



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102459281 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201080027402. 0

(22) 申请日 2010. 04. 08

(30) 优先权数据

61/168, 891 2009. 04. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/030366 2010. 04. 08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/120621 EN 2010. 10. 21

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 R·拉瓦 J·A·本德 C·巴尚

E·H·吕迪格 J·F·卡多

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 李进 刘健

(51) Int. Cl.

C07D 513/04(2006. 01)

A61K 31/428(2006. 01)

A61P 31/14(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1406182 A, 2003. 03. 26, 全文, 特别是权利要求 1-11.

W0 2006091858 A1, 2006. 08. 31, 全文, 特别是说明书第 1 页第 0003 段, 第 2 页第 0004-0009 段, 权利要求 1-52.

W0 2006093867 A1, 2006. 09. 08, 全文, 特别是 1-2.

CN 101208405 A, 2008. 06. 25, 全文, 特别是权利要求 1-4.

W0 2006137640 A1, 2006. 12. 28, 全文, 特别是权利要求 1-3.

EP 1245571 A1, 2002. 10. 02, 全文, 特别是权利要求 1-11.

Jonathan W. Slater 等. Syntheses of new binucleating heterocyclic ligands. 《Tetrahedron Letters》. 2006, 第 47 卷(第 39 期), 第 6941-6943 页, 参见第 6942 页化合物 12.

审查员 黄凯

权利要求书2页 说明书120页

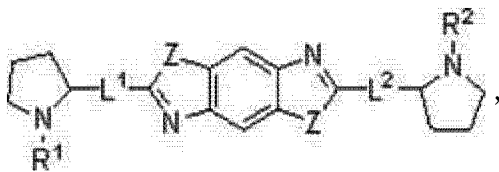
(54) 发明名称

丙型肝炎病毒抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及(4,4'-二咪唑基)联苯类组合物和用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)感染的方法。还公开了含有这样的化合物的药物组合物和使用这些化合物治疗 HCV 感染的方法。

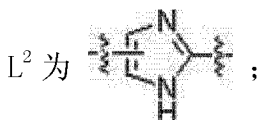
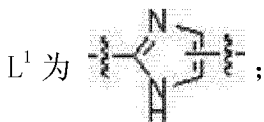
1. 式 (I) 化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐,其中：

Z 为 S；



R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

R^2 为 $-C(O)R^y$ ；

R^x 和 R^y 各自独立地选自烷基,所述烷基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：芳基和 $-NR^aR^b$,

R^a 和 R^b 独立地选自氢和 $-C(O)OR^7$ ；

R^7 为烷基；

其中所述芳基是苯基；

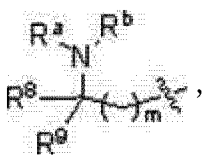
其中所述烷基包含 1-10 个碳原子。

2. 依据权利要求 1 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中：

R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

R^2 为 $-C(O)R^y$ ；和

R^x 和 R^y 独立为被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基,其特征在于式 (A)：



(A)

其中：

m 是 0；

R^8 为氢；

R^9 选自芳基和烷基，

和

R^a 和 R^b 如在权利要求 1 中所定义；

其中所述芳基是苯基；

其中所述烷基包含 1-10 个碳原子。

3. 依据权利要求 2 的化合物,或其药学上可接受的盐,其中：

m 是 0 ;

R⁸ 为氢 ;

R⁹ 选自 C₁-C₆ 烷基

R^a 为氢 ;

R^b 为 -C(O)OR⁷ ;

R⁷ 为 C₁-C₄ 烷基。

4. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自 :

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯 ;

([1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2,6-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))双氨基甲酸二甲基酯 ;

((1R)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯。

5. 组合物,其包含依据权利要求 1-4 任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

6. 权利要求 1-4 任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患者的 HCV 感染的药物中的用途。

丙型肝炎病毒抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 4 月 13 日提交的美国临时申请序列号 61/168,891 的权益。

发明领域

[0003] 本公开总的来讲涉及抗病毒化合物,更准确地讲涉及可以抑制由丙型肝炎病毒(HCV)编码的 NS5A 蛋白功能的化合物、包含这类化合物的组合物和用于抑制 NS5A 蛋白功能的方法。

[0004] 发明背景

[0005] HCV 是主要的人类病原体,估计感染全球 1.7 亿人——大约为人免疫缺陷病毒 1 型感染人数的 5 倍。这些 HCV 感染个体当中的相当一部分会发展成严重的进行性肝病,包括肝硬化和肝细胞癌

[0006] 目前治疗 HCV 的标准方法,即使用聚乙二醇化-干扰素和利巴韦林的联合疗法,在达到持续病毒响应上没有理想的成功率并且引起多种副作用。因此,目前对开发解决当下这种医学需要的有效疗法存在一种明确且渴望感觉的需求。

[0007] HCV 是正链 RNA 病毒。根据对推导出的氨基酸序列和 5' 非翻译区广泛相似性的比较, HCV 被归类到黄病毒科 (Flaviviridae family) 单独的一个属内。黄病毒科的所有成员都是含有正链 RNA 基因组的有包膜病毒粒子,该基因组通过单个不间断可读框的翻译,编码所有已知的病毒特异性蛋白。

[0008] 在贯穿于 HCV 基因组的所述核苷酸和编码氨基酸序列内发现大量的异质性,其归因于缺乏校对能力的编码 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的高错误率。已鉴定至少 6 种主要的基因型,且已描述有超过 50 种亚型分布于世界范围内。HCV 的基因异质性的临床意义已证实一种在单一疗法过程中出现的突变倾向,因此要求使用附加的治疗选项。基因类型对发病机理和治疗学可能的调节剂作用仍然难以捉摸。

[0009] 单链 HCV RNA 基因组的长度约为 9500 个核苷酸并具有一个编码约 3000 个氨基酸的单一大的多聚蛋白的单一可读框 (ORF)。在感染细胞中,该多聚蛋白在多个位点上被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶切割,产生结构蛋白和非结构 (NS) 蛋白。就 HCV 而言,成熟的非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的生成是通过两种病毒蛋白酶实现的。一般认为,第一种是金属蛋白酶,在 NS2-NS3 接点进行切割;第二种是包含在 NS3 (本文中亦称 NS3 蛋白酶) N 末端区内的丝氨酸蛋白酶并且介导 NS3 下游所有的后续切割,在 NS3-NS4A 切割位点为顺式,这两者在其余 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点则为反式。NS4A 蛋白通过充当 NS3 蛋白酶的辅因子和协助 NS3 和其它病毒复制酶组分的膜定位,似乎发挥出多重功能。NS3-NS4A 复合体的形成对导致所述断裂的蛋白分解有效性增加的适当的蛋白酶活性是必要的。NS3 蛋白也呈现出核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶的活性。NS5B (在此也被称为 HCV 聚合酶) 是一种 RNA- 依赖性 RNA 聚合酶,其涉及复制酶复合体中 HCV 与其它 HCV 蛋白 (包括 NS5A) 的复制。

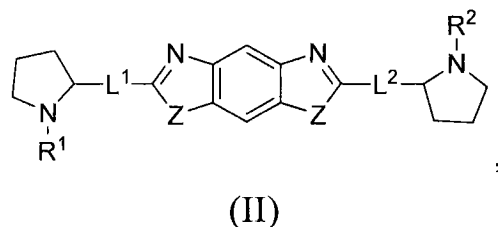
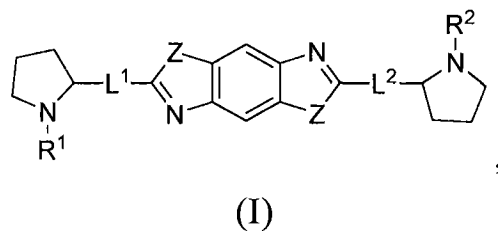
[0010] 需要用于治疗 HCV 感染患者的化合物,该化合物选择性地抑制 HCV 病毒的复

制。具体地说,需要有效抑制 NS5A 蛋白功能的化合物。HCV NS5A 蛋白描述于例如下列文献中: S. L. Tan, et al., Virology, 284:1-12(2001); K.-J. Park, et al., J. Biol. Chem., 30711-30718(2003); T. L. Tellinghuisen, et al., Nature, 435, 374(2005); R. A. Love, et al., J. Virol, 83, 4395(2009); N. Appel, et al., J. Biol. Chem., 281, 9833(2006); L. Huang, J. Biol. Chem., 280, 36417(2005); C. Rice, et al., W02006093867。

[0011] 本公开的简述

[0012] 本公开提供可选择性抑制 HCV 病毒复制的化合物,其特征为下式 (I) 式 (II) 或化合物或其药学上可接受的盐,

[0013]



[0014] 其中:

[0015] Z 为氧 (O)、硫 (S), 或 NH;

[0016] L^1 为 或 ;

[0017] L^2 为 或 ;

[0018] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0019] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0020] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0021] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$, 和

[0022] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0023] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0024] R^4 为烷基或芳基烷基；

[0025] R^5 为氢、烷基或芳基烷基；

[0026] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基，或者作为选择， R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起，形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构，其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素；

[0027] R^6 为烷基；

[0028] R^7 为烷基，芳基烷基、环烷基或卤代烷基；和

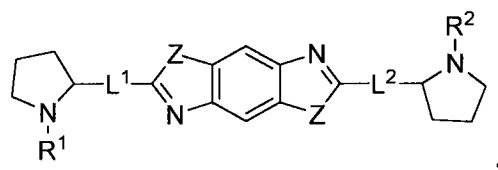
[0029] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0030] 本公开的化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白的功能。特别是，本公开的化合物可有效抑制 HCV 1b 基因型或 HCV 的多基因型。因此，本公开也包含：(1) 包含式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体的组合物；和 (2) 治疗患者的 HCV 感染的方法，该方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐。

[0031] 本公开的详述

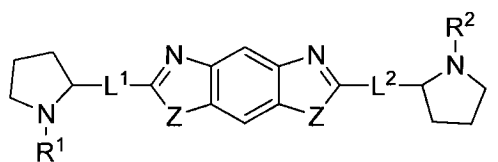
[0032] 在本公开的第一个方面，提供式 (I) 或式 (II) 化合物：

[0033]



[0034]

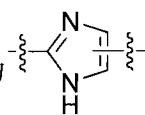
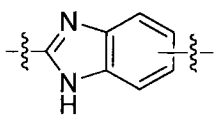
(I)

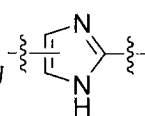
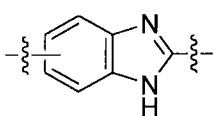


(II)

[0035] 在第一个方面的第一个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0036] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

[0037] L^1 为  或 ；

[0038] L^2 为  或 ；

[0039] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$ ；

[0040] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$ ；

[0041] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0042] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0043] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0044] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0045] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0046] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

[0047] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

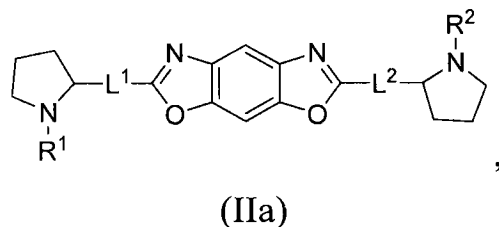
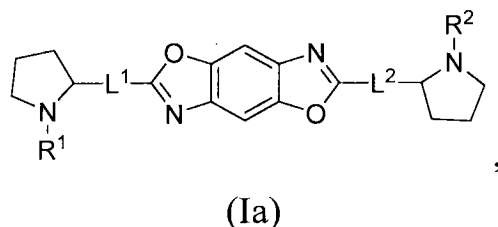
[0048] R^6 为烷基;

[0049] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

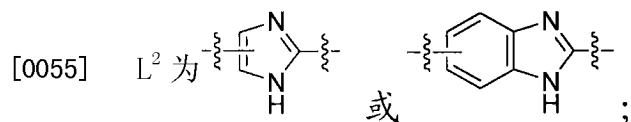
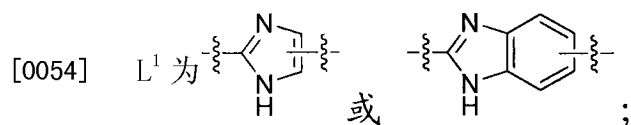
[0050] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0051] 在第一个方面的第二个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 Z 为氧,其进一步的特征在于式 (Ia) 或式 (IIa):

[0052]



[0053] 或其药学上可接受的盐,其中:



[0056] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0057] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0058] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0059] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0060] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0061] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0062] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0063] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

[0064] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

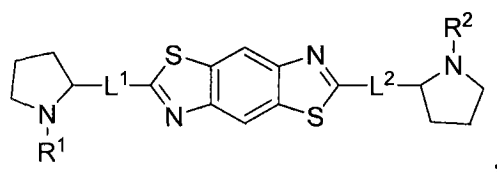
[0065] R^6 为烷基;

[0066] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

[0067] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

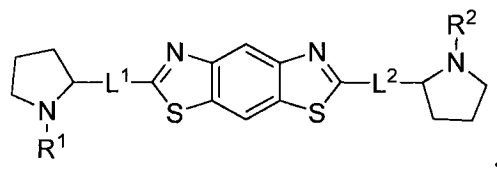
[0068] 在第一个方面的第三个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 Z 为硫,其进一步的特征在于式 (Ib) 或式 (IIb):

[0069]



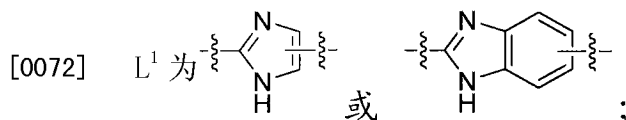
[0070]

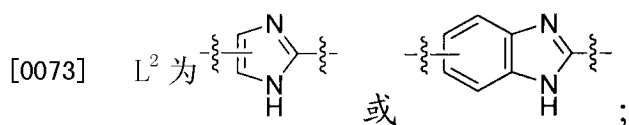
(Ib)



(IIb)

[0071] 或其药学上可接受的盐,其中:





[0074] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0075] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0076] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0077] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0078] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0079] R^3 为氢、烷基或芳基烷基 ;

[0080] R^4 为烷基或芳基烷基 ;

[0081] R^5 为氢、烷基或芳基烷基 ;

[0082] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基 : C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素 ;

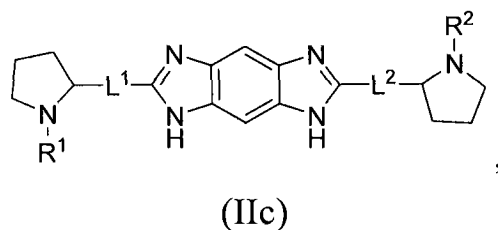
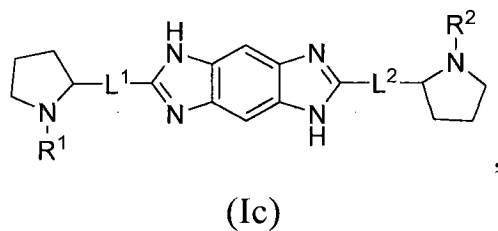
[0083] R^6 为烷基 ;

[0084] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基 ;和

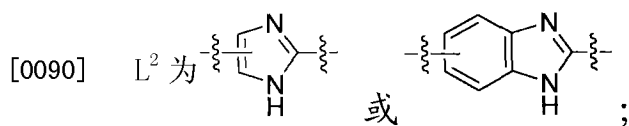
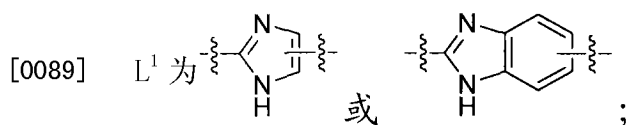
[0085] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0086] 在第一个方面的第四个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 Z 为 NH,其进一步的特征在于式 (Ic) 或式 (IIc) :

[0087]



[0088] 或其药学上可接受的盐,其中 :



[0091] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0092] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0093] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0094] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0095] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0096] R^3 为氢、烷基或芳基烷基 ;

[0097] R^4 为烷基或芳基烷基 ;

[0098] R^5 为氢、烷基或芳基烷基 ;

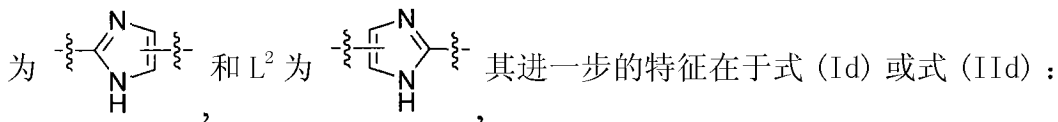
[0099] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基 : C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素 ;

[0100] R^6 为烷基 ;

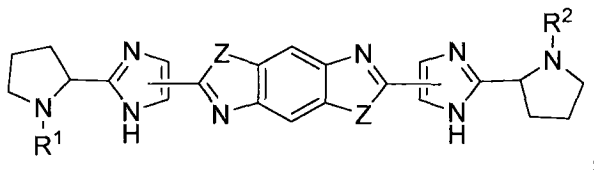
[0101] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基 ;和

[0102] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0103] 在第一个方面的第五个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 L^1

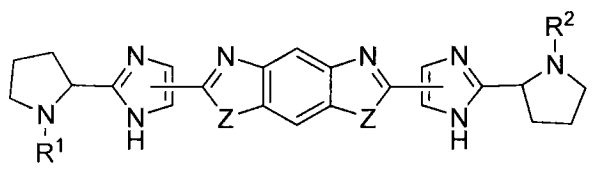


[0104]



[0105]

(Id)



(IId)

[0106] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0107] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;

[0108] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0109] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0110] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0111] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0112] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0113] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0114] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0115] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

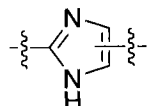
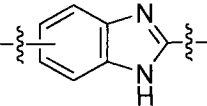
[0116] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

[0117] R^6 为烷基;

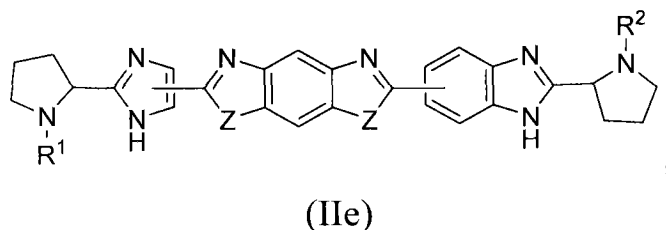
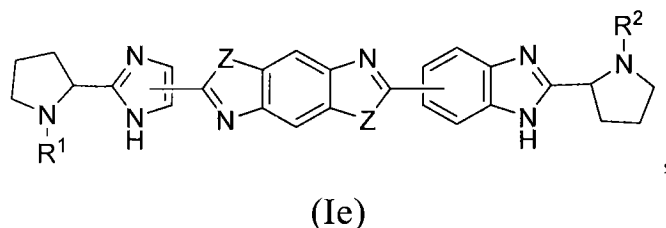
[0118] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

[0119] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0120] 在第一个方面的第六个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 L^1

为  和 L^2 为  其进一步的特征在于式 (Ie) 或式 (IIe):

[0121]



[0122] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0123] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;

[0124] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0125] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0126] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0127] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0128] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0129] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0130] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0131] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

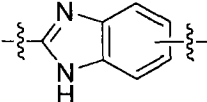
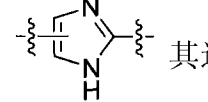
[0132] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

[0133] R^6 为烷基;

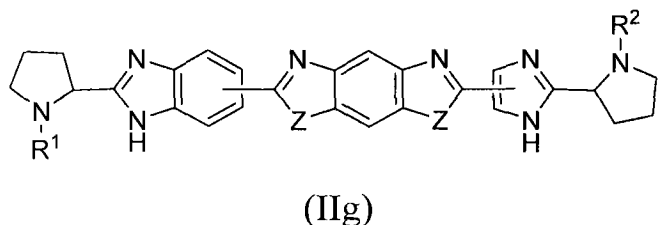
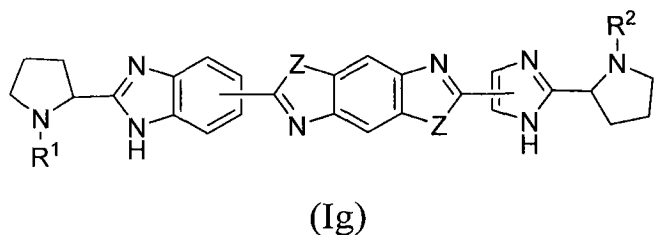
[0134] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

[0135] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0136] 在第一个方面的第七个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 L^1

为 , 和 L^2 为 , 其进一步的特征在于式 (Ig) 或式 (IIg):

[0137]



[0138] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0139] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;

[0140] R^1 为氢或 $-C(O)R^x$;

[0141] R^2 为氢或 $-C(O)R^y$;

[0142] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$,和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0143] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0144] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0145] R^3 为氢、烷基或芳基烷基;

[0146] R^4 为烷基或芳基烷基;

[0147] R^5 为氢、烷基或芳基烷基;

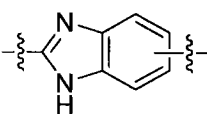
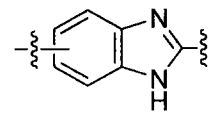
[0148] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素;

[0149] R^6 为烷基;

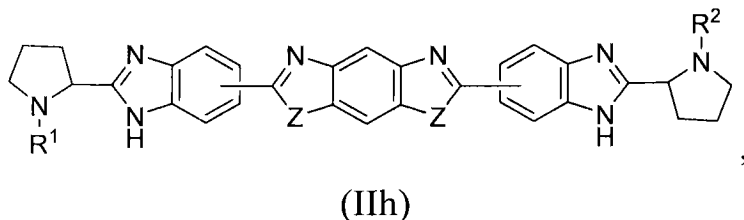
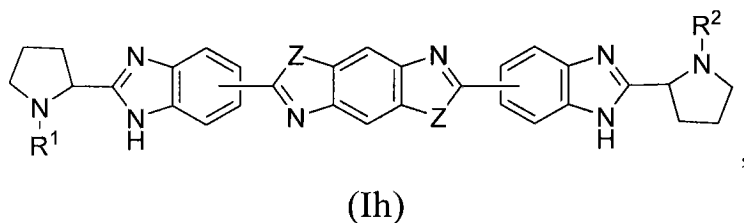
[0150] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

[0151] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0152] 在第一个方面的第八个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,其中 L^1

为  和 L^2 为  其进一步的特征在于式 (Ih) 或式 (IIh):

[0153]



[0154] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0155] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;

[0156] R¹ 为氢或 -C(O)R^x;

[0157] R² 为氢或 -C(O)R^y;

[0158] R^x 和 R^y 各自独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基,所述烷基被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、-OR³、-C(O)OR⁴、-NR^aR^b,和 -C(O)NR^cR^d,

[0159] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、-C(O)OR⁴、OR⁵、-NR^aR^b、(NR^aR^b) 烷基和 (MeO) (HO)P(O)O-,和

[0160] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、-NR^aR^b、氧代,和 -C(O)OR⁴;

[0161] R³ 为氢、烷基或芳基烷基;

[0162] R⁴ 为烷基或芳基烷基;

[0163] R⁵ 为氢、烷基或芳基烷基;

[0164] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁷、-C(O)NR^cR^d 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择,R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、芳基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₄ 卤代烷氧基和卤素;

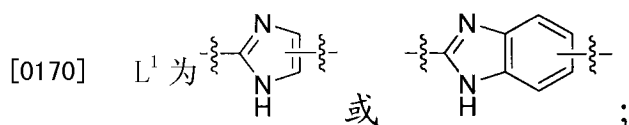
[0165] R⁶ 为烷基;

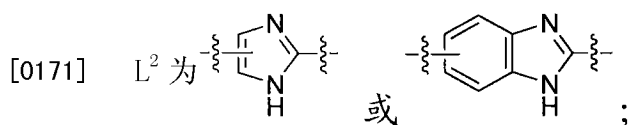
[0166] R⁷ 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基;和

[0167] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0168] 在第一个方面的第九个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

[0169] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;



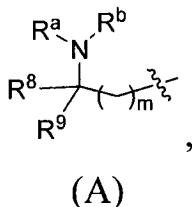


[0172] R^1 为 $-C(O)R^x$;

[0173] R^2 为 $-C(O)R^y$;

[0174] R^x 和 R^y 独立为被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基,其特征不在于式 (A) ;

[0175]



[0176] 其中 :

[0177] m 是 0 或 1 ;

[0178] R^8 为氢或烷基 ;

[0179] R^9 选自氢、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基,和任选由取代基取代的烷基,所述取代基选自芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、杂二环基 (heterobicyclicyl)、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0180] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OR^5$ 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$,和

[0181] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选地稠合于芳环上且可任选地被一个或多个,优选 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代,和 $-C(O)OR^4$;

[0182] R^3 为氢、烷基或芳基烷基 ;

[0183] R^4 为烷基或芳基烷基 ;

[0184] R^5 为氢、烷基或芳基烷基 ;

[0185] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基,或者作为选择, R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起,形成 5- 或 6- 元环或桥接双环结构,其中所述 5- 或 6- 元环或桥接双环结构可任选含有一个或两个独立地选自氮、氧和硫的额外杂原子和可含有 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基 : C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素 ;

[0186] R^6 为烷基 ;

[0187] R^7 为烷基、芳基烷基、环烷基或卤代烷基 ;和

[0188] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0189] 在第一个方面的第十个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,其中 :

[0190] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH ;

[0205] R^{11} 为氢、 C_1 - C_4 烷基或苄基；

[0206] R^{12} 为氢、 C_1 - C_4 烷基或苄基；

[0207] R^a 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0208] R^b 为 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苄基、3-吡啶基、嘧啶-5-基、乙酰基、 $-C(O)OR^7$ ，或 $-C(O)NR^cR^d$ ；

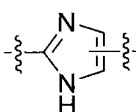
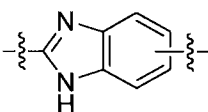
[0209] R^7 为 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤代烷基；

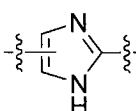
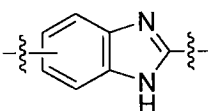
[0210] R^c 为氢或 C_1 - C_4 烷基；和

[0211] R^d 为氢、 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

[0212] 在第一个方面的第十一个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0213] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

[0214] L^1 为  或 ；

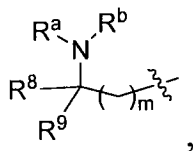
[0215] L^2 为  或 ；

[0216] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

[0217] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；

[0218] R^x 和 R^y 独立为被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基，其特征在于式 (A)：

[0219]



(A)

[0220] 其中：

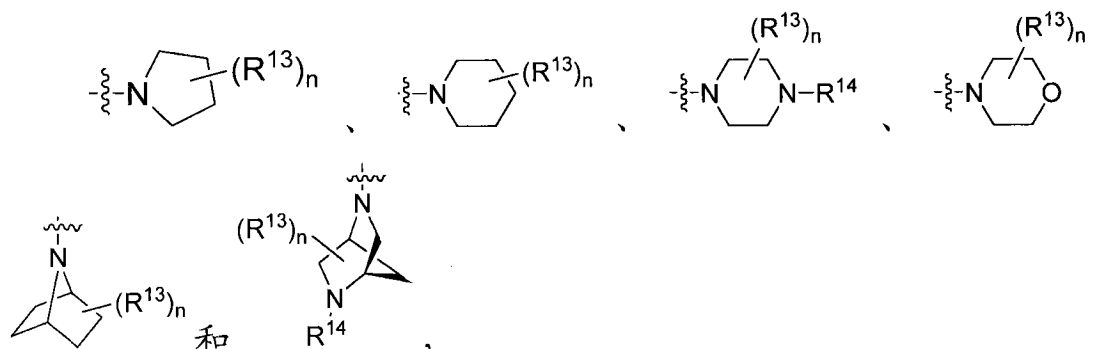
[0221] m 是 0；

[0222] R^8 为氢；

[0223] R^9 为被 1 个至最多 5 个取代基任选取代的苯基，所述取代基独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、氰基和硝基；和

[0224] NR^aR^b 为选自以下的杂环基或杂二环基：

[0225]



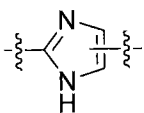
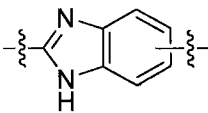
[0226] 其中 n 是 0、1 或 2；

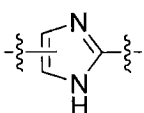
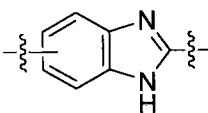
[0227] 各 R^{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、苯基、三氟甲基、卤素、羟基、甲氧基和氧代；和

[0228] R^{14} 为 C_1-C_6 烷基、苯基、苄基或 $-C(O)OR^{15}$ 基团，其中 R^{15} 为 C_1-C_4 烷基、苯基或苄基。

[0229] 在第一个方面的第十二个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0230] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

[0231] L^1 为  或 ；

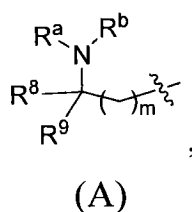
[0232] L^2 为  或 ；

[0233] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

[0234] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；

[0235] R^x 和 R^y 独立为被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基，其特征在于式 (A)：

[0236]



[0237] 其中：

[0238] m 是 1；

[0239] R^8 为氢；

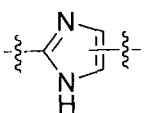
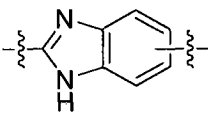
[0240] R^9 为 C_1-C_6 烷基、芳基烷基，或杂芳基烷基；

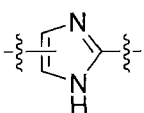
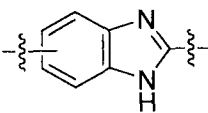
[0241] R^a 为氢；和

[0242] R^b 为 $-C(O)OR^7$ ，其中 R^7 为 C_1-C_6 烷基。

[0243] 在第一个方面的第十三个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0244] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

[0245] L^1 为  或 ；

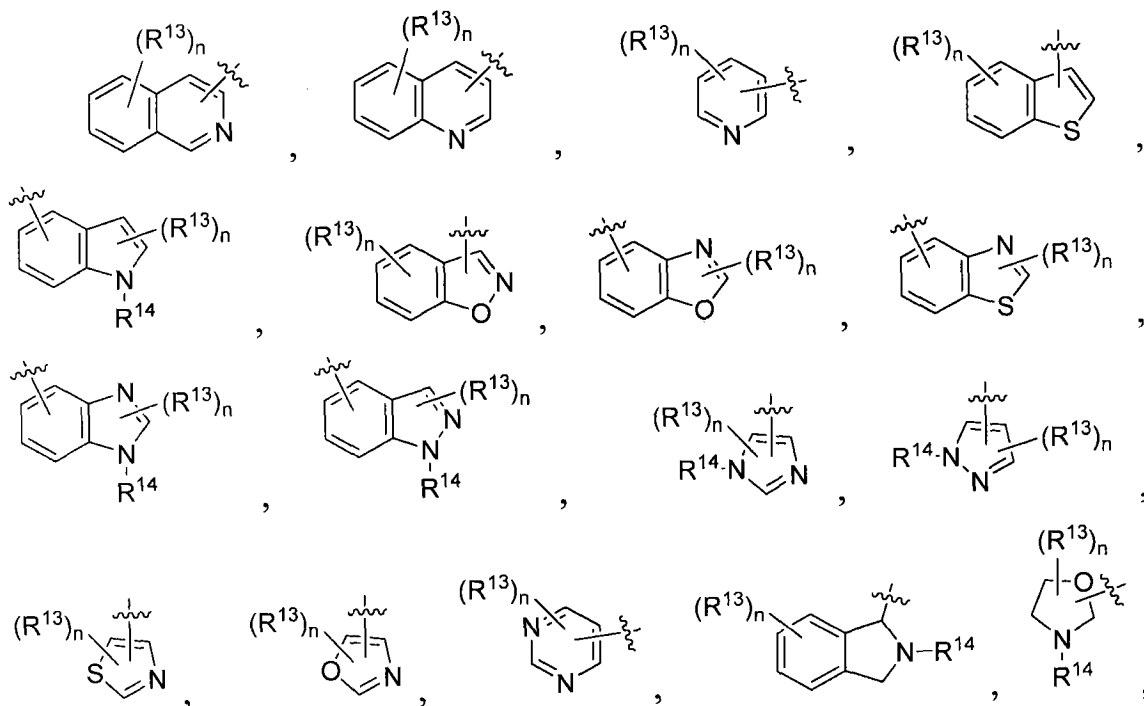
[0246] L^2 为  或 ；

[0247] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

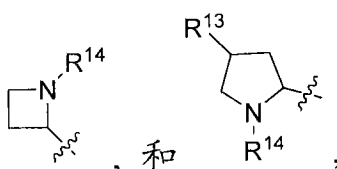
[0248] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；和

[0249] R^x 和 R^y 独立地选自以下的杂芳基或杂环基：

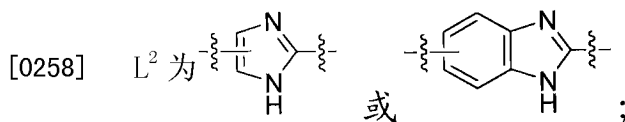
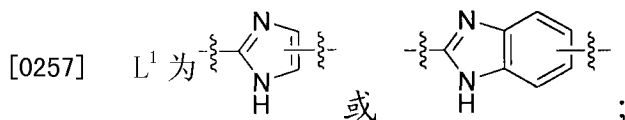
[0250]



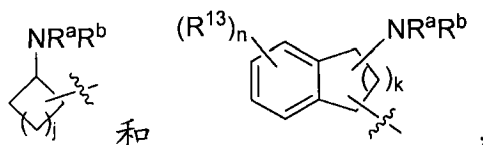
[0251]

[0252] 其中 n 是 0 或选自 1-4 的整数；[0253] 各 R^{13} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、苯基、苄基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、杂环基、卤素、 NR^cR^d 、羟基、氰基和氧代，其中 R^c 和 R^d 独立为氢或 C_1-C_4 烷基；和[0254] R^{14} 为氢 (H)， C_1-C_6 烷基，苄基或 $-C(O)OR^4$ ，其中 R^4 为 C_1-C_6 烷基。

[0255] 在第一个方面的第十四个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0256] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；[0259] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；[0260] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；和[0261] R^x 和 R^y 独立地选自以下的环烷基：

[0262]



[0263] 其中 j 是 0、1、2 或 3；

[0264] k 是 0、1 或 2；

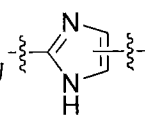
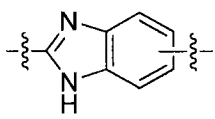
[0265] n 是 0 或选自 1-4 的整数；

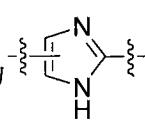
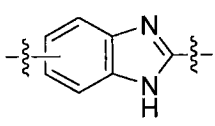
[0266] 各 R^{13} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、羟基、氰基和硝基；和

[0267] R^a 和 R^b 独立为氢、 C_1-C_6 烷基，或 $-C(O)OR^7$ ，其中 R^7 为 C_1-C_6 烷基。

[0268] 在第一个方面的第十五个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0269] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

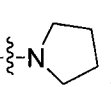
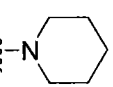
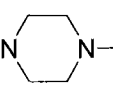
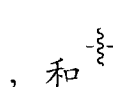
[0270] L^1 为  或 ；

[0271] L^2 为  或 ；

[0272] R^1 为 $-C(O)R^x$ ；

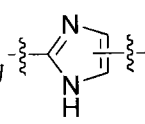
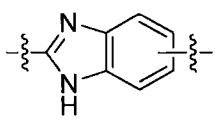
[0273] R^2 为 $-C(O)R^y$ ；和

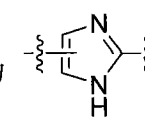
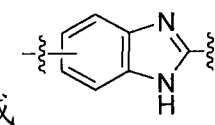
[0274] R^x 和 R^y 独立为任选被 (NR^aR^b) 烷基取代的芳基烷基，其中 R^a 和 R^b 独立为氢、 C_1-C_6 烷基或苄基，或者作为选择， R^a 和 R^b 与它们连接的氮原子一起，形成选自以下的 5- 或 6- 元

环：、、，和 ，其中 R^{15} 为氢、 C_1-C_6 烷基或苄基。

[0275] 在第一个方面的第十六个实施方案中，本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

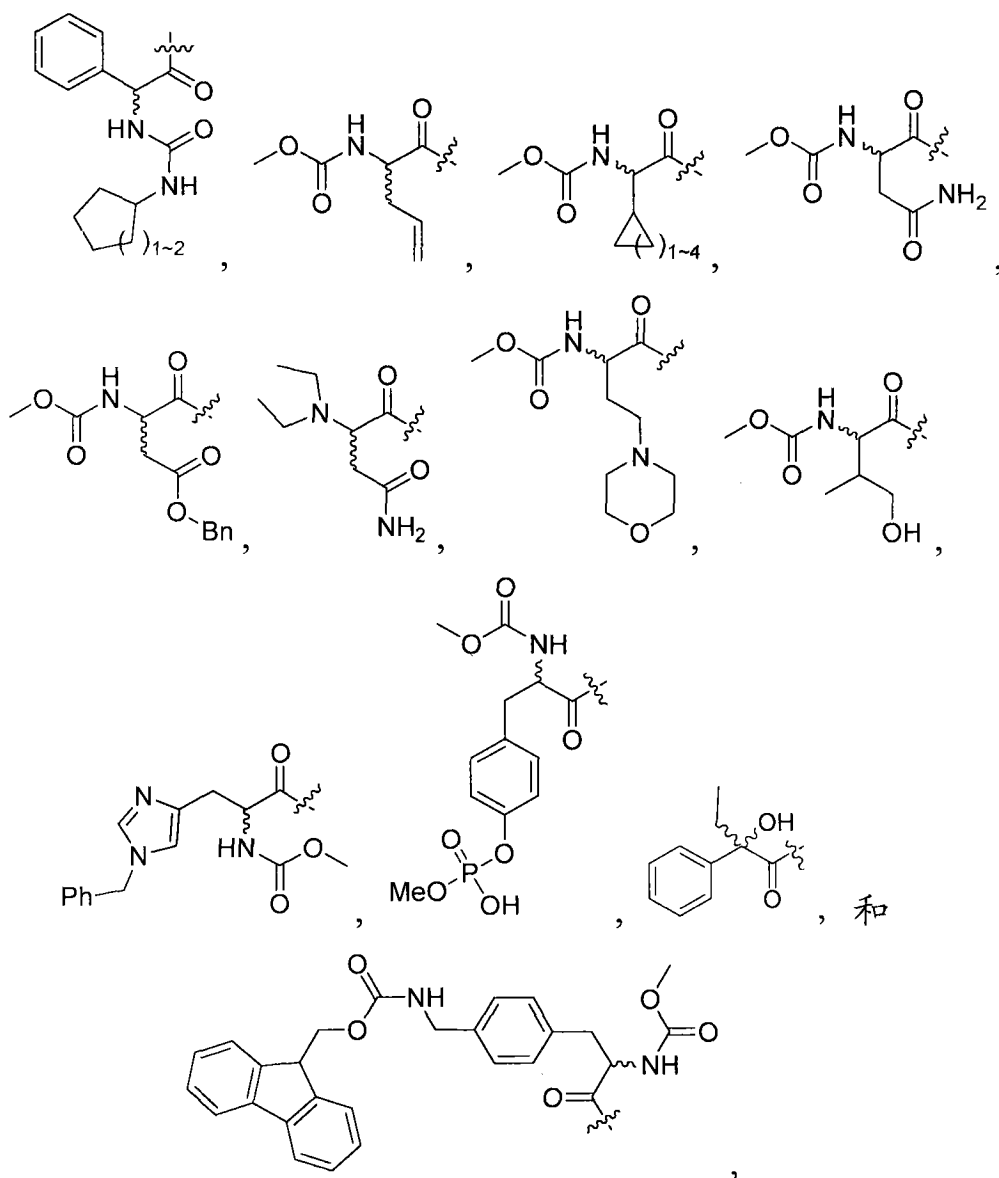
[0276] Z 为氧 (O)、硫 (S)，或 NH；

[0277] L^1 为  或 ；

[0278] L^2 为  或  和

[0279] R^1 和 R^2 为相同的且选自：

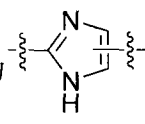
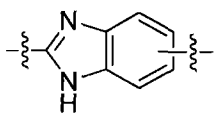
[0280]

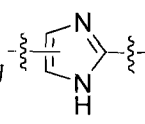
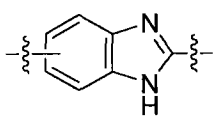


[0281] 其中结构中的波浪形键接 (a squiggle bond) ($\sim$) 表示该键可呈或者 (R)- 构型或者 (S)- 构型, 只要不违反化学键接原理即可。

[0282] 在第一个方面的第十七个实施方案中, 本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0283] Z 为氧 (O)、硫 (S), 或 NH;

[0284] L^1 为  或  ;

[0285] L^2 为  或  ;

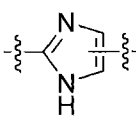
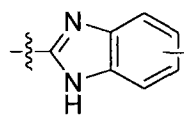
[0286] R^1 为 $-C(O)R^x$;

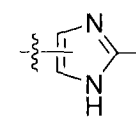
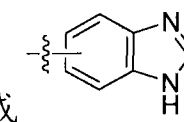
[0287] R^2 为 $-C(O)R^y$; 和

[0288] R^x 和 R^y 均为叔丁氧基。

[0289] 在第一个方面的第十八个实施方案中,本公开提供式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

[0290] Z 为氧 (O)、硫 (S),或 NH;

[0291] L^1 为  或  ;

[0292] L^2 为  或  和 ;

[0293] R^1 和 R^2 均为氢。

[0294] 在第一个方面的第十九个实施方案中,本公开下提供选自以的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0295] (2S,2'-S)-2,2'-(苯并[1,2-d:4,5-d']双[1,3]噻唑-2,6-二基双(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5,2-二基))二(1-吡咯烷羧酸二叔丁基酯);

[0296] 2,6-双(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯并[1,2-d:4,5-d']双[1,3]噻唑;

[0297] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯;

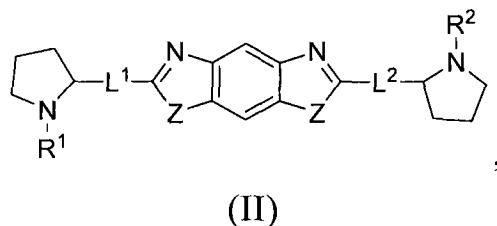
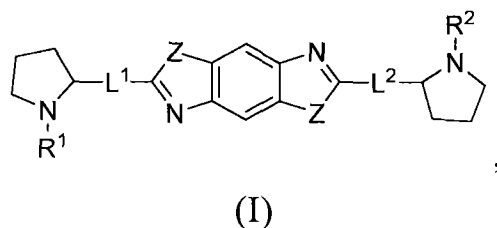
[0298] 二甲基([1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2,6-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))双氨基甲酸酯;

[0299] ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯;和

[0300] 其相应的立体异构体和互变异构体。

[0301] 在第二个方面,本公开提供组合物,其包含式 (I) 或式 (II) 化合物:

[0302]



[0303] 或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体,其中式 (I) 和式 (II) 根据在本公开的第一个方面中的任何上述实施方案所定义。

[0304] 在第二个方面的第一个实施方案中,所述组合物还包含至少一个具有抗 HCV 活性的另外的化合物。

[0305] 在第二个方面的第二个实施方案中,至少一个另外的化合物 s 是干扰素或利巴韦林。

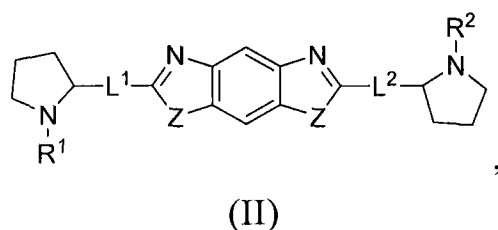
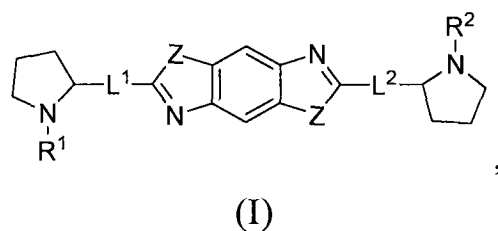
[0306] 在第二个方面的第三个实施方案中,干扰素选自干扰素 α 2B, 聚乙二醇化(pegylated) 干扰素 α , 复合干扰素, 干扰素 α 2A, 和类淋巴母细胞干扰素 τ (tau)。

[0307] 在第二个方面的第四个实施方案中,本公开提供包含式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,药学上可接受的载体,和至少一个具有抗 HCV 活性的另外的化合物的组合物,其中至少一个另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、促进产生 1 型辅助性 T 细胞应答的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫德、利巴韦林、肌苷 5' - 一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0308] 在第二个方面的第五个实施方案中,本公开提供包含式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,药学上可接受的载体,和至少一个具有抗 HCV 活性的另外的化合物的组合物,其中至少一个另外的化合物有效抑制选自以下靶标的功能以治疗 HCV 感染: HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 脱出 (HCV egress)、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

[0309] 在第三个方面,本公开提供治疗患者的 HCV 感染的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物:

[0310]



[0311] 或其药学上可接受的盐,其中式 (I) 和式 (II) 根据在本公开的第一个方面中的任何上述实施方案所定义。

[0312] 在第三个方面的第一个实施方案中,所述方法还包含在给予式 (I) 化合物或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐之前、之后或同时给予至少一种具有抗 HCV 活性的另外的化合物。

[0313] 在第三个方面的第二个实施方案中,至少一种另外的化合物为干扰素或利巴韦林。

[0314] 在第三个方面的第三个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合 α 干扰素、干扰素 α 2A 和类淋巴母细胞干扰素 τ 。

[0315] 在第三个方面的第四个实施方案中,本公开提供治疗患者的 HCV 感染的方法,该

方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐并且在给予式 (I) 化合物或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐之前、之后或同时给予至少一种具有抗 HCV 活性的另外的化合物,其中至少一种另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、促进产生 1 型辅助性 T 细胞应答的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫德、利巴韦林、肌苷 5' - 一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0316] 在第三个方面的第五个实施方案中,本公开提供治疗患者的 HCV 感染的方法,该方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐,并且在给予式 (I) 化合物或式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐之前、之后或同时给予至少一种具有抗 HCV 活性的另外的化合物,其中至少一种另外的化合物有效抑制选自以下靶标的功能以治疗 HCV 感染: HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 脱出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

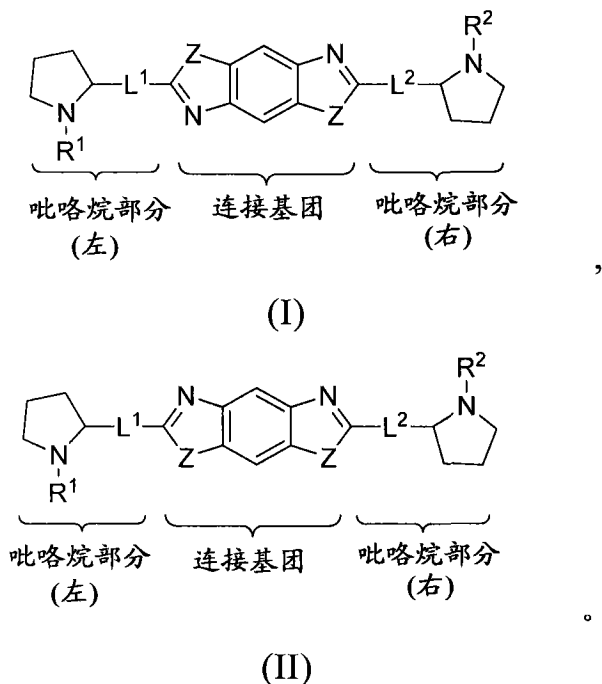
[0317] 本公开的其它方面可包括本文公开的实施方案的合适的组合。

[0318] 另外的其它方和实施方案可在本文提供的说明书中发现。

[0319] 本公开在本文中的描述应当解释为与化学成键的定律和原则一致。在某些情况下,为了在任何给定位置容纳取代基,可能必需去掉氢原子。

[0320] 式 (I) 和式 (II) 结构的某些特征进一步举例说明如下:

[0321]



[0322] 在如上所述的式 (I) 或式 (II) 中,“连接体”左侧的“吡咯烷部分”在关于以下方面独立于所述连接体右侧的“吡咯烷部分”,例如,(1) 吡咯烷氮上的取代基 (R^1 或 R^2) 和 (2) 吡咯烷环的立体化学。然而,在以下情况下, R^1 和 R^2 优选为相同的,和 / 或两个吡咯烷环的立体化学优选为相同的。

[0323] 应该理解,“左”侧或“右”侧上的吡咯烷部分的描述仅仅是为了举例说明的目的,其不以任何方式显著本公开的范围。

[0324] 在分子任何一侧的吡咯烷部分,吡咯烷环上的碳的立构发生中心可呈现或者 (R)- 或者 (S)- 构型,如下所图示:

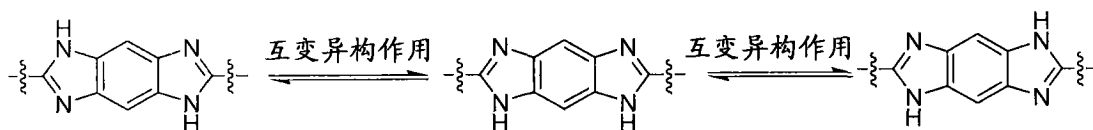
[0325]



[0326] 因此,本公开意欲—覆盖所有的立体异构体,即使在结构中描述单一立体异构体,或没有描述立体化学时。同样地原则也适用于 R^1 和 R^2 基团。

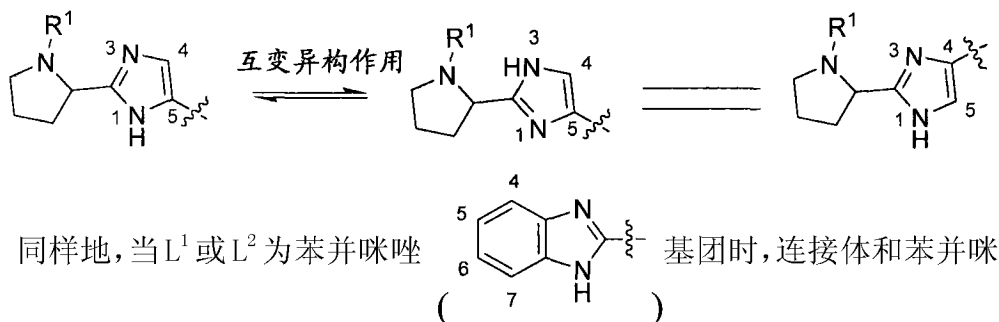
[0327] 当 Z 为 NH ,由于下面所示的可能的互变异构作用,式 (I) 的连接基团和式 (II) 的连接体基团可被视为等同的:

[0328]



[0329] 在式 (I) 或式 (II) 中,连接基团和 L^1 或 L^2 之间的连接可发生在 L^1 或 L^2 上的任何可利用的位置上。更特别是,当 L^1 或 L^2 是咪唑基团时,连接可发生在咪唑环上的或者 C-4 或者 C-5 位置上。如本领域普通技术人员应该理解的,由于咪唑环的互变异构作用,C-4 位置的键结可视为与 C-5 位置的键结等同,如在下面的等式所示:

[0330]

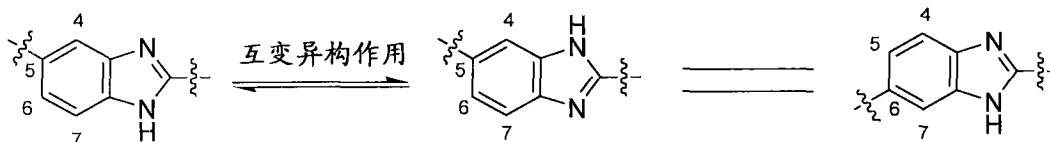


[0331] 同样地,当 L^1 或 L^2 为苯并咪唑



间的连接可发生在苯并咪唑基团的苯环上的 C-4、C-5、C-6 和 C-7 的任何位置上。然而,C-5 或 C-6 位置上的连接是优选的。如本领域普通技术人员应该理解的,由于咪唑环的互变异构作用,C-5 位置的键结可视为与苯环的 C-6 位置的键结等同,如在下面的等式所示:

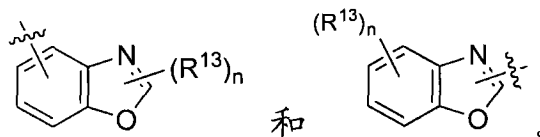
[0332]



[0333] 因此,本公开意欲涵盖所有可能的互变异构体,甚至当结构中只描述其中的一种时。

[0334] 在本公开中,结构中的浮动键(例如 $\text{---}\xi\text{---}$)或浮动取代基(例如 $\text{---}R^{13}$)表示所述键或取代基可通过从可利用的位置上除去氢而连接在结构的任何可利用的位置上。应清楚的是在双环或多环结构中,除另有特别说明,浮动键或浮动取代基的位置不限于特定环的这样的键或取代基的位置。因此,下列两种取代基应认为是等价的

[0335]



[0336] 应该理解,化合物应清楚的是本公开所包括的化合物是用作药物时适当稳定的那些化合物。

[0337] 分子中特定位置处的任何取代基或变量的定义意欲都独立于其在该分子中其它处的定义。例如,对于取代基 $(R^{10})_n$,当 n 是 2 时,两个 R^{10} 基团中的每一个可以相同或不同。

[0338] 本说明书中所引用的所有专利、专利申请和参考文献都通过引用其全部结合到本文中。在不一致的情况下,以本公开(包括定义)为准。

[0339] 定义

[0340] 以上对所定义的各个基团都提供了定义。另外,应使用下列定义。

[0341] 本文所用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数范围,除非文中另有明确说明。

[0342] 除非另有说明,否则本公开的所有芳基、环烷基、杂芳基和杂环基基团可以如其各自相应定义中所述一样被取代。例如,芳基烷基中的芳基部分可以如术语“芳基”定义中所述一样被取代。

[0343] 除另有说明,本公开的所有芳基、环烷基、杂芳基和杂环基可按其各自分别代表的定义中所述被取代。例如芳基烷基的芳基部分可按术语“芳基”定义中所述被取代。

[0344] 本文所用术语“乙酰基”指 $-C(O)CH_3$ 。

[0345] 本文所用术语“链烯基”指单价、直或支链烃,其在链中具有一或多个,优选一或两个双键。链烯基的双键可不结合或结合另一个不饱和基团。适合的链烯基包括,但不限于 C_2 - C_{10} 链烯基,如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。链烯基可为未取代的或被一或两个适合的取代基取代。

[0346] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基(CH_3O-)、乙氧基(CH_3CH_2O-)和叔丁氧基($(CH_3)_3CO-$)。

[0347] 本文所用的术语“烷基”指衍生自通过从其中一个饱和碳中除去一个氢原子的直或支链饱和烃的基团。所述烷基优选包含 1-10 个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基和叔丁基。

[0348] 本文所用的术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基。烷基羰基的代表性实例包括但不限于乙酰基($-C(O)CH_3$)、丙酰基($-C(O)CH_2CH_3$)、正丁酰基($-C(O)CH_2CH_2CH_3$)和 2,2-二甲基丙酰基或新戊酰基($-C(O)C(CH_3)_3$)。

[0349] 本文所用的术语“烯丙基”指 $-CH_2CH=CH_2$ 。

[0350] 本文所用的术语“芳基”指衍生自通过从芳环中除去氢原子的芳族碳环的基团。所述芳基可以是单环、双环或多环的,其中在双环或多环芳基中,所述芳族碳环可稠合在另一个 4-至 6-元芳族或非芳族碳环上。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、茛满基、茛基、萘基和 1,2,3,4-四氢萘-5-基。

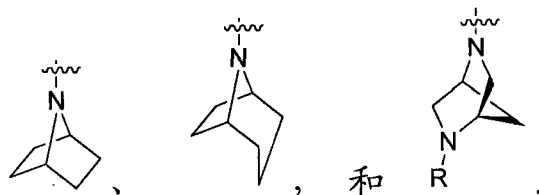
[0351] 本文所用的术语“芳基烷基”指被 1、2 或 3 个芳基取代的烷基,其中芳基烷基的芳基部分可任选被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_6

烷氧基、卤素、氰基和硝基。芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、2- 苯基 -1- 乙基 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$)、(萘 -1- 基) 甲基和 (萘 -2- 基) 甲基。

[0352] 本文所用的术语“苄基”指其中氢原子之一被苯基取代的甲基,其中苯基可任选被 1-5 个独立地选自甲基、三氟甲基 ($-\text{CF}_3$)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、卤素和硝基 ($-\text{NO}_2$) 的取代基取代。苄基的代表性实例包括但不限于 PhCH_2- 、4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ 和 2,4,6- 三甲基 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ 。

[0353] 本文所用的术语“桥接双环”指在两个环成员之间包含一个桥头的环结构,其中所述环和桥头可任选独立地包含一或多个,优选 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。桥接双环环结构的示例性实例包括但不限于:

[0354]



[0355] 本文所用的术语“Cap”或“cap”指位于式 (I) 或式 (II) 化合物中吡咯烷环的氮原子上的基团。应清楚的是:“Cap”或“cap”也可指为式 (I) 或式 (II) 化合物中最终“cap”的前体的试剂,其用作增添吡咯烷氮上的基团的反应中的起始原料,以得到最终产物,即包含将存在于式 (I) 或式 (II) 化合物中的官能化吡咯烷的化合物。

[0356] 本文所用的术语“羰基”指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0357] 本文所用的术语“羧基”指 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0358] 本文所用的术语“氰基”指 $-\text{CN}$ 。

[0359] 本文所用的术语“环烷基”指衍生自通过从饱和碳环中除去氢原子的饱和碳环的基团,该碳环优选具有 3-8 个碳原子,其中所述饱和碳环可任选稠合于一或两个其它的芳族或非芳族碳环。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基、环己基和 1,2,3,4- 四氢萘 -1- 基。

[0360] 本文所用的术语“甲酰基”指 $-\text{CHO}$ 。

[0361] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”指 F、Cl、Br 或 I。

[0362] 本文所用的术语“卤代烷氧基”指通过氧原子连接于母体分子部分上的卤代烷基。

[0363] 本文所用的术语“卤代烷基”指被至少一个卤原子取代的烷基。卤代烷基可以是所有氢原子都被卤素取代的烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于三氟甲基 (CF_3-)、1- 氯乙基 ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2-$) 和 2,2,2- 三氟乙基 (CF_3CH_2-)。

[0364] 本文所用的术语“杂芳基”指衍生自通过从其芳环中除去氢原子的含有至少一个芳环的单环、双环或多环化合物的基团,所述芳环包含一或多个,优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。如本领域技术人员熟知的那样,杂芳基环比其全碳对应的环具有较小的芳香族特征。因此,对于本公开目的来讲,杂芳基仅需要具有一定程度的芳族特性。杂芳基的示例性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基 (purazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3,)- 和 (1,2,4)- 三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异 噻唑基、噻唑基、异 噻唑基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并异 噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基和吡咯并吡啶基。

[0365] 本文所用的术语“杂芳基烷基”指被 1、2 或 3 个杂芳基取代的烷基。

[0366] 本文所用的术语“杂双环基”指包含两个稠合或桥接环的环结构,其包括碳和一或多个,优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂双环环结构是杂环的子集,且可以是饱和或不饱和的。杂双环环结构的实例包括但不限于茛菪烷、奎宁环和 7-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0367] 本文所用的术语“杂环基”指衍生自通过从非芳环中除去氢原子的含有至少一个非芳环的单环、双环或多环化合物的基团,所述芳环包含一或多个,优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基包含杂双环基。本公开的杂环基可通过该基团中的碳原子或氮原子连接于母体分子部分。杂环基的实例包括但不限于吗啉基、咪唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫代吗啉基和吡啶基。

[0368] 本文所用的术语“杂环基烷基”指被 1、2 或 3 个杂环基取代的烷基。

[0369] 本文所用的术语“羟基”指 $-OH$ 。

[0370] 本文所用的术语“硝基”指 $-NO_2$ 。

[0371] 本文所用的术语“ $-NR^aR^b$ ”指通过氮原子连接于母体分子部分的两个基团 R^a 和 R^b ,或者可选择地, R^a 和 R^b 与其连接的氮原子一起形成 5- 或 6- 元环或者稠合- 或桥接双环环结构,其任选包含 1、2 或 3 个独立地选自氮、氧和硫的其它杂原子。术语“ $-NR^cR^d$ ”定义类似。

[0372] 本文所用的术语“(NR^aR^b) 烷基”指被 1、2 或 3 个 $-NR^aR^b$ 基团取代的烷基。术语“(NR^cR^d) 烷基”定义类似。

[0373] 本文所用的术语“氧代”指 $=O$ 。

[0374] 本文所用的术语“磺酰基”指 $-SO_2-$ 。

[0375] 在本公开的化合物中存在不对称中心。这些中心用符号“R”或“S”标注,这取决于手性碳原子周围取代基的构型。应该理解,本公开包括具有抑制 NS5A 的能力的所有立体化学异构体或其混合物。化合物的各个立体异构体可通过以下方法合成地制备:由含有手性中心的市售原料合成;或者通过制备对映体产物的混合物后,再通过例如转化成非对映体的混合物的分离后,再通过分离或重结晶、色谱技术;或者从手性色谱柱上直接分离出对映体。特定立体化学结构的起始化合物是市售可获得的,或者可以通过本领域已知技术制备和拆分。

[0376] 本公开的某些化合物还可以不同的稳定构象形式存在,这类构象形式是可分离的。由于不对称单键周围阻碍旋转(例如因空间位阻或环张力)所致的扭转不对称性,可以使不同的构象异构体分离开来。本公开包括这些化合物的每一种构象异构体及其混合物。

[0377] 术语“本公开的化合物”和等同表述意指包括式(I)或式(II)化合物和药学上可接受的对映体、非对映体及其盐。同样,提及中间体时意指包括本文允许的中间体的盐。

[0378] 本公开意欲包括出现在本化合物中的所有原子的同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。通常的例子但并非限定,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。本发明的同位素标记化合物一般可通过本领域技术人员熟知的常规技术制备,或者通过本文所述的类似方法制备,但是用适当同位素标记的试剂代替其它所用的非标记试剂进行。这样的化合物可具有多种潜在用途,例如用作确定生物活性中的标准品和试剂。在稳定的同位素的情况下,这样的化合物可具有较好改善生物学、药理学或药动学特性的潜力。

[0379] 本公开的化合物可作为药学上可接受的盐存在。本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本公开的化合物的盐或两性离子形式,它们是水溶性或油溶性的,或是可分散的,它们在合理的医学判断范围内,适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或并发症,此与合理的利益/风险比相称,并有效用于其既定用途。可在化合物最终的分离和纯化期间制备其盐,或者可单独使合适的氮原子与合适的酸反应来制备化合物的盐。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐;二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲基苯磺酸盐(mesitylenesulfonate)、甲磺酸盐、亚萘基磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑姆酸盐(palmoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。可用于形成药学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸及有机酸,无机酸有例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,有机酸有例如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0380] 可以在化合物最终的分离和纯化期间通过使羧基与合适的碱(例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐)反应或者与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备碱加成盐。药学上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒的季铵阳离子例如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺和N,N'-二苄基乙二胺。用于形成碱加成盐的其它代表性的有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0381] 当可用于治疗时,治疗有效量的式(I)或式(II)化合物及其药学上可接受的盐可作为未加工的化学药品给予,还可作为药物组合物的活性成分提供。因此,本公开还提供药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种(优选1-3种)药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本文所用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有意义的患者益处(例如持续减少病毒负荷)的各活性组分的总量。当用于单独的活性成分单独给药时,该术语仅指该成分。当组合应用时,该术语则是指不论依次或同时联合给药时,都引起治疗效果的活性成分的合并量。式(I)或式(II)化合物及其药学上可接受的盐如上所述。载体、稀释剂或赋形剂在其与制剂其它成分相容以及对其接受者无害的意义上讲,必需是可接受的。根据本公开的另一个方面,还提供用于制备药物制剂的方法,该方法包括将式(I)或式(II)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(优选1-3种)药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂混合。本文所用的术语“药学上可接受的”是指这样的化合物、原料、组合物和/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或其它问题和并发症,此与合理的利益/风险比相称,并有效用于其既定用途。

[0382] 药物制剂可呈单位剂型,每个单位剂量含有预定量的活性成分。本公开的化合物的剂量水平介于约0.01-约250毫克/千克(“mg/kg”)体重/天之间,优选介于约0.05-约100mg/kg体重/天之间,常常以单一疗法用于预防或治疗HCV介导的疾病。本公开的药物组合物通常将按每天约1次至约5次或者作为连续输注给予。这类给药法可用作长期或短

期疗法。可与载体材料混合以制备单一剂型的活性成分的量将根据待治疗的疾病、病情的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、疗程和患者年龄、性别、体重和身体状况而改变。优选的单位剂型制剂是含有本文上述活性成分的日剂量或分剂量或其适宜分数的单位剂型制剂。一般来说,用明显低于化合物最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以较小的增量来加大剂量直到在这类情况下达到最佳效果。一般而言,最理想地给予化合物的浓度水平是通常可在抗病毒方面提供有效结果而又不致于引起任何有害或有毒的副作用。

[0383] 当本公开的组合物包含本公开的化合物及一种或多种其它治疗药或预防药的组合时,化合物和另外的药物二者的剂量水平通常在单一疗法方案中,占正常给药剂量的约10-150%,更优选占正常给药剂量的约10%至80%之间。

[0384] 药物制剂可适合于通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括口服或舌下含服)、直肠、鼻、局部(包括口服、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内(intralesional)、静脉内或者真皮内注射或输注)途径。这类制剂可按药剂学领域的任何已知方法制备,例如通过将活性成分与载体或赋形剂混合。优选口服给药或注射给药。

[0385] 适合于口服给药的药物制剂可按独立的单位提供,例如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫制剂或起泡制剂(whips);或水包油乳液剂或油包水乳液剂。

[0386] 举例来说,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,活性药物组分可与药学上可接受的口服无毒惰性载体(例如乙醇、甘油、水等)相混合。通过将化合物粉碎成合适的微细尺寸,并与被同样粉碎的药用载体(例如淀粉或甘露醇等可食用的碳水化合物)混匀来制备散剂。还可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0387] 通过制备如上所述的粉状混合物,并装填到成形的明胶壳内,来制备胶囊剂。在装填操作之前,可将助流剂和润滑剂(例如胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固态聚乙二醇)加到粉状混合物中。还可加入崩解剂或增溶剂(例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠)以改善胶囊剂摄入后的药物利用度。

[0388] 此外,需要或必需时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、西黄蓍胶或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。例如,通过制成粉状混合物,制粒或预压片(slugging),添加润滑剂和崩解剂,压制成片,从而制成片剂。将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基料,并任选与粘合剂(例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶液阻滞剂(例如石蜡)、吸收加速剂(例如季盐)和/或吸收剂(例如皂土、高岭土或磷酸二钙)混合,来制备粉状混合物。可用粘合剂(例如糖浆、淀粉浆、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或者纤维素材料或聚合物材料溶液)润湿后加压过筛,将粉状混合物制粒。制粒的一个替代方法是,可将粉状混合物通过压片机,结果是将成形不佳的团块再击碎制成颗粒。可通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油使颗粒润滑以防止粘到片剂成形冲模上。然后将经润滑的混合物压制成片剂。本公开的化合物还可与自由流动的惰性载体混合,无需通过制粒或预压片步骤便可直接压

制成片剂。可提供透明或不透明的由虫胶密封衣、糖衣或聚合材料衣和蜡质抛光衣 (polish coating of wax) 组成的保护性包衣材料。可将染料加到这些包衣材料中以区别不同的单位剂量。

[0389] 口服液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂可以剂量单位形式制备,从以使定量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于适当调味的含水溶液中来制备,而酏剂可通过使用无毒溶媒制备。还可加入增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人造甜味剂)等。

[0390] 如果适当的话,可将用于口服给药的剂量单位制剂微胶囊化。也可将制剂制成延时或持续释放,例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中。

[0391] 式(I)或式(II)化合物及其药学上可接受的盐还可以脂质体递药系统给予,例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体。脂质体可由多种磷脂(例如胆固醇、十八烷基胺或磷脂酰胆碱)构成。

[0392] 式(I)或式(II)化合物及其药学上可接受的盐也可通过使用单克隆抗体作为单独的载体(化合物分子与之偶联)递药。化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,化合物可与一类生物可降解的聚合物偶联,用于达到药物的控释,这类聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯(polepsilon caprolactone)、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联共聚物或两亲性嵌段共聚物。

[0393] 适于经皮给药的药物制剂可作为离散的贴剂(discrete patches)存在,以在长时间段内保持与接受者表皮密切接触。例如,活性成分可由贴剂通过离子电渗疗法传递,一般如在 *Pharmaceutical Research* 1986,3(6),318 中所述。

[0394] 适合于局部给药的药物制剂可制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0395] 为治疗眼部或其它外部组织,例如口腔和皮肤,制剂优选作为局部软膏剂或霜剂使用。当制备软膏剂时,可使用所述活性成分与或者石蜡或者水-可溶混的软膏基质。或者,可将活性成分用水包油霜剂基质或油包水基质制成霜剂。

[0396] 适用于局部给予眼睛的药物制剂包括滴眼液,其中活性组分溶解或悬浮于适当的载体,特别是水性溶剂中。

[0397] 适用于口腔内局部给药的药物制剂包括锭剂、软锭剂和口腔洗剂。

[0398] 适合于直肠给药的药物制剂可作为栓剂或作为灌肠剂提供。

[0399] 适合于经鼻给药的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径为例如 20-500 微米范围的粗粉剂,其通过以鼻吸入方式给药,即通过从接近鼻子的粉剂容器中通过鼻通道快速吸入。适合于作为鼻腔喷雾剂或滴鼻剂给药的合适制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水性溶液剂或油性溶液剂。

[0400] 适合于通过吸入给药的药物制剂包括微细粒子粉剂(dusts)或细雾剂(mists),其可用不同类型计量的剂量压缩气溶胶、雾化吸入器或吹入器制备。

[0401] 适合于阴道给药的药物制剂可以阴道栓、阴道塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂提供。

[0402] 适于胃肠外给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂及水性和非水性无菌混悬剂,水性和非水性无菌注射溶液剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂,并使制剂与待接受者血液等渗的溶质;水性和非水性无菌混悬剂可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以单位剂量或多剂量容器提供,例如密封的安瓿和小瓶,并可保存在冷冻-干燥(冻干)条件下,只需在临用前即刻加入无菌液体载体例如注射用水。临用时配制的注射溶液剂和混悬剂可由无菌粉针剂、颗粒剂和片剂制备。

[0403] 应该理解,除了以上特别提到的成分以外,制剂还可包括与所述制剂类型有关的本领域常用的其它成分,例如适合于口服给药的这类制剂可包括矫味剂。

[0404] 术语“患者”包括人和其它动物两者。

[0405] 术语“治疗”是指:(i) 在可易患疾病、障碍和/或病症但尚未被确诊患有疾病、障碍和/或病症的患者中防止疾病、障碍或病症的发生;(ii) 抑制疾病、障碍或病症,即阻止其发展;和(iii) 缓解疾病、障碍或病症,即使疾病、障碍和/或病症消退。

[0406] 本公开的化合物还可与环孢菌素(例如环孢菌素 A)一起给药。已表明,环孢菌素 A 在临床试验中具有抗 HCV 活性(Hepatology 2003,38,1282;Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004,313,42;J. Gastroenterol. 2003,38,567)。

[0407] 下表 1 中列出了一些可与本公开的化合物一起给药的示例性化合物的实例。在联合疗法中,本公开的化合物可与其它抗 HCV 活性化合物共同或分开给药,或者将化合物掺到组合物中。

[0408] 表 1

[0409]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
NIM811		亲环蛋白抑制剂	Novartis
日达仙(Zadaxin)		免疫调节剂	Sciclone
Suvus		亚甲基蓝	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley

[0410]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
巴他布尔 (Batabulin) (T67)	抗癌药	β -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒药	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒药	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒药	HCV 抑制剂	Achillion/Gilead
吡唑并嘧啶化合物和盐(得自 WO-2005047288, 2005 年 5 月 26 日)	抗病毒药	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒药	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
美泊地布 (Merimepodib) (VX-497)	抗病毒药	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒药	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel

[0411]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
替拉瑞韦 (Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	抗病毒药	NS3 丝氨酸蛋白酶 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Wyeth/Viropharm a
NM-283	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Idenix/Novartis
GL-59728	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Roche
R1626	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制 剂	Merck
JTK-003	抗病毒药	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒药	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
利巴韦林	抗病毒药	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒药	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

[0412]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
Heptazyme	抗病毒药	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
骁悉(CellCept)	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	干扰素	白蛋白 IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
干复津 A (Infergen A)	干扰素	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- ω	Intarcia Therapeutics

[0413]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
IFN-β和 EMZ701	干扰素	IFN-β和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
利比(Rebif)	干扰素	IFN-β1a	Serono, Geneva, Switzerland
罗菟忒(Roferon A)	干扰素	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
甘乐能(Intron A)	干扰素	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
甘乐能和日达仙	干扰素	IFN-α2b/α1-胸腺素	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN-α2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干扰素-β	干扰素	干扰素-β-1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen/Valentis
惠福仁 (Wellferon)	干扰素	类淋巴母细胞 IFN-αn1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN-α	Viragen Inc., Plantation, FL
派罗欣(Pegasys)	干扰素	聚乙二醇化 IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

[0414]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
派罗欣和 Ceplene	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/ 免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
派罗欣和利巴韦林	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/利巴韦林	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	保肝药	抗纤维变性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	保肝药	半胱天冬酶抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒药	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering-Plough
TMS-435	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium

[0415]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
BI-201335	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒剂	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒剂	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒剂	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒剂	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead

[0416]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
Peg-interferon lamda	抗病毒剂	干扰素	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

[0417] 本公开的化合物还可用作实验室试剂。化合物可在为设计病毒复制实验、验证动物实验系统和结构生物学研究提供研究工具方面发挥作用,以进一步加深对 HCV 疾病机制的认识。此外,本公开的化合物可用于通过例如竞争性抑制来建立或确定其它抗病毒化合物的结合位点。

[0418] 本公开的化合物还可用来处理或防止病毒污染材料,从而降低接触这类材料的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险,所述材料为例如血液、组织、手术器械和衣物、实验室仪器和衣物及采血或输血设备和材料。

[0419] 当通过合成方法制备,或者通过代谢过程(包括发生在人或动物身体内(体内)的那些过程)或者体外发生过程产生时,本公开意欲包括具有式(I)或式(II)的化合物。

[0420] 用于本申请的缩写,包括特别在下列示例性流程和实施例中的缩写为本领域技术人员所熟知。所使用的一些缩写如下:

[0421]

Me	甲基;
Et	乙基;
t-Bu	叔丁基;
iPr	异丙基;
min	分钟;
rt 或 RT	室温或保留时间(文中将指明);
TFA	三氟乙酸;
h 或 hr	小时;
DMSO	二甲亚砜;
DME	二甲醚;

[0422]

LDA	二异丙基氯化锂;
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺;
SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯;
TBAF	四丁基氟化铵;
EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉;
HATU	六氟磷酸 O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓;
iPr ₂ EtN	二异丙基乙胺;
DIEA	二异丙基乙胺;
DIPEA	二异丙基乙胺;
Hunig's	二异丙基乙胺;
Boc 或 BOC	叔丁氧基羰基;
DMAP	4-二甲基氨基吡啶;
HCl	盐酸;
Na ₂ SO ₄	硫酸钠;
MgSO ₄	硫酸镁;
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	双(三苯基膦)二氯化钯(II);
MCX 柱	Waters Oasis [®] MCX LP 提取柱。

[0423] 现结合某些实施方案描述本公开,但并不意欲使这些实施方案限定其范围。相反地,本公开将涵盖可包括在权利要求范围内的所有替换、修饰和等价物。因此,包括在特定实施方案中的下列实施例将举例说明本公开的实施例,应清楚的是这些实施例目的是用于示例性说明某些实施方案,并给出用以提供所认为是最有用的和易于理解其方法和概念性方面的说明。

[0424] 起始原料可由商业来源获得或者通过本领域普通人员了解的已确立的文献方法制备。

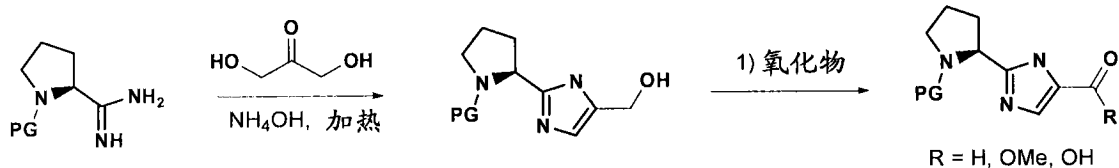
[0425] 实施例及制备方法

[0426] 纯度测定和低分辨率质谱分析在连接 Waters Micromass ZQ MS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行。

[0427] 本公开的实施例可根据以下合成流程制备。

[0428]

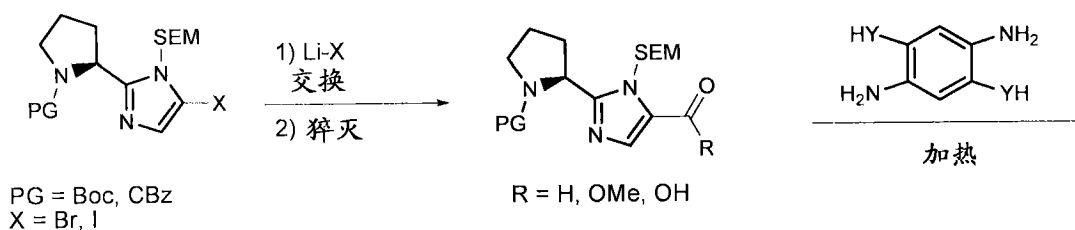
流程 1



[0429] 流程 1 描述 4-甲基羟基咪唑可通过脒 (imidamides) 与 1,3-二羟基丙酮在回流的氢氧化铵中反应来制备。然后可用已知的试剂或方法将伯醇氧化为醛或氧化为羧酸或酯。

[0430]

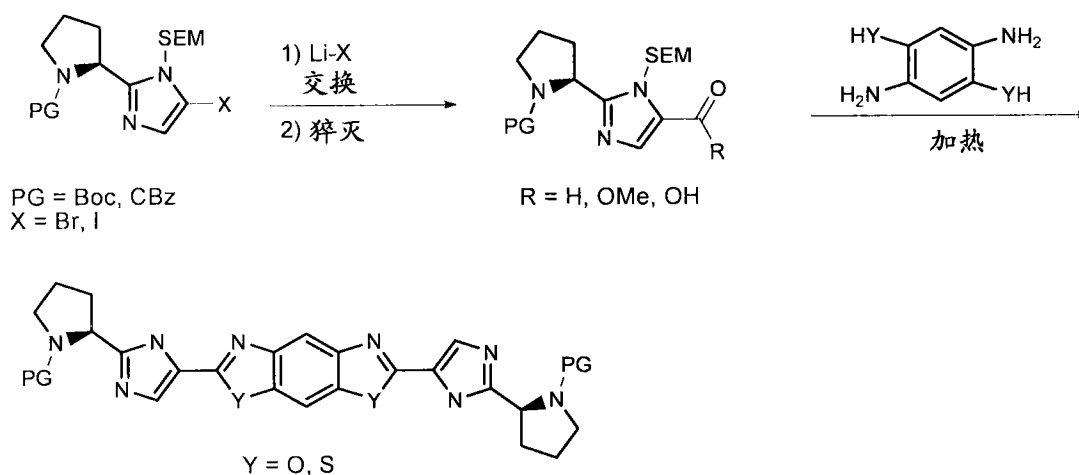
流程 2



[0431] 流程 2 描述用 4-用甲醛、4-羧酸或 4-羧酸酯制备咪唑的备选方法。已知的 4-卤代 (溴代或碘代) 咪唑与烷基锂的锂卤素交换 (Lithium halogen exchange) 可形成亲核试剂,其可用合适的亲电试剂如 (但不限于)DMF、二氧化碳或氯甲酸甲酯猝灭。官能化的咪唑与 1,4-二醇-2,5-二氨基苯、1,4-二硫酚-2,5-二氨基苯或 1,2,4,5-四氨基苯的反应可形成 C_2 -对称的双苯并咪唑、 C_2 -对称的双苯并噻唑或双苯并咪唑,其可带有两个附加的 4-咪唑。这些化合物可由以下步骤形成:使醛与苯胺氮缩合形成亚胺,然后环化并自发或直接氧化或通过首先由 4-咪唑羧酸和苯胺氮制备酰胺,然后升高的温度下,在酸性条件下环化而形成。

[0432]

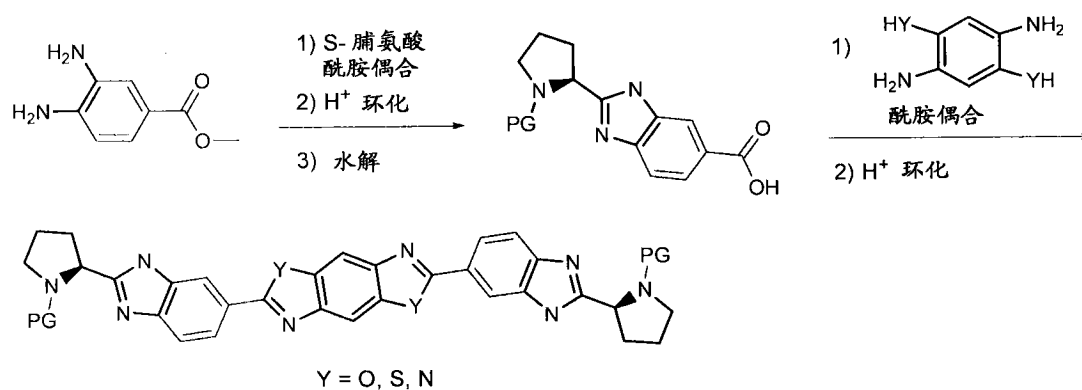
流程 3



[0433] 流程 3 类似于流程 2, 但描述带有两个连接的 4-咪唑的间-双苯开 噁唑或间-双苯并噻唑由 1,3- 二醇或 1,3- 二硫酚-4,6- 二氨基苯的形成

[0434]

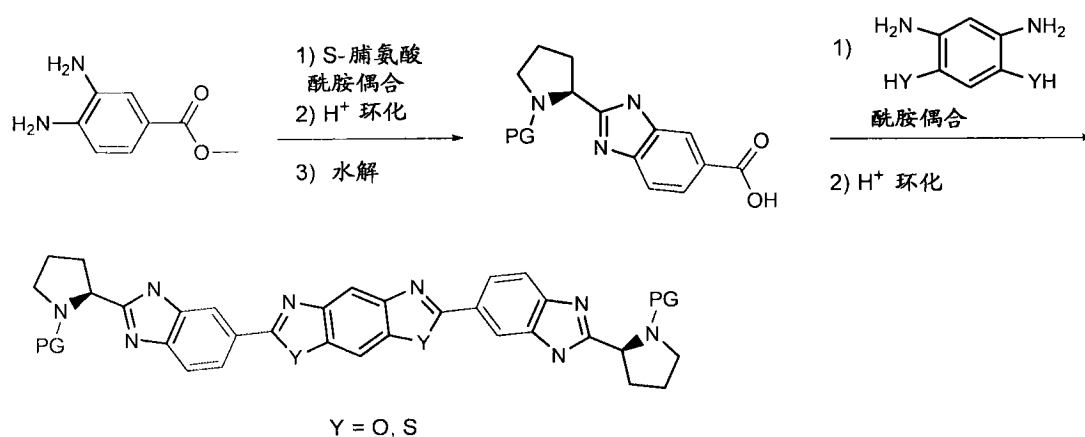
流程 4



[0435] 流程 4 描述苯并咪唑 6- 羧酸可通过 3,4- 二氨基苯甲酸甲酯与羧酸 (如脯氨酸) 的缩合, 接着经酸催化的环化和羧酸酯的水解而形成。 然后使用苯并咪唑 6- 羧酸以形成带有两个连接的 5- 苯并咪唑的 C_2 - 对称的双苯并 噁唑、 C_2 - 对称的双苯并噻唑或双苯并咪唑。这可通过标准酰胺偶合, 接着经酸催化的双环化实现。

[0436]

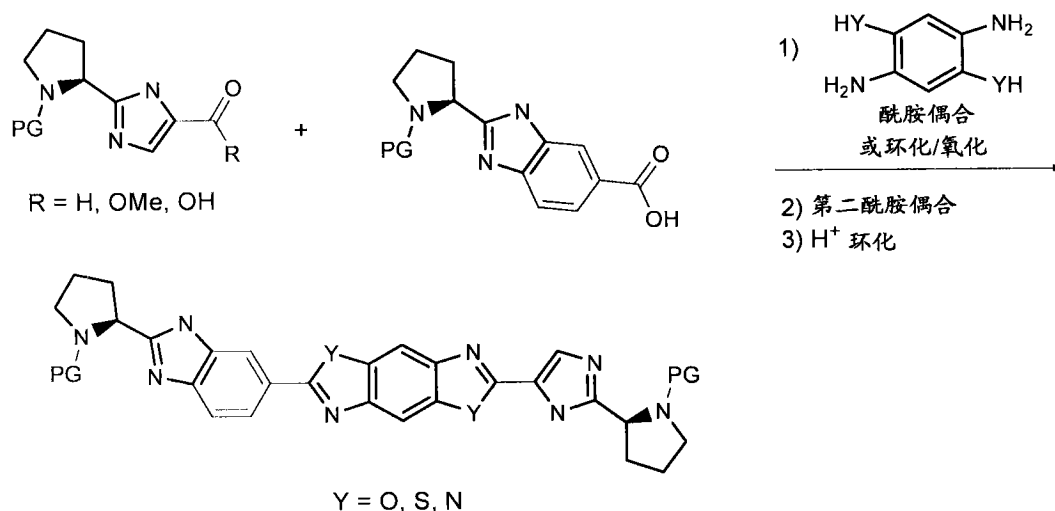
流程 5



[0437] 流程 5 类似于流程 4, 但描述带有两个连接的 5- 苯并咪唑的间- 双苯并 噁唑或双苯并噻唑由 1,3- 二醇 -4,6- 二氨基苯或 1,3- 二硫酚 -4,6- 二氨基苯的形成。

[0438]

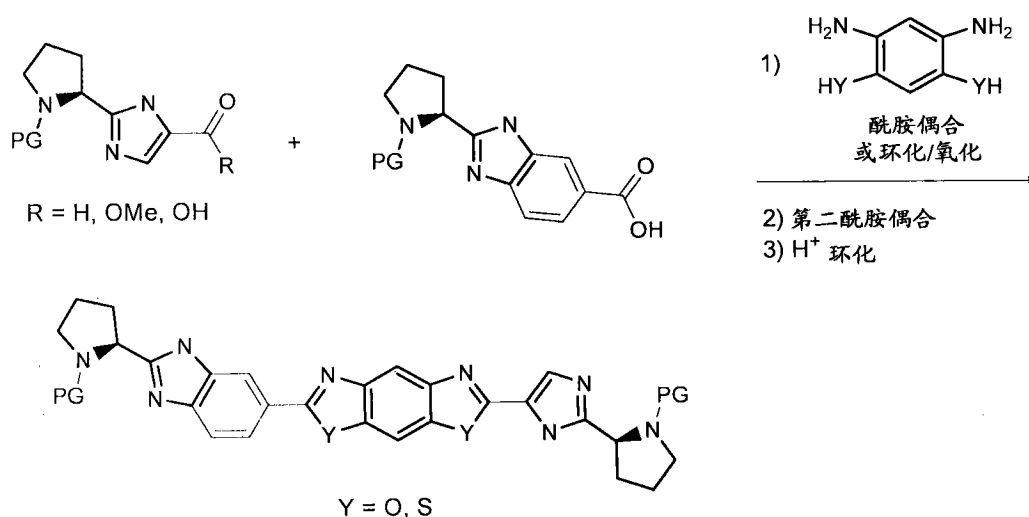
流程 6



[0439] 流程 6 描述用于制备带有一个 4- 咪唑和一个 5- 苯并咪唑的 C_2 - 对称的双苯并 噁唑、 C_2 - 对称的双苯并噻唑或双苯并咪唑的方法。这可通过使 1 当量 4- 官能化咪唑 (羧酸或甲醛) 与 1 当量 1,3- 二醇 -4,6- 二氨基苯、1,3- 二硫酚 -4,6- 二氨基苯或 1,2,4,5- 四氨基苯反应, 形成酰胺或一- 苯并 噁唑、苯并噻唑或苯并咪唑, 接着与苯并咪唑 6- 羧酸进行标准酰胺偶合和酸催化的一- 或双- 环化来完成。

[0440]

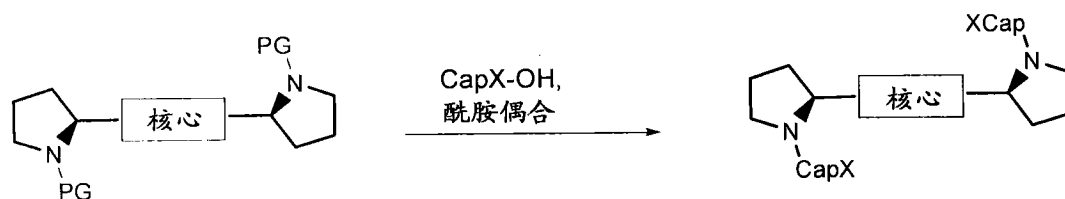
流程 7



[0441] 流程 7 类似于流程 2, 但描述带有一个 4-咪唑和一个 5-苯并咪唑的间-双苯并噁唑或间-双苯并噻唑的形成。

[0442]

流程 8

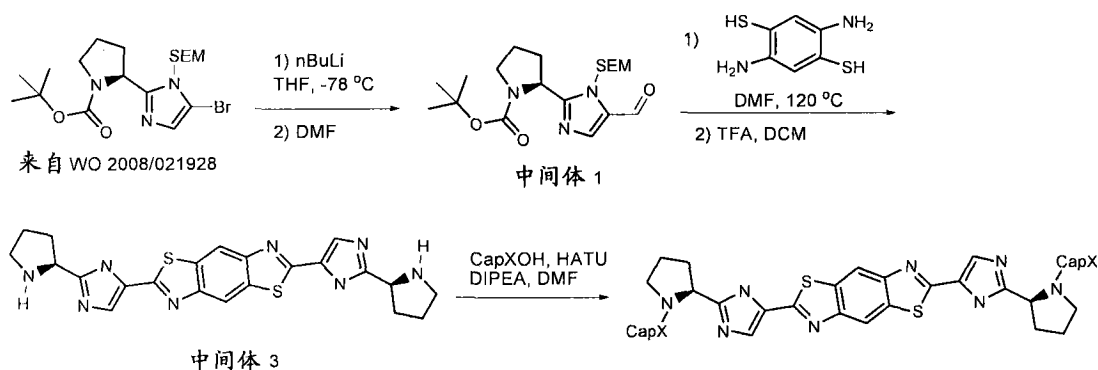


[0443] 流程 8 描述了制备本公开的分子的最终合成步骤。首先, 使可在流程 2-7 (TFA 或 HCl, 如果 PG 为例如 BOC 基团) 中合成的分子的标准去保护, 接着与羧酸进行标准酰胺偶合 (例如 HATU、DEPBT、EDC 或 CDI)。

[0444] 根据以下的合成流程, 制备本公开的实施例。

[0445]

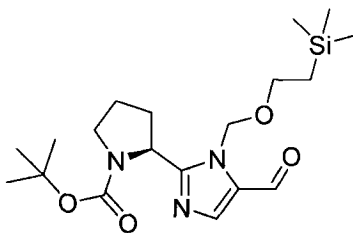
流程 9



[0446] 中间体 1

[0447] (S)-2-(5-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0448]



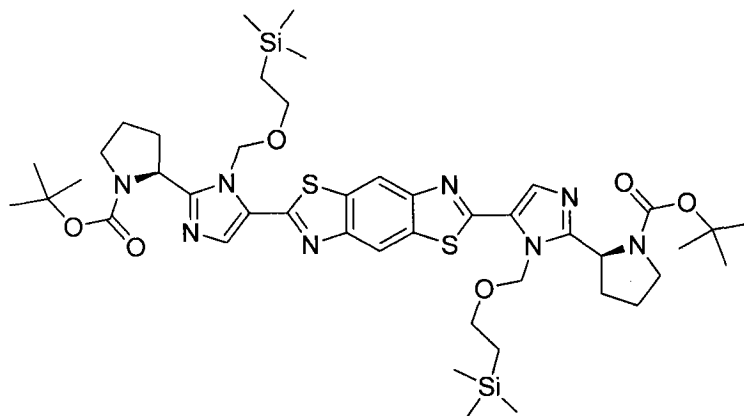
[0449] 于 -78°C ，将在己烷 (1.6mL, 4.00mmol) 中的正丁基锂 (2.5M) 滴加到 (S)-2-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (通过在 WO 2008/021928、WO 2008/021936 和 WO2008/021927 中描述的方法制备) (1.70g, 3.81mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 中的搅拌溶液中。于 -78°C ，将反应混合物搅拌 7min，然后用一份二甲基甲酰胺 (0.59mL, 7.6mmol) 猝灭。通过移去冷浴使该混合物升温至室温，允许再搅拌 1h，用水稀释并用乙酸乙酯提取 (2X)。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤，并浓缩。残留物经柱层析纯化 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液)，得到为黄色油状物的 (S)-2-(5-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (500mg, 1.26mmol, 33% 得率) 和区域异构体的 2 : 3 混合物。

[0450] LC-MS 保留时间 2.09min ;m/z 396(MH⁺)。LC 数据在装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录，使用检测波长 220nm 的 SPD-10AV UV-Vis 检测器。采用以下洗脱条件：流速 4mL/min, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B-0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度，梯度时间 3min，保持时间 1min，和分析时间 4min，其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA 和溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。LC-MS 数据使用 Micromass Platform，以电喷雾模式测定。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 9.85 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.91 (d, J = 10.7Hz, 0.6H), 5.46 (d, J = 10.7Hz, 0.4H), 5.21 (d, J = 11.0Hz, 1H), 5.10-4.86 (m, 1H), 3.76-3.43 (m, 4H), 2.49-1.87 (m, 4H), 1.40 (br s, 6H), 1.22 (br s, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

[0451] 中间体 2

[0452] (2S,2'-S)-2,2'-((苯并[1,2-d:4,5-d']双[1,3]噻唑-2,6-二基双(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5,2-二基))二(1-吡咯烷羧酸叔丁基酯))

[0453]



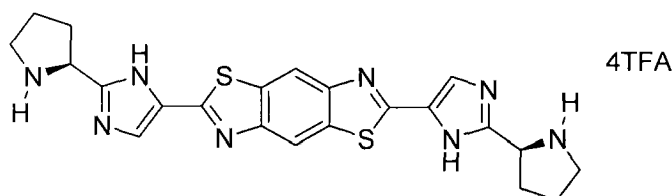
[0454] 将 (S)-2-(5-甲酰基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-噻唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (50mg, 0.13mmol) 和 2,5-二氨基苯-1,4-二硫酚二盐酸盐

(62.0mg, 0.25mmol) 在二甲亚砜 (1mL) 中的搅拌溶液加热至 120℃ 持续 3h。冷却反应混合物并浓缩, 得到含有 (2S, 2' S)-2, 2' -(苯并 [1, 2-d:4, 5-d'] 双 [1, 3] 噻唑 -2, 6- 二基双 (1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-咪唑-5, 2- 二基)) 二 (1-吡咯烷羧酸叔丁基酯) 的粗制黑色柏油状物, 其无须纯化而使用。

[0455] 中间体 3

[0456] 2, 6- 双 (2-((2S)-2- 吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基) 苯并 [1, 2-d:4, 5-d'] 双 [1, 3] 噻唑四 (三氟乙酸盐)

[0457]



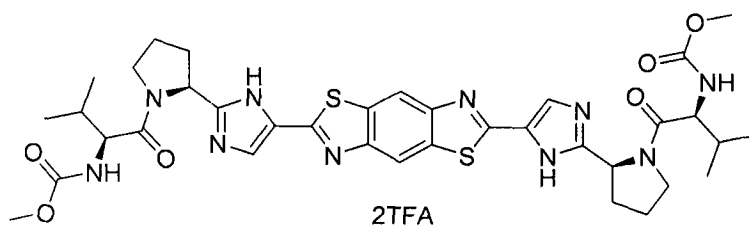
[0458] 将 TFA (4.0mL, 52mmol) 加入 - 悬浮于二氯甲烷 (4mL) 中的粗制 (2S, 2' S)-2, 2' -(苯并 [1, 2-d:4, 5-d'] 双 [1, 3] 噻唑 -2, 6- 二基双 (1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-咪唑-5, 2- 二基)) 二 (1-吡咯烷羧酸叔丁基酯) 中。该溶液立即变得澄清并于室温下搅拌 3h。将反应混合物真空浓缩至干, 并经制备型 HPLC 纯化 (乙腈 / 水 / 0.1% TFA), 得到 2, 6- 双 (2-((2S)-2- 吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基) 苯并 [1, 2-d:4, 5-d'] 双 [1, 3] 噻唑四 (三氟乙酸盐) (40mg, 0.044mmol, 34% 得率), 为黄色油状物。

[0459] LC-MS 保留时间 0.78min; m/z 485.1 (MH⁺)。LC 数据在装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录, 使用检测波长 220nm 的 SPD-10AV UV-Vis 检测器。采用以下洗脱条件: 流速 4mL/min, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B - 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 梯度时间 3min, 保持时间 1min, 和分析时间 4min, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 / 90% 水 / 0.1% TFA and 溶剂 B 是 90% 乙腈 / 10% 水 / 0.1% TFA。LC-MS 数据使用 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。

[0460] 实施例 1

[0461] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基) 氨基)-3- 甲基丁酰基)-2- 吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1, 3] 噻唑并 [5, 4-f] [1, 3] 苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基) 羰基)-2- 甲基丙基) 氨基甲酸甲酯, 双三氟乙酸盐

[0462]



[0463] 将 HATU (39.7mg, 0.104mmol) 加入 2, 6- 双 (2-((2S)-2- 吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基) 苯并 [1, 2-d:4, 5-d'] 双 [1, 3] 噻唑 (40mg, 0.044mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3- 甲基丁酸 (19.1mg, 0.109mmol) 和 DIEA (0.076mL, 0.44mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 的搅拌溶液中。于室温下将反应物搅拌 4h (经 LCMS 监测未完全), 加入另外的

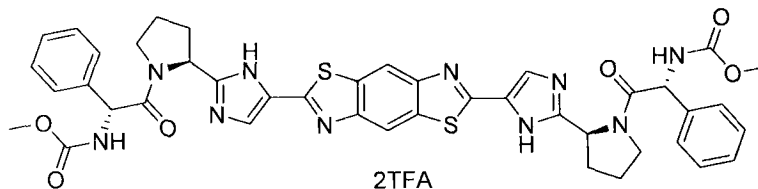
(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (19.1mg, 0.109mmol)、DIEA (0.076mL, 0.44mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol) 并于室温下将该混合物搅拌过夜。反应混合物用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 于室温下搅拌 15min 并真空浓缩至干。残留物经制备型 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 得到 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯双三氟乙酸盐 (3.3mg, 3.3 μ mol, 7.5% 得率), 为黄色油状物。

[0464] LC-MS 保留时间 1.68min; m/z 777.4(MH⁺)。LC 数据在装配有 Phenomenex-Luna 10u C 184.6x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS liquid chromatograph 上记录, 使用检测波长 220nm 的 SPD-10AV UV-Vis 检测器。采用以下洗脱条件: 流速 5mL/min, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B-0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 梯度时间 3min, 保持时间 1min, 和分析时间 4min, 其中溶剂 A 是 5% 乙腈/95% 水/10mM 乙酸铵和溶剂 B 是 5% 水/95% 乙腈/10mM 乙酸铵。LC-MS 数据使用 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.60-8.54 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 2H), 5.23 (dd, J = 7.6, 6.1Hz, 2H), 4.25 (d, J = 7.3Hz, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.90 (dt, J = 10.0, 7.1Hz, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.35-2.00 (m, 8H), 1.01-0.95 (m, 12H)。

[0465] 实施例 2

[0466] ([1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2,6-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))双(氨基甲酸甲酯), 双三氟乙酸盐

[0467]



[0468] 将 HATU (43.6mg, 0.115mmol) 加入 2,6-双(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯并[1,2-d:4,5-d']双[1,3]噻唑 (27mg, 0.029mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (24.6mg, 0.118mmol) 和 DIEA (0.051mL, 0.29mmol) 的二甲基甲酰胺 (2mL) 的搅拌溶液中。于室温下将反应物搅拌 16h。反应混合物用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 于室温下搅拌 15min 并真空浓缩至干。残留物经制备型 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 得到 ([1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2,6-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))双(氨基甲酸甲基酯), 双三氟乙酸盐 (14.9mg, 0.014mmol, 47.4% 得率), 为淡黄色固体。

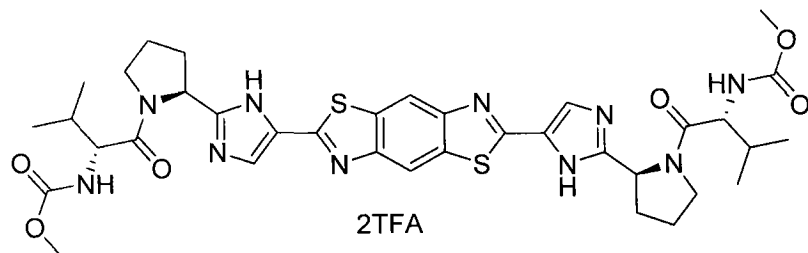
[0469] LC-MS 保留时间 1.41min; m/z 867.2(MH⁺)。LC 数据在装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6x50mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录, 使用检测波长 220nm 的 SPD-10AV UV-Vis 检测器。采用以下洗脱条件: 流速 4mL/min, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B-0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 梯度时间 3min, 保持时间 1min, 和分析时间 4min, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈/90% 水/0.1% TFA 和溶剂 B 是 90% 乙腈/10% 水/0.1% TFA。LC-MS 数据使用 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ ppm

8.46-8.60 (m, 2H), 7.32-7.52 (m, 10H), 7.00-7.10 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.27 (dd, $J = 8.2, 3.4$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.58-3.78 (m, 8H), 2.24-2.41 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 4H), 1.84-2.01 (m, 2H).

[0470] 实施例 3

[0471] ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯, 双三氟乙酸盐

[0472]



[0473] 将 HATU (43.6 mg, 0.115 mmol) 加入 2,6-双(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)苯并[1,2-d:4,5-d']双[1,3]噻唑 (27 mg, 0.029 mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (20.6 mg, 0.118 mmol) 和 DIEA (0.051 mL, 0.29 mmol) 的二甲基甲酰胺 (2 mL) 的搅拌溶液中。于室温下将反应物搅拌过夜。反应混合物用甲醇 (2 mL) 和水 (2 mL) 稀释, 于室温下搅拌 15 min 并真空浓缩至干。残留物经制备型 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 得到 ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-噻唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯双三氟乙酸盐 (13.0 mg, 0.013 mmol, 44.0% 得率), 为淡黄色固体。

[0474] LC-MS 保留时间 1.30 min; m/z 777.2 (MH⁺)。LC 数据在装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6x50 mm 柱的 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录, 使用检测波长 220 nm 的 SPD-10AV UV-Vis 检测器。采用以下洗脱条件: 流速 4 mL/min, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B-0% 溶剂 A/100% 溶剂 B, 梯度时间 3 min, 保持时间 1 min, 和分析时间 4 min, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈/90% 水/0.1% TFA 和溶剂 B 是 90% 乙腈/10% 水/0.1% TFA。LC-MS 数据使用 Micromass Platform, 以电喷雾模式测定。¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.64-8.55 (m, 2H), 8.15-7.95 (m, 2H), 5.29 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 2H), 4.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.53-2.39 (m, 2H), 2.31-2.01 (m, 8H), 1.07-0.82 (m, 12H).

[0475] 通用 CAPS 的合成

[0476] 另外的 LC 条件适用于现在的章节, 除非另外指明。

[0477] Cond. -MS-W1

[0478]

	柱	= XTERRA 3.0 X 50 mm S7
	开始%B	= 0
	最终%B	= 100
	梯度时间	= 2 min
	停止时间	= 3 min
	流速	= 5 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H ₂ O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H ₂ O
[0479]	Cond. -MS-W2	
[0480]		
	柱	= XTERRA 3.0 X 50 mm S7
	开始%B	= 0
	最终%B	= 100
	梯度时间	= 3 min
	停止时间	= 4 min
	流速	= 4 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H ₂ O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H ₂ O
[0481]	Cond. -MS-W5	
[0482]		
	柱	= XTERRA 3.0 X 50 mm S7
	开始%B	= 0
	最终%B	= 30
	梯度时间	= 2 min
	停止时间	= 3 min
	流速	= 5 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H ₂ O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H ₂ O
[0483]	Cond. -D1	

[0484]

柱 = XTERRA C18 3.0 X 50 mm S7
开始%B = 0
最终%B = 100
梯度时间 = 3 min
停止时间 = 4 min
流速 = 4 mL/min
波长 = 220 nm

[0485]

溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H2O
溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H2O

[0486] Cond. -D2

[0487]

柱 = Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10
开始%B = 0
最终%B = 100
梯度时间 = 3 min
停止时间 = 4 min
流速 = 4 mL/min
波长 = 220 nm
溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H2O
溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H2O

[0488] Cond. -M3

[0489]

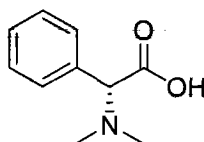
	柱	= XTERRA C18 3.0 X 50 mm S7
	开始%B	= 0
	最终%B	= 40
	梯度时间	= 2 min
	停止时间	= 3 min
	流速	= 5 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H2O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H2O
[0490]	条件 I	
[0491]		
	柱	= Phenomenex-Luna 3.0 X 50 mm S10
	开始%B	= 0
	最终%B	= 100
[0492]		
	梯度时间	= 2 min
	停止时间	= 3 min
	流速	= 4 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H2O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H2O
[0493]	条件 II	
[0494]		
	柱	= Phenomenex-Luna 4.6 X 50 mm S10
	开始%B	= 0
	最终%B	= 100
	梯度时间	= 2 min
	停止时间	= 3 min
	流速	= 5 mL/min
	波长	= 220 nm
	溶剂 A	= 0.1% TFA 在 10% 甲醇中/90% H2O
	溶剂 B	= 0.1% TFA 在 90% 甲醇中/10% H2O

[0495] 条件 III

[0496]

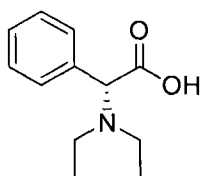
柱	= XTERRA C18 3.0 x 50mm S7
开始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 3 min
停止时间	= 4 min
流速	= 4 mL/min
波长	= 220 nm
溶剂 A	= 0.1% TFA in 10% 甲醇中/90% H ₂ O
溶剂 B	= 0.1% TFA in 90% 甲醇中/10% H ₂ O

[0497]

Cap-1

[0498] 将 10% Pd/C (2.0g) 在甲醇 (10mL) 中的混悬液加入到 (R)-2-苯基甘氨酸 (10g, 66.2mmol)、甲醛 (33mL 37% wt. 在水中)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (30mL) 混合物中, 并暴露于 H₂ (60psi) 下 3 小时。将反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空浓缩滤液。将得到的粗产物用异丙醇重结晶, 得到 Cap-1 的 HCl 盐, 为白色针状物 (4.0g)。旋光度: -117.1° [c = 9.95mg/mL, H₂O; λ = 589nm]。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LC (Cond. I): RT = 0.25; LC/MS: [M+H]⁺C₁₀H₁₄NO₂ 分析计算值: 180.10; 实测值: 180.17; HRMS: [M+H]⁺C₁₀H₁₄NO₂ 分析计算值: 180.1025; 实测值: 180.1017。

[0499]

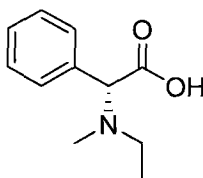
Cap-2

[0500] 用数分钟, 将 NaBH₃CN (6.22g, 94mmol) 分次加入到冷却的 (冰/水) (R)-2-苯基甘氨酸 (6.02g, 39.8mmol) 和甲醇 (100mL) 的混合液中, 搅拌 5 分钟。用 10 分钟滴加入乙醛 (10mL), 继续在相同的冷却温度下搅拌 45 分钟, 再在室温下搅拌 ~ 6.5 小时。将反应混合物用冰水浴再冷却, 用水 (3mL) 处理, 然后用 45 分钟滴加入浓 HCl 进行猝灭, 直至混合物的 pH 为约 1.5-2.0。移去冷却浴, 继续搅拌, 同时加入浓 HCl 以保持混合物的 pH 在约 1.5-2.0。将反应混合物搅拌过夜, 过滤移出白色混悬物, 真空浓缩滤液。将粗产物用乙醇重结晶, 得

到两批 Cap-2 的 HCl 盐,为亮白色固体(批-1:4.16g;批-2:2.19g)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): 10.44(1.00, br s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.51(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.15(br m, 2H), 2.98(br m, 2H), 1.20(app br s, 6H)。批-1: $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -102.21° (c = 0.357, H_2O) ; 批-2: $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ -99.7° (c = 0.357, H_2O)。LC(Cond. I): RT = 0.43min; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 分析计算值: 208.13; 实测值: 208.26。

[0501]

Cap-3

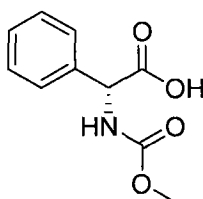


[0502] 将甲醛(5.0mL, 89.1mmol)和 10% Pd/C(720mg)在甲醇/ H_2O 中(4mL/1mL)的混悬液顺次加入到冷却的($\sim 15^\circ\text{C}$) (R)-2-苯基甘氨酸(3.096g, 20.48mmol)、1N HCl(30mL)和甲醇(40mL)的混合液中。移去冷却浴,将反应混合物在 H_2 气囊下搅拌 17 小时。再加入乙醛(10mL, 178.2mmol),并继续在 H_2 气氛下搅拌 24 小时[注意:整个反应中如果需要再充填 H_2]。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤,真空浓缩滤液。将得到的粗产物从异丙醇中重结晶,得到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐,为亮白色固体(2.846g)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 14.15(br s, 1H), 9.55(br s, 2H), 7.55-7.48(m, 5H), 2.88(br m, 1H), 2.73(br m, 1H), 1.20(app t, J = 7.2, 3H). LC(Cond. I): RT = 0.39min; > 95%均一性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 分析计算值: 180.10; 实测值: 180.18。

[0503] 将 10% Pd/C(536mg)的甲醇/ H_2O (3mL/1mL)混悬液加入到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸/HCl(1.492g, 6.918mmol)、甲醛(20mL 37% wt. 在水中)、1N HCl(20mL)和甲醇(23mL)的混合液中。将反应混合物在 H_2 气囊下搅拌 ~ 72 小时,其中若需要时可再供应 H_2 。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤,真空浓缩滤液。将得到的粗产物从异丙醇(50mL)中重结晶,得到 Cap-3 的 HCl 盐,为白色固体(985mg)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 10.48(br s, 1H), 7.59-7.51(m, 5H), 5.26(s, 1H), 3.08(app br s, 2H), 2.65(br s, 3H), 1.24(br m, 3H). LC(Cond. I): RT = 0.39min; > 95%均一性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 分析计算值: 194.12; 实测值: 194.18; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 分析计算值: 194.1180; 实测值: 194.1181。

[0504]

Cap-4



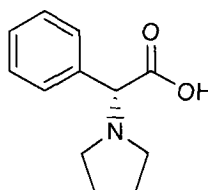
[0505] 用 6min, 将 ClCO_2Me (3.2mL, 41.4mmol)滴加到冷却的(冰/水) (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁基酯/HCl(9.877g, 40.52mmol)和二异丙基乙胺(14.2mL, 81.52mmol)的

THF (410mL) 半溶液中,在相似温度下搅拌 5.5 小时。真空除去挥发性成分,将残留物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。将有机层用 1N HCl (25mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并真空浓缩。将得到的无色油状物用己烷研磨,过滤,用己烷 (100mL) 洗涤,得到 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸叔丁基酯,为白色固体 (7.7g)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): 7.98 (d, J = 8.0, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, J = 8, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LC (Cond. I): RT = 1.53min; ~ 90% 均一性指数; LC/MS: [M+Na]⁺C₁₄H₁₉NNaO₄ 分析计算值: 288.12; 实测值: 288.15。

[0506] 用 7min, 将 TFA (16mL) 滴加入冷却的 (冰 / 水) 以上产物的 CH₂Cl₂ (160mL) 溶液中, 移去冷却浴, 将反应混合物搅拌 20 小时。由于脱保护尚未完成, 再加入 TFA (1.0mL), 再继续搅拌 2 小时。真空除去挥发性成分, 将得到的油状残留物用乙醚 (15mL) 和己烷 (12mL) 处理, 得到沉淀物。过滤沉淀, 用乙醚 / 己烷 (~ 1 : 3 比率; 30mL) 洗涤, 真空干燥得到 Cap-4, 为蓬松白色固体 (5.57g)。旋光度: -176.9° [c = 3.7mg/mL, H₂O; λ = 589nm]. ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.84 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, J = 8.3, 1H), 3.55 (s, 3H). LC (Cond. I): RT = 1.01min; > 95% 均一性指数; LC/MS: [M+H]⁺C₁₀H₁₂NO₄ 分析计算值: 210.08; 实测值: 210.17; HRMS: [M+H]⁺C₁₀H₁₂NO₄ 分析计算值: 210.0766; 实测值: 210.0756。

[0507]

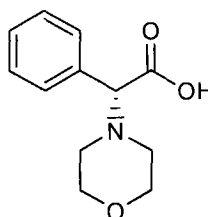
Cap-5



[0508] 将 (R)-2-苯基甘氨酸 (1.0g, 6.62mmol)、1,4-二溴丁烷 (1.57g, 7.27mmol) 和 Na₂CO₃ (2.10g, 19.8mmol) 在乙醇 (40mL) 中的混合物在 100°C 下加热 21 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 真空浓缩滤液。将残留物溶解于乙醇中, 用 1N HCl 酸化至 pH 3-4, 真空除去挥发物。得到的粗产物经反相 HPLC 纯化 (水 / 甲醇 / TFA), 得到 Cap-5 的 TFA 盐, 为半固体粘稠白色泡沫 (1.0g)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (app br s, 2H), 3.05 (app br s, 2H), 1.95 (app br s, 4H); RT = 0.30min (Cond. I); > 98% 均一性指数; LC/MS: [M+H]⁺C₁₂H₁₆NO₂ 分析计算值: 206.12; 实测值: 206.25。

[0509]

Cap-6

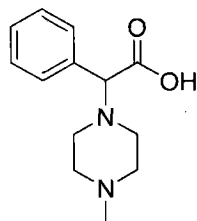


[0510] 通过使用制备 Cap-5 的方法, 从 (R)-2-苯基甘氨酸和 1-溴-2-(2-溴乙氧基) 乙烷合成 Cap-6 的 TFA 盐。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m,

5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (app br s, 4H), 3.08 (app br s, 2H), 2.81 (app br s, 2H); RT = 0.32min (Cond. I); > 98%; LC/MS: $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_3$ 分析计算值: 222.11; 实测值: 222.20; HRMS: $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_3$ 分析计算值: 222.1130; 实测值: 222.1121。

[0511]

Cap-7



Cap-7a: 对映体 -1
Cap-7b: 对映体 -2

[0512] 将对甲苯磺酰氯 (8.65g, 45.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液滴加入冷却 ($-5^{\circ}C$) 的 (S)-2-羟基-2-苯基乙酸苄基酯 (10.0g, 41.3mmol)、三乙胺 (5.75mL, 41.3mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.504g, 4.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液中, 同时保持温度在 $-5^{\circ}C$ 和 $0^{\circ}C$ 之间。将反应物在 $0^{\circ}C$ 搅拌 9 小时, 然后在冰箱中 ($-25^{\circ}C$) 储存 14 小时。将其融化至室温温度, 用水 (200mL)、1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并真空浓缩, 得到 2-苯基-2-(甲苯磺酰氧基) 乙酸苄基酯, 为粘稠油状物, 起放置后固化 (16.5g)。未检测该产物的手性完整性, 产物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.5, 500MHz) δ 7.78 (d, J = 8.6, 2H), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, J = 12.5, 1H), 5.10 (d, J = 12.5, 1H), 2.39 (s, 3H)。RT = 3.00 (Cond. III); > 90% 均一性指数; LC/MS: $[M+H]^+C_{22}H_{20}NaO_5S$ 分析计算值: 419.09; 实测值: 419.04。

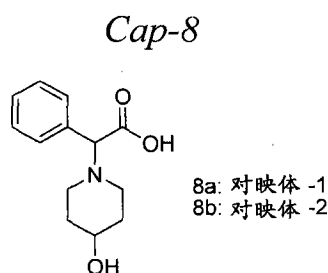
[0513] 将 2-苯基-2-(甲苯磺酰氧基) 乙酸苄基酯 (6.0g, 15.1mmol)、1-甲基哌嗪 (3.36mL, 30.3mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (13.2mL, 75.8mmol) 的 THF (75mL) 溶液在 $65^{\circ}C$ 下加热 7 小时。将反应物冷却至室温, 真空除去挥发性成分。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配, 将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并真空浓缩。得到的粗物质经快速层析纯化 (硅胶, 乙酸乙酯), 得到 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯, 为橙棕色粘稠油状物 (4.56g)。手性 HPLC 分析 (Chiralcel OD-H) 表明该样品为比例 38.2 : 58.7 的对映体混合物。对映体分离如下进行: 将产物溶解于 120mL 乙醇/庚烷 (1 : 1) 中, 注射 (5mL/注射) 到手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 5cm IDx50cm L, 20 μ m) 上, 用 85 : 15 庚烷/乙醇洗脱, 流速 75mL/min, 于 220nm 检测。回收对映体 -1 (1.474g) 和对映体 -2 (2.2149g), 为粘稠油状物。 1H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.26, 500MHz) 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, J = 12.5, 1H), 5.08 (d, J = 12.5, 1H), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (app br s, 8H), 2.25 (s, 3H)。RT = 2.10 (Cond. III); > 98% 均一性指数; LC/MS: $[M+H]^+C_{20}H_{25}N_2O_2$ 分析计算值: 325.19; 实测值: 325.20。

[0514] 将 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯的任一对映体 (1.0g, 3.1mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液加入到 10% Pd/C (120mg) 的甲醇 (5.0mL) 混悬液中。将反应混合物暴露于氢气气囊下小于 50 分钟, 小心监测。反应完成后, 立即通过硅藻土 (Celite®) 过滤混合物, 真空浓缩滤液得到 Cap-7, 污染有苯基乙酸, 为黄褐色泡沫状物 (867.6mg; 质量为以上理论收率)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.5, 500MHz) δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (app br s,

2H), 2.48-2.32(m, 6H), 2.19(s, 3H); RT = 0.31 (Cond. II); > 90 % 均一性指数; LC/MS: $[M+H]^+C_{13}H_{19}N_2O_2$ 分析计算值: 235.14; 实测值: 235.15; HRMS: $[M+H]^+C_{13}H_{19}N_2O_2$ 分析计算值: 235.1447; 实测值: 235.1440。

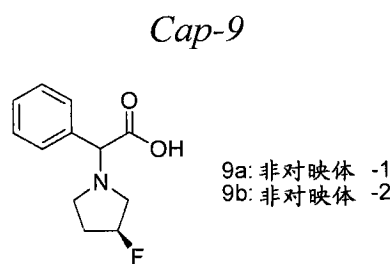
[0515] Cap-8 和 Cap-9 的合成根据 Cap-7 的合成法进行, 但用适当的胺进行 SN_2 取代步骤 (即, 4-羟基哌啶用于 Cap-8 和 (S)-3-氟吡咯烷用于 Cap-9), 并改变分离各个立体异构中间体的条件, 如下所示。

[0516]



[0517] 中间体 2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯的对映体分离通过采用下列条件进行: 将所述化合物 (500mg) 溶解于乙醇/庚烷 (5mL/45mL) 中。将得到的溶液注射 (5mL/注射) 到手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 2cm ID x 25cm L, 10 μ m) 上, 用 80:20 庚烷/乙醇以 10mL/min 流速洗脱, 于 220nm 检测, 得到 186.3mg 对映体 -1 和 209.1mg 对映体 -2, 为浅黄色粘稠油状物。根据制备 Cap-7 方法, 将这些苄酯氢解得到 Cap-8: 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 7.40(d, J = 7, 2H), 7.28-7.20(m, 3H), 3.78(s, 1H), 3.46(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.42(m, 2H)。RT = 0.28 (Cond. II); > 98% 均一性指数; LC/MS: $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_3$ 分析计算值: 236.13; 实测值: 236.07; HRMS: $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_3$ 计算值: 236.1287; 实测值: 236.1283。

[0518]

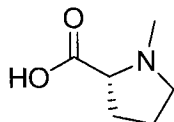


[0519] 中间体 2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯的对映体分离通过采用下列条件进行: 将所述酯 (220mg) 在手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ-H, 0.46cm ID x 25cm L, 5 μ m) 上分离, 用 95% CO_2 /含 0.1% TFA 的 5% 甲醇洗脱, 柱压 10 巴, 流速 70mL/min, 柱温 35°C。浓缩 HPLC 洗脱的各立体异构体, 将残留物溶解于 CH_2Cl_2 (20mL), 用水性介质洗涤 (10mL 水 + 1mL 饱和 $NaHCO_3$ 溶液)。将有机相干燥 ($MgSO_4$), 过滤并真空浓缩, 得到 92.5mg 流分 -1 和 59.6mg 流分 -2。根据 Cap-7 的制备方法, 将这些苄基酯氢解制备 Caps 9a 和 9b。Cap-9a (非对映体 -1: 该样品为 TFA 盐, 经反相 HPLC 纯化得到 (用 H_2O /甲醇/TFA 溶剂洗脱): 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 400MHz) 7.55-7.48(m, 5H), 5.38(d of m, J = 53.7, 1H), 5.09(br s, 1H), 3.84-2.82(br m, 4H), 2.31-2.09(m, 2H)。RT = 0.42 (Cond. I); > 95% 均一性指数; LC/MS: $[M+H]^+C_{12}H_{15}FNO_2$ 分析计算值: 224.11; 实测值: 224.14。Cap-9b (非

对映体 -2) : ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 400MHz) 7.43-7.21 (m, 5H), 5.19 (d of m, J = 55.9, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.95-2.43 (m, 4H), 2.19-1.78 (m, 2H). RT = 0.44 (Cond. I); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ 分析计算值: 224.11; 实测值: 224.14。

[0520]

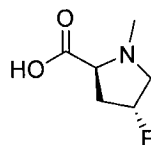
Cap-10



[0521] 向 D-脯氨酸 (2.0g, 17mmol) 和甲醛 (2.0mL 37% wt 在 H_2O 中) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入 10% Pd/C (500mg) 在甲醇 (5mL) 中的混悬液中。在氢气气囊下, 将混合物搅拌 23 小时。将反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空浓缩得到 Cap-10, 为灰白色固体 (2.15g)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 3.42 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.4, 6.1, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 1H)。RT = 0.28 (Cond. II); > 98% 均一性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 分析计算值: 130.09; 实测值: 129.96。

[0522]

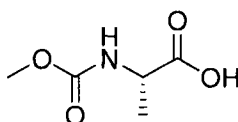
Cap-11



[0523] 在氢气气囊下, 将 (2S, 4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸 (0.50g, 3.8mmol)、甲醛 (0.5mL of 37% wt. 在 H_2O 中)、12N HCl (0.25mL) 和 10% Pd/C (50mg) 在甲醇 (20mL) 中的混合液搅拌 19 小时。将反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空浓缩滤液。将残留物从异丙醇中重结晶, 得到 Cap-11 的 HCl 盐, 为白色固体 (337.7mg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 5.39 (d m, J = 53.7, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 31.5, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, J = 25.6, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H)。RT = 0.28 (Cond. II); > 98% 均一性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ 分析计算值: 148.08; 实测值: 148.06。

[0524]

Cap-12 (与 cap 52 相同)

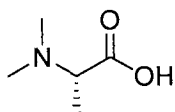


[0525] 将 L-丙氨酸 (2.0g, 22.5mmol) 溶解于 10% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中, 向其中加入氯甲酸甲酯 (4.0mL) 的 THF (50mL) 溶液。将反应混合物在环境条件下搅拌 4.5 小时, 真空浓缩。将得到的白色固体溶解于水中, 用 1N HCl 酸化至 pH ~ 2-3。将得到的溶液用乙酸乙酯提取 (3x 100mL), 将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到无色油状物 (2.58g)。500mg 该物质经反相 HPLC 纯化 (H_2O / 甲醇 / TFA), 得到 150mg Cap-12, 为无色油状物。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 7.44 (d, J = 7.3, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m,

1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3$, 3H)。

[0526]

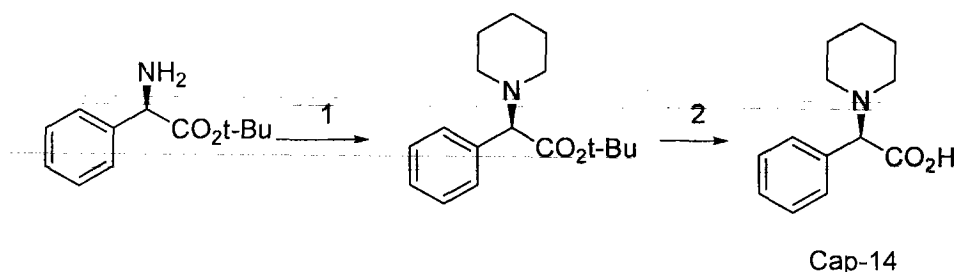
Cap-13



[0527] 在氢气气氛 (50psi) 下, 将 L- 丙氨酸 (2.5g, 28mmol)、甲醛 (8.4g, 37wt. %)、1N HCl (30mL) 和 10% Pd/C (500mg) 在甲醇 (30mL) 中的混合物搅拌 5 小时。将反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空浓缩滤液, 得到 Cap-13 的 HCl 盐, 为油状物, 起在真空下放置后固化 (4.4g; 以上物质为理论收率)。该物质不经进一步纯化而使用。¹H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$, 500MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, $J = 7.4$, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, $J = 7.3$, 3H)。

[0528] Cap-14

[0529]



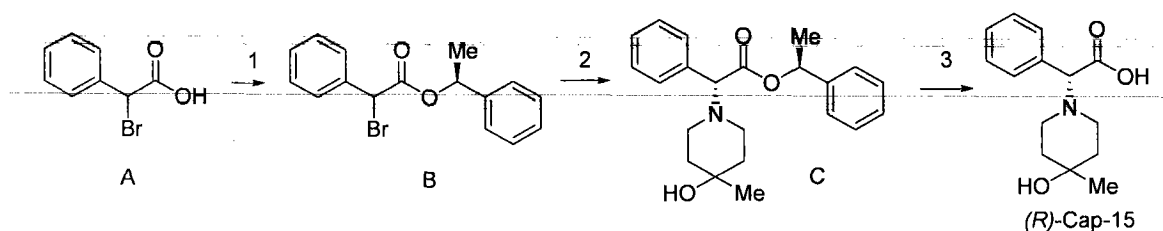
Cap-14

[0530] 步骤 1: 0 °C 下, 将 (R)-(-)-D- 苯基甘氨酸叔丁基酯 (3.00g, 12.3mmol)、NaBH₃CN (0.773g, 12.3mmol)、KOH (0.690g, 12.3mmol) 和乙酸 (0.352mL, 6.15mmol) 混合物在甲醇中搅拌。用 5 分钟, 向该混合物中滴加入戊二醛 (2.23mL, 12.3mmol)。将反应混合物搅拌, 同时使其升温至室温, 在相同温度下继续搅拌 16 小时。接着除去溶剂, 将残留物用 10% NaOH 水溶液和乙酸乙酯分配。分离有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干, 得到澄清油状物。该物质经反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到中间体酯 (2.70g, 56%), 为澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.59 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 1.82$ Hz, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: C₁₇H₂₅NO₂ 分析计算值: 275; 实测值: 276 (M+H)⁺。

[0531] 步骤 2: 向搅拌的所述中间体酯 (1.12g, 2.88mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 TFA (3mL)。将反应混合物室温下搅拌 4 小时, 然后浓缩至干, 得到浅黄色油状物。该油状物采用反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)。合并适当的流分, 真空浓缩至干。然后将残留物溶解于最少量的甲醇中, 装载于 MCX LP 提取柱 (2x6g) 上。将该柱用甲醇 (40mL) 漂洗, 然后将所要求的化合物用 2M 氨的甲醇 (50mL) 溶液洗脱。合并含产物的流分, 浓缩, 然后使残留物溶于水中。冷冻干燥该溶液得到标题化合物 (0.492g, 78%), 为浅黄色固体。¹H NMR (DMSO- d_6) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS: C₁₃H₁₇NO₂ 分析计算值: 219; 实测值: 220 (M+H)⁺。

[0532]

Cap-15



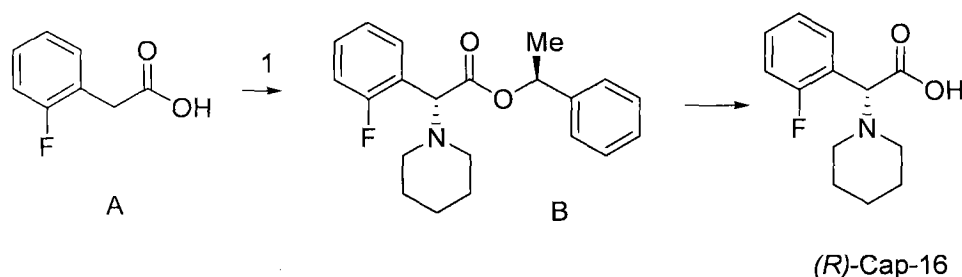
[0533] 步骤1: 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯: 向 α -溴苯基乙酸 (10.75g, 0.050mol)、(S)-(-)-1-苯基乙醇 (7.94g, 0.065mol) 和 DMAP (0.61g, 5.0mmol) 的无水二氯甲烷 (100mL) 混合物中一次性全部加入固体 EDCI (12.46g, 0.065mol)。在室温、Ar 下, 将得到的溶液搅拌 18 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 洗涤 ($H_2O \times 2$, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到灰黄色油状物。该油状物经快速层析 (SiO_2 /己烷-乙酸乙酯, 4:1), 得到标题化合物, 为白色固体。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 5.94 (q, $J = 6.6$ Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 1.5H)。

[0534] 步骤2: (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯: 向 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯 (0.464g, 1.45mmol) 的 THF (8mL) 溶液中顺次加入三乙胺 (0.61mL, 4.35mmol) 和碘化四丁基铵 (0.215g, 0.58mmol)。将反应混合物室温下搅拌 5 分钟, 然后加入 4-甲基-4-羟基哌啶 (0.251g, 2.18mmol) 的 THF (2mL) 溶液。将混合物室温下搅拌 1 小时, 然后在 55-60 $^{\circ}C$ (油浴温度) 加热 4 小时。随后将冷却的反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 洗涤 ($H_2O \times 2$, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。残留物经硅胶层析纯化 (0-60% 乙酸乙酯-己烷), 先得到标题化合物的 (S, R)-异构体 (0.306g, 60%), 为白色固体, 然后得到对应的 (S, S)-异构体 (0.120g, 23%), 也为白色固体。(S, R)-异构体: 1H NMR (CD_3OD) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)。LCMS: $C_{22}H_{27}NO_3$ 分析计算值: 353; 实测值: 354 ($M+H$) $^+$ 。(S, S)-异构体: 1H NMR (CD_3OD) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)。LCMS: $C_{22}H_{27}NO_3$ 分析计算值: 353; 实测值: 354 ($M+H$) $^+$ 。

[0535] 步骤3: (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸: 向 (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯 (0.185g, 0.52mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 将混合物室温下搅拌 2 小时。接着真空除去挥发物, 残留物经反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 20x100mm; $CH_3CN-H_2O-0.1\%$ TFA), 得到标题化合物 (为 TFA 盐), 为淡淡的浅蓝色固体 (0.128g, 98%)。LCMS: $C_{14}H_{19}NO_3$ 分析计算值: 249; 实测值: 250 ($M+H$) $^+$ 。

[0536]

Cap-16



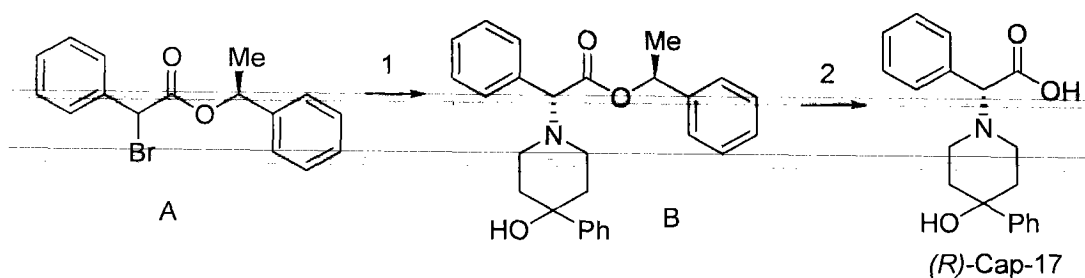
[0537] 步骤1: 2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙酯: 室温下, 将 2-氟苯基乙酸 (5.45g, 35.4mmol)、(S)-1-苯基乙醇 (5.62g, 46.0mmol)、EDCI (8.82g, 46.0mmol) 和 DMAP (0.561g, 4.60mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的混合物搅拌 12 小时。然后浓缩溶剂, 将残留物用 H_2O -乙酸乙酯分配。分离各相, 将水层用乙酸乙酯回提取 (2x)。将合并的有机相洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。残留物经硅胶层析纯化 (Biotage/0-20% 乙酸乙酯-己烷), 得到标题化合物, 为无色油状物 (8.38g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, J = 6.5Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0538] 步骤2: 2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸 (R)-((S)-1-苯基乙酯): 0°C 下, 向 2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯基乙酯 (5.00g, 19.4mmol) 的 THF (1200mL) 溶液中加入 DBU (6.19g, 40.7mmol), 将溶液温热至室温, 同时搅拌 30 分钟。然后将该溶液冷却至 -78°C , 加入 CBr_4 (13.5g, 40.7mmol) 的 THF (100mL) 溶液, 将混合物温热至 -10°C 并在该温度下搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭, 分离各层。将水层用乙酸乙酯回提取 (2x), 将合并的有机相洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。向残留物中加入哌啶 (5.73mL, 58.1mmol), 将该溶液室温下搅拌 24 小时。然后真空浓缩挥发物, 残留物经硅胶层析纯化 (Biotage/0-30% 乙醚-己烷), 得到纯的非对映体混合物 (2:1 比率, 经 ^1H NMR 确定), 为黄色油状物 (2.07g, 31%), 带有未反应原料 (2.53g, 51%)。将所述非对映体混合物进一步层析 (Biotage/0-10% 乙醚-甲苯), 得到标题化合物, 为无色油状物 (0.737g, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 (ddd, J = 9.4, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1), 7.23-7.23 (m, 4H), 7.02-7.23 (m, 4H), 5.86 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.39-2.45 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 4H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.6Hz, 3H)。LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ 分析计算值: 341; 实测值: 342 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0539] 步骤3: (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸: 在室温和大气压力 (H_2 气囊) 下, 将 2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸 (R)-((S)-1-苯基乙酯) (0.737g, 2.16mmol) 和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.070g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物氢化 2 小时。然后将该溶液用 Ar 吹扫, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空浓缩。得到标题化合物, 为无色固体 (0.503g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65 (ddd, J = 9.1, 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H)。LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ 分析计算值: 237; 实测值: 238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0540] Cap-17

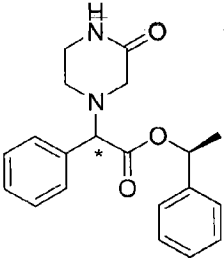
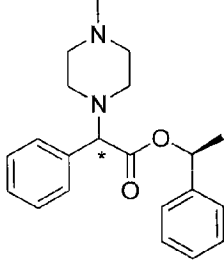
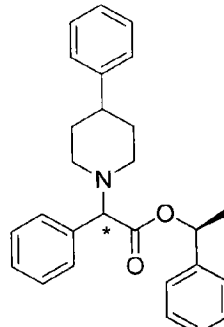
[0541]



[0542] 步骤1: (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯: 向 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯 (1.50g, 4.70mmol) 的 THF (25mL) 溶液中顺次加入三乙胺 (1.31mL, 9.42mmol) 和碘化四丁基铵 (0.347g, 0.94mmol)。将反应混合物室温下搅拌 5min, 然后加入 4-苯基-4-羟基哌啶 (1.00g, 5.64mmol) 的 THF (5mL) 溶液。将混合物搅拌 16 小时, 然后用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 洗涤 (H_2O x2, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。残留物经硅胶柱纯化 (0-60% 乙酸乙酯-己烷), 得到约 2 : 1 非对映体混合物, 根据 1H NMR 判断。使用超临界流体色谱法分离这些异构体 (Chiralcel OJ-H, 30x250mm; 20% 乙醇在 CO_2 中, 35°C), 先得到标题化合物的 (R)-异构体 (0.534g, 27%), 为黄色油状物, 接着得到对应的 (S)-异构体 (0.271g, 14%), 也为黄色油状物。(S, R)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5Hz, 3H). LCMS: $C_{27}H_{29}NO_3$ 分析计算值: 415; 实测值: 416 ($M+H$) $^+$; (S, S)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.6, 3.0Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 13.6, 3.0Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6Hz, 3H)。LCMS: $C_{27}H_{29}NO_3$ 分析计算值: 415; 实测值: 416 ($M+H$) $^+$ 。

[0543] 以类似方式制备下列酯:

[0544]

化合物	结构	分析数据
中间体-17b		非对映体 1: RT=11.76 min (Cond'n II); LCMS: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 分析计算值: 338.16; 实测值: 339.39 (M+H) ⁺ ; 非对映体 2: RT=10.05 min (Cond'n II); LCMS: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₃ 分析计算值: 338.16; 实测值: 339.39 (M+H) ⁺ .
中间体-17c		非对映体 1: T _R =4.55 min (Cond'n I); LCMS: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 分析计算值: 338.20; 实测值: 339.45 (M+H) ⁺ ; 非对映体 2: T _R =6.00 min (Cond'n I); LCMS: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₂ 分析计算值: 338.20; 实测值: 339.45 (M+H) ⁺ .
中间体-17d		非对映体 1: RT=7.19 min (Cond'n I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 分析计算值: 399.22; 实测值: 400.48 (M+H) ⁺ ; 非对映体 2: RT=9.76 min (Cond'n I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 分析计算值: 399.22; 实测值: 400.48 (M+H) ⁺ .

[0545] 测定保留时间的手性 SFC 条件

[0546] 条件 I

[0547] 柱: Chiralpak AD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0548] 溶剂: 90% CO₂-含有 0.1% DEA 的 10% 甲醇,

[0549] 温度: 35℃

[0550] 压力: 150 巴

[0551] 流速: 2.0mL/min

[0552] UV 检测波长: 220nm

[0553] 进样量: 1.0mg/3mL 甲醇

[0554] 条件 II

[0555] 柱: Chiralcel OD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0556] 溶剂: 90% CO₂-含有 0.1% DEA 的 10% 甲醇,

[0557] 温度: 35℃

[0558] 压力: 150 巴

[0559] 流速: 2.0mL/min

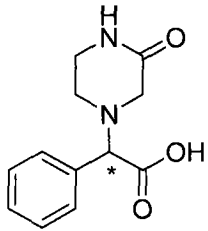
[0560] UV 检测波长: 220nm

[0561] 进样量:1.0mg/mL 甲醇

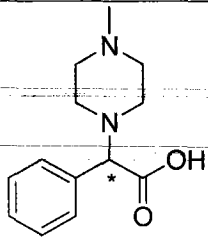
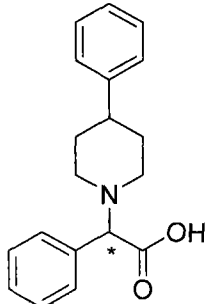
[0562] Cap 17, 步骤 2:(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸:向(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸(S)-1-苯乙酯(0.350g,0.84mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL),将混合物室温下搅拌 2 小时。接着真空除去挥发物,残留物经反相制备型 HPLC 纯化(Primesphere C-18,20x100mm;CH₃CN-H₂O-0.1% TFA),得到标题化合物(为 TFA 盐),为白色固体(0.230g,88%)。LCMS:C₁₉H₂₁NO₃ 分析计算值:311.15;实测值:312(M+H)⁺。

[0563] 以类似的方式制备光学纯形式的下列羧酸:

[0564]

Cap	结构	分析数据
Cap-17b		RT=0.27 (Cond'n III); LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 分析 计算值: 234.10; 实测值: 235.22 (M+H) ⁺ 。

[0565]

Cap-17c		RT=0.48 (Cond'n II); LCMS: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 分析 计算值: 234.14; 实测值: 235.31 (M+H) ⁺ 。
Cap-17d		RT=2.21 (Cond'n I); LCMS: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 分析 计算值: 295.16; 实测值: 296.33 (M+H) ⁺ 。

[0566] 测定保留时间的 LCMS 条件

[0567] 条件 I

[0568] 柱:Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10

[0569] 起始% B = 0

[0570] 最终% B = 100

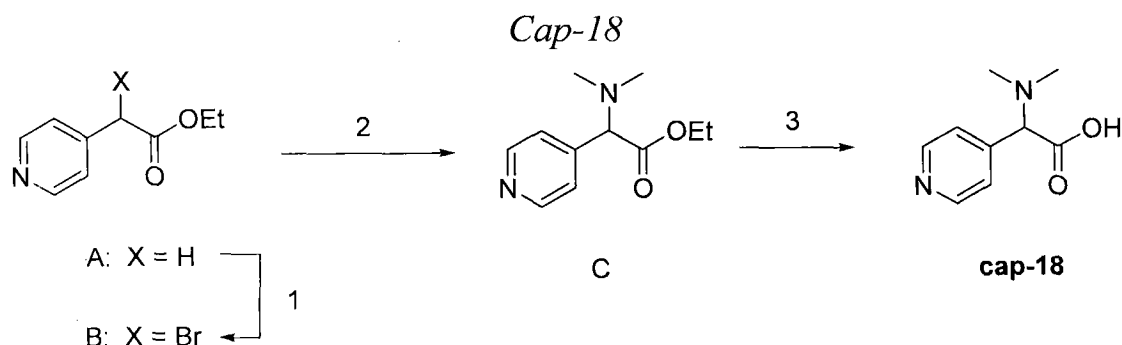
[0571] 梯度时间= 4min

[0572] 流速= 4mL/min

[0573] 波长= 220

[0574] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA

- [0575] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0576] 条件 II
 [0577] 柱: Waters-Sunfire 4.6X50mm S5
 [0578] 起始% B = 0
 [0579] 最终% B = 100
 [0580] 梯度时间 = 2min
 [0581] 流速 = 4mL/min
 [0582] 波长 = 220
 [0583] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0584] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0585] 条件 III
 [0586] 柱: Phenomenex 10 μ 3.0X50mm
 [0587] 起始% B = 0
 [0588] 最终% B = 100
 [0589] 梯度时间 = 2min
 [0590] 流速 = 4mL/min
 [0591] 波长 = 220
 [0592] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0593] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0594]



[0595] 步骤 1: (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯: 0℃、氩气下, 向 4-吡啶基乙酸乙酯 (1.00g, 6.05mmol) 的无水 THF (150mL) 溶液中加入 DBU (0.99mL, 6.66mmol)。用 30 分钟将反应混合物温热至室温, 然后冷却至 -78℃。向该混合物中加入 CBr₄ (2.21g, 6.66mmol), 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。然后将反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭, 分离各相。将有机相洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。得到的黄色油状物立即经快速层析纯化 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1:1), 得到标题化合物 (1.40g, 95%), 为稍不稳定黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H)。LCMS: C₉H₁₀BrNO₂ 分析计算值: 242, 244; 实测值: 243, 245 (M+H)⁺。

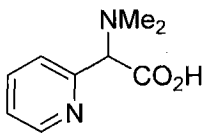
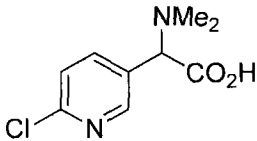
[0596] 步骤 2: (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲氨基)乙酸乙酯: 室温下, 向 (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯 (1.40g, 8.48mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入二甲胺 (2M 的 THF 溶液, 8.5mL, 17.0mmol)。反应完成后 (根据薄层色谱判断), 真空除去挥发物, 残留

物经快速层析纯化 (Biotage, 40+M SiO₂ 柱; 50% -100% 乙酸乙酯 - 己烷), 得到标题化合物 (0.539g, 31%), 为浅黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0Hz). LCMS: C₁₁H₁₆N₂O₂ 分析计算值: 208; 实测值: 209 (M+H)⁺。

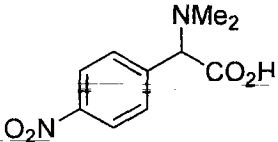
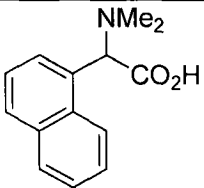
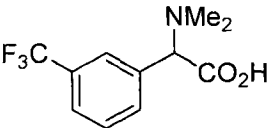
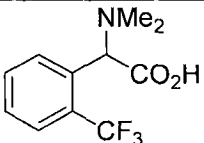
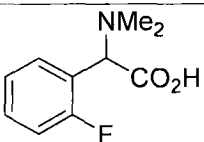
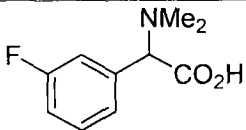
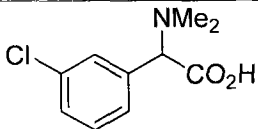
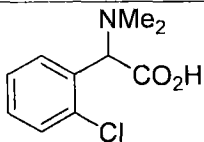
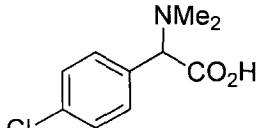
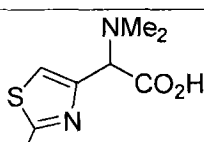
[0597] 步骤3: (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲氨基) 乙酸: 室温下, 向 2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲氨基) 乙酸 (R, S)- 乙酯 (0.200g, 0.960mmol) 的 THF- 甲醇 -H₂O 混合液 (1 : 1 : 1, 6mL) 的溶液中加入粉末状 LiOH (0.120g, 4.99mmol)。将该溶液搅拌 3 小时, 然后用 1N HCl 酸化至 pH 6。将水层用乙酸乙酯洗涤, 然后冷冻干燥得到标题化合物的二盐酸盐, 为黄色固体 (含有 LiCl)。该产物原样用于随后的步骤中。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 5.7Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H)。

[0598] 下列实施例采用上述方法以类似的方式制备:

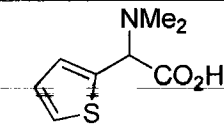
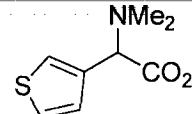
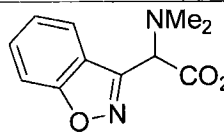
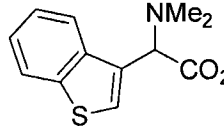
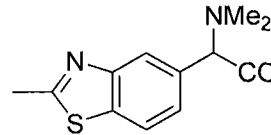
[0599]

Cap	结构	分析数据
Cap-20		LCMS: 未离子化: ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H)。
Cap-21		LCMS: C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 分析计算值: 214, 216; 实测值: 215, 217 (M+H) ⁺ 。

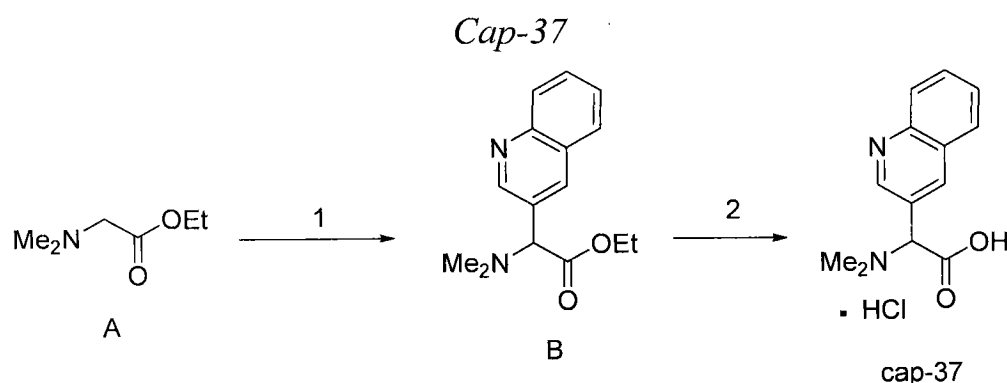
[0600]

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

[0601]

Cap-32		LCMS: $C_8H_{11}NO_2S$ 分析计算值: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		LCMS: $C_8H_{11}NO_2S$ 分析计算值: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		LCMS: $C_{11}H_{12}N_2O_3$ 分析计算值: 220; 实测值: 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		LCMS: $C_{12}H_{13}NO_2S$ 分析计算值: 235; 实测值: 236 (M+H) ⁺ .
Cap-36		LCMS: $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ 分析计算值: 250; 实测值: 251 (M+H) ⁺ .

[0602]

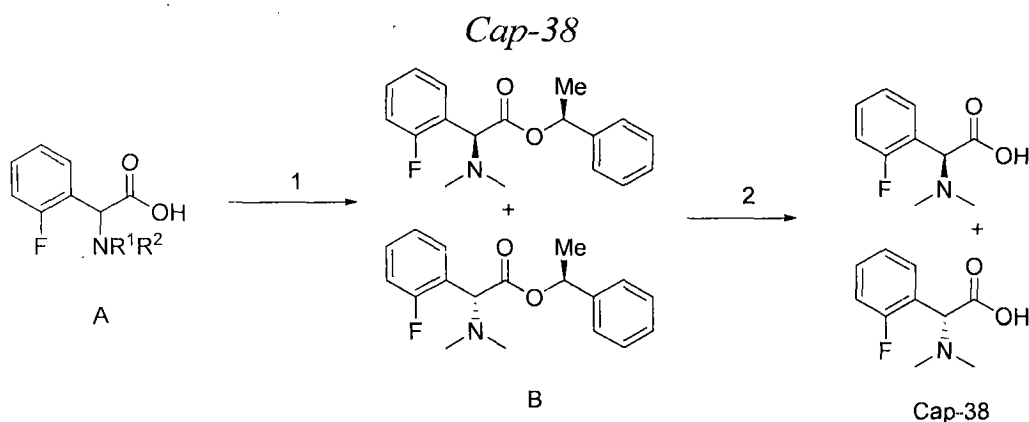


[0603] 步骤1:(R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)-乙酸乙酯:用氩气泡流鼓泡使N, N-二甲基氨基乙酸乙酯(0.462g, 3.54mmol)、 K_3PO_4 (1.90g, 8.95mmol)、 $Pd(t-Bu_3P)_2$ (0.090g, 0.176mmol)和甲苯(10mL)的混合物脱气15分钟。然后将反应混合物在100℃下加热12小时,之后冷却至室温后倒入 H_2O 中。混合物用乙酸乙酯萃取(2次),合并的有机相经洗涤(H_2O , 盐水),干燥(Na_2SO_4),过滤后真空浓缩。残余物先用反相制备型HPLC纯化(Primesphere C-18, 30x100mm; $CH_3CN-H_2O-5mM NH_4OAc$),然后用快速色谱法纯化(SiO_2 /己烷-乙酸乙酯, 1:1),得到标题化合物(0.128g, 17%, 橙色油状物)。¹HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90(d, $J = 2.0Hz$, 1H), 8.32(d, $J = 2.0Hz$, 1H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.77(ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5Hz$, 1H), 7.62(ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5Hz$, 1H), 4.35(s, 1H), 4.13(m, 2H), 2.22(s, 6H), 1.15(t, $J = 7.0Hz$, 3H)。LCMS:对于 $C_{15}H_{18}N_2O_2$ 分析计算值:258; 实测值:259 (M+H)⁺。

[0604] 步骤2:(R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸:将(R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸乙酯(0.122g, 0.472mmol)和6M HCl(3mL)的混

合物在 100℃ 下加热 12 小时。真空除去溶剂后,得到标题化合物的二盐酸盐 (0.169g, > 100%, 浅黄色泡沫状物)。该含杂质的产物无需进一步纯化便可用于后续步骤。LCMS: 对于 $C_{13}H_{14}N_2O_2$ 分析计算值: 230; 实测值: 231 (M+H)⁺。

[0605]



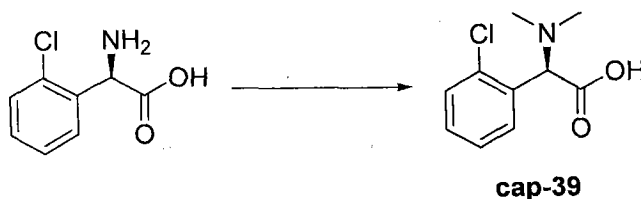
[0606] 步骤 1: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯和 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯: 向 (RS)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (2.60g, 13.19mmol)、DMAP (0.209g, 1.71mmol) 和 (S)-1-苯基乙醇 (2.09g, 17.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (40mL) 中的混合物中加入 EDCI (3.29g, 17.15mmol), 将混合物在室温下搅拌 12 小时。然后真空除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯- H_2O 进行分配。分离各层后, 水层用乙酸乙酯反萃取 (2 次), 合并的有机相经洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后真空浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化 (Biotage/0-50% 乙醚-己烷)。然后, 所得纯的非对映体混合物用反相制备型 HPLC 分离 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH_3CN-H_2O -0.1% TFA), 先得到 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯 (0.501g, 13%), 然后得到 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)-乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯 (0.727g, 18%), 均为其 TFA 盐。(S, R)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, J = 9.4, 8.1, 1.5Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, J = 6.5Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, J = 6.5Hz, 3H)。LCMS: 对于 $C_{18}H_{20}FNO_2$ 分析计算值: 301; 实测值: 302 (M+H)⁺; (S, S)-异构体: 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, J = 8.5, 1.5Hz, 2H), 6.02 (q, J = 6.5Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, J = 6.5Hz, 3H)。LCMS: 对于 $C_{18}H_{20}FNO_2$ 分析计算值: 301; 实测值: 302 (M+H)⁺。

[0607] 步骤 2: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸: 在大气压 (H_2 气囊)、室温下, 使 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯的 TFA 盐 (1.25g, 3.01mmol) 和 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.125g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物氢化 4 小时。溶液然后用氩气吹扫, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤后, 真空浓缩。这便得到标题化合物 (0.503g, 98%, 无色固体)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H)。LCMS: 对于 $C_{10}H_{12}FNO_2$ 分析计算值: 197; 实测值: 198 (M+H)⁺。

[0608] S-异构体可按类似方式由 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯乙基)酯的 TFA 盐获得。

[0609]

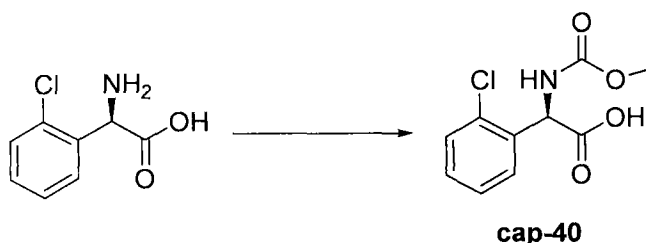
Cap-39



[0610] 在大气压 (H_2 气囊)、室温下,使 (R)-(2-氯苯基)甘氨酸 (0.300g, 1.62mmol)、甲醛 (35%水溶液, 0.80mL, 3.23mmol) 和 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.050 g) 的混合物氢化 4 小时。溶液然后用氩气吹扫,通过硅藻土 (Celite®) 过滤后,真空浓缩,残余物用反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH_3CN-H_2O -0.1% TFA), 得到标题化合物 (R)-2-(2-氯苯基)-2-(二甲基氨基)乙酸的 TFA 盐 (0.290g, 55%, 无色油状物)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H)。LCMS: 对于 $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) $^+$ 。

[0611]

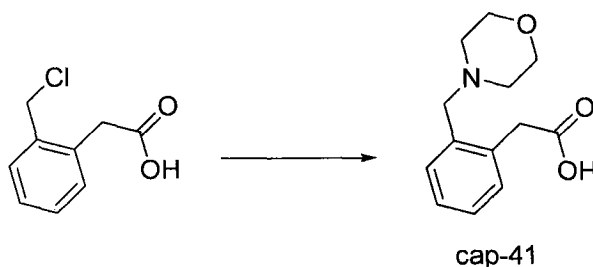
Cap-40



[0612] 向冰冷的 (R)-(2-氯苯基)甘氨酸 (1.00g, 5.38mmol) 和 NaOH (0.862g, 21.6mmol) 在 H_2O (5.5mL) 的溶液中滴加氯甲酸甲酯 (1.00mL, 13.5mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时后,加入浓 HCl (2.5mL) 将其酸化。混合物用乙酸乙酯萃取 (2 次), 合并的有机相经洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后真空浓缩, 得到标题化合物 (R)-2-(2-氯苯基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸 (1.31g, 96%, 橙黄色泡沫状物)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H)。LCMS: 对于 $C_{10}H_{10}ClNO_4$ 分析计算值: 243; 实测值: 244 (M+H) $^+$ 。

[0613]

Cap-41

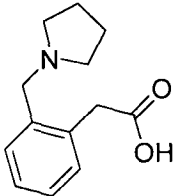
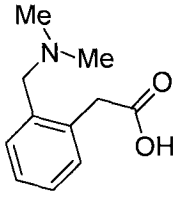
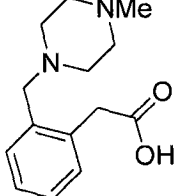


[0614] 向 2-(2-(氯甲基)苯基)乙酸 (2.00g, 10.8mmol) 的 THF (20mL) 悬浮液中加入吗啉 (1.89g, 21.7mmol), 将溶液在室温下搅拌 3 小时。然后反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 H_2O 萃取 (2 次)。将水相冻干后, 残余物用硅胶色谱法纯化 (Biotage/0-10% 甲醇- CH_2Cl_2), 得到标题化合物 2-(2-(吗啉代甲基)苯基)乙酸 (2.22g, 87%, 无色固体)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H),

3.14(br s, 4H)。LCMS: 对于 $C_{13}H_{17}NO_3$ 分析计算值: 235; 实测值: $236 (M+H)^+$ 。

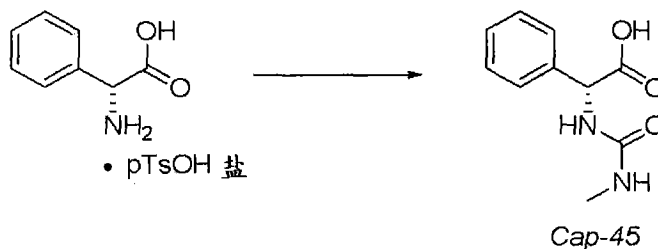
[0615] 同样采用 Cap-41 中所述方法制备以下实施例:

[0616]

Cap	结构	分析数据
Cap-43		LCMS: 对于 $C_{13}H_{17}NO_2$ 分析计算值: 219; 实测值: $220 (M+H)^+$ 。
Cap-44		LCMS: 对于 $C_{11}H_{15}NO_2$ 分析计算值: 193; 实测值: $194 (M+H)^+$ 。
Cap-45		LCMS: 对于 $C_{14}H_{20}N_2O_2$ 分析计算值: 248; 实测值: $249 (M+H)^+$ 。

[0617]

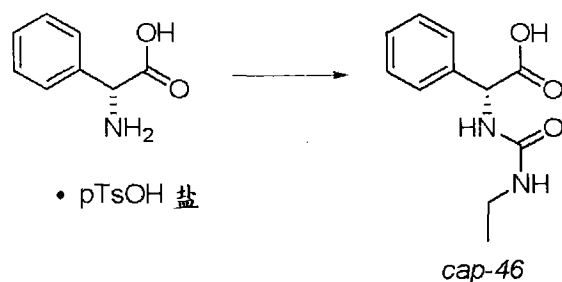
Cap-45a



[0618] 将 HMDS (1.85 mL, 8.77 mmol) 加到 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸对甲苯磺酸盐 (2.83 g, 8.77 mmol) 的 CH_2Cl_2 (10 mL) 的悬浮液中, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。一次性加入异氰酸甲酯 (0.5, 8.77 mmol), 继续搅拌 30 分钟。反应物通过加入 H_2O (5 mL) 猝灭, 将所得沉淀物过滤, 用 H_2O 和正己烷洗涤后, 真空干燥。回收得到 (R)-2-(3-甲基脲基)-2-苯基乙酸 (1.5 g; 82%), 为白色固体, 无需进一步纯化便可使用。 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.54 (d, $J = 4.88$ Hz, 3H) 5.17 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 5.95 (q, $J = 4.48$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 7.26–7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H)。LCMS: 对于 $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 分析计算值: 208.08; 实测值: $209.121 (M+H)^+$; HPLC Phenomenex C-18 3.0×46 mm, 0–100% B, 2 分钟内, 1 分钟停留时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, $RT = 1.38$ min, 均一性指数 90%。

[0619]

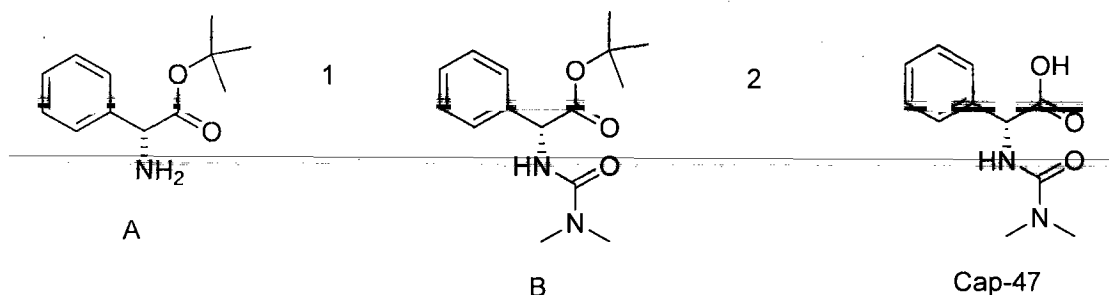
Cap-46



[0620] 所需的产物按照对 Cap-45a 中所述方法制备。 ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96(t, $J = 7.17\text{Hz}$, 3H) 2.94-3.05(m, 2H) 5.17(d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 6.05(t, $J = 5.19\text{Hz}$, 1H) 6.60(d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.38(m, 5H) 12.68(s, 1H). LCMS : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值 : 222.10 ; 实测值 : 223.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC XTERRA C-18 $3.0 \times 506\text{mm}$, 0-100% B 进行 2min, 保持 1min, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , RT = 0.87min, 90% 均一性指数。

[0621] Cap-47

[0622]

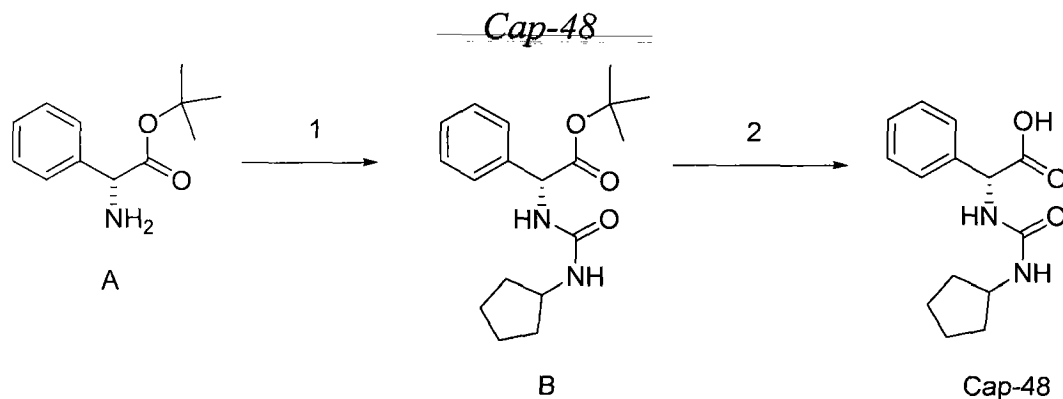


[0623] 步骤 1 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 : 在 10 分钟内, 向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.0g, 4.10mmol) 和 Hunig 碱 (1.79mL, 10.25mmol) 的 DMF (40mL) 的搅拌溶液中滴加二甲氨基甲酰氯 (0.38mL, 4.18mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应物, 将所得残余物溶于乙酸乙酯。有机层用 H_2O 、1N HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤后减压浓缩。得到 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g; 75%, 白色固体), 无需进一步纯化便可使用。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33(s, 9H) 2.82(s, 6H) 5.17(d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 6.55(d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 7.24-7.41(m, 5H)。LCMS : 对于 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值 : 278.16 ; 实测值 : 279.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC Phenomenex LUNA C-18 $4.6 \times 50\text{mm}$, 0-100% B, 4 分钟内, 1 分钟停留时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.26min, 均一性指数 97%。

[0624] 步骤 2 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸 : 向 ((R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g, 3.10mmol) 的 CH_2Cl_2 (250mL) 的搅拌溶液中滴加 TFA (15mL), 将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 EtOAc : 己烷 (5 : 20) 的混合物从溶液中析出所需要的化合物, 滤出后减压干燥。分离出 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸 (0.59g, 86%, 白色固体), 无需进一步纯化便可使用。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.82(s, 6H) 5.22(d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 6.58(d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 7.28(t, $J = 7.17\text{Hz}$,

¹H) 7.33 (t, J = 7.32 Hz, 2H) 7.38–7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H)。LCMS: 对于 C₁₁H₁₄N₂O₃ 分析计算值: 222.24; 实测值: 223.21 (M+H)⁺。HPLC XTERRA C-18 3.0×50mm, 0–100% B, 2 分钟内, 1 分钟停留时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.75min, 均一性指数 93%。

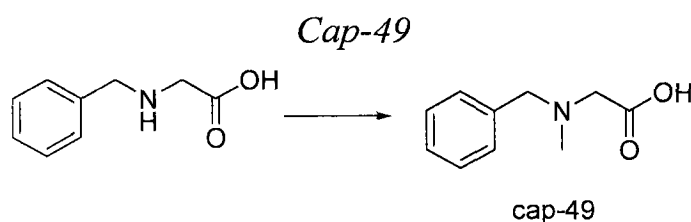
[0625]



[0626] 步骤 1: (R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯: 在 10 分钟内, 向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸盐酸盐 (1.0g, 4.10mmol) 和 Hunig 碱 (1.0mL, 6.15mmol) 的 DMF (15mL) 的搅拌溶液中滴加异氰酸环戊酯 (0.46mL, 4.10mmol), 在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应物, 将所得残余物溶于乙酸乙酯。有机层用 H₂O 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤后减压浓缩, 得到 (R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.32g; 100%, 不透明油状物), 无需进一步纯化便可使用。¹H NMR (500MHz, CD₃Cl-D) δ ppm 1.50–1.57 (m, 2H) 1.58–1.66 (m, 2H) 1.87–1.97 (m, 2H) 3.89–3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26–7.38 (m, 5H)。LCMS: 对于 C₁₈H₂₆N₂O₃ 分析计算值: 318.19; 实测值: 319.21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA C-18 3.0×50mm, 0–100% B, 4 分钟内, 1 分钟停留时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.82min, 均一性指数 96%。

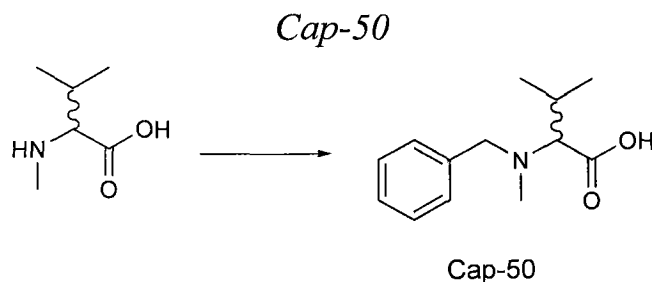
[0627] 步骤 2: (R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸: 向 (R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.31g, 4.10mmol) 的 CH₂Cl₂ (25mL) 的搅拌溶液中滴加 TFA (4mL) 和三乙基硅烷 (1.64mL; 10.3mmol), 将所得溶液在室温下搅拌 6 小时。减压除去挥发性成分后, 粗产物在乙酸乙酯/戊烷中重结晶, 得到 (R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸 (0.69g, 64%, 白色固体)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17–1.35 (m, 2H) 1.42–1.52 (m, 2H) 1.53–1.64 (m, 2H) 1.67–1.80 (m, 2H) 3.75–3.89 (m, 1H) 5.17 (d, J = 7.93Hz, 1H) 6.12 (d, J = 7.32Hz, 1H) 6.48 (d, J = 7.93Hz, 1H) 7.24–7.40 (m, 5H), 12.73 (s, 1H)。LCMS: 对于 C₁₄H₁₈N₂O₃ 分析计算值: 262.31; 实测值: 263.15 (M+H)⁺。HPLC XTERRA C-18 3.0×50mm, 0–100% B, 2 分钟内, 1 分钟停留时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.24min, 均一性指数 100%。

[0628]



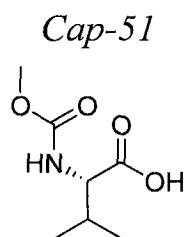
[0629] 向 2-(苄基氨基)乙酸 (2.0g, 12.1mmol) 的甲酸 (91mL) 的搅拌溶液中加入甲醛 (6.94mL, 93.2mmol)。在 70°C 下经过 5 小时后, 将反应混合物减压浓缩至 20mL 后, 白色固体析出。过滤后, 收集母液, 再次减压浓缩, 得到粗产物。用反相制备型 HPLC 纯化 (Xterra 30X 100mm, 在 220nm 下检测, 流速 35mL/min, 0-35% B, 8 分钟内; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到标题化合物 2-(苄基(甲基)-氨基)乙酸的 TFA 盐 (723mg, 33%, 无色蜡状物)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75(s, 3H) 4.04(s, 2H) 4.34(s, 2H) 7.29-7.68(m, 5H)。LCMS: 对于 C₁₀H₁₃NO₂ 分析计算值 175.05; 实测值: 180.20 (M+H)⁺。

[0630]



[0631] 向搅拌的 3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸 (0.50g, 3.81mmol) 的水 (30mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.63g, 19.1mmol) 和苄基氯 (1.32g, 11.4mmol)。将反应混合物室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (30mL x 2) 提取, 减压浓缩水层得到粗产物, 经反相制备型 HPLC 纯化 (Xterra 30x100mm, 检测波长 220nm, 流速 40mL/min, 20-80% B 进行 6min; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到 2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸, TFA 盐 (126mg, 19%), 为无色蜡状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98(d, 3H) 1.07(d, 3H) 2.33-2.48(m, 1H) 2.54-2.78(m, 3H) 3.69(s, 1H) 4.24(s, 2H) 7.29-7.65(m, 5H)。LCMS: C₁₃H₁₉NO₂ 分析计算值: 221.14; 实测值: 222.28 (M+H)⁺。

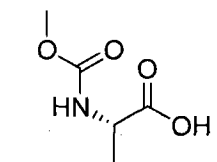
[0632]



[0633] 将 Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol) 加到 L-缬氨酸 (3.9g, 33.29mmol) 的 NaOH (33mL 1M/H₂O, 33mmol) 溶液中, 所得溶液用冰水浴冷却。在 15 分钟内滴加氯甲酸甲酯 (2.8mL, 36.1mmol), 移开冷却浴后, 将反应混合物在环境温度下搅拌 3.25 小时。反应混合物用乙醚 (50mL, 3x) 洗涤, 水相用冰水浴冷却, 用浓 HCl 酸化至 pH 1-2 的范围后, 用 CH₂Cl₂ (50mL, 3x) 萃取。有机相经干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 得到 Cap-51 (6g, 白色固体)。主要旋转异构体的 ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.54(s, 1H), 7.33(d, J = 8.6, 1H), 3.84(dd, J = 8.4, 6.0, 1H), 3.54(s, 3H), 2.03(m, 1H), 0.87(m, 6H)。HRMS: 对于 [M+H]⁺C₇H₁₄NO₄ 分析计算值: 176.0923; 实测值: 176.0922。

[0634]

Cap-52



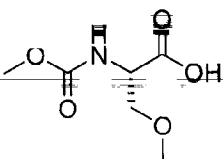
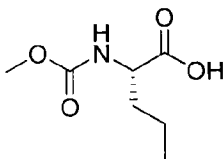
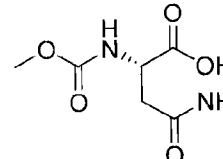
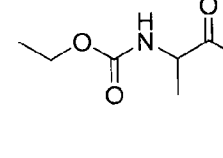
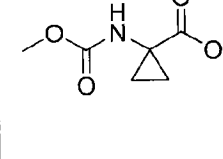
[0635] 根据对合成 Cap-51 所述的方法, 自 L- 丙氨酸合成 Cap-52。为表征其特征, 将部分粗产物经反相 HPLC 纯化 (H_2O / 甲醇 / TFA), 得到无色粘稠油状物的 Cap-52。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3$, 0.88H), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3$, 3H)。

[0636] 按照用于合成 Cap-51 所述的方法, 由合适的原料制备 Cap-53 至 Cap-64, 若有任何改变就会注明。

[0637]

Cap	结构	分析数据
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, $J = 7.9$, 0.9H), 7.06 (表观 s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 7.3$, 3H)。RT = 0.77 分钟(条件 2); LC/MS: 对于 $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ 分析计算值: 184.06; 实测值: 184.07。HRMS 对于 $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ 计算值: 184.0586; 实测值: 184.0592。
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$, 0.9H), 7.25 (表观 s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H)。HRMS 对于 $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$ 计算值: 174.0766; 实测值: 174.0771。
Cap-55		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$, 0.9H), 7.07 (表观 s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 17.1$, 1H), 5.04 (d, $J = 10.4$, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42

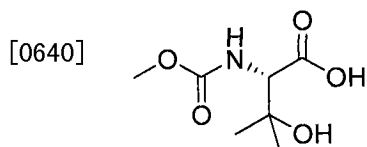
[0638]

		(m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).
Cap-56		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3, 0.9H), 6.96 (表观 s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).
Cap-57		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, J = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, J = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, J = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4, 3H). LC (条件 2): RT = 1.39 LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 分析计算值: 176.09; 实测值: 176.06.
Cap-58		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (bs, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, J = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 min (条件 2); LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ 分析计算值: 191.07; 实测值: 191.14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, J = 7.3, 3H), 1.15 (t, J = 7.2, 3H). HRMS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 分析计算值: 162.0766; 实测值: 162.0771.
		粗产物用反相 HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$), 得到粘性无色油状物, 高真空暴露时结晶成白色固体. ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (两个 s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m,

[0639]

Cap-60		2H)。HRMS: 对于 $[M+H]^+$ $C_6H_{10}NO_4$ 分析计算值: 160.0610; 实测值: 160.0604。
Cap-61		1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。HRMS: 对于 $[M+H]^+$ $C_6H_{12}NO_4$ 分析计算值: 162.0766; 实测值: 162.0765。
Cap-62		1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 10.3, 0.6H), 4.05 (d, J = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (两个单峰, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3, 3H), 0.81 (d, J = 6.6, 3H)。LC/MS: 对于 $[M-H]^-$ $C_8H_{14}NO_4$ 分析计算值: 188.09; 实测值: 188.05。
Cap-63		[注意: 进行反应的时间长于通用方法所用的时间]。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H)。LC/MS: 对于 $[M+H]^+$ $C_8H_{14}NO_4$ 分析计算值: 188.09; 实测值: 188.19。
Cap-64		[注意: 进行反应的时间长于通用方法所用的时间]。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (重叠的 br s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H)。

Cap-65

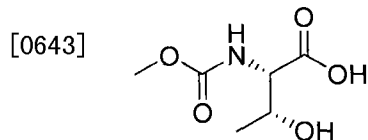


[0641] 在 5 分钟内, 将氯甲酸甲酯 (0.65mL, 8.39mmol) 滴加到冷却 (冰-水) 的 Na_2CO_3 (0.449g, 4.23mmol)、 $NaOH$ (8.2mL 1M/ H_2O , 8.2mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸 (1.04g, 7.81mmol) 的混合物中。搅拌反应混合物 45 分钟后, 移开冷却浴, 再继续搅拌 3.75 小时。反应混合物用 CH_2Cl_2 洗涤, 水相用冰水浴冷却后, 用浓 HCl 酸化至 pH 1-2 的范围。真空除去挥发性成分, 将残余物溶于 2 : 1MeOH/ CH_2Cl_2 的混合物 (15mL), 过滤并使滤

液旋转蒸发,得到 Cap-65 (1.236g, 半粘性白色泡沫状物)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 6.94(d, J = 8.5, 0.9H), 6.53(br s, 0.1H), 3.89(d, J = 8.8, 1H), 2.94(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.13(s, 3H)。

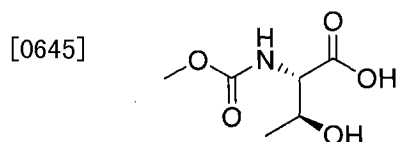
[0642] 采用合成 Cap-65 的所述方法,由合适的可市售获得的原料制备 Cap-66 和 Cap-67。

Cap-66



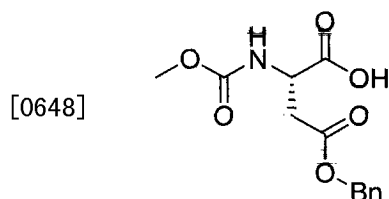
[0644] ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.58(br s, 1H), 7.07(d, J = 8.3, 0.13H), 6.81(d, J = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02(m, 1.15H), 3.91(dd, J = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56(s, 3H), 1.09(d, J = 6.2, 3H)。[注意:仅记录 NH 的主要信号]。

Cap-67



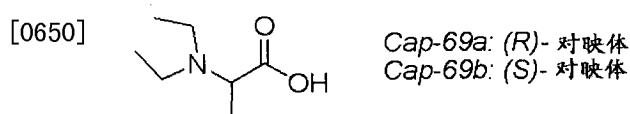
[0646] ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): 12.51(br s, 1H), 7.25(d, J = 8.4, 0.75H), 7.12(br d, J = 0.4, 0.05H), 6.86(br s, 0.08H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.54(s, 3H), 1.08(d, J = 6.3, 3H)。[注意:仅记录 NH 的主要信号]。

[0647] Cap-68



[0649] 将氯甲酸甲酯 (0.38mL, 4.9mmol) 滴加到 1N NaOH(水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、1M NaHCO_3 (水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、L-天冬氨酸 β -苄酯 (1.0g, 4.5mmol) 和二噁烷 (9mL) 的混合物中。将反应混合物在环境条件下搅拌 3 小时后,用乙酸乙酯 (50mL, 3x) 洗涤。水层用 12N HCl 酸化至 pH ~ 1-2 后,用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤后真空浓缩,得到 Cap-68 (1.37g; 浅黄色油状物,质量超过理论收率,产物无需进一步纯化便可使用)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 12.88(br s, 1H), 7.55(d, J = 8.5, 1H), 7.40-7.32(m, 5H), 5.13(d, J = 12.8, 1H), 5.10(d, J = 12.9, 1H), 4.42-4.38(m, 1H), 3.55(s, 3H), 2.87(dd, J = 16.2, 5.5, 1H), 2.71(dd, J = 16.2, 8.3, 1H)。LC(条件 2): RT = 1.90min; LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ 分析计算值: 282.10; 实测值: 282.12。

Cap-69a 和 Cap-69b

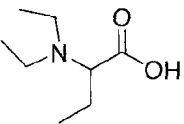
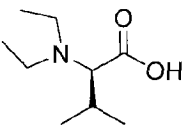
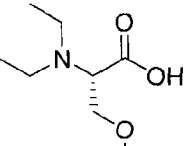
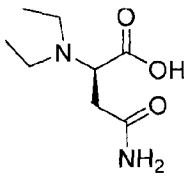
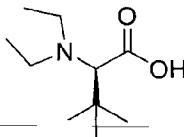


[0651] 将 NaCNBH_3 (2.416g, 36.5mmol) 分批加入冰冷 (~15 $^\circ\text{C}$) 的丙氨酸 (1.338g,

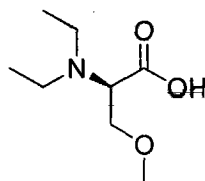
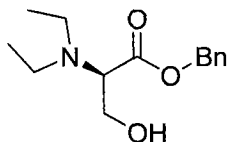
15.0mmol) 的水 (17mL)/MeOH(10mL) 溶液中。几分钟后,在 4 分钟内滴加乙醛 (4.0mL, 71.3mmol),移开冷却浴,将反应混合物在环境条件下搅拌 6 小时。再次加入乙醛 (4.0mL) 后,搅拌反应物 2 小时。将浓 HCl 慢慢加到反应混合物中,直到 pH 达到 ~ 1.5 后,将所得混合物在 40℃ 下加热 1 小时。真空除去大部分挥发性成分,残余物用 Dowex ® 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (柱用水洗涤,化合物用由 18mL NH₄OH 和 282mL 水混合而制得的稀 NH₄OH 洗脱),得到 Cap-69 (2.0g, 灰白色吸湿性软固体)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 3.44 (q, J = 7.1, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.1, 3H), 1.13 (t, J = 7.3, 6H)。

[0652] 按照所述用于合成 Cap-69 的方法,采用合适的原料制备 Cap-70 至 Cap-74x。

[0653]

Cap	结构	分析数据
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 6H), 0.91 (t, J = 7.3, 3H)。LC/MS: 对于 [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₈ NO ₂ 分析计算值: 160.13; 实测值: 160.06。
Cap-72		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1, 6H), 0.91 (d, J = 6.5, 3H), 0.85 (d, J = 6.5, 3H)。LC/MS: 对于 [M+H] ⁺ C ₉ H ₂₀ NO ₂ 分析计算值: 174.15; 实测值: 174.15。
Cap-73		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2, 6H)。
Cap-74		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, J = 6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, J = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, J = 7.2, 6H)。RT = 0.125 分钟 (条件 2); LC/MS: 对于 [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₇ N ₂ O ₃ 分析计算值: 189.12; 实测值: 189.13。
Cap-74x		LC/MS: 对于 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₂₂ NO ₂ 分析计算值: 188.17; 实测值: 188.21

[0654]

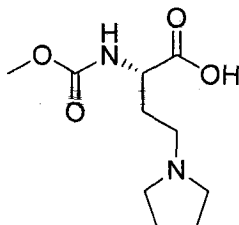
Cap-75**Cap-75, 步骤 a**

[0655] 将 NaBH_3CN (1.6g, 25.5mmol) 加入到冷却 (冰/水浴) 的 H-D-Ser-OBzl HCl (2.0g, 8.6mmol) 的水 (25mL)/ 甲醇 (15mL) 溶液中。在 5 分钟内滴加乙醛 (1.5mL, 12.5mmol) 后, 移开冷却浴, 将反应混合物在环境条件下搅拌 2 小时。小心地用 12N HCl 猝灭反应物后, 真空浓缩。将残余物溶于水, 用反相 HPLC 纯化 ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$), 得到 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸苄酯的 TFA 盐 (1.9g, 粘性无色油状物)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J = 12.2, 1H), 5.27 (d, J = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2, 6H)。LC/MS (条件 2): RT = 1.38min; LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 分析计算值: 252.16; 实测值: 252.19。

[0656] Cap-75

[0657] 将 NaH (0.0727g, 1.82mmol, 60%) 加到冷却 (冰-水) 的上文制备的 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸苄酯的 TFA 盐 (0.3019g, 0.8264mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液中, 将混合物搅拌 15 分钟。加入甲基碘 (56 μL , 0.90mmol), 在冰水浴中融化至环境条件的同时, 继续搅拌 18 小时。反应物用水猝灭后, 加到 MeOH 预处理的 MCX (6g) 柱体上, 用甲醇洗涤后, 化合物用 2N NH_3 / 甲醇洗脱。真空除去挥发性成分, 得到 Cap-75 (100mg, 被 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸污染, 黄色半固体)。产物照原样使用无需进一步纯化。

[0658]

Cap-76

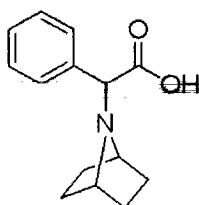
[0659] 将 NaCNBH_3 (1.60g, 24.2mmol) 分批加到冰冷 ($\sim 15^\circ\text{C}$) 的 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (2.17g, 9.94mmol) 的水/MeOH (各为 12mL) 溶液中。几分钟后, 在 2 分钟内滴加乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 移开冷却浴, 将反应混合物在环境条件下搅拌 3.5 小时。再次加入乙醛 (2.7mL, 48.1mmol) 后, 搅拌反应物 20.5 小时。真空除去大部分 MeOH 成分, 残余混合物用浓 HCl 处理, 直到其 pH 达到 ~ 1.0 后, 在 40°C 下加热 2 小时。真空除去挥发性成分, 残余物用 4M HCl/二噁烷 (20mL) 处理, 并在环境条件下搅拌 7.5 小时。真空除去挥

发性成分,残余物用 Dowex® 50WX8-100 离子交换树脂纯化(柱用水洗涤,化合物用由 18mL NH_4OH 和 282mL 水制备的稀 NH_4OH 洗脱),得到中间体 (S)-2-氨基-4-(二乙基氨基)丁酸 (1.73g, 灰白色固体)。

[0660] 在 11 分钟内,将氯甲酸甲酯 (0.36mL, 4.65mmol) 滴加到冷却(冰-水)的 Na_2CO_3 (0.243g, 2.29mmol)、 NaOH (4.6mL 1M/ H_2O , 4.6mmol) 和上述产物 (802.4mg) 的混合物中。搅拌反应混合物 55 分钟后,移开冷却浴,再继续搅拌 5.25 小时。反应混合物用等体积水稀释,用 CH_2Cl_2 (30mL, 2x) 洗涤,水相用冰水浴冷却,用浓 HCl 酸化至 pH 2 的范围。然后真空除去挥发性成分,粗产物用 MCX 树脂进行游离碱化 (free-based) (6.0g; 柱用水洗涤,样品用 2.0M NH_3/MeOH 洗脱),得到含杂质的 Cap-76 (704mg, 灰白色固体)。 ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, δ = 3.29ppm, 400MHz): δ 3.99 (dd, J = 7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3, 6H)。LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 分析计算值: 233.15; 实测值: 233.24。

[0661]

Cap-77a 和-77b

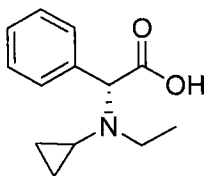


Cap-77a: 对映体 -1
Cap-77b: 对映体 -2

[0662] 如下进行 Cap-77 的合成: 按对照 Cap-7 所述方法, 采用 7-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷用于替换 SN_2 步骤, 并且通过采用下列条件, 对中间体 2-(7-氮杂双环 [2.2.1] 庚-7-基)-2-苯基乙酸苄酯进行对映体分离: 将中间体 (303.7mg) 溶于乙醇, 将所得溶液注入手性 HPLC 柱 (ChiracelAD-H 柱, 30x250mm, 5 μm) 上, 在 35°C 温度下, 用 90% CO_2 -10% EtOH 按 70mL/min 洗脱, 得到 124.5mg 对映体 -1 和 133.8mg 对映体 -2。这些苄酯按照 Cap-7 的制备法进行氢解, 得到 Cap-77: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (表观 br s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H)。LC (条件 1): RT = 0.67min; LC/MS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 232.13; 实测值: 232.18。HRMS: 对于 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 232.1338; 实测值: 232.1340。

[0663]

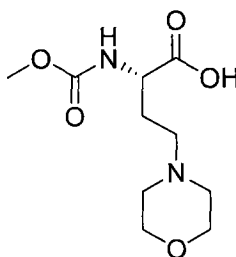
Cap-78



[0664] 将 NaCNBH_3 (0.5828g, 9.27mmol) 加到 (R)-2-(乙氨基)-2-苯基乙酸 HCl 盐 (Cap-3 合成中的中间体; 0.9923mg, 4.60mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基硅烷 (1.640g, 9.40mmol) 在 MeOH (10mL) 中的混合物中, 半不均匀混合物用油浴在 50°C 下加热 20 小时。再次加入 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基硅烷 (150mg, 0.86mmol) 和 NaCNBH_3 (52mg, 0.827mmol), 再加热反应混合物 3.5 小时。然后将其冷却至环境温度, 用浓 HCl 酸化至约 pH 2 的范围

后,将混合物过滤后进行旋转蒸发。将所得粗产物溶于 i-PrOH(6mL) 并加热进行溶解,滤出不溶解部分后,真空浓缩滤液。约 1/3 的所得粗产物用反相 HPLC 纯化 ($H_2O/MeOH/TFA$),得到 Cap-78 的 TFA 盐 (353mg, 粘性无色油状物)。 1H NMR($DMSO-d_6$, $\delta = 2.5ppm$, 400MHz ;在 D_2O 交换之后) : δ 7.56-7.49(m, 5H), 5.35(s, 1H), 3.35(m, 1H), 3.06(表观 br s, 1H), 2.66(m, 1H), 1.26(t, $J = 7.3$, 3H), 0.92(m, 1H), 0.83-0.44(m, 3H)。LC(条件 1) : $RT = 0.64min$;LC/MS :对于 $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_2$ 分析计算值 :220.13 ;实测值 :220.21。HRMS :对于 $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_2$ 分析计算值 :220.1338 ;实测值 :220.1343。

[0665]

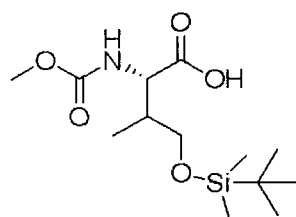
Cap-79

[0666] 将臭氧鼓泡通入冷却 ($-78^\circ C$) 的 Cap-55 (369mg, 2.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (5.0mL) 溶液中约 50 分钟,直到反应混合物出现浅蓝色。加入 Me_2S (移液管 10 滴),搅拌反应混合物 35 分钟。 $-78^\circ C$ 浴用 $-10^\circ C$ 浴代之,再继续搅拌 30 分钟后,真空除去挥发性成分,得到粘性无色油状物。

[0667] 将 $NaBH_3CN$ (149mg, 2.25mmol) 加到上述粗产物和吗啉 (500 μL , 5.72mmol) 的 $MeOH$ (5.0mL) 溶液中,将混合物在环境条件下搅拌 4 小时。冷却至冰水温度,用浓 HCl 处理至其 pH 至 ~ 2.0 后,搅拌 2.5 小时。真空除去挥发性成分,残余物用 MCX 树脂 ($MeOH$ 洗涤 ; 2.0N $NH_3/MeOH$ 洗脱) 结合反相 HPLC ($H_2O/MeOH/TFA$) 进行纯化,得到 Cap-79,其中含有含量不明的吗啉。

[0668] 为了消耗掉吗啉污染物,将上述产物溶于 CH_2Cl_2 (1.5mL),依次用 Et_3N (0.27mL, 1.94mmol) 和乙酸酐 (0.10mL, 1.06mmol) 处理,并在环境条件下搅拌 18 小时。加入 THF (1.0mL) 和 H_2O (0.5mL),继续搅拌 1.5 小时。真空除去挥发性成分后,使所得残余物通过 MCX 树脂 ($MeOH$ 洗涤 ; 2.0N $NH_3/MeOH$ 洗脱),得到含杂质的 Cap-79,为粘性褐色油状物,无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0669]

Cap-80a 和 Cap-80b

Cap-80a: S/S- 非对映体
Cap-80b: S/R- 非对映体

[0670] 在 15 分钟内,将 $SOCl_2$ (6.60mL, 90.5mmol) 滴加到冷却 (冰-水) 的 (S)-3-氨基-4-(苄氧基)-4-氧代丁酸 (10.04g, 44.98mmol) 和 $MeOH$ (300mL) 的混合物中,移开冷却浴后,将反应混合物在环境条件下搅拌 29 小时。真空除去大部分挥发性成分,小心地使残

余物在 EtOAc (150 mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液之间分配。水相用 EtOAc (150 mL, 2x) 萃取, 合并的有机相经干燥 (MgSO₄), 过滤后真空浓缩, 得到 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (9.706 g, 无色油状物)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.40–7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (表观 t, J = 6.6, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 15.9, 6.3, 1H), 2.58 (dd, J = 15.9, 6.8, 1H), 1.96 (s, 2H)。LC (条件 1): RT = 0.90 min; LC/MS: 对于 [M+H]⁺C₁₂H₁₆NO₄ 分析计算值: 238.11; 实测值: 238.22。

[0671] 在 1 分钟内, 将 Pb(NO₃)₂ (6.06 g, 18.3 mmol) 加到 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (4.50 g, 19.0 mmol)、9-溴-9-苯基-9H-芴 (6.44 g, 20.0 mmol) 和 Et₃N (3.0 mL, 21.5 mmol) 的 CH₂Cl₂ (80 mL) 溶液中, 将不均匀混合物在环境条件下搅拌 48 小时。将混合物过滤, 滤液用 MgSO₄ 处理后再次过滤, 浓缩最终的滤液。将所得粗产物进行 Biotage 纯化 (350 g 硅胶, CH₂Cl₂ 洗脱), 得到 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (7.93 g, 十分粘稠的无色油状物)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39–7.13 (m, 16H), 4.71 (d, J = 12.4, 1H), 4.51 (d, J = 12.6, 1H), 3.78 (d, J = 9.1, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50–2.41 (m, 2H, 与溶剂有部分重叠)。LC (条件 1): RT = 2.16 min; LC/MS: 对于 [M+H]⁺C₃₁H₂₈NO₄ 分析计算值: 478.20; 实测值: 478.19。

[0672] 在 10 分钟内, 将 LiHMDS (9.2 mL 1.0 M/THF, 9.2 mmol) 滴加到冷却 (-78. °C) 的 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (3.907 g, 8.18 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中, 并搅拌 ~ 1 小时。在 8 分钟内将 MeI (0.57 mL, 9.2 mmol) 滴加到混合物中, 然后在使冷却浴融化至室温的同时继续搅拌 16.5 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液 (5 mL) 猝灭后, 真空除去大部分有机成分, 使残余物在 CH₂Cl₂ (100 mL) 和水 (40 mL) 之间分配。有机层经干燥 (MgSO₄), 过滤后真空浓缩, 所得粗产物用 Biotage 纯化 (350 g 硅胶; 25% EtOAc/己烷), 得到 3.65 g 3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯的 2S/3S 和 2S/3R 非对映体混合物, 比率 ~ 1.0 : 0.65 (¹H NMR)。此时未确定主要异构体的立体化学结构, 混合物无需分离便可进行下一步骤。部分 ¹H NMR 数据 (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 主要非对映体, δ 4.39 (d, J = 12.3, CH₂ 的 1H), 3.33 (s, 3H, 与 H₂O 信号重叠), 3.50 (d, J = 10.9, NH), 1.13 (d, J = 7.1, 3H); 次要非对映体, δ 4.27 (d, J = 12.3, CH₂ 的 1H), 3.76 (d, J = 10.9, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, J = 7.0, 3H)。LC (条件 1): RT = 2.19 min; LC/MS: 对于 [M+H]⁺C₃₂H₃₀NO₄ 分析计算值: 492.22; 实测值: 492.15。

[0673] 在 10 分钟内, 将二异丁基氢化铝 (20.57 mL 1.0 M 的己烷溶液, 20.57 mmol) 滴加到冷却 (-78 °C) 的上述制备的 (2S)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (3.37 g, 6.86 mmol) 的 THF (120 mL) 溶液中, 在 -78 °C 下搅拌 20 小时。反应混合物从冷却浴取出后, 快速倒入搅拌下的 ~ 1 M H₃PO₄/H₂O (250 mL) 中, 混合物用乙醚 (100 mL, 2x) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤后真空浓缩。制备粗产物的硅胶筛目 (mesh), 并进行色谱法处理 (25% EtOAc/己烷; 重力洗脱), 得到 1.1 g (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯 (被苯甲醇污染, 粘性无色油状物), 以及 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯, 含有 (2S, 3R) 立体异构体杂质。后一样品用相同柱色谱法纯化条件再进行纯化, 得到 750

[0674] mg 纯产物, 为白色泡沫状物。[注意: 在上述条件下, (2S, 3S) 异构体先于 (2S, 3R) 异构体洗脱出来]。(2S, 3S) 异构体: ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.81 (m,

2H), 7.39-7.08(m, 16H), 4.67(d, $J = 12.3$, 1H), 4.43(d, $J = 12.4$, 1H), 4.21(表观 t, $J = 5.2$, 0H), 3.22(d, $J = 10.1$, NH), 3.17(m, 1H), 3.08(m, 1H), ~ 2.5 (m, 1H, 与溶剂信号重叠), 1.58(m, 1H), 0.88(d, $J = 6.8$, 3H)。LC(条件 1): RT = 2.00min; LC/MS: 对于 $[M+H]^+C_{31}H_{30}NO_3$ 分析计算值: 464.45; 实测值: 464.22。(2S, 3R) 异构体: 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz): 7.81(d, $J = 7.5$, 2H), 7.39-7.10(m, 16H), 4.63(d, $J = 12.1$, 1H), 4.50(表观 t, $J = 4.9$, 1H), 4.32(d, $J = 12.1$, 1H), 3.59-3.53(m, 2H), 3.23(m, 1H), 2.44(dd, $J = 9.0$, 8.3, 1H), 1.70(m, 1H), 0.57(d, $J = 6.8$, 3H)。LC(条件 1): RT = 1.92min; LC/MS: 对于 $[M+H]^+C_{31}H_{30}NO_3$ 分析计算值: 464.45; 实测值: 464.52。

[0675] DIBAL 还原产物的相对立体化学排布是根据 NOE 研究做出的, 该研究采用以下方案, 用由每个异构体制备的内酯衍生物进行: 将 LiHMDS(50 μ l 1.0M/THF, 0.05mmol) 加到冷却(冰-水)的 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯(62.7mg, 0.135mmol) 的 THF(2.0mL) 溶液中, 将反应混合物在同样的温度下大约搅拌 2 小时。真空除去挥发性成分, 使残余物在 CH_2Cl_2 (30mL)、水(20mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液(1mL) 之间分配。有机层经干燥($MgSO_4$), 过滤后真空浓缩, 所得粗产物进行 Biotage 纯化(40g 硅胶; 10-15% EtOAc/己烷), 得到 (3S, 4S)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮(28.1mg, 无色固体膜状物)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯按同样方法精制成 (3S, 4R)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)二氢呋喃-2(3H)-酮。(3S, 4S)-内酯异构体: 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz), 7.83(d, $J = 7.5$, 2H), 7.46-7.17(m, 11H), 4.14(表观 t, $J = 8.3$, 1H), 3.60(d, $J = 5.8$, NH), 3.45(表观 t, $J = 9.2$, 1H), ~ 2.47 (m, 1H, 与溶剂信号有部分重叠), 2.16(m, 1H), 0.27(d, $J = 6.6$, 3H)。LC(条件 1): RT = 1.98min; LC/MS: 对于 $[M+Na]^+C_{24}H_{21}NNaO_2$ 分析计算值: 378.15; 实测值: 378.42。(3S, 4R)-内酯异构体: 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz), 7.89(d, $J = 7.6$, 1H), 7.85(d, $J = 7.3$, 1H), 7.46-7.20(m, 11H), 3.95(dd, $J = 9.1, 4.8$, 1H), 3.76(d, $J = 8.8$, 1H), 2.96(d, $J = 3.0$, NH), 2.92(dd, $J = 6.8, 3$, NCH), 1.55(m, 1H), 0.97(d, $J = 7.0$, 3H)。LC(条件 1): RT = 2.03min; LC/MS: 对于 $[M+Na]^+C_{24}H_{21}NNaO_2$ 分析计算值: 378.15; 实测值: 378.49。

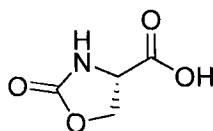
[0676] 依次将 BDMS-Cl(48mg, 0.312mmol) 和咪唑(28.8mg, 0.423mmol) 加到 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯(119.5mg, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 (3mL) 溶液中, 将混合物在环境条件下搅拌 14.25 小时。然后反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释后, 用水(15mL) 洗涤, 有机层经干燥($MgSO_4$), 过滤后真空浓缩。所得粗产物用 Biotage 纯化(40g 硅胶; 5% EtOAc/己烷), 得到 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯(124.4mg, 被 TBDMS 基杂质污染, 粘性无色油状物)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯按同样方法精制成 (2S, 3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯。(2S, 3S)-甲硅烷基醚异构体: 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz), 7.82(d, $J = 4.1$, 1H), 7.80(d, $J = 4.0$, 1H), 7.38-7.07(m, 16H), 4.70(d, $J = 12.4$, 1H), 4.42(d, $J = 12.3$, 1H), 3.28-3.19(m, 3H), 2.56(dd, $J = 10.1, 5.5$, 1H), 1.61(m, 1H), 0.90(d, $J = 6.8$, 3H), 0.70(s, 9H), -0.13(s, 3H), -0.16(s, 3H)。LC(条件 1, 其中过柱时间延长至 4 分钟): RT = 3.26min; LC/MS: 对于 $[M+H]^+C_{37}H_{44}NO_3Si$ 分析计算值:

578.31; 实测值: 578.40。(2S,3R)-甲硅烷基醚异构体:¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.82(d, J = 3.0, 1H), 7.80(d, J = 3.1, 1H), 7.39-7.10(m, 16H), 4.66(d, J = 12.4, 1H), 4.39(d, J = 12.4, 1H), 3.61(dd, J = 9.9, 5.6, 1H), 3.45(d, J = 9.5, 1H), 3.41(dd, J = 10, 6.2, 1H), 2.55(dd, J = 9.5, 7.3, 1H), 1.74(m, 1H), 0.77(s, 9H), 0.61(d, J = 7.1, 3H), -0.06(s, 3H), -0.08(s, 3H)。

[0677] 将氢气囊与(2S,3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯(836mg, 1.447mmol)和10% Pd/C(213mg)在EtOAc(16mL)中的混合物连通,将混合物在室温下搅拌~21小时,需要时气囊再充入H₂。反应混合物用CH₂Cl₂稀释,通过硅藻土(Celite-545®)垫过滤,硅藻土垫用EtOAc(200mL)、EtOAc/MeOH(1:1混合物,200mL)和MeOH(750mL)洗涤。将合并的有机相浓缩后,由所得粗产物制备硅胶筛目,进行快速色谱法处理(8:2:1EtOAc/i-PrOH/H₂O的混合物),得到(2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸(325mg,白色绒毛状固体)。将(2S,3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯按同样方法精制成(2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸。(2S,3S)-氨基酸异构体:¹H NMR(甲醇-d₄, δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76(dd, J = 10.5, 5.2, 1H), 3.73(d, J = 3.0, 1H), 3.67(dd, J = 10.5, 7.0, 1H), 2.37(m, 1H), 0.97(d, J = 7.0, 3H), 0.92(s, 9H), 0.10(s, 6H)。LC/MS:对于[M+H]⁺C₁₁H₂₆NO₃Si分析计算值:248.17;实测值:248.44。(2S,3R)-氨基酸异构体:¹H NMR(甲醇-d₄, δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76-3.75(m, 2H), 3.60(d, J = 4.1, 1H), 2.16(m, 1H), 1.06(d, J = 7.3, 3H), 0.91(s, 9H), 0.09(s, 6H)。对于[M+H]⁺C₁₁H₂₆NO₃Si分析计算值:248.17;实测值:248.44。

[0678] 将水(1mL)和NaOH(0.18mL 1.0M/H₂O, 0.18mmol)加到(2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸(41.9mg, 0.169mmol)和Na₂CO₃(11.9mg, 0.112mmol)的混合物中,超声处理约1分钟以使反应物溶解。然后混合物用冰水浴冷却,在30秒内加入氯甲酸甲酯(0.02mL, 0.259mmol),在同样温度下继续剧烈搅拌40分钟后,再在环境温度下搅拌2.7小时。反应混合物用水(5mL)稀释,用冰水浴冷却后,逐滴加入1.0N HCl水溶液(~0.23mL)进行处理。混合物再用水(10mL)稀释,用CH₂Cl₂(15mL, 2x)萃取。合并的有机相经干燥(MgSO₄),过滤后真空浓缩,得到Cap-80a,为灰白色固体。将(2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸按同样方法精制成Cap-80b。Cap-80a:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz), 12.57(br s, 1H), 7.64(d, J = 8.3, 0.3H), 7.19(d, J = 8.8, 0.7H), 4.44(dd, J = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23(dd, J = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53(两个单峰, 3H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.22-2.10(m, 1H), 0.85(s, 9H), ~0.84(d, 0.9H, 与t-Bu信号重叠), 0.79(d, J = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00(三个重叠单峰, 6H)。LC/MS:对于[M+Na]⁺C₁₃H₂₇NNaO₅Si分析计算值:328.16;实测值:328.46。Cap-80b:¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.24ppm, 400MHz), 6.00(br d, J = 6.8, 1H), 4.36(dd, J = 7.1, 3.1, 1H), 3.87(dd, J = 10.5, 3.0, 1H), 3.67(s, 3H), 3.58(dd, J = 10.6, 4.8, 1H), 2.35(m, 1H), 1.03(d, J = 7.1, 3H), 0.90(s, 9H), 0.08(s, 6H)。LC/MS:对于[M+Na]⁺C₁₃H₂₇NNaO₅Si分析计算值:328.16;实测值:328.53。粗产物无需进一步纯化便可使用。

[0679]

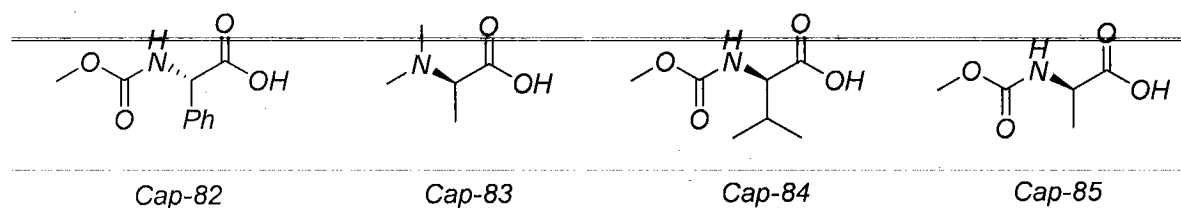
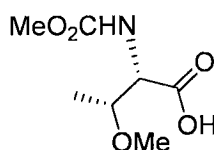
Cap-81

[0680] 按照 Falb 等所述方案制备 (Falb 等, *Synthetic Communications* 1993,23, 2839)。

[0681] Cap-82 至 Cap-85

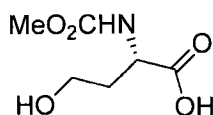
[0682] 按照 Cap-51 或 Cap-13 中所述方法,由合适的原料合成 Cap-82 至 Cap-85。样品的光谱特征与其对映体 (即分别为 Cap-4、Cap-13、Cap-51 和 Cap-52) 的光谱特征相似。

[0683]

*Cap-86*

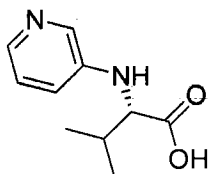
[0684] 在 0℃下,向 O- 甲基 -L- 苏氨酸 (3.0g, 22.55mmol)、NaOH(0.902g, 22.55mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中滴加 ClCO₂Me(1.74mL, 22.55mmol)。将混合物搅拌 12 小时后,用 1N HCl 酸化至 pH 1。水相用 EtOAc (2x250mL) 和 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液 (250mL) 萃取,合并的有机相经真空浓缩后,得到无色油状物 (4.18g, 97%),其纯度足以用于后续步骤。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.19(s, 1H), 3.92-3.97(m, 1H), 3.66(s, 3H), 1.17(d, J = 7.7Hz, 3H)。LCMS:对于 C₇H₁₃NO₅ 分析计算值:191;实测值:190 (M-H)⁻。

[0685]

Cap-87

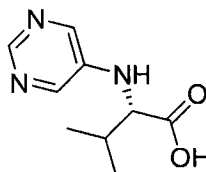
[0686] 在 0℃下,向 L- 高丝氨酸 (2.0g, 9.79mmol)、Na₂CO₃(2.08g, 19.59mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中滴加 ClCO₂Me(0.76mL, 9.79mmol)。将混合物搅拌 48 小时后,用 1N HCl 酸化至 pH 1。水相用 EtOAc (2X250mL) 萃取,合并的有机相经真空浓缩后,得到无色固体 (0.719g, 28%),其纯度足以用于后续步骤。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.23(dd, J = 4.5, 9.1Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.43-3.49(m, 2H), 2.08-2.14(m, 1H), 1.82-1.89(m, 1H)。LCMS:对于 C₇H₁₃NO₅ 分析计算值:191;实测值:192 (M+H)⁺。

[0687]

Cap-88

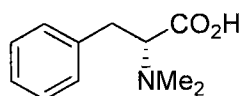
[0688] 将 L- 缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、3- 溴吡啶 (1.8mL, 18.7mmol)、 K_2CO_3 (2.45g, 17.7mmol) 和 CuI (169mg, 0.887mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 12 小时。使反应混合物冷却至室温后, 倒入 H_2O (约 150mL) 中, 用 EtOAc 洗涤 (2 次)。有机层用少量 H_2O 萃取, 合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。体积减至大约 1/3 时, 加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。使浆状物静置 20 分钟后, 加到阳离子交换树脂垫 (Strata) (约 25g) 上。该垫依次用 H_2O (200mL)、MeOH (200mL) 和 NH_3 (3M 的 MeOH 溶液, 2X200mL) 洗涤。合适的流分经真空浓缩, 将残余物 (约 1.1g) 溶于 H_2O , 冷冻并冻干。得到标题化合物 (1.02g, 62%, 泡沫状物)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04–2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。LCMS: 对于 $C_{10}H_{14}N_2O_2$ 分析计算值: 194; 实测值: 195 (M+H) $^+$ 。

[0689]

Cap-89

[0690] 将 L- 缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、5- 溴嘧啶 (4.03g, 17.0mmol)、 K_2CO_3 (2.40g, 17.4mmol) 和 CuI (179mg, 0.94mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 12 小时。使反应混合物冷却至室温后, 倒入 H_2O (约 150mL) 中, 并用 EtOAc 洗涤 (2 次)。有机层用少量 H_2O 萃取, 合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。体积减至大约 1/3 时, 加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将浆状物静置 20 分钟后, 加到阳离子交换树脂垫 (Strata) (约 25g) 上。该垫依次用 H_2O (200mL), MeOH (200mL) 和 NH_3 (3M 的 MeOH 溶液, 2x200mL) 洗涤。合适的流分经真空浓缩后, 将残余物 (约 1.1g) 溶于 H_2O , 冷冻并冻干。得到标题化合物 (1.02g, 62%, 泡沫状物)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) 显示混合物含有缬氨酸, 因而无法估计其纯度。该产物照原样用于后续反应。LCMS: 对于 $C_9H_{13}N_3O_2$ 分析计算值: 195; 实测值: 196 (M+H) $^+$ 。

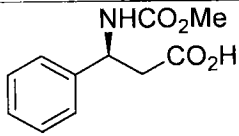
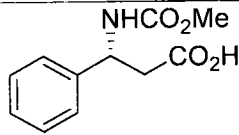
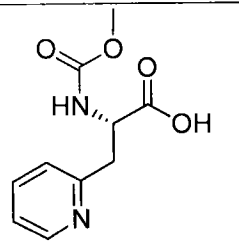
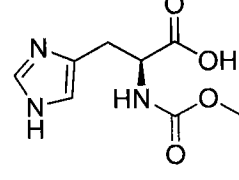
[0691]

Cap-90

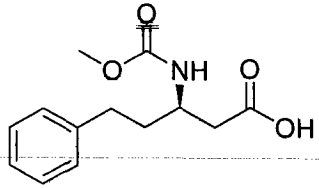
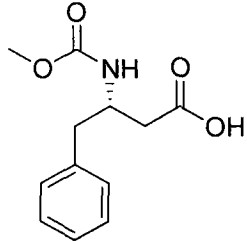
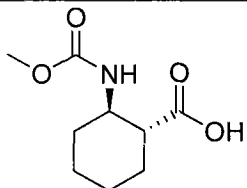
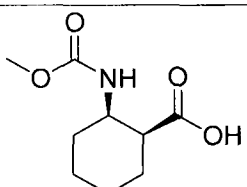
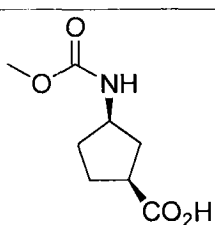
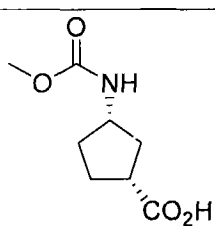
[0692] 按照 Cap-1 制备中所述方法制备 Cap-90。粗产物照原样用于后续步骤。LCMS: 对于 $C_{11}H_{15}NO_2$ 分析计算值: 193; 实测值: 192 (M-H) $^-$ 。

[0693] 下列各“cap”根据制备 Cap-51 所用的方法制备, 除非另有说明:

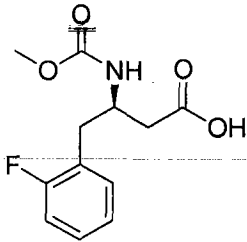
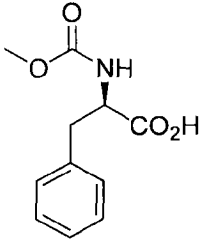
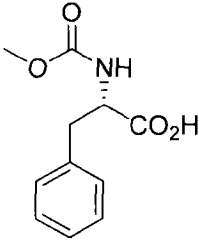
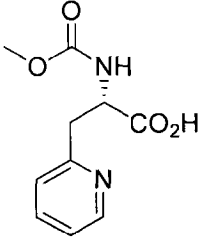
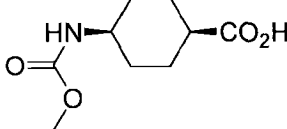
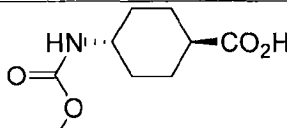
[0694]

Cap	结构	分析数据
Cap-91		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻
Cap-92		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻
Cap-93		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 分析计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺
Cap-94		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ 分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺

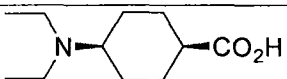
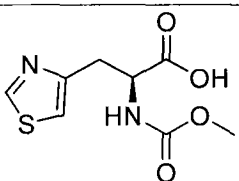
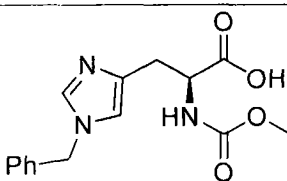
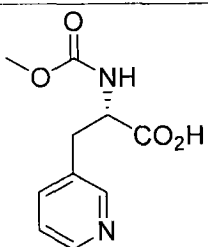
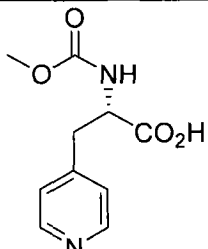
[0695]

Cap-95		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ 分析计 算值: 251; 实测值: 250 (M-H) ⁻
Cap-96		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 分析计 算值: 237; 实测值: 236 (M-H) ⁻
Cap-97		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 分析计 算值: 201; 实测值: 200 (M-H) ⁻
Cap-98		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 分析计 算值: 201; 实测值: 202 (M+H) ⁺
Cap-99		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88-3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82-1.94 (m, 3H), 1.45-1.71 (m, 2H).
Cap-99a		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 - 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 - 1.94 (m, 3H), 1.45 - 1.71 (m, 2H).

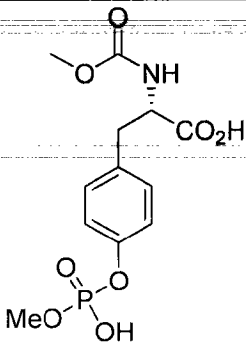
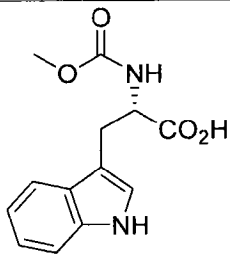
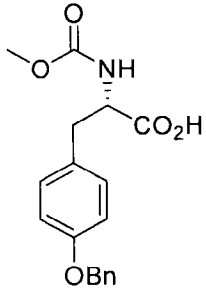
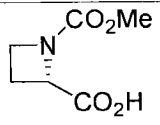
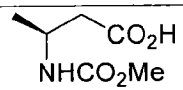
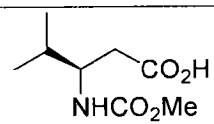
[0696]

Cap-100		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F 分析 计算值: 255; 实测值: 256 (M+H) ⁺
Cap-101		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 分析计 算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻
Cap-102		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 分析计 算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻
Cap-103		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 分析 计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺
Cap-104		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50-3.53 (m, 1H), 2.66-2.69 和 2.44-2.49 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 4H), 1.51-1.62 (m, 2H).
Cap-105		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33-3.35 (m, 1H, 部分被 溶剂遮蔽), 2.37-2.41 和 2.16-2.23 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 4H), 1.43-1.53 (m,

[0697]

		2H), 1.17-1.29 (m, 2H).
Cap-106	 用顺式-4-氨基环己烷甲酸和乙醛, 根据对合成 Cap-2 所述的方法制备。	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd J = 3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app dt J = 4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS: C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S 分析 计算值: 230; 实测值: 231 (M+H) ⁺
Cap-108		LCMS: C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ 分析 计算值: 303; 实测值: 304 (M+H) ⁺
Cap-109		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 分析 计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺
Cap-110		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 分析 计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺

[0698]

Cap-111		LCMS: $C_{12}H_{16}NO_8P$ 分析 计算值: 333; 实测值: $334 (M+H)^+$
Cap-112		LCMS: $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 分析 计算值: 262; 实测值: $263 (M+H)^+$
Cap-113		LCMS: $C_{18}H_{19}NO_5$ 分析计 算值: 329; 实测值: 330 $(M+H)^+$
Cap-114		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82-4.84 (m, 1H), 4.00-4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 9.1 Hz, 3H)。
Cap-116		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 1.88 (sept,

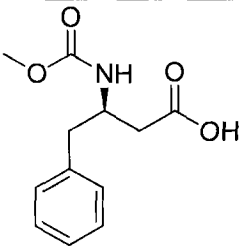
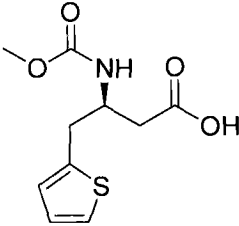
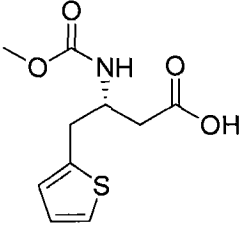
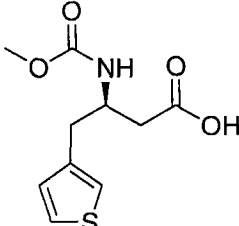
[0699]

		$J = 7.0 \text{ Hz, 1H), 0.95 (d, J} = 7.0 \text{ Hz, 6H)}.$
--	--	--

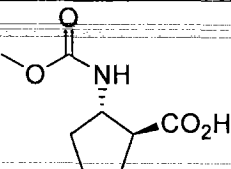
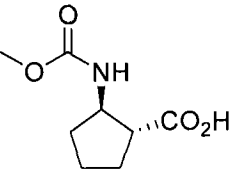
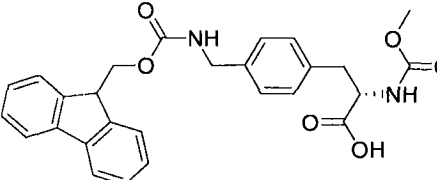
[0700] Cap-117 至 Cap-123

[0701] 为制备 Caps Cap-117 至 Cap-123, 所述 Boc 氨基酸为可市售获得的并通过用 25% TFA 的 CH_2Cl_2 溶液处理脱去保护。根据 LCMS 判断完成反应后, 真空除去溶剂, 并根据 Cap-51 所述的方法, 将所述氨基酸的对应的 TFA 盐用氯甲酸甲酯进行氨基甲酸酯化 (carbamoylated)。

[0702]

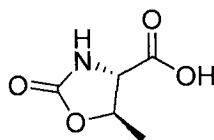
Cap	结构	分析数据
Cap-117		LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 分析计算值: 237; 实测值: 238 $(\text{M}+\text{H})^+$.
Cap-118		LCMS : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 分析计算值: 243; 实测值: 244 $(\text{M}+\text{H})^+$
Cap-119		LCMS : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 分析计算值: 243; 实测值: 244 $(\text{M}+\text{H})^+$
Cap-120		LCMS : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 分析计算值: 243; 实测值: 244 $(\text{M}+\text{H})^+$

[0703]

Cap-121		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06-4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82 和 2.66 (s, br, 1H), 1.86-2.10 (m, 3H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.44-1.53 (m, 1H)。
Cap-122		$^1\text{H NMR}$ 特征与其对映体 Cap-121 的类似
Cap-123		LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ 分析计算值: 474; 实测值: 475 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0704] Cap-124 的制备。(4S,5R)-5-甲基-2-氧代-噁唑烷-4-羧酸

[0705]

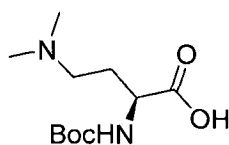


cap-124

[0706] 按照用于 Cap-51 的方法,使 L-苏氨酸叔丁酯的盐酸盐进行氨基甲酰基化。粗制反应混合物用 1N HCl 酸化至 pH ~ 1,混合物用 EtOAc (2X50mL) 萃取。合并的有机相经真空浓缩后,得到静置时固化的无色油状物。真空浓缩水层,所得产物和无机盐的混合物用 EtOAc- CH_2Cl_2 -MeOH (1 : 1 : 0.1) 研磨,然后真空浓缩有机相,得到无色油状物,用 LCMS 显示为所需要的产物。合并两次产物,得到 0.52g 固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.3Hz, 3H)。LCMS: 对于 $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_4$ 分析计算值: 145; 实测值: 146 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0707] Cap-125 的制备。(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(二甲基氨基)丁酸。

[0708]



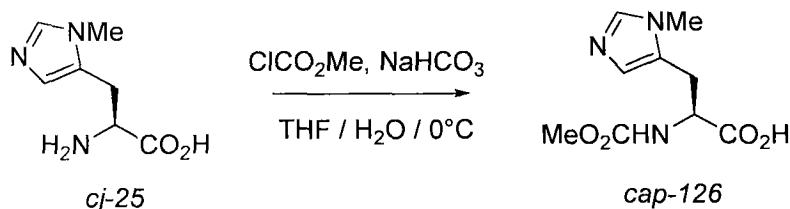
cap-125

[0709] 向 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%, 100mg)、水合甲醛 (37% wt, 4ml)、乙酸 (0.5mL) 的甲醇 (15mL)

混悬液中加入 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (1g, 4.48mmol)。将反应物通入氢气数次, 室温下用氢气气囊下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土层 (Celite®) 过滤, 真空除去挥发性组分。得到的粗物质原样用于下一步骤。LC/MS: $C_{11}H_{22}N_2O_4$ 分析计算值: 246; 实测值: 247 (M+H)⁺。

[0710] 3-甲基-N-[(甲氧基)羰基]-L-组胺酸的制备 (Cap-126)。

[0711]

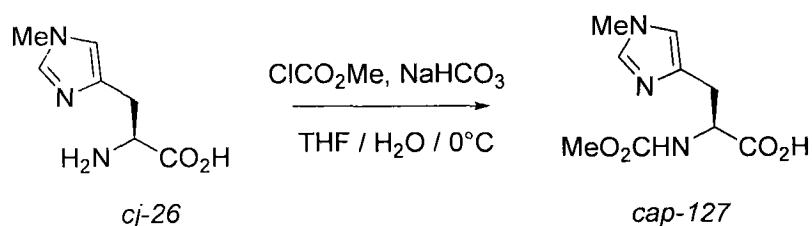


[0712] 该方法改编自用于制备 Cap-51 的方法。向 0°C 下的 3-甲基-L-组胺 (0.80g, 4.70mmol) 的 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 混悬液中, 加入 NaHCO₃ (0.88g, 10.5mmol)。将得到的混合物用 ClCO₂Me (0.40mL, 5.20mmol) 处理, 将混合物在 0°C 下搅拌。搅拌约 2h 后, LCMS 显示无原料剩余。将反应物用 6N HCl 酸化至 pH 2。

[0713] 真空除去溶剂, 将残留物混悬于 20mL 20% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液中。将混合物过滤并浓缩, 得到浅黄色泡沫状物 (1.21g,)。LCMS 和 ¹H NMR 表明该物质是 9:1 所述甲酯和所要求产物的混合物。将该物质溶于 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中, 冷却至 0°C, 加入 LiOH (249.1mg, 10.4mmol)。搅拌约 1h 后, LCMS 表明无剩余的酯。因此, 将混合物用 6N HCl 酸化, 真空除去溶剂。LCMS 和 ¹H NMR 确证不存在所述酯。得到标题化合物, 为污染有无机盐的其 HCl 盐 (1.91g, > 100%)。该化合物无需进一步纯化而原样用于随后的步骤中。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.84, (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 5.0, 9.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 4.5, 15.6Hz, 1H, 部分被溶剂遮蔽), 3.12 (dd, J = 9.0, 15.6Hz, 1H)。LCMS: C₉H₁₃N₃O₄ 分析计算值: 227.09; 实测值: 228.09 (M+H)⁺。

[0714] (S)-2-(甲氧羰基氨基)-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸的制备 (Cap-127)。

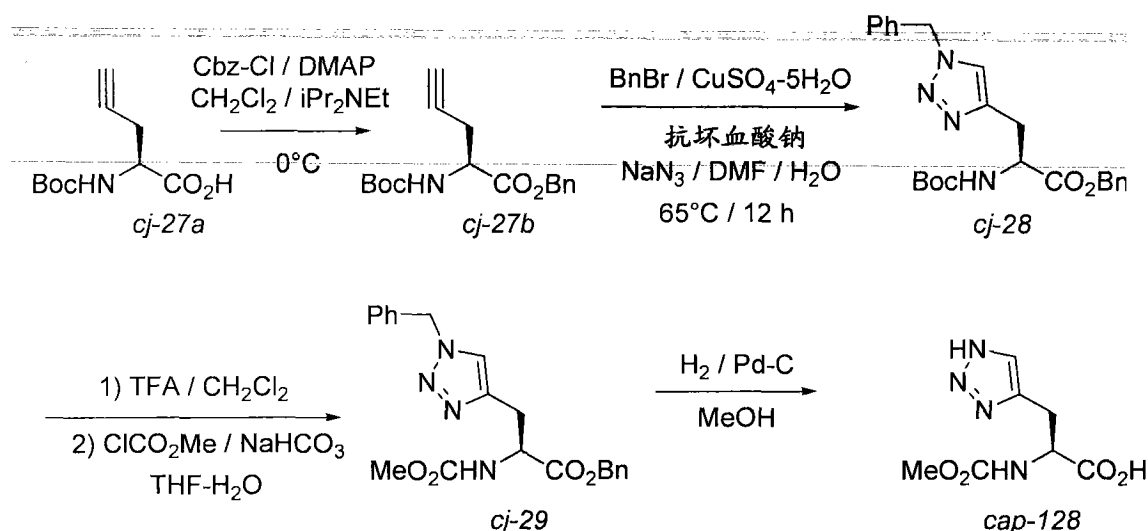
[0715]



[0716] 根据以上 Cap-126 的方法, 从 (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.11g, 6.56mmol)、NaHCO₃ (1.21g, 14.4mmol) 和 ClCO₂Me (0.56mL, 7.28mmol) 制备 Cap-127。得到标题化合物, 为污染有无机盐的其 HCl 盐 (1.79g, > 100%)。LCMS 和 ¹H NMR 表明存在约 5% 的所述甲酯。该粗品混合物不需进一步纯化而原样使用。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 5.0, 8.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS: C₉H₁₃N₃O₄ 分析计算值: 227.09; 实测值: 228 (M+H)⁺。

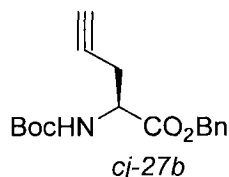
[0717] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-yl)丙酸的制备 (Cap-128)。

[0718]



[0719] 步骤 1. (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苄基酯 (cj-27b) 的制备。

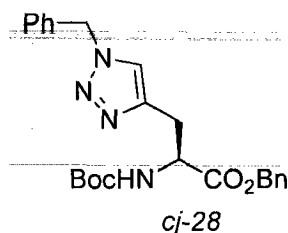
[0720]



[0721] 向 0°C 下的 cj-27a (1.01g, 4.74mmol)、DMAP (58mg, 0.475mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.7mL, 9.8mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中加入 Cbz-Cl (0.68mL, 4.83mmol)。0°C 下, 将该溶液搅拌 4h, 洗涤 (1N KHSO_4 、盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。残留物经快速柱层析纯化 (TLC 6 : 1 己烷 : EtOAc), 得到标题化合物 (1.30g, 91%), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 9H)。LCMS : $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 分析计算值 : 303 ; 实测值 : 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0722] 步骤 2. 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (S)-苄基酯 (cj-28) 的制备

[0723]

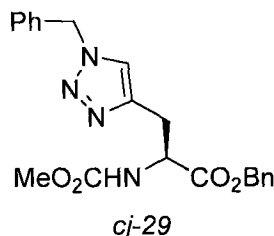


[0724] 室温下, 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸 (S)-苄基酯 (0.50g, 1.65mmol)、抗坏血酸钠 (0.036g, 0.18mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.022g, 0.09mmol) 和 NaN_3 (0.13g, 2.1mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5mL, 4 : 1) 混合物中加入 BnBr (0.24mL, 2.02mmol), 将混合物温热至 65°C。5h 后, LCMS 表明较低的转化。再加入另一份 NaN_3 (100mg), 继续加热 12h。将反应物倒入 EtOAc 和 H_2O 中并振摇。分离各层, 将水层用 EtOAc 提取 3x, 将合并的有机相洗涤 (H_2O x3, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。残留物经快速纯化 (Biotage, 40+M 0-5% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液; TLC 3% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液), 得到浅黄色油状物, 其放置后固化 (748.3mg,

104%)。NMR 与所要求的产物一致,但表明存在 DMF。该物质不经进一步纯化而原样使用。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84(s, 1H), 7.27-7.32(m, 10H), 5.54(s, 2H), 5.07(s, 2H), 4.25(m, 1H), 3.16(dd, J = 1.0, 5.3Hz, 1H), 3.06(dd, J = 5.3, 14.7Hz), 2.96(dd, J = 9.1, 14.7Hz, 1H), 1.31(s, 9H)。LCMS: C₂₄H₂₈N₄O₄ 分析计算值: 436; 实测值: 437 (M+H)⁺。

[0725] 步骤 2. 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (S)-苄基酯 (cj-29) 的制备。

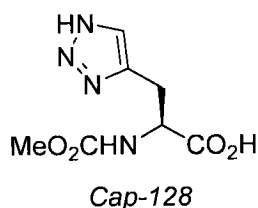
[0726]



[0727] 向 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (S)-苄基酯 (0.52g, 1.15mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 TFA(4mL) 中。将混合物室温下搅拌 2h。将混合物真空浓缩,得到无色油状物,其放置后固化。将该物质溶解于 THF-H₂O 中并冷却至 0℃。顺次加入固体 NaHCO₃(0.25g, 3.00mmol) 和 ClCO₂Me(0.25mL, 3.25mmol)。搅拌 1.5h 后,将混合物用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2,然后倒入 H₂O-EtOAc 中。分离各层,将水相用 EtOAc 提取 2 次。将合并的有机层洗涤 (H₂O, 盐水),干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到无色油状物 (505.8mg, 111%, NMR 表明存在未经确认的杂质),其在抽气放置下固化。该物质不经进一步纯化而原样使用。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.87(s, 1H), 7.70(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.27-7.32(m, 10H), 5.54(s, 2H), 5.10(d, J = 12.7Hz, 1H), 5.06(d, J = 12.7Hz, 1H), 4.32-4.37(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.09(dd, J = 5.6, 14.7Hz, 1H), 2.98(dd, J = 9.6, 14.7Hz, 1H)。LCMS: C₂₁H₂₂N₄O₄ 分析计算值: 394; 实测值: 395 (M+H)⁺。

[0728] 步骤 3. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (Cap-128) 的制备

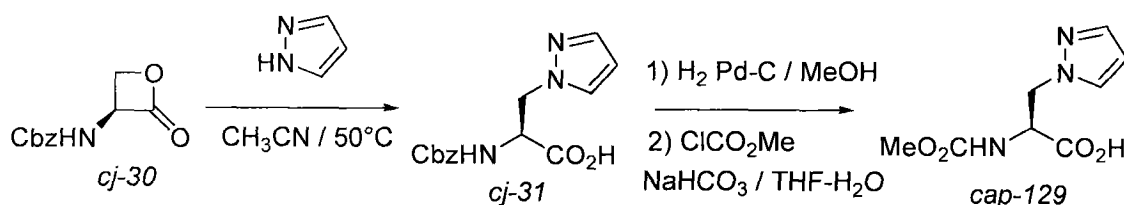
[0729]



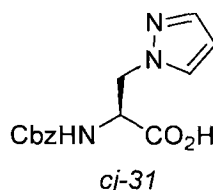
[0730] 在大气压力下,将 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (S)-苄基酯 (502mg, 1.11mmol) 在 Pd-C(82mg) 存在下在 MeOH(5mL) 中氢化 12h。将混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤并真空浓缩。得到无色胶状物的 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (266mg, 111%), 其被污染有约 10% 的所述甲酯。该物质不经进一步纯化而使用。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.78(s, br, 1H), 7.59(s, 1H), 7.50(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.19-4.24(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.12(dd, J = 4.8Hz, 14.9Hz, 1H), 2.96(dd, J = 9.9, 15.0Hz, 1H)。LCMS: C₇H₁₀N₄O₄ 分析计算值: 214; 实测值: 215 (M+H)⁺。

[0731] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸的制备 (Cap-129)。

[0732]

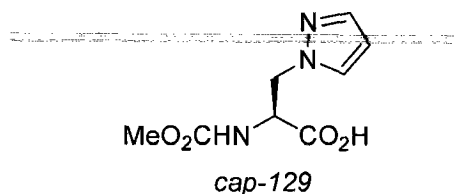


[0733] 步骤 1. (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (cj-31) 的制备
[0734]



[0735] 在 50℃下,将 2-氧代氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸 (S)-苄基酯 (0.67g, 3.03mmol) 和吡啶 (0.22g, 3.29mmol) 在 CH₃CN (12mL) 中的混悬液加热 24h。将混合物冷却至室温过夜,过滤固体得到 (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (330.1mg)。真空浓缩滤液,然后用少量 CH₃CN (约 4mL) 研磨,得到第二批产物 (43.5mg)。总产量 370.4mg (44%)。m. p. 165.5-168℃。文献 m. p. 168.5-169.5 [Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J = 2.0, 1H), 7.48 (s, J = 1.5Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.23 (m, 1H), 5.05 (d, 12.7Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.7Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H)。LCMS: Anal. Calcd. for C₁₄H₁₅N₃O₄ 分析计算值: 289; 实测值: 290 (M+H)⁺。

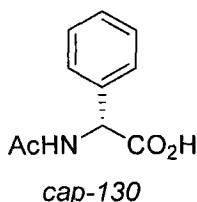
[0736] 步骤 2. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (Cap-129) 的制备。
[0737]



[0738] 在大气压力下,将 (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (0.20g, 0.70mmol) 在 Pd-C (45mg) 存在下,在 MeOH (5mL) 中氢化 2h。产物似乎不溶于 MeOH,因此,将反应混合物用 5mL H₂O 和数滴 6N HCl 稀释。将该均相溶液通过硅藻土 (Celite®) 过滤,真空除去 MeOH。将剩余的溶液冷冻并冷冻干燥,得到黄色泡沫状物 (188.9mg)。将该物质悬浮于 THF-H₂O (1 : 1, 10mL) 中,然后冷却至 0℃。向该冷却的混合物中小心地加入 NaHCO₃ (146.0mg, 1.74mmol) (放出 CO₂)。气体溢出停止 (约 15min) 后,滴加入 ClCO₂Me (0.06mL, 0.78mmol)。将混合物搅拌 2h,然后用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2,倒入 EtOAc 中。分离各层,将水层用 EtOAc 提取 (x5)。将合并的有机层洗涤 (盐水),干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩得到标题化合物,为无色固体 (117.8mg, 79%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.19 (app t, J = 2.0Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.0, 12.9Hz, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H)。LCMS: C₈H₁₁N₃O₄ 分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H)⁺。

[0739] Cap-130. N-乙酰基-(R)-苯基甘氨酸

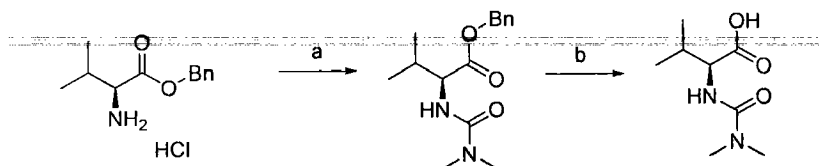
[0740]



[0741] 通过采用类似于 Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, 43(10), 2285. 中给出的方法, 酰化可市售获得的 (R)- 苯基甘氨酸, 制备 Cap-130。

[0742] Cap-131

[0743]

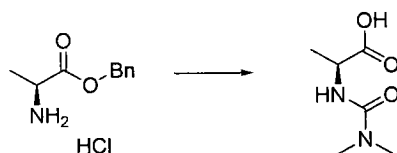


[0744] 步骤 a: 将二甲基氨基甲酰氯 (0.92mL, 10mmol) 慢慢加入到 2-氨基-3-甲基丁酸 (S)-苄基酯盐酸盐 (2.44g; 10mmol) 和 Hunig's 碱 (3.67mL, 21mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。将得到的白色混悬液室温下搅拌过夜 (16 小时), 减压浓缩。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。得到的黄色油状物经快速层析纯化, 用乙酸乙酯: 己烷 (1 : 1) 洗脱。真空浓缩收集的流分得到 2.35g (85%) 澄清油状物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, $J = 6.95\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.59\text{Hz}$, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 8.05\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (Cond. 1) : RT = 1.76min; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值 : 279.17 ; 实测值 : 279.03。

[0745] 步骤 b: 向以上制备的中间体 (2.35g; 8.45mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中加入 Pd/C (10% ; 200mg), 将得到的黑色混悬液用 N_2 (3x) 冲洗并置于 1 个大气压 H_2 下。将混合物在室温下搅拌过夜, 通过微纤维滤器过滤除去催化剂。然后将得到的澄清溶液减压浓缩, 得到 1.43g (89%) Cap-131, 为白色泡沫状物, 其无需进一步纯化而使用。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (d, $J = 4.27\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 3.97\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, $J = 8.39, 6.87\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 12.36 (s, 1H). LC (Cond. 1) : RT = 0.33min; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值 : 189.12 ; 实测值 : 189.04。

[0746]

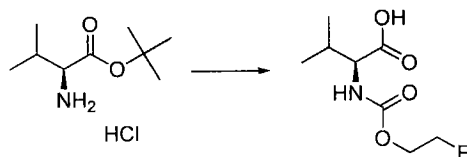
Cap-132



[0747] 根据对 Cap-131 所述的方法, 用 2-氨基丙酸 (S)-苄基酯盐酸盐, 制备 Cap-132。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H), 12.27 (s, 1H). LC (Cond. 1) : RT = 0.15min; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值 : 161.09 ; 实测值 : 161.00。

[0748]

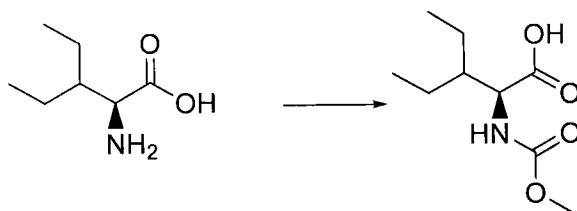
Cap-133



[0749] 根据对 Cap-47 所述的方法,用 2-氨基-3-甲基丁酸(S)-叔丁基酯和氯甲酸 2-氟乙基酯,制备 Cap-133。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87(t, $J = 6.71\text{Hz}$, 6H), 1.97-2.10(m, 1H), 3.83(dd, $J = 8.39, 5.95\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.18(m, 1H), 4.20-4.25(m, 1H), 4.50-4.54(m, 1H), 4.59-4.65(m, 1H), 7.51(d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 12.54(s, 1H)。

[0750]

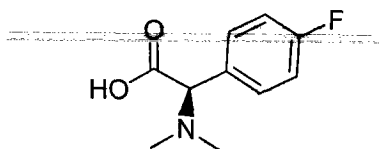
Cap-134



[0751] 根据对 Cap-51 所述的方法,用 (S)-二乙基苯胺和氯甲酸甲酯制备 Cap-134。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.72-0.89(m, 6H), 1.15-1.38(m, 4H), 1.54-1.66(m, 1H), 3.46-3.63(m, 3H), 4.09(dd, $J = 8.85, 5.19\text{Hz}$, 1H), 7.24(d, $J = 8.85\text{Hz}$, 1H), 12.55(s, 1H)。LC(Cond. 2): $\text{RT} = 0.66\text{min}$; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 分析计算值: 204.12; 实测值: 204.02。

[0752] Cap-135

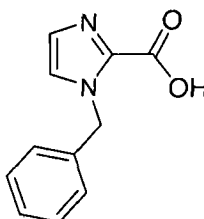
[0753]



[0754] 在 25°C 下,将 D-2-氨基-(4-氟苯基)乙酸(338mg, 2.00mmol)、1N HCl 乙醚溶液(2.0mL, 2.0mmol)和福尔马林(37%, 1mL)的甲醇(5mL)的溶液经 10% 披钨碳(60mg)进行气囊氢化 16h。然后将混合物通过硅藻土过滤,得到 Cap-135,为白色泡沫状物(316mg, 80%)。 ^1H NMR(300MHz, MeOH-d_4) δ 7.59(dd, $J = 8.80, 5.10\text{Hz}$, 2H), 7.29(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.17(s, 1H), 3.05(v br s, 3H), 2.63(v br s, 3H); $\text{R}_t = 0.19\text{min}$ (Cond. -MS-W5); 95% 均一性指数; LRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FNO}_2$ 分析计算值: 198.09; 实测值: 198.10。

[0755]

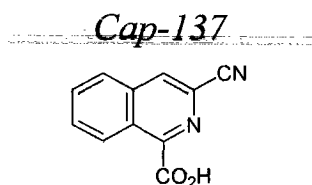
Cap-136



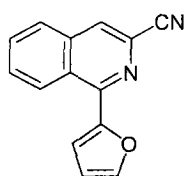
[0756] 氮气下,向冷却的(-50°C)1-苄基-1H-咪唑(1.58g, 10.0mmol)的无水乙醚(50mL)的混悬液中滴加入正丁基锂(2.5M 己烷溶液, 4.0mL, 10.0mmol)。在 -50°C 下搅拌

20min 后,向反应混合物中鼓泡通入干燥的二氧化碳(通过 Drierite)10min,然后温热至 25℃。将在向反应混合物中加入二氧化碳时形成的大量沉淀过滤,得到一种吸湿性的、白色固体,将其溶于水(7mL)中,酸化至 pH = 3,冷却,并通过刮擦诱发结晶。过滤该沉淀物得到白色固体,将其混悬于甲醇中,用 1NHCl/ 乙醚(4mL)处理,真空浓缩。将水(5mL)中的残留物冷冻干燥,得到 Cap-136,为白色固体(817mg,40%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.94(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.50-7.31(m, 5H), 5.77(s, 2H); R_t = 0.51min(Cond. -MS-W5); 95% 均一性指数; LRMS: [M+H]⁺C₁₁H₁₂N₂O₂ 分析计算值: 203.08; 实测值: 203.11。

[0757]

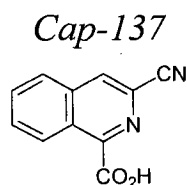


Cap-137, 步骤 a



[0758] 在氮气下,将 1-氯-3-氰基异喹啉(根据 WO 2003/099274 中的方法制备)(188mg, 1.00mmol)、氟化铯(303.8mg, 2.00mmol)、双(三丁基膦)二氯化钯(10mg, 0.02mmol)和 2-(三丁基锡烷基)咪唑(378 μL, 1.20mmol)在无水二氧六环(10mL)中的混悬液于 80℃ 加热 16h,然后冷却至 25℃,剧烈搅拌下用饱和、氟化钾水溶液搅拌 1h。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,分离有机层,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶纯化(用 0% -30% 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 Cap-137,步骤 a,为白色固体,其可原样使用(230mg, 105%)。R_t = 1.95min(Cond. -MS-W2); 90% 均一性指数; LRMS: [M+H]⁺C₁₄H₈N₂O 分析计算值: 221.07; 实测值: 221.12。

[0759]

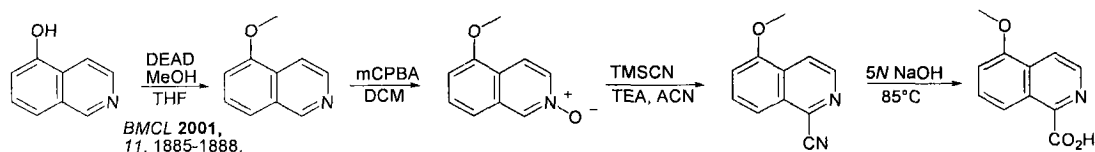


[0760] 向 Cap 137,步骤 a, (110mg, 0.50mmol) 和高碘酸钠(438mg, 2.05mmol)的四氯化碳(1mL)、乙腈(1mL)和水(1.5mL)的混悬液中一次性加入水合三氯化钨(2mg, 0.011mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 2h,然后在二氯甲烷和水之间分配。分离水层,用二氯甲烷提取 2 次以上,合并的二氯甲烷提取液用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。将残留物用己烷研磨得到 Cap-137(55mg, 55%),为浅灰色固体。R_t = 1.10min(Cond. -MS-W2); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₈N₂O₂ 分析计算值: 200.08; 实测值: 200.08。

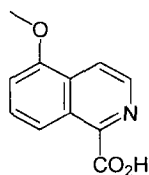
[0761]

Caps 138-158

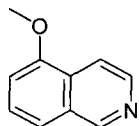
合成策略. 方法 A.



Cap-138

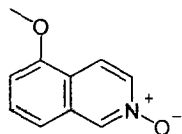


Cap-138, 步骤 a



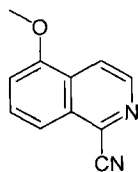
[0762] 向搅拌的 5-羟基异喹啉 (根据 W0 2003/099274 中所述方法制备) (2.0g, 13.8mmol) 和三苯膦 (4.3g, 16.5mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 混悬液中分批加入无水甲醇 (0.8mL) 和偶氮二甲酸二乙酯 (3.0mL, 16.50mmol)。将混合物在室温下搅拌 20h, 然后用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物预吸附于硅胶上并纯化, 用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 Cap-138, 步骤 a, 为浅黄色固体 (1.00g, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); $R_t = 0.66\text{min}$ (Cond. -D2); 95% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ 分析计算值: 160.08; 实测值: 160.1。

[0763]

~~Cap-138, 步骤 b~~

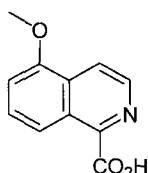
[0764] 室温下, 向搅拌的 Cap 138, 步骤 a (2.34g, 14.7mmol) 的无水二氯甲烷 (50mL) 溶液中一次性加入间氯过苯甲酸 (77%, 3.42g, 19.8mmol)。搅拌 20h 后, 加入粉末状碳酸钾 (2.0g), 室温下将该混合物搅拌 1h, 然后过滤并浓缩, 得到 Cap-138, 步骤 b, 为浅黄色固体 (2.15g, 83.3%), 其纯度足以用于以后的步骤。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.73 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 3H); $R_t = 0.92\text{min}$, (Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 分析计算值: 176.07; 实测值: 176.0。

[0765]

Cap-138, 步骤 c

[0766] 在室温、氮气下,向搅拌的 *Cap-138*, 步骤 b (0.70g, 4.00mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8.00mmol) 的无水乙腈 (20mL) 溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物 (1.60mL, 12.00mmol)。将混合物加热至 75℃ 达 20h, 然后冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩溶剂。残留物经硅胶快速层析纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷 -25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到为白色结晶固体的 *Cap-138*, 步骤 c (498.7mg) 以及 223mg 从滤液中回收的另外的 *Cap-138*, 步骤 c。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.63 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 3H); $R_t = 1.75\text{min}$, (Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ 分析计算值: 185.07; 实测值: 185.10。

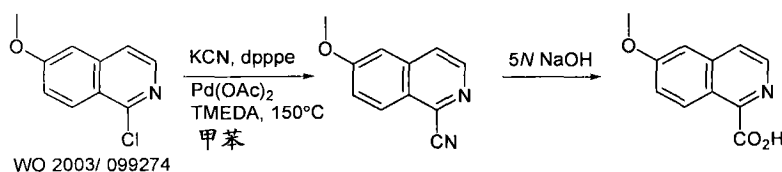
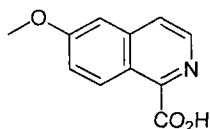
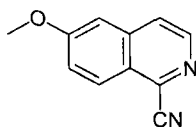
[0767]

Cap-138

[0768] 将 *Cap-138*, 步骤 c (0.45g, 2.44mmol) 用 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 处理, 将得到的混悬液加热至 85℃ 达 4h, 冷却至 25℃, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 盐酸酸化。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩至 1/4 体积, 过滤得到 *Cap-138*, 为黄色固体 (0.44g, 88.9%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H); $R_t = 0.70\text{min}$ (Cond. -D1); 95% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$ 分析计算值: 204.07; 实测值: 204.05。

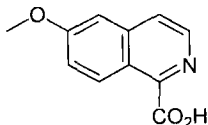
[0769] 合成方案. 方法 B (源自 Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6707)。

[0770]

*Cap-139**Cap-139, 步骤 a*

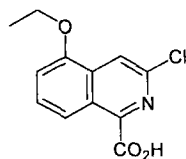
[0771] 向装有氩气脱气的 1-氯-6-甲氧基异喹啉（根据 WO2003/099274 中所述方法制备）（1.2g, 6.2mmol）、氰化钾（0.40g, 6.2mmol）、1,5-双（二苯膦基）戊烷（0.27g, 0.62mmol）和乙酸钯（II）（70mg, 0.31mmol）的无水甲苯（6mL）的混悬液的厚壁、带螺旋盖的玻璃瓶中，加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺（0.29mL, 2.48mmol）。将该试管密封，并加热至 150℃ 达 22h，然后冷却至 25℃。将反应物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩。残留物经硅胶纯化（用 5% 乙酸乙酯 / 己烷 - 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱），得到 Cap-139, 步骤 a, 为白色固体（669.7mg, 59%）。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); R_t = 1.66min (Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O 分析计算值: 185.07; 实测值: 185.2。

[0772]

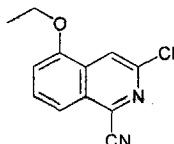
Cap-139

[0773] 根据对 Cap 138 所述的方法，用 5N NaOH 碱水解 Cap-139, 步骤 a, 制备 Cap-139。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (v brs, 1H), 8.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.3, 2.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); R_t = 0.64min (Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₁₀NO₃ 分析计算值: 204.07; 实测值: 204.05。

[0774]

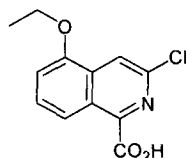
Cap-140

[0775]

~~*Cap-140, 步骤 a*~~

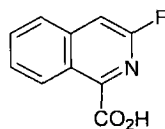
[0776] 在 25℃、氮气下,向 1,3-二氯-5-乙氧基异喹啉(根据 W0 2005/051410 中方法制备)(482mg, 2.00mmol)、乙酸钯(II)(9mg, 0.04mmol)、碳酸钠(223mg, 2.10mmol)和 1,5-双(二苯膦基)戊烷(35mg, 0.08mmol)的无水二甲基乙酰胺(2mL)的混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(60mL, 0.40mmol)。10min 后,将混合物加热至 150°。在 18 小时内,用注射器泵以每次 1mL 加入丙酮合氰化氢储备液(用 457 μL 丙酮合氰化氢在 4.34mL DMA 中制备)。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,分离有机层,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶纯化(用 10%乙酸乙酯/己烷-40%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到 Cap-101,步骤 a,为黄色固体(160mg, 34%)。R_t = 2.46min(Cond. -MS-W2);90%均一性指数;LCMS:[M+H]⁺C₁₂H₉ClN₂O 分析计算值:233.05;实测值:233.08。

[0777]

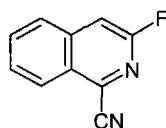
Cap-140

[0778] 按照制备 Cap 141 所述的方法,通过用 12N HCl 酸水解 Cap-140,步骤 a,制备 Cap-140。R_t = 2.24min(Cond. -MS-W2);90%均一性指数;LCMS:[M+H]⁺C₁₂H₁₁ClNO₃ 分析计算值:252.04;实测值:252.02。

[0779]

Cap-141

[0780]

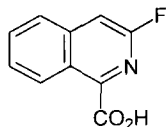
~~*Cap-141, 步骤 a*~~

[0781] 根据对制备 Cap-140,步骤 a 所述方法(见下页),用 1-溴-3-氟异喹啉(采用

J. Med. Chem. 1970, 13, 613 中所述方法, 用 3-氨基-1-溴异喹啉制备) 制备 Cap-141, 步骤 a。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.35(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.83(t, J = 7.63Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.55(s, 1H); R_t = 1.60min(Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₆FN₂ 分析计算值: 173.05; 实测值: 172.99。

[0782]

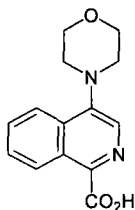
Cap-141



[0783] 将 Cap-141, 步骤 a(83mg, 0.48mmol) 用 12N HCl(3mL) 处理, 将得到的浆状物加热至 80℃ 达 16h, 然后冷却至室温, 用水(3mL) 稀释。将混合物搅拌 10min, 然后过滤得到 Cap-141, 为灰白色固体(44.1mg, 47.8%)。将滤液用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到 Cap-141(29.30mg, 31.8%), 其纯度足以直接进一步使用。¹HNMR(DMSO-d₆, 500MHz) δ 14.0(br s, 1H), 8.59-8.57(m, 1H), 8.10(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.88-7.85(m, 2H), 7.74-7.71(m, 1H); R_t = 1.33min(Cond. -D1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₇FNO₂ 分析计算值: 192.05; 实测值: 191.97。

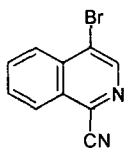
[0784]

Cap-142



[0785]

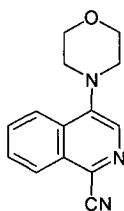
~~Cap-142, 步骤 a~~



[0786] 根据对制备 Cap-138, 步骤 b 和 c 两步骤的所述方法, 用 4-溴异喹啉 N-氧化物制备 Cap-142, 步骤 a。R_t = 1.45min(Cond. -MS-W1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₆BrN₂ 分析计算值: 232.97; 实测值: 233.00。

[0787]

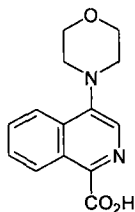
~~Cap-142, 步骤 b~~



[0788] 向氩气脱气的 Cap-142, 步骤 a (116mg, 0.50mmol)、磷酸三钾 (170mg, 0.80mmol)、乙酸钼 (II) (3.4mg, 0.015mmol) 和 2-(二乙基膦基) 联苯 (11mg, 0.03mmol) 的无水甲苯 (1mL) 的混悬液中加入吗啉 (61 μ L, 0.70mmol)。将混合物加热至 100℃ 达 16h, 冷却至 25℃, 通过硅藻土 (Celite®) 过滤。残留物经硅胶纯化 (用 10% -70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-142, 步骤 b (38mg, 32%), 为黄色固体, 可直接进一步使用。R_t = 1.26min (Cond. -MS-W1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₄H₁₄N₃O 分析计算值: 240.11; 实测值: 240.13。

[0789]

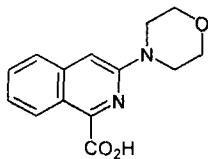
Cap-142



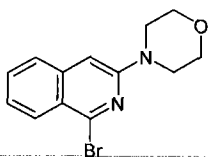
[0790] 根据对 Cap 138 所述方法, 用 Cap-142, 步骤 b 与 5N 氢氧化钠, 制备 Cap-142。R_t = 0.72min (Cond. -MS-W1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₄H₁₅N₂O₃ 分析计算值: 259.11; 实测值: 259.08。

[0791]

Cap-143

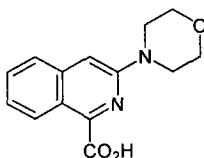


Cap-143, 步骤 a



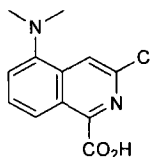
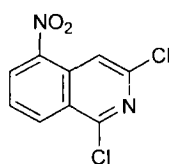
[0792] 向搅拌的 3-氨基-1-溴异喹啉 (444mg, 2.00mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中一次性加入氢化钠 (60%, 未洗, 96mg, 2.4mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 5min, 然后加入 2-溴乙醚 (90%, 250 μ L, 2.00mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 5h 并在 75℃ 下搅拌 72h, 然后冷却至 25℃, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶纯化 (用 0% -70% 乙酸乙酯 / 己烷溶液洗脱), 得到 Cap-143, 步骤 a, 为黄色固体 (180mg, 31%)。R_t = 1.75min (Cond. -MS-W1); 90% 均一性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₃H₁₄BrN₂O 分析计算值: 293.03; 实测值: 293.04。

[0793]

Cap-143

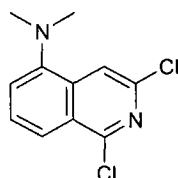
[0794] 向 Cap-143, 步骤 a (154mg, 0.527mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL) 的冷却的 (-60°C) 溶液中, 加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.25mL, 0.633mmol)。10min 后, 向反应混合物中鼓泡通入干燥的二氧化碳 10min, 然后用 1N HCl 猝灭, 温热至 25°C 。然后将混合物用二氯甲烷 (3x30mL) 提取, 真空浓缩合并的有机提取液。残留物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/ 水 / TFA) 得到 Cap-143 (16mg, 12%)。 $R_t = 1.10\text{min}$ (Cond. -MS-W1); 90% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 分析计算值: 259.11; 实测值: 259.08。

[0795]

Cap-144*Cap-144, 步骤 a*

[0796] 将 1,3-二氯异喹啉 (2.75g, 13.89mmol) 分多次小份加入到发烟硝酸 (10mL) 和浓硫酸 (10mL) 的冷却的 (0°C) 溶液中。将混合物在 0°C 下搅拌 0.5h, 然后慢慢温热至 25°C , 期间搅拌 16h。然后将混合物倒入装有碎冰和水的烧杯中, 将得到的混悬液在 0°C 下搅拌 1h, 然后过滤得到 Cap-144, 步骤 a (2.73g, 81%), 为黄色固体, 可原样使用。 $R_t = 2.01\text{min}$ (Cond. -D1); 95% 均一性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 分析计算值: 242.97; 实测值: 242.92。

[0797]

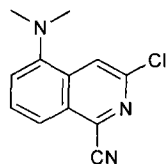
Cap-144, 步骤 b

[0798] 将 Cap-144, 步骤 a (0.30g, 1.23mmol) 溶于甲醇 (60mL) 中, 用氧化铂 (30mg) 处理, 将该混悬液进行 Parr 氢化 (7psi H_2) 1.5h, 然后加入福尔马林 (5mL) 和另外的氧化铂 (30mg)。再将该混悬液在 45psi H_2 下进行 Parr 氢化 13h, 然后通过硅藻土 (Celite®) 抽吸过滤, 浓缩至 1/4 体积。抽吸过滤随后产生的沉淀得到标题化合物, 为黄色固体, 经硅胶快

速层析(用5%乙酸乙酯/乙烷-25%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到 Cap-144,步骤 b(231mg, 78%),为浅黄色固体。 $R_t = 2.36\text{min}$ (Cond. -D1);95%均一性指数; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.02(s, 1H), 7.95(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.53(m, 1H), 7.30(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.88(s, 6H);LCMS:[$\text{M}+\text{H}$] $^+\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 分析计算值:241.03;实测值:241.02。HRMS:[$\text{M}+\text{H}$] $^+\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 分析计算值:241.0299;实测值:241.0296。

[0799]

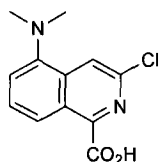
Cap-144, 步骤 c



[0800] 根据对制备 Cap-139,步骤 a 所述的方法,用 Cap-144,步骤 b 制备 Cap-144,步骤 c。 $R_t = 2.19\text{min}$ (Cond. -D1);95%均一性指数;LCMS:[$\text{M}+\text{H}$] $^+\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ 分析计算值:232.06;实测值:232.03。HRMS:[$\text{M}+\text{H}$] $^+\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ 分析计算值:232.0642;实测值:232.0631。

[0801]

Cap-144

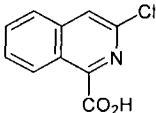
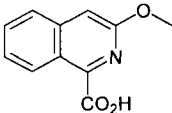
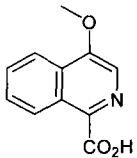
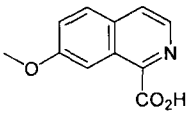


[0802] 根据对 Cap-141 所述的方法,制备 Cap-144。 $R_t = 2.36\text{min}$ (Cond. -D1);90%;LCMS:[$\text{M}+\text{H}$] $^+\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 分析计算值:238.01;实测值:238.09。

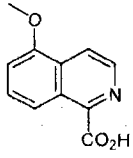
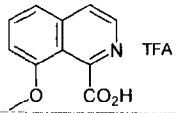
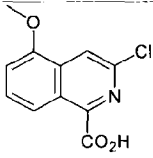
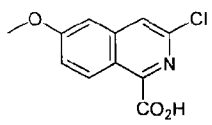
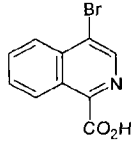
[0803] Caps-145 至 -162

[0804] 除另有说明外,根据对制备 Cap-138(方法 A)或 Cap-139(方法 B)所述的方法,使用适合的 1-氯异喹啉制备 Caps-145 至 162,如下所概述的。

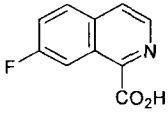
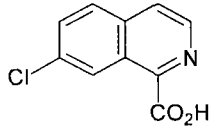
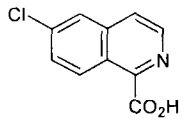
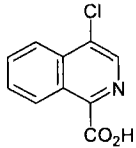
[0805]

Cap #	Cap	方法	水解	Rt (LC-Cond.); % 均一性指数; MS数据
Cap-145	 由可市售获得的 1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.14 min (Cond.- MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 分析计算 值: 208.02; 实测值: 208.00.
Cap-146	 由可市售获得的 3-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	1.40 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 分析计算 值: 204.07; 实测值: 204.06.
Cap-147	 由可市售获得的 1-氯-4-羟基异喹啉制备	B	5N NaOH	0.87 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 分析计算 值: 204.07; 实测值: 204.05.
Cap-148	 由可市售获得的 7-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 分析计算 值: 204.07; 实测值: 204.05.

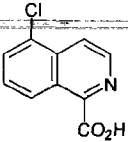
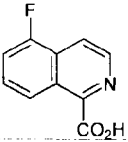
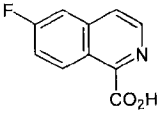
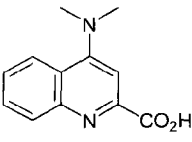
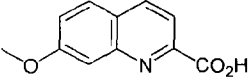
[0806]

				0.70 min (Cond.-D1);
Cap-149	 由可市售获得的 5-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ 分析计算 值: 204.07; 实测值: 204.05。
Cap-150	 由8-甲氧基-1-氯异喹啉 (其可按WO 2003/ 099274 中方法合成) 制备酸底物	A	12N HCl	0.26 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ 分析计算 值: 204.07; 实测值: 204.04。
Cap-151	 由5-甲氧基-1,3-二氯异喹 啉(其可按WO 2005 / 051410中方法合成) 制备 酸底物	B	12N HCl	1.78 min (Cond.-D1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ 分析计算 值: 238.03; 实测值: 238.09。
Cap-152	 由可市售获得的6-甲氧基 -1,3-二氯异喹啉制备酸底 物	B	12N HCl	1.65 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_9ClNO_3$ 分析计算 值: 238.00; 实测值: 238.09。
Cap-153	 由4-溴异喹啉(其可按WO	A	6N HCl	1.18 min (Cond.- MS-W1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$

[0807]

	2003/ 062241中方法合成)			$C_{10}H_7BrNO_2$ 分析计算 值: 251.97; 实测值: 251.95。
Cap-154	 由7-氟-1-氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.28 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7FNO_2$ 分析计算 值: 192.05; 实测值: 192.03。
Cap-155	 由1,7-二氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.59 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ 分析计算 值: 208.02; 实测值: 208.00。
Cap-156	 由1,6-二氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.60 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ 分析计算 值: 208.02; 实测值: 208.03。
Cap-157	 由1,4-二氯异喹啉(其可按WO 2003/ 062241中方法合成) 制备酸底物	B	12N HCl	1.49 min (Cond.-D1); 95%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_7ClNO_2$ 分析计算 值: 208.02; 实测值: 208.00。

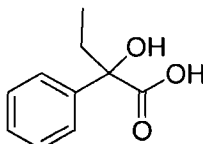
[0808]

Cap-158	 由1,5-二氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.69 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 分析计算 值: 208.02; 实测值: 208.01。
Cap-159	 由5-氟-1-氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.41 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 分析计算 值: 192.05; 实测值: 192.03。
Cap-160	 由6-氟-1-氯异喹啉(其可按WO 2003/ 099274中方法合成) 制备酸底物	B	5N NaOH	0.30 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 分析计算 值: 192.05; 实测值: 192.03。
Cap-161	 由4-溴喹啉-2-羧酸和二胺制备制备酸底物 (DMSO, 100 °C)	--	--	0.70 min (Cond. D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ 分析计算 值: 217.10; 实测值: 217.06。
Cap-162	 按J. Hetero. Chem. 1993, 17和Heterocycles, 2003, 60,	--	--	0.65 min (Cond.-M3); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 分析计算 值: 204.07;

[0809]

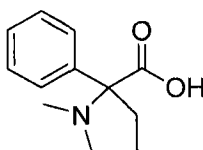
	953所述的方法，			实测值：203.94.
	由间茴香胺制备制备酸底物。			

[0810]

Cap-163

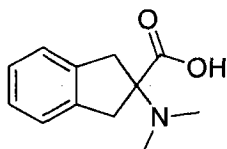
[0811] 向 2-酮基丁酸 (1.0g, 9.8mmol) 的乙醚 (25ml) 溶液中滴加入苯基溴化镁 (22ml, 1M 在 THF 中)。在约 25℃、氮气下, 将反应物搅拌 17.5h。将反应物用 1N HCl 酸化, 将产物用乙酸乙酯提取 (3x100ml)。将合并的有机层用水和盐水顺次洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。真空浓缩后, 得到白色固体。将该固体用己烷 / 乙酸乙酯重结晶, 得到 Cap-163 (883.5mg), 为白色针状物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.71 (br s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (br s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (app t, J = 7.4Hz, 3H)。

[0812]

Cap-164

[0813] 在帕尔瓶 (Parr bottle) 中, 将 2-氨基-2-苯基丁酸 (1.5g, 8.4mmol)、甲醛 (14mL, 37% 在水中)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (0.5mg) 在 MeOH (40mL) 中的混合物暴露于 50psi 的 H₂ 下 42h。将反应物经硅藻土过滤, 真空浓缩, 将残留物溶于 MeOH (36mL) 中, 产物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/H₂O/TFA), 得到 Cap-164 的 TFA 盐, 为白色固体 (1.7g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (app t, J = 7.3Hz, 3H)。

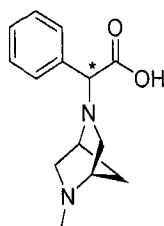
[0814]

~~*Cap-165*~~

[0815] 向 2-氨基-2-二氢化茚甲酸 (258.6mg, 1.46mmol) 和甲酸 (0.6ml, 15.9mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (7ml) 混合物中加入甲醛 (0.6ml, 37% 水溶液)。在约 25℃ 下, 将混合物搅拌 15min, 然后在 70℃ 下加热 8h。真空除去挥发性组分, 将残留物溶于 DMF (14mL) 中, 经反相 HPLC (MeOH/H₂O/TFA) 纯化, 得到 Cap-165 的 TFA 盐, 为粘稠油状物 (120.2mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 7.29-7.21 (m, 4H), 3.61 (d, J = 17.4Hz, 2H), 3.50 (d,

$J = 17.4\text{Hz}, 2\text{H}), 2.75(\text{s}, 6\text{H})$. LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 分析计算值 :206.12 ;实测值 :206.07。
[0816]

Cap-166a 和-166b



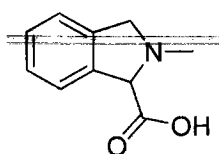
Cap-166a: 非对映异构体-1

Cap-166b: 非对映异构体-1

[0817] Caps-166a 和 -166b 的制备根据对合成 Cap-7a 和 Cap-7b 所述的方法,用 (1S, 4S)-(+)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷(2HBr)进行,但所述苯基酯中间体的分离采用半制备 Chrialcel OJ 柱,20x250mm,10 μm ,用 85 : 15 庚烷 / 乙醇混合物洗脱,洗脱速度 10mL/min,洗脱时间 25min。Cap-166b : ^1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) :7.45(d, $J = 7.3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.27\text{--}7.19(\text{m}, 3\text{H}), 4.09(\text{s}, 1\text{H}), 3.34(\text{app br s}, 1\text{H}), 3.16(\text{app br s}, 1\text{H}), 2.83(\text{d}, J = 10.1\text{Hz}, 1\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 2.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H}), 1.77(\text{d}, J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H}), 1.63(\text{d}, J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H})$. LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 分析计算值 :247.14 ;实测值 :247.11。

[0818] Cap-167

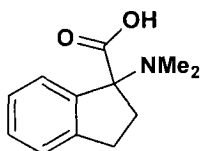
[0819]



[0820] 在约 25 $^{\circ}\text{C}$ 下,将外消旋 Boc-1,3-二氢-2H-异吲哚甲酸(1.0g,3.8mmol)的 20% TFA/ CH_2Cl_2 溶液搅拌 4h。真空除去所有的挥发性成分。在帕尔瓶中,将得到的粗品物质、甲醛(15mL,37%水溶液)、1N HCl(10mL)和 10% Pd/C(10mg)在 MeOH 中的混合液暴露于 H_2 (40PSI)23h。将反应混合物经硅藻土过滤,真空浓缩,得到黄色泡沫状物的 Cap-167(873.5mg)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) 7.59-7.38(m, 4H), 5.59(s, 1H), 4.84(d, $J = 14\text{Hz}, 1\text{H}), 4.50(\text{d}, J = 14.1\text{Hz}, 1\text{H}), 3.07(\text{s}, 3\text{H})$. LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ 分析计算值 :178.09 ;实测值 :178.65。

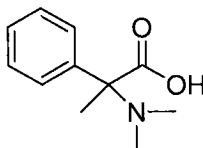
[0821]

Cap-168



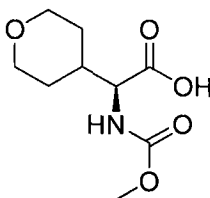
[0822] 根据对制备 Cap-167 所述的方法,用外消旋的 Boc-氨基二氢化茚-1-甲酸制备外消旋的 Cap-168。原样应用粗产物。

[0823]

Cap-169

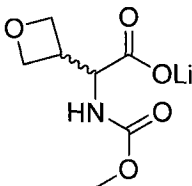
[0824] 将 2-氨基-2-苯基丙酸盐酸盐 (5.0g, 2.5mmol)、甲醛 (15ml, 37% 在水中)、1N HCl (15ml) 和 10% Pd/C (1.32g) 在 MeOH (60ml) 中的混合物置于帕尔瓶中, 在氢气 (55PSI) 下振摇 4 日。将反应混合物经 Celite 过滤, 真空浓缩。将残留物溶于 MeOH 中, 经反相制备-HPLC 纯化 (MeOH/ 水 /TFA), 得到 Cap-169 的 TFA 盐, 为粘稠状半固体 (2.1g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 500MHz): 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H). LC/MS: [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 分析计算值: 194.12; 实测值 194.12。

[0825]

Cap-170

[0826] 向在水 (15ml) 溶液中的 (S)-2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (505mg; 3.18mmol; 源自 Astatech) 加入碳酸钠 (673mg; 6.35mmol), 将得到的混合物冷却至 0℃, 此时用 5 分钟滴加入氯甲酸甲酯 (0.26ml; 3.33mmol)。将反应物搅拌 18 小时, 随着外浴的解冻缓慢升温至室温。然后将反应混合物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。移去有机层, 将水层再用 2 份乙酸乙酯进一步提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩成无色残留物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1H, br s), 7.44 (1H, d, J = 8.24Hz), 3.77-3.95 (3H, m), 3.54 (3H, s), 3.11-3.26 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.21-1.39 (2H, m); LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₆NO₅ 分析计算值: 218.1; 实测值: 218.1。

[0827]

Cap-171

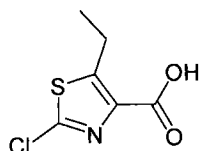
[0828] 将 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-亚基)乙酸甲酯 (200mg, 0.721mmol; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) 的乙酸乙酯 (7ml) 和 CH₂Cl₂ (4.00ml) 溶液通过鼓泡通入氮气脱气 10min。然后加入二碳酸二甲酯 (0.116ml, 1.082mmol) 和 Pd/C (20mg, 0.019mmol), 将反应混合物装配氢气囊, 然后室温下搅拌过夜, 此时 TLC (95 : 5CH₂Cl₂/ MeOH; 用 1g Ce(NH₄)₂SO₄, 6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水制成的染色剂显色) 表明完成转化。将反应物通过硅藻土过滤并浓缩。残留物通过 Biotage® 纯化 (用二氯甲烷装载于 25samplet; 用二氯甲烷在 25S 柱上洗脱 3CV, 然后 0-5% MeOH/ 二氯甲烷洗脱 250ml, 然后保持 5%

MeOH/二氯甲烷 250ml ;9ml 流分)。收集含有所要求产物的流分,浓缩得到 120mg (81%) 的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸甲酯,为无色油状物。¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 3.29-3.40 (m, J = 6.71Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, J = 6.41Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (br s, 1H). LC/MS: [M+H]⁺C₈H₁₄NO₅ 分析计算值:204.2;实测值 204.0。

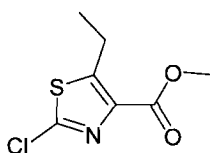
[0829] 向 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.246mmol) 的 THF (2mL) 和水 (0.5mL) 中加入氢氧化锂单水合物 (10.33mg, 0.246mmol)。将得到的溶液室温下搅拌过夜。TLC (1 : 1EA/Hex ;Hanessian 染色剂 [1g Ce(NH₄)₂SO₄, 6g 钼酸铵、6mL 硫酸和 100mL 水]) 表明剩余约 10% 原料。再加入另外 3mg LiOH 并在室温下搅拌过夜,此时 TLC 表明无剩余的原料。真空浓缩,置于高真空下过夜,得到为无色固体的 55mg 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁-3-基)乙酸锂。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, J = 7.93Hz, 1H) 4.64 (t, J = 6.26Hz, 1H) 4.68 (t, J = 7.02Hz, 1H) 4.73 (d, J = 7.63Hz, 2H)。

[0830]

Cap-172



Cap-172, 步骤 a



[0831] 以下重氮化步骤改编自 Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164: 将 NaNO₂ (166mg, 2.4mmol) 的水 (0.6mL) 溶液缓慢加至搅拌的、冷却的 (0°C) 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (186mg, 1.0mmol)、CuSO₄·5H₂O (330mg, 1.32mmol)、NaCl (260mg, 4.45mmol) 和 H₂SO₄ (5.5mL) 的水 (7.5mL) 溶液中。将该混合物在 0°C 下搅拌 45min, 然后温热至室温, 期间再搅拌 1h, 然后加入 CuCl (118mg)。将混合物再在室温下搅拌 16 小时, 然后用盐水稀释, 用乙醚提取 2 次。合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥, 浓缩得到 2-氯-5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (即 Cap-172, 步骤 a) (175mg, 85%), 为橙色油状物 (80% 纯度), 其直接用于下一步反应中。R_t = 1.99min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₇H₉ClNO₂S 分析计算值:206.01;实测值:206.05。

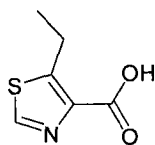
[0832] Cap-172

[0833] 向 2-氯-5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (175mg) 的 THF/H₂O/MeOH (20mL/3mL/12mL) 溶液中加入 LiOH (305mg, 12.76mmol)。将混合物室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 用 1N HCl 的乙醚溶液 (25mL) 中和。将残留物用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥并蒸发, 得到为红色固体的 Cap-172 (60mg, 74%), 其使用时不经进一步纯化。¹H NMR (300MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 13.03-13.42 (1H, m), 3.16 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz). $R_t = 1.78$ min (Cond. -MD1); LC/MS: $[M+H]^+ C_6H_7ClNO_2S$ 分析计算值: 191.99; 实测值: 191.99。

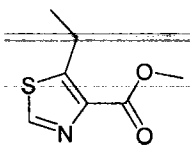
[0834]

Cap-173



Cap-173, 步骤 a

[0835]



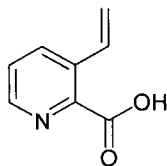
[0836] 以下重氮化步骤改编自 Barton, A.; Breukelman, S. P.; Kaye, P. T.; Meakins, G. D.; Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164: 将 $NaNO_2$ (150mg, 2.17mmol) 的水 (1.0mL) 溶液滴加至搅拌的、冷却的 ($0^\circ C$) 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (186mg, 1.0mmol) 的 50% H_3PO_2 (3.2mL) 溶液中。将该混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌 1h, 然后升温至室温, 期间再搅拌 2h。再冷却至 $0^\circ C$, 将混合物用 NaOH (85mg) 的水溶液 (10mL) 慢慢处理。然后将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液稀释, 用乙醚提取 2 次。合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩得到 5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (即 Cap-173, 步骤 a) (134mg, 78%), 为橙色油状物 (85% 纯度), 其直接用于下一步反应中。 $R_t = 1.58$ min (Cond. -MD1); LC/MS: $[M+H]^+ C_7H_{10}NO_2S$ 分析计算值: 172.05; 实测值: 172.05。

[0837] Cap-173

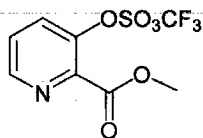
[0838] 向 5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (134mg) 的 THF/ H_2O /MeOH (18mL/2.7mL/11mL) 溶液中加入 LiOH (281mg, 11.74mmol)。将混合物室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 用 1N HCl 的乙醚溶液 (25mL) 中和。将残留物用乙酸乙酯提取 2 次, 合并有机层, 经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发, 得到为橙色固体的 Cap-173 (90mg, 73%), 其使用时不经进一步纯化。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.74-13.04 (1H, m), 3.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz). $R_t = 1.27$ min (Cond. -MD1); LC/MS: $[M+H]^+ C_6H_8NO_2S$ 分析计算值: 158.03; 实测值: 158.04。

[0839]

Cap-174



[0840]

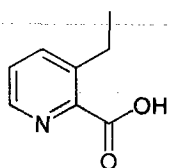
~~Cap-174, 步骤 a~~

[0841] 将三氟甲磺酸酐 (5.0g, 18.0mmol) 滴加到冷却的 (0℃) 3-羟基吡啶甲酸甲酯 (2.5g, 16.3mmol) 和 TEA (2.5mL, 18.0mmol) 的 CH₂Cl₂ (80mL) 溶液中。将混合物在 0℃ 下搅拌 1h, 然后温热至室温, 期间继续搅拌另外 1h。然后将混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液 (40mL) 猝灭, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并蒸发得到 3-(三氟甲基磺酰氧基) 吡啶甲酸甲酯 (即 Cap-174, 步骤 a) (3.38g, 73%), 为深棕色油状物 (> 95% pure), 其不经进一步纯化直接使用。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72-8.79 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 4.04 (3H, s). R_t = 1.93min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₈H₇F₃NO₅S 分析计算值: 286.00; 实测值: 286.08。

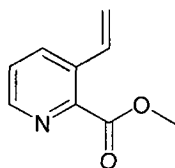
[0842] Cap-174

[0843] 向 3-(三氟甲基磺酰氧基) 吡啶甲酸甲酯 (570mg, 2.0mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 LiCl (254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)锡烷 (761mg, 2.4mmol) 和双(三苯膦)二氯化钯 (42mg, 0.06mmol)。将混合物在 100℃ 下加热过夜, 然后在室温下向反应混合物中加入饱和 KF 溶液 (20mL)。将混合物搅拌 4h, 然后通过硅藻土层 (Celite®) 过滤, 将硅藻土垫用乙酸乙酯洗涤。然后分离滤液的水相, 真空浓缩。将残留物用 4N HCl 的二氧六环液 (5mL) 处理, 将得到的混合物用甲醇提取, 过滤并蒸发, 得到 Cap-174 (260mg), 为绿色固体, 其被无机盐稍稍污染, 但使用时不必进一步纯化。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.81-7.90 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.7, 4.8Hz), 6.98 (1H, dd, J = 17.9, 11.3Hz), 5.74 (1H, dd, J = 17.9, 1.5Hz), 5.20 (1H, d, J = 11.0Hz). R_t = 0.39min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₈H₈NO₂ 分析计算值: 150.06; 实测值: 150.07。

[0844]

~~Cap-175~~

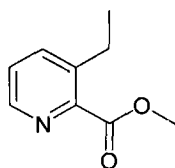
Cap-175, 步骤 a



[0845] 向 3-(三氟甲基磺酰氧基) 吡啶甲酸甲酯 (即 Cap 173, 步骤 a) (570mg, 2.0mmol)、Cap-174 的制备中的中间体, 在 DMF (20mL) 的溶液中, 加入 LiCl (254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)锡烷 (761mg, 2.4mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (42mg, 0.06mmol)。将混

合物在 100℃ 下加热 4h, 然后真空除去溶剂。将残留物溶解于乙腈 (50mL) 和己烷 (50mL) 中, 将得到的混合物用己烷洗涤 2 次。然后分离乙腈层, 通过硅藻土层过滤, 并蒸发。采用 Horizon 仪器, 将残留物快速层析纯化 (25% 乙酸乙酯 / 己烷至 65% 乙酸乙酯 / 己烷的梯度洗脱), 得到 3- 乙烯基吡啶甲酸甲酯 (即 Cap-175, 步骤 a) (130mg, 40%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (1H, dd, J = 4.6, 1.7Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.33-7.51 (2H, m), 5.72 (1H, d, J = 17.2Hz), 5.47 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.99 (3H, s). R_t = 1.29min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₀NO₂ 分析计算值: 164.07; 实测值: 164.06。

[0846]

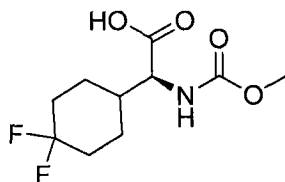
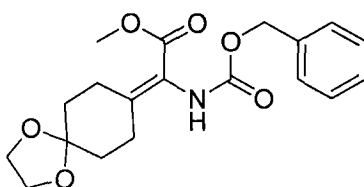
Cap-175, 步骤 b

[0847] 将披钼碳 (10%, 25mg) 加入到 3- 乙烯基吡啶甲酸甲酯 (120mg, 0.74mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中。在室温、氢气气氛下, 将该混悬液搅拌 1h, 然后通过硅藻土过滤, 将该硅藻土垫 (Celite®) 用甲醇洗涤。将滤液浓缩至干, 得到 3- 乙基吡啶甲酸甲酯 (即 Cap-175, 步骤 b), 其直接用于下一步反应。R_t = 1.15min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₂NO₂ 分析计算值: 166.09; 实测值: 166.09。

[0848] Cap-175

[0849] 向 3- 乙基吡啶甲酸甲酯的 THF/H₂O/MeOH (5mL/0.75mL/3mL) 溶液中加入 LiOH (35mg, 1.47mmol)。将混合物室温下搅拌 2 日, 然后再加入额外的 LiOH (80mg)。再在室温下 24h 后, 将混合物过滤, 然后真空除去溶剂。然后将残留物用 4NHCl 的二氧六环 (5mL) 溶液处理, 将得到的混悬液浓缩至干, 得到 Cap-175, 为黄色固体, 不经进一步纯化而使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.5Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.7, 4.8Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.3Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.5Hz). R_t = 0.36min (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺C₈H₁₀NO₂ 分析计算值: 152.07; 实测值: 152.10。

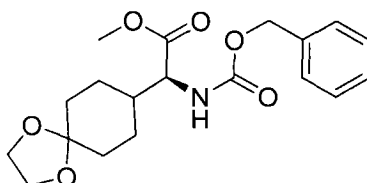
[0850]

Cap-176*Cap-176, 步骤 a*

[0851] 将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮 (15g, 96mmol) 的 EtOAc (150mL) 溶液加入到 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯 (21.21g, 64.0mmol) 的 1,1,3,3-四甲基胍 (10.45mL, 83mmol) 和 EtOAc (150mL) 的溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 72h, 然后用 EtOAc (25mL) 稀释。将有机层用 1N HCl (75mL)、H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。残留物经 Biotage 纯化 (5% -25% EtOAc/己烷; 300g 柱)。然后将合并的含有产物的流分真空浓缩, 将残留物从己烷/EtOAc 中重结晶, 得到白色晶体, 其对应于 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-亚基)乙酸甲酯 (6.2g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.30-7.44 (5H, m), 6.02 (1H, br. s.), 5.15 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.76 (3H, br. s.), 2.84-2.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.40Hz), 1.74-1.83 (4H, m). LC (Cond. 0L1) : R_t = 2.89min. LC/MS : [M+Na]⁺C₁₉H₂₃NNaO₆ 分析计算值 : 745.21 ; 实测值 : 745.47。

[0852]

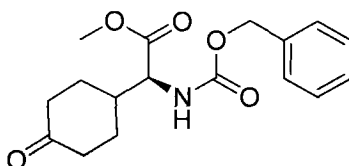
Cap 176, 步骤 b



[0853] 根据 Burk, M. J.; Gross, M. F. and Martinez J. P. (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375-9376 及其中的参考文献) 的方法, 采用链烯 Cap 176, 步骤 a 制备酯 Cap 176, 步骤 b : 在 N₂ 覆盖下, 向 500mL 高压瓶中加入链烯 Cap 176, 步骤 a (3.5g, 9.68mmol) 的脱气 MeOH (200mL) 液。然后向该溶液中加入 (-)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基 (phospholano))乙烷 (环辛二烯) 铑 (I) 四氟硼酸盐 (0.108g, 0.194mmol), 然后将得到的混合物用 N₂ 冲洗 (3x), 再加入 H₂ (3x)。在室温、70psi 的 H₂ 下, 将该溶液剧烈振摇 72h。减压除去溶剂, 将遗留的残留物溶解于 EtOAc 中。然后将该棕色溶液通过硅胶小柱过滤, 用 EtOAc 洗脱。真空浓缩溶剂, 得到澄清油状物, 其对应于酯 Cap 176, 步骤 b (3.4g)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.28-7.43 (5H, m), 5.32 (1H, d, J = 9.16Hz), 5.06-5.16 (2H, m), 4.37 (1H, dd, J = 9.00, 5.04Hz), 3.92 (4H, t, J = 3.05Hz), 3.75 (3H, s), 1.64-1.92 (4H, m), 1.37-1.60 (5H, m). LC (Cond. 0L1) : R_t = 1.95min. LC/MS : [M+H]⁺C₁₉H₂₆NO₆ 分析计算值 : 364.18 ; 实测值 : 364.27。

[0854]

Cap 176, 步骤 c

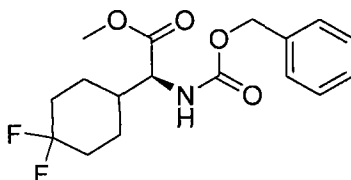


[0855] 将酯 Cap 176, 步骤 b (4.78g, 13.15mmol) 溶解于 THF (15mL) 中, 接着顺次加入水 (10mL)、冰醋酸 (26.4mL, 460mmol) 和二氯乙酸 (5.44mL, 65.8mmol)。将得到的混合物室温下搅拌 72h, 然后通过剧烈搅拌下慢慢加入固体 Na₂CO₃ 直至不再有可见的气体放出来猝灭反应物。将粗产物提取至 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷内, 将有机层合并, 干燥 (MgSO₄), 过滤并

浓缩。得到的残留物通过 Biotage (0-30% EtOAc/Hex ;25g 柱) 纯化,得到酮 Cap 176,步骤 c (3.86g),为澄清油状物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.55 (1H, d, $J = 8.28\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 4.46 (1H, dd, $J = 8.16, 5.14\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 2.18-2.46 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 12.99, 5.96, 2.89\text{Hz}$), 1.44-1.68 (2H, m, $J = 12.36, 12.36, 12.36, 4.77\text{Hz}$)。LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.66\text{min}$ 。LC/MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 分析计算值 :342.13 ;实测值 :342.10。

[0856]

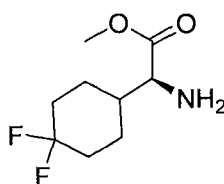
Cap 176, 步骤 d



[0857] 将 Deoxo-Fluor ® (3.13mL, 16.97mmol) 加入到酮 Cap 176, 步骤 c (2.71g, 8.49mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中,接着加入催化量的 EtOH (0.149mL, 2.55mmol)。将得到的黄色溶液室温下搅拌过夜。将反应物通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 猝灭,将混合物用 EtOAc (3X75mL) 提取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4),过滤并干燥,得到黄色油状物。残留物通过 Biotage 色谱纯化 (2% -15% EtOAc/Hex ;90g 柱),回收白色固体,其对应于二氟氨基酸二氟化物 Cap 176,步骤 d (1.5g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.29-7.46 (5H, m), 5.34 (1H, d, $J = 8.28\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 8.66, 4.89\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 1.60-1.81 (4H, m), 1.38-1.55 (2H, m)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm -92.15 (1F, d, $J = 237.55\text{Hz}$), -102.44 (1F, d, $J = 235.82\text{Hz}$)。LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.66\text{min}$ 。LC/MS : $[\text{2M}+\text{Na}]^+\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_8$ 分析计算值 :705.28 ;实测值 :705.18。

[0858]

Cap 176, 步骤 e

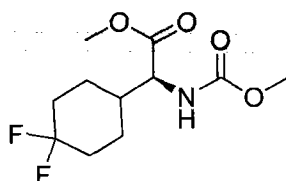


[0859] 将二氟化物 Cap 176,步骤 d (4g, 11.72mmol) 溶解于 MeOH (120mL) 中,加入 Pd/C (1.247g, 1.172mmol)。将该混悬液用 N_2 冲洗 (3x),将反应混合物置于 1atm 的 H_2 之下 (气囊)。将混合物室温下搅拌 48h。然后将混悬液通过硅藻土小柱过滤,真空浓缩得到油状物,其对应于氨基酸 Cap 176,步骤 e (2.04g),其无需进一步纯化而使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.62 (3H, s), 3.20 (1H, d, $J = 5.77\text{Hz}$), 1.91-2.09 (2H, m), 1.50-1.88 (7H, m), 1.20-1.45 (2H, m)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ ppm -89.39 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$), -100.07 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO-d_6) δ ppm 175.51 (1C, s), 124.10 (1C, t, $J = 241.21, 238.90\text{Hz}$), 57.74 (1C, s), 51.39 (1C, s), 39.23 (1C, br. s.), 32.02-33.83 (2C, m), 25.36 (1C, d, $J = 10.02\text{Hz}$), 23.74 (1C, d, $J = 9.25\text{Hz}$)。LC (Cond. 0L2) :

$R_t = 0.95\text{min}$. LC/MS : $[2M+H]^+ C_{18}H_{31}F_4N_2O_2$ 分析计算值 :415.22 ;实测值 :415.40。

[0860]

Cap 176, 步骤 f



[0861] 将氯甲酸甲酯 (1.495mL, 19.30mmol) 加入到氨基酸 Cap 176, 步骤 e (2g, 9.65mmol) 和 DIEA (6.74mL, 38.6mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中。将得到的溶液室温下搅拌 3h, 减压除去挥发物。残留物通过 Biotage 纯化 (0% -20% EtOAc/Hex ;90g 柱)。回收真空放置固化的澄清油状物, 其对应于氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f (2.22g)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 5.27 (1H, d, $J = 8.55\text{Hz}$), 4.39 (1H, dd, $J = 8.85, 4.88\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.07-2.20 (2H, m), 1.84-1.96 (1H, m), 1.64-1.82 (4H, m), 1.39-1.51 (2H, m). ^{19}F NMR (471MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm -92.55 (1F, d, $J = 237.13\text{Hz}$), -102.93 (1F, d, $J = 237.12\text{Hz}$). ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3-d$) δ ppm 171.97 (1C, s), 156.69 (1C, s), 119.77-125.59 (1C, m), 57.24 (1C, br. s.), 52.48 (1C, br. s.), 52.43 (1C, s), 39.15 (1C, s), 32.50-33.48 (2C, m), 25.30 (1C, d, $J = 9.60\text{Hz}$), 24.03 (1C, d, $J = 9.60\text{Hz}$). LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.49\text{min}$. LC/MS : $[M+Na]^+ C_{11}H_{17}F_2NNaO_4$ 分析计算值 :288.10 ;实测值 :288.03。

[0862] Cap-176

[0863] 将 LiOH (0.379g, 15.83mmol) 的水 (25mL) 溶液加入到氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f (2.1g, 7.92mmol) 的 THF (75mL) 溶液中, 将得到的混合物在室温下搅拌 4h。真空除去 THF, 将剩余的水相用 1N HCl 溶液 (2mL) 酸化, 然后用 EtOAc 提取 (2X50mL)。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$)、过滤并浓缩, 得到白色泡沫状物, 其对应于 Cap-176 (1.92g)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.73 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8.78\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J = 8.53, 6.02\text{Hz}$), 3.54 (3H, s), 1.92-2.08 (2H, m), 1.57-1.90 (5H, m), 1.34-1.48 (1H, m), 1.27 (1H, qd, $J = 12.72, 3.26\text{Hz}$). ^{19}F NMR (376MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm -89.62 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$), -99.93 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$). LC (Cond. 0L2) : $R_t = 0.76\text{min}$. LC/MS : $[M-H]^+ C_{10}H_{14}F_2NO_4$ 计算值 :250.09 ;实测值 :250.10。

[0864] 生物活性

[0865] 本公开中采用了 HCV 复制子实验, 并按共同所有的 PCT/US2006/022197 和在 O' Boyle 等, Antimicrob Agents Chemother. 2005 年 4 月 ;49(4) :1346-53 中所述的方法进行了准备、实施和验证。还按所述 (Apath.com) 采用结合荧光酶报道基因的测定方法。

[0866] 使用 HCV-neo 复制子细胞和在 NS5A 区域内含有突变的复制子细胞测试当前所述的化合物家族。测定所述化合物对含突变的细胞比野生性细胞具有不到十分之一的抑制活性。因此, 本公开的化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白的功能, 而且我们认为本公开的化合物与在先申请 PCT/US2006/022197 和共同所有的 WO/04014852 中的所述化合物在联合用药方面同样有效。此外, 本公开的化合物可有效地针对 HCV1b 基因型。应该理解, 本公开的化合物可以抑制 HCV 的多种基因型。

[0867] 表2表明本公开的代表性化合物对抗HCV1b基因型的EC₅₀(有效抑制50%的浓度)值。在一实施方案中,本公开的化合物对1a、1b、2a、2b、3a、4a和5a基因型具有抑制作用

[0868] 表2

[0869]

实施例	1b EC ₅₀ in μ M	命名
1	0.000034	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯
2	0.000025	(((1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2,6-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-

[0870]

		苯基-2,1-乙烷二基)))双(氨基甲酸甲基酯)
3	0.35	((1R)-1-(((2S)-2-(4-(6-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)[1,3]噻唑并[5,4-f][1,3]苯并噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲基酯

[0871] 本公开的化合物可通过除NS5A抑制以外或不同于NS5A抑制的机制来抑制HCV。在一个实施方案中,本公开的化合物抑制HCV复制子,在另一个实施方案中,本公开的化合物抑制NS5A。

[0872] 对于本领域技术人员显而易见的是,本公开并不限于前述说明性实施例,而且可以体现在其它具体形式中而又不偏离其实质特性。因此,预期各实施例在所有方面都被视作说明性的且非限制性的,应参照所附权利要求书,而不是前述实施例,因此,在所附权利要求书等同内容的含义和范围内的所有变化都意欲包括在本文中。