

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680035412.2

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 245/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月24日

[11] 公开号 CN 101273027A

[22] 申请日 2006.7.28

[21] 申请号 200680035412.2

[30] 优先权

[32] 2005.7.29 [33] EP [31] 05107070.4

[32] 2006.2.3 [33] EP [31] 06101279.5

[86] 国际申请 PCT/EP2006/064816 2006.7.28

[87] 国际公布 WO2007/014922 英 2007.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.26

[71] 申请人 泰博特克药品有限公司

地址 爱尔兰科克郡

共同申请人 美迪维尔公司

[72] 发明人 P·J·-M·B·拉博伊森

H·A·德科克 K·A·西门

C·E·D·琼森 K·M·尼尔森

A·A·K·罗森奎斯特

B·B·萨穆尔森 D·安托诺夫

L·萨尔瓦多奥登

S·阿耶萨阿尔瓦雷茨

B·O·克拉森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 段家荣

权利要求书6页 说明书153页

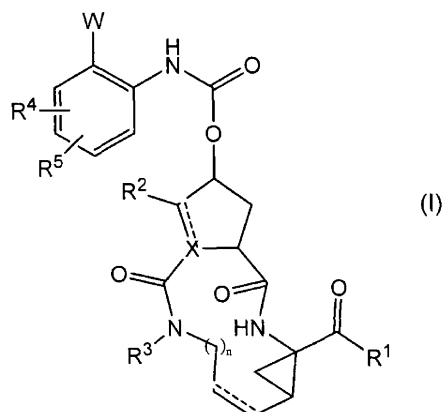
[54] 发明名称

丙型肝炎病毒的大环抑制剂

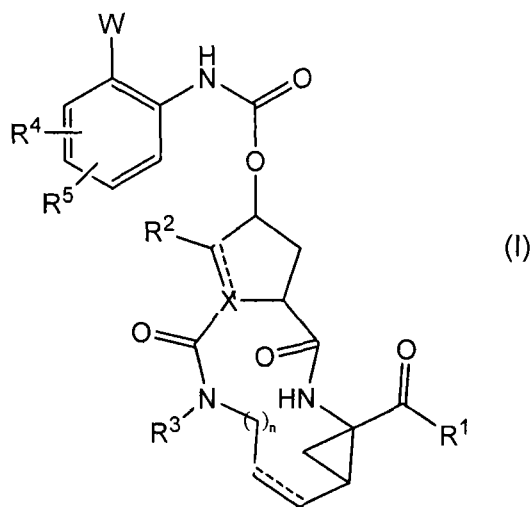
[57] 摘要

本发明提供作为 HCV 复制抑制剂的式(I)化合物及其 N-氧化物、盐或立体异构体, 其中, 各条虚线(用———表示)代表任选的双键; X 为 N、CH, 以及当 X 带有双键时其为 C; R<sup>1</sup> 为 -OR<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; R<sup>2</sup> 为氢, 以及当 X 为 C 或 CH 时, R<sup>2</sup> 也可作为 C<sub>1-6</sub> 烷基; R<sup>3</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基; n 为 3、4、5 或 6; R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、氨基、叠氨基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基或 Het; W 为芳基或 Het; R<sup>6</sup> 为氢; 芳基; Het; 任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基; 或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基; R<sup>7</sup> 为芳基; Het; 任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基;

或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基; 芳基为苯基或萘基, 所述各基团可任选地被 1-3 个取代基所取代; Het 为 5 或 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环, 含有 1-4 个各自独立地选自 N、O 和 S 的杂原子, 且任选地被 1-3 个取代基取代; 含化合物(I)的药物组合物和制备化合物(I)的方法。 本发明还提供式(I)化合物作为 HCV 抑制剂与利托那韦的生物可利用组合。



1. 一种具有下式的化合物或其 *N*-氧化物、盐或立体异构体:



其中,

各条虚线(用-----表示)代表任选的双键;

**X** 为 N、CH, 以及当 **X** 带有双键时其为 C;

**R<sup>1</sup>** 为 -OR<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

**R<sup>2</sup>** 为氢, 以及当 **X** 为 C 或 CH 时, **R<sup>2</sup>** 也可为 C<sub>1-6</sub> 烷基;

**R<sup>3</sup>** 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基;

**n** 为 3、4、5 或 6;

**R<sup>4</sup>** 和 **R<sup>5</sup>** 各自独立地为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、氨基、叠氨基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基或 Het;

**W** 为芳基或 Het;

**R<sup>6</sup>** 为氢; 芳基; Het; 任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基; 或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

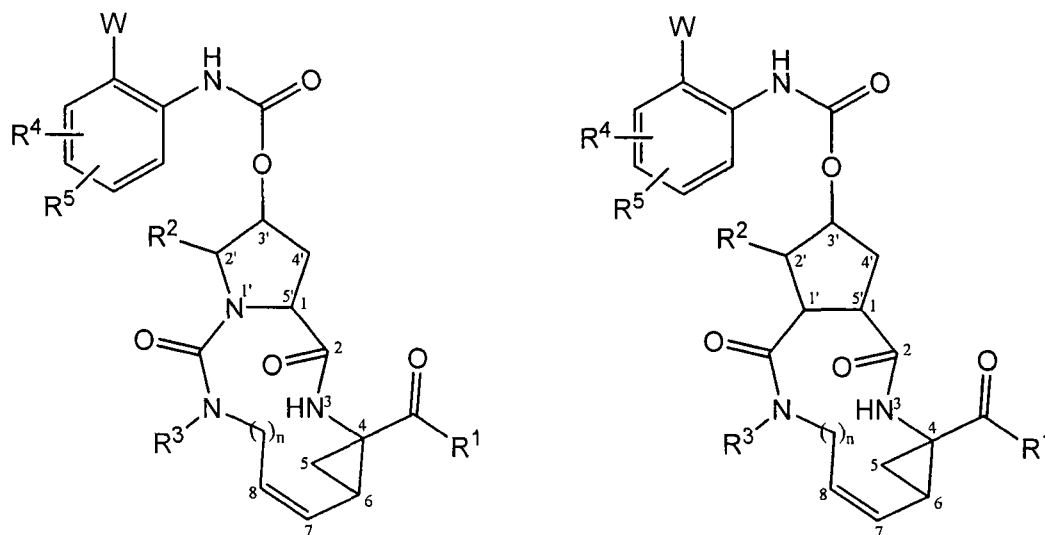
**R<sup>7</sup>** 为芳基; Het; 任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基; 或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基;

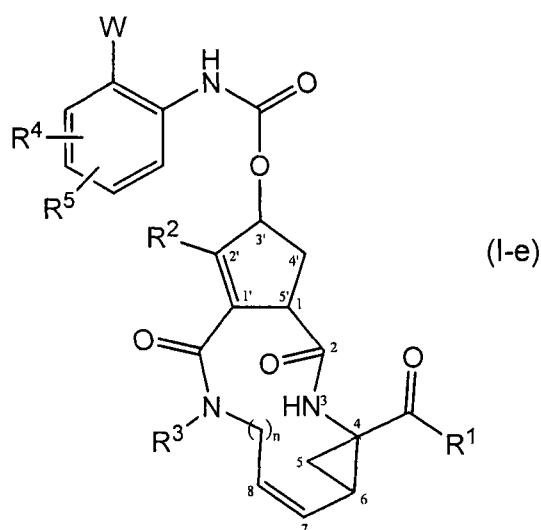
芳基作为基团或基团组成部分时为苯基或萘基, 所述各基团可任

选地被 1、2 或 3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、氨基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、叠氮基、巯基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基羰基-哌嗪基和吗啉基；其中，吗啉基和哌啶基可任选地被 1 个或 2 个 C<sub>1-6</sub> 烷基取代；

**Het** 作为基团或基团组成部分时为 5 或 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环，含有 1-4 个各自独立地选自氮、氧和硫的杂原子，且任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、氨基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、叠氮基、巯基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基羰基-哌嗪基和吗啉基；其中，吗啉基和哌啶基可任选地被 1 个或 2 个 C<sub>1-6</sub> 烷基取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中所述化合物具有式(I-c)、(I-d)或(I-e)：





3. 权利要求 1-2 中任一项的化合物，其中 W 为苯基、萘-1-基、萘-2-基、吡咯-1-基、3-吡啶基、嘧啶-4-基、哒嗪-3-基、哒嗪-2-基、6-氧代-哒嗪-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基、四唑-1-基、四唑-2-基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、噻唑-2-基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、咪喃-2-基、噻吩-3-基、吗啉-4-基；它们全部都任选地被 1 个或 2 个选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基的取代基取代。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中，R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地为氢、卤素、硝基、羧基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲基羰基、乙基羰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲硫基、乙硫基、异丙硫基、叔丁硫基、三氟甲基或氰基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中，

- (a) R<sup>1</sup> 为 -OR<sup>6</sup>，其中 R<sup>6</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基或氢；
- (b) R<sup>1</sup> 为 -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>，其中 R<sup>7</sup> 为甲基、环丙基或苯基；或
- (c) R<sup>1</sup> 为 -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>，其中 R<sup>7</sup> 为 1-甲基环丙基。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，所述化合物不是其 N-氧化物或盐。

7. 一种联合药物，所述联合药物包含：

(a) 权利要求 1-6 中任一项限定的化合物或其药学上可接受的盐；  
和

(b) 利托那韦或其药学上可接受的盐。

8. 一种药物组合物，所述药物组合物包含载体和作为活性成分的抗病毒有效量的权利要求 1-6 中任一项要求保护的化合物或权利要求 7 的联合药物。

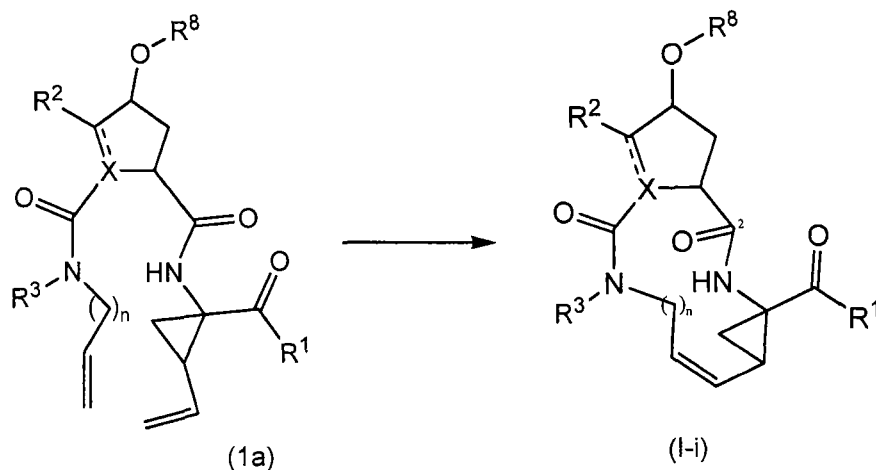
9. 用作药物的权利要求 1-6 中任一项的化合物或权利要求 7 的联合药物。

10. 权利要求 1-6 中任一项的化合物或权利要求 7 的联合药物在制备用于抑制 HCV 复制的药物中的用途。

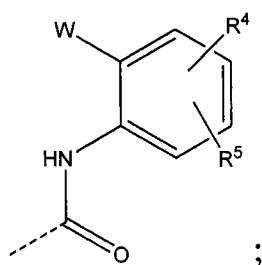
11. 一种抑制温血动物的 HCV 复制的方法，所述方法包括给予有效量的权利要求 1-6 中任一项的化合物或有效量的权利要求 7 的联合药物中的每种组分。

12. 一种制备权利要求 1-6 中任一项要求保护的化合物的方法，其中所述方法包括：

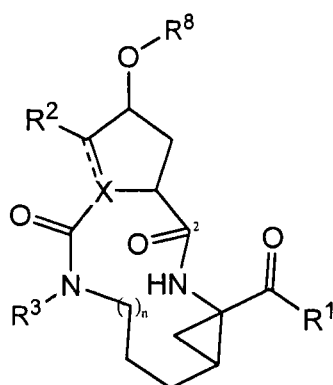
(a) 如以下反应流程概述，通过在 C<sub>7</sub> 和 C<sub>8</sub> 之间形成双键，尤其是经由烯烃复分解反应，伴随着环化为大环，制备其中 C<sub>7</sub> 和 C<sub>8</sub> 之间的键为双键的式(I)化合物，所述式(I)化合物为式(I-i)化合物：



其中，在以上和以下的反应流程中，R<sup>8</sup> 均代表以下基团：

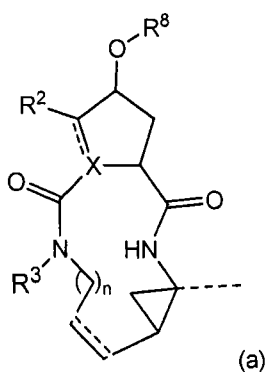


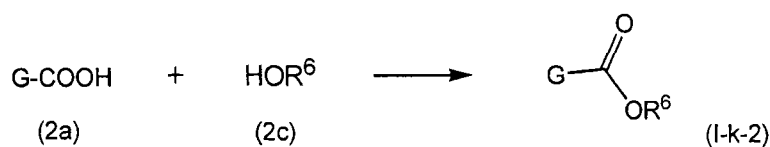
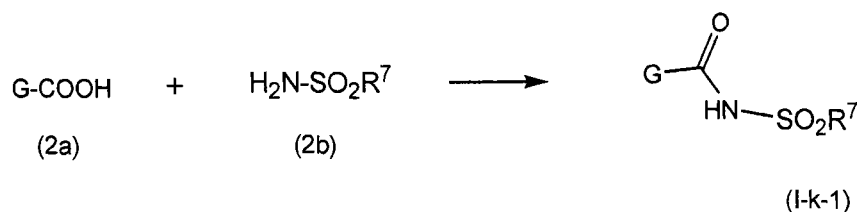
(b) 通过还原(I-j)化合物中的 C7-C8 双键将式(I-i)化合物转变为其中大环中 C7 和 C8 之间的键为单键的式(I)化合物，即式(I-j)化合物：



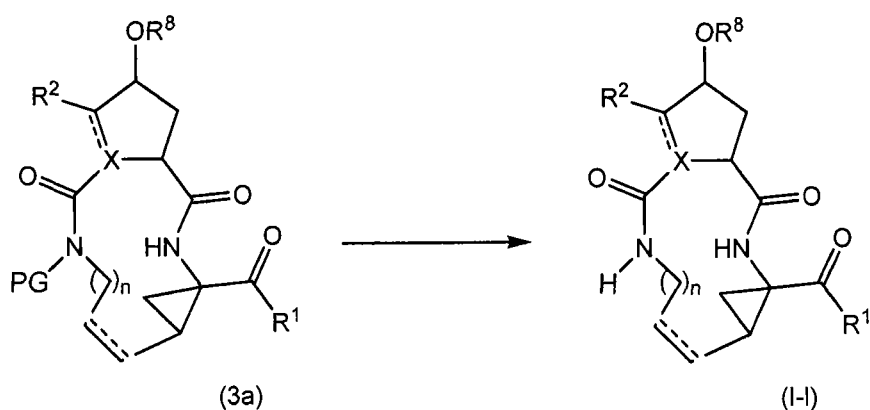
(I-j)

(c) 如以下流程所概述，通过在中间体(2a)和磺酰胺(2b)之间形成酰胺键制备其中  $R^1$  代表  $-NHSO_2R^7$  的式(I)化合物，所述化合物由式(I-k-1)表示，或通过在中间体(2a)和醇(2c)之间形成酯键制备其中  $R^1$  代表  $-OR^6$  的式(I)化合物，即化合物(I-k-2)，其中 G 代表以下基团：

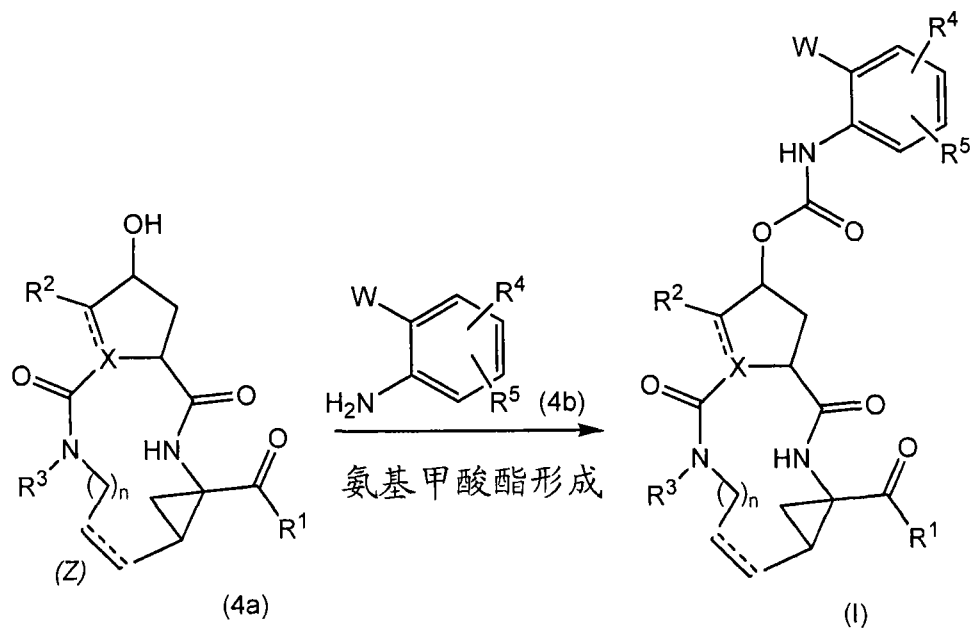




(d) 由对应的氮受保护的中间体(3a)制备其中  $R^3$  为氢的式(I)化合物, 所述化合物由(I-l)表示, 其中 PG 代表氮保护基:



(e) 如在以下反应流程中所概述, 在氨基甲酸酯形成剂存在下, 使中间体(4a)与苯胺(4b)反应:



(f) 通过官能团转换反应使式(I)化合物互相转化; 或  
 (g) 通过使游离形式的式(I)化合物与酸或碱反应制备盐形式。

## 丙型肝炎病毒的大环抑制剂

本发明涉及对丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制具有抑制活性的大环化合物。本发明还涉及包含这些化合物作为活性成分的组合物,以及制备这些化合物和组合物的方法。

丙型肝炎病毒是全世界慢性肝病的主要原因,业已变成相当多医药研究的焦点。HCV 是黄病毒科(*Flaviviridae*)肝病毒属(*Hepacivirus*)成员,与黄病毒属(*Flavivirus*)密切相关,黄病毒属包括许多涉及人类疾病的病毒,例如登革热病毒和黄热病病毒,以及与动物鼠疫病毒科(*pestivirus family*)密切相关,动物鼠疫病毒科包括牛病毒性腹泻病毒(*bovine viral diarrhea virus, BVDV*)。HCV 为正义单链 RNA 病毒,其基因组具有约 9,600 个碱基。该基因组同时包含采用 RNA 二级结构的 5'与 3'非翻译区,以及编码约 3,010-3,030 个氨基酸的单一多蛋白质的核心可读框。该多蛋白质编码 10 种基因产物,这 10 种基因产物通过宿主和病毒蛋白酶这两者介导的一系列协调的共翻译和翻译后内切蛋白酶剪切由前体多蛋白质产生。病毒结构蛋白包括核心核壳蛋白以及两种包膜糖蛋白 E1 和 E2。非结构(NS)蛋白编码某些必需的病毒酶功能(解旋酶、聚合酶、蛋白酶)以及某些未知功能的蛋白。病毒基因组的复制由非结构蛋白 5b (NS5B)编码的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶介导。除了该聚合酶以外,业已表明,均在双功能性 NS3 蛋白中编码的病毒解旋酶和蛋白酶功能也是 HCV RNA 复制所必需的。除了 NS3 丝氨酸蛋白酶以外, HCV 还在 NS2 区中编码金属蛋白酶。

在初始急性感染后,大多数被感染个体发展成慢性肝炎,原因是 HCV 优先在肝细胞内复制,但不直接引起细胞病变。具体地说,缺乏强有力的 T-淋巴细胞应答和使病毒突变的高倾向性似乎促进高比率的慢性感染。慢性肝炎可进一步发展为肝纤维化,最后导致肝硬化、



终末期肝病和 HCC (肝细胞癌), 使其成为肝脏移植的主要原因。

有 6 种主要的 HCV 基因型和 50 多种亚型, 它们分布于世界不同的地区。在欧洲和美国, HCV 1 型为主要基因型。HCV 的广泛基因异质性具有重要的诊断和临床意义, 或许解释了疫苗开发的困难和治疗反应的缺乏。

HCV 的传播可通过与污染血或血液制品接触而发生, 例如在输血或静脉药物应用后发生。引进在血液筛查中使用的诊断试验已导致输注后 HCV 发病率有下降趋势。然而, 已知终末期肝病进展缓慢, 现有感染将在其后的几十年中持续带来重大的医疗和经济负担。

现行 HCV 疗法基于(PEG 化)干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )与利巴韦林的联合用药。该联合疗法在 40%以上的基因型 1 病毒感染者中及约 80%的基因型 2 和 3 感染者中产生持续的病毒反应。除了对 HCV 1 型的功效有限以外, 此联合疗法在许多患者中还具有明显副作用和不良耐受性。主要的副作用包括流感样症状、血液学异常和神经精神病症状。因此, 需要更有效、更方便、耐受性更好的治疗。

最近, 两种肽模拟 HCV 蛋白酶抑制剂已作为临床候选药物受到关注, 即 WO00/59929 中公开的 BILN-2061 和 WO03/87092 中公开的 VX-950。许多类似的 HCV 蛋白酶抑制剂也已在学术和专利文献中被披露。已变得愈发明显的是, 持续给予 BILN-2061 或 VX-950 选择抗相应药物的 HCV 突变株, 即所谓的药物逃逸突变株。这些药物逃逸突变株在 HCV 蛋白酶基因组中具有特征性突变, 特别是 D168V、D168A 和/或 A156S。因此, 需要其它具有不同抗性模式的药物, 以向失败患者提供治疗选择, 采用多种药物的联合疗法很可能成为未来的规范, 甚至用于一线治疗。

使用 HIV 药物、尤其是 HIV 蛋白酶抑制剂的经验进一步表明, 次佳药物动力学和复杂给药方案快速导致非故意顺应性失败 (inadvertent compliance failure)。这又意味着 HIV 方案中相应药物的 24 小时谷浓度(最小血浆浓度)于一天的大部分时候经常落在 IC<sub>90</sub> 或 ED<sub>90</sub>

阈值以下。据认为,至少  $IC_{50}$  的 24 小时谷浓度,更理想的是  $IC_{90}$  或  $ED_{90}$  的 24 小时谷浓度,对于缓慢降低药物逃逸突变株的发展是必要的。

达到需要的药物动力学和药物代谢以容许这些谷水平,对药物设计提出了严峻挑战。现有技术中具有多个肽键的 HCV 蛋白酶抑制剂的强肽模拟性质,对有效给药方案构成了药物动力学障碍。

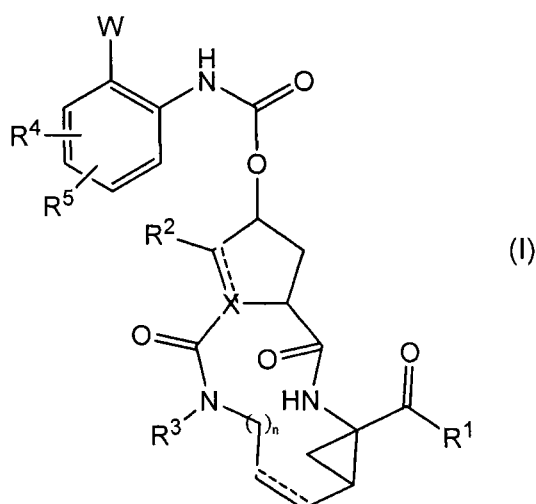
因而需要可克服现行 HCV 疗法的缺点(例如副作用、有限功效、出现耐药性和顺应性失败)的 HCV 抑制剂。

WO 05/037214 涉及作为 HCV 复制抑制剂的大环羧酸和酰基磺酰胺以及药物组合物、治疗丙型肝炎病毒感染的方法和治疗肝纤维化的方法。

本发明涉及一种或多种以下药理相关特性(即功效、降低的细胞毒性、改进的药物动力学、改进的抗性谱、可接受的剂量和药丸载荷)优良的 HCV 抑制剂。

另外,本发明化合物的分子量相对较低,易于由市售原料或者容易通过本领域已知的合成方法获得的原料开始合成得到。

本发明涉及可作为 HCV 复制抑制剂并由式(I)表示的化合物及其 *N*-氧化物、盐和立体异构体:



其中,

各条虚线(用-----表示)代表任选的双键;

**X** 为 N、CH，以及当 **X** 带有双键时其为 C；

**R**<sup>1</sup> 为 -OR<sup>6</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>；

**R**<sup>2</sup> 为氢，以及当 **X** 为 C 或 CH 时，**R**<sup>2</sup> 也可 C<sub>1-6</sub> 烷基；

**R**<sup>3</sup> 为氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基；

**n** 为 3、4、5 或 6；

**R**<sup>4</sup> 和 **R**<sup>5</sup> 各自独立地为氢、卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、氨基、叠氮基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷硫基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、芳基或 Het；

**W** 为芳基或 Het；

**R**<sup>6</sup> 为氢；芳基；Het；任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基；或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基；

**R**<sup>7</sup> 为芳基；Het；任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基；或任选地被 C<sub>3-7</sub> 环烷基、芳基或被 Het 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基；

芳基作为基团或基团组成部分时为苯基或萘基，所述各基团可任选地被 1、2 或 3 个选自以下的取代基取代：卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、氨基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、叠氮基、巯基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基羰基-哌嗪基和吗啉基；其中，吗啉基和哌啶基可任选地被 1 个或 2 个 C<sub>1-6</sub> 烷基取代；

**Het** 作为基团或基团组成部分时为 5 或 6 元饱和、部分不饱和或完全不饱和的杂环，含有 1-4 个各自独立地选自氮、氧和硫的杂原子，且任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、硝基、氰基、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、氨基、单-或二-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、叠氮基、巯基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基-哌嗪基、4-C<sub>1-6</sub> 烷基羰基-哌嗪基和吗啉基；其中，

吗啉基和哌啶基可任选地被1个或2个C<sub>1-6</sub>烷基取代。

本发明还涉及制备式(I)化合物、其N-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物和立体化学异构形式的方法、它们的中间体以及中间体在制备式(I)化合物中的用途。

本发明涉及用作药物的式(I)化合物本身、其N-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物和立体化学异构形式。本发明还涉及给予罹患HCV感染的受试者的药物组合物(包含前述化合物)。该药物组合物可包含前述化合物和其它抗HCV药物的组合。

本发明还涉及式(I)化合物或其N-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物或立体化学异构形式在制备用于抑制HCV复制的药物中的用途。或者,本发明涉及抑制温血动物的HCV复制的方法,所述方法包括给予有效量的式(I)化合物或其N-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物或立体化学异构形式。

除非另有说明,否则如在上下文中使用的一样,应用以下定义。

术语卤素是氟、氯、溴和碘的通称。

术语“多卤代C<sub>1-6</sub>烷基”作为基团或基团组成部分时(例如在多卤代C<sub>1-6</sub>烷氧基中)定义为单个或多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基,特别是被多达1、2、3、4、5、6或更多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基,例如被一个或多个氟原子取代的甲基或乙基,例如二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基。优选三氟甲基。还包括全氟C<sub>1-6</sub>烷基,其为其中所有氢原子都被氟原子所置换的C<sub>1-6</sub>烷基,例如五氟乙基。当多卤代C<sub>1-6</sub>烷基的定义中不止一个卤素原子连接到烷基上时,这些卤素原子可以相同或不同。

本文使用的“C<sub>1-4</sub>烷基”作为基团或基团组成部分时定义为具有1-4个碳原子的直链或支链饱和烃基,例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基;“C<sub>1-6</sub>烷基”包括C<sub>1-4</sub>烷基及其具有5或6个碳原子的高级同系物,例如1-戊基、2-戊基、3-戊基、1-己基、2-己基、2-甲基-1-丁基、2-甲基-1-戊基、2-乙基-1-丁基、3-

甲基-2-戊基等。C<sub>1-6</sub>烷基中令人感兴趣的是C<sub>1-4</sub>烷基。

术语“C<sub>2-6</sub>烯基”作为基团或基团组成部分时定义为具有饱和碳-碳键和至少一个双键并具有2-6个碳原子的直链和支链烃基，例如乙烯基(ethenyl或vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基(或烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、2-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-戊烯基等。C<sub>2-6</sub>烯基中令人感兴趣的是C<sub>2-4</sub>烯基。

术语“C<sub>2-6</sub>炔基”作为基团或基团组成部分时定义为具有饱和碳-碳键和至少一个三键并具有2-6个碳原子的直链和支链烃基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。C<sub>2-6</sub>炔基中令人感兴趣的是C<sub>2-4</sub>炔基。

C<sub>3-7</sub>环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基的通称。

C<sub>1-6</sub>烷二基定义为具有1-6个碳原子的二价直链和支链饱和烃基，例如亚甲基、亚乙基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,2-丙二基、2,3-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基等。C<sub>1-6</sub>烷二基中令人感兴趣的是C<sub>1-4</sub>烷二基。

C<sub>1-6</sub>烷氧基是指C<sub>1-6</sub>烷基氧基，其中C<sub>1-6</sub>烷基如上定义。

上文中所用的术语(=O)或氧代在连接至碳原子时形成羰基部分，在连接至硫原子时形成亚砷部分，在这两个所述术语连接至一个硫原子时形成磺酰部分。无论何时当环或环体系被氧代取代时，与氧代所连接的碳原子都是饱和碳原子。

Het 是在本说明书和权利要求书中具体定义的杂环。Het 的实例包括例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻嗪基(thiazinoly)、异噻嗪基(isothiazinoly)、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基(包括1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、三嗪基等。Het 中令人感兴趣的是那些不

饱和的基团，尤其是那些具有芳族特征的基团。其它令人感兴趣的是那些具有 1 或 2 个氮的 Het。

于本段落和下面段落中提及的各个 Het 或 W 可任选地被式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群的定义中提及的数目及种类的取代基所取代。于本段落和下面段落中提及的某些 Het 或 W 可被 1、2 或 3 个羟基取代基所取代。这些羟基取代环可作为其带有酮基团的互变异构形式存在。例如，3-羟基吡嗪部分可以其互变异构形式 2H-吡嗪-3-酮存在。其中 Het 为哌嗪基，优选在其 4-位被以碳原子连接到 4-氮的取代基取代，所述取代基例如为 4-C<sub>1-6</sub> 烷基、4-多卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、C<sub>3-7</sub> 环烷基。

感兴趣的 Het 包括例如吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基(包括 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、四唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、三嗪基，或这些杂环与苯环稠合的任意基团，例如吲哚基、吲唑基(特别是 1H-吲唑基)、二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基(特别是 1,2,3,4-四氢喹啉基)、异喹啉基、四氢异喹啉基(特别是 1,2,3,4-四氢异喹啉基)、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基。

Het，吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、4-取代的哌嗪基优选经由它们的氮原子连接(即 1-吡咯烷基、1-哌啶基、4-硫代吗啉基、4-吗啉基、1-哌嗪基、4-取代的 1-哌嗪基)。

应当注意的是，只要化学上稳定，各定义中所使用的任何分子部分上的基团位置都可为这些部分上的任何位置。

除非另有说明，否则在各变量定义中使用的基团包括所有可能的异构体。例如，吡啶基包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基；戊基包括 1-戊基、2-戊基和 3-戊基。

当变量在其组分中不止出现一次时，各个定义是彼此独立的。

下文中无论何时使用的术语“式(I) (的)化合物”或“本发明(的)化合物”或类似术语均指包括式(I) (的)化合物、式(I) (的)化合物的每个子群、它们的前体药物、*N*-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物和立体化学异构形式。一个实施方案包括本文所述的式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，以及为其可能的立体异构形式的 *N*-氧化物、盐。另一个实施方案包括本文所述的式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，以及为其可能的立体异构形式的盐。

式(I)化合物具有若干手性中心，并以立体化学异构形式存在。本文所用的术语“立体化学异构形式”定义为式(I)化合物可具有的所有可能化合物，这些化合物由相同原子组成，所述原子由相同次序的键键合，但具有不能互换的不同三维结构。

对于其中使用(*R*)或(*S*)标示取代基中的手性原子的绝对构型的情况，标示是考虑到整个化合物而不是独立的取代基而进行。

除非另外提及或另有说明，否则化合物的化学命名包括所述化合物可具有的所有可能立体化学异构形式的混合物。所述混合物可含有所述化合物基本分子结构的所有非对映体和/或对映体。意图是将纯形式或彼此混合的本发明化合物的所有立体化学异构形式都包括在本发明范围内。

本文中提及的化合物和中间体的纯立体异构形式定义为基本上不含所述化合物或中间体的相同基本分子结构的其它对映体或非对映体形式的异构体。术语“立体异构上纯的”特别地涉及具有至少 80% 立体异构过量(即一种异构体最少为 90%，而另一种可能的异构体最多为 10%)一直到 100% 立体异构过量(即一种异构体为 100%，而没有其它异构体)的化合物或中间体，更特别地涉及具有 90% 一直到 100% 立体异构过量的化合物或中间体，甚至更特别地涉及具有 94% 一直到 100% 立体异构过量的化合物或中间体，最特别地涉及具有 97% 一直到 100% 立体异构过量的化合物或中间体。术语“对映体上纯的”及“非对

映体上纯的”应当以类似的方式来理解,不过要注意到所述混合物各自的对映体过量和非对映体过量。

本发明化合物和中间体的纯立体异构形式可通过应用本领域已知方法获得。例如,对映体可通过它们的非对映体盐与旋光性酸或碱的选择性结晶而彼此分离。其实例是酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。或者,对映体可通过色谱技术使用手性固定相来分离。所述纯立体化学异构形式还可由适宜原料的相应纯立体化学异构形式衍生,前提条件是该反应是立体有择的。优选地,如果期望特定的立体异构体,则将通过立体有择制备方法合成所述化合物。这些方法将有利地使用对映体上纯的原料。

式(I)化合物的非对映体外消旋物可通过常规方法单独获得。可有利地使用的适宜物理分离法例如为选择性结晶和色谱,例如柱色谱。

对于某些式(I)化合物、它们的 *N*-氧化物、盐、溶剂化物、季铵或金属络合物和用于其制备的中间体,绝对立体化学构型并未经实验确定。本领域技术人员能够使用本领域已知方法如 X-射线衍射确定这些化合物的绝对构型。

本发明还包括本发明化合物上存在的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子数但质量数不同的原子。作为通用但非限制性的实例,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

本发明还包括式(I)化合物的前体药物。本案全文中所用的术语“前体药物”是指药理学上可接受的衍生物,例如酯、酰胺和磷酸盐,使得所获衍生物的体内生物转化产物为如式(I)化合物中定义的活性药物。一般性地描述了前体药物的参考文献参见的 Goodman 和 Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 8 版, McGraw-Hill, Int. 编辑, 1992, “Biotransformation of Drugs”, 第 13-15 页), 该参考文献通过结合到本文中。前体药物优选具有极佳的水溶性、增加的生物利用度,并易于在体内代谢成活性抑制剂。本发明化合物的前体药物可通过改变存在于化合物中的官能团而制备,以此方法通过常规操作或在



体内将改性化合物裂解为母体化合物。

优选药学上可接受的酯前体药物，其可于体内水解，并由那些具有羟基或羧基的式(I)化合物衍生。体内可水解的酯是于人或动物体内水解以得到母体酸或醇的酯。羧基的适宜的药学上可接受的酯包括 C<sub>1-6</sub> 烷氧基甲酯(例如甲氧基-甲酯)、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基甲酯(例如新戊酰氧基甲酯)、2-苯并[c]咪喃酮基酯、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基羰基氧基 C<sub>1-6</sub> 烷基酯(例如 1-环己基羰基-氧基乙酯); 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯，例如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯; 和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基氧基乙酯，例如 1-甲氧基羰基-氧基乙酯，其可于本发明化合物中的任意羧基处形成。

含羟基的式(I)化合物的体内可水解酯包括无机酯，例如磷酸酯和  $\alpha$ -酰基氧基烷基醚以及相关的化合物，其由于酯的体内水解而裂解得到母体羟基。 $\alpha$ -酰基氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基-甲氧基和 2,2-二甲基丙酰基氧基-甲氧基。选择用于羟基的体内可水解酯形成基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羰基(得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 *N*-(二烷基氨基乙基)-*N*-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。在苯甲酰基上的取代基的实例包括吗啉代和哌嗪-1-基，其由环氮原子经由亚甲基连接到苯甲酰基环的 3-位或 4-位。

对于治疗用途，式(I)化合物的盐为其中抗衡离子为药学上可接受的那些盐。然而，非药学上可接受的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。所有盐，无论是药学上可接受的还是不可接受的，都包括在本发明的范围内。

上文提及的药学上可接受的酸和碱加成盐是指包括式(I)化合物能够形成的治疗活性的无毒酸与碱加成盐形式。药学上可接受的酸加成盐可通过用这些适宜的酸处理碱形式方便地得到。适宜的酸包括例如无机酸，例如氢卤酸如氢氯酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 或有机酸，例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸(即乙二酸)、

丙二酸、琥珀酸(即丁二酸)、马来酸、延胡索酸、苹果酸(即羟基丁二酸)、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己胺磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸等。

相反地,所述盐形式可通过用适宜的碱处理而转化成游离碱形式。

含酸性质子的式(I)化合物也可通过用适宜的有机和无机碱处理转化成它们的无毒金属或胺加成盐形式。适宜的碱盐形式包括例如铵盐、碱金属盐和碱土金属盐(例如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等)、与有机碱的盐(例如苜星青霉素盐、*N*-甲基-*D*-葡萄糖胺盐、海巴盐(hydrabamine salt))及与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐。

上文中所用的术语加成盐还包括式(I)化合物以及它们的盐能够形成的溶剂化物。这些溶剂化物例如水合物、醇化物等。

上文中所用的术语“季铵”定义为式(I)化合物通过式(I)化合物的碱性氮与适宜季铵化物质(例如任选取代的烷基卤化物、芳基卤化物或芳基烷基卤化物,例如甲基碘或苜基碘)之间的反应能够形成的季铵盐。还可使用具有良好离去基团的其它反应物,例如烷基三氟甲烷磺酸酯、烷基甲烷磺酸酯和烷基对甲苯磺酸酯。季铵具有带正电荷的氮。药学上可接受的抗衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根离子。选择的抗衡离子可使用离子交换树脂引入。

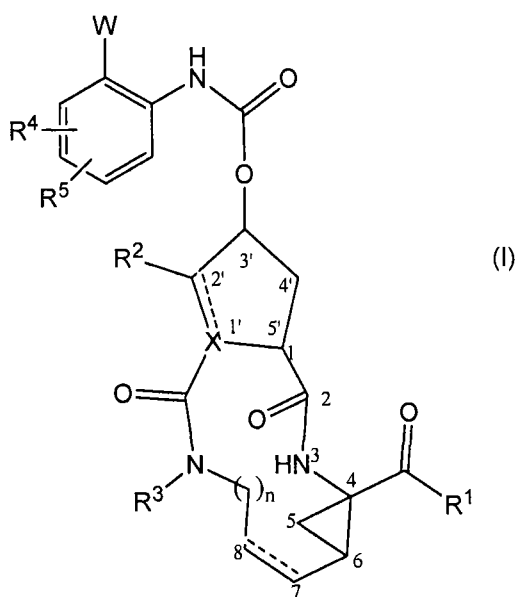
本发明化合物的 *N*-氧化物形式是指包括式(I)化合物,其中,一个或多个氮原子被氧化成所谓的 *N*-氧化物。

要认识到的是,式(I)化合物可具有金属结合、螯合、络合形成特性,并因此可作为金属络合物或金属螯合物存在。这些式(I)化合物的金属化衍生物将包括在本发明的范围内。

某些式(I)化合物还可以它们的互变异构体形式存在。虽然这些形式在上式中未明确指出,但也将包括在本发明的范围内。

如上文所提及,式(I)化合物具有几个不对称中心。为了更有效地指示这些不对称中心中的每一个,将使用以下结构式中所给出的编号

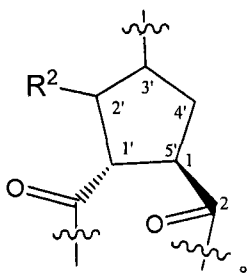
系统:



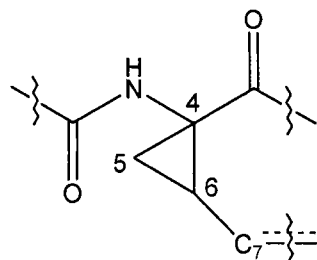
不对称中心出现在大环的 1、4 和 6 位以及 5 元环的碳原子 3' 处，当  $R^2$  取代基为  $C_{1-6}$  烷基时出现在碳原子 2' 处，当 X 为 CH 时出现在碳原子 1' 处。这些不对称中心每个均可以它们的 R 或 S 构型存在。

位置 1 处的立体化学优选对应于 L-氨基酸构型的立体化学，即 L-脯氨酸的立体化学。

当 X 为 CH 时，在环戊烷环的位置 1' 和 5' 处取代的 2 个羰基优选为反式构型。位置 5' 处的羰基取代基优选为对应于 L-脯氨酸构型的构型。在位置 1' 和 5' 处取代的羰基优选如下文的以下结构图示：

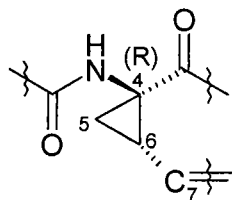


式(I)化合物包括如以下结构片段代表的环丙基:

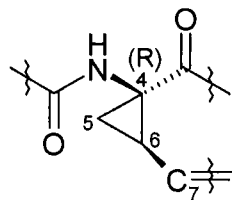


其中， $C_7$ 代表位置7处的碳，位置4与6处的碳为环丙烷环的不对称碳原子。

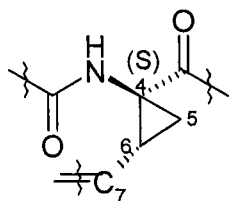
虽然式(I)化合物的其它断片有其它可能的不对称中心，但这两种不对称中心的存在意味着该化合物可以非对映体的混合物存在，例如式(I)化合物的非对映体，其中，如下所示，位置7处的碳处于对羰基为顺式或对酰胺为顺式的构型。



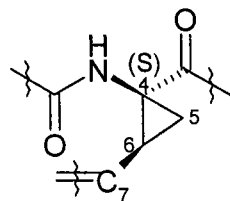
C7 对羰基为顺式



C7 对酰胺为顺式



C7 对羰基为顺式

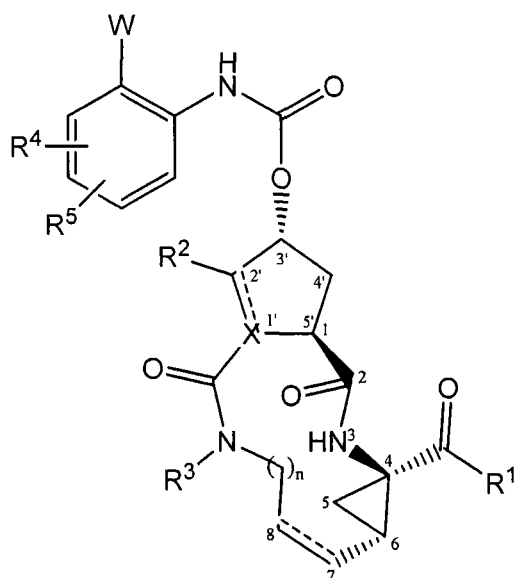


C7 对酰胺为顺式

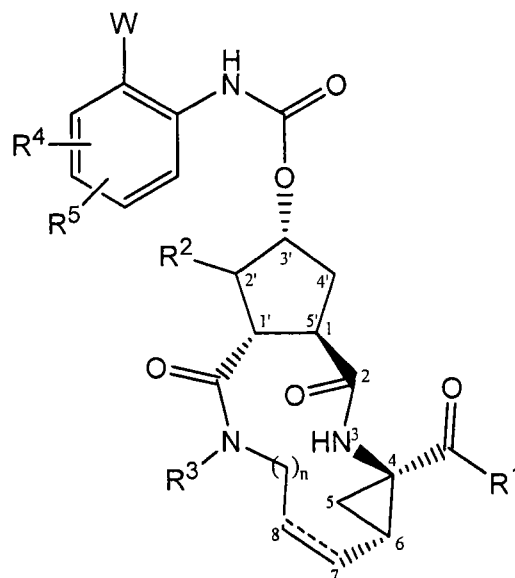
一个实施方案涉及式(I)化合物，其中位置7处的碳处于对羰基为顺式的构型。另一个实施方案涉及式(I)化合物，其中位置4处的碳的构型为R。式(I)化合物的特定子群是那些其中位置7处的碳处于对羰基为顺式的构型且其中位置4处的碳的构型为R的子群。

式(I)化合物可包含脯氨酸残基(当X为N时)或环戊基或环戊烯基残基(当X为CH或C时)。优选式(I)化合物中1(或5')位置处的取代基和3'位置上的氨基甲酸酯取代基为反式构型。特别令人感兴趣的是式(I)化合物，其中位置1具有对应于L-脯氨酸的构型，且位置3'处的氨基甲酸酯取代基相对于位置1为反式构型。优选地，式(I)化合物具

有如下式(I-a)和(I-b)的结构中所给出的立体化学:



(I-a)



(I-b)

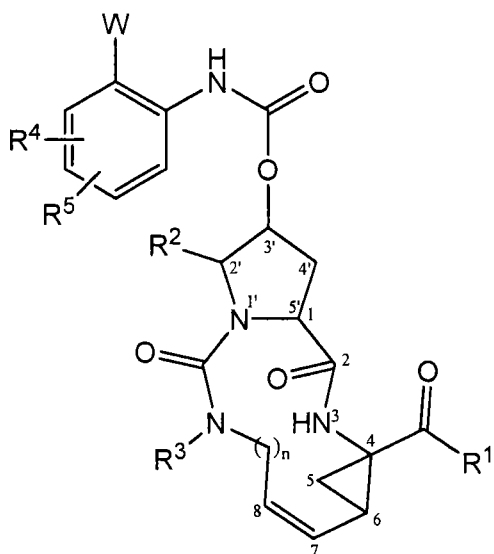
本发明的一个实施方案涉及式(I)化合物、或式(I-a)的化合物、或式(I)化合物的任意子群的化合物,其中适用以下的一项或多项条件:

- (a)  $R^2$  为氢;
- (b) X 为氮;
- (c) 双键存在于碳原子 7 和 8 之间。

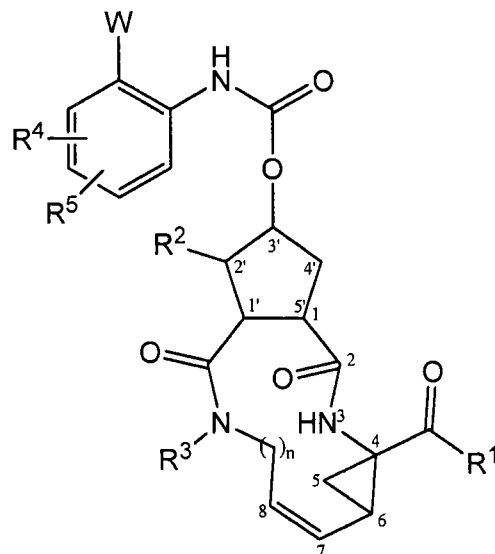
本发明的一个实施方案涉及式(I)化合物,或式(I-a)、(I-b)的化合物,或式(I)化合物的任意子群的化合物,其中适用以下的一项或多项条件:

- (a)  $R^2$  为氢;
- (b) X 为 CH;
- (c) 双键存在于碳原子 7 和 8 之间。

式(I)化合物的具体子群为那些由以下结构式表示的子群:



(I-c)

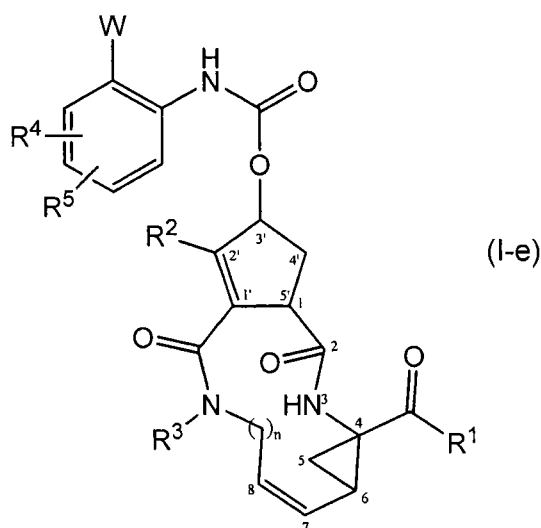


(I-d)

在式(I-c)和(I-d)的化合物中,那些分别具有式(I-a)和(I-b)化合物的立体化学构型的化合物特别令人感兴趣。

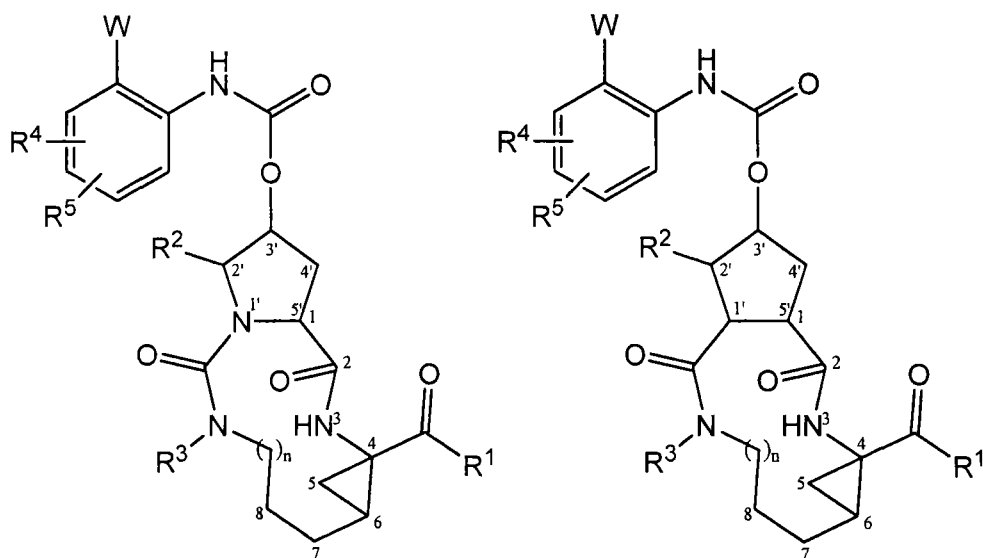
在式(I)的化合物中,或在式(I)化合物的任意子群中,碳原子7与8之间的双键可为顺式或反式构型。碳原子7与8之间的双键优选为顺式构型,如在式(I-c)和(I-d)中所描述的。

在碳原子1'与2'之间的双键可出现在式(I)的化合物中,或出现在式(I)化合物的任意子群中,如下式(I-e)图示。



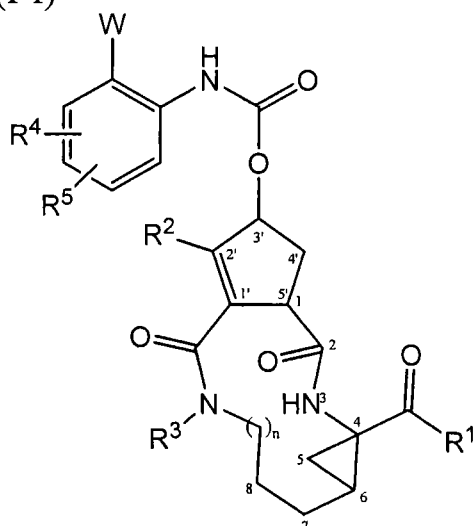
(I-e)

式(I)化合物的又一具体子群为那些由以下结构式代表的子群:



(I-f)

(I-g)



(I-h)

在式(I-f)、(I-g)或(I-h)的化合物中，那些具有式(I-a)和(I-b)的化合物的立体化学构型的化合物特别令人感兴趣。

在(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)和(I-h)中，在适用的情况下，X、W、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>如在式(I)化合物的定义中或本文所述的式(I)化合物的任意子群中所描述的。

应了解的是，以上定义的(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)或(I-h)化合物的子群，以及本文中定义的任何其它子群，是指还包括这些化合物的任何前体药物、N-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物和立体化学异构形式。

当  $n$  为 2 时, “ $n$ ”个被置于括号内的  $-\text{CH}_2-$ 部分对应于式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群中的乙烷二基。当  $n$  为 3 时, “ $n$ ”个被置于括号内的  $-\text{CH}_2-$ 部分对应于式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群中的丙烷二基。当  $n$  为 4 时, “ $n$ ”个被置于括号内的  $-\text{CH}_2-$ 部分对应于式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群中的丁烷二基。当  $n$  为 5 时, “ $n$ ”个被置于括号内的  $-\text{CH}_2-$ 部分对应于式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群中的戊烷二基。当  $n$  为 6 时, “ $n$ ”个被置于括号内的  $-\text{CH}_2-$ 部分对应于式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群中的己烷二基。式(I)化合物的特别子群为那些其中  $n$  为 4 或 5 的化合物。

本发明的实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中,

(a)  $R^1$  为  $-\text{OR}^6$ , 特别地, 其中  $R^6$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 例如甲基、乙基或叔丁基, 最优选地, 其中  $R^6$  为氢;

(b)  $R^1$  为  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ , 特别地, 其中  $R^7$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{3-7}$  环烷基或芳基, 例如其中  $R^7$  为甲基、环丙基或苯基; 或

(c)  $R^1$  为  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ , 特别地, 其中  $R^7$  为被  $\text{C}_{1-6}$  烷基取代的  $\text{C}_{3-7}$  环烷基, 优选地, 其中  $R^7$  为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中任一个都被  $\text{C}_{1-4}$  烷基(即甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基或异丁基)取代。

本发明的其它实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中,  $R^1$  为  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ , 特别地, 其中  $R^7$  为被  $\text{C}_{1-4}$  烷基(即甲基、乙基、丙基或异丙基)取代的环丙基。

本发明的其它实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中,  $R^1$  为  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ , 特别地, 其中  $R^7$  为 1-甲基环丙基。

本发明的其它实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中,

(a)  $R^2$  为氢;

(b)  $R^2$  为  $\text{C}_{1-6}$  烷基, 优选为甲基。



本发明的实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，其中，

(a) X 为 N、C (X 经双键连接)或 CH (X 经单键连接)，而  $R^2$  为氢；

(b) X 为 C (X 经双键连接)，而  $R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基，优选为甲基。

本发明的其它实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，其中，

(a)  $R^3$  为氢；

(b)  $R^3$  为  $C_{1-6}$  烷基；

(c)  $R^3$  为  $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-7}$  环烷基。

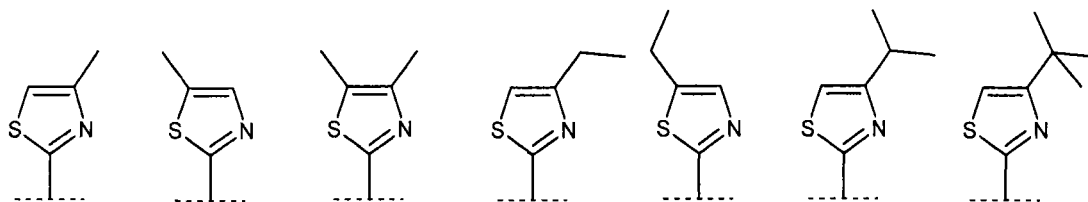
本发明的优选实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，其中  $R^3$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基，更优选为氢或甲基。

本发明的实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群，其中 W 为苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基；它们全部任选地被 1、2 或 3 个选自式(I)化合物或其任意子群的定义中对芳基和 Het 提及的那些取代基的取代基所取代。

式(I)化合物的其它子群为那些式(I)化合物，或本文所述的式(I)化合物的任意子群，其中，W 为苯基、萘基(特别是萘-1-基或萘-2-基)、吡咯基(特别是吡咯-1-基)、吡啶基(特别是 3-吡啶基)、嘧啶基(特别是嘧啶-4-基)、哒嗪基(特别是哒嗪-3-基和哒嗪-2-基)、6-氧代-哒嗪-1-基、三唑基(特别是 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基，更特别是 1,2,3-三唑-2-基、1,2,4-三唑-3-基)、四唑基(特别是四唑-1-基、四唑-2-基)、吡唑基(特别是吡唑-1-基、吡唑-3-基)、咪唑基(特别是咪唑-1-基、咪唑-2-基)、噻唑基(特别是噻唑-2-基)、吡咯烷基(特别是吡咯烷-1-基)、哌啶基(特别是哌啶-1-基)、哌嗪基(特别是 1-哌嗪基)、4- $C_{1-6}$  烷基哌嗪基(特别是 4- $C_{1-6}$  烷基-哌嗪-1-基，更特别为 4-甲基-哌嗪-1-基)、呋喃基(特别是呋喃-2-基)、噻吩基(特别是噻吩-3-基)、吗啉基(特别是吗啉-4-基)；它们全部任选地被 1 或 2 个选自  $C_{1-6}$  烷基、多卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基

羰基的取代基所取代。

式(I)化合物的其它子群为那些式(I)化合物, 或本文所述的式(I)化合物的任意子群, 其中, W 为被 1 或 2 个 C<sub>1-6</sub> 烷基(例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基)取代的噻唑-2-基。优选的式(I)化合物的子群为那些式(I)化合物, 或本文所述的式(I)化合物的任意子群, 其中 W 选自以下结构:



本发明的实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>各自独立地为氢、卤素、硝基、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基羰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1-6</sub>烷硫基、多卤代 C<sub>1-6</sub>烷基、氰基、芳基或 Het。

本发明的实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>各自独立地为氢、卤素、硝基、羧基、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、甲基羰基、乙基羰基、异丙基羰基、叔丁基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、甲硫基、乙硫基、异丙硫基、叔丁硫基、三氟甲基或氰基。

本发明的优选实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个为氢。

本发明的优选实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个为卤素(特别是氟)、三氟甲基或 C<sub>1-6</sub>烷基(特别地是甲基)。其它优选实施方案为那些其中 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个为卤素(特别地是氟)、三氟甲基或甲基而 R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的另一个为氢的化合物。

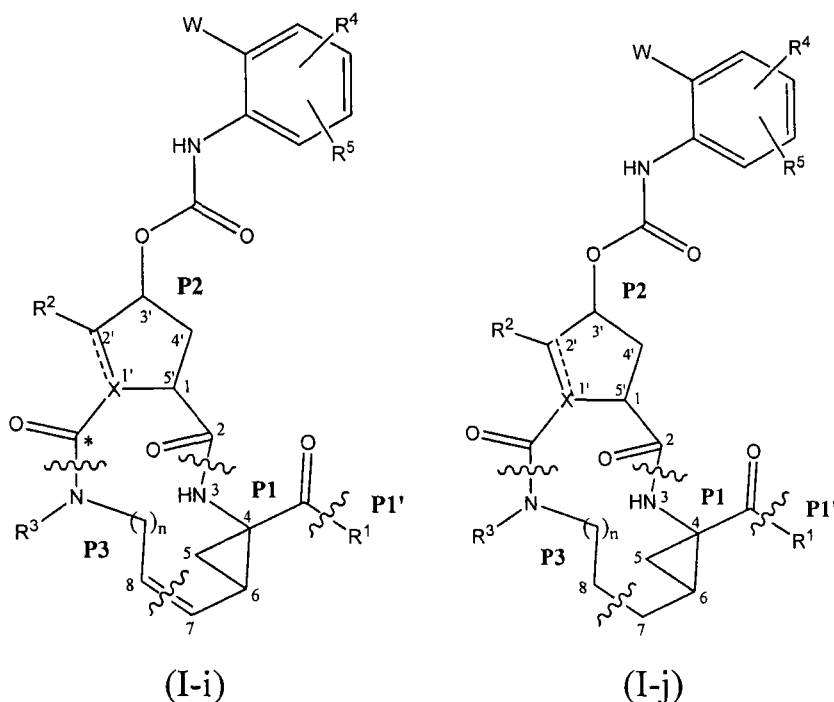
本发明的优选实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个处于相对于 W 基团的对位。其它优选实施方案为式(I)化合物或式(I)化合物的任意子群, 其中, R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>中的一个

为卤素(特别是氟)、三氟甲基或甲基,且处于相对于W基团的对位;  
R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的另一个可如上文定义或可为氢。

式(I)化合物由三个结构单元P1、P2、P3组成。结构单元P1又含有P1'尾部。以下化合物(I-c)中带有星号的羰基可为结构单元P2或结构单元P3的组成部分。由于化学理由,其中X为C的式(I)化合物的结构单元P2掺入连接至位置1'的羰基。

结构单元P1与P2、P2与P3以及P1与P1'(当R<sup>1</sup>为-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>时)的连接涉及形成酰胺键。单元P1与P3的连接涉及双键形成。可以任意给定次序进行结构单元P1、P2和P3的连接,以制备化合物(I-i)或(I-j)。其中一步涉及藉以形成大环的环化作用。

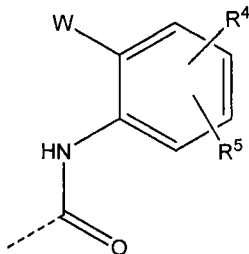
下文示例说明了化合物(I-i)和化合物(I-j),化合物(I-i)为其中碳原子C7及C8通过双键连接的式(I)化合物,化合物(I-j)为其中碳原子C7和C8通过单键连接的式(I)化合物。式(I-j)化合物可通过还原大环中的双键由对应的式(I-i)化合物制备。



后面所述合成方法是指也可应用于外消旋物、立体化学上纯的中间体或终产物以及任何立体异构混合物。外消旋物或立体化学混合物可于合成方法的任意阶段分离成立体异构形式。在一个实施方案中,

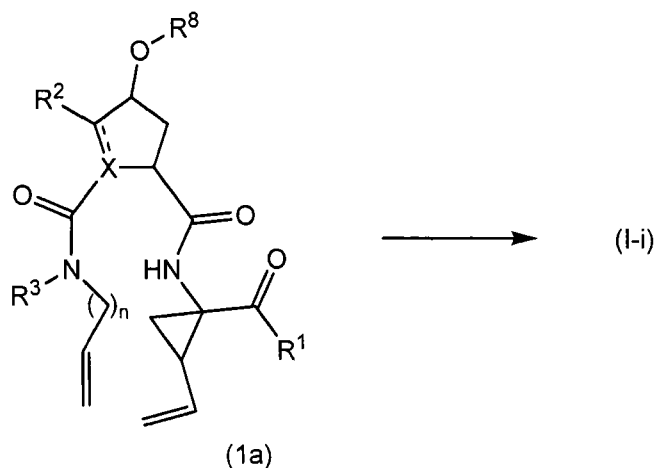
中间体和终产物具有以上在式(I-a)和(I-b)化合物中给出的立体化学结构。

在下文描述的合成方法中， $R^8$  代表基团



其中，虚线代表所述基团籍以连接到分子的其余部分的键。

在一个优选实施方案中，其中 C7 与 C8 之间的键为双键、为如上定义的式(I-i)化合物的化合物(I)可如以下反应流程概述制备：



大环的形成可在适宜金属催化剂存在下经由烯烃复分解反应进行，所述适宜的金属催化剂例如为 Miller, S.J., Blackwell, H.E., Grubbs, R.H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614; Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799; 和 Huang 等, J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678 报导的基于 Ru 的催化剂；例如 Hoveyda-Grubbs 催化剂。

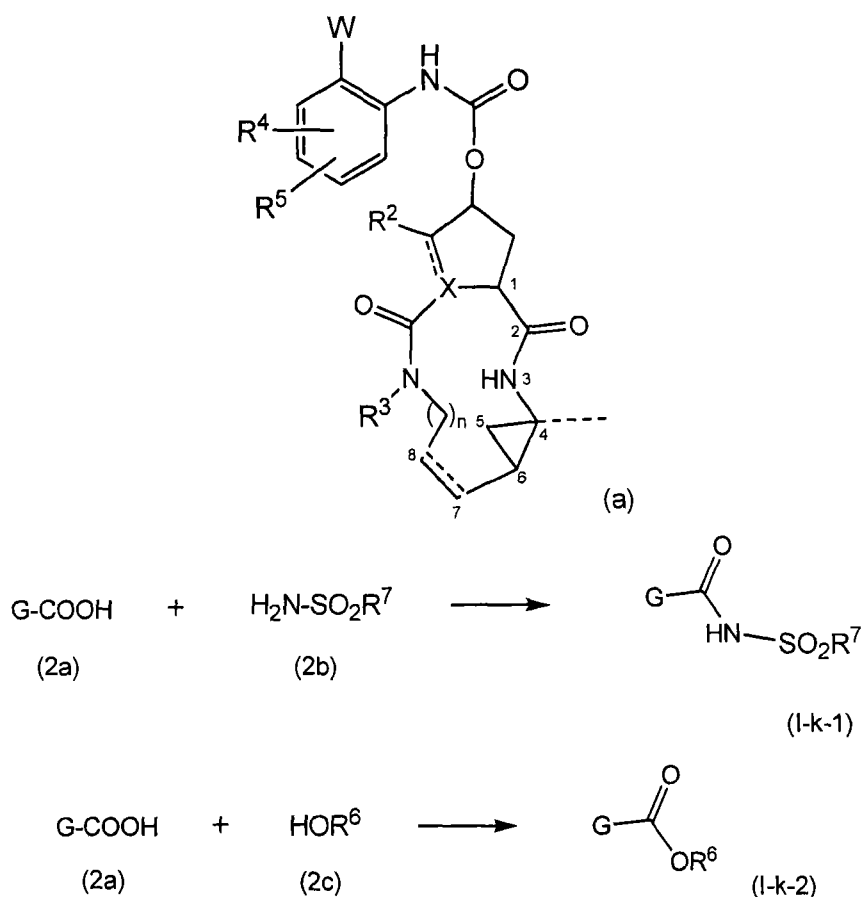
可使用在空气中稳定的钌催化剂，例如氯化双(三环己基膦)-3-苯基-1H-茚-1-亚基合钌(Neolyst M1<sup>®</sup>)或二氯化双(三环己基膦)-[(苯硫基)亚甲基]合钌(IV)。可使用的其它催化剂为 Grubbs 第一代和第二代催化剂，即分别为二氯化亚苄基-双(三环己基膦)合钌和二氯化(1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)(苯基亚甲基)-(三环己基膦)合钌。

特别令人感兴趣的是 Hoveyda-Grubbs 第一代和第二代催化剂,其分别为二氯化(邻异丙氧基苯基亚甲基)(三环己基膦)合钨(II)和二氯化 1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)(邻异丙氧基苯基亚甲基)合钨。含有其它过渡金属例如 Mo 的其它催化剂也可用于该反应。

复分解反应可在适宜的溶剂中进行,所述溶剂例如为醚,例如 THF、二噁烷;卤代烃,例如二氯甲烷、 $\text{CHCl}_3$ 、1,2-二氯乙烷等;烃类,例如甲苯。在一个优选实施方案中,复分解反应在甲苯中进行。这些反应在提高的温度于氮气氛下进行。

可通过还原式(I-i)化合物中的 C7-C8 双键,由(I-i)化合物制备其中大环中的 C7 与 C8 间的连接为单键的式(I)化合物,即式(I-j)化合物。此还原作用可在贵金属催化剂如 Pt、Pd、Rh、Ru 或阮内镍存在下通过与氢的催化性氢化进行。令人感兴趣的是披 Rh 氧化铝。氢化反应优选在溶剂(例如醇,如甲醇、乙醇)或醚(例如 THF)或其混合物中进行。还可将水加至这些溶剂或溶剂混合物中。

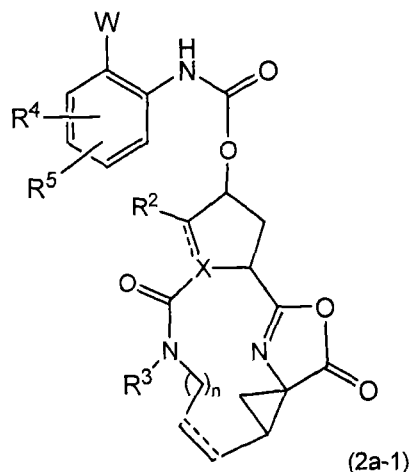
可于合成的任意阶段,即环化之前或之后,或在如上文所述的环化和还原之前或之后,将  $\text{R}^1$  基团连接到 P1 结构单元。其中  $\text{R}^1$  代表  $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^7$  的式(I)化合物(所述化合物由式(I-k-1)表示)可通过在两个部分之间形成酰胺键将  $\text{R}^1$  基团连接至 P1 而制备。类似地,其中  $\text{R}^1$  代表  $-\text{OR}^6$  的式(I)化合物(即化合物(I-k-2))可通过形成酯键将  $\text{R}^1$  基团连接至 P1 而制备。在一个实施方案中,如以下反应流程概述,  $-\text{OR}^6$  基团在化合物(I)合成的最后一步引入,其中 G 代表基团:



中间体(2a)可通过酰胺形成反应(例如下文描述的任何酰胺键形成方法)与胺(2b)偶合。具体地说, (2a)可用在溶剂(例如醚, 例如 THF)或卤代烃(例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷)中的偶联剂(例如 *N,N'*-羰基二咪唑(CDI)、EEDQ、IIDQ、EDCI 或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷-1-基磷(市售为 PyBOP®))处理, 并与所需的磺酰胺(2b)反应, 优选在(2a)与偶联剂反应后。(2a)与(2b)的反应优选在碱存在下进行, 所述碱例如为三烷基胺, 例如三乙胺或二异丙基乙胺, 或 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。中间体(2a)也可转化成活性形式, 例如通式 G-CO-Z 的活性形式, 其中, Z 代表卤素或活性酯的余下部分, 例如 Z 为芳氧基, 例如苯氧基、对硝基苯氧基、五氟苯氧基、三氯苯氧基、五氯苯氧基等; 或者 Z 可为混合酐的余下部分。在一个实施方案中, G-CO-Z 为酰基氯(G-CO-Cl)或混合酸酐(G-CO-O-CO-R 或 G-CO-O-CO-OR, 后者中的 R 为例如 C<sub>1-4</sub> 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基或苄基)。活性形式 G-CO-Z 与磺

酰胺(2b)反应。

如在以上反应中描述的(2a)中的羧酸活化可导致内环化反应，形成下式的氮杂内酯中间体

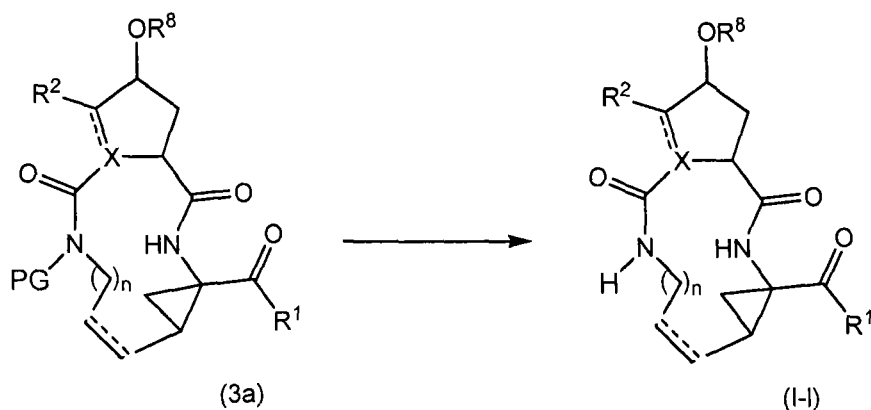


其中 X、W、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n 如上文所定义，其中立构中心可具有如上文(例如在(I-a)或(I-b))中给出的立体化学构型。中间体(2a-1)可使用常规方法由反应混合物中分离出来，然后将所分离的中间体(2a-1)与(2b)反应，或可在无需分离(2a-1)的情况下使含(2a-1)的反应混合物与(2b)进一步反应。在其中于水不可混溶性溶剂中与偶联剂进行反应的一个实施方案中，含(2a-1)的反应混合物可用水或弱碱性水洗涤，以便将所有的水溶性副产物去除掉。然后可将如此获得的洗涤过的溶液与(2b)反应，无需其它纯化步骤。另一方面，中间体(2a-1)的分离可提供某些优势，即分离产物在任选的进一步纯化后可与(2b)反应，产生较少的副产物以及较容易的反应后处理。

中间体(2a)可通过酯形成反应与醇(2c)偶合。例如，(2a)与(2c)一起反应，例如通过共沸水去除而物理性地除去水，或通过使用脱水剂化学性地除去水。中间体(2a)还可转化成活性形式 G-CO-Z，例如上文提及的活性形式，并随后与醇(2c)反应。优选在碱存在下进行酯形成反应，所述碱例如为碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾，或为叔胺，例如本文中提及的与酰胺形成反应相关的胺，特别是三烷基胺，例如三乙胺。可用于酯形成反应的溶剂包括醚，例如 THF；卤代烃，例如二氯甲烷、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>；烃，例如甲苯；极性非质子

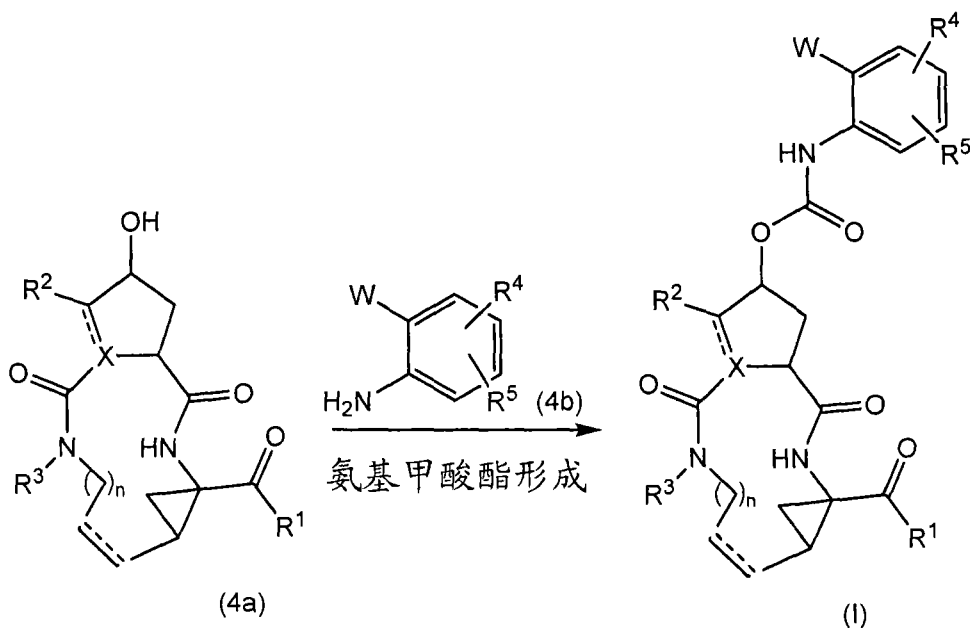
溶剂，例如 DMF、DMSO、DMA；诸如此类的溶剂。

如在以下反应流程中一样，还可通过由对应的氮被保护的中间体 (3a) 中脱去保护基 PG 制备其中  $R^3$  为氢的式 (I) 化合物，所述化合物由 (I-I) 表示。保护基 PG 特别是下文提及的任意氮保护基，并可使用也在下文提及的方法脱去：



以上反应中的原料 (3a) 可按照式 (I) 化合物的制备方法制备，但使用其中基团  $R^3$  为 PG 的中间体。

还可如以下反应流程概述，在氨基甲酸酯形成剂存在下，通过使中间体 (4a) 与苯胺 (4b) 反应制备式 (I) 化合物，其中多个基团具有以上所规定的含义：

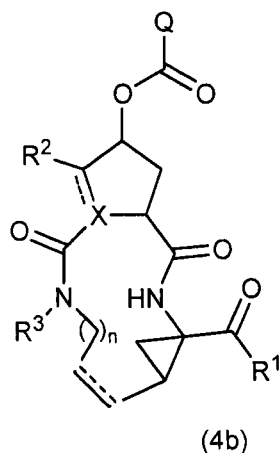


如下文所述，中间体 (4a) 与氨基甲酸酯形成剂的反应在与酰胺键形成所用相同的溶剂和碱中进行。



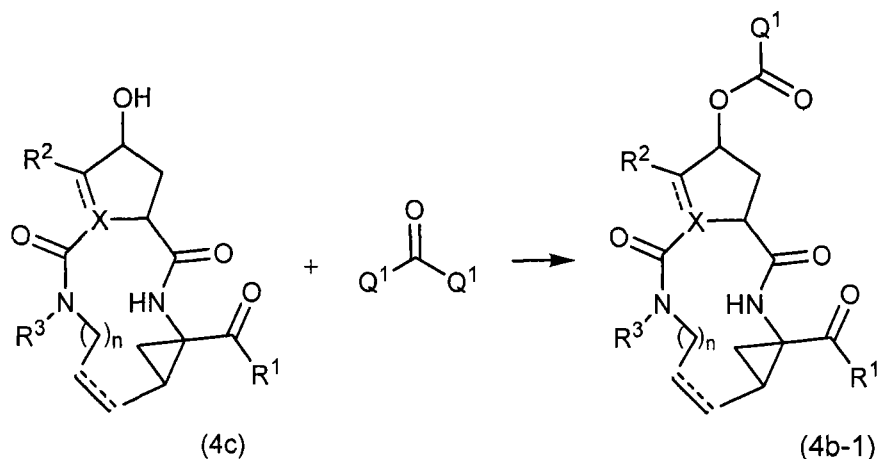
氨基甲酸酯形成反应可使用许多方法进行, 尤其是通过胺与氯甲酸烷基酯反应; 通过醇与氯甲酰氯或异氰酸酯反应; 经由涉及金属络合物或酰基转移剂的反应。参见例如 Greene, T. W.和 Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis"; 1999; Wiley and Sons, 第309-348页。一氧化碳和某些金属催化剂可用于由许多起始化合物(包括胺)合成氨基甲酸酯。诸如钨、铈、铀和铂的金属也可用作催化剂。还可使用业已报导的使用二氧化碳合成氨基甲酸酯的方法(参见例如 Yoshida, Y.等, *Bull. Chem. Soc. Japan* 1989, 62, 1534; 和 Aresta, M.等, *Tetrahedron*, 1991, 47, 9489)。

一种制备氨基甲酸酯的方法涉及使用以下中间体:

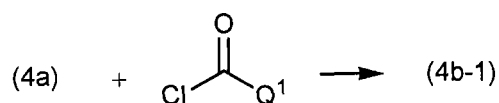


其中, Q 为离去基团, 例如卤素, 特别是氯和溴, 或为在用于酰胺键形成的活性酯中使用的基团, 例如上文提及的那些, 例如苯氧基或取代苯氧基, 例如对氯苯氧基、对硝基苯氧基、三氯苯氧基、五氯苯氧基、N-羟基-琥珀酰亚胺基等。中间体(4b)可由醇(4a)与光气衍生, 由此形成氯甲酸酯, 或通过将后者中的氯转移至为式(5)中间体的中间体(5a), 其中 Q 为  $Q^1$ 。在此及以下反应方法中,  $Q^1$  代表任意活性酯部分, 例如上文中提及的那些。中间体(4b)与(4a)反应, 得到化合物(I)。

还可通过使醇(4a)与碳酸酯  $Q^1-CO-Q^1$  (例如二酚、双-(取代苯酚)或碳酸双 N-羟基-琥珀酰亚胺基酯)反应制备中间体(4b-1), 其为其中 Q 为  $Q^1$  的中间体(4b):



试剂(5a)也可如下由氯甲酸酯  $\text{Cl-CO-Q}^1$  制备:



上述制备试剂(4b-1)的反应可在下文提及的用于合成酰胺键的碱和溶剂(特别是三乙胺和二氯甲烷)存在下进行。

或者,为了制备式(I)化合物,首先于结构单元 P2 与 P1 之间形成酰胺键,接着将 P3 结构单元偶合至 P1-P2 中的 P1 部分,并随后于 P2-P1-P3 中的 P3 和 P2 部分之间形成酰胺键,且伴随着闭环。

又一替代的合成法是在结构单元 P2 与 P3 之间形成酰胺键,接着将结构单元 P1 偶合至 P3-P2 中的 P3 部分,并在 P1-P3-P2 中的 P1 和 P2 之间形成最后一个酰胺键,且伴随着闭环。

结构单元 P1 与 P3 可连接成 P1-P3 顺序。如果有需要,则可将连接 P1 与 P3 的双键还原。如此所形成的还原或非还原的 P1-P3 顺序均可偶合至结构单元 P2,由此形成的序列 P1-P3-P2 随后通过形成酰胺键而环化。

任何前述方法中的结构单元 P1 与 P3 均可经由双键形成(例如通过下述烯烃复分解反应)或 Wittig 型反应而连接。如果有需要,则可类似于以上对(I-i)转化成(I-j)的描述还原由此形成的双键。还可在稍后阶段,即添加第三个结构单元后或形成大环后,还原该双键。结构单元 P2 与 P1 通过酰胺键形成而连接,而 P3 和 P2 通过氨基甲酸酯或酯形成而连接。

尾 P1'可于式(I)化合物合成的任意阶段键合至 P1 结构单元,例如在结构单元 P2 与 P1 偶合之前或之后;在 P3 结构单元偶合至 P1 之前或之后;或于闭环之前或之后。

首先可制备各个结构单元,随后偶合在一起,或者结构单元的前体可一起偶合,并于稍后阶段改性成为期望的分子组成。

酰胺键形成可使用标准方法进行,例如用于在肽合成中偶合氨基酸的那些方法。后者涉及一个反应物的羧基与另一个反应物的氨基的脱水偶合,形成连接酰胺键。酰胺键形成可通过在偶联剂存在下使原料反应或通过羧基官能团转化成活性形式(例如活性酯、混合酐或羧酰氯或羧酰溴)而进行。这些偶合反应及其中所用试剂的一般性描述可见于有关肽化学的普通教科书,例如 M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 第 2 版修订, Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993)。

具有酰胺键形成作用的偶合反应的实例包括叠氮化物法、混合碳酸酐-羧酸酐(氯甲酸异丁酯)法、碳二亚胺(二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺或水溶性碳二亚胺,例如 *N*-乙基-*N'*-[(3-二甲氨基)丙基]碳二亚胺)法、活性酯法(例如对硝基苯基、对氯苯基、三氯苯基、五氯苯基、五氟苯基、*N*-羟基琥珀酰亚胺基等的酯)、Woodward 试剂 K-法、1,1-羰基二咪唑(CDI 或 *N,N'*-羰基-二咪唑)法、磷试剂或氧化-还原法。这些方法有一些可通过加入适宜的催化剂而增强,例如在碳二亚胺法中通过加入 1-羟基苯并三唑、DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)或 4-DMAP。其它偶联剂为单独的或存在 1-羟基苯并三唑或 4-DMAP 的六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲氨基)磷;或四氟硼酸 2-(1*H*-苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四-甲基脲鎓,或六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四-甲基脲鎓。这些偶合反应可在溶液相(液相)或固相中进行。

优选的酰胺键形成使用 *N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)或 *N*-异丁氧基-羰基-2-异丁氧基-1,2-二氢喹啉(IIDQ)进行。不同于传统的酐法, EEDQ 和 IIDQ 不需要碱,也不需要低反应温度。

典型地，该方法包括在有机溶剂(可使用各种各样的溶剂)中使等摩尔量的羧基与胺组分反应。然后过量加入 EEDQ 或 IIDQ，并使混合物于室温搅拌。

优选地，偶合反应在惰性溶剂中进行，所述惰性溶剂例如为卤代烃，例如二氯甲烷、氯仿；双极性非质子溶剂，例如乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、DMSO、HMPT；醚，例如四氢呋喃(THF)。

在许多情况下，偶合反应在适宜的碱存在下进行，所述碱例如为叔胺，例如三乙胺、二异丙基乙胺(DIPEA)、*N*-甲基-吗啉、*N*-甲基吡咯烷、4-DMPA 或 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。反应温度可介于 0°C 至 50°C 之间，反应时间可介于 15 分钟至 24 小时之间。

结构单元中连接在一起的官能团可被保护起来，以避免形成不想要的键。可使用的适宜保护基列举于例如 Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1999) 和 "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1987)。

羧基可作为酯被保护起来，所述酯可被裂解，得到羧酸。可使用的保护基包括 1) 烷基酯，例如甲基、三甲基甲硅烷基和叔丁基；2) 芳烷基酯，例如苄基和取代苄基；或 3) 可通过弱碱或温和的还原方式裂解的酯，例如三氯乙酯和苯乙酮酯。

氨基可被许多 N-保护基保护起来，例如：

- 1) 酰基，例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基；
- 2) 芳族氨基甲酸酯基，例如苄氧基羰基(Cbz 或 Z)和取代苄氧基羰基，及 9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)；
- 3) 脂族氨基甲酸酯基，例如叔丁氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基-羰基和烯丙氧基羰基；
- 4) 环状烷基氨基甲酸酯基，例如环戊氧基羰基和金刚烷基氧基羰基；

5) 烷基, 例如三苯基甲基、苄基或取代苄基, 例如 4-甲氧基-苄基;

6) 三烷基甲硅烷基, 例如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基; 和

7) 含硫醇的基团, 例如苯硫基羰基和二硫代琥珀酰基。

令人感兴趣的氨基保护基是 Boc 和 Fmoc。

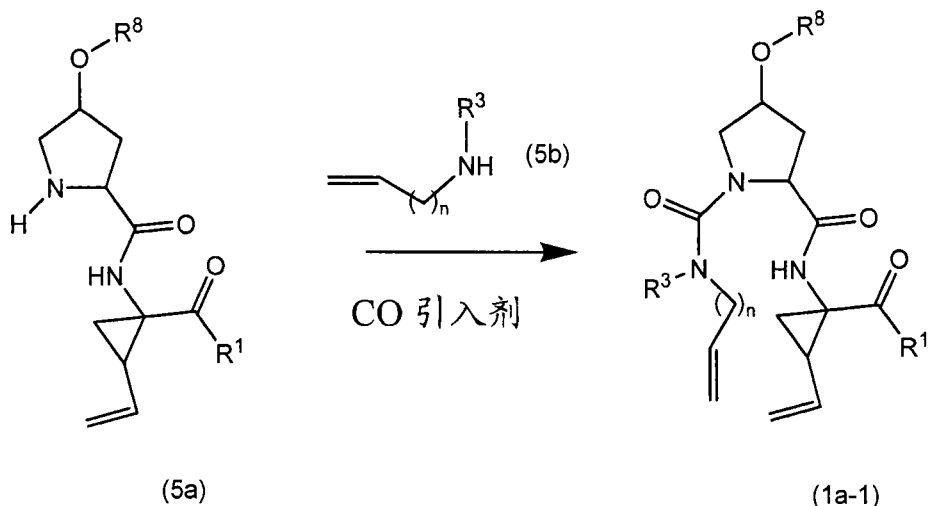
优选地, 将氨基保护基在下一个偶合步骤前被裂解。N-保护基的脱去可依据本领域已知方法进行。当使用 Boc 基团时, 选定方法是纯净的三氟乙酸或三氟乙酸的二氯甲烷溶液, 或 HCl 的二噁烷或乙酸乙酯溶液。然后, 所得的铵盐于偶合前被中和, 或者原位被碱性溶液中和, 所述碱性溶液例如为水性缓冲液, 或叔胺的二氯甲烷或乙腈或二甲基甲酰胺溶液。当使用 Fmoc 基团时, 选定试剂为哌啶或取代的哌啶的二甲基甲酰胺溶液, 但可使用任意仲胺。脱保护在 0°C 至室温之间的温度进行, 通常于约 15-25°C 或 20-22°C 进行。

可干扰结构单元的偶合反应的其它官能团也可被保护起来。例如, 羟基可作为苄基或取代苄基醚(例如 4-甲氧基苄基醚)、苯甲酰酯或取代苯甲酰酯(例如 4-硝基苯甲酰酯)被保护起来, 或用三烷基甲硅烷基(例如三甲基硅甲烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基)来保护。

其它氨基可由可被选择性裂解的保护基保护。例如, 当 Boc 用作  $\alpha$ -氨基保护基时, 以下侧链保护基是适宜的: 对甲苯磺酰基(甲苯磺酰基)部分可用于保护其它氨基; 苄基(Bn)醚可用于保护羟基; 苄基酯可用于保护其它羧基。或者当选择 Fmoc 用于  $\alpha$ -氨基保护时, 通常基于叔丁基的保护基是可接受的。例如, Boc 可用于其它氨基; 叔丁醚用于羟基; 叔丁酯用于其它羧基。

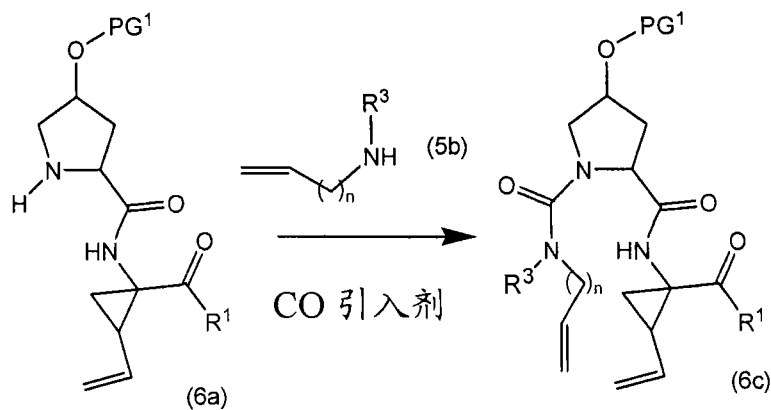
任何保护基都可于合成步骤的任意阶段被脱去, 但优选地, 将未参与反应步骤的任意官能团的保护基在大环构建完成后脱去。保护基的脱去可以由选定保护基要求的任何方式进行, 所述方式是本领域技术人员周知的。

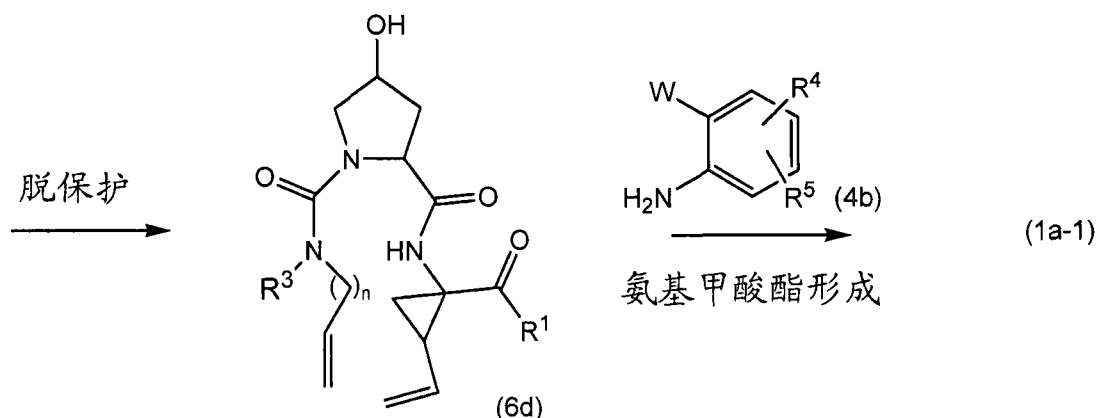
可使用脬形成反应，由在羰基引入剂存在下与烯胺(alkenamine) (5b)反应的中间体(5a)开始，制备其中 X 为 N 的式(1a)中间体，所述中间体由式(1a-1)表示，如以下反应流程概述。



羰基(CO)引入剂包括光气或光气衍生物，例如羰基二咪唑(CDI)等。在一个实施方案中，(5a)与 CO 引入剂在适宜的碱和溶剂(其可为上述酰胺形成反应中所用的碱和溶剂)存在下反应。此后，加入胺(5b)，由此得到如以上流程中的中间体(1a-1)。在一个具体的实施方案中，碱为碳酸氢盐(例如  $\text{NaHCO}_3$ )或叔胺(例如三乙胺等)，溶剂为醚或卤代烃，例如 THF、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$  等。使用类似反应条件的替代路线包括首先使 CO 引入剂与胺(5b)反应，然后将由此形成的中间体与(5a)反应。

或者，中间体(1a-1)可如下制备：

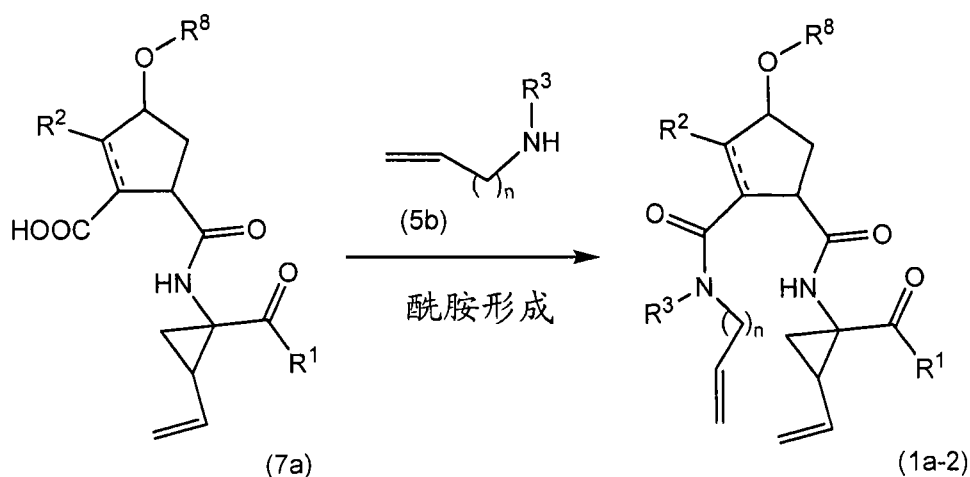




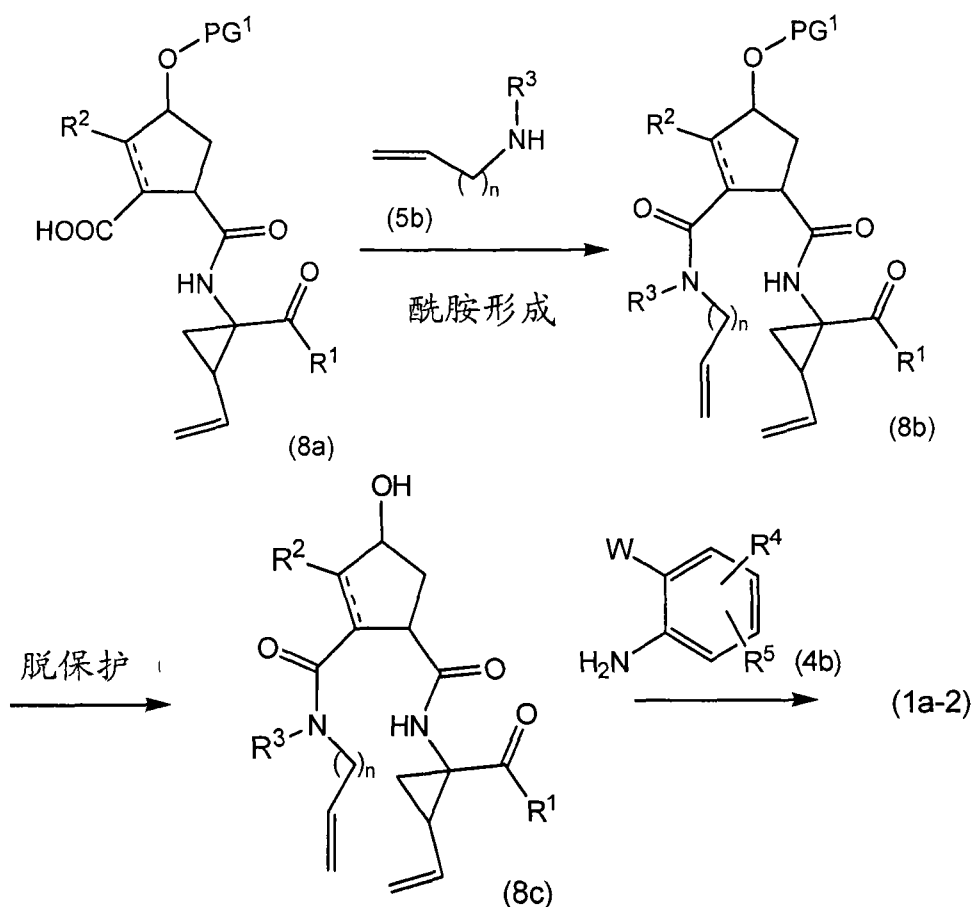
PG<sup>1</sup> 为 O-保护基, 其可为本文提及的任意基团, 特别是苯甲酰基或取代苯甲酰基, 例如 4-硝基苯甲酰基。在后一种情况下, 该保护基可通过与碱金属氢氧化物(LiOH、NaOH、KOH)反应而被脱去, 尤其是在 PG<sup>1</sup> 为 4-硝基苯甲酰基的情况下, 该基团可通过与 LiOH 在含水和水性有机溶剂(例如烷醇(甲醇、乙醇)和 THF)的水性介质中反应而被脱去。

在类似上述羰基引入剂存在下使中间体(6a)与(5b)反应, 该反应得到中间体(6c)。这些中间体(6c)被脱保护, 特别是使用以上提及的反应条件。如以上对(4a)与(4b)反应的描述使所得的醇(6d)与中间体(4b)在氨基甲酸酯形成反应中反应, 该反应得到中间体(1a-1)。

如以下反应流程所示, 使用制备酰胺的反应条件, 例如上述那些条件, 通过酰胺形成反应, 由与烯胺(5)反应的中间体(7a)开始, 可制备其中 X 为 C 的式(1a)中间体, 所述中间体由式(1a-2)表示。

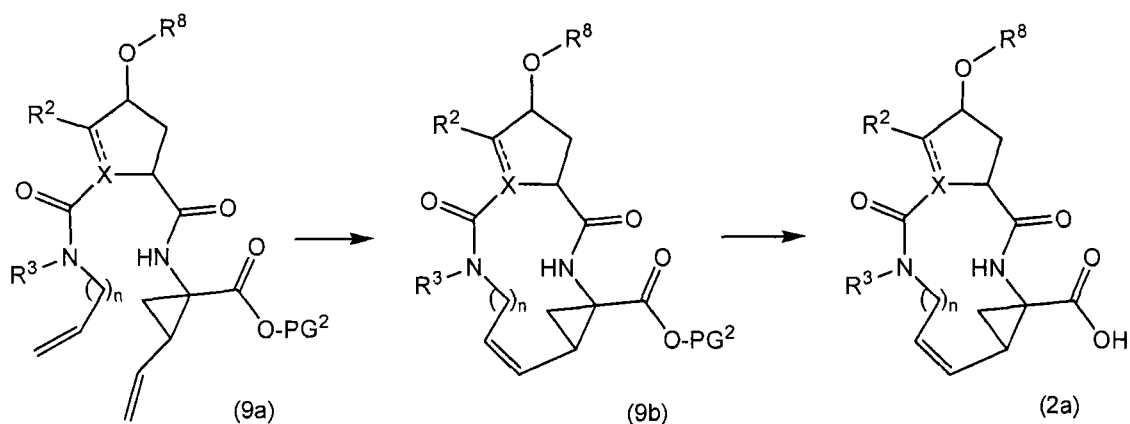


或者，中间体(1a-1)可如下制备：



$\text{PG}^1$  为如上所述的 O-保护基。可使用如上所述的相同反应条件：如上所述的酰胺形成反应、如在保护基描述中的  $\text{PG}^1$  脱去以及如在(4a)与苯胺(4b)反应中的  $\text{R}^8$  引入。

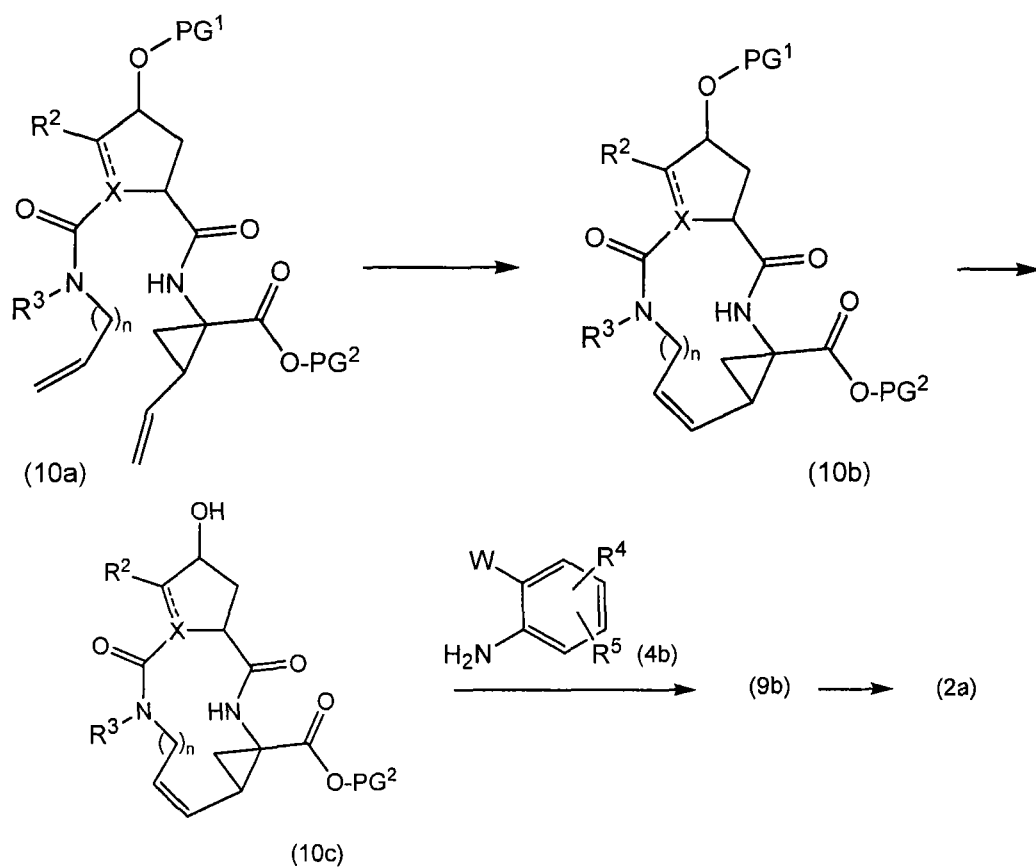
可如下制备式(2a)中间体：首先将开环酰胺(9a)环化成大环酯(9b)，大环酯(9b)又转化成中间体(2a)：





PG<sup>2</sup> 为羧基保护基, 例如, 以上提及的羧基保护基中的一个, 特别是 C<sub>1-4</sub> 烷基或苄基酯, 例如甲酯、乙酯或叔丁酯。由(9a)生成(9b)的反应是复分解反应, 按如上所述方法进行。如上所述脱去 PG<sup>2</sup>, 得到中间体(2a)。在 PG<sup>1</sup> 为 C<sub>1-4</sub> 烷基酯的情况下, 通过碱水解作用被脱去, 例如用在水性溶剂(例如 C<sub>1-4</sub> 烷醇/水混合物, 例如甲醇/水或乙醇/水)中的 NaOH 或优选 LiOH 脱去。苄基可通过催化性氢化脱去。

在替代的合成中, 中间体(2a)可如下制备:

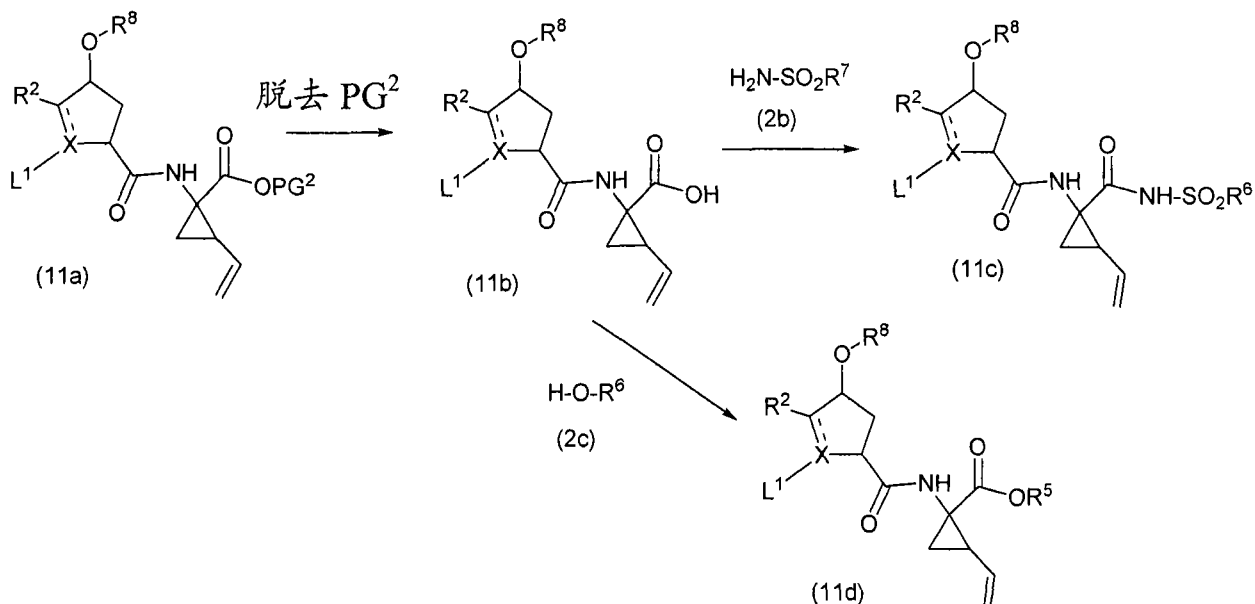


选择 PG<sup>1</sup> 基团, 使得其可选择地裂解更趋向于 PG<sup>2</sup>。PG<sup>2</sup> 可为例如甲酯或乙酯, 可通过用碱金属氢氧化物的水性介质溶液处理而被脱去, 在此情况下, PG<sup>1</sup> 例如为叔丁基或苄基。或者, PG<sup>2</sup> 可为可在弱酸条件下被脱去的叔丁酯, 或者 PG<sup>1</sup> 可为可用强酸或通过催化性氢化脱去的苄基酯, 在后两种情况下, PG<sup>1</sup> 例如为苯甲酸酯, 例如 4-硝基苯甲酸酯。

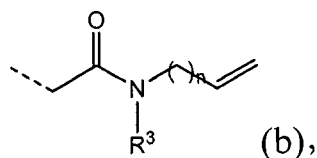
首先, 将中间体(10a)环化成大环酯(10b), 后者通过脱去 PG<sup>1</sup> 基团

而被脱保护,生成中间体(10c),再与苯胺(4b)反应,之后脱去羧基保护基  $PG^2$ 。环化、 $PG^1$  与  $PG^2$  的脱保护以及与(4b)的偶合如上所述。

如以下流程所阐明,  $R^1$  基团可在合成的任意阶段被引入,或者作为如上所述的最后一步被引入,或更早地在大环形成之前被引入:



在以上流程中,  $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $X$  和  $PG^2$  如上定义,  $L^1$  为 P3 基团



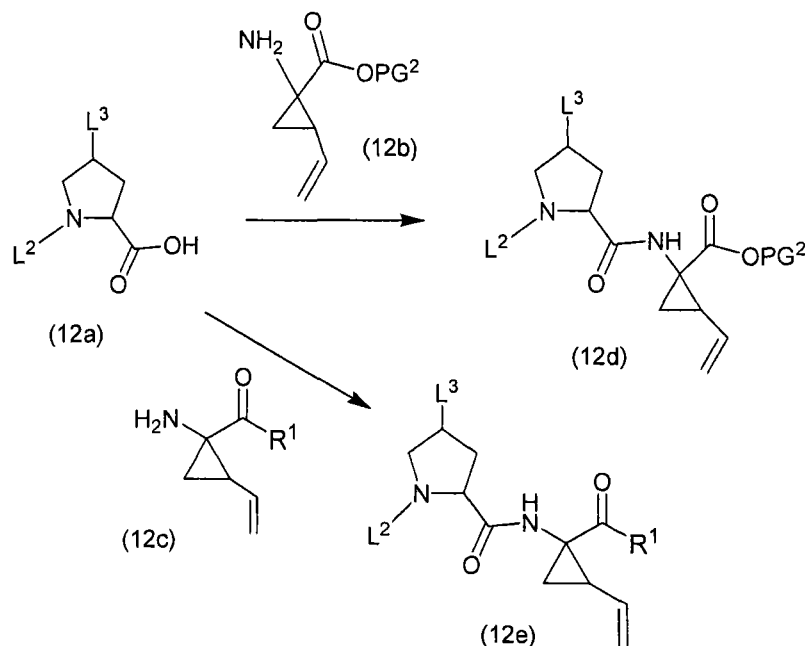
其中  $n$  和  $R^3$  如上定义,其中  $X$  为  $N$ ,  $L^1$  还可为  $N$ -保护基(如上定义的  $PG$ ),其中  $X$  为  $C$ ,  $L^1$  还可为基团  $-COOPG^{2a}$ ,其中基团  $PG^{2a}$  为类似于  $PG^2$  的羧基保护基,但其中  $PG^{2a}$  可选择地裂解更趋向于  $PG^2$ 。在一个实施方案中,  $PG^{2a}$  为叔丁基,而  $PG^2$  为甲基或乙基。

可如上所述的进一步加工中间体(11c)和(11d),其中  $L^1$  代表对应于中间体(1a)的基团(b)。

### P1 与 P2 结构单元的偶合

按照上述方法,使用酰胺形成反应将 P1 和 P2 结构单元连接起来。

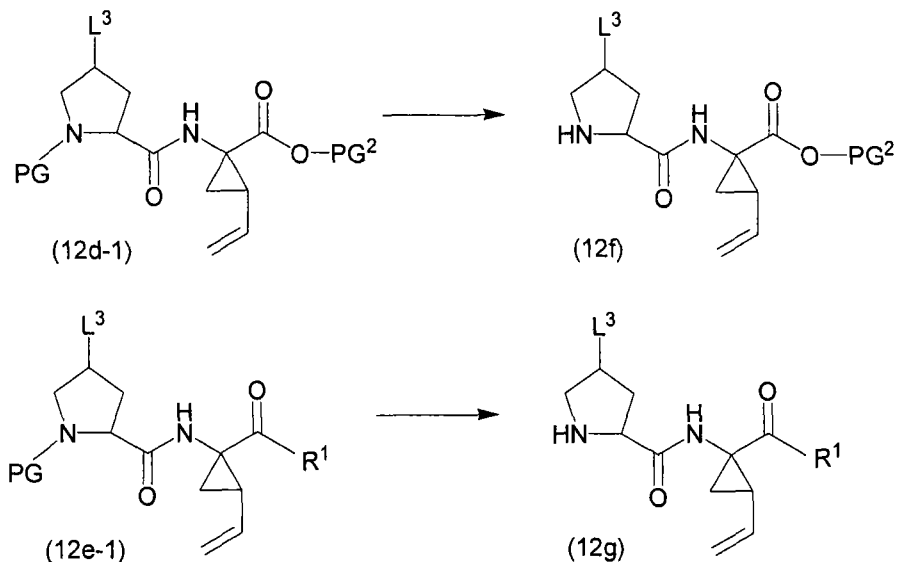
P1 结构单元可具有羧基保护基  $PG^2$  (如在(12b)中一样), 或者可以已连接至  $P1'$  基团(如在(12c)中一样)。  $L^2$  为如上所述的 N-保护基(PG)或基团(b)。  $L^3$  为如上所述的羟基、 $-OPG^1$  或基团 $-O-R^8$ 。其中, 在任意的以下反应流程中,  $L^3$  均为羟基, 在各反应步骤之前, 其可以作为基团 $-OPG^1$  被保护起来, 如果有需要, 随后脱保护, 回复为游离羟基官能团。类似于以上所述, 羟基官能团可转化成基团 $-O-R^8$ 。



在以上流程的步骤中, 环丙基氨基酸(12b)或(12c)按照上述方法偶合至  $P2$  结构单元(12a)的酸官能团, 形成酰胺键。得到中间体(12d)或(12e)。其中后者  $L^2$  为基团(b), 所获产物为  $P3-P2-P1$  顺序, 包含先前反应流程中的某些中间体(11c)或(11d)。使用适于所用保护基的条件脱去(12d)中的酸保护基, 接着如上所述与胺  $H_2N-SO_2R^7$  (2b)或与  $HOR^6$  (2c)偶合, 再次得到中间体(12e), 其中 $-COR^1$  为酰胺或酯基团。当  $L^2$  为 N-保护基时, 可将其脱去, 得到中间体(5a)或(6a)。在一个实施方案中, 该反应中的 PG 为 BOC 基团, 而  $PG^2$  为甲基或乙基。其中另外的  $L^3$  为羟基时, 原料(12a)为 Boc-L-羟脯氨酸。在一个具体的实施方案中, PG 为 BOC,  $PG^2$  为甲基或乙基,  $L^3$  为 $-O-R^8$ 。

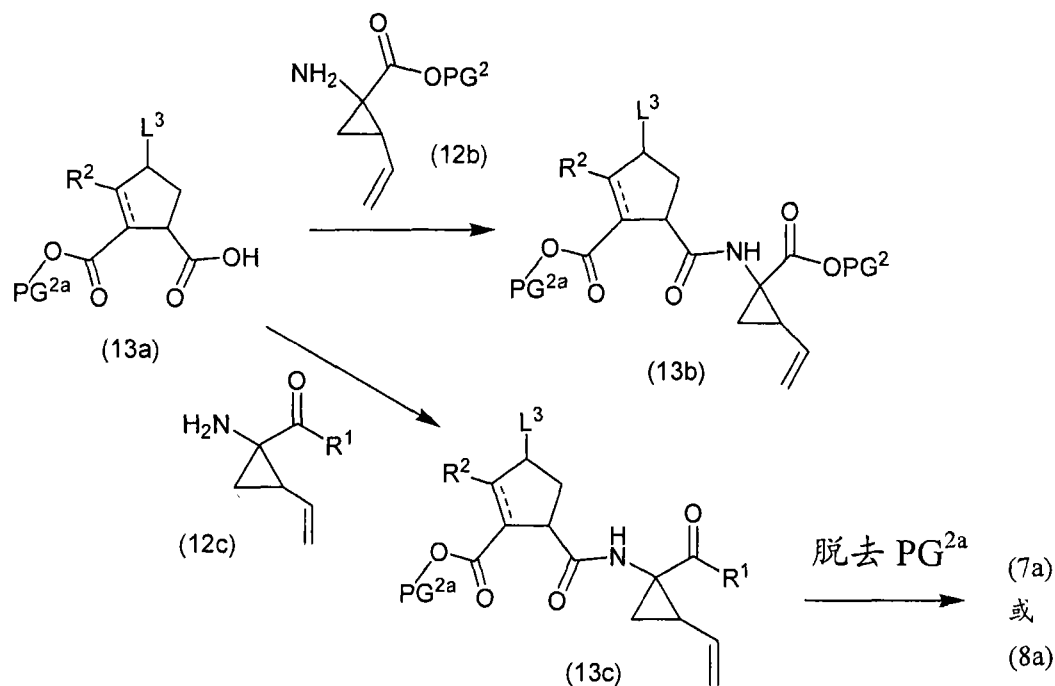
在一个实施方案中,  $L^2$  为基团(b), 这些反应涉及  $P1$  偶合至  $P2-P3$ , 这得到以上提及的中间体(1a-1)或(1a)。在另一个实施方案中,  $L^2$  为如

上所述的 N-保护基 PG，而偶合反应得到中间体(12d-1)或(12e-1)，其中的基团 PG 可使用以上提及的反应条件脱去，得到中间体(12-f)或相应地得到(12g)，其包括如上所述的中间体(5a)和(6a)：

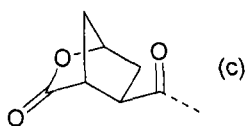


在一个实施方案中，以上流程中的基团 L<sup>3</sup> 代表基团-O-PG<sup>1</sup>，其可被引入到原料(12a)上，其中 L<sup>3</sup> 为羟基。在此情况下选择 PG<sup>1</sup>，使得其可选择性地裂解更趋向于是 PG 的 L<sup>2</sup>。

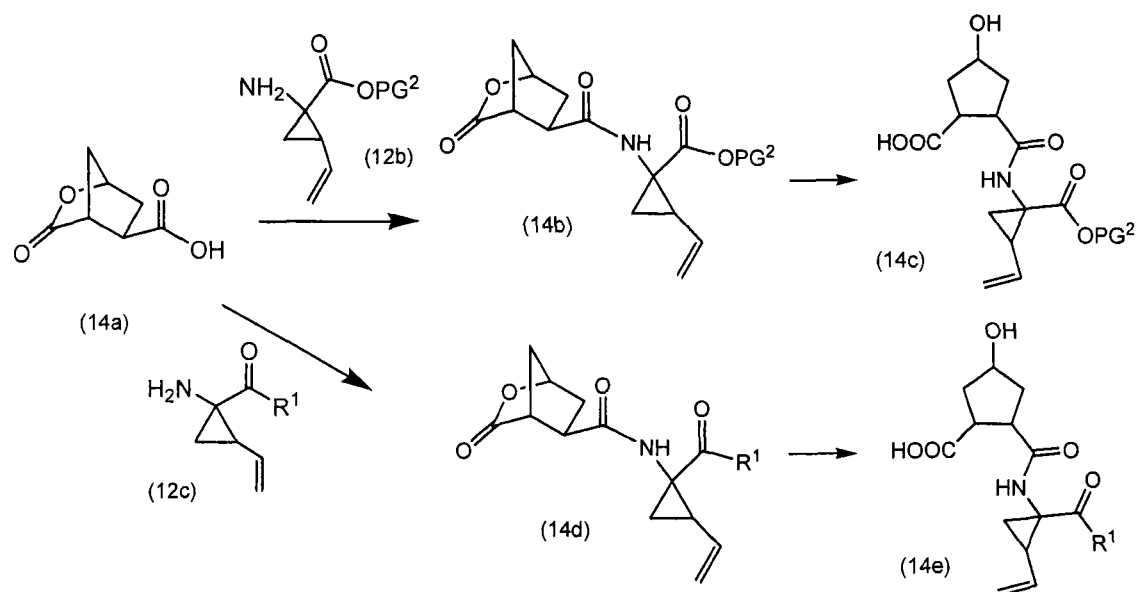
可如以下流程概述以类似方式将其中 X 为 C 的、其为环戊烷或环戊烯衍生物的 P2 结构单元连接至 P1 结构单元，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、PG<sup>2</sup> 和 PG<sup>2a</sup> 为羧基保护基。典型地选择 PG<sup>2a</sup>，使得其可选择地裂解更趋向于基团 PG<sup>2</sup>。脱去(13c)中的 PG<sup>2a</sup> 基团得到中间体(7a)或(8a)，其可与如上所述的(5b)反应。



在一个具体的实施方案中，其中 X 为 C，R<sup>2</sup> 为 H，其中 X 及带有 R<sup>2</sup> 的碳通过单键连接(P2 为环戊烷部分)，PG<sup>2a</sup> 和 L<sup>3</sup> 一起形成键，P2 结构单元由下式代表：



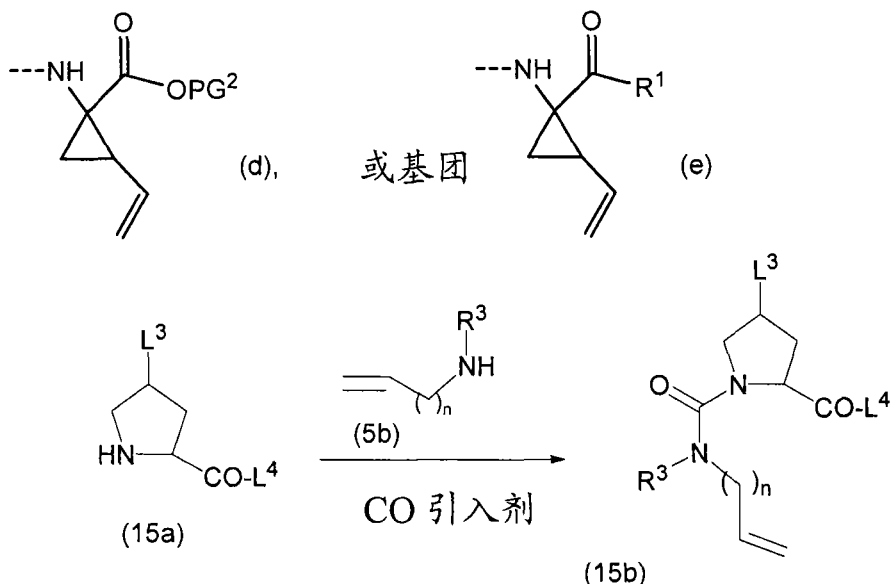
类似于以上所述使双环酸(14a)与(12b)或(12c)反应，分别得到(14b)和(14c)，其中内酯环被打开，得到中间体(14c)和(14e)。内酯可使用酯水解方法开环，例如使用以上对(9b)中 PG<sup>1</sup> 基团的碱性脱去所描述的反应条件，特别是使用碱性条件，例如碱金属氢氧化物，例如 NaOH、KOH，尤其是 LiOH。



中间体(14c)和(14e)可如下文所述进一步加工。

### P3 与 P2 结构单元的偶合

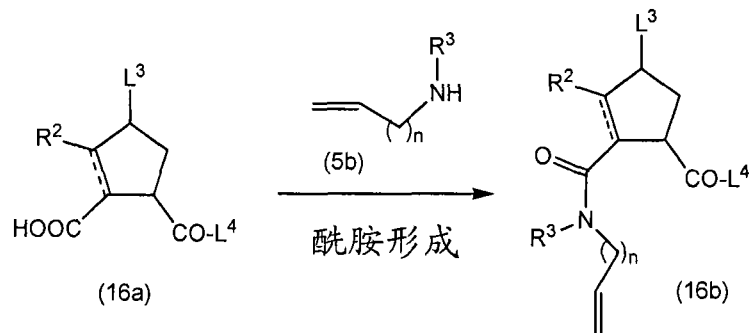
对于具有吡咯烷部分的 P2 结构单元，按照以上对(5a)和(5b)偶合描述的方法使用脲形成反应连接 P3 和 P2 或 P3 和 P2-P1 结构单元。用于偶合具有吡咯烷部分的 P2 单元的通用方法见以下反应流程，其中， $L^3$  如上所述， $L^4$  为基团-O-PG<sup>2</sup>、基团



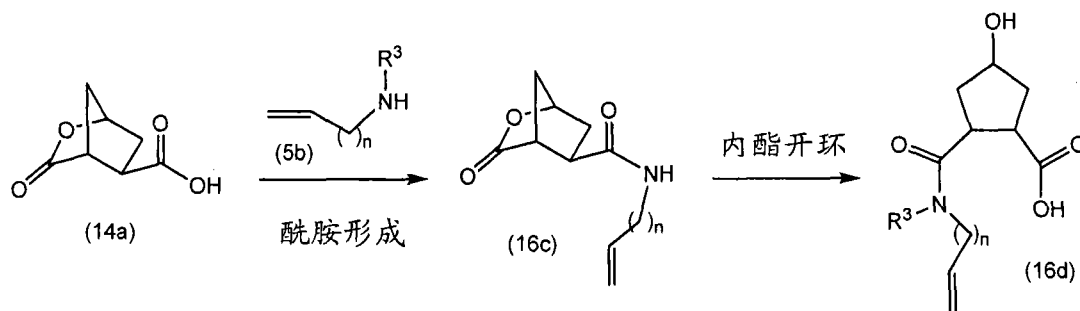
在一个实施方案中，(15a)中的  $L^4$  为基团-O-PG<sup>2</sup>，可将 PG<sup>2</sup> 基团脱去，所得的酸与环丙基氨基酸(12a)或(12b)偶合，得到中间体(12d)或

(12e), 其中  $L^2$  为基团(d)或(e)。

用于将 P3 单元与 P2 单元或与 P2-P1 单元(其中 P2 为环戊烷或环戊烯)偶合的通用方法见以下流程。 $L^3$  和  $L^4$  如上所述。



在一个具体的实施方案中,  $L^3$  和  $L^4$  可一起形成如(14a)中的内酯桥, 且 P3 单元与 P2 单元的偶合如下:



在酰胺形成反应中使双环内酯(14a)与(5b)反应, 得到酰胺(16c), 其中内酯桥被打开生成(16d)。酰胺形成和内酯开环反应的反应条件如上文或下文所述。中间体(16d)又可如上所述偶合至 P1 基团。

以上两个流程中的反应使用如上对(5a)、(7a)或(8a)与(5b)的反应以及尤其是以上对应于如上所述(5a)、(7a)或(8a)与(5b)的反应的其中  $L^4$  为基团(d)或(e)的的反应的描述相同的方法进行。

式(I)化合物制备中所用的结构单元 P1、P1'、P2 和 P3 可由本领域已知的中间体开始制备。这些合成有许多详述于下文。

首先可制备单个结构单元, 随后偶合在一起, 或者可将结构单元的前体偶合在一起, 并在之后阶段改性成为期望的分子组成。

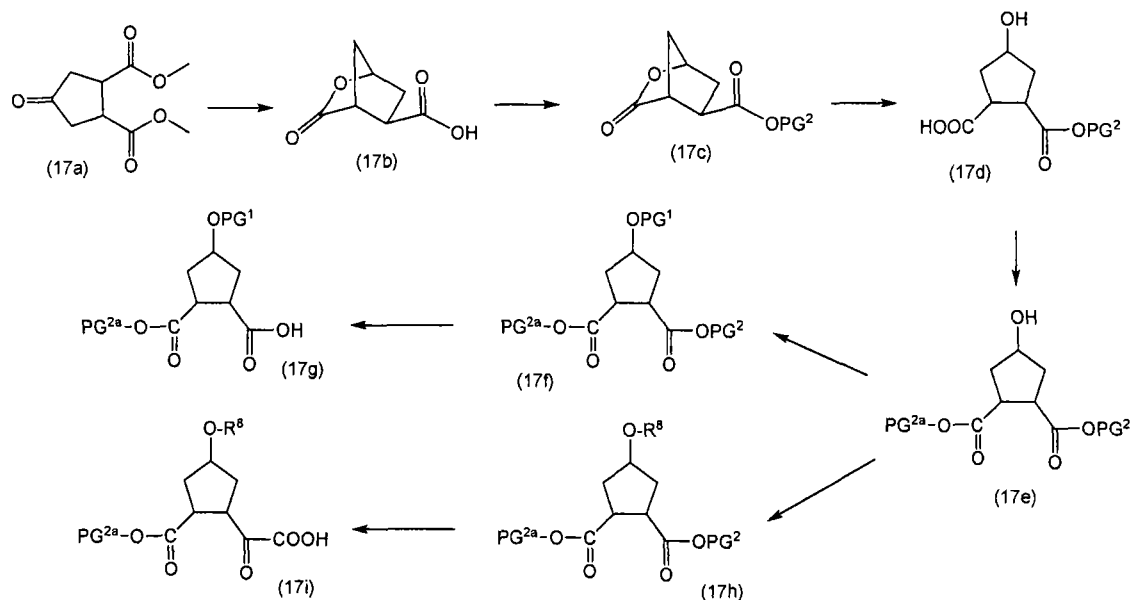
可以对各个结构单元中的官能团进行保护, 以避免副反应。

## P2 结构单元的合成

P2 结构单元含吡咯烷、环戊烷或环戊烯部分(被基团 $-O-R^8$ 取代)。

含吡咯烷部分的 P2 结构单元可由市售的羟脯氨酸衍生。

含环戊烷环的 P2 结构单元的制备可如以下流程所示进行。



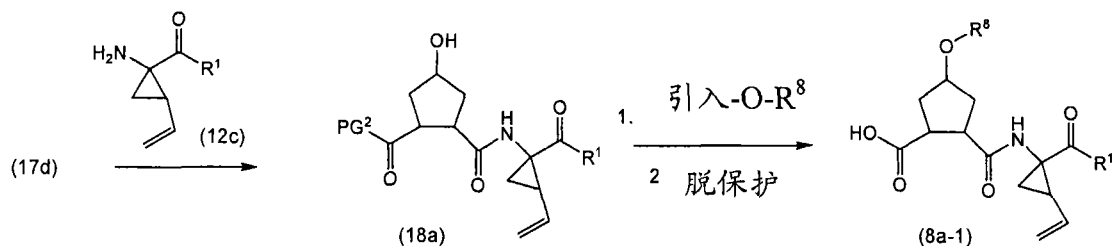
如 Rosenquist 等, 载于 *Acta Chem. Scand.* 46 (1992) 1127-1129 所述, 可由例如 3,4-双(甲氧基-羰基)-环戊酮(17a)制备双环酸(17b)。该方法的第一个步骤涉及用在溶剂如甲醇中的还原剂如硼氢化钠还原酮基, 接着水解酯, 最后使用内酯形成方法、尤其是通过使用在弱碱如吡啶存在下的乙酸酐闭环成双环内酯(17b)。然后可通过引入适宜的羧基保护基, 例如如上所述的基团  $PG^2$ , 由此提供双环酯(17c), 对(17b)中的羧酸官能团予以保护。基团  $PG^2$  特别是酸不稳定的, 例如叔丁基, 并例如通过在 Lewis 酸存在下用异丁烯处理或在溶剂如二氯甲烷中的碱如叔胺(如二甲氨基吡啶或三乙胺)存在下用二碳酸二叔丁酯处理而引入。(17c)的内酯开环使用上述反应条件, 尤其是与氢氧化锂反应, 得到酸(17d), 其可进一步用于与 P1 结构单元的偶合反应。(17d)中的游离酸也可被保护起来, 优选地用酸保护基  $PG^{2a}$  进行保护, 其可选择性地裂解更趋向于  $PG^2$ , 且羟基官能团可转化成基团 $-OPG^1$ 或基团 $-O-R^8$ 。基团  $PG^2$  脱去时得到的产物为中间体(17g)和(17i), 其对应于以上所述的中间体(13a)或(16a)。

可按以上反应顺序拆分各中间体制备具有特定立体化学的中间

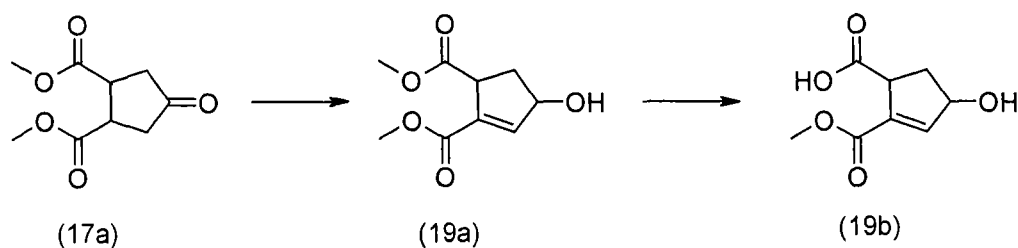


体。例如, (17b)可按照本领域已知方法拆分, 例如, 通过与旋光性碱的盐形成作用或通过手性色谱法拆分, 并可如上所述进一步处理产生的立体异构体。(17d)中的 OH 和 COOH 基团在顺位。可通过在引入 OPG<sup>1</sup> 或 O-R<sup>8</sup> 的反应中使用反转立体化学的特定试剂反转带有 OH 官能团的碳处的立体化学, 例如通过应用 Mitsunobu 反应, 制备反式类似物。

在一个实施方案中, 使用相同的条件将中间体(17d)偶合至 P1 单元(12b)或(12c), 该偶合反应对应于(13a)或(16a)与相同 P1 单元的偶合。随后引入如上所述的-O-R<sup>8</sup>-取代基, 接着脱去酸保护基 PG<sup>2</sup>, 得到中间体(8a-1), 其为中间体(7a)的一小类或中间体(16a)的一部分。PG<sup>2</sup> 脱去的反应产物可进一步偶合至 P3 结构单元。在一个实施方案中, (17d)中的 PG<sup>2</sup> 为叔丁基, 其可于酸性条件下例如用三氟乙酸脱去。

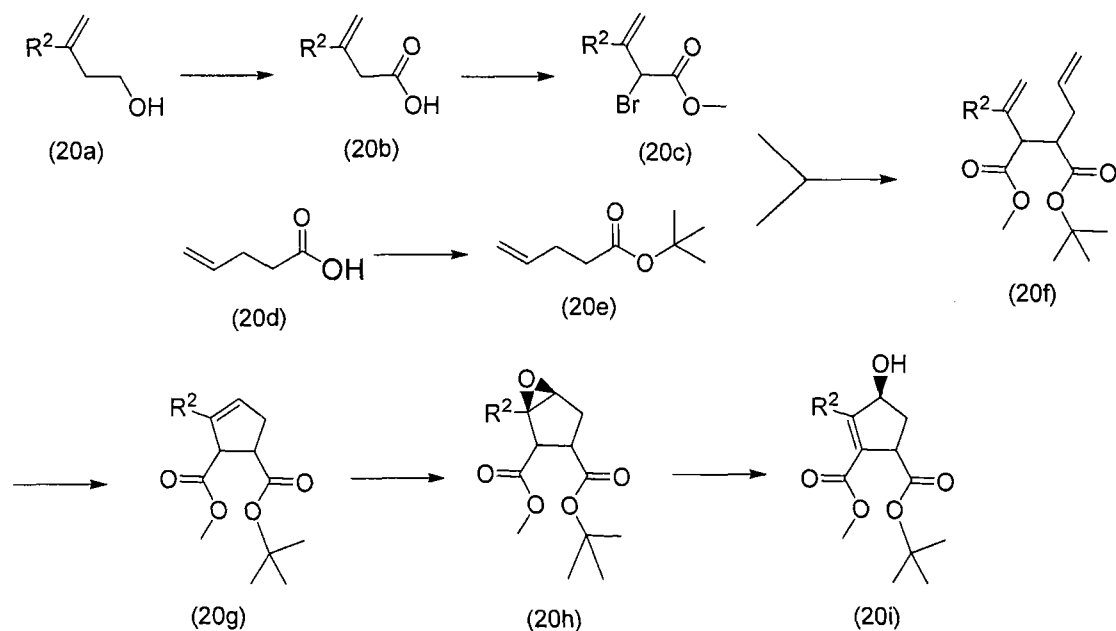


不饱和 P2 结构单元, 即环戊烯环, 可如以下流程所示制备。



如 Dolby 等, 载于 J. Org. Chem. 36 (1971) 1277-1285 所述进行 3,4-双(甲氧基羰基)环戊酮(17a)的溴化消除反应, 接着用还原剂如硼氢化钠还原酮官能团, 得到环戊烯醇(19a)。使用例如在溶剂如二噁烷与水的混合物中的氢氧化锂选择性酯水解得到羟基取代的单酯环戊烯醇(19b)。

可如以下流程所示制备其中 R<sup>2</sup> 也可不为氢的不饱和 P2 结构单元。



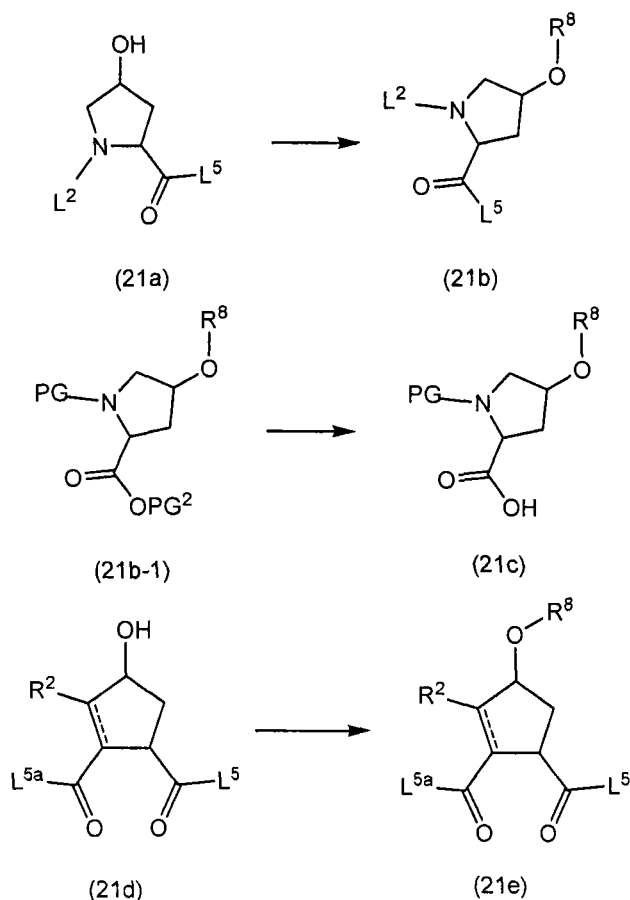
市售的 3-甲基-3-丁烯-1-醇(20a)的氧化, 尤其是通过氧化剂如氯铬酸吡啶鎓, 得到(20b), 其转化成对应的甲酯, 例如通过用乙酰氯的甲醇溶液处理, 接着与溴进行溴化反应, 得到 $\alpha$ -溴酯(20c)。然后, 后者可与通过酯形成反应由(20d)获得的烯酯(20e)缩合。(20e)中的酯优选为叔丁酯, 其可从对应的市售酸(20d)制备, 例如通过在碱如二甲氨基吡啶存在下用二碳酸二叔丁酯处理。中间体(20e)用在溶剂如四氢呋喃中的碱如二异丙基氨基锂处理, 并与(20c)反应, 得到烯基二酯(20f)。如上所述通过烯炔复分解反应进行的(20f)的环化得到环戊烯衍生物(20g)。(20g)的立体有选择性环氧化反应可使用 Jacobsen 不对称环氧化法进行, 得到环氧化物(20h)。最后, 在碱性条件下, 例如通过加入碱, 特别是 DBN (1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯), 环氧化物开环反应得到醇(20i)。任选地, 可还原中间体(20i)的双键, 例如通过使用催化剂如披钨碳的催化性氢化, 得到对应的环戊烷化合物。叔丁酯可被脱去, 得到相应的酸, 其随后被偶合至 P1 结构单元。

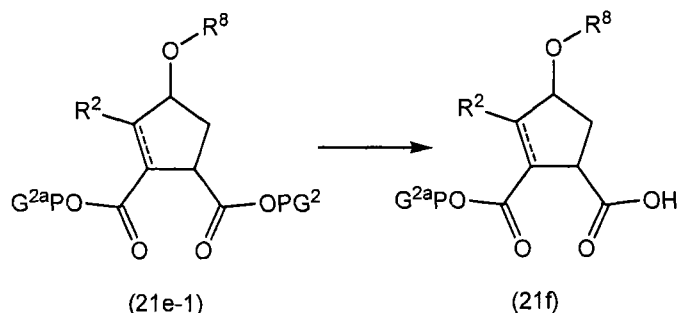
根据本发明,  $-O-R^8$  基团可于化合物合成的任意便利阶段引入吡咯烷、环戊烷或环戊烯环上。一种方法是首先将 $-O-R^8$ 基团引入所述环, 随后加入其它所需的结构单元, 即 P1 (任选地具有 P1'尾)和 P3, 接着进行大环形成。另一种方法是将不带有 $-O-R^8$ 取代基的结构单元

P2 与各个 P1 和 P3 偶合，并在大环形成之前或之后加入-O-R<sup>8</sup> 基团。在后一方法中，P2 部分具有羟基，其可被羟基保护基 PG<sup>1</sup> 保护起来。

可类似于以上对由(4a)开始的(I)合成的描述，通过使羟基取代的中间体(21a)或(21b)与中间体(4b)反应，将 R<sup>8</sup> 基团引入到结构单元 P2 上。这些反应由以下流程代表，其中 L<sup>2</sup> 如上所述，L<sup>5</sup> 和 L<sup>5a</sup> 各自独立地代表羟基、羧基保护基-OPG<sup>2</sup> 或-OPG<sup>2a</sup>，或者 L<sup>5</sup> 也可代表 P1 基团，例如如上所述的基团(d)或(e)，或者 L<sup>5a</sup> 也可代表 P3 基团，例如如上所述的基团(b)。基团 PG<sup>2</sup> 和 PG<sup>2a</sup> 如上所述。当基团 L<sup>5</sup> 和 L<sup>5a</sup> 为 PG<sup>2</sup> 或 PG<sup>2a</sup> 时，可选择它们，使得各基团可选择性地裂解更趋向于另一个。例如，L<sup>5</sup> 和 L<sup>5a</sup> 中的一个可为甲基或乙基，而另一个可为苄基或叔丁基。

在(21a)的一个实施方案中，L<sup>2</sup> 为 PG，L<sup>5</sup> 为-OPG<sup>2</sup>，或者在(21d)中，L<sup>5a</sup> 为-OPG<sup>2</sup>，L<sup>5</sup> 为-OPG<sup>2</sup>，并如上所述脱去 PG<sup>2</sup> 基团。





在另一个实施方案中，基团  $L^2$  为 BOC， $L^5$  为羟基，原料(21a)为市售的 BOC-羧脯氨酸或其任意其它立体异构形式，例如 BOC-L-羧脯氨酸，尤其是后者的反式异构体。当(21b)中的  $L^5$  为羧基-保护基时，其可按照上述方法被脱去，生成(21c)。在又一个实施方案中，(21b-1)中的 PG 为 Boc，而  $PG^2$  为低级烷基酯，尤其是甲基酯或乙基酯。后一种酯水解成酸可通过标准方法(例如酸水解)用盐酸的甲醇溶液或用碱金属氢氧化物如 NaOH、尤其是 LiOH 来进行。在另一个实施方案中，羟基取代的环戊烷或环戊烯类似物(21d)转化成(21e)，其在  $L^5$  和  $L^{5a}$  为  $-OPG^2$  或  $-OPG^{2a}$  时可通过脱去基团  $PG^2$  转化成对应的酸(21f)。脱去(21e-1)中的  $PG^{2a}$  得到类似的中间体。

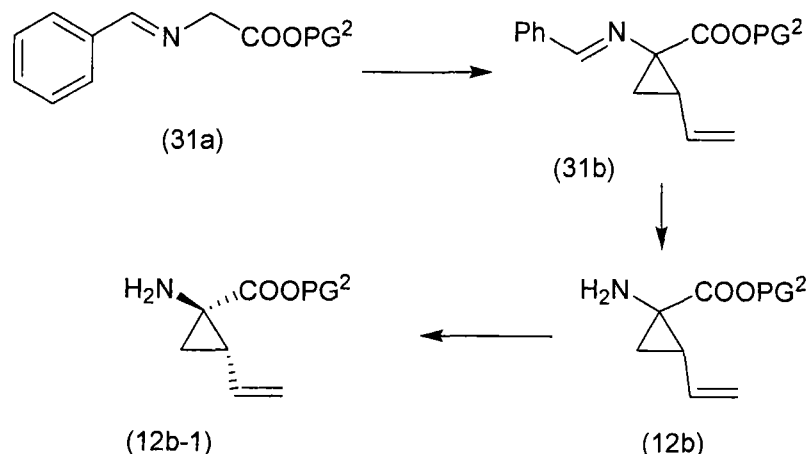
可使用本领域已知方法制备为苯胺衍生物的中间体(4b)。

可进一步官能化本文描述的苯胺，其或者为本身，或者掺入到式(I)化合物或本文提及的任意中间体中的基团  $-OR^8$  中的吡咯烷、环戊烷或环戊烯部分上。卤素基团可被  $C_{1-6}$  烷氧基或杂芳基取代。用于这些反应的优选卤素为氟。通常该类芳族取代反应在碱(例如碱金属烷基或醇盐(例如丁基锂、甲醇钠或乙醇钠))存在下或在反应惰性溶剂(如双极性非质子溶剂(DMA、DMF、DMSO、HMPT 等))、卤代烃(二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷)或醚(THF、二噁烷)中以及在某些情况下在醇(例如甲醇和乙醇)中进行。可使用标准方法将硝基还原成氨基。杂环基取代的苯胺也可通过构建杂环制备，例如由苯胺或被酰胺或硫代酰胺基团进一步取代的前体硝基类似物制备。后者可通过与  $\alpha$ -溴酮缩合转化成噻唑部分。

### P1 结构单元的合成

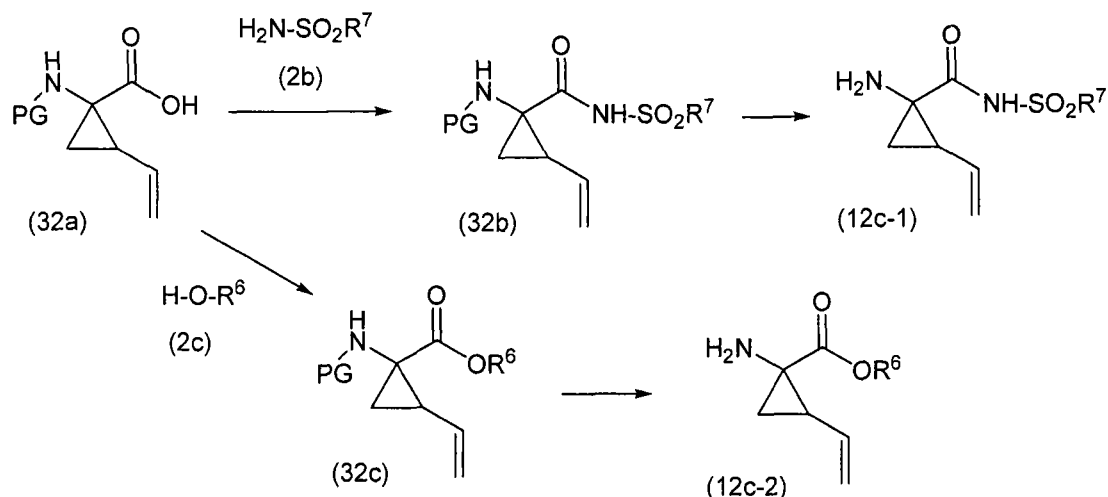
在 P1 片段制备中使用的环丙烷氨基酸是市售的，或者可使用本领域已知的方法制备。

具体地说，氨基-乙烯基-环丙基乙酯(12b)可根据 WO 00/09543 中所描述的方法获得，或者如以下流程中所阐明的获得，其中 PG<sup>2</sup> 为如上所述的羧基保护基：



在碱存在下，用 1,4-二卤代-丁烯处理市售或容易获得的亚胺(31a)得到(31b)，(31b)在水解后得到环丙基氨基酸(12b)，其具有对羧基为顺式的烯丙基取代基。拆分对映体混合物(12b)得到(12b-1)。拆分使用本领域已知的方法进行，例如酶分离；用手性酸结晶；或化学衍生化；或通过手性柱色谱。中间体(12b)或(12b-1)可如上所述偶合至适宜的 P2 衍生物。

可通过在用于酯或酰胺形成的标准条件下，使氨基酸(32a)分别与适宜的醇或胺反应，制备用于制备通式(I)化合物的 P1 结构单元，其中 R<sup>1</sup> 为 -OR<sup>6</sup> 或 -NH-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>。如以下流程所概述，环丙基氨基酸(32a)通过引入 N-保护基 PG 制备，脱去 PG<sup>2</sup>，并将氨基酸(32a)转化成酰胺(12c-1)或酯(12c-2)，它们是中间体(12c)的子群，其中 PG 如上所述。



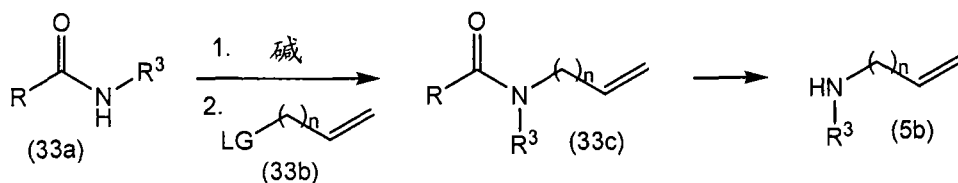
(32a)与胺(2b)的反应为酰胺形成法。与(2c)的类似反应为酯形成反应。两者皆可按照上文所述方法进行。该反应生成中间体(32b)或(32c)，通过例如上述那些标准方法由其中脱去氨基保护基。这又得到所需的中间体(12c-1)。原料(32a)可通过首先引入N-保护基PG并随后脱去基团PG<sup>2</sup>由上述中间体(12b)制备。

在一个实施方案中，(32a)与(2b)的反应如下进行：用在溶剂如THF中的偶联剂如N,N'-羰基-二咪唑(CDI)等处理氨基酸，接着在碱如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)存在下与(2b)反应。或者，可在碱如二异丙基乙胺存在下用(2b)处理氨基酸，接着用偶联剂如六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷-1-基磷(市售为PyBOP®)处理，以实现磺酰胺基团的引入。

中间体(12c-1)或(12c-2)又可如上所述偶合至适宜的脯氨酸、环戊烷或环戊烯衍生物。

### P3 结构单元的合成

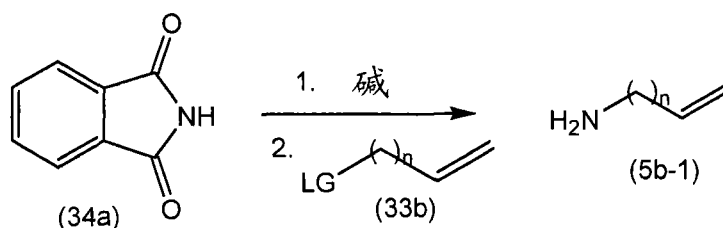
P3 结构单元是市售的，或者可根据本领域技术人员已知的方法制备。这些方法中的一种示于以下流程中，使用单酰化胺，例如三氟乙酰胺，或Boc-保护的胺。



在以上流程中，R 与 CO 基团一起形成 N-保护基，特别地，R 为叔丁氧基、三氟甲基；R<sup>3</sup> 和 n 如上定义，LG 为离去基团，特别是卤素，例如氯或溴。

用强碱如氢氧化钠处理单酰化胺(33a)，随后与试剂 LG-C<sub>5-8</sub> 烯基(33b)、特别是卤素 C<sub>5-8</sub> 烯基反应，形成对应的受保护胺(33c)。(33c) 脱保护得到(5b)，其为结构单元 P3。脱保护依官能团 R 而定，因此如果 R 为叔丁氧基，则对应 Boc-保护的胺的脱保护可用酸处理如三氟乙酸完成。或者，当 R 为例如三氟甲基时，R 基团的脱去用碱如氢氧化钠完成。

以下流程阐明了制备 P3 结构单元的又一种方法，即 C<sub>5-8</sub> 烯基伯胺的 Gabriel 合成，其可如下进行：用碱如 NaOH 或 KOH 处理邻苯二甲酰亚胺(34a)，并用如上所述的(33b)处理，接着水解中间体 N-烯基亚酰胺，得到 C<sub>5-8</sub> 烯基伯胺(5b-1)。



在以上流程中，n 如上定义。

式(I)化合物可按照本领域已知的官能团转换反应互相转化。例如，氨基可被 N-烷基化，硝基被还原成氨基，一种卤素原子可被交换成另一种卤素。

式(I)化合物可按照本领域已知的将三价氮转化成其 N-氧化物形式的方法转化成对应的 N-氧化物形式。所述 N-氧化反应通常可通过使式(I)的原料与适宜的有机或无机过氧化物反应而进行。适宜的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物，例如过氧化钠、过氧化钾；适宜的有机过氧化物可包括过氧酸，例如苯碳过氧

酸或卤素取代的苯碳过氧酸，例如 3-氯过氧苯甲酸，过氧基链烷酸，例如过氧乙酸，烷基过氧化氢，例如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂为例如水、低级醇如乙醇等、烃如甲苯、酮如 2-丁酮、卤代烃如二氯甲烷，及这些溶剂的混合物。

式(I)化合物的纯立体化学异构形式可通过应用本领域已知的方法获得。非对映体可通过物理方法分离，例如选择性结晶和色谱技术，例如逆流分布法、液相色谱法等。

式(I)化合物可作为对映体的外消旋混合物获得，外消旋混合物可按照本领域已知的拆分方法彼此分离。足够碱性或酸性的式(I)的外消旋化合物可通过分别与适宜的手性酸、对应的手性碱反应转化成相应的非对映盐形式。所述非对映盐形式随后例如通过选择性或分级结晶分离，对映体通过碱或酸由其中释放。分离式(I)化合物的对映体形式的替代方式包括液相色谱法，尤其是使用手性固定相的液相色谱法。所述纯立体化学异构形式也可由适宜原料的对应纯立体化学异构形式衍生，前提条件是反应立体有择地发生。优选地，如果期望特定的立体异构体，则所述化合物可通过立体有择性制备方法合成。这些方法可有利地使用对映体纯的原料。

另一方面，本发明涉及药物组合物，包含治疗有效量的本文所述式(I)化合物，或如本文所述的式(I)化合物的任意子群的化合物，及药学上可接受的载体。本案中的治疗有效量是在感染受试者或面临感染风险的受试者中足以预防性地对抗、稳定或降低病毒感染、尤其是 HCV 病毒感染的量。又一方面，本发明涉及制备如本文所述的药物组合物的方法，该方法包括将药学上可接受的载体与如本文所述的治疗有效量的式(I)化合物或如本文所述的式(I)化合物的任意子群的化合物均匀混合。

因此，本发明化合物或其任意子群可配制成多种用于给药目的的药物形式。通常用于系统给予药物的所有组合物都可被称为适宜的组合物。为制备本发明的药物组合物，将作为活性成分的有效量的具体



化合物(任选是加成盐形式或金属络合物)与药学上可接受的载体组合均匀混合,所述载体可根据预期给药的制剂形式采用各种各样的形式。这些药物组合物期望是特别适于口、直肠、经皮给药或胃肠外注射的单位剂型。例如,在制备口服剂型的组合物时,可使用任意通常的药物介质,例如就口服液体制剂如混悬液、糖浆剂、酞剂、乳剂和溶液剂而言为水、乙二醇、油、醇等;或就粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂而言为固态载体,如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。片剂和胶囊剂由于它们易于给药而代表了最有利的口服单位剂型,在此情况下,显然使用固态药物载体。对于肠胃外组合物,载体通常包含至少大部分的无菌水,但也可含有其它例如有助于溶解性的成分。例如可制备其中载体包含盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合物的注射用溶液。还可制备注射用混悬液,在此情况下可使用适宜的液体载体、悬浮剂等。还包括固态形式的制剂,预期其在临使用前被转变为液态形式的制剂。在适于经皮给药的组合物中,载体任选地包含渗透增强剂和/或适宜的润湿剂,任选地与少量任意性质的适宜添加剂合并,所述添加剂不会对皮肤造成明显的有害作用。

本发明的化合物还可经由口吸入或吹入、利用本领域用于经该方式给药的方法和制剂给药。因此,一般来说,本发明化合物可以溶液剂、混悬液或干粉剂、优选溶液形式给予肺部。开发用于经口吸入或吹入传送溶液剂、混悬液或干粉剂的任意系统都适用于本发明化合物的给药。

因此,本发明还提供适用于通过口吸入或吹入给药的药物组合物,包含式(I)化合物和药学上可接受的载体。优选地,本发明化合物经吸入喷雾或雾化剂量的溶液剂给药。

尤其有利的是将前述药物组合物配制成易于给药和均一剂量的单位剂型。本文所用的单位剂型是指适合作为单位剂型的物理独立单位,各单位含经计算连同需要的药物载体一起产生预期疗效的预定量的活性成分。这些单位剂型的实例为片剂(包括带刻痕片剂或包衣片

剂)、胶囊剂、丸剂、栓剂、粉袋、薄片、注射用溶液剂或混悬液等,及其独立的多剂(segragated multiple)。

式(I)化合物显示出抗病毒特性。可使用本发明的化合物与方法治疗的病毒感染及其相关疾病包括那些由 HCV 及其它致病性黄病毒(例如黄热病病毒(Yellow fever virus)、登革热病毒(Dengue fever virus) (1-4型)、圣路易脑炎病毒(St. Louis encephalitis virus)、日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus)、墨莱溪谷脑炎病毒(Murray valley encephalitis virus)、西尼罗河病毒(West Nile virus)和库宁病毒(Kunjin virus))引起的感染。与 HCV 相关的疾病包括进行性肝纤维化、导致肝硬化的炎症和坏死、终末期肝病和 HCC; 对于其它致病性黄病毒,引起的疾病包括黄热病、登革热、出血热和脑炎。而且,本发明化合物中有许多具有抗 HCV 突变株的活性。另外,许多本发明化合物显示出有利的药物动力学谱,并在生物利用度方面具有有吸引力的特性,包括可接受的半衰期、AUC (曲线下面积)和峰值,以及没有不利的现象,例如起效不够快和组织滞留。

基于 Lohmann 等, (1999) Science 285:110-113, 并带有 Krieger 等, (2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 描述并还例举于实施例部分的其它修改, 在细胞 HCV 复制子系统中测试式(I)化合物对抗 HCV 的体外抗病毒活性。尽管该模型不是 HCV 的完整感染模型, 但其被广泛视为目前可用的最强且有效的自主 HCV RNA 复制模型。在该细胞模型中表现出抗 HCV 活性的化合物被看作是进一步开发用于治疗哺乳动物的 HCV 感染的候选药物。要认识到的是, 重要之处在于区分明确干扰 HCV 功能的化合物和那些在 HCV 复制子模型中发挥细胞毒性或细胞抑制效应并因此引起 HCV RNA 或连接的报告酶浓度降低的化合物。使用荧光氧还染料如刃天青, 基于例如线粒体酶活性评价细胞的细胞毒性的测定是本领域已知的。此外, 存在用于评价连接的报告基因活性(例如萤火虫萤光素酶)的非选择性抑制的细胞逆筛选(counter screen)。可通过用其表达取决于组成型活性基因启动子的萤

光素酶报告基因稳定转染装备适宜的细胞类型，这些细胞可用作消除非选择性抑制剂的逆筛选。

由于它们的抗病毒特性，特别是它们的抗 HCV 特性，式(I)化合物或其任意子群、它们的前体药物、*N*-氧化物、加成盐、季铵、金属络合物和立体化学异构形式可用于治疗遭受病毒感染、尤其是 HCV 感染的个体，并可用于预防这些感染。通常，本发明化合物可用于治疗感染病毒、尤其是黄病毒如 HCV 的温血动物。

因此，本发明的化合物或其任意子群可用作药物。所述作为药物的用途或治疗方法包括将对抗与病毒感染、尤其是 HCV 感染相关的疾病的有效量系统给予病毒感染受试者或对病毒感染敏感的受试者。

本发明还涉及本发明化合物或其任意子群在制备用于治疗或预防病毒感染、尤其是 HCV 感染的药物中的用途。

此外，本发明涉及治疗被病毒(尤其是 HCV)感染或面临病毒(尤其是 HCV)感染风险的温血动物的方法，所述方法包括给予如本文所述的抗病毒有效量的式(I)化合物，或如本文所述的式(I)化合物任意子群的化合物。

另外，先前已知的抗 HCV 化合物(例如干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、PEG 化干扰素- $\alpha$ 和/或利巴韦林)与式(I)化合物的联用可在联合治疗中用作药物。术语“联合治疗”涉及一种含指定的(a)式(I)化合物和(b)任选另一种抗 HCV 化合物的产品，将其作为联合制剂同时、分开或序贯用于治疗 HCV 感染，尤其是治疗 HCV 感染。

抗 HCV 化合物包含选自以下的药物：HCV 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中另一靶标的抑制剂和免疫调节剂、抗病毒药及其组合。

HCV 聚合酶抑制剂包括但不限于 NM283 (瓦洛他滨 (valopicitabine))、R803、JTK-109、JTK-003、HCV-371、HCV-086、HCV-796 和 R-1479。

HCV 蛋白酶抑制剂(NS2-NS3 抑制剂和 NS3-NS4A 抑制剂)包括但

不限于 WO02/18369 (参见例如第 273 页第 9-22 行和第 274 页第 4 行至第 276 页第 11 行)的化合物; BILN-2061、VX-950、GS-9132 (ACH-806)、SCH-503034 和 SCH-6。可使用的其它药物为公开于 WO 98/17679、WO 00/056331 (Vertex)、WO 98/22496 (Roche)、WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim)、WO 2005/073216、WO 2005073195 (Medivir) 中那些药物及结构类似药物。

HCV 生命周期中其它靶标的抑制剂包括 NS3 解旋酶; 金属蛋白酶抑制剂; 反义寡聚核苷酸抑制剂, 例如 ISIS-14803、AVI-4065 等; siRNA, 例如 SIRPLEX-140-N 等; 载体编码的短发夹 RNA (shRNA); DNA 酶; HCV 特异性核酶, 例如 heptazyme、RPI.13919 等; 进入抑制剂, 例如 HepeX-C、HuMax-HepC 等;  $\alpha$  葡糖苷酶抑制剂, 例如西戈斯韦、UT-231B 等; KPE-02003002; 和 BIVN 401。

免疫调节剂包括但不限于天然及重组干扰素同种型化合物, 包括  $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素、 $\gamma$ -干扰素、 $\omega$ -干扰素等, 例如 Intron A®、Roferon-A®、Canferon-A300®、Advaferon®、Infergen®、Humoferon®、Sumiferon MP®、Alfaferone®、INF-beta®、Feron®等; 聚乙二醇衍生化(PEG 化)干扰素化合物, 例如 PEG 干扰素- $\alpha$ -2a (Pegasys®)、PEG 干扰素- $\alpha$ -2b (PEG-Intron®)、PEG 化 IFN- $\alpha$ -con1 等; 干扰素化合物的长效制剂和衍生物, 例如白蛋白融合干扰素 albuferon  $\alpha$ 等; 在细胞中刺激干扰素合成的化合物, 例如瑞喹莫德(resiquimod)等; 白介素; 增强 1 型辅助 T 细胞应答发生的化合物, 例如 SCV-07 等; TOLL 样受体激动剂, 例如 CpG-10101 (actilon)、艾沙托立宾(isatoribine)等; 胸腺素 $\alpha$ -1; ANA-245; ANA-246; 二盐酸组胺; 丙帕锗; 四氯十氧化物; 聚肌胞(ampligen); IMP-321; KRN-7000; 抗体, 例如 civacir、XTL-6865 等; 以及预防和治疗疫苗, 例如 InnoVac C、HCV E1E2/MF59 等。

其它抗病毒药包括但不限于利巴韦林、金刚烷胺、viramidine、硝唑尼特、替比夫定(telbivudine); NOV-205; taribavirin; 内部核糖体进入抑制剂; 广谱病毒抑制剂, 例如 IMPDH 抑制剂(例如 US5,807,876、



在另一个实施方案，包含(a)式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂或其药学上可接受的盐；和(b)利托那韦或其药学上可接受的盐的联合药物还包含选自本文所述化合物的其它抗 HCV 化合物。

在本发明的一个实施方案中，提供制备如本文所述联合药物的方法，该方法包括将式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂或其药学上可接受的盐与利托那韦或其药学上可接受的盐组合的步骤。本发明的替代实施方案提供一种方法，其中所述联合药物包含一种或多种如本文所述的额外药物。

本发明的联合药物可用作药物。所述作为药物的用途或治疗方法包括将对抗与 HCV 和其它致病性黄病毒和瘟病毒相关的病症的有效量系统给予 HCV 感染受试者。因此，本发明的联合药物可用于制备对治疗、预防或对抗哺乳动物的与 HCV 感染相关的感染或疾病、尤其是用于治疗与 HCV 和其它致病性黄病毒和瘟病毒相关的病症有用的药物。

在本发明的一个实施方案中，提供一种药物组合物，包含依据本文所述的任一个实施方案的联合药物及药学上可接受的赋形剂。具体地说，本发明提供一种药物组合物，包含：(a)治疗有效量的式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂或其药学上可接受的盐，(b)治疗有效量的利托那韦或其药学上可接受的盐，和(c)药学上可接受的赋形剂。药物组合物还任选包含选自 HCV 聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 生命周期中的另一标靶的抑制剂和免疫调节剂、抗病毒药及其组合的额外药物。

组合物可配制成适宜的药物剂型，例如上述剂型。各个活性成分可单独配制，各制剂可共同给药，或者可提供一种含有两种活性成分并在有需要时还含其它活性成分的制剂。

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

在一个实施方案中，本文提供的联合药物还可配制为联合药物制

剂,同时、单独或序贯用于 HIV 治疗。在此情况下,通式(I)的化合物或其任意子群被配制为含其它药学上可接受赋形剂的药物组合物,而利托那韦被单独配制为含其它药学上可接受赋形剂的药物组合物。为方便起见,这两种分开的药物组合物可为同时、分开或序贯使用的药盒的组成部分。

因此,本发明联合药物的各个组分可以分开或单一组合形式在疗程中的不同时间单独地或同时地给药。因此,应将本发明理解为涵盖所有这些同时或交替治疗的方案,并由此诠释术语“给药”。在一个优选实施方案中,分开的剂型约同时给药。

在一个实施方案中,本发明联合药物包含一定量的利托那韦或其药学上可接受的盐,相对于单独给予所述式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂时的生物利用度,该量足以在临床上改善式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂的生物利用度。

在另一个实施方案中,本发明联合药物包含一定量的利托那韦或其药学上可接受的盐,相对于单独给予式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂时的至少一种药物动力学变量(选自  $t_{1/2}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{ss}$ 、于 12 小时的 AUC 或于 24 小时的 AUC),该量足以增加式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂的所述至少一种药物动力学变量。

另一实施方案涉及改善 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂的生物利用度的方法,该方法包括将如本文定义的联合药物给予需要这些改善的个体,所述联合药物包含治疗有效量的所述联合药物的每种组分。

在又一实施方案中,本发明涉及利托那韦或其药学上可接受的盐作为式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂的至少一种药物动力学变量(选自  $t_{1/2}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{ss}$ 、于 12 小时的 AUC 或于 24 小时的 AUC)的改良剂的用途;条件是所述用途并未在人类或动物体中实行。

本文使用的术语“个体”是指作为治疗、观察或实验对象的动物,优选是哺乳动物,最优选是人。

生物利用度定义为给药剂量达到系统循环的百分率。 $t_{1/2}$  代表半衰

期或血浆浓度跌至其原值一半时所需要的时间。 $C_{ss}$ 为稳态浓度,即药物输入速率等于清除速率的浓度。 $C_{min}$ 定义为给药间隔当中测得的最低(最小)浓度。 $C_{max}$ 代表给药间隔当中测得的最高(最大)浓度。AUC定义为限定时间段内在血浆浓度-时间曲线下的面积。

本发明的联合药物可以针对所述联合药物中包含的各组分特定的剂量范围给予人体。包含在所述联合药物中的组分可一起或分开给药。式(I)的 NS3/4a 蛋白酶抑制剂或其任意子群以及利托那韦或其药学上可接受的盐或酯,可具有每日约 0.02-5.0 克的剂量水平。

当式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂和利托那韦联合用药时,式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂对利托那韦的重量比率适宜地在约 40:1 至约 1:15、或约 30:1 至约 1:15、或约 15:1 至约 1:15、典型地约 10:1 至约 1:10 以及更典型地约 8:1 至约 1:8 的范围内。还有用的是,式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂对利托那韦的重量比率在约 6:1 至约 1:6、或约 4:1 至约 1:4、或约 3:1 至约 1:3、或约 2:1 至约 1:2、或约 1.5:1 至 1:1.5 的范围内。在一个方面,式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂的量以重量计等于或大于利托那韦的量,其中,式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂对利托那韦的重量比率适宜地在约 1:1 至约 15:1、典型地约 1:1 至约 10:1 以及更典型地约 1:1 至约 8:1 的范围内。还有用的是,式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂对利托那韦的重量比率在约 1:1 至约 6:1、或约 1:1 至约 5:1、或约 1:1 至约 4:1、或约 3:2 至约 3:1、或约 1:1 至约 2:1 或约 1:1 至约 1.5:1 的范围内。

本文使用的术语“治疗有效量”是指由研究人员、兽医、主治医生或其它临床医师依据本发明所确定的每种活性化合物或组分或药物在组织、系统、动物或人中引发生物反应或药物反应(包括所治疗疾病症状的缓解)的量。因为本发明提到含有两种以上药物的联合药物,所以“治疗有效量”是各药物的联合剂量,以便联合作用引发期望的生物反应或药物反应。例如,含有(a)式(I)化合物和(b)利托那韦的组合物的治疗有效量应为具有治疗有效的联合作用的式(I)化合物的量和利托



那韦的量。

通常预期每日抗病毒有效量应为 0.01 mg/kg 至 500 mg/kg 体重，更优选为 0.1 mg/kg 至 50 mg/kg 体重。所需剂量作为 1、2、3、4 或更多(分-)剂量以全天适宜的间隔给药可能相宜。所述(分-)剂量可配制成单位剂型，例如每单位剂型含 1-1000 mg 活性成分，特别是每单位剂型含 5-200 mg 活性成分。

如本领域众所周知的，给药的准确剂量及频率取决于所用的具体式(I)化合物、所治疗的具体病症、所治疗病症的严重性、年龄、体重、性别、疾病程度和具体患者的一般身体状况以及患者可能正服用的其它药物。而且，显然所述每日有效量可依受治疗受试者的反应和/或依据开出本发明化合物处方的医师的评估而降低或增加。因此，上文提及的每日有效量范围仅为指引。

按照一个实施方案，式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂和利托那韦可每日共给药一次或二次，优选口服给药，其中每剂的式(I)化合物量为约 1 mg 至约 2500 mg，而每剂的利托那韦量为 1 mg 至约 2500 mg。在另一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 50 mg 至约 1500 mg 式(I)化合物和约 50 mg 至约 1500 mg 利托那韦。在又一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 100 mg 至约 1000 mg 式(I)化合物和约 100 mg 至约 800 mg 利托那韦。在又一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 150 mg 至约 800 mg 式(I)化合物和约 100 mg 至约 600 mg 利托那韦。在又一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 200 mg 至约 600 mg 式(I)化合物和约 100 mg 至约 400 mg 利托那韦。在又一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 200 mg 至约 600 mg 式(I)化合物和约 20 mg 至约 300 mg 利托那韦。在又一个实施方案中，每日一次或二次共给药的每剂的量为约 100 mg 至约 400 mg 式(I)化合物和约 40 mg 至约 100 mg 利托那韦。

每日一次或二次剂量的式(I)化合物(mg)/利托那韦(mg)的示例性

联合药物包括 50/100、100/100、150/100、200/100、250/100、300/100、350/100、400/100、450/100、50/133、100/133、150/133、200/133、250/133、300/133、50/150、100/150、150/150、200/150、250/150、50/200、100/200、150/200、200/200、250/200、300/200、50/300、80/300、150/300、200/300、250/300、300/300、200/600、400/600、600/600、800/600、1000/600、200/666、400/666、600/666、800/666、1000/666、1200/666、200/800、400/800、600/800、800/800、1000/800、1200/800、200/1200、400/1200、600/1200、800/1200、1000/1200 和 1200/1200。每日一次或二次剂量的式(I)化合物(mg)/利托那韦(mg)的其它示例性联合药物包括 1200/400、800/400、600/400、400/200、600/200、600/100、500/100、400/50、300/50 和 200/50。

在本发明的一个实施方案中，提供一种制品，包含有效治疗 HCV 感染或有效抑制 HCV 的 NS3 蛋白酶的组合物；以及包装材料，包括标签，标签注明本发明组合物可用于治疗丙型肝炎病毒感染；其中，该组合物包含式(I)化合物或其任意子群或如本文所述的联合药物。

本发明的另一个实施方案涉及药盒或容器，包含式(I)化合物或其任意子群，或依据本发明联合药物式(I)的 HCV NS3/4a 蛋白酶抑制剂或其药学上可接受的盐以及利托那韦或其药学上可接受的盐的联合药物，它们的量在用于测定潜在药物抑制 HCV NS3/4a 蛋白酶、HCV 生长或这两者的能力的试验或测定中有效用作标准品或试剂。本发明的该方面可用于医药研究计划。

本发明的化合物和联合药物可用于高通量靶标-分析物测定，例如那些用于检测所述联合药物在 HCV 治疗中的功效的测定。

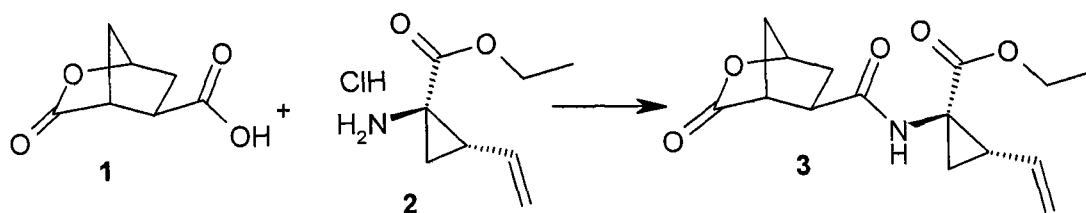
### 实施例

以下实施例用于说明本发明而不是对本发明的限制。

通用方法: LC/MS 分析在连接到 Micromass ZMD 质谱仪的 Waters Alliance 2795 HT 上使用正模式的电喷雾电离进行。

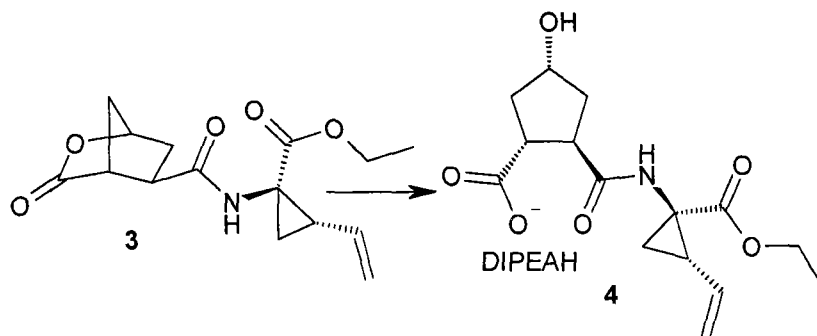
**洗脱液:** A: 水、0.1% TFA, B: 乙腈、0.1% TFA。 **检测:** UV (二极管阵列: 210-300 nm)。 **梯度:** 方法 A: 5 分钟内 20-70% B 的 A 溶液(1.5 ml/分钟)。 方法 B: 5 分钟内 30-80% B 的 A 溶液(1.5 ml/分钟)。 方法 C: 5 分钟内 40-80% B 的 A 溶液(1.5 ml/分钟)。 方法 D: 5 分钟内 50-90% B 的 A 溶液(1.5 ml/分钟)。 方法 E: 2.5 分钟内 20-70% B 的 A 溶液(0.9 ml/分钟)。 方法 F: 2.5 分钟内 30-80% B 的 A 溶液(0.9 ml/分钟)。 方法 G: 2.5 分钟内 40-80% B 的 A 溶液(0.9 ml/分钟)。 方法 H: 2.5 分钟内 50-90% B 的 A 溶液(0.9 ml/分钟)。 **柱:** 方法 A-D: Phenomenex, Synergi MAX RP-80A 柱(5.0 cm, 4.6 mm  $\phi$ , 4  $\mu$ m)。 方法 E-H: Phenomenex, Synergi MAX RP-80A 柱(3.0 cm, 3.0 mm  $\phi$ , 4  $\mu$ m)。

**实施例 1:** 1-[(3-氧代-2-氧杂-二环[2.2.1]庚烷-5-羧基)-氨基]-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(3)的制备。



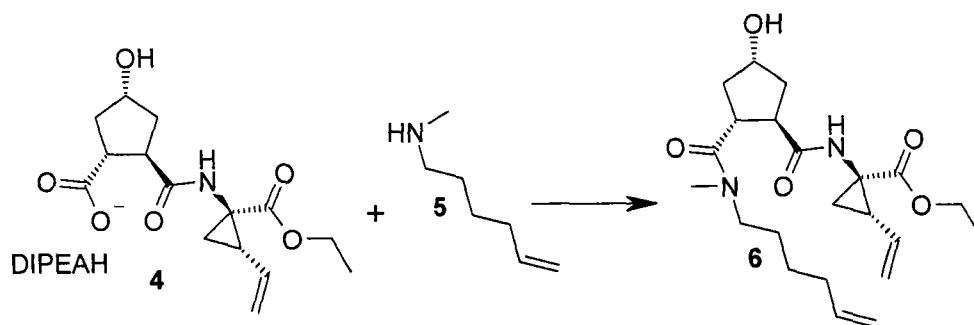
在室温下,向 1 (857 mg, 5.5 mmol)与 DMF (14 ml)和 DCM (25 ml)的溶液中,加入 2 (1.15 g, 6.0 mmol)、HATU (2.29 g, 6.0 mmol)和 DIPEA (3.82 ml, 22 mmol)。将反应物在  $N_2$ -气氛下于环境温度搅拌 1 小时。LC/MS 分析显示完全转化,真空浓缩反应混合物。将残余物再溶解于 DCM (100 ml)和 0.1 M HCl (水溶液)中,分离各层。有机相用  $NaHCO_3$  (水溶液)和盐水洗涤,干燥( $MgSO_4$ )并过滤。真空除去溶剂,得到目标化合物 3 (1.6 g, 99%)。LC/MS (方法 A):  $t_R = 2.46$  分钟, > 95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 294 ( $MH^+$ )。

**实施例 2:** 2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷甲酸二异丙基乙胺盐(4)的制备。



向 20 ml 微波反应器中的 **3** (800 mg, 2.73 mmol) 的水 (15 ml) 溶液中加入 DIPEA (1.2 ml, 6.8 mmol) 和搅拌棒。密封反应器, 并剧烈振荡不混溶浆料, 然后插入微波腔中。预搅拌 1 分钟后, 照射反应物 40 分钟, 达到设定温度 100°C。冷却至 40°C 后, 真空浓缩透明溶液, 将残留的褐色油状物与乙腈共蒸发 3 次, 以除去任何残余水。立即萃取 DIPEA 盐形式的粗产物 **4** 送至下一步。LC/MS (方法 A):  $t_R = 1.29$  分钟, > 95%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 312 (MH<sup>+</sup>)。

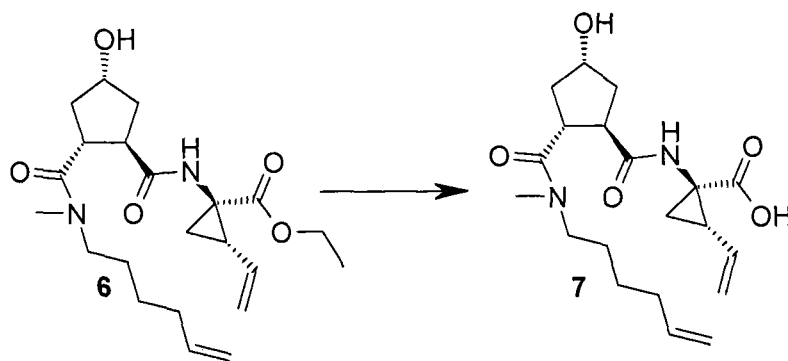
**实施例 3:** 1-{[2-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷羰基]氨基}-2-乙烯基环丙烷甲酸乙酯(**6**)的制备。



将粗化合物 **4** (5.5 mmol) 于室温时溶解于 DCM (50 ml) 和 DMF (14 ml) 中, 接着加入 HATU (2.09 g, 5.5 mmol)、**5** (678 mg, 6.0 mmol) 和 DIPEA (3.08 ml, 17.5 mmol)。将反应物于环境温度搅拌 1 小时。LC/MS 分析显示完全转化, 真空浓缩反应混合物。将残余物再溶解于乙酸乙酯 (100 ml) 中, 用 0.1 M HCl (水溶液)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (水溶液) 和盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并过滤。真空蒸发溶剂, 得到油状物, 通过快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯/甲醇), 得到目标化合物 **6** (1.65 g,

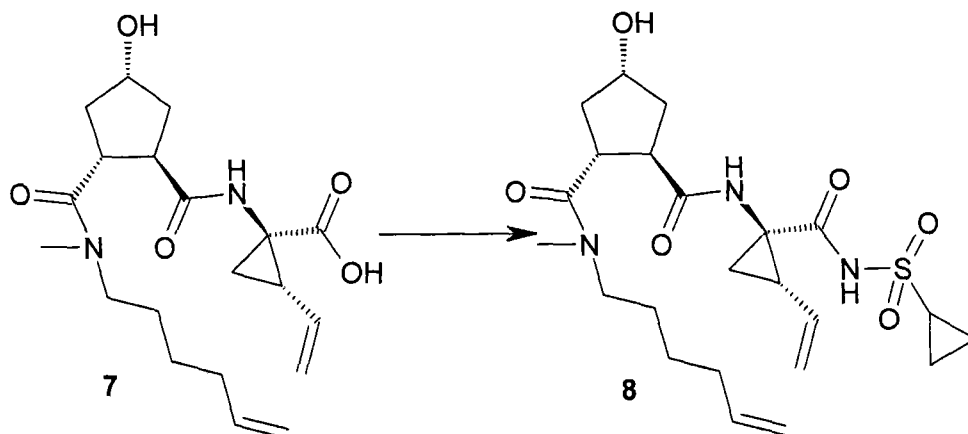
74%)。TLC (硅胶): 甲醇/乙酸乙酯 5:95,  $R_f = 0.5$ ; LC/MS (方法 A):  $t_R = 3.44$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 407 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 4:** 1-{[2-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基)-4-羟基-环戊烷羰基]氨基}-2-乙烯基环丙烷甲酸(7)的制备。



将化合物 6 (493 mg, 1.21 mmol) 溶解于 DMF (1 ml) 中, 并转移至 20 ml 微波反应器中。然后, 加入 LiOH 水溶液 (2 M, 10.5 ml) 和搅拌棒。密封反应器, 剧烈摇动不混溶浆料, 然后插入微波腔中。照射反应物 30 分钟, 达到 130°C。将反应混合物冷却至 40°C, 用 HCl 水溶液 (1 M, 24 ml) 酸化澄清溶液至 pH 2, 并用乙酸乙酯 (20 ml) 萃取 3 次。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并过滤。真空蒸发溶剂, 得到化合物 7 (410 mg, 90%)。LC/MS (方法 A):  $t_R = 2.46$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 379 (MH<sup>+</sup>)。

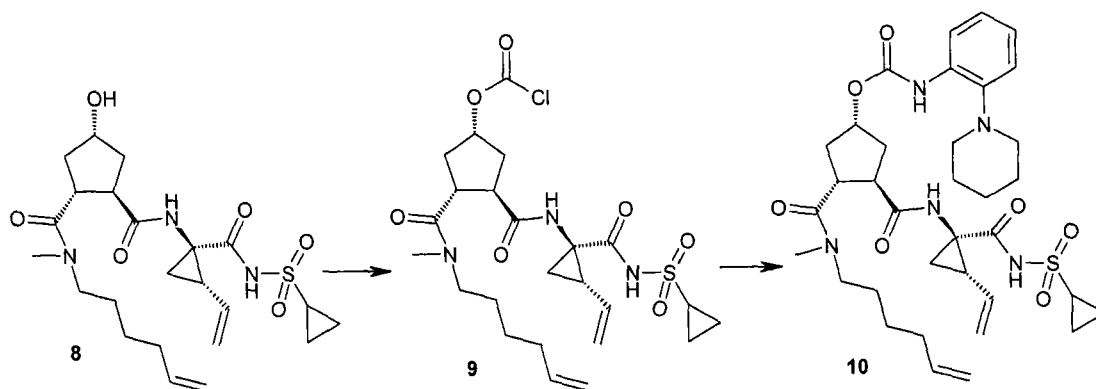
**实施例 5:** 4-羟基-环戊烷-1,2-二羧酸 1-[(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基)-酰胺] 2-(己-5-烯基-甲基-酰胺) (8) 的制备。



在室温下，将粗酸 **7** (410 mg, 1.09 mmol) 溶解于 DMF (1.5 ml) 和 DCM (4.5 ml) 中，接着加入 EDAC (417 mg, 2.18 mmol)。使混合物于室温搅拌温育。10 分钟后，加入 DMAP (133 mg, 1.09 mmol)，接着于室温再温育 20 分钟。随后，加入环丙烷磺酰胺 (527 mg, 4.36 mmol) 和 DBU (663 mg, 4.36 mmol) 与 DMF (2 ml) 和 DCM (2 ml) 的预混合溶液，接着在微波炉中加热至 100°C 达 30 分钟。所得的红色溶液真空浓缩，并再溶解于乙酸乙酯 (20 ml) 中。用 1 M HCl (水溶液) (3×10 ml) 和盐水 (10 ml) 洗涤有机相，干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并过滤。真空蒸发溶剂，得到粗磺酰胺，通过色谱法进一步纯化 (硅胶，乙酸乙酯/甲醇，97.5:2.5)，得到目标化合物 **8** (403 mg, 77%)；LC/MS (方法 A)：t<sub>R</sub> = 3.31 分钟，> 95%，m/z (ESI<sup>+</sup>) = 482 (MH<sup>+</sup>)。

### 引入 P2 氨基甲酸酯

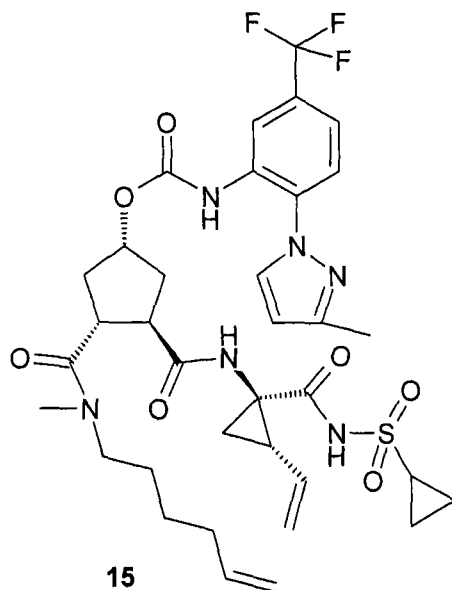
**实施例 6-1**：方法 A 用于氨基甲酸酯形成，以 (2-哌啶-1-基苯基) 氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基) 环戊酯 (**10**) 的合成举例说明。



将化合物 **8** (19.4 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于 DCM (1.8 ml) 中, 接着加入固体  $\text{NaHCO}_3$  (14 mg, 160  $\mu\text{mol}$ ) 和搅拌棒。然后向该浆料加入光气的甲苯溶液 (1.93 M, 430  $\mu\text{l}$ , 0.8 mmol), 剧烈搅拌混合物 2 小时, 得到氯甲酸酯 **9**。LC/MS (方法 G):  $t_R = 2.65$  分钟,  $>95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 544 ( $\text{MH}^+$ )。真空蒸发溶剂, 残余物与 DCM 共蒸发 3 次, 以除去任何残留的光气。

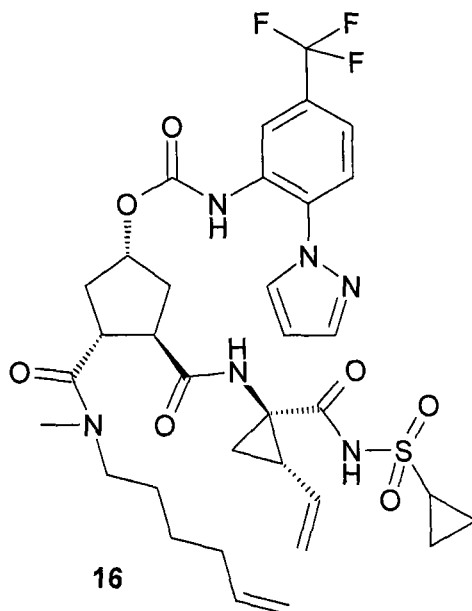
随后将得到的氯甲酸酯 **9** 再溶解于 DCM (1ml) 中, 并加入 2-哌啶-1-基苯胺 (12 mg, 68  $\mu\text{mol}$ )。将混合物于环境温度搅拌 2 小时, 之后 LC/MS 显示完全转化。然后, 加入 DCM (1 ml), 所获溶液用 1 M HCl (水溶液)、 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 和盐水洗涤两次。有机相经干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并过滤。真空蒸发溶剂, 得到粗产物, 通过制备型 LC/MS 进一步纯化, 得到化合物 **10** (23.3 mg, 85%); LC/MS (方法 G):  $t_R = 1.49$  分钟,  $>95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 684 ( $\text{MH}^+$ )。

**实施例 6-2:** [2-(3-甲基吡啶-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基-氨基甲酰基)环戊酯(**15**)的制备。



标题化合物按照实施例 6-1 中所述方法由 2-(3-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基-苯胺合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 2.20$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 749 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 6-3:** (2-吡唑-1-基-5-三氟甲基苯基)氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(16)的制备。

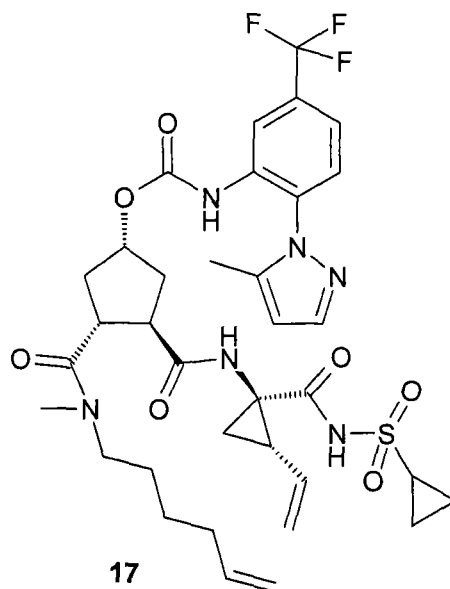


标题化合物按照实施例 6-1 中所述方法由 2-吡唑-1-基-5-三氟甲基苯胺合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 2.0$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 735



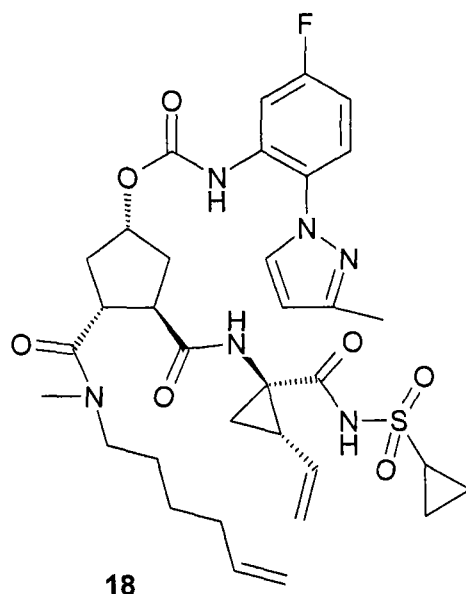
(MH<sup>+</sup>).

**实施例 6-4:** [2-(5-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基-氨基甲酰基)环戊酯(17)的制备。



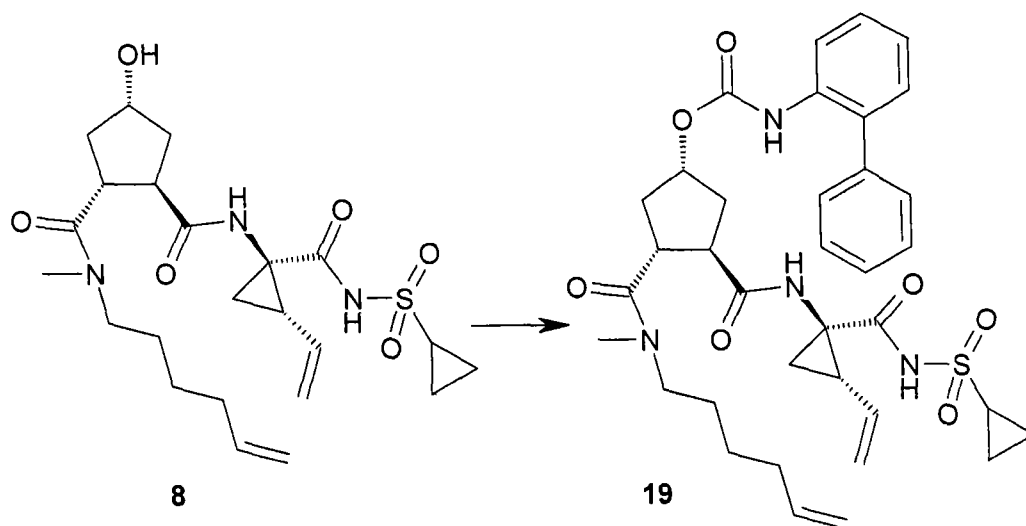
标题化合物按照实施例 6-1 中所述方法由 2-(5-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.93$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 749 (MH<sup>+</sup>).

**实施例 6-5:** [5-氟-2-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基)环戊酯(18)的制备。



标题化合物按照实施例 6-1 中所述方法由 5-氟-2-(3-甲基-吡唑-1-基)苯胺合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.76$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 699 (MH<sup>+</sup>)。

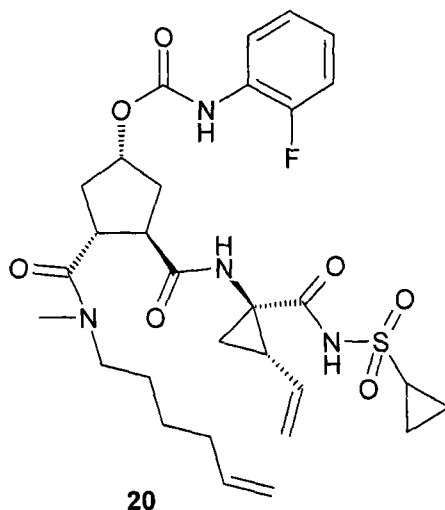
**实施例 7-1:** 方法 B 用于氨基甲酸酯形成, 以联苯-2-基氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基)环戊酯(**19**)的合成举例说明。



将化合物 **8** (48.5 mg, 0.1 mmol) 溶解于无水 THF (5 ml) 中, 并向该溶液中加入 KOBu<sup>t</sup> (45 mg, 0.4 mmol), 使反应物变成黄色并形成沉淀。1 分钟后, 加入 2-联苯异氰酸酯 (21.5 mg, 0.11 mmol), 并于环境

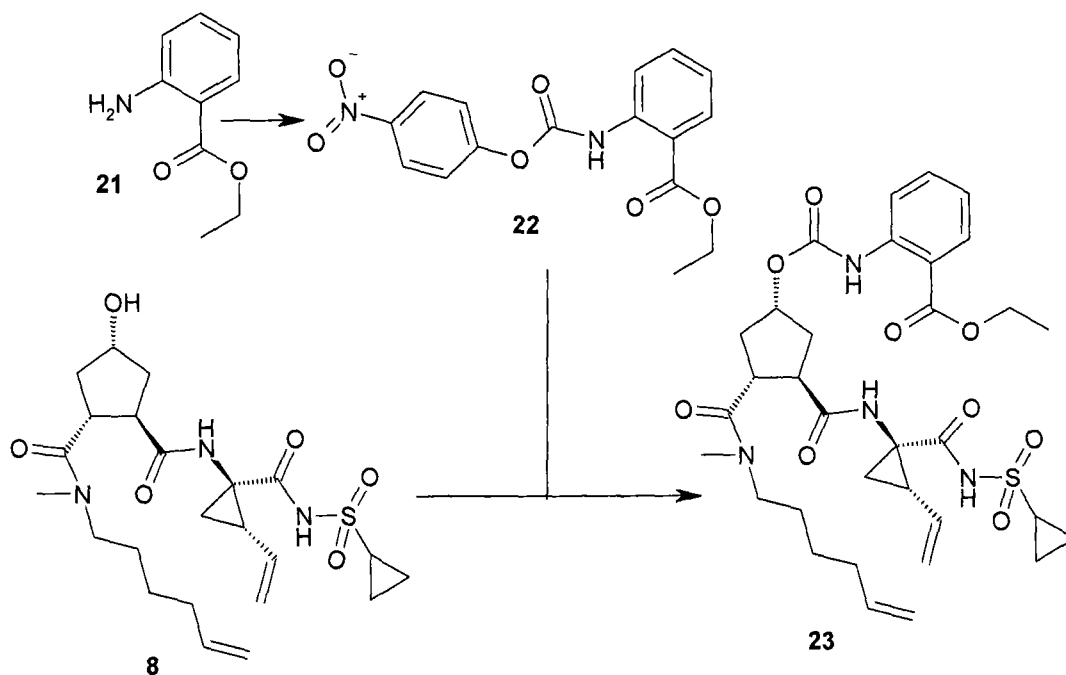
温度搅拌反应物 1 小时。LC/MS 分析显示完全氨基甲酰化。通过加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) (5 ml) 猝灭反应物, 然后加入乙酸乙酯(5 ml), 并分离各层。随后有机层用 1 M HCl (水溶液) 和盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ ) 并过滤。真空蒸发溶剂, 得到粗产物, 通过制备型 LC/MS 进一步纯化, 得到化合物 **19** (66 mg, 97%)。LC/MS (方法 D):  $t_R = 2.88$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 677 ( $\text{MH}^+$ )。

**实施例 7-2:** (2-氟苯基)氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基-氨基羰基-2-乙炔基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**20**)的制备。



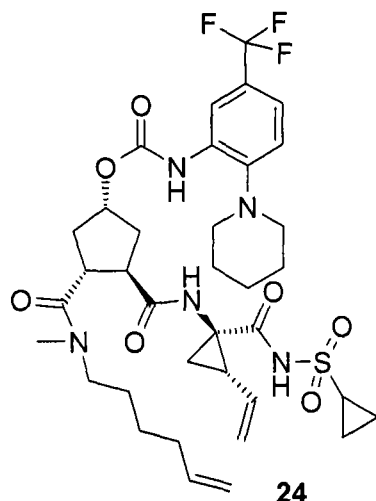
标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法由 1-氟-2-苯异氰酸酯合成。LC/MS (方法 D):  $t_R = 2.21$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 619 ( $\text{MH}^+$ )。

**实施例 8-1:** 方法 C 用于氨基甲酸酯形成, 以 2-[3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙炔基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基氨基甲酰基)环戊氧基羰基氨基]苯甲酸乙酯(**23**)的合成举例说明。



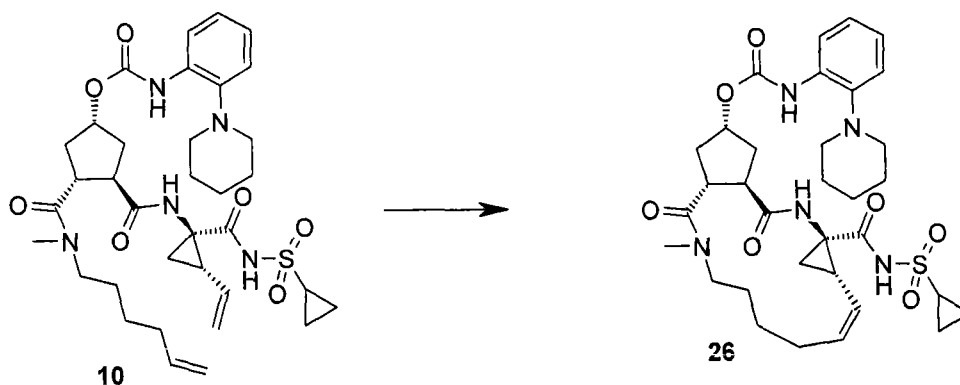
将氯甲酸对硝基苯酯(25.9 mg, 0.129 mmol)溶解于乙腈(1 ml)中。向该溶液中加入固体  $\text{NaHCO}_3$  (15.7 mg, 0.19 mmol), 并在冰/水浴中冷却悬浮液。然后向冷却的溶液中加入邻氨基苯甲酸乙酯 **21** (18.2  $\mu\text{l}$ , 0.123 mmol)的乙腈(0.5 ml)溶液, 并使反应物于环境温度温育 2 小时。LC/MS 分析显示完全转化成化合物 **22**。LC/MS (方法 D):  $t_{\text{R}} = 3.11$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 331 ( $\text{MH}^+$ )。然后将该溶液加至 **8** (49.2 mg, 102  $\mu\text{mol}$ )和  $\text{NaH}$  (60%的油溶液) (4.5 mg, 112  $\mu\text{mol}$ )的混合物中, 接着将反应物加热至  $50^\circ\text{C}$  达 1 小时。LC/MS 分析显示中间体 **22** 完全消失。用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) (5 ml)猝灭反应物, 并加入乙酸乙酯(5 ml)。有机层用 1 M  $\text{HCl}$  (水溶液)和盐水洗涤, 干燥( $\text{MgSO}_4$ )并过滤。蒸发溶剂, 得到油状物, 使用制备型 LC/MS 进一步纯化, 得到化合物 **23** (5.9 mg, 8%)。LC/MS (方法 D):  $t_{\text{R}} = 3.29$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 673 ( $\text{MH}^+$ )。

**实施例 8-2:** (2-哌啶-1-基-5-三氟甲基苯基)氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基甲基-氨基甲酰基)环戊酯(**24**)的制备。



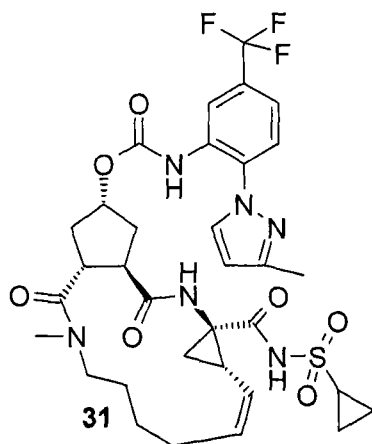
标题化合物按照实施例 8-1 中所述方法由 2-哌啶-1-基-5-三氟甲基苯胺合成。LC/MS (方法 D):  $t_R = 4.05$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 752 ( $MH^+$ )。

**实施例 9-1:** 通过闭环复分解形成大环, 以(2-哌啶-1-基-苯基)氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环 [13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**26**)的合成举例说明。



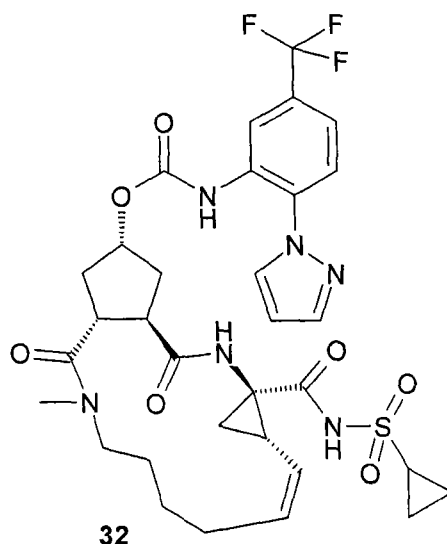
在带有搅拌棒的 20 ml 微波反应器中, 将化合物 **10** (10 mg, 14.6  $\mu\text{mol}$ )溶解于 DCE (经分子筛干燥, 充  $N_2$ ) (10 ml)中。向该溶液中加入 Hoveyda-Grubb's 第二代催化剂 (2.3 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ), 反应器用  $N_2$  (气态) 换气并密封。以  $150^\circ\text{C}$  设定温度照射反应物 15 分钟。真空除去溶剂, 残余物通过快速色谱纯化(硅胶; DCM, 然后 10% 甲醇的 DCM 溶液)。随后通过制备型 LC/MS 纯化产物, 得到目标化合物 **26** (3.4 mg, 36%)。LC/MS (方法 D):  $t_R = 2.21$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 656 ( $MH^+$ )。

**实施例 9-2:** [2-(3-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]-十八-7-烯-17-基酯(**31**)的制备。



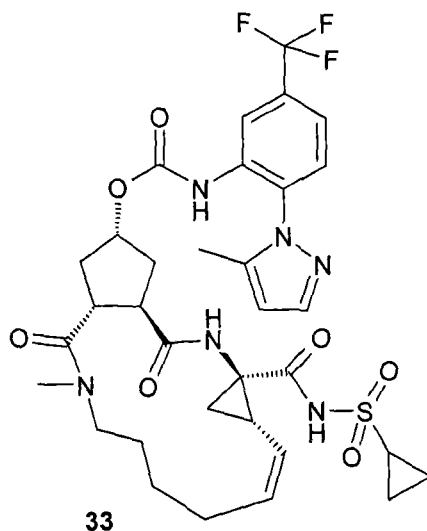
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.82$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 721 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 9-3:** (2-吡唑-1-基-5-三氟甲基苯基)氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**32**)的制备。



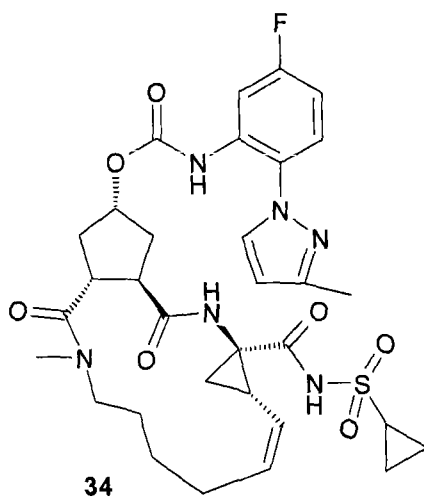
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.65$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 707 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 9-4:** [2-(5-甲基-吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**33**)的制备。



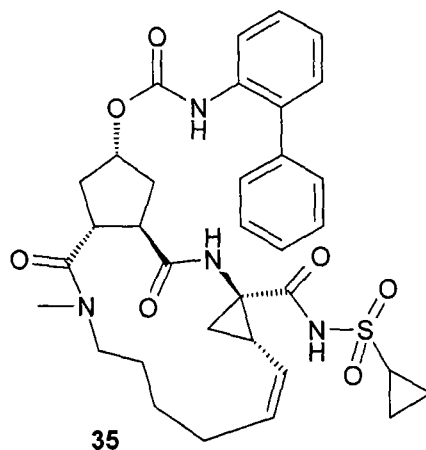
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.58$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 721 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 9-5:** [5-氟-2-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**34**)的制备。



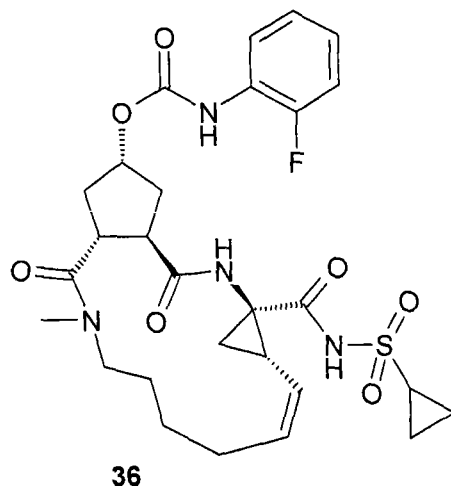
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 H):  $t_R = 1.35$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 671 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 9-6:** 联苯-2-基-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(35)的制备。



按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 A):  $t_R = 4.93$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 649 (MH<sup>+</sup>)。

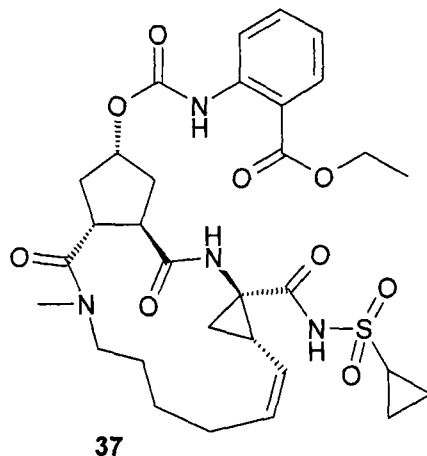
**实施例 9-7:** (2-氟苯基)氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(36)的制备。



按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 A):  $t_R = 2.21$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 591 (MH<sup>+</sup>)。

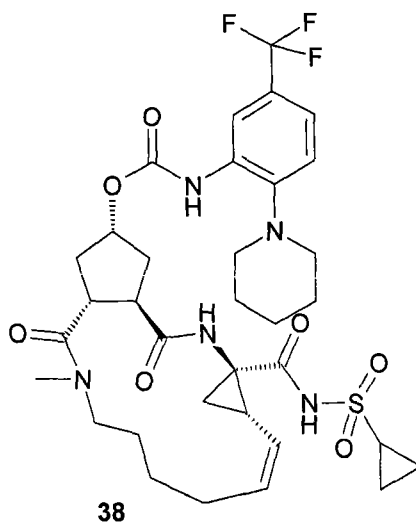


**实施例 9-8:** 2-(4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基氧基羰基氨基)-苯甲酸乙酯(**37**)的制备。



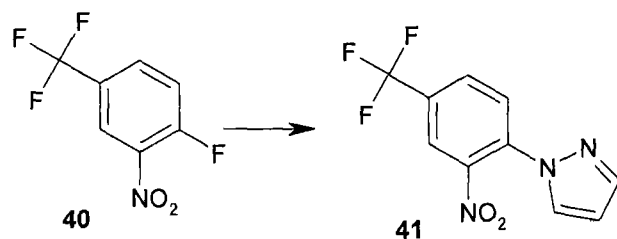
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 D):  $t_R = 2.64$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 645 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 9-9:** (2-哌啶-1-基-5-三氟甲基苯基)氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**38**)的制备。



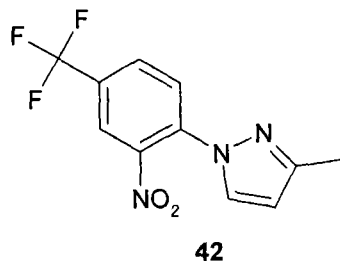
按照实施例 9-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 D):  $t_R = 3.39$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 724 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 10-1:** 于邻位引入取代吡唑的方法, 以 1-(2-硝基-4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑(**41**)的合成举例说明。



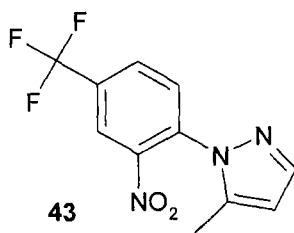
将 1-氟-2-硝基-4-三氟甲基苯(209 mg, 1 mmol)溶解于 5 ml 微波反应器中的乙醇(4.5 ml)中。加入 1H-吡唑(83.5 mg, 1.2 mmol)、DIPEA (329  $\mu$ l, 2 mmol)和搅拌棒, 接着密封反应器。然后将反应混合物在微波炉中于 120 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟。TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯, 4:1):  $R_f$  = 0.5 (**40**), 0.3 (**41**)。真空浓缩反应物, 残余物通过快速色谱纯化(硅胶; 己烷/乙酸乙酯), 得到化合物 **41** (206 mg, 81%)。LC/MS (方法 F):  $t_R$  = 2.26 分钟, > 95%,  $m/z$  (ESI $^{+}$ ) = 258 (MH $^{+}$ )。

**实施例 10-2:** 3-甲基-1-(2-硝基-4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑(**42**)的制备。



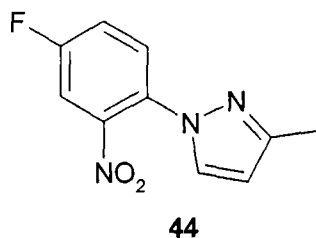
标题化合物按照实施例 10-1 中所述方法由 3-甲基-1H-吡唑合成。TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯, 4:1):  $R_f$  = 0.3; LC/MS (方法 F):  $t_R$  = 2.28 分钟, > 95%,  $m/z$  (ESI $^{+}$ ) = 272 (MH $^{+}$ )。

**实施例 10-3:** 5-甲基-1-(2-硝基-4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑(**43**)的制备。



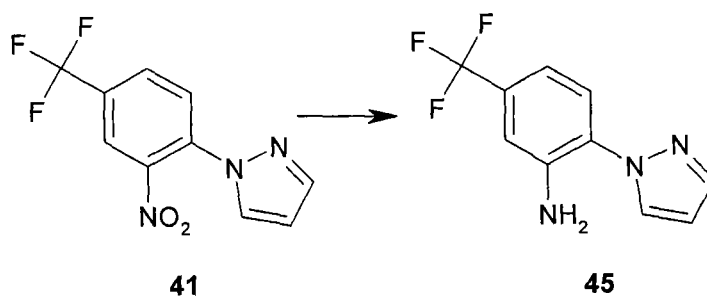
标题化合物按照实施例 10-1 中所述方法由 3-甲基-1*H*-吡唑合成。3-甲基-1*H*-吡唑在实施例 10-1 的条件下部分重排成 5-甲基-1*H*-吡唑。TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯, 4:1):  $R_f = 0.4$ ; LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.50$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 272 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 10-4:** 1-(4-氟-2-硝基苯基)-3-甲基-1*H*-吡唑(**44**)的制备。



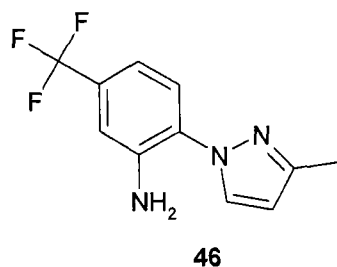
标题化合物按照实施例 10-1 中所述方法由 3-甲基-1*H*-吡唑合成。TLC (硅胶; 己烷/乙酸乙酯, 4:1):  $R_f = 0.3$ ; LC/MS (方法 F):  $t_R = 1.72$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 222 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 11-1:** 还原芳族硝基得到 *P*2-苯胺的方法, 以 2-吡唑-1-基-5-三氟甲基苯胺(**45**)的合成举例说明。



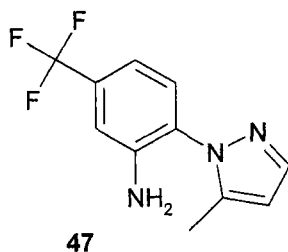
将化合物 **41** (206 mg, 0.8 mmol) 溶解于 50 ml 烧瓶中的乙醇(25 ml)中。然后, 加入 2 刮勺 5% 披钨活性炭和搅拌棒, 接着排空, 并用 N<sub>2</sub> (气体) 对烧瓶换气。然后用球形瓶将 H<sub>2</sub> (气体) 通入烧瓶中, 并在 H<sub>2</sub>-气氛下于室温搅拌反应物 2 小时。将 H<sub>2</sub> (气体) 入口密封, 排空烧瓶, 用 N<sub>2</sub> (气体) 换气 3 次。LC/MS 分析显示完全氢化, 通过硅藻土塞过滤混合物, 然后真空蒸发溶剂, 得到粗苯胺 **45** (163 mg, 90%)。LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.10$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 228 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 11-2:** 2-(3-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺(46)的制备。



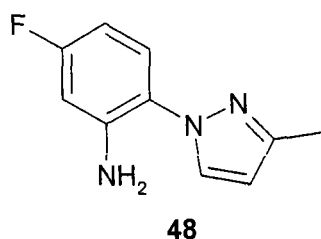
按照实施例 11-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 F):  $t_R = 1.95$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 242 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 11-3:** 2-(5-甲基吡唑-1-基)-5-三氟甲基苯胺(47)的制备。



按照实施例 11-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.33$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 242 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 11-4:** 5-氟-2-(3-甲基-吡唑-1-基)苯胺(48)的制备。



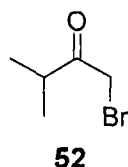
按照实施例 11-1 中所述方法合成。LC/MS (方法 F):  $t_R = 1.30$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 192 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 12-1:** 5-甲基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(49)的制备。



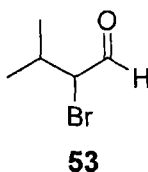
分钟, > 90%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 303 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 13-1:** 制备 $\alpha$ -溴醛和 $\alpha$ -溴酮的方法, 以 1-溴-3-甲基-丁-2-酮(**52**)的合成举例说明。



将 3-甲基-2-丁酮(3.2 ml, 30 mmol)溶解于无水乙醇(50 ml)中, 并将溶液在 NaCl/冰浴中冷却至-10℃。向该冰冻溶液中滴加溴(1.3 ml, 25 mmol), 将温度保持在 2.5℃以下。使溶液在环境温度下搅拌 2 小时, 接着加入水(25 ml), 再搅拌 20 分钟。然后将产物用 3 份冷石油醚萃取。合并的有机相用 10%碳酸氢钠水溶液洗涤 2 次, 干燥(MgSO<sub>4</sub>)并过滤。减压除去溶剂, 得到目标卤代酮(2.6 g, 63%)。H-NMR: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  (ppm), 1.17 (d, 6H), 2.97 (m, H), 4.0 (s, 2H)。

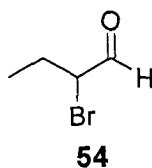
**实施例 13-2:** 2-溴-3-甲基-丁醛(**53**)的制备。



按照实施例 13-1 中所述方法, 但使用 20 mmol 规模的 3-甲基-丁醛替代 30 mmol 规模的 3-甲基-2-丁酮, 得到目标卤代醛(2.64 g, 80%)。

NMR: CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  (ppm), 1.09 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 2.22 (m, H), 4.08 (s, 2H), 9.41 (d, H)。

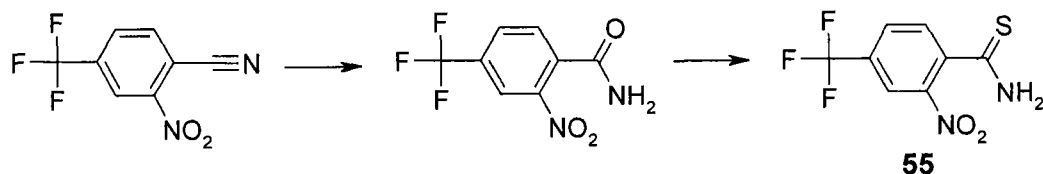
**实施例 13-3:** 2-溴-丁醛(**54**)的制备。



按照实施例 13-1 中所述方法，但使用 20 mmol 规模的正丁醛替代 30 mmol 规模的 3-甲基-2-丁酮，得到目标 $\alpha$ -溴-醛(3.0 g, 95%)。

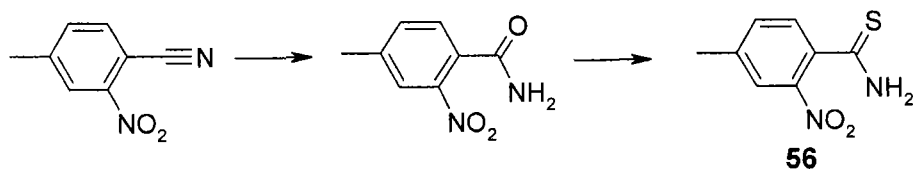
NMR:  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm) 1.05 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 4.18 (m, H), 9.43 (d, H)。

**实施例 14-1:** 2-硝基-4-三氟甲基-硫代苯甲酰胺(**55**)的制备。



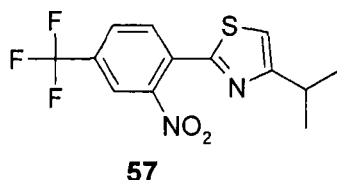
将 2-硝基-4-三氟甲基-苯腈(3.9 g, 18 mmol)溶解于 70%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液中，将反应物加热至回流达 3 小时。在剧烈搅拌下将反应混合物缓慢倒在冰(300 ml)上。过滤溶液，用冷水和己烷洗涤固体。随后将固体物质再溶解于乙酸乙酯中，用 10%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、盐水洗涤溶液，干燥( $\text{MgSO}_4$ )并过滤。真空除去溶剂，得到 2-硝基-4-三氟苯甲酰胺(4.22 g, 99%)。LC/MS (方法 F):  $t_R = 1.66$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 218 ( $\text{M-NH}_2$ )<sup>+</sup>。将所得到的苯甲酰胺(4.22 g, 18 mmol)溶解于二噁烷(200 ml)中，并加入五硫化磷(3.4 g, 15 mmol)。将反应物加热至 110 $^\circ\text{C}$  达 4 小时，此后无原料可检出。真空除去溶剂，残余物在 DCM 和 10%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间分配。分离各相，有机相用盐水洗涤，干燥( $\text{MgSO}_4$ )，过滤并浓缩，得到油状物，通过快速色谱(硅胶; 乙酸乙酯/己烷)进一步纯化，得到目标硫代-苯甲酰胺, (3.63 g, 81%)。LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.21$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 234 ( $\text{M-NH}_2$ )<sup>+</sup>。

**实施例 14-2:** 4-甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺(**56**)的制备。



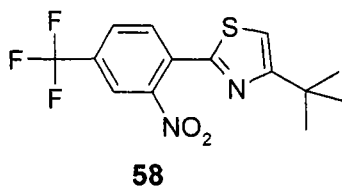
如实施例 14-1 所述由 4-甲基-2-硝基-苄腈开始通过 4-甲基-2-硝基-苯甲酰胺制备硫代苯甲酰胺, 得到标题化合物(1.03 g, 98%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 0.54$  分钟,  $> 80\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 180 ( $M-NH_2$ )<sup>+</sup>。

**实施例 15-1:** 4-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(57)的制备。



将 2-硝基-4-三氟甲基-硫代苯甲酰胺(55) (100 mg, 0.4 mmol) 溶解于 10 ml 试管中的二噁烷(4 ml)中, 并向该溶液中加入 1-溴-3-甲基-丁-2-酮(52) (72.6 mg, 0.44 mmol)。加入搅拌棒, 密封试管, 并加热至 100°C 过夜。冷却至环境温度后, 将容器去盖, 真空除去溶剂, 残余物在 DCM 和 10%  $NaHCO_3$  水溶液之间分配。分离有机相, 再用 10%  $NaHCO_3$  水溶液和盐水洗涤。通过疏水性玻璃料过滤有机相, 真空除去溶剂, 得到目标化合物(120 mg, 90%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.26$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 317 ( $MH^+$ )。

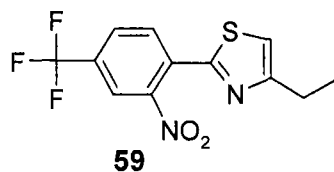
**实施例 15-2:** 4-叔丁基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(58)的制备。



按照实施例 15-1 中所述方法, 但使用 1-溴-3,3-二甲基-丁-2-酮替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(118 mg, 90%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.45$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 331 ( $MH^+$ )。

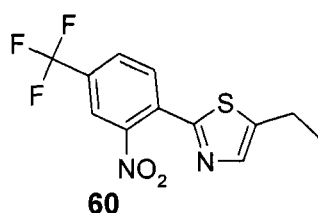
**实施例 15-3:** 4-乙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(59)的制备。





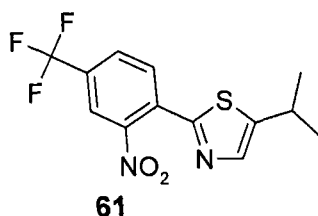
按照实施例 15-1 中所述方法, 但使用 1-溴-2-丁酮替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(115 mg, 95%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.91$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 303 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 15-4:** 5-乙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(60)的制备。



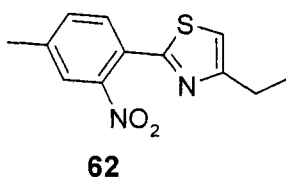
按照实施例 15-1 中所述方法, 但使用 2-溴-丁醛(54)替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(115 mg, 90%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.91$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 303 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 15-5:** 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(61)的制备。



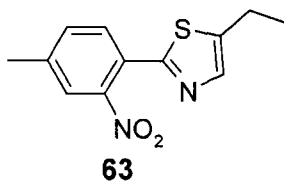
按照实施例 15-1 中所述方法, 但使用 2-溴-3-甲基-丁醛(53)替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(118 mg, 94%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.16$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 317 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 15-6:** 4-乙基-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)-噻唑(62)的制备。



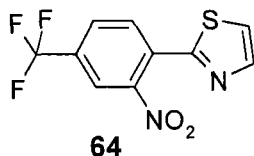
按照实施例 15-1 中所述方法, 但使用 4-甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺(**56**)替代 4-三氟甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺, 并用 1-溴-2-丁酮替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(90 mg, 91%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.55$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 249 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 15-7:** 5-乙基-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)-噻唑(**63**)的制备。



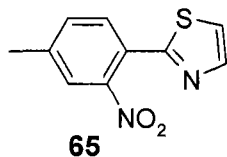
按照实施例 15-1 中所述方法, 只是用 4-甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺(**56**)替代 4-三氟甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺, 并用 2-溴-丁醛(**54**)替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 得到标题化合物(60 mg, 61%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.52$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 249 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 15-8:** 2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(**64**)的制备。



按照实施例 15-1 中所述方法, 只是使用溴乙醛-缩二甲醇替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 并用 5%乙酸酸催化反应物, 得到标题化合物(73 mg, 67%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.31$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 275 (MH<sup>+</sup>)。

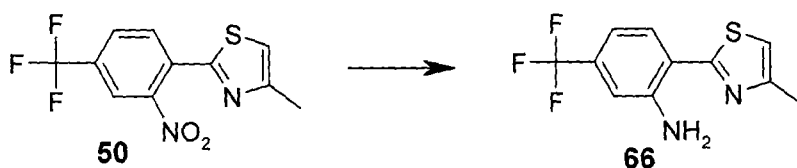
**实施例 15-9:** 2-(4-甲基-2-硝基-苯基)-噻唑(**65**)的制备。



按照实施例 15-1 中所述方法, 只是使用 4-甲基-2-硝基-硫代苯甲

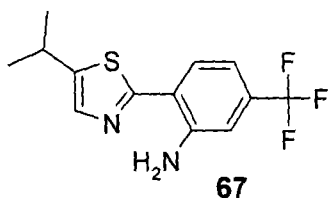
酰胺(56)替代 4-三氟甲基-2-硝基-硫代苯甲酰胺, 使用溴乙醛-缩二甲醇替代 1-溴-3-甲基-丁-2-酮, 并用 5% 乙酸酸催化反应物。得到标题化合物(66 mg, 75%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 0.98$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 221 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-1:** 用于还原芳族硝基的方法 A, 以 2-(4-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(66)的合成举例说明。

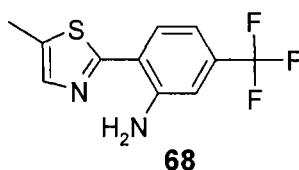


按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 4-甲基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(50)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑。通过硅藻土塞过滤, 然后真空除去溶剂, 得到粗标题化合物(163 mg, 90%)。LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.10$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 228 (MH<sup>+</sup>)。

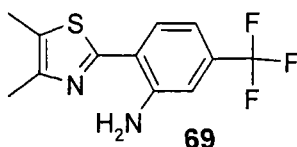
**实施例 16-2:** 用于还原芳族硝基的方法 B, 以 2-(5-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(67)的合成举例说明。



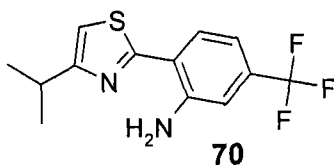
将 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(61) (118 mg, 378  $\mu\text{mol}$ )溶解于 2-5ml 微波反应器中的乙醇(3 ml)中。向该溶液中加入甲酸铵(240 mg, 3.8 mmol)、PdOH/C (20%重量) (24 mg, 38  $\mu\text{mol}$ )和搅拌棒。密封反应器, 在微波炉中于 150 $^{\circ}\text{C}$ 照射 40 分钟。然后通过硅藻土塞过滤溶液, 真空浓缩。残余物在 H<sub>2</sub>O 和 DCM 之间分配, 并经由具有 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-干燥柱的疏水性玻璃料过滤。真空除去过滤的 DCM, 得到标题化合物(98.7 mg, 91%, 黄色固体); LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.67$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 287 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-3:** 2-(5-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(68)的制备。

按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 5-甲基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(49)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(165 mg, 30%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.17$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 259 (MH<sup>+</sup>)。

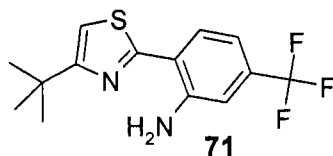
**实施例 16-4:** 2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(69)的制备。

按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 4,5-二甲基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(51)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(252 mg, 40%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.39$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 273 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-5:** 2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(70)的制备。

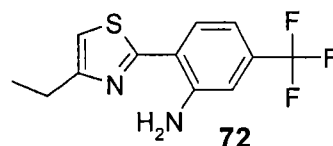
按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 4-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(57)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(61 mg, 38%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.72$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 287 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-6:** 2-(4-叔丁基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(71)的制备。



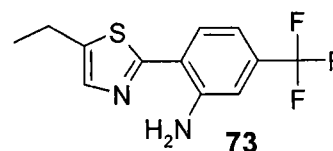
按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 4-叔丁基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(58)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(60 mg, 55%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.68$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 301 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-7:** 2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(72)的制备。



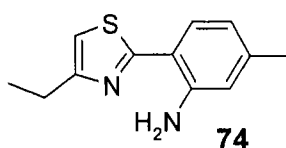
按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 4-乙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(59)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(40 mg, 39%)。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.29$  分钟,  $> 85\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 273 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-8:** 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(73)的制备。



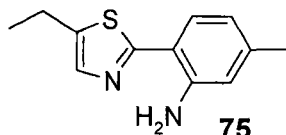
按照实施例 11-1 中所述方法 A, 只是使用 5-乙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(60)替代 1-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-1*H*-吡唑。通过快速色谱纯化(硅胶; 乙酸乙酯/庚烷), 得到标题化合物(67 mg, 32%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.37$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 273 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-9:** 2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺(74)的制备。



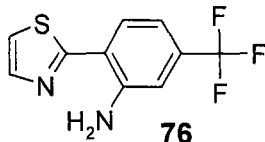
按照实施例 16-2 中所述方法 B, 只是使用 4-乙基-2-(2-硝基-4-甲基-苯基)-噻唑(62)替代 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑, 得到标题化合物(62 mg, 79%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.16$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 219 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-10:** 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺(75)的制备。



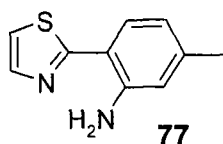
按照实施例 16-2 中所述方法 B, 只是使用 5-乙基-2-(2-硝基-4-甲基-苯基)-噻唑(63)替代 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑, 得到标题化合物(35 mg, 65%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.09$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 219 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 16-11:** 2-噻唑-2-基-5-三氟甲基-苯胺(76)的制备。



按照实施例 16-2 中所述方法 B, 只是使用 2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑(64)替代 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑, 得到标题化合物(60 mg, 93%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.71$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 245 (MH<sup>+</sup>)。

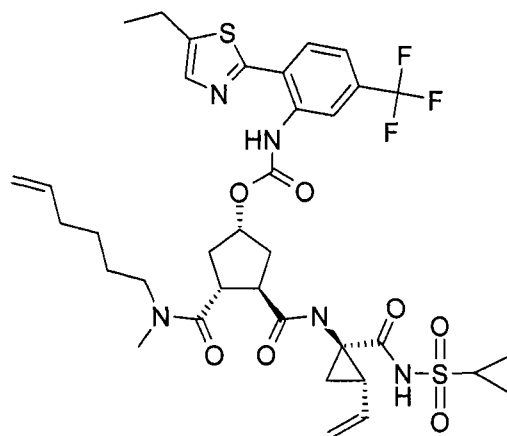
**实施例 16-12:** 5-甲基-2-噻唑-2-基-苯胺(77)的制备。



按照实施例 16-2 中所述方法 B, 只是使用 2-(2-硝基-4-甲基-苯基)-噻唑(65)替代 5-异丙基-2-(2-硝基-4-三氟甲基-苯基)-噻唑, 得到标题化合物(52 mg, 91%)。LC/MS (方法 F):  $t_R = 1.99$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>)

= 191 (MH<sup>+</sup>).

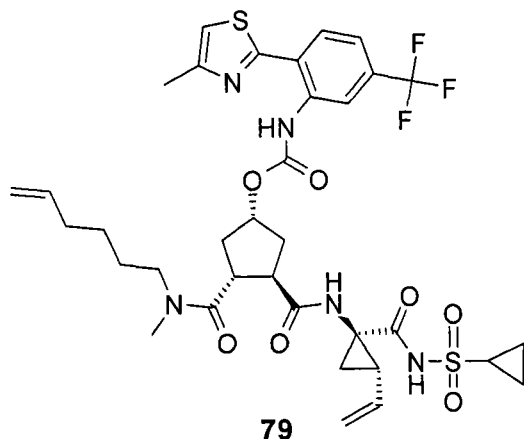
**实施例 17-1:** 用于氨基甲酸酯形成的方法 D, 以[2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**78**)的合成举例说明。



**78**

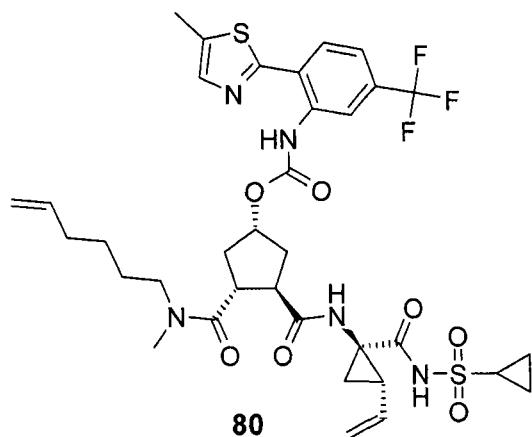
将化合物 **8** (见实施例 5) (50 mg, 103 μmol) 溶解于无水 DCM (2 ml) 中, 接着加入固体 NaHCO<sub>3</sub> (17 mg, 209 μmol) 和搅拌棒。然后向此浆料中加入光气的甲苯溶液 (1.93 M, 800 μl, 1.52 mmol), 剧烈搅拌混合物 3 小时, 得到氯甲酸酯(**9**)。LC/MS (方法 G): t<sub>R</sub> = 2.65 分钟, > 95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 544 (MH<sup>+</sup>)。真空除去溶剂, 残余物与 DCM 共蒸发, 以除去任何残留的光气。随后将所得到的氯甲酸酯再溶解于无水 DCE (3 ml) 中, 加入 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(**73**) (34 mg, 124 μmol), 接着加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (固体) (28.5 mg, 206 μmol) 和粉末状 4Å 分子筛 (1 刮勺)。将混合物加热至 120°C 达 30 分钟, 此后 LC/MS 分析显示无剩余的氯甲酸酯。过滤反应物, 将滤液直接加到 Si-SPE 柱上, 并用 DCM 洗涤该柱。然后用 5% 甲醇的 DCM 溶液洗脱 SPE 柱, 得到标题化合物 (76 mg, 80%)。LC/MS (方法 J): t<sub>R</sub> = 2.72 分钟, 95%, m/z (ESI<sup>+</sup>) = 780 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-2:** [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(79)的制备。



标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(4-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(66)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.54$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 766 (MH<sup>+</sup>)。

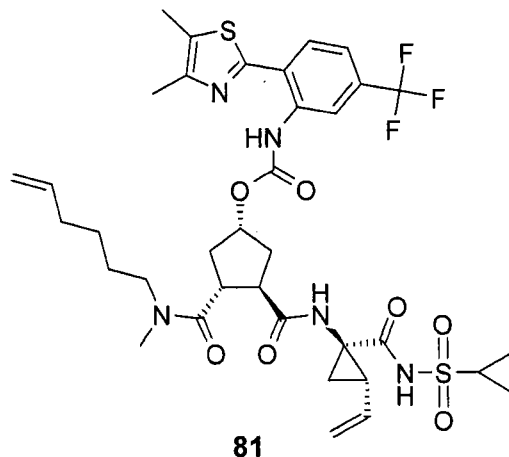
**实施例 17-3:** [2-(5-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(80)的制备。



标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(5-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(68)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.94$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 766 (MH<sup>+</sup>)。

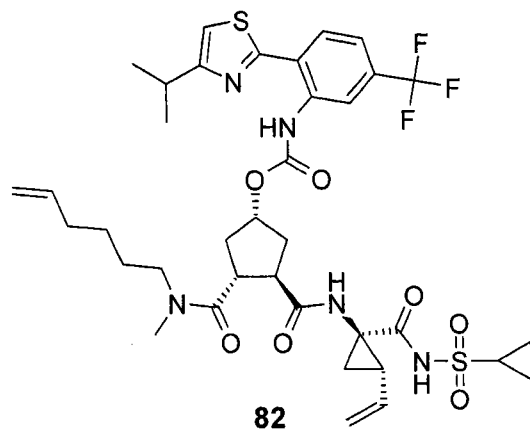


**实施例 17-4:** [2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙炔基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**81**)的制备。



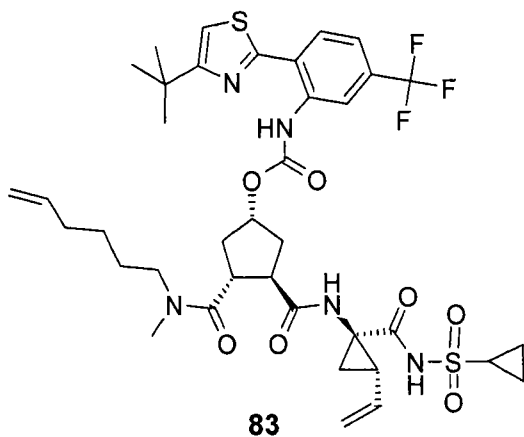
标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(69)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 I):  $t_R = 3.12$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 781 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-5:** [2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙炔基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**82**)的制备。



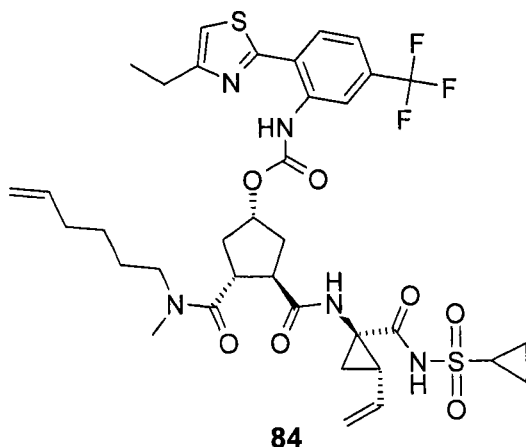
标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(70)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.97$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 794 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-6:** [2-(4-叔丁基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**83**)的制备。



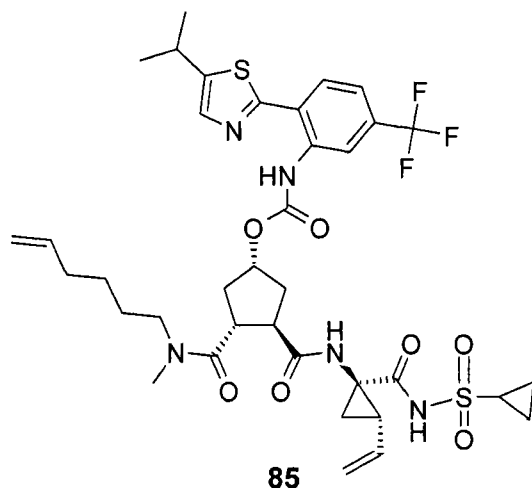
标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(4-叔丁基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(**71**)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 J):  $t_R = 3.07$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 808 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-7:** [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**84**)的制备。



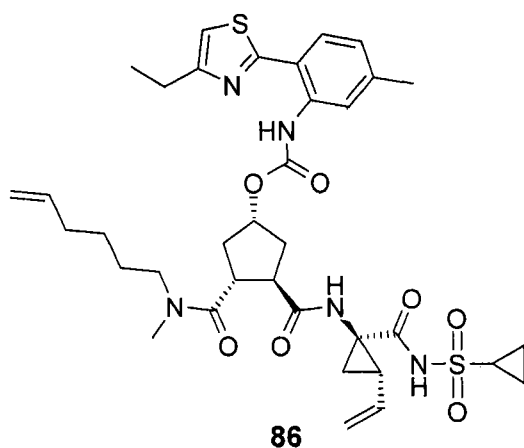
标题化合物按照实施例 7-1 中所述方法 B 制备, 只是使用 2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(**72**)替代 2-联苯异氰酸酯。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.81$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 780 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-8:** [2-(5-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**85**)的制备。



标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-(5-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(**67**)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.85$  分钟,  $>90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 794 (MH<sup>+</sup>)。

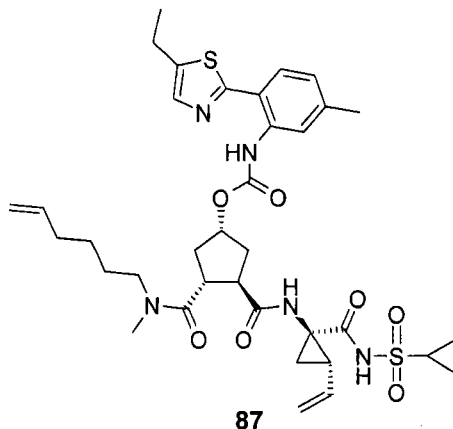
**实施例 17-9:** [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**86**)的制备。



标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺(**74**)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲

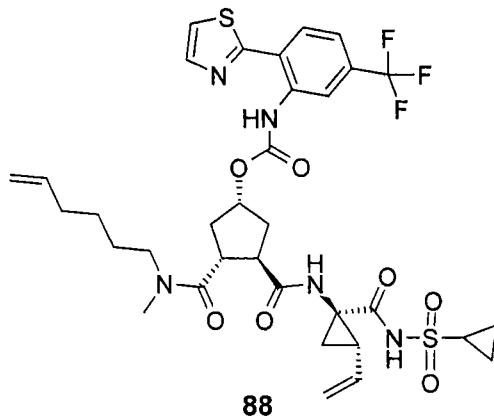
基-苯胺。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.63$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 726 ( $MH^+$ )。

**实施例 17-10:** [2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**87**)的制备。



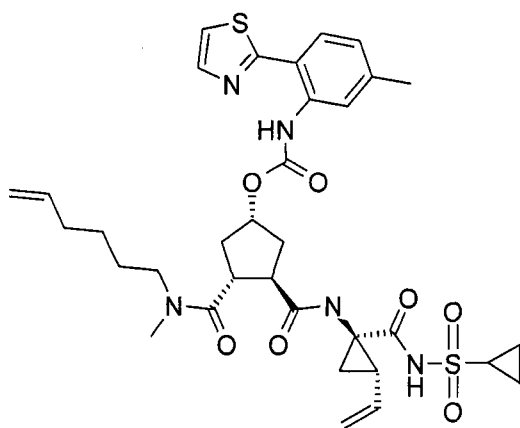
标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺(**75**)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.61$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 726 ( $MH^+$ )。

**实施例 17-11:** [2-(噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(**88**)的制备。



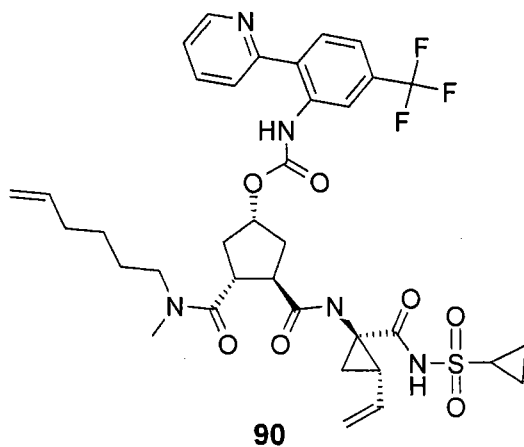
标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-噻唑-2-基-5-三氟甲基-苯胺(76)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(73)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.54$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-12:** [2-(噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(89)的制备。



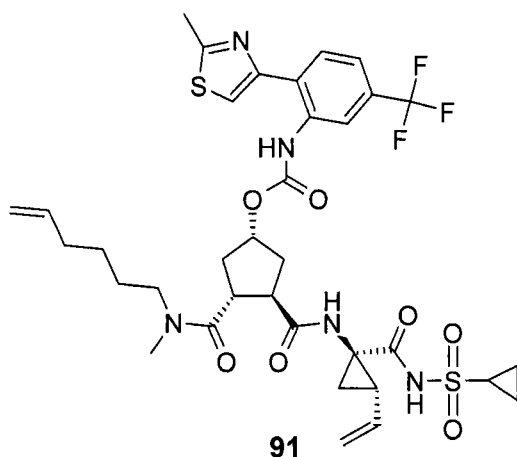
标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 5-甲基-2-噻唑-2-基-苯胺(77)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.39$  分钟,  $90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 698 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 17-13:** (2-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(90)的制备。



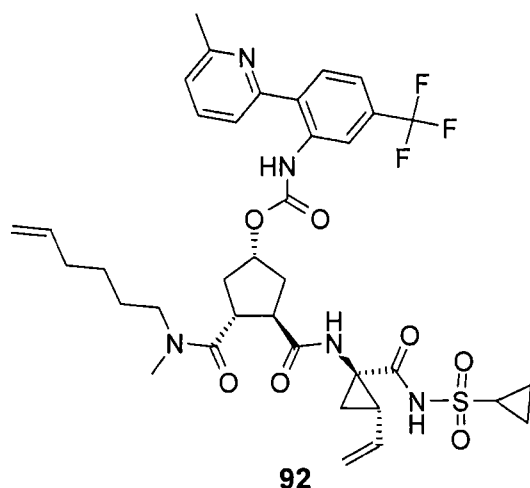
标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯胺(108)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.01$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 746 ( $MH^+$ )。

**实施例 17-14:** [2-(2-甲基-噻唑-4-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(91)的制备。



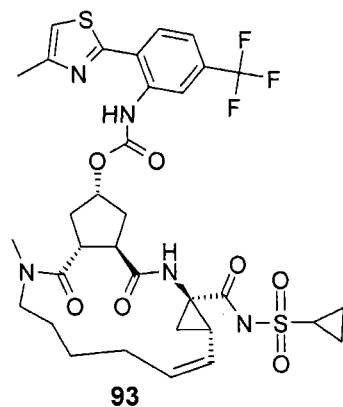
标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备, 只是使用 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-5-三氟甲基-苯胺(109)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.57$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 766 ( $MH^+$ )。

**实施例 17-15:** [2-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(92)的制备。



标题化合物按照实施例 17-1 中所述方法 D 制备，只是使用 2-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(110)替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.82$  分钟,  $>90\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 760 ( $MH^+$ )。

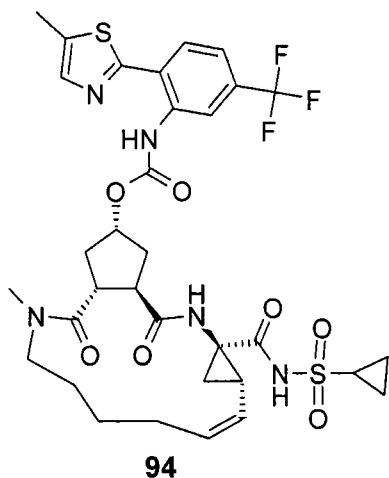
**实施例 18-1:** [2-(4-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(93)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备，只是使用化合物 79 替代化合物 10。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.30$  分钟,  $>95\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 738 ( $MH^+$ )。

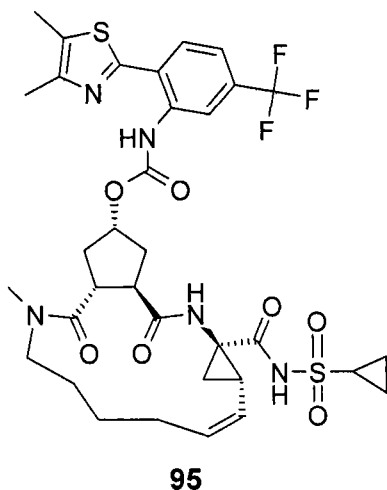
**实施例 18-2:** [2-(5-甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环

丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环  
[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(94)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备,只是使用化合物 **80** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.81$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>)。

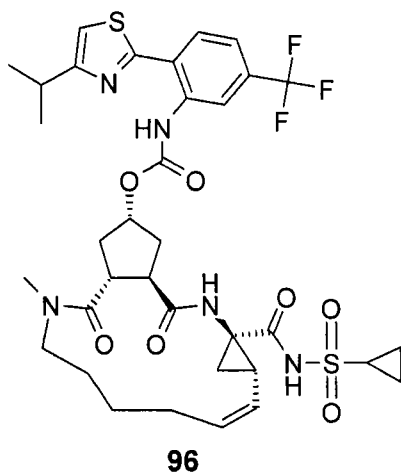
**实施例 18-3:** [2-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环 [13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(95)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备,只是使用化合物 **81** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.81$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>)。

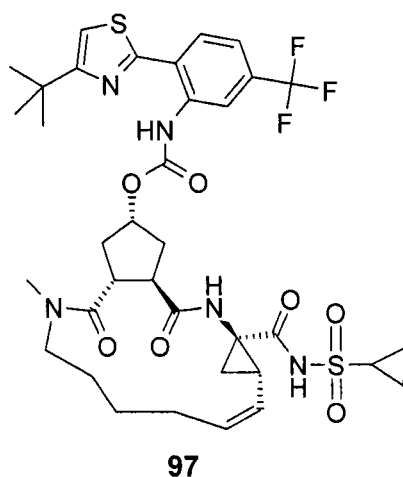


**实施例 18-4:** [2-(4-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环 [13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**96**)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **82** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.70$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>)。

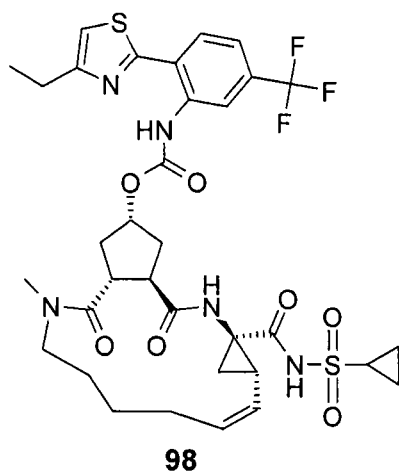
**实施例 18-5:** [2-(4-叔丁基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环 [13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**97**)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **83** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.83$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>)

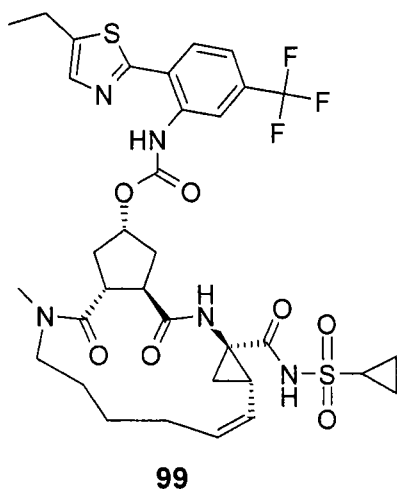
= 780 (MH<sup>+</sup>).

**实施例 18-6:** [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**98**)的制备。



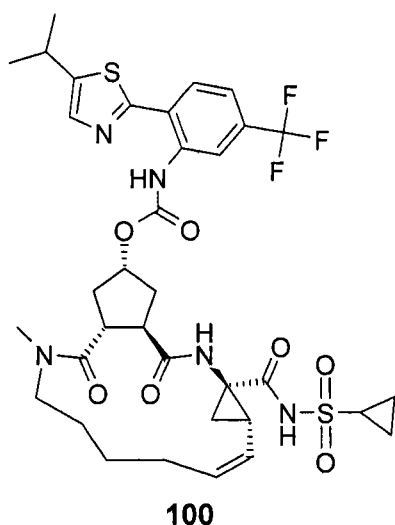
标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **84** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.54$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>).

**实施例 18-7:** [2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**99**)的制备。



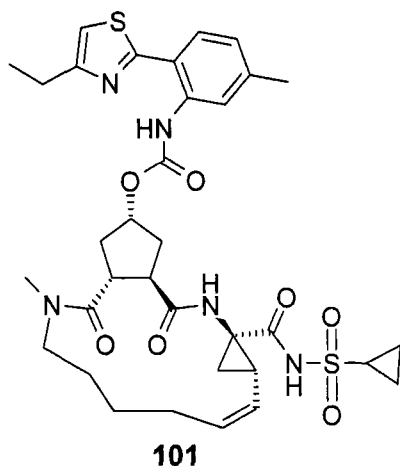
标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **78** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.45$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 752 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 18-8:** [2-(5-异丙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**100**)的制备。



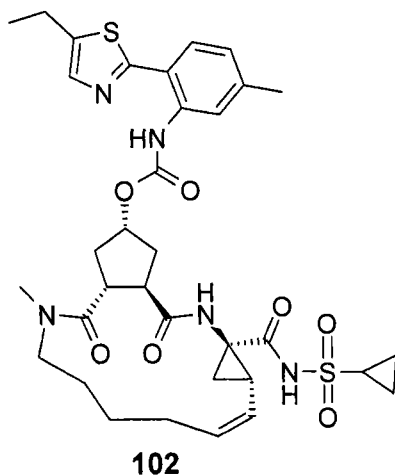
标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **85** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.62$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 766 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 18-9:** [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**101**)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **86** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.29$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 698 ( $MH^+$ )。

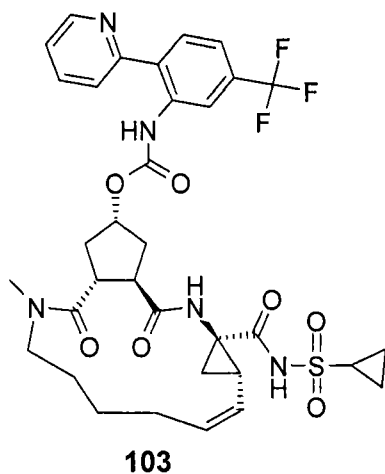
**实施例 18-10:** [2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]-十八碳-7-烯-17-基酯(**102**)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **87** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 J):  $t_R = 2.31$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 698 ( $MH^+$ )。

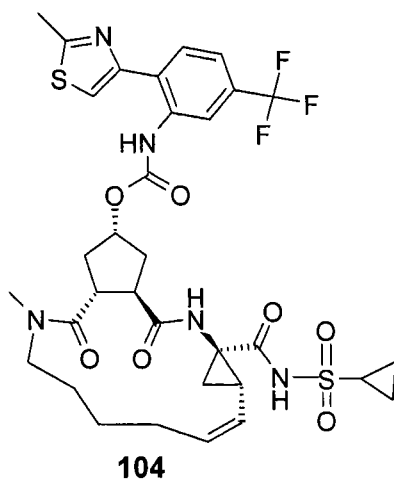
**实施例 18-11:** (2-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]-十八碳

-7-烯-17-基酯(**103**)的制备。



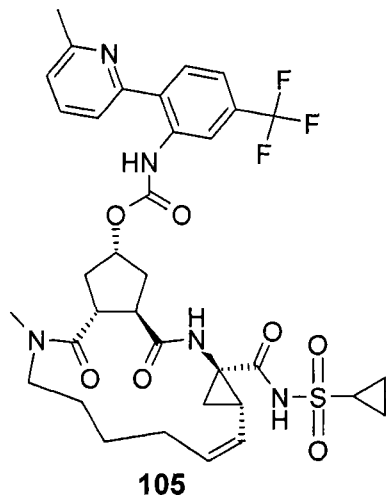
标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **90** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.45$  分钟, 93%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 718 ( $MH^+$ )。

**实施例 18-12**: [2-(2-甲基-噻唑-4-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]-十八-7-烯-17-基酯(**104**)的制备。



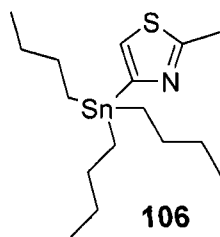
标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **91** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.21$  分钟, > 95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 738 ( $MH^+$ )。

**实施例 18-13:** [2-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-三氟甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧化-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**105**)的制备。



标题化合物按照实施例 9-1 中所述方法制备, 只是使用化合物 **92** 替代化合物 **10**。LC/MS (方法 I):  $t_R = 1.23$  分钟, 95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 732 ( $MH^+$ )。

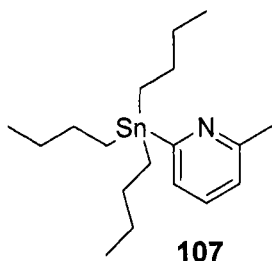
**实施例 19-1:** 用于制备用于 Stille-偶合的锡衍生物的通用方法, 以 2-甲基-4-三丁基锡-噻唑(**106**)的合成举例说明。



在 20 分钟内向冷却至  $-78^\circ\text{C}$  的正丁基锂(1.3 当量, 2.7 ml 2.5 M 的己烷溶液)与无水乙醚(50 ml)的搅拌溶液中, 滴加 4-溴-2-甲基噻唑(950 mg, 5.3 mmol, 1 当量)的乙醚(5 ml)溶液。于  $-78^\circ\text{C}$  搅拌混合物 1 小时, 然后在 15 分钟内滴加三甲基氯化锡(2.2 g, 6.8 mmol, 1.3 当量)的乙醚溶液。于  $-78^\circ\text{C}$  再搅拌 1 小时后, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(30 ml)洗涤, 并用乙醚(2×50 ml)萃取产物。有机层用硫酸镁干燥, 并通过旋转蒸发浓缩。所得的油状物通过 Kugelrohr 蒸馏纯化, 得到标

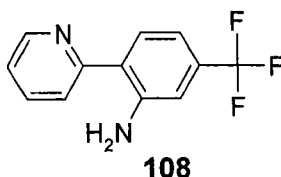
题化合物(2.3 g, 无色油状物), 其原样用于进一步的偶合反应。

**实施例 19-12:** 6-甲基-2-三丁基锡-吡啶(107)的制备。

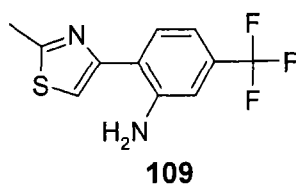


按照实施例 19-1 中所述方法, 但使用 2-溴-6-甲基-吡啶(1 g)替代 4-溴-2-甲基噻唑。通过 Kugelrohr 蒸馏(200°C,  $5 \times 10^{-3}$  mbar)除去过量三丁基氯化锡进行纯化, 残留的油状物通过快速硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/石油醚 95:5, 在柱上分解), 得到 1.1 g 标题化合物(产率 50%, 无色油状物)。

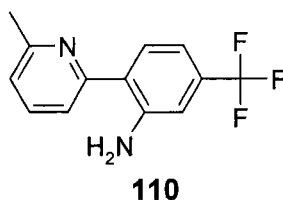
**实施例 20-1:** 用于 Stille 偶合的通用方法, 以 2-吡啶-2-基-5-三氟甲基-苯胺(108)的合成举例说明。



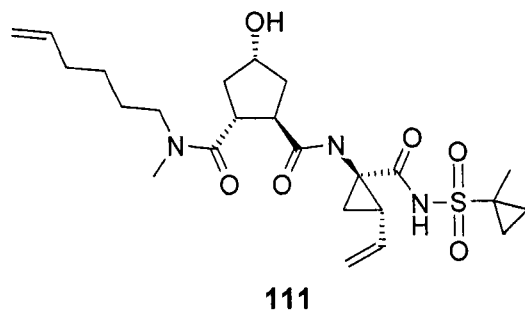
向螺帽管装入 2-三丁基锡吡啶(1.4 当量, 按照实施例 19-1 所述方法由 2-溴吡啶和三丁基氯化锡制备)、邻溴苯胺(200 mg, 1 当量)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (10-14 mg, 2%摩尔)、 $\text{CuI}$  (20 mg, 10% mol)和  $\text{PPh}_3$  (40 mg, 15% mol)。将混合物脱气, 并用氩气回填。加入无水乙醚(5 ml), 并将反应混合物在微波炉中于 120°C 加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 与饱和  $\text{KF}$  水溶液(3 ml)搅拌 3 小时并过滤。在用乙酸乙酯洗涤(三次)后弃去固体。将液体倒入  $\text{H}_2\text{O}$  中, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤, 真空除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚作为洗脱液), 得到标题化合物(60 mg, 38%, 白色固体)。 $M^+$  239。

**实施例 20-2:** 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-5-三氟甲基-苯胺(109)的制备。

按照实施例 20-1 中所述的通用方法, 只是使用 2-甲基-4-三丁基锡-噻唑(106)替代 2-三丁基锡吡啶, 并使用 THF 作为溶剂替代乙醚, 得到标题化合物(140 mg, 63%, 灰白色固体),  $M^+$  259。

**实施例 20-3:** 2-(6-甲基-吡啶-2-基)-5-三氟甲基-苯胺(110)的制备。

按照实施例 20-1 中所述通用方法, 只是使用 6-甲基-2-三丁基锡吡啶(107)替代 2-三丁基锡吡啶, 并使用 THF 作为溶剂替代乙醚, 在加热器中于 85°C 进行 23 小时的加热, 得到标题化合物(97 mg, 50%, 黄色固体)。  $M^+$  259。

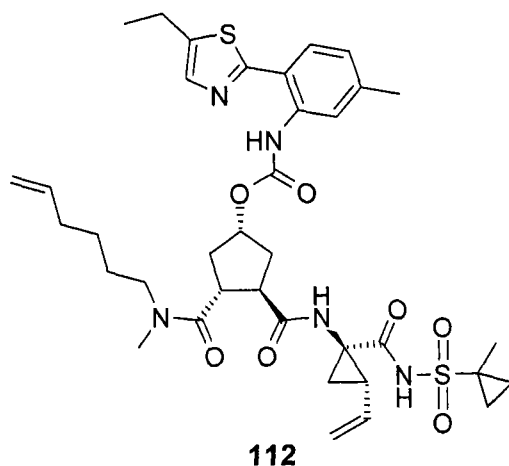
**实施例 21:** 4-羟基环戊烷-1,2-二甲酸 1-(己-5-烯基-甲基酰胺) 2-[[1-(1-甲基环丙烷磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基]-酰胺](111)的制备。

按照实施例 5 中所述方法, 只是使用甲基环丙烷磺酰胺(405 mg, 3 mmol)替代环丙烷磺酰胺, 得到标题化合物(246 mg, 50%)。LC/MS



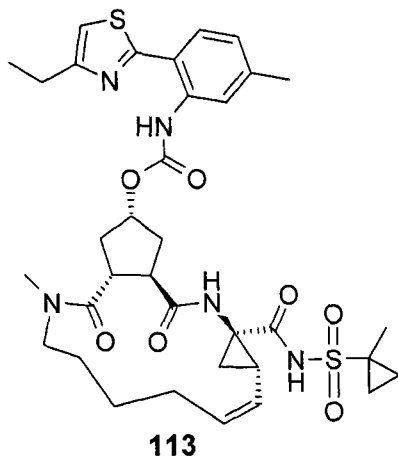
(方法 F):  $t_R = 2.26$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 496 (MH<sup>+</sup>).

**实施例 22:** [2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 3-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-4-[1-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羰基)-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基]-环戊酯(**112**)的制备。



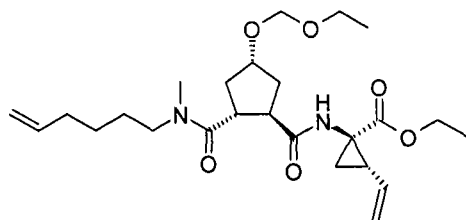
按照实施例 17-10 中所述方法, 只是使用实施例 21 中制备的化合物(111) (49 mg, 0.1 mmol)替代相应的环丙烷磺酰胺衍生物, 得到标题化合物(22.2 mg, 30%)。LC/MS (方法 I):  $t_R = 2.67$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 740 (MH<sup>+</sup>).

**实施例 23:** [2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 13-甲基-4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羰基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]十八碳-7-烯-17-基酯(**113**)的制备。



按照实施例 18-10 中所述方法，只是使用实施例 22 中所制备的化合物(112) (22 mg, 30  $\mu\text{mol}$ )替代相应的环丙烷磺酸衍生物，得到标题化合物(2.1 mg, 10%)。LC/MS (方法 I):  $t_{\text{R}} = 2.41$  分钟,  $>95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 712 (MH<sup>+</sup>)。

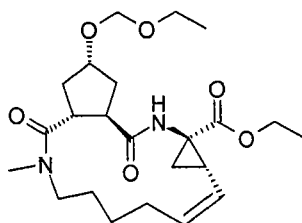
### 实施例 24



#### 1-([4-乙氧基甲氧基-2-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊烷羰基]-氨基)-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(114)

于 0 $^{\circ}\text{C}$ ，向搅拌的醇(3) (1.91 g, 4.70 mmol)和 N-乙基二异丙胺(2.46 ml, 14.1 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中加入氯甲基·乙基醚(0.65 ml, 7.05 mmol)。于室温搅拌过夜后，将反应混合物冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ ，并再加入 N-乙基二异丙胺(0.82 ml, 4.7 mmol)和氯甲基·乙基醚(0.22 ml, 2.4 mmol)，然后于室温再搅拌 16 小时。然后将反应混合物直接加到硅胶柱上，并使用阶式梯度洗脱液(50-100%乙酸乙酯的己烷溶液)洗脱。将适宜流分浓缩，得到标题化合物(1.83 g, 84%，淡黄色浆状物)。LR-MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6$  理论值: 465。实测值: 465 [M + H]。

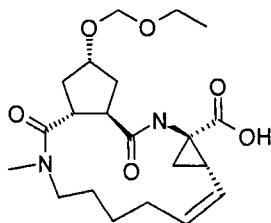
### 实施例 25



#### 17-乙氧基甲氧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-甲酸乙酯(115)

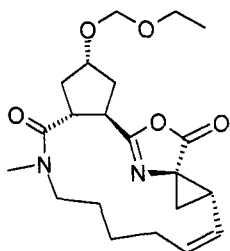
将二烯烃(114) (1.83 g, 3.93 mmol)的二氯乙烷(1.8 L, 使用前贮存在4Å分子筛上)脱气溶液加入 Howeyda-Grubbs 第一代催化剂(0.165 g, 0.27 mmol), 然后立刻脱气, 并于约 85°C 浴温下搅拌过夜(由 LC-MS 监测)。然后让反应混合物稍为冷却, 此后加入固相催化剂清除剂(1.3 g, MP-TMT, Argonaut Technologies), 再搅拌 1.5 小时, 然后过滤并浓缩。残余物使用阶式梯度洗脱液(50-100% 乙酸乙酯的己烷溶液)快速色谱纯化(YMC-GEL 硅胶), 浓缩适宜流分后, 得到标题化合物(褐色浆状物), 静置时会结晶(1.33 g, 77%, 纯度约 90%)。将该物质由 4:1 乙酸乙酯(40 ml)结晶, 得到褐色固体(0.79 g, 1.8 mmol), 并母液用色谱法纯化, 得到额外产物(0.36 g, 0.81 mmol)。LR-MS:  $C_{23}H_{37}N_2O_6$  的理论值: 437。实测值: 437 [M+H]。

### 实施例 26

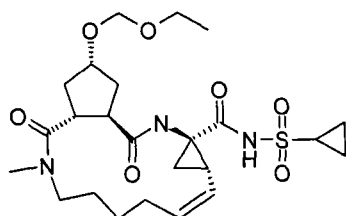


#### 17-乙氧基甲氧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-甲酸(116)

将酯(115) (1.48 g, 3.39 mmol)与 1:1:1 THF-甲醇-1 M LiOH 水溶液(102 ml)的溶液于 60°C 搅拌, 然后于室温过夜。然后将反应混合物浓缩至原体积的约 1/3, 用水(30 ml)稀释, 并用 10% 柠檬酸水溶液(60 ml)酸化至约 pH 4, 然后用乙酸乙酯(3×50 ml)洗涤。将合并的有机层用盐水(1×100 ml)洗涤, 然后干燥( $Na_2SO_4$ ), 过滤并浓缩。残余物使用 9:1 乙酸乙酯-甲醇作为洗脱液进行柱色谱, 得到淡黄色标题化合物(在后处理和色谱当中除去先前步骤的着色)。产量: 1.35 g, 97%。LR-MS:  $C_{21}H_{31}N_2O_6$  理论值: 407。实测值: 407 [M-H]。

**实施例 27****化合物 117**

在室温下，向甲酸(116) (1.31 g, 3.20 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中加入 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺×HCl (0.74 g, 3.85 mmol)，然后搅拌 2.5 小时，此后 TLC (9:1 乙酸乙酯-甲醇，使用钼酸铵-硫酸铈/10%硫酸水溶液染色)和 LC-MS 指示酸完全转化成产物。然后反应混合物用二氯甲烷(20 ml)稀释，用水(3×20 ml)洗涤，然后干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩成泡沫状浆液(1.26 g, 定量的)，将其立即用于下一步。

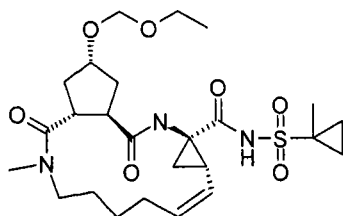
**实施例 28**

**N-(17-乙氧基甲氧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-羰基)-环丙烷磺酰胺(118)**

向搅拌的实施例 27 制备的噁唑啉酮(0.85 g, 2.18 mmol)的二氯甲烷(10 ml)的溶液加入到环丙基磺酰胺(0.29 g, 2.39 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.49 ml, 3.3 mmol)中，然后于室温搅拌过夜。反应混合物通过 TLC (9:1 乙酸乙酯-甲醇)监测，然后用二氯甲烷(25 ml)稀释，连续用 10%柠檬酸水溶液(3×25 ml)和盐水(1×25 ml)洗涤，然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并浓缩成泡沫状物。残余物使用阶式梯度洗脱液(60-100%乙酸乙酯的甲苯溶液)进行快速色谱纯化，接着浓缩并干燥适

宜的流分，得到标题化合物(0.90 g, 81%, 无色泡沫状物)。LR-MS:  $C_{24}H_{38}N_3O_7S$  理论值: 512。实测值: 512 [M + H]。

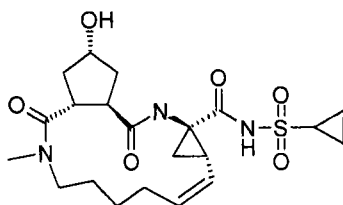
### 实施例 29



#### N-(17-乙氧基甲氧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-羧基)-1-甲基-环丙烷磺酰胺(119)

向搅拌的噁唑啉酮(0.395 g, 1.01 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入环丙基甲基磺酰胺(0.15 g, 1.1 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.23 ml, 1.5 mmol)，然后于室温搅拌过夜。然后 TLC (9:1 乙酸乙酯-甲醇)表明留下一些原料，再加入环丙基甲基磺酰胺(0.055 g, 0.4 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.075 ml, 0.5 mmol)，然后于室温再搅拌过夜。后处理和色谱如以上实施例 28 所述，得到标题化合物(0.40 g, 75%, 无色泡沫状物)。LR-MS:  $C_{25}H_{38}N_3O_7S$  理论值: 524。实测值: 524 [M-H]。

### 实施例 30



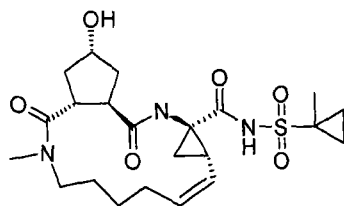
#### N-(17-羟基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-羧基)-环丙烷磺酰胺(120)

在室温下，向搅拌的乙缩醛(118) (0.099 g, 0.19 mmol)的 1:1:1 THF-甲醇-水溶液中加入浓盐酸(0.325 ml)。反应混合物通过 TLC (9:1 乙酸乙酯-甲醇)监测，三小时后再加入盐酸(0.2 ml)。2 个多小时后，

用碳酸氢钠(固体)(约 0.5 g)中和反应混合物。将反应混合物浓缩成原体积的 $\frac{1}{2}$ ，然后在 10%柠檬酸水溶液(10 ml)和二氯甲烷(5 ml)之间分配。水层用二氯甲烷(4×5ml)洗涤，合并的有机相经干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，过滤并浓缩。残余物使用阶式梯度洗脱液(5-10%甲醇的乙酸乙酯溶液)进行快速色谱，接着浓缩并干燥适宜的流分，得到无色泡沫状物(0.068 g, 77%)。

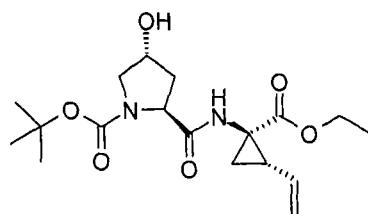
NMR 数据(500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  0.9-1.4 (m, 8H), 1.5-1.9 (m, 6H), 2.18 (m, 1H), 2.4-2.6 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.85 (d, 1H, OH), 5.02 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 8.79 (s, 1H, NH), 11.77 (s, 1H, NH)。LR-MS:  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  理论值: 454。实测值: 454 [M-H]。

### 实施例 31

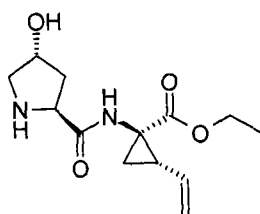


#### N-(17-羟基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-羰基)-1-甲基-环丙烷磺酰胺(121)

向搅拌的环丙基甲基衍生物(119) (0.38 g, 0.72 mmol)的 1:1:1 THF-甲醇- $\text{H}_2\text{O}$  (6 ml)溶液中加入浓盐酸(0.89 ml)，然后于室温搅拌 6.5 小时。然后反应混合物用碳酸氢钠(约 0.9 g 固体)中和，并浓缩成原体积的约一半。残余物在 10%柠檬酸水溶液(40 ml)和二氯甲烷(10 ml)之间分配。水层用二氯甲烷(3×10 ml)洗涤，合并的有机层经干燥(硫酸钠)，过滤并浓缩。残余物使用阶式梯度洗脱液(5-10%甲醇的乙酸乙酯溶液)进行快速色谱，在浓缩适宜的流分后，得到标题化合物(0.315 g, 93%，无色泡沫状物)。LR-MS:  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  理论值: 468。实测值: 468 [M + H]。

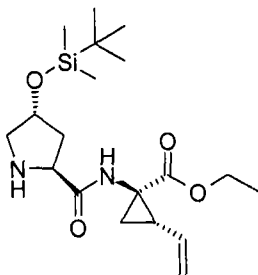
**实施例 32****2-(1-(乙氧基羰基)-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-羟基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(122)**

将 Boc-保护的 4-羟基脯氨酸(4 g, 17.3 mmol)、HATU (6.9 g, 18.2 mmol)和如 WO03/099274 中所述制备的 1-氨基-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(3.5 g, 18.3 mmol)溶解于 DMF (60 ml)中,并在冰浴上冷却至 0℃。加入二异丙基乙胺(DIPEA) (6 ml)。撤除冰浴,混合物于室温静置过夜。然后加入二氯甲烷(约 80 ml),有机相用碳酸氢钠水溶液、柠檬酸、水、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。通过快速色谱纯化(乙醚→7%甲醇的乙醚溶液),得到纯的标题化合物(6.13 g, 96%)。

**实施例 33****1-[(4-羟基-吡咯烷-2-羰基)-氨基]-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(123)**

将化合物 122 (10.5 g, 28.4 mmol)溶解于 DCM (70 ml)中,并冷却至 0℃,加入 TFA (35 ml)。约 1 小时后,蒸发溶液,并用碳酸钠水溶液中和,在硅胶上蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(MeOH/DCM: 15/85),得到 9.7 g 标题化合物(为仍不太纯的化合物)。将该物质用于下一步。

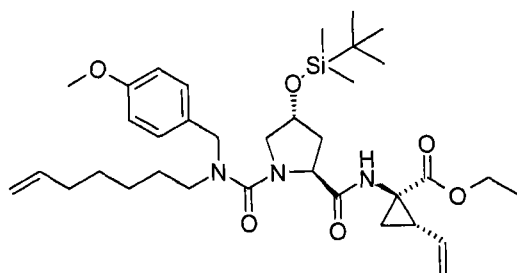
**实施例 34**



1-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡咯烷-2-氨基]-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(124)

将化合物 123 (6.5 g)和咪唑(3.4 g, 50 mmol)溶解于 DCM (100 ml)中, 加入 TBDMSCI (3.9 g, 26 mmol), 反应混合物于室温搅拌过夜。反应混合物用柠檬酸水溶液和盐水洗涤, 经  $MgSO_4$  干燥并蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/正庚烷: 50/50-100/0), 得到标题化合物(4.26 g, 56%)。

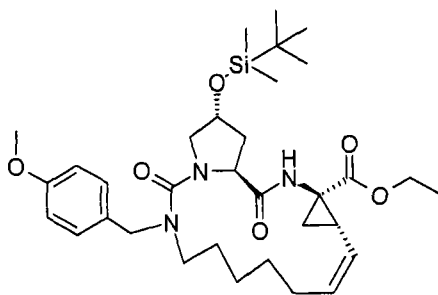
实施例 35



1-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1-[庚-6-烯基-(4-甲氧基-苄基)-氨基甲酰基]-吡咯烷-2-氨基]-2-乙烯基-环丙烷甲酸乙酯(125)

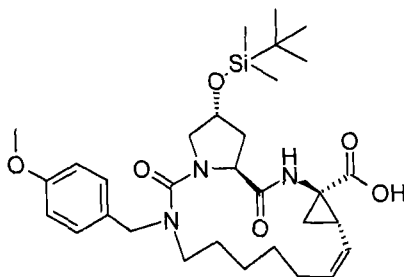
将化合物 124 (5.88 g, 15.4 mmol)溶解于 THF (200 ml)中, 加入  $NaHCO_3$  (固体) (约 10 ml), 接着加入光气溶液(20%的甲苯溶液, 15.9 ml, 30.7 mmol)。剧烈搅拌反应混合物 1 小时, 然后过滤、蒸发并再溶解于 DCM (200 ml)中。加入  $NaHCO_3$  (固体) (约 10 ml), 接着加入庚-6-烯基-(4-甲氧基-苄基)-胺(5.58 g, 23.9 mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜, 过滤并在硅胶上蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/正庚烷: 25/75 至 50/50), 得到标题化合物(4.9 g, 50%)。



**实施例 36**

18-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸乙酯(126)

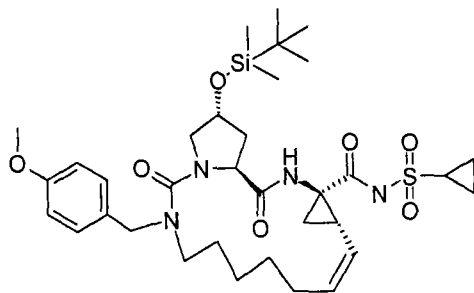
将二烯(125) (1 g, 1.6 mmol)溶解于脱气的 DCE (1000 ml)中, 加入 Hoveyda-Grubbs 第二代(100 mg, 0.16 mmol), 在氩气氛下回流反应混合物过夜。在硅胶上蒸发反应混合物, 通过硅胶柱色谱纯化(30% EtOAc 的庚烷溶液→50% EtOAc 的庚烷溶液), 得到标题化合物(470 mg, 0.767 mmol, 48%)。M + H = 614。

**实施例 37**

18-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸(127)

将化合物 126 (450 mg, 0.734 mmol)溶解于 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1:1) 中。加入 1 M LiOH (7.4 ml, 7.4 mmol), 反应混合物于室温搅拌过夜。酸化(5%柠檬酸), 接着用氯仿萃取, 得到标题化合物(321 mg, 75%)。M + H = 586。

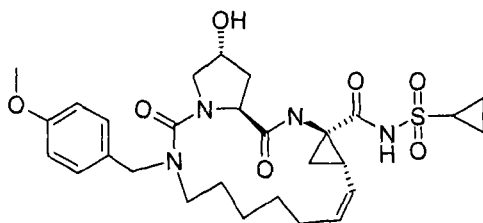
**实施例 38**



N-[18-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基]-环丙烷磺酰胺(128)

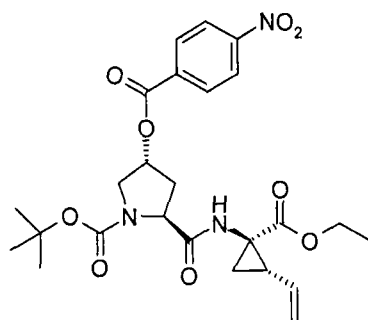
将酸 127 (275 mg, 0.472 mmol)和 CDI (153 mg, 0.944 mmol)与无水 THF (40 ml)的混合物于氩气下回流 2 小时。加入环丙基磺酰胺(172 mg, 1.416 mmol)和 DBU (162  $\mu$ l, 1.086 mmol), 反应混合物于 55 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。通过旋转蒸发浓缩反应混合物, 与水混合, 用 5%柠檬酸酸化, 并萃取至 EtOAc 中。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并通过柱色谱纯化, 得到标题化合物(220 mg, 68%)。M + H = 689。

### 实施例 39

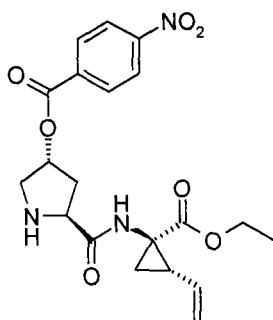


N-[18-羟基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基]-环丙烷磺酰胺(129)

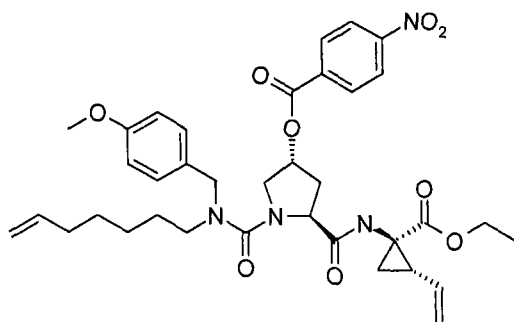
向搅拌的甲硅烷基醚 38 (0.050 g, 0.073 mmol)的 THF (1 ml)溶液中加入 1 M 四丁基氟化铵的 THF (TBAF, 80  $\mu$ l, 0.08 mmol)溶液。50 分钟后, 另外加入 TBAF (0.8 ml), 一个多小时后, 在硅胶上浓缩反应混合物。残余物使用阶式梯度洗脱液(2-10%甲醇的二氯甲烷溶液)进行快速色谱, 得到灰白色泡沫状物(0.035 g, 84%)。LR-MS: C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S 理论值: 575。实测值: 575 [M + H]。

**实施例 40****2-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(4-硝基-苯甲酰基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130)**

将化合物 122 (来自实施例 32) (11.8 g, 32.0 mmol)和吡啶(27 ml, 305 mmol)溶解于 DCM (200 ml)中, 并冷却至 0°C, 加入 4-硝基苯甲酰氯(6.6 g, 35.6 mmol), 溶液于室温搅拌过夜。反应混合物用 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)、柠檬酸水溶液和盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并在硅胶上蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/正庚烷: 50/50), 得到标题化合物(11.84 g, 72%)。

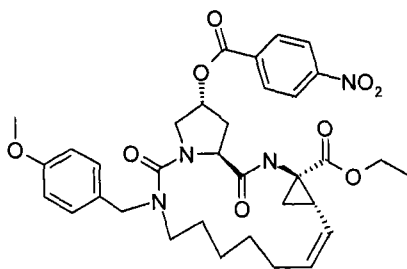
**实施例 41****4-硝基-苯甲酸 5-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-吡咯烷-3-基酯(131)**

化合物 130 (11.84 g, 22.9 mmol)在溶解于 DCM (100 ml)的 TFA (30 ml)中脱保护, 然后通过化学领域已知的方法后处理, 得到标题化合物(9.37 g, 98%)。

**实施例 42**

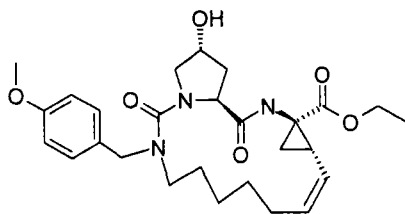
4-硝基-苯甲酸 5-(1-乙氧基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-1-[庚-6-烯基-(4-甲氧基-苄基)-氨基甲酰基]-吡咯烷-3-基酯(132)

将化合物 131 (4.68 g, 11.2 mmol)溶解于 THF (100 ml)中, 加入 NaHCO<sub>3</sub> (固体) (约 5 ml), 接着加入光气溶液(20%的甲苯溶液, 11.6 ml, 22.5 mmol)。剧烈搅拌反应混合物 1 小时, 然后过滤、蒸发并再溶解于 DCM (100 ml)中。加入 NaHCO<sub>3</sub> (固体) (约 5 ml), 接着加入庚-6-烯基-(4-甲氧基-苄基)-胺(3.92 g, 16.8 mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 过滤并在硅胶上蒸发。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(EtOAc/正庚烷: 25/75), 得到标题化合物(6.9 g, 91%)。

**实施例 43**

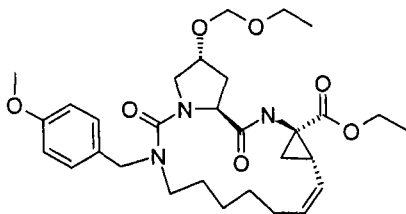
14-(4-甲氧基-苄基)-18-(4-硝基-苯甲酰基氧基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸乙酯(133)

将化合物 132 (406 mg, 0.6 mmol)溶解于 DCE (250 ml)中并脱气。加入 Hoveyda-Grubbs 催化剂第二代(26 mg, 0.042 mmol), 并将溶液加热至回流。三小时后, 蒸发溶液, 并直接用于下一步。

**实施例 44**

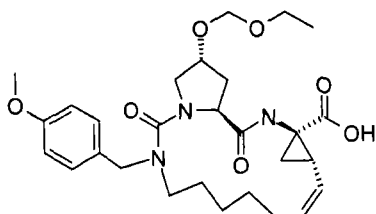
18-羟基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸乙酯(134)

将粗化合物 133 (445 mg)溶解于 THF (20 ml)、MeOH (10 ml)和水 (10 ml)中。冷却至 0℃后,加入 1 M LiOH (2 ml)。1.5 小时后,水解完成,加入 HOAc (1 ml),蒸发溶液至约 10 ml。加入水,并用 DCM (2×30 ml)萃取混合物。合并的有机相用 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)、水、盐水洗涤,经 MgSO<sub>4</sub> 干燥。粗产物通过硅胶柱色谱纯化(DCM/MeOH: 100/0 至 80/20),得到标题化合物(201 mg, 67%)。

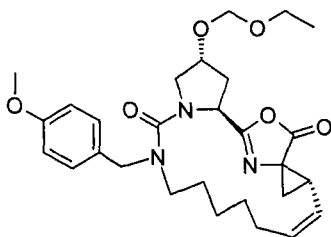
**实施例 45**

18-乙氧基甲氧基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸乙酯(135)

于 0℃,向搅拌的醇 134 (1.35 g, 2.70 mmol, 纯度 75%)和 N-乙基二异丙胺(1.42 ml, 8.1 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液加入氯甲基·乙基醚(0.5 ml, 5.4 mmol)。于室温搅拌后,将反应混合物冷却至 0℃,再加入 N-乙基二异丙胺(1 ml, 5.7 mmol)和氯甲基·乙基醚(0.3 ml, 3.2 mmol),然后于室温再搅拌 16 小时。然后将反应混合物直接加到硅胶柱上,使用阶式梯度洗脱液(50-80%乙酸乙酯的己烷溶液)洗脱。浓缩适宜流分,得到标题化合物(淡褐色浆状物),静置时会结晶(0.8 g, 53%)。LR-MS: C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> 理论值: 558。实测值: 558 [M + H]。

**实施例 46****18-乙氧基甲氧基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧化-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-甲酸(136)**

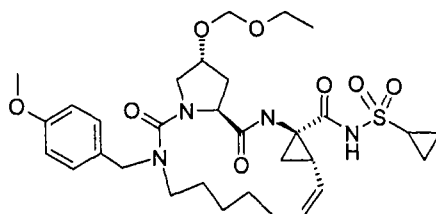
将酯 135 (0.775 g, 1.39 mmol) 与 1:1:1 THF-甲醇-1 M LiOH 水溶液(36 ml)的溶液在室温下搅拌 3.5 小时, 之后 TLC (95:5 和 9:1 二氯甲烷-甲醇)和 LC-MS 表明完全转化成羧酸。然后将反应混合物浓缩成原体积的约 1/3, 然后用水(10 ml)稀释, 并用 10%柠檬酸水溶液(60 ml)酸化至约 pH 4, 此时形成沉淀物。混合物用乙酸乙酯(3×25 ml)洗涤, 合并的有机层用盐水(2×50 ml)洗涤, 然后干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、过滤并浓缩。残余物由甲苯(3×10ml)浓缩, 得到粗标题化合物(0.75 g, 定量的, 灰白色泡沫状物)。LR-MS:  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7$  理论值: 530。实测值: 530 [M-H]。

**实施例 47****化合物 137**

在室温下, 向甲酸 136 (约 1.39 mmol) 的二氯甲烷(10 ml)溶液加入 N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺×HCl (0.32 g, 1.67 mmol), 然后搅拌过夜, 之后 LC-MS 指示酸完全转化成产物。然后反应混合物用二氯甲烷(10 ml)稀释, 用水(3×10 ml)洗涤, 然后干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并浓缩成无色固体(粗产量: 0.7 g), 将其立即用于下一步。LR-MS:

$C_{28}H_{38}N_3O_6$  理论值: 512。实测值: 512 [M + H]。

### 实施例 48

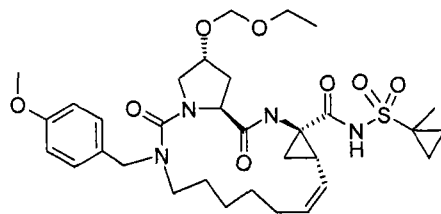


N-[18-乙氧基甲氧基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基]-环丙烷磺酰胺(138)

向搅拌的粗噁唑啉酮 137 (0.328 g, 0.64 mmol)的二氯甲烷(4 ml)溶液中加入环丙基磺酰胺(0.117 g, 0.96 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.19 ml, 1.3 mmol), 然后于室温搅拌过夜。反应混合物通过 LC-MS 监测, 然后用二氯甲烷(20 ml)稀释, 依次用 10%柠檬酸水溶液(3×15 ml)和盐水(1×15ml)洗涤, 然后干燥( $Na_2SO_4$ ), 过滤并浓缩成灰白色泡沫状物。残余物使用阶式梯度洗脱液(60-100%乙酸乙酯的甲苯溶液)进行柱色谱, 接着浓缩并干燥适宜流分, 得到标题化合物(0.27 g, 66%, 经 3 步, 无色泡沫状物)。

NMR 数据(500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $^1H$ ,  $\delta$  0.9-1.6 (m, 14H), 1.80 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.97 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.63 (m, 2H), 5.12 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 8.12 (s, 1H)。LR-MS:  $C_{31}H_{45}N_4O_8S$  理论值: 633。实测值: 633 [M + H]。

### 实施例 49

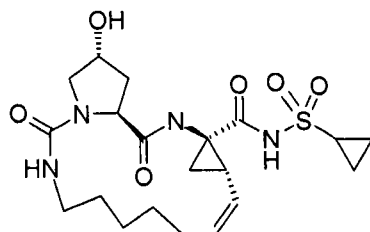


N-[18-乙氧基甲氧基-14-(4-甲氧基-苄基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基]-1-甲基-环丙烷磺酰胺(139)

向搅拌的噁唑啉酮(0.372 g, 0.73 mmol)的二氯甲烷(4 ml)溶液中加入环丙基甲基磺酰胺(0.147 g, 1.09 mmol)和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.22 ml, 1.45 mmol), 然后于室温搅拌过夜。如上所述后处理和色谱, 得到为无色浆液的所需产物, 静置时开始结晶(0.31 g, 61%, 经 3 步)。

NMR 数据(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $^1\text{H}$ ,  $\delta$  0.92 (m, 2H), 1.1-1.6 (m, 15H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.0-2.1 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.95 (d, 1H), 4.3-4.4 (m, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 11.23 (s, 1H)。LR-MS:  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$  理论值: 647。实测值: 647 [M + H]。

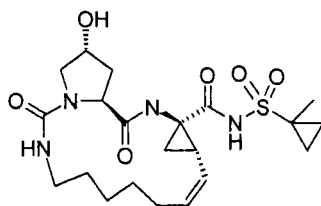
**实施例 50**



N-[18-羟基-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基]-环丙烷磺酰胺(140)

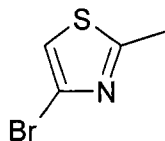
将乙缩醛 139 (0.038 g, 0.06 mmol)与 1:1:1 THF-甲醇-2 M 盐酸水溶液(1.5 ml)的溶液在室温下搅拌 30 分钟, 再另外加入浓盐酸(0.1 ml), 然后于室温搅拌过夜。然后反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 接着在硅胶上浓缩。残余物用快速色谱纯化(用 9:1 乙酸乙酯-甲醇), 得到无色泡沫状物(0.020 g, 73%)。LR-MS:  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  理论值: 453。实测值: 453 [M-H]。



**实施例 51**

N-(18-羟基-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-4-羰基)-1-甲基-环丙烷磺酰胺(141)

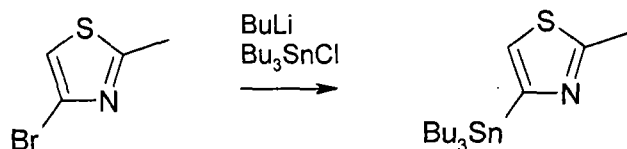
用 2:1:0.1 二氯甲烷-三氟乙酸-H<sub>2</sub>O (6.2 ml)于室温使上述物质 (0.301 g, 0.465 mmol)脱保护 4 小时,然后在硅胶上浓缩,并用 9:1 乙酸乙酯-甲醇快速色谱,得到产物(0.065 g, 30%, 无色泡沫状物)。LR-MS: C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 理论值: 469。实测值: 469 [M + H]。优选地应使用针对相应环戊烷衍生物所述的方法使该物质脱保护。

**实施例 52**

4-溴-2-甲基-噻唑(142)

将 2,4-二溴噻唑(2.4 g, 9.8 mmol)溶解于无水 THF (50 ml)中,并在氩气下-78℃搅拌所得溶液。加入 BuLi 溶液(4.2 ml, 6 mmol, 2.5 M 的己烷溶液),继续搅拌 1 小时,之后滴加硫酸二甲酯(2.7 ml)的 THF (5 ml)溶液。于-78℃搅拌 4 小时后,将反应混合物升温至室温,并搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml)洗涤反应混合物。将水层萃取至乙醚中,合并的有机萃取物用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并通过旋转蒸发来浓缩。通过硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(0.956 g, 55%, 黄色油状物)。

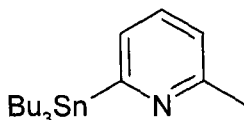
**实施例 53**



### 2-甲基-4-三丁基锡烷基-噻唑(143)

于-78℃, 向 4-溴-2-甲基噻唑(950 mg, 5.3 mmol)的无水 THF (40 ml)溶液中滴加正丁基锂(2.7 ml, 1.6 M 的己烷溶液)。将溶液于-78℃ 搅拌 1 小时, 然后加入三丁基氯化锡(2.2 g, 6.8 mmol), 并使混合物升温至室温。将水(90 ml)倒入反应混合物中, 分离各相。用乙醚(4×30 ml)萃取水层。合并的有机相经硫酸镁干燥, 真空除去溶剂。通过分级 Kugelrohr 蒸馏纯化所得的油状物, 得到标题化合物(2.3 g)。该产物无需进一步纯化即可使用。

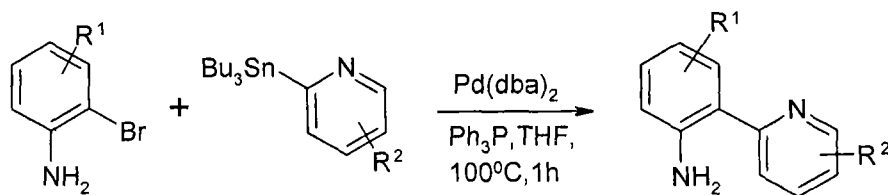
### 实施例 54



### 2-甲基-6-三丁基锡烷基-吡啶(144)

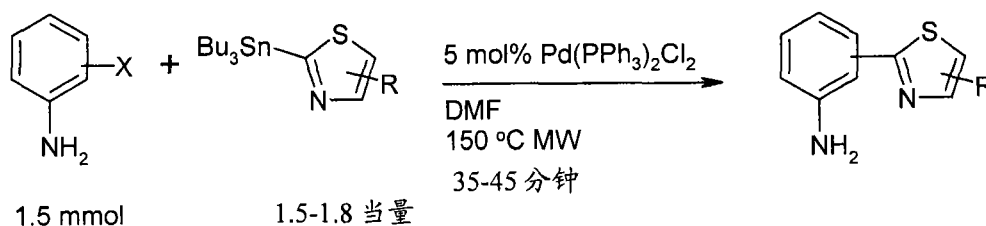
于-78℃, 向 2-溴-6-皮考啉(28.4 g, 165 mmol)的无水 THF (250 ml) 溶液中滴加正丁基锂(110 ml, 178 mmol, 1.6 M 的己烷溶液)。将该溶液于-78℃ 搅拌 90 分钟, 然后加入三丁基氯化锡(53.6 ml, 198 mmol), 将混合物升温至室温。将水(90 ml)倒入反应混合物中, 分离各相。用乙醚(4×200 ml)萃取水层。合并的有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 真空除去溶剂。所得的油状物经分级 Kugelrohr 蒸馏纯化。产率 50%。

### 制备取代苯胺的通用方法[A]



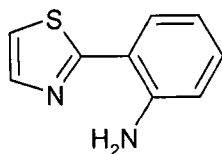
向螺帽管中装入 Pd(dba)<sub>2</sub> (10 mg, 2% mol)、CuI (10 mg, 6% mol) 和 PPh<sub>3</sub> (30 mg, 12% mol)、所需的三丁基锡吡啶或噻唑衍生物(1.6 当量)和溴苯胺(200 mg, 1 当量)。将混合物脱气, 并用氩气回填。加入 THF (4 ml), 通过于 150°C 微波照射将反应混合物加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 与 KF 水溶液(饱和的 15 ml)搅拌过夜, 并过滤。在用 EtOAc 洗涤(三次)后弃去固体。将液体倒入 H<sub>2</sub>O 中, 并用 EtOAc 萃取。合并的有机层用 H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并过滤, 真空除去溶剂。残余物通过柱色谱纯化(20 g YMC 硅胶, EtOAc:石油醚), 得到所需的苯胺衍生物。

### 制备取代苯胺的通用方法[B]



向 5 ml 微波管中溴苯胺(1.5 mmol)和催化剂的脱气 DMF 溶液中加入锡烷(1.5-1.8 当量)。向混合物中通入氩气 1 分钟, 将管盖帽, 并进行微波照射。通过离心或过滤除去黑色沉淀物。蒸发液体部分, 然后在 EtOAc 和 10% NH<sub>4</sub>OH 之间分配, 水相用 EtOAc 萃取数次。有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。进行快速硅胶色谱得到取代苯胺衍生物。

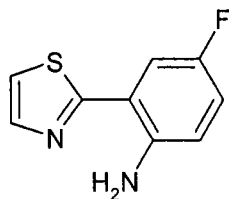
### 实施例 55



#### 2-噻唑-2-基-苯胺(145)

按照上述制备取代苯胺的通用方法[B], 使 2-三丁基锡烷基-噻唑 (600 mg, 1.6 mmol) 与 2-溴苯胺(200 mg, 1.2 mmol) 反应, 得到标题化合物(51 mg, 25%)。[M+1] 177。

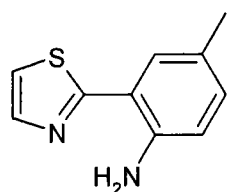
### 实施例 56



#### 4-氟-2-噻唑-2-基-苯胺(146)

按照上述制备取代苯胺的通用方法[B], 使 2-三丁基锡烷基-噻唑 (600 mg, 1.6 mmol)与 2-溴-4-氟苯胺(220 mg, 1.2 mmol)反应, 得到标题化合物(18 mg, 8%)。[M+1] 195。

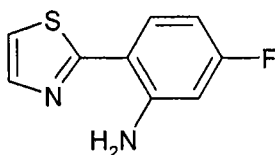
### 实施例 57



#### 4-甲基-2-噻唑-2-基-苯胺(147)

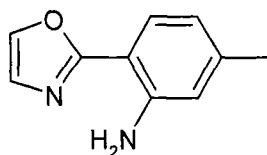
按照上述制备取代苯胺的通用方法[B], 使 2-三丁基锡烷基-噻唑 (600 mg, 1.6 mmol)与 2-溴-4-甲基苯胺(220 mg, 1.2 mmol)反应, 得到标题化合物(17 mg, 8%)。[M+1] 191。

### 实施例 58

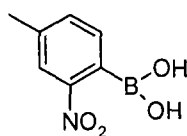


#### 5-氟-2-噻唑-2-基-苯胺(148)

按照上述制备取代苯胺的通用方法[A], 使 2-三丁基锡烷基-噻唑 (600 mg, 1.6 mmol)与 2-溴-5-氟苯胺(209 mg, 1.1 mmol)反应, 得到标题化合物(140 mg, 51%)。[M+1] 195。

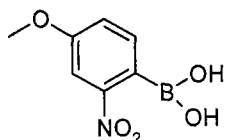
**实施例 59****5-甲基-2-咪唑-2-基-苯胺(149)**

按照上述制备取代苯胺的通用方法[B], 使 2-(三正丁基锡烷基)咪唑(500 mg, 1.4 mmol)与 2-溴-4-甲基苯胺(200 mg, 1.1 mmol)反应, 得到标题化合物(90 mg, 48%)。[M+1] 175。

**实施例 60****4-甲基-2-硝基苯硼酸(150)**

将 4-碘-3-硝基甲苯(2 g, 7.6 mmol)溶解于 20 ml 无水 THF 中, 用氩气吹洗烧瓶, 并冷却至 $-70^{\circ}\text{C}$ 。于 $-64^{\circ}\text{C}$ 缓慢加入(在 15 分钟内)苯基氯化镁(4.2 ml, 8.4 mmol, 2 M 溶液), 搅拌反应混合物约 10 分钟。然后, 将三甲基硼酸酯(Trimethyl boronic ester)滴加至反应混合物中, 然后使其在介于 $-60^{\circ}\text{C}$ 至 $-68^{\circ}\text{C}$ 之间的温度搅拌达 1 小时。加入 1 M HCl 溶液(温度低于 $-20^{\circ}\text{C}$ ), 使反应混合物于室温搅拌过夜。反应混合物在乙醚和 1 M HCl 之间分配。两次将水相萃取至乙醚中, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 所得的溶液通过旋转蒸发作用浓缩, 得到褐色油状物, 将其于高真空过夜干燥。所形成的沉淀通过过滤收集, 并用乙醚洗涤, 得到标题化合物(962 mg, 69%, 白色粉末状物)。M<sup>+</sup> 190。

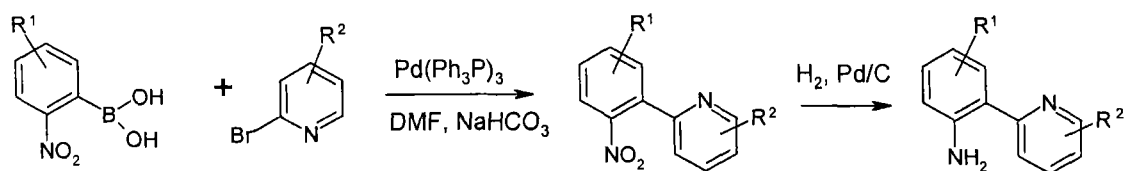
**实施例 61**



#### 4-甲氧基-2-硝基苯硼酸(151)

将 4-碘-3-硝基苯甲醚(2 g, 7.2 mmol)溶解于 20 ml 无水 THF 中, 用氩气吹洗烧瓶, 并冷却至  $-70^{\circ}\text{C}$ 。于  $-60^{\circ}\text{C}$  以下的温度缓慢加入(在 15 分钟内)苯基氯化镁(4 ml, 8 mmol, 2 M 溶液), 搅拌反应混合物约 10 分钟。然后滴加三甲基硼酸酯(1.4 g, 13.5 mmol), 使反应混合物于约  $-60^{\circ}\text{C}$  的温度搅拌 1 小时。加入 1 M HCl 溶液(温度低于  $-20^{\circ}\text{C}$ ), 使反应混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物在乙醚和 1 M HCl 之间分配。两次将水相萃取至乙醚中。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 并经硫酸镁干燥。滤出干燥剂, 所得的溶液通过旋转蒸发浓缩, 得到褐色油状物, 将其于高真空过夜干燥。形成沉淀物, 过滤收集, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物(767 mg, 54%, 棕色粉末状物)。

#### 制备取代苯胺的通用方法[C]

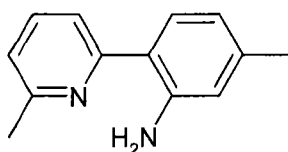


将硼酸衍生物(1.5 当量)和芳基溴(1 当量)溶解于 3 ml 无水 DMF (于 5 ml 微波瓶中)中, 溶液用氩气吹洗 10 分钟。然后向反应混合物中加入四(三苯基膦)合钯(5% mol), 其再用氩气吹洗。加入 1 ml 饱和碳酸氢钠溶液, 通过于  $150^{\circ}\text{C}$  微波照射达 15 分钟加热反应混合物, 然后使其于室温静置过夜。将反应混合物与水(约 50-70 ml)混合, 并萃取至乙酸乙酯( $3 \times 30$  ml)中。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥 3 小时, 过滤并通过旋转蒸发浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱纯化(30 g, EtOAc/石油醚 1:9 至 1:4), 然后得到取代的硝基衍生物。

将硝基化合物(100-200 mg)溶解于 10-20 ml 乙醇中。将反应烧瓶脱气并注入氩气。加入 20-50 mg 的 10% 披 Pd 碳, 在氢气氛下于环境

温度搅拌反应混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤，通过旋转蒸发浓缩，并通过硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:石油醚)，得到苯胺衍生物。

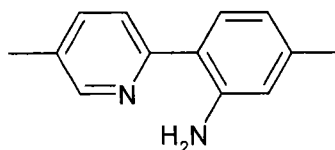
### 实施例 62



#### 5-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-苯胺(152)

按照上述制备取代苯胺的通用方法[C]，使 4-甲基-2-硝基苯硼酸(250 mg, 1.4 mmol)与 2-溴-6-甲基吡啶(172 mg, 1 mmol)反应，得到标题化合物(103 mg, 52%)。MS [M+1] 199。

### 实施例 63



#### 5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯胺(153)

按照上述通用方法[C]，使 4-甲基-2-硝基苯硼酸(106 mg, 0.6 mmol)与 2-溴-5-甲基吡啶(70 mg, 0.4 mmol)反应，得到标题化合物(50 mg, 63%)。[M+1] 199。

### 实施例 64



#### 5-甲氧基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯胺(154)

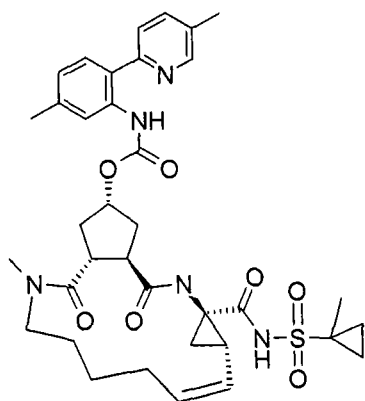
按照上述制备取代苯胺的通用方法[C]，使 4-甲氧基-2-硝基苯硼酸(161 mg, 0.8 mmol)与 2-溴-5-甲基吡啶(105 mg, 0.61 mmol)反应，

得到标题化合物(44 mg, 34%)。[M+1] 215。

### 合成氨基甲酸酯的通用方法

将醇(30-60 mg)溶解于无水 DCE 中, 加入碳酸氢钠(20-30 mg), 接着加入 2 ml 光气的甲苯溶液(20%)。反应混合物于室温搅拌 2-3 小时(根据 LC-MS 全部转化成氯亚氨酸酯(chloroimidate))。然后通过旋转蒸发浓缩反应混合物, 于高真空由过量光气中干燥(1.5 小时)。将干燥的反应混合物转移至“微波”瓶(2-5 ml)中, 与无水 DCE (3-4 ml)、苯胺(2 当量)、碳酸钾(9 mg, 1.5 当量)、研磨的分子筛(4Å, 5-10 mg)混合, 并通过微波于 100°C 加热 45 分钟。使反应混合物通过短硅胶垫(洗脱液 DCM, 然后 10% 甲醇的 DCM 溶液)。合并所获的含所需的氨基甲酸酯的流分, 通过旋转蒸发浓缩, 通过在 YMC 硅胶上柱色谱纯化(15 g, 乙酸乙酯/石油醚 1:3, 以除去过量苯胺, 接着二氯甲烷, 然后是 2% 甲醇的二氯甲烷溶液), 得到所需的粉末状化合物。产率 40-70%。

### 实施例 65



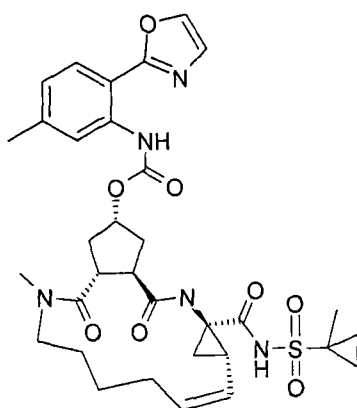
[5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 13-甲基-4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羰基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(155)

按照上述合成氨基甲酸酯的通用方法, 使用醇 121 (实施例 31, 19 mg, 0.04 mmol)和 5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯胺(20 mg, 0.1 mmol), 得到最终化合物(16 mg, 57%)。[M+1] 692。



$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  12.58, 14.25, 18.15, 18.20, 21.31\*, 21.59, 22.32, 23.90, 25.85\*, 27.51, 30.30, 32.01\*, 33.63\*, 34.91, 35.28\*, 36.28, 43.90\*, 45.07, 48.08, 48.15, 74.72, 120.64\*, 122.00, 122.63, 123.60, 124.52, 128.52\*, 131.14\*, 133.05, 137.21, 138.15, 138.202, 139.99, 147.88, 153.37, 155.39, 167.24\*, 172.57\*, 180.13. (\* = 碳双重峰)。

### 实施例 66

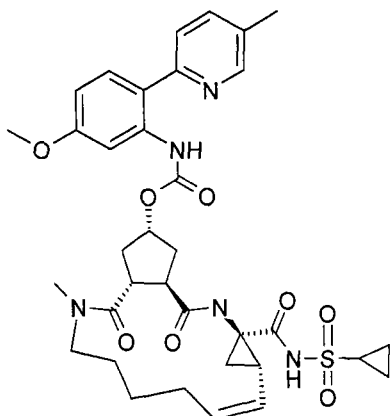


(5-甲基-2-咪唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 13-甲基-4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羧基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(156)

按照上述合成氨基甲酸酯的通用方法, 使用醇 121 (实施例 31, 35 mg, 0.075 mmol) 和 5-甲基-2-咪唑-2-基-苯胺(30 mg, 0.17 mmol), 得到最终化合物(21 mg, 42%)。[M+1] 668。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  12.60\*, 13.97, 14.27\*, 18.20\*, 21.13, 21.31\*, 21.96, 22.47, 23.93, 25.83\*, 27.52, 30.46, 31.97\*, 33.65\*, 34.87\*, 35.30, 36.28, 43.94\*, 45.07\*, 48.09, 48.15, 75.04, 110.63, 119.04, 123.14, 124.52\*, 127.01, 127.23, 129.27\*, 133.04\*, 134.73, 136.47, 137.32\*, 137.48, 142.24, 153.25, 160.91, 167.25, 172.53, 180.07. (\* = 碳双重峰)。

### 实施例 67

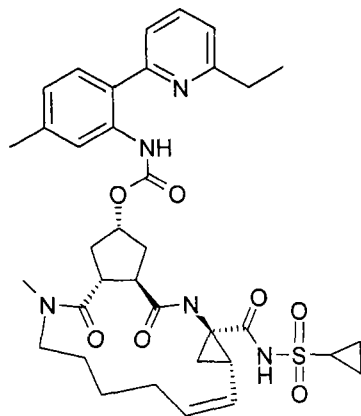


[5-甲氧基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基)-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(157)

按照上述合成氨基甲酸酯的通用方法, 使用醇 120 (实施例 30, 30 mg, 0.066 mmol)和 5-甲氧基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯胺(44 mg, 0.2 mmol), 得到最终化合物(20 mg, 44%)。[M+1] 694。

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  14.14\*, 18.13\*, 21.39\*, 24.09\*, 25.85\*, 27.57, 29.70, 31.00, 31.05, 31.93, 33.65\*, 34.96, 35.58, 36.15, 43.99\*, 44.87\*, 47.30\*, 48.05, 55.38\*, 66.21, 74.75, 109.49, 117.63, 121.50, 124.24\*, 128.83, 129.59, 130.67, 130.92, 133.06\*, 138.20\*, 139.12, 147.69, 153.39, 155.28\*, 160.72, 167.71, 168.33, 172.61\*, 173.06, 180.00。(\* = 碳双重峰)。

实施例 68

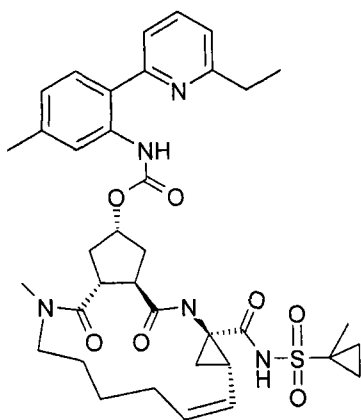


[2-(6-乙基-吡啶-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基)-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(158)

按照上文所述合成氨基甲酸酯的通用方法, 使用醇 120 (实施例 30, 30 mg, 0.066 mmol)和 2-(6-乙基-吡啶-2-基)-5-甲基-苯胺(30 mg, 0.1 mmol), 得到最终化合物(20 mg, 44%)。[M+1] 692。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  12.2-12.27 (s+s, 1H), 10.6-10.9 (b s+s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.1 (b s, 1H), 5.6-5.8 (m+m, 1H), 5.25 (b m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.1-3.4 (b m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.3-2.4 (m+s, 4H), 2.1-2.3 (m, 2H), 1.6-1.95 (m, 4H), 0.75-1.5 (tr+5m, 12H)。

实施例 69



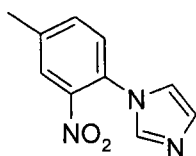
[2-(6-乙基-吡啶-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 13-甲基-4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羰基)-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(159)

按照上述合成氨基甲酸酯的通用方法, 使用醇 121 (实施例 31, 31 mg, 0.66 mmol)和 2-(6-乙基-吡啶-2-基)-5-甲基-苯胺(20 mg, 0.095 mmol), 得到最终化合物(24 mg, 52%)。[M+1] 706。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  12.35, 12.30 (2:8, s, 1H), 10.8, 10.55

(8:2, s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.42, 6.1 (2:8, s, 1H), 5.6-5.8 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 5.03 (dd, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.1-3.4 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.5-2.63 (m, 2H), 2.38-2.46 (m+s, 4H), 2.07-2.2 (m, 2H), 1.65-1.98 (m, 4H), 1.55-1.65 (m+s, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.15-1.5 (m, 6H), 0.85 (m, 2H)。

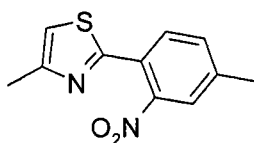
### 实施例 70



#### 1-(4-甲基-2-硝基-苯基)-1H-咪唑(160)

将 4-氟-3-硝基-甲苯(346 mg, 2.2 mmol)和咪唑(299 mg, 4.4 mmol)溶解于 DMF (5 ml)中, 将反应物加热至 90℃达 16 小时。真空除去溶剂, 残余物在乙酸乙酯和 1 M HCl (水溶液)之间分配。分离水层, 用 NaOH (固体)碱化, 用 DCM 萃取。真空浓缩 DCM, 残余物通过快速色谱纯化(硅胶; EtOAc:庚烷), 得到标题化合物(337 mg, 75%)。LC/MS: (00-60%B 的 A 溶液):  $t_R = 1.69$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 204 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 71

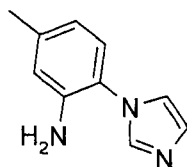


#### 4-甲基-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)-噻唑(161)

将化合物 **56** (实施例 14-2, 214 mg, 1.09 mmol)溶解于二噁烷(15 ml)和 1 M HCl (水溶液) (50  $\mu$ L)中。向该溶液中加入 2,2-二甲氧基-4-溴-丙烷(220 mg, 1.2 mmol), 密封反应物, 在微波中于 150℃加热 15 分钟。真空除去溶剂, 残余物在 DCM 和 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)之间分配。分离有机层, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并真空浓缩, 得到残余物, 通过快

速色谱进一步纯化(硅胶; EtOAc:己烷), 得到标题化合物(183 mg, 72%)。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 0.96$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 235 (MH<sup>+</sup>)。

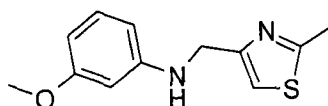
### 实施例 72



#### 2-咪唑-1-基-5-甲基-苯胺(162)

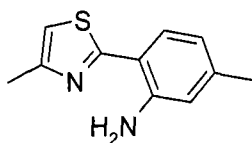
将化合物 160 (337 mg, 1.66 mmol)溶解于 100 ml 烧瓶中的 EtOH (40 ml)中。加入 2 刮勺 20%披 PdOH 碳和搅拌棒, 接着反复 N<sub>2</sub>(气体)吹洗, 将烧瓶排空。然后将 H<sub>2</sub>(气体)通过球形瓶通入烧瓶中, 反应物在 H<sub>2</sub> 气氛下于室温搅拌 2.5 小时。将 H<sub>2</sub>(气体)入口关闭, 将烧瓶排空, 用 N<sub>2</sub>(气体)吹洗 3 次。LC/MS 分析显示完全氢化, 通过硅藻土塞过滤混合物, 真空除去溶剂, 得到苯胺 7 (定量的)。LC/MS (00-60% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.73$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 174 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 73



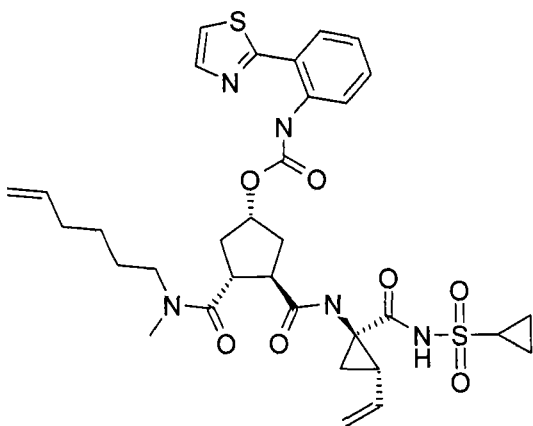
#### (3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-胺(163)

将 4-氯甲基-2-甲基-噻唑.HCl (184 mg, 1 mmol)溶解于 DMF (5 ml)中。向该溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (固体) (276 mg, 2 mmol)和 3-甲氧基苯胺 (123 mg, 1 mmol)。将反应物加热至 100℃达 19 小时。真空除去溶剂, 残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱纯化(Si; 乙酸乙酯:己烷), 得到标题化合物(78 mg, 33%)。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.07$  分钟,  $90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 235 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 74****5-甲基-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯胺(164)**

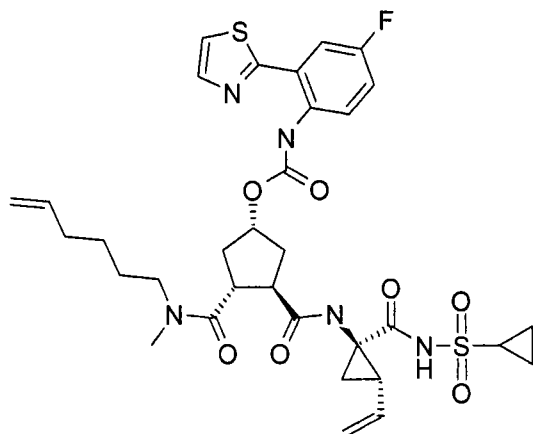
按照实施例 72 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 4-甲基-2-(4-甲基-2-硝基-苯基)-噻唑替代 1-(4-甲基-2-硝基-苯基)-1H-咪唑。

LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 0.71$  分钟, 95%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 205 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 75****(2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(165)**

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 2-噻唑-2-基-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.11$  分钟, >90%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 684 (MH<sup>+</sup>)。

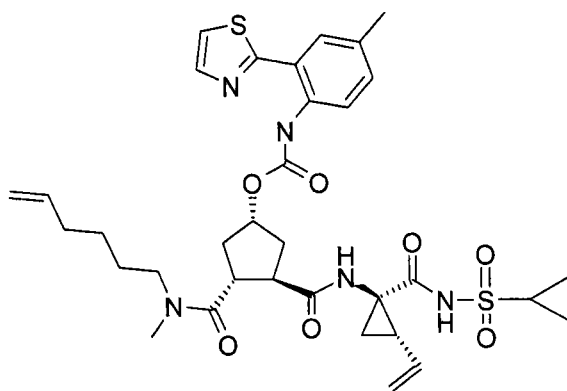
**实施例 76**



(4-氟-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(166)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 4-氟-2-噻唑-2-基-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.14$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 702 (MH<sup>+</sup>)。

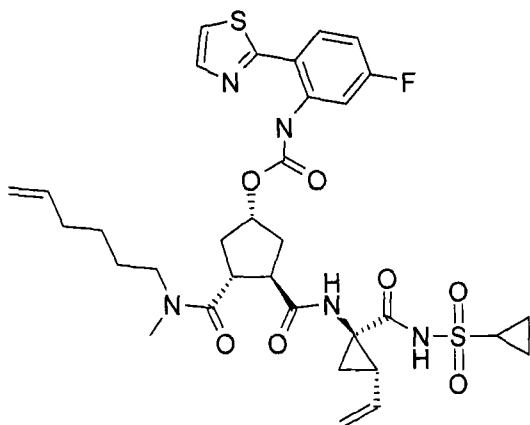
实施例 77



(4-甲基-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(167)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 4-甲基-2-噻唑-2-基-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.30$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 698 (MH<sup>+</sup>)。

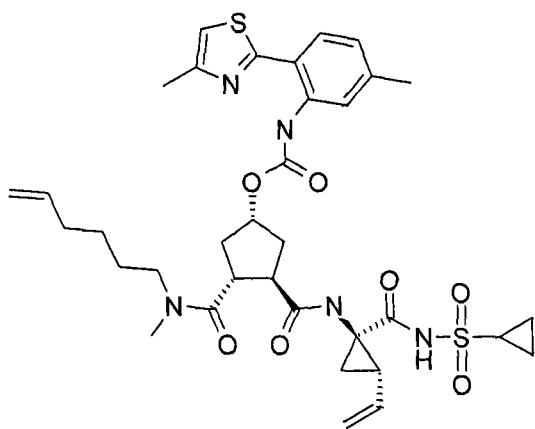
实施例 78



(5-氟-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(168)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 5-氟-2-噻唑-2-基-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.26$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 702 (MH<sup>+</sup>)。

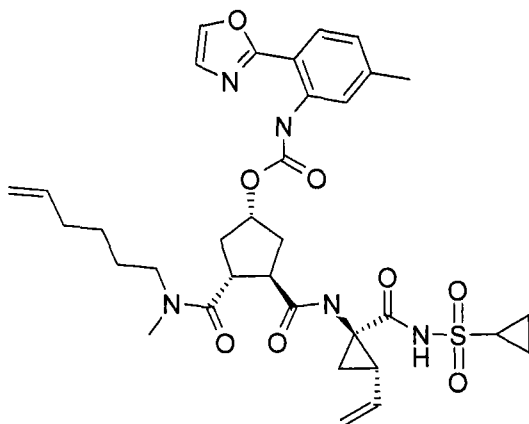
实施例 79



[5-甲基-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(169)

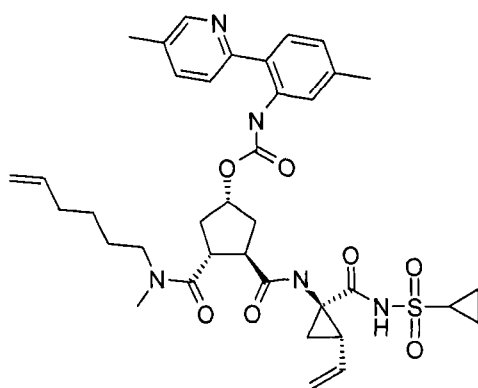
按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用 5-甲基-2-(4-甲基-噻唑-2-基)-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.56$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 712 (MH<sup>+</sup>)。



**实施例 80**

(5-甲基-2-咪唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(170)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用 5-甲基-2-草酰-2-基-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.12$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 682 (MH<sup>+</sup>)。

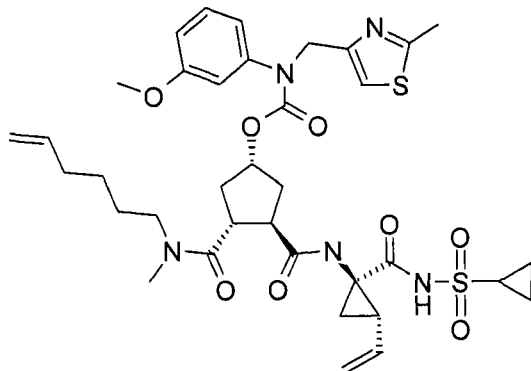
**实施例 81**

[5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羧基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(171)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用 5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.21$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>)

= 706 (MH<sup>+</sup>).

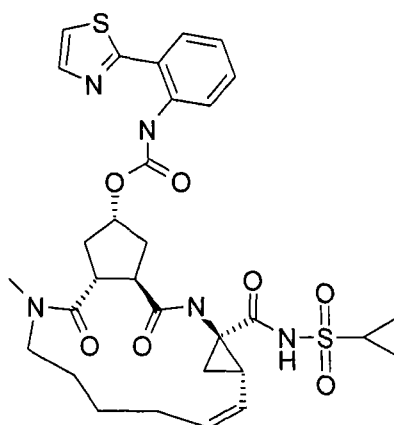
### 实施例 82



(3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-氨基甲酸 3-(1-环丙烷磺酰基氨基羰基-2-乙烯基-环丙基氨基甲酰基)-4-(己-5-烯基-甲基-氨基甲酰基)-环戊酯(172)

按照实施例 17-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用(3-甲氧基苯基)-(2-甲基噻唑-4-基-甲基)-胺替代 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-三氟甲基-苯胺。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.33$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 742 (MH<sup>+</sup>).

### 实施例 83

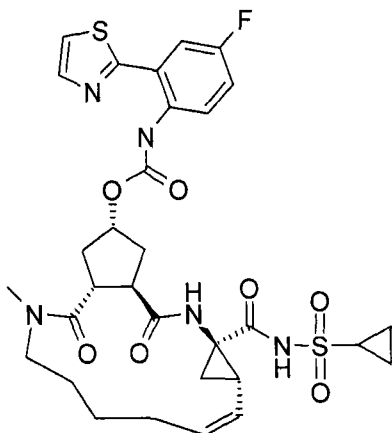


(2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(173)

按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物, 只是使用化合物 165

替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.64$  分钟,  $> 90\%$ ,  
 $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 656 (MH<sup>+</sup>)。

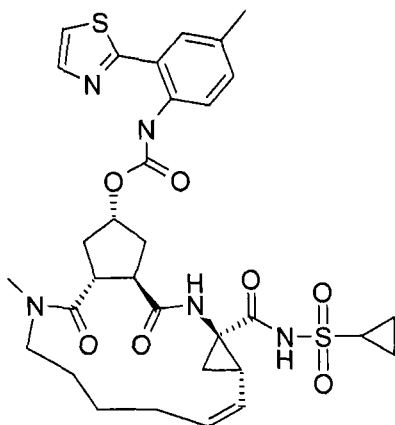
### 实施例 84



(4-氟-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯 (174)

按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 166 替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.73$  分钟,  $95\%$ ,  
 $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 674 (MH<sup>+</sup>)。

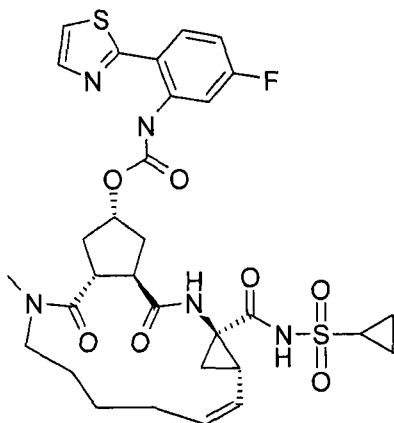
### 实施例 85



(4-甲基-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯

(175)

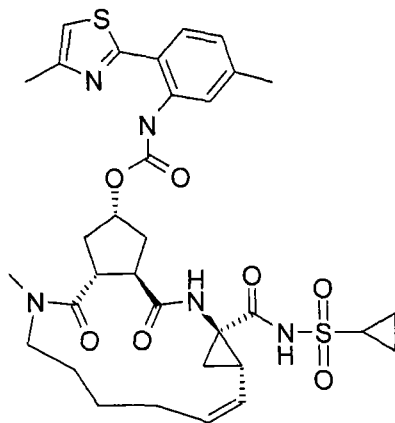
按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 167 替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.86$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 670 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 86

(5-氟-2-噻唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯

(176)

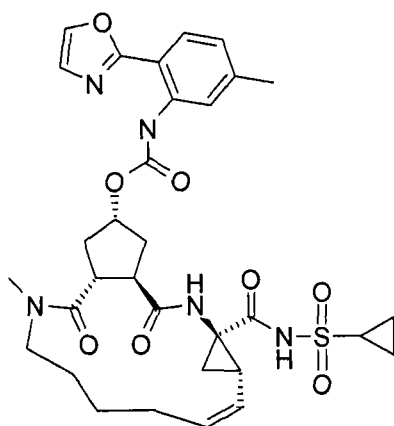
按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 168 替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.82$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 674 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 87

[5-甲基-2-(4-甲基-噁唑-2-基)-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(177)

按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 169 替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.13$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 684 (MH<sup>+</sup>)。

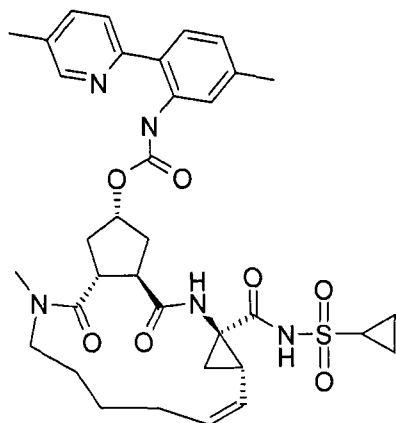
**实施例 88**



(5-甲基-2-噁唑-2-基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯 (178)

按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 170 替代化合物 10。LC/MS (50-90% B 的 A 溶液):  $t_R = 1.79$  分钟,  $> 90\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 654 (MH<sup>+</sup>)。

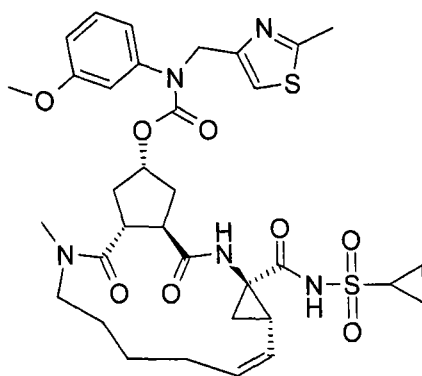
**实施例 89**



[5-甲基-2-(5-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(179)

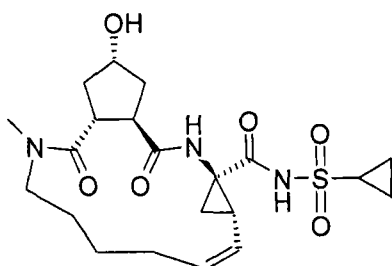
按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 171 替代化合物 10。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.03$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 678 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 90



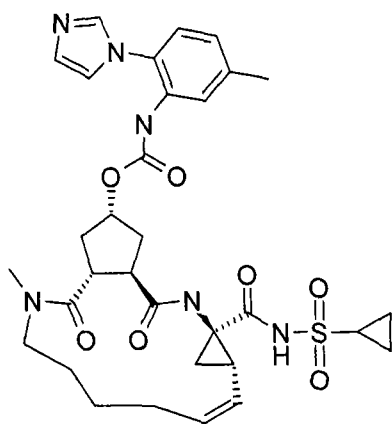
(3-甲氧基-苯基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(180)

按照实施例 9-1 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 172 替代化合物 10。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.49$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 714 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 91**

N-(17-羟基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-4-羰基)-环丙烷磺酰胺(120)

将化合物 **8** (150 mg, 310  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于 DCE (经分子筛干燥, 充  $\text{N}_2$ ) (150 mL), 加入 Hoyveda-Grubbs 第二代催化剂 (29.5 mg, 47  $\mu\text{mol}$ )。用  $\text{N}_2$  (气体) 吹洗烧瓶, 并在  $\text{N}_2$  (气体) 气氛下将反应物回流 3 小时。真空除去溶剂, 残余物通过快速色谱纯化 (硅胶;  $\text{DCM}:\text{MeOH}$ ), 得到标题化合物 (108 mg, 77%)。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_{\text{R}} = 1.79$  分钟,  $> 95\%$ ,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 454 ( $\text{MH}^+$ )。

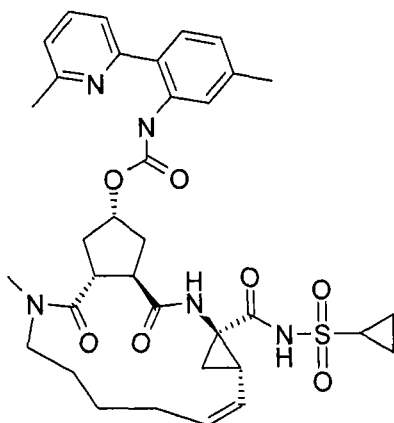
**实施例 92**

(2-咪唑-1-基-5-甲基-苯基)-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯 (181)

将化合物 **120** (25 mg, 55  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于无水 DCM (1.5 mL) 中。向该溶液中加入固体  $\text{NaHCO}_3$  (14 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) 和光气 (1.9 M 的甲苯溶液, 435  $\mu\text{L}$ , 825  $\mu\text{mol}$ )。剧烈搅拌混合物 3 小时, 得到中间体氯甲酸

酯。LC/MS (方法 F):  $t_R = 2.32$  分钟,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 516 ( $MH^+$ )。真空除去溶剂, 残余物与 DCM 共蒸发, 以除去任何残留的光气。随后将所获氯甲酸酯再溶解于无水 DCE (2 ml) 中, 加入 7 (19 mg, 110  $\mu$ mol), 接着加入固体  $K_2CO_3$  (20 mg, 149  $\mu$ mol) 和粉末状 4Å 分子筛 (1 刮勺)。将混合物加热至 100°C 达 45 分钟, 此后 LC/MS 分析显示没有残留的氯甲酸酯。过滤反应物, 真空浓缩滤过液, 得到粗产物, 通过制备型 LC/MS 纯化, 得到标题化合物。LC/MS (30-80%B 的 A 溶液):  $t_R = 1.82$  分钟, > 90%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 653 ( $MH^+$ )。

### 实施例 93

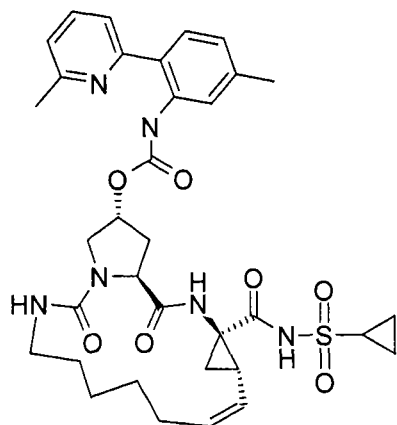


[5-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羧基-13-甲基-2,14-二氧代-3,13-二氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十八碳-7-烯-17-基酯(182)

按照实施例 6-1 中所述方法使 5-甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-苯胺与化合物 120 偶合, 得到标题化合物。LC/MS (20-80%B 的 A 溶液):  $t_R = 2.05$  分钟, 95%,  $m/z$  ( $ESI^+$ ) = 678 ( $MH^+$ )。

### 实施例 94

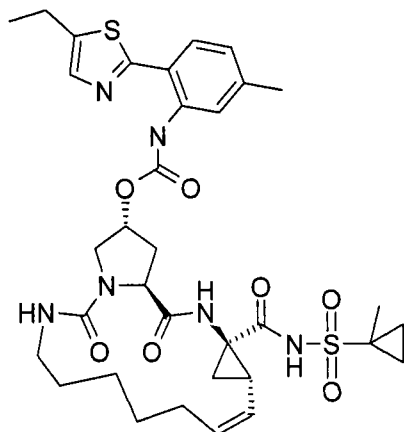




[5-甲基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-苯基]-氨基甲酸 4-环丙烷磺酰基氨基羰基-2,15-二氧化代-3,14,16-三氮杂-三环[13.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-18-基酯(183)

将化合物 **140** (实施例 50, 25 mg, 55  $\mu\text{mol}$ ) 溶解于无水 DCM (2 ml) 中。向该溶液中加入固体  $\text{NaHCO}_3$  (14 mg, 165  $\mu\text{mol}$ ) 和光气(1.9 M 的甲苯溶液, 868  $\mu\text{L}$  微升, 1.65 mmol)。将该混合物搅拌 48 小时, 得到中间体氯甲酸酯。LC/MS (方法 F):  $t_{\text{R}} = 2.32$  分钟,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 516 ( $\text{MH}^+$ )。真空除去溶剂, 残余物与 DCM 共蒸发, 以除去任何残留的光气。随后将所得氯甲酸酯再溶解于无水 DCE (2ml) 中, 加入 5-甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-苯胺(16 mg, 83  $\mu\text{mol}$ ), 接着加入固体  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15 mg, 110  $\mu\text{mol}$ ) 和粉末状 4Å 分子筛(1 刮勺)。将混合物加热至 100°C 达 45 分钟, 此后 LC/MS 分析显示没有残留的氯甲酸酯。过滤反应物, 真空浓缩滤过液, 得到粗产物, 通过制备型 LC/MS 纯化, 得到标题化合物。LC/MS (20-80% B 的 A 溶液):  $t_{\text{R}} = 2.02$  分钟, > 95%,  $m/z$  ( $\text{ESI}^+$ ) = 679 ( $\text{MH}^+$ )。

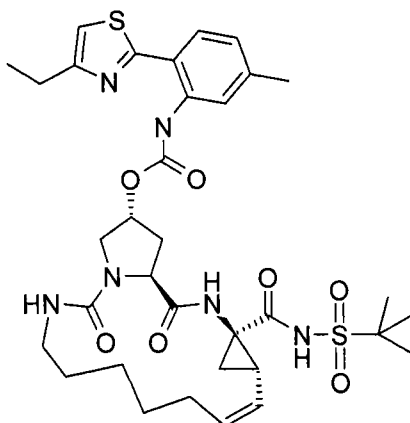
实施例 95



[2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羧基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-18-基酯(184)

按照实施例 94 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 **141** 替代化合物 **140**,并使用 2-(5-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺替代 5-甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)-苯胺。LC/MS (50-100% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.17$  分钟, 95%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 713 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 96



[2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯基]-氨基甲酸 4-(1-甲基-环丙烷磺酰基氨基羧基)-2,15-二氧代-3,14,16-三氮杂-三环[14.3.0.0\*4,6\*]十九碳-7-烯-18-基酯(185)

按照实施例 94 中所述方法制备标题化合物,只是使用化合物 **141** 替代化合物 **140**,并使用 2-(4-乙基-噻唑-2-基)-5-甲基-苯胺替代 5-甲基

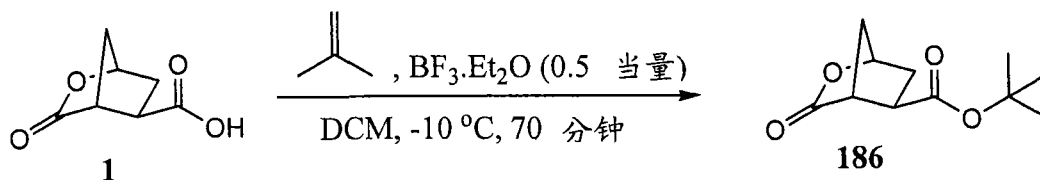
-2-(6-甲基吡啶-2-基)-苯胺。LC/MS (50-100% B 的 A 溶液):  $t_R = 2.09$  分钟, 95%,  $m/z$  (ESI<sup>+</sup>) = 713 (MH<sup>+</sup>)。

**实施例 97:** 合成结晶环戊烷, 以 3-氧代-2-氧杂-二环[2.2.1]庚烷-5-甲酸叔丁酯(**186**)的合成举例说明。



于 0°C, 在惰性氩气氛下, 将 DMAP (14 mg, 0.115 mmol) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (252 mg, 1.44 mmol) 加至搅拌的 **1** (180 mg, 1.15 mmol) 的 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液。将反应物升温至室温, 并搅拌过夜。浓缩反应混合物, 粗产物通过快速色谱纯化(甲苯/乙酸乙酯梯度 15:1、9:1、6:1、4:1、2:1), 得到标题化合物(124 mg, 51%, 白色晶体)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.90 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.10-2.19 (m, 3H), 2.76-2.83 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.99 (s, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7。

化合物 **186** 的替代制备方法:



将化合物 **1** (13.9 g, 89 mmol) 溶解于二氯甲烷(200 ml)中, 然后在氮气下冷却至约-10°C。然后将异丁烯通入溶液中, 直至总体积增加到约 250 ml, 得到混浊溶液。加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5.6 ml, 44.5 mmol, 0.5 当量), 并将反应混合物保持于约-10°C 的氮气气氛下。10 分钟后, 得到澄清溶液。通过 TLC (用几滴乙酸酸化的乙酸乙酯/甲苯 3:2 和己烷/乙酸乙酯 4:1, 用碱性过锰酸盐溶液染色) 监测反应物。于 70 分钟时仅剩余微量的化合物 **1**, 将饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(200 ml) 加到反应混合物中, 然后剧烈搅拌达 10 分钟。有机层用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (3×200 ml) 和盐水

(1×150 ml)洗涤,然后用亚硫酸钠干燥,过滤,蒸发残余物,得到油性残余物。在向残余物中加入己烷时,产物沉淀出来。再加入己烷,加热至回流,得到澄清溶液,产物由该溶液结晶。通过过滤收集晶体,用己烷洗涤(室温),然后风干 72 小时,得到无色针状物(12.45 g, 58.7 mmol, 66%)。

### **实施例 98:** 式(I)化合物的活性

#### 复制子测定

在细胞测定中检查式(I)化合物抑制 HCV RNA 复制的活性。该测定证实,式(I)化合物在细胞培养物中表现出抗 HCV 复制子功能的活性。该细胞测定基于一种双顺反子表达构建物,如 Lohmann 等,(1999) Science 第 285 卷,第 110-113 页所述,带有如 Krieger 等,(2001) Journal of Virology 75: 4614-4624 所述的改变,为多目标筛选策略。该方法大体如下。

该测定使用稳定转染的细胞系 Huh-7 luc/neo (下文中称为 Huh-Luc)。该细胞系具有编码双顺反子构建物的 RNA,该构建物含 HCV 1b 型的野生型 NS3-NS5B 区,该区从脑心肌炎病毒(EMCV)的内部核糖体进入位点(IRES)翻译,该区之前是报告部分(F<sub>1</sub>L-萤光素酶),以及选择标记部分(neo<sup>R</sup>,新霉素磷酸转移酶)。该构建物以 HCV 1b 型的 5'和 3' NTR (非翻译区)为界。复制子细胞在 G418 (neo<sup>R</sup>)存在下的继续培养取决于 HCV RNA 的复制。表达自主复制并达到高水平、尤其是编码萤光素酶的 HCV RNA 的稳定转染复制子细胞用于筛选抗病毒化合物。

将复制子细胞接种在存在以不同浓度添加的试验和对照化合物的 384 孔板中。温育三天后,通过测定萤光素酶活性(使用标准萤光素酶测定底物和试剂以及 Perkin Elmer ViewLux<sup>™</sup> ultraHTS 微板成像仪)检测 HCV 复制。在没有任何抑制剂的情况下,对照培养物中的复制子细胞具有高萤光素酶表达。对 Huh-Luc 细胞监测化合物对萤光素酶

活性的抑制活性,得到各试验化合物的剂量-反应曲线。然后计算 EC50 值,该值代表检测的荧光素酶活性水平降低 50%需要的化合物量,或者更具体地说,代表遗传连锁的 HCV 复制子 RNA 复制的能力。

### 抑制测定

该体外测定的目的在于检测本发明化合物对 HCV NS3/4A 蛋白酶复合物的抑制。该测定提供了本发明化合物抑制 HCV NS3/4A 蛋白水解活性会多么有效的指示。

基本如 Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371 所述检测全长丙型肝炎 NS3 蛋白酶的抑制性。简单地说,在肽辅因子 KKGSVVIVGRIVLSGK (Åke Engström, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University, Sweden)存在下以荧光分光光度法检测缩酚酸肽 (depsipeptide) 底物 Ac-DED(Edans)EEAbuψ[COO]ASK(Dabcyl)-NH<sub>2</sub> (AnaSpec, San José, USA)的水解。[Landro, 1997 #Biochem 36 9340-9348]。将酶(1 nM)与 25 μM NS4A 辅因子和抑制剂在 50 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM DTT、40%甘油、0.1%正辛基-D-糖苷中于 30°C 温育 10 分钟,因此通过添加 0.5 μM 底物启动反应。将抑制剂溶于 DMSO 中,超声处理 30 秒,并涡旋。测定之间将溶液贮存于 -20°C。

将测定样品中的 DMSO 终浓度调整至 3.3%。按照公布的方法校准水解速率的内滤波效应[Liu, Analytical Biochemistry, 1999, 第 267 卷,第 331-335 页]。Ki 值使用竞争性抑制模型和固定 Km 值(0.15 μM)通过非线性回归分析(GraFit, Erithacus 软件, Staines, MX, UK)估测。所有检测都最少重复二次。

以下表 1 和表 2 列举了按照上述任一个实施例制备的化合物。这些表中还列出了试验化合物的活性数据。

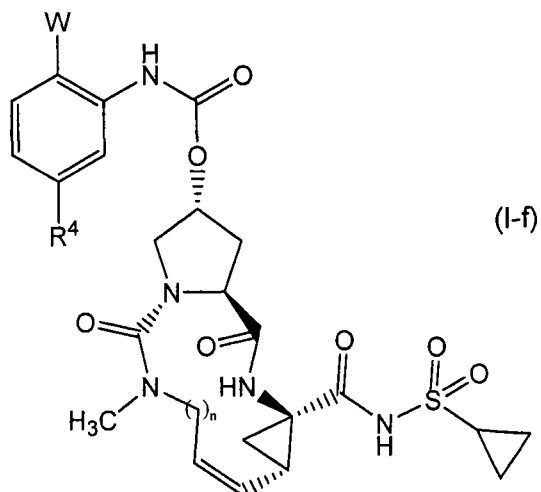


表 1

化合物 编号	R <sup>4</sup>	W	n	EC <sub>50</sub> (μM) 复制子测定	Ki (nM) 酶测定
1	-CF <sub>3</sub>		4	4.442	8
2	H		4	5.653	31.6
3	H		4	10	1281
4	H		4	10	517
5	H	-C(=O)OEt	4	0.269	20

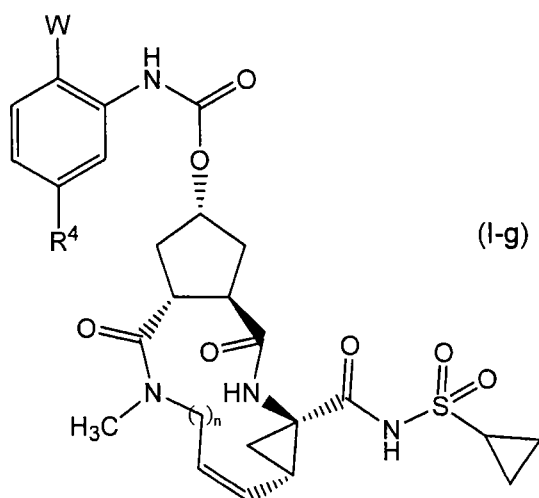
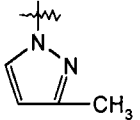
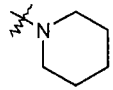
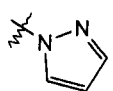
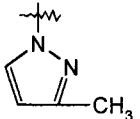
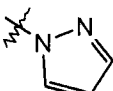
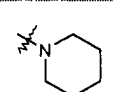
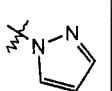
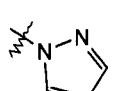
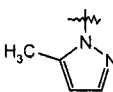
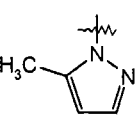
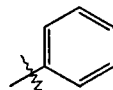
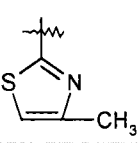
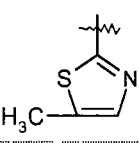
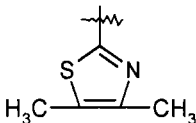
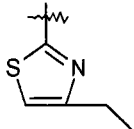
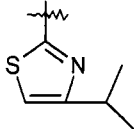
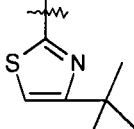
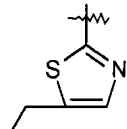
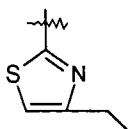
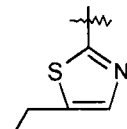


表 2

化合物 编号	R <sup>4</sup>	W	n	EC <sub>50</sub> (μM) 复制子测定	Ki (nM) 酶测定
6	-CF <sub>3</sub>		4	7.06 × 10 <sup>-2</sup>	0.5
7	H		4	0.111	5
8	-CF <sub>3</sub>		4	0.234	-
9	F		4	0.237	1.4
10	F		4	0.665	-
11	-CF <sub>3</sub>		4	1.004	-
12			4	1.508	9
13	-CF <sub>3</sub>		4	7.581	38
14	F		4	>10	-
15	H		4	4.375	45
16	-CF <sub>3</sub>		4	0.0074	0.1
17	-CF <sub>3</sub>		4	0.0032	1.7

化合物 编号	R <sup>4</sup>	W	n	EC <sub>50</sub> (μM) 复制子测定	Ki (nM) 酶测定
18	-CF <sub>3</sub>		4	0.001	1.7
19	-CF <sub>3</sub>		4	0.016	-
20	-CF <sub>3</sub>		4	0.039	1.9
21	-CF <sub>3</sub>		4	0.094	-
22	-CF <sub>3</sub>		4	0.0032	-
23	-CH <sub>3</sub>		4	0.0053	-
24	-CH <sub>3</sub>		4	0.0032	-
25	-H	-F	4	8.401	51
26	-H	-C(=O)OEt	4	4.92 × 10 <sup>-2</sup>	-