

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07K 5/06

C07D205/04 C07D207/10

A61K 38/55



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00804840.1

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1170842C

[22] 申请日 2000.1.13 [21] 申请号 00804840.1

[30] 优先权

[32] 1999.1.13 [33] SE [31] 9900071-3

[32] 1999.11.22 [33] SE [31] 9904228-5

[86] 国际申请 PCT/SE2000/000052 2000.1.13

[87] 国际公布 WO2000/042059 英 2000.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.10

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 T·因格哈德特 J·E·尼斯特伦

审查员 吴文英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

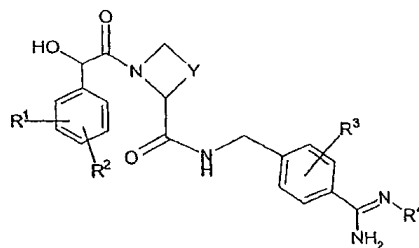
代理人 邵红

权利要求书 6 页 说明书 79 页

[54] 发明名称 新的脘基苄基胺衍生物及其作为凝血酶抑制剂的用途

[57] 摘要

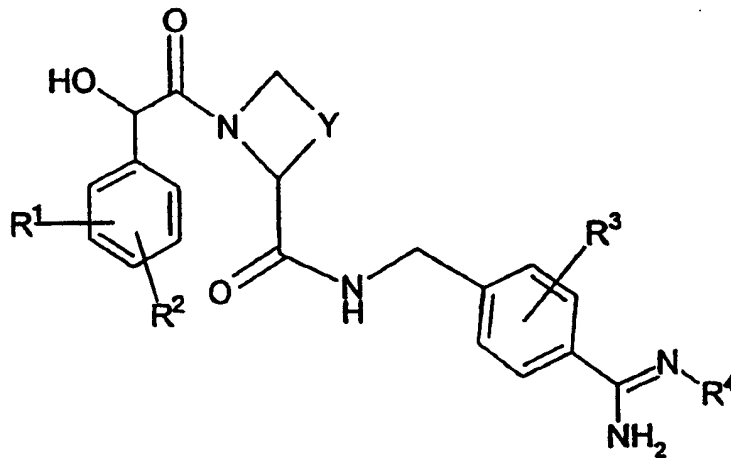
本发明提供式(I)化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Y和R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>具有说明书中给出的意义,式(I)化合物用作胰蛋白酶样蛋白酶例如凝血酶的竞争性抑制剂或其前药,尤其用于治疗其中需要抑制凝血酶的病症(例如血栓形成)或者用作抗凝药。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中

$R^1$  代表  $N(R^5)R^6$  或  $S(O)_mR^7$  取代基;

$R^2$  和  $R^3$  独立代表选自卤素或任选被卤素取代的  $C_{1-4}$  烷基的任选取代基;

Y 代表  $CH_2$  或  $(CH_2)_2$ ;

10  $R^4$  代表 H、OH 或  $OR^{8a}$ ;

$R^5$  代表  $C_{1-6}$  烷基或者与  $R^6$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环, 该环任选被 =O 基团取代;

$R^6$  代表  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)R^9$  或者与  $R^5$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环, 该环任选被 =O 基团取代;

15 m 代表 0、1 或 2;

$R^7$  代表直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{8a}$  代表任选被氧间断的直链或支链的  $C_{1-4}$  烷基或被氧间断的  $C_{4-5}$  环烷基; 和

$R^9$  代表  $C_{1-6}$  烷基。

20 2. 根据权利要求 1 所要求的化合物, 其中当  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的氮原子一起代表被 =O 取代的 3-7 元环时, 该环在所述氮原子  $\alpha$  位

的碳原子上被取代。

3. 根据权利要求1或权利要求2所要求的化合物，其中 $R^2$ 代表直链或支链的 $C_{1-4}$ 烷基或者卤素，其中支链的 $C_{1-4}$ 烷基任选被卤素取代。

5        4. 根据上述权利要求中任何一项所要求的化合物，其中 $R^3$ 不存在或者代表直链或支链的 $C_{1-4}$ 烷基或卤素。

5. 根据权利要求4所要求的化合物，其中 $R^3$ 代表甲基或氟。

6. 根据权利要求4或权利要求5所要求的化合物，其中所述取代基在相对于也连接在所述苯环上的 $-CH_2-$ 基团的2位。

10       7. 根据上述权利要求中任何一项所要求的化合物，其中 $R^1$ 代表 $N(R^5)R^6$ 。

8. 权利要求1或3-7中任何一项所要求的化合物，其中 $R^5$ 代表直链、支链或环状的 $C_{1-6}$ 烷基或者与 $R^6$ 以及 $R^5$ 和 $R^6$ 所连接的氮原子一起代表4-6元的含氮环，任选被 $=O$ 基团取代。

15       9. 根据权利要求8所要求的化合物，其中 $R^5$ 代表 $C_{1-4}$ 烷基或者与 $R^6$ 以及 $R^5$ 和 $R^6$ 所连接的氮原子一起代表5或6元的含氮环，任选被 $=O$ 基团取代。

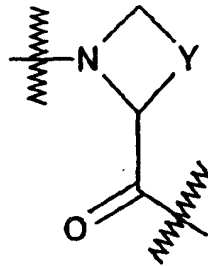
20       10. 根据权利要求1或3-9中任何一项所要求的化合物，其中 $R^6$ 代表直链、支链或环状的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基或者与 $R^5$ 以及 $R^5$ 和 $R^6$ 所连接的氮原子一起代表4-6元的含氮环，任选被 $=O$ 基团取代。

11. 根据权利要求10所要求的化合物，其中 $R^6$ 代表甲基、 $C(O)-C_{1-6}$ 烷基或者与 $R^5$ 以及 $R^5$ 和 $R^6$ 所连接的氮原子一起代表5或6元的含氮环，任选被 $=O$ 基团取代。

25       12. 根据上述权利要求中任何一项所要求的化合物，其中 $R^1$ 在相对也连接在所述苯环上的 $-CH(OH)-$ 基团的3位上与所述苯环连接。

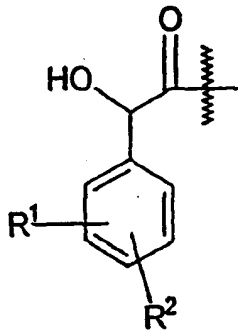
13. 根据上述权利要求中任何一项所要求的化合物，其中当 $R^2$ 存在时，它在相对也连接在所述苯环上的 $-CH(OH)-$ 基团的5位上与所述苯环连接。

14. 一种根据上述权利要求中任何一项所定义的式 I 化合物，其中所述片段



为 S-构型。

5 15. 一种根据上述权利要求中任何一项所定义的式 I 化合物，其中所述片段



为 R-构型。

10 16. 一种药用制剂，其包含一种与药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体混合的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

17. 一种用作药物的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

15 18. 一种用于治疗其中需要抑制凝血酶的病症的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

19. 一种用于治疗血栓形成的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 一种用作抗凝药的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

20 21. 一种作为活性成分的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义

的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中需要抑制凝血酶的病症的药物中的用途。

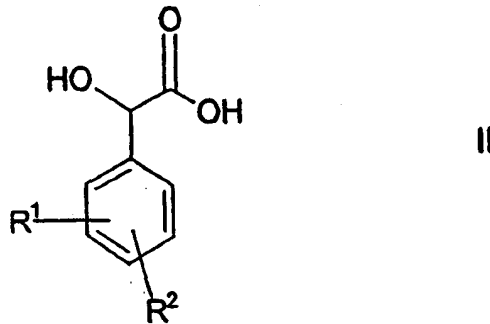
22. 根据权利要求 21 所要求的用途, 其中所述病症为血栓形成。

23. 根据权利要求 21 所要求的用途, 其中所述病症为血液和组织中凝固性过高。

24. 一种作为活性成分的、根据权利要求 1-15 中任何一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备抗凝药中的用途。

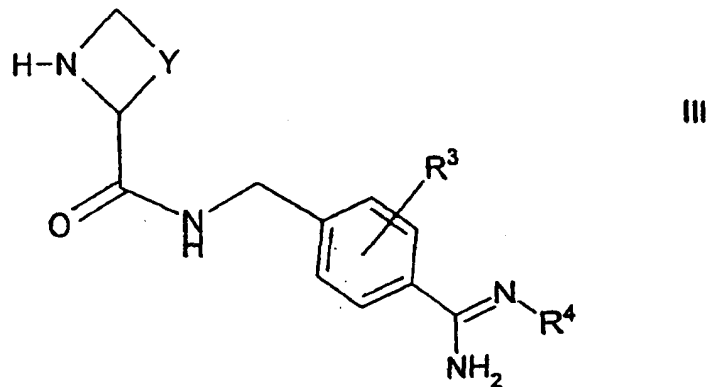
25. 一种制备式 I 化合物的方法, 该方法包括:

(i) 使式 II 的化合物



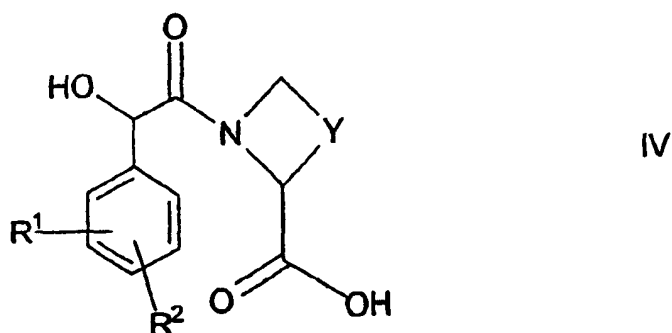
10

其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 所定义, 与式 III 化合物偶合

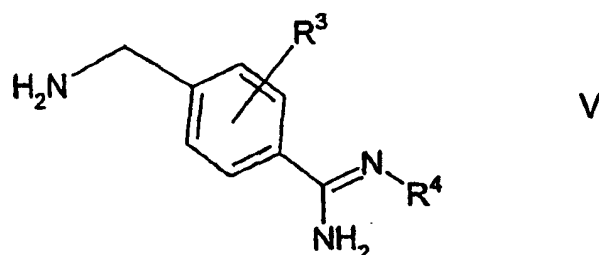


其中  $Y$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如权利要求 1 所定义;

(ii) 使式 IV 的化合物

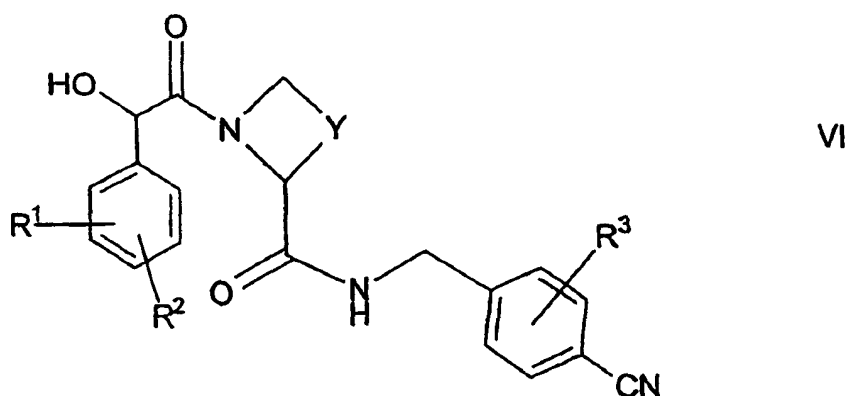


其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $Y$  如权利要求 1 所定义，与式 V 化合物偶合

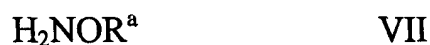


其中  $R^3$  和  $R^4$  如权利要求 1 所定义；

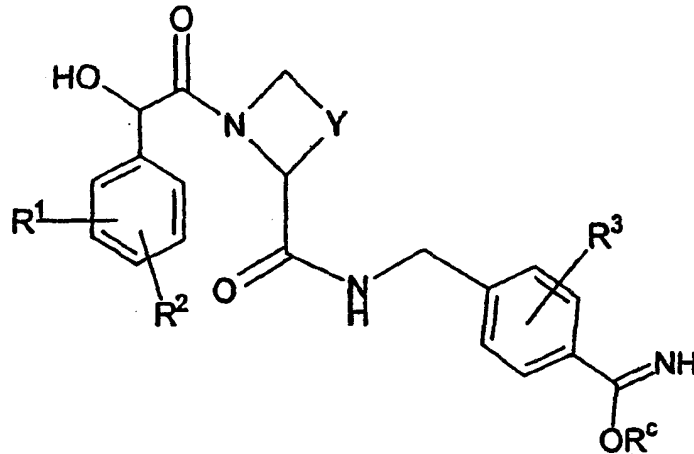
- 5 (iii) 对于其中  $R^4$  代表 OH 或  $OR^{8a}$  的式 I 化合物而言，使式 VI 的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$  和  $R^3$  如权利要求 1 所定义，与式 VII 化合物反应



- 10 其中  $R^a$  代表 H 或  $R^{8a}$ ， $R^{8a}$  如权利要求 1 所定义，任选通过用气态的 HCl 在低级烷基醇存在下预处理式 VI 化合物，形成式 VIII 的化合物

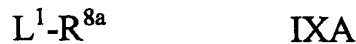


VIII

其中  $R^c$  代表低级烷基,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$  和  $R^3$  如权利要求 1 所定义;

- (iv) 对于其中  $R^4$  代表  $OH$  或  $OR^{8a}$  的式 I 化合物而言, 使相应于式 I 化合物的化合物, 其中代替  $R^4$ , 存在保护基团  $C(O)OR^{b1}$ , 其中  $R^{b1}$  代表 2-三甲基甲硅烷基乙基、 $C_{1-6}$  烷基或烷基苯基, 与如此前所定义的式 VII 化合物反应;

(v) 对于其中  $R^4$  代表  $OR^{8b}$  的式 I 化合物而言, 使其中  $R^4$  代表  $OH$  的式 I 化合物与式 IXA 的化合物反应



- 10 其中  $L^1$  代表离去基团,  $R^{8a}$  如权利要求 1 中所定义;

(vi) 将如权利要求 1 所定义的式 I 化合物的保护的衍生物脱除保护; 或者

(vii) 导入或相互转化如权利要求 1 所定义的式 I 化合物中芳族、非芳族、碳环或杂环上的取代基。

## 新的脘基苄基胺衍生物及其作为凝血酶抑制剂的用途

### 5 本发明的领域

本发明涉及新的药用化合物，尤其涉及为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶特别是凝血酶的竞争性抑制剂或其前药的化合物，涉及它们作为药物的用途、含有它们的药用组合物和其制备的合成路线。

### 10 背景

血凝固为涉及止血(即预防血液自损伤的血管中流失)和血栓形成(即在血管中形成血凝块，有时导致血管阻塞)的关键过程。

血凝固为一系列复杂的酶反应的结果。这一系列反应的最终步骤之一为酶原凝血酶原转化为活化的酶凝血酶。

15 已知凝血酶在血凝固中起着重要的作用。它激活血小板导致血小板聚集，将血纤蛋白原转化为血纤蛋白单体，该单体自发聚合成血纤蛋白聚合物并且激活因子 XIII，该因子依次交联所述聚合物形成不溶性血纤蛋白。此外，凝血酶激活因子 V 和因子 VIII 导致“正反馈”自凝血酶原产生凝血酶。

20 通过抑制血小板的聚集以及血纤蛋白的形成和交联，可以期待有效的凝血酶抑制剂将显示抗血栓形成活性。此外，可以期待通过有效地抑制正反馈机制将加强抗血栓形成活性。

此外，已知给予凝血酶抑制剂前药可以产生在以下方面的改善：

- (a) 给予那些抑制剂后某些药物动力学性质；和
- 25 (b) 与那些抑制剂有关的某些副作用的流行。

### 先有技术

Claesson 在 Blood Coagul.Fibrinol. (1994) 5,411 中已经介绍了早期



开发的低分子量凝血酶抑制剂。

Blombäck 等(J.Clin.Lab.Invest.24,增补 107,59 (1969))报道基于位于血纤蛋白原 A $\alpha$  链的裂解位点周围的氨基酸序列的凝血酶抑制剂。在所讨论的氨基酸序列中, 这些作者建议三肽序列 Phe-Val-Arg (P9-  
5 P2-P1, 此后称为 P3-P2-P1 序列)将是最有效的抑制剂。

从美国专利第 4,346,078 号和国际专利申请 WO 93/11152 中得知基于带有在 P1-位上 $\alpha,\omega$ -氨基烷基胍的二肽基衍生物的凝血酶抑制剂。也已经报道了类似的、结构相关的二肽基衍生物。例如, 国际专利申请 WO 94/29336 公开了在 P1-位上具有例如氨基甲基胍、环状  
10 氨基烷基胍和环状氨基烷基胍的化合物(国际专利申请 WO 97/23499 公开了某些这类化合物的前药); 欧洲专利申请 0 648 780 公开了在 P1-位上具有例如环状氨基烷基胍的化合物。

从欧洲专利申请 0 468 231、0 559 046 和 0 641 779 中得知基于肽基衍生物并在 P1-位上也具有环状氨基烷基胍(例如 3-或 4-氨基甲基  
15 -1-胍基-哌啶)的凝血酶抑制剂。

在欧洲专利申请 0 185 390 中首次公开了基于在 P1-位上具有精氨酸的三肽基衍生物的凝血酶抑制剂。

最近, 已经报道了基于精氨酸的在 P3 位修饰的肽基衍生物。例如, 国际专利申请 WO 93/18060 公开了在 P3 位的羧基, 欧洲专利申请 0 526 877 公开了在 P3 位的脱氨基酸以及欧洲专利申请 0 542 525  
20 公开了在 P3 位的 O-甲基扁桃酸的基于精氨酸的肽基衍生物。

也已知基于在 P1 位的亲电酮的丝氨酸蛋白酶(例如凝血酶)抑制剂。例如, 欧洲专利申请 0 195 212 公开了 P1 位的肽基 $\alpha$ -酮基酯和酰胺, 欧洲专利申请 0 362 002 公开了 P1 位的氟代烷基酰胺酮, 欧洲专利申请 0 364 344 公开了 P1 位的 $\alpha,\beta,\delta$ -三酮基化合物以及欧洲专利申请  
25 0 530 167 公开了 P1 位的精氨酸的 $\alpha$ -烷氧基酮衍生物。

从欧洲专利申请 0 293 881 中得知其它基于精氨酸和异硫脲类类似物的碳端硼酸衍生物的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的结构不同的抑制

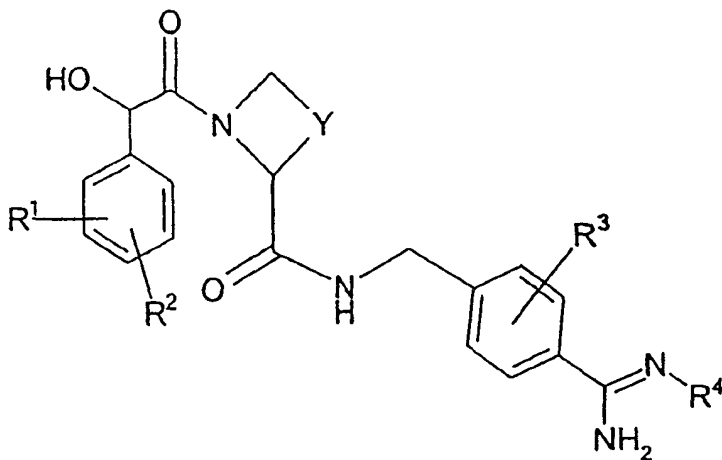
剂。

最近，欧洲专利申请 0 669 317 和国际专利申请 WO 95/35309、  
WO 95/23609、WO 96/25426、WO 97/02284、WO 97/46577、WO  
96/32110、WO 96/31504、WO 96/03374、WO 98/06740 和 WO  
5 97/49404 已经公开了基于肽基衍生物的凝血酶抑制剂。

然而，仍然需要有效的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶例如凝血酶的抑  
制剂。也需要口服生物利用率好并且选择性抑制凝血酶优先于其它丝  
氨酸蛋白酶，尤其那些涉及止血的酶的化合物。可以期待显示对凝血  
酶竞争性抑制活性的化合物尤其可以用作抗凝血药，因此用于治疗血  
10 栓形成和相关的疾病。

#### 本发明的公开

根据本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



15 其中

$R^1$  代表  $N(R^5)R^6$  或  $S(O)_mR^7$  取代基；

$R^2$  和  $R^3$  独立代表选自卤素、 $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基(后两个基团可任  
选被卤素取代)的任选取代基；

$Y$  代表  $C_{1-3}$  亚烷基，任选被  $C_{1-4}$  烷基、亚甲基、 $=O$  或羟基取代；

20  $R^4$  代表  $H$ 、 $OH$ 、 $OR^{8a}$ 、 $C(O)OR^{8b}$  或  $R^{8c}$ ；

$R^5$  代表  $C_{1-6}$  烷基(任选被卤素取代)或者与  $R^6$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮

原子一起代表 3-7 元的含氮环, 该环任选包括氧原子和/或任选被=O 基团取代;

$R^6$  代表  $C_{1-6}$  烷基(任选被卤素取代)、 $C(O)R^9$  或者与  $R^5$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环, 该环任选包括氧原子和/或任选被=O 基团取代;

5 或者基团  $N(R^5)R^6$  代表结构片段 Ia:



$R^{6a}$  代表一个或多个选自卤素、 $C_{1-4}$  烷基和  $C_{1-4}$  烷氧基(后两个基团可任选被卤素取代)的任选取代基;

10 X 代表 CH 或 N;

m 代表 0、1 或 2;

$R^7$  代表 H、 $NH_2$  或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{8a}$  和  $R^{8b}$  独立代表  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基苯基或  $C_{6-10}$  芳基, 或者  $R^{8a}$  代表  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)R^{11}$ 、 $C(R^{10a})(R^{10b})N(H)C(O)OR^{12}$  或

15  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)N(H)R^{12}$ ;

$R^{8c}$  代表  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)R^{11}$ 、 $C(R^{10a})(R^{10b})N(H)C(O)OR^{12}$  或  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)N(H)R^{12}$ ;

$R^{10a}$  和  $R^{10b}$  在各种情况下, 独立代表 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

20  $R^{11}$  在各种情况下, 代表  $C_{6-10}$  芳基、 $OR^{12}$  或  $C_{1-7}$  烷基(后一个基团任选被选自 OH、 $CO_2H$  和  $C_{6-10}$  芳基的取代基取代);

$R^{12}$  在各种情况下, 代表  $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-6}$  烷基(后一个基团任选被选自 OH、 $CO_2H$  和  $C_{6-10}$  芳基的取代基取代);

$R^9$  代表  $C_{1-8}$  烷基、 $Het^1$ 、 $C_{6-10}$  芳基或被  $C_{6-10}$  芳基取代的  $C_{1-4}$  烷基; 和

25  $Het^1$  代表 4-12 元的杂环, 该杂环含有一个或多个选自氧、氮和/或硫的杂原子, 并且该环可以为完全饱和、部分饱和或芳族的和/或任选单

环、双环和/或苯并稠合；其中每一个芳基/苯基以及如上所定义的 Het<sup>1</sup> 基团任选被一个或多个卤素、C<sub>1-4</sub>烷基和/或C<sub>1-4</sub>烷氧基(后两个基团本身任选被一个或多个卤素基团取代)取代；

条件为：

5 (a) 当 m 代表 1 或 2 时，则 R<sup>7</sup> 不代表 H；和

(b) 当 m 代表 0 时，则 R<sup>7</sup> 不代表 NH<sub>2</sub>；

所述化合物此后称为“本发明化合物”。

药学上可接受的盐包括无机酸(例如氢卤酸)和有机酸(例如乙酸、甲磺酸或三氟乙酸)的加成盐。

10 本发明化合物可以显示互变异构现象。所有的互变异构形式及其混合物均包括在本发明的范围内。可以提及的具体互变异构形式包括那些连接在式 I 化合物的咪官能度中的双键位置和所述取代基 R<sup>4</sup> 的位置(当其不代表 H 时)的互变异构形式。

式 I 化合物也含有至少两个不对称碳原子，因此可以显示旋光性和/或非对映异构现象。使用常规技术例如层析或分步结晶可以分离所有的非对映异构体。通过使用常规的技术例如分步结晶或 HPLC 析解所述化合物的外消旋体或其它混合物可以分离各种立体异构体。或者，通过合适的旋光性原料在不引起外消旋化或差向异构化的条件下反应或者通过例如用纯手性的酸衍生化，然后通过常规方法(例如  
15 HPLC、硅胶层析)分离非对映衍生物可以制备所需要的旋光性异构体。所有的立体异构体均包括在本发明的范围内。

如在此所使用的术语“芳基”包括苯基、萘基等。

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10a</sup>、R<sup>10b</sup>、R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 可以代表的烷基以及可用于取代 Y 和芳基/苯基和 Het<sup>1</sup> 基团的烷基；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>6a</sup> 可以代表的烷氧基以及可用于取代芳基/苯基和 Het<sup>1</sup> 的烷氧基；R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 可代表的烷基苯基或烷基芳基的烷基部分；以及 Y 可代表的亚烷基，当具有足够的碳原子数目时，可以为直链或支链、饱和或不饱和、环状、无环或部分环状/无  
25

环, 和/或任选被 O 原子所间断。技术人员将可以理解: 当  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^7$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^9$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以代表的烷基以及可用于取代 Y 和芳基/苯基和 Het<sup>1</sup> 基团的烷基为环状的并且被氧所间断时, 则它们可以代表含氧的杂环例如四氢呋喃基或  
5 (当合适时)四氢吡喃基。

$R^2$ 、 $R^3$  和  $R^{6a}$  可以代表的卤素以及可用于取代  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  和芳基/苯基和 Het<sup>1</sup> 基团的卤素包括氟、氯、溴和碘。

缩写列在本说明书结尾处。

当  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环(例如  
10 吡咯烷)时, 该环任选包含氧原子和/或被=O 取代, 该环优选在所述氮原子  $\alpha$  位的碳原子上被取代。为了避免产生疑问,  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子为必定存在于所述环上的氮原子。

可以提及的本发明化合物包括具有以下结构特征的那些化合物, 其中

15  $R^2$  和  $R^3$  独立代表选自卤素或  $C_{1-4}$  烷基(任选被卤素取代)的任意的取代基;

$R^5$  代表  $C_{1-6}$  烷基或者与  $R^6$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环, 该环任选被=O 基团取代;

20  $R^6$  代表  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)R^9$  或者与  $R^5$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 3-7 元的含氮环, 任选被=O 基团取代;

当  $R^4$  代表  $OR^{8a}$  或  $C(O)OR^{8b}$  时,  $R^{8a}$  和  $R^{8b}$  在每种情况下独立代表  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基苯基或  $C_{6-10}$  芳基, 后两个基团任选被一个或多个卤素、 $C_{1-4}$  烷基和/或  $C_{1-4}$  烷氧基取代;

$R^9$  代表  $C_{1-6}$  烷基; 和

25 另外, 所有其它取代基如此前所定义。

可以提及的其它本发明的化合物包括其中  $R^4$  不代表  $R^{8c}$  的那些化合物。

本发明优选的化合物包括具有以下结构特征的那些化合物, 其

中:

$R^2$  如果存在, 代表直链或支链的  $C_{1-4}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷氧基(二者均任选被卤素取代)或者卤素(例如氯);

$R^3$  不存在或者如果存在, 代表直链或支链的  $C_{1-4}$  烷基或卤素;

5  $R^5$  代表直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基或者与  $R^6$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 4-6 元的含氮环, 任选被=O 基团取代;

$R^6$  代表直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基、 $C(O)-C_{1-6}$  烷基或者与  $R^5$  以及  $R^5$  和  $R^6$  所连接的氮原子一起代表 4-6 元的含氮环, 任选被=O 基团取代;

10  $R^7$  代表直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基;

Y 代表  $CH_2$  或  $(CH_2)_2$ 。

当  $R^4$  代表  $OR^{8a}$  时, 本发明优选的化合物包括那些化合物, 其中  $R^{8a}$  代表直链或支链的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{4-5}$  环烷基(后两个基团任选被氧所间断)或者苯基或  $C_{1-2}$  烷基苯基(例如苄基)(后两个基团如此前定义被任  
15 选取代), 或者  $R^{8a}$  代表  $CH_2OC(O)R^{11}$ , 其中  $R^{11}$  代表苯基、直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基(后一个基团任选被选自 OH、 $CO_2H$  和苯基的取代基取代)或  $OR^{12}$ (其中  $R^{12}$  代表苯基或者直链、支链或环状的  $C_{1-6}$  烷基(后一个基团任选被选自 OH、 $CO_2H$  和苯基的取代基取代))。

20 当  $R^4$  代表  $C(O)OR^{8b}$  时, 本发明优选的化合物包括那些化合物, 其中  $R^{8b}$  代表直链或支链的  $C_{1-2}$  烷基苯基或苯基(后两个基团如此前定义被任选取代)。

本发明优选的化合物包括那些化合物, 其中  $R^1$  在相对也连接在所述苯环上的-CH(OH)-的 3 位上与所述苯环连接。任选的取代基  $R^2$  优选在相对也连接在所述苯环上的-CH(OH)-的 5 位上与所述苯环连接。

25 当基团  $N(R^5)R^6$  代表结构片段 Ia 时, 所述片段优选为未取代的。

本发明更优选的化合物包括那些化合物, 其中:

$R^1$  代表  $N(R^5)R^6$ ;

$R^3$  不存在或者如果存在, 代表甲基或氯, 优选在相对于也连接所述苯

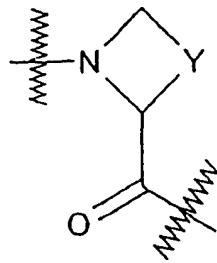
环的-CH<sub>2</sub>-基团的 2 位上;

R<sup>8a</sup> 代表直链或支链的 C<sub>1-4</sub> 烷基(任选被氧间断)或被氧间断的 C<sub>4,5</sub> 环烷基;

5 R<sup>5</sup> 代表 C<sub>1-4</sub> 烷基或者与 R<sup>6</sup> 以及 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 所连接的氮原子一起代表 5-6 元的含氮环, 任选被=O 基团取代;

R<sup>6</sup> 代表 C<sub>1-4</sub> 烷基、C(O)-C<sub>1-6</sub> 烷基(例如 C(O)-C<sub>1-4</sub> 烷基)或者与 R<sup>5</sup> 以及 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 所连接的氮原子一起代表 5 或 6 元的含氮环, 任选被=O 基团取代。

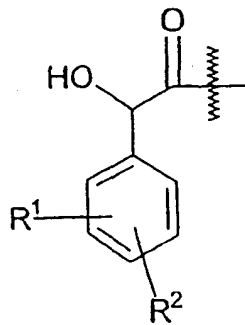
其中所述片段



10

为 S 构型的式 I 化合物为优选的化合物。

其中所述片段



为 R 构型的式 I 化合物为优选的化合物。

15

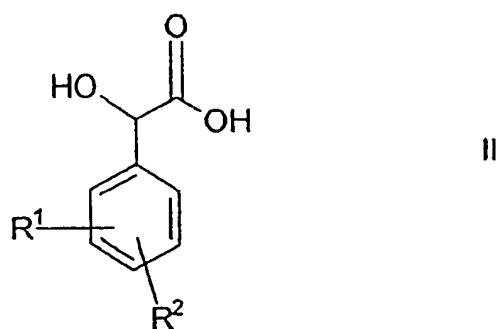
在以上两个片段中的键上的波浪线表示所述片段的连接位置。  
优选的式 I 化合物包括此后介绍的实施例中的化合物。

## 制备

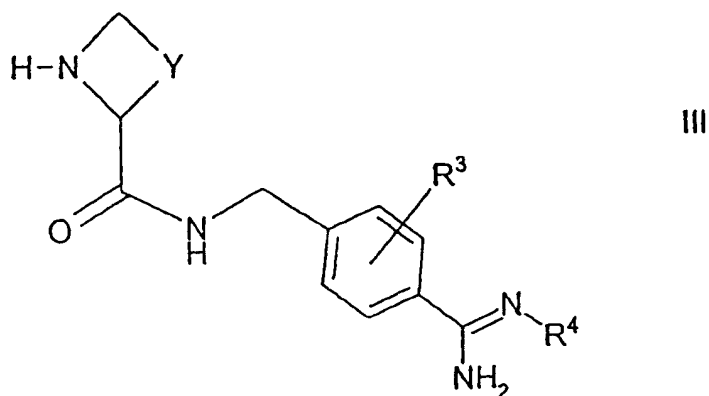
根据本发明也提供制备式 I 化合物的方法, 该方法包括:

20

(i) 式 II 的化合物

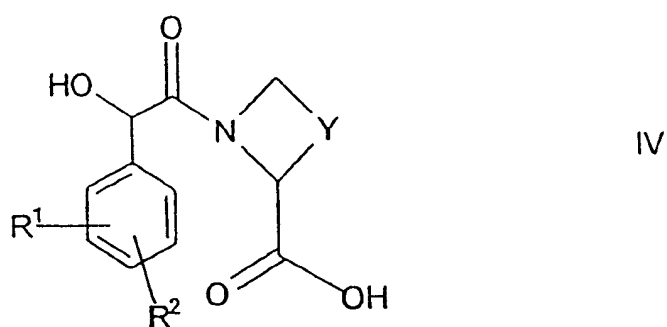


其中  $R^1$  和  $R^2$  如此前所定义, 与式 III 化合物



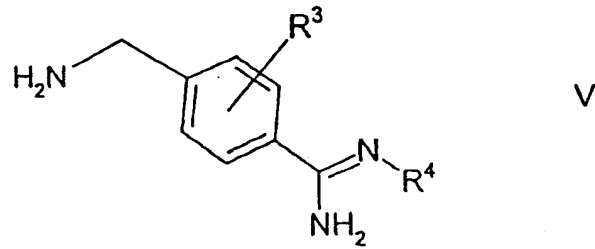
其中  $Y$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如此前所定义, 例如在偶合剂(例如 EDC、DCC、  
 5 HBTU、HATU、TBTU、PyBOP 或在 DMF 中的草酰氯)、合适的碱  
 (例如吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2,4,6-可力丁、DMAP、TEA 或  
 DIPEA)和合适的有机溶剂(例如二氯甲烷、乙腈或 DMF)存在下偶合;

(ii) 式 IV 的化合物



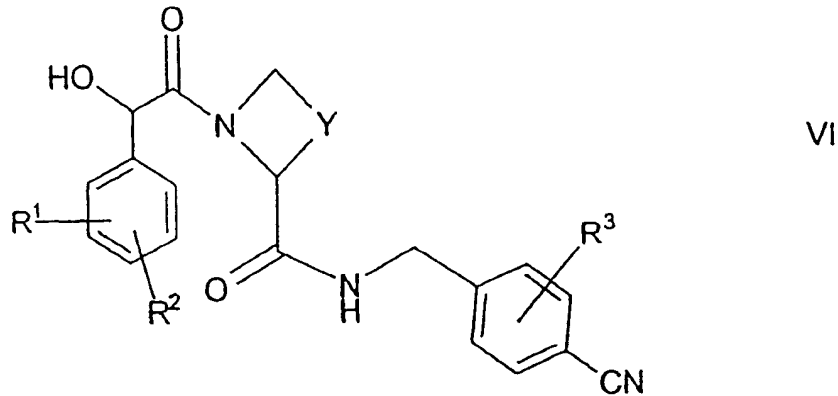
10 其中  $R^1$ 、 $R^2$  和  $Y$  如此前所定义, 与式 V 化合物





其中  $R^3$  和  $R^4$  如此前所定义, 例如在偶合剂(例如在 DMF 中的草酰氯、EDC、DCC、HBTU、HATU、PyBOP 或 TBTU)、合适的碱(例如吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、DMAP、TEA、2,4,6-可力丁或 DIPEA)和合适的有机溶剂(例如二氯甲烷、乙腈或 DMF)存在下偶合;

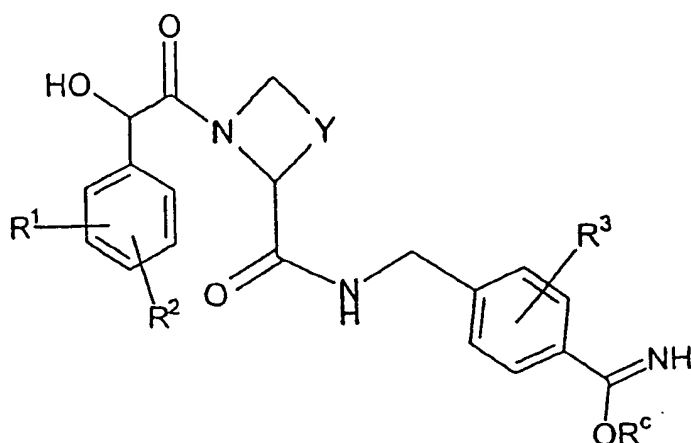
(iii) 对于其中  $R^4$  代表 OH 或  $OR^{8a}$  的式 I 化合物而言, 式 VI 的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$  和  $R^3$  如此前所定义, 与式 VII 化合物



其中  $R^a$  代表 H 或  $R^{8a}$ ,  $R^{8a}$  如此前所定义, 例如在 40-60 °C, 在合适的碱(例如 TEA)和合适的有机溶剂(例如 THF、 $CH_3CN$ 、DMF 或 DMSO)存在下, 任选通过用气态的 HCl 在低级烷基(例如  $C_{1-6}$  烷基)醇(例如乙醇)存在下, 在例如 0 °C 预处理式 VI 化合物, 反应形成式 VIII 的化合物

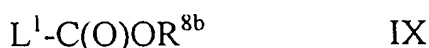


VIII

其中  $R^c$  代表低级(例如  $C_{1-6}$ )烷基, 例如乙基,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$  和  $R^3$  如此前所定义, 如果需要可以分离该化合物;

(iv) 对于其中  $R^4$  代表  $OH$  或  $OR^{8a}$  的式 I 化合物而言, 相应于式 I 化合物的化合物, 其中代替  $R^4$ , 存在保护基团  $C(O)OR^{b1}$ , 其中  $R^{b1}$  代表基团例如 2-三甲基甲硅烷基乙基、 $C_{1-6}$  烷基或烷基苯基(例如苄基)与如此前所定义的式 VII 化合物例如在类似于此前所述的用于制备式 I 化合物(步骤(iii))的反应条件下反应(技术人员可以理解在此类反应中, 在以下情况下, 如果需要可以分离所述二保护的醚衍生物(即  $C(O)OR^{b1}$  和  $OR^a$  保护), 然后使用常规技术除去  $C(O)OR^{b1}$  基团);

(v) 对于其中  $R^4$  代表  $C(O)OR^{8b}$  的式 I 化合物而言, 其中  $R^4$  代表  $H$  的式 I 化合物与式 IX 的化合物



其中  $L^1$  代表合适的离去基团, 例如卤素或对硝基苯氧基,  $R^{8b}$  如此前所定义, 例如在  $0^\circ C$ , 在合适的碱(例如氢氧化钠)和合适的有机溶剂(例如 THF)和/或水的存在下反应;

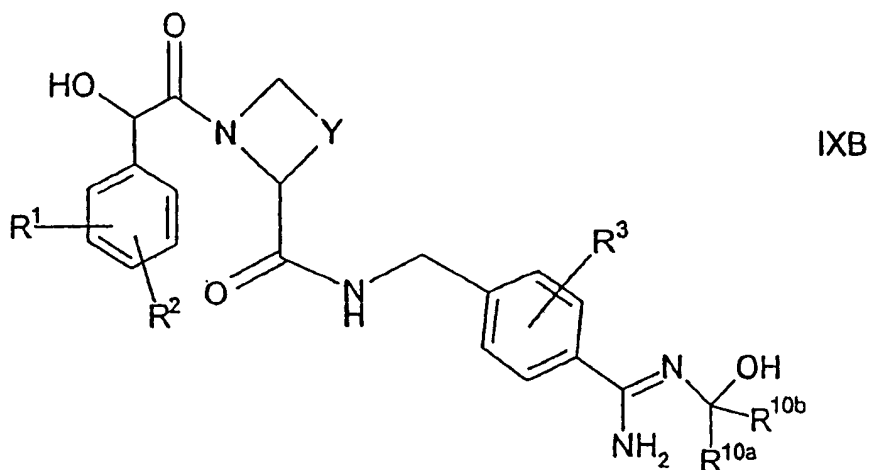
(vi) 对于其中  $R^4$  代表  $OR^{8a}$  的式 I 化合物而言, 其中  $R^4$  代表  $OH$  的相应的式 I 化合物与式 IXA 的化合物



其中  $R^{8a}$  和  $L^1$  如此前所定义, 例如在  $0^\circ C$  和回流温度之间, 任选在合适的溶剂(例如 DCM、THF、 $CH_3CN$  或 DMF)和合适的碱(例如  $Et_3N$ )

或吡啶)存在下反应;

(vii) 对于其中  $R^4$  代表  $R^{8c}$ , 其中  $R^{8c}$  代表  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)R^{11}$  或  $C(R^{10a})(R^{10b})OC(O)N(H)R^{12}$  的式 I 化合物而言, 式 IXB 的相应的化合物



5

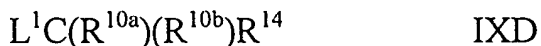
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $Y$ 、 $R^3$ 、 $R^{10a}$  和  $R^{10b}$  如此前所定义, 与式 IXC 的化合物



其中  $R^{13}$  代表  $R^{11}$  或  $N(H)R^{12}$ ,  $L^1$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  如此前所定义, 例如在此前所述的条件(方法步骤(vi))下反应;

10

(viii) 对于其中  $R^4$  代表  $R^{8c}$  的式 I 化合物而言, 其中  $R^4$  代表 H 的相应的式 I 化合物与式 IXD 的化合物



其中  $R^{14}$  代表  $OC(O)R^{11}$ 、 $NHC(O)OR^{12}$  或  $OC(O)N(H)R^{12}$ ,  $L^1$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{10b}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  如此前所定义, 例如在此前所述的条件(方法步骤(vi))下反应;

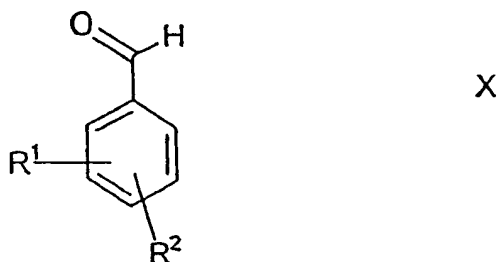
15

(ix) 对于其中  $R^1$  包括  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团的式 I 化合物而言, 在适量的合适的氧化剂(例如 mCPBA 或过氧化单硫酸钾)和合适的有机溶剂(例如二氯甲烷、甲醇、水或其混合物(例如甲醇/水))存在下氧化其中  $R^1$  包括 S 基团的相应的式 I 化合物。

20

使用已知和/或标准技术可以得到式 II 化合物。

例如通过式 X 的醛



其中  $R^1$  和  $R^2$  如此前所定义, 与下列化合物反应可以制备式 II 的化合物:

5 (a) 式 XI 的化合物



其中  $R''$  代表 H 或  $(CH_3)_3Si$ , 例如在室温或高温(例如低于  $100^\circ C$ ), 在合适的有机溶剂(例如氯仿或二氯甲烷)存在下, 如果需要, 在合适的碱(例如 TEA)和/或合适的催化剂体系(例如氯化苄铵或碘化锌)存在下  
10 进行, 然后在对于本领域技术人员来说熟知的条件下(例如照此前所述)水解;

(b) 氢化钠或氢化钾, 例如在亚硫酸氢钠和水的存在下进行, 然后水解;

(c) 氯仿, 例如在高温(例如室温以上, 但低于  $100^\circ C$ )下, 在合适的有机溶剂(例如氯仿)存在下, 如果需要, 在合适的催化剂体系(例如氯化苄基铵)存在下进行, 然后水解;  
15

(d) 式 XII 化合物



其中 M 代表 Mg 或 Li, 然后在对于本领域技术人员熟知的条件(例如  
20 臭氧解或钨或钨催化)下氧化裂解; 或者

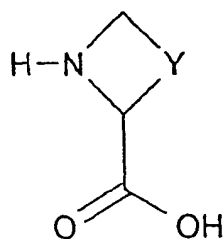
(e) 三(甲硫基)甲烷, 在对于本领域技术人员熟知的条件下进行, 然后在如  $HgO$  和  $HBF_4$  存在下水解。

通过对映选择性衍生化步骤可以分离式 II 化合物的对映体形式(即那些具有在与所述  $CO_2H$  基团为  $\alpha$  位的 C 原子周围的不同构型的取

代基的化合物)。这例如可以通过酶催化过程完成。该酶催化过程包括例如在室温和回流温度之间(即 45-55 °C), 在合适的酶(例如脂酶 PS Amano)、合适的酯(即乙酸乙烯酯)和合适的溶剂(例如甲基叔丁基醚)存在下的 $\alpha$ -OH 的酯交换。然后, 通过常规的分离技术(例如层析)可以从未反应的异构体中分离所述衍生化的异构体。

在该衍生化步骤中加到式 II 化合物中的基团可以在任何其它反应之前或者在合成式 I 化合物的任何以后的阶段除去。使用常规的技术可以除去所附加的基团(例如对于 $\alpha$ -OH 的酯而言, 在本领域技术人员已知的条件下水解(例如在室温和回流温度之间, 在合适的碱(例如氢氧化钠)和合适的溶剂(例如甲醇、水或其混合物)存在下进行))。

通过式 XIII 化合物

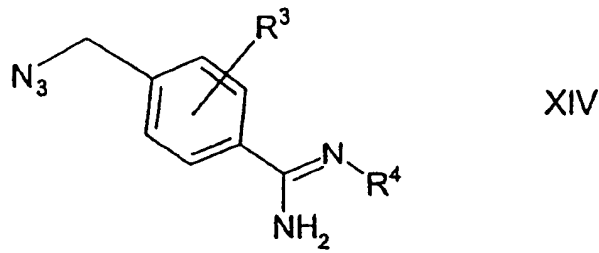


XIII

其中 Y 如此前所定义, 与如此前所定义的式 V 化合物, 例如在此前所述用于合成式 I 化合物的条件下(例如见方法步骤(i)和(ii))反应可以制备式 III 化合物。

使用已知的技术可以容易地得到式 IV 的化合物。例如, 通过如此前所定义的式 II 化合物与如此前所定义的式 XIII 化合物, 例如在如此前所述用于合成式 I 化合物的条件下(例如参见方法步骤(i)和(ii))反应, 可以制备式 IV 化合物。

式 V 化合物为文献中已知的和/或可以使用已知技术制备的。例如, 通过在本领域技术人员熟知的条件下, 还原式 XIV 化合物



其中  $R^3$  和  $R^4$  如此前所定义，可以制备式 V 的化合物。

5 根据肽偶合技术，例如以与此前所述用于式 I 化合物的方法(例如参见方法步骤(i)和(ii))类似的方式可以制备式 VI 的化合物。如果需要，也可以以该方式制备式 VIII 化合物。

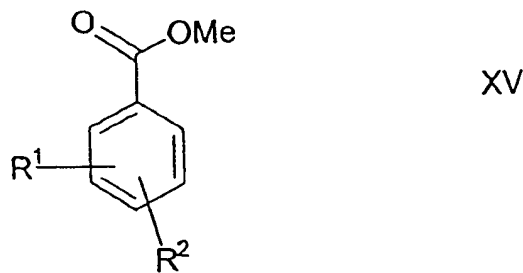
通过其中  $R^4$  代表 H 的相应的式 I 化合物与过量的式 IVA 化合物



其中  $R^{10a}$  和  $R^{10b}$  如此前所定义，例如在本领域技术人员已知的条件下反应可以制备式 IXB 的化合物。

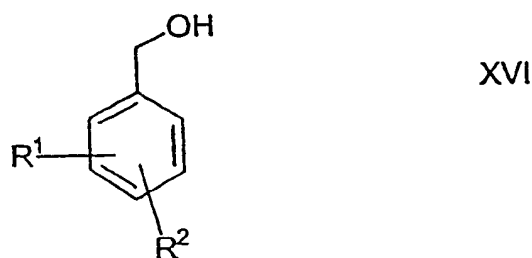
10 式 X 的化合物可以购买得到，在文献中众所周知或者使用已知的和/或标准技术可以得到。

例如，通过在合适的还原剂(例如 DIBAL-H)存在下，还原式 XV 化合物可以制备式 X 的化合物



15 其中  $R^1$  和  $R^2$  如此前所定义。

或者，通过在合适的氧化剂(例如氯铬酸吡啶鎓或 DMSO 和草酰氯的组合)的存在下，氧化式 XVI 的化合物



其中  $R^1$  和  $R^2$  如此前所定义, 可以制备式 X 的化合物。

例如, 如此前所述, 其中  $R^1$  包括  $S(O)$  或  $S(O)_2$  基团的式 II、IV、VI、VIII、X、XV 和 XVI 的化合物可以通过氧化其中  $R^1$  包括 S 基团的相应的式 II、IV、VI、VIII、X、XV 或 XVI 的化合物(适合时)制备。

式 VII、IX、IXA、IXC、IXD、XI、XII、XIII、XIV、XIVA、XV 和 XVI 的化合物和其衍生物可以购买得到、文献中已知或者通过类似于在此所述的方法, 或者通过常规合成方法, 根据标准技术, 从容易得到的原料, 使用合适的试剂和反应条件(例如如此前所述

的反应条件)得到。

使用本领域技术人员熟知的技术可以导入和/或互变式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、IXA、IXB、IXC、IXD、X、XIII、XIV、XV 和 XVI 化合物中芳族和/或非芳族、碳环和杂环上的取代基。例如, 可以将硝基还原为氨基, 氨基可以烷基化或酰基化得到烷基-和/或酰基氨基, 氨基可以转化为吡咯并(在催化剂例如五氧化二磷存在下与 2,5-二甲氧基四氢吡喃缩合), 氨基可以(经重氮化)转化为卤素或(例如经与 1,4-或 1,5-二卤代烷基化合物或者  $\beta$ -或  $\gamma$ -卤代酯反应)转化为含氮环(任选被 =O 基团取代), 碘代可以转化为含氮的杂环(例如咪唑基和哌啶基, 通过在 Buchwald 条件下, 用咪唑或哌啶处理), 氮羟基可以烷基化得到烷氧基, 烷氧基可以水解为羟基, 烯烃可以氢化为烷烃, 卤代可以氢化为 H 等。在这方面, 其中  $R^1$  代表  $-N(CH_3)_2$  和  $R^2$  代表氯或甲基的式 XV 化合物采用例如按照 Wolfe 等在 Tetrahedron Lett. 38,6367 (1997) 中所述的方法 Pd 催化胺化, 然后还原

胺化(例如使用 HCHO 和还原剂例如 Na(CN)BH<sub>3</sub> 或氧化铂(IV)和氢的组合)或对得到的苯胺进行烷基化(例如使用碘甲烷和合适的碱), 可从购买得到的碘-氯或碘-甲基二取代的苯甲酸甲酯中得到。例如, 按照 Tarbell 等在“有机合成” Coll. Vol. III 第 809-11 (1955)中所述的方法, 其中 R<sup>1</sup> 代表-S(O)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub> (其中 m 如此前所定义)和 R<sup>2</sup> 代表氯或甲基的式 XV 化合物可由以上所述得到的苯胺(或由相应的苯甲酸)经重氮化、然后用乙基黄原酸钾处理重氮盐, 然后水解所述中间体得到相应的苯磺酚而获得。然后, 可以将所得到的苯磺酚烷基化(例如使用合适的烷基碘, 在乙醇中的合适的碱存在下进行), 然后(如果需要)氧化形成砷或亚砷(例如使用在二氯甲烷中的 mCPBA 或甲醇/水中的过氧单硫酸钾)。

使用常规的技术可以自其反应混合物中分离式 I 化合物。

本领域技术人员可以理解在上述方法中, 中间体化合物的官能基团可能需要用保护基来保护。

需要保护的官能基团包括羟基、氨基、醛、2-羟基羧酸和羧酸。对于羟基的合适的保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)和四氢吡喃基。对于羧酸的合适的保护基包括 C<sub>1-6</sub> 烷基或苄基酯。对于氨基和脒基的合适的保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基或 2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)。脒基氮也可以用羟基或烷氧基保护并可以被一-或二保护。通过与例如乙二醇反应可以作为缩醛保护醛。通过与例如丙酮缩合可以保护 2-羟基羧酸。

官能团的保护和脱保护可以在偶合前或偶合后或者在上述流程中的任何其它反应之前或之后进行。

按照对于本领域技术人员为熟知的技术并且如此后所述的方法可以除去保护基团。

本领域内的技术人员可以理解为了以另一种并且在某些场合下更便利的方式得到式 I 化合物, 此前提及的各方法步骤可以以不同的



次序进行和/或各反应可以在总的路线中不同的阶段进行(即结合具体的反应, 取代基可以加到此前提及的化合物的不同中间体上和/或化学转化可以在其上发生)。该过程可能需要也可能不需要保护基团。

5 例如, 对于其中  $R^4$  不代表氢的式 I 化合物的合成尤其如此。在这种情况下, 采用此前所述的方法步骤(例如参见方法步骤(iii)-(viii)), 在总的合成中的最初阶段可以导入  $\text{OH}$ 、 $\text{OR}^{8a}$ 、 $\text{C(O)OR}^{8b}$  和/或  $R^{8c}$ 。此外, 式 II 和 IV 化合物的扁桃酸  $\text{OH}$  基团可能需要在此前所述偶合步骤之前保护。

10 因此, 所涉及化学的次序和类型将决定对于保护基的需要和类型以及用于完成该合成的顺序。

保护基的用途在由 J W F McOmie 编辑的“有机化学中的保护基团”(Plenum Press (1973))和“有机合成中的保护基团”(第 2 版, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991))中被全面描述。

15 采用标准的脱保护技术(例如氢化)可以将式 I 化合物的保护衍生物在化学上转化为式 I 化合物。技术人员也可以理解某些式 I 化合物也可以称作其它式 I 化合物的“被保护的衍生物”。

### 医学和药学用途

20 本发明化合物本身可以具有药理活性。可以具有该活性的本发明化合物包括(但不限于)其中  $R^4$  为氢的那些化合物。

然而, 其它式 I 化合物(包括其中  $R^4$  不为氢的那些化合物)可能不具有此类活性, 但可以胃肠外或口服给予, 此后在体内代谢形成药理活性的化合物(包括但不限于其中  $R^4$  为氢的相应化合物)。这类化合物(也包括可以具有某些药理活性, 但该活性适当低于它们代谢产生的“活性”化合物的那些化合物)因此可以称作所述活性化合物的“前药”。

因此, 本发明的化合物是有用的, 因为它们具有药理活性和/或口服或胃肠外给药后在体内代谢形成具有药理活性的化合物。因此, 本

发明化合物适合作为药物。

因此，根据本发明的另一个方面，提供用作药物的本发明化合物。

特别是，本发明化合物是本身是有效的凝血酶抑制剂和/或(例如在前药的情况下)在给药后代谢形成有效的凝血酶抑制剂，例如以下所述试验中所显示的。

所谓“凝血酶抑制剂的前药”包括在口服或胃肠外给药后，在实验可检测量下并在预定的时间(例如约1小时)内形成凝血酶抑制剂的化合物。

因此，期待本发明化合物用于那些需要抑制凝血酶的疾病中。

因此，本发明的化合物适用于治疗和/或预防动物包括人类的血液和组织中血栓形成和凝固性过高。

已知凝固性过高可以导致血栓栓塞疾病。可以提及的与凝固性过高有关的症状和血栓栓塞疾病包括遗传性或获得性激活蛋白C抗性例如因子V-突变(因子V Leiden)以及抗凝血酶III、蛋白C、蛋白S或肝素辅因子II方面遗传性或获得性缺乏。其它已知与凝固性过高有关的症状和血栓栓塞疾病包括循环抗磷脂抗体(Lupus抗凝药)、高胱氨酸尿症(homocysteinemi)、肝素诱导的血小板减少症和纤维蛋白溶解缺陷。因此，本发明化合物适用于这些症状的治疗性和/或预防性处理。

本发明化合物另外适用于治疗其中有不合乎需要的过量的凝血酶而无凝固性过高迹象的病症，例如在神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病中的症状。

可以提及的具体的病症包括治疗性和/或预防性处理静脉血栓形成和肺栓塞、动脉血栓形成(例如在心肌梗塞、不稳定性心绞痛、基于血栓形成的中风和外周动脉血栓形成)以及通常来自于房颤期间心房或来自于透壁心肌梗塞后左心室的系统性栓塞。

此外，期待本发明化合物具有在预防血栓溶解、经皮经腔血管成形术(PTA)和冠脉旁路手术后的再阻塞(即血栓形成)；防止在显微手术

和普通血管手术后再次血栓形成中的用途。

其它适应症包括治疗性/或预防性处理由细菌、多发性损伤、中毒或任何其它机制引起的播散性血管内凝血；当血液与体内的异质表面例如血管移植物、血管斯滕特固定膜、血管导管、机械和生物的修复瓣膜或任何其它的医疗装置接触时抗凝药处理；和当血液与体外的医疗装置例如在心血管手术期间使用心-肺机或在血液透析中接触时抗凝药处理。

除了其在血凝固过程中的作用外，已知凝血酶激活大量的细胞(例如中性白细胞、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞)。因此，本发明化合物也可用于治疗性和/或预防性处理特发性和成人呼吸窘迫综合征、采用放疗或化疗治疗后肺纤维化、败血症性休克、败血症、炎症反应(包括但不限于水肿)、急性或慢性动脉粥样硬化症例如冠状动脉疾病、脑动脉疾病、外周动脉疾病、再灌注损伤和经皮经腔血管成形术(PTA)后再狭窄。

抑制胰蛋白酶/或凝血酶的本发明化合物也可以用于治疗胰腺炎。

根据本发明的另一个方面，提供治疗其中需要抑制凝血酶的症状的方法，该方法包括给予患有或者易感该症状的人治疗有效量的本发明的化合物或或其药学上可接受的盐。

本发明的化合物一般可以口服、静脉内、皮下、向颊、直肠、经皮、鼻腔、气管、支气管、通过任何其它的胃肠外的途径或经吸入，以药学上可接受的剂型中含有游离碱或药学上可接受的、非毒性有机酸或无机酸加成盐形式的活性化合物的药用制剂形式给予。根据所述疾病、所治疗的患者和给药途径，可以按不同的剂量给予所述组合物。

本发明化合物也可以与任何具有不同的作用机制的抗血栓形成药联合和/或同时给药，例如抗血小板药乙酰水杨酸、噻氯匹定、氯吡格雷、血栓烷受体和/或合成酶抑制剂、血纤蛋白原受体拮抗剂、前列环素模拟物和磷酸二酯酶抑制剂和 ADP-受体(P<sub>2</sub>T)拮抗剂。

本发明化合物还可以与血栓溶解剂例如组织溶酶原激活物(天然、重组或修饰)、链激酶、尿激酶、尿激酶原、茴香酰化溶酶原-链激酶激活物复合物(APSAC)、动物唾腺溶酶原激活物等,在治疗血栓形成疾病尤其是心肌梗塞中联合和/或同时给药。

5 因此,根据本发明的另一个方面,提供包含以与药学上可接受的辅助剂、稀释剂或载体的混合物形式的本发明的化合物的药用制剂。

在人类治疗中,本发明化合物的合适的日剂量为:经口给药大约0.001-100 mg/kg 体重,胃肠外给药 0.001-50 mg/kg 体重。

10 本发明的化合物本身或其所代谢产生的化合物具有更有效、毒性更低、作用更长久的优点,具有比先有技术中已知的化合物更广泛的活性、更有效、产生更少的副作用、更容易吸收或者具有其它有用的药理学、物理学或化学性质。

## 生物学试验

### 15 试验 A

#### 测定凝血酶凝固时间(TT)

20 将所述抑制剂溶液(25 $\mu$ l)与血浆(25 $\mu$ l)温育3分钟。然后,加入在缓冲液, pH 7.4 中的人凝血酶(T 6769; Sigma Chem. Co.或 Hematologic Technologies)(25 $\mu$ l, 4.0 NIH 单位/ml)并在自动装置(KC 10; Amelung)上测定该凝固时间。

所述凝血酶凝固时间(TT)表达为绝对值(秒)以及不含有抑制剂的 TT (TT<sub>0</sub>)与含有抑制剂的 TT (TT<sub>i</sub>)的比值。后面的比值(范围 1-0)对抑制剂的浓度(log 转换)作图并且根据以下的方程式拟合为 S 形的剂量-应答曲线

$$25 \quad y = a/[1+(x/IC_{50})^s]$$

其中: a=最大范围,即 1; s=该剂量-应答曲线的斜率; 和 IC<sub>50</sub> = 使凝固时间加倍的抑制剂浓度。在 PC 上进行计算,使用 GraFit 第 3 版的软件程序,设定方程等于: 于 0 开始,规定结束= 1 (Erithacus

Software, Robin Leatherbarrow, Imperial College of Science, London, UK).

### 试验 B

#### 5 采用生色、自动(Robotic)测试测定凝血酶抑制

采用生色底物方法, 在 Plato 3300 自动微量滴定板处理器(Rosys AG, CH-8634 Hombrechtikon, Switzerland)上, 使用 96 孔、半体积微量滴定板(Costar, Cambridge, MA, USA; 目录号 3690)测定所述凝血酶抑制剂的效能。采用 DMSO 以 1:3 (24 + 48  $\mu$ l) 系列稀释试验物质在 DMSO (72  $\mu$ l) 中的贮备液(0.1-1 mmol/L)得到十种不同的浓度, 作为样品在本测试中分析。用 124  $\mu$ l 测试缓冲液稀释 2 $\mu$ l 的试验样品, 加入 12  $\mu$ l 生色底物在测试缓冲液中的溶液(S-2366, Chromogenix, Mölndal, Sweden)和最终 12 $\mu$ l  $\alpha$ -凝血酶在测试缓冲液中的溶液(人 $\alpha$ -凝血酶, Sigma Chemical Co. 或 Hematologic Technologies)并且混合样品。其最终测试浓度为: 试验物质 0.00068-13.3  $\mu$ mol/L, S-2366 0.30 mmol/L,  $\alpha$ -凝血酶 0.020 NIHU/ml。使用在 40 分钟的 37  $^{\circ}$ C 温育期间线性吸光度递增, 以便于计算当与无抑制剂的空白对比时的试验样品的百分抑制率。由 log 浓度对%抑制率曲线计算相应于引起凝血酶活性 50%抑制率的抑制剂浓度的 IC<sub>50</sub>-自动测定值。

20

### 试验 C

#### 对于人凝血酶的抑制常数 Ki 的测定

使用生色底物方法, 于 37  $^{\circ}$ C 在 Cobas Bio 离心分析仪(Roche, Basel, Switzerland)上进行, 完成 Ki 测定。三种不同的底物浓度下, 测定在人  $\alpha$ -凝血酶与各种浓度的试验化合物温育后残余酶活性, 测定结果以在 405nm 下吸光度变化表示。

25

将试验化合物溶液(100 $\mu$ l; 通常在含有 BSA 10g/L 的缓冲液或盐水中)与 200 $\mu$ l 人 $\alpha$ -凝血酶(Sigma Chemical Co)在含有 BSA (10g/L)的测

试缓冲液(0.05 mol/L Tris-HCl pH 7.4, 用氯化钠调节离子强度为 0.15) 中混合并且作为在 Cobas Bio 中的样品分析。将 60 $\mu$ l 样品以及 20 $\mu$ l 水 加入到 320 $\mu$ l 的测试缓冲液中的底物 S-2238 (Chromogenix AB, Mölndal, Sweden) 中, 并且监测吸光度变化( $\Delta A$ /分钟)。S-2238 的最终浓度为

5 16、24 和 50 $\mu$ mol/L 和凝血酶的最终浓度为 0.125 NIH U/mL。

使用稳定态反应速率构建 Dixon 曲线即抑制剂浓度对  $1/(\Delta A/\text{分钟})$  的图。对于可逆、竞争性抑制剂而言, 对于不同的底物浓度的数据点 一般形成直线, 其在 x 处的截距为  $-K_i$ 。

## 10 试验 D

### 测定激活部分促凝血酶原激酶时间(APTT)

用由 Stago 制备的试剂 PTT Automated 5, 在收集的正常人柠檬酸 化的血浆中测定 APTT。将所述抑制剂加入到该血浆(10 $\mu$ l 抑制剂溶液 比 90 $\mu$ l 血浆)中, 与所述 APTT 试剂温育 3 分钟, 然后加入 100 $\mu$ l 氯化 钙溶液(0.025M), 并且根据该试剂制造商的说明使用血凝固分析仪

15 KC10 (Amelung)测定 APTT。

所述凝固时间表达为绝对值(秒)以及不加抑制剂的 APTT (APTT<sub>0</sub>) 与加入抑制剂的 APTT (APTT<sub>i</sub>)的比值。后面的比值(范围 1-0)对抑制剂的 浓度(log 转换)作图并且根据以下方程拟合为 S 形的剂量-应答曲线

$$20 \quad y = a/[1+(x/IC_{50})^s]$$

其中: a=最大范围, 即 1; s=该剂量-应答曲线的斜率; 和  $IC_{50}$  = 使凝固时间加倍的抑制剂浓度。在 PC 上进行计算, 使用 GraFit 第 3 版的软件程序, 设定方程等于: 于 0 开始, 规定结束= 1 (Erithacus Software, Robin Leatherbarrow, Imperial College of Science, London,

25 UK)。

$IC_{50}$ APTT 定义为使激活部分促凝血酶原激酶时间加倍的人血浆 中抑制剂的浓度。

## 试验 E

### 测定体内凝血酶时间

检测清醒大鼠在口服或胃肠外给予溶解在乙醇:Solutol™:水(5:5:90)中的式 I 化合物后凝血酶的抑制, 为该大鼠在实验前一或两天安放导管以便从颈动脉采血。在实验的当天, 在给予化合物后的固定时间采  
5 取血样到含有 1 份柠檬酸钠溶液(0.13mol/L)和 9 份血的塑料试管中。离心该试管以便得到贫血小板血浆。使用该血浆按如下所述测定凝血酶时间或 ecarin 凝固时间(ECT)。

用 100μl 0.9% 盐水稀释 100μl 柠檬酸化的大鼠血浆, 通过加入在  
10 100μl 缓冲溶液 pH7.4 中的人凝血酶(T 6769, Sigma Chem. Co. USA 或 Hematologic Technologies)或 ecarin (Pentapharm)引起血浆凝固。在自动装置(KC 10, Amelung, Germany)中测定所述凝固时间。

当给予式 I 的“前药”化合物时, 通过使用使收集的柠檬酸化的大鼠血浆中的凝血酶时间或 ecarin 凝固时间与相应于溶解在盐水中的  
15 “活性”凝血酶抑制剂的已知浓度相关的标准曲线, 评估大鼠血浆中式 I 的合适活性凝血酶抑制剂(例如游离脘化合物)的浓度。

基于评估的大鼠中活性凝血酶抑制剂的血浆浓度(假定凝血酶时间或 ECT 延长是由上述化合物引起的), 使用梯形法则并外推数据到无穷大, 计算口服和/或胃肠外给予相应的式 I 前体化合物后曲线下的  
20 面积(AUCpd)。

如下计算口服或胃肠外给予所述前药后活性凝血酶抑制剂的生物利用率:

$$[(AUC_{pd}/剂量)/(AUC_{活性, 胃肠外}/剂量)] \times 100$$

其中  $AUC_{活性, 胃肠外}$  代表如上所述胃肠外给予清醒大鼠相应的活性凝血酶  
25 抑制剂后获得的 AUC。

## 试验 F

### 测定来自体内尿中凝血酶时间

通过测定来自体内尿中凝血酶时间(假定凝血酶时间延长是由上述化合物引起的), 估计口服或胃肠外给予溶解在乙醇:Solutol™:水  
5 (5:5:90)中的本发明“前药”化合物后, 尿中所排泄的“活性”凝血酶抑制剂的量。

将清醒大鼠置于代谢笼中, 在口服给予本发明的化合物后分别收集尿和粪便 24 小时。按如下所述方法测定所收集尿中凝血酶时间。

10 将收集的正常柠檬酸化的人血浆(100μl)与浓的大鼠尿或其盐水稀释液保温 1 分钟。然后, 通过给予缓冲溶液(pH7.4; 100μl)中的人凝血酶(T 6769, Sigma Chem Company)引发血浆凝固。在自动装置(KC 10; Amelung)中测定该凝固时间。

通过使用使收集的正常柠檬酸化的人血浆中的凝血酶时间与溶解在浓的大鼠尿(或其盐水稀释液)中的上述活性凝血酶抑制剂的已知  
15 浓度相关的标准曲线估计大鼠尿中活性凝血酶抑制剂的浓度。通过用估计的大鼠尿中的上述活性抑制剂的平均浓度乘以 24 小时内总的大鼠排尿量, 可以计算在所述尿中排泄的活性抑制剂的量(量<sub>pd</sub>)。

如下计算口服或胃肠外给予所述前药后活性凝血酶抑制剂的生物利用率:

$$20 \quad [(\text{量}_{pd}/\text{剂量})/(\text{量}_{\text{活性, 胃肠外}}/\text{剂量})] \times 100$$

其中量<sub>活性, 胃肠外</sub>代表如上所述胃肠外给予清醒大鼠相应的活性凝血酶抑制剂后在尿中所排泄的量。

## 试验 G

### 25 体外前药化合物的代谢活化

于 37 °C 下, 将式 I 前药化合物与肝微粒体或自人或大鼠肝匀浆制备的 10000 g (指离心速度)上清液部分(即 s9 部分)温育。在所述温育液中总的蛋白质浓度为 1 或 3 mg/ml (溶解在 0.05mol/L TRIS 缓冲液



(pH7.4)中), 同时存在辅因子 NADH (2.5 mmol/L)和 NADPH (0.8 mmol/L). 温育液的总体积为 1.2ml. 初始的前药浓度为 5 或 10  $\mu\text{mol/L}$ . 在开始温育后超过 60 分钟的定期间隔内自温育液中收集样品. 将来自所述温育液的样品(25 $\mu\text{l}$ )与等体积的人或大鼠血浆和合适量的凝血酶混合, 在凝固仪(KC 10; Amelung)上测定凝固时间(即凝血酶时间). 通过使

5 使用收集的柠檬酸化的人或大鼠血浆中凝血酶时间与相应的“活性凝血酶抑制剂”的已知浓度相关的标准曲线估计所形成的“活性”凝血酶抑制剂的量。

10 或者, 除了使用上述方法, 通过使用 LC-MS 估计“活性”凝血酶抑制剂的量。

### 实施例

通过以下实施例说明本发明。如果没有另外说明, 氨基酸 Pro 和 Aze 定义为 S-异构体。如果没有另外说明, 得到的实施例为非对映异构体。

15

### 实施例 1

Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-CHO

20 将 Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>OH(1.9 g; 12.6 mmol)和 MnO<sub>2</sub>(8.8 g; 100 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合物在室温下搅拌 2.5 天。将混合物经 Celite<sup>®</sup>过滤并蒸发滤液。将粗制产物在硅胶上经快速层析, 用异丙基醚:三甲基戊烷(7:3)作为洗脱剂。产量 0.93 g (50%)。

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.89 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 2.98 (s, 6H)。

(ii) Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OSiMe<sub>3</sub>)CN

将 TMS-CN (0.75 mL; 6.0 mmol)滴加入到 Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-CHO (0.9

g; 6.0 mmol; 来自以上步骤(i))和  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.08 mL; 6.0 mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。加入附加量的  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.08 mL; 6.1 mmol)和 TMS-CN (0.75 mL; 6.0 mmol)并继续再搅拌 24 小时。蒸发反应混合物, 得到小标题化合物 1.35 g (90 %).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (t, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.00 (s, 6H).

(iii)  $\text{Ph}(3\text{-N}(\text{Me})_2)\text{-(R,S)CH(OH)-C(O)OH}$

10 将  $\text{Ph}(3\text{-N}(\text{Me})_2)\text{-(R,S)CH(OSiMe}_3\text{)CN}$  (1.35 g; 5.43 mmol; 来自以上步骤(ii))和  $\text{HCl}$  (20 mL; 浓的)的混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后在 90 °C 和 100 °C 之间(在油浴中)搅拌 3 小时。将反应混合物蒸发并加入水。用  $\text{Et}_2\text{O}$  洗涤酸化的水层并放在阳离子交换剂(IR-120, 10-15 g; 通过将阳离子交换剂悬浮在  $\text{NaOH}$ (2M)中预制备)上, 然后将所述淤浆倒进柱中。随后用  $\text{HCl}$  (2M; 2 x 50 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 50 mL)洗涤阳离子

15 交换剂, 然后用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤直到 pH 为中性并用  $\text{NH}_4\text{OH}$ /水溶液(1M)洗脱产物。蒸发生成物的水层并冻干, 得到小标题化合物 0.78 g (74 %).  
LC-MS: (M-1) 194 m/z

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.15 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.85 (s, 1H), 2.92 (s, 6H).

20

(iv)  $\text{Ph}(3\text{-N}(\text{Me})_2)\text{-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)OH x HCl}$

用 Chiralcel<sup>TM</sup>OD 作为固定相和 n-庚烷:2-丙醇:甲酸(80:20:1)作为流动相, 经制备型 HPLC 分离  $\text{Ph}(3\text{-N}(\text{Me})_2)\text{-(R,S)CH(OH)-C(O)OH}$  (以上步骤(iii))的对映体。蒸发后洗脱的对映体并冻干, 然后重溶于水中, 并加入 3 当量 1M 的  $\text{HCl}$ 。将该溶液冻干得到其盐酸盐, 其 $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 为-

25 63.7° (c = 1.0, MeOH)。用分析型手性 HPLC 测定, 对映体过量为 97 %.

(v) Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z)

在 0 °C 下, 将 DIPEA (1.03 mL; 6.15 mmol) 加入到 Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)OH x HCl (0.36 g; 1.54 mmol; 以上步骤(iv)中分离的产物)、 H-Aze-Pab(Z) x 2 HCl (0.743 g; 1.69 mmol; 参见国际专利申请 WO 97/02284) 和 TBTU (0.543 g; 1.69 mmol) 的 DMF (10 mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 4 天, 倒入 H<sub>2</sub>O (400 mL) 中并加入 NaHCO<sub>3</sub>/水溶液将 pH 调到 10。用 EtOAc 萃取水层, 然后用 NaHCO<sub>3</sub>/水溶液、 H<sub>2</sub>O 和 NaCl/水溶液洗涤有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发。经在硅胶上快速层析纯化粗制产物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (95:5) 作为洗脱剂。经制备型 HPLC 进一步纯化该产物, 得到小标题化合物 203 mg (24 %)。

LC-MS: (M+1) 544; (M-1) 542 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.20 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.18-7.38 (m, 6H), 6.61-6.72 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.36-4.52 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.54 (m, 1H), 2.30 (m, 1H)。

(vi) Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab x HOAc

将 Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(Z) (112 mg; 0.206 mmol; 来自以上步骤(v))、 HOAc (0.41 mL) 和 10 % Pd/C 的 EtOH (7 mL) 中的混合物在常压、室温下氢化 3 小时。将反应混合物经 Celite<sup>®</sup> 过滤, 蒸发滤液并冻干(x 2), 得到 90 mg (93 %) 白色结晶。

LC-MS: (M+1) 410; (M-1) 408 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.74 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.73-6.77 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.52 (dd, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (m, 1H)。

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): (羰基和/或脘碳) δ 173.3, 171.9, 167.0。

## 实施例 2

Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-CO-Aze-Pab(OMe)

(i) 4-(氨基, 甲氧基亚氨基甲基)苄基叠氮化物

将 *O*-甲基羟胺盐酸盐(10.5 g; 125 mmol)、三乙胺(56 mL)和甲醇  
5 (200 mL)的混合物加入到 4-乙基 imidato 苄基叠氮化物盐酸盐(22.5 g;  
110 mmol; 根据在 WO 94/29336 中所述方法制备)的乙醚溶液中。将反  
应混合物在室温下搅拌 3 到 4 天。在真空下除去大部分甲醇并用乙酸  
乙酯置换。用 H<sub>2</sub>O、HOAc/水溶液(1.5 %; pH 4)、NaHCO<sub>3</sub>/水溶液洗  
涤有机层并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。用乙酸乙酯稀释生成物溶液至 500 mL 并浓  
10 缩 25 mL 该稀释溶液以便估计产量。总产量大约为 20g。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.66 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.37 (s, 2H),  
3.83 (s, 3H).

(ii) H-Pab(OMe)

15 将氧化铂(200 mg)加入到 4-(氨基, 甲氧基亚氨基甲基)苄基叠氮化  
物(10 g; 0.049 mol; 来自以上步骤(i))的 200 mL 乙醇的溶液中。在常压  
下将该混合物氢化 8 小时, 经 Celite™ 过滤并浓缩。所述粗制产物直  
接用于以下步骤中。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.60 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 3.81 (s, 3H),  
20 3.80 (s, 2H).

(iii) Boc-Aze-Pab(OMe)

将 DIPEA (17.5 mL; 105 mmol)加入到 Boc-Aze-OH (9.7 g; 48 mmol;  
参见国际专利申请 WO 97/02284)和 H-Pab(OMe)(9.4 g; 52 mmol; 来自  
25 以上步骤(ii))和 TBTU (18.5 g; 58 mmol)的 DMF (100 mL)冰冷的溶液  
中, 在室温下将该混合物搅拌过夜。将得到的混合物倒入水(50 mL)  
中, 将 pH 调到大约为 9 并将该混合物用 EtOAc 萃取三次。用  
NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)、水和盐水洗涤合并的有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。

用快速层析(Si-gel; EtOAc)纯化粗制产物。产量为 11.9 g (69%)。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 4.78 (b, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.50 (b, 2H), 3.92 (s+m, 4H), 3.79 (m, 1H), 2.46 (b, 2H), 2.04 (s, 3H)。

5

(iv) Aze-Pab(OMe) x 2HCl

将 Boc-Aze-Pab(OMe)(9.4 g; 26 mmol; 来自以上步骤(iii))的 EtOAc (250 mL)溶液用 HCl (g)饱和。将 EtOH (无水; 125 mL)加入到生成的乳状液中并将该混合物声处理 10 分钟。加入 EtOAc 直至所述溶液成为混浊, 此后小标题产物立即结晶。产量 6.7 g (77%)。

10

LC-MS: (M+1) 263 m/z

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 5.13 (t, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.97 (s+m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (m, 1H)。

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): (羰基和/或脘碳)  $\delta$  168.9; 168.8; 161.9。

15

(v) Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O)-Aze-Pab(OMe)

将 Ph(3-N(Me)<sub>2</sub>)-(R)-或-(S)CH(OH)-C(O) OH x HCl (118 mg; 0.51 mmol; 参见以上实施例 1(iv))和 HATU (214 mg; 0.56 mmol)的 DMF (3 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 1.5 小时。在 0 °C 下, 将 H-Aze-Pab(OMe) x 2 HCl (189 mg, 0.56 mmol; 来自以上步骤(iv))、2,4,6-三甲基吡啶(0.3 mL, 2.25 mmol)和 DMF (3 mL)在滴加入第一混合物前分别混合。将该反应混合物在 0 °C 搅拌 3 小时, 放入冰箱中 3 天并蒸发。将粗制产物经制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 140 mg (62%)。

20

LC-MS: (M+1) 440; (M-1) 438 m/z

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.60 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.46 (dd, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.26(m, 1H)。

25

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): (羰基和/或脛碳)  $\delta$  173.3, 171.8, 154.9.

### 实施例 3

Ph(3-SMe)-(R)-或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

5 (i) Ph(3-SMe)-(R,S)CH(OTMS)CN

在 0 °C、氮气气氛下，向 Ph(3-SMe)-CHO (19.8 g, 130 mmol) 和  $\text{ZnI}_2$  (2.1 g, 6.50 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (450 mL) 溶液中滴加入三甲基甲硅烷基氰化物 (14.2 g, 143 mmol)。在 25 °C 下搅拌过夜后，用  $\text{H}_2\text{O}$  (450 mL) 猝灭所述有机混合物。分离有机层并用饱和盐水 (300 mL) 洗涤，干燥 (10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤并在真空下浓缩，得到小标题化合物 32.0 g (98 % 粗品)，为橙色油状物，其没有进一步纯化而使用。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.20-7.41 (m, 4H), 5.50 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.23 (s, 9H).

15 (ii) Ph(3-SMe)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-SMe)-(R,S)CH(OTMS)CN (32.0 g, 130 mmol; 参见以上步骤(i)) 的浓 HCl (250 mL) 中的溶液回流 2.5 小时。用 6N NaOH (450 mL) 使该混合物成碱性并用  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 300 mL) 洗涤以除去有机杂质。用 6N HCl (150 mL) 酸化含水层并用 EtOAc (4 x 500 mL) 萃取。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 20 合并的萃取液，过滤并在真空下浓缩，得到小标题化合物 22.6 g (90 % 粗品收率)，为橙色油状物，其储存时结晶成黄-褐色固体。

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.20-7.40 (m, 4H), 5.12 (s, 1H), 2.50 (s, 3H).

25 (iii) Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (a) 和 Ph(3-SMe)-(S)或-(R)CH(OAc)C(O)OH (b)

将 Ph(3-SMe)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (2.0 g, 10.1 mmol; 参见以上步骤(ii))、脂酶 PS Amano (1.0 g)、乙酸乙烯酯 (5.0 mL) 和 MTBE (5.0 mL)

的混合物在 45 °C 下加热 24 小时。将反应物过滤并用 EtOAc (100 mL) 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和溶液)(6:3:1)洗脱, 得到为黄色油状物的小标题化合物(a) 630 mg (32 %)和为褐色固体的小标题化合物(b) 850 mg (35 %).

5 对于小标题化合物(a):

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.38 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H), 5.08 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 178.4, 142.6, 140.2, 130.0, 127.3, 126.4, 125.2, 75.5, 15.8 .

10 HPLC 分析: 98.9 %, 96.0 % ee

$[\alpha]_D^{25} = -119.8^\circ$  (c = 1.0, MeOH)

CI-MS: (M+1) 199 m/z

对于小标题化合物(b):

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.62 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

(iv) Boc-Aze-Pab x HCOOH

20 将甲酸铵(3.0 g; 50 mmol)和 Pd/C (5 %; 1.0 g)加入到 Boc-Aze-Pab(Z) (4.7 g; 10 mmol; 参见国际专利申请 WO 94/29336)的 50 mL MeOH 中的溶液中。加入甲酸(1.0 g; 22 mmol)并将混合物搅拌 30 分钟。将该反应混合物经 Hyflo 过滤并将溶液浓缩。将粗制产物悬浮在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)中, 过滤并再用附加的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤。将该固体物质干燥并没有进一步纯化而在下一步骤中使用。

25 (v) Boc-Aze-Pab(Teoc)

将 Teoc-对-硝基苯基碳酸酯(3.5 g; 12.3 mmol)加入到 Boc-Aze-Pab x HCOOH (3.7 g; 10 mmol; 参见以上步骤(iv))的 THF (100 mL)中的溶液中, 以后用 2 分钟加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 g; 13 mmol)的水(20 mL)溶液。将

生成物溶液搅拌3天, 浓缩并将残余物溶于 EtOAc (150 mL) 和 NaOH (水溶液; 0.5 M; 50 mL) 中. 用盐水(2 x 50 mL)洗涤有机层, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩. 用快速层析(Si-gel; 二氯甲烷:丙酮; 4:1)纯化粗制产物. 产量 4.6 g (96 %).

5  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.72 (bt, 1H), 4.7-4.5 (br, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.48(br, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.09 (s, 9H).

(vi) H-Aze-Pab(Teoc) x HCl

10 将 Boc-Aze-Pab(Teoc) (4.6 g; 9.6 mmol; 参见以上步骤(v))的二氯甲烷(150 mL)中的溶液用干燥的 HCl 饱和. 将该溶液放置在室温下塞好的烧瓶中 10 分钟, 以后将其浓缩. 产量 4.2 g (97 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.80 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.60 (bs, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (q, 1H), 2.86(m, 1H), 2.57 (m, 1H), 0.11  
15 (s, 9H).

(vii) Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

20 将 Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (300 mg, 1.51 mmol; 参见以上步骤(iii)(a))、 H-Aze-Pab(Teoc) (627 mg, 1.66 mmol; 参见以上步骤(vi))、 TBTU (632 mg, 1.66 mmol)和 DIPEA (391 mg, 3.03 mmol)的 DMF (8.0 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌, 然后在 25 °C 下搅拌过夜. 用  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL)猝灭该反应物并用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取. 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的萃取液, 过滤并在真空下浓缩. 在硅胶上层析残余物, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (9:1)洗脱, 得到小标题化合物 150 mg (18 %), 为白色固体.

25  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.74-7.86 (m, 2H), 7.10-7.45 (m, 6H), 5.10-5.15 (m, 2H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.90-4.44 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.10-2.32 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 557 m/z



(viii) Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

将 Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (80 mg, 0.19 mmol; 参见以上步骤(vii))和 TFA (2.0 mL)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 3 小时。将该溶液在真空下浓缩, 将残余物溶于水中并  
5 冻干, 得到标题化合物 90 mg (87 %).

LC-MS: (M+1) 413; (M-1) 411 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.74 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.38-7.13 (m, 4H), 5.2-5.0 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.62-3.94 (m, 4H), 2.68, 2.49 (2m, 1H), 2.28, 2.14 (2m, 1H), 2.45 (s, 3H).

10 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz): δ 185.0, 172.8, 171.8, 167.0 .

#### 实施例 4

Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

(i) Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH

15 将 Ph(3-SMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (890 mg, 4.49 mmol; 参见以上实施例 3(iii)(a))和 Oxone<sup>®</sup> (8.3 g, 13.5 mmol)的 MeOH (40 mL)和 H<sub>2</sub>O (25 mL)的混合物在 0 °C 下搅拌, 然后在 25 °C 下搅拌过夜。将固体滤出并用 EtOAc (200 mL)洗涤。在真空下浓缩滤液, 用 H<sub>2</sub>O (50 mL)稀释, 然后用 EtOAc (4 x 60 mL)萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机萃取  
20 液, 过滤并在真空下浓缩。在硅胶上层析残余物, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和水溶液)(6:3:1)洗脱, 得到小标题化合物 150 mg (15 %), 为白色固体。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.10 (s, 3H).

25 <sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 178.4, 145.6, 142.2, 133.2, 130.3, 127.4, 126.2, 75.5, 42.4 .

HPLC 分析: 94.8 %, > 99 % ee

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -86.2° (c = 1.0, MeOH)

API-MS: (M-1) 229 m/z

(ii) Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

5 将 Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (400 mg, 1.74 mmol; 参见以上步骤(i))、 H-Aze-Pab(Teoc) (720 mg, 1.91 mmol; 参见以上实施例 3(vi))、 PyBOP (995 mg, 1.91 mmol)和 2,4,6-可力丁(463 mg, 3.83 mmol)的 DMF (10 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌, 然后在 25 °C 下搅拌过夜。用 H<sub>2</sub>O (50 mL)猝灭该混合物并用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的萃取液, 过滤, 然后在真空下浓缩。在硅胶上层析残余物, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH(15:1)洗脱, 得到小标题化合物 570 mg (57 %), 10 为白色固体。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.58-8.10 (m, 6H), 7.40-7.50 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.97-4.54 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 2.10-2.82 (m, 2H), 1.02-1.18 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

15 API-MS: (M+1) 589 m/z

(iii) Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

20 向 Ph(3-SO<sub>2</sub>Me)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (65 mg, 0.11 mmol; 参见以上步骤(ii))的二氯甲烷(0.5 mL)中的冷溶液中加入 TFA(3 mL)并将该溶液搅拌 100 分钟。浓缩生成物溶液, 加入水并将含水溶液冻干, 得到标题化合物 60 mg (96 %).

LC-MS: (M+1) 445; (M-1) 443 m/z

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.10-7.45 (m, 8H), 5.34, 5.25 (2m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.62-3.93 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.70, 2.54 (m, 1H), 2.28, 2.17 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz): δ 172.2, 171.7, 167.0, 161.0.

## 实施例 5

Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

(i) Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN

5 向 3-氯代-5-硝基苯甲醛(24.1 g, 0.13 mol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 L)中的溶液中加入 ZnI<sub>2</sub> (2.1 g, 6.5 mmol)。将得到的悬浮液冷却至 0 °C 并用 5 分钟加入三甲基甲硅烷基氰化物(13.9 g, 0.14 mol)。将该溶液在 0 °C 下搅拌 3 小时, 温热至 25 °C 并搅拌 18 小时。用 H<sub>2</sub>O 稀释反应物并将有机物分离, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 然后在真空下浓缩, 得到为油状物的小标题化合物 36.8 g (99 %)。

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21-8.29 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 0.36 (s, 9H)。

(ii) Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

15 将 Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)(R,S)CH(OTMS)CN (59.0 g, 0.209 mol; 参见以上步骤(i))的浓 HCl (600 mL)中的溶液加热至回流 3 小时。将该溶液冷却并在真空下浓缩至 500 mL。用 Et<sub>2</sub>O (4 x)萃取该酸性溶液, 用盐水 (2 x)洗涤有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 然后在真空下浓缩, 得到小标题化合物 48.4 g (93 %), 为固体, 没有进一步纯化而使用。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.33 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 5.34 (s, 1H)。

(iii) Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(S)或-(R)CH(OAc)C(O)OH(b)

25 将 Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (17.1 g, 73.84 mmol; 参见以上步骤(ii))和脂酶 PS Amano (8.5 g)的乙酸乙烯酯(300 mL)和 MTBE (300 mL)中的混合物在 55 °C 下搅拌 24 小时。将反应物经 Celite<sup>®</sup>过滤并用 Et<sub>2</sub>O 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液, 然后在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>CN:TFA (180:20:1)洗脱, 得到为固体的小标题化合物(a)7.1 g

(42 %)和为固体的小标题化合物(b)10.7 g (52 %).

对于小标题化合物(a):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.6, 150.2, 145.2, 136.3, 133.8, 124.1, 121.1, 72.7.

API-MS: (M-1) 230 m/z

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -101.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH)

HPLC 分析: 99.6 %, 99 % ee

对于小标题化合物(b):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.32 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

(iv) Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (3.9 g, 16.8 mmol; 参见以上步骤(iii)(a))和氧化铂(IV)(0.4 g)的 EtOH (200 mL)中的混合物在 40 °C、氢气氛下搅拌 4 小时。将混合物经 Celite®的滤垫过滤并用 EtOH 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液, 得到小标题化合物 3.5 g (约 100 %), 为可压碎的泡沫状物, 其没有进一步纯化而使用。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.77 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.78 (s, 1H).

(v) Ph(3-Cl, 5-NHMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH

方法 A:

将 Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (3.5 g, 16.8 mmol; 参见以上步骤(iv))和甲醛(1.8 mL 37 重量%水溶液, 23.9 mmol)的 EtOH (400 mL)中的混合物在 25 °C 下搅拌 18 小时。在真空下浓缩该溶液, 得到可压碎的泡沫状物, 将其与氧化铂(IV)(0.35 g)在 EtOH (400 mL)

中混合并在氢气氛下搅拌 48 小时。将该混合物经 Celite® 的滤垫过滤并用 EtOH 洗涤滤饼。在真空下浓缩有机物并在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和的水溶液)(14:5:1)洗脱, 得到小标题化合物的铵盐 1.0 g (28%), 为可压碎的泡沫状物。通过用 CH<sub>3</sub>CN:MeOH (3:1) 冲洗相应的铵盐经过 Amberlite® CG-50 的滤垫, 得到小标题化合物。

方法 B:

将 Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (8.67 g, 43.0 mmol; 参见以上步骤(iv))和甲基碘(6.10 g, 43.0 mmol)的 CH<sub>3</sub>CN (500 mL)和 MeOH (100 mL)中的混合物加热至 50 °C 24 小时。在真空下浓缩该溶液, 在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和的水溶液)(14:5:1)洗脱, 得到小标题化合物的铵盐 2.9 g (31%), 为固体。通过用 CH<sub>3</sub>CN:MeOH (3:1)冲洗相应的铵盐经过 Amberlite® CG-50 的滤垫, 得到小标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 6.68 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.75 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 176.8, 153.4, 144.1, 136.7, 116.3, 113.2, 111.0, 74.7, 31.3 .

API-MS: (M+1) 216 m/z

HPLC 分析: 97.2 %, 97.9 % ee

$[\alpha]_D^{25} = -81.6^\circ$  (c = 1.0, MeOH)

(vi) Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-Cl, 5-NHMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (1.0 g, 4.64 mmol; 参见以上步骤(v))的 MeOH (100 mL)中的溶液, 用 72 小时内, 用四部分乙酰(每一部分 40.47 g, 4.64 mmol)处理。用 2N NaOH 使该溶液成碱性, 搅拌 3 小时, 用 2N HCl 中和, 然后在真空下浓缩。在硅胶上快速层析(2x), 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>(饱和的水溶液)(6:3:1)洗脱, 得到小标

题化合物的铵盐 0.83 g (69 %)为可压碎的泡沫状物。通过用 CH<sub>3</sub>CN: MeOH (3:1)冲洗相应的铵盐经过 Amberlite® CG-50 的滤垫, 得到小标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.54 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 175.3, 172.8, 146.8, 145.2, 136.2, 128.0, 127.5, 125.4, 73.2, 37.6, 22.5 .

API-MS: (M+1) 258 m/z

HPLC 分析: 98.5 %, 97.4 % ee

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -97.5° (c = 1.0, MeOH)

(vii) Ph(3-Cl, 5-NMeAc)(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

在 0 °C 下, 向 Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)OH (0.34 g, 1.32 mmol; 参见以上步骤(vi))和 H-Aze-Pab(Teoc)(0.52 g, 1.39 mmol; 参见以上实施例 3 (vi))在 DMF(15 mL)中的混合物中加入可力丁(0.35 g, 2.90 mmol)和 PyBOP (0.75 g, 1.45 mmol)。在 0 °C 下将该溶液搅拌 2 小时, 加热至 25 °C 并搅拌 2 小时, 然后在真空下浓缩。在硅胶上快速层析(2 x), 用 CHCl<sub>3</sub>:EtOH (95:5)洗脱, 得到小标题化合物 0.36 g (44 %), 为可压碎的泡沫状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.78 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 7.25-7.55 (m, 5H), 5.25 和 4.78 (2m, 1H), 5.22 和 5.15 (2s, 1H), 3.93-4.56 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 2.12-2.78 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.04-1.11 (m, 1H), 0.06 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 616 m/z

(viii) Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

将 Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(73 mg, 0.12 mmol; 参见以上步骤(vii))的 TFA (5.0 mL)中的溶液在室温下搅拌

80 分钟, 此后将得到的溶液蒸发至干。将残余的固体溶在水中并将溶液冻干, 得到标题化合物 70 mg (98%), 为泡沫状物。

LC-MS: (M+1) 472 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; D<sub>2</sub>O): δ 7.74 (dd, 2H), 7.55-7.10 (m, 5H), 5.36, 5.20 (2s, 1H), 5.23, 4.88 (2m, 1H), 4.60-4.05 (m, 4H), 3.38, 3.20 (2s, 3H), 2.80, 2.60 (2m, 1H), 2.38-2.20 (m, 1.5H), 1.87 (2.5H).

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或脘碳; 100 MHz): δ 173.9, 173.3, 172.6, 166.5, 163.3.

## 10 实施例 6

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x 2TFA

(i) 3-氯代-5-*N,N*-二甲基氨基苯甲醇

向 3-氯代-5-硝基苯甲醇(12.5 g, 66.6 mmol)的 EtOH (750 mL)中的溶液中加入氧化铂(IV)(1.25 g)。将得到的悬浮液用氢气清洗 3 小时。加入甲醛溶液(37 重量%, 在 H<sub>2</sub>O 中, 97 ml, 1.3 mol)并在氢气氛下将混合物搅拌 18 小时。将溶液经 Celite<sup>®</sup>的滤垫过滤并在真空下浓缩, 得到粗制产物。在硅胶上快速层析, 用己烷:EtOAc (7:3)洗脱, 得到小标题化合物 8.2 g (66%), 为油状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.67 (s, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 4.58 (d, 2H, *J* = 7Hz), 2.96 (s, 6H), 1.74 (t, 1H, *J* = 7Hz).

CI-MS: (M+1) 185 m/z

(ii) 3-氯代-5-*N,N*-二甲基氨基苯甲醛

在-78 °C 下用 10 分钟时间, 向 DMSO (7.58 g, 97.0 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)溶液中加入草酰氯(6.16 g, 48.5 mmol)。在-78 °C 下另外 15 分钟后, 用 15 分钟加入 3-氯代-5-*N,N*-二甲基氨基苯甲醇(8.18 g, 44.1 mmol; 参见以上步骤(i))的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)中的溶液。将得到的溶液在-78 °C 下搅拌 1 小时, 然后加入 DIPEA(28.5 g, 220.5 mmol)。将该溶液

温热到 25 °C 并搅拌 18 小时，然后在真空下浓缩，得到粗制产物。在硅胶上快速层析，用己烷:EtOAc (5:1)洗脱，得到小标题化合物 7.50 g (93 %)，为黄色固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 9.88 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H),  
5 6.87 (m, 1H), 3.04 (s, 6H).

(iii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN

向 3-氯代-5-*N,N*-二甲基氨基苯甲醛(7.5 g, 40.8 mmol;参见以上步骤(ii))的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL)溶液中加入 ZnI<sub>2</sub> (0.65 g, 2.04 mmol)。将得到的  
10 悬浮液冷却至 0 °C 并用 5 分钟加入三甲基甲硅烷基氰化物(4.5 g, 44.9 mmol)。将该溶液在 0 °C 下搅拌 1 小时，然后温热至 25 °C 并搅拌 2 小时。用 H<sub>2</sub>O 稀释得到的混合物并分离有机物，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤，然后在真空下浓缩，得到小标题化合物 11.7 g (100 %)，为油状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.75 (m, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 5.39 (s,  
15 1H), 2.97 (s, 6H), 0.28 (s, 9H).

(iv) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN(11.7 g, 41.4 mmol;参见以上步骤(iii))溶于浓 HCl(300 mL)中并加热至回流 1.5 小时。将该溶液冷  
20 却并在真空下浓缩。将残余物溶于 H<sub>2</sub>O 中，用 NaHCO<sub>3</sub> 中和并在真空下浓缩。将有机物和盐的混合物在 MeOH 中成为淤浆，过滤，然后浓缩得到粗制产物。在硅胶上快速层析，用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:浓 NH<sub>4</sub>OH(水溶液)(6:3:1)洗脱，得到小标题化合物的铵盐 9.0 g (95 %)，为固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 6.77-6.82 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.80 (s,  
25 1H), 2.94 (s, 6H).



(v) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(S)或-(R)CH(OAc)C(O)OH(b)

将 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (1.0 g; 参见以上步骤 (iv))和脂酶 PS Amano (0.5 g)的乙酸乙烯酯(10 mL)和 MTBE (10 mL)中的混合物在 45 °C 下搅拌 48 小时。将反应物经 Celite<sup>®</sup>过滤并用 MeOH 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和溶液)(6:3:1)洗脱, 得到可压碎泡沫状物的小标题化合物(a) 0.40 g (40 %)和可压碎泡沫状物的小标题化合物(b)0.45 g (38 %)。小标题化合物(a)可以从 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 中结晶进一步纯化。对于小标题化合物(a):

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 6.81(m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.87 (s, 6H)。

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 180.0, 152.9, 144.8, 135.6, 116.1, 112.2, 110.9, 76.9, 40.5。

API-MS: (M+1) 230 m/z

HPLC 分析: 98.5 %, 97.9 % ee

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -73.5° (c = 0.5, DMSO)

对于小标题化合物(b):

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 6.77-6.83 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.14 (s, 3H)。

(vi) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

在 0 °C 下, 向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (0.11 g, 0.48 mmol;参见以上步骤(v)(a))和 H-Aze-Pab (Teoc)(0.20g, 0.53 mmol; 参见实施例 3(vi))的 DMF(15 mL)中的混合物中加入 DIPEA (0.12 g, 0.96 mmol)和 TBTU (0.17 g, 0.53 mmol)。将该溶液在 0 °C 下搅拌 2 小时, 温热至 25 °C 并搅拌 18 小时, 然后在真空下浓缩。在硅胶上快速层析, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(从 100:0 到 95:5)梯度洗脱, 得到 0.25 g 小标题

化合物, 将该化合物在硅胶上第二次快速层析, 用 EtOAc:MeOH (30:1) 洗脱, 得到小标题化合物 0.22 g (78 %), 为可压碎的泡沫状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD, 旋转异构体的混合物): δ 7.78 (d, 2H, *J* = 9Hz), 7.42 (d, 2H, *J* = 9Hz), 6.62-6.75 (m, 3H), 5.14 和 4.78 (2m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.15-4.57 (m, 4H), 3.94-4.12 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.05-2.75 (m, 2H), 1.04-1.13 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 588 m/z

(vii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x 2TFA

10 向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (84 mg, 0.14 mmol; 参见以上步骤(vi))的冰冷的溶液中加入 TFA(4 mL), 并将生成物溶液在 0 °C 下搅拌 2 小时。将该溶液浓缩得到残余物, 将其于水中, 然后冻干。得到标题化合物 78 mg (81 %), 为白色粉末状物。

LC-MS: (M-1) 442 m/z

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.78-7.49 (m, 4H), 6.94-6.79 (m, 4H), 5.15, 5.08 (m, 1H), 5.20, 4.79 (2m, 1H), 4.51 (ABX 光谱的 AB 部分, 2H), 4.41-3.95 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.69, 2.52 (2m, 1H), 2.28, 2.14 (2m, 1H).

20 <sup>13</sup>C NMR (羰基和/或脛碳; 100 MHz): δ 172.5, 171.7, 166.9, 161.0, 160.7.

### 实施例 7

Ph(3-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

25 (i) Ph(3-NO<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-NO<sub>2</sub>)-(S)或-(R)CH(OAc)C(O)OH(b)

将 Ph(3-NO<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (25 g, 126 mmol)、脂酶 PS Amano (12.5 g)、乙酸乙烯酯(150 mL)和 MTBE (375 mL)的混合物在 45 °C 下加热 24 小时。将反应物过滤并用 EtOAc (500 mL)洗涤滤饼。在真

空下浓缩滤液并在硅胶上层析, 用  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$  (饱和水溶液)(6:3:1)的混合物洗脱, 得到黄色油状物的小标题化合物(a) 9.0 g (36%)和为褐色固体的小标题化合物(b) 6.5 g (21%)。

对于小标题化合物(a):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H).

对于小标题化合物(b):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

(ii)  $\text{Ph}(3\text{-NH}_2)\text{-(R)}$ 或 $\text{-(S)CH(OH)C(O)OH}$

将  $\text{Ph}(3\text{-NO}_2)\text{-(R)}$ 或 $\text{-(S)CH(OH)C(O)OH}$  (8.0 g, 40.6 mmol; 参见以上步骤(i)(a))和 10%披钨碳(800 mg)的  $\text{MeOH}$ (200 mL)中的混合物在 25

$^{\circ}\text{C}$ 、一个大气压的氢气氛下搅拌过夜。将该混合物经 Celite<sup>®</sup>的滤垫过滤, 用  $\text{EtOAc}$  (250 mL)洗涤。在真空下浓缩滤液, 得到小标题化合物 7.0 g (100%), 为白色泡沫状物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.0-7.12 (m, 1H), 6.75-6.90 (m, 2H), 6.60-6.70 (m, 1H), 4.80 (s, 1H).

(iii)  $\text{Ph}(3\text{-NHMe})\text{-(R)}$ 或 $\text{-(S)CH(OH)C(O)OH}$

将  $\text{Ph}(3\text{-NH}_2)\text{-(R)}$ 或 $\text{-(S)CH(OH)C(O)OH}$  (2.9 g, 17.3 mmol; 参见以上步骤(ii))和甲基碘(2.95 g, 20.8 mmol)的  $\text{MeOH}$  (50 mL)中的混合物在 55

$^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。将反应混合物在真空下浓缩并在硅胶上层析, 用  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_3$ (饱和水溶液)(6:3:1)洗脱, 得到小标题化合物 616 mg (20%), 为棕色油状物。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.00-7.12 (m, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.80 (s, 3H).

## (iv) Ph(3-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-NHMe)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (540 mg, 2.99 mmol; 参见以上步骤(iii))和乙酰(612 mg, 5.98 mmol)的 MeOH (15 mL)中的混合物在 25 °C、氮气气氛下搅拌过夜。将该混合物在真空下浓缩并在硅胶上层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:浓 NH<sub>4</sub>OH (水溶液)(6:3:1)洗脱, 得到小标题化合物 380 mg (57 %), 为白色泡沫状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.51-7.60 (m, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 178.2, 173.6, 145.8, 142.8, 131.5, 127.8, 126.5, 126.2, 75.5, 37.8, 22.5 .

HPLC 分析: 95.7 %, 95.3 % ee

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -4.32° (c = 0.5, MeOH)

CI-MS: (M+1) 224 m/z

## (v) Ph(3-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

将 Ph(3-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (301 mg, 1.35 mmol; 参见以上步骤(iv))、 H-Aze-Pab(Teoc) (560 mg, 1.48 mmol; 参见以上实施例 3(vi))、 PyBOP (774 mg, 1.48 mmol)和 2,4,6-可力丁(360 mg, 2.97 mmol)的 DMF(10 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌, 然后在 25 °C 下搅拌过夜。将该混合物用 H<sub>2</sub>O (50 mL)猝灭并用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机萃取液, 过滤并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:1)洗脱, 得到小标题化合物 175 mg (23 %), 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.82-7.90 (m, 2H), 7.20-7.50 (m, 6H), 5.32 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.97-4.54 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 2.10-2.82 (m, 2H), 1.85(s, 3H), 1.02-1.18 (m, 2H), 0.10 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 582 m/z

(vi) Ph(3-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

将 Ph(3-NMeAc)-(R,S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (65 mg, 0.11 mmol; 参见以上步骤(v))和 TFA (2.0 mL)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 3 小时。将该溶液在真空、室温下浓缩并用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1M NH<sub>4</sub>OAc, 梯度: 0-50 % CH<sub>3</sub>CN)纯化残余物, 并将所需部分浓缩。将该产物溶于水/HOAc 中并冻干, 得到标题化合物 55 mg (100 %).

LC-MS: (M+1) 438; (M-1) 436 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; D<sub>2</sub>O; 旋转异构体的混合物): δ 7.74 (m, 3H), 7.61-7.20 (m, 5H), 5.36, 5.24 (2m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.58-3.94 (m, 4H), 3.42-3.08 (m, 3H), 2.80, 2.57 (2m, 1H), 2.36-1.98 (m, 4H), 1.84 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz): δ 174.2, 173.1, 172.7, 166.7 .

#### 实施例 8

15 Ph(3-NMe<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

(i) Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH

在氮气氛下, 用 1 小时将硼烷-四氢吡喃复合物(170 mL 的 1M 于 THF 中的溶液, 170 mmol)滴加入到 Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>H (10.0 g, 42.6 mmol)的 THF(50 mL)的冷却至 0 °C 的溶液中。将该溶液温热至室温并搅拌 4 小时。经缓慢加入 H<sub>2</sub>O 将该溶液猝灭, 倒入 EtOAc (200 mL)中, 然后用 H<sub>2</sub>O (150 mL)和盐水(150 mL)顺序洗涤。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相, 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 6.9 g (73 %), 为橙色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.10 (br s, 1H).

25

(ii) Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-CHO

在氮气氛下, 将草酰氯(3.0 mL, 34 mmol)滴加入 DMSO (4.86 mL, 68.6 mmol)的冷却至-78 °C 的 70 mL 干燥的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中。在-78 °C 下

15 分钟后, 用 30 分钟滴加入 Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH(6.9 g, 31 mmol; 参见以上步骤(i))在 75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液。在 -78 °C 下 45 分钟后, 用 20 分钟加入 DIPEA (27.2 mL, 156 mmol)。在 -78 °C 下将该溶液再搅拌 1 小时, 同时, 将该溶液温热至室温并搅拌 15 小时。用 1M HCl (2 x 150 mL)、盐水(150 mL)顺序洗涤所述溶液, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 6.9 g (99 %), 为橙色油状物。  
5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 10.19 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

10 (iii) Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN

向 Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-CHO(6.52 g, 29.7 mmol;来自以上步骤(ii))的 220 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液中加入 ZnI<sub>2</sub> (474 mg, 1.49 mmol)。用氮气清洗该溶液并冷却至 0 °C。用 10 分钟加入三甲基甲硅烷基氰化物(3.25 g, 32.7 mmol), 此后将该溶液搅拌 2 小时。然后将该溶液温热至室温并再搅拌 5.5 小时, 此后用 H<sub>2</sub>O (250 mL)将反应物猝灭。分离有机相并用  
15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (125 mL)萃取含水相。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机层, 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 9.1 g (96 %), 为橙色油状物。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 0.80 (s, 9H).

20

(iv) Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH

将 Ph(3-NO<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R,S)CH(OTMS)CN (9.1 g, 29 mmol;参见以上步骤(iii))溶于浓 HCl (83 mL, 1000 mmol)中并加热至回流 3 小时。将该溶液用 H<sub>2</sub>O (200 mL)稀释并用 Et<sub>2</sub>O (3 X 150 mL)萃取。用盐水(200 mL)  
25 洗涤合并的有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到棕色油状物。将粗制产物在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和水溶液)(14:5:1)洗脱。将得到的白色固体悬浮在 Et<sub>2</sub>O 中并加入 2M HCl (100 mL)。分离各层并用 Et<sub>2</sub>O (3 X 200 mL)萃取含水层。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

合并的有机层，过滤并浓缩，得到小标题化合物 5.9 g (78 %)，为棕色固体。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.43 (s, 1H).

5

(v)  $\text{Ph}(3\text{-NH}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$

向  $\text{Ph}(3\text{-NO}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$  (5.9 g, 22 mmol; 参见以上步骤(iv))的无水 EtOH (350 mL) 中的溶液中加入氧化铂(IV) (590 mg)。将该溶液用氢气清洗 5 小时，此后将混合物经 Celite<sup>®</sup> 过滤，然后在真空下浓缩，得到小标题化合物 5.8 g (100 %)，为橙色油状物。

10

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.00 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.06 (s, 1H).

(vi)  $\text{Ph}(3\text{-NMe}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$

向溶于无水 EtOH (250 mL) 中的  $\text{Ph}(3\text{-NH}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$  (5.27 g, 22.4 mmol; 参见以上步骤(v)) 的溶液中加入 37% 甲醛水溶液 (54 mL, 720 mmol)。加入氧化铂(IV) (520 mg) 并用氢气清洗该溶液。在氢气氛下搅拌 22 小时后将该溶液经 Celite<sup>®</sup> 过滤并在真空下浓缩。在硅胶上快速层析，用  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_3$  (饱和水溶液) (6:3:1) 洗脱，得到小标题化合物 2.7 g (46 %)，为白色固体。

15

20

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.98 (s, 6H).

(vii)  $\text{Ph}(3\text{-NMe}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH(a)}$  和  $\text{Ph}(3\text{-NMe}_2)(5\text{-CF}_3)\text{-(S)或-(R)CH(OAc)C(O)OH(b)}$

25

将  $\text{Ph}(3\text{-NMe}_2, 5\text{-CF}_3)\text{-(R,S)CH(OH)C(O)OH}$  (2.7 g, 10 mmol; 参见以上步骤(vi))、脂酶 PS Amano (1.4 g)、乙酸乙烯酯 (56 mL) 和 MTBE (120 mL) 的混合物回流 1 天。将反应物经 Celite<sup>®</sup> 过滤并用 Et<sub>2</sub>O 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上快速层析，用  $\text{CHCl}_3\text{:MeOH:NH}_3$  (饱

和水溶液)(14:5:1)洗脱, 得到为白色固体的小标题化合物(a)的铵盐 727 mg (27 %)和为白色固体的小标题化合物(b)的铵盐 1.53 g (49 %). 将小标题化合物(a)的铵盐流过 Amberlite®CG-50 滤垫, 用 CH<sub>3</sub>CN:MeOH (3:1) 作为洗脱剂, 得到小标题化合物(a), 为白色固体.

5 对于小标题化合物(a):

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.03-7.09 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.88 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 180.2, 152.9, 146.0, 133.0 (q, J = 32.2 Hz), 125.2 (t, J = 284.0Hz), 116.3, 113.4, 109.3, 77.4, 41.4 .

10 HPLC 分析: 98.8 %, >99 % ee

$[\alpha]_D^{25} = -59.5''$  (c = 1.0, MeOH)

API-MS: (M+1) 264 m/z

对于小标题化合物(b):

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.14 (s, 3H).

(viii) Ph(3-NMe<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

20 向 Ph(3-NMe<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (290 mg, 1.10 mmol; 参见以上步骤(vii)(a))和 H-Aze-Pab(Teoc)(436 mg, 1.16 mmol; 参见实施例 3 (vi))的混合物中加入 10 mL 干燥的 DMF . 将该溶液冷却至 0 °C , 然后加入 PyBOP (630 mg, 1.21 mmol)和可力丁(295 mg, 2.42 mmol). 将该溶液在氮气氛、 0 °C 下搅拌 2 小时并在室温下搅拌 15 小时. 将混合物浓缩并在硅胶上快速层析, 用 EtOAc:EtOH (20:1)洗脱, 得到小标题化合物 383 mg (56 %), 为白色固体.

25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.76-7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38-7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.86-6.87 (m, 1H), 5.15-5.17(m, 1H), 4.75-4.81 (m, 1H), 3.98-4.56 (m, 6H), 3.00 (s, 6H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 1.03-1.13 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 622 m/z



(ix) Ph(3-NMe<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x TFA

向 Ph(3-NMe<sub>2</sub>, 5-CF<sub>3</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc) (87 mg, 0.14 mmol; 参见以上步骤(viii))的二氯甲烷冰冷的溶液中加入 TFA(4 mL)并将该混合物在 0 °C 下搅拌 100 分钟。将生成物溶液浓缩至干燥, 将得到的残余物溶于水/CH<sub>3</sub>CN 中, 然后冻干, 得到标题化合物 81 mg (80 %), 为白色粉末状物。

LC-MS: (M+1) 478; (M-1) 476 m/z

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.78-7.50 (m, 4H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.92 (br s, 1H), 5.21, 5.17 (2s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52 (ABX 光谱的 AB 部分; 2H), 4.41-3.95 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.70, 2.52 (2m, 1H), 2.30, 2.15 (2m, 1H)。

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或脘碳; 100 MHz): δ 172.6, 171.7, 167.0, 161.5, 161.2。

#### 15 实施例 9

Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (R,S)-5-Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

向 Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-(R,S)CH(OH)C(O)OH (18.8 g, 81.2 mmol; 参见以上实施例 5(ii))的丙酮(300 mL)中加入对-甲苯磺酸一水合物(750 mg, 3.94 mmol)和 2,2-二甲氧基丙烷(75 mL, 514 mmol)。将该溶液回流 6 小时并在真空下浓缩。将残余物溶于 EtOAc (200 mL)中, 然后用 H<sub>2</sub>O (100 mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL)和盐水(150 mL)洗涤。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相, 过滤并浓缩, 得到棕色固体, 将其在硅胶上快速层析, 用己烷:EtOAc (7:3)洗脱。将得到的固体从 EtOAc/己烷(1:10)中重结晶进一步纯化, 得到小标题化合物 14.7 g (67 %), 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 5.45 (s, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

(ii) *(R,S)*-5-Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

向*(R,S)*-5-Ph(3-Cl, 5-NO<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(14.7 g, 54.1 mmol; 参见以上步骤(i))的 EtOH (400 mL) 溶液中加入氧化铂(IV)(1.5 g)。在室温、一个大气压的氢气下将该悬浮液搅拌 27 小时。将该悬浮液经 Celite<sup>®</sup> 过滤并用 EtOH 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液, 得到黄色油状物, 将其在硅胶上快速层析, 用己烷: EtOH (4:1) 洗脱, 得到小标题化合物 6.5 g (50%), 为黄色油状物。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.76 (m, 1H), 6.56 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

(iii) *(R,S)*-5-Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷基-2-酮))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

向*(R,S)*-5-Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(6.5 g, 26.9 mmol; 参见以上步骤(ii))的 DMF(100 mL) 溶液中加入 4-溴代丁酸乙酯(10.5 g, 53.8 mmol)和 Et<sub>3</sub>N (5.4 g, 53.8 mmol)。在氩气氛下将该溶液在 95 °C 下加热 21 小时。浓缩反应混合物, 然后溶于 EtOAc (200 mL) 中, 用 H<sub>2</sub>O (150 mL) 和盐水(150 mL) 洗涤得到的溶液。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机相, 过滤并浓缩, 得到橙色油状物 9.6 g。将粗制产物溶于对-二甲苯(250 mL) 中并于回流下加热。三天后, 浓缩混合物得到橙色油状物并在硅胶上快速层析, 用 EtOAc: 己烷(1:1) 洗脱, 得到小标题化合物 4.5 g (54%), 为黄色固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.80-3.93 (m, 2H), 2.60-2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

(iv) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷基-2-酮))-*(R,S)*CH(OH)C(O)OH

向*(R,S)*-5-Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷基-2-酮))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(4.5 g, 14.5 mmol; 参见以上步骤(iii))的 THF (300 mL) 中的溶液中加入

入 1N NaOH (145 mL)。将该溶液搅拌 30 分钟，然后在真空下将生成物溶液部分还原。用 2N HCl 将该溶液酸化并用 EtOAc (2 x 150 mL) 萃取。用盐水(200 mL)洗涤有机相，干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩，得到小标题化合物 3.2 g (82 %)，为白色固体。

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.81 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.89-3.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.57-2.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H).

(v) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*S*)或-(*R*)-CH(OAc)C(O)OH(b)和  
10 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)-CH(OH)C(O)OH(a)

将 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (3.2 g, 11.9 mmol; 参见以上步骤(iv))和脂酶 PS Amano (1.6 g)的乙酸乙烯酯(65 mL)和 MTBE (130 mL)中的混合物在 55 °C 下搅拌 24 小时。将反应物经 Celite<sup>®</sup>过滤并用 THF，然后用 MeOH 顺序洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上快速层析，用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> (饱和水溶液)(14:5:1)洗脱，得到为白色固体的小标题化合物(b)的铵盐 1.3 g (33 %)。另外得到小标题化合物(a)的铵盐 800 mg (20 %)。将该物质溶于 H<sub>2</sub>O(40 mL)中，用 1N HCl 酸化并用 EtOAc (2 x 150 mL)萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机相，过滤并浓缩，得到小标题化合物(a)，为白色固体。由于低光学纯度，使小标题化合物(b)再经历以上酶催化析解条件(0.5 g 脂酶 PS Amano; 35 mL 乙酸乙烯酯; 60 mL MTBE; 55 °C; 24 小时)。如上所述分离和纯化得到小标题化合物(a) 470 mg，为白色固体。

对于小标题化合物(a):

25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.80 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 3.88-3.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.57-2.62 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 179.7, 177.8, 146.1, 144.4, 137.9, 126.3, 123.5, 120.2, 75.9, 52.7, 36.0, 21.2.

API-MS: (M+1) 270 m/z

HPLC 分析: 95.3 %, 96.5 % ee

$[\alpha]_D^{25} = -64.5^\circ$  (c = 1.0, MeOH)

5 (vi) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)-或-(S)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

在 0 °C 下, 向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)-或-(S)-

CH(OH)C(O)OH (250 mg, 0.927 mmol; 来自以上步骤(v)(a))和 H-Aze-Pab(Teoc) (367 mg, 0.973 mmol; 参见实施例 3(vi))的 DMF(9mL)中的混合物中加入 PyBop (531 mg, 1.02 mmol)和可力丁(250 mg, 2.04 mmol)。

10 在氮气氛围, 0 °C 下将该溶液搅拌 2 小时, 然后温热至室温 15 小时。将该混合物浓缩并在硅胶上快速层析, 用 EtOAc:EtOH (20:1)洗脱, 随后经 EtOH 冲洗柱, 得到白色固体。进一步在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:EtOH (9:1)洗脱, 得到小标题化合物 420 mg (72 %), 为白色固体。

15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.73-7.85 (m, 3H), 7.51-7.65 (m, 1H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1H), 5.11-5.23 (m, 1H), 4.76-4.86 (m, 1H), 3.95-4.55 (m, 6H), 3.84-3.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46-2.74 (m, 3H), 2.08-2.47 (m, 3H), 1.02-1.14 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

API-MS: (M+1) 629 m/z

20

(vii) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

25 向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R 或 S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (90 mg, 0.14 mmol; 参见以上步骤(vi))的二氯甲烷 (0.5 mL)中的溶液中加入 TFA(4mL)。在室温下将该混合物搅拌 100 分钟。在真空下浓缩生成物溶液并用 PHPLC(CH<sub>3</sub>CN: 0.1 M 乙酸铵 20:80)纯化固体粗制产物。合并所需部分并冻干两次过夜。产量 51 mg (67 %)。纯度 99.8 %。

LC-MS: (M+1) 484, 486 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.73 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.28, 7.23 (2s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.51 (ABX 光谱的 AB 部分; 2H), 4.38 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 2.61-2.48 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).

5  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz) (羰基和/或脘碳):  $\delta$  176.0, 172.3, 171.7, 167.0.

### 实施例 10

Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

(i) (*R,S*)-5-Ph(3- $\text{NO}_2$ )-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

10 将间-硝基扁桃酸(6.0 g, 30.4 mmol)、2,2-二甲氧基丙烷(15.1 mL)、对-甲苯磺酸一水合物(0.29 g, 1.52 mmol)和丙酮(60 mL)的混合物在室温下搅拌 12 小时。将该混合物在真空下浓缩并将粗制产物溶于 EtOAc 中。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水液和盐水顺序洗涤有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 然后在真空下浓缩。将残余物在硅胶上层析, 用庚烷/EtOAc (80:20-70:30)洗脱, 得到小标题化合物 5.7 g (79%)。(该粗制产物很难溶于少量 EtOAc 中, 所以层析柱的上样是通过使用已吸附所述样品的硅胶来完成的。)

FAB-MS: (M+1) 238 m/z

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.36 (br s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.84 (dd 1H), 7.60 (dd, 1H), 5.44 (s, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

(ii) (*R,S*)-5-Ph(3- $\text{NH}_2$ )-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

25 将(*R,S*)-5-Ph(3- $\text{NO}_2$ )-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(3.1 g, 13.1 mmol; 参见以上步骤(i))、5% Pd/C (1.7 g)和 HOAc (0.75 mL, 13.1 mmol)在 EtOH (250 mL)中的混合物在氢气氛下搅拌 4 小时。将该混合物经 Celite<sup>®</sup>的滤垫过滤并用 EtOH 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并将形成的无色固体分配在 EtOAc 和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间。用 EtOAc 萃取水相并用盐水洗涤合并的有机相, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并在真空下浓缩, 得

到小标题化合物 2.3 g (85 %).

LC-MS: (M+1) 208 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.16 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (br s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

5

(iii) (*R,S*)-5-Ph(3-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)OEt)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

将(*R,S*)-5-Ph(3-NH<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(1.63 g, 7.87 mmol; 参见以上步骤(ii))、4-溴代丁酸乙酯(3.4 mL, 23.6 mmol)和 Et<sub>3</sub>N (3.3 mL, 23.6 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的混合物回流过夜。加入附加量的4-溴代丁酸乙酯(2.3 mL, 15.7 mmol)和 Et<sub>3</sub>N (2.2 mL, 15.7 mmol)并将该混合物再回流一夜。将溶剂除去并将粗制产物分配在 EtOAc 和水之间。用 EtOAc 萃取水相并用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后在真空下浓缩。将其残余物在硅胶上层析, 用庚烷: EtOAc (90:10-80:20) 洗脱, 得到小标题化合物 2.1 g (84 %).

10

FAB-MS: (M+1) 322 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17 (dd, 1H), 6.77 (br d, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.59 (dd, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.40 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.24 (t, 2H).

15

(iv) (*R,S*)-5-Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

将(*R,S*)-5-Ph(3-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)OEt)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(2.2 g, 6.85 mmol; 参见以上步骤(iii))的甲苯(15 mL)中的溶液回流两夜。除去溶剂并将粗制产物经快速层析, 用庚烷: EtOAc (80:20-60:40) 洗脱, 得到小标题化合物 1.4 g (74 %).

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (br s, 1H), 7.60 (br d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.23 (br d, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

25

(v) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH

将(*R,S*)-5-Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环 (1.4 g, 5.1 mmol; 参见以上步骤(iv))和 1M NaOH (10 mL)的 THF (15 mL) 中的混合物在室温下剧烈搅拌过夜。除去 THF 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 将水相洗  
5 涤一次, 然后在真空下浓缩。将残余物用制备型 RPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M HOAc (16:84))纯化。浓缩所需部分并冻干, 得到小标题化合物 0.94 g (79%)。

LC-MS: (M+1) 236; (M-1) 234 m/z

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.64 (br s, 1H), 7.59 (br d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.28 (br d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.16 (m, 2H).  
10

(vi) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)OH

用 Chiralpak<sup>TM</sup>AD 作为固定相和庚烷:2-丙醇:乙腈:甲酸 (160:30:10:1)作为流动相, 经制备型 HPLC 分离 Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))  
15 -(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (0.94 g, 4.0 mmol; 参见以上步骤(v))的对映体。真空下蒸发先洗脱的对映体, 得到小标题化合物 0.37 g (39%), 98.6% ee, 其[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>为-90.9°(c = 1.0, MeOH)。

(vii) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

将 PyBop (365 mg, 0.70 mmol), 随后将 DIPEA (0.5 mL, 2.8 mmol) 加入到冷(-20 °C)的 Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O) OH  
20 (150 mg, 0.64 mmol; 参见以上步骤(vi))和 H-Aze-Pab(Teoc) (264 mg, 0.70 mmol, 参见以上实施例 3(vi))的 DMF(8 mL)中的溶液中。使该混合物缓慢升至室温并搅拌过夜。真空下除去 DMF 并将残余物在硅胶上层析, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (95:5)洗脱, 得到小标题化合物 310 mg (82%)。  
25

LC-MS: (M+1) 594; (M-1) 592 m/z

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>; 旋转异构体的混合物): δ 8.09 (br dd, 1H), 7.66 (br d, 2H), 7.47 (br d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (br d, 2H), 7.12 (d, 1H),

5.02 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.43 (d, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.55 (dd, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.10 (t, 2H), 0.05 (s, 9H).

5 (viii) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x HOAc

将 Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (70 mg, 0.12 mmol; 参见以上步骤(vii))和 TFA (2.0 mL)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。将该溶液真空下浓缩并将残余物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN: 0.1 M NH<sub>4</sub>OAc (梯度: 0-50 % CH<sub>3</sub>CN))纯化。浓缩所需部分并将得到的产物溶于水/HOAc 中, 冻干, 得到标题化合物 52 mg (87 %).

LC-MS: (M+1) 450 m/z

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.72 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.42-7.20 (m, 2H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.50 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 2.74-2.44 (m, 3H), 2.34-2.08 (m, 3H), 1.90 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz): δ 176.0, 172.4, 171.8, 167.0.

#### 实施例 11

20 Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R*)-或-(*S*)-CH(OH)C(O)-Aze-Pab x 2TFA

(i) (*R,S*)-5-Ph(3-(1-吡咯烷))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

将(*R,S*)-5-Ph(3-NH<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(450 mg, 2.17 mmol; 参见以上实施例 10 (ii))、1,4-二溴代-丁烷(0.30 mL, 3.26 mmol)和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.1 g, 6.5 mmol)的丙酮中的混合物回流 3 天。除去溶剂并将粗制产物分配在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和水之间。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水相并用盐水洗涤合并的有机相, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上层析, 用庚烷:EtOAc (100:0-90:10)洗脱, 得到小标题化合物 140 mg (25 %).



LC-MS: (M+1) 413; (M-1) 411 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.55 (br d, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.29 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

5

(ii) Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH x HCl

将(*R,S*)-5-Ph(3-(1-吡咯烷))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环 (640 mg, 2.45 mmol; 参见以上步骤(i))和 1M NaOH (10 mL)的 THF(10 mL)中的混合物在室温下剧烈搅拌过夜。除去 THF 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤水相一次, 然后在真空下浓缩。将残余物在硅胶上层析, 用

10

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH: $\text{NH}_2\text{OH}$  (6:3:1)洗脱。先用水/HOAc, 然后用水/2M HCl, 将产物冻干两次成为盐。得到小标题化合物 0.62 g (98 %).

LC-MS: (M+1) 222; (M-1) 220 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.40 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 3H), 5.28 (s, 1H), 3.80 (m, 4H), 2.30 (m, 4H).

15

(iii) Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R,S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

将 PyBop (355 mg, 0.68 mmol)、然后将可力丁(0.4 mL, 3.35 mmol)加入到冷(-20  $^\circ\text{C}$ )的 Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (160 mg, 0.62 mmol; 参见以上步骤(ii))和 H-Aze-Pab(Teoc) x 2HCl (307 mg, 0.68 mmol, 参见以上实施例 3(vi))的 DMF (8 mL)中的溶液中。使反应物缓慢达到室温并搅拌过夜。除去 DMF 并将粗品产物分配在 EtOAc 和水之间。用 EtOAc 萃取水相并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )有机相, 并在真空下浓缩。将残余物在硅胶上层析, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (95:5)洗脱, 得到小标题化合物 50 mg (14 %).

25

LC-MS: (M+1) 580; (M-1) 578 m/z

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; 旋转异构体的混合物):  $\delta$  7.82 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.70-6.45 (m, 3H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.1-3.85 (m, 2H), 3.22 (m, 4H),

2.69-2.34 (m, 1H), 2.25, 2.11 (2m, 1H), 1.07 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

(iv) Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R,S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab x 2TFA

5 将 Ph(3-(1-吡咯烷))-(*R,S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (100 mg, 0.17 mmol; 参见以上步骤(iii))和 TFA (2.0 mL)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。在真空下浓缩溶液, 将得到的残余物溶于水并冻干, 得到标题化合物 70 mg (58 %).

LC-MS: (M+1) 580 m/z

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD; 旋转异构体的混合物): δ 7.75 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.75-6.50 (m, 3H), 5.14, 5.08 (2s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.11-3.87 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.75-2.40 (m, 1H), 2.26, 2.13 (2m, 1H), 1.89 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz): δ 173.8, 173.3, 171.8, 167.0 .

## 15 实施例 12

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe)

20 向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (92 mg, 0.16 mmol; 参见以上实施例 6(vi))的 THF(6 mL)中的溶液中加入 O-甲基羟胺(78 mg, 0.92 mmol), 将得到的混合物在 60 °C 搅拌过夜。在真空下除去溶剂并将得到的固体在硅胶上层析, 用 EtOAc 洗脱。浓缩所需部分, 得到小标题化合物(82 mg, 85 %), 为白色固体。

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.0 (bt, 1H), 7.57 (b, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.51 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 0.99 (m, 2H), 0.03 (s, 12H).

LC-MS: (M+1) 618 m/z

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

将 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe) (78 mg, 0.13 mmol, 参见以上步骤(i))的 TFA (3 mL)中的溶液在 0 °C 下搅拌 2 小时。将该溶液在真空下低温浓缩并将所得固体在制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(40:60))上层析。将所需部分部分浓缩。将残余物冻干(CH<sub>3</sub>CN:水)三次, 得到标题化合物 40 mg (30%)。纯度 99.4%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.76 (dd, 1H), 4.44 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.39 (m, 1H)。

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz): δ 172.7, 171.8, 171.7, 158.7。

LC-MS: (M+1) 474 m/z

### 实施例 13

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-Et)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-Et)

向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (40 mg, 0.07 mmol, 参见以上实施例 6(vi))的 THF (3 mL)中的溶液中加入 O-乙基羟胺 x HCl (40 mg, 0.41 mmol), 并将该溶液在 60 °C 下搅拌过夜。将该溶液浓缩并将生成物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN : 0.1 M 乙酸铵(60:40))纯化。将所需部分部分浓缩并将残余物用 EtOAc (3 x)萃取。用水洗涤有机层并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 16 mg (37%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (b, 1H), 7.58 (b, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.25-4.15 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 3.65 (q, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.69 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.34 (t, 3H), 0.99 (t, 2H), 0.05 (s, 9H)。

LC-MS: (M+1) 633 m/z

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-Et)

向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-Et) (16 mg, 0.03 mmol, 参见以上步骤(i))的二氯甲烷(0.5 mL)中的溶液中加入 TFA (1 mL), 并将该混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。将得到的混合物  
5 在真空下浓缩得到固体残余物, 将其溶于水/CH<sub>3</sub>CN 中并冻干两次, 得到标题化合物 14 mg (92 %)。纯度 94.4 %。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.73(bt, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 6.73 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.78 (dd, 1H), 4.51 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.50 (m,  
10 1H), 2.29 (m, 1H), 1.39 (t, 3H)。

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz): δ 172.7, 171.7, 160.6, 152.0。

LC-MS: (M+1) 489 m/z

#### 实施例 14

15 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-n-Pr)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-n-Pr)

向 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (40 mg, 0.07 mmol; 参见以上实施例 6(vi))的 THF (5 mL)中的溶液中加入 O-n-丙基羟胺 x HCl (46 mg, 0.41 mmol), 并将该溶液在 60 °C 下搅拌过夜。将该溶液浓缩至干并将残余物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵  
20 (60:40))纯化。将所需部分部分浓缩并用 EtOAc (3 x)萃取所述水溶液。用水洗涤有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 得到小标题化合物 16 mg (36 %)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (bt, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.11 (t, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.65 (q, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.75 (m, 2H),  
25 0.98 (t, 5H), 0.05 (s, 9H)。

LC-MS: (M+1) 647 m/z

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-n-Pr)

5 将 TFA (2 mL)加入到冰冷的 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-n-Pr) (16 mg, 0.02 mmol; 参见以上步骤(i))的二氯甲烷(0.5 mL)中的溶液中, 并将得到的混合物低温搅拌 2 小时。将得到的溶液在真空下浓缩并将得到的固体残余物溶于水/CH<sub>3</sub>CN 中并冻干。将该产物用快速层析(EtOAc:MeOH(9:1))纯化。将所需部分浓缩, 得到标题化合物 14 mg (92%)。纯度 98%。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.71 (bt, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.73 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.50 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.06 (m, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.49 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.03 (m, 3H)。

LC-MS: (M+1) 503 m/z

15

### 实施例 15

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-i-Pr)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-i-Pr)

20 将 O-异丙基羟胺 x HCl (46 mg, 0.41 mmol)加入到 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (40 mg, 0.07 mmol; 参见以上实施例 6(vi))的 THF(3 mL)中的溶液中, 并将得到的混合物在 60 °C 下搅拌过夜。浓缩生成物溶液并将粗制产物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(60:40))纯化。将所需部分部分浓缩, 然后用 EtOAc (3 x)萃取。用水洗涤合并的有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 得到小标题化合物 16 mg (36%)。

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (b, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.58-4.40 (m, 3H), 4.17 (m, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.31 (d, 6H), 1.00 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)。

LC-MS: (M+1) 647 m/z

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-i-Pr)

5 将冰冷的 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-i-Pr) (16 mg, 0.02 mmol; 参见以上步骤(i))的 TFA (1.5 mL) 中的溶液低温搅拌 2 小时。将生成物溶液在真空下蒸发并加入水/CH<sub>3</sub>CN, 将该溶液冻干。将粗制产物用快速层析(EtOAc:MeOH(9:1)) 纯化。然后将所需部分浓缩, 得到标题化合物 14 mg (92 %). 纯度(HPLC) 96 %.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.73 (bt, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.67 (t, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.51 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.39 (d, 6H).

LC-MS: (M+1) 503 m/z

15

#### 实施例 16

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>)

20 将 O-(2-甲氧基)乙基羟胺和 HOAc (23.3 μL)的 THF (2 mL)中的溶液加入到 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(40 mg, 0.07 mmol; 参见以上实施例 6(vi))的 THF (1 mL)中的溶液中, 将该混合物在 60 °C 下搅拌 3.5 天。将生成物溶液浓缩至干燥并将粗制产物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(60:40))纯化。将所需部分部分浓缩并用 EtOAc (3 x)萃取。用水洗涤合并的有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 然后浓缩至干燥, 得到小标题化合物 20 mg (44 %).

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (bt, 1H), 7.71 (b, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.89 (dd, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.49 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.07 (m,

2H), 3.74-3.60 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.68 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.79 (b, 2H), 0.97 (m, 1H), 0.02 (s, 9H).

LC-MS: (M+1) 663 m/z

5 (ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>)

将 TFA (2 mL, 26 mmol)加入到冰冷的 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>) (20 mg, 0.03 mmol; 来自以上步骤(i))的二氯甲烷(0.5 mL)中的溶液中, 并将得到的混合物低温搅拌 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> 小时。将生成物溶液蒸发至干燥, 并将粗制产物经快速层析(EtOAc:MeOH(9:1))纯化。将所需部分浓缩得到残余物, 向其中加入水/CH<sub>3</sub>CN。将得到的溶液冻干过夜, 得到标题化合物 13 mg (65 %). 纯度(HPLC) 96 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 8.69 (bt, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.67 (t, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.78 (dd, 1H), 4.51 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.29 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (羰基和/或咪碳; 100 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 172.7, 171.8, 171.7, 159.3, 152.0 .

20 LC-MS: (M+1) 519 m/z

#### 实施例 17

Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-THP)

(i) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-THP)

25 将 O-(四氢吡喃-2-基)-羟胺(51 mg, 0.44 mmol)和 HOAc (25 μL)的 THF (1 mL)中的溶液加入到 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (43 mg, 0.07 mmol; 参见以上实施例 6(vi))的 THF(2 mL)中的溶液中, 并将得到的混合物在 60 °C 下搅拌 22 小时, 然后在室温

下搅拌过夜。浓缩生成物溶液并将粗制产物经制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(60:40))纯化。将所需部分部分浓缩并用 EtOAc (3 x)萃取含水的残余物。用水洗涤合并的有机物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),然后浓缩,得到小标题化合物 26 mg (52 %)。

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (bt, 1H), 7.61 (b, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.50 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.69 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.00-1.55 (m, 7H), 0.98 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。

10 LC-MS: (M+1) 689 m/z

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-THP)

将 Amberlyst<sup>®</sup>A-26 上的氟化物(140 mg)加入到 Ph(3-Cl, 5-NMe<sub>2</sub>)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(O-THP) (34 mg, 0.05 mmol;参见  
15 以上步骤(i))的 CH<sub>3</sub>CN(3 mL)中的溶液中,并将该混合物在 60 °C 下放置过夜。冷却后,经过滤除去树脂,然后用多份 CH<sub>3</sub>CN 和 EtOH (95 %)洗涤。浓缩合并的有机物得到粗制产物,使其经制备型 HPLC(CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(50:50))纯化。浓缩所需部分,溶于水 /CH<sub>3</sub>CN 中,然后冻干,得到标题化合物 18 mg (60 %)。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.62 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H), 4.44 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 3H)。

25 <sup>13</sup>C NMR (羰基和/或脘碳; 100 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 172.7, 171.5, 154.7, 152.0。

LC-MS: (M+1) 545 m/z



## 实施例 18

Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) x TFA

(i) Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe)

5 将 Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (38 mg, 0.06 mmol; 参见以上实施例 5(vii))和 O-甲基羟胺(62 mg, 0.74 mmol)的 THF (3 mL)中的混合物在 60 °C 下加热 30 小时, 然后除去溶剂并将反应混合物经制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵(50:50))纯化。将所需部分部分浓缩并用 EtOAc (3 x)萃取含水的残余物。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机物并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 22 mg (50%)。

10 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (br, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.09 (br, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.46 (ABX 谱的 AB 部分, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (br, 1H), 3.22 (br, 3H), 2.68 (br, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.87 (br, 2H), 1.71 (m, 4H), 0.95 (m, 2H), -0.02 (s, 9H)。

15

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) x TFA

将 Ph(3-Cl, 5-NMeAc)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe) (22 mg, 0.03 mmol, 参见以上步骤(i))的 TFA (3 mL)中的溶液放置在室温下 1 小时, 然后在真空下除去溶剂。将固体残余物溶于水中并将该溶液冻干过夜, 得到标题化合物 20 mg (76%)。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; D<sub>2</sub>O)(由于几何异构而变得复杂): δ 8.79 (bt, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.20 (s+m, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.98 (2xs, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.19 (2s, 2H), 2.80 (m, 0.5H), 2.60 (m, 0.5H), 2.28 (m, 2H), 1.88 (s, 2H)。

25 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) (羰基和/或脘碳): δ 174.0, 173.3, 172.6, 172.5, 163.4, 163.0。

LC-MS: (M+1) 502 m/z

## 实施例 19

Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) x TFA

(i) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe)

5 将 O-甲基羟胺 x HCl (42 mg, 0.50 mmol) 加入到 Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (50 mg, 0.08 mmol; 参见以上实施例 10(vii)) 的 THF (3 mL) 溶液中, 并将该混合物在 60 °C 下搅拌过夜。除去溶剂并将残余物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 萃取水相并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机相, 然后在真空下浓缩, 得到小标题化合物大约 52 mg (大约 100%), 为固体, 其没有进一步纯化而使用。  
10 LC-MS: (M+1) 624; (M-1) 622 m/z

(i) Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe) x TFA

15 将 Ph(3-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe) (53 mg, 0.08 mmol; 参见以上步骤(i)) 和 TFA (2.0 mL) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中的混合物在室温下搅拌 4 小时。除去溶剂并将残余物分配在水和 EtOAc 之间。用 EtOAc 萃取水相并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机相, 然后在真空下浓缩, 将残余物在硅胶上层析, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (98:2-95:5) 洗脱, 得到标题化合物 22 mg (44%)。

LC-MS: (M+1) 480; (M-1) 478 m/z

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.76-7.63 (m, 3H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.44-7.20 (m, 2H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.61-4.02 (m, 4H), 3.97-3.87 (m, 5H), 2.74-2.44 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 3H)。

## 实施例 20

25 Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab

(i) (*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-吡咯并)- 2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

向(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NH<sub>2</sub>)- 2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(6.0 g, 24.8 mmol; 参见以上实施例 9(ii)) 和五氧化二磷(3.5 g, 24.8 mmol) 的干

5 燥甲苯(50 mL)中的溶液中滴加入 2,5-二甲氧基四氢呋喃(4.9 g, 37.3 mmol)。将反应物加热至回流 30 分钟, 然后冷却至室温。用 2N NaOH (10 mL)猝灭反应物, 转移到分液漏斗中并分离含水相, 用甲苯(100 mL)萃取。接着用盐水(20 mL)洗涤合并的有机相, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到浅橙色的油状物(5.0 g)。在硅胶上快速层析, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱, 得到小标题化合物 2.8 g (39%), 为黄色固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.28-7.42 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 6.38 (t, *J* = 2.1 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 6H)。

(ii) Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH

10 在室温下, 向(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(3.1g, 10.7 mmol; 参见以上步骤(i))的 THF (40 mL)中的溶液中与溴化四丁基铵(0.35 g, 1.07 mmol)一起加入 3N NaOH (36 mL, 107.3 mmol)。然后, 将反应混合物在室温下再搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下浓缩以除去 THF。将剩下的含水相冷却至 0 °C 并用浓 HCl 酸化至 pH 为 2, 用 EtOAc (2 x 150 mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到橙色泡沫状物。在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:浓氢氧化铵(85:15:5)洗脱, 得到小标题化合物的铵盐(2.0 g), 为白色固体。接着用 2N HCl 将其酸化至 pH 为 1, 随后用 EtOAc 萃取, 在真空下浓缩并干燥, 得到小标题化合物 1.8 g (68%)  
15 20 为白色固体。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 3 Hz, 2H), 6.32 (t, *J* = 3 Hz, 2H), 5.4 (s, 1H)。

(iii) Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(*S*) 或-(*R*)CH(OAc)C(O)OH(b)  
25

将 Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (1.8 g, 7.3 mmol; 参见以上步骤(ii))、脂酶 PS 'Amano' (1.0 g)、乙酸乙烯酯(5.0 mL)和 MTBE (5.0 mL)的混合物于 45 °C 下加热 24 小时。将反应物过滤并用 EtOAc

(100 mL)洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上层析, 用  $\text{CHCl}_3:\text{HOAc}$  (95:5)洗脱, 得到为白色固体的小标题化合物(a) 710 mg (38 %)和为乳色固体的小标题化合物(b) 910 mg (42 %).

对于小标题化合物(a):

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 6.30 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 5.21 (s, 1H).  
 $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  175.2, 142.9, 136.1, 124.4, 120.3, 119.9, 117.3, 112.0, 73.2 .

HPLC 分析: 98.3 %, 98.0 % ee

- 10  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -99^\circ$  ( $c = 1.0$ , 甲醇)

API-MS: (M+1) 252 m/z

对于小标题化合物(b):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.30 (br s, 2H), 5.22 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

15

(iv) Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)

将 Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)OH (285 mg, 1.14 mmol; 参见以上步骤(iii))、HAze-Pab(Teoc)(470 mg, 1.25 mmol)、PyBOP (650 mg, 1.25 mmol)和 2,4,6-可力丁(0.33 mL, 2.49 mmol)的 DMF (14 mL)中的混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时, 然后在 25 °C 下搅拌 30 分钟。将反应物用  $\text{H}_2\text{O}$ (50 mL)猝灭并用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )合并的有机物, 过滤并在真空下浓缩。在硅胶上快速层析(2 x), 用 EtOAc 洗脱, 得到小标题化合物 180 mg (26 %), 为白色固体。

- 25  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.74-7.86 (m, 2H), 7.14-7.58 (m, 7H), 6.28 (br s, 2H), 5.14-5.28 (m, 2H), 4.76-4.82 (m, 1H), 3.92-4.58 (m, 7H), 2.40-2.68 (m, 2H), 2.10-2.38 (m, 2H), 1.02-1.16 (m, 2H), 0.09 (s, 9H).

API-MS: (M+1) 610 m/z

## (v) Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab

向 Ph(3-Cl, 5-吡咯并)-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (38 mg, 0.06 mmol; 参见以上步骤(iv))的乙腈中的溶液中加入结合氟离子的聚合物(Amberlyst<sup>®</sup>A-26) (170 mg)并将该混合物在 60 °C 下加热过夜, 随后在 70 °C 下加热 4 小时。将反应混合物过滤, 用乙腈、乙醇和 THF 洗涤该聚合物和溶液并在真空下浓缩溶液。将粗制产物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵, 40:60 和 CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵, 30:70, 分别地) 纯化两次。将所需部分冻干(3 x), 得到标题化合物 8 mg (28 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.77 (m, 2H), 7.61-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.33 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 4.68-4.25 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).

LC-MS: (M+1) 466 m/z

## 实施例 21

Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-n-Pr)

(i) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (O-n-Pr)

向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(R)或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(40 mg, 0.064 mol; 参见以上实施例 9(vi))的 THF(3 mL)中的溶液中加入 O-正丙基羟胺 x HCl (43 mg, 0.38 mmol), 并将该溶液在 60 °C 下加热 4.5 小时。将该溶液在真空下浓缩并将得到的粗制产物经快速层析(Si gel, EtOAc:MeOH 9:1)纯化。将所需部分浓缩, 得到小标题化合物 43 mg (98 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.75 (2s, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 3H), 5.18 (br, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.20-4.05 (m, 5H), 3.99 (t, 3H), 3.84 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.99 (m, 4H), 0.02 (s, 9H).

(ii) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-*n*-Pr)

向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(O-*n*-Pr) (Teoc) (43 mg, 0.063 mmol; 来自以上步骤(i))的二氯甲烷(0.5 mL)

冰冷的溶液中加入 TFA (2.5 mL), 并将该溶液在 0 °C 下搅拌 100 分钟,

5 然后将该溶液在真空下浓缩并将得到的粗制产物用制备型 HPLC

(CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵 30:70)纯化。将所需部分合并并冻干, 得到 23 mg (68 %), 纯度 99.9 %。

LC-MS: (M+1) 542 m/z

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD)(由于几何异构而变得复杂): δ 7.75 (br, 1H),

10 7.57 (m, 2.5H), 7.49 (s, 0.5H), 7.36-7.22 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.48-4.32 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 2.55 (t, 3H), 2.52 (m, 0.5H), 2.28 (m, 0.5H), 2.13 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)。

## 15 实施例 22

Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

(i) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc) (OMe)

向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-

20 Pab(Teoc)(80 mg, 0.13 mmol; 参见以上实施例 9(vi))的 THF(6 mL)中的溶液中加入 O-甲基羟胺 x HCl (64 mg, 0.77 mmol)。将该混合物在 60 °C 下搅拌 5 小时, 然后蒸发。将残余物在硅胶上层析, 用乙酸乙酯:甲醇(9:1)洗脱, 得到粗制产物 75 mg。将粗制产物用制备型 HPLC

(CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵, 60:40)进一步纯化。浓缩所需部分。在真空下除

25 去 CH<sub>3</sub>CN。用 EtOAc (3 x)萃取含水相。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯相, 然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩, 得到小标题化合物 65.8 mg (78 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97-7.90 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.55-4.30 (m, 3H), 4.18-4.09 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.87-3.75 (m, 3H), 2.69-2.55 (m, 3H),

2.45-2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00 (br, 1H), 1.01-0.92 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

(ii) Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

5 向 Ph(3-Cl, 5-(1-吡咯烷-2-酮))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(Teoc)(OMe)(55.9 mg, 0.08 mmol; 来自以上步骤(i))的二氯甲烷(0.5 mL)中的冰冷溶液中加入 TFA(3.0 mL)。将该溶液在 0 °C 下搅拌 130 分钟, 然后将该溶液在真空下浓缩并将生成的粗制产物用制备型 HPLC (CH<sub>3</sub>CN:0.1 M 乙酸铵, 30:70)纯化。将所需部分合并并冻干(2 x), 得到  
10 标题化合物 38 mg (87 %).

LC-MS: (M+1) 514 m/z

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.75 (s, 1H), 7.62-7.47 (m, 3H), 7.36-7.21 (m, 3H), 5.19-5.10 (m, 1H), 4.48-3.93 (m, 4H), 3.89-3.79 (m, 5H), 2.72-2.45 (m, 3H), 2.33-2.06 (m, 3H).

15

### 实施例 23

Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

(i) (*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NHMe)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

20 将(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5NH<sub>2</sub>)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(3.0 g, 12.4 mmol; 参见以上实施例 9(ii))、甲醛(0.81 mL 37 重量%的水溶液, 9.9 mmol)和氧化铂(IV)(330 mg)的 EtOAc (100 mL)中的混合物在氢气氛、25 °C 下搅拌 5 小时。将该混合物经 Celite 滤垫过滤并用 EtOAc (200 mL)洗涤滤饼。将有机物在真空下浓缩并在硅胶上快速层析, 用 EtOAc: 己烷(1:4)洗脱, 得到小标题化合物 1.63 g (52 %), 为黄色油状物。

25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

(ii) (*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环

在 0 °C 下, 向(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NHMe)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环(945 mg, 3.70 mmol; 参见以上步骤(i))和三乙胺(560 mg, 5.54 mmol)的丙酮(20 mL)中的溶液中滴加入异戊酰氯(623 mg, 5.17 mmol)。将该混合物搅拌 0.5 小时并分配在 EtOAc (3 x 30 mL)和 H<sub>2</sub>O(30 mL)之间。用 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)水溶液洗涤合并的有机萃取液, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 1.35 g (>100 %), 为黄色油状物, 其没有纯化直接使用。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.90-2.22 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 0.70-0.92 (m, 6H)。

(iii) Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH

将(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊环 (1.35 g, 3.97 mmol; 参见以上步骤(ii))和 NaOH (1.60 g, 39.7 mmol)的 MeOH (20 mL)中的混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。将该混合物在真空下浓缩并将残余物用 H<sub>2</sub>O(30 mL)稀释, 用 2N HCl (20 mL)酸化并用 EtOAc (3 x 50 mL)萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机萃取液, 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 1.0 g (100 %), 为黄色油状物, 其没有纯化直接使用。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 3H), 0.70-0.92 (m, 6H)。

(iv) Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(*R*)-或-(*S*)-CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(*S*)-或-(*R*)-CH(OAc)C(O)OH(b)

将 Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (1.0 g, 3.34 mmol; 参见以上步骤(iii))和脂酶 PS Amano (510 mg)的乙酸乙烯



酯(25 mL)和 MTBE (25 mL)中的混合物在 55 °C 下加热 14 小时。将反应物经 Celite 过滤并用 MeOH (200 mL)洗涤滤饼。将滤液在真空下浓缩并在硅胶上层析, 用  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  (6.5:3.0:0.5)洗脱, 得到为可压碎泡沫状物的小标题化合物(a)的铵盐 285 mg 和为白色泡沫状物的小标题化合物(b)的铵盐 370 mg (32%)。将小标题化合物(a)的铵盐溶于 EtOAc (25 mL)中并用 2M HCl 的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液(0.60 mL)中和。加入水(25 mL)并分离各层。用 EtOAc (2 x 25 mL)萃取含水层, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )有机萃取物, 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物(a) 230 mg (23%), 为可压碎的白色泡沫状物。

10 对于小标题化合物(a):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 3H), 0.70-0.92 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  175.4, 175.0, 146.6, 145.2, 136.2, 128.1, 127.4, 125.6, 73.6, 44.0, 37.7, 27.4, 22.8 .

15 HPLC 分析: 96.0 %, > 99 % ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -85.1^\circ$  (c = 0.5, MeOH)

API-MS: (M+1) = 300 m/z

对于小标题化合物(b):

20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.90-2.10 (m, 3H), 0.70-0.92 (m, 6H).

(v) Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(R)-或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)

25 向 Ph(3-Cl, 5-NMe(3-甲基丁酰基))-(R)-或-(S)-CH(OH)C(O)OH (119 mg, 0.40 mmol; 参见以上步骤(iv))和 H-Aze-Pab (OMe) x 2HCl (146 mg, 0.44 mmol; 参见以上实施例 2(iv))的 DMF(5 mL)中的混合物中加入 PyBOP (227 mg, 0.44 mmol)和可力丁(168 mg, 1.39 mmol)。在 0

℃、氮气氛围下将该溶液搅拌 3 小时。将混合物分配在 EtOAc (3 x 30 mL) 和 H<sub>2</sub>O(30 mL)之间, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩。在硅胶上快速层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH (15:1)洗脱, 得到小标题化合物 125 mg (58%), 为可压碎的白色泡沫状物。

5 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD, 旋转异构体的混合物): δ 7.60 (d, J = 8Hz, 2H), 7.42-7.54 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 4H), 5.20 和 5.14 (s, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.46-2.72 (m, 2H), 2.10-2.36 (m, 1H), 1.94-2.10 (m, 2H), 0.80-0.94 (m, 6H).

10 API-MS (M+1) = 545 m/z

#### 实施例 24

Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(*R*)-或-(*S*)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OMe)  
(i) (*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二氧戊  
15 环

在 0 °C 下, 向(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NHMe)-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二  
氧戊环(945 mg, 3.70 mmol; 参见以上实施例 23 (i))和三乙胺(635 mg,  
5.86 mmol)的丙酮(20 mL)中的溶液中滴加入环戊烷碳酰氯(776 mg,  
5.86 mmol)。将该混合物搅拌 1 小时并分配在 EtOAc (3 x 30 mL)和 H<sub>2</sub>O  
20 (30 mL)之间。用 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL)水溶液洗涤合并的有机萃取液, 干燥  
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 1.58 g (> 100 %),  
为黄色油状物, 其没有纯化而直接使用。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.38 (s, 1H),  
3.28 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.40-1.90 (m,  
25 8H).

(ii) Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH

将(*R,S*)-5-Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-2,2-二甲基-4-氧代-1,3-二

氧戊环(1.58 g, 5.07 mmol; 参见以上步骤(i))和 NaOH (2.03 g, 50.7 mmol) 的 MeOH (25 mL) 中的混合物在 25 °C 下搅拌 1 小时。将该混合物在真空下浓缩, 用 H<sub>2</sub>O (30 mL) 稀释并用 2N HCl (20 mL) 酸化。用 EtOAc (3 x 50 mL) 萃取含水层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)合并的有机萃取液, 过滤并在真空下浓缩, 得到小标题化合物 1.17 g (100%), 为白色泡沫状物, 其没有纯化而直接使用。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 8H).

(iii) Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(*R*)-或-(*S*)-CH(OH)C(O)OH(a)和 Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(*S*)-或-(*R*)-CH(OAc)C(O)OH(b)

将 Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(*R,S*)CH(OH)C(O)OH (1.17 g, 3.75 mmol; 参见以上步骤(ii))和脂酶 PS Amano (600 mg) 的乙酸乙烯酯 (25 mL) 和 MTBE (25 mL) 中的混合物在 55 °C 下加热 14 小时。将反应物经 Celite 过滤并用 MeOH (100 mL) 洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液并在硅胶上层析, 用 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:浓 NH<sub>4</sub>OH (6.5:3.0:0.5) 洗脱, 得到为可压碎的泡沫状物的小标题化合物(a)的铵盐 336 mg 和为白色泡沫状物的小标题化合物(b)的铵盐 557 mg (50%)。将小标题化合物(a)的铵盐溶于 EtOAc (25 mL) 中并用 2M HCl 的 Et<sub>2</sub>O 溶液(0.70 mL) 中和。加入水(25 mL) 并分离各层。用 EtOAc (2 x 25 mL) 萃取含水层并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 有机萃取液, 过滤并浓缩, 得到小标题化合物(a) 290 mg (29%), 为可压碎的白色泡沫状物。

对于小标题化合物(a):

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 7.55 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 8H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz; CD<sub>3</sub>OD): δ 178.8, 175.1, 146.5, 144.9, 136.2, 128.2, 127.5, 125.7, 73.0, 43.4, 38.0, 32.2, 27.3 .

HPLC 分析: 91.9 %, > 99 % ee

$[\alpha]_D^{25} = -77.9^\circ$  (c = 1.0, MeOH)

CI-MS: (M+1) = 312 m/z

对于小标题化合物(b):

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H),  
5.75 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.40-1.80 (m,  
8H).

(iv) Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(R)-或-(S)CH(OH)C(O)-Aze-  
Pab(OMe)

10 向 Ph(3-Cl, 5-NMe(环戊基羰基))-(R,S)CH(OH)C(O)OH (120 mg,  
0.39 mmol; 参见以上步骤(iii))和 H-Aze-Pab(OMe) x 2HCl (142 mg, 0.42  
mmol; 参见以上实施例 2(iv))的 DMF (5 mL)中的混合物中加入 PyBOP  
(220 mg, 0.42 mmol)和可力丁(161 mg, 1.35 mmol)。将该溶液在 0 °C、  
氮气氛下搅拌 6 小时。将该混合物分配在 EtOAc (3 x 30 mL)和  $\text{H}_2\text{O}$  (30  
15 mL)之间, 干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并在真空下浓缩。在硅胶上快速层析,  
用  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (15:1)洗脱, 随后用 EtOAc:EtOH (20:1)层析, 得到标  
题化合物 85 mg (40%), 为可压碎的白色泡沫状物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 旋转异构体的混合物):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8\text{Hz}$ ,  
2H), 7.42-7.54 (m, 1H), 7.20-7.50 (m, 4H), 5.20 和 5.14 (s, 1H), 4.72-4.81  
20 (m, 1H), 4.30-4.48 (m, 3H), 3.90-4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (s, 3H),  
2.46-2.72 (m, 2H), 2.10-2.36 (m, 1H), 1.40-1.80 (m, 8H).

API-MS (M+1) = 556 m/z

#### 实施例 25

25 按以上试验 A 的方法, 检测实施例 1、3-11 和 20 的标题化合物  
并发现其显示小于 0.5  $\mu\text{M}$  的  $\text{IC}_{50\text{TT}}$  值。

#### 实施例 26

按以上试验 E 中的方法, 检测实施例 2、12、13、15、18、

19 和 21 的标题化合物并发现其在大鼠中显示如相应的活性抑制剂(游离的脘)的口服和/或肠胃外的生物利用率。

#### 实施例 27

- 5 按以上试验 G 中的方法,检测实施例 2、12-19 和 21 的标题化合物并显示形成相应的活性抑制剂(游离的脘)。

#### 缩写

- AC = 乙酰基
- 10 AcOH = 乙酸
- API = 常压电离(与 MS 有关)
- Aze = 氮杂环丁烷-2-羧酸酯
- AzeOH = 氮杂环丁烷-2-羧酸
- Bzl = 苄基
- 15 CI = 化学电离(与 MS 有关)
- DIPEA = 二异丙基乙胺
- DMAP = 4-(*N,N*-二甲基氨基)吡啶
- DMF = 二甲基甲酰胺
- DMSO = 二甲基亚砷
- 20 EDC = 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
- Et = 乙基
- ether = 乙醚
- EtOAc = 乙酸乙酯
- EtOH = 乙醇
- 25 h = 小时
- HATU = *O*-(氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- HBTU = [*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐]
- HCl = 盐酸

- HCl(g) = 氯化氢气体  
Hex = 己烷  
HOAc = 乙酸  
HPLC = 高效液相层析  
5 LC = 液相层析  
Me = 甲基  
MeOH = 甲醇  
MS = 质谱  
MTBE = 甲基叔-丁基醚  
10 Pab = 对-脞基苄基氨基  
H-Pab = 对-脞基苄胺  
PyBOP = (苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐  
RPLC = 反相高效液相层析  
RT = 室温  
15 TBTU = [N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)脞鎓四氟硼酸盐]  
TEA = 三乙胺  
Teoc = 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基  
TFA = 三氟乙酸  
THF = 四氢呋喃  
20 THP = 四氢吡喃基  
TLC = 薄层层析  
TMSCN = 三甲基甲硅烷基氰化物  
Z = 苄氧基羰基  
前缀 n、s、i 和 t 具有其通常的含义: 正、仲、异和叔。