58 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 6.47 (宽单峰, 1H), 5.07/5.01 (重叠宽二重峰, 1H), 4.18 (宽单峰, 1H), 3.89 (宽单峰, 0.49H), 3.69 (宽单峰, 1.51H), 2.90-2.58 (宽多重峰, 2H), 1.40/1.26 (重叠宽单峰, 9H), 0.98 (s, 9H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 460.19。

[0835] 实施例 M3, 步骤 d

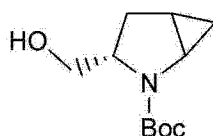
[0836]

**M3d-1:** 反式-异构体**M3d-2:** 顺式-异构体

[0837] 历时 15min, 将二乙基锌 (19mL, $\sim 1.1\text{M}$, 在甲苯中, 20.9mmol) 滴加至二氢吡咯 M3c (3.94g, 9.0mmol) 的冷却的 (-30°C) 甲苯 (27mL) 溶液。历时 10min 滴加氯碘甲烷 (用铜稳定; 3.0mL, 41.2mmol) 并搅拌, 同时将浴温在 -25°C 维持 1 小时和在 -25°C 至 -21°C 维持 18.5 小时。将反应混合物向大气开放并通过缓慢添加 50% 饱和 NaHCO_3 溶液 (40mL) 淬灭, 然后从冷却浴除去并在环境温度搅拌 20min。将其通过滤纸过滤并用 50mL 甲苯洗涤白色滤饼。将滤液的有机相分离并用水 (40mL, 2x) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。使用 **BIOTAGE®** 系统 (350g 硅胶; 将样品用 7%EtOAc/ 己烷加载; 用 7-20%EtOAc/ 己烷洗脱) 纯化粗物质, 得到亚甲基吡咯烷 M3d-1 和 M3d-2 的混合物, 为无色粘稠油状物 (3.69g, 90.7%)。[注意: 精确的顺式 / 反式 - 异构体比率在此阶段未测定]。LC/MS (条件 7): $R_t=2.39\text{min}$ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$) 7.62-7.60 (m, 4H), 7.49-7.40 (m, 6H), 3.77/3.67 (重叠宽单峰, 3H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.23 (表观宽单峰, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.33 (极宽单峰, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.80 (m, 1H), 0.30 (m, 1H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+=474.14$ 。

[0838] 实施例 M3, 步骤 e

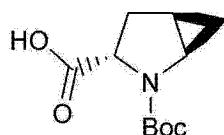
[0839]

**M3e-1:** 反式-异构体**M3e-2:** 顺式-异构体

[0840] 历时 5min, 将 TBAF (7.27mL, 1.0M, 在 THF 中, 7.27mmol) 滴加至甲硅烷基醚 M3d-1/-2 (3.13g, 6.93mmol) 的 THF (30mL) 溶液, 并将混合物在环境温度搅拌 4.75 小时。在添加饱和 NH_4Cl 溶液 (5mL) 后, 真空除去大部分挥发性物质, 并使残余物在 CH_2Cl_2 (70mL) 和 50% 饱和 NH_4Cl 溶液 (30mL) 之间分配。用 CH_2Cl_2 (30mL) 萃取水相, 将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 然后暴露于高真空过夜。使用 **BIOTAGE®** (硅胶; 40-50%EtOAc/ 己烷) 纯化粗物质, 得到夹杂有痕量较低 R_f 点的醇 M3e-1 和 M3e-2 的混合物, 为无色油状物 (1.39g, $\sim 94\%$ 收率)。[注意: 精确的顺式 / 反式 - 异构体比率在此阶段未测定] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$) 4.70 (t, $J=5.7$, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 1H), 2.07 (宽多重峰, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.76-0.71 (m, 1H), 0.26 (m, 1H)。LC/MS ($\text{M}+\text{Na}$) $^+=236.20$ 。

[0841] 实施例 M3, 步骤 f

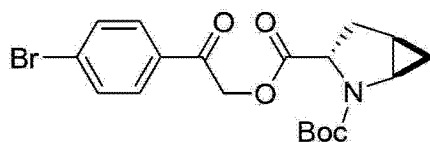
[0842]

**M3f-1:** 反式异构体**M3f-2:** 顺式异构体

[0843] 将 NaIO_4 (6.46g, 30.2mmol) 在 H_2O (31mL) 中的半溶液加至醇 M3e-1/-2 (2.15g, 10.08mmol) 在 CH_3CN (20mL) 和 CCl_4 (20mL) 中的溶液。立刻添加 RuCl_3 (0.044g, 0.212mmol), 并将非均相反应混合物剧烈搅拌 75min。将反应混合物用 H_2O (60mL) 稀释并用 CH_2Cl_2 (50mL, 3x) 萃取。将合并的有机相用 1mL MeOH 处理, 静置约 5min, 然后通过硅藻土 (硅藻土®) 垫过滤。用 CH_2Cl_2 (50mL) 洗涤硅藻土®, 并真空浓缩滤液, 得到浅木炭颜色的固体。这种粗物质的 $^1\text{H-NMR}$ 分析显示反式酸 M3f-1: 顺式酸 M3f-2: 推测的副产物 3-氧代-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-2-羧酸叔丁基酯的摩尔比为 1.00:0.04:0.18。将粗物质在加热下溶解在 EtOAc (~10mL) 中并在环境温度静置, 并种晶。进入冷却阶段约 15 分钟后, 观察到快速晶体形成。约 1 小时后, 添加己烷 (~6mL) 并将混合物冷却过夜 (似乎没有另外沉淀出物质)。将混合物过滤并用冰/水冷却的己烷/EtOAc (2:1 比率; 20mL) 洗涤, 并在高真空下干燥, 得到第一批酸 M3f-1 (灰白色晶体, 1.222g)。将母液真空浓缩, 并在加热下将残余物溶解在 ~3mL EtOAc 中, 在环境温度静置 1 小时, 然后添加 3mL 己烷并在冰箱中贮存 ~15 小时。类似地回收第二批酸 M3f-1 (灰色晶体, 0.133g), 组合收率为 59%。酸 M3f-1: $R_t=1.48\text{min}$, 在以下 HPLC 条件下: 溶剂梯度为 100%A:0%B 至 0%A:100%B (A=0.1%TFA/1:9MeOH/ H_2O ; B=0.1%TFA/9:1MeOH/ H_2O), 历时 3min; 在 220nm 检测; PHENOMENEX®-Luna 3.0X50mmS10 柱。第一批的 MP (分解) = 147.5–149.5 °C。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$) 12.46 (s, 1H), 3.88 (表观宽单峰, 1H), 3.27 (表观宽单峰, 1H; 与水信号重叠), 2.28 (宽多重峰, 1H), 2.07 (表观宽单峰, 1H), 1.56 (表观单峰, 1H), 1.40/1.34 (两个重叠的单峰, 9H), 0.71 (m, 1H), 0.45 (m, 1H)。 $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6MHz, DMSO-d_6 , $\delta=39.21\text{ppm}$) 172.96, 172.60, 154.45, 153.68, 78.74, 59.88, 59.58, 36.91, 31.97, 31.17, 27.77, 27.52, 14.86, 14.53, 13.69。 LC/MS $[\text{M}+\text{Na}]^+=250.22$ 。 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 分析计算值: C, 58.13; H, 7.54; N, 6.16。实验值 (第一批): C, 58.24; H, 7.84; N, 6.07。旋光性 (10mg/mL, 在 CHCl_3 中): 分别地, 第一批和第二批的 $[\alpha]_D=-216$ 和 -212 。

[0844] 实施例 M3, 步骤 g

[0845]

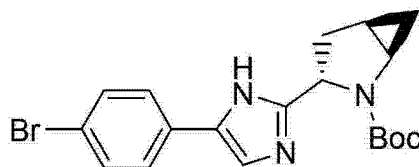


[0846] 历时 2min, 将 DIEA (1.3mL, 7.44mmol) 滴加至酸 M3f-1 (1.697g, 7.47mmol) 和 2-溴-1-(4-溴苯基) 乙酮 (2.01g, 7.23mmol) 在 CH_3CN (30mL) 中的半-非均相混合物, 并在室温搅拌 8hr。真空除去挥发性组分, 并将残余物吸收在 CH_2Cl_2 (100mL) 中, 用水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 得到酮酯 M3g, 为灰白色粘稠半泡沫状油状物 (3.076g)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$): 7.92 (d, $J=8.3$, 2H), 7.78 (d, $J=8.5$,

2H), 5.61-5.42 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.34 (‘m’ 部分地与水信号重叠, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.41/1.35 (两个重叠的‘单峰’, 9H), 0.74 (m, 1H), 0.53 (m, 1H)。LC/MS: $[M+Na]^+C_{19}H_{22}^{79}BrNNaO_5$ 分析计算值: 446.06; 实验值 446.06。

[0847] 实施例 M3, 步骤 h

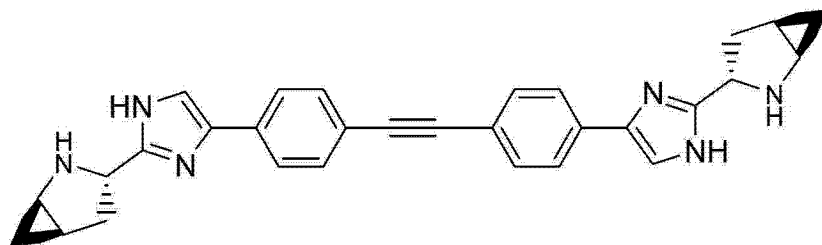
[0848]



[0849] 向 350ml 压力管添加酮-酯 M3g (3.07g, 7.24mmol)、乙酸铵 (5.48g, 71.1mmol) 和二甲苯 (70mL), 加盖并用油浴 (140° C) 加热 4.5hr。将反应混合物冷却至室温并真空除去挥发性组分。将 CH_2Cl_2 (100mL) 和 50% 饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (30mL) 加至残余物, 剧烈搅拌, 直到气体逸出停止, 并分离各相。将有机层干燥 ($MgSO_4$), 真空浓缩, 并用 BIOTAGE® (240g 硅胶; 用 CH_2Cl_2 加载样品; 40-80% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到咪唑 M3h, 为深黄色泡沫状物 (2.40g)。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$, δ = 2.5ppm): 12.21 (s, 0.11H), 1.93 (s, 0.89H), 7.69 (d, J =8.8, 1.8H), 7.62-7.55 (m, 0.4H), 7.53 (宽二重峰, J =2, 0.87H), 7.49 (d, J =8.5, 1.8H), 7.29 (宽二重峰, J =1.6, 0.13H), 4.59 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.37-2.17 (宽多重峰, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.21 (极宽‘单峰’, 9H), 0.75 (m, 1H), 0.54 (m, 1H)。LC/MS: $[M+H]^+C_{19}H_{23}^{81}BrN_3O_2$ 分析计算值: 406.10; 实验值, 406.14。

[0850] 实施例 M3, 步骤 i

[0851]

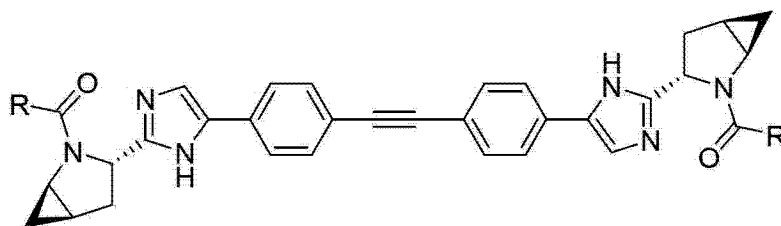


[0852] 根据由溴化物 D-1b 合成吡咯烷 M1b (.4HCl) 所述的操作, 由溴化物 M3h 制备吡咯烷 M3i (4HCl)。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$, δ = 2.5ppm): 10.51 (表观宽单峰, 4H), 8.08 (s, 2H), 7.92 (d, J =7.8, 4H), 7.66 (d, J =8.5, 4H), 4.78 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), ~ 2.53 (‘m’ 部分地与水信号重叠, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.86 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+C_{30}H_{29}N_6$ 分析计算值: 473.25; 实验值 473.21。

[0853] 实施例 M3 (和实施例 M4 至 M7)

[0854] 通过使用合成实施例 M1 所述的操作和适当的酸, 由吡咯烷 M3i (.4HCl) 制备 TFA 盐形式的实施例 M3, 以及在下表中强调的它的类似物实施例 M4 至 M7。在实施例 M7 的情况下, 将 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸的等摩尔混合物用于偶合步骤, 并将所得的产物的统计混合物通过对实施例 M1 所述的 HPLC 技术分离。实施例 M3: LC (条件 9 和 10): >95% 均一性指数。LC/MS (条件 3): R_t =1.89 分钟; LC/MS: $[M+H]^+C_{44}H_{51}N_8O_6$ 分析计算值: 787.39; 实验值 787.40。

[0855]

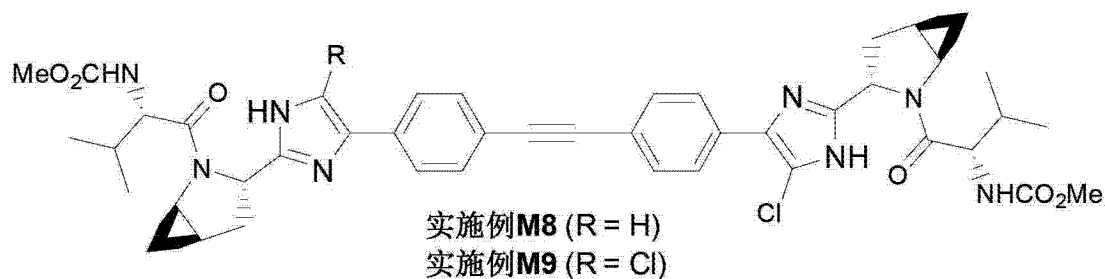


实施例			R _t (条件 3); %均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS 数据
M4			1.74 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₄₇ N ₈ O ₆ 分析计算值: 759.36; 实验值 759.35
M5			1.98 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₁ N ₈ O ₆ 分析计算值: 811.39; 实验值 811.37
M6			1.67 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₅₅ N ₈ O ₈ 分析计算值: 871.41; 实验值 871.20
M7			1.78 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₃ N ₈ O ₇ 分析计算值: 829.40; 实验值 829.53

[0856]

[0857] 实施例 M8 至 M9

[0858]

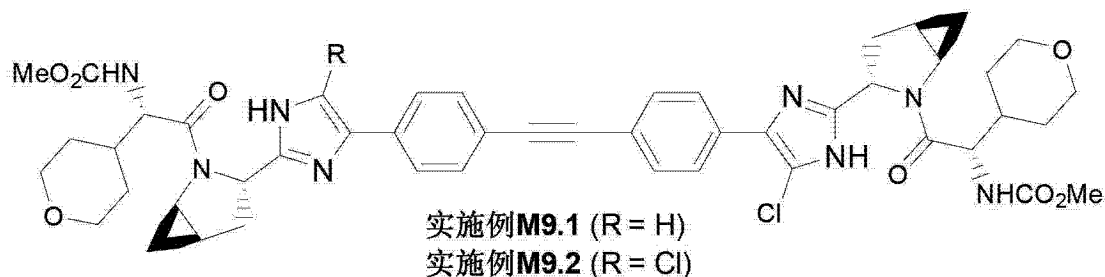


[0859] 将 NCS (0.0195g, 0.143mmol) 加至实施例 M3 游离碱形式 (通过标准 MCX 游离碱化规程由 TFA 盐得到; 0.109g, 0.139mmol) 的 DMF (2mL) 溶液, 并在室温搅拌 16hr 和在 50° C 搅拌 25hr。真空除去大部分溶剂, 将残余物溶解在 MeOH 中并加载至反相 HPLC 纯化 (MeOH/水 /TFA), 得到实施例 M8 (50mg) 和实施例 M9 (17.5mg) 的 TFA 盐。

[0860]	实施例	R_t (条件 3); %均一性指数(条件 9a 和 10a); LC/MS 数据
	M8	2.42 min; >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{50}ClN_8O_6$ 分析计算值: 821.35; 实验值 821.31
	M9	2.95 min; >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{49}Cl_2N_8O_6$ 分析计算值: 855.32; 实验值 855.24

[0861] 实施例 M9.1 至 M9.2

[0862]



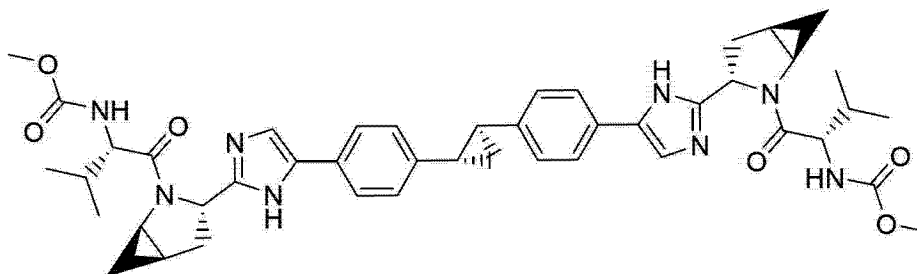
[0863] 将 NCS (0.021g, 0.158mmol) 加至实施例 M6 游离碱形式 (通过标准 MCX 游离碱化规程由 TFA 盐得到; 0.1059g, 0.122mmol) 的 DMF (1.5mL) 溶液, 并在 50° C 搅拌 24hr. 将反应混合物用 MeOH (2.5mL) 稀释并加载至反相 HPLC 纯化条件 (XTERRA, 30X100mm, S5; MeOH/水/TFA)。将所得样品用不同的反相 HPLC 条件 (Waters-Sunfire, 30X100mm, S5; 乙腈/水/TFA) 再次纯化, 得到实施例 M9.1 (38.8mg) 和实施例 M9.2 (32.6mg), 为 TFA 盐。

[0864]

实施例	R_t (条件 3); %均一性指数(条件 9a 和 10a); LC/MS 数据
M9.1	2.26 min; >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{54}ClN_8O_8$ 分析计算值: 905.38; 实验值 905.44
M9.2	2.78 min; >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_8$ 分析计算值: 939.34; 实验值 939.40

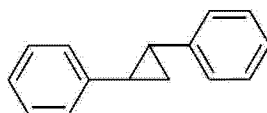
[0865] 实施例 M9.3

[0866]



[0867] 实施例 M9.3, 步骤 a

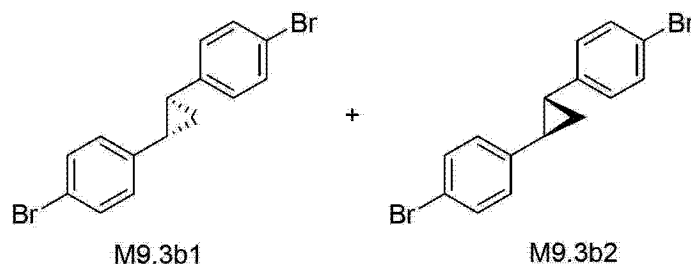
[0868]



[0869] 在氮气下,向冷却的 (0°C) CH_2Cl_2 (22mL) 添加二乙基锌 (1M, 在己烷中, 60.5mL, 60.5mmol), 接着, 历时 15min, 滴加在 10mL CH_2Cl_2 中的三氟乙酸 (5.1mL, 66.2mmol)。将反应混合物搅拌 15min, 然后将在 10mL CH_2Cl_2 中的二碘甲烷 (5.4mL, 66.9mmol) 滴加至反应混合物。将反应混合物在 0°C 继续搅拌 1hr, 然后添加在 10mL CH_2Cl_2 中的 (E)-1,2-二苯基乙烯 (2g, 11.10mmol)。将混合物从冷浴除去并在氮气下于 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 搅拌 20 小时。将反应混合物用 0.1N HCl (50mL) 淬灭, 分离各层, 并用己烷 (2x100mL) 萃取水层。将合并的有机相用饱和 NaHCO_3 (水溶液) (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物加载至硅胶快速色谱 (己烷), 得到联苯 M9.3a, 为无色油状物 (1.6g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34-7.31 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 6H), 2.22-2.18 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H)。

[0870] 实施例 M9.3, 步骤 b

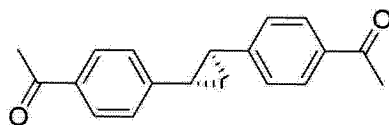
[0871]



[0872] 向联苯 M9.3a (3.3g, 16.99mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (197mL) 和水 (82mL) 中的溶液添加 NBS (12.09g, 67.9mmol)。将反应烧瓶用铝箔覆盖并在室温搅拌 51hr。在乙醚和水之间分配反应混合物, 将有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物加载至快速色谱 (用氯仿加载样品; 用己烷洗脱), 得到二溴化产物的立体异构混合物, 为白色固体 (3.1g)。通过手性 SFC (Chiral pak AD-H 柱, 30X250mm, $5\mu\text{m}$; 80% CO_2 -20%EtOH; 35°C ; 150 巴; 70mL/min, 持续 20min; 220nm) 分离立体异构混合物, 分离出两种对映异构体: M9.3b1 (白色固体, 1.1g); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H); 旋光度: +361.79, 3.15mg, 在 1mL CHCl_3 中, $\lambda=589\text{nm}$, 50mm 池。M9.3b2 (白色固体, 1.2g); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H); 旋光度: -376.70, 3.03mg, 在 1mL CHCl_3 中, $\lambda=589\text{nm}$, 50mm 池。

[0873] 实施例 M9.3, 步骤 c

[0874]

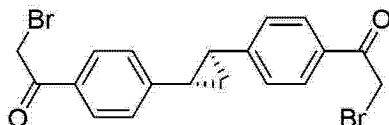


[0875] 向二溴化物 M9.3b1 (0.8806g, 2.501mmol) 和三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 甲锡烷 (2.71g, 7.50mmol) 在 1,4-二噁烷 (17mL) 中的溶液添加二氯二(三苯基膦)钯 (II) (0.105g, 0.150mmol)。将反应混合物用氮气充分吹洗, 密封, 并在 80°C 加热 16 小时。将反应混合物从热除去, 添加 1N HCl (水溶液) (17mL), 并将混合物搅拌 4 小时。将混合物用水 (20mL) 稀释并用 EtOAc (3x50mL) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用快速色谱 (35% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化残余物, 并将回收的样品与己烷 (3x50mL) 一起研磨,

得到酮 M9.3c, 为灰白色固体 (412.5mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.92 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 4H), 7.23 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 2.61 (s, 6H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 分析计算值: 279.14; 实验值 279.13。

[0876] 实施例 M9.3, 步骤 d

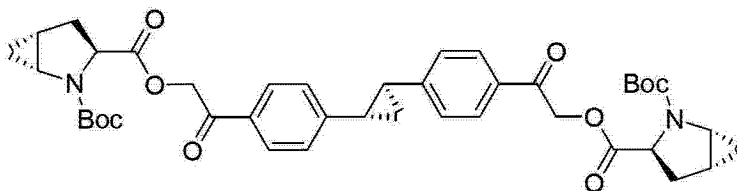
[0877]



[0878] 向酮 M9.3c (0.4072g, 1.463mmol) 在 THF (7mL) 中的溶液添加苯基三甲基三溴化铵 (1.10g, 2.93mmol), 并将反应混合物在 $\sim 25^\circ\text{C}$ 搅拌 15 小时。真空除去挥发性组分, 并在水 (25mL) 和 CH_2Cl_2 (100mL) 之间分配残余物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到二溴化物 M9.3d, 其未经进一步纯化就使用。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}_2\text{O}_2$ 分析计算值: 434.96; 实验值 434.98。

[0879] 实施例 M9.3, 步骤 e

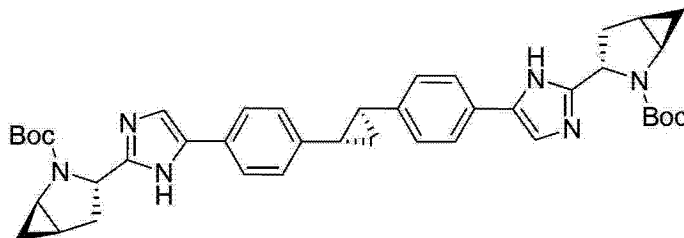
[0880]



[0881] 向二溴化物 M9.3d ($\sim 1.463\text{mmol}$) 和酸 M3f1 (0.698g, 3.07mmol) 在乙腈 (10mL) 中的溶液添加 N,N'-二异丙基乙胺 (0.537mL, 3.07mmol), 并将反应混合物在 $\sim 25^\circ\text{C}$ 搅拌 5h。真空除去挥发性组分, 将残余物吸收在氯仿 (4mL) 中并加载至硅胶柱上, 并用 8% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷历经 1296mL 溶剂洗脱, 得到二酮酯 M9.3e, 为含有未鉴别的杂质的浅黄色泡沫状物 (0.723g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 5.59-5.40 (m, 3H), 4.24-4.09 (m, 2H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 5H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 7H), 1.35 (s, 11H), 0.80-0.67 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ 分析计算值: 751.32; 实验值 751.55。

[0882] 实施例 M9.3, 步骤 f

[0883]

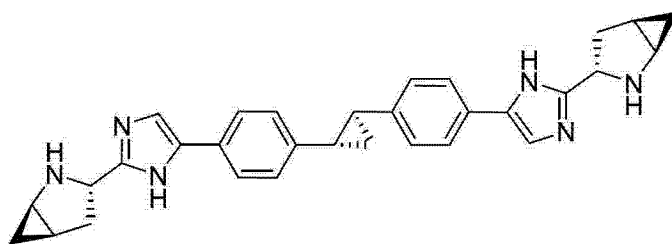


[0884] 在密封反应容器中, 将二酮酯 M9.3e (0.723g, 0.992mmol) 和乙酸铵 (1.529g, 19.84mmol) 在二甲苯 (10mL) 中的混合物在 140°C 加热 2.5 小时。在反应混合物冷却至环境条件后, 真空除去挥发性组分。将残余物吸收在 20%MeOH/ CHCl_3 (50mL) 中并用饱

和 NaHCO_3 (水溶液) (20mL) 处理, 搅拌并分离各层。进一步用 20%MeOH/ CHCl_3 (2x50mL) 萃取水层, 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物吸收在 CHCl_3 (4mL) 中, 加载至硅胶柱上并用 45% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷历经 1296mL 洗脱, 得到咪唑 M9. 3f, 为橙色固体 (261.7mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.08 (s, 0.5H), 11.81 (s, 1.5H), 7.64 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 3H), 7.55 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1.7H), 7.19-1.17 (m, 1.3H), 7.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 3H), 4.59 (表观宽单峰, 2H), 3.41 (表观宽单峰, 2H), 2.37-2.14 (m, 6H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.40-0.95 (宽单峰, 18H), 0.79-0.69 (m, 2H), 0.59-0.48 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$ 分析计算值: 689.38; 实验值 689.43。

[0885] 实施例 M9. 3, 步骤 g

[0886]



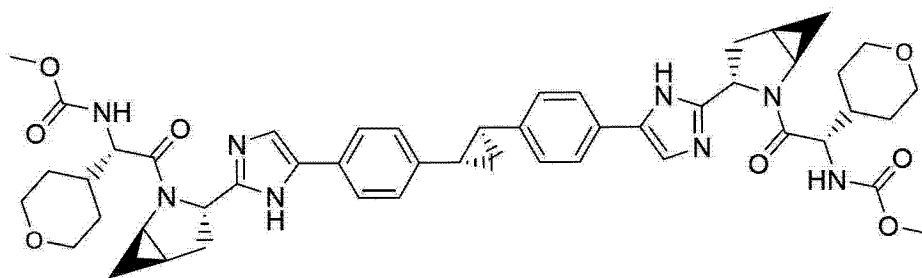
[0887] 将氨基甲酸酯 M9. 3f (0.2391g, 0.347mmol) 在 25%TFA/ CH_2Cl_2 (1.7mL) 中的溶液在 $\sim 25^\circ\text{C}$ 搅拌 1h。真空除去挥发性组分, 得到吡咯烷 M9. 3g 的 TFA 盐, 为褐色泡沫状物 (328mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.01 (宽单峰, 2H), 7.70-7.68 (m, 6H), 7.20 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 4.63-4.58 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.51-2.42 (m, 6H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.16-1.09 (m, 2H), 0.084-0.78 (m, 2H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_6$ 分析计算值: 489.28; 实验值 489.26。

[0888] 实施例 M9. 3

[0889] 向吡咯烷 M9. 3g/TFA 盐 (0.0834g, 0.088mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.034g, 0.194mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.123mL, 0.706mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液添加 HATU (0.070g, 0.185mmol), 并将混合物在 25°C 搅拌 4h。将反应混合物用 MeOH (2.5mL) 稀释并加载至反相 HPLC 纯化 (XTERRA, 30X100mm, S5; MeOH/ H_2O /TFA), 得到实施例 M9. 3, 为灰白色泡沫状物 (58mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.90-14.20 (宽单峰, 3H), 8.00 (宽单峰, 2H), 7.68 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 7.34 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.25 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.38-2.31 (m, 5H), 2.16-2.07 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 8H), 0.80 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 8H)。 $R_t=1.96\text{min}$ (条件 3); >95% 均一性指数 (条件 9 和 10); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 分析计算值: 803.42; 实验值 803.43。

[0890] 实施例 M9. 4

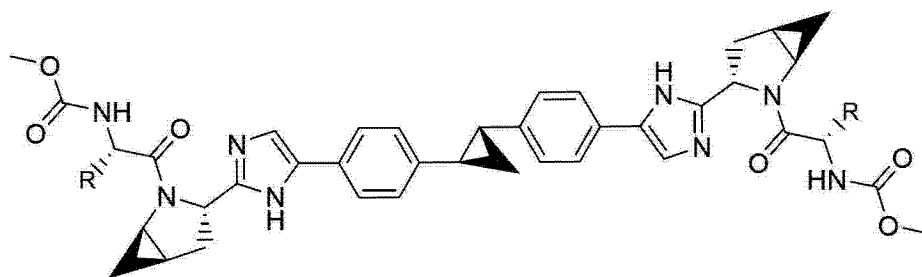
[0891]



[0892] 根据与用于制备实施例 M9.3 的操作相同的操作, 由吡咯烷 M9.3g/TFA 盐和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸制备实施例 M9.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15-14(宽单峰, 6H), 7.98(宽单峰, 2H), 7.66(d, J=8.3Hz, 4H), 7.34-7.32(m, 5H), 4.98-4.94(m, 2H), 4.50-4.46(m, 2H), 3.84-3.78(m, 6H), 3.54(s, 6H), 3.32-3.18(m, 4H), 2.39-2.29(m, 4H), 2.11-1.97(m, 2H), 1.97-1.88(m, 2H), 1.60-1.57(m, 2H), 1.51-1.26(m, 8H), 0.99-0.87(m, 2H), 0.84-0.72(m, 2H)。R_t=1.77min(条件 3); >95% 均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS: [M+H]⁺C₄₉H₅₉N₈O₈ 分析计算值: 887.45; 实验值 887.50。

[0893] 实施例 M9.5 和 M9.6

[0894]

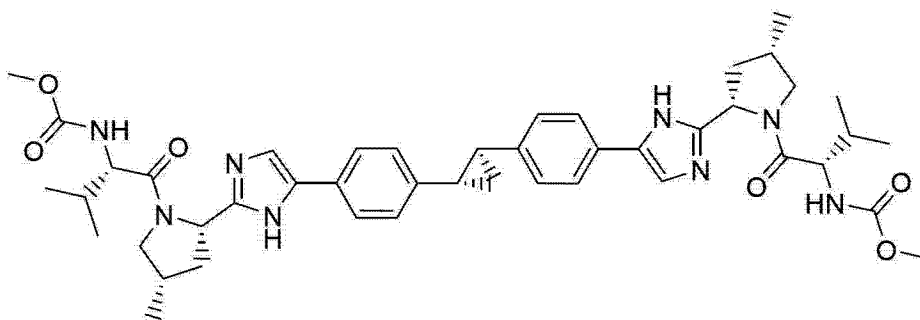


[0895] 根据由对应的立体异构体二溴化物 M9.3b1 制备实施例 M9.3 和 M9.4 所述的操作, 从二溴化物 M9.3b2 开始制备 TFA 盐形式的实施例 M9.5 和 M9.6。

实施例	R	R _t (条件 3); 均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS 数据
[0896] M9.5		1.98 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₅ H ₅₅ N ₈ O ₆ 分析计算值: 803.42; 实验值 803.43
M9.6		1.77 min; >95%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₉ H ₅₉ N ₈ O ₈ 分析计算值: 887.45; 实验值 887.60

[0897] 实施例 M9.7

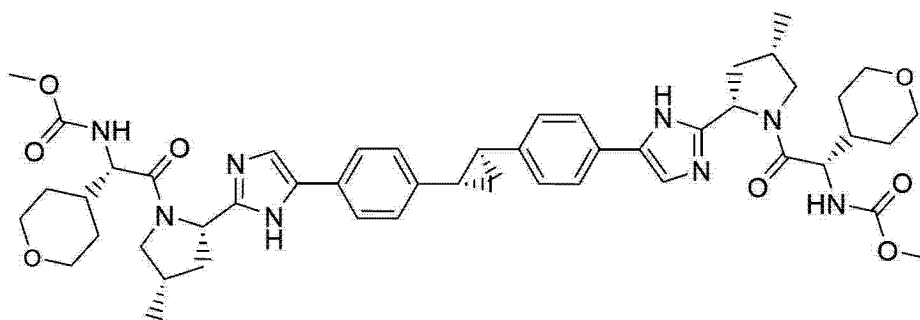
[0898]



[0899] 根据制备实施例 M9.3 所述的操作,由二溴化物 M9.3d 和酸 M12.2c 制备实施例 M9.7(TFA 盐)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.90-14.42(宽单峰, 4H), 8.02(宽单峰, 2H), 7.70(d, J=8.5Hz, 4H), 7.36(d, J=8.6Hz, 4H), 7.25(d, J=8.3Hz, 2H), 5.07(dd, J=10.7Hz/7.1Hz, 2H), 4.18-4.13(表观三重峰, 2H), 4.12-4.08(表观三重峰, 2H), 3.55(s, 6H), 3.42-3.37(表观三重峰, 2H), 2.49-2.39(m, 2H), 2.37-2.31(表观三重峰, 2H), 2.02-1.93(m, 2H), 1.87-1.78(表观四重峰, 2H), 1.62-1.59(表观三重峰, 2H), 1.14(d, J=6.3Hz, 6H), 0.82(d, J=6.5Hz, 6H), 0.77(d, J=6.8Hz, 6H)。R_t=3.12min(条件 10d); >95% 均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS: [M+H]⁺C₄₅H₅₉N₈O₆ 分析计算值: 807.46; 实验值 807.45。

[0900] 实施例 M9.8

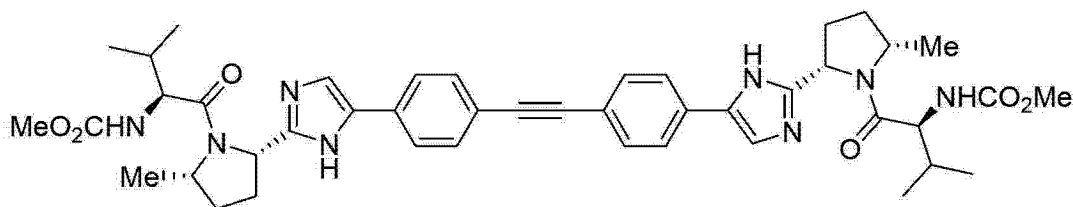
[0901]



[0902] 根据制备实施例 M9.4 所述的操作,由二溴化物 M9.3d 和酸 M12.2c 制备实施例 M9.7(TFA 盐)。R_t=3.01min(条件 10d); >95% 均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS: [M+H]⁺C₄₉H₆₃N₈O₈ 分析计算值: 891.48; 实验值 891.52。

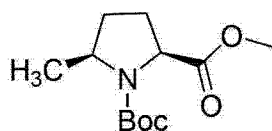
[0903] 实施例 M10

[0904]



[0905] 实施例 M10, 步骤 a

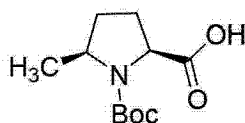
[0906]



[0907] 通过使用 J. Med. Chem., 49:3520-3535 (2006) 中描述的用于合成乙基酯类似物的操作, 在 5 个步骤中由 (S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸甲酯制备含有非对映异构体杂质的标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 4.35(m, 0.5H), 4.25(m, 0.5H), 4.05(m, 0.5H), 3.90(m, 0.5H), 3.73(s, 3H), 2.20(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.65(m, 1H), 1.50/1.40(两个重叠宽单峰, 9H), 1.31(d, J=6.0, 3H)。

[0908] 实施例 M10, 步骤 b

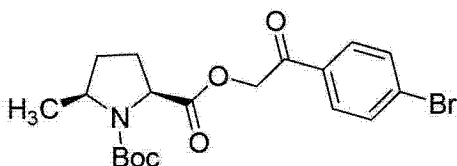
[0909]



[0910] 将氢氧化锂 (0.23g, 9.62mmol) 在水 (5mL) 中的溶液滴加至酯 M10a (1.8g, 7.4mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液, 并在室温搅拌 17hr。蒸发大部分溶剂, 并用水稀释残余物, 滴加 1N HCl, 使其达到 pH3。将其用乙酸乙酯 (20mL, 4x) 萃取, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空蒸发, 得到无色油状物, 当溶解在 EtOAc/ 己烷溶剂系统中并在室温静置时, 其得到晶体。将白色固体过滤并真空干燥 (1.42g)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, d=7.24ppm): 4.35(m, 1H), 3.95(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.70(m, 1H), 1.50(宽单峰, 9H), 1.25(d, J=7.1, 3H)。

[0911] 实施例 M10, 步骤 c

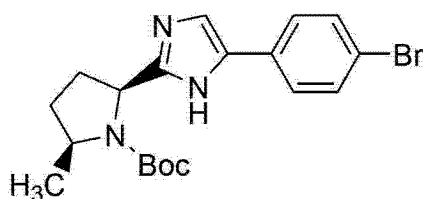
[0912]



[0913] 向酸 M10b (2.16g, 9.42mmol) 和 2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮 (2.62g, 9.42mmol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液缓慢添加二异丙基乙胺 (1.645mL, 9.42mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 5hr。真空除去溶剂, 并使残余物在乙酸乙酯和水 (1:1, 100mL) 之间分配。将有机层用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空浓缩, 得到酮酯 M10c, 为白色固体 (3.9g), 其未经进一步纯化就用于后续步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, δ=2.5ppm): 7.92(d, J=8.3, 2H), 7.78(d, J=8.5, 2H), 5.6-5.4(m, 2H), 4.35(m, 1H), 3.85(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.05(m, 2H), 1.60(m, 1H), 1.5/1.4(两个重叠宽单峰, 9H), 1.18(d, J=6.6, 3H)。LC/MS: [M+Na]⁺C₁₉H₂₄⁸¹BrNaNO₅ 分析计算值: 450.07; 实验值: 450.00。

[0914] 实施例 M10, 步骤 d

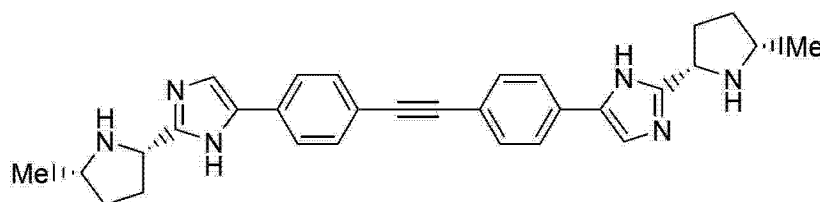
[0915]



[0916] 在 500mL 压力管中,向酮酯 M10c (3.9g, 9.15mmol) 在二甲苯 (60mL) 中的溶液添加乙酸铵 (7.05g, 91mmol)。将反应容器密封并在 140° C 加热 5hr。真空除去溶剂,并使残余物在 CH₂Cl₂ (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。将有机层洗涤 (饱和 NaHCO₃),干燥 (Na₂SO₄),并真空蒸发。用快速色谱 (30-100%EtOAc/己烷) 纯化所得粗物质,得到溴化物 M10d,为棕色泡沫状物 (3.0g, 收率 81%)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz) : 11.77 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.5, 2H), 7.52 (宽单峰, 1H), 7.50 (d, J=8.5, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.5/1.3 (重叠宽单峰, 9H), 1.20 (m, 3H)。LC/MS : [M+H]⁺C₁₉H₂₅⁷⁹BrN₃O₂ 分析计算值 : 406.11 ; 实验值 : 406.18。

[0917] 实施例 M10, 步骤 e

[0918]



[0919] 根据由溴化物 D1b 合成吡咯烷 M1b (HCl 盐) 所述的操作,由溴化物 M10d 制备吡咯烷 M10e (HCl 盐)。

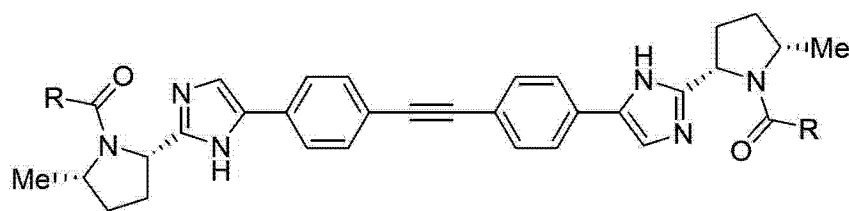
[0920] 实施例 M10

[0921] 根据由吡咯烷 M3i (HCl 盐) 合成实施例 M1 所述的操作,由溴化物吡咯烷 M10e (HCl 盐) 制备实施例 M10 (TFA 盐)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz) : 8.05 (s, 2H), 7.85 (d, J=8.1, 4H), 7.69 (d, J=7.6, 4H), 7.56 (d, J=8.0, 2H), 5.5 (m, 0.4H), 5.0 (m, 1.6H), 4.75 (1.6H), 4.10 (m, 0.4H), 3.95 (m, 2H), 3.50 (s, 6H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.46 (d, J=6.6, 5H), 1.20 (d, J=6.8, 1H), 0.9-0.9 (m, 7.2H), 0.74 (d, J=6.8, 4.8H)。LC (条件 9 和 10) : >95% 均一性指数。LC/MS (条件 3) : R_t=2.03 分钟; LC/MS : [M+H]⁺C₄₄H₅₅N₈O₆ 分析计算值 : 791.42 ; 实验值 : 791.39。

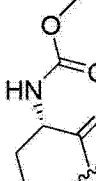
[0922] 实施例 M11 至 M12

[0923] TFA 盐实施例 M11 至 M12 根据对实施例 M10 所述的操作并通过使用适当的酸制备。

[0924]

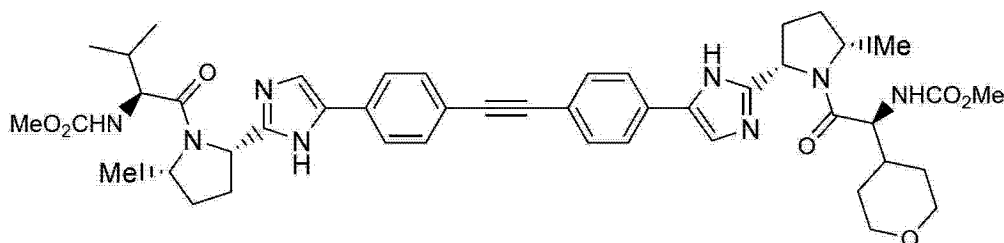


[0925]

实施例		R_t (条件 3); %均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS 数据
M11		1.89 min.; >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_6$ 分析计算值: 763.39; 实验值 763.40.
M12		1.82 min.; >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{59}N_8O_8$ 分析计算值: 875.45; 实验值 875.42.

[0926] 实施例 M12.1

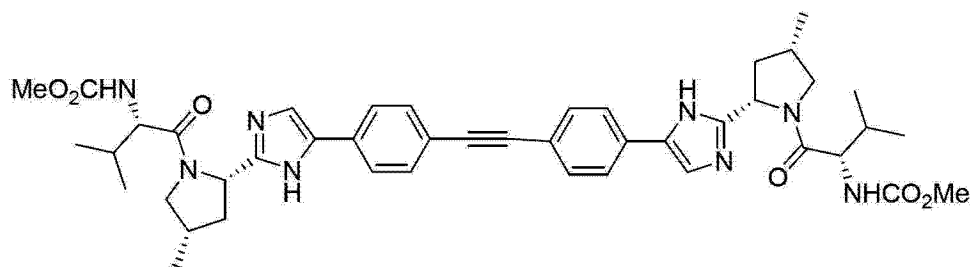
[0927]



[0928] 向吡咯烷 M10e/HCl 盐 (119mg, 0.191mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (49.0mg, 0.226mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (40.9mg, 0.233mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液添加 DIEA (0.200mL, 1.147mmol) 和 HATU (148mg, 0.390mmol), 并将混合物在室温搅拌 1hr。真空除去溶剂, 将残余物溶解在甲醇中并用反相 HPLC (MeOH/TFA/水) 纯化, 分离产物的统计混合物, 一种产物是实施例 M12.1 (TFA 盐; 浅黄色泡沫状物; 55mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz) : 8.09-7.82 (m, 6H), 7.68-7.55 (m, 6H), 5.00 (m, 2H), 4.64 (表观三重峰, 2H), 4.21-3.75 (m, 6H), 3.53 (m, 6H), 3.17 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 6H), 1.85 (m, 3H), 1.62-1.17 (‘d’ 和 ‘m’ 重叠, ‘d’ 的 J =6.6Hz, 9H), 0.88 (m, 3.6H), 0.74 (d, J =6.8Hz, 2.4H)。LC (条件 9 和 10) : >95% 均一性指数。LC/MS (条件 10h) : R_t =1.92 分钟; LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{46}H_{57}N_8O_7$ 分析计算值 : 833.44 ; 实验值 : 833.40。

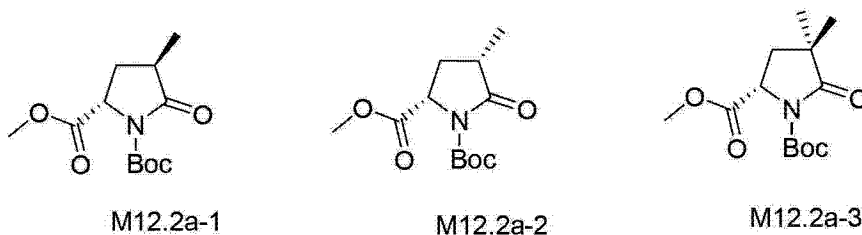
[0929] 实施例 M12.2

[0930]



[0931] 实施例 M12.2, 步骤 a

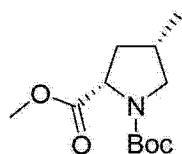
[0932]



[0933] 根据 Tetrahedron Letters, 2003, 3203-3205 中所述的操作, 由 (S)-5-氧代吡咯烷-1, 2-二羧酸·1-叔丁基酯·2-甲酯制备上面的三个酯。

[0934] 实施例 M12. 2, 步骤 b

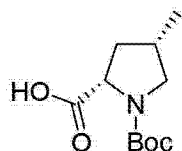
[0935]



[0936] 将甲硼烷-二甲硫醚络合物 (5.44mL, 10.88mmol) 加至酯 M12. 2a-2 (1.4g, 5.44mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液, 并将反应混合物在 40°C 加热 7hr。真空除去挥发性组分, 并在 EtOAc 和水 (各 50mL) 之间分配残余物。用 EtOAc (30mL) 萃取水层, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空浓缩。用快速色谱 (0-50%EtOAc/ 己烷) 纯化所得无色油状物, 得到酯 M12. 2b, 为无色油状物 (0.77g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24ppm, 400MHz) : 4.29-4.18 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 4H), 2.99 (表观三重峰, J=10.1, 1H), 2.43-2.97 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.47/1.42 (两个 's', 9H), 1.08-1.05 (m, 3H)。

[0937] 实施例 M12. 2, 步骤 c

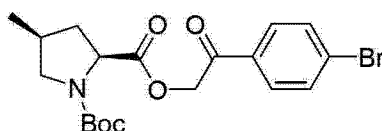
[0938]



[0939] 向酯 M12. 2b (1.69g, 6.95mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液添加 LiOH (0.250g, 10.42mmol) 在水 (5.00mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 5hr。真空蒸发有机溶剂, 将残余物用水 (10mL) 稀释并用乙醚 (10mL) 洗涤。将其在冰水浴中冷却, 并用 1N HCl 酸化至 ~ 2 的 pH 范围。然后将其用 EtOAc (20mL, 3x) 萃取。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到酸 M12. 2c, 为无色油状物, 其在长时间暴露于高真空后变为白色固体 (1.38g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24ppm, 400MHz) : 4.39-4.22 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 0.91H), 3.59-3.35 (m, 0.18H), 3.03-2.89 (m, 0.91H), 2.51-2.22 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 0.71H), 1.68-1.60 (0.29H), 1.50/1.44 (两个 's', 9H), 1.09 (表观多重峰, 3H)。

[0940] 实施例 M12. 2, 步骤 d

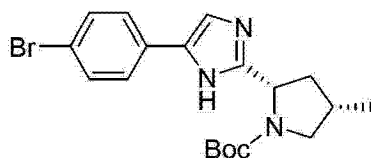
[0941]



[0942] 向 M12. 2c (1.38g, 6.02mmol) 和 2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮 (1.673g, 6.02mmol) 在乙腈 (35mL) 中的溶液添加 DIEA (1.051mL, 6.02mmol)。将其在室温搅拌 5 小时。真空蒸发溶剂, 并添加水 (50mL) 和 EtOAc (70mL), 将有机层分离并通过饱和 NaHCO_3 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发, 得到粗 M12. 2d, 为红色油状物 (2.71g), 其未经进一步纯化就用于后续步骤。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz) : 7.91 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H), 5.60–4.90 (m, 2H), 4.29 (表观三重峰, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.35–1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.40–1.32 (两个单峰, 9H), 1.02 (d, J = 6.5Hz, 3H)。LC/MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{24}^{81}\text{BrNNaO}_5$ 分析计算值 : 450.07 ; 实验值 : 450.11。

[0943] 实施例 M12. 2, 步骤 e

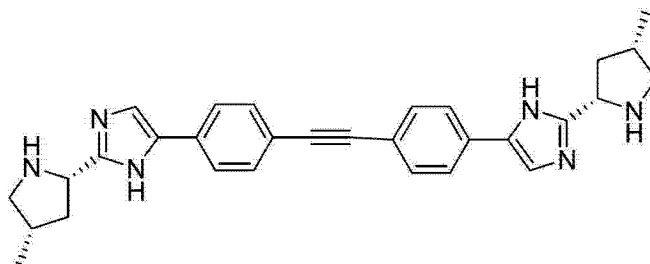
[0944]



[0945] 向含有酮酯 M12. 2d (2.57g, 6.03mmol) 在二甲苯 (50mL) 中的溶液的压力管添加乙酸铵 (4.65g, 60.3mmol)。将容器加盖并在 140°C 加热 5 小时。真空除去挥发性组分, 并在 DCM (50mL) 和水 (40mL) 之间分配残余物。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。用快速色谱 (30–100%EtOAc/ 己烷) 纯化所得粗混合物, 得到咪唑 M12. 2. e, 为棕色固体 (1.24g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz) : 7.69 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.58–7.48 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.74–1.54 (m, 1H), 1.37–1.08 (两个单峰, 9H), 1.03 (d, J = 6.3Hz, 3H)。LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{25}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ 分析计算值 : 406.11 ; 实验值 : 406.18。

[0946] 实施例 M12. 2, 步骤 f

[0947]



[0948] 根据由溴化物 D1b 合成吡咯烷 M1b (HCl 盐) 所述的操作, 由溴化物 M12. 2e 制备吡咯烷 M12. 2f (HCl 盐)。

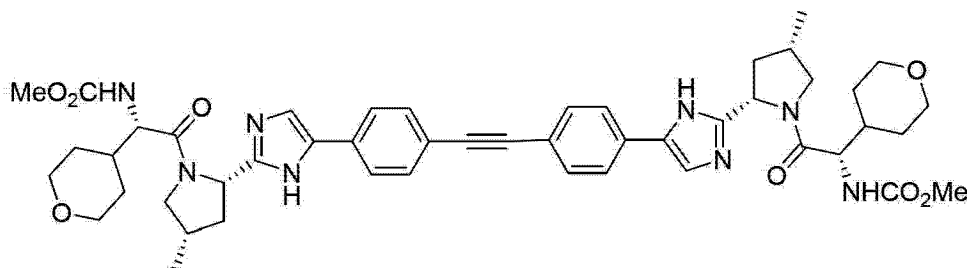
[0949] 实施例 M12. 2

[0950] 向吡咯烷 M12. 2f/HCl 盐 (200mg, 0.321mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (124mg, 0.707mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物添加 DIEA (0.337mL, 1.928mmol) 和 HATU (250mg, 0.659mmol), 并将混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 并用反相 HPLC (Phenomenex–Luna30X100mm, S10Axia, MeOH/TFA/ 水) 纯化残余物。将所得样品用不同的反相 HPLC (Water–Sunfire30X100mm S5, ACN/TFA/ 水) 再次纯化, 得到实施例 M12. 2 的 TFA 盐, 为浅黄色泡沫状物 (77.1mg)。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29ppm, 400MHz) : 7.90 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.6Hz, 4H), 7.67 (d, J = 8.5Hz, 4H), 5.18 (m, 2H), 4.30 (表观三重峰, 2H),

4.18 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 0.83-0.90 (m, 12H)。LC(条件 9 和 10): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 10h): $R_t=2.01$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+C_{44}H_{55}N_8O_6$ 分析计算值: 791.42; 实验值: 791.46。

[0951] 实施例 M12.3

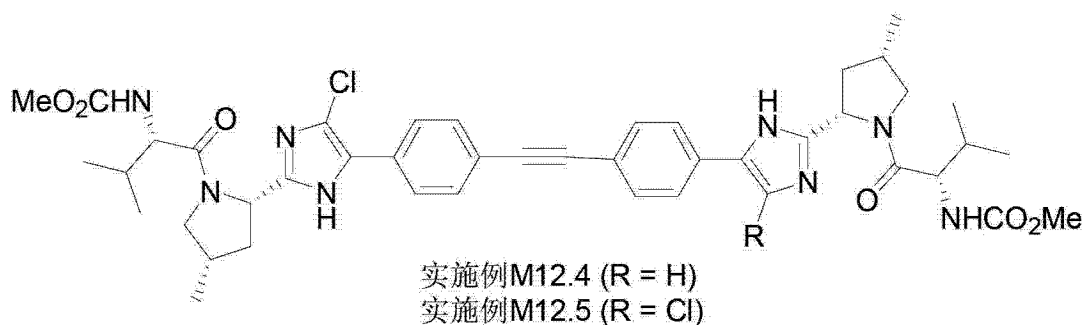
[0952]



[0953] 根据制备实施例 M12.2 所述的操作, 由吡咯烷 M12.2f/HCl 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸制备实施例 M12.3(TFA 盐)。RT: LC(条件 9 和 10): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 10h): $R_t=1.89$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+C_{48}H_{59}N_8O_8$ 分析计算值: 875.45; 实验值 875.42。

[0954] 实施例 M12.4 至 M12.5

[0955]

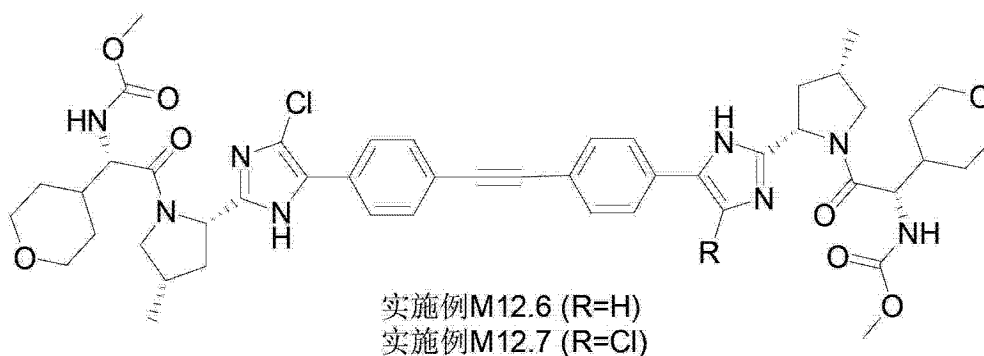


[0956] 向实施例 M12.2(使用 MCX 柱和 2N NH_3 /MeOH 游离碱化)(80mg, 0.101mmol) 在 DMF(5mL) 中的溶液添加 NCS(17.56mg, 0.131mmol), 并在 50°C 加热 3 小时。将另外的 NCS(5mg, 0.037mmol) 加至混合物并再继续加热 5 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 MeOH 中并加载至反相 HPLC 条件 (MeOH/TFA/水), 得到实施例 M12.4/TFA 盐(浅黄色泡沫状物, 24mg) 和实施例 M12.5/TFA 盐(浅黄色泡沫状物, 28mg)。实施例 M12.4/TFA 盐: ^1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$, 400MHz): 8.17 (s, 1H), 7.83-7.73 (m, 6H), 7.66 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.37 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.54-2.24 (m, 4H), 1.87-1.63 (m, 4H), 1.13-1.08 (m, 6H), 0.85-0.74 (m, 12H)。LC(条件 9a.1 和 10a.1): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 11): $R_t=4.26$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+C_{44}H_{54}ClN_8O_8$ 分析计算值: 825.39; 实验值: 825.50。实施例 M12.5/TFA 盐: (DMSO- d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$, 400MHz): 7.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H), 7.66 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 4H), 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.85 (m, 2H), 4.13 (表观三重峰, 2H), 4.04 (表观三重峰, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.24 (表观三重峰, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.09 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H), 0.85 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.80 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H)。LC(条件

9a 和 10a. 1) :>95% 均一性指数。LC/MS (条件 11) : $R_t=4.44$ 分钟 ;LC/MS : $[M+H]^+ C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_6$ 分析计算值 :859.35 ;实验值 :859.30。

[0957] 实施例 M12.6 至 M12.7

[0958]

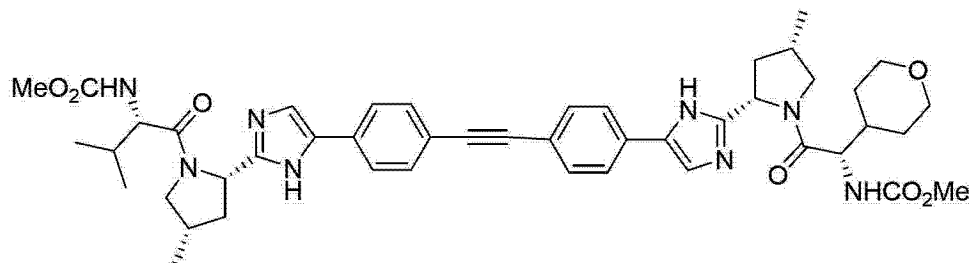


[0959] 根据制备实施例 12.4-12.5 所述的操作,由实施例 M12.3 制备 TFA 盐形式的实施例 12.6-12.7。

实施例	RT(条件 12); %均一性指数(条件 12); MS 数据
[0960] M12.6	13.68 min.; >95%; LC/MS: $[M+H]^+ C_{48}H_{58}ClN_8O_8$ 分析计算值: 909.41; 实验值 909.8
M12.7	17.12 min.; >95%; LC/MS: $[M+H]^+ C_{48}H_{57}Cl_2N_8O_8$ 分析计算值: 943.37; 实验值 943.7

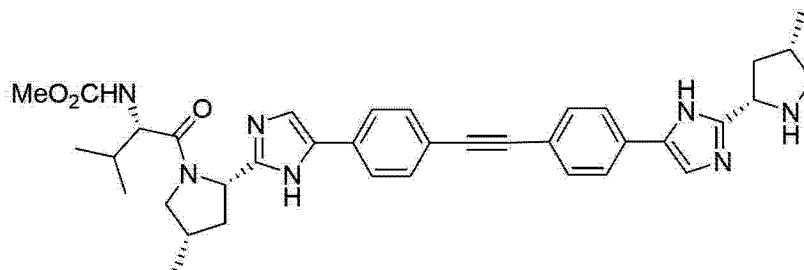
[0961] 实施例 M12.8

[0962]



[0963] 实施例 M12.8, 步骤 a

[0964]



[0965] 向吡咯烷 M12.2f/HCl 盐 (120mg, 0.193mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (35.1mg, 0.200mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物添加 DIEA (0.168mL, 0.964mmol), 接着添加 HATU (70.4mg, 0.185mmol), 并将混合物在室温搅拌 1hr。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 MeOH 中并加载至反相 HPLC 条件 (MeOH/TFA/水), 分离出吡咯烷 M12.8a 的 TFA

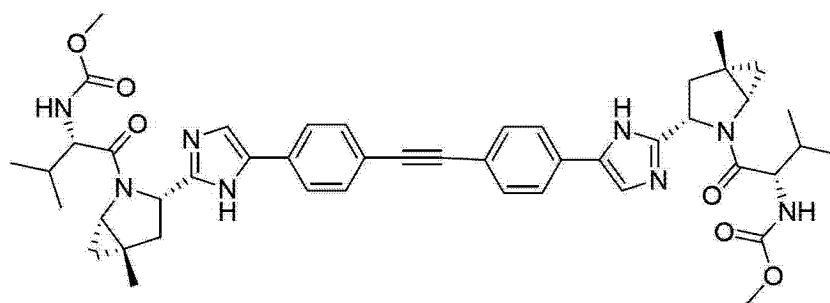
盐,为黄色固体(36mg)。将样品游离碱化(MCX柱;MeOH洗涤液;2N NH_3 /MeOH洗脱液),得到黄色固体(22.3mg)。LC/MS:[M+H]⁺ $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_7\text{O}_3$ 分析计算值:634.35;实验值:634.35。

[0966] 实施例 M12.8

[0967] 向吡咯烷 M12.8a(22.3mg,0.035mmol)和(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸(12.99mg,0.060mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加DIEA(0.018mL,0.106mmol)和HATU(13.65mg,0.036mmol),并将混合物在室温搅拌2小时。真空除去挥发性组分,将残余物溶解在MeOH中并加载至反相HPLC条件(柱:Phenomenex-Luna30X100mm,S10Axia;MeOH/TFA/水)。将所得样品用第二反相HPLC(柱:Water-Sunfire30X100mmS5;ACN/TFA/水)再次纯化,得到实施例M12.8的TFA盐,为浅黄色泡沫状物(16mg)。¹H NMR(甲醇-d₄, δ =3.29ppm,400MHz):7.92(d,J=5.0Hz,2H),7.77(d,J=8.5Hz,4H),7.72-7.69(m,4H),5.21(m,2H),4.39-4.22(m,4H),3.92(m,2H),3.67(s,6H),3.47-3.28(m,4H),2.68(m,2H),2.54(m,2H),2.06-1.85(m,4H),1.25(d,J=6.5Hz,6H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.91(d,J=7.3Hz,6H)。LC(条件9和10):>95%均一性指数。LC/MS(条件10d):R_t=3.10分钟;LC/MS:[M+H]⁺ $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_8\text{O}_7$ 分析计算值:833.44;实验值:833.47。

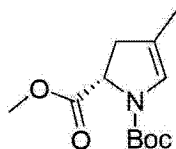
[0968] 实施例 M12.9

[0969]



[0970] 实施例 M12.9,步骤 a

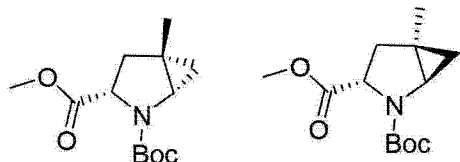
[0971]



[0972] 在干冰/丙酮浴中,在-50°C向M12.2a-1和M12.2a-2(4.75g,18.46mmol)的混合物溶液滴加三乙基氢化硼锂(19.20mL,19.20mmol),历时10min。添加许尼希碱(13.58mL,78mmol),并搅拌10分钟,并添加固体DMAP(0.122g,0.997mmol),搅拌15min,并历时15分钟滴加三氟乙酸酐(2.98mL,21.08mmol)。然后移除干冰/丙酮浴,并将反应混合物搅拌4hr,同时使其升温至室温。将反应混合物用水(50mL)、饱和NaCl(30mL)洗涤,并真空浓缩。用快速色谱(8-60%EtOAc/己烷)纯化所得粗物质,得到酯M12.9a,为黄色油状物(2.85g)。¹H NMR(CDCl_3 ,400MHz):6.36(s,0.5H),6.25(s,0.5H),4.70-4.57(m,1H),3.78(s,3H),2.96(m,1H),2.54(m,1H),1.70(s,3H),1.50(s,4.5H),1.44(s,4.5H)。

[0973] 实施例 M12.9,步骤 b

[0974]



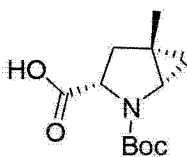
M12.9b-1

M12.9b-2

[0975] 历时 20min, 将二乙基锌 (1.1M, 在甲苯中, 59.1mL, 65.0mmol) 滴加至酯 M12.9a (5.23g, 21.68mmol) 的冷却的 (-23°C) 甲苯 (60mL) 溶液, 并搅拌 10min。历时 10min 滴加氯碘甲烷 (9.44mL, 130mmol), 并将反应混合物在 -21°C 搅拌 16hr。将饱和 NaHCO_3 (60mL) 加至反应混合物, 除去冷却浴, 并将混合物搅拌 10min。然后将其过滤, 并用甲苯 (50mL) 洗涤滤饼。分配滤液, 将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。用快速色谱 (2-10%EtOAc/己烷) 纯化所得粗物质, 得到酯 M12.9b-1 (第一洗脱物; 无色油状物; 2.88g) 和酯 M12.9b-2 (第二洗脱物; 无色油状物; 1.01g)。基于 NOE 研究进行相对立体化学指定。酯 M12.9b-1: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 4.65-4.52 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.51-1.42 (两个单峰, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.07 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 1H)。

[0976] 实施例 M12.9, 步骤 c

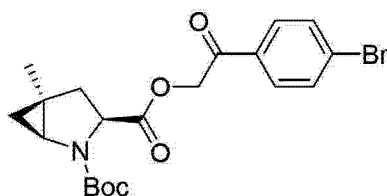
[0977]



[0978] 向 M12.9b-1 (2.88g, 11.28mmol) 在乙醇 (20mL) 中的溶液添加 LiOH (0.324g, 13.54mmol) 在水 (10.00mL) 中的溶液, 并将混合物在室温搅拌 6hr。真空除去大部分挥发性组分, 并在水 (20mL) 和乙醚 (20mL) 之间分配残余物。将水层在冰水浴中冷却, 用 1N HCl 酸化至 pH 为 2 的范围, 并用 EtOAc (30mL, 4x) 萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发, 得到酸 M12.9c, 为粘稠固体 (2.55g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): 4.64 (m, 1H), 3.25 (表观单峰, 1H), 2.70-2.40 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 9H), 1.27 (s, 3H), 1.10-0.80 (m, 1H), 0.67 (m, 1H)。

[0979] 实施例 M12.9, 步骤 d

[0980]

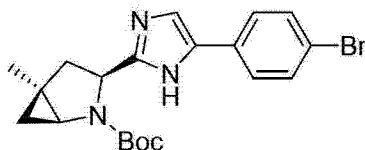


[0981] 向酸 M12.9c (2.05g, 8.50mmol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液添加 2-溴-1-(4-溴苯基)乙酮 (2.361g, 8.50mmol), 接着添加 DIEA (1.484mL, 8.50mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 16hr。真空除去大部分挥发性组分, 并在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配残余物。将有机层用饱和 NaHCO_3 (30mL) 和饱和 NaCl (20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空蒸发, 得到酮酯 M12.9d, 为白色泡沫状物 (3.5g)。LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{24}^{81}\text{BrNNaO}_5$ 分析计算值: 462.07;

实验值 :461.91。

[0982] 实施例 M12.9, 步骤 e

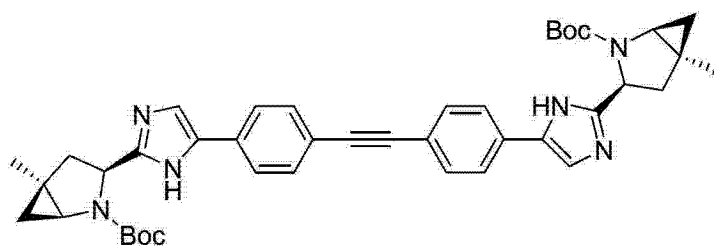
[0983]



[0984] 在压力管中,向酮酯 M12.9e (3.5g, 7.99mmol) 和二甲苯 (80mL) 的混合物添加乙酸铵 (6.16g, 80mmol), 并将反应混合物加盖并在 140° C 加热 4.5hr。真空除去挥发性组分, 并在 DCM (70mL) 和水 (70mL) 之间分配残余物。将有机层用饱和 NaHCO₃ (30mL) 洗涤, 并真空浓缩。用快速色谱 (40-100%EtOAc/ 己烷) 纯化所得粗物质, 得到咪唑 M12.9e, 为棕色固体 (2.8g)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ =2.5ppm, 400MHz) : 7.68 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.45-2.09 (M, 2H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.42-1.16 (m, 12H), 0.62 (m, 1H)。LC/MS : [M+H]⁺C₂₀H₂₅⁸¹BrN₃O₂ 分析计算值 :420.11 ;实验值 :420.02。

[0985] 实施例 M12.9, 步骤 f

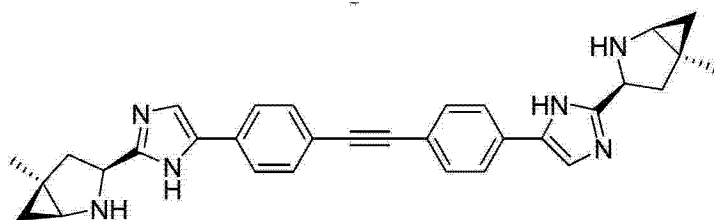
[0986]



[0987] 向含有溴化物 M12.9e (0.354g, 1.007mmol) 和 1,2-二(三甲基甲锡烷基)乙炔 (0.354g, 1.007mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液的压力管添加 Pd(Ph₃P)₄ (0.070g, 0.060mmol), 将反应混合物脱气 10 分钟, 并将反应容器盖并在 90° C 加热 14hr。真空除去大部分挥发性组分, 并在 DCM (60mL) 和水 (40mL) 之间分配残余物。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 并真空蒸发。用快速色谱 (40-100%EtOAc/ 己烷) 纯化所得粗物质, 得到炔 M12.9f, 为红色固体 (0.3g)。LC/MS : [M+H]⁺C₄₂H₄₉N₆O₄ 分析计算值 :701.38 ;实验值 :701.43。

[0988] 实施例 M12.9, 步骤 g

[0989]



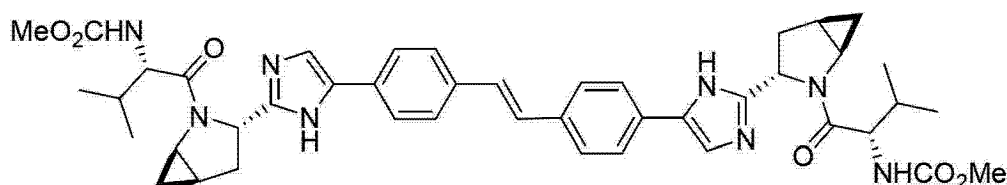
[0990] 将 4N HCl/二噁烷 (3.90mL, 128mmol) 加至氨基甲酸酯 M12.9f (0.3g, 0.428mmol), 并将混合物在室温搅拌 5hr。真空除去挥发性组分, 并将残余物在高真空下干燥过夜, 得到吡咯烷 M12.9g 的 HCl 盐, 为黄色固体 (0.27g)。LC/MS : [M+H]⁺C₃₂H₃₃N₆ 分析计算值 :501.28 ;实验值 :501.22。

[0991] 实施例 M12.9

[0992] 向 M12.9g/HCl 盐 (60mg, 0.093mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (35.8mg, 0.204mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物添加 DIEA (0.097mL, 0.557mmol) 和 HATU (72.7mg, 0.191mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 2hr。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 MeOH 中并加载至反相 HPLC 纯化 (Phenomenex-Luna30X100mm, S10Axia, MeOH/TFA/水)。将所得样品用第二反相 HPLC (Water-Sunfire30X150mm OBD, ACN/TFA/水) 再次纯化, 得到实施例 M12.9 的 TFA 盐, 为浅黄色泡沫状物 (37mg)。LC/MS (条件 10d): $R_t=3.08$ 分钟; LC (条件 9 和 10): >95% 均一性指数。LC/MS: $[M+H]^+ C_{46}H_{55}N_8O_6$ 分析计算值: 815.42; 实验值: 815.46。

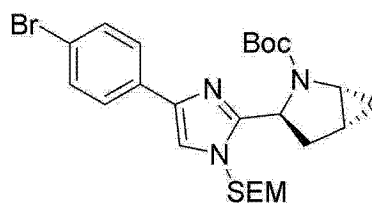
[0993] 实施例 M13

[0994]



[0995] 实施例 M13, 步骤 a

[0996]

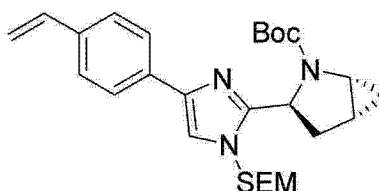


(SEM 区域化学未测定)

[0997] 向溴化物 M3h (1.0g, 2.47mmol) 在 DMF (25mL) 中的溶液添加氢化钠 (60%; 0.109g, 2.72mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 20min。然后滴加 (2-(氯甲氧基) 乙基) 三甲基硅烷 (0.482mL, 2.72mmol), 并将反应混合物搅拌 21h。真空除去挥发性组分, 并在乙酸乙酯 (25mL) 和水 (25mL) 之间分配残余物。用乙酸乙酯 (2x25mL) 萃取水层, 将合并的有机相用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物吸收在 $CHCl_3$ (2mL) 中并加载至 Thomson 硅胶柱, 用 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到具有未知区域化学构成的溴化物 M13a, 为浅黄色泡沫状物 (1.171g)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, $\delta=2.5$ ppm, 400MHz): 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.6$, 2H), 7.52 (d, $J=8.6$, 2H), 5.62-5.31 (宽单峰, 1H), 5.26 (d, $J=10.8$, 1H), 4.84-4.66 (表观宽单峰, 1H), 3.57-3.36 (表观宽单峰, 1H), 3.50 (t, $J=8.1$, 2H), 2.44-2.20 (表观宽单峰, 2H), 1.77-1.60 (表观宽单峰, 1H), 1.52-1.23 (宽单峰, 4H), 1.23-0.96 (宽单峰, 5H), 0.92-0.79 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 1H), 0.64-0.55 (表观宽单峰, 1H), 0.00 (s, 9H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{25}H_{37}^{79}BrN_3O_3Si$ 分析计算值: 534.18; 实验值: 533.99。

[0998] 实施例 M13, 步骤 b

[0999]

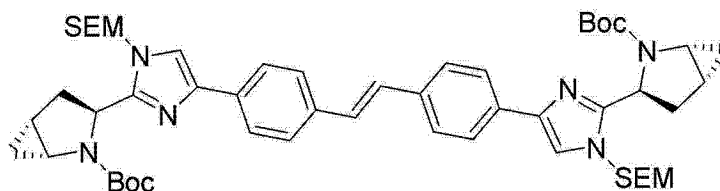


(SEM 区域化学未测定)

[1000] 在密封反应容器中,向溴化物 M13a(0.5542g,1.037mmol) 和三乙胺 (0.434mL, 3.11mmol) 在 2-丙醇 (2.000mL) 和水 (1mL) 中的溶液添加乙烯基三氟硼酸钾 (0.181g, 1.348mmol),接着添加 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物 (0.085g,0.104mmol)。将反应混合物用氮气吹洗,加盖并在 100°C 加热 17h。真空除去挥发性组分,并在乙酸乙酯 (25mL) 和水 (25mL) 之间分配残余物,并用乙酸乙酯 (2x25mL) 萃取水相。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物吸收在 CHCl_3 (4mL) 中并加载至 Thomson 硅胶柱,用 25% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到烯烃 M13b,为浅黄色粘稠油状物 (345.4mg)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ =2.5ppm,400MHz):7.71(d, J =8.3,2H), 7.67(s, 1H), 7.45(d, J =8.3,2H), 6.72(dd, J =17.6, 11.1, 1H), 5.8(dd, J =0.8, 17.6, 1H), 5.60-5.29(表观宽单峰,1H), 5.26(d, J =10.8, 1H), 5.22(d, J =11.8, 1H), 4.83-4.67(表观宽单峰,1H), 3.59-3.35(表观宽单峰,1H), 3.51(t, J =8.1, 2H), 2.41-2.23(表观宽单峰, 2H), 1.76-1.59(表观宽单峰,1H), 1.51-1.22(表观宽单峰,4H), 1.22-0.97(表观宽单峰, 5H), 0.93-0.80(m, 2H), 0.80-0.71(m, 1H), 0.65-0.56(表观宽单峰,1H), 0.00(s, 9H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ 分析计算值:482.28;实验值:482.24。

[1001] 实施例 M13,步骤 c

[1002]

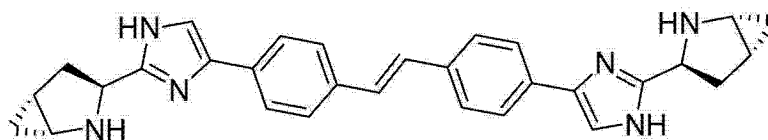


(SEM 区域化学未测定)

[1003] 向烯烃 M13b(0.748g,1.552mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液添加 Grubbs2nd Generation Catalyst(第二代催化剂)(0.132g,0.155mmol),并在氮气下在室温搅拌 18hr。将反应混合物加载至 Thomson 硅胶柱,用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 M13c,为褐色泡沫状物 (0.50g)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ =2.5ppm,400MHz):7.74(d, J =8.4,4H), 7.68(s, 2H), 7.58(d, J =8.3,4H), 7.22(s, 2H), 5.72-5.34(宽单峰,3H), 5.34-5.21(m, 2H), 4.94-4.63(表观宽单峰,3H), 3.52(t, J =7.8,4H), 2.45-2.20(表观宽单峰,4H), 1.88-1.57(表观宽单峰,2H), 1.57-1.26(宽单峰,8H), 1.26-0.98(宽单峰,10H), 0.93-0.80(m, 4H), 0.80-0.69(m, 2H), 0.69-0.51(表观宽单峰,2H), 0.00(s, 18H)。

[1004] 实施例 M13,步骤 d

[1005]



[1006] 将 4N HCl/二噁烷 (13mL) 小心加至用冰/水浴冷却的含有 M13c (0.4799g, 0.513mmol) 的烧瓶。将水 (4mL) 和 12N HCl (2mL) 的混合物加至上面的混合物, 除去冷却浴并将反应混合物继续搅拌 24h。将 MeOH (2mL) 加至反应混合物, 并继续搅拌 17h。真空除去所有溶剂, 得到吡咯烷 M13d (.4HCl), 为黄色/褐色固体 (317mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): 10.78–9.87 (极宽单峰, ~ 3H), 8.01 (s, 2H), 7.87 (d, J=8.4, 4H), 7.71 (d, J=8.6, 4H), 7.35 (s, 2H), 4.76 (表观三重峰, J=8.8, 2H), 3.43 (表观三重峰, J=5.1, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.55–2.52 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.16–1.05 (m, 2H), 0.86 (m, 2H)。LC/MS: [M+H]⁺C₃₀H₃₁N₆ 分析计算值: 475.26; 实验值: 475.26。

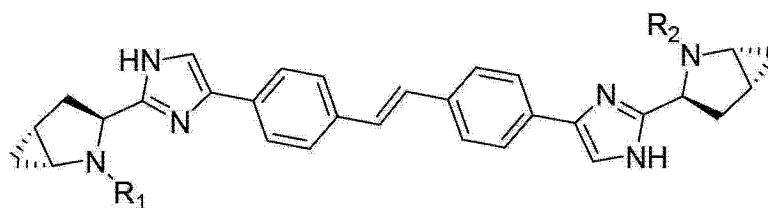
[1007] 实施例 M13

[1008] 根据制备实施例 M1 所述的操作, 由吡咯烷 M13d (.4HCl) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸制备实施例 M13 的 TFA 盐。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): 8.14–7.95 (宽单峰, 2H), 7.80–7.74 (m, 8H), 7.40 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.3, 2H), 5.0 (表观三重峰, J=7.3, 2H), 4.41 (表观三重峰, J=7.6, 2H), 3.81–3.67 (m, 2H), 3.54 (s, 6H), 2.57–2.46 (与 DMSO-d₆ 重叠) (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.19–2.05 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.02–0.89 (m, 7.5H), 0.89–0.70 (m, 8.5H)。LC (条件 3): R_t=1.92min; LC/MS: [M+H]⁺C₄₄H₅₃N₈O₆ 分析计算值: 789.41; 实验值: 789.46。

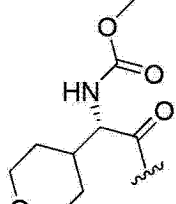
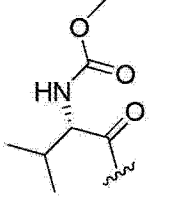
[1009] 实施例 M14 至 M15

[1010] 通过使用合成实施例 M1 所述的操作, 由吡咯烷 M13d 和适当的酸制备实施例 M14 (TFA 盐)。在实施例 M15 的情况中, 将 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸的等摩尔混合物用于偶合步骤, 并通过对实施例 M1 所述的 HPLC 技术分离所得的产物的统计混合物。

[1011]

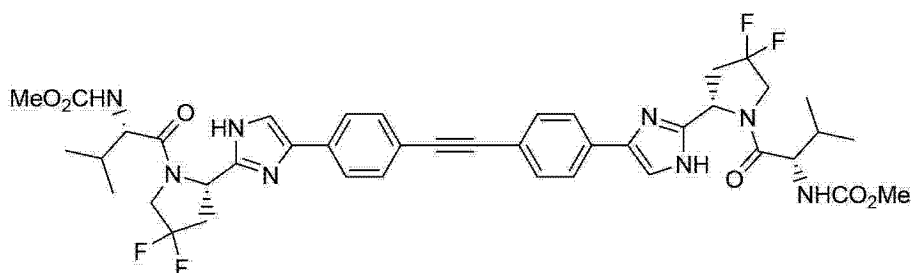


实施例	R ₁	R ₂	R _t (条件 3); %均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS 数据
[1012] M14			1.72 min.; >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₈ H ₅₇ N ₈ O ₈ 分析计算值: 873.43; 实验值 873.48

实施例	R ₁	R ₂	R _t (条件 3); %均一性指数(条件 9 和 10); LC/MS 数据
[1013] M15			1.82 min.; >98%; LC/MS: [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₅ N ₈ O ₇ 分析计算值: 831.42; 实验值 831.47

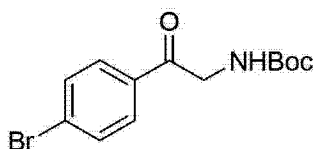
[1014] 实施例 N1

[1015]



[1016] 实施例 N1, 步骤 a

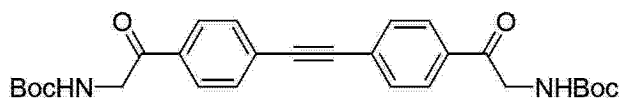
[1017]



[1018] 向 2-氨基-1-(4-溴苯基)乙酮·HCl (4.0g, 15.97mmol) 在 DCM (50.0mL) 中的悬浮液添加碳酸氢钠 (4.02g, 47.9mmol)。然后将 Boc-酸酐 (3.89mL, 16.77mmol) 加至溶液, 并将反应混合物温热至室温并搅拌 18 小时。然后添加 DIEA (3mL, 17.18mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时, LCMS 显示反应完成。用 EtOAc 和水稀释反应混合物, 有机相用 5% 柠檬酸、水和饱和 NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到溴化物 N1A (5.0g), 为黄色固体, 其未经进一步纯化就用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, MeOD) ppm 7.89 (2H, m), 7.68 (2H, m, J=8.53Hz), 4.52 (2H, s), 1.38-1.51 (9H, m)。LC/MS (条件 10d): R_t=3.56 分钟; LC/MS: [M+Na]⁺C₁₃H₁₆BrNaNO₃ 分析计算值: 336.03; 实验值: 335.97。

[1019] 实施例 N1, 步骤 b

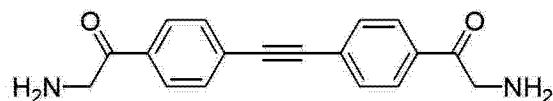
[1020]



[1021] 向氨基甲酸酯 N1a (2.0g, 6.37mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液添加 1,2-二(三甲基锡烷基)乙炔 (1.119g, 3.18mmol)。将反应混合物脱气, 添加四(三苯基膦)钯 (0) (0.184g, 0.159mmol), 并将混合物在 90° C 加热 4 小时。将粗反应混合物加载至 90g 硅胶柱, 用 0-60% EtOAc/己烷梯度洗脱 20 分钟。将 N1b (0.83g) 作为黄色固体收集。LC/MS (条件 10d): R_t=4.1 分钟; LC/MS: [M+Na]⁺C₂₈H₃₂NaN₂O₆ 分析计算值: 515.23; 实验值: 515.10。

[1022] 实施例 N1, 步骤 c

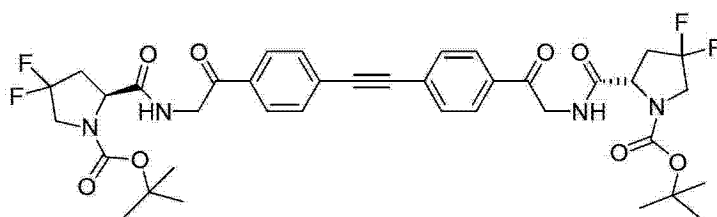
[1023]



[1024] 向炔 N1b (1.13g, 2.294mmol) 在 1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液添加 4M HCl/二噁烷 (4mL, 16.00mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩至干, 得到黄色固体。将固体用己烷和 EtOAc 洗涤, 然后干燥, 得到氨基酮 N1c · 2HCl (0.508g)。¹H NMR (400MHz, MeOD) ppm 8.10 (4H, d, J=8.53Hz), 7.78 (4H, d, J=8.53Hz), 4.64 (4H, s)。LC/MS (条件 10d): R_t=1.94 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₁₈H₁₇N₂O₂ 分析计算值: 293.12; 实验值: 293.07。

[1025] 实施例 N1, 步骤 d

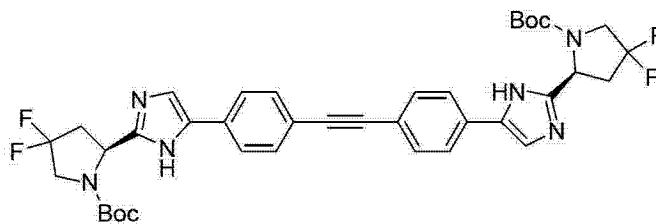
[1026]



[1027] 向 (S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-羧酸 (0.25g, 0.995mmol)、氨基酮 N1c · 2HCl (0.182g, 0.498mmol)、HATU (0.189g, 0.498mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物添加 DIEA (0.521mL, 2.99mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将粗混合物加载至 80g 硅胶柱, 用 0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱 20 分钟。收集酮酰胺 N1d (0.12g), 为黄色固体。LC/MS (条件 10d): R_t=4.08 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₃₈H₄₃F₄N₄O₈ 分析计算值: 759.29; 实验值: 759.03。

[1028] 实施例 N1, 步骤 e

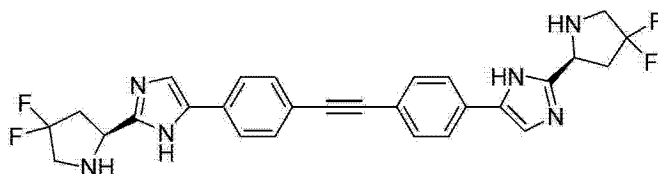
[1029]



[1030] 在密封管中, 将酮酰胺 N1d (0.12g, 0.158mmol) 和乙酸铵 (0.122g, 1.582mmol) 在二甲苯 (2mL) 中的混合物在 140°C 加热 4 小时。在 EtOAc 和水之间分配反应混合物, 将有机层用饱和 NaHCO₃ 和饱和 NaCl 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解在少量二氯甲烷中并加载至 40g 硅胶柱, 用 0-100% EtOAc/己烷梯度洗脱 20 分钟。收集咪唑 N1e (0.054g), 为黄色固体。LC/MS (条件 10d): R_t=3.3 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₃₈H₄₁F₄N₆O₄ 分析计算值: 721.3; 实验值: 721.10。

[1031] 实施例 N1, 步骤 f

[1032]



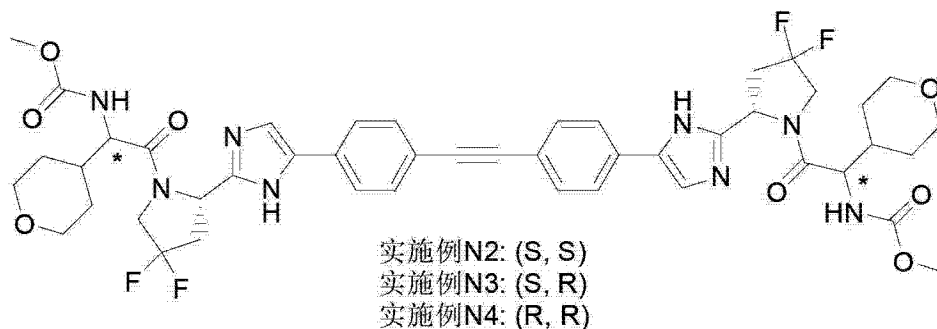
[1033] 向咪唑 N1e (0.054g, 0.075mmol) 在 1,4-二噁烷中的溶液添加 4M HCl/二噁烷 (0.5mL, 2.0mmol) 加上几滴 MeOH。将反应混合物在室温搅拌 4 小时,并浓缩,得到吡咯烷 N1f·4HCl (0.055g),为淡黄色固体。LC/MS(条件 10d): $R_t=2.94$ 分钟;LC/MS: $[M+H]^+C_{28}H_{25}F_4N_6$ 分析计算值:520.2;实验值:521.10。

[1034] 实施例 N1

[1035] 向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.014g, 0.079mmol)、吡咯烷 N1f·4HCl (0.025g, 0.038mmol)、HATU (0.030g, 0.079mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物添加 DIEA (0.039mL, 0.225mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时,用 MeOH 洗脱,过滤并通过反相 HPLC 纯化,得到实施例 N1 (0.026g) 的 TFA 盐,为白色固体。LC(条件 10b 和 10c):>95% 均一性指数。LC/MS(条件 10d): $R_t=3.11$ 分钟;LC/MS: $[M+H]^+C_{42}H_{47}F_4N_8O_6$ 分析计算值:835.35;实验值:835.16。

[1036] 实施例 N2

[1037]



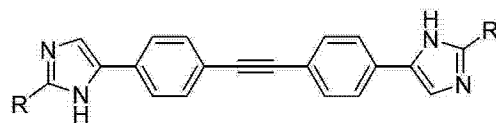
[1038] 通过使用合成实施例 N1 所述的操作,使吡咯烷 N1f 与 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸偶合。所得的三种非对映异构体 (TFA 盐) 通过使用以下条件分离:柱=Waters-Sunfire30X100mm S5;开始 %B=0;最后 %B=32;梯度时间=25min;停止时间=25min;流速=40mL/min;波长=220nm;溶剂 A=0.1%TFA/10%MeCN/90% 水;溶剂 B=0.1%TFA/90%MeCN/10% 水。

实施例	分析条件
N2	LC(条件 10b 和 10c): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 10d): $R_t=2.90$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+ C_{46}H_{51}F_4N_8O_8$ 分析计算值: 919.37; 实验值: 919.41.
N3	LC(条件 10b 和 10c): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 10d): $R_t=2.96$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+ C_{46}H_{51}F_4N_8O_8$ 分析计算值: 919.37; 实验值: 919.41.
N4	LC(条件 10b 和 10c): >95% 均一性指数。LC/MS(条件 10d): $R_t=3.00$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+ C_{46}H_{51}F_4N_8O_8$ 分析计算值: 919.37; 实验值: 919.41.

[1040] 实施例 N5 至 N7.3

[1041] 通过使用合成实施例 N1 所述的操作,从氨基酮 N1c 和得自商业来源的适当的起始物质开始制备实施例 N5 至 N7.3 (TFA 盐)。

[1042]

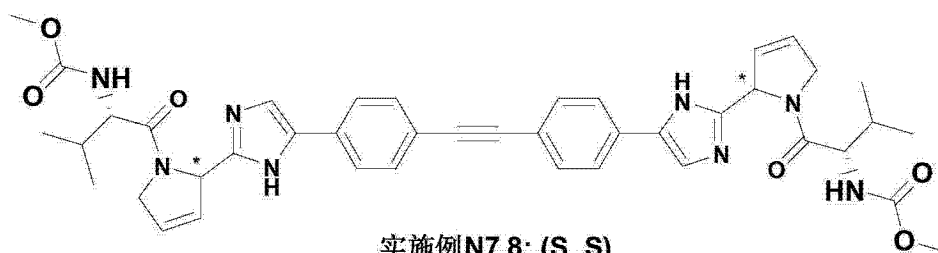


实施例	R	分析条件
N5		LC(条件 10b 和 10c): >95%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 3.05$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_8$ 分析计算 值: 795.38; 实验值: 795.23.
N6		LC(条件 10b 和 10c): >95%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 3.23$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{55}N_8O_6$ 分析计算 值: 791.42; 实验值: 791.54.
N7		LC(条件 10b 和 10c): 93%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 3.06$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_8$ 分析计算 值: 795.38; 实验值: 795.4.
N7.1		LC(条件 10b 和 10c): 97%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 3.056$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{44}H_{51}N_8O_6$ 分析计算 值: 787.39; 实验值: 787.4.
N7.2		LC(条件 10b 和 10c): 98%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 2.878$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{42}H_{51}N_8O_8$ 分析计算 值: 795.38; 实验值: 795.41.
N7.3		LC(条件 10b 和 10c): >95%均一性指数。 LC/MS(条件 10d): $R_t = 3.04$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{48}H_{59}N_8O_8$ 分析计算 值: 875.45; 实验值: 875.02.

[1043]

[1044] 实施例 N7.8 和 N7.9

[1045]



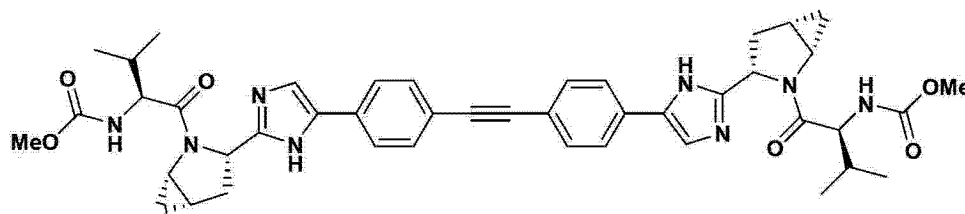
实施例N7.8: (S, S)

实施例N7.9: (S, R)

[1046] 当在合成实施例N1所述的操作中使用可商购的(S)-1-(叔丁氧基羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-羧酸替代(S)-1-(叔丁氧基羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-羧酸时,从最后步骤分离出两种非对映异构体(实施例N7.8和N7.9)。两种非对映异构体(TFA盐)通过使用以下条件分离:柱=Waters-Sunfire30X100mm S5;开始%B=0;最后%B=25;梯度时间=30min;停止时间=30min;流速=40mL/min;波长=220nm;溶剂A=0.1%TFA/10%MeCN/90%水;溶剂B=0.1%TFA/90%MeCN/10%水。实施例N7.8:¹H NMR(400MHz,MeOD)ppm7.94(2H,s),7.74-7.81(4H,m),7.67-7.73(4H,m),6.33-6.42(2H,m),5.98-6.09(4H,m),4.85(2H,d,J=1.76Hz),4.63-4.76(2H,m),4.14(2H,d,J=8.03Hz),3.66(6H,s),1.95-2.05(2H,m),0.93(6H,d,J=6.53Hz),0.87(6H,d,J=6.78Hz)。LC(条件10d):R_t=2.933min;LC/MS:[M+H]⁺C₄₂H₄₆N₈O₆分析计算值:758.35;实验值:759.41。实施例N7.9:¹H NMR(400MHz,MeOD)ppm7.92(2H,d,J=14.81Hz),7.75-7.83(4H,m),7.69(4H,dd,J=8.66,2.13Hz),6.37(2H,td,J=6.65,2.26Hz),6.03-6.09(1H,m),5.98-6.03(3H,m),4.85(2H,d,J=1.76Hz),4.72(1H,d,J=5.02Hz),4.59-4.68(1H,m),4.15(2H,dd,J=8.03,4.77Hz),3.64-3.69(3H,m),3.55-3.62(3H,m),1.95-2.11(2H,m),1.03(6H,d,J=6.53Hz),0.93(3H,d,J=6.78Hz),0.87(3H,d,J=6.78Hz)。LC(条件10d):R_t=2.920min;LC/MS:[M+H]⁺C₄₂H₄₆N₈O₆分析计算值:758.35;实验值:759.34。

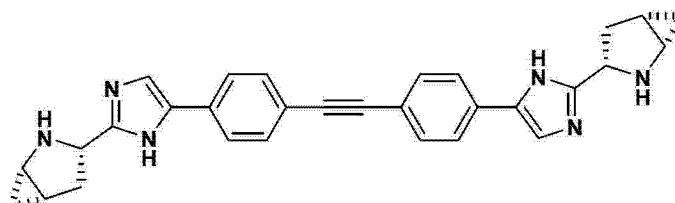
[1047] 实施例N8

[1048]



[1049] 实施例N8,步骤a

[1050]



[1051] 根据制备吡咯烷N1f所述的操作,从氨基酮N1c和(1S,3S,5S)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-羧酸(制备方法参见W02004/052850)开始制备吡咯烷N8a(HCl盐)。¹H NMR(MeOD, δ=3.33ppm,400MHz):7.98(s,2H),7.87(d,J=8.4,

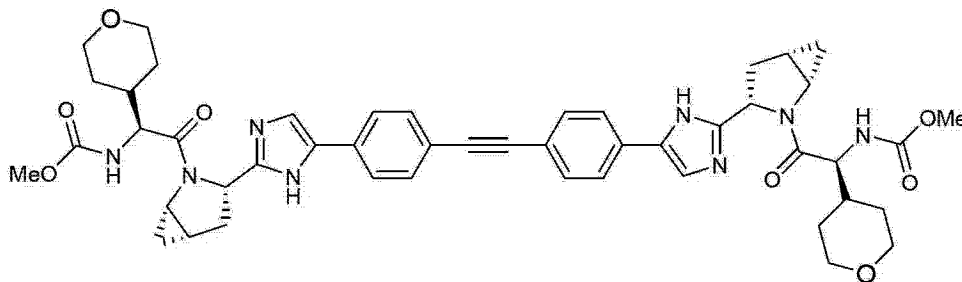
4H), 7.69 (d, J=8.4, 4H), 5.59 (dd, J=10.2, 5.4, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.67 (dd, J=14.2, 5.4, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 2H)。LC/MS : $[M+H]^+ C_{30}H_{29}N_6$ 分析计算值 :473.24 ;实验值 473.2。

[1052] 实施例 N8

[1053] 根据制备实施例 N1 所述的操作,由吡咯烷 N8a 制备实施例 N8,不同的是,纯化在改进的反相 HPLC 条件 (ACN/ 水 /NH₄OAc) 下进行。回收实施例 N8,为浅黄色固体。LC(条件 10e) :>99% 均一性指数。LC/MS(条件 10f) :R_t=2.21 分钟; ¹H NMR(DMSO, δ =2.50ppm, 400MHz) :12.33(s, 0.28H), 11.86(s, 1.72H), 7.74(d, J=8.4, 3.42H), 7.65(d, J=8.4, 0.58H), 7.55(d, J=8.4, 0.58H), 7.51(s, 2H), 7.49(d, J=8.4, 3.42H), 7.31(d, J=8.8, 2H), 5.39(表观二重峰, 0.15H), 3.34(dd, J=10.8, 2.4, 3.85H), 4.29(表观三重峰, 2H), 3.90(宽多重峰, 2H), 3.55(s, 6H), 2.64-2.56(m, 2H), 2.17(表观二重峰, 2H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.79-1.74(m, 4H), 0.92-0.83(m, 14H)。LC/MS : [M+H]⁺C₄₄H₅₁N₈O₆ 分析计算值 :787.39 ;实验值 787.8。

[1054] 实施例 N9

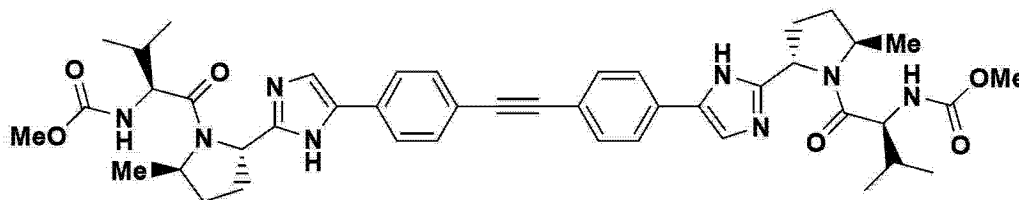
[1055]



[1056] 根据制备实施例 N1 所述的操作,由吡咯烷 N8a 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸制备化合物 N9(TFA 盐),不同的是,将 ACN/水/TFA 溶剂系统用于纯化步骤。LC(条件 10e):>97% 均一性指数。LC/MS(条件 10g): $R_t=1.82$ 分钟;LC/MS:[M+H]⁺C₄₈H₅₅N₈O₈ 分析计算值:871.41;实验值 871.6。

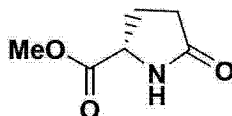
[1057] 实施例 N10

[1058]



[1059] 实施例 N10, 步骤 a

[1060]

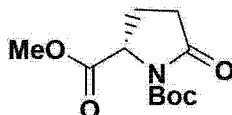


[1061] 将 (S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸 (20g, 154mmol) 在 MeOH(140mL) 中的溶液冷却至 0°C。然后滴加亚硫酰氯 (11.2mL, 154mmol) 并搅拌 30 分钟。使反应混合物达到室温

并搅拌 3 小时。然后减压浓缩反应混合物,将所得残余物溶解在 EtOAc (200mL) 中并用 NaHCO_3 溶液洗涤有机层。用 EtOAc (2x100mL) 萃取水相,将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到粗酯 N10a (8.0g),其按原样用于后续步骤。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz) : δ 7.99 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 1H)。

[1062] 实施例 N10, 步骤 b

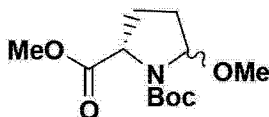
[1063]



[1064] 将酯 N10a (6.5g, 45.4mmol) 和 DMAP (0.277g, 2.2mmol) 在甲苯 (32mL) 中的溶液冷却至 0°C 。然后滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10.69mL, 46.6mmol), 并将混合物在 0°C 搅拌 15 分钟和在室温搅拌 12 小时。将反应混合物用 NaHCO_3 溶液淬灭并搅拌 45 分钟。将分离的有机层先后用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (硅胶, EtOAc: 石油醚, 40:60) 纯化,得到氨基甲酸酯 N10b (7g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 4.62 (dd, J = 9.4, 3.0, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

[1065] 实施例 N10, 步骤 c

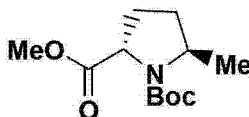
[1066]



[1067] 将氨基甲酸酯 10b (7g, 28.8mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并滴加三乙基氢化硼锂 (1M, 在 THF 中, 34.5mL, 34.5mmol) 并搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭并升温至 0°C 。然后添加 30% H_2O_2 水溶液 (15mL) 并搅拌 20 分钟。将反应混合物用 Et_2O (3x100mL) 萃取,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。向所得的在 MeOH (25mL) 中的粗氨基醇 (28.8mmol) 添加 PTSA (656mg, 3.45mmol) 并搅拌 12 小时。将反应混合物用 NaHCO_3 溶液淬灭并用 Et_2O (3x100mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到醚 N10c 的非对映异构体混合物 (5.7g),其按原样用于后续步骤。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 5.30-5.13 (m, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 3.74/3.71/3.70 (s, 3H), 3.43/3.40/3.39/3.35 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 1H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.48/1.42/1.40 (s, 9H)。

[1068] 实施例 N10, 步骤 d

[1069]

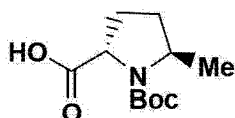


[1070] 将 $\text{CuBr}:\text{Me}_2\text{S}$ (10.15g, 49.0mmol) 在 Et_2O (130mL) 中的溶液冷却至 -40°C , 滴加 MeMgBr (3M, 在 Et_2O 中, 16.45mL, 49.0mmol), 并将反应混合物搅拌 45 分钟。然后将反应混合物冷却至 -78°C 并添加 $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ (6.2mL, 49.0mmol)。在搅拌 30 分钟后, 滴

加在 Et_2O (30mL) 中的粗醚 N10c (3.2g, 12.0mmol), 搅拌, 同时历时 3h 使其从 -78°C 升温至室温, 并在室温继续搅拌 1 小时。将反应混合物用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_3$ 水溶液 (1:1, 50mL) 淬灭并在室温搅拌 1 小时。分离有机层并用 Et_2O (3x100mL) 萃取水层。将合并的有机相用 NaHCO_3 溶液、水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗物质进行手性纯化 (柱 = Kromasil-(R,R)Whe1k-01, 30X250mm, 5μ ; 等度洗脱 (正己烷:EtOH, 95:5); 停止时间 = 30min; 流速 = 20mL/min; 波长 = 220nm), 得到主导的立体异构体即反式非对映异构体 N10d (850mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 4.33/4.26 (dd, J = 9.0, 1.6, 1H), 4.18-4.04 (m, 1H), 3.71/3.70 (s, 3H), 2.30-2.05 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.46/1.39 (s, 9H), 1.19/1.15 (d, J = 6.4, 3H)。

[1071] 实施例 N10, 步骤 e

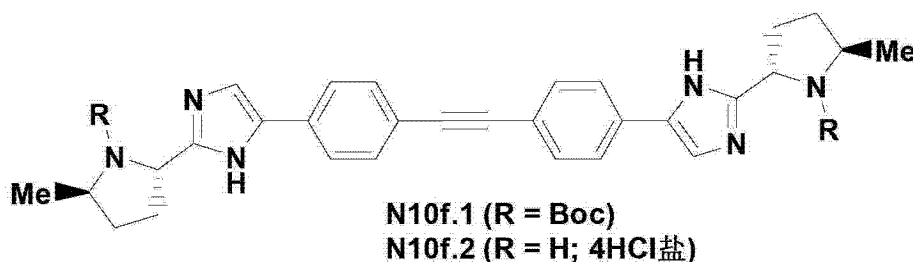
[1072]



[1073] 将酯 N10d (700mg, 2.88mmol) 在 EtOH (4mL) 中的溶液冷却至 0°C , 并添加在水 (2mL) 中的 LiOH (103mg, 4.32mmol), 并将混合物搅拌过夜。然后减压浓缩反应混合物, 将残余物溶解在水中并用 Et_2O (20mL) 萃取。将水相用 1N HCl 酸化至 pH4 并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到酸 N10e (630mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 4.39 (d, J = 6.8, 0.7H), 4.28 (d, J = 8.8, 0.3H), 4.18-4.09 (m, 0.3H), 3.98-3.93 (m, 0.7H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.49/1.41 (s, 9H), 1.22-1.17 (m, 3H)。LC/MS: $[\text{M}-\text{H}]^- \text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 分析计算值: 228.13; 实验值 228.2。

[1074] 实施例 N10, 步骤 f

[1075]



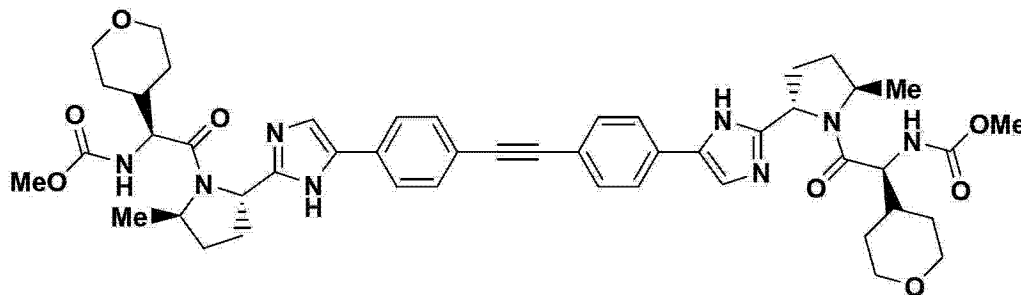
[1076] 根据合成二-氨基甲酸酯 N1e 所述的操作, 由酸 N10.e 制备二-氨基甲酸酯 N10f.1。在 0°C 向二-氨基甲酸酯 N10f.1 (320mg, 0.47mmol) 在 MeOH (6mL) 中的溶液添加 HCl /二噁烷 (4N, 20mL), 并将混合物搅拌 2 小时, 同时使其升温至室温。真空除去挥发性组分, 将残余物与无水 DCM (3x5mL) 共蒸发并在高真空下干燥, 得到吡咯烷 N10f.2 (4HCl, 300mg), 为淡黄色固体, 其按原样用于后续步骤。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz): δ 9.76 (宽单峰, 2H), 9.49 (宽单峰, 2H), 7.90 (d, J = 8.4, 4H), 7.61 (d, J = 8.4, 4H), 4.97-4.91 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 2.56-2.42 (遮掩的, 2H), 2.40-2.30 (m, 4H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.4, 6H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_6$ 分析计算值: 477.27; 实验值 477.2。

[1077] 实施例 N10

[1078] 将 HATU (106mg, 0.280mmol) 加至吡咯烷 N10f. 2 (84mg, 0.136mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (50mg, 0.286mmol) 和 DIEA (0.1mL, 0.546mmol) 的 DMF (5mL) 溶液, 并在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 并将残余物溶解在 EtOAc (50mL) 中。用饱和 NaHCO₃ 溶液、饱和 NH₄Cl 洗涤有机层, 并用 EtOAc (25mL) 萃取水相。将合并的萃取液用水、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将粗物质进行反相 HPLC 纯化 (ACN/水/NH₄OAc), 得到实施例 N10, 为游离碱 (25mg)。LC (条件 10e 和 10e. 1): >97% 均一性指数。LC/MS (条件 10e. 5): R_t=1.63 分钟; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50ppm, 400MHz): δ 12.21/12.08/11.83 (s, 2H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.67-7.47 (m, 6H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.18 (d, J=8.0, 0.2H), 5.04 (d, J=8.8, 1.8H), 4.37-4.34 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 1.4H), 4.0-3.95 (m, 0.6H), 3.55 (s, 4H), 3.35-3.32 (遮掩的, 2H), 2.10-1.49 (m, 10H), 1.35 (d, J=6.4, 4H), 1.17 (d, J=6.4, 2H), 0.95 (d, J=6.8, 4H), 0.91 (d, J=6.4, 2H), 0.82/0.77 (d, J=6.8, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺C₄₄H₅₅N₈O₆ 分析计算值: 791.42; 实验值 791.4。

[1079] 实施例 N11

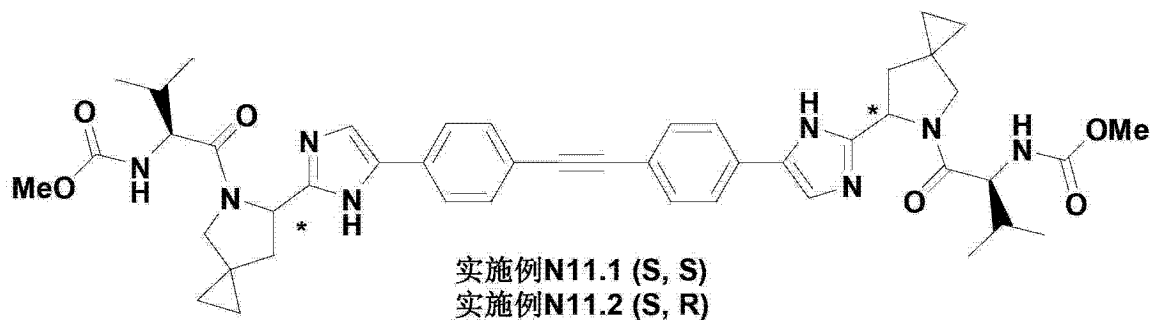
[1080]



[1081] 根据对实施例 N10 所述的操作, 由吡咯烷 1f (4HCl 盐) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸制备实施例 N11 (TFA 盐), 不同的是, 将 ACN/水/TFA 用于 HPLC 纯化步骤。LC (条件 10e 和 10e. 1): >98% 均一性指数。LC/MS (条件 10e. 5): R_t=1.44 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₄₈H₅₉N₈O₈ 分析计算值: 875.44; 实验值 875.4。

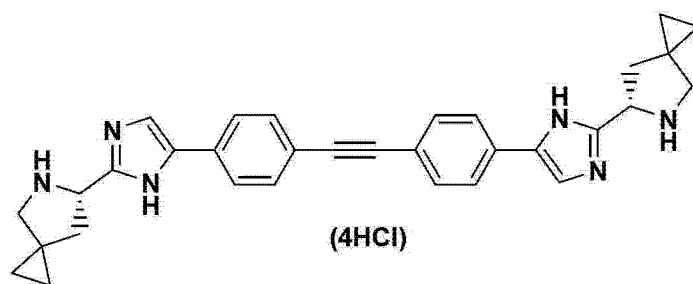
[1082] 实施例 N11.1 和 N11.2

[1083]



[1084] 实施例 11.1, 步骤 a

[1085]



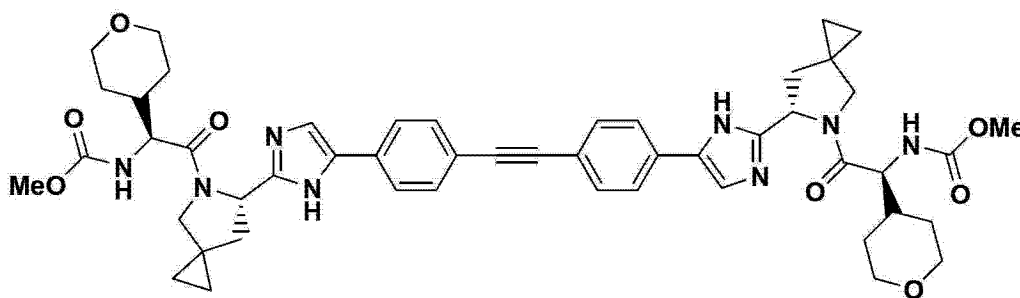
[1086] 根据对吡咯烷 N1f.2 所述的操作,由 (S)-5-(叔丁氧基羰基)-5-氮杂螺[2.4]庚烷-6-羧酸(制备参见专利申请 US2009/0068140)制备吡咯烷 11.1a(4HCl 盐)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ =2.50ppm,400MHz): δ 10.26(宽单峰,2H),9.50(宽单峰,2H),7.94(s,2H),7.91(d, J =8.4,4H),7.62(d, J =8.4,4H),5.09-4.99(m,2H),3.45-3.38(m,2H),3.19-3.16(m,2H),2.57-2.48(遮掩的,2H),2.25(d, J =7.6,1.1H),2.22(d, J =7.2,0.9H),0.86-0.69(m,8H)。LC/MS:[M+H] $^+$ C₃₂H₃₃N₆ 分析计算值:501.27;实验值 501.2。

[1087] 实施例 N11.1 和 N11.2

[1088] 根据对实施例 N10 所述的操作,由吡咯烷 11.1a(4HCl 盐)和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸制备实施例 N11.1(TFA 盐)。LC(条件 10e 和 10e.1):>95% 均一性指数。LC/MS(条件 10e.5): R_t =1.61 分钟; ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ =2.50ppm,400MHz): δ 8.06(宽单峰,2H),7.84(d, J =8.4,4H),7.62(表观二重峰,4H),7.4(d, J =7.6,2H),5.25(t, J =7.6,2H),4.03(表观三重峰,2H),3.86(d, J =9.4,2H),3.74(d, J =9.4,2H),3.55(s,6H),2.23(d, J =7.6,4H),2.02-1.98(m,2H),0.94-0.89(m,2H),0.84(d, J =6.8,6H),0.81(d, J =6.4,6H),0.68-0.62(m,6H)。LC/MS:[M+H] $^+$ C₄₆H₅₅N₈O₆ 分析计算值:815.42;实验值 815.4。还分离出非对映异构体实施例 N11.2(TFA 盐;第二个从柱洗脱; ^1H NMR 分析暗示不对称分子)。LC(条件 10e):>92% 均一性指数。LC/MS(条件 10e.5): R_t =1.65 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ C₄₆H₅₅N₈O₆ 分析计算值:815.42;实验值 815.4。

[1089] 实施例 N12

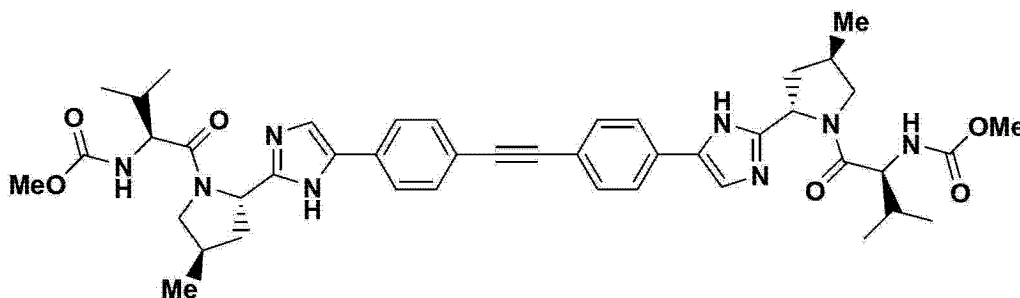
[1090]



[1091] 根据对实施例 N10 所述的操作,由吡咯烷 11.1a(4HCl 盐)和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸制备实施例 N12(TFA 盐)。LC(条件 10e 和 10e.1):>99% 均一性指数。LC/MS(条件 10e.5): R_t =1.51 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ C₅₀H₅₉N₈O₈ 分析计算值:899.44;实验值 899.4。

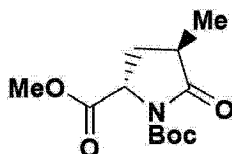
[1092] 实施例 N13

[1093]



[1094] 实施例 N13, 步骤 a

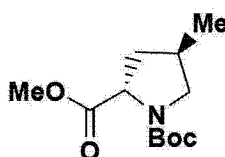
[1095]



[1096] 将酯 N10b (5g, 20.57mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并滴加 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 20.57mL, 20.57mmol), 并将混合物在相同温度搅拌 45 分钟。然后滴加 MeI (3.18mL, 51.44mmol) 并在相同温度搅拌 2 小时, 并在惰性气氛下继续搅拌, 同时使浴温历时 12 小时升温至室温。用 AcOH (2.35mL, 41.15mmol) 和水 (8mL) 淬灭反应混合物。真空除去挥发性组分, 并将残余物溶解在 EtOAc (250mL) 中。将有机层分离并用水洗涤, 并用 EtOAc (100mL) 反萃取水相。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (硅胶; EtOAc: 石油醚, 30:70) 纯化, 得到甲基化产物 N13a (1.45g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 4.58 (d, J = 9.6, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.73–2.66 (m, 1H), 2.31–2.26 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.8, 3H)。

[1097] 实施例 N13, 步骤 b

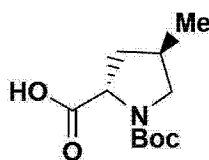
[1098]



[1099] 在氮气气氛下, 向酯 N13a (1g, 3.89mmol) 在 THF (18mL) 中的溶液滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (3.89mL, 7.78mmol), 并将反应混合物在 40°C 加热 7 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 EtOAc (100mL) 中并用水洗涤, 并用 EtOAc (50mL) 反萃取水相。将合并的萃取液用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱 (硅胶, EtOAc: 石油醚, 25:75) 纯化, 得到脯氨酸 N13b (410mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 4.36 (dd, J = 8.8, 2.0, 0.4H), 4.26 (dd, J = 8.8, 3.2, 0.6H), 3.75–3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.99–2.87 (m, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.46/1.40 (s, 9H), 1.033/1.027 (d, J = 6.8, 3H)。

[1100] 实施例 N13, 步骤 c

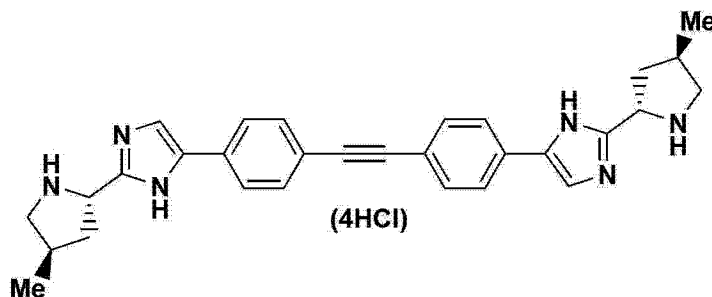
[1101]



[1102] 将脯氨酸 N13b (400mg, 1.64mmol) 在 EtOH (6mL) 中的溶液冷却至 0°C, 并添加在水 (3mL) 中的 LiOH (63mg, 2.63mmol), 并将混合物在室温搅拌 5 小时。然后将其减压浓缩, 将残余物溶解在水中并用 Et₂O (20mL) 萃取。将水相用 1N HCl 酸化至 pH4 并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到酸 N13c (630mg)。
¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 4.31 (d, J=7.2, 1H), 3.47 (t, J=8.4, 1H), 2.81 (表观三重峰, 1H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.38-1.80 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.02 (d, J=6.4, 3H)。LC/MS : [M-H]⁻C₁₁H₁₈NO₄ 分析计算值 : 228.13 ; 实验值 227.7。

[1103] 实施例 N13, 步骤 d

[1104]



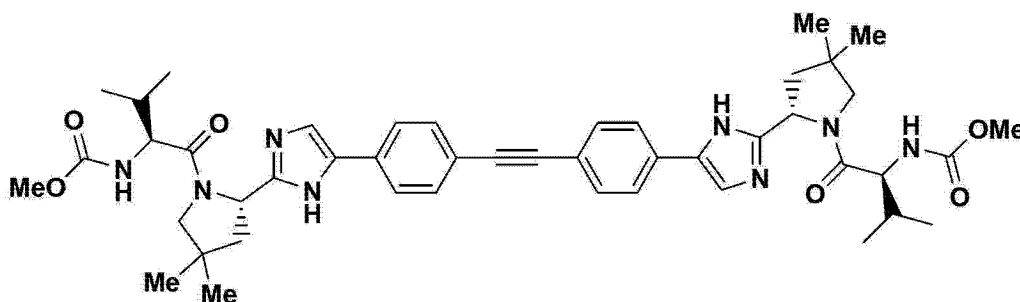
[1105] 根据制备吡咯烷 N10f.2 所述的操作, 由酸 N13c 制备吡咯烷 N13d (4HCl 盐)。
¹H NMR (MeOD, δ = 3.34ppm, 400MHz) : δ 7.87 (s, 2H), 7.86 (d, J=8.0, 4H), 7.65 (d, J=8.0, 4H), 5.21-5.18 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.27 (d, J=6.4, 6H)。LC/MS : [M+H]⁺C₃₀H₃₃N₆ 分析计算值 : 477.27 ; 实验值 477.2。

[1106] 实施例 N13

[1107] 根据制备实施例 N10 所述的操作, 由吡咯烷 N13d (4HCl 盐) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸制备实施例 N13 (TFA 盐)。LC (条件 10e 和 10e.1) : >98% 均一性指数。LC/MS (条件 10e.5) : R_t=1.57 分钟; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50ppm, 400MHz) : δ 8.01-7.81 (m, 6H), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.4, 2H), 5.22-5.16 (m, 2H), 4.09 (表观三重峰, 2H), 3.98 (t, J=8.4, 2H), 3.56 (s, 6H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.07 (d, J=6.4, 6H), 0.87 (d, J=6.8, 6H), 0.83 (d, J=6.4, 6H)。LC/MS : [M+H]⁺C₄₄H₅₅N₈O₆ 分析计算值 : 791.42 ; 实验值 791.4。

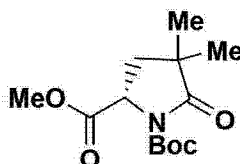
[1108] 实施例 N14

[1109]



[1110] 实施例 N14, 步骤 a

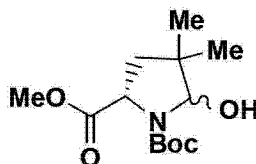
[1111]



[1112] 将酯 N10b (1g, 4.11mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 向其中滴加 LiHMDS (1M, 在 THF 中, 8.2mL, 8.22mmol) 并搅拌 15 分钟。然后滴加 MeI (0.51mL, 8.22mmol), 并在 -78°C 搅拌 15 分钟和在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 EtOAc (100mL) 中, 并用 NH_4Cl 溶液洗涤。用 EtOAc (50mL) 反萃取水相, 将合并的萃取液用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱 (硅胶; EtOAc: 石油醚, 30:70) 纯化, 得到二甲基化产物 N14a (700mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 4.53 (dd, J = 9.2, 5.2, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 13.2, 9.6, 1H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)。

[1113] 实施例 N14, 步骤 b

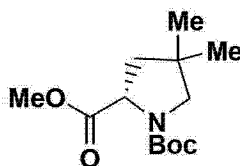
[1114]



[1115] 将酯 N14a (1.4g, 5.16mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并在 N_2 下向其中滴加三乙基氢化硼锂 (1M, 在 THF 中, 6.19mL, 6.19mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭并温热至 0°C 。然后添加 30% H_2O_2 水溶液 (3mL) 并在 0°C 搅拌 20 分钟。减压浓缩反应混合物, 将残余物溶解在 DCM (100mL) 中并用水洗涤。用 DCM (2x50mL) 萃取水相, 将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到粗 N14b (1.25g), 其按原样用于后续步骤。

[1116] 实施例 14, 步骤 c

[1117]

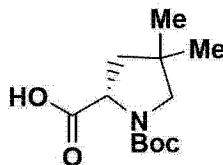


[1118] 向粗 N14b (1.25g, 5.16mmol) 在 DCM (30mL) 中的溶液添加 Et_3SiH (0.84mL,

5.32mmol), 将反应混合物冷却至 -78°C 并在 N_2 下滴加 $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ (0.73mL, 5.83mmol)。在搅拌 30 分钟后, 先后添加另外的 Et_3SiH (0.84mL, 5.32mmol) 和 $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ (0.73mL, 5.83mmol)。在 -78°C 搅拌 2 小时后, 将反应混合物用 NaHCO_3 溶液淬灭并用 DCM (2x100mL) 萃取。将合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (硅胶; $\text{EtOAc}:\text{石油醚}$, 25:75) 纯化, 得到脯氨酸 N14c (470mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 4.34/4.27 (t, J =8.4, 1H), 3.74/3.73 (s, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.02 (dd, J =12.4, 8.0, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.47/1.42 (s, 9H), 1.13/1.06 (s, 6H)。

[1119] 实施例 N14, 步骤 d

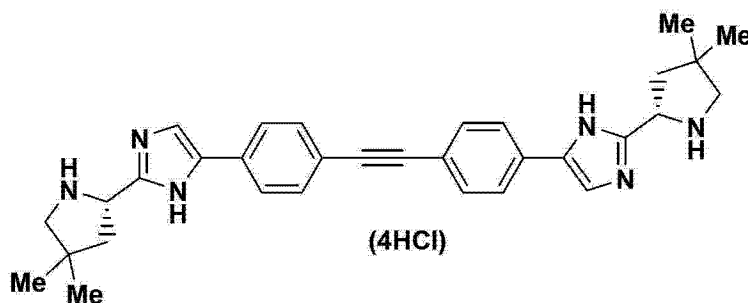
[1120]



[1121] 将脯氨酸 N14c (500mg, 1.94mmol) 在 EtOH (8mL) 中的溶液冷却至 0°C , 添加在水 (4mL) 中的 LiOH (93mg, 3.89mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 6 小时。然后将其减压浓缩, 将所得粗物质溶解在水中并用 Et_2O (20mL) 萃取。将水相用 1N HCl 酸化至 pH4 并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到酸 N14d (454mg)。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 4.42-4.23 (m, 1H), 3.26 (d, J =10.8, 1H), 3.10 (d, J =10.8, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.50/1.45 (s, 9H), 1.11/1.07 (s, 6H)。

[1122] 实施例 N14, 步骤 e

[1123]



[1124] 根据制备吡咯烷 N10f.2 所述的操作, 由酸 N14d 制备吡咯烷 N14e (4HCl 盐)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz): δ 10.28 (宽单峰, 2H), 9.50 (宽单峰, 2H), 7.91-7.55 (m, 6H), 7.30-7.05 (m, 4H), 5.05-4.96 (m, 2H), 3.19-3.01 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 4H), 1.24 (s, 6H), 1.22 (s, 6H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_6$ 分析计算值: 505.3; 实验值 505.2。

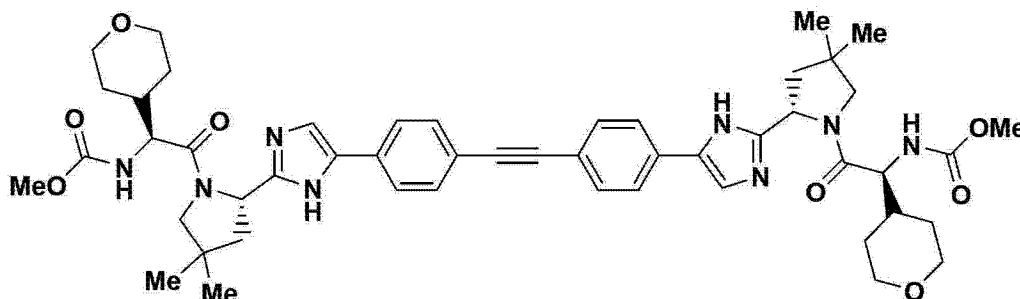
[1125] 实施例 N14

[1126] 根据对实施例 N10 所述的操作, 由吡咯烷 N14e (4HCl 盐) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸制备实施例 N14 (游离碱), 不同的是, 通过 HPLC 使用 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{水}/\text{TFA}$ 溶剂系统纯化粗物质, 并将所得 TFA 盐产物在 EtOAc 和 10% NaHCO_3 之间分配, 并将有机相干燥 (Na_2SO_4) 并真空蒸发。LC (条件 10e 和 10e.1): >97% 均一性指数。LC/MS (条件 10e.5): R_t = 1.64 分钟; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz): δ 12.21/11.87 (s, 2H),

7.78-7.73/7.67-7.63 (m, 4H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.21 (d, J=8.0, 2H), 4.99 (t, J=8.6, 2H), 4.01 (t, J=8.0, 2H), 3.78 (d, J=9.8, 2H), 3.54/3.52 (s, 6H), 3.45 (d, J=9.8, 2H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.17 (s, 6H), 1.03 (s, 6H), 0.85 (d, J=6.8, 6H), 0.82 (d, J=6.8, 6H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{46}H_{59}N_8O_6$ 分析计算值: 819.45; 实验值 819.4。

[1127] 实施例 N15

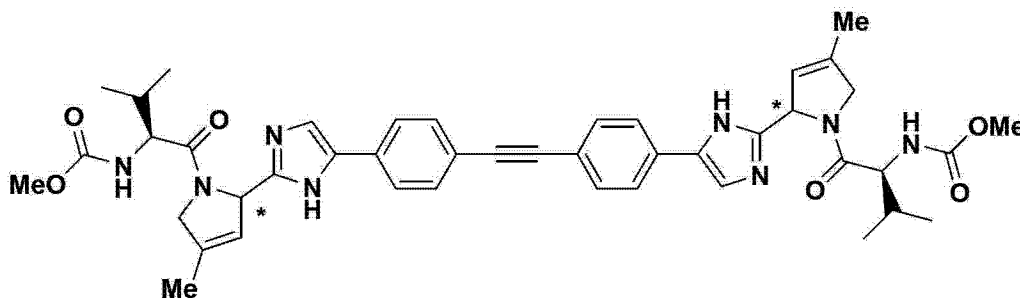
[1128]



[1129] 根据对实施例 N10 所述的操作, 由吡咯烷 N14e (4HCl 盐) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸制备实施例 N15 (TFA 盐), 不同的是, 反相 HPLC 系统使用 ACN/水/TFA 溶剂。LC (条件 10e 和 10e.1): >96% 均一性指数。LC/MS (条件 10e.5): $R_t=1.55$ 分钟; LC/MS: $[M+H]^+ C_{50}H_{63}N_8O_8$ 分析计算值: 903.47; 实验值 903.4。

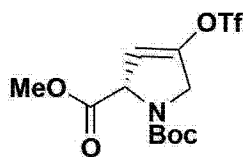
[1130] 实施例 N16.1, N16.2 和 N16.3

[1131]



[1132] 实施例 N16.1, 步骤 a

[1133]

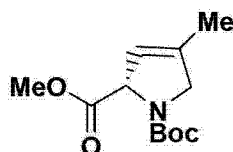


[1134] 将 NaHMDS (1M, 在 THF 中, 13.56mL, 13.56mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液冷却至 -78°C , 并滴加 (S)-4-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸·1-叔丁基酯·2-甲酯 (3g, 12.33mmol) 的 THF (15mL) 溶液。在搅拌 15 分钟后, 添加在 THF (15mL) 中的 N-苯基-二(三氟甲磺酰亚胺) (4.4g, 12.33mmol), 并将反应混合物在 -78°C 搅拌 3 小时。然后将其用 NaHCO_3 溶液在 -78°C 淬灭, 然后在室温搅拌混合物。分离有机层并用 EtOAc (2x50mL) 萃取水相。将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱 (硅胶; EtOAc: 石油醚, 15:85) 纯化, 得到三氟甲磺酸酯 N16.1a (4.3g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta=7.26\text{ppm}$, 400MHz): δ 5.75-5.74/5.71-5.69 (m, 1H), 5.08-5.06/5.02-4.99 (m, 1H),

4.40-4.25 (m, 2H), 3.77/3.76 (s, 3H), 1.48/1.43 (s, 9H)。

[1135] 实施例 N16.1, 步骤 b

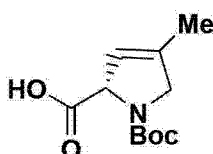
[1136]



[1137] 将 CuI (1.46g, 7.6mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液冷却至 -30°C , 滴加 MeMgBr (3M, 在 Et₂O 中, 16.0mmol), 并将反应混合物搅拌 30 分钟。然后将其冷却至 -78°C , 并滴加在 THF (10mL) 中的三氟甲磺酸酯 N16.1a (2.4g, 6.4mmol)。在搅拌 2h 后, 用 NH₄Cl 溶液淬灭反应混合物。分离有机层, 并用 EtOAc (2x100mL) 萃取水相。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (硅胶; EtOAc: 石油醚, 15:85) 纯化, 得到 N16.1b (560mg)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 5.37/5.33 (宽单峰, 1H), 4.99-4.97/4.91-4.89 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 2H), 3.74/3.73 (s, 3H), 1.80/1.78 (s, 3H), 1.49/1.43 (s, 9H)。

[1138] 实施例 N16.1, 步骤 c

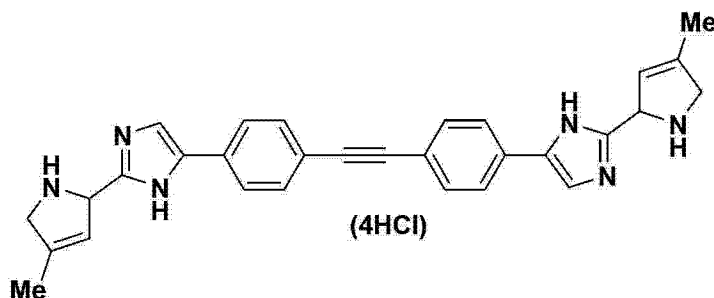
[1139]



[1140] 将在 EtOH (10mL) 中的溶液 N16.1b (560mg, 2.32mmol) 冷却至 0°C , 并添加在水 (5mL) 中的 LiOH (89mg, 3.71mmol), 并将混合物搅拌过夜。然后将其减压浓缩, 将残余物溶解在水中并用 Et₂O (20mL) 萃取。将水相酸化至 pH4 并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到具有未知立体化学完整性的酸 N16.1c (490mg)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 400MHz): δ 5.57/5.37 (宽单峰, 1H), 5.07/4.94 (宽单峰, 1H), 4.16-4.01 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.52/1.46 (s, 9H)。

[1141] 实施例 N16.1, 步骤 d

[1142]



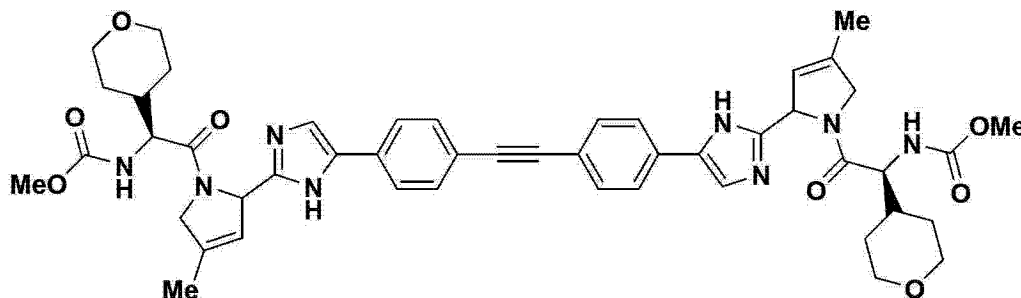
[1143] 根据制备吡咯烷 N10f.2 所述的操作, 由酸 N16.1c 制备吡咯烷 N16.1d (4HCl 盐)。¹H NMR (MeOD, δ = 3.34ppm, 400MHz): δ 8.09 (s, 2H), 7.88 (d, J=8.6, 4H), 7.33 (d, J=8.6, 4H), 6.01 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.29 (d, J=15.2, 2H), 4.21 (d, J=15.2, 2H), 2.07 (s, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺C₃₀H₂₉N₆ 分析计算值: 473.24; 实验值 473.2。

[1144] 实施例 N16. 1, N16. 2 和 N16. 3

[1145] 当使吡咯烷 N16. 1d(4HCl) 与 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸反应并根据对实施例 N10 所述的操作纯化(不同的是使用 CH₃CN/ 水 /TFA 进行 HPLC 纯化)时,分离出以下三种非对映异构体。实施例 N16. 1(TFA 盐;第一个洗脱)。LC(条件 10e 和 10e. 1): >97% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5): R_t=1. 54 分钟;LC/MS: [M+H]⁺C₄₄H₅₁N₈O₆ 分析计算值: 787. 39;实验值 787. 4。实施例 N16. 2(TFA 盐;第二个洗脱): LC(条件 10e 和 10e. 1): >97% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5): R_t=1. 56 分钟;¹H NMR(MeOD, δ =3. 34ppm, 400MHz): δ 7. 92(s, 2H), 7. 89-7. 77(m, 4H), 7. 72-7. 66(m, 4H), 6. 03-5. 97(m, 2H), 5. 68-5. 64(m, 2H), 4. 81-4. 76(m, 2H), 4. 64-4. 47(m, 2H), 4. 15(d, J=8. 4, 2H), 3. 68(s, 6H), 2. 01(s, 6H), 2. 00-1. 92(m, 2H), 0. 94(d, J=6. 8, 6H), 0. 88(d, J=6. 8, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺C₄₄H₅₁N₈O₆ 分析计算值: 787. 39;实验值 787. 4。实施例 N16. 3(TFA 盐;最后洗脱): LC(条件 10e 和 10e. 1): >92% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 6): R_t=1. 78 分钟;LC/MS: [M+H]⁺C₄₄H₅₁N₈O₆ 分析计算值: 787. 39;实验值 787. 4。

[1146] 实施例 N17. 1 和 N17. 2

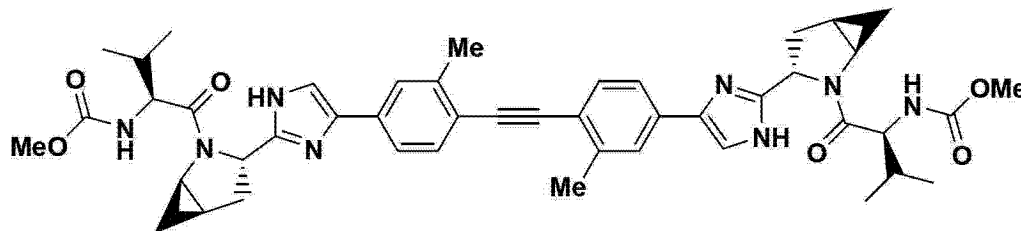
[1147]



[1148] 当使吡咯烷 N16. 1d(4HCl) 与 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸反应并根据对实施例 N10 所述的操作纯化(不同的是,将 CH₃CN/ 水 /TFA 用于反相 HPLC 纯化)时,分离出以下两种非对映异构体。实施例 17. 1(TFA 盐;第一个洗脱): LC(条件 10e 和 10e. 1): >94% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5): R_t=1. 46 分钟;LC/MS: [M+H]⁺C₄₈H₅₅N₈O₈ 分析计算值: 871. 41;实验值 871. 2。实施例 17. 2(TFA 盐;第二个洗脱): LC(条件 10e 和 10e. 1): >93% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5): R_t=1. 48 分钟;LC/MS: [M+H]⁺C₄₈H₅₅N₈O₈ 分析计算值: 871. 41;实验值 871. 4。

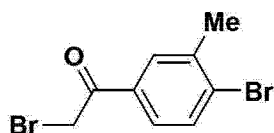
[1149] 实施例 N22

[1150]



[1151] 实施例 N22, 步骤 a

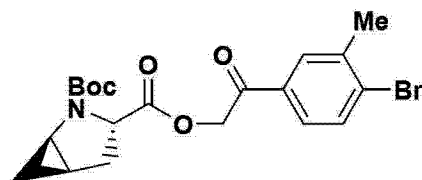
[1152]



[1153] 将 1-溴-4-碘-2-甲基苯 (5.0g, 16.83mmol) 在二噁烷 (75mL) 中的溶液用 N_2 吹洗 10 分钟。然后添加 $PdCl_2(Ph_3P)_2$ (428mg, 0.609mmol) 和三-正丁基 (1-乙氧基乙烯基) 甲锡烷 (5.94mL, 17.59mmol), 将反应混合物用 N_2 吹扫 10 分钟并在 $80^\circ C$ 加热过夜。将水 (25mL) 加至反应混合物并冷却至 $0^\circ C$, 添加 NBS (3g, 17.1mmol) 并将混合物搅拌 30 分钟。减压除去挥发性组分, 将水加至所得残余物并用 DCM (3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱 (ISCO; EtOAc: 石油醚, 2:98) 纯化, 得到酮 N22a (2.6g)。 1H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 7.84 (d, J =0.8, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)。

[1154] 实施例 N22, 步骤 b

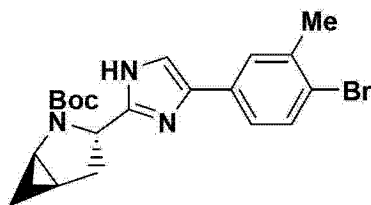
[1155]



[1156] 向 (1R, 3S, 5R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-羧酸 (2.23g, 9.89mmol) 和 TEA (1.3mL, 9.80mmol) 在 ACN (30mL) 中的搅拌的溶液添加在 ACN (45mL) 中的二溴化物 N22a (2.6g, 8.99mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 90 分钟。真空除去挥发性组分, 在水和 DCM 之间分配残余物, 将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (ISCO; EtOAc: 石油醚, 40:80) 纯化, 得到酮酯 N22b (1.6g)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz) : δ 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J =8.2, 1H), 7.71 (d, J =8.2, 1H), 5.59-5.42 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.42/1.32 (s, 9H), 0.78-0.73 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 1H)。LC/MS : $[M+H-Boc]^+ C_{15}H_{17}BrNO_3$ 分析计算值 : 338.03 ; 实验值 338.0。

[1157] 实施例 N22, 步骤 c

[1158]

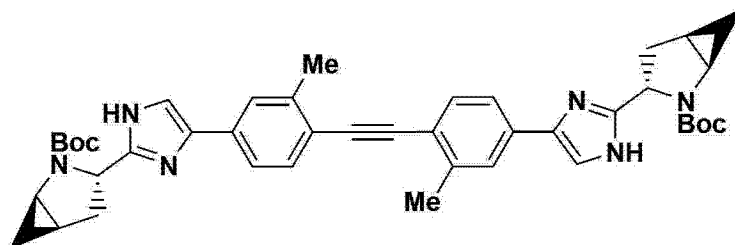


[1159] 向 N22b (1.6g, 3.66mmol) 在二甲苯 (30mL) 中的溶液添加 NH_4OAc (2.82g, 36.6mmol), 并将反应混合物用 N_2 吹扫 10 分钟。将反应混合物在压力管中于 $130^\circ C$ 加热过夜。在减压下蒸发挥发性组分, 将粗物质用饱和 $NaHCO_3$ 溶液处理, 搅拌, 然后用 DCM (200mL) 萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (ISCO; MeOH:DCM; 0.3:99.7) 纯化, 得到咪唑 N22c (1.1g)。 1H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.26ppm, 400MHz) : δ 10.8-10.2 (宽单峰, 1H), 7.68 (宽单峰, 1H), 7.52-7.40 (m, 2H),

7.23 (宽单峰, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.49-0.42 (m, 1H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{20}H_{25}BrN_3O_2$ 分析计算值: 418.11; 实验值 420.2。

[1160] 实施例 N22, 步骤 d

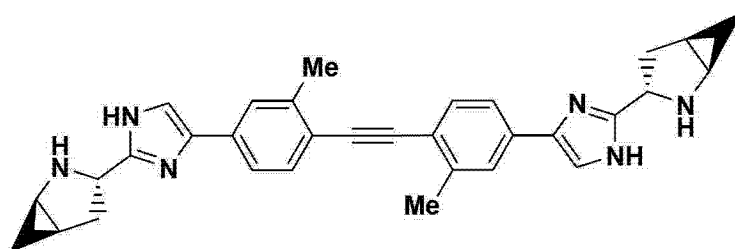
[1161]



[1162] 将咪唑 N22c (940mg, 2.25mmol) 在 DMF (47mL) 中的溶液用 N_2 吹扫 10 分钟, 添加 $Pd(Ph_3P)_4$ (98mg, 0.084mmol) 和二-三甲基甲锡烷基乙炔 (395mg, 1.12mmol), 将反应混合物再用 N_2 吹扫 10 分钟并在 $90^\circ C$ 加热过夜。减压除去挥发性组分并通过快速色谱 (ISCO; MeOH:DCM, 0.5:99.5) 纯化所得粗物质, 得到炔 N22d (230mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.50ppm, 400MHz): δ 12.2/11.9 (宽单峰, 2H), 7.73/7.65 (宽单峰, 2H), 7.62 (表观二重峰, 2H), 7.55 (d, J = 2.0, 2H), 7.45 (d, J = 8.0, 2H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.57-2.44 (遮掩的, 6H), 2.38-2.19 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.38-1.15 (宽单峰, 18H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.58-0.52 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{42}H_{49}N_6O_4$ 分析计算值: 701.37; 实验值 701.4。

[1163] 实施例 N22, 步骤 e

[1164]



[1165] 在 $0^\circ C$ 向炔 N22d (80mg, 0.114mmol) 在 MeOH (1.5mL) 中的溶液添加 HCl/二噁烷 (4M, 5mL), 并将混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物与无水 DCM (3x5mL) 一起共蒸发并在高真空下干燥, 得到吡咯烷 N22e (4HCl, 80mg), 为浅黄色固体, 其按原样用于后续步骤。 1H NMR (MeOD, δ = 3.34ppm, 400MHz): δ 8.12 (s, 2H), 7.84 (宽单峰, 2H), 7.74-7.69 (m, 4H), 5.03-4.96 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.90-2.67 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H), 0.93-0.84 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{32}H_{33}N_6$ 分析计算值: 501.27; 实验值 501.2。

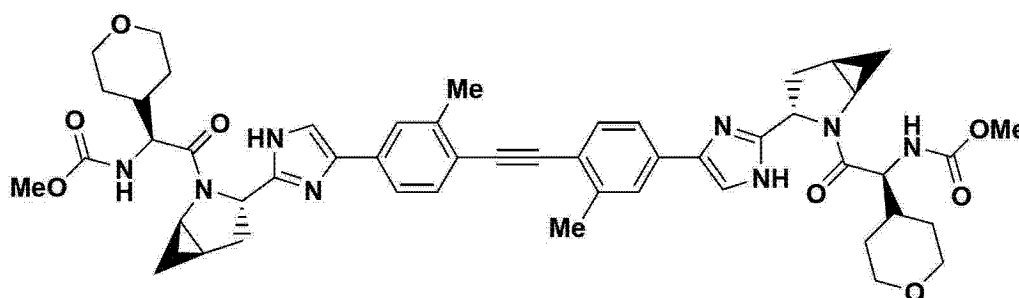
[1166] 实施例 N22

[1167] 将 HATU (88.5mg, 0.233mmol) 加至吡咯烷 N22e (80mg, 0.114mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (41.8mg, 0.239mmol) 和 DIEA (0.15mL, 0.91mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 EtOAc (50mL) 中, 并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和饱和 NH_4Cl 洗涤, 并用 EtOAc (25mL) 反萃取合

并的水相。将合并的有机萃取液用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质加载至反相 HPLC 纯化 (ACN/ 水 /TFA), 得到实施例 N22 (40mg, TFA 盐), 为灰白色固体。LC(条件 10e 和 10e. 1) : >98% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5) : $R_t=1.64$ 分钟; ^1H NMR(MeOD, $\delta=3.34\text{ppm}$, 400MHz) : δ 7.86(s, 2H), 7.69(宽单峰, 2H), 7.66(d, $J=8.4$, 2H), 7.58(dd, $J=8.4, 1.4$, 2H), 5.13/5.11(d, $J=6.8$, 2H), 4.56(d, $J=6.8$, 2H), 3.82-3.79(m, 2H), 3.68(s, 6H), 2.70-2.65(m, 2H), 2.63(s, 6H), 2.51-2.43(m, 2H), 2.20-2.06(m, 4H), 1.14-1.08(m, 2H), 1.02(d, $J=6.8$, 6H), 0.93(d, $J=6.8$, 6H), 0.91-0.85(m, 2H)。LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$ 分析计算值 : 815.42 ; 实验值 815.4。

[1168] 实施例 N23

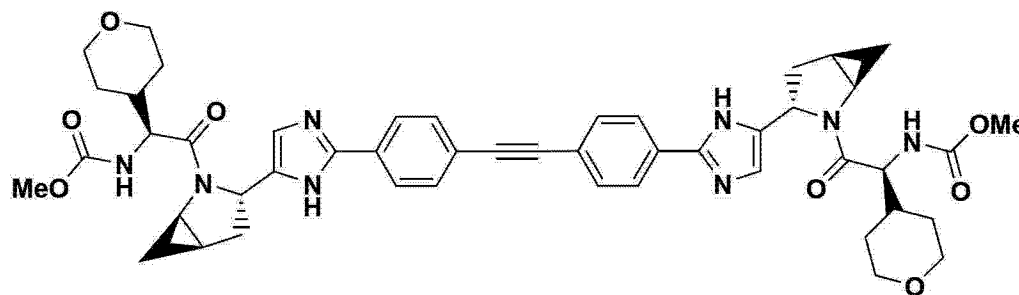
[1169]



[1170] 根据对实施例 N22 所述的操作, 由吡咯烷 N22e (4HCl 盐) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸制备实施例 N23 (TFA 盐)。LC(条件 10e. 1 和 10e. 4) : >94% 均一性指数。LC/MS(条件 10e. 5) : $R_t=1.53$ 分钟; LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_8$ 分析计算值 : 899.44 ; 实验值 899.4。

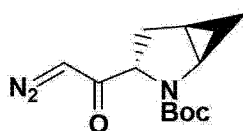
[1171] 实施例 N24

[1172]



[1173] 实施例 N24, 步骤 a

[1174]

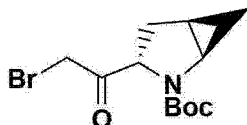


[1175] 向 (1R, 3S, 5R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-羧酸 (4.52g, 20.0mmol) 在 THF (60mL) 中的冷却至 -25°C 的溶液先后添加 TEA (2.78mL, 20.0mmol) 和氯甲酸异丁酯 (2.58mL, 20.0mmol)。在搅拌 30 分钟后, 将反应混合物温热至 -10°C 并添加在 Et_2O (3.0 当量) 中的 CH_2N_2 , 并在相同温度搅拌 3 小时和在室温搅拌 12 小时。在减压下蒸发挥发性组分并通过快速色谱 (ISCO, 硅胶; EtOAc : 石油醚, 30:70) 纯化粗物

质,得到 N24a (3.9g),为黄色固体。¹H NMR(CDCl₃, δ=7.26ppm, 400MHz): δ 5.50 (s, 1H), 4.01 (宽单峰, 1H), 3.35 (宽单峰, 1H), 2.27 (宽单峰, 2H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.83-0.80 (m, 1H), 0.44 (宽单峰, 1H)。

[1176] 实施例 N24, 步骤 b

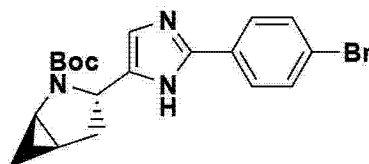
[1177]



[1178] 在 0°C, 将 HBr 水溶液 (48%, 2.0mL) 加至 N24a (2.0g, 7.96mmol) 在 Et₂O (20mL) 中的搅拌的溶液。在搅拌 5 分钟后, 用 EtOAc (100mL) 稀释反应混合物并将有机相用水 (50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到粗 N24b (2.02g), 为浅黄色液体, 其按原样用于后续步骤。¹H NMR(CDCl₃, δ=7.26ppm, 400MHz): δ 4.21-4.14 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.52/3.40 (m, 1H), 2.41-2.17 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.52 (宽单峰, 1H)。

[1179] 实施例 N24, 步骤 c

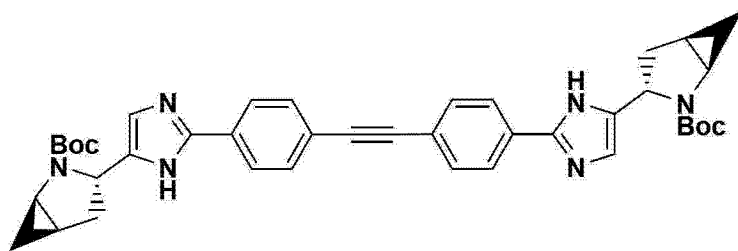
[1180]



[1181] 向 4-溴亚氨代苯甲酰胺 (384mg, 1.65mmol) 在 THF:H₂O (10mL:2.5mL) 中的搅拌的溶液添加 K₂CO₃ (456mg, 3.30mmol), 接着添加在 THF (10mL) 中的 N24b (500mg, 1.65mmol), 并在室温搅拌 24 小时。减压除去挥发性组分, 将粗物质溶解在 EtOAc (100mL) 中, 将有机相用水 (50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 N-烷基化前体和目标产物的混合物。向这种在二甲苯 (8mL) 中的混合物 (1.65mmol) 添加 NH₄OAc (1.27g, 16.5mmol), 将反应混合物转移至压力管中, 用 N₂ 吹扫 10 分钟并在 130°C 加热过夜。减压除去挥发性组分, 将粗物质用饱和 NaHCO₃ 溶液处理并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机层用水 (50mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (硅胶; MeOH:DCM:2:98) 纯化, 得到咪唑 N24c (350mg), 为浅黄色固体。¹H NMR(MeOD, δ=3.34ppm, 400MHz): δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.76 (表观三重峰, 1H), 3.49 (表观三重峰, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.92-0.87 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 1H)。LC/MS: [M+H]⁺C₁₉H₂₃BrN₃O₂ 分析计算值: 404.09; 实验值 405.0。

[1182] 实施例 N24, 步骤 d

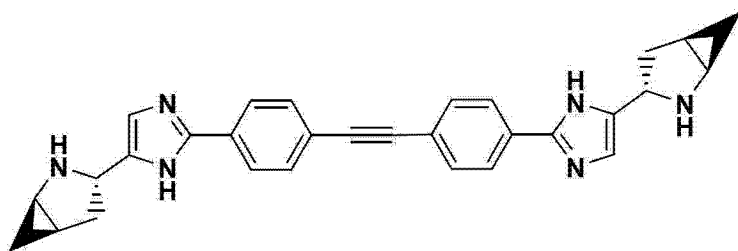
[1183]



[1184] 将 N24c (135mg, 0.33mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液用 N_2 吹扫 10 分钟, 添加 $Pd(Ph_3P)_4$ (14mg, 0.012mmol)、二-三甲基锡烷基乙炔 (58mg, 0.16mmol), 将反应混合物再用 N_2 吹扫 10 分钟并用微波在 $90^\circ C$ 加热 3 小时。将反应混合物用 EtOAc (50mL) 处理并用水 (25mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将所得粗物质通过快速色谱 (ISCO, 碱性 Al_2O_3 ; EtOAc: 石油醚, 15:85) 纯化, 得到炔 N24d (14mg), 为淡黄色固体。 1H NMR (MeOD, δ = 3.34ppm, 400MHz): δ 7.90 (d, J =8.8, 4H), 7.63 (d, J =8.8, 4H), 6.99 (s, 2H), 4.79 (宽单峰, 2H), 3.50 (宽单峰, 2H), 2.44-2.35 (m, 4H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.59 (宽单峰, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{40}H_{45}N_6O_4$ 分析计算值: 673.34; 实验值 673.4。

[1185] 实施例 N24, 步骤 e

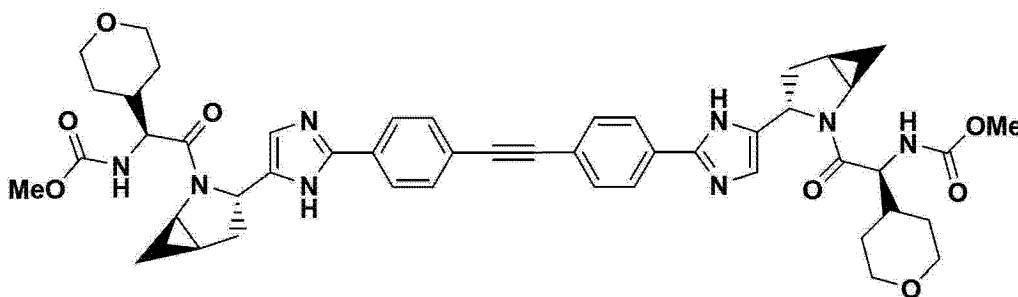
[1186]



[1187] 在 $0^\circ C$ 向 N24d (14mg, 0.020mmol) 在 MeOH (0.5mL) 中的溶液添加 HCl/二噁烷 (4M, 1mL), 并将混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物与无水 DCM (3x5mL) 一起共蒸发并在高真空下干燥, 得到吡咯烷 N24e (4HCl, 12.8mg), 为淡黄色固体, 其按原样用于后续步骤。 1H NMR (MeOD, δ = 3.34ppm, 400MHz): δ 8.08 (d, J =8.4, 4H), 7.88 (s, 2H), 7.86 (d, J =8.4, 4H), 4.78 (遮掩的, 2H), 3.54 (表观三重峰, 2H), 2.73-2.66 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.92-0.81 (m, 2H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{30}H_{29}N_6$ 分析计算值: 473.24; 实验值 473.2。

[1188] 实施例 N24

[1189]

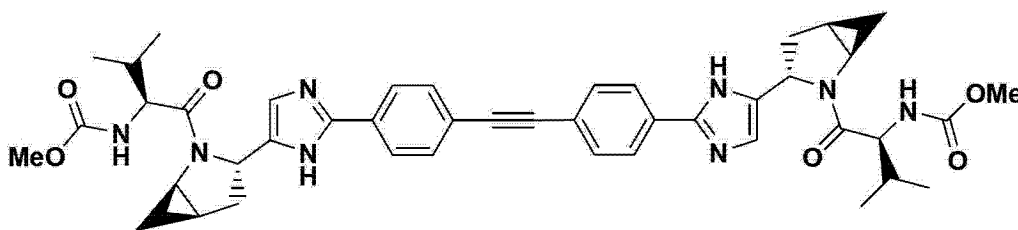


[1190] 将 HATU (16mg, 0.042mmol) 加至 N24e (12.8mg, 0.020mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基

氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸(9mg, 0.04mmol)和DIEA(0.014mL, 0.08mmol)在DMF(2mL)中的溶液。在室温搅拌2小时后,将反应混合物溶解在EtOAc(50mL)中,用饱和NH₄Cl(25mL)、饱和NaHCO₃溶液(25mL)、盐水(10mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗物质加载至反相HPLC纯化(ACN/水/TFA),得到实施例N24(8mg, TFA盐),为白色固体。LC(条件10e.2和10e.8):>92%均一性指数。LC/MS(条件10e.6):R_t=1.46分钟;¹H NMR(MeOD, δ=3.34ppm, 400MHz):δ 7.94(d, J=8.4, 4H), 7.83(d, J=8.4, 4H), 7.52(s, 2H), 5.25-5.20(m, 2H), 4.64(d, J=7.6, 2H), 3.99-3.90(m, 4H), 3.74-3.69(m, 2H), 3.69(s, 6H), 3.42-3.30(m, 4H), 2.52-2.43(m, 4H), 2.07-2.02(m, 4H), 1.64-1.31(m, 8H), 1.18-1.16(m, 2H), 0.88-0.83(m, 2H)。LC/MS:[M+H]⁺C₄₈H₅₅N₈O₈分析计算值:871.41;实验值871.4。

[1191] 实施例N25

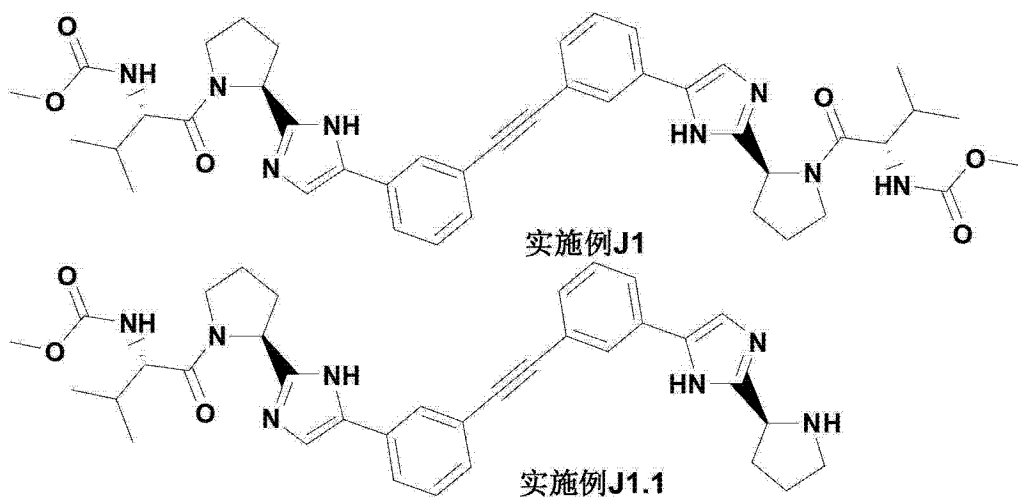
[1192]



[1193] 根据对实施例N24所述的操作,类似地由吡咯烷N24e和(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸制备实施例N25(游离碱),明显的不同为将CH₃CN/水/NH₄OAc用于反相HPLC纯化步骤。LC(条件10e和10e.9):>96%均一性指数。LC/MS(条件10e.6):R_t=1.67分钟;LC/MS:[M+H]⁺C₄₄H₅₁N₈O₆分析计算值:787.39;实验值787.4。

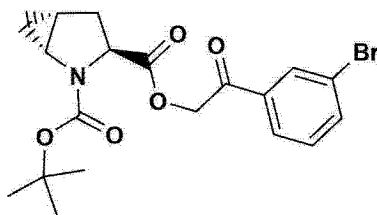
[1194] 实施例J1至J1.1

[1195]



[1196] 实施例J1,步骤a

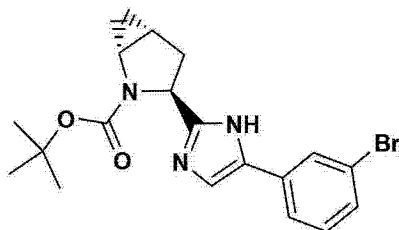
[1197]



[1198] 将 DIPEA (2.8mL, 16mmol) 加至酸 M3f (2.00g, 8.80mmol) 和 2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮 (2.22g, 8.00mmol) 在乙腈 (25mL) 中的浆液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩并用 Biotage Horizon (80g SiO₂, 10-25% EtOAc/己烷) 纯化, 得到酮酯 J1a (3.37g), 为粘稠浅黄色油状物。LC-MS 保留时间 1.853min; m/z 423 和 425.98 (1:1) (MH⁺)。LC 数据在配有 Waters Xterra MS7u C18 3.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 3min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H₂O/95% MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform 以电喷雾模式测定。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H), 5.33-5.59 (m, 1H), 5.13-5.32 (m, 1H), 4.22 (宽单峰, 1H), 3.40-3.63 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.46 (dd, J=13.1, 9.3Hz, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.47 (宽单峰, 9H), 0.86 (宽单峰, 1H), 0.51 (宽单峰, 1H)。

[1199] 实施例 J1, 步骤 b

[1200]

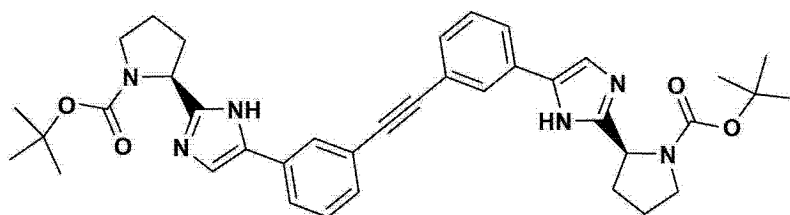


[1201] 在压力容器中, 将酮酯 J1a (3.33g, 7.85mmol) 在二甲苯 (75mL) 中的溶液加至乙酸铵 (5.94g, 77mmol), 并将反应混合物在氮气下搅拌 5min。将反应容器密封, 然后置于预热至 140°C 的油浴中, 并将反应混合物在此温度保持 6h。将反应混合物冷却至室温, 搅拌过夜并在 140°C 重新加热 5hr。添加另外的乙酸铵 (3.0g), 并将反应混合物在 145°C 搅拌 8 小时, 冷却至室温并在高真空下浓缩成棕色油状物。在 DCM (~200mL) 和 1/2 饱和碳酸氢钠 (~200mL) 之间分配油状物。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗橙色固化的泡沫状物在 Biotage Horizon (20-50% EtOAc/己烷, 160g SiO₂) 上纯化, 得到咪唑 J1b (2.03g), 为黄色固化泡沫状物。LC-MS 保留时间 2.450min; m/z 404 和 406.06 (1:1) (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C18 3.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H₂O/95% MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.89 (宽单峰, 1H), 7.65 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.26 (t, J=7.8Hz, 1H),

4.66 (宽单峰, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 2.51 (dd, $J=13.1, 8.8$ Hz, 1H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.29 (宽单峰, 9H), 0.84 (ddd, $J=8.2, 6.0, 5.8$ Hz, 1H), 0.56-0.63 (m, 1H)。

[1202] 实施例 J1, 步骤 c

[1203]

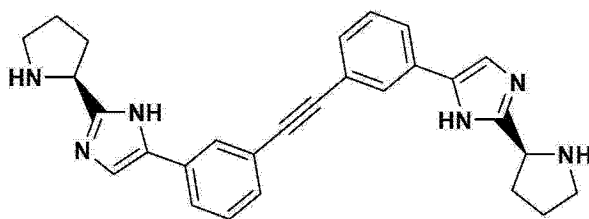


[1204] 使氮气鼓泡通过溴化物 J1b (854mg, 2.18mmol) 和 1,2-二(三甲基甲锡烷基)乙炔 (403mg, 1.15mmol) 在 DMF (10mL) 中的搅拌的溶液, 保持 10 分钟。然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (79mg, 0.069mmol), 使氮气鼓泡通过反应混合物, 保持 1 分钟, 然后将反应混合物在氮气下在 90°C 加热 17 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩成粘稠油状物并在 Biotage Horizon (40g SiO_2 , 70-100%EtOAc/己烷, 用 DCM 加载) 上纯化, 得到炔 J1c (500mg), 为黄色固化泡沫状物。

[1205] LC-MS 保留时间 2.876min; m/z 649.51 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.89 (s, 2H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 6H), 4.85-5.04 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 1.90-2.13 (m, 6H), 1.48 (宽单峰, 6H), 1.26 (宽单峰, 12H)。

[1206] 实施例 J1, 步骤 d

[1207]



[1208] 将 TFA (3mL, 38.9mmol) 加至氨基甲酸酯 J1c (238mg, 0.367mmol) 在 DCE (7mL) 中的搅拌的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物, 得到吡咯烷 J1d 的 TFA 盐 (260mg), 为黄色固体。

[1209] LC-MS 保留时间 2.505min; m/z 449.22 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS

数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.96–8.00 (m, 2H), 7.79 (dt, $J=6.6, 2.1\text{Hz}$, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.41–7.48 (m, 4H), 4.91 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.44–3.61 (m, 4H), 2.51–2.62 (m, 2H), 2.27–2.45 (m, 4H), 2.16–2.24 (m, 2H)。

[1210] 实施例 J1 至 J1.1

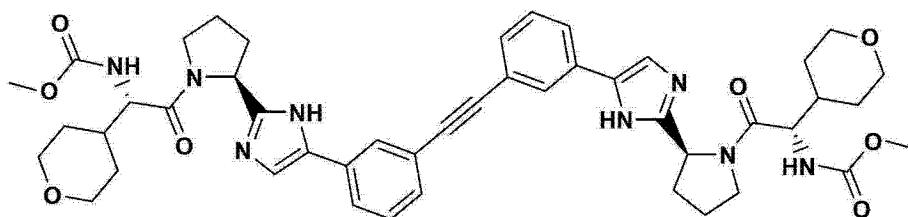
[1211] 将 HATU (61.8mg, 0.162mmol) 加至吡咯烷 J1d 的 TFA 盐 (110mg, 0.12mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (28.5mg, 0.162mmol) 在 DMF (0.7mL) 和许尼希碱 (0.10mL, 0.54mmol) 中的搅拌的溶液。将反应混合物在室温搅拌 3 小时, 然后在氮气流下浓缩。将反应混合物在两次注射中通过制备性 HPLC (MeOH/水/10mM 乙酸铵) 纯化, 得到实施例 J1 (31.5mg), 为浅黄色固体和实施例 J1.1 (41.1mg), 为浅黄色固体。

[1212] 实施例 J1: LC-MS 保留时间 2.605min; m/z 763.36 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR 表现为旋转异构体的 4:1 混合物。主要旋转异构体为: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.86 (s, 2H), 7.64–7.70 (m, 2H), 7.36–7.43 (m, 4H), 7.34 (s, 2H), 5.17 (dd, $J=7.8, 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.24 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.95–4.04 (m, 2H), 3.84–3.92 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.17–2.42 (m, 6H), 2.00–2.13 (m, 4H), 0.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[1213] 实施例 J1.1: LC-MS 保留时间 2.620min; m/z 606.23 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR 表现为旋转异构体的 3:1 混合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (ddd, $J=5.6, 3.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36–7.44 (m, 6H), 7.35 (s, 1H), 5.18 (dd, $J=7.7, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.68 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.95–4.06 (m, 1H), 3.85–3.92 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.35–3.52 (m, 2H), 2.01–2.50 (m, 9H), 0.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1214] 实施例 J2

[1215]



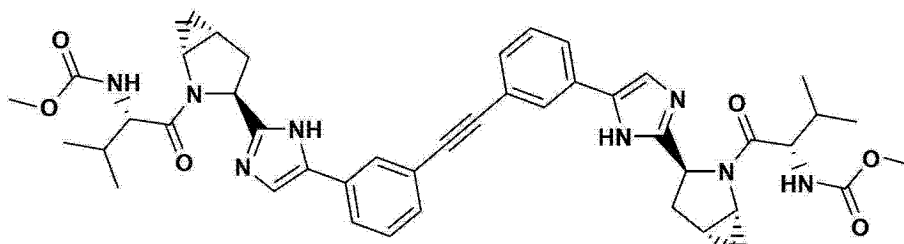
[1216] 将 HATU (118mg, 0.310mmol) 加至吡咯烷 J1d 的 TFA 盐 (93.4mg, 0.103mmol) 和

(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (67.3mg, 0.310mmol) 在 DIPEA (0.18mL, 1.0mmol) 和 DMF (1mL) 中的搅拌的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物在氮气流下浓缩, 溶解在 MeOH 中并通过制备性 HPLC (MeOH/水, 10mM 乙酸铵) 纯化, 得到实施例 J2 (18.1mg), 为浅粉色固体。

[1217] LC-MS 保留时间 2.428min; m/z 847.39 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95%H₂O/10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5%H₂O/95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR 表现为旋转异构体的 4:1 混合物。主要旋转异构体为: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.83 (s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 6H), 5.15 (dd, J =7.5, 5.5Hz, 2H), 4.32 (d, J =8.3Hz, 2H), 3.89-4.08 (m, 6H), 3.66 (s, 6H), 3.33-3.50 (m, 6H), 2.23-2.40 (m, 4H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 4H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.32-1.56 (m, 4H)。

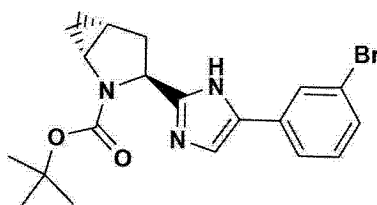
[1218] 实施例 J3

[1219]



[1220] 实施例 J3, 步骤 a

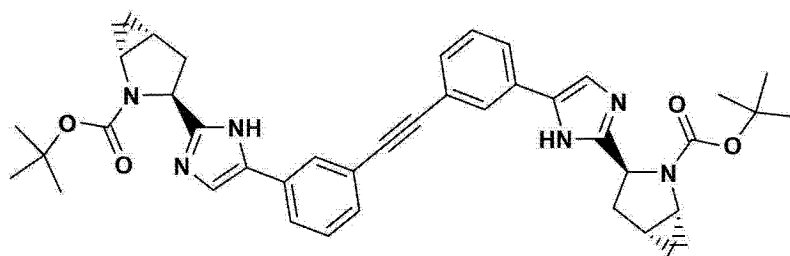
[1221]



[1222] 根据对溴化物 J1b 所述的操作, 由酸 M3f 制备溴化物 J3a。

[1223] 实施例 J3, 步骤 b

[1224]

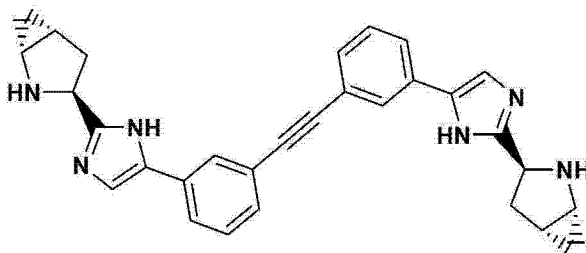


[1225] 使氮气鼓泡通过溴化物 J3a (825mg, 2.041mmol) 和 1,2-二(三甲基甲锡烷基)乙炔 (378mg, 1.074mmol) 在 DMF (10mL) 中的搅拌的溶液, 保持 10 分钟。然后, 将

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (74.5mg, 0.064mmol) 加至反应混合物, 使氮气鼓泡通过反应混合物, 保持 1 分钟, 然后将反应混合物在氮气下于 90°C 加热 17 小时。将反应混合物冷却至室温, 浓缩成浓稠的黑色油状物, 用 DCM 稀释并在 Biotage Horizon (40g SiO_2 , 60–100% EtOAc/ 己烷) 上纯化, 得到炔 J3b (312mg), 为黄色固体。LC-MS 保留时间 2.800min; m/z 671.53 (MH⁻)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.89 (s, 2H), 7.70 (ddd, $J=5.6, 3.3, 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.38–7.43 (m, 6H), 4.69 (宽单峰, 2H), 3.59 (宽单峰, 2H), 2.53 (dd, $J=13.2, 8.9\text{Hz}$, 2H), 2.28–2.39 (m, 2H), 1.68–1.77 (m, 2H), 1.29–1.31 (m, 18H), 0.85 (dt, $J=8.5, 5.8\text{Hz}$, 2H), 0.58–0.64 (m, 2H)。

[1226] 实施例 J3, 步骤 c

[1227]



[1228] 将 TFA (3mL, 38.9mmol) 加至氨基甲酸酯 J3b (316mg, 0.470mmol) 在 DCE (7mL) 中的搅拌的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物, 得到吡咯烷 J3c 的 TFA 盐 (360mg), 为黄色固体。LC-MS 保留时间 2.711min; m/z 473.24 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。

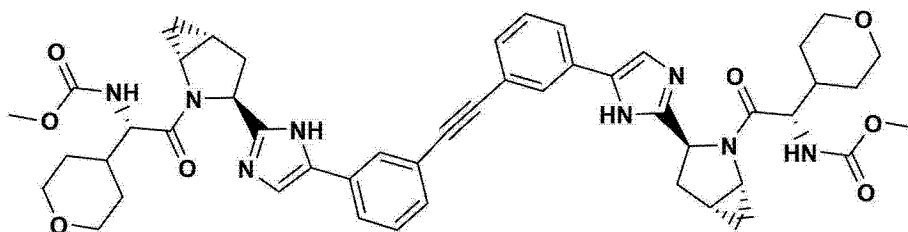
[1229] 实施例 J3

[1230] 将 HATU (69.6mg, 0.183mmol) 加至吡咯烷 J3c 的 TFA 盐 (56.7mg, 0.061mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (32.1mg, 0.183mmol) 在 DMF (0.7mL) 和许尼希碱 (0.11mL, 0.61mmol) 中的搅拌的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物在氮气流下浓缩, 溶解在 MeOH 中并在两次注射中通过制备性 HPLC (MeOH/ 水, 10mM 乙酸铵) 纯化, 得到实施例 J3 (31.8mg), 为浅黄色固体。LC-MS 保留时间 2.605min; m/z 787.36 (MH⁺)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95% H_2O /10mM

乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95% MeOH /10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.87 (s, 2H), 7.65–7.71 (m, 2H), 7.37–7.43 (m, 4H), 7.36 (s, 2H), 5.16 (dd, $J=8.8, 4.8\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.63–3.68 (m, 2H), 2.49–2.58 (m, 2H), 2.37–2.45 (m, 2H), 2.10–2.21 (m, 2H), 1.98–2.07 (m, 2H), 1.12 (ddd, $J=8.7, 5.6, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.93 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 0.78 (宽单峰, 2H)。

[1231] 实施例 J4

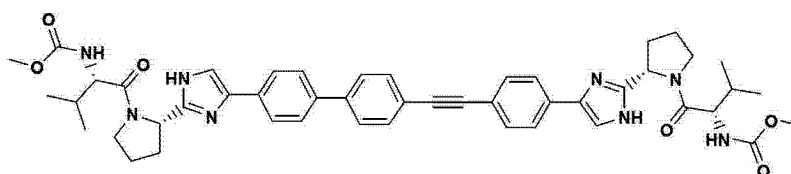
[1232]



[1233] 将 HATU (120mg, 0.317mmol) 加至吡咯烷 J3c 的 TFA 盐 (98mg, 0.106mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酸 (68.8mg, 0.317mmol) 在 DIPEA (0.18mL, 1.1mmol) 和 DMF (1mL) 中的搅拌的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物在氮气流下浓缩, 溶解在 MeOH 中并通过制备性 HPLC ($\text{MeOH}/\text{水}$, 10mM 乙酸铵) 纯化, 然后通过制备性 HPLC ($\text{MeOH}/\text{水}$, 0.1%TFA) 再次纯化, 得到实施例 J4 的 TFA 盐 (18mg), 为白色固体。LC-MS 保留时间 2.463min; m/z 869.40 (MH^+)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5% MeOH /95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95% MeOH /10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.89–7.92 (m, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.74 (dt, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=9.0, 7.0\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.91–3.99 (m, 4H), 3.83 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.33–3.45 (m, 4H), 2.67 (dd, $J=13.7, 9.4\text{Hz}$, 2H), 2.43–2.52 (m, 2H), 2.02–2.14 (m, 4H), 1.39–1.63 (m, 8H), 1.03–1.11 (m, 2H), 0.83–0.90 (m, 2H)。

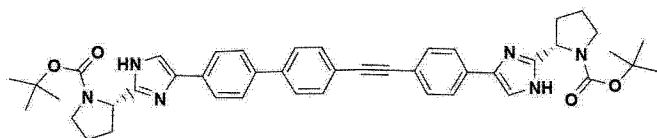
[1234] 实施例 J5

[1235]



[1236] 实施例 J5, 步骤 a

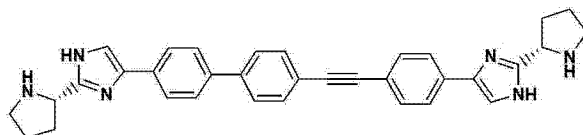
[1237]



[1238] 使氮气鼓泡通过 (S)-2-(4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (溴化物 D-1b) (400mg, 1.02mmol)、4-乙炔基苯基硼酸 (149mg, 1.02mmol) 和碳酸氢钠 (214mg, 2.55mmol) 在 DME (8mL) 和水 (2mL) 中的搅拌的溶液, 保持 15min。然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58.9mg, 0.051mmol), 并继续氮气鼓泡 5 分钟, 然后将反应容器密封并在 90°C 加热过夜。将反应混合物冷却, 用 THF 稀释, 用盐水洗涤并浓缩至干。残余物通过 Biotage Horizon (60-90% EtOAc/己烷) 纯化, 得到氨基甲酸酯 J5a (85mg), 为黄色固体。LC-MS 保留时间 2.911min; m/z 723.64 (MH^-)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 4min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。 ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.64-7.69 (m, 4H), 7.58 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 4.86-5.03 (m, 2H), 3.68 (宽单峰, 2H), 3.46-3.57 (m, 2H), 2.37 (宽单峰, 2H), 1.89-2.13 (m, 6H), 1.47 (宽单峰, 6H), 1.25 (宽单峰, 12H)。

[1239] 实施例 J5, 步骤 b

[1240]



[1241] 将 TFA (250 μL , 3.24mmol) 加至氨基甲酸酯 J5a 在 DCE (1mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 1.5 小时。在氮气流下浓缩反应混合物, 提供吡咯烷 J5b 的 TFA 盐 (45mg)。LC-MS 保留时间 2.928min; m/z 525.32 (MH^+)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 4min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 5min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。

[1242] 实施例 J5

[1243] 将 HATU (53mg, 0.14mmol) 加至 J5b 的 TFA 盐 (45mg, 0.046mmol) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (24.2mg, 0.138mmol) 在 DMF (0.7mL) 和 TEA (0.038mL, 0.28mmol) 中的溶液, 并将反应混合物搅拌 30min。将反应混合物用 MeOH 稀释, 过滤并通过制备性 HPLC (MeOH/水, 含有 10mM 乙酸铵) 纯化, 得到实施例 J5 (14.7mg), 为浅黄色固体。LC-MS 保留时间 2.728min; m/z 839.57 (MH^+)。LC 数据在配有 Phenomenex-Luna10u C183.0x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上, 使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器, 在 220nm 的检测器波长记录。洗脱条件使用 4mL/min 的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100%

溶剂 B 的梯度, 4min 的梯度时间, 1min 的保持时间, 和 5min 的分析时间, 其中溶剂 A 为 5%MeOH/95%H₂O/10mM 乙酸铵以及溶剂 B 为 5%H₂O/95%MeOH/10mM 乙酸铵。MS 数据使用用于 LC 的 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.73-7.78 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 6H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 5.18 (dt, J=7.6, 5.2Hz, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 3.96-4.05 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.17-2.42 (m, 6H), 2.00-2.13 (m, 4H), 0.95 (dd, J=6.8, 1.3Hz, 6H), 0.91 (dd, J=6.8, 1.0Hz, 6H)。

[1244] 共同 cap 的合成

[1245] 化合物分析条件: 纯度评估和低分辨率质量分析在与 Waters Micromass ZQ MS 系统偶联的 Shimadzu LC 系统上进行。应注意的是, 保留时间可在机器之间轻微改变。除非另作说明, 否则其它 LC 条件可适用于本部分。

[1246] 条件 -MS-W1

[1247] 柱 =XTERRA3.0X50 毫米 S7

[1248] 开始 %B =0

[1249] 最后 %B =100

[1250] 梯度时间 =2 分钟

[1251] 停止时间 =3 分钟

[1252] 流速 =5 毫升 / 分钟

[1253] 波长 =220 纳米

[1254] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O

[1255] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O

[1256] 条件 -MS-W2

[1257] 柱 =XTERRA3.0X50 毫米 S7

[1258] 开始 %B =0

[1259] 最后 %B =100

[1260] 梯度时间 =3 分钟

[1261] 停止时间 =4 分钟

[1262] 流速 =4 毫升 / 分钟

[1263] 波长 =220 纳米

[1264] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O

[1265] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O

[1266] 条件 -MS-W5

[1267] 柱 =XTERRA3.0X50 毫米 S7

[1268] 开始 %B =0

[1269] 最后 %B =30

[1270] 梯度时间 =2 分钟

[1271] 停止时间 =3 分钟

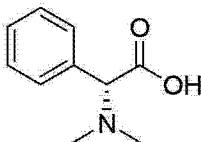
[1272] 流速 =5 毫升 / 分钟

[1273] 波长 =220 纳米

- [1274] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
[1275] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
[1276] 条件 -D1
[1277] 柱 =XTERRA C183.0X50 毫米 S7
[1278] 开始 %B =0
[1279] 最后 %B =100
[1280] 梯度时间 =3 分钟
[1281] 停止时间 =4 分钟
[1282] 流速 =4 毫升 / 分钟
[1283] 波长 =220 纳米
[1284] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
[1285] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
[1286] 条件 -D2
[1287] 柱 =Phenomenex-Luna4.6X50 毫米 S10
[1288] 开始 %B =0
[1289] 最后 %B =100
[1290] 梯度时间 =3 分钟
[1291] 停止时间 =4 分钟
[1292] 流速 =4 毫升 / 分钟
[1293] 波长 =220 纳米
[1294] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
[1295] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
[1296] 条件 -MD1
[1297] 柱 =XTERRA4.6X50 毫米 S5
[1298] 开始 %B =0
[1299] 最后 %B =100
[1300] 梯度时间 =3 分钟
[1301] 停止时间 =4 分钟
[1302] 流速 =4 毫升 / 分钟
[1303] 波长 =220 纳米
[1304] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
[1305] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
[1306] 条件 -M3
[1307] 柱 =XTERRA C183.0X50 毫米 S7
[1308] 开始 %B =0
[1309] 最后 %B =40
[1310] 梯度时间 =2 分钟
[1311] 停止时间 =3 分钟
[1312] 流速 =5 毫升 / 分钟

- [1313] 波长 =220 纳米
- [1314] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
- [1315] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
- [1316] 条件 0L1
- [1317] 柱 =Phenomenex-Luna3.0X50 毫米 S10
- [1318] 开始 %B =0
- [1319] 最后 %B =100
- [1320] 梯度时间 =4 分钟
- [1321] 停止时间 =5 分钟
- [1322] 流速 =4 毫升 / 分钟
- [1323] 波长 =220 纳米
- [1324] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
- [1325] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
- [1326] 条件 0L2
- [1327] 柱 =Phenomenex-Luna50X2 毫米 3U
- [1328] 开始 %B =0
- [1329] 最后 %B =100
- [1330] 梯度时间 =4 分钟
- [1331] 停止时间 =5 分钟
- [1332] 流速 =0.8 毫升 / 分钟
- [1333] 烘箱温度 =40℃
- [1334] 波长 =220 纳米
- [1335] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 乙腈 /90%H₂O
- [1336] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 乙腈 /10%H₂O
- [1337] 条件 I
- [1338] 柱 =Phenomenex-Luna3.0X50 毫米 S10
- [1339] 开始 %B =0
- [1340] 最后 %B =100
- [1341] 梯度时间 =2 分钟
- [1342] 停止时间 =3 分钟
- [1343] 流速 =4 毫升 / 分钟
- [1344] 波长 =220 纳米
- [1345] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90%H₂O
- [1346] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10%H₂O
- [1347] 条件 II
- [1348] 柱 =Phenomenex-Luna4.6X50 毫米 S10
- [1349] 开始 %B =0
- [1350] 最后 %B =100
- [1351] 梯度时间 =2 分钟

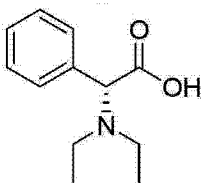
- [1352] 停止时间 =3 分钟
 [1353] 流速 =5 毫升 / 分钟
 [1354] 波长 =220 纳米
 [1355] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90% H_2O
 [1356] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10% H_2O
 [1357] 条件 III
 [1358] 柱 =XTERRA C183.0X50 毫米 S7
 [1359] 开始 %B =0
 [1360] 最后 %B =100
 [1361] 梯度时间 =3 分钟
 [1362] 停止时间 =4 分钟
 [1363] 流速 =4 毫升 / 分钟
 [1364] 波长 =220 纳米
 [1365] 溶剂 A =0.1%TFA/10% 甲醇 /90% H_2O
 [1366] 溶剂 B =0.1%TFA/90% 甲醇 /10% H_2O
 [1367] Cap-1
 [1368]



[1369] 将 10%Pd/C(2.0g) 在甲醇 (10mL) 中的悬浮液加至 (R)-2- 苯基甘氨酸 (10g, 66.2mmol)、甲醛 (33mL 浓度为 37 重量 % 的水溶液)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (30mL) 的混合物中,且暴露于 H_2 (60psi) 中 3 小时。通过硅藻土(Celite®) 过滤反应混合物,并将滤液真空浓缩。将所得粗物质从异丙醇重结晶,得到白色针状的 Cap-1 的 HCl 盐 (4.0g)。旋光度: -117.1° [$c=9.95\text{mg/mL}$ (在 H_2O 中); $\lambda=589\text{nm}$]。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5\text{ppm}$, 500MHz): δ 7.43-7.34(m, 5H), 4.14(s, 1H), 2.43(s, 6H); LC(条件 I): $R_t=0.25$; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 180.10; 实验值为 180.17; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 180.1025; 实验值为 180.1017。

[1370] Cap-2

[1371]

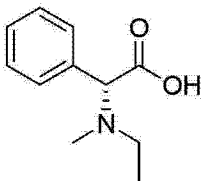


[1372] 将 NaBH_3CN (6.22g, 94mmol) 经数分钟分份加至 (R)-2- 苯基甘氨酸 (6.02g, 39.8mmol) 和甲醇 (100mL) 的经冷却 (冰 / 水) 混合物中并搅拌 5 分钟。经 10 分钟滴加乙醛 (10mL), 在相同冷却温度继续搅拌 45 分钟且在环境温度继续搅拌约 6.5 小时。将反应混合物用冰水浴冷却下来,用水 (3mL) 处理,然后历时约 45 分钟滴加浓 HCl,直到混合物

的 pH 为约 1.5-2.0, 由此淬灭。移除冷却浴并继续搅拌, 同时添加浓 HCl 以维持混合物的 pH 值为约 1.5-2.0。将反应混合物搅拌过夜, 过滤以除去白色悬浮物, 并将滤液真空浓缩。将粗物质从乙醇重结晶, 得到两批亮白色固体状的 Cap-2 的 HCl 盐 (第 1 批: 4.16g; 第 2 批: 2.19g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz): 10.44(1.00, 宽单峰, 1H), 7.66(m, 2H), 7.51(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.15(宽多重峰, 2H), 2.98(宽多重峰, 2H), 1.20(表观宽单峰, 6H)。第 1 批: [α]²⁵-102.21° (c=0.357, H₂O); 第 2 批: [α]²⁵-99.7° (c=0.357, H₂O)。LC(条件 I): R_t=0.43min; LC/MS: [M+H]⁺C₁₂H₁₈NO₂ 的分析计算值为 208.13; 实验值为 208.26。

[1373] Cap-3

[1374]

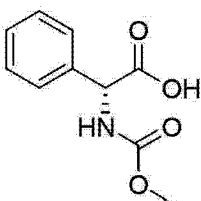


[1375] 将乙醛 (5.0mL, 89.1mmol) 和 10%Pd/C(720mg) 在甲醇/H₂O(4mL/1mL) 中的悬浮液依次加至 (R)-2-苯基甘氨酸 (3.096g, 20.48mmol)、1N HCl(30mL) 和甲醇 (40mL) 的经冷却 (约 15℃) 混合物中。移除冷却浴并将反应混合物在 H₂ 气囊条件下搅拌 17 小时。添加额外的乙醛 (10mL, 178.2mmol), 且在 H₂ 气氛下继续搅拌 24 小时 [注意: 在整个反应中视需要补充 H₂ 的供应]。通过硅藻土(Celite®)过滤反应混合物, 并将滤液真空浓缩。将所得粗物质从异丙醇重结晶, 得到亮白色固体状的 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐 (2.846g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz): δ 14.15(宽单峰, 1H), 9.55(宽单峰, 2H), 7.55-7.48(m, 5H), 2.88(宽多重峰, 1H), 2.73(宽多重峰, 1H), 1.20(表观三重峰, J=7.2, 3H)。LC(条件 I): R_t=0.39min; 均一性指数 (homogeneity index) >95%; LC/MS: [M+H]⁺C₁₀H₁₄NO₂ 的分析计算值为 180.10; 实验值为 180.18。

[1376] 将 10%Pd/C(536mg) 在甲醇/H₂O(3mL/1mL) 中的悬浮液加至 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸/HCl(1.492g, 6.918mmol)、甲醛 (20mL 浓度为 37 重量 % 的水溶液)、1N HCl(20mL) 和甲醇 (23mL) 的混合物中。将反应混合物在 H₂ 气囊条件下搅拌约 72 小时, 其中视需要补充 H₂ 的供应。通过硅藻土(Celite®)过滤反应混合物, 并将滤液真空浓缩。将所得粗物质从异丙醇 (50mL) 重结晶, 得到白色固体状的 Cap-3 的 HCl 盐 (985mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz): δ 10.48(宽单峰, 1H), 7.59-7.51(m, 5H), 5.26(s, 1H), 3.08(表观宽单峰, 2H), 2.65(宽单峰, 3H), 1.24(宽多重峰, 3H)。LC(条件 I): R_t=0.39min; 均一性指数 >95%; LC/MS: [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.12; 实验值为 194.18; HRMS: [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.1180; 实验值为 194.1181。

[1377] Cap-4

[1378]

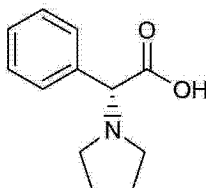


[1379] 将 ClCO_2Me (3.2mL, 41.4mmol) 经 6min 滴加至 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 / HCl (9.877g, 40.52mmol) 和二异丙基乙胺 (14.2mL, 81.52mmol) 的经冷却 (冰 / 水) THF (410mL) 半溶液 (semi-solution) 中, 且在类似温度搅拌 5.5 小时。真空除去挥发性组分, 且使残余物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。将有机层用 1N HCl (25mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。将所得无色油状物用己烷研磨, 过滤并用己烷 (100mL) 洗涤, 得到白色固体状的 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (7.7g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): 7.98 (d, J =8.0, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, J =8, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。LC (条件 I): R_t =1.53min; 均一性指数为约 90%; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$ 的分析计算值为 288.12; 实验值为 288.15。

[1380] 将 TFA (16mL) 经 7 分钟滴加至上述产物的经冷却 (冰 / 水) CH_2Cl_2 (160mL) 溶液中, 移除冷却浴并将反应混合物搅拌 20 小时。由于脱保护仍不完全, 所以添加额外的 TFA (1.0mL), 再继续搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分并将所得油状残余物用乙醚 (15mL) 和己烷 (12mL) 处理, 得到沉淀物。将沉淀物过滤, 然后用乙醚 / 己烷 (约 1:3 比率; 30mL) 洗涤并真空干燥, 得到蓬松白色固体状的 Cap-4 (5.57g)。旋光度: -176.9° [c =3.7mg/mL (在 H_2O 中); λ = 589nm]。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.84 (宽单峰, 1H), 7.96 (d, J =8.3, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, J =8.3, 1H), 3.55 (s, 3H)。LC (条件 I): R_t =1.01min; 均一性指数 >95%; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 210.08; 实验值为 210.17; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 210.0766; 实验值为 210.0756。

[1381] Cap-5

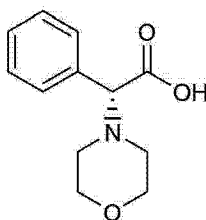
[1382]



[1383] 将 (R)-2-苯基甘氨酸 (1.0g, 6.62mmol)、1,4-二溴丁烷 (1.57g, 7.27mmol) 和 Na_2CO_3 (2.10g, 19.8mmol) 在乙醇 (40mL) 中的混合物在 100°C 加热 21 小时。将反应混合物冷却至环境温度并过滤, 并真空浓缩滤液。将残余物溶解在乙醇中并用 1N HCl 酸化至 pH 值为 3-4, 并真空除去挥发性组分。所得粗物质经反相 HPLC (水 / 甲醇 / TFA) 纯化, 得到半粘稠白色泡沫状的 Cap-5 的 TFA 盐 (1.0g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5, 500MHz) δ 10.68 (宽单峰, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (表观宽单峰, 2H), 3.05 (表观宽单峰, 2H), 1.95 (表观宽单峰, 4H); R_t =0.30 分钟 (条件 I); 均一性指数 >98%; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 206.12; 实验值为 206.25。

[1384] Cap-6

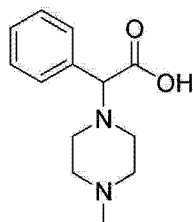
[1385]



[1386] 通过使用 Cap-5 的制备方法从 (R)-2- 苯基甘氨酸和 1- 溴 -2-(2- 溴乙氧基) 乙烷合成 Cap-6 的 TFA 盐。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5, 500MHz) δ 12.20(宽单峰, 1H), 7.50(m, 5H), 4.92(s, 1H), 3.78(表观宽单峰, 4H), 3.08(表观宽单峰, 2H), 2.81(表观宽单峰, 2H); R_t=0.32 分钟(条件 I); >98%; LC/MS: [M+H]⁺C₁₂H₁₆NO₃ 的分析计算值为 222.11; 实验值为 222.20; HRMS: [M+H]⁺C₁₂H₁₆NO₃ 的分析计算值为: 222.1130; 实验值为 222.1121。

[1387] Cap-7

[1388]



Cap-7a: 对映异构体-1

Cap-7b: 对映异构体-2

[1389] 将对甲苯磺酰氯 (8.65g, 45.4mmol) 的 CH₂Cl₂ (200mL) 溶液滴加至 (S)-2- 羟基 -2- 苯基乙酸苯甲酯 (10.0g, 41.3mmol)、三乙胺 (5.75mL, 41.3mmol) 和 4- 二甲基氨基吡啶 (0.504g, 4.13mmol) 的经冷却 (-5℃) CH₂Cl₂ (200mL) 溶液中, 同时将温度维持在 -5℃ 与 0℃ 之间。将反应混合物在 0℃ 搅拌 9 小时, 随后在冰箱 (-25℃) 中贮存 14 小时。将其解冻至环境温度并用水 (200mL)、1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩, 得到粘稠油状的 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苯甲酯 (16.5g), 其在静置之后固化。未检验产物的手性完整性, 产物未经进一步纯化就用于下一步骤。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5, 500MHz) δ 7.78(d, J=8.6, 2H), 7.43-7.29(m, 10H), 7.20(m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.16(d, J=12.5, 1H), 5.10(d, J=12.5, 1H), 2.39(s, 3H)。R_t=3.00(条件 III); 均一性指数 >90%; LC/MS: [M+H]⁺C₂₂H₂₀NaO₅S 的分析计算值为 419.09; 实验值为 419.04。

[1390] 将 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苯甲酯 (6.0g, 15.1mmol)、1- 甲基哌嗪 (3.36mL, 30.3mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (13.2mL, 75.8mmol) 的 THF (75mL) 溶液在 65℃ 加热 7 小时。将反应混合物冷却至环境温度并真空除去挥发性组分。使残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 并将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。所得粗物质经快速色谱 (硅胶, 乙酸乙酯) 纯化, 得到橙棕色粘稠油状的 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -2- 苯基乙酸苯甲酯 (4.56g)。手性 HPLC 分析 (Chiralcel OD-H) 表明样品为比率为 38.2:58.7 的对映异构体的混合物。如下实现对映异构体的分离: 将产物溶解在 120mL 乙醇 / 庚烷 (1:1) 中且注射 (每次注射 5mL) 在手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 5cm ID×50cm L, 20 μm) 上, 用 85:15 庚烷 / 乙醇以 75mL/min 洗脱且在 220nm 监测。回收粘稠油状的对映异构体 -1 (1.474g) 和对映异构体 -2 (2.2149g)。¹H NMR(CDCl₃, δ=7.26, 500MHz) 7.44-7.40(m, 2H), 7.33-7.24(m, 6H), 7.21-7.16(m, 2H), 5.13(d, J=12.5, 1H), 5.08(d, J=12.5, 1H), 4.02(s, 1H), 2.65-2.38(表观宽单峰, 8H), 2.25(s, 3H)。R_t=2.10(条件 III); 均一性指数 >98%; LC/MS: [M+H]⁺C₂₀H₂₅N₂O₂ 的分析计算值为 325.19; 实验值为 325.20。

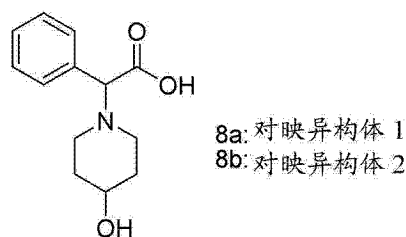
[1391] 将 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -2- 苯基乙酸苯甲酯的任一对映异构体 (1.0g, 3.1mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液加至 10%Pd/C (120mg) 在甲醇 (5.0mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在小心监测下暴露于氢气气囊 <50 分钟。完成反应之后, 立即通过硅藻土 (Celite®) 过滤催化剂并真空浓缩滤液, 得到被苯基乙酸污染的浅棕色泡沫

状的 Cap-7 (867.6mg ; 质量高于理论收率)。该产物未经进一步纯化就用于下一步骤。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (表观宽单峰, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.19 (s, 3H); R_f = 0.31 (条件 II); 均一性指数 >90%; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 235.14; 实验值为 235.15; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 235.1447; 实验值为 235.1440。

[1392] 如下所述, 根据 Cap-7 的合成, 通过使用适当胺进行 $\text{S}_\text{N}2$ 取代步骤 (即对于 Cap-8 而言为 4-羟基哌啶且对于 Cap-9 而言为 (S)-3-氟吡咯烷) 且使用改进的条件进行各自立体异构中间体的分离来进行 Cap-8 和 Cap-9 的合成。

[1393] Cap-8

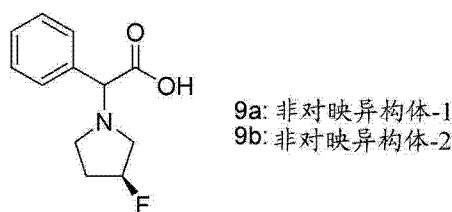
[1394]



[1395] 通过使用以下条件来实现中间体 2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸苯甲酯的对映异构分离: 将化合物 (500mg) 溶解在乙醇/庚烷 (5mL/45mL) 中。将所得溶液注射 (每次注射 5mL) 在手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 2cm ID $\times$ 25cm L, 10 μ m) 上, 用 80:20 庚烷/乙醇以 10mL/min 洗脱, 在 220nm 监测, 得到浅黄色粘稠油状的 186.3mg 对映异构体 -1 和 209.1mg 对映异构体 -2。根据 Cap-7 的制备将所述苯甲酯氢解, 得到 Cap-8: ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 7.40 (d, J = 7, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。 R_f = 0.28 (条件 II); 均一性指数 >98%; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 236.13; 实验值为 236.07; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 236.1287; 实验值为 236.1283。

[1396] Cap-9

[1397]

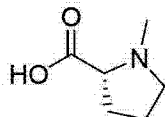


[1398] 通过使用以下条件来实现中间体 2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酸苯甲酯的非对映异构分离: 将所述酯 (220mg) 在手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ-H, 0.46cm ID $\times$ 25cm L, 5 μ m) 上用含有 0.1% TFA 的 95% CO_2 /5% 甲醇以 10 巴压力、70mL/min 流速和在 35 $^\circ\text{C}$ 的温度洗脱来分离。将各立体异构体的 HPLC 洗脱液浓缩, 并将残余物溶解在 CH_2Cl_2 (20mL) 中并用水性介质 (10mL 水 + 1mL 饱和 NaHCO_3 溶液) 洗涤。将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得到 92.5mg 级份 -1 和 59.6mg 级份 -2。根据 Cap-7 的制备将所述苯甲酯氢解以制备 Cap-9a 和 9b。Cap-9a (非对映异构体 -1; 样品为在反相 HPLC 上使用 H_2O /甲醇/TFA 溶剂纯化而得到的 TFA 盐): ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 400MHz) 7.55-7.48 (m, 5H), 5.38 (双

多重峰, $J=53.7$, 1H), 5.09 (宽单峰, 1H), 3.84-2.82 (宽多重峰, 4H), 2.31-2.09 (m, 2H)。 $R_t=0.42$ (条件 I); 均一性指数 $>95\%$; LC/MS: $[M+H]^+C_{12}H_{15}FNO_2$ 的分析计算值为 224.11; 实验值为 224.14; Cap-9b (非对映异构体 -2): 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$, 400MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (双多重峰, $J=55.9$, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H)。 $R_t=0.44$ (条件 I); LC/MS: $[M+H]^+C_{12}H_{15}FNO_2$ 的分析计算值为 224.11; 实验值为 224.14。

[1399] Cap-10

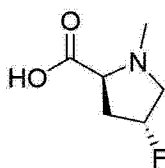
[1400]



[1401] 向 D-脯氨酸 (2.0g, 17mmol) 和甲醛 (2.0mL 浓度为 37 重量 % 的水溶液) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中添加 10%Pd/C (500mg) 在甲醇 (5mL) 中的悬浮液。将混合物在氢气气囊条件下搅拌 23 小时。通过硅藻土 (Celite®) 过滤反应混合物并真空浓缩, 得到灰白色固体状的 Cap-10 (2.15g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$, 500MHz) 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=9.4$, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H)。 $R_t=0.28$ (条件 II); 均一性指数 $>98\%$; LC/MS: $[M+H]^+C_6H_{12}NO_2$ 的分析计算值为 130.09; 实验值为 129.96。

[1402] Cap-11

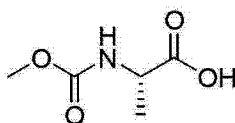
[1403]



[1404] 将 (2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸 (0.50g, 3.8mmol)、甲醛 (0.5mL 浓度为 37 重量 % 的水溶液)、12N HCl (0.25mL) 和 10%Pd/C (50mg) 在甲醇 (20mL) 中的混合物在氢气气囊条件下搅拌 19 小时。通过硅藻土 (Celite®) 过滤反应混合物, 并真空浓缩滤液。将残余物从异丙醇重结晶, 得到白色固体状的 Cap-11 的 HCl 盐 (337.7mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$, 500MHz) 5.39 (d m, $J=53.7$, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, $J=31.5$, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, $J=25.6$, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H)。 $R_t=0.28$ (条件 II); 均一性指数 $>98\%$; LC/MS: $[M+H]^+C_6H_{11}FNO_2$ 的分析计算值为 148.08; 实验值为 148.06。

[1405] Cap-12 (与 Cap52 相同)

[1406]

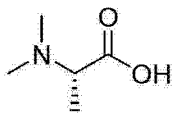


[1407] 将 L-丙氨酸 (2.0g, 22.5mmol) 溶解在 10% 碳酸钠水溶液 (50mL) 中, 并将氯甲酸甲酯 (4.0mL) 的 THF (50mL) 溶液加至其中。将反应混合物在环境条件下搅拌 4.5 小时并真空浓缩。将所得白色固体溶解在水中并用 1N HCl 酸化至 pH 值为约 2-3。用乙酸乙酯

(3×100mL) 萃取所得溶液,将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩,得到无色油状物 (2.58g)。500mg 该物质经反相 HPLC (H_2O / 甲醇 /TFA) 纯化,得到 150mg 无色油状的 Cap-12。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500MHz) 7.44 (d, $J=7.3$, 0.8H), 7.10 (宽单峰, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J=7.3$, 3H)。

[1408] Cap-13

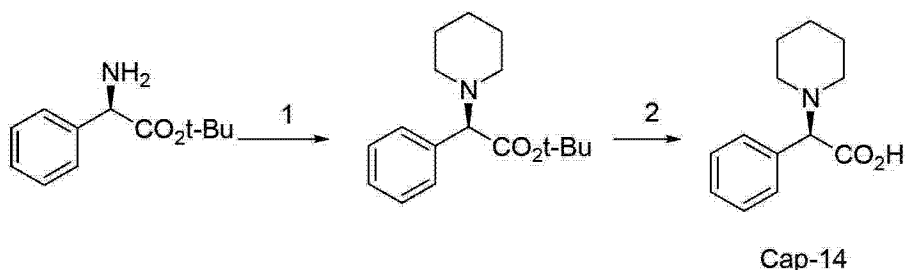
[1409]



[1410] 将 L- 丙氨酸 (2.5g, 28mmol)、甲醛 (8.4g, 37 重量%)、1N HCl (30mL) 和 10%Pd/C (500mg) 在甲醇 (30mL) 中的混合物在氢气气氛 (50psi) 下搅拌 5 小时。通过硅藻土 (Celite®) 过滤反应混合物并真空浓缩滤液,得到油状的 Cap-13 的 HCl 盐,其在真空下静置之后固化 (4.4g; 该质量高于理论收率)。该产物未经进一步纯化就使用。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta=2.5$, 500MHz) δ 12.1 (宽单峰, 1H), 4.06 (q, $J=7.4$, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, $J=7.3$, 3H)。

[1411] Cap-14

[1412]



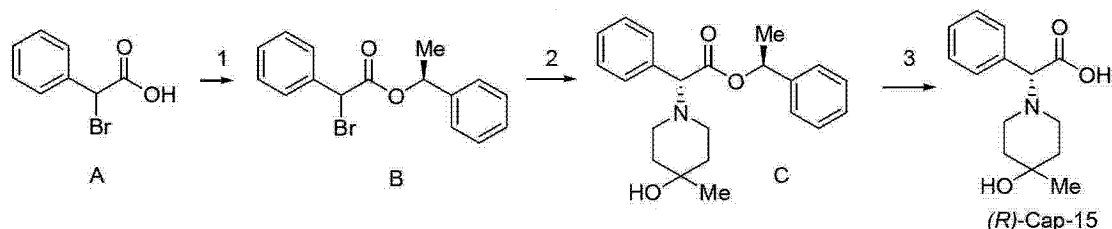
[1413] 步骤 1: 在 0°C , 在甲醇中搅拌 (R)-(-)-D- 苯基甘氨酸叔丁酯 (3.00g, 12.3mmol)、 NaBH_3CN (0.773g, 12.3mmol)、KOH (0.690g, 12.3mmol) 和乙酸 (0.352mL, 6.15mmol) 的混合物。向该混合物中经 5 分钟滴加戊二醛 (2.23mL, 12.3mmol)。搅拌反应混合物,同时使其温热至环境温度,然后在相同温度继续搅拌 16 小时。随后除去溶剂并将残余物用 10%NaOH 水溶液和乙酸乙酯分配。将有机相分离,干燥 (MgSO_4),过滤并浓缩至干,得到透明油状物。经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, $30\times 100\text{mm}$; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) 纯化该物质,得到透明油状的中间体酯 (2.70g, 56%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 2.99 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.59 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, $J=1.82\text{Hz}$, 3H), 1.40 (s, 9H)。LC/MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 275; 实验值为 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1414] 步骤 2: 向中间体酯 (1.12g, 2.88mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌着的溶液中添加 TFA (3mL)。将反应混合物在环境温度搅拌 4 小时,随后将其浓缩至干,得到浅黄色油状物。该油状物使用反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, $30\times 100\text{mm}$; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) 来纯化。合并适当的级份并真空浓缩至干。随后将残余物溶解在最小量的甲醇中且加载于 MCX LP 萃取柱 ($2\times 6\text{g}$) 上。用甲醇 (40mL) 冲洗柱,随后使用 2M 氨 / 甲醇 (50mL) 洗脱期望的化合物。合并含有产物的级份且浓缩,然后将残余物吸收在水中。将该溶液冻干,得到浅黄色

固体状的标题化合物 (0.492g, 78%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (宽单峰, 2H), 2.92–2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (宽单峰, 2H)。LC/MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 219; 实验值为 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1415] Cap-15

[1416]



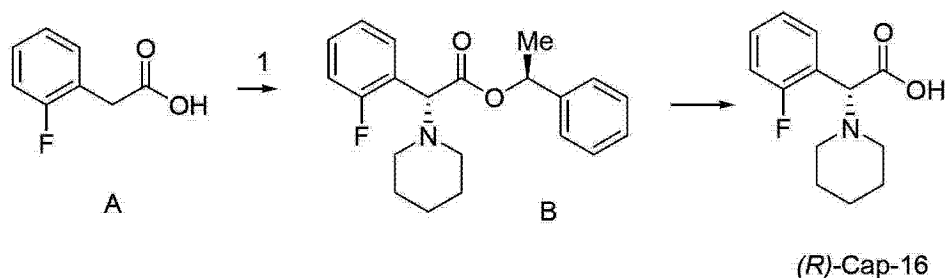
[1417] 步骤 1: 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 向 α -溴苯基乙酸 (10.75g, 0.050mol)、(S)-(-)-1-苯基乙醇 (7.94g, 0.065mol) 和 DMAP (0.61g, 5.0mmol) 在无水二氯甲烷 (100mL) 中的混合物中一次性添加固体 EDCI (12.46g, 0.065mol)。将所得溶液在室温在氩气下搅拌 18 小时, 随后将其用乙酸乙酯稀释, 洗涤 ($\text{H}_2\text{O} \times 2$, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到浅黄色油状物。对该油状物进行快速色谱 (SiO_2 /己烷-乙酸乙酯, 4:1), 得到白色固体状的标题化合物 (11.64g, 73%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.17 (m, 10H), 5.95 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 0.5H), 5.94 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5H), 1.51 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1.5H)。

[1418] 步骤 2: (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 向 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.464g, 1.45mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.61mL, 4.35mmol), 继而添加碘化四丁基铵 (0.215g, 0.58mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟, 随后添加 4-甲基-4-羟基哌啶 (0.251g, 2.18mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时, 随后将其在 55–60 $^\circ\text{C}$ (油浴温度) 加热 4 小时。随后将冷却的反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 洗涤 ($\text{H}_2\text{O} \times 2$, 盐水), 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。残余物经硅胶色谱 (0–60% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 首先得到白色固体状的标题化合物的 (S, R)-异构体 (0.306g, 60%), 随后得到相应 (S, S)-异构体 (0.120g, 23%), 也为白色固体。(S, R)-异构体: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.51–7.45 (m, 2H), 7.41–7.25 (m, 8H), 5.85 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56–2.45 (m, 2H), 2.41–2.29 (m, 2H), 1.71–1.49 (m, 4H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18 (s, 3H)。LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 353; 实验值为 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。(S, S)-异构体: ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.41–7.30 (m, 5H), 7.20–7.14 (m, 3H), 7.06–7.00 (m, 2H), 5.85 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70–2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, $J=6.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.44–2.31 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.65–1.54 (m, 3H), 1.50 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (s, 3H)。LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 353; 实验值为 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1419] 步骤 3: (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸: 向 (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.185g, 0.52mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (1mL) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。随后真空除去挥发物并将残余物经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, 20 $\times$ 100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%\text{TFA}$) 纯化, 得到浅蓝色固体状的标题化合物 (TFA 盐形式) (0.128g, 98%)。LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 249; 实验值为 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1420] Cap-16

[1421]



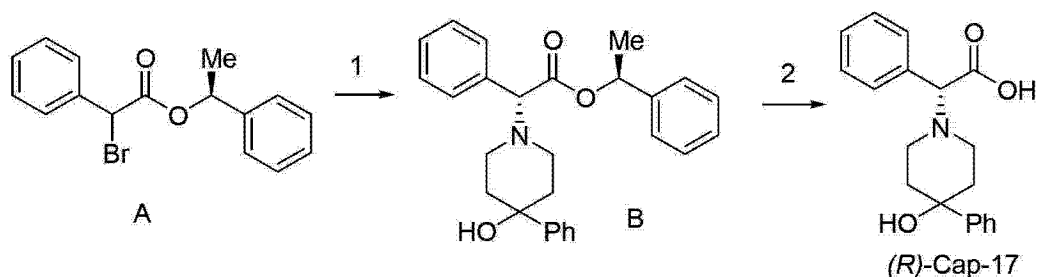
[1422] 步骤1: 2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 将 2-氟苯基乙酸 (5.45g, 35.4mmol)、(S)-1-苯基乙醇 (5.62g, 46.0mmol)、EDCI (8.82g, 46.0mmol) 和 DMAP (0.561g, 4.60mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的混合物在室温搅拌 12 小时。随后浓缩溶剂并用 H_2O -乙酸乙酯分配残余物。分离各相并用乙酸乙酯 (2 $\times$) 反萃取水层。将合并的有机相洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。经硅胶色谱 (Biotage/0-20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物, 得到无色油状的标题化合物 (8.38g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1423] 步骤2: (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 在 0°C 向 2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (5.00g, 19.4mmol) 在 THF (1200mL) 中的溶液中添加 DBU (6.19g, 40.7mmol) 并将溶液温热至室温, 同时搅拌 30 分钟。随后将溶液冷却至 -78°C 且添加 CBr_4 (13.5g, 40.7mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液, 然后将混合物温热至 -10°C 且在该温度搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应混合物, 然后分离各层。用乙酸乙酯 (2 $\times$) 反萃取水层, 然后将合并的有机相洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。向残余物中添加哌啶 (5.73mL, 58.1mmol) 并将溶液在室温搅拌 24 小时。随后真空浓缩挥发物, 且经硅胶色谱 (Biotage/0-30% 乙醚/己烷) 纯化残余物, 得到黄色油状的非对映异构体的纯混合物 (通过 ^1H NMR 测得比率为 2:1) (2.07g, 31%) 以及未反应的原料 (2.53g, 51%)。进一步对非对映异构混合物进行色谱纯化 (Biotage/0-10% 乙醚-甲苯), 得到无色油状的标题化合物 (0.737g, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 (ddd, $J=9.4, 7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.40 (m, 1), 7.23-7.23 (m, 4H), 7.02-7.23 (m, 4H), 5.86 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39-2.45 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 341; 实验值为 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1424] 步骤3: (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸: 将 (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.737g, 2.16mmol) 和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.070g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物在室温和大气压力 (H_2 气囊) 条件下氢化 2 小时。随后将溶液用氩气吹洗, 通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤并真空浓缩。这得到无色固体状的标题化合物 (0.503g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65 (ddd, $J=9.1, 7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (宽单峰, 4H), 1.62 (宽单峰, 2H)。LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 237; 实验值为 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1425] Cap-17

[1426]

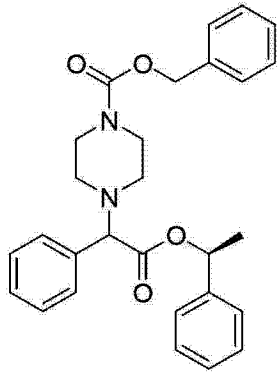
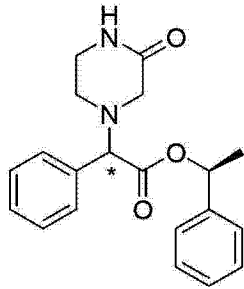
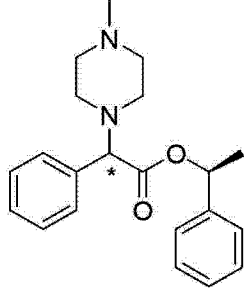
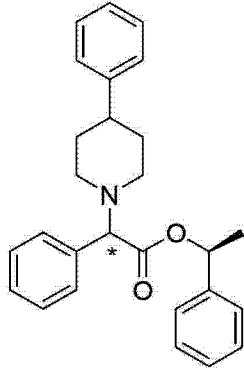


[1427] 步骤 1: (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 向 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (1.50g, 4.70mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1.31mL, 9.42mmol), 继而添加碘化四丁基铵 (0.347g, 0.94mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟, 随后添加 4-苯基-4-羟基哌啶 (1.00g, 5.64mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将混合物搅拌 16 小时, 随后将其用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 洗涤 ($H_2O \times 2$, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。在硅胶柱 (0-60% 乙酸乙酯 / 己烷) 上纯化残余物, 得到非对映异构体的约 2:1 混合物 (通过 1H NMR 判断)。使用超临界流体色谱 (SFC) (Chiralcel OJ-H, $30 \times 250mm$; 20% 乙醇 / CO_2 , $35^\circ C$) 进行这些异构体的分离, 首先得到黄色油状的标题化合物的 (R)-异构体 (0.534g, 27%), 随后得到相应 (S)-异构体 (0.271g, 14%), 也为黄色油状。(S, R)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, $J=6.6Hz$, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, $J=11.1, 2.5Hz$, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, $J=11.1, 2.5Hz$, 1H), 2.20 (dt, $J=12.1, 4.6Hz$, 1H), 2.10 (dt, $J=12.1, 4.6Hz$, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, $J=6.5Hz$, 3H)。LCMS: $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值为 415; 实验值为 416 ($M+H$) $^+$; (S, S)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, $J=6.6Hz$, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, $J=11.1, 2.5Hz$, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, $J=11.1, 2.5Hz$, 1H), 2.25 (dt, $J=12.1, 4.6Hz$, 1H), 2.12 (dt, $J=12.1, 4.6Hz$, 1H), 1.73 (dd, $J=13.6, 3.0Hz$, 1H), 1.64 (dd, $J=13.6, 3.0Hz$, 1H), 1.40 (d, $J=6.6Hz$, 3H)。LCMS: $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值为 415; 实验值为 416 ($M+H$) $^+$ 。

[1428] 以类似方式制备以下酯:

[1429]

[1430]

中间体-17a		非对映异构体 1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36(d, $J=6.41$ Hz, 3H)2.23-2.51(m, 4H)3.35(s, 4H)4.25(s, 1H)5.05(s, 2H)5.82(d, $J=6.71$ Hz, 1H)7.15-7.52(m, 15H)。LCMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 458.22; 实验值为 459.44(M+H) $^+$ 。 非对映异构体 2: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45(d, $J=6.71$ Hz, 3H)2.27-2.44(m, 4H)3.39(s, 4H)4.23(s, 1H)5.06(s, 2H)5.83(d, $J=6.71$ Hz, 1H)7.12(dd, $J=6.41$, 3.05 Hz, 2H)7.19-7.27(m, 3H)7.27-7.44(m, 10H)。LCMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 458.22; 实验值为 459.44(M+H) $^+$ 。
中间体-17b		非对映异构体 1: $R_t=11.76$ 分钟(条件 II); LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 338.16; 实验值为 339.39(M+H) $^+$; 非对映异构体 2: $R_t=10.05$ 分钟(条件 II); LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 338.16; 实验值为 339.39(M+H) $^+$ 。
中间体-17c		非对映异构体 1: $T_R=4.55$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 338.20; 实验值为 339.45(M+H) $^+$; 非对映异构体 2: $T_R=6.00$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 338.20; 实验值为 339.45(M+H) $^+$ 。
中间体-17d		非对映异构体 1: $R_t=7.19$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 399.22; 实验值为 400.48(M+H) $^+$; 非对映异构体 2: $R_t=9.76$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 399.22; 实验值为 400.48(M+H) $^+$ 。

[1431] 用于测定保留时间的手性 SFC 条件如下：

[1432] 条件 I

[1433] 柱:Chiralpak AD-H 柱, 4.62×50mm, 5 μm [1434] 溶剂:含有 0.1%DEA 的 90% CO_2 /10% 甲醇[1435] 温度:35 $^{\circ}\text{C}$

[1436] 压力:150 巴

[1437] 流速:2.0mL/min

[1438] UV:在 220nm 监测

[1439] 注射液:1.0 毫克 /3 毫升甲醇

[1440] 条件 II

[1441] 柱:Chiralcel OD-H 柱,4.62×50mm,5 μ m

[1442] 溶剂:含有 0.1%DEA 的 90%CO₂/10% 甲醇

[1443] 温度:35℃

[1444] 压力:150 巴

[1445] 流速:2.0mL/min。

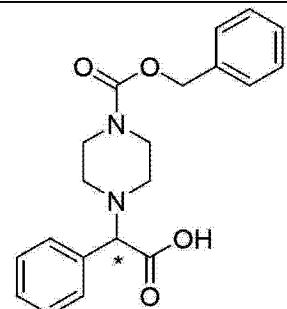
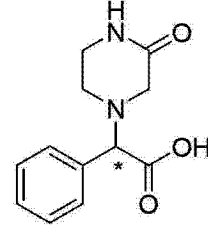
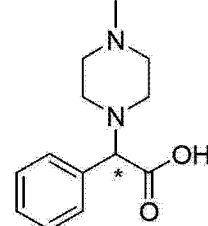
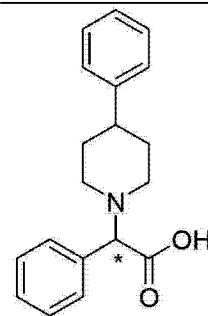
[1446] UV:在 220nm 监测

[1447] 注射液:1.0 毫克 / 毫升甲醇

[1448] Cap17, 步骤 2:(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸:向 (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.350g, 0.84mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (1mL) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。随后真空除去挥发物且经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, 20×100mm; CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) 纯化残余物, 得到白色固体状的标题化合物 (TFA 盐形式) (0.230g, 88%)。LCMS:C₁₉H₂₁NO₃ 的分析计算值为 311.15; 实验值为 312 (M+H)⁺。

[1449] 以类似方式制备光学纯形式的以下羧酸:

[1450]

Cap-17a		$R_f=2.21$ (条件 II); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20-2.35(m, 2H)2.34-2.47(m, 2H)3.37(s, 4H)3.71(s, 1H)5.06(s, 2H)7.06-7.53(m, 10H)。LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 354.16; 实验值为 355.38(M+H) $^+$ 。
Cap-17b		$R_f=0.27$ (条件 III); LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 234.10; 实验值为 235.22(M+H) $^+$ 。
Cap-17c		$R_f=0.48$ (条件 II); LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 234.14; 实验值为 235.31(M+H) $^+$ 。
Cap-17d		$R_f=2.21$ (条件 I); LCMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 295.16; 实验值为 296.33(M+H) $^+$ 。

[1451] 用于测定保留时间的 LCMS 条件如下：

[1452] 条件 I

[1453] 柱：Phenomenex-Luna4.6 $\times$ 50mm S10

[1454] 起始 %B=0

[1455] 最终 %B=100

[1456] 梯度时间 =4min

[1457] 流速 =4mL/min

[1458] 波长 =220

[1459] 溶剂 A=10% 甲醇 -90% H_2O -0.1%TFA

[1460] 溶剂 B=90% 甲醇 -10% H_2O -0.1%TFA

[1461] 条件 II

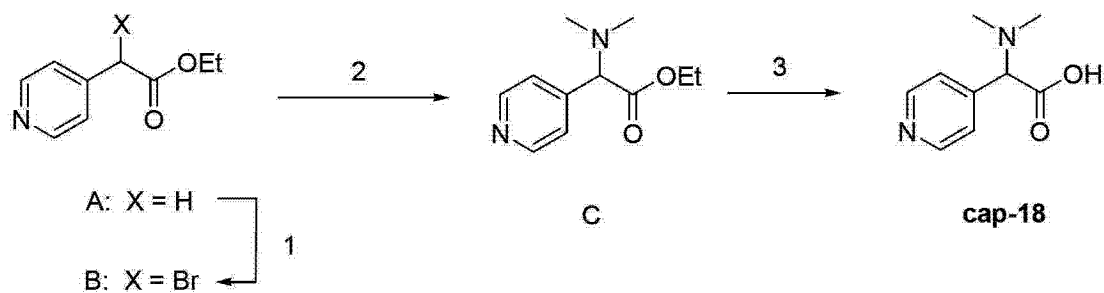
[1462] 柱：Waters-Sunfire4.6 $\times$ 50mm S5

[1463] 起始 %B=0

[1464] 最终 %B=100

[1465] 梯度时间 =2min

- [1466] 流速 = 4mL/min
 [1467] 波长 = 220
 [1468] 溶剂 A = 10% 甲醇 - 90% H₂O - 0.1% TFA
 [1469] 溶剂 B = 90% 甲醇 - 10% H₂O - 0.1% TFA
 [1470] 条件 III
 [1471] 柱 : Phenomenex 10 μ 3.0 $\times$ 50mm
 [1472] 起始 %B = 0
 [1473] 最终 %B = 100
 [1474] 梯度时间 = 2min
 [1475] 流速 = 4mL/min
 [1476] 波长 = 220
 [1477] 溶剂 A = 10% 甲醇 - 90% H₂O - 0.1% TFA
 [1478] 溶剂 B = 90% 甲醇 - 10% H₂O - 0.1% TFA
 [1479] Cap-18
 [1480]



[1481] 步骤 1 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯 : 在 0℃, 在氩气下向 4-吡啶基乙酸乙酯 (1.00g, 6.05mmol) 在无水 THF (150mL) 中的溶液中添加 DBU (0.99mL, 6.66mmol)。将反应混合物经 30 分钟温热至室温, 随后将其冷却至 -78℃。向该混合物中添加 CBr₄ (2.21g, 6.66mmol) 且在 -78℃ 继续搅拌 2 小时。随后将反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭且分离各相。将有机相洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。所得黄色油状物立即经快速色谱 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到略不稳定的黄色油状标题化合物 (1.40g, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J=4.6, 1.8Hz, 2H), 7.45 (dd, J=4.6, 1.8Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H)。LCMS: C₉H₁₀BrNO₂ 的分析计算值为 242, 244; 实验值为 243, 245 (M+H)⁺。

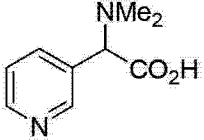
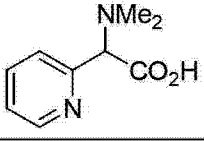
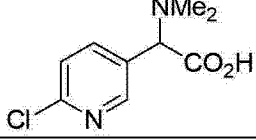
[1482] 步骤 2 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸乙酯 : 在室温向 (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯 (1.40g, 8.48mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中添加二甲胺 (浓度为 2M 的 THF 溶液, 8.5mL, 17.0mmol)。在完成反应 (通过薄层色谱判断) 之后, 真空除去挥发物并将残余物经快速色谱 (Biotage, 40+M SiO₂ 柱; 50%-100% 乙酸乙酯-己烷) 纯化, 得到浅黄色油状的标题化合物 (0.539g, 31%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.36 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS: C₁₁H₁₆N₂O₂ 的分析计算值为: 208; 实验值为 209 (M+H)⁺。

[1483] 步骤 3 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸 : 在室温向 (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸乙酯 (0.200g, 0.960mmol) 在 THF-甲

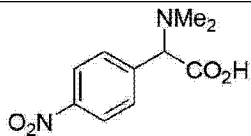
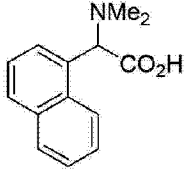
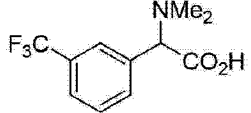
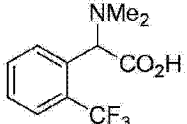
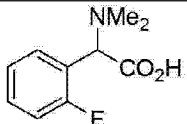
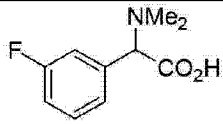
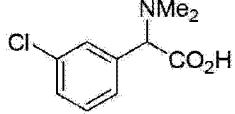
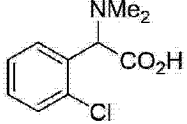
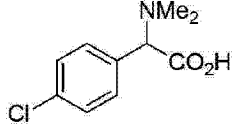
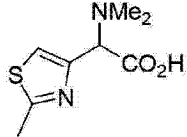
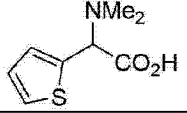
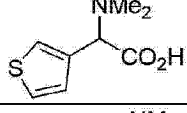
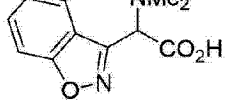
醇-H₂O(1:1:1,6mL)的混合物中的溶液中添加粉状 LiOH(0.120g,4.99mmol)。将溶液搅拌 3 小时,随后使用 1N HCl 将其酸化至 pH 值为 6。用乙酸乙酯洗涤水相,随后将其冻干,得到黄色固体状的标题化合物的二盐酸盐(含有 LiCl)。将产物按原样用于后续步骤中。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49(d, J=5.7Hz, 2H), 7.34(d, J=5.7Hz, 2H), 3.56(s, 1H), 2.21(s, 6H)。

[1484] 以类似方式使用上述方法制备以下实施例：

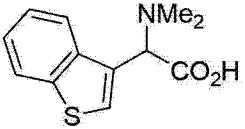
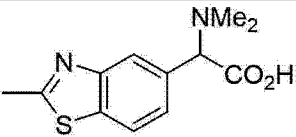
[1485]

Cap-19		LCMS: C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 180; 实验值为 181(M+H) ⁺ 。
Cap-20		LCMS: 未电离。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55(d, J=4.3 Hz, 1H), 7.84(表观三重峰, J=5.3 Hz, 1H), 7.61(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37(表观三重峰, J=5.3 Hz, 1H), 4.35(s, 1H), 2.60(s, 6H)。
Cap-21		LCMS: C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 的分析计算值为 214, 216; 实验值为 215, 217(M+H) ⁺ 。

[1486]

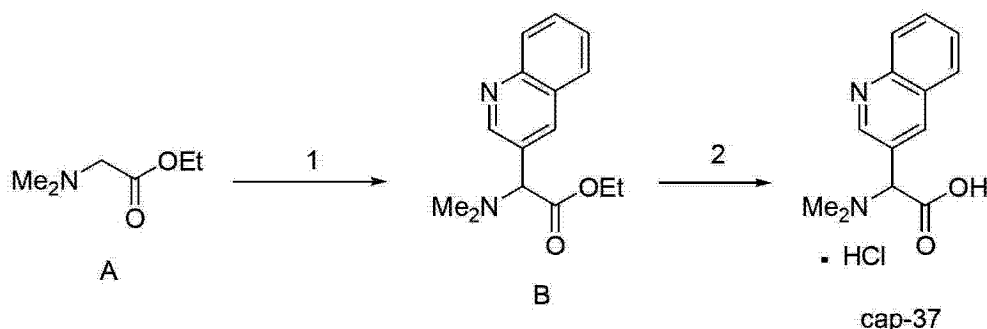
Cap-22		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值为 224; 实验值为 225(M+H) ⁺ 。
Cap-23		LCMS: C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ 的分析计算值为 229; 实验值为 230(M+H) ⁺ 。
Cap-24		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值为 247; 实验值为 248(M+H) ⁺ 。
Cap-25		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值为 247; 实验值为 248(M+H) ⁺ 。
Cap-26		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值为 197; 实验值为 198(M+H) ⁺ 。
Cap-27		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值为 247; 实验值为 248(M+H) ⁺ 。
Cap-28		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实验值为 214(M+H) ⁺ 。
Cap-29		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实验值为 214(M+H) ⁺ 。
Cap-30		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实验值为 214(M+H) ⁺ 。
Cap-31		LCMS: C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 的分析计算值为 200; 实验值为 201(M+H) ⁺ 。
Cap-32		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值为 185; 实验值为 186(M+H) ⁺ 。
Cap-33		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值为 185; 实验值为 186(M+H) ⁺ 。
Cap-34		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ 的分析计算值为 220; 实验值为 221(M+H) ⁺ 。

[1487]

Cap-35		LCMS: C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S 的分析计算值为 235; 实验值为 236(M+H) ⁺ .
Cap-36		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 的分析计算值为 250; 实验值为 251(M+H) ⁺ .

[1488] Cap-37

[1489]

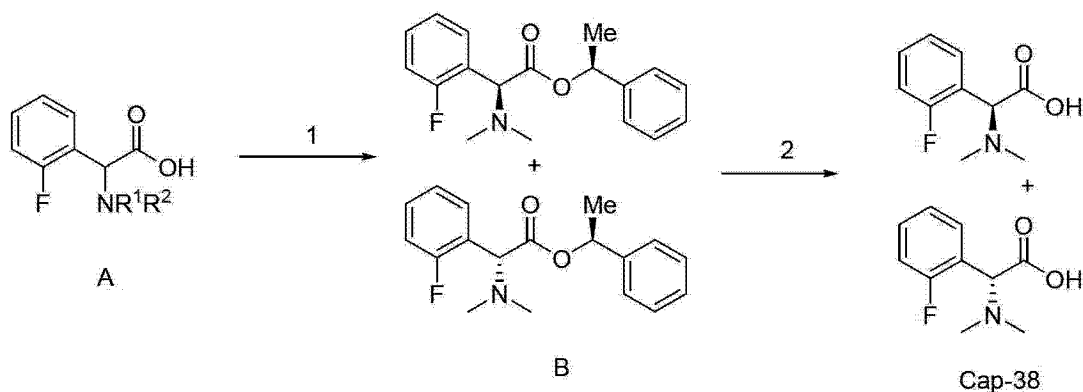


[1490] 步骤 1: (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)-乙酸乙酯: 将 N, N-二甲基氨基乙酸乙酯 (0.462g, 3.54mmol)、K₃PO₄ (1.90g, 8.95mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (二(三叔丁基膦)钯) (0.090g, 0.176mmol) 和甲苯 (10mL) 的混合物用氩气鼓泡气流脱气 15 分钟。随后将反应混合物在 100℃ 加热 12 小时, 之后将其冷却至室温且倒入 H₂O 中。用乙酸乙酯 (2×) 萃取混合物, 将合并的有机相洗涤 (H₂O, 盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残余物首先经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, 30×100mm; CH₃CN-H₂O-5mM NH₄OAc) 纯化, 随后经快速色谱 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到橙色油状的标题化合物 (0.128g, 17%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.77 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.5Hz, 1H), 7.62 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.5Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, J=7.0Hz, 3H)。LCMS: C₁₅H₁₈N₂O₂ 的分析计算值为 258; 实验值为 259 (M+H)⁺。

[1491] 步骤 2: (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸: 将 (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸乙酯 (0.122g, 0.472mmol) 和 6M HCl (3mL) 的混合物在 100℃ 加热 12 小时。真空除去溶剂, 得到浅黄色泡沫状的标题化合物的二盐酸盐 (0.169g, >100%)。该未经纯化的物质未经进一步纯化就用于后续步骤中。LCMS: C₁₃H₁₄N₂O₂ 的分析计算值为 230; 实验值为 231 (M+H)⁺。

[1492] Cap-38

[1493]



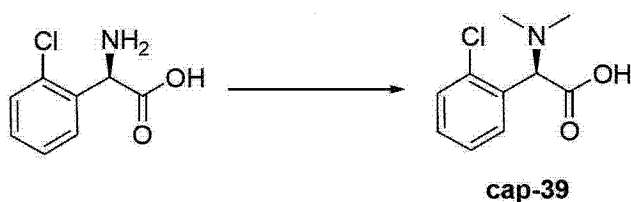
[1494] 步骤1: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯和 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 向 (R, S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (2.60g, 13.19mmol)、DMAP (0.209g, 1.71mmol) 和 (S)-1-苯基乙醇 (2.09g, 17.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (40mL) 中的混合物中添加 EDCI (3.29g, 17.15mmol), 并将混合物在室温搅拌 12 小时。随后真空除去溶剂并用乙酸乙酯- H_2O 分配残余物。分离各层, 用乙酸乙酯 (2 $\times$) 反萃取水层并将合并的有机相洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱 (Biotage/0-50% 乙醚-己烷) 纯化。然后所得纯非对映异构混合物经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, 30 $\times$ 100mm; CH_3CN - H_2O -0.1%TFA) 分离, 首先得到 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.501g, 13%), 随后得到 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.727g, 18%), 两者均为其 TFA 盐形式。(S, R)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (dd, $J=9.4, 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 301; 实验值为 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (S, S)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, $J=8.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.02 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 301; 实验值为 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1495] 步骤2: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸: 使 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯的 TFA 盐 (1.25g, 3.01mmol) 和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.125g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物在室温和大气压力 (H_2 气囊) 条件下氢化 4 小时。随后将溶液用氩气吹洗, 通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤并真空浓缩。这得到无色固体状的标题化合物 (0.503g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H)。LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 197; 实验值为 198 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1496] 可用类似方式由 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙基酯的 TFA 盐获得 S-异构体。

[1497] Cap-39

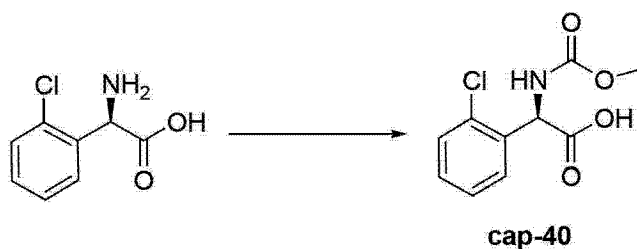
[1498]



[1499] 将 (R)-(2-氯苯基)甘氨酸 (0.300g, 1.62mmol)、甲醛 (35% 水溶液, 0.80mL, 3.23mmol) 和 20%Pd(OH)₂/C(0.050g) 的混合物在室温和大气压力 (H₂ 气囊) 条件下氢化 4 小时。随后将溶液用氩气吹洗, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤并真空浓缩。残余物经反相制备性 HPLC (Primesphere C-18, 30×100mm; CH₃CN-H₂O-0.1%TFA) 纯化, 得到无色油状的标题化合物 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸的 TFA 盐 (0.290g, 55%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H)。LCMS: C₁₀H₁₂ClNO₂ 的分析计算值为 213; 实验值为 214 (M+H)⁺。

[1500] Cap-40

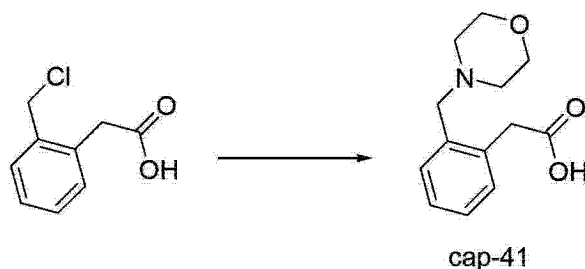
[1501]



[1502] 向 (R)-(2-氯苯基)甘氨酸 (1.00g, 5.38mmol) 和 NaOH(0.862g, 21.6mmol) 在 H₂O(5.5mL) 中的冰冷溶液中滴加氯甲酸甲酯 (1.00mL, 13.5mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 随后通过添加浓 HCl (2.5mL) 将其酸化。用乙酸乙酯 (2×) 萃取混合物, 将合并的有机相洗涤 (H₂O, 盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到黄橙色泡沫状的标题化合物 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸 (1.31g, 96%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H)。LCMS: C₁₀H₁₀ClNO₄ 的分析计算值为 243; 实验值为 244 (M+H)⁺。

[1503] Cap-41

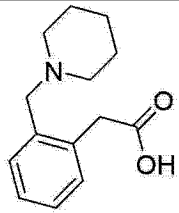
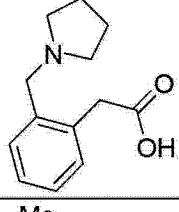
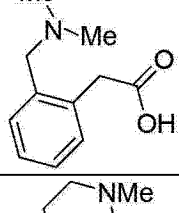
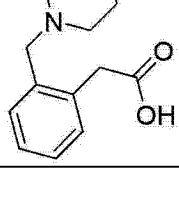
[1504]



[1505] 向 2-(2-(氯甲基)苯基)乙酸 (2.00g, 10.8mmol) 在 THF(20mL) 中的悬浮液中添加吗啉 (1.89g, 21.7mmol), 并将溶液在室温搅拌 3 小时。随后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 H₂O(2×) 萃取。将水相冻干, 残余物经硅胶色谱 (Biotage/0-10% 甲醇-CH₂Cl₂) 纯化, 得到无色固体状的标题化合物 2-(2-(吗啉代甲基)苯基)乙酸 (2.22g, 87%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (宽单峰, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (宽单峰, 4H)。LCMS: C₁₃H₁₇NO₃ 的分析计算值为 235; 实验值为 236 (M+H)⁺。

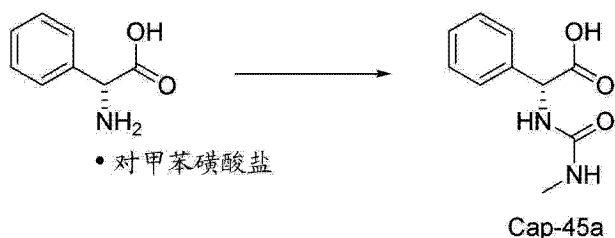
[1506] 使用对 Cap-41 所述的方法类似地制备以下实施例:

[1507]

Cap-42		LCMS: C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ 的分析计算值为 233; 实验值为 234(M+H) ⁺ 。
Cap-43		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ 的分析计算值为 219; 实验值为 220(M+H) ⁺ 。
Cap-44		LCMS: C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 的分析计算值为 193; 实验值为 194(M+H) ⁺ 。
Cap-45		LCMS: C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 248; 实验值为 249(M+H) ⁺ 。

[1508] Cap-45a

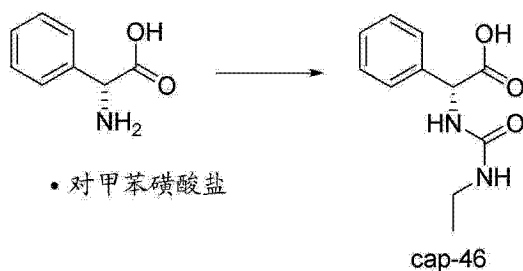
[1509]



[1510] 将HMDS(1.85mL, 8.77mmol)加至(R)-2-氨基-2-苯基乙酸对甲苯磺酸盐(2.83g, 8.77mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的悬浮液中并将混合物在室温搅拌30分钟。一次性添加异氰酸甲酯(0.5g, 8.77mmol),并继续搅拌30分钟。通过添加H₂O(5mL)淬灭反应混合物并将所得沉淀物过滤,用H₂O和正己烷洗涤,并真空干燥。回收白色固体状的(R)-2-(3-甲基脲基)-2-苯基乙酸(1.5g;82%),其未经进一步纯化就使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.54(d, J=4.88Hz, 3H) 5.17(d, J=7.93Hz, 1H) 5.95(q, J=4.48Hz, 1H) 6.66(d, J=7.93Hz, 1H) 7.26-7.38(m, 5H) 12.67(s, 1H)。LCMS: C₁₀H₁₂N₂O₃ 的分析计算值为 208.08; 实验值为 209.121 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex C-18 3.0×46mm, 历经2分钟从0至100%B, 保持时间为1分钟, A=90%水, 10%甲醇, 0.1%TFA, B=10%水, 90%甲醇, 0.1%TFA, R_t=1.38min, 均一性指数为90%。

[1511] Cap-46

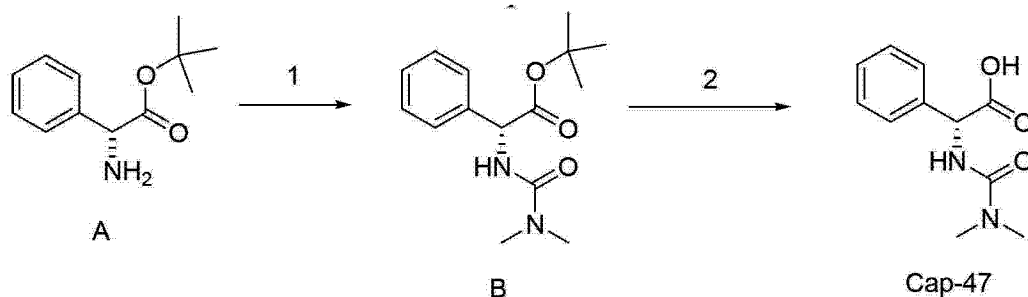
[1512]



[1513] 根据对 Cap-45a 所述的方法制备期望的产物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.9 6 (t, J=7.17Hz, 3H) 2.94-3.05 (m, 2H) 5.17 (d, J=7.93Hz, 1H) 6.05 (t, J=5.19Hz, 1H) 6.60 (d, J=7.63Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.68 (s, 1H)。LCMS: C₁₁H₁₄N₂O₃ 的分析计算值为 222.10; 实验值为 223.15 (M+H)⁺。HPLC XTERRA C-183.0×506mm, 历经 2 分钟从 0 至 100%B, 保持时间为 1 分钟, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B=10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, R_t=0.87min, 均一性指数为 90%。

[1514] Cap-47

[1515]



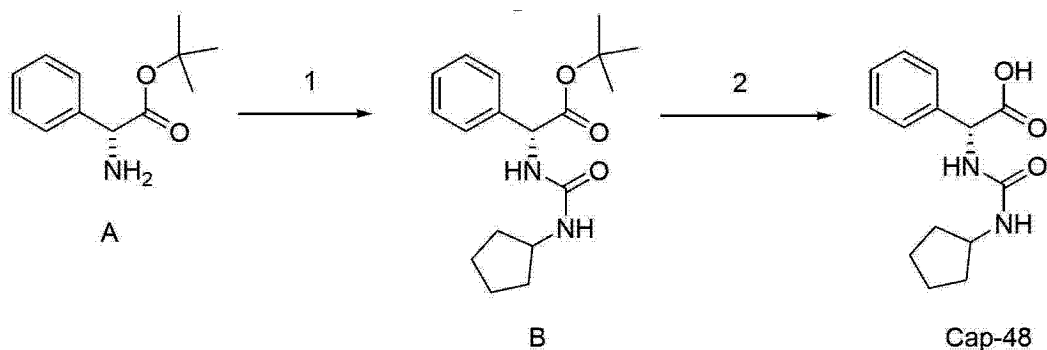
[1516] 步骤 1: (R)-2-(3,3-二甲基脛基)-2-苯基乙酸叔丁酯: 向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.0g, 4.10mmol) 和许尼希氏碱 (1.79mL, 10.25mmol) 在 DMF (40mL) 中的搅拌着的溶液中经 10 分钟滴加二甲基氨基甲酰氯 (0.38mL, 4.18mmol)。在室温搅拌 3 小时之后, 减压浓缩反应混合物并将所得残余物溶解在乙酸乙酯中。将有机层用 H₂O、1N HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩。得到白色固体状的 (R)-2-(3,3-二甲基脛基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g; 75%), 其未经进一步纯化就使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9H) 2.82 (s, 6H) 5.17 (d, J=7.63Hz, 1H) 6.55 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.24-7.41 (m, 5H)。LCMS: C₁₅H₂₂N₂O₃ 的分析计算值为 278.16; 实验值为 279.23 (M+H)⁺; HPLC Phenomenex LUNA C-184.6×50mm, 历经 4 分钟从 0 至 100%B, 保持时间为 1 分钟, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B=10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, R_t=2.26min, 均一性指数为 97%。

[1517] 步骤 2: (R)-2-(3,3-二甲基脛基)-2-苯基乙酸: 向 (R)-2-(3,3-二甲基脛基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g, 3.10mmol) 在 CH₂Cl₂ (250mL) 中的搅拌着的溶液中滴加 TFA (15mL) 并将所得溶液在室温搅拌 3 小时。随后用 EtOAc: 己烷 (5:20) 的混合物使期望的化合物从溶液沉淀出来, 滤出并减压干燥。分离出白色固体状的 (R)-2-(3,3-二甲基脛基)-2-苯基乙酸 (0.59g; 86%), 其未经进一步纯化就使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.82 (s, 6H) 5.22 (d, J=7.32Hz, 1H) 6.58 (d, J=7.32Hz, 1H) 7.28 (t, J=7.17Hz, 1H) 7.33 (t, J=7.32Hz, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H)。LCMS: C₁₁H₁₄N₂O₃ 的分析计算值为 222.24; 实验值为 223.21 (M+H)⁺。HPLC XTERRA C-183.0×50mm, 历经 2 分钟从 0 至 100%B, 保持时间为 1 分

钟, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B=10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , $R_t=0.75\text{min}$, 均一性指数为 93%。

[1518] Cap-48

[1519]

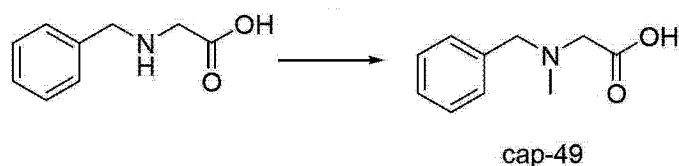


[1520] 步骤 1: (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯: 向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸盐盐酸盐 (1.0g, 4.10mmol) 和许尼希氏碱 (1.0mL, 6.15mmol) 在 DMF (15mL) 中的搅拌着的溶液中经 10 分钟滴加异氰酸环戊酯 (0.46mL, 4.10mmol)。在室温搅拌 3 小时之后, 减压浓缩反应混合物并将所得残余物吸收在乙酸乙酯中。将有机层用 H_2O 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。得到不透明油状的 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.32g; 100%), 其未经进一步纯化就使用。 ^1H NMR (500MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}-d$) δ ppm 1.50-1.57 (m, 2H) 1.58-1.66 (m, 2H) 1.87-1.97 (m, 2H) 3.89-3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H)。LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 318.19; 实验值为 319.21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC XTERRA C-183.0 $\times$ 50mm, 历经 4 分钟从 0 至 100%B, 保持时间为 1 分钟, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B=10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, $R_t=2.82\text{min}$, 均一性指数为 96%。

[1521] 步骤 2: (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸: 向 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.31g, 4.10mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的搅拌着的溶液中滴加 TFA (4mL) 和三乙基甲硅烷 (1.64mL; 10.3mmol), 并将所得溶液在室温搅拌 6 小时。减压除去挥发性组分并使粗产物在乙酸乙酯/戊烷中重结晶, 得到白色固体状的 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸 (0.69g, 64%)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17-1.35 (m, 2H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.53-1.64 (m, 2H) 1.67-1.80 (m, 2H) 3.75-3.89 (m, 1H) 5.17 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 6.12 (d, $J=7.32\text{Hz}$, 1H) 6.48 (d, $J=7.93\text{Hz}$, 1H) 7.24-7.40 (m, 5H) 12.73 (s, 1H)。LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 262.31; 实验值为 263.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC XTERRA C-183.0 $\times$ 50mm, 历经 2 分钟从 0 至 100%B, 保持时间为 1 分钟, A=90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B=10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , $R_t=1.24\text{min}$, 均一性指数为 100%。

[1522] Cap-49

[1523]

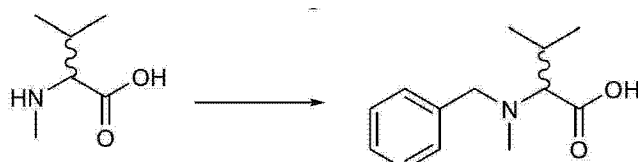


[1524] 向 2-(苯甲基氨基)乙酸 (2.0g, 12.1mmol) 在甲酸 (91mL) 中的搅拌着的溶液中添加甲醛 (6.94mL, 93.2mmol)。在 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌 5 小时之后, 将反应混合物减压浓缩至 20mL,

沉淀出白色固体。过滤之后,将母液收集并进一步减压浓缩,得到粗产物。经反相制备性 HPLC(Xterra30×100mm,在 220nm 检测,流速为 35mL/min,历经 8min 从 0 至 35%B;A=90% 水,10% 甲醇,0.1%TFA, B=10% 水,90% 甲醇,0.1%TFA) 纯化,得到无色蜡状的 TFA 盐形式的标题化合物 2-(苯甲基 (甲基)- 氨基) 乙酸 (723mg, 33%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75(s, 3H) 4.04(s, 2H) 4.34(s, 2H) 7.29–7.68(m, 5H)。LCMS:C₁₀H₁₃NO₂ 的分析计算值为 179.09; 实验值为 180.20 (M+H)⁺。

[1525] Cap-50

[1526]

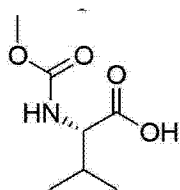


Cap-50

[1527] 向 3- 甲基 -2-(甲基氨基) 丁酸 (0.50g, 3.81mmol) 在水 (30mL) 中的搅拌着的溶液中添加 K₂CO₃ (2.63g, 19.1mmol) 和苯甲基氯 (1.32g, 11.4mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 18 小时。用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取反应混合物并将水层减压浓缩,得到粗产物,其经反相制备性 HPLC(Xterra30×100mm,在 220nm 检测,流速为 40mL/min,历经 6min 从 20 至 80%B;A=90% 水,10% 甲醇,0.1%TFA, B=10% 水,90% 甲醇,0.1%TFA) 纯化,得到无色蜡状的 2-(苯甲基 (甲基) 氨基)-3- 甲基丁酸的 TFA 盐 (126mg, 19%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98(d, 3H) 1.07(d, 3H) 2.33–2.48(m, 1H) 2.54–2.78(m, 3H) 3.69(s, 1H) 4.24(s, 2H) 7.29–7.65(m, 5H)。LCMS:C₁₃H₁₉NO₂ 的分析计算值为 221.14; 实验值为 222.28 (M+H)⁺。

[1528] Cap-51

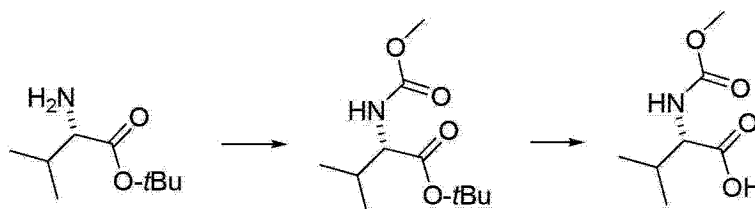
[1529]



[1530] 将 Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol) 加至 L- 缬氨酸 (3.9g, 33.29mmol) 的 NaOH(33mL 浓度为 1M 的水溶液, 33mmol) 溶液中并用冰水浴冷却所得溶液。经 15 分钟滴加氯甲酸甲酯 (2.8mL, 36.1mmol), 移除冷却浴并将反应混合物在环境温度搅拌 3.25hr。用乙醚 (50mL, 3×) 洗涤反应混合物, 并将水相用冰水浴冷却并用浓 HCl 酸化至 1–2 的 pH 值范围, 并用 CH₂Cl₂ (50mL, 3×) 萃取。将有机相干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 得到白色固体状的 Cap-51 (6g)。占主导的旋转异构体的 ¹H NMR(DMSO-d₆, δ =2.5ppm, 500MHz): 12.54(s, 1H), 7.33(d, J=8.6, 1H), 3.84(dd, J=8.4, 6.0, 1H), 3.54(s, 3H), 2.03(m, 1H), 0.87(m, 6H)。HRMS: [M+H]⁺C₇H₁₄NO₄ 的分析计算值为 176.0923; 实验值为 176.0922。

[1531] Cap51 (替代途径)

[1532]



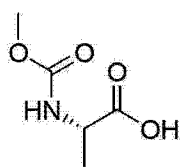
[1533] 将 DIEA (137.5 毫升, 0.766 摩尔) 加至 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔-丁酯盐酸盐 (75.0 克, 0.357 摩尔) 在 THF (900 毫升) 中的悬浮液内, 并使混合物冷却至 0°C (冰/水浴)。逐滴添加氯甲酸甲酯 (29.0 毫升, 0.375 摩尔), 历经 45 分钟, 除去冷却浴, 并将非均相混合物在环境温度搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 并使残余物在 EtOAc 和水 (各 1 升) 之间分配, 将有机层用 H₂O (1 升) 和盐水 (1 升) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 并减压浓缩。将粗物质通过硅胶 (1 公斤) 充填柱, 用己烷 (4 升) 和 15:85 EtOAc/己烷 (4 升) 洗脱, 得到 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸叔-丁酯, 为透明油状物 (82.0 克, 99% 产率)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ = 2.5ppm) 7.34 (d, J=8.6, 1H), 3.77 (dd, J=8.6, 6.1, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.94-2.05 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.83-0.92 (m, 6H)。¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆, δ = 39.2ppm) 170.92, 156.84, 80.38, 60.00, 51.34, 29.76, 27.62, 18.92, 17.95。LC/MS: [M+Na]⁺ 254.17。

[1534] 将三氟乙酸 (343 毫升, 4.62 摩尔) 和 Et₃SiH (142 毫升, 0.887 摩尔) 相继加至 (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-甲基丁酸叔-丁酯 (82.0 克, 0.355 摩尔) 在 CH₂Cl₂ (675 毫升) 中的溶液内, 并将混合物在环境温度搅拌 4 小时。减压除去挥发性成份, 并将所得油状物用石油醚 (600 毫升) 研磨, 得到白色固体, 将其过滤, 并用己烷 (500 毫升) 和石油醚 (500 毫升) 洗涤。从 EtOAc/石油醚重结晶, 得到 Cap-51, 为白色片状结晶 (54.8 克, 88% 产率)。熔点 = 108.5-109.5 °C。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, δ = 2.5ppm) 12.52 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6, 1H), 3.83 (dd, J=8.6, 6.1, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.94-2.07 (m, 1H), 0.86 (dd, J=8.9, 7.0, 6H)。¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆, δ = 39.2ppm) 173.30, 156.94, 59.48, 51.37, 29.52, 19.15, 17.98。LC/MS: [M+H]⁺ = 176.11。C₇H₁₃NO₄ 的分析计算值: C, 47.99; H, 7.48; N, 7.99。实验值: C, 48.17; H, 7.55; N, 7.99。旋光度: [α]_D = -4.16 (12.02 毫克/毫升; MeOH)。光学纯度: >99.5% ee。注: 光学纯度评估在 Cap-51 的甲酯衍生物上实施, 该衍生物在标准 TMSCHN₂ (苯/MeOH) 酯化规程下制成。HPLC 分析条件: 柱, ChiralPak AD-H (4.6x250 毫米, 5 微米); 溶剂, 95% 庚烷/5% IPA (恒定组成); 流速, 1 毫升/分钟; 温度, 35°C; 在 205 纳米的 UV 检测。

[1535] [注: Cap51 也可购自 Flamm]。

[1536] Cap-52 (与 Cap-12 相同)

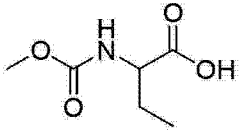
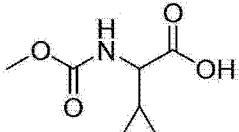
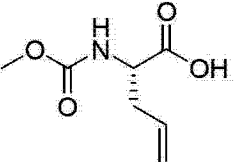
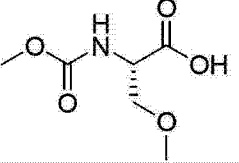
[1537]



[1538] 根据对合成 Cap-51 所述的操作从 L-丙氨酸合成 Cap-52。出于表征的目的, 一部分粗物质经反相 HPLC (H₂O/甲醇/TFA) 纯化, 得到无色粘稠油状的 Cap-52。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.49 (宽单峰, 1H), 7.43 (d, J=7.3, 0.88H), 7.09 (表观宽单峰, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J=7.3, 3H)。

[1539] 根据对合成 Cap-51 所述的操作（如果有所改变则注明）从适当原料制备 Cap-53 至 Cap-64。

[1540]

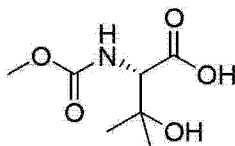
Cap	结构	数据
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.51 (宽单峰, 1H), 7.4(d, $J=7.9$, 0.9H), 7.06(表观单峰, 0.1H), 3.86-3.82(m, 1H), 3.53(s, 3H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.62-1.54(m, 1H), 0.88(d, $J=7.3$, 3H)。 $R_t=0.77$ 分钟(条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ 的分析计算值为 184.06; 实验值为 184.07。 HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ 的分析计算值为 184.0586; 实验值为 184.0592。
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.48(s, 1H), 7.58(d, $J=7.6$, 0.9H), 7.25(表观单峰, 0.1H), 3.52(s, 3H), 3.36-3.33(m, 1H), 1.10-1.01(m, 1H), 0.54-0.49(m, 1H), 0.46-0.40(m, 1H), 0.39-0.35(m, 1H), 0.31-0.21(m, 1H)。 HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 174.0766; 实验值为 174.0771。
Cap-55		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.62(s, 1H), 7.42(d, $J=8.2$, 0.9H), 7.07(表观单峰, 0.1H), 5.80-5.72(m, 1H), 5.10(d, $J=17.1$, 1H), 5.04(d, $J=10.4$, 1H), 4.01-3.96(m, 1H), 3.53(s, 3H), 2.47-2.42(m, 1H), 2.35-2.29(m, 1H)。
Cap-56		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.75(s, 1H), 7.38(d, $J=8.3$, 0.9H), 6.96(表观单峰, 0.1H), 4.20-4.16(m, 1H), 3.60-3.55(m, 2H), 3.54(s, 3H), 3.24(s, 3H)。

[1541]

Cap-57		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50(s, 1H), 8.02(d, J =7.7, 0.08H), 7.40(d, J =7.9, 0.76H), 7.19(d, J =8.2, 0.07H), 7.07(d, J =6.7, 0.09H), 4.21-4.12(m, 0.08H), 4.06-3.97(m, 0.07H), 3.96-3.80(m, 0.85H), 3.53(s, 3H), 1.69-1.51(m, 2H), 1.39-1.26(m, 2H), 0.85(t, J =7.4, 3H). LC(条件 2): R_t =1.39 LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 176.09; 实验值为 176.06。
Cap-58		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (宽单峰, 1H), 7.35(s, 1H), 7.31(d, J =8.2, 1H), 6.92(s, 1H), 4.33-4.29(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.54(dd, J =15.5, 5.4, 1H), 2.43(dd, J =15.6, 8.0, 1H). R_t =0.16 min(条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ 的分析计算值为 191.07; 实验值为 191.14。
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (宽单峰, 1H), 7.40(d, J =7.3, 0.89H), 7.04 (宽单峰, 0.11H), 4.00-3.95(m, 3H), 1.24(d, J =7.3, 3H), 1.15(t, J =7.2, 3H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 162.0766; 实验值为 162.0771。
Cap-60		粗物质经反相 HPLC($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$)纯化, 得到无色粘稠油状物, 其在暴露于高真空之后结晶为白色固体。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (宽单峰, 1H), 7.74(s, 0.82H), 7.48(s, 0.18H), 3.54/3.51(两个单峰, 3H), 1.30(m, 2H), 0.98(m, 2H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 160.0610; 实验值为 160.0604。
Cap-61		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (宽单峰, 1H), 7.40 (宽单峰, 1H), 3.50(s, 3H), 1.32(s, 6H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 162.0766; 实验值为 162.0765。
Cap-62		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (宽单峰, 1H), 4.21(d, J =10.3, 0.6H), 4.05(d, J =10.0, 0.4H), 3.62/3.60(两个单峰, 3H), 3.0(s, 3H), 2.14-2.05(m, 1H), 0.95(d, J =6.3, 3H), 0.81(d, J =6.6, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 188.09; 实验值为 188.05。
Cap-63		[注意: 使该反应进行的时间比一般操作中注明的时间长。] ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (宽单峰, 1H), 7.42 (宽单峰, 1H), 3.50(s, 3H), 2.02-1.85(m, 4H), 1.66-1.58(m, 4H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 188.09; 实验值为 188.19。
Cap-64		[注意: 使该反应进行的时间比一般操作中注明的时间长。] ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (宽单峰, 1H), 7.77(s, 0.82H), 7.56/7.52(重叠宽单峰, 0.18H), 3.50(s, 3H), 2.47-2.40(m, 2H), 2.14-2.07(m, 2H), 1.93-1.82(m, 2H)。

[1542] Cap-65

[1543]

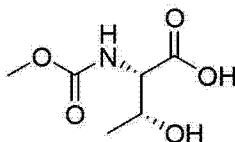


[1544] 将氯甲酸甲酯 (0.65mL, 8.39mmol) 经 5min 滴加至 Na_2CO_3 (0.449g, 4.23mmol)、 NaOH (8.2mL 浓度为 1M 的水溶液, 8.2mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸 (1.04g, 7.81mmol) 的经冷却 (冰水) 混合物中。将反应混合物搅拌 45min, 随后移除冷却浴, 再继续搅拌 3.75hr。用 CH_2Cl_2 洗涤反应混合物, 将水相用冰水浴冷却并用浓 HCl 酸化至 1-2 的 pH 值范围。真空除去挥发性组分, 将残余物吸收在 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 的 2:1 混合物 (15mL) 中并过滤, 然后将滤液旋转蒸发 (rotovape), 得到白色半粘稠泡沫状的 Cap-65 (1.236g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 6.94 (d, $J=8.5$, 0.9H), 6.53 (宽单峰, 0.1H), 3.89 (d, $J=8.8$, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

[1545] 通过使用对合成 Cap-65 所述的操作从适当市售原料制备 Cap-66 和 Cap-67。

[1546] Cap-66

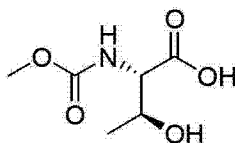
[1547]



[1548] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 12.58 (宽单峰, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$, 0.13H), 6.81 (d, $J=8.8$, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, $J=9.1$, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, $J=6.2$, 3H)。[注意: 仅注明 NH 的主导信号]。

[1549] Cap-67

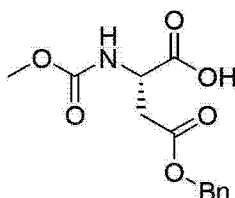
[1550]



[1551] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 12.51 (宽单峰, 1H), 7.25 (d, $J=8.4$, 0.75H), 7.12 (宽二重峰, $J=0.4$, 0.05H), 6.86 (宽单峰, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, $J=6.3$, 3H)。[注意: 仅注明 NH 的主导信号]。

[1552] Cap-68

[1553]

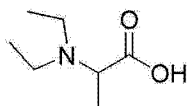


[1554] 将氯甲酸甲酯 (0.38mL, 4.9mmol) 滴加至 1N NaOH (水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、1M NaHCO_3 (水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、L-天冬氨酸 β -苯甲酯 (1.0g, 4.5mmol) 和二噁烷 (9mL) 的混合物中。将反应混合物在环境条件下搅拌 3hr, 随后用乙酸乙酯 (50mL, 3 $\times$) 洗涤。将

水层用 12N HCl 酸化至 pH 值为约 1-2,并用乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到浅黄色油状的 Cap-68 (1.37g;质量高于理论收率,该产物未经进一步纯化就使用)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ =2.5ppm, 500MHz): δ 12.88(宽单峰, 1H), 7.55(d, J=8.5, 1H), 7.40-7.32(m, 5H), 5.13(d, J=12.8, 1H), 5.10(d, J=12.9, 1H), 4.42-4.38(m, 1H), 3.55(s, 3H), 2.87(dd, J=16.2, 5.5, 1H), 2.71(dd, J=16.2, 8.3, 1H)。LC(条件 2): R_t=1.90min; LC/MS: [M+H]⁺C₁₃H₁₆NO₆ 的分析计算值为 282.10;实验值为 282.12。

[1555] Cap-69a 和 Cap-69b

[1556]



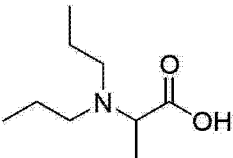
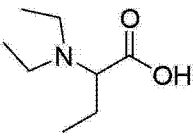
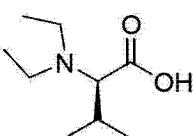
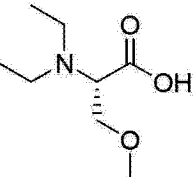
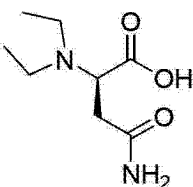
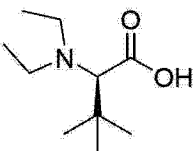
Cap-69a: (R)-对映异构体

Cap-69b: (S)-对映异构体

[1557] 将 NaCNBH₃ (2.416g, 36.5mmol) 分批加至丙氨酸 (1.338g, 15.0mmol) 的冷却的 (约 15°C) 水 (17mL)/MeOH (10mL) 溶液中。数分钟之后,经 4min 滴加乙醛 (4.0mL, 71.3mmol), 移除冷却浴,并将反应混合物在环境条件下搅拌 6hr。再添加乙醛 (4.0mL) 并将反应混合物搅拌 2hr。将浓 HCl 缓慢加至反应混合物中直到 pH 值达到约 1.5,并将所得混合物在 40°C 加热 1hr。真空除去大部分挥发性组分,残余物经 Dowex® 50WX8-100 离子交换树脂 (用水洗涤柱,然后用稀 NH₄OH (其通过将 18ml NH₄OH 和 282ml 水混合来制备) 洗脱所述化合物) 纯化,得到灰白色软吸湿性固体状的 Cap-69 (2.0g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ =2.5ppm, 400MHz): δ 3.44(q, J=7.1, 1H), 2.99-2.90(m, 2H), 2.89-2.80(m, 2H), 1.23(d, J=7.1, 3H), 1.13(t, J=7.3, 6H)。

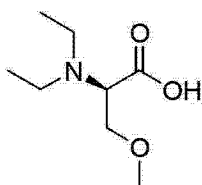
[1558] 根据对合成 Cap-69 所述的操作通过使用适当原料来制备 Cap-70 至 Cap-74x。

[1559]

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42(q, J =7.1, 1H), 2.68-2.60(m, 4H), 1.53-1.44(m, 4H), 1.19(d, J =7.3, 3H), 0.85(t, J =7.5, 6H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 174.15; 实验值为 174.13。
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14(m, 1H), 2.84-2.77(m, 2H), 2.76-2.68(m, 2H), 1.69-1.54(m, 2H), 1.05(t, J =7.2, 6H), 0.91(t, J =7.3, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 160.13; 实验值为 160.06。
Cap-72		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66(m, 3H), 2.39-2.31(m, 2H), 1.94-1.85(m, 1H), 0.98(t, J =7.1, 6H), 0.91(d, J =6.5, 3H), 0.85(d, J =6.5, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 174.15; 实验值为 174.15。
Cap-73		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (宽单峰, 1H), 3.77(dd, J =10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61(m, 2H), 3.26(s, 3H), 2.99-2.88(m, 4H), 1.13(t, J =7.2, 6H)。
Cap-74		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ =2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54(s, 1H), 6.89(s, 1H), 3.81(t, J =6.6, k, 1H), 2.82-2.71(m, 4H), 2.63(dd, J =15.6, 7.0, 1H), 2.36(dd, J =15.4, 6.3, 1H), 1.09(t, J =7.2, 6H)。 R_t =0.125 分钟 (条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 189.12; 实验值为 189.13。
Cap-74x		LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 188.17; 实验值为 188.21。

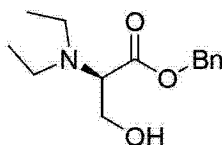
[1560] Cap-75

[1561]



[1562] Cap-75, 步骤 a

[1563]



[1564] 将 NaBH_3CN (1.6g, 25.5mmol) 加至 H-D-丝氨酸-OBzl HCl (2.0g, 8.6mmol) 的经冷却 (冰/水浴) 的水 (25ml)/ 甲醇 (15ml) 溶液中。经 5min 滴加乙醛 (1.5mL, 12.5mmol), 移除冷却浴, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 2hr。将反应混合物用 12N HCl 小心地淬灭并真空浓缩。将残余物溶解在水中并用反相 HPLC (MeOH/ H_2O /TFA) 纯化, 得到无色粘稠油状

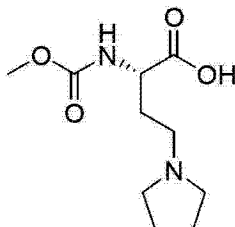
的 (R)-2-(二乙氨基)-3-羟基丙酸苯甲酯的 TFA 盐 (1.9g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 500MHz): δ 9.73(宽单峰, 1H), 7.52-7.36(m, 5H), 5.32(d, J=12.2, 1H), 5.27(d, J=12.5, 1H), 4.54-4.32(m, 1H), 4.05-3.97(m, 2H), 3.43-3.21(m, 4H), 1.23(t, J=7.2, 6H)。LC/MS(条件 2): R_t=1.38min; LC/MS: [M+H]⁺C₁₄H₂₂NO₃ 的分析计算值为 252.16; 实验值为 252.19。

[1565] Cap-75

[1566] 将 NaH(0.0727g, 1.82mmol, 60%) 加至以上所制备的 (R)-2-(二乙氨基)-3-羟基丙酸苯甲酯的 TFA 盐 (0.3019g, 0.8264mmol) 的经冷却 (冰-水) THF (3.0mL) 溶液中, 并将混合物搅拌 15min。添加碘甲烷 (56 μL, 0.90mmol) 并继续搅拌 18hr, 同时使冷却浴解冻至环境条件。将反应混合物用水淬灭并加载于经 MeOH 预处理的 MCX (6g) 柱上, 并用甲醇洗涤, 继而用 2NNH₃/甲醇洗脱化合物。真空除去挥发性组分, 得到被 (R)-2-(二乙氨基)-3-羟基丙酸污染的黄色半固体状的 Cap-75 (100mg)。该产物未经进一步纯化就按原样加以使用。

[1567] Cap-76

[1568]

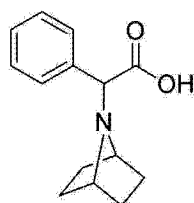


[1569] 将 NaCNBH₃ (1.60g, 24.2mmol) 分批加至 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (2.17g, 9.94mmol) 的冷却的 (约 15°C) 水/MeOH (各 12mL) 溶液中。数分钟之后, 经 2min 滴加乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 移除冷却浴, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 3.5hr。再添加乙醛 (2.7mL, 48.1mmol) 并将反应混合物搅拌 20.5hr。真空除去大部分 MeOH 组分, 并用浓 HCl 处理剩余混合物直到其 pH 值达到约 1.0, 随后在 40°C 加热 2hr。真空除去挥发性组分, 将残余物用 4M HCl/二噁烷 (20mL) 处理并在环境条件下搅拌 7.5hr。真空除去挥发性组分, 残余物经 Dowex® 50WX8-100 离子交换树脂 (用水洗涤柱, 然后用稀 NH₄OH (其由 18mL NH₄OH 和 282mL 水制备) 洗脱所述化合物) 纯化, 得到灰白色固体状的中间体 (S)-2-氨基-4-(二乙氨基)丁酸 (1.73g)。

[1570] 将氯甲酸甲酯 (0.36mL, 4.65mmol) 经 11min 滴加至 Na₂CO₃ (0.243g, 2.29mmol)、NaOH (4.6mL 浓度为 1M 的水溶液, 4.6mmol) 和上述产物 (802.4mg) 的经冷却 (冰水) 混合物中。将反应混合物搅拌 55min, 随后移除冷却浴, 再继续搅拌 5.25hr。将反应混合物用等体积水稀释并用 CH₂Cl₂ (30mL, 2×) 洗涤, 并将水相用冰水浴冷却并用浓 HCl 酸化至 pH 为 2。随后真空除去挥发性组分并用 MCX 树脂 (6.0g; 用水洗涤柱, 并用 2.0M NH₃/MeOH 洗脱样品) 将粗物质游离碱化 (free-based), 得到灰白色固体状的不纯的 Cap-76 (704mg)。¹H NMR (MeOH-d₄, δ=3.29ppm, 400MHz): δ 3.99(dd, J=7.5, 4.7, 1H), 3.62(s, 3H), 3.25-3.06(m, 6H), 2.18-2.09(m, 1H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.28(t, J=7.3, 6H)。LC/MS: [M+H]⁺C₁₀H₂₁N₂O₄ 的分析计算值为 233.15; 实验值为 233.24。

[1571] Cap-77a 和 Cap-77b

[1572]

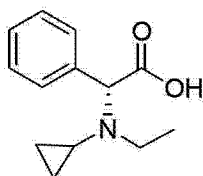


Cap-77a: 对映异构体 1
Cap-77b: 对映异构体 2

[1573] Cap-77 的合成根据对 Cap-7 所述的操作如下进行:使用 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷进行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代步骤, 并使用以下条件来实现中间体 2-(7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷-7-基)-2-苯基乙酸苯甲酯的对映异构分离:将所述中间体 (303.7mg) 溶解在乙醇中, 并将所得溶液注射在手性 HPLC 柱 (Chiracel AD-H 柱, $30 \times 250\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$) 上, 在 35°C 用 $90\%\text{CO}_2$ - $10\%\text{EtOH}$ 以 $70\text{mL}/\text{min}$ 洗脱, 得到 124.5mg 对映异构体 -1 和 133.8mg 对映异构体 -2。根据 Cap-7 的制备将所述苯甲酯氢解, 得到 Cap-77: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (表观宽单峰, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H)。LC (条件 1): $R_t = 0.67\text{min}$; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 232.13; 实验值为 232.18。HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 232.1338; 实验值为 232.1340。

[1574] Cap-78

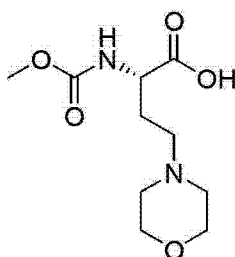
[1575]



[1576] 将 NaCNBH_3 (0.5828g, 9.27mmol) 加至 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐 (合成 Cap-3 的中间体; 0.9923mg, 4.60mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (1.640g, 9.40mmol) 在 MeOH (10mL) 中的混合物中, 并用油浴将该非均相混合物在 50°C 加热 20hr。再添加 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (150mg, 0.86mmol) 和 NaCNBH_3 (52mg, 0.827mmol) 并将反应混合物再加热 3.5hr。随后将其冷却至环境温度并用浓 HCl 酸化至 pH 为约 2, 过滤混合物并将滤液旋转蒸发。将所得粗物质吸收在 i-PrOH (6mL) 中并加热以进行溶解, 将未溶解部分滤除并真空浓缩滤液。将约 1/3 的所得粗物质用反相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) 纯化, 得到无色粘稠油状的 Cap-78 的 TFA 盐 (353mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz ; D_2O 交换之后): δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (表观宽单峰, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.3$, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H)。LC (条件 1): $R_t = 0.64\text{min}$; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 220.13; 实验值为 220.21。HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 220.1338; 实验值为 220.1343。

[1577] Cap-79

[1578]



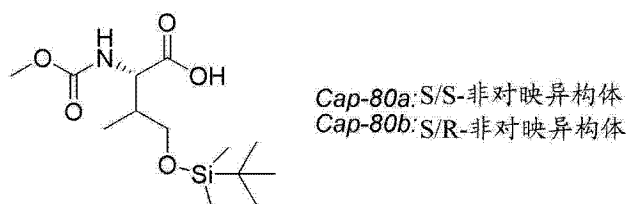
[1579] 使臭氧鼓泡通过 Cap-55 (369mg, 2.13mmol) 的经冷却 (-78°C) 的 CH_2Cl_2 (5.0mL) 溶液, 历时约 50min, 直到反应混合物变为蓝色。添加 Me_2S (10 滴吸量管液滴), 并将反应混合物搅拌 35min。将 -78°C 冷却浴替换为 -10°C 冷却浴, 再继续搅拌 30min, 随后真空除去挥发性组分, 得到无色粘稠油状物。

[1580] 将 NaBH_3CN (149mg, 2.25mmol) 加至上述粗物质和吗啉 (500 μL , 5.72mmol) 的 MeOH (5.0mL) 溶液中, 并将混合物在环境条件下搅拌 4hr。将其冷却至冰水温度, 并用浓 HCl 处理以使其 pH 值达到约 2.0, 随后搅拌 2.5hr。真空除去挥发性组分, 并将残余物用 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0 NNH_3/MeOH 洗脱) 与反相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) 的组合纯化, 得到含有未知量的吗啉的 Cap-79。

[1581] 为消耗吗啉污染物, 将上述物质溶解在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中并先后用 Et_3N (0.27mL, 1.94mmol) 和乙酸酐 (0.10mL, 1.06mmol) 处理, 并在环境条件下搅拌 18hr。添加 THF (1.0mL) 和 H_2O (0.5mL) 并继续搅拌 1.5hr。真空除去挥发性组分, 并使所得残余物通过 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0 NNH_3/MeOH 洗脱), 得到棕色粘稠油状的不纯的 Cap-79, 其未经进一步纯化就用于下一步骤。

[1582] Cap-80a 和 Cap-80b

[1583]



[1584] 将 SOCl_2 (6.60mL, 90.5mmol) 经 15min 滴加至 (S)-3-氨基-4-(苯甲基氧基)-4-氧代丁酸 (10.04g, 44.98mmol) 和 MeOH (300mL) 的经冷却 (冰-水) 混合物中, 移除冷却浴并将反应混合物在环境条件下搅拌 29hr。真空除去大部分挥发性组分, 并将残余物在 EtOAc (150mL) 与饱和 NaHCO_3 溶液之间小心分配。用 EtOAc (150mL, 2 $\times$) 萃取水相, 并将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩, 得到无色油状的 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苯甲酯 $\cdot$ 4-甲酯 (9.706g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (表观三重峰, J =6.6, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, J =15.9, 6.3, 1H), 2.58 (dd, J =15.9, 6.8, 1H), 1.96 (s, 2H)。LC (条件 1): R_t =0.90min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 238.11; 实验值为 238.22。

[1585] 将 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06g, 18.3mmol) 经 1min 加至 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苯甲酯 $\cdot$ 4-甲酯 (4.50g, 19.0mmol)、9-溴-9-苯基-9H-芴 (6.44g, 20.0mmol) 和 Et_3N (3.0mL, 21.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中, 并将所述非均相混合物在环境条件下搅拌 48hr。过滤混合物, 将滤液用 MgSO_4 处理并再次过滤, 并将最终滤液浓缩。对所得粗物质进行 Biotage 纯化 (350g 硅胶, CH_2Cl_2 洗脱), 得到高度粘稠无色油状的 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 琥珀酸 1-苯甲酯 $\cdot$ 4-甲酯 (7.93g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, J =12.4, 1H), 4.51 (d, J =12.6, 1H), 3.78 (d, J =9.1, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, 部分与溶剂重叠)。LC (条件 1): R_t =2.16min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 478.20; 实验值为 478.19。

[1586] 将 LiHMDS (六甲基二甲硅烷基氨基锂) (9.2 mL 浓度为 1.0 M 的 THF 溶液, 9.2 mmol) 经 10 min 滴加至 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苯甲酯·4-甲酯 (3.907 g, 8.18 mmol) 的经冷却 (-78°C) THF (50 mL) 溶液中并搅拌约 1 hr。将 MeI (0.57 mL, 9.2 mmol) 经 8 min 滴加至混合物中, 并继续搅拌 16.5 hr, 同时使冷却溶解冻至室温。用饱和 NH_4Cl 溶液 (5 mL) 淬灭之后, 真空除去大部分有机组分并使残余物在 CH_2Cl_2 (100 mL) 与水 (40 mL) 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 并将所得粗物质用 Biotage (350 g 硅胶; 25% EtOAc/己烷) 纯化, 得到 3.65 g 3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苯甲酯·4-甲酯的 2S/3S 和 2S/3R 非对映异构混合物 (比率为约 1.0:0.65 (^1H NMR))。此时并未测定主导异构体的立体化学, 且该混合物未经分离就用于下一步骤。部分 ^1H NMR 数据 ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 主要非对映异构体, δ 4.39 (d, J = 12.3, CH_2 的 1H), 3.33 (s, 3H, 与 H_2O 信号重叠), 3.50 (d, J = 10.9, NH), 1.13 (d, J = 7.1, 3H); 次要非对映异构体, δ 4.27 (d, J = 12.3, CH_2 的 1H), 3.76 (d, J = 10.9, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, J = 7.0, 3H)。LC (条件 1): R_t = 2.19 min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 492.22; 实验值为 492.15。

[1587] 将二异丁基氢化铝 (20.57 mL 浓度为 1.0 M 的己烷溶液, 20.57 mmol) 经 10 min 滴加至以上所制备的 (2S)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苯甲酯·4-甲酯 (3.37 g, 6.86 mmol) 的经冷却 (-78°C) THF (120 mL) 溶液中, 并在 -78°C 搅拌 20 hr。将反应混合物从冷却浴移开并迅速在搅拌下倒入约 $1\text{M H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250 mL) 中, 并用乙醚 (100 mL, 2×) 萃取混合物。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。制备粗物质的过筛硅胶样品并进行色谱纯化 (25% EtOAc/己烷; 重力洗脱), 得到 1.1 g 被苯甲醇污染的无色粘稠油状的 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯和含有 (2S, 3R) 立体异构体作为杂质的 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯。后一样品再接受相同柱色谱纯化条件, 得到 750 mg 白色泡沫状的经纯化物质。[注意: 在上述条件下 (2S, 3S) 异构体在 (2S, 3R) 异构体之前洗脱出来]。(2S, 3S) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (m, 2H), 7.39–7.08 (m, 16H), 4.67 (d, J = 12.3, 1H), 4.43 (d, J = 12.4, 1H), 4.21 (表观三重峰, J = 5.2, OH), 3.22 (d, J = 10.1, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 约 2.5 (m, 1H, 与溶剂信号重叠), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.8, 3H)。LC (条件 1): R_t = 2.00 min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 464.45; 实验值为 464.22。(2S, 3R) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (d, J = 7.5, 2H), 7.39–7.10 (m, 16H), 4.63 (d, J = 12.1, 1H), 4.50 (表观三重峰, J = 4.9, 1H), 4.32 (d, J = 12.1, 1H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 9.0, 8.3, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.57 (d, J = 6.8, 3H)。LC (条件 1): R_t = 1.92 min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 464.45; 实验值为 464.52。

[1588] 基于针对内酯衍生物进行的 NOE 研究来进行 DIBAL (二异丁基氢化铝) 还原产物的相对立体化学指定, 所述内酯衍生物通过使用以下方案从各异构体制备: 将 LiHMDS (50 μL 浓度为 1.0 M 的 THF 溶液, 0.05 mmol) 加至 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯 (62.7 mg, 0.135 mmol) 的经冷却 (冰-水) THF (2.0 mL) 溶液中, 并将反应混合物在类似温度搅拌约 2 hr。真空除去挥发性组分, 并使残余物在 CH_2Cl_2 (30 mL)、水 (20 mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (1 mL) 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 对所得粗物质进行 Biotage 纯化 (40 g 硅胶; 10–15% EtOAc/己烷), 得到无色固体膜状的 (3S, 4S)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮

(28.1mg)。以类似的方式将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯加工成 (3S, 4R)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮。(3S, 4S)-内酯异构体:¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz), 7.83(d, J=7.5, 2H), 7.46-7.17(m, 11H), 4.14(表观三重峰, J=8.3, 1H), 3.60(d, J=5.8, NH), 3.45(表观三重峰, J=9.2, 1H), 约 2.47(m, 1H, 部分与溶剂信号重叠), 2.16(m, 1H), 0.27(d, J=6.6, 3H)。LC(条件 1):R_t=1.98min;LC/MS:[M+Na]⁺C₂₄H₂₁NNaO₂ 的分析计算值为 378.15;实验值为 378.42。(3S, 4R)-内酯异构体:¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz), 7.89(d, J=7.6, 1H), 7.85(d, J=7.3, 1H), 7.46-7.20(m, 11H), 3.95(dd, J=9.1, 4.8, 1H), 3.76(d, J=8.8, 1H), 2.96(d, J=3.0, NH), 2.92(dd, J=6.8, 3, NCH), 1.55(m, 1H), 0.97(d, J=7.0, 3H)。LC(条件 1):R_t=2.03min;LC/MS:[M+Na]⁺C₂₄H₂₁NNaO₂ 的分析计算值为 378.15;实验值为 378.49。

[1589] 先后将 TBDMS-Cl(叔丁基二甲基甲硅烷基氯)(48mg, 0.312mmol) 和咪唑(28.8mg, 0.423mmol) 加至 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯(119.5mg, 0.258mmol) 的 CH₂Cl₂(3ml) 溶液中, 并将混合物在环境条件下搅拌 14.25hr。随后将反应混合物用 CH₂Cl₂(30mL) 稀释并用水(15mL) 洗涤, 将有机层干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将所得粗物质用 Biotage(40g 硅胶;5%EtOAc/己烷) 纯化, 得到被 TBDMS 碱化杂质(TBDMS based impurities) 污染的无色粘稠油状的 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯(124.4mg)。以类似的方式将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯加工成 (2S, 3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯。(2S, 3S)-甲硅烷基醚异构体:¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz), 7.82(d, J=4.1, 1H), 7.80(d, J=4.0, 1H), 7.38-7.07(m, 16H), 4.70(d, J=12.4, 1H), 4.42(d, J=12.3, 1H), 3.28-3.19(m, 3H), 2.56(dd, J=10.1, 5.5, 1H), 1.61(m, 1H), 0.90(d, J=6.8, 3H), 0.70(s, 9H), -0.13(s, 3H), -0.16(s, 3H)。LC(条件 1, 其中运行时间延长至 4min):R_t=3.26min;LC/MS:[M+H]⁺C₃₇H₄₄NO₃Si 的分析计算值为 578.31;实验值为 578.40。(2S, 3R)-甲硅烷基醚异构体:¹H NMR(DMSO-d₆, δ=2.5ppm, 400MHz), 7.82(d, J=3.0, 1H), 7.80(d, J=3.1, 1H), 7.39-7.10(m, 16H), 4.66(d, J=12.4, 1H), 4.39(d, J=12.4, 1H), 3.61(dd, J=9.9, 5.6, 1H), 3.45(d, J=9.5, 1H), 3.41(dd, J=10.6, 2, 1H), 2.55(dd, J=9.5, 7.3, 1H), 1.74(m, 1H), 0.77(s, 9H), 0.61(d, J=7.1, 3H), -0.06(s, 3H), -0.08(s, 3H)。

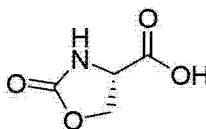
[1590] 将氢气气囊与 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯(836mg, 1.447mmol) 和 10%Pd/C(213mg) 在 EtOAc(16mL) 中的混合物连接, 并将混合物在室温搅拌约 21hr, 其中视需要向气囊再填充 H₂。将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释并通过硅藻土垫(硅藻土-545[®]) 过滤, 用 EtOAc(200mL)、EtOAc/MeOH(1:1 混合物, 200mL) 和 MeOH(750mL) 洗涤硅藻土垫。浓缩合并的有机相, 从所得粗物质制备过筛硅胶样品且进行快速色谱纯化(EtOAc/i-PrOH/H₂O 的 8:2:1 混合物), 得到白色蓬松固体状的 (2S, 3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸(325mg)。以类似的方式将 (2S, 3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苯甲酯加工成 (2S, 3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸。(2S, 3S)-氨基酸异构体:¹H NMR(甲醇-d₄, δ=3.29ppm, 400MHz), 3.76(dd, J=10.5, 5.2, 1H), 3.73(d, J=3.0, 1H), 3.67(dd, J=10.5, 7.0, 1H), 2.37(m, 1H), 0.97(d, J=7.0, 3H), 0.92

(s, 9H), 0.10 (s, 6H)。LC/MS: $[M+H]^+C_{11}H_{26}NO_3Si$ 的分析计算值为 248.17; 实验值为 248.44。
(2S, 3R)-氨基酸异构体: 1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, J = 4.1, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.3, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。 $[M+H]^+C_{11}H_{26}NO_3Si$ 的分析计算值为 248.17; 实验值为 248.44。

[1591] 将水 (1mL) 和 NaOH (0.18mL 浓度为 1.0M 的水溶液, 0.18mmol) 加至 (2S, 3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸 (41.9mg, 0.169mmol) 和 Na_2CO_3 (11.9mg, 0.112mmol) 的混合物中, 且用超声波处理约 1min 以使反应物溶解。随后用冰水浴冷却混合物, 经 30s 添加氯甲酸甲酯 (0.02mL, 0.259mmol), 且在类似温度持续剧烈搅拌 40min, 随后在环境温度剧烈搅拌 2.7hr。将反应混合物用水 (5mL) 稀释, 用冰水浴冷却并用 1.0N HCl 水溶液 (约 0.23mL) 逐滴处理。将混合物进一步用水 (10mL) 稀释并用 CH_2Cl_2 (15mL, 2 $\times$) 萃取。将合并的有机相干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩, 得到灰白色固体状的 Cap-80a。以类似的方式将 (2S, 3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸加工成 Cap-80b。Cap-80a: 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 12.57 (宽单峰, 1H), 7.64 (d, J = 8.3, 0.3H), 7.19 (d, J = 8.8, 0.7H), 4.44 (dd, J = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, J = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (两个单峰, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), 约 0.84 (d, 0.9H, 与叔丁基信号重叠), 0.79 (d, J = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (三个重叠单峰, 6H)。LC/MS: $[M+Na]^+C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ 的分析计算值为 328.16; 实验值为 328.46。Cap-80b: 1H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.24ppm, 400MHz), 6.00 (宽二重峰, J = 6.8, 1H), 4.36 (dd, J = 7.1, 3.1, 1H), 3.87 (dd, J = 10.5, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 10.6, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.1, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。LC/MS: $[M+Na]^+C_{13}H_{27}NNaO_5Si$ 的分析计算值为 328.16; 实验值为 328.53。粗产物未经进一步纯化就使用。

[1592] Cap-81

[1593]

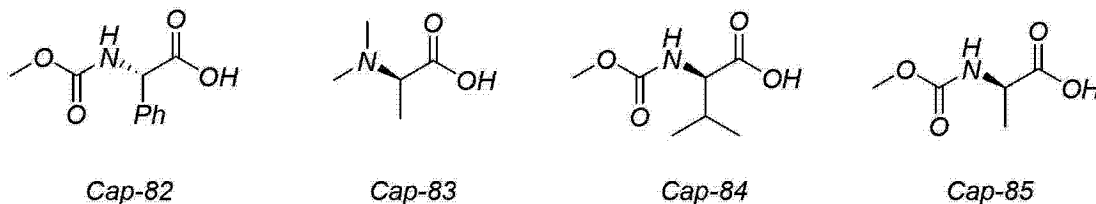


[1594] 按照 Falb et al. Synthetic Communications 1993, 23, 2839 所描述的方案来制备。

[1595] Cap-82 至 Cap-85

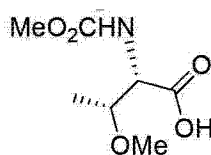
[1596] 根据对 Cap-51 或 Cap-13 所述的操作从适当原料合成 Cap-82 至 Cap-85。所述样品展现出类似于其对映异构体 (即分别为 Cap-4、Cap-13、Cap-51 和 Cap-52) 的光谱分布。

[1597]



[1598] Cap-86

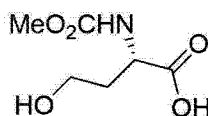
[1599]



[1600] 在 0℃ 向 0- 甲基 -L- 苏氨酸 (3.0g, 22.55mmol) 和 NaOH(0.902g, 22.55mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中滴加 ClCO₂Me(1.74mL, 22.55mmol)。将混合物搅拌 12h 并使用 1N HCl 酸化至 pH 值为 1。用 EtOAc(2×250mL) 和 10%MeOH/CH₂Cl₂(250mL) 萃取水相并将合并的有机相真空浓缩, 得到无色油状物 (4.18g, 97%), 其纯度足以用于后续步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.19(s, 1H), 3.92–3.97(m, 1H), 3.66(s, 3H), 1.17(d, J=7.7Hz, 3H)。LCMS:C₇H₁₃NO₅ 的分析计算值为 191; 实验值为 190(M-H)⁻。

[1601] Cap-87

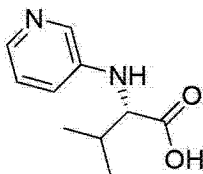
[1602]



[1603] 在 0℃ 向 L- 高丝氨酸 (2.0g, 9.79mmol) 和 Na₂CO₃(2.08g, 19.59mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中滴加 ClCO₂Me(0.76mL, 9.79mmol)。将混合物搅拌 48h 并使用 1N HCl 酸化至 pH 值为 1。用 EtOAc(2×250mL) 萃取水相并将合并的有机相真空浓缩, 得到无色固体 (0.719g, 28%), 其纯度足以用于后续步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.23(dd, J=4.5, 9.1Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.43–3.49(m, 2H), 2.08–2.14(m, 1H), 1.82–1.89(m, 1H)。LCMS:C₇H₁₃NO₅ 的分析计算值为 191; 实验值为 192(M+H)⁺。

[1604] Cap-88

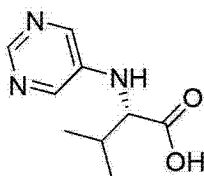
[1605]



[1606] 将 L- 缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、3- 溴吡啶 (1.8mL, 18.7mmol)、K₂CO₃(2.45g, 17.7mmol) 和 CuI(169mg, 0.887mmol) 在 DMSO(10mL) 中的混合物在 100℃ 加热 12h。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H₂O(约 150mL) 中并用 EtOAc(×2) 洗涤。用少量 H₂O 萃取有机层并用 6N HCl 将合并的水相酸化至 pH 值为约 2。将体积减少至约三分之一并添加 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将浆液静置 20min 并加载在阳离子交换树脂 (Strata)(约 25g) 垫上。先后用 H₂O(200mL)、MeOH(200mL) 和 NH₃(浓度为 3M 的 MeOH 溶液, 2×200mL) 洗涤树脂垫。将适当级份真空浓缩并将残余物(约 1.1g) 溶解在 H₂O 中, 冷冻并冻干。得到泡沫状的标题化合物 (1.02g, 62%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00(s, br, 1H), 7.68–7.71(m, 1H), 7.01(s, br, 1H), 6.88(d, J=7.5Hz, 1H), 5.75(s, br, 1H), 3.54(s, 1H), 2.04–2.06(m, 1H), 0.95(d, J=6.0Hz, 3H), 0.91(d, J=6.6Hz, 3H)。LCMS:C₁₀H₁₄N₂O₂ 的分析计算值为 194; 实验值为 195(M+H)⁺。

[1607] Cap-89

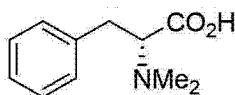
[1608]



[1609] 将 L-缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、5-溴嘧啶 (4.03g, 17.0mmol)、 K_2CO_3 (2.40g, 17.4mmol) 和 CuI (179mg, 0.94mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 100℃ 加热 12h。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H_2O (约 150mL) 中并用 EtOAc ($\times 2$) 洗涤。用少量 H_2O 萃取有机层并用 6N HCl 将合并的水相酸化至 pH 值为约 2。将体积减少至约三分之一并添加 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将浆液静置 20min 并加载在阳离子交换树脂 (Strata) (约 25g) 垫上。先后用 H_2O (200mL)、MeOH (200mL) 和 NH_3 (浓度为 3M 的 MeOH 溶液, $2 \times 200mL$) 洗涤树脂垫。将适当级份真空浓缩并将残余物 (约 1.1g) 溶解在 H_2O 中, 冷冻并冻干。得到泡沫状的标题化合物 (1.02g, 62%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) 显示该混合物含有缬氨酸且纯度不能估算。所述物质在随后的反应中按原样使用。LCMS: $C_9H_{13}N_3O_2$ 的分析计算值为 195; 实验值为 196 ($M+H$) $^+$ 。

[1610] Cap-90

[1611]



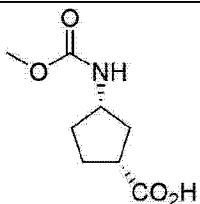
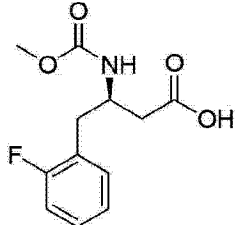
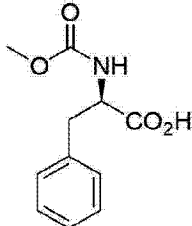
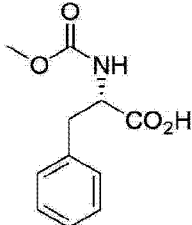
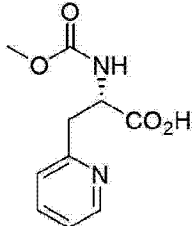
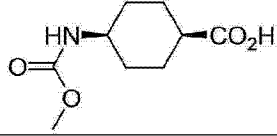
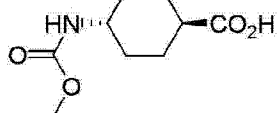
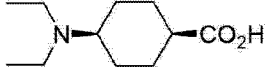
[1612] 根据对制备 Cap-1 所述的方法制备 Cap-90。粗物质在后续步骤中按原样使用。LCMS: $C_{11}H_{15}NO_2$ 的分析计算值为 193; 实验值为 192 ($M-H$) $^-$ 。

[1613] 除非另作说明, 否则根据用于制备 Cap51 的方法制备以下 Cap:

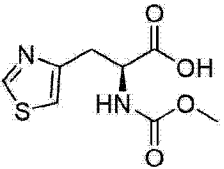
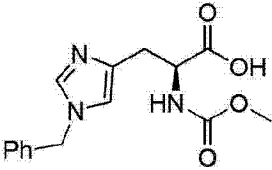
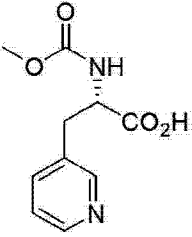
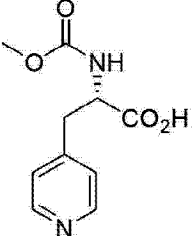
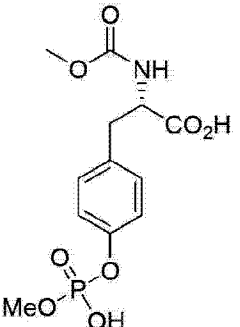
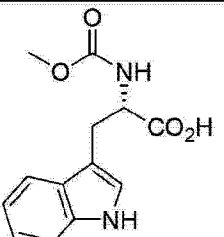
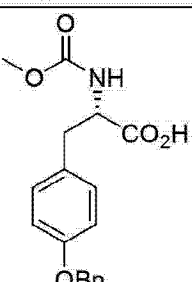
[1614]

Cap	结构	LCMS
Cap-91		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实验值为 222(M-H) ⁻ 。
Cap-92		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实验值为 222(M-H) ⁻ 。
Cap-93		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值为 224; 实验值为 225(M+H) ⁺ 。
Cap-94		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ 的分析计算值为 213; 实验值为 214(M+H) ⁺ 。
Cap-95		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ 的分析计算值为 251; 实验值为 250(M-H) ⁻ 。
Cap-96		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 237; 实验值为 236(M-H) ⁻ 。
Cap-97		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 201; 实验值为 200(M-H) ⁻ 。
Cap-98		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 201; 实验值为 202(M+H) ⁺ 。
Cap-99		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3.88-3.94(m, 1H), 3.60, 3.61(s, 3H), 2.80(m, 1H), 2.20(m 1H), 1.82-1.94(m, 3H), 1.45-1.71(m, 2H)。

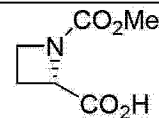
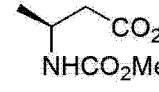
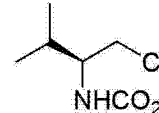
[1615]

Cap-99a		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.88-3.94(m, 1H), 3.60, 3.61(s, 3H), 2.80(m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.82-1.94(m, 3H), 1.45-1.71(m, 2H).
Cap-100		LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{F}$ 的分析计算值为 255; 实验值为 256(M+H) $^+$.
Cap-101		LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 223; 实验值为 222(M-H) $^-$.
Cap-102		LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 223; 实验值为 222(M-H) $^-$.
Cap-103		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 224; 实验值为 225(M+H) $^+$.
Cap-104		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60(s, 3H), 3.50-3.53(m, 1H), 2.66-2.69和 2.44-2.49(m, 1H), 1.91-2.01(m, 2H), 1.62-1.74(m, 4H), 1.51-1.62(m, 2H).
Cap-105		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60(s, 3H), 3.33-3.35(m, 1H, 由于溶剂而部分模糊), 2.37-2.41和 2.16-2.23(m, 1H), 1.94-2.01(m, 4H), 1.43-1.53(m, 2H), 1.17-1.29(m, 2H).
Cap-106	 通过使用类似于对合成 Cap-2 所述的操作从顺-4-氨基环己烷甲酸和乙醛制备。使粗 HCl 盐通过 MCX(MeOH/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ 洗涤; 2 N NH ₃ /MeOH 洗脱), 得到油状物, 将其溶解在 CH ₃ CN/H ₂ O 中且冻干, 得到浅棕色固体。	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.16(q, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.28-2.31(m, 2H), 1.79-1.89(m, 2H), 1.74(表观双组双重峰(ddd), $J=3.5, 12.5, 15.9$ Hz, 2H), 1.46(表观双三重峰(dt), $J=4.0, 12.9$ Hz, 2H), 1.26(t, $J=7.3$ Hz, 6H).

[1616]

Cap-107		LCMS: $C_8H_{10}N_2O_4S$ 的分析计算值为 230; 实验值为 $231(M+H)^+$ 。
Cap-108		LCMS: $C_{15}H_{17}N_3O_4$ 的分析计算值为 303; 实验值为 $304(M+H)^+$ 。
Cap-109		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 的分析计算值为 224; 实验值为 $225(M+H)^+$ 。
Cap-110		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 的分析计算值为 224; 实验值为 $225(M+H)^+$ 。
Cap-111		LCMS: $C_{12}H_{16}NO_8P$ 的分析计算值为 333; 实验值为 $334(M+H)^+$ 。
Cap-112		LCMS: $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 的分析计算值为 262; 实验值为 $263(M+H)^+$ 。
Cap-113		LCMS: $C_{18}H_{19}NO_5$ 的分析计算值为 329; 实验值为 $330(M+H)^+$ 。

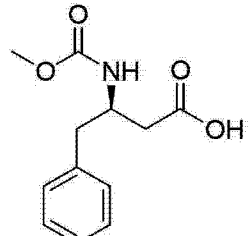
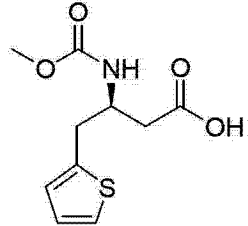
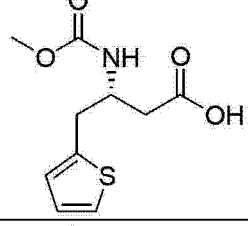
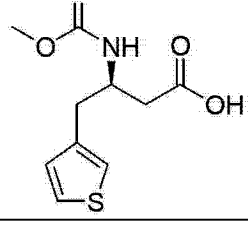
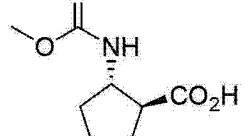
[1617]

Cap-114		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.82-4.84(m, 1H), 4.00-4.05(m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.56(s, br, 2H)。
Cap-115		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13(s, br, 1H), 4.13(s, br, 1H), 3.69(s, 3H), 2.61(d, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.28(d, $J=9.1$ Hz, 3H)。
Cap-116		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.10(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.74-3.83(m, 1H), 3.69(s, 3H), 2.54-2.61(m, 2H), 1.88(七重峰, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.95(d, $J=7.0$ Hz, 6H)。

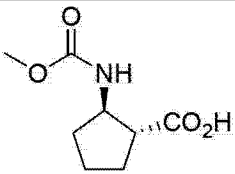
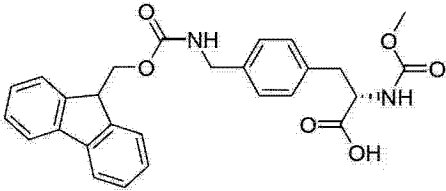
[1618] Cap-117 至 Cap-123

[1619] 为制备 Cap-117 至 Cap-123, 从商业来源获得 Boc 氨基酸并通过用 25%TFA/ CH_2Cl_2 处理来脱保护。在通过 LCMS 判断完全反应之后, 真空除去溶剂, 且根据对 Cap-51 所述的操作将氨基酸的相应 TFA 盐用氯甲酸甲酯氨基甲酰化

[1620]

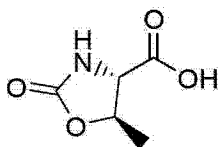
Cap	结构	LCMS
Cap-117		LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 237; 实验值为 238(M+H) $^+$ 。
Cap-118		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值为 243; 实验值为 244(M+H) $^+$ 。
Cap-119		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值为 243; 实验值为 244(M+H) $^+$ 。
Cap-120		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值为 243; 实验值为 244(M+H) $^+$ 。
Cap-121		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06-4.16(m, 1H), 3.63(s, 3H), 3.43(s, 1H), 2.82 和 2.66(s, br, 1H), 1.86-2.10(m, 3H), 1.64-1.76(m, 2H), 1.44-1.53(m, 1H)。

[1621]

Cap-122		^1H NMR 分布类似于其对映异构体即 Cap-121 的 ^1H NMR 分布。
Cap-123		LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ 的分析计算值为 474; 实验值为 475(M+H) $^+$ 。

[1622] Cap-124

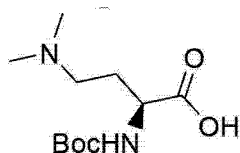
[1623]



[1624] 根据对 Cap-51 所述的操作将 L- 苏氨酸叔丁酯的盐酸盐氨基甲酰化。用 1N HCl 将粗反应混合物酸化至 pH 值为约 1, 并用 EtOAc (2×50mL) 萃取混合物。将合并的有机相真空浓缩, 得到无色油状物, 其在静置时固化。真空浓缩水层并将所得的产物与无机盐的混合物用 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH(1:1:0.1) 研磨, 随后真空浓缩有机相, 得到无色油状物, 其经 LCMS 证明为期望的产物。将两批产物组合, 得到 0.52g 固体。 ^1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.0Hz, 1H), 1.49 (d, J=6.3Hz, 3H)。LCMS: C₅H₇NO₄ 的分析计算值为 145; 实验值为 146 (M+H) $^+$ 。

[1625] Cap-125

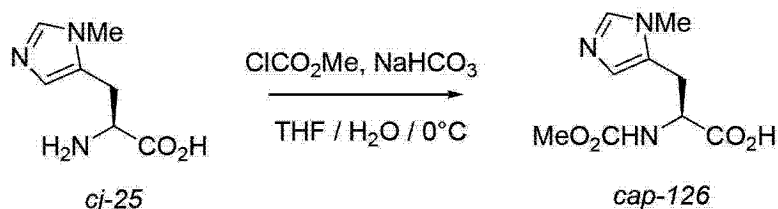
[1626]



[1627] 向 Pd(OH)₂ (20%, 100mg)、甲醛水溶液 (37 重量%, 4ml)、乙酸 (0.5mL) 在甲醇 (15mL) 中的悬浮液中添加 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (1g, 4.48mmol)。将反应混合物用氢气吹洗几次且在氢气气囊条件下在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)垫过滤, 并真空除去挥发性组分。得到的粗物质按原样用于下一步。LC/MS: C₁₁H₂₂N₂O₄ 的分析计算值为 246; 实验值为 247 (M+H) $^+$ 。

[1628] Cap-126

[1629]

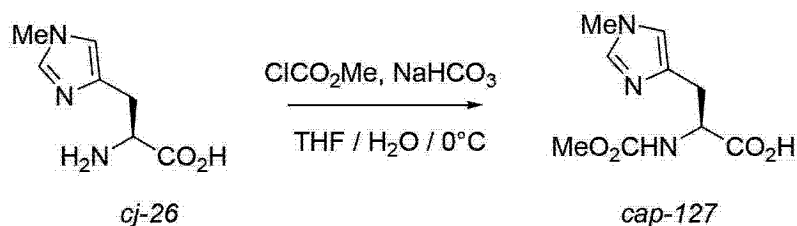


[1630] 该操作为用于制备 Cap-51 的操作的变型。在 0℃向 3-甲基-L-组氨酸 (0.80g, 4.70mmol) 在 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中的悬浮液中添加 NaHCO₃ (0.88g, 10.5mmol)。用 ClCO₂Me (0.40mL, 5.20mmol) 处理所得混合物并将混合物在 0℃搅拌。搅拌约 2h 之后, LCMS 显示无原料剩余。将反应混合物用 6N HCl 酸化至 pH 值为 2。

[1631] 真空除去溶剂并将残余物悬浮在 20mL 20% MeOH/CH₂Cl₂ 中。将混合物过滤并浓缩, 得到浅黄色泡沫 (1.21g)。LCMS 和 ¹H NMR 显示该物质为甲酯与期望的产物的 9:1 混合物。将该物质吸收在 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中, 冷却至 0℃且添加 LiOH (249.1mg, 10.4mmol)。搅拌约 1h 之后, LCMS 显示无酯剩余。因此, 将混合物用 6N HCl 酸化并真空除去溶剂。LCMS 和 ¹H NMR 证实不存在酯。得到被无机盐污染的 HCl 盐形式的标题化合物 (1.91g, >100%)。该化合物未经进一步纯化就按原样用于后续步骤中。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.84, (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, J=5.0, 9.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, J=4.5, 15.6 Hz, 1H, 由于溶剂而部分模糊), 3.12 (dd, J=9.0, 15.6Hz, 1H)。LCMS: C₉H₁₃N₃O₄ 的分析计算值为 227.09; 实验值为 228.09 (M+H)⁺。

[1632] Cap-127

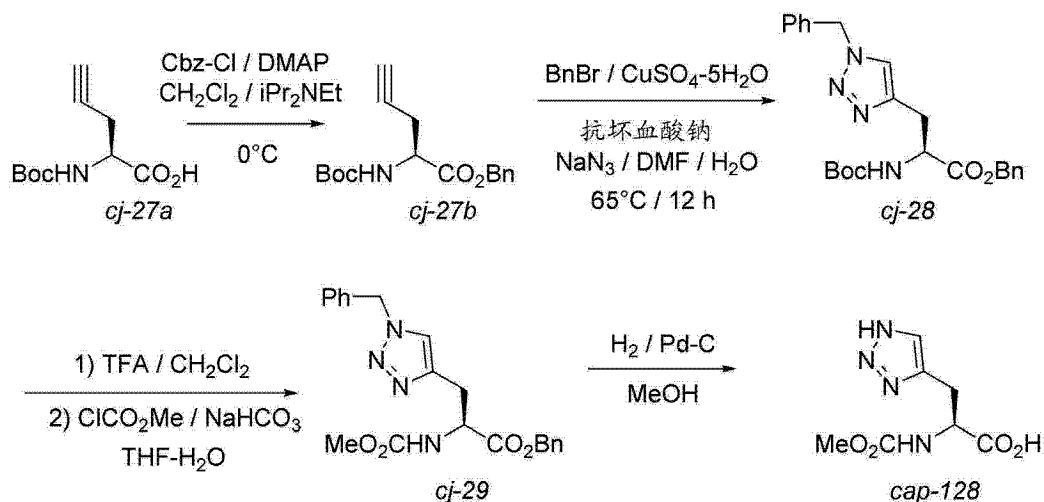
[1633]



[1634] 根据以上用于 Cap-126 的方法, 由 (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.11g, 6.56mmol)、NaHCO₃ (1.21g, 14.4mmol) 和 ClCO₂Me (0.56mL, 7.28mmol) 开始制备 Cap-127。得到被无机盐污染的 HCl 盐形式的标题化合物 (1.79g, >100%)。LCMS 和 ¹H NMR 显示存在约 5% 甲酯。粗混合物未经进一步纯化就按原样加以使用。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, J=5.0, 8.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS: C₉H₁₃N₃O₄ 的分析计算值为 227.09; 实验值为 228 (M+H)⁺。

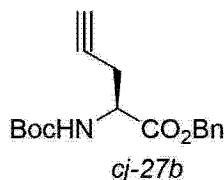
[1635] Cap-128 的制备

[1636]



[1637] 步骤 1 : (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苯甲酯 (cj-27b) 的制备。

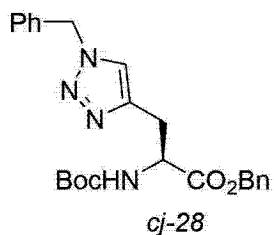
[1638]



[1639] 在 0 °C 向 cj-27a (1.01g, 4.74mmol)、DMAP (58mg, 0.475mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.7mL, 9.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中添加 Cbz-Cl (0.68mL, 4.83mmol)。将溶液在 0°C 搅拌 4h, 洗涤 (1N KHSO_4 , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。残余物经快速柱色谱 (TLC6:1 己烷:EtOAc) 纯化, 得到无色油状的标题化合物 (1.30g, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 9H)。LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 303; 实验值为 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1640] 步骤 2 : (S)-3-(1-苯甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸苯甲酯 (cj-28) 的制备。

[1641]



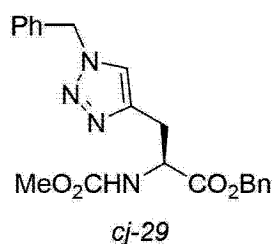
[1642] 在室温向 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苯甲酯 (0.50, 1.65mmol)、抗坏血酸钠 (0.036g, 0.18mmol)、 $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.022g, 0.09mmol) 和 NaN_3 (0.13g, 2.1mmol) 在 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5mL, 4:1) 中的混合物中添加 BnBr (0.24mL, 2.02mmol), 并将混合物温热至 65°C。在 5h 之后, LCMS 表明低转化率。添加其它部分的 NaN_3 (100mg) 并继续加热 12h。将反应混合物倒入 EtOAc 和 H_2O 中且摇动。分离各层, 将水层用 EtOAc 萃取 3 次并将合并的有机相洗涤 ($\text{H}_2\text{O}\times 3$, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。残余物经快速色谱 (Biotage, 40+M0-5%MeOH/ CH_2Cl_2 ; TLC: 3%MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化, 得到浅黄色油状物 (748.3mg, 104%), 其在静置时固化。

NMR 与期望的产物一致但表明存在 DMF。该物质未经进一步纯化就按原样加以使用。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.16 (dd, $J=1.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.06 (dd, $J=5.3, 14.7\text{Hz}$), 2.96 (dd, $J=9.1, 14.7\text{Hz}$, 1H), 1.31 (s, 9H)。

[1643] LCMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ 的分析计算值为 436 ;实验值为 437 (M+H) $^+$ 。

[1644] 步骤 3 : (S)-3-(1- 苯甲基 -1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基)-2-(甲氧基羰基氨基) 丙酸苯甲酯 (cj-29) 的制备。

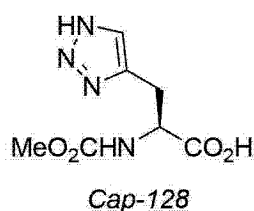
[1645]



[1646] 向 (S)-3-(1- 苯甲基 -1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基)-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丙酸苯甲酯 (0.52g, 1.15mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中添加 TFA (4mL)。将混合物在室温搅拌 2h。真空浓缩混合物,得到无色油状物,其在静置时固化。将该物质溶解在 THF- H_2O 中且冷却至 0°C 。先后添加固体 NaHCO_3 (0.25g, 3.00mmol) 和 ClCO_2Me (0.25mL, 3.25mmol)。在搅拌 1.5h 之后,将混合物用 6N HCl 酸化至 pH 值为约 2,随后倒入 H_2O -EtOAc 中。分离各层并将水相用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层洗涤 (H_2O , 盐水),干燥 (Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到无色油状物 (505.8mg, 111%, NMR 表明存在不明杂质),其在真空静置时固化。该物质未经进一步纯化就按原样加以使用。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.09 (dd, $J=5.6, 14.7\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=9.6, 14.7\text{Hz}$, 1H)。LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 的分析计算值为 394 ;实验值为 395 (M+H) $^+$ 。

[1647] 步骤 4 : (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基) 丙酸 (Cap-128) 的制备。

[1648]

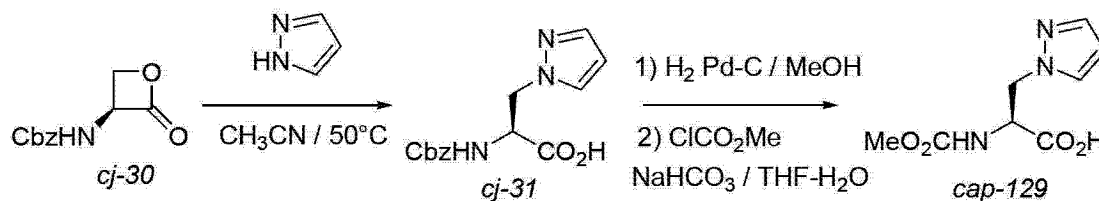


[1649] 在大气压,在 Pd-C (82mg) 存在下,在 MeOH (5mL) 中将 (S)-3-(1- 苯甲基 -1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基)-2-(甲氧基羰基氨基) 丙酸苯甲酯 (502mg, 1.11mmol) 氢化 12h。将混合物通过硅藻土 (Celite $^{\text{®}}$) 过滤,并真空浓缩。得到被约 10% 甲酯污染的无色胶状的 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1, 2, 3- 三唑 -4- 基) 丙酸 (266mg, 111%)。该物质未经进一步纯化就按原样加以使用。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, $J=4.8\text{Hz}, 14.9\text{Hz}$, 1H), 2.9

6 (dd, $J=9.9, 15.0\text{Hz}$, 1H)。LCMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ 的分析计算值为: 214; 实验值为 215 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

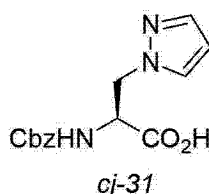
[1650] Cap-129 的制备

[1651]



[1652] 步骤 1: (S)-2-(苯甲基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (cj-31) 的制备。

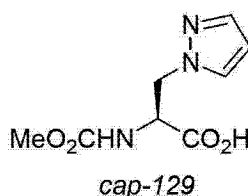
[1653]



[1654] 将 (S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸苯甲酯 (0.67g, 3.03mmol) 和吡唑 (0.22g, 3.29mmol) 在 CH_3CN (12mL) 中的悬浮液在 50°C 加热 24h。将混合物冷却至室温过夜并过滤固体, 得到 (S)-2-(苯甲基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (330.1mg)。将滤液真空浓缩, 随后用少量 CH_3CN (约 4mL) 研磨, 得到第二批产物 (43.5mg)。总收率为 370.4mg (44%)。熔点为 165.5–168°C。文献报导的熔点为 168.5–169.5 [Vederas 等人, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J=2.0$, 1H), 7.48 (s, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.24–7.34 (m, 5H), 6.23 (m, 1H), 5.05 (d, 12.7Hz, 1H), 5.03 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.59–4.66 (m, 2H), 4.42–4.49 (m, 1H)。LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值为 289; 实验值为 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1655] 步骤 2: (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (Cap-129) 的制备。

[1656]

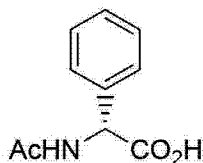


[1657] 在大气压, 在 Pd-C (45mg) 存在下, 在 MeOH (5mL) 中将 (S)-2-(苯甲基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (0.20g, 0.70mmol) 氢化 2h。产物似乎不溶于 MeOH, 因此将反应混合物用 5mL H_2O 和数滴 6N HCl 稀释。将均相溶液通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 并真空除去 MeOH。将剩余溶液冷冻且冻干, 得到黄色泡沫 (188.9mg)。将该物质悬浮在 THF- H_2O (1:1, 10mL) 中, 随后冷却至 0°C。向冷却混合物中小心添加 NaHCO_3 (146.0mg, 1.74mmol) (逸出 CO_2)。气体逸出停止 (约 15min) 之后, 滴加 ClCO_2Me (0.06mL, 0.78mmol)。将混合物搅拌 2h 并用 6N HCl 酸化至 pH 值为约 2, 然后倒入 EtOAc 中。分离各层并用 EtOAc ($\times 5$) 萃取水相。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到无色固体状的标题化合物 (117.8mg, 79%)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.4

8 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.19 (表观三重峰, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J=3.0$, 12.9Hz, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H)。LCMS: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值为 213; 实验值为 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1658] Cap-130

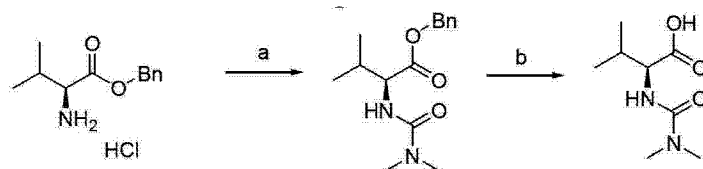
[1659]



[1660] Cap-130 通过对市售 (R)-苯基甘氨酸进行酰化来制备, 所述酰化与 Calmes, M.; Dautun, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43(10), 2285 中给出的操作类似。

[1661] Cap-131

[1662]

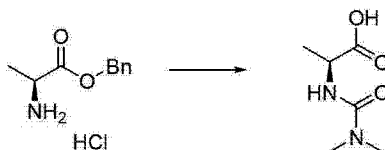


[1663] 步骤 a: 将二甲基氨基甲酰氯 (0.92mL, 10mmol) 缓慢加至 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸苯甲酯盐酸盐 (2.44g; 10mmol) 和许尼希氏碱 (3.67mL, 21mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中。将所得白色悬浮液在室温搅拌过夜 (16 小时) 并减压浓缩。使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。所得黄色油状物经快速色谱用乙酸乙酯: 己烷 (1:1) 洗脱来纯化。将所收集级份真空浓缩, 得到 2.35g (85%) 透明油状物。¹H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.84 (d, $J=6.95\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J=6.59\text{Hz}$, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, $J=12.44\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J=12.44\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J=8.05\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H)。LC (条件 1): $R_t=1.76\text{min}$; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 279.17; 实验值为 279.03。

[1664] 步骤 b: 向以上所制备的中间体 (2.35g; 8.45mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中添加 Pd/C (10%; 200mg), 然后将所得黑色悬浮液用 N_2 (3 $\times$) 冲洗并置于 1 大气压 H_2 下。将混合物在室温搅拌过夜且通过微纤维过滤器 (microfiber filter) 过滤以除去催化剂。随后将所得透明溶液减压浓缩, 得到 1.43g (89%) 白色泡沫状的 Cap-131, 其未经进一步纯化就使用。¹H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.87 (d, $J=4.27\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=3.97\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, $J=8.39, 6.87\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 1H), 12.36 (s, 1H)。LC (条件 1): $R_t=0.33\text{min}$; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 189.12; 实验值为 189.04。

[1665] Cap-132

[1666]

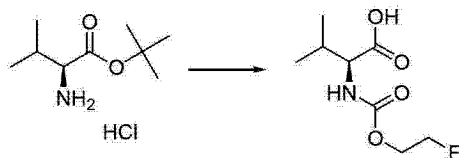


[1667] 根据对 Cap-131 所述的方法从 (S)-2-氨基丙酸苯甲酯盐酸盐制备 Cap-132。¹H

NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.27 (d, $J=7.32$ Hz, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, $J=7.32$ Hz, 1H), 12.27 (s, 1H)。LC (条件 1): $R_t=0.15$ min; MS: $[M+H]^+ C_6H_{13}N_2O_3$ 的分析计算值为: 161.09; 实验值为 161.00。

[1668] Cap-133

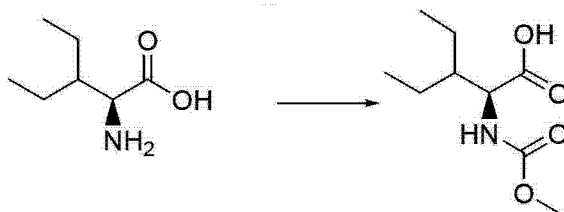
[1669]



[1670] 根据对 Cap-47 所述的方法从 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔丁酯盐酸盐和氯甲酸 2-氟乙基酯制备 Cap-133。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.87 (t, $J=6.71$ Hz, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 3.83 (dd, $J=8.39, 5.95$ Hz, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 7.51 (d, $J=8.54$ Hz, 1H), 12.54 (s, 1H)。

[1671] Cap-134

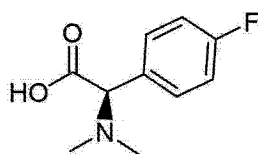
[1672]



[1673] 根据对 Cap-51 所述的方法从 (S)-二乙基丙氨酸和氯甲酸甲酯制备 Cap-134。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.72-0.89 (m, 6H), 1.15-1.38 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 3H), 4.09 (dd, $J=8.85, 5.19$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.85$ Hz, 1H), 12.55 (s, 1H)。LC (条件 2): $R_t=0.66$ min; LC/MS: $[M+H]^+ C_9H_{18}NO_4$ 的分析计算值为 204.12; 实验值为 204.02。

[1674] Cap-135

[1675]



[1676] 使 D-2-氨基-(4-氟苯基)乙酸 (338mg, 2.00mmol)、1N HCl/乙醚 (2.0mL, 2.0mmol) 和福尔马林 (37%, 1mL) 在甲醇 (5mL) 中的溶液在 25℃ 经 10% 钨/碳 (60mg) 进行气囊氢化, 历时 16h。随后将混合物通过硅藻土过滤, 得到白色泡沫状的 Cap-135 的 HCl 盐 (316mg, 80%)。 1H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ 7.59 (dd, $J=8.80, 5.10$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (极宽单峰 (v br s), 3H), 2.63 (极宽单峰, 3H); $R_t=0.19$ min (条件 -MS-W5); 均一性指数为 95%; LRMS: $[M+H]^+ C_{10}H_{13}FNO_2$ 的分析计算值为 198.09; 实验值为 198.10。

[1677] Cap-136

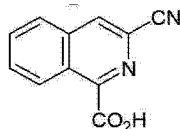
[1678]



[1679] 在氮气下向 1- 苯甲基 -1H- 咪唑 (1.58g, 10.0mmol) 在无水乙醚 (50mL) 中的冷却 (-50°C) 悬浮液中滴加正丁基锂 (浓度为 2.5M 的己烷溶液, 4.0mL, 10.0mmol)。在 -50°C 搅拌 20min 之后, 将无水二氧化碳 (通过燥石膏 (Drierite)) 鼓泡到反应混合物中, 历时 10min, 随后将其温热至 25°C 。将二氧化碳加至所述反应混合物中形成大量沉淀物, 过滤沉淀物, 得到吸湿性的白色固体, 将其吸收在水 (7mL) 中, 酸化至 pH 值 =3, 冷却且通过刮擦诱导结晶。过滤该沉淀物得到白色固体, 将其悬浮在甲醇中, 用 1N HCl/ 乙醚 (4mL) 处理并真空浓缩。将残余物从水 (5mL) 冻干, 得到白色固体状的 Cap-136 的 HCl 盐 (817mg, 40%)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 5.77 (s, 2H); $R_t=0.51\text{min}$ (条件 -MS-W5); 均一性指数为 95%; LRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 203.08; 实验值为 203.11。

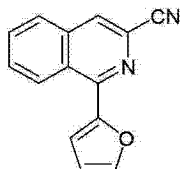
[1680] Cap-137

[1681]



[1682] Cap-137, 步骤 a

[1683]



[1684] 将 1- 氯 -3- 氰基异喹啉 (188mg, 1.00mmol; 根据 W02003/099274 中的操作制备) (188mg, 1.00mmol)、氟化铯 (303.8mg, 2.00mmol)、二氯化二 (三叔丁基膦) 钼 (10mg, 0.02mmol) 和 2- (三丁基甲锡烷基) 呋喃 (378 μL , 1.20mmol) 在无水二噁烷 (10mL) 中的悬浮液在氮气下在 80°C 加热 16h, 随后将其冷却至 25°C 并在剧烈搅拌下用饱和氟化钾水溶液处理 1h。使该混合物在乙酸乙酯与水之间分配, 将有机相分离, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用硅胶 (用 0% 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化残余物, 得到白色固体状的 Cap-137, 步骤 a (230mg, 105%), 其直接用于后续步骤。 $R_t=1.95\text{min}$ (条件 -MS-W2); 均一性指数为 90%; LRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ 的分析计算值为 221.07; 实验值为 221.12。

[1685] Cap-137

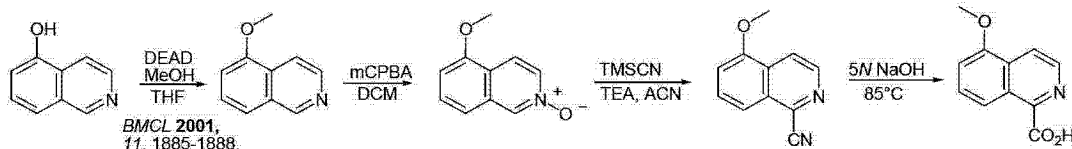
[1686] 向 Cap137, 步骤 a (110mg, 0.50mmol) 和高碘酸钠 (438mg, 2.05mmol) 在四氯化碳 (1mL)、乙腈 (1mL) 和水 (1.5mL) 中的悬浮液中添加水合三氯化钨 (2mg, 0.011mmol)。将混合物在 25°C 搅拌 2h, 随后在二氯甲烷与水之间分配。将水层分离, 再用二氯甲烷萃取两次, 将合并的二氯甲烷萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。用己烷研磨残余物, 得到浅

灰白色固体状的 Cap-137 (55mg, 55%)。R_t=1.10min(条件-MS-W2); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₈N₂O₂ 的分析计算值为 200.08; 实验值为 200.08。

[1687] Cap138 至 158

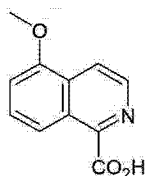
[1688] 合成策略: 方法 A:

[1689]



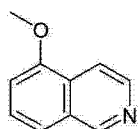
[1690] Cap-138

[1691]



[1692] Cap-138, 步骤 a

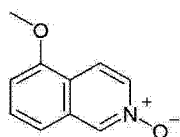
[1693]



[1694] 向 5-羟基异喹啉 (根据 W02003/099274 中的操作制备) (2.0g, 13.8mmol) 和三苯基膦 (4.3g, 16.5mmol) 在无水四氢呋喃 (20mL) 中的搅拌着的悬浮液中分份添加无水甲醇 (0.8mL) 和偶氮二甲酸二乙酯 (3.0mL, 16.5mmol)。将混合物在室温搅拌 20h, 随后将其用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。使残余物预吸收在硅胶上且进行色谱纯化 (用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到浅黄色固体状的 Cap-138, 步骤 a (1.00g, 45%)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); R_t=0.66min(条件 D2); 均一性指数为 95%; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₁₀N₂O 的分析计算值为 160.08; 实验值为 160.1。

[1695] Cap-138, 步骤 b

[1696]

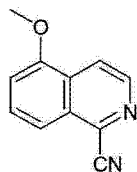


[1697] 在室温向 Cap138, 步骤 a (2.34g, 14.7mmol) 在无水二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌着的溶液中一次性添加间氯过苯甲酸 (77%, 3.42g, 19.8mmol)。搅拌 20h 之后, 添加粉状碳酸钾 (2.0g) 并将混合物在室温搅拌 1h, 随后将其过滤并真空浓缩, 得到浅黄色固体状的 Cap-138, 步骤 b (2.15g, 83.3%), 其足够纯, 可直接用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.73 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J=7.3, 1.7Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.52 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); R_t=0.92min, (条件 -D1); 均

一性指数为 90% ;LCMS: $[M+H]^+C_{10}H_{10}NO_2$ 的分析计算值为 176.07 ;实验值为 176.0。

[1698] Cap-138, 步骤 c

[1699]



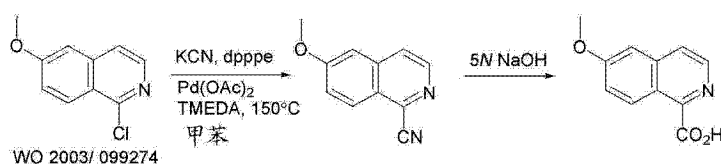
[1700] 在室温在氮气下向 Cap138, 步骤 b(0.70g, 4.00mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8.00mmol) 在无乙腈 (20mL) 中的搅拌着的溶液中添加氰化三甲基甲硅烷 (1.60mL, 12.00mmol)。将混合物在 75℃ 加热 20H, 随后将其冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 随后经 Na_2SO_4 干燥且浓缩溶剂。对残余物进行硅胶快速色谱纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱), 得到白色结晶固体状的 Cap-138, 步骤 c(498.7mg, 68%) 以及从滤液中回收的 223mg(30%) 额外的 Cap-138, 步骤 c。 1H NMR($CDCl_3$, 500MHz) δ 8.63(d, J=5.5Hz, 1H), 8.26(d, J=5.5Hz, 1H), 7.88(d, J=8.5Hz, 1H), 7.69(t, J=8.0Hz, 1H), 7.08(d, J=7.5Hz, 1H), 4.04(s, 3H); R_t =1.75min, (条件-D1); 均一性指数为 90% ;LCMS: $[M+H]^+C_{11}H_9N_2O$ 的分析计算值为 185.07 ;实验值为 185.10。

[1701] Cap-138

[1702] 用 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 处理 Cap-138, 步骤 c(0.45g, 2.44mmol) 并将所得悬浮液在 85℃ 加热 4H, 然后冷却至 25℃, 用二氯甲烷稀释并用 1N 盐酸酸化。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至 1/4 体积并过滤, 得到黄色固体状的 Cap-138(0.44g, 88.9%)。 1H NMR($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 13.6(宽单峰, 1H), 8.56(d, J=6.0Hz, 1H), 8.16(d, J=6.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71-7.67(m, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz, 1H), 4.02(s, 3H); R_t =0.70min(条件-D1); 均一性指数为 95% ;LCMS: $[M+H]^+C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值为 204.07 ;实验值为 204.05。

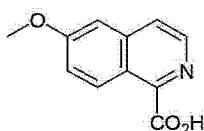
[1703] 合成策略: 方法 B(来源于 Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6707)。

[1704]



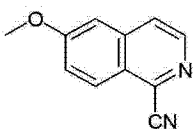
[1705] Cap-139

[1706]



[1707] Cap-139, 步骤 a

[1708]



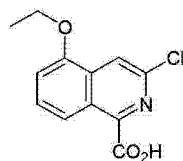
[1709] 向含有 1-氯-6-甲氧基异喹啉 (1.2g, 6.2mmol; 根据 W02003/099274 中的操作制备)、氰化钾 (0.40g, 6.2mmol)、1,5-二(二苯基膦基)戊烷 (0.27g, 0.62mmol) 和乙酸钪 (II) (70mg, 0.31mmol) 在无水甲苯 (6mL) 中的经氩气脱气的悬浮液的厚壁螺旋盖小瓶中添加 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.29mL, 2.48mmol)。将小瓶密封, 在 150℃ 加热 22h, 随后冷却至 25℃。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物在硅胶上纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱), 得到白色固体状的 Cap-139, 步骤 a (669.7mg, 59%)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); R_t=1.66min (条件 -D1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O 的分析计算值为 185.07; 实验值为 185.2。

[1710] Cap-139

[1711] 根据对 Cap138 所述的操作, 用 5N NaOH 通过对 Cap-139, 步骤 a 进行碱水解来制备 Cap-139。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (极宽单峰, 1H), 8.60 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J=9.3, 2.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); R_t=0.64min (条件 -D1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₁₀NO₃ 的分析计算值为 204.07; 实验值为 204.05。

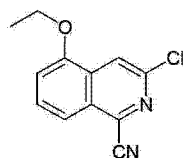
[1712] Cap-140

[1713]



[1714] Cap-140, 步骤 a

[1715]



[1716] 在 25℃ 在氮气下向 1,3-二氯-5-乙氧基异喹啉 (482mg, 2.00mmol; 根据 W02005/051410 中的操作制备)、乙酸钪 (II) (9mg, 0.04mmol)、碳酸钠 (223mg, 2.10mmol) 和 1,5-二(二苯基膦基)戊烷 (35mg, 0.08mmol) 在无水二甲基乙酰胺 (2mL) 中的剧烈搅拌着的混合物中添加 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (60mL, 0.40mmol)。10min 之后, 将混合物加热至 150℃, 随后使用注射泵以 1mL 份经 18h 添加丙酮氰醇的储备溶液 (由 457 μL 丙酮氰醇在 4.34mL DMA 中制备)。随后使混合物在乙酸乙酯与水之间分配, 并将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物在硅胶上纯化 (用 10% 乙酸乙酯 / 己烷至 40% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱), 得到黄色固体状的 Cap-140, 步骤 a (160mg, 34%)。R_t=2.46min (条件 -MS-W2); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₂H₉ClN₂O 的分析计算值为 233.05; 实验值为 233.08。

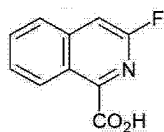
[1717] Cap-140

[1718] 如以下用于制备 Cap141 的操作中所述, 用 12N HCl 通过对 Cap-140, 步

骤 a 进行酸水解来制备 Cap-140。R_t=2.24min(条件 -MS-W2); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₂H₁₁ClNO₃ 的分析计算值为 252.04; 实验值为 252.02。

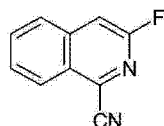
[1719] Cap-141

[1720]



[1721] Cap-141, 步骤 a

[1722]



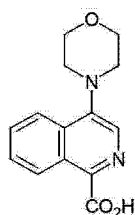
[1723] 如用于制备 Cap-140, 步骤 a 的操作(见上)中所述, 从 1-溴-3-氟异喹啉(使用 J. Med. Chem. 1970, 13, 613 中所述的操作从 3-氨基-1-溴异喹啉制备)制备 Cap-141, 步骤 a。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, J=8.5Hz, 1H), 7.93(d, J=8.5Hz, 1H), 7.83(t, J=7.63Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.55(s, 1H); R_t=1.60min(条件 -D1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₆FN₂ 的分析计算值为 173.05; 实验值为 172.99。

[1724] Cap-141

[1725] 将 Cap-141, 步骤 a(83mg, 0.48mmol) 用 12N HCl(3mL) 处理并将所得浆液在 80℃ 加热 16h, 随后将其冷却至室温并用水(3mL)稀释。将混合物搅拌 10min, 随后过滤, 得到灰白色固体状的 Cap-141(44.1mg, 48%)。将滤液用二氯甲烷稀释并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 且浓缩, 得到额外 Cap-141, 其足够纯, 可直接用于下一步骤(29.30mg, 32%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ 14.0(宽单峰, 1H), 8.59-8.57(m, 1H), 8.10(d, J=8.5Hz, 1H), 7.88-7.85(m, 2H), 7.74-7.71(m, 1H); R_t=1.33min(条件 -D1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₇FNO₂ 的分析计算值为 192.05; 实验值为 191.97。

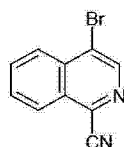
[1726] Cap-142

[1727]



[1728] Cap-142, 步骤 a

[1729]

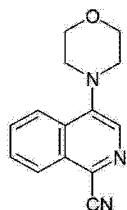


[1730] 如用于制备 Cap-138, 步骤 b 和 c 的两步操作中所述, 从 N-氧化 4-溴异喹啉制备 Cap-142, 步骤 a。R_t=1.45min(条件 -MS-W1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₆BrN₂ 的

分析计算值为 232.97 ;实验值为 233.00。

[1731] Cap-142, 步骤 b

[1732]



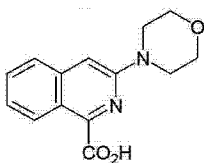
[1733] 向 Cap-142, 步骤 a (116mg, 0.50mmol)、磷酸三钾 (170mg, 0.80mmol)、乙酸铈 (II) (3.4mg, 0.015mmol) 和 2-(二环己基膦基) 联苯 (11mg, 0.03mmol) 在无水甲苯 (1mL) 中的经氩气脱气的悬浮液中添加吗啉 (61 μ L, 0.70mmol)。将混合物在 100℃ 加热 16h, 冷却至 25℃, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤并浓缩。残余物在硅胶上纯化 (用 10% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱), 得到黄色固体状的 Cap-142, 步骤 b (38mg, 32%), 其可直接用于下一步骤。R_t=1.26min (条件 -MS-W1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₄H₁₄N₃O 的分析计算值为 240.11 ;实验值为 240.13。

[1734] Cap-142

[1735] 如用于 Cap138 的操作中所述, 用 5N 氢氧化钠从 Cap-142, 步骤 b 制备 Cap-142。R_t=0.72min (条件 -MS-W1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₄H₁₅N₂O₃ 的分析计算值为 259.11 ;实验值为 259.08。

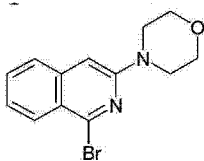
[1736] Cap-143

[1737]



[1738] Cap-143, 步骤 a

[1739]



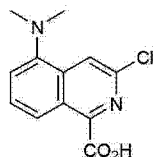
[1740] 向 3-氨基-1-溴异喹啉 (444mg, 2.00mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (10mL) 中的搅拌着的溶液中一次性添加氢化钠 (60%, 未经洗涤, 96mg, 2.4mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌 5min, 随后添加 2-溴乙醚 (90%, 250 μ L, 2.00mmol)。再将混合物在 25℃ 搅拌 5h 且在 75℃ 搅拌 72h, 随后将其冷却至 25℃, 用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离, 用水和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物在硅胶上纯化 (用 0% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱), 得到黄色固体状的 Cap-143, 步骤 a (180mg, 31%)。R_t=1.75min (条件 -MS-W1); 均一性指数为 90%; LCMS: [M+H]⁺C₁₃H₁₄BrN₂O 的分析计算值为 293.03 ;实验值为 293.04。

[1741] Cap-143

[1742] 向 Cap-143, 步骤 a (154mg, 0.527mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的冷 (-60°C) 溶液中添加正丁基锂在己烷 (2.5M, 0.25mL, 0.633mmol) 中的溶液。10min 之后, 将无水二氧化碳鼓泡到反应混合物中, 历时 10min, 随后用 1N HCl 淬灭并温热至 25°C 。随后用二氯甲烷 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取混合物并将合并的有机萃取物真空浓缩。残余物经反相 HPLC (MeOH/水/TFA) 纯化, 得到 Cap-143 (16mg, 12%)。 $R_t=1.10\text{min}$ (条件 -MS-W1); 均一性指数为 90%; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 259.11; 实验值为 259.08。

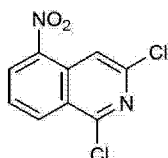
[1743] Cap-144

[1744]



[1745] Cap-144, 步骤 a

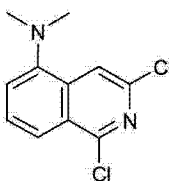
[1746]



[1747] 将 1,3-二氯异喹啉 (2.75g, 13.89mmol) 以小份加至发烟硝酸 (10mL) 和浓硫酸 (10mL) 的冷 (0°C) 溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 0.5h, 随后将其逐渐温热至 25°C , 将其在 25°C 搅拌 16h。随后将混合物倒入含有碎冰和水的烧杯中并将所得悬浮液在 0°C 搅拌 1h, 随后将其过滤, 得到黄色固体状的 Cap-144, 步骤 a (2.73g, 81%), 其可直接使用。 $R_t=2.01\text{min}$ (条件 -D1); 均一性指数为 95%; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 242.97; 实验值为 242.92。

[1748] Cap-144, 步骤 b

[1749]

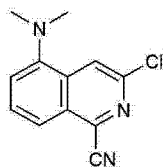


[1750] 将 Cap-144, 步骤 a (0.30g, 1.23mmol) 吸收在甲醇 (60mL) 中并用氧化铂 (30mg) 处理, 并使悬浮液在 7psi H_2 条件下进行帕尔氢化 (Parr hydrogenation), 历时 1.5h。随后添加福尔马林 (5mL) 和额外氧化铂 (30mg), 并使悬浮液在 45psi H_2 条件下再进行帕尔氢化, 历时 13h。随后将其通过硅藻土 (Celite®) 抽滤并浓缩至 1/4 体积。抽滤所得沉淀物, 得到黄色固体状的标题化合物, 对其进行硅胶快速色谱纯化 (用 5% 乙酸乙酯/己烷至 25% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到浅黄色固体状的 Cap-144, 步骤 b (231mg, 78%)。 $R_t=2.36\text{min}$ (条件 -D1); 均一性指数为 95%; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 2.88 (s, 6H); LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 的分析计算值

为 241.03 ;实验值为 241.02。HRMS: $[M+H]^+C_{11}H_{11}ClN_2$ 的分析计算值为 241.0299 ;实验值为 241.0296。

[1751] Cap-144, 步骤 c

[1752]



[1753] 根据对制备 Cap-139, 步骤 a 所述的操作从 Cap-144, 步骤 b 制备 Cap-144, 步骤 c。
 $R_t=2.19\text{min}$ (条件 -D1); 均一性指数为 95%; LCMS: $[M+H]^+C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值为 232.06 ;
 实验值为 232.03。HRMS: $[M+H]^+C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值为 232.0642 ;实验值为 232.0631。

[1754] Cap-144

[1755] 根据对 Cap-141 所述的操作制备 Cap-144。 $R_t=2.36\text{min}$ (条件 -D1); 90%;
 LCMS: $[M+H]^+C_{12}H_{12}ClN_2O_2$ 的分析计算值为 238.01 ;实验值为 238.09。

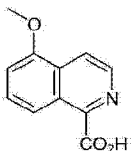
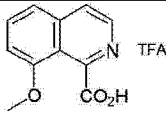
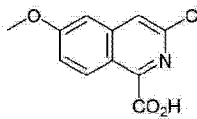
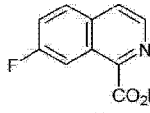
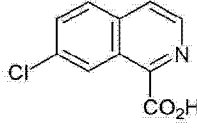
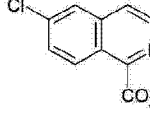
[1756] Cap-145 至 Cap-162

[1757] 除非另有说明, 否则根据对制备 Cap-138 (方法 A) 或 Cap-139 (方法 B) 所述的操作从适当 1- 氯异喹啉制备 Cap-145 至 Cap-162, 此如下文所概述。

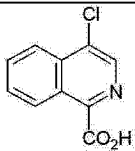
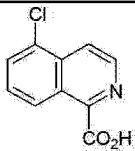
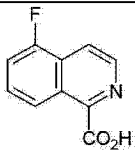
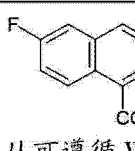
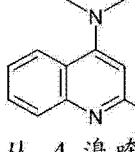
[1758]

Cap 编号	Cap	方法	水解	R_t (LC-条件); 均一性指数百分数; MS 数据
Cap-145	 从市售 1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.14 min(条件 -MS-WI); 90%; LCMS: $[M+H]^+C_{10}H_7ClNO_2$ 的分析计算值为 208.02; 实验值为 208.00。
Cap-146	 从市售 3-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	1.40 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值为 204.07; 实验值为 204.06。
Cap-147	 从市售 1-氯-4-羟基异喹啉制备	B	5N NaOH	0.87 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值为 204.07; 实验值为 204.05。
Cap-148	 从市售 7-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	0.70 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值为 204.07; 实验值为 204.05。

[1759]

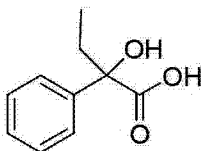
Cap-149	 从市售 5-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	0.70 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算 值为 204.07; 实验值为 204.05。
Cap-150	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 8-甲氧基-1-氯异喹啉制备	A	12N HCl	0.26 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算 值为 204.07; 实验值为 204.04。
Cap-151	 从可遵循 WO 2005/051410 中的操作合成的 5-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.78 min(条件 -D1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ 的分析计 算值为 238.03; 实验值 为 238.09。
Cap-152	 从市售 6-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.65 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ 的分析计 算值为 238.00; 实验值 为 238.09。
Cap-153	 从可遵循 WO 2003/062241 中的操作合成的 4-溴异喹啉制备	A	6 N HCl	1.18 min(条件 -MS-W1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7BrNO_2$ 的分析计 算值为 251.97; 实验值 为 251.95。
Cap-154	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 7-氟-1-氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.28 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$ 的分析计算 值为 192.05; 实验值为 192.03。
Cap-155	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 1,7-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.59 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ 的分析计 算值为 208.02; 实验值 为 208.00。
Cap-156	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 1,6-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.60 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ 的分析计 算值为 208.02; 实验值 为 208.03。

[1760]

Cap-157	 从可遵循 WO 2003/062241 中的操作合成的 1,4-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.49 min(条件 -D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₀ H ₇ ClNO 的分析计算值为 208.02; 实验值为 208.00。
Cap-158	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 1,5-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.69 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的分析计算值为 208.02; 实验值为 208.01。
Cap-159	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 5-氟-1-氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.41 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分析计算值为 192.05; 实验值为 192.03。
Cap-160	 从可遵循 WO 2003/099274 中的操作合成的 6-氟-1-氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.30 min(条件 -MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分析计算值为 192.05; 实验值为 192.03。
Cap-161	 从 4-溴喹啉-2-甲酸和二甲胺(DMSO, 100℃)制备	--	--	0.70 min(条件 D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 217.10; 实验值为 217.06。
Cap-162	 从间氨基苯甲醚遵循 J. Hetero. Chem. 1993, 17 和 Heterocycles, 2003, 60, 953 中所述的操作制备。	--	--	0.65 min(条件 -M3); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实验值为 203.94。

[1761] Cap-163

[1762]

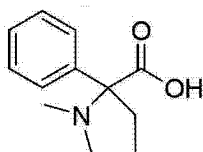


[1763] 向 2-丁酮酸 (1.0g, 9.8mmol) 在乙醚 (25ml) 中的溶液中滴加溴化苯基镁 (22ml, 浓度为 1M 的 THF 溶液)。将反应混合物在约 25℃ 在氮气下搅拌 17.5h。用 1N HCl 酸化反应混合物并用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取产物。将合并的有机层先后用水和盐水洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。真空浓缩之后, 得到白色固体。将该固体从己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到白色针状的 Cap-163 (883.5mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.71 (宽

单峰, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (宽单峰, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (表观三重峰, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1764] Cap-164

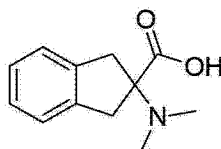
[1765]



[1766] 在帕尔瓶中将 2-氨基-2-苯基丁酸 (1.5g, 8.4mmol)、甲醛 (14mL, 37% 的水溶液)、1N HCl (10mL) 和 10%Pd/C (0.5mg) 在 MeOH (40mL) 中的混合物暴露于 50psi 的 H_2 , 历时 42h。将反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 将残余物吸收在 MeOH (36mL) 中, 并用反相 HPLC (MeOH/ H_2O /TFA) 纯化产物, 得到白色固体状的 Cap-164 的 TFA 盐 (1.7g)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$, 500MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (表观三重峰, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[1767] Cap-165

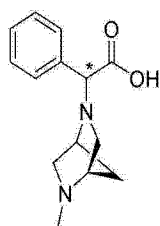
[1768]



[1769] 向 2-氨基-2-茚满甲酸 (258.6mg, 1.46mmol) 和 甲酸 (0.6mL, 15.9mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (7mL) 中的混合物中添加甲醛 (0.6mL, 37% 的水溶液)。将混合物在约 25°C 搅拌 15min, 随后在 70°C 加热 8h。真空除去挥发性组分, 将残余物溶解在 DMF (14mL) 中并经反相 HPLC (MeOH/ H_2O /TFA) 纯化, 得到粘稠油状的 Cap-165 的 TFA 盐 (120.2mg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$, 500MHz): 7.29-7.21 (m, 4H), 3.61 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 2H), 3.50 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 2H), 2.75 (s, 6H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 206.12; 实验值为 206.07。

[1770] Cap-166a 和 Cap-166b

[1771]

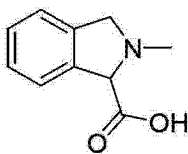


Cap-166a: 非对映异构体-1
Cap-166b: 非对映异构体-2

[1772] 根据对合成 Cap-7a 和 Cap-7b 所述的方法, 从 (1S, 4S)-(+)-2-甲基-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚烷 (2HBr) 制备 Cap-166a 和 Cap-166b, 例外之处为使用半制备性 Chiralcel OJ 柱, $20 \times 250\text{mm}$, $10\mu\text{m}$ 用 85:15 庚烷/乙醇混合物以 $10\text{mL}/\text{min}$ 的洗脱速率洗脱 25min 来分离苯甲酯中间体。Cap-166b: ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta=2.5\text{ppm}$, 500MHz): 7.45 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (表观宽单峰, 1H), 3.16 (表观宽单峰, 1H), 2.83 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 1.63 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 247.14; 实验值为 247.11。

[1773] Cap-167

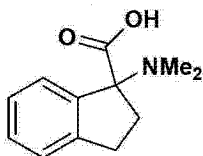
[1774]



[1775] 将外消旋 Boc-1,3-二氢-2H-异吲哚甲酸 (1.0g, 3.8mmol) 在 20%TFA/CH₂Cl₂ 中的溶液在约 25℃ 搅拌 4h。真空除去所有挥发性组分。在帕尔瓶中将所得粗物质、甲醛 (15mL, 37% 的水溶液)、1N HCl (10mL) 和 10%Pd/C (10mg) 在 MeOH 中的混合物暴露于 H₂ (40PSI), 历时 23h。反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 得到黄色泡沫状的 Cap-167 (873.5mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz) 7.59–7.38 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.84 (d, J=14Hz, 1H), 4.50 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.07 (s, 3H)。LC/MS: [M+H]⁺C₁₀H₁₂NO₂ 的分析计算值为 178.09; 实验值为 178.65。

[1776] Cap-168

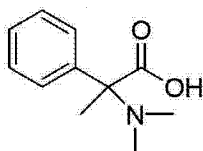
[1777]



[1778] 根据对制备 Cap-167 所述的操作从外消旋 Boc-氨基茚满-1-甲酸制备外消旋 Cap-168。将粗物质按原样使用。

[1779] Cap-169

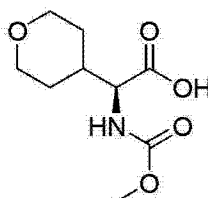
[1780]



[1781] 将 2-氨基-2-苯基丙酸盐 (5.0g, 2.5mmol)、甲醛 (15ml, 37% 的水溶液)、1N HCl (15ml) 和 10%Pd/C (1.32g) 在 MeOH (60mL) 中的混合物置于帕尔瓶中并在氢气 (55PSI) 下摇动 4 日。反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤并真空浓缩。将残余物吸收在 MeOH 中并经反相制备性 HPLC (MeOH/水/TFA) 纯化, 得到粘稠半固体状的 Cap-169 的 TFA 盐 (2.1g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 500MHz): 7.58–7.52 (m, 2H), 7.39–7.33 (m, 3H), 2.86 (宽单峰, 3H), 2.47 (宽单峰, 3H), 1.93 (s, 3H)。LC/MS: [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.12; 实验值为 194.12。

[1782] Cap-170

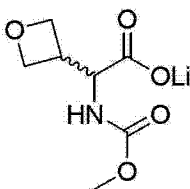
[1783]



[1784] 向在水 (15ml) 中的 (S)-2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (505mg; 3.18mmol; 得自 Astatech) 中添加碳酸钠 (673mg; 6.35mmol), 并将所得混合物冷却至 0℃, 随后经 5 分钟滴加氯甲酸甲酯 (0.26ml; 3.33mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 同时使冷却浴解冻至环境温度。随后使反应混合物在 1NHC1 与乙酸乙酯之间分配。除去有机层, 再用 2 份乙酸乙酯进一步萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 Cap-170, 其为无色残余物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1H, 宽单峰), 7.44 (1H, d, J=8.24Hz), 3.77-3.95 (3H, m), 3.54 (3H, s), 3.11-3.26 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.21-1.39 (2H, m); LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₆NO₅ 的分析计算值为 218.1; 实验值为 218.1。

[1785] Cap-171

[1786]



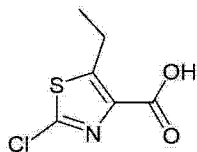
[1787] 将 2-(苯甲基氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸甲酯 (200mg, 0.721mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) 在乙酸乙酯 (7ml) 和 CH₂Cl₂ (4.00ml) 中的溶液通过鼓泡氮气 10min 来脱气。随后添加二碳酸二甲酯 (0.116ml, 1.082mmol) 和 Pd/C (20mg, 0.019mmol), 向反应混合物装备氢气气囊且在环境温度搅拌过夜, 此时 TLC (95:5CH₂Cl₂/MeOH; 用由 1g Ce(NH₄)₂SO₄、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水制得的着色剂来目测) 表明完全转化。将反应混合物通过硅藻土过滤并浓缩。残余物经 Biotage® (在 25Samplet 上加载二氯甲烷; 在 25S 柱上用二氯甲烷洗脱 3CV, 随后用 0% 至 5%MeOH/二氯甲烷洗脱 250ml, 随后保持在 5%MeOH/二氯甲烷洗脱 250ml; 9ml 级份) 纯化。收集含有期望的物质的级份并浓缩, 得到 120mg (81%) 无色油状的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.29-3.40 (m, J=6.71Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, J=6.41Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (宽单峰, 1H)。LC/MS: [M+H]⁺C₈H₁₄NO₅ 的分析计算值为 204.2; 实验值为 204.0。

[1788] 向在 THF (2mL) 和水 (0.5mL) 中的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.246mmol) 中添加一水合氢氧化锂 (10.33mg, 0.246mmol)。将所得溶液在环境温度搅拌过夜。TLC (1:1EA/己烷; 哈尼森着色剂 (Hanessian stain) [1g Ce(NH₄)₂SO₄、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水]) 表明约 10% 原料剩余。再添加 3mg LiOH, 并搅拌过夜, 此时 TLC 显示无原料剩余。真空浓缩且置于高真空过夜, 得到 55mg 无色固体状的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸锂。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, J=7.93Hz, 1H) 4.64 (t, J=6.26Hz, 1H) 4.68 (t, J=7.02Hz, 1H) 4.73 (d, J=

7. 63Hz, 2H)。

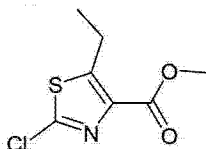
[1789] Cap-172

[1790]



[1791] Cap-172 步骤 a

[1792]



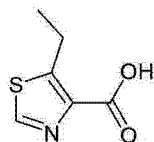
[1793] 下列重氮化步骤修改自 Barton, A. ;Breukelman, S. P ;Kaye, P. T. ;Meakins, G. D. ;Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164 :将 NaNO_2 (166 毫克, 2.4 毫摩尔) 在水 (0.6 毫升) 中的溶液慢慢加至 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186 毫克, 1.0 毫摩尔)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (330 毫克, 1.32 毫摩尔)、 NaCl (260 毫克, 4.45 毫摩尔) 和 H_2SO_4 (5.5 毫升) 在水 (7.5 毫升) 中的搅拌着的冷 (0°C) 溶液内。将混合物在 0°C 搅拌 45 分钟, 然后使其温热至室温, 将其在室温再搅拌 1 小时, 然后添加 CuCl (118 毫克)。将此混合物在室温再搅拌 16 小时, 接着, 将其用盐水稀释, 并用醚萃取两次。将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 2-氯-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (即 Cap-172 步骤 a) (175 毫克, 85%), 为橙色油状物 (80% 纯), 将其直接用于后续反应。 $R_t=1.99$ 分钟 (条件 -MD1) ;LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值 :206.01 ;实验值 :206.05。

[1794] Cap-172

[1795] 于 2-氯-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (175 毫克) 在 THF/ H_2O /MeOH (20 毫升 /3 毫升 /12 毫升) 中的溶液内, 添加 LiOH (305 毫克, 12.76 毫摩尔)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后将其浓缩, 并用 1N HCl / 醚 (25 毫升) 中和。将残余物用乙酸乙酯萃取两次, 然后将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到 Cap-172 (60 毫克, 74%), 为红色固体, 未经进一步纯化就使用。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.03-13.42 (1H, m), 3.16 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。 $R_t=1.78$ 分钟 (条件 -MD1) ;LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_7\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值 :191.99 ;实验值 :191.99。

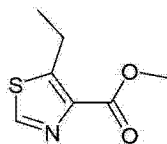
[1796] Cap-173

[1797]



[1798] Cap-173 步骤 a

[1799]



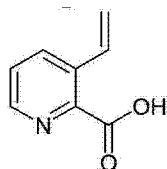
[1800] 下列重氮化步骤修改自 Barton, A. ;Breukelman, S. P. ;Kaye, P. T. ;Meakins, G. D. ;Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164 ;将 NaNO_2 (150 毫克, 2.17 毫摩尔) 在水 (1.0 毫升) 中的溶液逐滴加至 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186 毫克, 1.0 毫摩尔) 在 50% H_3PO_2 (3.2 毫升) 中的搅拌着的冷 (0°C) 溶液内。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后使其温热至室温, 将其在室温再搅拌 2 小时。再次冷却至 0°C 后, 将混合物用 NaOH (85 毫克) 在水 (10 毫升) 中的溶液慢慢地处理。接着, 将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释, 并用醚萃取两次。将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (即 Cap-173 步骤 a) (134 毫克, 78%), 为橙色油状物 (85% 纯), 将其直接用于后续反应。 $R_t=1.58$ 分钟 (条件 -MD1) ;LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ 的分析计算值 :172.05 ;实验值 :172.05。

[1801] Cap-173

[1802] 于 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (134 毫克) 在 THF/ H_2O /MeOH (18 毫升 /2.7 毫升 /11 毫升) 中的溶液内, 添加 LiOH (281 毫克, 11.74 毫摩尔)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后将其浓缩, 并用 1N HCl / 醚 (25 毫升) 中和。将残余物用乙酸乙酯萃取两次, 然后将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到 Cap-173 (90 毫克, 73%), 为橙色固体, 未经进一步纯化就使用。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.74-13.04 (1H, m), 3.20 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。 $R_t=1.27$ 分钟 (条件 -MD1) ;LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$ 的分析计算值 :158.03 ;实验值 :158.04。

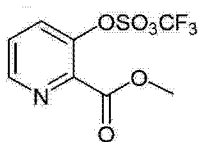
[1803] Cap-174

[1804]



[1805] Cap-174 步骤 a

[1806]



[1807] 将三氟甲烷磺酐 (5.0 克, 18.0 毫摩尔) 逐滴加至 3-羟基皮考啉酸甲酯 (2.5 克, 16.3 毫摩尔) 和 TEA (2.5 毫升, 18.0 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (80 毫升) 中的冷 (0°C) 溶液内。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后使其温热至室温, 将其在室温再搅拌 1 小时。接着, 用饱和 NaHCO_3 溶液 (40 毫升) 淬灭混合物, 将有机层分离, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 3-(三氟甲基磺酰氧基)皮考啉酸甲酯 (即 Cap-174 步骤 a) (3.38 克, 73%), 为深棕色油状物 (>95% 纯), 未经进一步纯化就直接使用。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 8.72-8.79 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.58-7.65 (1H, m), 4.04 (3H, s)。 $R_t=1.93$ 分钟 (条件 -MD1) ;LC/MS :

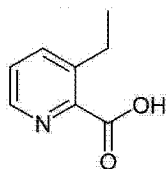
$[M+H]^+C_8H_7F_3NO_5S$ 的分析计算值 :286.00 ;实验值 :286.08。

[1808] Cap-174

[1809] 于 3-(三氟甲基磺酰氧基)皮考啉酸甲酯(570 毫克,2.0 毫摩尔)在 DMF(20 毫升)中的溶液内,添加 LiCl(254 毫克,6.0 毫摩尔)、三丁基(乙烯基)锡烷(761 毫克,2.4 毫摩尔)和双(三苯膦)二氯化钯(42 毫克,0.06 毫摩尔)。将混合物在 100℃加热过夜,然后在室温将饱和 KF 溶液(20 毫升)加至反应混合物中。将此混合物搅拌 4 小时,接着,将其通过硅藻土(Celite®)过滤,并用乙酸乙酯洗涤垫。然后将滤液的水相分离,并真空浓缩。将残余物用 4N HCl/二氧六环(5 毫升)处理,然后将所得混合物用甲醇萃取,过滤,并蒸发,得到 Cap-174(260 毫克),为绿色固体,其被无机盐轻微污染,但未经进一步纯化就使用。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21(1H, d, J=3.7Hz), 7.81-7.90(1H, m), 7.09(1H, dd, J=7.7, 4.8Hz), 6.98(1H, dd, J=17.9, 11.3Hz), 5.74(1H, dd, J=17.9, 1.5Hz), 5.20(1H, d, J=11.0Hz). R_t=0.39 分钟(条件 -MD1);LC/MS:[M+H]⁺C₈H₈NO₂ 的分析计算值:150.06;实验值:150.07。

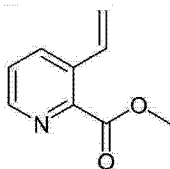
[1810] Cap-175

[1811]



[1812] Cap-175 步骤 a

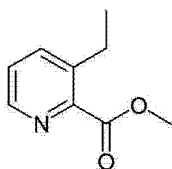
[1813]



[1814] 于 3-(三氟甲基磺酰氧基)皮考啉酸甲酯(即 Cap173 步骤 a)(570 毫克,2.0 毫摩尔)(Cap-174 制备中的中间体)在 DMF(20 毫升)中的溶液内,添加 LiCl(254 毫克,6.0 毫摩尔)、三丁基(乙烯基)锡烷(761 毫克,2.4 毫摩尔)和双(三苯膦)二氯化钯(42 毫克,0.06 毫摩尔)。将混合物于 100℃加热 4 小时,然后真空除去溶剂。将残余物吸收在乙腈(50 毫升)和己烷(50 毫升)中,并将所得混合物用己烷洗涤两次。然后将乙腈层分离,通过硅藻土过滤,并蒸发。在 Horizon 仪器上通过快速色谱法纯化残余物(用 25% 乙酸乙酯/己烷至 65% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱),得到 3-乙烯基皮考啉酸甲酯(即 Cap-175 步骤 a)(130 毫克,40%),为黄色油状物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60(1H, dd, J=4.6, 1.7 Hz), 7.94(1H, d, J=7.7Hz), 7.33-7.51(2H, m), 5.72(1H, d, J=17.2Hz), 5.47(1H, d, J=11.0Hz), 3.99(3H, s). R_t=1.29 分钟(条件 -MD1);LC/MS:[M+H]⁺C₉H₁₀NO₂ 的分析计算值:164.07;实验值:164.06。

[1815] Cap-175 步骤 b

[1816]



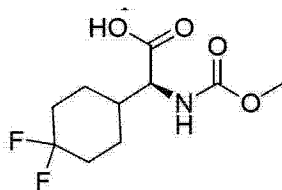
[1817] 将钯 / 碳 (10%, 25 毫克) 加至 3- 乙基皮考啉酸甲酯 (120 毫克, 0.74 毫摩尔) 在乙醇 (10 毫升) 中的溶液内。将此悬浮液于室温和氢气氛下搅拌 1 小时, 然后, 使其通过硅藻土过滤, 并用甲醇洗涤硅藻土 (Celite®) 垫。将滤液浓缩至干, 得到 3- 乙基皮考啉酸甲酯 (即 Cap-175 步骤 b), 将其直接用于后续反应。R_t=1.15 分钟 (条件 -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₂NO₂ 的分析计算值: 166.09; 实验值: 166.09。

[1818] Cap-175

[1819] 于 3- 乙基皮考啉酸甲酯在 THF/H₂O/MeOH (5 毫升 / 0.75 毫升 / 3 毫升) 中的溶液内, 添加 LiOH (35 毫克, 1.47 毫摩尔)。将混合物在室温搅拌 2 天, 然后添加另外的 LiOH (80 毫克)。在室温再搅拌 24 小时后, 过滤混合物, 并真空除去溶剂。接着, 将残余物用 4N HCl / 二氧六环 (5 毫升) 处理, 并将所得悬浮液浓缩至干, 得到 Cap-175, 为黄色固体, 未经进一步纯化就使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=7.7, 4.8Hz), 2.82 (2H, q, J=7.3Hz), 1.17 (3H, t, J=7.5Hz)。R_t=0.36 分钟 (条件 -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₈H₁₀NO₂ 的分析计算值: 152.07; 实验值: 152.10。

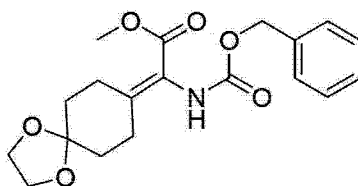
[1820] Cap-176

[1821]



[1822] Cap-176 步骤 a

[1823]

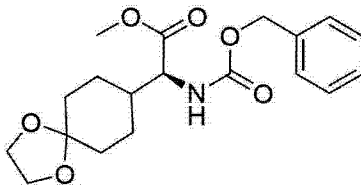


[1824] 将 1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸 -8- 酮 (15 克, 96 毫摩尔) 在 EtOAc (150 毫升) 中的溶液加至 2-(苄氧羰基氨基)-2-(二甲氧基磷酰基) 乙酸甲酯 (methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-(dimethoxyphosphoryl)acetate) (21.21 克, 64.0 毫摩尔) 在 1,1,3,3- 四甲基胍 (10.45 毫升, 83 毫摩尔) 和 EtOAc (150 毫升) 中的溶液内。将所得溶液在环境温度搅拌 72 小时, 然后, 将其用 EtOAc (25 毫升) 稀释。将有机层用 1N HCl (75 毫升)、H₂O (100 毫升) 和盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。残余物经 Biotage (5% 至 25% EtOAc / 己烷; 300 克柱) 纯化。然后, 使含有产物的合并级份真空浓缩, 并使残余物从己烷 / EtOAc 重结晶, 得到白色结晶, 其对应于 2-(苄氧羰基氨基)-2-(1,4- 二氧杂螺 [4.5] 癸 -8- 亚基) 乙酸甲酯 (6.2 克)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.30-7.44 (5H, m), 6.02 (1H, 宽单

峰), 5.15 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.76 (3H, 宽单峰), 2.84-2.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=6.40\text{Hz}$), 1.74-1.83 (4H, m)。LC(条件 0L1): $R_t=2.89$ 分钟。LC/MS: $[M+Na]^+C_{19}H_{23}NNaO_6$ 的分析计算值: 745.21; 实验值: 745.47

[1825] Cap176 步骤 b

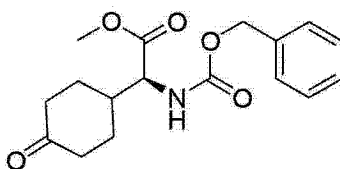
[1826]



[1827] 酯 Cap176 步骤 b 根据 Burk, M. J.; Gross, M. F. 和 Martinez J. P. (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375-9376 和其中的参考文献) 的方法, 从烯烃 Cap176 步骤 a 制备: 在 N_2 被覆下, 于 500 毫升高压瓶中, 装填脱气 MeOH (200 毫升) 中的烯烃 Cap176 步骤 a (3.5 克, 9.68 毫摩尔)。接着, 于溶液中, 装填 (-)-1, 2-二((2S, 5S)-2, 5-二甲基磷杂环戊烷基)乙烷(环辛二烯)铑(I)四氟硼酸酯 (0.108 克, 0.194 毫摩尔), 然后将所得混合物用 N_2 冲洗 (3x), 并充入 H_2 (3x)。将溶液于 70psi 的 H_2 下在环境温度剧烈振荡 72 小时。减压除去溶剂, 并使剩余残余物吸收在 EtOAc 中。然后, 将稍带棕色的溶液通过硅胶充填柱过滤, 并用 EtOAc 洗脱。真空浓缩溶剂, 得到对应于酯 Cap176 步骤 b 的透明油状物 (3.4 克)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 7.28-7.43 (5H, m), 5.32 (1H, d, $J=9.16\text{Hz}$), 5.06-5.16 (2H, m), 4.37 (1H, dd, $J=9.00, 5.04\text{Hz}$), 3.92 (4H, t, $J=3.05\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 1.64-1.92 (4H, m), 1.37-1.60 (5H, m)。LC(条件 0L1): $R_t=1.95$ 分钟。LC/MS: $[M+H]^+C_{19}H_{26}NO_6$ 的分析计算值: 364.18; 实验值: 364.27。

[1828] Cap176 步骤 c

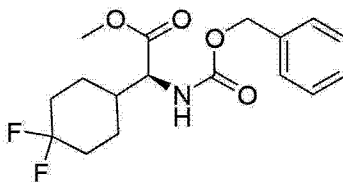
[1829]



[1830] 使酯 Cap176 步骤 b (4.78 克, 13.15 毫摩尔) 溶于 THF (15 毫升) 中, 接着相继添加水 (10 毫升)、冰乙酸 (26.4 毫升, 460 毫摩尔) 和二氯乙酸 (5.44 毫升, 65.8 毫摩尔)。将所得混合物在环境温度搅拌 72 小时, 然后通过缓慢添加固体 Na_2CO_3 淬灭反应, 并剧烈搅拌, 直到气体的释放不再可见为止。将粗产物萃取至 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷中, 然后将有机层合并, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。所得残余物经 Biotage (0 至 30% EtOAc/己烷; 25 克柱) 纯化, 得到酮 Cap176 步骤 c (3.86 克), 为透明油状物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.55 (1H, d, $J=8.28\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 4.46 (1H, dd, $J=8.16, 5.14\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 2.18-2.46 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J=12.99, 5.96, 2.89\text{Hz}$), 1.44-1.68 (2H, m, $J=12.36, 12.36, 12.36, 12.36, 4.77\text{Hz}$)。LC(条件 0L1): $R_t=1.66$ 分钟。LC/MS: $[M+Na]^+C_{17}H_{21}NNaO_5$ 的分析计算值: 342.13; 实验值: 342.10。

[1831] Cap176 步骤 d

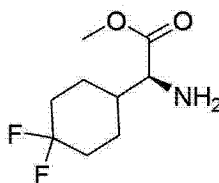
[1832]



[1833] 将 **Deoxo-Fluor®** (3.13 毫升, 16.97 毫摩尔) 加至酮 Cap176 步骤 c (2.71 克, 8.49 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中的溶液内, 接着添加催化量的 EtOH (0.149 毫升, 2.55 毫摩尔)。将所得稍带黄色的溶液在室温搅拌过夜。通过添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (25 毫升) 淬灭反应, 并用 EtOAc (3X75 毫升) 萃取混合物。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 并干燥, 得到稍带黄色的油状物。残余物经 Biotage 色谱法 (2% 至 15% EtOAc/ 己烷; 90 克柱) 纯化, 并回收对应于二氟化氨基酸二氟化物 Cap176 步骤 d 的白色固体 (1.5 克)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.29–7.46 (5H, m), 5.34 (1H, d, $J=8.28\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J=8.66, 4.89\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 2.06–2.20 (2H, m), 1.83–1.98 (1H, m), 1.60–1.81 (4H, m), 1.38–1.55 (2H, m)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 -d) δ ppm -92.15 (1F, d, $J=237.55\text{Hz}$), -102.44 (1F, d, $J=235.82\text{Hz}$)。LC (条件 0L1): $R_t=1.66$ 分钟。LC/MS: $[2\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_8$ 的分析计算值: 705.28; 实验值: 705.18。

[1834] Cap176 步骤 e

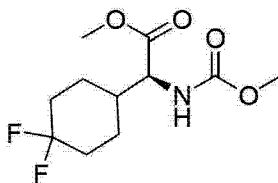
[1835]



[1836] 使二氟化物 Cap176 步骤 d (4 克, 11.72 毫摩尔) 溶于 MeOH (120 毫升) 中, 并装填 Pd/C (1.247 克, 1.172 毫摩尔)。将此悬浮液用 N_2 冲洗 (3x), 并将反应混合物置于 1 大气压的 H_2 (气球) 下。将混合物在环境温度搅拌 48 小时。然后, 将此悬浮液通过硅藻土填充柱过滤, 并真空浓缩, 得到油状物, 其对应于氨基酸 Cap176 步骤 e (2.04 克), 以及未经进一步纯化就使用。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.62 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J=5.77\text{Hz}$), 1.91–2.09 (2H, m), 1.50–1.88 (7H, m), 1.20–1.45 (2H, m)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -89.39 (1F, d, $J=232.35\text{Hz}$), -100.07 (1F, d, $J=232.35\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 175.51 (1C, s), 124.10 (1C, t, $J=241.21, 238.90\text{Hz}$), 57.74 (1C, s), 51.39 (1C, s), 39.23 (1C, 宽单峰), 32.02–33.83 (2C, m), 25.36 (1C, d, $J=10.02\text{Hz}$), 23.74 (1C, d, $J=9.25\text{Hz}$)。LC (条件 0L2): $R_t=0.95$ 分钟。LC/MS: $[2\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 415.22; 实验值: 415.40。

[1837] Cap176 步骤 f

[1838]



[1839] 将氯甲酸甲酯 (1.495 毫升, 19.30 毫摩尔) 加至氨基酸 Cap176 步骤 e (2 克, 9.65

毫摩尔)和 DIEA(6.74 毫升,38.6 毫摩尔)在 CH_2Cl_2 (100 毫升)中的溶液内。将所得溶液在室温搅拌 3 小时,并减压除去挥发性物质。残余物经 Biotage(0% 至 20%EtOAc/己烷;90 克柱)纯化。回收透明油状物,其在真空中静置时固化,对应于氨基甲酸酯 Cap-176 步骤 f(2.22 克)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3 -d) δ ppm5.27(1H, d, $J=8.55\text{Hz}$), 4.39(1H, dd, $J=8.85, 4.88\text{Hz}$), 3.77(3H, s), 3.70(3H, s), 2.07-2.20(2H, m), 1.84-1.96(1H, m), 1.64-1.82(4H, m), 1.39-1.51(2H, m)。 ^{19}F NMR(471MHz, CDCl_3 -d) δ ppm-92.55(1F, d, $J=237.13\text{Hz}$), -102.93(1F, d, $J=237.12\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR(126MHz, CDCl_3 -d) δ ppm171.97(1C, s), 156.69(1C, s), 119.77-125.59(1C, m), 57.24(1C, 宽单峰), 52.48(1C, 宽单峰), 52.43(1C, s), 39.15(1C, s), 32.50-33.48(2C, m), 25.30(1C, d, $J=9.60\text{Hz}$), 24.03(1C, d, $J=9.60\text{Hz}$)。LC(条件 0L1): $R_t=1.49$ 分钟。LC/MS:[$\text{M}+\text{Na}$] $^+\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NNaO}_4$ 的分析计算值:288.10;实验值:288.03。

[1840] Cap-176

[1841] 将 LiOH(0.379 克,15.83 毫摩尔)在水(25 毫升)中的溶液加至氨基甲酸酯 Cap-176 步骤 f(2.1 克,7.92 毫摩尔)在 THF(75 毫升)中的溶液内,并将所得混合物在环境温度搅拌 4 小时。在真空中除去 THF,然后将剩余水相用 1N HCl 溶液(2 毫升)酸化,并用 EtOAc(2X50 毫升)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并浓缩,得到对应于 Cap-176 的白色泡沫状物(1.92 克)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm12.73(1H, s), 7.50(1H, d, $J=8.78\text{Hz}$), 3.97(1H, dd, $J=8.53, 6.02\text{Hz}$), 3.54(3H, s), 1.92-2.08(2H, m), 1.57-1.90(5H, m), 1.34-1.48(1H, m), 1.27(1H, qd, $J=12.72, 3.26\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm-89.62(1F, d, $J=232.35\text{Hz}$), -99.93(1F, d, $J=232.35\text{Hz}$)。LC(条件 0L2): $R_t=0.76$ 分钟。LC/MS:[$\text{M}-\text{H}$] $^+\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 的分析计算值:250.09;实验值:250.10。

[1842] 生物学活性

[1843] 在本发明中使用 HCV 复制子测定,且如共同拥有的 PCT/US2006/022197 和 O'Boyle 等人, Antimicrob Agents Chemother. 2005 年 4 月;49(4):1346-53 中所述进行制备、实施和验证。并入荧光素酶报道子的测定方法也如所述(Apath.com)使用。

[1844] 使用 HCV-neo 复制子细胞和在 NS5A 区中含有反抗取代(resistance substitutions)的复制子细胞来测试当前所述的化合物家族。经测定,与相应的针对野生型细胞的抑制效能相比,所述化合物对含有所述反抗取代的细胞的抑制活性具有不同程度的降低。因此,本发明的化合物可有效抑制 HCVNS5A 蛋白的功能,且已了解其组合形式与先前在申请 PCT/US2006/022197 和共同拥有的 WO/04014852 中所述同样有效。应该理解的是,本发明的化合物可抑制 HCV 的多种基因型。表 2 显示本发明的代表性化合物针对 HCV1b 基因型的 EC_{50} (有效的 50% 抑制浓度)值。在一个实施方案中,本发明的化合物可抑制 1a、1b、2a、2b、3a、4a 和 5a 基因型。针对 HCV1b 的 EC_{50} 值如下:A(10-350nM);B(1-9.9nM);C(0.1-0.99nM);D(0.0006-0.099nM)。

[1845]

化合物编号	1b EC50(nM)	范围	名称
OL-1		B	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-2	9.1	B	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙醇
OL-3		B	(氧基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
OL-4	0.07	D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-5	80	A	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-羟基-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙醇
OL-6		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙醇)氨基甲酸甲酯

[1846]

化合物编号	1b EC50(nM)	范围	名称
OL-7		D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-8		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
OL-9		D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)乙基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-10		D	(1R,1'R)-2,2'-(1,2-乙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(2-氧代-1-苯基乙醇)
OL-11		D	(1,2-乙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
OL-12		D	N',N'''-(1,2-乙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二(1-乙基脲)
OL-13		D	1-环戊基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(环戊基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)乙基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-14		C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-15	1.1	B	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-羧基-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙醇
OL-16		D	(氧基二(亚甲基-4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
OL-17		D	1-甲基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(甲氧基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-18		D	1-乙基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(乙基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-19		B	1-环戊基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(环戊基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-20		C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
OL-21		C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-羧基-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙醇
OL-22		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
OL-23		C	1-甲基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(甲氧基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-24		D	1-乙基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(乙基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
OL-25		D	1-环戊基-3-((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-((4-(2-((2S)-1-((2R)-2-(环戊基氨基甲酰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苄基)氧基)甲基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)脲
D-1		D	(1,1':4',1''-三联苯-4,4''-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
D-2		C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4''-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-1,1':4',1''-三联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺

[1847]

化合物编号	1b EC50(nM)	范围	名称
D-3	0.006	D	((1S)-1-((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-4,5-二氢-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
D-4		D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-4,5-二氢-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
D-5		D	((1R)-2-((2S)-2-(7-(4-(2-(2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
D-6		D	((1S)-1-((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
D-7		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
D-8	0.005	D	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(4-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
D-9		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-4,5-二氢-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)-4,5-二氢-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
D-10		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
D-11		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(7-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-7-基)乙炔基)-1H-萘并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯
M1		D	((1S)-1-((2S)-2-(4-(4-(2-(2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M2	0.24	C	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙炔二基)))二氨基甲酸二甲酯
M2.1		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙炔二基)))二氨基甲酸二甲酯
M3		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(2-(2S)-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M4		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((2S)-1-氧代-1,2-丁烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M5		C	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-1-环丁基-2-氧代-2,1-乙炔二基)))二氨基甲酸二甲酯
M6	0.0033	D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙炔二基)))二氨基甲酸二甲酯
M7		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(2-(2S)-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M8		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-氯-5-(4-(4-(2-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M9		D	((1S)-1-((1R,3S,5R)-3-(4-氯-5-(4-(4-(2-(2S)-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M9.1		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(4-氯-2-(2S)-2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯

[1848]

化合物编号	1b EC50(nM)	范围	名称
M9.2		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基(4-氯-1H-咪唑-5,2-二基)(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M9.3		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-((1S,2S)-2-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)环丙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M9.4		D	((1S,2S)-1,2-环丙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M9.5		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-((1R,2R)-2-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)环丙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M9.6		D	((1R,2R)-1,2-环丙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M9.7		D	((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-((1S,2S)-2-(4-(2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)环丙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M9.8		D	((1S,2S)-1,2-环丙烷二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基((2S,4S)-4-甲基-2,1-吡咯烷二基)((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M10		D	((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S,5S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M11		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基((2S,5S)-5-甲基-2,1-吡咯烷二基)((2S)-1-氧代-1,2-丁烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M12		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基((2S,5S)-5-甲基-2,1-吡咯烷二基)((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M12.1		D	((1S)-1-(((2S,5S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S,5S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-5-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M12.2		D	((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M12.3	0.014	D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基((2S,4S)-4-甲基-2,1-吡咯烷二基)((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M12.4		D	((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-(4-((4-(4-氯-2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M12.5		D	((1S)-1-(((2S,4S)-2-(4-氯-5-(4-(4-氯-2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M12.6		D	((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-((4-(4-氯-2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯
M12.7	0.061	D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基(4-氯-1H-咪唑-5,2-二基)((2S,4S)-4-甲基-2,1-吡咯烷二基)((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
M12.8		D	((1S)-2-((2S,4S)-2-(4-(4-((4-(2-((2S,4S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-甲基-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯
M12.9		D	((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-((4-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-5-甲基-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-5-甲基-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M13		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(4-((E)-2-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羧基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M14	0.017	D	((E)-1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[1849]

化合物编号	Ib EC50(nM)	范围	名称
M15		D	((1S)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(E)-2-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯
N1		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-4,4-二氟-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4,4-二氟-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N2		D	(乙炔-1,2-二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-5,2-二基((2S)-4,4-二氟吡咯烷-2,1-二基))((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烷-2,1-二基)))二氨基甲酸二甲酯
N3	0.25	A	((1R)-2-((2S)-2-(5-(4-(4-(2-((2S)-4,4-二氟-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙炔基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯
N4	0.18	A	(乙炔-1,2-二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-5,2-二基((2S)-4,4-二氟吡咯烷-2,1-二基))((1R)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙烷-2,1-二基)))二氨基甲酸二甲酯
N5		D	((1S)-1-(((3S)-3-(4-(4-(4-(2-((3S)-4-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-3-咪唑基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-咪唑基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N6		A	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-咪唑基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-咪唑基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N7		D	((1S)-1-(((2S,4S)-4-羟基-2-(4-(4-(4-(2-((2S,4S)-4-羟基-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N7.1			((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-4-亚甲基-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-4-亚甲基-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N7.2			((1S)-1-(((2S,4R)-4-羟基-2-(4-(4-(4-(2-((2S,4R)-4-羟基-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N8		A	((1S)-1-(((1S,3S,5S)-3-(4-(4-(4-(2-((1S,3S,5S)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N9		D	(1,2-乙炔二基二(4,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1S,3S,5S)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
J1		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(3-(3-(2-((2S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
J1.1	338.8	A	((1S)-2-甲基-1-(((2S)-2-(4-(3-(3-(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-丙基)氨基甲酸甲酯
J2	0.12	C	(1,2-乙炔二基二(3,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
J3		D	((1S)-1-(((1R,3S,5R)-3-(4-(3-(3-(2-((1R,3S,5R)-2-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
J4		D	(1,2-乙炔二基二(3,1-亚苯基-1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
J5		D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-(4-(2-((2S)-1-(2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)乙炔基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
N7.3		D	
N7.8		D	
N7.9	1.10	B	
N10		D	
N11		D	
N11.1	0.00147	D	
N11.2		D	
N12		D	
N13		D	

[1850]

化合物编号	Ib EC50(nM)	范围	名称
N14		D	
N15		D	
N16.1		C	
N16.2		D	
N16.3		B	
N17.1		D	
N17.2	0.13	C	
N22		D	
N23		D	
N24		C	
N25			

[1851] 本发明的化合物可通过除 NS5A 抑制以外或非 NS5A 抑制的机制来抑制 HCV。在一个实施方案中,本发明的化合物抑制 HCV 复制子,在另一个实施方案中,本发明的化合物抑制 NS5A。

[1852] 本领域技术人员应该明白的是,本发明不限于前述示例性实施例,并且在不背离本发明基本属性的情况下本发明可按其它具体形式来实施。因此期望的是,所述实施例在各个方面都应该被视为示例性的而非限制性的,应该参考所附的权利要求书而不是前述实施例,并且落入所述权利要求书的等价意义和范围内的所有变化形式都应该包括在本发明的范围内。