



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105377857 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 02

(21) 申请号 201480040799. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 07. 14

C07D 519/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/437(2006. 01)

13176929. 1 2013. 07. 17 EP

A61P 3/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 01. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/065004 2014. 07. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/007669 EN 2015. 01. 22

(71) 申请人 勃林格殷格翰国际有限公司

地址 德国殷格翰

(72) 发明人 F·希梅尔斯巴克 E·朗科普夫

H·瓦格纳 N·雷德曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张平元

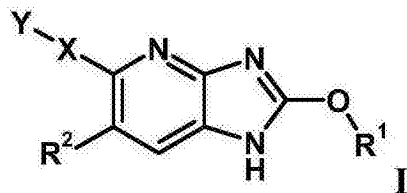
权利要求书6页 说明书96页

(54) 发明名称

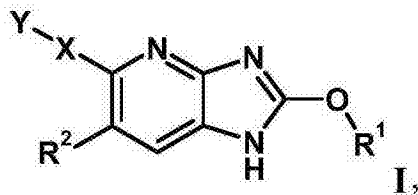
新颖氮杂苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及通式 I 化合物, 其中基团 R¹、R²、X 及 Y 如权利要求第 1 项中所定义, 所述化合物具有有价值的药理性质, 特别是结合至 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 并调节其活性。所述化合物适于治疗及预防可受此受体影响的疾病, 例如代谢疾病, 特别是 2 型糖尿病。



1. 一种式 I 化合物



其中

R^1 选自由以下组成的组： C_{3-10} -环烷基及杂环基，这两个基团任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： $HO-$ 、 $NC-$ 、 HO_2C- 、 HO_2C-H_2C- 、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-及 $HO-C_{1-4}$ -烷基-，其中杂环基表示具有5至10个环成员原子且其中1或2个非邻位环成员为O原子的饱和单环、二环或螺环系统；

R^2 选自由以下组成的组： F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} -烷基及 C_{1-4} -烷基-O-，

其中任何烷基及子基团任选经1或多个F原子取代；

X选自由以下组成的组：键、二价杂环基、亚芳基及亚杂芳基，

其中杂环基表示含有1或2个N原子、任选经1至3个独立地选自以下的基团取代的饱和单环5至7元环系统： F 、 C_{1-4} -烷基及 C_{1-4} -烷基-O-，且

其中所述亚芳基及亚杂芳基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $NC-$ 、 $HO-$ 、 HO_2C- 、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_3C- 及 F_3CO- ；

Y选自由以下组成的组： C_{5-7} -环烷基、 C_{5-7} -环烯基、杂环基、芳基及杂芳基，所述基团必须经选自以下的基团取代： $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-$ 、 $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-C_{1-3}$ -烷基-、 $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-C(=O)-$ 、 $(R^N)N = S(=O)(R^S)-$ 、 $(R^N)N = S(=O)(R^S)-C_{1-3}$ -烷基-及 $R^S R^{S'}$ ($R^{N'}-N =$) $S = N-$ ，

其中所述 C_{5-7} -环烷基、 C_{5-7} -环烯基及杂环基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 C_{1-4} -烷基-及 C_{1-4} -烷基-O-，且

其中所述芳基及杂芳基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $NC-$ 、 $HO-$ 、 HO_2C- 、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、 F_3C- 及 F_3CO- ，且

其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基- $C(=O)-$ 、 C_{1-4} -烷基-O- $C(=O)-$ 、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基-、 C_{3-7} -环烷基- $C(=O)-$ 、杂环基、杂环基- CH_2- 、杂环基- $C(=O)-$ 、芳基、芳基- C_{1-3} -烷基-、芳基- $C(=O)-$ 、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基-及杂芳基- $C(=O)-$ ，且 $R^{N'}$ 选自 H 、 $NC-$ 、 C_{1-4} -烷基-、芳基、芳基- C_{1-3} -烷基-、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基-，

其中任何烷基、环烷基及杂环基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 C_{1-3} -烷基-O-、 $(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ -N-、 HO_2C- 、 C_{1-3} -烷基- $C(=O)-$ 及 C_{1-3} -烷基- $S(=O)_2-$ ，且其中任何芳基及杂芳基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $HO-$ 、 $NC-$ 、 HO_2C- 、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-O-、 H_2N- 、 C_{1-3} -烷基-NH-、 $(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ -N-及 C_{1-3} -烷基- $S(=O)_2-$ ，且

其中 $R^{N'}$ 选自 H 、 $NC-$ 、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、芳基- C_{1-3} -烷基-、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基-，

其中任何烷基及环烷基任选经1至3个独立地选自以下的基团取代： F 、 C_{1-3} -烷基-O-、 $(C_{1-3}$ -烷基) $_2$ -N-、 HO_2C- 、 C_{1-3} -烷基- $C(=O)-$ 及 C_{1-3} -烷基- $S(=O)_2-$ ，

且其中任何芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代 :F、Cl、Br、I、HO-、NC-、HO₂C-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基-NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-，且

其中 R^S及 R^{S'}独立地选自 C₁₋₄-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₃-烷基-、杂环基、杂环基-C₁₋₃-烷基-、芳基、芳基-CH₂-、杂芳基及杂芳基-C₁₋₃-烷基-

其中任何烷基、环烷基及杂环基任选经 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代 :C₁₋₃-烷基-O-、(C₁₋₃-烷基)₂-N-、HO₂C-、C₁₋₃-烷基-C(=O)- 及 C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-，且

其中任何芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代 :F、Cl、Br、I、HO-、NC-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基-NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-，且

或 R^S及 R^{S'}与上述基团连接的 S 原子一起形成含有 0 至 1 个选自 -NR^N- 及 O 的杂原子、任选经 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代的 5 至 7 元饱和单环系统 :F、HO-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基-O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基-NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-，且

其中 R^N选自 H、H₃C-、H₅C₂- 及环丙基；

含有 -S(=O)(=N-R^N)- 基团、任选经 1 至 3 个独立地选自以下的基团取代的饱和或部分不饱和杂环基 :F、HO-、NC-、C₁₋₄-烷基- 及 C₁₋₄-烷基-O-，

其中 R^N如上文所提及定义；

其中若未另外指定，则上文所提及的任何杂环基表示饱和或部分不饱和单环或稠合、桥接或螺二环基团，其具有 5 至 12 个环成员原子，其中 4 至 11 个环成员为 C 原子且 1 至 3 个环成员为选自 N 及 NR^N 的杂原子，或

1 或 2 个环成员为选自 N 及 NR^N 的杂原子且 1 个环成员选自 0 及 S(=O)_r，其中 r = 0、1 或 2，或

1 个环成员为 N 且 2 个环成员独立地选自 0 及 S(=O)_r，其中 r = 0、1 或 2，但不形成 O-O、S-S 或 S-O 键，

其中 1 个连接至环成员 N 原子的 CH₂环成员任选由 -C(=O)- 基团替换，

且其中 R^N如上文所提及定义；

其中上文所提及的任何亚芳基表示二价芳基；

其中上文所提及的任何亚杂芳基表示二价杂芳基；

其中若未另外指定，则上文所提及的任何芳基表示含有 6 个碳原子的碳环芳香族单环基团，其可进一步稠合至可为芳香族饱和或不饱和基团的第二个 5 或 6 元碳环基团；

其中若未另外指定，则上文所提及的任何杂芳基表示四唑基，

5 元杂芳香族环，其含有

1 个选自 NR^N、O 及 S 的环成员，或

1 个 N 及 1 个选自 NR^N、O 及 S 的环成员，或

1 个 NR^N、O 或 S 及 2 个 N，

其中 R^N如上文所提及定义，或

含有 1 至 3 个 N 原子的 6 元杂芳香族环；且

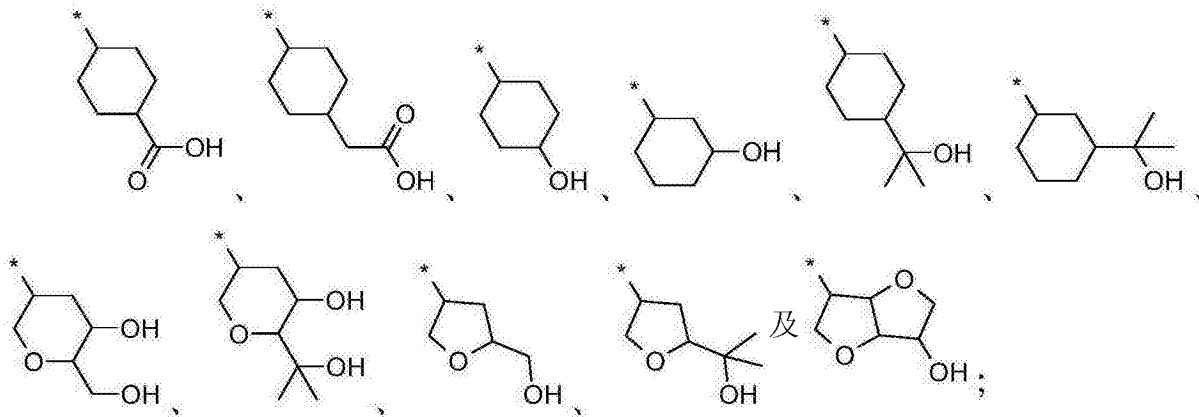
其中在上文所提及的任何定义中且若未另外指定，则任何烷基或子基团可为直链或支

链，

或其盐。

2. 如权利要求 1 的化合物，其中

R¹选自由以下组成的组：



R²如权利要求 1 中所定义；

X 选自由以下组成的组：键、二价哌啶基、二价哌嗪基、亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基，

其中该二价哌啶基及哌嗪基任选经 F、H₃C- 或 H₃C-O- 取代，且

其中所述亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基任选经 F、Cl、Br、NC-、HO₂C-、H₃C-、H₃C-O-、F₃C- 或 F₃CO- 取代；且

Y 选自由以下组成的组：环己基、环己烯基、哌啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基，所述基团必须经选自以下的基团取代：R^SR^{S'} (O =)S = N-、R^SR^{S'} (O =)S = N-C₁₋₃- 烷基 -、R^SR^{S'} (O =)S = N-C(=O)-、(R^N)N = S(=O) (R^S)-、(R^N)N = S(=O) (R^S)-C₁₋₃- 烷基 - 及 R^SR^{S'} (R^{N'}-N =)S = N-，

其中 R^N、R^{N'} 及 R^S 及 R^{S'} 如权利要求 1 中所提及定义，且

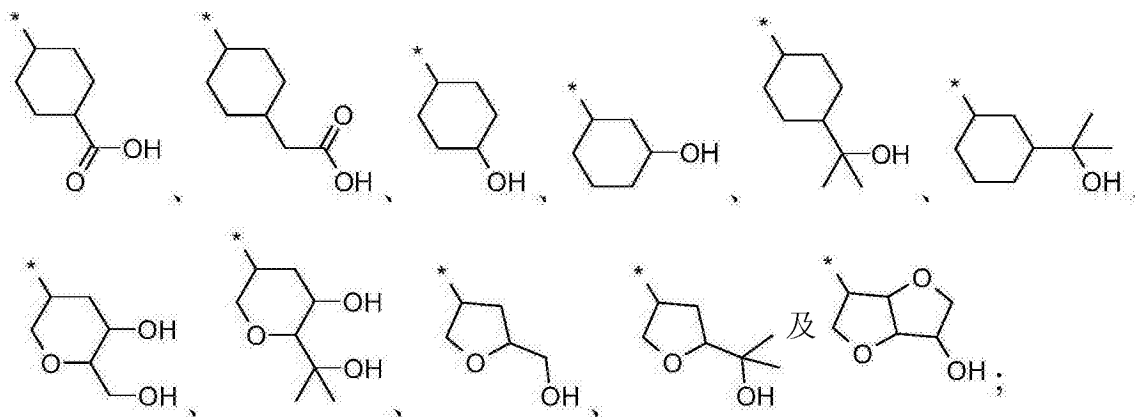
其中所述环己基、环己烯基、哌啶基及哌嗪基任选经 F、H₃C- 及 H₃C-O- 取代，且

其中所述苯基、吡啶基及嘧啶基任选经 F、Cl、Br、NC-、HO₂C-、H₃C-、H₃C-O-、F₃C- 或 F₃CO- 取代；

或其盐。

3. 如权利要求 1 的化合物，其中

R¹选自由以下组成的组：



R^2 如权利要求 1 中所定义 ;且

X 选自由以下组成的组 :键、二价哌啶基、二价哌嗪基、亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基,

其中该二价哌啶基及哌嗪基任选经 F、 H_3C- 或 H_3C-O- 取代,且

其中所述亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基任选经 F、Cl、Br、 $NC-$ 、 HO_2C- 、 H_3C- 、 H_3C-O- 、 F_3C- 或 F_3CO- 取代 ;且

Y 选自由以下组成的组 :任选经 F、 H_3C- 及 H_3C-O- 取代的饱和或部分不饱和单环 5 至 7 元环系统,

其中 1 个环成员必须为 $-S(=O)(=N-R^N)-$ 基团且

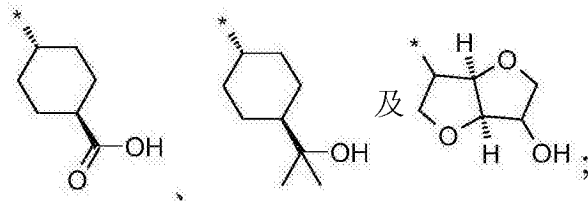
任选 1 个环成员为 $-NR^{N'}$ - 基团,

其中 R^N 及 $R^{N'}$ 如权利要求 1 中所定义 ;

或其盐。

4. 如权利要求 1 的化合物,其中

R^1 选自由以下组成的组 :



R^2 选自由以下组成的组 :F、Cl、 H_3C- 、 H_3C-O- 、 F_3C- 及 F_3C-O- ;

X 如权利要求 1 中所定义 ;且

Y 选自由以下组成的组 :环己基、哌啶基、苯基及吡啶基,所述基团必须经选自以下的基团取代 : $R^S R^{S'}(O=)S=N-$ 、 $R^S R^{S'}(O=)S=N-CH_2-$ 、 $R^S R^{S'}(O=)S=N-C(=O)-$ 、 $(R^N)N=S(=O)(R^S)-$ 、 $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$ 及 $R^S R^{S'}(R^N-N=)S=N-$,

其中 R^N 选自 H、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 、 $F_3C-C(=O)-$ 且 R^N 为 H,

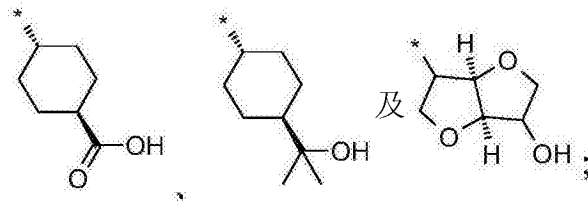
其中 R^S 及 $R^{S'}$ 独立地选自 H_3C- 、 H_5C_2- 、 $(H_3C)_2CH-$ 、环丙基、四氢吡喃基、苯基及吡啶基,或连接在一起的 R^S 及 $R^{S'}$ 选自 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 及 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,且

其中在 Y 或 R^S 及 $R^{S'}$ 下所提及的任何环己基、哌啶基、苯基及吡啶基任选经 F、 H_3C- 或 H_3C-O- 取代 ;

或其盐。

5. 如权利要求 1 的化合物,其中

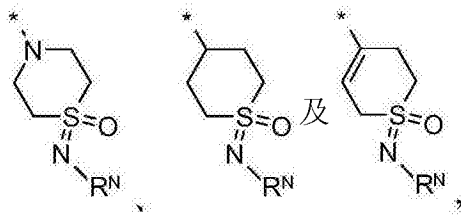
R^1 选自由以下组成的组 :



R^2 选自由以下组成的组 :F、Cl、 H_3C- 、 H_3C-O- 、 F_3C- 及 F_3C-O- ;

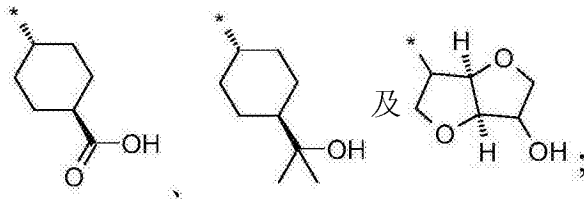
X 如权利要求 1 中所定义 ;且

Y 选自由以下组成的组 :



其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$ 及 $F_3C-C(=O)-$ ；
或其盐。

6. 如权利要求 1 的化合物, 其中
 R^1 选自由以下组成的组:



R^2 选自由 Cl 及 H_3C- 组成的组;

X 选自由以下组成的组: 键、二价哌嗪基、亚苯基及亚吡啶基, 所述基团经对位连接, 且
任选经 F 或 H_3C- 取代; 且

Y 选自由以下组成的组: 环己基、哌啶基、苯基及吡啶基, 所述基团必须经选自以下的
基团取代: $R^S R^{S'} (O=)S=N-$ 、 $R^S R^{S'} (O=)S=N-CH_2-$ 、 $R^S R^{S'} (O=)S=N-C(=O)-$ 、 $(R^N)N$
 $=S(=O)(R^S)-$ 、 $(R^N)N=S(=O)(R^S)-CH_2-$ 及 $R^S R^{S'} (R^{N'}-N=)S=N-$,

其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 、 $F_3C-C(=O)-$, 且

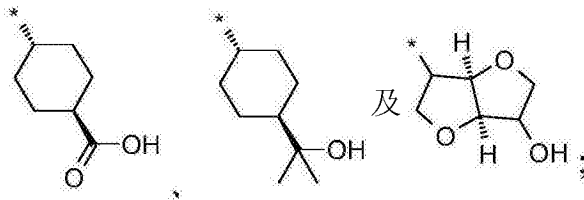
$R^{N'}$ 为 H ,

其中 R^S 及 $R^{S'}$ 独立地选自 H_3C- 、 H_5C_2- 、 $(H_3C)_2CH-$ 、环丙基、四氢吡喃基、苯基及吡啶基, 或
连接在一起的 R^S 及 $R^{S'}$ 选自 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 及 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, 且

其中在 Y 或 R^S 及 $R^{S'}$ 下所提及的任何环己基、哌啶基、苯基及吡啶基任选经 F 、 H_3C- 或
 H_3C-O- 取代;

或其盐。

7. 如权利要求 1 的化合物, 其中
 R^1 选自由以下组成的组:



R^2 选自由 Cl 及 H_3C- 组成的组;

X 选自由以下组成的组: 键、二价哌嗪基、亚苯基及亚吡啶基, 所述基团经对位连接, 且
任选经 F 或 H_3C- 取代; 且

Y 选自由以下组成的组:



其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$ 及 $F_3C-C(=O)-$ ；
或其盐。

8. 如权利要求 1 的化合物的药学上可接受的盐。

9. 药物组合物，其包含一或多种如权利要求 1 的化合物或其一或多种药学上可接受的盐，以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

10. 用于在需要该治疗的患者中治疗可通过调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的功能影响的疾病或病症，特别是用于预防和 / 或治疗代谢疾病，例如糖尿病、更特别是 2 型糖尿病，及与该疾病相关的病症，包括胰岛素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂异常的方法，其特征在于对所述患者施用如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其用作药物。

12. 如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗可通过调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的功能影响的疾病或病症的用途，特别是用于预防和 / 或治疗代谢疾病，例如糖尿病、更特别是 2 型糖尿病，及与该疾病相关的病症，包括胰岛素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂异常的用途。

13. 药物组合物，其包含一或多种如权利要求 1 的化合物或其一或多种药学上可接受的盐及一或多种其他治疗剂，以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

14. 如权利要求 13 的药物组合物，其包含一种如权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐及一种选自由以下组成的组的其他治疗剂：抗糖尿病剂、用于治疗超重和 / 或肥胖症的药物及用于治疗高血压、心力衰竭和 / 或动脉粥样硬化的药物。

新颖氮杂苯并咪唑衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的激动剂的新颖氮杂苯并咪唑衍生物,其制备方法、含有所述化合物的药物组合物及其用于预防和 / 或治疗可通过调节 AMPK 的功能来影响的疾病的医学用途。具体而言,本发明药物组合物适于预防和 / 或治疗代谢疾病 (例如糖尿病,更特别是 2 型糖尿病) 及与该疾病相关的病症 (包括胰岛素抗性、肥胖症、心血管疾病及血脂异常)。

[0002] 发明背景

[0003] 代谢疾病为由异常代谢过程诱发的疾病,且可因遗传酶异常而为先天性疾病,或因内分泌器官疾病或例如肝或胰脏等代谢重要器官的衰竭而为后天性疾病。

[0004] 糖尿病为由多种诱发因素引起的疾病状态或过程,且定义为与器官的所致损伤及代谢过程的功能障碍相关的慢性高血糖症。根据其病因,可区分若干种糖尿病形式,其为由于绝对 (胰岛素分泌缺少或减少) 或相对缺少胰岛素所致。I 型糖尿病 (IDDM, 胰岛素依赖性糖尿病) 一般发生于年龄 20 岁以下的青少年中。假定其具有自身免疫病因,导致胰岛炎且随后破坏负责胰岛素合成的朗格罕氏 (Langerhans) 岛的 β 细胞。另外,在成人潜在自身免疫性糖尿病 (LADA ;Diabetes Care. 8:1460-1467, 2001) 中, β 细胞因自身免疫侵袭而被破坏。剩余胰岛细胞产生的胰岛素的量过低,导致升高的血糖含量 (高血糖症)。II 型糖尿病一般发生于较大年龄。其尤其与肝及骨骼肌中的对胰岛素的抗性相关,但亦与朗格罕氏岛的缺陷相关。高血糖含量 (亦及高血脂含量) 继而损伤 β 细胞功能并促进 β 细胞凋亡。

[0005] 永久性 or 控制不良的高血糖症与众多病状相关。糖尿病为高失能性疾病,这是因为当今常用抗糖尿病药物无法充分控制血糖含量以完全预防高及低血糖含量的发生。过高血糖含量有毒且诱发长期并发症,例如视网膜病变、肾病、神经病变及周围血管疾病。亦存在众多种对糖尿病患者具有实质性风险的相关病症,例如肥胖症、高血压、中风、心脏病及高脂血症。

[0006] 肥胖症与增加的继发疾病 (例如心血管疾病、高血压、糖尿病、高脂血症) 的风险及增加的死亡率相关。糖尿病 (胰岛素抗性) 及肥胖症为“代谢综合征”的一部分,该综合征定义为若干种疾病之间的连锁 (亦称为 X 综合征、胰岛素抗性综合征或死亡四重奏)。所述疾病通常发生于相同患者中且为发展 II 型糖尿病及心血管疾病的主要风险因素。已提出,治疗 II 型糖尿病、心脏病及其他代谢综合征事件需要控制脂质含量及葡萄糖含量 (例如,参见 Diabetes 48:1836-1841, 1999 ;JAMA 288:2209-2716, 2002)。

[0007] 响应于环境和 / 或营养压力感测并调节细胞能量状况非常重要且 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 为此任务的主要贡献者 (Hardie 等人 (2001)Bioessays 23:1112 ;Kemp 等人 (2003)Biochem. Soc. Transactions 31:162)。细胞能量耗尽导致 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活化,由此抑制 ATP 消耗并上调 ATP 生成路径。在细胞层面上,若干种底物受以下酶调节:AMP 活化蛋白激酶 (AMPK),例如乙酰基 -CoA- 羧化酶 (ACC) 及 HMG-CoA- 还原酶 (Carling 等人 (1987)FEBS Letters 223:217);激素敏感性脂酶 (Garton 等人 (1989)Eur.

J. Biochem. 179:249) ;丙二酰基 -CoA- 去羧酶 (Saha 等人 (2000) J. Biol. Chem. 275:24279) 及甘油 -3- 磷酸酰基转移酶 (Muoio 等人 (1999) Biochem. J. 338:783)。

[0008] 介导 ACC 磷酸化的 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 导致抑制 ACC, 此随后导致脂肪酸合成降低, 同时增加脂肪酸氧化。介导 HMG-CoA- 还原酶的磷酸化及抑制的 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 导致胆固醇合成降低。三酸甘油酯合成及脂肪酸氧化受 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 经由甘油 -3- 磷酸酰基转移酶调节。

[0009] 另外, AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 刺激骨骼肌中的葡萄糖转运并调节脂肪酸及葡萄糖代谢中所涉及基因的表达 (Hardie 等人 (2001) Bioessays 23:1112 ; Kemp 等人 (2003) Biochem. Soc. Transactions 31:162)。肝及肌肉中的葡萄糖恒定受 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 介导, 其中 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化导致 GLUT 4 依赖性葡萄糖摄取增加 (Sakamoto 等人 (2008) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 295:E29-E37 ; Karagounis 等人 (2009) Int. J. Biochem. Cell Biol. 41:2360-2363 ; Pehmøller 等人 (2009) Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297:E665-E675)。

[0010] 除了在细胞层面上的能量调节以外, AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 亦调节全身能量代谢。不论细胞 AMP 含量如何, AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 可由脂肪细胞源激素瘦素 (Minokoski 等人 (2002) Nature 415:339) 及脂联素 (Yamauchi 等人 (2002) Nature Medicine 8:1288) 来活化。

[0011] 自上述观点而言, 预期活体内 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化可导致对脂肪酸氧化的肝刺激 ; 对胆固醇合成、脂质生成及甘油三酯合成的抑制 ; 对骨骼肌脂肪酸氧化及葡萄糖摄取的刺激 ; 改良的胰岛素作用 ; 能量消耗的增加及因此降低的体重。

[0012] 发明目标

[0013] 本发明的目标为提供新颖化合物 (下文中称作式 I 化合物)、具体而言新颖氮杂苯并咪唑衍生物, 其具有针对 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活性, 尤其为 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的激动剂。

[0014] 本发明的另一目标为提供新颖化合物、具体而言新颖氮杂苯并咪唑衍生物, 其在活体外和 / 或活体内对 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 具有活化效应且具有适于用作药物的药理学及药物动力学性质。

[0015] 本发明的另一目标为提供 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的有效激动剂, 具体而言用于治疗代谢病症, 例如糖尿病、血脂异常和 / 或肥胖症。

[0016] 本发明的另一目标为提供在患者中治疗通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活化介导的疾病或病症的方法。

[0017] 本发明的另一目标为提供包含至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0018] 本发明的另一目标为提供至少一种本发明化合物与一或多种其他治疗剂的组合。

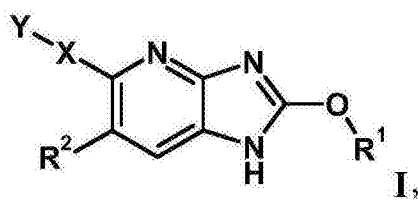
[0019] 本领域技术人员依据上文及下文中的说明及实施例可了解本发明的其他目标。

[0020] AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 调节剂为业内已知, 例如, WO 2012033149 及 WO 2012116145 中公开的化合物。本发明的氮杂苯并咪唑衍生物可提供若干个优点, 例如提高的效能、高代谢稳定性和 / 或化学稳定性、高选择性和 / 或耐受性及因此产生的低毒性、降低的诱发不良事件或不期望副作用的风险以及提高的溶解性。

[0021] 发明概述

[0022] 在第一方面中,本发明涉及式 I 化合物

[0023]



[0024] 其中

[0025] R^1 选自由 C_{3-10} -环烷基及杂环基组成的组 R^1 -G1, 该二者皆任选经 1 至 3 个独立地选自 HO-、NC-、HO₂C-、HO₂C-H₂C-、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O- 及 HO- C_{1-4} -烷基- 的基团取代,

[0026] 其中杂环基表示具有 5 至 10 个环成员原子且其中 1 或 2 个非邻位环成员为 O 原子的饱和单环、二环或螺环系统;

[0027] R^2 选自由 F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基及 C_{1-4} -烷基-O- 组成的组 R^2 -G1,

[0028] 其中任何烷基及子基团任选经 1 或多个 F 原子取代;

[0029] X 选自由键、二价杂环基、亚芳基及亚杂芳基组成的组 X-G1,

[0030] 其中杂环基表示含有 1 或 2 个 N 原子, 任选经 1 至 3 个独立地选自 F、 C_{1-4} -烷基及 C_{1-4} -烷基-O- 的基团取代的饱和单环 5 至 7 元环系统, 且

[0031] 其中所述亚芳基及亚杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I、NC-、HO-、HO₂C-、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、F₃C- 及 F₃CO- 的基团取代;

[0032] Y 选自由 C_{5-7} -环烷基、 C_{5-7} -环烯基、杂环基、芳基及杂芳基组成的组 Y-G1, 所述基团必须经选自 $R^S R^{S'}$ (O =)S = N-、 $R^S R^{S'}$ (O =)S = N- C_{1-3} -烷基-、 $R^S R^{S'}$ (O =)S = N-C(=O)-、(R^N)N = S(=O) (R^S)-、(R^N)N = S(=O) (R^S)- C_{1-3} -烷基- 及 $R^S R^{S'}$ (R^N-N =)S = N- 的基团取代,

[0033] 其中所述 C_{5-7} -环烷基、 C_{5-7} -环烯基及杂环基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、 C_{1-4} -烷基- 及 C_{1-4} -烷基-O- 的基团取代, 且

[0034] 其中所述芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I、NC-、HO-、HO₂C-、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-O-、F₃C- 及 F₃CO- 的基团取代, 且

[0035] 其中 R^N 选自 H、NC-、 C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-C(=O)-、 C_{1-4} -烷基-O-C(=O)-、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-3} -烷基-、 C_{3-7} -环烷基-C(=O)-、杂环基、杂环基-CH₂-、杂环基-C(=O)-、芳基、芳基- C_{1-3} -烷基-、芳基-C(=O)-、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基- 及杂芳基-C(=O)-, 且 R^N 选自 H、NC-、 C_{1-4} -烷基-、芳基、芳基- C_{1-3} -烷基-、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基-,

[0036] 其中任何烷基、环烷基及杂环基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、 C_{1-3} -烷基-O-、(C_{1-3} -烷基)₂-N-、HO₂C-、 C_{1-3} -烷基-C(=O)- 及 C_{1-3} -烷基-S(=O)₂- 的基团取代, 且其中任何芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I、HO-、NC-、HO₂C-、 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷基-O-、H₂N-、 C_{1-3} -烷基-NH-、(C_{1-3} -烷基)₂-N- 及 C_{1-3} -烷基-S(=O)₂- 的基团取代, 且

[0037] 其中 R^N 选自 H、NC-、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、芳基- C_{1-3} -烷基-、杂芳基、杂芳基- C_{1-3} -烷基-,

[0038] 其中任何烷基及环烷基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、 C_{1-3} -烷基-O-、(C_{1-3} -烷

基)₂-N-、HO₂C-、C₁₋₃-烷基 -C(=O)- 及 C₁₋₃-烷基 -S(=O)₂- 的基团取代,

[0039] 且其中任何芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I、HO-、NC-、HO₂C-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基 -O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基 -NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基 -S(=O)₂- 的基团取代,且

[0040] 其中 R^S及 R^{S'} 独立地选自 C₁₋₄-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₃-烷基 -、杂环基、杂环基 -C₁₋₃-烷基 -、芳基、芳基 -CH₂-、杂芳基及杂芳基 -C₁₋₃-烷基 -

[0041] 其中任何烷基、环烷基及杂环基任选经 1 至 3 个独立地选自 C₁₋₃-烷基 -O-、(C₁₋₃-烷基)₂-N-、HO₂C-、C₁₋₃-烷基 -C(=O)- 及 C₁₋₃-烷基 -S(=O)₂- 的基团取代,且

[0042] 其中任何芳基及杂芳基任选经 1 至 3 个独立地选自 F、Cl、Br、I、HO-、NC-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基 -O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基 -NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基 -S(=O)₂的基团取代,

[0043] 或 R^S及 R^{S'} 与上述基团连接的 S 原子一起形成含有 0 至 1 个选自 -NR^{N'}- 及 O 的杂原子,任选经 1 至 3 个独立地选自 F、HO-、C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷基 -O-、H₂N-、C₁₋₃-烷基 -NH-、(C₁₋₃-烷基)₂-N- 及 C₁₋₃-烷基 -S(=O)₂- 的基团取代的 5-7 元饱和单环系统,且

[0044] 其中 R^{N'}选自 H、H₃C-、H₅C₂- 及环丙基;

[0045] 含有 -S(=O)(=NR^{N'})- 基团,任选经 1 至 3 个独立地选自 F、HO-、NC-、C₁₋₄-烷基 - 及 C₁₋₄-烷基 -O- 的基团取代的饱和或部分不饱和杂环基,

[0046] 其中 R^N如上文所提及来定义;

[0047] 其中若未另外指定,则上文所提及的任何杂环基表示饱和或部分不饱和单环或稠合、桥接或螺二环基团,其具有 5 至 12 个环成员原子,且其中 4 至 11 个环成员为 C 原子且 1 至 3 个环成员为选自 N 及 NR^{N'} 的杂原子,或

[0048] 1 或 2 个环成员为选自 N 及 NR^{N'} 的杂原子且 1 个环成员选自 O 及 S(=O)_r, 其中 r = 0、1 或 2, 或

[0049] 1 个环成员为 N 且 2 个环成员独立地选自 O 及 S(=O)_r, 其中 r = 0、1 或 2, 且前提为不形成 O-O、S-S 或 S-O 键,

[0050] 其中 1 个连接至环成员 N 原子的 CH₂环成员任选由 -C(=O)- 基团替换,

[0051] 且其中 R^{N'}如上文所提及来定义;

[0052] 其中上文所提及的任何亚芳基表示二价芳基;

[0053] 其中上文所提及的任何亚杂芳基表示二价杂芳基;

[0054] 其中若未另外指定,则上文所提及的任何芳基表示含有 6 个碳原子的碳环芳香族单环基团,其可进一步稠合至可为芳香族饱和或不饱和基团的第二个 5 或 6 元碳环基团;

[0055] 其中若未另外指定,则上文所提及的任何杂芳基表示

[0056] 四唑基,

[0057] 5 元杂芳香族环,其含有

[0058] 1 个选自 NR^{N'}、O 及 S 的环成员, 或

[0059] 1 个 N 及 1 个选自 NR^{N'}、O 及 S 的环成员, 或

[0060] 1 个 NR^{N'}、O 或 S 及 2 个 N,

[0061] 其中 R^{N'}如上文所提及来定义, 或

[0062] 含有 1 至 3 个 N 原子的 6 元杂芳香族环; 且

[0063] 其中在上文所提及的任何定义中且若未另外指定,则任何烷基或子基团(subgroup)可为直链或支链,

[0064] 其同种型、互变异构体、立体异构体、代谢物、前药、溶剂合物、水合物及盐,具体而言其与无机或有机酸或碱的生理上可接受的盐,或其组合。

[0065] 表述“任选经 1 或多个 F 原子取代”是指,各别基团或子部分中无 H 原子经 F 原子替换,或一个至最多连续所有连接至碳原子的 H 原子可经 F 原子替换,优选 1 至 5 个 H 原子或更优选 1 至 3 个 H 原子可经 F 原子替换。

[0066] 定义内使用的延长部分 -G_n 意欲标识各别取代基的种类 n。举例而言,R¹-G₁ 定义取代基 R¹的种类 1。

[0067] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含本发明的一或多种通式 I 化合物或其一或多种药学上可接受的盐,以及任选一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0068] 在另一方面中,本发明涉及用于治疗有需要的患者的通过 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活化介导的疾病或病症的方法,其特征在于向该患者给予通式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0069] 根据本发明的另一方面,提供用于治疗有需要的患者的代谢疾病或病症、例如糖尿病、血脂异常和 / 或肥胖症的方法,其特征在于向该患者给予治疗有效量的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0070] 根据本发明的另一方面,提供通式 I 化合物或其药学上可接受的盐的用途,其用于制造用于如上文及下文所述的治疗方法的药物。

[0071] 根据本发明的另一方面,提供通式 I 化合物或其药学上可接受的盐,其用于如上文及下文所述的治疗方法中。

[0072] 在另一方面中,本发明涉及用于治疗患者的通过 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活化介导的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗的患者给予治疗有效量的通式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的一或多种其他治疗剂的步骤。

[0073] 在另一方面中,本发明涉及通式 I 化合物或其药学上可接受的盐与一或多种其他治疗剂的组合的用途,其用于由 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的活化来介导治疗的疾病或病症。

[0074] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐及一或多种其他治疗剂,以及任选一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0075] 本领域技术人员根据如上文及下文所述的说明书及实验部分可了解本发明的其他方面。

[0076] 发明详述

[0077] 除非另外陈述,否则基团、残基及取代基、尤其 R¹、R²、X 及 Y 如上文及下文中所定义。若残基、取代基或基团在化合物中出现若干次,则其可具有相同或不同含义。本发明化合物的个别基团及取代基之一些优选含义将在下文中给出。所述定义中的任一项及每一项可彼此组合。

[0078] R¹:

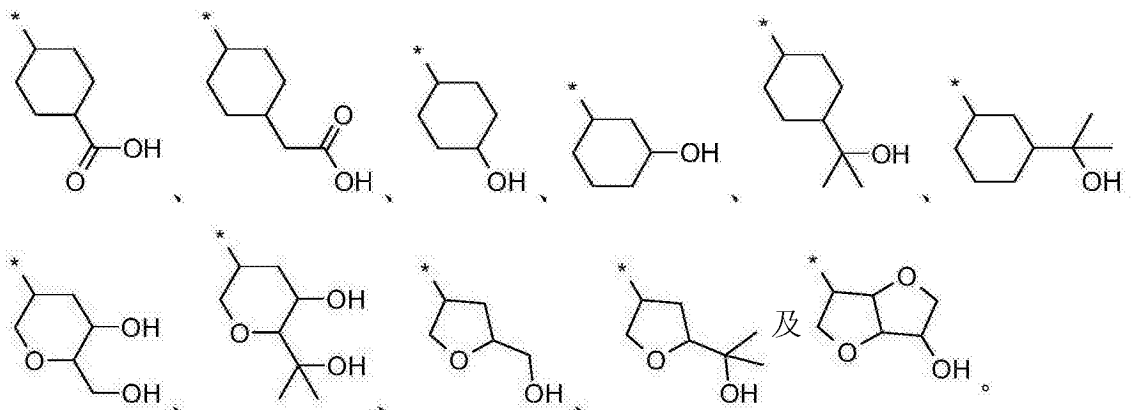
[0079] R¹-G₁:

[0080] 基团 R¹优选选自如上文所定义的组 R¹-G₁。

[0081] R^1 -G2:

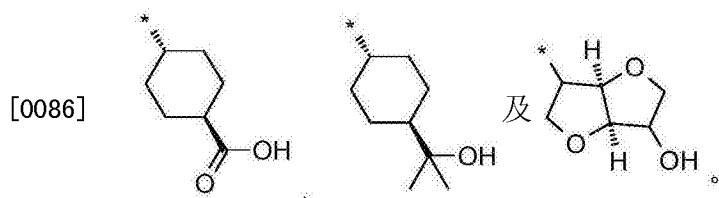
[0082] 根据一个实施方式,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G2:

[0083]



[0084] R^1 -G3:

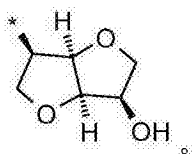
[0085] 根据一个实施方式,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G3:



[0087] R^1 -G4:

[0088] 根据实施方式 R^1 -G4,基团 R^1 为

[0089]



[0090] R^2 :

[0091] R^2 -G1:

[0092] 基团 R^2 优选选自如上文所定义的组 R^2 -G1。

[0093] R^2 -G2:

[0094] 在另一实施方式中,基团 R^2 选自由 F、Cl、 H_3C- 、 H_3C-O- 、 F_3C- 及 F_3C-O- 组成的组 R^2 -G2。

[0095] R^2 -G3:

[0096] 在另一实施方式中,基团 R^2 选自由 Cl、 H_3C- 及 F_3C- 组成的组 R^2 -G3。

[0097] R^2 -G4:

[0098] 在另一实施方式中,基团 R^2 选自由 Cl 及 H_3C- 组成的组 R^2 -G4。

[0099] X:

[0100] X-G1:

[0101] 基团 X 优选选自如上文所定义的组 X-G1。

[0102] X-G2:

[0103] 在另一实施方式中,基团 X 选自由键、二价哌啶基、二价哌嗪基、亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基组成的组 X-G2,

[0104] 其中该二价哌啶基及哌嗪基任选经 F、 $\text{H}_3\text{C}-$ 或 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 取代,且

[0105] 其中所述亚苯基、亚吡啶基、亚嘧啶基及亚哒嗪基任选经 F、Cl、Br、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 或 $\text{F}_3\text{CO}-$ 取代。

[0106] X-G3 :

[0107] 在另一实施方式中,基团 X 选自由键、二价哌嗪基、亚苯基及亚吡啶基组成的组 X-G3,所述基团为经由对位连接且任选经 F 或 $\text{H}_3\text{C}-$ 取代。

[0108] X-G4 :

[0109] 在另一实施方式中,基团 X 选自由键、二价哌嗪基及亚苯基组成的组 X-G4,这两个基团为经由对位连接。

[0110] X-G5 :

[0111] 在另一实施方式中,基团 X 选自由亚吡啶基及亚嘧啶基组成的组 X-G5,这两个基团为经由对位连接。

[0112] Y :

[0113] Y-G1 :

[0114] 基团 Y 优选选自如上文所定义的组 Y-G1。

[0115] Y-G2a :

[0116] 在另一实施方式中,基团 Y 选自由环己基、环己烯基、哌啶基、苯基、吡啶基及嘧啶基组成的组 Y-G2a,所述基团必须经选自 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-$ 、 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-\text{C}_{1-3}-$ 烷基-、 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{\text{S}})-$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{\text{S}})-\text{C}_{1-3}-$ 烷基- 及 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{R}^{\text{N}'}-\text{N}=\text{O})\text{S}=\text{N}-$ 的基团取代,

[0117] 其中 R^{N} 、 $\text{R}^{\text{N}'}$ 以及 R^{S} 及 $\text{R}^{\text{S}'}$ 如在 Y-G1 下所提及来定义,且

[0118] 其中所述环己基、环己烯基、哌啶基及哌嗪基任选经 F、 $\text{H}_3\text{C}-$ 及 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 取代,且

[0119] 其中所述苯基、吡啶基及嘧啶基任选经 F、Cl、Br、 $\text{NC}-$ 、 $\text{HO}_2\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-$ 或 $\text{F}_3\text{CO}-$ 取代。

[0120] Y-G2b :

[0121] 在另一实施方式中,基团 Y 选自由任选经 F、 $\text{H}_3\text{C}-$ 及 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-$ 取代的饱和或部分不饱和单环 5-7 元环系统组成的组 Y-G2b,

[0122] 其中 1 个环成员必须为 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-\text{R}^{\text{N}})-$ 基团且

[0123] 任选 1 个环成员为 $-\text{NR}^{\text{N}''}-$ 基团,

[0124] 其中 R^{N} 及 $\text{R}^{\text{N}''}$ 如在 Y-G1 下所提及来定义。

[0125] Y-G3a :

[0126] 在另一实施方式中,基团 Y 选自由环己基、哌啶基、苯基及吡啶基组成的组 Y-G3a,所述基团必须经选自 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-$ 、 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{O}=\text{O})\text{S}=\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{\text{S}})-$ 、 $(\text{R}^{\text{N}})\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{\text{S}})-\text{CH}_2-$ 及 $\text{R}^{\text{S}}\text{R}^{\text{S}'}(\text{R}^{\text{N}'}-\text{N}=\text{O})\text{S}=\text{N}-$ 的基团取代,

[0127] 其中 R^{N} 选自 H、 $\text{NC}-$ 、 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-$ 且 $\text{R}^{\text{N}'}$ 为 H,

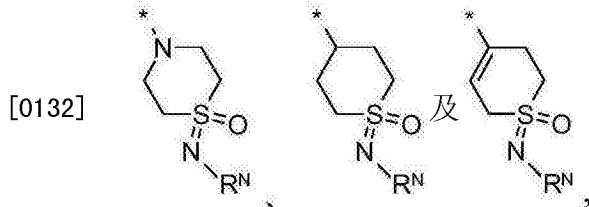
[0128] 其中 R^{S} 及 $\text{R}^{\text{S}'}$ 独立地选自 $\text{H}_3\text{C}-$ 、 H_5C_2- 、 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}-$ 、环丙基、四氢吡喃基、苯基及吡啶

基,或连接在一起的 R^S 及 $R^{S'}$ 选自 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 及 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, 且

[0129] 其中在 Y 或 R^S 及 $R^{S'}$ 下提及的任何环己基、哌啶基、苯基及吡啶基任选经 F 、 H_3C- 或 H_3C-O- 取代。

[0130] Y-G3b :

[0131] 在另一实施方式中,基团 Y 选自由以下组成的组 Y-G3b :

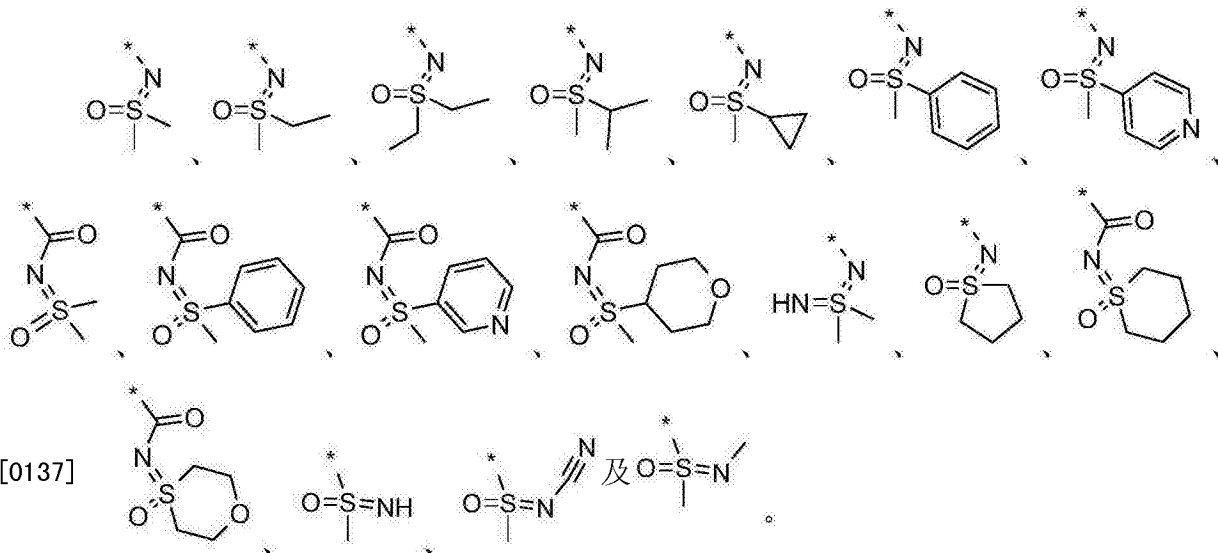


[0133] 其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$ 及 $F_3C-C(=O)-$ 。

[0134] Y-G4a :

[0135] 根据实施方式 Y-G4a,基团 Y 为苯基或吡啶基,这两个基团必须经选自以下的基团取代:

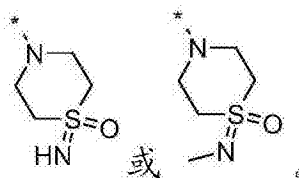
[0136]



[0138] Y-G4b :

[0139] 根据实施方式 Y-G4b,基团 Y 为

[0140]



[0141] Y-G5a :

[0142] 在另一实施方式中,基团 Y 选自由具有 8 至 10 个环成员原子且其中 6 至 8 个环成员为 C 原子且 1 或 2 个环成员为选自 N 及 $NR^{N'}$ 的杂原子的二环稠合部分不饱和杂环基组成的组 Y-G5a,

[0143] 其中作为二环稠合杂环基的一部分的不饱和环成员(优选苯基或吡啶基环)必须

经选自 $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-$ 或 $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-CH_2-$ 的基团取代,

[0144] 其中 R^S 及 $R^{S'}$ 独立地选自 H_3C- 、 H_5C_2- 及 $(H_3C)_2CH-$, R^N 选自 H 、 $NC-$ 及 H_3C- , 且

[0145] 其中 $R^{N'}$ 选自 H 、 H_3C- 及 H_5C_2- 。

[0146] Y-G5b :

[0147] 在另一实施方式中, 基团 Y 选自由以下组成的组 Y-G5b :

[0148] 具有 8 至 10 个环成员原子且其中 6 至 8 个环成员为 C 原子且 1 个环成员为选自 N 及 $NR^{N'}$ 的杂原子且 1 个 CH_2 环成员经 $-S(=O)(=N-R^N)-$ 基团替换的二环稠合或桥接饱和和杂环基,

[0149] 其中 R^N 选自 H 、 $NC-$ 及 H_3C- , 且

[0150] 其中 $R^{N'}$ 选自 H 、 H_3C- 及 H_5C_2- 。

[0151] Y-G6 :

[0152] 根据实施方式 Y-G6, 基团 Y 为吡嗪基或哒嗪基, 这两个基团必须经选自以下的基团取代: $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-$ 或 $R^S R^{S'}$ ($O =$) $S = N-CH_2-$,

[0153] 其中 R^S 及 $R^{S'}$ 独立地选自 H_3C- 、 H_5C_2- 及 $(H_3C)_2CH-$, R^N 选自 H 、 $NC-$ 及 H_3C- 。

[0154] 本发明的优选子类实施方式 (E) 的实施例阐述于下表中, 其中每一实施方式的每一取代基为根据上文中阐述的定义来定义, 且其中式 I 的所有其他取代基为根据下文中阐述的定义来定义:

[0155]

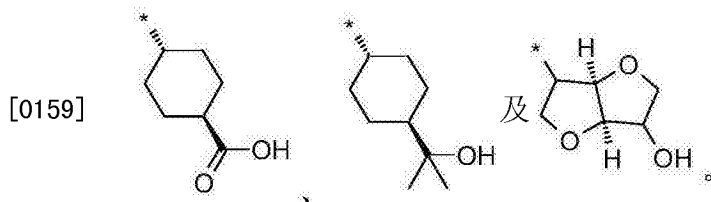
实施方式	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-1	R ¹ -G1	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-2	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G1	Y-G1
E-3	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2a
E-4	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3a
E-5	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3a
E-6	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3a
E-7	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3a
E-8	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4a
E-9	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4a
E-10	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4a
E-11	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4a
E-12	R ¹ -G2	R ² -G1	X-G2	Y-G2b
E-13	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G1	Y-G3b
E-14	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G3b
E-15	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G3b
E-16	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G3b
E-17	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G2	Y-G4b
E-18	R ¹ -G3	R ² -G2	X-G3	Y-G4b
E-19	R ¹ -G3	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-20	R ¹ -G4	R ² -G3	X-G3	Y-G4b
E-21	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3a
E-22	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-23	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4a
E-24	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G3b
E-25	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-26	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G3	Y-G4b
E-27	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	Y-G5a
E-28	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	Y-G5a
E-29	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G5	Y-G3a
E-30	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G5	Y-G4a
E-31	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG5b

[0156]

实施方式	R ¹ -	R ² -	X-	Y-
E-32	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG5b
E-33	R ¹ -G3	R ² -G4	X-G3	YG6
E-34	R ¹ -G4	R ² -G4	X-G4	YG6

[0157] 根据实施方式 E-21, 在优选的式 I 化合物中,

[0158] R¹选自自由以下组成的组:



[0160] R^2 选自由 Cl 及 H_3C- 组成的组；

[0161] X 选自由键、二价哌嗪基、亚苯基及亚吡啶基组成的组，所述基团经对位连接，且任选经 F 或 H_3C- 取代；

[0162] Y 选自由环己基、哌啶基、苯基及吡啶基组成的组，所述基团必须经选自 $R^S R^{S'} (O =)S = N-$ 、 $R^S R^{S'} (O =)S = N-CH_2-$ 、 $R^S R^{S'} (O =)S = N-C(=O)-$ 、 $(R^N)N = S(=O) (R^S)-$ 、 $(R^N)N = S(=O) (R^S)-CH_2-$ 及 $R^S R^{S'} (R^N-N =)S = N-$ 的基团取代，

[0163] 其中 R^N 选自 H、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ 、 $F_3C-C(=O)-$ 且 R^N 为 H，且

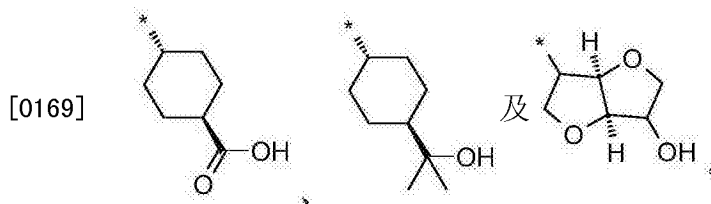
[0164] 其中 R^S 及 $R^{S'}$ 独立地选自 H_3C- 、 H_5C_2- 、 $(H_3C)_2CH-$ 、环丙基、四氢吡喃基、苯基及吡啶基，或连接在一起的 R^S 及 $R^{S'}$ 选自 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 及 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ ，且

[0165] 其中在 Y 或 R^S 及 $R^{S'}$ 下提及的任何环己基、哌啶基、苯基及吡啶基任选经 F、 H_3C- 或 H_3C-O- 取代，

[0166] 及其药学上可接受的盐。

[0167] 根据实施方式 E-24，在优选的式 I 化合物中，

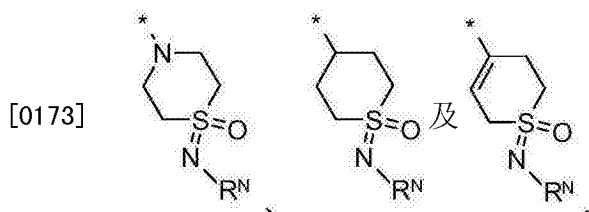
[0168] R^1 选自由以下组成的组：



[0170] R^2 选自由 Cl 及 H_3C- 组成的组；

[0171] X 选自由键、二价哌嗪基、亚苯基及亚吡啶基组成的组，所述基团为经由对位连接且任选经 F 或 H_3C- 取代；

[0172] Y 选自由以下组成的组：



[0174] 其中 R^N 选自 H、 $NC-$ 、 H_3C- 、 $(H_3C)_3C-O-C(=O)-$ 及 $F_3C-C(=O)-$ ，

[0175] 及其药学上可接受的盐。

[0176] 尤其优选的化合物（包括其互变异构体及立体异构体、其盐或其任何溶剂合物或水合物）阐述于下文实验部分中。

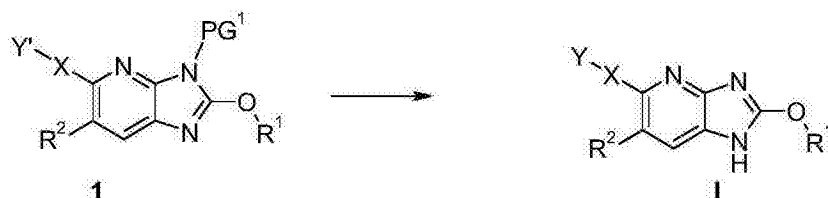
[0177] 本发明化合物及其中间体可使用本领域技术人员已知且阐述于有机合成文献中的合成方法来获得。优选地，化合物为以类似于下文更全面解释（具体而言如实验部分中所述）的制备方法来获得。在一些情形中，可改变实施反应方案时采用的顺序。亦可使用

本领域技术人员已知但本文未详细阐述的所述反应的变化形式。本领域技术人员在研究下文方案后将了解用于制备本发明化合物的一般方法。起始化合物可自市场购得或可通过文献或本文中阐述的方法来制备,或可以类似或相似的方式来制备。在实施反应之前,可使用常用保护基团来保护化合物中的任何相应官能基。所述保护基团可在反应顺序内的适宜阶段使用本领域技术人员熟知的方法再次裂解。

[0178] 本发明化合物 I 优选为自咪唑并吡啶的氮被保护(方案 1)的前体 1 获得; R^1 、 R^2 、X 及 Y 具有如上文及下文所定义的含义。有利地在过渡金属、优选碳载钯存在下,在例如甲醇、乙醇、四氢呋喃、1,4-二噁烷等溶剂中,使用氢裂解苄基保护基团。在苯环上带有给电子基团(例如甲氧基)的苄基亦可在例如 H_2SO_4 、 CF_3CO_2H 、 $MeSO_3$ 等酸性条件下移除。氨基乙缩醛衍生物可在例如 HCl 、 H_2SO_4 、 CF_3CO_2H 、 $MeSO_3$ 、 $KHSO_4$ 、 HCO_2H 、 $BF_3 \cdot xOEt_2$ 等酸性条件下在例如二氯甲烷、水、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其混合物等溶剂中在 $-10^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 裂解。除了在酸性条件下裂解以外,带有 $Si(CH_3)_3$ 基团的氨基乙缩醛衍生物亦可在氟化四丁基铵存在下裂解。

[0179] 方案 1

[0180]



[0181] $PG^1 = CH_2$ -苯基,其中苯基任选经一个或两个 OCH_3 基团取代;

[0182] CH_2-O-C_{1-3} -烷基,其中烷基任选经 $Si(CH_3)_3$ 取代

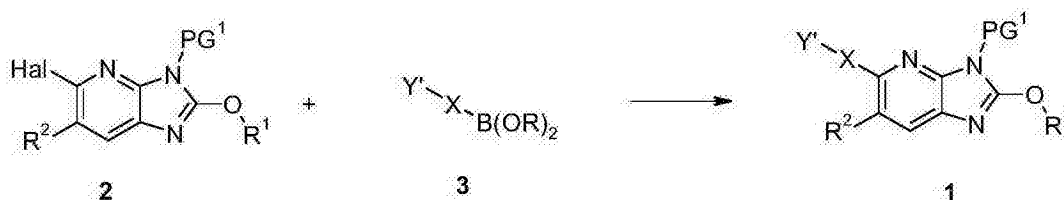
[0183] $Y' = Y$ 或 $Y-PG^2$

[0184] Y 内磺酰亚胺或磺酰二亚胺部分的 N 原子可经适宜保护基团 PG^2 (例如叔丁氧基羰基、乙酰基或 2,2,2-三氟乙酰基) 保护。保护基团 PG^2 为与 PG^1 一起在一个反应步骤中或在另一去保护步骤中移除,根据 PG^1 及 PG^2 的性质而定。叔丁氧基-羰基-保护基团可在例如 HCl 、 H_2SO_4 、 CF_3CO_2H 、 $MeSO_3H$ 、 $KHSO_4$ 、 HCO_2H 、 $BF_3 \cdot xOEt_2$ 等酸性条件下在例如二氯甲烷、水、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其混合物等溶剂中在 $-10^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 裂解。三氟乙酰基-保护基团可在例如 $NaOH$ 、 KOH 、 $NaOMe$ 、 $NaOEt$ 、 $NaOtBu$ 等碱性条件下在例如水、四氢呋喃、1,4-二噁烷或其混合物等溶剂中在 $-10^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 裂解。

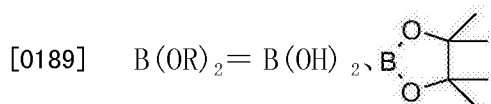
[0185] 化合物 1 可自咪唑并吡啶衍生物 2 及硼酸衍生物 3 制备(方案 2); R^1 、 R^2 、X 及 Y 具有上文及下文中所定义的含义。

[0186] 方案 2

[0187]



[0188] $Hal = Cl, Br, I$



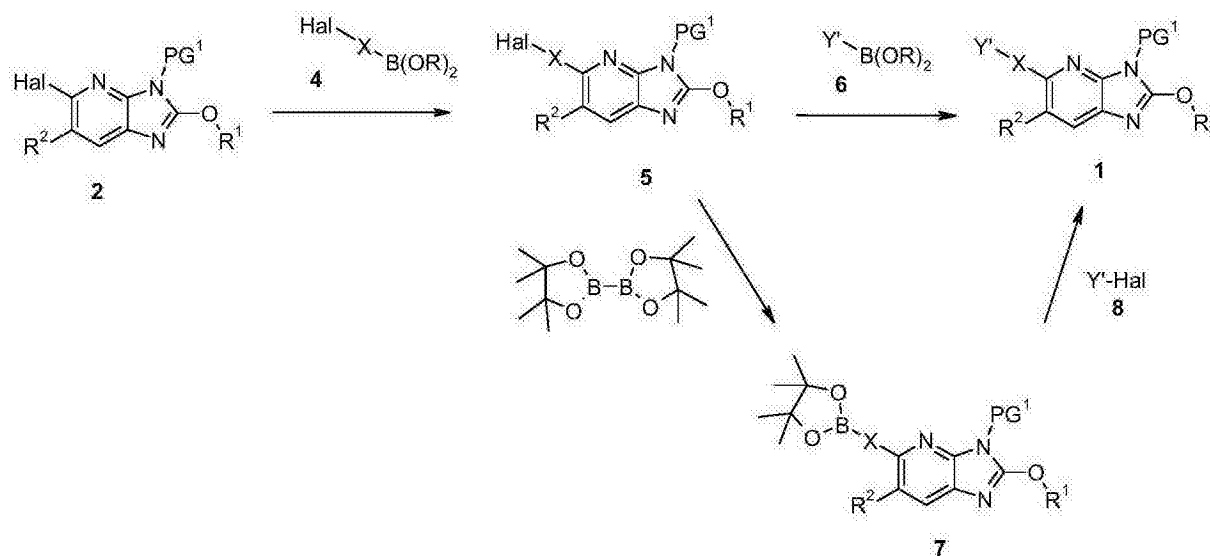
[0190] PG^1 = 如方案 1 中所定义

[0191] 反应优选为用钯衍生催化剂（例如 [1, 1'-双（二苯基膦基）-二茂铁]-二氯化钯(II)- CH_2Cl_2 -络合物 ($PdCl_2(dppf)_xCH_2Cl_2$)）在碱（例如碳酸钠）存在下在水与四氢呋喃、1, 4-二噁烷或 N, N-二甲基甲酰胺的混合物中在 40°C 至 120°C 进行。

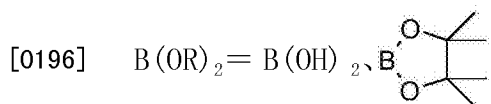
[0192] 或者, 化合物 1 可以逐步方法通过使用与针对方案 2 所述基本上相同的反应条件将 X 及 Y' 依序连接至咪唑并吡啶来制备（方案 3）; R^1 、 R^2 、X 及 Y' 具有上文及下文中所定义的含义。

[0193] 方案 3

[0194]



[0195] Hal = Cl、Br、I



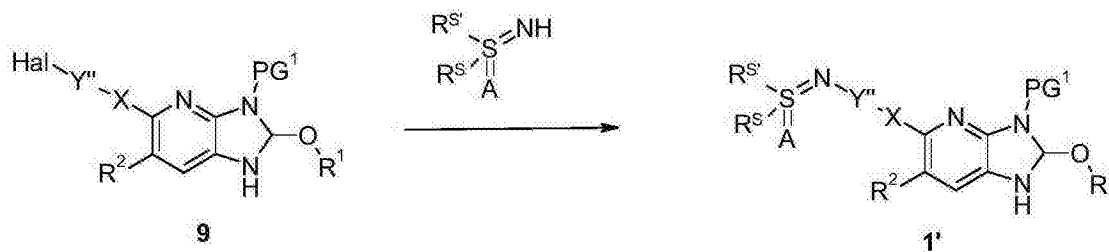
[0197] PG^1 = 如方案 1 中所定义

[0198] 若 Y' 表示经由 N 原子连接至 X 的含 N 杂环基部分, 则中间体 5 (方案 3) 可直接与含 N 杂环 Y' 偶合以形成碳-氮键。反应优选为用钯衍生催化剂（例如 2-(2'-二-叔丁基膦)联苯基乙酸钯(II)）在碱（例如叔丁醇钠）存在下在叔丁醇钠与甲苯的混合物中在 40°C 至 120°C 进行。

[0199] 带有经由氮连接至芳基或杂芳基 Y'' 的磺酰亚胺或磺酰二亚胺的化合物 1' 可自卤素化合物 9 经由直接偶合磺酰亚胺或磺酰二亚胺来制备（方案 4）; R^1 、 R^2 、X、Y、 $R^{N'}$ 、 R^S 及 $R^{S'}$ 具有上文及下文中所定义的含义。

[0200] 方案 4

[0201]



[0202] PG^1 = 如方案 1 中所定义

[0203] Hal = Cl, Br, I

[0204] A = O, $NR^{N'}$

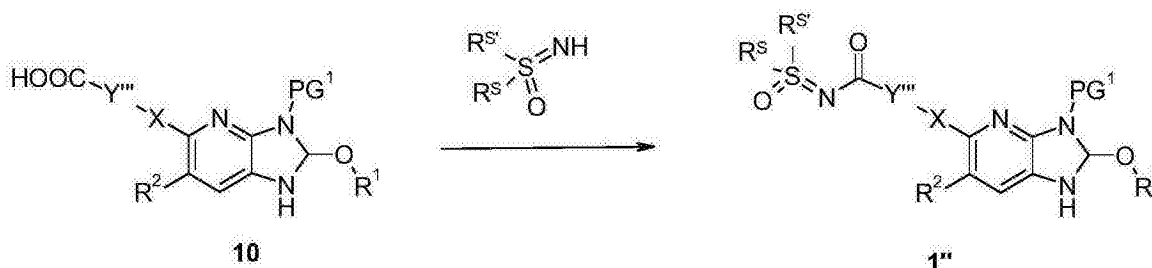
[0205] $(R^S)(R^{S'})S(=A)=N-Y''$ 表示 Y

[0206] 偶合反应优选为用钯衍生催化剂及适宜配体 (例如乙酸钯 (II) (2mg) 及 2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯 (RuPhos)、叁(二亚苄基丙酮)二钯(0)基 2-(二-叔丁基膦基)联苯基、或乙酸钯 (II) 及外消旋 2,2'-双-(二苯基膦基)-1,1'-联萘) 在碱 (例如 CS_2CO_3 或叔丁氧化钠) 存在下在例如 1,4-二噁烷或甲苯等适宜溶剂中在 40°C 至 120°C 进行。

[0207] 带有经由氮连接至 Y'' 上的羰基的磺酰亚胺的化合物 1'' 可经由相应羧酸衍生物 10 与磺酰亚胺的反应来制备 (方案 5); R^1 、 R^2 、X、Y、 $R^{N'}$ 、 R^S 及 $R^{S'}$ 具有上文及下文中所定义的含义。

[0208] 方案 5

[0209]



[0210] PG^1 = 如方案 1 中所定义

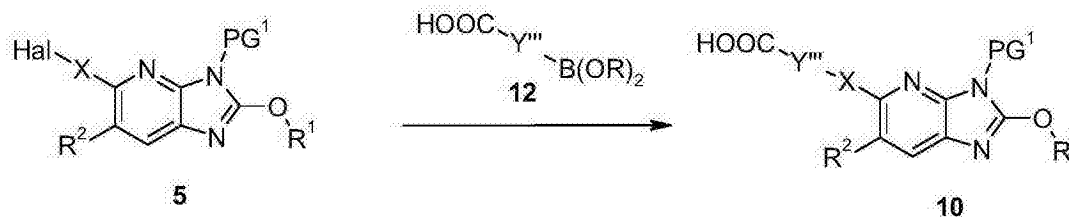
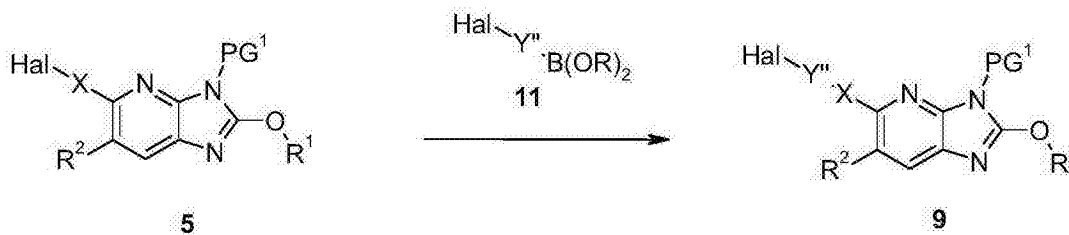
[0211] $(R^S)(R^{S'})S(=O)=N-Y'''$ 表示 Y

[0212] 反应优选为用偶合剂 (例如 1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐、(苯并三氮-1-基氧基)-叁(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)-叁(吡咯烷基)-磷六氟磷酸盐或 1-乙基-(3-(3-二甲基氨基)丙基)-碳二亚胺盐酸盐) 在碱 (例如 N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、吡啶或 4-(N,N-二甲基氨基)吡啶) 存在下在例如 N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷等适宜溶剂中在 0°C 至 120°C 进行。

[0213] 前体 9 及 10 可使用与针对方案 2 所述基本上相同的反应条件,通过相应芳基-或杂芳基硼酸衍生物 11 及 12 与中间体 5 的反应来制备 (方案 6); R^1 、 R^2 及 X 具有上文及下文中所定义的含义。

[0214] 方案 6

[0215]



[0216] Hal = Cl、Br、I

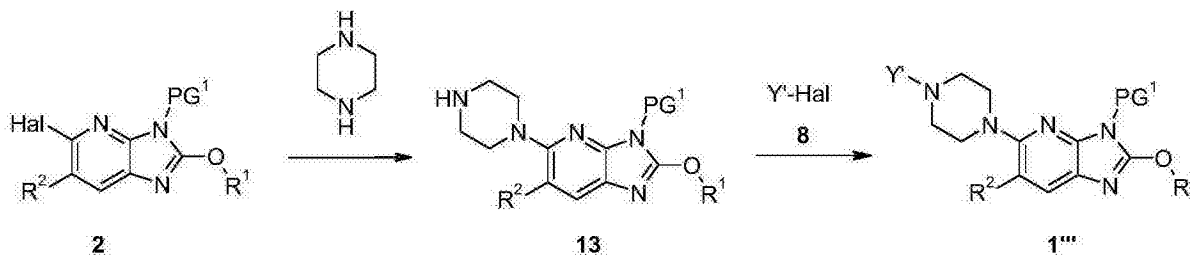
[0217] $B(OR)_2 = B(OH)_2$,

[0218] PG¹ = 如方案 1 中所定义

[0219] 若 X 表示经由 N 原子连接至咪唑并吡啶的含 N 杂环基部分 (例如哌嗪基), 则其可与咪唑并吡啶衍生物 2 直接偶合以形成碳-氮键。然后中间体 13 可经由第二 N 原子与中间体 8 偶合以产生化合物 1''' (方案 7); R¹、R² 及 Y' 具有上文及下文中所定义的含义。

[0220] 方案 7

[0221]



[0222] Hal = Cl、Br、I

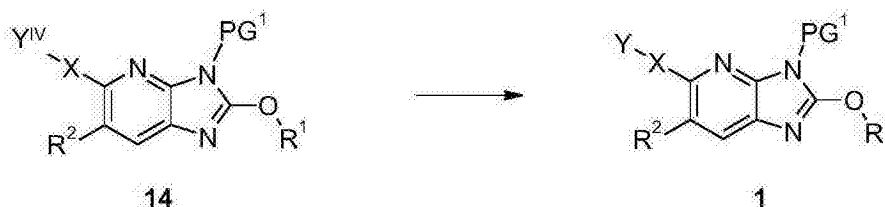
[0223] PG¹ = 如方案 1 中所定义

[0224] 偶合反应优选为用钯衍生催化剂及适宜配体 (例如叁 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) 及 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (Xphos) 或二氯双 (三-邻甲苯基膦)-钯 (II) 及 2,2'-双 (二苯基膦基)-1,1'-联萘 (BINAP)) 在碱 (例如碳酸铯) 存在下在 1,4-二噁烷或甲苯中在 40°C 至 150°C 进行。

[0225] 其中 Y 表示 Y-PG² 的化合物 1 可自化合物 14 制备 (方案 8); R¹、R² 及 X 具有上文及下文中所定义的含义。

[0226] 方案 8

[0227]



[0228] PG¹ = 如方案 1 中所定义

[0229] Y^{IV} = Y, 其含有磺酰亚胺的呈硫醚或亚砷部分的形式的前体基团。

[0230] 可通过两步式操作将 Y^{IV} 中的硫醚官能基转换为受 PG² 保护的磺酰亚氨基团。第一步为氧化为亚砷官能基, 其为通过用二氯甲烷中之间-氯-过苯甲酸 (MCPBA)、甲醇 / 水中的偏过碘酸钠氧化, 或优先通过用六氟-异丙醇中的 H₂O₂ 氧化来实施。第二步为将亚砷氧化为磺酰亚胺, 其为优先通过与 PhI (CH₃COO)₂ 及 CF₃C(O)NH₂ 在 MgO 及 Rh 催化剂 (例如 [Rh (CH₃COO)₂]₂) 存在下在二氯甲烷或 1, 2-二氯乙烷中在 0°C 至 60°C 反应来实施, 其产生受保护为三氟乙酰胺的磺酰亚胺。

[0231] 三氟乙酰基-保护基团可在例如 NaOH、KOH、NaOMe、NaOEt、NaOtBu 等碱性条件下在例如水、四氢呋喃、1, 4-二噁烷或其混合物等溶剂中在 -10°C 至 50°C 裂解, 以产生游离磺酰亚胺, 其可与 (tBuO-C(O))₂O (BOC 酸酐) 或与 PhCH₂O-C(O)Cl 在碱 (如 NaH、KH、NEt₃、(iPr)₂Net 或吡啶, 但优先为 NaH) 存在下在如二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷、四氢呋喃、1, 4-二噁烷、甲苯或其混合物等溶剂中在 -10°C 至 90°C 反应, 产生苄基氧基-羰基-或叔丁氧基-羰基-保护的磺酰亚胺。

[0232] 所存在的合成途径可依赖于保护基团的使用。举例而言, 所存在的潜在反应性基团 (例如羟基、羰基、羧基、氨基、烷基氨基或亚氨基) 可在反应期间经常用保护基团保护, 所述保护基团在反应后再次裂解。用于各别官能基的适宜保护基团及其移除为本领域技术人员所熟知且阐述于有机合成文献中。

[0233] 如下文所提及, 可将通式 I 化合物拆分为其对映异构体和 / 或非对映异构体。因此, 例如, 可将顺式 / 反式混合物拆分为其顺式及反式异构体且可将外消旋化合物分离为其对映异构体。

[0234] 可通过 (例如) 色谱将顺式 / 反式混合物拆分为其顺式及反式异构体。以外消旋体形式存在的通式 I 化合物可通过本身已为人所知的方法分离为其光学对映体, 且通式 I 化合物的非对映异构混合物可通过利用其不同物理-化学性质使用本身已为人所知的方法 (例如色谱和 / 或分级结晶) 拆分为其非对映异构体; 若其后获得的化合物为外消旋体, 则可将其拆分为对映异构体, 如下文所提及。

[0235] 优选通过在手性相柱色谱或通过自光学活性溶剂结晶或通过光学活性物质反应来拆分外消旋体, 该光学活性物质与外消旋化合物形成盐或例如酯或酰胺等衍生物。碱性化合物可与对映异构纯的酸形成盐, 且酸性化合物可与对映异构纯的碱形成盐。非对映异构衍生物为与对映异构纯的辅助化合物 (例如酸、其活化衍生物或醇) 形成。由此获得的盐或衍生物的非对映异构混合物的分离可通过利用其不同物理-化学性质 (例如溶解度差异) 来达成; 游离对映体可通过适宜试剂的作用自纯非对映异构盐或衍生物释放。常用于此一目的的光学活性酸以及适合用作辅助残基的光学活性醇为本领域技术人员已知。

[0236] 如上文所提及, 式 I 化合物可转化为盐, 尤其对于医药用途转化为药学上可接受

的盐。如本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来修饰母体化合物。

[0237] 本发明化合物亦可有利地使用下文实施例中所述的方法来获得,所述方法亦可与本领域技术人员自文献中获知的方法组合用于此目的。

[0238] 术语及定义

[0239] 应给予本文中未明确定义的术语以本领域技术人员根据公开内容及上下文会给予的含义。然而,除非指定相反含义,否则如说明书中所用的以下术语具有所指示含义且遵守以下惯例。

[0240] 术语“根据本发明的化合物”、“式 (I) 化合物”、“本发明化合物”等表示本发明的式 (I) 化合物,包括其互变异构体、立体异构体及其混合物及其盐,具体而言其药学上可接受的盐,及所述化合物的溶剂合物及水合物,包括其互变异构体、立体异构体及盐的溶剂合物及水合物。

[0241] 术语“治疗 (treatment)”及“治疗 (treating)”包涵防治性 (即预防性) 或治疗性 (即治愈性和 / 或姑息性) 治疗。因此,术语“治疗 (treatment)”及“治疗 (treating)”包涵对已发生该病症、具体而言呈显性形式的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可为对症治疗以减轻特定适应症的症状,或为病因治疗以逆转或部分逆转适应症的病症或停止或减慢疾病的进展。因此,本发明组合物及方法可用作 (例如) 经一段时间的治疗性治疗以及用于长期疗法。另外,术语“治疗 (treatment)”及“治疗 (treating)”包含预防性治疗,即治疗具有发生上文所提及病症的风险的患者,由此降低该风险。

[0242] 在本发明涉及需要治疗的患者时,其主要涉及对哺乳动物、具体而言人类的治疗。

[0243] 术语“治疗有效量”是指本发明化合物 (i) 治疗或预防具体疾病或病症, (ii) 减弱、改善或消除具体疾病和病症的一或多种症状,或 (iii) 预防或延迟本文所述具体疾病或病症的一或多种症状发作的量。

[0244] 除非另外指示,否则如本文所用术语“经调节”或“调节 (modulating)”或“调节 (modulate)”是指用一或多种本发明化合物对 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 进行活化。

[0245] 除非另外指示,否则如本文所用术语“经介导”或“介导 (mediating)”或“介导 (mediate)”是指 (i) 治疗,包括预防具体疾病或病症, (ii) 减弱、改善或消除具体疾病或病症的一或多种症状,或 (iii) 预防或延迟本文所述具体疾病或病症的一或多种症状发作。

[0246] 如本文所用术语“经取代”是指,指定原子、基团或部分上的任何一或多个氢经选自指示基团者替换,前提为不超过该原子的正常化合价,且该取代产生可接受的稳定化合物。

[0247] 在下文所定义的基团 (group)、基团 (radical) 或部分中,碳原子数通常在基团前指明,例如 C_{1-6} 烷基是指具有 1 至 6 个碳原子的烷基。一般而言,对于包含两个或更多个子基团的基团,最后命名的子基团为基团连接点,例如取代基“芳基 - C_{1-3} - 烷基 -”是指连接至 C_{1-3} - 烷基 - 基团的芳基,该 C_{1-3} - 烷基 - 基团连接至核心或连接至该取代基所连接的基团。

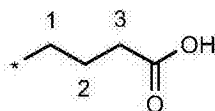
[0248] 若本发明化合物为以化学名称形式来描述或描述为化学式,则在出现任何不一致时,以化学式为准。

[0249] 可在子式中使用星号来指示如所定义连接至核心分子的键。

[0250] 取代基的原子编号始于距离核心或距离取代基所连接的基团最近的原子。

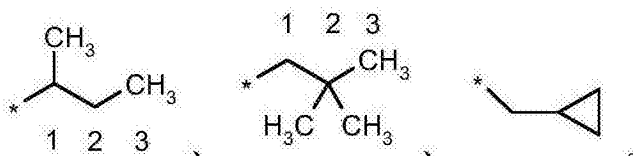
[0251] 举例而言,术语“3-羧基丙基-基团”代表以下取代基:

[0252]



[0253] 其中羧基连接至丙基的第三碳原子。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”基团代表以下基团:

[0254]



[0255] 可在子式中使用星号来指示如所定义连接至核心分子的键。

[0256] 除非明确指示,否则在通篇说明书及随附权利要求中,给定化学式或名称应涵盖互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋体,以及不同比例的分立对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物或前述任一形式的混合物(倘若存在所述异构体及对映异构体),以及其盐(包括药学上可接受的盐)及其溶剂合物(例如水合物),包括游离化合物的溶剂合物或该化合物的盐的溶剂合物。

[0257] 词组“药学上可接受的”在本文中用以指那些在合理医学判断范围内适用于与人类及动物组织接触且无过大毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相称的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0258] 如本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来修饰母体化合物。

[0259] 除了上文所提及的酸的(例如)可用于纯化或分离本发明化合物的盐(例如三氟乙酸盐)亦为本发明的一部分。

[0260] 术语卤素一般表示氟、氯、溴及碘。

[0261] 单独或与另一基团组合的其中n为1至n的整数的术语“C_{1-n}-烷基”表示具有1至n个C原子的非环饱和支链或直链烃基。举例而言,术语C₁₋₄-烷基包涵基团H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-及H₃C-C(CH₃)₂-。

[0262] 溶解度

[0263] 本发明化合物的水溶解度为通过比较溶于缓冲液中的量与在乙腈/水(1/1)溶液中的量来确定。自10mM DMSO原液开始,分别用乙腈/水(1/1)或缓冲液稀释多个等份试样。在振荡24h后,过滤溶液并通过LC-UV分析。比较溶解于缓冲液中的量与在乙腈溶液中的量。

[0264] 在2.5%的DMSO浓度下溶解度通常测量为0.001至0.125mg/ml。若超过90%的化合物溶于缓冲液中,则用“>”标记该值。

[0265]

实施例	pH	溶解度[mg/ml]
2	2.2	0.017
	4.5	0.002
	6.8	0.001
7	2.2	0.015
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
10	2.2	0.105
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
22	2.2	<0.080
	4.5	>0.007
	6.8	<0.001
23	2.2	0.069
	4.5	0.002
	6.8	0.001
27	2.2	0.077
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
28	2.2	0.092
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
31	2.2	>0.122
	4.5	0.105
	6.8	0.089
34	2.2	0.004
	4.5	0.005
	6.8	0.013
36	2.2	0.099
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001
45	2.2	>0.119
	4.5	0.005
	6.8	<0.001
50	2.2	>0.128
	4.5	>0.117
	6.8	0.088
51	2.2	>0.146
	4.5	0.028
	6.8	0.002

[0266]

52	2.2	0.042
	4.5	<0.001
	6.8	<0.001

[0267] 血浆蛋白质结合

[0268] 使用平衡透析 (ED) 技术来测定测试化合物与血浆蛋白质 (人类、大鼠、小鼠) 的活体外分段结合的近似值:

[0269] 培育

[0270] 使用特氟纶 (Teflon) 透析单元或 RED 装置。每一单元由通过超薄半透膜 (截止值 5-10kDa, 高渗透性) 隔开的供给室及接收室组成。

[0271] 在 DMSO 中制备每一测试化合物的原液。将测试化合物掺入至血浆 (抗凝剂 EDTA) 中然后将其转移至供给室中, 同时将透析缓冲液 (含有聚葡萄糖的 PBS, pH 7.4) 分配至接收室中。

[0272] 对于以下物种, PBS 中的聚葡萄糖 (白色念珠菌 (*Leuconostoc* spp), 分子量约 40000, 编号 31389, Fluka) 浓度 [g/L] 为:

[0273] 人类: 40g/L 缓冲液

[0274] 大鼠: 37g/L 缓冲液

[0275] 小鼠: 32g/L 缓冲液。

[0276] 培育在旋转及 37°C 进行至多 6 小时 (标准 3 小时)。在透析期后, 使用 HPLC-MS/MS 分析两种透析物的等份试样。

[0277] 计算:

[0278] 根据下式计算结合百分比:

[0279] $\text{结合}\% = (\text{C}_p - \text{C}_b / \text{C}_p) \times 100$

[0280] C_p = 血浆浓度

[0281] C_b = 缓冲液浓度

[0282] 根据下式计算游离百分比:

[0283] $\text{游离}\% = 100 - \text{结合}\%$

[0284] 对于以下物种, PBS 中的聚葡萄糖 (白色念珠菌, MW 约 40000, 编号 31389, Fluka) 浓度 [g/L] 为:

[0285] 人类: 40g/L 缓冲液

[0286] 大鼠: 37g/L 缓冲液

[0287] 小鼠: 32g/L 缓冲液

[0288]

实施例	血浆蛋白质结合[结合%]		
	人类	大鼠	小鼠
2	98.55	98.67	98.68
10	98.92	98.23	98.64
45	98.48	98.94	99.23

[0289] 药理学活性

[0290] 本发明化合物的活性可使用以下活体外 AMPK 活化分析来显示：

[0291] 活化 AMPK 复合物 1(含有 $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$) 得自杆状病毒表达系统。将编码 AMPK $\alpha 1$ 的基因选殖至 pACG2T 载体 (BD Biosciences) 中以获得 N-末端谷胱甘肽 S 转移酶 (GST)-融合蛋白。将编码 AMPK $\beta 1$ 及 $\gamma 1$ 的基因选殖至 p2Bac 双重多选殖位点载体 (Invitrogen) 中,其中 $\beta 1$ 在 p10 启动子的控制下且 $\gamma 1$ 在 PH 启动子的控制下。在 Sf9 细胞中用 AcPNV BacMagic-3DNA (EMD Millipore) 个别共转染含有 AMPK 的转移载体,且在 5 天后收获重组杆状病毒,之后在 Sf9 细胞中进行 3 轮病毒原液扩增。通过用重组 $\alpha 1$ 病毒及重组 $\beta 1/\gamma 1$ 病毒在 27°C 共感染 72h,在 High Five 5 细胞中表达 AMPK ($\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$)。通过离心收获细胞,且在含有 10% 甘油及蛋白酶抑制剂混合剂 (Roche) 的 PBS 中通过 3 个冷冻 / 解冻循环进行溶解。在离心后,通过固定谷胱甘肽 (GE Healthcare) 捕获上清液中的 AMPK $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$,用 PBS 洗去杂质且用含有 20mM 还原谷胱甘肽的 PBS 洗脱 AMPK $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$ 。然后将蛋白质缓冲液与含有 10% 甘油的 PBS 交换并通过 UV 吸亮度测定蛋白质浓度。

[0292] 白色 384 孔 Optiplates (目录号 6007299) 购自 PerkinElmer。V9101ADP-Glo 激酶分析及超纯 ATP (V915A) 购自 Promega。AMPK (NH₂-HMRSAMSGHLHLVKRR_CONH₂) 的底物购自 Upstate (12-355)。

[0293] 所有其他材料皆为市场上可购得的最高等级。

[0294] 以连续稀释液或单一剂量浓度测试化合物。连续化合物稀释液为在 100% DMSO 中自动制备。分析中的最终 DMSO 浓度为 0.1%。

[0295] 化合物原液为 100% DMSO 中的 10mM 溶液。化合物在室温下溶解。

[0296] 在 384 孔板中,将分析缓冲液中的 1.25 μ l 测试化合物与 1.25 μ l AMPK 及 1.25 μ l 肽 (最终浓度为 1 μ M) 及 1.25 μ l ATP (最终浓度为 30 μ M) 混合,肽及 ATP 二者皆溶于分析缓冲液中。在此步骤后为 60min 的培育时间。然后添加 5 μ l ADP Glo 试剂。此后培育 40min。然后混合 10 μ l 激酶检测试剂。将板密封且在 30min 培育期后,在 Envision 读数器中测量发光信号。所有培育步骤皆为在室温下完成。

[0297] 分析缓冲液：

[0298] 20mM HEPES pH 7.0, 0.025% BSA, 15mM MgCl₂, 0.01% Brij

[0299] 每一分析微量滴定板含有具有媒剂对照 (水中的 0.1% DMSO) 而非化合物作为低信号的参考 (100% CTL, 低信号) 的孔,以及具有 AMP 的连续稀释液 (最终 30 μ M) 作为高信号的参考的孔。

[0300] 所生成的发光信号与所产生的 ADP 浓度成正比且与 AMPK 活性相关。通过计算在测试化合物存在下 AMPK 的 ATP 消耗与在无化合物 AMPK 存在下的 ATP 消耗相比的百分比来实施数据分析。

[0301] $(RLU(\text{样品})/RLU(\text{低对照})) \times 100$ [RLU = 相对发光单位]

[0302] AMPK 酶活化剂产生高于 100% CTL 的值。

[0303] 用 X1FIT 软件使用 4 参数对数模型或 S 形剂量反应模型基于剂量反应曲线计算 EC₅₀ 值。

[0304] 本发明化合物的 EC₅₀ 值通常在约 0.1nM 至约 10 μ M 范围内,优选小于 1 μ M,更优选小于 100nM。

[0305] 本发明化合物的 EC₅₀ 值显示于下表中。化合物编号对应于实验部分中实施例的编

号。

[0306]

实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]
1	275	31	17
2	3	32	13
3	402	33	265
4	22	34	3
5	62	35	87
6	2	36	15
7	1	37	47
8	4	38	704
9	14	39	8
10	4	40	50
11	3	41	209

[0307]

12	581	42	410
13	4	43	293
14	6	44	66
15	41	45	29
16	245	46	37
17	1	47	67
18	34	48	16
19	55	49	26
20	776	50	304
21	43	51	92
22	45	52	3
23	10	53	56
24	215	54	114
25	1199	55	26
26	145	56	41
27	4	57	118
28	2		
29	725		
30	2		

[0308] 鉴于其调节 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活性、具体而言激动剂活性的能力,本发明通式 I 化合物 (包括其相应盐) 在理论上适于治疗所有那些可受影响或通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化介导治疗的疾病或病症。

[0309] 因此,本发明涉及作为药物的通式 I 化合物。

[0310] 此外,本发明涉及本发明的通式 I 化合物或药物组合物的用途,其用于治疗 and / 或

预防患者、优选人类的通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化介导的疾病或病症。

[0311] 在另一方面中,本发明涉及用于治疗哺乳动物的通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的活化介导的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗的患者、优选人类给予治疗有效量的本发明的化合物或药物组合物的步骤。

[0312] 通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 的激动剂介导的疾病及病症包涵代谢疾病或病症。根据一个方面,本发明的化合物及药物组合物尤其适于治疗糖尿病,尤其 2 型糖尿病、1 型糖尿病、糖尿病的并发症(例如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)、代谢酸中毒或酮病、反应性低血糖、高胰岛素血症、葡萄糖代谢病症、胰岛素抗性、代谢综合征、不同来源的血脂异常、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖症、高血压、慢性心力衰竭、水肿及高尿酸血症。

[0313] 本发明的化合物及药物组合物亦适于预防 β 细胞变性,例如胰脏 β 细胞细胞凋亡或坏死。本发明的化合物及药物组合物亦适于改良或恢复胰脏细胞的功能性,且亦适于增加胰脏 β 细胞的数目及大小。

[0314] 因此,根据另一方面,本发明涉及本发明的式 I 化合物及药物组合物,其用于预防患者的代谢疾病、延迟、减慢所述代谢疾病的进展和 / 或治疗所述代谢疾病,尤其改良血糖控制和 / 或 β 细胞功能。

[0315] 在另一方面中,本发明涉及本发明的式 I 化合物及药物组合物,其用于预防 2 型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病的并发症及相关病理病症、延迟、减慢所述疾病的进展和 / 或治疗所述疾病。

[0316] 另外,本发明的化合物及药物组合物适用于以下治疗过程中的一或多项:

[0317] - 用于预防代谢疾病、延迟、减慢所述代谢疾病的进展或治疗所述代谢疾病,例如 1 型糖尿病、2 型糖尿病、葡萄糖耐量不足、胰岛素抗性、高血糖症、高血脂症、高胆固醇血症、血脂异常、X 综合征、代谢综合征、肥胖症、高血压、慢性全身炎症、视网膜病变、神经病变、肾病变、动脉粥样硬化、内皮功能障碍或骨相关疾病(例如骨质疏松症、类风湿性关节炎或骨关节炎);

[0318] - 用于改良血糖控制和 / 或降低空腹血糖、餐后血糖和 / 或糖基化血红蛋白 HbA1c;

[0319] - 用于预防葡萄糖耐量瓦解、胰岛素抗性和 / 或对 2 型糖尿病的代谢综合征、延迟、减慢或逆转所述疾病的进展;

[0320] - 用于预防选自糖尿病的并发症(例如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)的病症或疾病、延迟、减慢该病症或疾病的进展或治疗该病症或疾病;

[0321] - 用于降低体重或预防增重或帮助减轻体重;

[0322] - 用于预防或治疗胰脏 β 细胞变性和 / 或改良和 / 或恢复胰脏 β 细胞的功能性和 / 或恢复胰脏胰岛素分泌的功能性;

[0323] - 用于维持和 / 或改良胰岛素敏感性和 / 或预防或治疗高胰岛素血症和 / 或胰岛素抗性。

[0324] 具体而言,本发明的化合物及药物组合物适于治疗肥胖症、糖尿病(包含 1 型及 2 型糖尿病、优选 2 型糖尿病)和 / 或糖尿病的并发症(例如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)。

[0325] 本发明化合物最适于治疗 2 型糖尿病。

[0326] 通式 I 化合物每天可施用的剂量范围通常为 0.001 至 10mg/kg 患者体重,例如 0.01 至 8mg/kg 体重。每一剂量单位可便捷地含有 0.1 至 1000mg,例如 0.5 至 500mg。

[0327] 当然,实际治疗有效量或治疗剂量将取决于本领域技术人员已知的因素,例如患者的年龄及体重、给予途径及疾病严重程度。在任一情形中,化合物或组合物将以基于患者的独特状况容许递送治疗有效量的剂量及方式来给予。

[0328] 本发明的化合物、组合物(包括与一或多种其他治疗剂的任何组合)可通过口服、经皮、吸入、非经肠或舌下途径来给予。在可能的给予方法中,口服或静脉内给予优选。

[0329] 药物组合物

[0330] 用于给予任选与一或多种其他治疗剂组合的式 I 化合物的适宜制剂将为本领域技术人员所知,且包括(例如)片剂、丸剂、胶囊、栓剂、菱形锭剂、糖锭、溶液、糖浆、酞剂、小药囊、注射物、吸入剂及粉剂等。优选口服调配物、尤其例如片剂或胶囊等固体形式优选。医药活性化合物的含量有利地在作为整体的组合物的 0.1wt.-% 至 90wt.-%、例如 1wt.-% 至 70wt.-% 范围内。

[0331] 适宜片剂可通过(例如)混合一或多种式 I 化合物与已知赋形剂(例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、表面活性剂、黏合剂和/或润滑剂)来获得。片剂亦可由若干层组成。本领域技术人员基于其专业知识将熟知适于期望制剂的具体赋形剂、载剂和/或稀释剂。优选适于所期望具体调配物及给予方法的物质。本发明的制剂或调配物可使用本身为本领域技术人员所熟知的方法来制备,例如通过混合或组合至少一种本发明的式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐及一或多种赋形剂、载剂和/或稀释剂来制备。

[0332] 组合法

[0333] 本发明化合物可进一步与一或多种、优选一种其他治疗剂组合。根据一个实施方式,其他治疗剂选自可用于治疗上文所述、具体而言与代谢疾病或病症(例如糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、高血压、高脂血症)相关的疾病或病症的治疗剂的组。适于所述组合的其他治疗剂具体而言包括那些(例如)加强一或多种活性物质对所提及适应症中之一项的治疗效应和/或容许减少一或多种活性物质的剂量的物质。

[0334] 因此,本发明化合物可与一或多种选自自由以下组成的组的其他治疗剂组合:抗糖尿病剂、用于治疗超重和/或肥胖症的药物及用于治疗高血压、心力衰竭和/或动脉粥样硬化的药物。

[0335] 抗糖尿病剂为(例如)二甲双胍、磺酰脲类、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑烷二酮、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPPIV 抑制剂、SGLT2- 抑制剂、胰岛素及胰岛素类似物、GLP-1 及 GLP-1 类似物或淀粉素(amylin)及淀粉素类似物、溴隐亭速释片(cycloset)、11 β -HSD 抑制剂。其他适宜组合配偶体为蛋白质酪氨酸磷酸酶 1 的抑制剂、影响肝中失调葡萄糖产生的物质,例如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、肝糖磷酸化酶的抑制剂、升糖素受体拮抗剂及磷酸烯醇丙酮酸羧基激酶、肝糖合酶激酶或丙酮酸去氢激酶的抑制剂、 α 2- 拮抗剂、CCR-2 拮抗剂或葡萄糖激酶活化剂。一或多种降脂剂亦适合作为组合配偶体,例如 HMG-CoA- 还原酶抑制剂、贝特类(fibrate)、烟酸及其衍生物、PPAR-(α 、 γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂、PPAR- δ 激动剂、ACAT 抑制剂或胆固醇吸收抑制剂(例如胆汁酸结合物质(例如回肠胆汁酸转运抑

制剂)、MTP 抑制剂或 HDL 升高化合物(例如 CETP 抑制剂或 ABC1 调节剂))。

[0336] 用于治疗超重和 / 或肥胖症的治疗剂为(例如)大麻素 1 受体拮抗剂、MCH-1 受体拮抗剂、MC4 受体激动剂、NPY5 或 NPY2 拮抗剂、 β 3- 激动剂、瘦素或瘦素模拟物、5HT_{2c} 受体激动剂。

[0337] 用于治疗高血压、慢性心力衰竭和 / 或动脉粥样硬化的治疗剂为例如 A-II 拮抗剂或 ACE 抑制剂、ECE 抑制剂、利尿剂、 β - 阻断剂、Ca⁺ 拮抗剂、中枢作用抗高血压剂、 α -2- 肾上腺素受体拮抗剂、中性肽链内切酶抑制剂、血小板聚集抑制剂及其他药物或其组合。血管收缩肽 II 受体拮抗剂优选用于治疗或预防高血压及糖尿病的并发症,其通常与例如氢氯噻嗪等利尿剂组合。

[0338] 上文所提及组合配偶体的剂量通常为正常推荐最低剂量的 1/5 至正常推荐剂量的 1/1。

[0339] 优选地,本发明化合物和 / 或包含本发明化合物的药物组合物任选与一或多种其他治疗剂的组合为结合运动和 / 或饮食来给予。

[0340] 因此,在另一方面中,本发明涉及本发明化合物与上文及下文所述一或多种其他治疗剂组合的用途,其用于治疗可由 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活化所影响或由此介导治疗的疾病或病症,特别是如上文及下文所述的疾病或病症。

[0341] 在另一方面中,本发明涉及用于治疗患者的通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 活化所介导的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗的患者(优选人类)给予治疗有效量的本发明化合物与治疗有效量的上文及下文中所述一或多种其他治疗剂组合的步骤。

[0342] 本发明化合物与其他治疗剂组合的使用可同时或在交错时间进行。

[0343] 本发明化合物及一或多种其他治疗剂二者可一起存在于一个调配物(例如片剂或胶囊)中或分开存在于两个相同或不同调配物(例如呈所谓的多部分试剂盒 (kit-of-parts)) 中。

[0344] 因此,在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含本发明化合物及上文及下文所述一或多种其他治疗剂,以及任选的一或多种惰性载剂和 / 或稀释剂。

[0345] 由以下更详细的实施例可了解本发明的其他特征及优点,所述实施例以实施例方式阐释本发明的原理。

实施例

[0346] 前言:

[0347] 通常,已获得所制备化合物的 ¹H-NMR 和 / 或质谱。R_f值使用 Merck 硅胶 60F₂₅₄板及 254nm 的 UV 光测定。

[0348] 术语“环境温度”及“室温”可互换使用并指定约 20°C 的温度。

[0349] 用于表征产物的分析型 HPLC 参数 (TFA 表示三氟乙酸且 FA 表示甲酸):

[0350]

方法:	1			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶剂% [乙腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0351]

方法:	2			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶剂% [乙腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0352]

方法:	3			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶剂% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0353]

方法:	4			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶剂% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0354]

方法:	5			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	XBridge C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%NH ₄ OH]	溶剂% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	温度[°C]

[0355]

0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0356]

方法:	6			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%TFA]	溶剂% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	50	50	2.2	60
0.20	50	50	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0357]

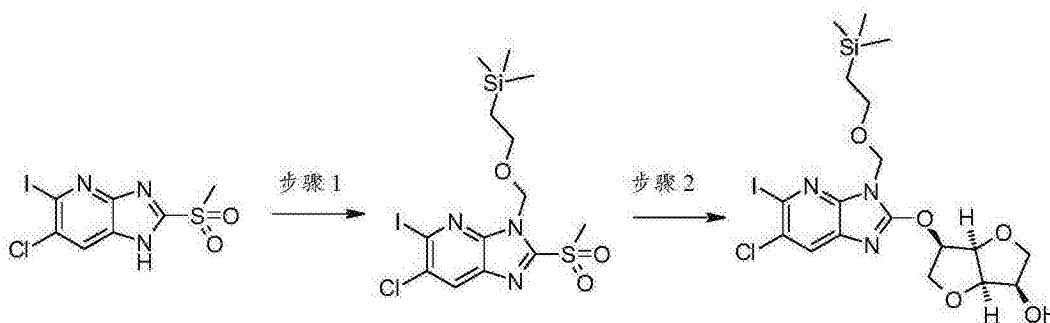
方法:	7			
装置:	具有 DA 及 MS 检测器的 Agilent 1200			
管柱:	Sunfire C18, 3 × 30 mm, 2.5 μm			
管柱供货商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	溶剂% [H ₂ O, 0.1%HCOOH]	溶剂% [CH ₃ CN]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0358] 以下实施例意欲阐释本发明且不限本发明：

[0359] 中间体 1

[0360] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0361]



[0362] 步骤 1：6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0363] 将 6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (制备参见 WO 2012116145 ;1.5g) 及三乙胺 (875 μL) 溶于四氢呋喃 (12mL) 中, 冷却至 0°C 并用 (2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷 (SEM-Cl ;890 μL) 处理。将混合物搅拌 30 分钟, 同时升温至室温。然后在饱和 NH₄Cl 水溶液与乙酸乙酯之间分配混合物。用水及盐水洗涤有机相。在干燥 (MgSO₄) 后, 在真空中蒸发溶剂以产生标题化合物。LC (方法 1) :t_R = 1.22min ;质谱 (ESI⁺) :m/z = 488[M+H]⁺。

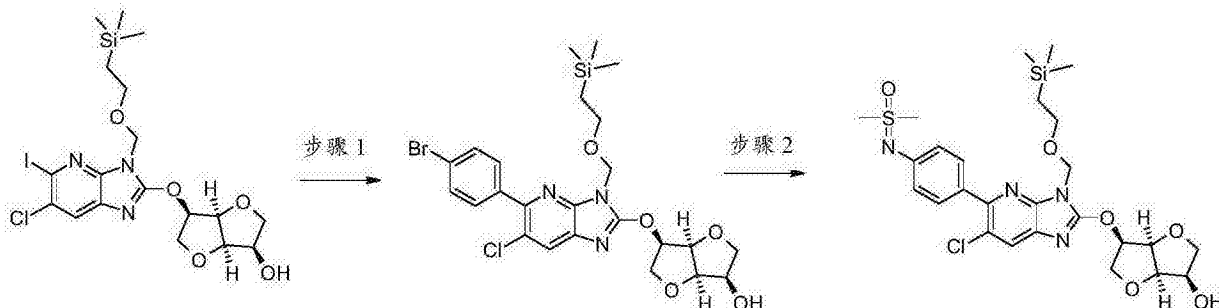
[0364] 步骤 2 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0365] 将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3,6-二醇 (1.84g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中并用 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU ;1.9mL) 处理。逐滴添加 6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (2.05g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的溶液并将混合物在室温下搅拌 2 小时。在水与乙酸乙酯之间分配混合物并用盐水洗涤有机相并干燥 (MgSO₄)。在真空中蒸发溶剂且通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷 / 乙酸乙酯 80:20 → 0:100) 以产生标题化合物。LC (方法 1) :t_R = 1.17min ;质谱 (ESI⁺) :m/z = 554[M+H]⁺。

[0366] 中间体 2

[0367] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0368]



[0369] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0370] 用氩将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇 (300mg)、4-溴苯基硼酸 (120mg)、 Na_2CO_3 (2M 水溶液, 810 μL) 及 1, 4-二噁烷 (4mL) 的混合物吹扫 5 分钟。添加 [1, 1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钯 (II)- CH_2Cl_2 -络合物 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot x\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (30mg) 并将混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3h。用乙酸乙酯稀释反应混合物并用水及盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷/乙酸乙酯 40:60 \rightarrow 20:80) 以产生标题化合物。LC (方法 1) : $t_R = 1.26\text{min}$; 质谱 (ESI $^+$) : $m/z = 582[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

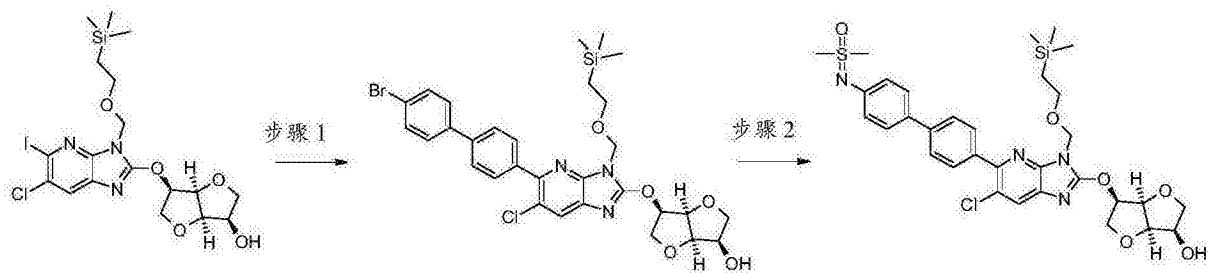
[0371] 步骤 2 : N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0372] 将装填有搅拌棒、(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇 (292mg)、S, S-二甲基磺酰亚胺 (58mg)、2-(二-叔丁基膦基)联苯 (30mg)、叔丁氧化钠 (69mg) 及 1, 4-二噁烷 (4mL) 的微波小瓶用氩吹扫 3 分钟。添加叁(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (35mg), 密封小瓶, 并将混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 搅拌 2h。在冷却至室温后, 经由硅藻土垫过滤混合物并用乙酸乙酯冲洗该垫。在真空中浓缩合并滤液且通过硅胶色谱纯化残留物 [二氯甲烷/(二氯甲烷/甲醇/7M 氨甲酸溶液 50:48:2)98:2 \rightarrow 90:10] 以产生标题化合物。LC (方法 1) : $t_R = 0.98\text{min}$; 质谱 (ESI $^+$) : $m/z = 595[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0373] 中间体 3

[0374] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0375]



[0376] 步骤1: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0377] 标题化合物遵循类似于针对中间体2(步骤1)所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及4'-溴-4-联苯基硼酸制备。LC(方法2): $t_R = 1.08\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 658[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

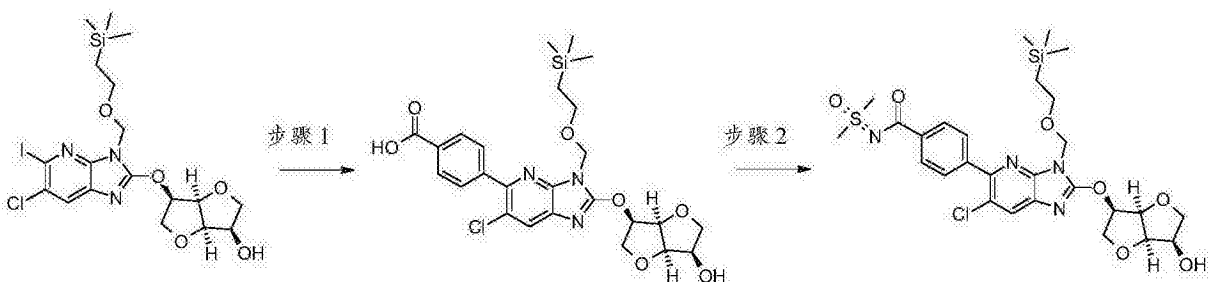
[0378] 步骤2: N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0379] 标题化合物遵循类似于针对中间体2(步骤2)所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法2): $t_R = 0.31\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 671[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0380] 中间体4

[0381] 4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基二甲基磺亚胺

[0382]



[0383] 步骤1: 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸

[0384] 标题化合物遵循类似于针对中间体2(步骤1)所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及4-羧基苯基硼酸制备。LC(方法1): $t_R = 1.02\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 548[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0385] 步骤2: 4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基

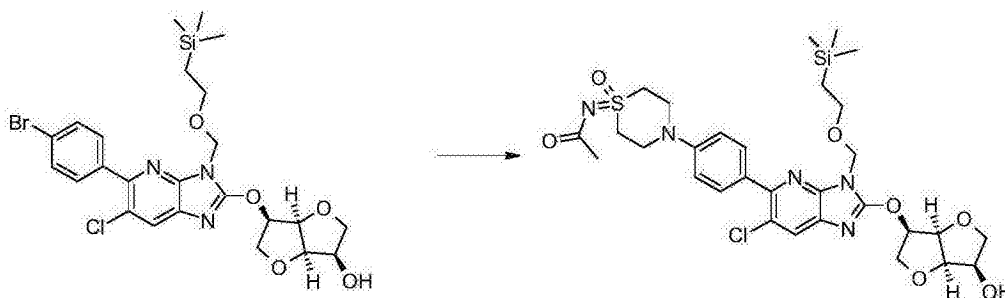
氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基二甲基砷亚胺

[0386] 将4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸(95mg)、N,N-二异丙基乙胺(75 μL)及1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物六氟磷酸盐(79mg)于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在室温下搅拌5min。添加S,S-二甲基磺酰亚胺(19mg)且将混合物在室温下搅拌过夜。用冰冷水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一反应步骤。LC(方法1):t_R=1.01min;质谱(ESI⁺):m/z=623[M+H]⁺。

[0387] 中间体5

[0388] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-(N-乙酰基亚氨基)-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0389]

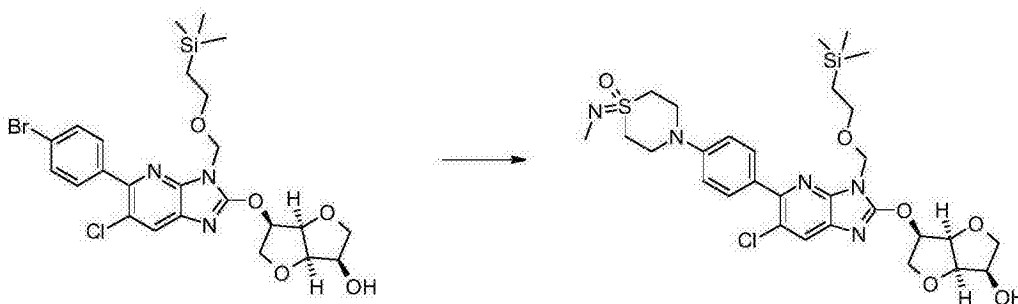


[0390] 将装填有(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇(100mg)、S-(N-乙酰基亚氨基)-S-氧代基-硫吗啉三氟乙酸盐(60mg)、叔丁氧化钠(25mg)、叔丁醇钠(400mg)及甲苯(2mL)的微波小瓶用氩吹扫3分钟。添加2-(2'-二叔丁基膦)联苯基乙酸钡(II)(4mg),密封小瓶,且在微波炉中将混合物加热至140°C并保持15min。在冷却至室温后,用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一反应步骤。LC(方法1):t_R=0.99min;质谱(ESI⁺):m/z=678[M+H]⁺。

[0391] 中间体6

[0392] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-甲基亚氨基)-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0393]

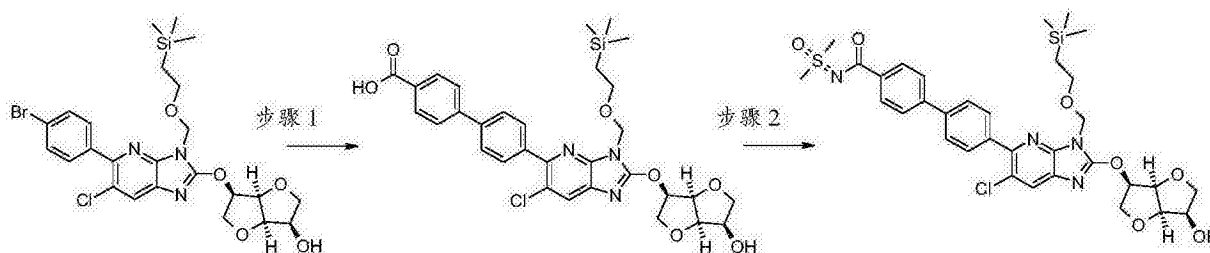


[0394] 标题化合物遵循类似于针对中间体 5 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S-甲基亚氨基-S-氧代基-硫吗啉三氟乙酸盐制备。LC(方法 1): $t_R = 0.95\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 650[M+H]^+$ 。

[0395] 中间体 7

[0396] N-4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-羰基-S,S-二甲基砷亚胺

[0397]



[0398] 步骤 1: 4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-甲酸

[0399] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1)所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 4-羧基苯基硼酸制备。LC(方法 1): $t_R = 1.10\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 624[M+H]^+$ 。

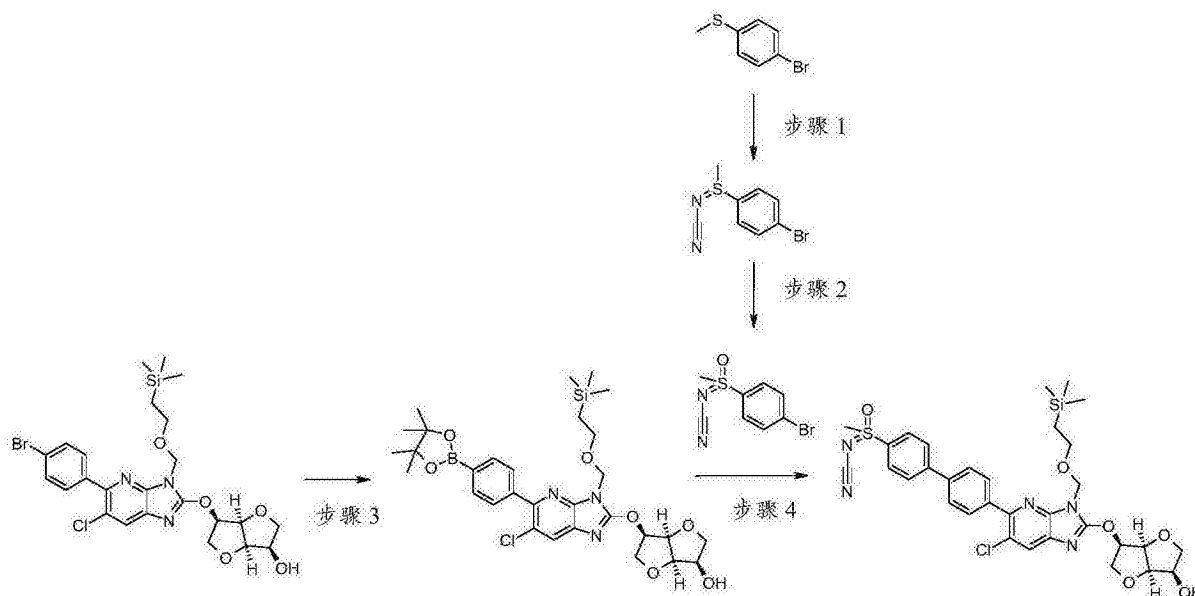
[0400] 步骤 2: N-4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-羰基-S,S-二甲基砷亚胺

[0401] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2)所述的操作自 (4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-甲酸及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 1.08\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 699[M+H]^+$ 。

[0402] 中间体 8

[0403] S-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-甲基-N-氰基-砷亚胺

[0404]



[0405] 步骤 1 :N- 氰基 -S- 甲基 -S-(4- 溴苯基) 硫亚胺

[0406] 将 4- 溴茴香硫醚 (3.75g)、氰胺 (1.01g)、叔丁氧化钾 (2.49g) 及 N- 溴琥珀酰亚胺 (4.93g) 于甲醇 (75mL) 中的混合物在室温及氩气氛下搅拌 2h。在真空中浓缩反应混合物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物与乙酸乙酯一起研磨并过滤出沉淀物,用少量乙酸乙酯及叔丁基甲基醚洗涤,且干燥以产生标题化合物。LC(方法 1): $t_R = 1.10\text{min}$;质谱 (ESI^+): $m/z = 243[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 步骤 2 :N- 氰基 -S- 甲基 -S-(4- 溴苯基) 磺酰亚胺

[0408] 将 3- 氯过氧苯甲酸 (4.75g) 及碳酸钾 (7.61g) 添加至 N- 氰基 -S- 甲基 -S-(4- 溴苯基) 硫亚胺 (4.46g) 及乙醇 (100mL) 的冰冷却混合物中。移除冰 / 水浴并将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩反应混合物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经 MgSO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物与乙酸乙酯 (20mL) 一起研磨并过滤出沉淀物,用少量乙酸乙酯及叔丁基甲基醚洗涤,且干燥以产生标题化合物。在真空中浓缩母液且通过硅胶色谱纯化残留物 (二氯甲烷 / 甲醇 98:2 \rightarrow 95:5) 以产生另一批标题化合物。LC(方法 1): $t_R = 0.79\text{min}$;质谱 (ESI^+): $m/z = 259[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0409] 步骤 3 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6- 氯 -5-(4-(4, 4, 5, 5- 四甲基 -1, 3, 2- 二氧杂硼杂环戊烷 (borolan)-2- 基) 苯基)-3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-3H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2- 基氧基) 六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃 -3- 醇

[0410] 用氩将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4- 溴 - 苯基)-6- 氯 -3-(2- 三甲基硅烷基 - 乙氧基甲基)-3H- 咪唑并 [4, 5-b] 吡啶 -2- 基氧基]-六氢 - 呋喃并 [3, 2-b] 呋喃 -3- 醇 (490mg)、4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'- 八甲基 -[2, 2'] 二 [[1, 3, 2] 二氧杂硼杂环戊烷基] (640mg)、乙酸钾 (413mg) 及 1, 4- 二噁烷 (15mL) 的混合物吹扫 5 分钟。添加 [1, 1'- 双 (二苯基膦基)-二茂铁]-二氯钯 (II)- CH_2Cl_2 - 络合物 ($\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot x\text{CH}_2\text{Cl}_2$) (69mg) 并将混合物在 80°C 搅拌 20h。添加更多 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot x\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 并将混合物在 90°C 搅拌 6h 直至转化完成。在真空中浓缩反应混合物并通过硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯 30:70 \rightarrow 0:100) 以产生标题化合物。LC(方法 2): $t_R = 0.91\text{min}$;质谱 (ESI^+): $m/z = 630[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

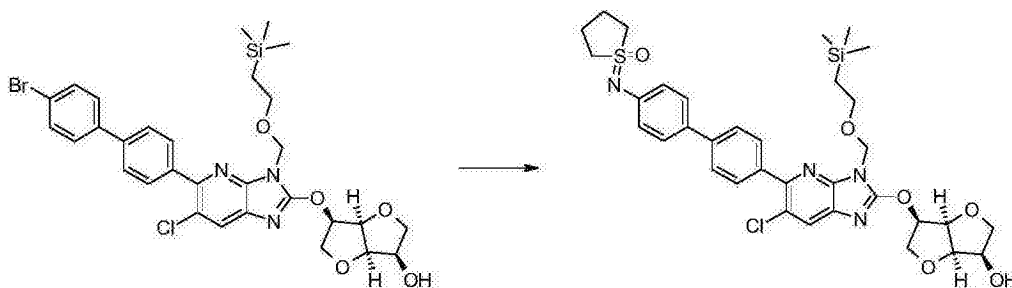
[0411] 步骤 4: S-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-甲基-N-氰基-砒亚胺

[0412] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇及 N-氰基-S-甲基-S-(4-溴苯基)磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 1.08\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 682[M+H]^+$ 。

[0413] 中间体 9

[0414] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4'-(1-氧代基-四氢-1λ4-噻吩-1-亚基氨基)-联苯-4-基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇

[0415]

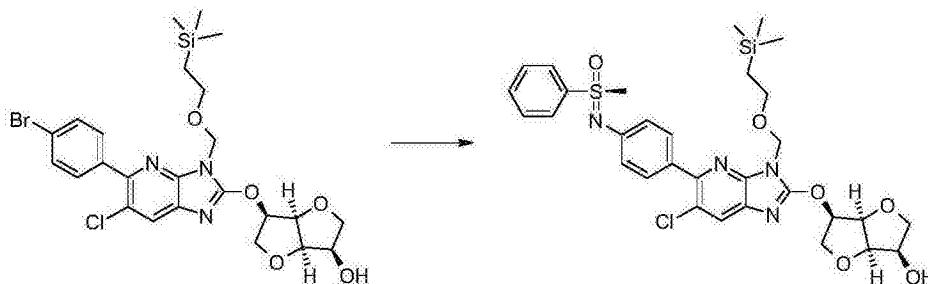


[0416] 将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇及 S, S'-四亚甲基砒亚胺 (22mg)、Cs₂CO₃ (79mg) 及甲苯 (2mL) 的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加乙酸钪 (II) (2mg) 及 2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基联苯 (RuPhos, 6mg) 并将混合物在 110°C 及氩气氛下搅拌 12h。在冷却至室温后, 经由硅藻土垫过滤混合物并用乙酸乙酯冲洗该垫。在真空中浓缩合并滤液并通过反相 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。质谱 (ESI⁺): $m/z = 697[M+H]^+$ 。

[0417] 中间体 10

[0418] (S)-N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基砒亚胺

[0419]



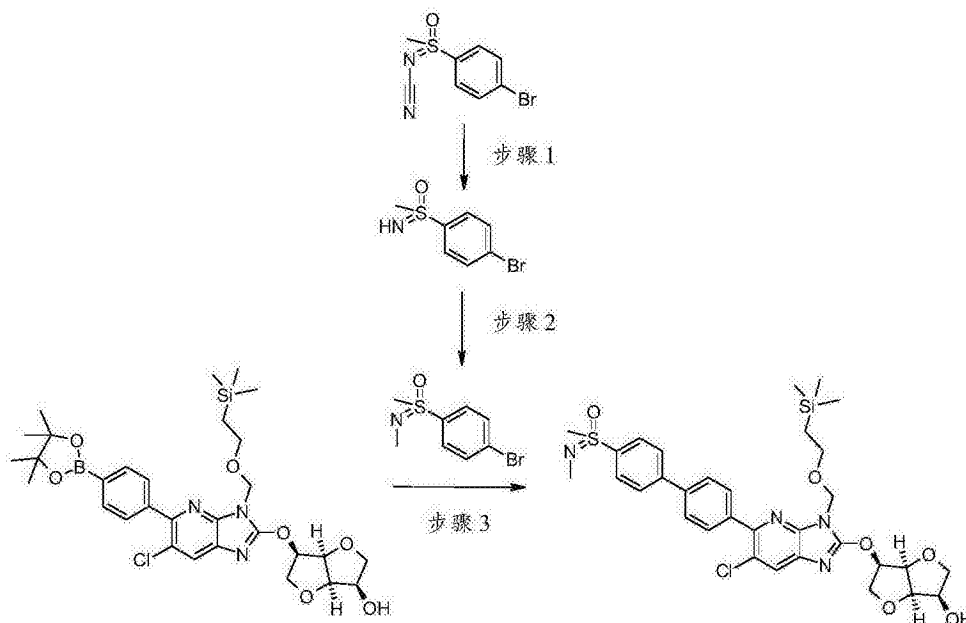
[0420] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧

基]-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及(S)-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法3):
 $t_R = 1.07\text{min}$; 质谱(ESI⁺): $m/z = 657[M+H]^+$ 。

[0421] 中间体 11

[0422] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0423]



[0424] 步骤 1 :S-(4-溴苯基)-S-甲基-磺酰亚胺

[0425] 将三氟乙酸酐(1.26g)添加至N-氰基-S-甲基-S-(4-溴苯基)磺酰亚胺(518mg)及二氯甲烷(35mL)的冰冷却混合物中。使反应混合物升温至室温并搅拌1.5h。在真空中蒸发溶剂并将残留物溶于甲醇(14mL)中,添加K₂CO₃(1.38g),且将所得混合物在室温下搅拌1.5天。在真空中浓缩反应混合物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物(二氯甲烷/甲醇98:2→95:5)以产生标题化合物。LC(方法1): $t_R = 0.66\text{min}$; 质谱(ESI⁺): $m/z = 234[M+H]^+$ 。

[0426] 步骤 2 :S-(4-溴苯基)-N, S-二甲基-磺酰亚胺

[0427] 将氢化钠(55-60%,于矿物油中,54mg)添加至于1,2-二甲氧基乙烷(3mL)中的S-(4-溴苯基)-S-甲基-磺酰亚胺(97mg)中且将所得混合物在室温下搅拌5min。添加碘甲烷(294mg)并将反应混合物在室温下搅拌6小时。添加更多碘甲烷(50μL)并将反应混合物搅拌过夜。在真空中浓缩混合物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物(二氯甲烷/甲醇98:2)以产生标题化合物。LC(方法1): $t_R = 0.69\text{min}$; 质谱(ESI⁺): $m/z = 248[M+H]^+$ 。

[0428] 步骤 3 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

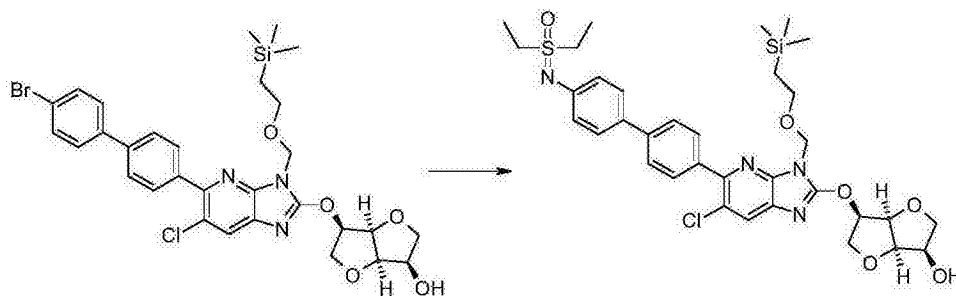
[0429] 标题化合物遵循类似于针对中间体2(步骤1)所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲

基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及S-(4-溴苯基)-N,S-二甲基-磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.04\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=671[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0430] 中间体 12

[0431] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二乙基磺亚胺

[0432]

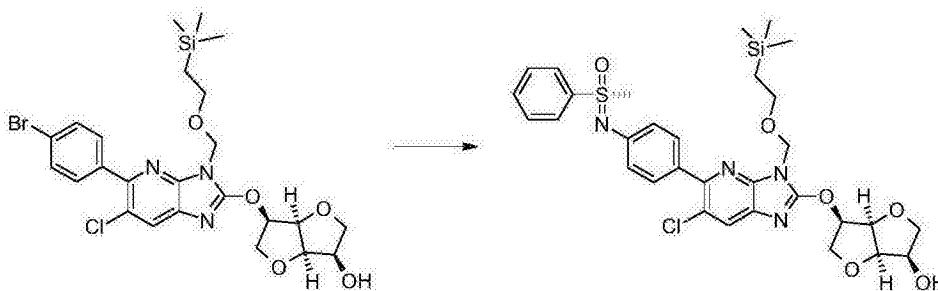


[0433] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及S,S-二乙基磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.13\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=699[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0434] 中间体 13

[0435] (R)-N-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基磺亚胺

[0436]

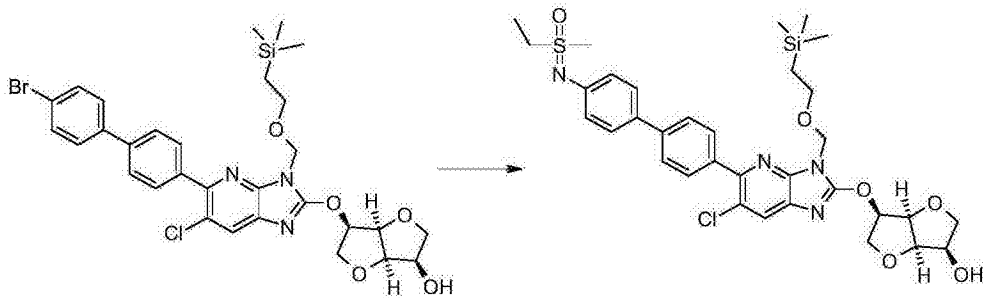


[0437] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及(R)-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法3): $t_R=1.06\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=657[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 中间体 14

[0439] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-乙基-S-甲基磺亚胺

[0440]

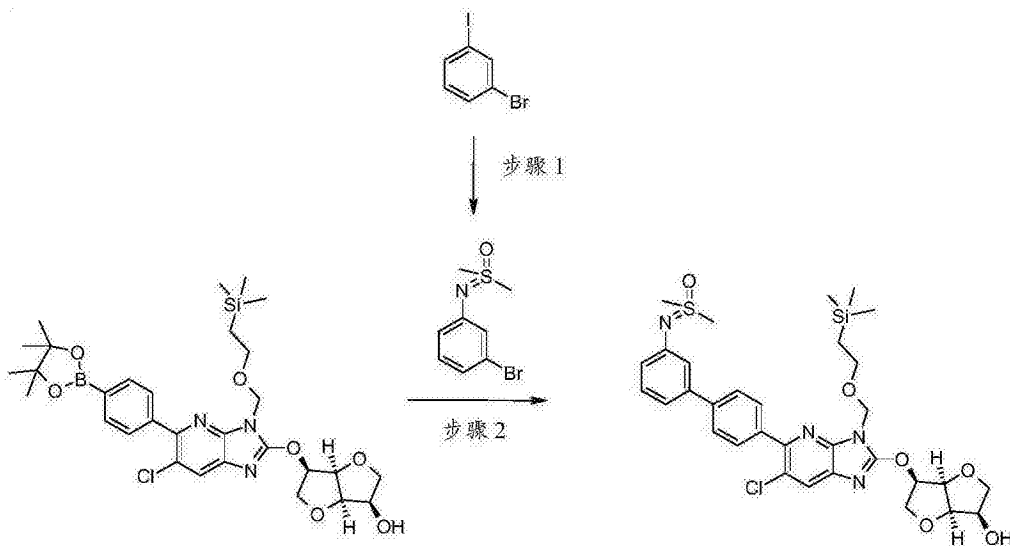


[0441] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及 S-乙基-S-甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 1.11\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 685[M+H]^+$ 。

[0442] 中间体 15

[0443] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基)-S, S-二甲基磺酰亚胺

[0444]



[0445] 步骤 1 :N-(3-溴苯基)-S, S-二甲基磺酰亚胺

[0446] 将微波小瓶中的 1-溴-3-碘-苯 (250 μL)、S, S-二甲基磺酰亚胺 (219mg) 及 Cs_2CO_3 (895mg) 于 1, 4-二噁烷 (12mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加叁(二亚苄基丙酮)二钯(0) (35mg) 及 4, 5-双(二苯基膦基)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (XantPhos, 85mg), 密封小瓶, 且将混合物在 105 $^\circ\text{C}$ 搅拌 3 小时。使用甲醇作为洗脱剂, 经硅藻土过滤产物混合物。在真空中浓缩滤液并通过反相 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC(方法 4): $t_R = 0.74\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 248[M+H]^+$ 。

[0447] 步骤 2 :N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基)-S, S-二甲基磺酰亚胺

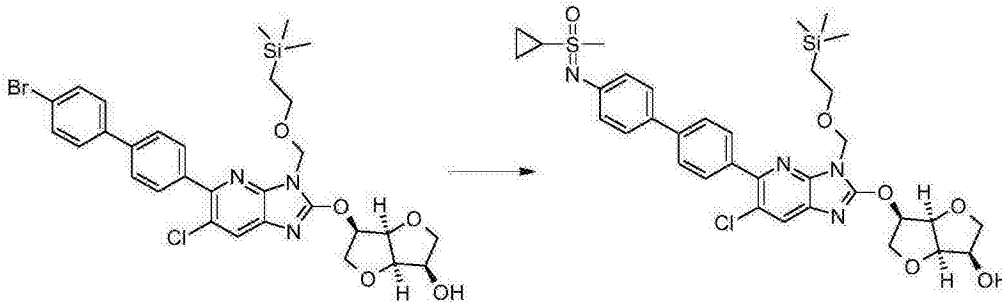
[0448] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲

基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及N-(3-溴苯基)-S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法3): $t_R = 1.07\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 671[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0449] 中间体 16

[0450] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-环丙基-S-甲基磺酰亚胺

[0451]

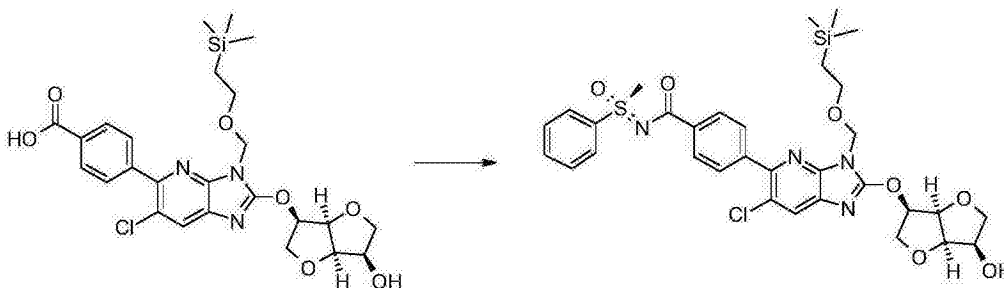


[0452] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及S-环丙基-S-甲基磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R = 1.13\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 698[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0453] 中间体 17

[0454] (S)-N-4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺

[0455]

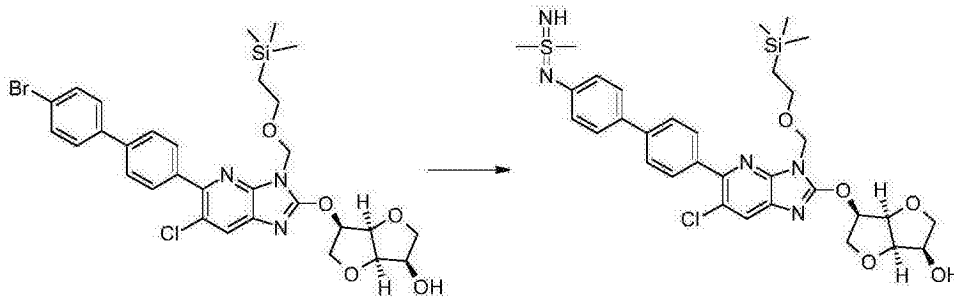


[0456] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤2)所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及(S)-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R = 1.10\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 685[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0457] 中间体 18

[0458] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺

[0459]

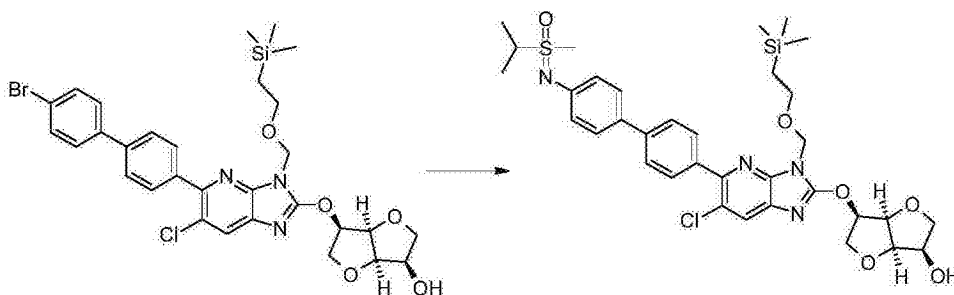


[0460] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢吡喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S,S-二甲基-磺酰二亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 1.02\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 671[M+H]^+$ 。

[0461] 中间体 19

[0462] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢吡喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-异丙基-S-甲基磺酰亚胺

[0463]

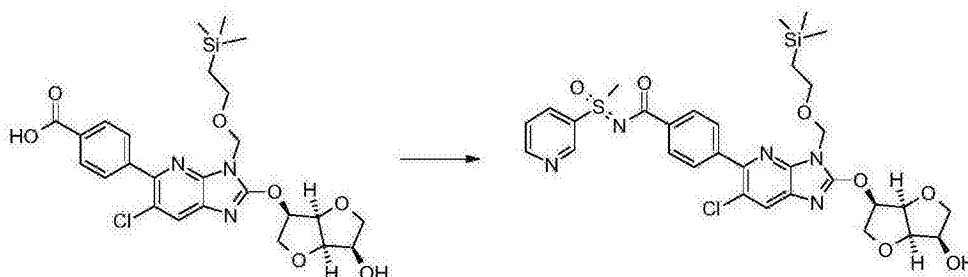


[0464] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4'-溴-联苯-4-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢吡喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S-异丙基-S-甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 700[M+H]^+$ 。

[0465] 中间体 20

[0466] N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢吡喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(吡啶-3-基)-磺酰亚胺

[0467]



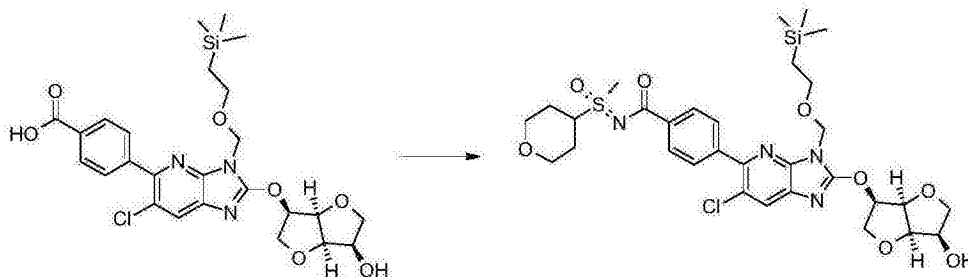
[0468] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2) 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢吡喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲

基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及S-甲基-S-(吡啶-3-基)-磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.03\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=686[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0469] 中间体 21

[0470] N-4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(四氢-2H-吡喃-4-基)-磺酰亚胺

[0471]

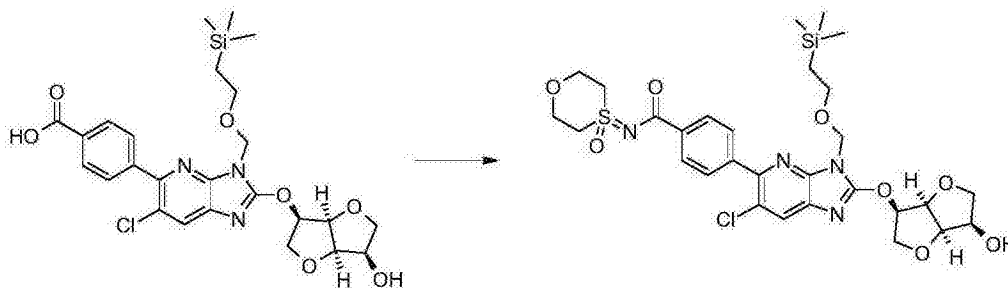


[0472] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2) 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及S-甲基-S-(四氢-2H-吡喃-4-基)-磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.03\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=693[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0473] 中间体 22

[0474] 4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-N-(4-氧代基-4λ6-[1,4]氧硫杂环己烷-4-亚基)-苯甲酰胺

[0475]

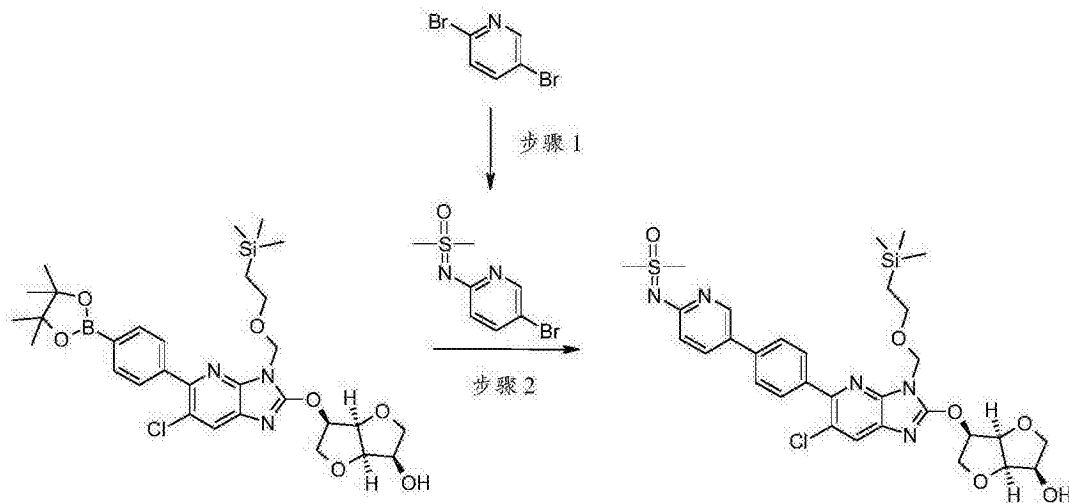


[0476] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2) 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及4-亚氨基-1,4-氧硫杂环己烷-4-氧化物制备。LC(方法1): $t_R=1.03\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=665[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0477] 中间体 23

[0478] N-(5-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-2-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0479]



[0480] 步骤 1 :N-(5-溴-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0481] 将微波小瓶中的 2,5-二溴-吡啶 (200mg)、S,S-二甲基磺酰亚胺 (83mg) 及 Cs_2CO_3 (385mg) 于 1,4-二噁烷 (3mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加乙酸钡 (II) (9.5mg) 及外消旋 2,2'-双-(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (42mg), 密封小瓶, 且将混合物加热至 130°C 并保持 30 分钟。使用乙酸乙酯作为洗脱剂, 经硅藻土过滤产物混合物。在真空中浓缩滤液且将残留物与叔丁基甲基醚一起研磨。过滤出沉淀物并干燥以产生标题化合物。LC(方法 1) : $t_{\text{R}} = 0.58\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 249[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

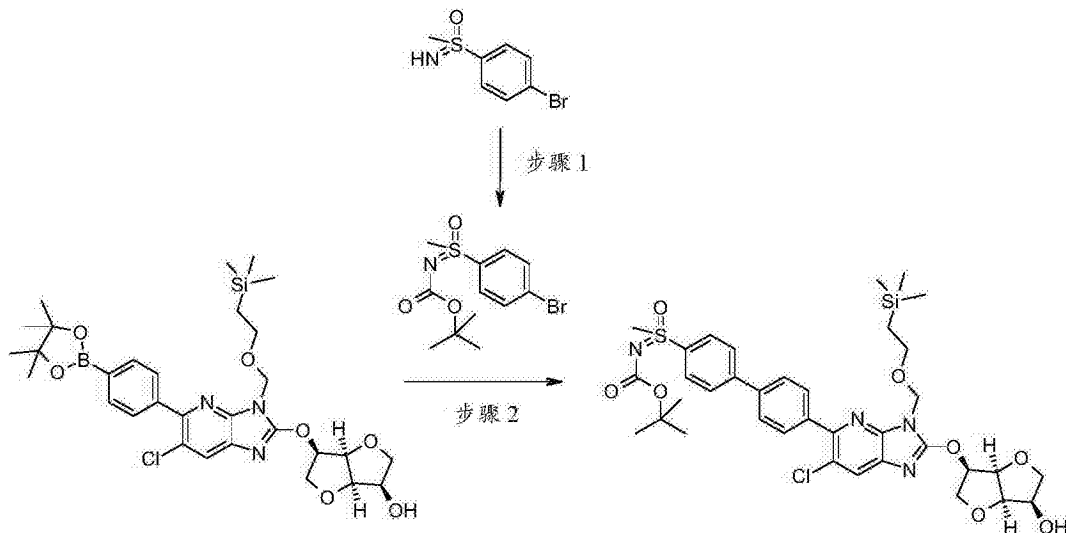
[0482] 步骤 2 :N-(5-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0483] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(5-溴-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_{\text{R}} = 0.95\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 672[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0484] 中间体 24

[0485] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0486]



[0487] 步骤 1 :S-(4- 溴苯基)-N- 叔丁氧基羰基 -S- 甲基 - 磺酰亚胺

[0488] 将氢氧化钠 (55-60%, 于矿物油中, 54mg) 添加至在冰浴中冷却的四氢呋喃 (5mL) 中的 S-(4- 溴苯基)-S- 甲基 - 磺酰亚胺 (210mg) 中, 且将所得混合物搅拌 30min。添加二碳酸二-叔丁基酯 (392mg) 并将反应混合物搅拌 20 分钟。移除冰浴并将混合物在室温下搅拌 4h。用水及少量柠檬酸稀释混合物并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷 / 乙酸乙酯 70:30 \rightarrow 50:50) 以产生标题化合物。LC(方法 1) : $t_R = 0.96min$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 334[M+H]^+$ 。

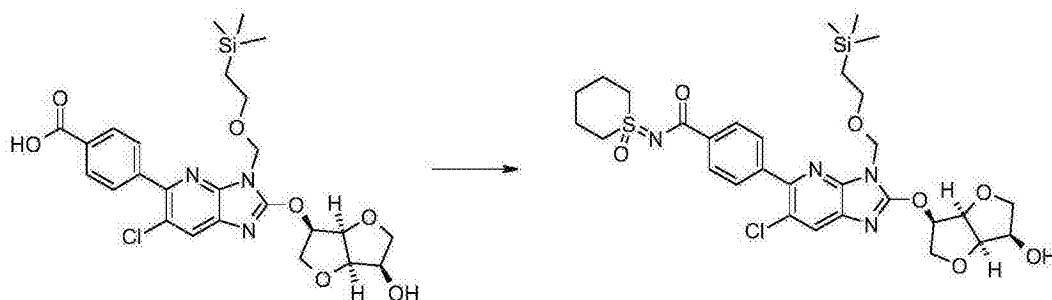
[0489] 步骤 2 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6- 氯 -5-(4'-(N-叔丁氧基羰基 -S-甲基磺酰亚氨基) 联苯 -4-基)-3-(2-三甲基硅烷基 -乙氧基 -甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -2-基氧基) 六氢呋喃并 [3,2-b] 呋喃 -3-醇

[0490] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6- 氯 -5-(4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 -2-基) 苯基)-3-(2-三甲基硅烷基 -乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -2-基氧基) 六氢呋喃并 [3,2-b] 呋喃 -3-醇及 S-(4- 溴苯基)-N-叔丁氧基羰基 -S-甲基 - 磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.16min$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 757[M+H]^+$ 。

[0491] 中间体 25

[0492] 4-[6- 氯 -2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6- 羟基 - 六氢 - 呋喃并 [3,2-b] 呋喃 -3- 基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基 -乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶 -5-基]-N-(1-氧代基 - 六氢 -1 λ 6- 噻喃 -1- 亚基)- 苯甲酰胺

[0493]



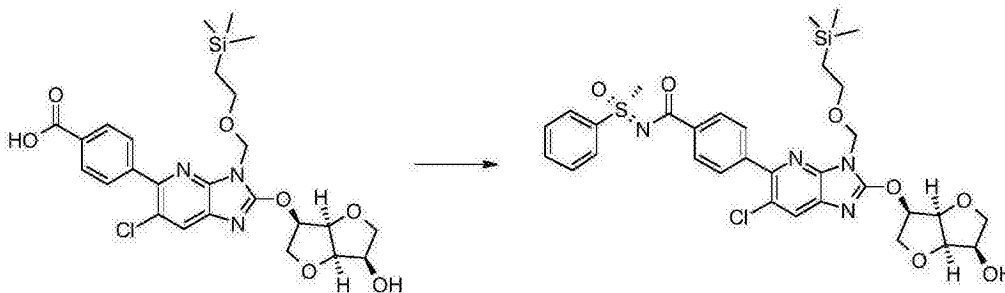
[0494] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2) 所述的操作自 4-[6- 氯 -2-((3R, 3aR, 6

R, 6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及1-氧代基-1-亚氨基-1-硫代环己烷制备。LC(方法1): $t_R=1.07\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=663[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0495] 中间体 26

[0496] (R)-N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺

[0497]

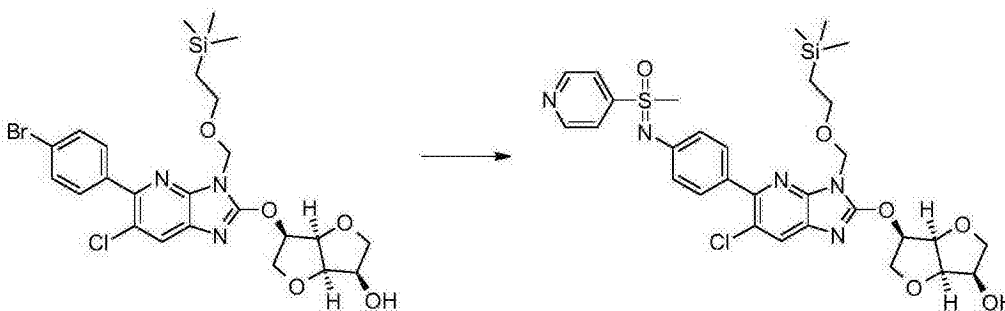


[0498] 标题化合物遵循类似于针对中间体 4(步骤 2) 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯甲酸及(R)-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.10\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=685[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0499] 中间体 27

[0500] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-(吡啶-4-基)-磺亚胺

[0501]

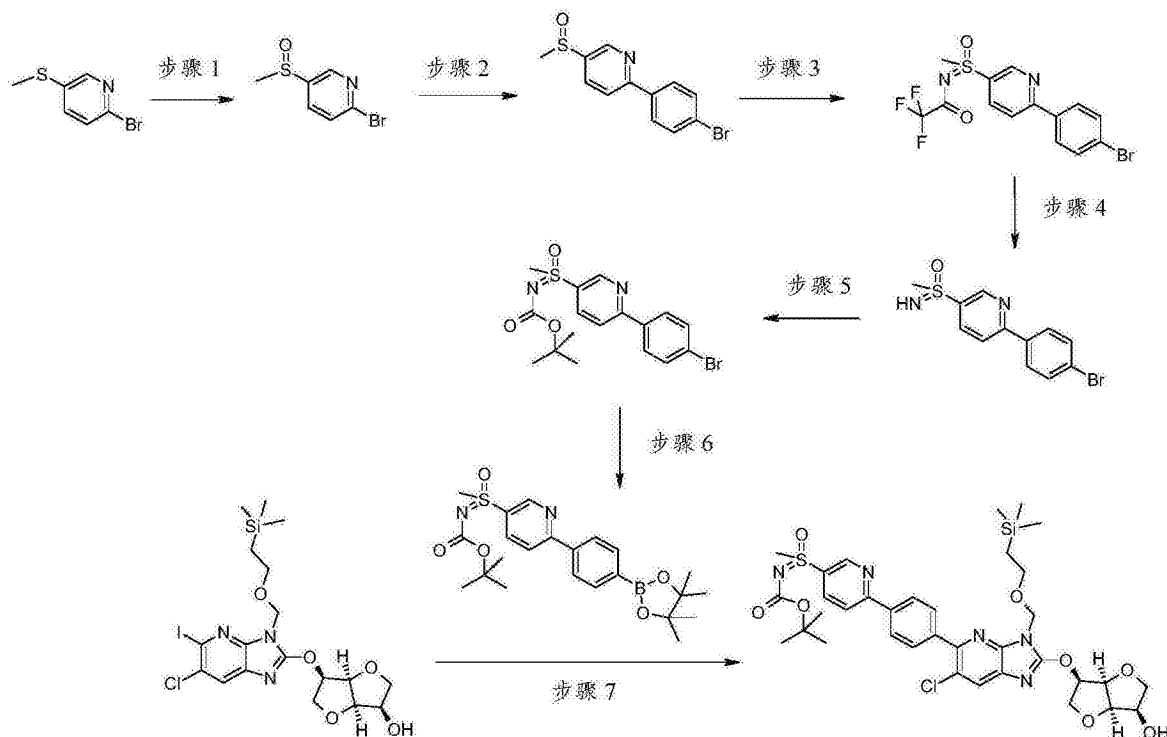


[0502] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及 S-甲基-S-(吡啶-4-基)-磺酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=1.33\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=658[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0503] 中间体 28

[0504] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0505]



[0506] 步骤 1：2-溴-5-甲基亚磺酰基-吡啶

[0507] 将 2-溴-5-甲基硫基-吡啶 (8.67g)、过碘酸钠 (12.72g)、浓乙酸 (115mL) 及水 (30 μ L) 的混合物在室温下搅拌 2h。用水稀释反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用硫代硫酸钠 (10% 水溶液)、碳酸钾 (10% 水溶液) 及盐水洗涤合并萃取物, 经 $MgSO_4$ 干燥且在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一反应步骤。LC (方法 3) : $t_R = 0.57min$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 220 [M+H]^+$ 。

[0508] 步骤 2：2-(4-溴-苯基)-5-甲基亚磺酰基-吡啶

[0509] 将 2-溴-5-甲基亚磺酰基-吡啶 (1.50g) 及 4-溴苯硼酸 (1.20g)、 Na_2CO_3 (2M 水溶液, 8.18mL) 及 1,4-二噁烷 (15mL) 的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钯 (II)- CH_2Cl_2 -络合物 ($PdCl_2(dppf) \cdot xCH_2Cl_2$) (223mg) 并将混合物在 80°C 搅拌过夜。在真空中浓缩反应混合物且通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷 / 乙酸乙酯 50:50 \rightarrow 0:100) 以产生标题化合物。LC (方法 3) : $t_R = 0.88min$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 296 [M+H]^+$ 。

[0510] 步骤 3：2-(4-溴苯基)-5-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶

[0511] 将 2-(4-溴-苯基)-5-甲基亚磺酰基-吡啶 (500mg)、2,2,2-三氟乙酰胺 (382mg)、二乙酸碘苯 (815mg)、氧化镁 (272mg)、乙酸铯 (II) 二聚体 (19mg) 及 K_2CO_3 (1.17g) 于二氯甲烷 (25mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。反经由硅藻土垫过滤反应混合物。用水及盐水洗涤滤液, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空下浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷 / 乙酸乙酯 70:30 \rightarrow 0:100) 以产生标题化合物。LC (方法 3) : $t_R = 1.09min$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 407 [M+H]^+$ 。

[0512] 步骤 4：2-(4-溴苯基)-5-(S-甲基磺酰亚氨基)吡啶

[0513] 将 2-(4-溴苯基)-5-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基)吡啶 (478mg) 及 K_2CO_3 (800mg) 于甲醇 (5mL) 中的混合物在室温下搅拌 1h。用二氯甲烷稀释反应

混合物,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,且在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一反应步骤。LC(方法 3): $t_R = 0.87\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 311[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0514] 步骤 5: 2-(4-溴苯基)-5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶

[0515] 标题化合物遵循类似于针对中间体 24(步骤 1) 所述的操作自 2-(4-溴苯基)-5-(S-甲基-磺酰亚氨基)吡啶制备。LC(方法 3): $t_R = 1.05\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 411[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0516] 步骤 6: 5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡啶

[0517] 标题化合物遵循类似于针对中间体 8(步骤 3) 所述的操作自 2-(4-溴苯基)-5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶制备。LC(方法 1): $t_R = 1.15\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 459[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

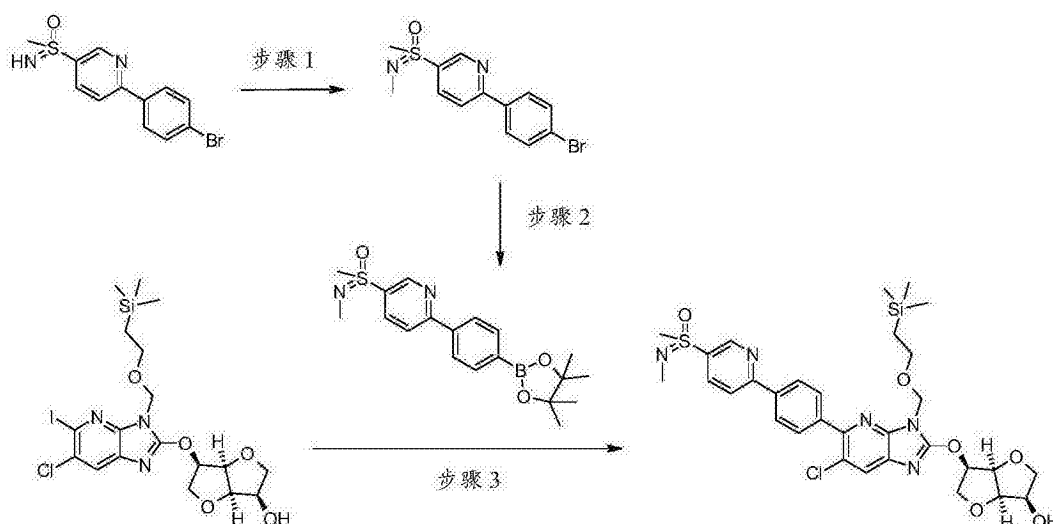
[0518] 步骤 7: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0519] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡啶制备。LC(方法 2): $t_R = 0.55\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 758[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0520] 中间体 29

[0521] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0522]



[0523] 步骤 1: 2-(4-溴苯基)-5-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶

[0524] 标题化合物遵循类似于针对中间体 11(步骤 2) 所述的操作自 2-(4-溴苯基)-5-(S-甲基-磺酰亚氨基)吡啶制备。LC(方法 3): $t_R = 0.92\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 325[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0525] 步骤2: 5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)-2-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡啶

[0526] 标题化合物遵循类似于针对中间体8(步骤3)所述的操作自2-(4-溴苯基)-5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶制备。LC(方法3): $t_R = 1.00\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 373[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

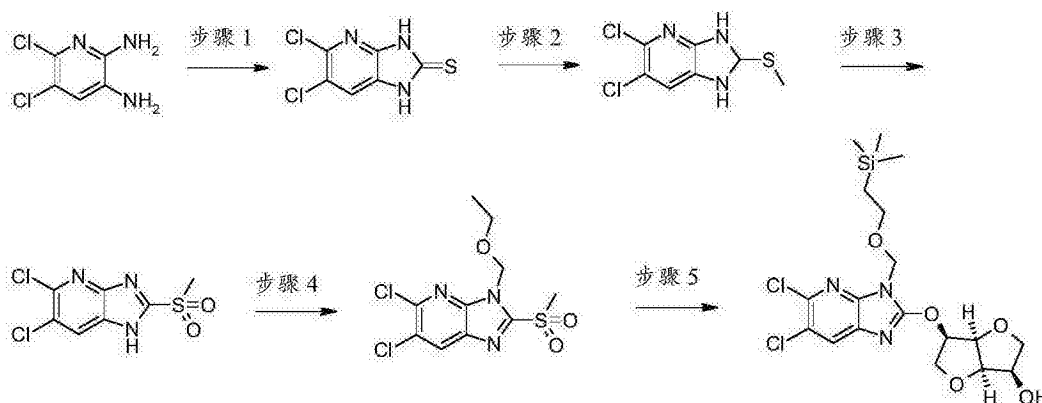
[0527] 步骤3: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0528] 标题化合物遵循类似于针对中间体2(步骤1)所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇及5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)-2-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡啶制备。LC(方法3): $t_R = 1.02\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 672[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0529] 中间体30

[0530] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(5, 6-二氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0531]



[0532] 步骤1: 5, 6-二氯-1, 3-二氢-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-硫酮

[0533] 将硫光气(4.0mL)逐滴添加至5, 6-二氯-吡啶-2, 3-二胺(9.18g)及三乙胺(14.4mL)于四氢呋喃(170mL)中的冰冷却混合物中。在1h后, 移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加乙酸乙酯(500mL)及盐酸(1N, 200mL)。分离有机相, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 且在真空中浓缩以产生标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一反应步骤中。LC(方法1): $t_R = 0.77\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 220[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0534] 步骤2: 5, 6-二氯-2-甲基硫基-2, 3-二氢-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶

[0535] 将5, 6-二氯-1, 3-二氢-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-硫酮(10.57g)及 KOH (3.30g)于乙醇(170mL)中的混合物在室温下搅拌30min。添加碘甲烷(3.30mL)并将反应混合物在室温下搅拌3h。用盐酸(1N)酸化反应混合物并过滤出沉淀物, 用水冲洗, 且在干燥器中干燥以产生标题化合物, 其不经进一步纯化即用于下一反应步骤中。LC(方法1): $t_R = 0.83\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 234[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0536] 步骤3: 5, 6-二氯-2-甲基磺酰基-1H-咪唑并[4, 5-b]吡啶

[0537] 将过硫酸氢钾复合盐 (Oxone) (20.06g) 添加至水 (50mL) 与乙腈 (50mL) 的混合物中的 5,6-二氯-2-甲基磺基-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (3.82g) 中且将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应混合物,用 KHSO_4 水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并萃取物,经 MgSO_4 干燥,且在真空中浓缩以产生标题化合物,其不经进一步纯化即用于下一反应步骤中。LC(方法1): $t_R = 0.79\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 266[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0538] 步骤4: 5,6-二氯-2-甲基磺酰基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0539] 标题化合物遵循类似于针对中间体1(步骤1)所述的操作自5,6-二氯-2-甲基磺酰基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶制备。LC(方法1): $t_R = 1.21\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 396[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

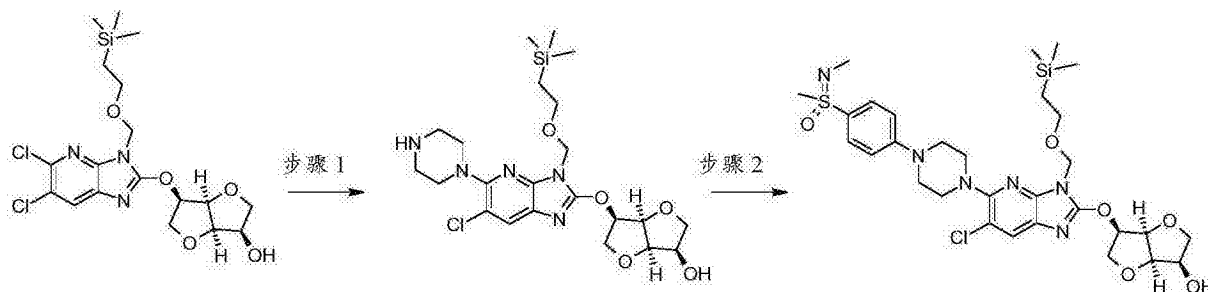
[0540] 步骤5: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-二氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0541] 标题化合物遵循类似于针对中间体1(步骤2)所述的操作自5,6-二氯-2-甲基磺酰基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶制备。LC(方法1): $t_R = 1.15\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 462[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0542] 中间体31

[0543] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0544]



[0545] 步骤1: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-哌嗪-1-基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0546] 将 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(5,6-二氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (400mg)、哌嗪 (373mg) 及碳酸铯 (564mg) 于 1,4-二噁烷 (8mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加叁(二亚苄基丙酮)二钯(0) (40mg) 及 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (XPhos, 62mg) 并将混合物在 80°C 搅拌过夜。用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤有机相,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 [二氯甲烷/(二氯甲烷/甲醇/7M 氨甲酸溶液 50:48:2) 84:16 → 60:40] 以产生标题化合物。LC(方法1): $t_R = 0.84\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 512[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

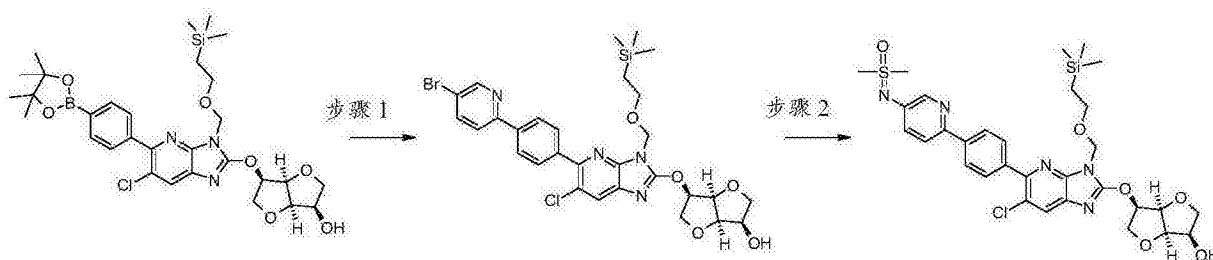
[0547] 步骤2: (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0548] 将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-哌嗪-1-基-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (50mg) 及碳酸铯 (32mg) 于甲苯中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加二氯双(三-邻甲苯基膦)钯(II) (2mg) 及 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (BINAP, 5mg) 且在微波炉中将混合物加热至 150°C 并保持 40min。在真空中浓缩反应混合物并通过 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC(方法 1): $t_R = 0.97\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 679[M+H]^+$ 。

[0549] 中间体 32

[0550] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-5-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0551]



[0552] 步骤 1: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(5-(4-(5-溴吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0553] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 2,5-二溴吡啶制备。质谱 (ESI⁺): $m/z = 659, 661[M+H]^+$ 。

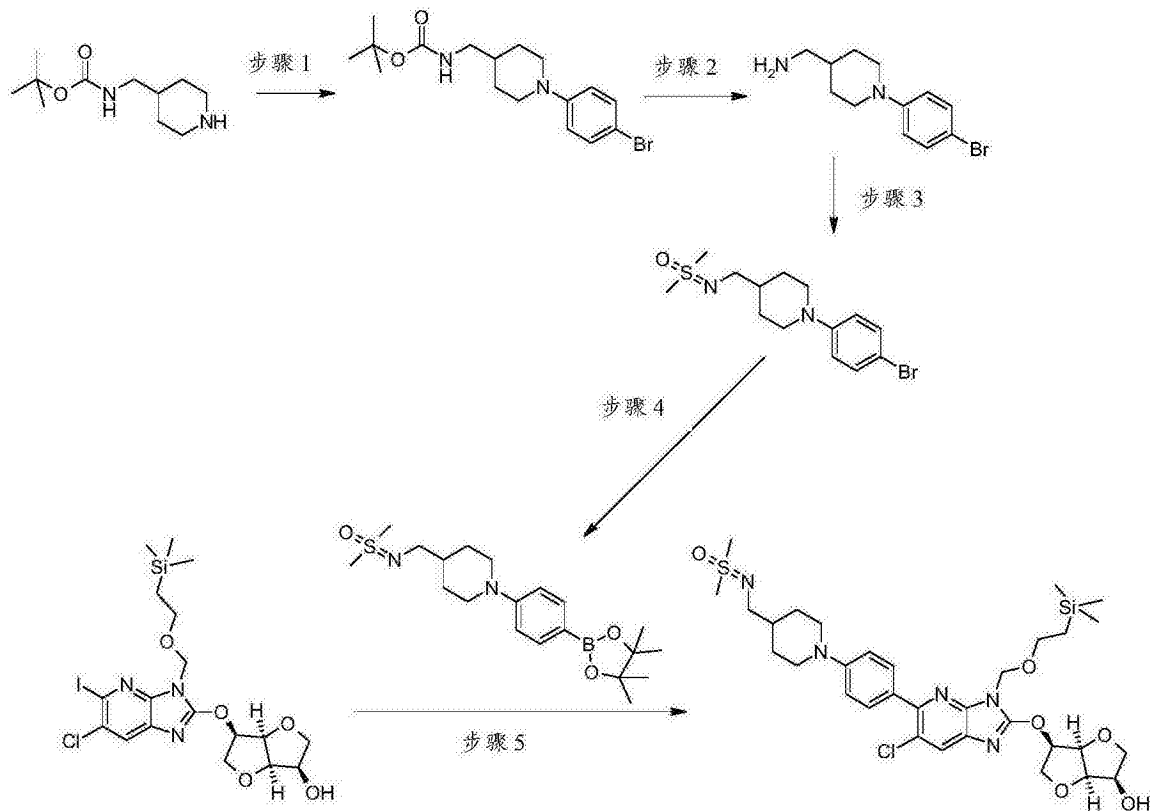
[0554] 步骤 2: N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-5-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0555] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(5-(4-(5-溴吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.93\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 672[M+H]^+$ 。

[0556] 中间体 33

[0557] N-(1-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基甲基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0558]



[0559] 步骤 1 : [1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0560] 将 1-溴-4-碘-苯 (1.32g)、哌啶-4-基甲基-氨基甲酸叔丁基酯 (1.00g) 及 Cs_2CO_3 (2.28g) 于 1,4-二噁烷 (30mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加叁(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (90mg) 及 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (XantPhos, 216mg)。将混合物在 110℃ 搅拌过夜且随后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用 NH_4Cl 水溶液 (10%) 洗涤。用盐水洗涤有机相,经 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷/乙酸乙酯 93:7 \rightarrow 70:30) 以产生标题化合物。LC(方法 4) : $t_R = 0.94\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 369, 371[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0561] 步骤 2 : C-[1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基]-甲胺

[0562] 标题化合物为在室温下通过用二氯甲烷中的三氟乙酸处理自 [1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯制备。LC(方法 4) : $t_R = 0.63\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 269, 271[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0563] 步骤 3 : N-[1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基甲基]-S,S-二甲基砷亚胺

[0564] 将二甲砷 (285mg) 加热至 130℃, 逐份添加 4-溴重氮苯四氟硼酸盐 (272mg), 且将所得混合物在 130℃ 搅拌 30min。使混合物冷却至室温并溶于乙腈 (2mL) 中。添加 N,N-二异丙基乙胺 (0.19mL) 及 C-[1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基]-甲胺 (300mg) 且将所得混合物在室温下搅拌 1.5h。用乙腈 (2mL) 稀释混合物, 用三氟乙酸酸化, 过滤并通过反相 HPLC 纯化以产生标题化合物。LC(方法 4) : $t_R = 0.68\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 346[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0565] 步骤 4 : N-{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-哌啶-4-基甲基}-S,S-二甲基砷亚胺

[0566] 标题化合物遵循类似于针对中间体 8 (步骤 3) 所述的操作自 N-[1-(4-溴-苯基)-哌啶-4-基甲基]-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 5) : $t_R = 1.08\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) :

$m/z = 393[M+H]^+$ 。

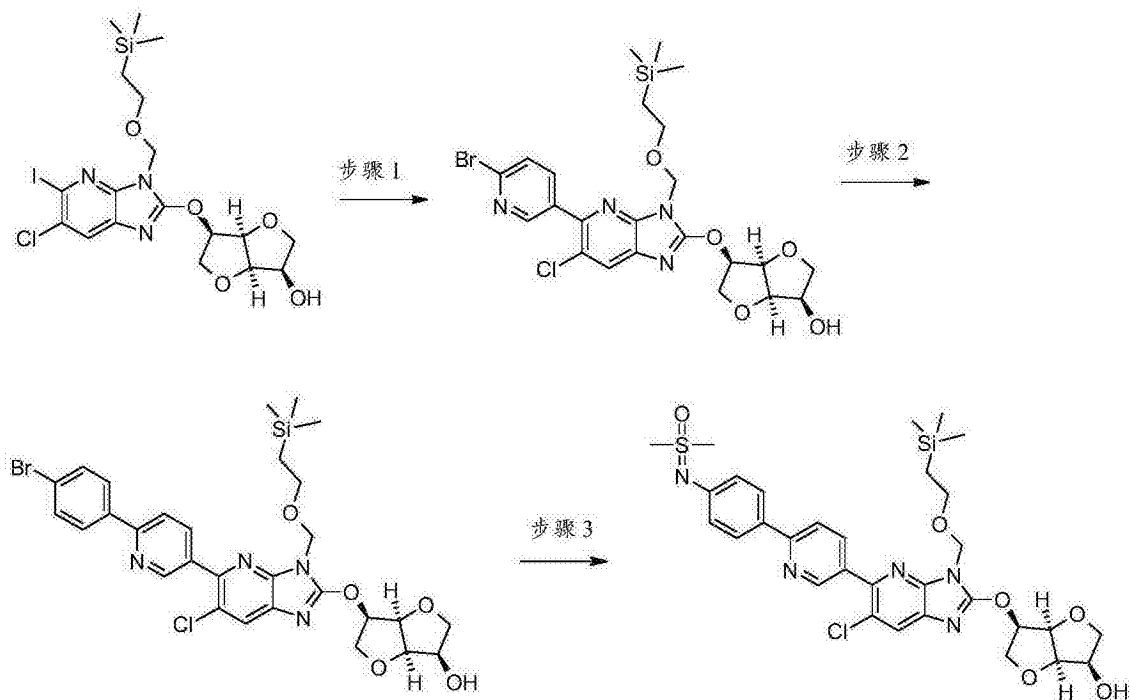
[0567] 步骤 5 :N-(1-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0568] 标题化合物为通过使用双(二-叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)-二氯化钨(II)作为催化剂,使用 K_2CO_3 作为碱且使用乙醇/水作为溶剂,使(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇与N-{1-[4-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-哌啶-4-基甲基}-S, S-二甲基砷亚胺进行铃木(Suzuki)偶合来制备。LC(方法4): $t_R = 0.83min$;质谱(ESI⁺): $m/z = 692[M+H]^+$ 。

[0569] 中间体 34

[0570] N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0571]



[0572] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(6-溴-吡啶-3-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0573] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇及 2-溴吡啶-5-硼酸制备。LC(方法 6): $t_R = 0.76min$;质谱(ESI⁺): $m/z = 583, 585[M+H]^+$ 。

[0574] 步骤 2 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[6-(4-溴-苯基)-吡啶-3-基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0575] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(6-溴-吡啶-3-基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 4-溴-苯硼酸制备。LC(方法 4): $t_R = 1.30\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 661, 663[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

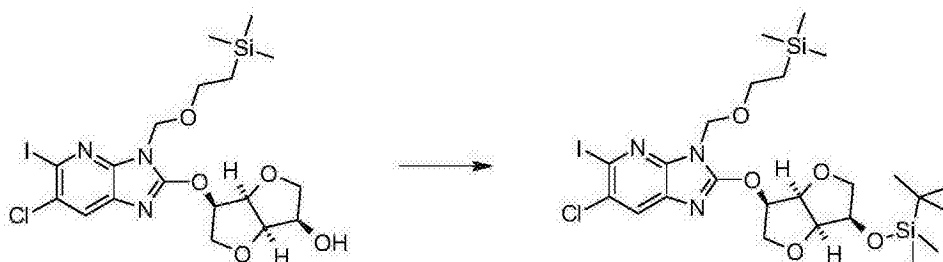
[0576] 步骤 3: N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0577] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[6-(4-溴-苯基)-吡啶-3-基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S, S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 5): $t_R = 1.02\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 672[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0578] 中间体 35

[0579] 2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基]-6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

[0580]

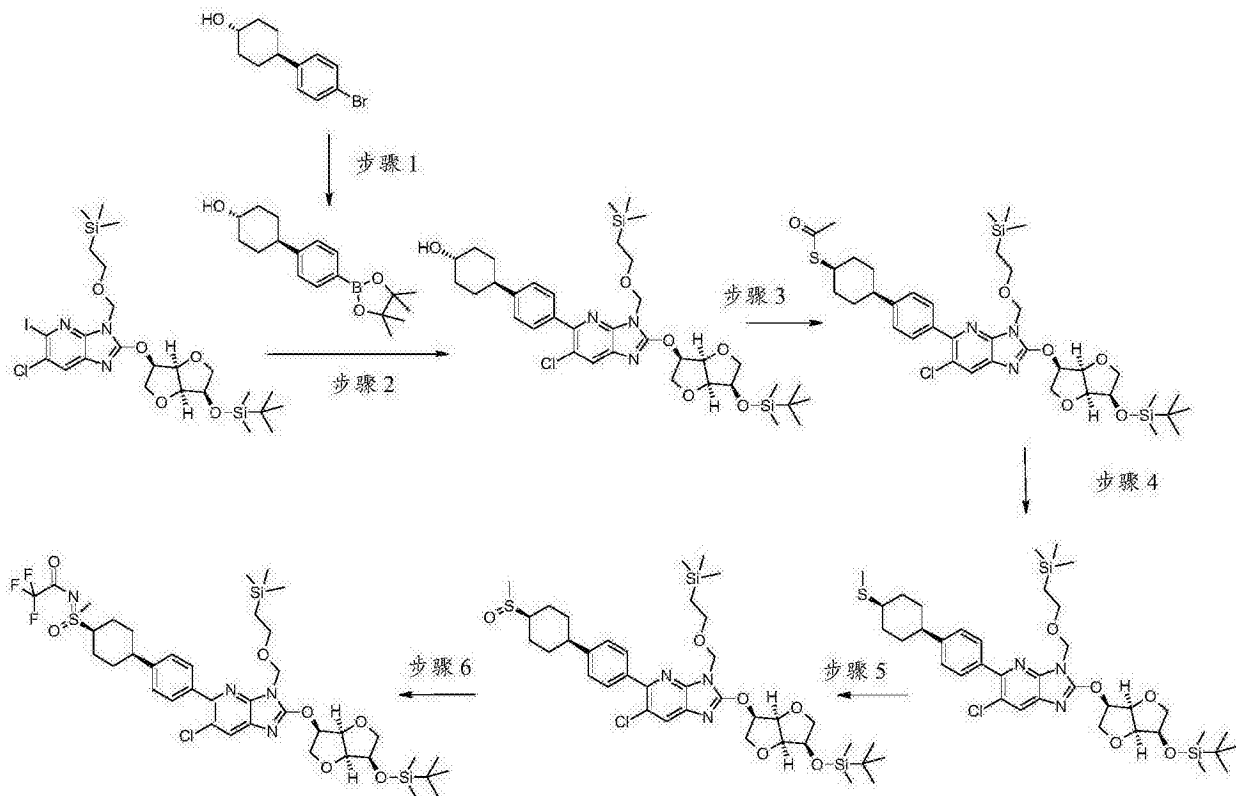


[0581] 在氩气氛下将叔丁基-氯-二甲基-硅烷 (430mg) 添加至 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (1.05g) 及咪唑 (260mg) 于 N, N-二甲基甲酰胺 (5.00mL) 中的混合物中, 且将混合物在室温下搅拌过夜。添加乙酸乙酯及饱和 NH_4Cl 水溶液。分离有机层, 用水及盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 并在真空下浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (环己烷/乙酸乙酯 99:1 \rightarrow 70:30) 以产生标题化合物。LC(方法 2): $t_R = 1.23\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 668[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0582] 中间体 36

[0583] N-(顺式-4-{4-[2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-环己烷基)-(甲基)氧代- λ^4 -亚硫基]-2,2,2-三氟-乙酰胺

[0584]



[0585] 步骤 1:反式-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-环己醇

[0586] 标题化合物遵循类似于针对中间体 8(步骤 3)所述的操作使用双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)-二氯化钯(II)作为催化剂,自反式-4-(4-溴-苯基)-环己醇制备。LC(方法 1): $t_R = 1.07\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 303[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0587] 步骤 2:反式-4-{4-[2-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基]-环己醇

[0588] 标题化合物为由使用双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)-二氯化钯(II)作为催化剂, K_2CO_3 作为碱,及乙醇/水作为溶剂,使 2-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶与反式-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-环己醇进行铃木偶合来制备。LC(方法 2): $t_R = 1.14\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z = 716[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0589] 步骤 3:顺式-硫乙酸 S-(4-{4-[2-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基]-环己基酯

[0590] 在氩气氛下将甲磺酰氯($38\ \mu\text{l}$)逐滴添加至反式-4-{4-[2-[2-[(3R,3aR,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基]-环己醇(313mg)及三乙胺($80\ \mu\text{l}$)于二氯甲烷(3.00mL)中的冰冷却混合物中。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。添加二氯甲烷并分离有机相,用水及盐水洗,经 MgSO_4 干燥,且在真空中浓缩。残留物通过硅

胶色谱(环己烷/乙酸乙酯 99:1 → 50:50)纯化。将甲磺酸盐溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2.00mL)中,添加硫乙酸钾(66mg),且混合物在 70℃ 搅拌过夜。添加乙酸乙酯并分离有机相,用水及盐水洗,经 MgSO₄干燥,且在真空中浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 99:1 → 70:30),产生标题化合物。LC(方法 2):t_R= 1.32min;质谱(ESI⁺):m/z = 774[M+H]⁺。

[0591] 步骤 4:顺式-2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-5-[4-(4-甲基硫基-环己基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶

[0592] 将顺式-硫乙酸 S-(4-{4-[2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-环己基酯(114mg)、K₂CO₃(62mg)及碘甲烷(30 μl)于甲醇(2.00mL)中的混合物在室温及氩气氛下搅拌 2h。在真空中浓缩混合物并将乙酸乙酯添加至残留物中。分离有机相,用水及盐水洗,经 MgSO₄干燥,且在真空中浓缩,产生标题化合物。LC(方法 2):t_R= 1.35min;质谱(ESI⁺):m/z = 746[M+H]⁺。

[0593] 步骤 5:顺式-2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-5-[4-(4-甲烷亚磺酰基-环己基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶

[0594] 将过氧化氢水溶液(35%, 17 μl)添加至顺式-2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-5-[4-(4-甲基硫基-环己基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶(63mg)于六氟异丙醇(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1h,用 Na₂S₂O₃水溶液及饱和 NaHCO₃水溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机相,经 MgSO₄干燥,且在真空中浓缩以产生标题化合物。LC(方法 2):t_R= 1.09min;质谱(ESI⁺):m/z = 762[M+H]⁺。

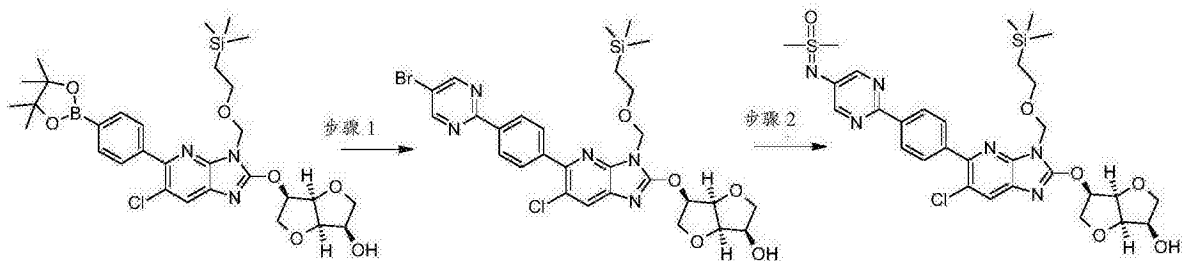
[0595] 步骤 6:N-(4-{4-[2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-环己烷基)-(甲基)氧代-λ⁴-亚硫基]-2, 2, 2-三氟-乙酰胺

[0596] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3)所述的操作自顺式-2-[(3R, 3aR, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基]-6-氯-5-[4-(4-甲烷亚磺酰基-环己基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶制备。LC(方法 2):t_R= 1.20min。

[0597] 中间体 37

[0598] N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-噻啶-5-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0599]



[0600] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0601] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 5-溴-2-碘吡啶制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.28\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 660, 662[M+H]^+$ 。

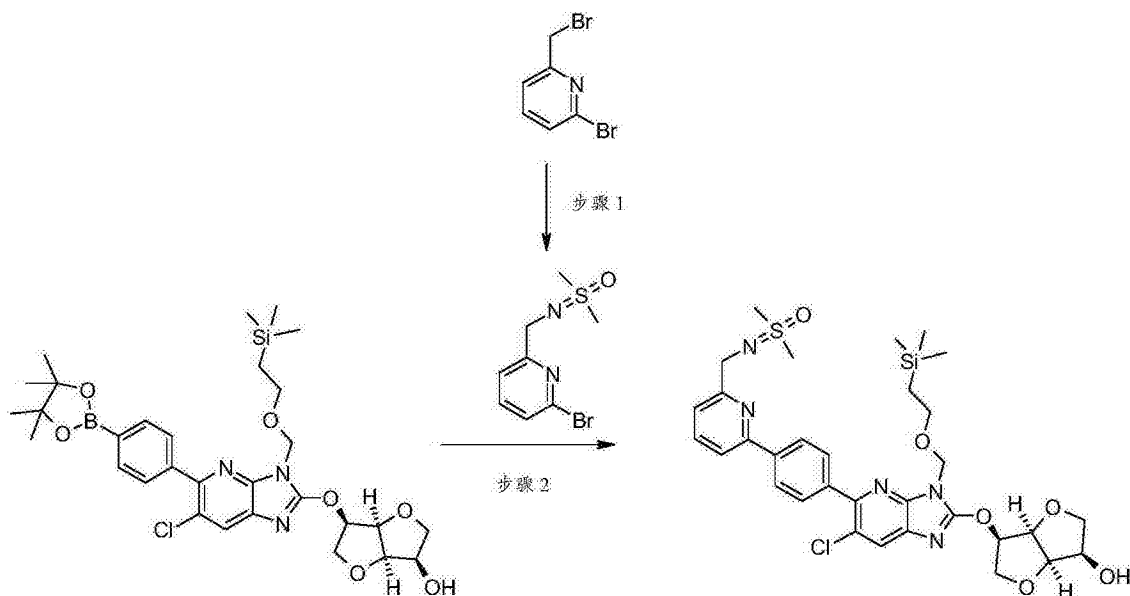
[0602] 步骤 2 : N-(2-(4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基)-吡啶-5-基)-S, S-二甲基磺酰胺

[0603] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S, S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.03\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 673[M+H]^+$ 。

[0604] 中间体 38

[0605] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-6-基甲基)-S, S-二甲基磺酰胺

[0606]



[0607] 步骤 1 : N-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-S, S-二甲基磺酰胺

[0608] 在氩气氛下将氢化钾 (105mg) 添加至 S, S-二甲基磺酰亚胺 (34mg) 及四丁基溴

化铵 (6mg) 于四氢呋喃 (2mL) 中的冰冷却混合物中, 且将所得混合物在 0℃ 搅拌 1h。添加 2-溴-6-溴甲基-吡啶 (101mg), 使混合物升温至室温过夜并用水淬灭。用盐水洗涤有机相, 经 $MgSO_4$ 干燥, 并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (二氯甲烷 / 乙酸甲酯 99:1 \rightarrow 90:10) 以产生标题化合物。LC(方法 1): $t_R = 0.62min$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 264, 266 [M+H]^+$ 。

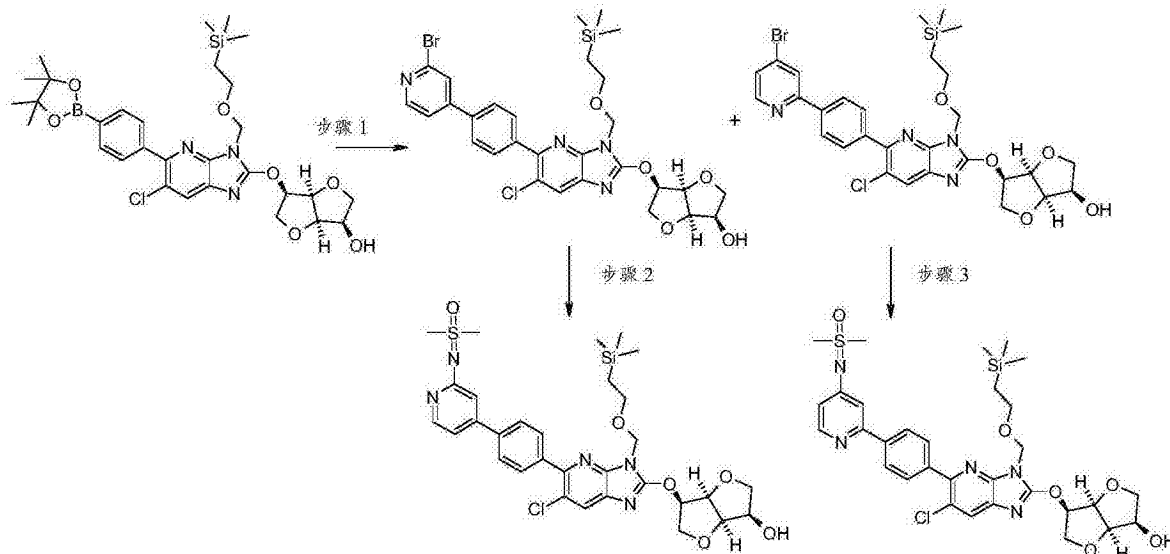
[0609] 步骤 2: N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-5-基) 苯基) 吡啶-6-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0610] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-2-基氧基) 六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-醇及 N-(6-溴-吡啶-2-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.95min$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 686 [M+H]^+$ 。

[0611] 中间体 39 及 40

[0612] N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺及 N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0613]



[0614] 步骤 1: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(2-溴-吡啶-4-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三-甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-醇及 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(4-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并 [3, 2-b] 呋喃-3-醇

[0615] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯基)-3-(2-三甲基硅烷基

基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及2,4-二溴吡啶制备。

[0616] 异构体 39.1 :LC(方法1) : $t_R=1.27\text{min}$;质谱(ESI^+) : $m/z=659,661[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0617] 异构体 40.1 :LC(方法1) : $t_R=1.25\text{min}$;质谱(ESI^+) : $m/z=659,661[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0618] 步骤2 :N-(4-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0619] 标题化合物遵循类似于针对中间体9所述的操作自(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(2-溴-吡啶-4-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(异构体39.1)及S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法1) : $t_R=0.93\text{min}$;质谱(ESI^+) : $m/z=672[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

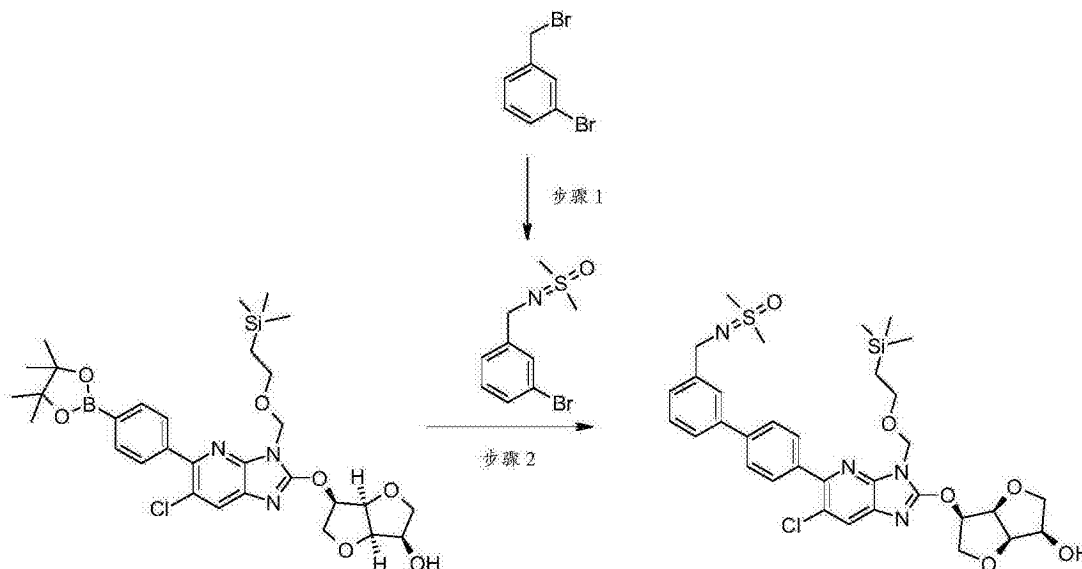
[0620] 步骤3 :N-(2-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-4-基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0621] 标题化合物遵循类似于针对中间体9所述的操作自(3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-[4-(4-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(异构体40.1)及S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法1) : $t_R=0.94\text{min}$;质谱(ESI^+) : $m/z=672[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0622] 中间体41

[0623] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0624]



[0625] 步骤1 :N-(3-溴-苄基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0626] 标题化合物遵循类似于针对中间体38(步骤1)所述的操作自1-溴-3-溴甲基-苯及S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法4) : $t_R=0.72\text{min}$;质谱(ESI^+) : $m/z=262,264[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

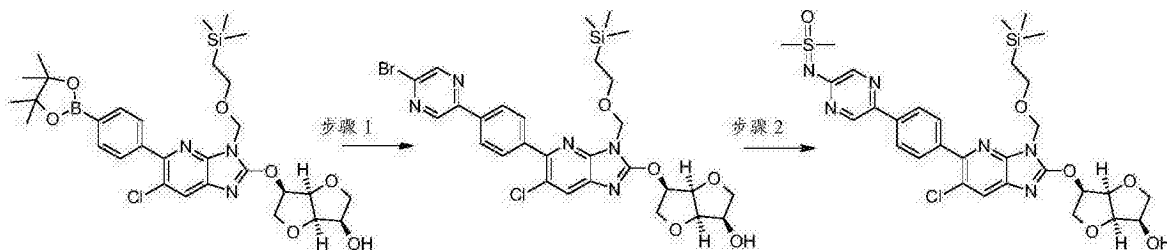
[0627] 步骤 2 :N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0628] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及 N-(3-溴-苄基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 4) : $t_R = 0.97\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 685[M+H]^+$ 。

[0629] 中间体 42

[0630] N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0631]



[0632] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

[0633] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及 2,5-二溴-吡啶制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.26\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 660, 662[M+H]^+$ 。

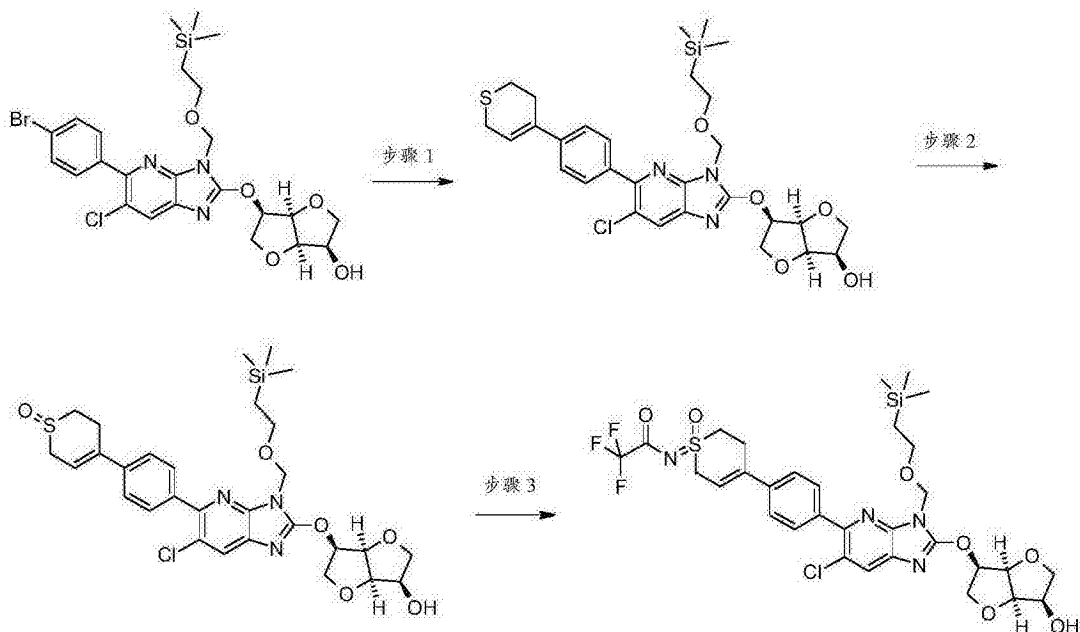
[0634] 步骤 2 :N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0635] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-[4-(5-溴-吡啶-2-基)-苯基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇及 S, S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.03\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 673[M+H]^+$ 。

[0636] 中间体 43

[0637] N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

[0638]



[0639] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0640] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 2-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.26\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 602[M+H]^+$ 。

[0641] 步骤 2 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0642] 标题化合物遵循类似于针对中间体 36(步骤 5) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.00\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 618[M+H]^+$ 。

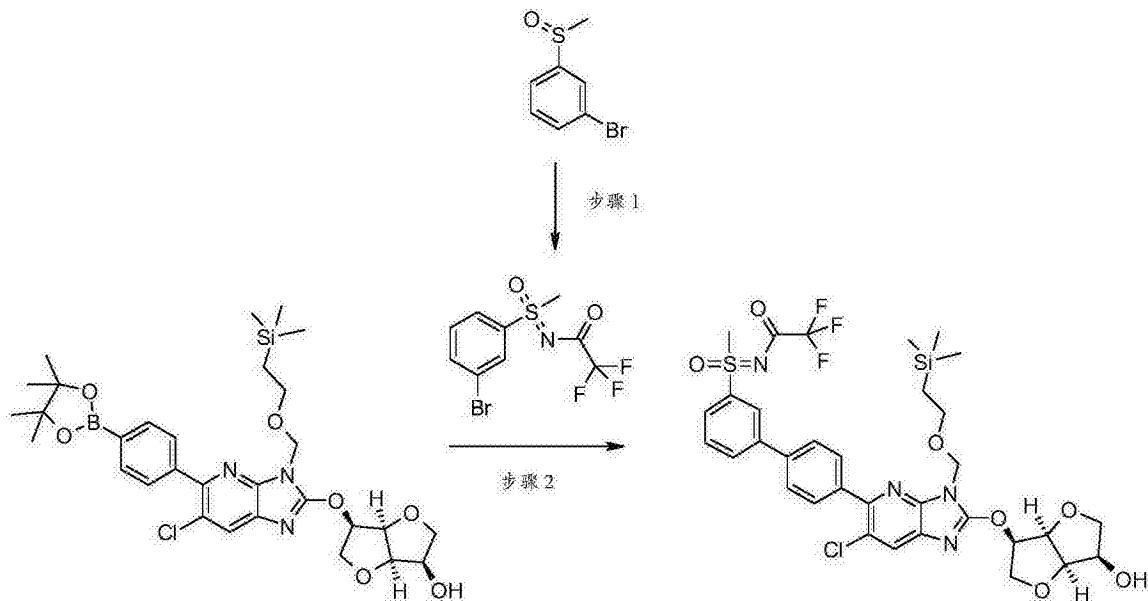
[0643] 步骤 3 : N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

[0644] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 729[M+H]^+$ 。

[0645] 中间体 44

[0646] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(3'-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0647]



[0648] 步骤 1：1-溴-3-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)-苯

[0649] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 1-溴-3-甲基磺酰亚氨基-苯制备。LC(方法 4) : $t_R = 1.23\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 330, 332[M+H]^+$ 。

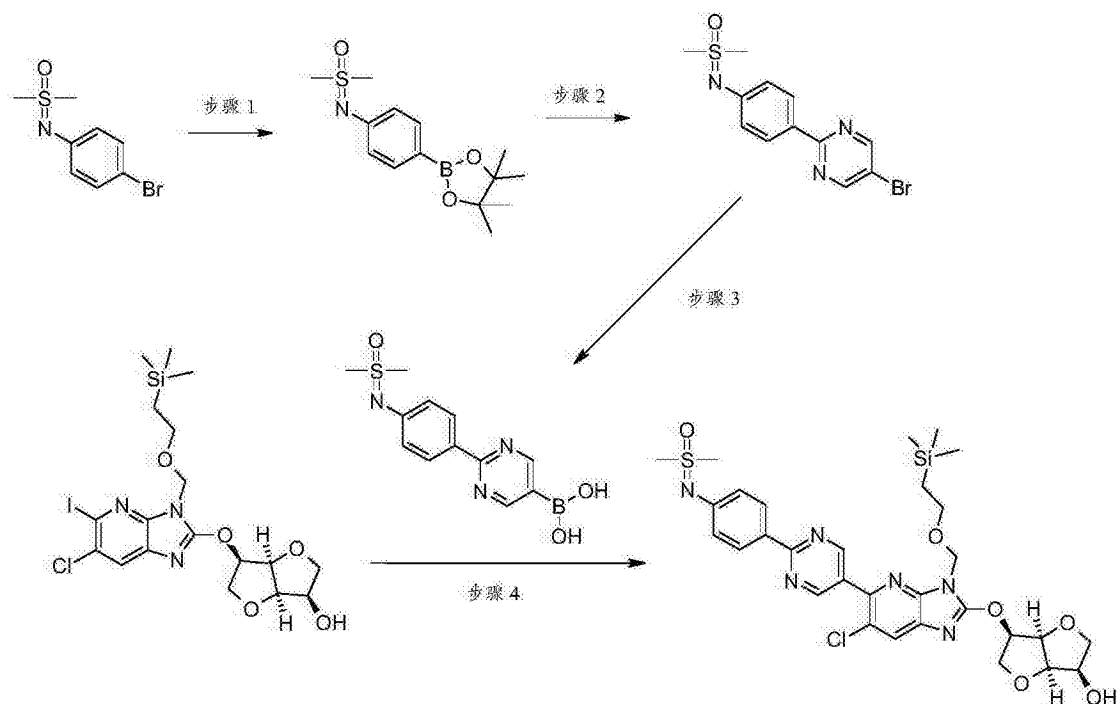
[0650] 步骤 2：(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(3'-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0651] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 1-溴-3-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)-苯制备。LC(方法 6) : $t_R = 0.81\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 753[M+H]^+$ 。

[0652] 中间体 45

[0653] N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-噻啶-2-基}-苯基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0654]



[0655] 步骤 1 :N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-S,S-二甲基磺亚胺

[0656] 标题化合物遵循类似于针对中间体 8(步骤 3) 所述的操作自 N-(4-溴苯基)-S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.93\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 296[M+H]^+$ 。

[0657] 步骤 2 :N-[4-(5-溴-嘧啶-2-基)-苯基]-S,S-二甲基磺亚胺

[0658] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 N-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-S,S-二甲基磺亚胺及 5-溴-2-碘嘧啶制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.89\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 326, 328[M+H]^+$ 。

[0659] 步骤 3 : 2-(N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)-苯基)-嘧啶-5-硼酸

[0660] 标题化合物遵循类似于针对中间体 8(步骤 3) 所述的操作自 N-[4-(5-溴-嘧啶-2-基)-苯基]-S,S-二甲基磺亚胺制备。游离硼酸为在所述条件下直接形成。LC(方法 1) : $t_R = 0.63\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 292[M+H]^+$ 。

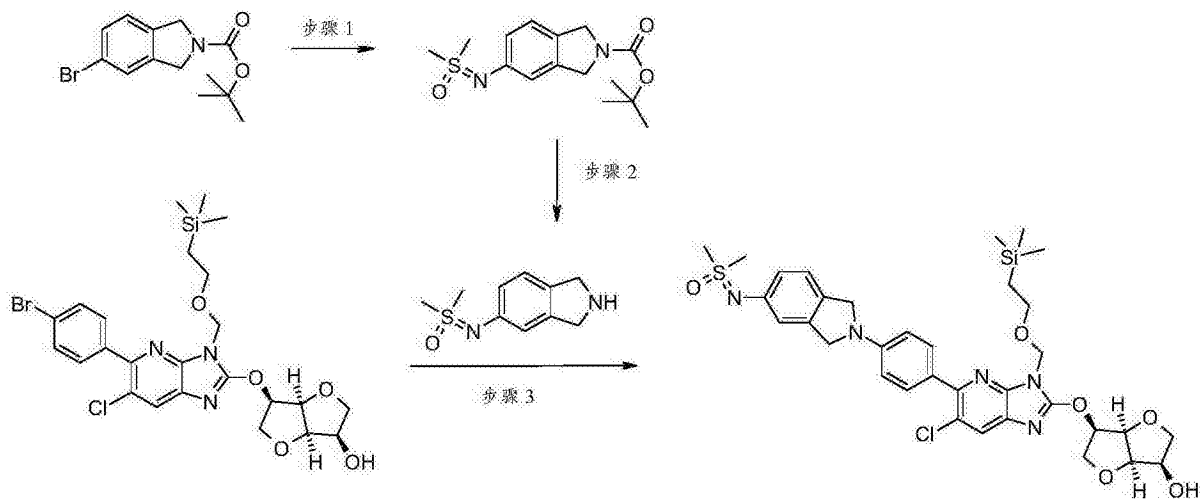
[0661] 步骤 4 :N-(4-{5-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-嘧啶-2-基}-苯基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0662] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-碘-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 2-(N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)-苯基)-嘧啶-5-硼酸制备。LC(方法 1) : $t_R = 1.03\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 673[M+H]^+$ 。

[0663] 中间体 46

[0664] N-(2-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0665]



[0666] 步骤 1: 5-[N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)]-1,3-二氢异吲哚-2-甲酸叔丁基酯

[0667] 标题化合物遵循类似于针对中间体 9 所述的操作自 5-溴-1,3-二氢异吲哚-2-甲酸叔丁基酯及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 4): $t_R = 0.93\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 311[M+H]^+$ 。

[0668] 步骤 2: N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺盐酸盐

[0669] 标题化合物为通过在 60°C 用 1,4-二噁烷中的 HCl(4N) 处理自 5-[N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)]-1,3-二氢异吲哚-2-甲酸叔丁基酯制备。LC(方法 4): $t_R = 0.10\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 211[M+H]^+$ 。

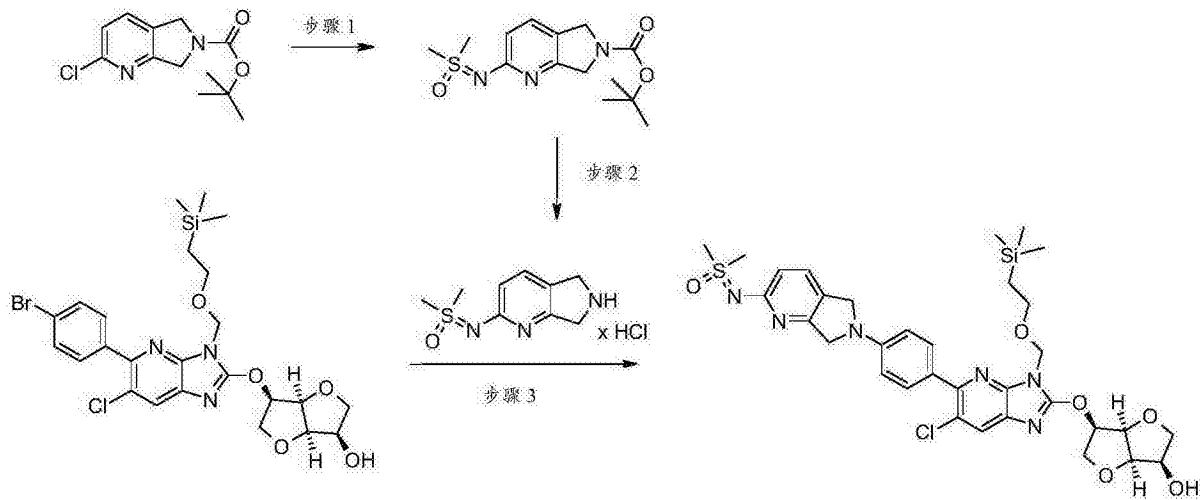
[0670] 步骤 3: N-(2-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0671] 将 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (300mg)、N-(2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺盐酸盐 (164mg) 及 Cs₂CO₃ (590mg) 于 1,4-二噁烷 (15mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯 (RuPhos, 17mg) 及乙酸铯 (II) (8mg) 且将混合物在 105°C 及氩气氛下搅拌过夜。添加更多 RuPhos (25mg) 及乙酸铯 (II) (10mg) 且将混合物在 105°C 及氩气氛下再搅拌一夜。在冷却至室温后,用乙酸乙酯及水稀释混合物。用水洗涤有机相,经 MgSO₄ 干燥,并在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC(方法 4): $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 712[M+H]^+$ 。

[0672] 中间体 47

[0673] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0674]



[0675] 步骤 1: 2-[N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁基酯

[0676] 标题化合物遵循类似于针对中间体 23(步骤 1) 所述的操作使用甲苯作为溶剂自 2-氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁基酯及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 4): $t_R = 0.77\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 312[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0677] 步骤 2: N-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺盐酸盐

[0678] 标题化合物为通过在 100°C 用 1,4-二噁烷中的 HCl(4N) 处理自 2-[N-(二甲基氧代- λ^4 -亚硫基)]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁基酯制备。LC(方法 4): $t_R = 0.10\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 212[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

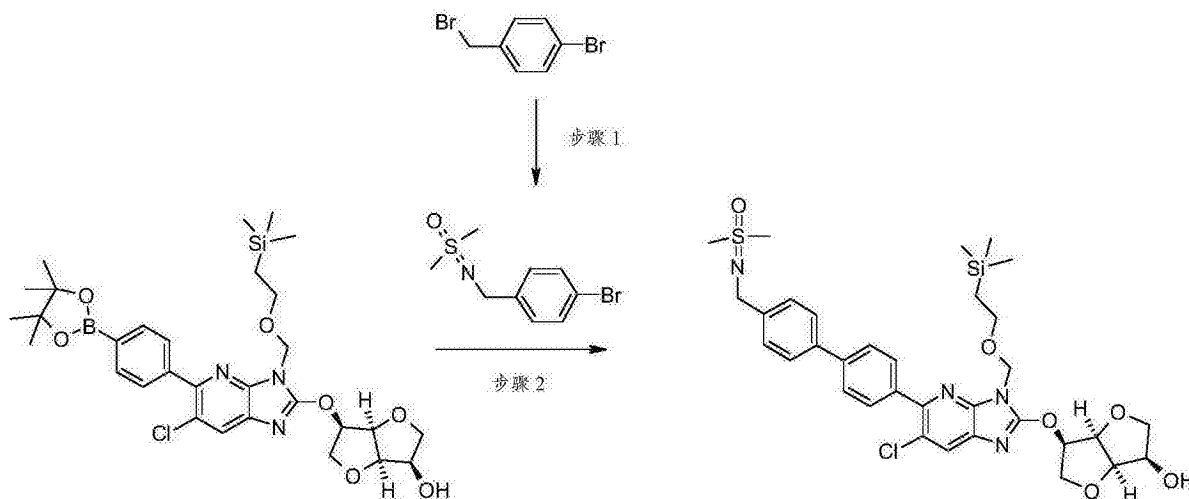
[0679] 步骤 3: N-(6-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0680] 标题化合物遵循类似于针对中间体 46(步骤 3) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺盐酸盐制备。LC(方法 4): $t_R = 0.97\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z = 713[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0681] 中间体 48

[0682] N-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基甲基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0683]



[0684] 步骤 1 :N-(4-溴-苄基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0685] 标题化合物遵循类似于针对中间体 38(步骤 1) 所述的操作自 4-溴苄基-溴化物及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 4) : $t_R = 0.72\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 262, 264[M+H]^+$ 。

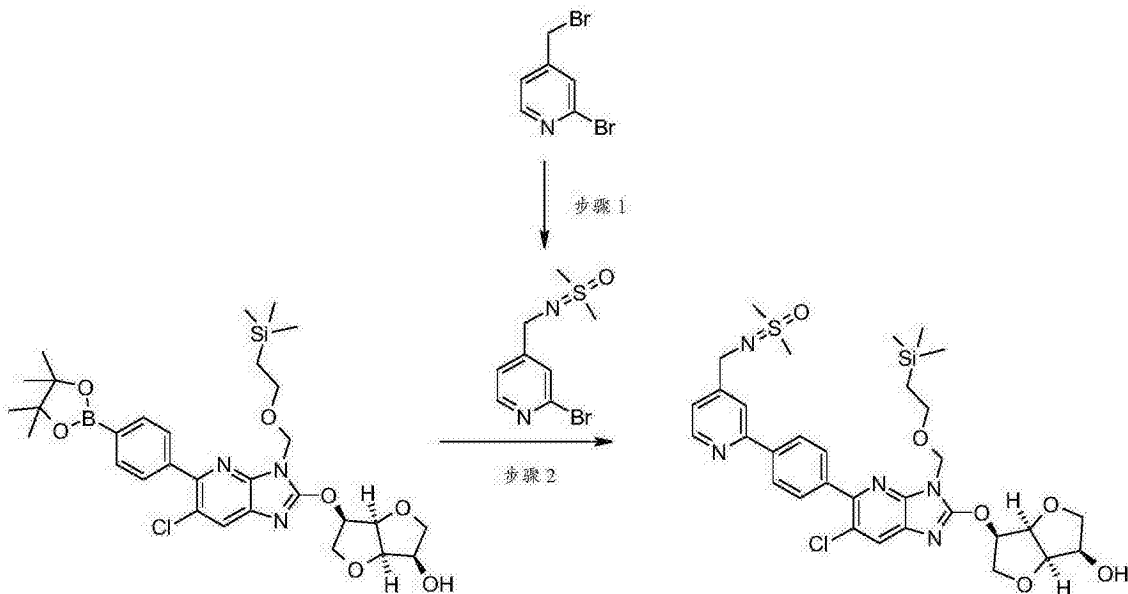
[0686] 步骤 2 :N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0687] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇及 N-(4-溴-苄基)-S,S-二甲基磺亚胺制备。LC(方法 4) : $t_R = 0.96\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 685[M+H]^+$ 。

[0688] 中间体 49

[0689] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-4-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0690]



[0691] 步骤 1 :N-(2-溴-吡啶-4-基甲基)-S,S-二甲基砒亚胺

[0692] 标题化合物遵循类似于针对中间体 38(步骤 1) 所述的操作自 2-溴-4-溴甲基-吡啶及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.54\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 263, 265 [M+H]^+$ 。

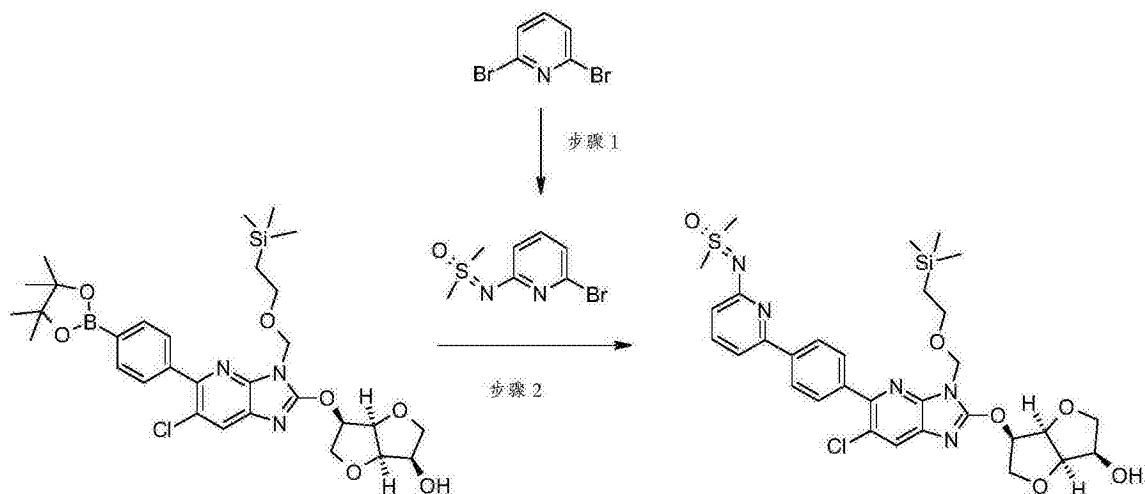
[0693] 步骤 2 :N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基))-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-4-基甲基)-S,S-二甲基砒亚胺

[0694] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(2-溴-吡啶-4-基甲基)-S,S-二甲基砒亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.93\text{min}$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 686 [M+H]^+$ 。

[0695] 中间体 50

[0696] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基))-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基))-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基)-吡啶-2-基)-S,S-二甲基砒亚胺

[0697]



[0698] 步骤 1 :N-(6-溴-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0699] 将微波小瓶中的 2,6-二溴-吡啶 (300mg)、S,S-二甲基磺酰亚胺 (118mg)、外消旋 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (24mg) 及叔丁氧化钠 (122mg) 于甲苯 (6mL) 中的混合物用氩吹扫 5 分钟。添加双(二亚苄基丙酮)钯(0) (22mg), 密封小瓶, 且将混合物加热至 120℃ 并保持 30 分钟。使用乙醚作为洗脱剂经硅藻土过滤产物混合物。在真空中浓缩滤液且将残留物与甲苯/己烷一起研磨。过滤出沉淀物并干燥以产生标题化合物。LC(方法 1) : $t_R = 0.76\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 249, 251[M+H]^+$ 。

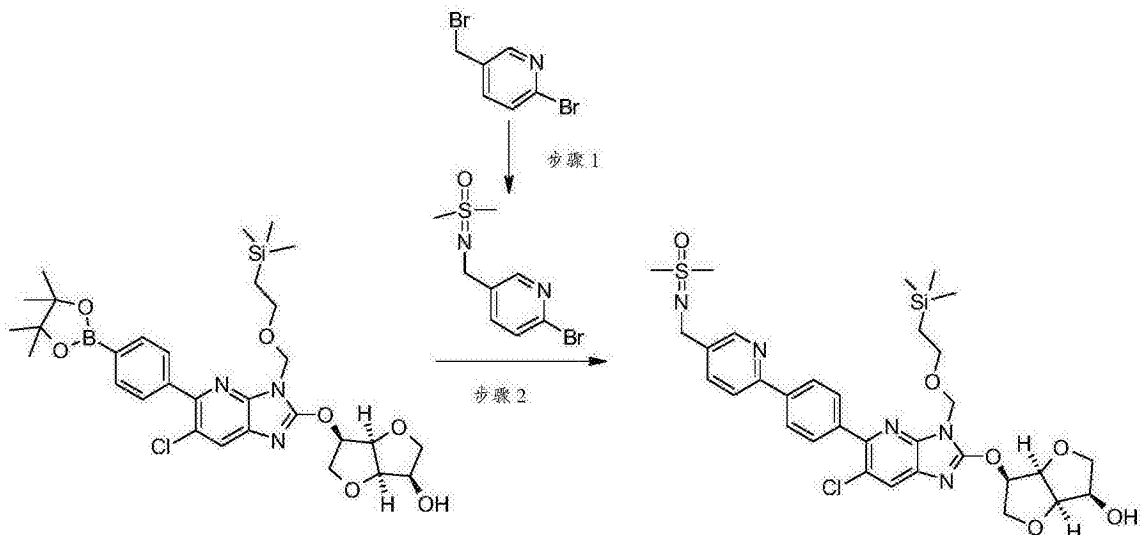
[0700] 步骤 2 :N-(6-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0701] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-醇及 N-(6-溴-吡啶-2-基)-S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.97\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 672[M+H]^+$ 。

[0702] 中间体 51

[0703] N-(6-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-3-基甲基)-S,S-二甲基磺酰亚胺

[0704]



[0705] 步骤 1 :N-(6-溴-吡啶-3-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0706] 标题化合物遵循类似于针对中间体 38(步骤 1) 所述的操作自 2-溴-5-溴甲基-吡啶及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.57\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 263, 265 [M+H]^+$ 。

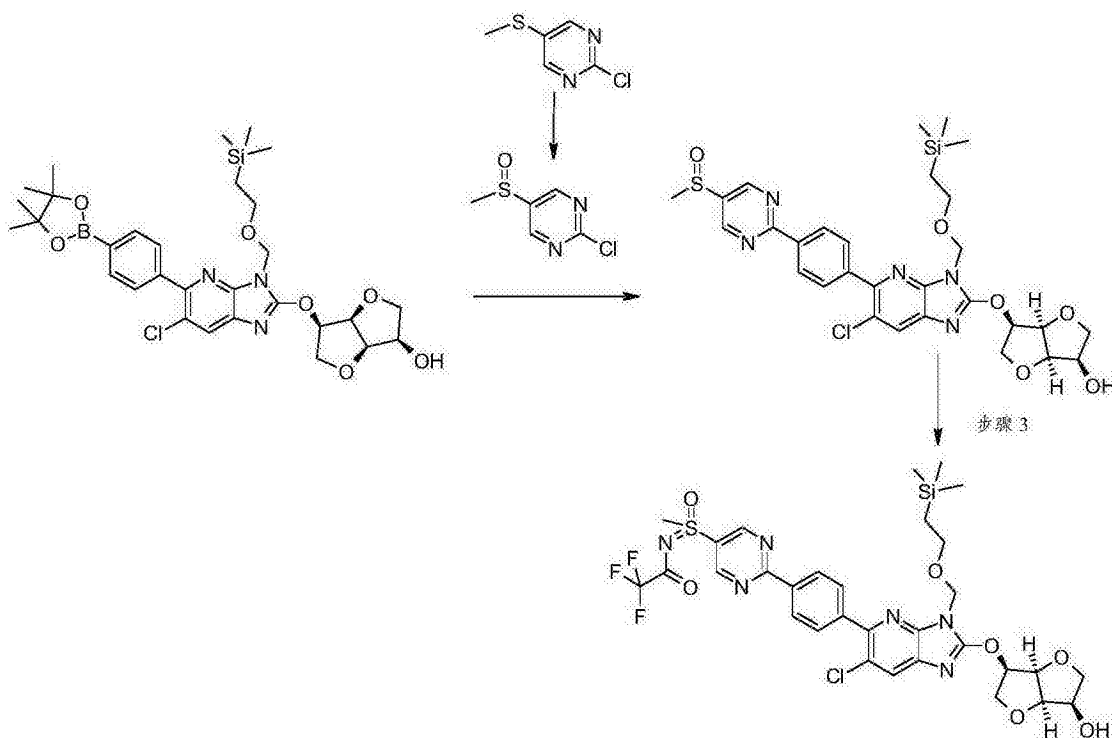
[0707] 步骤 2 :N-(6-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-3-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0708] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(6-溴-吡啶-3-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.90\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 686 [M+H]^+$ 。

[0709] 中间体 52

[0710] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0711]



[0712] 步骤 1：2-氯-5-甲基亚磺酰基-嘧啶

[0713] 将 2-氯-5-甲基硫基-嘧啶 (264mg)、偏过碘酸钠 (487mg)、甲醇 (12mL) 及水 (3mL) 的混合物在 40°C 搅拌 6h。添加更多偏过碘酸钠 (150mg) 并将反应混合物在 30°C 搅拌过夜。用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取。用盐水洗涤合并萃取物，经 $MgSO_4$ 干燥，并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即用于下一反应步骤。LC(方法 1)： $t_R = 0.25min$ ；质谱 (ESI^+)： $m/z = 177[M+H]^+$ 。

[0714] 步骤 2：(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(5-甲磺酰基-嘧啶-2-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0715] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 2) 所述的操作使用乙醇作为溶剂自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 2-氯-5-甲基亚磺酰基-嘧啶制备。LC(方法 1)： $t_R = 1.04min$ ；质谱 (ESI^+)： $m/z = 644[M+H]^+$ 。

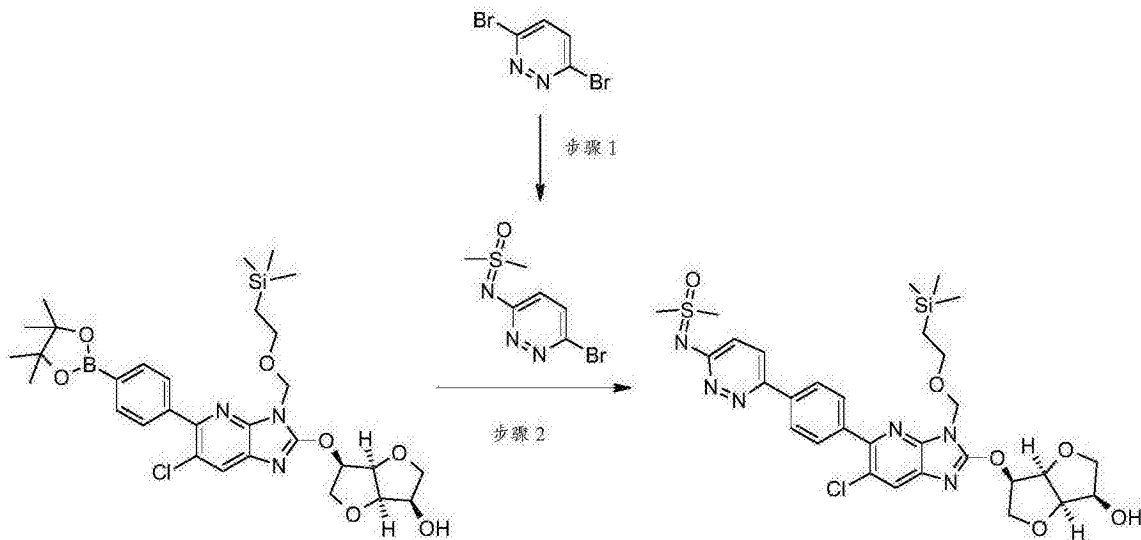
[0716] 步骤 3：(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基)嘧啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0717] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(5-甲磺酰基-嘧啶-2-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1)： $t_R = 1.17min$ ；质谱 (ESI^+)： $m/z = 755[M+H]^+$ 。

[0718] 中间体 53

[0719] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基

氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-苯基)-吡嗪-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺
[0720]



[0721] 步骤 1 :N-(6-氯-吡嗪-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0722] 标题化合物遵循类似于针对中间体 15(步骤 1) 所述的操作使用叔丁氧化钠代替碳酸铯自 3,6-二溴-吡嗪及 S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 7) : $t_R = 0.59\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 250, 252[M+H]^+$ 。

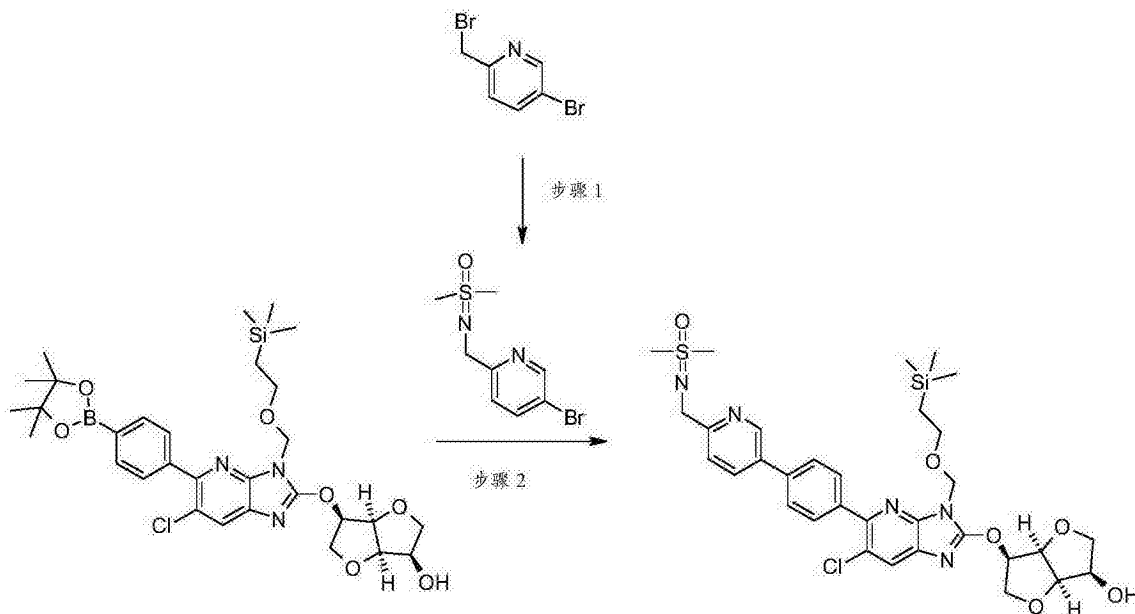
[0723] 步骤 2 :N-(6-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡嗪-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0724] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作使用乙醇作为溶剂自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(6-溴-吡嗪-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.95\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 673[M+H]^+$ 。

[0725] 中间体 54

[0726] N-(5-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0727]



[0728] 步骤 1 :N-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0729] 标题化合物遵循类似于针对中间体 38(步骤 1) 所述的操作自 5-溴-2-溴甲基-吡啶及 S,S-二甲基磺酰亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.59\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 263, 265[M+H]^+$ 。

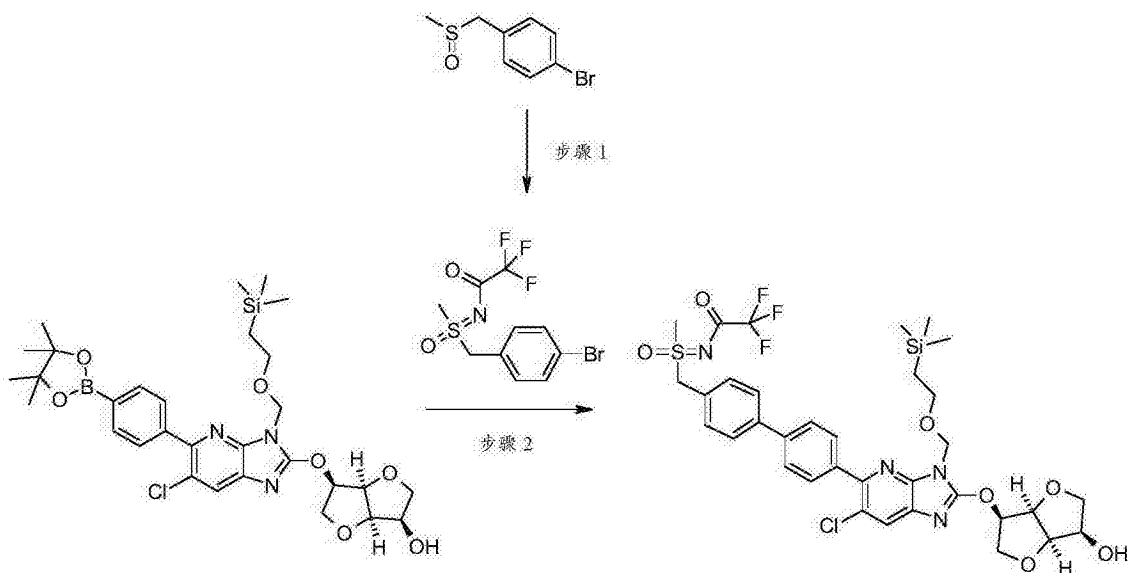
[0730] 步骤 2 :N-(5-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0731] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(5-溴-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.92\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 686[M+H]^+$ 。

[0732] 中间体 55

[0733] (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基甲基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0734]



[0735] 步骤 1：1-溴-4-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基甲基)-苯

[0736] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 1-溴-4-甲烷磺酰基甲基-苯制备。LC(方法 1)： $t_R = 1.00\text{min}$ ；质谱 (ESI^+)： $m/z = 345[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

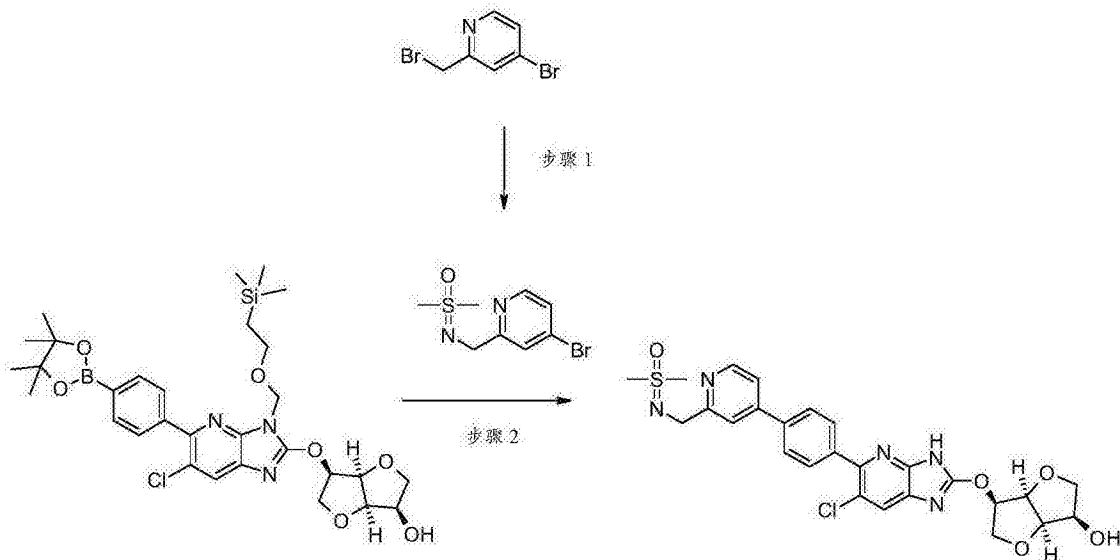
[0737] 步骤 2：(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基甲基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0738] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 1-溴-4-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基甲基)-苯制备。LC(方法 1)： $t_R = 1.17\text{min}$ ；质谱 (ESI^+)： $m/z = 767[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0739] 中间体 56

[0740] N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0741]



[0742] 步骤 1 :N-(4-溴-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0743] 将 S,S-二甲基磺酰亚胺 (359mg)、叔丁氧化钾 (425mg) 及二噁烷 (6mL) 及四氢呋喃 (5mL) 的混合物在氩气氛及 0°C 在冰浴中搅拌 1h。添加溶于四氢呋喃中的 4-溴-2-溴甲基-吡啶 (792mg)，移除冰浴并将所得混合物在室温下搅拌 4h。用乙酸乙酯 (50ml) 及水 (20mL) 稀释反应混合物。用乙酸乙酯萃取水相且将合并有机相经 $MgSO_4$ 干燥并在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC (方法 5) : $t_R = 0.66min$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 263, 265 [M+H]^+$ 。

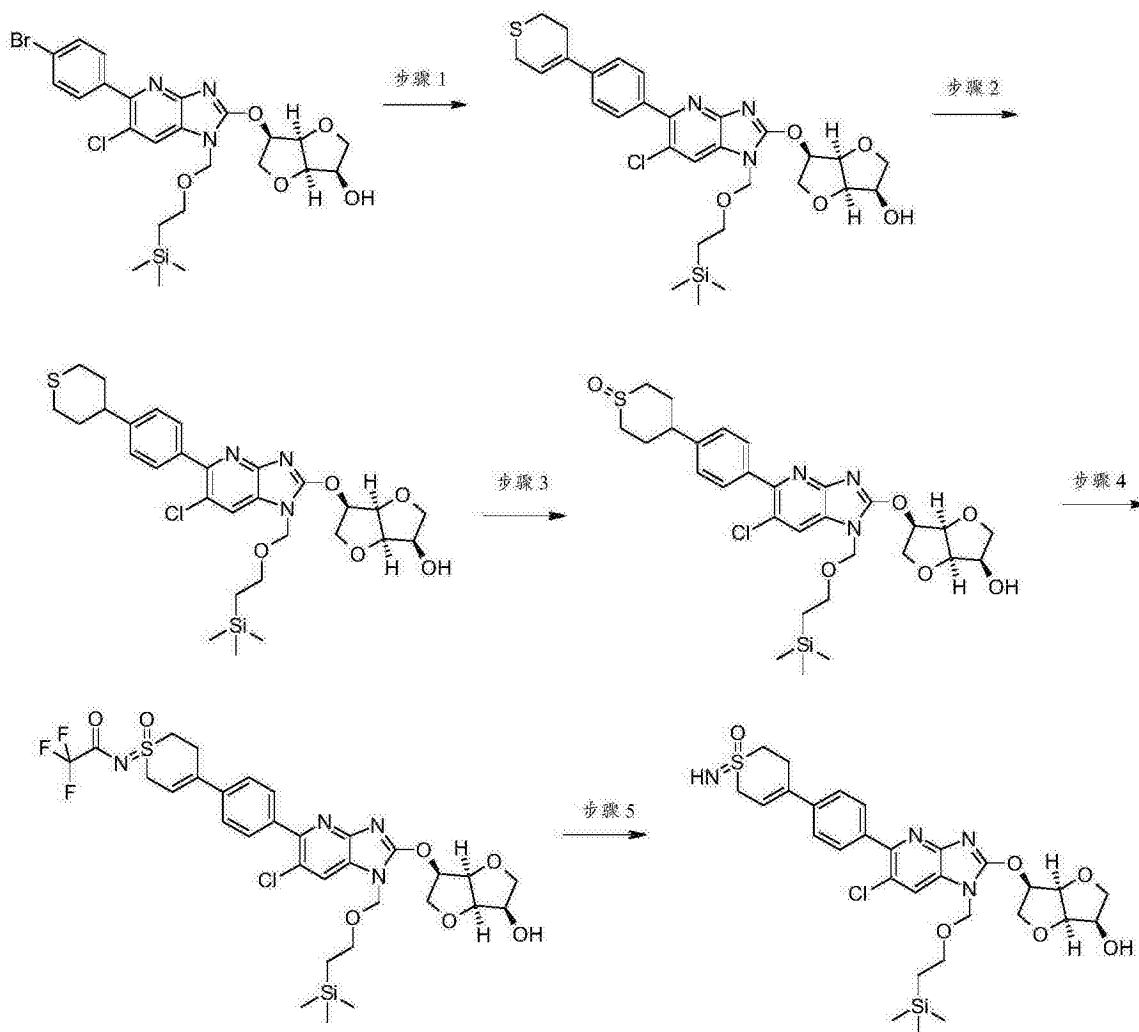
[0744] 步骤 2 :N-(4-{4-[6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺

[0745] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2 (步骤 1) 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 N-(4-溴-吡啶-2-基甲基)-S,S-二甲基磺亚胺制备。LC (方法 4) : $t_R = 0.88min$;质谱 (ESI⁺) : $m/z = 686 [M+H]^+$ 。

[0746] 中间体 57

[0747] (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-氯-5-[4-(1-亚氨基-1-氧代基-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (非对映异构体 1 及非对映异构体 2)

[0748]



[0749] 步骤 1 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0750] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 1) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 2-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.93\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 602[M+H]^+$ 。

[0751] 步骤 2 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(四氢-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0752] 标题化合物为通过在室温下在四氢呋喃中在炭载钯 (10%) 存在下氢化 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇来制备。

[0753] LC(方法 1) : $t_R = 1.27\text{min}$; 质谱 (ESI⁺) : $m/z = 604[M+H]^+$ 。

[0754] 步骤 3 : (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(1-氧代基-六氢-1λ⁴-噻喃

喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0755] 标题化合物遵循类似于针对中间体 36(步骤 5) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(四氢-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 1.01\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 620[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0756] 步骤 4: N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-1-氧代基-六氢-1λ⁶-噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

[0757] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(1-氧代基-六氢-1λ⁴-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 1.14\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 731[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0758] 步骤 5: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(1-亚氨基-1-氧代基-六氢-1λ⁶-噻喃-4-基)-苯基]-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇 (非对映异构体 1 及非对映异构体 2)

[0759] 标题化合物为通过在室温下用甲醇中的碳酸钾处理自 N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-1-氧代基-六氢-1λ⁶-噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟-乙酰胺制备。非对映异构体可通过硅胶色谱分离 (乙酸乙酯/甲醇 95:5 → 80:20)

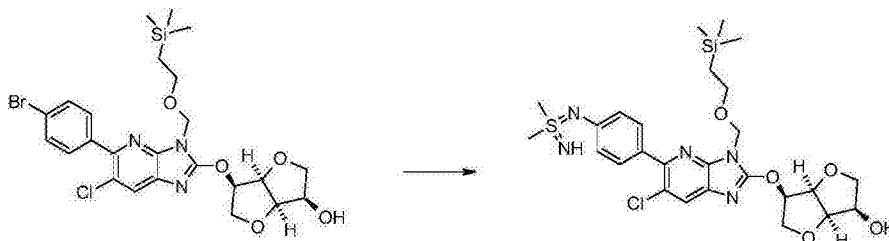
[0760] 非对映异构体 1: LC(方法 1): $t_R = 0.92\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 635[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0761] 非对映异构体 2: LC(方法 1): $t_R = 0.93\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 635[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0762] 中间体 58

[0763] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺

[0764]



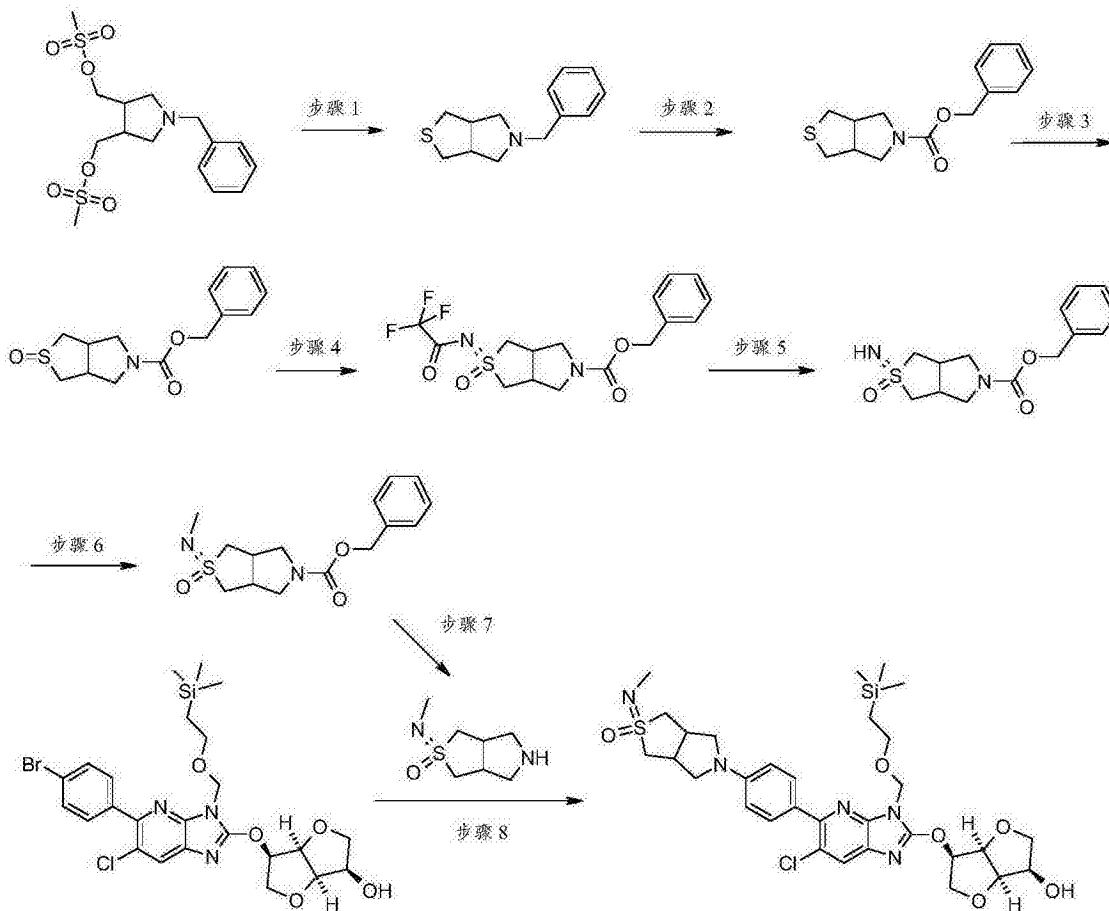
[0765] 标题化合物遵循类似于针对中间体 2(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇及 S,S-二甲基-磺酰二亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.89\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 594[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0766] 中间体 59

[0767] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩

并 [3, 4-c] 吡咯-5-基)-苄基]-3-(2-三甲硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并 [4, 5-b] 吡啶-2-基氧基}-六氢-咪唑并 [3, 2-b] 咪唑-3-醇

[0768]



[0769] 步骤 1: 5-苄基-六氢-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯

[0770] 将 1-苄基-3, 4-二(甲基磺酰基氧基)甲基吡咯烷 (6.00g)、硫化钠 (1.61g)、Aliquat-336 (1.29g)、甲苯及水的混合物在 90℃ 搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取水相并用水及盐水洗涤合并有机相, 经 $MgSO_4$ 干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (乙酸乙酯/环己烷 50:50 → 100:0) 以产生标题化合物。LC (方法 4): $t_R = 0.66\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 220[M+H]^+$ 。

[0771] 步骤 2: 5-苄基氧基羰基-六氢-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯

[0772] 将氯甲酸苄基酯 (2.72g) 逐滴添加至 5-苄基-六氢-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯 (1.00g) 于二氯甲烷中的冰冷却溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 在真空中浓缩, 用乙腈稀释, 用氢氧化铵溶液碱化并过滤。通过反相 HPLC 纯化滤液以产生标题化合物。LC (方法 5): $t_R = 1.00\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 264[M+H]^+$ 。

[0773] 步骤 3: 2-氧代基-六氢-2λ⁴-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯-5-甲酸苄基酯

[0774] 标题化合物为通过在室温下用甲醇及水混合物中的偏过碘酸钠氧化 5-苄基氧基羰基-六氢-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯来制备。LC (方法 5): $t_R = 0.77\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 280[M+H]^+$ 。

[0775] 步骤 4: 2-氧代基-2-(2, 2, 2-三氟-乙酰基亚氨基)-六氢-2λ⁶-咪唑并 [3, 4-c] 吡咯-5-甲酸苄基酯

[0776] 标题化合物遵循类似于针对中间体 28(步骤 3) 所述的操作自 2-氧代基-六氢-2λ⁴-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯制备。LC(方法 5): t_R = 0.97min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 391[M+H]⁺。

[0777] 步骤 5: 2-亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯

[0778] 标题化合物为通过在室温下用甲醇中的碳酸钾处理自 2-氧代基-2-(2,2,2-三氟-乙酰基亚氨基)-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯制备。LC(方法 5): t_R = 0.75min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 295[M+H]⁺。

[0779] 步骤 6: 2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯

[0780] 标题化合物遵循类似于针对中间体 11(步骤 2) 所述的操作自 2-亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯制备。LC(方法 5): t_R = 0.79min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 309[M+H]⁺。

[0781] 步骤 7: 甲基-(2-氧代基-八氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-2-亚基)-胺氢溴酸盐

[0782] 标题化合物为通过在室温下用乙酸中的氢溴酸处理自 2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-甲酸苄基酯制备。LC(方法 5): t_R = 0.14min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 175[M+H]⁺。

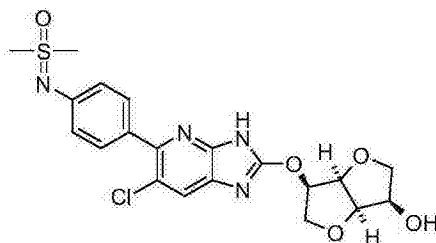
[0783] 步骤 8: (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[6-氯-5-[4-(2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-基)-苯基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-醇

[0784] 标题化合物遵循类似于针对中间体 46(步骤 2) 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-[5-(4-溴-苯基)-6-氯-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基]-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-醇及甲基-(2-氧代基-八氢-2λ⁶-噻吩并[3,4-c]吡咯-2-亚基)-胺氢溴酸盐制备。LC(方法 5): t_R = 1.01min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 676[M+H]⁺。

[0785] 实施例 1

[0786] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0787]



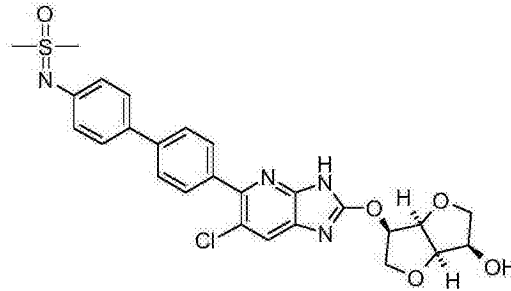
[0788] 将 N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S, S-二甲基砷亚胺 (60mg) 及 KHSO₄ (2M 水溶液, 45 μL) 在甲酸 (1.2mL) 中的混合物在 60°C 搅拌 2h。将混合物在冰浴中冷却至 0°C 并通过添加 NaOH (10M 水溶液) 将 pH 调节至 11。添加四氢咪

喃 (3mL) 并将混合物在室温下搅拌 1h。添加盐酸 (4N) 直至 pH 达到 6。用乙酸乙酯稀释混合物, 用水及盐水洗涤, 且经 MgSO_4 干燥。在真空中蒸发溶剂并通过反相 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC(方法 1) : $t_R = 0.73\text{min}$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 465[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0789] 实施例 2

[0790] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0791]

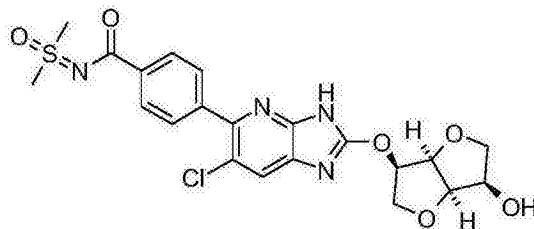


[0792] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.85\text{min}$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 541[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0793] 实施例 3

[0794] N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0795]

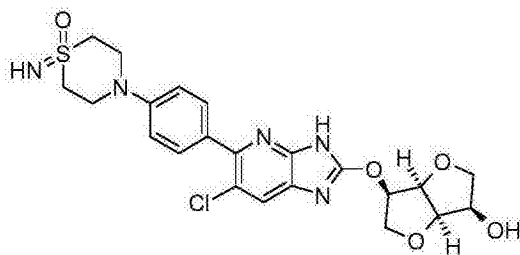


[0796] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1) : $t_R = 0.76\text{min}$; 质谱 (ESI^+) : $m/z = 493[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0797] 实施例 4

[0798] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-亚氨基-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇

[0799]

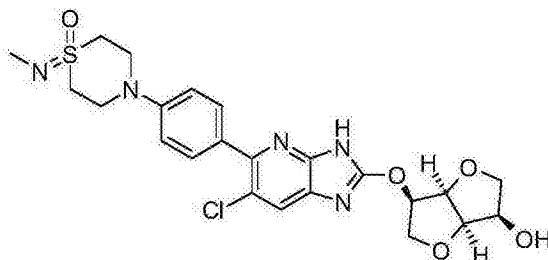


[0800] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-(N-乙酰基氨基)-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.71\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 506[M+H]^+$ 。

[0801] 实施例 5

[0802] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-甲基氨基)-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0803]

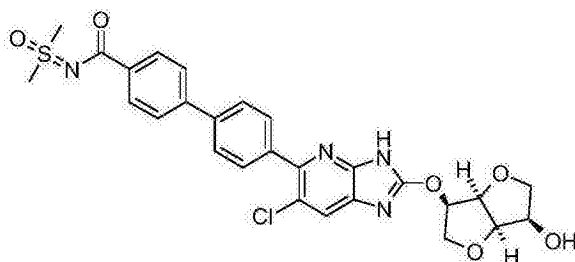


[0804] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(S-甲基氨基)-S-氧代基-硫吗啉-4-基)-苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.71\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 520[M+H]^+$ 。

[0805] 实施例 6

[0806] N-4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-羰基-S,S-二甲基砷亚胺

[0807]

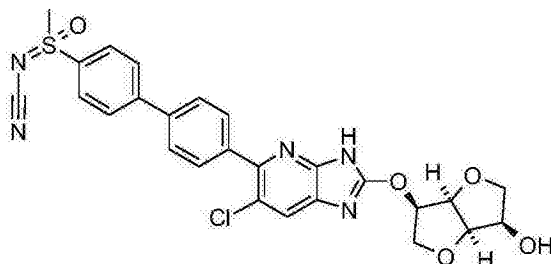


[0808] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-羰基-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.87\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 569[M+H]^+$ 。

[0809] 实施例 7

[0810] S-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯基-4-羰基)-S,S-二甲基砷亚胺

基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-甲基-N-氰基-砒亚胺
[0811]

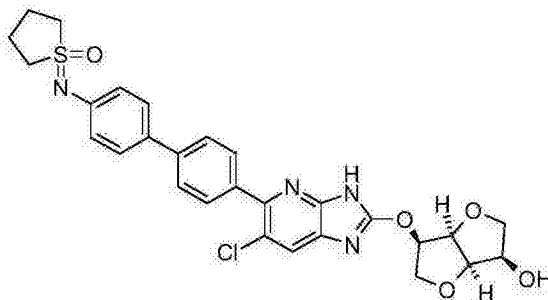


[0812] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 S-(4'-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-甲基-N-氰基-砒亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.89\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 552[M+H]^+$ 。

[0813] 实施例 8

[0814] (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-氯-5-[4'-(1-氧代基-四氢-1λ4-噻吩-1-亚基氨基)-联苯-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-醇

[0815]

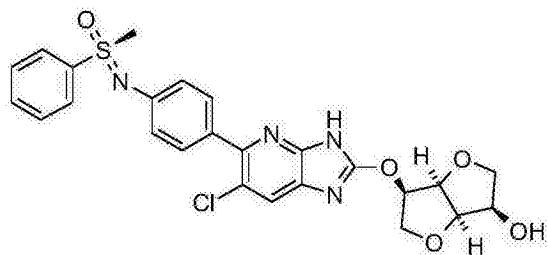


[0816] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R,3aR,6R,6aR)-6-{6-氯-5-[4'-(1-氧代基-四氢-1λ4-噻吩-1-亚基氨基)-联苯-4-基]-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-咪唑并[3,2-b]咪唑-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.90\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 567[M+H]^+$ 。

[0817] 实施例 9

[0818] (S)-N-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基砒亚胺

[0819]



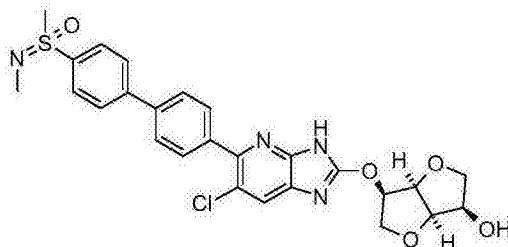
[0820] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (S)-N-(4-(6-氯-2-((3R,3aR,6R,6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲

基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基砷亚胺制备。LC(方法3):
 $t_R = 0.85\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 527[M+H]^+$ 。

[0821] 实施例 10

[0822] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0823]

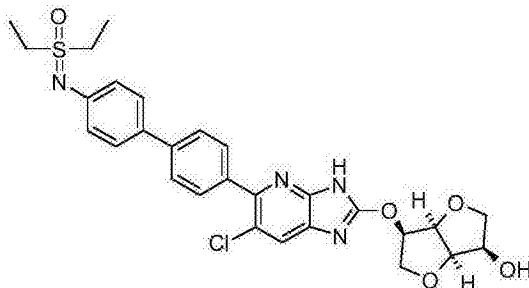


[0824] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N,S-二甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法1): $t_R = 0.83\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 541[M+H]^+$ 。

[0825] 实施例 11

[0826] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二乙基砷亚胺

[0827]

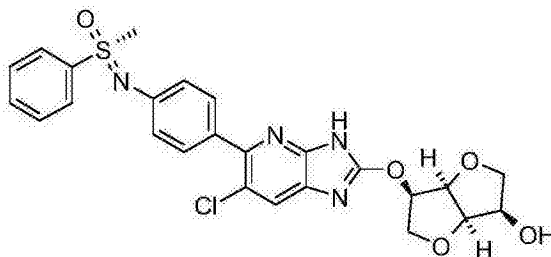


[0828] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二乙基砷亚胺制备。LC(方法1): $t_R = 0.91\text{min}$;质谱(ESI⁺): $m/z = 569[M+H]^+$ 。

[0829] 实施例 12

[0830] (R)-N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基砷亚胺

[0831]

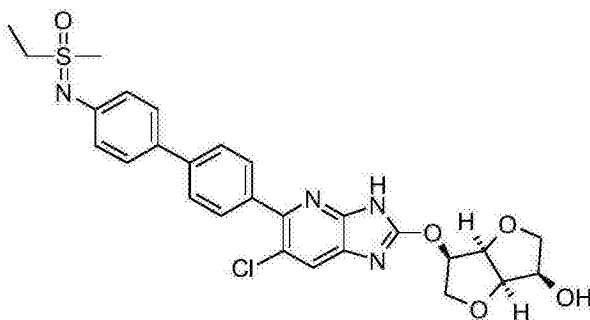


[0832] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (R)-N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-苯基砷亚胺制备。LC(方法 3): $t_R = 0.85\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 527[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0833] 实施例 13

[0834] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-乙基-S-甲基砷亚胺

[0835]

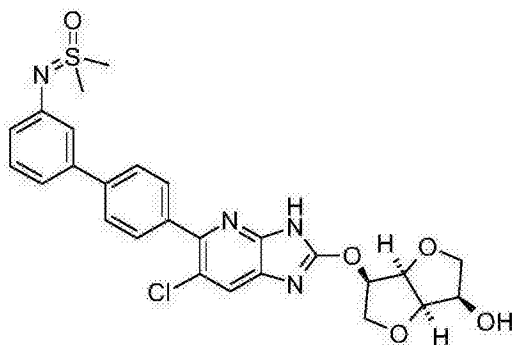


[0836] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-乙基-S-甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.89\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 555[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0837] 实施例 14

[0838] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0839]

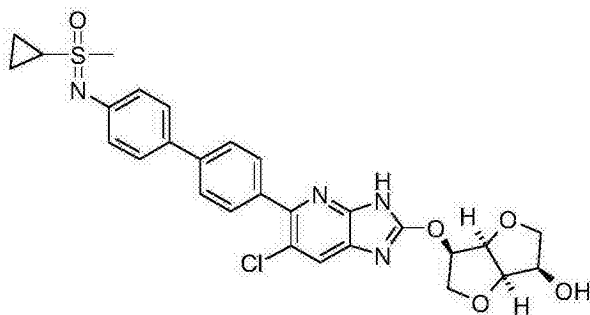


[0840] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 3): $t_R = 0.85\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 541[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0841] 实施例 15

[0842] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-环丙基-S-甲基砷亚胺

[0843]

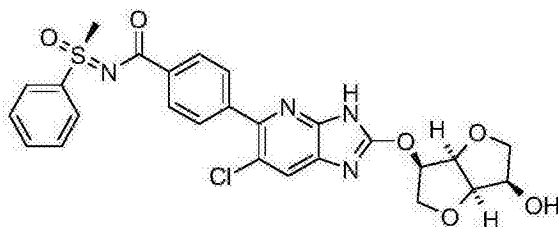


[0844] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-环丙基-S-甲基磺亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.91\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 567[M+H]^+$ 。

[0845] 实施例 16

[0846] (S)-N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺

[0847]

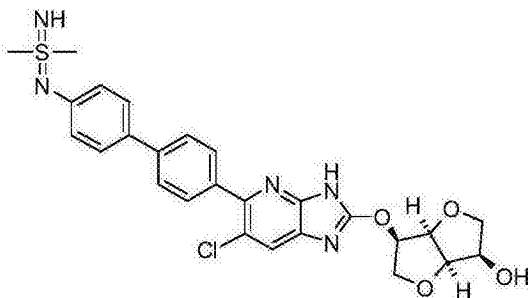


[0848] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (S)-N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.88\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 555[M+H]^+$ 。

[0849] 实施例 17

[0850] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺

[0851]

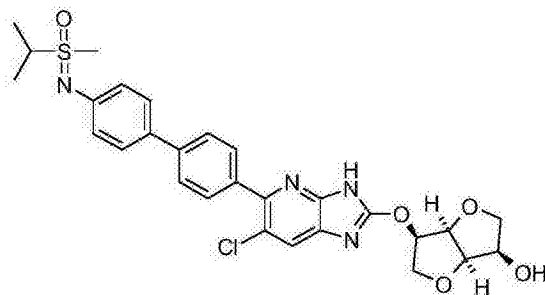


[0852] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3,2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.80\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 540[M+H]^+$ 。

[0853] 实施例 18

[0854] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-异丙基-S-甲基砒亚胺

[0855]

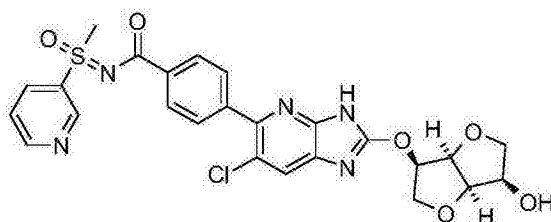


[0856] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基)-S-异丙基-S-甲基砒亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.93\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 569[M+H]^+$ 。

[0857] 实施例 19

[0858] N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(吡啶-3-基)-磺酰亚胺

[0859]

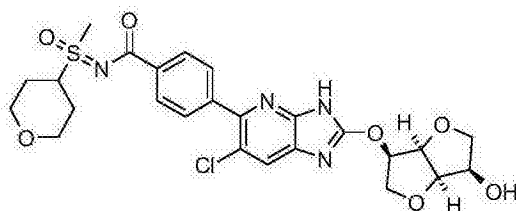


[0860] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(吡啶-3-基)-磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.80\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 556[M+H]^+$ 。

[0861] 实施例 20

[0862] N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(四氢-2H-吡喃-4-基)-磺酰亚胺

[0863]



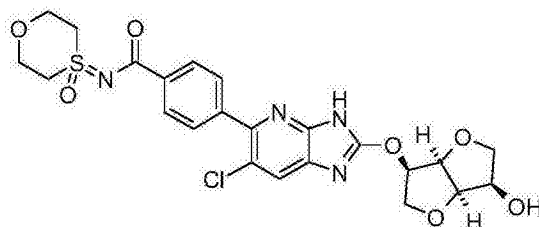
[0864] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-(四氢-2H-吡喃-4-基)-磺酰亚胺

酰亚胺制备。LC(方法1): $t_R=0.80\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=563[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0865] 实施例 21

[0866] 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-N-(4-氧代基-4 λ 6-[1, 4]氧硫杂环己烷-4-亚基)-苯甲酰胺

[0867]

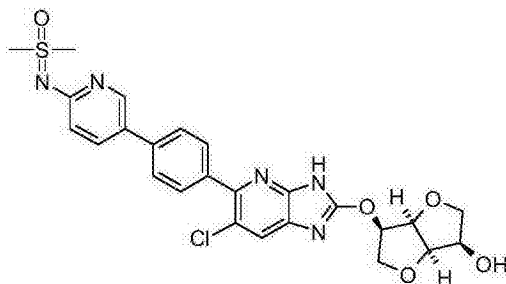


[0868] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-N-(4-氧代基-4 λ 6-[1, 4]氧硫杂环己烷-4-亚基)-苯甲酰胺制备。LC(方法1): $t_R=0.78\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=535[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0869] 实施例 22

[0870] N-(5-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0871]

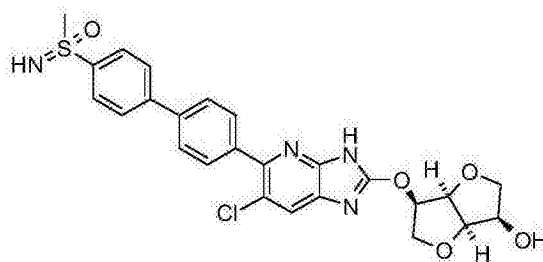


[0872] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(5-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法1): $t_R=0.74\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=542[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0873] 实施例 23

[0874] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(S-甲基磺酰氨基)联苯-4-基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇

[0875]

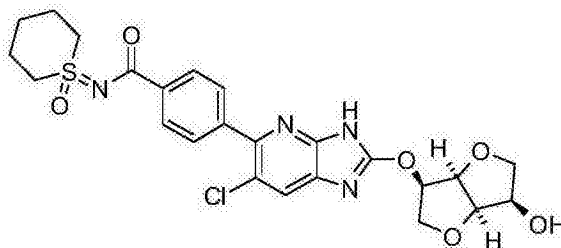


[0876] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.78\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 527[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0877] 实施例 24

[0878] 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-N-(1-氧代基-六氢-1 λ 6-噻喃-1-亚基)-苯甲酰胺

[0879]

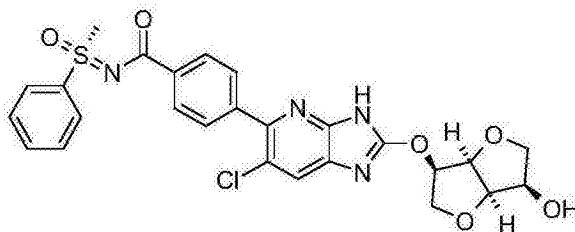


[0880] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-N-(1-氧代基-六氢-1 λ 6-噻喃-1-亚基)-苯甲酰胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.83\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 533[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0881] 实施例 25

[0882] (R)-N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺

[0883]

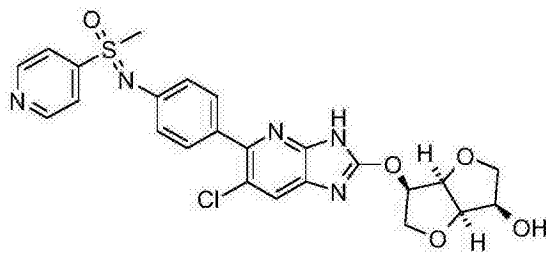


[0884] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (R)-N-4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰基-S-甲基-S-苯基磺酰亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.87\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 555[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0885] 实施例 26

[0886] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-(吡啶-4-基)-砒亚胺

[0887]

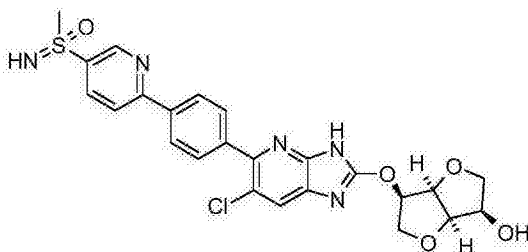


[0888] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)-S-甲基-S-(吡啶-4-基)-砒亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.77\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 528[M+H]^+$ 。

[0889] 实施例 27

[0890] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(S-甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0891]

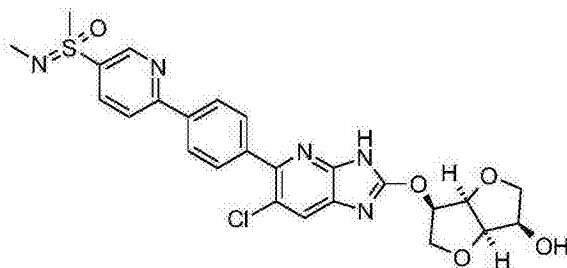


[0892] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-叔丁氧基羰基-S-甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.76\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 528[M+H]^+$ 。

[0893] 实施例 28

[0894] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0895]

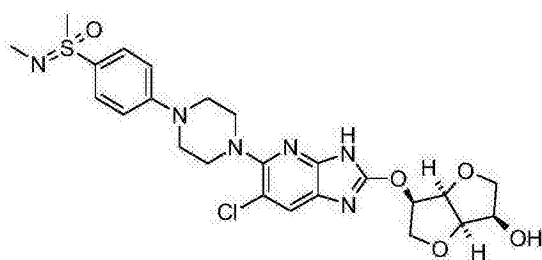


[0896] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)吡啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.78\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$ 。

[0897] 实施例 29

[0898] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)苯基)哌

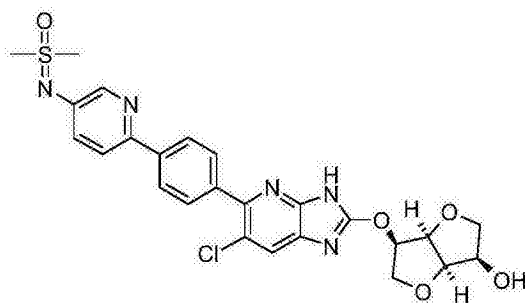
嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇
[0899]



[0900] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(4-(N, S-二甲基磺酰亚氨基)苯基)哌嗪-1-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 1): $t_R = 0.78\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 549[M+H]^+$ 。

[0901] 实施例 30

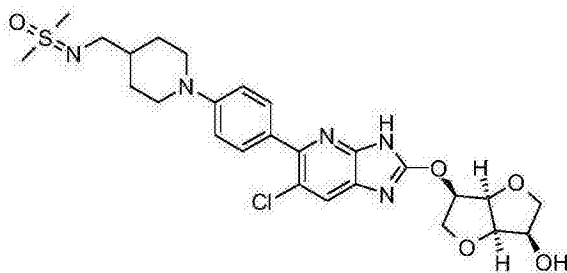
[0902] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-5-基)-S, S-二甲基砒亚胺
[0903]



[0904] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-5-基)-S, S-二甲基砒亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.73\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$ 。

[0905] 实施例 31

[0906] N-(1-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基甲基)-S, S-二甲基砒亚胺
[0907]



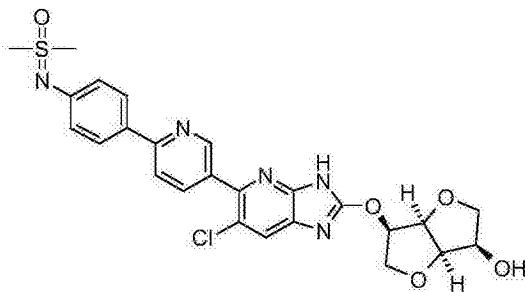
[0908] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(1-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)哌啶-4-基甲基)-S, S-二甲基砒亚胺制备。

LC(方法4): $t_R=0.66\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=562[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0909] 实施例 32

[0910] N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-苯基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0911]



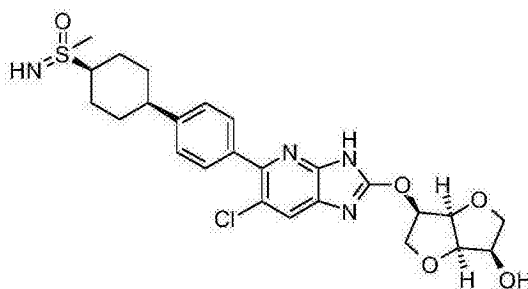
[0912] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-吡啶-2-基}-苯基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。

LC(方法4): $t_R=0.73\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=542[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0913] 实施例 33

[0914] 顺式-(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-[4-{4-(S-甲基磺酰亚氨基)-环己基}-苯基]-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-醇

[0915]

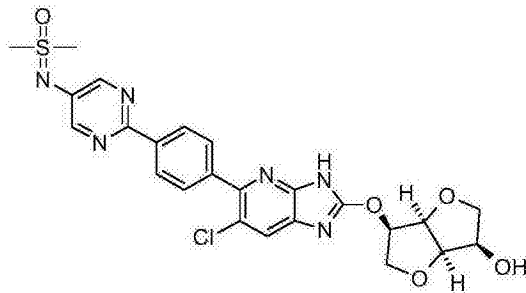


[0916] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-{4-[2-[(3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-六氢-咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基]-6-氯-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-环己烷基)-(甲基)氧代- λ^4 -亚硫基))-2, 2, 2-三氟-乙酰胺制备。LC(方法1): $t_R=0.77\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=533[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0917] 实施例 34

[0918] N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-咪唑-5-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0919]

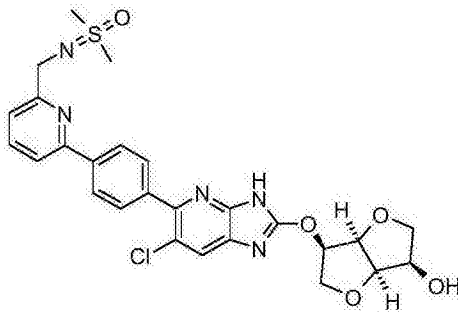


[0920] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-咪唑-5-基)-S, S-二甲基砜亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.79\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 543[M+H]^+$ 。

[0921] 实施例 35

[0922] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-6-基甲基)-S, S-二甲基砜亚胺

[0923]

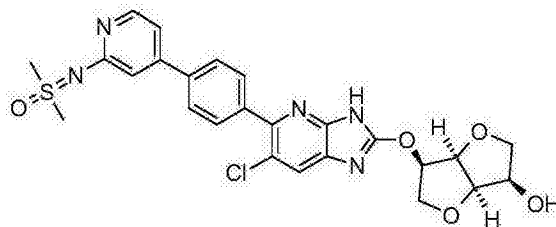


[0924] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-6-基甲基)-S, S-二甲基砜亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.75\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 556[M+H]^+$ 。

[0925] 实施例 36

[0926] N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砜亚胺

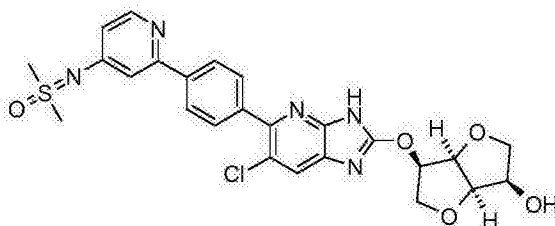
[0927]



[0928] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪唑并[3, 2-b]咪唑-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砜亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.73\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$ 。

[0929] 实施例 37

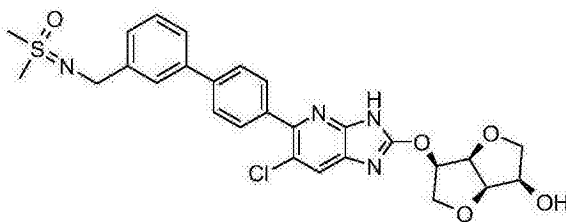
[0930] N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺
[0931]



[0932] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-4-基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.74\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 542[M+H]^+$ 。

[0933] 实施例 38

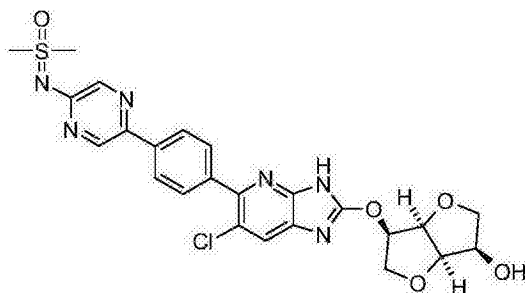
[0934] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺
[0935]



[0936] 将 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-3-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺 (47mg)、甲醇 (50 μL) 及三氟乙酸 (94 μL) 于二氯甲烷 (3mL) 中的混合物在 45°C 搅拌过夜。用二氯甲烷 (25mL) 稀释混合物, 用 2N Na_2CO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 且在真空中浓缩。通过 HPLC 纯化残留物以产生标题化合物。LC(方法 5): $t_R = 0.71\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 555[M+H]^+$ 。

[0937] 实施例 39

[0938] N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺
[0939]



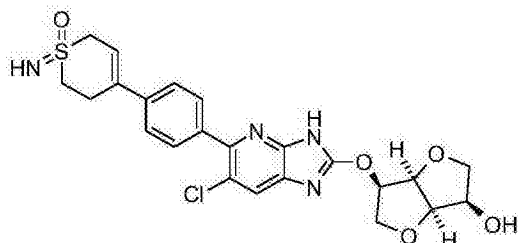
[0940] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲

基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡嗪-2-基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。
LC(方法1): $t_R=0.80\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=543[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0941] 实施例 40

[0942] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(1-亚氨基-1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0943]

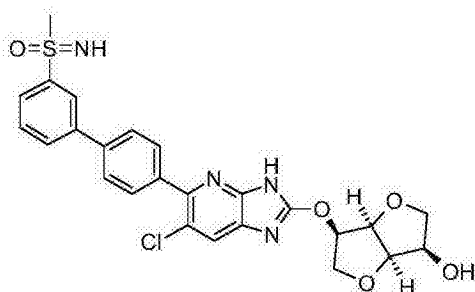


[0944] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基-六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-苯基}-1-氧代基-1,2,3,6-四氢-1 λ^6 -噻喃-1-亚基)-2,2,2-三氟-乙酰胺制备。LC(方法1): $t_R=0.71\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=503[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0945] 实施例 41

[0946] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(3'-(S-甲基磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[0947]

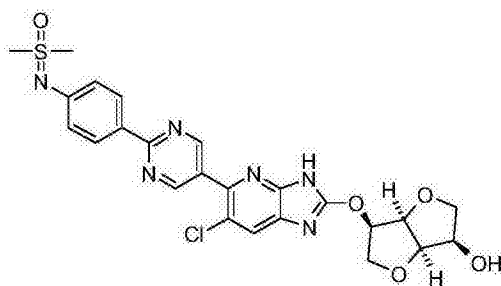


[0948] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(3'-(N-(2,2,2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法4): $t_R=0.81\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=527[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0949] 实施例 42

[0950] N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-嘧啶-2-基}-苯基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0951]

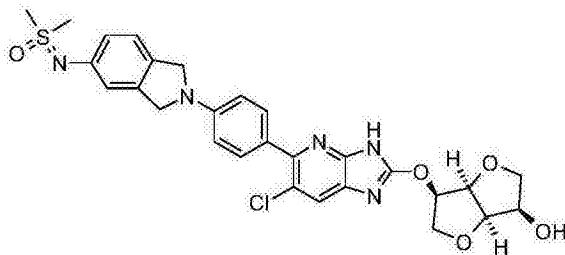


[0952] 标题化合物遵循类似于针对实施例 38 所述的操作自 N-(4-{5-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.79\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 543[M+H]^+$ 。

[0953] 实施例 43

[0954] N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0955]

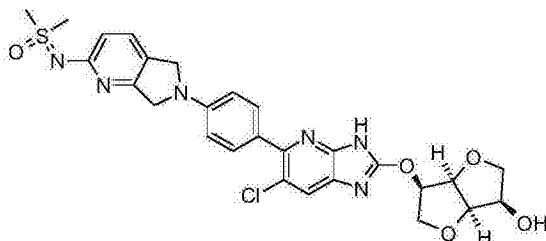


[0956] 标题化合物遵循类似于针对实施例 38 所述的操作自 N-(2-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 5): $t_R = 0.74\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 582[M+H]^+$ 。

[0957] 实施例 44

[0958] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基砷亚胺

[0959]



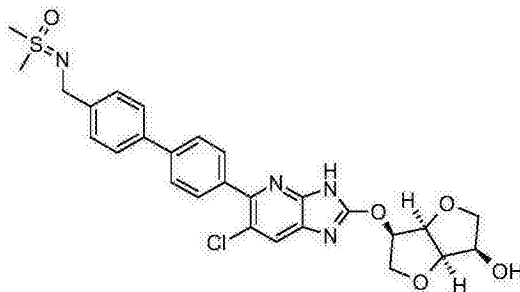
[0960] 标题化合物遵循类似于针对实施例 38 所述的操作自 N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]咪喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-2-基)-S,S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 5): $t_R = 0.72\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z =$

583[M+H]⁺。

[0961] 实施例 45

[0962] N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0963]

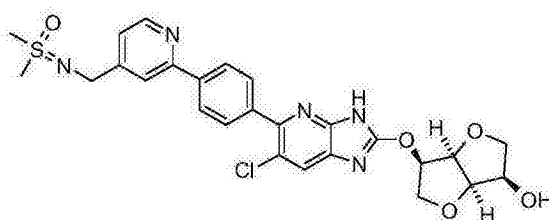


[0964] 标题化合物遵循类似于针对实施例 38 所述的操作自 N-(4'-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)联苯-4-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 5): t_R = 0.70min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 555[M+H]⁺。

[0965] 实施例 46

[0966] N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-4-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0967]

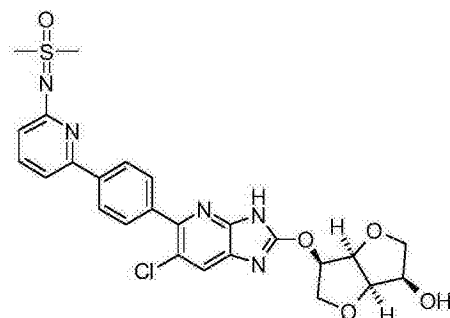


[0968] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(2-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-4-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 3): t_R = 0.68min; 质谱 (ESI⁺): m/z = 556[M+H]⁺。

[0969] 实施例 47

[0970] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢咪喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0971]

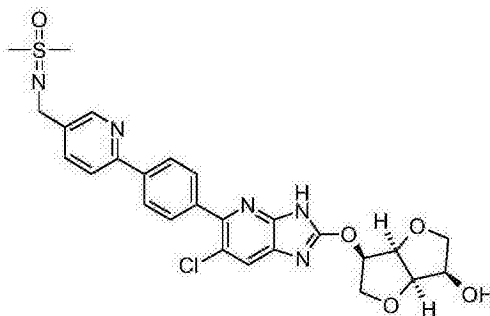


[0972] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 3): $t_R = 0.76\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 542[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0973] 实施例 48

[0974] N-(6-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-3-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0975]

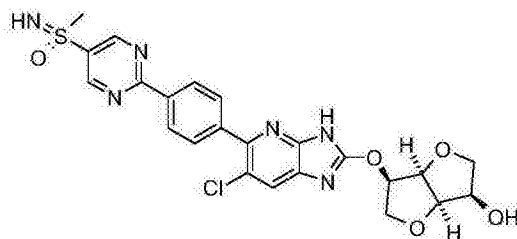


[0976] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(6-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基)苯基)吡啶-3-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.70\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 556[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0977] 实施例 49

[0978] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(S-甲基磺酰亚氨基)嘧啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0979]

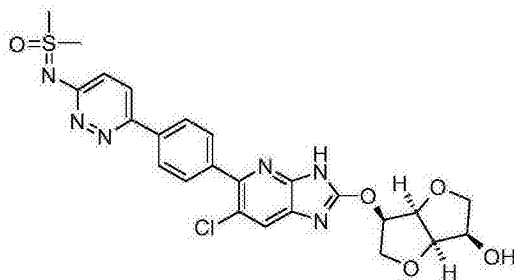


[0980] 将 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4-(5-(N-(2, 2, 2-三氟乙酰基)-S-甲基磺酰亚氨基)嘧啶-2-基)苯基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇 (238mg) 及三氟乙酸 (2mL) 于二氯甲烷 (3mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩混合物, 添加甲醇 (5mL) 及 2N Na₂CO₃ 水溶液 (0.50mL)。将所得混合物在室温下搅拌 2 天并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物 (二氯甲烷/甲醇 95:5 → 60:40) 以产生标题化合物。LC(方法 1): $t_R = 0.78\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 529[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0981] 实施例 50

[0982] N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-哒嗪-3-基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0983]

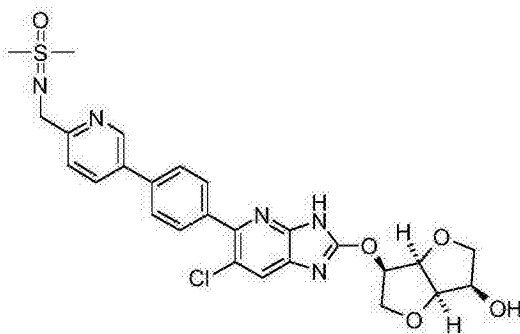


[0984] 标题化合物遵循类似于针对实施例 38 所述的操作自 N-(6-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡嗪-3-基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.74\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 543[M+H]^+$ 。

[0985] 实施例 51

[0986] N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺

[0987]

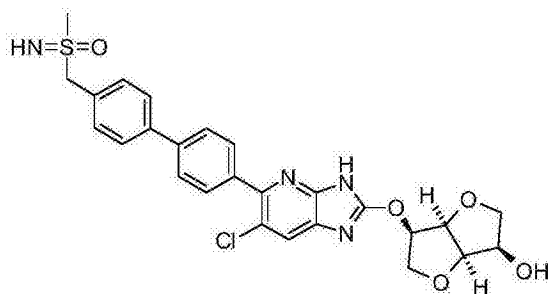


[0988] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(5-{4-[6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-5-基]-苯基}-吡啶-2-基甲基)-S, S-二甲基砷亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.71\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 556[M+H]^+$ 。

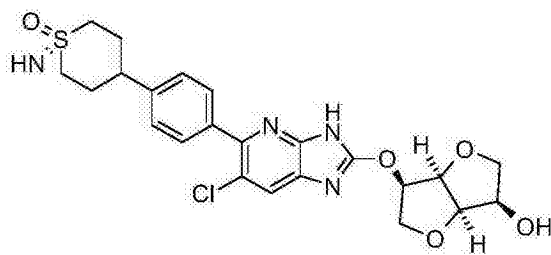
[0989] 实施例 52

[0990] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(S-甲基磺酰亚氨基甲基)联苯-4-基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

[0991]



[0992] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-(6-氯-5-(4'-(N-(2, 2, 2-三氟乙酰基)-S-甲基-磺酰亚氨基甲基)联苯-4-基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基氧基)六氢呋喃并[3, 2-b]呋喃-3-醇

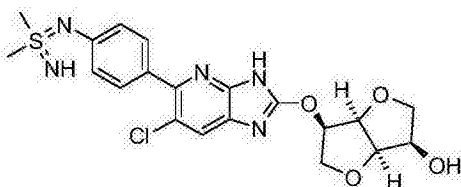


[1004] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(1-亚氨基-1-氧代基-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)]-苯基}-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇(非对映异构体 2) 制备。LC(方法 1): $t_R = 0.73\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 505[M+H]^+$ 。

[1005] 实施例 56

[1006] N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺

[1007]

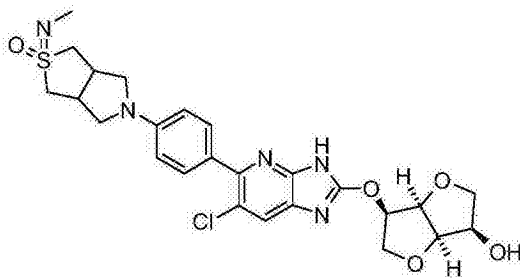


[1008] 标题化合物遵循类似于针对实施例 1 所述的操作自 N-(4-(6-氯-2-((3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-羟基六氢呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基氧基)-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)-S,S-二甲基-磺酰二亚胺制备。LC(方法 1): $t_R = 0.67\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 464[M+H]^+$ 。

[1009] 实施例 57

[1010] (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2 λ^6 -噻吩并[3,4-c]吡咯-5-基)]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇

[1011]



[1012] 标题化合物为通过在 50°C 用甲苯中的三氟乙酸处理自 (3R, 3aR, 6R, 6aR)-6-{6-氯-5-[4-(2-甲基亚氨基-2-氧代基-六氢-2 λ^6 -噻吩并[3,4-c]吡咯-5-基)]-苯基}-3-(2-三甲基硅烷基-乙氧基-甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基氧基}-六氢-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-醇制备。LC(方法 4): $t_R = 0.71\text{min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 546[M+H]^+$ 。