

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102356085 A

(43) 申请公布日 2012. 02. 15

(21) 申请号 201080012640. 4

代理人 李进 庞立志

(22) 申请日 2010. 01. 15

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 513/04 (2006. 01)

2009-007536 2009. 01. 16 JP

A61K 31/499 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006. 01)

2011. 09. 15

A61P 43/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2010/050372 2010. 01. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02010/082612 JA 2010. 07. 22

(71) 申请人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 鱼户浩一 杉本雄一 内藤博之

宫崎理树 吉田佳右 青沼正志

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

权利要求书 3 页 说明书 89 页

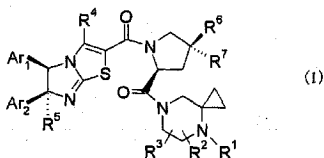
(54) 发明名称

具有脯氨酸环结构的咪唑并噻唑衍生物

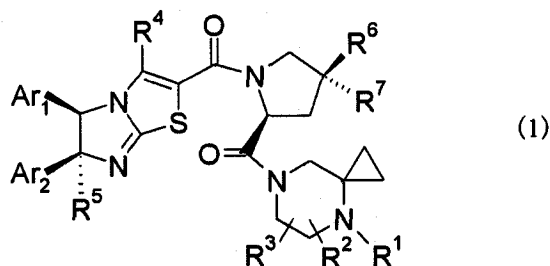
(57) 摘要

本发明提供了抑制 Mdm2 (鼠双微体 2) 蛋白和 p53 蛋白的相互作用并且展示出抗肿瘤活性的新颖化合物。本发明提供了抑制鼠双微体 2 (Mdm2) 蛋白和 p53 蛋白的相互作用, 并且展示出抗肿瘤活性的具有多种取代基的由下式 (1) 代表的咪唑并噻唑衍生物。其中式 (1) 中的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、Ar₁ 和 Ar₂ 分别具有如说明书中定义的共同

含义。



1. 通式 (1) 代表的化合物或其盐：



其中

Ar_1 代表苯基, 所述苯基可具有一个或多个选自卤素原子、氰基和 C_1-C_6 烷基的取代基；

Ar_2 代表：苯基, 所述苯基可具有一个或多个选自卤素原子、 C_1-C_6 烷基和氰基的取代基；或者吡啶基, 所述吡啶基可具有一个或多个选自卤素原子、 C_1-C_6 烷基和氰基的取代基；

R^1 代表： C_1-C_6 烷基, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基； C_1-C_6 烷酰基, 所述 C_1-C_6 烷酰基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基和氰基的取代基；氢原子或羟基；

R^2 和 R^3 各自独立地代表 C_1-C_6 烷基、羧基或氢原子, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基, 或者 R^2 和 R^3 可以一起形成氧代基, 或者 R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环；

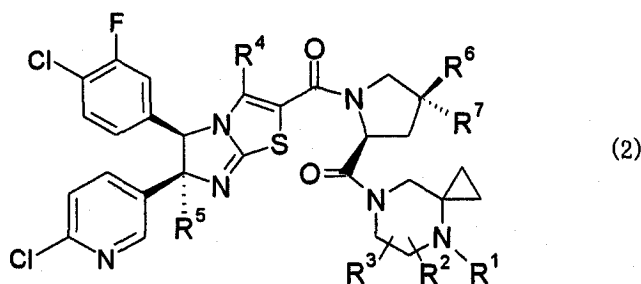
R^4 代表 C_1-C_6 烷基, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基；

R^5 代表 C_1-C_6 烷基, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基；

R^6 代表卤素原子或氢原子；和

R^7 代表卤素原子。

2. 通式 (2) 代表的化合物或其盐：



其中

R^1 代表： C_1-C_6 烷基, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基； C_1-C_6 烷酰基, 所述 C_1-C_6 烷酰基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基和氰基的取代基；氢原子或羟基；

R^2 和 R^3 各自独立地代表 C_1-C_6 烷基、羧基或氢原子, 所述 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基, 或者 R^2

和 R³ 可以一起形成氧代基,或者 R² 和 R³ 与 R² 和 R³ 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环;

R⁴ 代表 C₁-C₆ 烷基,所述 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基;

R⁵ 代表 C₁-C₆ 烷基,所述 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基;

R⁶ 代表卤素原子或氢原子;和

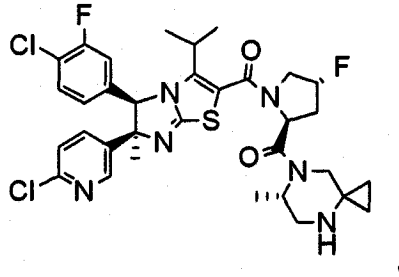
R⁷ 代表卤素原子。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物或其盐,其中 R¹ 是 C₁-C₆ 烷基、可被一个或多个卤素原子取代的 C₁-C₆ 烷酰基,或氢原子。

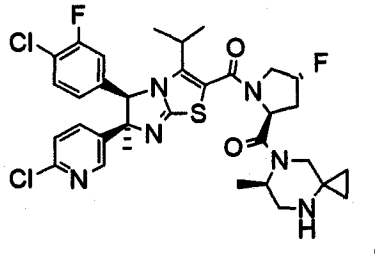
4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物或其盐,其中 R⁴ 是 C₁-C₆ 烷基。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物或其盐,其中 R⁵ 是 C₁-C₆ 烷基。

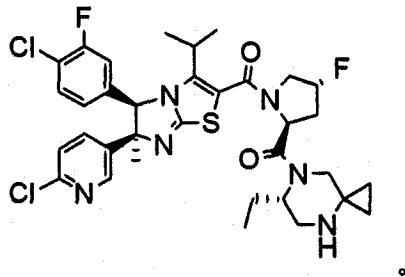
6. 由下式代表的化合物:



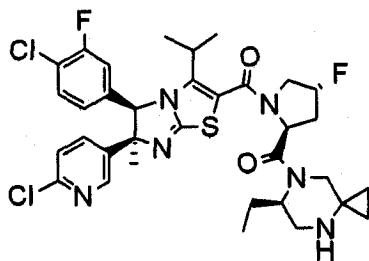
7. 由下式代表的化合物:



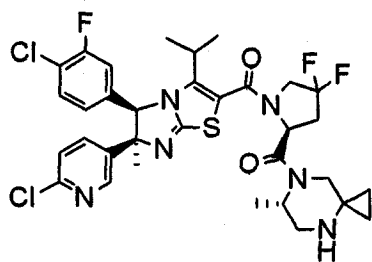
8. 由下式代表的化合物:



9. 由下式代表的化合物:



10. 由下式代表的化合物：



11. 包含根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐的 Mdm2 抑制剂。
12. 包含根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐的 p53-Mdm2 结合抑制剂。
13. 包含根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐作为活性成分的药物。
14. 包含根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐和药学可接受载体的药用组合物。
15. 根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐用于制造药物的用途。
16. 包含根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐作为活性成分的抗癌剂。
17. 治疗癌的方法,所述方法包括给予根据权利要求 1-10 任一项的化合物或其盐。
18. 根据权利要求 16 的抗癌剂,其中所述癌为选自以下的任意癌:肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞样白血病、恶性淋巴瘤、视网膜成神经细胞瘤、成神经细胞瘤和肉瘤。
19. 根据权利要求 17 的治疗癌的方法,其中所述癌为选自以下的任意癌:肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞样白血病、恶性淋巴瘤、视网膜成神经细胞瘤、成神经细胞瘤和肉瘤。

具有脯氨酸环结构的咪唑并噻唑衍生物

[技术领域]

[0001] 本发明涉及通过抑制鼠双微体 2(murine double minute 2, Mdm2) 而具有抗肿瘤活性的具有脯氨酸环结构的化合物或其盐。

[背景技术]

[0002] 已知 p53 是抑制细胞癌变的重要因子。p53 是转录因子,其响应于各种应激,诱导涉及细胞周期和细胞凋亡的基因的表达。认为 p53 通过其转录调节功能而抑制细胞癌变。实际上,在大约一半人癌症病例中观察到了 p53 基因的缺失或突变。

[0003] 同时,已知鼠双微体 2(Mdm2) (一种 E3 型泛素连接酶) 的过表达是有关细胞癌变的因素,所述细胞尽管在正常 p53 存在下也癌变。Mdm2 是通过 p53 诱导而表达的蛋白。Mdm2 通过介导 p53 的降解来负调节 p53, p53 的降解是通过与 p53 的转录活性结构域结合以降低 p53 的转录活性,将 p53 输出到核外,并且进一步作为抗 p53 的泛素化连接酶(ubiquitination ligase) 起作用而实现的。因此,认为在其中 Mdm2 过表达的细胞中,p53 的功能失活和降解被促进,导致癌变(非专利文献 1)。

[0004] 注意到 Mdm2 这样的功能,已经尝试了多种使用抑制 Mdm2 对 p53 功能的阻抑的物质作为抗肿瘤剂的候选物的很多方法。已经报道了靶向 Mdm2-p53 结合位点的 Mdm2 抑制剂的实例,其中包括两个位点被卤代苯取代的咪唑啉衍生物(例如,参见非专利文献 1 和 2 以及专利文献 1-8) 和两个位点被卤代苯取代的咪唑并噻唑衍生物(例如参见专利文献 9)。然而,没有报道已证实这些化合物实际上在临床实践中表现出效力。

[0005] [引用目录]

[0006] [专利文献]

[0007] [专利文献 1]W02003/51359

[0008] [专利文献 2]W02003/51360

[0009] [专利文献 3]W02005/3097

[0010] [专利文献 4]W02005/2575

[0011] [专利文献 5]W02005/110996

[0012] [专利文献 6]W02005/123691

[0013] [专利文献 7]W02007/63013

[0014] [专利文献 8]W02008/125487

[0015] [专利文献 9]W02008/072655

[0016] [非专利文献]

[0017] [非专利文献 1]Science,2004,303,844-848

[0018] [非专利文献 2]Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(美国国家科学学术进展),2006,103,1888-1893

[0019] [发明概述]

[0020] [本发明要解决的问题]

[0021] 本发明提供了新颖的 Mdm2 抑制化合物。此外,本发明提供了含有 Mdm2 抑制化合物的抗肿瘤剂。

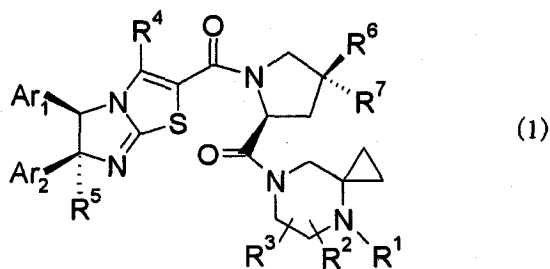
[0022] [解决问题的手段]

[0023] 作为广泛研究的结果,本发明人发现由以下通式 (1) 代表的结构的化合物或其盐具有有效的 Mdm2 抑制活性,并且完成了本发明。

[0024] 更具体地,本发明提供:

[0025] [1] 通式 (1) 代表的化合物或其盐:

[0026]



[0027] 其中

[0028] Ar₁ 代表苯基,该苯基可具有一个或多个选自卤素原子、氰基和 C₁-C₆ 烷基的取代基;

[0029] Ar₂ 代表:苯基,该苯基可具有一个或多个选自卤素原子、C₁-C₆ 烷基和氰基的取代基;或吡啶基,该吡啶基可具有一个或多个选自卤素原子、C₁-C₆ 烷基和氰基的取代基;

[0030] R¹ 代表:C₁-C₆ 烷基,该 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基;C₁-C₆ 烷酰基,该 C₁-C₆ 烷酰基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基和氰基的取代基;氢原子或羟基;

[0031] R² 和 R³ 各自独立地代表 C₁-C₆ 烷基、羧基或氢原子,该 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基,或者 R² 和 R³ 可以一起形成氧代基,或者 R² 和 R³ 与 R² 和 R³ 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环;

[0032] R⁴ 代表 C₁-C₆ 烷基,该 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基;

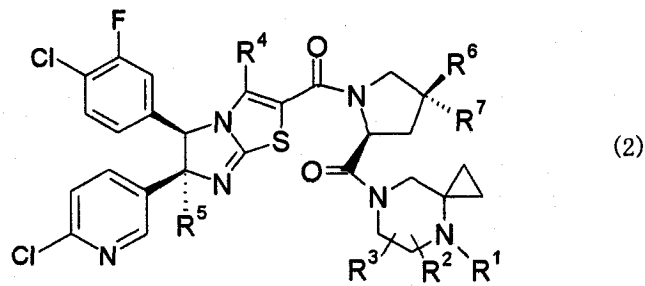
[0033] R⁵ 代表 C₁-C₆ 烷基,该 C₁-C₆ 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、C₁-C₆ 烷酰基和氰基的取代基;

[0034] R⁶ 代表卤素原子或氢原子;和

[0035] R⁷ 代表卤素原子。

[0036] [2] 通式 (2) 代表的化合物或其盐:

[0037]



[0038] 其中

[0039] R^1 代表： C_1-C_6 烷基，该 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基； C_1-C_6 烷酰基，该 C_1-C_6 烷酰基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基和氰基的取代基；氢原子或羟基；

[0040] R^2 和 R^3 各自独立地代表 C_1-C_6 烷基、羧基或氢原子，该 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基，或者 R^2 和 R^3 可以一起形成氧代基，或者 R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环；

[0041] R^4 代表 C_1-C_6 烷基，该 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基；

[0042] R^5 代表 C_1-C_6 烷基，该 C_1-C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1-C_6 烷酰基和氰基的取代基；

[0043] R^6 代表卤素原子或氢原子；和

[0044] R^7 代表卤素原子。

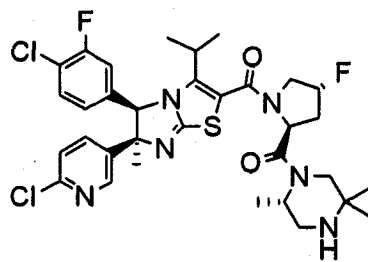
[0045] [3] 根据 [1] 或 [2] 的化合物或其盐，其中 R^1 是 C_1-C_6 烷基、可被一个或多个卤素原子取代的 C_1-C_6 烷酰基，或氢原子。

[0046] [4] 根据 [1]-[3] 中任一项的化合物或其盐，其中 R^4 是 C_1-C_6 烷基。

[0047] [5] 根据 [1]-[4] 中任一项的化合物或其盐，其中 R^5 是 C_1-C_6 烷基。

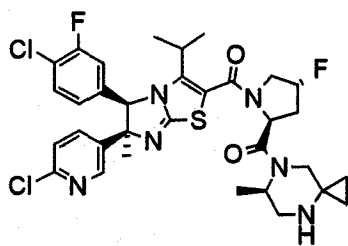
[0048] [6] 由下式代表的化合物：

[0049]



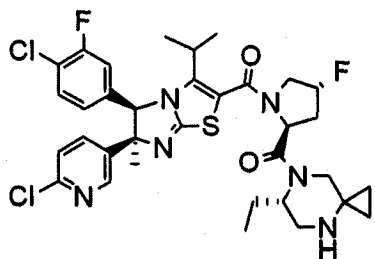
[0050] [7] 由下式代表的化合物：

[0051]



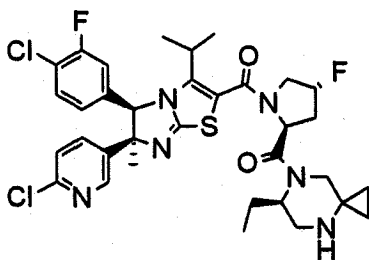
[0052] [8] 由下式代表的化合物：

[0053]



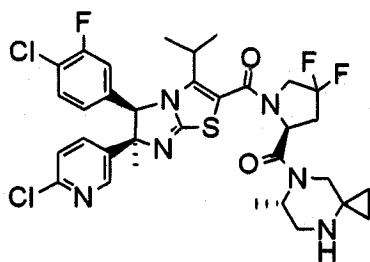
[0054] [9] 由下式代表的化合物：

[0055]



[0056] [10] 由下式代表的化合物：

[0057]



[0058] [11] 包含根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐的 Mdm2 抑制剂。

[0059] [12] 包含根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐的 p53-Mdm2 结合抑制剂。

[0060] [13] 包含根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐作为活性成分的药物。

[0061] [14] 包含根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐和药学可接受载体的药用组合物。

[0062] [15] 根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐用于制造药物的用途。

[0063] [16] 包含根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐作为活性成分的抗癌剂。

[0064] [17] 治疗癌的方法,所述方法包括给予根据 [1]-[10] 中任一项的化合物或其盐。

[0065] [18] 根据 [16] 的抗癌剂,其中所述癌为选自以下的任意癌:肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞样白血病、恶性淋巴瘤、视网膜成神经细胞瘤、成神经细胞瘤和肉瘤。

[0066] [19] 根据 [17] 治疗癌的方法,其中所述癌为选自以下的任意癌:肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞样白血病、恶性淋巴瘤、视网膜成神经细胞瘤、成神经细胞瘤和肉瘤。

[0067] [本发明的优点]

[0068] 本发明提供由上式 (1) 代表的新颖的咪唑并噻唑衍生物,其具有 Mdm2 抑制活性。这样的新颖的化合物可作为抗肿瘤剂有用。

[0069] [实施方案描述]

[0070] 在本发明中,“Mdm2”是指由鼠双微体 2 基因编码的蛋白。“Mdm2”包括由全长 Mdm2 基因编码的 Mdm2 蛋白、由突变的 Mdm2 基因(包括缺失突变体、取代突变体和添加突变体)编码的 Mdm2 蛋白等。在本发明中,“Mdm2”还包括源自不同动物种类的同源物例如人 Mdm2 同源物(HDM2)。

[0071] 在本发明中,“p53”是指由 p53 基因编码的蛋白。“p53”是指由全长 p53 基因编码的蛋白或者具有突变(包括通过缺失、取代和添加而导致的突变)但是保持正常功能的 p53 蛋白。

[0072] 在本发明中,“Mdm2 抑制剂”是指通过作用于 Mdm2 或 p53 或者作用于 Mdm2 和 p53 二者来恢复被 Mdm2 阻抑的 p53 功能的因子。p53 功能没有特别限制,只要它们是 p53 通常所具有的功能即可。其实例包括通过诱导涉及细胞周期或细胞凋亡的基因表达来抑制细胞癌变。Mdm2 抑制剂的实例包括抑制 Mdm2 与 p53 结合的因子(在下文中称为 p53-Mdm2 结合抑制剂)或抑制通过 Mdm2 的 p53 泛素化的因子(在下文中称为 Mdm2 泛素连接酶抑制剂)。

[0073] 在本发明中,“p53 转录活性的阻抑的抑制剂”是指恢复被 Mdm2 阻抑的 p53 作为转录因子的功能的因子。

[0074] 在本发明中,“p53 降解抑制剂”是指通过抑制 Mdm2 对 p53 泛素化来抑制 p53 在蛋白酶体中降解的因子。

[0075] 在本发明中,术语“肿瘤”和“癌症(癌)”是可交换地使用的。此外,在本发明中,肿瘤、恶性肿瘤、癌症、恶性新生瘤、癌瘤、肉瘤等可以统称为“肿瘤”或“癌症(癌)”。

[0076] 在本发明中,“C₁-C₆ 烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链、支链或环状烷基。“C₁-C₆ 烷基”的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、叔丁基、环丁基、环戊基和环己基。

[0077] 在本发明中,“C₁-C₆ 烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直链、支链或环状烷基的烷氧基。“C₁-C₆ 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和环戊氧基。

[0078] “C₁-C₆ 烷酰基”是指具有 1-6 个碳原子的直链、支链或环状烷基的烷酰基。“C₁-C₆ 烷酰基”的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基和甲基丙酰基。

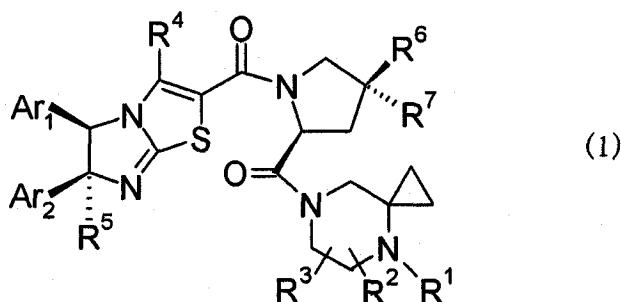
[0079] “卤素原子”的实例包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

[0080] 除非另有指定,“氧代基”指由“=O”代表的基团。

[0081] 下文将解释式 (1) 中的每个取代基。

[0082] 在以下通式 (1) 中,

[0083]



[0084] R^1 代表： C_1 - C_6 烷基，其可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1 - C_6 烷酰基和氰基的取代基； C_1 - C_6 烷酰基，其可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基和氰基的取代基；氢原子或羟基。

[0085] 这里，所述“可具有一个或多个取代基的 C_1 - C_6 烷基”和“可具有一个或多个取代基的 C_1 - C_6 烷酰基”优选具有 0-3 个取代基。取代基优选卤素原子、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1 - C_6 烷酰基或氰基。取代基更优选卤素原子、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0086] “可具有一个或多个取代基的 C_1 - C_6 烷基”更优选未取代的 C_1 - C_6 烷基或具有一个或多个卤素原子、羟基、或 C_1 - C_6 烷氧基作为取代基的 C_1 - C_6 烷基，并更优选未取代的 C_1 - C_6 烷基或具有 1-3 个氟原子作为取代基的 C_1 - C_6 烷基。

[0087] “可具有一个或多个取代基的 C_1 - C_6 烷酰基”优选未取代的 C_1 - C_6 烷酰基或具有 1-3 个卤素原子作为取代基的 C_1 - C_6 烷酰基，尤其优选甲酰基、乙酰基或三氟甲基羰基。

[0088] R^1 优选未取代的 C_1 - C_6 烷基或用卤素原子取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的 C_1 - C_6 烷酰基或用卤素原子取代的 C_1 - C_6 烷酰基或氢原子。

[0089] R^2 和 R^3 各自独立地代表 C_1 - C_6 烷基、羧基、或氢原子，该 C_1 - C_6 烷基可具有一个或多个选自卤素原子、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、氨基甲酰基、氨基、 C_1 - C_6 烷酰基和氰基的取代基，或者 R^2 和 R^3 可以一起形成氧代基，或者 R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环。

[0090] 这里，“可具有一个或多个取代基的 C_1 - C_6 烷基”具有和上述 R^1 中相同的定义和同样优选的实例。

[0091] 当 R^2 和 R^3 二者分别为羧基或 R^2 和 R^3 中的一个为羧基时，其中该羧基被酯化或酰胺化的化合物也包含在本发明范围内。其实例包括其中羧基被乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲氨基甲基酯化、新戊酰基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酰胺化或甲基酰胺化的化合物。

[0092] 术语“ R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 分别结合的碳原子一起可以形成 3-5 元的螺形式或缩合形式的饱和烃环”指：当 R^2 和 R^3 是结合到相同碳原子的取代基时， R^2 和 R^3 可以结合形成 3-5 元的螺形式的饱和烃环；或者当 R^2 和 R^3 结合到不同的碳原子时， R^2 和 R^3 可以结合形成 3-5 元的缩合形式的饱和烃环。“3-5 元的饱和烃环”的实例包括环丙烷环、环丁烷环和环戊烷环。

[0093] 优选地， R^2 和 R^3 各自独立为氢原子、可具有取代基的 C_1 - C_6 烷基或羧基。取代在 C_1 - C_6 烷基上的取代基优选氟原子或羟基。更优选， R^2 和 R^3 各自为氢原子，或者 R^2 和 R^3 中的一个为氢原子且另一个部分是甲基或乙基，或者 R^2 和 R^3 是结合到相同的碳原子的 C_1 - C_6

烷基,与它们结合的碳原子一起形成螺形式的 3-4 元的饱和烃环。 R^2 和 R^3 二者是优选在哌嗪环上的 6 位上的取代基。

[0094] R^4 代表可具有一个或多个取代基的 C_1-C_6 烷基。这里,“可具有一个或多个取代基的 C_1-C_6 烷基”如同上述 R^1 中的定义。

[0095] R^4 优选为未取代的 C_1-C_6 烷基,更优选未取代的 C_1-C_3 烷基,并更优选异丙基。

[0096] R^5 代表可具有一个或多个取代基的 C_1-C_6 烷基。这里,“可具有一个或多个取代基的 C_1-C_6 烷基”如同上述 R^1 中的定义。

[0097] R^5 优选未取代的 C_1-C_6 烷基,更优选未取代的 C_1-C_3 烷基,并更优选甲基或乙基。

[0098] R^6 代表卤素原子或氢原子。 R^6 优选为氟原子、氯原子、溴原子或氢原子,更优选氟原子或氢原子。

[0099] R^7 代表卤素原子。 R^7 优选为氟原子、氯原子或者溴原子,更优选氟原子。

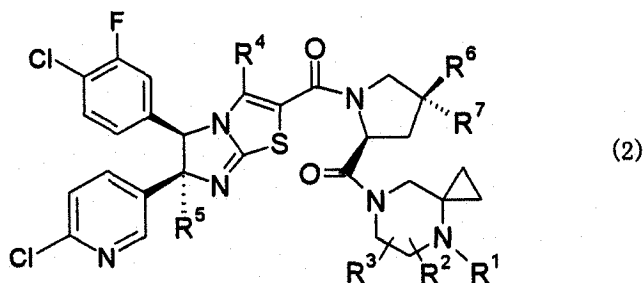
[0100] Ar_1 代表可具有一个或多个取代基的苯基。 Ar_1 优选具有 1-3 个 C_1-C_6 烷基、氰基或卤素原子作为取代基的苯基,更优选具有 1-3 个卤素原子作为取代基的苯基。取代基可以位于任何位置。更优选的情况下, Ar_1 是 4-氯苯基或 3-氟-4-氯苯基。

[0101] Ar_2 代表可具有一个或多个取代基的苯基或可具有一个或多个取代基的吡啶基。 Ar_2 优选为具有 1-3 个卤素原子、 C_1-C_6 烷基或氰基作为取代基的苯基,或者具有 1-3 个卤素原子、 C_1-C_6 烷基或氰基作为取代基的吡啶基。取代基可以位于任何位置。更优选, Ar_2 是 4-氯苯基或 6-氯吡啶-3-基基团。

[0102] Ar_1 和 Ar_2 在咪唑并噻唑母核中的绝对构型优选各自为 5R 和 6S。

[0103] 此外,本发明由式 (1) 代表的化合物优选为以下通式 (2) 代表的化合物:

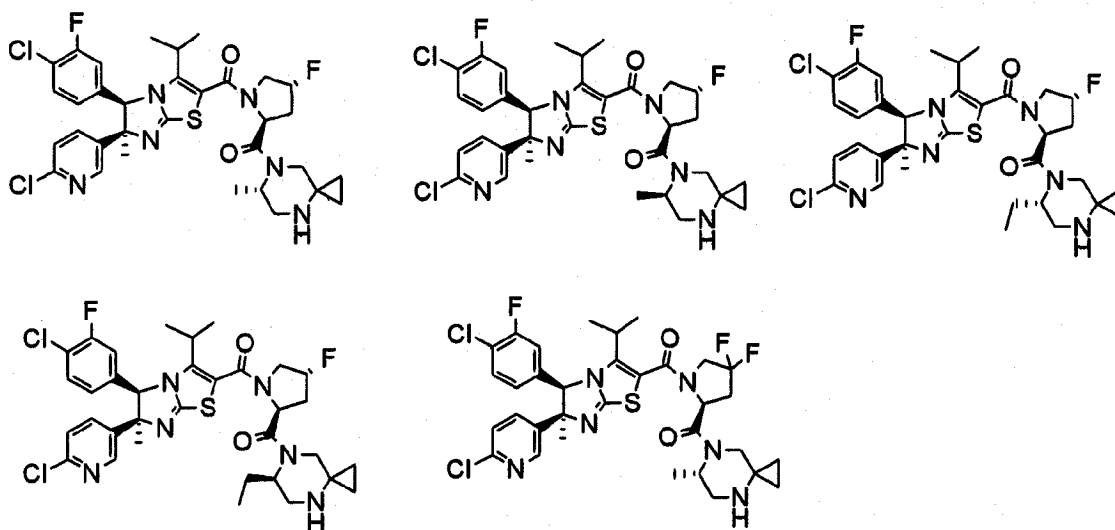
[0104]



[0105] 这里, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的定义、实例和优选的实例与通式 (1) 中描述的相同。

[0106] 此外,本发明的化合物优选为选自以下的化合物之一:

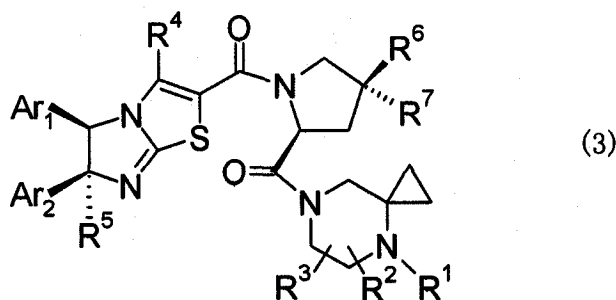
[0107]



[0108] 本发明中由式 (1) 代表的化合物可具有因为非对称碳原子的立体异构体或旋光异构体, 并且所有这些立体异构体、旋光异构体和它们的混合物都包括在本发明内。

[0109] 在本发明的一个实施方案中, 优选具有由式 (3) 代表的绝对构型的化合物:

[0110]



[0111] 其中 Ar_1 、 Ar_2 、 R^1 - R^7 具有与上述相同的定义。

[0112] 此外, 式 (1) 的化合物优选在下文中的任何一个实例和 / 或表 1-12 中描述的化合物、盐或其水合物。

[0113] 当有碱性的基团如氨基时, 如需要, 本发明中由式 (1) 代表的化合物可以形成药学可接受的盐。这样的盐的实例可包括: 氢卤化物, 如盐酸化物和氢碘化物; 无机酸盐如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐; 低级烷烃磺酸盐如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐; 芳基磺酸盐如苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐; 有机酸盐如甲酸、乙酸、苹果酸、延胡索酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐; 和氨基酸盐, 如鸟氨酸盐、谷氨酸盐、和天冬氨酸盐。优选氢卤化物和有机酸盐。

[0114] 当具有酸性基团如羧基时, 本发明由通式 (1) 代表的化合物通常可以形成碱性加成盐。药学可接受的盐的实例可包括: 碱金属盐如钠盐、钾盐和锂盐; 碱土金属盐如钙盐和镁盐; 无机盐如铵盐; 和有机胺盐如二苄胺盐、吗啉盐、苄基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二乙胺盐、三乙胺盐、环己胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄乙烯二胺盐、二乙醇胺盐、N-苄基-N-(2-苄基乙氧基)胺盐、哌嗪盐、四甲铵盐和三(羟甲基)氨基甲烷盐。

[0115] 本发明由通式 (1) 代表的化合物或其盐可以游离或溶剂化物的形式存在。本发明由通式 (1) 代表的化合物或其盐可以水合物的形式 (69 例如通过吸收空气中的水分) 存在。只要其为药学可接受的, 溶剂化物没有特别限制。具体来说, 溶剂化物优选水合物、乙醇溶剂化物等。另外, 当包含氮原子时, 本发明由通式 (1) 代表的化合物可以是 N-氧化物形式。这些溶剂化物或 N-氧化物形式也包含在本发明内。

[0116] 取决于取代基的类型或组合, 本发明由通式 (1) 代表的化合物可能有各种异构体, 如几何异构体 (例如, “顺”和“反”形式)、互变异构体和旋光异构体 (例如, 右旋和左旋形式)。本发明的化合物也包括所有这些异构体、立体异构体和这些异构体和立体异构体以任意比例的混合物, 除非另有指定。

[0117] 本发明由通式 (1) 代表的化合物可以包含非天然比例的同位素作为一个或多个组成原子。同位素的实例包括氘 (^2H)、氚 (^3H), 碘-125 (^{125}I), 和碳-14 (^{14}C)。这些化合物是有用的治疗或预防剂、研究试剂 (例如, 试验试剂) 和诊断剂 (例如, 体内诊断显像剂)。无论存在放射性与否, 由通式 (1) 代表的化合物的所有同位素的变体也包括在本发明的范围内。

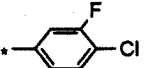
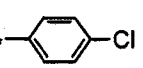
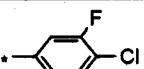
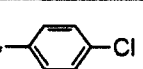
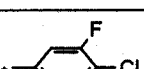
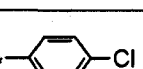
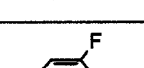

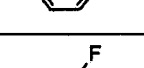

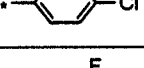
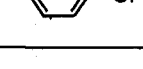
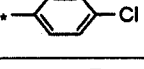
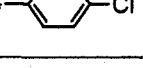
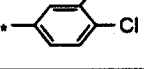
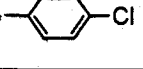
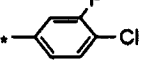
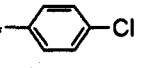
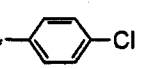
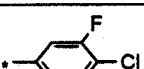
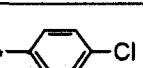
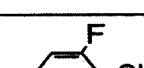
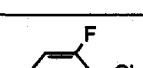
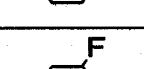
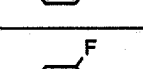
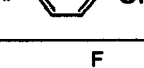
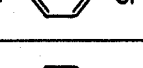
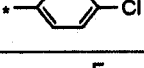
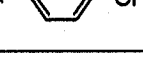
[0118] 此外, 本发明还包括在体内生理条件下由于酶、胃酸等诱导的反应而转化为作为本发明的药用组合物的活性成分的化合物 (1) 的化合物, 即通过酶促氧化、还原、水解等转化成化合物 (1) 的化合物, 或者通过胃酸等诱导的水解转化成化合物 (1) 的“药学上可接受的前体药物化合物”。

[0119] 前体药物的实例可以包括: 其中化合物 (1) 中的氨基被酰化、烷基化或磷酸化的化合物 (例如, 其中氨基被二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧羰基化、四氢吡喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰基氧基甲基化 (pivaloyloxymethylated) 或叔丁基化的化合物); 其中化合物 (1) 的羟基被酰化、烷基化磷酸化或硼酸化的化合物 (例如其中羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化的化合物); 和其中化合物 (1) 的羧基被酯化或酰胺化的化合物 (例如其中羧基被乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酰胺化或甲基酰胺化的化合物)。

[0120] 本发明的化合物的前体药物可以根据本领域已知方法从化合物 (1) 制备。此外, 本发明的化合物的前体药物也包括在生理条件下转化为化合物 (1) 的那些化合物, 如 “Development of Pharmaceutical Products (药物产品发展)”, 第 7 卷, Molecule Design, 163-198 页, Hirokawa-Shoten Ltd. (1990) 中所描述。

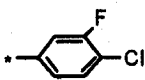

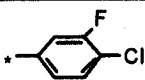

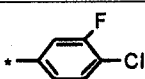

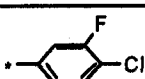

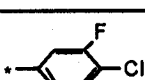

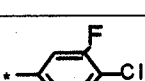
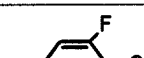
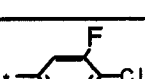

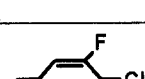

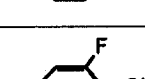

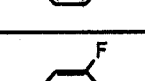

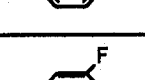
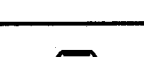
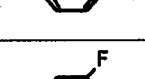

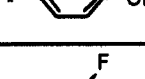

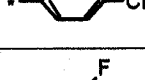

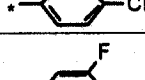

[0121] 本发明由通式 (1) 代表的化合物的具体实例可以包括描述于例如下列化合物表 1-12 中的化合物。这些化合物可以根据后面描述的 [制备方法 1]-[制备方法 4] 或描述于实施例中的方法合成。在表中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 Ar_1 和 Ar_2 指由下列通式 (1a) 代表的基团。

[0122]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
1	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
2	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
3	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
4	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
5	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
6	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
7	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
8	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
9	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
10	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
11	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
12	H	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
13	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
14	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

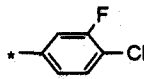

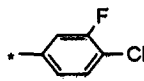

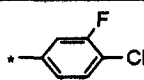

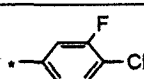

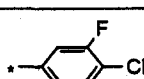

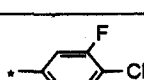
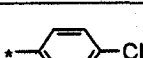
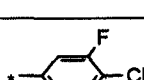

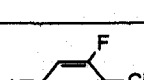

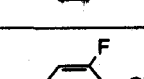

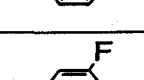
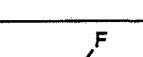
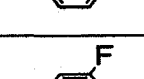
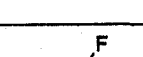
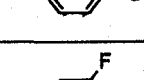
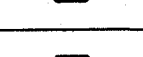
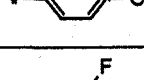

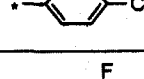
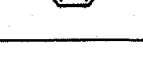
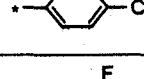
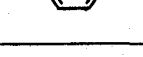
[0125] [表 2]

[0126]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
16	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
17	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
18	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
19	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
20	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
21	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
22	CH ₃	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
23	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
24	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
25	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
26	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
27	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
28	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
29	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
30	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

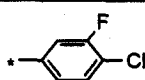
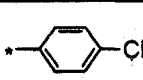
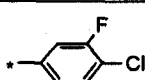
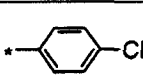
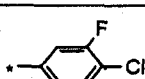
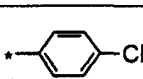
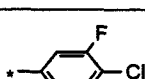
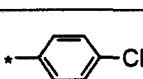
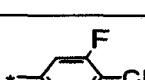
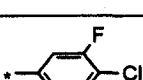
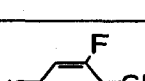
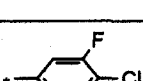
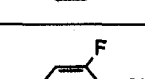
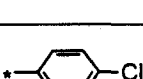
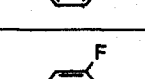

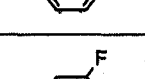

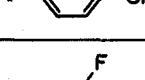

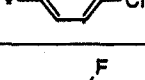
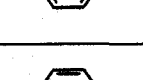
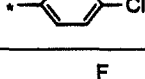

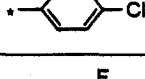
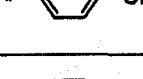
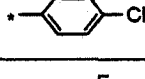

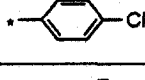
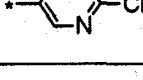
[0127] [表 3]

[0128]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
31	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
32	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
33	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
34	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
35	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
36	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
37	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
38	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
39	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
40	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
41	H	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
42	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
43	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
44	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
45	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[0129] [表 4]

[0130]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
46	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
47	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
48	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
49	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
50	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
51	CH ₃	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
52	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
53	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
54	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
55	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
56	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
57	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
58	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
59	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
60	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

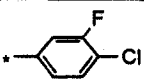
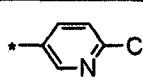
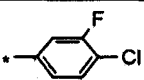
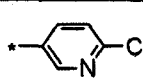
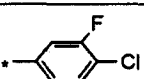
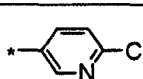
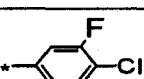
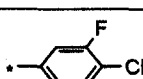
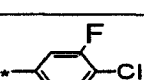
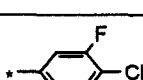
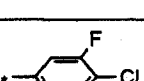
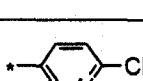
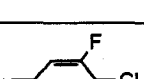
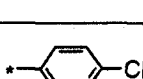
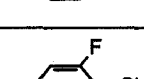
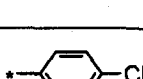
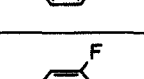

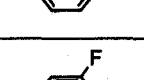

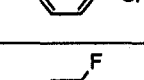
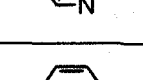
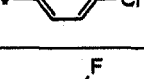
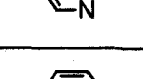
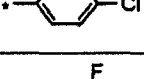
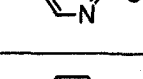
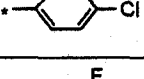
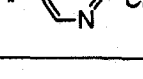
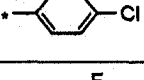
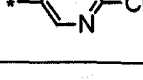
[0131] [表 5]

[0132]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
61	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
62	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
63	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
64	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
65	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
66	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
67	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
68	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
69	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
70	H	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
71	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
72	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
73	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
74	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
75	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

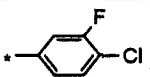
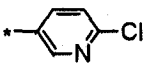
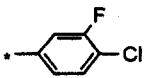
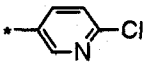
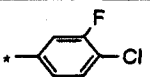
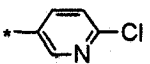
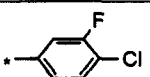
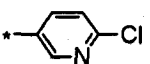
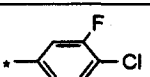
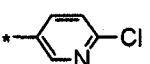
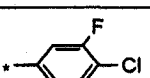
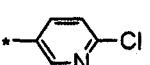
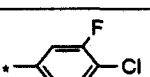
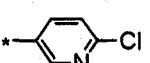
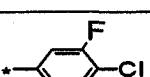
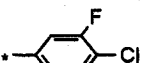
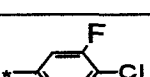
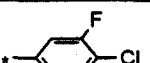
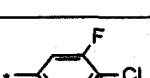
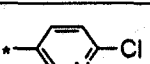

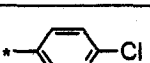

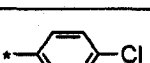
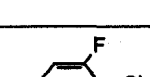
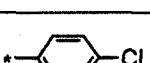
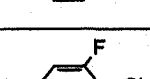
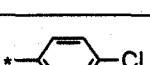
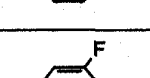
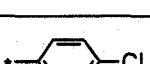
[0133] [表 6]

[0134]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
76	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
77	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
78	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
79	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
80	CH ₃	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
81	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
82	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
83	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
84	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
85	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
86	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
87	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
88	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
89	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
90	H	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[0135] [表 7]

[0136]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
91	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
92	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
93	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
94	H	CH ₂ OH	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
95	H	CO ₂ H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
96	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
97	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
98	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
99	H	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
100	CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
101	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
102	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
103	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
104	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
105	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[0137] [表 8]

[0138]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
106	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
107	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
108	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
109	CH ₃	环丁基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
110	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
111	CHO	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
112	CHO	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
113	COCH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
114	COCH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
115	COCF ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
116	COCF ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
117	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
118	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
119	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
120	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

[0139] [表 9]

[0140]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
121	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
122	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
123	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
124	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
125	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
126	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
127	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
128	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
129	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
130	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
131	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
132	H	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
133	H	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
134	H	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
135	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[0141] [表 10]

[0142]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
136	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
137	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
138	CH ₃	CH ₂ F	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
139	CH ₃	CHF ₂	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
140	CH ₃	环丙基		CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
141	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
142	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
143	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
144	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
145	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
146	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
147	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
148	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
149	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
150	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		







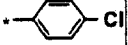

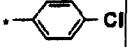



[0143] [表 11]

[0144]

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
151	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
152	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
153	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
154	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
155	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
156	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
157	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
158	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
159	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		
160	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	F	F		

[0145] [表 12]

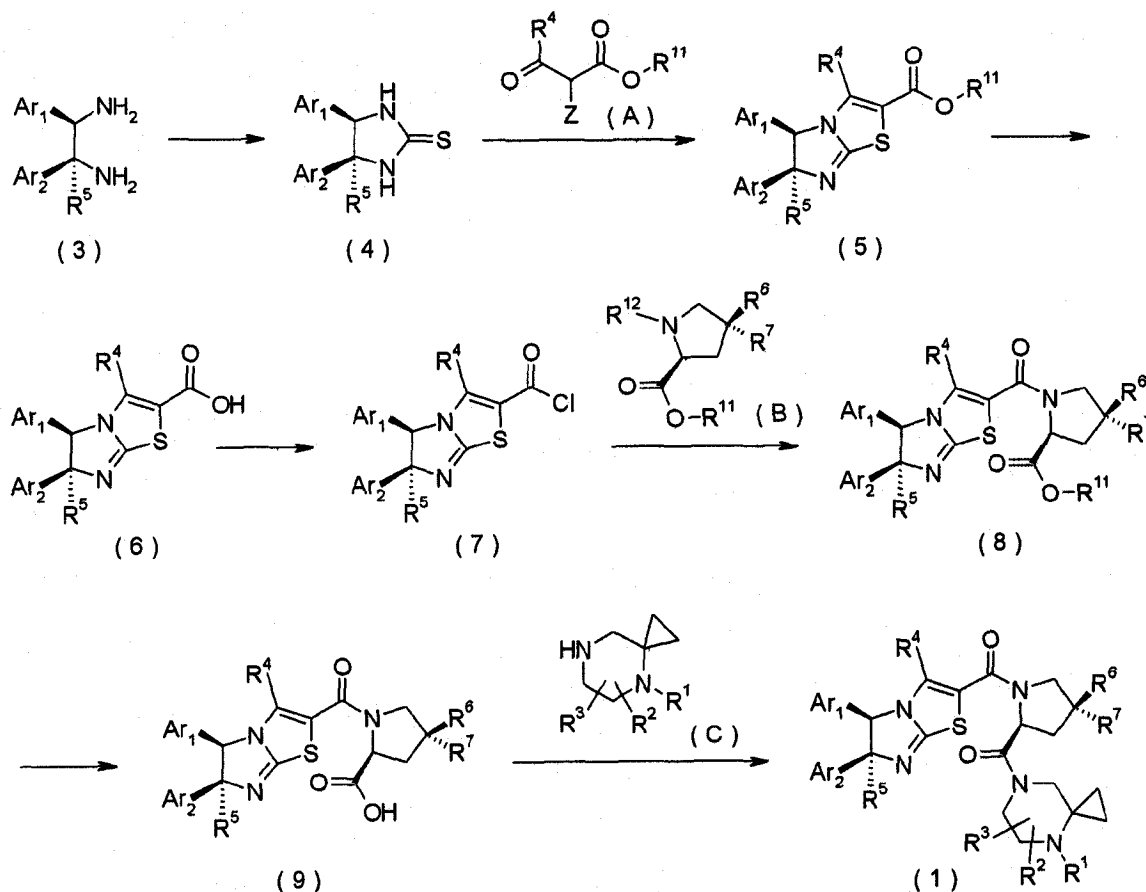
[0146]

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Ar ₁	Ar ₂
161	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
162	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
163	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
164	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
165	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		
166	H	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	F		

[0147] 接着,将解释制备由通式(1)代表的化合物的代表性方法。本发明的化合物可以通过各种制备方法制备,下列制备方法是说明性的,并且不应以任何限制性的方式去解释。如下显示的反应必要时可以通过用保护基团保护取代基进行,且保护基团的类型没有特别限制。

[0148] [制备方法 1]

[0149]



[0150] 其中 Z 指卤素原子,如氯原子或溴原子; R^{11} 指羧基的保护基团; R^{12} 指氨基的保护基团。应当指出的是反应步骤过程中,这些“保护基团”可以相同或不同,只要它们是“保护基团”。 Ar_1 、 Ar_2 和 R^1 - R^7 具有与上述相同的定义。

[0151] 羧基的保护基团的实例包括取代或未取代的烷基或芳烷基如甲基、乙基、叔丁基和苄基。

[0152] 化合物 (4) 的合成

[0153] 化合物 (4) 可以通过将上述具有位置构型 (positional configuration) 的旋光活性二胺化合物 (3) 和二硫化碳或 1,1'-硫代羰基二咪唑反应得到。这里,用于反应中的溶剂没有特别限制,其实例包括乙醇、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、甲苯和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂沸点的范围内,优选在从室温附近到 100°C 的范围内。

[0154] 化合物 (5) 的合成

[0155] 化合物 (5) 可以通过使化合物 (4) 和化合物 (A) 反应得到。这里,用于反应中的溶剂没有特别限制,其实例包括乙醇、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二甲基甲酰胺、氯仿、甲苯和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂沸点的范围内,优选在从室温附近到 100°C 的范围内。

[0156] 化合物 (6) 的合成。

[0157] 该步骤是用于对 R^{11} 脱保护。虽然脱保护反应条件取决于 R^{11} 的类型而不同, R^{11} 可

通过水解而脱保护。当 R¹¹ 是甲基、乙基、苄基等时,化合物 (6) 可以通过将化合物 (5) 用碱 (例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂或叔丁醇钾) 或盐酸、对-甲苯磺酸等处理而获得。这里,用于反应中的溶剂的实例包括甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、二噁烷、和它们的混合溶剂。然而,优选可与水以任意比例混合的有机溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂沸点的范围内,优选在室温附近到 100°C 的范围内。当 R¹¹ 是叔丁基等时,化合物 (5) 优选用三氟乙酸或盐酸等处理。这里,用于反应中的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿和它们的混合溶剂。反应温度通常是在 -78 到 100°C 或溶剂沸点的范围内,优选从 -20°C 到室温附近的范围内。

[0158] 化合物 (7) 的合成

[0159] 可以使化合物 (6) 和酸性卤化试剂如亚硫酸氯、草酰氯、三氯化磷或 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺反应而获得。这里,用于本反应的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿、甲苯,和它们的混合溶剂。或者,反应可以在溶剂不存在的情况下进行。反应温度通常是在 -78 到 100°C 或溶剂的沸点的范围内,优选从 0°C -100°C 的范围内。

[0160] 化合物 (8) 的合成

[0161] 可以通过使化合物 (7) 在碱的存在下与化合物 (B) 反应而获得。使用的碱的实例可以包括有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、吡啶和 2,6-二甲氨基吡啶和二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯,和无机碱如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。这里,用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙酸乙酯、甲苯和它们的混合溶剂。但是,优选干燥溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂的沸点的范围内,优选 -10°C 到室温附近的范围。此外,在另一方法中,可以通过使化合物 (6) 在缩合剂存在下与化合物 (B) 反应而获得化合物 (8)。这里,使用的缩合剂的实例可包括 N,N'-二环己基碳二亚胺和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺。用于本反应的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂的沸点的范围内,优选 0-50°C 的范围。另外,必要时,可添加碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉或 4-二甲氨基吡啶。此外,可添加 1-羟基苯并三唑、N-羟基琥珀酰亚胺等作为反应加速剂。

[0162] 化合物 (9) 的合成

[0163] 化合物 (9) 可以通过在制备以上化合物 (6) 的方法中所用的反应条件下进行脱保护而获得。

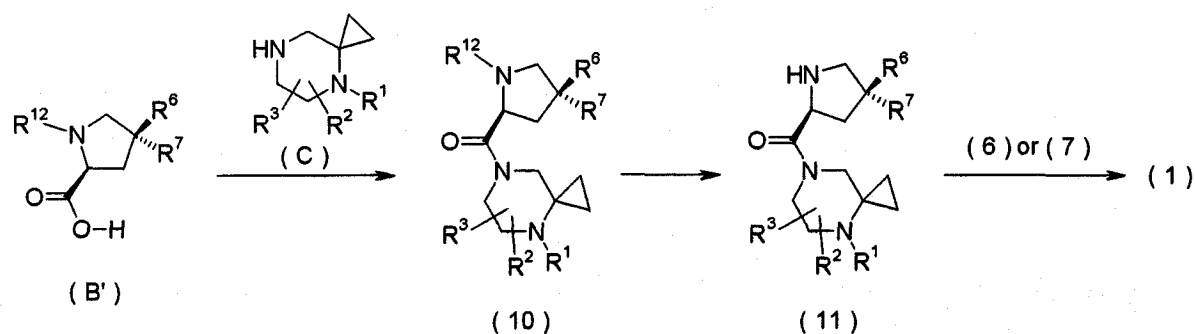
[0164] 化合物 (1) 的合成

[0165] 可在上述利用缩合剂制备化合物 (8) 的另一方法的反应条件下,将化合物 (9) 和化合物 (C) 反应获得化合物 (1)。此外,在另一方法中,可以通过在碱的存在下,使化合物 (9) 和化合物 (C) 与酸性卤化试剂如 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺反应而获得化合物 (1)。这里,所用的碱的实例可包括有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺、4-二甲氨基吡啶、N-甲基吗啉、吡啶、2,6-二甲氨基吡啶和二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯和无机碱如碳酸钾、碳酸钠和碳酸氢钠。用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿、甲苯和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或溶剂的沸点的范围,优选 -20-50°C 的范围。

[0166] 本发明的化合物 (1) 也可以也通过下列方法制备。

[0167] [制备方法 2]

[0168]



[0169] 其中 R¹² 指氨基的保护基团；R¹-R³、R⁶ 和 R⁷ 具有以上定义的相同的含义。

[0170] 氨基保护基团的实例包括苄氧羰基、叔丁氧羰基和苄基。

[0171] 化合物 (10) 的合成

[0172] 可在根据以上制备方法 1 制备化合物 (1) (用化合物 (C) 酰胺化化合物 (9)) 的方法中的反应条件下,用化合物 (B') 和化合物 (C) 反应获得化合物 (10)。

[0173] 化合物 (11) 的合成

[0174] 脱保护反应条件取决于 R¹² 的类型而不同。合成可在本领域中通常所用的反应条件下进行。当 R¹² 是苄氧羰基或苄基等时,脱保护可通过在氢气气氛下或在氢源(如甲酸铵)的存在下,添加还原催化剂(如钯碳)和使化合物 (10) 反应而进行。这里,用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括醇类(如甲醇和乙醇)、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、水和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100℃ 或是溶剂的沸点的范围内,优选从 0℃ 到室温附近的范围。此外,当 R¹² 是叔丁氧羰基等时,脱保护可以通过用三氟乙酸或盐酸等处理化合物 (10) 而进行。这里,用于反应的反应溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇、水和它们的混合溶剂。反应温度通常在 -78 到 100℃ 或是溶剂的沸点的范围内,优选从 0℃ 到室温附近的范围内。

[0175] 化合物 (1) 的合成

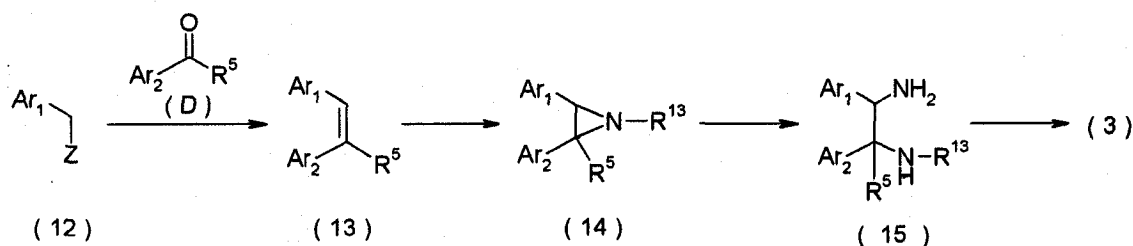
[0176] 化合物 (1) 可以在根据上述制备方法 1 用于制备化合物 (8) (用化合物 (6) 或化合物 (7) 酰胺化化合物 (B)) 的方法中的反应条件下,从化合物 (11) 和化合物 (6) 或化合物 (7) 而获得。

[0177] 当本发明的化合物 (1) 中 R¹ 是常用作保护基团的叔-丁氧羰基、苄氧羰基或三氟乙酰基等时,可在根据上述制备方法 2 用于生产化合物 (11) (化合物 (10) 中 R¹² 的脱保护) 的方法的反应条件下,或通过在甲醇或乙醇和水的混合溶剂中,用碱如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾处理,获得其中 R¹ 是氢原子的化合物 (1)。此外,当 R¹ 是氢原子时,可以用传统的有机化学方法将其转换成定义的取代基。例如,可以在醛衍生物存在下,通过用还原剂如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠处理,转换 R¹ 为烷基等。此外,可通过在碱如三乙胺的存在下,与酰基氯衍生物反应,将 R¹ 转换为烷酰基或烷基磺酰基。

[0178] 起始材料化合物 (3) 可根据文献 (Synlett, 1998, 623 或 US2005/26916) 中描述的方法合成。此外,化合物 (3) 也可以通过下列方法合成。

[0179] [制备方法 3]

[0180]



[0181] 其中 Z 指卤素原子如氯原子或溴原子； R^{13} 指三氯乙基氧基磺酰基、对甲苯磺酰基等；且 Ar_1 、 Ar_2 和 R^5 具有与上述相同的含义。

[0182] 化合物 (13) 的合成

[0183] 化合物 (13) 可通过用碱如（烷基锂、二异丙基氨基锂、双（三甲基甲硅烷基）氨基锂、氢氧化钠或叔丁醇钾）处理由化合物 (12) 和有机磷化合物（如三苯基膦或亚磷酸三乙酯）的反应获得的磷盐或磷酸酯，然后将得到的产物与化合物 (D) 反应获得。这里，用于本反应的溶剂没有特别限制，其实例包括乙醚、四氢呋喃、甲苯、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷以及它们的混合溶剂。但优选干燥的溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或是溶剂的沸点的范围内，优选从 -78°C 到室温的范围内。

[0184] 化合物 (14) 的合成

[0185] 化合物 (14) 可以通过报道于各种文献（例如 Tetrahedron Lett., 2005, 46 4031；J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 136672；J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7707；Synlett, 2004, 525；和日本专利公开号 2000-72743）的合成方法合成。例如，可以通过在铑催化剂存在下，添加氧化剂（如乙酸亚碘酰苯）和碱（如氧化镁）后，将化合物 (13) 与烷氧基磺酰胺衍生物或芳基磺酰胺衍生物反应，获得化合物 (14)。这里，用于本反应的溶剂没有特别限制，其实例包括乙醚、四氢呋喃、甲苯、乙腈以及它们的混合溶剂。但优选干燥的溶剂。反应温度通常在 -78 到 100°C 或是溶剂的沸点的范围内，优选 -20 – 80°C 的范围内。

[0186] 化合物 (15) 的合成

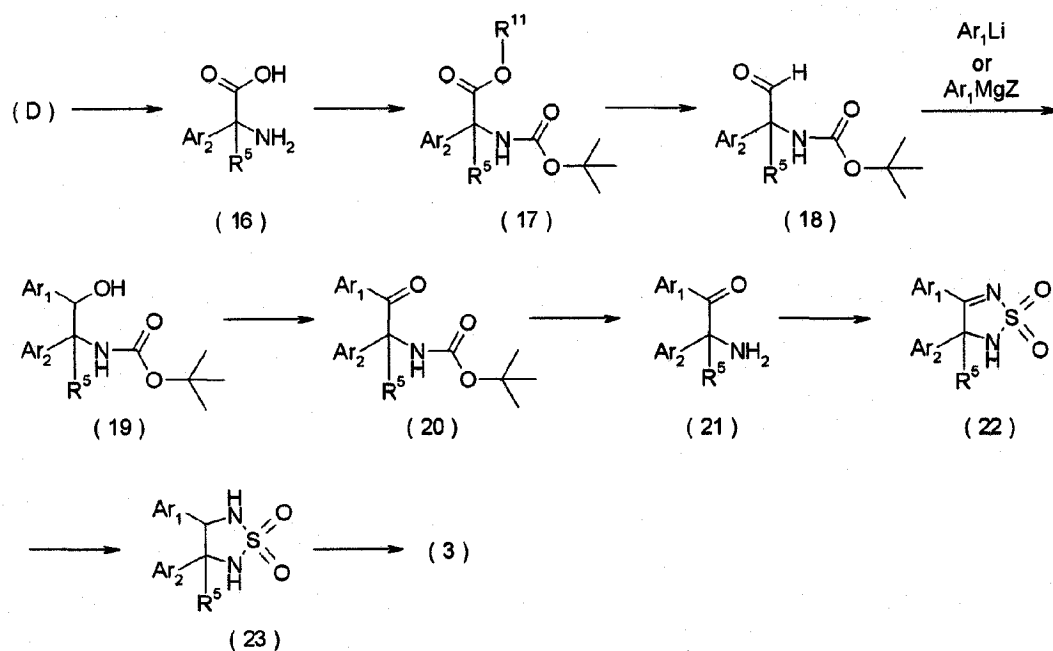
[0187] 化合物 (15) 可以用氨水处理化合物 (14) 得到。这里，用于本反应的溶剂没有特别限制，其实例包括甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、二噁烷和它们的混合溶剂。然而，优选可与水以任意比例混合的有机溶剂。反应温度通常在从 -78 至 100°C 或溶剂的沸点的范围内，优选从室温到 80°C 的范围内。

[0188] 化合物 (3) 的合成

[0189] 化合物 (3) 可以用盐酸、硫酸或三氟乙酸等处理化合物 (15) 而获得。这里，用于本反应的溶剂没有特别限制，其实例包括甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、二噁烷和它们的混合溶剂。然而，优选可与水以任意比例混合的有机溶剂。反应温度通常在从 -78 至 100°C 或溶剂的沸点的范围内，优选从室温到 80°C 的范围内。

[0190] [制备方法 4]

[0191]



[0192] 其中 R^{11} 是指羧基的保护基团; Z 指卤素原子如氯原子或溴原子, 且

[0193] Ar_1 、 Ar_2 和 R^5 具有与上述相同的含义。

[0194] 化合物 (16) 的合成

[0195] 化合物 (16) 可以通过用无机酸 (例如盐酸或硫酸) 或有机酸 (例如对甲苯磺酸或甲磺酸) 处理化合物 (D) 与氰化钾或氰化钠、氯化铵和氨水的反应 (Strecker 反应) 获得的氨基腈形式而获得。这里, 用于反应的溶剂没有特别限制, 其实例包括甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、二噁烷和它们的混合溶剂。反应温度通常在从 -20 至 100°C 或溶剂的沸点的范围内, 优选从室温附近到 100°C 的范围内。

[0196] 化合物 (17) 的合成

[0197] 按照标准的方法可保护化合物 (16) 的每个羧基和氨基。这里, 引入保护基团的顺序没有特别限制。下文将介绍每个反应。酯化可在适合于 R^{11} 的低级醇 (如甲醇或乙醇) 中通过利用卤化剂 (如氯化氢、硫酸或亚硫酸酐) 处理而进行。反应温度的范围通常从 -78 至 100°C 或溶剂的沸点, 优选 0 – 100°C 的范围。此外, 氨基的叔丁氧羰基化可以通过在碱 (如三乙胺、二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶) 的存在下, 与二碳酸二叔丁酯反应而进行。这里, 用于反应的溶剂没有特别限制, 其实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯和它们的混合溶剂。但优选干燥溶剂。反应温度通常在从 -78 至 100°C 或溶剂的沸点的范围内, 优选 0 – 100°C 的范围内。

[0198] 化合物 (18) 的合成

[0199] 在非质子溶剂如乙醚、四氢呋喃或二噁烷中, 在等于或低于室温的温度 (优选 -40 – 0°C) 下, 通过利用水-反应性试剂如氢化锂铝的反应, 化合物 (17) 中的酯基可以被还原为醇的形式。此外, 同样地, 可使用质子溶剂 (如甲醇、乙醇或水) 或者质子溶剂和非质子溶剂的混合溶剂, 在等于或低于室温的温度 (优选 -20°C 至室温附近) 下, 进行利用硼氢化钠等的反应得到醇形式。通过使因此获得的醇形式和氧化剂反应, 可以获得化合物 (18), 这样的氧化剂如铬酸 [氯铬酸吡啶鎓 (PCC), 重铬酸吡啶鎓 (PDC) 等]、二甲基亚砷与草酰氯 (Swern 氧化)、二甲基亚砷与乙酸酐、二甲基亚砷与三氧化硫-吡啶络合物、1,1,

1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(戴斯-马丁(Dess-Martin)试剂)或2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(TEMPO)与次氯酸。这里,用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙酸乙酯、二甲基亚砷、水、甲苯和它们的混合溶剂。反应温度通常在-78至100℃或溶剂的沸点的范围内,优选-78℃到室温附近的范围内。

[0200] 化合物(19)的合成

[0201] 化合物(19)可以通过使化合物(18)与芳基锂化合物(Ar_1Li)或格氏试剂(Grignard reagent)(Ar_1MgZ)反应获得。相应的芳基锂化合物或格氏试剂是市售的产品,或根据标准方法可以合成。可以从相应的芳基卤化物和金属镁合成格氏试剂,有机锂试剂可以通过从相应的芳基卤化物和市售的烷基锂试剂等的卤素-金属交换获得。

[0202] 这里,用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括乙醚、四氢呋喃、二噁烷、甲苯和它们的混合溶剂。但优选干燥溶剂。反应温度通常在-78至100℃或溶剂的沸点的范围内,优选-78℃到室温附近的范围内。

[0203] 化合物(20)的合成

[0204] 化合物(20)可通过适当选择和使用制备化合物(19)的方法中所描述的氧化反应条件而获得。

[0205] 化合物(21)的合成

[0206] 化合物(21)可以在根据上述制备方法2制备化合物(11)的方法中所用的反应条件下获得,其中 R^{12} 是叔丁氧羰基。

[0207] 化合物(22)的合成

[0208] 可以通过在磺酰胺和碱(如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯)的存在下,加热化合物(21),得到化合物(22)。这里,用于反应的溶剂没有特别限制,其实例包括乙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇、乙腈、甲苯和它们的混合溶剂。反应温度通常在从-78至180℃或溶剂的沸点的范围内,优选在70-150℃的范围内。

[0209] 化合物(23)的合成

[0210] 化合物(23)可通过适当选择和使用制备化合物(18)的方法中所描述的还原反应条件而获得。

[0211] 化合物(3)的合成

[0212] 可以根据文献(Synlett,1998,623-624和US2005/0026916)中所描述的方法从化合物(23)合成化合物(3)。此外,在另一方法中,可以在碱(如吡啶或乙二胺)的存在下,从化合物(23)水解得到化合物(3)。这里,用于反应的溶剂的实例包括甲醇、乙醇、水、四氢呋喃、二噁烷、乙二醇和它们的混合溶剂。然而,优选可与水以任意比例混合的有机溶剂。反应温度通常在0至180℃或溶剂的沸点的范围内,优选在60-120℃的范围内。

[0213] 通过制备方法获得的外消旋化合物(3)可根据文献(US2005/26916,日本专利公开号2005-75754和Tetrahedron Asymmetry,1995,6,3)中所描述的方法旋光拆分。例如,可在甲醇或乙醇和水的混合溶剂中,用旋光拆分剂(如L-(+)-酒石酸)处理外消旋化合物(3)而产生结晶酒石酸盐。该酒石酸盐用碱(如氢氧化钠)处理产生具有上述位置构型的旋光活性的二胺(3)。

[0214] 起始材料化合物(A)是市售的产品,或可根据在文献(Tetrahedron Asymmetry,1995,6,2199)中描述的方法合成。

[0215] 起始材料化合物 (B) 和 (C) 是市售产品,或可根据参考实施例中所描述的方法合成。

[0216] 起始材料化合物 (D) 是市售产品,或可根据描述于各种文献(例如 J. Med. Chem. 2000, 43, 4781) 中的方法合成。

[0217] 在本发明的一个实施方案中,本发明化合物可以用作 p53-Mdm2 结合抑制剂和/或 Mdm2 泛素连接酶抑制剂,因为其抑制 p53 与 Mdm2 的结合以及 p53 通过 Mdm2 的泛素化。

[0218] 可通过本领域技术人员常用于测定蛋白之间结合状态的方法(例如免疫技术、表面等离子共振技术等)测定 p53-Mdm2 结合状态。使用免疫技术测定 p53-Mdm2 结合状态的方法的实例包括免疫沉降方法和酶联免疫吸附测定法(ELISA)。用于这样的免疫技术中的抗体可以是可直接检测 Mdm2 和/或 p53 的抗-Mdm2 抗体和/或抗-p53 抗体。当 Mdm2 和/或 p53 用标签(例如 GST 标签或组氨酸标签)等标记时,可使用适于标记的抗体(例如抗-GST 抗体或抗-组氨酸抗体)。使用免疫技术测定 Mdm2-p53 结合状态的方法描述于例如 WO2003/51359、WO2003/51360、U. S. 专利申请公布号 2004/259867 或 2004/259884 和 WO2005/110996 中。使用表面等离子共振技术测定 Mdm2-p53 结合状态的方法描述于例如 Science, 303 卷, 844-848 页, 2004 中。

[0219] 针对 p53 的 Mdm2 泛素连接酶活性可以通过本领域技术人员常用的泛素连接酶测定来检测。泛素连接酶活性可通过例如以下方法来检测:比较在存在和不存在测试化合物的情况下,泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)(Mdm2)对 p53 的泛素化(例如参见 WO2001/75145 和 WO2003/76608)。

[0220] 在另一个实施方案中,本发明化合物可以用作 p53 转录活性阻抑的抑制剂,因为本发明化合物通过抑制 Mdm2 与 p53 转录激活结构域的结合而恢复了被 Mdm2 阻抑的 p53 作为转录因子的功能。p53 转录活性阻抑的抑制剂可以通过例如以下方法获得:在存在或不存在测试化合物的情况下,通过本领域技术人员常用的 mRNA 测定法(例如 Northern 印迹(blot))或蛋白测定法(例如 Western 印迹)测定其转录被 p53 调节的蛋白(例如 p21^{Waf1/Cip1})的 mRNA 水平或蛋白水平,并且当与不存在测试化合物的 mRNA 水平或蛋白水平相比,在测试化合物存在下 mRNA 水平或蛋白水平提高时,选择测试化合物作为 p53 转录活性阻抑的抑制剂。此外, p53 转录活性阻抑的抑制剂还可以通过使用作为指示剂的包括 p53 响应要素的报道基因的报道基因(reporter)活性,通过报道基因测定来识别。

[0221] 在另一个实施方案中,本发明化合物可以用作 p53 降解抑制剂,因为本发明化合物抑制 Mdm2 对 p53 的泛素化,并由此阻止蛋白酶体中 p53 的降解。p53 降解抑制剂可以通过例如以下方法获得:在存在或不存在测试化合物的情况下,通过本领域技术人员常用的蛋白测定法(例如 Western 印迹)测定 p53 的蛋白水平,并且当与不存在测试化合物的蛋白水平相比,在测试化合物存在下蛋白水平提高时,选择测试化合物作为 p53 降解抑制剂。

[0222] 在另一个实施方案中,本发明化合物可以用作抗肿瘤剂,因为本发明化合物通过抑制 Mdm2-p53 结合和/或 Mdm2 对 p53 的泛素化而将 p53 作为癌症抑制基因的功能正常化。

[0223] 可以通过本领域技术人员常用的测定生长抑制的方法来测定细胞生长抑制活性。细胞生长抑制活性可以通过例如下述方法来测定:按照下面的测试实施例 2 中描述的方法,比较在存在或不存在测试化合物情况下细胞生长(例如肿瘤细胞)的水平。细胞生长水平可通过使用例如用于测定活细胞的测试系统来测定。测定活细胞的方法的实例包括

[³H]-胸苷摄取测定、BrdU 方法、MTT 测定等。

[0224] 此外,体内抗肿瘤活性可以采用本领域技术人员通常使用的测试抗肿瘤活性的方法来检测。本发明的体内抗肿瘤活性可以通过例如下列方法证实:移植各种肿瘤细胞到小鼠、大鼠等;证实移植细胞的植入后,经口或静脉内给予本发明的化合物至动物;几天或几周后,比较未给药组和给予化合物组的肿瘤生长。

[0225] 本发明的化合物可以用于治疗肿瘤或癌症,例如肺癌、消化系统癌、卵巢癌、子宫癌、乳腺癌、肝癌、头/颈区域癌、血癌、肾癌和睾丸肿瘤,更优选肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、急性髓细胞样白血病、恶性淋巴瘤、视网膜成神经细胞瘤、成神经细胞瘤和肉瘤。但是,本发明不限于这些癌症。

[0226] 本发明药用组合物可包含本发明化合物和药学可接受载体,并且可作为各种注射剂(如静脉内注射剂、肌内注射剂和皮下注射剂等)给药,或者通过各种方法(如经口给药和经皮给药)来给予。药学可接受载体是指涉及将本发明化合物或包含本发明化合物的组合物从给定器官运送到另一器官的药理学可接受材料(例如赋形剂、稀释剂、添加剂、溶剂等)。

[0227] 可依据给药方法选择合适的剂型(例如经口服剂或注射剂)以及使用各种常用的制备制剂的方法来制备制剂。经口服剂的实例包括片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、丸剂、锭剂、溶液、糖浆剂、酏剂、乳剂、油性或水性悬浮液等。在经口服药中,可以使用游离化合物或盐形式。含水制剂可以通过用药学可接受酸形成酸加成物或者通过形成碱金属盐例如钠盐来制备。作为注射剂,可以在制剂中使用稳定剂、防腐剂、助溶剂等。将可含有这些助剂等的溶液填充到容器中后,待用制剂可以通过冷冻干燥等制成固体制剂。此外,一个容器中可填充一个剂量,或一个容器可填充两个或多个剂量。

[0228] 固体制剂的实例包括片剂、粉剂、颗粒剂、胶囊、丸剂和锭剂。这些固体制剂可包含药学可接受的添加剂和本发明化合物。添加剂的实例包括填充剂、膨胀剂、粘合剂、崩解剂、增溶剂、润湿剂和润滑剂,并且可根据需要选择并且混合这些添加剂以制备制剂。

[0229] 液体制剂的实例包括溶液、糖浆剂、酏剂、乳剂和悬浮液。这些液体制剂可包含药学可接受的添加剂和本发明化合物。添加剂的实例包括悬浮剂和乳化剂,并且可根据需要选择并且混合这些添加剂以制备制剂。

[0230] 本发明化合物可用于治疗哺乳动物尤其是人的癌症。可基于医生的判断,根据疾病的位置和患者的身高、体重、性别或病史对剂量和给药间隔时间进行适当选择。当本发明化合物给予人时,每天剂量为约 0.01-500mg/kg 体重,优选约 0.1-100mg/kg 体重。优选地,本发明化合物每天对人给药一次,或者剂量分成 2-4 次,并且以合适的间隔时间重复给药。此外,基于医生的判断,如果需要,每日剂量可超过上述剂量。

[0231] 本发明的化合物可结合使用另外的抗肿瘤剂。其实例包括抗肿瘤抗生素、抗肿瘤植物成分、BRM(生物反应调节剂)、激素、维生素、抗肿瘤抗体、分子靶药物和其它抗肿瘤剂。

[0232] 更具体地说,烷化剂的实例包括:烷化剂,如氮芥、氮芥 N-氧化物和苯丁酸氮芥;氮丙啶烷化剂,如卡巴醌和噻替派;环氧化物烷化剂,如二溴甘露醇和二溴卫矛醇;亚硝脲烷化剂如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、盐酸尼莫司汀、链脲菌素、氯脲菌素和雷莫司汀;和白消安、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosylate)和达卡巴嗪。

[0233] 各种代谢拮抗剂的实例包括：嘌呤代谢拮抗剂，如 6- 巯嘌呤、6- 硫鸟嘌呤和硫代肌苷；嘧啶代谢拮抗剂，如氟尿嘧啶、替加氟、替加氟 - 尿嘧啶、卡莫氟、去氧氟尿苷、溴苷、阿糖胞苷和依诺他滨；和叶酸代谢拮抗剂如甲氨蝶呤和三甲曲沙 (trimetrexate)。

[0234] 抗肿瘤抗生素的实例包括：抗肿瘤蒽环类抗生素如丝裂霉素 C、博莱霉素、培洛霉素柔、柔红霉素、阿柔比星、多柔比星、吡柔比星、THP- 阿霉素、4' - 表阿霉素 (4' -epidoxorubicin) 和表柔比星；以及色霉素 A3 和放线菌素 D。

[0235] 抗肿瘤植物成分的实例包括：长春花生物碱如长春地辛、长春新碱和长春碱；紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛；以及表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷。

[0236] BRM 的实例包括肿瘤坏死因子和吲哚美辛。

[0237] 激素的实例包括氢化可的松、地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松龙、普拉睾酮、倍他米松、曲安西龙、羟甲烯龙、诺龙、美替诺龙、磷雌酚、炔雌醇、氯地孕酮和甲羟孕酮。

[0238] 维生素的实例包括维生素 C 和维生素 A。

[0239] 抗肿瘤抗体的实例和分子靶药物包括曲妥单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗、尼妥珠单抗 (nimotuzumab)、地诺单抗 (denosumab)、贝伐单抗、英夫利昔单抗、甲磺酸伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、舒尼替尼、拉帕替尼和索拉非尼。

[0240] 其他抗肿瘤剂的实例包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、他莫昔芬、喜树碱、异环磷酰胺 (ifosfamide)、环磷酰胺、美法仑、L- 天门冬酰胺酶、醋葡萄糖内酯、西佐喃、溶链菌、丙卡巴肼、哌泊溴烷、新制癌菌素、羟基脲、乌苯美司和云芝多糖。

[0241] 本发明还包括预防和 / 或治疗癌的方法，其包括给予本发明的化合物或其盐。

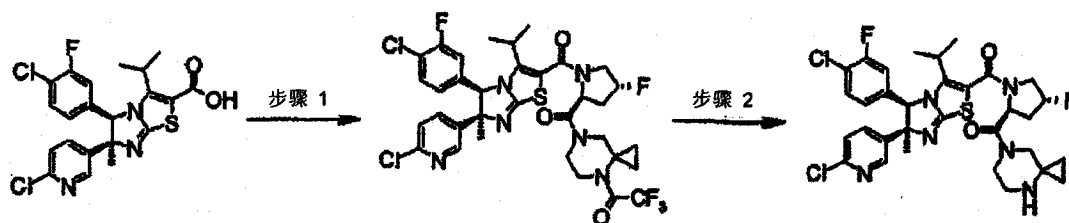
[0242] 本发明还包括本发明化合物或其盐或溶剂化物在制造药剂中的用途。

[0243] 在下文中，参考实施例对本发明进行具体描述。然而，本发明并不限于这些实施例，不应将这些实施例以任何限定性方式进行解释。此外，除非另有说明，否则本说明书中的试剂、溶剂和原料可容易地来自市售供应来源。

[实施例]

[0244] 实施例 1

[0245]



[0246] 步骤 1 : 7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0247] 将亚硫酸氯 (0.50ml) 和二甲基甲酰胺 (2 滴) 加入参考实施例 1 的步骤 13 得到的化合物 (470mg, 1.00mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (10ml) 悬浮液中，于 70°C 加热搅拌所得到的

混合物 1 小时,然后在减压下浓缩溶剂。获得的残留物溶解于四氢呋喃 (10ml),然后在冰浴下逐滴加入参考实施例 3 步骤 2 中获得的化合物 (380mg, 1.20mmol) 的四氢呋喃 (10ml) 溶液和三乙胺 (0.42ml, 3.00mmol), 将获得的混合物在室温下搅拌 20 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,利用 NH- 硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=1:5(V/V)] 纯化获得的残留物,产生无色固体状的标题化合物 (399mg, 51%)。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.93 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.98-1.12 (4H, m), 1.77 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 3.63-3.83 (5H, m), 3.87-3.97 (1H, m), 5.06-5.09 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 53.7\text{Hz}$), 5.51 (1H, s), 6.73-6.77 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

[0249] MS (ESI) m/z : 771 [(M+H) $^+$].

[0250] 步骤 2: 7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0251] 将上述步骤 1 中获得的化合物 (390mg, 0.51mmol) 溶解在 10% 的含水甲醇 (8ml), 加入碳酸钾 (400mg, 2.89mmol), 将获得的混合物在 40°C 加热并搅拌 2 小时。溶剂在减压下浓缩,且随后用乙酸乙酯稀释获得的残留物,用饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱 [氯仿:甲醇=15:1(V/V)] 纯化获得的残留物,产生无色固体状的标题化合物 (190mg, 55%)。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.44-0.52 (4H, m), 0.93 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 35.8, 12.1\text{Hz}$), 3.91 (1H, dd, $J = 19.2, 12.6\text{Hz}$), 5.02-5.06 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J = 53.7\text{Hz}$), 5.52 (1H, s), 6.73-6.78 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 8.3, 0.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

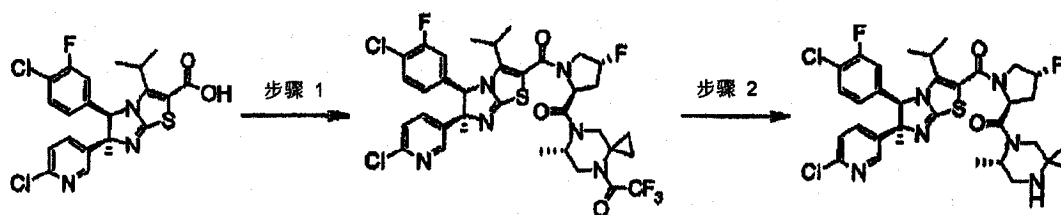
[0253] MS (ESI) m/z : 675 [(M+H) $^+$].

[0254] 理论值对于 $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 56.51; H, 5.11; N, 12.36; F, 5.59; Cl, 10.43; S, 4.71.

[0255] 实验值: C, 56.33; H, 5.10; N, 12.20; F, 5.55; Cl, 10.21; S, 4.73.

[0256] 实施例 2

[0257]



[0258] 步骤 1 : (6S)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0259] 将三乙胺 (0.12ml, 0.86mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (100mg, 0.52mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (53mg, 0.43mmol) 添加到参考实施例 1 步骤 13 中得到的化合物 (200mg, 0.43mmol) 和参考实施例 5 步骤 2 中得到的化合物 (159mg, 0.47mmol) 的二甲基甲酰胺 (3ml) 溶液, 获得的混合物在室温下搅拌 24 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 (V/V)] 纯化获得的残留物, 产生淡黄色固体状的标题化合物 (286mg, 85%)。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.72-0.74 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.96 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.12 (3H, brd, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.30 (1H, m), 1.49 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.17 (1H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 3.54-3.57 (3H, m), 3.78-3.92 (3H, m), 4.69 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.39 (1H, d, $J = 53.1\text{Hz}$), 5.51 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0261] MS (ESI) m/z : 785 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0262] 步骤 2 : (6S)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0263] 将上述步骤 1 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 中同样的方式反应, 产生作为无色固体的标题化合物。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.35-0.41 (2H, m), 0.57-0.59 (2H, m), 0.92 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.95 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.21-1.22 (3H, brd, $J = 5.6\text{Hz}$), 1.28 (1H, m), 1.78 (3H, s), 2.14 (1H, m), 2.55-2.66 (3H, m), 3.21-3.44 (2H, m), 3.75 (1H, ddd, $J = 36.6, 12.8, 2.9\text{Hz}$), 3.92 (1H, dd, $J = 18.2, 12.8\text{Hz}$), 4.33 (1H, m), 4.97 (1H, m), 5.36 (1H, d, $J = 52.9\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 8.3, 0.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.26 (1H, dd, $J = 2.4, 0.6\text{Hz}$).

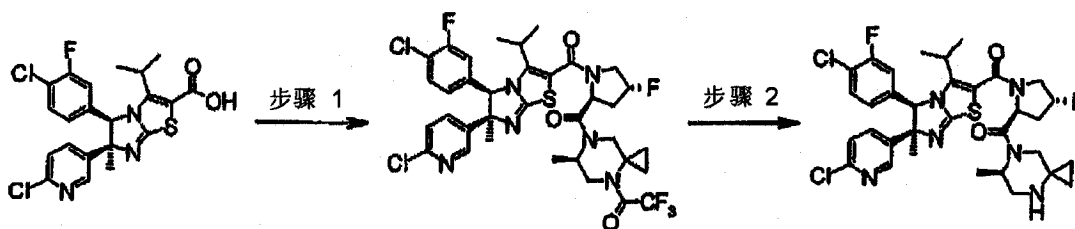
[0265] MS (ESI) m/z : 689 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

[0266] 理论值对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 55.65 ; H, 5.45 ; N, 11.80.

[0267] 实验值 : C, 55.25 ; H, 5.23 ; N, 11.32.

[0268] 实施例 3

[0269]



[0270] 步骤 1:(6R)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0271] 将参考实施例 7 步骤 2 得到的化合物代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物,以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,产生作为无色固体的标题化合物。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.71-0.73(1H, m), 0.89-0.92(1H, m), 0.93(6H, d, J = 7.1Hz), 1.10-1.13(3H, m), 1.30-1.32(1H, m), 1.47-1.49(1H, m), 1.77(3H, s), 2.06-2.08(1H, m), 2.61-2.68(1H, m), 3.51-3.54(3H, m), 3.71-3.81(1H, m), 3.90-3.95(2H, m), 4.61(1H, brs), 5.04(1H, t, J = 8.1Hz), 5.34(1H, d, J = 54.0Hz), 5.50(1H, s), 6.74(1H, d, J = 7.8Hz), 6.93(1H, d, J = 7.8Hz), 7.16(1H, dd, J = 8.3, 0.7Hz), 7.33(1H, t, J = 7.8Hz), 7.64(1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 8.25(1H, t, J = 1.3Hz).

[0273] 步骤 2:(6R)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0274] 将上述步骤 1 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 相同的方式反应,产生为作为无色固体的标题化合物。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.35-0.37(2H, m), 0.55-0.57(2H, m), 0.92(3H, d, J = 7.1Hz), 0.93(3H, d, J = 7.1Hz), 1.26(3H, brs), 1.76(3H, s), 1.99-2.02(1H, m), 2.32-2.34(1H, m), 2.61-2.68(3H, m), 2.86-2.92(1H, m), 3.30-3.32(1H, m), 3.72(1H, dd, J = 36.3, 11.9Hz), 3.90(1H, dd, J = 19.9, 12.8Hz), 4.17-4.20(1H, m), 5.00(1H, t, J = 8.0Hz), 5.32(1H, d, J = 53.1Hz), 5.48(1H, s), 6.73(1H, d, J = 8.3Hz), 6.92(1H, d, J = 8.3Hz), 7.15(1H, d, J = 8.3Hz), 7.31(1H, t, J = 7.9Hz), 7.63(1H, dd, J = 8.3, 2.7Hz), 8.24(1H, d, J = 2.7Hz).

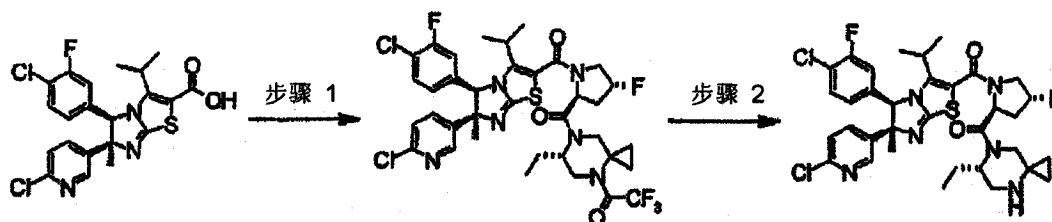
[0276] MS(ESI)m/z: 689 [(M+H) $^+$].

[0277] 理论值对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 55.65; H, 5.45; N, 11.80.

[0278] 实验值: C, 55.26; H, 5.19; N, 11.85.

[0279] 实施例 4

[0280]



[0281] 步骤 1:(6S)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0282] 将参考实施例 9 步骤 2 得到的化合物代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物,以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,产生作为无色固

体的标题化合物。

[0283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.67-0.74 (2H, m), 0.80-0.85 (3H, m), 0.91 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.25-1.33 (1H, m), 1.43-1.53 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.55-2.63 (1H, m), 3.37-3.97 (6H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.49-4.53 (1H, m), 5.40 (1H, d, $J = 52.2\text{Hz}$), 5.51 (1H, s), 6.72-6.78 (1H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0284] MS(ESI) m/z : 799 [(M+H) $^+$].

[0285] 步骤 2: (6S)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-6-乙基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0286] 将上述步骤 1 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 相同的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0287] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.31-0.39 (2H, m), 0.50-0.58 (2H, m), 0.78-0.84 (3H, m), 0.91 (3H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.65-1.73 (2H, m), 1.77 (3H, s), 2.09-2.22 (1H, m), 2.30-2.36 (1H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.72-2.77 (2H, m), 3.46-3.58 (2H, m), 3.70-3.95 (2H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 5.37 (1H, d, $J = 53.2\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 6.91-6.99 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

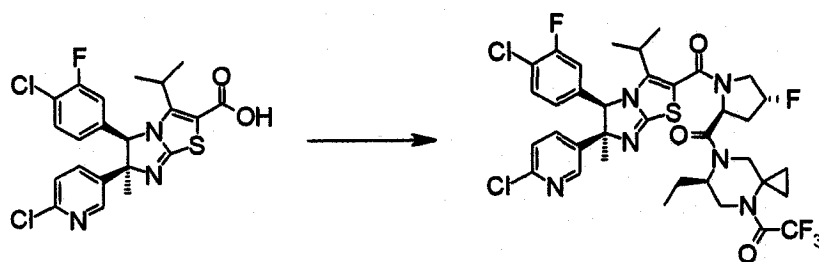
[0288] MS(ESI) m/z : 703 [(M+H) $^+$].

[0289] 理论值对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 57.66; H, 5.48; N, 11.87; F, 5.37; Cl, 10.01; S, 4.53.

[0290] 实验值: C, 57.56; H, 5.49; N, 11.74; F, 5.32; Cl, 9.78; S, 4.49.

[0291] 实施例 5

[0292]



[0293] (6R)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0294] 将参考实施例 11 步骤 2 得到的化合物, 代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物, 与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.69-0.75 (2H, m), 0.79-0.86 (3H, m), 0.94 (6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.05-1.14 (1H, m), 1.26-1.33 (1H, m), 1.45-1.53 (3H, m),

1.78(3H, s), 1.92-2.12(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 3.27-3.49(2H, m), 3.64-3.84(2H, m), 3.89-3.99(1H, m), 4.14-4.25(1H, m), 4.58-4.64(1H, m), 5.06-5.12(1H, m), 5.35(1H, d, $J = 55.7\text{Hz}$), 5.52(1H, s), 6.74-6.79(1H, m), 6.92-6.98(1H, m), 7.18(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.66(1H, dd, $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

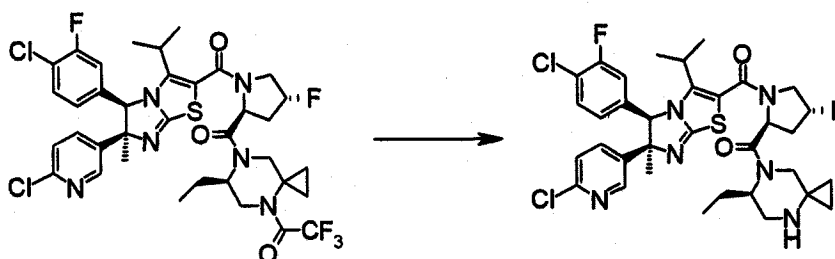
[0296] MS(ESI) m/z : 799 $[(M+H)^+]$.

[0297] 理论值对于 $C_{36}H_{37}Cl_2F_5N_6O_3S \cdot 0.5 H_2O$: C, 53.47; H, 4.74; N, 10.39; F, 11.75; Cl, 8.77; S, 3.97.

[0298] 实验值: C, 52.97; H, 4.52; N, 10.37; F, 12.45; Cl, 7.90; S, 3.94.

[0299] 实施例 6

[0300]



[0301] (6R)-7-[(4R)-1-[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸酰基]-6-乙基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0302] 将实施例 5 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 相同的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 70°C) δ : 0.25-0.38(2H, m), 0.49-0.55(1H, m), 0.57-0.64(1H, m), 0.78-0.98(3H, m), 0.93(6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.62-1.72(1H, m), 1.77(3H, s), 1.86-2.13(1H, m), 2.40-2.45(1H, m), 2.59-2.67(1H, m), 2.69-2.84(3H, m), 3.49(1H, dd, $J = 13.3, 6.5\text{Hz}$), 3.63-3.82(2H, m), 3.86-3.97(1H, m), 4.17-4.24(1H, m), 4.98-5.06(1H, m), 5.33(1H, dd, $J = 53.1, 20.1\text{Hz}$), 5.53(1H, s), 6.71-6.75(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.19(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.66(1H, dd, $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

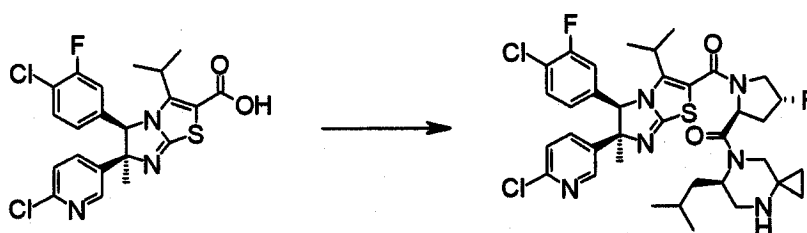
[0304] MS(ESI) m/z : 703 $[(M+H)^+]$.

[0305] 理论值对于 $C_{34}H_{38}Cl_2F_2N_6O_2S \cdot 0.25 H_2O$: C, 57.66; H, 5.48; N, 11.87; F, 5.36; Cl, 10.01; S, 4.53.

[0306] 实验值: C, 57.71; H, 5.40; N, 11.65; F, 4.99; Cl, 9.43; S, 4.43.

[0307] 实施例 7

[0308]



[0309] (6R)-7-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸基]-6-异丁基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0310] 将参考实施例 13 步骤 2 得到的化合物,代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,然后以实施例 1 步骤 2 的相同方式反应产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0311] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.22-0.76(4H, m), 0.83-1.03(13H, m), 1.40-1.56(1H, m), 1.59-1.76(1H, m), 1.79(3H, s), 1.81-3.04(7H, m), 3.06-3.22(1H, m), 3.44-3.63(1H, m), 3.64-3.85(1H, m), 3.92(1H, dd, $J = 19.9, 12.8\text{Hz}$), 4.92-5.10(1H, m), 5.22-5.46(1H, m), 5.51(1H, s), 6.76(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.66(1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.27(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

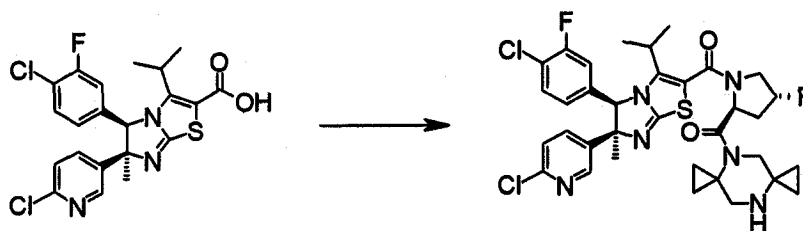
[0312] MS(ESI)m/z :731 [(M+H) $^+$].

[0313] 理论值对于 $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$:C, 58.37 ;H, 5.85 ;N, 11.35.

[0314] 实验值 :C, 58.42 ;H, 5.77 ;N, 11.17.

[0315] 实施例 8

[0316]



[0317] 4-[(4R)-1-[[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸基]-4,9-二氮杂螺[2.2.2.2]癸烷

[0318] 将参考实施例 15 步骤 2 得到的化合物,代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,然后以实施例 1 步骤 2 的相同方式反应产生为无色固体的标题化合物。

[0319] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.60(4H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 0.87(1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 0.94(6H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.08-1.23(5H, m), 1.79(3H, s), 2.13(1H, dd, $J = 36.3, 6.2\text{Hz}$), 2.59-2.74(3H, m), 3.58(2H, dd, $J = 34.9, 12.9\text{Hz}$), 3.79-4.00(2H, m), 5.21(1H, s), 5.39(1H, d, $J = 53.5\text{Hz}$), 5.51(1H, s), 6.76(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.65(1H, dd, $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$), 8.26(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

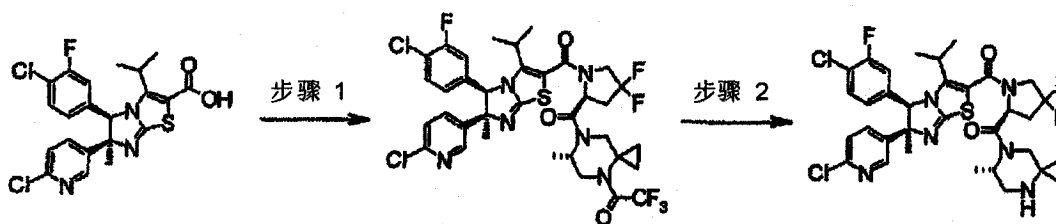
[0320] MS(ESI)m/z :701 [(M+H) $^+$].

[0321] 理论值对于 $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 1.75 \text{H}_2\text{O}$:C, 55.69 ;H, 5.43 ;N, 11.46.

[0322] 实验值 :C, 55.58 ;H, 5.32 ;N, 11.01.

[0323] 实施例 9

[0324]



[0325] 步骤1:(6S)-7-(1-[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4,4-二氟-L-脯氨酸)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0326] 将参考实施例16步骤2得到的化合物,代替参考实施例5步骤2得到的化合物,与参考实施例1步骤13得到的化合物以实施例2步骤1的相同方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) δ : 0.73(2H, brs), 0.90-0.95(6H, m), 1.12(3H, brs), 1.25-1.31(1H, m), 1.48-1.50(1H, m), 1.77(3H, s), 2.31-2.45(2H, m), 2.58-2.65(1H, m), 2.91-2.96(2H, m), 3.38-3.58(3H, m), 3.93-4.19(2H, m), 4.65(1H, brs), 5.10(1H, br), 5.50(1H, s), 6.77(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J = 8.2, 2.2\text{Hz}$), 8.25(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0328] MS(ESI) m/z : 803[(M+H) $^+$].

[0329] 步骤2:(6S)-7-(1-[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4,4-二氟-L-脯氨酸)-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0330] 将以上步骤1得到的化合物以实施例1步骤2相同的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 $^\circ\text{C}$) δ : 0.39(2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 0.57(2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 0.92(6H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.18-1.29(5H, m), 1.77(3H, s), 2.28-2.41(1H, m), 2.62-2.68(2H, m), 3.39(3H, br), 3.90-4.01(1H, m), 4.09(1H, t, $J = 12.5\text{Hz}$), 4.28(1H, br), 5.10(1H, br), 5.50(1H, s), 6.76(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.96(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.16(1H, dd, $J = 8.3, 0.5\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64(1H, dd, $J = 8.3, 2.5\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

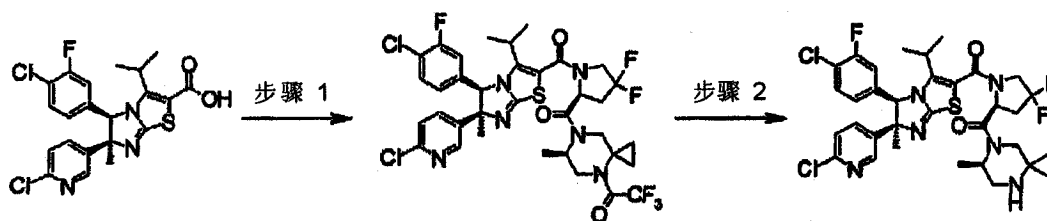
[0332] MS(ESI) m/z : 707[(M+H) $^+$].

[0333] 理论值对于 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S} \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 55.31; H, 5.06; N, 11.73.

[0334] 实验值: C, 55.69; H, 5.28; N, 11.52.

[0335] 实施例10

[0336]



[0337] 步骤1:(6R)-7-(1-[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异

丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4,4-二氟-L-脯氨酸(基)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0338] 将参考实施例 17 步骤 2 得到的化合物,代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0339] MS(ESI)m/z :803 [(M+H)⁺].

[0340] 步骤 2 : (6R)-7-(1-[[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4,4-二氟-L-脯氨酸(基)-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0341] 将以上步骤 1 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 相同的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0342] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 100°C) δ :0.38(1H, br), 0.58(3H, br), 0.93(6H, t, J = 7.3Hz), 1.23-1.28(3H, m), 1.78(3H, s), 2.32(1H, br), 2.46-2.50(2H, m), 2.66-2.72(2H, m), 2.93-3.01(3H, m), 3.94-4.12(2H, m), 5.13(1H, dd, J = 9.6, 5.1Hz), 5.51(1H, s), 6.76(1H, d, J = 8.0Hz), 6.95(1H, d, J = 9.8Hz), 7.16(1H, dd, J = 8.0, 0.5Hz), 7.32(1H, t, J = 8.0Hz), 7.64(1H, dd, J = 8.3, 2.5Hz), 8.24(1H, d, J = 2.5Hz).

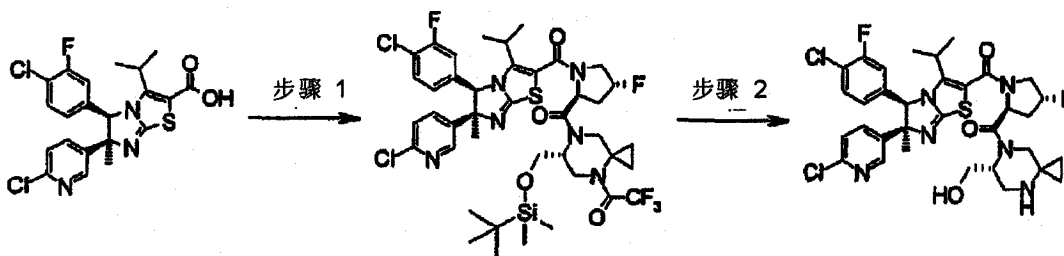
[0343] MS(ESI)m/z :707 [(M+H)⁺].

[0344] 理论值对于 C₃₃H₃₅Cl₂F₃N₆O₂S • 0.5 H₂O :C, 55.31 ;H, 5.06 ;N, 11.73.

[0345] 实验值 :C, 55.49 ;H, 5.18 ;N, 11.47.

[0346] 实施例 11

[0347]



[0348] 步骤 1 : (6R)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸(基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0349] 将参考实施例 19 得到的化合物,代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物,与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0350] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ : -0.01(3H, s), 0.00(3H, s), 0.63-0.76(2H, m), 0.83(9H, s), 0.88(3H, d, J = 7.1Hz), 0.92(3H, d, J = 7.1Hz), 1.23-1.30(1H, m), 1.38-1.47(1H, m), 1.74(3H, s), 2.07-2.29(2H, m), 2.52-2.62(1H, m), 3.47-3.96(7H, m), 4.10-4.22(1H, m), 4.41-4.53(1H, m), 4.92-5.04(1H, m), 5.37(1H, d, J = 53.0Hz), 5.49(1H, s), 6.70-6.74(1H, m), 6.89-6.95(1H, m), 7.14(1H, d, J = 8.5Hz), 7.31(1H, t, J

= 8.1Hz), 7.62(1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 8.23(1H, d, J = 2.4Hz).

[0351] MS(ESI)m/z :915 [(M+1)⁺].

[0352] 步骤 2 : {(6R)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-6-基} 甲醇

[0353] 将 4-正丁基铵氟化物 (1M 四氢呋喃溶液) (0.42ml, 0.42mmol) 加入以上步骤 1 得到的化合物 (255mg, 0.28mmol) 的四氢呋喃 (4ml) 溶液, 获得的混合物在室温下搅拌 3 小时。溶剂在减压下浓缩, 然后用乙酸乙酯稀释得到的残留物, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 利用 NH-硅胶柱色谱 [氯仿 : 甲醇 = 40 : 1 (V/V)] 纯化获得的残留物, 产生无色固体状的标题化合物 (102mg, 52%)。

[0354] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ : 0.33-0.41 (2H, m), 0.51-0.59 (2H, m), 0.92 (3H, d, J = 7.1Hz), 0.95 (3H, d, J = 7.1Hz), 1.78 (3H, s), 2.11-2.31 (2H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 3.50-3.97 (6H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.47-4.64 (1H, m), 4.83-4.94 (1H, m), 5.08-5.19 (1H, m), 5.37 (1H, d, J = 53.2Hz), 5.51 (1H, s), 6.72-6.78 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.66 (1H, dq, J = 8.4, 1.2Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.2Hz).

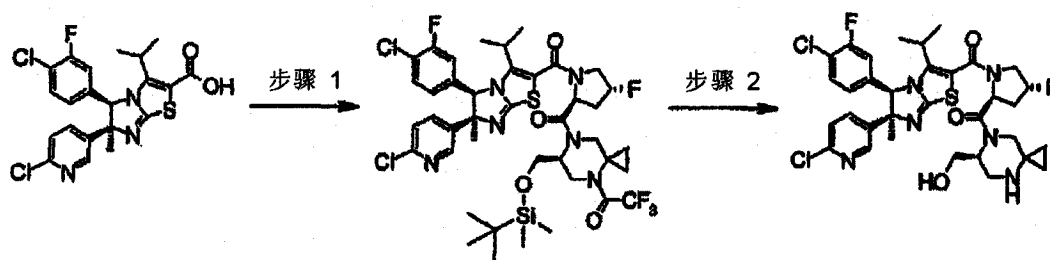
[0355] MS(ESI)m/z :705 [(M+H)⁺].

[0356] 理论值对于 C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₃S · 0.5 H₂O : C, 55.46 ; H, 5.22 ; N, 11.60 ; F, 5.32 ; Cl, 9.92 ; S, 4.49.

[0357] 实验值 : C, 55.42 ; H, 5.24 ; N, 11.73 ; F, 5.28 ; Cl, 9.77 ; S, 4.43.

[0358] 实施例 12

[0359]



[0360] 步骤 1 : (6S)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0361] 将参考实施例 20 得到的化合物, 代替参考实施例 5 步骤 2 得到的化合物, 与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 2 步骤 1 的相同方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0362] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ : 0.00 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.67-0.75 (1H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 0.84 (9H, s), 0.87-0.94 (6H, m), 1.26-1.36 (1H, m), 1.39-1.47 (1H, m), 1.74 (3H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.40-3.95 (7H, m), 4.16-4.29 (1H,

m), 4.44-4.56 (1H, m), 4.99-5.12 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J = 54.2\text{Hz}$), 5.48 (1H, s), 6.69-6.74 (1H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7\text{Hz}$), 8.23 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0363] MS(ESI)m/z :915 [(M+H)⁺].

[0364] 步骤 2 : {(6S)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-6-基} 甲醇

[0365] 将以上步骤 1 得到的化合物以实施例 11 步骤 2 相同的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0366] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ : 0.25-0.40 (2H, m), 0.48-0.66 (2H, m), 0.93 (3H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.78 (3H, s), 1.97-2.15 (2H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.65-3.97 (4H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 4.41-4.51 (1H, m), 5.06 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J = 57.1\text{Hz}$), 5.51 (1H, s), 6.71-6.77 (1H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

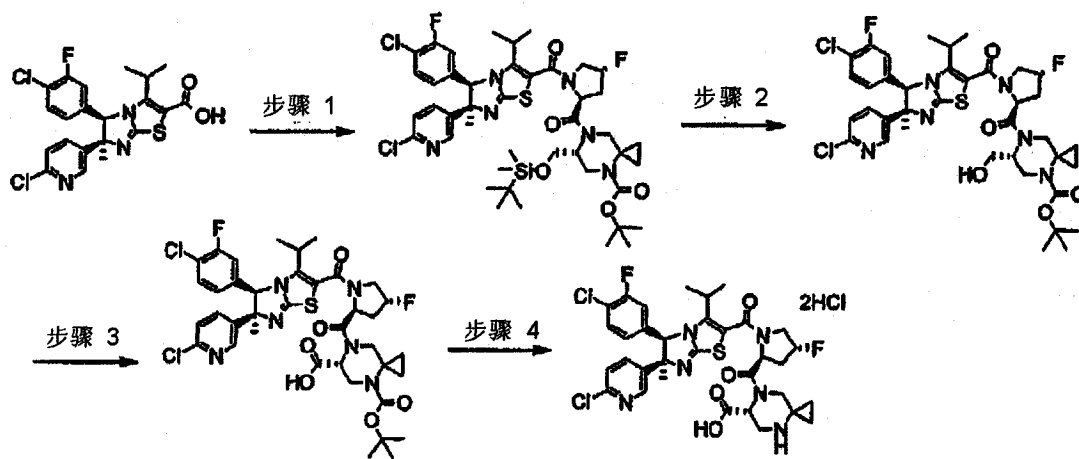
[0367] MS(ESI)m/z :705 [(M+H)⁺].

[0368] 理论值对于 C₃₃H₃₆Cl₂F₂N₆O₃S · 0.75 H₂O : C, 55.11 ; H, 5.25 ; N, 11.60 ; F, 5.28 ; Cl, 9.86 ; S, 4.46.

[0369] 实验值 : C, 55.00 ; H, 5.14 ; N, 11.62 ; F, 5.27 ; Cl, 9.75 ; S, 4.45.

[0370] 实施例 13

[0371]



[0372] 步骤 1 : (6R)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-7-[(4R)-1-[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基]-4-氟-L-脯氨酸]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁酯

[0373] 将参考实施例 22 得到的化合物, 代替参考实施例 3 步骤 2 得到的化合物, 与参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物以实施例 1 步骤 1 的相同方式反应, 产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0374] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ : 0.05 (6H, s), 0.46-0.54 (2H, m), 0.88 (9H,

s), 0.92(3H, d, J = 7.1Hz), 0.95(3H, d, J = 6.8Hz), 1.03-1.10(1H, m), 1.28-1.35(1H, m), 1.42(9H, s), 1.78(3H, s), 2.17-2.36(2H, m), 2.57-2.63(1H, m), 3.14-3.26(2H, m), 3.48-3.77(2H, m), 3.84-3.99(4H, m), 4.37-4.48(1H, m), 4.99-5.13(1H, m), 5.39(1H, d, J = 52.5Hz), 5.52(1H, s), 6.74-6.78(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.17(1H, d, J = 8.3Hz), 7.34(1H, t, J = 8.1Hz), 7.66(1H, dd, J = 8.3, 2.4Hz), 8.26(1H, d, J = 2.0Hz).

[0375] MS(ESI)m/z :920[(M+1)]⁺.

[0376] 步骤2:(6R)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁酯

[0377] 将以上步骤1得到的化合物以实施例11步骤2相同的方式反应,产生为淡棕色固体的标题化合物。

[0378] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.43-0.53(2H, m), 0.92(3H, d, J = 5.1Hz), 0.96(3H, d, J = 6.8Hz), 1.01-1.08(1H, m), 1.29-1.34(1H, m), 1.42(9H, s), 1.78(3H, s), 2.17-2.31(2H, m), 2.56-2.61(1H, m), 3.17-3.24(1H, m), 3.46-3.54(2H, m), 3.56-3.62(1H, m), 3.70-3.77(1H, m), 3.84-4.01(2H, m), 4.32-4.36(1H, m), 4.64-4.70(1H, m), 5.09-5.15(1H, m), 5.38(1H, d, J = 51.3Hz), 5.51(1H, s), 6.72-6.79(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.18(1H, d, J = 7.8Hz), 7.31-7.38(1H, m), 7.62-7.68(1H, m), 8.24-8.29(1H, m).

[0379] MS(ESI)m/z :805[(M+1)]⁺.

[0380] 步骤3:(6R)-4-(叔丁氧羰基)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸

[0381] 将以上步骤2得到的化合物(100mg, 0.12mmol)溶于乙腈(1.5ml)和水(1.5ml)的混合溶剂,加入二乙酰氧基碘苯(88mg, 0.26mmol)和2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(20mg, 0.12mmol),得到的混合物在室温下搅拌4小时。加入硫代硫酸钠水溶液(4ml),随后用乙酸乙酯提取。有机层用饱和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱[氯仿:甲醇=40:1(V/V)→10:1(v/v)]纯化获得的残留物,产生为无色固体的标题化合物(58mg, 59%)。

[0382] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.49-0.61(2H, m), 0.92(3H, d, J = 7.1Hz), 0.95(3H, d, J = 7.1Hz), 1.07-1.16(1H, m), 1.27-1.34(1H, m), 1.39(9H, s), 1.78(3H, s), 2.07-2.20(2H, m), 2.59-2.65(1H, m), 3.16-3.22(1H, m), 3.33-3.41(1H, m), 3.74(1H, dd, J = 36.4, 11.0Hz), 3.87-4.04(2H, m), 4.35-4.48(1H, m), 4.67-4.74(1H, m), 5.03-5.10(1H, m), 5.35(1H, d, J = 53.0Hz), 5.51(1H, s), 6.74-6.78(1H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.18(1H, d, J = 8.3Hz), 7.35(1H, t, J = 8.1Hz), 7.66(1H, dd, J = 8.4, 2.6Hz), 8.26(1H, d, J = 2.2Hz).

[0383] MS(ESI)m/z :819[(M+1)]⁺.

[0384] 步骤4:(6R)-7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)]-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸二盐酸化物

[0385] 将以上步骤3得到的化合物以参考实施例3步骤2相同的方式反应,产生为淡黄

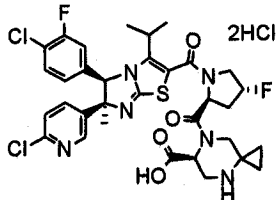
色固体的标题化合物。

[0386] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.85-0.90 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 0.98-1.02 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.10-1.19 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.17-2.23 (1H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.61-2.68 (1H, m), 3.29-3.35 (2H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 19.8, 13.4\text{Hz}$), 5.17-5.31 (2H, m), 5.42 (1H, d, $J = 53.5\text{Hz}$), 5.52-5.56 (1H, m), 5.93 (1H, s), 6.83-6.90 (1H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.29 (1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$).

[0387] MS (ESI) m/z : 719 [(M+1)]⁺.

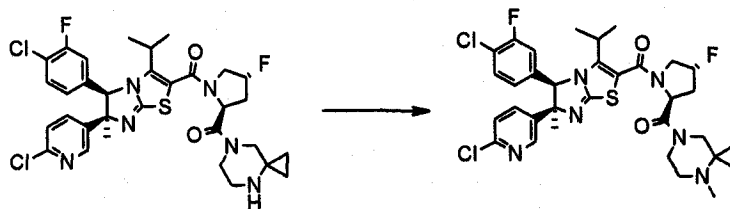
[0388] 将参考实施例 1 步骤 13 得到的化合物和参考实施例 23 得到的化合物以以上实施例 13 相同的方式反应, 产生下表中的化合物。

[0389] [表 13]

[0390]	实施例 14		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.92 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 0.98-1.03 (2H, m), 1.04 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.16-1.23 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.05-2.10 (1H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.63-2.72 (1H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.00-4.10 (1H, m), 5.25-5.31 (2H, m), 5.39 (1H, d, $J=53.2\text{Hz}$), 6.04 (1H, s), 6.87-6.93 (1H, m), 7.14-7.21 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.40 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J=8.5,$ 2.7Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$). MS (ESI) m/z : 719 [(M+1)] ⁺ .
--------	-----------	--	---

[0391] 实施例 15

[0392]



[0393] 7-[(4R)-1-{[(5R,6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-基]羰基}-4-氟-L-脯氨酸]-4-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0394] 室温下将三乙酰氧基硼氢化钠 (267mg, 1.26mmol) 加入实施例 1 步骤 2 得到的化合物 (340mg, 0.503mmol) 和 37% 的含水多聚甲醛溶液 (0.41ml, 5.05mmol) 的 1,4-二氧六

环溶液 (10ml), 获得的混合物搅拌 17 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 随后用乙酸乙酯提取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩溶剂, 利用硅胶柱色谱 [氯仿: 甲醇 = 50 : 1 (V/V)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (309mg, 89%)。

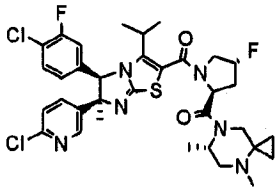
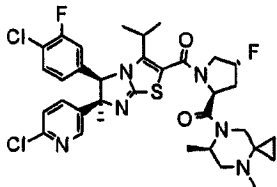
[0395] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100 °C) δ : 0.43-0.48 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m), 0.93 (6H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.03-2.18 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 2.73-2.78 (2H, m), 3.34 (2H, brs), 3.54 (2H, brs), 3.68-3.78 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 5.04 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J = 53.0\text{Hz}$), 5.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J = 8.3, 2.3\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$).

[0396] MS (ESI) m/z : 689 $[(M+1)]^+$.

[0397] 将实施例 2 步骤 2 得到的化合物或实施例 3 步骤 2 得到的化合物以以上实施例 15 相同的方式反应, 产生下表中的化合物。

[0398] [表 14]

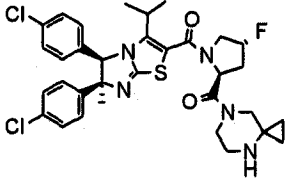
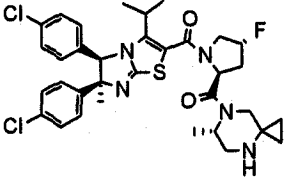
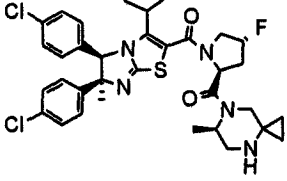
[0399]

实施例 16		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100°C) δ : 0.20-0.25 (1H, m), 0.46-0.51 (1H, m), 0.61-0.65 (1H, m), 0.84-0.90 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.28 (3H, m), 1.77 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.10-2.21 (1H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.37-4.40 (1H, m), 4.98 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.49 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$). $\text{MS (ESI)} m/z$: 703 [(M+1)] ⁺ .
实施例 17		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100°C) δ : 0.30 (1H, br), 0.45-0.50 (1H, m), 0.60-0.64 (1H, m), 0.85-0.90 (1H, m), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.35 (3H, m), 1.77 (3H, s), 1.92-2.07 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.62-2.68 (4H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.43-3.51 (1H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 5.00 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.49 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$). $\text{MS (ESI)} m/z$: 703 [(M+1)] ⁺ .

[0400] 下列化合物根据一般制备方法的描述和实施例 1-12 合成。

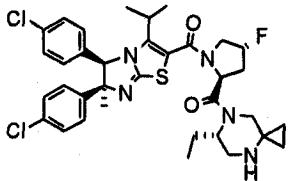
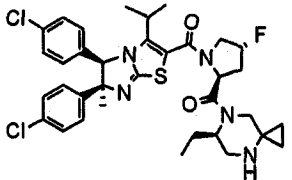
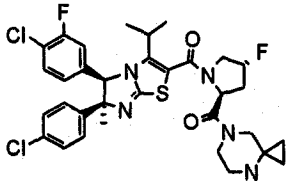
[0401] [表 15]

[0402]

实施例 18		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100°C) δ : 0.43-0.49 (4H, m), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.73 (3H, s), 2.01-2.31 (1H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 2.71-2.76 (2H, m), 3.31-3.36 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.39 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03-7.07 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m). $\text{MS (ESI)} m/z$: 656 [(M+1)] ⁺ .
实施例 19		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100°C) δ : 0.35-0.39 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 0.86 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.20 (3H, brd, $J=6.1\text{Hz}$), 1.73 (3H, s), 2.05-2.21 (1H, m), 2.51-2.65 (3H, m), 2.88-2.91 (1H, m), 3.23 (1H, br), 3.45 (1H, br), 3.67-3.71 (1H, m), 3.76-3.93 (1H, m), 4.31 (1H, br), 4.96 (1H, br), 5.34 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.04-7.07 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m). $\text{MS (ESI)} m/z$: 670 [(M+1)] ⁺ .
实施例 20		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100°C) δ : 0.35 (1H, br), 0.56 (2H, br), 0.86 (1H, br), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25 (3H, brs), 1.73 (3H, s), 2.01 (1H, br), 2.57-2.69 (3H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.35 (2H, br), 3.66-3.78 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.52 (1H, br), 5.00 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 5.32 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.88 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03-7.07 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m). $\text{MS (ESI)} m/z$: 670 [(M+1)] ⁺ .

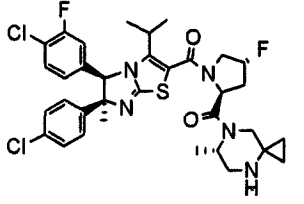
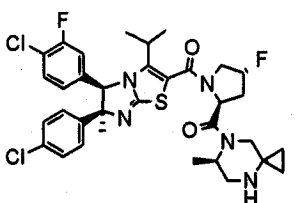
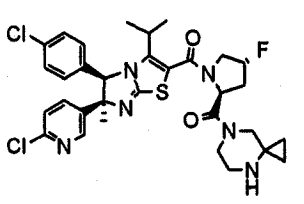
[0403] [表 16]

[0404]

实施例 21		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100°C) δ : 0.33-0.38 (2H, m), 0.52-0.58 (2H, m), 0.80-0.83 (3H, m), 0.86 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.66-1.70 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.43-2.65 (3H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 3.65 (2H, br), 3.70-3.80 (1H, m), 3.82-3.94 (1H, m), 4.05 (1H, br), 4.98 (1H, br), 5.36 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.04-7.07 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m). MS (ESI) m/z : 684 [(M+1)] ⁺ .
实施例 22		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100°C) δ : 0.32-0.36 (1H, m), 0.50-0.57 (3H, m), 0.83-0.86 (3H, m), 0.88 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.62-1.68 (2H, m), 1.73 (3H, s), 2.09-2.22 (1H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.10 (1H, br), 3.50 (1H, br), 3.66-3.78 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.21 (1H, br), 5.02 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.36 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.89 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.03-7.07 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.22-7.25 (2H, m). MS (ESI) m/z : 684 [(M+1)] ⁺ .
实施例 23		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100°C) δ : 0.44-0.48 (4H, m), 0.91 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74 (3H, s), 2.02-2.34 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 3.32-3.37 (2H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.67-3.80 (1H, m), 3.86-3.93 (1H, m), 5.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=53\text{Hz}$), 5.43 (1H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.07-7.10 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m). MS (ESI) m/z : 674 [(M+1)] ⁺ .

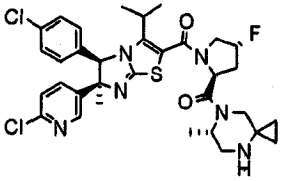
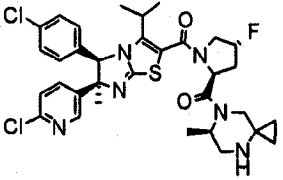
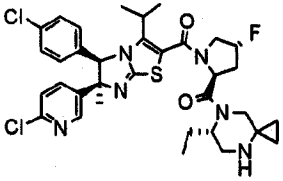
[0405] [表 17]

[0406]

<p>实施例 24</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.33-0.38 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 0.89 (3H, d, J=6.8Hz), 0.93 (3H, d, J=6.8Hz), 1.19 (3H, brd, J=6.5Hz), 1.73 (3H, s), 2.07-2.19 (1H, m), 2.54-2.64 (3H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.19 (1H, br), 3.44 (1H, br), 3.67-3.70 (1H, m), 3.76-3.93 (1H, m), 4.31 (1H, br), 4.95 (1H, br), 5.35 (1H, d, J=53.6Hz), 5.44 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=7.8Hz), 6.88 (1H, d, J=9.1Hz), 7.07-7.10 (2H, m), 7.25-7.30 (3H, m). MS (ESI)m/z: 688 [(M+1)]⁺.</p>
<p>实施例 25</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.35 (1H, br), 0.55 (2H, br), 0.88 (1H, br), 0.91 (3H, d, J=6.9Hz), 0.92 (3H, d, J=6.9Hz), 1.20 (3H, brs), 1.73 (3H, s), 1.98 (1H, br), 2.59-2.68 (3H, m), 2.87-2.91 (1H, m), 3.41 (2H, br), 3.68-3.78 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.50 (1H, br), 5.00 (1H, t, J=8.2Hz), 5.33 (1H, d, J=53Hz), 5.38 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.2Hz), 6.88 (1H, d, J=10.0Hz), 7.08-7.11 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m). MS (ESI)m/z: 688 [(M+1)]⁺.</p>
<p>实施例 26</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.44-0.48 (4H, m), 0.90 (3H, d, J=7.1Hz), 0.91 (3H, d, J=7.1Hz), 1.76 (3H, s), 2.01-2.36 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 3.28-3.37 (2H, m), 3.44-3.48 (2H, m), 3.67-3.79 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 5.04 (1H, t, J=7.8Hz), 5.33 (1H, d, J=53Hz), 5.46 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11-7.18 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 8.23 (1H, d, J=2.4Hz). MS (ESI)m/z: 657 [(M+1)]⁺.</p>

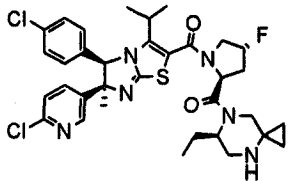
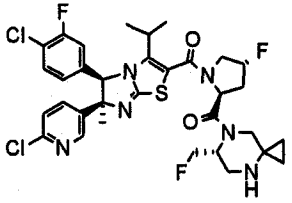
[0407] [表 18]

[0408]

<p>实施例 27</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.36-0.38 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 0.89 (3H, d, J=7.1Hz), 0.92 (3H, d, J=7.1Hz), 1.20 (3H, brd, J=5.8Hz), 1.76 (3H, s), 2.05-2.21 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.88-2.91 (1H, m), 3.24 (1H, br), 3.44 (1H, br), 3.67-3.71 (1H, m), 3.76-3.94 (1H, m), 4.31 (1H, br), 4.97 (1H, br), 5.34 (1H, d, J=53Hz), 5.45 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11-7.17 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.3, 2.7Hz), 8.22 (1H, d, J=2.7Hz). MS (ESI)m/z: 671 [(M+1)]⁺.</p>
<p>实施例 28</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.36 (1H, br), 0.56 (2H, br), 0.85 (1H, br), 0.90 (6H, d, J = 7.1 Hz), 1.25 (3H, brs), 1.76 (3H, s), 2.17 (1H, br), 2.60-2.69 (3H, m), 2.88-2.92 (1H, m), 3.39 (2H, br), 3.66-3.78 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.45 (1H, br), 5.00 (1H, t, J=8.3 Hz), 5.33 (1H, d, J=54Hz), 5.45 (1H, s), 6.91 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.11-7.17 (3H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.4, 2.7Hz), 8.23 (1H, d, J=2.7Hz). MS (ESI)m/z: 671 [(M+1)]⁺.</p>
<p>实施例 29</p>		<p>¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO, 100°C) δ: 0.34-0.38 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 0.81-0.83 (3H, m), 0.88 (3H, d, J=7.1Hz), 0.91 (3H, d, J=7.1Hz), 1.68-1.72 (2H, m), 1.76 (3H, s), 2.12-2.27 (1H, m), 2.50-2.65 (3H, m), 2.73-2.76 (1H, m), 3.69 (2H, br), 3.70-3.80 (1H, m), 3.82-3.95 (1H, m), 4.12 (1H, br), 4.97 (1H, br), 5.36 (1H, d, J=54Hz), 5.45 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.3Hz), 7.11-7.18 (3H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.3, 2.2Hz), 8.23 (1H, d, J=2.2Hz). MS (ESI)m/z: 685 [(M+1)]⁺.</p>

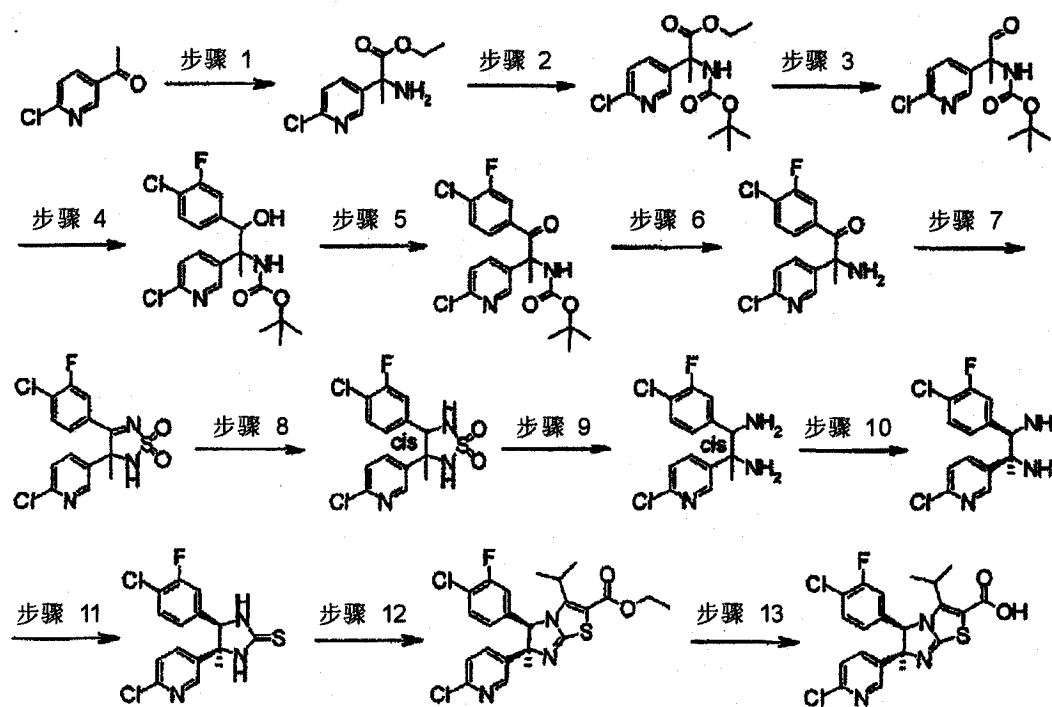
[0409] [表 19]

[0410]

实施例 30		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100°C) δ : 0.33-0.37 (1H, m), 0.51-0.57 (3H, m), 0.82-0.87 (3H, m), 0.90 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.68-1.72 (2H, m), 1.76 (3H, s), 1.99-2.13 (1H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 3.11 (1H, br), 3.49 (1H, br), 3.66-3.78 (1H, m), 3.86-3.95 (1H, m), 4.21 (1H, br), 5.02 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.36 (1H, d, $J=55\text{Hz}$), 5.45 (1H, s), 6.92 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11-7.17 (3H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.0, 2.4\text{Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$). $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$: 685 [(M+1)] ⁺ .
实施例 31		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, 100°C) δ : 0.55 (4H, brs), 0.92 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 0.94 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.05-3.20 (1H, m), 3.39 (1H, br), 3.51-3.54 (1H, m), 3.76-3.98 (3H, m), 4.97 (1H, br), 5.04 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 5.37 (1H, d, $J=54\text{Hz}$), 5.48 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$). $\text{MS}(\text{ESI})\text{m/z}$: 707 [(M+1)] ⁺ .

[0411] 参考实施例 1

[0412]



[0413] 步骤 1 :2-(6-氯吡啶 -3-基) 丙酸乙酯

[0414] 在冰冷却下,将氯化铵 (6.88g,129mmol) 和 1-(6-氯吡啶 -3-基) 乙酮 (10.0g,64.3mmol) 的甲醇 (200ml) 溶液加入氰化钾 (10.7g,161mmol) 的浓氨水溶液 (100ml),然后将得到的混合物回复到室温,同时搅拌 3 天。减压下将反应溶液浓缩,残留物用二氯甲烷提取。有机层用无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸发溶剂。冰冷却下将浓盐酸 (100ml) 加入获得的残留物,然后将所得的混合物加热回流 2 小时。反应混合物在减压下浓缩,然后与甲苯进行共沸蒸馏,将获得的残留物的乙醇 (100ml) 溶液在冰冷却下滴加亚硫酸氯 (10ml)。将获得的混合物加热回流 3 小时,反应混合物在减压下浓缩,获得的残留物用二氯甲烷稀释,随后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥,减压下蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯) 纯化获得的残留物,产生淡黄色油状的标题化合物 (7.24g,49%)。

[0415] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.25 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.70 (3H, s), 1.98 (2H, brs), 4.19 (2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[0416] 步骤 2 :2-[(叔丁氧羰基)氨基]-2-(6-氯吡啶 -3-基) 丙酸乙酯

[0417] 将三乙胺 (1.22ml,8.75mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.12ml,4.81mmol) 加入以上步骤 1 得到的化合物 (1.00g,4.37mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液,并将得到的混合物加热回流 18 小时。进一步加入二碳酸二叔丁酯 (0.51ml,2.19mmol),得到的混合物加热回流 18 小时。反应混合物在减压下浓缩,然后用乙酸乙酯稀释得到的残留物,用 10% 柠檬酸水溶液和饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压下蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱 [正己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 18 (v/v)] 纯化获得的残留物,产生淡黄色油状的标题化合物 (1.20g,84%)。

[0418] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.19 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.38 (9H, brs), 1.99 (3H, s), 4.08-4.26 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$)

[0419] 步骤 3:[1-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0420] 冰冷却下,将以上步骤 2 获得的化合物 (5.70g, 17.3mmol) 的四氢呋喃 (100ml) 溶液滴加入氯化铝锂 (1.43g, 34.7mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 悬浮液,得到的混合物在相同温度下搅拌 1 小时。冰冷却下将 1N 氢氧化钠水溶液 (6ml) 加入反应混合物,过滤去除沉淀的不溶物。滤液在减压下浓缩,将获得的残留物溶于二甲基亚砜 (100ml)。室温下加入三乙胺 (60ml) 和三氧化硫-吡啶络合物 (5.52g, 34.7mmol), 搅拌获得的混合物 2 小时。将反应混合物倒入水中,随后用乙酸乙酯提取。有机层用饱和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥有机层,减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=2:1(v/v)] 纯化获得的残留物,产生淡黄色油状的标题化合物 (2.77g, 56%)。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 1.79 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 7.36 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7\text{Hz}$), 8.42 (1H, s), 9.34 (1H, s)。

[0422] 步骤 4:[2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0423] 冰冷却下,将以上步骤 3 得到的化合物 (6.47g, 22.7mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液滴加入 4-氯-3-氟苯基溴化镁 (0.5M 四氢呋喃溶液) (100ml, 50.0mmol), 在相同温度下搅拌得到的混合物 1 小时。加入饱和氯化铵的水溶液到反应混合物而终止反应,随后用乙酸乙酯提取。有机层用无水硫酸镁干燥,然后减压下蒸发溶剂。将正己烷/乙酸乙酯混合溶剂加入获得的残留物,过滤收集得到的沉淀物,干燥产生为白色固体的标题化合物 (7.92g, 84%)。

[0424] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, brs), 1.56 (3H, brs), 5.08 (2H, brs), 6.86 (1H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.31-7.35 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.44 (1H, s)。

[0425] MS(API) m/z : 415 $[(M+1)^+]$ 。

[0426] 步骤 5:[2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0427] 冰冷却下将乙酸酐 (2.3ml, 24.7mmol) 加入以上步骤 4 获得的化合物 (1.14g, 2.75mmol) 的二甲基亚砜 (8ml) 溶液,获得的混合物逐渐回复到室温,同时搅拌 18 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 6% 高氯酸钠水溶液、10% 硫代硫酸钠水溶液和饱和盐水洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=4:1(v/v)] 纯化获得的残留物,产生为淡黄色固体的标题化合物 (1.10 g, 97%)。

[0428] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 2.03 (3H, s), 6.28 (1H, brs), 7.26-7.37 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 8.45 (1H, s)。

[0429] 步骤 6:2-氨基-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙-1-酮

[0430] 冰冷却下将以上步骤 5 获得的化合物 (1.23g, 2.55mmol) 的二噁烷 (1ml) 溶液加入 4N 盐酸/二噁烷溶液 (5ml), 获得的混合物逐渐升温到室温,并在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用水稀释,并用水和正己烷/乙酸乙酯混合溶剂洗涤,随后通过添加 15% 的氢氧化钠水溶液将水层变碱性,之后用二氯甲烷提取。有机层用无水硫酸镁干燥,然后在减压下蒸发溶剂。利用硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=1:1(v/v)] 纯化获得的残留物,产生为淡黄色固体的标题化合物 (0.75g, 95%)。

[0431] MS(API) m/z : 313 $[(M+1)^+]$ 。

[0432] 步骤 7 :2-氯-5-[4-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1,2,5-噻二唑-3-基]吡啶

[0433] 将分子筛 4A(4.5g)、磺酰胺 (2.75g, 28.6mmol) 和 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (1.45g, 9.52mmol) 加入以上步骤 6 得到的化合物 (2.99g, 9.55mmol) 的二噁烷 (60ml) 溶液, 在 95℃ 加热下搅拌得到的混合物 18 小时。进一步加入磺酰胺 (2.75g, 28.6mmol), 得到的混合物加热下搅拌 24 小时。反应混合物在减压下浓缩, 然后用乙酸乙酯稀释得到的残留物, 用 10% 柠檬酸水溶液和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。加入二异丙基醚 / 乙酸乙酯混合溶剂到获得的残留物, 过滤收集得到的沉淀物, 干燥产生为无色固体的标题化合物 (2.86g, 80%)。

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 7.29-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 9.5, 2.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.5, 2.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$).

[0435] 步骤 8 :2-氯-5-[(3R*, 4S*)-4-(4-氯-3-氟苯基)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-基]吡啶

[0436] 冰冷却下, 将硼氢化钠 (1.00g, 26.4mmol) 逐渐加入到以上步骤 7 获得的化合物 (7.13g, 19.1mmol) 乙醇 (63ml) 溶液, 得到的混合物是在相同温度下搅拌 2 小时。反应混合物在减压下浓缩, 然后将获得的残留物用乙酸乙酯稀释, 用 1N 盐酸水溶液和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 并利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2 (v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为淡黄色固体的标题化合物 (4.36g, 59%)。

[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 3.23-3.32 (4H, m), 4.92 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.74-6.76 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.94-7.95 (1H, m).

[0438] 步骤 9 : (1R*, 2S*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙烷-1,2-二胺

[0439] 将乙二胺 (7.40ml, 111mmol) 加入上述步骤 8 获得的化合物 (4.15g, 11.0mmol) 的二噁烷 (80ml) 溶液, 得到的混合物于 100℃ 加热搅拌 18 小时。反应混合物在减压下浓缩, 获得的残留物用氯仿稀释, 用 1N 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [氯仿: 甲醇 = 93 : 7 (v/v)] 纯化获得的残留物, 产生淡黄色油状标题化合物 (3.35g, 97%)。

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.58 (4H, brs), 4.08 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J = 10.3, 2.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 8.3, 0.7\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7\text{Hz}$), 8.36 (1H, dd, $J = 2.7, 0.7\text{Hz}$).

[0441] MS (ESI) m/z : 314 [(M+1)⁺].

[0442] 步骤 10 : (1R, 2S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙烷-1,2-二胺

[0443] 将 L-(+)-酒石酸 (6.3g, 42.0mmol) 加入以上步骤 9 获得的化合物 (12.6g, 40.0mmol) 的乙醇 (200ml) 溶液, 得到的混合物在 110℃ 加热回流 30 分钟。加入水 (8ml), 得到的混合物进一步加热回流 10 分钟, 然后返回到室温, 放置过夜, 然后通过过滤收集沉淀的固体。加入 5N 氢氧化钠水溶液使所得固体变成碱性溶液, 然后用乙醚萃取。有机层用碳酸钾干燥, 然后在减压下蒸发溶剂, 产生为无色固体的标题化合物 (5.68g, 45%)。

[0444] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.56 (4H, brs), 4.08 (1H, s), 6.72 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J = 10.4, 2.1\text{Hz}$), 7.20-7.24 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.4,$

2. 6Hz), 8. 36 (1H, dd, J = 2. 7, 0. 7Hz).

[0445] MS(ESI)m/z :314[(M+1)⁺].

[0446] $[\alpha]_D = +55. 5^\circ$ (C = 1. 00, 氯仿, 20°C).

[0447] 步骤 11 : (4S, 5R)-5-(4-氯-3-氟苯基)-4-(6-氯吡啶-3-基)-4-甲基咪唑烷-2-硫酮

[0448] 在室温下将二硫化碳 (0. 58ml, 9. 21mmol) 加入以上步骤 10 获得的化合物 (1. 93g, 6. 14mmol) 的乙醇 (30ml) 溶液, 得到的混合物加热回流 20 小时。冷却后, 将反应混合物在减压下浓缩, 获得的残留物用乙酸乙酯稀释, 用饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [氯仿: 甲醇 = 40 : 1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (1. 94g, 89%)。

[0449] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 1. 94 (3H, s), 5. 00 (1H, s), 6. 67 (1H, d, J = 7. 8Hz), 6. 68 (1H, brs), 6. 75 (1H, dd, J = 9. 5, 2. 0Hz), 7. 10 (1H, brs), 7. 15 (1H, d, J = 8. 3Hz), 7. 21 (1H, t, J = 7. 8Hz), 7. 31 (1H, dd, J = 8. 5, 2. 7Hz), 8. 01 (1H, d, J = 2. 2Hz).

[0450] MS(ESI)m/z :356[(M+1)⁺].

[0451] 步骤 12 : (5R, 6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5, 6-二氢咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-2-羧酸乙酯

[0452] 在室温下将 2-氯-4-甲基-3-氧代戊酸乙酯 (1. 36g, 7. 09mmol) 加入以上步骤 11 获得的化合物 (1. 94g, 5. 45mmol) 的乙醇 (20ml) 溶液, 得到的混合物加热回流 16 小时。使反应混合物回复室温, 将反应溶剂减压下蒸发。得到的残留物用乙酸乙酯稀释, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 3 : 1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (2. 06g, 76%)。

[0453] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 0. 90 (3H, d, J = 7. 3Hz), 1. 04 (3H, d, J = 7. 1Hz), 1. 34 (3H, t, J = 7. 2Hz), 1. 83 (3H, s), 4. 26 (2H, q, J = 7. 2Hz), 5. 10 (1H, s), 6. 51-6. 62 (2H, m), 7. 04 (1H, d, J = 8. 3Hz), 7. 16 (1H, t, J = 7. 7Hz), 7. 51-7. 55 (1H, m), 8. 20-8. 22 (1H, m).

[0454] MS(ESI)m/z :494[(M+1)⁺].

[0455] 步骤 13 : (5R, 6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5, 6-二氢咪唑并 [2, 1-b] [1, 3] 噻唑-2-羧酸

[0456] 将 1N 氢氧化钠水溶液 (6ml) 添加到以上步骤 12 获得的化合物 (2. 06g, 4. 17mmol) 的乙醇 (30ml) 溶液, 得到的混合物于 60°C 加热搅拌 16 小时。冷却后, 溶剂在减压下浓缩, 获得的残留物用水稀释, 然后用乙醚洗涤。冰冷却下, 水层通过逐渐添加 1N 的盐酸水溶液变成酸性溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 添加乙醚 / 正己烷混合溶剂到残留物, 获得的沉淀物过滤收集, 干燥后产生为淡黄色固体的标题化合物 (1. 51g, 87%)。

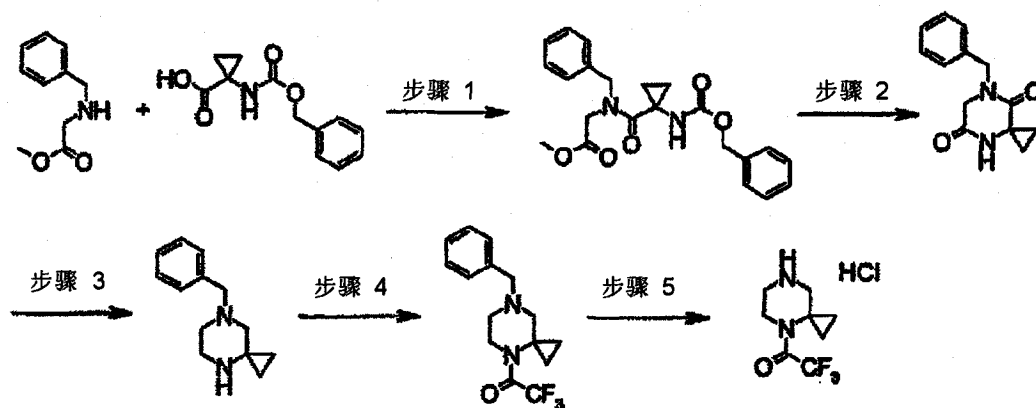
[0457] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 0. 79 (3H, d, J = 7. 1Hz), 0. 98 (3H, d, J = 7. 1Hz), 1. 73 (3H, s), 3. 32-3. 40 (1H, m), 5. 71 (1H, s), 6. 38-6. 48 (1H, m), 7. 23 (1H, d, J = 8. 3Hz), 7. 34-7. 46 (2H, m), 7. 66 (1H, dd, J = 8. 3, 2. 4Hz), 8. 25 (1H, d, J = 2. 4Hz).

[0458] MS(ESI)m/z :466[(M+1)⁺].

[0459] $[\alpha]_D = +120. 5^\circ$ (C = 1. 00, 甲醇, 25°C).

[0460] 参考实施例 2

[0461]



[0462] 步骤 1 :N-苄基-N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]甘氨酸乙酯

[0463] 冰冷却下将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (21.0g, 110mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (2.70g, 20mmol) 添加到 1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙烷羧酸 (23.5g, 100mmol) 和 N-苄基甘氨酸乙酯 (19.3g, 100mmol) 的二氯甲烷 (235ml) 溶液, 得到的混合物在室温下搅拌 24 小时。溶剂在减压下浓缩, 然后将残留物用乙酸乙酯稀释, 用 1N 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=2:1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (35.7g, 87%)。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (2H, br), 1.22 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.25 (2H, br), 1.66 (2H, s), 3.91 (1H, br), 4.12 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 4.91 (2H, brs), 5.36 (2H, brs), 7.19-7.31 (10H, m)。

[0465] 步骤 2 :7-苄基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0466] 将 5% 钨碳 (3.6g) 加入到上述步骤 1 获得的化合物 (35.5g, 86.5mmol) 的乙醇 (700ml) 溶液, 得到的混合物在氢气气氛下催化还原 2 小时。通过硅藻土 (celite) 过滤除去催化剂, 然后将滤液在减压下浓缩, 利用硅胶柱色谱 [乙酸乙酯:正己烷=1:1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (20g, 100%)。

[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93-1.00 (2H, m), 1.55-1.59 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.25-7.37 (5H, m), 7.86 (1H, brs)。

[0468] MS (ESI) m/z : 231 [(M+H) $^+$]。

[0469] 步骤 3 :7-苄基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0470] 冰冷却下将甲硼烷-四氢呋喃络合物 (0.93M 四氢呋喃溶液) (375ml, 0.35 摩尔) 添加到上述步骤 2 获得的化合物 (20g, 86.8mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液, 然后将所得混合物加热回流 19 小时。冰冷却下将甲醇 (130ml) 加入到反应混合物, 得到的混合物搅拌 60 分钟, 然后溶剂在减压下浓缩。将乙醇 (450ml)、水 (150ml) 和三乙胺 (150ml) 添加到获得的残留物, 得到的混合物加热回流 2 小时, 然后将溶剂在减压下浓缩。获得的残留物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [氯仿:甲醇=10:1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生无色油状标题化合物 (10.4g, 59%)。

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.41-0.44(2H, m), 0.57-0.60(2H, m), 1.49(1H, br), 2.22(2H, s), 2.45(2H, brs), 2.97(2H, t, $J = 4.9\text{Hz}$), 3.50(2H, s), 7.22-7.32(5H, m).

[0472] 步骤4: 7-苄基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0473] 冰冷却下将三氟乙酸酐(8.50ml, 61.1mmol)滴加到上述步骤3获得化合物(10.3g, 50.9mmol)的二氯甲烷(200ml)和三乙胺(17ml, 122mmol)的溶液,得到的混合物在相同温度下搅拌1小时。将饱和碳酸氢钠水溶液加入反应混合物,得到的混合物用氯仿稀释,然后用饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂,产生无色油状的标题化合物(15.5g, 100%)。

[0474] MS(ESI)m/z :299 [(M+H) $^+$].

[0475] 步骤5: 4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

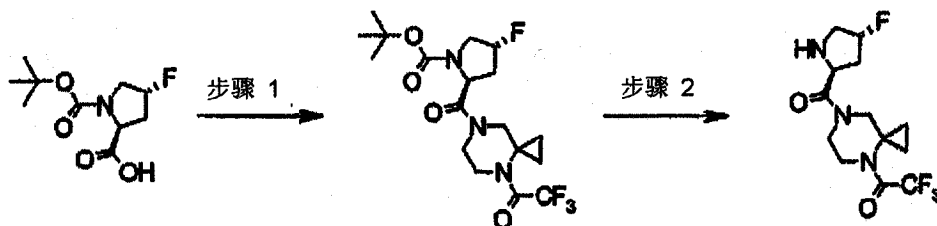
[0476] 将1N盐酸/乙醇(105ml, 105mmol)和5%钨碳(3g)加入上述步骤4得到的化合物(15.5g, 51mmol)的乙醇(250ml)溶液,获得的混合物在氢气氛下催化还原15小时。通过硅藻土过滤除去催化剂,然后将滤液在减压下浓缩。将乙醇/乙醚混合溶剂加入到获得的残留物中,过滤收集沉积的固体,产生为无色固体的标题化合物(10.3g, 83%)。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 80 $^\circ\text{C}$) δ :1.18(4H, s), 3.16(2H, s), 3.25(2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.89(2H, brs), 9.71(2H, br).

[0478] MS(ESI)m/z :209 [(M+H) $^+$].

[0479] 参考实施例3

[0480]



[0481] 步骤1: (2S,4R)-4-氟-2-[[4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0482] 将1-羟基苯并三唑(46mg, 0.34mmol)和1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(502mg, 2.61mmol)添加到(4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟-L-脯氨酸(400mg, 1.71mmol)的二甲基甲酰胺(8ml)溶液,得到的混合物在室温下搅拌15分钟。随后,加入参考实施例2步骤5获得的化合物(460mg, 2.05mmol)和二异丙基乙胺(0.45ml, 2.57mmol),得到的混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释,有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱[正己烷:乙酸乙酯=1:1(v/v)]纯化获得的残留物,产生为无色固体的标题化合物(560mg, 77%)。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90 $^\circ\text{C}$) δ :0.98-1.10(4H, m), 1.37(9H, s), 1.95-2.09(1H, m), 2.49-2.54(1H, m), 3.41-3.54(3H, m), 3.60-3.75(5H, m), 4.73-4.80(1H, m), 5.26(1H, d, $J = 53.7\text{Hz}$).

[0484] MS(ESI)m/z :424 [(M+H) $^+$].

[0485] 步骤2: 7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛

烷

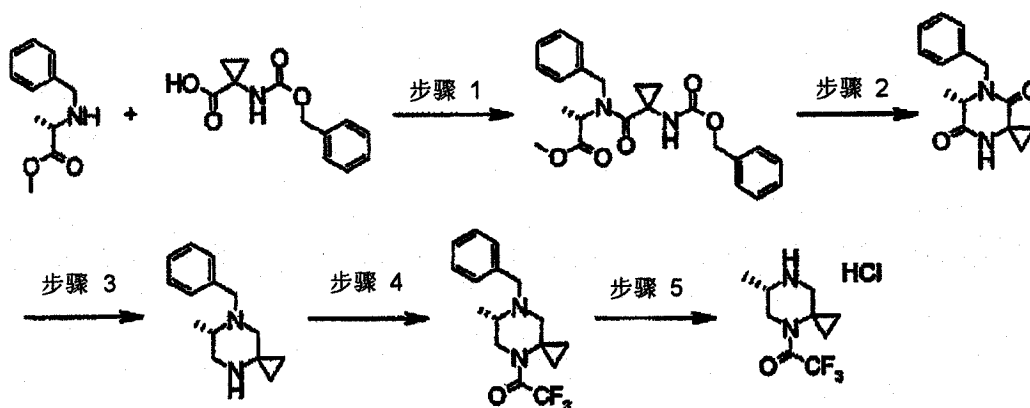
[0486] 将三氟乙酸 (10ml) 添加到上述步骤 1 获得的化合物 (560mg, 1.32mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液, 得到的混合物在室温下搅拌 1 小时。反应溶剂在减压下浓缩, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml), 然后用氯仿提取三次。有机层用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸发, 产生为淡黄色固体的标题化合物 (380mg, 89%)。

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.98-1.11 (4H, m), 2.00-2.07 (1H, m), 2.10-2.16 (1H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 3.04-3.14 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.63-3.78 (4H, m), 4.05-4.13 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J = 53.5\text{Hz}$)。

[0488] MS (ESI) m/z : 324 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

[0489] 参考实施例 4

[0490]



[0491] 步骤 1: N-苄基-N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]-L-丙氨酸甲酯

[0492] 冰冷却下将 $\text{N,N}'$ -二环己基碳二亚胺 (6.0g, 29.0mmol) 添加到 N-苄基-L-丙氨酸甲酯 (5.20g, 26.9mmol) 和 1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙烷羧酸 (6.30g, 26.7mmol) 的二氯甲烷 (150ml) 溶液中, 得到的混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩, 然后用乙酸乙酯稀释, 过滤除去不溶物, 然后将滤液用 1N 盐酸水溶液和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 1: 3 (v/v)] 纯化获得的残留物, 产生无色油状标题化合物 (7.80g, 71%)。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 70°C) δ : 1.03-1.11 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.43-1.47 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.48 (1H, brs), 4.61 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.91 (1H, d, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.99 (2H, s), 5.20 (1H, brs), 7.20-7.34 (10H, m)。

[0494] 步骤 2: (6S)-7-苄基-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0495] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 2 同样的方式反应, 产生无色油状的标题化合物。

[0496] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.07 (2H, m), 1.36 (1H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.85 (1H, m), 3.91 (1H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$), 5.21 (1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$), 7.26-7.37 (5H, m)。

[0497] 步骤 3: (6S)-7-苄基-6-甲基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0498] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 3 同样的方式反应, 产生为无色固

体的标题化合物。

[0499] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.30-0.34 (1H, m), 0.36-0.40 (1H, m), 0.48-0.53 (1H, m), 0.55-0.61 (1H, m), 1.16 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.12 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 2.26-2.33 (2H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 13.2, 9.3\text{Hz}$), 2.90 (1H, dd, $J = 13.2, 3.4\text{Hz}$), 3.15 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 7.20-7.34 (6H, m).

[0500] 步骤4:(6S)-7-苄基-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0501] 上述步骤3得到的化合物以参考实施例2步骤4同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.68 (1H, m), 0.79 (1H, m), 0.93 (1H, m), 1.21 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.33 (1H, m), 2.17 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 2.49 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 2.59 (1H, m), 3.16 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 3.33 (1H, dd, $J = 13.4, 9.3\text{Hz}$), 3.77 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 7.23-7.34 (5H, m).

[0503] 步骤5:(6S)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

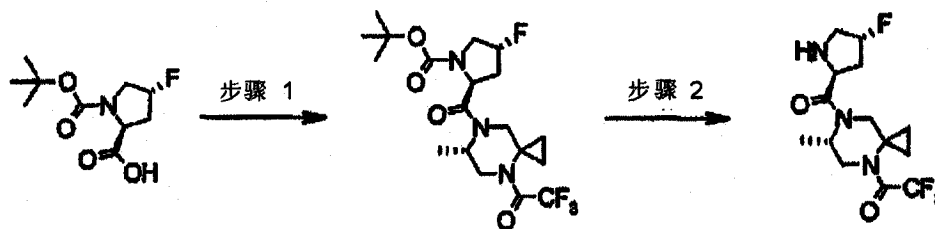
[0504] 上述步骤4得到的化合物以参考实施例2步骤5同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0505] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :0.95 (1H, brs), 1.12 (1H, brs), 1.27 (1H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.41 (1H, brs), 2.90 (1H, m), 3.38-3.59 (3H, m), 4.03 (1H, brs).

[0506] MS (ESI) m/z :223 [(M+H) $^+$].

[0507] 参考实施例5

[0508]



[0509] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-2-{[(6S)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0510] 将参考实施例4步骤5获得的化合物,代替参考实施例2步骤5得到的化合物,以参考实施例3步骤1同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ :0.69-0.71 (2H, m), 1.11 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.28-1.32 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.49 (1H, m), 2.05 (1H, m), 3.49-3.68 (5H, m), 3.88 (1H, brs), 4.67-4.75 (2H, m), 5.27 (1H, d, $J = 54.0\text{Hz}$).

[0512] MS (ESI) m/z :460 [(M+Na) $^+$].

[0513] 步骤2:(6S)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸基]-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

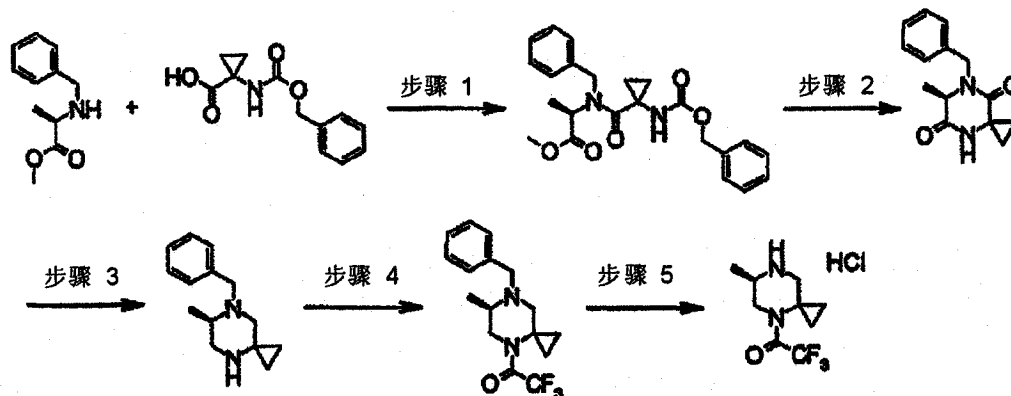
[0514] 上述步骤1得到的化合物以参考实施例3步骤2同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ :0.68-0.77 (2H, m), 1.12 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$),

1. 28 (1H, dd, $J = 17.0, 7.1$ Hz), 1.49 (1H, dd, $J = 17.0, 7.1$ Hz), 2.01-2.24 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.42-3.61 (3H, m), 3.90 (1H, brs), 4.08 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.66-4.69 (1H, m), 5.25 (1H, dt, $J = 55.6, 4.5$ Hz).

[0516] 参考实施例 6

[0517]



[0518] 步骤 1 :N-苄基 -N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]-D-丙氨酸甲酯

[0519] N-苄基 -D-丙氨酸甲酯代替 N-苄基 -L-丙氨酸甲酯,以参考实施例 4 步骤 1 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0520] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.07 (2H, brs), 1.36 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.43 (2H, brs), 3.61 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.98 (2H, s), 5.12 (1H, brs), 7.20-7.32 (10H, m).

[0521] MS (ESI) m/z :411 [(M+H) $^+$].

[0522] 步骤 2 : (6R)-7-苄基 -6-甲基 -4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -5,8-二酮

[0523] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 2 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.97-1.03 (2H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 4.06 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 5.19 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 6.74 (1H, brs), 7.25-7.37 (5H, m).

[0525] 步骤 3 : (6R)-7-苄基 -6-甲基 -4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷

[0526] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 3 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0527] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.30-0.40 (2H, m), 0.48-0.61 (2H, m), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.58 (1H, brs), 2.12 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 2.25-2.33 (2H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 13.1, 9.3$ Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 13.1, 3.0$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.08 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 7.20-7.33 (5H, m).

[0528] 步骤 4 : (6R)-7-苄基 -6-甲基 -4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷

[0529] 上述步骤 3 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 4 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.64-0.92 (3H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.30-1.36 (1H, m), 2.16 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 2.48 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 2.58 (1H, brs), 3.15 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J = 13.4, 9.5\text{Hz}$), 3.76 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J = 13.4\text{Hz}$), 7.23-7.33 (5H, m).

[0531] 步骤 5 : (6R)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

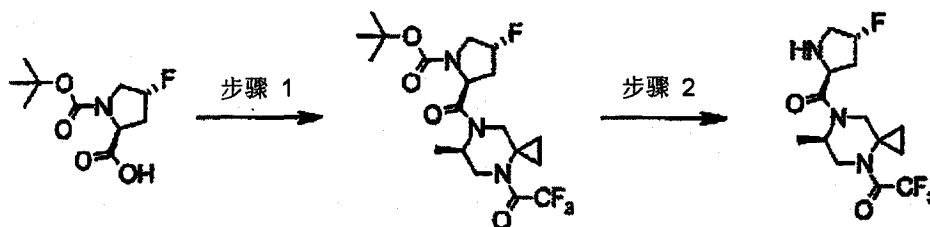
[0532] 上述步骤 4 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0533] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 70°C) δ : 0.93 (1H, brs), 1.17 (1H, brs), 1.24-1.30 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.40 (1H, brs), 2.89 (1H, d, $J = 12.0\text{Hz}$), 3.14 (1H, brs), 3.40-3.46 (2H, m), 4.04 (1H, brs), 9.84 (2H, brs).

[0534] MS (ESI) m/z : 223 $[(M+H)^+]$.

[0535] 参考实施例 7

[0536]



[0537] 步骤 1 : (2S,4R)-4-氟-2-{[(6R)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0538] 将参考实施例 6 步骤 5 获得的化合物, 代替参考实施例 2 步骤 5 得到的化合物, 以参考实施例 3 步骤 1 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.68-0.71 (2H, m), 1.09 (3H, brs), 1.28-1.31 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.47 (1H, m), 1.95 (1H, brs), 3.46-3.68 (5H, m), 3.91 (1H, brs), 4.69-4.71 (2H, m), 5.23 (1H, d, $J = 54.6\text{Hz}$).

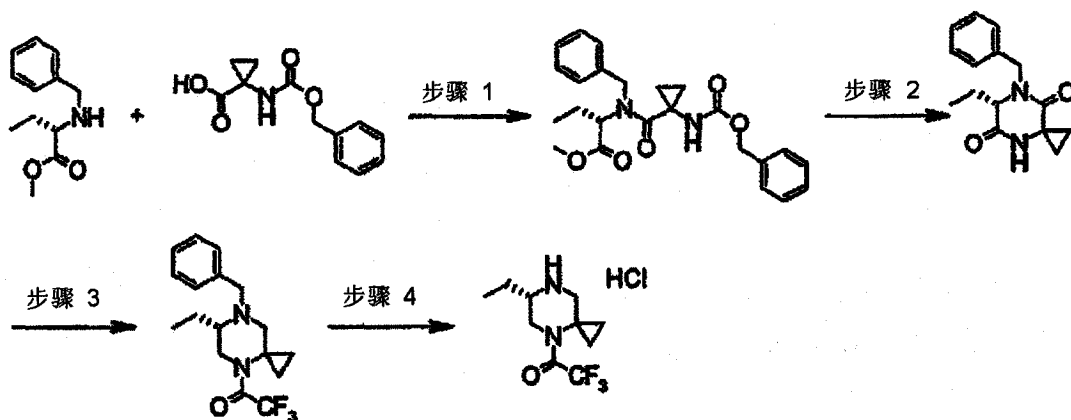
[0540] 步骤 2 : (6R)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酰基]-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0541] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应, 产生淡黄色油状标题化合物。

[0542] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 0.67-0.73 (1H, m), 0.86 (1H, brs), 1.12 (3H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 1.28 (1H, dt, $J = 12.4, 5.0\text{Hz}$), 1.49 (1H, dt, $J = 12.4, 5.2\text{Hz}$), 1.94-2.22 (2H, m), 2.65-2.68 (1H, m), 3.13 (1H, ddd, $J = 32.5, 13.0, 4.2\text{Hz}$), 3.43-3.61 (3H, m), 3.92 (1H, brs), 4.04-4.06 (1H, m), 4.65 (1H, brs), 5.24 (1H, dt, $J = 55.6, 4.6\text{Hz}$).

[0543] 参考实施例 8

[0544]



[0545] 步骤 1:(2S)-2-{苄基[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]氨基}丁酸甲酯

[0546] (2S)-2-(苄基氨基)丁酸甲酯,代替 N-苄基-L-丙氨酸甲酯,以参考实施例 4 步骤 1 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0547] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.70(3H, t, J = 7.4Hz), 0.83-0.89(1H, m), 1.00-1.06(1H, m), 1.09-1.16(1H, m), 1.30-1.37(1H, m), 1.58-1.68(1H, m), 1.83-1.92(1H, m), 2.87-2.92(1H, m), 3.48(3H, s), 4.50-4.56(1H, m), 4.64(1H, d, J = 15.9Hz), 5.00(2H, q, J = 12.1Hz), 7.17-7.33(10H, m), 7.76(1H, brs).

[0548] MS(ESI)m/z: 425 [(M+H) $^+$].

[0549] 步骤 2:(6S)-7-苄基-6-乙基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0550] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 2 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0551] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.93-0.98(2H, m), 0.99(3H, t, J = 7.4Hz), 1.35-1.40(1H, m), 1.79-1.86(1H, m), 1.91-1.97(2H, m), 3.90(1H, t, J = 5.4Hz), 3.94(1H, d, J = 14.9Hz), 5.35(1H, d, J = 14.9Hz), 7.25-7.36(5H, m), 7.39(1H, brs).

[0552] MS(ESI)m/z: 259 [(M+H) $^+$].

[0553] 步骤 3:(6S)-7-苄基-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0554] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 3 同样的方式反应,然后得到的化合物以参考实施例 2 步骤 4 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0555] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.65-0.70(1H, m), 0.85-0.90(2H, m), 0.91(3H, t, J = 7.4Hz), 1.18-1.23(1H, m), 1.46-1.53(1H, m), 1.66-1.75(1H, m), 2.31-2.36(1H, m), 2.38-2.45(2H, m), 3.32(1H, d, J = 13.9Hz), 3.40-3.47(1H, m), 3.84(1H, d, J = 11.7Hz), 3.97(1H, d, J = 13.9Hz), 7.18-7.23(1H, m), 7.27-7.31(4H, m).

[0556] MS(ESI)m/z: 327 [(M+H) $^+$].

[0557] 步骤 4:(6S)-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

[0558] 上述步骤 3 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

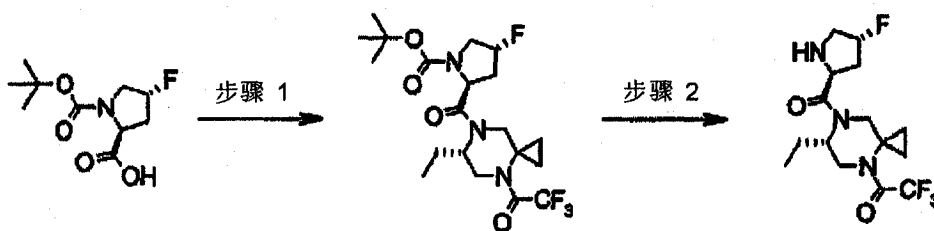
[0559] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90 °C) δ : 0.89-0.94(1H, m), 0.99(3H, t, J = 7.6Hz), 1.16-1.21(1H, m), 1.25-1.31(1H, m), 1.41-1.48(1H, m), 1.66-1.74(1H, m), 1.77-1.85(1H, m), 2.86(1H, d, J = 12.9Hz), 3.24-3.32(1H, m), 3.37-3.44(1H, m), 3.45(1H, d, J =

12.9Hz), 4.06-4.14(1H, m).

[0560] MS(ESI)m/z :237[(M+H)⁺].

[0561] 参考实施例 9

[0562]



[0563] 步骤 1:(2S,4R)-2-[[(6S)-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基]-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0564] 冰冷却下将 1-氯-N,N,2-三甲基-1-丙烯胺 (0.35ml, 2.68mmol) 添加到 (4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟-L-脯氨酸 (520mg, 2.23mmol) 的二氯甲烷 (8ml) 溶液。得到的混合物在相同温度下搅拌 1 小时, 然后加入参考实施例 8 步骤 4 获得的化合物 (730mg, 2.68mmol) 和三乙胺 (0.78ml, 5.58mmol), 得到的混合物在室温下进一步搅拌 3 小时。反应混合物用氯仿稀释, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷:乙酸乙酯=2:1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (780mg, 77%)。

[0565] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.67-0.73(2H, m), 0.83-0.88(3H, m), 1.29-1.33(1H, m), 1.39(9H, s), 1.45-1.52(3H, m), 2.07-2.17(1H, m), 2.43-2.47(1H, m), 3.36-3.77(6H, m), 4.40-4.55(1H, m), 4.70-4.86(1H, m), 5.30(1H, d, J = 54.9Hz).

[0566] MS(ESI)m/z :452[(M+H)⁺].

[0567] 步骤 2:(6S)-6-乙基-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0568] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0569] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.66-0.75(2H, m), 0.83(3H, t, J = 7.2Hz), 1.24-1.31(1H, m), 1.43-1.53(3H, m), 1.96-2.08(1H, m), 2.16-2.32(1H, m), 2.67-2.74(1H, m), 2.91-2.99(1H, m), 3.38-3.57(4H, m), 4.05-4.16(1H, m), 4.43-4.53(1H, m), 5.24(1H, d, J = 56.1Hz).

[0570] MS(ESI)m/z :352[(M+H)⁺].

[0571] 参考实施例 10

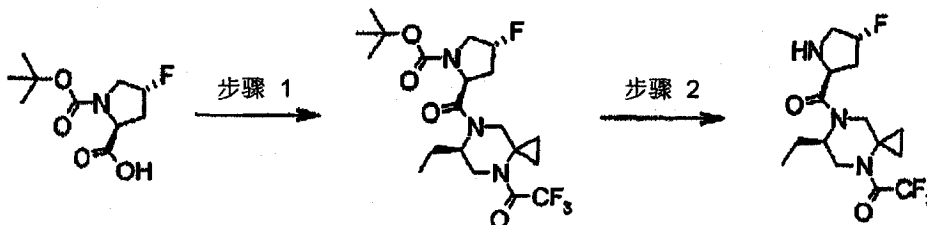
[0572]

m), 2.86 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.24-3.32 (1H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 4.06-4.14 (1H, m).

[0588] MS (ESI) m/z : 237 [(M+H)⁺].

[0589] 参考实施例 11

[0590]



[0591] 步骤 1: (2S,4R)-2-[[(6R)-6-乙基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛-7-基] 羰基]-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0592] 上述参考实施例 10 步骤 4 得到的化合物, 代替参考实施例 8 步骤 4 获得的化合物, 以参考实施例 9 步骤 1 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0593] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ : 0.69-0.73 (1H, m), 0.76-0.84 (2H, m), 0.93-0.98 (1H, m), 1.30-1.38 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.44-1.51 (2H, m), 1.85-2.08 (2H, m), 3.25-3.61 (4H, m), 3.66-3.77 (1H, m), 4.00-4.07 (1H, m), 4.58-4.80 (2H, m), 5.25 (1H, d, $J = 51.3$ Hz).

[0594] MS (ESI) m/z : 474 [(M+Na)⁺].

[0595] 步骤 2: (6R)-6-乙基-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷

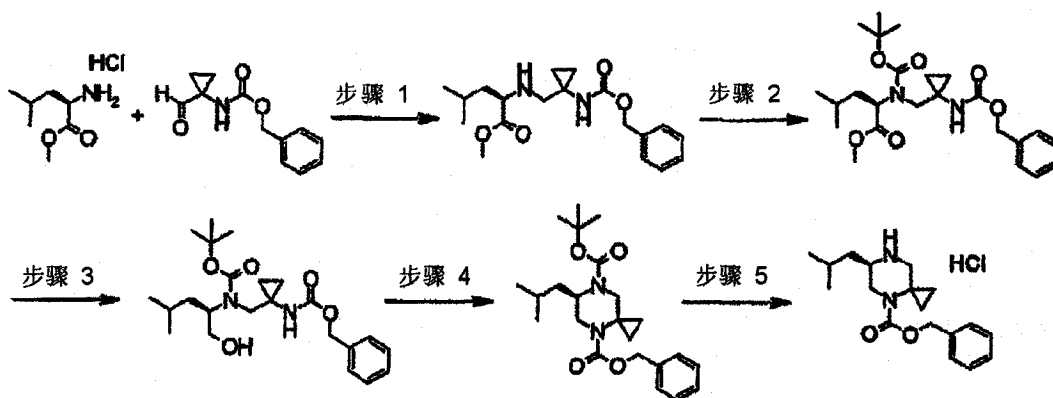
[0596] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应, 产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0597] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ : 0.65-0.72 (1H, m), 0.79-0.85 (3H, m), 1.24-1.32 (1H, m), 1.42-1.55 (4H, m), 1.89-2.05 (1H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.64-2.69 (1H, m), 2.91 (1H, t, $J = 12.5$ Hz), 3.07-3.20 (1H, m), 3.38-3.58 (3H, m), 3.97-4.09 (1H, m), 4.51-4.64 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J = 55.7$ Hz).

[0598] MS (ESI) m/z : 352 [(M+H)⁺].

[0599] 参考实施例 12

[0600]



[0601] 步骤 1 :N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)甲基]-D-亮氨酸甲酯

[0602] 将 D-亮氨酸甲酯盐酸盐 (2.73g, 15.1mmol)、氯化锌 (2.8g, 20.5mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (9.16g, 41.1mmol) 添加到 (1-甲酰基环丙基)氨基甲酸苄基酯 (3.0g, 13.7mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液, 得到的混合物在室温下搅拌 18 小时。反应混合物在减压下浓缩, 获得的残留物用乙酸乙酯稀释和用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后有机层用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生淡黄色油状标题化合物 (2.24g, 47%)。

[0603] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.62-0.94(4H, m), 0.88(3H, d, J = 6.6Hz), 0.91(3H, d, J = 6.6Hz), 1.37-1.66(2H, m), 1.70-1.77(1H, m), 2.46(1H, d, J = 12.9Hz), 2.82(1H, d, J = 12.9Hz), 3.24(1H, t, J = 7.4Hz), 3.68(3H, s), 5.08(1H, brs), 5.11(2H, s), 7.22-7.42(5H, m)。

[0604] 步骤 2 :N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)甲基]-N-(叔丁氧羰基)-D-亮氨酸甲酯

[0605] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 2 同样的方式反应, 产生无色油状标题化合物。

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.64-0.76(1H, m), 0.78-0.97(2H, m), 0.87(3H, d, J = 6.6Hz), 0.90(3H, d, J = 6.6Hz), 1.32-1.40(1H, m), 1.41(9H, s), 1.42-1.67(1H, m), 1.72-1.89(2H, m), 3.00-3.19(1H, m), 3.39-3.72(1H, m), 3.73(3H, s), 3.74-4.18(1H, m), 5.03(1H, d, J = 11.7Hz), 5.13(1H, d, J = 11.7Hz), 5.92-6.08(1H, m), 7.25-7.41(5H, m)。

[0607] 步骤 3 : [1-((叔丁氧羰基)[(1R)-1-(羟甲基)-3-甲基丁基]氨基)甲基]环丙基]氨基甲酸苄基酯

[0608] 冰冷却下将上述步骤 2 得到的化合物 (1.95g, 4.35mmol) 的四氢呋喃 (30ml) 溶液滴加到氢化铝锂 (0.50g, 12.2mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 悬浮液, 得到的混合物在相同的温度下搅拌 1 小时。加入水和 10% 的柠檬酸水溶液终止反应。然后反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 3(v/v)] 纯化获得的残留物, 产生无色油状标题化合物 (1.26g, 64%)。

[0609] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.69-1.01(10H, m), 1.35-1.43(1H, m), 1.44(9H, s), 1.45-1.53(1H, m), 1.56-1.63(2H, m), 3.09-4.00(5H, m), 4.98-5.13(2H, m), 5.60(1H, brs), 7.24-7.38(5H, m)。

[0610] 步骤4:(6R)-6-异丁基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4,7-二甲酸4-苄基7-叔丁基酯

[0611] 冰冷却下将三苯基膦(1.57g,5.99mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.93ml,4.49mmol)添加到步骤3获得化合物(1.26g,3.00mmol)的甲苯(100ml)溶液,得到的混合物逐渐恢复至室温,同时搅拌18小时。进一步加入三苯基膦(1.57g,5.99mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.93ml,4.49mmol),得到的混合物加热回流4小时。减压下浓缩反应混合物,利用硅胶柱色谱[正己烷:乙酸乙酯=3:1(v/v)]纯化获得的残留物,产生无色油状标题化合物(0.57g,47%)。

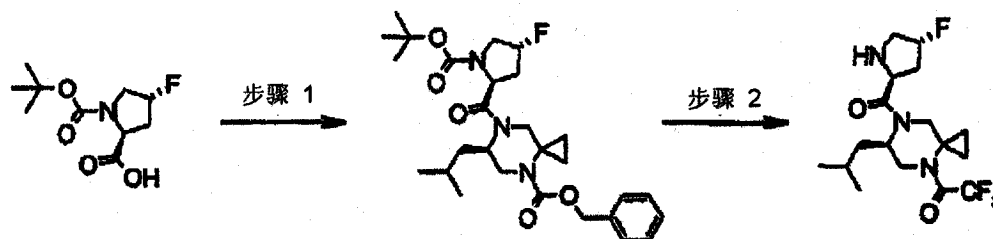
[0612] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 60 °C) δ : 0.45-0.54(1H, m), 0.61-0.71(1H, m), 0.85(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.86(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.96-1.05(1H, m), 1.21-1.62(13H, m), 3.11-3.26(2H, m), 3.42(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 3.99(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 4.19(1H, s), 5.12(2H, s), 7.23-7.39(5H, m)。

[0613] 步骤5:(6R)-6-异丁基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸苄基酯盐酸盐

[0614] 冰冷却下将4N盐酸/二噁烷(8ml)添加到以上步骤4得到的化合物(0.57g,1.42mmol)的二噁烷(10ml)溶液,得到的混合物逐渐恢复室温同时搅拌24小时。减压下浓缩反应混合物产生为无色固体的标题化合物。

[0615] 参考实施例13

[0616]



[0617] 步骤1:(6R)-7-{[(2S,4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟吡咯烷-2-基]羰基}-6-异丁基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸苄基酯

[0618] 上述参考实施例12步骤5得到的化合物,代替参考实施例8步骤4获得的化合物,以参考实施例9步骤1同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0619] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100 °C) δ : 0.44-0.59(1H, m), 0.76-0.96(7H, m), 1.04-1.58(15H, m), 1.65-2.23(1H, m), 2.86-3.09(2H, m), 3.17(1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$), 3.34-3.80(3H, m), 4.01(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 4.45-4.82(1H, m), 5.03-5.39(1H, m), 5.11(2H, s), 7.28-7.45(5H, m)。

[0620] 步骤2:(2S,4R)-4-氟-2-{[(6R)-6-异丁基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯

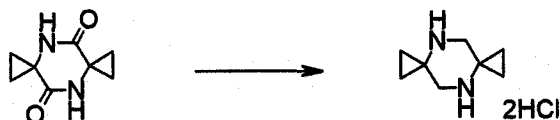
[0621] 将5%钯碳(0.10g)加入到上述步骤1获得的化合物(0.65g,1.25mmol)的乙醇(20ml)溶液,得到的混合物于室温在氢气气氛下催化还原18小时。通过硅藻土过滤除去催化剂,然后将滤液在减压下浓缩。获得的残留物溶于二氯甲烷(20ml),加入二异丙胺(1.3ml,7.52mmol),冰冷却下加入三氟乙酸酐(0.53ml,3.76mmol)。得到的混合物逐渐返回到室温,同时搅拌2小时,反应混合物在减压下浓缩。获得的残留物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢

钠水溶液、10%柠檬酸水溶液和饱和盐水洗涤,然后有机层用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂,获得的残留物溶于二氯甲烷(20ml),冰冷冷却下加入三氟乙酸(10ml),且得到的混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物在减压下浓缩,然后获得的残留物用氯仿稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,然后有机层用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱[乙酸乙酯:乙醇=4:1(v/v)]纯化获得的残留物,产生淡黄色油状标题化合物(0.28g,59%)。

[0622] MS(ESI)m/z :380 [(M+H)⁺].

[0623] 参考实施例 14

[0624]



[0625] 4,9-二氮杂二螺[2.2.2.2]癸烷二盐酸盐

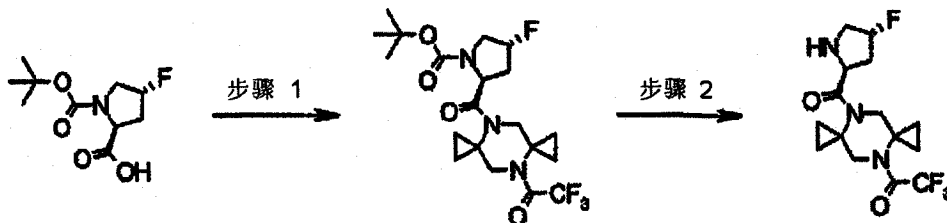
[0626] 冰冷冷却下将甲硼烷-四氢吡喃络合物(1.02M四氢吡喃溶液)(41ml,41.6mmol)滴加到4,9-二氮杂二螺[2.2.2.2]癸烷-5,10-二酮(1.70g,10.4mmol)的四氢吡喃(20ml)溶液,然后得到的混合物加热回流为18.5小时。冰冷冷却下将甲醇(50ml)加入到反应混合物,得到的混合物搅拌60分钟,然后溶剂在减压下浓缩。将乙醇(50ml)、水(25ml)和三乙胺(25ml)添加到获得的残留物,得到的混合物加热回流4小时,然后减压下浓缩溶剂。获得的残留物溶于四氢吡喃(20ml),冰冷冷却下加入三乙胺(4.3ml,31.2mmol)和二碳酸二叔丁酯(6.80g,31.2mmol),得到的混合物室温下搅拌14小时。溶剂在减压下浓缩,获得的残留物用乙酸乙酯稀释,饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤,然后通过无水硫酸钠干燥。溶剂在减压下蒸发,将三氟乙酸(20ml)添加到获得的残留物的氯仿(20ml)溶液,得到的混合物在室温下搅拌1小时。溶剂在减压下浓缩,往获得的残留物中加入4N盐酸/二噁烷(50ml),并搅拌得到的混合物2小时。减压下蒸发溶剂,往残留物中加入乙醚,通过过滤收集沉积的固体,产生为无色固体的标题化合物(2.00g,91%)。

[0627] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :1.02(4H, t, J = 6.5Hz), 1.24(4H, t, J = 6.3Hz), 3.41(4H, s), 10.30(2H, s).

[0628] MS(ESI)m/z :212 [(M+H)⁺].

[0629] 参考实施例 15

[0630]



[0631] 步骤1:(2S,4R)-4-氟-2-{[9-(三氟乙酰基)-4,9-二氮杂二螺[2.2.2.2]癸-4-基]羰基}吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯

[0632] 冰冷冷却下将二异丙基乙胺(1.15ml,6.60mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯

烷并磷六氟磷酸盐加入 (4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟-L-脯氨酸 (466mg, 2.00mmol) 和参考实施例 14 得到的化合物 (422mg, 2.00mmol) 的二甲基甲酰胺 (10ml) 溶液。得到的混合物在室温下搅拌 19 小时, 然后反应混合物用乙酸乙酯稀释和用饱和氯化铵的水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 然后将获得的残留物溶于二氯甲烷 (10ml), 并加入三乙胺 (0.56ml, 4.00mmol)。冰冷却后, 加入三氟乙酸酐 (0.28ml, 2.00mmol)。得到的混合物在室温下搅拌 7 小时, 然后在减压下浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液和饱和盐水洗涤, 然后通过无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂, 利用硅胶柱色谱 [正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 (v/v)] 纯化获得的残留物, 产生淡黄色油状标题化合物 ((349mg, 39%))。

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 100°C) δ : 1.15-1.33 (18H, m), 2.04 (1H, dt, $J = 35.5, 7.0\text{Hz}$), 2.53 (1H, s), 3.59-3.69 (5H, m), 4.97 (1H, s), 5.31 (1H, d, $J = 54.2\text{Hz}$).

[0634] MS (ESI) m/z : 472 [(M+Na) $^+$].

[0635] 步骤 2 : 4-[(4R)-4-氟-L-脯氨酰基]-9-(三氟乙酰基)-4,9-二氮杂二螺 [2.2.2.2] 癸烷

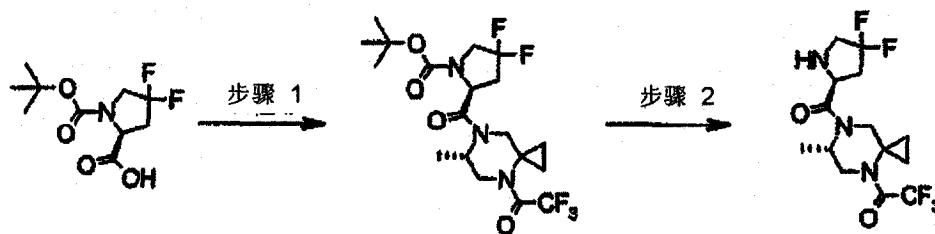
[0636] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应, 产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0637] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.08-1.23 (8H, m), 2.13 (1H, s), 2.63 (1H, s), 3.67-3.73 (5H, m), 5.16 (1H, s), 5.41 (1H, d, $J = 53.5\text{Hz}$), 5.91 (2H, s).

[0638] MS (ESI) m/z : 350 [(M+H) $^+$].

[0639] 参考实施例 16

[0640]



[0641] 步骤 1 : (2S)-4,4-二氟-2-[[(6S)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛-7-基] 羧基] 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯

[0642] 1-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟-L-脯氨酸代替 (4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟-L-脯氨酸, 并用参考实施例 4 步骤 5 得到的化合物代替参考实施例 2 步骤 5 获得的化合物, 以参考实施例 3 步骤 1 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ : 0.72 (2H, brs), 1.11 (3H, brs), 1.25-1.29 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.48 (1H, brs), 2.21-2.33 (1H, m), 2.87 (1H, brs), 3.02-3.10 (2H, m), 3.54 (2H, brs), 3.65-3.75 (1H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 4.64 (1H, brs).

[0644] MS (ESI) m/z : 456 [(M+H) $^+$].

[0645] 步骤 2 : (6S)-7-(4,4-二氟-L-脯氨酰基)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷

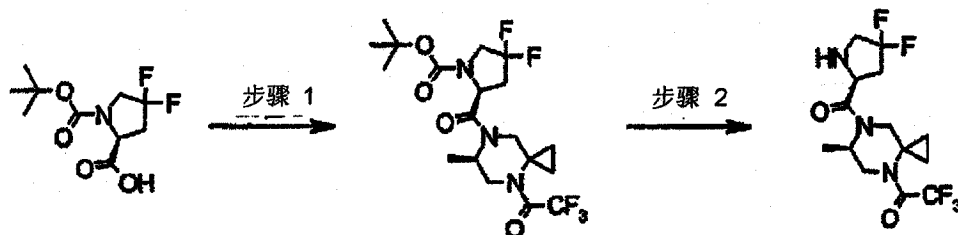
[0646] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 80 °C) δ : 0.70-0.74(2H, m), 1.11(3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.23-1.29(1H, m), 1.45-1.51(1H, m), 2.32-2.45(2H, m), 2.92-3.08(2H, m), 3.16-3.26(1H, m), 3.56(3H, brs), 3.88(1H, brs), 4.02-4.07(1H, m), 4.64(1H, brs).

[0648] MS(ESI) m/z : 356 $[(M+H)^+]$.

[0649] 参考实施例 17

[0650]



[0651] 步骤 1: (2S)-4,4-二氟-2-[[(6R)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]-辛-7-基]羰基]吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯

[0652] 1-(叔丁氧羰基)-4,4-二氟-L-脯氨酸代替(4R)-1-(叔丁氧羰基)-4-氟-L-脯氨酸,并用参考实施例 6 步骤 5 得到的化合物代替参考实施例 2 步骤 5 获得的化合物,以参考实施例 3 步骤 1 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.72(2H, brs), 1.11(3H, brs), 1.25-1.31(2H, m), 1.38(9H, s), 1.46-1.52(2H, m), 2.07(1H, brs), 2.82-2.92(1H, m), 3.53(2H, brs), 3.64-3.86(3H, m), 4.82(1H, brs).

[0654] MS(ESI) m/z : 478 $[(M+Na)^+]$.

[0655] 步骤 2: (6R)-7-(4,4-二氟-L-脯氨酰基)-6-甲基-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

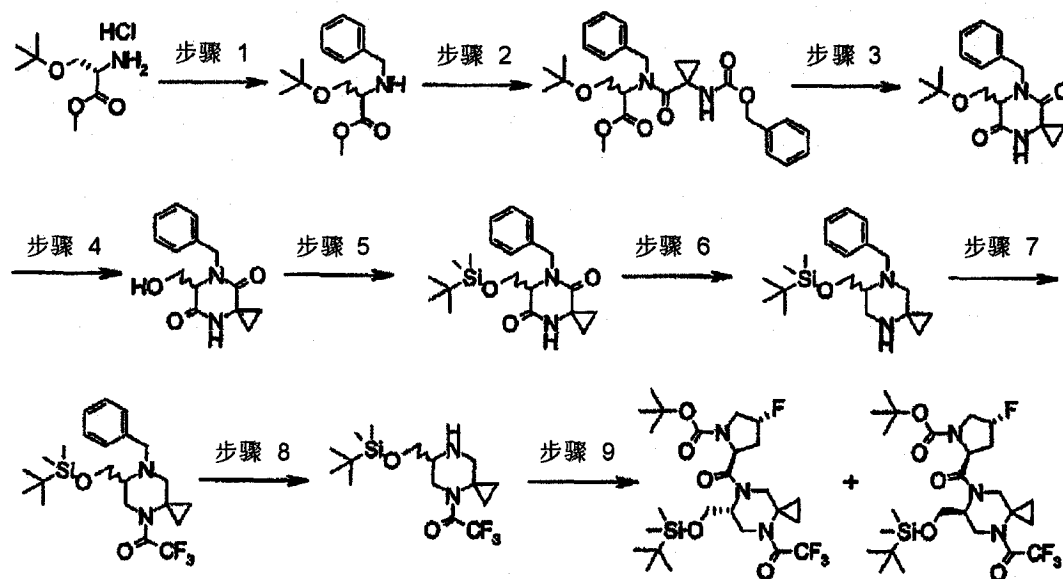
[0656] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ : 0.66-0.83(2H, m), 1.10(3H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 1.22-1.28(1H, m), 1.44-1.51(1H, m), 2.23-2.46(2H, m), 2.92-3.01(2H, m), 3.22-3.26(1H, m), 3.43-3.60(3H, m), 4.14(1H, brs), 4.61(1H, brs).

[0658] MS(ESI) m/z : 356 $[(M+H)^+]$.

[0659] 参考实施例 18

[0660]



[0661] 步骤 1 :N-苄基-O-叔丁基丝氨酸甲酯

[0662] 将三乙胺 (9.5ml,68.0mmol) 和苯甲醛 (6.37ml,63.0mmol) 添加到 O-叔丁基-L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (12.0g,57.0mmol) 的甲醇 (300ml) 溶液,得到的混合物在室温下搅拌 6 小时。冰冷下逐渐加入硼氢化钠 (3.23g,86.0mmol),然后将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。往反应混合物中加入饱和氯化铵的水溶液 (100ml)。减压下浓缩后,残留物用乙酸乙酯稀释,沉淀的不溶物经过滤除去。以饱和盐水洗涤有机层,然后用无水硫酸钠干燥。减压下蒸发溶剂,产生无色油状的标题化合物 (15.3g,100%)。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.14(9H, s),2.09(1H, brs),3.44(1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$),3.55-3.63(2H, m),3.70-3.73(1H, m),3.72(3H, s),3.91(1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$),7.23-7.38(5H, m)。

[0664] MS(ESI) m/z :266 [$(\text{M}+\text{H})^+$]。

[0665] 步骤 2 :N-苄基-N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]-O-叔丁基丝氨酸甲酯

[0666] 上述步骤 1 得到的化合物代替 N-苄基-L-丙氨酸甲酯,以参考实施例 4 步骤 1 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0667] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ :0.94-0.97(2H, m),0.98(9H, s),1.16-1.24(2H, m),3.53(3H, s),3.63-3.72(2H, m),4.46-4.53(1H, m),4.60-4.70(1H, m),4.83(1H, d, $J = 17.3\text{Hz}$),4.94-5.01(2H, m),7.16-7.35(10H, m),7.66(1H, brs)。

[0668] MS(ESI) m/z :483 [$(\text{M}+\text{H})^+$]。

[0669] 步骤 3 :7-苄基-6-(叔丁氧基甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0670] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 2 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0671] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 50°C) δ :0.88-0.97(2H, m),1.15(9H, s),1.36-1.41(1H, m),1.77-1.83(1H, m),3.69(2H, ddd, $J = 20.5,9.6,3.1\text{Hz}$),3.96(1H, t, $J = 3.1\text{Hz}$),4.07(1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$),5.29(1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$),6.64(1H, brs),7.24-7.34(5H, m)。

[0672] MS(ESI)m/z :261 [(M-tBu)⁺].

[0673] 步骤4:7-苄基-6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0674] 将三氟乙酸(30ml)添加到上述步骤3获得的化合物(10.5g,33.0mmol)的氯仿(50ml)溶液,得到的混合物在室温下搅拌1小时,然后进一步在40℃加热搅拌6小时。溶剂在减压下浓缩,然后反应混合物与甲苯进行共沸蒸馏,残留物用乙酸乙酯稀释,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤和饱和盐水洗涤,再用无水硫酸镁干燥。减压下蒸发溶剂,利用硅胶柱色谱[氯仿:甲醇=15:1(v/v)]纯化获得的残留物,产生为无色固体的标题化合物(7.15g,83%)。

[0675] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :0.96-1.06(2H, m), 1.36-1.42(1H, m), 1.74-1.80(1H, m), 2.98-3.05(1H, m), 3.91(1H, s), 3.91-4.00(1H, m), 4.11(1H, d, J = 15.1Hz), 5.28(1H, d, J = 15.1Hz), 7.25-7.42(6H, m).

[0676] MS(ESI)m/z :261 [(M+H)⁺].

[0677] 步骤5:7-苄基-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-5,8-二酮

[0678] 将4-二甲氨基吡啶(660mg,5.00mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(4.90g,32.0mmol)添加到以上步骤4得到的化合物(7.15g,27.0mmol)和三乙胺(4.5ml,32.0mmol)的二甲基甲酰胺(100ml)溶液。得到的混合物在室温下搅拌16小时,然后将冰水(200ml)加入到反应混合物,过滤收集沉淀的固体。利用硅胶柱色谱[正己烷:乙酸乙酯=3:1(v/v)]纯化获得的固体,产生为无色固体的标题化合物(8.63g,85%)。

[0679] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :0.04(3H, s), 0.05(3H, s), 0.89(9H, s), 0.91-1.00(2H, m), 1.40-1.46(1H, m), 1.74-1.81(1H, m), 3.90-3.94(2H, m), 4.00(1H, dd, J = 11.1, 3.5Hz), 4.08(1H, d, J = 15.1Hz), 5.32(1H, d, J = 15.1Hz), 7.25-7.38(5H, m).

[0680] MS(ESI)m/z :375 [(M+H)⁺].

[0681] 步骤6:7-苄基-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0682] 上述步骤5得到的化合物以参考实施例2步骤3同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0683] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :0.05(3H, s), 0.06(3H, s), 0.31-0.38(2H, m), 0.51-0.59(2H, m), 0.89(9H, s), 2.23(1H, d, J = 11.7Hz), 2.30(1H, d, J = 11.7Hz), 2.40-2.45(1H, m), 2.81(1H, dd, J = 13.2, 8.3Hz), 3.16(1H, dd, J = 13.2, 3.4Hz), 3.34(1H, d, J = 13.9Hz), 3.65(1H, dd, J = 10.4, 6.5Hz), 3.96(1H, dd, J = 10.3, 4.4Hz), 4.10(1H, d, J = 13.7Hz), 7.21-7.37(5H, m)..

[0684] MS(ESI)m/z :347 [(M+H)⁺].

[0685] 步骤7:7-苄基-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0686] 上述步骤6得到的化合物以参考实施例2步骤4同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0687] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.00(3H, s), 0.01(3H, s), 0.61-0.68(1H, m), 0.84(9H, s), 0.85-0.90(2H, m), 1.18-1.25(1H, m), 2.28(1H, d, J = 11.7Hz),

2.45-2.49(1H, m), 2.54-2.58(1H, m), 3.34-3.41(2H, m), 3.50(1H, dd, $J = 10.3, 7.8$ Hz), 3.91(1H, dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz), 3.95(1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.03(1H, d, $J = 14.2$ Hz), 7.16-7.20(1H, m), 7.24-7.28(4H, m).

[0688] MS(ESI)m/z :443[(M+H)⁺].

[0689] 步骤8:6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0690] 上述步骤7得到的化合物以参考实施例2步骤5同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0691] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.08(6H, s), 0.76-0.80(1H, m), 0.90(9H, s), 0.91-0.94(1H, m), 1.10-1.16(1H, m), 1.36-1.42(1H, m), 2.54(1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.04-3.09(1H, m), 3.22-3.29(2H, m), 3.66(1H, dd, $J = 10.4, 7.0$ Hz), 3.74(1H, dd, $J = 10.5, 4.9$ Hz), 4.04-4.12(1H, m).

[0692] MS(ESI)m/z :353[(M+H)⁺].

[0693] 步骤9:(2S,4R)-2-{[(6R)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(异构体A)和(2S,4R)-2-{[(6S)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(异构体B)

[0694] 将以上步骤8获得的化合物,代替参考实施例8步骤4得到的化合物,以参考实施例9步骤1同样的方式反应,然后将获得的非对映异构体的混合物通过硅胶柱色谱[正己烷:乙酸乙酯=3:1(V/V)]拆分,分别产生为无色固体的标题化合物。

[0695] 异构体A:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :0.00(3H, s), 0.01(3H, s), 0.68-0.76(1H, m), 0.84(9H, s), 0.85-0.87(1H, m), 1.23-1.30(1H, m), 1.35(9H, s), 1.40-1.45(1H, m), 1.99-2.16(1H, m), 2.31-2.49(1H, m), 3.33-3.77(7H, m), 4.12-4.28(1H, m), 4.34-4.48(1H, m), 4.60-4.76(1H, m), 5.26(1H, d, $J = 52.7$ Hz).

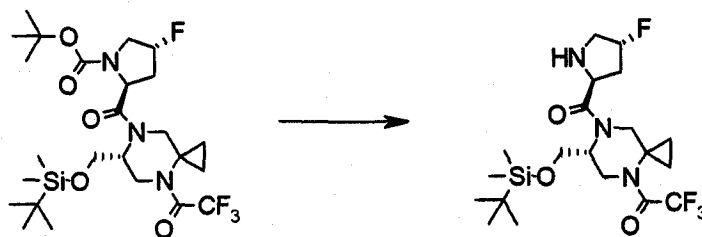
[0696] MS(ESI)m/z :590[(M+Na)⁺].

[0697] 异构体B:¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, 90 °C) δ :-0.01(3H, s), 0.01(3H, s), 0.66-0.75(1H, m), 0.83(9H, s), 1.26-1.34(3H, m), 1.35(9H, s), 1.74-1.96(2H, m), 3.27-3.73(7H, m), 4.12-4.28(1H, m), 4.38-4.52(1H, m), 4.68-4.78(1H, m), 5.20(1H, d, $J = 55.2$ Hz).

[0698] MS(ESI)m/z :590[(M+Na)⁺].

[0699] 参考实施例19

[0700]



[0701] (6R)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

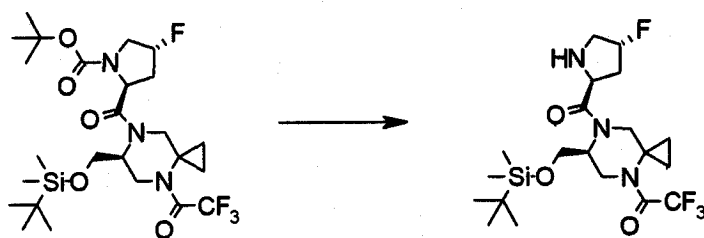
[0702] 参考实施例 18 步骤 9 得到的化合物(异构体 A)以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0703] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.01 (6H, s), 0.66-0.79 (2H, m), 0.83 (9H, s), 1.20-1.31 (1H, m), 1.37-1.47 (1H, m), 1.92-2.07 (1H, m), 2.09-2.26 (1H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.39-3.71 (6H, m), 3.98-4.18 (1H, m), 4.35-4.53 (1H, m), 5.22 (1H, d, $J = 55.4\text{Hz}$).

[0704] MS(ESI)m/z: 468 [(M+H) $^+$].

[0705] 参考实施例 20

[0706]



[0707] (6S)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

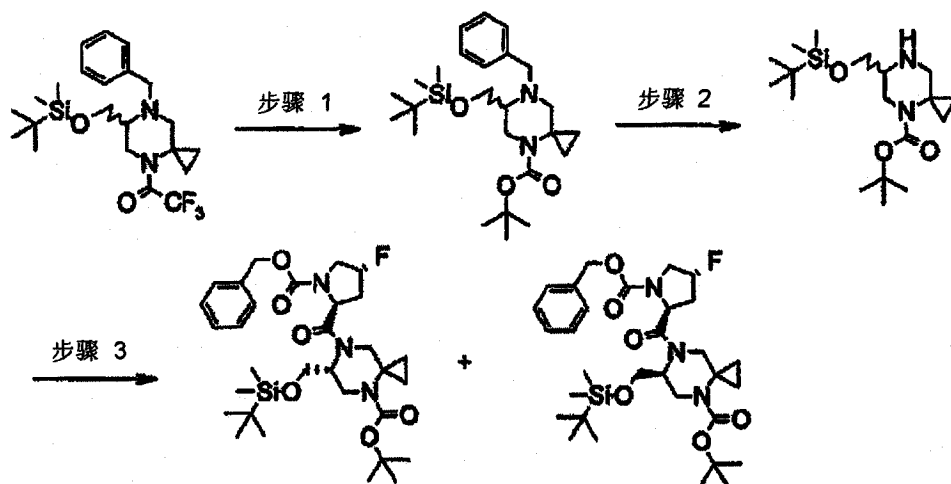
[0708] 参考实施例 18 步骤 9 得到的化合物(异构体 B)以参考实施例 3 步骤 2 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.01 (6H, s), 0.67-0.73 (1H, m), 0.83 (9H, s), 1.20-1.28 (2H, m), 1.38-1.47 (1H, m), 1.89-2.15 (2H, m), 2.68-2.80 (1H, m), 2.85-2.92 (1H, m), 3.08-3.18 (1H, m), 3.39-3.72 (4H, m), 4.02-4.19 (2H, m), 4.39-4.53 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J = 55.7\text{Hz}$).

[0710] MS(ESI)m/z: 468 [(M+H) $^+$].

[0711] 参考实施例 21

[0712]



[0713] 步骤 1: 7-苄基-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

[0714] 参考实施例 18 步骤 7 得到的化合物以实施例 1 步骤 2 同样的方式反应,然后以参考实施例 1 步骤 2 相同的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0715] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.00 (6H, s), 0.39-0.46 (1H, m), 0.60-0.70 (2H, m), 0.84 (9H, s), 0.97-1.02 (1H, m), 1.35 (9H, s), 2.16 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 2.27 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 3.08 (1H, dd, $J = 12.9, 8.3\text{Hz}$), 3.32 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$), 3.49 (1H, dd, $J = 10.5, 6.6\text{Hz}$), 3.79-3.88 (2H, m), 3.95 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$), 7.13-7.16 (1H, m), 7.21-7.27 (4H, m).

[0716] MS(ESI) m/z : 447 $[(M+1)]^+$.

[0717] 步骤 2: 6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

[0718] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : 0.06 (6H, s), 0.48-0.57 (2H, m), 0.78-0.83 (1H, m), 0.89 (9H, s), 1.14-1.20 (1H, m), 1.40 (9H, s), 2.16 (1H, d, $J = 12.5\text{Hz}$), 2.62-2.68 (1H, m), 2.75 (1H, dd, $J = 12.5, 10.0\text{Hz}$), 2.96 (1H, dd, $J = 12.5, 2.0\text{Hz}$), 3.47 (1H, dd, $J = 10.1, 6.2\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J = 10.0, 5.1\text{Hz}$), 3.87 (1H, dd, $J = 12.5, 2.9\text{Hz}$).

[0720] MS(ESI) m/z : 357 $[(M+1)]^+$.

[0721] 步骤 3: (6R)-7-((2S,4R)-1-[(苄基氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基羰基)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯(异构体 A) 和 (6S)-7-((2S,4R)-1-[(苄基氧基)羰基]-4-氟吡咯烷-2-基羰基)-6-([叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基)甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯(异构体 B)

[0722] 将以上步骤 2 获得的化合物,代替参考实施例 8 步骤 4 得到的化合物,以参考实施例 9 步骤 1 同样的方式反应,然后将获得的非对映异构体的混合物以参考实施例 18 步骤 9 相同的方式进行硅胶柱色谱拆分,产生分别为无色固体的标题化合物。

[0723] 异构体 A: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : -0.06 (3H, brs), 0.00 (3H, s), 0.46-0.52 (1H, m), 0.82 (9H, s), 0.94-1.04 (1H, m), 1.15-1.28 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.92-2.12 (2H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.42-3.64 (4H, m), 3.69-3.78 (1H, m), 4.10-4.24 (1H, m), 4.57-5.12 (4H, m), 5.28 (1H, d, $J = 52.7\text{Hz}$), 7.24-7.33 (5H, m).

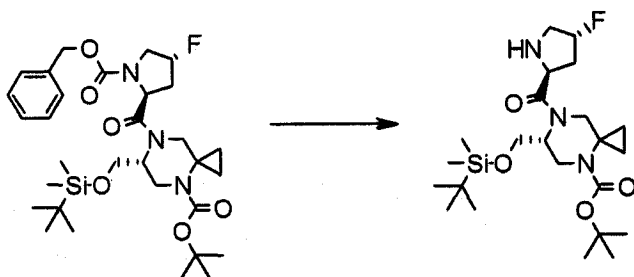
[0724] MS(ESI) m/z : 628 $[(M+Na)]^+$.

[0725] 异构体 B: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 90°C) δ : -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.74-0.79 (1H, m), 0.79-0.85 (1H, m), 0.82 (9H, s), 0.95-1.04 (1H, m), 1.22-1.30 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.80-2.01 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m), 3.34-3.60 (4H, m), 3.67-3.83 (2H, m), 3.98-4.13 (1H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 4.87-5.10 (2H, m), 5.21, 5.28 (1H, each d, $J = 55.2, 54.2\text{Hz}$), 7.23-7.34 (5H, m).

[0726] MS(ESI) m/z : 628 $[(M+Na)]^+$.

[0727] 参考实施例 22

[0728]



[0729] (6R)-6-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸酰基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

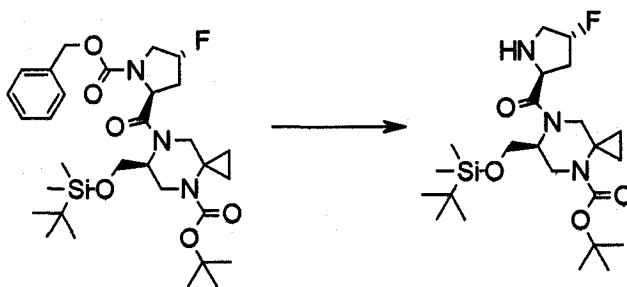
[0730] 参考实施例 21 步骤 3 得到的化合物(异构体 A)以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0731] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ : 0.06(6H, s), 0.49-0.59(2H, m), 0.87(9H, s), 1.07-1.14(1H, m), 1.31-1.39(1H, m), 1.42(9H, s), 2.16-2.34(2H, m), 3.00-3.43(6H, m), 3.55-3.77(2H, m), 3.95-4.17(1H, m), 4.29-4.38(1H, m), 5.37(1H, d, $J = 54.4\text{Hz}$).

[0732] MS(ESI)m/z: 472[(M+1)] $^+$.

[0733] 参考实施例 23

[0734]



[0735] (6S)-6-({[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}甲基)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酸酰基]-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

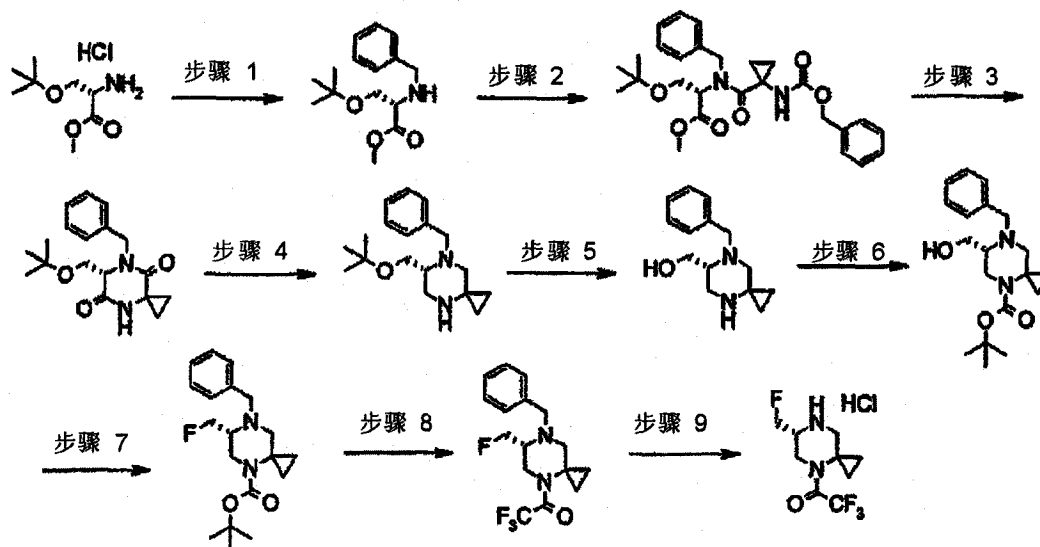
[0736] 参考实施例 21 步骤 3 得到的化合物(异构体 B)以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0737] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 90°C) δ : 0.05(6H, s), 0.51-0.58(1H, m), 0.87(9H, s), 1.07-1.16(1H, m), 1.30-1.40(2H, m), 1.43(9H, s), 1.94-2.13(2H, m), 3.03-3.20(3H, m), 3.27-3.41(1H, m), 3.45-3.56(1H, m), 3.59-3.74(1H, m), 3.90-4.11(2H, m), 4.43-4.63(2H, m), 5.39(1H, d, $J = 53.5\text{Hz}$).

[0738] MS(ESI)m/z: 472[(M+1)] $^+$.

[0739] 参考实施例 24

[0740]



[0741] 步骤 1 :N-苄基 -O-叔丁基 -L-丝氨酸甲酯

[0742] 将 O-叔丁基 -L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (12g, 56.7mmol) 溶于甲醇 (120ml), 加入乙酸 (6.50ml, 114mmol)、苯甲醛 (6.25ml, 61.8mmol) 和氰基硼氢化钠 (1M 四氢呋喃溶液, 75ml), 得到的混合物在室温下搅拌 48 小时。浓缩反应混合物, 加水稀释, 冰冷却下用碳酸氢钠中和, 然后用氯仿提取。有机层用无水硫酸镁干燥, 然后过滤除去干燥剂, 溶剂在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱 [乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 4 (v/v)] 纯化获得的残留物, 产生为无色固体的标题化合物 (7.75g, 52%)。

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 2.09 (1H, brs), 3.44 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.55-3.63 (2H, m), 3.70-3.73 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J = 13.2\text{Hz}$), 7.23-7.38 (5H, m).

[0744] MS (ESI) m/z : 266 [(M+1)]⁺.

[0745] 步骤 2 :N-苄基 -N-[(1-[(苄基氧基)羰基]氨基]环丙基)羰基]-O-叔丁基 -L-丝氨酸甲酯

[0746] 上述步骤 1 得到的化合物代替 N-苄基 -L-丙氨酸甲酯, 以参考实施例 4 步骤 1 同样的方式反应, 产生无色油状标题化合物。

[0747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.94-0.98 (2H, m), 0.98 (9H, s), 1.16-1.24 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.63-3.72 (2H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 4.83 (1H, d, $J = 17.3\text{Hz}$), 4.94-5.01 (2H, m), 7.16-7.35 (10H, m), 7.66 (1H, brs).

[0748] MS (ESI) m/z : 483 [(M+1)]⁺.

[0749] 步骤 3 : (6S)-7-苄基 -6-(叔丁氧基甲基)-4,7-二氮杂螺 [2.5] 辛烷 -5,8-二酮

[0750] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 2 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0751] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.97 (2H, m), 1.15 (9H, s), 1.36-1.41 (1H, m), 1.77-1.83 (1H, m), 3.69 (2H, ddd, $J = 20.5, 9.6, 3.1\text{Hz}$), 3.96 (1H, t, $J = 3.1\text{Hz}$), 4.07 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, brs), 7.24-7.34 (5H, m).

[0752] MS (ESI) m/z : 317 [(M+1)]⁺.

[0753] 步骤4:(6R)-7-苄基-6-(叔-丁氧基甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0754] 上述步骤3得到的化合物以参考实施例2步骤3同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0755] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.30-0.38(2H, m), 0.48-0.59(2H, m), 1.19(9H, s), 1.62(1H, br), 2.27(2H, AB type d, $J = 11.9\text{Hz}$), 2.40-2.48(1H, m), 2.80(1H, dd, $J = 13.3, 8.2\text{Hz}$), 3.14(1H, dd, $J = 7.3, 3.2\text{Hz}$), 3.34-3.41(2H, m), 3.69(1H, dd, $J = 9.3, 4.6\text{Hz}$), 4.12(1H, d, $J = 13.7\text{Hz}$), 7.21-7.35(5H, m).

[0756] MS(ESI)m/z :289[(M+1)]⁺.

[0757] 步骤5:[(6R)-7-苄基-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-6-基]甲醇

[0758] 上述步骤4得到的化合物以参考实施例18步骤4同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0759] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.33-0.43(2H, m), 0.52-0.61(2H, m), 1.71(1H, br), 2.36-2.45(3H, m), 3.06(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.36(1H, d, $J = 13.7\text{Hz}$), 3.60(1H, dd, $J = 11.0, 3.5\text{Hz}$), 3.95(1H, dd, $J = 11.0, 4.5\text{Hz}$), 4.15(1H, d, $J = 13.7\text{Hz}$), 7.24-7.32(5H, m).

[0760] MS(ESI)m/z :233[(M+1)]⁺.

[0761] 步骤6:(6R)-7-苄基-6-(羟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

[0762] 上述步骤5得到的化合物以参考实施例1步骤2同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0763] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}, 100^\circ\text{C}$) δ : 0.44-0.49(1H, m), 0.62-0.72(2H, m), 1.00-1.05(1H, m), 1.39(9H, s), 2.18(1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$), 2.28(1H, dd, $J = 11.7, 1.2\text{Hz}$), 2.41-2.46(1H, m), 3.13(1H, dd, $J = 13.2, 8.5\text{Hz}$), 3.34(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 3.40-3.46(1H, m), 3.66-3.72(1H, m), 3.82(1H, dd, $J = 13.2, 3.5\text{Hz}$), 4.02(1H, d, $J = 14.0\text{Hz}$), 4.14(1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.16-7.30(5H, m).

[0764] MS(ESI)m/z :333[(M+1)]⁺.

[0765] 步骤7:(6R)-7-苄基-6-(氟甲基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-羧酸叔丁基酯

[0766] 将以上步骤6获得的化合物(360mg, 1.08mmol)的二氯甲烷(8ml)溶液冷却到 -78°C 。随后,滴加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(0.26ml, 1.41mmol),逐渐加热得到的混合物,搅拌20小时。用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应混合物,随后用氯仿提取。有机层通过无水硫酸钠干燥,然后过滤去除干燥剂,溶剂在减压下浓缩。利用硅胶柱色谱[乙酸乙酯:正己烷=1:10(v/v)]纯化获得的残留物,产生无色油状标题化合物(325mg, 90%)。

[0767] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}, 100^\circ\text{C}$) δ : 0.60-0.67(2H, m), 0.79-0.90(2H, m), 1.40(9H, s), 2.45(1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 2.64(1H, d, $J = 12.7\text{Hz}$), 2.83-2.93(2H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.71(2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.72-3.79(1H, m), 4.66-4.81(1H, m), 7.19-7.31(5H, m).

[0768] MS(ESI)m/z :335[(M+1)]⁺.

[0769] 步骤8:(6R)-7-苄基-6-(氟甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷

[0770] 上述步骤7得到的化合物以参考实施例12步骤5同样的方式反应,然后以参考实施例2步骤4同样的方式反应,产生无色油状标题化合物。

[0771] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}, 100^\circ\text{C}$) δ : 0.84(2H, brs), 0.92(2H, br), 2.55, 2.76(1H,

each br), 2.94 (2H, s), 2.95-2.98 (1H, m), 3.72 (2H, s), 3.73-3.94 (2H, m), 4.74, 4.86 (1H, each br), 7.20-7.31 (5H, m).

[0772] 步骤 9 : (6R)-6-(氟甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

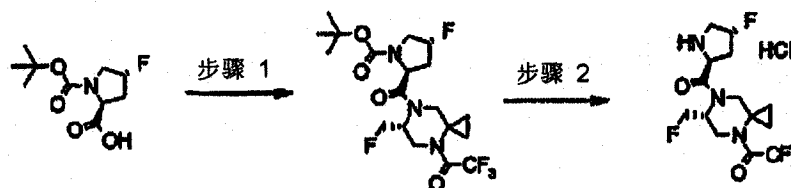
[0773] 上述步骤 8 得到的化合物以参考实施例 2 步骤 5 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100 °C) δ : 1.06-1.11 (4H, m), 2.65-2.90 (3H, m), 3.37-3.65 (2H, m), 3.92 (1H, br), 5.21-5.34 (1H, m), 9.55 (2H, br).

[0775] MS(ESI)m/z : 241 [(M+1)]⁺.

[0776] 参考实施例 25

[0777]



[0778] 步骤 1 : (2S,4R)-4-氟-2-[(6R)-6-(氟甲基)-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛-7-基]羰基}-4-氟吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯

[0779] 参考实施例 24 步骤 9 得到的化合物代替参考实施例 8 步骤 4 获得的化合物, 以参考实施例 9 步骤 1 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0780] MS(ESI)m/z : 456 [(M+1)]⁺.

[0781] 步骤 2 : (6R)-6-(氟甲基)-7-[(4R)-4-氟-L-脯氨酰基]-4-(三氟乙酰基)-4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐

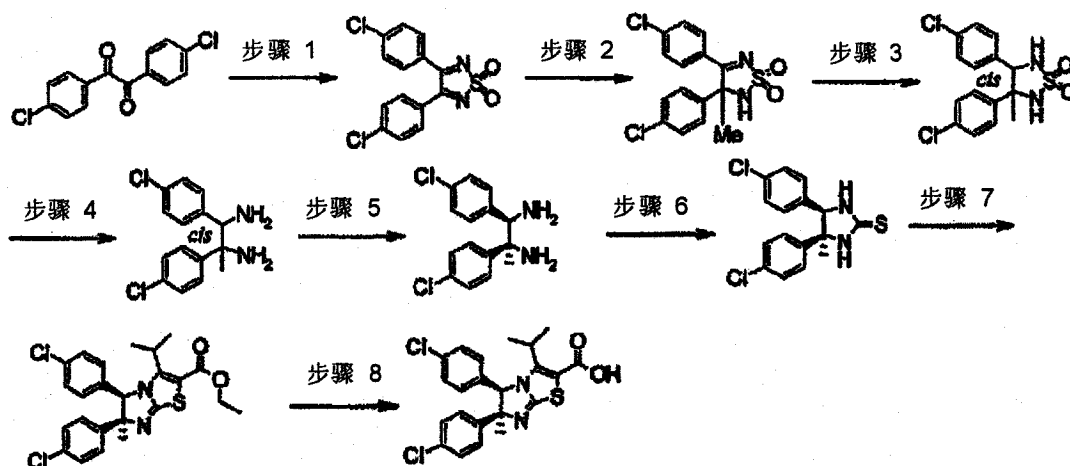
[0782] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 12 步骤 5 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0783] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO, 100 °C) δ : 1.07-1.11 (4H, m), 2.04-2.31 (1H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 3.13-3.23 (2H, m), 3.43-3.58 (2H, m), 3.62-3.75 (2H, m), 4.20-4.37 (2H, m), 4.57-4.78 (1H, m), 4.92-4.98 (1H, m), 5.46 (1H, d, J = 53.2Hz), 9.77 (2H, br).

[0784] MS(ESI)m/z : 356 [(M+1)]⁺.

[0785] 参考实施例 26

[0786]



[0787] 步骤 1 : 3,4-二(4-氯苯基)-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物

[0788] 1,2-二(4-氯苯基)乙烷-1,2-二酮被用作为起始材料,以参考实施例 1 步骤 7 同样的方式反应,产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (4H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.53 (4H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0790] 步骤 2 : 3,4-二(4-氯苯基)-3-甲基-2,3-二氢-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物

[0791] 0°C 下滴加甲基溴化镁 (0.89M 四氢呋喃溶液, 43.1ml) 到上述步骤 1 获得的化合物 (10.0g, 29.5mmol) 的甲苯 (200ml) 悬浮液。得到的混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入 1N 盐酸水溶液, 接着用乙酸乙酯萃取。然后, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 将溶剂在减压下蒸发, 产生无色油状的标题化合物 (11.1g, 定量)。

[0792] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.06 (3H, s), 4.70 (1H, s), 7.30-7.48 (6H, m), 7.63 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0793] 步骤 3 : (3S*, 4R*)-3,4-二(4-氯苯基)-3-甲基-1,2,5-噻二唑烷 1,1-二氧化物

[0794] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 8 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0795] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 4.63 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.72 (1H, s), 4.93 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$).

[0796] 步骤 4 : (1R*, 2S*)-1,2-二(4-氯苯基)丙烷-1,2-二胺

[0797] 上述步骤 3 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 9 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 4.08 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25-7.28 (4H, m).

[0799] 步骤 5 : (1R, 2S)-1,2-二(4-氯苯基)丙烷-1,2-二胺

[0800] 上述步骤 4 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 10 同样的方式旋光拆分, 产生为无色固体的标题化合物。

[0801] $[\alpha]_D = +69.2^\circ$ (c. 1.05, 甲醇, 23°C)

[0802] 步骤 6 : (4S, 5R)-4,5-二(4-氯苯基)-4-甲基咪唑烷-2-硫酮

[0803] 上述步骤 5 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 11 同样的方式反应, 产生为无色固

体的标题化合物。

[0804] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :1.71(3H, s), 4.94(1H, s), 6.89(2H, dt, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$), 6.97(2H, dt, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$), 7.17-7.12(4H, m), 8.74(1H, s), 8.92(1H, s).

[0805] 步骤 7 : (5R, 6S)-5,6-二(4-氯苯基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸乙酯

[0806] 上述步骤 6 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 12 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0807] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.03(3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.03(3H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.37(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.10(3H, s), 3.28-3.47(1H, m), 4.33(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.57(1H, s), 6.45-7.18(8H, m).

[0808] 步骤 8 : (5R, 6S)-5,6-二(4-氯苯基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸

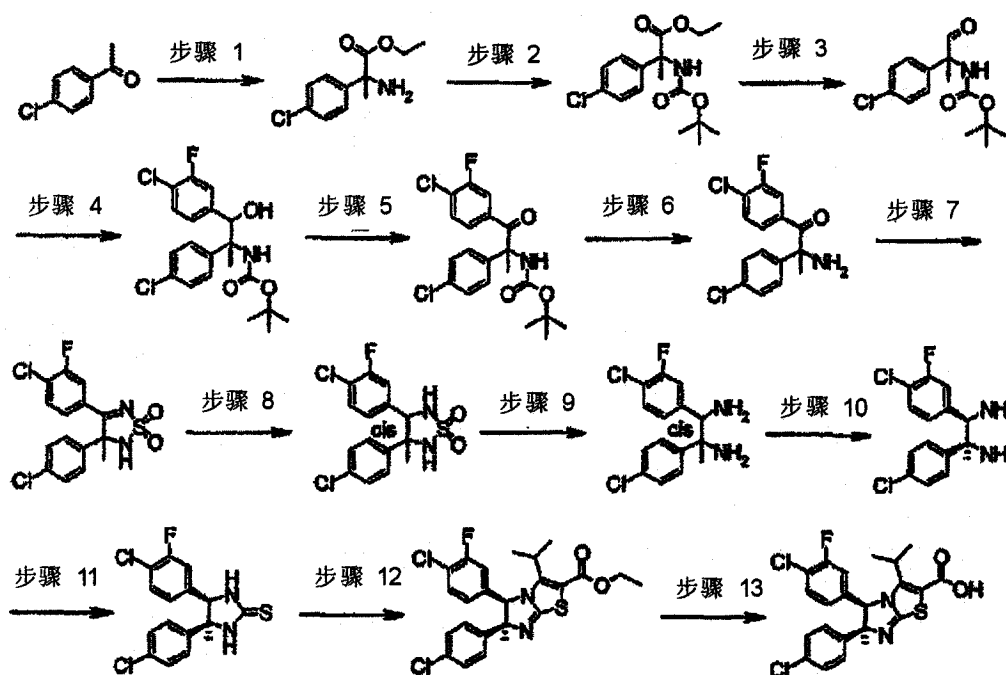
[0809] 上述步骤 7 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 13 同样的方式反应, 产生为无色固体的标题化合物。

[0810] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :0.83(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.93(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.78(3H, s), 2.99-3.67(1H, m), 5.79(1H, s), 6.44-7.43(8H, m).

[0811] MS(ESI)m/z :447[(M+1)]⁺.

[0812] 参考实施例 27

[0813]



[0814] 步骤 1 : 2-氨基-2-(4-氯苯基)丙酸乙酯

[0815] 4'-氯苯乙酮代替 1-(6-氯吡啶-3-基)乙酮以参考实施例 1 步骤 1 相同的方式反应, 产生黄色油状标题化合物。

[0816] MS(ESI)m/z :228[(M+1)]⁺.

[0817] 步骤 2 : 2-[(叔丁氧羰基)氨基]-2-(4-氯苯基)丙酸乙酯

[0818] 上述步骤 1 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 2 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0819] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.17(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.37(9H, brs), 1.97(3H, s), 4.08-4.21(2H, m), 5.92(1H, br), 7.29-7.33(2H, m), 7.36-7.41(2H, m).

[0820] MS(ESI)m/z :350 [(M+Na)]⁺.

[0821] 步骤 3 : [1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0822] 上述步骤 2 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 3 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0823] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.42(9H, brs), 1.81(3H, s), 5.71(1H, br), 7.31-7.39(4H, m), 9.27(1H, s).

[0824] 步骤 4 : [2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-氯苯基)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0825] 上述步骤 3 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 4 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0826] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.43(9H, brs), 1.55(3H, brs), 5.08(2H, br), 5.40(1H, br), 6.80(1H, br), 7.02-7.07(1H, m), 7.24-7.35(5H, m).

[0827] MS(ESI)m/z :436 [(M+Na)]⁺.

[0828] 步骤 5 : [2-(4-氯-3-氟苯基)-1-(4-氯苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0829] 上述步骤 4 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 5 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0830] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.29(9H, brs), 1.96(3H, s), 6.19(1H, br), 7.28-7.42(7H, m).

[0831] MS(ESI)m/z :434 [(M+Na)]⁺.

[0832] 步骤 6 : 2-氨基-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氯苯基)丙-1-酮

[0833] 上述步骤 5 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 6 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0834] MS(ESI)m/z :312 [(M+1)]⁺.

[0835] 步骤 7 : 4-(4-氯-3-氟苯基)-3-(4-氯苯基)-3-甲基-2,3-二氢-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物

[0836] 上述步骤 6 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 7 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0837] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :2.06(3H, s), 4.74(1H, br), 7.34-7.54(7H, m).

[0838] 步骤 8 : (3S*, 4R*)-4-(4-氯-3-氟苯基)-3-(4-氯苯基)-3-甲基-1,2,5-噻二唑 1,1-二氧化物

[0839] 上述步骤 7 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 8 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0840] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.78(3H, s), 4.93(1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 6.95(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.07-7.14(3H, m), 7.21(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.94-7.97(2H,

m).

[0841] MS(ESI)m/z :375[(M+1)]⁺.

[0842] 步骤 9 : (1R*, 2S*)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氯苯基)丙烷-1,2-二胺

[0843] 上述步骤 8 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 9 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0844] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :1.49(3H, s), 1.50(4H, rbs), 4.08(1H, s), 6.75(1H, d, J = 8.2Hz), 6.94(1H, dd, J = 10.5, 1.3Hz), 7.19(1H, t, J = 7.8Hz), 7.26(4H, s).

[0845] MS(ESI)m/z :313[(M+1)]⁺.

[0846] 步骤 10 : (1R, 2S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氯苯基)丙烷-1,2-二胺

[0847] 上述步骤 9 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 10 同样的方式旋光拆分,产生淡黄色油状标题化合物。

[0848] MS(ESI)m/z :313[(M+1)]⁺.

[0849] [α]_D = +67.4° (c = 1.0, 氯仿, 25°C)

[0850] 步骤 11 : (4S, 5R)-5-(4-氯-3-氟苯基)-4-(4-氯苯基)-4-甲基咪唑烷-2-硫酮

[0851] 上述步骤 10 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 11 同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。该化合物不经纯化直接用于下一反应。

[0852] 步骤 12 : (5R, 6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸乙酯

[0853] 上述步骤 11 得到的化合物以参考实施例 1 步骤 12 同样的方式反应,产生为淡黄色固体的标题化合物。

[0854] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ :0.90(3H, d, J = 7.3Hz), 1.02(3H, d, J = 7.1Hz), 1.34(3H, t, J = 7.2Hz), 1.80(3H, s), 3.35-3.37(1H, m), 4.25(2H, q, J = 7.1Hz), 5.03(1H, s), 6.54(2H, brs), 7.07-7.12(5H, m).

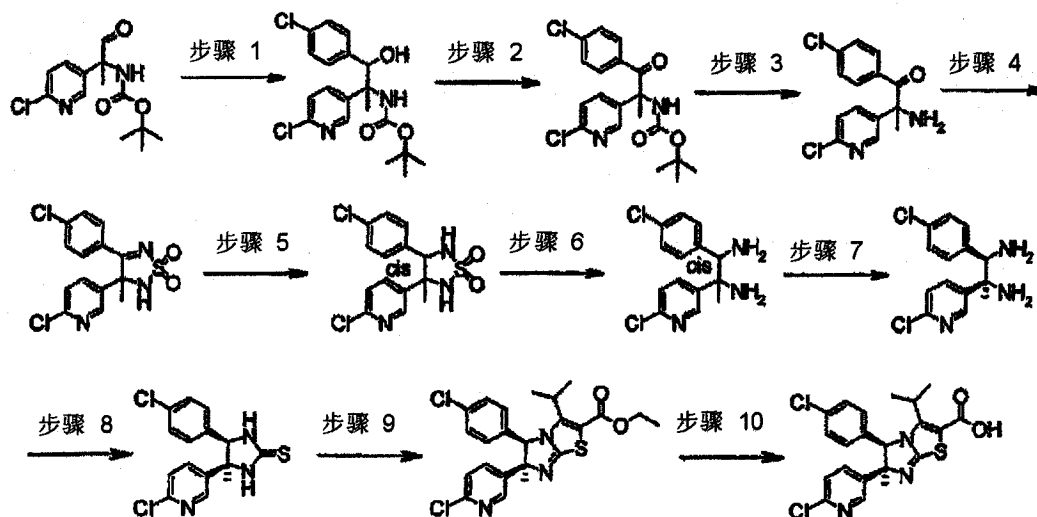
[0855] 步骤 13 : (5R, 6S)-5-(4-氯-3-氟苯基)-6-(4-氯苯基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸

[0856] 上述步骤 12 得到的化合物以实施例 1 步骤 13 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0857] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :0.91(3H, d, J = 7.3Hz), 0.98(3H, d, J = 7.1Hz), 1.18(1H, td, J = 7.1, 0.9Hz), 1.89(3H, s), 5.98(1H, s), 7.20-7.38(7H, m).

[0858] 参考实施例 28

[0859]



[0860] 步骤 1:[2-(4-氯苯基)-1-(6-氯吡啶-3-基)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0861] 4-氯苯基溴化镁代替 4-氯-3-氟苯基溴化镁,以参考实施例 1 步骤 4 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0862] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.45(9H, brs),1.57(3H, s),4.89(1H, br),5.01(1H, br),5.17(1H, br),6.74-6.81(1H, m),7.09(1H, brs),7.17-7.21(1H, m),7.28-7.36(2H, m),7.64(1H, br),8.40(1H, br).

[0863] 步骤 2:[2-(4-氯苯基)-1-(6-氯吡啶-3-基)-1-甲基-2-氧代乙基]氨基甲酸叔丁基酯

[0864] 上述步骤 1 获得的化合物以实施例 1 步骤 5 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0865] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.31(9H, brs),2.04(3H, s),6.45(1H, br),7.28-7.35(3H, m),7.54(2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$),7.71(1H, br),8.46(1H, s).

[0866] 步骤 3:2-氨基-1-(4-氯苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙-1-酮

[0867] 上述步骤 2 得到的化合物以实施例 1 步骤 6 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0868] $\text{MS}(\text{ESI})m/z$:295[(M+1)]⁺.

[0869] 步骤 4:2-氯-5-[4-(4-氯苯基)-3-甲基-1,1-二氧化-2,3-二氢-1,2,5-噻二唑-3-基]吡啶

[0870] 上述步骤 3 得到的化合物以实施例 1 步骤 7 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0871] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :2.07(3H, s),7.53-7.62(3H, m),7.72-7.80(3H, m),8.53(1H, d, $J = 2.2\text{Hz}$),9.11(1H, br).

[0872] $\text{MS}(\text{ESI})m/z$:356[(M+H)]⁺.

[0873] 步骤 5:(3S*,4R*)-2-氯-5-[(3S,4R)-4-(4-氯苯基)-3-甲基-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-基]吡啶

[0874] 上述步骤 4 得到的化合物以实施例 1 步骤 8 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0875] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.77(3H, s), 4.95(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.32(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.48-7.50(1H, m), 7.95(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 8.01-8.06(2H, m).

[0876] MS(ESI) m/z :358 $[(M+1)]^+$.

[0877] 步骤 6 : (1R*, 2S*)-1-(4-氯苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙烷-1,2-二胺

[0878] 上述步骤 5 得到的化合物以实施例 1 步骤 9 同样的方式反应,产生淡黄色油状标题化合物。

[0879] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.52(3H, s), 1.58(4H, brs), 4.08(1H, s), 6.96(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.17-7.22(3H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

[0880] MS(ESI) m/z :296 $[(M+1)]^+$.

[0881] 步骤 7 : (1R, 2S)-1-(4-氯苯基)-2-(6-氯吡啶-3-基)丙烷-1,2-二胺

[0882] 上述步骤 6 得到的化合物以实施例 1 步骤 10 同样的方式旋光拆分,产生黄色油状标题化合物。

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.52(3H, s), 1.58(4H, brs), 4.08(1H, s), 6.96(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.17-7.22(3H, m), 7.57(1H, dd, $J = 8.4, 2.6\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

[0884] $[\alpha]_D = +69.4^\circ$ ($c = 2.0$, 氯仿, 24°C)

[0885] 步骤 8 : (4S, 5R)-5-(4-氯苯基)-4-(6-氯吡啶-3-基)-4-甲基咪唑烷-2-硫酮

[0886] 上述步骤 7 得到的化合物以实施例 1 步骤 11 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :1.93(3H, s), 5.02(1H, s), 6.36(1H, brs), 6.70(1H, brs), 6.85(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.15(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.25-7.30(1H, m), 7.97(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0888] MS(ESI) m/z :338 $[(M+1)]^+$.

[0889] 步骤 9 : (5R, 6S)-5-(4-氯苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸乙酯

[0890] 上述步骤 8 得到的化合物以实施例 1 步骤 12 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0891] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ :0.88(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.01(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.33(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.83(3H, s), 3.32-3.43(1H, m), 4.26(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.12(1H, s), 6.68-6.81(2H, brm), 7.00(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.09(2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.49(1H, dd, $J = 8.3, 2.7\text{Hz}$), 8.20(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[0892] MS(ESI) m/z :476 $[(M+1)]^+$.

[0893] 步骤 10 : (5R, 6S)-5-(4-氯苯基)-6-(6-氯吡啶-3-基)-3-异丙基-6-甲基-5,6-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-2-羧酸

[0894] 上述步骤 9 得到的化合物以实施例 1 步骤 13 同样的方式反应,产生为无色固体的标题化合物。

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ :0.76(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.96(3H, d, $J = 7.1\text{Hz}$),

1. 72(3H, s), 5. 70(1H, s), 6. 46-6. 62(2H, m), 7. 15-7. 29(3H, m), 7. 65(1H, dd, J = 8. 2, 2. 3Hz), 8. 25(1H, s).

[0896] MS(ESI)m/z :448[(M+1)]⁺.

[0897] (测试实施例 1Mdm2/p53 结合试验)

[0898] 使用蛋白缓冲液 (20mM HEPES pH 7. 4, 150mM NaCl, 0. 1% BSA), 制备包含各自为 6. 25nM 的 His-p53(具有 p53 1-132 位的氨基酸的 p53 部分蛋白和组氨酸蛋白的融合蛋白) 和 GST-Mdm2(Mdm2 部分蛋白和谷胱甘肽转移酶的融合蛋白, 该 Mdm2 部分蛋白具有 Mdm2 25-108 位的氨基酸, 其中 33 位的亮氨酸残基由谷氨酸取代) 蛋白的蛋白稀释液。该蛋白稀释液以 8 μ L/ 孔的量加入 384 孔板 (384- 孔小体积 NBC, Corning Inc., 编目号 :3676)。

[0899] 下一步, 测试化合物用 DMSO 稀释, 制备包含 10% 稀释液的蛋白缓冲液, 将缓冲液以 4 μ L/ 孔的量加入板。

[0900] 随后, 用抗体稀释缓冲液 (20mM HEPES pH 7. 4, 150mM NaCl, 0. 1% BSA, 0. 5M KF) 制备含有浓度分别为 2. 5 μ g/mL 和 0. 325 μ g/mL 的包含 XL665 标记的抗 -His 抗体 (以 XL665 标记的 HTRF 单克隆抗 -6HIS 抗体 (编目号 :61HISXLB), Schering/Cisbio Bioassays) 和铕 (Eu) 标记的抗 -GST 抗体 (以铕穴状化合物标记的 HTRF 单克隆抗 GST 抗体, Schering/Cisbio Bioassays, 编目号 :61GSTKLB) 的溶液。这些稀释液以每孔 8 μ L 的量加入孔中 (总反应液体积 :20 μ l/ 孔)。然后, 将板在 25℃ 放置 1 小时。

[0901] 使用读板仪 (ARV0sx, PerkinElmer Co., Ltd. 或 PHERAstar, BMG LABTECH) 在 620 和 665nm 处测量时间分辨荧光 (Time-resolved fluorescence), 激发波长为 320 纳米。利用测定值 (RFU 620nm 和 RFU 665nm) 根据下列公式计算比例 (R) :

[0902] $R = (RFU\ 665nm - BI - C \times RFU\ 620nm) / RFU\ 620nm$

[0903] BI : 未添加各个蛋白、化合物和抗体的反应溶液 (只有各个缓冲液) 在 665nm 的测定值

[0904] C (校正因子) = (A-BI)/D

[0905] A 和 D : 只添加了 Eu 标记的抗 -GST 抗体溶液的反应溶液在 665nm 和 620nm 的各测定值

[0906] 从添加有 His-p53、GST-Mdm2 和测试化合物和每种抗体的孔计算的 R 值定义为 R(样品)。从添加有 His-p53、GST-Mdm2 和每种抗体但没有测试化合物的孔计算的 R 值定义为 R(对照)。从添加有 GST-Mdm2、测试化合物和每种抗体, 但没有 His-p53 的孔计算的 R 值定义为 R(背景)。根据下示公式计算 T/C。用 S 形拟合 (sigmoid fitting) 计算 Mdm2/p53 结合的 IC₅₀ 值。结果显示于表 1 中。

[0907] $T/C = (R(\text{样品}) - R(\text{背景})) / (R(\text{对照}) - R(\text{背景}))$

[0908] 结果示于表 20 中。

[0909] [表 20]

[0910]

	IC ₅₀ (μ M)
实施例 1 的化合物	0. 0028

实施例 2 的化合物	0.0022
实施例 3 的化合物	0.0039
实施例 4 的化合物	0.0025
实施例 5 的化合物	0.0053
实施例 6 的化合物	0.0024
实施例 7 的化合物	0.0036
实施例 8 的化合物	0.0022
实施例 9 的化合物	0.0041
实施例 10 的化合物	0.014
实施例 11 的化合物	0.0032
实施例 12 的化合物	0.0050
实施例 13 的化合物	0.0054
实施例 14 的化合物	0.016
实施例 15 的化合物	0.0027
实施例 16 的化合物	0.0023
实施例 17 的化合物	0.0033
实施例 18 的化合物	0.0016
实施例 19 的化合物	0.0016
实施例 20 的化合物	0.0014
实施例 21 的化合物	0.0022
实施例 22 的化合物	0.0026
实施例 23 的化合物	0.0016
实施例 24 的化合物	0.0012
实施例 25 的化合物	0.0017

实施例 26 的化合物	0.0027
实施例 27 的化合物	0.0019
实施例 28 的化合物	0.0031
实施例 29 的化合物	0.0026
实施例 30 的化合物	0.0031
实施例 31 的化合物	0.0031

[0911] (测试实施例 2 细胞生长抑制试验)

[0912] 利用含有野生型 p53 的人肺癌衍生细胞株 NCI-H460 进行了细胞生长抑制试验。

[0913] 使 NCI-H460 细胞悬浮于培养基 (包含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基), 将该悬浮液以 500 个细胞 /150 μ L/ 孔的量接种进入 96 孔多孔板中。测试化合物溶于 DMSO, 用培养基稀释该溶液, 制备样品溶液 (DMSO 浓度 :1% 或更低)。接种后的第二天, 未添加测试化合物的培养基或样品溶液以 50 μ L/ 孔的量加入。在接种的第二天加入 50 μ L 的培养基后, 立即进行 MTT 试验; 和在样品溶液或培养基加入细胞, 并接着在 5% CO_2 气氛中 37 $^\circ\text{C}$ 培养 3 天后, 进行 MTT 实验。MTT 实验如下所示地进行。

[0914] 利用磷酸盐缓冲液 (Dulbecco' s 磷酸盐缓冲液) 制备 5mg/mL 的 MTT (3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-2, 5-二苯基四唑鎓溴化物, Sigma-Aldrich Co., M-2128) 溶液。以 20 μ L/ 孔的量加入该 MTT 溶液。然后, 将板在 5% CO_2 气氛中于 37 $^\circ\text{C}$ 培养 4 小时。1200rpm 离心该板 5 分钟, 然后利用分配器吸去培养液的上清液。以 150 μ L/ 孔的量加入 DMSO 溶解产生的甲臜 (Formazan)。用板混合器 (plate mixer) 搅拌该板, 便于每个孔中显色均匀。用读板仪 (SpectraMax PLUS384, Molecular Devices, CA, USA) 检测 OD 540nm 和参比 660nm 条件下的每个孔的吸光度。

[0915] 加入样品溶液当天测的 OD 值定义为 S。加入样品溶液三天后测量的 OD 值定义为 T。加入 DMSO 稀释液三天后测的 OD 值定义为 C。根据下面所示的计算公式确定每个浓度的 T/C(%), 从而制备剂量反应曲线, 根据曲线计算 50% 的生长抑制浓度 (GI_{50} 值)。

[0916]
$$T/C(\%) = (T-S)/(C-S) \times 100$$

[0917] 实施例 1-6、8-10、15、16、18-25、27、29 和 31 的化合物显示出 $\text{GI}_{50}(\mu\text{M}) < 0.4$ 的抗细胞效果。实施例 7、11-14、17、26、28 和 30 的化合物显示出 $0.4 \leq \text{GI}_{50} < 2.5(\mu\text{M})$ 的抗细胞效果。

[0918] (测试实施例 3 抗肿瘤活性测试)

[0919] 将人骨肉瘤细胞株 SJS-1 或 SJS-1-RE (SJS-1 中并入了 p53 报告基因的细胞) 皮下移植到裸小鼠 (BALB/C-nu/nu SLC, 雄性, Japan SLC, Inc.)。当肿瘤大小达到大约 100-200 mm^3 的时间点, 将小鼠分组 (6 只小鼠 / 组)。将测试化合物悬浮于 0.5% 甲基纤维素溶液, 每天两次 (bid), 以 50mg/kg 剂量连续 4 天经口给予。2 天休药期后, 解剖小鼠, 切除肿瘤, 然后检测肿瘤的重量。

[0920] 根据下列公式计算抗肿瘤效果 (IR(%)) :

[0921] $IR(\%) = [1 - (\text{给予化合物组的平均肿瘤重量} / \text{未处理对照组的平均肿瘤重量})] \times 100$.

[0922] 实施例 2 的化合物显示出 $50 < IR(\%) < 70$ 的抗肿瘤效果。实施例 3、4、6 和 9 的化合物显示出 $70 < IR(\%) < 100$ 的抗肿瘤效果。

[0923] (测试实施例 4 代谢稳定性测试)

[0924] 将包含 $3 \mu\text{M}$ 测试化合物的 100mM 的磷酸盐缓冲液 ($\text{pH } 7.4$) $100 \mu\text{L}$ 加到包含 100mM 磷酸盐缓冲液 ($\text{pH } 7.4$)、 30mM 葡萄糖-6-磷酸、 10mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、 3 单位/mL 的葡萄糖-6-磷酸 1-脱氢酶和 0.3 - 1.5mgP/mL 人肝微粒体的 $100 \mu\text{L}$ 的反应溶液, 混合物在 37°C 培育 20 分钟。然后, 加入包含 3mM NADP^+ 的 100mM 磷酸盐缓冲液 ($\text{pH } 7.4$) $70 \mu\text{L}$, 混合物在 37°C 培育 30 分钟, 进行微粒体代谢测试。利用连接到高效液相色谱装置的四极质谱仪通过内标法定量化合物。根据下列公式确定代谢稳定性 (化合物的残留百分比: $\text{MS}\%$):

[0925] $\text{MS}(\text{人})(\%) = (\text{加入 } \text{NADP}^+ \text{ 并培育 30 分钟后测试化合物的峰面积比}) / (\text{加入 } \text{NADP}^+ \text{ 前测试化合物的峰面积比}) \times 100$.

[0926] (峰面积比: 测试化合物的峰面积除以内标物的峰面积)

[0927] 结果示于表 21 中。

[0928] [表 21]

[0929]

	MS(人)%
实施例 1 的化合物	77
实施例 2 的化合物	100
实施例 3 的化合物	68
实施例 4 的化合物	100
实施例 5 的化合物	ND
实施例 6 的化合物	69
实施例 7 的化合物	100
实施例 8 的化合物	95
实施例 9 的化合物	80
实施例 10 的化合物	48
实施例 11 的化合物	100
实施例 12 的化合物	69

实施例 13 的化合物	100
实施例 14 的化合物	100
实施例 15 的化合物	44
实施例 16 的化合物	56
实施例 17 的化合物	44
实施例 18 的化合物	6
实施例 19 的化合物	93
实施例 20 的化合物	36
实施例 21 的化合物	96
实施例 22 的化合物	60
实施例 23 的化合物	24
实施例 24 的化合物	89
实施例 25 的化合物	47
实施例 26 的化合物	57
实施例 27 的化合物	91
实施例 28 的化合物	51
实施例 29 的化合物	96
实施例 30 的化合物	62
实施例 31 的化合物	6

[0930] (ND :未测定)