



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107108592 B

(45) 授权公告日 2021.01.29

(21) 申请号 201580062239.4

K·鲁道夫

(22) 申请日 2015.11.12

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 封新琴

申请公布号 CN 107108592 A

(51) Int.Cl.

(43) 申请公布日 2017.08.29

C07D 413/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

14193185.7 2014.11.14 EP

C07D 265/30 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 267/10 (2006.01)

2017.05.15

A61K 31/553 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 29/00 (2006.01)

PCT/EP2015/076440 2015.11.12

A61P 19/02 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02016/075240 EN 2016.05.19

WO 2010/059922 A1, 2010.05.27

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

A.Michael Crider et al..Somatostatin

地址 德国殷格翰

sst4 Ligands:Chemistry and Pharmacology.

(72) 发明人 R·马扎费罗 M·费拉拉

《Mini-Reviews in Medicinal Chemistry》

R·乔万尼尼 I·琳加德

.2007,第7卷(第3期),第213-220页.

审查员 郭军霞

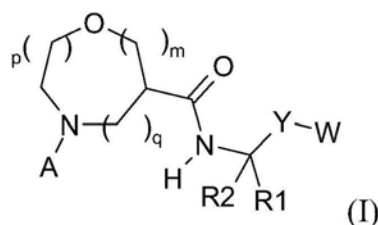
权利要求书13页 说明书187页

(54) 发明名称

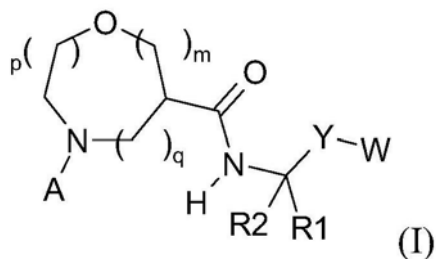
吗啉和1,4-氧氮杂环庚烷酰胺作为抑生长素受体亚型4 (SSTR4) 激动剂

(57) 摘要

本发明涉及作为抑生长素受体亚型4 (SSTR4) 的激动剂的通式(I) 的吗啉和1,4-氧氮杂环庚烷酰胺衍生物,其可用于预防或治疗与SSTR4有关的医学疾病。此外,本发明涉及制备药物组合物的方法以及制备本发明化合物的方法。



1. 式 (I) 化合物



其中

$m=0, p=1, q=1$, 或;

$m=1, p=1, q=1$, 或;

$m=0, p=2, q=1$, 或;

$m=0, p=1, q=2$,

A 选自由以下组成的组:

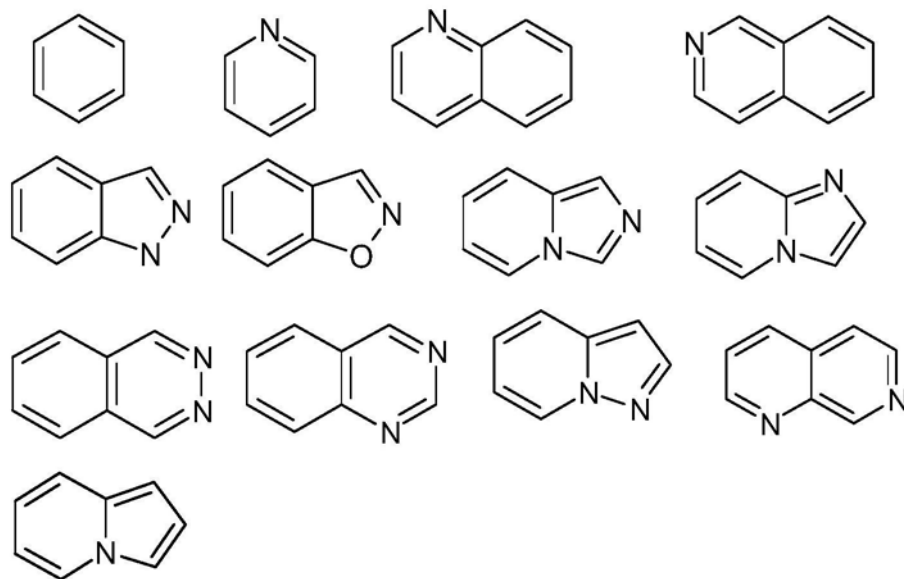
H 和 C_{1-6} 烷基;

R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组:

C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基, 或其中 R^1 和 R^2 一起形成包含 0 至 2 个独立地选自 N, O 或 S 的杂原子的 2-至 5-元亚烷基桥,

其中 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基或亚烷基桥任选被卤素取代;

W 选自由以下组成的组:



其中这些环体系中的每一个任选被一个至三个 R^3 取代;

R^3 独立地选自由以下组成的组:

C_{1-3} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-3} 烷基-O-, 卤素, NC-,

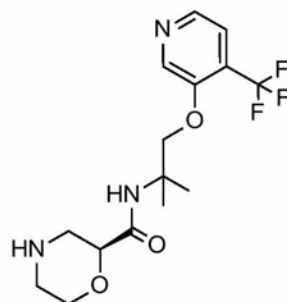
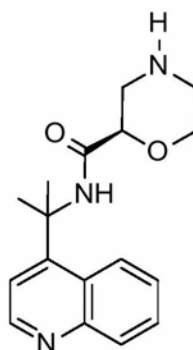
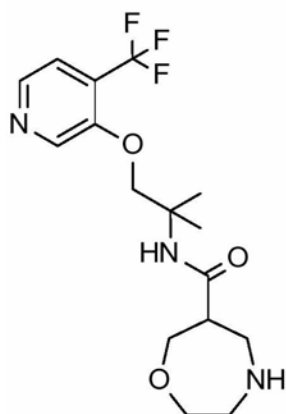
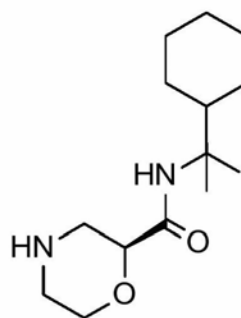
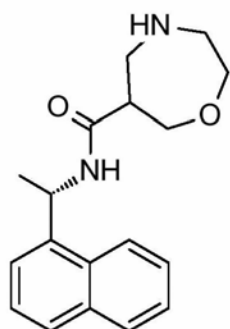
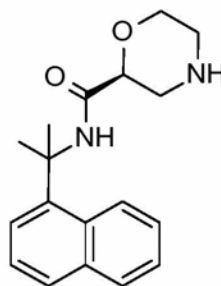
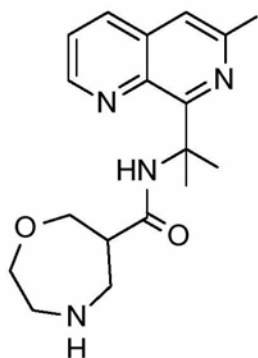
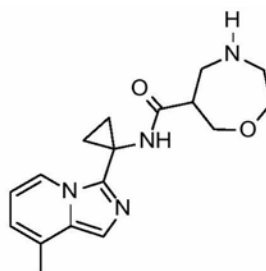
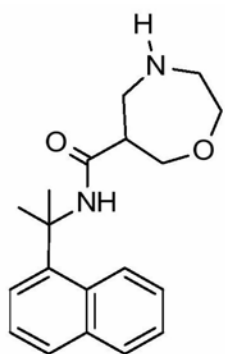
其中, 在 R^3 与 W 的 N-原子连接的情况下, R^3 选自由 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基组成的组,

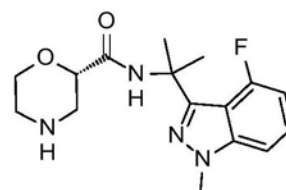
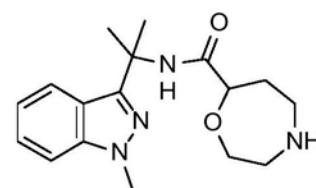
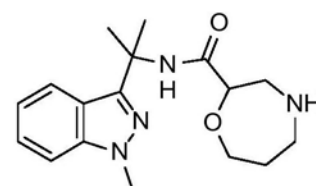
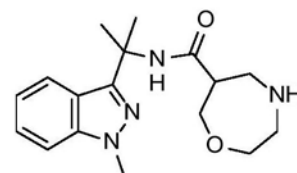
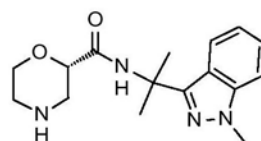
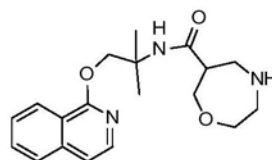
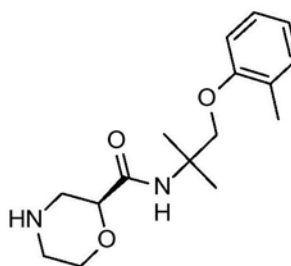
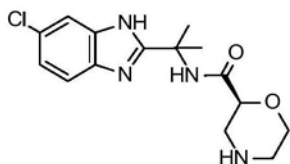
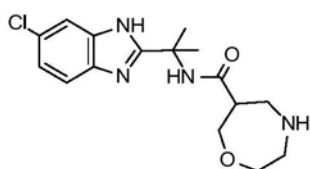
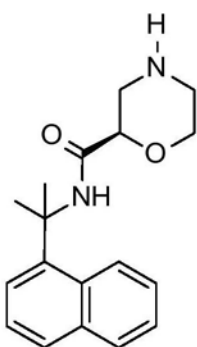
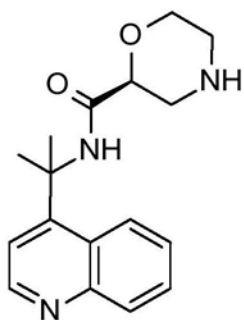
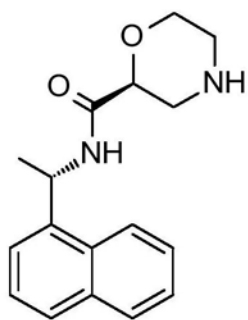
其中 C_{1-3} 烷基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-3} 烷基-O- 取代基任选被卤素取代;

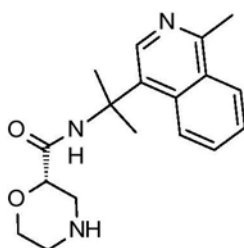
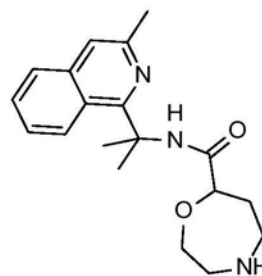
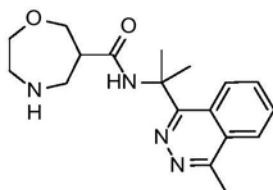
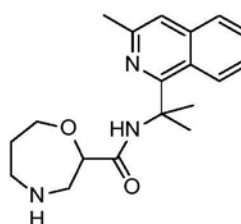
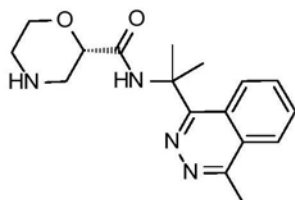
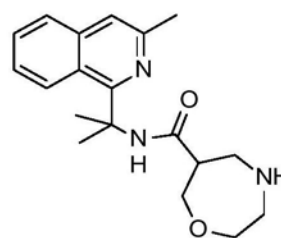
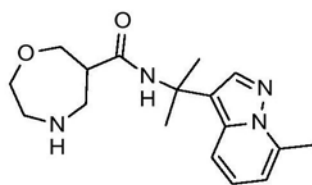
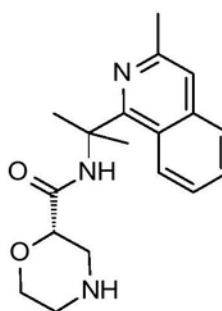
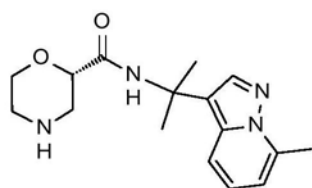
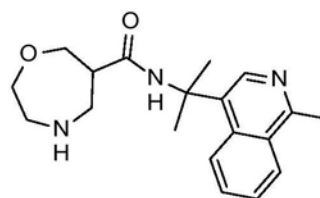
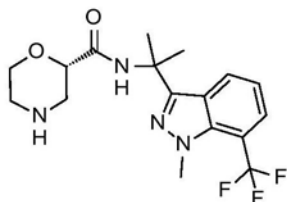
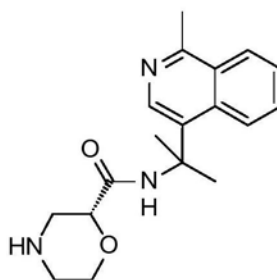
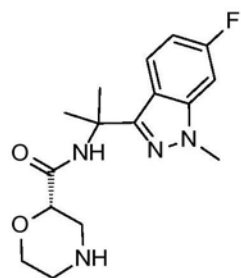
Y 选自键和 CH_2O- ;

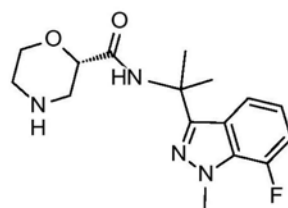
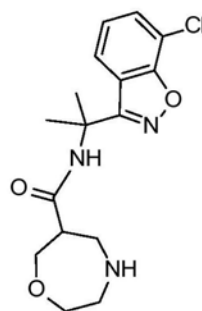
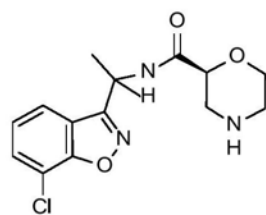
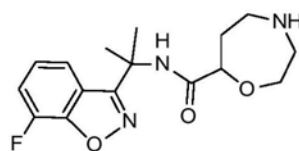
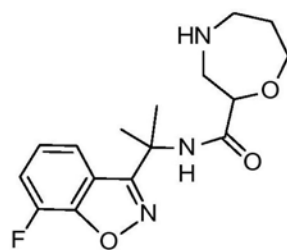
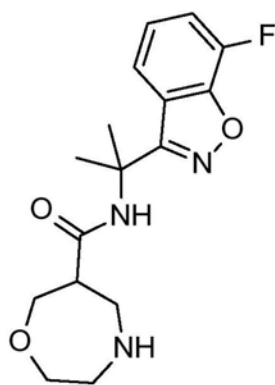
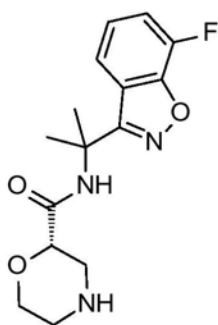
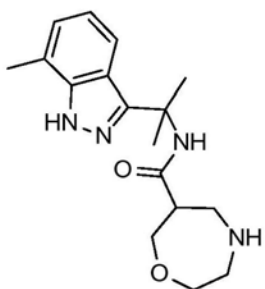
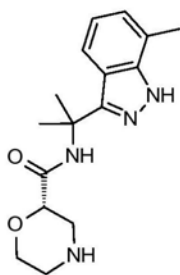
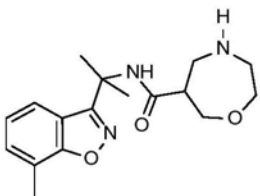
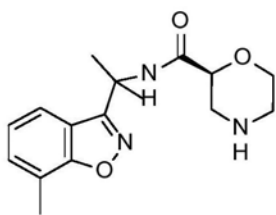
或任何上述化合物的盐。

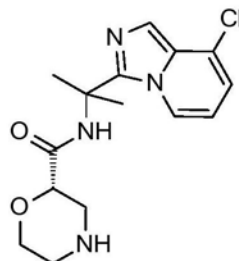
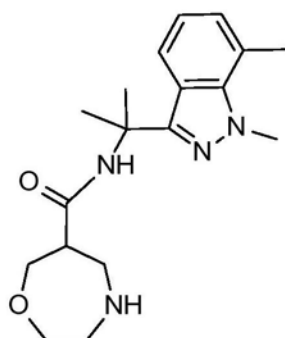
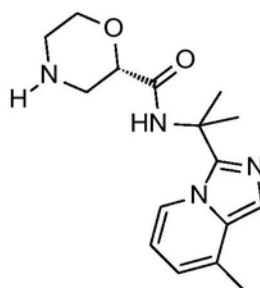
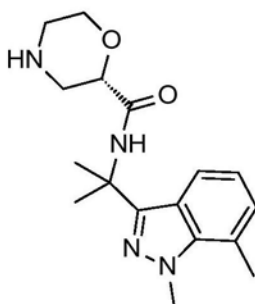
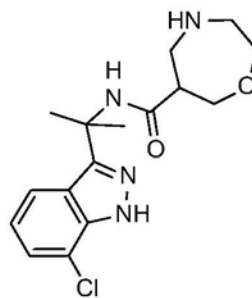
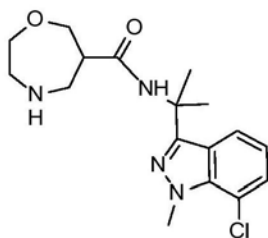
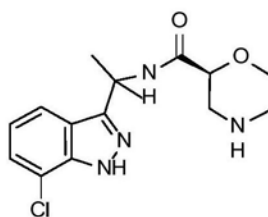
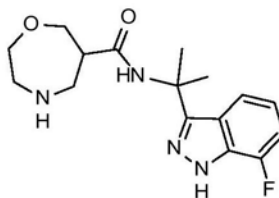
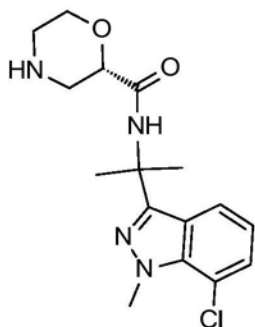
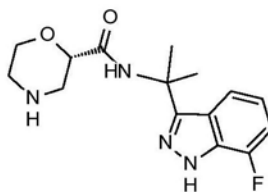
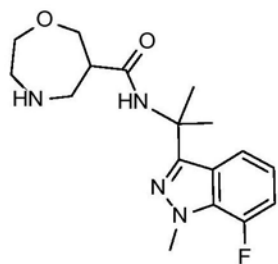
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是H。
3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中
m为0,p为1,q为1,或
m为1,p为1,q为1。
4. 根据权利要求3所述的化合物,其中m为1,p为1且q为1。
5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R³选自由以下组成的组:
H₃C-,F-和F₃C-,
其中,在R³与W的N-原子连接的情况下,R³为H₃C-。
6. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R¹和R²独立地选自由以下组成的组:
C₁₋₃烷基,或其中R¹和R²一起形成包含0至2个独立地选自N,O或S的杂原子的2至5元亚烷基桥。
7. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R¹和R²均为H₃C-。
8. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中Y是键。
9. 化合物,其选自:

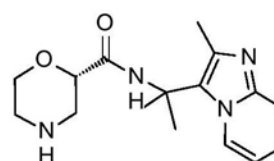
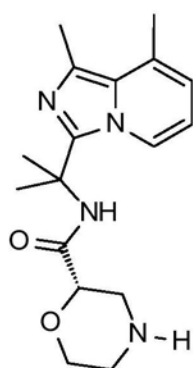
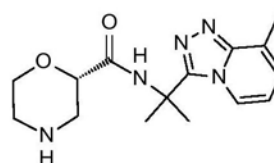
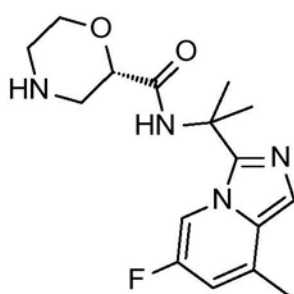
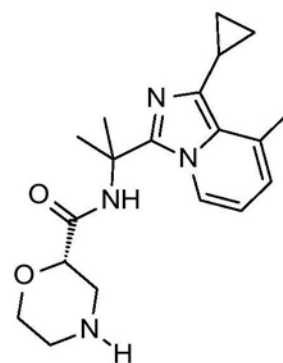
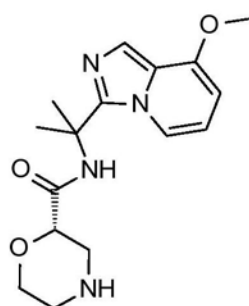
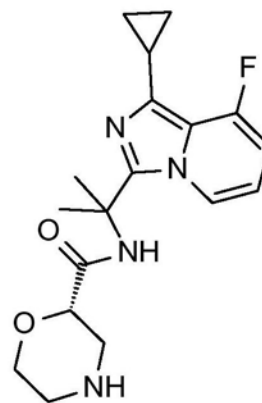
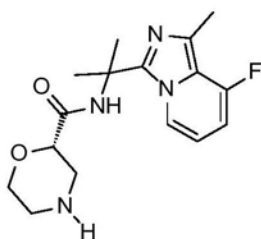
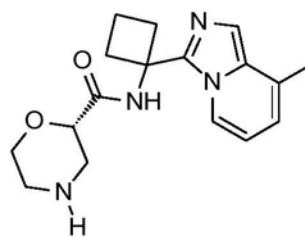
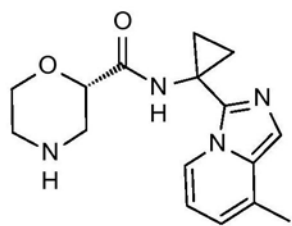


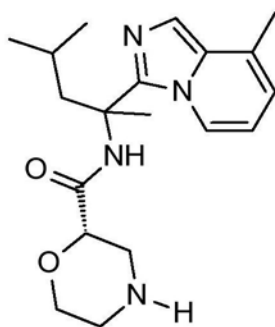
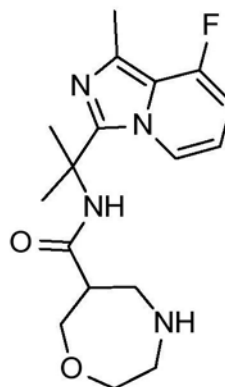
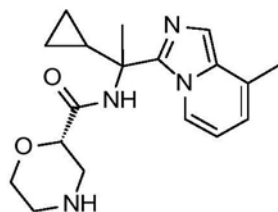
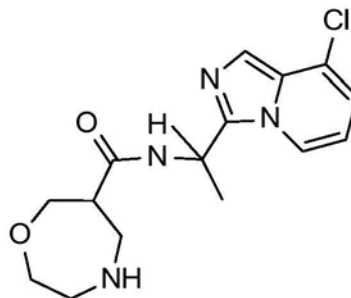
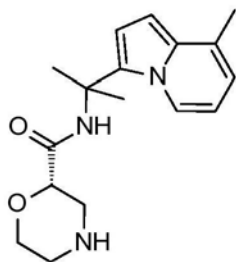
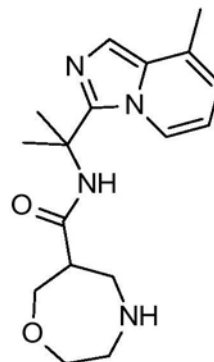
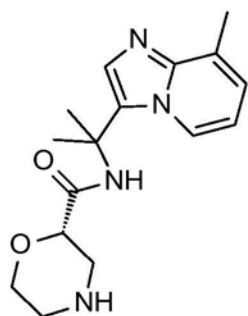
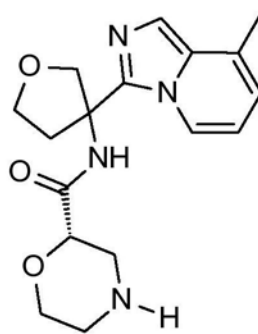
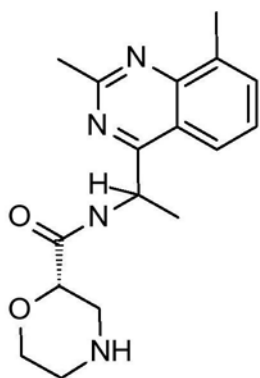


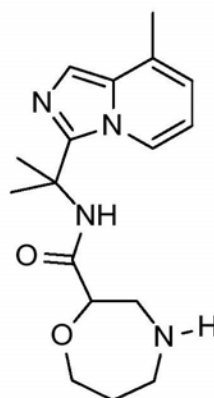
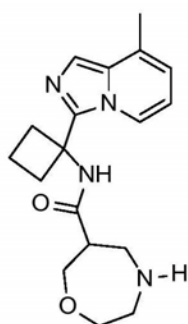
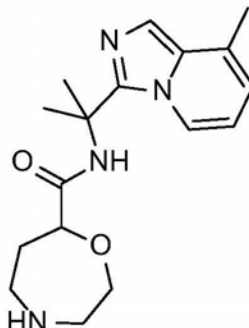
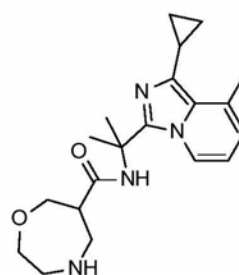
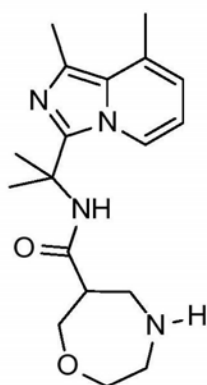
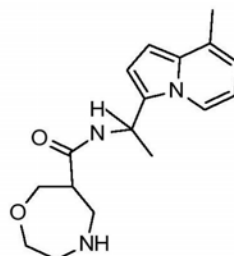
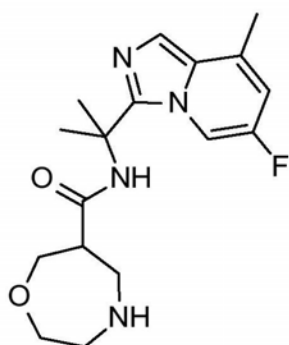
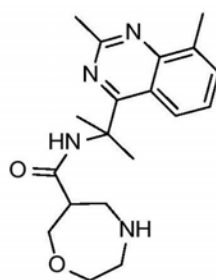
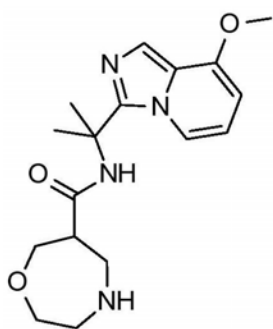


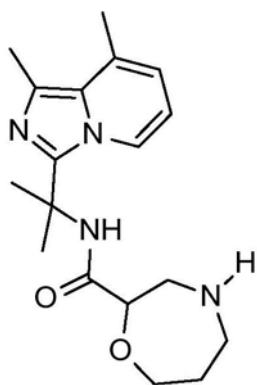






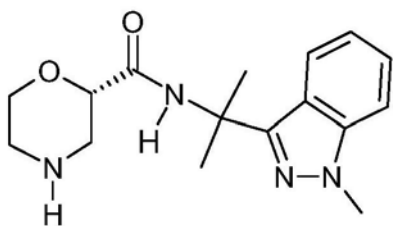






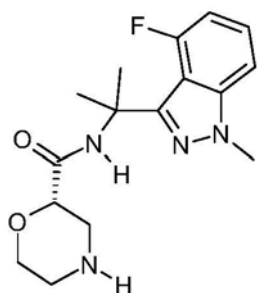
或任何上述化合物的盐。

10. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为



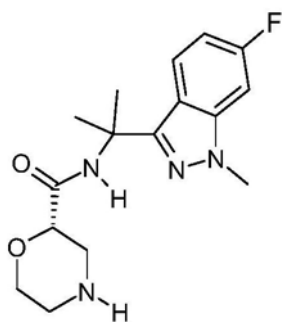
或其盐。

11. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为



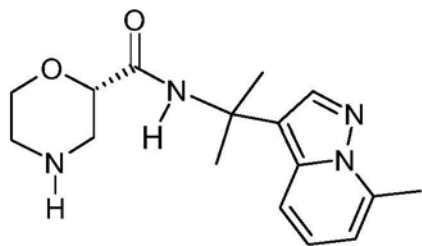
或其盐。

12. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为



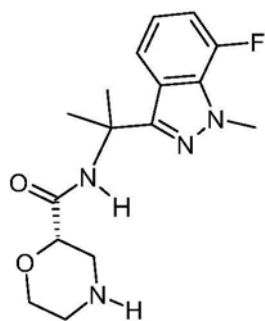
或其盐。

13. 根据权利要求1的化合物, 其中所述化合物为



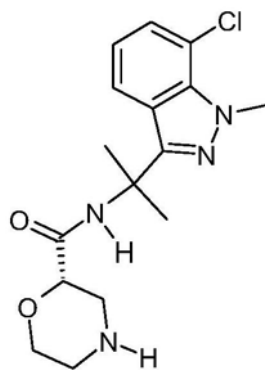
或其盐。

14. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



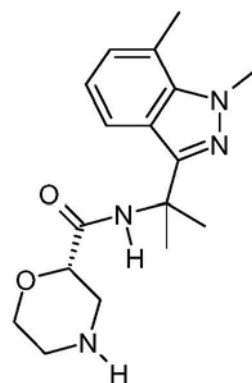
或其盐。

15. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



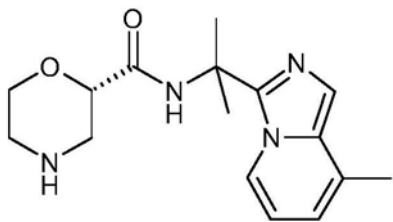
或其盐。

16. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



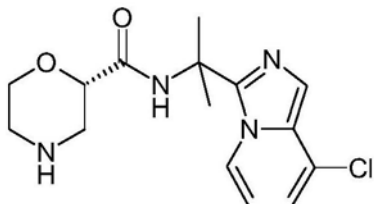
或其盐。

17. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



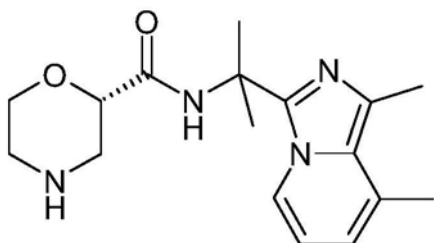
或其盐。

18. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



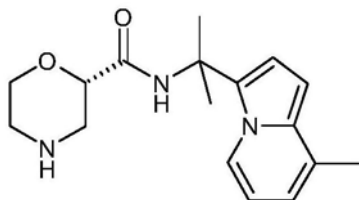
或其盐。

19. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



或其盐。

20. 根据权利要求1的化合物,其中所述化合物为



或其盐。

21. 药物组合物,其含有至少一种根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

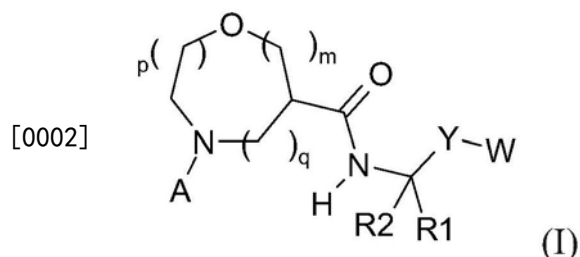
22. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疼痛或骨关节炎的药物中的用途。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述疼痛为急性疼痛、神经性外周痛或慢性疼痛。

吗啉和1,4-氧氮杂环庚烷酰胺作为抑生长素受体亚型4 (SSTR4) 激动剂

发明领域

[0001] 本发明涉及作为抑生长素 (somatostatin) 受体亚型4 (SSTR4) 的激动剂的通式 (I) 的吗啉和1,4-氧氮杂环庚烷酰胺衍生物,其可用于预防或治疗与SSTR4有关的医学疾病。此外,本发明涉及制备本发明化合物的方法。



背景技术

[0003] 抑生长素或生长激素释放抑制因子 (SRIF) 是人类发现的一种环肽。它在人体内广泛生产,并且全身和局部地作用,以抑制各种激素,生长因子和神经递质的分泌。抑生长素的作用由G蛋白偶联受体家族介导,其中5种亚型是已知的。这些亚型分为两个亚族,第一个包括SSTR2,SSTR3和SSTR5,第二个包括SSTR1和SSTR4。

[0004] 抑生长素参与过程的调节,例如细胞增殖,葡萄糖体内平衡,炎症和疼痛。

[0005] 在这方面,抑生长素或抑生长素肽家族的其他成员被认为通过SSTR4途径抑制伤害感受和炎症过程。

[0006] 已经讨论了SSTR4激动剂的许多其它治疗领域(参见例如Crider,A;Mini Rev.Med.Chem.2002,7,213(及其参考文献);WO 2010/059922(及其中的参考文献)。已经公开了选择性SSTR4激动剂,例如在J.Am.Chem.Soc.Chem.Soc.1998,120,1368-1373。

[0007] WO2010/059922提供了SSTR4的吡咯烷甲酰胺激动剂。

[0008] US14/275,879涉及作为SSTR4激动剂的3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-6-羧酸酰胺衍生物。

[0009] 然而,还需要选择性SSTR4激动剂,特别是对于非肽性激动剂,其显示出高稳定性,渗透性和其它有利的性质,例如口服功效和代谢稳定性。

[0010] 本发明的目的

[0011] 现已发现,根据通式 (I) 的本发明化合物是抑生长素受体4 (SSTR4) 的有效激动剂。

[0012] 除了抑生长素受体4的激动性外,本发明的化合物提供了有利的药代动力学性质。例如,本发明的化合物显示出高的代谢稳定性。

[0013] 此外,根据本发明的化合物相对于包括SSTR1受体的相同亚族的其它亚型,显示出对SSTR4受体的高选择性。因此,副作用的概率降低。

[0014] 因此,本发明的一个方面是指根据式 (I) 的化合物及其作为抑生长素受体4激动剂的盐,水合物或溶剂合物。

[0015] 本发明的另一方面涉及根据式 (I) 的化合物及其盐, 水合物或溶剂合物作为SSTR4的选择性激动剂, 相对于相同家族的其他亚型, 包括相对于相同亚族的其他亚型 (SSTR1) 的选择性。

[0016] 本发明的另一方面涉及根据本发明的通式 (I) 化合物与无机或有机酸的生理上可接受的盐。

[0017] 在另一方面, 本发明涉及含有至少一种根据式 (I) 的化合物或其生理上可接受的盐, 水合物或溶剂合物, 任选与一种或多种惰性载体和/或稀释剂一起的药物组合物。

[0018] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐或包含式 (I) 化合物或其生理学上可接受的盐的药物组合物用于预防和/或治疗与SSTR4相关疾病。

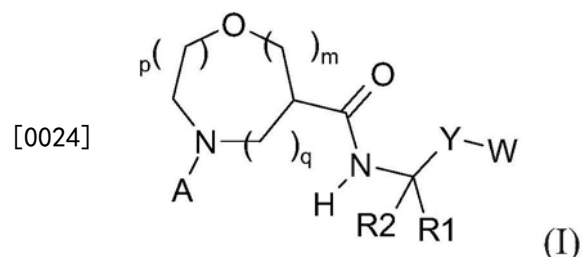
[0019] 本发明的另一方面涉及制备本发明化合物的方法。

[0020] 本发明的另一方面涉及式 (I) 化合物或其生理学上可接受的盐或包含式 (I) 化合物或其生理学上可接受的盐的药物组合物用于预防和/或治疗可能受SSTR4激活影响的疾病或病症。在这方面, 本发明涉及式 (I) 化合物或其生理上可接受的盐, 用于治疗各种起源和/或炎症的疼痛。

[0021] 本发明的其他目的对于本领域技术人员将从上述和后面的说明直接变得显而易见。

[0022] 详细说明

[0023] 在第一方面, 本发明涉及通式 (I) 的化合物,



[0025] 其中

[0026] $m=0, p=1, q=1$ 或;

[0027] $m=1, p=1, q=1$ 或;

[0028] $m=0, p=2, q=1$ 或;

[0029] $m=0, p=1, q=2$,

[0030] A选自组成的组A1:

[0031] H和C1-6烷基;

[0032] R^1 和 R^2 独立地选自由下述组成的组 $R^{1,1}, R^{2,1}$:

[0033] H, C1-6烷基和C3-6环烷基, 其中 R^1 或 R^2 中的至少一个是C1-6烷基或C3-6环烷基, 或其中 R^1 和 R^2 一起形成包含0至2个独立地选自N, O或S的杂原子的2-至5-元亚烷基桥,

[0034] 其中C1-6烷基, C3-6环烷基或亚烷基桥任选被卤素取代;

[0035] W选自由下述组成的组 W^1 :

[0036] 单环或二环芳基, 单环或二环杂芳基, 单环或二环杂环基和单环或二环环烷基;

[0037] 其中这些环体系中的每一个任选被一个或多个 R^3 取代, 并且其中杂芳基包含至多4个杂原子和一个或两个5-或6-元环;

[0038] R^3 独立地选自以下组成的组 $R^{3.1}$:

[0039] C1-6烷基, C3-8环烷基, C1-6烷基-0-, 苄基, 卤素, HO-, NC-, 单环或双环杂芳基, 以及含有一个选自N, O或S (O) r组成的组的杂原子的5-或6-元单环杂环基, 其中杂芳基含有最多4个杂原子和一个或两个5-或6-元环, r是0, 1或2,

[0040] 其中C1-6烷基, C3-8环烷基, C1-6烷基-0-, 苄基, 杂芳基和杂环基任选被卤素, HO-, 乙酰基, C1-6烷基-0-, 氧代, R^4 -S (O) 2-, C3-6环烷基和/或C1-6烷基取代, 其中 R^4 是芳基;

[0041] Y选自键和CH₂O-组成的组Y¹;

[0042] 或任何上述化合物的盐,

[0043] 且条件是:

[0044] N-[1-(3-甲氧基苯基) 乙基] 吗啉-2-甲酰胺和

[0045] N-[1-(萘-1-基) 乙基] 吗啉-2-甲酰胺, 和任选的

[0046] N-[2-[4-(1, 1-二甲基乙基) 苯氧基]-1-甲基乙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0047] N-[2-(3-氟苯氧基)-1-甲基乙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0048] N-[1-(苯氧基甲基) 丙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0049] N-[2-(3-甲氧基苯氧基) 丙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0050] N-[1-甲基-2-(4-甲基苯氧基) 乙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0051] N-[2-(4-氟苯氧基)-1-甲基乙基]-2-吗啉甲酰胺,

[0052] N-[1-[(2-氟苯氧基) 甲基]-2, 2-二甲基丙基]-2-吗啉甲酰胺和

[0053] N-[1-甲基-2-(4-甲基苯氧基) 乙基]-2-吗啉甲酰胺

[0054] 被排除在外。

[0055] 在W02012/120476中化合物N-[1-(3-甲氧基苯基) 乙基] 吗啉-2-甲酰胺和N-[1-(萘-1-基) 乙基] 吗啉-2-甲酰胺描述为制备用于钙感应受体的调节剂的中间体。

[0056] 其他任选排除的化合物可以是化学文库或化学品目录的条目。但是, 他们似乎没有在其他地方发表或描述。

[0057] 除非另有说明, 基团, 残基和取代基, 特别是 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, W和Y如上和下文所定义。如果残基, 取代基或基团在化合物中发生多次, 它们可以具有相同或不同的含义。以下给出根据本发明的化合物的基团和取代基的一些优选含义。

[0058] 在优选实施方案中m为0, p为1, q为1或m为1, p为1, q为1。

[0059] 在另外的优选实施方案中m为1, p为1, q为1。

[0060] 在本发明的另一实施方案中A选自H或C1-3烷基组成的组A²。

[0061] 在本发明的另一实施方案中A选自H或H₃C-组成的组A³。

[0062] 在本发明的另一实施方案中A选自H组成的组A⁴。

[0063] R^1 和 R^2 独立地选自以下组成的组 $R^{1.2}$, $R^{2.2}$

[0064] C1-6烷基和C3-6环烷基, 或其中 R^1 和 R^2 一起形成包含0至2个独立地选自N, O或S的杂原子的2至5元亚烷基桥, 其中C1-6烷基, C3-6环烷基或亚烷基桥任选被卤素取代。

[0065] 在本发明的另一实施方案中 R^1 和 R^2 独立地选自H, C1-3烷基和C3-4环烷基组成的组 $R^{1.3}$, $R^{2.3}$, 或其中 R^1 和 R^2 一起形成包含0至2个独立地选自N, O或S的杂原子的至5元亚烷基桥, 其中C1-3-烷基, C3-4环烷基或亚烷基桥任选被卤素取代。

[0066] 在本发明的另一实施方案中 R^1 和 R^2 选自由C1-3-烷基组成的组 $R^{1.4}$ 和 $R^{2.4}$,其中 R^1 和 R^2 一起形成具有0至2个独立地选自由N,O和S组成的组的杂原子的2至5元亚烷基桥。

[0067] 在本发明的另一实施方案中 R^1 和 R^2 选自由 H_3C -组成的组 $R^{1.5}$ 和 $R^{2.5}$,或其中 R^1 和 R^2 一起形成2-或3-元亚烷基桥。

[0068] 在本发明的另一实施方案中 R^1 和 R^2 选自由 H_3C -组成的组 $R^{1.6}$ 和 $R^{2.6}$ 。

[0069] 在本发明的另一实施方案中W选自由单环或双环芳基,单环或双环杂芳基和单环或双环杂环基组成的组 W^2 ,其中这些环系中的每一个任选被一个或多个 R^3 取代,并且其中杂芳基包括最多4个杂原子和一个或两个5-或6-元环。

[0070] 在本发明的另一实施方案中W选自由单环芳基,单环杂芳基和单环杂环基组成的组 W^3 ,

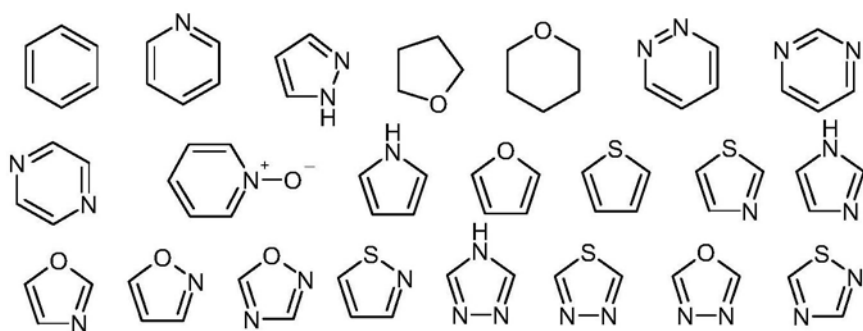
[0071] 其中这些环体系中的每一个任选被一个或多个 R^3 取代,并且其中杂芳基包含至多4个杂原子和一个5-或6-元环。

[0072] 在本发明的另一实施方案中W选自由下述组成的组 W^4 :

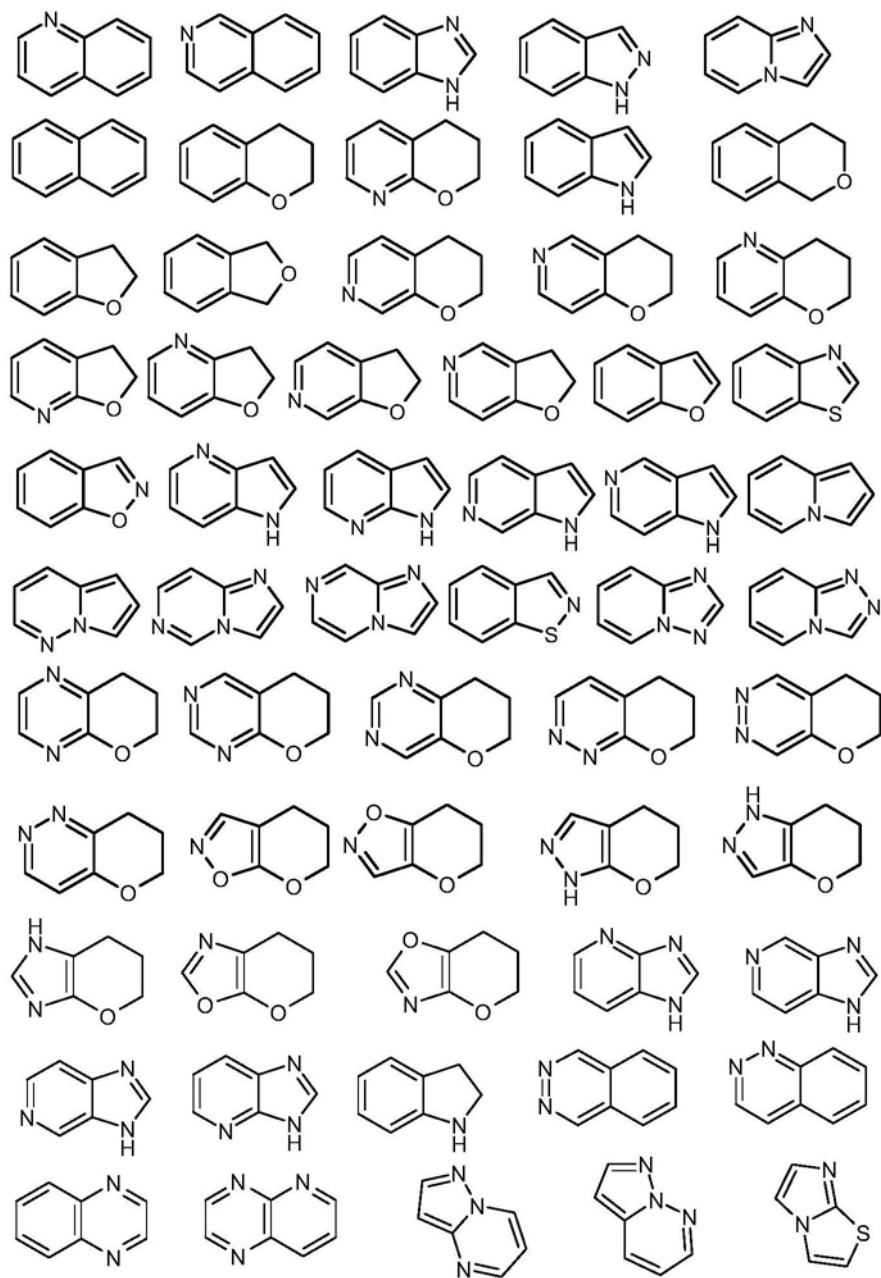
[0073] 双环芳基,双环杂芳基和双环杂环基,

[0074] 其中这些环系中的每一个任选地被一个或多个 R^3 取代,并且其中杂芳基包含至多4个杂原子和两个5-或6-元环。

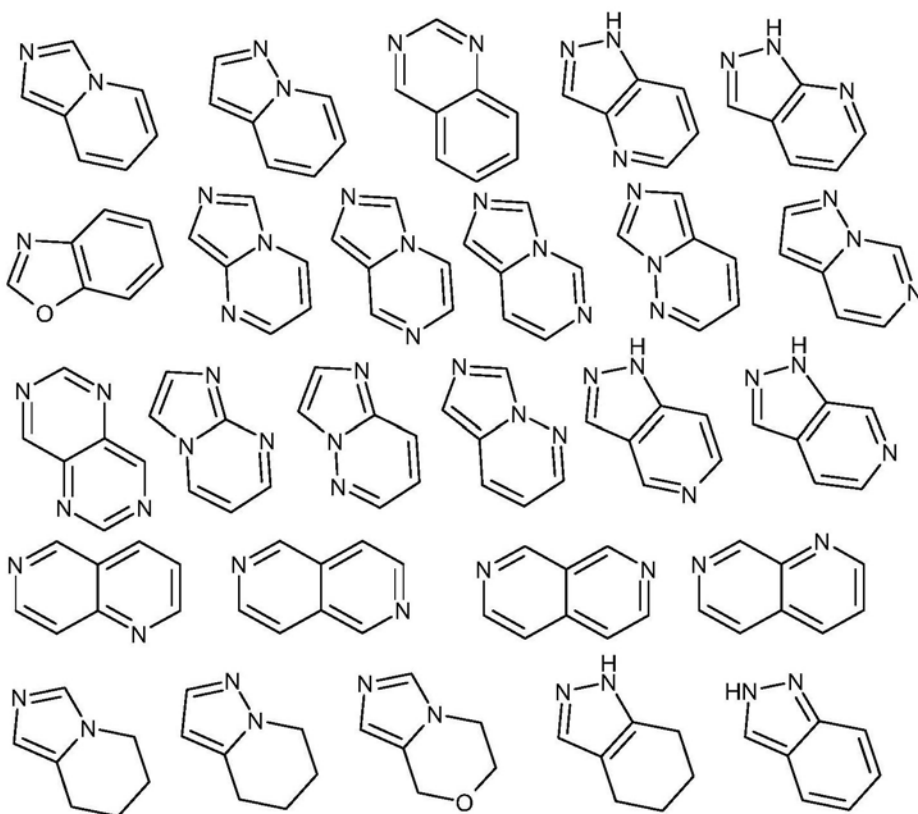
[0075] 在本发明的另一实施方案中,W选自下述组成的组 W^5 :



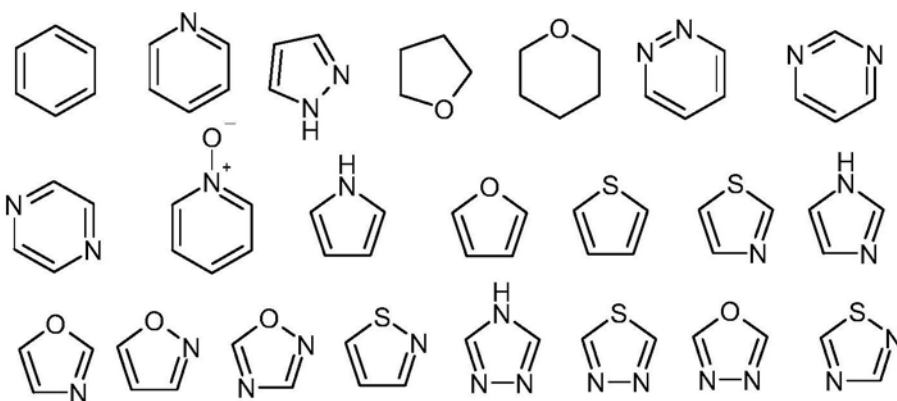
[0076]



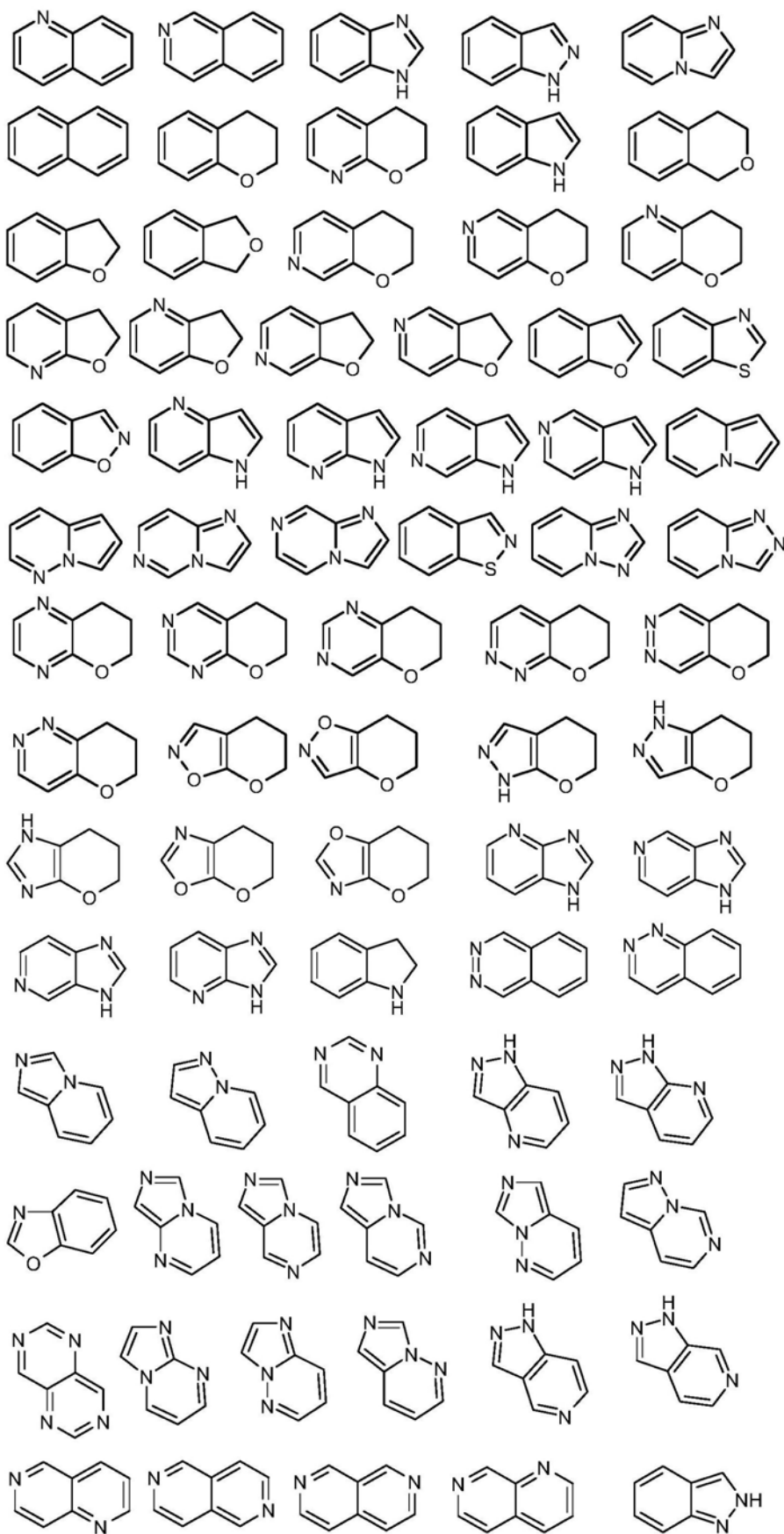
[0077]

[0078] 其中这些环系中的每一个任选被一个或多个 R^3 取代。[0079] 在本发明的另一实施方案中W选自下述组成的组 W^6

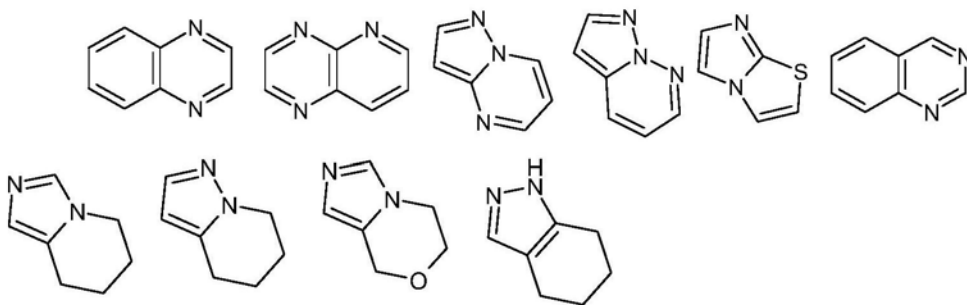
[0080]

[0081] 其中这些环系中的每一个任选被一个或多个 R^3 取代。[0082] 在本发明的另一实施方案中W选自下述组成的组 W^7

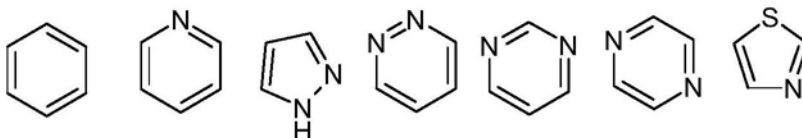
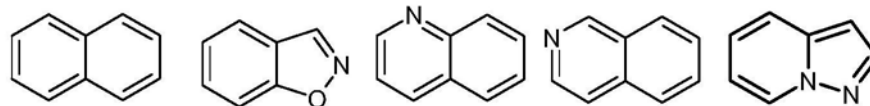
[0083]



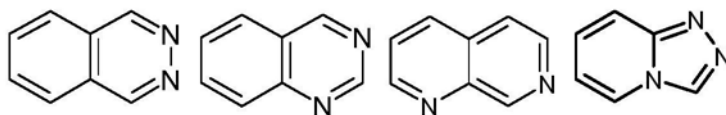
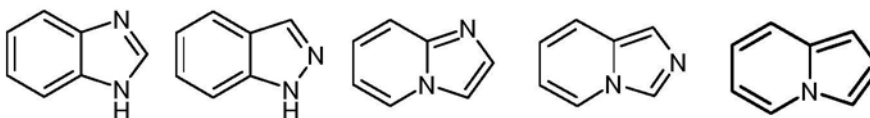
[0084]

[0085] 其中这些环系中的每一个任选被一个或多个R³取代。[0086] 在本发明的另一实施方案中W选自下述组成的组W⁸

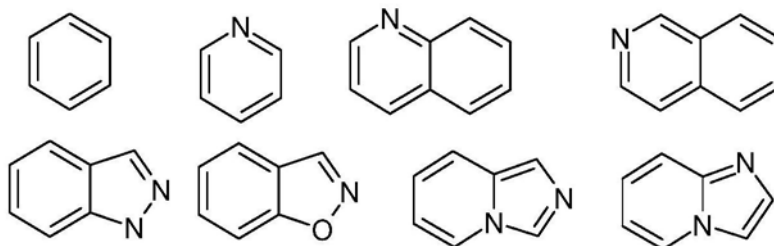
[0087]

[0088] 其中这些环系中的每一个任选被一个至三个R³取代。[0089] 在本发明的另一实施方案中W选自下述组成的组W⁹

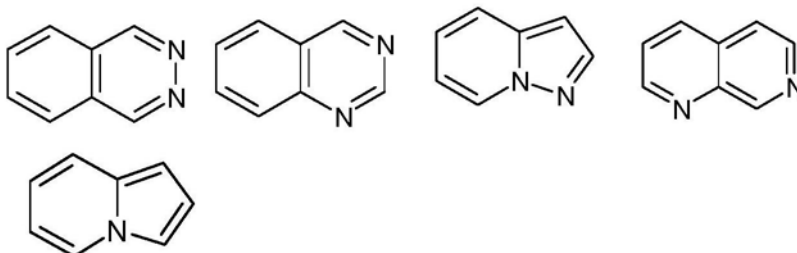
[0090]

[0091] 其中这些环系中的每一个任选被一个至三个R³取代。[0092] 在本发明的另一实施方案中W选自由下述组成的组W¹⁰

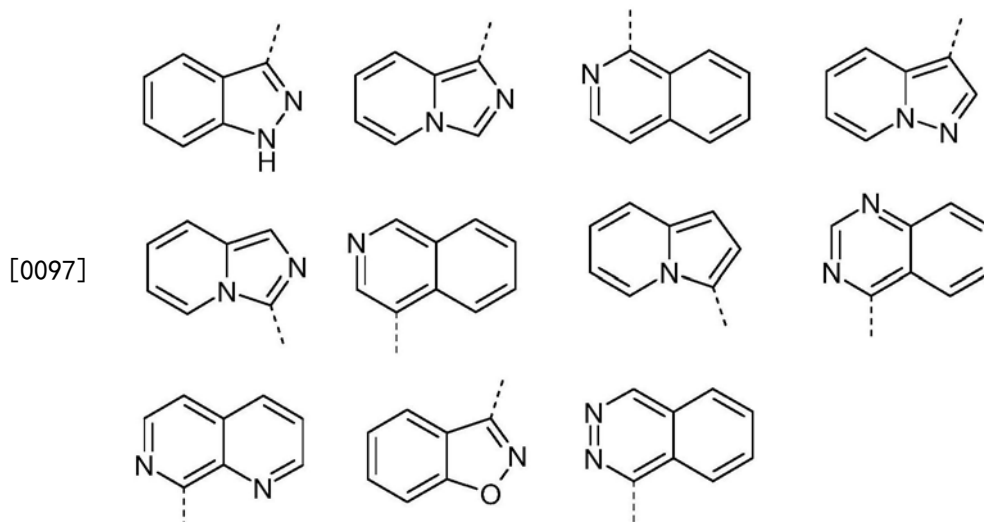
[0093]



[0094]

[0095] 其中这些环系中的每一个任选被一个至三个R³取代。

[0096] 在本发明的另一实施方案中W选自由下述组成的组W¹¹



[0098] 其中这些环体系中的每一个优选地连接到Y,如虚线所示,并且任选地被一至三个R³取代。

[0099] 在本发明的另一实施方案中R³独立地选自由下述组成的组R^{3.2}:

[0100] C1-6烷基,C3-8环烷基,C1-6烷基-O-,苄基,卤素,HO-和NC-,

[0101] 其中C1-6烷基,C3-8环烷基,C1-6烷基-O-和苄基-取代基任选被卤素和/或HO-取代;

[0102] 在本发明的另一实施方案中,R³独立地选自由下述组成的组R^{3.3}:

[0103] C1-3烷基,C3-6环烷基,C1-3烷基-O-,卤素,NC-,其中,在R³与W的N-原子连接的情况下,R³选自C1-3烷基和C3-6环烷基,其中C1-3烷基,C3-6环烷基和C1-3烷基-O-取代基任选被卤素取代。

[0104] 在本发明的另一实施方案中R³独立地选自由下述组成的组R^{3.4}:

[0105] H₃C-,环丙基,H₃CO-,F-,Cl-,NC-和F₃C-,其中,在R³连接到W的N-原子的情况下,R³选自H₃C-和环丙基。

[0106] 在本发明的另一实施方案中R³独立地选自由以下组成的组R^{3.5}:

[0107] H₃C-,环丙基,F₃C-,Cl和F-,其中,在R³连接到W的N-原子的情况下,R³是H₃C-。

[0108] 在本发明的另一实施方案中R³选自H₃C-,Cl和F组成的组R^{3.6}。

[0109] 在本发明的另一实施方案中Y选自由-CH₂O-组成的组Y²。

[0110] 在本发明的另一实施方案中Y选自由键组成的组Y³。

[0111] 在另一个实施方案中,如果W是单环,则R³中的至少一个优选地位于相对于W至Y的连接点是在邻位或相邻位置。

[0112] 在另一个实施方案中,如果W是单环,Y优选选自Y²。

[0113] 在另一个实施方案中,如果W是双环,Y优选选自Y³。

[0114] 在另一方面,本发明涉及药学上可接受的盐,水合物或溶剂化物,更具体地涉及用作药物的药物可接受的盐,水合物或溶剂化物。

[0115] 在另一方面,本发明涉及含有至少一种根据上述说明的化合物或其药学上可接受的盐,水合物或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0116] 在另一方面,本发明涉及根据上述说明的化合物,其用于治疗或预防可受SSTR4调

节影响的疾病或病症,例如用于治疗疼痛,例如,急性疼痛,神经性外周痛,慢性疼痛或骨关节炎。

[0117] 在另一方面,本发明涉及根据上述说明的化合物的药学上可接受的盐,水合物或溶剂化物,其用于治疗或预防可受SSTR4调节影响的疾病或病症,例如用于治疗疼痛,例如急性疼痛,神经性外周痛,慢性疼痛或骨关节炎。

[0118] 在另一方面,本发明涉及含有至少一种根据上述说明的化合物或其药学上可接受的盐,水合物或溶剂化物以及一种或多种的药学上可接受的载体的药物组合物,用于治疗或预防可能受SSTR4调节影响的疾病或病症,例如用于治疗疼痛,例如,的急性疼痛,神经性外周痛,慢性疼痛或骨关节炎。

[0119] 每个 $R^{1.x}$, $R^{2.x}$, $R^{3.x}$, A^x , W^x 和 Y^x 表示如上所述的相应取代基的特征的单独实施方案。因此,鉴于上述定义,取代基 R^1 , R^2 , R^3 , A , W 和 Y 完全由术语($R^{1.x}$, $R^{2.x}$, $R^{3.x}$, A^x , W^x 和 Y^x)表征,其中对于每个指数 x 给出的各个数字范围从“1”到上面给出的最高数字。在指定 x 的全部置换的括号中术语描述的所有单个实施方案参照上述定义,应包括在本发明中。

[0120] 下面的表1示例性地并且通常以从第一行到最后一行的优选增加的顺序示出,被认为是优选的本发明的这样的实施方式E-1至E-21。这意味着,例如,实施方式E-15至E-21优于早期条目,例如E-1至E-7。

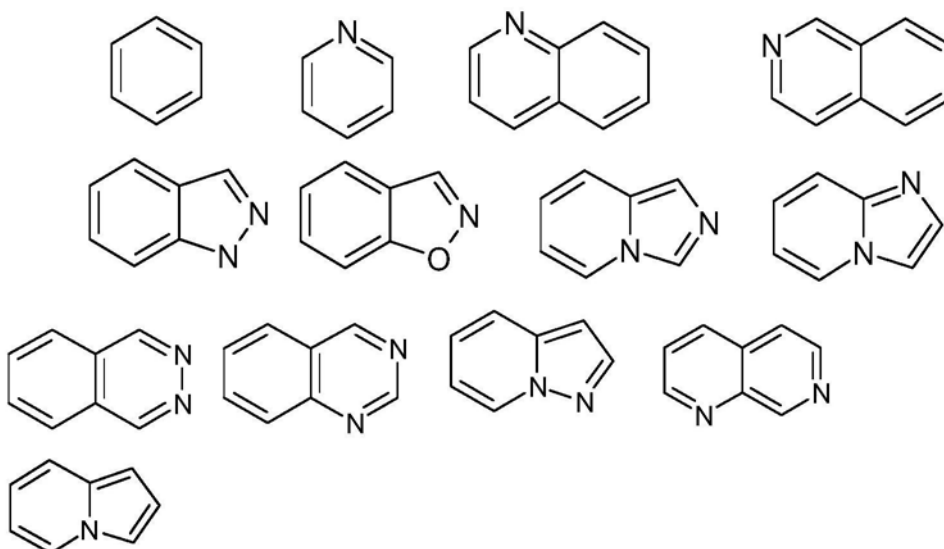
[0121] 表1:本发明的优选实施方案E-1至E-21。

[0122]

	A	W	R^1/R^2	R^3	Y
E-1	A^1	W^1	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-2	A^1	W^2	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-3	A^1	W^3	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^2
E-4	A^1	W^4	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.1}$	Y^3
E-5	A^1	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-6	A^2	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.1}$	Y^1
E-7	A^3	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-8	A^4	W^2	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-9	A^4	W^5	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-10	A^4	W^5	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-11	A^4	W^5	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.2}$	Y^1
E-12	A^4	W^6	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^2
E-13	A^4	W^7	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^3
E-14	A^4	W^8	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^2
E-15	A^4	W^9	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y^3
E-16	A^4	W^8	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^2
E-17	A^4	W^9	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^3
E-18	A^4	W^{10}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.3}$	Y^1
E-19	A^4	W^{10}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4}$	Y^1
E-20	A^4	W^{10}	$R^{1.6}/R^{2.6}$	$R^{3.5}$	Y^3
E-21	A^4	W^{11}	$R^{1.6}/R^{2.6}$	$R^{3.6}$	Y^3

- [0123] 其互变异构体,其立体异构体,其混合物,其盐,其水合物和其溶剂合物。
- [0124] 表1的取代基的组合适用于m,p和q的以下组合:
- [0125] m=0,p=1,q=1或
- [0126] m=1,p=1,q=1或
- [0127] m=0,p=2,q=1或
- [0128] m=0,p=1,q=2。
- [0129] m,p和q的优选组合是:
- [0130] m=0,p=1,q=1,m=1,p=1,q=1。
- [0131] m,p和q的最优选组合是:
- [0132] m=1,p=1,q=1
- [0133] 因此,例如E-5包括式(I)的化合物,其中
- [0134] A选自H和C1-6烷基;
- [0135] W选自单环或双环芳基,单环或双环杂芳基和单环或双环杂环基,其中这些环系中的每一个任选被一个或多个R³取代,并且其中杂芳基包括至多4个杂原子和一个或两个5-或6-元环;
- [0136] R1和R2独立地选自由以下组成的组:
- [0137] C1-6烷基和C3-6环烷基,或其中R1和R2一起形成包含0至2个独立地选自N,O或S的杂原子的2至5元亚烷基桥,
- [0138] 其中C1-6烷基,C3-6环烷基或亚烷基桥任选被卤素或MeO-取代;
- [0139] R3独立地选自由以下组成的组:
- [0140] C1-6烷基,C3-8环烷基,C1-6烷基-O-,苄基,卤素,HO-和NC-,
- [0141] 其中C1-6烷基,C3-8环烷基,C1-6烷基-O-和苄基-取代基任选被卤素和/或HO-取代;
- [0142] Y选自键和-CH₂O-;
- [0143] m为0,p为1,q为1或
- [0144] m为1,p为1,q为1或
- [0145] m为0,p为2,q为1或
- [0146] m为0,p为1,q为2;
- [0147] 其互变异构体,其立体异构体,其混合物,其盐,其水合物和其溶剂合物。
- [0148] 因此,例如E-18涵盖式(I)的化合物,其中
- [0149] A是H,
- [0150] W选自由以下组成的组

[0151]

[0152] 其中这些环系中的每一个任选被一至三个R₃取代；[0153] R₁和R₂选自H₃C-或其中R₁和R₂一起形成2-或3-元亚烷基桥；[0154] R₃独立地选自自由以下组成的组：

[0155] C₁-3烷基, C₃-6环烷基, C₁-3烷基-O-, 卤素, NC-, 其中, 在R₃与W的N-原子连接的情况下, R₃选自C₁-3烷基和C₃-6环烷基, 其中C₁-3烷基, C₃-6环烷基和C₁-3烷基-O-取代基任选被卤素取代；

[0156] Y选自键和-CH₂O-；

[0157] m为0, p为1, q为1或

[0158] m为1, p为1, q为1或

[0159] m为0, p为2, q为1或

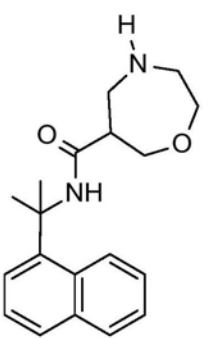
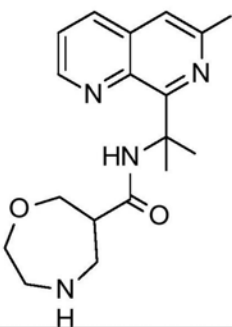
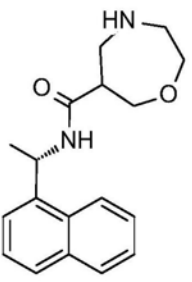
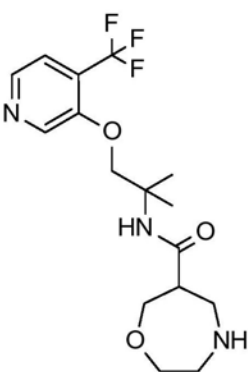
[0160] m为0, p为1, q为2；

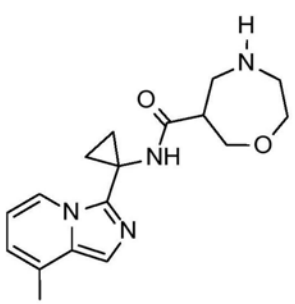
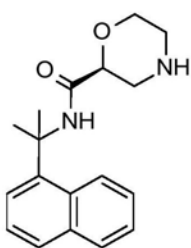
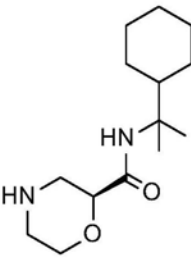
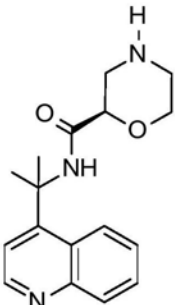
[0161] 其互变异构体, 其立体异构体, 其混合物, 其盐, 其水合物和其溶剂合物。

[0162] 在另一方面, 本发明涉及用作药物的根据E-1的化合物。

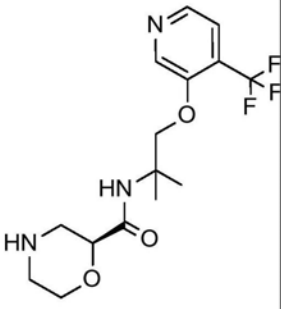
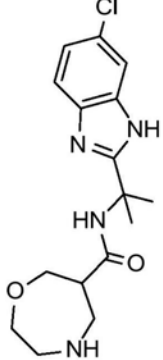
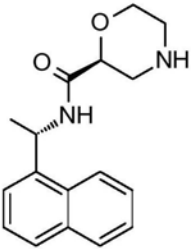
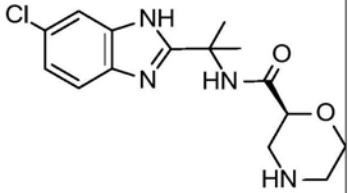
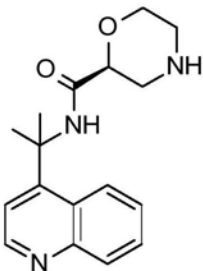
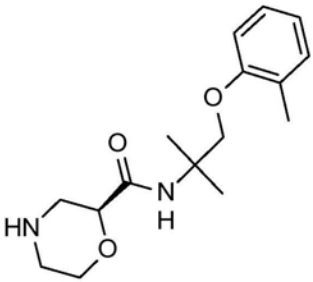
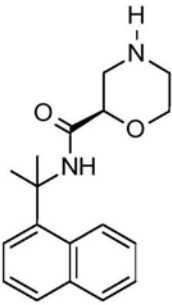
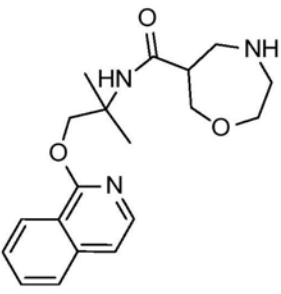
[0163] 本发明优选涉及以下化合物：

[0164]

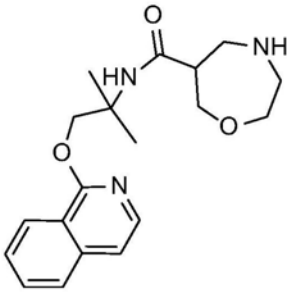
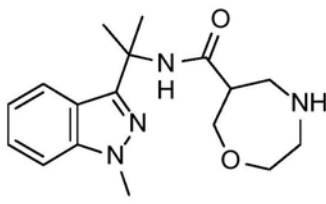
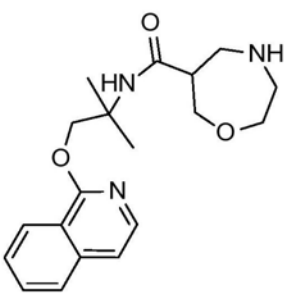
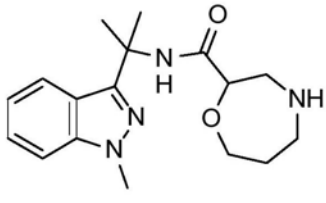
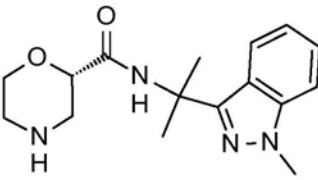
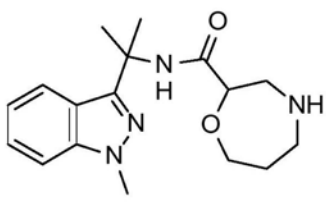
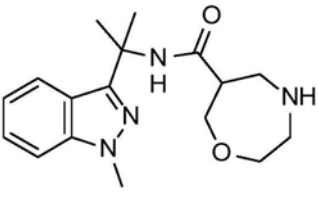
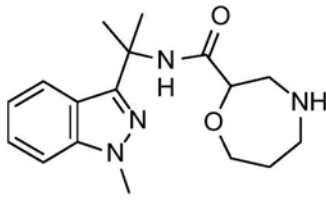
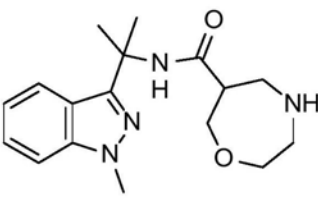
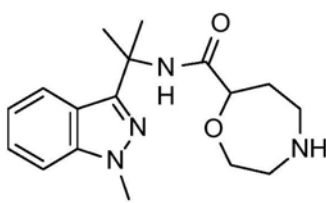
Comp.	结构
I	
II	
III	
IV	

V	
VI	
VII	
VIII	

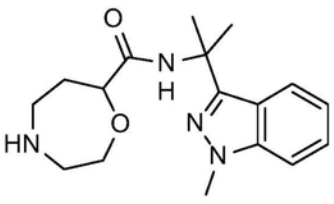
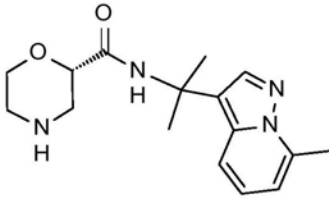
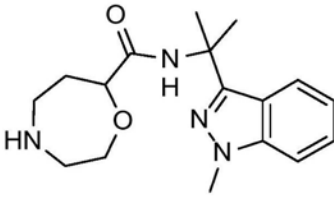
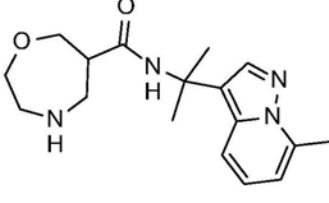
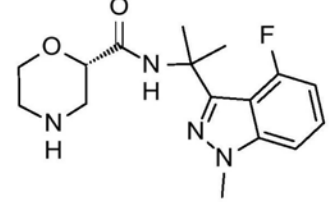
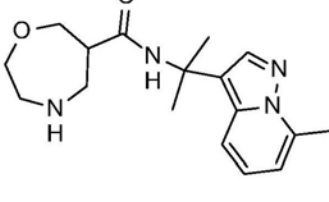
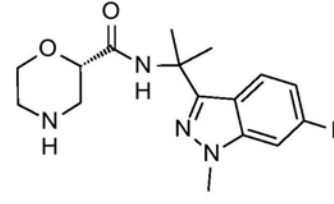
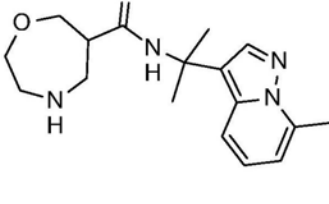
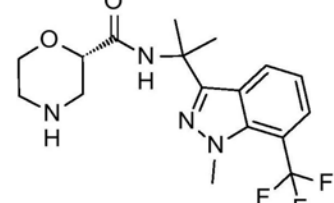
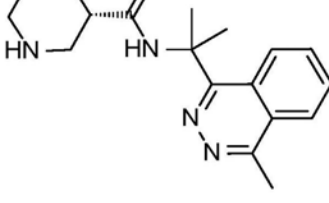
[0165]

IX		XIII	
X		XIV	
XI		XV	
XII		XVI	

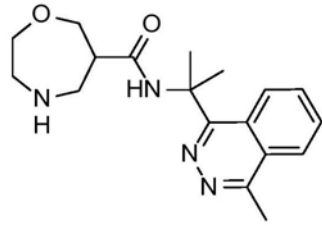
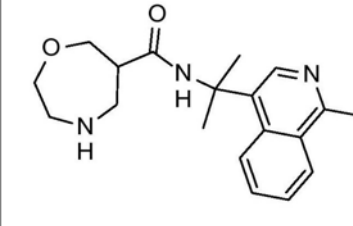
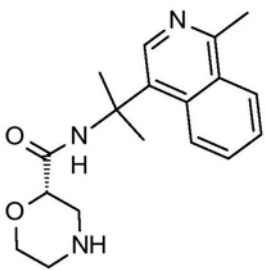
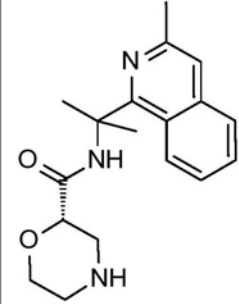
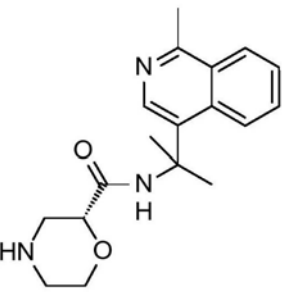
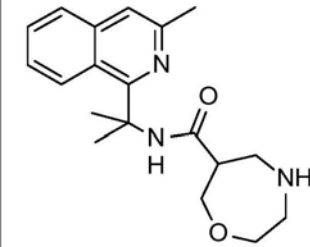
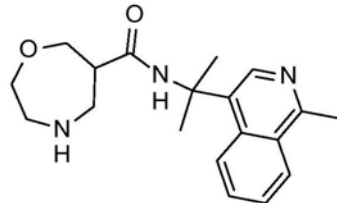
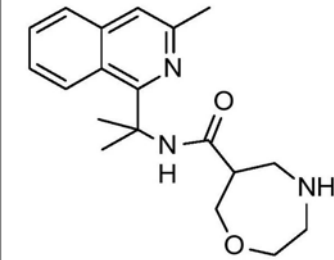
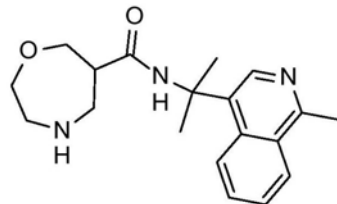
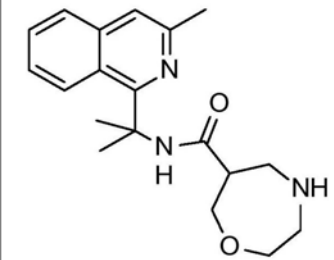
[0166]

XVII		XXII	
XVIII		XXIII	
XIX		XXIV	
XX		XXV	
XXI		XXVI	

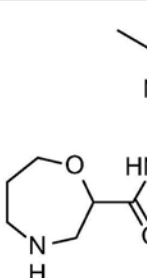
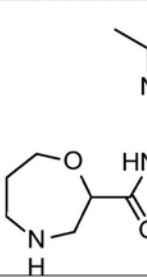
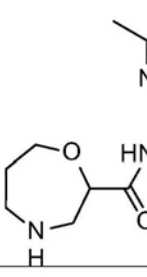
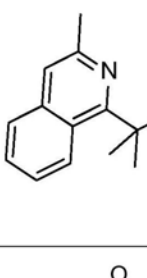
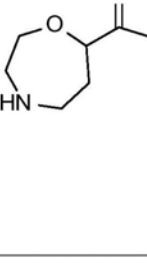
[0167]

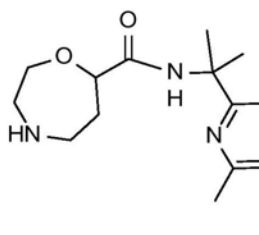
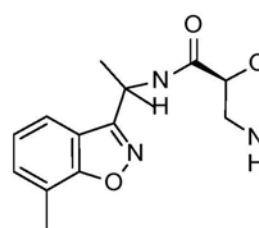
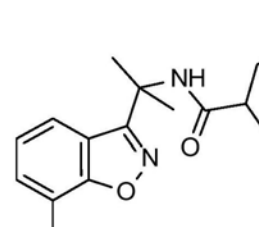
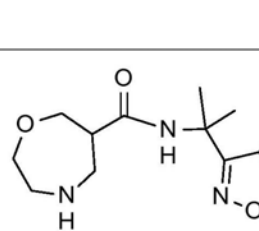
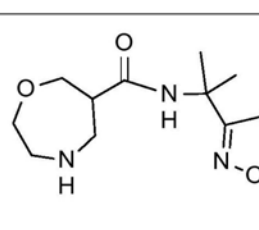
XXVII		XXXII	
XXVIII		XXXIII	
XXIX		XXXIV	
XXX		XXXV	
XXXI		XXXVI	

[0168]

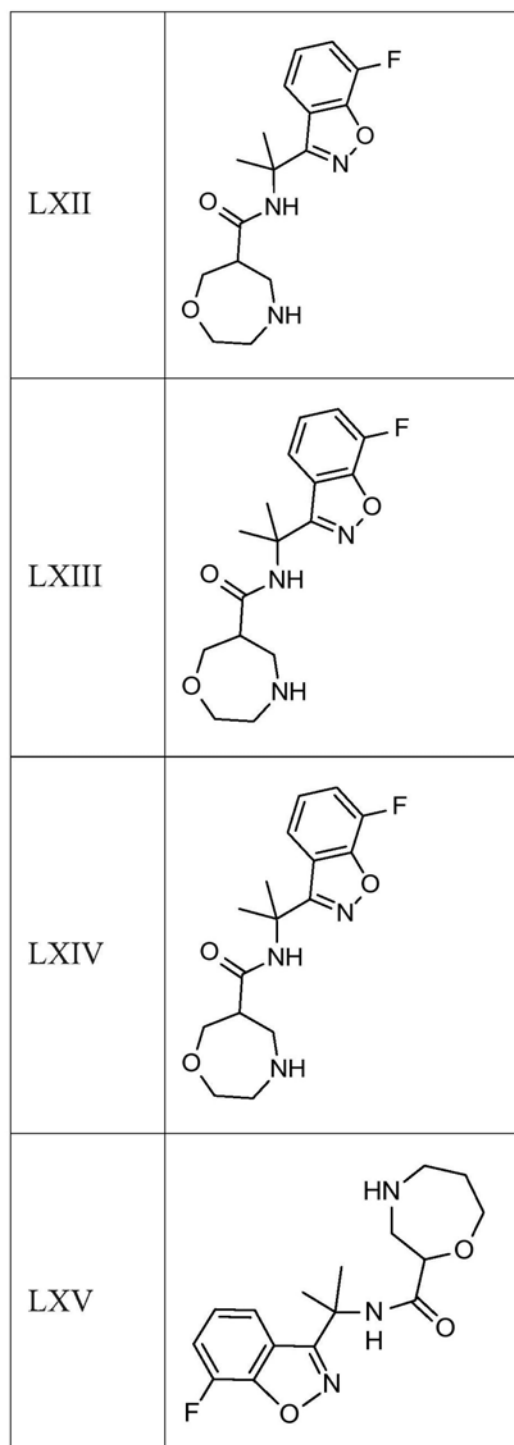
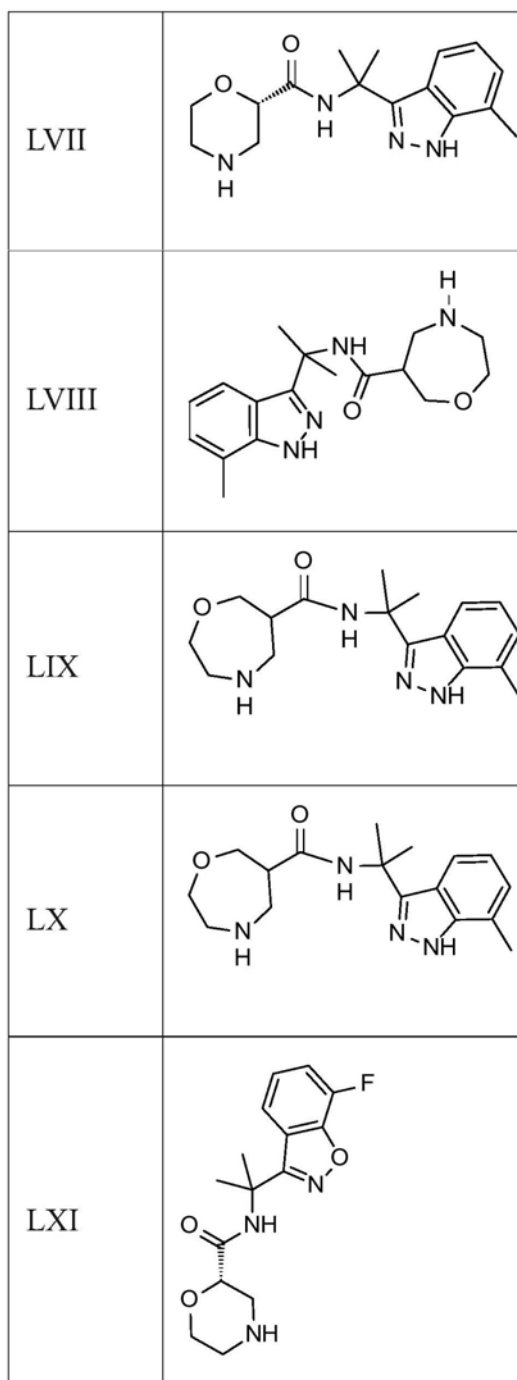
XXXVII		XLII	
XXXVIII		XLIII	
XXXIX		XLIV	
XL		XLV	
XLI		XLVI	

[0169]

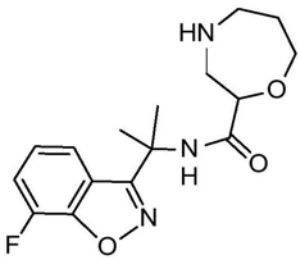
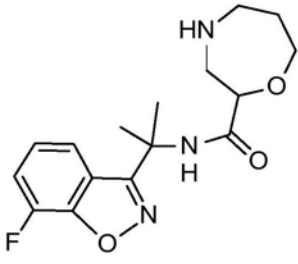
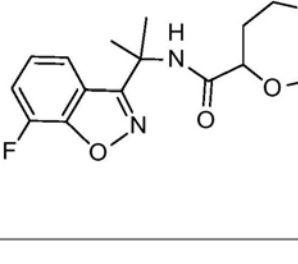
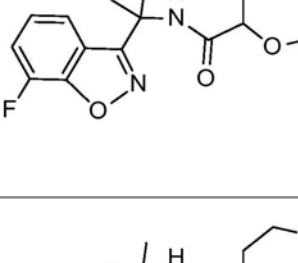
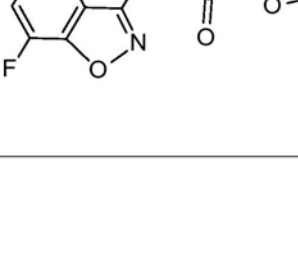
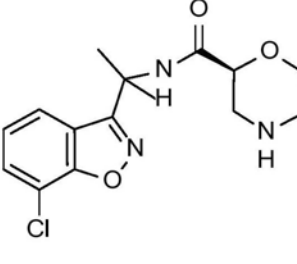
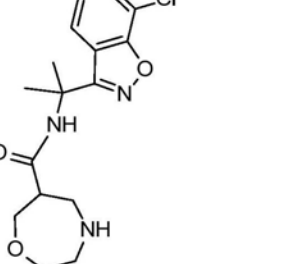
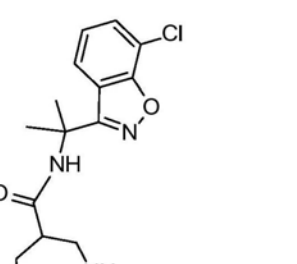
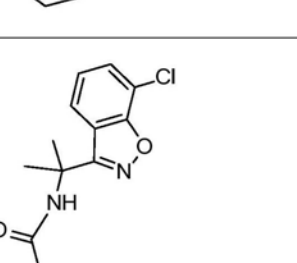
XLVII	
XLVIII	
XLIX	
L	
LI	

LII	
LIII	
LIV	
LV	
LVI	

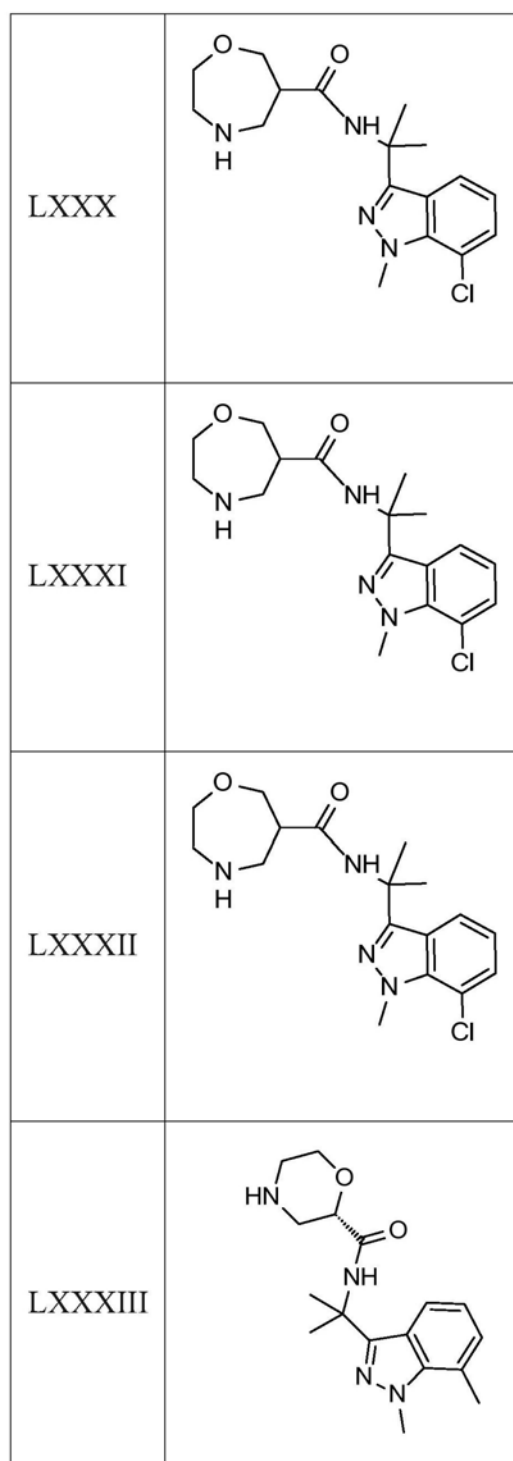
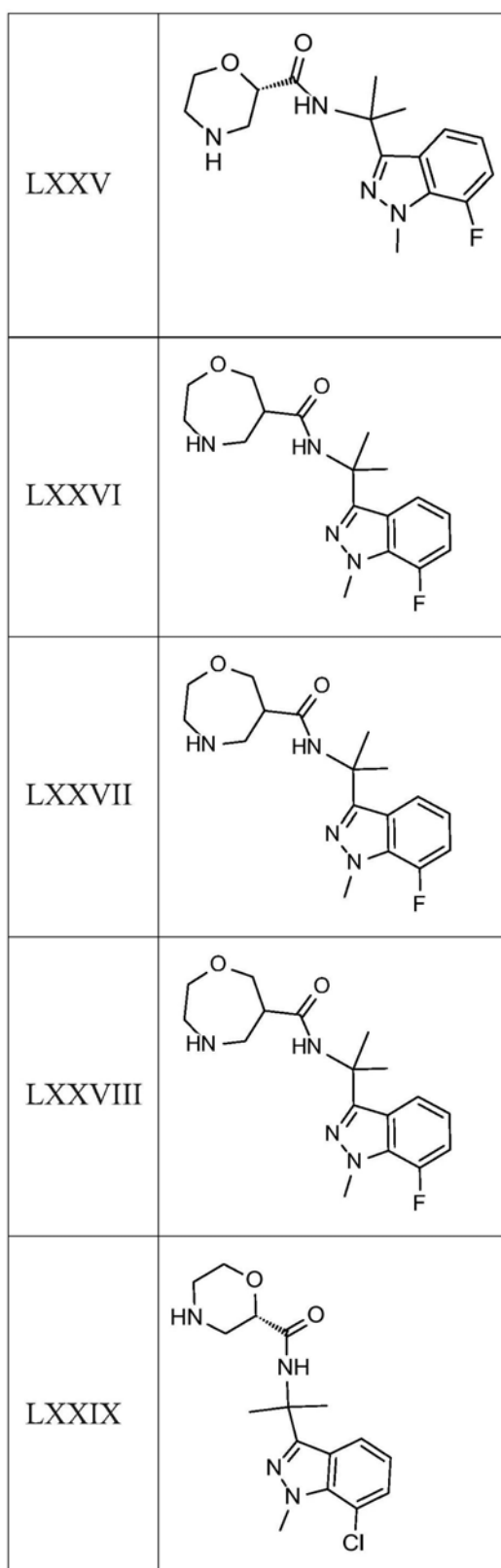
[0170]



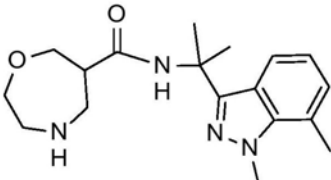
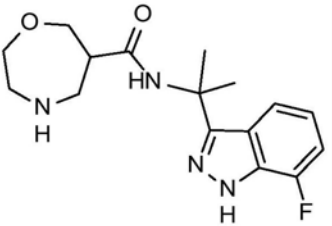
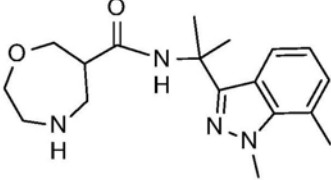
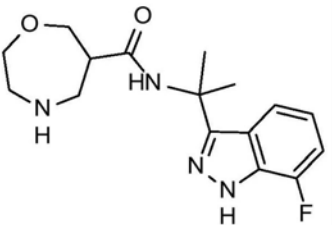
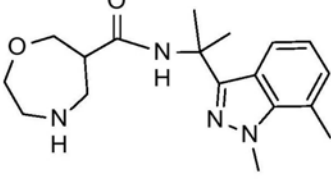
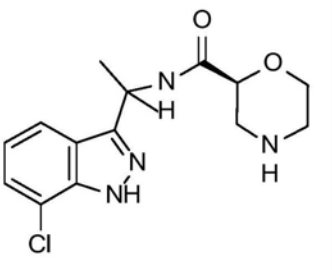
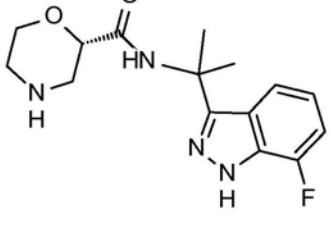
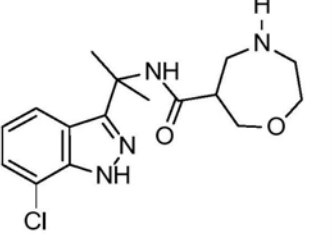
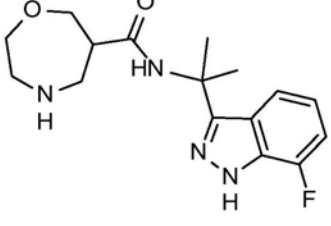
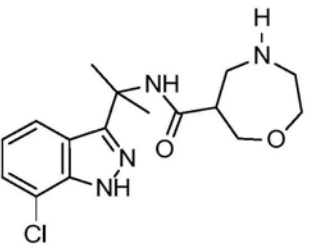
[0171]

LXVI	
LXVII	
LXVIII	
LXIX	
LXX	
LXXI	
LXXII	
LXXIII	
LXXIV	

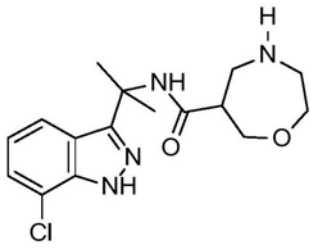
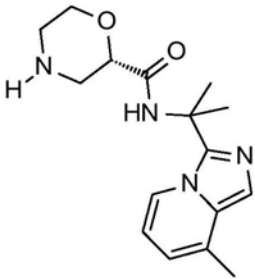
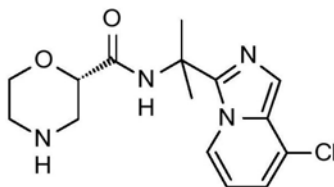
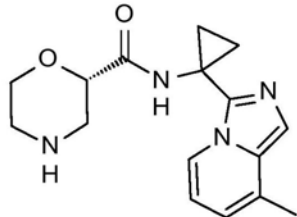
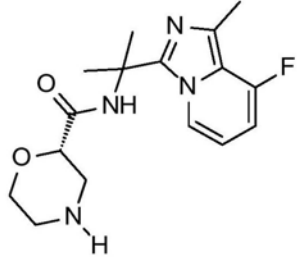
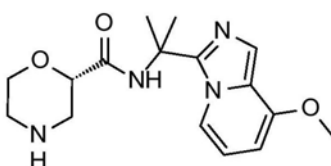
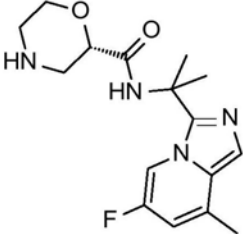
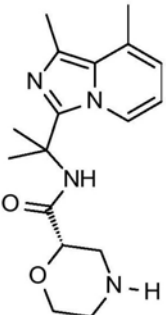
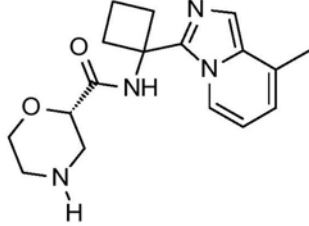
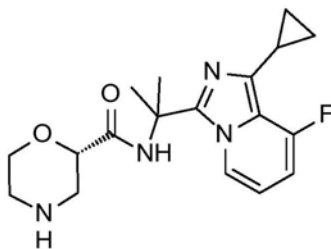
[0172]



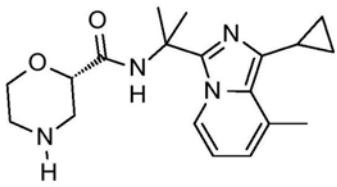
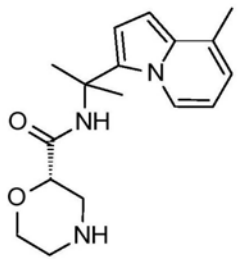
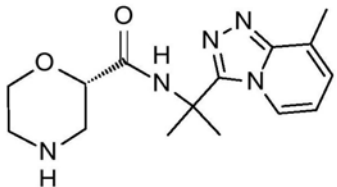
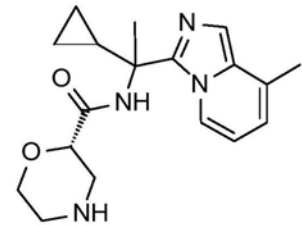
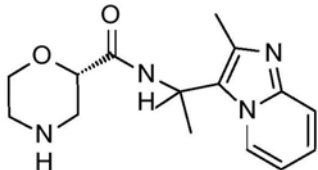
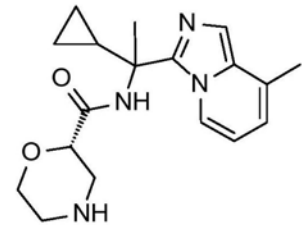
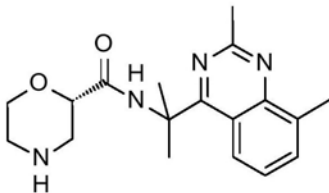
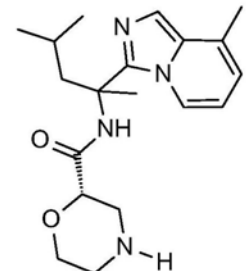
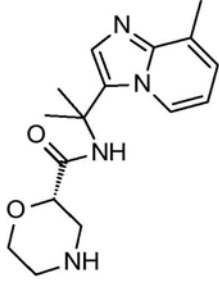
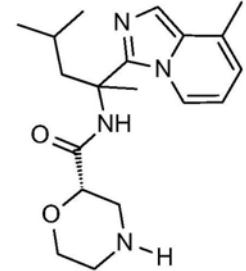
[0173]

LXXXIV		LXXXIX	
LXXXV		XC	
LXXXVI		XCI	
LXXXVII		XCII	
LXXXVIII		XCIII	

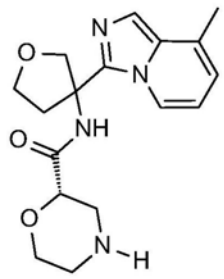
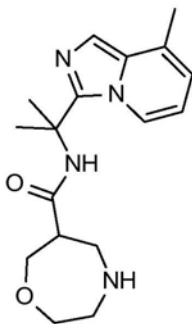
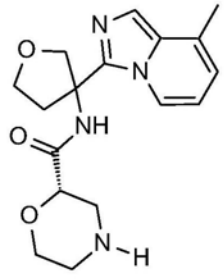
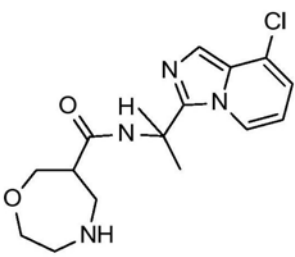
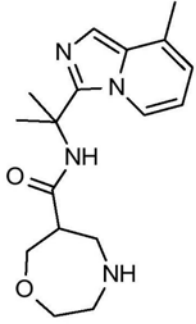
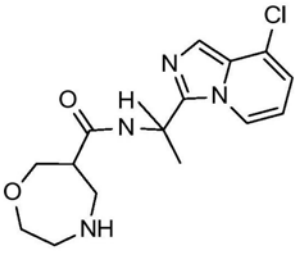
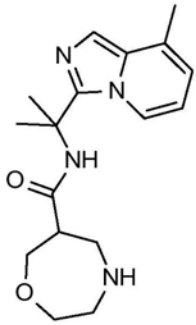
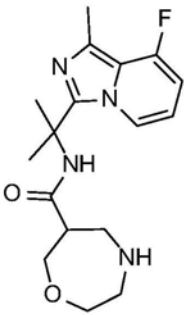
[0174]

XCIV	
XCV	
XCVI	
XCVII	
XCVIII	
XCIX	
C	
CI	
CII	
CIII	

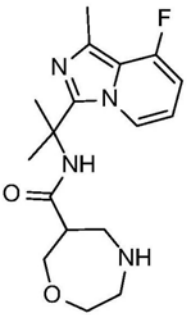
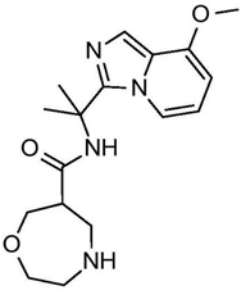
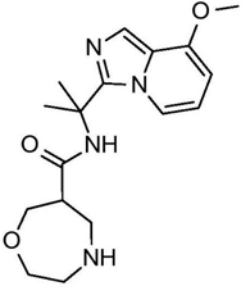
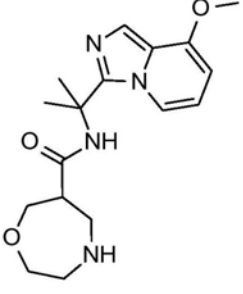
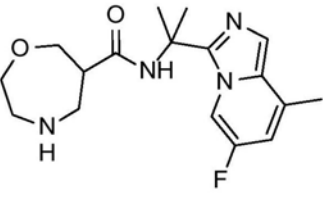
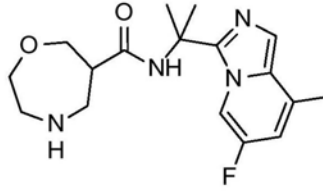
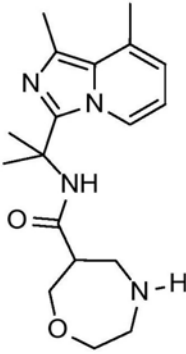
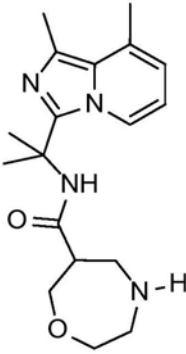
[0175]

CIV		CIX	
CV		CX	
CVI		CXI	
CVII		CXII	
CVIII		CXIII	

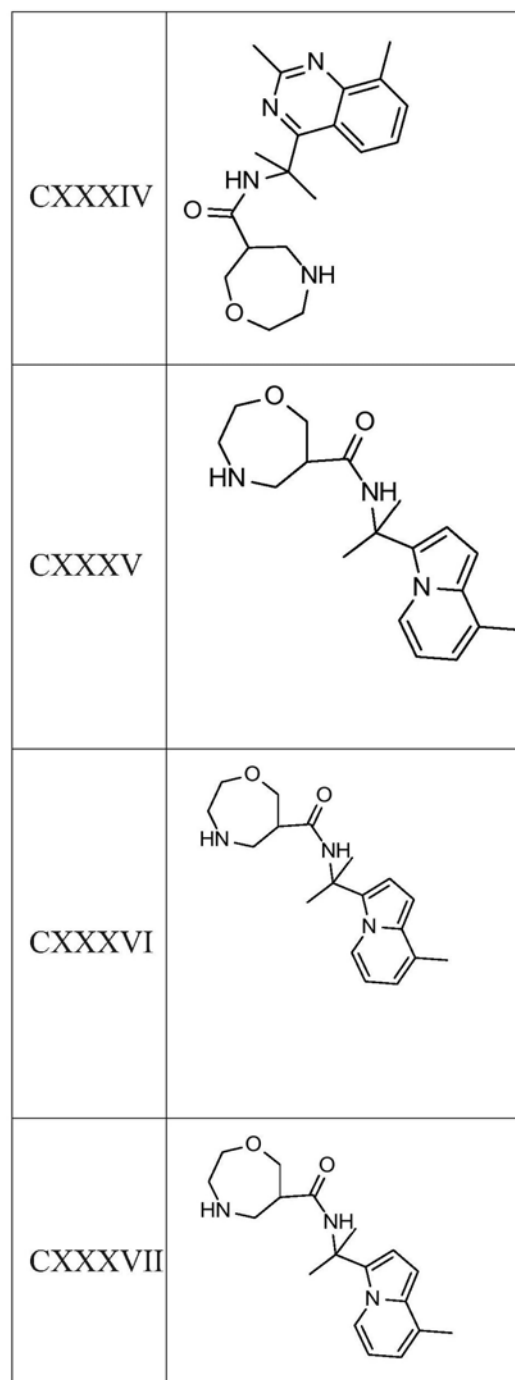
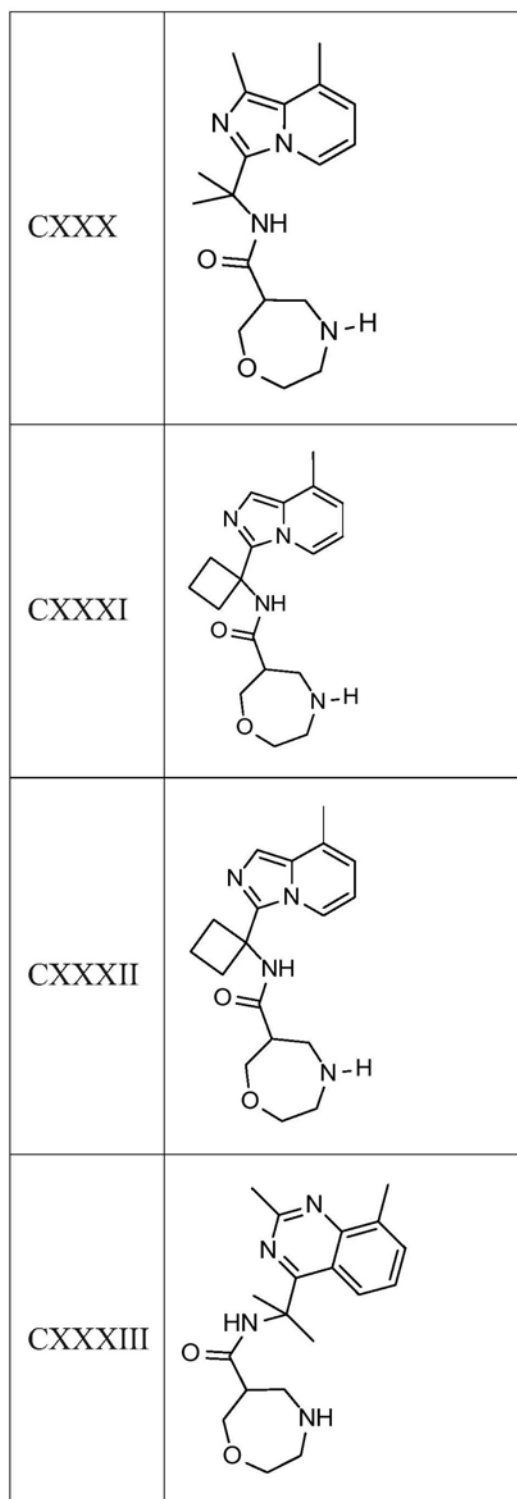
[0176]

CXIV		CXVIII	
CXV		CXIX	
CXVI		CXX	
CXVII		CXXI	

[0177]

CXXII	
CXXIII	
CXXIV	
CXXV	
CXXVI	
CXXVII	
CXXVIII	
CXXIX	

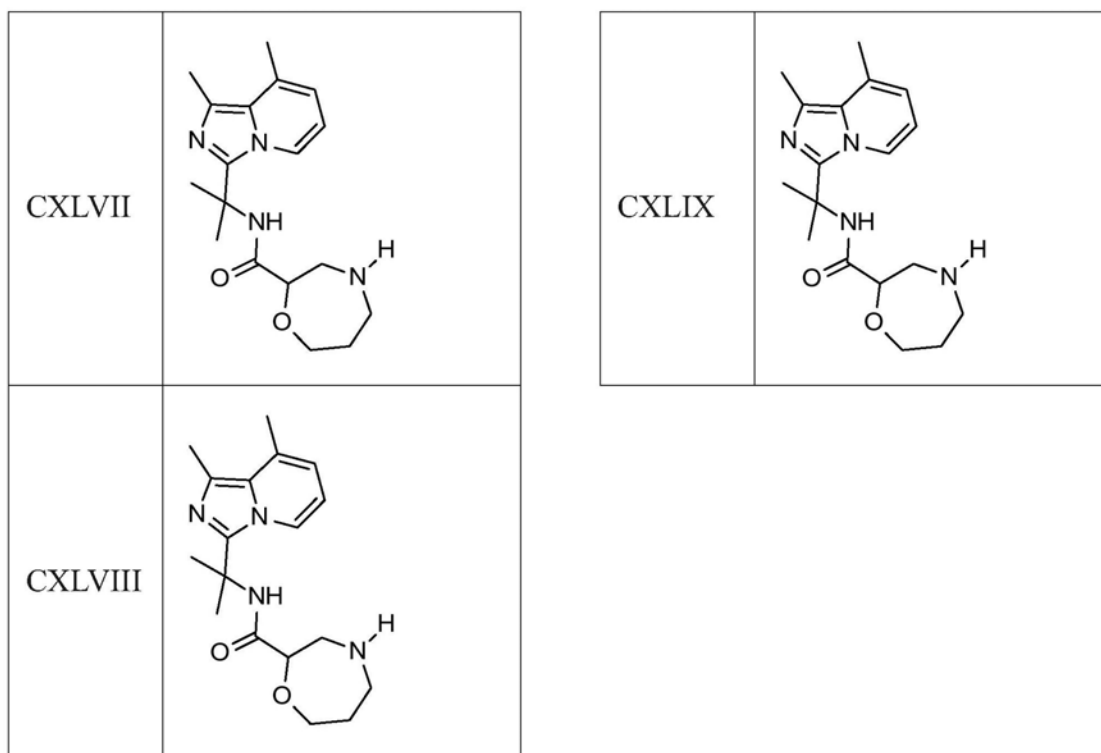
[0178]



[0179]

CXXXVII I		CXLIII	
CXXXIX		CXLIV	
CXL		CXLV	
CXLI		CXLVI	
CXLII			

[0180]



[0181] 术语及其定义

[0182] 一般定义:

[0183] 本文中未具体定义的术语应根据本公开和上下文给出本领域技术人员给予的含义。然而,如在说明书中所使用的那样,除非另有规定,否则以下术语具有所示的含义,并遵守以下约定。

[0184] 在下面定义的基团,残基或部分中,碳原子数通常在该基团前面指定,例如C1-6烷基是指具有1至6个碳原子的烷基或残基。通常,对于包含两个或更多个亚基的基团,最后命名的亚基是基团连接点,例如,取代基“芳基-C1-3-烷基-”是指与C1-3-烷基连接的芳基基团,其后者结合核心或与取代基相连的基团。

[0185] W的取代基R3的数目优选为0~3,更优选为0~2,最优选为1或2。

[0186] 对于Y是-CH₂O-的情况,这被解释为使得-CH₂O-的氧原子连接到W。

[0187] 立体化学/溶剂合物/水合物:

[0188] 除非具体说明,在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应包括互变异构体和所有立体,光学和几何异构体(例如对映体,非对映异构体,E/Z异构体等)和其外消旋体以及其中的混合物不同比例的分离的对映异构体,非对映异构体的混合物,或其中存在这些异构体和对映体的任何前述形式的混合物,以及其盐,包括其药学上可接受的盐和溶剂化物,例如水合物,包括游离化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物。

[0189] 前缀“meso”表示在化学物种中存在第二类对称元件(反射镜,反转中心,旋转反射轴)。

[0190] 盐:

[0191] 术语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断的范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过量的毒性,刺激,过敏反应或其他问题或并发症,并与合理的利益/风险比相称的那些化合物,材料,组合物和/或剂型。

[0192] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐进行改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基如胺的矿物或有机酸盐;酸性残基如羧酸的碱或有机盐;等等。例如,这些盐包括来自氨,L-精氨酸,甜菜碱,苄乙胺,苜蓿青霉素,氢氧化钙,胆碱,甲醇,二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇)),二乙胺,2-(二乙基氨基)-乙醇,2-氨基乙醇,乙二胺,N-乙基葡萄糖胺,海巴明,1H-咪唑,赖氨酸,氢氧化镁,4-(2-羟乙基)-吗啉,呋喃,氢氧化钾,1-(2-羟乙基)-吡咯烷,氢氧化钠,三乙醇胺(2,2',2"-亚硝酸三(乙醇)),氨丁三醇,氢氧化锌,乙酸,2,2-二氯乙酸,己二酸,藻酸,抗坏血酸,L-天冬氨酸,苯磺酸,苯甲酸,2,5-二羟基苯甲酸,4-乙酰氨基-苯甲酸,(+)-樟脑酸,(+)-樟脑-10-磺酸,碳酸,肉桂酸,柠檬酸,环己烷氨基酸,癸酸,十二烷基硫酸,乙烷-1,2-二磺酸,乙磺酸,2-羟基-乙磺酸,乙二胺四乙酸,甲酸,富马酸,半乳糖蓖麻酸,龙胆酸,D-葡庚糖酸,D-葡萄糖酸,D-葡萄糖醛酸,谷氨酸,戊二酸,2-氧代戊二酸,甘油磷酸,甘氨酸,乙醇酸,己酸,马尿酸,氢溴酸盐,异丁酸,DL-乳酸,乳糖酸,月桂酸,赖氨酸,马来酸,(-)-L-苹果酸,丙二酸,DL-扁桃酸,甲磺酸,乳糖酸,萘-1,5-二磺酸,萘-2-磺酸,1-羟基-2-萘甲酸,烟酸,硝酸,辛酸,油酸,乳清酸,草酸,棕榈酸,双羟萘酸(重氮酸),磷酸,丙酸,(-)-L-焦谷氨酸,水杨酸,4-氨基-水杨酸,癸二酸,硬脂酸,琥珀酸,硫酸,鞣酸,(+)-L-酒石酸,硫氰酸,对甲苯磺酸和十一碳烯酸。其他药学上可接受的盐可以由金属如铝,钙,锂,镁,钾,钠,锌等的阳离子形成(也参见Pharmaceutical salts,Berge,SM等人,J.Pharm.Sci.,(1977)),66,1-19)。

[0193] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与足够量的适当的碱或酸在水中或有机稀释剂如乙醚,乙酸乙酯,乙醇,异丙醇或乙腈或它们的混合物中反应来制备。

[0194] 除了上述的其他酸的盐以外,例如可用于纯化或分离本发明化合物(例如三氟乙酸盐)的酸的盐也包括为本发明的一部分。

[0195] 卤素:

[0196] 术语“卤素”通常表示氟,氯,溴和碘。

[0197] 烷基:

[0198] 术语“C_{1-n}-烷基”,其中n是2至n的整数,单独或与另一个基团组合表示具有1至n个C原子的无环,饱和,支链或直链烃基。例如,术语C₁₋₅-烷基包括残基H₃C-,H₃C-CH₂-,H₃C-CH₂-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-,H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,H₃C-C(CH₃)₂-,H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)CH(CH₃)-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-,H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-和H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0199] 亚烷基:

[0200] 单独或与另一个基团组合,其中n为整数2至n的术语“C_{1-n}亚烷基”表示含有1至n个碳原子的无环,直链或支链二价烷基。例如术语C₁₋₄-亚烷基包括-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)

[0201] (CH₂CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, CH(CH₂CH₂CH₃)-, -CH(CH(CH₃))₂-和C(CH₃)

(CH₂CH₃)—。

[0202] 烯基：

[0203] 术语“C_{2-n}-烯基”用于具有至少两个碳原子的“C_{1-n}烷基”定义中定义的基团，如果所述基团的至少两个碳原子彼此以双键键合。

[0204] 炔基：

[0205] 术语“C_{2-n}炔基”用于具有至少两个碳原子的“C_{1-n}烷基”定义中所定义的基团，如果所述基团的至少两个碳原子彼此以三键键合。

[0206] 环烷基：

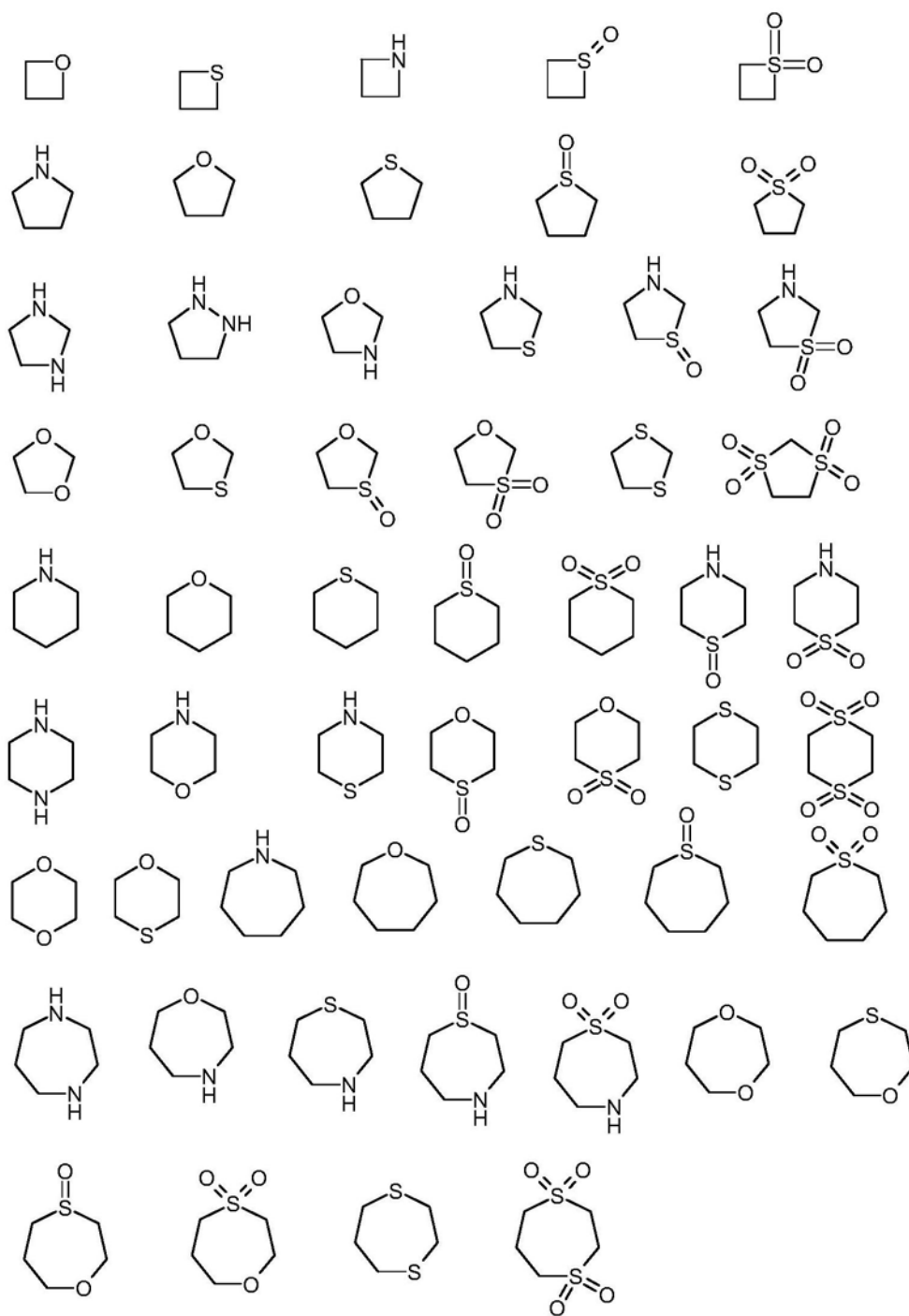
[0207] 术语“C_{3-n}环烷基”其中n是4至n的整数，单独或与另一个基团组合表示具有3至n个C原子的环状，饱和的非支链烃基。例如术语C₃₋₇环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基。

[0208] 杂环基：

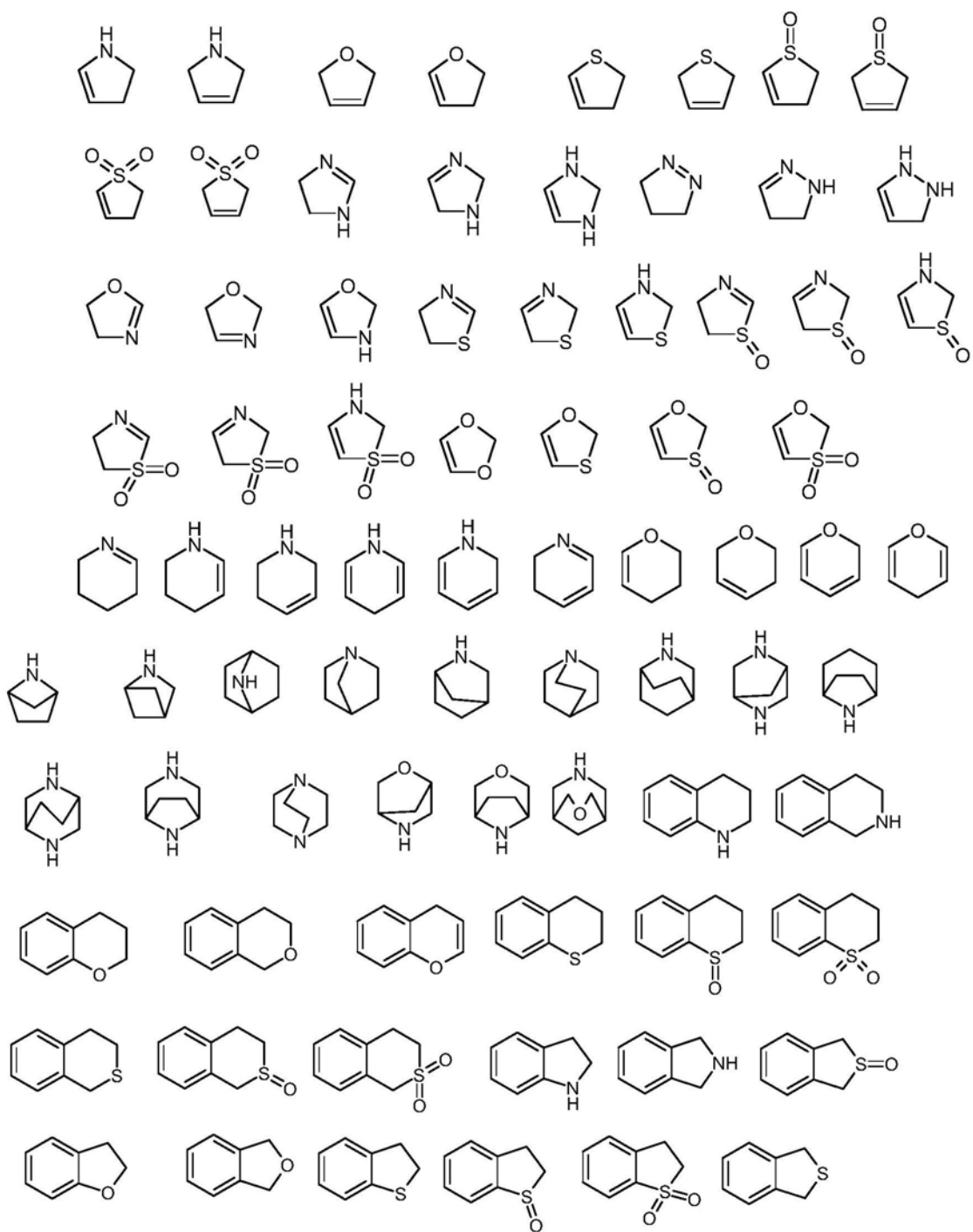
[0209] 术语“杂环基”是指包括含有一个或多个选自N, O或S (O)_r的杂原子的芳族环系统的饱和或不饱和单环或多环系统，其中r=0, 1或2，由5至11个环原子组成，其中没有一个杂原子是芳环的一部分。术语“杂环”旨在包括所有可能的异构体形式。

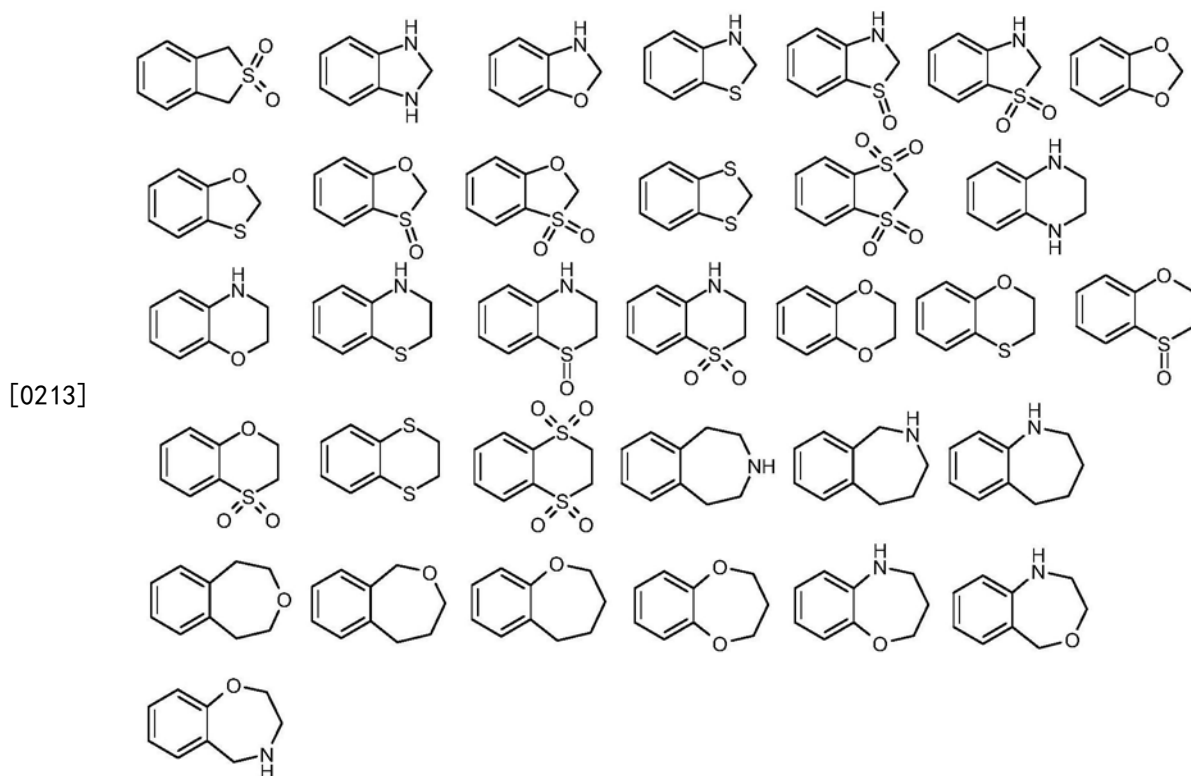
[0210] 因此，术语“杂环基”包括未被描述为残基的以下示例性结构，因为只要保持适当的价态，每种形式可以通过共价键连接到任何原子上。

[0211]



[0212]





[0214] 芳基:

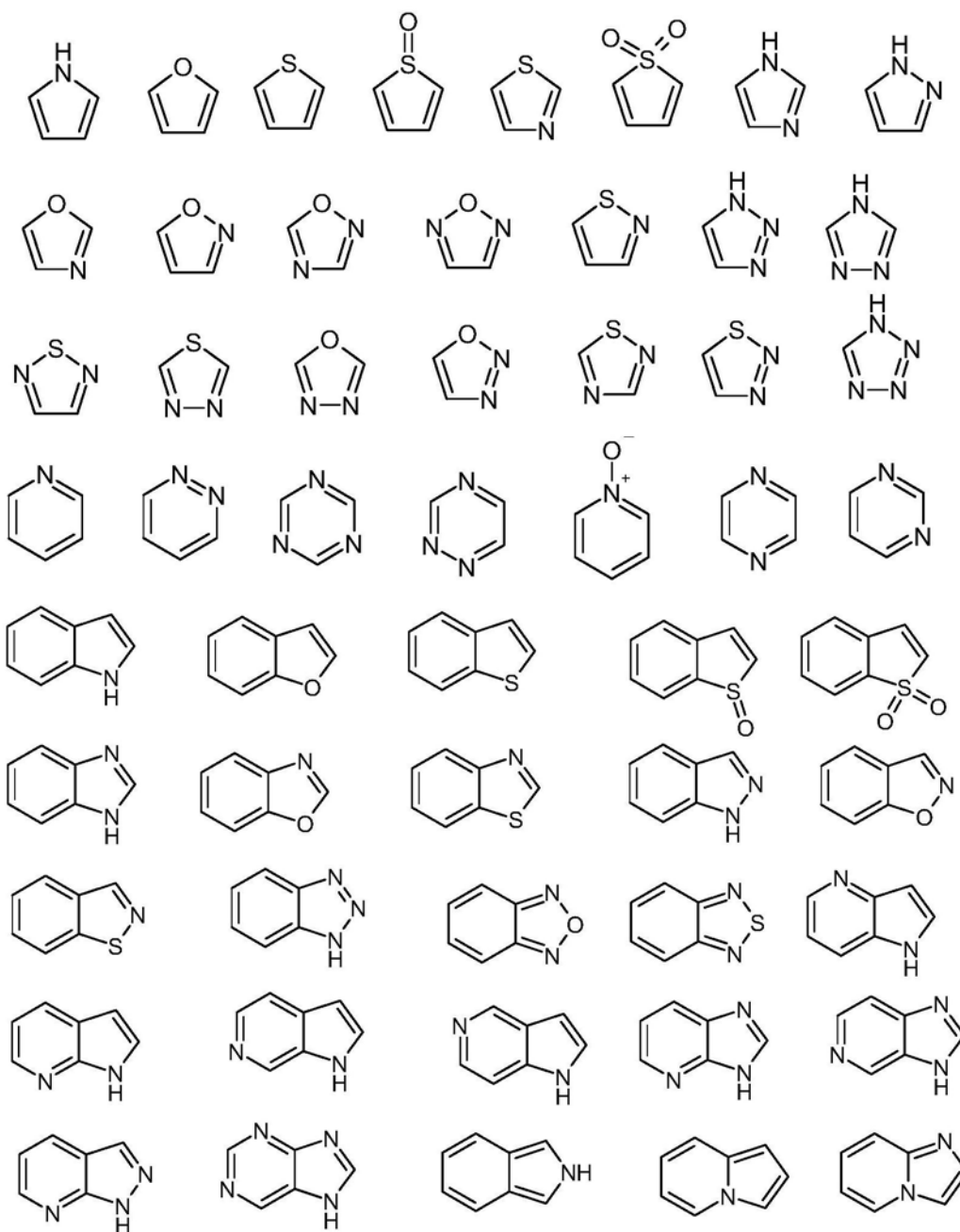
[0215] 本文所用的术语“芳基”单独或与另一基团组合表示含有6个碳原子的碳环芳族基团,其可以进一步与可以是芳族,饱和或不饱和的第二个5-或6-元碳环基团稠合。芳基包括但不限于苯基,茛满基,茛基,萘基,蒽基,菲基,四氢萘基和二氢萘基。

[0216] 杂芳基

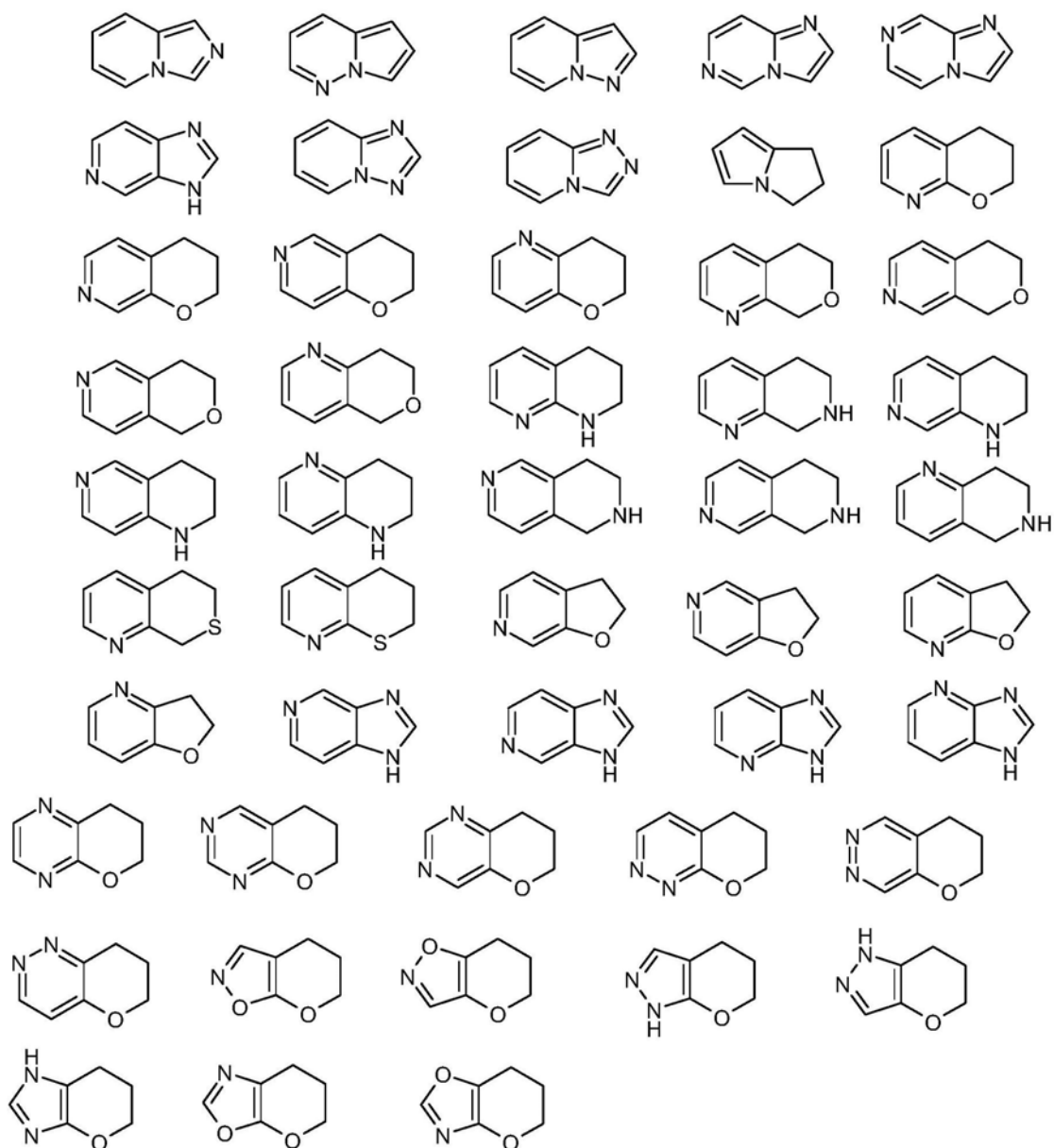
[0217] 术语“杂芳基”是指含有一个或多个选自N, O或S (O) r的杂原子的单环或双环体系, 其中r=0, 1或2, 由5至10个环原子组成, 其中至少一个杂原子是芳环的一部分。术语“杂芳基”旨在包括所有可能的异构体形式。本发明优选的杂芳基包含至多4个杂原子和至少一个5-或6-元环, 更优选至少一个6-元环。

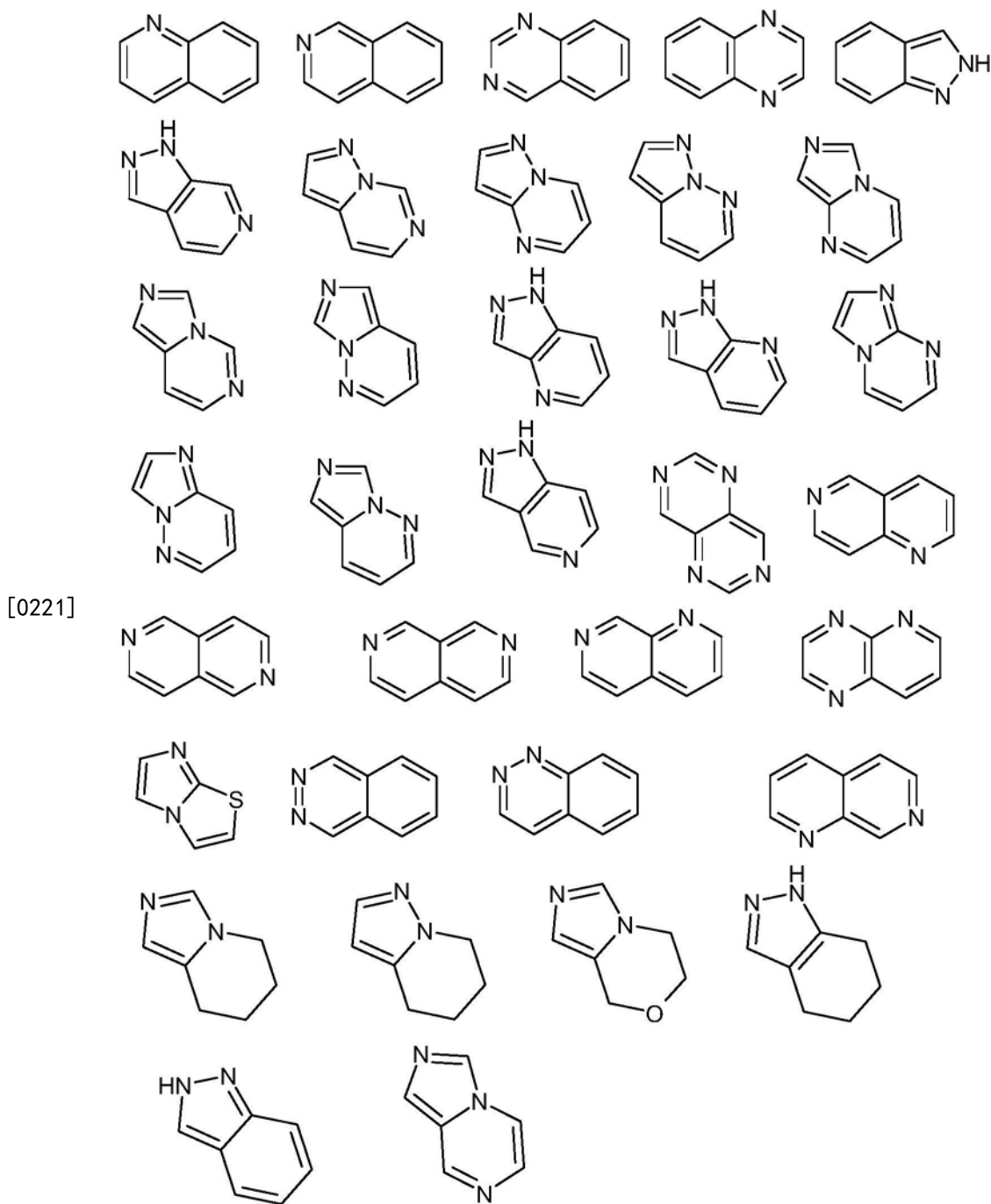
[0218] 因此,术语“杂芳基”包括未被描述为残基的以下示例性结构,因为只要保持适当的价态,每种形式可以通过共价键连接到任何原子上。

[0219]



[0220]





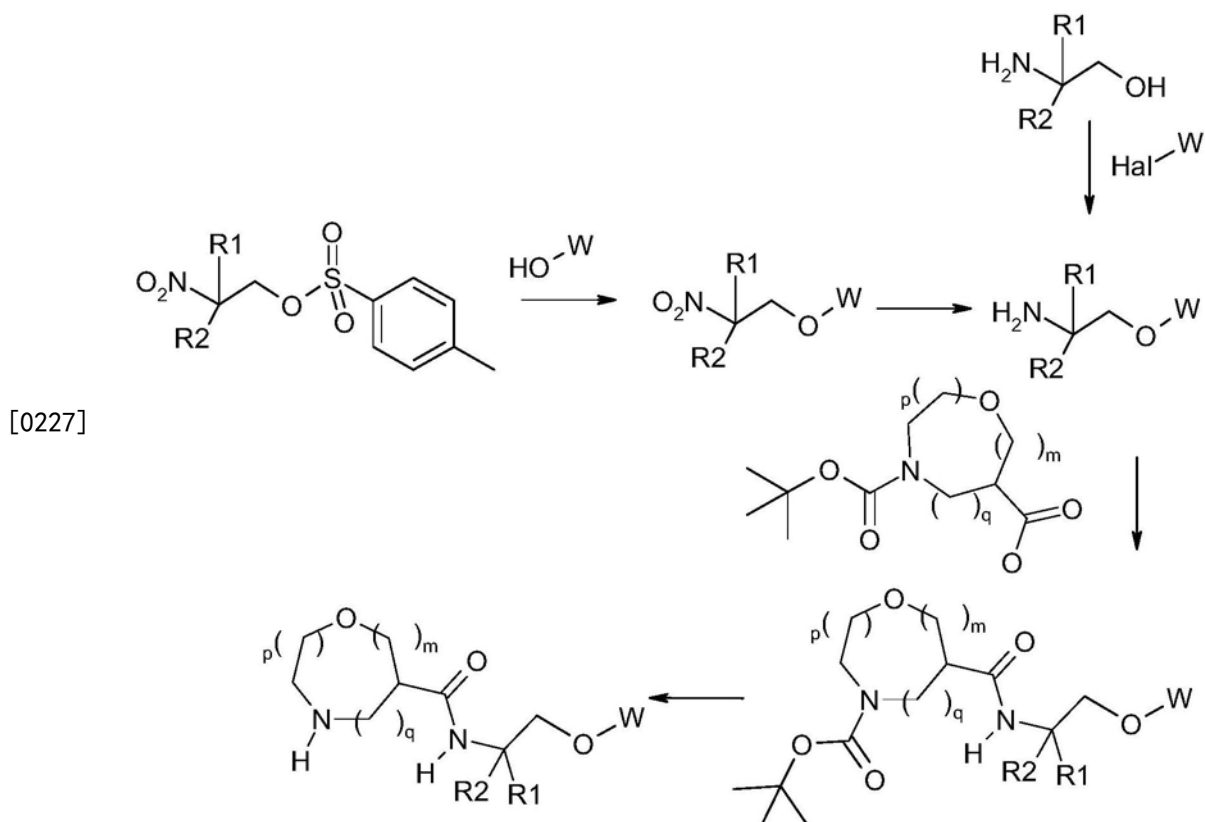
[0222] 上面给出的许多术语可以在通式或基团的定义中重复使用,并且在每种情况下都具有上面给出的含义之一,彼此独立。

[0223] 制备方法

[0224] 根据本发明的化合物可以使用原则上已知的合成方法获得。优选地,通过下文更详细地描述的根据本发明的以下方法获得化合物。

[0225] 以下方案将通过实例说明如何制备根据通式(I)的化合物和相应的中间体化合物。缩写的取代基可以如上所定义,如果不在方案的上下文中另有定义。有关缩写的列表,请参见下文。

[0226] 方案1

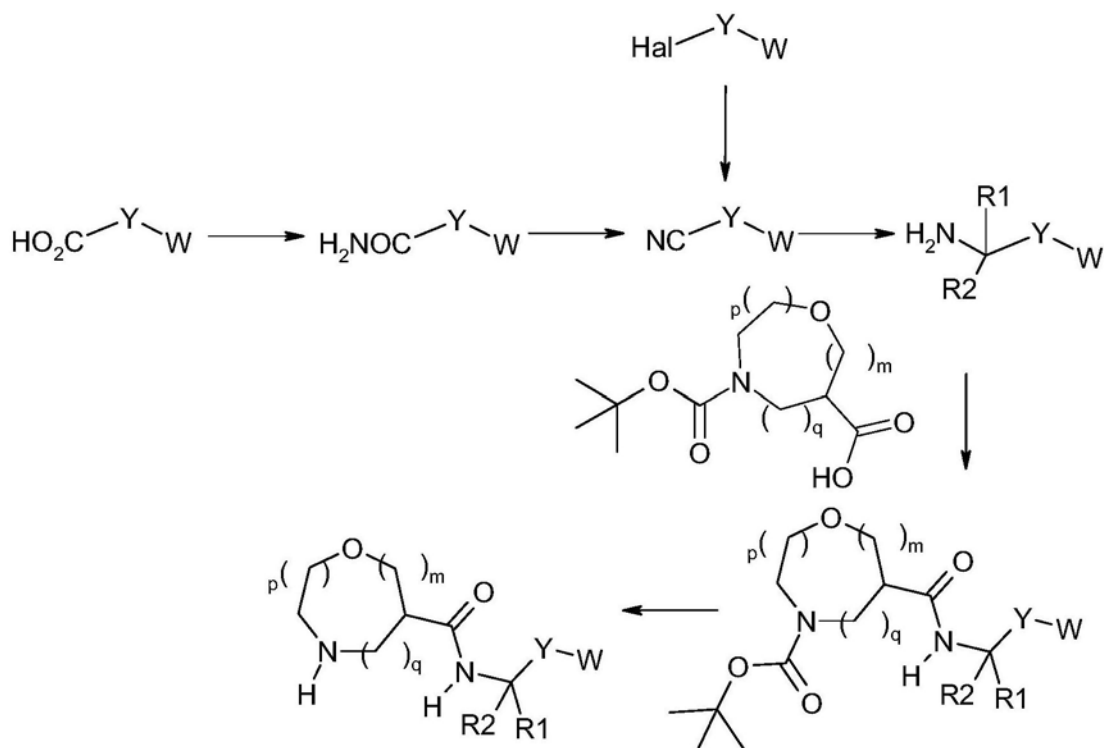


[0228] 在方案1中, Hal=卤素。

[0229] 方案1: 在第一步中, 在适当的溶剂如N,N-二甲基乙酰胺中, 在合适的碱如碳酸铯存在下, 使甲苯-4-磺酸2-硝基-乙酯的衍生物升温与醇反应, 所得产物的硝基在合适的溶剂如甲醇中, 在合适的催化剂如阮内镍的存在下, 通过氢化在相应的伯胺中转化。或者, 氨基醚通过在合适的碱例如氢化钠存在下, 在合适的溶剂如二噁烷中使氨基醇与卤化物反应来制备。氨基醚在合适的溶剂如DMF中并在偶联剂(例如HATU或TBTU)和碱(例如TEA或DIPEA)的存在下与合适的羧酸偶合。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷, 甲醇或乙醚中用盐酸脱保护, 或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者, 在适当的溶剂如水和甲醇中, 在高温下加热进行Boc裂解。

[0230] 方案2

[0231]

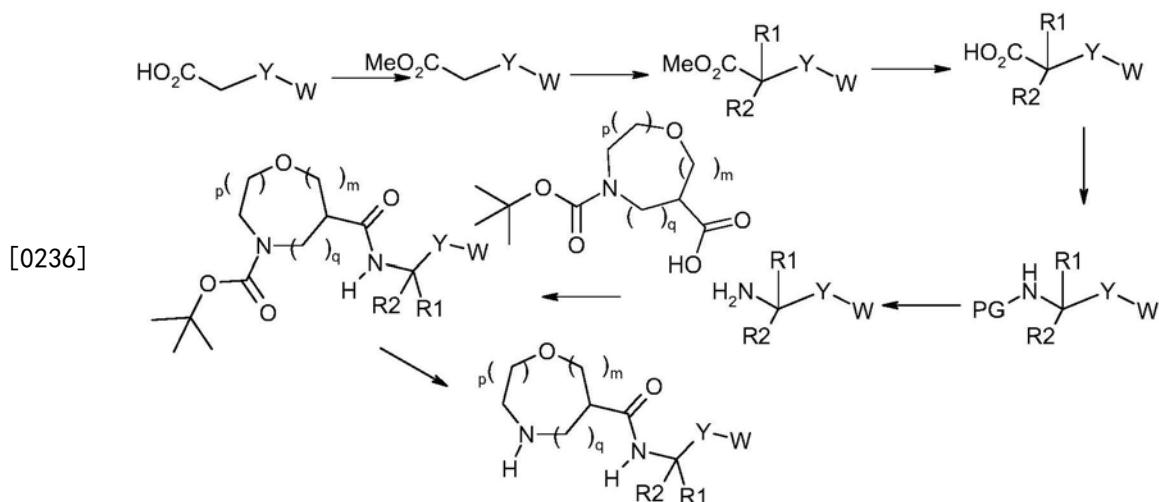


[0232] 在方案2中, Hal=卤素。

[0233] 方案2:在第一步中,在合适的溶剂如THF中,在1,1'-羰基二咪唑存在下,将羧酸与氢氧化铵偶联。使用Burgess试剂,在合适的溶剂如DCM中或使用三氟乙酸酐和吡啶在合适的溶剂如DCM中将伯酰胺官能团转化为腈官能团。或者,在钪源(例如三(二亚苄基丙酮)二钪(0)或1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II))、膦(例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁),任选的锌存在下,在适当的溶剂如DMF或N,N-二甲基-乙酰胺中,升温下用氰化锌处理时,将卤素取代的衍生物转化为腈。将腈与氯化钪(III)和烷基锂反应(参见J.Org.Chem.1992, 57, 4511-452),在合适的溶剂如THF中,或者在适当的溶剂如甲苯中在高温下与格氏试剂反应。将得到的胺与适当的溶剂如DCM或DMF和偶联剂(例如HATU或TBTU)和碱(例如TEA或DIPEA)的存在下,与合适的羧酸偶联。在W被R3=卤素取代的情况下,在钪源(例如,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钪(II)-二氯甲烷复合物的存在下,可以用锡或硼酸或三氟硼酸盐或环氧硼烷(boroxine)处理,在适当的溶剂如DMF中在升温下,而将这样的基团取代。

[0234] 将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。或者,通过在碱(例如2,6-二甲基吡啶)存在下,在适当的溶剂例如DCM中,用甲硅烷基化剂(例如叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯)进行处理,然后与氟化物源(例如四丁基氟化铵)在适当的溶剂如THF中反应来完成Boc的去除。

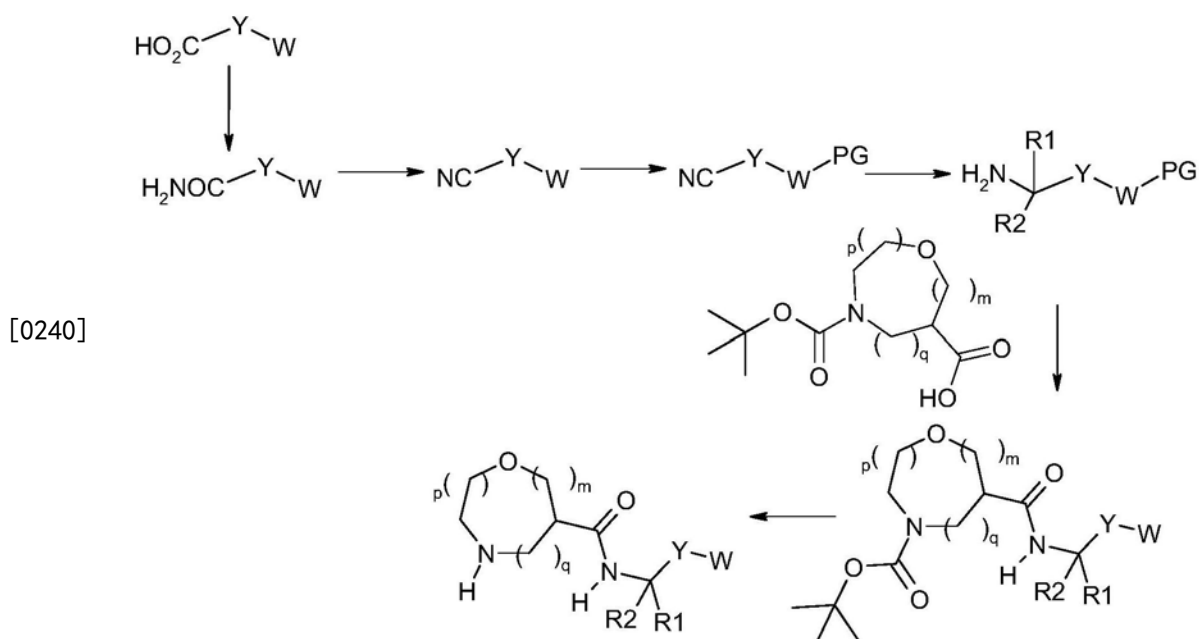
[0235] 方案3



[0237] 在方案3中,PG=用于氨基功能的保护基团,例如:Peter G.M.Wuts,Theodora W.Greene,Green's Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience;4版(2006年10月30日)中列出的。优选的保护基是4-甲氧基-苄氧基羰基-。

[0238] 方案3:在第一步中,将羧酸转化成相应的酯(例如用DCM/MeOH中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷(trimethylsilyldiazomethane))。酯通过用碱(例如双(三甲基甲硅烷基)氨基锂)处理,在合适的溶剂例如THF中进行双烷基化,然后用烷基化剂(例如碘甲烷)处理。双烷基化酯在合适的溶剂如THF和水中用碱(例如氢氧化锂)水解成羧酸。在适当的溶剂如甲苯中,在高温下,用二苯基磷酰基叠氮化物,碱(例如TEA)和醇(例如4-甲氧基苄醇)处理羧酸。4-甲氧基-苄氧基羰基保护基在适当的溶剂如DCM中用TFA去保护。胺在合适的溶剂如DCM或DMF中并在偶联剂(例如HATU或TBTU)和碱(例如TEA或DIPEA)的存在下与适当的羧酸偶联。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。

[0239] 方案4



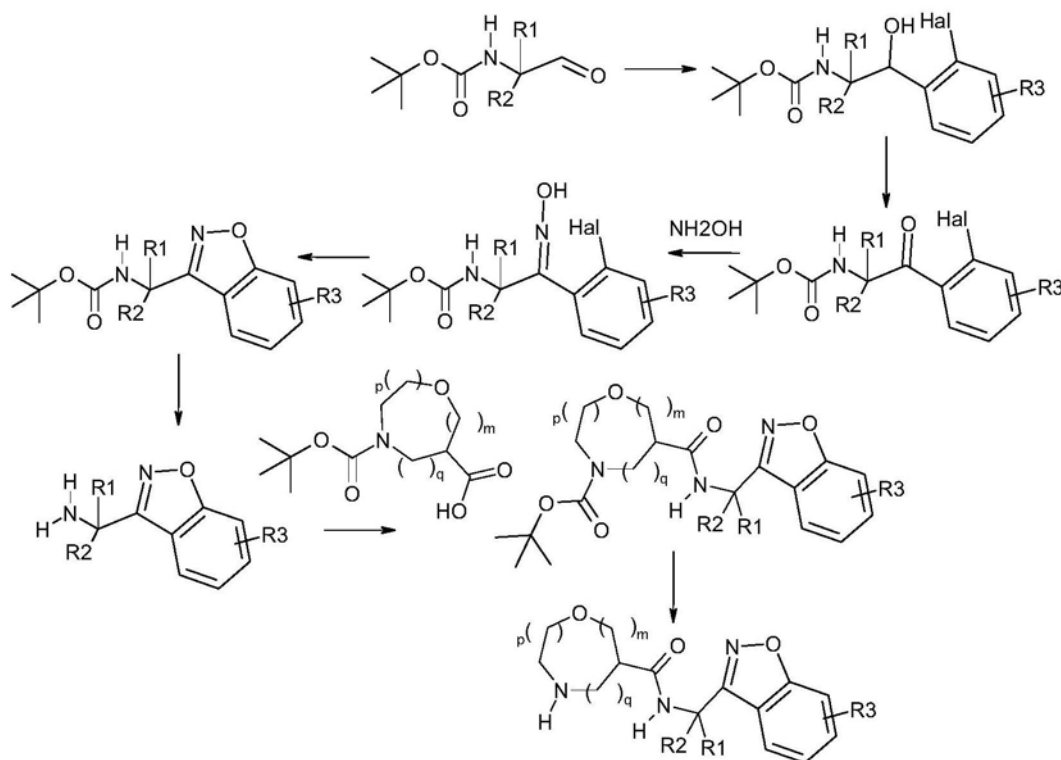
[0241] 在方案4中,PG=杂芳基或杂环基氮的保护基,例如:Peter G.M.Wuts,Theodora

W.Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4版 (2006年10月30日) 中列出的。

[0242] 优选的保护基是三甲基甲硅烷基乙氧基甲基-。

[0243] 方案4: 在第一步中, 在合适的溶剂如THF中, 在1,1'-羰基二咪唑的存在下, 将羧酸与氢氧化铵偶合。使用Burgess试剂在适当的溶剂如DCM中将伯酰胺官能团转化为腈官能团。通过与2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯, 碱 (例如氢氧化钠) 在合适的溶剂如DMF中反应来安装三甲基甲硅烷基乙氧基甲基保护基。保护的腈类化合物与氯化铯 (III) 和烷基锂 (参见J.Org.Chem.1992, 57, 4521-452) 在升温下在合适的溶剂例如THF中反应, 或者在适当溶剂如甲苯中与格氏试剂反应。将得到的胺与合适的溶剂如DCM或DMF和偶联剂 (例如HATU或TBTU) 和碱 (例如TEA或DIPEA) 的存在下, 与合适的酸偶联。用四丁基氟化铵和乙二胺除去三甲基甲硅烷基乙氧基甲基保护基。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷, 甲醇或乙醚中用盐酸脱保护, 或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者, 在适当的溶剂如水和甲醇中, 在高温下加热进行Boc裂解。

[0244] 方案5



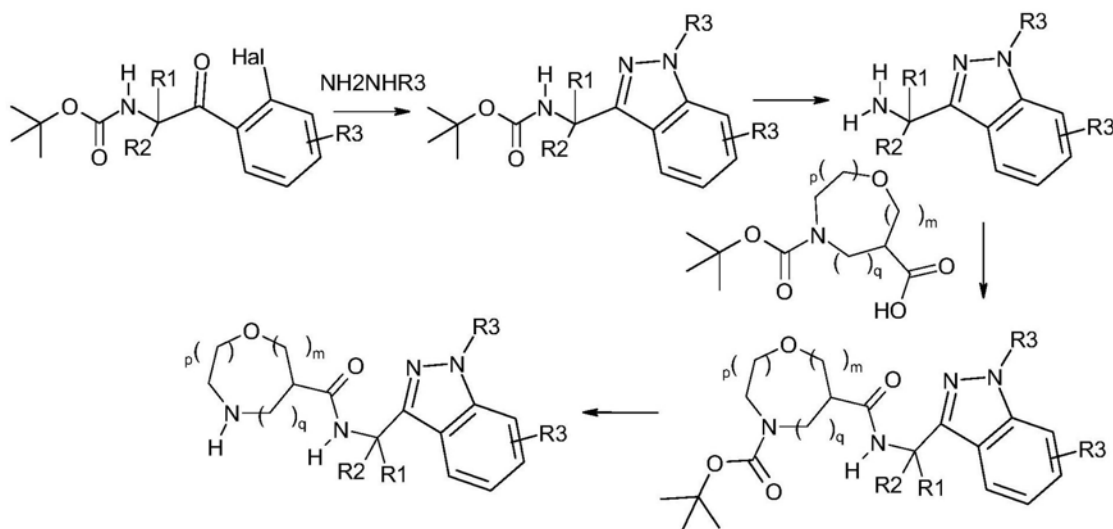
[0246] 在方案5中, Hal=卤素。

[0247] 方案5: 在第一步中, 醛在适当的溶剂如THF中在低温下与邻近金属盐化的卤化物反应, 得到醇, 其随后用Dess-Martin periodinane在DCM中氧化成酮。在适当的溶剂如吡啶中用羟胺盐酸盐处理后, 将酮转化为肟。在合适的溶剂如THF中与碱 (例如叔丁醇钾) 反应产生任选被一个或多个R3取代的苯并异噁唑。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷, 甲醇或乙醚中用盐酸脱保护, 或在三氯乙酸中, 在合适的溶剂如二氯甲烷中脱保护。或者, 在适当的溶剂如水和甲醇中, 在高温下加热进行Boc裂解。所得的胺在合适的溶剂如DCM或DMF中并在偶联剂 (例如HATU或TBTU) 和碱 (例如TEA或DIPEA) 的存在下与酸偶联。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷, 甲醇或乙醚中用盐酸脱保护, 或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸

脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。

[0248] 方案6

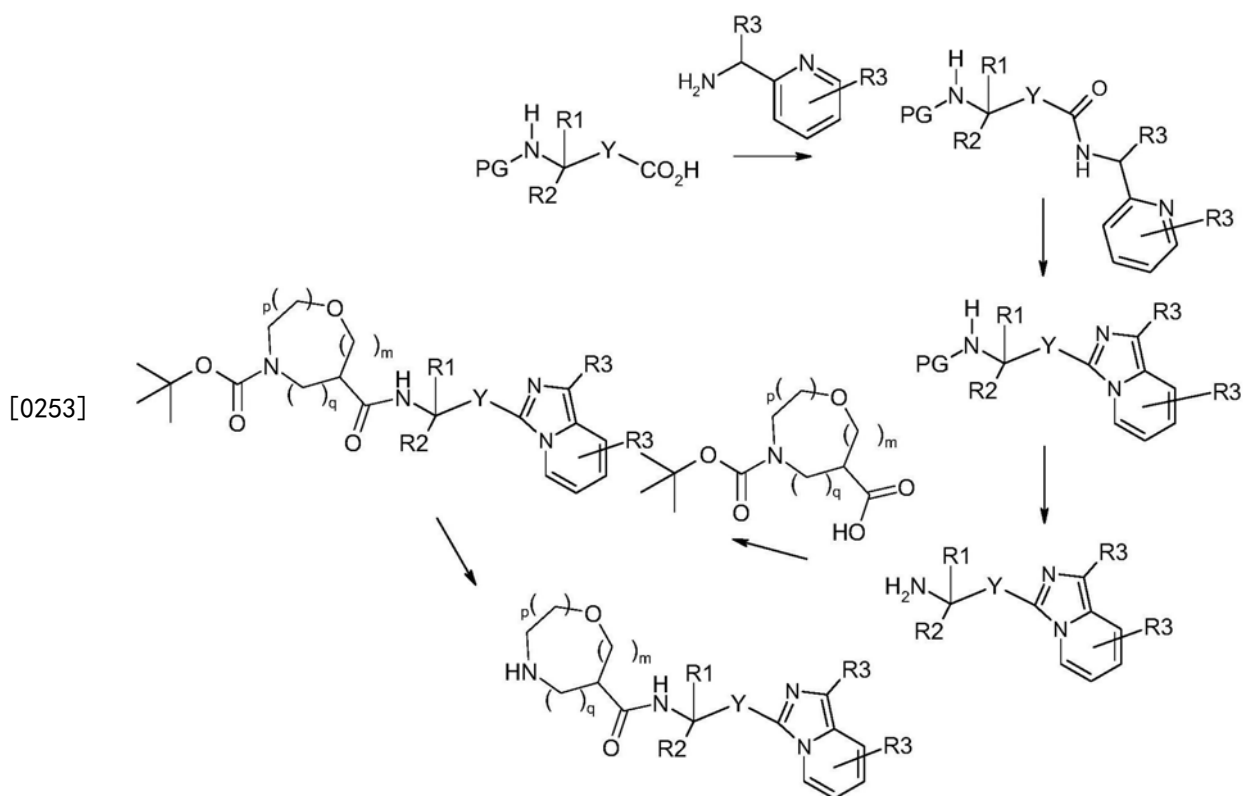
[0249]



[0250] 在方案6中, Hal=卤素。

[0251] 方案6:将上述酮转化为任选被一个或多个R3取代的1H-吡唑,在适当的溶剂如乙醇中在高温下用任选取代的肼进行处理。在R3=卤素的情况下,在钯源(例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(ii)二氯化物)、碱(例如碳酸钾)的存在下在适当的溶剂如DMF中,在升高的温度,用硼酸处理时,可以取代该基团。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。所得的胺在合适的溶剂如DCM或DMF中并在偶联剂(例如HATU或TBTU)和碱(例如TEA或DIPEA)的存在下与酸偶联。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。

[0252] 方案7

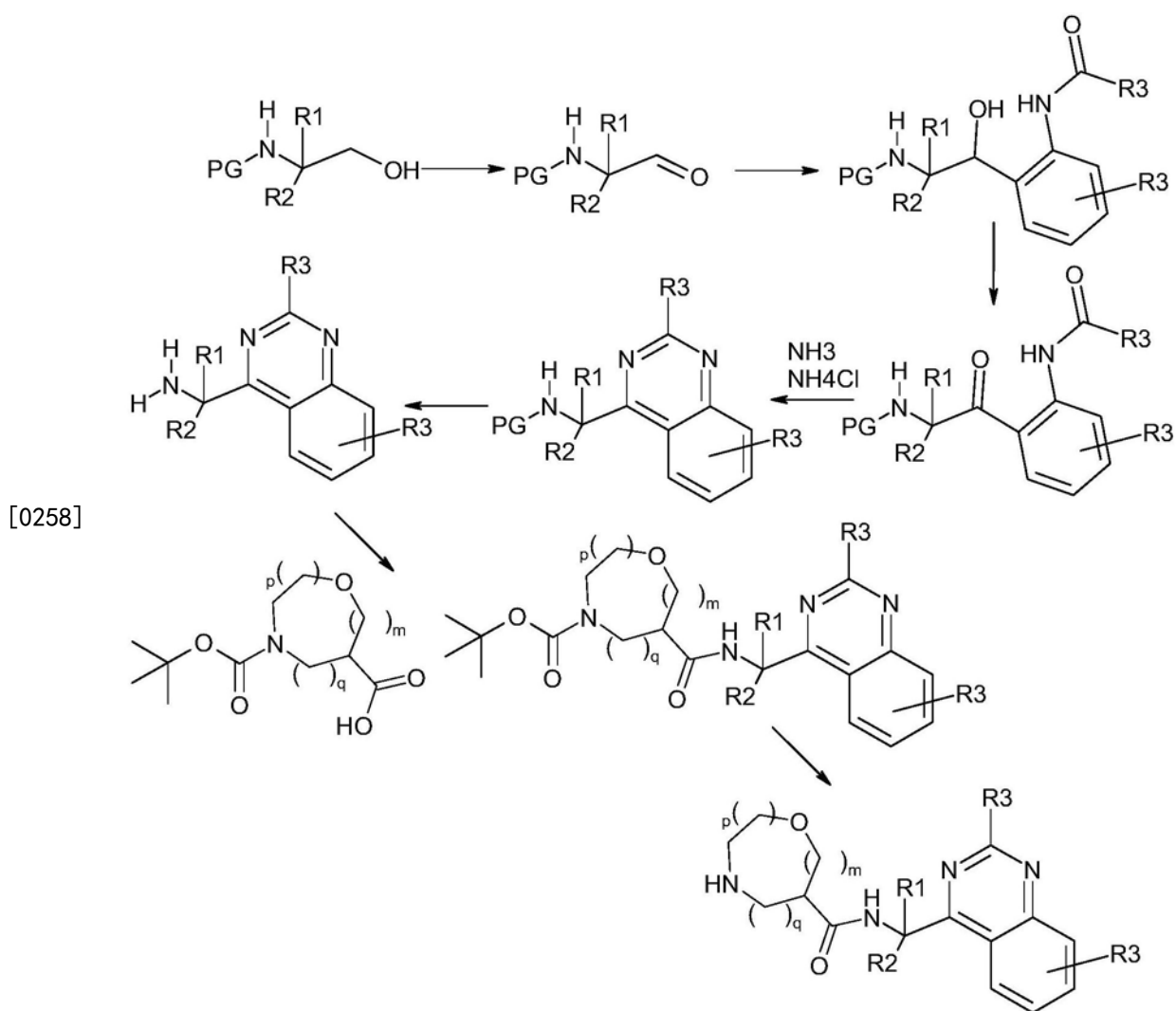


[0254] 在方案7中,PG=用于氨基功能的保护基团,例如:Peter G.M.Wuts,Theodora W.Greene,Green's Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience;4版(2006年10月30日)中列出的。

[0255] 优选的保护基团是叔丁氧基羰基-,苄氧基羰基-和9-苄基甲氧基羰基-。R3是如W定义的取代基。

[0256] 方案7:在第一步中,羧酸在合适的溶剂如THF或DCM中并在偶联剂(例如TBTU或HATU)和碱(例如TEA)的存在下与2-(氨基甲基)取代的吡啶偶联。使用Burgess试剂在合适的溶剂如DCM中或在高温下使用磷酸氯和DMF来实现缩合。叔丁氧基羰基-保护基在合适的溶剂如乙醚中用盐酸除去,而在适当的溶剂如MeOH和水中,在催化剂(例如,碳载钯)存在下氢化除去苄氧基羰基-。将得到的胺与合适的羧酸在合适的溶剂如THF或DCM中并在偶联剂(例如HATU)和碱(例如TEA)的存在下偶联。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。

[0257] 方案8



[0259] 在方案8中,PG=用于氨基功能的保护基团,例如:Peter G.M.Wuts,Theodora W.Greene,Greenes' Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley-Interscience;4版(2006年10月30日)中列出的。

[0260] 优选的保护基是叔丁氧基羰基-。R3是如W定义的取代基。

[0261] 方案8:在第一步中,在DCM中用Dess-Martin periodinane将醇氧化成醛。在相应的2-卤代乙酰苯胺 (acetanilide) 中,在合适的溶剂如THF中,在低温下通过卤素-金属交换,使醛与邻-金属化的乙酰苯胺反应,得到醇,其然后在DCM中被Dess-Martin periodinane氧化成酮。在合适的溶剂如甲醇中在高温下用氨和氯化铵处理,将酮转化为任选被一个或多个R³取代的喹唑啉。当所得产物为Boc保护时,在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸进行脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。所得胺与合适的羧酸在合适的溶剂如DCM或DMF中,并在偶联剂 (例如HATU或TBTU) 和碱 (例如TEA或DIPEA) 的存在下偶合。将Boc保护基在合适的溶剂如二噁烷,甲醇或乙醚中用盐酸脱保护,或在合适的溶剂如二氯甲烷中用三氯乙酸脱保护。或者,在适当的溶剂如水和甲醇中,在高温下加热进行Boc裂解。

[0262] 治疗方法

[0263] 适应症

[0264] 本发明涉及式(I)化合物用于治疗 and/或预防疾病或医学病症的用途。

[0265] 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其可用于预防和/或治疗SSTR4受体活化具有治疗益处的疾病和/或病症,包括改善症状包括但不限于治疗和/或预防任何种类和/或炎症性疾病和/或相关病症的疼痛。

[0266] 在另一方面,本发明包括根据本发明的用作药物的上述通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0267] 鉴于其药理作用,该物质适用于治疗

[0268] (1) 急性疼痛(acute pain),例如牙痛,手术后和手术后疼痛,创伤性疼痛,肌肉疼痛,由烧伤引起的疼痛,晒伤,三叉神经痛,由绞痛引起的疼痛,以及胃肠痉挛道或子宫;扭伤

[0269] (2) 内脏疼痛(visceral pain),如慢性盆腔疼痛,妇科疼痛,月经前和月经期间的疼痛,胰腺炎引起的疼痛,消化性溃疡,间质性膀胱炎,肾绞痛,胆囊炎,前列腺炎,心绞痛,肠易激惹引起的疼痛,溃疡性消化不良和胃炎,前列腺炎,非心脏性胸痛和心肌缺血引起的心肌梗塞;

[0270] (3) 神经性疼痛(neuropathic pain)如腰骶神经根病,腰痛,髋关节疼痛,腿部疼痛,非疱疹性神经痛,疱疹后神经痛,糖尿病性神经病变,神经损伤引起的疼痛,获得性免疫缺陷综合征(AIDS)相关神经性疼痛,头部创伤,毒素和化疗引起神经损伤,幻肢疼痛,多发性硬化,根部撕裂,疼痛性创伤性单神经病,疼痛性多发性神经病,丘脑疼痛综合征,中风后疼痛,中枢神经系统损伤,手术后疼痛,腕管综合征,三叉神经痛,乳房切除术后综合征,后切开术综合征,残端疼痛,重复性运动疼痛,神经性疼痛相关的痛觉过敏和异常性疼痛,酒精中毒和其他药物诱发的疼痛;

[0271] (4) 炎性疼痛/受体介导的疼痛,与诸如骨关节炎,类风湿性关节炎,炎性关节病,风湿热,肌腱滑膜炎,滑囊炎,腱炎,痛风和痛风性关节炎,创伤性关节炎,外阴,外伤等疾病有关的肌肉和筋膜疾病,青少年关节炎,脊椎炎,牛皮癣关节炎,肌炎,牙科疾病,流行性感冒和其他病毒感染如感冒,系统性红斑狼疮或由烧伤引起的疼痛;

[0272] (5) 肿瘤疼痛,与癌症例如淋巴或骨髓性白血病,霍奇金病,非霍奇金淋巴瘤,淋巴肉芽肿病,淋巴肉瘤,实体恶性肿瘤和广泛转移相关的;

[0273] (6) 各种头痛的疾病,例如丛集性头痛,偏头痛(有或没有光环)和紧张性头痛;

[0274] (7) 同情保持疼痛,如复杂的区域性疼痛综合征I型和II型;

[0275] (8) 混合来源的疼痛状况,例如包括腰痛的慢性背痛或纤维肌痛,坐骨神经痛,子宫内膜异位症,肾结石。

[0276] 该化合物也适用于治疗

[0277] (9) 皮肤和粘膜的炎性和/或流行性疾病,例如过敏性和非过敏性皮炎,特应性皮炎,牛皮癣,烧伤,晒伤,细菌炎症,刺激性和化学或天然物质引发的炎症(植物,昆虫,昆虫叮咬),瘙痒;牙龈炎症,烧伤引起的创伤后水肿,血管性水肿或葡萄膜炎;

[0278] (10) 动脉粥样硬化,动脉瘤,结节性动脉炎,颞动脉炎,韦格纳肉芽肿病,巨细胞关节炎,再灌注损伤,结节性红斑,血栓形成(如深静脉血栓形成,肾脏,肝硬化,门静脉血栓形成);冠状动脉疾病,动脉瘤,血管排斥,心肌梗塞,栓塞,中风,血栓形成,包括静脉血栓形成,包括不稳定性心绞痛在内的心绞痛,冠状动脉斑块炎症,包括衣原体诱发的炎症的细菌

诱导的炎症,病毒诱导的炎症和与外科手术相关的炎症例如血管移植,包括冠状动脉旁路手术,血运重建手术,包括血管成形术,支架置入,内膜切除术或涉及动脉,静脉和毛细血管的其他侵入性手术,动脉再狭窄;

[0279] (11) 与气道和肺部疾病有关的炎性变化,如支气管哮喘,包括过敏性哮喘(特应性和非特应性)以及运动支气管痉挛,职业性哮喘,病毒或细菌噤化现有哮喘和其他非哮喘过敏性哮喘病;慢性支气管炎和慢性阻塞性肺疾病(COPD),包括肺气肿,慢性支气管炎或慢性阻塞性支气管炎的病毒或细菌噤化,急性成人呼吸窘迫综合征(ARDS),支气管炎,肺部炎症,过敏性鼻炎(季节性和全年)血管舒缩肺炎等引起的鼻炎,肺结石,炭疽病,石棉沉滞症,睑炎,铁屑病,矽肺,腹泻,眼底炎,外源性过敏性肺泡炎,肺纤维化,支气管扩张, α 1-抗胰蛋白酶缺乏症和咳嗽的肺部疾病引起的疾病;

[0280] (12) 胃肠道炎症性疾病,包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,肠易激综合征,胰腺炎;

[0281] (13) 耳朵,鼻子,口腔和喉咙的炎症相关疾病,如流行性感冒和病毒/细菌感染,如感冒,过敏性鼻炎(季节性和多年生性),咽炎,扁桃体炎,牙龈炎,慢性炎,鼻窦炎和血管舒缩性鼻炎,发热,花粉症,甲状腺炎,耳炎,牙痛,牙周病,围手术期和手术后情况,三叉神经痛,葡萄膜炎;虹膜炎,过敏性角膜炎,结膜炎,睑炎,神经炎,脉络膜炎,青光眼和交感神经性眼炎,以及其疼痛;

[0282] (14) 糖尿病及其作用(例如糖尿病性血管病,糖尿病性神经病,糖尿病性视网膜病,糖尿病性肾病)和胰岛炎中的糖尿病症状(例如高血糖,利尿,蛋白尿和亚硝酸盐和激肽释放酶的肾脏排泄增加);Doan综合征和直立性低血压;

[0283] (15) 细菌感染后或创伤后败血症和败血性休克;

[0284] (16) 关节和结缔组织炎症性疾病如结缔组织的血管疾病,扭伤和骨折,以及具有炎症性症状的肌肉骨骼疾病,如急性风湿热,风湿性多发性肌痛,反应性关节炎,类风湿性关节炎,脊椎关节炎以及骨关节炎,以及其他来源的结缔组织的炎症,以及所有来源的胶原蛋白,例如系统性红斑狼疮,硬皮病,多发性肌炎,皮肌炎,**Sjögren**综合征,**Still**氏病或**Felty**综合征;以及血管疾病如结节性动脉炎,结节性多发性结节,结节性动脉炎,颞动脉炎,韦格纳肉芽肿病,巨细胞动脉炎,动脉硬化和红斑结节;

[0285] (17) 中枢神经系统的疾病和损害,例如脑水肿以及治疗和预防诸如抑郁症等精神疾病以及用于治疗 and 预防癫痫的疾病;

[0286] (18) 呼吸道,泌尿系,胃肠,包括胆道或血管结构和器官的运动或痉挛的障碍;

[0287] (19) 术后发烧;

[0288] (20) 治疗和预防动脉硬化及相关投诉;

[0289] (21),用于治疗 and 预防生殖泌尿系统的疾病,例如尿失禁和相关的投诉,良性前列腺增生和膀胱活动过度,肾炎,膀胱炎(间质性膀胱炎);

[0290] (22) 治疗和预防病态肥胖及相关投诉;

[0291] (23) 神经系统疾病如脑水肿和血管性水肿,脑痴呆,例如脑水肿。帕金森病和阿尔茨海默病,老年痴呆症;多发性硬化,癫痫,颞叶癫痫,耐药性癫痫,中风,重症肌无力,脑和脑膜感染如脑脊髓炎,脑膜炎,艾滋病毒以及精神分裂症,妄想症,自闭症,情感障碍和抽动障碍;

[0292] (24) 与精神分裂症,阿尔茨海默病和其他神经和精神疾病相关的认知障碍。关于

阿尔茨海默病,通式(I)的化合物也可用作疾病改善剂;

[0293] (25) 与肺尘病有关的工作相关疾病,包括矽土症,炭疽病,石棉沉滞症,睑炎,皮癣,铁屑病,矽肺,腹泻和斑点病;

[0294] (26) 诸如结肠直肠癌,脑癌,骨癌,上皮细胞衍生的肿瘤形成(上皮癌)如基底细胞癌,腺癌,胃肠癌如唇癌,口腔癌等良恶性肿瘤和瘤形成,包括癌症,食道癌,大肠癌,小肠癌,胃癌,结肠癌,胃肠胰腺肿瘤,胃癌,肝癌,膀胱癌,胰腺癌,卵巢癌,子宫颈癌,肺癌,乳腺癌,鳞状细胞癌等皮肤癌和基底细胞癌,前列腺癌,肾细胞癌和其他已知的影响整个身体上皮细胞的癌症;胃肠癌,巴雷特食管癌,肝癌,膀胱癌,胰腺癌,卵巢癌,前列腺癌,子宫颈癌,肺癌,乳腺癌和皮肤癌等肿瘤;腺瘤细胞,甲状腺癌,G1肿瘤,胆管癌,肝癌,膀胱癌,软骨肉瘤,嗜铬细胞瘤,成神经细胞瘤,胸腺瘤,副神经节瘤,嗜铬细胞瘤,室管膜瘤,白血病例如白血嗜碱性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病骨髓性白血病,霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤;腺瘤性息肉,包括家族性腺瘤性息肉病(FAP),以及防止患有FAP风险的患者的息肉形成。合适的用途可包括用于治疗肢端肥大症,癌症,关节炎,类癌肿瘤和血管活性肠肽肿瘤;

[0295] (27) 各种其他疾病状况和病症,如癫痫,败血性休克,例如作为抗低血压和/或抗低血压药物,败血症,骨质疏松症,良性前列腺增生和膀胱活动过度,肾炎,瘙痒症,白癜风,呼吸道,泌尿生殖道,胃肠道或血管区域内脏运动紊乱,伤口,过敏性皮肤反应,混合血管和非血管性血管综合征,与细菌感染或创伤相关的败血性休克,中枢神经系统损伤,组织损伤和术后发热,与瘙痒相关的综合征;

[0296] (28) 焦虑,抑郁,精神分裂症,癫痫,注意力缺陷和过度活动障碍以及神经变性疾病如痴呆,阿尔茨海默病和帕金森病。情感障碍的治疗包括双相性精神障碍,例如躁狂抑郁精神病,极端精神病状态,例如躁狂症和过度的情绪波动,正在寻求行为稳定。焦虑状态的治疗包括广泛的焦虑以及社会焦虑,广场恐惧症以及社会退缩特征的行为状态。阴性症状

[0297] (29) 涉及病理性血管增生的疾病,例如血管生成,再狭窄,平滑肌增殖,内皮细胞增殖和新血管发芽或需要活化新血管形成的病症。血管生成疾病可以例如是与外科手术相关的年龄相关性黄斑变性或血管增生,例如。血管成形术和AV分流。其他可能的用途是动脉硬化,斑块新生血管形成,肥大性心肌病,心肌血管生成,瓣膜病,心肌梗塞,冠状动脉搭桥,脑侧支和缺血性肢体血管发生的治疗;

[0298] (30) 哺乳动物视网膜和/或虹膜睫状体的病理状况。这种情况可能是高眼内压(LOP)和/或深部眼部感染。可治疗疾病例如青光眼,间质性角膜炎,虹膜炎,视网膜炎,白内障和结膜炎。与眼睛相连的其他疾病可能是眼部和角膜血管生成病症,例如角膜移植物排斥反应,复发性纤维增生症,奥西尔韦伯综合症或红斑狼疮。

[0299] (31) 本发明的化合物在直接掺入化合物中或通过合适的间隔物掺入标记(例如³⁵S,¹²³I,¹²⁵I,¹¹¹In,¹¹C等)后,还可用于健康或患病的组织和/或器官(例如前列腺,肺,脑,血管或具有ssti和/或SSTR4受体的肿瘤)的成像。

[0300] 根据本发明优选的是式(I)化合物用于治疗 and/或预防疼痛的用途;特别是与上述任何一种疾病或病症有关的疼痛。

[0301] 本发明的另一方面是用于治疗 and/或预防上述疾病和病症的方法,该方法包括向人施用有效量的式(I)化合物。

[0302] 剂量:

[0303] 为了治疗上述疾病和病症,治疗有效剂量通常在每剂量本发明化合物约0.01mg至约100mg/kg体重的范围内;优选地,每剂量约0.1mg至约20mg/kg体重。例如,对于给予70kg人的剂量范围,每剂量的本发明化合物为约0.7mg至约7000mg,优选每剂量约7.0mg至约1400mg。可能需要一定程度的常规剂量优化来确定最佳剂量水平和模式。活性成分可以每天1至6次施用。

[0304] 实际的药物有效量或治疗剂量当然取决于本领域技术人员已知的因素,例如患者的年龄和体重,给药途径和疾病的严重程度。在任何情况下,组合将以剂量和以允许基于患者的独特状况递送药理学有效量的方式施用。

[0305] 药物成分:

[0306] 用于施用式(I)化合物的合适制剂对于本领域普通技术人员将是显而易见的,并且包括例如片剂,丸剂,胶囊剂,栓剂,锭剂,溶液剂,糖浆剂,酏剂,香囊,注射剂,吸入剂和粉末等。药物活性化合物的含量应在组合物的1至99重量%,优选10至90重量%,更优选20至70重量%的范围内整个。

[0307] 可以例如通过将一种或多种根据式(I)的化合物与已知赋形剂,例如惰性稀释剂,载体,崩解剂,助剂,表面活性剂,粘合剂和/或润滑剂混合来获得合适的片剂。片剂也可以由几层组成。

[0308] 本发明的另一方面是药物制剂,其包含式(I)化合物与药学上可接受的佐剂,稀释剂或载体的混合物。

[0309] 组合治疗

[0310] 根据本发明的化合物可以与已知用于本领域的其它治疗方案结合在一起处理本发明重点治疗的任何适应症。

[0311] 认为适合与本发明的治疗组合的这些治疗方案是:

[0312] -非甾体抗炎药(NSAIDs),包括COX-2抑制剂;

[0313] -阿片剂受体激动剂;

[0314] -大麻类激动剂或内源性大麻素途径的抑制剂

[0315] 钠通道阻滞剂

[0316] -N型钙通道阻滞剂;

[0317] -5-羟色胺能和去甲肾上腺素能调节剂;

[0318] -皮质类固醇;

[0319] -组胺H1,H2,H3和H4受体拮抗剂;

[0320] -质子泵抑制剂;

[0321] -白三烯拮抗剂和5-脂氧合酶抑制剂;

[0322] -局麻药;

[0323] -VR1激动剂和拮抗剂;

[0324] -烟碱乙酰胆碱受体激动剂;

[0325] -P2X3受体拮抗剂;

[0326] -NGF激动剂和拮抗剂或抗NGF抗体;

[0327] -NK1和NK2拮抗剂;

- [0328] -缓激肽B1拮抗剂
- [0329] -CCR2拮抗剂
- [0330] -iNOS或nNOS或eNOS抑制剂
- [0331] -NMDA拮抗剂
- [0332] 钾通道调节剂
- [0333] -GABA调节剂
- [0334] -5-羟色胺能和去甲肾上腺素能调节剂;
- [0335] -抗偏头痛药物;
- [0336] -神经性疼痛药物,如普瑞卡班或度洛西汀。
- [0337] 所述列表不被认为具有限制性质。
- [0338] 在以下代表性例子中应给出这种治疗方案:
- [0339] 包括COX-2抑制剂的甾体抗炎药(NSAIDs):丙酸衍生物(阿仑洛芬,苯诺洛芬,布洛芬酸,卡洛芬,芬氟芬,非诺洛芬,氟比洛芬,布洛芬,吲哚洛芬,酮洛芬,米洛芬,萘普生,奥沙普秦,乙酸衍生物(吲哚美辛,acemetacin,alclofenac,clidanac,双氯芬酸,芬氟芬酸,芬卡洛芬,fentiazac,furofenac,ibufenac,isoxepac,oxpinac,舒伦酸,噻吗宁,托美丁,齐奥泰辛和替美拉唑)苯甲酸,甲苯酸,甲苯酸,联苯羧酸衍生物,奥昔康星(异山梨醇,美洛昔康,吡罗昔康,依诺昔康和替诺昔康),水杨酸酯(乙酰水杨酸,柳氮磺吡啶)和吡唑啉酮(apazone,bezpiperylon,氟哌啶酮,莫维布松,氧保生素,保泰松)和coxib(塞来昔布,伐替昔布,罗非昔布和依托昔康)等)
- [0340] • 抗病毒药物如阿昔洛韦,tenovir,pleconaril,peramivir,波可醇等。
- [0341] • 抗生素药物如庆大霉素,链霉素,格尔德霉素,多替宁,头孢氨苄,头孢克洛,头孢他啶,头孢吡肟,红霉素,万古霉素,氨基曲南,阿莫西林,杆菌肽,依诺沙星,马氟尼,多西环素,氯霉素等;
- [0342] • 鸦片受体激动剂:吗啡,丙氧芬(Darvon),曲马多,丁丙诺啡等;
- [0343] • 糖皮质激素如地塞米松,布地奈德,地塞米松,氢化可的松,甲基强的松龙,泼尼松龙,泼尼松,曲安奈德和deflazacort;免疫抑制剂,免疫调节剂或静脉注射药物,包括但不限于羟氯喹,D-青霉胺,柳氮磺胺吡啶,阿拉芬芬,金硫嘌呤,他克莫司,西罗莫司,霉酚酸酯,环孢霉素,来氟米特,甲氨蝶呤,硫唑嘌呤,环磷酰胺和醋酸格拉默和诺芬酮,芬戈莫德(FTY720),米诺环素和沙利度胺等;
- [0344] • 抗TNF抗体或TNF-受体拮抗剂,例如但不限于依那西普,英夫利昔单抗,阿达木单抗(D2E7),CDP 571和Ro 45-2081(Lenercept)或针对靶标的生物制剂,例如但不限于CD-4,CTLA-4,LFA-1,IL-6,ICAM-1,C5和那他珠单抗等;
- [0345] • IL-1受体拮抗剂,例如但不限于Kineret;
- [0346] • 钠通道阻滞剂:卡马西平,美西律,拉莫三嗪,凝胶素,lacosamide等。
- [0347] • N型钙通道阻滞剂:齐考诺肽等;
- [0348] • 血清素能和去甲肾上腺素能调节剂:帕罗西汀,度洛西汀,可乐定,阿米替林,西酞普兰;
- [0349] 组胺H1受体拮抗剂:溴隐亭,氯苯那敏,右氯苯那敏,三氯吡啶,克拉马斯汀,苯海拉明,二苯吡啶,tripelenn胺,羟嗪,甲基嗪,异丙嗪,三嗪,阿扎他定,赛庚啶,安曲唑啉,苯

吡胺吡拉明,阿司咪唑,特非那定,氯雷他定,西替利嗪,,非索非那定和左西替利嗪等;

[0350] 组胺H2受体拮抗剂:西咪替丁,法莫替丁和雷尼替丁等;

[0351] 组胺H3受体拮抗剂:ciproxifan等

[0352] 组胺H₄受体拮抗剂:硫代哌啶酰胺等

[0353] • 质子泵抑制剂:奥美拉唑,泮托拉唑和艾美拉唑等;

[0354] • 白三烯拮抗剂和5-脂氧合酶抑制剂:扎非司他,孟鲁司特,普鲁司特和齐鲁顿等;

[0355] • 局麻药如氨溴索,利多卡因等;

[0356] • 钾通道调节剂,如瑞替加滨;

[0357] • GABA调节剂:lacosamide,普瑞巴林,加巴喷丁等;

[0358] • 抗偏头痛药物:舒马曲坦,佐米曲坦,奈拉曲坦,依他曲坦,telcegepant等;

[0359] • NGF抗体如RI-724等。

[0360] 用于治疗疼痛的新方案也可以进行联合治疗,例如P2X3拮抗剂,VR1拮抗剂,NK1和NK2拮抗剂,NMDA拮抗剂,mGluR拮抗剂等。

[0361] 化合物的组合优选是协同组合。协同效应,如Chou和Talalay,Adv.酶法22:27-55 (1984))当化合物组合施用的效果大于化合物单独作为单一试剂施用时的加成效应,则发生。一般来说,协同效应在次优浓度的化合物中最为明显。协同作用可以是与单个组分相比较低的细胞毒性,增加的药理作用或组合的一些其他有益效果。

[0362] 化学制造

[0363] 缩写:

[0364] Ac:乙酰基

[0365] can:乙腈

[0366] APCI:大气压化学电离

[0367] Boc:叔丁氧羰基

[0368] Burgess试剂:甲氧基羰基氨磺酰基-三乙基氢氧化铵内盐

[0369] CDI:1,1'-羰基二咪唑

[0370] D:天

[0371] Dba:二亚苄基丙酮

[0372] DCM:二氯甲烷

[0373] DIPEA:二异丙基乙胺

[0374] DME:1,2-二甲氧基乙烷

[0375] DMF:二甲基甲酰胺

[0376] DMSO:二甲基亚砷

[0377] ESI:电喷雾电离(MS)

[0378] EtOAc:乙酸乙酯

[0379] EtOH:乙醇

[0380] Exp.:实施例

[0381] GC:气相色谱

[0382] GC-MS:联用气相色谱-质谱法

- [0383] H:小时
- [0384] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲-
- [0385] 六氟磷酸盐
- [0386] HPLC:高效液相色谱
- [0387] HPLC-MS:联用高效液相色谱-质谱
- [0388] LC:液相色谱
- [0389] LC-MS:联用液相色谱-质谱
- [0390] M:摩尔(mol/L)
- [0391] MeOH:甲醇
- [0392] min:分钟
- [0393] MS:质谱
- [0394] NMP:1-甲基-2-吡咯烷酮
- [0395] RP:反相
- [0396] rt:室温
- [0397] Rt:保留时间(在HPLC/LC中)
- [0398] TBTU:O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
- [0399] TEA:三乙胺
- [0400] TFA:三氟乙酸
- [0401] THF:四氢呋喃
- [0402] TLC:薄层色谱
- [0403] UPLC-MS:超高效液相色谱-质谱
- [0404] 方法:
- [0405] UPLC-MS和HPLC-MS方法:
- [0406] 方法1
- [0407] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,SQD单四极杆;柱:HSS C181,8 μ m²,1 \times 50mm,温度35 $^{\circ}$ C;流动相:A=H₂O 90%+10%CH₃CN+CF₃COOH 0,1%,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0min 0%B \rightarrow 1.20分钟100%B \rightarrow 1.45分钟100%B \rightarrow 1.55分钟0%B \rightarrow 1.75分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:SQD,单四极杆;离子源:ESI+;扫描范围:90-900amu
- [0408] 方法2
- [0409] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,SQD单四极杆;柱:BEH C181,7 μ m²,1 \times 50mm,温度35 $^{\circ}$ C;流动相:A=H₂O 90%+10%CH₃CN+NH₄COOH 5mmol,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0min 0%B \rightarrow 1.20分钟100%B \rightarrow 1.45分钟100%B \rightarrow 1.55分钟0%B \rightarrow 1.75分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:SQD,单四极杆;离子源:ESI+/ESI-;扫描范围:90-900amu
- [0410] 方法3
- [0411] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,ELSD检测器,SQD单四极杆;柱:HSS C181,8 μ m²,1 \times 50mm,温度35 $^{\circ}$ C;流动相:A=H₂O 90%+10%CH₃CN+CF₃COOH 0,1%,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0分钟0%B \rightarrow 2.40分钟100%B \rightarrow 2.70分钟100%B \rightarrow

2.80分钟0%B→3.00分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:ELSD检测器;检测:SQD,单四极杆;离子源:ESI+/ESI-;扫描范围:90-900amu

[0412] 方法4

[0413] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,ELSD检测器,SQD单四极杆;柱:BEH C181.7 μ m2.1 \times 50mm;流动相:A=H₂O 90%+CH₃CN 10%+NH₄COOH 5mM,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0分钟0%B→2.40分钟100%B→2.70分钟100%B→2.80分钟0%B→3.00分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:ELSD检测器;检测:SQD,单四极杆;离子源:ESI+/ESI-;扫描范围:90-900amu

[0414] 方法4a

[0415] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,ELSD检测器,SQD单四极杆;柱:BEH C181.7 μ m2.1 \times 50mm,温度35℃;流动相:A=H₂O 90%+CH₃CN 10%+NH₄HCO₃ 5mM,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0分钟0%B→2.40分钟100%B→2.70分钟100%B→2.80分钟0%B→3.00分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:ELSD检测器;检测:SQD,单四极杆;离子源:ESI+/ESI-;扫描范围:90-900amu

[0416] 方法5

[0417] 仪器:LC/MS Waters Acquity UPLC系统DAD,ELSD检测器,SQD单四极杆;柱:HSS C181,8 μ m2,1 \times 50mm,温度35℃;流动相:A=H₂O 90%+CH₃CN 10%+CF₃COOH 0.1%,B=CH₃CN 90%+H₂O 10%梯度:0.0分钟0%B→2.40分钟100%B→2.70分钟100%B→2.80分钟0%B→3.00分钟0%B;流速:0.70mL/min;检测:紫外线254nm;检测:ELSD检测器;检测:SQD,单四极杆;离子源:ES+/ES-;扫描范围:90-900amu

[0418] 方法6

[0419] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,LCQ Fleet Ion Trap;柱:Simmetry Shield RP8,5 μ m,4,6 \times 150mm;洗脱液A:90%水+10%ACN+HCOOH 0.1%;洗脱液B=ACN 90%+10%H₂O+HCOOH 0.1%;梯度:0.0min 5%B→1.5分钟5%B→11.5分钟95%B→13.0分钟95%B→13.3分钟5%B→15.0分钟5%B;流速:1.0mL/min;紫外检测:254nm;检测:Finnigan舰队,离子阱;离子源:ESI+;扫描范围:100-900amu

[0420] 方法7

[0421] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,MSQ四极杆;柱:Synergi Hydro RP100A,2.5 μ m,3 \times 50mm;洗脱剂A:90%水+10%ACN+甲酸铵10mM;洗脱剂B=ACN 90%+10%H₂O+NH₄COOH 10mM;梯度:0.0min 0%B→1.50分钟0%B→8.00分钟100%B→10.00分钟100%B→11.00分钟0%B→12.00分钟0%B;流速:0.7mL/min;紫外检测:254nm;离子源:APCI+/APCI-。

[0422] 方法7a

[0423] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD,MSQ四极杆;柱:Synergi Hydro RP100A,2.5 μ m,3 \times 50mm;洗脱剂A:90%水+10%ACN+甲酸铵10mM;洗脱剂B=ACN 90%+10%H₂O+NH₄COOH 10mM;梯度:0.0分钟0%B→0.50分钟0%B→6.50分钟100%B→7.50分钟100%B→8.00分钟0%B→9.00分钟0%B;流速:1.2mL/min;紫外检测:254nm;离子源:APCI+/APCI-

[0424] 方法7b

[0425] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD,MSQ四极杆;柱:Synergi Hydro RP100A,2.5 μ m,3 \times 50mm;洗脱剂A:90%水+10%ACN+甲酸铵5mM;洗脱剂B=ACN 90%+10%H₂O;梯度:0.0分钟0%B \rightarrow 4.00分钟100%B \rightarrow 5.30分钟100%B \rightarrow 5.50分钟0%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.2mL/min;紫外检测:254nm;离子源:APCI+/APCI-。

[0426] 方法8

[0427] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan.HPLC Surveyor DAD,MSQ四极杆;柱:Synergi Hydro RP100A,2.5 μ m,3 \times 50mm;洗脱剂A:90%水+10%ACN+甲酸铵10mM;洗脱剂B=ACN 90%+10%H₂O+NH₄COOH 10mM;梯度:0.0分钟0%B \rightarrow 4.00分钟100%B \rightarrow 5.30分钟100%B \rightarrow 5.50分钟0%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.2mL/min;紫外检测:254nm;离子源:APCI+/APCI-。

[0428] 方法9

[0429] 仪器:LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC系统DAD,Quattro Micro三重四极杆;柱:SunFire C18 3.5 μ m_{4,6} \times 50mm;洗脱剂A:H₂O 90%+10%CH₃CN+CF₃COOH 0.05%洗脱液B=CH₃CN 90%+10%H₂O;梯度:0.0min 0%B \rightarrow 4.50分钟100%B \rightarrow 5.80分钟100%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.3mL/min;紫外检测:254nm;离子源:ESI+。

[0430] 方法10

[0431] 仪器:LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC系统DAD,Quattro Micro三重四极杆;柱:Atlantis dC185 μ m_{4,6} \times 50mm;洗脱剂A:H₂O 90%+10%CH₃CN+CF₃COOH 0.05%洗脱液B=CH₃CN 90%+10%H₂O;梯度:0.0min 0%B \rightarrow 0.70min 0%B \rightarrow 4.50min 100%B \rightarrow 5.80min 100%B \rightarrow 6.00min 0%B;流速:1.3mL/min;紫外检测:254nm;离子源:ESI+。

[0432] 方法11

[0433] 仪器:LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC系统DAD,Quattro Micro三重四极杆;柱:Xbridge苯基3.5 μ m₃ \times 30mm;洗脱剂A:H₂O 90%+10%CH₃CN+NH₄HCO₃ 5mM;洗脱液B=CH₃CN 90%+10%H₂O;梯度:0.0min 0%B \rightarrow 4.50分钟100%B \rightarrow 5.80分钟100%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.3mL/min;紫外检测:254nm;离子源:ESI+/ESI-

[0434] 方法12

[0435] 仪器:LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,LCQFleet离子阱;柱:Xselect CSH,2.5 μ m_{4,6} \times 50mm;洗脱剂A:H₂O 90%+10%CH₃CN+HCOOH 0.1%;洗脱液B=CH₃CN 90%+H₂O 10%+HCOOH 0.1%;梯度:0.0分钟0%B \rightarrow 4.00分钟100%B \rightarrow 5.30分钟100%B \rightarrow 5.50分钟0%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.4mL/min;紫外检测:254nm;离子源:ESI+/ESI-

[0436] 方法12a

[0437] 仪器:LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC系统DAD,Quattro Micro三重四极杆;柱:Zorbax Eclipse XDB-C183.5 μ m_{4,6} \times 50mm,温度35 $^{\circ}$ C;洗脱剂A:H₂O 90%+10%CH₃CN+NH₄COOH 5mM;洗脱液B=CH₃CN 90%+10%H₂O;梯度:0.0min 0%B \rightarrow 4.50分钟100%B \rightarrow 5.80分钟100%B \rightarrow 6.00分钟0%B;流速:1.3mL/min;紫外检测:254nm;离子源:ESI+/ESI-

[0438] GC-MS方法:

[0439] 方法13

[0440] 仪器:GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA,DSQ II MS单四极杆;色谱柱:

Agilent DB-5MS, 25m x 0.25mm x 0.25 μ m; 载气: 氦气, 1mL/min 的流动性; 烘箱程序: 50℃, 以 10℃/min 至 100℃, 以 20℃/min 至 200℃, 以 30℃/min (保持 10 分钟) 至 320℃; 检测: DSQ II MS 单四极杆; 离子源: EI; 扫描范围: 50–450 amu

[0441] 手性 HPLC 方法:

[0442] 方法 14

[0443] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel Chiralcel OJ-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇 90:10; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0444] 方法 15

[0445] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 95:5; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0446] 方法 16

[0447] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 75:25; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0448] 方法 17

[0449] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 85:15; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0450] 方法 18

[0451] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 90:10; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0452] 方法 19

[0453] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AS-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇 96:4; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0454] 方法 20

[0455] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel Chiralcel OJ-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇 85:15; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0456] 方法 21

[0457] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 98:2; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0458] 方法 22

[0459] HPLC 仪器类型: Agilent 1100; 柱: Daicel chiralpack AD-H, 5.0 μ m, 250mm x 4.6mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 80:20; 流速: 1mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

[0460] 微波加热:

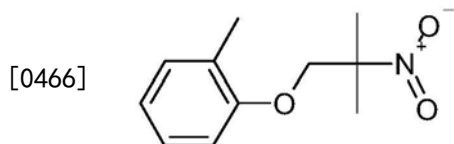
[0461] Discover® CEM 仪器, 配备 10 和 35mL 容器

[0462] NMR 设备:

[0463] 在使用氘化二甲基亚砷 (DMSO-d₆) 作为溶剂的四甲基硅烷 (TMS) 和残留溶剂的 Bruker Avance III (500MHz) 或 Varian 400 (400MHz) 或 Varian Mercury (300MHz) 仪器上记录 ¹H NMR 光谱峰值作为内部标准。化学位移以相对于 TMS 的 δ 值 (ppm) 表示。

[0464] 实验:

[0465] 实施例 1a

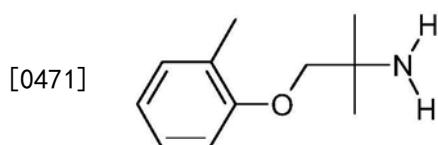


[0467] 将2-甲基-2-硝基丙基对甲苯磺酸酯(3.0g, 11mmol), 2-甲基-苯酚(1.3g, 12mmol)和碳酸铯(4.3g, 13mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(50mL)在150℃下加热3小时。反应混合物用水和4M HCl处理,用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并减压蒸发,得到残余物,将其通过快速色谱法纯化(洗脱剂为0-20% EtOAc/环己烷),得到标题化合物(2.1g, 96%含量, 88%)。

[0468] UPLC-MS (方法2): Rt=1.31min

[0469] MS (ESI⁺): m/z=210 (M+H)⁺

[0470] 实施例2a

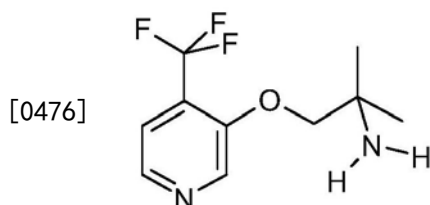


[0472] 将阮内镍(300mg, 3.50mmol)加入溶于MeOH(50mL)的实施例1a(2.1g, 96%含量, 9.64mmol)中,混合物在3巴下氢化过夜。通过过滤除去催化剂,并将反应物在减压下蒸发,得到目前使用的标题化合物(1.6g, 91%含量, 84%)。

[0473] UPLC-MS (方法2): Rt=0.73min

[0474] MS (ESI⁺): m/z=180 (M+H)⁺

[0475] 实施例2b

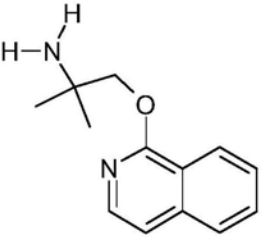


[0477] 将2-氨基-2-甲基-丙-1-醇(19mL, 194mmol)溶于二噁烷(50mL)中,在0℃分批加入氢化钠(60%矿物油悬浮液, 8.1g, 204mmol), 15分钟后,加入3-氟-4-(三氟甲基)-吡啶(8g, 48.46mmol)。所得混合物在100℃下加热1小时。反应物用DCM稀释并用水洗涤。将有机层分离,干燥并减压蒸发,得到溶解在MeOH中的残留物并用正庚烷洗涤。在减压下除去挥发物,得到标题化合物(9.5g, 84%)。

[0478] HPLC-MS (方法11): Rt=1.97min

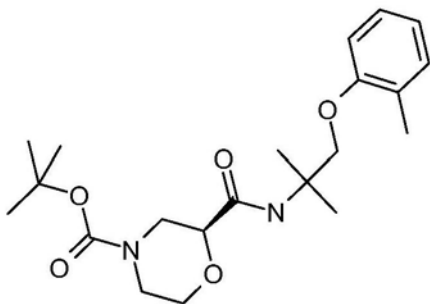
[0479] MS (ESI⁺): m/z=235 (M+H)⁺

[0480] 类似于实施例2b的制备来合成实施例:

实施例	结构	反应物	¹ H-NMR
[0481] 2c		1-氯异喹啉 (1.5 g, 9.2 mmol)	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ 1.18 ppm (s, 6H), 1.65 ppm (br, 2H), 4.15 ppm (s, 2H), 7.36 (d, J = 6.0, 1H), 7.64 (ddd, J = 1.2, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 1.2, 7.0, 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.0, 1H), 7.96 (d, J = 5.9, 1H), 8.29 (dd, J = 1.1, 8.2 Hz, 1H)

[0482] 实施例3a

[0483]



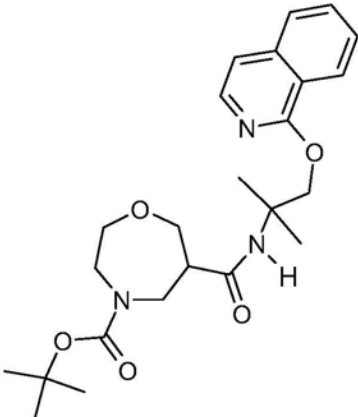
[0484] 将TBTU (153mg, 0.477mmol) 加入到 (2S)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸 (100mg, 0.432mmol), 实施例2a (76mg, 0.432mmol) 和TEA (180μl, 1.297mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中并继续搅拌过夜。加入水和乙醚, 有机层用NaHCO₃饱和溶液和盐水洗涤。将有机层干燥并蒸发, 得到残余物, 将其通过快速色谱法 (洗脱剂10-50% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (80mg, 47%)。

[0485] UPLC-MS (方法2): Rt=1.43min

[0486] MS (ESI⁺): m/z=393 (M+H)⁺

[0487] 类似于实施例3a的制备, 使用HATU代替TBTU和DIPEA代替TEA来合成以下实施例:

[0488]

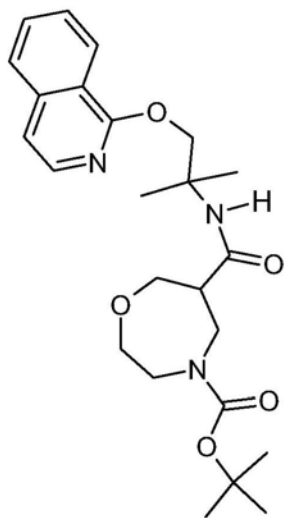
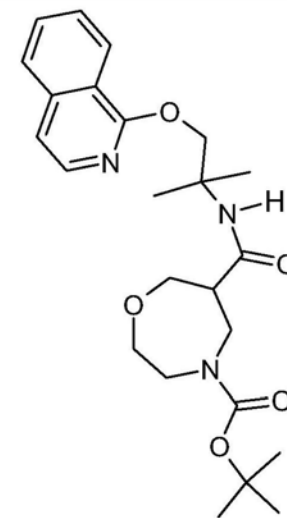
实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt[min] 方法	MS(ESI+, m/z) (M+H)+
3b (外消旋 混合物)		实施例 2c (200 mg, 0.925 mmol); 4-(叔-丁氧 羰基)-1,4-氧 氮杂环庚烷 -6-羧酸 (250 mg, 1.017 mmol)	1.31 2	444

[0489] 实施例3b的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0490] 分离方法

[0491] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel Chiralcel OJ-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/EtOH 90:10; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

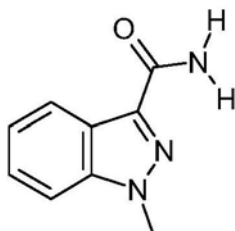
[0492]

实施例 3c: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 3d: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 14) Rt [min]
3c	5.60
3d	6.66

[0493] 实施例4a

[0494]

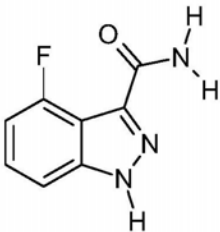
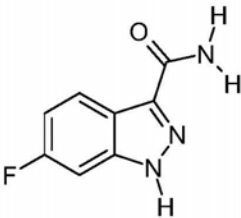


[0495] 向1-甲基咪唑-3-甲酸 (1g, 5.67mmol) 的无水THF (15mL) 溶液中加入CDI (1g, 6.24mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时, 然后加入氢氧化铵 (13mL, 30%的水溶液), 将混合物再搅拌15分钟。将溶剂蒸发, 将粗品溶于EtOAc中, 用0.1N盐酸, NaHCO₃和盐水洗涤。将有机层分离, 干燥并真空蒸发, 得到下一步骤中所用的标题化合物 (840mg, 83%), 无需任何进一步纯化。

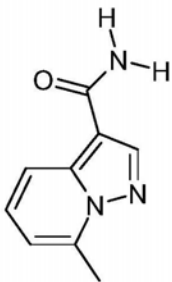
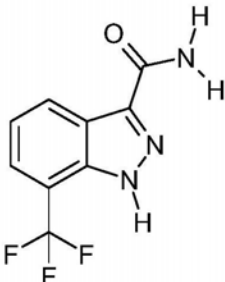
[0496] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 4.12 (s, 3H), 7.26 (ddd, J=1.0, 6.7, 7.6Hz, 1H), 7.33 (br, s, 1H), 7.46 (ddd, J=1.0, 6.8, 8.0Hz, 1H), 7.65 (br, s, 1H), 7.71 (dd, J=8.2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8.2Hz, 1H)

[0497] 类似于实施例4a的制备来合成实施例:

[0498]

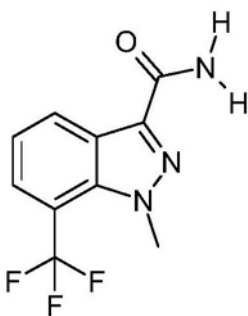
实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法, MS (ESI+, m/z) (M+H)+
4b		4-氟-1H-吲唑 -3-羧酸 (1.1 g, 5,80 mmol)	0.62 2 180
4c		6-氟-1H-吲唑 -3-羧酸 (3.0 g, 16,65 mmol)	0.69 1 180

[0499]

4d		7-甲基-吡唑并 [1,5-a]吡啶-3- 羧酸 (按照下 述文献所述合 成 J. Comb. Chem., 2005, 7, 309-316; 160 mg, 0.91 mmol)	0.59 2 176
4e		7-(三氟甲 基)-1H-吲唑-3- 羧酸 (2.0 g, 6.08 mmol)	0.77 2 230

[0500] 实施例4f

[0501]



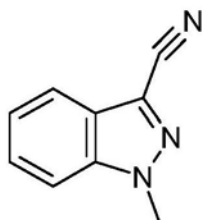
[0502] 将碳酸铯 (1.37g, 4.19mmol) 加入到4e (800mg, 3.49mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。15分钟后,将碘甲烷 (215 μ l, 3.49mmol) 滴加到反应混合物中。5分钟后,反应物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵和水洗涤。将有机层分离并用相分离器筒干燥并真空蒸发,得到标题化合物 (800mg, 85% 含量, 80%), 其原样使用。

[0503] UPLC-MS (方法2) :Rt=0.93

[0504] MS (ESI+) :m/z=244 (M+H) +

[0505] 实施例5a

[0506]



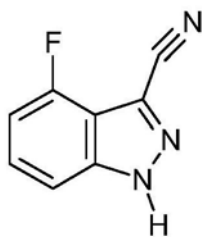
[0507] 将Burgess试剂 (1.7g, 7.19mmol) 加入到4a (840mg, 4.79mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液中,并将混合物在35℃加热3小时。反应物用DCM稀释,用0.2N盐酸和盐水洗涤。分离有机层并用相分离器筒干燥并真空蒸发,得到粗品,将其通过快速色谱法纯化 (洗脱液为0-20% EtOAc/环己烷),得到标题化合物 (680mg, 90%)。

[0508] GC-MS (方法13) :Rt=9.74min

[0509] MS (EI+) :m/z=157 [M] +

[0510] 实施例5b

[0511]

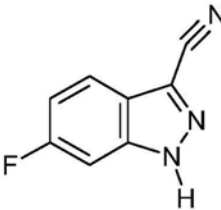
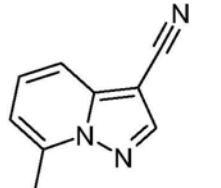


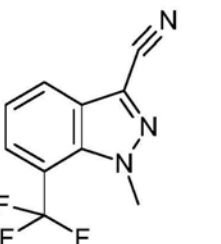
[0512] 将三氟乙酸酐 (1.16mL, 8.37mmol) 加入到4b (600mg, 3.35mmol) 在吡啶 (6mL) 和DCM (15mL) 中的溶液中。30分钟后,反应用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃,饱和NH₄Cl,水和盐水洗涤。将有机层分离并用相分离器筒干燥并真空蒸发,得到标题化合物 (500mg, 93%), 其原样使用。

[0513] UPLC-MS (方法2) :Rt=0.91

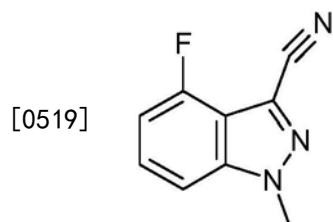
[0514] MS (ESI+) :m/z=162 (M+H) +

[0515] 类似于实施例5b的制备来合成实施例:

[0516] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS(ESI+, m/z) (M+H)+
5c		实施例 4c (1.20 g, 6.70 mmol)	0.85 2	162
[0517] 5d		实施例 4d (109 mg, 0.62 mmol)	0.89 2	158

实施例	结构	反应物	1H NMR
5e		实施例 4f (800 mg, 90% 含量, 2.96 mmol)	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ 4.26-4.28 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.2 Hz)

[0518] 实施例5f

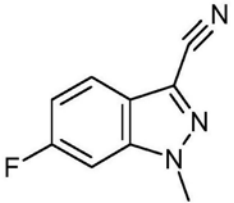


[0520] 将碳酸铯 (1.31g, 4.03mmol) 加入到5b (500mg, 3, 10mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。15分钟后, 将碘甲烷 (192μl, 3, 10mmol) 滴加到反应混合物中。搅拌过夜后, 将反应用EtOAc稀释, 用饱和氯化铵和水洗涤。分离有机层并用相分离器筒干燥并真空蒸发, 得到粗品, 将其通过快速色谱法纯化 (洗脱液为0-20% EtOAc/环己烷), 得到标题化合物 (340mg, 63%)。

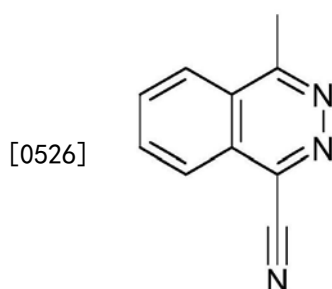
[0521] UPLC-MS (方法2): Rt=0.99

[0522] MS (ESI+): m/z=176 (M+H)+

[0523] 类似于实施例5f的制备来合成实施例：

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS(ESI+, m/z) (M+H)+
[0524] 5g		实施例 5c (600 mg, 3.72 mmol)	1.09 1	176

[0525] 实施例5h

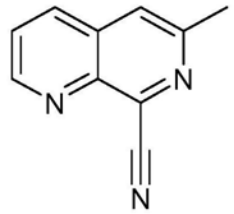


[0527] 将1-氯-4-甲基酞嗪 (5.00g, 28.00mmol), 氰化锌 (3.62g, 30,79mmol), 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (1.40g, 2,52mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (1.03g, 1,12mmol) 的DMF (50mL) 溶液在100℃下加热3小时。反应物用EtOAc/水稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥并减压蒸发, 得到残留物, 经快速色谱纯化 (洗脱液为0-60% EtOAc/环己烷), 得到标题化合物 (4.17g, 88%)。

[0528] GC-MS (方法13): Rt=10.85min

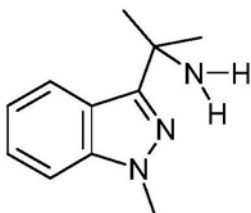
[0529] MS (EI+): m/z=169 [M]+

[0530] 类似于实施例5h的制备来合成实施例：

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0531]				
[0532] 5i		8-氯-6-甲基 -1,7-萘啶 (700 mg, 3,92 mmol)	3.26 10	170

[0533] 实施例6a

[0534]



[0535] 在氮气氛下,在0℃下将无水THF (22mL) 加入到无水氯化铈(III) (3.2g, 13mmol) 中。使反应达到室温并搅拌2小时。在-78℃下,加入作为与碘化锂(1.6M的乙醚溶液, 8.1mL, 13.1mmol) 的络合物的甲基锂,并在-78℃继续搅拌30分钟。将5a (680mg, 4.32mmol) 在无水THF (3mL) 中的溶液加入到混合物中,并在-78℃继续搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将饱和NH₄Cl和NaOH (50%在水中) 加入到混合物中直到形成沉淀。将未溶解的材料在硅藻土垫上过滤掉。滤液用水洗涤,分离并用相分离器筒干燥。减压蒸发溶剂,得到粗品 (350mg, 30%), 不经任何进一步纯化用于下一步骤。

[0536] GC-MS (方法13) :R_t=9.85分钟

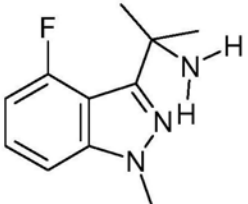
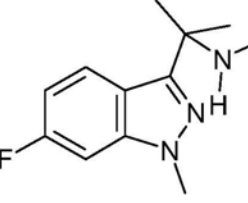
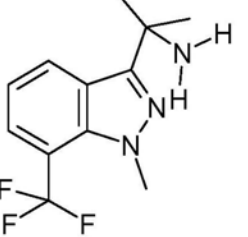
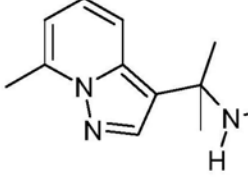
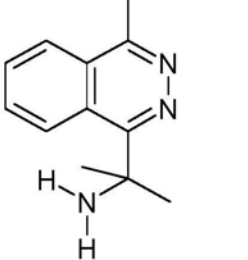
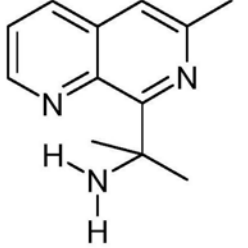
[0537] MS (EI+) :m/z=189 [M]⁺

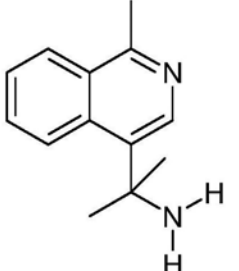
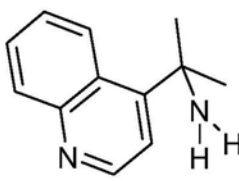
[0538] 类似于实施例6a的制备来合成实施例:

[0539]

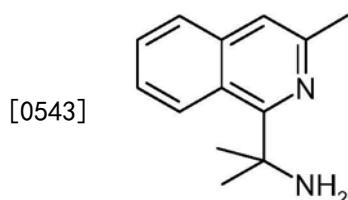
实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺

[0540]

6b		实施例 5f (300 mg, 1.71 mmol)	0.64 2	191 (M-NH ₂) ⁺
6c		实施例 5g (300 mg, 1.71 mmol)	0.68 1	191 (M-NH ₂) ⁺
6d		实施例 5e (400 mg, 1.78 mmol)	0.77 2	241 (M-NH ₂) ⁺
6e		实施例 5d (97 mg, 0.62 mmol)	0.61 2	173 (M-NH ₂) ⁺
6f		实施例 5h (2.80 g, 16.6 mmol)	0.57 2	202
6g		实施例 5i (300 mg, 1.77 mmol)	0.62 2	202

[0541] 6h		1-甲基-4-异喹啉腈 (500 mg, 2.97 mmol)	0.60 2	201
6i		4-氟基喹啉 (400 mg, 2.595 mmol)	0.62 2	187

[0542] 实施例6j

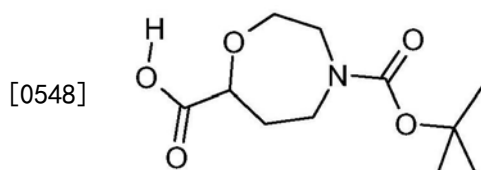


[0544] 使用3-甲基异喹啉-1-甲腈(350mg, 2.08mmol)作为起始原料,如实施例6a所述制备实施例6j。后处理后,所得残余物通过快速色谱法纯化(洗脱液为100%DCM至95:5:0.5DCM/MeOH/NH₄OH),得到标题化合物(162mg, 39%)。

[0545] GC-MS (方法13): Rt=10.28

[0546] MS (EI⁺): m/z=200 [M]⁺

[0547] 实施例7a



[0549] 向2-苄氧基甲基-环氧乙烷(20.0g; 121mmol)在DMF(250mL)和水(50mL)中的溶液中加入KCN(15.8g; 241mmol),并将混合物在室温过夜。混合物用EtOAc萃取,分离有机层,用Na₂SO₄干燥,减压浓缩,得到残留物,用快速色谱法(洗脱剂10%EtOAc/石油醚)纯化,得到4-苄氧基-3-羟基-丁腈(14.6g, 54%)。将4-苄氧基-3-羟基-丁腈(5.0g, 26.147mmol)溶于乙醚中,在0℃下,加入氢化锂铝(2M的THF溶液, 20mL, 40mmol)。10分钟后,缓慢加入饱和硫酸钠。在0℃下搅拌30分钟后,将反应混合物用硫酸镁干燥,用硅藻土过滤并减压蒸发,得到4-氨基-1-苄氧基-丁-2-醇(4.35g, 80%含量, 68%),其原样使用。

[0550] UPLC-MS (方法2): Rt=0.60min

[0551] MS (ESI⁺): m/z=196 (M+H)⁺

[0552] 将氯乙酰氯(58μl, 0.782mmol)加入到TEA(125μl, 0.899mmol)和4-氨基-1-苄氧

基-丁-2-醇(147mg, 80%含量, 0.601mmol)的DCM(3mL)在0℃。在室温下1小时后,加入水。分离有机层,用盐水洗涤,在相分离器柱上干燥并在减压下蒸发,得到残余物,通过快速色谱法(洗脱剂DCM/MeOH/NH₄OH 100/0/0至90/10/0.1)纯化,得到N-(4-苄氧基-3-羟基-丁基)-2-氯-乙酰胺(168mg, 87%含量, 89%)。

[0553] UPLC-MS(方法2):Rt=0.81min

[0554] MS(ESI+):m/z=272(M+H)+

[0555] 将粉末状NaOH(2.9g, 71,167mmol)加入到DCM(400mL)中的N-(4-苄氧基-3-羟基-丁基)-2-氯-乙酰胺(4.1g, 92%, 14,233mmol)在室温下搅拌过夜。滤出固体残余物,有机层用饱和食盐水、NH₄Cl,然后用H₂O洗涤。将有机层在相分离器筒上干燥并在减压下蒸发,得到残余物,其通过快速色谱法(洗脱剂DCM/MeOH/NH₄OH 100/0/0至90/10/0.1)纯化,得到7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-3-酮(2.3g, 89%含量, 60%)。

[0556] UPLC-MS(方法2):Rt=0.81min

[0557] MS(ESI+):m/z=236(M+H)+

[0558] 将氢化锂铝(2M的THF溶液, 1.5mL, 3.020mmol)滴加到在THF(10mL)中的7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-3-酮(418mg, 85%含量, 1,510mmol)0℃。在室温下2小时后,缓慢加入硫酸钠,将反应混合物通过硅藻土过滤并在减压下蒸发,得到残余物,其在SCX柱上纯化,用MeOH和DCM洗涤,然后用MeOH中的NH₃洗脱至得到7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷(318mg, 95%)。

[0559] UPLC-MS(方法2):Rt=0.64min

[0560] MS(ESI+):m/z=222(M+H)+

[0561] 将二碳酸二叔丁酯(370mg, 1,695mmol)加入到在THF(7mL)中的7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷(366mg, 85%含量, 1,406mmol)。搅拌过夜后,将反应混合物减压蒸发,得到残余物,将其通过快速色谱法纯化(洗脱液为35%EtOAc/环己烷),得到7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(265mg, 59%)。

[0562] UPLC-MS(方法2):Rt=1.29分钟

[0563] MS(ESI+):m/z=322(M+H)+

[0564] 将7-苄氧基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(263mg, 0.818mmol)溶于MeOH(5mL)中,加入钯(50mg, 含10%)。混合物在3巴下氢化4小时,并在4巴下过夜。通过过滤除去催化剂并用MeOH洗涤。将所得溶液减压蒸发,得到原样使用的7-羟基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(180mg, 95%)。

[0565] UPLC-MS(方法2):Rt=0.77min

[0566] MS(ESI+):m/z=232(M+H)+

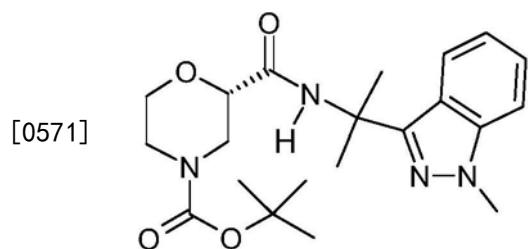
[0567] 将Dess-Martin periodinane(360mg, 0.849mmol)分批加入到冷却至0℃的DCM(3mL)中的7-羟基甲基-[1,4]氧氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁酯(178mg, 0.770mmol)并在室温下继续搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液,继续搅拌30分钟。分离有机层,用饱和NaHCO₃溶液洗涤,在相分离器筒上干燥并减压蒸发,得到溶于叔丁醇(2mL)中的残余物。磷酸二氢钠(90mg, 0.750mmol)和亚氯酸钠(68mg, 0.752mmol)在水(0.4mL)中的溶液。搅拌过夜后,加入乙酸乙酯。将有机层分离,在相分离器筒上干燥并在减压下蒸发,得到残留物,其在1M NaOH和DCM之间分配。水层分离,用4M HCl酸化,加入乙酸乙酯。将有机层分离,在相分离器筒上

干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物(102mg)。

[0568] HPLC-MS (方法7a): $R_t=0.30\text{min}$

[0569] MS (APCI+): $m/z=244$ (M-H) -

[0570] 实施例8a



[0572] 将HATU (157mg, 0.412mmol) 加入到 (2S)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸 (73mg, 0.337mmol), 实施例6a (100mg, 60% 含量, 0.317mmol) 和DIPEA (166 μ l, 0.951mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液中, 继续搅拌过夜。减压蒸发挥发物, 得到残留物, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。分离有机层, 在相分离器筒上干燥并在减压下蒸发, 得到残余物, 经快速色谱法纯化 (洗脱液为10-40% EtOAc/环己烷), 得到标题化合物 (79mg, 98% 含量, 61%)。

[0573] UPLC-MS (方法2): $R_t=1.17$

[0574] MS (ESI+): $m/z=403$ (M+H) +

[0575] 类似于实施例8a的制备来合成实施例

实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0576] 8b (外消旋混合物)		实施例 6a (100 mg, 30% 含量, 0.159 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (250 mg, 1.017 mmol)	1.14 2	417

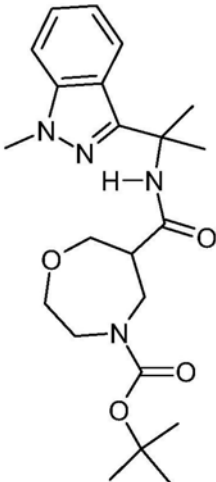
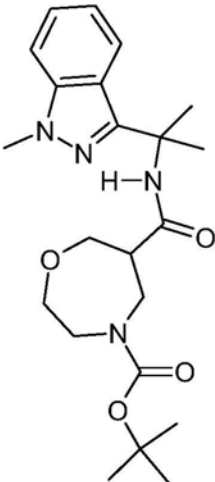
[0577] 实施例8b的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0578] 分离方法

[0579] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/EtOH 95:5; 流速: 15mL/min, 温

度:25℃;紫外检测:230nm

[0580]

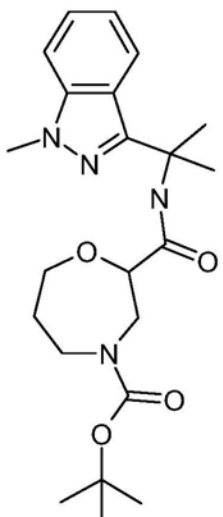
实施例 8c: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 8d: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 15) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
8c	15.45	4.40	417
8d	16.63	4.40	417

[0581] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0582]

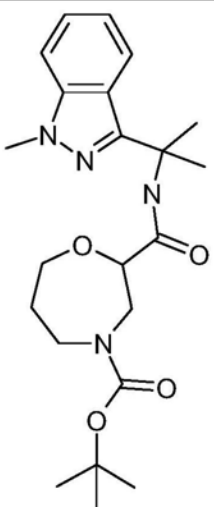
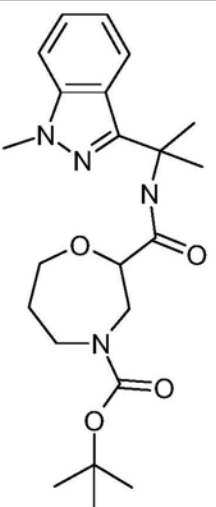
实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+

[0583] 8e (外消旋混合物)		实施例 6a (707 mg, 30% 含量, 1,121 mmol), 4-Boc-2-高吗 啉羧酸 (250 mg, 1,019 mmol)	1.25 2	417
--------------------	---	---	-----------	-----

[0584] 实施例8e的对映体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0585] 分离方法

[0586] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 75:25; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0587]	实施例 8f: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学 	实施例 8g: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学 
--------	--	---

实施例	手性 HPLC (方法 16)	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ
-----	--------------------	---

[0588]

	Rt [min]	
8f	5.30	1.39 (d, br, 9H), 1.73 ppm (d, br, 6H), 1.79 (m, 2H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 4.1, 9.9 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 1.0, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, br, 1H)
8g	6.40	1.39 (d, br, 9H), 1.73 ppm (d, br, 6H), 1.79 (m, 2H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.51-3.65 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.00 (dd, J = 4.1, 9.9 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 1.0, 6.8, 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, br, 1H)

[0589] 类似于实施例8a的制备方法合成下列实施例:

[0590]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+

[0591]		实施例 6a (122 mg, 80% 含量, 0.516 mmol), 实施 例 7a (115 mg, 0.469 mmol)	1.19 2	417
--------	--	---	-----------	-----

[0592] 通过使用手性固定相的HPLC分离实施例8h的对映异构体。

[0593] 分离方法

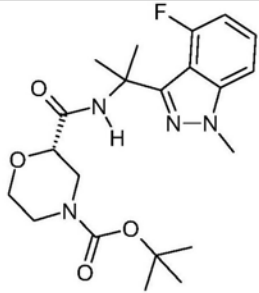
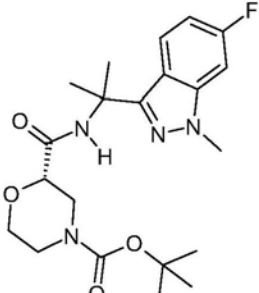
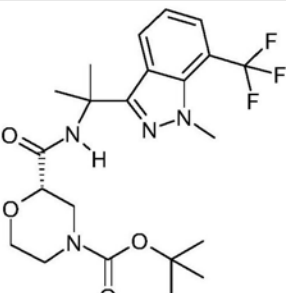
[0594] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

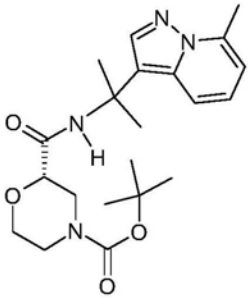
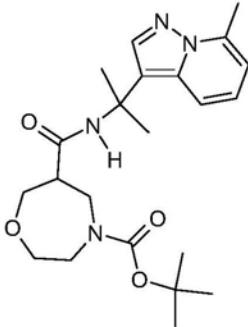
[0595]	实施例 8i: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学 	实施例 8j: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
--------	-------------------------------	-------------------------------

实施例	手性 HPLC (方法 17) Rt [min]	HPLC-MS (方 法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
[0596] 8i	7.21	4.65	417
8j	9.33	4.63	417

[0597] 类似于8a实施例的制备来合成实施例:

[0598]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
8k		实施例 6b (70 mg, 40% 含量, 0.135 mmol)	1.21 2	421
8l		实施例 6c (90 mg, 40% 含量, 0.174 mmol)	1.18 2	421
8m		实施例 6d (100 mg, 72% 含量, 0.280 mmol)	1.35 2	471

		实施例 6e (180 mg, 55% 含量, 0.523 mmol)	1.13 2	403
[0599]	8o (外消 旋混合 物) 	实施例 6e (180 mg, 55% 含量, 0.523 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (128 mg, 0.523 mmol)	1.07 2	417

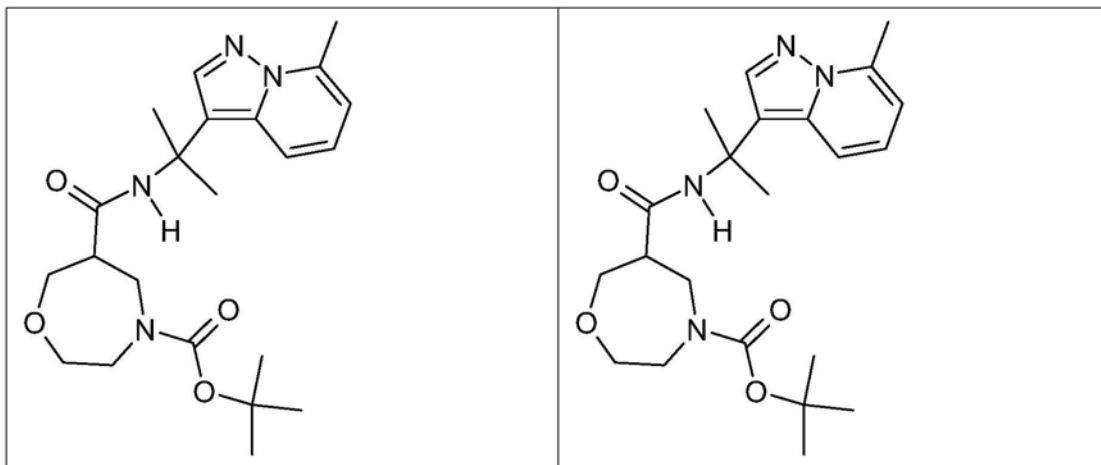
[0600] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例8o的对映异构体。

[0601] 分离方法

[0602] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0603]	实施例 8p: 立体异构体 1, 未知绝 对立体化学	实施例 8q: 立体异构体 2, 未知绝 对立体化学
--------	-------------------------------	-------------------------------

[0604]



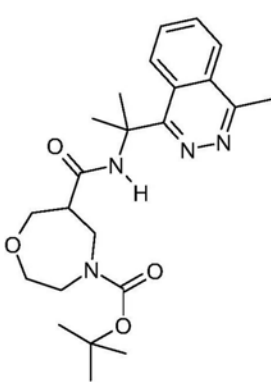
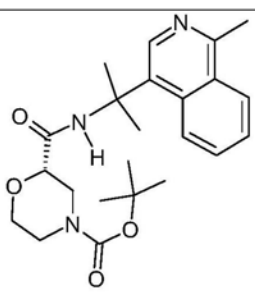
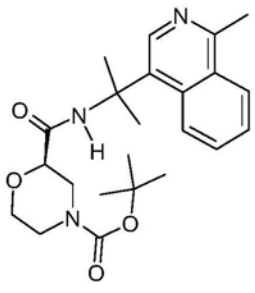
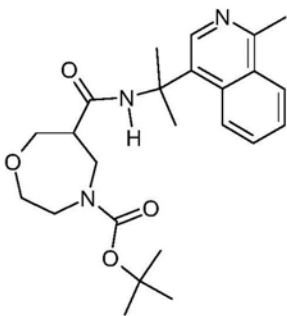
实施例	手性 HPLC (方法 16) Rt [min]
8p	4.64
8q	8.51

[0605] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0606]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS or UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+ or APCI+, m/z) (M+H)+
8r		实施例 6f (225 mg, 18% 含量, 0.201 mmol)	0.99 2	415

[0607]

8s (外消旋混合物)		实施例 6f (675 mg, 18% 含量, 0.604 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (148 mg, 0.604 mmol)	3.97 7a	429
8t		实施例 6h (210 mg, 58% 含量, 0.608 mmol)	1.06 2	414
8u		实施例 6h (30 mg, 60% 含量, 0.090 mmol), (2R)-4-叔-丁 氧羰基吗啉 -2-羧酸 (73 mg, 0,317 mmol)	1.07 2	414
8v (外消旋混合物)		实施例 6h (420 mg, 58% 含量, 1.216 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮	1.04 2	428

[0608]

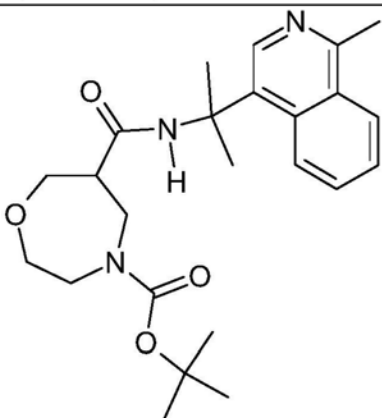
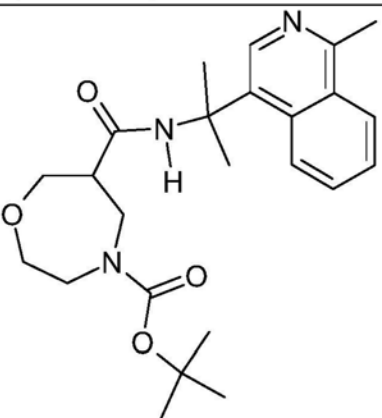
		杂环庚烷-6-羧酸 (298 mg, 1.216 mmol)		
--	--	--------------------------------	--	--

[0609] 通过使用手性固定相的HPLC分离实施例8v的对映异构体。

[0610] 分离方法

[0611] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 75:25; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0612]

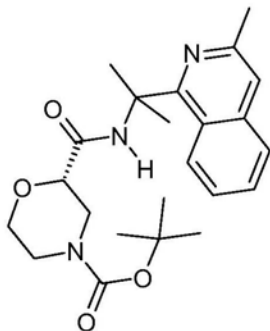
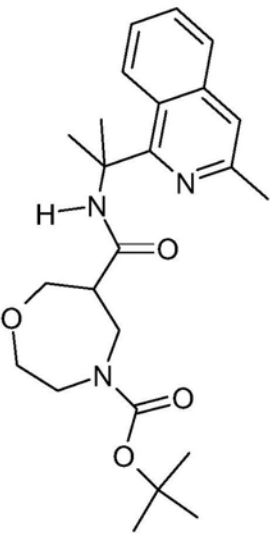
实施例 8w: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 8y: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 17) Rt [min]	HPLC-MS (方法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
8w	4.75	4.33	428
8y	6.36	4.33	428

[0613] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0614]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min],	MS (ESI+,
-----	----	-----	----------------------	--------------

			方法	m/z) (M+H)+
8z		实施例 6j (80 mg, 90% 含量, 0,359 mmol)	1.37 2	414
[0615] 8aa (外消 旋混合 物)		实施例 6j (250 mg, 76% 含量, 0,949 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (233 mg, 0,949 mmol)	1.31 2	428

[0616] 实施例8aa的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0617] 分离方法

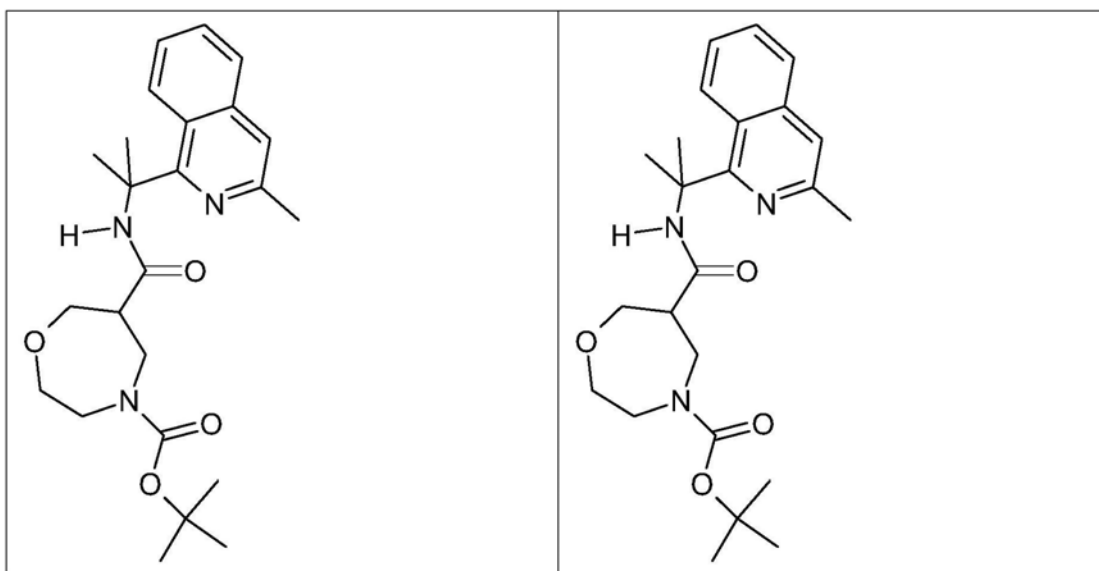
[0618] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicelchiralpack OJ-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇95:5; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0619]

实施例 8ab: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学

实施例 8ac: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

[0620]



实施 例	手性 HPLC (方法 15) R_t [min]
8ab	9.80
8ac	11.84

[0621] 类似于实施例8a的制备来合成实施例

[0622]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	-------------------------------	-----------------------------------

[0623]

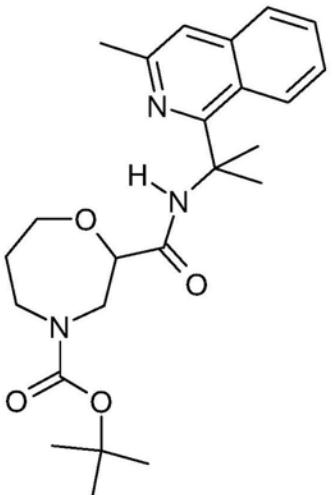
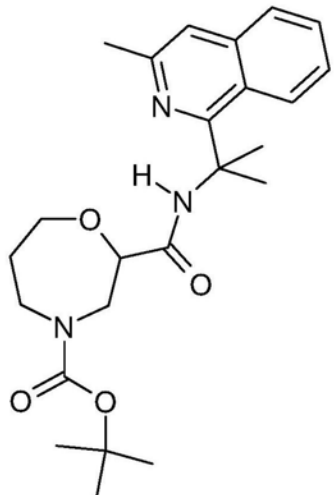
8ad (外消旋混合物)		实施例 6j (200 mg, 76% 含量, 0,759 mmol), 4-Boc-2-高吗 啉羧酸 (186 mg, 0,759 mmol)	1.43 2	428
--------------	--	---	-----------	-----

[0624] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例8ad的对映异构体。

[0625] 分离方法

[0626] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 85:15; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

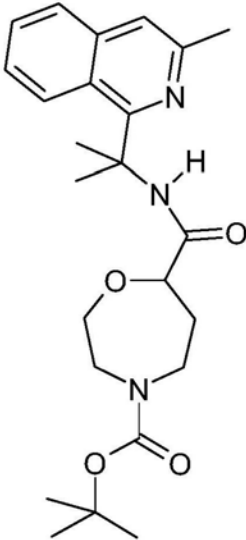
[0627]

实施例 8ae: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 8af: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 17) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
8ae	4.63	5.60	428
8af	5.50	5.58	428

[0628]

[0629] 类似于实施例8a的制备来合成实施例

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0630] 8ag (外消旋混合物)		实施例 6j (100 mg, 85% 含量, 0,424 mmol), 实施 例 7a (105 mg, 0,424 mmol)	1.39 2	428

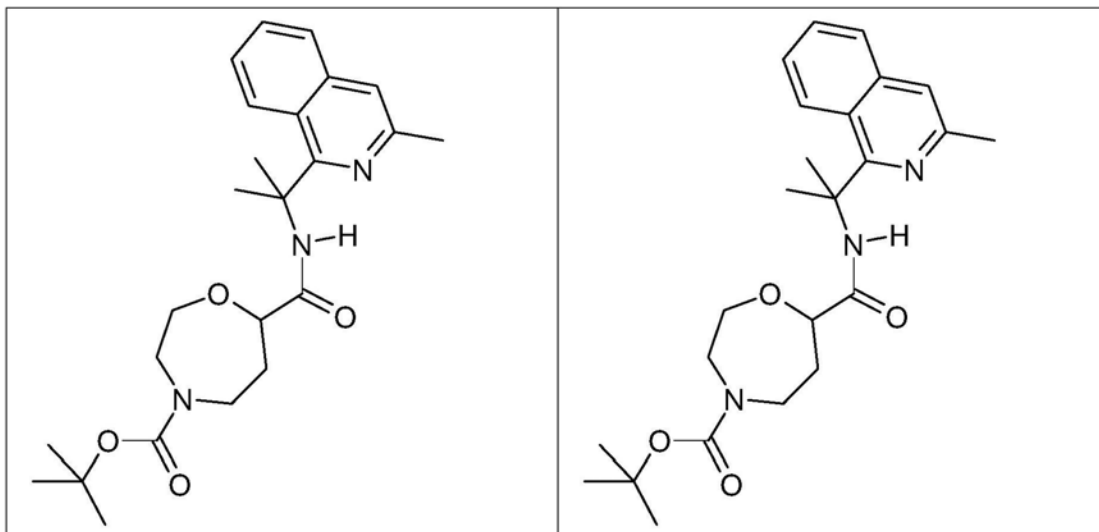
[0631] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例8ag的对映异构体。

[0632] 分离方法

[0633] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0634]	实施例 8ah: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 8ai: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
--------	----------------------------	----------------------------

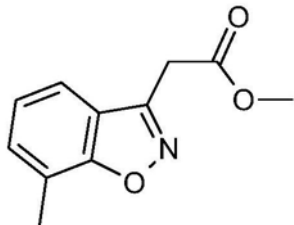
[0635]



实施例	手性 HPLC (方法 16) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
8ah	4.17	5.40	428
8ai	5.38	5.40	428

[0636] 实施例9a

[0637]



[0638] 在室温下将羟胺盐酸盐 (4.4g, 62,582mmol) 加入到4-羟基-8-甲基-2H-1-苯并吡喃-2-酮 (3.15g, 17,88mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液中。在1.5小时内分批加入乙酸钠 (5.1g, 62,582mmol)。将反应物在室温下搅拌1.5小时,然后加热回流过夜。加入羟胺盐酸盐 (1.9g, 26,821mmol) 和乙酸钠 (2.2g, 26,821mmol)。将反应在回流下搅拌3小时。蒸发挥发物,加入水,并用冰水浴冷却混合物。水层用4N HCl酸化至pH=3。将沉淀物过滤并用水洗涤数次。将沉淀物在50℃下减压干燥至 (7-甲基-苯并[d]异噁唑-3-基)-乙酸 (1.4g, 42%)。

[0639] HPLC-MS (方法11): R_t =3.49min[0640] MS (ESI+): m/z=146 (M-CO₂H) +

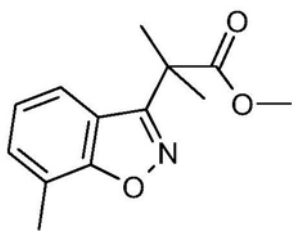
[0641] 将三甲基二硅氮烷甲烷 (3.8mL, 7,517mmol) 滴加到DCM/MeOH 10:1 (8.5mL/0.85mL) 中的 (7-甲基-苯并[d]异噁唑-3-基)-乙酸 (1.42g, 6,833mmol) 并在0℃继续搅拌1小时。蒸发挥发物,得到标题化合物 (1.39g, 95% 含量, 94%)。

[0642] UPLC-MS (方法2): R_t =1.02分钟

[0643] MS (ESI+): m/z=206 (M+H) +

[0644] 实施例10a

[0645]



[0646] 在0℃下,向DMF (12mL) 中的实施例30b (1.42g, 95% 含量, 6, 57mmol) 分批加入氢化钠(矿物油中的60% 悬浮液, 973mg, 24, 32mmol)。使反应达到室温并搅拌30分钟。将碘甲烷 (2.1mL, 33.20mmol) 滴加到在0℃冷却的反应混合物中, 并将反应物在室温下搅拌过夜。

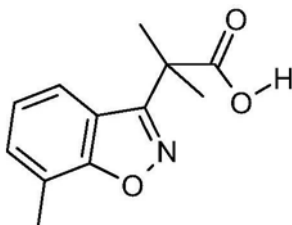
[0647] 加入水, 并用EtOAc萃取反应物。有机相用盐水洗涤, 干燥并蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法(洗脱剂0-40% EtOAc/环己烷)纯化, 得到标题化合物 (1.47g, 96%)。

[0648] GC-MS (方法13) : $R_t = 10.32$ 分钟

[0649] MS (EI+) : $m/z = 233 [M]^+$

[0650] 实施例11a

[0651]



[0652] 向实施例10a (1.47g, 6, 30mmol) 的水/THF 1:1 (28mL) 中加入氢氧化锂一水合物 (793mg, 18, 91mmol), 将反应物在室温下搅拌过夜。

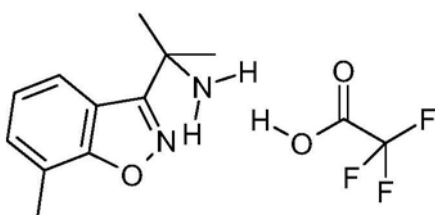
[0653] 蒸发THF, 混合物用冰水浴冷却。水层用1N HCl酸化至pH=4-5, 并用DCM萃取。将有机层在相分离器筒上干燥并蒸发, 得到标题化合物 (1.28g, 93%) ,

[0654] HPLC-MS (方法7a) : $R_t = 2.22$ min

[0655] MS (APCI+) : $m/z = 220 (M+H)^+$

[0656] 实施例12a

[0657]



[0658] 将二苯基磷酰叠氮化物 (0.596mL, 2, 773mmol) 加入到实施例11a (640mg, 2, 919mmol) 和TEA (0.386mL, 2, 773mmol) 在甲苯 (5.4mL) 中的溶液中, 将混合物在室温下搅拌1小时, 在80℃ 2h。加入4-甲氧基苄醇 (0.364mL, 2, 919mmol) 和TEA (0.386mL, 2, 773mmol), 并在80℃继续搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释, 用10% 柠檬酸

[0659] 用盐水洗涤, 干燥并蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法(洗脱剂0-20% EtOAc/环己烷)纯化, 得到[1-甲基-1-(7-甲基-苯并[d]异噻唑-3-基) 乙基]-氨基甲酸4-甲氧基-苄基酯 (794mg, 77%)。

[0660] HPLC-MS (方法12) : $R_t = 3.73$ min

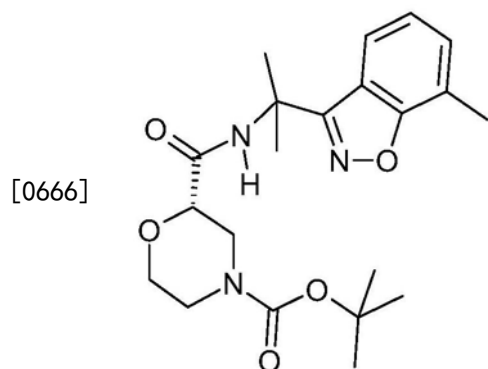
[0661] MS (ESI+) : $m/z = 377 (M+Na)^+$

[0662] 将TFA (4.3mL) 加入到[1-甲基-1-(7-甲基-苯并[d]异噁唑-3-基)-乙基]-氨基甲酸4-甲氧基-苄基酯 (350mg, 0.988mmol) DCM (4.4mL)。在室温下搅拌30分钟后,减压蒸发挥发物,得到标题化合物 (300mg, 98% 含量, 98%)。

[0663] UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.66\text{min}$

[0664] MS (ESI+): $m/z = 191 (M+H)^+$

[0665] 实施例13a



[0667] 将HATU (133mg, 0.350mmol) 加入到 (2S)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸 (63mg, 0.270mmol), 实施例12a (82mg, 90% 含量, 0.243mmol) 和DIPEA (140 μ l, 0.804mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液中并继续搅拌过夜。将反应混合物用DCM和水稀释。将有机层分离,在相分离器筒上干燥并在减压下蒸发,得到残余物,其通过快速色谱法 (洗脱剂20-50% EtOAc/环己烷) 纯化,得到标题化合物 (99mg, 95% 含量, 98%)。

[0668] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.27\text{分钟}$

[0669] MS (ESI+): $m/z = 404 (M+H)^+$

[0670] 类似于实施例13a的制备来合成实施例

实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) ⁺
[0671] 13b (外消旋混合物)		实施例 12a (200 mg, 90% 含量, 0,592 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (162 mg, 0,660 mmol)	1.21 2	418

[0672] 实施例13b的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0673] 分离方法

[0674] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 90:10; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

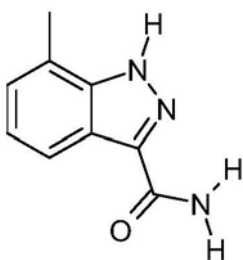
[0675]

实施例 8w: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 8y: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

实施例	手性 HPLC (方法 17) R_t [min]	HPLC-MS (方法 11): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
13c	4.17	2.92	418
13d	4.53	2.91	418

[0676] 实施例14a

[0677]



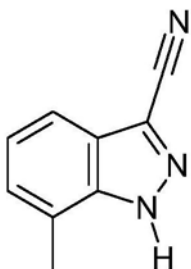
[0678] 类似于实施例4a, 由7-甲基-1H-吡唑-3-羧酸 (13.1mmol) 制备实施例14a, 得到标题化合物 (730mg, 含量为77%, 25%)

[0679] UPLC-MS (方法2): R_t = 0.69min

[0680] MS (ESI+): m/z = 176 (M+H) +

[0681] 实施例15a

[0682]



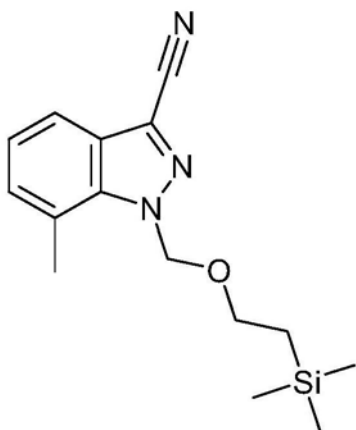
[0683] 实施例15a类似于实施例5b从实施例14a (650mg, 77%含量, 2.86mmol) 制备, 得到标题化合物 (109mg, 91%含量, 22%)

[0684] UPLC-MS (方法2) : $R_t = 0.96$ 分钟

[0685] MS (ESI+) : $m/z = 158$ (M+H) +

[0686] 实施例16a

[0687]

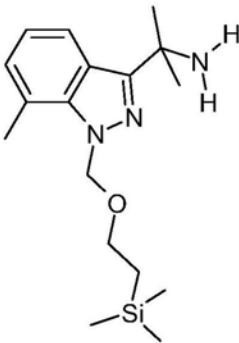


[0688] 在0℃将氢化钠(矿物油中的60%悬浮液, 31mg, 0.76mmol) 加入到15a (109mg, 91%含量, 0.63mmol) 的DMF (1mL) 溶液中。20分钟后, 向反应混合物中滴加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (157μl, 0.88mmol)。在室温下搅拌1小时后, 将反应用EtOAc稀释, 用NaHCO₃溶液和盐水洗涤。分离有机层并用相分离器筒干燥并真空蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法(洗脱剂0-10%EtOAc/环己烷)纯化, 得到标题化合物 (182mg)。

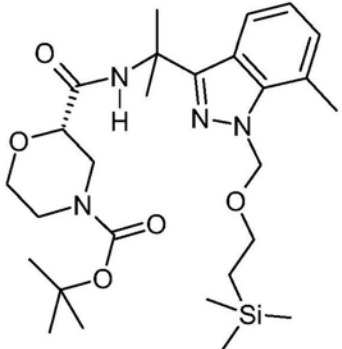
[0689] UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.61$

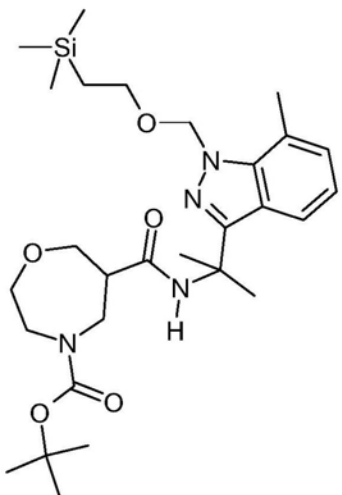
[0690] MS (ESI+) : $m/z = 288$ (M+H) +

[0691] 类似于实施例6a的制备来合成实施例:

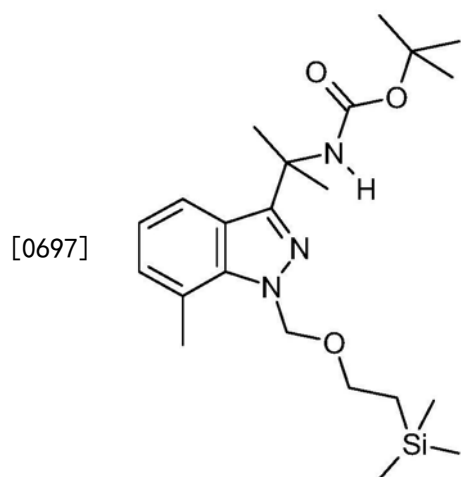
实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H))+
[0692] 17a		实施例 16a (500 mg, 80% 含量, 1,392 mmol)	1.13 2	303 (M-NH2) +

[0693] 类似于实施例8a的制备来合成实施例：

实施例	结构	反应物	UPLC-M S Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H) +
[0694] 18a		实施例 17a (150 mg, 64% 含量, 0,300 mmol)	1.73 2	533

[0695] 18b (外消旋混合物)		实施例 17a (313 mg, 75% 含量, 0.735 mmol), 4-(叔- 丁氧羰基)-1,4- 氧氮杂环庚烷 -6-羧酸 (180 mg, 0.734 mmol)	1.61 2	547
------------------------	---	--	-----------	-----

[0696] 实施例19a

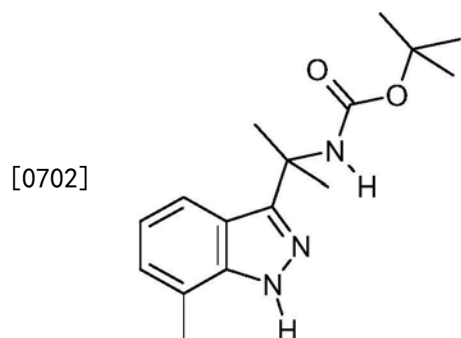


[0698] 向实施例17a (300mg, 64%含量, 0.601mmol) 和TEA (0.127mL, 0.901mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (145mg, 0.664mmol)。搅拌过夜后, 将反应混合物减压蒸发, 得到残余物, 经快速色谱纯化 (洗脱液为0-20% EtOAc/环己烷), 得到标题化合物 (146mg, 58%)。

[0699] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.73\text{min}$

[0700] MS (ESI⁺): $m/z = 420 (M+H)^+$

[0701] 实施例20a



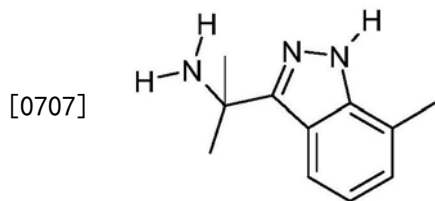
[0703] 将实施例19a (145mg, 0.346mmol), 四丁基氟化铵 (1.0M, 在THF中, 5.0mL, 5.0mmol) 和乙二胺 (140μl, 2.094mmol) 在65℃下加热过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用DCM和

水洗涤。将有机层分离,在相分离器筒上干燥并在减压下蒸发,得到通过快速色谱法(洗脱剂10-50%EtOAc/环己烷)纯化的残余物,得到标题化合物(73mg,73%)。

[0704] UPLC-MS (方法2): $R_t=1.11\text{min}$

[0705] MS (ESI+): $m/z=290$ (M+H) +

[0706] 实施例22a



[0708] 将实施例20a (84mg, 0.19mmol) 溶于二噁烷 (2mL) 中,冷却至0℃,然后滴加二噁烷 (0,628mL, 2,512mmol) 中的4M氯化氢。在室温下继续搅拌。除去溶剂,将残留物装载到SCX筒上。在用甲醇氨 (metanolic ammonia) 洗脱时获得的馏分在减压下蒸发,得到标题化合物 (47mg, 99%) ,

[0709] UPLC-MS (方法2): $R_t=0.66\text{min}$

[0710] MS (ESI+): $m/z=190$ (M+H) +

[0711] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0712]	实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H)+
[0713]	23a (外 消旋混合 物)		实施例 22a (47 mg, 0,248 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (61 mg, 0,248 mmol)	4.22 7a	417

[0714] 实施例23a的对映体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0715] 分离方法

[0716] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μm , 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 85:15; 流速: 15mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

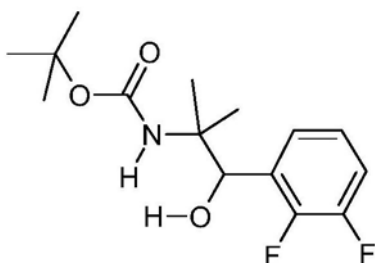
[0717]

实施例 23b: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 23c: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

实施例	手性 HPLC (方法 17) Rt [min]	HPLC-MS (方法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
23b	8.45	4.20	417
23c	10.06	4.18	417

[0718] 实施例24a (外消旋混合物)

[0719]

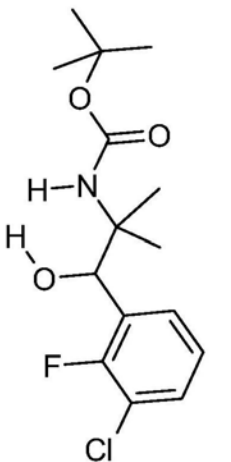


[0720] 在-78℃下将正丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 150mL, 374mmol) 加入到THF (301mL) 中的1,2-二氟苯 (32mL, 321mmol) 中。继续搅拌2小时。在-78℃向反应混合物中加入2-甲酰基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (20.0g, 107mmol) 的THF (50mL) 溶液, 并在该温度下继续搅拌1小时。在-78℃下将饱和NH₄Cl加入到反应混合物中。将反应混合物升温至室温。分离有机层, 用盐水洗涤, 用相分离器筒干燥, 真空蒸发, 得到残余物, 用戊烷洗涤数次, 得到标题化合物 (16.2g, 50%)。

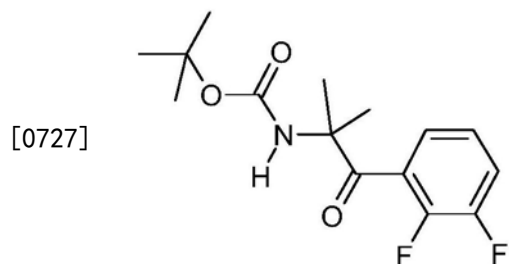
[0721] HPLC-MS (方法11): Rt=2.92分钟

[0722] MS (ESI+): m/z=302 (M+H)⁺

[0723] 类似于实施例24a的制备来合成实施例:

[0724] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0725] 24b (外消旋混合物)		叔-丁基 2-甲酰丙-2-基氨基甲酸酯 (12.0 g, 64.1 mmol); 1-氯-2-氟苯(20 mL, 190 mmol)	1.31 2	318

[0726] 实施例25a



[0728] 向冷却至0℃的DCM (159mL) 中的实施例24a (16.2g, 53.8mmol) 分批加入Dess-Martin periodinane (25.0g, 59.1mmol), 并在室温下继续搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液, 继续搅拌30分钟。分离有机层, 用饱和NaHCO₃溶液洗涤, 在相分离器筒上干燥并减压蒸发, 得到标题化合物 (16.0g, 99%), 其原样使用。

[0729] HPLC-MS (方法7a): Rt=4.82min

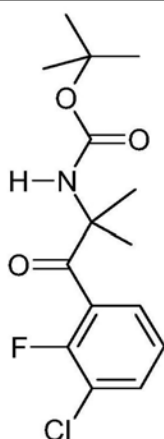
[0730] MS (APCI+): m/z=200 (M+H-Boc) +

[0731] 类似于实施例25a的制备来合成实施例:

[0732] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
------------	----	-----	-------------------------	--------------------------------

[0733]

25b



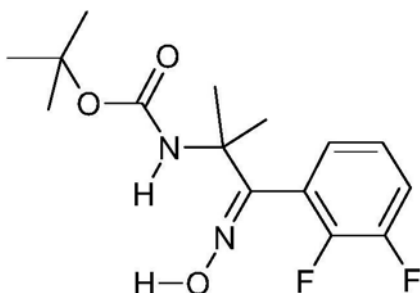
实施例 24b
(12.6 g, 39.6
mmol)

1.31
2

316

[0734] 实施例26a

[0735]



[0736] 向吡啶 (35mL) 中的实施例25a (8.00g, 26.7mmol) 中加入羟胺盐酸盐 (4.64g, 66.8mmol), 在50℃继续搅拌过夜。挥发物在减压下蒸发, 加入DCM和水。分离有机层, 用盐水洗涤, 在相分离器筒上干燥并减压蒸发, 得到标题化合物 (8.20g, 98%), 其原样使用。

[0737] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 1.27ppm (s, br, 3H), 1.37ppm (s, 9H), 1.53ppm (s, br, 3H), 6.87 (s, br, 1H) (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 10.95 (s, 1H)。

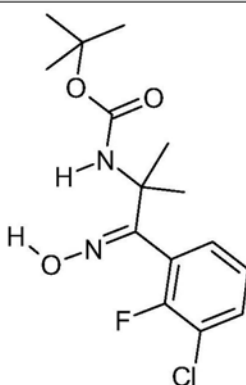
[0738] 类似于实施例26a的制备来合成实施例

[0739]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	-------------------------	--------------------------------

[0740]

26b



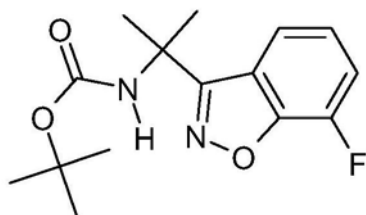
实施例 25b
(5.00 g, 15.8
mmol)

1.21
2

331

[0741] 实施例27a

[0742]



[0743] 向THF (80mL) 中的实施例26a (8.20g, 26.1mmol) 中加入叔丁醇钾 (3.51g, 31.3mmol), 将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤。将有机层分离并用相分离器筒干燥并真空蒸发, 得到标题化合物 (340mg, 60%), 其原样使用。

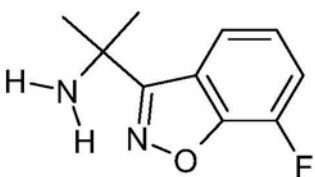
[0744] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.23$ 分钟[0745] MS (ESI+): $m/z = 295$ (M+H) +

[0746] 类似于实施例27a的制备来合成实施例:

[0747] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0748] 27b		实施例 26b (5.79 g, 80% 含量, 14.0 mmol)	1.30 2	311

[0749] 实施例28a

[0750]

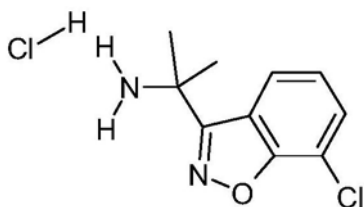


[0751] 将实施例27a (1.00g, 3.40mmol) 溶于MeOH (3mL) 中, 然后滴加4M的二噁烷 (6.0mL, 24mmol) 中的氯化氢。在室温下继续搅拌。将反应混合物用甲醇氨和水碱化并加入DCM。将有机层分离, 干燥并减压蒸发, 得到标题化合物 (0.58g, 88%), 其原样使用。

[0752] UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.67$ min[0753] MS (ESI+): $m/z = 195$ (M+H) +

[0754] 实施例28b

[0755]



[0756] 将实施例27b (500mg, 1,609mmol) 溶于二噁烷中, 然后滴加4M的二噁烷 (4.0mL, 16mmol) 的氯化氢。在室温下继续搅拌。将挥发物在减压下蒸发, 得到残余物, 用乙醚洗涤数次, 得到标题化合物 (374mg, 94%), 其原样使用。

[0757] UPLC-MS (方法2): $R_t = 0.70\text{min}$

[0758] MS (ESI+): $m/z = 211 (M+H)^+$

[0759] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0760]

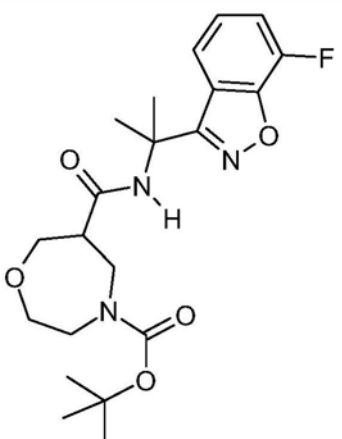
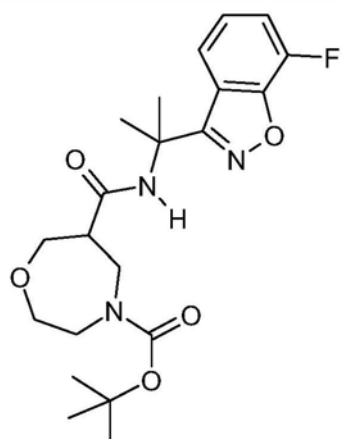
实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) ⁺
29a		实施例 28a (150 mg, 80% 含量, 0,618 mmol)	1.21 2	408
29b (外消 旋混合 物)		实施例 28a (150 mg, 80% 含量, 0,618 mmol), 4-(叔- 丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (152 mg, 0,618 mmol)	1.17 2	422

[0761] 实施例29b的对映体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0762] 分离方法

[0763] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 92:8; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

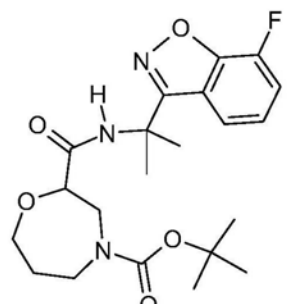
[0764]

实施例 29c: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 29d: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 18) R_t [min]
29c	5.28
29d	5.86

[0765] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0766]

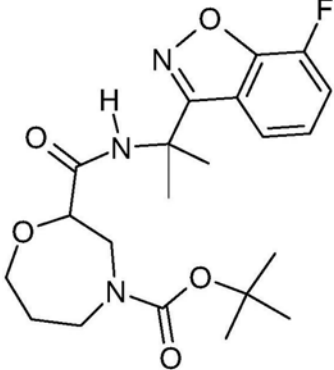
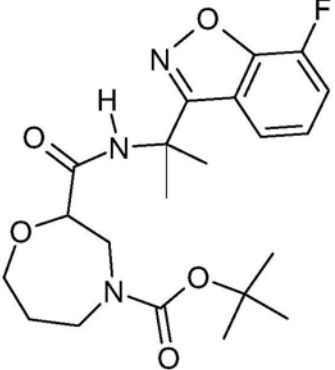
实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
29e (外消旋混合物)		实施例 28a (143 mg, 0.734 mmol), 4-Boc-2-高吗 啉羧酸 (150 mg, 0.612	1.28 2	422

[0767]			mmol)		
--------	--	--	-------	--	--

[0768] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例29e的对映异构体。

[0769] 分离方法

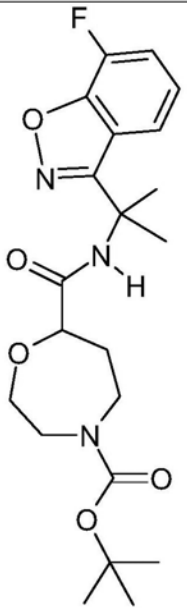
[0770] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 85:15; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

	实施例 29f: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 29g: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
[0771]		

实施 例	手性 HPLC (方法 17) R_t [min]
29f	6.30
29g	7.14

[0772] 类似于实施例8a的制备来合成实施例

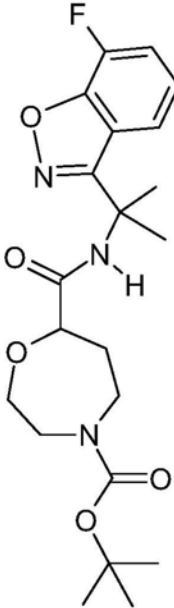
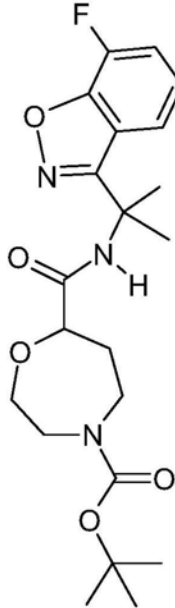
[0773]	实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+

<p>[0774]</p> <p>29h (外消旋混合物)</p>		<p>实施例 28a (105 mg, 0,538 mmol), 实施例 7a (110 mg, 0,448 mmol)</p>	<p>1.22 2</p>	<p>422</p>
-----------------------------------	---	--	-------------------	------------

[0775] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例29h的对映异构体。

[0776] 分离方法

[0777] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 90:10; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

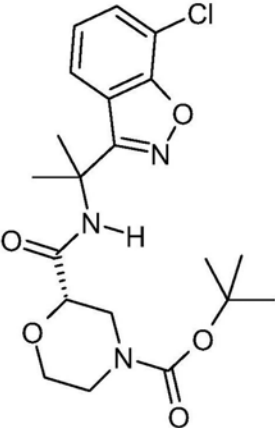
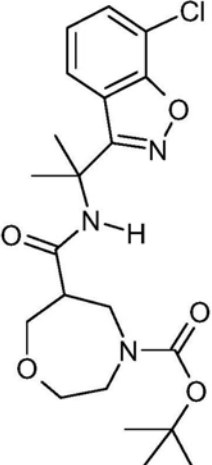
	实施例 29i: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 29j: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
[0778]		

[0779]

实施例	手性 HPLC (方法 17) R_t [min]
29i	6.01
29j	6.76

[0780] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0781]

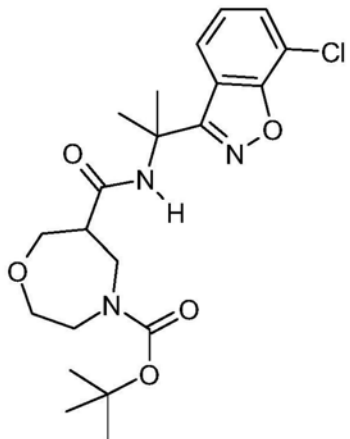
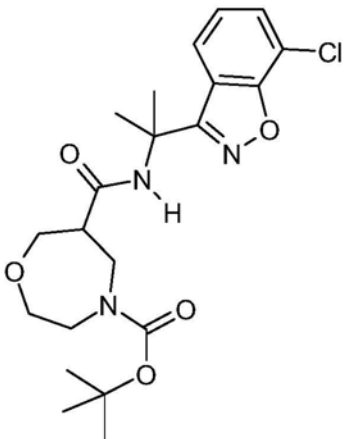
实施例	结构	反应物	UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
29k		实施例 28b (81 mg, 95% 含量, 0,313 mmol)	1.28 2	424
29l (外消旋混合物)		实施例 28b (210 mg, 0,850 mmol), 4-(叔-丁氧羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (209 mg, 0,852 mmol)	1.23 2	438

[0782] 实施例29l的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0783] 分离方法

[0784] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 92:8; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

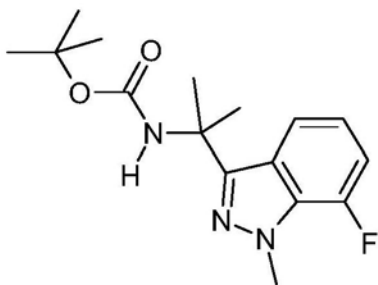
[0785]

实施例 29m: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 29n: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 15) Rt [min]	HPLC-MS (方法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
29m	9.59	4.80	438
29n	11.51	4.80	438

[0786] 实施例30a

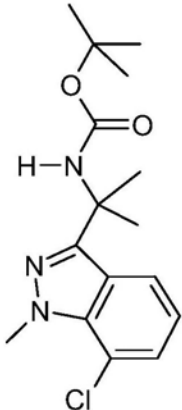
[0787]



[0788] 将实施例25a (3.50g, 11.7mmol) 和甲基胍 (7.4mL, 140mmol) 在EtOH (14mL) 中的混合物在80℃加热6小时, 并在室温下在周末加热。在减压下蒸发挥发物, 得到残余物, 通过快速色谱法 (洗脱剂5%EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (2.60g, 72%)。

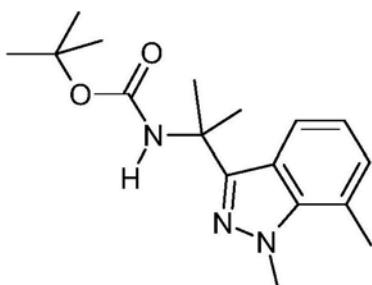
[0789] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (s, br, 2H), 1.25 (s, br, 7H), 1.59 (s, 6H), 4.09 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 3H), 7.00 (ddd, $J=4.3, 7.9, 12.3\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=7.6, 12.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, br, 1H), 7.13 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H)

[0790] 类似于实施例30a的制备来合成实施例:

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0791] 30b		实施例 25b (1.86 g, 6.18 mmol)	1.37 2	324

[0792] 实施例30c

[0793]



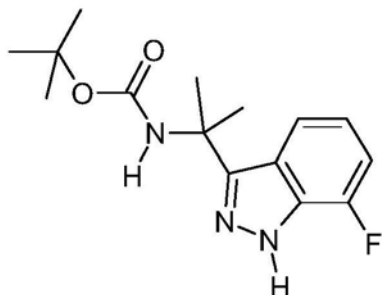
[0794] 将三甲基环氧硼烷 (1.2 mL, 8.5 mmol) 加入到实施例 30b (1.00 g, 92% 含量, 2, 841 mmol), 碳酸钾 1.96 g, 14, 206 mmol) 和 1, 1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-钯(II) 二氯化二氯甲烷络合物 (232 mg, 0.28 mmol) 在 DMF (14 mL) 中的溶液中, 将反应混合物在 100°C 加热过夜。将三甲基环氧硼烷 (542 μl, 3.87 mmol), 碳酸钾 (892 mg, 6.46 mmol) 和 1, 1'-双(二苯基膦基) 二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物 (105 mg, 0.129 mmol) 加入到反应混合物冷却至室温, 将反应混合物在 100°C 加热过夜。挥发物在减压下蒸发, 残余物用 EtOAc/水溶解。将有机层分离, 干燥并减压蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法 (洗脱剂 0-20% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (700 mg, 81%)。

[0795] UPLC-MS (方法 2): Rt = 1.23 分钟

[0796] MS (ESI+): m/z = 304 (M+H) +

[0797] 实施例 30d

[0798]

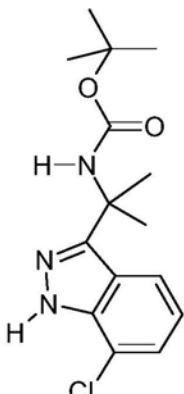


[0799] 将实施例25a (1.86g, 6,18mmol) 和水合肼 (65% 含量, 1.6mL, 21,633mmol) 在EtOH (20mL) 中分两批分批, 并在微波照射 (140℃) 下加热35分钟。将EtOAc和水加入到反应混合物中。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥并减压蒸发, 得到残留物, 经快速色谱纯化 (洗脱剂为 0-10% EtOAc/DCM), 得到标题化合物 (1.72g, 95%)。

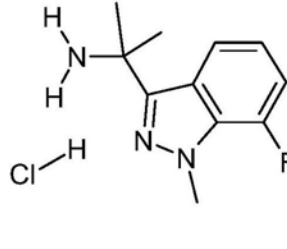
[0800] UPLC-MS (方法2): Rt=1.06分钟

[0801] MS (ESI+): m/z=294 (M+H)+

[0802] 类似于实施例30d的制备来合成实施例

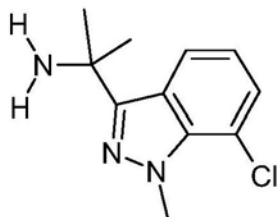
[0803] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0804] 30e		实施例 30a (1.00 g, 3,17 mmol)	1.13 2	310

[0805] 类似于实施例28b的制备来合成实施例:

[0806] 实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
[0806] 31a		实施例 30a (600 mg, 1,952 mmol)	0.67 2	191 (M-NH2) +

[0807] 实施例31b

[0808]



[0809] 将实施例30b (150mg, 0.463mmol) 悬浮于MeOH/水1:1 (1mL/1mL) 中,并在微波照射 (140℃) 下加热70分钟。将反应混合物在SCX柱上纯化,用MeOH和DCM洗涤,然后用NH₃在MeOH中洗脱,得到标题化合物 (50mg, 48%)。

[0810] TLC R_f=0.18 (洗脱剂90:10:1DCM/MeOH/NH₄OH)

[0811] 类似于实施例31b的制备来合成实施例

[0812]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
31c		实施例 30c (150 mg, 0.494 mmol)	0.70 2	187 (M-NH ₂) +

[0813] 类似于实施例28b的制备来合成实施例:

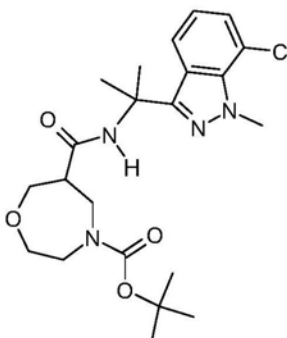
[0814]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
31d		实施例 30d (608 mg, 2.073 mmol)	0.63 2	177 (M-NH ₂) +
31e		实施例 30e (555 mg, 1.792 mmol)	0.66 2	193 (M-NH ₂) +

[0815] 类似于实施例8a的制备来合成实施例：

[0816]

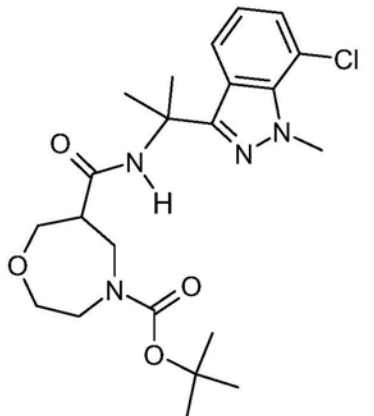
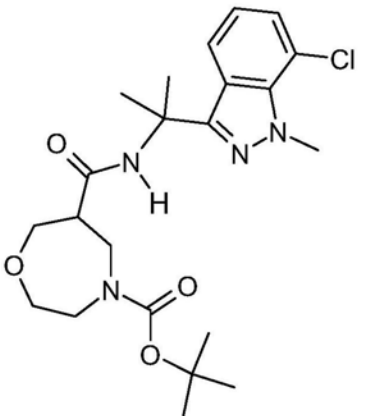
实施例	结构	反应物	HPLC-MS or UPLC-MS	MS (ESI+ or
			Rt [min], 方法	APCI+, m/z) (M+H)+
32a		实施例 31a (92 mg, 0,375 mmol)	1.27 2	421
[0817] 32b (外消旋混合物)		实施例 31a (183 mg, 0,751 mmol), 4-(叔-丁氧羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (184 mg, 0,751 mmol)	2.91 11	435
32c		实施例 31b (50 mg, 0,224 mmol)	5.30 7a	437

[0818] 32d (外消旋混合物)		实施例 31b (150 mg, 0,577 mmol), 4-(叔-丁氧羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (141 mg, 0,577 mmol)	3.04 11	451
---------------------	---	--	------------	-----

[0819] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例32d的对映异构体。

[0820] 分离方法

[0821] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AS-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/EtOH 95:5; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

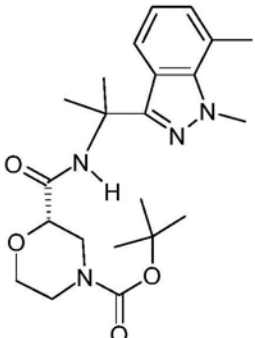
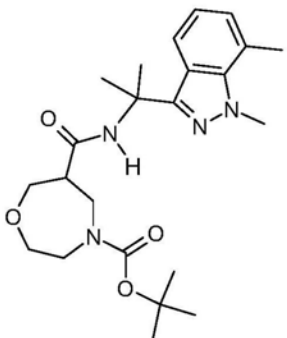
[0822]	实施例 32e: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 32f: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
		

实施例	手性 HPLC (方法 19) Rt [min]	HPLC-MS (方法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
32e	6.47	4.93	451

[0823]	32f	7.43	4.92	451
--------	-----	------	------	-----

[0824] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0825]

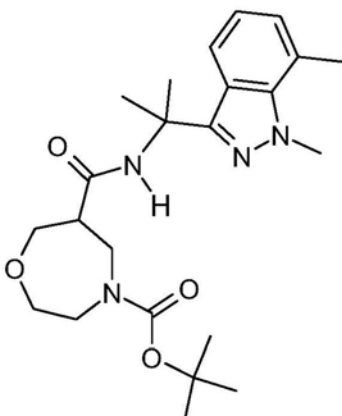
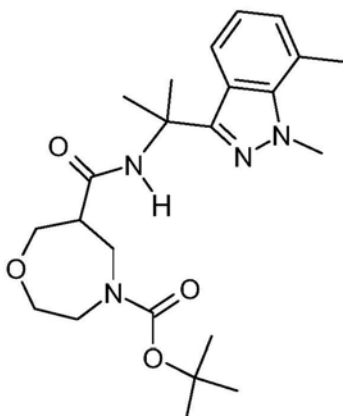
实施例	结构	反应物	HPLC-MS or UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI pos or APCI, m/z) (M+H)+
32g		实施例 31c (65 mg, 0,320 mmol)	5.01 7a	417
32h (外消 旋混合 物)		实施例 31c (230 mg, 0,959 mmol), 4-(叔-丁氧羰 基)-1,4-氧氮 杂环庚烷-6- 羧酸 (235 mg, 0,959 mmol)	4.67 7a	431

[0826] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例32h的对映异构体。

[0827] 分离方法

[0828] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AS-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/EtOH 94:6; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

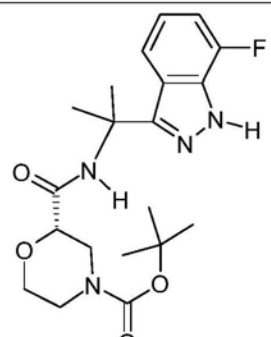
[0829]

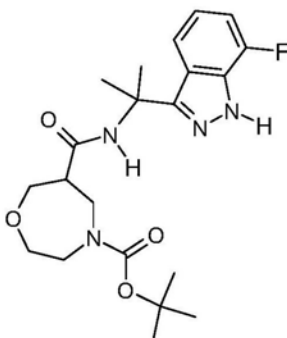
实施例 32i: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 32j: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 19) Rt [min]	HPLC-MS (方法 7a): Rt [min]	MS (APCI+): m/z
32i	8.56	4.62	431
32j	11.56	4.62	431

[0830] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0831]

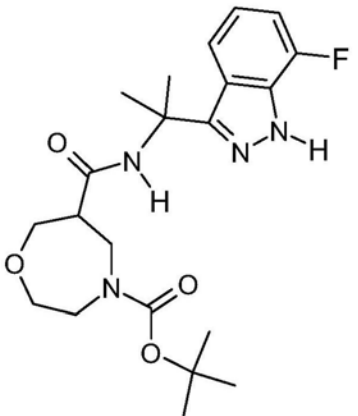
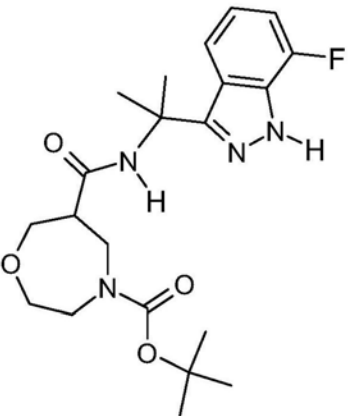
实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
32k		实施例 31d (80 mg, 0,348 mmol)	1.12 2	407

[0832] 32l (外消旋混合物)		实施例 31d (200 mg, 0,871 mmol), 4-(叔-丁氧羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (214 mg, 0,871 mmol)	1.05 2	421
---------------------	---	--	-----------	-----

[0833] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例32l的对映异构体。

[0834] 分离方法

[0835] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/IPA 80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

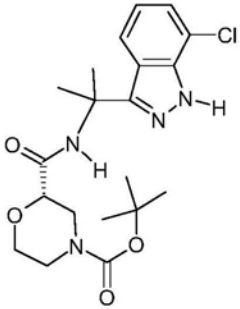
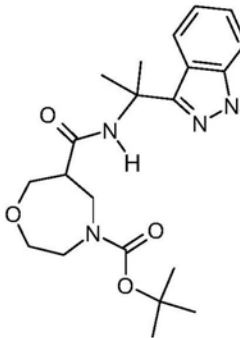
[0836]	实施例 32m: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 32n: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
		

实 例	手性 HPLC (方法 16) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
32m	5.28	4.08	421

[0837]	32n	5.82	4.08	421
--------	-----	------	------	-----

[0838] 类似于实施例8a的制备来合成实施例:

[0839]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
32o		实施例 31e (50 mg, 0,203 mmol)	1.17 2	423
32p (外消旋混合物)		实施例 31e (118 mg, 0,479 mmol), 4-(叔-丁氧羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (118 mg, 0,481 mmol)	1.10 2	437

[0840] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例32p的对映异构体。

[0841] 分离方法

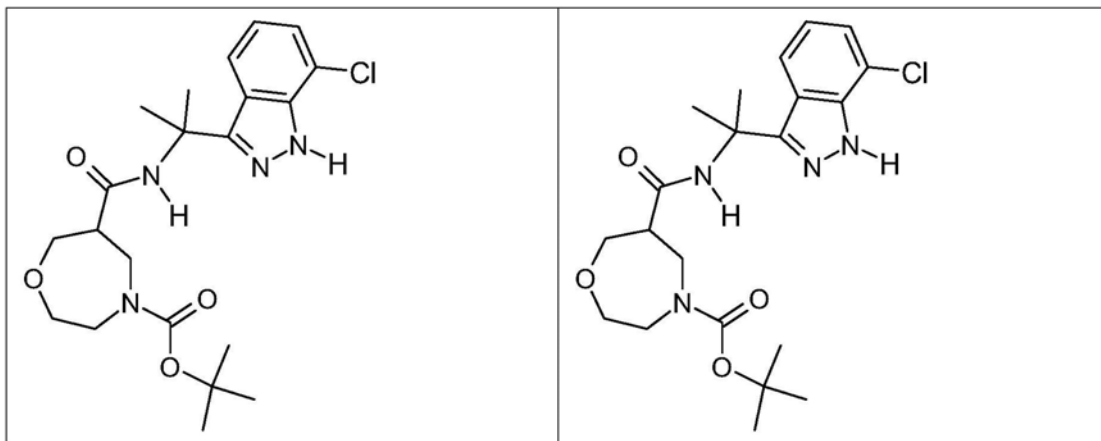
[0842] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AS-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/EtOH 95:5; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0843]

实施例 32q: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学

实施例 32r: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

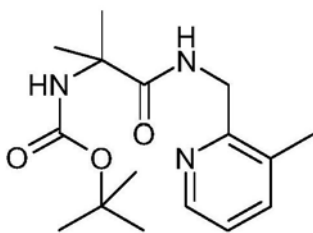
[0844]



实施 例	手性 HPLC (方法 19) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
32q	9.83	4.30	437
32r	11.05	4.30	437

[0845] 实施例33a

[0846]

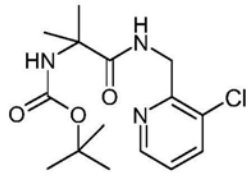
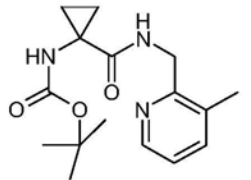
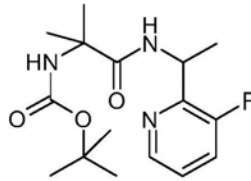
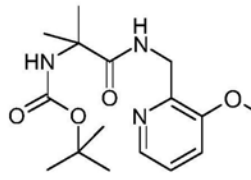
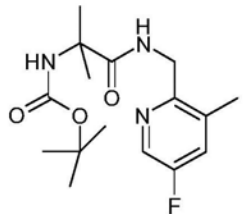


[0847] 将3-甲基-2-(氨基甲基)吡啶(13.5g, 110mmol)悬浮于无水THF中, 加入2-叔丁氧基羰基氨基-2-甲基丙酸(22.4g, 110mmol), 然后加入TEA(46.1mL, 331mmol)和TBTU(35.4g, 110mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸发溶剂, 残余物用二氯甲烷稀释并用1N NaOH溶液和盐水洗涤。将有机层干燥, 过滤并减压蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法(洗脱剂50-100% EtOAc/环己烷)纯化, 得到标题化合物(28.5g, 84%)。

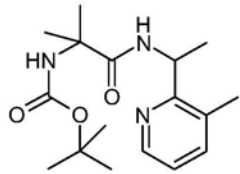
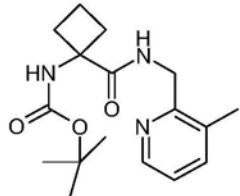
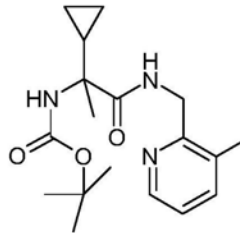
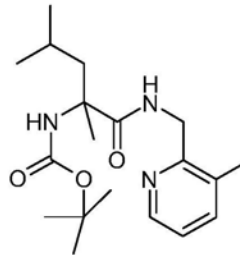
[0848] UPLC-MS(方法2): $R_t = 0.98\text{min}$ [0849] MS (ESI+): $m/z = 308 (M+H)^+$

[0850] 以类似于实施例33a的制备(当规定时使用HATU作为偶联剂)合成以下实施例。适当的产物通过快速色谱纯化(EtOAc在环己烷中的洗脱液梯度):

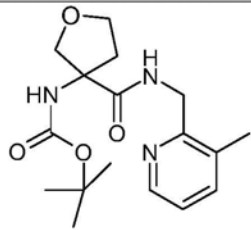
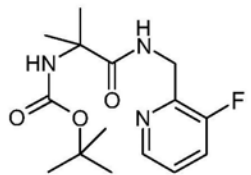
[0851]

实施例	结构	反应物 条件	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
33b		(3-氯吡啶-2-基) 甲胺 (1 g) HATU	0.91 1	328
33c		C-(3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (500 mg) Boc-1-氨基-1-环丙烷羧酸 (823 mg)	0.66 1	306
33d		1-(3-氟-吡啶-2-基)-乙胺 盐酸盐 (5.8 g) HATU	0.94 2	326
33e		C-(3-甲氧基-吡啶-2-基)-甲基胺 二盐酸盐 (1 g) HATU	0.68 1	324
33f		C-(5-氟-3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (202 mg) HATU	1.04 2	326

[0852]

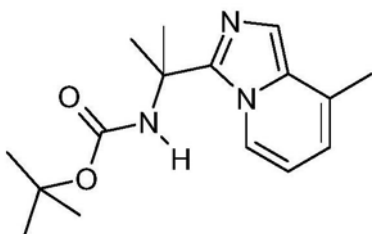
33g		1-(3-甲基-2-吡啶基)乙胺 (1 g) HATU 4 天反应	0.98 2	322
33h		C-(3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (500 mg) Boc-1-氨基-1-环丁烷羧酸 (880 mg) 过夜反应	0.90 2	320
33i		C-(3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (530 mg) 2-([(叔-丁氧基)羰基]氨基)-2-环丙基丙酸 (1.0 g)	1.02 2	334
33j		C-(3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (483 mg) 2-叔-丁氧羰基氨基-2,4-二甲基-戊酸 (968 mg)	1.20 2	350

[0853]

33k		C-(3-甲基-吡啶-2-基)-甲基胺 (520 mg) 3-叔-丁氧羰基氨基-四氢呋喃-3-羧酸 (990 mg)	0.85 2	336
33l		1-(3-氟吡啶-2-基)甲胺 (1 g)	0.82 2	312

[0854] 实施例34a

[0855]



[0856] 将实施例33a (28.5g, 92.8mmol) 溶于DCM (360mL) 中并冷却至0℃, 然后加入Burgess试剂 (20.1g, 84.5mmol)。使混合物达到室温并搅拌3天。反应混合物用水和盐水洗涤。将有机层干燥, 过滤并减压蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱法 (洗脱剂EtOAc/环己烷 30:70) 纯化, 得到标题化合物 (13.8g, 51%)。

[0857] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.01$ 分钟

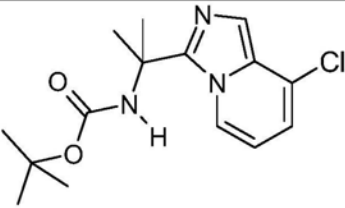
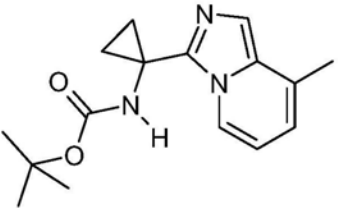
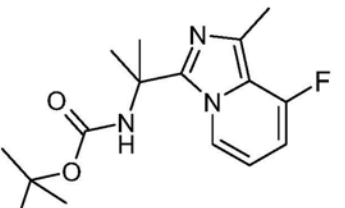
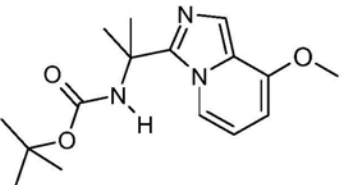
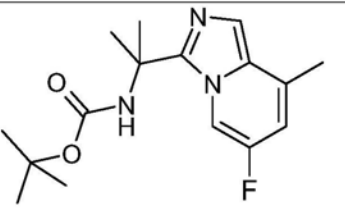
[0858] MS (ESI+): $m/z = 290 (M+H)^+$

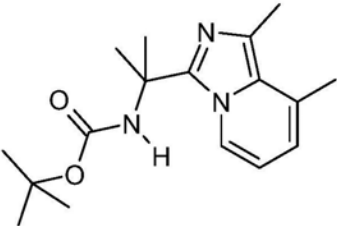
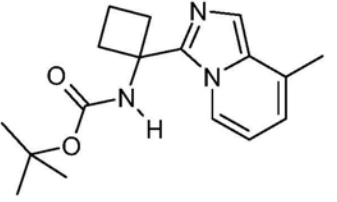
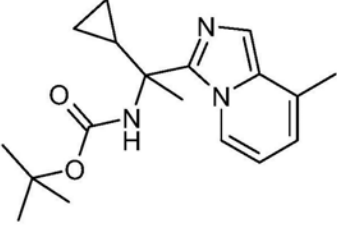
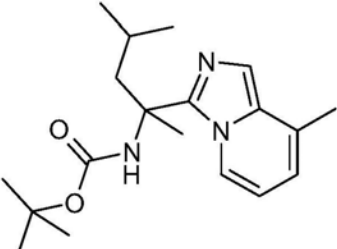
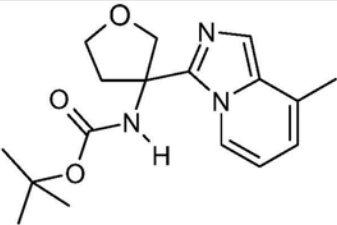
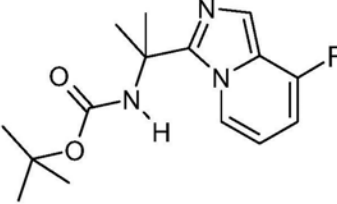
[0859] 类似于实施例34a的制备来合成实施例。适当的产物通过快速色谱法纯化 (EtOAc在环己烷中的洗脱液梯度):

[0860]

实施例	结构	反应物 条件	LC-MS R_t [min],	MS (ESI+, m/z) ($M+H$) ⁺
-----	----	-----------	--------------------------	--

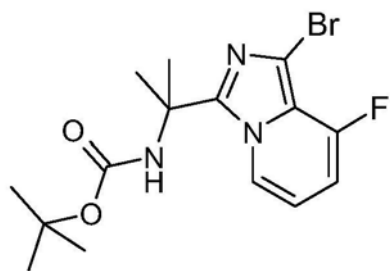
[0861]

			方法	
34b		实施例 33b (2.30 g, 7.02 mmol) 过夜反应	0.84 1	310
34c		实施例 33c (0.77 g, 2.52 mmol) 过夜反应	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6): (rotamers) δ 1.18 (br, m, 2H), 1.23 (br, m, 2H), 1.30 (br, s, 9H), 2.34 (s, 3H), 6.56 (ddd, J = 1.1, 2.0, 6.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 6.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.90 (br, s, 1H), 8.48 (br, d, J = 4.7 Hz, 1H)	
34d		实施例 33d (10 g, 30.73 mmol) 过夜反应	1.54 2	308
34e		实施例 33e (1.51 g, 4.67 mmol) 过夜反应	0.77 1	306
34f		实施例 33f (102 mg, 0.31 mmol) 过夜反应	1.11 2	308

34g		实施例 33g (2.04 g, 6.33 mmol) 过夜反应	1.05 2	304
34h		实施例 33h (1.16 g, 3.63 mmol) 过夜反应	1.12 2	302
34i		实施例 33i (1.40 g, 3.95 mmol) 过夜反应	1.09 2	316
34j		实施例 34j (0.98 g, 2.80 mmol) 过夜反应	1.25 2	332
34k		实施例 34k (0.92 g, 0.38 mmol) 过夜反应	0.94 2	318
34l		实施例 33l (1.0 g, 3.21 mmol)	0.97 2	294

[0863] 实施例34m

[0864]



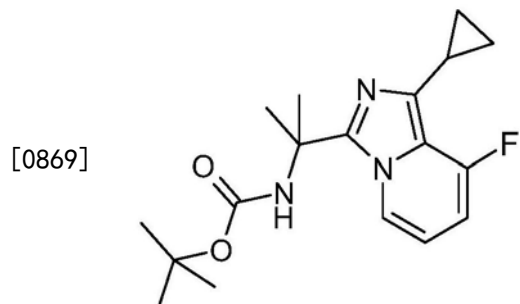
[0865] 将实施例33l (1.3g, 4.43mmol) 悬浮于DCM (12mL) 中并冷却至0℃。加入N-溴琥珀酰

亚胺 (0.83g, 4.65mmol), 将混合物在0℃下搅拌60分钟。加入饱和的硫代硫酸钠水溶液, 将混合物搅拌30分钟, 分离各相。减压蒸发有机层, 得到残余物, 通过快速色谱法纯化 (洗脱剂为0-50% 乙酸乙酯的环己烷溶液), 得到标题化合物 (600mg, 36%)。

[0866] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.22$ 分钟

[0867] MS (ESI+): $m/z = 372/374$ (M+H) +

[0868] 实施例34n

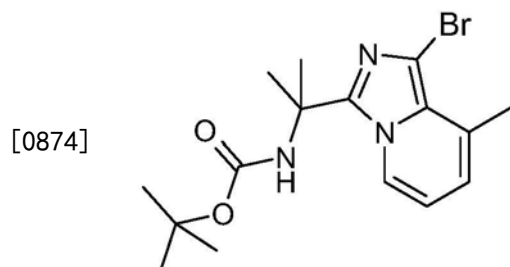


[0870] 实施例33m (600mg, 1.61mmol), 环丙基三氟硼酸钾 (477mg, 3.22mmol), 三磷酸钾 (1.20g, 5.64mmol), 三环己基膦 (90mg, 0.32mmol) 和乙酸钪 (II) (36mg, 0.16mmol) 悬浮在微波小瓶中的甲苯 (17mL) 和水 (0.2mL) 的混合物中, 并用氮气流将其脱气5分钟。将混合物在微波照射下在120℃加热2×5小时, 然后冷却, 用乙酸乙酯和水稀释。分离各相, 有机相通过去盐酸盐过滤, 真空除去溶剂。残余物通过快速色谱法 (0-20% 乙酸乙酯/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (170mg, 30%)。

[0871] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.34$ 分钟

[0872] MS (ESI+): $m/z = 334$ (M+H) +

[0873] 实施例34o

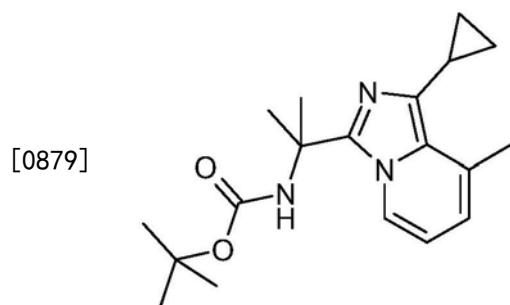


[0875] 类似于实施例34m所述的方法, 使用实施例34a (5.0g, 17.3mmol) 作为起始原料。

[0876] HPLC-MS (方法7a): $R_t = 4.73$ min

[0877] MS (ESI+): $m/z = 368/370$ (M+H) +

[0878] 实施例34p

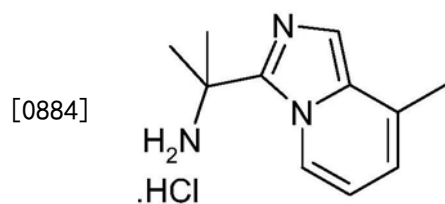


[0880] 类似于实施例34n所述的方法,使用实施例34o (250mg, 0.68mmol) 作为起始原料。

[0881] UPLC-MS (方法2) :Rt=1.47min

[0882] MS (ESI+) :m/z=330 (M+H) +

[0883] 实施例35a



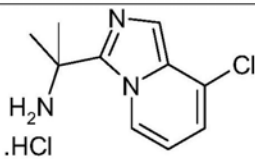
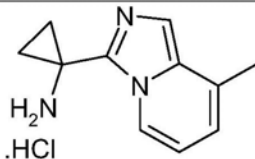
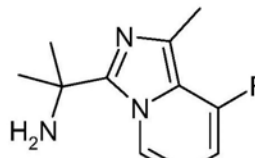
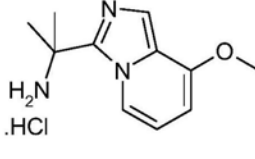
[0885] 将实施例34a (13.8g, 47.7mmol) 悬浮于无水甲醇 (71mL) 中并冷却至0℃。加入二乙醚中的氯化氢 (236mL, 472mmol), 将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂, 残余物不经纯化使用 (10.7g, 99%)。

[0886] UPLC-MS (方法2) :Rt=0.81min

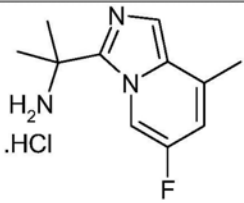
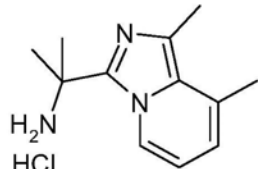
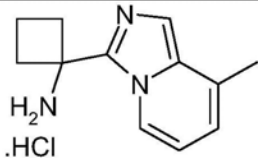
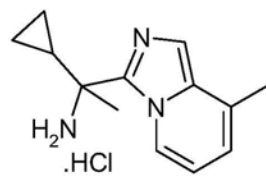
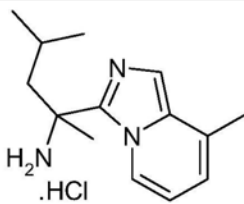
[0887] MS (ESI+) :m/z=174 (M-NH₂) +

[0888] 类似于实施例34a的制备来合成实施例:

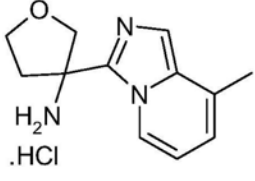
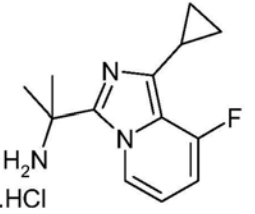
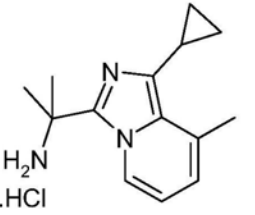
[0889]

实施例	结构	反应物 条件	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
35b		实施例 34b (448 mg, 1.45 mmol) 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷溶液, 1 小时	0.67 1	210
35c		实施例 34c (570 mg, 1.98 mmol) 2M HCl 的 乙醚 (9.75 mL) 溶液, 甲醇 (3 mL) 过夜反应	0.49 1	188
35d		实施例 34d (110 mg, 0.30 mmol) 2M HCl 的 乙醚 (10 mL) 溶液, 1 小时	0.93 2	192 (M-NH2)+
35e		实施例 34e (150 mg, 0.49 mmol) 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷溶液, 1 小时	0.62 1	189 (M-NH2)+

[0890]

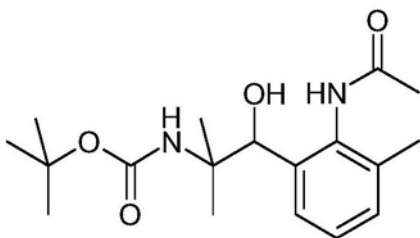
35f		实施例 34f (24 mg, 0.08 mmol)2M HCl 的 乙醚 (2 mL) 溶液,4 小时反应	0.94 2	191 (M-NH2)+
35g		实施例 34g (300 mg, 0.99 mmol)2M HCl 的 乙醚(5 mL) 溶液, 甲醇 (2 mL) 过夜反应	0.73 2	187 (M-NH2)+
35h		实施例 34h (588 mg, 1.95 mmol)2M HCl 的 乙醚(9.75 mL) 溶液, 甲醇 (3 mL) 过夜反应	0.89 2	185 (M-NH2)+
35i		实施例 34i (1.0 g, 3.17 mmol)4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷溶液, 1 小时	0.68 2	199 (M-NH2)+
35j		实施例 34j (469 mg, 1.41 mmol)2M HCl 的 乙醚(7 mL)溶液, 甲醇 (2 mL)	1.04 2	216 (M-NH2)+

[0891]

		过夜反应		
35k		实施例 34k (233 mg, 0.73 mmol) 2M HCl 的乙醚(3.6mL)溶液, 甲醇 (3 mL) 过夜反应	0.73 2	201 (M-NH ₂) ⁺
35l		实施例 34n (170 mg, 0.51 mmol) 2M HCl 的乙醚(10mL)溶液, 1 小时	1.14 2	218 (M-NH ₂) ⁺
35m		实施例 34p (340 mg, 1.03 mmol) 2M HCl 的乙醚 (5 mL) 溶液, 甲醇 (5 mL) 过夜反应	1.07 2	230

[0892] 实施例36a

[0893]



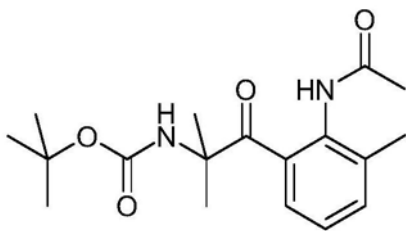
[0894] 将2-溴-6-甲基乙酰苯胺 (3.70g, 50% 含量, 8.11mmol) 溶于无水THF (30mL) 中, 并在氮气气氛下冷却至-78℃。滴加正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 13.6mL, 34mmol), 将混合物在-78℃下搅拌30分钟。滴加2-甲酰基丙-2-基氨基甲酸叔丁酯 (2.90g, 15.5mmol) 的无水THF (20mL) 溶液, 将混合物在-78℃下搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液, 将混合物温热至室温, 分离各相。有机相用盐水洗涤, 干燥并除去溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化 (洗脱液 0-100% EtOAc/环己烷), 得到标题产物 (356mg, 11%)。

[0895] UPLC-MS (方法1): Rt=0.96min

[0896] MS (ESI⁺): m/z=337 (M+H)⁺

[0897] 实施例37a

[0898]



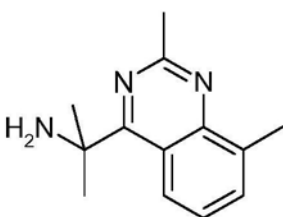
[0899] 将实施例36a (356mg, 85% 含量) 悬浮于DCM中, 加入Dess Martin periodinane (420mg, 0.99)。将混合物搅拌4小时, 然后用10% 硫代硫酸钠水溶液摇动, 分离各相。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥并除去溶剂。残余物通过快速色谱法 (洗脱液0-50% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题产物 (265mg, 88%)。

[0900] LC-MS (方法1): $R_t = 1.05$ 分钟

[0901] MS (ESI+): $m/z = 335$ (M+H) +

[0902] 实施例38a

[0903]



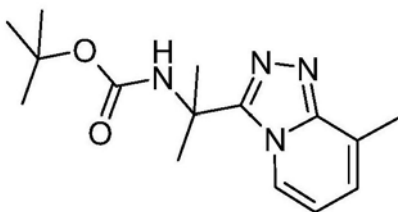
[0904] 将实施例37a (265mg, 0.79mmol) 和氯化铵 (383mg, 7.13mmol) 悬浮于7M氨/甲醇 (5mL) 中, 并在微波照射下在140℃加热16小时。除去溶剂, 将残余物悬浮在甲醇中并过滤以除去过量的氯化铵, 然后加载到预洗的SCX柱上, 用水和甲醇洗涤, 用7M氨的甲醇溶液洗脱。在真空下除去溶剂, 得到粗标题产物 (140mg)。

[0905] LC-MS (方法1): $R_t = 0.70$ min

[0906] MS (ESI+): $m/z = 216$ (M+H) +

[0907] 实施例39a

[0908]



[0909] 步骤1:

[0910] 将Boc-AIB-OH (0.50g, 2.44mmol), 2-胍基-3-甲基吡啶 (1.0g, 8.24mmol), HATU (3.70g, 9.73mmol) 和三乙胺 (2.48mL, 17.8mmol) 悬浮在DCM将混合物搅拌过夜。将混合物过滤, 除去溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化 (洗脱剂为0-100% 乙酸乙酯的环己烷溶液), 得到不纯的酰胍中间体 (800mg), 其直接用于下一步骤。

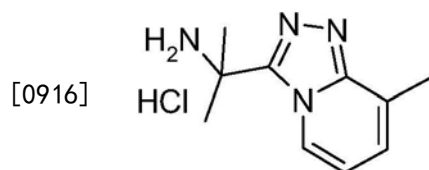
[0911] 第2步:

[0912] 将来自步骤1的物质悬浮在干燥的DCM (20ML) 中, 加入聚合物负载的三苯基膦 (3mmol/g, 1.3g, 3.9mmol), 三甲基甲硅烷基叠氮化物 (520μL, 3.9mmol) 和偶氮二羧酸二乙酯 (2.03mL, 4.7mmol)。将混合物搅拌过夜, 过滤并除去溶剂。残余物通过快速色谱纯化 (洗脱剂为0-100% 乙酸乙酯的环己烷溶液), 得到标题产物 (产量180mg)。

[0913] UPLC-MS (方法2) :Rt=0.76min

[0914] MS (ESI+) :m/z=291 (M+H) +

[0915] 实施例40a

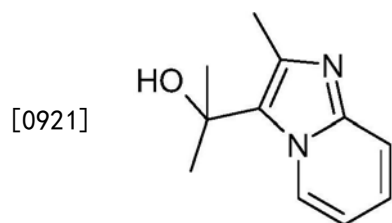


[0917] 将实施例39a (180mg, 0.62mmol) 悬浮于4M HCl的二噁烷 (4ml) 溶液中并搅拌3小时。在真空下除去溶剂,得到标题产物 (150mg, 含量为90%)。

[0918] UPLC-MS (方法2) :Rt=0.49min

[0919] MS (ESI+) :m/z=191 (M+H) +

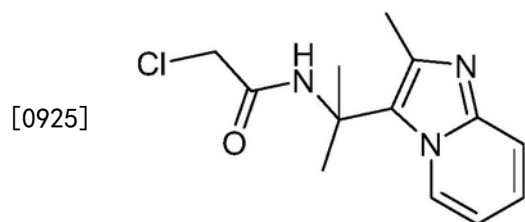
[0920] 实施例41a



[0922] 将2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸乙酯 (3.30g, 16.1mmol) 悬浮于无水THF中并在氮气氛围下冷却至-20℃。滴加甲基溴化镁 (1.4M, 在THF/甲苯中, 35mL, 48.5mmol), 将混合物温热至室温并搅拌过夜。加入饱和氯化铵水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物干燥并除去溶剂。残余物通过快速色谱法纯化 (洗脱液为0-100% EtOAc/环己烷), 得到标题产物 (产量1.20g, 39%)。

[0923] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) :δ 1.64 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.43 (1H), 8.84 (dd, 1H)。

[0924] 实施例42a



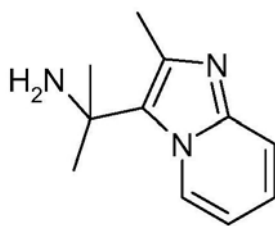
[0926] 将实施例41a (1.2g, 6.31mmol) 悬浮于氯乙腈 (15mL) 和TFA (15mL) 中, 将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂, 残余物通过快速色谱纯化 (洗脱剂为0-10% MeOH的DCM溶液), 得到标题产物 (产率0.5g, 30%)。

[0927] LC-MS (方法1) :Rt=0.60min

[0928] MS (ESI+) :m/z=266 (M+H) +

[0929] 实施例43a

[0930]

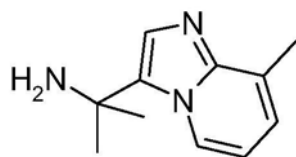


[0931] 将实施例42a (100mg, 0.38mmol) 悬浮于6M HCl水溶液 (2mL) 中并在80℃下加热过夜。将混合物加载到预洗的SCX柱上,用水和甲醇洗涤,并用7M NH₃的甲醇溶液洗脱。除去溶剂,得到标题产物 (产率70mg, 98%)。

[0932] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ1.57 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 9.15 (1H)。没有观察到NH₂。

[0933] 实施例44a

[0934]



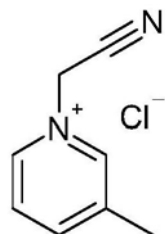
[0935] 标题产物由8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸乙酯 (1.0g, 类似于Bioorg.Med.Chem.Lett, 2012, 1870-1873中所述的方法制备) 根据类似于用于合成实施例41a至实施例43a所述的程序而合成 (产量37mg)。

[0936] UPLC-MS (方法2): Rt=0.78min

[0937] MS (ESI⁺): m/z=190 (M+H)⁺

[0938] 实施例45a

[0939]

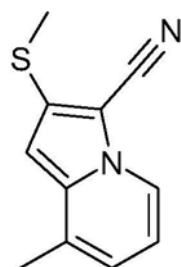


[0940] 将3-甲基吡啶 (5.0g, 53.7mmol) 悬浮于乙腈中,加入氯乙腈 (6.76mL, 107.4mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,通过过滤收集沉淀物,真空干燥,得到标题化合物 (7.0g)。

[0941] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ2.53 (s, 3H), δ6.04 (s, 2H), 8.16 (dd, J=6.0, 8.0Hz, 1H), 8.58 (d, J=), 9.09 (d, J=6.0Hz, 1H), 9.17 (s, 1H)。

[0942] 实施例46a

[0943]



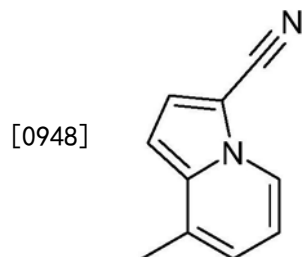
[0944] 将实施例45a (3.22g, 19.1mmol), 1-硝基-2,2-双-甲基-巯基-乙烯 (1-nitro-2,2-bis-metil-mercapto-etilene, 3.16g, 19.1mmol) 和三乙胺 (3.30mL, 38.2) 悬浮于乙醇

(40mL) 中并回流过夜。蒸发溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化 (洗脱剂为0-10% 乙酸乙酯的环己烷溶液), 得到标题化合物 (0.8g)

[0945] UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.25$ 分钟

[0946] MS (ESI+) : $m/z = 203$ (M+H) +

[0947] 实施例47a

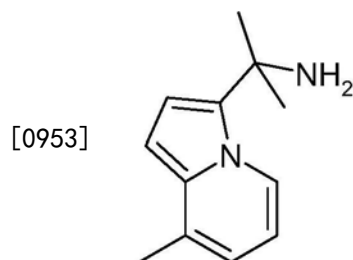


[0949] 将实施例46a (4.8g, 合并批次, 23.7mmol) 和过量的阮尼镍 (约20g) 悬浮于乙醇中并搅拌6小时。蒸发溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化 (洗脱剂为0-10% 乙酸乙酯的环己烷溶液), 得到标题化合物 (900mg)

[0950] HPLC-MS (方法7a) : $R_t = 4.42$ 分钟

[0951] MS (APCI+) : $m/z = 157$ (M+H) +

[0952] 实施例48a

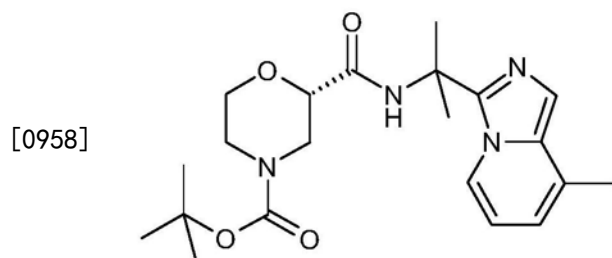


[0954] 氯化铯 (III) (7.89g, 32mmol) 在140℃下真空加热3小时, 然后在氮气氛下冷却至室温, 加入干燥的THF (90mL)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后冷却至-78℃。加入甲基锂 LiCl配合物 (2M, 在乙醚中, 20mL, 32mmol), 将混合物在-78℃下搅拌2小时。滴加实施例47a (500mg, 3.2mmol) 在无水THF (5mL) 中的溶液, 混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后加入饱和氯化铵溶液, 然后加入32%氨水。将混合物温热至室温, 通过硅藻土过滤, 用大量DCM洗涤。有机相用水洗涤, 干燥, 除去溶剂, 得到粗标题化合物 (600mg)

[0955] UPLC-MS (方法2) : $R_t = 1.12$ 分钟

[0956] MS (ESI+) : $m/z = 172$ (M-NH₂) +

[0957] 实施例49a



[0959] 实施例35a (156mg, 0.69mmol), (2S)-4-叔丁氧基羰基吗啉-2-羧酸 (160mg,

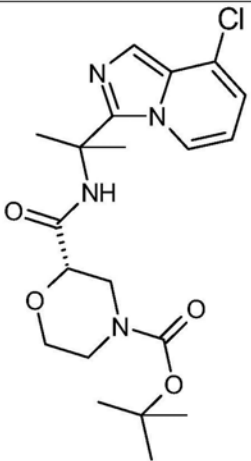
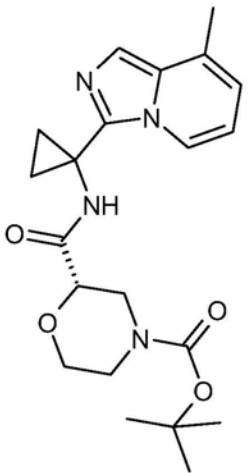
0.69mmol), TBTU (221mg, 0.69mmol) 和三乙胺 (480 μ L, 3.45mmol) 悬浮于二氯甲烷 (10mL) 中, 并在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释, 用水和稀氢氧化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法 (30% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (151mg)

[0960] UPLC-MS (方法2): $R_t = 1.10$ 分钟

[0961] MS (ESI+): $m/z = 403$ (M+H)⁺

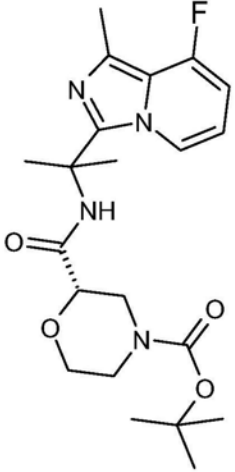
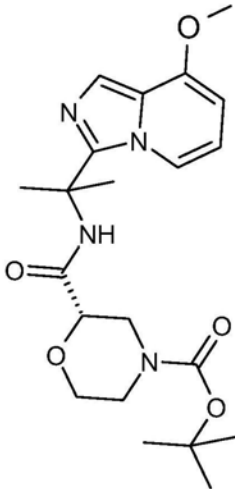
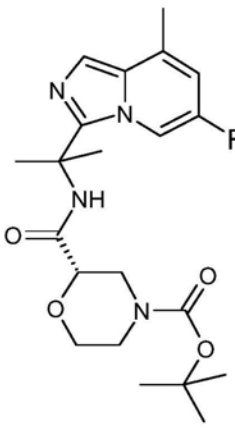
[0962] 类似于实施例49a的制备来合成实施例:

[0963]

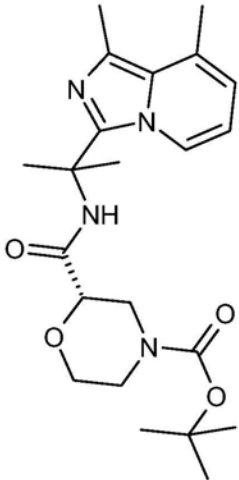
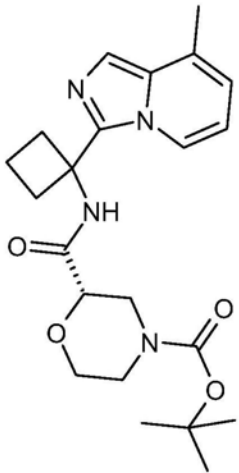
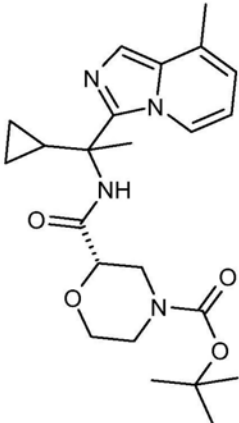
实施例	结构	反应物	LC-MS	MS
		条件	R_t [min], 方法	(ESI+, m/z) (M+H) ⁺
49b		实施例 35b (60 mg, 0.23 mmol) HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	0.91 1	423
49c		实施例 35c (48 mg, 0.22 mmol) HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	0.83 1	401

[0964]

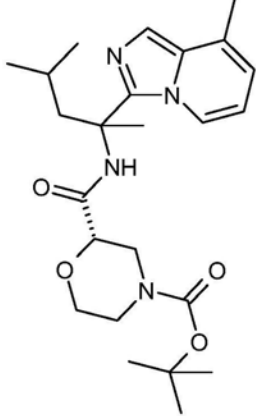
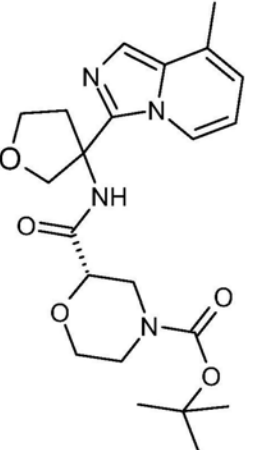
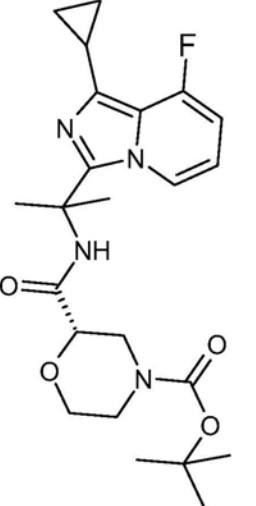
[0965]

49d		实施例 35d (30 mg, 0.12 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (50% EtOAc 环己烷溶液)	1.11 1	421
49e		实施例 35e (70 mg, 0.29 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	2.47 11	419
49f		实施例 35f (70 mg, 0.29 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	1.07 2	421

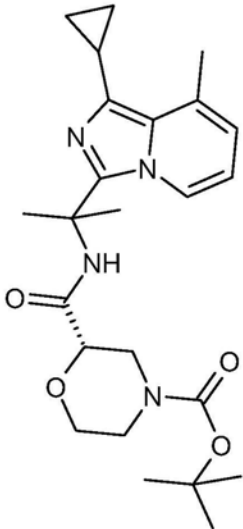
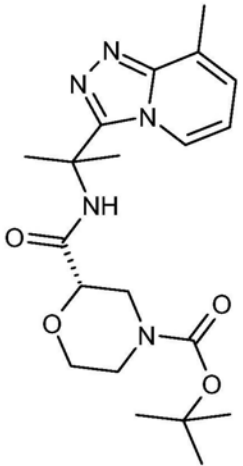
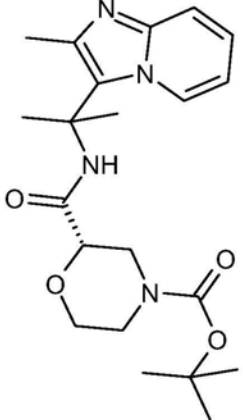
[0966]

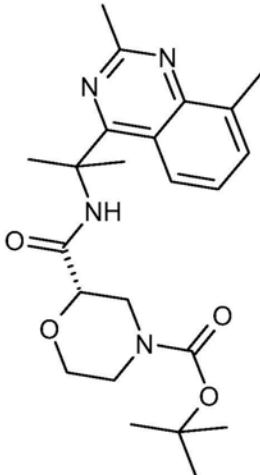
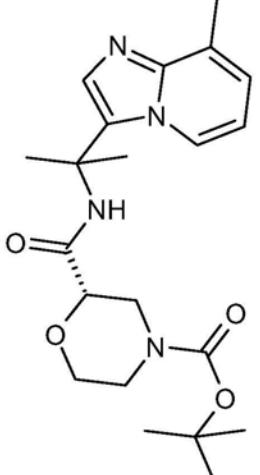
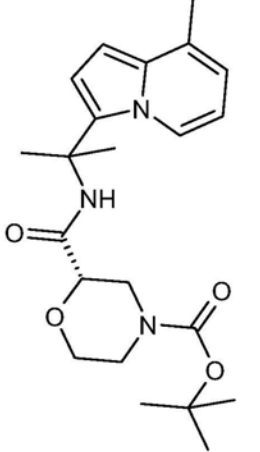
49g		实施例 35g (79 mg, 0.33 mmol) 纯化采用快速色谱法 (50% EtOAc 环己烷溶液)	1.15 2	417
49h		实施例 35h (150 mg, 0.63 mmol) 纯化采用快速色谱法 (50% EtOAc 环己烷溶液)	1.12 2	415
49i		实施例 35i (100 mg, 0.40 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	1.13 2	429

[0967]

49j		实施例 35j (100 mg, 0.37 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用制备性 TLC (50% EtOAc 环己烷溶液)	1.32 2	445
49k		实施例 35k (60 mg, 0.24 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (80% EtOAc 环己烷溶液)	0.98 2	431
49l		实施例 35l (30 mg, 0.11 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-30% EtOAc 环己烷溶液)	1.33 2	447

[0968]

49m		实施例 35m (100 mg, 0.38 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	1.32 2	443
49n		实施例 40a (30 mg, 0.13 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (5% MeOH in DCM)	0.80 1	404
49o		实施例 43a (55 mg, 0.13 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	0.77 1	403

49p		实施例 38a (22 mg, 0.13 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	1.32 2	429
49q		实施例 44a (50 mg, 0.22 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	1.02 2	403
49r		实施例 48a (70 mg, 0.37 mmol)HATU 作为偶合剂 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	1.35 2	402

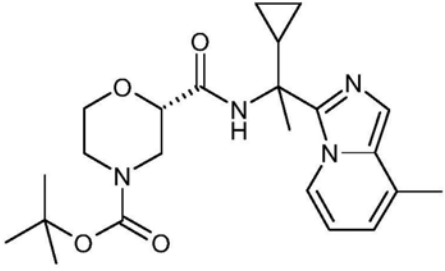
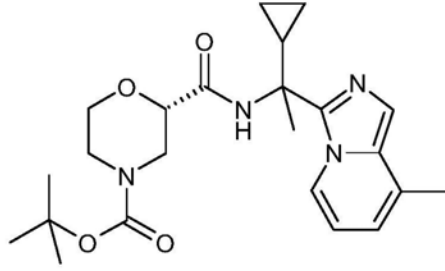
[0970] 实施例49i的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0971] 分离方法

[0972] HPLC装置类型:Waters 600泵,2767自动进样器,UV检测器2489;柱:Daicel chiralpak AD-H,5.0 μ m,250mm \times 20mm;方法:洗脱液己烷/IPA 90:10;流速:15mL/min,温

度:25℃;紫外检测:230nm

[0973]

实施例 49s: 立体异构体 1, 在季碳未知绝对立体化学	实施例 49t: 立体异构体 2, 在季碳未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 18) Rt [min]	HPLC-MS (方法 11): Rt [min]	MS (ESI+): m/z
49s	23.51	2.84	429
49t	23.51	2.84	429

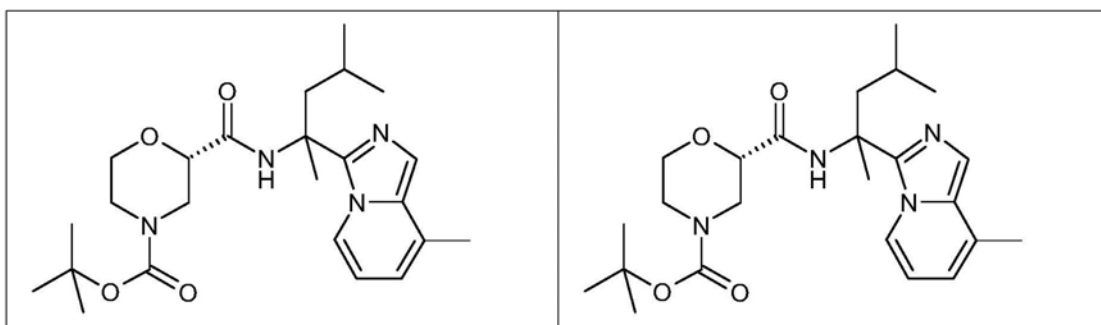
[0974] 实施例49j的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0975] 分离方法

[0976] HPLC装置类型:Waters 600泵,2767自动进样器,UV检测器2489;柱:Daicel chiralpak AD-H,5.0μm,250mm×20mm;方法:洗脱剂己烷/IPA 75:25;流速:15mL/min,温度:25℃;紫外检测:230nm

[0977]

实施例 49u: 立体异构体 1, 在季碳未知绝对立体化学	实施例 49v: 立体异构体 2, 在季碳未知绝对立体化学
-------------------------------	-------------------------------



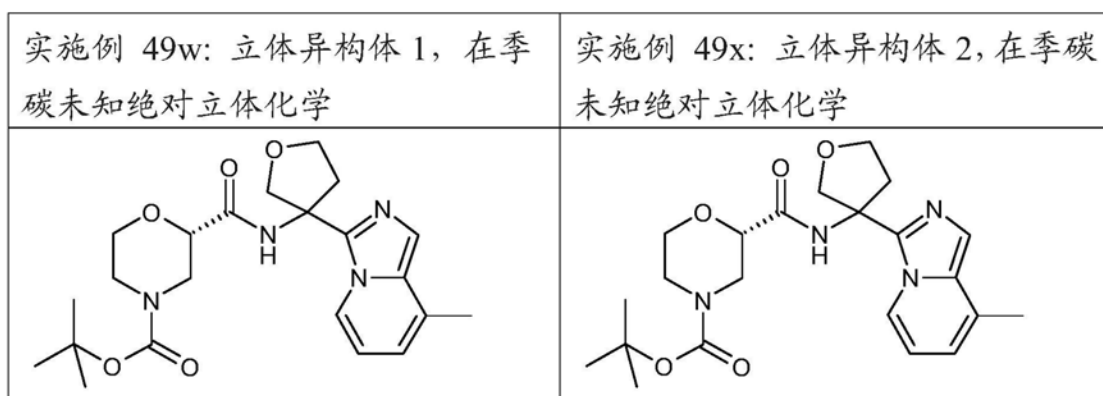
[0978]

实施例	手性 HPLC (方法 16) Rt [min]	UPLC-MS (方 法 2): Rt [min]	MS (ESI+): m/z
49u	5.68	1.32	445
49v	8.24	1.31	445

[0979] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例49k的立体异构体。

[0980] 分离方法

[0981] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak OJ-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇85:15; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm



[0982]

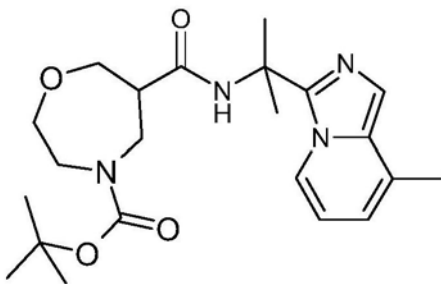
实施例	手性 HPLC (方法 20) Rt [min]	UPLC-MS (方 法 2): Rt [min]	MS (ESI+): m/z
49w	9.47	1.00	431

[0983]

49x	12.60	0.97	431
-----	-------	------	-----

[0984] 实施例50a

[0985]



[0986] 实施例35a (92mg, 0.41mmol), (4-(叔丁氧基羰基)-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (100mg, 0.41mmol), HATU (155mg, 0.41mmol) 和三乙胺 (280μL, 2.04mmol) 悬浮于二氯甲烷 (10mL) 中并在室温下搅拌过夜, 混合物用二氯甲烷稀释, 用水和稀氢氧化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂, 残余物通过快速色谱法 (0-5% MeOH 的 DCM 溶液), 得到标题化合物 (90mg)

[0987] UPLC-MS (方法10): $R_t = 2.39\text{min}$

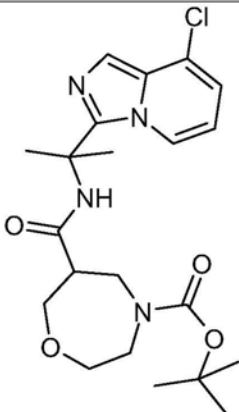
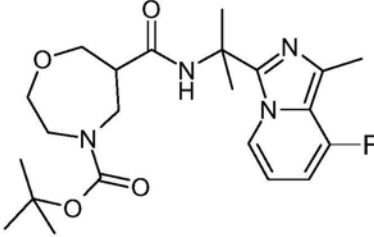
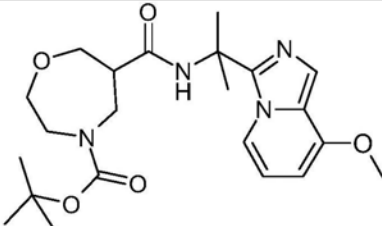
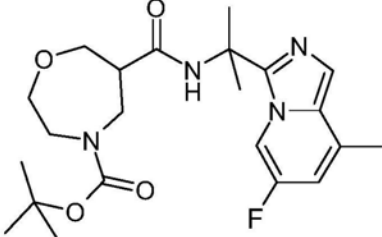
[0988] MS (ESI⁺): $m/z = 417$ (M+H)⁺

[0989] 类似于实施例50a的制备来合成实施例:

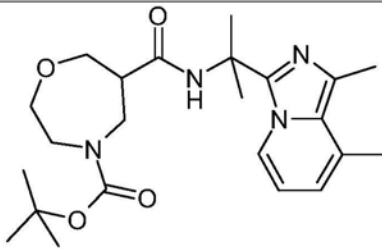
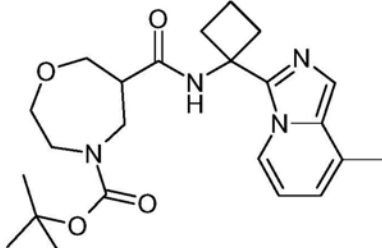
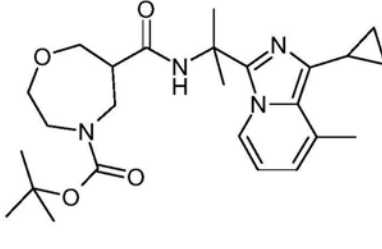
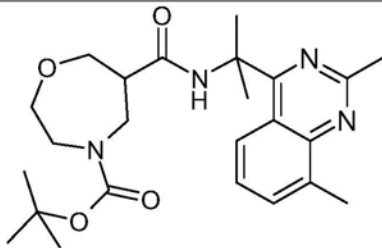
[0990]

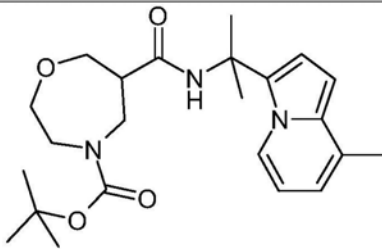
实施例	结构	反应物 条件	HPLC-MS 或 UPLC-MS R_t [min], 方法	MS (ESI ⁺ 或 APCI ⁺ , m/z) (M+H) +
-----	----	-----------	--	--

[0991]

50b		实施例 35b (100 mg, 0.41 mmol) 纯化采用快速色谱法 (0-100% EtOAc 环己烷溶液)	4.20 7a	437
50c		实施例 35d (70 mg, 0.29 mmol) 纯化采用制备性 RP-HPLC	1.07 2	435
50d		实施例 35e (100 mg, 0.41 mmol) 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	2.39 11	433
50e		实施例 35f (110 mg, 0.45 mmol) 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	1.53 4a	435

[0992]

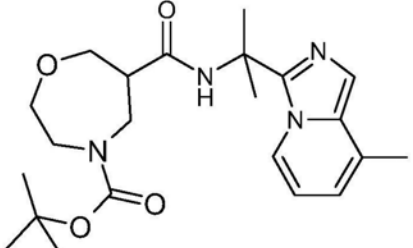
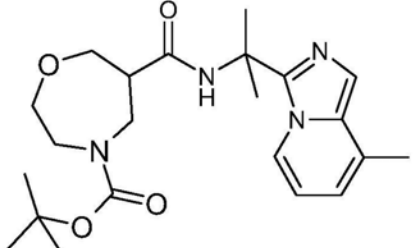
50f		实施例 35g (100 mg, 0.42 mmol) 纯化采用快速色谱法 (30-100% EtOAc 环己烷溶液)	1.07 2	431
50g		实施例 35h (96 mg, 0.40 mmol) 纯化采用快速色谱法 (EtOAc)	1.05 2	429
50h		实施例 35n (76 mg, 0.29 mmol) 纯化采用快速色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷溶液)	4.86 7a	457
50i		实施例 38a (119 mg, 0.55 mmol) 纯化采用制备性 RP-HPLC	1.93 4a	443

[0993] 50j		实施例 48a (100 mg, 0.53 mmol) 纯化采用快速 色谱法 (0-50% EtOAc 环己烷 溶液)	1.29 2	416
------------	---	--	-----------	-----

[0994] 实施例50a的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0995] 分离方法

[0996] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇95:5; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[0997]	实施例 50k: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50l: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
		

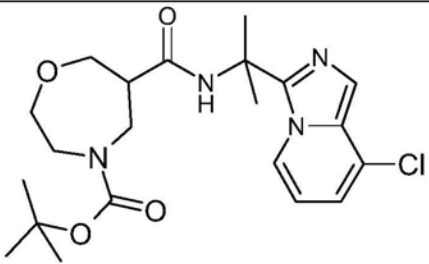
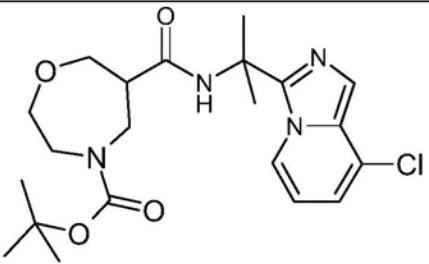
实施例	手性 HPLC (方法 21) Rt [min]
50k	14.34
50l	15.49

[0998] 实施例50b的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[0999] 分离方法

[1000] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇92:8; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1001]

实施例 50m: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50n: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

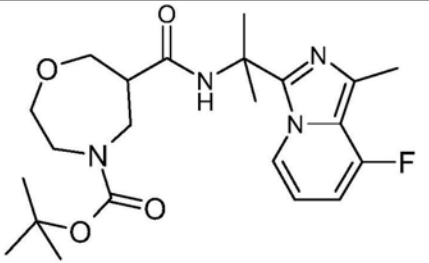
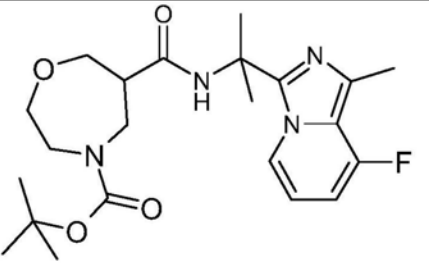
实施例	手性 HPLC (方法 18) Rt [min]
50m	14.75
50n	15.68

[1002] 实施例50c的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1003] 分离方法

[1004] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇95:5; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1005]

实施例 50o: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50p: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

[1006]

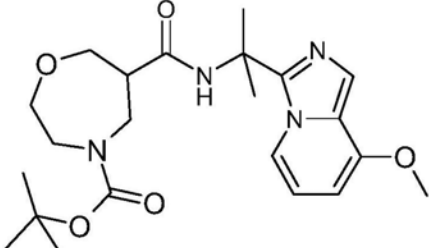
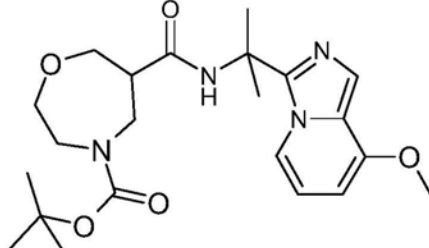
实施例	手性 HPLC (方法 17) Rt [min]
50o	4.80
50p	5.31

[1007] 实施例50d的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1008] 分离方法

[1009] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1010]

实施例 50q: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50r: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 17) Rt [min]
50q	16.53
50r	19.24

[1011] 实施例50f的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

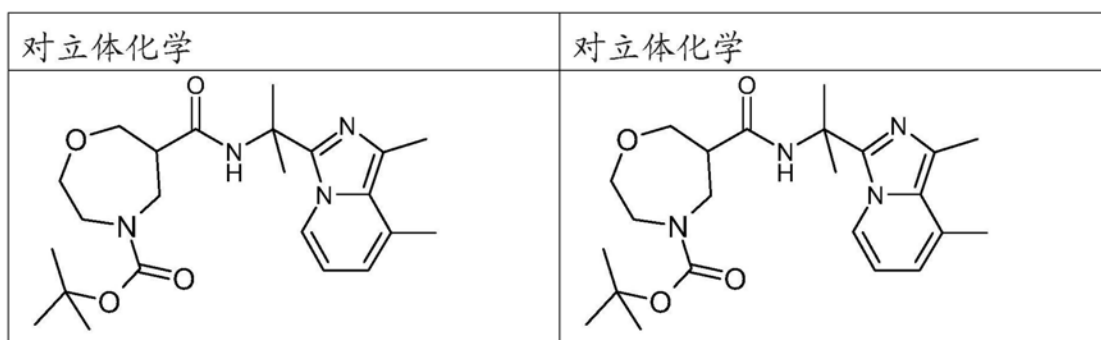
[1012] 分离方法

[1013] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇92:8; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1014]

实施例 50s: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50t: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
----------------------------	----------------------------

[1015]



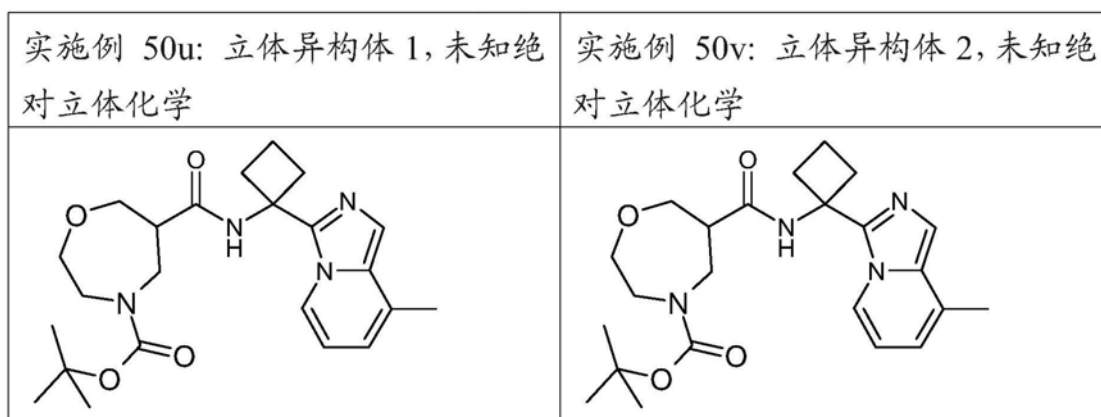
实施例	手性 HPLC (方法 18) Rt [min]
50s	5.49
50t	6.34

[1016] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例50g的立体异构体。

[1017] 分离方法

[1018] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1019]



实施例	手性 HPLC (方法 16) Rt [min]
50u	4.52

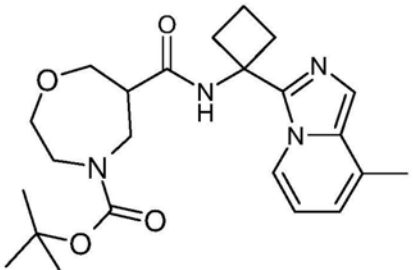
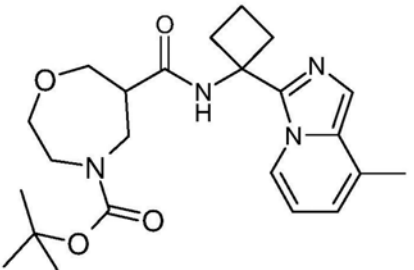
[1020]

50v	5.55
-----	------

[1021] 使用手性固定相通过HPLC分离实施例50g的立体异构体。

[1022] 分离方法

[1023] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇80:20; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

	实施例 50u: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50v: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
[1024]		

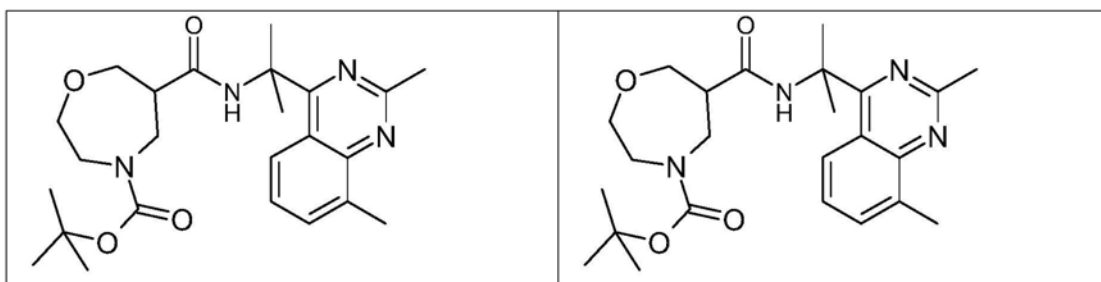
实施例	手性 HPLC (方法 16) Rt [min]
50u	4.52
50v	5.55

[1025] 实施例50i的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1026] 分离方法

[1027] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇96:4; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1028]	实施例 50w: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50x: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
--------	----------------------------	----------------------------



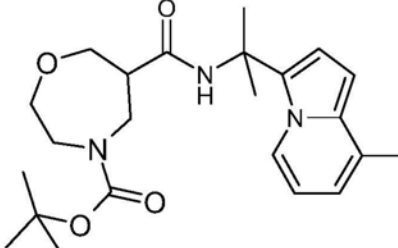
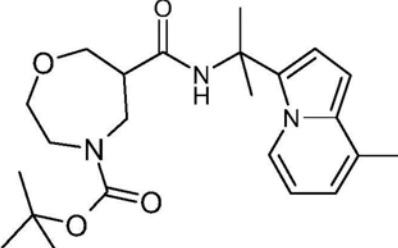
[1029]

实施例	手性 HPLC (方法 15) Rt [min]
50w	6.72
50x	7.30

[1030] 实施例50j的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1031] 分离方法

[1032] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇90:10; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

实施例 50y: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50z: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

[1033]

实施例	手性 HPLC (方法 17) R _t [min]
50y	4.23
50z	4.76

[1034] 实施例50h的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1035] 分离方法

[1036] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇95:5; 流速: 15mL/min, 温度:

25℃;紫外检测:230nm

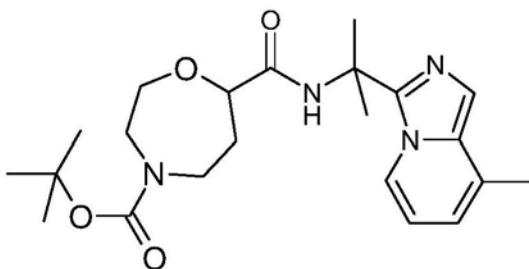
[1037]

实施例 50aa: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 50ab: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

实施例	手性 HPLC (方法 15) R_t [min]
50aa	7.18
50ab	8.81

[1038] 实施例51a

[1039]



[1040] 将实施例35a (120mg, 0.53mmol), 实施例7a (130mg, 0.53mmol), HATU (303mg, 0.80mmol) 和三乙胺 (370μL, 2.66mmol) 悬浮于二氯甲烷 (10mL) 中, 并在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释, 用水和稀氢氧化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法 (0-100% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (115mg)

[1041] UPLC-MS (方法2): R_t = 1.05分钟

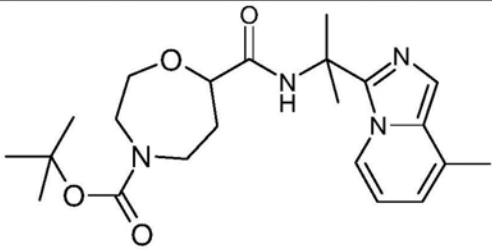
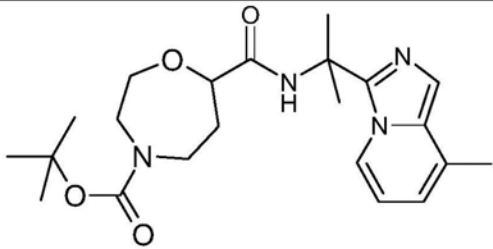
[1042] MS (ESI⁺): m/z = 417 (M+H)⁺

[1043] 实施例51a的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1044] 分离方法

[1045] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0μm, 250mm × 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇88:12; 流速: 15mL/min, 温度: 25℃; 紫外检测: 230nm

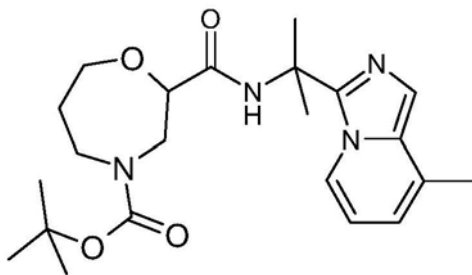
[1046]

实施例 51b: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 51c: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学
	

实施例	手性 HPLC (方法 18) R_t [min]
51b	14.40
51c	15.93

[1047] 实施例52a

[1048]



[1049] 将实施例35a (138mg, 0.61mmol), 4-Boc-2-高吗啉代羧酸 (150mg, 0.61mmol), HATU (232mg, 0.61mmol) 和三乙胺 (425 μ L, 3.05mmol) 悬浮于二氯甲烷) 并在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释, 用水和稀氢氧化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法 (70% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (250mg)

[1050] UPLC-MS (方法2): R_t = 1.08分钟

[1051] MS (ESI⁺): m/z = 417 (M+H)⁺

[1052] 实施例52a的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1053] 分离方法

[1054] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇85:15; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

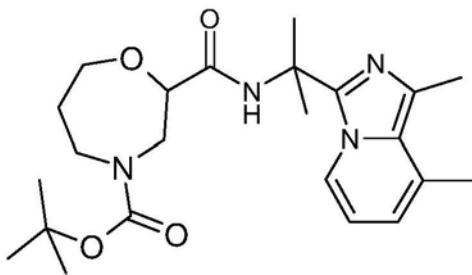
[1055]

实施例 52b: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 52c: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

实施例	手性 HPLC (方法 22) R_t [min]
52b	5.74
52c	6.56

[1056] 实施例52d

[1057]



[1058] 将实施例35g (70mg, 0.29mmol), 4-Boc-2-高吗啉代羧酸 (71mg, 0.29mmol), HATU (110mg, 0.29mmol) 和三乙胺 (208 μ L, 1.50mmol) 悬浮于二氯甲烷) 并在室温下搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释, 用水和稀氢氧化钠水溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法 (70% EtOAc/环己烷) 纯化, 得到标题化合物 (106mg)

[1059] UPLC-MS (方法2): R_t = 1.14分钟

[1060] MS (ESI⁺): m/z = 431 (M+H)⁺

[1061] 实施例52d的立体异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1062] 分离方法

[1063] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱液己烷/乙醇90:10; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1064]

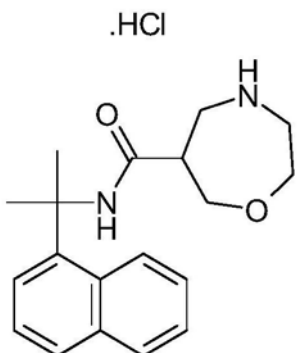
实施例 52e: 立体异构体 1, 未知绝对立体化学	实施例 52f: 立体异构体 2, 未知绝对立体化学

实施例	手性 HPLC (方法 17) R_t [min]
52e	5.33
52f	6.05

[1065] 示例性实施方案

[1066] 实施例1

[1067]

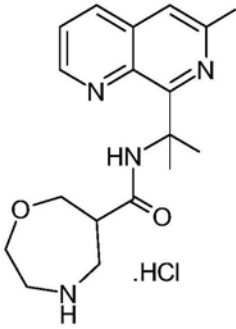


[1068] 将4-叔丁氧基羰基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7mg, 0.011mmol) 加入到HATU (8mg, 0.022mmol) 和DIPEA (6 μ l, 0.035mmol) 在DMF (0.200mL) 中的溶液中; 然后加入在DMF (0.200mL) 中的2-(萘-1-基) 丙-2-胺 (2mg, 0.010mmol), 并在室温下继续搅拌18小时。将反应物在碱性氧化铝垫上过滤, 用DMF/MeOH 9:1 (600 μ l) 洗涤, 然后干燥。将残余物用二噁烷 0.500ml 和 0.200mL 4N HCl 的二噁烷溶液稀释并继续搅拌过夜。蒸发溶剂, 得到标题化合物 (3.5mg, 100%)。

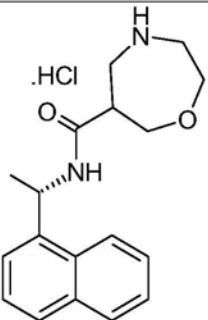
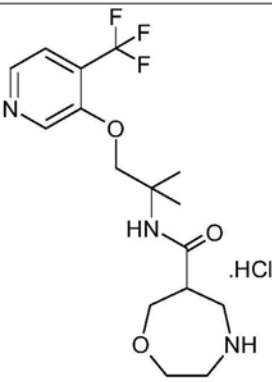
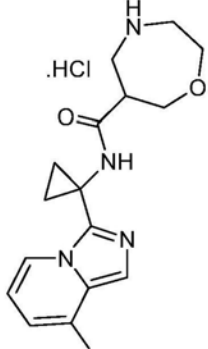
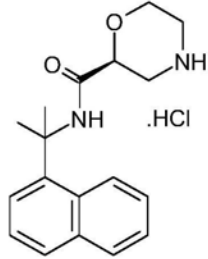
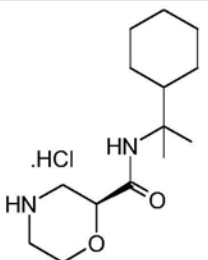
[1069] UPLC-MS (方法4a): R_t = 1.26[1070] MS (ESI⁺): m/z = 313 (M+H)⁺

[1071] 类似于实施例1的制备来合成实施例:

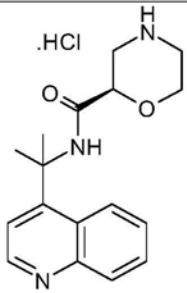
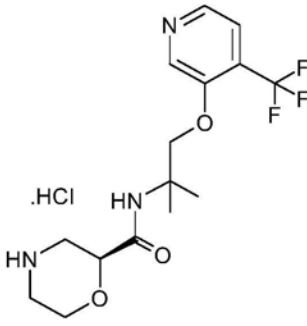
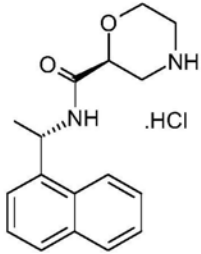
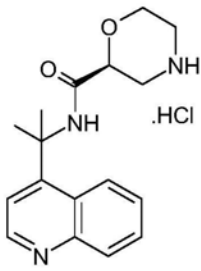
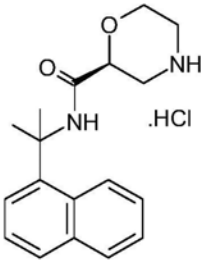
[1072]

实施例	结构	反应物	UPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
2		4-叔-丁氧羰基-1,4-氧 氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7 mg, 0.011 mmol); 实施例 6g (2 mg, 0.010 mmol)	1.20 4a	329

[1073]

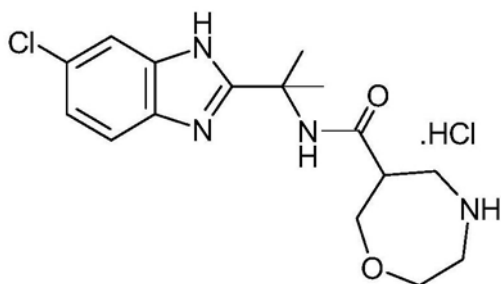
3		4-叔-丁氧羰基-1,4-氧 氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7 mg, 0.011 mmol); (S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺 (1.7 mg, 0.010 mmol)	1.2 3 4a	299
4		4-叔-丁氧羰基-1,4-氧 氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7 mg, 0.011 mmol); 实施例 2b (2.3 mg, 0.010 mmol)	1.15 4a	362
5		4-叔-丁氧羰基-1,4-氧 氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7 mg, 0.011 mmol); 实施例 35c (2.2 mg, 0.010 mmol)	0.95 4a	315
6		(2S)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 2-(萘-1-基)丙-2-胺 (2 mg, 0.010 mmol)	1.37 4a	299
7		(2S)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 2-环己基丙-2-胺盐酸 (1.8 mg, 0.010 mmol)	1.54 4a	255

[1074]

8		(2R)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 实施例 6i (1,9 mg, 0.010 mmol)	0.93 4a	300
9		(2S)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 实施例 2b (2.3 mg, 0.010 mmol)	1.23 4a	348
10		(2S)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); (S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺 (1.7 mg, 0.010 mmol)	1.31 4a	285
11		(2S)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 实施例 6i (1,9 mg, 0.010 mmol)	0.93 4a	300
12		(2R)-4-叔-丁氧羰基吗 啉-2-羧酸 (2.5 mg, 0.011 mmol); 2-(萘-1-基)丙-2-胺 (2 mg, 0.010 mmol)	1.37 4a	299

[1075] 实施例13

[1076]



[1077] 加入TEA (6mL, 44.985mmol), 然后加入TBTU (5.3g, 16.511mmol) 加到4-氯邻苯二胺 (2.1g, 15.001mmol) 和 α -(Boc-氨基) 异丁酸 (3.3g, 16.247mmol) 在THF (50mL) 中的溶液。在室温下搅拌3d后, 将挥发物在减压下蒸发, 将残余物溶于EtOAc中, 用5% 柠檬酸2M NaOH洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物, 通过快速色谱纯化法 (洗脱液 50% EtOAc/环己烷), 得到加合物 (4.2g, 85%) 的混合物。将这种混合物在60°C下在乙酸 (35mL) 中加热过夜。在减压下蒸发挥发物, 得到残余物, 将其吸收在EtOAc中, 用2M NaOH洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并在减压下蒸发, 得到残余物。将此残余物悬浮在DCM (25mL) 中, 并用TFA (10mL) 处理。搅拌持续2h。在减压下蒸发挥发物, 所得残余物用甲基叔丁基醚溶解, 用0.5M HCl洗涤并减压蒸发。将所得混合物吸收并用EtOH蒸发两次, 得到残余物 (3.4g)。将2.5mg这样的残余物 (0.010mmol) 和DIPEA (3 μ l, 0.018mmol) 在DMF (0.200mL) 中的溶液加入到HATU (8mg, 0.022mmol), 4-叔丁氧基羰基-1,4-氧氮杂环庚烷-6-羧酸 (2.7mg, 0.011mmol) 和DIPEA (3 μ l, 0.018mmol) 的DMF (0.200mL) 溶液中, 室温继续搅拌过夜。将反应物在碱性氧化铝垫上过滤, 用DMF/MeOH 9:1 (600 μ l), 然后干燥。将残余物用二噁烷0.500ml和0.200mL 4N HCl的二噁烷溶液稀释并继续搅拌过夜。蒸发溶剂, 得到标题化合物 (3.7mg, 100%)。

[1078] UPLC-MS (方法4a): Rt=0.98

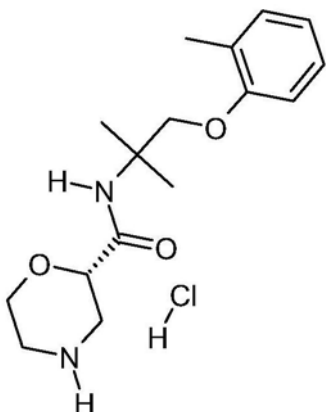
[1079] MS (ESI+): m/z=337 (M+H)⁺

[1080] 类似于实施例13的制备来合成实施例:

[1081]	实施例	结构	反应物	UPLC-MS S Rt [min],	MS (ESI+, m/z) (M+H) ⁺
[1082]	14		(2S)-4-叔-丁氧 羰基吗啉-2-羧 酸 (2.5 mg, 0.011 mmol);	方法 1.01 4a	323

[1083] 实施例15

[1084]



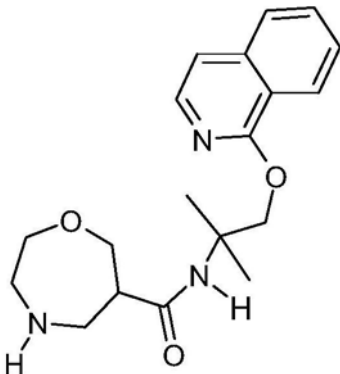
[1085] 将实施例3a (80mg, 0.204mmol) 溶解在MeOH (1mL) 中, 然后滴加2M乙醚 (1mL, 2mmol) 中的氯化氢。在室温下继续搅拌6小时。除去溶剂, 得到标题化合物 (56mg, 84%)。

[1086] HPLC-MS (方法7): $R_t = 6.03\text{min}$

[1087] MS (APCI+): $m/z = 293 (M+H)^+$

[1088] 实施例16 (外消旋混合物)

[1089]

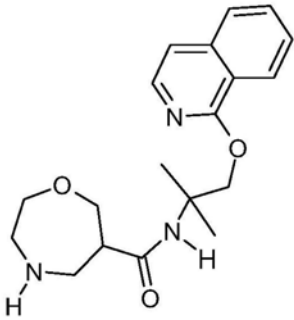
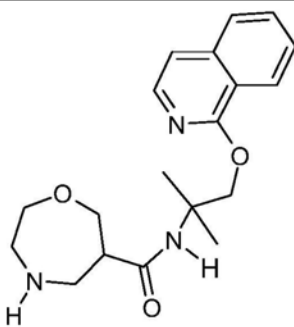


[1090] 加入在二噁烷 (2mL, 8.0mmol) 中的4M氯化氢至溶于DCM (2mL) 中的实施例3b (80mg, 0.180mmol) 中并继续搅拌3小时。通过加入甲醇氨将反应混合物碱化, 加入水和DCM, 分离有机层, 通过相分离器筒干燥并蒸发溶剂, 得到残余物, 将其通过制备型HPLC纯化 (固定相 XTerra C18 OBD, $5\mu\text{m} \times 30 \times 100$ 毫米流动相: ACN/H₂O + NH₄COOH 5mM)。合并含有标题化合物的级分, 减压蒸发ACN。水层用DCM萃取, 分离, 蒸发DCM, 得到标题化合物 (38mg, 61%)。

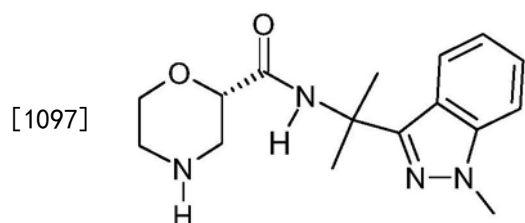
[1091] HPLC-MS (方法10): $R_t = 3.38\text{min}$

[1092] MS (ESI+): $m/z = 344 (M+H)^+$

[1093] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H)+
[1094] 17 (单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 3c (120 mg, 0,271 mmol)	3.37 7a	344
[1095] 18 (单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 3d (120 mg, 0,271 mmol)	3.35 7a	344

[1096] 实施例19



[1098] 将实施例8a (79mg, 98% 含量, 0.192mmol) 悬浮于MeOH/水1:1 (1mL/1mL) 中, 并在微波照射 (150℃) 下加热35分钟。将反应混合物装载到SCX筒上。在用甲醇氨洗脱得到的馏分在减压下蒸发, 得到标题化合物 (54mg, 93%) ,

[1099] HPLC-MS (方法11) :Rt=1.85min

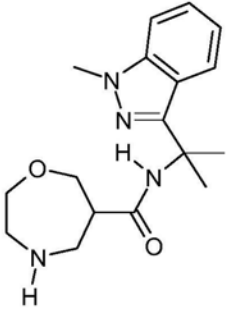
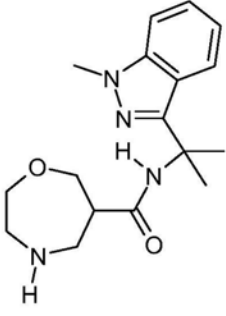
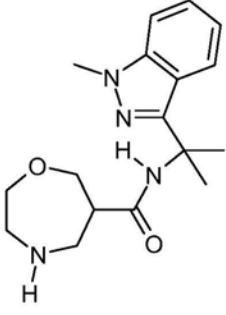
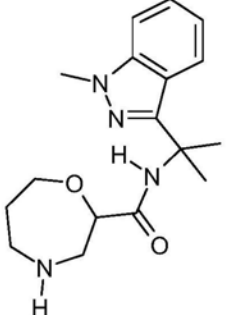
[1100] MS (ESI+) :m/z=303 (M+H) +

[1101] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

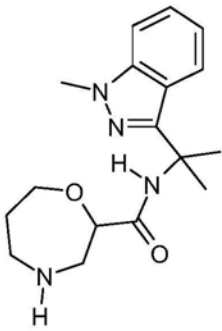
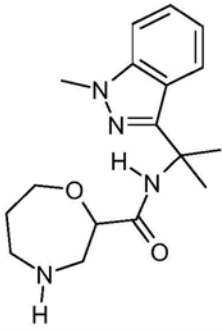
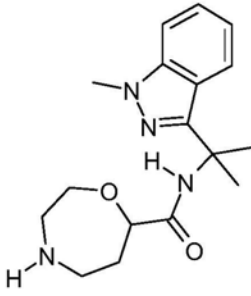
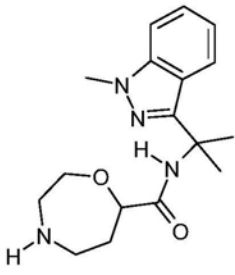
[1102]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+ or APCI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	----------------------------	--

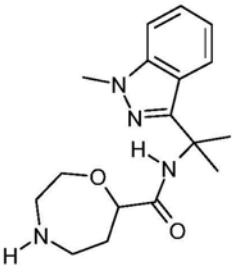
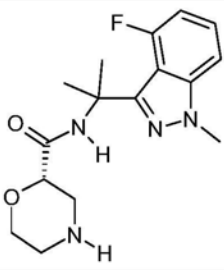
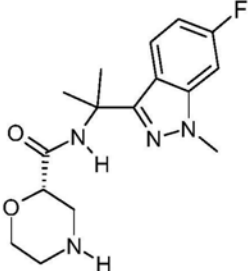
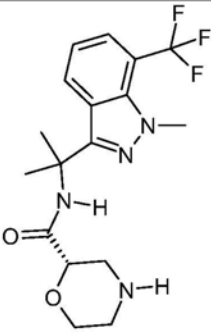
[1103]

20 (外消旋混合物)		实施例 8b (20 mg, 0.048 mmol)	2.72 7a	317
21 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8c (67 mg, 0.161 mmol)	2.75 7a	317
22 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8d (50 mg, 0.120 mmol)	2.75 7a	317
23 (外消旋混合物)		实施例 8e (50 mg, 98% 含量, 0.118 mmol)	3.00 7a	317

[1104]

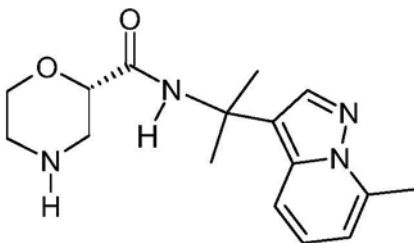
24(单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 8f (130 mg, 0.312 mmol)	3.40 7a	317
25(单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 8g (110 mg, 0.264 mmol)	3.40 7a	317
26 (外消旋 混合物)		实施例 8h (20 mg, 98% 含 量, 0.047 mmol)	1.98 11	317
27(单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 8i (33 mg, 0.078 mmol)	3.00 7a	317

[1105]

28 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8j (33 mg, 0.079 mmol)	3.07 7a	317
29		实施例 8k (120 mg, 27% 含量, 0.077 mmol)	3.23 7a	321
30		实施例 8l (100 mg, 40% 含量, 0.095 mmol)	3.15 7a	321
31		实施例 8m (210 mg, 60% 含量, 0.268 mmol)	2.63 10	371

[1106] 实施例32

[1107]



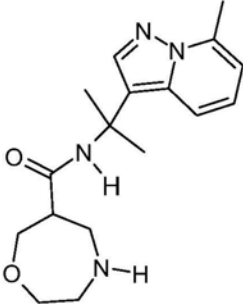
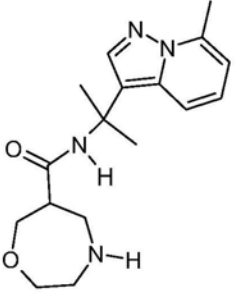
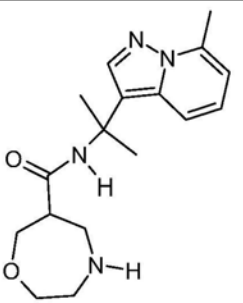
[1108] 向DCM(4.4mL)中的实施例8n(154mg, 95%含量, 0.363mmol)和2,6-二甲基吡啶(127μL, 1.090mmol)中加入叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(191μL, 0.832mmol)。2小时后,反应混合物用饱和氯化铵和盐水洗涤。将有机层分离并用相分离器筒干燥并真空蒸发,得到在-30℃下溶解于THF(4.6mL)中的残余物,并用四丁基氟化铵(1.0M,在THF中,399μL, 0.399mmol)。在-30℃下搅拌30分钟后,减压蒸发挥发物,所得残余物通过快速色谱法纯

化(洗脱剂为0-10%MeOH+1%NH₄OH/DCM)。合并含有标题化合物的级分,减压除去挥发物,得到标题化合物(78mg,71%)。

[1109] HPLC-MS(方法7a):Rt=3.18min

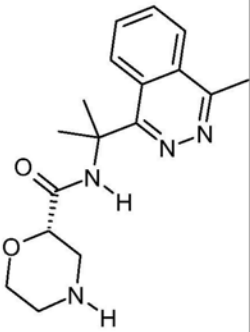
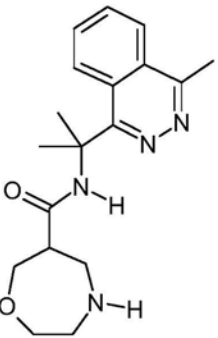
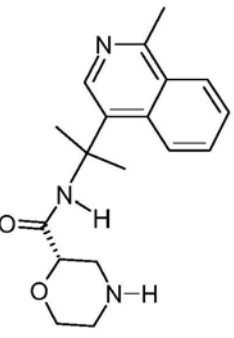
[1110] MS(APCI+):m/z=303(M+H)⁺

[1111] 类似于实施例32的制备来合成实施例:

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H) ⁺
[1112] 33 (外消旋混合物)		实施例 8o (60 mg, 98% 含量, 0,141 mmol)	3.05 7a	317
34 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8p (44 mg, 0,105 mmol)	2.98 7a	317
[1113] 35 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8q (42 mg, 0,101 mmol)	3.02 7a	317

[1114] 类似于实施例19的制备来合成实施例:

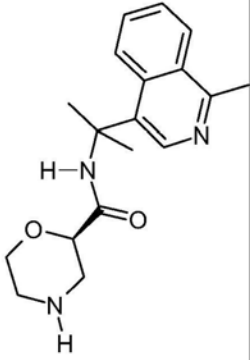
[1115]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H)+
36		实施例 8r (35 mg, 0,084 mmol)	2.73 7a	315
37 (外消旋混合物)		实施例 8s (10 mg, 0,023 mmol)	2.48 7a	329
38		实施例 8t (60 mg, 95% 含量, 0,138 mmol)	3.27 7a	314

[1116]

[1117] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

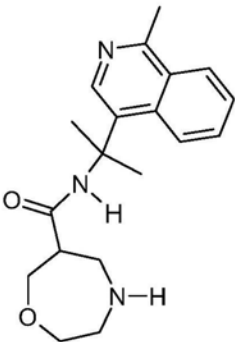
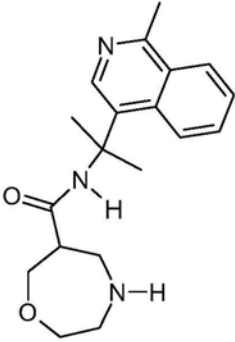
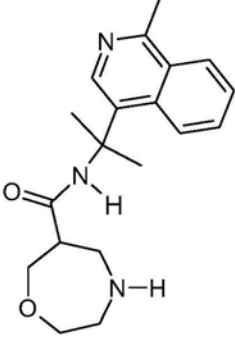
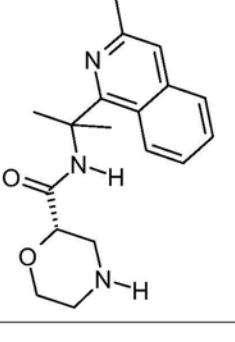
[1118]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
39		实施例 8u (15 mg, 0,036 mmol)	1.81 11	314

[1119] 类似于实施例19的制备来合成实施例：

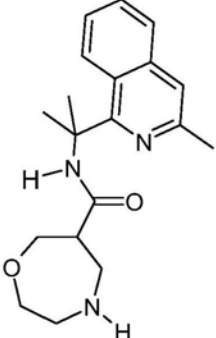
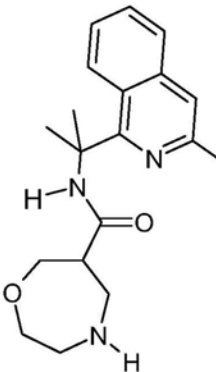
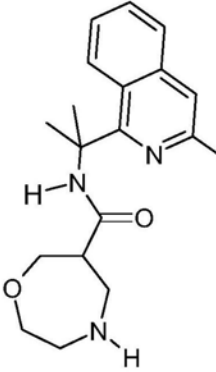
[1120]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	----------------------------	-----------------------------

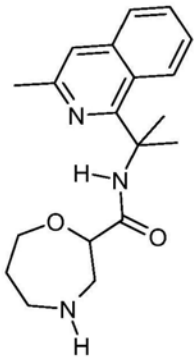
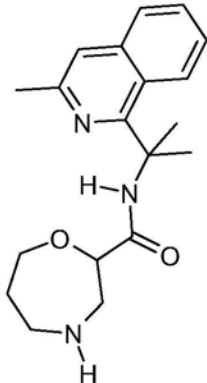
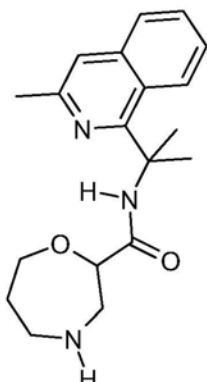
40 (外消旋混合物)		实施例 8v (24 mg, 98% 含量, 0,055 mmol)	1.70 11	328
41 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8w (42 mg, 0,097 mmol)	0.75-1.55 10	328
42 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8y (51 mg, 0,119 mmol)	0.75-1.57 10	328
43		实施例 8z (149 mg, 0,359 mmol)	2.38 11	314

[1122] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

[1123]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+ or APCI+, m/z) (M+H)+
44 (外消旋混合物)		实施例 8aa (35 mg, 0,082 mmol)	3.57 7a	328
45 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8ab (80 mg, 0,187 mmol)	2.25 11	328
46 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8ac (70 mg, 0,164 mmol)	2.22 11	328

[1124]

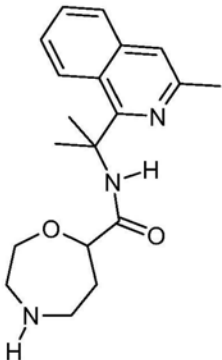
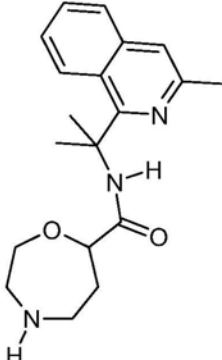
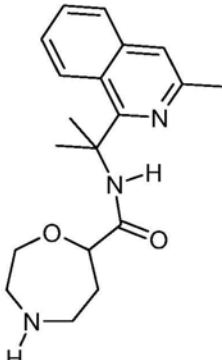
47 (外消旋混合物)		实施例 8ad (48 mg, 0,112 mmol)	4.08 7a	328
48 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8ae (60 mg, 0,140 mmol)	4.02 7a	328
49 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8af (60 mg, 0,140 mmol)	4.02 7a	328

[1125] 类似于实施例19的制备来合成实施例:

[1126]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	----------------------------	---------------------------------

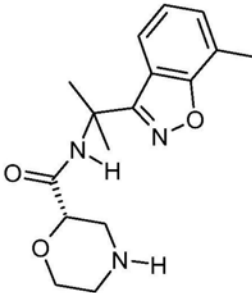
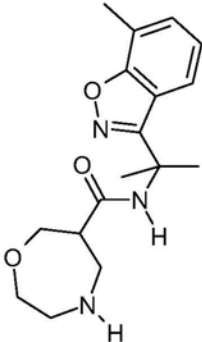
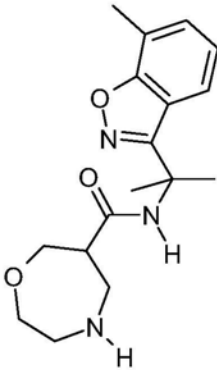
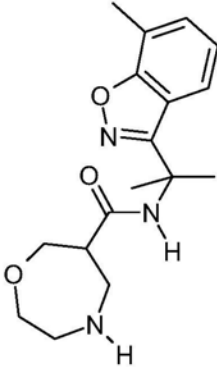
[1127]

50 (外消旋混合物)		实施例 8ag (15 mg, 95% 含量, 0,033 mmol)	3.87 7a	328
51 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8ah (27 mg, 0,062 mmol)	3.92 7a	328
52 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 8ai (20 mg, 0,047 mmol)	3.93 7a	328

[1128] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

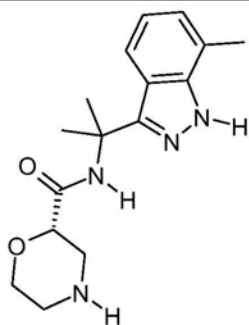
[1129]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+ or APCI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	----------------------------	--

53		实施例 13a (98 mg, 95% 含量, 0,231 mmol)	2.05 11	304
54 (外消旋混合物)		实施例 13b (70 mg, 95% 含量, 0,159 mmol)	1.92 11	318
55 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 13c (52 mg, 0,125 mmol)	3.32 7a	318
56 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 13d (52 mg, 0,123 mmol)	3.28 7a	318

[1131]

57



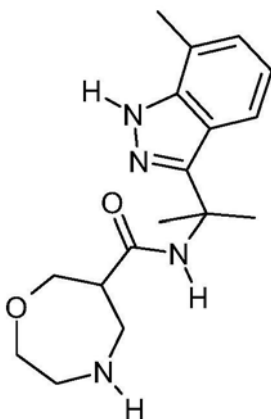
实施例 18a
(72 mg, 0.179
mmol)

3.10
7a

303

[1132] 实施例58 (外消旋混合物)

[1133]



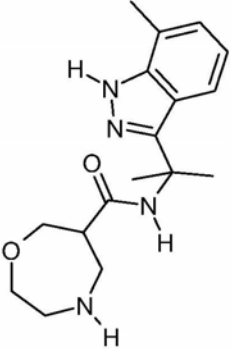
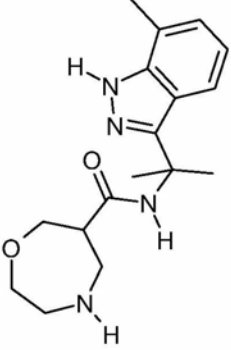
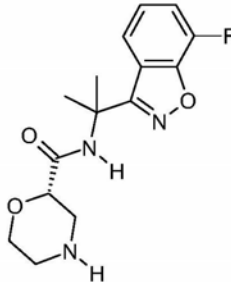
[1134] 将实施例18b (75mg, 0.137mmol) 在0℃下悬浮于DCM (1mL) 中, 加入TFA (0.5mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟, 并在真空下除去溶剂。将残余物在DCM和NaHCO₃水溶液之间分配。水相在减压下蒸发, 残余物用异丙醇处理。将未溶解的物质过滤掉, 在减压下蒸发挥发物, 并将残余物加载到SCX柱上, 用DCM/MeOH洗涤, 并用7M氨的MeOH溶液洗脱。在真空下除去溶剂, 得到残留物, 通过快速色谱纯化 (洗脱剂DCM/MeOH/NH₄OH 100/0/0至80/20/0.2)。合并含有标题化合物的级分, 减压除去挥发物, 得到标题化合物 (23mg, 53%)。

[1135] HPLC-MS (方法11) : Rt=1.65min

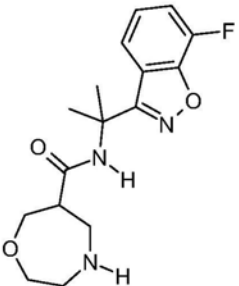
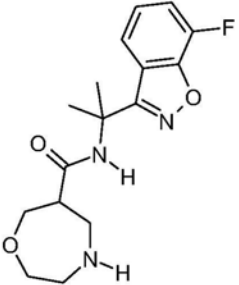
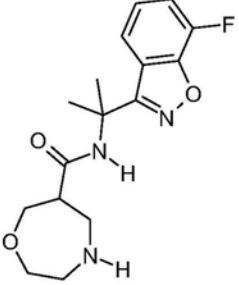
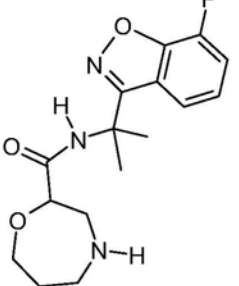
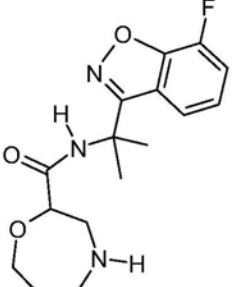
[1136] MS (ESI⁺) : m/z=317 [M+H]⁺

[1137] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

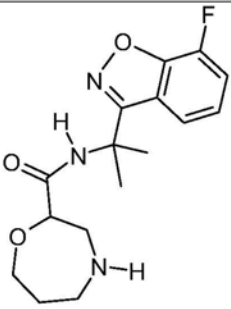
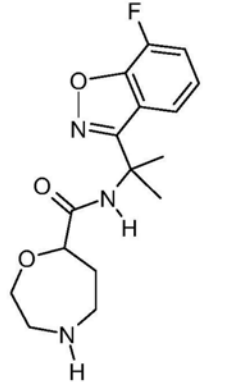
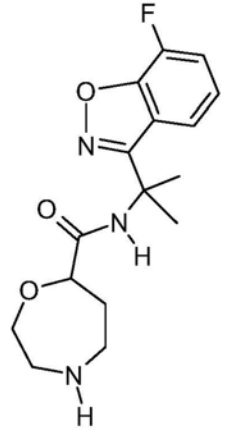
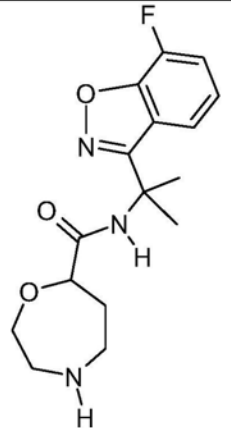
[1138]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+ 或 APCI+, m/z) (M+H)+
59 (单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 23b (25 mg, 0.061 mmol)	2.85 7a	317
60 (单立体 异构体, 未 知绝对立体 化学)		实施例 23c (24 mg, 0.058 mmol)	2.85 7a	317
61		实施例 29a (160 mg, 0.393 mmol)	1.96 11	308

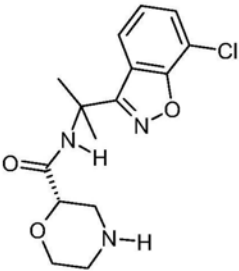
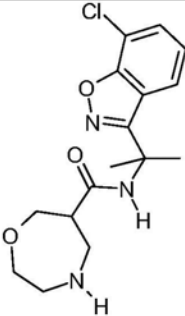
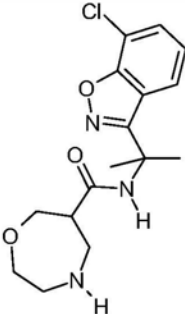
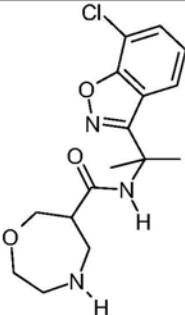
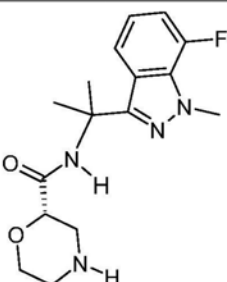
[1139]

62 (外消旋混合物)		实施例 29b (25 mg, 0,059 mmol)	3.24 7a	322
63 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29c (40 mg, 0,095 mmol)	3.20 7a	322
64 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29d (50 mg, 0,119 mmol)	3.15 7a	322
65 (外消旋混合物)		实施例 29e (50 mg, 0,119 mmol)	3.24 7a	322
66 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29f (30 mg, 0,071 mmol)	3.22 7a	322

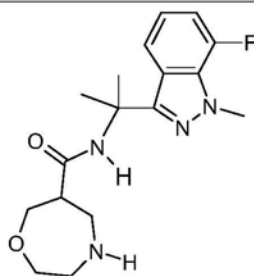
[1140]

67 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29g (50 mg, 0,119 mmol)	3.16 10	322
68 (外消旋混合物)		实施例 29h (50 mg, 0,119 mmol)	3.20 7a	322
69 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29i (50 mg, 0,119 mmol)	3.20 7a	322
70 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29j (60 mg, 0,142 mmol)	3.20 7a	322

[1141]

71		实施例 29k (140 mg, 90% 含量, 0,297 mmol)	3.58 7a	324
72 (外消旋混合物)		实施例 29l (90 mg, 0,206 mmol)	3.52 7a	338
73 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29m (69 mg, 0,157 mmol)	3.47 7a	338
74 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 29n (71 mg, 0,161 mmol)	3.47 7a	338
75		实施例 32a (112 mg, 98% 含量, 0,261 mmol)	2.08 11	321

[1142]

76 (外消旋
混合物)实施例 32b
(22 mg, 0,051
mmol)3.27
7a

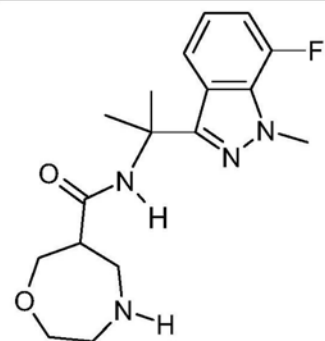
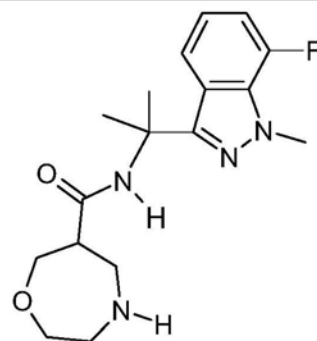
335

[1143] 实施例76的对映异构体通过使用手性固定相的HPLC分离。

[1144] 分离方法

[1145] HPLC装置类型: Waters 600泵, 2767自动进样器, UV检测器2489; 柱: Daicel chiralpak AD-H, 5.0 μ m, 250mm \times 20mm; 方法: 洗脱剂己烷/IPA 75:25; 流速: 15mL/min, 温度: 25 $^{\circ}$ C; 紫外检测: 230nm

[1146]

实施例 77: 立体异构体 1, 未知绝对
立体化学实施例 78: 立体异构体 2, 未知绝对
立体化学

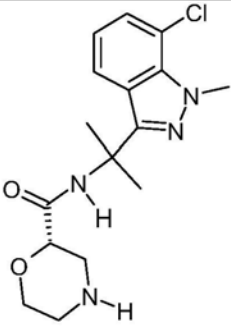
实施例	手性 HPLC (方法 16) R_t [min]	HPLC-MS (方法 7a): R_t [min]	MS (APCI+): m/z
77	4.73	3.22	335
78	6.21	3.17	335

[1147] 类似于实施例19的制备来合成实施例:

[1148]

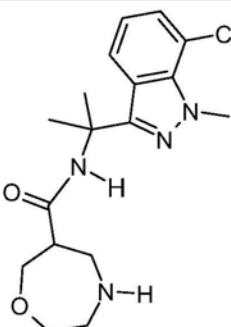
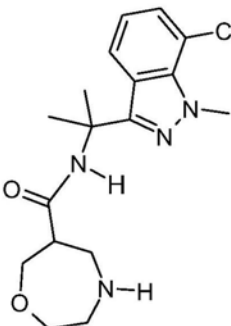
实施例	结构	反应物	HPLC-MS	MS
-----	----	-----	---------	----

[1149]

			Rt [min], 方法	(ESI+, m/z) (M+H)+
79		实施例 32c (93 mg, 0,213 mmol)	2.42 11	337

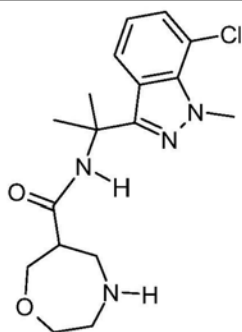
[1150] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

[1151]

实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (ESI+, m/z) (M+H)+
80 (外消旋混合物)		实施例 32d (40 mg, 80% 含量, 0,071 mmol)	2.20 11	351
81 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32e (42 mg, 0,093 mmol)	2.18 11	351

[1152]

82 (单立体
异构体, 未
知绝对立体
化学)



实施例 32f
(38 mg, 0,084
mmol)

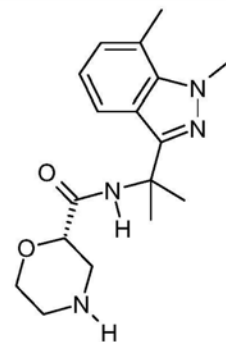
2.18
11

351

[1153] 类似于实施例19的制备来合成实施例:

[1154]

83



实施例 32g (127
mg, 0,305 mmol)

2.26
11

317

[1155] 类似于实施例16的制备来合成实施例:

[1156]

实施例

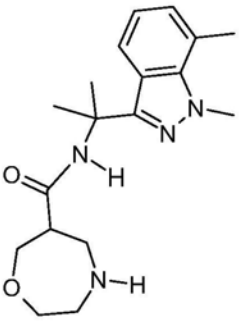
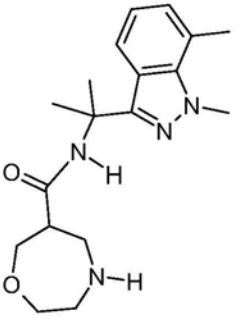
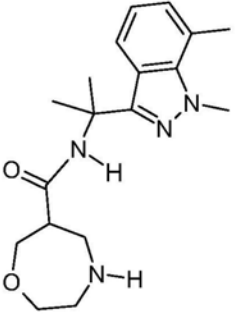
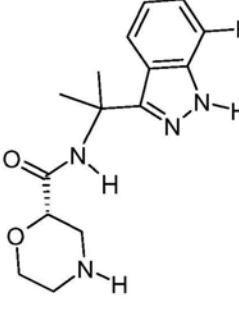
结构

反应物

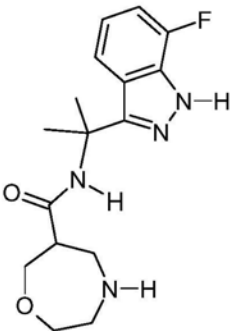
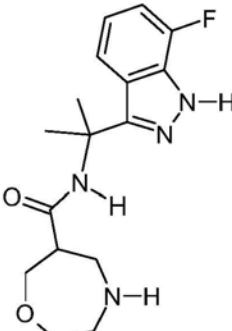
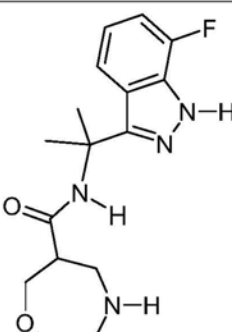
HPLC-MS
Rt [min],
方法

MS
(ESI+ 或
APCI+,
m/z)
(M+H
)⁺

[1157]

84 (外消旋混合物)		实施例 32h (65 mg, 0,151 mmol)	3.30 7a	331
85 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32i (66 mg, 0,153 mmol)	3.23 7a	331
86 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32j (62 mg, 0,144 mmol)	3.23 7a	331
87		实施例 32k (66 mg, 98% 含量, 0,159 mmol)	1.68 11	307

[1158]

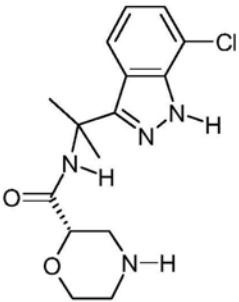
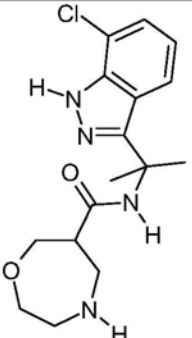
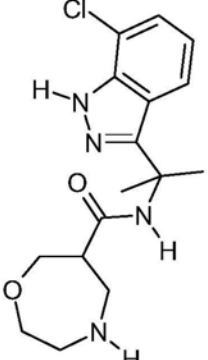
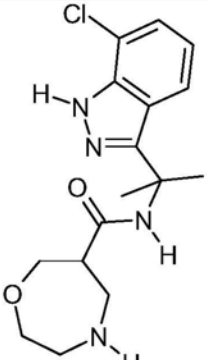
88 (外消旋混合物)		实施例 32l (17 mg, 82% 含量, 0,033 mmol)	1.49 11	321
89 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32m (30 mg, 0,071 mmol)	2.68 7a	321
90 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32n (29 mg, 0,068 mmol)	2.58 7a	321

[1159] 类似于实施例19的制备来合成实施例:

[1160]

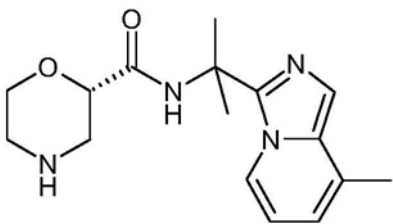
实施例	结构	反应物	HPLC-MS Rt [min], 方法	MS (APCI+, m/z) (M+H)+
-----	----	-----	----------------------------	---------------------------------

[1161]

91		实施例 32o (71 mg, 0,168 mmol)	3.15 7a	323
92 (外消旋混合物)		实施例 32p (40 mg, 82% 含量, 0,075 mmol)	2.98 7a	337
93 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32q (24 mg, 0,055 mmol)	3.03 7a	337
94 (单立体异构体, 未知绝对立体化学)		实施例 32r (22 mg, 0,050 mmol)	3.00 7a	337

[1162] 实施例95

[1163]



[1164] 将实施例49a (151mg, 0.33mmol) 溶于无水甲醇 (2mL) 中, 然后加入乙醚 (1.9mL,

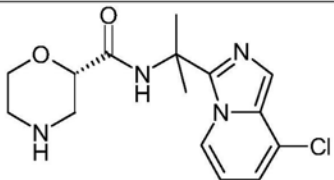
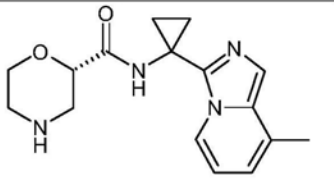
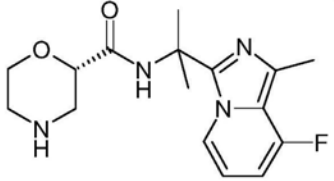
3.8mmol) 中的2M氯化氢。将混合物搅拌直到Boc基团已经完全除去,然后蒸发溶剂。将混合物重新溶解在甲醇中,加载到预洗的SCX柱上,用甲醇洗涤并用氨在甲醇中的溶液洗脱。蒸发溶剂,残余物在真空下干燥,得到标题化合物(83mg,91%)。

[1165] HPLC-MS (方法11): $R_t=1.70\text{min}$

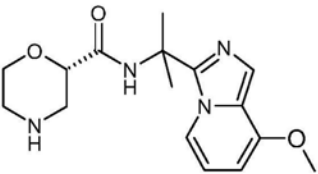
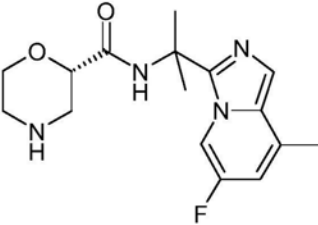
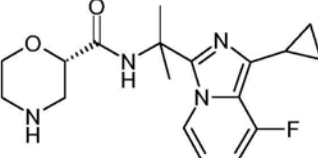
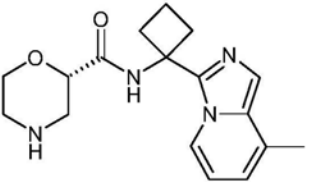
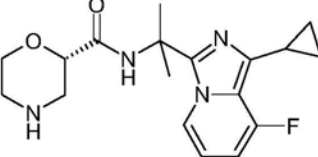
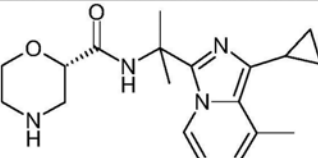
[1166] MS (ESI⁻): $m/z=301$ (M-H)⁻

[1167] 使用所述的酸和溶剂(如果使用)类似于实施例95的制备来合成实施例:

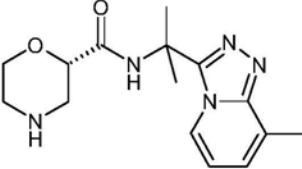
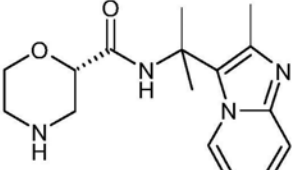
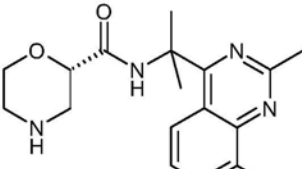
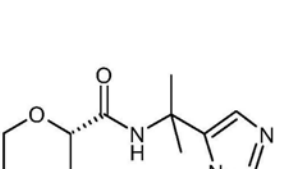
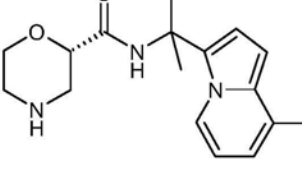
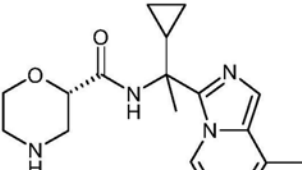
[1168]

实施例	结构	反应物, 酸, 溶剂	HPLC- MS R_t [min], 方法	MS (ESI ⁺ /ESI ⁻ - 或 APCI ⁺ , m/z)
96		实施例 49b, (82 mg, 0.19 mmol), TFA (0.3 mL), DCM (3 mL)	1.74 11	321 [M-H] ⁻
97		实施例 49c, (70 mg, 0.17 mmol), TFA (2 mL)	2.76 7a	301 [M+H] ⁺
98		实施例 49d, (40 mg, 0.10 mmol), TFA (1 mL), DCM (3 mL)	2.97 7a	321 [M+H] ⁺

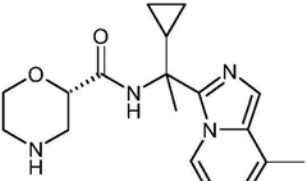
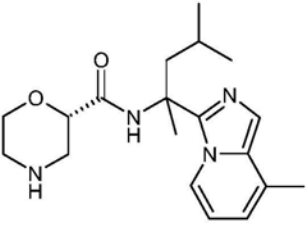
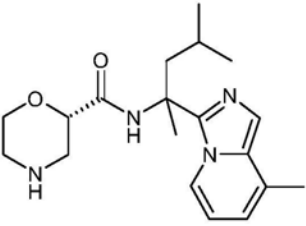
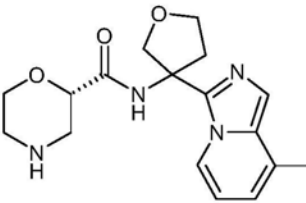
[1169]

99		实施例 49e, (140 mg, 0.33 mmol), TFA (1 mL), DCM (5 mL) 纯化采用制备性 RP-HPLC	1.51 11	319 [M+H] ⁺
100		实施例 49f, (94 mg, 0.22 mmol), TFA (1 mL), DCM (5 mL)	3.02 7a	321 [M+H] ⁺
101		实施例 49g, (128 mg, 0.29 mmol), 2M HCl 的乙醚 (1.55 mL 溶液 MeOH (3 mL)	1.88 11	317 [M+H] ⁺
102		实施例 49h, (240 mg, 0.52 mmol), 2M HCl 的乙醚(2.9 mL)溶液, MeOH (2 mL)	2.83 7a	315 [M+H] ⁺
103		实施例 49l, (40 mg, 0.09 mmol), TFA (2 mL)	2.43 11	347 [M+H] ⁺
104		实施例 49m, (100 mg, 0.23 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.71 7a	343 [M+H] ⁺

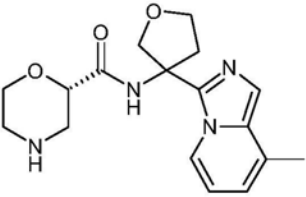
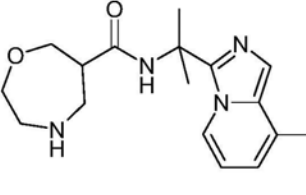
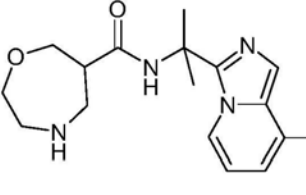
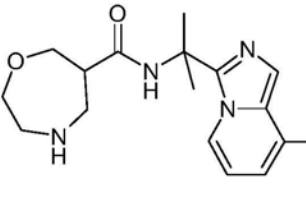
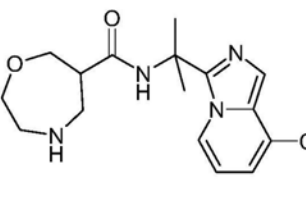
[1170]

105		实施例 49n, (40 mg, 0.09 mmol), TFA (1 mL)	0.30 12	304 [M+H] ⁺
106		实施例 49o, (40 mg, 0.10 mmol), TFA (2 mL)	2.02 7a	303 [M+H] ⁺
107		实施例 49p, (35 mg, 0.08 mmol), TFA (2 mL)	3.32 7a	319 [M+H] ⁺
108		实施例 49q, (120 mg, 60% 含量, 0.18 mmol), TFA (2 mL) DCM (10 mL) 纯化采用制备性 RP-HPLC	2.58 7a	303 [M+H] ⁺
109		实施例 49r, (100 mg, 0.25 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL) 纯化采用制备性 RP-HPLC	3.82 7a	302 [M+H] ⁺
110 单立体 异构体, 在季碳 未知绝		实施例 49s, (60 mg), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.85 11	329 [M+H] ⁺

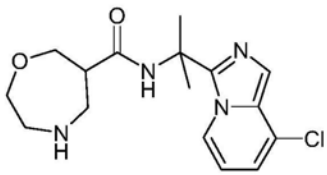
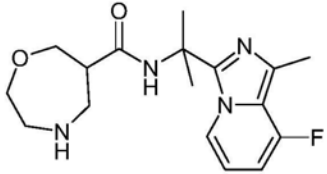
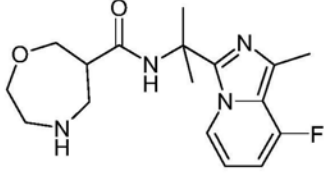
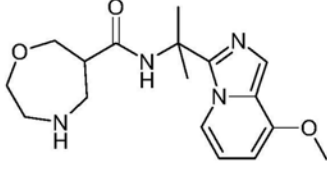
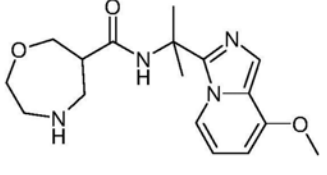
[1171]

对立体 化学				
111 单立体 异构体, 在季碳 未知绝 对体化 学		实施例 49t, (54 mg), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.83 11	329 [M+H] ⁺
112 单立体 异构体, 在季碳 未知绝 对体化 学		实施例 49u, (38 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.34 11	345 [M+H] ⁺
113 单立体 异构体 在季碳 未知绝 对体化 学		实施例 49v, (36 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.33 11	345 [M+H] ⁺
114 单立体 异构体, 在季碳 未知绝 对体化 学		实施例 49w, (30 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.57 7a	331 [M+H] ⁺

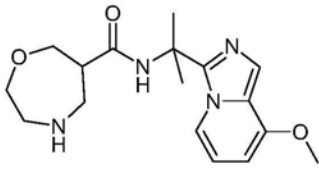
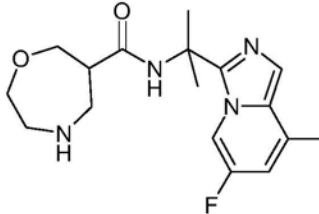
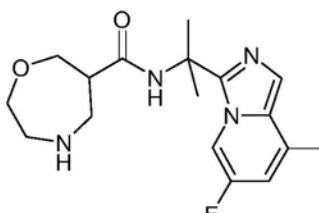
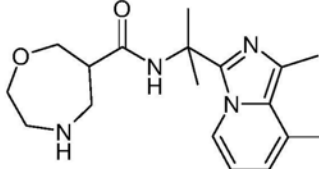
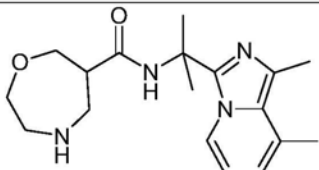
[1172]

115 单立体 异构体 在季碳 未知绝 对立体 化学		实施例 49w, (28 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.68 7a	331 [M+H] ⁺
116 外消旋 混合物		实施例 50a, (7 mg, 0.02 mmol), TFA (0.5 mL) DCM (1 mL)	2.70 7a	317 [M+H] ⁺
117 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50k, (77 mg, 0.18 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.73 7a	317 [M+H] ⁺
118 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50l, (47 mg, 0.11 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.67 7a	317 [M+H] ⁺
119 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50m, (35 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.09 12a	337/339 [M+H] ⁺

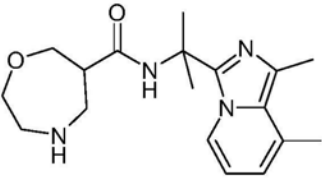
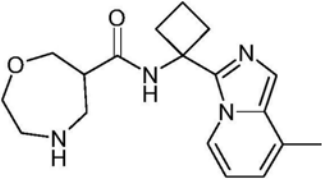
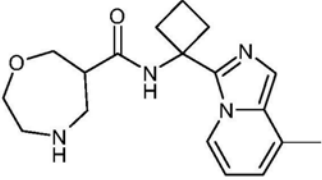
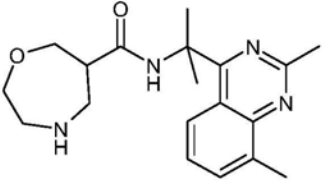
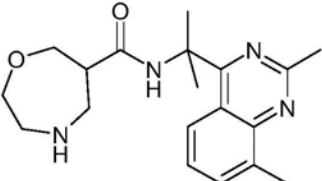
[1173]

120 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50l, (30 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.09 12a	337/339 [M+H] ⁺
121 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50o, (24 mg, 0.06 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.63 11	335 [M+H] ⁺
122 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50p, (21 mg, 0.05 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.64 11	335 [M+H] ⁺
123 外消旋 混合物		实施例 50d, (30 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.67 7a	333 [M+H] ⁺
124 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50q, (14 mg, 0.03 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.54 7a	333 [M+H] ⁺

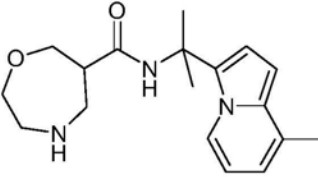
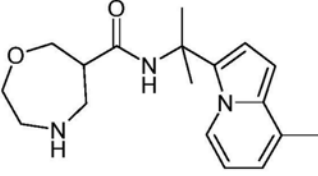
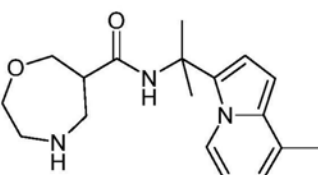
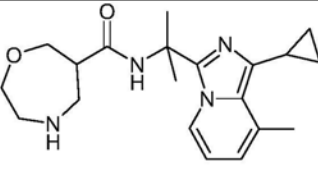
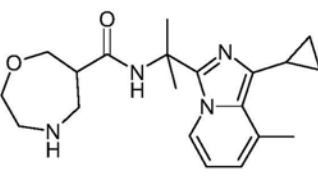
[1174]

125 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50q, (10 mg, 0.02 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	2.54 7a	333 [M+H] ⁺
126 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50e, (40 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL) 分离采用 手性 HPLC (chiralpak AD-H, 己烷/IPA 75/25)	2.98 7a 手性 HPLC 方法 16 5.37	333 [M+H] ⁺
127 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50e, (40 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL) 分离采用 手性 HPLC (chiralpak AD-H, 己烷/IPA 75/25)	2.93 7a 手性 HPLC 方法 16 10.49	333 [M+H] ⁺
128 外消旋 混合物		实施例 50f, (53 mg, 0.12 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	1.72 11	331 [M+H] ⁺
129 单立体 异构体,		实施例 50s, (39 mg, 0.09 mmol), TFA (1 mL)	2.15 12a	331 [M+H] ⁺

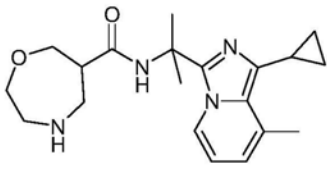
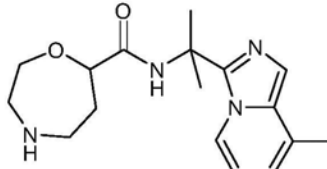
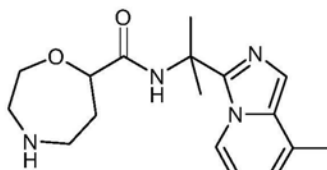
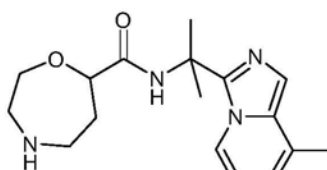
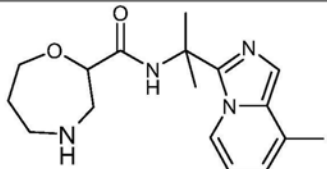
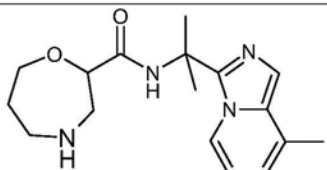
[1175]

未知绝对立体化学		DCM (3 mL)		
130 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50t, (30 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.15 12a	331 [M+H] ⁺
131 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50u, (54 mg, 0.13 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.16 12a	329 [M+H] ⁺
132 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50v, (52 mg, 0.12 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.13 12a	329 [M+H] ⁺
133 外消旋混合物		实施例 50i, (29 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.40 7a	343 [M+H] ⁺
134 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50w, (50 mg, 0.11 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.52 7a	343 [M+H] ⁺

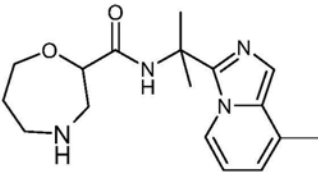
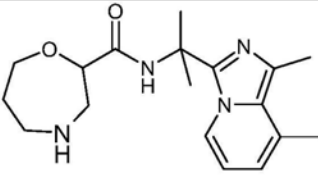
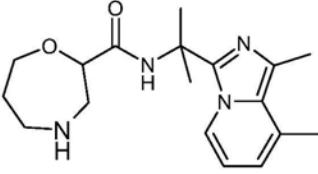
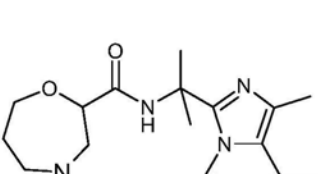
[1176]

对立体化学		纯化采用快速色谱法 (10% MeOH 的 DCM 溶液)		
135 外消旋混合物		实施例 50j, (7 mg, 0.02 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.67 7a	316 [M+H] ⁺
136 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50y, (37 mg, 0.09 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.42 12a	316 [M+H] ⁺
137 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50z, (32 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.40 12a	316 [M+H] ⁺
138 外消旋混合物		实施例 50h, (6 mg, 0.01 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.72 7a	357 [M+H] ⁺
139 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 50aa, (20 mg, 0.04 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.73 7a	357 [M+H] ⁺

[1177]

140 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 50ab, (19 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	3.72 7a	357 [M+H] ⁺
141 外消旋 混合物		实施例 51a, (35 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.72 11	317 [M+H] ⁺
142 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 51b, (35 mg, 0.08 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.63 11	317 [M+H] ⁺
143 单立体 异构体, 未知绝 对立体 化学		实施例 51c, (37 mg, 0.09 mmol), TFA (1 mL) DCM (5 mL)	1.61 11	317 [M+H] ⁺
144 外消旋 混合物		实施例 52a, (52 mg, 0.12 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.75 7a	317 [M+H] ⁺
145 单立体 异构体,		实施例 52b, (74 mg, 0.18 mmol), TFA (1 mL)	2.75 7a	317 [M+H] ⁺

[1178]

未知绝对立体化学		DCM (3 mL)		
146 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 52c, (86 mg, 0.21 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	2.68 7a	317 [M+H] ⁺
147 外消旋混合物		实施例 52d, (32 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	1.93 11	331 [M+H] ⁺
148 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 52e, (22 mg, 0.05 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	1.93 11	331 [M+H] ⁺
149 单立体异构体, 未知绝对立体化学		实施例 52f, (24 mg, 0.06 mmol), TFA (1 mL) DCM (3 mL)	1.92 11	331 [M+H] ⁺

[1179] cAMP测定

[1180] 用人抑生长素4受体进行cAMP测定的方法描述

[1181] SSTR4受体 (Gi偶联) 的激活导致在用毛喉素 (Forskolin) 刺激后抑制细胞内cAMP, 其可以通过使用合适的测定试剂盒和适当的读板器来量化。该技术用于通过使用hSSTR4表达H4细胞的药理作用表征SSTR4受体激动剂。

[1182] 描述:

[1183] 将化合物溶解并稀释在DMSO中。最终的测试溶液含有1%的DMSO。在含有1% DMSO的测定缓冲液 (HBSS, 含有0.1% BSA, 5mM HEPES, 0.5M IBMX, pH7.4) 中制备cAMP标准品 (Lance cAMP 384 Kit; PerkinElmer, Cat#AD0264), 在至少一个板上包括cAMP标准曲线。

[1184] 将细胞离心并悬浮于测定缓冲液(包括1:100稀释的Alexa抗体)中。

[1185] 对于测定5 μ l细胞悬浮液(约5000个细胞/孔)-包括将Alexa抗体(稀释1:100)加入到384孔MTP微量滴定板中,除了为标准曲线保留的一行或列(取决于板布局)。然后加入2 μ l化合物样品作为浓度响应曲线(例如1e-5M至6e-10M),通常一式三份。每个测定包含温育载体对照来代替化合物,作为用于非抑制性cAMP产生(100%CTL;“高值”)的对照,并且温育1 μ M抑生长素作为用于完全抑制和背景(0%CTL;“低值”)的对照。在约10-15分钟的温育时间后,加入3 μ l毛喉素(溶于DMSO,终浓度为15 μ M)。然后将板摇动并在室温下温育60分钟。60分钟后,将10 μ l检测混合物加入所有孔中,然后再进行1小时的温育期。板在适当的读板器中读取。

[1186] 数据的分析基于供体和受体荧光团的时间分辨荧光测量(time-resolved fluorescence measurements)(Ex:320nm;Em1:665nm;Em2:615nm;665/615比例)的“比例”。根据该比例,从标准曲线计算cAMP浓度,并且通过最小二乘曲线拟合程序估计EC₅₀。

[1187] 放射性配体结合测试

[1188] 通过使用表达重组人SSTR1或人SSTR2或人SSTR3或人SSTR4或人SSTR5的CHO细胞膜与人抑生长素受体结合试验的方法描述。

[1189] 受体结合测定是指使用标记的受体配体来检测与受体结合的技术。在竞争实验中,未标记的测试化合物与标记的配体的结合位点竞争。标记的配体被测试化合物置换导致信号降低。

[1190] 程序:

[1191] 对于结合实验,使用200 μ L来自以下蛋白量之一的膜匀浆:hSSTR1(40 μ g/孔);hSSTR2(25 μ g/孔);hSSTR3(1.5 μ g/孔);hSSTR4(0.5 μ g/孔);hSSTR5(25 μ g/孔)。将匀浆与除了使用Hepes缓冲液(10mM,EDTA 1mM,MgCl₂ 5mM,pH7.6,BSA 0.5%,杆菌肽0.003%,DMSO 1%) 在250 μ L的总体积中浓度增加的测试化合物或载体(100%结合)之外还和0.05nM的放射性配体([3-125I-Tyr]-抑生长素-(1-14))一起室温下温育180分钟。通过使用细胞收集器通过聚乙烯亚胺处理(0.3%) GF/B玻璃纤维过滤器,用冰冷的NaCl 0.9%过滤终止温育。在合适的读数器中测量蛋白质结合的放射性。非特异性结合定义为在温育期间在1 μ M抑生长素-14存在下结合的放射性。

[1192] 通过使用一个受体结合位点的模型的计算机辅助非线性最小二乘法拟合方法进行浓度-结合曲线的分析。

[1193] 代谢稳定性

[1194] 根据本发明的化合物的代谢稳定性可以如下进行研究:

[1195] 测试化合物的代谢降解在37 $^{\circ}$ C下用合并的(pooled)人肝微粒体测定。每个时间点100 μ l的最终温育体积含有TRIS缓冲液pH 7.6,在室温(0.1M),氯化镁(5mM),微粒体蛋白(1mg/mL)和最终浓度为1 μ M的测试化合物。在37 $^{\circ}$ C的短预温育期后,通过加入 β -烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(beta-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate),还原形式(NADPH,1mM)引发反应,并且通过在不同时间点之后将等分试样转移到溶剂中而终止。离心(10000g,5分钟)后,通过LC-MS/MS测定上清液等分试样用于母体化合物的量。半衰期由浓度-时间曲线的半对数图的斜率决定。

[1196] 生物活性

[1197] 上述实施例的激动作用通过表2中的数据来证明。借助于上述描述的cAMP测定获得了EC 50值。

[1198] 表2:本发明化合物的激动活性

[1199]

实施例	SSTR4 激动作用 EC50 [nM]
1	4.7
2	90.1
3	18.0
4	271.5
5	20.4
6	4.9
7	2420.0
8	257.5
9	189.5
10	51.2
11	26.3
12	36.0
13	355.5
14	796.5
15	244.0
16	393.0
17	30000.0
18	209.0
19	13.3
20	3.9
21	3.2
22	192.0
23	36.5
24	36.2
25	1000.0

26	61.3
27	55.8
28	48.4
29	21.6
30	13.1
31	52.7
32	10.9
33	7.7
34	5.7
35	2865.0
36	25.4
37	11.7
38	1.3
39	179.8
40	0.8
41	0.7
42	415.0
43	6.6
44	7.0
45	795.0
46	3.4
47	25.9
48	18.9
49	988.5
50	104.9
51	42.9
52	48.9
53	13.6

[1200]

54	8.2
55	2.9
56	737.5
57	2.4
58	4.1
59	1070.0
60	1.3
61	146.8
62	65.7
63	42.0
64	1855.0
65	997.8
66	624.5
67	23000.0
68	628.5
69	434.5
70	544.5
71	35.1
72	17.3
73	8.4
74	1186.7
75	18.0
76	10.0
77	5.1
78	430.0
79	2.2
80	4.8
81	152.5
82	3.0

83	4.1
84	4.5
85	2.0
86	1000.0
87	13.4
88	11.1
89	3.1
90	670.0
91	3.4
92	2.5
93	1.4
94	31.0
95	4.5
96	13.0
97	40.8
98	85.3
99	43.4
100	103.0
101	6.5
102	31.0
103	60.7
104	73.5
105	596.3
106	229.7
107	51.1
108	58.1
109	3.7
110	1000.0
111	289.8

[1201]

112	5500.0
113	380.3
114	1000.0
115	294.5
116	9.3
117	2.6
118	86.8
119	73.9
120	5.9
121	11.1
122	1000.0
123	32.4
124	1000.0
125	16.4
126	46.0
127	1000.0
128	5.0
129	5.3
130	466.0
131	19.0
132	10000.0
133	55.3
134	98.1
135	8.5
136	3.7
137	1430.0
138	59.7
139	22.2
140	1000.0

[1202] 选择性

[1203] 借助上述放射性配体结合试验获得选择性数据。

141	90.2
142	90.5
143	77.6
144	71.8
145	29.1
146	1000.0
147	185.0
148	93.0
149	1000.0

[1204] 表3:本发明化合物对于SSTR4相对于与其它SSTR的选择性。

Ex	SSTR4 结合 Ki [nM]	SSTR1 结合 Ki [nM]	SSTR2 结合 Ki [nM]	SSTR3 结合 Ki [nM]	SSTR5 结合 Ki [nM]
19	194	9010	9630	8710	9860
21	89.2	9450	9600	8620	9750
24	522.5	9450	9600	8620	9750
95	218	9480	9630	8690	9770

[1206] 稳定性

[1207] 通过上述实验程序获得稳定性数据。

[1208] 表4:本发明化合物在人肝微粒体中的稳定性。

实施例	半衰期 t1/2 [min]	实施例	半衰期 t1/2 [min]	实施例	半衰期 t1/2 [min]
19	>130	43	110	89	>130
20	>130	44	>130	91	>130
21	>130	46	>130	93	>130
23	>130	48	>130	95	>130
24	>130	55	>130	96	>130
26	>130	57	>130	101	>130
27	>130	60	>130	109	84
28	>130	73	>130	116	>130
30	>130	77	>130	117	>130
34	>130	79	100	120	>130
37	>130	82	>130	128	>130
38	>130	83	>130	136	>130
41	>130	85	>130	145	>130

。