(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101671307 B
(45)授权公告日 2014.05.14

(21)申请号 200910163552.3

(22)申请日 2004.12.13

(30)优先权数据
60/529,535 2003.12.15 US

(62)分案原申请数据
200480041516.5 2004.12.13

(73)专利权人 默沙东公司
地址 美国新泽西州
专利权人 法马科皮亚公司

(72)发明人 Z·朱 B·麦基特里克 Z·-Y·孙 Y·C·叶 J·H·沃伊特 C·斯特里克兰 E·M·史密斯 A·斯坦福德 W·J·格林利 Y·吴 U·艾瑟洛 R·马佐拉 J·考德威尔 J·卡明 L·王 T·郭 T·X·H·勒 K·W·赛翁茨 S·D·巴布 R·C·亨特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 付磊

(51)Int.Cl.
C07D 233/88(2006.01)
C07D 235/02(2006.01)
C07D 239/22(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)
C07D 403/06(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 405/10(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 409/06(2006.01)
C07D 409/10(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 413/06(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

(56)对比文件
GB 1183135 A,1970.03.04, 权利要求 1-42.
WO 90/04917 A1,1990.05.17, 权利要求 1-5.
WO 99/33795 A1,1999.07.08, 权利要求 1-17.

审查员 吴峥

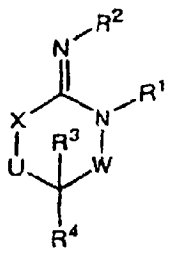
权利要求书26页 说明书281页

(54)发明名称

杂环天冬氨酰蛋白酶抑制剂

(57)摘要

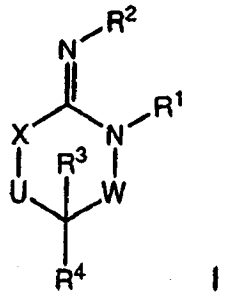
本发明公开了下式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体或者药学上可接受的盐或溶剂化物。还公开了天冬氨酰蛋白酶的抑制方法,特别是心血管疾病、认知疾病和神经变性疾病的治疗方法以及人免疫缺陷病毒、疟原虫天冬氨酸蛋白酶(plasmepsin)、组织蛋白酶D和原虫酶的抑制方法。还公开了式(I)化合物与胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱拮抗剂联合用于治疗认知疾病或神经变性疾病的方法。



(I)

CN 101671307 B

1. 一种具有以下结构式的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐：



I

其中

W 为 -C(= O)- ；

X 为 -N(R^5)- ；

U 为化学键 ；

R^1 选自烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、-OR^{15}、-CN、-C(O)R^8、-C(O)OR^9、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-C(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-NO_2、-N = C(R^8)$_2$ 和 -N(R^8)$_2$ ；

R^2 选自 H 和烷基 ；

R^5 选自 H 和烷基 ；

R^3 和 R^4 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})、-SH、-CN、-OR^9、-C(O)R^8、-C(O)OR^9、-C(O)N(R^{11})(R^{12})、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})C(O)R^8、-N(R^{11})S(O)R^{10}、-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})、-N(R^{11})C(O)OR^9 和 -C(= NOH)R^8 ；前提条件是 R^3 和 R^4 不为卤素、-CN、-SH、-OR^9、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12}) 或 -S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12}) ；

R^8 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-OR^{15}、-N(R^{15})(R^{16})、-N(R^{15})C(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)$_2R^{16}$、-N(R^{15})S(O)$_2$N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}) 和 -N(R^{15})C(O)OR^{16} ；其中当在 R^2 定义中的 -N(R^8)$_2$ 中时，R^8 独立地选自 H、烷基、烯基和炔基 ；

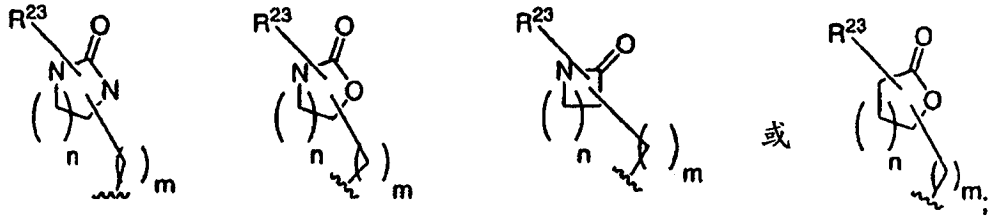
R^9 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基 ；

R^{10} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 -N(R^{15})(R^{16}) ；

R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-C(O)R^8、-C(O)OR^9、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-C(O)N(R^{15})(R^{16})、-S(O)N(R^{15})(R^{16})、-S(O)$_2$N(R^{15})(R^{16}) 和 -CN ；

R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 环烷基烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 杂环烷基烷基、R^{18}- 芳基、R^{18}- 芳基烷基、R^{18}- 杂芳基和 R^{18}- 杂芳基烷基 ；或者

R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 为

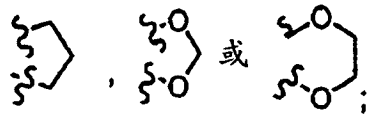


其中 R^{23} 为 0-5 个取代基，m 为 0-6，n 为 1-5；

其中当在 R^2 定义中的 $-OR^{15}$ 中时，R^{15} 独立地选自 H、烷基、烯基和炔基；

R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、$-NO_2$、卤素、杂芳基、HO- 烷氧基烷基、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{19}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{19}$、$-C(O)NHR^{20}$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH_2$-C(O)N（烷基）$_2$、-C(O)N（烷基）（芳基）、-C(O)N（烷基）（杂芳基）、$-SR^{19}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-S(O)NH_2$、-S(O)NH（烷基）、-S(O)N（烷基）（烷基）、-S(O)NH（芳基）、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{19}$、$-S(O)_2NH$（杂环烷基）、$-S(O)_2N$（烷基）$_2$、$-S(O)_2N$（烷基）（芳基）、$-OCF_3$、-OH、$-OR^{20}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{20}$、-N（烷基）$_2$、-N（芳基烷基）$_2$、-N（芳基烷基）-（杂芳基烷基）、$-NHC(O)R^{20}$、$-NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH（烷基）、-NHC(O)N（烷基）（烷基）、-N（烷基）C(O)NH（烷基）、-N（烷基）C(O)N（烷基）（烷基）、$-NHS(O)_2R^{20}$、$-NHS(O)_2NH$（烷基）、$-NHS(O)_2N$（烷基）（烷基）、-N（烷基）S(O)$_2$NH（烷基）和 -N（烷基）S(O)$_2$N（烷基）（烷基）；或者

相邻碳原子上的两个 R^{18} 可以连接在一起构成



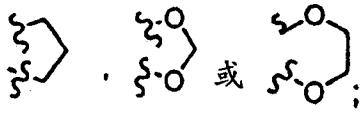
R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；

R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

其中在 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{21} 取代的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-CH(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-R^{15}$、$-CH_2N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-S(O)R^{15}$、$=NOR^{15}$、$-N_3$、$-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$，其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{22} 取代的基团：烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、- 烷基 $-C(O)OR^{15}$、$C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)$

OR^{16}、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-N_3$、$=NOR^{15}$、$-NO_2$、$-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$；或者

相邻碳原子上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 可以连接在一起构成



当 R^{21} 或 R^{22} 选自 $-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 和 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 时，R^{15} 与 R^{16} 一起可以为 C_2 至 C_4 链，其中任选 1、2 或 3 个环碳原子可被 -C(O)- 或 -N(H)- 置换，并且 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起构成任选被 R^{23} 取代的 5-7 元环；

R^{23} 为 1-5 个独立选自以下的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、$-C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；其中在 R^{23} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{27} 取代的基团：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、烷基 $-C(O)OR^{24}$、$C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；

R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、R^{27}- 烷基、R^{27}- 环烷基、R^{27}- 环烷基烷基、R^{27}- 杂环烷基、R^{27}- 杂环烷基烷基、R^{27}- 芳基、R^{27}- 芳基烷基、R^{27}- 杂芳基和 R^{27}- 杂芳基烷基；

R^{27} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、芳基、芳基烷基、$-NO_2$、卤素、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{28}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{28}$、$-C(O)NHR^{29}$、$-C(O)N(烷基)_2$、-C(O)N(烷基)(芳基)、-C(O)N(烷基)(杂芳基)、$-SR^{28}$、$-S(O)_2R^{29}$、$-S(O)NH_2$、-S(O)NH(烷基)、-S(O)N(烷基)(烷基)、-S(O)NH(芳基)、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{28}$、$-S(O)_2NH(芳基)$、$-S(O)_2NH(杂环烷基)$、$-S(O)_2N(烷基)_2$、$-S(O)_2N(烷基)(芳基)$、-OH、$-OR^{29}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{29}$、$-N(烷基)_2$、$-N(芳基烷基)_2$、-N(芳基烷基)(杂芳基烷基)、$-NHC(O)R^{29}$、$-NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH(烷基)、-NHC(O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)C(O)NH(烷基)、-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)、$-NHS(O)_2R^{29}$、$-NHS(O)_2NH(烷基)$、$-NHS(O)_2N(烷基)(烷基)$、$-N(烷基)S(O)_2NH(烷基)$ 和 $-N(烷基)S(O)_2N(烷基)(烷基)$；

R^{28} 为烷基、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

R^{29} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

前提条件是当 W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 R^1 不是任选取代的苯基；

前提条件是 R^1 和 R^5 均不为 -C(O)- 烷基 - 吖丁啶酮或被 (-$COOR^{15}$ 或 -C(O)N(R^{15})(R^{16})) 及 (-N(R^{15})(R^{16})、-N(R^{15})C(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)$_2R^{16}$、-N(R^{15})S(O)$_2$N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}) 或 -N(R^{15})C(O)OR^{16}) 二取代的烷基；

前提条件是当 R^1 为甲基，X 为 -N(R^5)-，R^2 为 H，W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 (R^3，R^4) 不为 (H，H)、(苯基，苯基)、(H，苯基)、(苄基，H)、(苄基，苯基)、(异丁基，H)、(异丁基，苯基)、(OH- 苯基，苯基)、(卤素 - 苯基，苯基) 或 (CH_3O- 苯基，NO_2- 苯基)；

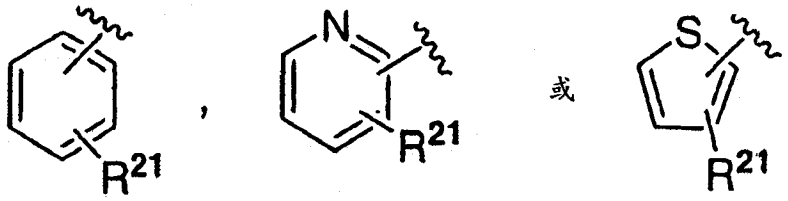
前提条件是当 X 为 -N(R^5)-，R^1 和 R^5 均为 H，W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 (R^3，R^4) 不为 (任选取代的苯基、任选取代的苄基)、(任选取代的苯基，杂芳基烷基) 或 (杂芳基，杂芳基烷基)；

前提条件是当 X 为 -N(R^5)- 时，则 R^1 和 R^5 不为 - 烷基芳基 - 芳基 -SO_2-N(R^{15})(R^{16})，其中 R^{15} 为 H，R^{16} 为杂芳基；

前提条件是当 R^1 为 R^{21}- 芳基或 R^{21}- 芳基烷基，其中 R^{21} 为 -OCF_3、-S(O)CF_3、-S(O)$_2CF_3$、-S(O) 烷基、-S(O)$_2$ 烷基、-S(O)$_2CHF_2$、-S(O)$_2CF_2CF_3$、-OCF_2CHF_2、-$OCHF_2$、-OCH_2CF_3、-SF_5 或 -S(O)$_2$N$R^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 芳基和 R^{18}- 杂芳基；U 为化学键；且 X 为 -N(R^5)- 时；则 R^5 为 H；

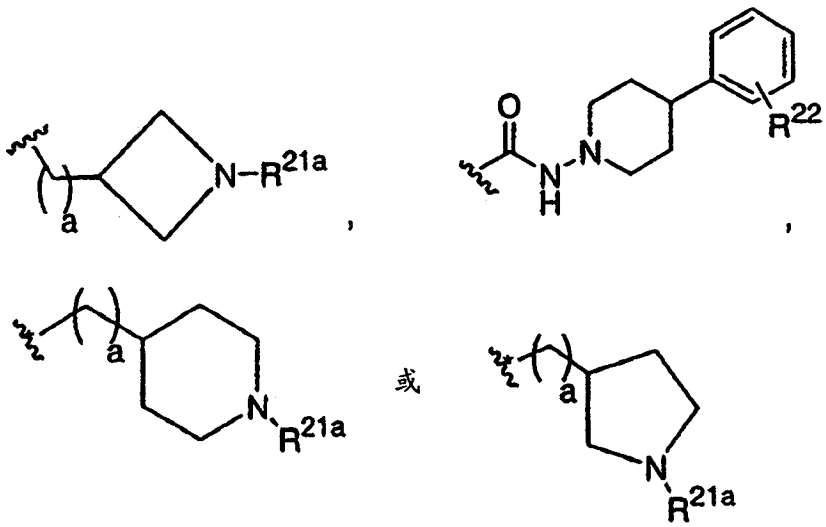
前提条件是当 U 为化学键，

R^3 和 R^4 为烷基、



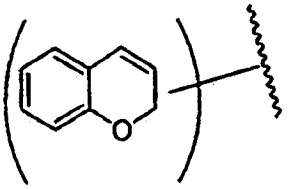
其中 R^{21} 为卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

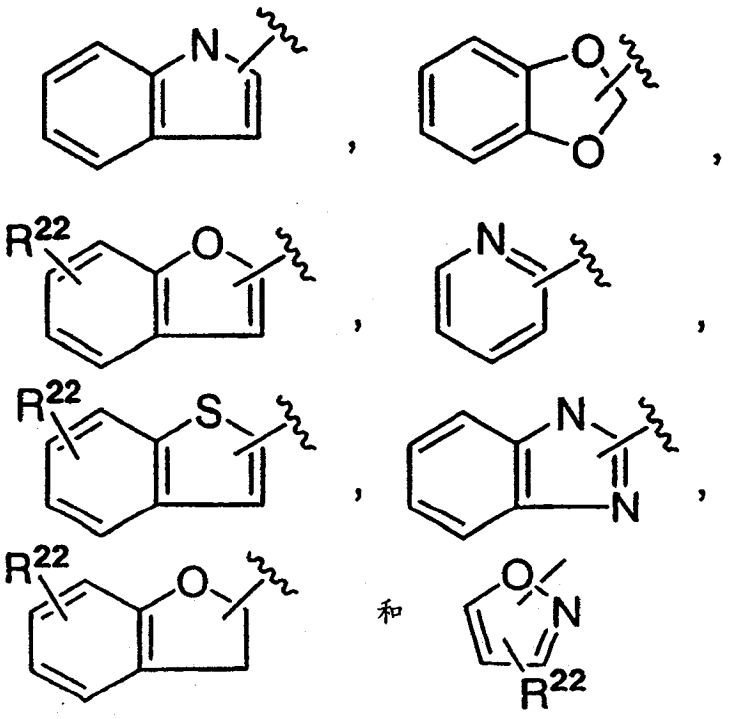
R^1 为



其中 a 为 0-6，R^{22} 为烷基、烷氧基、卤素、-CN、-OH、-NO_2 或卤代烷基时；

则 R^{21a} 不为 H、-C(O)$_2R^{15}$，其中 R^{15} 选自烷基、环烷基以及被苯基、烷基或烷基 -R^{22} 取代

的烷基，其中 R^{22} 选自苯基、被烷基取代的苯基以及  其中 R^{22} 选自 H、甲氧基、硝基、氧代、-OH、卤素和烷基、



其中所述烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子；

所述环烷基是指包含 5 个至 7 个环原子的非芳族单环或多环系统；

所述芳基是指包含 6 个至 10 个碳原子的芳族单环或多环系统；

所述杂环烷基是指包含 5 个至 10 个环原子的非芳族的饱和单环或多环系统，环系统中的 1-3 个原子是单独的氮、氧或硫或它们的组合，并且所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子；

所述杂芳基是指包含 5 个至 10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中 1-4 个环原子是单独的氮、氧、硫或它们的组合；

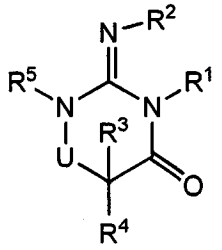
所述烯基是指包含至少一个碳碳双键并且在链中包含 2 个至 6 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；

所述炔基是指包含至少一个碳碳三键并且在链中包含 2 个至 4 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；

所述环烯基是指包含至少一个碳碳双键并且包含 5 个至 10 个碳原子的非芳族单环或多环系统；并且

所述烷氧基是指烷基 -O-，其中烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子。

2. 具有式 (IB) 所示结构的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐：



(IB)

其中

U 为化学键；

R^1 是烷基、R^{21}- 烷基、芳基烷基、R^{21}- 芳基烷基、环烷基烷基、R^{21}- 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 R^{21}- 杂环烷基烷基；

R^2 是 H；

R^3 选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})C(O)R^8$、$-N(R^{11})S(O)R^{10}$、$-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$-N(R^{11})C(O)OR^9$ 和 $-C(=NOH)R^8$；

R^4 选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})C(O)R^8$、$-N(R^{11})S(O)R^{10}$、$-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$-N(R^{11})C(O)OR^9$ 和 $-C(=NOH)R^8$；

R^5 是 H 或烷基；

每个 R^8 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-OR^{15}$、$-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 和 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$；

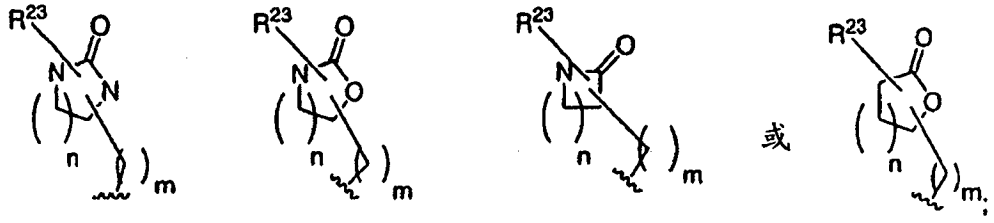
每个 R^9 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

每个 R^{10} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 $-N(R^{15})(R^{16})$；

每个 R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^9$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 和 $-CN$；

R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 分别独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 环烷基烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 杂环烷基烷基、R^{18}- 芳基、R^{18}- 芳基烷基、R^{18}- 杂芳基和 R^{18}- 杂芳基烷基；或者

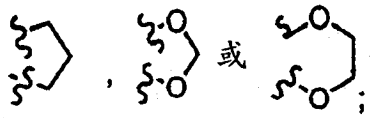
R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 为



其中 R^{23} 为 0-5 个取代基，m 为 0-6，且 n 为 1-5；

R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、$-NO_2$、卤素、杂芳基、HO- 烷氧基烷基、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{19}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{19}$、$-C(O)NHR^{20}$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH_2$-C(O)N（烷基）$_2$、$-C(O)N$（烷基）（芳基）、$-C(O)N$（烷基）（杂芳基）、$-SR^{19}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-S(O)NH_2$、$-S(O)NH$（烷基）、$-S(O)N$（烷基）（烷基）、$-S(O)NH$（芳基）、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{19}$、$-S(O)_2NH$（杂环烷基）、$-S(O)_2N$（烷基）$_2$、$-S(O)_2N$（烷基）（芳基）、$-OCF_3$、-OH、$-OR^{20}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{20}$、-N（烷基）$_2$、-N（芳基烷基）$_2$、-N（芳基烷基）-（杂芳基烷基）、$-NHC(O)R^{20}$、$-NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH（烷基）、-NHC(O)N（烷基）（烷基）、-N（烷基）C(O)NH（烷基）、-N（烷基）C(O)N（烷基）（烷基）、$-NHS(O)_2R^{20}$、$-NHS(O)_2NH$（烷基）、$-NHS(O)_2N$（烷基）（烷基）、-N（烷基）$S(O)_2NH$（烷基）和 -N（烷基）$S(O)_2N$（烷基）（烷基）；或者

相邻碳原子上的两个 R^{18} 可以连接在一起构成



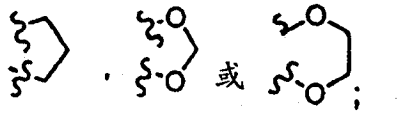
R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；

R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

其中在 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{21} 取代的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-CH(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$-P(O)$(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-R^{15}$；$-CH_2N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-S(O)R^{15}$、$=NOR^{15}$、$-N_3$、$-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$，其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{22} 取代的基团：烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、- 烷基 $-C(O)OR^{15}$、$C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、-P(O)$(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)$

OR^{16}、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-N_3$、$=NOR^{15}$、$-NO_2$、$-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$；或者

相邻碳原子上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 可以连接在一起构成



当 R^{21} 或 R^{22} 选自 $-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 和 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 时，R^{15} 与 R^{16} 一起可以为 C_2 至 C_4 链，其中任选 1、2 或 3 个环碳原子可被 -C(O)- 或 -N(H)- 置换，并且 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起构成任选被 R^{23} 取代的 5-7 元环；

R^{23} 为 1-5 个独立选自以下的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、$-C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；其中在 R^{23} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{27} 取代的基团：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、烷基 $-C(O)OR^{24}$、$C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；

R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、R^{27}- 烷基、R^{27}- 环烷基、R^{27}- 环烷基烷基、R^{27}- 杂环烷基、R^{27}- 杂环烷基烷基、R^{27}- 芳基、R^{27}- 芳基烷基、R^{27}- 杂芳基和 R^{27}- 杂芳基烷基；

R^{27} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、芳基、芳基烷基、$-NO_2$、卤素、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{28}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{28}$、$-C(O)NHR^{29}$、$-C(O)N(烷基)_2$、$-C(O)N(烷基)(芳基)$、$-C(O)N(烷基)(杂芳基)$、$-SR^{28}$、$-S(O)_2R^{29}$、$-S(O)NH_2$、$-S(O)NH(烷基)$、$-S(O)N(烷基)(烷基)$、$-S(O)NH(芳基)$、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{28}$、$-S(O)_2NH(芳基)$、$-S(O)_2NH(杂环烷基)$、$-S(O)_2N(烷基)_2$、$-S(O)_2N(烷基)(芳基)$、-OH、$-OR^{29}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{29}$、$-N(烷基)_2$、$-N(芳基烷基)_2$、$-N(芳基烷基)(杂芳基烷基)$、$-NHC(O)R^{29}$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NH(烷基)$、$-NHC(O)N(烷基)(烷基)$、$-N(烷基)C(O)NH(烷基)$、$-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)$、$-NHS(O)_2R^{29}$、$-NHS(O)_2NH(烷基)$、$-NHS(O)_2N(烷基)(烷基)$、$-N(烷基)S(O)_2NH(烷基)$ 和 $-N(烷基)S(O)_2N(烷基)(烷基)$；

R^{28} 为烷基、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

R^{29} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

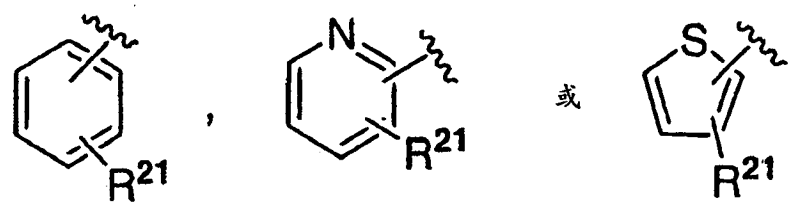
前提条件是：(R^3，R^4) 不为（苯基，苯基）、(H，苯基）、（苄基，H)、（苄基，苯基）、（异丁基，H)、（异丁基，苯基）、(OH- 苯基，苯基）、（卤素 - 苯基，苯基）或 (CH_3O- 苯基，NO_2- 苯基）；

前提条件是当 R^1 和 R^5 均为 H 时，则 (R^3，R^4) 不为（任选取代的苯基、任选取代的苄基）、（任选取代的苯基，杂芳基烷基）或（杂芳基，杂芳基烷基）；

前提条件是当 R^1 为 R^{21}- 芳基烷基，其中 R^{21} 为 $-OCF_3$、$-S(O)CF_3$、$-S(O)_2CF_3$、-S(O) 烷基、$-S(O)_2$ 烷基、$-S(O)_2CHF_2$、$-S(O)_2CF_2CF_3$、$-OCF_2CHF_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 芳基和 R^{18}- 杂芳基；则 R^5 为 H；

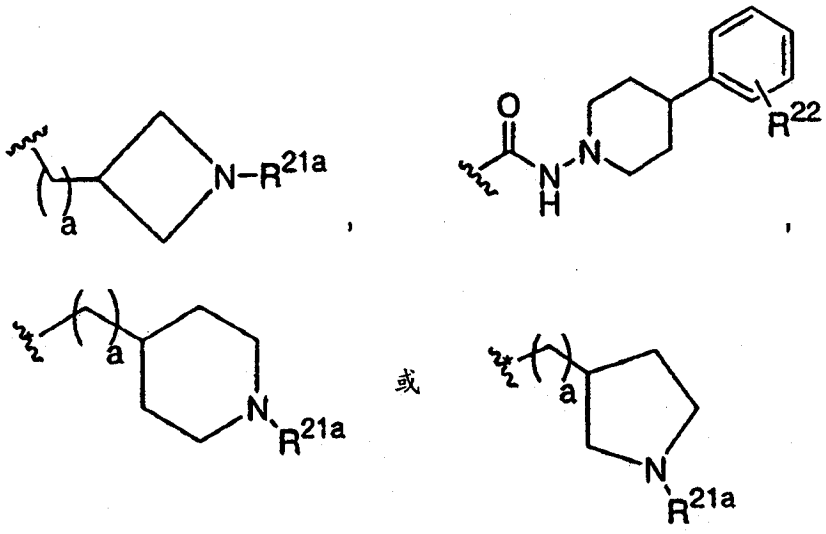
前提条件是：

当 R^3 和 R^4 为烷基、

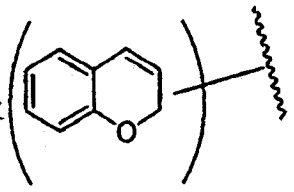


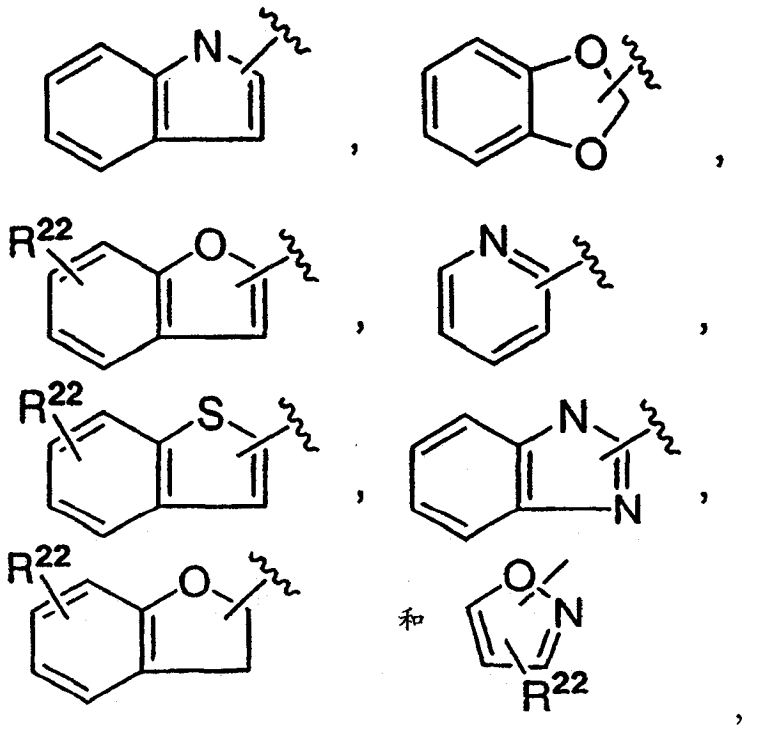
其中 R^{21} 为卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

R^1 为



其中 a 为 0-6，R^{22} 为烷基、烷氧基、卤素、-CN、-OH、$-NO_2$ 或卤代烷基时；

则 R^{21a} 不为 H、$-C(O)_2R^{15}$，其中 R^{15} 选自烷基、环烷基以及被苯基、烷基或烷基 $-R^{22}$ 取代的烷基，其中 R^{22} 选自苯基、被烷基取代的苯基以及其中 R^{22} 选自 H、甲氧基、硝基、氧代、-OH、卤素和烷基、



其中所述烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子；

所述环烷基是指包含 5 个至 7 个环原子的非芳族单环或多环系统；

所述芳基是指包含 6 个至 10 个碳原子的芳族单环或多环系统；

所述杂环烷基是指包含 5 个至 10 个环原子的非芳族的饱和单环或多环系统，环系统中的 1-3 个原子是单独的氮、氧或硫或它们的组合，并且所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子；

所述杂芳基是指包含 5 个至 10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中 1-4 个环原子是单独的氮、氧、硫或它们的组合；并且

所述烯基是指包含至少一个碳碳双键并且在链中包含 2 个至 6 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；

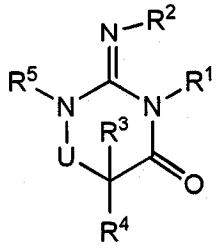
所述炔基是指包含至少一个碳碳三键并且在链中包含 2 个至 4 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；

所述环烯基是指包含至少一个碳碳双键并且包含 5 个至 10 个碳原子的非芳族单环或多环系统；并且

所述烷氧基是指烷基 -O-，其中烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^3 和 R^4 分别独立选自芳基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基和环烷基烷基。

4. 具有式 (IB) 所示结构的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐：



(IB)

其中

U 为化学键；

R^1 是烷基、R^{21}- 烷基、芳基烷基、R^{21}- 芳基烷基、环烷基烷基、R^{21}- 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 R^{21}- 杂环烷基烷基；

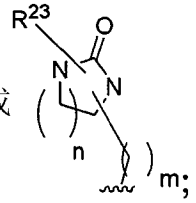
R^2 是 H；

R^3 是烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、R^{21}- 烷基、R^{21}- 环烷基烷基、R^{21}- 环烷基、R^{21}- 芳基或 R^{21}- 芳基烷基；

R^4 是烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、R^{21}- 烷基、R^{21}- 环烷基烷基、R^{21}- 环烷基、R^{21}- 芳基或 R^{21}- 芳基烷基；

R^5 是 H 或烷基；

R^{21} 是烷基、芳基、卤素、$-OR^{15}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{15}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 或 $-CH(R^{15})(R^{16})$；

R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 分别独立地为 H、R^{18}- 烷基、烷基或 ；

n 是 1；

m 是 1；

R^{18} 是 $-OR^{20}$

R^{20} 是芳基；且

R^{23} 是烷基；

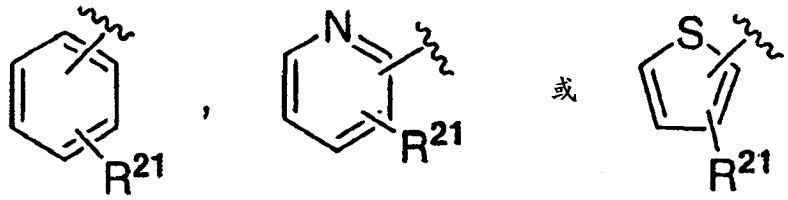
前提条件是：(R^3, R^4) 不为（苯基，苯基）、(H，苯基）、（苄基，H)、（苄基，苯基）、（异丁基，H)、（异丁基，苯基）、(OH- 苯基，苯基）、（卤素 - 苯基，苯基）或 (CH_3O- 苯基，NO_2- 苯基）；

前提条件是当 R^1 和 R^5 均为 H 时，则 (R^3，R^4) 不为（任选取代的苯基、任选取代的苄基）、（任选取代的苯基，杂芳基烷基）或（杂芳基，杂芳基烷基）；

前提条件是当 R^1 为 R^{21}- 芳基烷基，其中 R^{21} 为 $-OCF_3$、$-S(O)CF_3$、$-S(O)_2CF_3$、$-S(O)$ 烷基、$-S(O)_2$ 烷基、$-S(O)_2CHF_2$、$-S(O)_2CF_2CF_3$、$-OCF_2CHF_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 芳基和 R^{18}- 杂芳基；则 R^5 为 H；

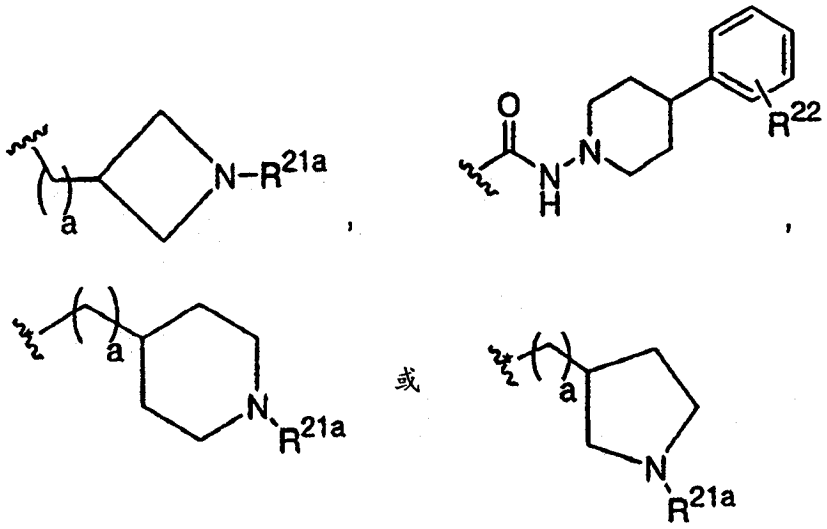
前提条件是：

当 R^3 和 R^4 为烷基、

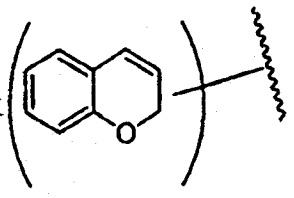


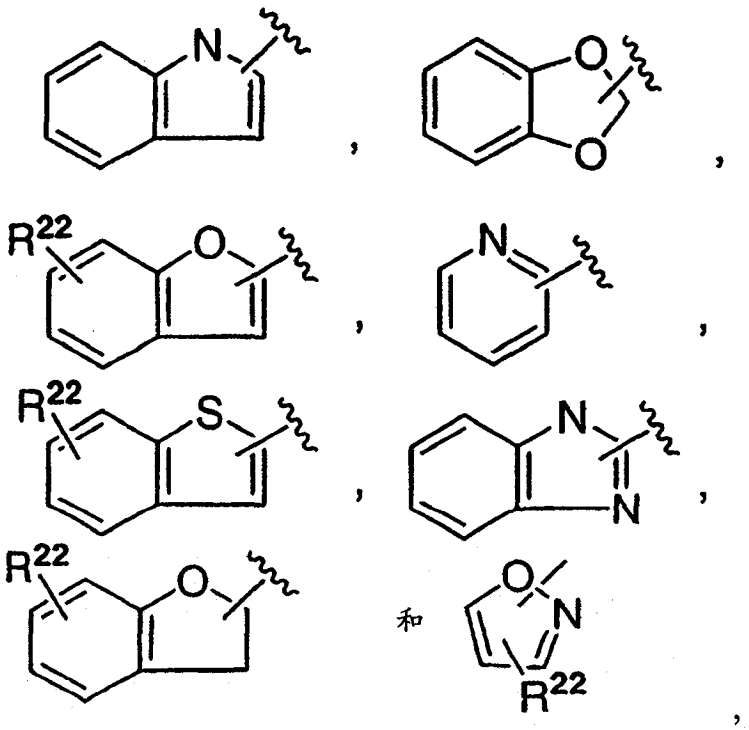
其中 R^{21} 为卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

R^1 为



其中 a 为 0-6，R^{22} 为烷基、烷氧基、卤素、-CN、-OH、$-NO_2$ 或卤代烷基时；

则 R^{21a} 不为 H、$-C(O)_2R^{15}$，其中 R^{15} 选自烷基、环烷基以及被苯基、烷基或烷基 $-R^{22}$ 取代的烷基，其中 R^{22} 选自苯基、被烷基取代的苯基以及其中 R^{22} 选自 H、甲氧基、硝基、氧代、-OH、卤素和烷基、



其中所述烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子；

所述环烷基是指包含 5 个至 7 个环原子的非芳族单环或多环系统；

所述芳基是指包含 6 个至 10 个碳原子的芳族单环或多环系统；

所述杂环烷基是指包含 5 个至 10 个环原子的非芳族的饱和单环或多环系统，环系统中的 1-3 个原子是单独的氮、氧或硫或它们的组合，并且所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子；

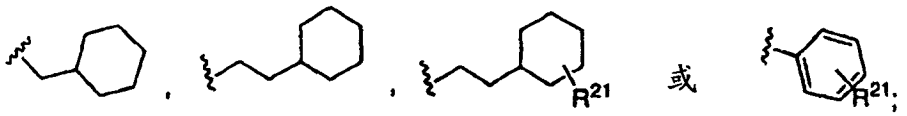
所述杂芳基是指包含 5 个至 10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中 1-4 个环原子是单独的氮、氧、硫或它们的组合；

所述烯基是指包含至少一个碳碳双键并且在链中包含 2 个至 6 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；并且

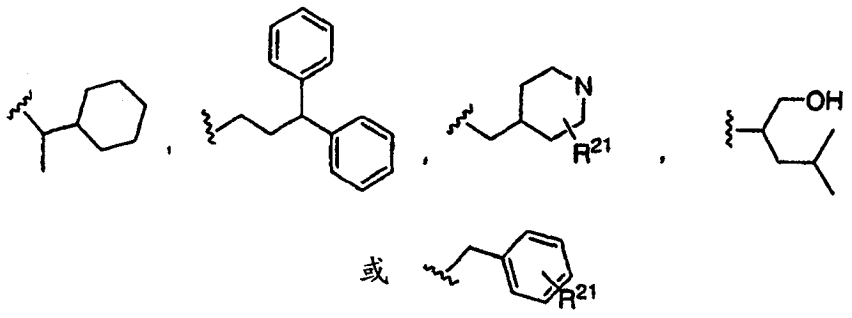
所述烷氧基是指烷基 -O-，其中烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子。

5. 权利要求 2 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐，其中

R^3 和 R^4 为

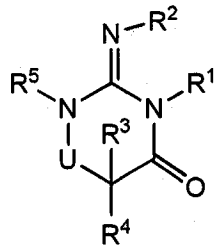


R^1 为 CH_3、



R^5 为 H 或 CH_3。

6. 具有式 (IB) 所示结构的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐：



(IB)

其中

U 为化学键；

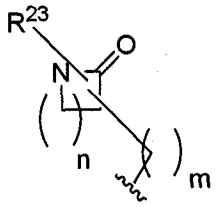
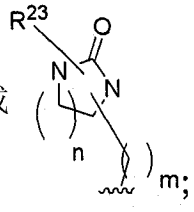
R^1 是烷基、R^{21}- 烷基、芳基烷基、R^{21}- 芳基烷基、环烷基烷基、R^{21}- 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 R^{21}- 杂环烷基烷基；

R^2 是 H；

R^3 是烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、R^{21}- 烷基、R^{21}- 环烷基烷基、R^{21}- 环烷基、R^{21}- 芳基、R^{21}- 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、R^{21}- 杂芳基烷基、R^{21}- 杂芳基、R^{21}- 杂环烷基或 R^{21}- 杂环烷基烷基；

R^4 是烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、R^{21}- 烷基、R^{21}- 环烷基烷基、R^{21}- 环烷基、R^{21}- 芳基、R^{21}- 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、R^{21}- 杂芳基烷基、R^{21}- 杂芳基、R^{21}- 杂环烷基或 R^{21}- 杂环烷基烷基；

R^5 是 H 或烷基；

R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 是 H、环烷基、环烷基烷基、R^{18}- 烷基、烷基、芳基、R^{18}- 芳基、R^{18}- 芳基烷基、芳基烷基、 或 

n 是 1 或 2；

m 是 0 或 1；

R^{18} 是 $-OR^{20}$ 或卤素；

R^{20} 是芳基或卤代芳基；

R^{21} 是烷基、芳基、杂芳基、R^{22}- 烷基、R^{22}- 芳基、R^{22}- 杂芳基、卤素、杂环烷基、$-N(R^{15})$

(R^{16})、$-OR^{15}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{15}-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 或 $-CH(R^{15})(R^{16})$；

R^{22} 是 $-OR^{15}$ 或卤素；且

R^{23} 是 H 或烷基；

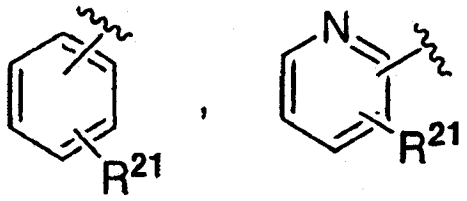
前提条件是：(R^3, R^4) 不为（苯基，苯基）、(H，苯基）、（苄基，H)、（苄基，苯基）、（异丁基，H)、（异丁基，苯基）、(OH- 苯基，苯基）、（卤素 - 苯基，苯基）或 $(CH_3O-$ 苯基，NO_2- 苯基）；

前提条件是当 R^1 和 R^5 均为 H 时，则 (R^3, R^4) 不为（任选取代的苯基、任选取代的苄基）、（任选取代的苯基，杂芳基烷基）或（杂芳基，杂芳基烷基）；

前提条件是当 R^1 为 $R^{21}-$ 芳基烷基，其中 R^{21} 为 $-OCF_3$、$-S(O)CF_3$、$-S(O)_2CF_3$、$-S(O)$ 烷基、$-S(O)_2$ 烷基、$-S(O)_2CHF_2$、$-S(O)_2CF_2CF_3$、$-OCF_2CHF_2$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CF_3$、$-SF_5$ 或 $-S(O)_2NR^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、$R^{18}-$ 烷基、$R^{18}-$ 环烷基、$R^{18}-$ 杂环烷基、$R^{18}-$ 芳基和 $R^{18}-$ 杂芳基；则 R^5 为 H；

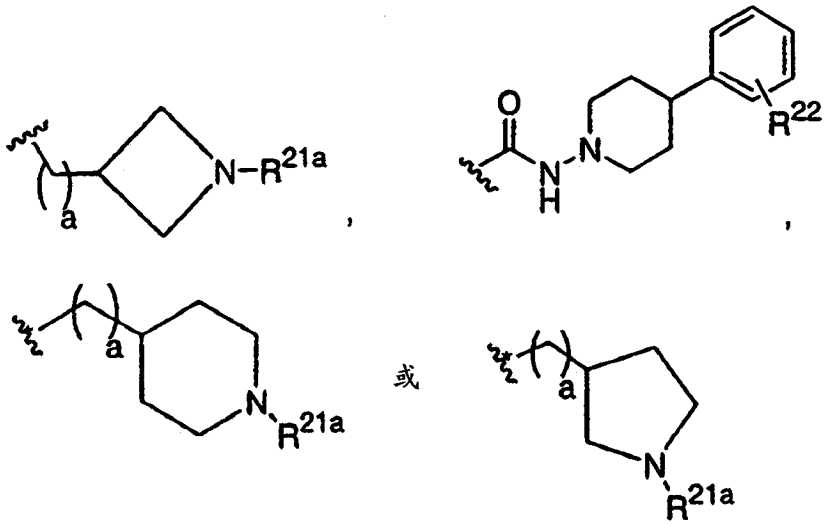
前提条件是：

当 R^3 和 R^4 为烷基、

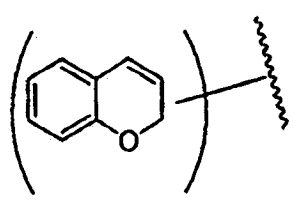


其中 R^{21} 为卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基，

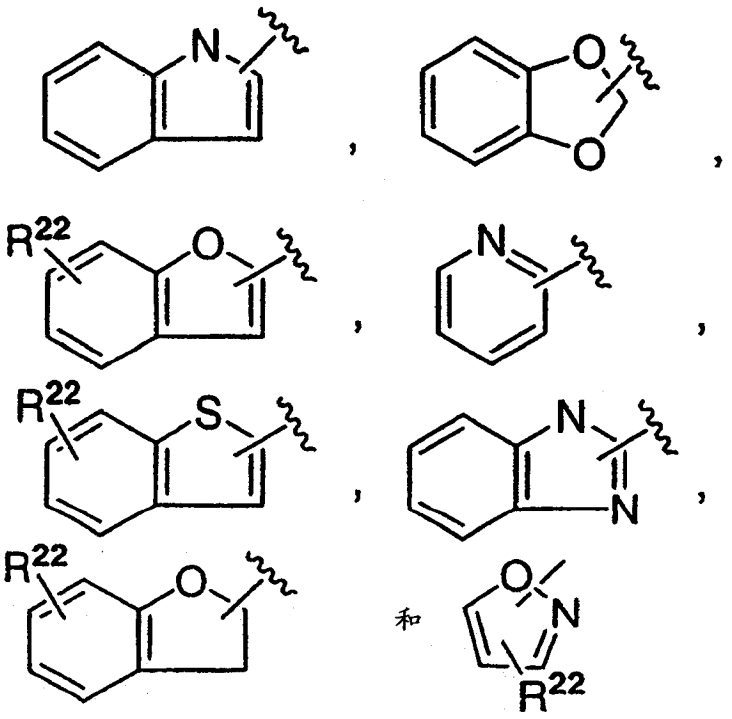
R^1 为



其中 a 为 0-6，R^{22} 为烷基、烷氧基、卤素、-CN、-OH、$-NO_2$ 或卤代烷基时；

则 R^{21a} 不为 H、$-C(O)_2R^{15}$，其中 R^{15} 选自烷基、环烷基以及被苯基、烷基或烷基 $-R^{22}$ 取代的烷基，其中 R^{22} 选自苯基、被烷基取代的苯基以及  其中 R^{22} 选自 H、甲

氧基、硝基、氧代、-OH、卤素和烷基、



其中所述烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子；

所述环烷基是指包含 5 个至 7 个环原子的非芳族单环或多环系统；

所述芳基是指包含 6 个至 10 个碳原子的芳族单环或多环系统；

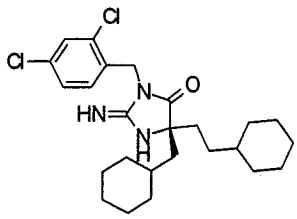
所述杂环烷基是指包含 5 个至 10 个环原子的非芳族的饱和单环或多环系统，环系统中的 1-3 个原子是单独的氮、氧或硫或它们的组合，并且所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子；

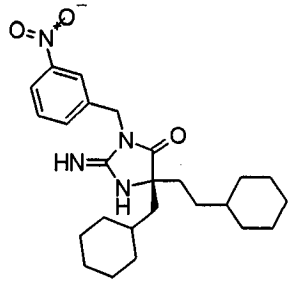
所述杂芳基是指包含 5 个至 10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中 1-4 个环原子是单独的氮、氧、硫或它们的组合；

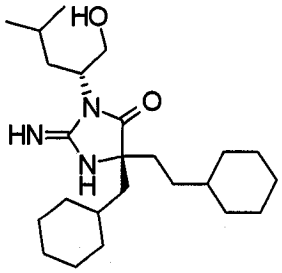
所述烯基是指包含至少一个碳碳双键并且在链中包含 2 个至 6 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基；并且

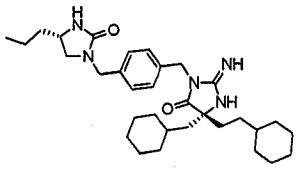
所述烷氧基是指烷基 -O-，其中烷基在链中包含 1 个至 6 个碳原子。

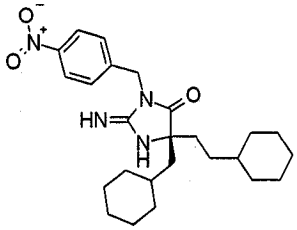
7. 化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

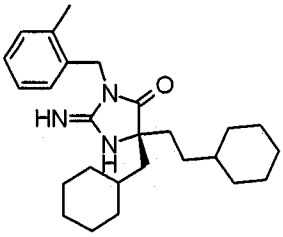


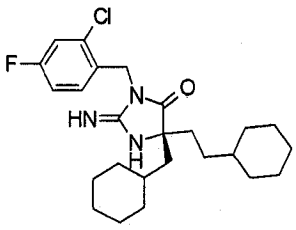


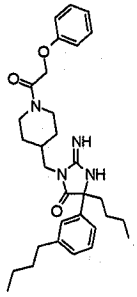


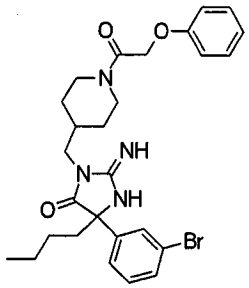


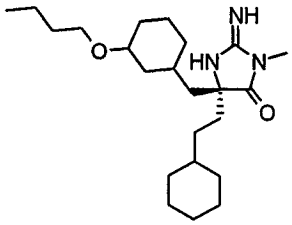


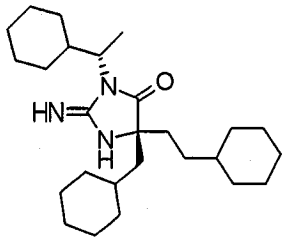


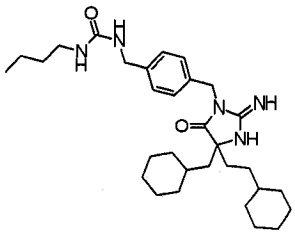


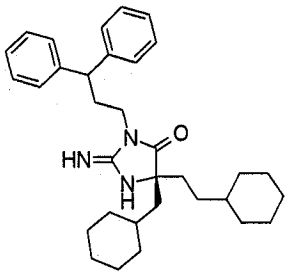


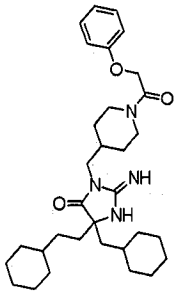


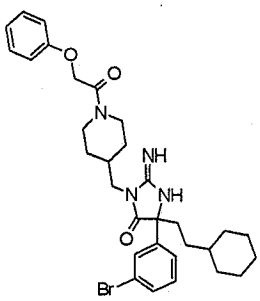




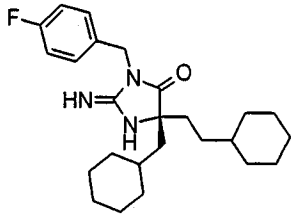






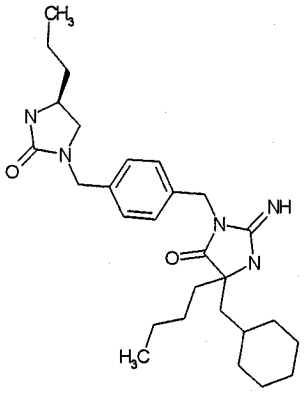


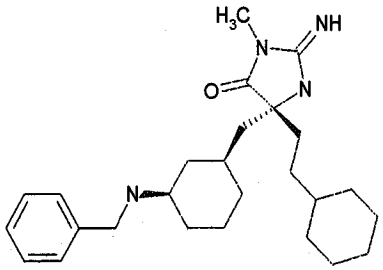
和

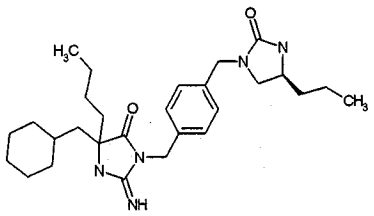


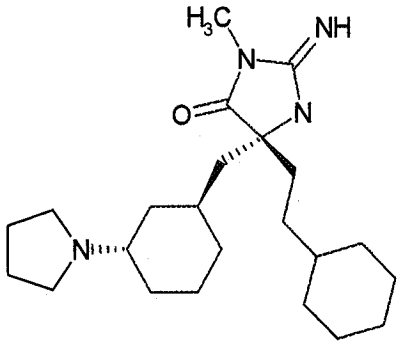
。

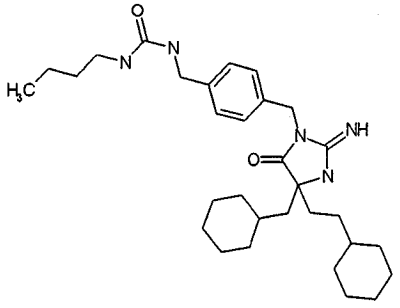
8. 化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

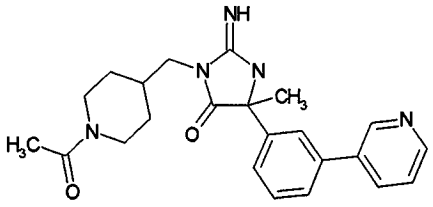


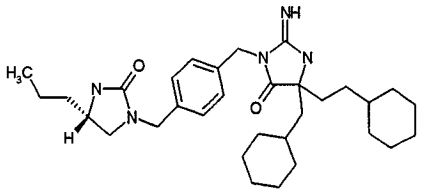


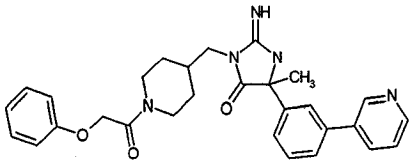


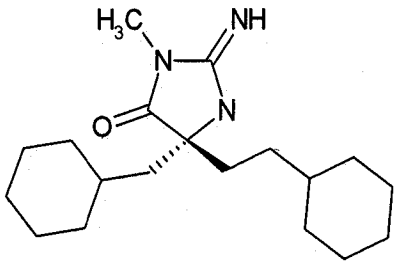


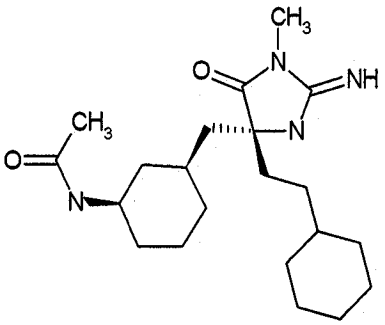


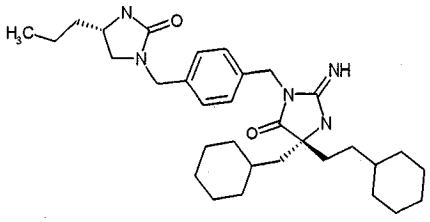


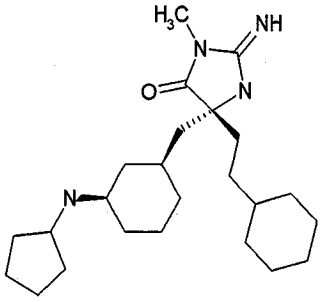


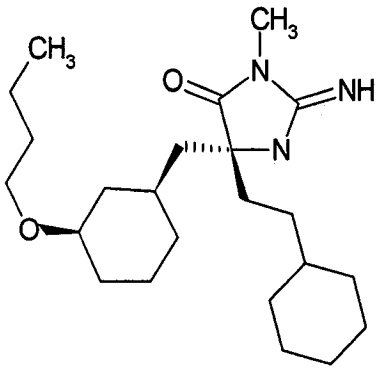


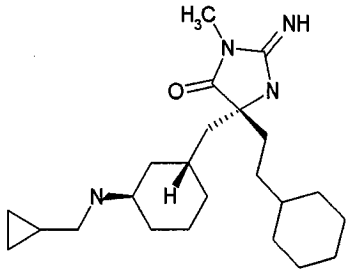


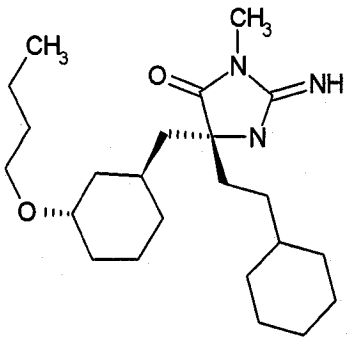


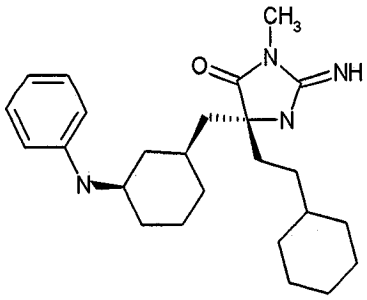


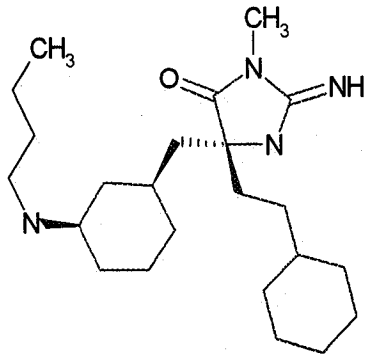


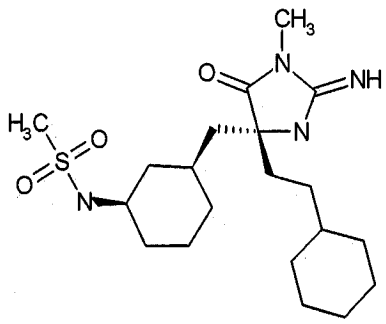


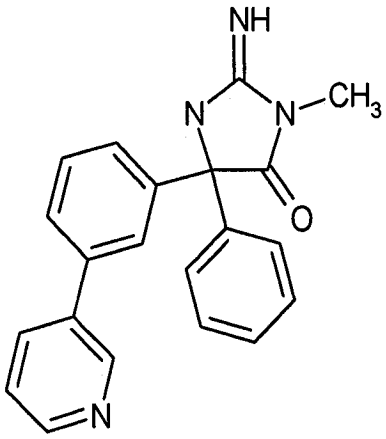


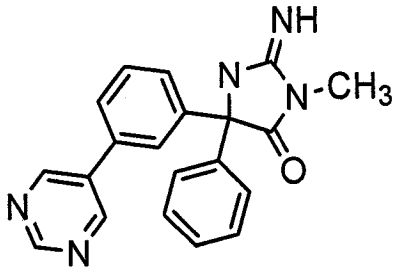


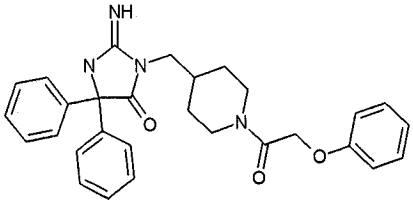


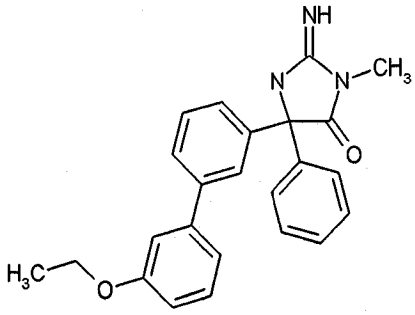


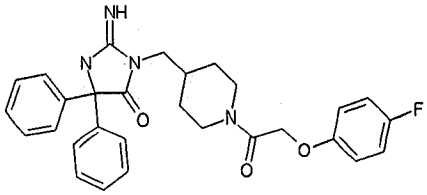


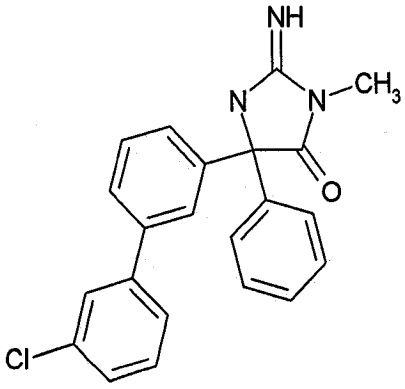


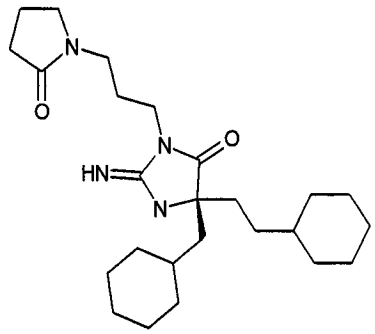


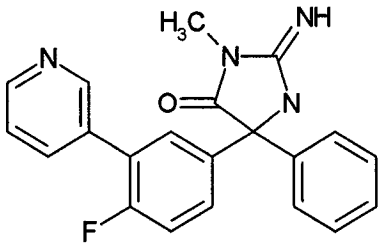


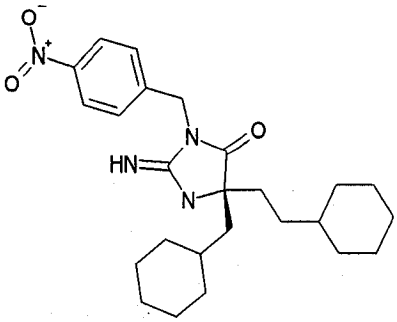


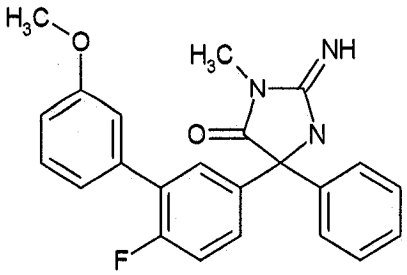


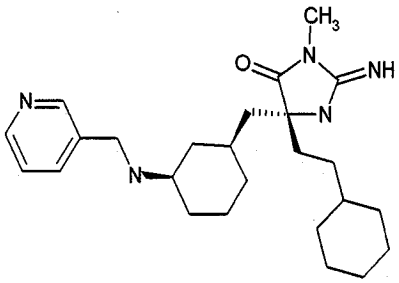


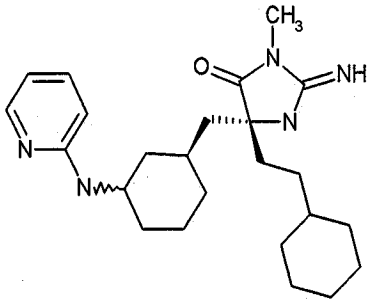


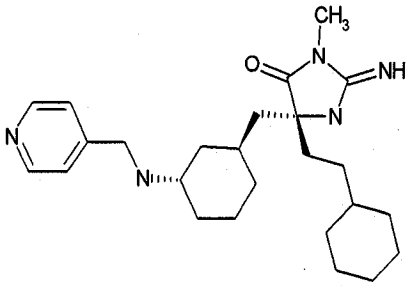


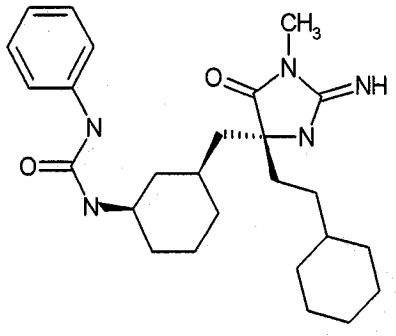


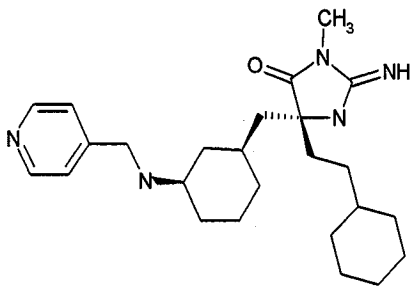


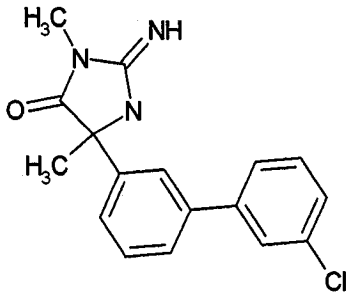


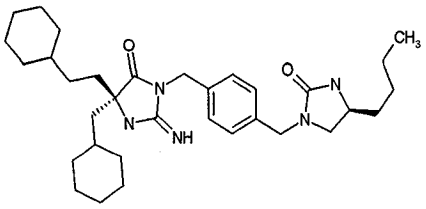


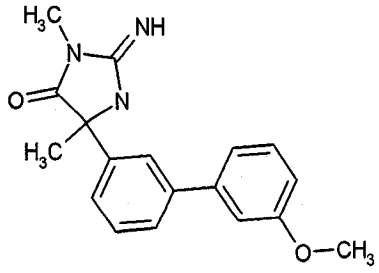


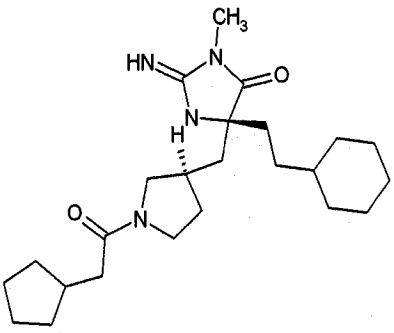


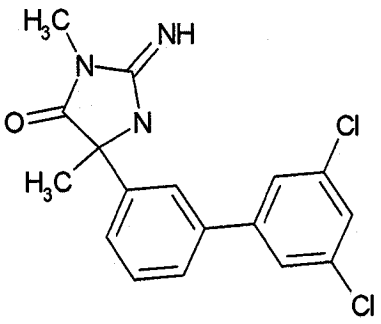


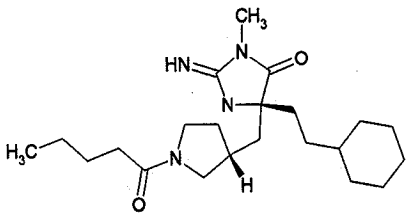


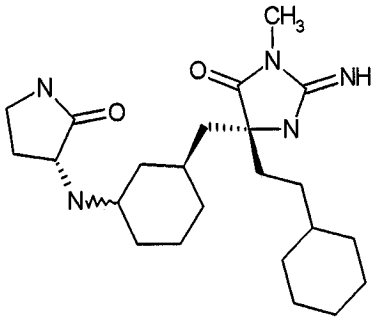


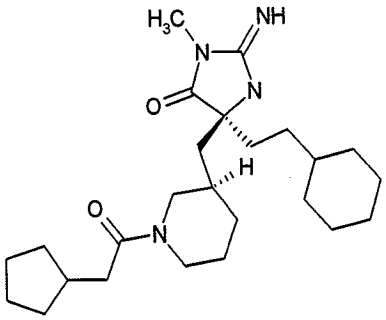


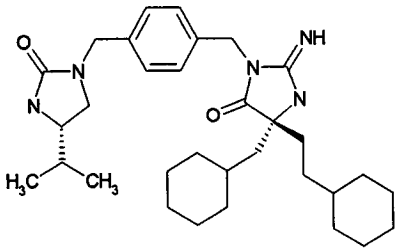


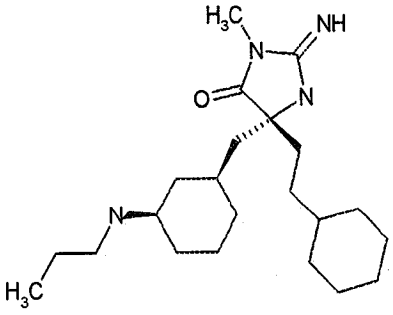


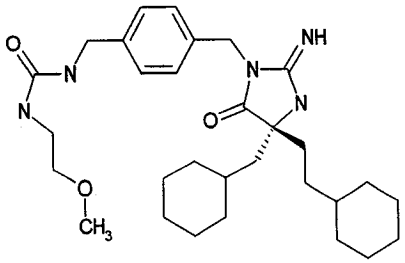


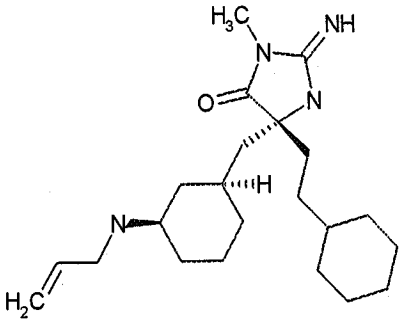


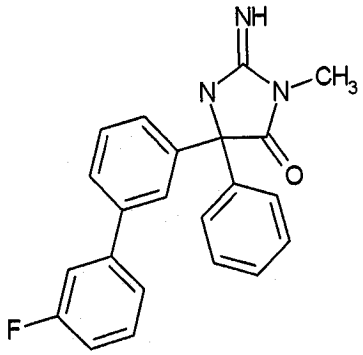


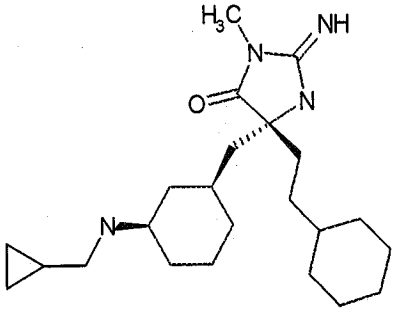




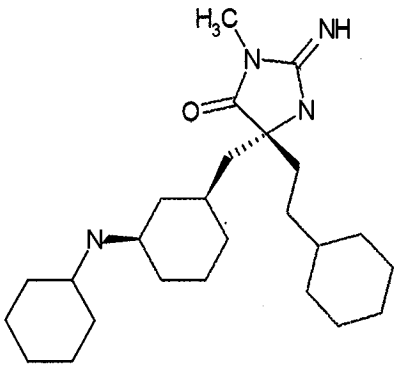








和



。

9. 一种药物组合物，该组合物包含有效量的至少一种权利要求 1-8 任一项的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐以及药用有效的载体。

10. 权利要求 1 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐在制备用于抑制组织蛋白酶 D、BACE-1 或肾素酶的药物中的应用。

11. 权利要求 10 的应用，其中所述应用是权利要求 1 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐在制备用于抑制 BACE-1 的药物中的应用。

12. 权利要求 1 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐在制备用于治疗心血管疾病的药物中的应用。

13. 权利要求 1 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐在制备用于抑制 BACE-1 或组织蛋白酶 D 的药物中的应用。

14. 权利要求 1 的化合物或者其互变异构体或者药学上可接受的盐在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的应用。

15. 权利要求 9 的组合物在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的应用。

杂环天冬氨酰蛋白酶抑制剂

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日2004年12月13日，申请号200480041516.5(PCT/US2004/041700)，标题“杂环天冬氨酰蛋白酶抑制剂”。

技术领域

[0002] 本发明涉及杂环天冬氨酰蛋白酶抑制剂、含所述化合物的药物组合物、它们在治疗心血管疾病、认知疾病和神经变性疾病中的用途以及它们作为人免疫缺陷病毒、疟原虫天冬氨酸蛋白酶(plasmepsin)、组织蛋白酶D和原虫酶抑制剂的用途。

背景技术

[0003] 迄今已知，A1(胃蛋白酶样)家族的8种人类天冬氨酸蛋白酶涉及各种病理病症：胃蛋白酶A和C、肾素、BACE、BACE2、Napsin A、组织蛋白酶D。

[0004] 人们已经确认肾素-血管紧张素系统(RAS)在调节血压及体液电解质中的作用(Oparil，S. 等，N Engl J Med 1974；291：381-401/446-57)。八肽血管紧张素-II是一种强效血管收缩剂和刺激肾上腺醛固酮释放的物质，由前体十肽血管紧张素-I加工得到，而十肽血管紧张素-I又由血管紧张素原通过肾素酶加工产生。还发现血管紧张素-II参与血管平滑肌细胞生长、发炎、活性氧中间体的产生及血栓形成，并影响动脉粥样化形成及血管损伤。在临床上，通过拮抗血管紧张素-I的转化而中断血管紧张素-II的产生，由此获得的益处是大家所熟知的，并且市场上也有许多ACE抑制剂药物。预计阻断血管紧张素原至血管紧张素-I的早期转化(即抑制肾素酶)，可产生类似但并不完全相同的效果。因为肾素是一种天冬氨酰蛋白酶，其唯一天然底物是血管紧张素原，所以人们认为，抑制肾素将会减少出现调控高血压的副作用以及血管紧张素-II调节的相关症状。

[0005] 另一种蛋白酶，即组织蛋白酶D涉及溶酶体生源及蛋白质靶向，还可能参与抗原加工及肽片段的呈递。组织蛋白酶D涉及许多疾病，包括阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease)、结缔组织病、肌肉萎缩症及乳腺癌。

[0006] 阿尔茨海默病(AD)是最终致命的进行性神经变性疾病。疾病的进程伴随着与记忆、推理、定向以及判断相关的认知功能的逐渐丧失。行为变化(包括精神错乱、抑郁和攻击行为)也表明了疾病的进程。相信是因为海马和大脑皮层中神经元功能改变和神经元损失而导致认知及行为功能障碍。现有的AD治疗是治标性治疗，虽然它们可以改善认知障碍和行为障碍，但是并不能阻止疾病的进程。因此，不符合中止疾病进程的AD治疗的医学要求。

[0007] AD的病理标志是胞外β淀粉状蛋白(Aβ)斑的沉积以及由异常磷酸化τ(tau)蛋白构成的胞内神经原纤维缠结。AD患者在已知对记忆和认知很重要的脑区出现了特征性Aβ沉积。相信Aβ是神经元细胞损伤以及与认知和行为衰退相关的功能障碍的根本病原体。淀粉状蛋白斑主要包含由40-42个氨基酸残基构成的Aβ肽，Aβ肽通过加工淀粉状蛋白前体蛋白(APP)产生。通过多种不同的蛋白酶活性加工APP。β分泌酶在对应于Aβ的N端位置切割APP，然后γ分泌酶在其C端位置切割APP，得到Aβ肽。APP还可被α分

泌酶切割，产生分泌型非淀粉状蛋白生成片段（通常称为可溶性 APP）。

[0008] 一种称为 BACE-1 的天冬氨酰蛋白酶被鉴定为在对应于 Aβ 肽的 N 端位置负责切割 APP 的 β 分泌酶。

[0009] 累积的生物化学证据及遗传学证据表明，Aβ 在 AD 的病因中起主要作用。例如，已证实 Aβ 在体外及注入啮齿动物脑后对神经元细胞都具有毒性。而且，已知在遗传性早发作性 AD 中存在已确认的 APP 突变或早老蛋白。这些突变增加了 Aβ 的生成，被认为是 AD 的病因。

[0010] 因为 Aβ 肽的形成是 β 分泌酶活性的结果，所以抑制 BACE-1 应该可抑制 Aβ 肽的形成。因此，抑制 BACE-1 是一种用于 AD 及其它由 Aβ 斑沉积引起的认知疾病和神经变性疾病的治疗方法。

[0011] 人免疫缺陷病毒 (HIV) 是获得性免疫缺陷综合症 (AIDS) 的病原体。在临床上已证明，为 HIV 天冬氨酰蛋白酶抑制剂的化合物（例如茚地那韦、利托那韦和沙奎那韦）使得病毒负荷降低。因此，预计本发明化合物可用于治疗 AIDS。传统上，研究人员的主要目标是 HIV-1 蛋白酶，HIV-1 蛋白酶是一种与肾素相关的天冬氨酰蛋白酶。

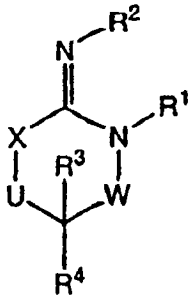
[0012] 此外，人类 T 细胞白血病病毒 I 型 (HTLV-I) 是一种人反转录病毒，在临床上与成人 T 细胞白血病和其它慢性疾病有关。象其它反转录病毒一样，HTLV-1 需要天冬氨酰蛋白酶来加工病毒前体蛋白，产生成熟病毒体。这使得天冬氨酰蛋白酶成为抑制剂设计的富有吸引力的靶。Moore 等，Purification of HTLV-I Protease and Synthesis of Inhibitorsfor the treatment of HTLV-I Infection(HTLV-I 蛋白酶的纯化及用于治疗 HTLV-I 感染的抑制剂的合成），55th Southeast Regional Meeting ofthe American Chemical Society（第 55 届美国化学学会东南区会议），Atlanta，GA，US，2003 年 11 月 16-19 日，1073. CODEN ;69EUCHConference，AN 2004 :137641CAPLUS。

[0013] 疟原虫天冬氨酸蛋白酶 (plasmepsin) 是疟原虫的必需天冬氨酸蛋白酶。抑制天冬氨酸蛋白酶——疟原虫天冬氨酸蛋白酶（特别是 I、II、IV 及 HAP）的化合物正被开发用于治疗疟疾。Freire 等，WO2002074719 ;Na Byoung-Kuk 等，Aspartic proteases of Plasmodium vivaxare Highly conserved in wild isolates（间日疟原虫的天冬氨酸蛋白酶在野生分离株中高度保守），Korean Journal of Prasitology(2004 年 6 月），42(2)61-6，期刊代码 :9435800。而且，靶向天冬氨酸蛋白酶——疟原虫天冬氨酸蛋白酶（例如 I、II、IV 和 HAP）所用的化合物已用于杀灭疟原虫，由此治疗受其困扰的患者。某些化合物还具有对组织蛋白酶 D 的抑制活性。

发明内容

[0014] 本发明涉及具有以下结构式 I 的化合物或者其立体异构体、互变异构体或者药学上可接受的盐或溶剂化物，

[0015]



I

[0016] 其中

[0017] W 为化学键、-C(= S)-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(= O)-、-O-、-C(R^6)(R^7)-、-N(R^5)- 或 -C(= N(R^5))-；

[0018] X 为 -O-、-N(R^5)- 或 -C(R^6)(R^7)-；前提条件是当 X 为 -O- 时，则 U 不为 -O-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(= O)- 或 -C(= NR^5)-；

[0019] U 为化学键、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-C(O)-、-O-、-P(O)(OR^{15})-、-C(= NR^5)-、-(C(R^6)(R^7))$_b$- 或 -N(R^5)-；其中 b 为 1 或 2；前提条件是当 W 为 -S(O)-、-S(O)$_2$-、-O- 或 -N(R^5)- 时，则 U 不为 -S(O)-、-S(O)$_2$-、-O- 或 -N(R^5)-；前提条件是当 X 为 -N(R^5)- 且 W 为 -S(O)-、-S(O)$_2$-、-O- 或 -N(R^5)- 时，则 U 不为化学键；

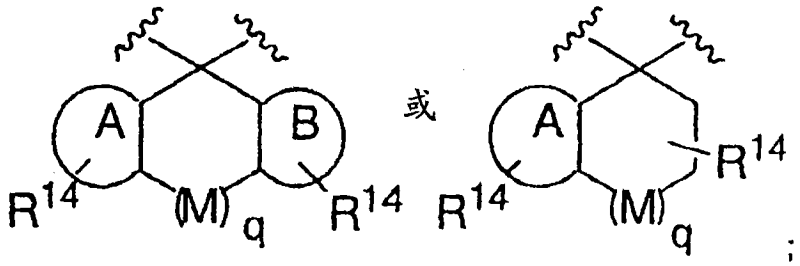
[0020] R^1、R^2 和 R^5 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、-OR^{15}、-CN、-C(O)R^8、-C(O)OR^9、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-C(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-NO_2、-N = C(R^8)$_2$ 和 -N(R^8)$_2$，前提条件是 R^1 和 R^5 不同时选自 -NO_2、-N = C(R^8)$_2$ 和 -N(R^8)$_2$；

[0021] R^3、R^4、R^6 和 R^7 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})、-SH、-CN、-OR^9、-C(O)R^8、-C(O)OR^9、-C(O)N(R^{11})(R^{12})、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})C(O)R^8、-N(R^{11})S(O)R^{10}、-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})、-N(R^{11})C(O)OR^9 和 -C(= NOH)R^8；前提条件是当 U 为 -O- 或 -N(R^5)- 时，则 R^3、R^4、R^6 和 R^7 不为卤素、-SH、-OR^9、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})C(O)R^8、-N(R^{11})S(O)R^{10}、-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13}) 或 -N(R^{11})C(O)OR^9；前提条件是当 W 为 -O- 或 -N(R^5)- 时，则 R^3 和 R^4 不为卤素、-SH、-OR^9、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12})、-S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})(R^{12})、-N(R^{11})C(O)R^8、-N(R^{11})S(O)R^{10}、-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13}) 或 -N(R^{11})C(O)OR^9；前提条件是当 X 为 -N(R^5)-、W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 R^3、R^4、R^6 和 R^7 不为卤素、-CN、-SH、-OR^9、-SR^{19}、-S(O)N(R^{11})(R^{12}) 或 -S(O)$_2$N(R^{11})(R^{12})；或者

[0022] R^3、R^4、R^6 和 R^7 与它们所连接的碳原子一起构成 3-7 元环烷基或 3-7 元环烷基醚，并且它们任选被 R^{14} 取代；或者

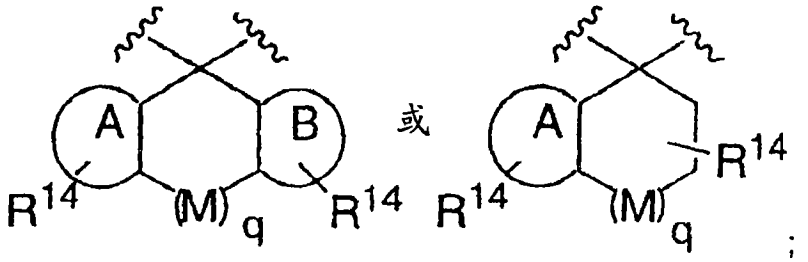
[0023] R^3 和 R^4 或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的碳原子一起构成多环基团，例如：

[0024]



[0025] 其中 M 是 $-CH_2-$、S、$-N(R^{19})-$ 或 O，A 和 B 独立地为芳基或杂芳基，q 为 0、1 或 2，前提条件是当 q 为 2 时，则一个 M 必须是碳原子，当 q 为 2 时，则 M 任选为双键；前提条件是当 R^3、R^4、R^6 和 R^7 构成所述多环基团时，

[0026]



[0027] 则相邻的 R^3 和 R^4 或者 R^6 和 R^7 不能结合在一起构成所述多环基团；

[0028] R^8 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-OR^{15}$、$-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 和 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$；

[0029] R^9 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0030] R^{10} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基和 $-N(R^{15})(R^{16})$；

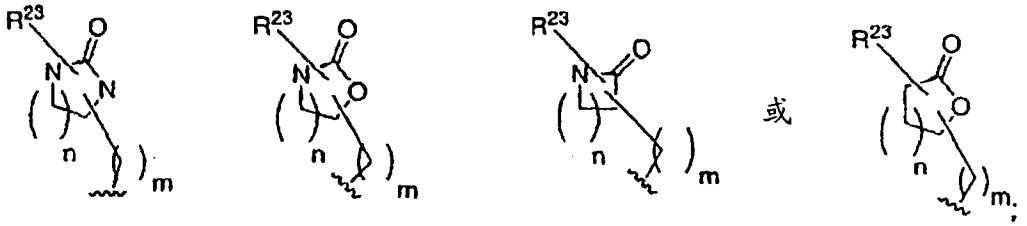
[0031] R^{11}、R^{12} 和 R^{13} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^9$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$ 和 $-CN$；

[0032] R^{14} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、$-CN$、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 和 $-N(R^{15})C(O)OR^{16}$；

[0033] R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 独立选自 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、芳基杂环烷基、$R^{18}-$ 烷基、$R^{18}-$ 环烷基、$R^{18}-$ 环烷基烷基、$R^{18}-$ 杂环烷基、$R^{18}-$ 杂环烷基烷基、$R^{18}-$ 芳基、$R^{18}-$ 芳基烷基、$R^{18}-$ 杂芳基和 $R^{18}-$ 杂芳基烷基；或者

[0034] R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 为

[0035]

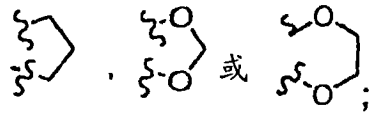


[0036] 其中 R^{23} 为 0-5 个取代基，m 为 0-6，n 为 1-5；

[0037] R^{18} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、烯基、芳基、芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、$-NO_2$、卤素、杂芳基、HO- 烷氧基烷基、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{19}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{19}$、$-C(O)NHR^{20}$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NH_2$-C(O)N（烷基）$_2$、-C(O)N（烷基）（芳基）、-C(O)N（烷基）（杂芳基）、$-SR^{19}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-S(O)NH_2$、-S(O)NH（烷基）、-S(O)N（烷基）（烷基）、-S(O)NH（芳基）、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{19}$、$-S(O)_2NH$（杂环烷基）、$-S(O)_2N$（烷基）$_2$、$-S(O)_2N$（烷基）（芳基）、$-OCF_3$、-OH、$-OR^{20}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{20}$、-N（烷基）$_2$、-N（芳基烷基）$_2$、-N（芳基烷基）-（杂芳基烷基）、$-NHC(O)R^{20}$、$-NHC(O)NH_2$、-NHC(O)NH（烷基）、-NHC(O)N（烷基）（烷基）、-N（烷基）C(O)NH（烷基）、-N（烷基）C(O)N（烷基）（烷基）、$-NHS(O)_2R^{20}$、$-NHS(O)_2NH$（烷基）、$-NHS(O)_2N$（烷基）（烷基）、-N（烷基）$S(O)_2NH$（烷基）和 -N（烷基）$S(O)_2N$（烷基）（烷基）；或者

[0038] 相邻碳原子上的两个 R^{18} 可以连接在一起构成

[0039]



[0040] R^{19} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基或杂芳基烷基；

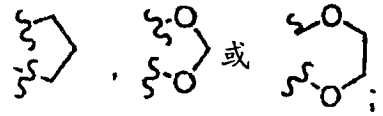
[0041] R^{20} 为烷基、环烷基、芳基、卤代芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

[0042] 其中在 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 R^{14} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{21} 取代的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、$-C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-CH(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-R^{15}$、$-CH_2N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-S(O)R^{15}$、$=NOR^{15}$、$-N_3$、$-NO_2$ 和 $-S(O)_2R^{15}$，其中在 R^{21} 中的烷基、环烯基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{22} 取代的基团：烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{15}$、$-C(O)R^{15}$、$-C(O)OR^{15}$、- 烷基 $-C(O)OR^{15}$、$C(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-SR^{15}$、$-S(O)N(R^{15})(R^{16})$、$-S(O)_2N(R^{15})(R^{16})$、$-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-P(O)(OR^{15})(OR^{16})$、$-N(R^{15})(R^{16})$、- 烷基 $-N(R^{15})(R^{16})$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)$

OR^{16}、$-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$、$-N_3$、$=NOR^{15}$、$-NO_2$、$-S(O)R^{15}$ 和 $-S(O)_2R^{15}$；或者

[0043] 相邻碳原子上的两个 R^{21} 或两个 R^{22} 可以连接在一起构成

[0044]



[0045] 当 R^{21} 或 R^{22} 选自 $-C(=NOR^{15})R^{16}$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 和 $-CH_2-N(R^{15})C(O)OR^{16}$ 时，R^{15} 与 R^{16} 一起可以为 C_2 至 C_4 链，其中任选 1-3 个环碳原子可被 -C(O)- 或 -N(H)- 置换，并且 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的原子一起构成任选被 R^{23} 取代的 5-7 元环；

[0046] R^{23} 为 1-5 个独立选自以下的基团：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、$-C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；其中在 R^{23} 中的烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、烯基和炔基各自独立地为未被取代的或被 1-5 个独立选自以下的 R^{27} 取代的基团：烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、卤素、$-CF_3$、-CN、$-OR^{24}$、$-C(O)R^{24}$、$-C(O)OR^{24}$、烷基 $-C(O)OR^{24}$、$C(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-SR^{24}$、$-S(O)N(R^{24})(R^{25})$、$-S(O)_2N(R^{24})(R^{25})$、$-C(=NOR^{24})R^{25}$、$-P(O)(OR^{24})(OR^{25})$、$-N(R^{24})(R^{25})$、- 烷基 $-N(R^{24})(R^{25})$、$-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$、$-N(R^{24})S(O)_2N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})S(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)N(R^{25})(R^{26})$、$-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-CH_2-N(R^{24})C(O)OR^{25}$、$-S(O)R^{24}$ 和 $-S(O)_2R^{24}$；

[0047] R^{24}、R^{25} 和 R^{26} 独立选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基环烷基、R^{27}- 烷基、R^{27}- 环烷基、R^{27}- 环烷基烷基、R^{27}- 杂环烷基、R^{27}- 杂环烷基烷基、R^{27}- 芳基、R^{27}- 芳基烷基、R^{27}- 杂芳基和 R^{27}- 杂芳基烷基；

[0048] R^{27} 为 1-5 个独立选自以下的取代基：烷基、芳基、芳基烷基、$-NO_2$、卤素、$-CF_3$、-CN、烷基 -CN、$-C(O)R^{28}$、-C(O)OH、$-C(O)OR^{28}$、$-C(O)NHR^{29}$、$-C(O)N(烷基)_2$、$-C(O)N(烷基)(芳基)$、$-C(O)N(烷基)(杂芳基)$、$-SR^{28}$、$-S(O)_2R^{29}$、$-S(O)NH_2$、$-S(O)NH(烷基)$、$-S(O)N(烷基)(烷基)$、$-S(O)NH(芳基)$、$-S(O)_2NH_2$、$-S(O)_2NHR^{28}$、$-S(O)_2NH(芳基)$、$-S(O)_2NH(杂环烷基)$、$-S(O)_2N(烷基)_2$、$-S(O)_2N(烷基)(芳基)$、-OH、$-OR^{29}$、-O- 杂环烷基、-O- 环烷基烷基、-O- 杂环烷基烷基、$-NH_2$、$-NHR^{29}$、$-N(烷基)_2$、$-N(芳基烷基)_2$、$-N(芳基烷基)(杂芳基烷基)$、$-NHC(O)R^{29}$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NH(烷基)$、$-NHC(O)N(烷基)(烷基)$、$-N(烷基)C(O)NH(烷基)$、$-N(烷基)C(O)N(烷基)(烷基)$、$-NHS(O)_2R^{29}$、$-NHS(O)_2NH(烷基)$、$-NHS(O)_2N(烷基)(烷基)$、$-N(烷基)S(O)_2NH(烷基)$ 和 $-N(烷基)S(O)_2N(烷基)(烷基)$；

[0049] R^{28} 为烷基、环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基；

[0050] R^{29} 为烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；

[0051] 前提条件是当 W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 R^1 不是任选取代的苯基，当 U 为 -C(O)- 且 W 为化学键时，则 R^5 不是任选取代的苯基；

[0052] 前提条件是 R^1 和 R^5 均不为 -C(O)- 烷基 - 吖丁啶酮或被 (-$COOR^{15}$ 或 -C(O)N(R^{15})(R^{16})) 及 (-N(R^{15})(R^{16})、-N(R^{15})C(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)R^{16}、-N(R^{15})S(O)$_2R^{16}$、-N(R^{15})S(O)$_2$N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})S(O)N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17}) 或 -N(R^{15})C(O)OR^{16}) 二取代的烷基；

[0053] 前提条件是当 R^1 为甲基，X 为 -N(R^5)-，R^2 为 H，W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 (R^3，R^4) 不为 (H，H)、(苯基，苯基)、(H，苯基)、(苄基，H)、(苄基，苯基)、(异丁基，H)、(异丁基，苯基)、(OH- 苯基，苯基)、(卤素 - 苯基，苯基) 或 (CH_3O- 苯基，NO_2- 苯基)；当 W 为化学键且 U 为 -C(O)- 时，则 (R^3，R^4) 不为 (H，H)、(苯基，苯基)、(H，苯基)、(苄基，H)、(苄基，苯基)、(异丁基，H)、(异丁基，苯基)、(OH- 苯基，苯基)、(卤素 - 苯基，苯基) 或 (CH_3O- 苯基，NO_2- 苯基)；

[0054] 前提条件是当 X 为 -N(R^5)-，R^1 和 R^5 均为 H，W 为 -C(O)- 且 U 为化学键时，则 (R^3，R^4) 不为 (任选取代的苯基、任选取代的苄基)、(任选取代的苯基，杂芳基烷基) 或 (杂芳基，杂芳基烷基)；

[0055] 前提条件是当 U 为化学键，W 为 -C(O)-，且 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子构成环时，则 R^1 不为 2-CF_3-3-CN- 苯基；

[0056] 前提条件是当 X 为 -N(R^5)-，U 为 -O- 且 W 为化学键或 -C(R^6)(R^7)- 时，则 (R^3，R^4) 不为 (H，-NHC(O)- 烷基 - 杂芳基) 或 (H，烷基 -NHC(O)- 烷基 - 杂芳基)；

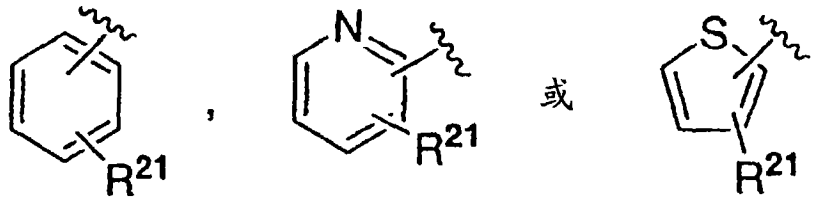
[0057] 前提条件是当 X 为 -N(R^5)- 时，则 R^1 和 R^5 不为 - 烷基芳基 - 芳基 -SO_2-N(R^{15})(R^{16})，其中 R^{15} 为 H，R^{16} 为杂芳基；

[0058] 前提条件是当 R^1 为 R^{21}- 芳基或 R^{21}- 芳基烷基，其中 R^{21} 为 -OCF_3、-S(O)CF_3、-S(O)$_2CF_3$、-S(O) 烷基、-S(O)$_2$ 烷基、-S(O)$_2CHF_2$、-S(O)$_2CF_2CF_3$、-OCF_2CHF_2、-$OCHF_2$、-OCH_2CF_3、-SF_5 或 -S(O)$_2$N$R^{15}R^{16}$，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立选自 H、烷基、烯基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基、R^{18}- 烷基、R^{18}- 环烷基、R^{18}- 杂环烷基、R^{18}- 芳基和 R^{18}- 杂芳基；U 为化学键或 -CH_2-；且 X 为 -N(R^5)- 时；则 R^5 为 H；

[0059] 前提条件是当 U 为化学键，

[0060] R^3 和 R^4 为烷基、

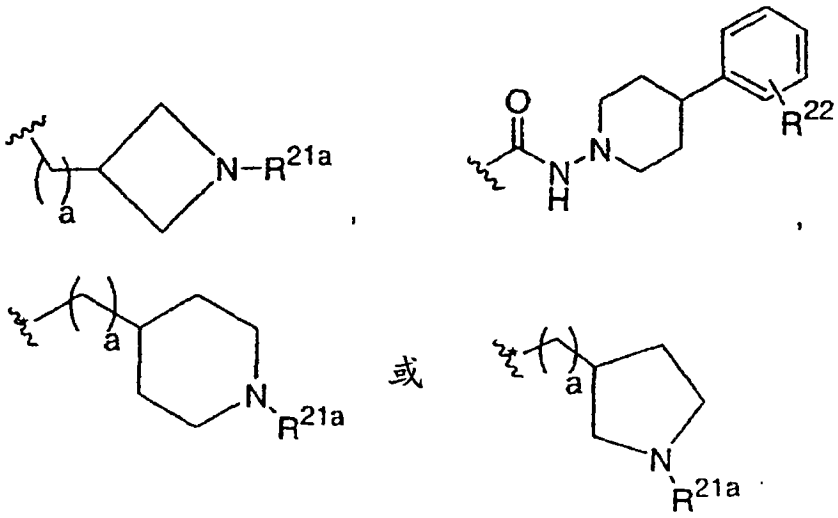
[0061]



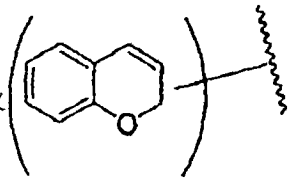
[0062] (其中 R^{21} 为卤素、-CN、烷基、烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基) 或者 R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起构成 3-7 元环烷基，

[0063] R^1 为

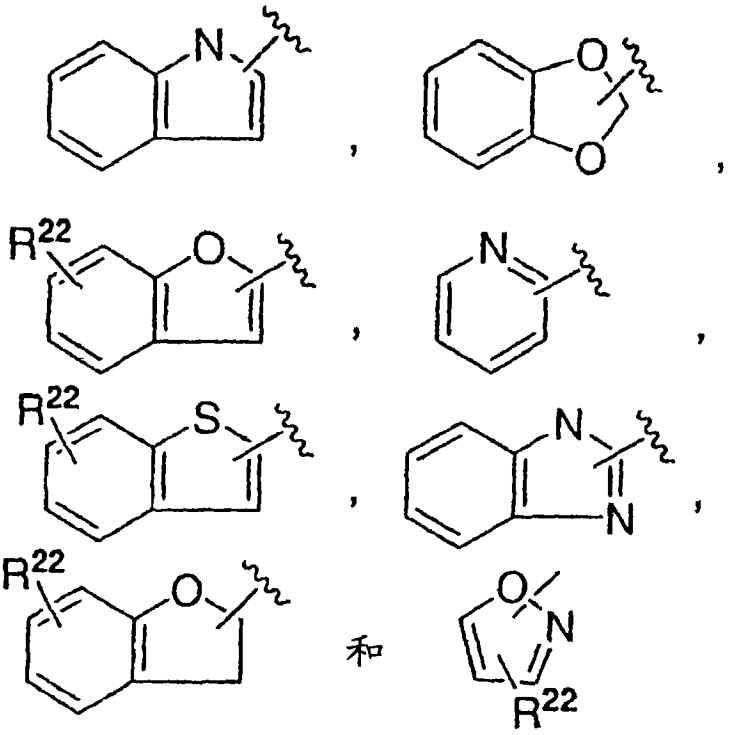
[0064]



[0065] （其中 a 为 0-6，R^{22} 为烷基、烷氧基、卤素、-CN、-OH、$-NO_2$ 或卤代烷基）时；

[0066] 则 R^{21a} 不为 H、$-C(O)_2R^{15}$，其中 R^{15} 选自烷基、环烷基以及被苯基、烷基或烷基 $-R^{22}$ 取代的烷基，其中 R^{22} 选自苯基、被烷基取代的苯基以及其中 R^{22} 选自 H、甲氧基、硝基、氧代、-OH、卤素和烷基、

[0067]



[0068] 另一方面，本发明涉及一种药物组合物，该组合物包含至少一种式 I 化合物以及药学上可接受的载体。

[0069] 另一方面，本发明包括抑制天冬氨酰蛋白酶的方法，该方法包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

[0070] 更具体地讲，本发明包括：治疗心血管疾病的方法，如高血压、肾衰竭或通过抑制肾素调节的疾病；治疗人免疫缺陷病毒的方法；治疗认知疾病或神经变性疾病的方法，例如阿尔茨海默病；抑制疟原虫天冬氨酸蛋白酶 I 和 II 的方法，用于治疗疟疾；抑制组织蛋白酶 D 的方法，用于治疗阿尔茨海默病、乳腺癌及卵巢癌；以及抑制原虫酶的方法，例如抑制恶性疟原虫 (Plasmodium falciparnum)，用于治疗真菌感染。所述治疗方法包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。本发明特别包括治疗阿尔茨海默病的方法，该方法包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物。

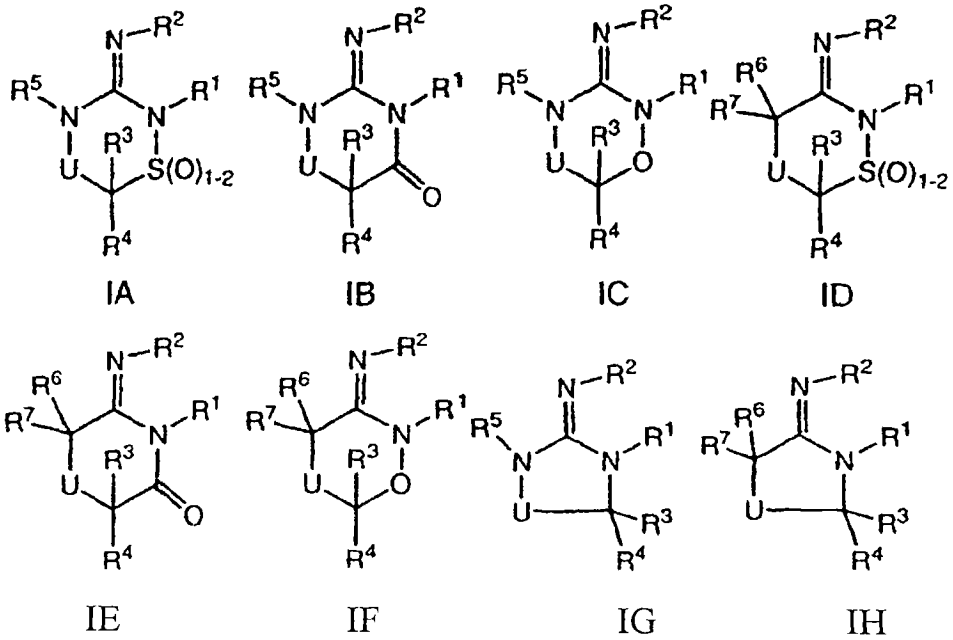
[0071] 另一方面，本发明包括治疗阿尔茨海默病的方法，该方法包括给予需要这种治疗的患者至少一种式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱拮抗剂的联合药物。

[0072] 最后一方面，本发明涉及一种单一包装的药盒，该药盒包括分别在独立容器中的用于联合给药的各药物组合物，其中第一个容器装有式 I 化合物和药学上可接受的载体，第二个容器装有胆碱酯酶抑制剂或毒蕈碱拮抗剂和药学上可接受的载体，联合用量是有效治疗认知疾病或神经变性疾病（例如阿尔茨海默病）的剂量。

具体实施方式

[0073] 式 I 的化合物（其中 X、W 及 U 的定义同上）包括以下各个优选的结构：

[0074]



[0075] 在式 IA 至 IF 的化合物中，U 优选化学键或 -C(R⁶)(R⁷)-。在式 IG 和 IH 的化合物中，U 优选 -C(O)-。

[0076] 应当理解得是，由于 R^1 的定义与 R^5 的定义相同，所以当 X 为 -N(R⁵)- 时，则 W 为化学键且 U 为化学键、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-C(R⁶)(R⁷)- 或 -N(R⁵)- 的式 I 化合物等同于 U 为化学键且 W 为化学键、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-O-、-C(R⁶)(R⁷)- 或 -N(R⁵)- 的式 I 化合物。

[0077] 本发明化合物更优选 U 为化学键的式 IB 化合物或 U 为 -C(R⁶)(R⁷)- 的式 IB 化合物。

[0078] 另一组优选的式 I 化合物是 R^2 为 H 的式 I 化合物。

[0079] R^3、R^4、R^6 和 R^7 优选选自烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素、$-CH_2-O-Si(R^9)(R^{10})(R^{19})$、-SH、-CN、$-OR^9$、$-C(O)R^8$、$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^{11})(R^{12})$、$-SR^{19}$、$-S(O)N(R^{11})(R^{12})$、$-S(O)_2N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})(R^{12})$、$-N(R^{11})C(O)R^8$、$-N(R^{11})S(O)R^{10}$、$-N(R^{11})C(O)N(R^{12})(R^{13})$、$-N(R^{11})C(O)OR^9$ 和 $-C(=NOH)R^8$。

[0080] R^3、R^4、R^6 和 R^7 优选选自芳基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基和环烷基烷基。

[0081] 在一组优选的化合物中，

[0082] U 为化学键或 $-C(O)-$；

[0083] W 为化学键或 $-C(O)-$；

[0084] X 为 $-N(R^5)-$；

[0085] R^1 为 H、烷基、$R^{21}-$ 烷基、芳基烷基、$R^{21}-$ 芳基烷基、环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0086] R^2 为 H；

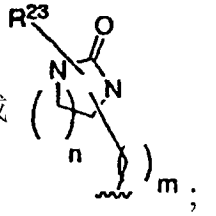
[0087] R^3 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$烷基、$R^{21}-$环烷基烷基、$R^{21}-$环烷基、$R^{21}-$芳基或 $R^{21}-$芳基烷基；

[0088] R^4 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$烷基、$R^{21}-$环烷基烷基、$R^{21}-$环烷基、$R^{21}-$芳基或 $R^{21}-$芳基烷基；

[0089] R^5 为 H、烷基、$R^{21}-$ 烷基、芳基烷基、$R^{21}-$ 芳基烷基、环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0090] R^6 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$烷基、$R^{21}-$环烷基烷基、$R^{21}-$环烷基、$R^{21}-$芳基或 $R^{21}-$芳基烷基；

[0091] R^7 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$烷基、$R^{21}-$环烷基烷基、$R^{21}-$环烷基、$R^{21}-$芳基或 $R^{21}-$芳基烷基；

[0092] R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 为 H、$R^{18}-$烷基、烷基或 

；

[0093] R^{21} 为烷基、芳基、卤素、$-OR^{15}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{15}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 或 $-CH(R^{15})(R^{16})$；

[0094] n 为 1；

[0095] m 为 1；

[0096] R^{18} 为 $-OR^{20}$；

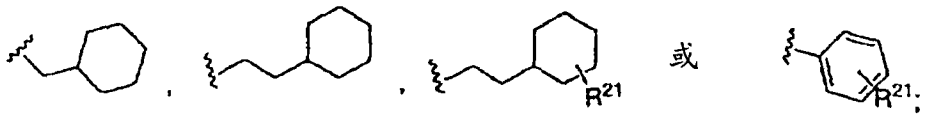
[0097] R^{20} 为芳基；

[0098] R^{23} 为烷基。

[0099] 在一组优选的化合物中，

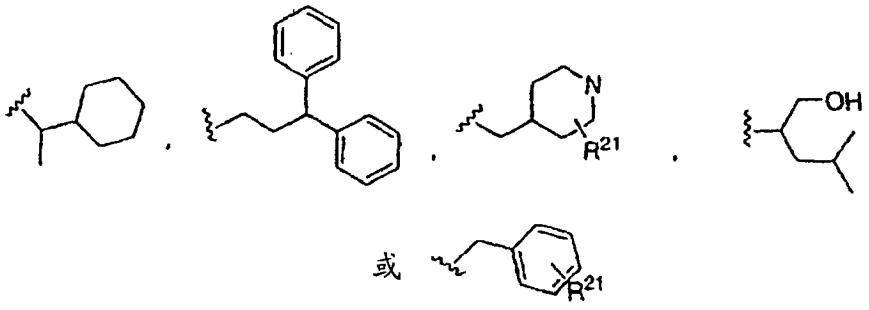
[0100] R^3、R^4、R^6 和 R^7 为

[0101]



[0102] R^1 和 R^5 为 H、CH_3、

[0103]



[0104] 在另一组优选的化合物中

[0105] U 为化学键或 -C(O)-；

[0106] W 为化学键或 -C(O)-；

[0107] X 为 $-N(R^5)-$；

[0108] R^1 为 H、烷基、$R^{21}-$ 烷基、芳基烷基、$R^{21}-$ 芳基烷基、环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0109] R^2 为 H；

[0110] R^3 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$ 烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基、$R^{21}-$ 芳基、$R^{21}-$ 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基、$R^{21}-$ 杂环烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

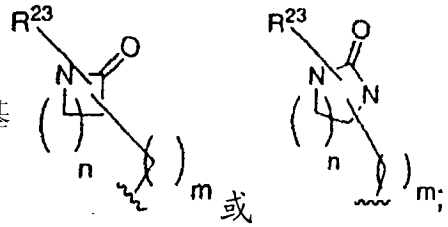
[0111] R^4 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$ 烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基、$R^{21}-$ 芳基、$R^{21}-$ 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基、$R^{21}-$ 杂环烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0112] R^5 为 H、烷基、$R^{21}-$ 烷基、芳基烷基、$R^{21}-$ 芳基烷基、环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、杂环烷基烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0113] R^6 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$ 烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基、$R^{21}-$ 芳基、$R^{21}-$ 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基、$R^{21}-$ 杂环烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0114] R^7 为烷基、环烷基烷基、环烷基、芳基、芳基烷基、$R^{21}-$ 烷基、$R^{21}-$ 环烷基烷基、$R^{21}-$ 环烷基、$R^{21}-$ 芳基、$R^{21}-$ 芳基烷基、杂芳基烷基、杂芳基、杂环烷基、杂环烷基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基烷基、$R^{21}-$ 杂芳基、$R^{21}-$ 杂环烷基或 $R^{21}-$ 杂环烷基烷基；

[0115] R^{15}、R^{16} 和 R^{17} 为 H、环烷基、环烷基烷基、$R^{18}-$ 烷基、烷基、芳基、$R^{18}-$ 芳基、$R^{18}-$ 芳基烷基、芳基烷基



[0116] n 为 1 或 2；

[0117] m 为 0 或 1 ；

[0118] R^{18} 为 $-OR^{20}$ 或卤素 ；

[0119] R^{20} 为芳基或卤代芳基 ；

[0120] R^{21} 为烷基、芳基、杂芳基、R^{22}- 烷基、R^{22}- 芳基、R^{22}- 杂芳基、卤素、杂环烷基、$-N(R^{15})(R^{16})$、$-OR^{15}$、$-NO_2$、$-C(O)R^{15}$、$-N(R^{15})C(O)R^{16}$、$-N(R^{15})S(O)_2R^{16}$、$-CH_2-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$、$-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$ 或 $-CH(R^{15})(R^{16})$ ；

[0121] R^{22} 为 $-OR^{15}$ 或卤素 ；

[0122] R^{23} 为 H 或烷基。

[0123] 除非另有说明，否则上文使用的下列术语在整个说明书中具有以下的含义 ：

[0124] “患者”包括人和动物。

[0125] “哺乳动物”是指人及其它哺乳类动物。

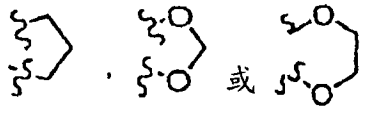
[0126] “烷基”是指在链中包含约 1 个至约 20 个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基。优选的烷基在链中包括约 1 个至约 12 个碳原子。更优选的烷基在链中包括约 1 个至约 6 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基（例如甲基、乙基或丙基）连接于线性烷基链。“低级烷基”是指具有约 1 个至约 6 个碳原子的直链或支链烷基。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、庚基、壬基及癸基。R^{32}- 取代的烷基包括氟甲基、三氟甲基和环丙基甲基。

[0127] “烯基”是指包含至少一个碳碳双键并且在链中包含约 2 个至约 15 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基。优选的烯基在链中具有约 2 个至约 12 个碳原子，更优选在链中具有约 2 个至约 6 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基（例如甲基、乙基或丙基）连接于线性烯基链。“低级烯基”是指具有约 2 个至约 6 个碳原子的直链或支链烯基。合适的烯基的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3- 甲基丁 -2- 烯基、正戊烯基、辛烯基及癸烯基。

[0128] “炔基”是指包含至少一个碳碳三键并且在链中包含约 2 个至约 15 个碳原子的直链或支链脂肪族烃基。优选的炔基在链中具有约 2 个至约 12 个碳原子，更优选在链中具有约 2 个至约 4 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基（例如甲基、乙基或丙基）连接于线性炔基链。“低级炔基”是指具有约 2 个至约 6 个碳原子的直链或支链炔基。合适的炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2- 丁炔基、3- 甲基丁炔基、正戊炔基和癸炔基。

[0129] “芳基”是指包含约 6 个至约 14 个碳原子的芳族单环或多环系统，优选包含约 6 个至约 10 个碳原子。芳基任选被一个或多个相同或不同的如本文定义的取代基（例如 R^{18}、R^{21}、R^{22} 等）取代，或者在相邻碳原子上的两个取代基可连接在一起构成

[0130]



。

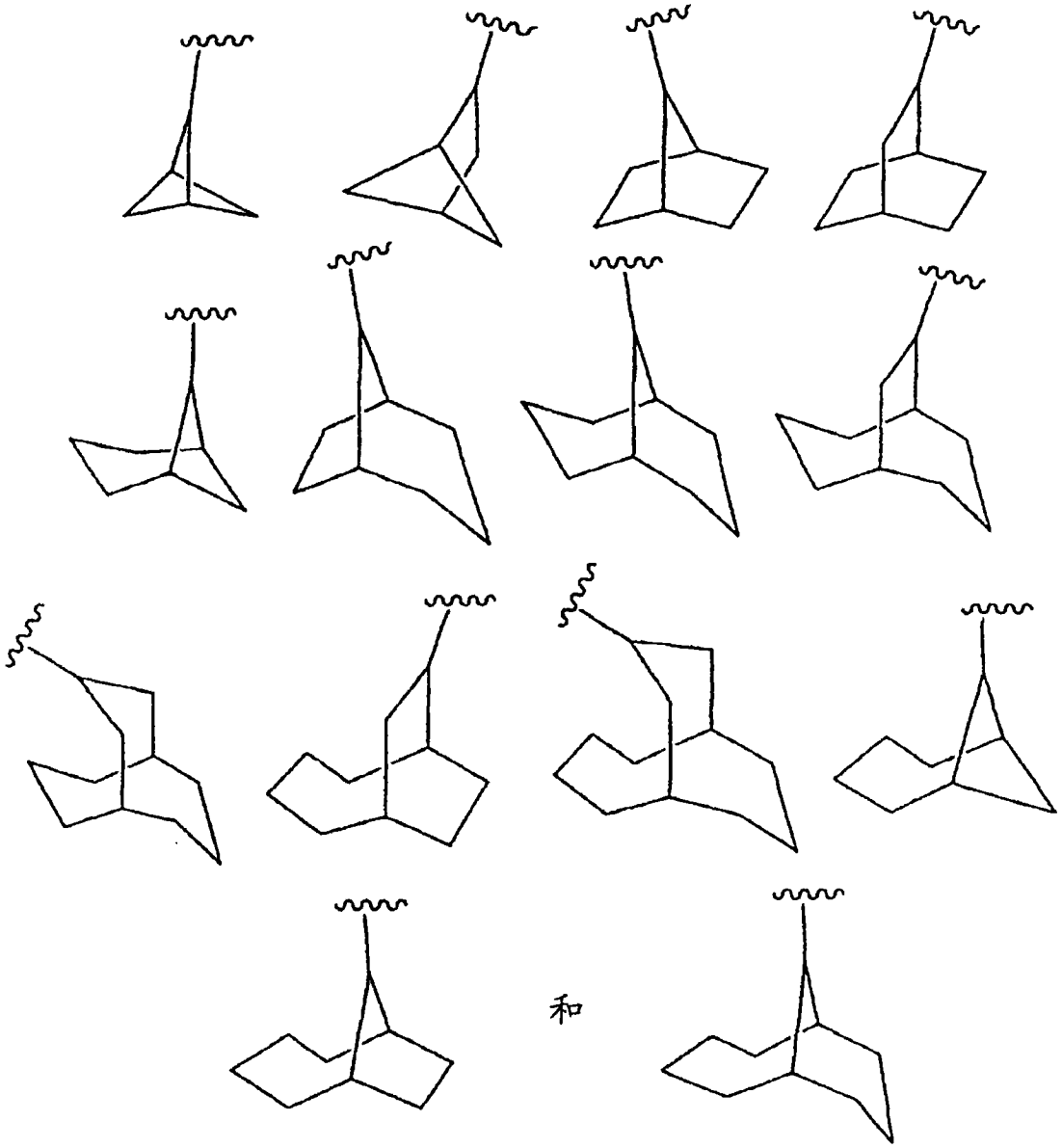
[0131] 合适的芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

[0132] “杂芳基”是指包含约 5 个至约 14 个环原子，优选约 5 个至约 10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中 1-4 个环原子是除了碳以外的元素，例如单独的氮、氧、硫或它们的组合。优选的杂芳基包括约 5 个至约 6 个环原子。“杂芳基”可任选被一个或多个相同或不同

的如本文定义的 R^{21} 取代基取代。杂芳基词根名前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指存在至少一个氮、氧或硫的环原子。杂芳基的氮原子可任选被氧化为相应的 N- 氧化物。合适的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹喔啉基、酞嗪基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、苯并呋咱基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4- 三嗪基、苯并噻唑基等。

[0133] “环烷基”是指包含约 3 个至约 10 个碳原子，优选约 5 个至约 10 个碳原子的非芳族单环或多环系统。优选的环烷基环包括约 5 个至约 7 个环原子。环烷基任选被一个或多个相同或不同的如上定义的 R^{21} 取代基取代。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括 1- 萘烷、降冰片烷基、金刚烷基等。环烷基的更多非限制性实例包括下列基团：

[0134]



。

[0135] “环烷基醚”是指包含氧原子和 2-7 个碳原子的 3-7 元非芳族环。环碳原子可被取代，前提条件是与环氧相邻的取代基不包括卤素或通过氧、氮或硫原子与环连接的取代基。

[0136] “环烯基”是指包含至少一个碳碳双键并且包含约 3 个至约 10 个碳原子，优选约 5 个至约 10 个碳原子的非芳族单环或多环系统。环烯基环任选被一个或多个相同或不同的如上定义的 R^{21} 取代基取代。优选的环烯基环包括约 5 个至约 7 个环原子。合适的单环环烯基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。合适的多环环烯基的非限制性实例是降冰片烯基。

[0137] “杂环烯基”是指包含约 3 个至约 10 个环原子（优选约 5 个至约 10 个环原子）以及至少一个碳碳双键或碳氮双键的非芳族单环或多环系统，并且在环系统中的一个或多个原子是除了碳以外的元素，例如单独的氮、氧、硫或它们的组合。所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子。优选的杂环烯基环包括约 5 个至约 6 个环原子。杂环烯基词根名前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指存在至少一个氮、氧或硫的环原子。杂环烯基可任选被一个或多个环系统取代基取代，其中“环系统取代基”如上文中的定义。杂环烯基的氮原子或硫原子可任选被氧化为相应的 N- 氧化物、S- 氧化物或 S,S- 二氧化物。合适的单环氮杂环烯基的非限制性实例包括 1,2,3,4- 四氢吡啶、1,2- 二氢吡啶基、1,4- 二氢吡啶基、1,2,3,6- 四氢吡啶、1,4,5,6- 四氢嘧啶、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、2- 咪唑啉基、2- 吡唑啉基等。合适的氧杂环烯基的非限制性实例包括 3,4- 二氢 -2H- 吡喃、二氢呋喃基、氟代二氢呋喃基等。合适的多环氧杂环烯基的非限制性实例包括 7- 氧杂双环 [2.2.1] 庚烯基。合适的单环硫杂环烯基环的非限制性实例包括二氢噻吩基、二氢噻喃基等。

[0138] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴，更优选氟和氯。

[0139] “卤代烷基”是指如上定义的烷基，并且烷基中的一个或多个氢原子被以上定义的卤素置换。

[0140] “杂环基”（或杂环烷基）是指包含约 3 个至约 10 个环原子（优选约 5 个至约 10 个环原子）的非芳族的饱和单环或多环系统，并且环系统中的 1-3 个（优选 1-2 个）原子是除了碳以外的元素，例如单独的氮、氧、硫或它们的组合。所述环系统中不存在任何相邻的氧原子和 / 或硫原子。优选的杂环基包括约 5 个至约 6 个环原子。杂环基词根名前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指存在至少一个氮、氧或硫的环原子。杂环基可任选被一个或多个相同或不同的如本文定义的 R^{21} 取代基取代。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化为相应的 N- 氧化物、S- 氧化物或 S,S- 二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3- 二氧戊环基、1,4- 二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

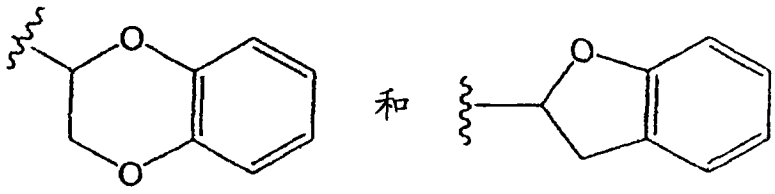
[0141] “芳基烷基”是指芳基 - 烷基，其中芳基和烷基如上文中的定义。优选的芳基烷基包含低级烷基。合适的芳基烷基的非限制性实例包括苄基、2- 苯乙基和萘甲基。由烷基与母体部分连接。

[0142] “芳基环烷基”是指由本文定义的芳基和环烷基稠合得到的基团。在优选的芳基环烷基中，芳基为苯基，环烷基包含约 5 个至约 6 个环原子。芳基环烷基可任选被 1-5 个 R^{21} 取代基取代。合适的芳基环烷基的非限制性实例包括茚满基和 1,2,3,4- 四氢萘基等。由非芳族碳原子与母体部分连接。

[0143] “芳基杂环烷基”是指由本文定义的芳基和杂环烷基稠合得到的基团。在优选的

芳基杂环烷基中，芳基为苯基，杂环烷基包含约 5 个至约 6 个环原子。芳基杂环烷基任选被 1-5 个 R^{21} 取代基取代。合适的芳基杂环烷基的非限制性实例包括

[0144]



[0145] 由非芳族碳原子与母体部分连接。

[0146] 类似地，“杂芳基烷基”、“环烷基烷基”和“杂环烷基烷基”是指杂芳基 - 烷基、环烷基 - 烷基或杂环烷基 - 烷基，其中杂芳基、环烷基、杂环烷基和烷基如上文中的定义。上述基团优选包含低级烷基。由烷基与母体部分连接。

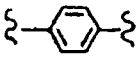
[0147] “酰基”是指 H-C(O)-、烷基 -C(O)-、烯基 -C(O)-、炔基 -C(O)- 或环烷基 -C(O)-，其中所述各基团如上文中的定义。由羰基与母体部分连接。优选的酰基包含低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2- 甲基丙酰基、丁酰基和环己酰基。

[0148] “烷氧基”是指烷基 -O-，其中烷基如上文中的定义。合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。由醚氧与母体部分连接。

[0149] “烷氧基烷基”是指由本文定义的烷氧基和烷基衍生的基团。由烷基与母体部分连接。

[0150] “芳基烯基”是指由本文定义的芳基和烯基衍生的基团。在优选的芳基烯基中，芳基为苯基，烯基包含约 3 个至约 6 个原子。芳基烯基可任选被一个或多个 R^{27} 取代基取代。由非芳族碳原子与母体部分连接。

[0151] “芳基炔基”是指由本文定义的芳基和炔基衍生的基团。在优选的芳基炔基中，芳基为苯基，炔基包含约 3 个至约 6 个原子。芳基炔基任选被一个或多个 R^{27} 取代基取代。由非芳族碳原子与母体部分连接。

[0152] 在烷基、芳基、杂环烷基等加上前缀“亚”，则表示其为二价基团，例如 $-CH_2CH_2-$ 是亚甲基， 是 1,4- 亚苯基。

[0153] 术语“任选取代的”是指任选在一个或多个有效位置被指定基团取代。

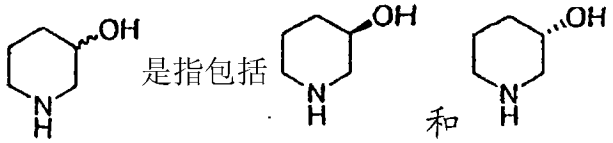
[0154] 在环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基烷基或杂芳基烷基部分上的取代包括在环部分和 / 或烷基部分的取代。

[0155] 当某个变量在基团中不止出现一次时，例如在 $-N(R^8)_2$ 中的 R^8，或某个变量在式 I 结构中不止出现一次时，例如 R^{15} 可能同时出现在 R^1 和 R^3 中，则各处的变量可以是相同或不同的。

[0156] 除非有其它定义，否则在涉及化合物某些部分（例如取代基、基团或环）的数量时，“一个或多个”和“至少一个”的表述是指该部分的数量可以达至化学上允许的数量，并且本领域技术人员能够判定这些部分的最大数量。在组合物和方法中提到“至少一种式 I 化合物”时，是指可以同时给予 1-3 种式 I 化合物，优选给予一种。

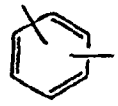
[0157] 本文使用的术语“组合物”包括含规定剂量的规定成分的产品以及由规定剂量的规定成分直接或间接地组合而获得的任何产品。

[0158] 表示化学键的波浪线∿∿∿通常是指任意一种可能的异构体或可能的异构体的混合物，例如包含 (R)- 和 (S)- 立体化学结构。例如，

[0159]  是指包括 和 。

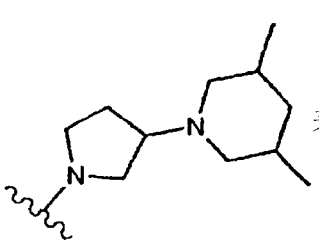
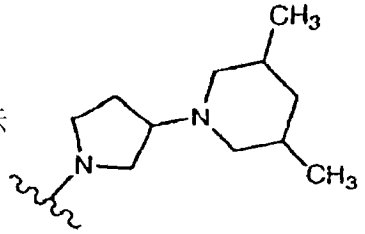
[0160] 画入环系统内的线，例如：

[0161]



[0162] 表示所画的线（键）可以连接到任何可取代的环碳原子上。

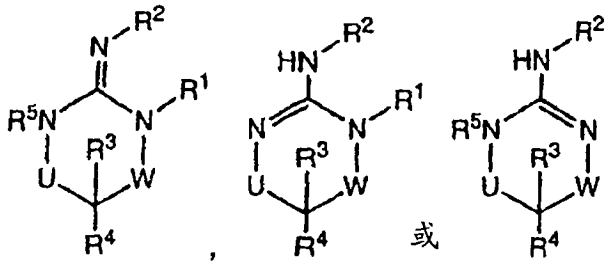
[0163] 正如本领域众所周知的那样，当键画在某个具体原子上并且在键的末端没有描绘任何基团时，除非另有说明，否则是指甲基通过该键连接到所述原子上。例如：

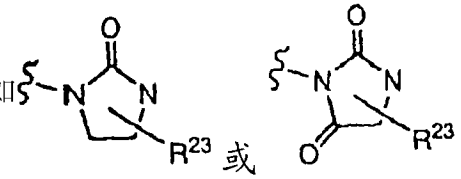
[0164]  表示  。

[0165] 还应当注意的是，在本说明书的正文、流程、实施例、结构式及任何表格中出现的未满足化合价的任何杂原子时，假定该杂原子具有一个或多个氢原子以满足化合价。

[0166] 本领域技术人员应能够理解的是，某些式 I 化合物有互变异构体，所有这样的互变异构体形式都属于本发明的一部分。例如，X 为 $-N(R^5)-$ 且 R^1 和 R^5 均为 H 的化合物可以是任何以下的结构：

[0167]

 。

[0168] 当 R^{21} 和 R^{22} 为例如 $-N(R^{15})C(O)N(R^{16})(R^{17})$，并且 R^{15} 和 R^{16} 构成环时，则所形成的部分为例如  。

[0169] 本发明还包括本发明化合物的前药及溶剂化物。本文使用的术语“前药”是指为药物前体的化合物，它在给予接受者后，通过代谢过程或化学过程化学转化为式 I 化合物或者其盐和 / 或溶剂化物。有关前药的论述参见 T.Higuchi 和 V.Stella 的 Pro-drugs as Novel DeliverySystems(1987)，A.C.S. 专题论文系列第 14 卷；American PharmaceuticalAssociation and Pergamon Press，Edward B.Roche 编辑的

BioreversibleCarriers in Drug Design(1987),两文献通过引用结合到本文。

[0170] “溶剂化物”是指本发明的化合物物理缔合一个或多个溶剂分子。物理缔合涉及不同程度的离子键结合和共价键结合,包括氢键结合。在某些情况下,溶剂化物能够被分离,例如在一个或多个溶剂分子进入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相溶剂化物和可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是溶剂分子为 H_2O 的溶剂化物。

[0171] “有效量”或“治疗有效量”是指本发明化合物或组合物有效抑制天冬氨酰蛋白酶和 / 或抑制 BACE-1,从而在适当的患者产生所需治疗效果的剂量。

[0172] 式 I 化合物形成的盐也属于本发明范围。除非另有说明,否则在本文提及式 I 化合物时,应当理解为包括式 I 化合物的盐。本文使用的术语“盐”是指与无机酸和 / 或有机酸形成的酸式盐以及与无机碱和 / 或有机碱形成的碱式盐。此外,当式 I 化合物包括碱性部分(例如吡啶或咪唑)以及酸性部分时(例如但不限于羧酸),则可以形成两性离子(“内盐”),这些盐也包括在本文使用的术语“盐”中。尽管其它的盐也是有用的,但是优选药学上可接受的(即无毒的生理上可接受的)盐。例如,式 I 化合物的盐可以如下形成 :式 I 化合物与一定量的酸或碱(例如 1 当量)在介质中(例如盐在其中沉淀的介质)反应,或者在水性介质中反应,然后冷冻干燥。文献中论述了通常认为适合与碱性(或酸性)药物化合物形成药物可用的盐的酸(和碱),例如 S.Berge 等, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19 ;P.Gould, International J.of Pharmaceutics(1986)33 201-217 ;Anderson 等, ThePractice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York ;The Orange Book(Food&Drug Administration, Washington, D.C.,在其网站上) ;P.Heinrich Stahl, Camille G.Wermuth 编辑, Handbook ofPharmaceutical Salts : Properties,Selection,and Use,(2002)Int′ l.Unionof Pure and Applied Chemistry, p.330-331。以上文献的公开内容通过引用结合到本文。

[0173] 示例性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、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、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乙二酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(例如本文提到的磺酸盐)、酒石酸盐、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。

[0174] 示例性碱式盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、铝盐、锌盐、与有机碱(例如有机胺,例如苄星青霉素 G、二乙胺、二环己胺、海巴胺 (hydrabamine)(与 N,N- 双(脱氢松香基)乙二胺形成)、N- 甲基 -D- 葡糖胺、N- 甲基 -D- 葡糖酰胺、叔丁胺、哌嗪、苯基环己胺、胆碱、氨丁三醇)的盐以及与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)的盐。碱性含氮基团可以用例如以下的试剂季铵化 :低级烷基卤(例如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物及碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基、棕榈基和硬脂基的氯化物、溴化物及碘化物)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)等。

[0175] 所有这样的酸式盐及碱式盐是属于本发明范围的药学上可接受的盐，对于本发明目的来讲，所有的酸式盐及碱性盐被认是等同于相应化合物的游离形式。

[0176] 本发明包括本发明化合物（包括化合物的盐、溶剂化物和前药以及前药的盐和溶剂化物）所有的立体异构体（例如几何异构体、光学异构体等），例如由于在各种取代基上的不对称碳而存在的立体异构体，包括对映异构体形式（甚至在没有不对称碳的情况下也可能存在）、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式。例如，本发明化合物的各种立体异构体可以基本不含其它异构体，或者可以是混合物，例如为外消旋物、与所有其它立体异构体的混合物或与所选的其它立体异构体的混合物。本发明的手性中心可具有 IUPAC 1974Recommendations 定义的 S 构型或 R 构型。使用的“盐”、“溶剂化物”、“前药”等术语同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、外消旋物或前药的盐、溶剂化物及前药。

[0177] 式 I 化合物的多晶型物以及式 I 化合物的盐、溶剂化物和前药的多晶型物也包括在本发明范围内。

[0178] 式 I 化合物可以用本领域已知的方法制备。以下的通用反应流程（方法 A、方法 B 等）以及随后的具体步骤展示了用于制备原料和式 I 化合物的方法，但是本领域技术人员能够理解其它步骤也可能是合适的。在以下的流程及实施例中，使用下列缩写：

[0179] 甲基：Me；乙基：Et；丙基：Pr；丁基：Bu，苄基：Bn；叔丁氧基羰基：Boc 或 BOC。

[0180] 高压液相色谱法：HPLC

[0181] 液相色谱质谱联用法：LCMS

[0182] 室温：RT 或 rt

[0183] 天：d；小时：h；分钟：min

[0184] 保留时间：R_t

[0185] 微波：μW

[0186] 饱和：sat.；无水：anhyd.

[0187] 1- 羟基苯并三唑：HOBt

[0188] 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳化二亚胺盐酸盐：EDCI

[0189] 乙酸乙酯：EtOAc

[0190] 苄氧基羰基：CBZ

[0191] [1-(氯甲基)-4- 氟 -1,4- 重氮鎓双环 [2.2.2] 辛烷双 (四氟硼酸盐)]：Selectfluor

[0192] 1,8- 二氮杂双环 [5,4,0] 十一碳 -7- 烯：DBU

[0193] 四氢呋喃：THF；N, N- 二甲基甲酰胺：DMF；甲醇：MeOH；乙醚：Et_2O；乙酸：AcOH；乙腈：MeCN；三氟乙酸：TFA；二氯甲烷：DCM；二甲氧基乙烷：DME；二苯膦基二茂铁 (dppf)；

[0194] 正丁基锂：n-BuLi；二异丙基氨基锂：LDA；

[0195] 1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑：HOAt；

[0196] 4-N, N- 二甲基氨基吡啶：DMAP；二异丙基乙胺：DIEA；N- 甲基吗啉：NMM；

[0197] 多微孔的甲苯磺酸树脂 (MP-TsOH 树脂)

[0198] 三 -(2- 氨基乙基) 氨基甲基聚苯乙烯 (PS-trisamine)

[0199] 异氰酸甲酯聚苯乙烯 (PS-NCO)

[0200] 饱和 (sat.) ;无水 (anhyd) ;室温 (rt) ;小时 (h) ;分钟 (Min) ;保留时间 (R_t) ;分子量 (MW) ;毫升 (ml) ;克 (g) ;毫克 (mg) ;当量 (eq) ;天 (d) ;微波 (μW) ;微升 (μl) ;

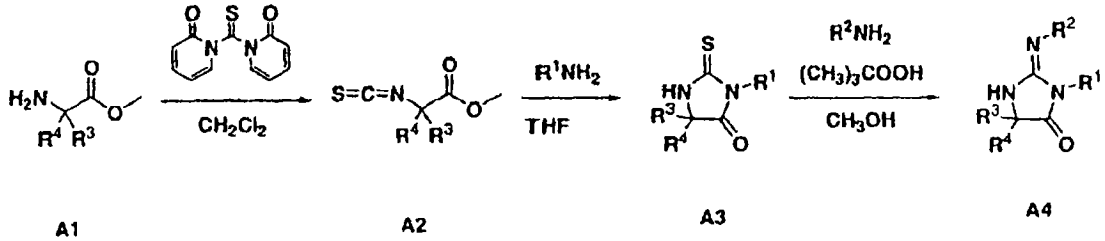
[0201] 除非另有说明,否则所有的 NMR 数据都用 400MHz NMR 光谱仪收集。用 LC- 电喷雾 - 质谱法 (C-18 柱,5% -95% MeCN/ 水作为流动相) 测定分子量和保留时间。各表格包括化合物及其保留时间 / 测量的 MW 和 / 或 NMR 数据。

[0202] 为了在方法 A 至 AA 所示的反应流程中保持内部连贯,将各种方法的产物标示为结构 A4、B4、C3 等 (某些变量如该方法的定义),但显而易见的是,例如 A4 与 C3 具有相同的结构。即可以使用不同的方法制备类似的化合物。

[0203] 本发明化合物可以按照本领域技术人员已知的方法、以下反应流程展示的方法以及下述制备和实施例中的方法制备。表 1 包括化合物及其质谱法测量的 m/e 值和 / 或 NMR 数据。按照类似于表中最后一栏给出的合成方法并采用适当的试剂,可以获得这些化合物。

[0204] 方法 A

[0205]



A1 A2 A3 A4

[0206] 方法 A,步骤 1 :

[0207] 将硫代羰基二吡啶酮 (1.2eq) 加入到 A1(R^3 = CH_3,R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (10mmol,1eq) 的 30ml 无水 CH_2Cl_2 溶液中。在搅拌过夜后,溶液用 CH_2Cl_2 稀释,用 1N HCl、H_2O(2x) 及 NaCl 饱和水溶液 (2x) 洗涤。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥,过滤后浓缩。粗产物用快速色谱法纯化,得到 A2(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0208] 方法 A,步骤 2 :

[0209] 将 3,5- 二氟苄胺 (0.15mmol,1.5eq) 的 THF(0.15ml) 溶液加入到 A2(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (0.1mmol,1eq) 的无水 CH_2Cl_2(1ml) 溶液中。反应混合物回流过夜。将反应溶液加入到 MP-TsOH 树脂 (2-3eq) 中,用 CH_3CN 稀释。搅拌悬浮液过夜。过滤混合物,浓缩滤液,得到 A3(R^1 = 3,5- 二氟苄基, R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

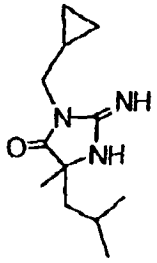
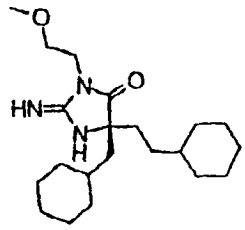
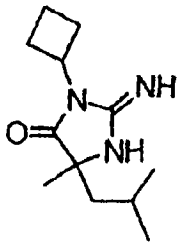
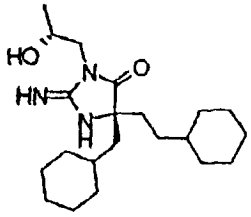
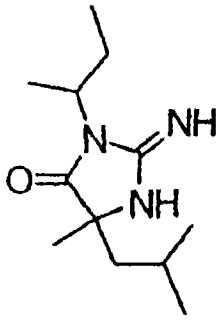
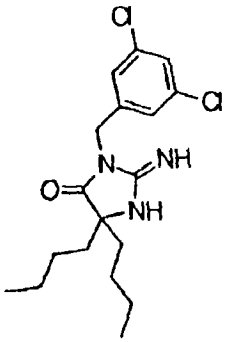
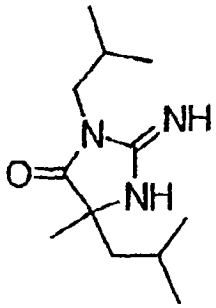
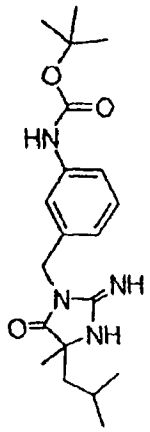
[0210] 方法 A,步骤 3 :

[0211] 将 NH_4OH(0.44ml)、叔丁基过氧化氢 (0.1ml) 加入到 A3(R^1 = 3,5- 二氟苄基,R^3 = CH_3,R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (10mg) 的 CH_3OH(1ml) 溶液中,搅拌反应混合物 2 天。浓缩溶液,将所得残余物溶于 CH_3OH(1.2ml),用磺酸树脂处理。搅拌悬浮液过夜,树脂用 CH_3OH(4×10min) 洗涤,然后用 2N NH_3/CH_3OH 溶液处理 1 小时。过滤悬浮液,浓缩滤液,得到粗产物,该粗产物用制备型 HPLC/LCMS(用 CH_3CN/H_2O 梯度洗脱) 纯化,得到 A4(R^1 = 3,5- 二氟苄基, R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

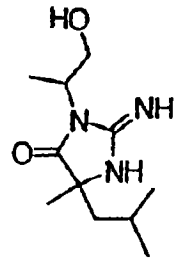
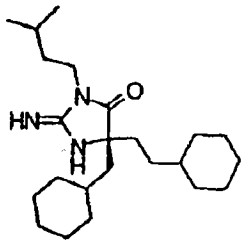
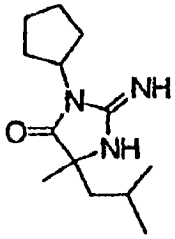
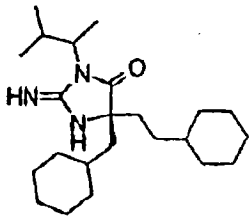
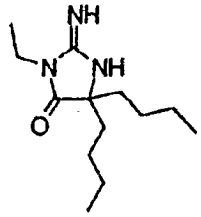
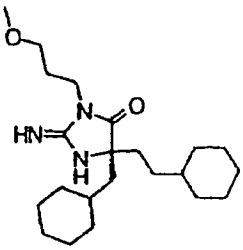
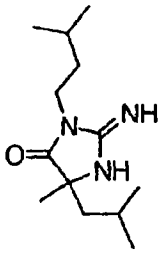
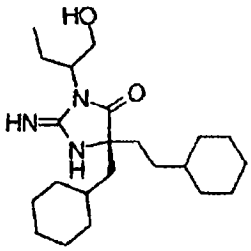
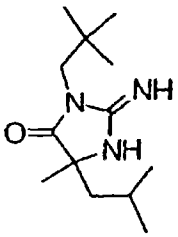
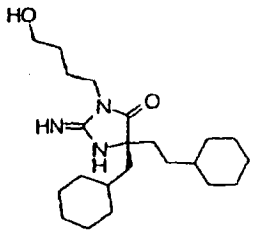
[0212] NMR(CD_3OD) :δ 6.9, m,3H ;δ 4.8-4.9, m ;δ 1.75, d,2H ;δ 1.5, m,1H ;δ 1.42, s, 3H ;δ 0.85, d,3H ;δ 0.65, d,3H. ES_LCMS(m/e)296.1.

[0213] 下列化合物用类似的方法合成 :

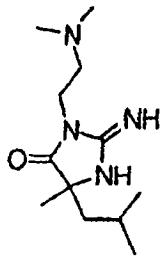
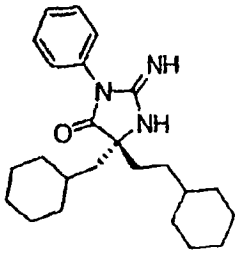
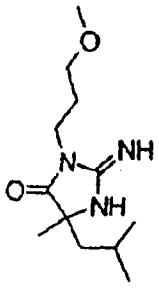
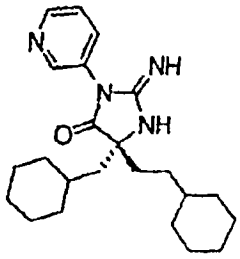
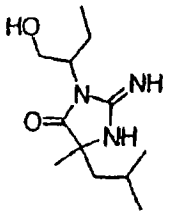
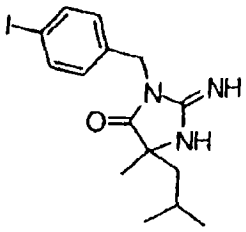
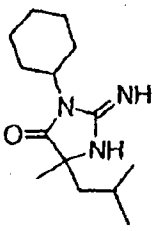
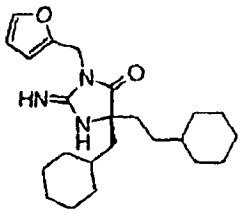
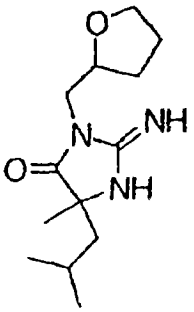
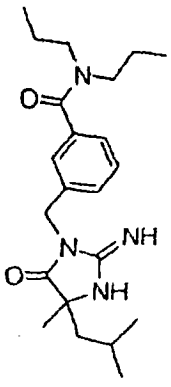
[0214]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1		223	224	94		363	364
2		223	224	95		363	364
3		225	226	96		369	370
4		225	226	97		374	375

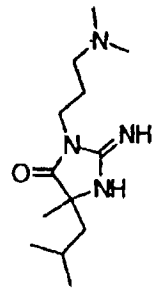
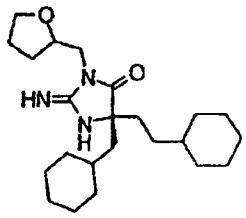
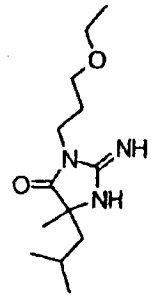
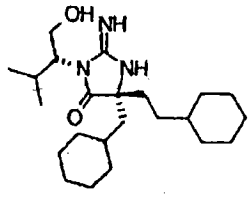
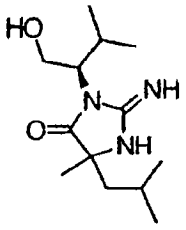
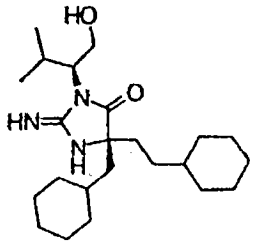
[0215]

5		227	228	98		375	376
6		237	238	99		375	376
7		239	240	100		377	378
8		239	240	101		377	378
9		239	240	102		377	378

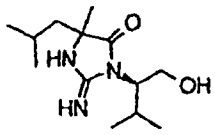
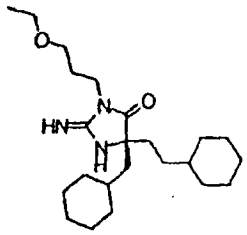
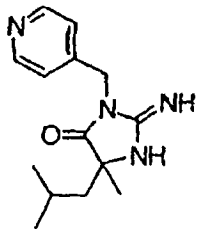
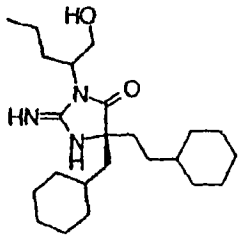
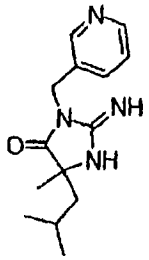
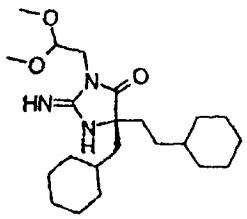
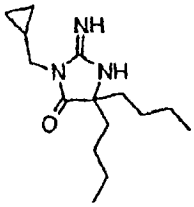
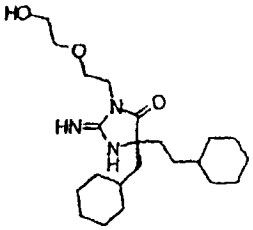
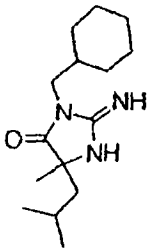
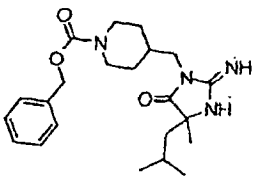
[0216]

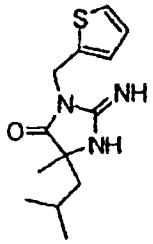
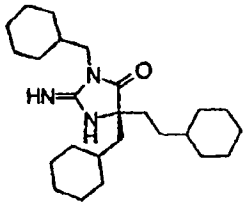
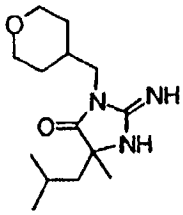
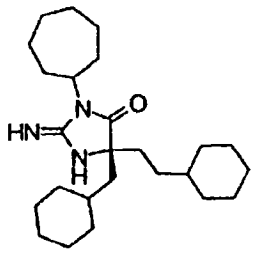
10		240	241	103		381	382
11		241	242	104		382	383
12		241	242	105		385	386
13		251	252	106		385	386
14		253	254	107		386	387

[0217]

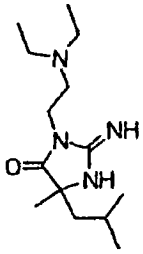
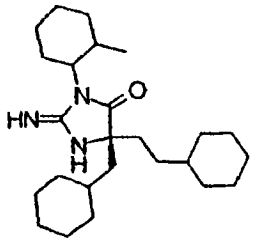
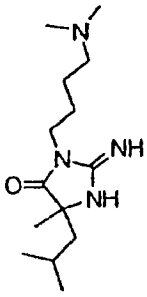
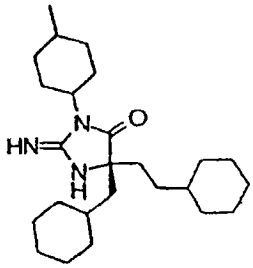
15		254	255	108		389	390
16		255	256	109		391	392
17		255	256	110		391	392

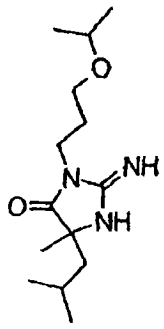
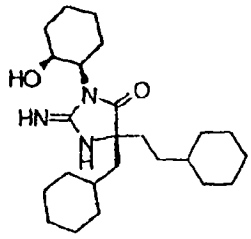
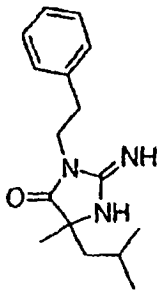
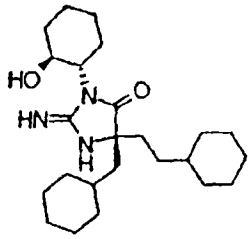
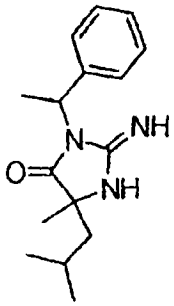
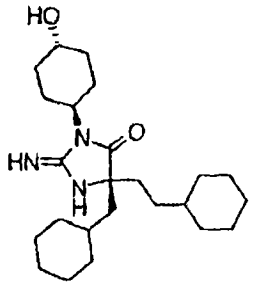
[0218]

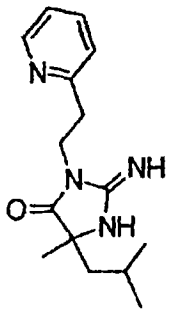
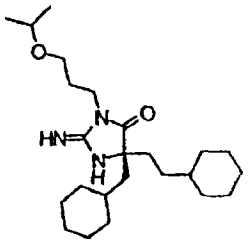
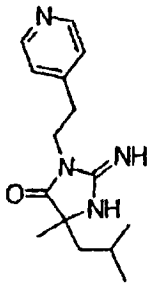
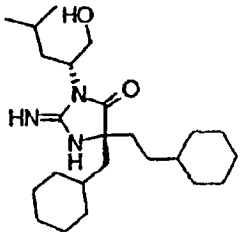
18		255	256	111		391	392
19		260	261	112		391	392
20		260	261	113		393	394
21		265	266	114		393	394
22		265	266	115		400	401

23		265	266	116		401	402
24		267	268	117		401	402

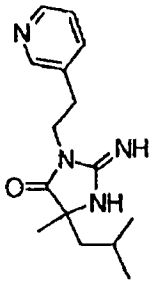
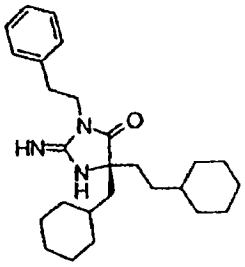
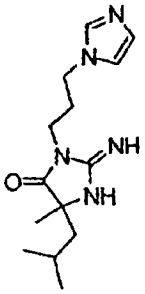
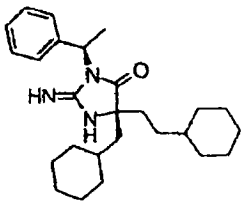
[0219]

25		268	269	118		401	402
26		268	269	119		401	402

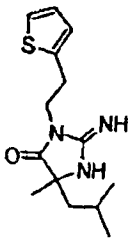
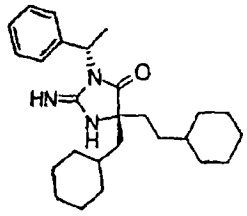
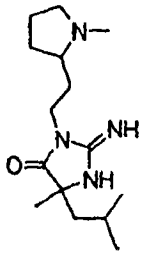
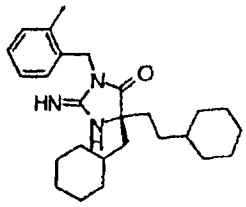
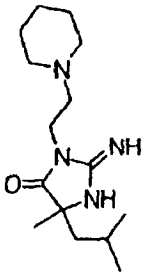
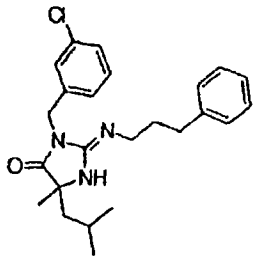
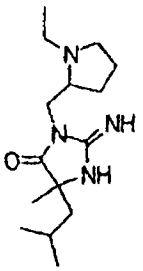
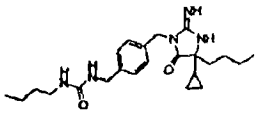
	27		269	270	**120**		403	404
[0220]	**28**		273	274	**121**		403	404
	29		273	274	**122**		403	404

30		274	275	123		405	406
31		274	275	124		405	406

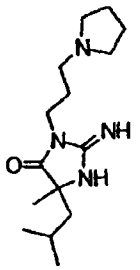
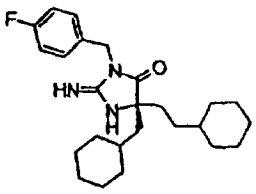
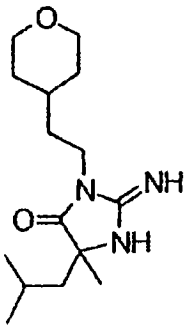
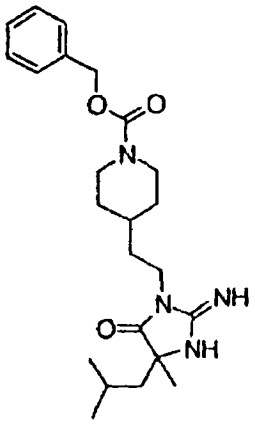
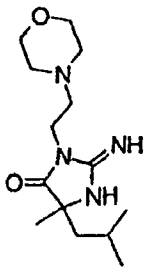
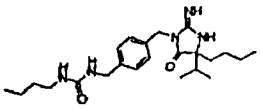
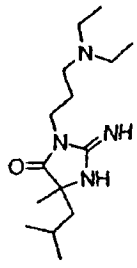
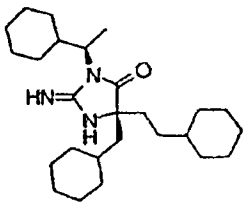
[0221]

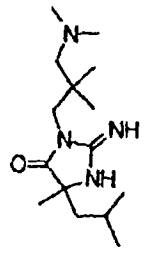
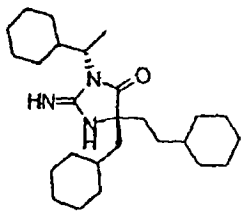
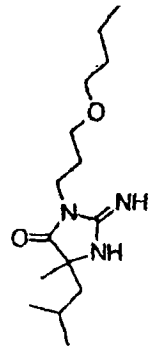
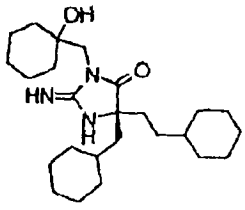
32		274	275	125		409	410
33		277	278	126		409	410

[0222]

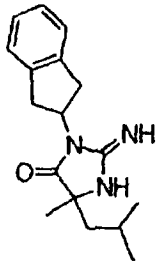
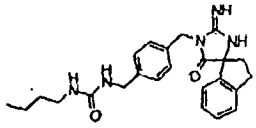
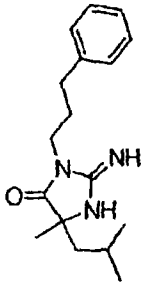
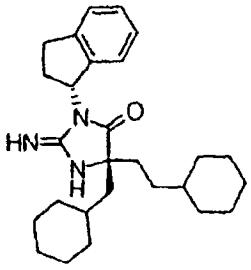
34		279	280	**127**		409	410
35		280	281	**128**		409	410
36		280	281	**129**		411	412
37		280	281	**130**		413	414

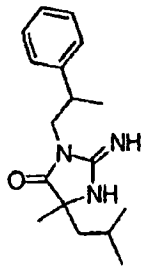
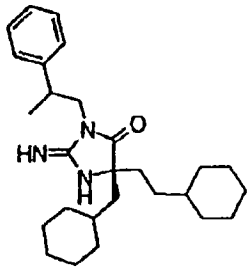
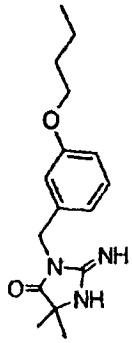
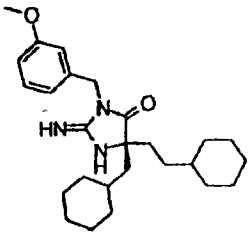
[0223]

38		280	281	131		413	414
39		281	282	132		414	415
40		282	283	133		415	416
41		282	283	134		415	416

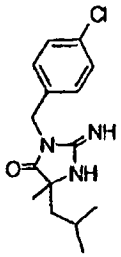
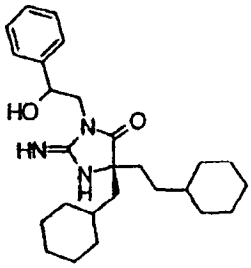
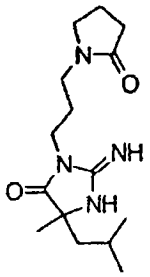
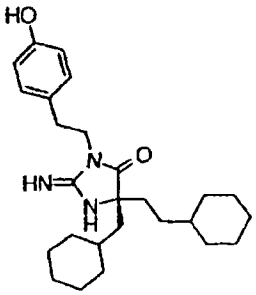
42		282	283	135		415	416
43		283	284	136		417	418

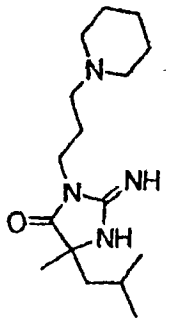
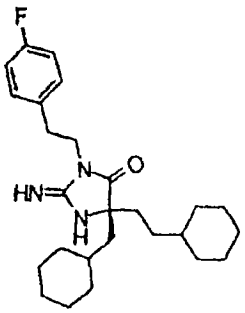
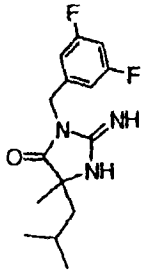
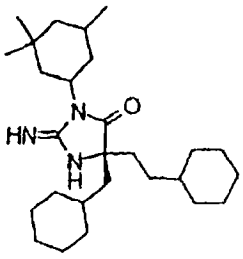
[0224]

44		285	286	137		419	420
45		287	288	138		421	422

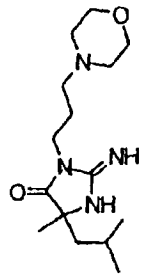
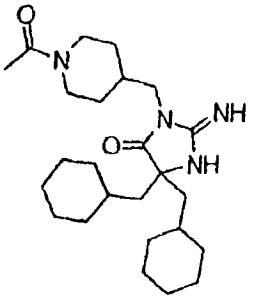
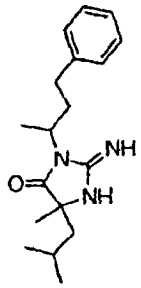
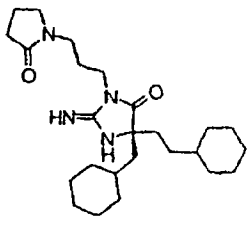
46		287	288	139		423	424
47		289	290	140		425	426

[0225]

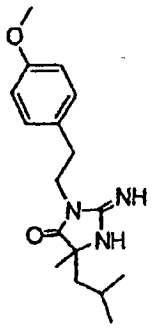
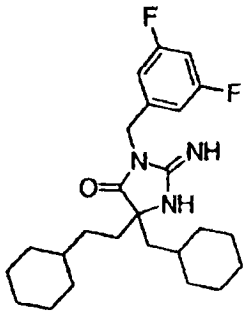
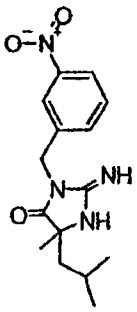
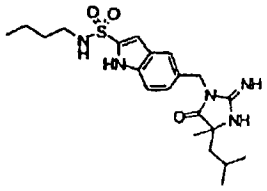
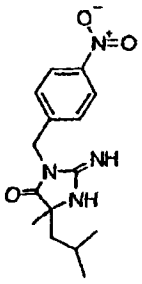
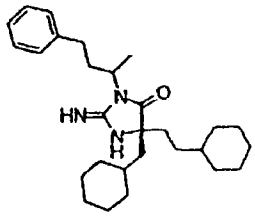
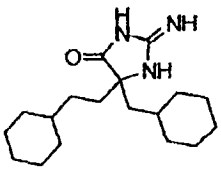
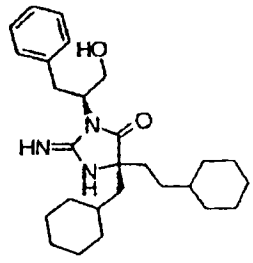
48		293	294	141		425	426
49		294	295	142		425	426

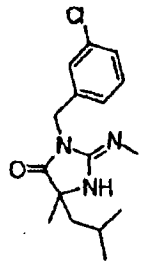
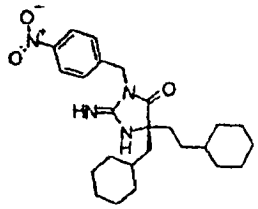
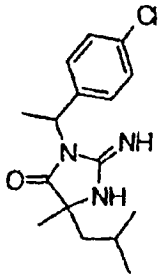
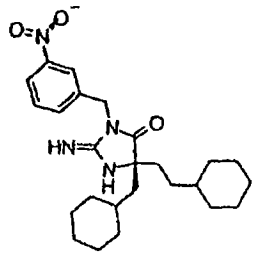
50		294	295	143		427	428
51		295	296	144		429	430

[0226]

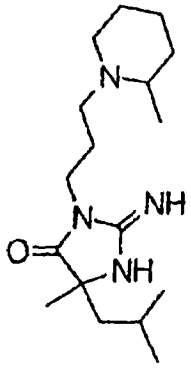
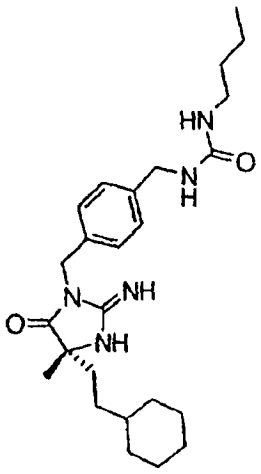
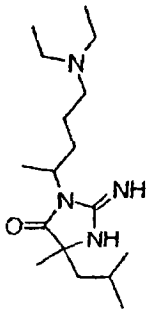
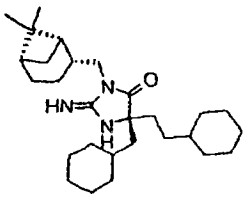
52		296	297	145		430	431
53		301	302	146		430	431

[0227]

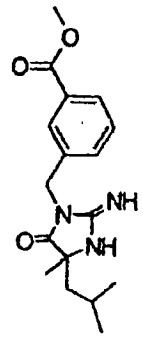
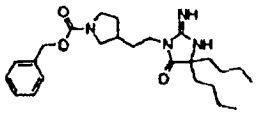
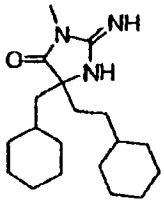
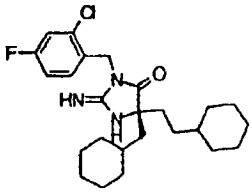
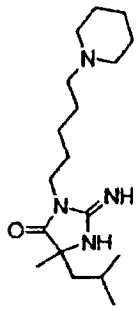
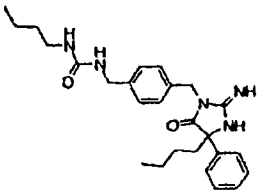
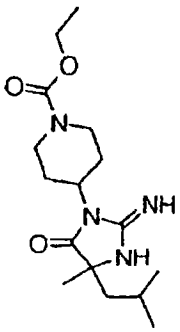
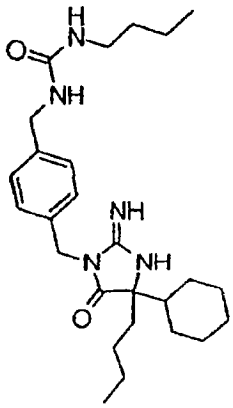
54		303	304	147		431	432
55		304	305	148		433	434
56		304	305	149		437	438
57		305	306	150		439	440

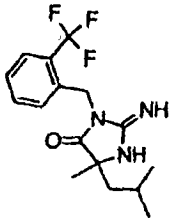
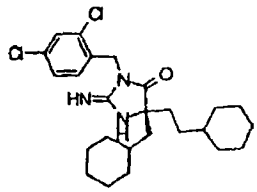
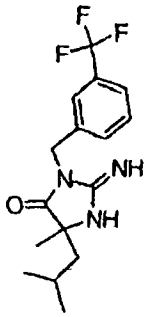
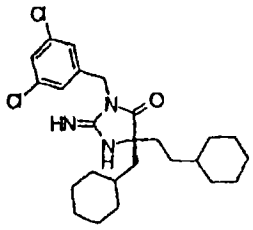
58		307	308	151		440	441
59		307	308	152		440	441

[0228]

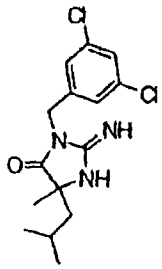
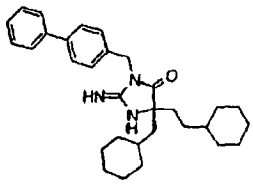
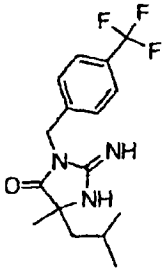
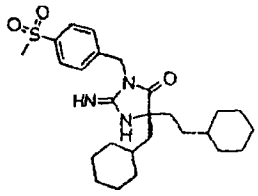
60		308	309	153		441	442
61		310	311	154		441	442

[0229]

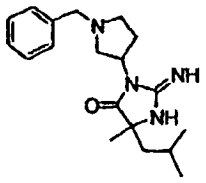
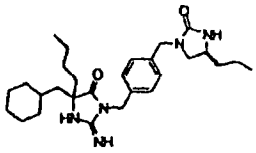
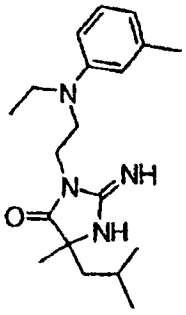
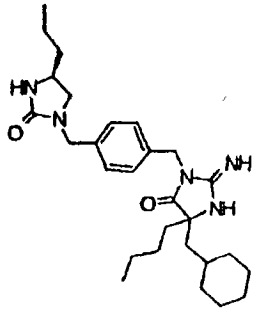
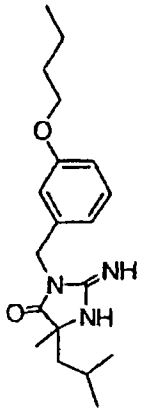
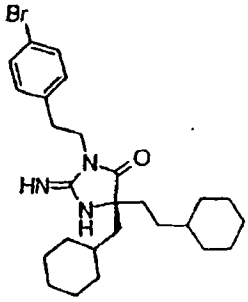
62		317	318	155		442	443
63		319	320	156		447	448
64		322	323	157		449	450
65		324	325	158		455	456

66		327	328	159		463	464
67		327	328	160		463	464

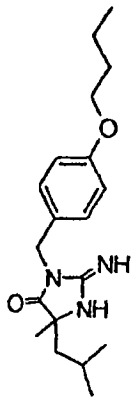
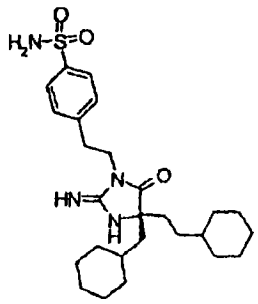
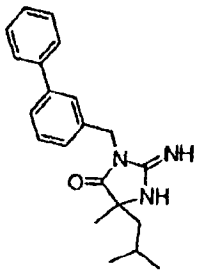
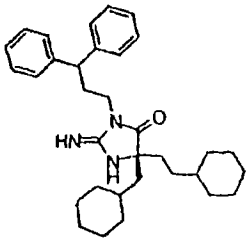
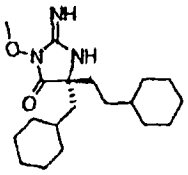
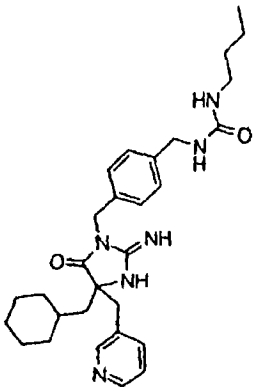
[0230]

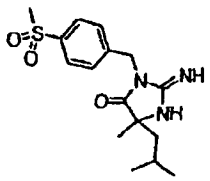
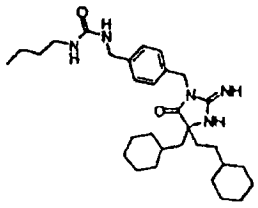
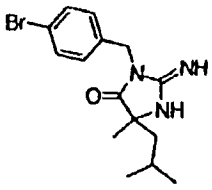
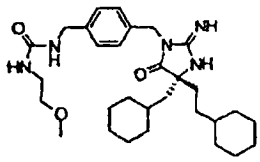
68		327	328	161		471	472
69		327	328	162		473	474

[0231]

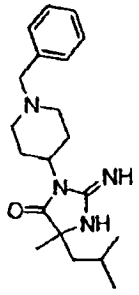
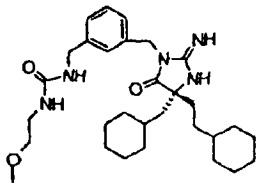
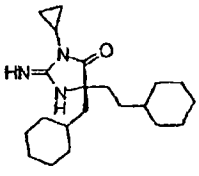
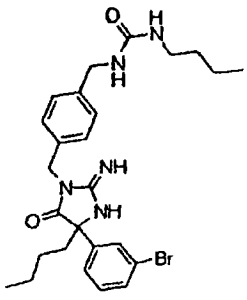
70		328	329	163		481	482
71		330	331	164		481	482
72		331	332	165		487	488

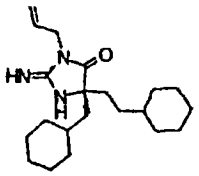
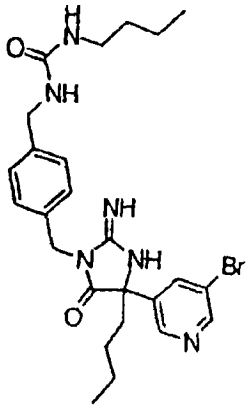
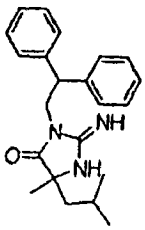
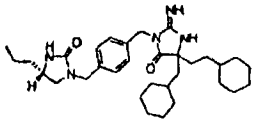
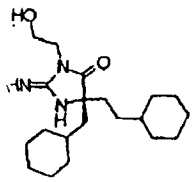
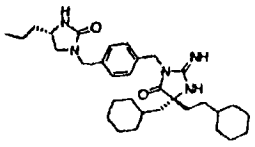
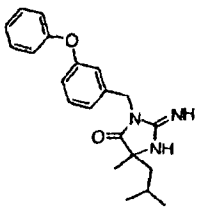
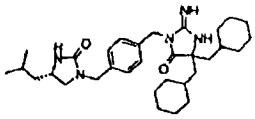
[0232]

73		331	332	166		488	489
74		335	336	167		499	500
75		335	336	168		504	505

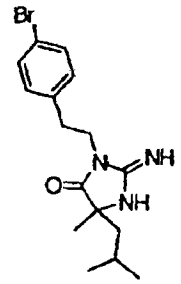
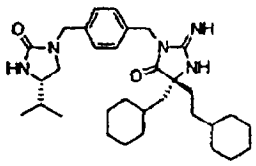
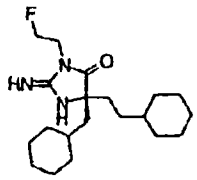
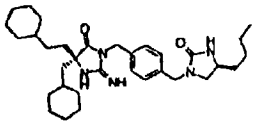
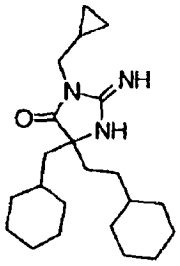
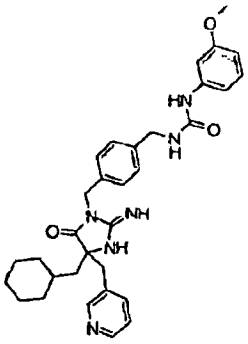
76		337	338	169		523	524
77		337	338	170		525	526

[0233]

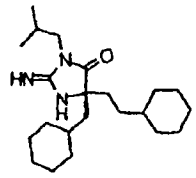
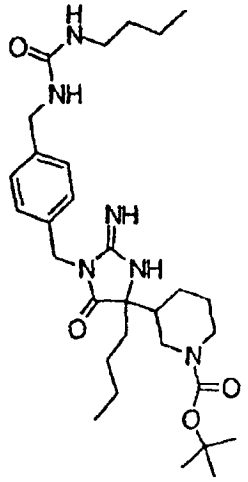
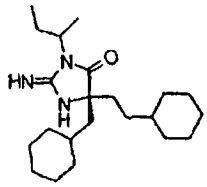
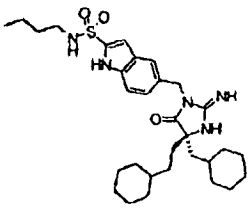
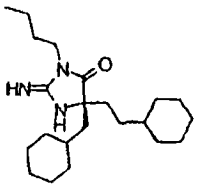
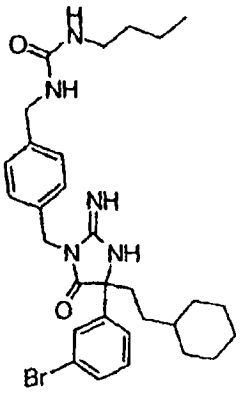
78		342	343	171		525	526
79		345	346	172		527	528

	80		345	346	173		528	529
[0234]	81		349	350	174		535	536
	82		349	350	175		535	536
	83		351	352	176		535	536

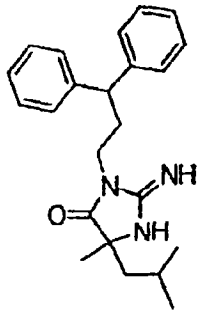
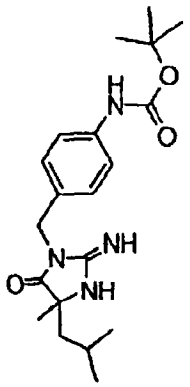
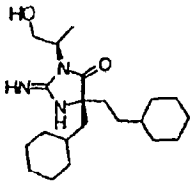
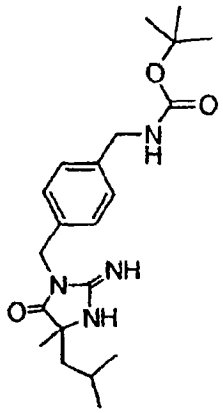
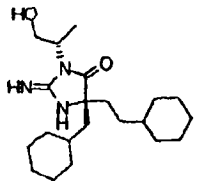
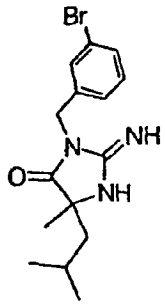
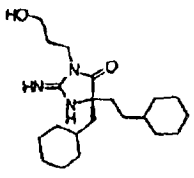
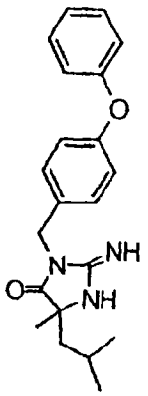
[0235]

84		351	352	177		535	536
85		351	352	178		550	551
86		359	360	179		554	555

[0236]

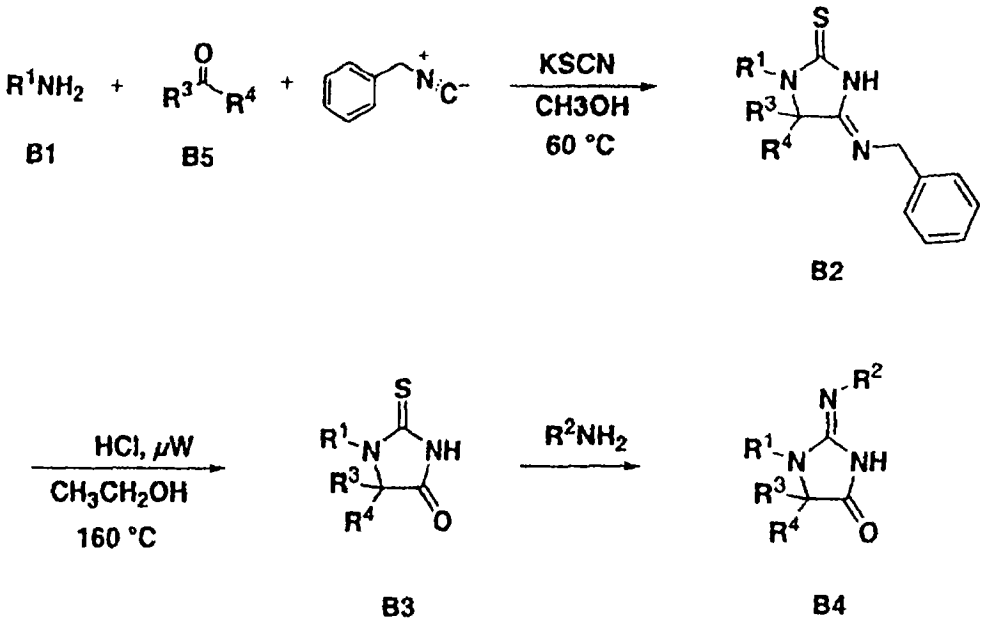
87		361	362	180		556	557
88		361	362	181		569	570
89		361	362	182		581	582

[0237]

90		363	364	183		374	NA
91		363	364	184		388	NA
92		363	364	185		337	NMR
93		363	364	186		351	NMR

[0238] 方法 B

[0239]



[0240] 使用改进的文献方法 (Ugi, I. Angew. Chem. 1962,74 9-22)。

[0241] 方法 B,步骤 1 :

[0242] 将硫代氰酸钾 (0.56g,5.73mmol) 加入到 B1(盐酸盐, R^1 = 3- 氯苯乙基)(1.1g, 5.76mmol) 的无水 CH_3OH(15ml) 溶液中。反应混合物加热至 60℃ 1 小时。过滤悬浮液,将滤液加入到 B5(R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu)(0.72ml,5.73mmol) 和苄胺 (0.77ml,6.3mmol) 中。搅拌混合物过夜,然后浓缩溶液,残余物用快速色谱法 (用乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化,得到 0.28g B2(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, R^1 = 3- 氯苯乙基)。

[0243] 方法 B,步骤 2 :

[0244] 将 40% 浓 HCl 的 CH_3CH_2OH 溶液加入到 B2(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, R^1 = 3- 氯苯乙基) 中,将溶液在 160℃ 的微波中加热 30 分钟。浓缩溶液,用反相制备型 HPLC(用 CH_3CN/H_2O(含 0.1% 甲酸) 梯度洗脱) 纯化,得到 B3(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, R^1 = 3- 氯苯乙基)。

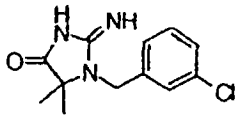
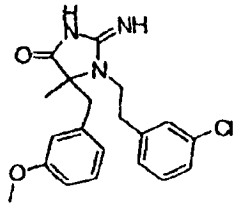
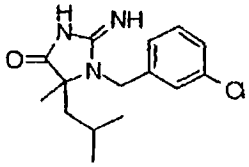
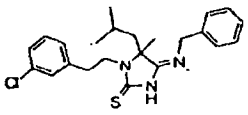
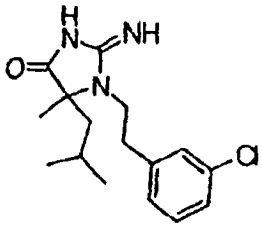
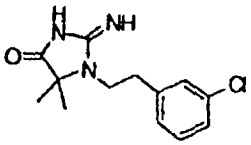
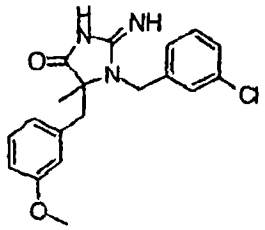
[0245] 方法 B,步骤 3 :

[0246] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法,用 B3(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, R^1 = 3- 氯苯乙基) 制备化合物 B4(R^2 = H, R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, R^1 = 3- 氯苯乙基)。

[0247] NMR(CD_3OD) : δ 8.1, br, 1H ; δ 7.35, s, 1H ; δ 7.25, m, 3H ; δ 3.6, m, 1H ; δ 3.4, m, 1H ; δ 3.0, m, 1H ; δ 2.8, m, 1H ; δ 1.75, m, 1H ; δ 1.6, m, 1H ; δ 1.35, m, 1H ; δ 1.2s, 3H ; δ 0.8, m, 6H. ES_LCMS(m/e) :308.1

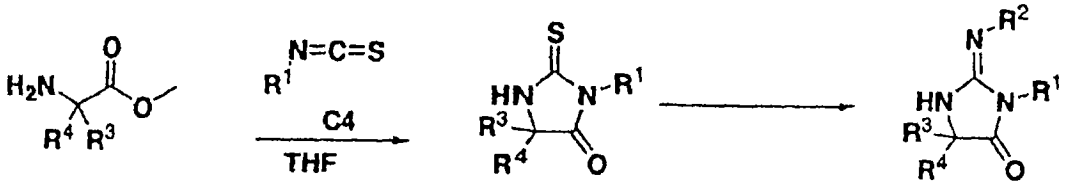
[0248] 下列化合物用类似的方法制备 :

[0249]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
545		251	252	549		371	372
546		293	294	550		413	
547		307	308	551		265	
548		357	358				

[0250] 方法 C

[0251]



C1 C2 C3

[0252] 方法 C，步骤 1：

[0253] 将 C1($R^3 = R^4 = CH_2CH_2CH_2CH_3$)(50mg，0.25mmol) 与 C4($R^1$ = 3- 氯苯基)(38μl，0.26mmol) 的溶液回流过夜。加入 trisamine 树脂 (2eq)、聚苯乙烯异氰酸酯树脂 (2eq)，搅拌混合物。3 小时后，过滤悬浮液，树脂用 CH_2Cl_2(3x)、CH_3OH(3x) 洗涤。浓缩滤液，得到 C2(R^1 = 3-Cl-C_6H_4，$R^3 = R^4 = CH_2CH_2CH_2CH_3$)(60mg，68％)。

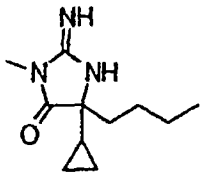
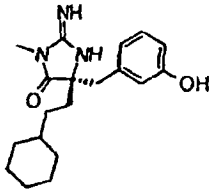
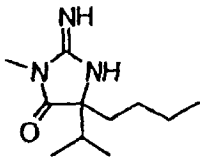
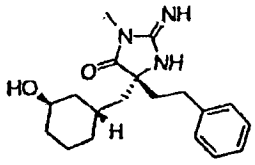
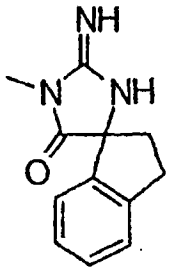
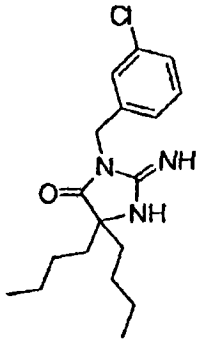
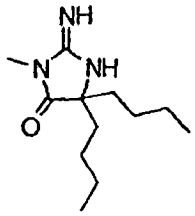
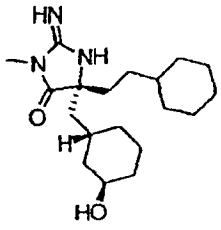
[0254] 方法 C，步骤 2：

[0255] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，用 C2(R^1 = 3-Cl-C_6H_4，$R^3 = R^4 = CH_2CH_2CH_2CH_3$) 制备化合物 C3($R^1$ = 3-Cl-C_6H_4，R^2 = H，$R^3 = R^4 = CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

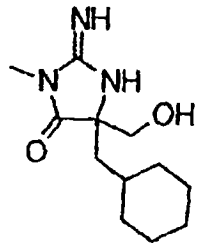
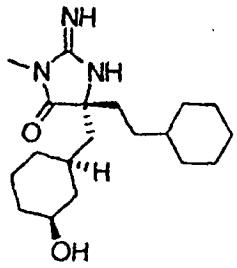
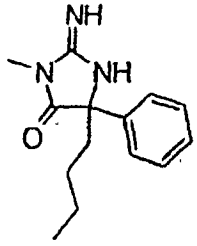
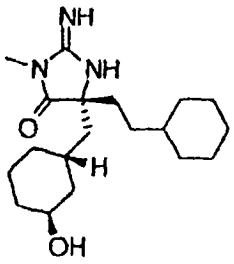
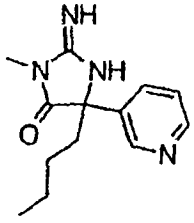
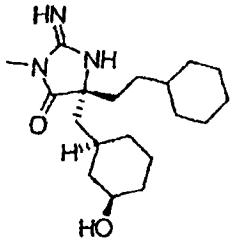
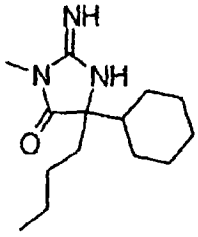
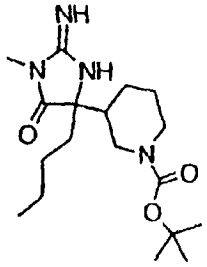
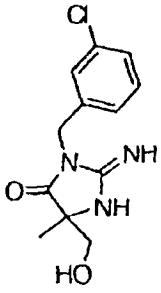
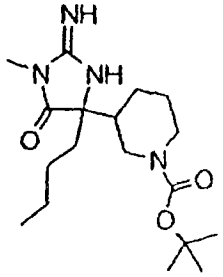
[0256] NMR(CDCl3)：δ 7.4，m，2H；δ 7.2，m，2H；δ 5.0，s，2H；δ 1.7，m，4H；δ 1.1，m，8H；δ 0.7；m，6H. ES-LCMS(m/e)：336.1.

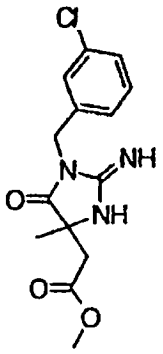
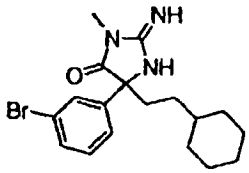
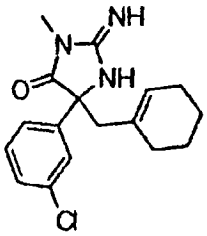
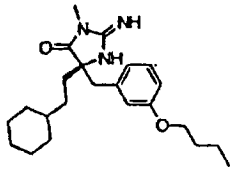
[0257] 下列化合物用类似的方法制备：

[0258]

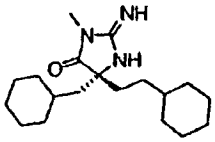
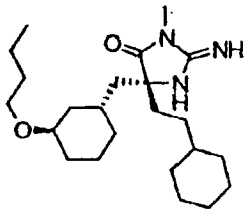
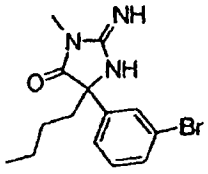
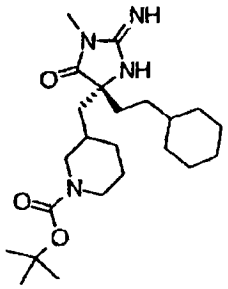
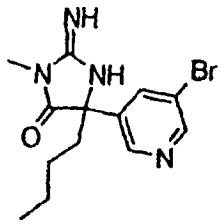
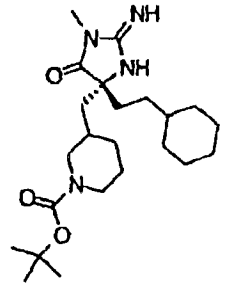
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
641		209	210	655		329	330
642		211	212	656		329	330
643		215	216	657		335	336
644		225	226	658		335	336

[0259]

645		239	240	659		335	336
646		245	246	660		335	336
647		246	247	661		335	336
648		251	252	662		352	353
649		267	268	663		352	353

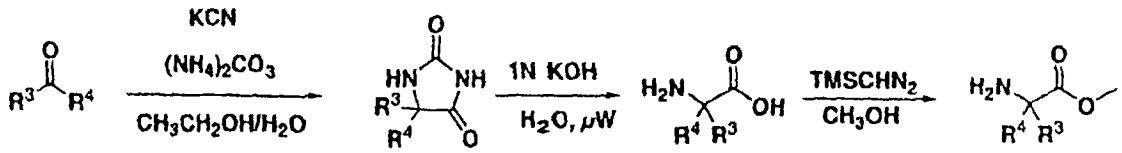
650		309	310	664		377	378
651		317	318	665		385	386

[0260]

652		319	320	666		391	392
653		323	324	667		420	421
654		324	325	668		420	421

[0261] 方法 D

[0262]



D1 D2 D3 D4

[0263] 方法 D，步骤 1：

[0264] 将 D1($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)(20g)、氰化钾 (40g)、碳酸铵 (15g)、乙醇 (100ml) 与 H_2O(200ml) 的混合物在 130℃的密封烧瓶中加热过夜，过滤后用水洗涤，得到 25g D2($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)。

[0265] 方法 D，步骤 2：

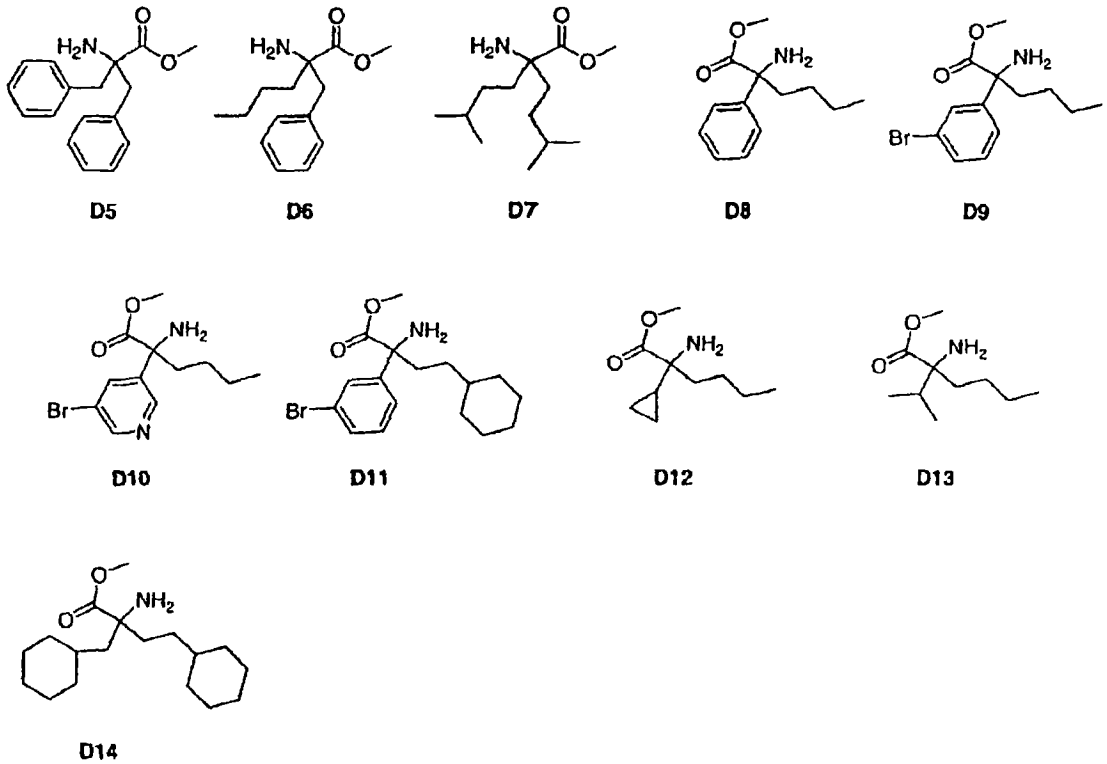
[0266] 将 2N KOH 溶液 (3eq) 加入到 D2($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)(1eq) 中，经 185℃的微波照射 3 小时，然后向溶液中加入浓 HCl，直到 pH = 2-3 为止。过滤固体，用水洗涤，得到 D3($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)。

[0267] 方法 D，步骤 3：

[0268] 将三甲基甲硅烷基重氮甲烷的己烷溶液 (2N)(2eq) 滴加到 D3($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)(1eq) 的无水 CH_3OH(30ml) 溶液中。1 小时后，再加入 2eq 三甲基甲硅烷基重氮甲烷的己烷溶液 (2N)，搅拌反应物 20 分钟，然后浓缩。将残余物溶于 0.2N HCl 溶液 (25ml) 中，用乙醚洗涤 (3x)。将 Na_2CO_3 饱和溶液加入到水相中，直到溶液的 pH 变为碱性。溶液用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并有机萃取液，经 Na_2SO_4 干燥，浓缩，得到 D4($R^3 = R^4 = CH_2C_6H_5$)。

[0269] 以下的氨基酯用类似的方法制备。

[0270]



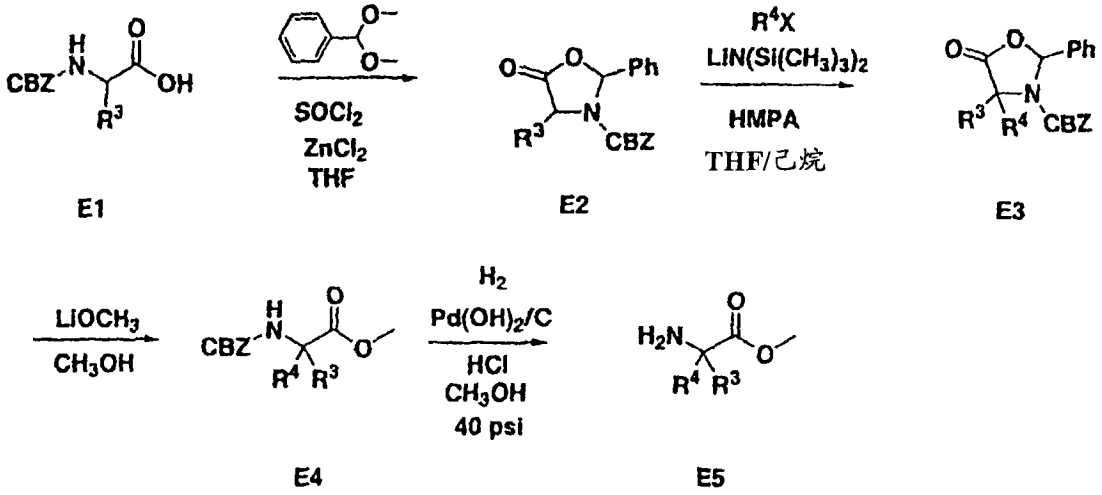
D5 D6 D7 D8 D9

D10 D11 D12 D13

D14

[0271] 方法 E

[0272]



E1 E2 E3 E4 E5

[0273] 方法 E，步骤 1：

[0274] 在 0℃、氮气氛下，将亚硫酰氯 (0.47ml，6.38mmol) 滴加到 E1(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$) (2g，6.38mmol)、苯甲醛缩二甲醇 (0.96ml，6.38mmol) 的无水 THF 溶液中。5 分钟后，加入 $ZnCl_2$(0.87g，6.38mmol)，在 0℃搅拌反应混合物。3 小时后，再加入 $ZnCl_2$(0.18g，1.28mmol)、亚硫酰氯 (0.1ml，1.28mmol)，在 0℃搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冰 /H_2O 的搅拌悬浮液中。不时搅拌混合物，直到冰融化。水溶液用乙醚萃取 (3x)。合并的有机萃取液用 H_2O(3x)、$NaHCO_3$ 饱和水溶液 (1x)、H_2O(2x) 洗涤。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。粗产物用快速色谱法 (用乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化，得到化合物 E2(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$)。

[0275] 方法 E，步骤 2：

[0276] 在氮气氛下，将六甲基二硅叠氮化锂的己烷溶液 (1.0M，1.65ml，1.64mmol) 滴加到 E2(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$) (600mg，1.49mmol)、HMPA(0.85ml) 和 THF(6.5ml) 的 -78℃溶液中。15 分钟后，滴加异丁基碘 (0.52ml，4.48mmol)，将反应混合物在 -78℃下搅拌 3 小时。使反应物升至 -65℃，搅拌 2 小时，升至室温过夜。将反应溶液倒入 $NaHCO_3$ 饱和水溶液 / 乙醚 / 冰的混合物中。水层用乙醚萃取 (3x)。合并有机萃取液，用盐水洗涤 (2x)。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。粗产物用快速色谱法 (用乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化，得到化合物 E3(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0277] 方法 E，步骤 3：

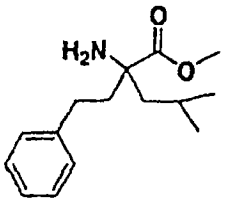
[0278] 将甲醇锂溶液 (1N CH_3OH 溶液)(0.36ml，0.36mmol) 加入到化合物 E3(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) 中。将反应混合物在室温下振荡 50 分钟。再加入 0.55eq 甲醇锂。2.5 小时后，将 $NaHSO_3$ 饱和水溶液 (0.75ml)、乙酸乙酯 (3ml) 加入到反应混合物中，振荡 15 分钟。过滤悬浮液。所得白色固体用 $NaHSO_3$ 饱和水溶液 (1x)、乙酸乙酯 (1x) 洗涤。分离出滤液的水相，用乙酸乙酯 (2x) 萃取。合并有机萃取液，用 $NaHSO_3$ 饱和水溶液 (8x) 洗涤。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，得到 E4(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (109mg，87％)。

[0279] 方法 E，步骤 4：

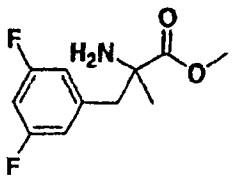
[0280] 将 1N HCl(0.28ml，0.28mmol)、20 ％ 氢氧化钯 / 碳 (22mg) 加入到 E4(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (109mg，0.28mmol) 的 CH_3OH(4ml) 溶液中。将反应混合物在 40psi 下氢化。2.5 小时后，过滤反应物，催化剂用 CH_3OH 洗涤 (3x)。浓缩滤液，得到 E5(R^3 = $CH_2CH_2C_6H_5$，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$) (7gmg，96％)。

[0281] 以下的氨基酯用类似的方法合成。

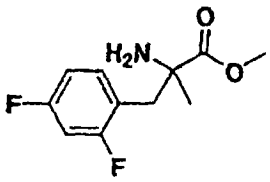
[0282]



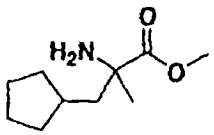
E6



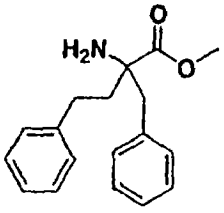
E7



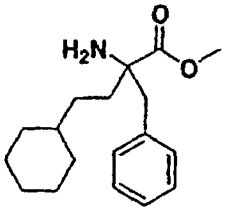
E8



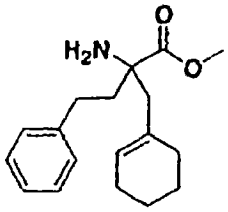
E9



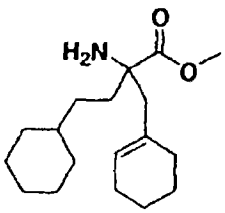
E10



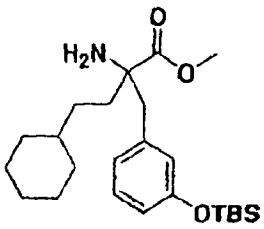
E11



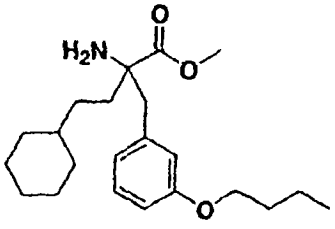
E12



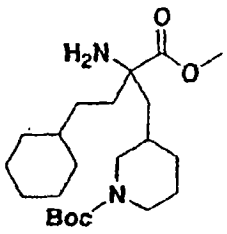
E13



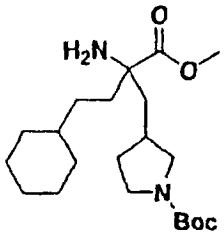
E14



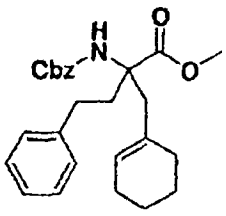
E15



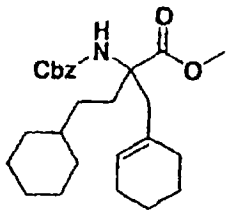
E16



E17



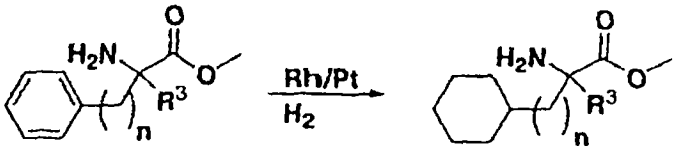
E18



E19

[0283] 方法 F

[0284]

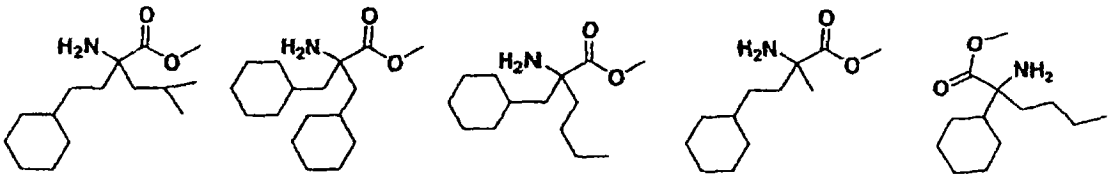


D5 F1

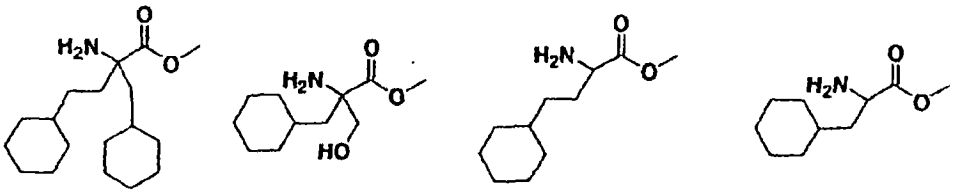
[0285] 将 20g D5(R^3 = 苄基，n = 1) 与 1.5eq HCl 的 500ml 甲醇溶液用 1g Rh/C(5% w/w)，2g Pt/C(5% w/w) 在 60Psi 下氢化 2 天。过滤固体，用过量甲醇洗涤。蒸发合并的溶液，得到 20g F1(R^3 = 环己基甲基，n = 1) 的盐酸盐。

[0286] 以下的氨基酯用类似的方法制备。

[0287]



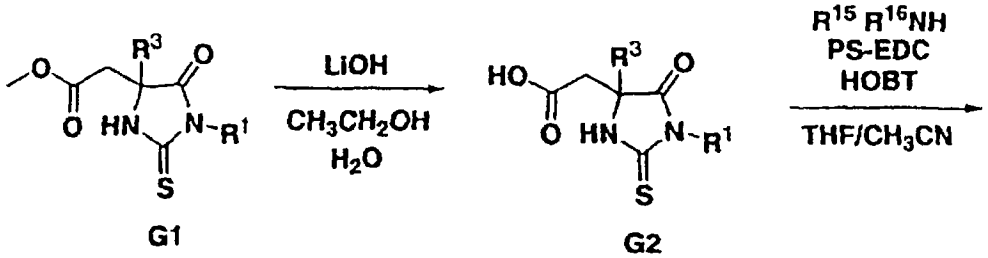
F2 F3 F4 F5 F6



F7 F8 F9 F10

[0288] 方法 G

[0289]



G1 G2 G3 G4

[0290] 方法 G，步骤 1：

[0291] 将氢氧化锂一水合物 (100mg，2.45mmol) 的 H_2O(0.5ml) 溶液加入到 G1(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)，R^3 = CH_3) (400mg，1.23mmol，按照类似于方法 C 步骤 1 的方法制备) 的乙醇 (5ml) 溶液中。2.5 小时后，加入另一批氢氧化锂一水合物 (100mg，2.45mmol)。5.5 小时后，反应混合物用 H_2O(15ml) 稀释，用乙醚萃取 (2x)。将 30％ HCl 溶液加入到水相中，直到其 pH = 1-2 为止。向溶液中加入 NaCl 至饱和，用乙酸乙酯萃取 (3x)。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，得到 G2(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)，R^3 = CH_3) (357mg，93％)。

[0292] 方法 G，步骤 2：

[0293] 将苄胺 (1.2eq) 溶液加入到含 G2(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)，R^3 = CH_3) (1eq)、HOBT(1.5eq)、聚苯乙烯 EDC 树脂 (94mg，1.53mmol/g，3eq)1 ： 1 的 THF ： CH_3CN(1ml) 中。将反应混合物在室温下振荡过夜。加入 trisamine 树脂 (85mg，3.38mmol/g，6eq)、异氰酸酯树脂 (100mg，1.47mmol/g，3eq)。6 小时后，过滤悬浮液，浓缩滤液，得到 G3(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)，R^3 = CH_3，R^{15} = $CH_2C_6H_5$，R^{16} = H)。

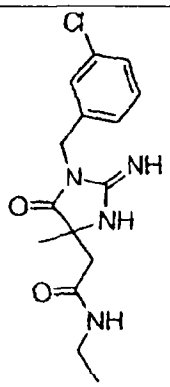
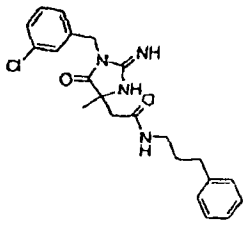
[0294] 方法 G，步骤 3：

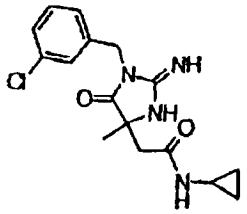
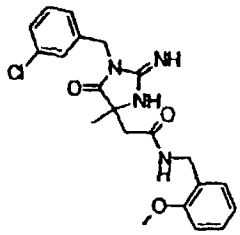
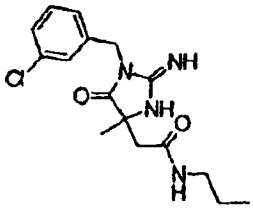
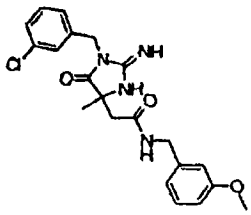
[0295] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，用 G3(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)，R^3 = CH_3，R^{15} = $CH_2C_6H_5$，

R^{16} = H) 制备化合物 G4(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^2 = H, R^3 = CH_3, R^{15} = $CH_2C_6H_5$, R^{15} = H)。

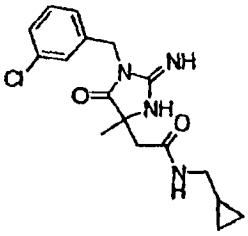
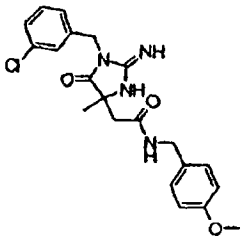
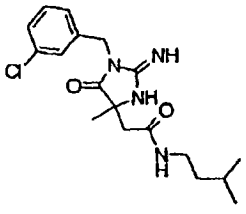
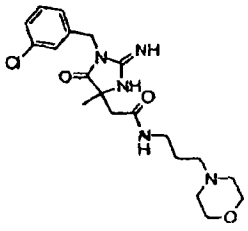
[0296] 下列化合物用类似的方法制备：

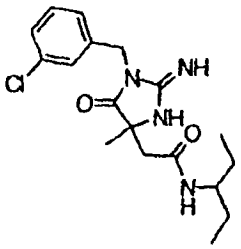
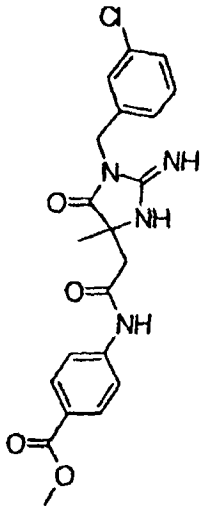
[0297]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
669		322	323	682		412	413

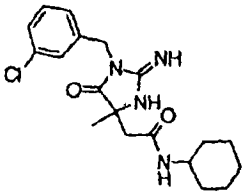
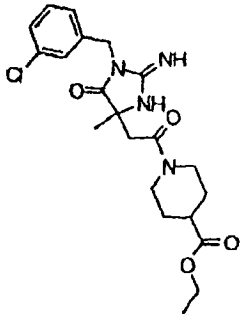
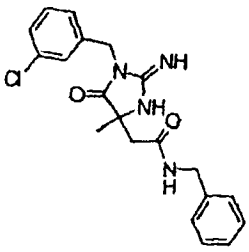
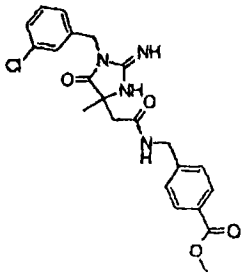
670		334	335	**683**		414	415
671		336	337	**684**		414	415

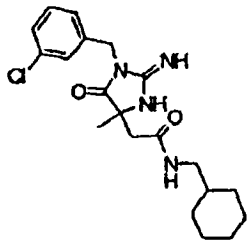
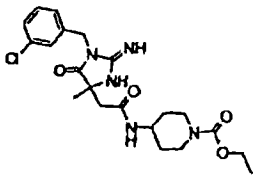
[0298]

672		348	349	**685**		414	415
673		364	365	**686**		421	422

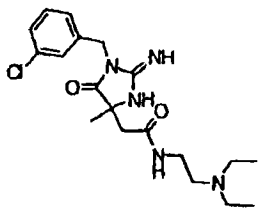
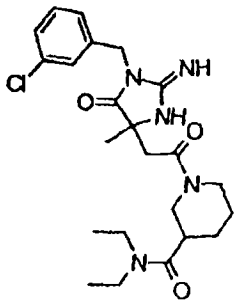
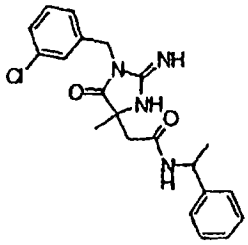
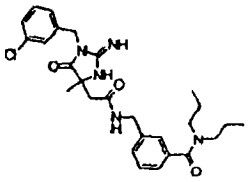
674		364	365	687		428	429

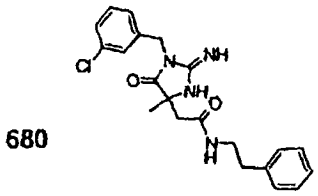
[0299]

675		376	377	688		434	435
676		384	385	689		442	443

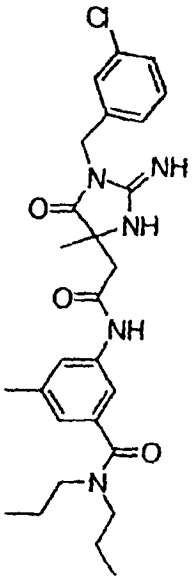
677		390	391	**690**		449	450

[0300]

678		393	394	**691**		461	462
679		398	399	**692**		511	512

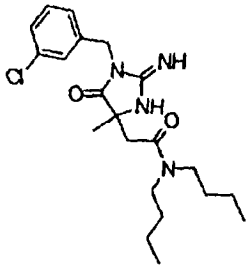


680 398 399



693 511 512

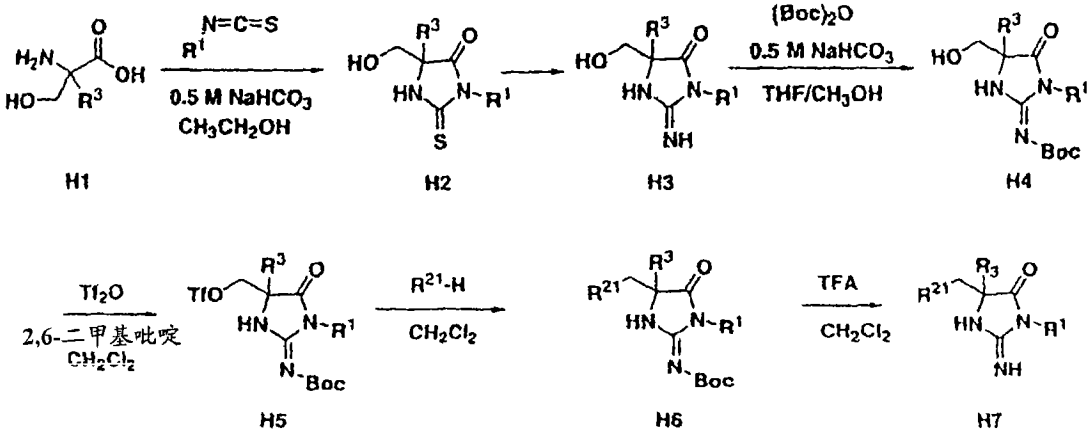
[0301]



681 406 407

[0302] 方法 H

[0303]



[0304] 方法 H,步骤 1 :

[0305] 将 R^1-NCS(R^1 = 3- 氯苄基)(11.5ml,78mmol) 加入到 H1(R^3 = CH_3)(5g,39mmol) 的 1 : 1 0.5M $NaHCO_3$: CH_3CH_2OH 溶液中。将反应混合物在 50℃下加热过夜。冷却反应物,用水稀释。水相用乙酸乙酯萃取 (5x)。合并有机萃取液,用水洗涤 (2x),经 Na_2SO_4 干燥。过滤溶液,除去溶剂,得到小体积溶液。加入己烷,过滤所得悬浮液,得到 6.8g 固体 H2(R^3 = CH_3, R^1 = $CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$)(61%)。

[0306] 方法 H,步骤 2 :

[0307] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法,用 H2(R^3 = CH_3, R^1 = $CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$) 合成化合

物 H3(R^3 = CH_3, R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4))。

[0308] 方法 H,步骤 3 :

[0309] 将 0.5M $NaHCO_3$ 的 H_2O 溶液 (28ml,14mmol)、二碳酸二叔丁酯 (3.69g,16.9mmol) 加入到粗制的 H3(R^3 = CH_3, R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4)) (14mmol) 的 1 : 3 CH_3OH : THF 溶液中。反应物在室温下搅拌 2.5 小时,然后在 -10℃下贮存过夜。反应物用盐水洗涤,用乙酸乙酯萃取 (4x)。合并有机萃取液,用盐水洗涤 (1x)。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥,过滤后浓缩。粗产物用快速色谱法 (用乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 纯化,得到 1.5g H4(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3)。

[0310] 方法 H,步骤 4 :

[0311] 在 -30℃,将三氟甲磺酸酐 (128μl,0.76mmol) 的 CH_2Cl_2(5ml) 溶液滴加到 H4(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3) (200mg,0.55mmol) 和 2,6- 二甲基吡啶 (176μl,2.18mmol) 的溶液中。搅拌反应混合物 1.5 小时。在 -20℃加入水 (10ml),撤去冰浴。搅拌反应物,直到其达到 0℃为止。分离出有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤后浓缩,得到 310mg H5(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3)。

[0312] 方法 H,步骤 5 :

[0313] 将粗制的 H5(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3) (0.11mmol) 与 7NNH_3/MeOH 溶液 (R^{21}-H = NH_2-H) (10eq) 的溶液在室温下搅拌过夜。浓缩反应溶液。粗产物用反相制备型 HPLC(用含 0.1% 甲酸的 CH_3CN/H_2O 梯度洗脱) 纯化,得到 H6(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3, R^{21} = NH_2)。

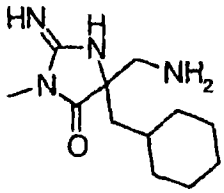
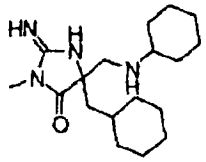
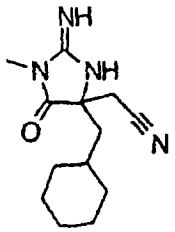
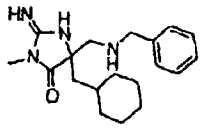
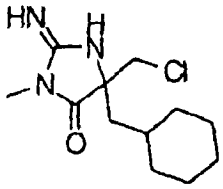
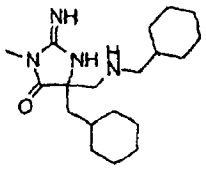
[0314] 方法 H,步骤 6 :

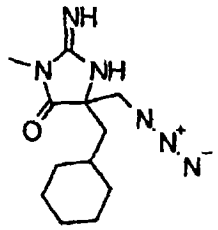
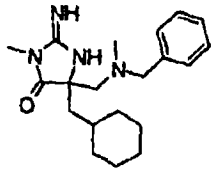
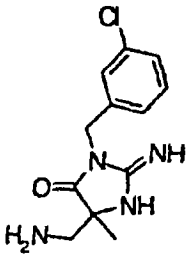
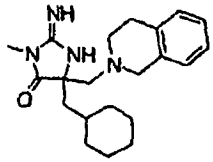
[0315] 将 50% 三氟乙酸的 CH_2Cl_2 溶液 (2ml) 加入到 H6(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3, R^{21} = NH_2) 中。40 分钟后,蒸发溶剂,残余物用制备型 HPLC/LCMS(用 CH_3CN/H_2O 梯度洗脱) 纯化,得到 H7(R^1 = CH_2(3-ClC_6H_4), R^3 = CH_3, R^{21} = NH_2)。

[0316] NMR($CDCl_3$), δ 7.45, m,3H ; δ 7.35, m,1H ; δ 4.9, m,2H ; δ 3.5, m,2H ; δ 1.65, s, 3H. ES_LCMS(m/e)267.07.

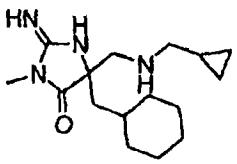
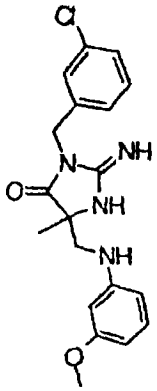
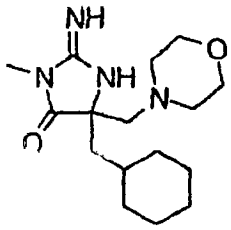
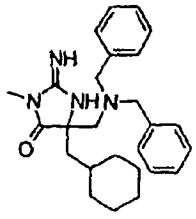
[0317] 下列化合物用类似的方法制备 :

[0318]

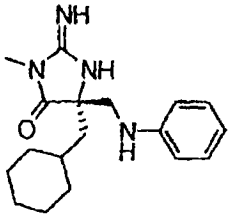
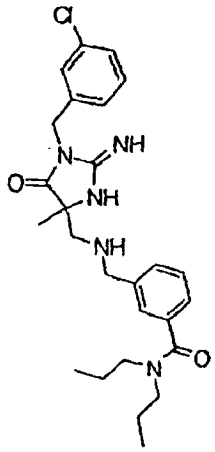
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
694		238	239	702		320	321
695		248	249	703		328	329
696		257	258	704		334	335

697		264	265	705		342	343
698		266	267	706		354	355

[0319]

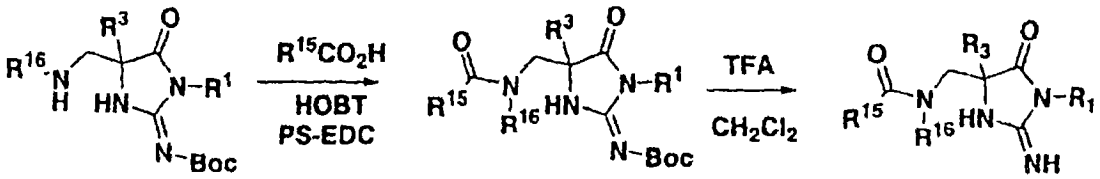
699		292	293	707		372	373
700		308	309	708		418	419

[0320]

701		314	315	709		483	484

[0321] 方法 I

[0322]



[0323] 方法 I，步骤 1：

[0324] 将二乙基氨基甲基聚苯乙烯树脂 (5eq) 加入到 I1 的甲酸盐 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$) 的 CH_2Cl_2 溶液中，搅拌悬浮液。15 分钟后，过滤混合物，树脂用 CH_2Cl_2 洗涤 (4x)。浓缩滤液，得到游离碱 I1 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$)。

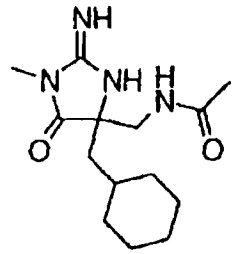
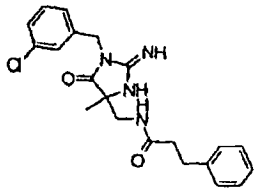
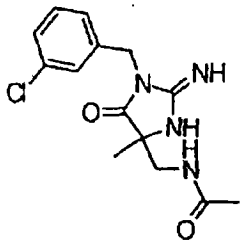
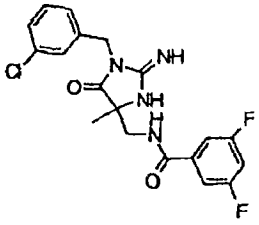
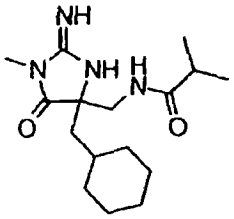
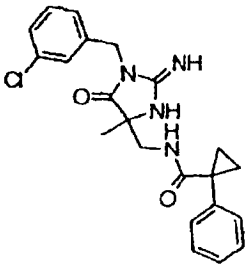
[0325] 将 $R^{15}COOH$ (R^{15} = 苯乙基) (1.3eq) 的溶液加入到 EDC 树脂 (41mg，1.53mmol/g，3eq)、HOBT (1.5eq)、I1 游离碱 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$) (0.021mmol) 与 1 ：1 CH_3CN ：THF 的混合物中。搅拌悬浮液过夜。加入聚苯乙烯异氰酸酯树脂 (45mg，3eq)、聚苯乙烯 trisamine 树脂 (40mg，6eq) 和 1 ：1 CH_3CN ：THF 混合物 (0.5ml)。搅拌混合物 6 小时。过滤悬浮液，浓缩滤液，得到 I2 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$，$R^{15} = CH_2CH_2C_6H_5$)。

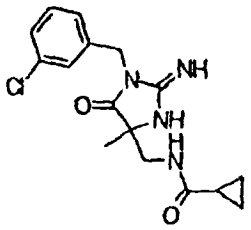
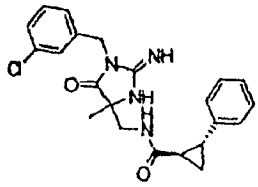
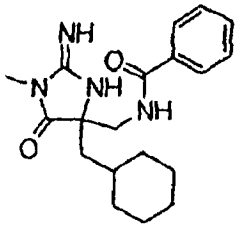
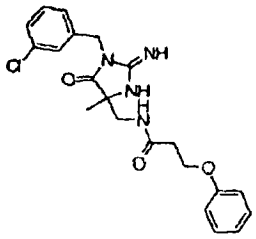
[0326] 方法 I，步骤 2：

[0327] 按照类似于方法 H 步骤 6 的方法，用 I2 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$，$R^{15} = CH_2CH_2C_6H_5$) 制备 I3 ($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{16} = H$，$R^{15} = CH_2CH_2C_6H_5$)。

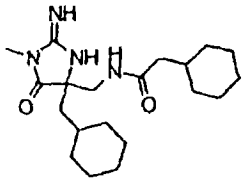
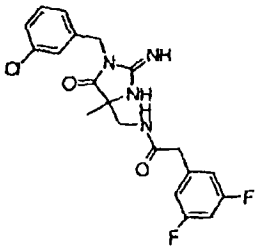
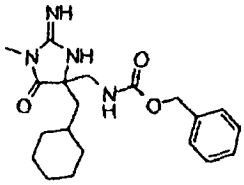
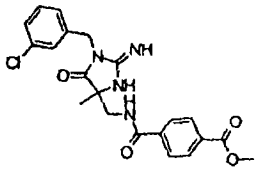
[0328] 下列化合物用类似的方法制备：

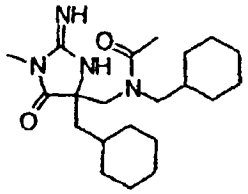
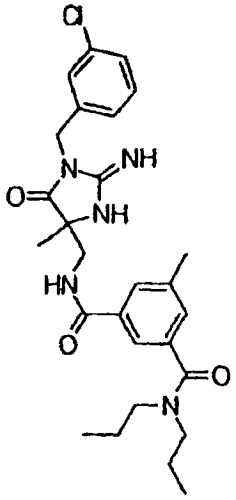
[0329]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
710		280	281	718		398	399
711		308	309	719		406	407
712		308	309	720		410	11

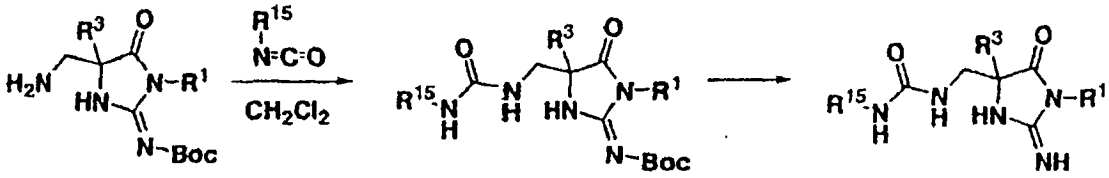
713		334	335	721		410	11
714		342	343	722		414	15

[0330]

715		362	363	723		420	21
716		372	373	724		428	29

[0331] 717  376 377 725  511 12

[0332] 方法 J

[0333] 

J1 J2 J3

[0334] 方法 J，步骤 1：

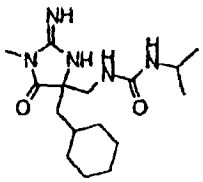
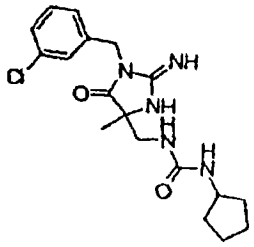
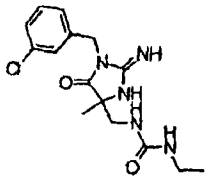
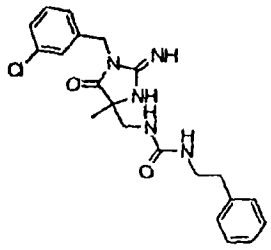
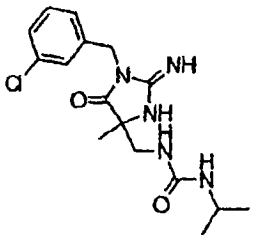
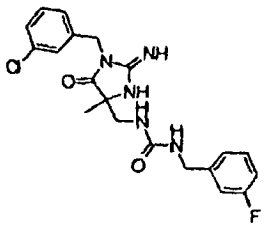
[0335] 将二乙基氨基甲基聚苯乙烯树脂 (5eq) 加入到 J1(TFA 盐，$R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$) 的 CH_2Cl_2 溶液中，搅拌悬浮液。15 分钟后，过滤混合物，树脂用 CH_2Cl_2 洗涤 (4x)。浓缩滤液，得到游离碱。将 $R^{15}NCO$(R^{15} = 丁基)(2eq) 的 CH_2Cl_2 溶液加入到游离碱 J1($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$)(0.021mmol) 的 1 ： 1 CH_3CN ： THF 中。搅拌悬浮液过夜。加入聚苯乙烯异氰酸酯树脂 (45mg，3eq)、聚苯乙烯 trisamine 树脂 (40mg，6eq) 和 1 ： 1 CH_3CN ： THF 混合物 (0.5ml)。搅拌混合物 6 小时。过滤悬浮液，浓缩滤液，得到 J2($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{15} = CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

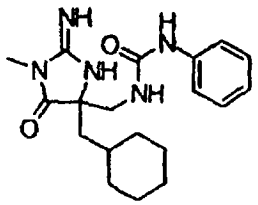
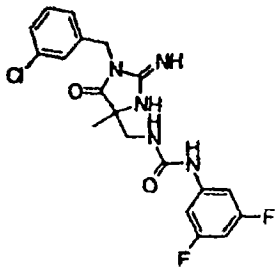
[0336] 方法 J，步骤 2：

[0337] 按照方法 H 步骤 2 中描述的方法，用 J2($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{15} = CH_2CH_2CH_2CH_3$) 制备化合物 J3($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$，$R^3 = CH_3$，$R^{15} = CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

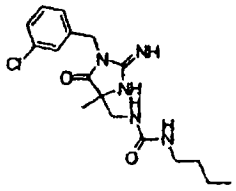
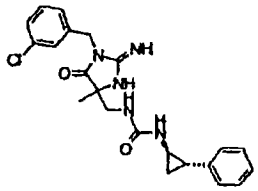
[0338] 下列化合物用类似的方法制备：

[0339]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
726		323	324	731		377	378
727		337	338	732		413	414
728		352		733		417	418

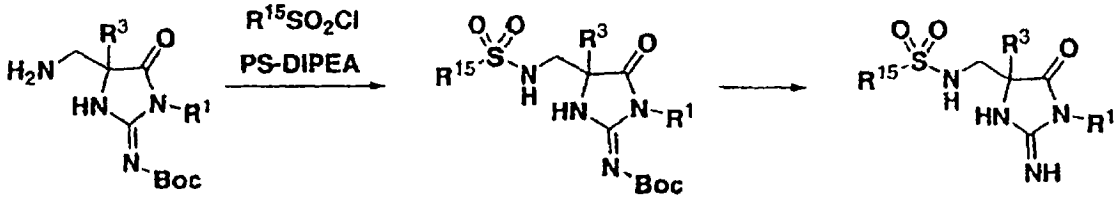
729  358 734  421 422

[0340]

730  365 366 735  425 426

[0341] 方法 K

[0342]



K1 K2 K3

[0343] 方法 K,步骤 1：

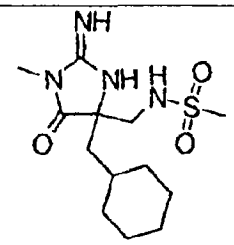
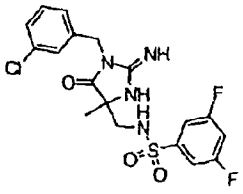
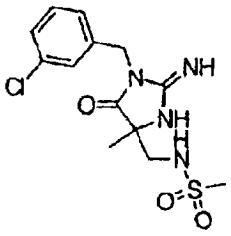
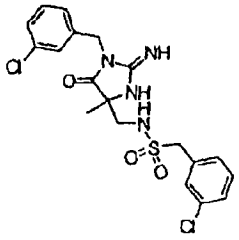
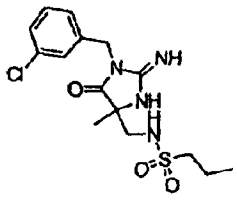
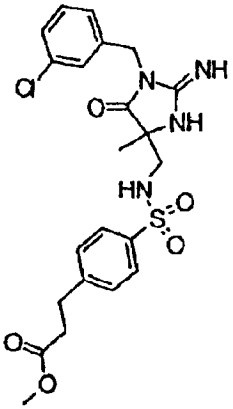
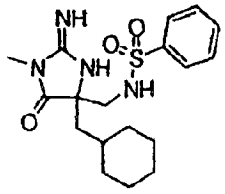
[0344] 将丙基 $R^{15}SO_2Cl$ 的溶液 (R^{15} = 丙基)(1.5eq) 加入到聚苯乙烯二异丙基乙胺树脂 (18mg,3.45mmol/g,3eq)、K1 游离碱 (方法 H,$R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$,$R^3 = CH_3$)(0.021mmol) 和 1 : 1 CH_3CN : THF 的悬浮液中。搅拌悬浮液过夜。加入聚苯乙烯异氰酸酯树脂 (45mg,3eq)、聚苯乙烯 trisamine 树脂 (40mg,6eq) 和 1 : 1 CH_3CN : THF 混合物 (0.5ml)。搅拌混合物 6 小时。过滤悬浮液,浓缩滤液,得到 K2($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$,$R^3 = CH_3$,$R^{15} = CH_2CH_2CH_3$)。

[0345] 方法 K,步骤 2：

[0346] 按照方法 H 步骤 6 中描述的方法,用 K2($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$,$R^3 = CH_3$,$R^{15} = CH_2CH_2CH_3$) 制备化合物 K3($R^1 = CH_2(3\text{-}ClC_6H_4)$,$R^3 = CH_3$,$R^{15} = CH_2CH_2CH_3$)。

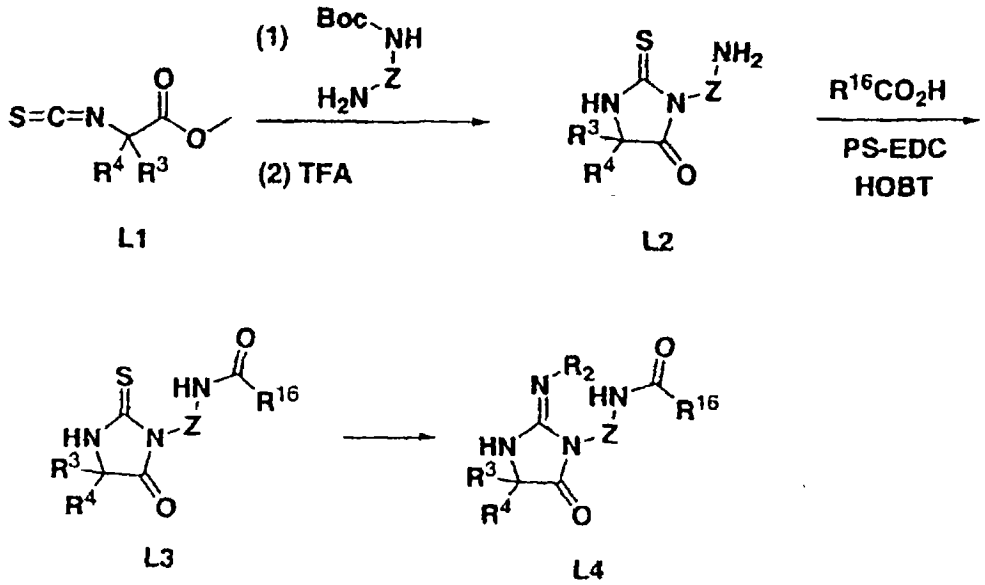
[0347] 下列化合物用类似的方法制备：

[0348]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
735		316	317	740		442	443
737		344	345	741		454	455
738		372	373	742		492	493
739		378	379				

[0349] 方法 L

[0350]



[0351] （在本流程中，-Z-NH-C(O)R^{16}- 等同于被 R^{21} 取代的 R^1 或者被烷基 -R^{22} 取代的 R^1，其中 R^{21} 和 R^{22} 为 -N(R^{15})C(O)R^{16}，R^{15} 为 H，其中 Z 为任选取代的亚烷基 - 亚芳基、亚烷基 - 亚芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂芳基、亚烷基 - 亚杂芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚环烷基、亚烷基 - 亚环烷基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基 - 亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基）。

[0352] 方法 L，步骤 1：

[0353] 将 L1(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$)(1eq)，Z = - 对亚甲基 - 苄基)(1.05eq) 的 CH_2Cl_2 溶液在室温下搅拌。将反应溶液浓缩，用快速色谱法纯化。产物用 50％三氟乙酸的 CH_2Cl_2 溶液处理 30 分钟。浓缩溶液。将残余物溶于 1N HCl(10ml) 中，用乙醚洗涤 (2x)。将 Na_2CO_3 饱和水溶液加入到水相中，直到溶液变成碱性。溶液用 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。合并 CH_2Cl_2 萃取液，经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩，得到 L2(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)。

[0354] 方法 L，步骤 2：

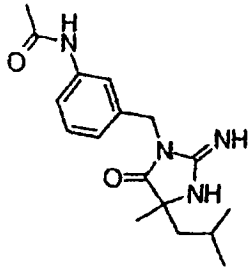
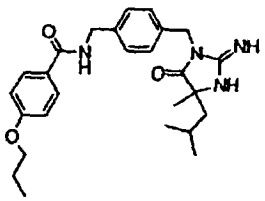
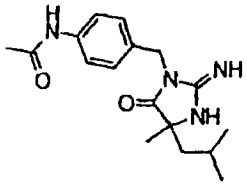
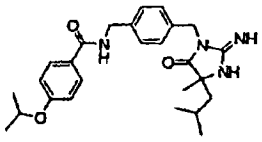
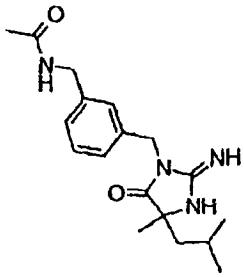
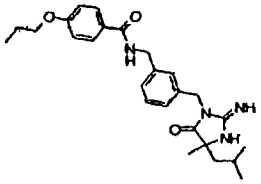
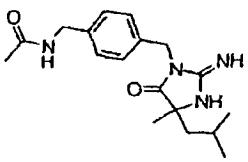
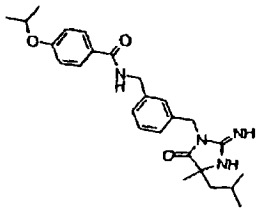
[0355] 按照方法 I 步骤 1 中描述的方法，用 L2(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-) 制备化合物 L3(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = $CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

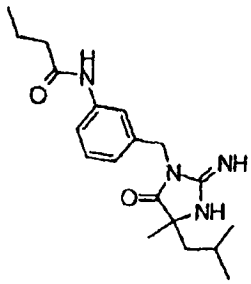
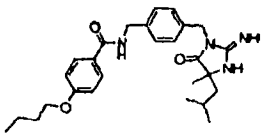
[0356] 方法 L，步骤 3：

[0357] 按照方法 A 步骤 3 中描述的方法，用 L3(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = $CH_2CH_2CH_2CH_3$) 制备化合物 L4(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^1 = $CH_2CH_2CH_2CH_3$)。

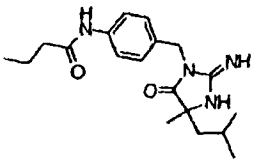
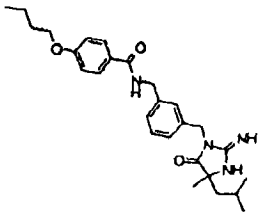
[0358] 下列化合物用类似的方法制备：

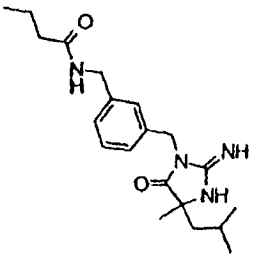
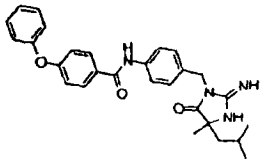
[0359]

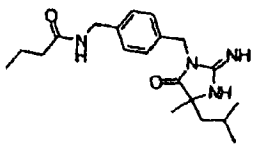
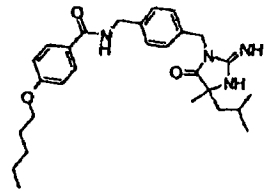
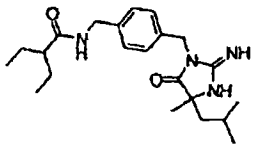
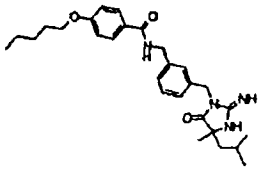
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
743		316	317	761		450	451
744		316	317	762		450	451
745		330	331	763		450	451
746		330	331	764		450	451

747		344	345	765		464	465

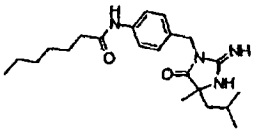
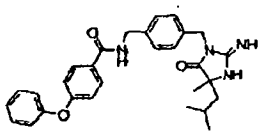
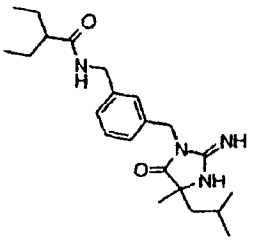
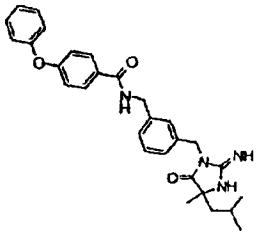
[0360]

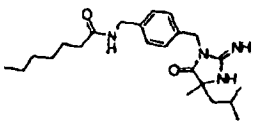
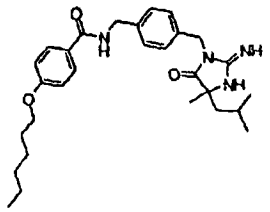
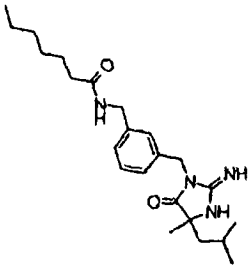
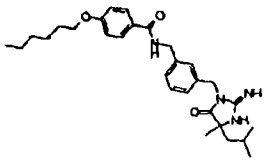
748		344	345	766		464	465

749		358	359	767		470	471

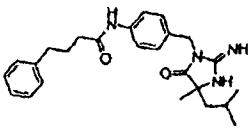
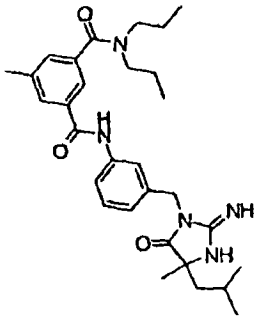
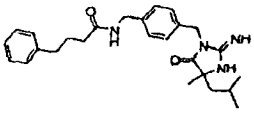
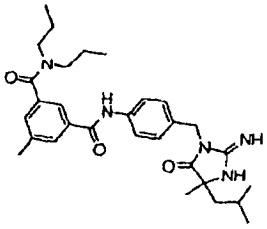
750		358	359	768		478	479
751		386	387	769		478	479

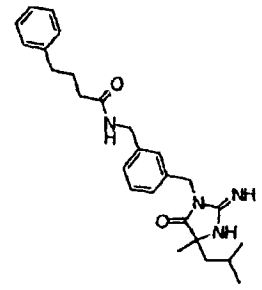
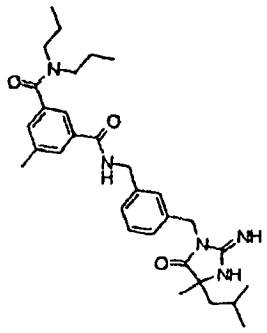
[0361]

752		386	387	770		484	485
753		386	387	771		484	485

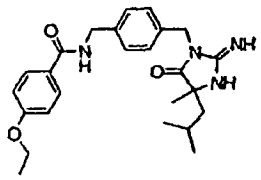
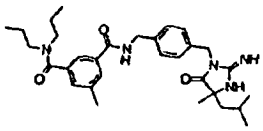
754		400	401	772		492	493
755		400	401	773		492	493

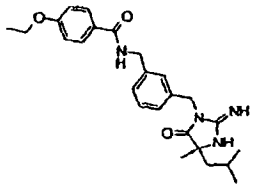
[0362]

756		420	421	774		519	520
757		434	435	775		519	520

758  434 435 776  533 534

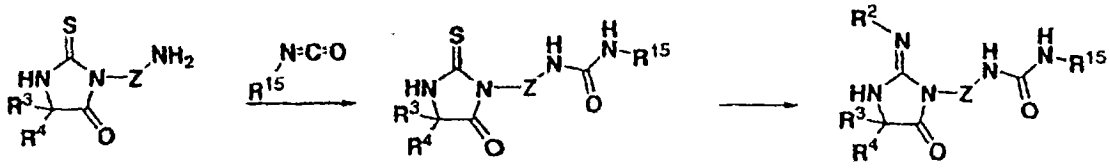
[0363]

759  436 437 777  533 534

760  436 437

[0364] 方法 M

[0365]



M1 M2 M3

[0366] （在本流程中，-Z-NH-C(O)NHR^{15}- 等同于被 R^{21} 取代的 R^{1} 或者被烷基 -R^{22} 取代的 R^{1}，其中 R^{21} 和 R^{22} 为 -N(R^{16})C(O)-NHR^{15}，R^{16} 为 H，其中 Z 为任选取代的亚烷基 - 亚芳基、亚烷基 - 亚芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂芳基、亚烷基 - 亚杂芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚环烷基、亚烷基 - 亚环烷基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基 - 亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基）。

[0367] 方法 M，步骤 1：

[0368] 按照方法 J 步骤 1 中描述的方法，用 M1（R^{3} = CH_3，R^{4} = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-）制备化合物 M2（R^{3} = CH_3，R^{4} = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{15} = 3，4- 二氟苯基）。

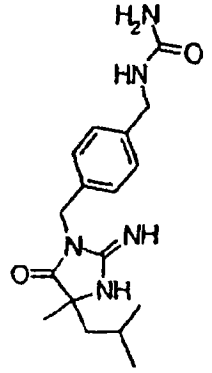
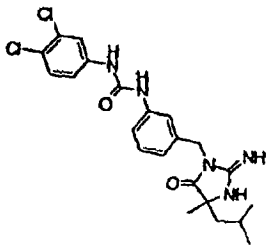
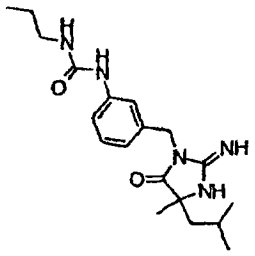
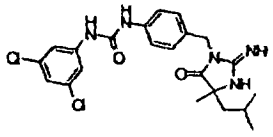
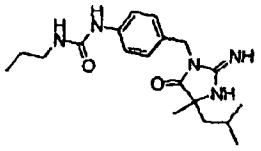
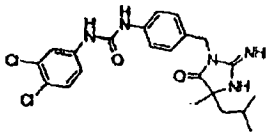
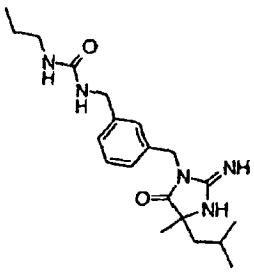
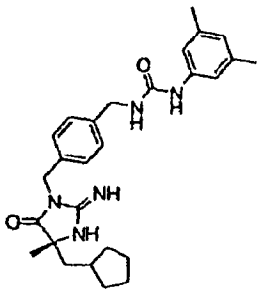
[0369] 方法 M，步骤 2：

[0370] 按照方法 A 步骤 3 中描述的方法，用 M2(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-, R^{15} = 3,4- 二氟苯基）制备化合物 M3(R^3 = CH_3, R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$, Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-, R^{15} = 3,4- 二氟苯基）。

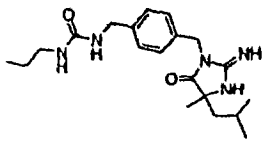
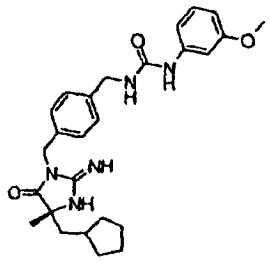
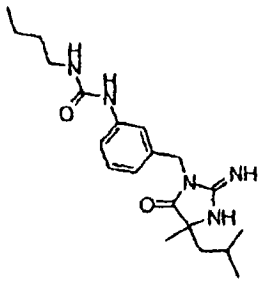
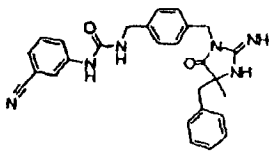
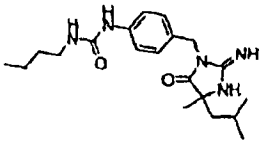
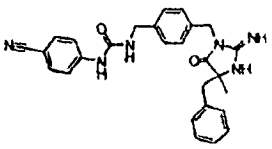
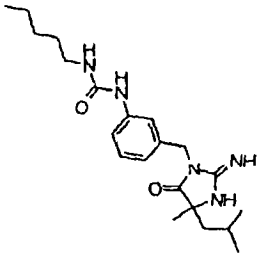
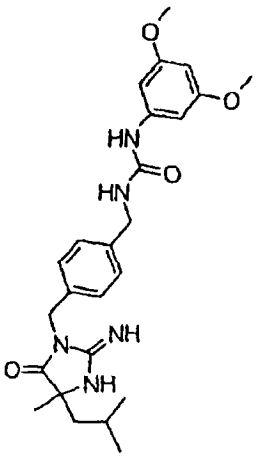
[0371] NMR(CD_3OD) δ 7.45, m, 1H ; δ 7.26, m, 4H ;7.24, m, 1H ; δ 6.96, m, 1H ; δ 4.8, m ; δ 4.3, s, 2H ; δ 1.69, m, 2H ; δ 1.44, m, 1H ; δ 1,37, s, 3H ; δ 0.8, m, 3H ; δ 0.63, m, 3H. ES_LCMS(m/e) 430.27

[0372] 下列化合物用类似的方法制备 :

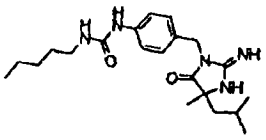
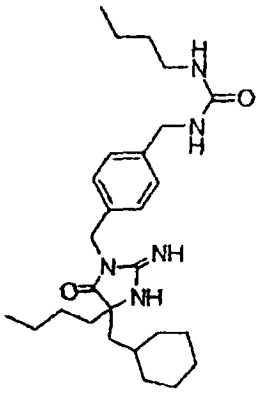
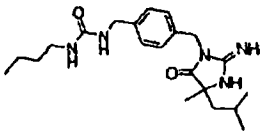
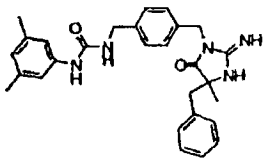
[0373]

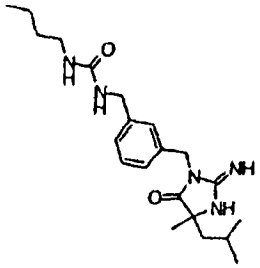
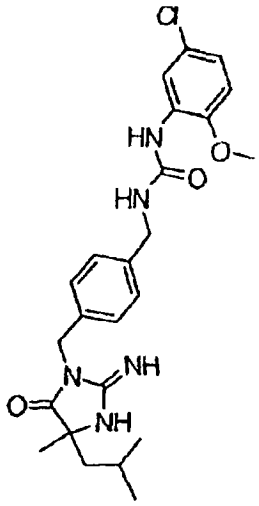
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
778		331	332	870		461	462
779		359	360	871		461	462
780		359	360	872		461	462
781		373	374	873		461	462

[0374]

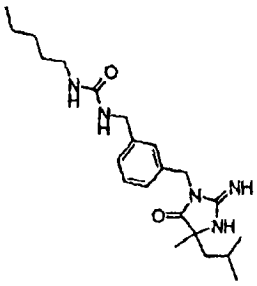
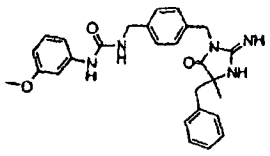
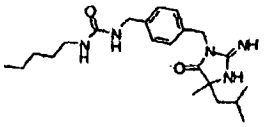
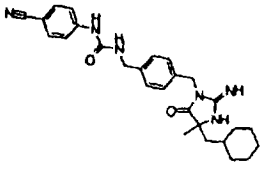
782		373	374	874		463	464
783		373	374	875		466	467
784		373	374	876		466	467
785		387	388	877		467	468

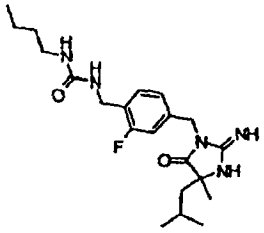
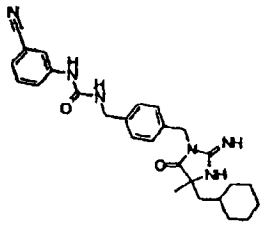
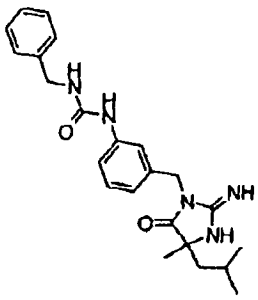
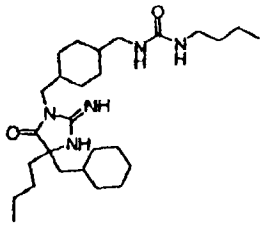
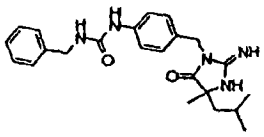
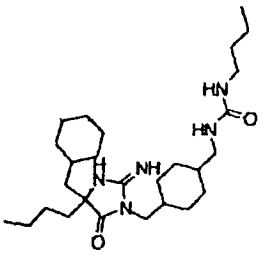
[0375]

786		387	388	**878**		469	470
787		387	388	**879**		469	470

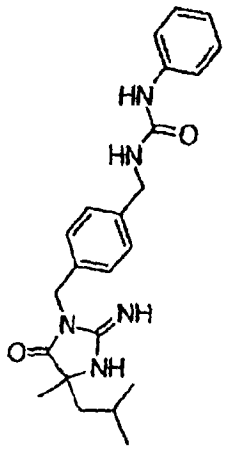
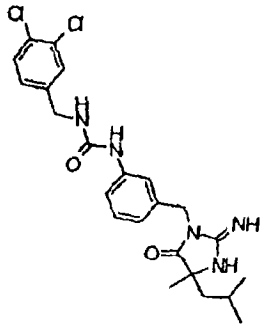
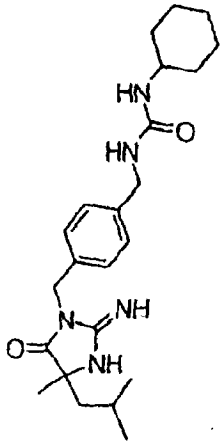
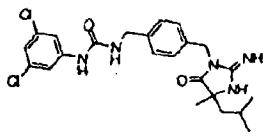
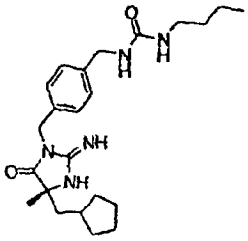
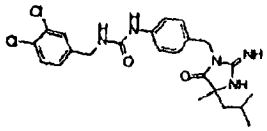
788		387	388	880		471	472

[0376]

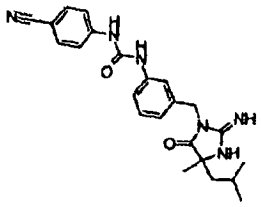
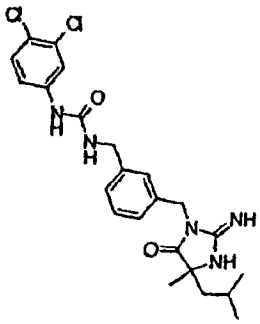
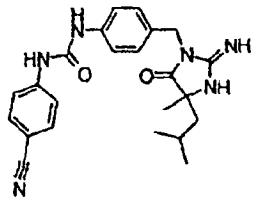
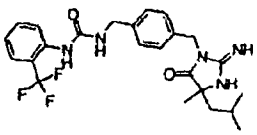
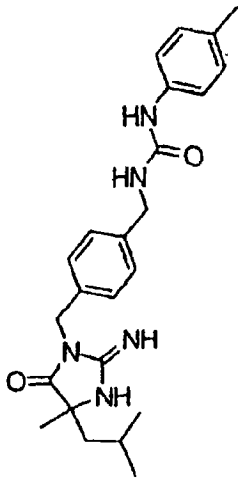
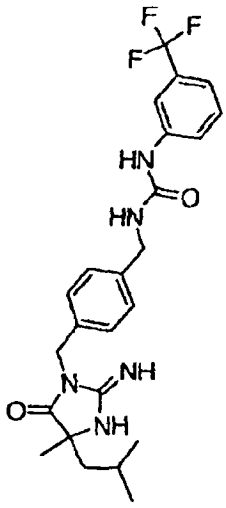
789		401	402	881		471	472
790		401	402	882		472	473

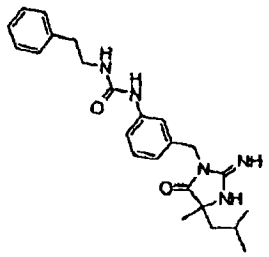
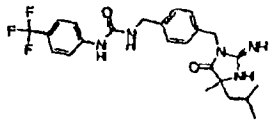
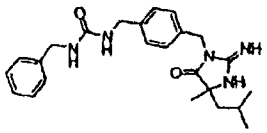
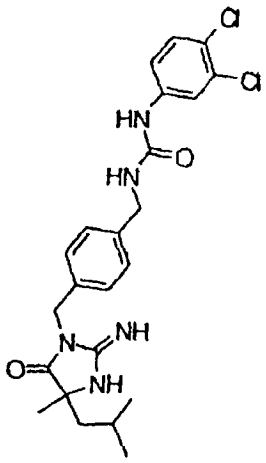
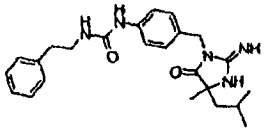
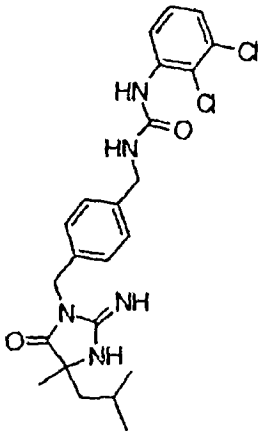
	791		405	406	883		472	473
[0377]	792		407	408	884		475	476
	793		407	408	885		475	476

[0378]

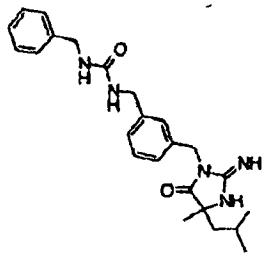
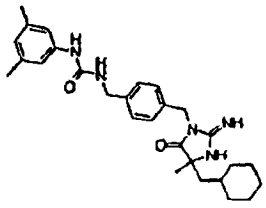
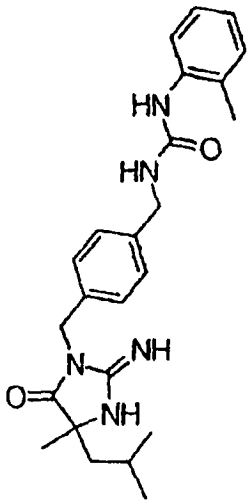
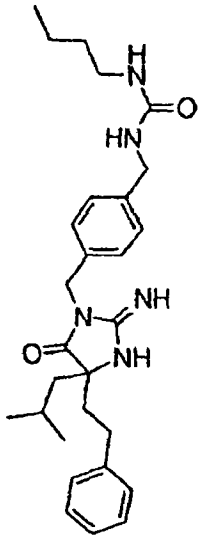
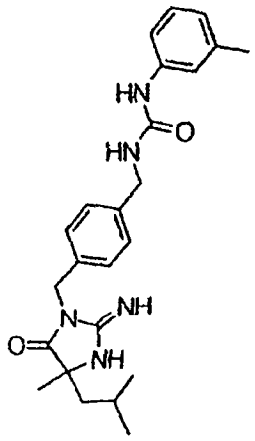
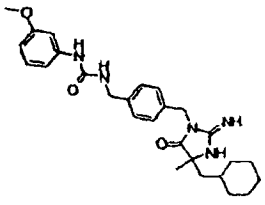
794		407	408	886		475	476
795		413	414	887		475	476
796		413	414	888		475	476

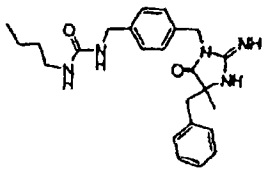
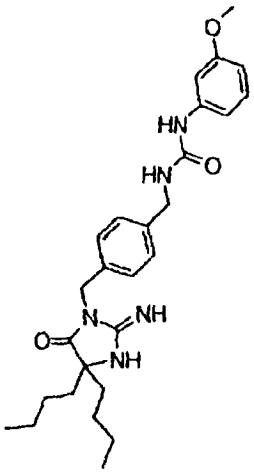
[0379]

797		418	419	889		475	476
798		418	419	890		475	476
799		421	422	891		475	476

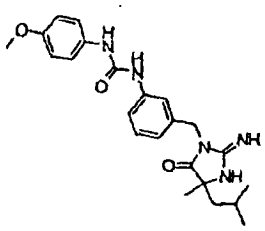
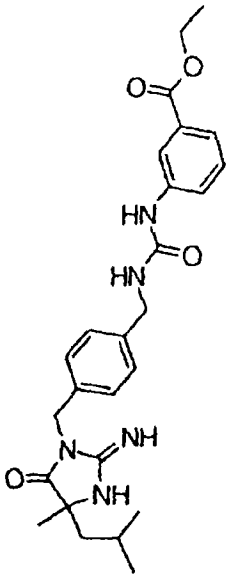
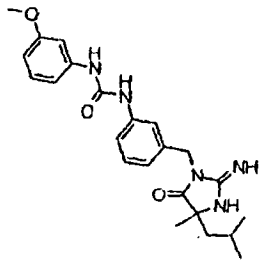
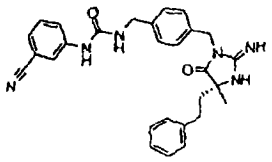
	800		421	422	892		475	476
[0380]	801		421	422	893		475	476
	802		421	422	894		475	476

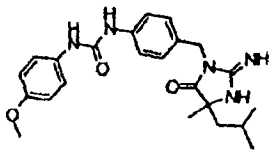
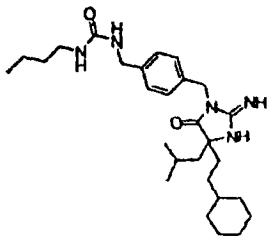
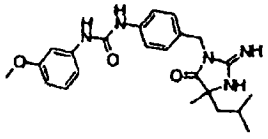
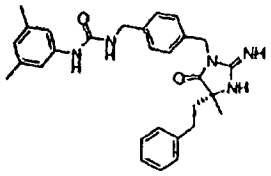
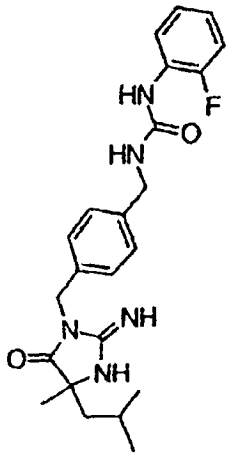
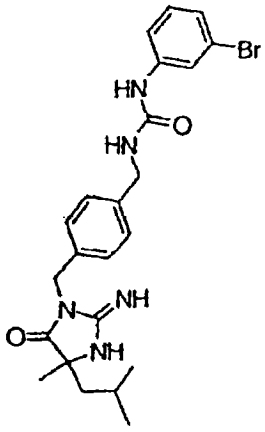
[0381]

803		421	422	895		475	476
804		421	422	896		477	478
805		421	422	897		477	478

806		421	422	898		479	480

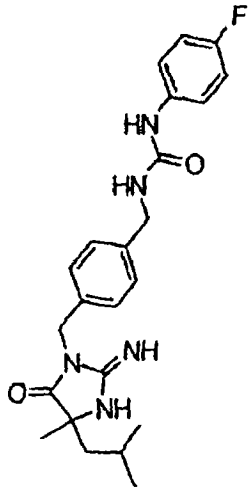
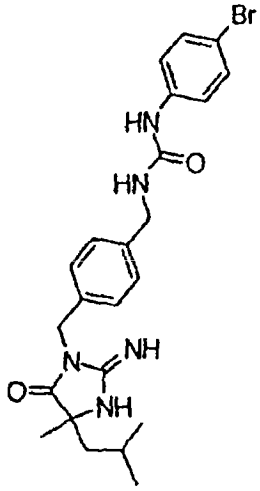
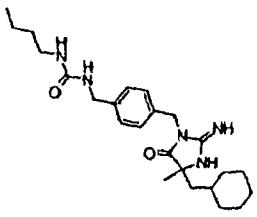
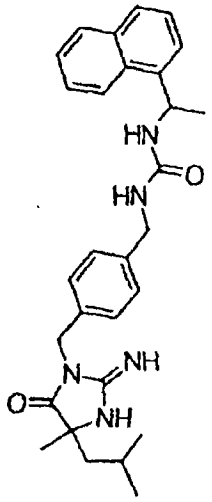
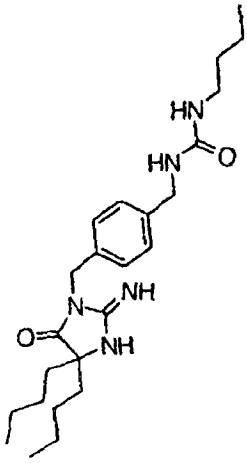
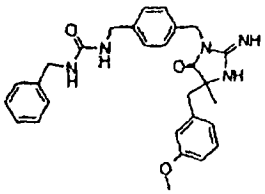
[0382]

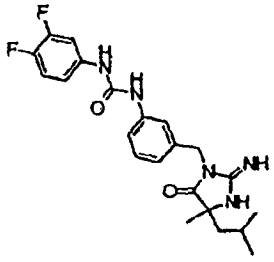
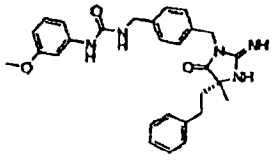
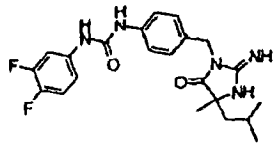
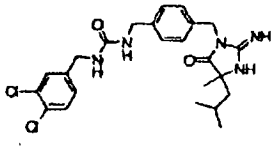
807		423	424	899		479	480
808		423	424	900		480	481

809		423	424	901		483	484
810		423	424	902		483	484
811		425	426	903		485	486

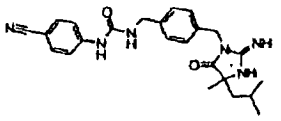
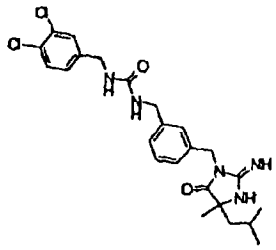
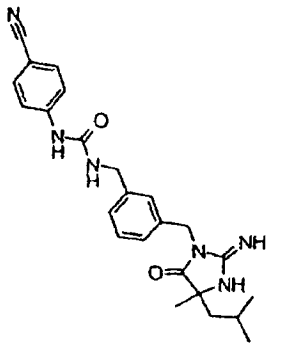
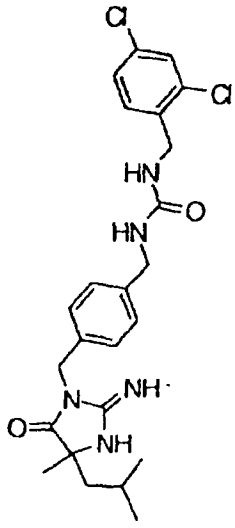
[0383]

[0384]

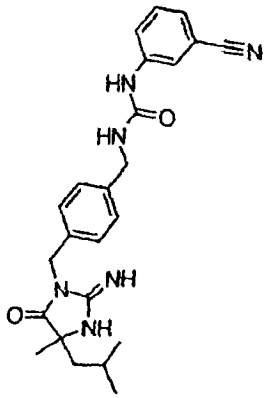
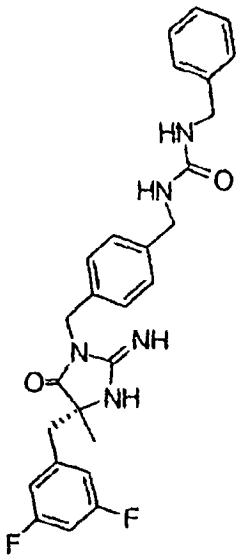
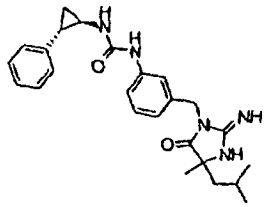
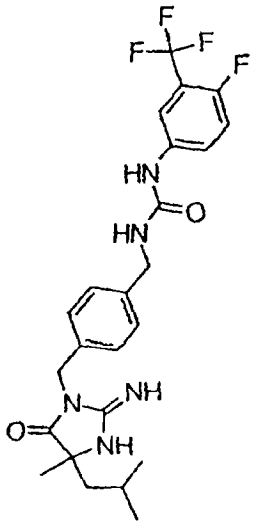
812		425	426	904		485	486
813		427	428	905		485	486
814		429	430	906		485	486

815		429	430	907		485	486
816		429	430	908		489	490

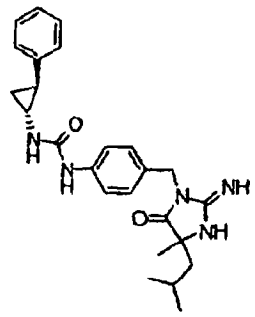
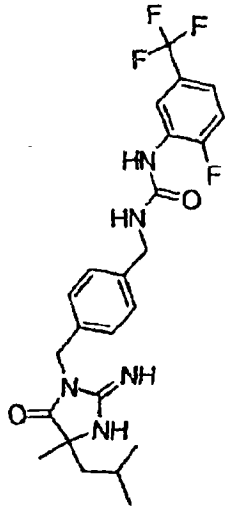
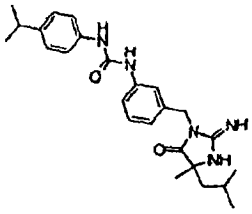
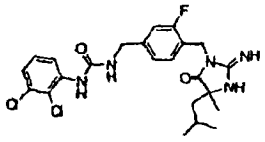
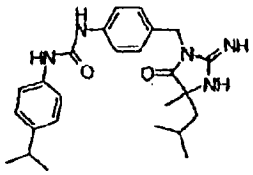
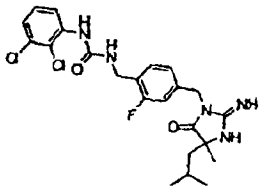
[0385]

817		432	433	909		489	490
818		432	433	910		489	490

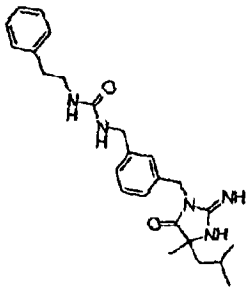
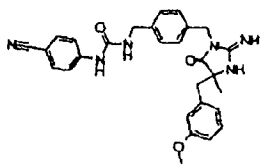
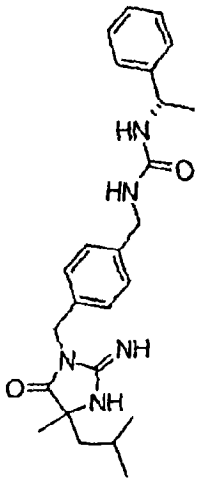
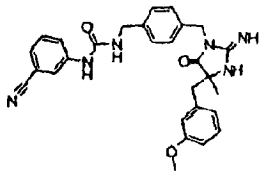
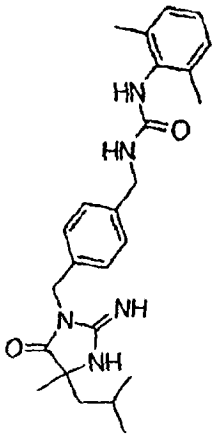
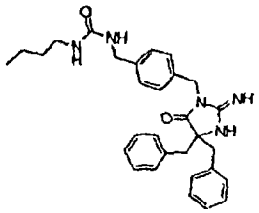
[0386]

819		432	433	**911**		491	492
820		433	434	**912**		493	494

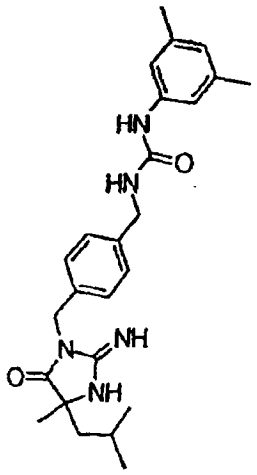
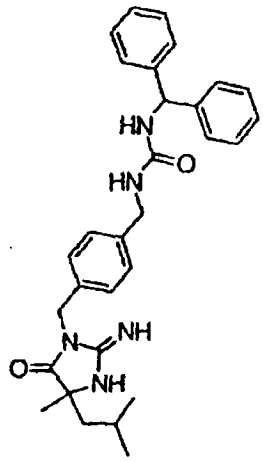
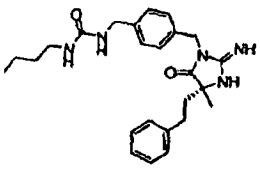
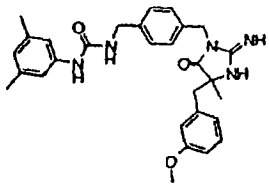
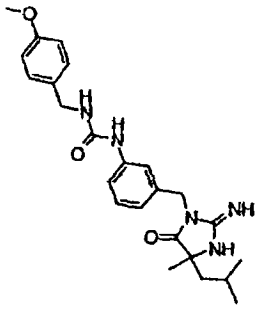
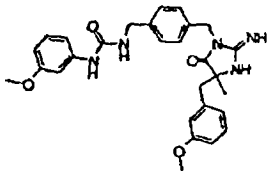
[0387]

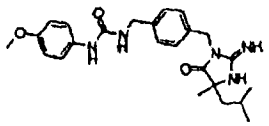
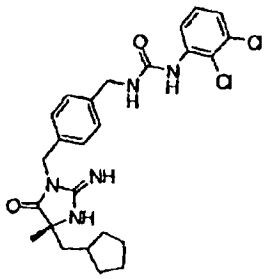
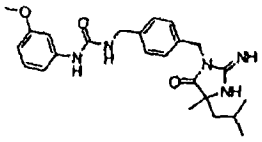
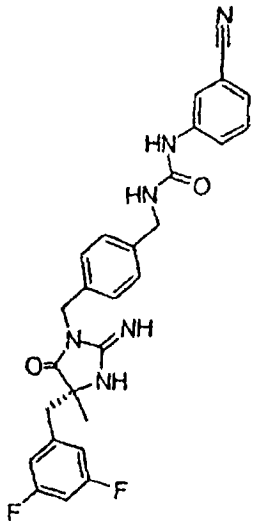
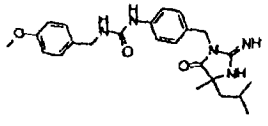
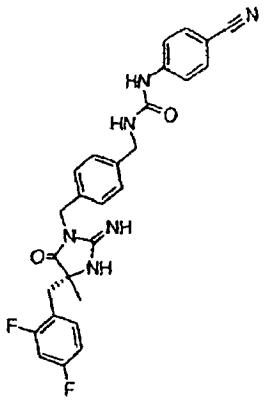
821		433	434	913		493	494
822		435	436	914		493	494
823		435	436	915		493	494

[0388]

824		435	436	916		496	497
825		435	436	917		496	497
826		435	436	918		497	498

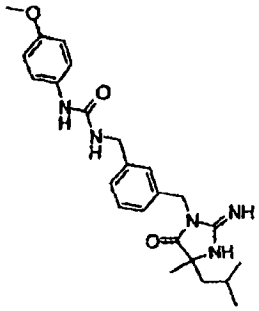
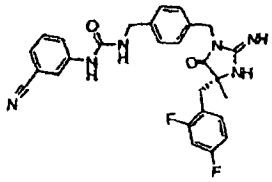
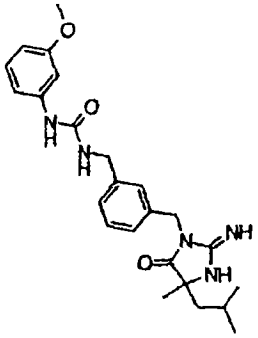
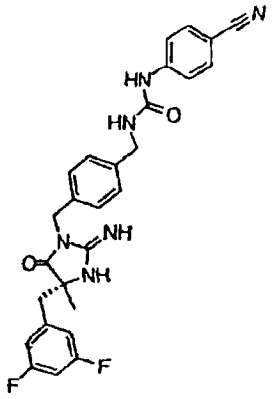
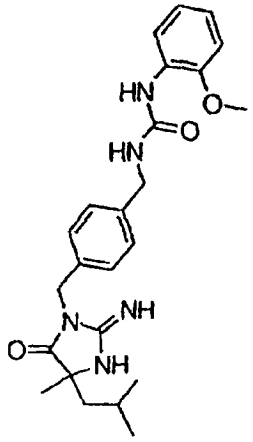
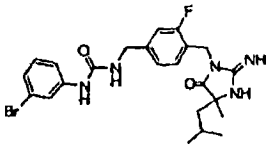
[0389]

827		435	436	919		497	498
828		435	436	920		499	500
829		437	438	921		501	502

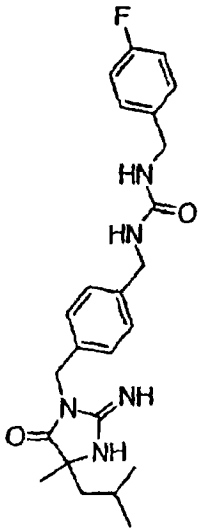
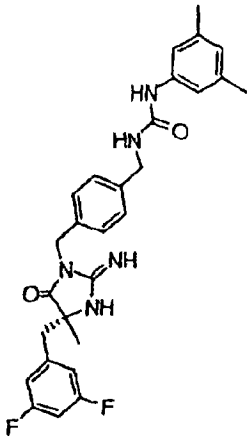
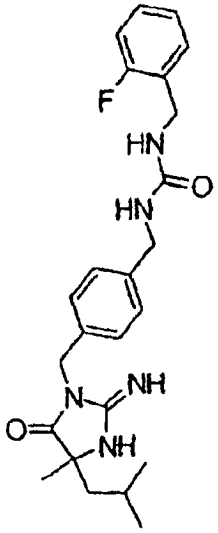
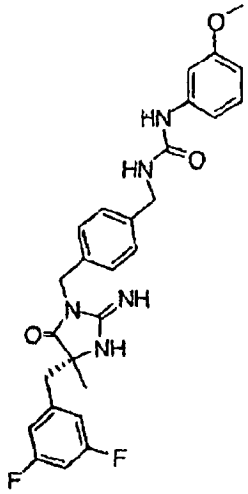
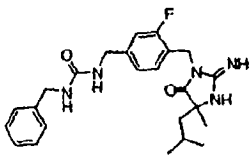
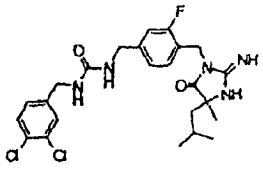
830		437	438	922		501	502
831		437	438	923		502	503
832		437	438	924		502	503

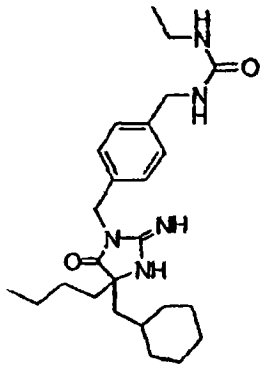
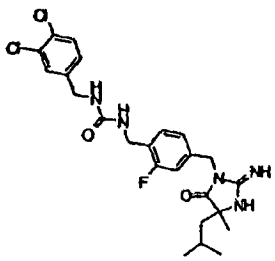
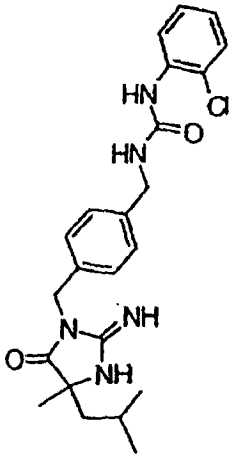
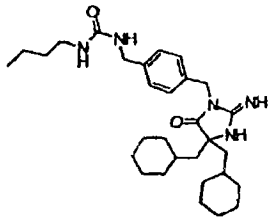
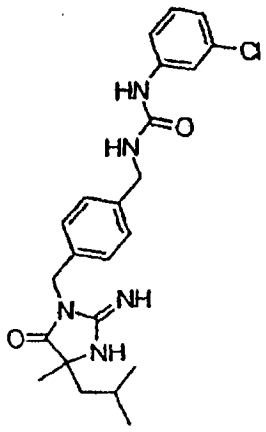
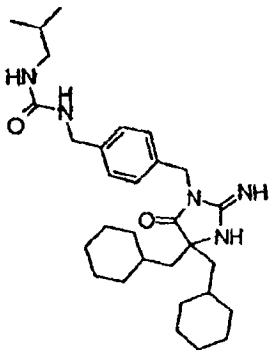
[0390]

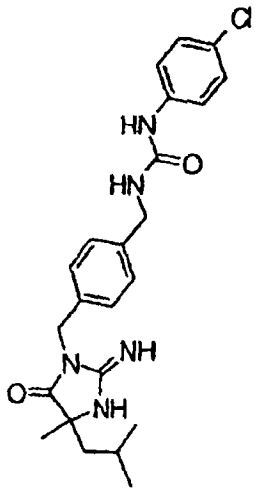
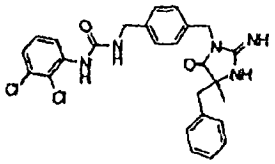
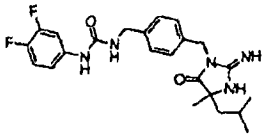
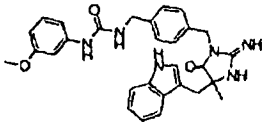
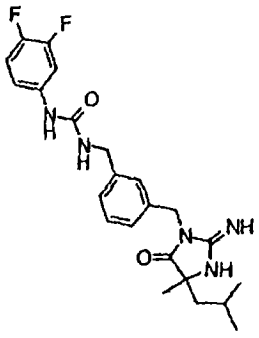
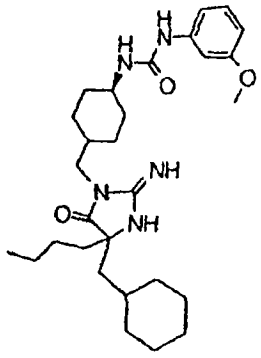
[0391]

833		437	438	925		502	503
834		437	438	926		502	503
835		437	438	927		503	504

[0392]

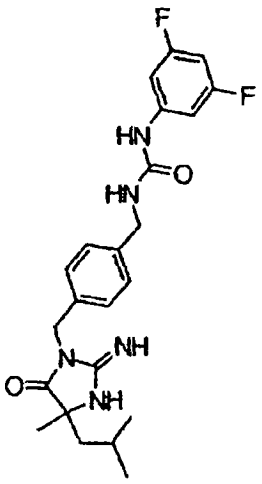
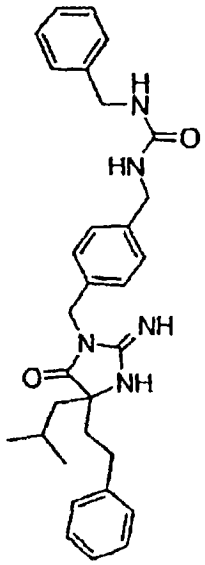
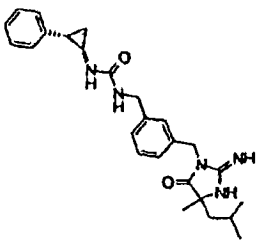
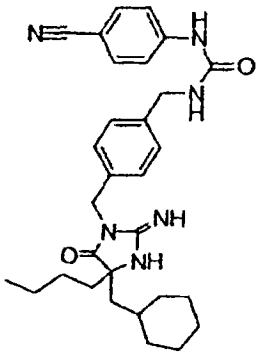
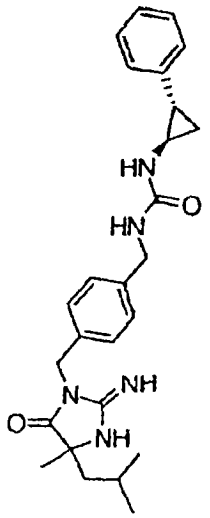
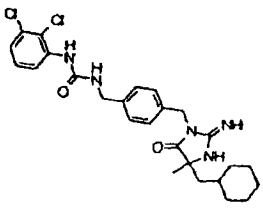
836		439	440	**928**		505	506
837		439	440	**929**		507	508
838		439	440	**930**		507	508

	839		441	442	931		507	508
[0393]	840		441	442	932		509	510
	841		441	442	933		509	510

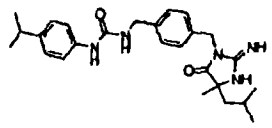
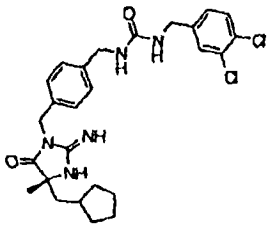
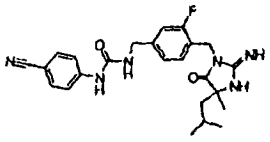
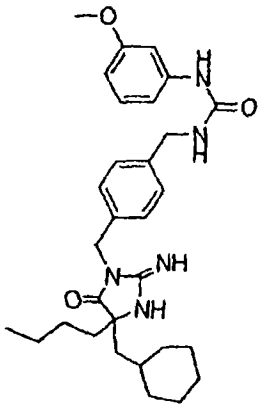
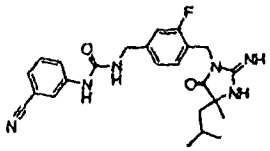
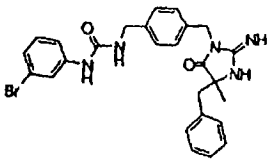
842		441	442	934		509	510
843		443	444	935		510	511
844		443	444	936		511	512

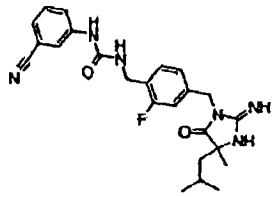
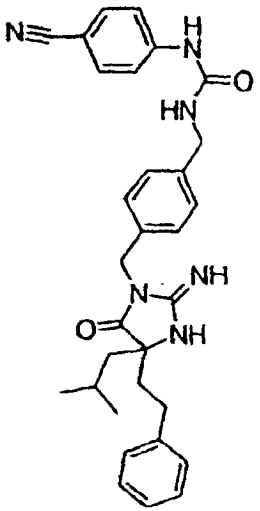
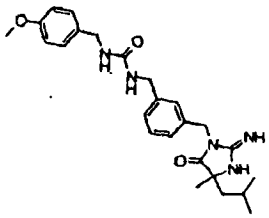
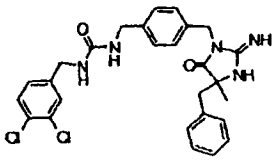
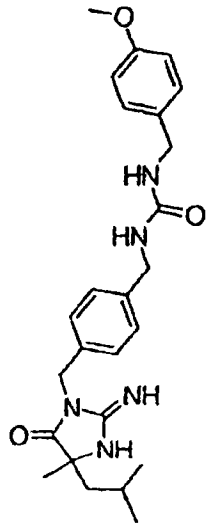
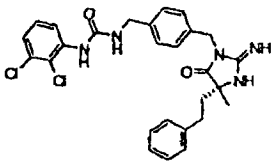
[0394]

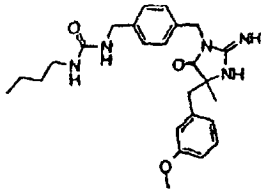
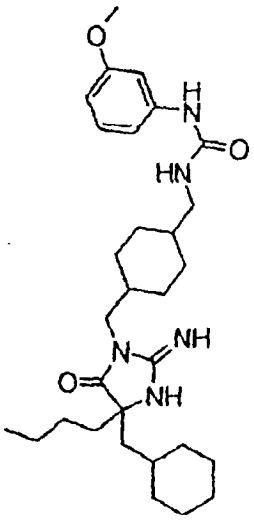
[0395]

845		443	444	937		511	512
846		447	448	938		514	515
847		447	448	939		515	516

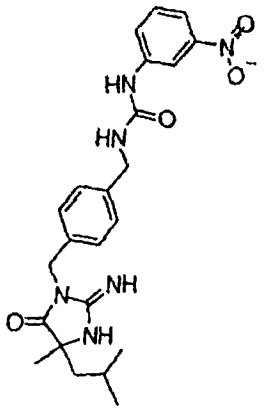
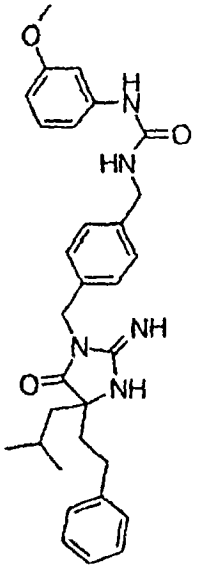
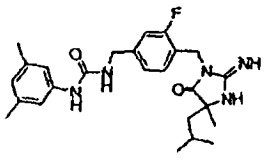
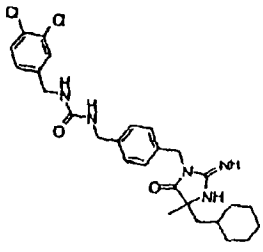
[0396]

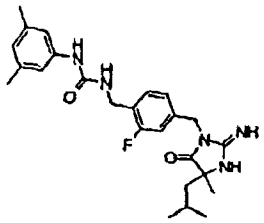
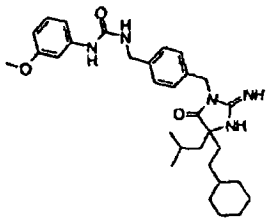
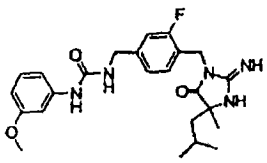
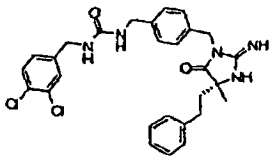
848		449	450	**940**		515	516
849		450	451	**941**		519	520
850		450	451	**942**		519	520

	851		450	451	**943**		522	523
[0397]	**852**		451	452	**944**		523	524
	853		451	452	**945**		523	524

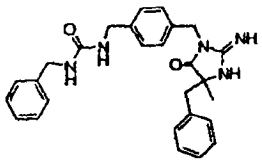
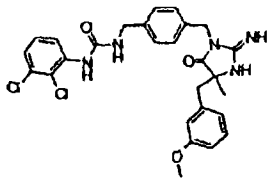
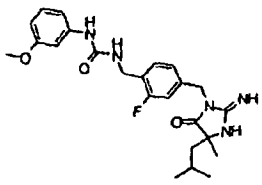
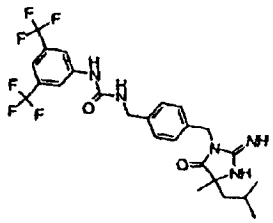
854		451	452	**946**		525	526

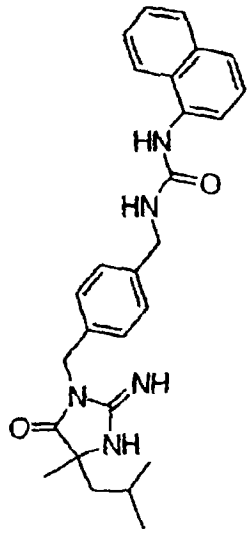
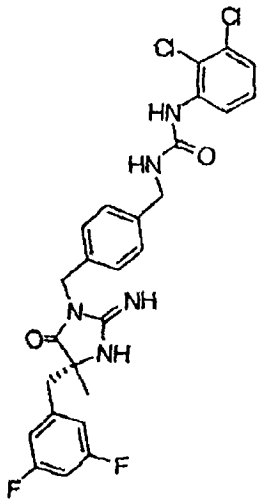
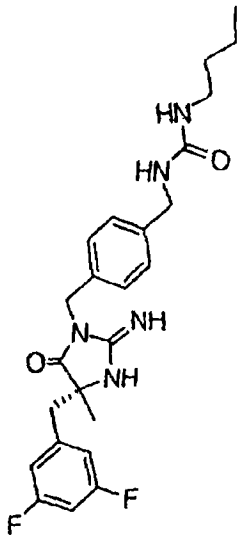
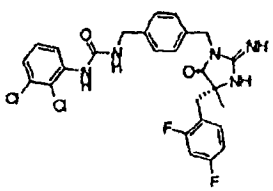
[0398]

855		452	453	**947**		527	528
856		453	454	**948**		529	530

857		453	454	**949**		533	534
858		455	456	**950**		537	538

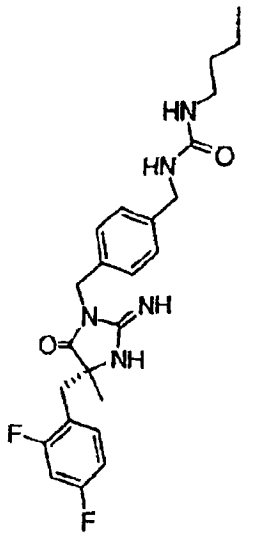
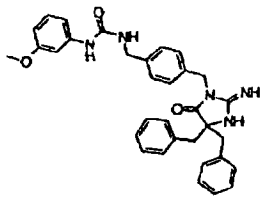
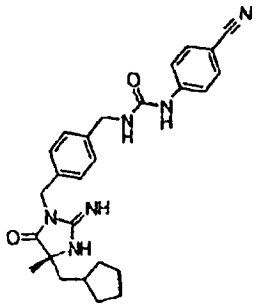
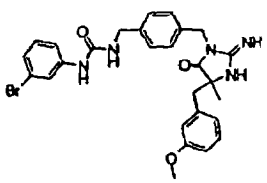
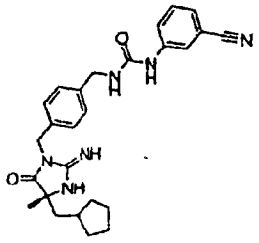
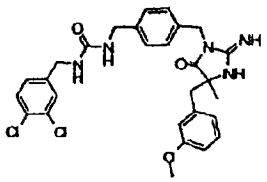
[0399]

859		455	456	**951**		539	540
860		455	456	**952**		543	544

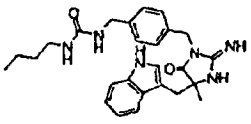
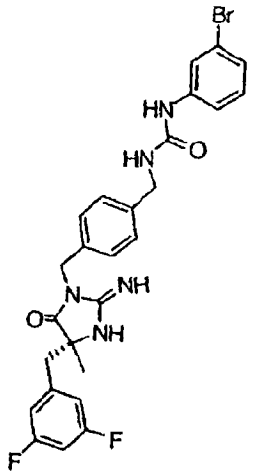
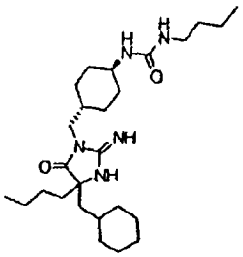
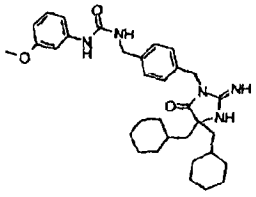
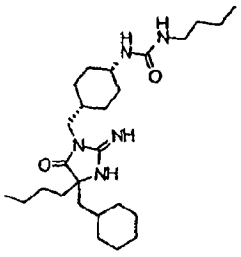
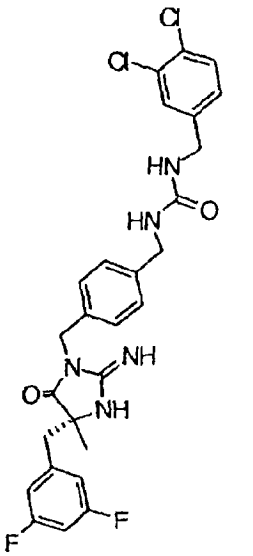
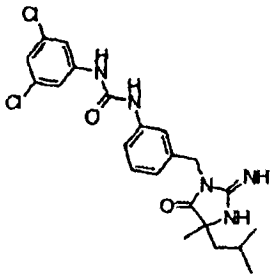
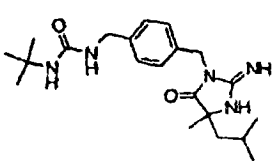
861		457	458	**953**		545	546
862		457	458	**954**		545	546

[0400]

[0401]

863		457	458	**955**		547	548
864		*458*	*459*	**956**		*549*	*550*
865		458	459	**957**		553	554

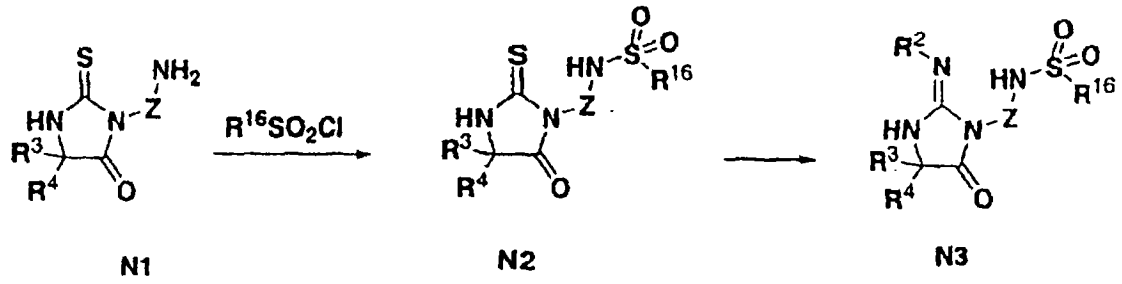
[0402]

866		460	461	958		555	556
867		461	462	959		559	560
868		461	462	960		559	560
869		461	462	961		387	

[0403]

[0404] 方法 N

[0405]



[0406] （在本流程中，-Z-NH-S(O)$_2$R^{16}- 等同于被 R^{21} 取代的 R^1 或者被烷基 -R^{22} 取代的 R^1，其中 R^{21} 和 R^{22} 为 -N(R^{16})C(O)-NHR^{15}，R^{16} 为 H，其中 Z 为任选取代的亚烷基 - 亚芳基、亚烷基 - 亚芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂芳基、亚烷基 - 亚杂芳基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚环烷基、亚烷基 - 亚环烷基 - 亚烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基、亚烷基 - 亚杂环烷基 - 亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基）。

[0407] 方法 N，步骤 1：

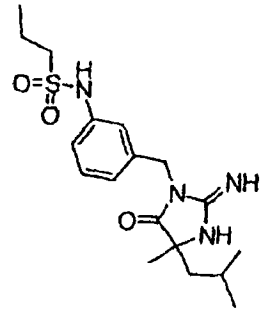
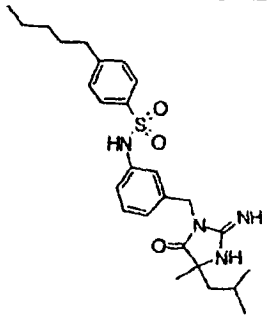
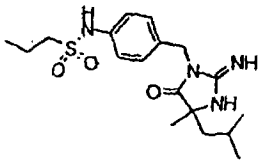
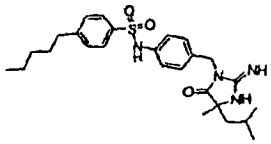
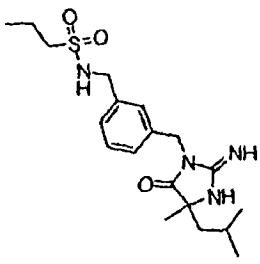
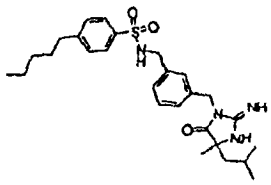
[0408] 按照方法 K 步骤 1 中描述的方法，用 N1(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-) 制备化合物 N2(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

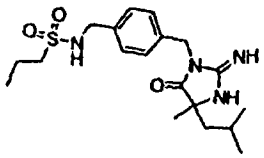
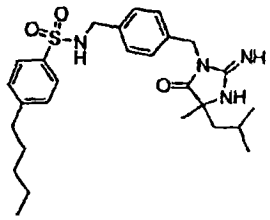
[0409] 方法 N，步骤 2：

[0410] 按照方法 A 步骤 3 中描述的方法，用 N2(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = $CH_2CH(CH_3)_2$) 制备化合物 N3(R^3 = CH_3，R^4 = $CH_2CH(CH_3)_2$，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = $CH_2CH(CH_3)_2$)。

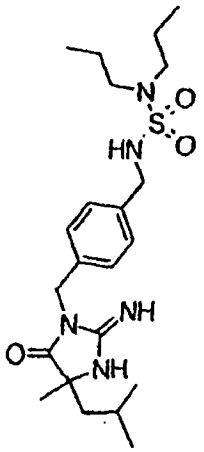
[0411] 下列化合物用类似的方法制备：

[0412]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
962		380	381	967		484	485
963		380	381	968		484	485
964		394	395	969		498	499

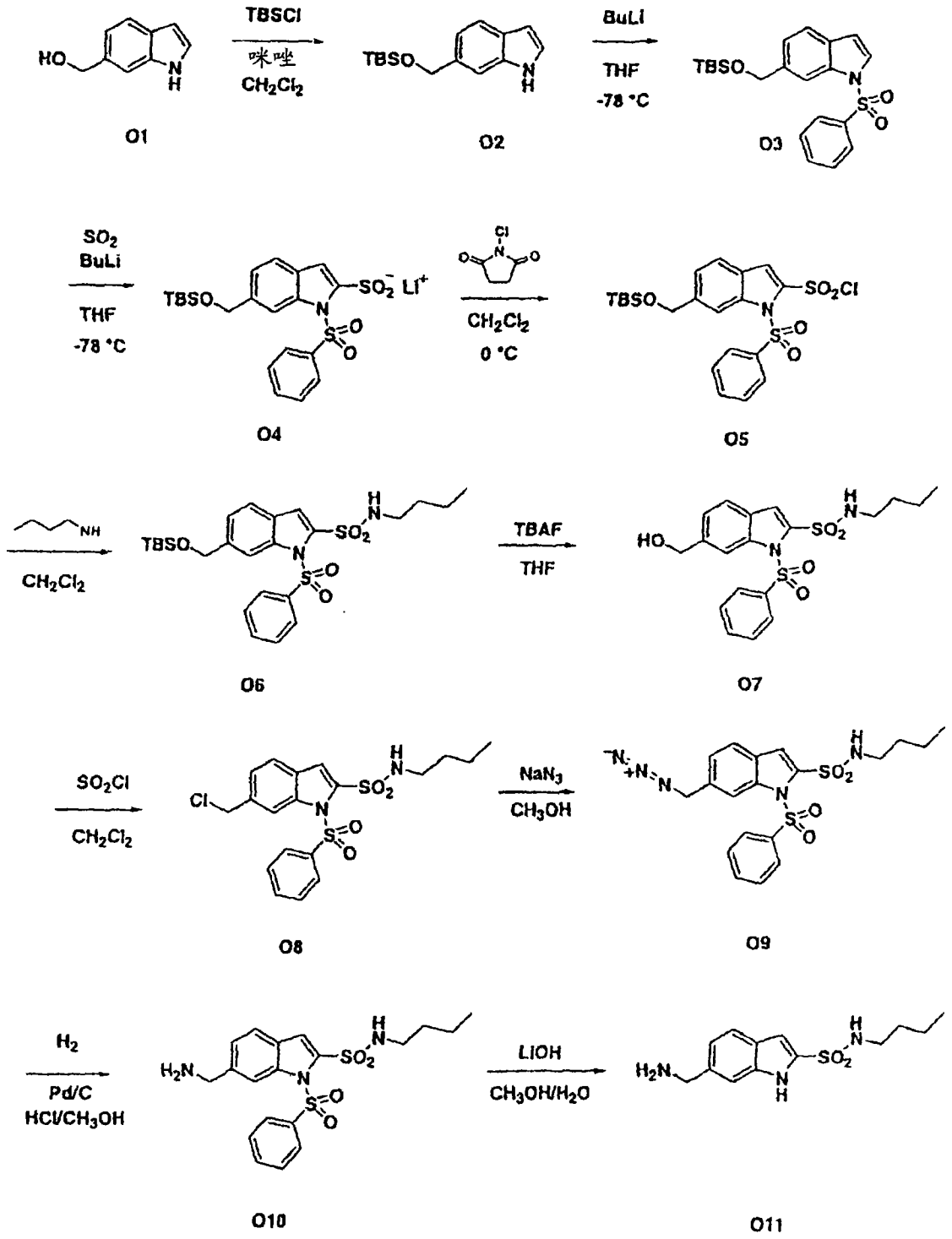
965		394	395	970		498	499

[0413]

966		451	452

[0414] 方法 0

[0415]



[0416] 方法 0，步骤 1：

[0417] 将吲哚-6-甲醇（400mg，2.72mmol）、叔丁基二甲基甲硅烷基氯（816mg，5.41mmol）和咪唑（740mg，10.9mmol）的 CH_2Cl_2 溶液在室温下搅拌过夜，然后蒸发溶剂，残余物用色谱法（乙酸乙酯 / 己烷）纯化，得到产物 02。

[0418] 方法 0，步骤 2：

[0419] 在-78℃下，将丁基锂（1.2eq）加入到 02（200mg，0.77mmol）的 THF（10ml）溶液中。所得溶液在 -78℃下搅拌 5 分钟，再升至室温。使反应混合物冷却至 -78℃，加入对甲苯磺酰氯。使溶液升至室温，搅拌过夜。反应物用 K_2CO_3 饱和水溶液猝灭，用乙酸乙酯和 CH_2Cl_2

萃取。粗产物用快速色谱法（乙酸乙酯／己烷）纯化，得到 360mg 03。

[0420] 方法 0，步骤 3：

[0421] 将丁基锂 (1.2eq) 溶液加入到 03(340mg，0.829mmol) 的 THF(20ml) 溶液中。将反应混合物在 -78℃下搅拌 15 分钟，再向溶液中通入二氧化硫 15 分钟。向反应混合物中加入己烷 (100ml)。蒸发反应混合物，得到 04，直接用于下一步骤无需进一步纯化。

[0422] 方法 0，步骤 4：

[0423] 将 N- 氯丁二酰亚胺 (200mg，1.66mmol) 加入到冷却至 0℃的 04(0.829mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中。搅拌 2 小时后，溶液通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液，得到 05。

[0424] 方法 0，步骤 5：

[0425] 将丁胺 (100μl) 加入到 05 的无水吡啶 (3ml) 溶液中。将反应物在室温下搅拌 4 天。使反应混合物在 1N HCl 与 CH_2Cl_2 之间分配。分离出有机层，用 1N HCl 洗涤 (3x)。有机溶液经 Na_2SO_4 干燥，过滤后浓缩。粗产物用快速色谱法（乙酸乙酯／己烷）纯化，得到 06。

[0426] 方法 0，步骤 6：

[0427] 将 TBAF 加入到 06(70mg) 的 THF 溶液中。将反应物在室温下搅拌，然后反应混合物用色谱法（乙酸乙酯／己烷）纯化，得到 50mg 07(95％）。

[0428] 方法 0，步骤 7：

[0429] 将亚硫酰氯 (1ml) 加入到 07(50mg) 的 CH_2Cl_2(5ml) 溶液中，搅拌反应物 5 分钟，再蒸发，得到 08。

[0430] 方法 0，步骤 8：

[0431] 将叠氮化钠 (50mg) 加入到 08 的 CH_3OH(5ml) 溶液中。在室温下搅拌溶液过夜，蒸发溶剂。残余物用色谱法（乙酸乙酯／己烷）处理，在纯化后得到 09。

[0432] 方法 0，步骤 9：

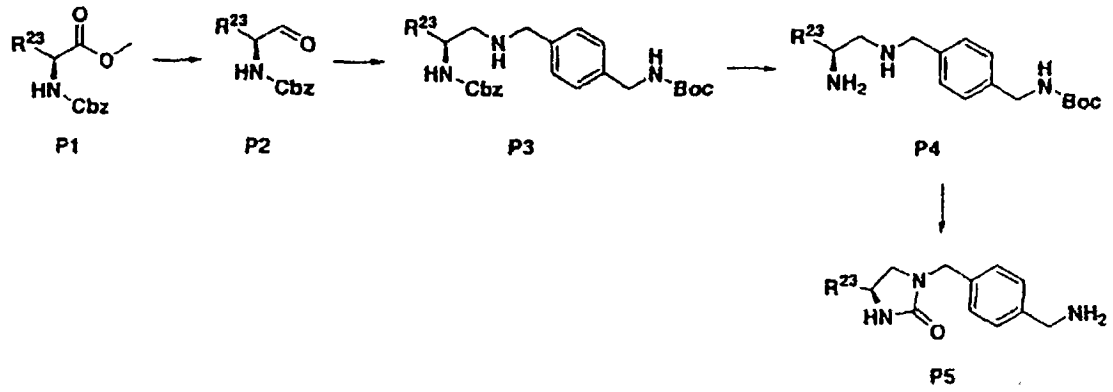
[0433] 将 1eq HCl 水溶液、钯／碳加入到 09(70mg) 的 CH_3OH 悬浮液中。将反应混合物在 1 个大气压下氢化 20 分钟，得到 90mg 粗产物 010。

[0434] 方法 0，步骤 10：

[0435] 将氢氧化锂 (30mg) 的 H_2O 溶液加入到 010(40mg) 的 CH_3OH(3ml) 溶液中。将反应物在室温下搅拌 2 小时，再加入部分 LiOH(40mg)，搅拌溶液 2 小时以上。蒸发溶剂，残余物用色谱法（乙酸乙酯／己烷）纯化，得到 011。

[0436] 方法 P

[0437]



[0438] 方法 P，步骤 1：

[0439] 在 0℃下，将 100g P1(R^{23} = n-Pr) 的 300ml THF 溶液加入到 38gLAH 的 2L 无水 THF 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时，然后在 0℃下加入 30ml H_2O、90ml 15% NaOH。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后加入无水 Na_2SO_4，过滤混合物，蒸发溶液，得到产物，真空干燥过夜。将该产物溶于 600ml DCM 中，在 -78℃下，将溶液在 40 分钟内加入草酰氯 (37.3ml) 和 DMSO(60.8ml) 的 1.4L DCM 溶液中，然后在 -78℃下加入二异丙基乙胺 (299ml)。让反应物达到 -10℃。反应物用 1L H_2O 在 -10℃猝灭，混合物用 DCM 萃取。除去溶剂后，得到 P2(R^{23} = Pr，106g)。粗产物直接用于下一步骤无需进一步纯化。

[0440] 方法 P，步骤 2：

[0441] 将 p-Boc- 氨基甲基苄胺 (1.1eq)、三乙酰氧基硼氢化钠 (1.1eq) 加入到 P2(R^{23} = Pr，106g) 的 1.5L DCM 溶液中，将反应物在室温下搅拌过夜。反应物用 H_2O 猝灭，内容物用 DCM 萃取。除去溶剂后，残余物用硅胶柱色谱法（用 3% MeOH/DCM 洗脱）纯化，得到 42.5g P3(R^{23} = Pr)。

[0442] 方法 P，步骤 3：

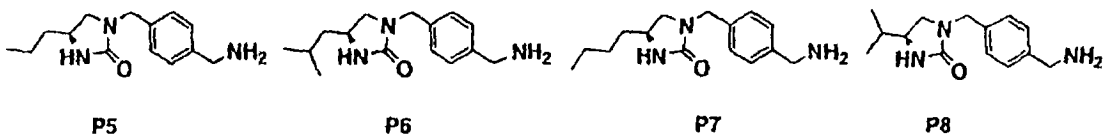
[0443] 将 P3(R^{23} = Pr，110mg) 的 10ml MeOH 溶液在 1 个大气压的氢气下用 Pd/C(5%，11mg) 氢化，在除去溶剂和催化剂后，得到产物 P4(R^{23} = Pr)。

[0444] 方法 P，步骤 4：

[0445] 在 0℃下，将三光气 (1.2eq) 和三乙胺 (2.4eq) 加入到 P4(R^{23} = Pr) 的 10ml DCM 溶液中，将溶液在 0℃搅拌 2 小时，然后反应物用 DCM/H_2O 萃取。除去溶剂后，残余物用硅胶柱色谱法（用 EtOAc/ 己烷洗脱）纯化，得到白色固体，将其用 2N HCl 的二噁烷溶液处理 2 小时。除去溶剂后，得到化合物 P5(R^{23} = Pr)（白色固体，80mg)。

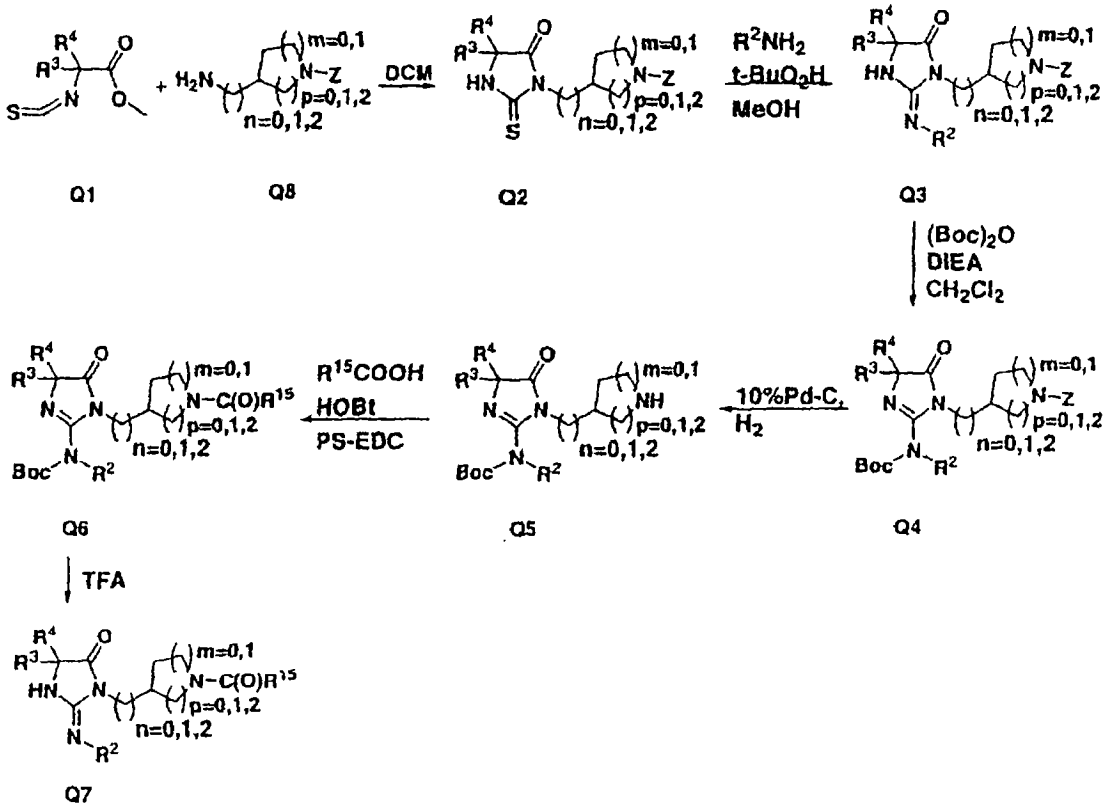
[0446] 下列化合物用类似的方法合成：

[0447]



[0448] 方法 Q

[0449]



[0450] 方法 Q，步骤 1：

[0451] 将 Q1(R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(1.00g) 和 Q8(n = 1，p = 2，m = 1)(1.24g) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液在室温下搅拌 42 小时。真空浓缩该混合物，得到琥珀色油状物，将其用硅胶 (200ml) 柱（用乙酸乙酯 / 己烷洗脱）纯化，得到无色油状的 Q2(n = 1，p = 2，m = 1，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(1.59g)。

[0452] 方法 Q，步骤 2：

[0453] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，用 Q2(n = 1，p = 2，m = 1，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu) 制备化合物 Q3(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)。

[0454] 方法 Q，步骤 3：

[0455] 将化合物 Q3(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(1.37g) 的无水二氯甲烷 (25ml) 溶液用二碳酸二叔丁酯 (0.68g，1.1eq)、二异丙基乙胺 (0.66ml，1.1eq) 处理。将所得溶液在室温下搅拌 20 小时，然后用二氯甲烷稀释，用 1N 盐酸洗涤。真空浓缩无水二氯甲烷溶液，得到无色薄膜状物 (1.32g)，所得产物用硅胶 (125ml) 柱（用己烷：乙酸乙酯洗脱）纯化，得到白色泡沫状的化合物 Q4(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = i-Bu)(0.74g)。

[0456] 方法 Q，步骤 4：

[0457] 将化合物 Q4(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(0.540g) 的无水 EtOH(20ml) 溶液在 1 个大气压下用 10% Pd/C(0.400g) 氢化 2 小时。过滤反应混合物，真空浓缩滤液，得到无色油状的 Q5(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(0.35g)。

[0458] 方法 Q，步骤 5：

[0459] 将化合物 Q5(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu)(0.012g)、HOBt(0.005g)、乙腈 (0.8ml) 和四氢呋喃 (0.25ml) 的溶液在微量滴定板孔中用 ECD 树脂

(0.080g,3eq,1.53mmol/g) 处理,再加入 1M 二氯乙烷溶液 (40μl,1.25eq)。把孔盖住并振荡 18 小时后,过滤混合物,树脂用乙腈 (0.5ml) 洗涤。合并的溶液用 trisamine 树脂 (0.050g,6eq,4.23mmol/g) 和异氰酸酯树脂 (0.067g,3eq,1.53mmol/g) 处理 18 小时,然后过滤溶液,真空除去溶剂,得到 Q6(n = 1, p = 2, m = 1, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = ^{i}Bu, R^{15} = Me)。

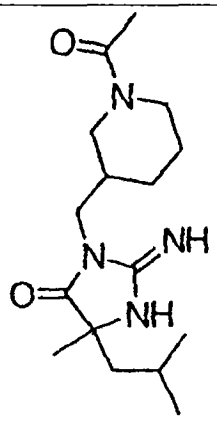
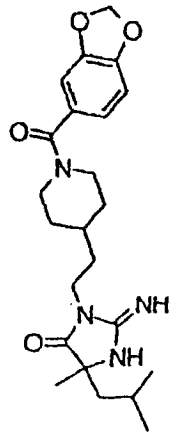
[0460] 方法 Q,步骤 6 :

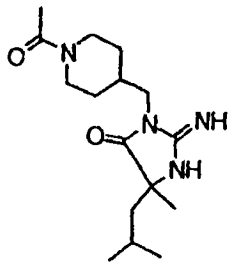
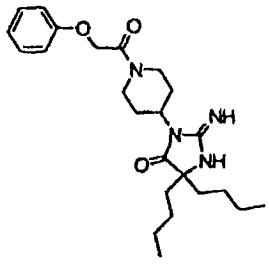
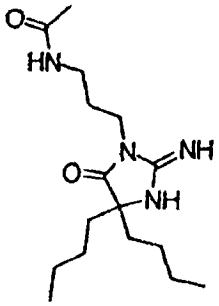
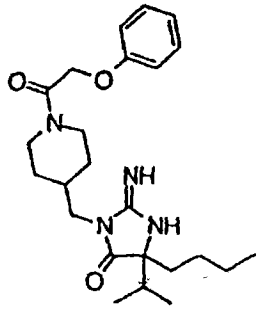
[0461] 将 Q6(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu,R^{16} = Me) 的二氯甲烷溶液 (1.0ml) 与三氟乙酸 (1.0ml) 混合,将溶液振荡 2 小时,然后浓缩。加入乙醚 (0.5ml),再真空浓缩,得到残余物,将其用制备型 LCMS 单元纯化,得到 Q7(n = 1, p = 2, m = 1, R^2 = H, R^3 = Me, R^4 = ^{i}Bu, R^{15} = Me)。

[0462] NMR($CDCl_3$) :δ 8.38, br, 2H ; δ 4.56, m, 1H ; δ 3.79, m, 1H ; δ 3.57, m, 2H ; δ 2.99, m, 1H ; δ 2.48, m, 1H ; δ 2.04, s, 3H ; δ 1.95, m, 1H ; δ 1.5-1.8, m, 5H ; δ 1.5, s, 3H ;1.25, m, 2H ; δ 0.95, m, 3H ; δ 0.85, m, 3H. ES_LCMS(m/e)309.17.

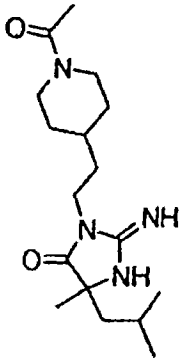
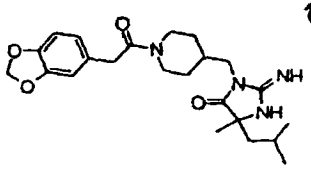
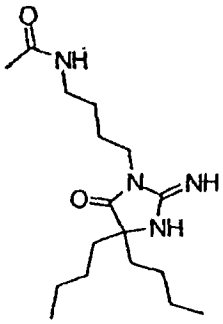
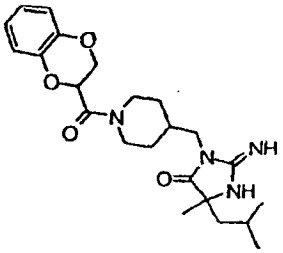
[0463] 下列化合物用类似的方法制备 :

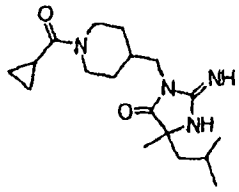
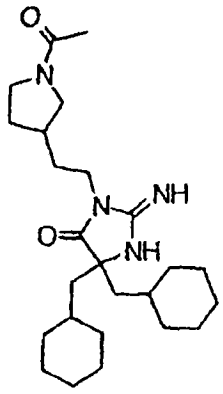
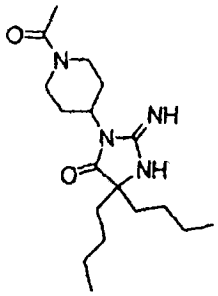
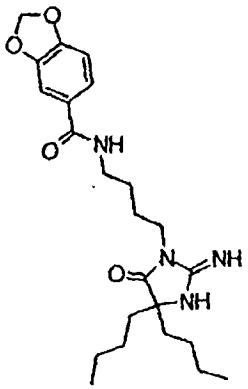
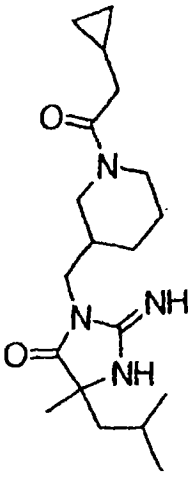
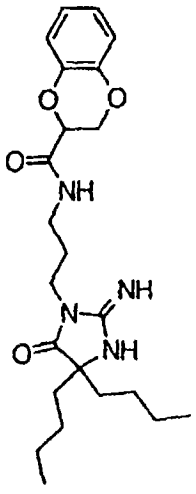
[0464]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
971		308	309	1074		428	429

972.		308	309	1075		428	429
973		310	311	1076		428	429

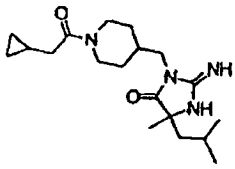
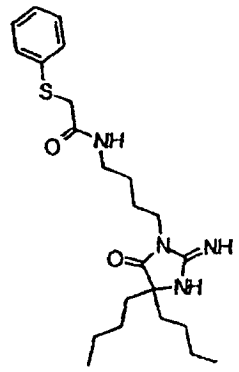
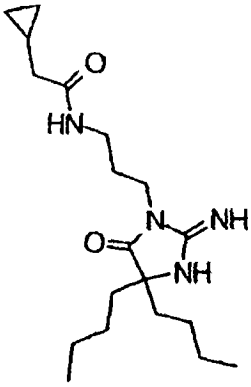
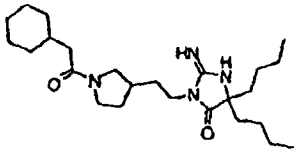
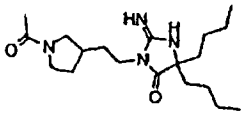
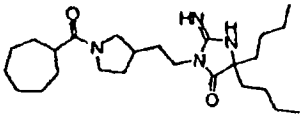
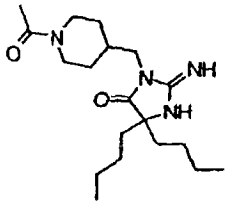
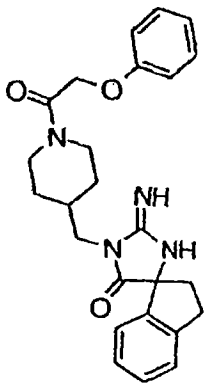
[0465]

974		322	323	1077		428	429
975		324	325	1078		428	429

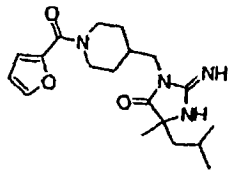
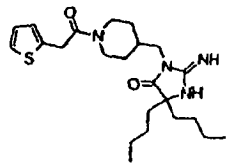
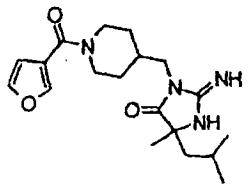
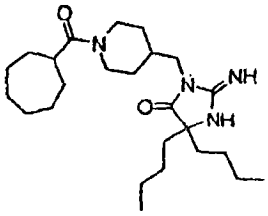
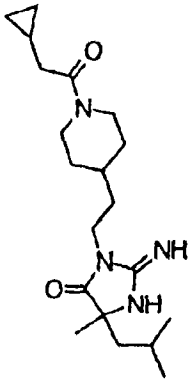
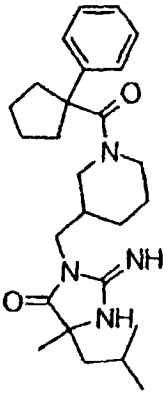
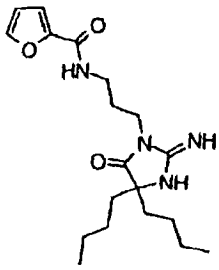
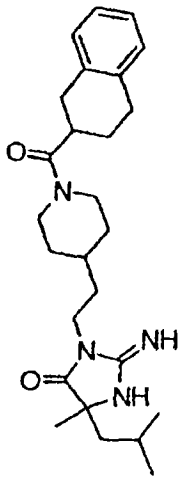
976		334	335	1079		430	431
977		336	337	1080		430	431
978		348	349	1081		430	431

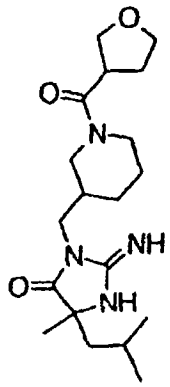
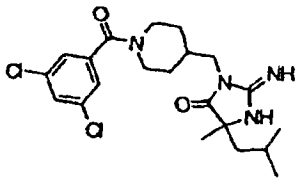
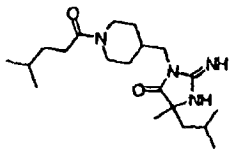
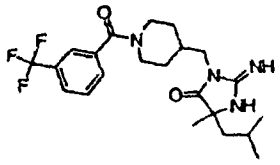
[0466]

[0467]

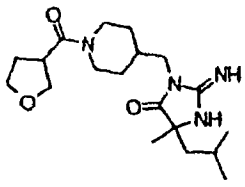
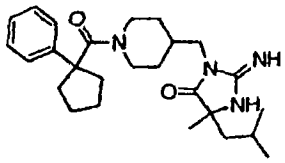
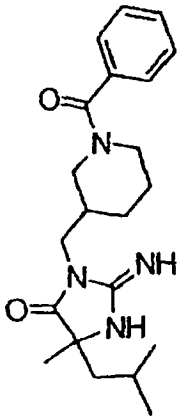
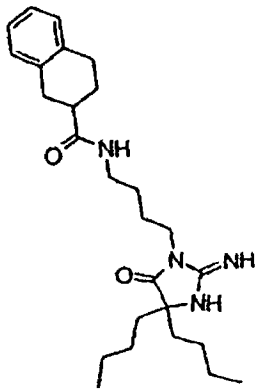
979		348	349	1082		432	433
980		0	351	1083		432	433
981		350	351	1084		432	433
982		350	351	1085		432	433

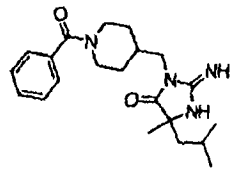
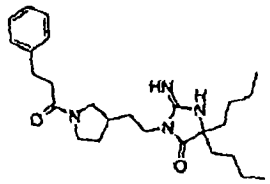
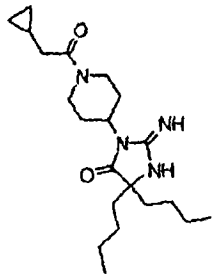
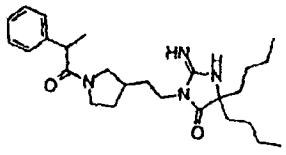
[0468]

983		360	361	1086		432	433
984		360	361	1087		432	433
985		362	363	1088		438	439
986		362	363	1089		438	439

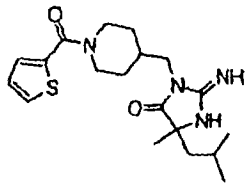
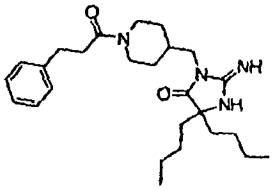
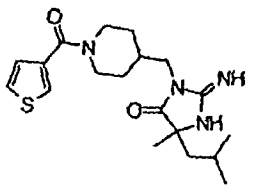
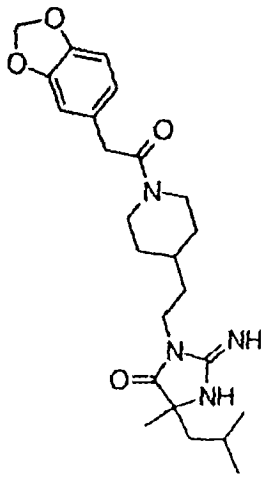
987		364	365	**1090**		438	439
988		364	365	**1091**		438	439

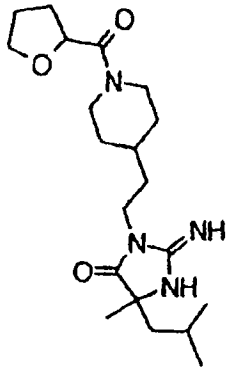
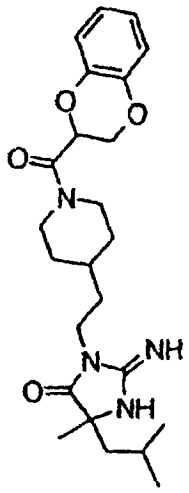
[0469]

989		364	365	**1092**		438	439
990		370	371	**1093**		440	441

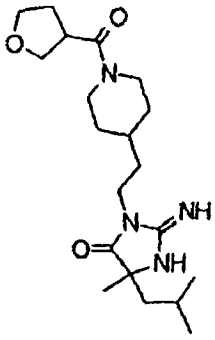
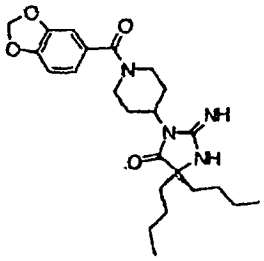
991		370	371	1094		440	441
992		376	377	1095		440	441

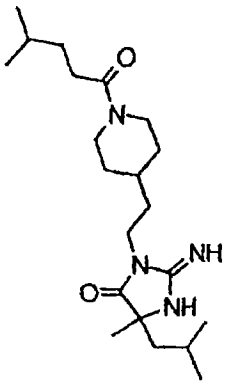
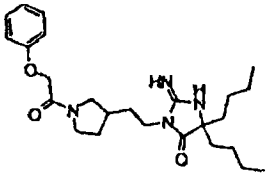
[0470]

993		376	377	1096		440	441
994		376	377	1097		442	443

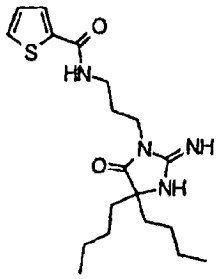
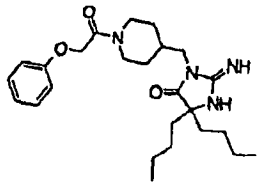
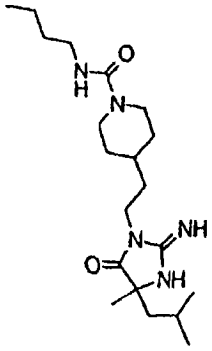
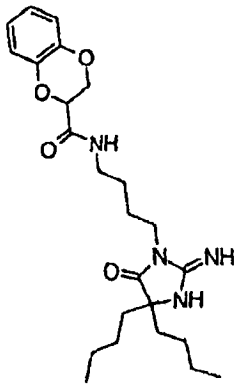
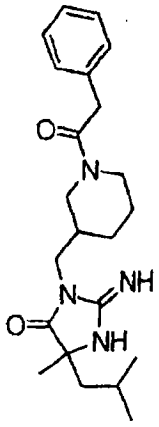
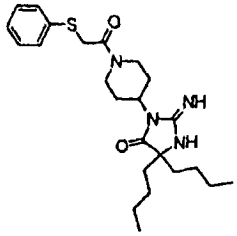
995		378	379	1098		442	443

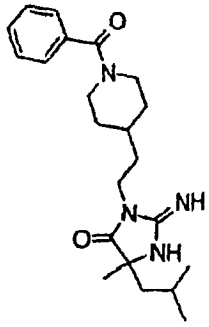
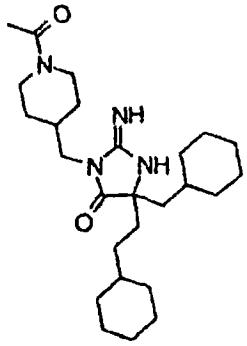
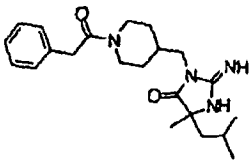
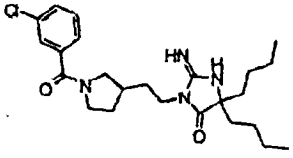
[0471]

996		378	379	1099		442	443

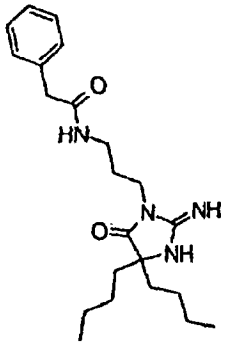
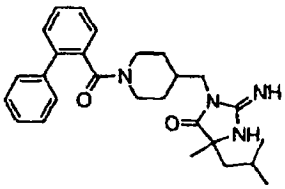
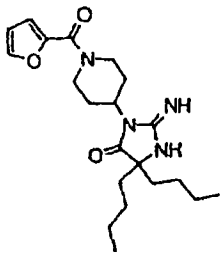
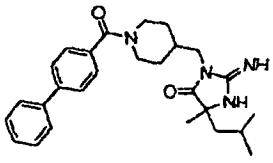
997		378	379	1100		442	443

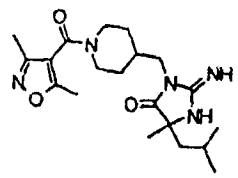
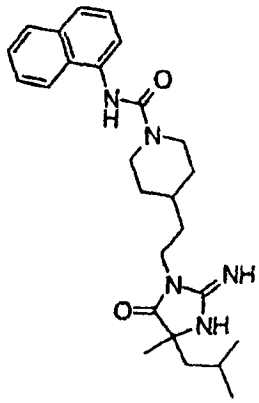
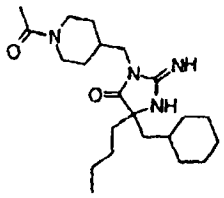
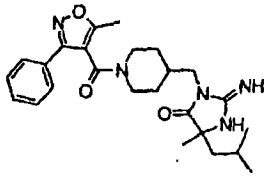
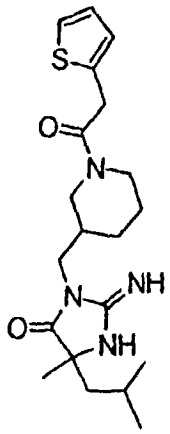
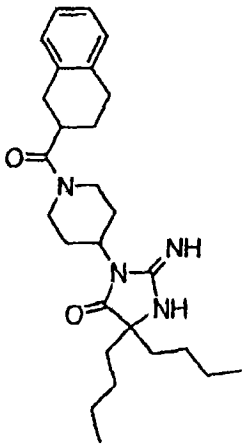
[0472]

998		378	379	1101		442	443
999		379	380	1102		444	445
1000		384	385	1103		444	445

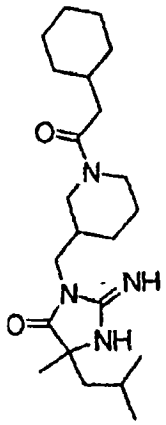
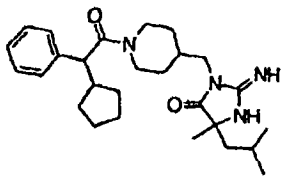
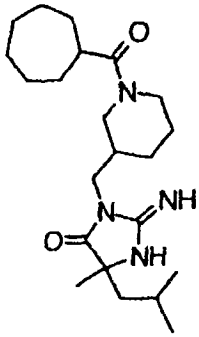
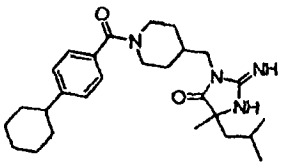
1001		384	385	1104		444	445
1002		384	385	1105		446	447

[0473]

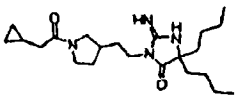
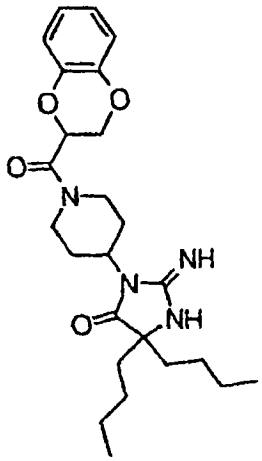
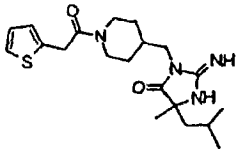
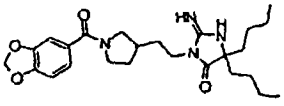
1003		386	387	1106		446	447
1004		388	389	1107		446	447

1005		389	390	1108		449	450
1006		390	391	1109		451	452
1007		390	391	1110		452	453

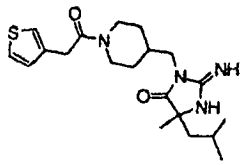
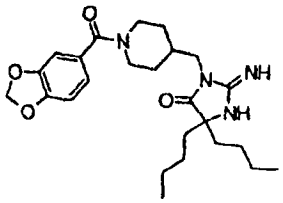
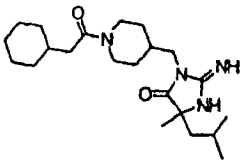
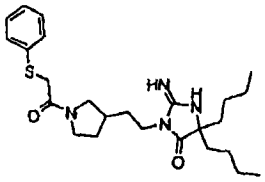
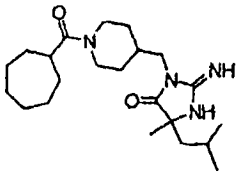
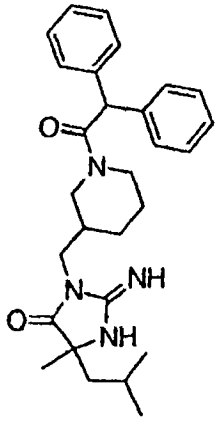
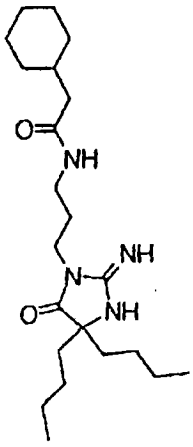
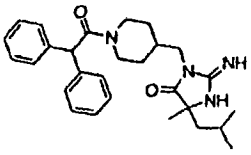
[0474]

1008		390	391	**1111**		452	453
1009		390	391	**1112**		452	453

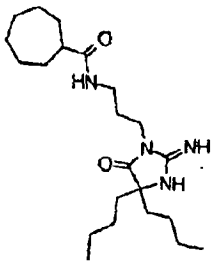
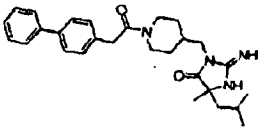
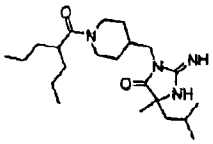
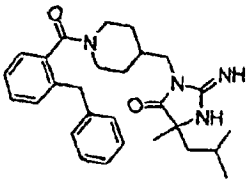
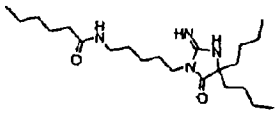
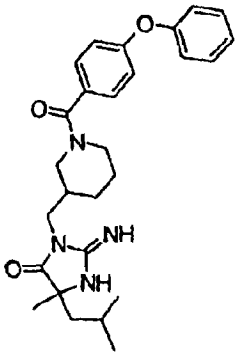
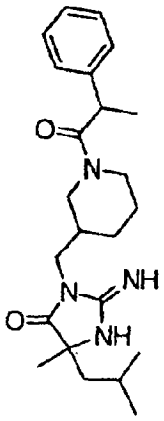
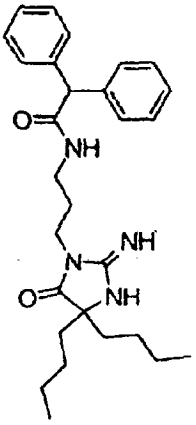
[0475]

1010		390	391	**1113**		456	457
1011		390	391	**1114**		456	457

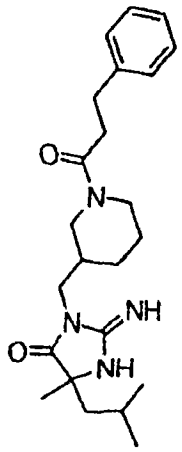
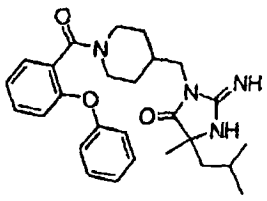
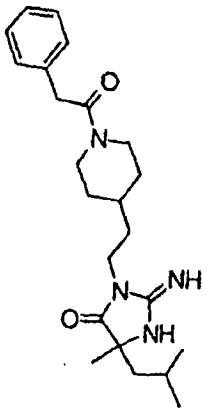
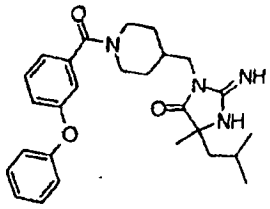
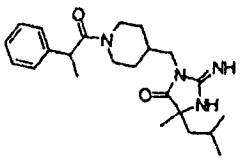
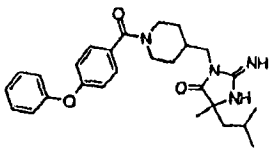
[0476]

1012		390	391	1115		456	457
1013		390	391	1116		458	459
1014		390	391	1117		460	461
1015		392	393	1118		460	461

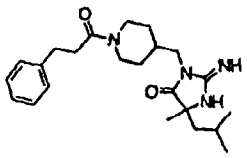
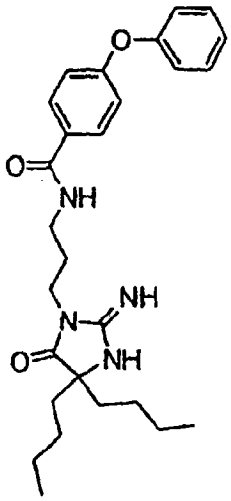
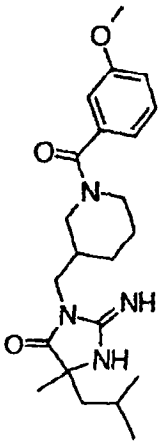
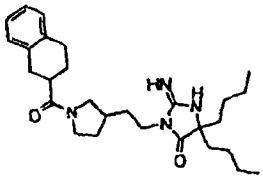
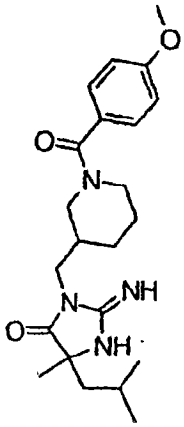
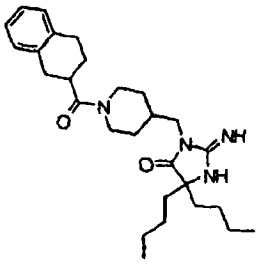
[0477]

1016		392	393	1119		460	461
1017		392	393	1120		460	461
1018		394	395	1121		462	463
1019		398	399	1122		462	463

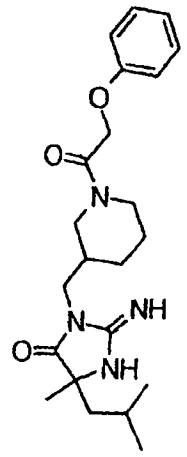
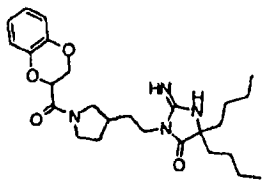
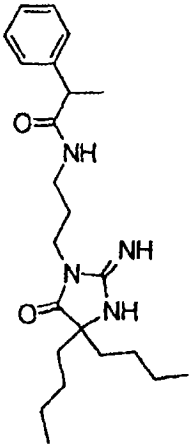
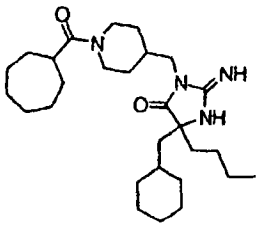
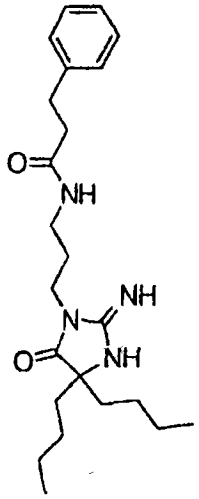
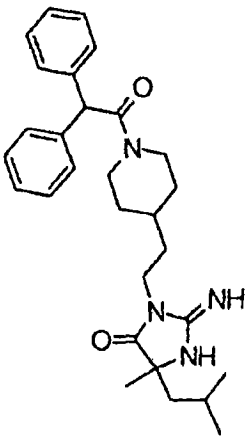
[0478]

1020		398	399	1123		462	463
1021		398	399	1124		462	463
1022		398	399	1125		462	463

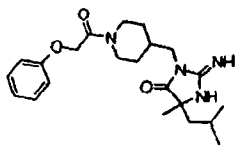
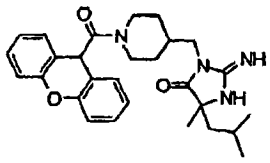
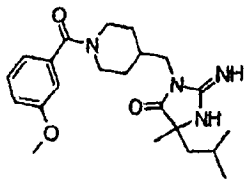
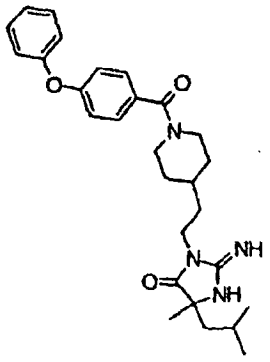
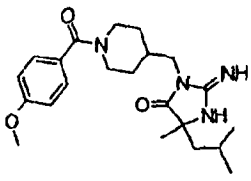
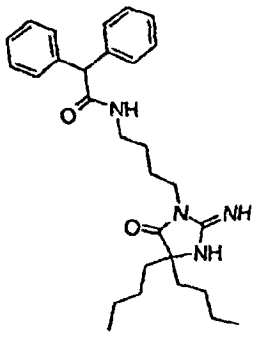
[0479]

1023		398	399	1126		464	465
1024		400	401	1127		466	467
1025		400	401	1128		466	467

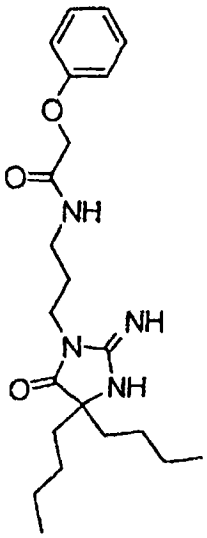
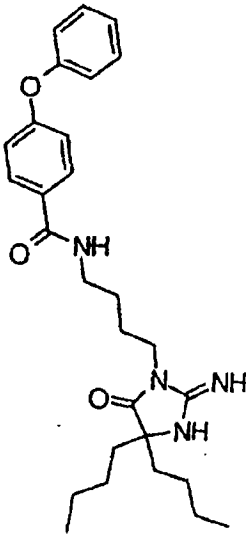
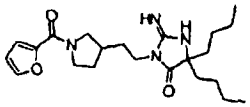
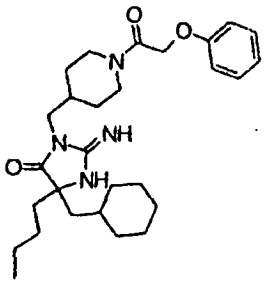
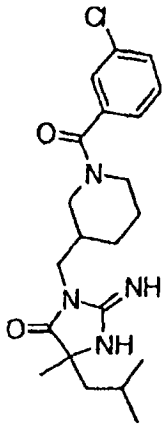
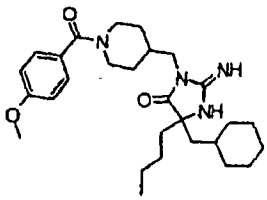
[0480]

1026		400	401	1129		470	471
1027		400	401	1130		472	473
1028		400	401	1131		474	475

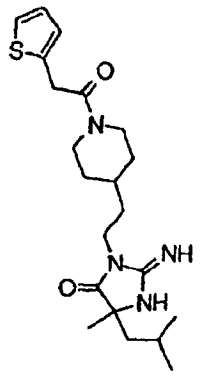
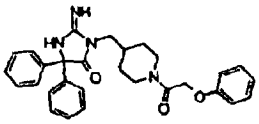
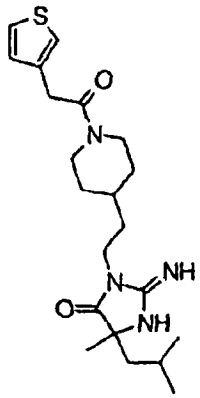
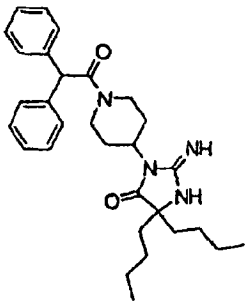
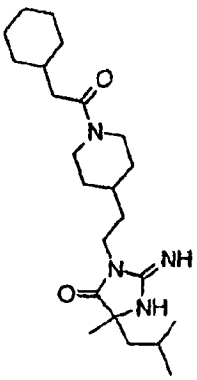
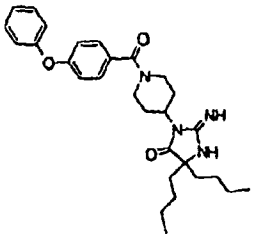
[0481]

1029		400	401	1132		474	475
1030		400	401	1133		476	477
1031		400	401	1134		476	477

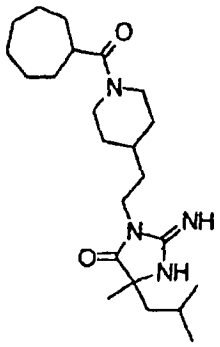
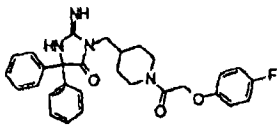
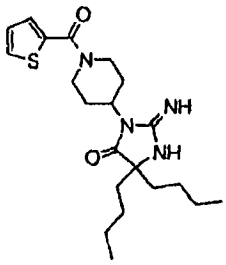
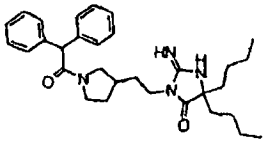
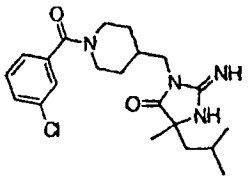
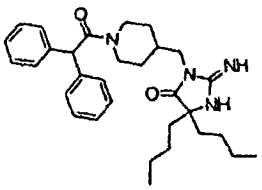
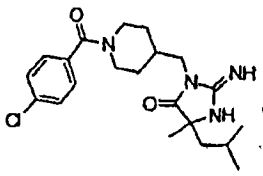
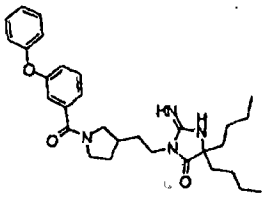
[0482]

1032		102	403	1135		478	479
1033		402	403	1136		482	483
1034		404	405	1137		482	483

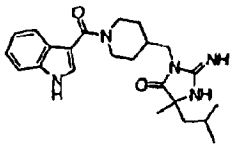
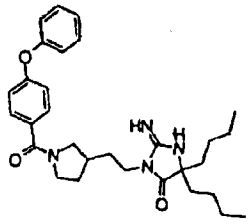
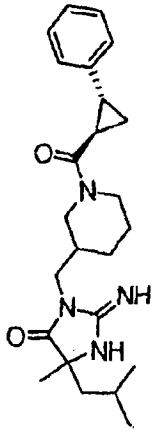
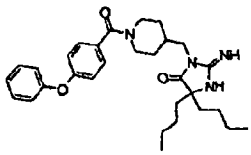
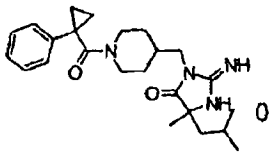
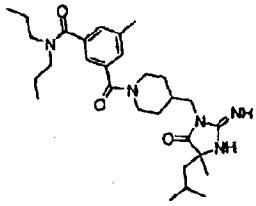
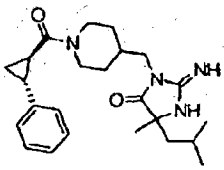
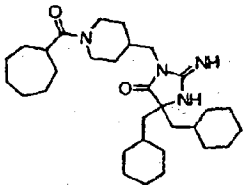
[0483]

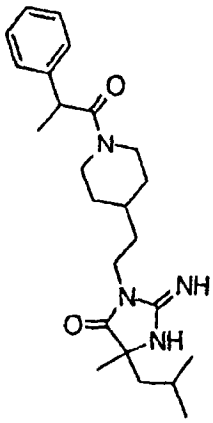
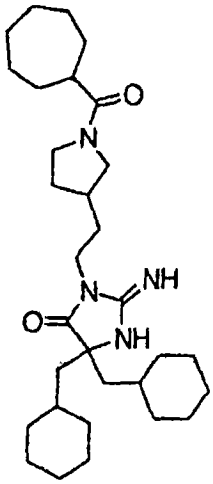
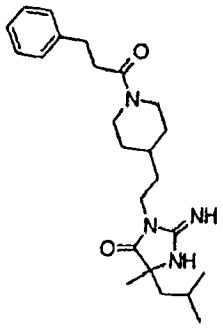
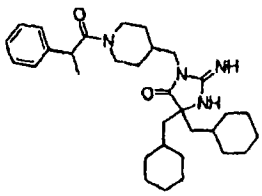
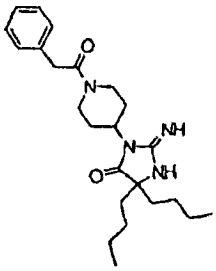
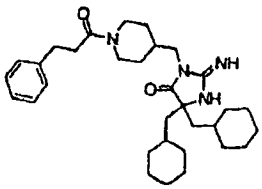
1035		404	405	1138		482	483
1036		404	405	1139		488	489
1037		404	405	1140		490	491

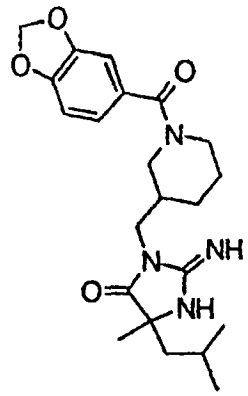
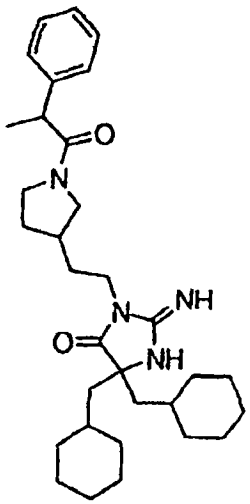
[0484]

1038		404	405	1141		500	501
1039		404	405	1142		502	503
1040		404	405	1143		502	503
1041		404	405	1144		504	505

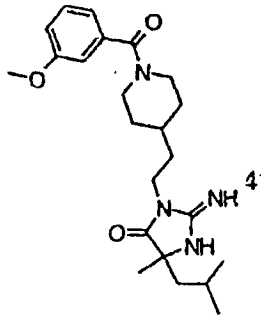
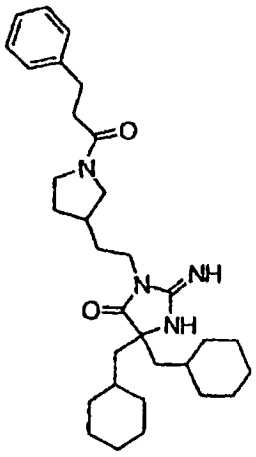
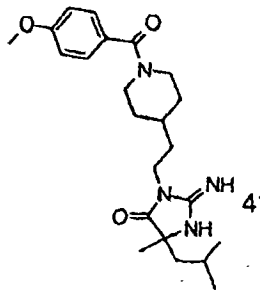
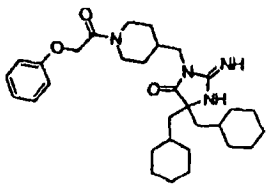
[0485]

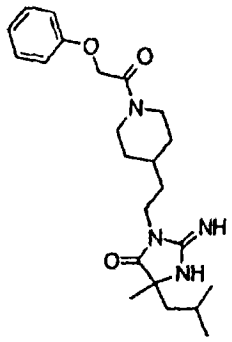
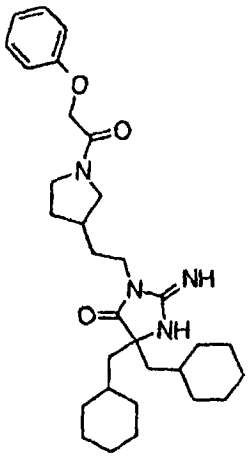
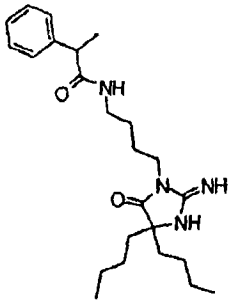
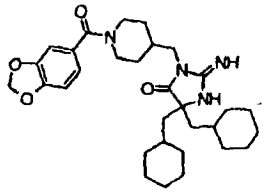
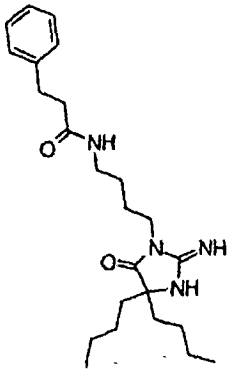
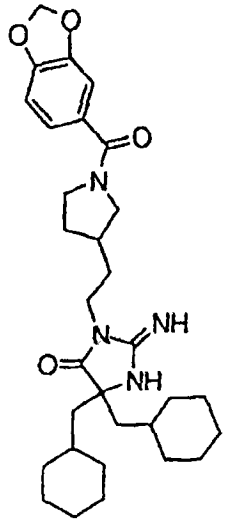
1042		409	410	1145		504	505
1043		410	411	1146		504	505
1044		0	411	1147		511	512
1045		410	411	1148		512	513

	1046		412	413	1149		512	513
[0486]	1047		412	413	1150		520	521
	1048		412	413	1151		520	521

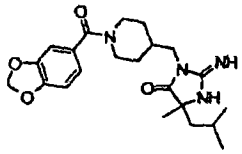
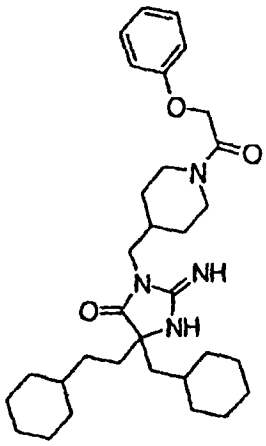
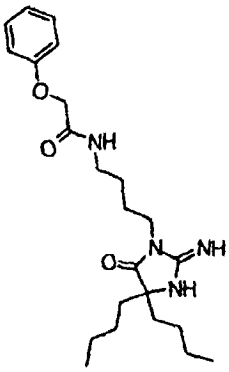
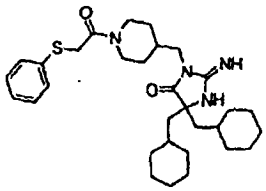
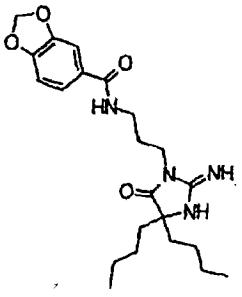
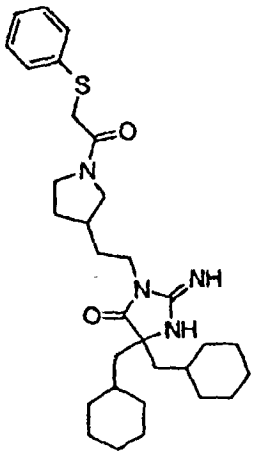
1049		414	415	**1152**		520	521

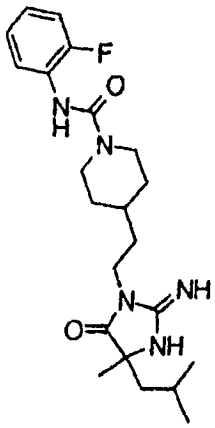
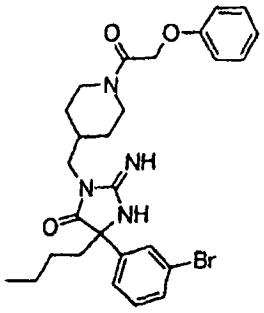
[0487]

1050		414	415	**1153**		520	521
1051		414	415	**1154**		522	523

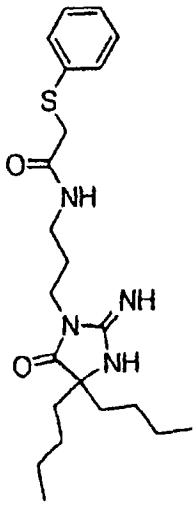
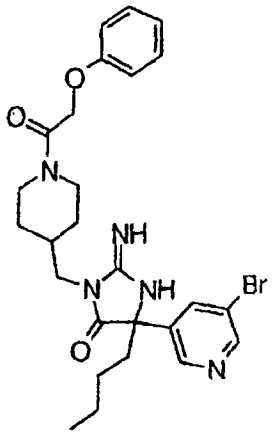
	1052		414	415	**1155**		522	523
[0488]	**1053**		414	415	**1156**		536	537
	1054		414	415	**1157**		536	537

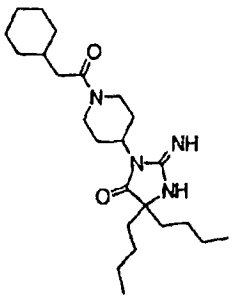
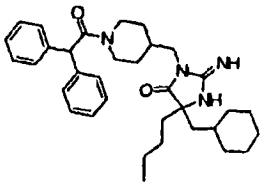
[0489]

1055		414	415	1158		536	537
1056		416	417	1159		538	539
1057		416	417	1160		538	539

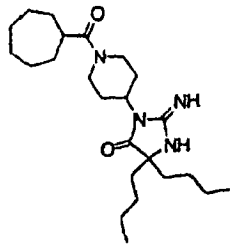
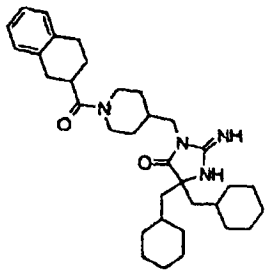
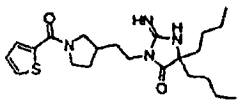
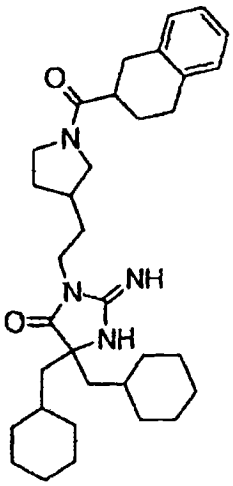
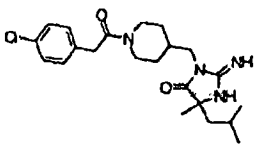
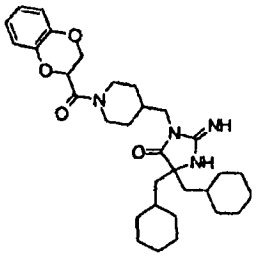
1058		417	418	1161		540	541

[0490]

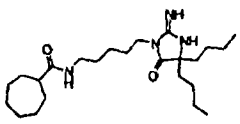
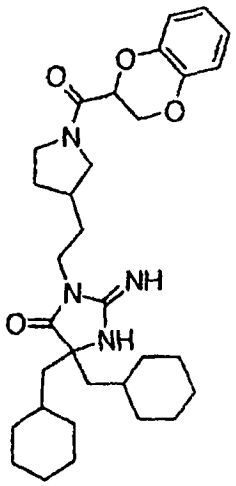
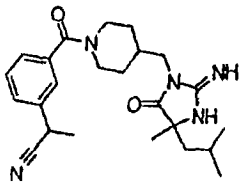
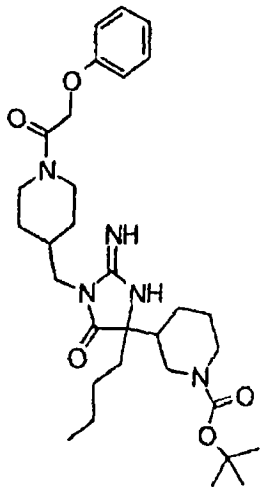
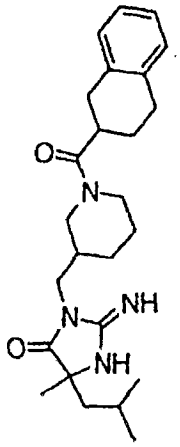
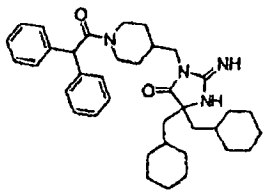
1059		418	419	1162		541	542

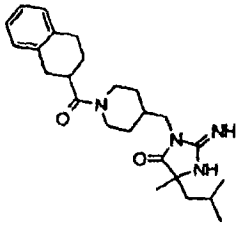
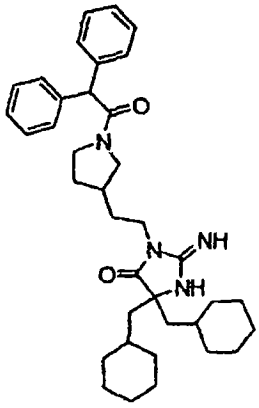
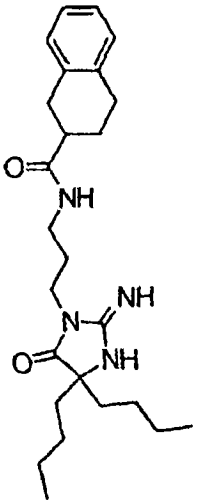
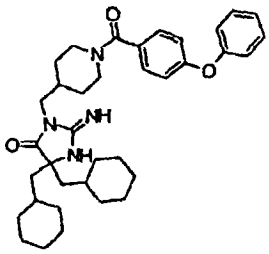
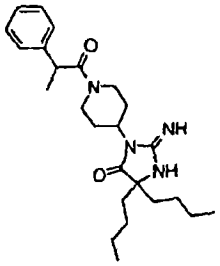
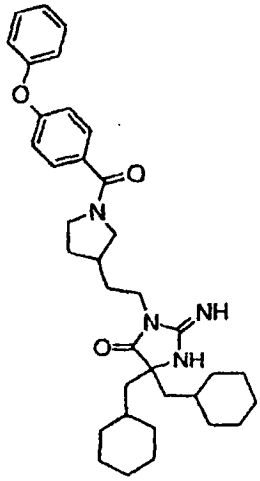
1060		418	419	1163		542	543

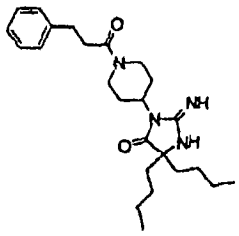
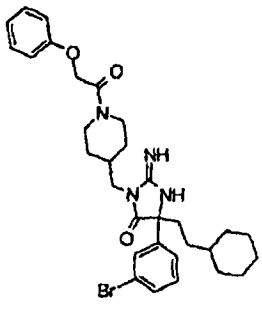
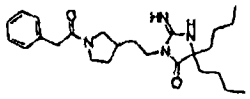
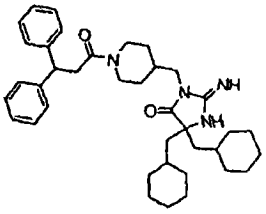
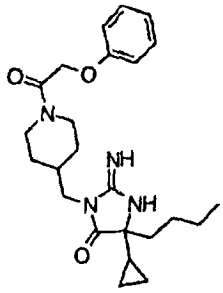
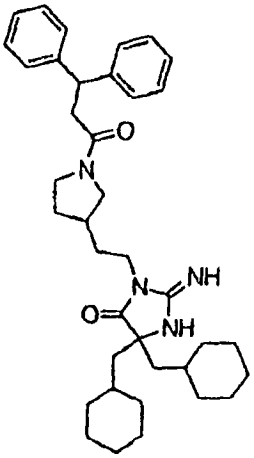
[0491]

1061		418	419	1164		546	547
1062		418	419	1165		546	547
1063		418	419	1166		550	551

[0492]

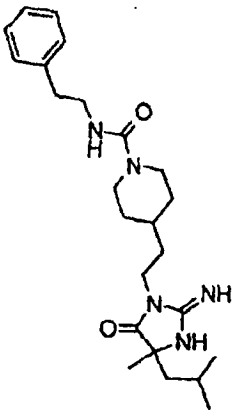
1064		420	421	1167		550	551
1065		423	424	1168		569	570
1066		424	425	1169		582	583

	1067		424	425	1170		582	583
[0493]	1068		426	427	1171		584	585
	1069		426	427	1172		584	585

1070		426	427	1173		594	595
1071		426	427	1174		596	597
1072		426	427	1175		596	597

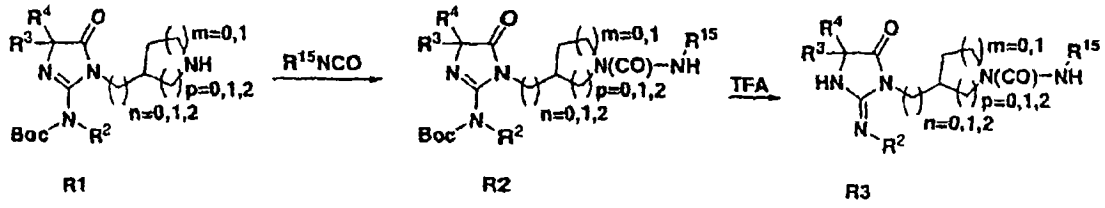
[0494]

[0495]

1073		427	428

[0496] 方法 R

[0497]



[0498] 方法 R,步骤 1：

[0499] 将 R1(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu)(0.010g) 的乙腈 (0.85ml) 和二氯乙烷 (0.15ml) 溶液加入微量滴定板孔中,再加入 0.12ml 0.5M 异氰酸苯酯的二氯乙烷溶液。把孔密封,振荡滴定板 20 小时,然后过滤混合物,所得固体用乙腈 (0.5ml) 洗涤。合并的溶液用 trisamine 树脂 (0.050g,6eq,4.23mmol/g) 和异氰酸酯树脂 (0.067g,3eq,1.53mmol/g) 处理,将混合物振荡 18 小时。过滤混合物,蒸发溶液,得到 R2(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu,R^{15} = Ph)。

[0500] 方法 R,步骤 2：

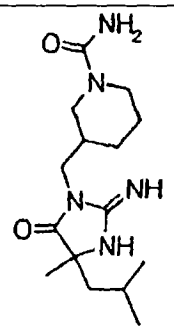
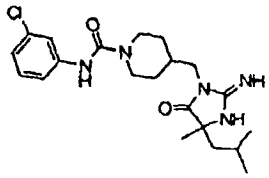
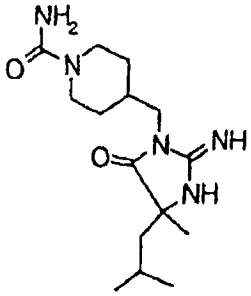
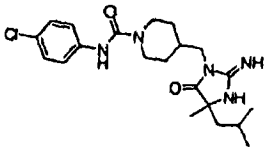
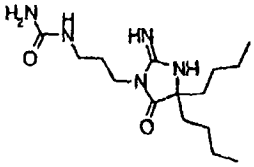
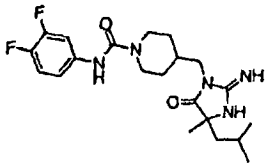
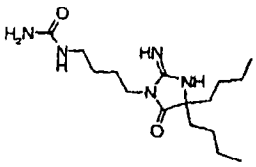
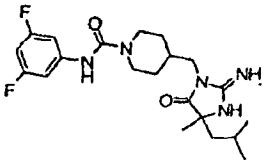
[0501] 采用类似于方法 Q 步骤 6 的方法,将 R2(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu,R^{15} = Ph) 转化为 R3(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu,R^{15} = Ph)。

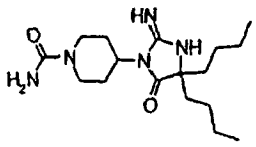
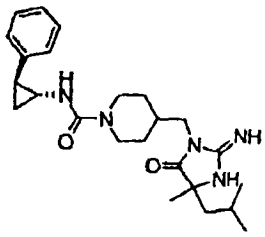
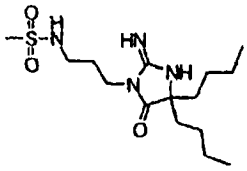
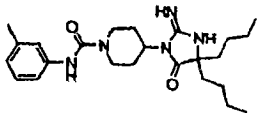
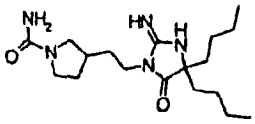
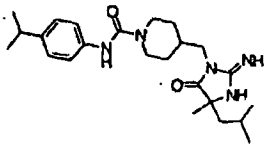
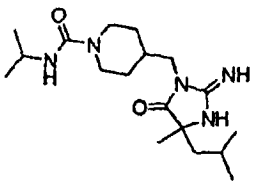
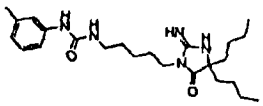
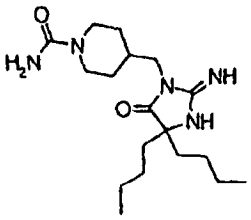
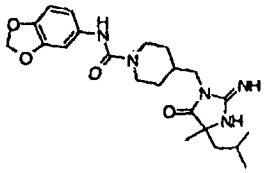
[0502] 下列化合物用类似的方法制备：

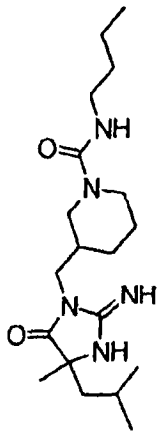
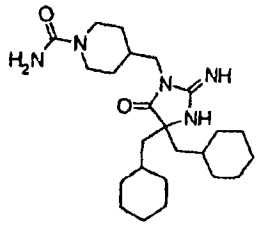
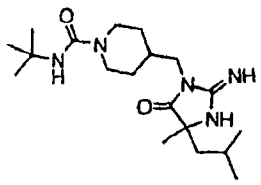
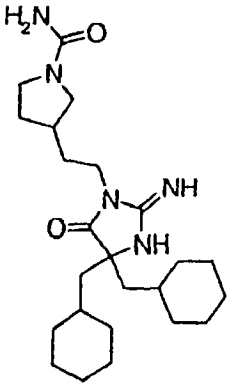
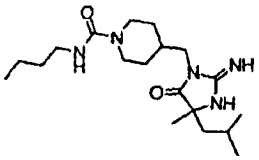
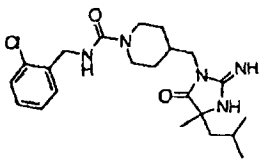
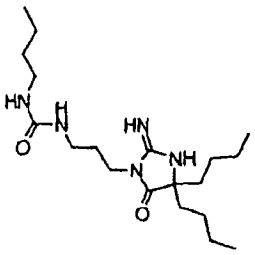
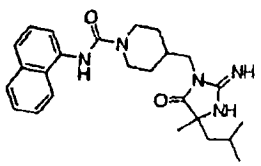
[0503]

编号	结构	MW	实测值	编号	结构	MW	实测值

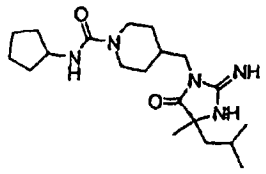
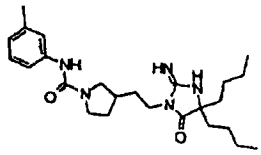
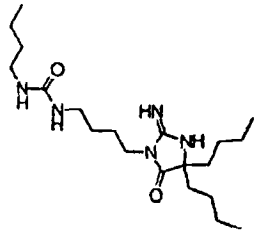
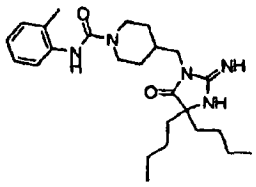
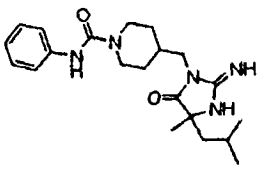
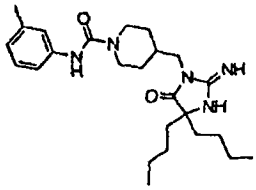
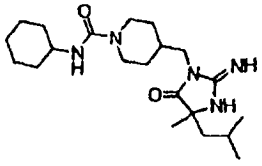
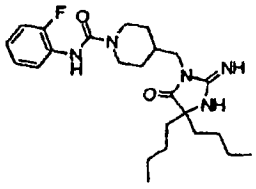
[0504]

		m/e				m/e	
1176		309	310	1215		419	420
1177		309	310	1216		419	420
1178		311	312	1217		421	422
1179		325	326	1218		421	422

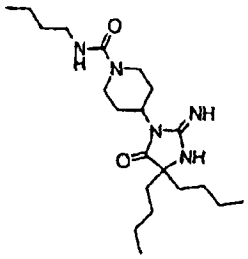
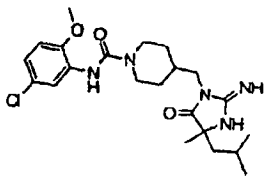
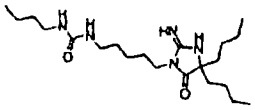
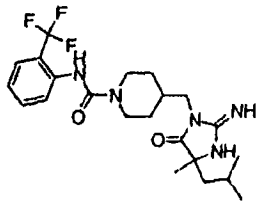
	1180		337	338	1219		425	426
	1181		346	347	1220		427	428
[0505]	1182		351	352	1221		427	428
	1183		351	352	1222		429	430
	1184		351	352	1223		429	430

1185		365	366	**1224**		431	432
1186		365	366	**1225**		431	432
1187		365	366	**1226**		433	434
1188		367	368	**1227**		435	436

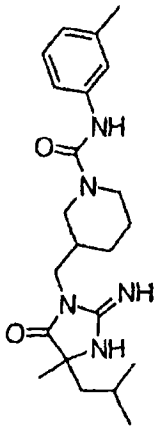
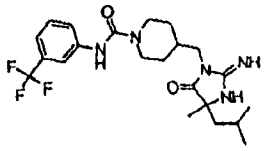
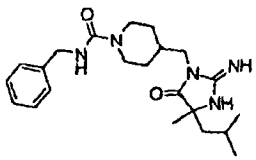
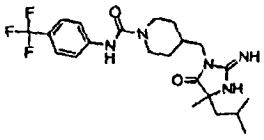
[0506]

1189		377	378	1228		441	442
1190		381	382	1229		441	442
1191		385	386	1230		441	442
1192		391	392	1231		445	446

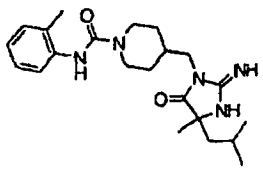
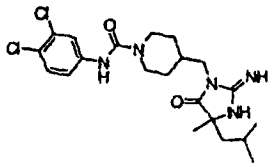
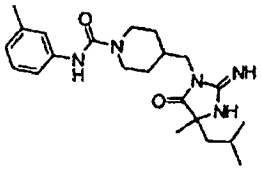
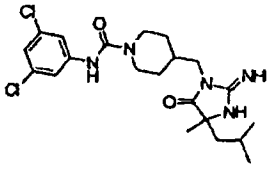
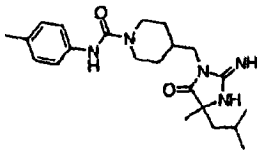
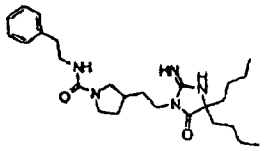
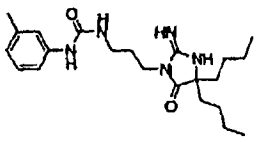
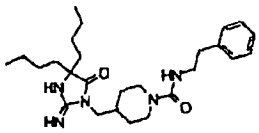
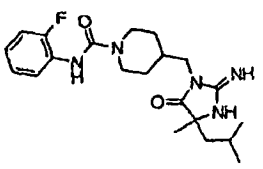
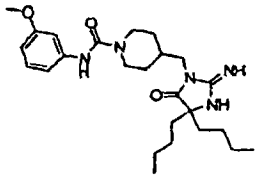
[0507]

1193		393	394	**1232**		449	450
1194		395	396	**1233**		453	454

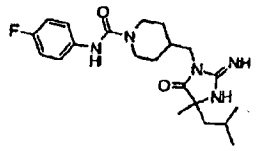
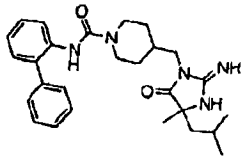
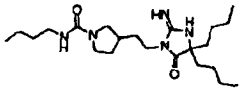
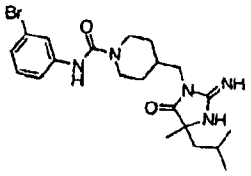
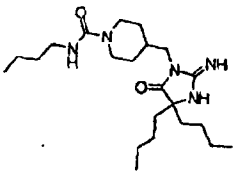
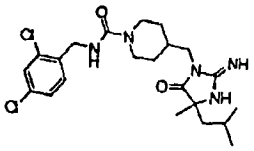
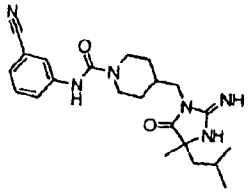
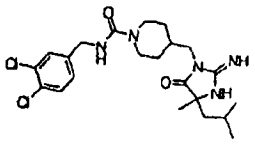
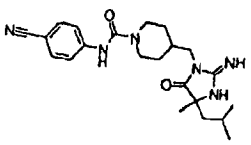
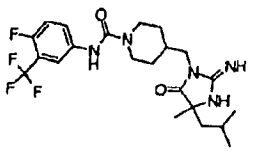
[0508]

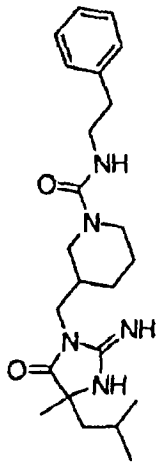
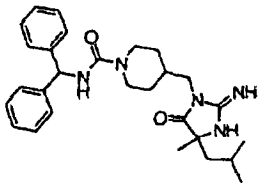
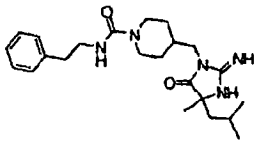
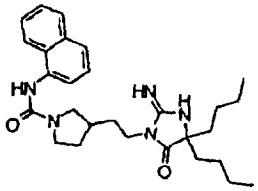
1195		399	400	**1234**		453	454
1196		399	400	**1235**		453	454

[0509]

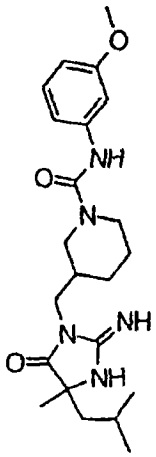
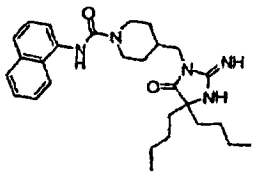
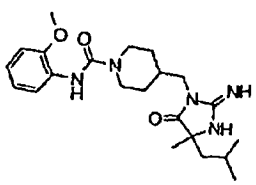
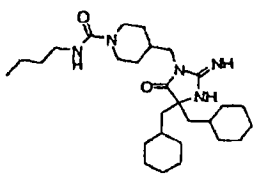
1197		399	400	1236		453	454
1198		399	400	1237		453	454
1199		399	400	1238		455	456
1200		401	402	1239		455	456
1201		403	404	1240		457	458

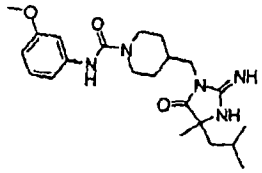
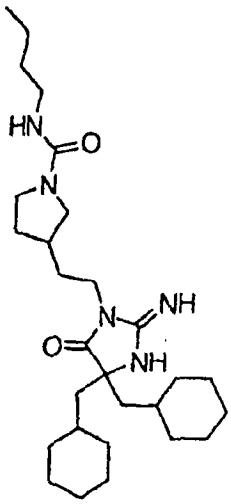
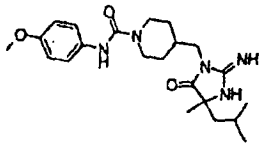
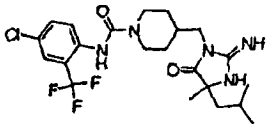
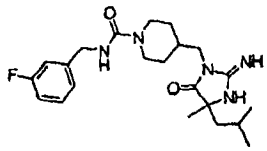
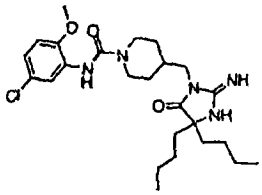
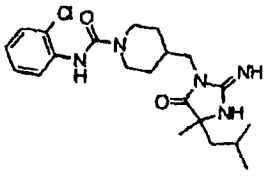
[0510]

1202		403	404	1241		461	462
1203		407	408	1242		463	464
1204		407	408	1243		467	468
1205		410	411	1244		467	468
1206		410	411	1245		471	472

1207		413	414	**1246**		475	476
1208		413	414	**1247**		477	478

[0511]

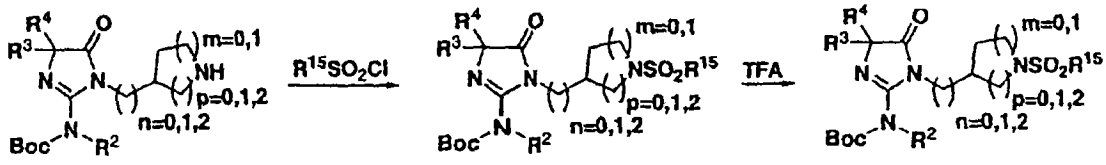
1209		415	416	**1248**		477	478
1210		415	416	**1249**		487	488

1211		415	416	1250		487	488
1212		415	416	1251		487	488
1213		417	418	1252		491	492
1214		419	420				

[0512]

[0513] 方法 S

[0514]



S1 S2 S3

[0515] 方法 S,步骤 1：

[0516] 将 S 1(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu)(0.010g) 的乙腈 (0.85ml) 和二氯乙烷 (0.15ml) 溶液加入微量滴定板孔中,再加入 DIPEA-MP 树脂 (0.030g,4eq) 以及苯基磺酰氯的二噁烷溶液 (1M,45μl,0.045mmol)。把孔盖上并振荡 18 小时,然后进行过

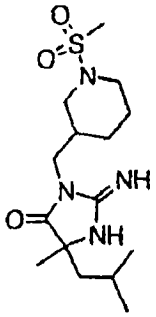
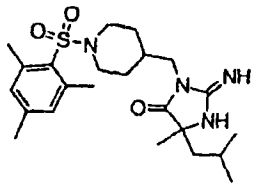
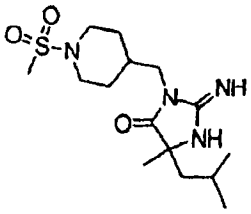
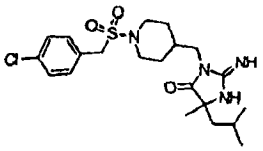
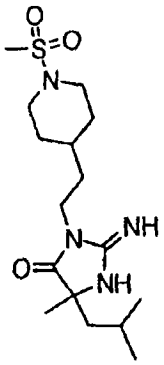
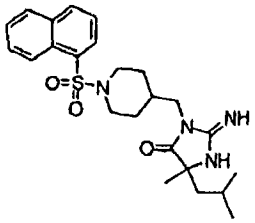
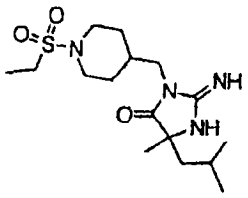
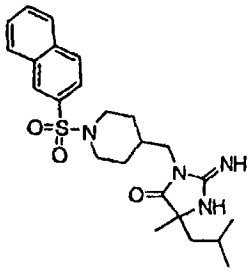
滤，残余物用乙腈 (0.5ml) 洗涤。合并的溶液用 trisamine 树脂 (0.040g，6eq，4.23mmol/g) 和异氰酸酯树脂 (0.060g，3eq，1.53mmol/g) 处理，振荡 18 小时，然后过滤混合物，除去溶剂，得到 S2(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，R^{15} = Ph)。

[0517] 方法 S，步骤 2：

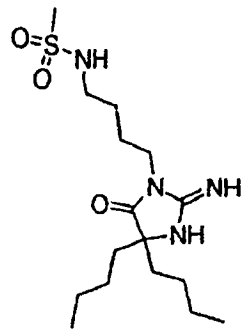
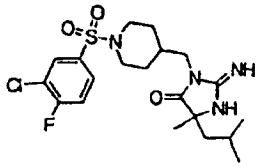
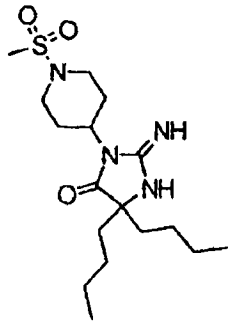
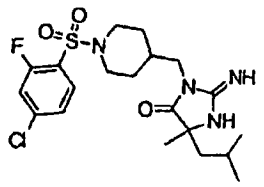
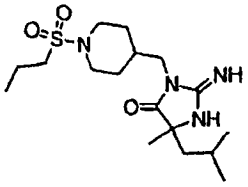
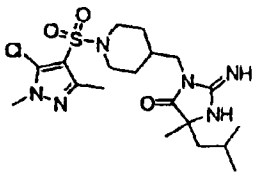
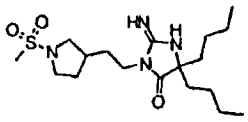
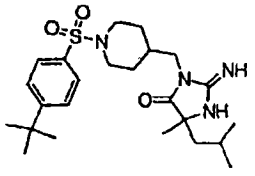
[0518] 按照类似于方法 Q 步骤 6 的方法，将 S2 转化为 S3(n = 1，p = 2，m = 1，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，R^{15} = Ph)。

[0519] 下列化合物用类似的方法制备：

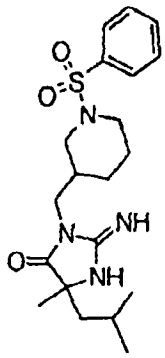
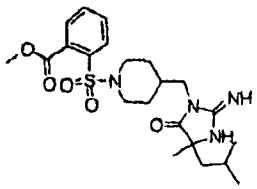
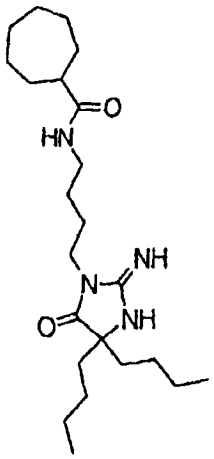
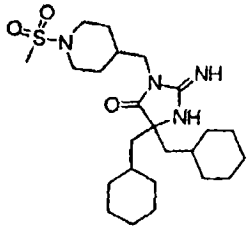
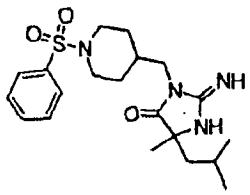
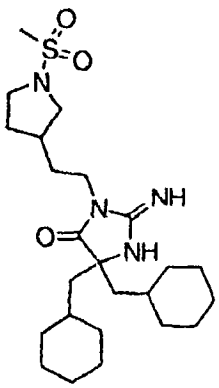
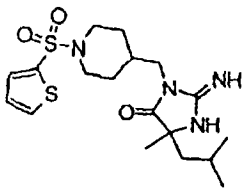
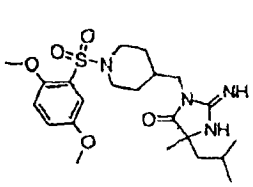
[0520]

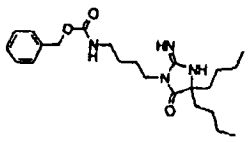
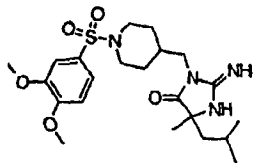
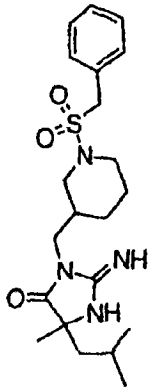
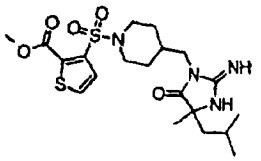
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1253		344	345	1293		448	449
1254		344	345	1294		454	455
1255		358	359	1295		456	457
1256		358	359	1296		456	457

[0521]

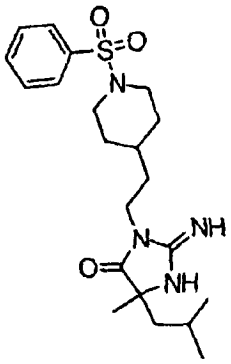
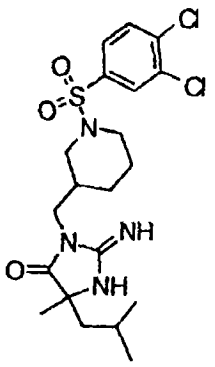
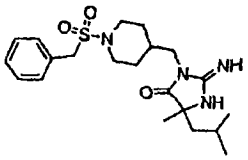
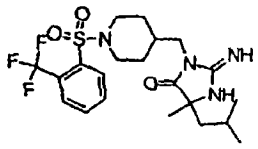
1257		360	361	1297		458	459
1258		372	373	1298		458	459
1259		372	373	1299		458	459
1260		386	387	1300		462	463

[0522]

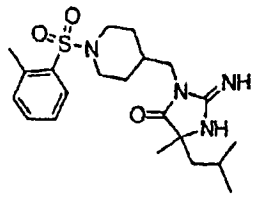
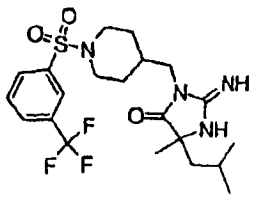
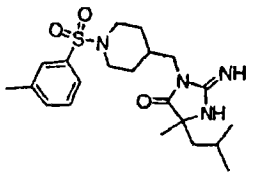
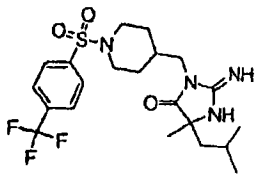
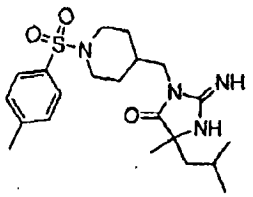
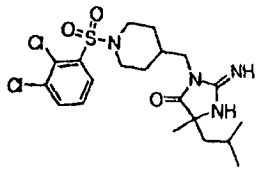
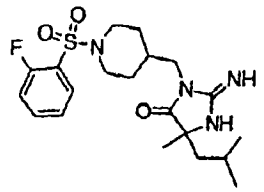
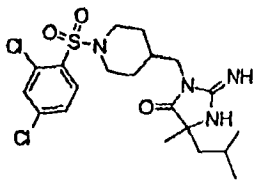
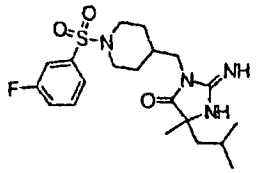
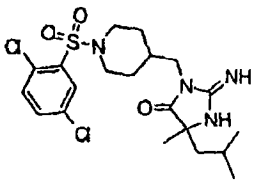
1261		406	407	**1301**		464	465
1262		406	407	**1302**		466	467
1263		406	407	**1303**		466	467
1264		412	413	**1304**		466	467

1265		416	417	1305		466	467
1266		420	421	1306		470	471

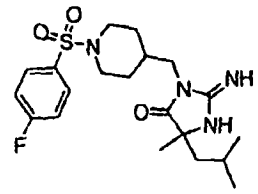
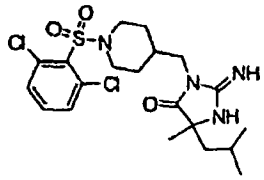
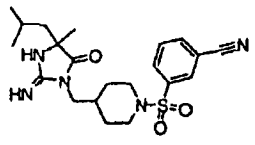
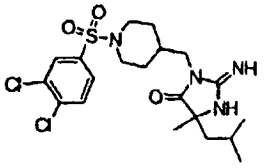
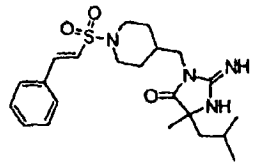
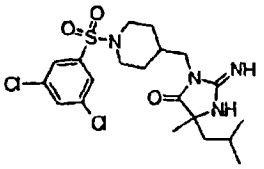
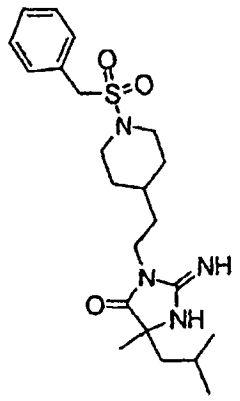
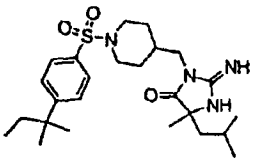
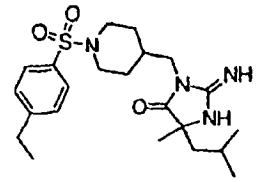
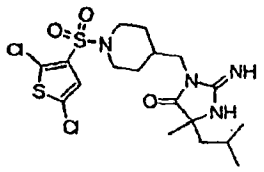
[0523]

1267		420	421	1307		474	475
1268		420	421	1308		474	475

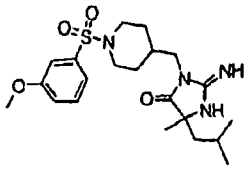
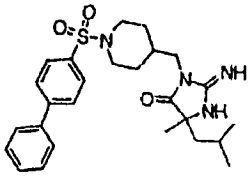
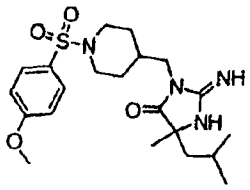
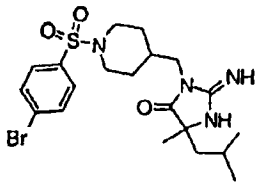
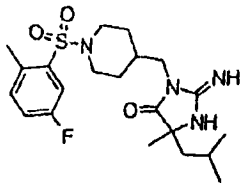
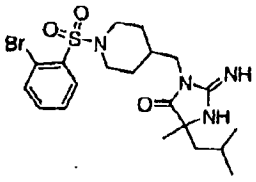
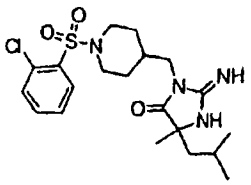
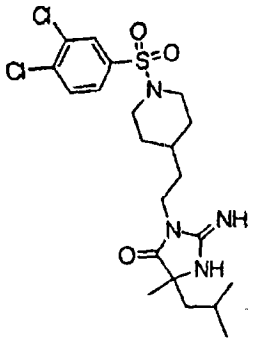
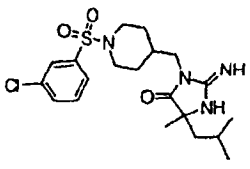
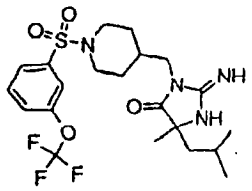
[0524]

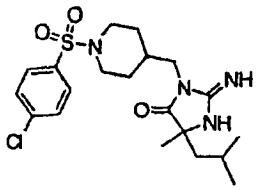
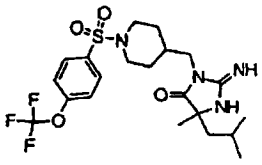
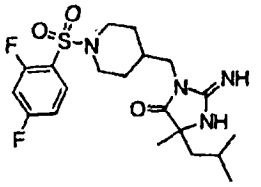
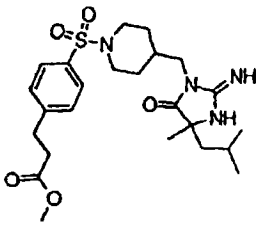
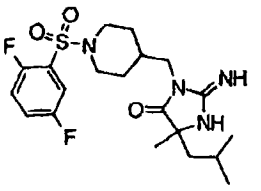
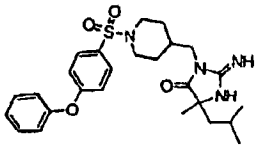
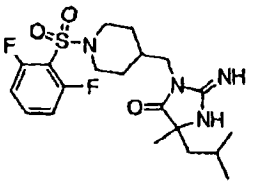
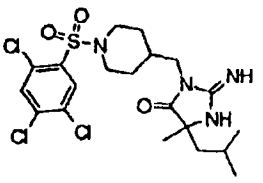
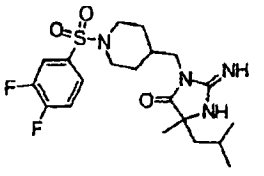
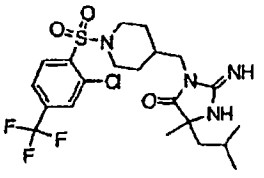
1269		420	421	1309		474	475
1270		420	421	1310		474	475
1271		420	421	1311		474	475
1272		424	425	1312		474	475
1273		424	425	1313		474	475

[0525]

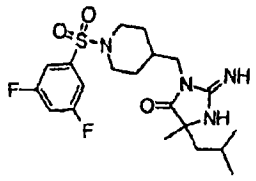
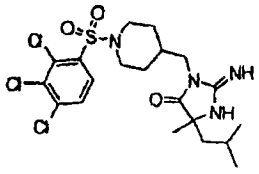
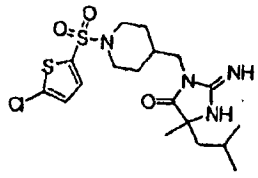
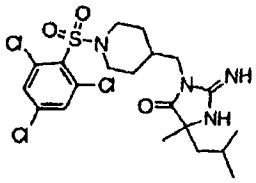
1274		424	425	1314		474	475
1275		431	432	1315		474	475
1276		432	433	1316		474	475
1277		434	435	1317		476	477
1278		434	435	1318		480	481

[0526]

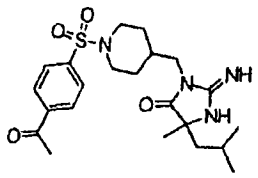
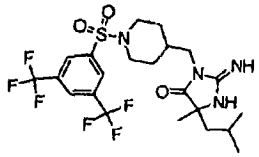
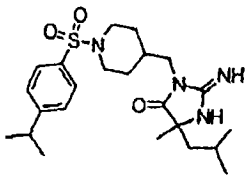
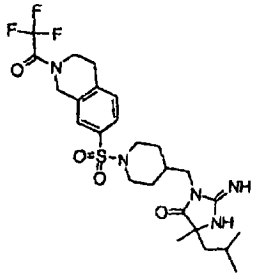
1279		436	437	1319		482	483
1280		436	437	1320		484	485
1281		438	439	1321		484	485
1282		440	441	1322		488	489
1283		440	441	1323		490	491

1284		440	441	1324		490	491
1285		442	443	1325		492	493
1286		442	443	1326		498	499
1287		442	443	1327		508	509
1288		442	443	1328		508	509

[0527]

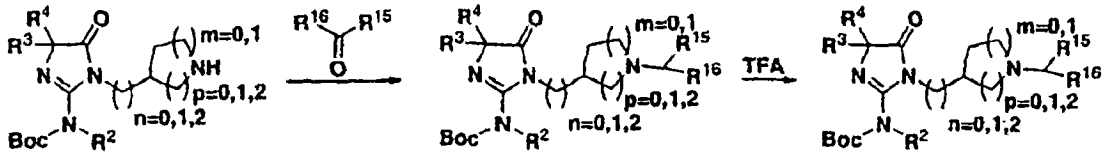
1289		442	443	1329		508	509
1290		446	447	1330		508	509

[0528]

1291		448	449	1331		542	543
1292		448	449	1332		557	558

[0529] 方法 T

[0530]



T1 T2 T3

[0531] 方法 T,步骤 1:

[0532] 将氰基硼氢化钠的二氯乙烷溶液 (14.3mg/ml,2eq) 加入到装有 1mlT1(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 = ^{i}Bu) (0.010g) 的 DCM 溶液和 $R^{15}C(O)R^{16}$(5eq,R^{15} = H,R^{16} = Ph) 的微量滴定板孔中。把孔盖上并振荡 20 小时,然后将 MP-TsOH 树脂 (100mg,1.29mmol/g) 加入到孔中,2 小时后,加入 MP-TsOH 树脂 (50mg)。将混合物再振荡 1 小时后,过滤混合物,树脂依次用二氯乙烷 (1ml)(3x)、MeOH(1ml)(2x) 洗涤。树脂用 7N NH_3/MeOH 溶液 (1ml) 处理 30 分钟 (2X),再过滤,蒸发溶剂,得到 T2(n = 1,p = 2,m = 1,R^2 = H,R^3 = Me,R^4 =

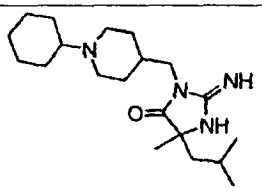
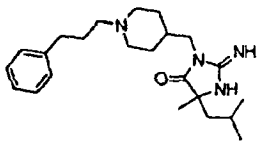
^{i}Bu，R^{15} = Ph，R^{16} = H)。

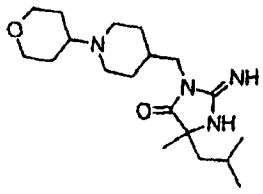
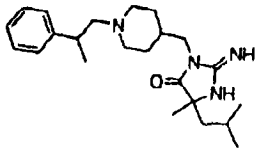
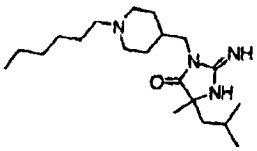
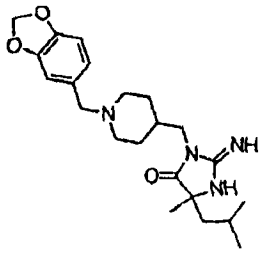
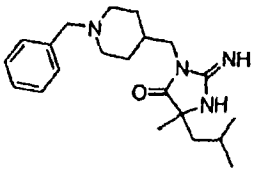
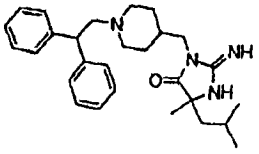
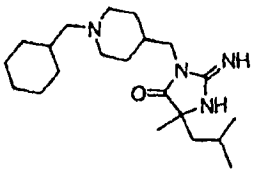
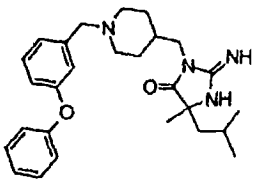
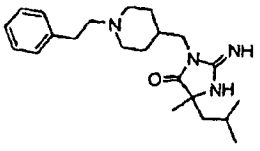
[0533] 方法 T，步骤 2：

[0534] 按照类似于方法 Q 步骤 6 的方法，将 T2(n = 1，p = 2，m = 1，R^{2} = H，R^{3} = Me，R^{4} = ^{i}Bu，R^{15} = Ph，R^{16} = H) 转化为 T3(n = 1，p = 2，m = 1，R^{2} = H，R^{3} = Me，R^{4} = ^{i}Bu，R^{15} = Ph，R^{16} = H)。

[0535] 下列化合物用类似的方法制备：

[0536]

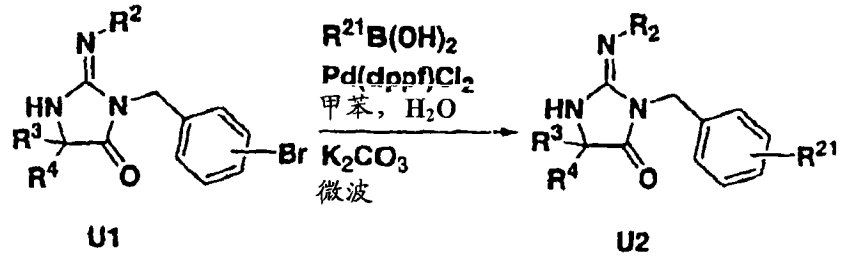
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1333		348	349	1339		384	385

1334		350	351	1340		384	385
1335		350	351	1341		400	401
1336		356	357	1342		446	447
1337		362	363	1343		448	449
1338		370	371				

[0537]

[0538] 方法 U

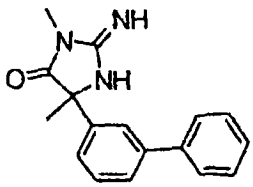
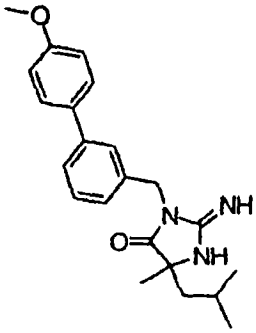
[0539]

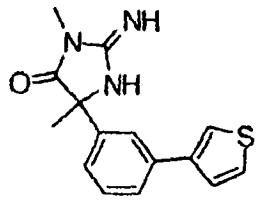
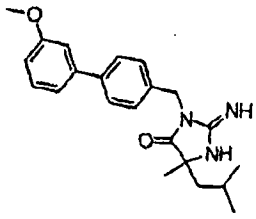
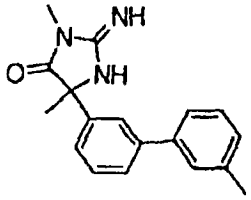
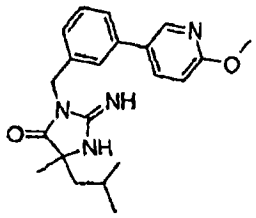
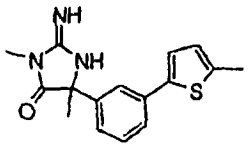
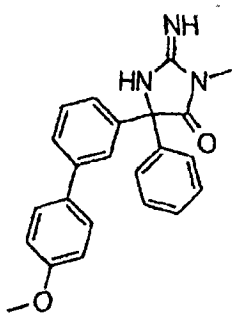
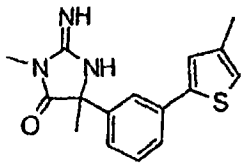
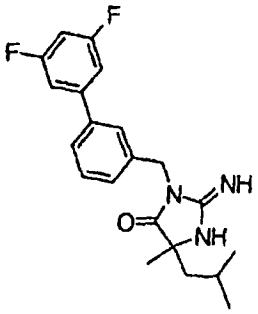
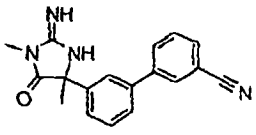
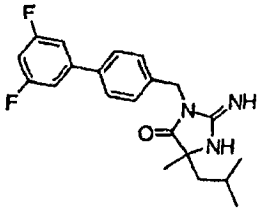


[0540] 将U1(R^2 = H,R^3 = i-Bu,R^4 = Me)(0.025g)的甲苯(4ml)溶液装入微波小瓶中,加入碳酸钾(0.035g)、Pd(dppf)Cl_2(0.020g)、水(0.02ml)和$R^{21}B(OH)_2$(R^{21} =间甲氧基苯基)(3eq)。将小瓶放入150℃的微波中10分钟。反应混合物用二氯甲烷稀释,用2.5N NaOH萃取。真空浓缩干燥($MgSO_4$)的二氯甲烷溶液,得到棕色残余物,所得残余物用RP制备型LCMS系统纯化,得到产物U2(R^2 = H,R^3 = ^{i}Bu,R^4 = Me,R^{21} =间甲氧基苯基)。

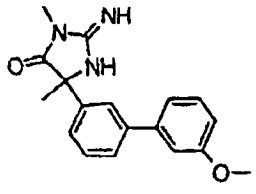
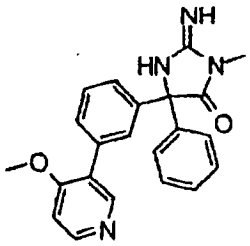
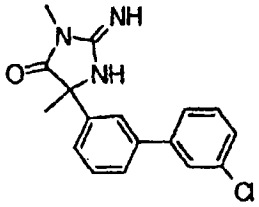
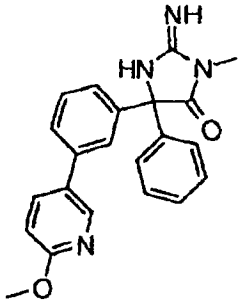
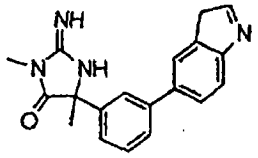
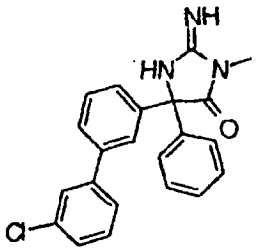
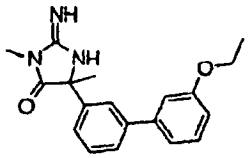
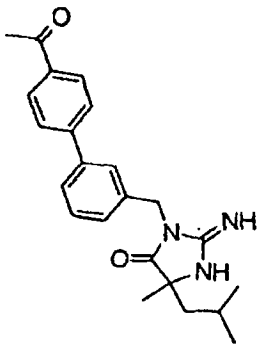
[0541] 下列化合物用类似的方法制备:

[0542]

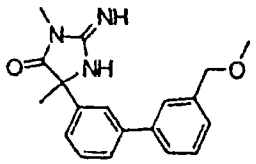
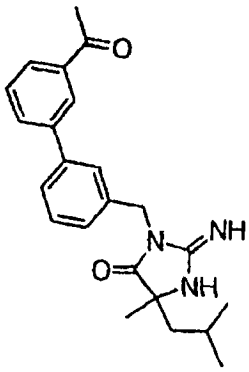
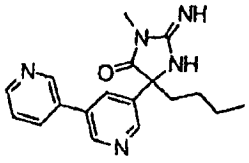
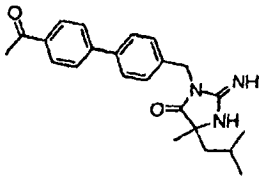
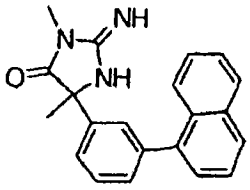
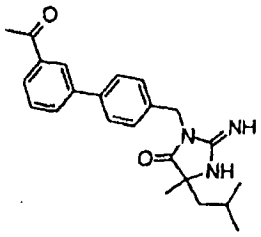
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1344		279	280	1381		365	366

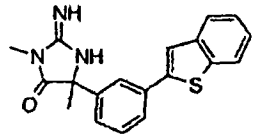
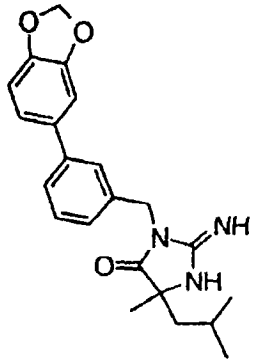
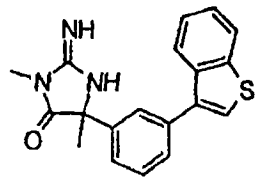
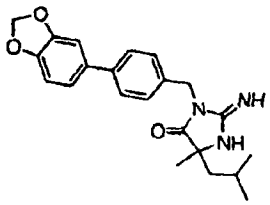
	1345		285	286	**1382**		365	366
	1346		293	294	**1383**		366	367
[0543]	**1347**		299	300	**1384**		371	372
	1348		299	300	**1385**		371	372
	1349		304	305	**1386**		371	372

[0544]

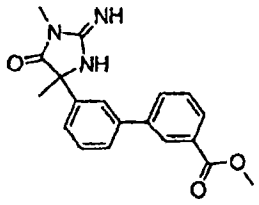
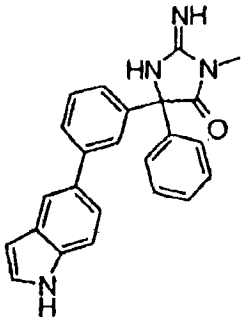
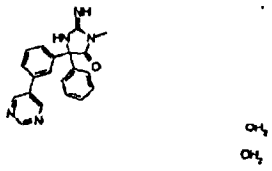
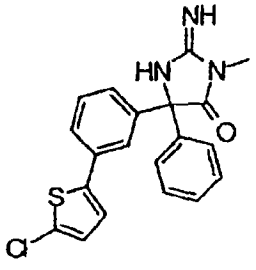
1350		309	310	1387		372	373
1351		313	314	1388		372	373
1352		318	319	1389		375	376
1353		323	324	1390		377	378

[0545]

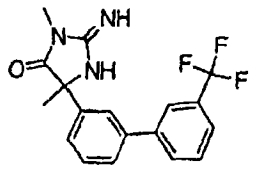
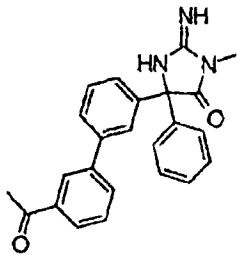
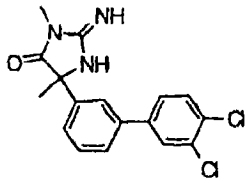
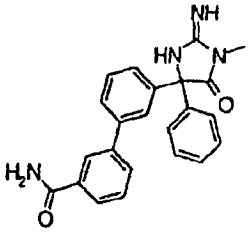
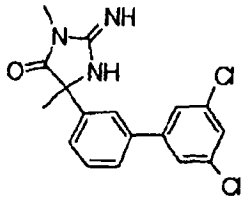
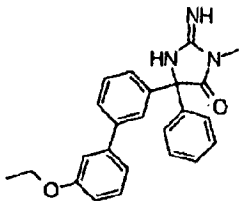
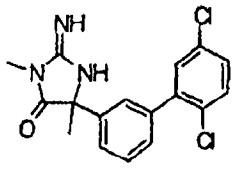
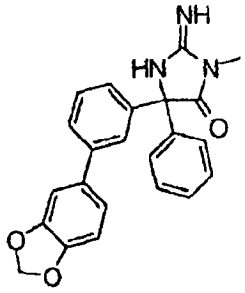
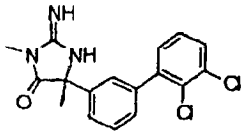
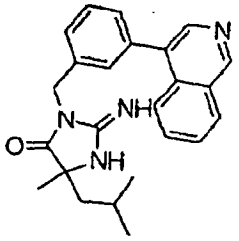
1354		323	324	1391		377	378
1355		323	324	1392		377	378
1356		329	330	1393		377	378

1357		335	336	1394		379	380
1358		335	336	1395		379	380

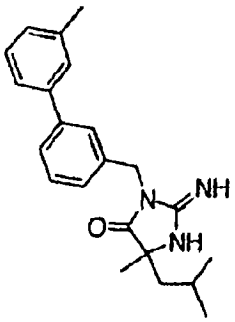
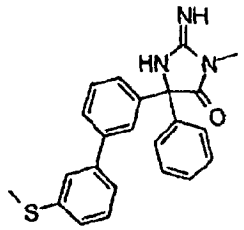
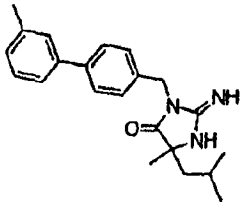
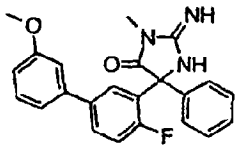
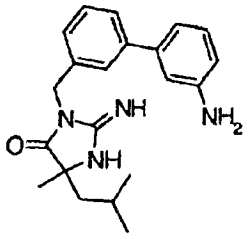
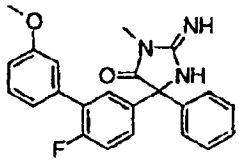
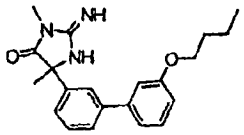
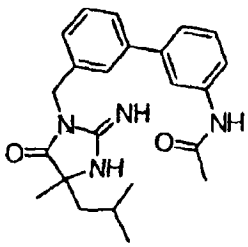
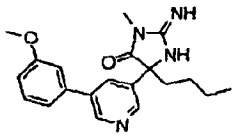
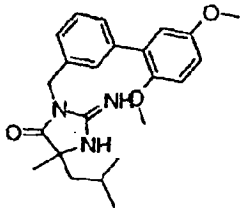
[0546]

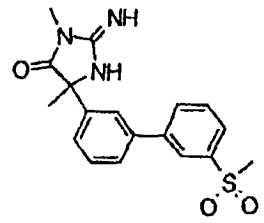
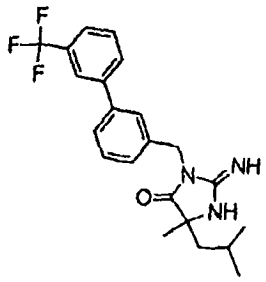
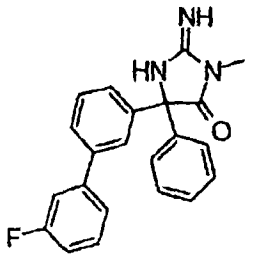
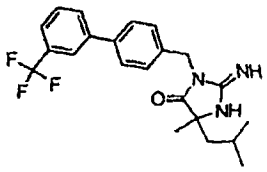
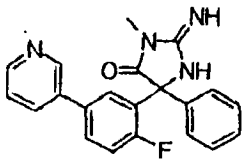
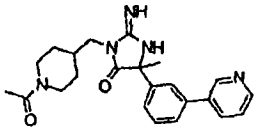
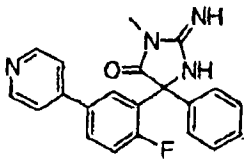
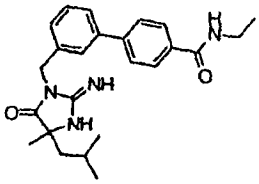
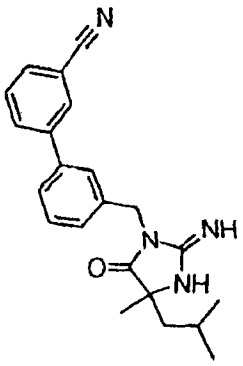
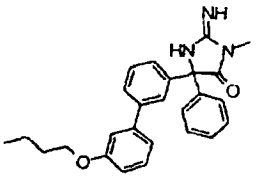
1359		337	338	1396		380	381
1360		343	344	1397		381	382

[0547]

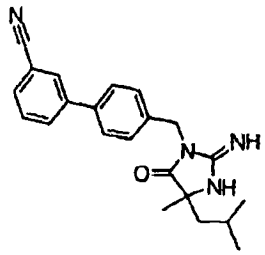
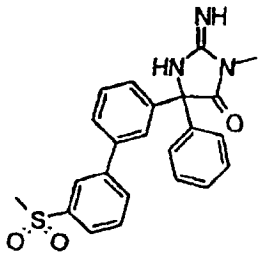
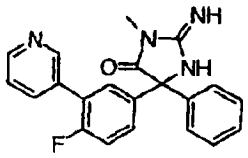
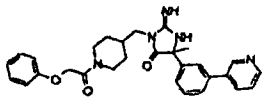
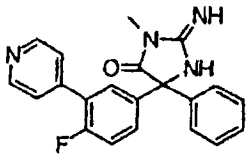
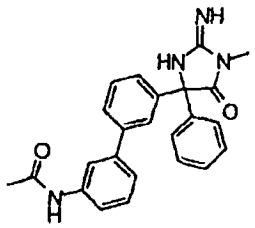
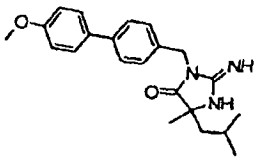
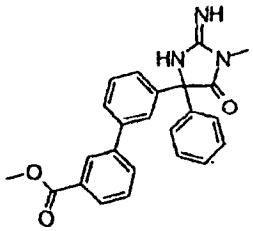
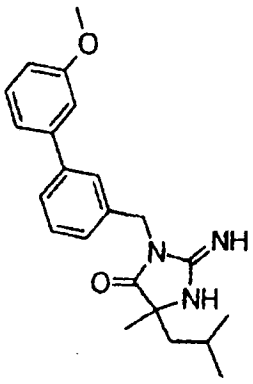
1361		347	348	1398		383	384
1362		347	348	1399		384	385
1363		347	348	1400		385	386
1364		347	348	1401		385	386
1365		347	348	1402		386	387

[0548]

1366		349	350	1403		387	388
1367		349	350	1404		389	390
1368		350	351	1405		389	390
1369		351	352	1406		392	393
1370		352	353	1407		395	396

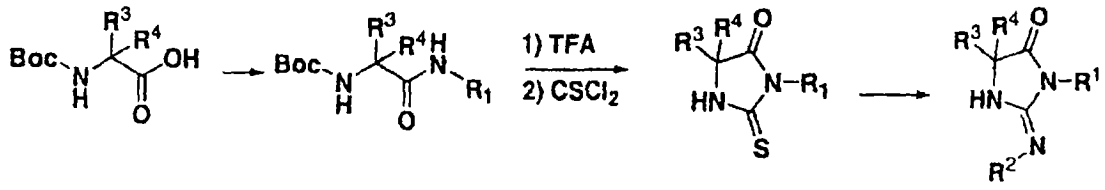
	1371		357	358	1408		403	404
	1372		359	360	1409		403	404
[0549]	1373		360	361	1410		405	406
	1374		360	361	1411		406	407
	1375		360	361	1412		413	414

[0550]

1376		360	361	1413		419	420
1377		360	361	1414		497	498
1378		360	361	1415		398	TBD
1379		365	366	1416		399	TBD
1380		365	366				

[0551] 方法 V

[0552]



[0553] 方法 V，步骤 1：

[0554] 将化合物 V1(R^3 = R^4 = Me)(14.76mmol)、EDCI(14.76mmol)、HOAt(14.76mmol) 和 DIEA(14.76mmol) 与 36ml DCM 混合。将该混合物在室温下搅拌 15 分钟，然后加入 3- 氯苄胺。在室温下搅拌反应溶液过夜后，用碳酸钠 (3X)、水、1N HCl(4X) 和碳酸氢钠水溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，残余物用快速柱纯化，得到酰胺产物 V2(R^1 = 3- 氯苄基，R^3 = R^4 = Me)。

[0555] 方法 V，步骤 2：

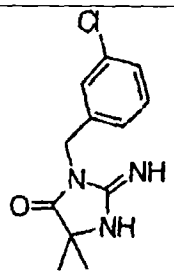
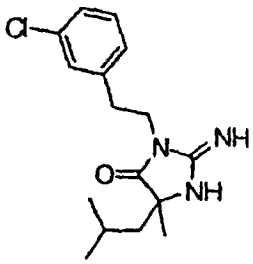
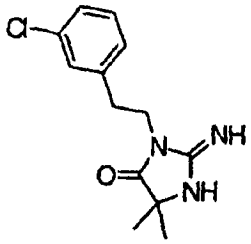
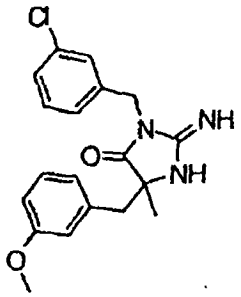
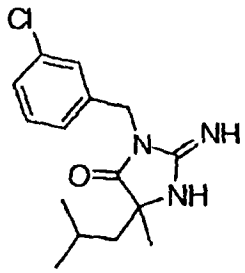
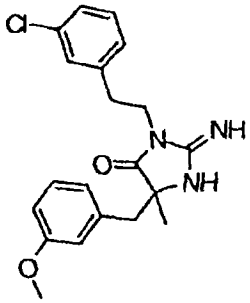
[0556] 将化合物 V2(R^1 = 3- 氯苄基，R^3 = R^4 = Me)(8.33mmol) 溶于 35ml 无水 DCM 中，冷却至 0-5℃。在氮气氛下，滴加硫光气 (9.16mmol) 的 10ml DCM 溶液，再加入 DIEA(11.96mmol)。将溶液在冰浴中搅拌 0.5 小时，然后反应混合物用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，残余物用快速柱（乙酸乙酯 / 己烷）纯化，得到乙内酰硫脲 V3(R^1 = 3- 氯苄基，R^3 = R^4 = Me)。

[0557] 方法 V，步骤 3：

[0558] 在室温下，将乙内酰硫脲 V3(R^1 = 3- 氯苄基，R^3 = R^4 = Me) 用叔丁基过氧化氢和氢氧化铵的 MeOH 溶液处理 48 小时，得到化合物 V4(R^1 = 3- 氯苄基，R^2 = H，R^3 = R^4 = Me)。

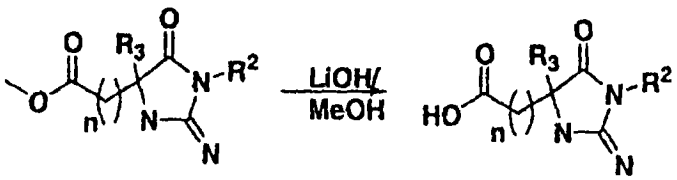
[0559] 下列化合物用类似的方法制备：

[0560]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1417		251	252	1420		307	308
1418		265	266	1421		357	358
1419		293	294	1422		371	372

[0561] 方法 W

[0562]

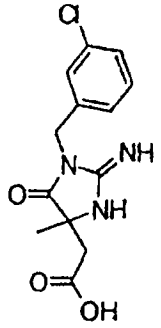
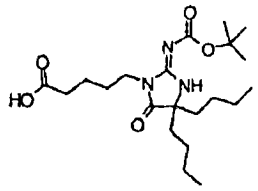
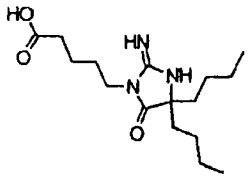
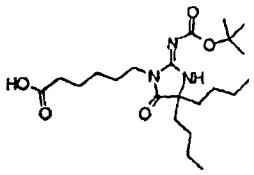
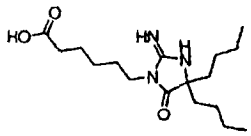


W1 W2

[0563] 用 2eq LiOH 的 MeOH 溶液,将化合物 W1(方法 A, n = 1, R^2 = m-Cl-Bn, R^3 = Me)水解成 W2(n = 1, R^2 = m-Cl-Bn, R^3 = Me)。

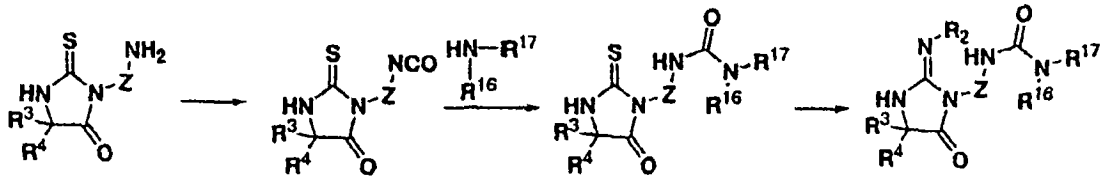
[0564] 下列化合物用类似的方法合成:

[0565]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1423		295	296	1426		411	412
1424		311	312	1427		425	426
1425		325	326				

[0566] 方法 X

[0567]



X1 X2 X3 X4

[0568] (在本流程中,-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})-等同于被 R^{21} 取代的 R^1 或者被烷基-R^{22} 取代的 R^1,其中 R^{21} 和 R^{22} 为 -NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17}),R^{15} 为 H,其中 Z 为任选取代的亚烷基-亚芳基、亚烷基-亚芳基-亚烷基、亚烷基-亚杂芳基、亚烷基-亚杂芳基-亚烷基、亚烷基-亚环烷基、亚烷基-亚环烷基-亚烷基、亚烷基-亚杂环烷基、亚烷基-亚杂环烷基-亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基)。

[0569] 方法 X,步骤 1:

[0570] 在室温下,将三光气 (0.33eq) 加入到胺 X1(方法 L,R^3 = Me,R^4 = i-Bu,Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)(10mg) 与 DCM 和饱和 $NaHCO_3$(体积比 1 : 1) 的混合物中。将溶液剧烈搅拌 40 分钟,然后分离出有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥。蒸发有机溶液,得到化合物 X2(R^3 = Me,R^4 = i-Bu,Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)。

[0571] 方法 X,步骤 2:

[0572] 用类似于方法 M 步骤 1 的方法，用 X2(R^3 = Me，R^4 = i-Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-) 制备化合物 X3(R^{15} = H，R^{16} =环丙基甲基，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)。

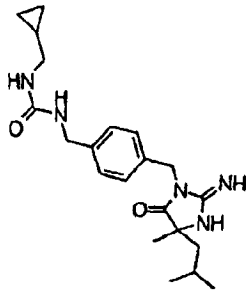
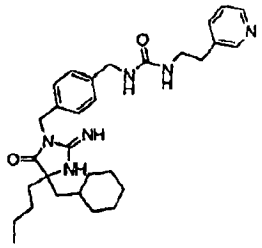
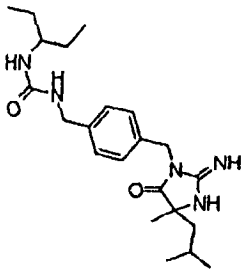
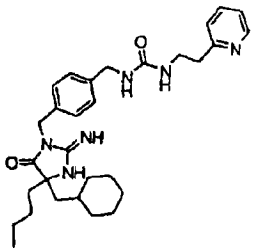
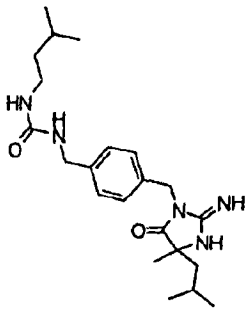
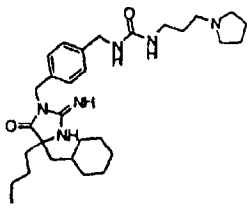
[0573] 方法 X，步骤 3：

[0574] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，用 X3(R^{16} = H，R^{17} =环丙基甲基，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-) 制备化合物 X4(R^{16} = H，R^{17} =环丙基甲基，R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)。

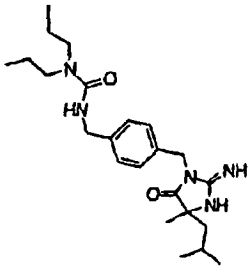
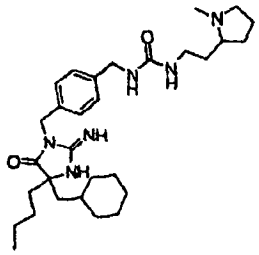
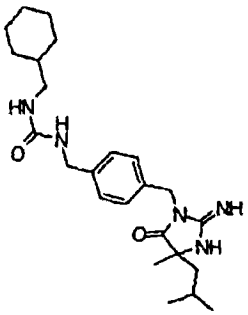
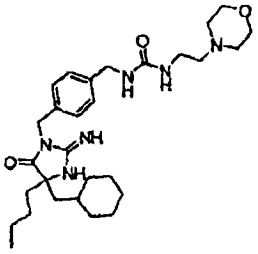
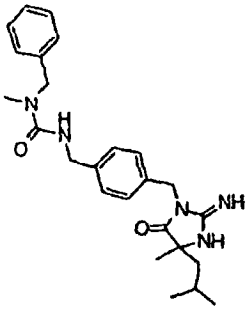
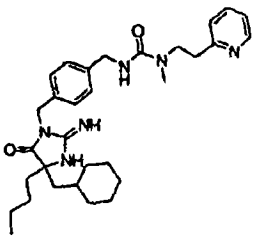
[0575] NMR(CD_3OD)：δ 7.25，s，4H；δ 4.8，m，2H；δ 4.25，s，2H；δ 2.9，m，2H；δ 1.68，m，2H；δ 1.44，m，1H；δ 1.36，s，3H；δ 0.9，m，1H；δ 0.82，m，3H；δ 0.66，m，3H；δ 0.4，m，2H；δ 0.12，m，2H. ES_LCMS(m/e)386.1.

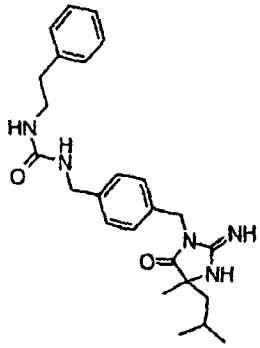
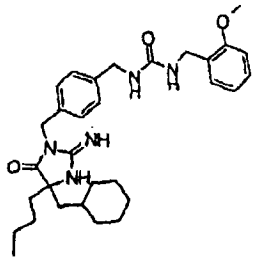
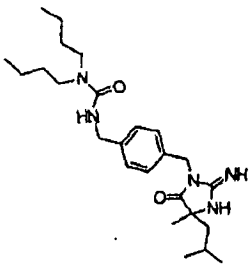
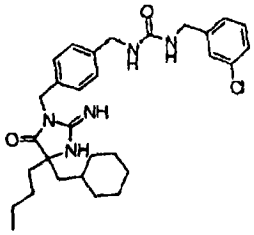
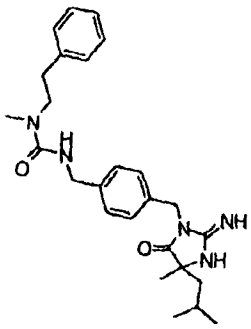
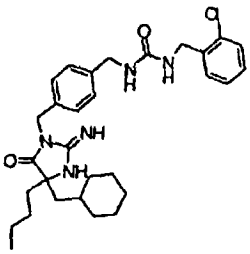
[0576] 下列化合物用类似的方法制备：

[0577]

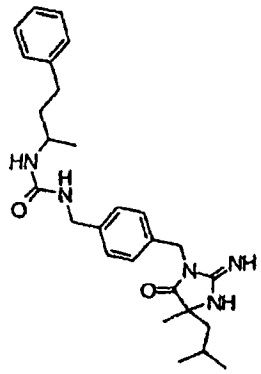
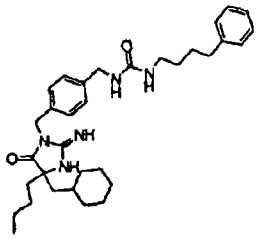
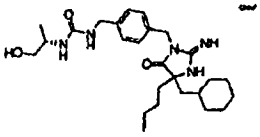
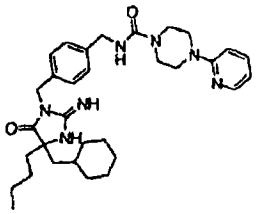
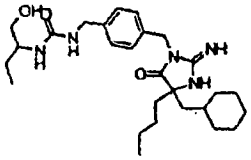
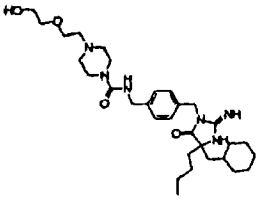
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1428		385	386	1443		518	519
1429		401	402	1444		518	519
1430		401	402	1445		524	525

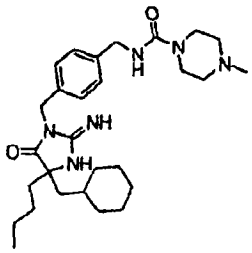
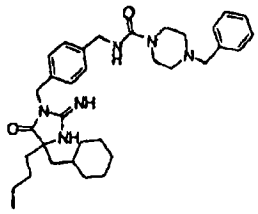
[0578]

1431		415	416	1446		524	525
1432		427	428	1447		526	527
1433		435	436	1448		532	533

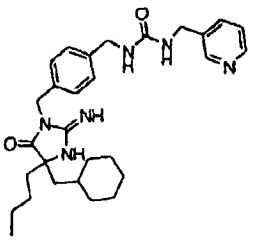
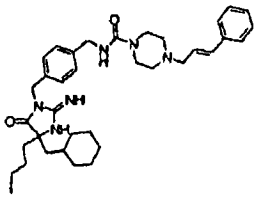
	1434		435	436	**1449**		533	534
[0579]	**1435**		443	444	**1450**		537	538
	1436		449	450	**1451**		537	538

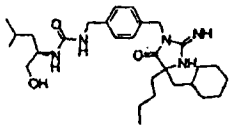
[0580]

1437		463	464	1452		545	546
1438		471	472	1453		559	560
1439		485	486	1454		570	571

1440		496	497	1455		572	573

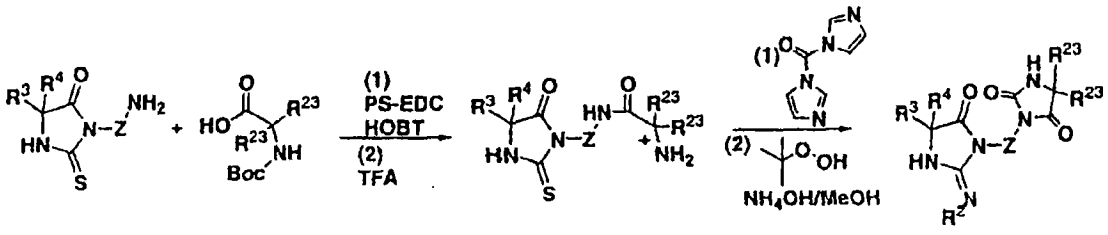
[0581]

1441		504	505	1456		598	599

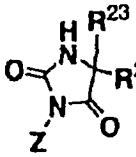
1442		513	514

[0582] 方法 Y

[0583]



Y1 Y2 Y3 Y4

[0584] （在本流程中，等同于被 R^{21} 取代的 R^1 或者被烷基 $-R^{22}$ 取代的 R^1，其中 R^{21} 和 R^{22} 为 $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$，$R^{15}$ 与 R^{16} 构成如上文定义的环，其中 Z 为任选取代的亚烷基－亚芳基、亚烷基－亚芳基－亚烷基、亚烷基－亚杂芳基、亚烷基－亚杂芳基－亚烷基、亚烷基－亚环烷基、亚烷基－亚环烷基－亚烷基、亚烷基－亚杂环烷基、亚烷基－亚杂环烷基－亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基）。

[0585] 方法 Y，步骤 1：

[0586] 将化合物 Y1（方法 L，R^3 = Me，R^4 = i-Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-）(0.1639mmol)、Y2(R^{23} = H，R^{23} = Pr)(0.1967mmol)、PS-EDC 树脂 (0.4917mmol) 和 HOBT(0.2459mmol) 在

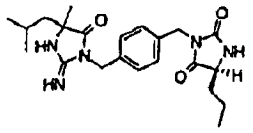
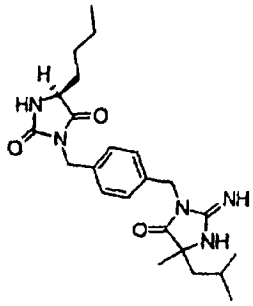
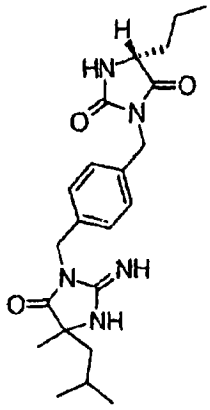
3.5ml THF、MeCN 和 DMF(1 ： 1 ： 0.3) 中的反应混合物在室温下振荡过夜，然后加入 6eq PS-trisamine 树脂和 3eq PS- 异氰酸酯树脂。6 小时后，过滤反应混合物，树脂用 THF、DCM 和 MeOH 洗涤。蒸发合并的滤液，粗产物用 40％ TFA 的 DCM 溶液处理 40 分钟，然后蒸发溶剂，残余物用 RP HPLC 系统纯化，得到产物 Y3(R^3 = Me，R^4 = i-Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{23} = H，R^{23} = Pr)。

[0587] 方法 Y，步骤 2：

[0588] 将 Y3(R^3 = Me，R^4 = i-Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{23} = H，R^{23} = Pr) (0.030mmol)、羰基二咪唑 (0.032mmol) 和 DIEA(0.09mmol) 的 0.5ml DCM 反应溶液在室温下振荡过周末。接着粗产物用反相柱纯化，得到乙内酰硫脲产物，将其转化为 Y4(R^2 = H，R^3 = Me，R^4 = ^{i}Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{23} = H，R^{23} = Pr)。

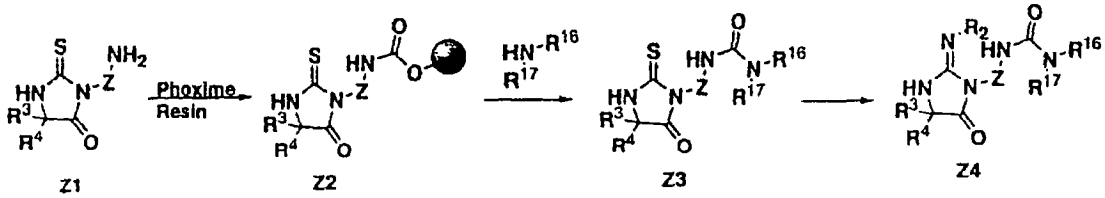
[0589] 下列化合物用类似的方法制备：

[0590]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1457		413	414	1459		427	428
1458		413	414				

[0591] 方法 Z

[0592]



[0593] (在本流程中，-Z-NH-C(O)-N(R^{16})(R^{17})- 等同于被 R^{21} 取代的 R^1 或者被烷基 -R^{22}

取代的 R^1，其中 R^{21} 和 R^{22} 为 $-N(R^{15})-C(O)-N(R^{16})(R^{17})$，$R^{15}$ 为 H，其中 Z 为任选取代的亚烷基－亚芳基、亚烷基－亚芳基－亚烷基、亚烷基－亚杂芳基、亚烷基－亚杂芳基－亚烷基、亚烷基－亚环烷基、亚烷基－亚环烷基－亚烷基、亚烷基－亚杂环烷基、亚烷基－亚杂环烷基－亚烷基、亚芳基、亚杂芳基、亚环烷基或亚杂环烷基）。

[0594] 方法 Z，步骤 1：

[0595] 将胺 Z1（方法 L，R^3Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)(2eq) 加入到 Phoxime™ 树脂 (1.23mmol/g) 的 DCM 溶液中。将混合物振荡过夜，然后将树脂过滤，用 DCM、MeOH、THF 洗涤（循环进行 3 次），再用 DCM 洗涤 (x2)，真空干燥，得到树脂 Z2(R^3 = Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-)。

[0596] 方法 Z，步骤 2：

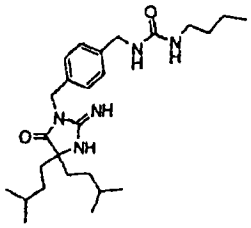
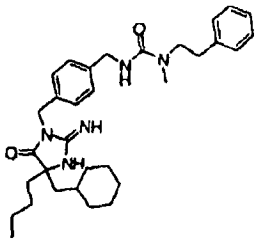
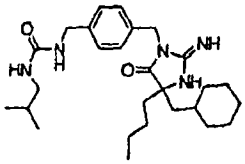
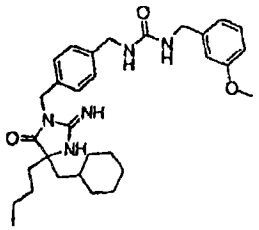
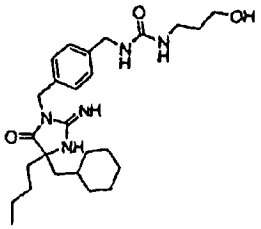
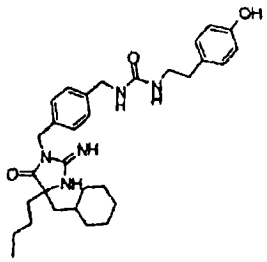
[0597] 将 N- 甲基苄胺 (4eq) 加入到含树脂 Z2（在 DCM 中溶胀，R^3 = Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-) 的甲苯中。将混合物在 80-90℃下加热过夜，然后加入 MP-TSOH 树脂 (1.3mmol/g，12eq)。将混合物振荡 1.5 小时，过滤溶液，树脂用 DCM 和 MeOH 洗涤。真空浓缩合并的有机溶液，得到 Z3(R^3 = Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = Me，R^{17} = Bn)。

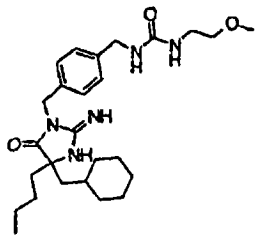
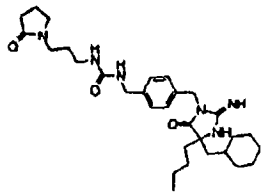
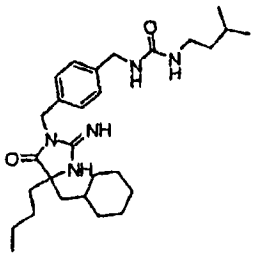
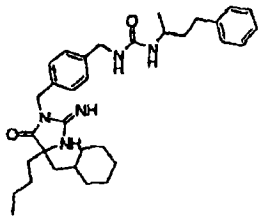
[0598] 方法 Z，步骤 3：

[0599] 采按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，用 Z3(R^3 = Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = Me，R^{17} = Bn) 制备化合物 Z4(R^3 = Me，$R^4 = {}^i$Bu，Z = p-$(CH_2)C_6H_4(CH_2)$-，R^{16} = Me，R^{17} = Bn)。

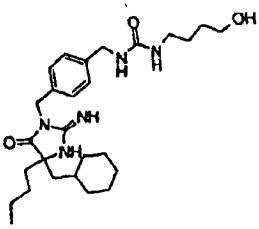
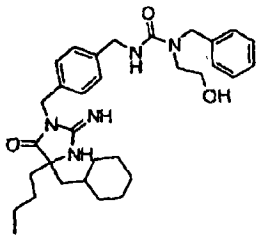
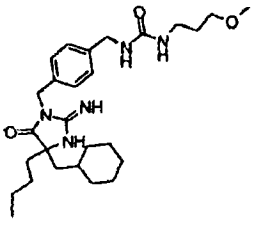
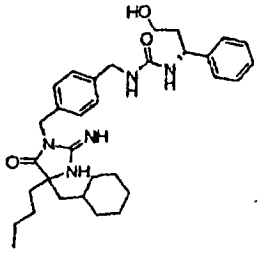
[0600] 下列化合物用类似的方法制备：

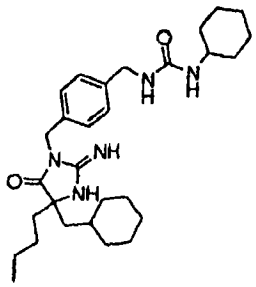
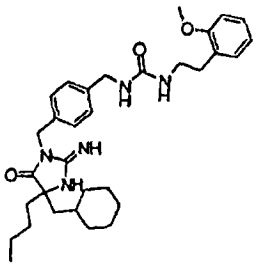
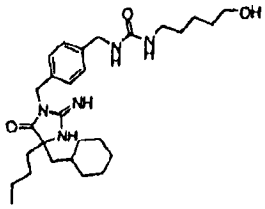
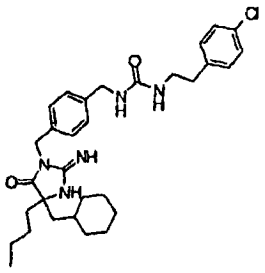
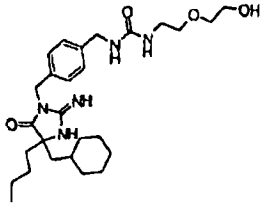
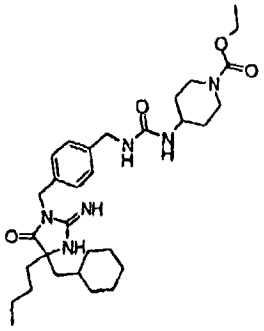
[0601]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
1460		457	458	1474		531	532
1461		469	470	1475		533	534
1462		471	472	1476		533	534

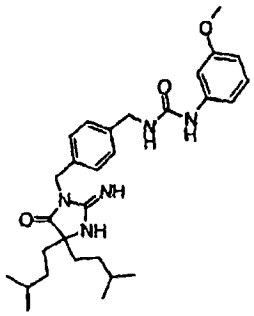
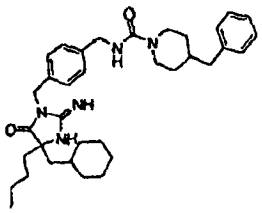
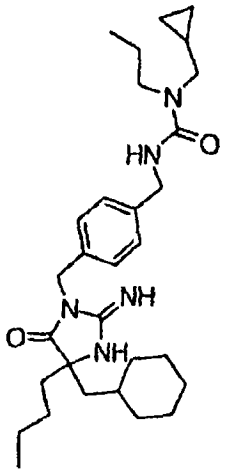
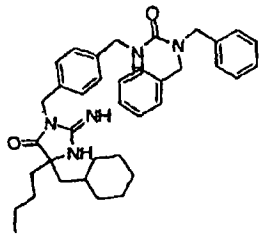
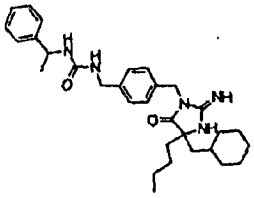
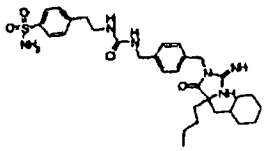
1463		471	472	1477		538	539
1464		483	484	1478		545	546

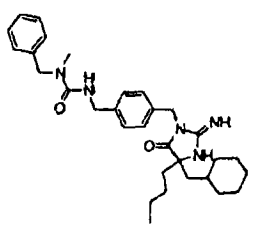
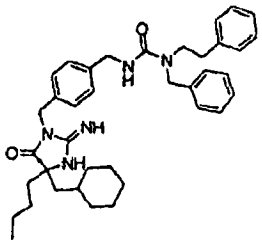
[0602]

1465		485	486	1479		547	548
1466		485	486	1480		547	548

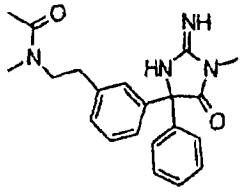
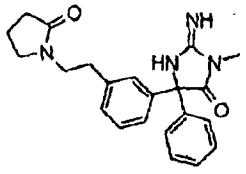
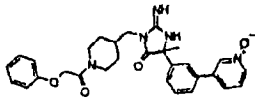
	1467		495	496	**1481**		547	548
[0603]	**1468**		499	500	**1482**		551	552
	1469		501	502	**1483**		568	569

[0604]

1470		507	508	1484		571	572
1471		509	510	1485		593	594
1472		517	518	1486		596	597

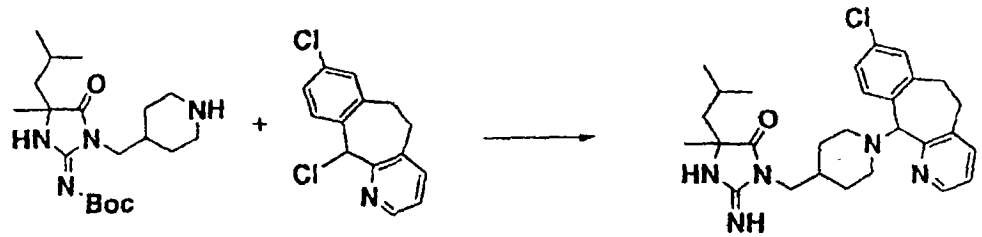
1473		517	518	1487		607	608

[0605]

1488		364	365
1489		377	377
1490		513	514

[0606] 方法 AA

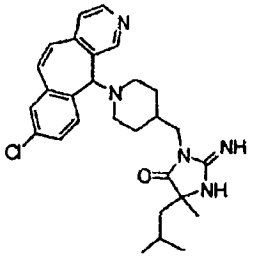
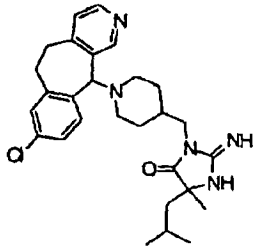
[0607]



AA1 AA2 AA3

[0608] 将 8,11- 二氯 -6,11- 二氢 -5H- 苯并 [5,6] 环庚并 [1,2-b] 吡啶 (AA2)(18mg) 与 AA1(方法 Q) 和二异丙基乙胺 (14μl) 在乙腈 (2.5ml) 中反应。将所得混合物在 65℃下加热 18 小时。将反应混合物置于制备型硅胶板上 (用 3 ： 1 的己烷：乙酸乙酯洗脱),得到所需的产物,所得产物用 40% TFA 处理。蒸发溶剂,再纯化,得到化合物 AA3。

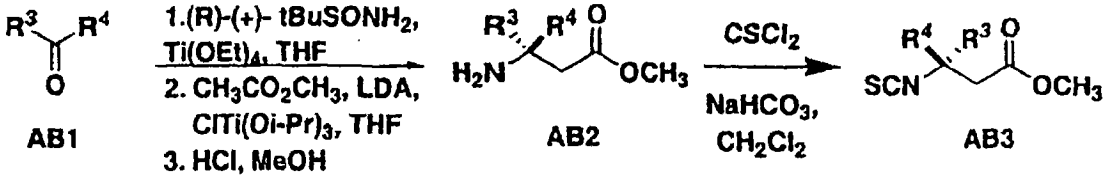
[0609]

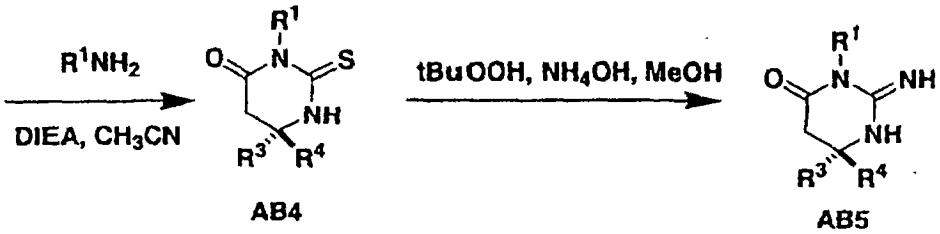
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
187		491	492	188		493	494

[0610] 下列化合物用类似的方法制备。

[0611] 方法 AB

[0612]





[0613] 方法 AB，步骤 1：

[0614] 在室温下，将 $Ti(OEt)_4$(7ml，17mmol，2eq) 加入到 (R)-(+)-2- 甲基 -2- 丙烷磺酰胺 (1.0g，8.3mmol，1eq) 和 AB1(R^3 = Ph，R^4 = n-Bu) (3ml，9.1mmol，1.1eq) 的无水 THF(30ml) 溶液中。将混合物在 70℃下加热 24 小时。冷却至室温后，将混合物倒入剧烈搅拌下的 30ml 盐水中。将所得悬浮液通过硅藻土垫过滤，固体用 EtOAc(2×20ml) 洗涤。滤液用盐水 (30ml) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，真空浓缩。残余物用二氧化硅色谱法 (用己烷 /Et_2O(5 ： 1) 洗脱) 纯化，得到 1.9g(85％) (R)-2- 甲基 -N-(1- 苯基亚戊基) 丙烷 -2- 亚磺酰胺。

[0615] ^1H NMR($CDCl_3$，300MHz) ：δ 7.91(m，2H)，7.52-7.37(m，3H)，3.27(m，1H)，3.15(m，1H)，1.73-1.61(m，2H)，1.47-1.38(m，2H)，1.31(s，9H)，0.95(m，3H). MS(ESI) ：MH^+ = 265.9. HPLC t_R = 7.24，7.58min(E/Z = 5.5 ： 1).

[0616] 将 LDA(2M 庚烷 /THF 溶液，3.4ml，6.9mmol，2eq) 在 -78℃下用注射器滴加到乙酸甲酯 (0.6ml，6.9mmol，2eq) 的 THF(5ml) 溶液中。在 -78℃下搅拌 30 分钟后，滴加 $ClTi(Oi\text{-}Pr)_3$(1.8ml，7.6mmol，2.2eq) 的 THF(5ml) 溶液。再搅拌 30 分钟后，经由注射器滴加 (R)-2- 甲基 -N-(1- 苯基亚戊基) 丙烷 -2- 亚磺酰胺 (0.9g，3.4mmol，1eq) 的 THF(2ml) 溶液。将混合物在 -78℃下搅拌 3 小时，用 TLC 显示没有剩余原料。加入 NH_4Cl 饱和水溶液 (10eq)，使悬浮液升至室温。所得混合物用 H_2O(50ml) 稀释，搅拌 10 分钟。混合物在 H_2O(50ml) 和 EtOAc(50ml) 之间分配。分离出有机层，水层用 EtOAc(3×50ml) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)，浓缩，得到 1.1g 棕色油状物。用硅胶色谱法 (50％

EtOAc/ 己烷作为洗脱剂),得到 0.8g(76%) 黄色油状物 3-((R)-2- 甲基丙 -2- 基亚磺酰胺基)-3- 苯基庚酸甲酯。

[0617] ^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz) :δ 7.15-7.07(m,5H),3.35(s,1H),3.19(dd,J = 16,5.6Hz,1H),3.01(dd, J = 15.8,5.5Hz,1H),2.07(m,2H),1.71(m,2H),1.35-1.26(m,4H),1.17(s,9H),0.89(m,3H). MS(ESI) :MH^+ = 339.9. HPLC t_R = 7.50,7.6min(E/Z = 1.5 : 1)

[0618] 将 16ml 4N HCl/ 二噁烷加入到 3-((R)-2- 甲基丙 -2- 基亚磺酰胺基)-3- 苯基庚酸甲酯 (0.4g,1.1mmol) 的 12ml MeOH 溶液中。搅拌 30 分钟后,真空除去挥发物。将残余物再次溶于 MeOH(6ml) 中,搅拌 5 分钟,再蒸发,得到 0.30g(97%) 黄色固体 AB2(R^3 = Ph, R^4 = n-Bu)。

[0619] ^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz) :δ 9.01(br s,2H),7.37-7.12(m,5H),3.64(m,1H),3.54(s,3H),3.31(m,1H),2.09(m,2H),1.8(m,2H),1.1(m,4H),1.07(s,9H),0.7(m,3H). MS(ESI) :MH^+ = 235.9. HPLC t_R = 4.72min.

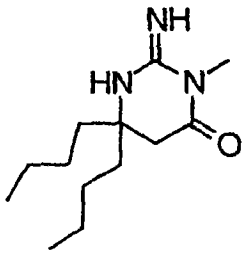
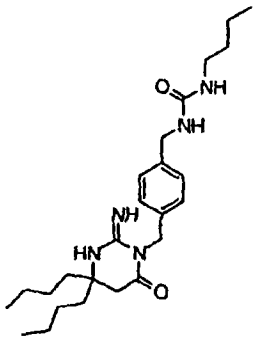
[0620] 方法 AB,步骤 2 :

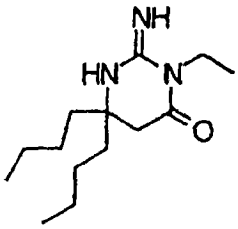
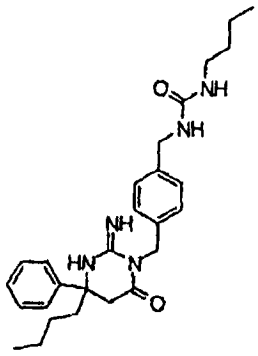
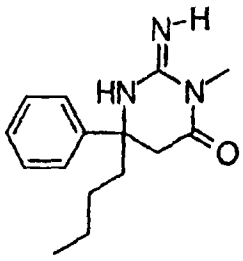
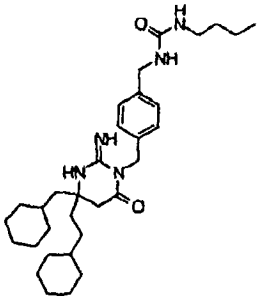
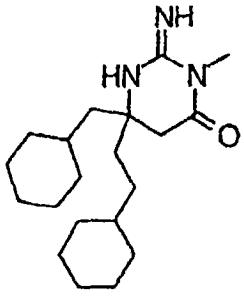
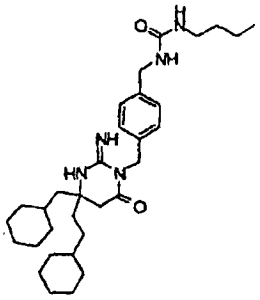
[0621] 在 $NaHCO_3$ 水溶液存在下,将化合物 AB2(R^3 = Ph, R^4 = 正丁基) 在 0℃用硫光气的 CH_2Cl_2 溶液处理,得到异硫代氰酸酯 AB3(R^3 = Ph, R^4 = 正丁基),用类似于方法 A 步骤 2 和方法 A 步骤 3 的方法,将其转化为最终产物 AB5(R^3 = Ph, R^4 = 正丁基, R^1 = Me)。

[0622] ^{1}HNMR($CDCl_3$,300MHz) :δ 10.4(br s,1H),7.25-7.11(m,5H),3.23(dd, J = 16,5.6Hz,1H),3.03(s,3H),2.8(dd, J = 15.8,5.5Hz,1H),2.49(s,1H),1.78(m,2H),1.1-1.0(m,4H),0.99(m,3H). MS(ESI) :MH^+ = 260.2. HPLC t_R = 5.09min.

[0623] 下列化合物用类似的方法合成 :

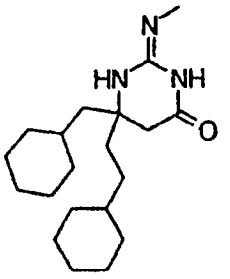
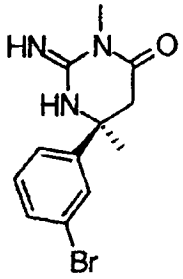
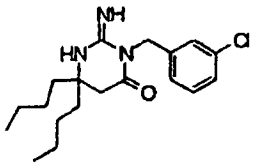
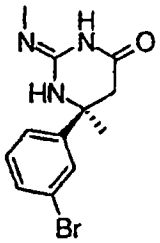
[0624]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
189		239	240	195		443	444

190		253	254	**196**		463	464
191		259	260	**197**		537	538
192		333	334	**198**		537	538

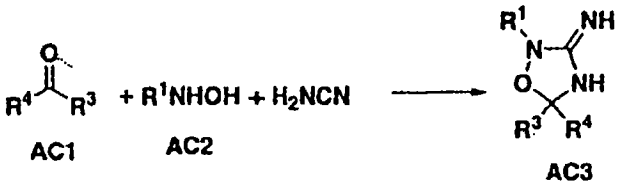
[0625]

[0626]

193		333	334	199		295	296
194		349	350	200		295	296

[0627] 方法 AC

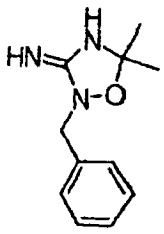
[0628]



[0629] 本合成法是根据 Hull R. 等,J. Chem. Soc. 1963,6028-6033 作了一些改动的方法。因而,将 50%氨腈水溶液 (0.31ml,8.0mmol) 加入到 AC2(R^1 = 苄基)(0.72g,5.9mmol) 的 AC1(R^4 = Me, R^3 = Me)(1.4ml) 溶液中。将反应物在回流下搅拌加热 (~ 40℃)0.5 小时,再冷却至 25℃,然后再搅拌 16 小时。真空除去挥发物,使残余物在乙醚和 H_2O 之间分配。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空除去挥发物。残余物用柱色谱法 (5-10% CH_3OH/CH_2Cl_2 作为洗脱剂) 纯化,再用反相制备型 HPLC 纯化,得到 0.15g(8.0%) 白色固体 AC3(R^1 = 苄基,R^4 = Me, R^3 = Me)。

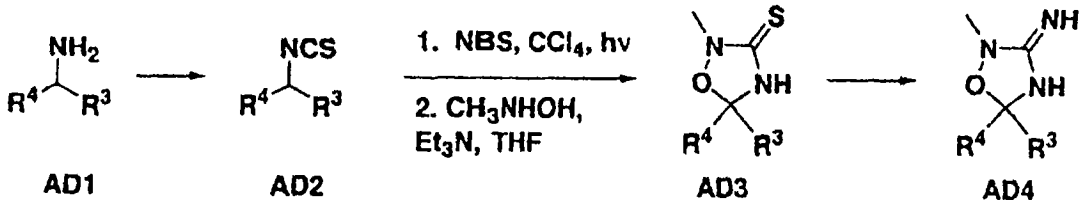
[0630] ^1H NMR(CH_3OH,300MHz) :δ 7.35-7.33(m,5H),4.71(s,2H),1.46(s,6H) ;^{13}C NMR($CDCl_3$,75MHz) δ 157.8,135.6,129.1,128.5,127.9,104.2,59.6,28.8. MS(ESI)m/e 206.1 $(M+H)^+$.

[0631]

编号	结构	MW	实测值 m/e
201		205	206

[0632] 方法 AD

[0633]



AD1 AD2 AD3 AD4

[0634] 方法 AD，步骤 1：

[0635] 用类似于方法 AB 步骤 2 的方法，用 AD1 制备 AD2(R^3 = Ph，R^4 =叔丁基)。

[0636] 方法 AD，步骤 2：

[0637] 本合成法是根据 Hussein A.Q. 等，Chem.Ber.1979，112，1948-1955 作了一些改动的方法。因而，将 N- 溴代丁二酰亚胺 (0.49g，2.7mmol) 加入到 AD2(R^3 = Ph，R^4 =叔丁基) (0.56g，2.7mmol)、沸石与 CCl_4(25ml) 的混合物中。所得混合物用 200 瓦光源照射 1 小时。冷却反应物，滤出固体，真空除去挥发物。用硅胶色谱法 (用 5％ EOAc/ 己烷洗脱)，得到 0.57g(73％) 淡棕色粉末 1-(1- 溴 -1- 异硫代氰酸基 -2,2- 二甲基丙基) 苯。

[0638] ^1H NMR($CDCl_3$，300MHz)：δ 7.63-7.61(m，2H)，7.37-7.26(m，3H)，1.17(s，9H)；^{13}C NMR($CDCl_3$，75MHz)：δ 139.1，129.0，128.9，128.6，127.5，91.2，45.6，26.6. MS(ESI)m/e 284.9$(M+H)^+$.

[0639] 将三乙胺 (0.18ml，1.32mmol) 加入到 1-(1- 溴 -1- 异硫代氰酸基 -2,2- 二甲基丙基) 苯 (0.13g，0.47mmol) 与 N- 甲基羟胺的盐酸盐 (0.047g，0.57mmol) 的 THF(3ml) 溶液中。将混合物在 25℃下搅拌 16 小时，过滤，真空除去挥发物。残余物用柱色谱法 (用 CH_3OH/ CH_2Cl_2 作为洗脱剂) 纯化，得到 0.050g(42％) 玻璃状固体 AD3(R^3 = Ph，R^4 =叔丁基)。

[0640] ^1H NMR($CDCl_3$，300MHz)：δ 7.35-7.26(m，5H)，3.38(s，3H)，1.0(s，9H)；MS(ESI)m/e 251.1$(M+H)^+$.

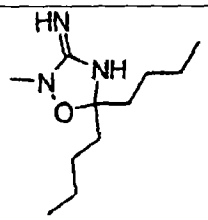
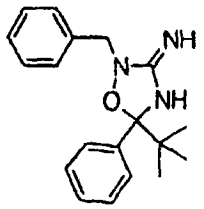
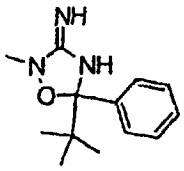
[0641] 方法 AD，步骤 3：

[0642] 在 0℃下，向 AD3(R^3 = Ph，R^4 =叔丁基)(0.065g，0.26mmol) 的 CH_3OH(5ml) 溶液中依次加入氨水溶液 (2ml)、70％叔丁基过氧化氢水溶液 (2ml)。让反应物升至 25℃，搅拌 16 小时，除去挥发物，残余物用反相 HPLC 纯化，得到 2.0mg(2.2％) 无色油状 AD4(R^3 = Ph，R^4 =叔丁基)。

[0643] ^1H NMR($CDCl_3$，300MHz) δ 7.47-7.43(m，2H)，7.39-7.35(m，3H)，3.23(s，3H)，1.0(s，9H)；MS(ESI)m/e 234.2$(M+H)^+$.

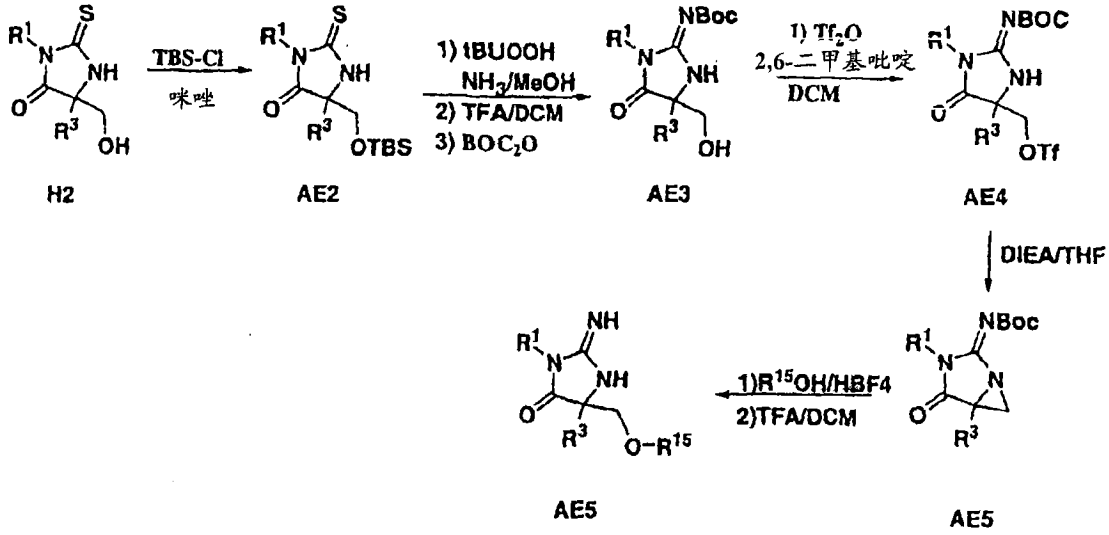
[0644] 下列化合物用类似的方法合成：

[0645]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
202		213	214	204		309	310
203		233	234				

[0646] 方法 AE

[0647]



[0648] 方法 AE，步骤 1：

[0649] 将 TBDMS-Cl(5.3g,35.19mmol) 和咪唑 (2.4g,35.19mmol) 加入到 H2(R^1 = Me, R^3 =环己基甲基)(8.2g,31.99mmol) 的 220ml DCM 悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物，滤液用 1200ml EtOAc 稀释。有机相用饱和 $NaHCO_3$(3x) 和盐水 (3x) 洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥，得到 12g AE2(R^1 = Me, R^3 =环己基甲基)，直接用于下一步骤无需进一步纯化。

[0650] 方法 AE，步骤 2：

[0651] 采用类似于方法 A 步骤 3 的条件，将 AE2(R^1 = Me, R^3 =环己基甲基；12g 粗产物)转化为亚氨基乙内酰脲，再将其在室温下用 75% TFA 的 DCM 溶液处理 24 小时。真空蒸发溶剂，得到 13.6g 产物，将其与二碳酸二叔丁酯反应，柱纯化后，得到 5.8g AE3(R^1 = Me, R^3 = 环己基甲基)。

[0652] 方法 AE，步骤 3：

[0653] 根据方法 H 步骤 4，用 AE3(5.8g) 得到 AE4(R^1 = Me, R^3 =环己基甲基)(8.2g)。

[0654] 方法 AE，步骤 4：

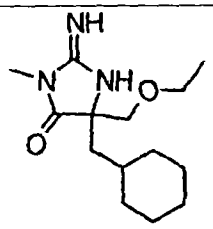
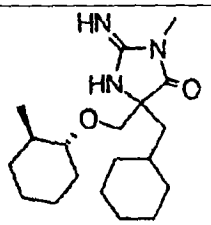
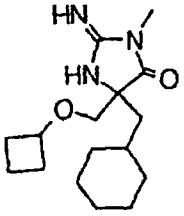
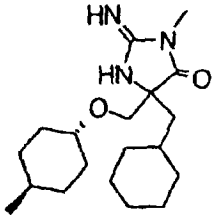
[0655] 将二异丙基乙胺 (7ml,40mmol) 加入到 AE4(R^1 = Me, R^3 = 环己基甲基) (3.95g, 8.38mmol) 的无水 THF(98ml) 溶液中。反应物在氮气氛、室温下搅拌。5.5 小时后,浓缩反应物,粗产物经由快速色谱法 (用 0-75% 乙酸乙酯 / 己烷梯度洗脱) 纯化,得到 AE5(R^1 = Me, R^3 = 环己基甲基) (2.48g,92%)。

[0656] 方法 AE,步骤 5 :

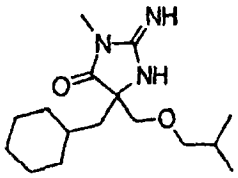
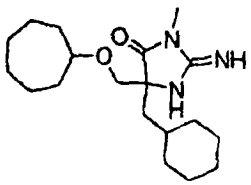
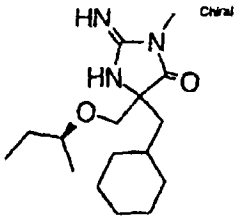
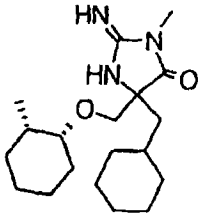
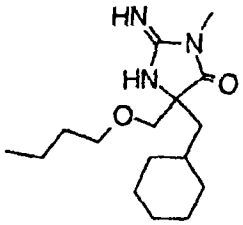
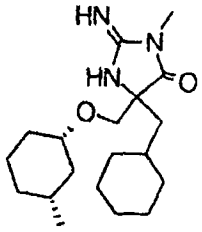
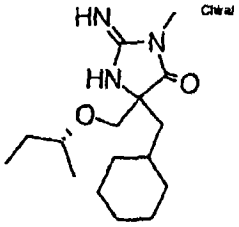
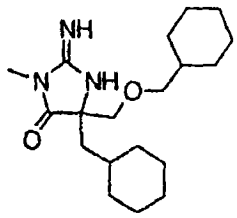
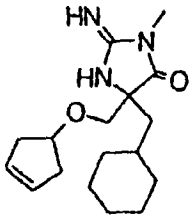
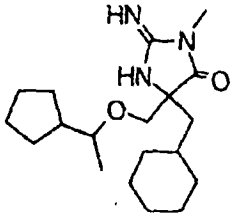
[0657] 将 AE5(R^1 = Me, R^3 = 环己基甲基) (20mg,0.062mmol) 的二氯甲烷 (0.5ml) 溶液加入到 $R^{15}OH$(R^{15} = 环丁基) (10μl) 和 HBF_4 (1eq) 的无水二氯甲烷 (0.5ml) 溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将三氟乙酸 (1ml) 加入到反应混合物中,在室温下搅拌溶液 1 小时。浓缩反应物,粗产物经由反相制备型 HPLC/MS(用含 0.1% 甲酸的 5-95% CH_3CN/H_2O 梯度洗脱 7 分钟) 纯化,得到 AE5(R^1 = Me, R^3 = 环己基甲基, R^{15} = 环丁基)。

[0658] 下列化合物用类似的方法合成 :

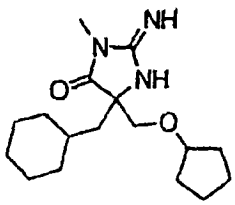
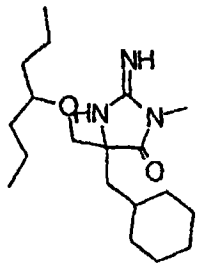
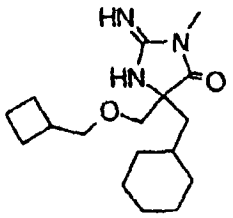
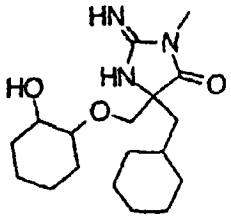
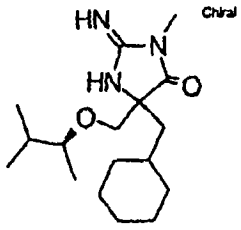
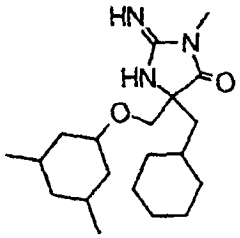
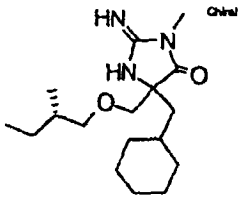
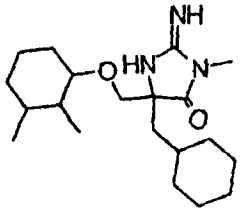
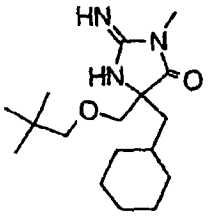
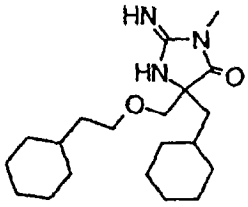
[0659]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
205		267	268	226		335	336
206		293	294	227		335	336

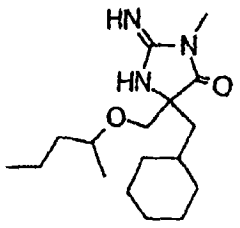
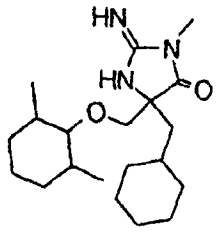
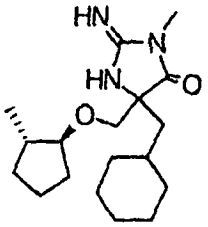
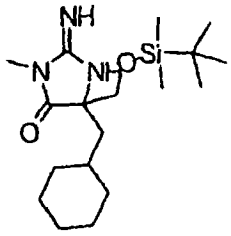
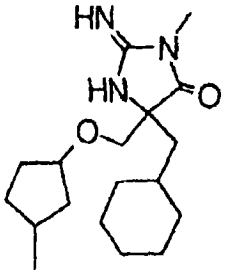
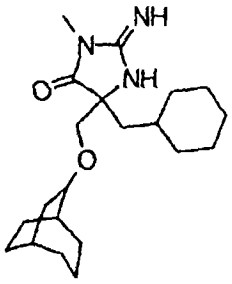
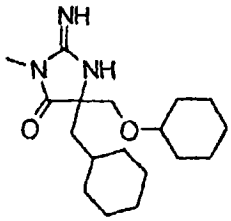
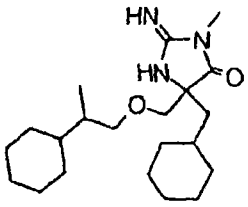
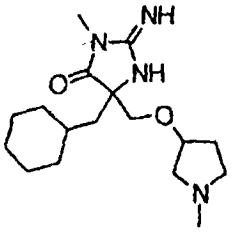
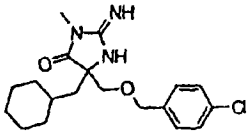
[0660]

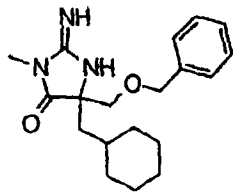
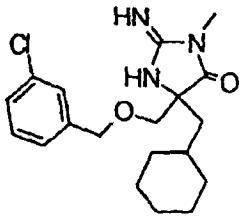
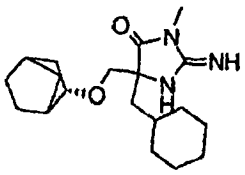
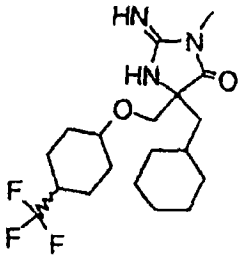
207		295	296	**228**		335	336
208		295	296	**229**		335	336
209		295	296	**230**		335	336
210		295	296	**231**		335	336
211		305	306	**232**		335	336

[0661]

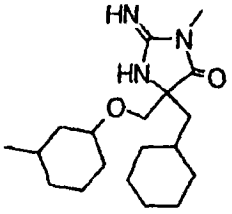
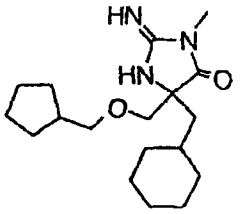
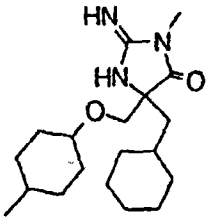
212		307	308	233		337	338
213		307	308	234		337	338
214		309	310	235		349	350
215		309	310	236		349	350
216		309	310	237		349	350

[0662]

217		309	310	**238**		349	350
218		321	322	**239**		353	354
219		321	322	**240**		361	362
220		321	322	**241**		363	364
221		322	323	**242**		363	364

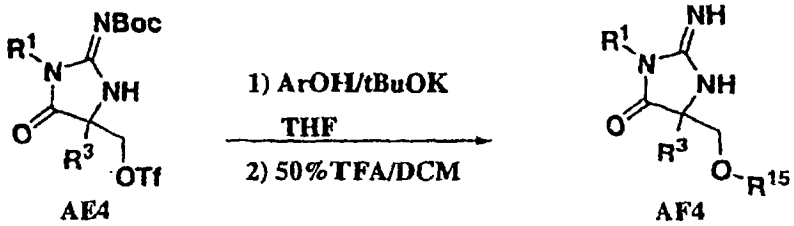
222		329	330	243		363	364
223		333	334	244		389	390

[0663]

224		335	336	245		321	NA
225		335	336				

[0664] 方法 AF

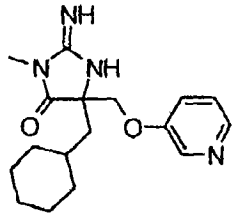
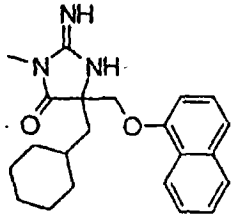
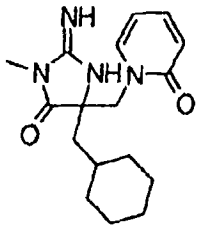
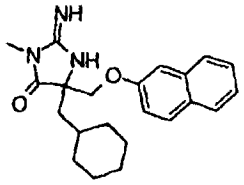
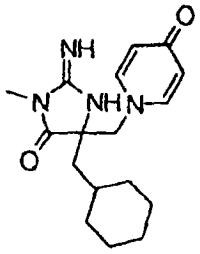
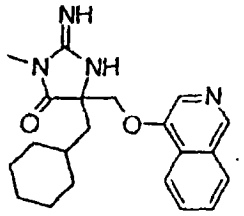
[0665]



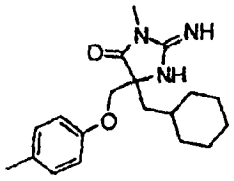
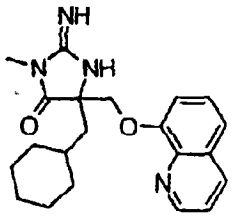
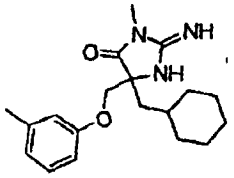
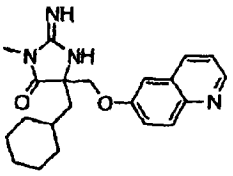
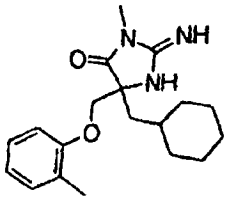
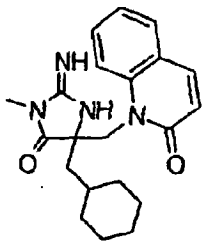
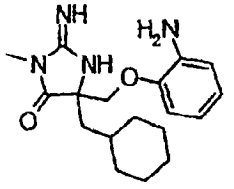
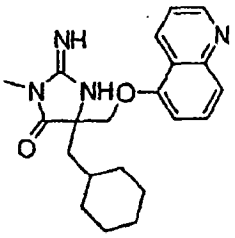
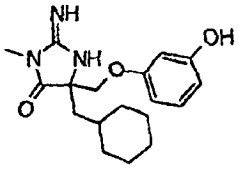
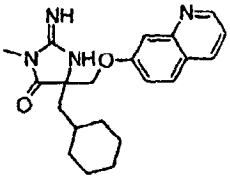
[0666] 将 ArOH(Ar ＝间氯苯基)(13μl,0.1273mmol) 的 0.5ml 无水 THF 溶液加入到 tBuOK(9.5mg,0.0848mmol) 的 0.5ml 无水 THF 溶液中,再加入 AE4(R^1 ＝ Me, R^3 ＝环己基甲基)(20mg,0.0424mmol) 的 0.5ml 无水 THF 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 天,然后将其用 1mlMeCN 稀释,用 100mg MP-TsOH 树脂和 100mg Amberlyst A26 树脂处理。过滤除去树脂,蒸发滤液,得到产物,将其用 50％ TFA 处理 1 小时。真空蒸发 TFA 后,将残余物溶于 2ml MeCN 中,用 100mgMP-TsOH 树脂处理。树脂用 THF、MeCN 和 MeOH 充分洗涤,再用 2M NH_3/MeOH 溶液处理,得到 AF2(R^1 ＝ Me, R^3 ＝环己基甲基, R^{15} ＝ 3- 氯苯基)。

[0667] 下列化合物用类似的方法合成：

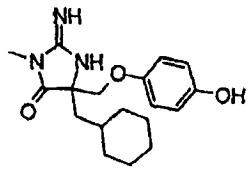
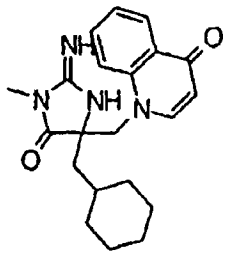
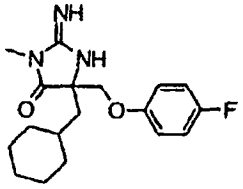
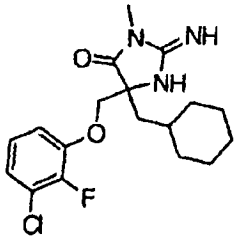
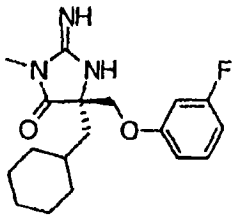
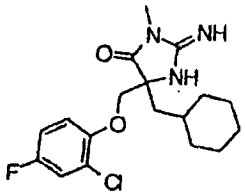
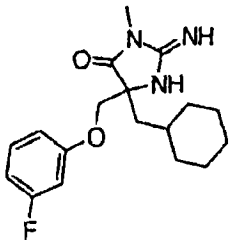
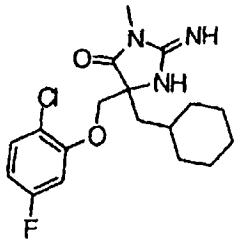
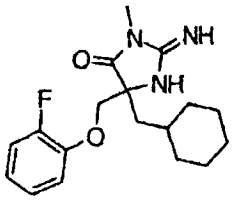
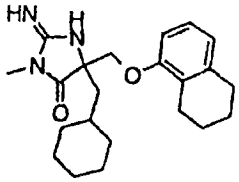
[0668]

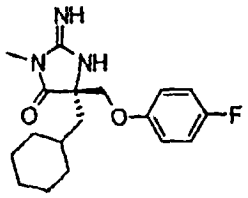
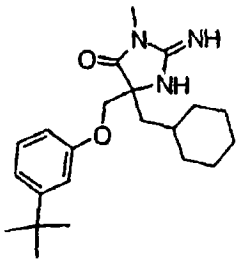
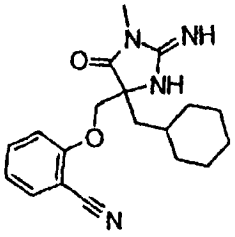
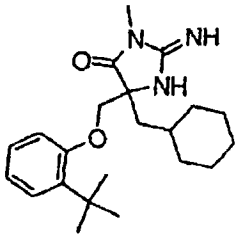
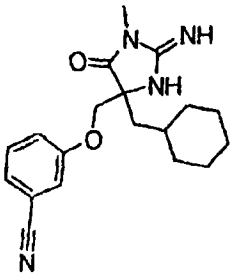
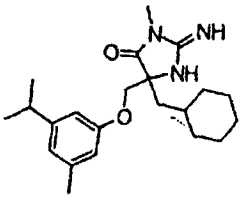
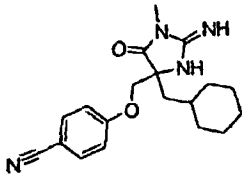
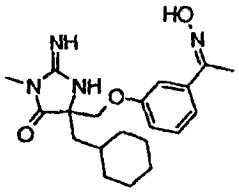
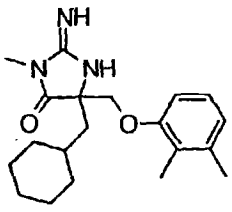
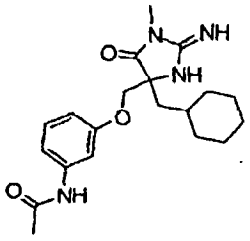
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
246		316	317	309		365	366
247		316	317	310		365	366
248		316	317	311		366	367

[0669]

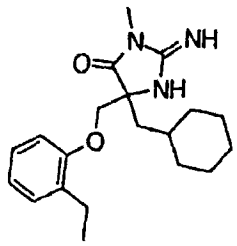
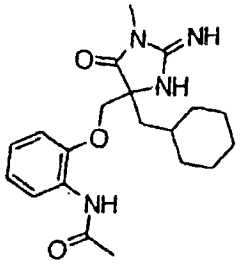
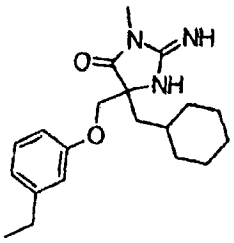
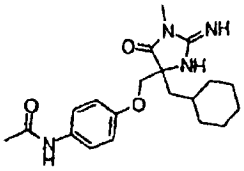
249		329	330	312		366	367
250		329	330	313		366	367
251		329	330	314		366	367
252		330	331	315		366	367
253		331	332	316		366	367

[0670]

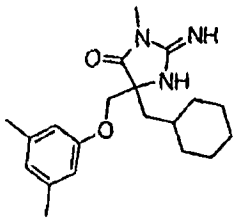
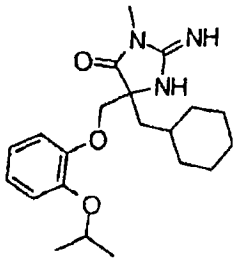
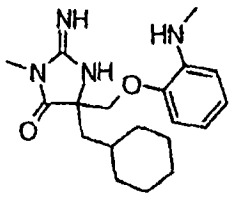
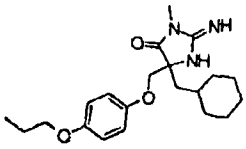
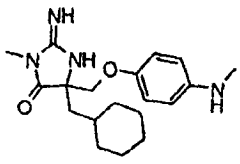
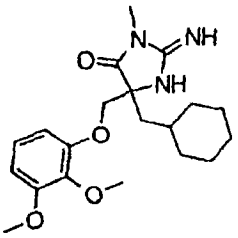
254		331	332	**317**		366	367
255		333	334	**318**		367	368
256		333	334	**319**		367	368
257		333	334	**320**		367	368
258		333	334	**321**		369	370

259		333	334	322		371	372
260		340	341	323		371	372
261		340	341	324		371	372
262		340	341	325		372	373
263		343	344	326		372	373

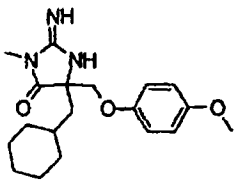
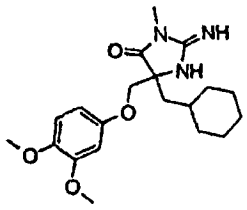
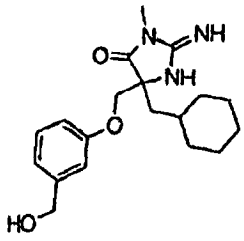
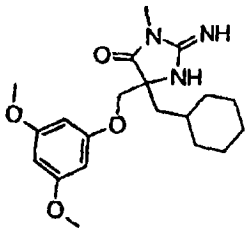
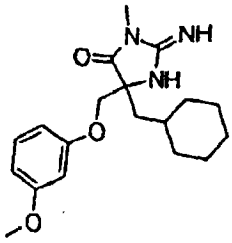
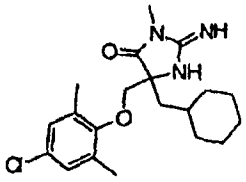
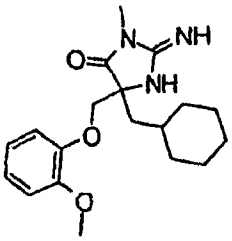
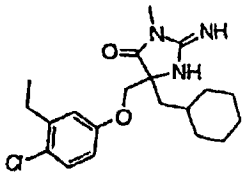
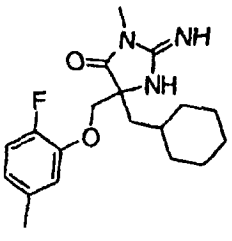
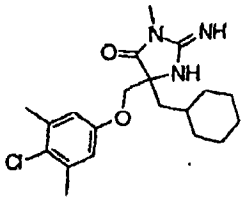
[0671]

264		343	344	**327**		372	373
265		343	344	**328**		372	373

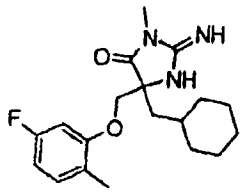
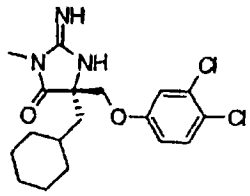
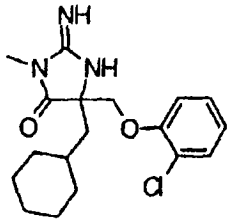
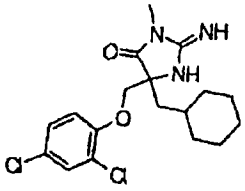
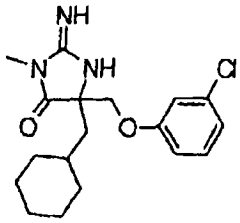
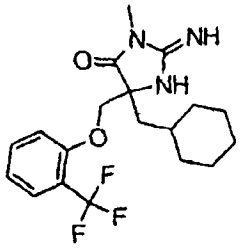
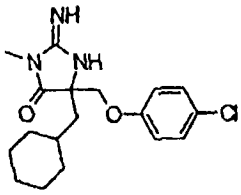
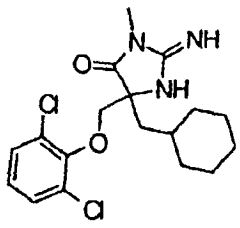
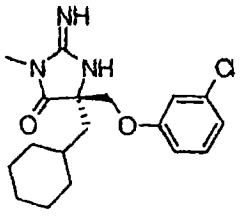
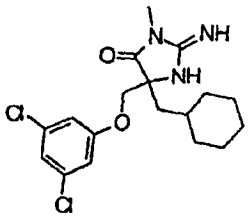
[0672]

266		343	344	**329**		373	374
267		344	345	**330**		373	374
268		344	345	**331**		375	376

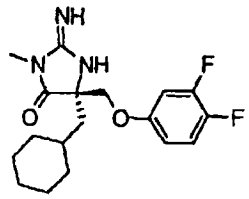
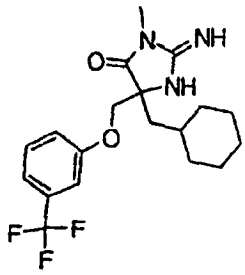
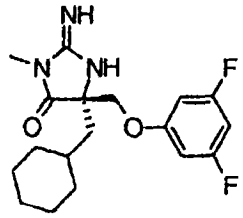
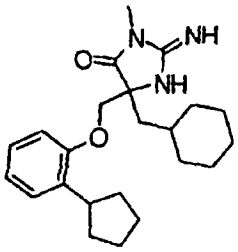
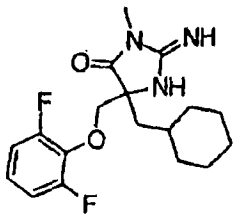
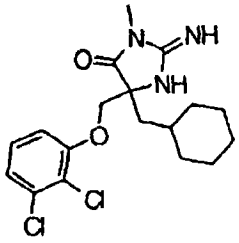
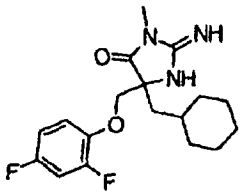
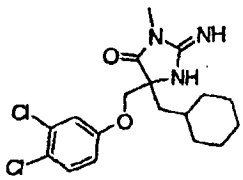
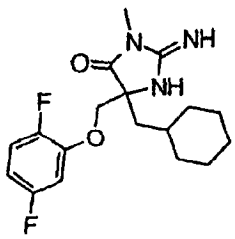
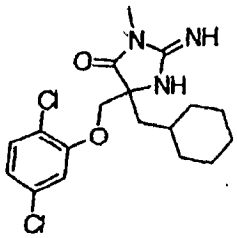
[0673]

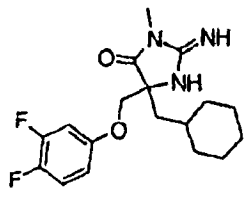
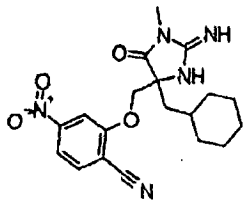
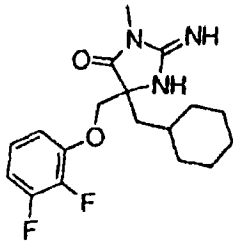
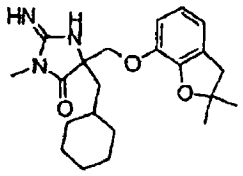
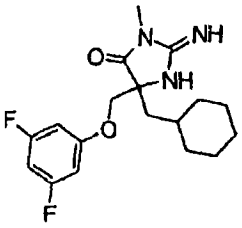
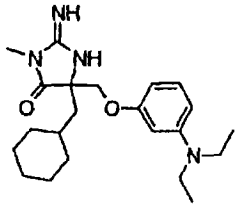
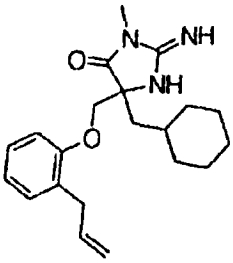
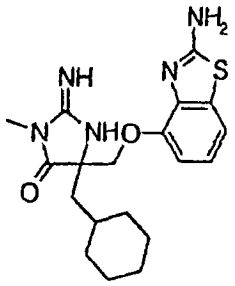
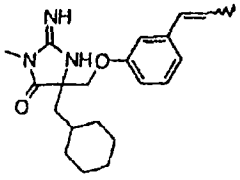
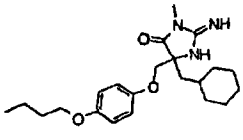
269		345	346	332		375	376
270		345	346	333		375	376
271		345	346	334		377	378
272		345	346	335		377	378
273		347	348	336		377	378

[0674]

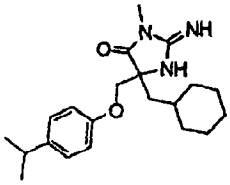
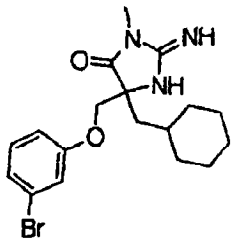
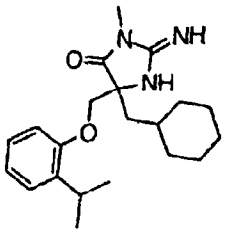
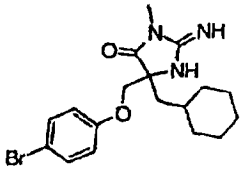
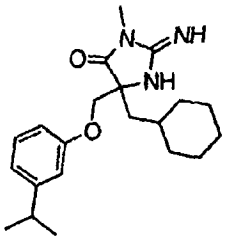
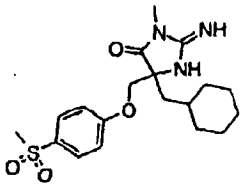
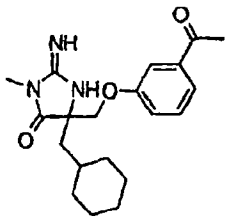
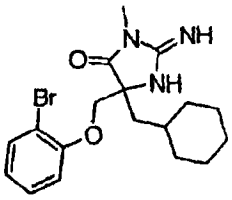
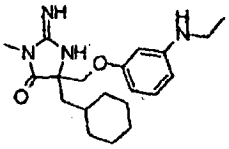
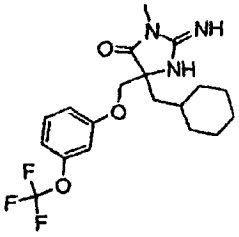
274		347	348	**337**		383	384
275		349	350	**338**		383	384
276		349	350	**339**		383	384
277		349	350	**340**		383	384
278		349	350	**341**		383	384

[0675]

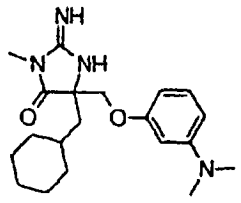
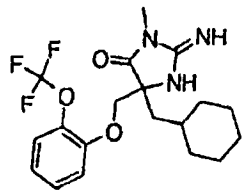
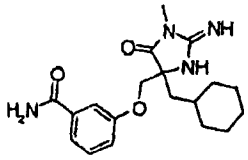
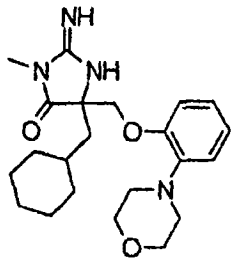
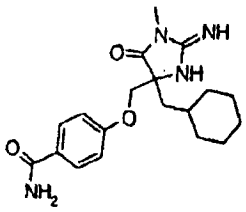
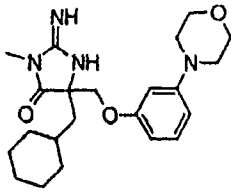
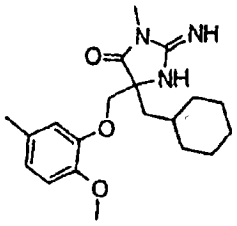
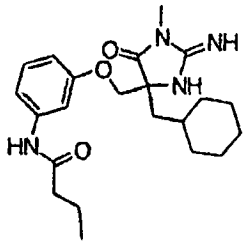
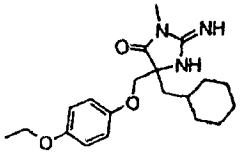
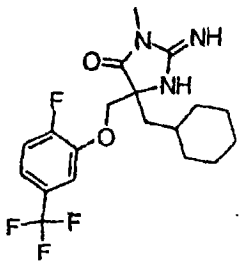
279		351	352	**342**		383	384
280		351	352	**343**		383	384
281		351	352	**344**		383	384
282		351	352	**345**		383	384
283		351	352	**346**		383	384

	284		351	352	**347**		385	386
	285		351	352	**348**		385	386
[0676]	**286**		351	352	**349**		386	387
	287		355	356	**350**		387	388
	288		355	356	**351**		387	388

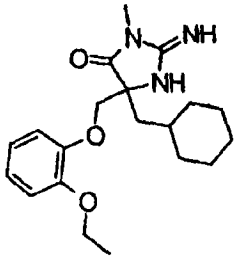
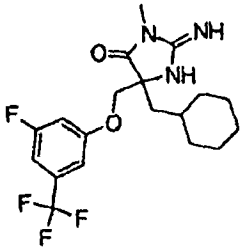
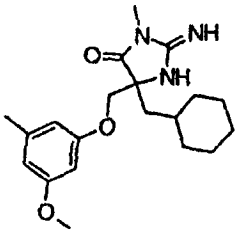
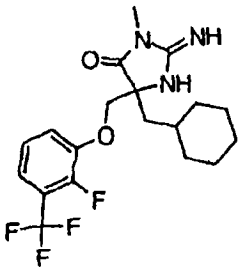
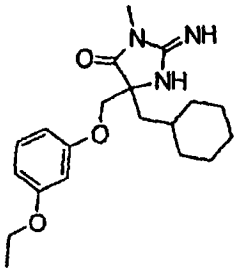
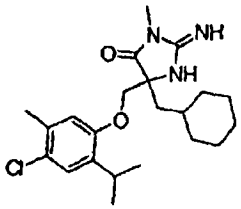
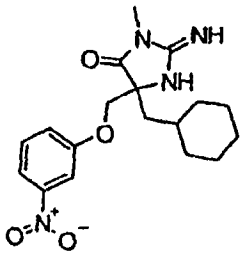
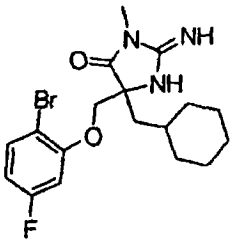
[0677]

289		357	358	**352**		393	394
290		357	358	**353**		393	394
291		357	358	**354**		393	394
292		357	358	**355**		393	394
293		358	359	**356**		399	400

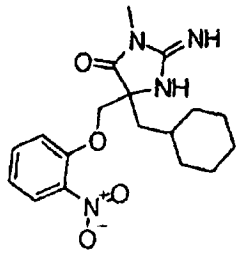
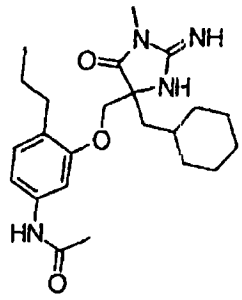
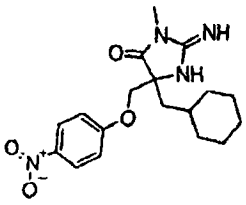
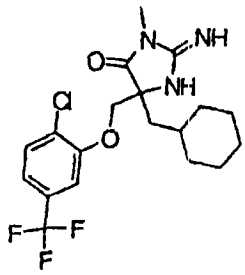
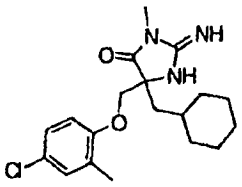
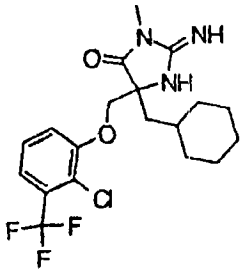
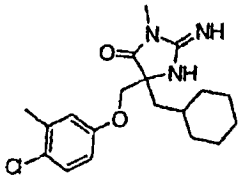
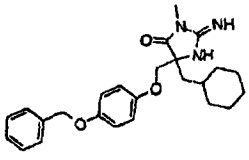
[0678]

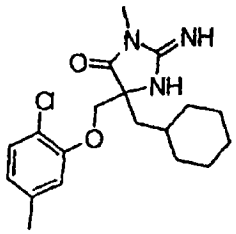
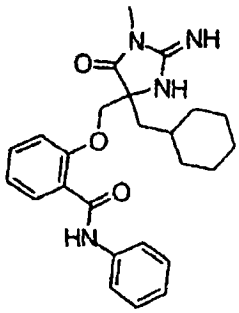
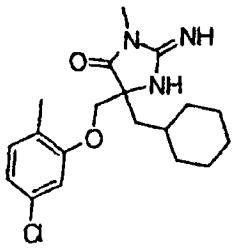
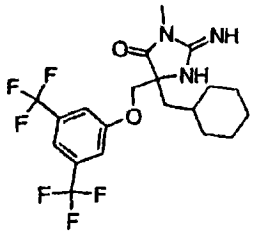
294		358	359	**357**		399	400
295		358	359	**358**		400	401
296		358	359	**359**		400	401
297		359	360	**360**		400	401
298		359	360	**361**		401	402

[0679]

299		359	360	362		401	402
300		359	360	363		401	402
301		359	360	364		405	406
302		360	361	365		411	412

[0680]

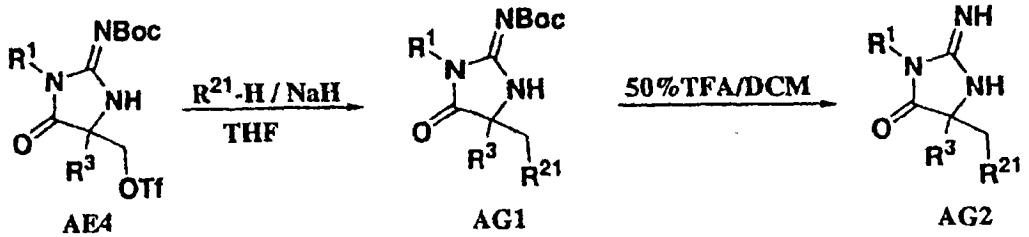
303		360	361	366		414	415
304		360	361	367		417	418
305		363	364	368		417	418
306		363	364	369		421	422

307		363	364	370		434	435
308		363	364	371		451	452

[0681]

[0682] 方法 AG

[0683]



AE4 AG1 AG2

[0684] 方法 AG，步骤 1：

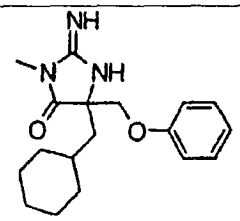
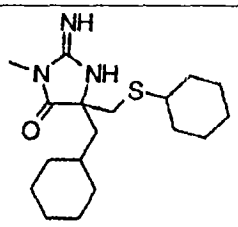
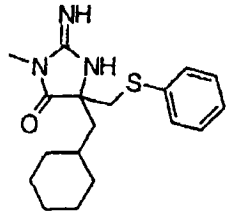
[0685] 将 R^{21}-H(R^{21} = PhS-)(33μl，0.318mmol) 用含 NaH(10.2mg，60%在矿物油中）的 0.5ml 无水 THF 处理。加入 AE4(R^1 = Me，R^3 =环己基甲基)(20mg，0.0424mmol) 的 0.5ml 无水 THF 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后使其在乙醚与 $NaHCO_3$ 饱和水溶液之间分配。水相用乙醚萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗涤 2 次，经无水 Na_2SO_4 干燥。粗产物用快速柱 (EtOAc/ 己烷）纯化，得到 9mg AG1(R^{21} = PhS-，R^1 = Me，R^3 =环己基甲基)(收率 49.2%)。

[0686] 方法 AG，步骤 2：

[0687] 根据方法 H 步骤 6，将 AG1(R^{21} = PhS-，R^1 = Me，R^3 =环己基甲基）用 50% TFA 处理，得到 AG2(R^{21} = PhS-，R^1 = Me，R^3 =环己基甲基)。

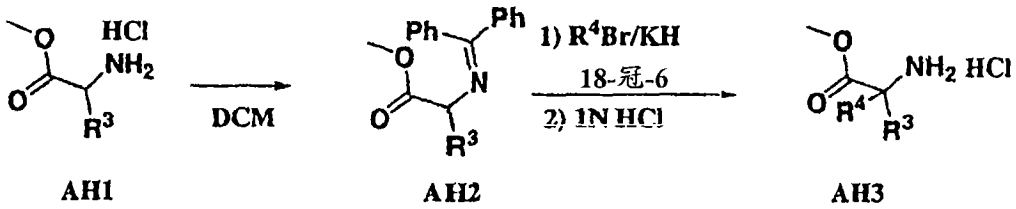
[0688] 下列化合物用类似的方法合成：

[0689]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
372		315	316	374		337	338
373		331	332				

[0690] 方法 AH

[0691]



AH1 AH2 AH3

[0692] 方法 AH,步骤 1：

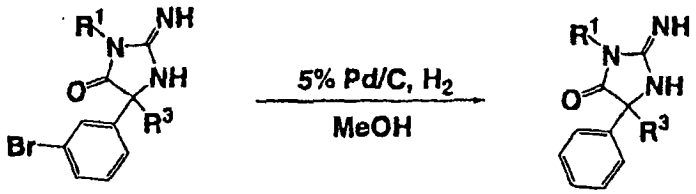
[0693] 将二苯甲酮亚胺 (3.27g,18.04mmol) 加入到 AH1(R^3 = 环己基甲基)(4g,18.04mmol) 的 65ml DCM 悬浮液中。将反应混合物在室温、氮气氛下搅拌过夜,然后滤出固体,蒸发溶剂。将残余物溶于 100ml 乙醚中,用水洗涤 (2x),经无水 $MgSO_4$ 干燥。粗产物用快速柱纯化,得到 5.08g(收率 80.57%)AH2(R^3 =环己基甲基)。

[0694] 方法 AH,步骤 2：

[0695] 将 AH2(R^3 =环己基甲基)(1g,2.86mmol) 的 12ml 无水 THF 溶液在氮气氛下加入到 18-冠-6(0.76g,2.86mmol) 和含 30% KH 的矿物油 (1.16g,8.58mmol) 的 4ml 无水 THF 悬浮液中。将混合物在冰浴中冷却,再加入 R^4Br(R^4 = 3-吡啶基甲基,为氢溴酸盐)。将反应混合物在冰浴中搅拌 30 分钟,在室温下搅拌 2 小时以上,然后反应物用 2mlHOAc/THF/H_2O(0.25 ： 0.75 ： 1) 猝灭。所得混合物用 40ml EtOAc/H_2O(1 ： 1) 稀释。水相用 EtOAc 萃取 3 次。合并的有机相用盐水洗涤 3 次,经无水 $MgSO_4$ 干燥。粗产物用快速柱纯化,得到 0.44g(收率 35.14%)产物,将其在冰浴中用 1N HCl(2.2ml,2.22mmol) 的 3ml 乙醚溶液处理,然后在室温下搅拌过夜。将水相蒸发,用 C-18 反相柱纯化,得到 0.22g(收率 66%)AH3(R^4 = 3-吡啶基甲基,R^3 =环己基甲基)。

[0696] 方法 AI

[0697]



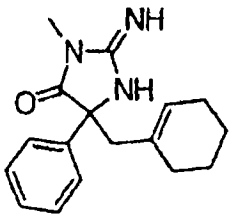
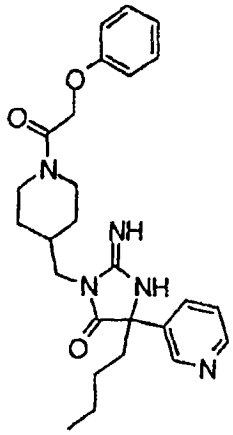
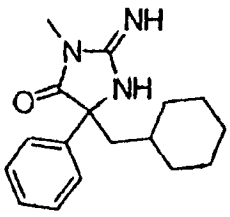
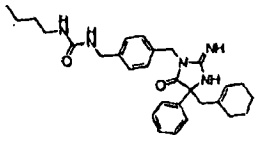
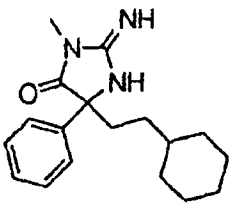
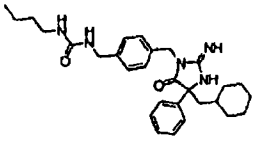
AI1 AI2

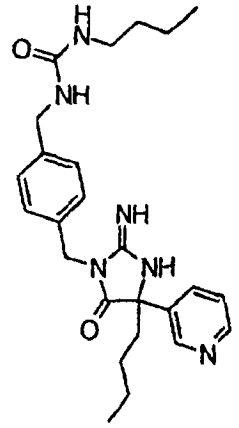
[0698] 将 10% Pd/C(5mg) 加入到化合物 AI1(R^1 = Me, R^3 = n-Bu)(34mg,0.105mmol) 的甲醇 (1ml) 溶液中。将混合物在 H_2 气罐下维持 1 小时。在滤出催化剂后,浓缩滤液,得到粗产物。该残余物用 RP HPLC 纯化,得到化合物 AI2(R^1 = Me, R^3 = n-Bu)(25mg,100%)。实测的 MW(M+H)246.1 ;精确质量 245.15。

[0699] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) : δ = 7.59(m,2H),7.36(m,3H),3.17(s,3H),2.17(m,2H),1.27(m,4H),0.86(t,3H, J = 7.2Hz).

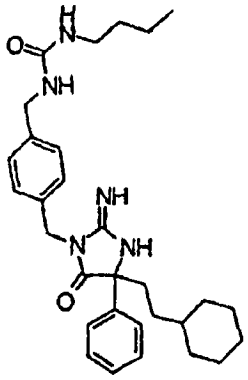
[0700] 下列化合物用类似的方法合成 :

[0701]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
375		283	284	380		463	464
376		285	286	381		487	488
377		299	300	382		489	490

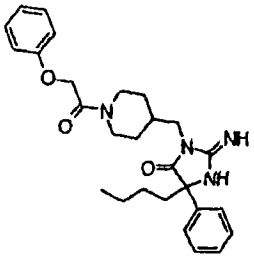


378 450 451

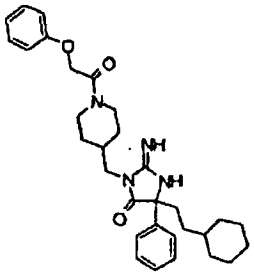


383 503 504

[0702]



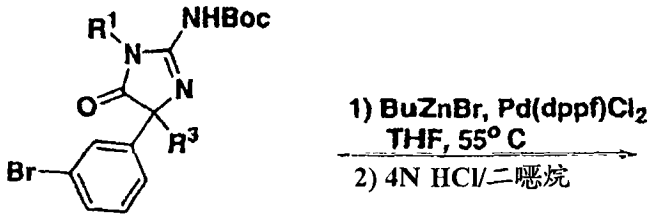
379 462 463



384 516 517

[0703] 方法 AJ

[0704]



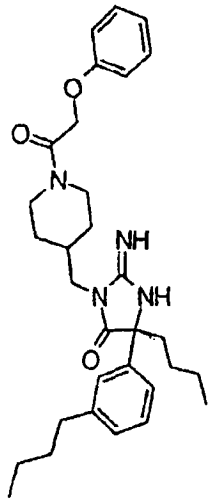
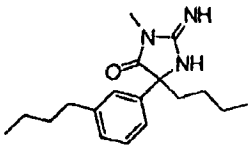
AJ1 AJ2

[0705] 将 Pd(dppf)Cl_2 加入到化合物 AJ1(R^1 = Me,R^3 = n-Bu)(70mg,0.165mmol) 与丁基溴化锌 (1.32ml,0.6mmol) 的混合物中。将混合物脱气,密封后在 55℃下加热 1 天。所得混合物用 CH_2Cl_2 和 NH_3/H_2O 稀释。分离出有机层,干燥,浓缩,用 RP HPLC 纯化,得到产物,将其用 4N HCl/ 二噁烷处理 30 分钟,得到化合物 AJ2(R^1 = Me, R^3 = n-Bu)(12mg,25%)。实测的 MW(M+H)302.1 ;

[0706] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) :δ = 7.32(m,3H),7.22(m,1H),3.19(s,3H),2.65(m,2H),2.20(m,2H),1.60(m,2H),1.38(m,4H),1.24(m,2H),0.92(m,6H).

[0707] 下列化合物用类似的方法合成 :

[0708]

编号	结构	MW 实测值 m/e		编号	结构	MW 实测值 m/e	
386		518	519	385		301	302

[0709] 方法 AK

[0710]



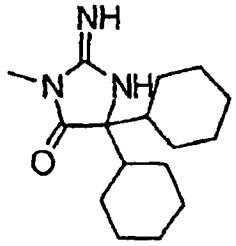
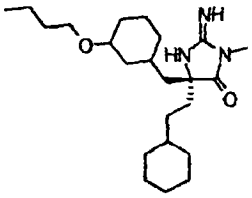
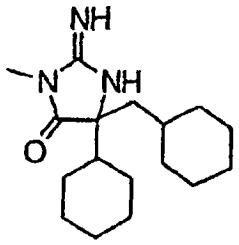
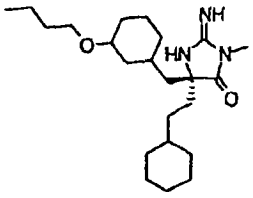
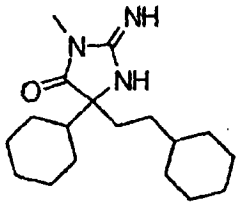
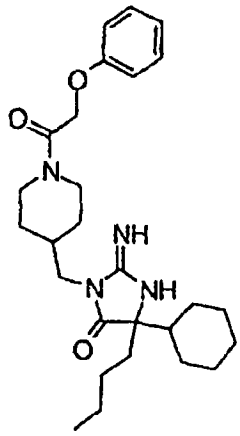
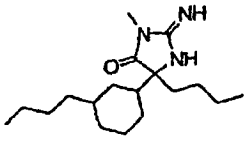
AK1 AK2

[0711] 将 5% Pt/C(5mg)、Rh/C(5mg) 和浓 HCl(0.05ml) 加入到 AK1(R^1 = Me, R^3 = 正丁基,R^{21} = n-Bu)(9mg,0.03mmol) 的甲醇 (1ml) 溶液中。将混合物在 H_2(50Psi) 下维持 2 天。在滤出催化剂后,浓缩滤液,得到化合物 AK2(R^1 = Me, R^3 = 正丁基, R^{21} = n-Bu)。实测的 MW(M+H)308.1。

[0712] ^{1}H NMR(CD_3OD) : δ = 3.16(s,3H),1.80(m,6H),1.26(m,16H),0.88(m,6H).

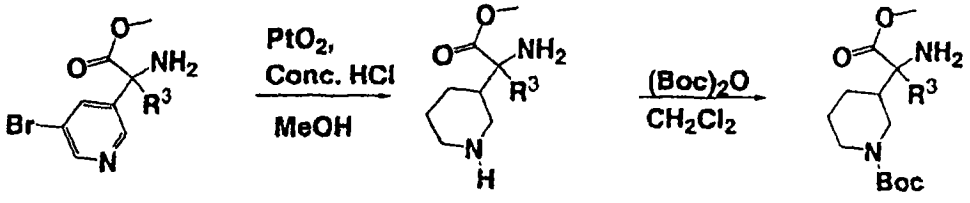
[0713] 下列化合物用类似的方法合成 :

[0714]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
387		277	278	391		391	392
388		291	292	392		391	392
389		305	306	393		468	469
390		307	308				

[0715] 方法 AL

[0716]



AL1 AL2 AL3

[0717] 方法 AL,步骤 1 :

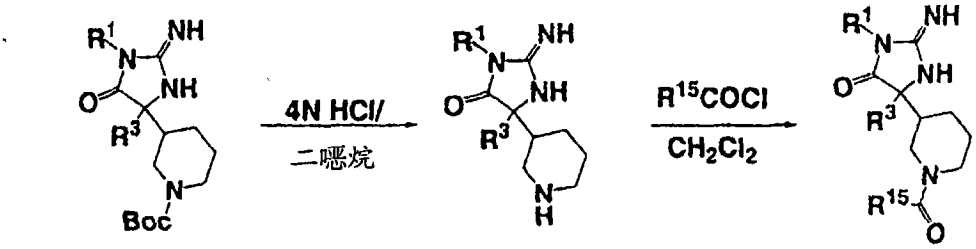
[0718] 将 PtO_2(40mg) 和浓 HCl(0.4ml) 加入到化合物 AL1(R^3 = n-Bu)(418mg,1.39mmol) 的甲醇 (8ml) 溶液中。将混合物氢化 (50Psi)1 天。在滤出催化剂后,浓缩滤液。粗制的残余物用 1N NaOH 碱化至 pH = 11-12。所得混合物用乙酸乙酯萃取。分离出有机层,干燥,浓缩,得到化合物 AL2(R^3 = n-Bu)(316mg,100%)。

[0719] 方法 AL,步骤 2 :

[0720] 将 $(BOC)_2O$(316mg,1.45mmol) 加入到化合物 AL2(R^3 = n-Bu)(300mg,1.32mmol) 的二氯甲烷 (6ml) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将其用水和二氯甲烷稀释。分离出有机层,干燥,浓缩,得到化合物 AL3(R^3 = n-Bu)(464mg,100%)。

[0721] 方法 AM

[0722]



AM1 AM2 AM3

[0723] 方法 AM,步骤 1 :

[0724] 将化合物 AM1(R^1 = Me, R^3 = 正丁基) 用 4N HCl/ 二噁烷处理 2 小时。浓缩混合物,得到化合物 AM2 的盐酸盐 (R^1 = Me, R^3 = 正丁基)。实测的 MW(M+H)470.1。

[0725] ^1H NMR(CD_3OD) : δ = 7.28(m,2H),6.96(m,3H),4.80(m,2H),4.56(m,1H),4.00(m,1H),3.64(m,4H),3.37(m,2H),3.12(m,1H),3.00(m,1H),2.90(m,1H),2.72(m,1H),2.38(m,1H),2.12-1.62(m,8H),1.35(m,6H),1.12(m,1H),0.91(m,3H).

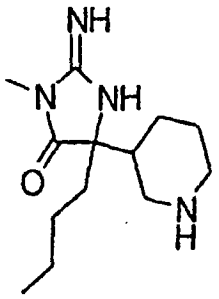
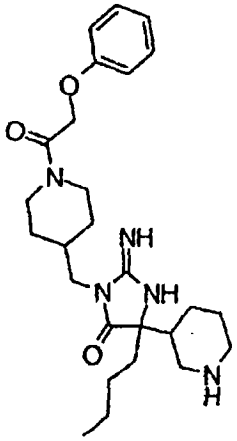
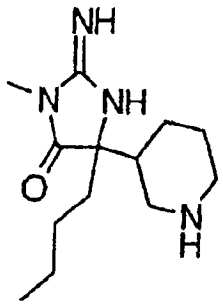
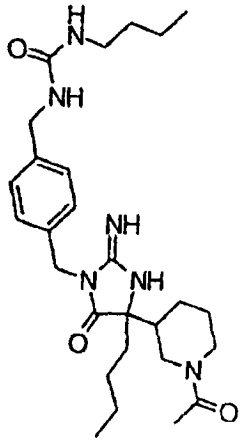
[0726] 方法 AM,步骤 2 :

[0727] 将乙酰氯 (5μl,0.072mmol) 加入到化合物 AM2(R^1 = Me, R^3 = 正丁基)(32mg,0.068mmol) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液中。搅拌混合物 2 小时。将其用 CH_2Cl_2 和水稀释。分离出有机层,干燥,浓缩,用 RP HPLC 纯化,得到化合物 AM3(R^1 = Me, R^3 = 正丁基, R^{15} = Me)。实测的 MW(M+H)512.3 ;

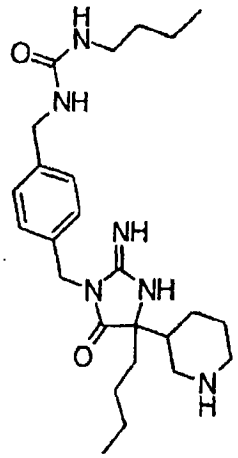
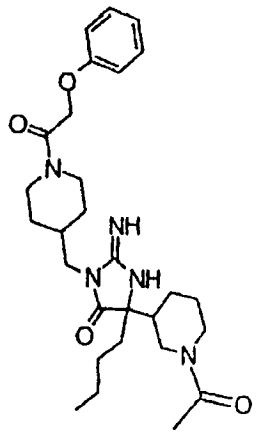
[0728] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) : δ = 7.27(m,2H),6.98(m,1H),6.92(m,2H),4.65(s,2H),4.50(m,2H),3.98(m,1H),3.70(m,1H),3.41(m,2H),2.98(m,2H),2.62(m,1H),2.50(m,1H),2.47(m,1H),2.02(m,5H),1.75(m,6H),1.26(m,7H),0.84(m,3H).

[0729] 下列化合物用类似的方法合成 :

[0730]

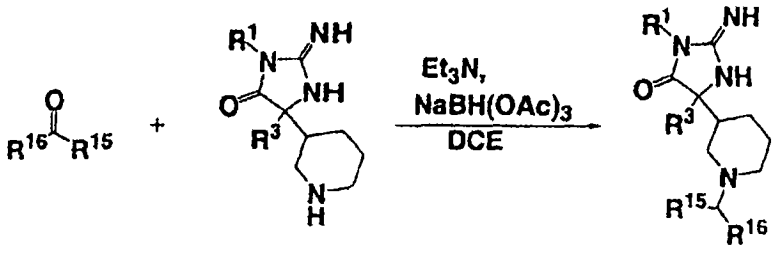
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
394		252	253	397		469	470
395		252	253	398		498	499

[0731]

396		456	457	399		511	512

[0732] 方法 AN

[0733]



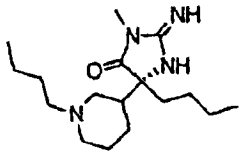
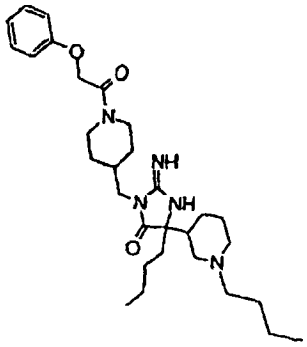
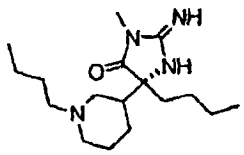
AN2 AN3

[0734] 将丁醛(5.3μl,0.06mmol)、三乙胺(8.4μl,0.06mmol)和 $NaBH(OAc)_3$(18mg,0.084mmol)加入到化合物 AN2(R^1 = 4-N-(α-苯氧基乙酰基)哌啶基甲基,R^3 =正丁基)(28mg,0.06mmol)的二氯乙烷(2ml)溶液中。搅拌混合物过夜。所得混合物用二氯甲烷和水稀释。分离出有机层,干燥,浓缩,用 RP HPLC 纯化,得到 AN2(R^1 = 4-N-(α-苯氧基乙酰基)哌啶基甲基,R^3 =正丁基,R^{15} =丙基,R^{16} = H)(5.4mg,17%)。实测的 MW(M+H)526.1;精确质量 525.37。

[0735] ^1H NMR(CD_3OD):δ = 7.28(m,2H),6.96(m,3H),4.76(m,2H),4.55(m,1H),4.05(m,1H),3.77(m,1H),3.61(m,3H),3.50(m,1H),3.11(m,4H),2.85(m,1H),2.68(m,1H),2.38(m,1H),2.05(m,2H),1.95(m,2H),1.73(m,5H),1.39(m,8H),1.10(m,1H),0.99(m,3H),0.92(m,3H).

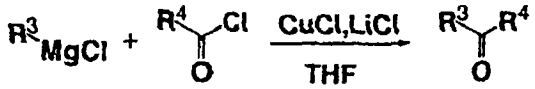
[0736] 下列化合物用类似的方法合成:

[0737]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
400		308	309	402		525	526
401		308	309				

[0738] 方法 AO

[0739]

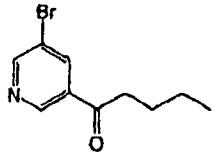


AO1 AO2 AO3

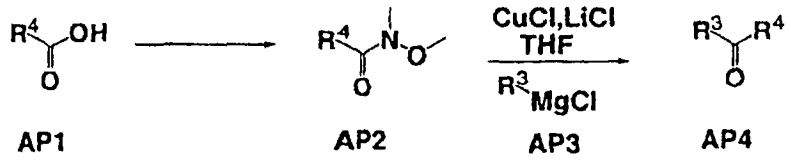
[0740] 将氯化铜 (2.06g,20.8mmol)、氯化锂 (1.76g,41.6mmol) 和 100mlTHF 的混合物冷却至 -78℃。向该混合物中逐渐加入 2.0M AO1(R^3 = 正丁基) 溶液 (10ml,20mmol)。使反应物升至 -60℃,注入 AO2(R^4 = m-Br-Ph) (2.9ml,22mmol)。将混合物在 -60℃下搅拌 15 分钟,再通过撤除干冰浴迅速升至室温。反应物用水和饱和 $NaHCO_3$ 猝灭。在加完乙醚后,生成大量沉淀物,滤出沉淀物。从两相滤液分离出有机层,干燥,浓缩,用硅胶色谱法 (10% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到酮 AO3(R^4 = m-BrPh, R^3 = n-Bu) (3.93g,82%)。实测的 MW(M+H)241.1 ;精确质量 240.01。

[0741] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ = 8.07(m,1H),7.88(m,1H),7.64(m,1H),7.34(m,1H),2.94(t,3H,J = 7.2Hz),1.71(m,2H),1.40(m,2H),0.95(t,3H,J = 7.6Hz).

[0742] 下列酮根据方法 9 制备 :

	结构	MW 实测值 (M+H)	精确质量
[0743]		242.1	241.01

[0744] 方法 AP

[0745] 

[0746] 方法 AP,步骤 1 :

[0747] 将 N,O- 二甲基羟胺盐酸盐 (2.56g,26.25mmol) 和 4- 甲基吗啉 (2.95ml,26.25mmol) 加入到 AP1(R^4 = 3- 溴苯基) (5g,25mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中。接着分批加入 EDCI(5.04g,26.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,再用 1N HCl(60ml) 猝灭。所得混合物用二氯甲烷萃取。有机层用 1N HCl 和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到 Weinreb 酰胺 AP2(R^4 = 间溴苯基) (5.96g,98%)。实测的 MW(M+H)244.1 ;精确质量 243.99。

[0748] ^1H NMR($CDCl_3$) :δ = 7.78(m,1H),7.58(m,2H),7.24(m,1H),3.51(s,3H),3.32(s,3H).

[0749] 该产物直接用于下一步骤无需进一步纯化。

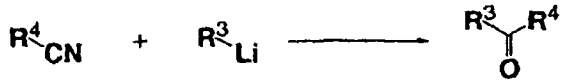
[0750] 方法 AP,步骤 2 :

[0751] 将 R^3Br(R^3 = 环己基乙基) (5.73ml,36.6mmol) 的 24ml THF 溶液滴加到镁屑 (1.19g,48.8mmol) 的 30ml THF 悬浮液中。在加完一半的溴化物溶液后,加入数颗碘晶体引发反应。混合物变混浊,并放热。滴加其余的溴化物溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后冷却至 0℃,加入 AP2(R^4 = 间溴苯基) (5.96g,24.4mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 小时,再用 1N HCl 猝灭,直到未留下任何残余的 Mg(0)。分离各相,水层用乙醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥,浓缩。粗产物用二氧化硅色谱法 (15% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到酮 AP3(R^4 = 间溴苯基, R^3 = 环己基乙基) (8.06g,100%)。实测的 MW(M+H)295.2 ;精确质量 294.06。

[0752] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ = 8.18(m,1H),7.85(m,1H),7.64(m,1H),7.33(m,1H),2.94(t,3H,J = 7.2Hz),1.70(m,9H),1.63(m,4H).

[0753] 方法 AQ

[0754]



AQ1 AQ3 AQ4

[0755] 将 AQ2(R^3 = n-BuLi)(38ml,1.5M 己烷溶液,57mmol) 加入到 AQ1(R^4 = 环丙基)(2.55g,38.0mmol) 和乙醚 (100ml) 的 -78℃溶液中。45 分钟后,撤除冷却浴。在室温下 3 小时后,通过滴加水猝灭反应物,然后用 EtOAc 和水稀释。分离各相,水层用 EtOAc 萃取 (2x)。将有机部分合并,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,浓缩。粗制的残余物用柱色谱法(硅胶,0%→ 100% CH_2Cl_2/ 己烷)纯化,得到所需的酮 AQ4(R^4 = 环丙基,R^3 = 正丁基)(2.57g,20.4mmol,54%)。

[0756] ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.52(t, J = 7.2Hz,2H),1.90(m,1H),1.57(m,2H),1.30(m,2H),0.98(m,2H),0.89(t, J = 7.6Hz,3H),0.83(m,2H).

[0757] 方法 AR

[0758]



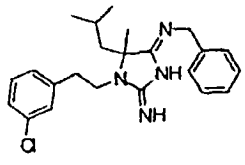
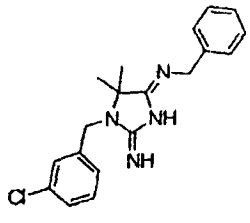
B2 AR2

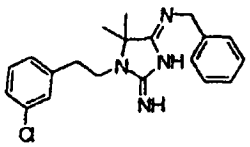
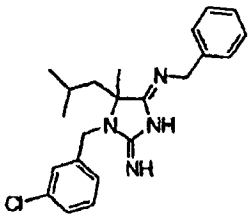
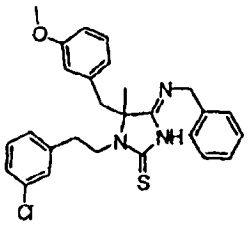
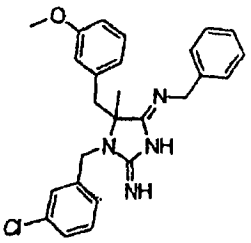
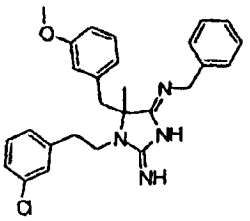
[0759] 方法 AR：

[0760] 使用方法 A 步骤 3,将化合物 B2(R^1 = 间氯苯乙基,R^3 = Me,R^4 = 异丁基,R^5 = 苄基)转化为 AR2(R^1 = 间氯苯乙基,R^3 = Me,R^4 = 异丁基,R^5 = 苄基)。

[0761] 下列化合物用类似的方法合成：

[0762]

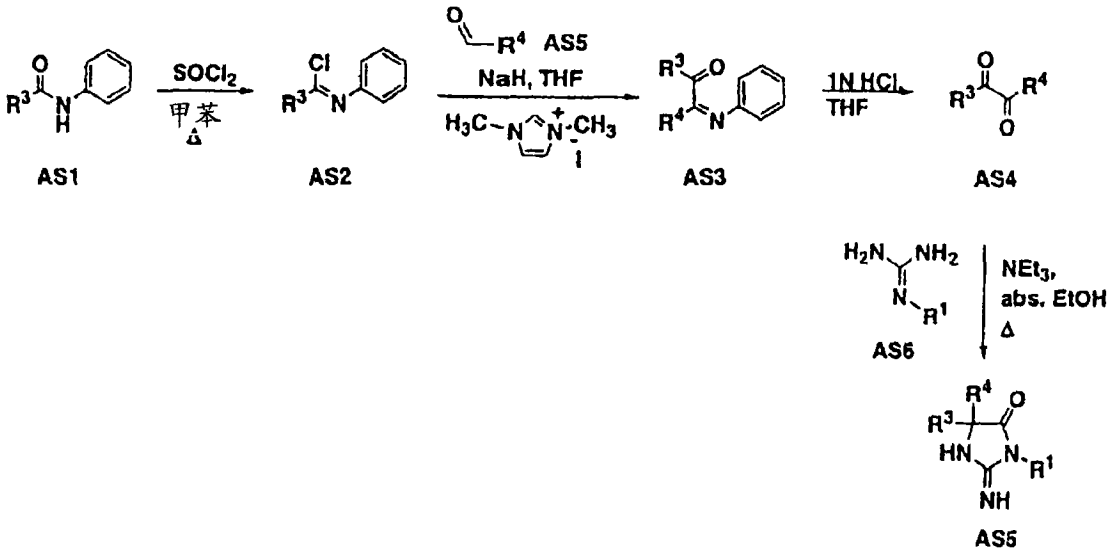
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
403		396	397	407		340	NA

404		354	NA	408		382	NA
405		477	NA	409		446	NA
406		460	NA				

[0763]

[0764] 方法 AS

[0765]



[0766] 方法 AS，步骤 1：

[0767] 将亚硫酰氯 (1.61ml) 加入到 AS1(R^3 = Ph) (3.94g) 和甲苯 (10ml) 的混合物中，将所得混合物在回流下加热 6 小时（直到停止释放 HCl 为止）。将反应混合物维持在室温下过夜，然后真空浓缩。加入甲苯 (10ml)，再次真空浓缩混合物。反应混合物溶于 CH_2Cl_2 中，加入固体碳酸氢钠，过滤，然后真空浓缩 CH_2Cl_2 溶液，得到 AS2(R^3 = Ph)。

[0768] 方法 AS，步骤 2：

[0769] 将含 60％氢化钠的油 (0.132g) 加入到 AS2(R^3 = Ph) (0.645g)、AS5(R^4 = 4- 氯苯基) (0.464g) 和 1,3- 二甲基碘化咪唑鎓 (0.225g) 的无水 THF(20ml) 溶液中。将所得混合物在室温下搅拌 18 小时。浓缩反应混合物，在 H_2O 与 Et_2O 之间分配。真空浓缩无水 Et_2O 溶液，得到黄色残余物，将其放置到制备型硅胶板上，用 CH_2Cl_2 洗脱，得到 AS3(R^3 = Ph, R^4 = p-ClPh) (Miyashita A., Matsuda, H., Hiagaskino T., Chem. Pharm. Bull., 1992, 40(10), 2627-2631)。

[0770] 方法 AS，步骤 3：

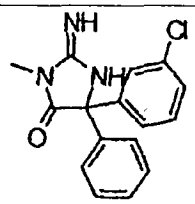
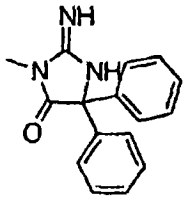
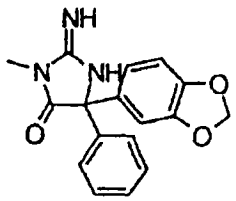
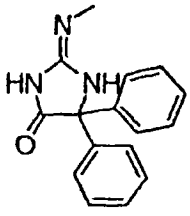
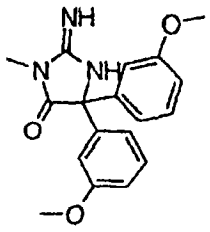
[0771] 将盐酸 (1N, 1.5ml) 加入到 AS3(R^3 = Ph, R^4 = p-ClPh) 的 THF(10ml) 溶液中，将所得溶液在室温下搅拌 20 小时。真空浓缩反应混合物，然后在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配。真空浓缩无水 CH_2Cl_2，得到残余物，将其放置到制备型硅胶板上，用 1 ： 1 的 CH_2Cl_2 ： 已烷洗脱，得到 AS4(R^3 = Ph, R^4 = p-ClPh)。

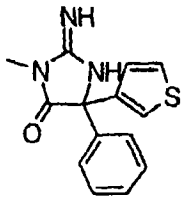
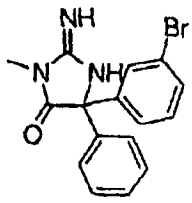
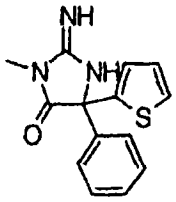
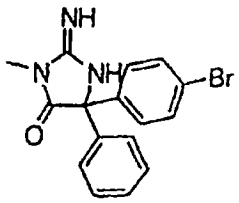
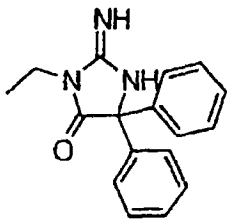
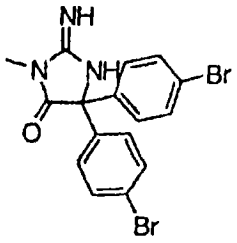
[0772] 方法 AS，步骤 4：

[0773] 将 AS4(R^3 = Ph, R^4 = p-ClPh) (0.12g)、盐酸甲胍 (AS6, R^1 = Me) (0.055g) 在无水 EtOH(5ml) 中与三乙胺 (0.2ml) 混合，然后在回流下加热 20 小时。将所得混合物浓缩，然后在 CH_2Cl_2 与 H_2O 之间分配。真空浓缩无水 CH_2Cl_2，得到残余物，将其放置到制备型硅胶板上，用 9 ： 1 的 CH_2Cl_2 ： MeOH 洗脱，得到 AS5(R^3 = Ph, R^4 = p-ClPh, R^1 = Me)。

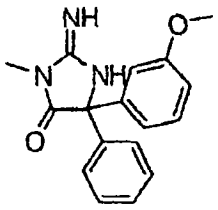
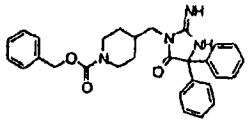
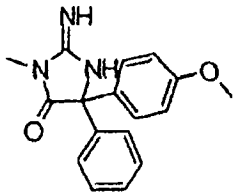
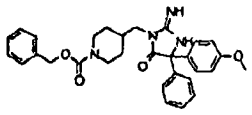
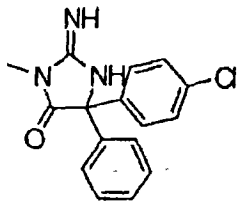
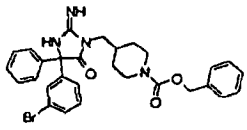
[0774] 下列化合物用类似的方法合成：

[0775]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
				419		299	300
411		265	266	420		309	310
412		265	266	421		325	326

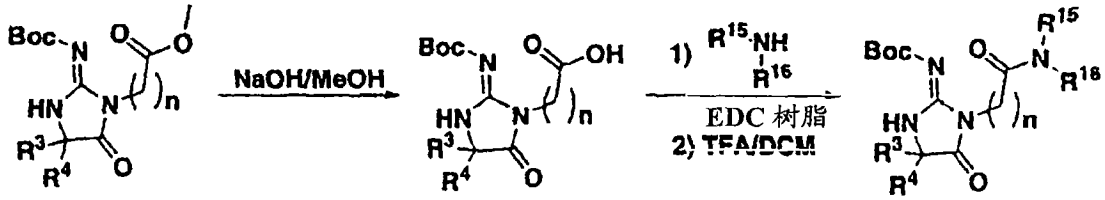
413		271	272	422		343	344
414		271	272	423		343	344
415		279	280	424		421	422

[0776]

416		295	296	425		482	483
417		295	296	426		512	513
418		299	300	427		560	561

[0777] 方法 AT

[0778]



AT1 AT2 AT3

[0779] 方法 AT,步骤 1 :

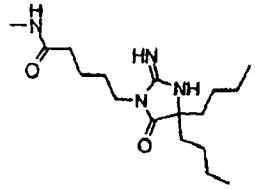
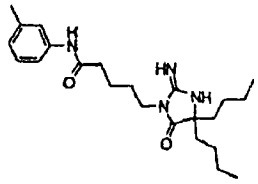
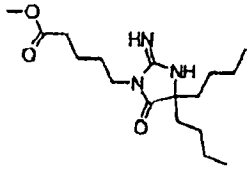
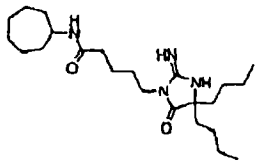
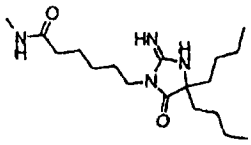
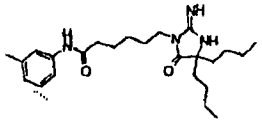
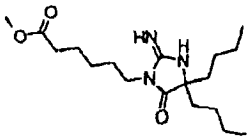
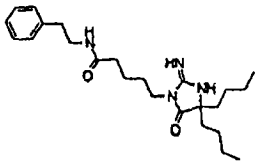
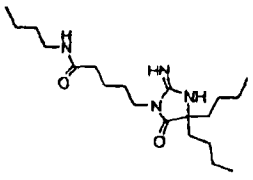
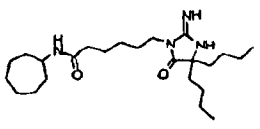
[0780] 将 AT1(用类似于方法 H 步骤 1、2 和 3 的方法制备,n = 4,$R^3 = R^4$ = n-Bu)(0.146g)的 MeOH(3ml)和 1N NaOH(0.727ml)溶液在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,然后在水(用浓 HCl 调节至 pH ~ 3)与 EtOAc 之间分配。真空浓缩无水 EtOAc 层,得到 AT2(n = 4,$R^3 = R^4$ = n-Bu)。

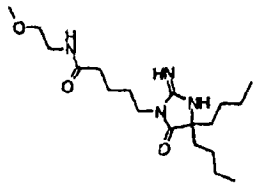
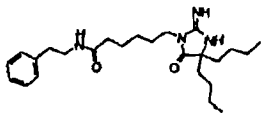
[0781] 方法 AT,步骤 2 :

[0782] 将化合物 AT2(n = 4, $R^3 = R^4$ = n-Bu)(0.012g)的 MeCN(1ml)溶液用 EDC 树脂(0.12g,1.44mmol/g)、HOBT(0.004g)的 THF(1ml)溶液和正丁胺(R^{15} = H, R^{16} = 正丁基)(0.007ml)处理。在室温下反应过夜,然后加入 Argonaut PS-NCO 树脂(0.150g)、PS- 聚胺树脂(0.120g)和 THF(2ml),将混合物振荡 4 小时。过滤反应混合物,树脂用 THF(2ml)洗涤。真空浓缩合并的有机相,然后残余物用 1N HCl(1ml)的 MeOH 溶液处理 4 小时,然后蒸发溶剂,得到 AT3(n = 4, $R^3 = R^4$ = n-Bu, R^{15} = H, R^{16} = 正丁基)。

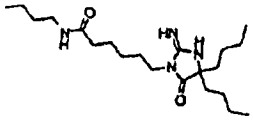
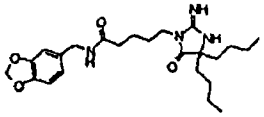
[0783] 下列化合物用类似的方法合成 :

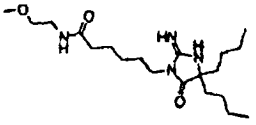
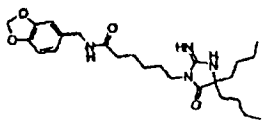
[0784]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
428		324	325	436		400	401
429		325	326	437		406	07
430		338	339	438		414	15
431		339	340	439		414	15
432		366	367	440		420	21

433  368 369 441  428 29

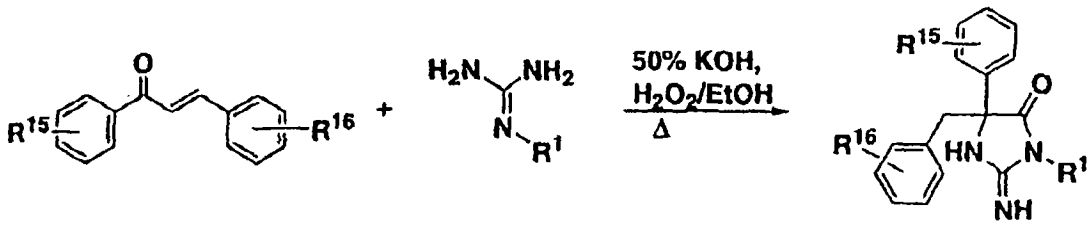
[0785]

434  380 381 442  444 45

435  382 383 443  458 59

[0786] 方法 AU

[0787]



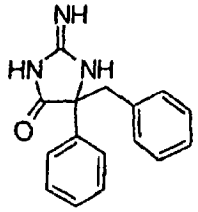
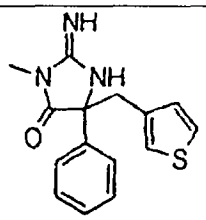
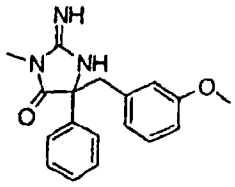
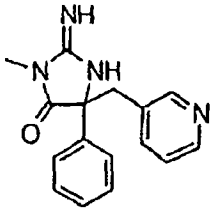
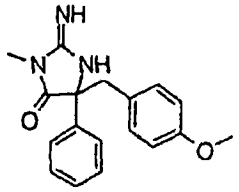
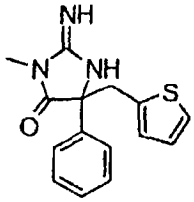
AU1 AU2 AU3

[0788] 将文献中公开的方法作一些改动(Varga, I. ;Nagy T. ;Kovesdi I. ; Benet-Buchholz J. ;Dormab G. ;Urge L. ;Darvas F., Tetrahedron, 2003, (59)655-662)。

[0789] 将 AU1(R^{15} = H, R^{16} = H,按照 Furniss, B.S. ;Hannaford, A.J. ;Smith, P.W.G. ; Tatchell, A.R., (Vogel ′ s Textbook of Practical OrganicChemistry., 第 5 版, Longman :New York, 1989 ;p1034-1035) 介绍的方法制备)(0.300g)、AU2(盐酸盐,R^1 = Me)(0.237g)、50% KOH(0.305ml)、30% H_2O_2(0.115ml) 和 EtOH(4.6ml) 在密封的管子中加热 2 小时。浓缩反应混合物,用 CH_2Cl_2 萃取。真空浓缩无水有机溶液,得到残余物,将其放置在硅胶板上(用 9 ∶ 1 的 CH_2Cl_2 ∶ MeOH 洗脱),得到 AU3(R^{15} = H, R^{16} = H, R^1 = Me)。

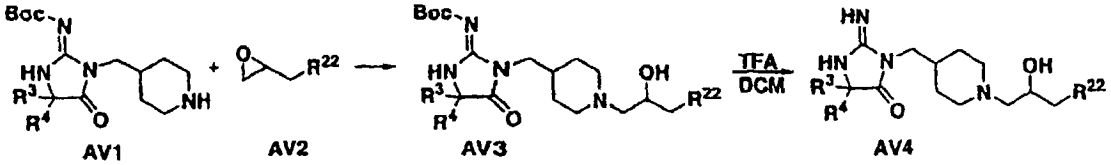
[0790] 下列化合物用类似的方法合成:

[0791]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
444		265	266	448		285	286
				449		309	310
446		280	281	450		309	310
447		285	286				

[0792] 方法 AV

[0793]



[0794] 方法 AV,步骤 1：

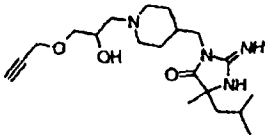
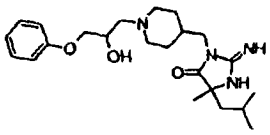
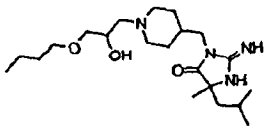
[0795] 将微波管中的 AV1(R^3 = Me, R^4 = i-Bu)(0.0012g) 和 AV2(R^{22} = OPh)(0.0059ml) 的异丙醇 (2ml) 溶液放入 125℃的微波中 5 分钟。真空浓缩反应混合物,得到 AV3(R^3 = Me, R^4 = i-Bu, R^{22} = OPh)。

[0796] 方法 AV,步骤 2：

[0797] 将 AV3(R^3 = Me, R^4 = i-Bu, R^{22} = OPh) 的 CH_2Cl_2(1ml) 和 TFA(1ml) 溶液振荡 2 小时,真空浓缩,用制备型 LCMS 纯化,得到 AV4(R^3 = Me, R^4 = i-Bu, R^{22} = OPh)。

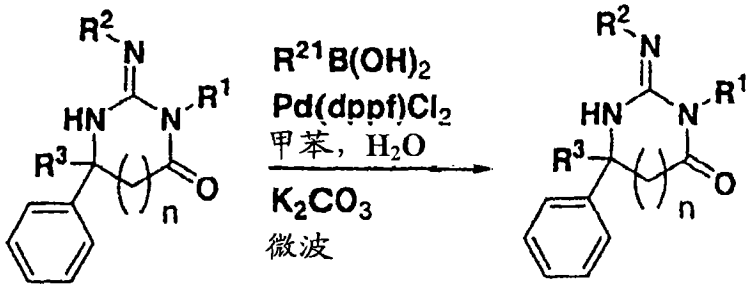
[0798] 下列化合物用类似的方法合成。

[0799]

编号	结构	MW 实测值 m/e		编号	结构	MW 实测值 m/e	
451		378	379	453		416	417
452		396	397				

[0800] 方法 AW

[0801]

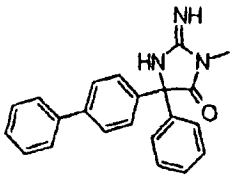
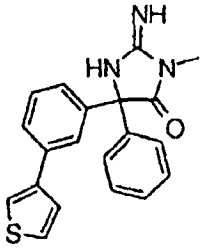
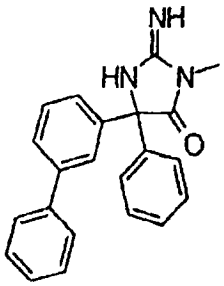
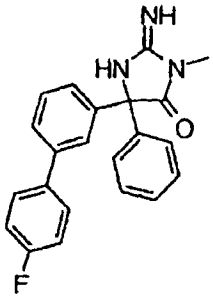
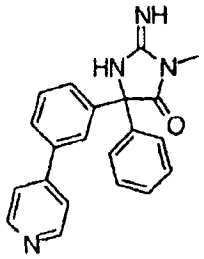
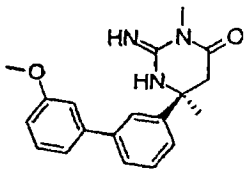
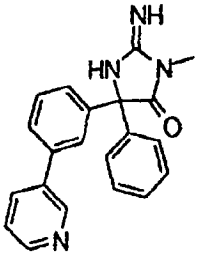
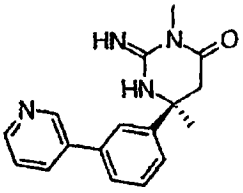


AW1 AW2

[0802] 按照类似于方法 U 的方法进行本转化反应。下列化合物用类似的方法制备。

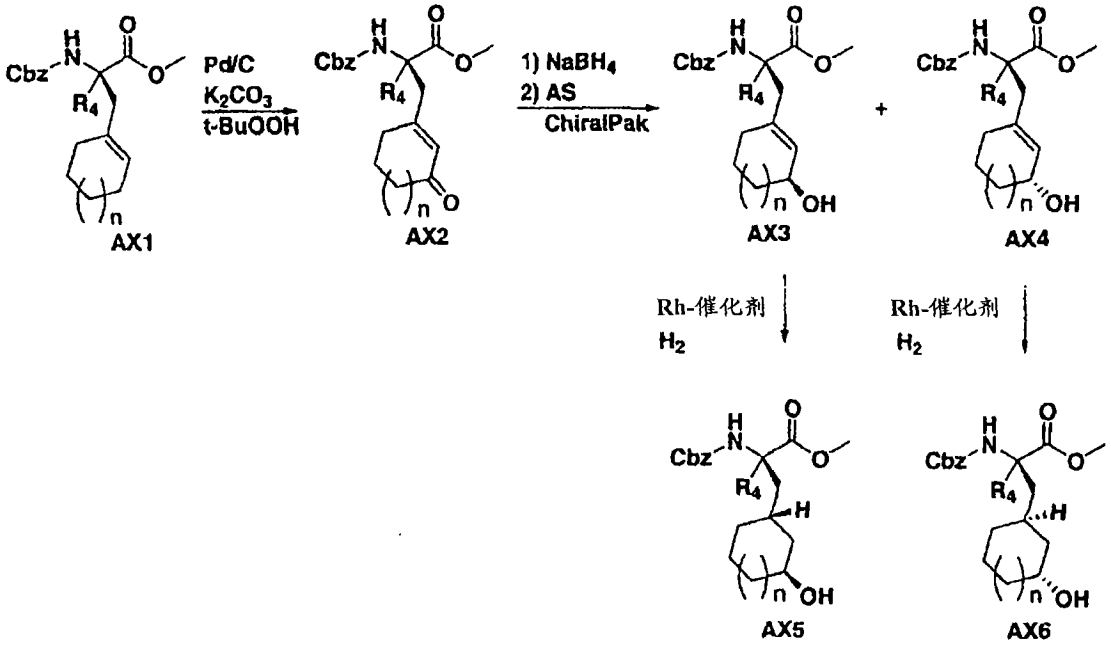
[0803] 下列化合物用类似的方式合成：

[0804]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
454		341	342	458		347	348
455		341	342	459		359	360
456		342	343	460		323	324
457		342	343	461		294	295

[0805] 方法 AX

[0806]



[0807] 方法 AX，步骤 1：

[0808] 将文献方法作一些改动 (J-Q Yu, E.J.Corey, Organic Letters,2002,4, 2727-2730)。

[0809] 将 5g Pd/C(5% w/w)、50g 碳酸钾和 100ml 无水 t-BuOOH 加入到冰浴冷却的 AX1(n = 1,R^4 = 苯乙基)(52g) 的 400ml DCM 溶液中。将混合物在空气中搅拌过夜，然后用 DCM 稀释，用水洗涤。在除去有机溶剂并干燥后，残余物用色谱法（乙酸乙酯 / 己烷）纯化，得到 25gAX2(n = 1, R^4 = 苯乙基)。

[0810] 方法 AX，步骤 2：

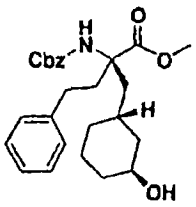
[0811] 将 AX2(4.5g, n = 1, R^4 = 苯乙基) 的 MeOH(50ml) 溶液用 0.4g 硼氢化钠处理，搅拌反应物 30 分钟，然后除去溶剂，残余物用色谱法纯化，得到 AX3(n = 1, R^4 = 苯乙基) 与 AX4(n = 1,R^4 = 苯乙基) 的混合物，将其 AS chiralpak 柱 (用 8% IPA/ 己烷 (0.05% DEA) 洗脱) 分离，得到第一部分 2.1g AX3(n = 1, R^4 = 苯乙基)，第二部分 2.2g AX4(n = 1, R^4 = 苯乙基)。

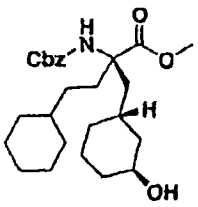
[0812] 方法 AX，步骤 3：

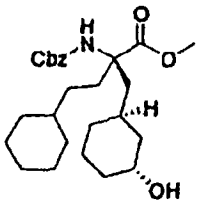
[0813] 将 AX4(n = 1, R^4 = 苯乙基)(2.2g) 和 1,1′ - 双 (二异丙基膦基) 二茂铁 (1, 5- 环辛二烯) 四氟硼酸铑 (I)(0.4g,0.57mmol) 的 100ml 甲醇溶液在 55Psi 下氢化过夜。浓缩反应物，棕色油状物用硅胶色谱法纯化，得到 AX6(n = 1, R^4 = 苯乙基)(1.7g)。

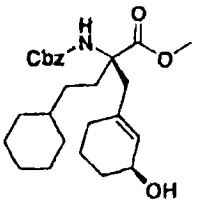
[0814] 下列化合物用类似的方法制备：

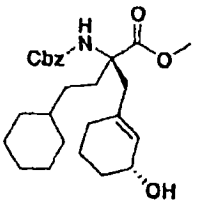
[0815]

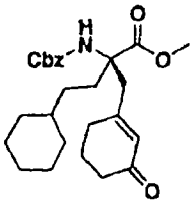

AX7


AX8


AX9

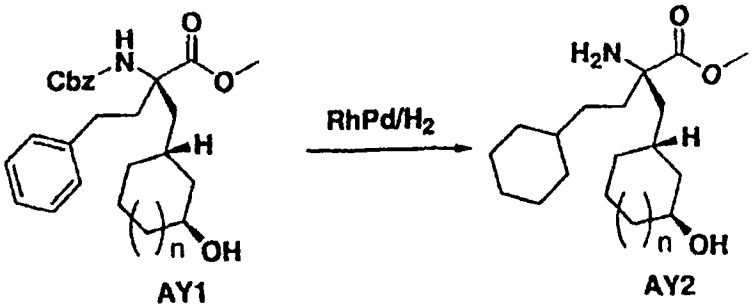

AX10


AX11


AX12

[0816] 方法 AY

[0817]

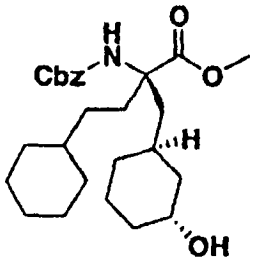


AY1 AY2

[0818] 将 AY1(n = 1,1.5g,3.4mmol)、5% Rh/C(1.5g)、5% Pd/C(0.5g) 的 AcOH(30ml) 溶液在 Parr 装置中于 55Psi 下振荡 18 小时。容器中通入 N_2,反应物通过硅藻土垫过滤。在浓缩后得到 AY2,无需进行纯化。MS m/e :312.0(M+H)。

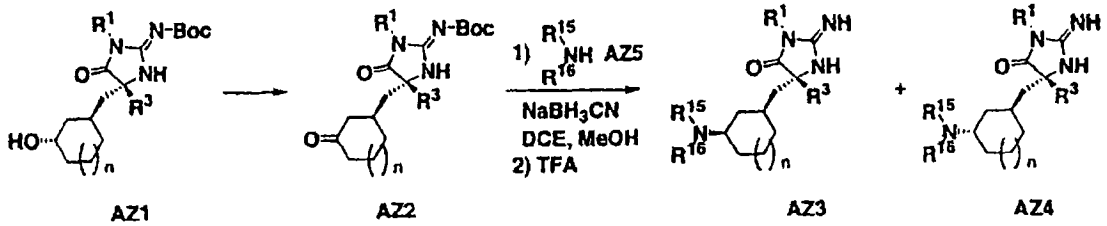
[0819] AY3 用类似的方法制备。

[0820]


AY3

[0821] 方法 AZ

[0822]



AZ1 AZ2 AZ3 AZ4

[0823] 方法 AZ,步骤 1 :

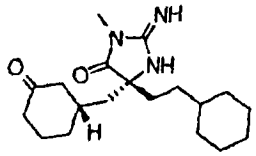
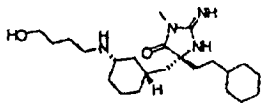
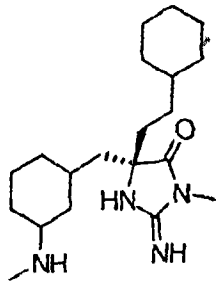
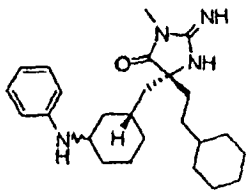
[0824] 将 1,1,1- 三乙酰氧基 -1,1- 二氢 -1,2- 苯并碘杂氧杂戊环 -3(1H)- 酮 (Dess-Martin Periodinane)(0.880g,2.07mmol) 加入到 AZ1(n = 1, R^1 = Me, R^3 = 2- 环己基乙基,用 AY2 按照方法 C 和方法 H 步骤 3 的方法制备)(0.441g,1.01mmol) 的 DCM 溶液中。将反应物在室温下搅拌 3 小时。反应物用 H_2O 猝灭,用 EtOAc 稀释。在移出有机相后,水层用 EtOAc 萃取 (3x)。将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4),过滤后浓缩。残余物用硅胶色谱法 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 AZ2(n = 1, R^1 = Me, R^3 = 2- 环己基乙基)(0.408g, 0.94mmol,收率 93%)。MS m/e :434.1(M+H)。

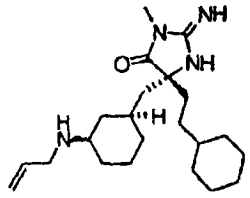
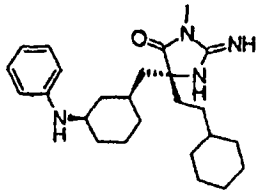
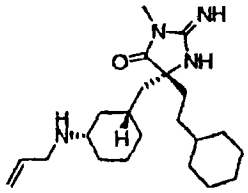
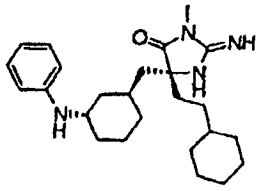
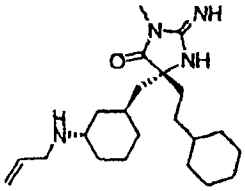
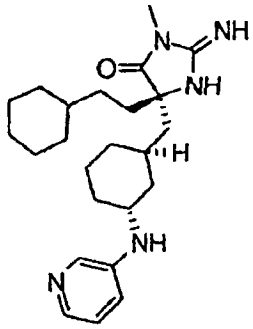
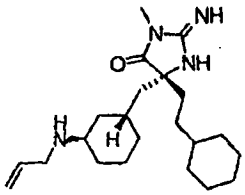
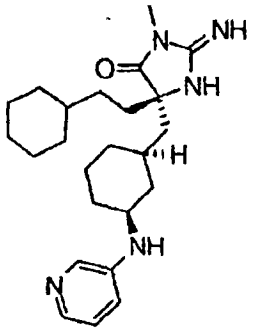
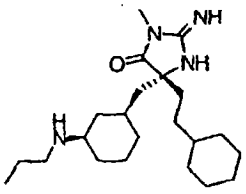
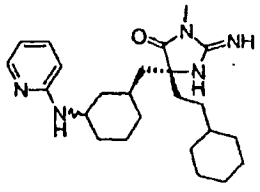
[0825] 方法 AZ,步骤 2 :

[0826] 将 AcOH(4 滴) 和 MP- 氰基硼氢化物树脂 (0.095g,2.42mmol/g) 加入到 AZ2(n = 1, R^1 = Me, R^3 = 2- 环己基乙基)(0.011g,0.025mmol) 与 AZ5(R^{15} = H, R^{16} = 间吡啶基甲基)(0.0067ml,0.066mmol) 的 DCE(1.8ml) 和 MeOH(0.2ml) 溶液中。将反应物在室温下搅拌 40 小时。反应物用 7N NH_3/MeOH 处理,过滤溶液。在浓缩后,残余物用硅胶 HPLC(0-4% [(5% 7N NH_3/MeOH)/MeOH]/(50% DCM/ 己烷) 纯化,得到第 1 部分和第 2 部分,除去溶剂后,在室温下用 20% TFA/DCM 处理 3 小时,分别得到 AZ4(n = 1, R^1 = Me, R^3 = 2- 环己基乙基, R^{15} = H, R^{16} = 间吡啶基甲基)(0.005g,0.009mmol) 和 AZ3(n = 1, R^1 = Me, R^3 = 2- 环己基乙基, R^{15} = H, R^{16} = 间吡啶基甲基)(0.012g,0.022mmol)。

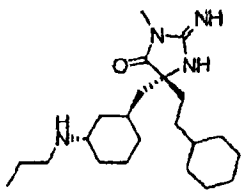
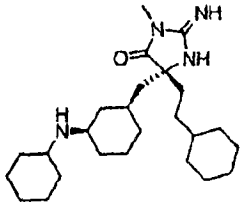
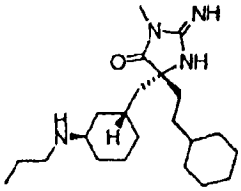
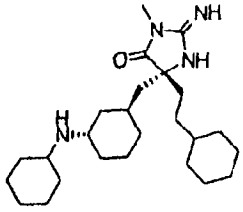
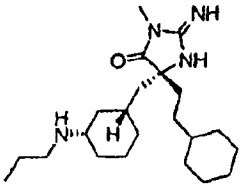
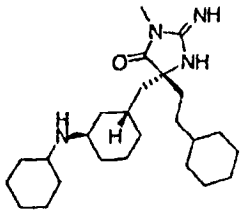
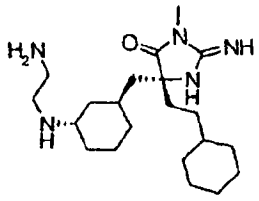
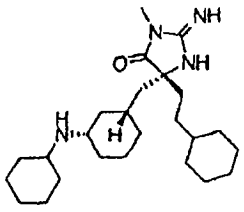
[0827] 下列化合物用类似的方法制备 :

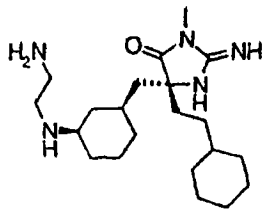
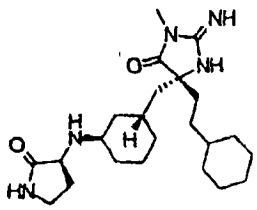
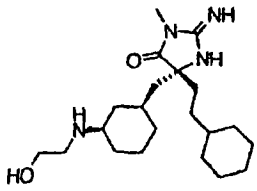
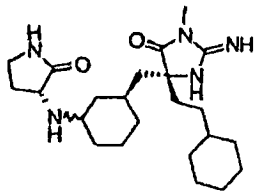
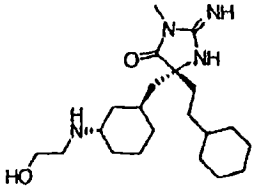
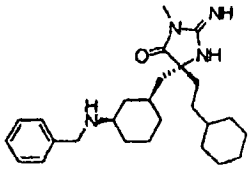
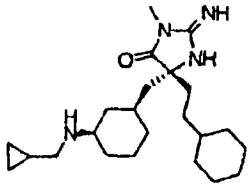
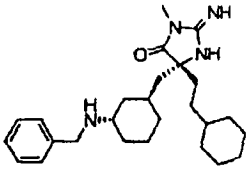
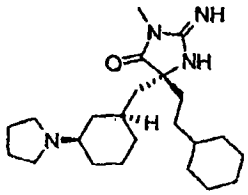
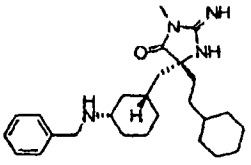
[0828]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
462		333	334	504		406	407
463		348	349	505		410	411

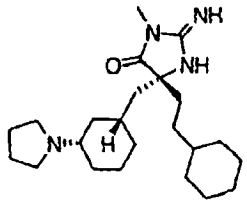
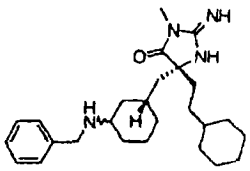
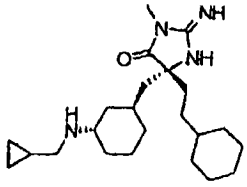
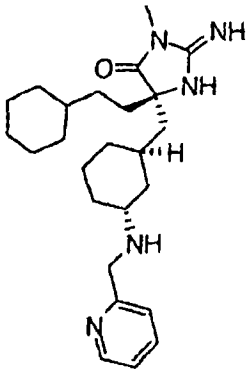
	464		374	375	506		410	411
	465		374	375	507		410	411
[0829]	466		374	375	508		411	412
	467		374	375	509		411	412
	468		376	377	510		411	412

[0830]

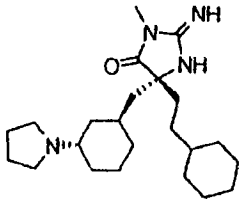
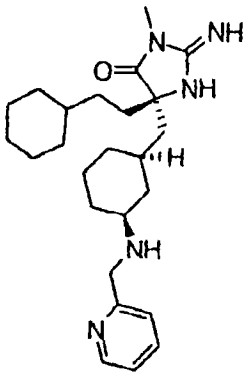
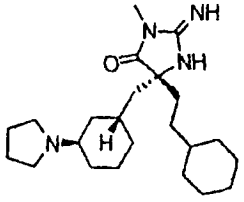
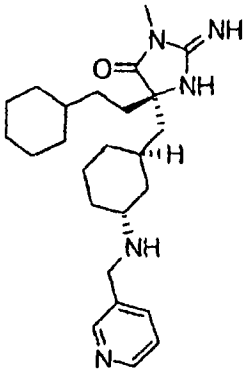
469		376	377	511		416	417
470		376	377	512		416	417
471		376	377	513		416	417
472		377	378	514		416	417

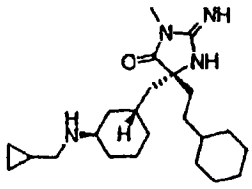
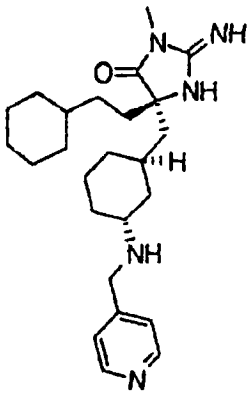
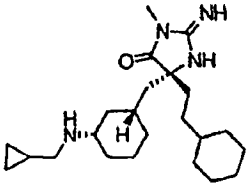
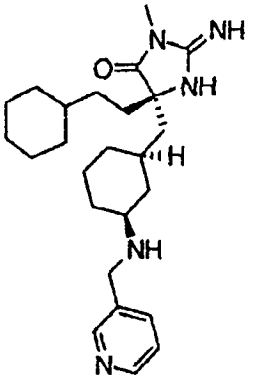
473		377	378	515		417	418
474		378	379	516		417	418
475		378	379	517		424	425
476		388	389	518		424	425
477		388	389	519		424	425

[0831]

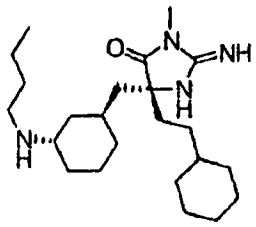
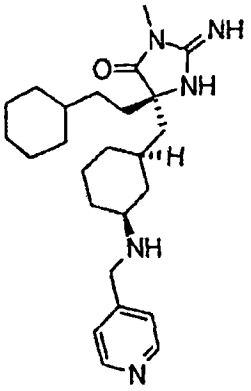
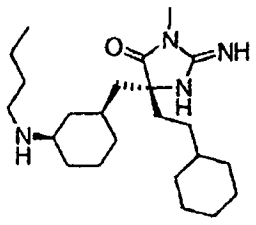
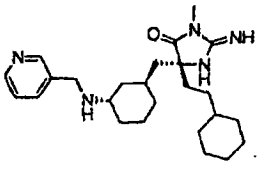
478		388	389	**520**		424	425
479		388	389	**521**		425	426

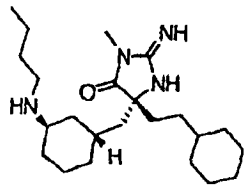
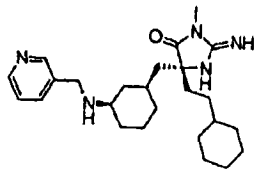
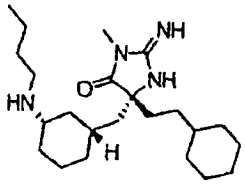
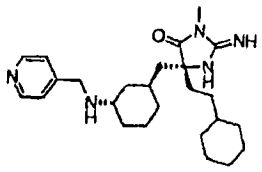
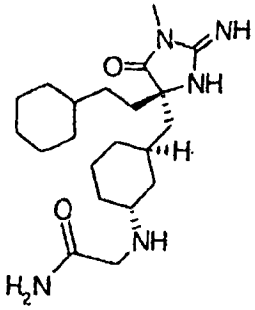
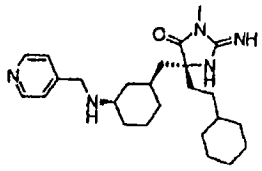
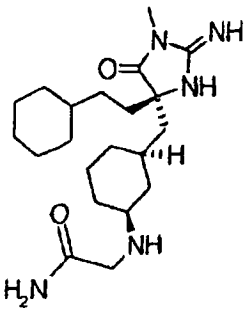
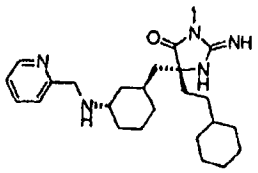
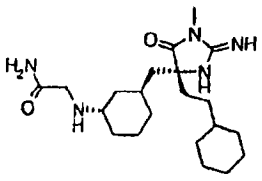
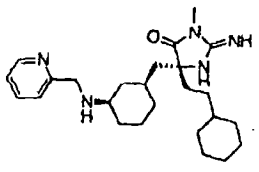
[0832]

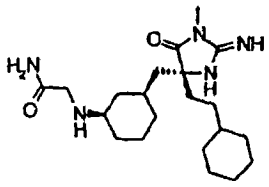
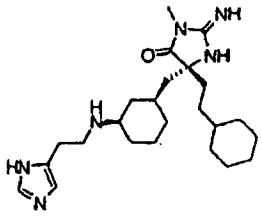
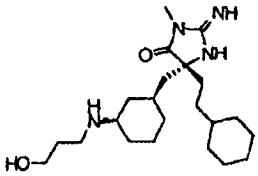
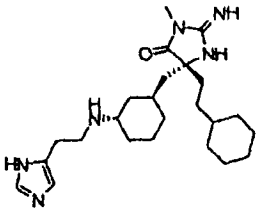
480		388	389	**522**		425	426
481		388	389	**523**		425	426

482		388	389	**524**		425	426
483		388	389	**525**		425	426

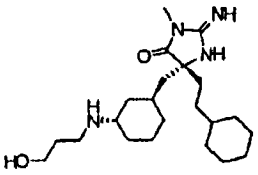
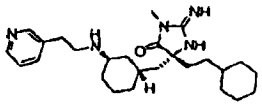
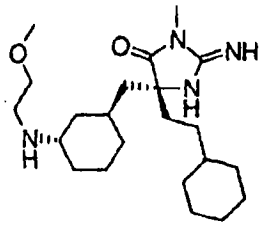
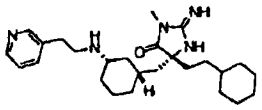
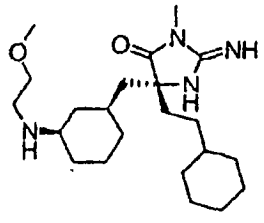
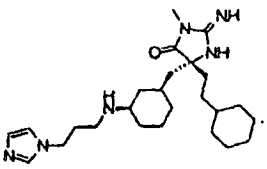
[0833]

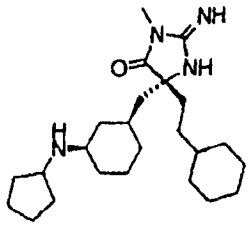
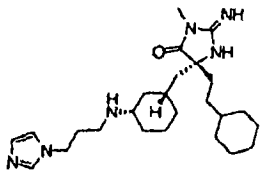
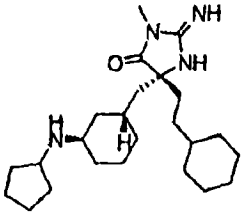
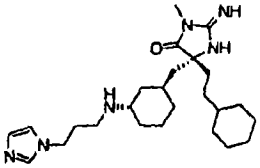
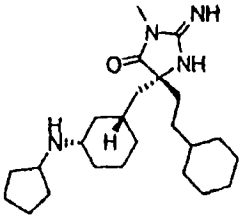
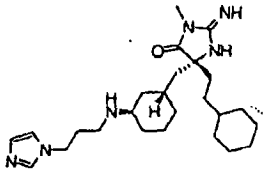
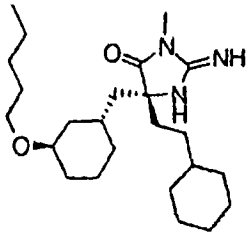
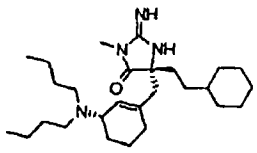
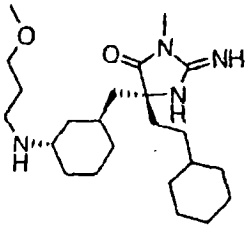
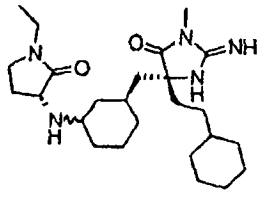
484		390	391	**526**		425	426
485		390	391	**527**		425	426

	486		390	391	528		425	426
	487		390	391	529		425	426
[0834]	488		391	392	530		425	426
	489		391	392	531		425	426
	490		391	392	532		425	426

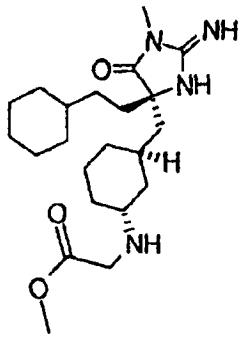
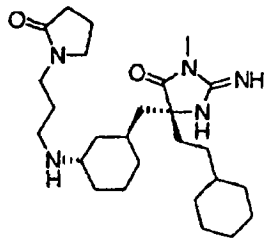
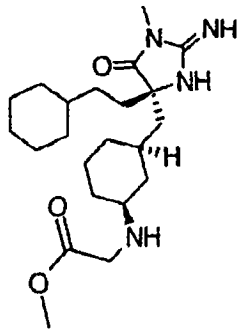
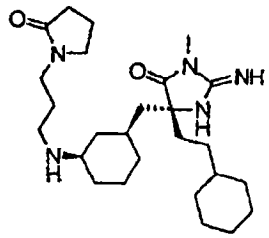
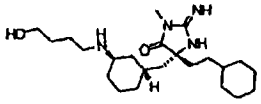
491		391	392	**533**		428	429
492		392	393	**534**		428	429

[0835]

493		392	393	**535**		439	440
494		392	393	**536**		439	440
495		392	393	**537**		442	443

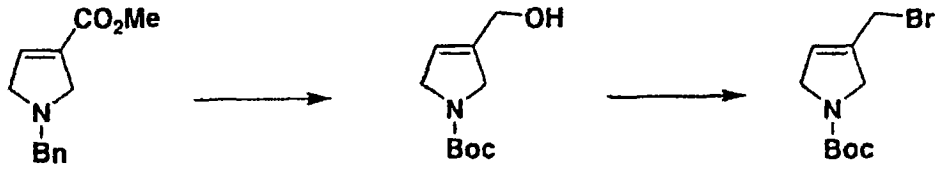
	496		402	403	538		442	443
	497		402	403	539		442	443
[0836]	498		402	403	540		442	443
	499		405	406	541		444	445
	500		406	407	542		445	446

[0837]

501		406	407	543		459	460
502		406	407	544		459	460
503		406	407				

[0838] 方法 BA

[0839]



BA1 BA2 BA3

[0840] 方法 BA,步骤 1:

[0841] 按照 Coldham, I; Crapnell, K.M;Fernandez, J-C;Moseley J.D. 和 Rabot, R.(Journal of Organic Chemistry,67(17),2002,6185-6187)介绍的方法,将 BA1(根据文献方法制备, Terao, Y;Kotaki, H;Imai, N, Achiwa K., Chemical and Pharmaceutical Bulletin,33(7),1985,2762-2766)转化为 BA2。

[0842] ^{1}H NMR($CDCl_3$)for BA2:1.42(s,9H),4.06(d,4H),4.09(s,1H),4.18(s,2H),5.62(d,1H).

[0843] 方法 BA,步骤 2:

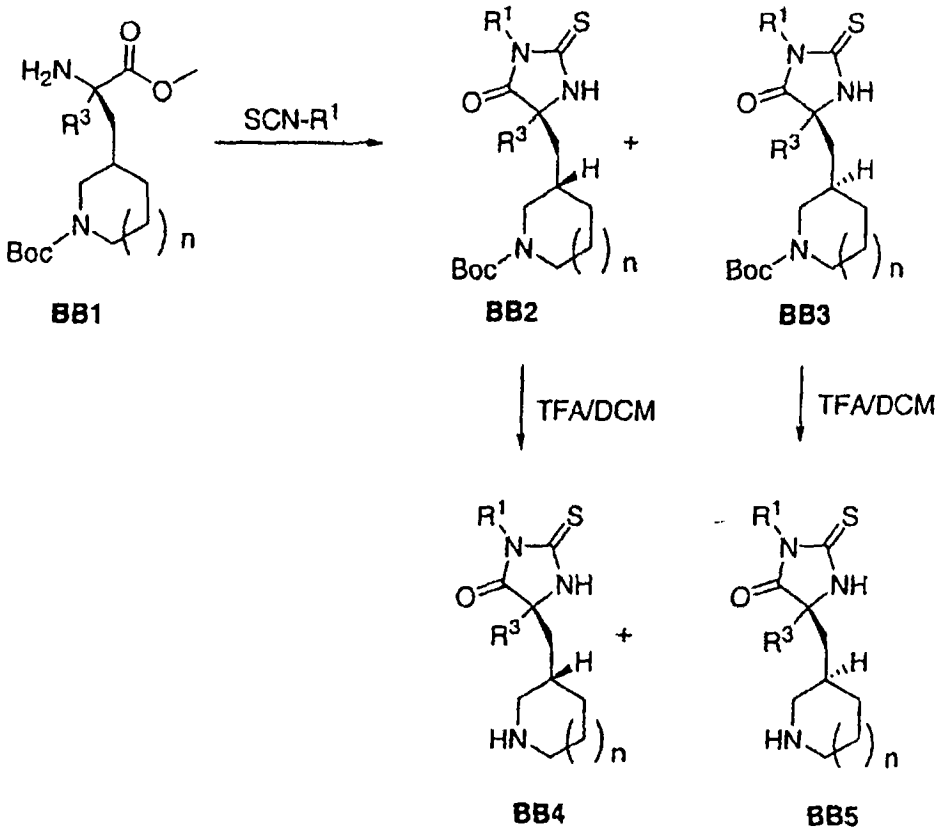
[0844] 按照 Winkler J.D.;Axten J.;Hammach A.H.;Kwak, Y-S;Lengweiler, U.; Lucero,M.J.;Houk,K.N.(Tetrahedron,54,1998,7045-7056)介绍的文献方法,由 BA2 制得

BA3。化合物 BA3 的分析数据：

[0845] MS m/e：262.1，264.1(M+H)。^{1}H NMR($CDCl_3$)1.43(s，9H)，3.98(s，2H)，4.11(d，4H)，5.78(d，1H)。

[0846] 方法 BB

[0847]



BB1 BB2 BB3 BB4 BB5

[0848] 方法 BB，步骤 1：

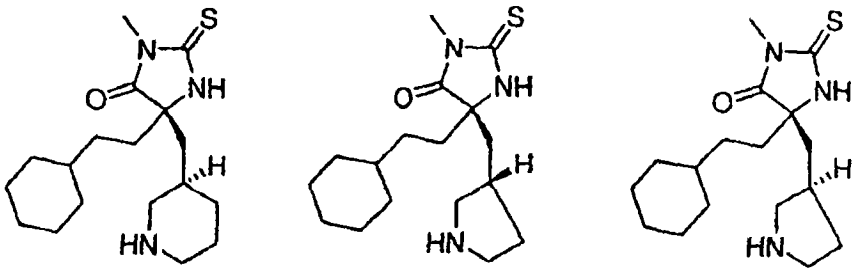
[0849] 将化合物 BB1(n = 1，R^1 = Me，R^3 = 环己基乙基）转化为 BB2(n = 1，R^1 = Me，R^3 = 环己基乙基）和 BB3(n = 1，R^1 = Me，R^3 = 环己基乙基），用硅胶柱（用 0-15% EtOAc/ 己烷洗脱）进行分离。

[0850] 方法 BB，步骤 2：

[0851] 利用 20% TFA 的 DCM 溶液，将化合物 BB4(n = 1，R^1 = Me，R^3 = 环己基乙基）用 BB2(n = 1，R^1 = Me，R^3 = 环己基乙基）制备。

[0852] 下列化合物用类似的方法制备：

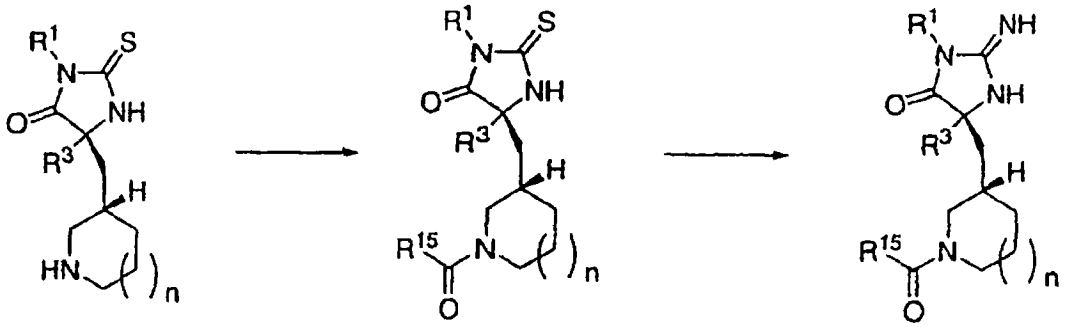
[0853]



BB5 BB6 BB7

[0854] 方法 BC

[0855]



BC1 BC2 BC3

[0856] 方法 BC，步骤 1：

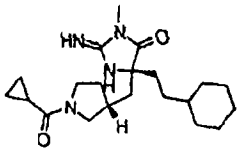
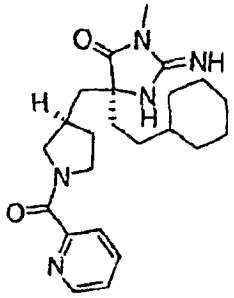
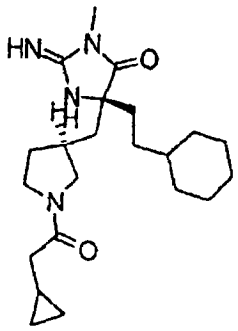
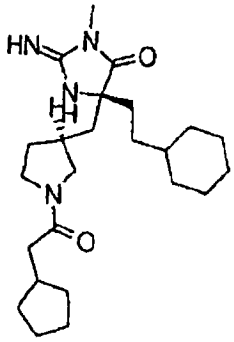
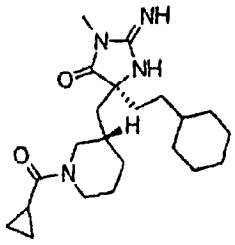
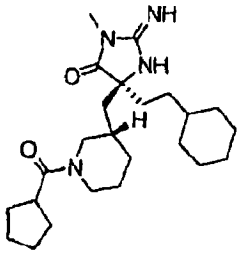
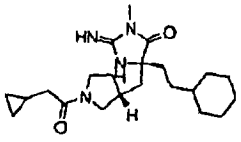
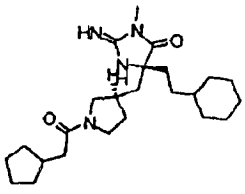
[0857] 按照方法 L 步骤 2 的方法，用 BC1(n = 1，R^2 = Me，R^3 =环己基乙基）得到化合物 BC2(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} =间吡啶基）。

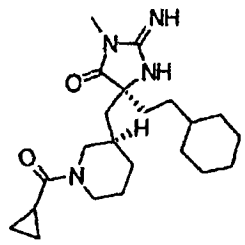
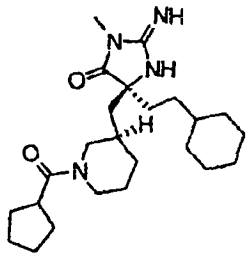
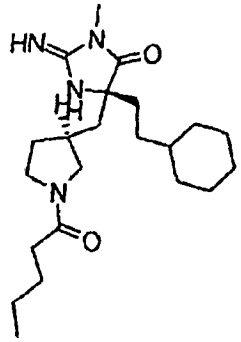
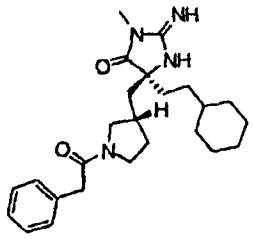
[0858] 方法 BC，步骤 2：

[0859] 按照方法 L 步骤 3 的方法，用 BC2(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} =间吡啶基）得到化合物 BC3(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} =间吡啶基）。

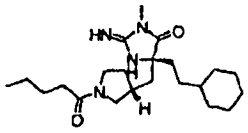
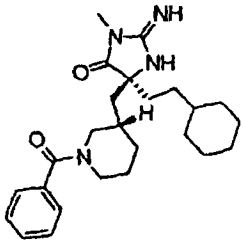
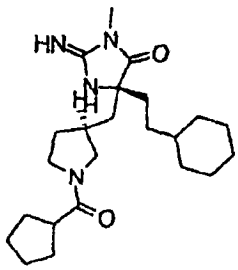
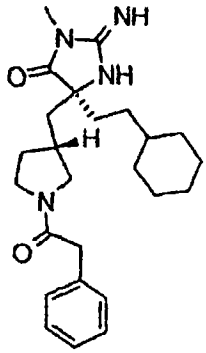
[0860] 下列化合物用类似的方法制备：

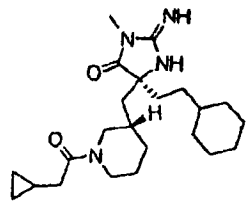
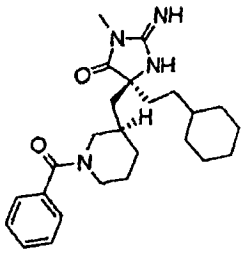
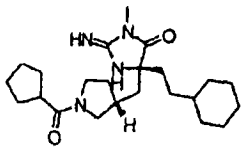
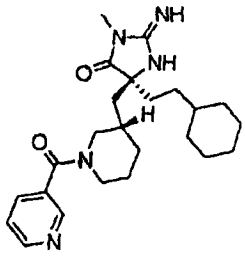
[0861]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
552		374	375	574		411	412
553		388	389	575		416	417
554		388	389	576		416	417
555		388	389	577		416	417

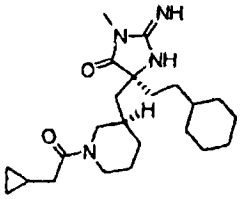
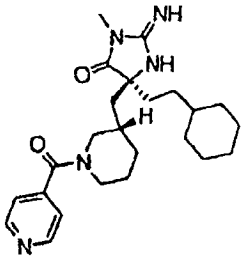
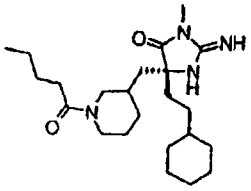
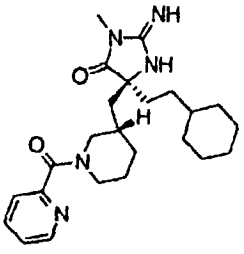
556		388	389	578		416	417
557		390	391	579		424	425

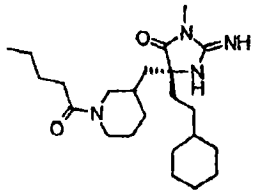
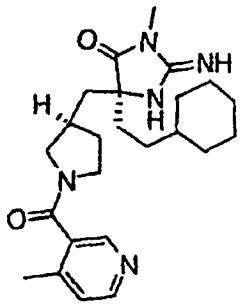
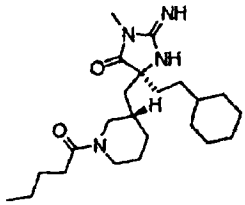
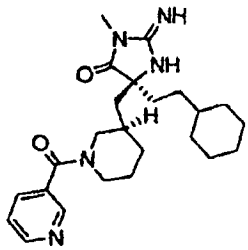
[0862]

558		390	391	580		424	425
559		402	403	581		424	425

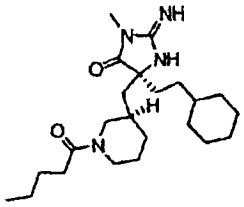
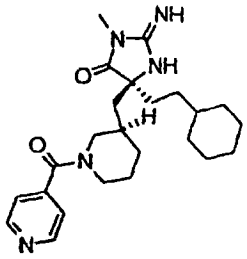
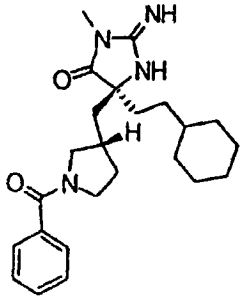
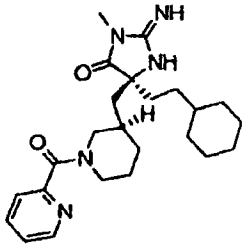
560		402	403	582		424	425
561		402	403	583		425	426

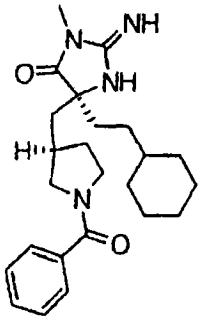
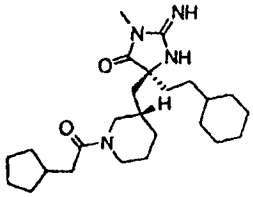
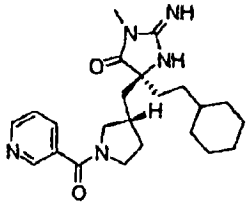
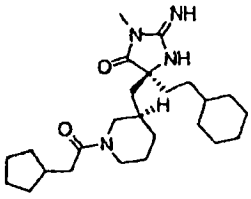
[0863]

562		402	403	584		425	426
563		404	405	585		425	426

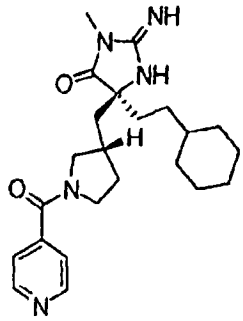
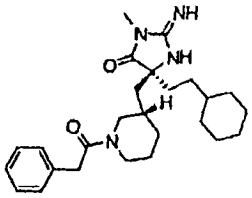
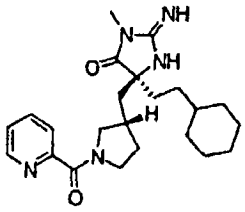
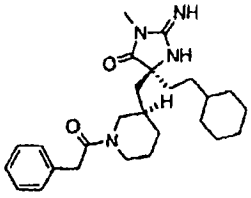
564		404	405	586		425	426
565		404	405	587		425	426

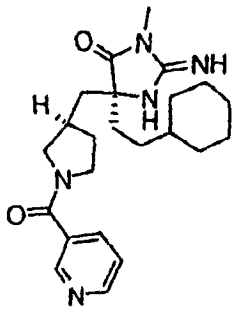
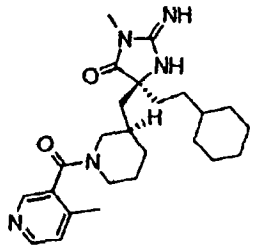
[0864]

566		404	405	588		425	426
567		410	411	589		425	426

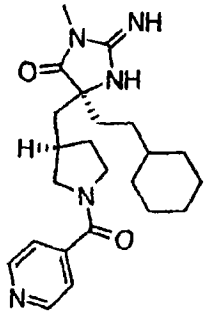
568		410	411	590		430	431
569		411	412	591		430	431

[0865]

570		411	412	592		438	439
571		411	412	593		438	439

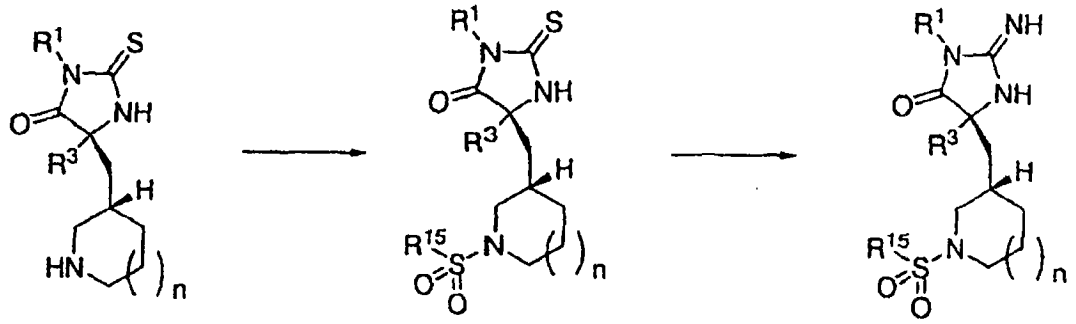
572  411 412 594  439 440

[0866]

573  411 412

[0867] 方法 BD

[0868]



BD1 BD2 BD3

[0869] 方法 BD，步骤 1：

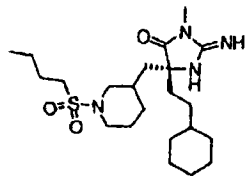
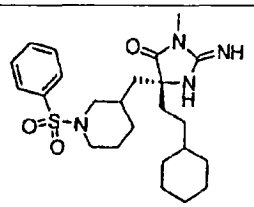
[0870] 按照方法 N 步骤 1 的方法，用 BD1(n = 1，R^2 = Me，R^3 =环己基乙基）得到化合物 BD2(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} = Ph)。

[0871] 方法 BD，步骤 2：

[0872] 按照方法 N 步骤 2 的方法，用 BD2(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} =间吡啶基）得到化合物 BD3(n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基，R^{15} = Ph)。

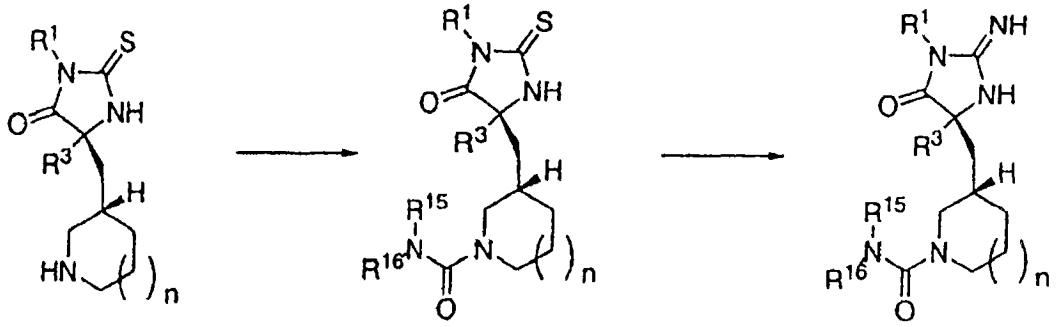
[0873] 下列化合物用类似的方法制备：

[0874]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
595		440	441	596		460	461

[0875] 方法 BE

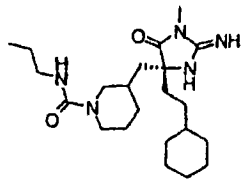
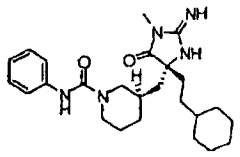
[0876]



BE1 BE2 BE3

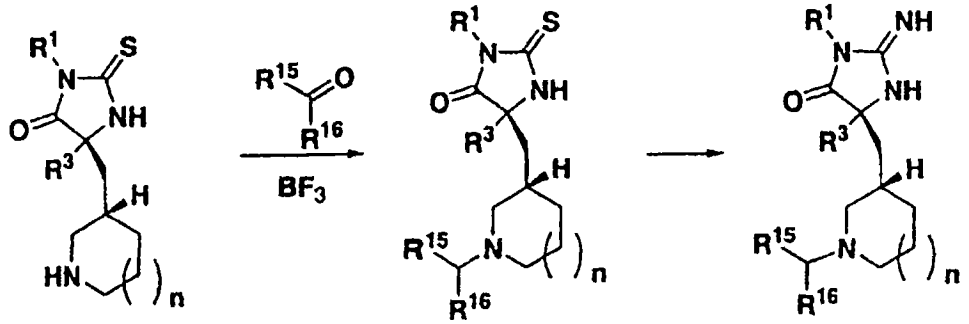
[0877] 将类似于方法 M 的方法作一些改动，用于这些转化反应。下列化合物用类似的方法制备。

[0878]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
597		405	406	598		439	440

[0879] 方法 BF

[0880]



BF1 BF2 BF3

[0881] 方法 BF，步骤 1：

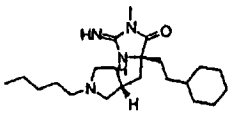
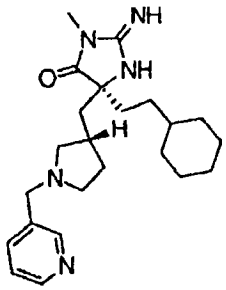
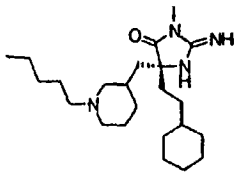
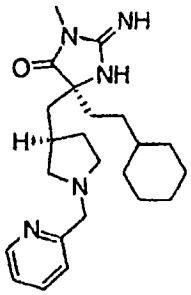
[0882] 按照类似于方法 T 步骤 1 的方法合成 BF2(n = 1，R^1 = Me，R^3 =苯乙基，R^{15} = H，R^{16} =正丙基)。

[0883] 方法 BF，步骤 2：

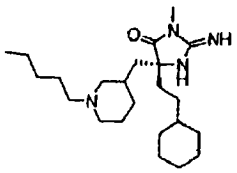
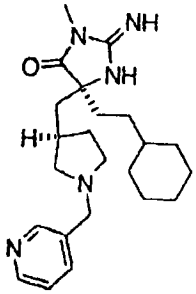
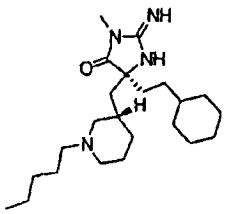
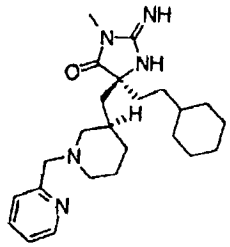
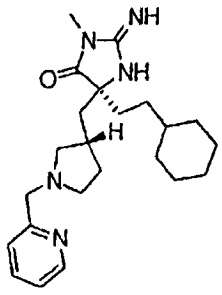
[0884] 将类似于方法 L 步骤 3 的方法作一些改动，用于此转化反应。

[0885] 下列化合物用类似的方法制备：

[0886]

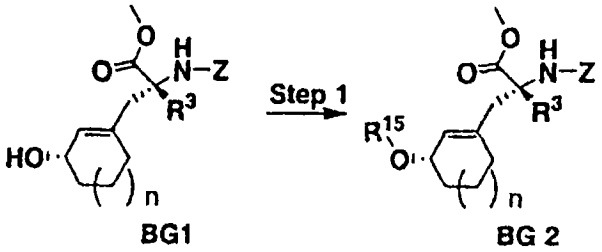
编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
599		376	377	604		397	398
600		390	391	605		397	398

[0887]

601		390	391	606		397	398
602		390	391	607		411	412
603		397	398				

[0888] 方法 BG：

[0889]

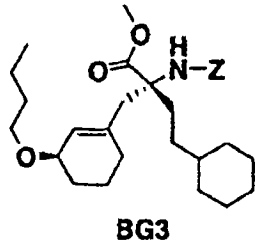


[0890] 方法 BG：

[0891] 将 2,6- 二甲基吡啶、AgOTf 和丁基碘加入到 BG1(n = 1, R^3 = 环己基乙基)(0.136g,0.31mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中。将反应物在室温下搅拌 96 小时。反应物通过硅藻土垫过滤，浓缩溶液。残余物用硅胶色谱法 (0-100% EtOAc/ 己烷) 纯化，得到 BG2(n = 1, R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.124g,0.25mmol，收率 80%)。MS m/e :426.1(M-OBu)。

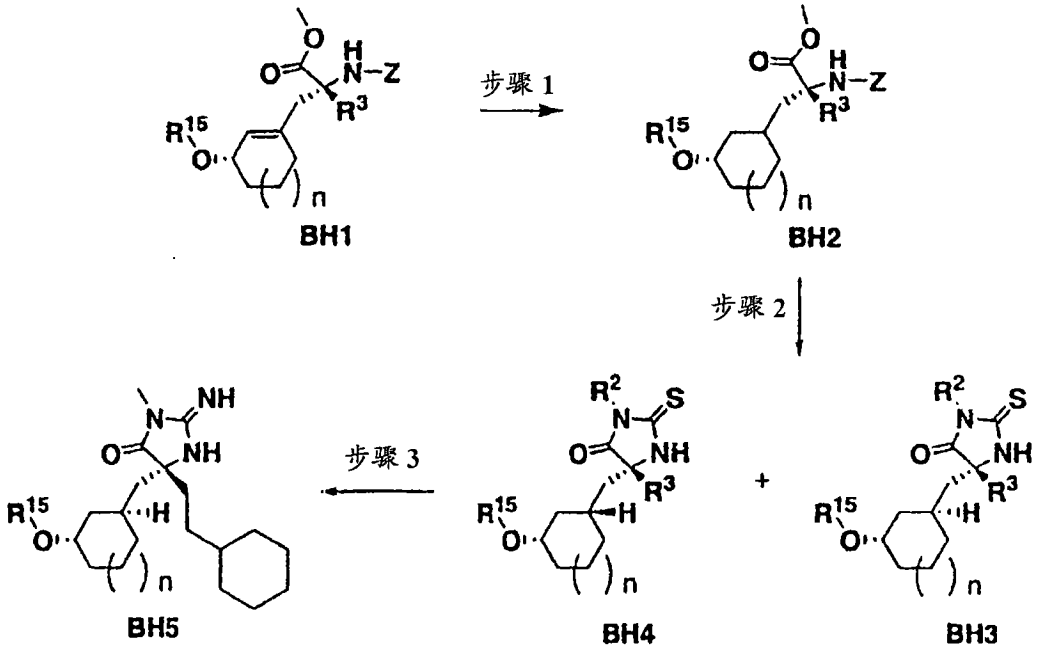
[0892] 下列化合物用类似的方法制备：

[0893]



[0894] 方法 BH

[0895]



[0896] 方法 BH，步骤 1：

[0897] 将在 EtOAc(1ml)/MeOH(0.2ml) 中的化合物 BH1(n = 1, R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.060g,0.12mmol) 和 5% $Pd(OH)_2/C$(0.040g) 在氢气氛、室温下搅拌 20 小时。反应物通过硅藻土垫过滤，浓缩溶液。未纯化的粗产物混合物 BH2(n = 1, R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基) 直接用于下一步骤。

[0898] 方法 BH，步骤 2：

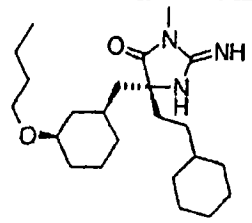
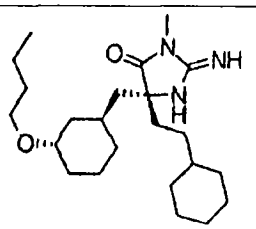
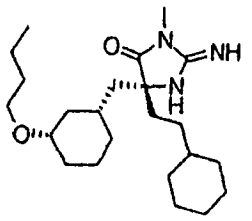
[0899] 按照类似于方法 C 步骤 1 的方法，将 BH2(n = 1，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)转化为 BH4 与 BH3 的混合产物。所得混合物用硅胶色谱法 (EtOAc/ 己烷) 纯化，得到 BH4(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.032g，0.078mmol，收率 56%) 和 BH3(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.008g，0.020mmol，收率 14%)。BH4(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)，MS m/e :409.1(M+H)。BH3(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)，MS m/e :409.1(M+H)。

[0900] 方法 BH，步骤 3：

[0901] 按照类似于方法 A 步骤 3 的方法，将化合物 BH4(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.032g，0.078mmol) 转化为 BH5(n = 1，R^2 = Me，R^3 = 环己基乙基，R^{15} = 正丁基)(0.016g，0.043mmol，收率 57%)。MS m/e :392.1(M+H)。

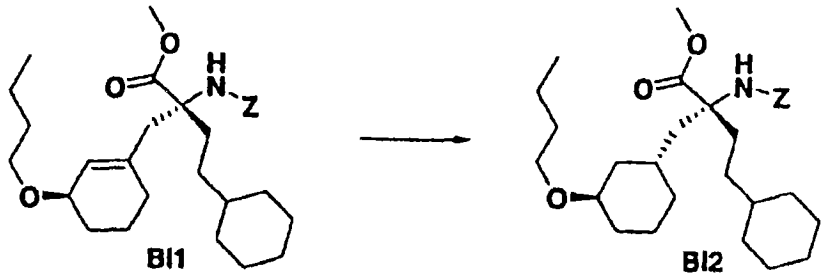
[0902] 下列化合物用类似的方法制备：

[0903]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
608		391	392	610		391	392
609		391	392				

[0904] 方法 BI

[0905]

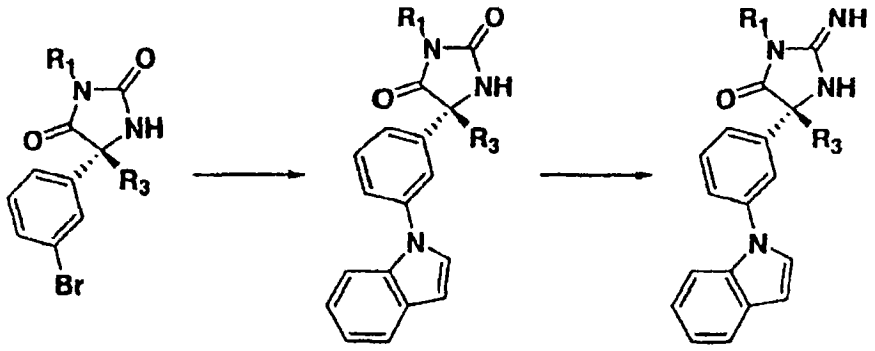


BI1 BI2

[0906] 将 BI1(0.020g，0.040mmol) 的 DCM(1ml) 溶液用冻结 / 泵抽 / 解冻 (4x) 法脱气。第四次循环结束时，加入 Crabtree 催化剂，把系统抽空。在解冻的同时，向系统中充入氢气，将反应物在室温、氢气氛下搅拌 16 小时。浓缩反应物，棕色油状物用反相 HPLC 纯化，得到 BI2(0.011g，0.022mmol，收率 55%)。MS m/e :368.2(M+H)。

[0907] 方法 BJ

[0908]



BJ1 BJ2 BJ3

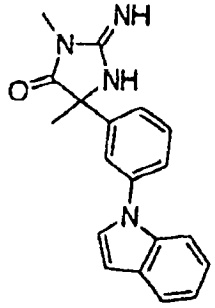
[0909] 方法 BJ，步骤 1：

[0910] 在密封管中，将 BJ1（方法 BK 步骤 1 和 2，R^1 = Me，R^3 = Me）(140mg，0.5mmol) 的 2ml 二噁烷溶液、吲哚 (1.2eq)、叔丁醇钾 (1.4eq)、$Pd_2(dba)_3$(0.02eq) 和 2- 二叔丁基膦基联苯 (0.04eq) 的混合物在 120℃的微波烘箱中照射 10 分钟，混合物经由硅胶柱分开，得到 BJ2(R^1 = Me，R^3 = Me) (0.73mg)。

[0911] 方法 BJ，步骤 2：

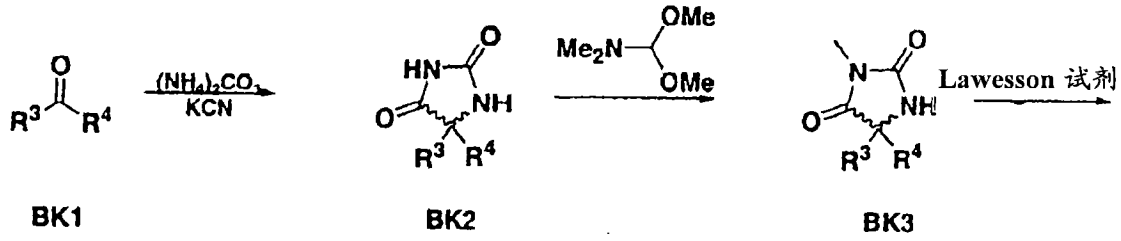
[0912] 按照方法 BK 步骤 3 和 4 的方法，将 BJ2(R^1 = Me，R^3 = Me) 转化为 BJ3(R^1 = Me，R^3 = Me)。BJ3(R^1 = Me，R^3 = Me) 的质量实测值：319.2。

[0913]

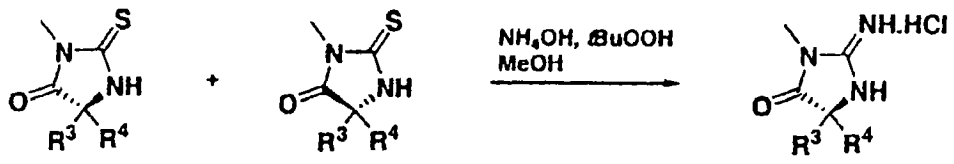
编号	结构	MW	实测值 m/e
614		318	319

[0914] 方法 BK

[0915]



BK1 BK2 BK3



BK4 BK5 BK6

[0916] 方法 BK，步骤 1：

[0917] 按照方法 D 步骤 1 的方法，用相应的酮 BK1(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu) 制备乙内酰脲 BK2(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)。BK2(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu) 的分析数据：(M+H) = 330.1。

[0918] 方法 BK，步骤 2：

[0919] 将二甲基甲酰胺缩二甲醇 (0.11ml，0.84mmol) 加入到乙内酰脲 BK2(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)(138mg，0.419mmol) 的 DMF(1.5ml) 悬浮液中。将所得混合物在 100℃油浴中加热 16 小时，再冷却至室温，真空浓缩。该粗制的残余物用柱色谱法 (MeOH/DCM) 纯化，得到产物 BK3(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)(140mg，0.408mmol，97％)，(M+H) = 344.1。

[0920] 方法 BK，步骤 3：

[0921] 将 Lawesson 试剂 (107mg，0.26mmol) 加入到部分 BK3(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)(70mg，0.20mmol) 的甲苯 (1ml) 溶液中。把所得混合物放入 60℃的油浴中 16 小时，然后在 100℃下 24 小时。在冷却至室温后，通过加入数滴 1N HCl 猝灭反应，再用 EtOAc 和 1N KOH 稀释。分离各相，水层用 EtOAc 萃取 (2x)。将有机部分合并，用盐水洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥，过滤后浓缩。粗制的残余物用制备型 TLC(1000μm 二氧化硅，15％ EtOAc/DCM) 纯化，得到两种单独的非对映异构体 BK4(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)(24mg，0.067mmol，33％，MS：(M+H) = 360.2)，BK5(R^3 = N- 苄基 - 间哌啶基，R^4 = n-Bu)(22mg，0.062mmol，31％，MS：(M+H) = 360.2)。

[0922] 方法 BK，步骤 4：

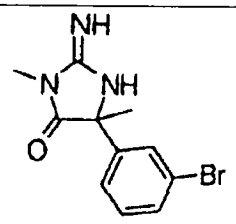
[0923] 非对映异构体 BK5(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu) 用 NH_4OH(2ml) 和叔丁基过氧化氢 (70％水溶液，2ml) 在 MeOH(4ml) 中处理 24 小时。浓缩后，粗制样品用制备型 TLC(1000mm 二氧化硅，7.5％ (7NNH_3/MeOH)/DCM) 纯化。将所得样品溶于 DCM(1ml) 中，用 4N HCl/ 二噁烷处理 5 分钟，最后浓缩，得到非对映异构产物 BK7(R^3 = N- 苄基 -3- 哌啶基，R^4 = n-Bu)(12mg，0.029mmol，43％)。

[0924] ^{1}H NMR(CD_3OD) δ 7.60(m，2H)，7.49(m，3H)，4.39(ABq，J_{AB} = 12.8Hz，Δv_{AB} = 42.1Hz，2H)，3.69(m，1H)，3.39(br d，J = 13.6Hz，1H)，3.20(s，3H)，2.96(m，2H)，2.45(m，1H)，1.99(m，1H)，1.92-1.78(m，3H)，1.68(brd，J = 12.4Hz，1H)，1.50(dq，J_d = 3.6Hz，J_q = 12.8Hz，1H)，1.36-1.22(m，4H)，1.03(m，1H)，0.90(t，J = 7.2Hz，3H).

[0925] LCMS：t_R(双质子化) = 0.52 分钟，(单质子化) = 2.79 分钟；两个峰的 (M+H) = 343.2。

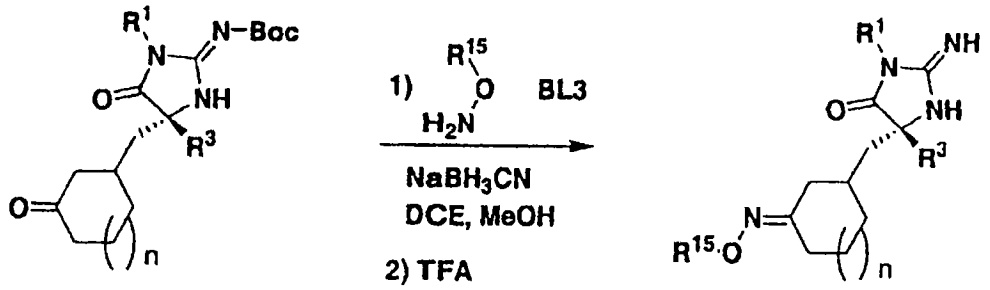
[0926] 下列化合物用类似的方法合成：

[0927]

编号	结构	MW	实测值 m/e
615		281	282

[0928] 方法 BL

[0929]

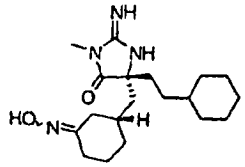
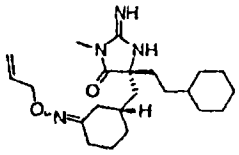


BL1 BL2

[0930] 将 BL3(盐酸盐,R^{15} = H,2eq) 和 NaOAc(2eq) 加入到 BL1(n = 1,R^3 =环己基乙基,R^1 = Me)(10mg) 的 2ml 甲醇溶液中,将混合物加热至 60℃ 16 小时。除去溶剂后,残余物用 20% TFA/DCM 处理 30 分钟,然后蒸发溶剂,残余物用反相 HPLC 纯化,得到 BL2(n = 1,R^3 = 环己基乙基,R^1 = Me,R^{15} = H)。

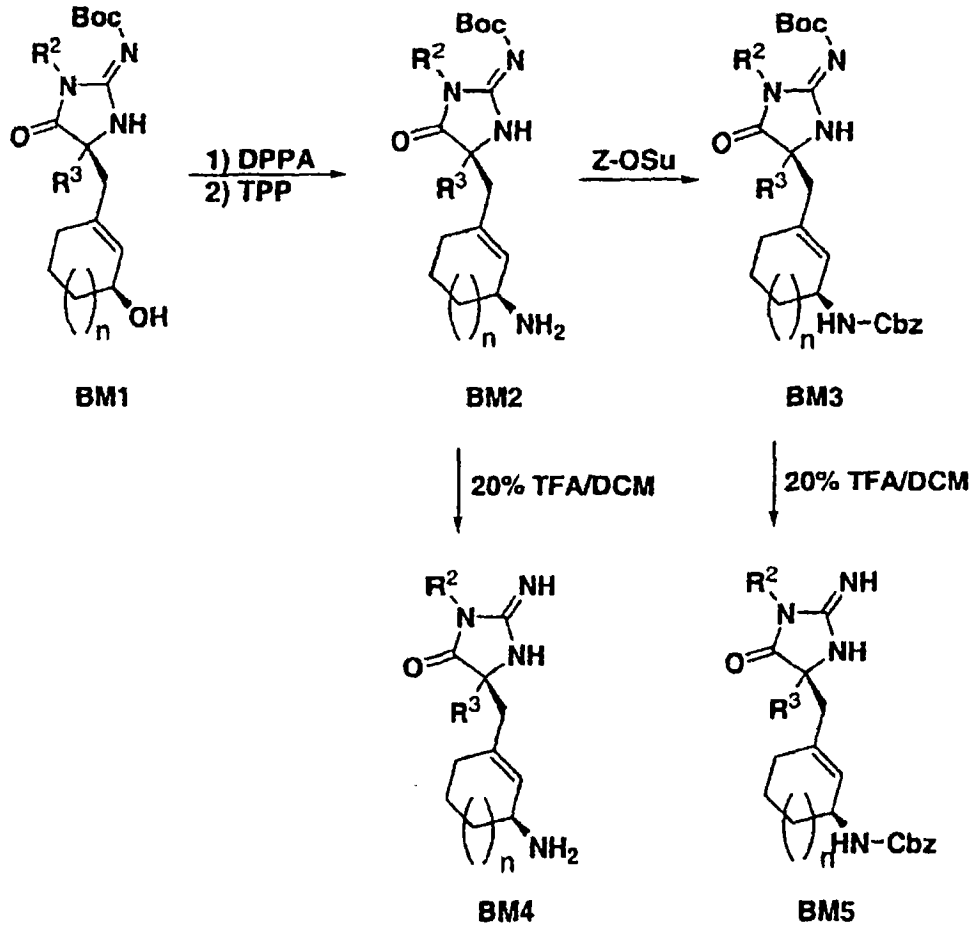
[0931] 下列化合物用类似的方法合成。

[0932]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
616		348	349	617		388	389

[0933] 方法 BM

[0934]



[0935] 方法 BM，步骤 1：

[0936] 将 1.5eq 二苯氧基磷酰叠氮和 1.5eq DBU 加入到 BM1(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me)(0.050mg) 的甲苯溶液 (3ml) 中，将溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc 稀释，用 1% HOAc 水溶液洗涤，然后干燥有机层，蒸发溶剂。残余物用色谱法 (EtOAc/Hex) 纯化，得到产物，所得产物用三苯膦 (2eq)/THF(1%水) 处理过夜，在反相纯化后，得到 BM2(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me)。

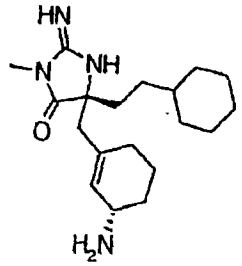
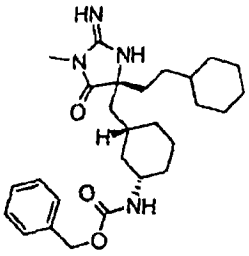
[0937] 方法 BM，步骤 2：

[0938] 将 1eq 苄氧基羰基 -OSu 加入到 BM2(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me) 的 DCM 溶液中，搅拌反应物过夜，然后蒸发溶剂，残余物用色谱法纯化，得到 BM3(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me)。

[0939] 将 BM2(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me) 和 BM3(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me) 脱去 Boc 保护，分别得到化合物 BM4(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me) 和 BM5(n = 1，R^3 =环己基乙基，R^2 = Me)。

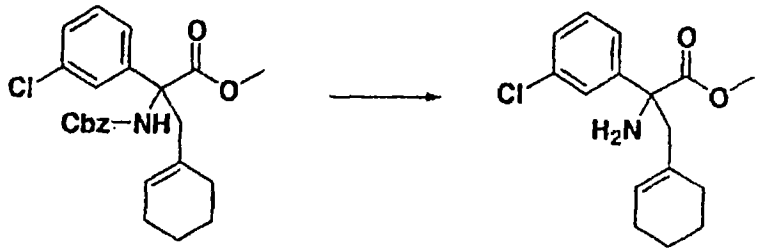
[0940] 下列化合物用类似的方法合成：

[0941]

编号	结构	MW 实测值 m/e		编号	结构	MW 实测值 m/e	
618		332	333	619		468	469

[0942] 方法 BN

[0943]



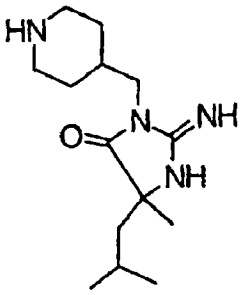
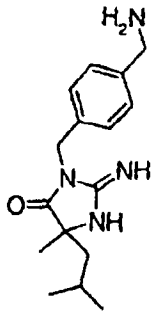
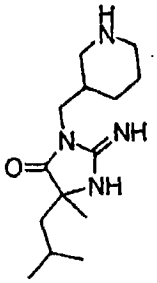
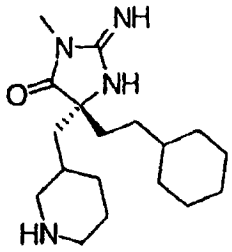
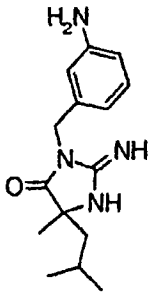
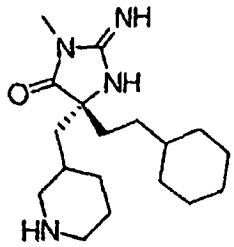
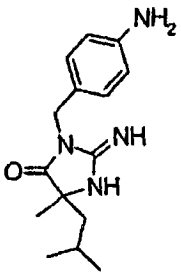
BN1 BN2

[0944] 将 $Pd(OAc)_2$(9mg)、三乙胺 (17μl)、三乙基甲硅烷 (11μl)、BN1(20mg) 和 DCM 的混合物在 1 个大气压、室温下氢化 1.5 小时，然后反应物通过硅藻土垫过滤，除去溶剂后，得到 BN2。

[0945] 方法 BO

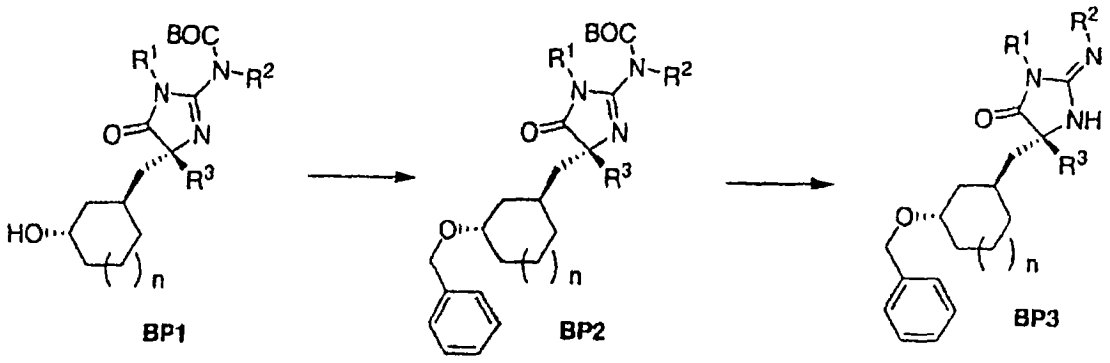
[0946] 用 50% TFA 的 DCM 溶液，将相应的原料在室温下经 30 分钟脱去 boc 保护，得到下列化合物。

[0947]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
620		266	267	624		288	289
621		266	267	625		320	321
622		274	275	626		320	321
623		274	275				

[0948] 方法 BP

[0949]



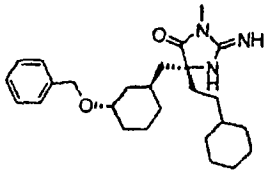
[0950] 方法 BP，步骤 1：

[0951] 将 2,6- 二甲基吡啶 (0.010ml,0.086mmol)、AgOTf(0.024g,0.093mmol) 和苄基溴 (0.010ml,0.084mmol) 加入到 BP1(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)(0.012g, 0.028mmol) 的 CH_2Cl_2(0.5ml) 溶液中。反应物在室温下搅拌 16 小时。固体经过滤，浓缩后，残余物用反相 HPLC 纯化，得到 BP2(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)(0.010g, 0.019mmol)。MS m/e :526.1(M+H)。

[0952] 方法 BP，步骤 2：

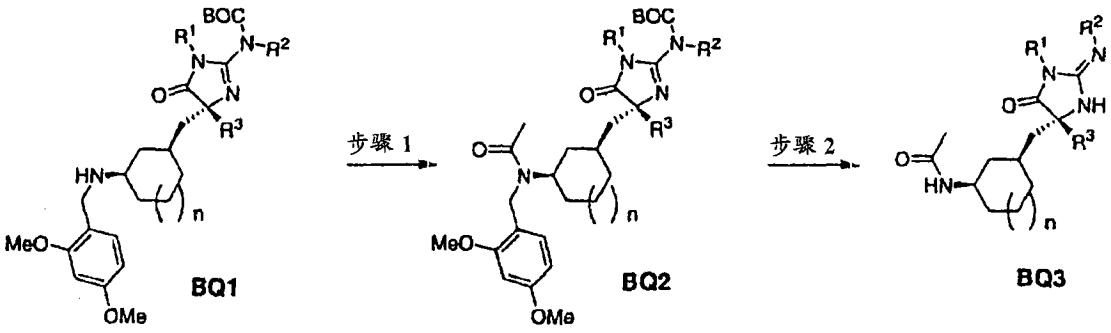
[0953] 利用 30% TFA/DCM，由 BP2(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基) 制备 BP3(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)。MSm/e :426.1(M+H)。

[0954]

编号	结构	MW	实测值 m/e
627		425	426

[0955] 方法 BQ

[0956]



[0957] 方法 BQ，步骤 1：

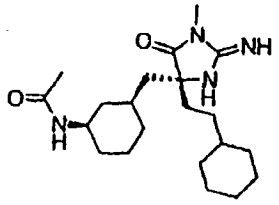
[0958] 根据方法 AZ 制备 BQ1。

[0959] 将 DIEA(0.007ml,0.040mmol)、乙酸 (0.001ml,0.017mmol)、HOBt(0.003g, 0.019mmol) 和 EDCI(0.003g,0.016mmol) 加入到 BQ1(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)(0.004g,0.007mmol) 的 CH_2Cl_2(0.3ml) 溶液中。反应物在室温下搅拌 16 小时。浓缩反应物，用反相 HPLC 纯化，得到 BQ2(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)(0.003g, 0.005mmol)。MS m/e :627.1(M+H)。

[0960] 方法 BQ，步骤 2：

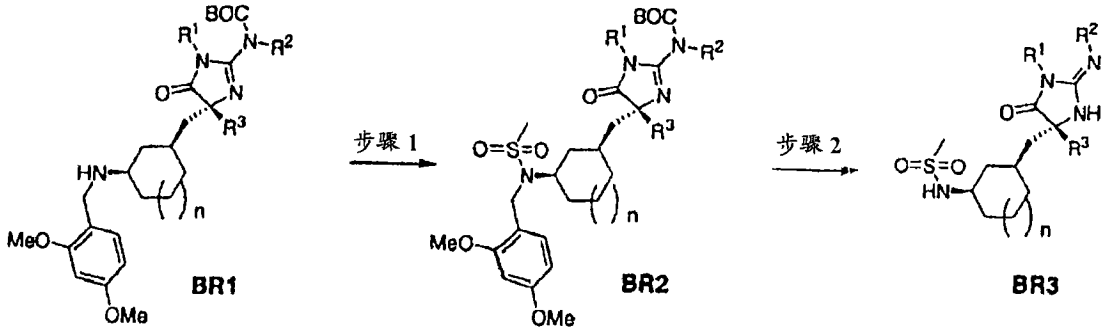
[0961] 在 PS- 苯硫酚树脂 (0.030g,1.42mmol/g) 存在下,将 BQ2(n = 1,R^1 = Me,R^2 = H,R^3 = 环己基乙基)(0.003g,0.005mmol) 用 20% TFA/CH_2Cl_2(1ml) 处理 3 小时。将溶液过滤,浓缩,得到 BQ3(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)(0.002g,0.005mmol)。MS m/e : 377.2(M+H)。

[0962]

编号	结构	MW	实测值 m/e
628		376	377

[0963] 方法 BR

[0964]



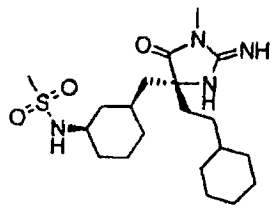
[0965] 方法 BR,步骤 1 :

[0966] 将 DMAP(少量晶体) 和甲磺酰氯 (3 滴) 加入到 BR1(n = 1,R^1 = Me,R^2 = H,R^3 = 环己基乙基)(0.004g,0.007mmol) 的吡啶 (0.2ml) 溶液中。反应物在室温下搅拌 6 天。反应物用水猝灭,用 CH_2Cl_2 稀释。移除有机层,水相用 CH_2Cl_2 萃取 (3x)。浓缩后,棕色残余物用反相 HPLC 纯化,得到 BR2(n = 1,R^1 = Me,R^2 = H,R^3 = 环己基乙基)(0.003g,0.004mmol)。MS m/e :663.2(M+H)。

[0967] 方法 BR,步骤 2 :

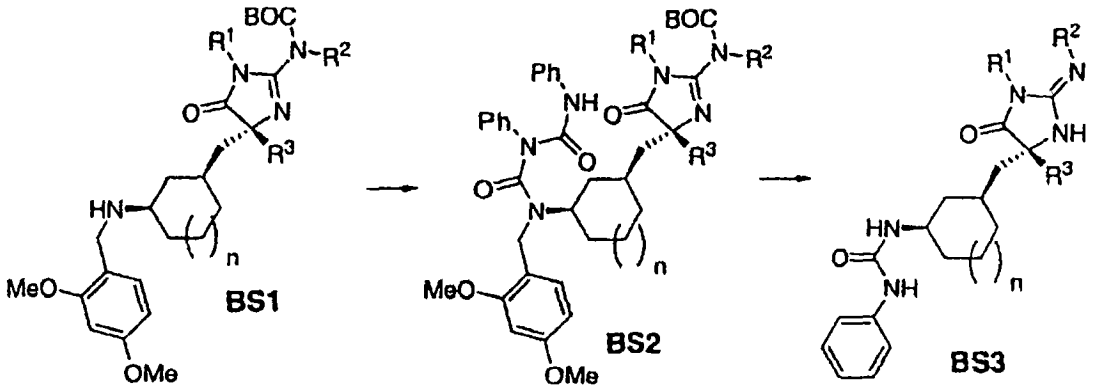
[0968] 按照类似于方法 BQ 步骤 2 的方法,用 BR2(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基) 制备 BR3(n = 1, R^1 = Me, R^2 = H, R^3 = 环己基乙基)。MS m/e :413.1(M+H)。

[0969]

编号	结构	MW	实测值 m/e
629		412	413

[0970] 方法 BS

[0971]



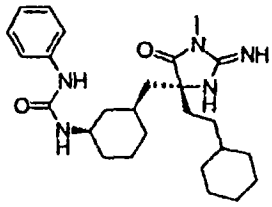
[0972] 方法 BS，步骤 1：

[0973] 将异氰酸苯酯（2 滴）加入到 BS1(n = 1，R^1 = Me，R^2 = H，R^3 = 环己基乙基)(0.003g，0.006mmol) 的 CH_2Cl_2(0.3ml) 溶液中。反应物在室温下搅拌 16 小时。将反应物浓缩，用反相 HPLC 纯化，得到 BS2(n = 1，R^1 = Me，R^2 = H，R^3 = 环己基乙基)(0.002g，0.002mmol)。MS m/e：823.5(M+H)。

[0974] 方法 BS，步骤 2：

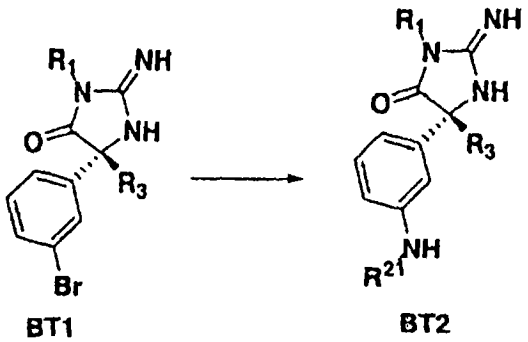
[0975] 将化合物 BS2(n = 1，R^1 = Me，R^2 = H，R^3 = 环己基乙基）置于方法 BQ 步骤 2 的相同条件下。以上制备的粗制混合物用 LiOH(0.006g，0.25mmol) 的 MeOH(0.3ml) 溶液处理 2 小时。浓缩反应物，残余物用反相 HPLC 纯化，得到 BS3(n = 1，R^1 = Me，R^2 = H，R^3 = 环己基乙基)(0.0012g，0.002mmol)。MS m/e：454.1(M+H)。

[0976]

编号	结构	MW	实测值 m/e
630		453	454

[0977] 方法 BT

[0978]

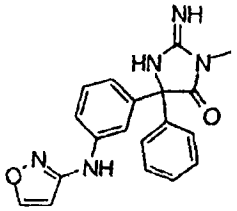
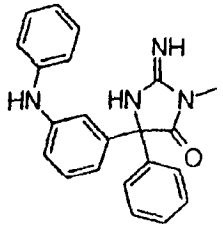
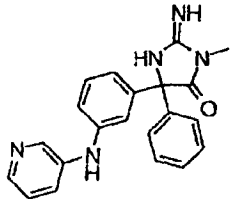
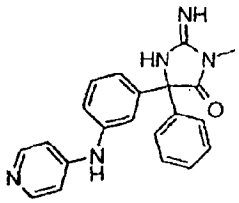
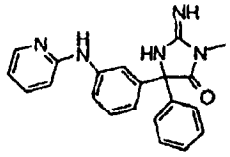
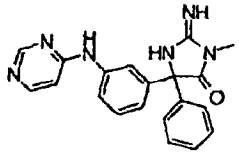


[0979] 方法 BT：

[0980] 将化合物 BT1(R^1 = Me，R^3 = Me)(100mg，0.29mmol)、无水甲苯 (2ml)、3-氨基吡啶 (55mg，0.58mmol) 和 2-(二叔丁基膦基）联苯 (17mg，0.058mmol) 加入到圆底烧瓶中。溶液用 N_2 脱气 2 分钟，然后加入 NaO-t-Bu(61mg，0.638mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$(27mg，0.029mmol)。

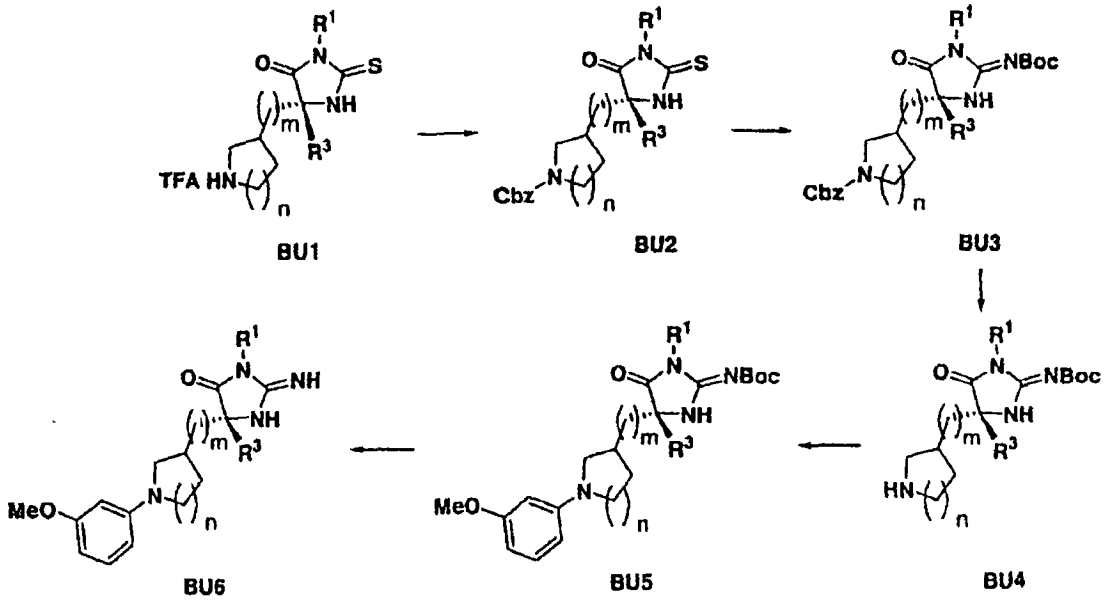
将反应物在80℃下搅拌22小时。冷却至室温后，将反应倒入冷水中，用CH_2Cl_2萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥。在过滤后，将浓缩的残余物用TLC(CH_3OH ： CH_2Cl_2 = 1 ： 10)和反相HPLC(含0.1%甲酸的10%-100%乙腈/水)分离，得到所需化合物BT2的甲酸盐(R^1 = Me，R^3 = Me，R^{21} =间吡啶基)(23.6mg，白色固体，20%)。^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.50-6.90(m，13H)，3.14(s，3H)。MS m/e 358(M+H)。

[0981]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
631		347	348	632		156	357
633		357	358	635		357	358
634		357	358	636		358	359

[0982] 方法BU

[0983]



[0984] 方法BU，步骤1：

[0985] 吡咯烷衍生物的三氟乙酸盐BU1(m = 1，n = 1，R^1 = Me，R^3 =环己基乙基)

(99mg,0.307mmol) 的 5ml DCM 溶液装在圆底烧瓶中,向该烧瓶中依次加入三乙胺 (86μl,0.614mmol)、N-(苄氧基羰氧基)丁二酰亚胺 (76ml,0.307mmol)。在室温下搅拌 18 小时。用 DCM 稀释混合物,依次用 $NaHCO_3$ 饱和溶液、水萃取。收集有机部分,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。用硅胶色谱法(用 0-60% EtOAc/ 己烷洗脱)纯化,得到 BU2(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(130mg,0.284mmol,收率 93%)。MS m/e :458.1(M+H)。

[0986] 方法 BU,步骤 2 :

[0987] 将 0.5ml 的 70% tBuOOH 的水溶液和 0.5ml NH_4OH 加入到反应小瓶中的 BU2(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(130mg) 的 1mlMeOH 溶液中。将小瓶密封,在室温下振荡 72 小时。真空浓缩混合物。所得混合物用 1ml MeOH 稀释,加入 30mg $NaHCO_3$ 与 Boc_2O(87mg,0.398mmol) 的混合物。将溶液混合物在室温下搅拌 18 小时,然后将其浓缩,残余物用硅胶色谱法 (EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 BU3(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(90mg,0.167mmol,收率 58%)。MS m/e :541.1,441.1(M+H)。

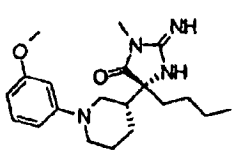
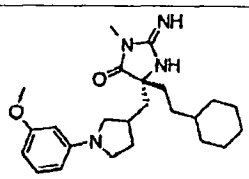
[0988] 方法 BU,步骤 3 :

[0989] 将 BU3(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(90mg,0.167mmol) 的 5ml MeOH 溶液在 1 个大气压下用 100mg $Pd(OH)_2$-C(20% w/w) 氢化 1 小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤,将硅藻土垫用 MeOH 洗涤。真空浓缩收集的有机部分,得到 BU4(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(47mg,0.116mmol,收率 70%)。MS m/e :407.1(M+H)。

[0990] 方法 BU,步骤 4 :

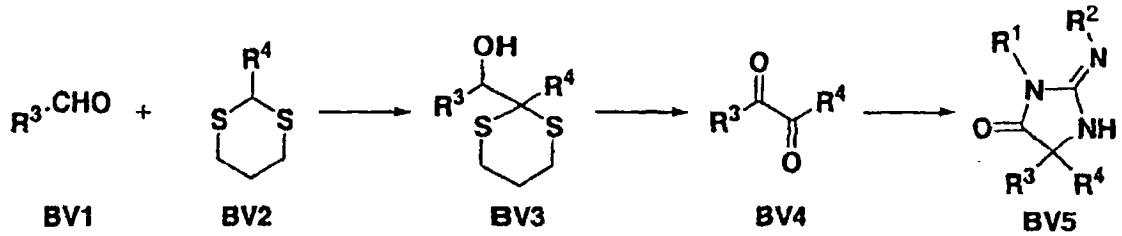
[0991] 向装有 10mg 粉末状 4Å 分子筛的小瓶中依次加入 3- 甲氧基苯基硼酸 (60mg,0.395mmol)、3ml 无水 MeOH。向该混合物中加入吡啶 (100ml,0.650mmol)、$Cu(OAc)_2$(7mg,0.038mmol) 和 BU4(m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基)(7.83mg,0.019mmol),将混合物在室温下搅拌 96 小时,用 0.25ml 7N NH_3/MeOH 溶液猝灭。反应混合物用水和 DCM 萃取,将有机层干燥,真空浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化,得到产物,将其用 5ml 40% TFA/DCM 处理 5 小时。在除去挥发物后,残余物用反相 HPLC 系统纯化,得到 BU5 的甲酸盐 (m = 1, n = 1, R^1 = Me, R^3 = 环己基乙基, R^{21} = m-MeOPh)(0.7mg,0.0015mmol,收率 30.1%)。MS m/e :413.1(M+H)。

[0992]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
637		258	359	638		412	413

[0993] 方法 BV

[0994]



BV1 BV2 BV3 BV4 BV5

[0995] 方法 BV，步骤 1：

[0996] 本方法是根据文献方法（派莒 (Page) 等，Tetrahedron 1992,35,7265-7274) 作了一些改动的方法。

[0997] 将 nBuLi 的己烷溶液 (4.4ml,11mmol) 加入到 BV2(R^4 ＝苯基）(2.0g,10mmol) 和 THF(47ml) 的 -78℃溶液中。在 -78℃下 60 分钟后，加入 BV1(R^3 ＝ 3- 溴 -4- 氟苯基）(2.24g, 11mmol) 溶液，将反应物经过 18 小时缓慢升至室温。反应混合物用氯化铵饱和溶液猝灭，用 CH_2Cl_2 萃取 (2x)，经 $MgSO_4$ 干燥，真空浓缩。所得油状物用硅胶色谱法 (4-10％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到白色固体 BV3(R^3 ＝ 3- 溴 -4- 氟苯基，R^4 ＝苯基）(1.69g,4.23mmol,42％）。

[0998] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 7.61(m,2H),7.27(m,3H),6.94(m,1H),6.92(m,1H),6.68(m,1H), 3.15(bs,1H),2.57-2.73(m,4H),1.89(m,2H).

[0999] 方法 BV，步骤 2：

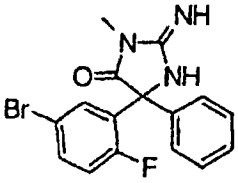
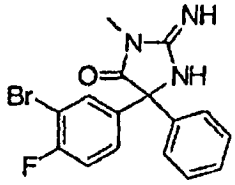
[1000] 将 BV3(R^3 ＝ 3- 溴 -4- 氟苯基，R^4 ＝苯基）(1.69g,4.23mmol) 的丙酮 (40ml) 溶液经加液漏斗缓慢加入到 N- 溴代丁二酰亚胺 (NBS,11.3g,63.3mmol)、丙酮 (200ml) 和水 (7.5ml) 的 0℃溶液中。使混合物缓慢升至室温，60 分钟后，用 10％ Na_2SO_3 水溶液猝灭。用 CH_2Cl_2 稀释后，分离各层，有机层用水 (2x) 和盐水 (1x) 洗涤，经 $MgSO_4$ 干燥。真空浓缩，得到油状物，所得油状物用硅胶色谱法 (5％ EtOAc/ 己烷）纯化，得到固体 BV4(R^3 ＝ 3- 溴 4- 氟苯基，R^4 ＝苯基）(690mg,2.24mmol,53％）。

[1001] ^1H NMR($CDCl_3$) δ 8.19(m,1H),7.93(m,3H),7.66(m,1H),7.50(m,2H),7.20(m,1H).

[1002] 方法 BX，步骤 3：

[1003] 按照方法 AS 步骤 4 的方法，用 BV4(R^3 ＝ 3- 溴 -4- 氟苯基，R^4 ＝苯基）制备 BV5(R^3 ＝ 3- 溴 -4- 氟苯基，R^4 ＝苯基，R^1 ＝ Me，R^2 ＝ H)。

[1004]

编号	结构	MW	实测值 m/e	编号	结构	MW	实测值 m/e
639		261	362	640		261	NA

[1005] 人类组织蛋白酶 D FRET 测定法

[1006] 该测定法可采用连续模式或者终点模式。组织蛋白酶 D 是一种天冬氨酸蛋白酶，与人类天冬氨酰蛋白酶 BACE1 具有低一级序列 (lowprimary sequence) 但具有明显活性位点同源性。BACE1 是阿尔茨海默病的淀粉状蛋白降低靶。由于多种 GI、免疫和 CNS 缺陷，组织蛋白酶 D 基因敲出小鼠在出生后几周内就会死亡。

[1007] 文献中介绍了以下所用的底物 (Y.Yasuda 等，J.Biochem.,125,1137(1999))。底物和酶是市售商品。我们的实验室在文献介绍的测定条件下针对以下底物测得的 Km 值为 4μM，该结果与 Yasuda 等人的一致。

[1008] 使用 384 孔 Nunc 黑色板以 30μl 终体积进行测定。将 8 种浓度的化合物与酶在 37℃下预温育 30 分钟，然后加入底物，在 37℃下继续温育 45 分钟。荧光增加速率在 1 小时内是线性的，温育期结束时用 Molecular Devices FLEX station 读板仪测量。用 4μM 的

Km 值和 2.5μM 的底物浓度，根据 IC_{50} 内推出 Ki。

[1009] 试剂

[1010] 乙酸钠 pH5

[1011] 用 10％母液 (Calbiochem) 得到的 1％ Brij-35

[1012] DMSO

[1013] 纯化的（＞95％）人类肝组织蛋白酶 D(Athens Research&Technology Cat#16-12-030104 号）

[1014] 肽底物 (Km ＝ 4μM)，Bachem Cat#M-2455

[1015] 用抑胃酶肽作为对照抑制剂 (Ki ～ 0.5nM)，可购自 Sigma

[1016] Nunc 384 孔黑色板

[1017] 最终的测定缓冲液条件

[1018] 100mM 乙酸钠 pH 5.0

[1019] 0.02％ Brij-35

[1020] 1％ DMSO

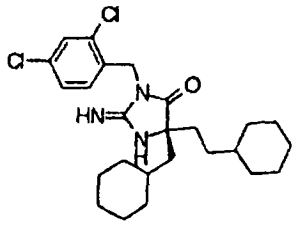
[1021] 将化合物用含 3％ DMSO 的测定缓冲液稀释至 3 倍终浓度。将 10μl 化合物加入到用不含 DMSO 的测定缓冲液稀释的 10μl 2.25nM 酶 (3x) 中，短暂混合，离心，在 37℃下温育 30 分钟。用不含 DMSO 的 1x 测定缓冲液制备 3x 底物 (7.5μM)。向各孔中加入 10μl 底物，混合后短暂离心以引起反应。测定板在 37℃下温育 45 分钟，使用在 328nm 激发、393nm 发射的 384 兼容荧光读板仪上读取数据。

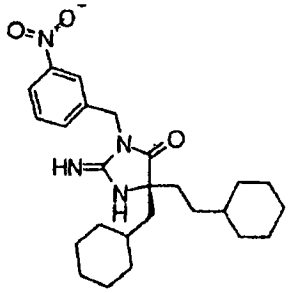
[1022] 本发明的化合物具有的 hCathD Ki 数据范围从约 0.1nM 至约 500nM，优选约 0.1nM 至约 100nM，更优选约 0.1nM 至约 75nM。

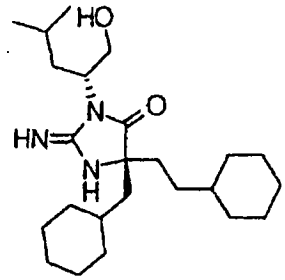
[1023] 下面是具有 hCathD Ki 数据在 75nM 以下的化合物实例。

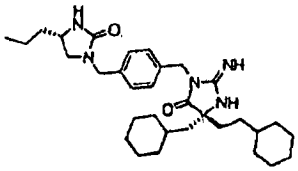
[1024] 结构 结构

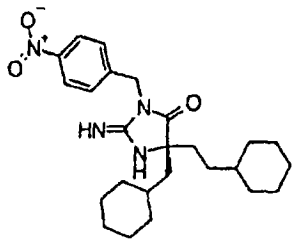
[1025]

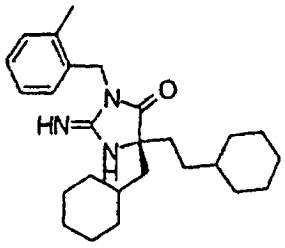




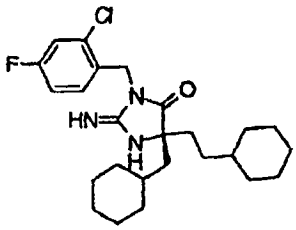


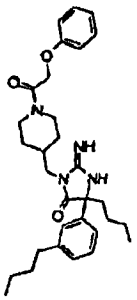


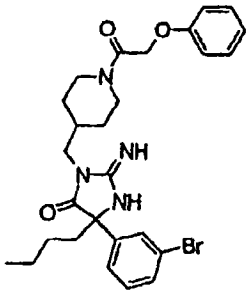


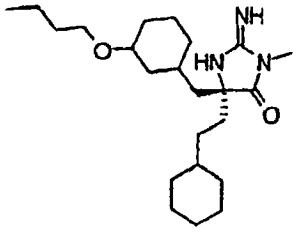


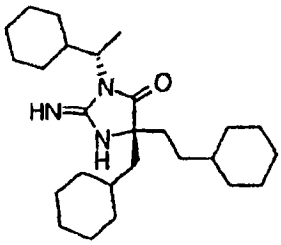
[1026]

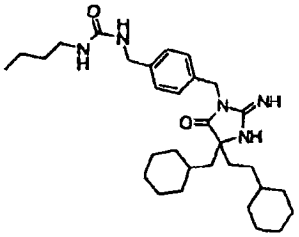


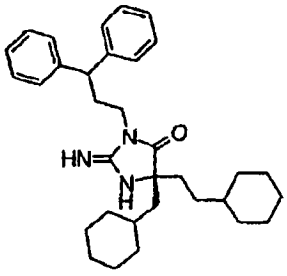


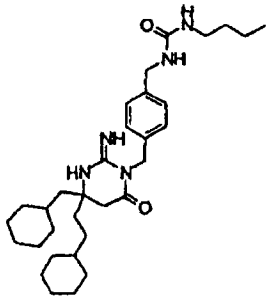


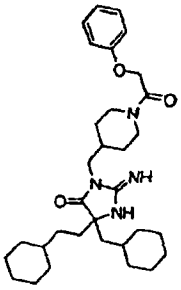


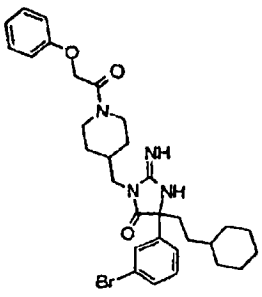




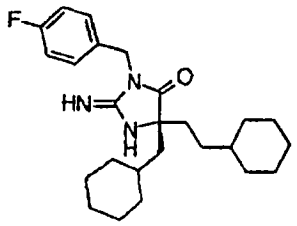






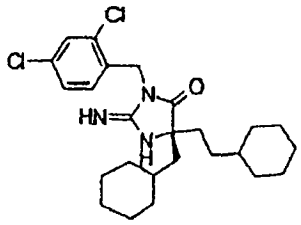


[1027]



[1028] 以下化合物的 hCathD Ki 值为 0.45nM：

[1029]



。

[1030] BACE-1 的克隆、蛋白质表达与纯化

[1031] 采用优异的 GC cDNA PCR 试剂盒 (Clontech，Palo Alto，CA)，用全长 BACE1 cDNA(pCDNA4/mycHisA 构建体中的全长人 BACE1cDNA，University of Toronto) 通过 PCR 产生预测可溶形式的人 BACE1(sBACE1，对应于氨基酸 1-454)。pCDNA4-sBACE1myc/His 的 HindIII/Pme1 片段用 Klenow 制成平端，亚克隆到 pFASTBACI(A)(Invitrogen)) 的 Stu 1 位点。在 DH10Bac 细胞 (GIBCO/BRL) 中通过转座产生 sBACE1mycHis 重组杆粒 (bacmid)。随后，为了产生重组杆状病毒，将 sBACE1mycHis 杆粒构建体用 CellFectin(Invitrogen，SanDiego，CA) 转染到 sf9 细胞中。让 sf9 细胞在补充了 3％热灭活 FBS 和 0.5X 青霉素 / 链霉素溶液 (Invitrogen) 的 SF 900-II 培养基 (Invitrogen) 中生长。用 5ml 高滴度噬斑纯化的 sBACEmyc/His 病毒感染 1L 呈对数生长的 sf9 细胞 72 小时。以 3000xg 离心 15 分钟使完整细胞沉淀。收集包含分泌的 sBACE1 的上清液，用 100mM HEPES(pH 8.0) 按 50％ v/v 稀释。将经稀释的培养基加到 Q 琼脂糖凝胶 (Q-sepharose) 柱上。Q 琼脂糖凝胶柱用缓冲液 A(20mM HEPES(pH 8.0)，50mM NaCl) 洗涤。

[1032] 用缓冲液 B(20mM HEPES(pH 8.0)，500mM NaCl) 洗脱 Q 琼脂糖凝胶柱上的蛋白质。合并 Q 琼脂糖凝胶柱的蛋白质峰，加到 Ni-NTA 琼脂糖 (agarose) 柱上。然后，Ni-NTA 柱用缓冲液 C(20mM HEPES(pH8.0)，50mM NaCl) 洗涤。结合的蛋白质用缓冲液 D(缓冲液 C+250mM 咪唑) 洗脱。Bradford 测定法 (Biorad，CA) 测定的峰蛋白质部分用 Centricon 30 浓缩器 (Millipore) 浓缩。根据 SDS-PAGE 和 CommassieBlue 染色法判定，估计 sBACE1 纯度为～ 90％。用 N 端测序显示 90％以上的纯化 sBACE1 包括前域 (prodomain)，因此将此蛋白称为 sproBACE1。

[1033] 肽水解测定法

[1034] 将抑制剂、25nM EuK- 生物素标记的 APPsw 底物 (EuK-KTEEISEVNLDAEFRHDKC- 生物素 ；CIS-Bio International，France)、5μM 未标记的 APPsw 肽 (KTEEISEVNLDAEFRHDK ；American Peptide Company，Sunnyvale，CA)、7nM sproBACE1、20mMPIPES pH 5.0、0.1％ Brij-35(蛋白质级，Calbiochem，San Diego，CA) 和 10％甘油在 30℃下预温育 30 分钟。加入 5μl 等分量底物 (由此使得总体积为 25μl) 引发反应。30℃ 3 小时后，加入等体积的 2x 终止缓冲液 (含有 50mM Tris-HCl(pH 8.0)、0.5M KF、0.001％ Brij-35、20μl/

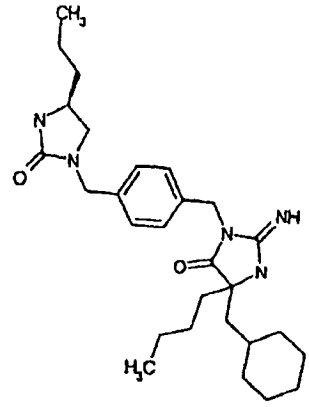
mlSA-XL665(与链霉抗生物素蛋白偶联的交联别藻蓝蛋白,CIS-BioInternational,France)(0.5μg/孔))终止反应。将板短暂振荡,以1200xg离心10秒,使液体中的所有沉淀都集中到板的底部,然后温育。在Packard Discovery® HTRF读板仪上进行HTRF测量,采用337nm激光激发样品,再延迟50微秒,同时在620nm和665nm两种发射光下测量400微秒。

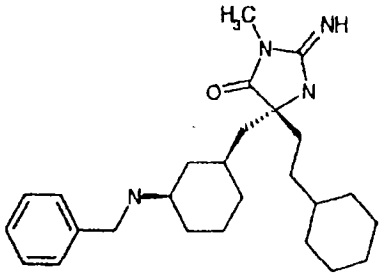
[1035] 在不同浓度的抑制剂I、固定浓度的酶和底物存在下,通过测量在665nm下的相对荧光除以在620nm下的相对荧光(665/620比率)的变化百分数,确定抑制剂I的IC_{50}。用GraphPad Prism 3.0软件进行该数据的非线性回归分析,选择4参数逻辑斯谛方程,它允许使用不同斜率。Y=底部值+(顶端值-底部值)/(1+10^((LogEC50-X)*希尔(Hill)斜率));X为I的浓度的对数,Y为比率变化百分数,Y从底部开始并到达顶端,呈S形。

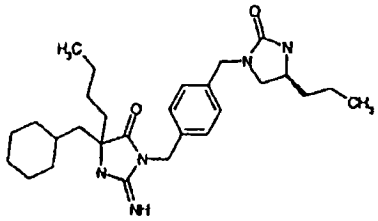
[1036] 本发明化合物的IC_{50}范围从约0.1μM至约500μM,优选约0.1μM至约100μM,更优选约0.1μM至约20μM。表M中最后一个化合物的IC_{50}值为0.35μM。

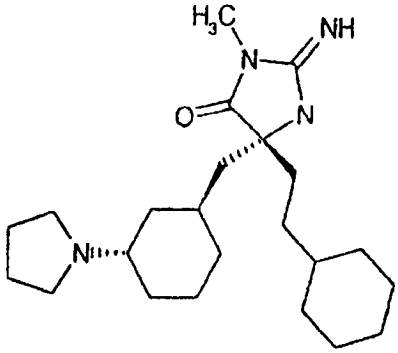
[1037] 下面是1μM以下的化合物实例:

[1038]

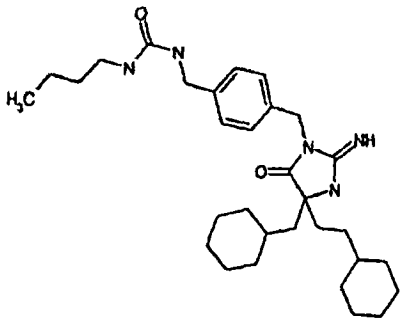


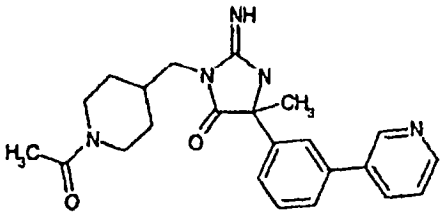


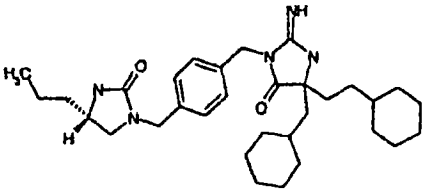


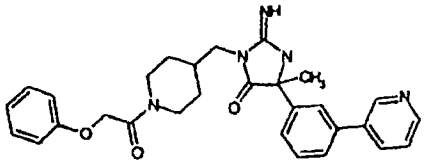


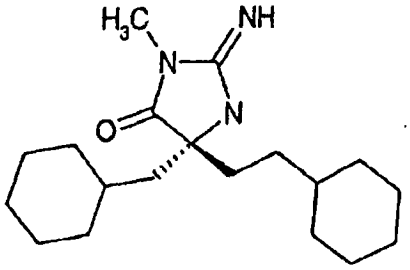
[1039]

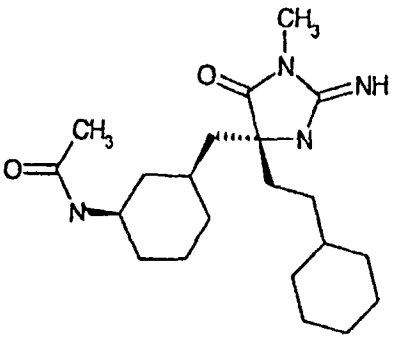


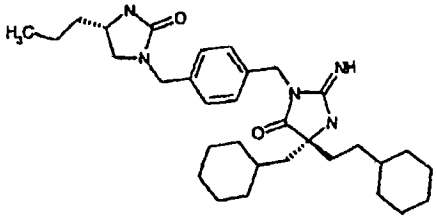


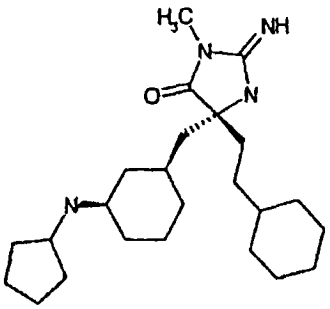


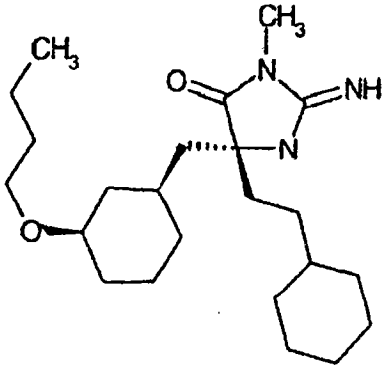


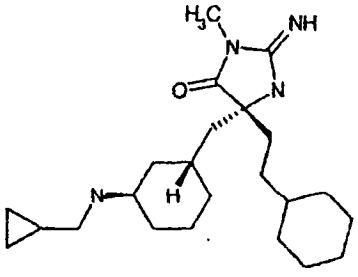




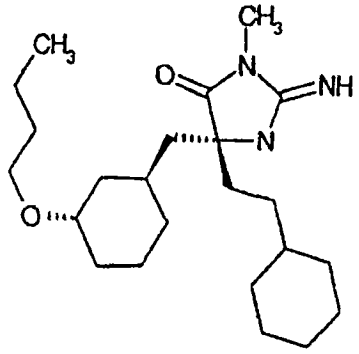


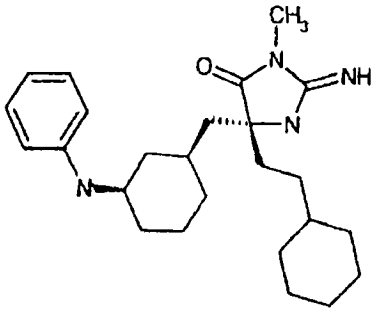


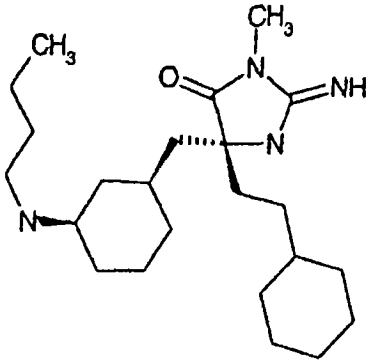


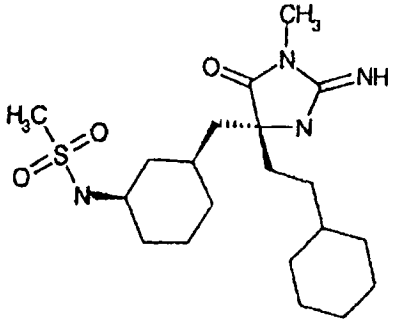


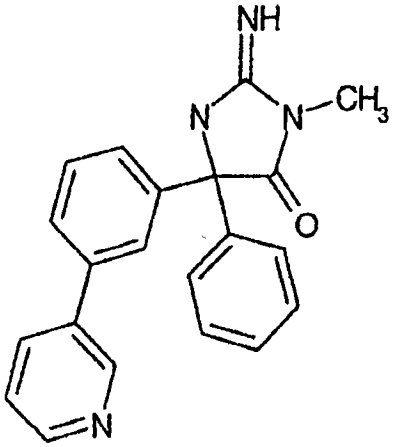
[1040]

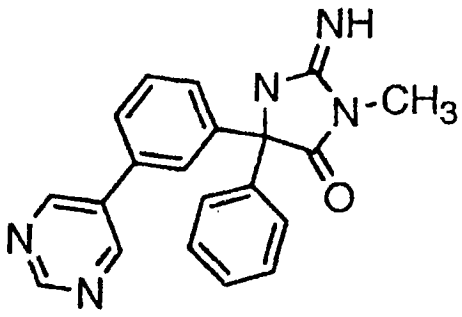


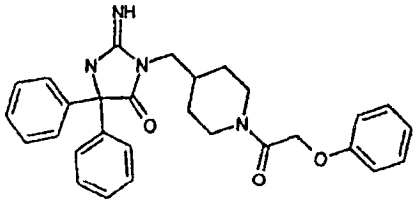


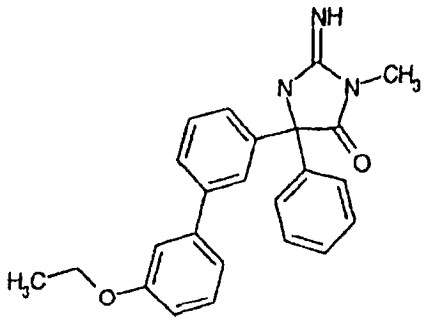




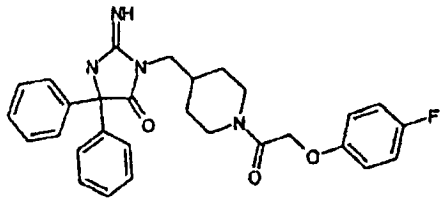


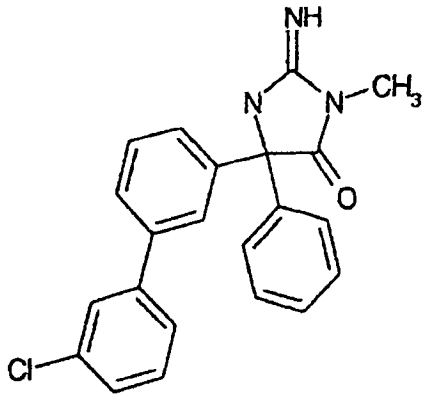


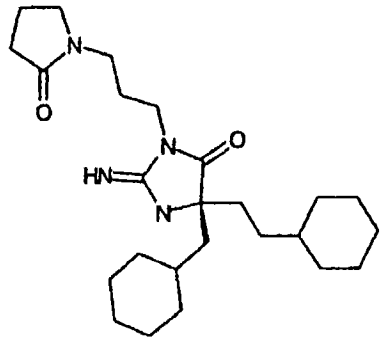


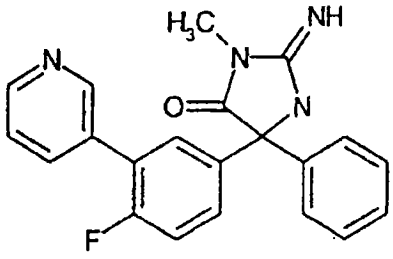


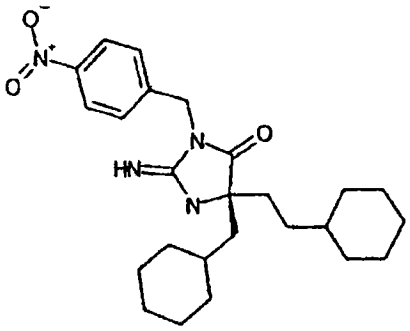
[1041]

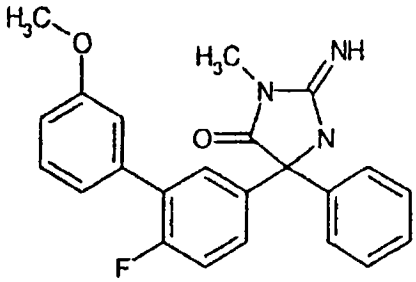


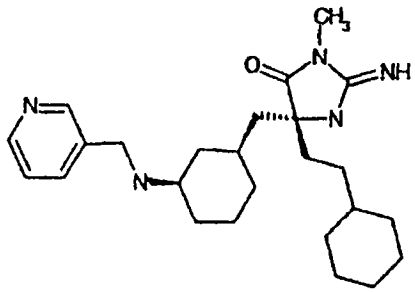


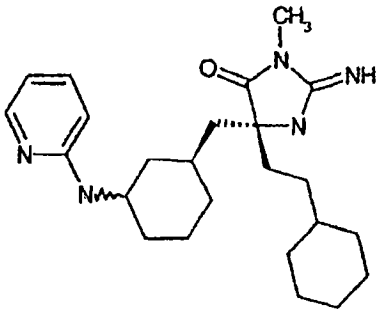




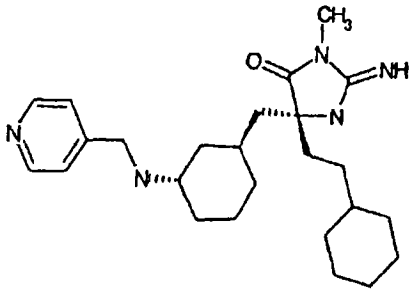


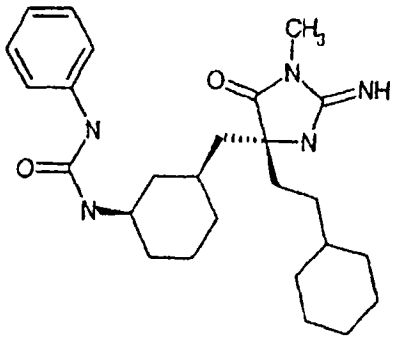


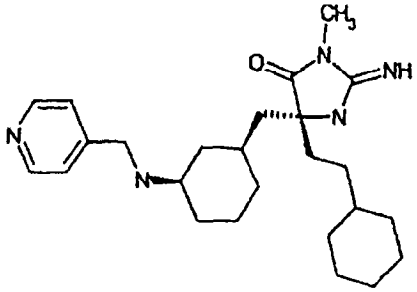


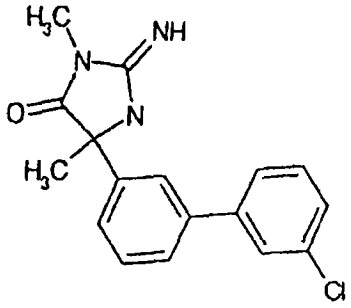


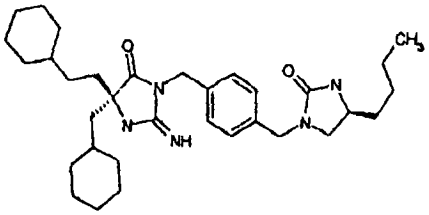
[1042]

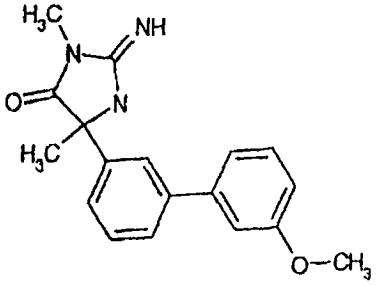


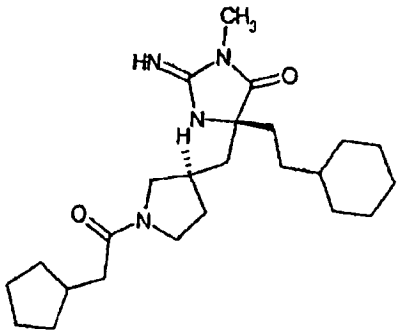


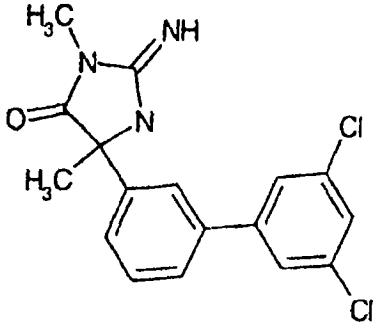


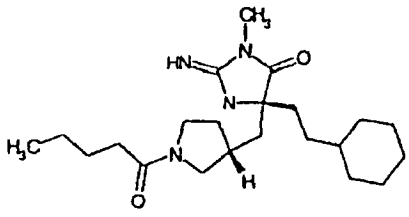


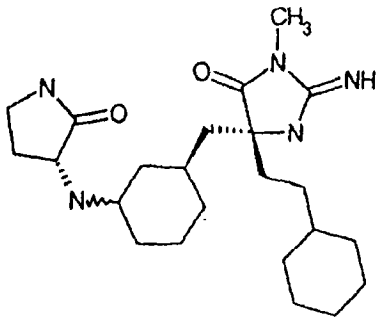




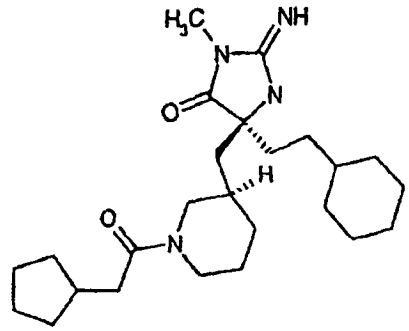


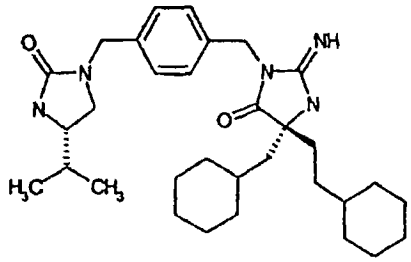


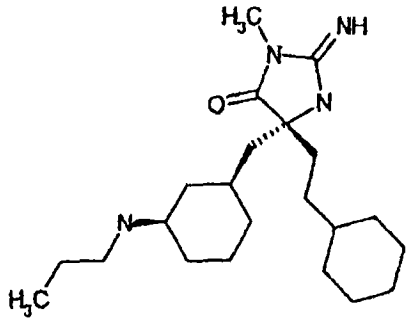


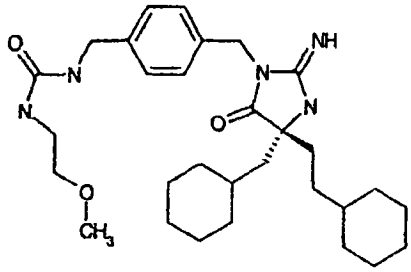


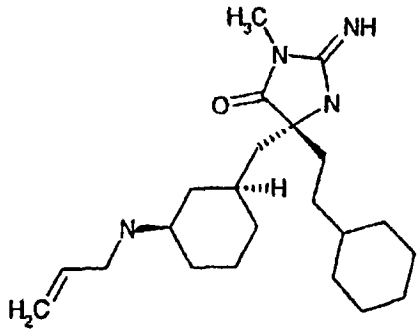
[1043]

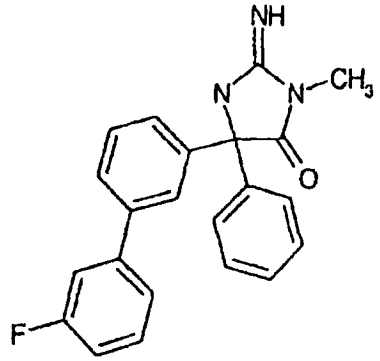


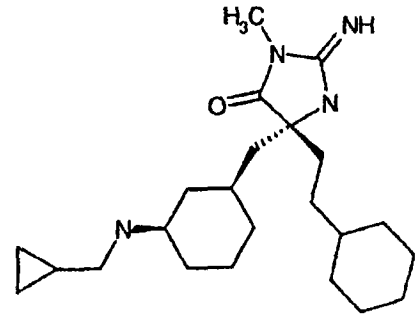


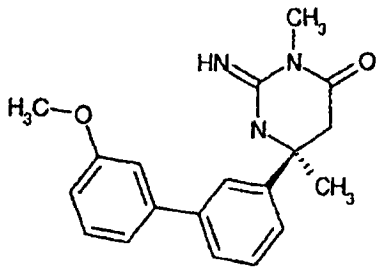




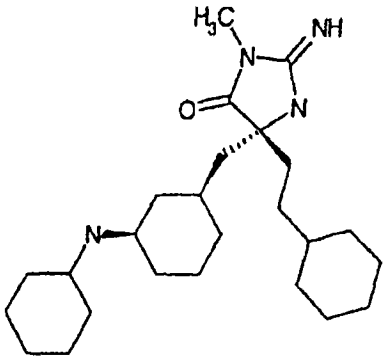


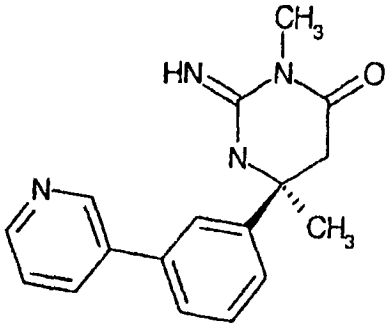






[1044]





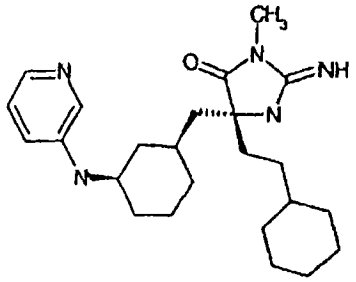
。

[1045] 人成熟肾素酶测定法：

[1046] 从人肾 cDNA 文库克隆人肾素，并将 V5-6His 序列标记的 C 端表位克隆到 pCDNA3.1。使 pCDNA3.1- 肾素 -V5-6His 在 HEK293 细胞中稳定表达，用标准 Ni- 亲和层析纯化至＞ 80％。用固定化 TPCK- 胰蛋白酶进行有限的蛋白水解，从而除去重组人类肾素 -V5-6His 的前域，得到人成熟肾素。在有或没有不同浓度的试验化合物的情况下，用在 50mM Tris-HCl(pH 8.0)、100mM NaCl、0.1％ Brij-35 和 5％ DMSO 缓冲液中的市售荧光共振能量转移 (FRET) 肽底物 RS-1(Molecular Probes，Eugene，OR) 在 30℃下监测肾素酶活性 40 分钟。人成熟肾素的含量约为 200nM。抑制活性定义为在 40 分钟温育结束时，与溶媒对照和无酶样品相比较，肾素诱导的荧光减少的百分数。

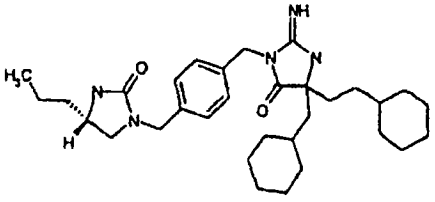
[1047] 化合物 1％的 100μM 人类肾素

[1048]

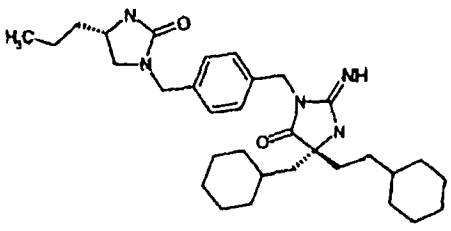


68.8

[1049]



75.3



76.9

。

[1050] 在本发明关于式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂的联合药物方面，可以使用乙酰基胆碱酯酶抑制剂和 / 或丁酰基胆碱酯酶抑制剂。胆碱酯酶抑制剂的实例有他克林、多奈哌齐、利伐斯的明、加兰他敏、吡斯的明和新斯的明，优选他克林、多奈哌齐、利伐斯的明和加兰他

敏。

[1051] 在本发明关于式 I 化合物与毒蕈碱拮抗剂的联合药物方面，可以使用 m_1 或 m_2 拮抗剂。m_1 拮抗剂的实例是本领域已知的。m_2 拮抗剂的实例也是本领域已知的，特别是美国专利 5,883,096、6,037,352、5,889,006、6,043,255、5,952,349、5,935,958、6,066,636、5,977,138、6,294,554、6,043,255、6,458,812 和 WO 03/031412 中公开的 m_2 拮抗剂，全部文献通过引用结合到本文。

[1052] 关于用本发明介绍的化合物制备药物组合物方面，药学上可接受的惰性载体可以是固体或液体。固型制剂包括散剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可包含约 5％至约 95％的活性成分。合适的固体载体是本领域已知的，例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可以用作适合口服给药的固体剂型。用于各种组合物的药学上可接受的载体和制造方法的实例可参见 A.Gennaro 编辑，Remington′ s Pharmaceutical Sciences，第 18 版，(1990)，Mack Publishing Co.，Easton，Pennsylvania。

[1053] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。例如，水或水－丙二醇溶液剂可用于胃肠外注射，或者加上甜味剂和遮光剂可用作口服溶液剂、混悬剂和乳剂。液体制剂还可包括鼻内给药的溶液剂。

[1054] 适合于吸入的气雾剂包括溶液或粉末形式的固体，它们可与药学上可接受的载体混合，例如惰性压缩气体（例如氮气）。

[1055] 也包括用于口服或胃肠外给药的可在临用前转化为液体制剂的固型制剂。这样的液体剂型包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

[1056] 本发明化合物还可透皮给药。透皮用组合物可以采用乳膏剂、洗剂、气雾剂和／或乳剂形式，并且可以包含在骨架型或贮库型透皮贴剂中，这样的贴剂是本领域中用于此目的的常规剂型。

[1057] 本发明化合物优选口服给药。

[1058] 药物制剂优选为单位剂型。在这样的剂型中，制剂被细分为适当大小的单位剂量，其中包含适当数量的活性组分（例如可达到所需目的的有效量）。

[1059] 根据具体的应用情况，单位剂量的制剂中活性化合物数量可以为约 1mg 至约 100mg，优选约 1mg 至约 50mg，更优选约 1mg 至约 25mg。

[1060] 所用的实际剂量可能是不同的，这取决于患者的需要和所治疗病症的严重程度。本领域技术人员能够确定适合于具体情况下的剂量方案。为方便起见，总日剂量可根据需要分成若干分剂量，在一天内分几次给药。

[1061] 医师在考虑了如患者年龄、身体状况、体型及所治疗病症的严重程度等因素后作出判断，调整本发明化合物和／或其药学上可接受的盐的给药量和给药频率。推荐的典型口服日剂量可以为约 1mg/ 天至约 300mg/ 天，优选 1mg/ 天至 50mg/ 天，分为二至四次服用。

[1062] 式 I 化合物与胆碱酯酶抑制剂联合用于治疗认知障碍时，这两种活性组分可以同时或序贯给药，或者作为包含式 I 化合物和胆碱酯酶抑制剂以及药学上可接受的载体的单一药物组合物给药。联合药物的各组分可以单独或者一起以常规的口服或胃肠外剂型（例如胶囊剂、片剂、散剂、扁囊剂、混悬剂、溶液剂、栓剂、鼻腔喷雾剂等）给药。胆碱酯酶抑制剂的剂量可以根据公开的资料确定，可以为 0.001mg/kg 体重至 100mg/kg 体重。

[1063] 当式 I 化合物和胆碱酯酶抑制剂分别以单独的药物组合物给药时，它们可以以包括在单一包装内的药盒形式提供，其中一个容器装有式 I 化合物和药学上可接受的载体，另一个容器装有胆碱酯酶抑制剂和药学上可接受的载体，式 I 化合物和胆碱酯酶抑制剂的剂量是两者合用时为治疗有效的剂量。例如，在各组分必须以不同的时间间隔给药或者为不同的剂型时，药盒有利于联合药物的给药。

[1064] 尽管结合上述具体的实施方案说明了本发明，但是本发明的许多替代、改进和变化方案对本领域普通技术人员来讲是显而易见的。所有这些替代、改进和变化方案都落入本发明的精神和范围内。