

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580012710.5

[51] Int. Cl.

C07D 209/52 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 11 日

[11] 公开号 CN 1946691A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

[22] 申请日 2005.2.24

[21] 申请号 200580012710.5

[30] 优先权

[32] 2004.2.27 [33] US [31] 60/548,507

[86] 国际申请 PCT/US2005/005772 2005.2.24

[87] 国际公布 WO2005/087721 英 2005.9.22

[85] 进入国家阶段日期 2006.10.23

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·凡卡特拉曼 F·G·恩乔罗治

M·L·布莱克曼 吴王霖

L·G·奈尔 A·阿拉萨潘

S·L·博根 K·X·陈

M·桑尼格拉希 F·本内特

V·M·吉里贾瓦拉布汉

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛

权利要求书 36 页 说明书 267 页

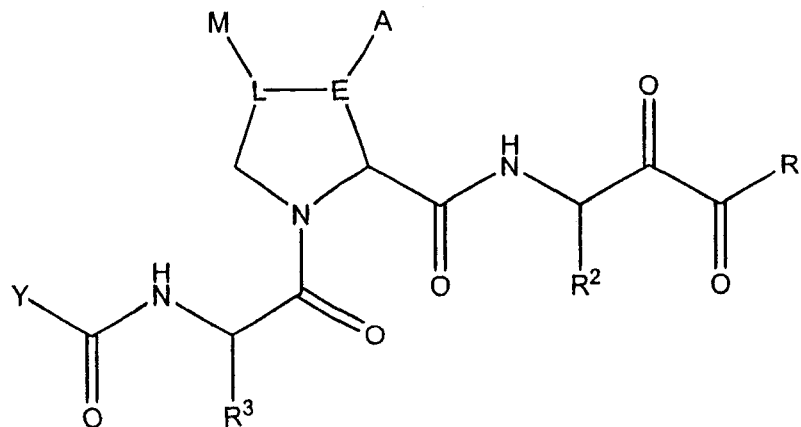
[54] 发明名称

作为丙型肝炎病毒 NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂的化合物

[57] 摘要

本发明公开新的化合物,其具有 HCV 蛋白酶抑制剂活性,以及制备这类化合物的方法。在另一个实施方案中,本发明公开包含这类化合物的药用组合物,以及使用它们来治疗与 HCV 蛋白酶有关的病症的方法。

1. 一种化合物, 或所述化合物的对映体、立体异构体、旋转异构
 5 体、互变异构体、非对映异构体及外消旋物, 或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物或酯, 所述化合物具有式I中所示的一般结构:

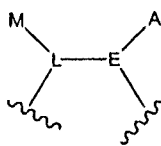


式I

其中:

- 10 R^1 为 H、 OR^8 、 NR^9R^{10} 或 CHR^9R^{10} , 其中 R^8 、 R^9 和 R^{10} 可以是相同或不同的, 各自独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基、杂烷基-、杂芳基-、环烷基-、杂环基-、芳烷基-及杂芳烷基;

- 15 A 和 M 可以是相同或不同的, 各自独立选自 R、 NR^9R^{10} 、SR、 SO_2R 及卤代基; 或 A 与 M 互相连接(换言之, A-E-L-M 系结合在一起), 以使上文式 I 中所示的部分:



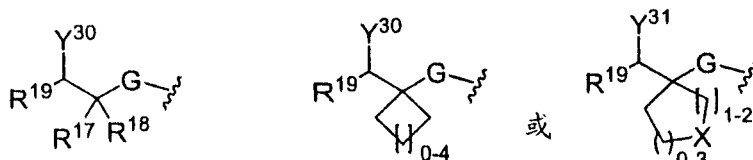
形成 3、4、6、7 或 8-元环烷基、4-8 元杂环基、6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基;

E 为 C(H) 或 C(R);

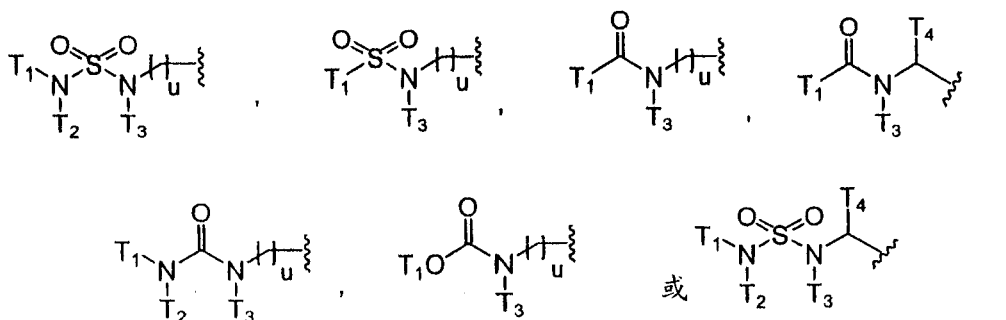
- 20 L 为 C(H)、C(R)、 $CH_2C(R)$ 或 $C(R)CH_2$;

R、R'、R²和R³可以是相同或不同的，各自独立选自H、烷基-、烯基-、炔基-、环烷基-、杂烷基-、杂环基-、芳基-、杂芳基-、(环烷基)烷基-、(杂环基)烷基-、芳基-烷基-及杂芳基-烷基-；或者，NRR'⁹R¹⁰形成4-8元杂环基；

5 Y选自下列部分：



其中Y³⁰和Y³¹选自



其中u为数字0-6；

10 X选自O、NR¹⁵、NC(O)R¹⁶、S、S(O)和SO₂；

G为NH或O；且

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、T₁、T₂、T₃及T₄可以是相同或不同的，各自独立选自H、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基，或者，R¹⁷与R¹⁸

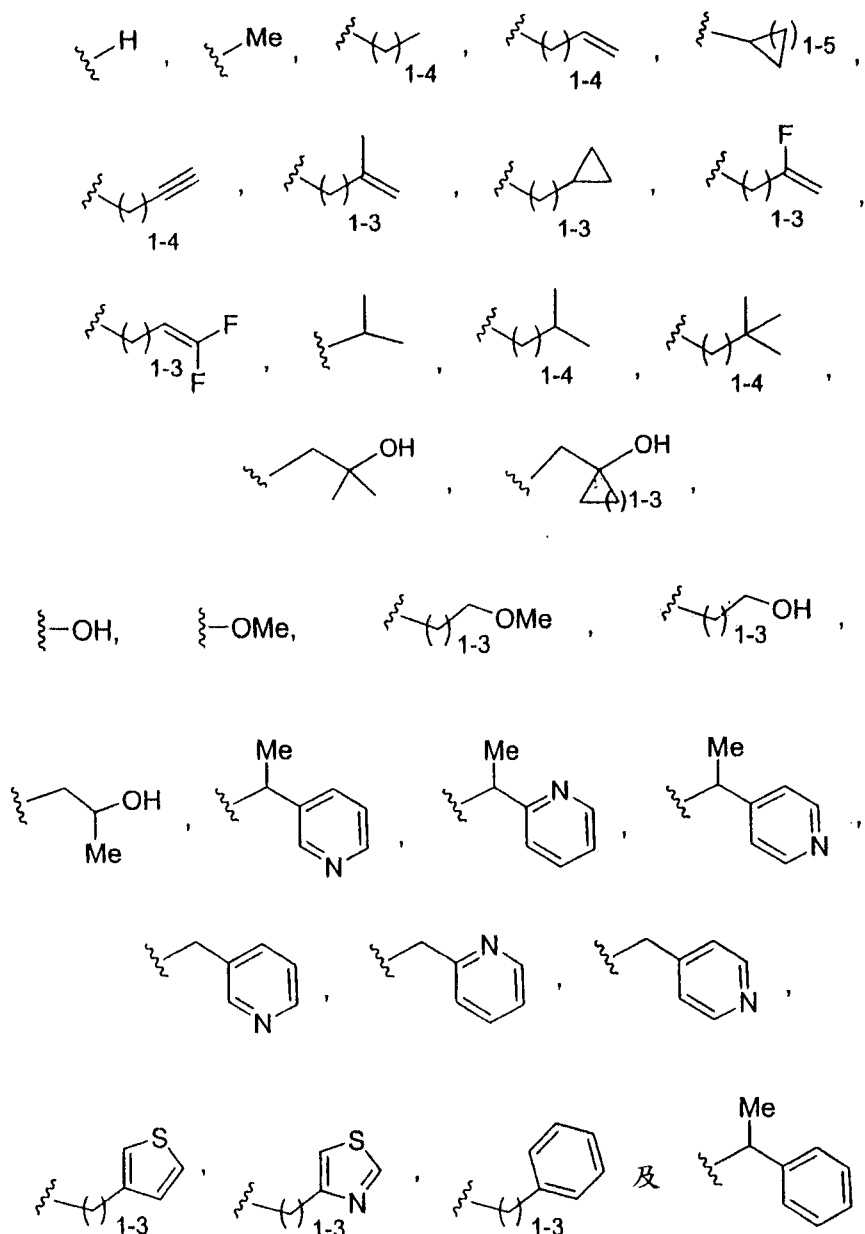
15 互相连接，以形成3-8元环烷基或杂环基；

其中每个所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可以是未取代的，或任选被一或多个选自以下的部分独立地取代：羟基、烷氧基、芳氧基、硫代、烷硫基、芳基硫基、氨基、酰氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、亚磺酰氨基、烷基、芳基、杂芳基、
20 烷基亚磺酰氨基、芳基亚磺酰氨基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧酰氨基、烷氧羰基氨基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、卤代基、

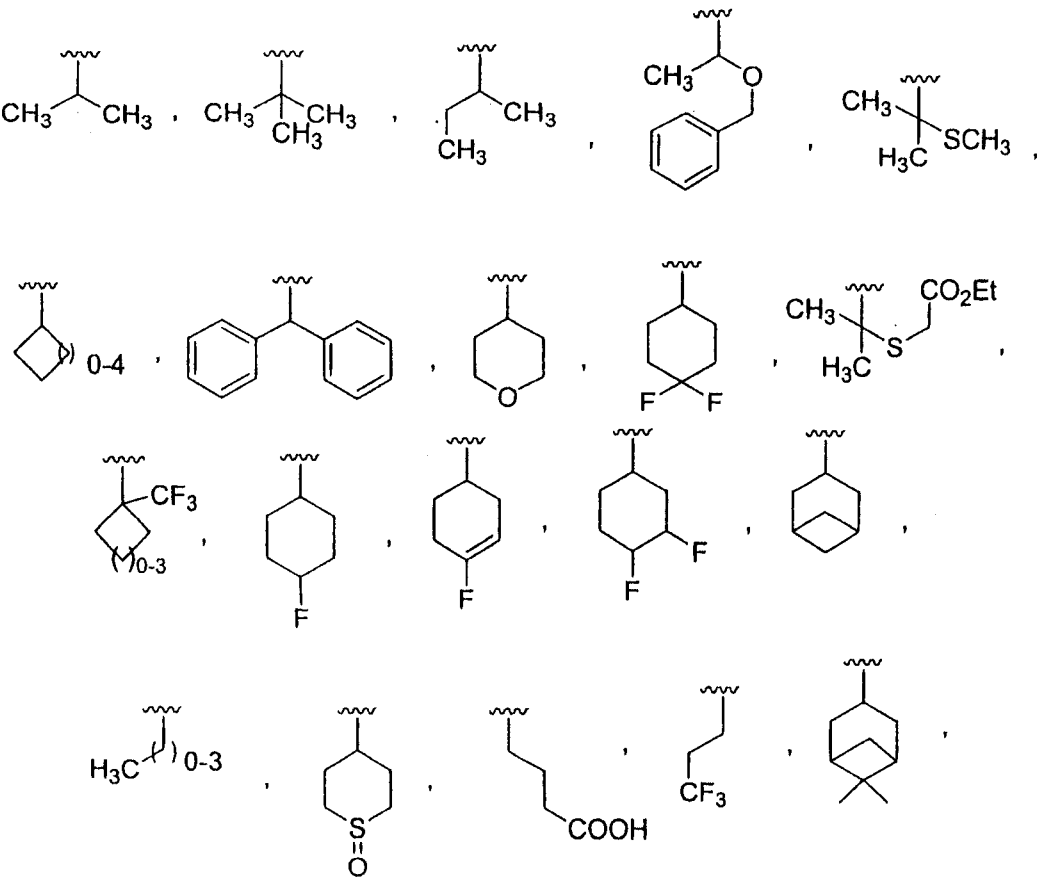
氰基和硝基。

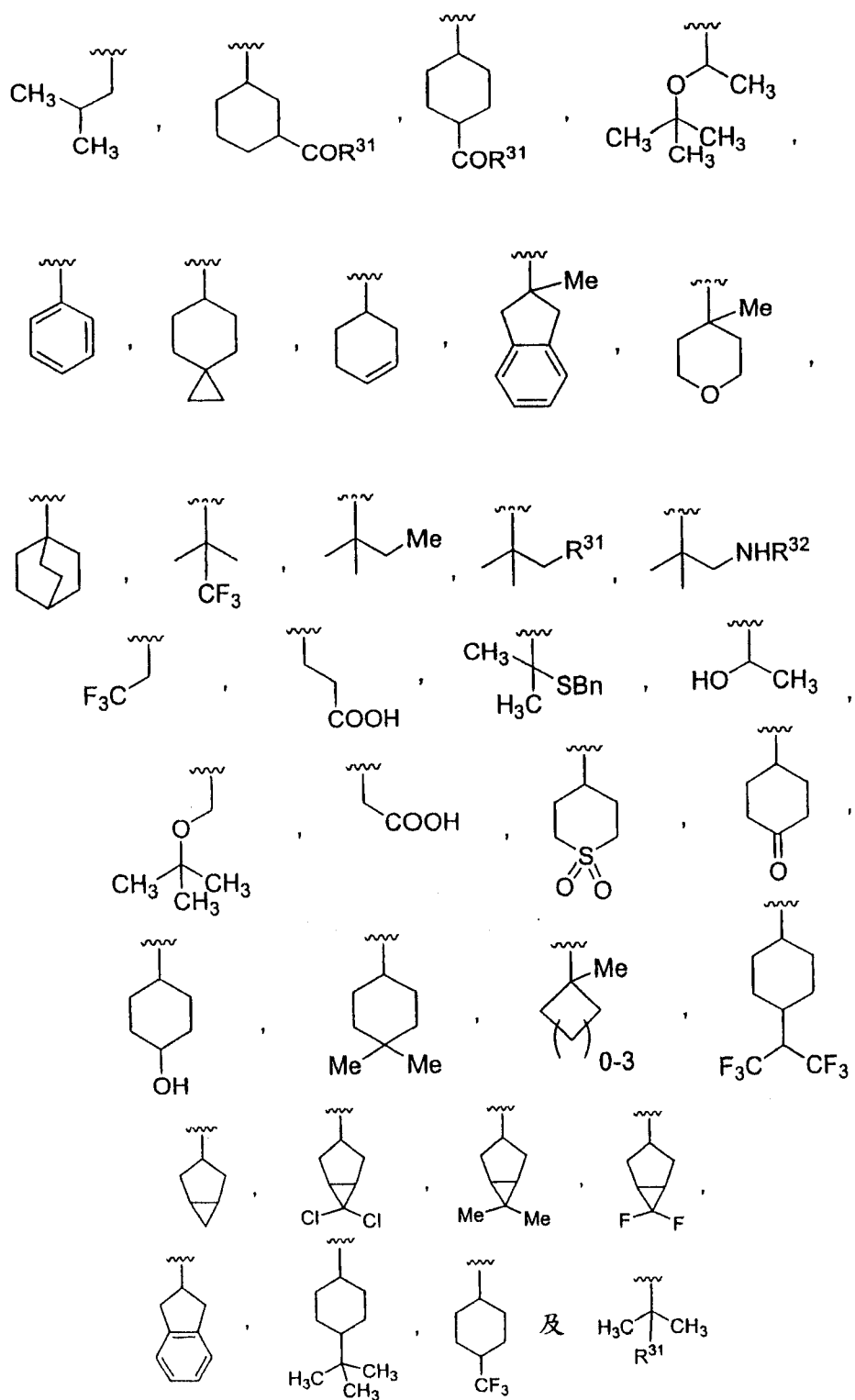
2. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 为 NR^9R^{10} , 且 R^9 为H, R^{10} 为H或 R^{14} , 其中 R^{14} 为H、烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、芳基-烷基、烯基、炔基或杂芳基-烷基。

5 3. 权利要求2的化合物, 其中 R^{14} 选自:



4. 权利要求1的化合物, 其中 R^2 选自下列部分:

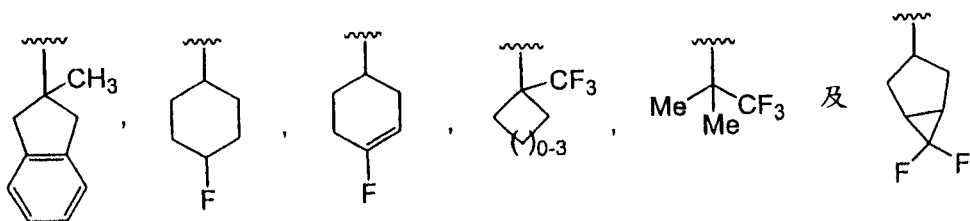
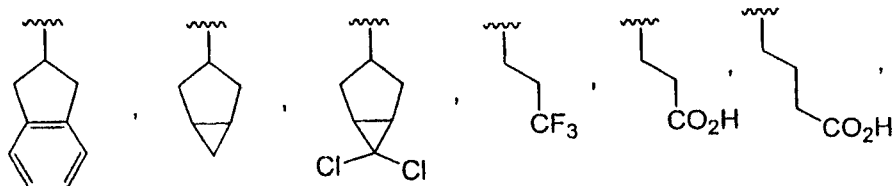
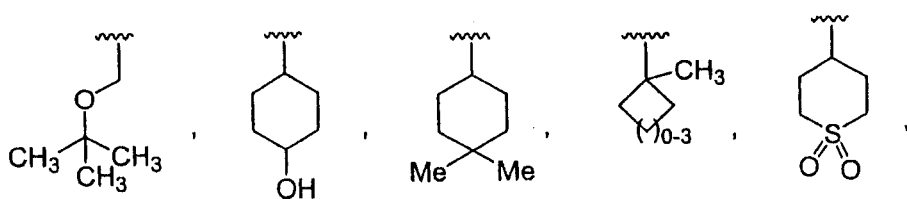
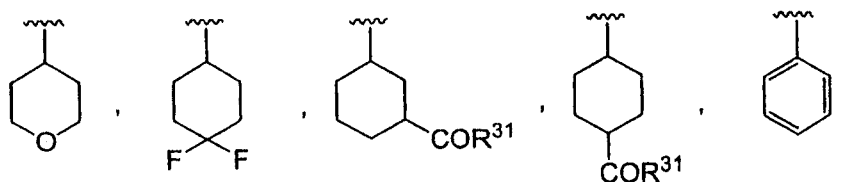
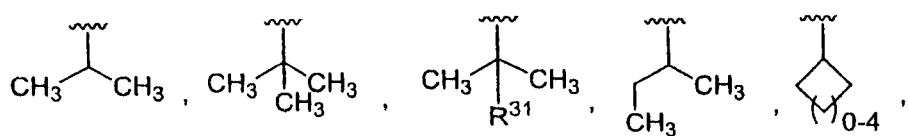




其中 R^{31} 为OH或O-烷基；且

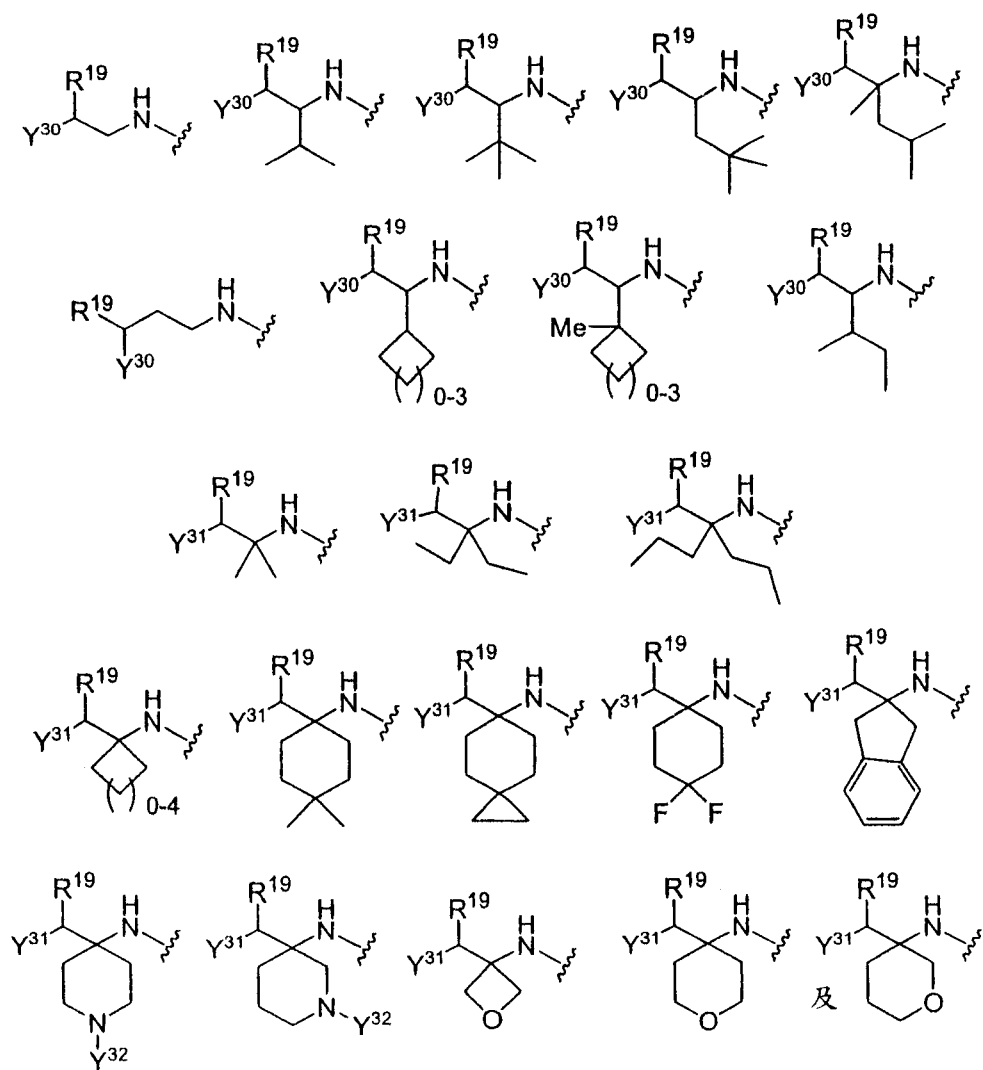
R^{32} 为H、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OtBu$ 或 $C(O)N(H)tBu$ 。

6. 权利要求5的化合物，其中 R^3 选自下列部分：

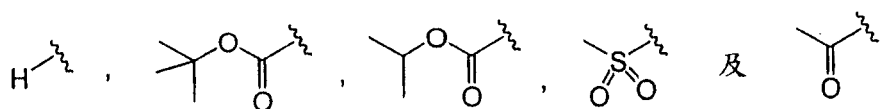


7. 权利要求1的化合物，其中G为NH。

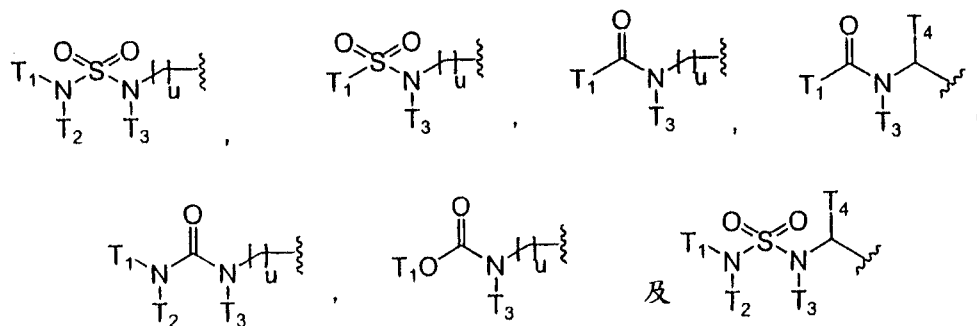
8. 权利要求7的化合物，其中Y选自下列部分：



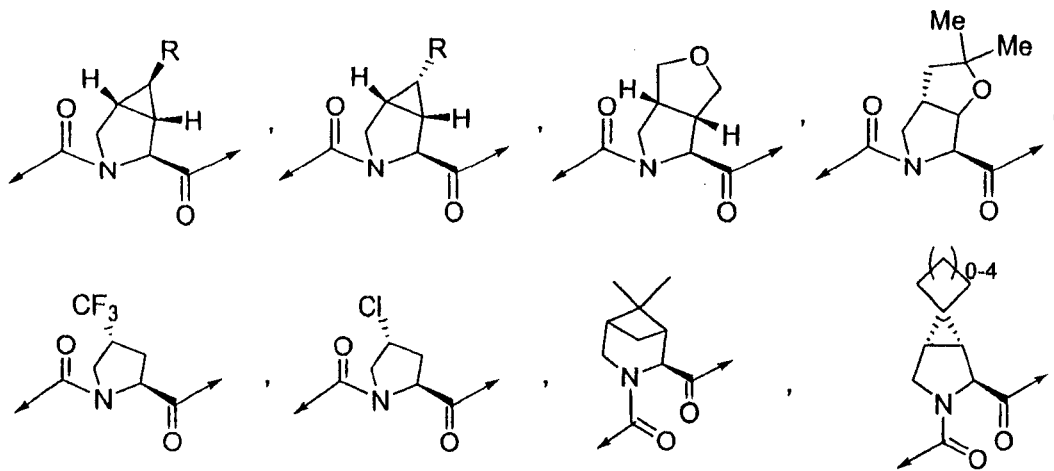
其中Y³²选自:

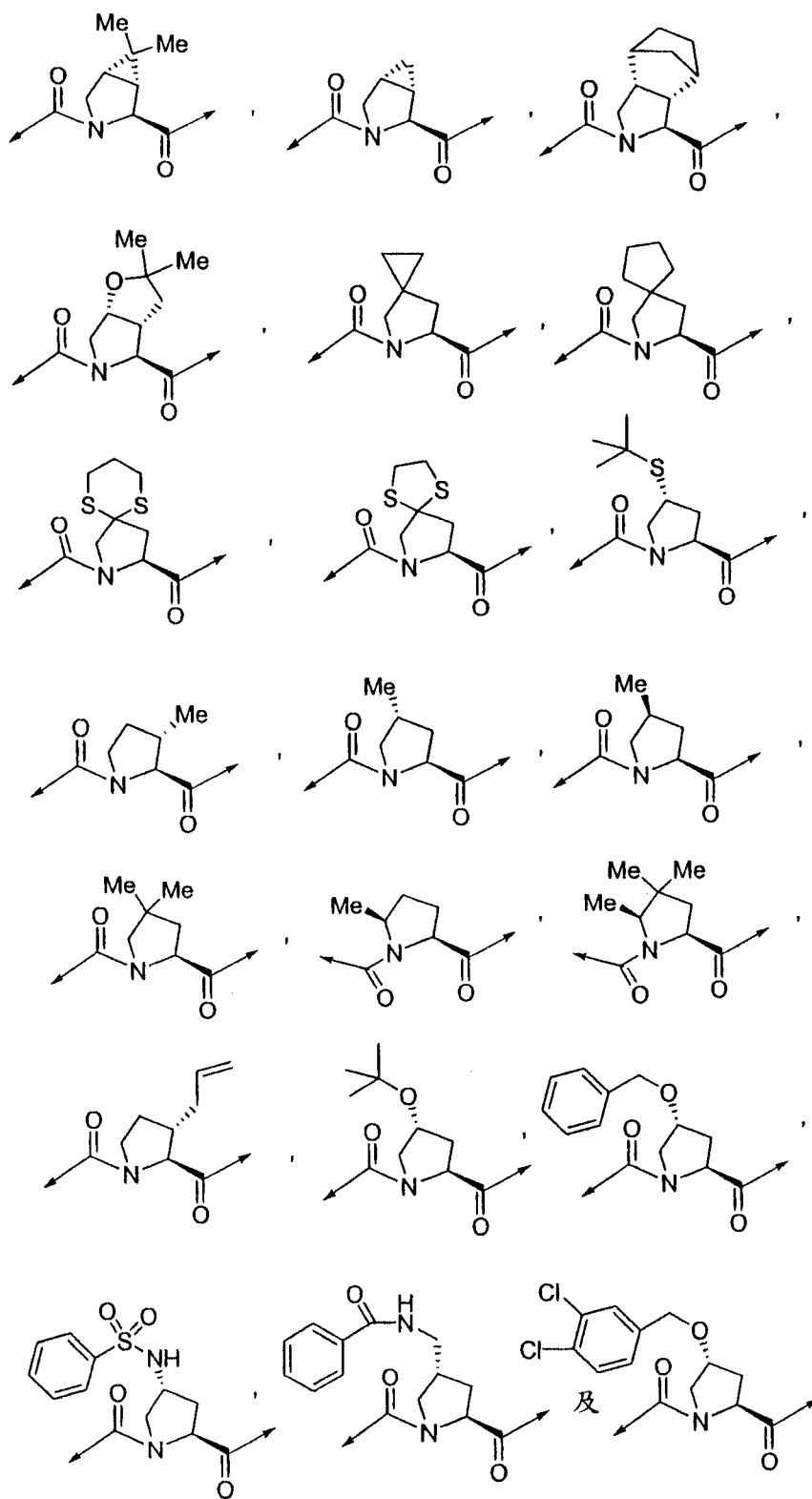


Y³⁰和Y³¹选自

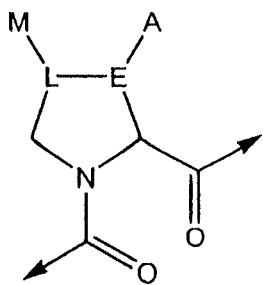


其中u为数字0-6; 且

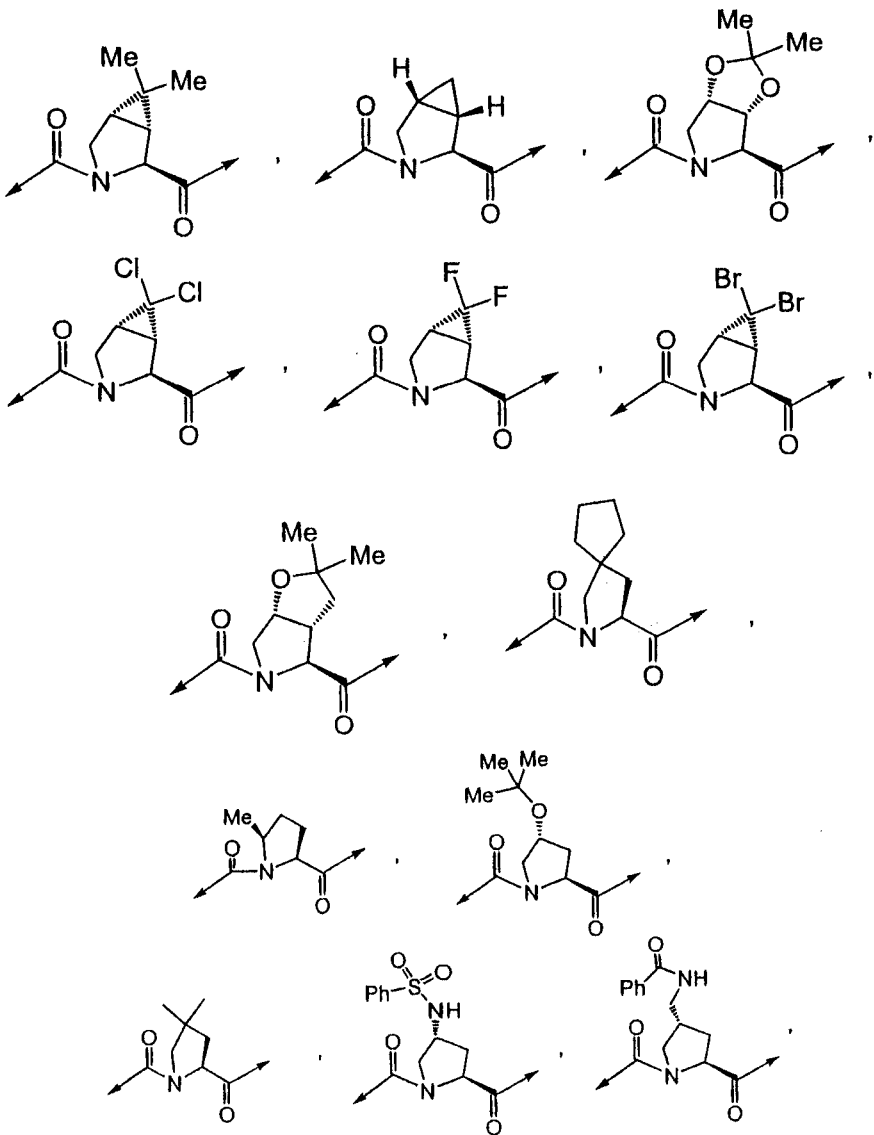


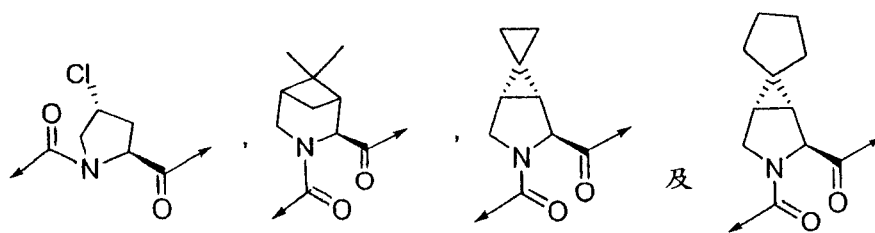


11. 权利要求10的化合物，其中所述部分：

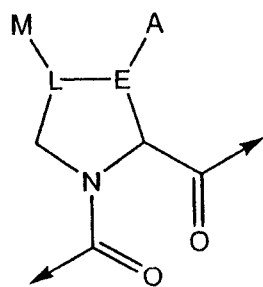


选自下列结构:

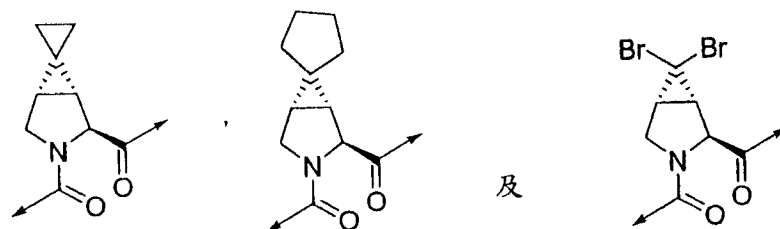
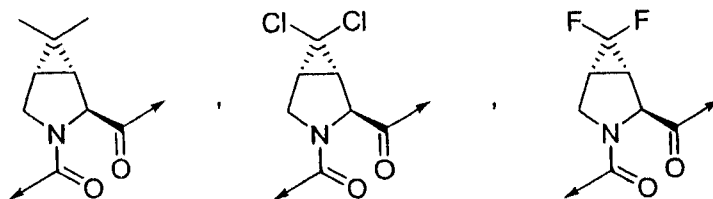




12. 权利要求11的化合物，其中部分：

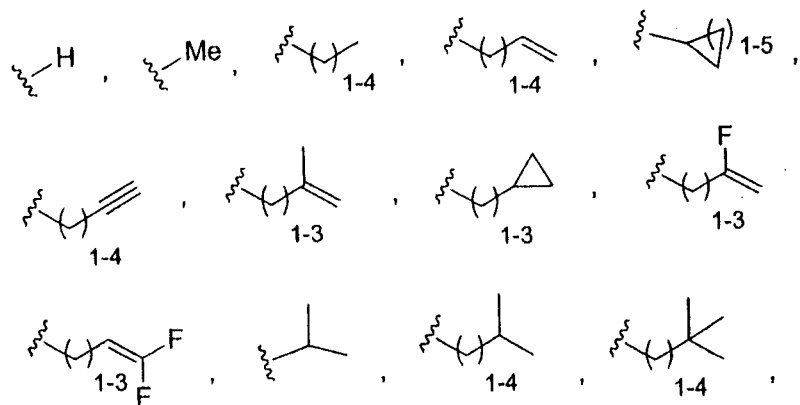


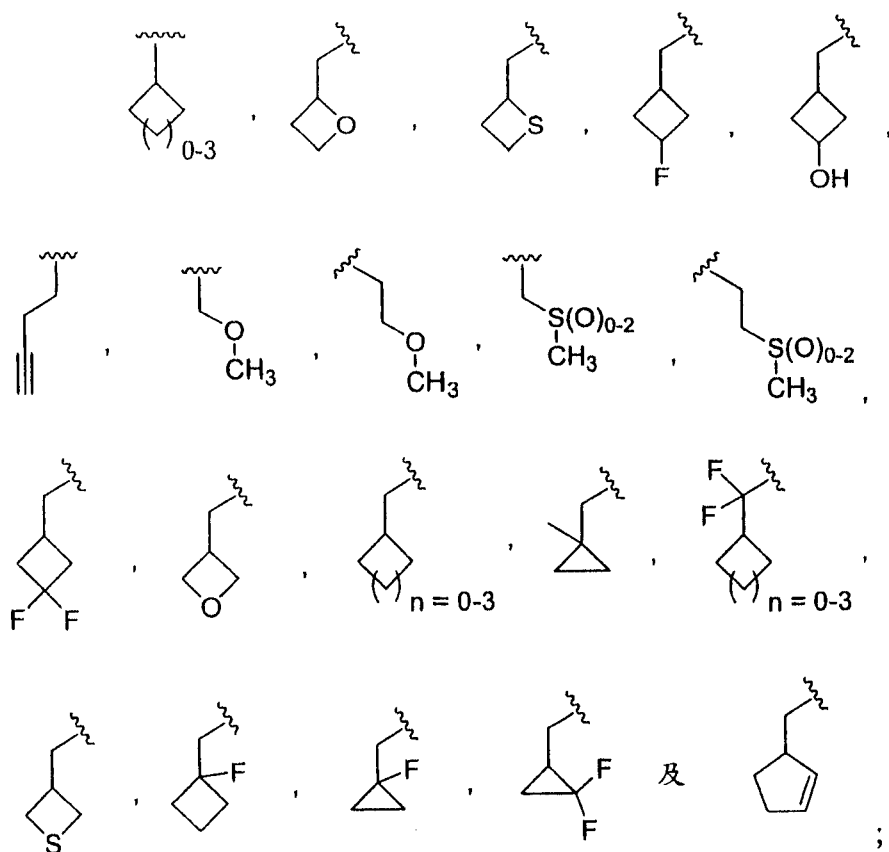
选自下列结构：



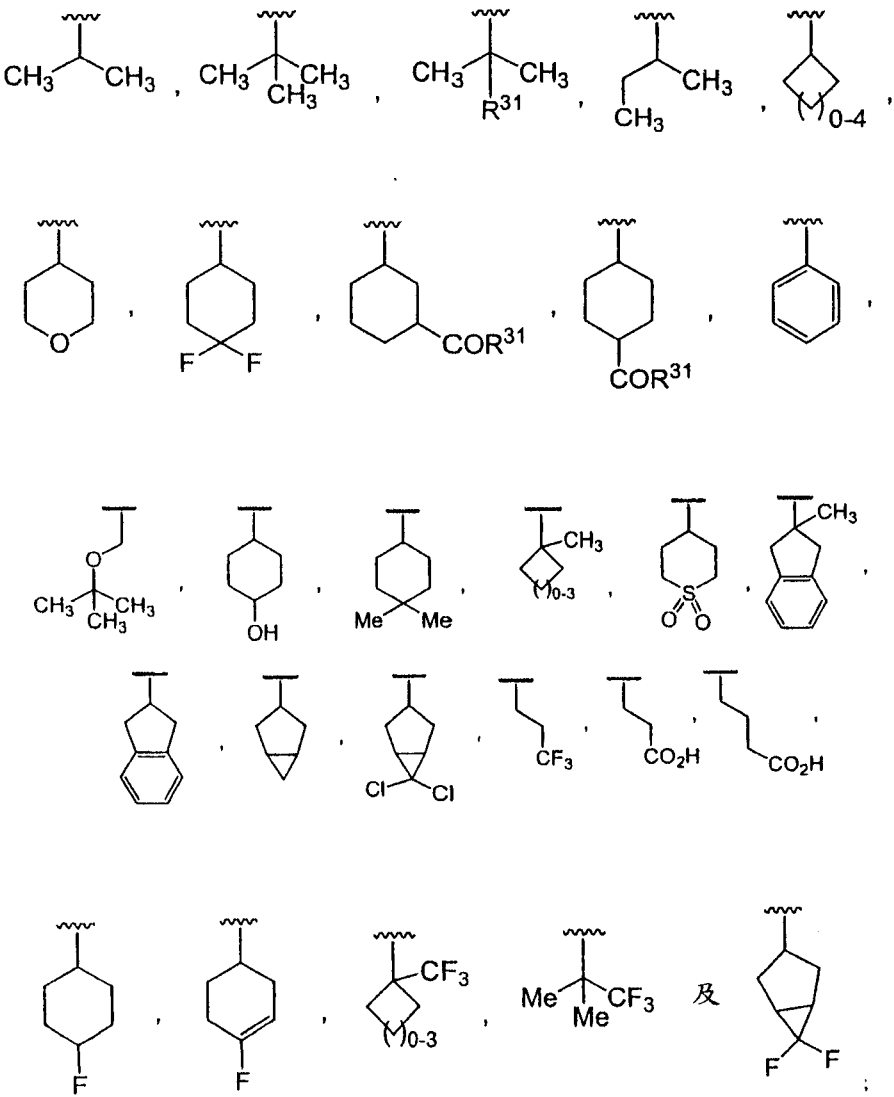
5

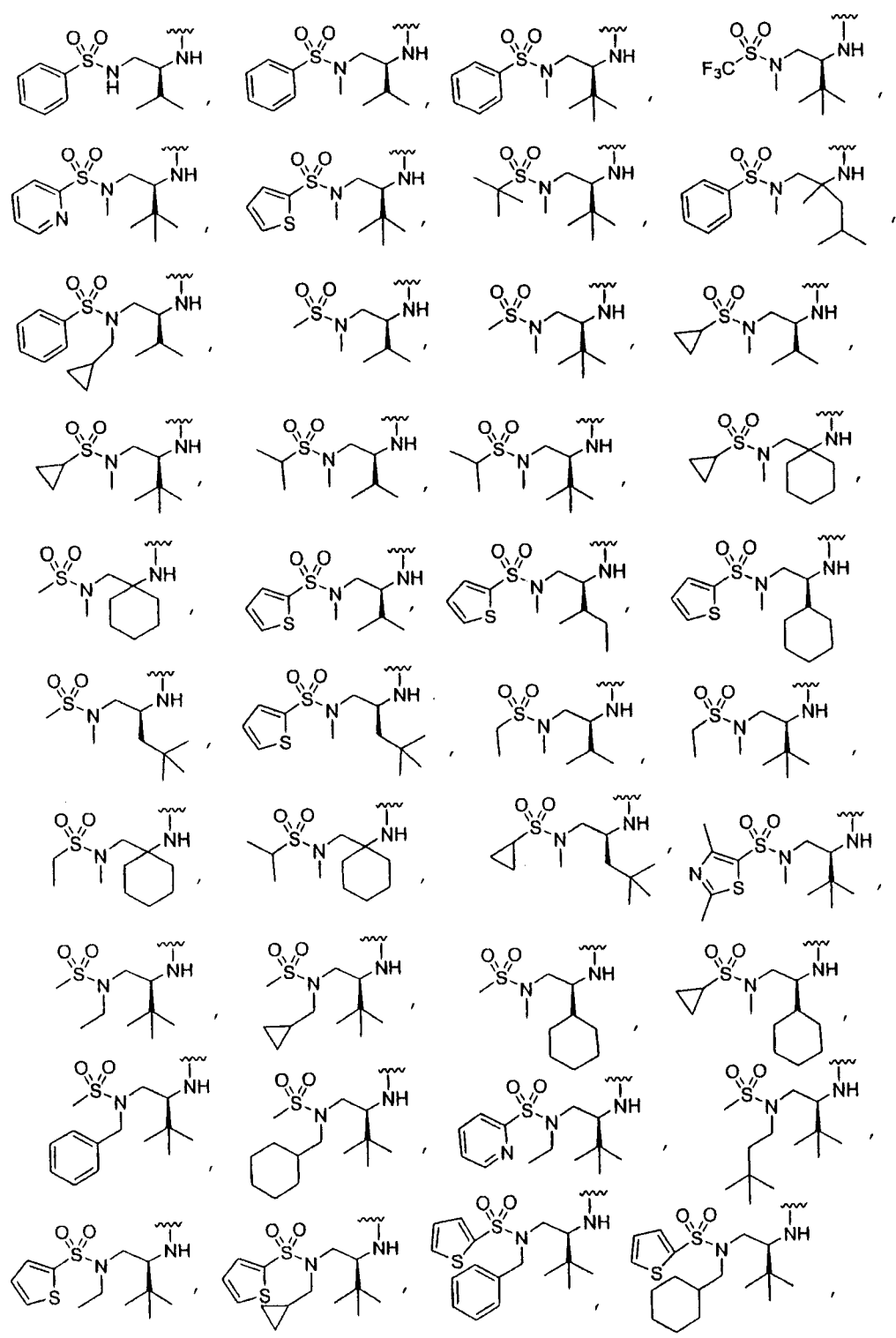
13. 权利要求1的化合物，其中 R^1 为 NHR^{14} ，其中 R^{14} 选自：

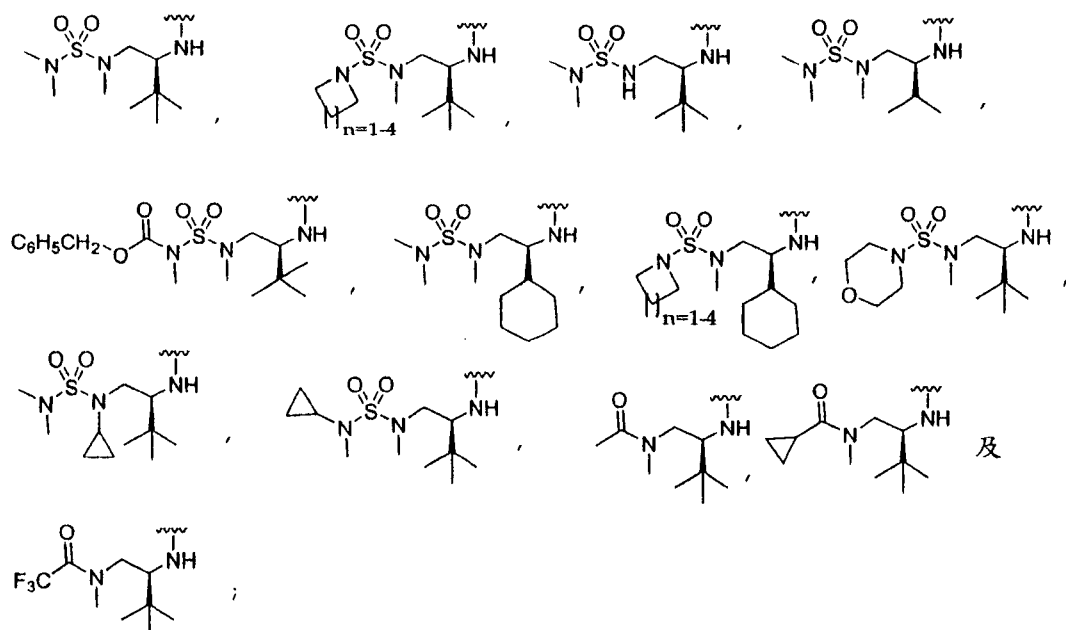




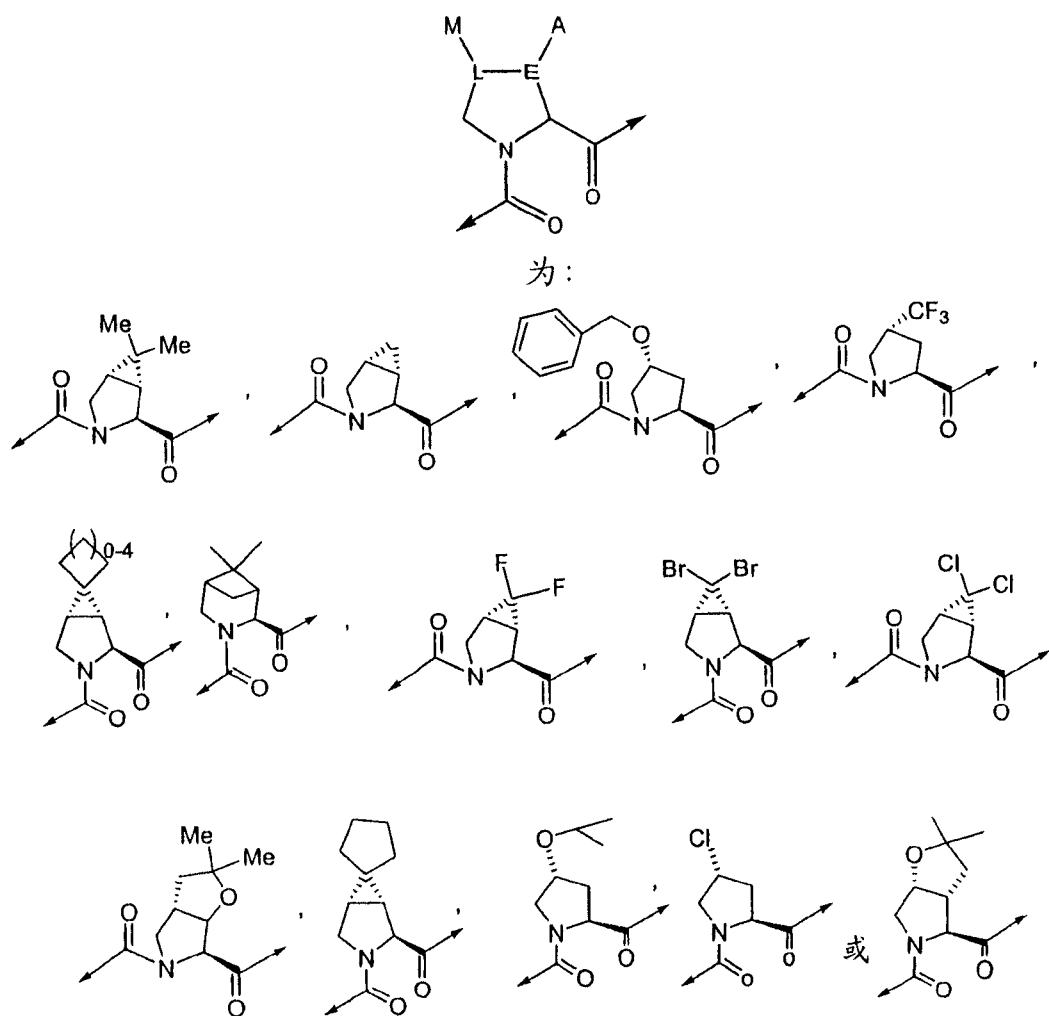
R^3 选自下列部分:







且所述部分:



14. 一种药用组合物，它包含至少一种作为活性成分的权利要求1的化合物。

15. 权利要求14的药用组合物，它用于治疗与C型肝炎病毒("HCV")有关的病症。

5 16. 权利要求15的药用组合物，它还包含至少一种药学上可接受的载体。

17. 权利要求16的药用组合物，它还包含至少一种抗病毒剂。

18. 权利要求17的药用组合物，它还包含至少一种干扰素。

19. 权利要求18的药用组合物，其中所述至少一种抗病毒剂为利
10 巴韦林，且所述至少一种干扰素为 α -干扰素或聚乙二醇化的干扰素。

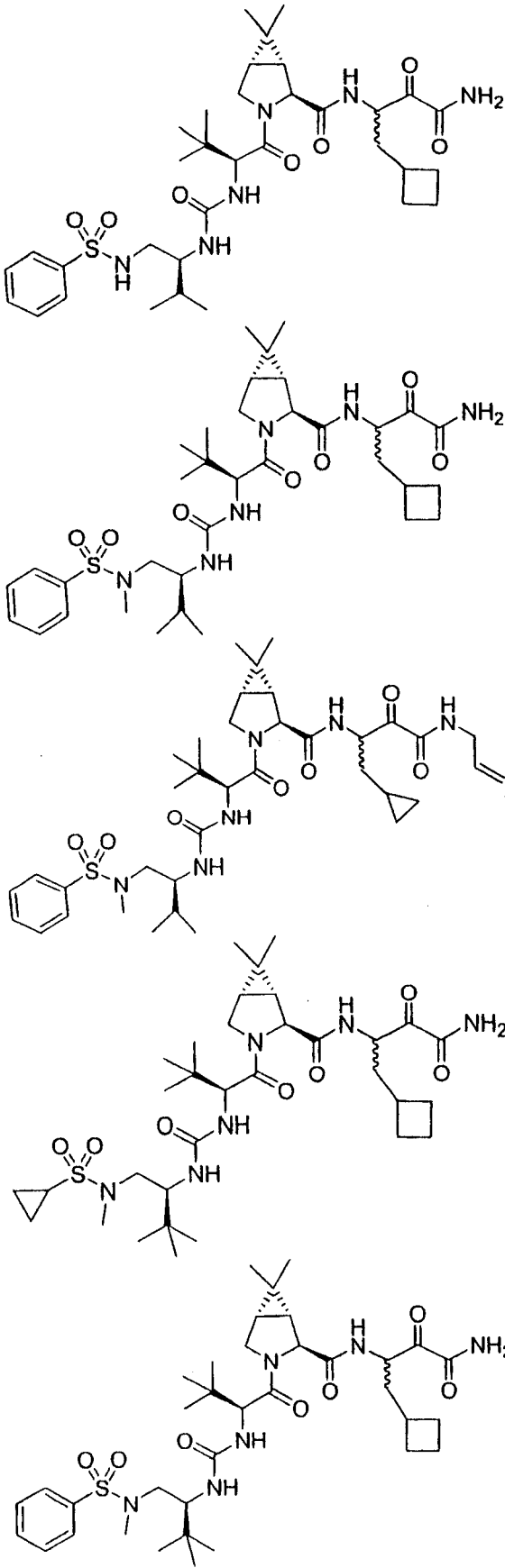
20. 一种治疗与HCV有关的病症的方法，该方法包括给予需要这样的治疗的患者药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的至少一种权利要求1的化合物。

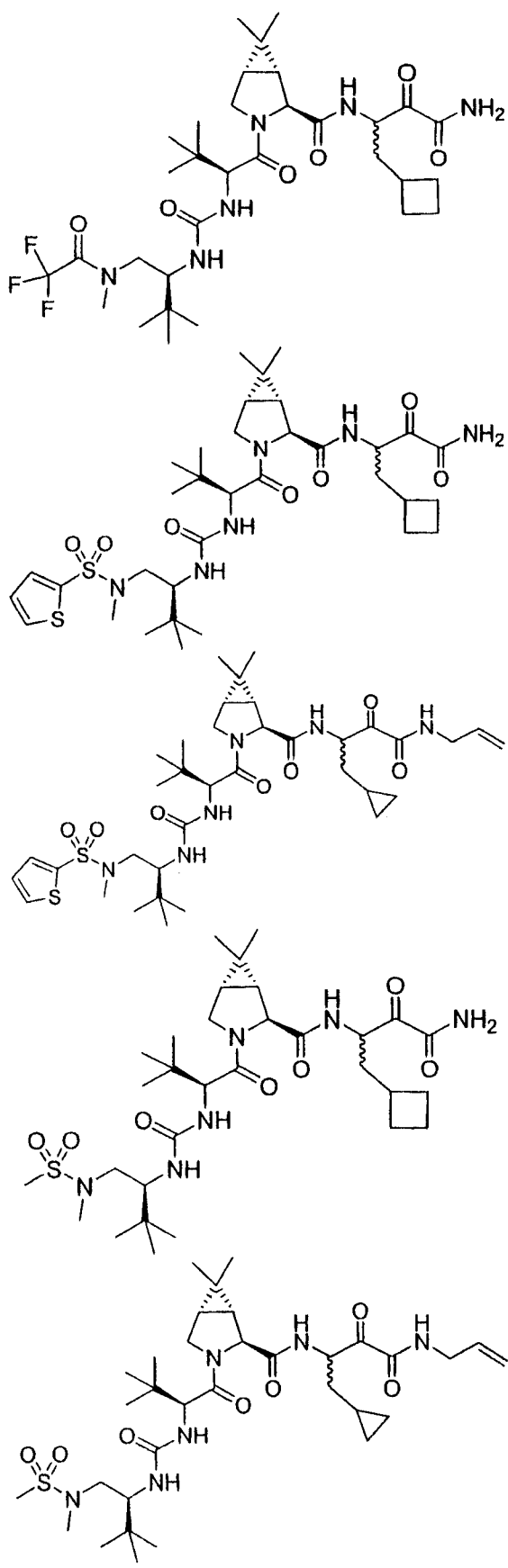
21. 权利要求20的方法，其中所述给予为口服或皮下给予。

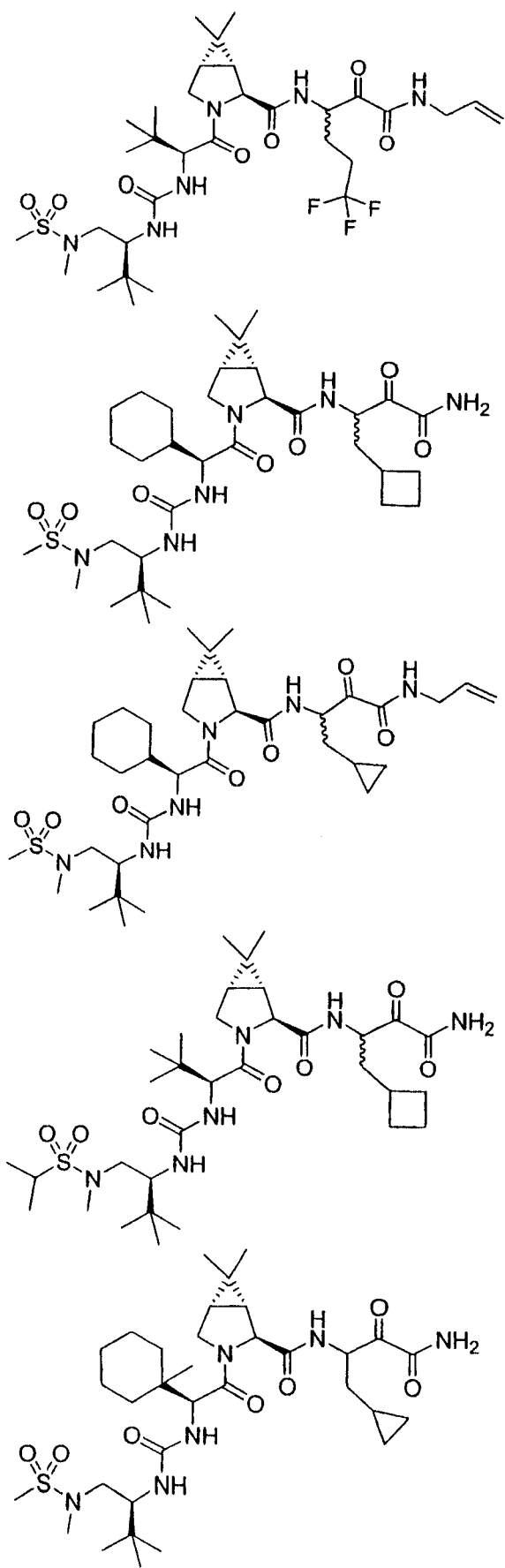
15 22. 权利要求1的化合物在制备治疗与HCV有关的病症的药物中的用途。

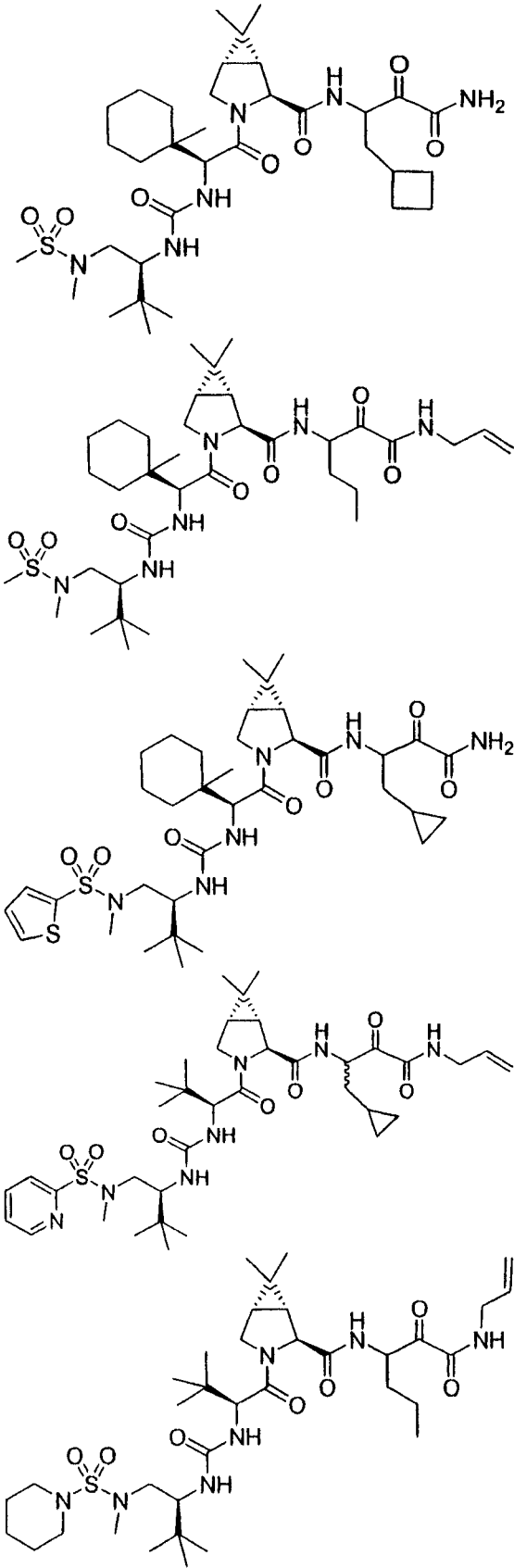
23. 一种制备用于治疗与HCV有关的病症的药用组合物的方法，该方法包括使至少一种权利要求1的化合物与至少一种药学上可接受的载体进行密切的物理接触。

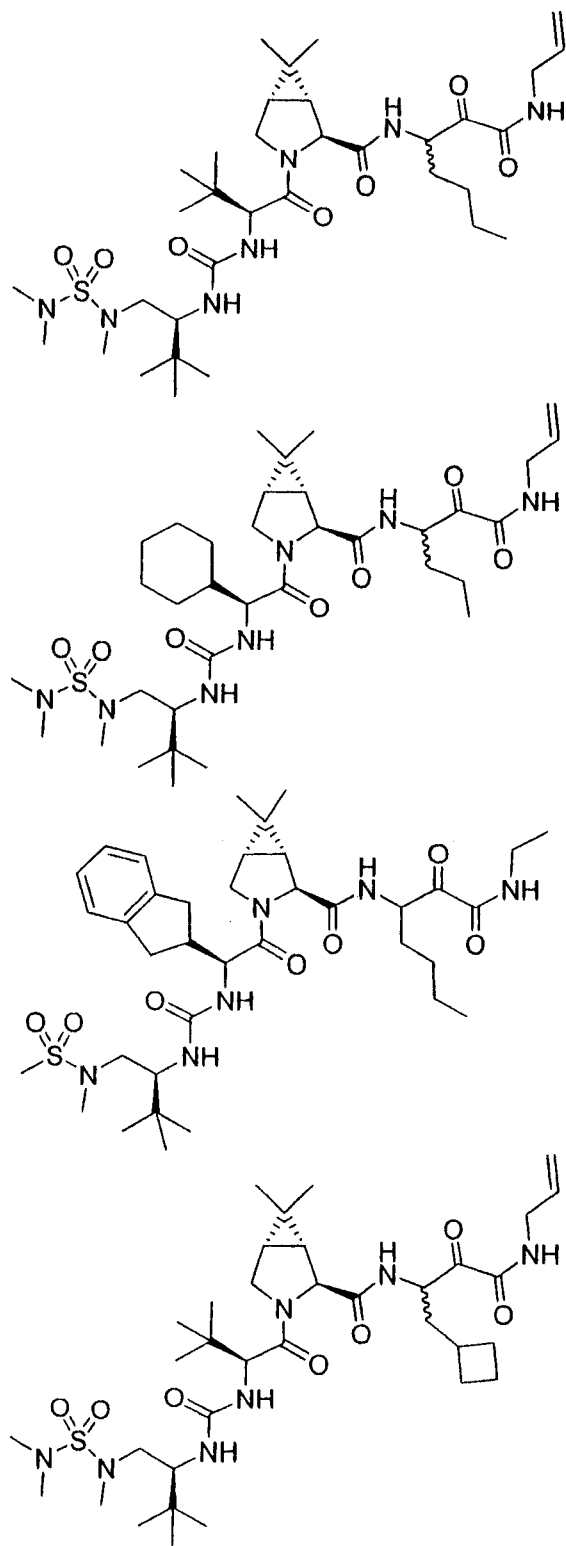
20 24. 一种显示HCV蛋白酶抑制活性的化合物，或所述化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体及外消旋物，或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物或酯，所述化合物选自具有下面所示结构的化合物：

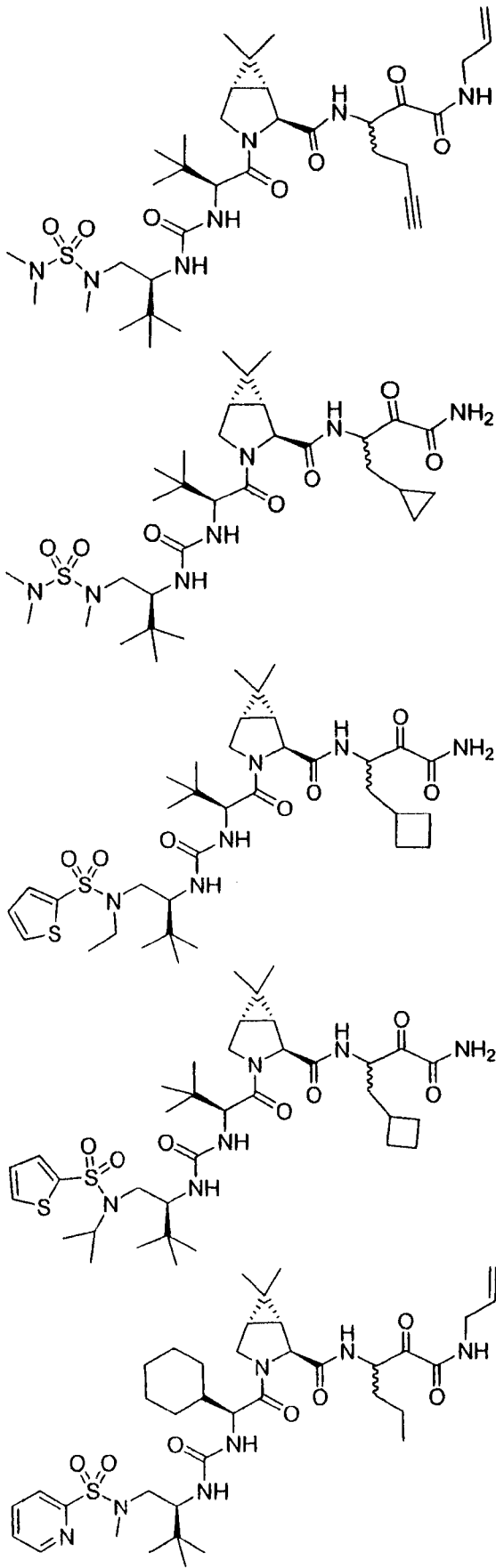


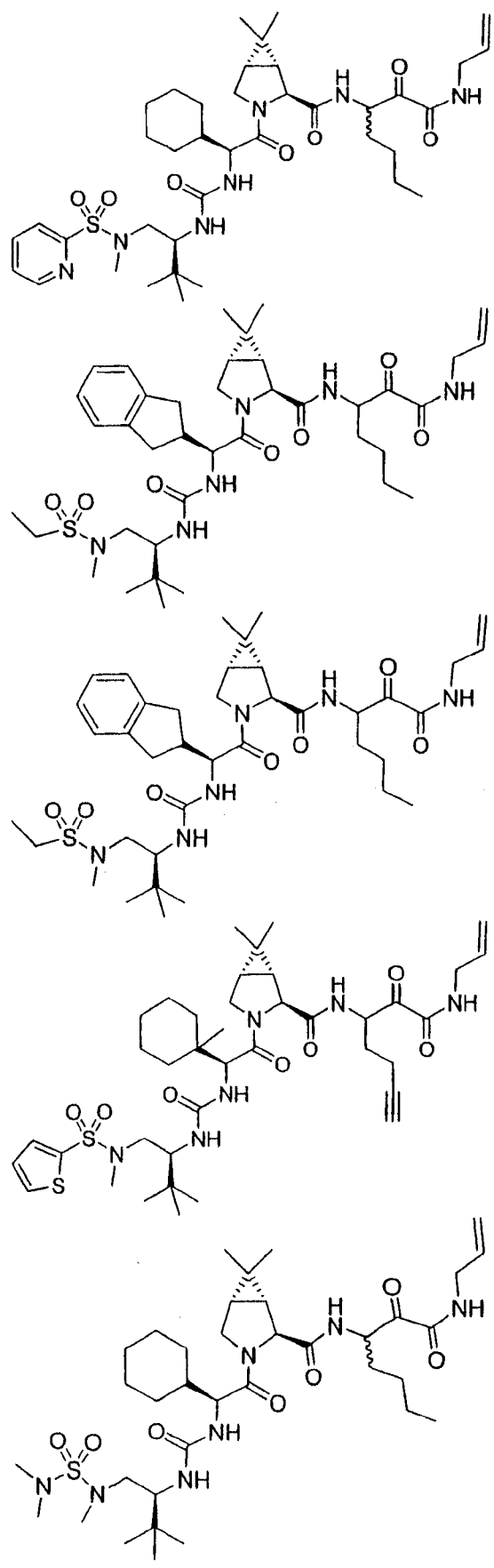


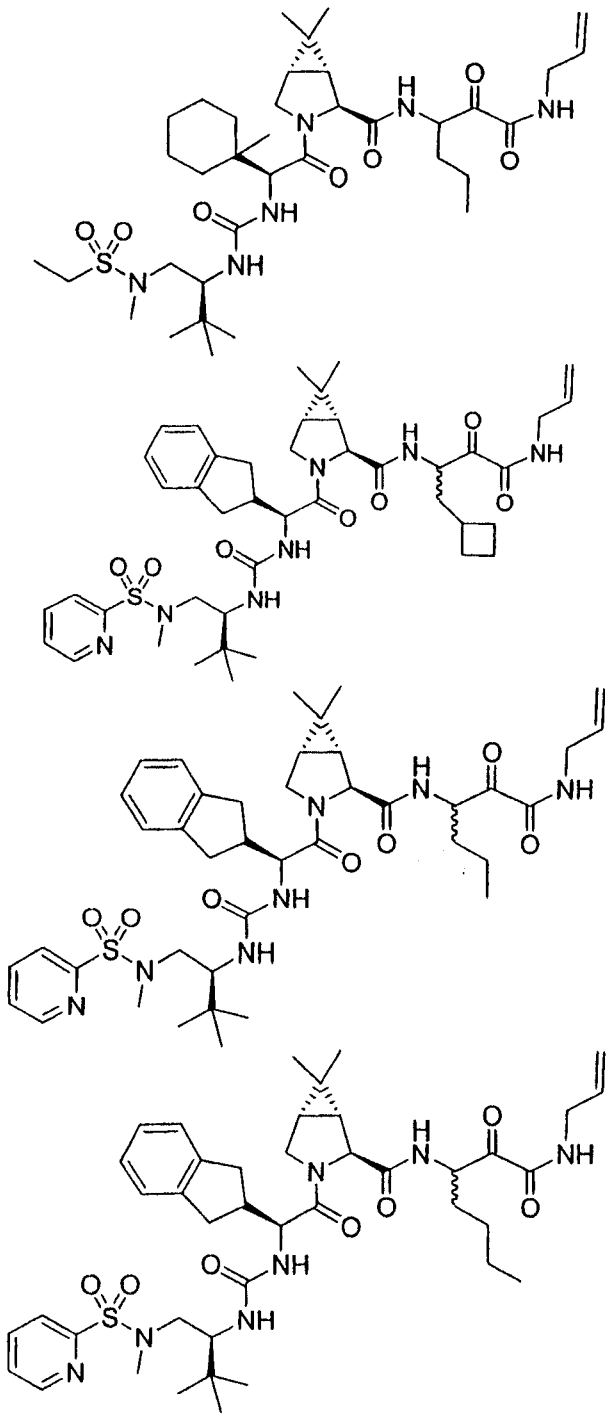


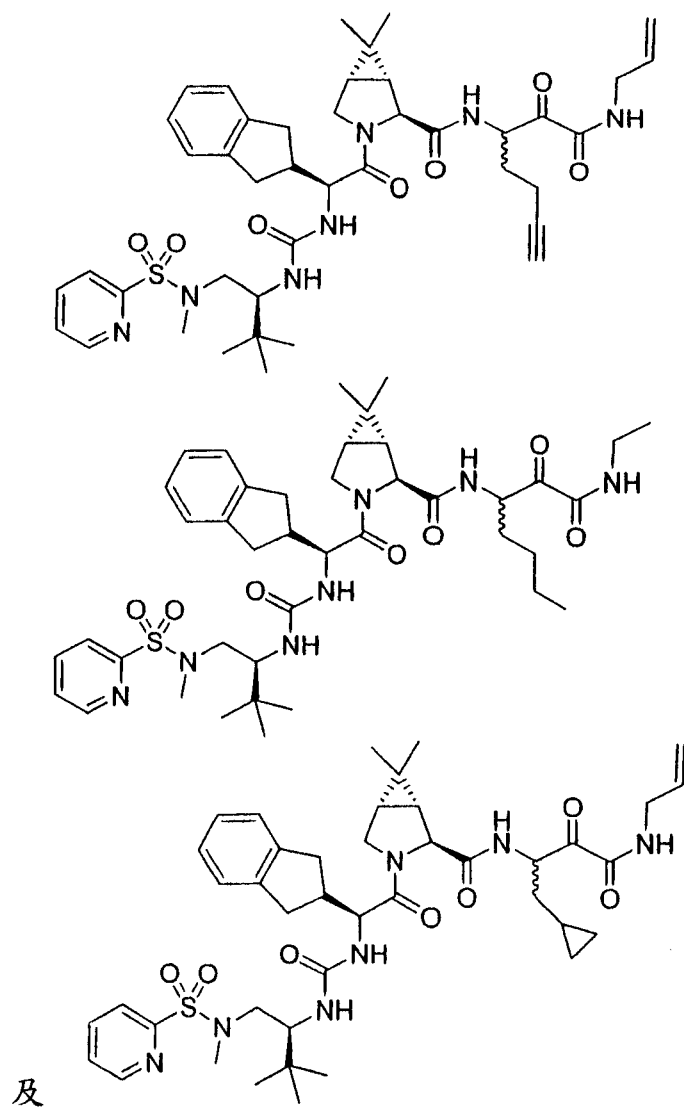












25. 一种用于治疗与HCV有关的病症的药用组合物，该组合物包含治疗有效量的一或多种权利要求24的化合物及药学上可接受的载体。

5 26. 权利要求25的药用组合物，它还包含至少一种抗病毒剂。

27. 权利要求26的药用组合物，它还包含至少一种干扰素或PEG-干扰素 α 共轭物("聚乙二醇化的干扰素")。

28. 权利要求27的药用组合物，其中所述至少一种抗病毒剂为利巴韦林，且所述至少一种干扰素为 α -干扰素或聚乙二醇化的干扰素。

29. 一种治疗与丙型肝炎病毒有关的病症的方法, 该方法包括给予有效量的一种或多种权利要求24的化合物。

30. 一种调节丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶活性的方法, 该方法包括使HCV蛋白酶与一种或多种权利要求24的化合物接触。

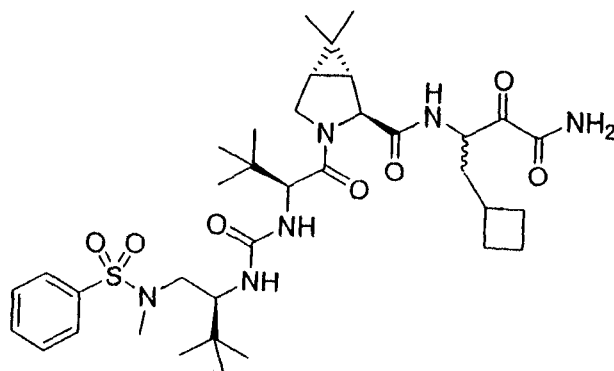
5 31. 一种治疗、预防或改善丙型肝炎的一或多种症状的方法, 该方法包括给予治疗有效量的一种或多种权利要求24的化合物。

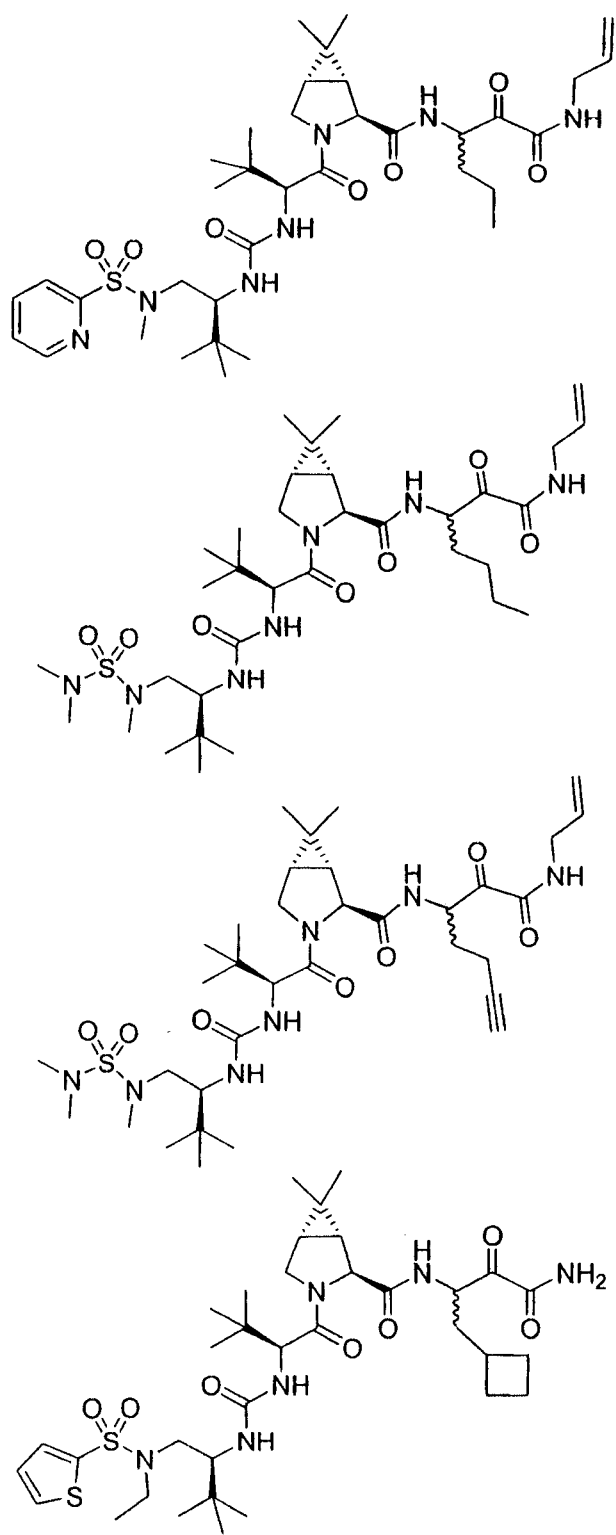
32. 权利要求31的方法, 其中所述HCV蛋白酶是NS3/NS4a蛋白酶。

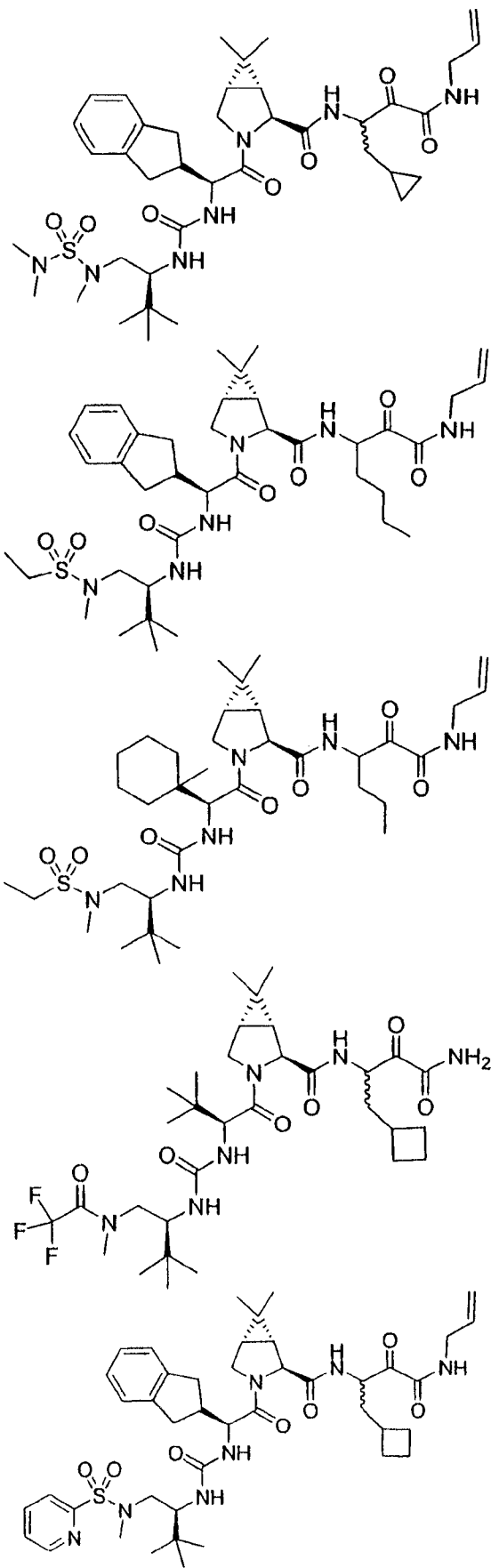
33. 权利要求32的方法,其中所述化合物抑制HCV NS3/NS4a蛋白酶。

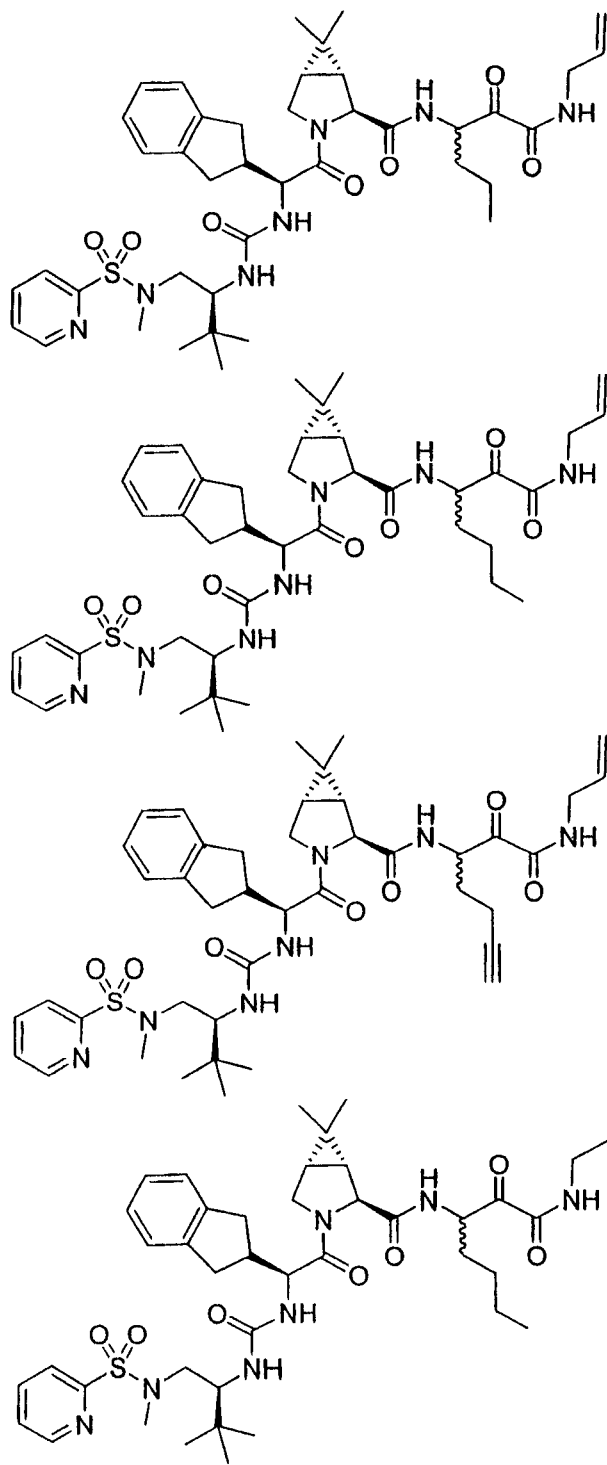
34. 一种调节丙型肝炎病毒(HCV)多肽的加工的方法, 该方法包括在其中所述多肽被加工的条件下, 使含有HCV多肽的组合物与一种或多种权利要求24的化合物接触。

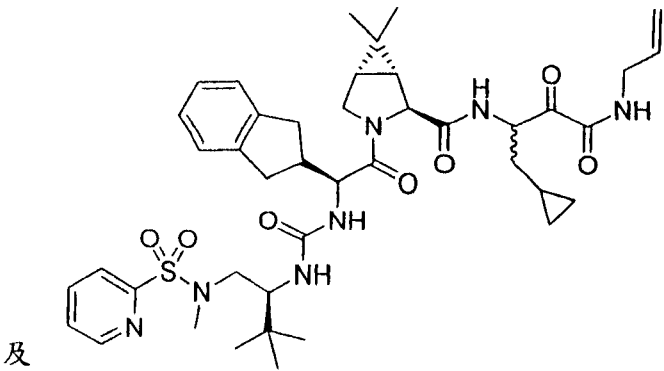
35. 一种治疗与HCV有关病症的方法，该方法包括给予需要这
15 样的治疗的患者药用组合物，所述组合物包含治疗有效量的至少一种
化合物，或所述化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异
构体、非对映异构体或外消旋物，或所述化合物的药学上可接受的盐、
溶剂合物或酯，所述化合物选自下列的化合物：











36. 一种纯化形式的权利要求1的化合物。

作为丙型肝炎病毒NS3丝氨酸蛋白酶抑制剂的化合物

5 发明领域

本发明涉及新的丙型肝炎病毒("HCV")蛋白酶抑制剂、含有一或多个这类抑制剂的药用组合物、制备这类抑制剂的方法,以及使用这类抑制剂治疗丙型肝炎和相关病症的方法。本发明还公开作为HCV NS3/NS4a丝氨酸蛋白酶抑制剂的新的化合物。本申请要求2004年2月
10 27日提交的美国临时申请系列号60/548,507的优先权。

发明背景

丙型肝炎病毒(HCV)是(+)-有意义单股RNA病毒,其已经成为非-甲,非-乙型肝炎(NANBH)的主要病因,特别是在与血液-有关的
15 NANBH(BB-NANBH)(参见,国际专利申请公布号WO 89/04669和欧洲专利申请公布号EP 381 216)中。NANBH与其它类型的病毒引起的肝脏疾病,如甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、 δ 型肝炎病毒(HDV)、巨细胞病毒(CMV)和Epstein-Barr病毒(EBV),以及其它形式的肝脏疾病,如酒精中毒和原发胆汁性肝硬化显然有别。

20 最近,已经鉴定、克隆并表达多肽加工和病毒复制所需的HCV蛋白酶。(参见,例如美国专利第5,712,145号)。这种大约3000个氨基酸的多蛋白,从氨基终端到羧基终端,含有壳包核酸蛋白(C)、包膜蛋白(E1和E2),以及数个非-结构蛋白(NS1、2、3、4a、5a和5b)。NS3是大约68 kda的蛋白,由HCV基因组的大约1893个核苷酸编码,并具有
25 有两个不同的结构域:(a)丝氨酸蛋白酶结构域,由大约200个N-终端的氨基酸所组成;以及(b)在蛋白的C-终端的RNA-依赖性ATP酶结构域。由于在蛋白序列、整体三维结构和催化机制上的类似性,因而认为NS3蛋白酶是胰凝乳蛋白酶家族的成员。其它胰凝乳蛋白酶样的

酶是弹性蛋白酶、因子Xa、凝血酶、胰蛋白酶、血纤维蛋白溶酶、尿激酶、tPA和PSA。HCV NS3丝氨酸蛋白酶负责在NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5a和NS5a/NS5b接合处的多肽(多蛋白)的蛋白水解作用，并因此负责在病毒复制期间产生四个病毒蛋白。这制备出HCV NS3丝氨酸蛋白酶，一种有吸引力的抗病毒化学疗法的标靶。本发明化合物可抑制这类蛋白酶。它们也可调节丙型肝炎病毒(HCV)多肽的加工。

已经确定NS4a蛋白，一种大约6 kda的多肽，是NS3的丝氨酸蛋白酶活性的辅因子。由NS3/NS4a丝氨酸蛋白酶自动切割NS3/NS4a接合发生在分子内(即顺式)，而以分子间的方式加工其它切割位置(即反式)。

HCV蛋白酶的天然切割位置的分析，显示在P1处出现半胱氨酸并在P1'处出现丝氨酸，且在NS4a/NS4b、NS4b/NS5a和NS5a/NS5b接合处中严格地保留这些残基。NS3/NS4a接合处在P1处含有苏氨酸，并在P1'处含有丝氨酸。假定在NS3/NS4a处的Cys→Thr取代，说明在该接合处需要顺而非反式加工。参见，例如，Pizzi等(1994) Proc. Natl. Acad. Sci(USA) 91:888-892，Failla等(1996) Folding & Design 1:35-42。NS3/NS4a切割位置也比其它位置更容忍突变生成。参见，例如，Kollykhalov等(1994) J. Virol. 68:7525- 7533。也发现在切割位置的上游区中的酸性残基需要有效的切割。参见，例如，Komoda等(1994) J. Virol. 68:7351- 7357。

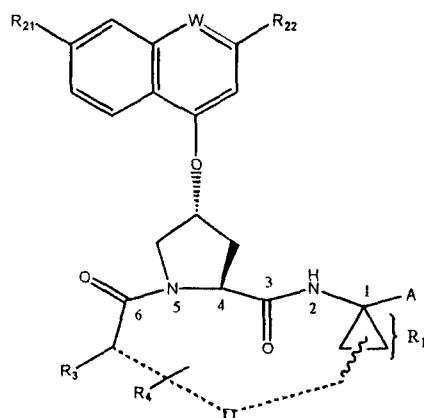
已经报告了HCV蛋白酶的抑制剂，包括抗氧化剂(参见，国际专利申请公布号WO 98/14181号)、某些肽和肽类似物(参见，国际专利申请公布号WO 98/17679号，Landro等(1997) Biochem. 36:9340-9348，Ingallinella等(1998) Biochem. 37:8906-8914，Llinàs-Brunet等(1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718)、以70-氨基酸多肽水蛭蛋白酶抑制剂(eglin) c为基础的抑制剂(Martin等(1998) Biochem. 37:11459-11468，抑制剂亲和力选自人类胰脏分泌胰蛋白酶抑制剂(hPSTI-C3)

和微型抗体(minibody)节目(repertoires) (MBip) (Dimasi等(1997) J. Virol. 71:7461-7469)、cV_HE2 (一种"骆驼化的(camelized)"可变结构域抗体片段)(Martin等(1997) Protein Eng. 10:607-614), 以及 α 1-抗胰凝乳蛋白酶(ACT)(Elzouki等(1997) J. Hepat. 27:42-28)。最近已经公开一种核酶, 其被设计成选择性地破坏丙型肝炎病毒RNA (参见, BioWorld Today 9(217):4 (1998年11月10日, 1998))。

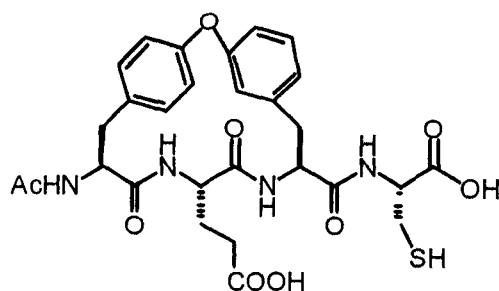
也参考1998年4月30日发表的PCT公布号WO 98/17679 (Vertex Pharmaceuticals incorporated); 1998年5月28日发表的WO 98/22496 (F. Hoffmann-La Roche AG); 以及1999年2月18日发表的WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)。

HCV已经涉及肝脏的肝硬化, 并引起肝细胞癌。目前, 罹患HCV感染的患者的预后很差。HCV感染比其它形式的肝炎更难治疗, 因为缺乏与HCV感染有关的免疫力或减轻。目前的数据指出在诊断出肝硬化后的四年内, 存活率低于50%。诊断出患有局限性可切除的肝细胞癌的患者, 具有10-30%的五年存活率, 而患有局限性不可切除的肝细胞癌的那些患者仅具有低于1%的五年存活率。

参考WO 00/59929 (美国专利第6,608,027号, 受让人: Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.; 2000年10月12日发表), 其公开具有下式的肽衍生物:

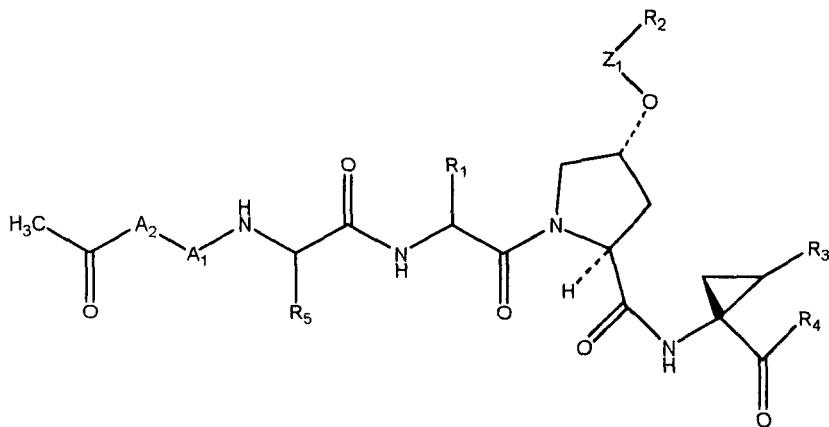


参考A. Marchetti等, *Synlett*, S1, 1000-1002(1999)描述的HCV NS3蛋白酶的抑制剂的双环类似物的合成。其中公开的化合物具有下式:

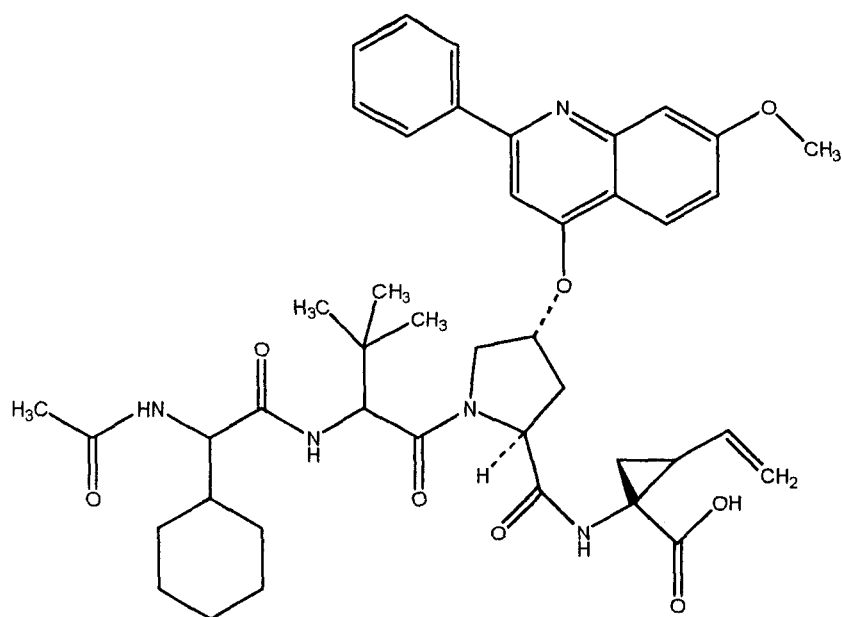


也参考W. Han等, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* (2000) 10, 711-713, 其描述某些含有烯丙基和乙基官能度的 α -酮酰胺、 α -酮酯和 α -二酮的制备。

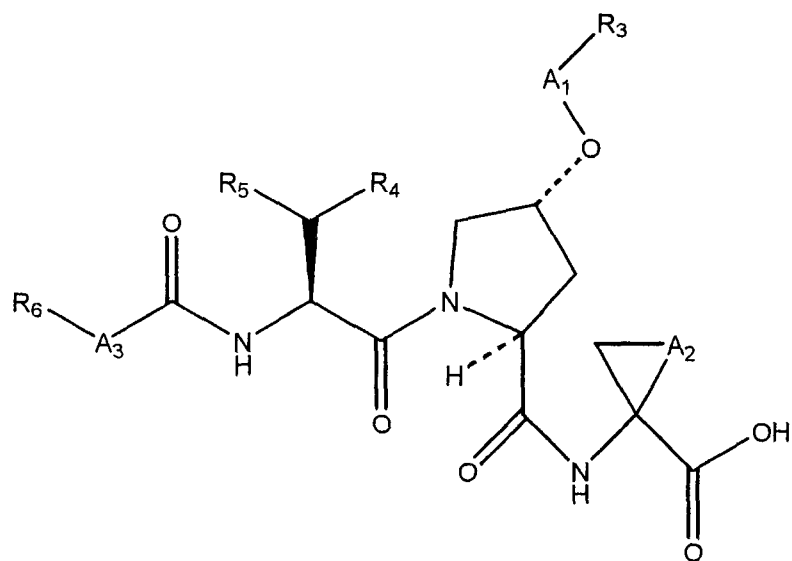
- 5 也参考WO 00/09558(受让人: Boehringer Ingelheim Limited; 2000年2月24日发表), 其公开下式的肽衍生物:



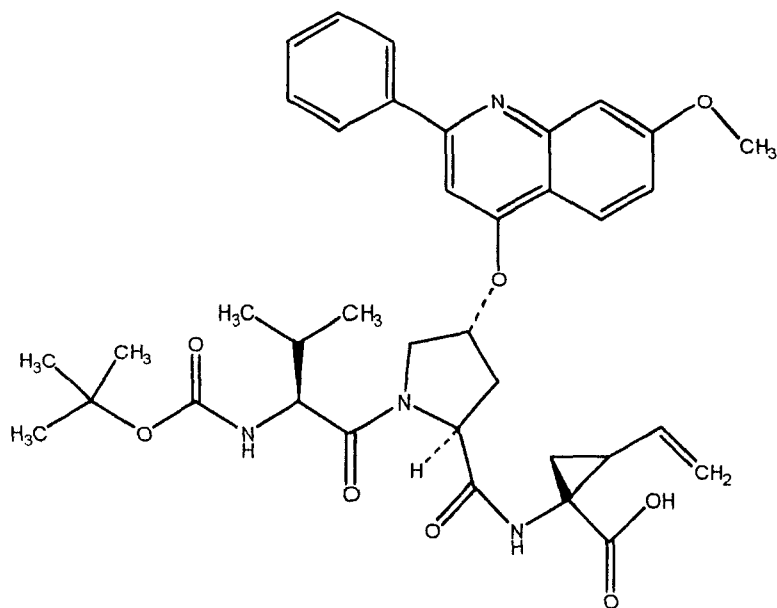
其中在本文中定义各种部分(elements)。该系列的示例性化合物为：



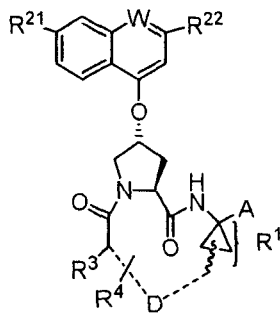
也参考WO 00/09543 (受让人: Boehringer Ingelheim Limited; 2000
5 年2月24日发表), 其公开下式的肽衍生物:



其中在本文中定义各种部分。该系列的示例性化合物为：



也参考美国专利6,608,027 (Boehringer Ingelheim Canada), 其公开下列类型的NS3蛋白酶抑制剂：



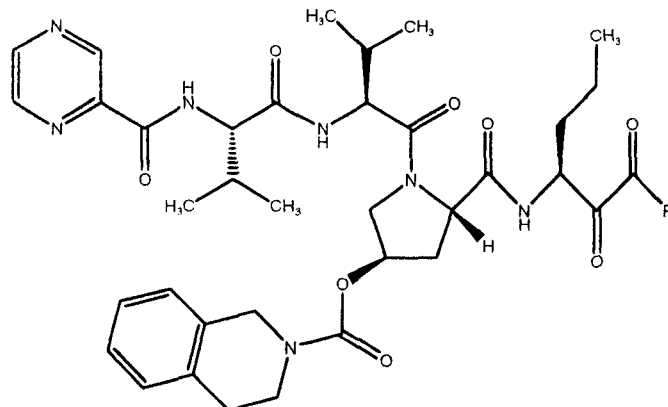
5

其中在本文中定义各种部分。

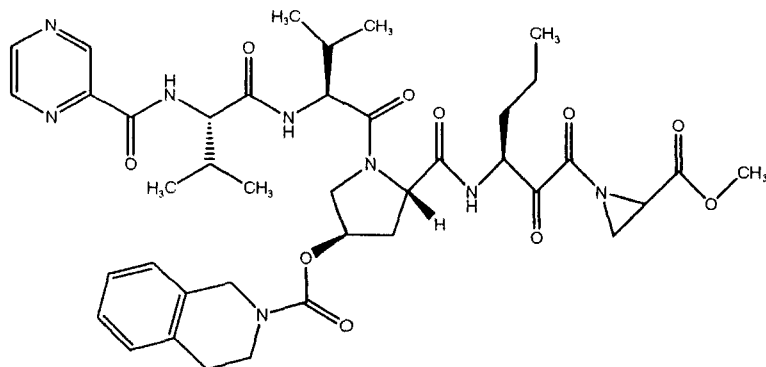
丙型肝炎的现行治疗包括干扰素- α (INF_α)和利巴韦林与干扰素的联合治疗。参见, 例如, Beremguer等(1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112。这些治疗苦恼于低的持续反应率和频繁的副作用。参见, 例如Hoofnagle等(1997) N. Engl. J. Med. 336:347。目前, 没有可供HCV感染使用的疫苗。

10

进一步参考2001年10月11日发表的WO 01/74768 (受让人: Vertex Pharmaceuticals Inc), 其公开某些具有下列通式的化合物(R在本文中定义), 作为丙型肝炎病毒的NS3-丝氨酸蛋白酶抑制剂:



5 在上述WO 01/74768中公开的特殊化合物具有下式:



PCT公布号WO 01/77113; WO 01/081325; WO 02/08198; WO 02/08256; WO 02/08187; WO 02/08244; WO 02/48172; WO 02/08251; 以及2002年1月18日提交的正在待审的美国专利申请系列号 10/052,386公开了作为丙型肝炎病毒的NS-3丝氨酸蛋白酶抑制剂的各种类型的肽和/或其它化合物。这些申请的公开内容全部以引用的方式和结合到本文中。

需要HCV感染的新的治疗和疗法。需要可用来治疗或预防或改善丙型肝炎的一或多种症状的化合物。

15 需要治疗或预防或改善丙型肝炎的一或多种症状的方法。

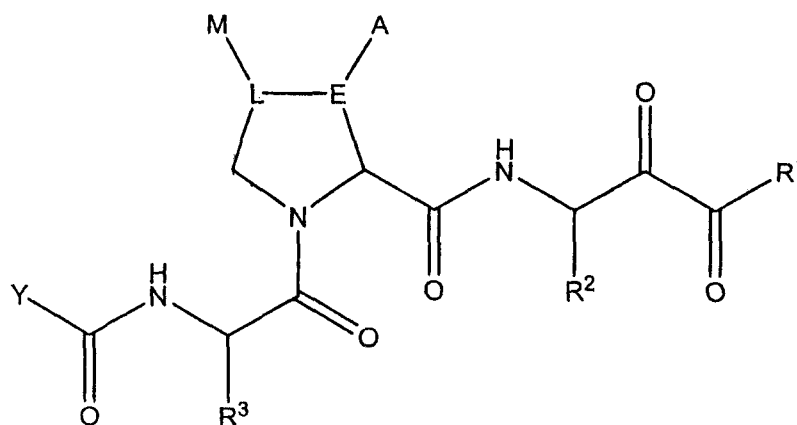
需要使用在本文中提供的化合物, 调节丝氨酸蛋白酶, 特别是HCV NS3/NS4a丝氨酸蛋白酶的活性的方法。

需要使用在本文中提供的化合物, 调节HCV多肽的加工的方法。

发明概述

在本发明的许多实施方案中, 提供了新型的HCV蛋白酶抑制剂、含有一或多个所述化合物的药用组合物、制备包含一或多个此类化合物的药用组合物的方法, 以及使用一或多个这类化合物或一或多个这类制剂治疗或预防HCV或改善一或多种丙型肝炎的症状的方法。也提供调节HCV多肽与HCV蛋白酶的相互作用的方法。在本文公开的化合物的中, 抑制HCV NS3/NS4a丝氨酸蛋白酶活性的化合物是优选的。本发明公开化合物或所述化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、非对映异构体或外消旋物, 或所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物或酯, 所述化合物具有在结构式1

10 所示的通用结构:



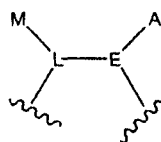
式 I

其中:

15 R^1 为 H、 OR^8 、 NR^9R^{10} 或 CHR^9R^{10} , 其中 R^8 、 R^9 及 R^{10} 可以是相同或不同的, 各自独立选自 H、烷基-、烯基-、炔基-、芳基-、杂烷基-、杂芳基-、环烷基-、杂环基-、芳烷基-及杂芳烷基;

A 和 M 可以是相同或不同的, 各自独立选自 R、 NR^9R^{10} 、SR、 SO_2R 及卤代基; 或 A 和 M 互相连接, 以使上文式 I 中所示的部分(即 M-L-E-A-结合在一起):

20



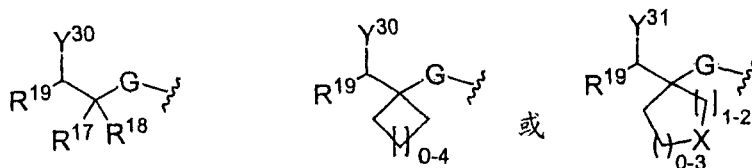
形成或者是3、4、6、7或8-元环烷基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基；

E为C(H)或C(R)；

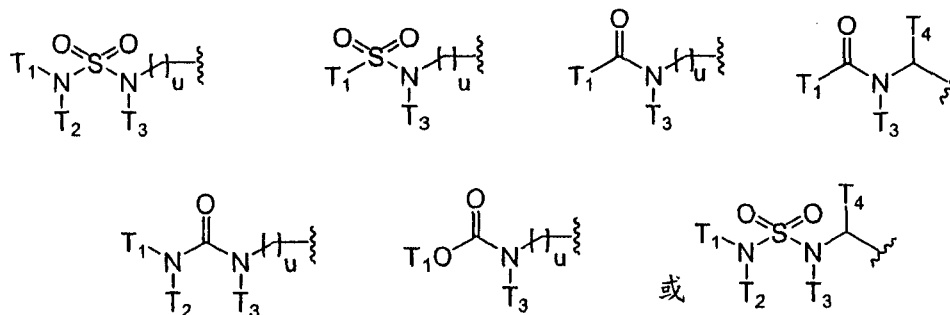
5 L为C(H)、C(R)、CH₂C(R)或C(R)CH₂；

R、R'、R²及R³可以是相同或不同的，各自独立选自H、烷基-、烯基-、炔基-、环烷基-、杂烷基-、杂环基-、芳基-、杂芳基-、(环烷基)烷基-、(杂环基)烷基-、芳基-烷基-及杂芳基-烷基-；或者，NR⁹R¹⁰中的R与R'互相连接，以使NR⁹R¹⁰形成4-8元杂环基；

10 Y选自下列部分：



其中Y³⁰和Y³¹选自



其中u为数字0-6；

15 X选自O、NR¹⁵、NC(O)R¹⁶、S、S(O)和SO₂；

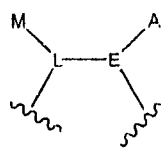
G为NH或O；且

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、T₁、T₂、T₃及T₄可以是相同或不同的，各自独立选自H、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基，或者R¹⁷与R¹⁸互相连接，以形成3-8元环烷基或杂环基；

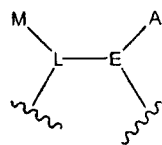
20

- 其中每个所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可以是未取代的，或任选被一或多个部分选自以下的部分独立地取代：羟基、烷氧基、芳氧基、硫代、烷硫基、芳基硫基、氨基、酰氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、亚磺酰氨基(sulfonamido)、
- 5 烷基、芳基、杂芳基、烷基亚磺酰氨基、芳基亚磺酰氨基、酮基、羧基、烷氧羰基、羧酰氨基(carboxamido)、烷氧羰基氨基、烷氧羰基氧基、烷基脲基、芳基脲基、卤代基、氰基和硝基。

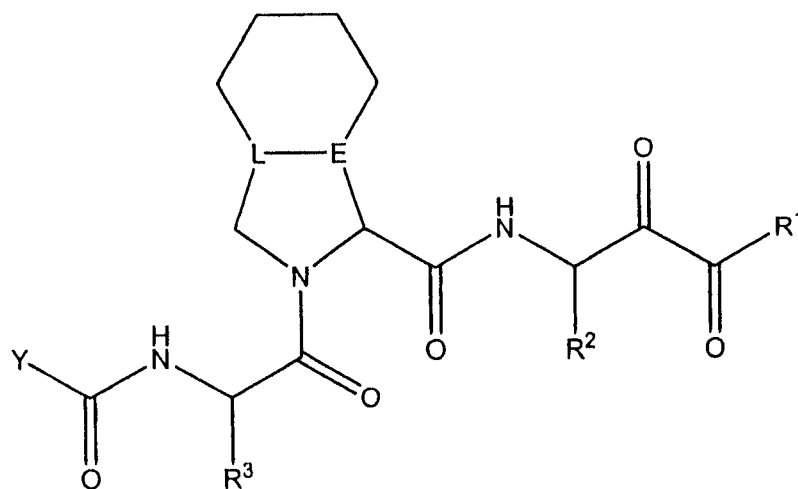
上文所指的陈述，"A和M互相连接，以使上文式I中所示的部分：



- 10 形成或者是3、4、6、7或8-元环烷基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基"，可如下述在非限制性事项中说明。因此，例如，在A与M连接以使上文式I中所示的部分：

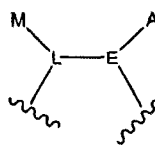


形成六元环烷基(环己基)的情况下，式I可描绘如下：



15

当上文部分(M-L-E-A结合在一起)中所示的A和M：



系连接而形成3、4、7或8元环烷基、4-8元杂环基、6-10元芳基或5-10元杂芳基时，本领域技术人员应该理解对式I的类似描述。

5 于上述R、R¹、R²和R³定义中，优选的烷基由一至十个碳原子组成，优选的烯基或炔基由二至十个碳原子所组成，优选的环烷基由三至八个碳原子所组成，而优选的杂烷基、杂芳基或杂环烷基(杂环基)具有一至六个氧、氮、硫或磷原子。

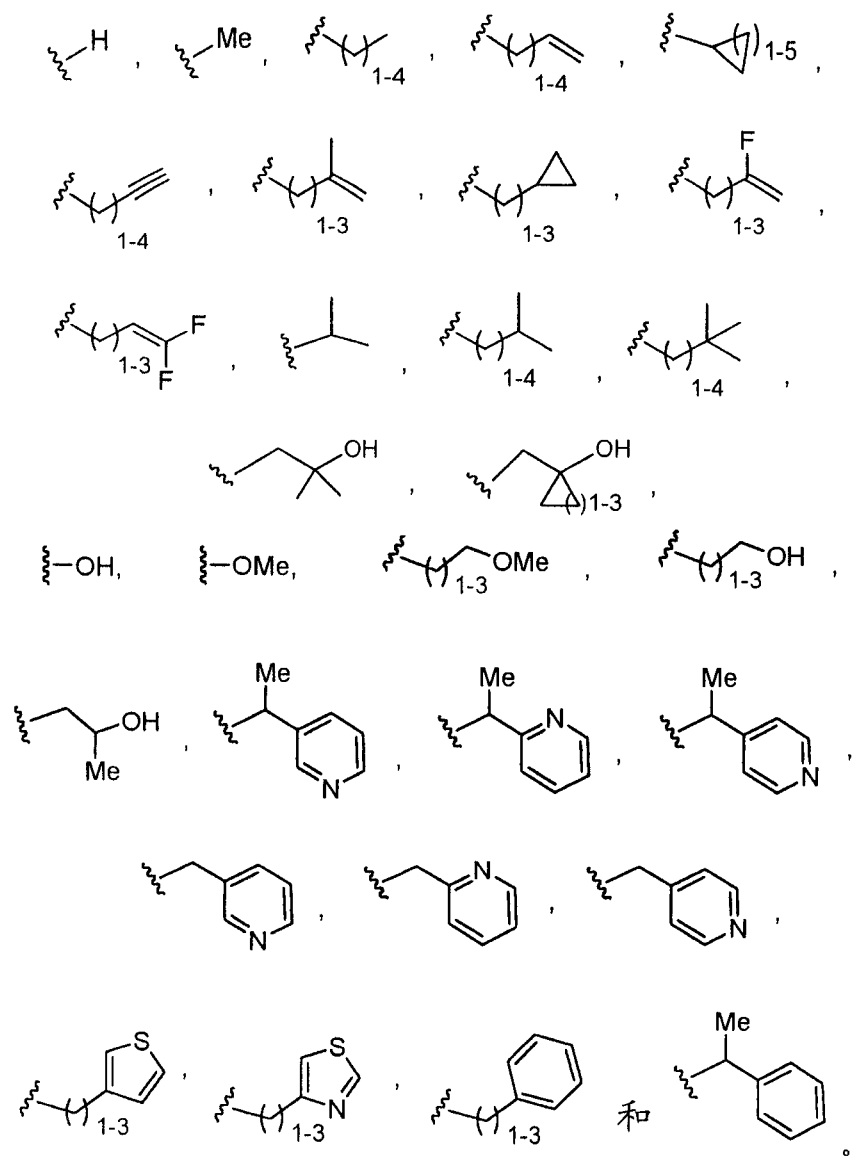
由式I代表的化合物，本身或与在本文中公开的一或多种其它的适当药物联合，可用于治疗疾病，例如HCV、HIV、AIDS (获得性免疫缺陷综合征)及相关病症，并可用来调解丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶的活性，预防HCV，或改善丙型肝炎的一或多种症状。可利用本
10 发明的化合物，以及包含这类化合物的药用组合物或制剂，来进行这类调节、治疗、预防或改善。不受理论的限制，相信HCV蛋白酶可能是NS3或NS4a蛋白酶。本发明的化合物可抑制这类蛋白酶。它们也可调节丙型肝炎病毒(HCV)多肽的加工。
15

详细描述

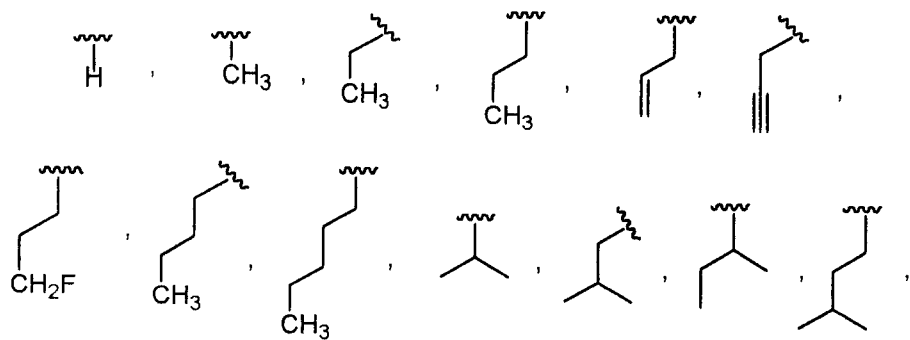
在一个实施方案中，本发明公开由结构式I代表的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或酯，其中各部分如上所定义。

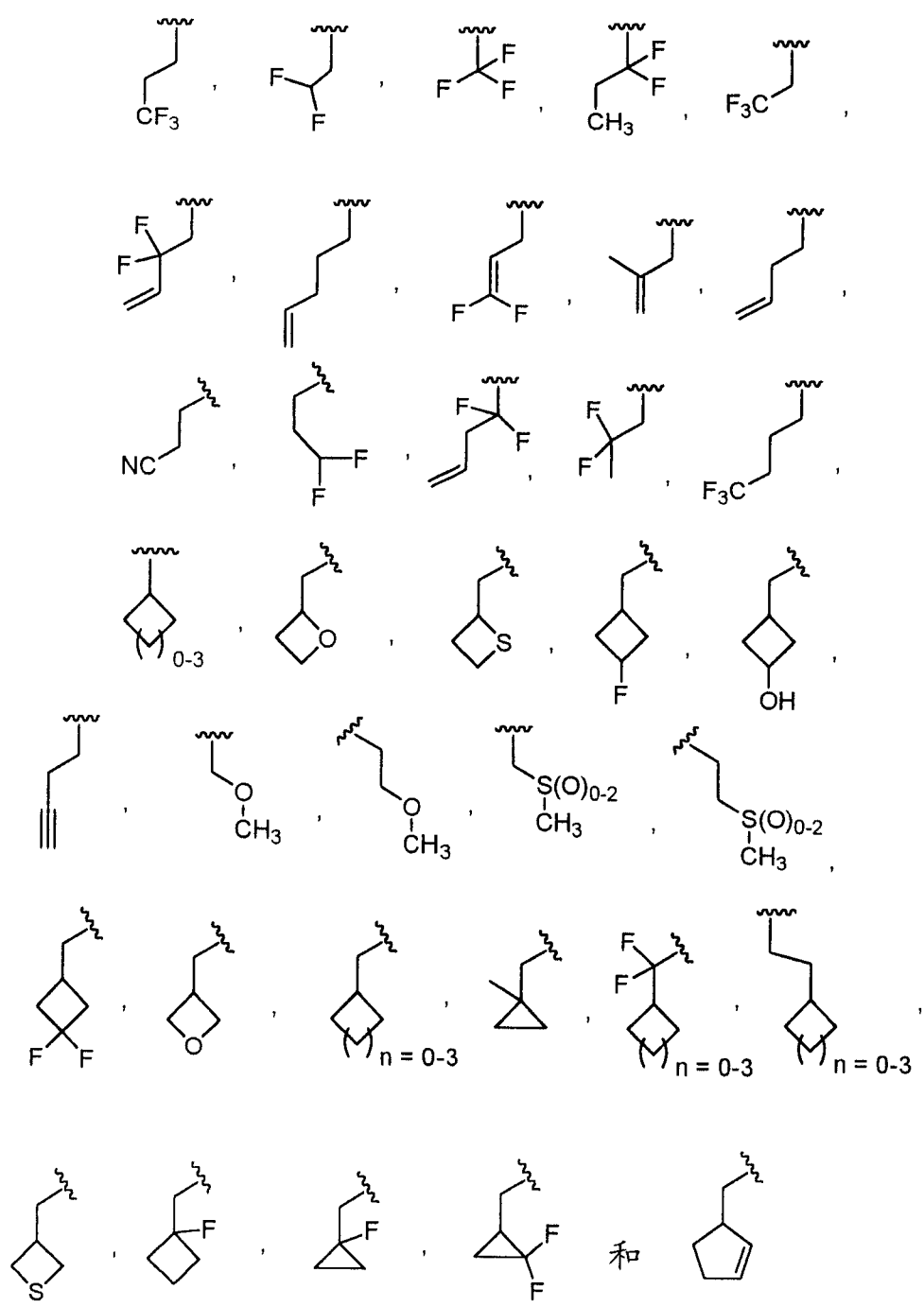
20 在另一个实施方案中，R¹为NR⁹R¹⁰，且R⁹为H，R¹⁰为H或R¹⁴，其中R¹⁴为H、烷基、芳基、杂烷基、杂芳基、环烷基、烷基-芳基、烷基-杂芳基、芳基-烷基、烯基、炔基或杂芳基-烷基。

在另一个实施方案中，R¹⁴选自下列基团：



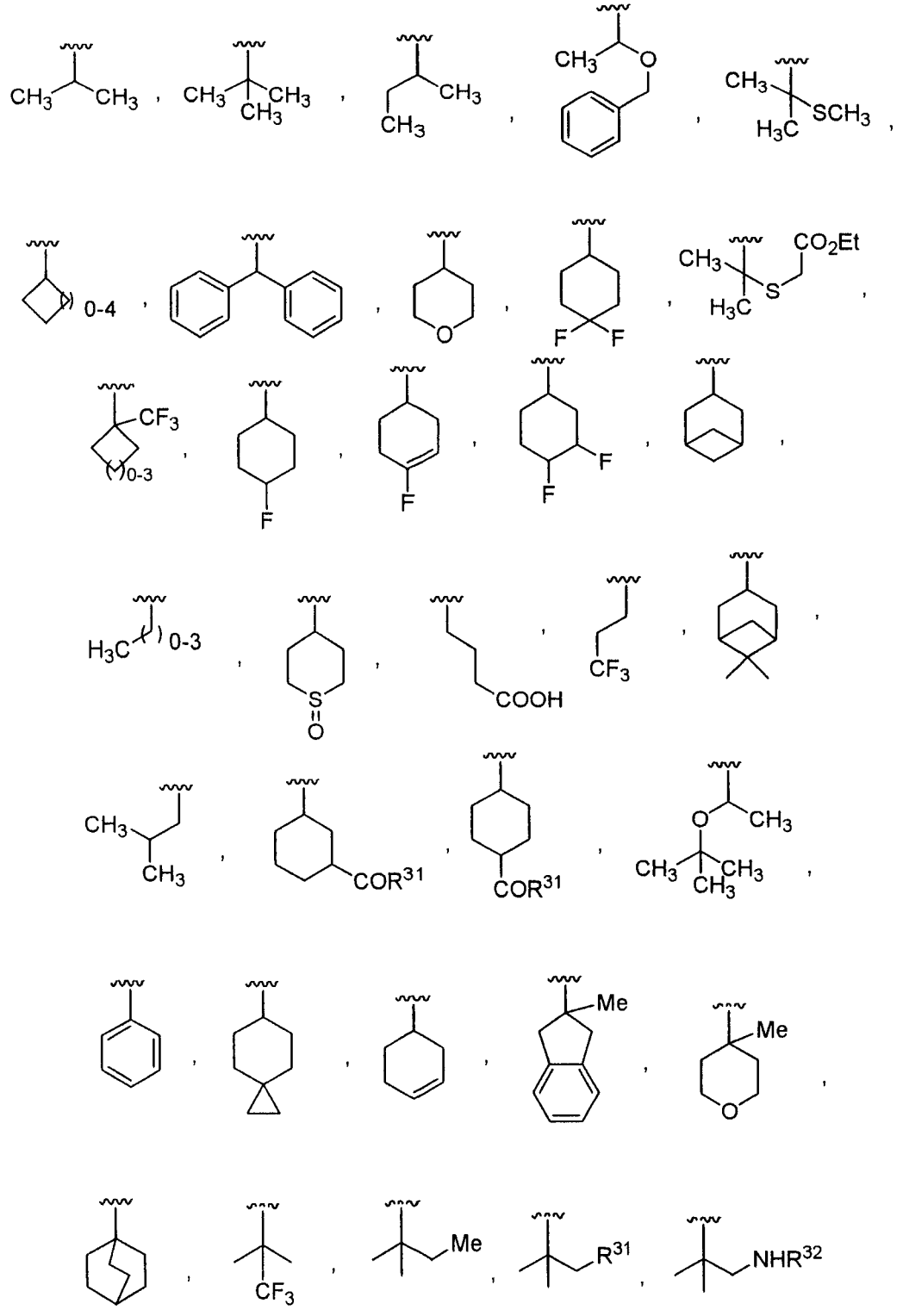
在另一个实施方案中，R²选自下列部分：

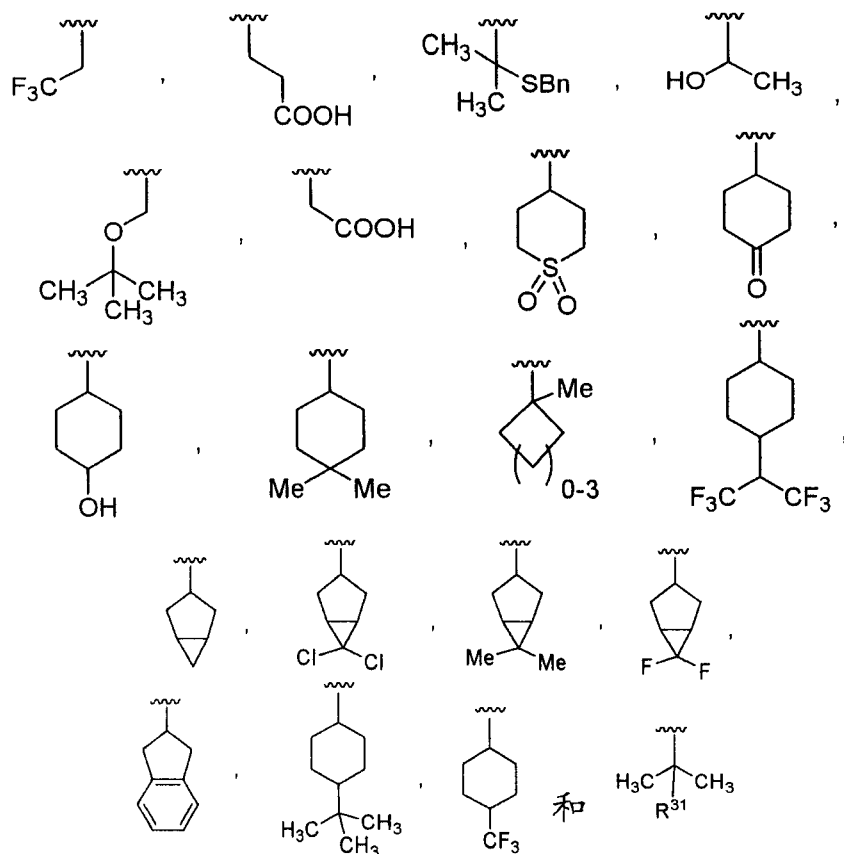




。

在进一步的实施方案中，R³选自下列的基团：



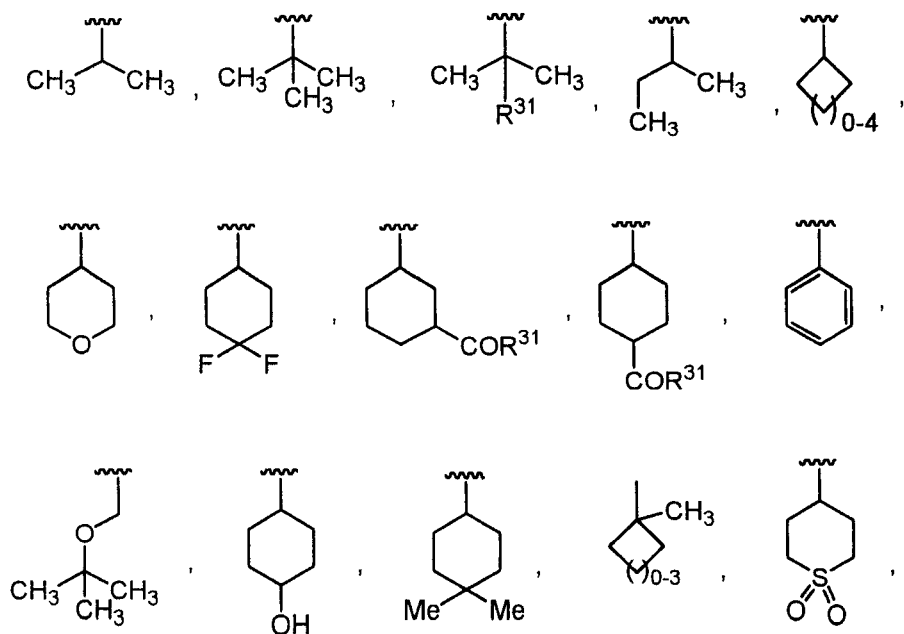


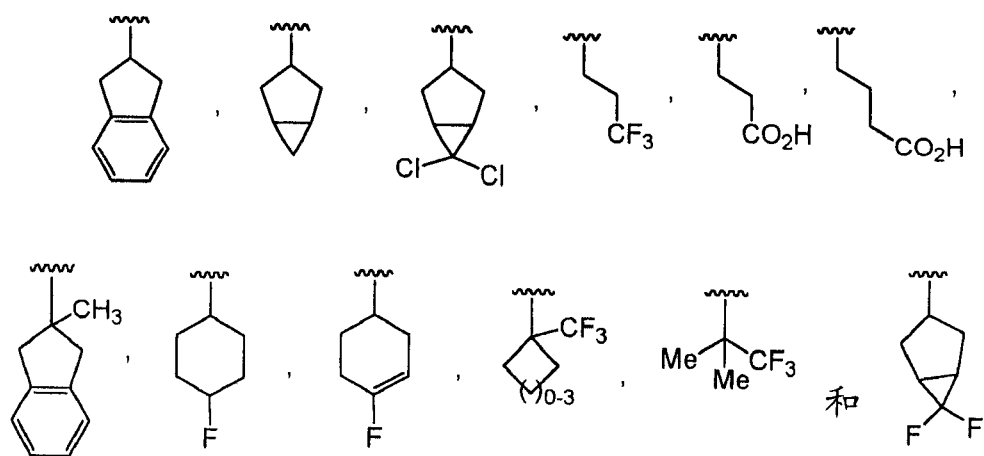
其中 R^{31} 为OH或O-烷基；且

R^{32} 为H、 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)OtBu$ 或 $C(O)N(H)tBu$ 。

5

在另外的实施方案中， R^3 选自下列部分：

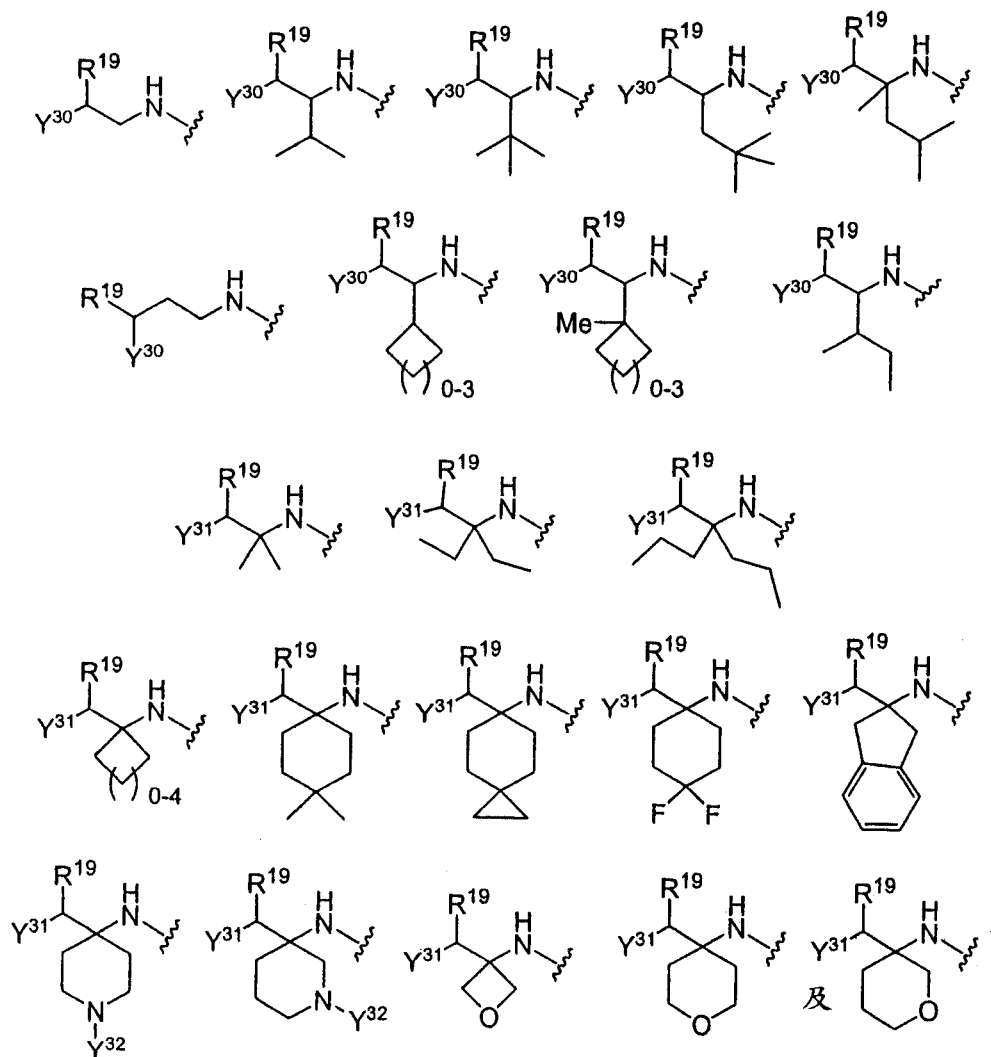




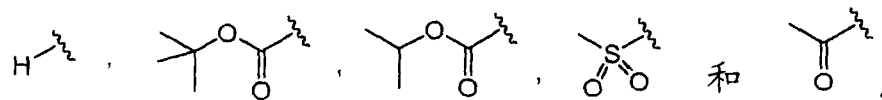
在另一个实施方案中，G为NH。

5

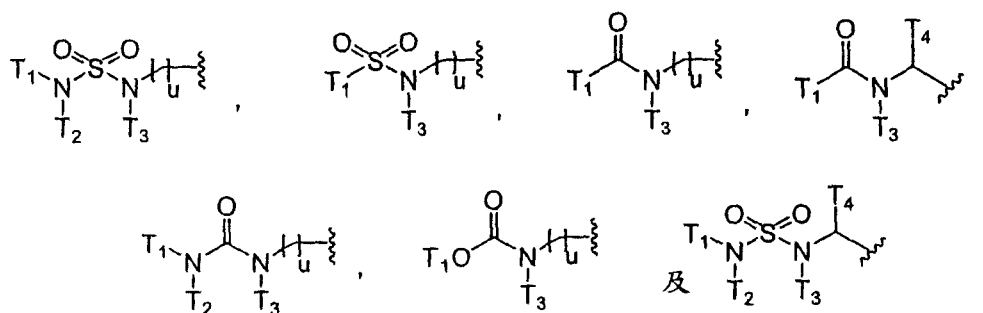
在进一步的实施方案中，Y选自下列的部分：



其中Y³²为选自下列的基团:



Y³⁰和Y³¹选自

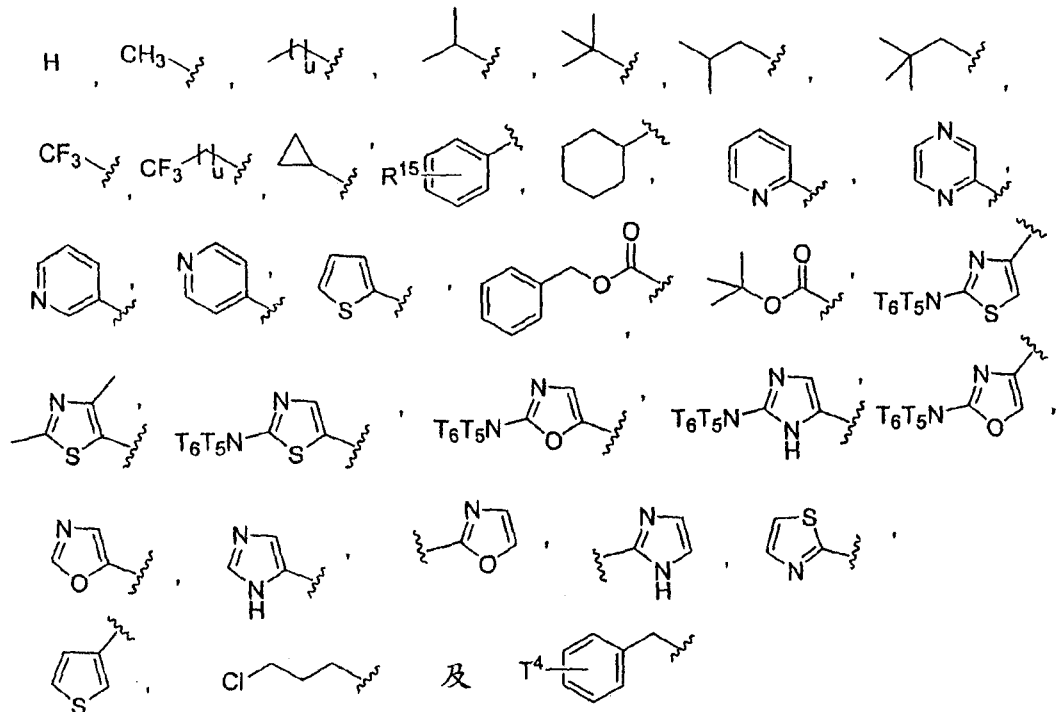


5

其中u为数字0-6;

且R¹⁹选自H、烷基、苯基或苄基。

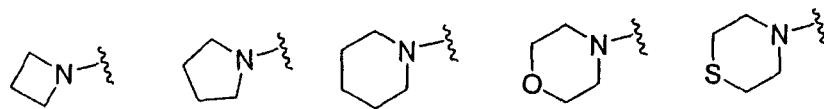
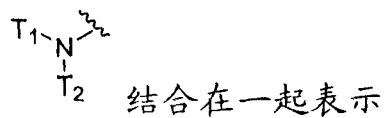
在另一项实施方案中, T₁与T₂可以是相同或不同的, 各自独立选自:



10

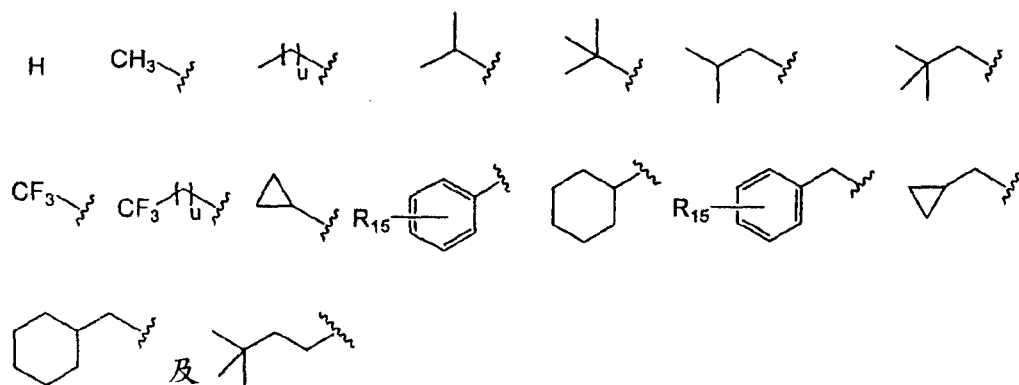
其中T₅与T₆可以是相同或不同的, 各自独立选自烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环基;

或以下部分:



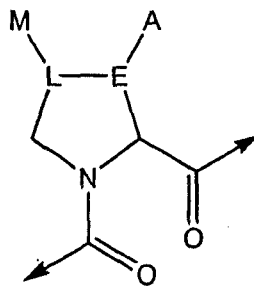
且

5 T3与T4可以是相同或不同的,各自独立选自:



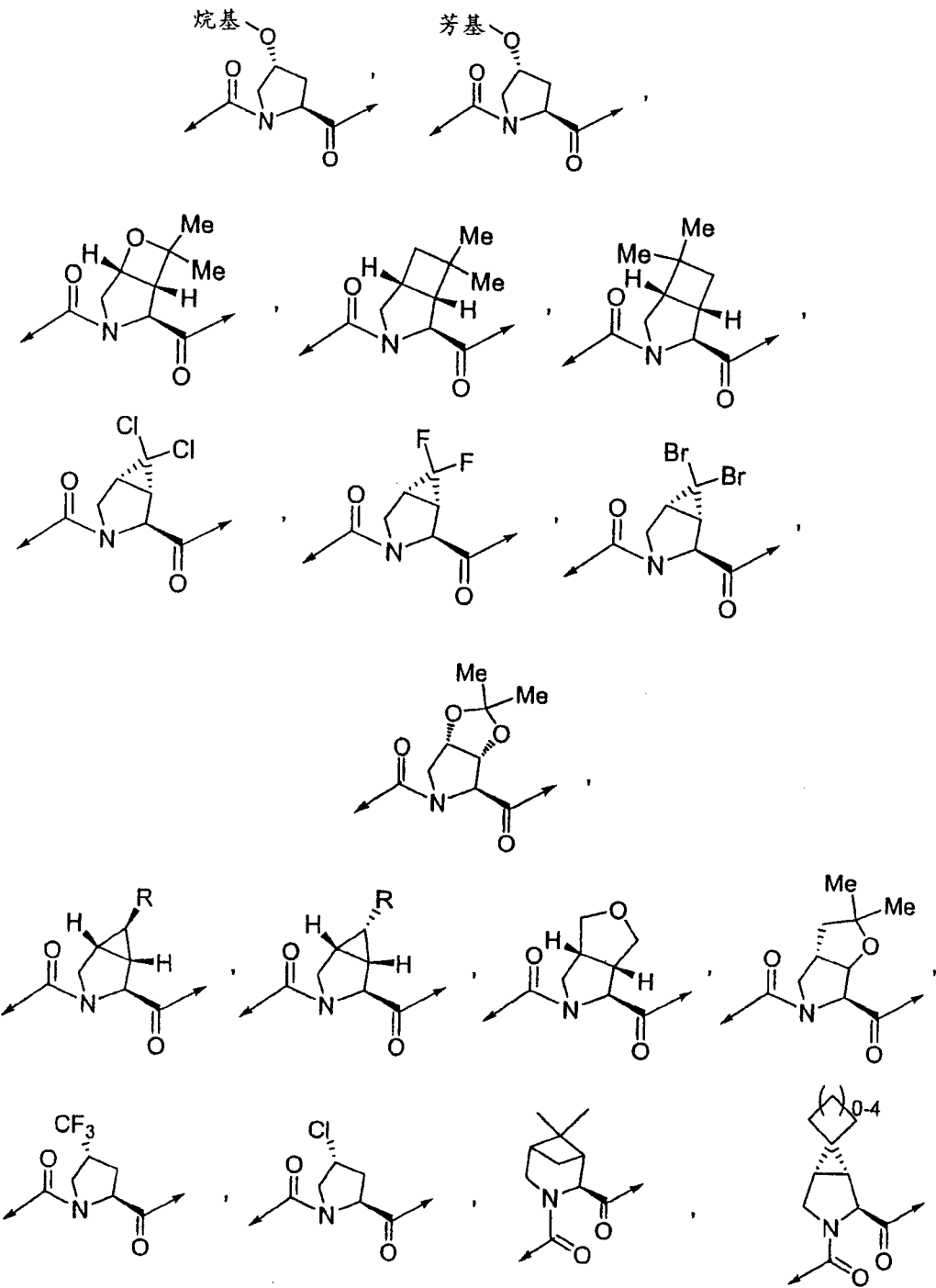
或T3与T4结合在一起,可形成4-7元杂环的一部分;换言之,部分T3-N-C-T4可形成4-7元杂环的一部分。

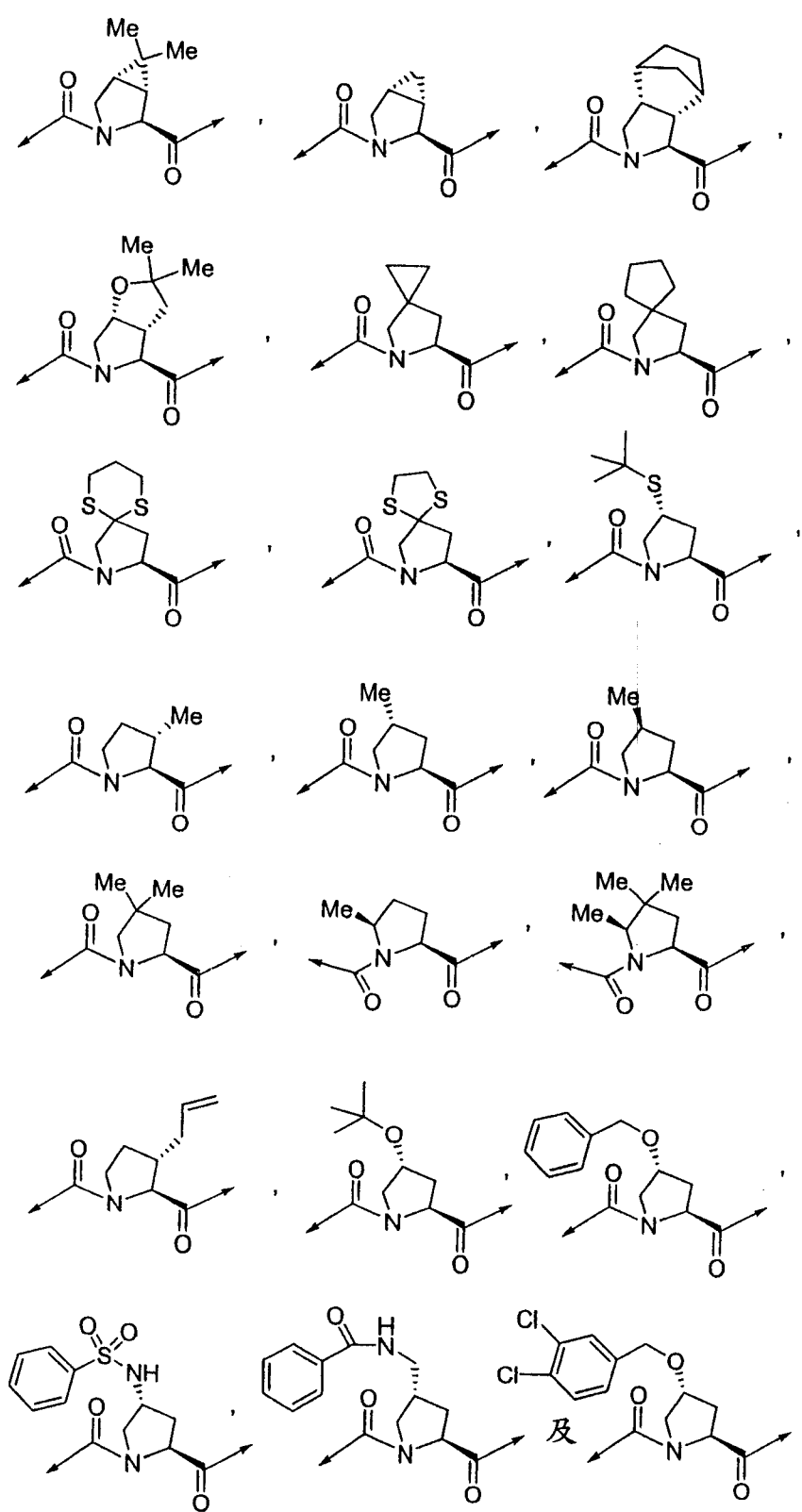
在另一项实施方案中,部分:



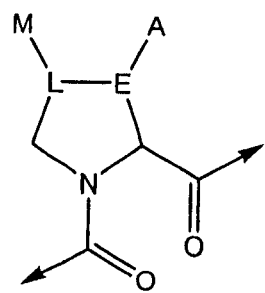
10

选自下列结构:

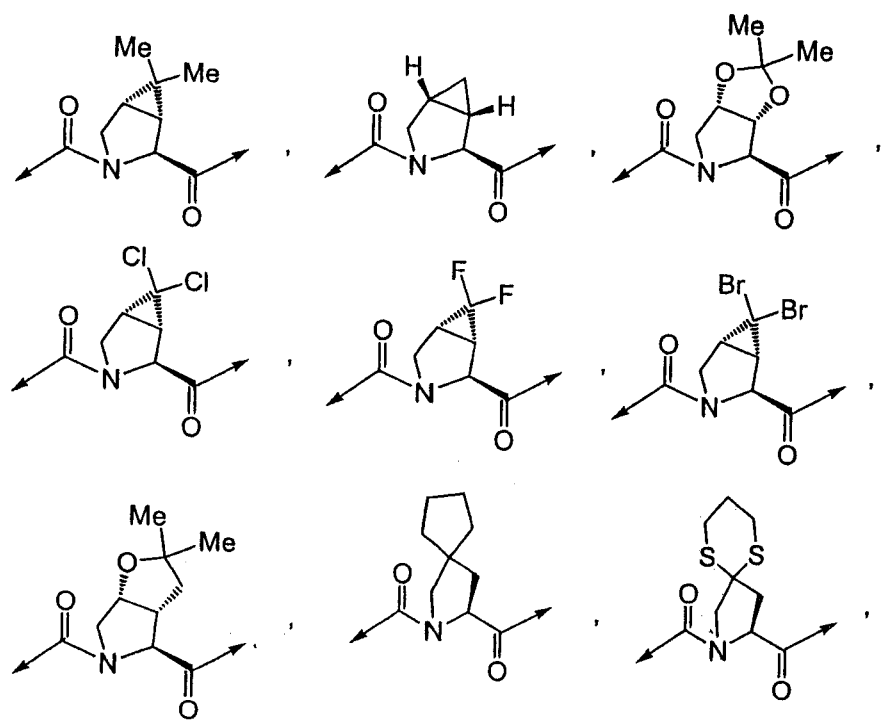


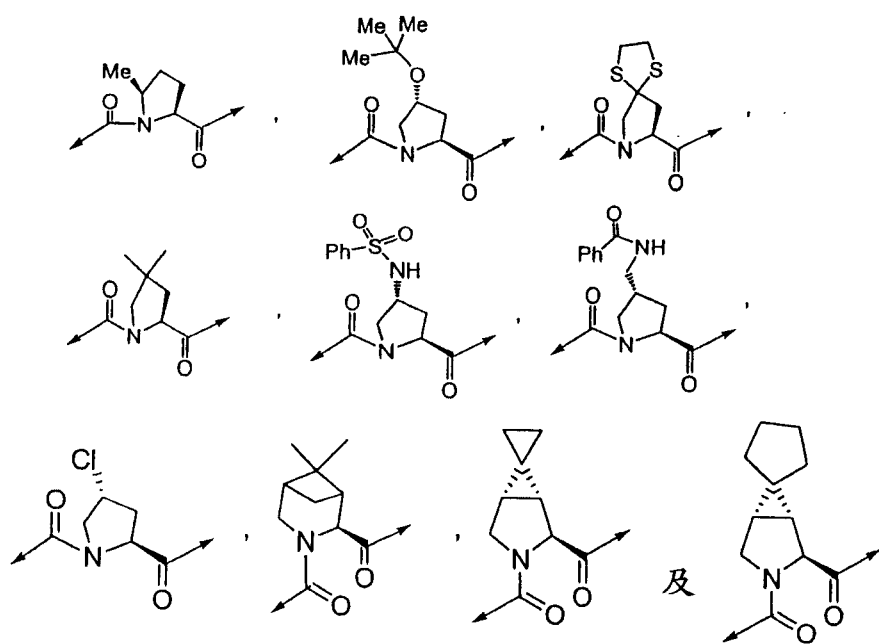


在另一项实施方案中，部分：

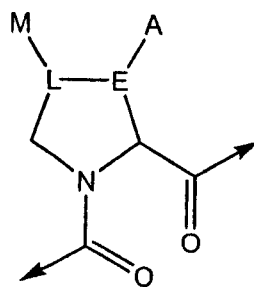


选自下列结构:

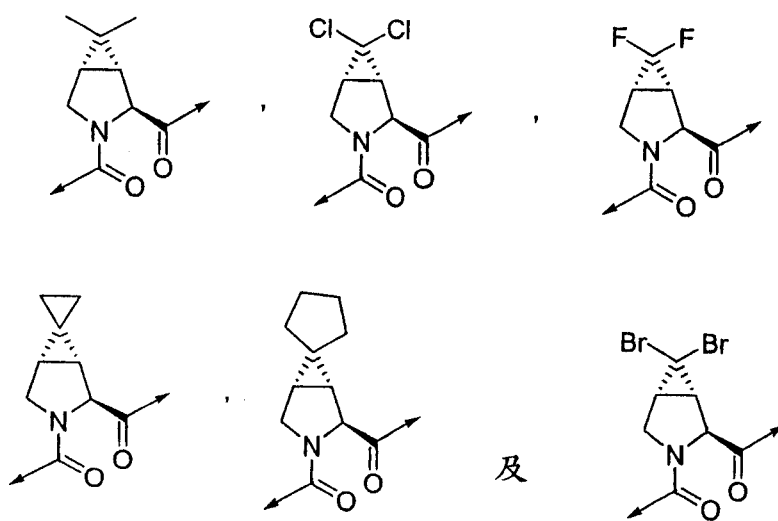




于另外的实施方案中，部分：

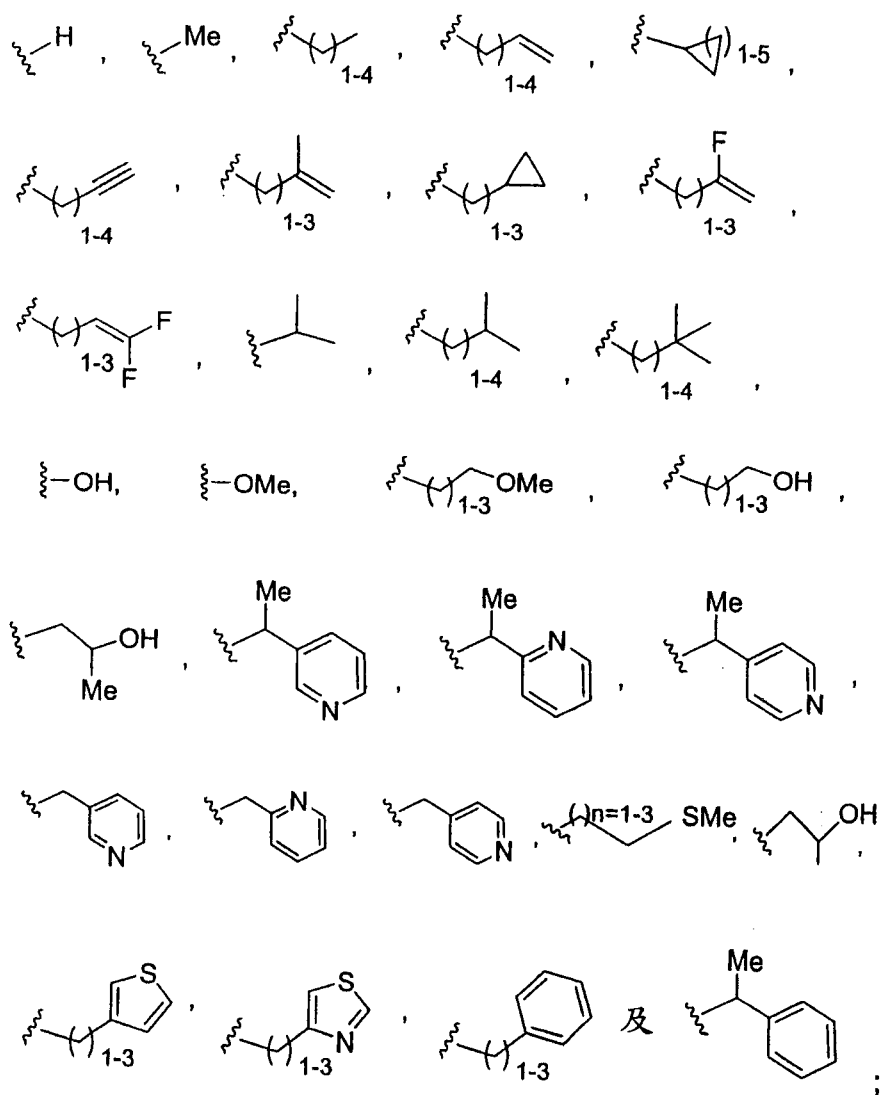


选自下列结构：

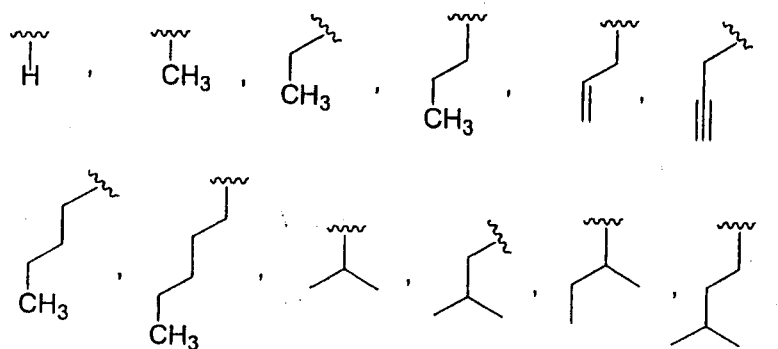


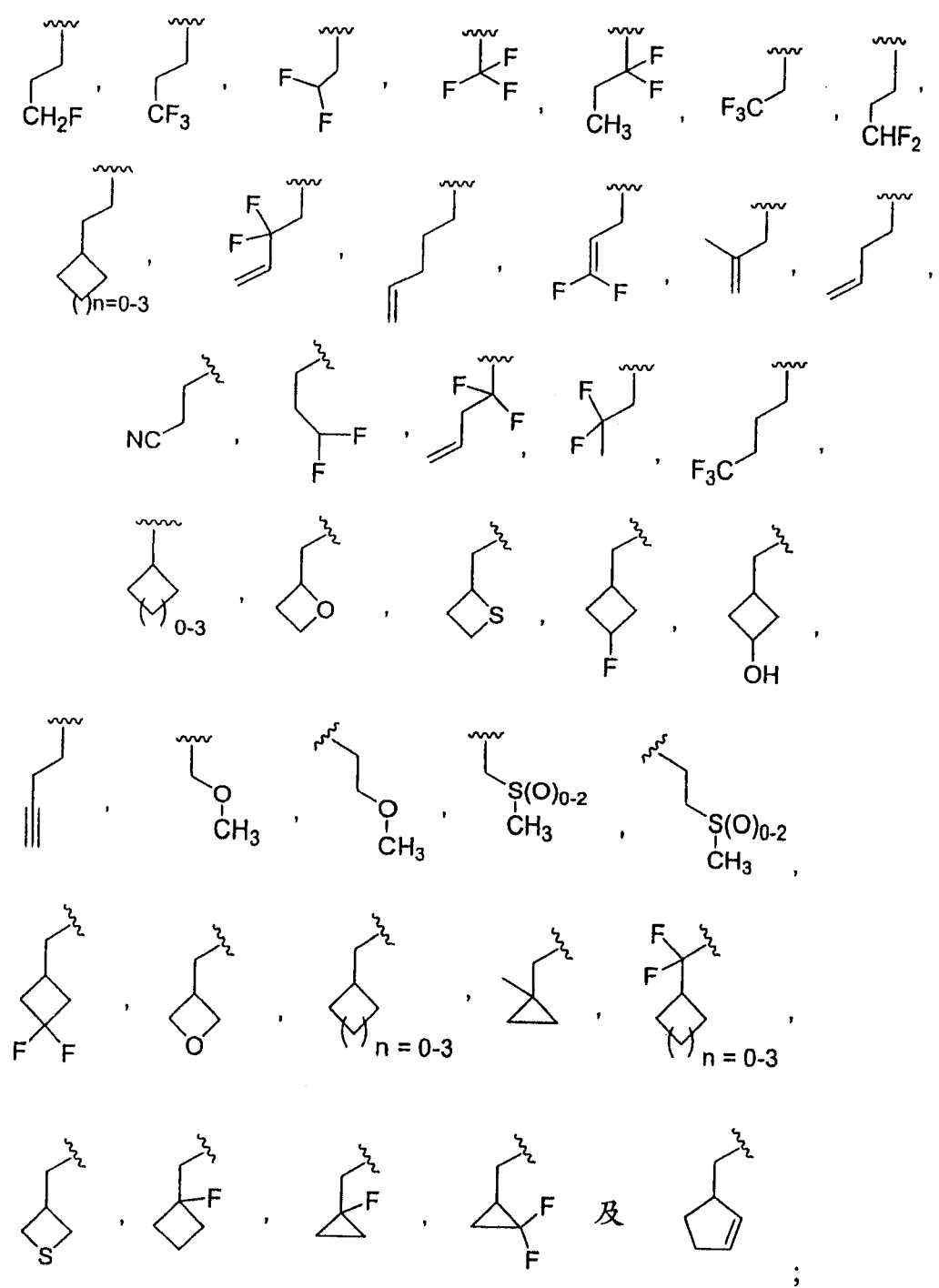
5

在进一步的其它实施方案中， R^1 为 NHR^{14} ，其中 R^{14} 选自包括：

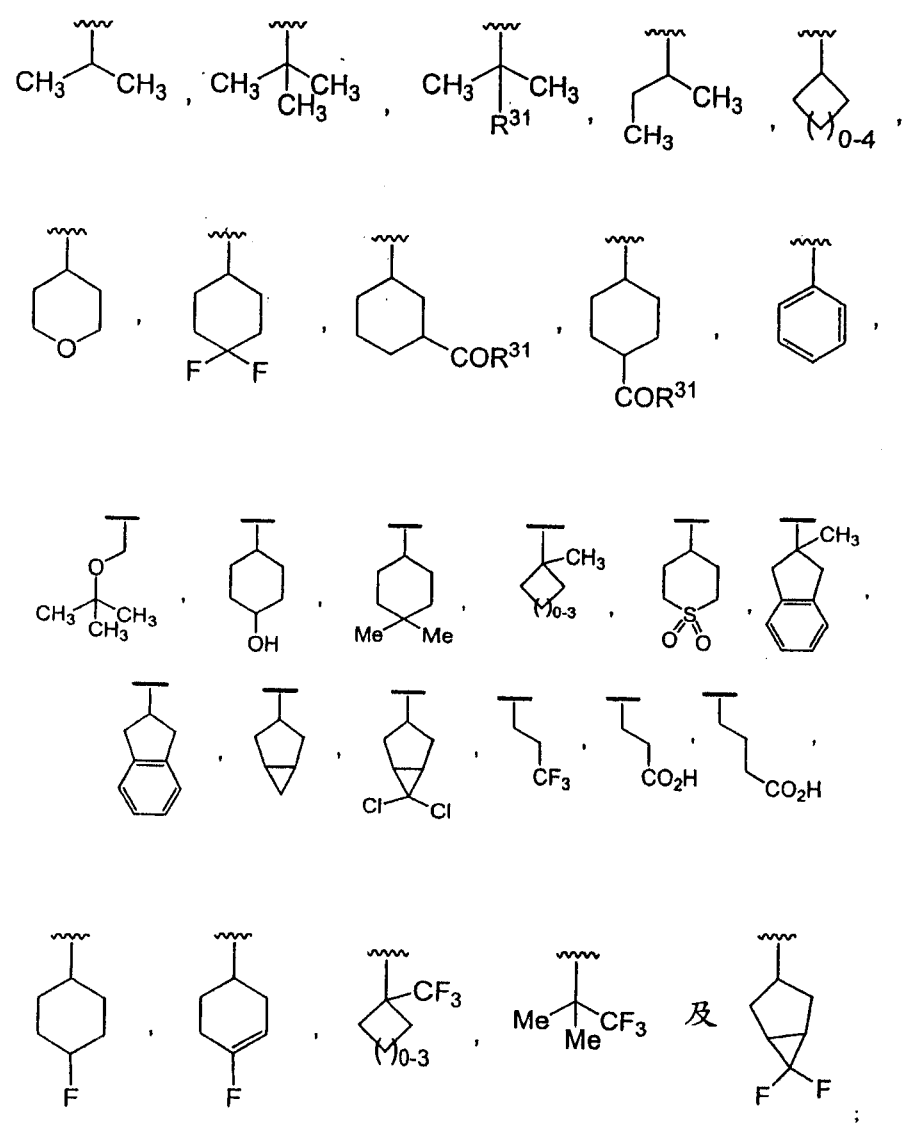


R²选自包括下列部分:

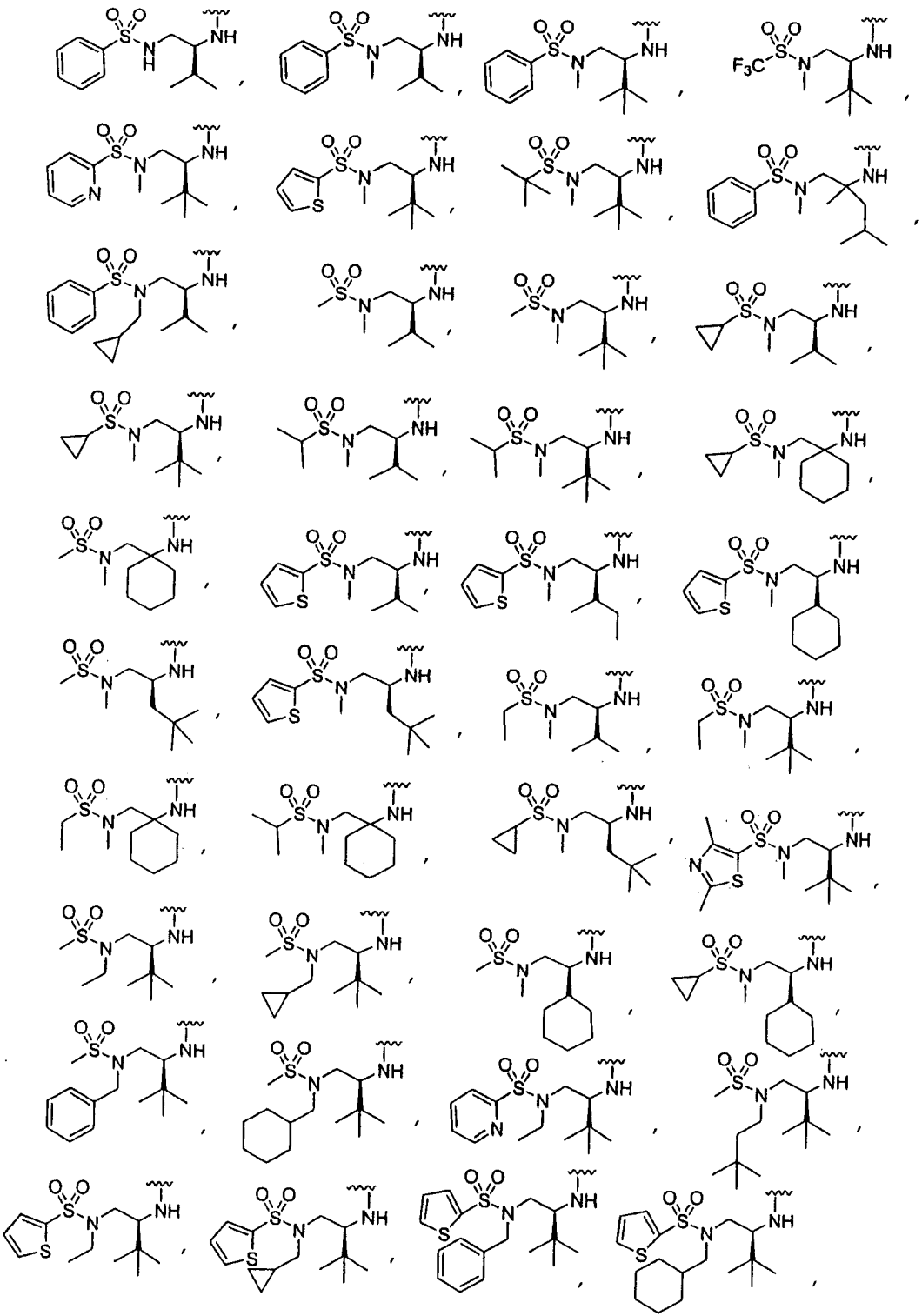


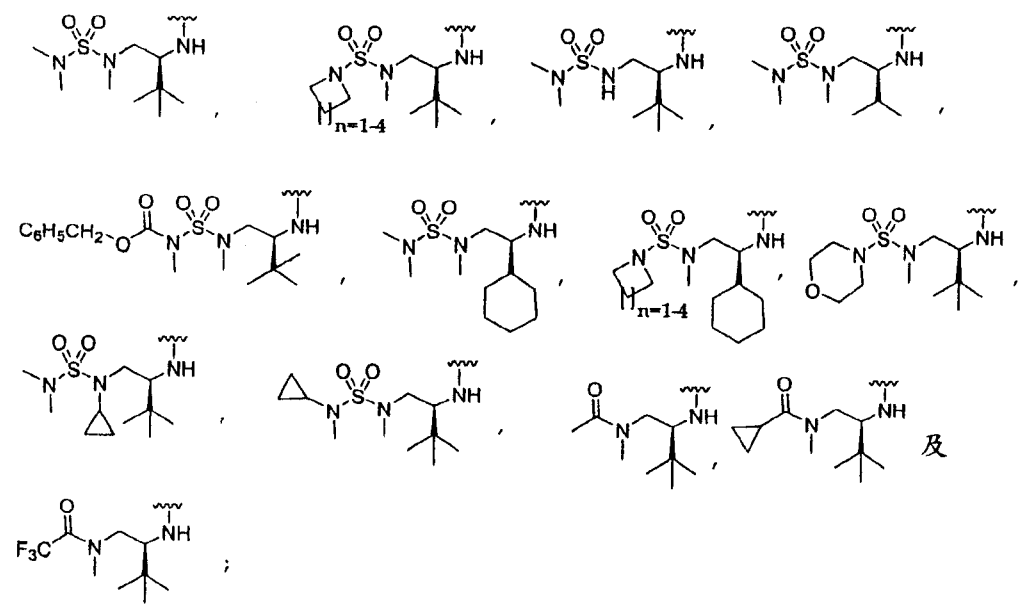


R^3 选自包括下列部分:

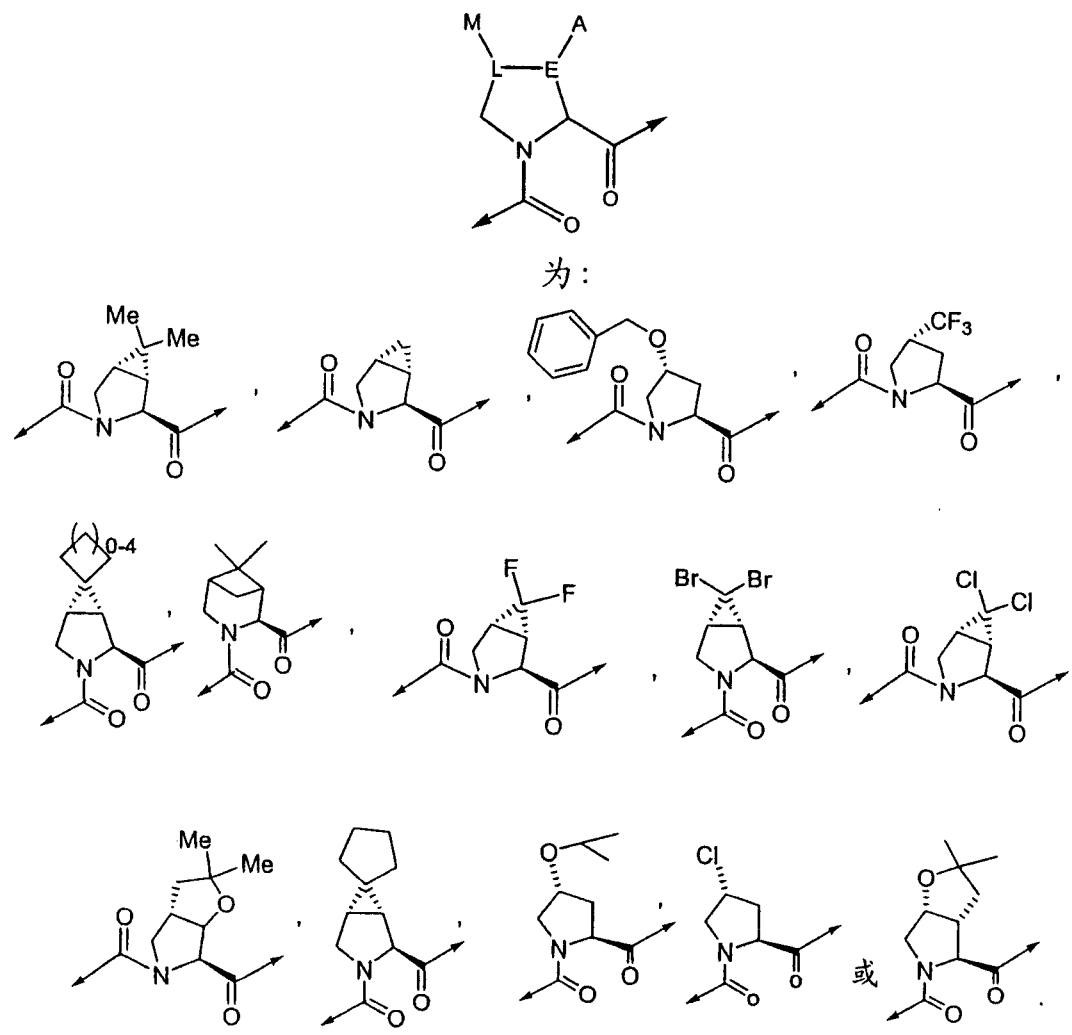


Y选自包括:





且部分:

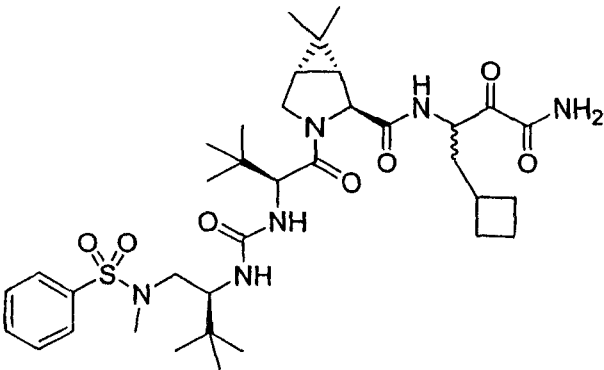
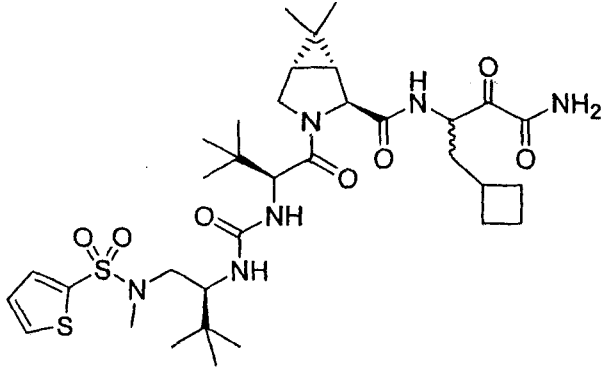
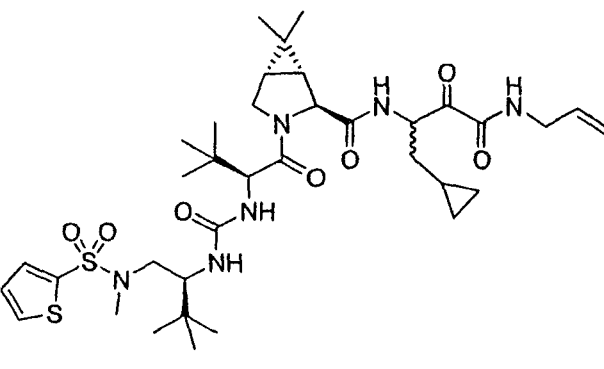


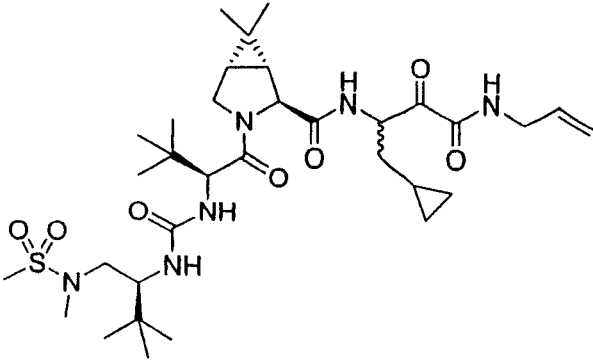
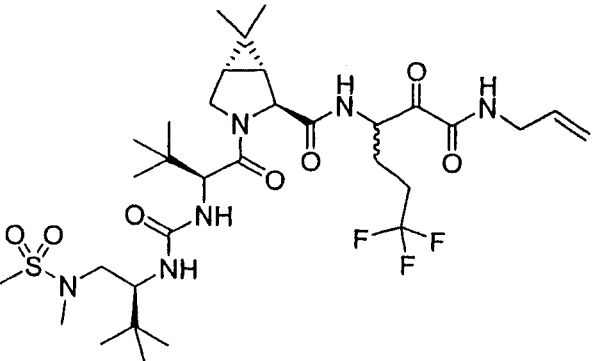
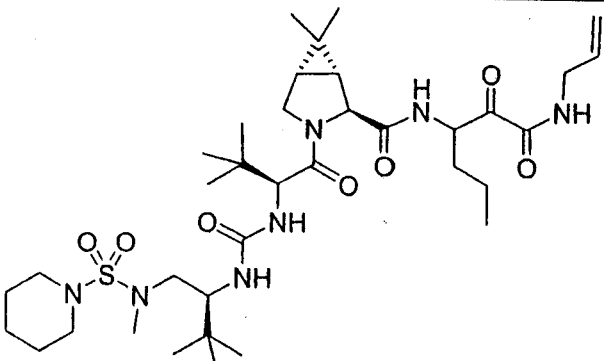
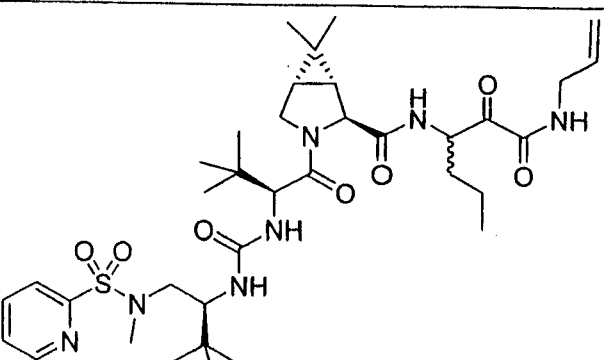
本发明的又一实施方案公开本说明书稍后在表1、表2、表3、表4及表5中所示的化合物。表中亦显示数种本发明化合物的生物学活性(为 K_i^* 值,以毫微摩尔浓度表示)。

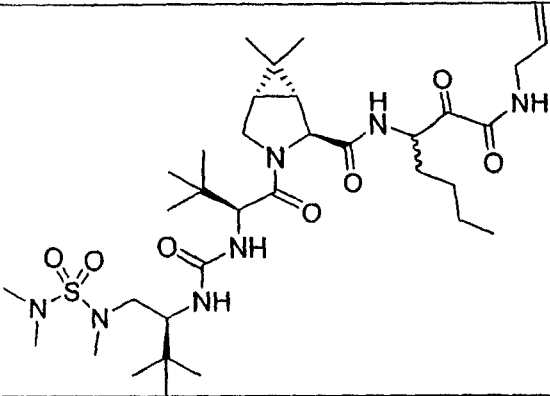
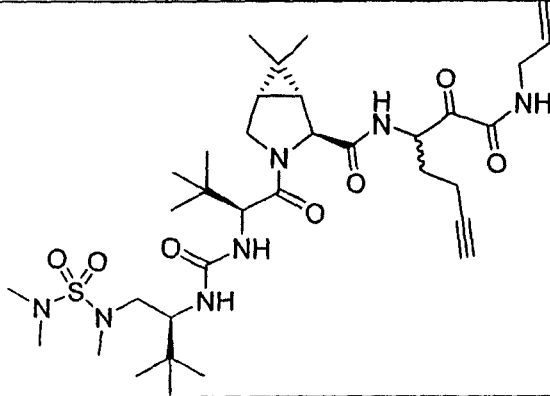
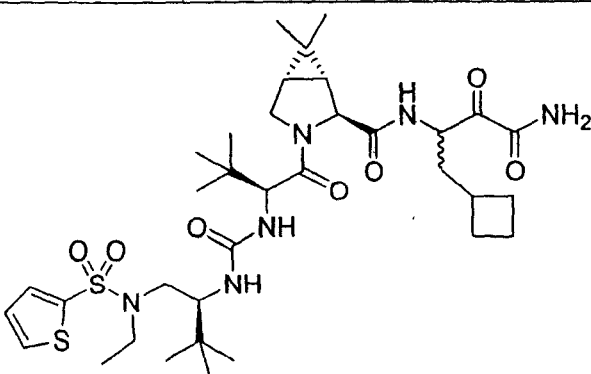
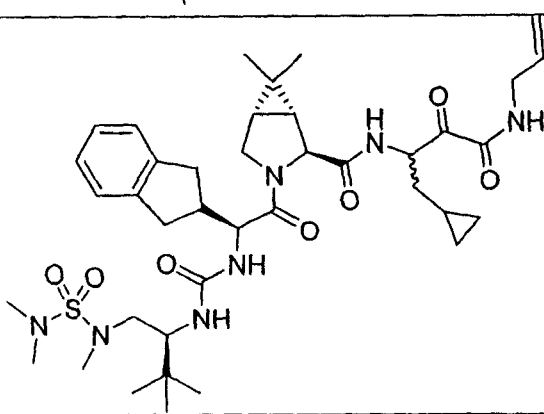
在又一个其它的实施方案中,本发明公开表6中的下列化合物:

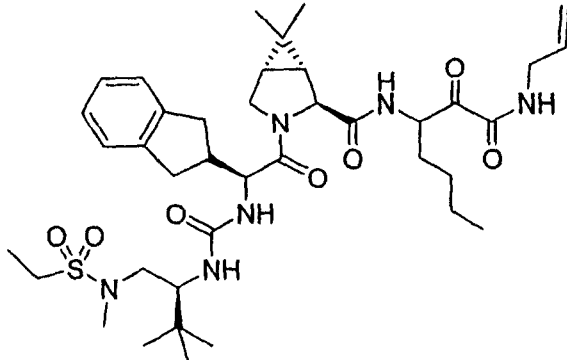
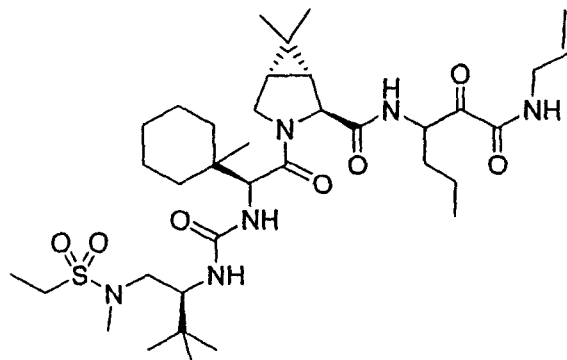
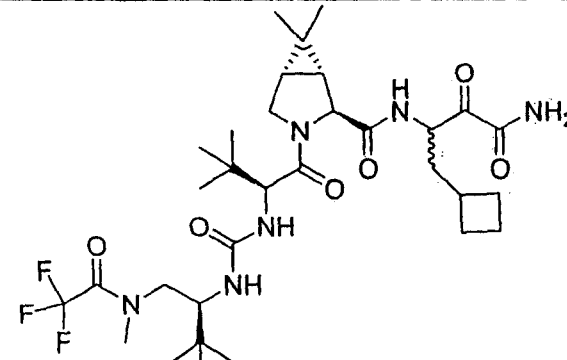
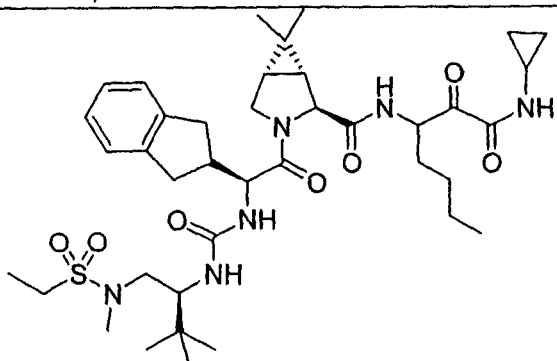
5

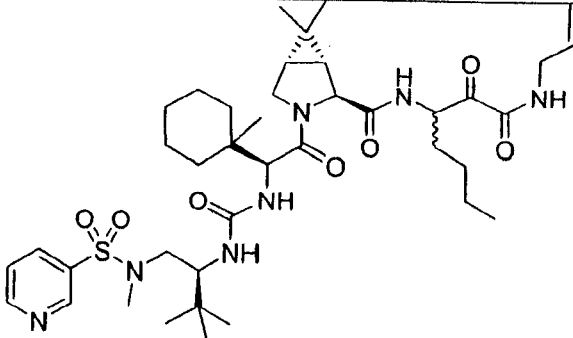
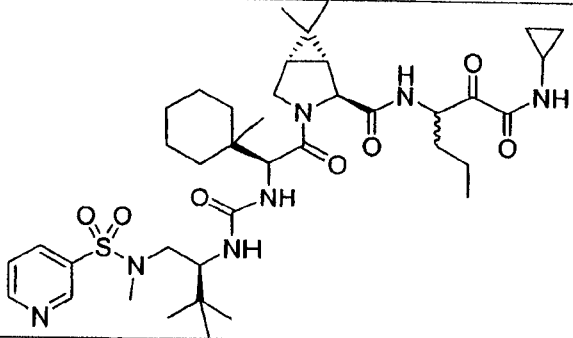
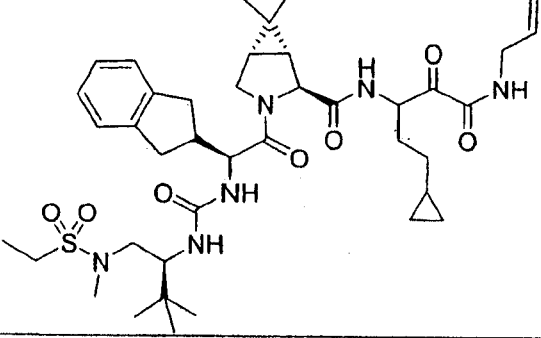
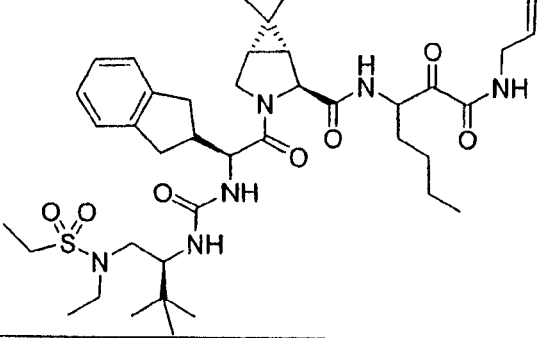
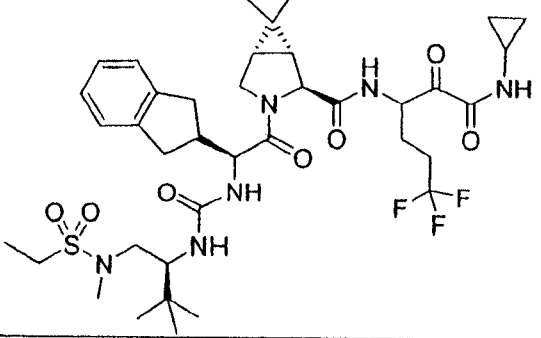
表6

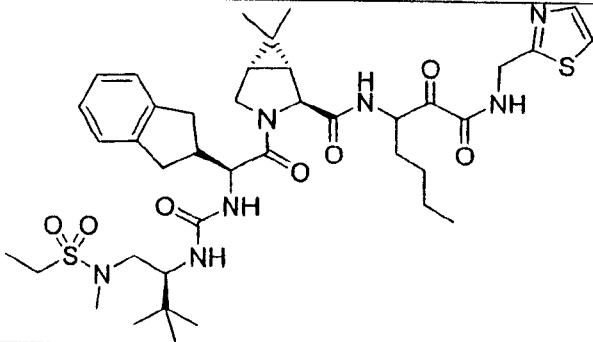
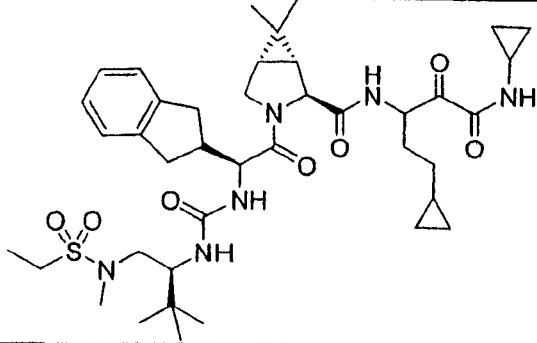
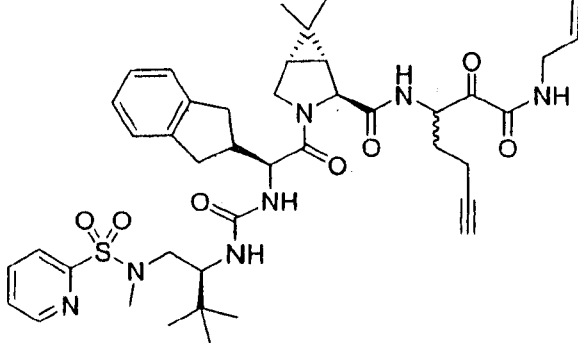
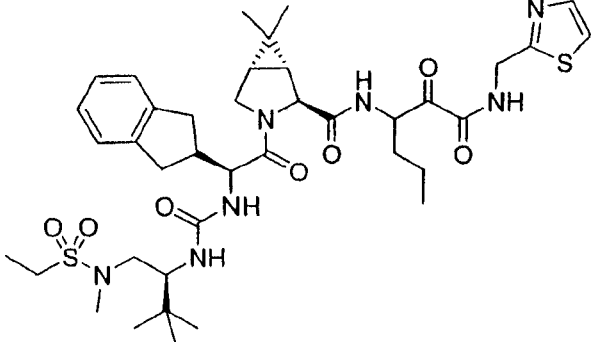
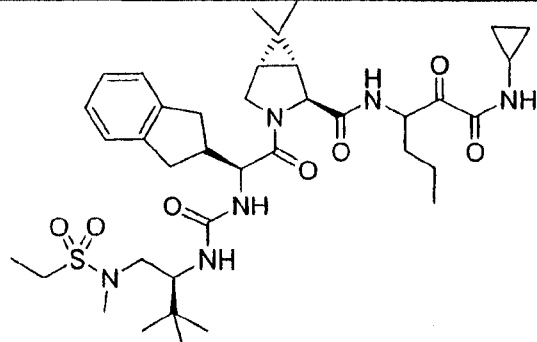
结构	K_i^* (nM)
	5
	3.7
	30

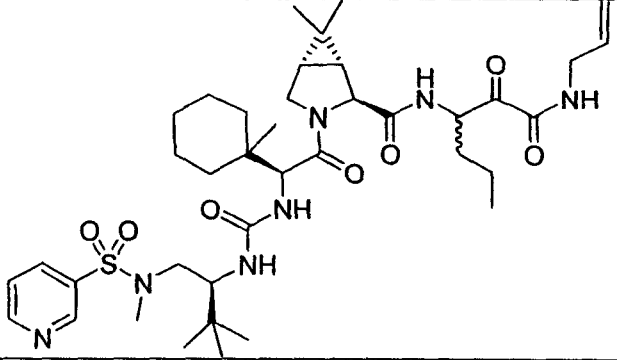
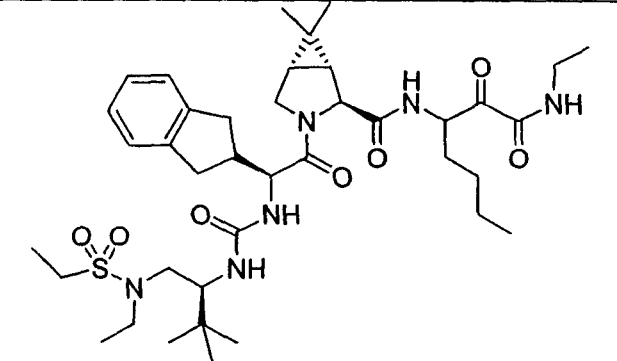
	19
	9
	15
	14

	11
	2.6
	9
	12

		5.8
		10
		2
11399		4

11405		4
11411		5
11417		6
11401		6
11412		7

11418		7
11421		7
11395		8
11420		8
11400		9

11410		9
11402		10

如同上文使用的，并在本公开全文中，除非另外指明，应理解下列的术语具有下列的意义：

"患者"包括人和动物。

5 "哺乳动物"意指人及其它哺乳动物。

"烷基"意指可以是直链或支链脂肪族烃基，且在链中包含大约1到大约20个碳原子。优选的烷基基团在链中含有大约1到大约12个碳原子。更优选的烷基基团在链中含有大约1到大约6个碳原子。支链意指一或多个低级烷基基团，如甲基、乙基或丙基，与直链的烷基链连接。"低级烷基"意指在链中具有大约1至大约6个碳原子的基团，其可以是直链或支链。术语"取代的烷基"意指该烷基基团可被一或多个取代基取代，其可以是相同或不同的，每个取代基各自独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、-N(环烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。合适的烷基基团的非限制性实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基和叔-丁基。

10

15

"烯基"意指含有至少一个碳-碳双键的脂肪族烃基，且其可以是

直链或支链，且在链中包含大约2到大约15个碳原子。优选的烯基基团在链中具有大约2到大约12个碳原子；而更优选在链中具有大约2到大约6个碳原子。支链意指一或多个低级烷基基团，如甲基、乙基或丙基，与直链的烯基链连接。"低级烯基"意指在链中具有大约2至

5 大约6个碳原子的基团，其可以是直链或支链。术语"取代的烯基"意指该烯基基团可被一或多个取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，各自独立选自卤代、烷基、芳基、环烷基、氰基、烷氧基和-S(烷基)。合适的烯基基团的非限制性实例包括乙烯基、丙烯基、正-丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、辛烯基和癸烯基。

10 "炔基"意指含有至少一个碳-碳三键的脂肪族烃基，且其可以是直链或支链，且在链中包含大约2到大约15个碳原子。优选的炔基基团在链中具有大约2到大约12个碳原子；而更优选在链中具有大约2到大约4个碳原子。支链意指一或多个低级烷基基团，如甲基、乙基或丙基，与直链的炔基链连接。"低级炔基"意指在链中具有大约2至

15 大约6个碳原子的基团，其可以是直链或支链。合适的炔基基团的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和3-甲基丁炔基。术语"取代的炔基"意指该炔基基团可被一或多个取代基取代，其可以是相同或不同的，每个取代基各自独立选自烷基、芳基和环烷基。

"芳基"意指芳香族单环或多环的环系统，其包含大约6到大约14

20 个碳原子，优选大约6到大约10个碳原子。所述芳基可任选由"环系统取代基"取代，所述取代基可以是相同或不同的，并如同在本文中的定义。合适的芳基基团的非限制性实例包括苯基和萘基。

"杂芳基"意指包括大约5到大约14个环原子，优选大约5到大约10个环原子的芳香族单环或多环的环系统，其中一或多个环原子是碳

25 以外的元素，例如氮、氧或硫，它们可单独或组合存在。优选的杂芳基含有大约5到大约6个环原子。所述"杂芳基"可任选由"环系统取代基"取代，所述取代基可以是相同或不同的，并如同在本文中的定义。在杂芳基词根名字前的前缀氮杂、氧杂或硫杂，意指分别出现

至少一个氮、氧或硫原子作为环原子。可任选将杂芳基的氮原子氧化成相应的N-氧化物。合适的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括N-取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咕基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基(phthalazinyl)、羟吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋咕基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹唑啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。术语"杂芳基"也意指部分饱和的杂芳基部分,例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

"芳烷基"或"芳基烷基"意指芳基-烷基-基团,其中该芳基和烷基如同前文所述。优选的芳烷基包括低级烷基基团。合适的芳烷基基团的非限制性实例包括苄基、3-苄乙基和萘甲基。通过烷基与母体部分连接。

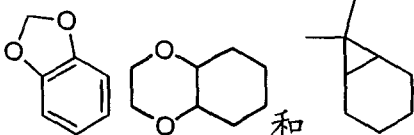
"烷芳基"意指烷基-芳基-基团,其中该烷基和芳基如同前文所述。优选的烷芳基包括低级烷基基团。合适的烷芳基基团的非限制性实例为甲苯基。通过芳基与母体部分连接。

"环烷基"意指非-芳香族单-或多环的环系统,其包括大约3至大约10个碳原子,优选大约5至大约10个碳原子。优选的环烷基环含有大约5至大约7个环原子。环烷基可任选由一或多个"环系统取代基"取代,所述取代基可以是相同或不同的,并如同在上文中的定义。合适的单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括1-萘烷基、降冰片基(norbornyl)、金刚烷基等,以及部分饱和的物质,例如茚满基、四氢萘基等。

"卤素"或"卤代"意指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯和溴。

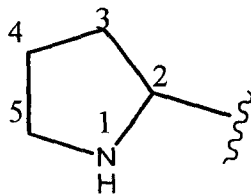
"环系统取代基"意指与芳香族或非-芳香族环系统连接的取代

基, 其例如代替在该环系统上可用的氢。环系统取代基可以是相同或不同的, 各自独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷芳基、杂芳烷基、杂芳烯基、杂芳炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、杂环基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(\text{烷基})$ 、 Y_1Y_2N- 、 $Y_1Y_2N-\text{烷基}-$ 、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_1NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$, 其中 Y_1 和 Y_2 可以是相同或不同的, 并各自独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。"环系统取代基"也可意指单一部分, 其同时代替在环系统上的两个相邻碳原子上的两个可用的氢(每个碳上一个H)。这类部分的实例是亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$

等, 其形成例如:  的部分。

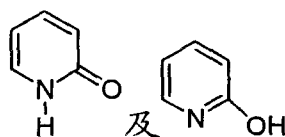
"杂环基"意指非芳香族的饱和单环或多环的环系统, 其包含大约3至大约10个环原子, 优选大约5到大约10个环原子, 其中在该环系统中的一或多个原子是碳以外的元素, 例如氮、氧或硫, 它们可单独或组合存在。在环系统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基包含大约5至大约6个环原子。在杂环词根名字前的前缀氮杂、氧杂或硫杂, 意指分别出现至少一个氮、氧或硫原子作为环原子。任何在杂环基环中的-NH均可以以被保护的基团, 例如作为-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)基团等存在; 也将这类保护视为本发明的一部分。所述杂环基可任选由一或多个"环系统取代基"取代, 所述取代基可以是相同或不同的, 并如同在本文中的定义。可任选将杂环基的氮或硫原子氧化成相对应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。合适的单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二氧六环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。

应注意到在本发明的环系统所含有的杂原子中, 在与N、O或S相邻的碳原子上没有羟基基团, 而且在与其它杂原子相邻的碳原子上没有N或S基团。因此, 例如在环中:



5 没有-OH直接连接在标号为2和5的碳上。

也应注意到互变异构形式, 例如下列的部分:



在本发明的某些实施方案中认为它们是等同的。

10 "炔烷基"意指炔基-烷基-基团, 其中该炔基和烷基如同前文所述。优选的炔烷基含有低级炔基和低级烷基基团。通过烷基与母体部分连接。合适的炔烷基基团的非限制性实例包括炔丙基甲基。

15 "杂芳烷基"意指杂芳基-烷基-基团, 其中该杂芳基和烷基如同前文所述。优选的杂芳烷基含有低级烷基基团。合适的芳烷基基团的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。通过烷基与母体部分连接。

"羟烷基"意指HO-烷基-基团, 其中烷基如同前述所定义。优选的羟烷基含有低级烷基。合适的羟烷基基团的非限制性实例包括羟甲基和2-羟乙基。

20 "酰基"意指H-C(O)-、烷基-C(O)-或环烷基-C(O)-基团, 其中各种基团如同前文所述。通过羰基与母体部分连接。优选的酰基含有低级烷基。合适的酰基基团的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

"芳酰基"意指芳基-C(O)-基团, 其中该芳基基团如同前文所述。通过羰基与母体部分连接。合适的基团的非限制性实例包括苯甲酰

基和1-萘酰基。

"烷氧基"意指烷基-O-基团，其中该烷基基团如同前文所述。合适的烷氧基基团的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基和正-丁氧基。通过醚氧与母体部分连接。

5 "芳氧基"意指芳基-O-基团，其中该芳基基团如同前文所述。合适的芳氧基基团的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。通过醚氧与母体部分连接。

"芳烷氧基"意指芳烷基-O-基团，其中该芳烷基如同前文所述。合适的芳烷氧基基团的非限制性实例包括苄氧基和1-或2-萘甲氧基。
10 通过醚氧与母体部分连接。

"烷硫基"意指烷基-S-基团，其中该烷基基团如同前文所述。合适的烷硫基基团的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。通过硫与母体部分连接。

15 "芳硫基"意指芳基-S-基团，其中该芳基基团如同前文所述。合适的芳硫基基团的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。通过硫与母体部分连接。

"芳烷硫基"意指芳烷基-S-基团，其中该芳烷基基团如同前文所述。合适的芳烷硫基基团的非限制性实例是苄硫基。通过硫与母体部分连接。

20 "烷氧羰基"意指烷基-O-CO-基团。合适的烷氧羰基基团的非限制性实例包括甲氧羰基和乙氧羰基。通过羰基与母体部分连接。

"芳氧羰基"意指芳基-O-C(O)-基团。合适的芳氧羰基基团的非限制性实例包括苯氧羰基和萘氧羰基。通过羰基与母体部分连接。

25 "芳烷氧羰基"意指芳烷基-O-C(O)-基团。合适的芳烷氧羰基基团的非限制性实例为苄氧羰基。通过羰基与母体部分连接。

"烷基磺酰基"意指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团是其中烷基基团为低级烷基的那些基团。通过磺酰基与母体部分连接。

"芳基磺酰基"意指芳基-S(O₂)-基团。通过磺酰基与母体部分连

接。

术语"取代的"意指由选自指定的基团代替在指明的原子上的一或多个氢，条件为在现有情况下不超过该指明的原子的正常价数，且该取代产生稳定的化合物。只要这类组合结果产生稳定的化合物，取代基和/或变量的组合就是允许的。"稳定的化合物"或"稳定的结构"意指一化合物足够稳定，能承受从反应混合物中分离至有用程度的纯度，并配制成有效的治疗剂。

当指示取代基、化合物、组合试剂等的数目时，术语"一或多个"或"至少一个"，依据前后文，意指出现或添加至少一个，并最高达到在化学或物理上可容许的最大数目的取代基、化合物、组合试剂等。这类技术和知识在本领域技术人员熟知的范围内。

术语"任选取代的"意指可视需要用指定的基团、原子团或部分取代。

对化合物而言，术语"分离的"或"以分离的形式"，意指所述化合物在从合成过程或天然来源或其组合中分离后的物理状态。对化合物而言，术语"纯化的"或"以纯化的形式"，意指在从本文中描述或技术少熟练人员熟知的纯化过程获得该化合物后的物理状态，其具有足够的纯度，可通过本文中描述的或技术少熟练人员熟知的标准分析技术鉴定。

也应注意到，假设在本文的正文、流程、实施例和表格中，任何具有不饱和价数的杂原子具有满足价数的氢原子。

当称化合物中的官能基是"保护的"时，这意指该基团是经过修改的形式，从而使该化合物经历反应时，在保护位置排除不想要的副反应。将借通过本领域普通技术人员，以及通过参考教科书，例如T.W. Greene等，Protective Groups in organic Synthesis(1991), Wiley, New York，识别合适的保护基团。

当任何变数(例如芳基、杂环、 R^2 等)在任何成分或在式1中出现一次以上时，其在每次出现时的定义独立于其在其它地方每次出现

处的定义。

当在本文中使用时，术语"组合物"意欲包含含有指定量的特定成分的产物，以及任何直接或间接由指定量的特定成分的组合获得的产物。

5 在本文中也设计本发明的化合物的前药和溶剂合物。当在本文中使用时，术语"前药"代表为药物前体的化合物，当将其给予患者时，通过代谢或化学过程经历化学转变，产生式1的化合物，或其盐和/或溶剂合物。在T. Higuchi和V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series中，以及在
10 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中提供了前药的讨论，两者均通过引用结合到本文中。

"溶剂合物"意指本发明化合物与一或多种溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及各种程度的离子和共价键结合，包括氢键。在
15 某些例子中，溶剂合物将能够分离，例如当将一或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时。"溶剂合物"包括溶液-相和可分离溶剂合物两者。合适的溶剂合物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。"水合物"为其中该溶剂分子为H₂O的溶剂合物。

"有效量"或"治疗有效量"意在叙述的本发明化合物或组合物的量
20 在抑制CDK(s)上是有效的，并因此产生所需的治疗、改善、抑制或预防效果。

可形成盐的式1化合物也在本发明的范围内。除非另外指明，在本文中提及式1化合物时，应该理解也包括其盐。当在本文中使用时，术语"盐"表示与无机和/或有机酸形成的酸加成盐，以及与无机和/或
25 有机碱形成的碱加成盐。此外，当式1化合物含有碱性部分，例如但不限于吡啶或咪唑，和酸性部分，例如但不限于羧酸两者时，可形成两性离子("内盐")，并也包括在本文中使用的术语"盐"中。药学上可接受的(即无毒性、生理学上可接受的)盐是优选的，虽然也可使用

其它的盐。可借着例如使式I化合物与一定量(如等当量)的酸或碱,在其中使盐沉淀的介质或在含水介质中反应,接着冷冻干燥,形成式I化合物的盐。

5 示例性的酸加成盐类包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯基磺酸盐)等。此外,由例如P. Stahl等, Camille G.(编辑)药用盐手册, 特性、选择和用途(*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*), (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge等, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson等, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 以及
10 在The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. 在其网址上)中, 讨论了一般认为适合用来从碱性药学化合物来形成在药学上有用的盐类的酸。这些公开的内容通过引用结合到本文中。

示例性的碱加成盐包括铵盐、碱金属盐, 如钠、锂和钾盐、碱土金属盐, 如钙和镁盐, 与有机碱(例如有机胺)所成的盐, 如二环己胺、叔-丁胺, 以及与氨基酸如精氨酸、离氨酸等所成的盐。可利用
20 试剂将碱性含氮基团季铵化, 如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、二乙酯和二丁酯)、长链卤化物(例如癸基、十二烷基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基的溴化物)及其它。
25

为了本发明, 所有预定为药学上可接受的盐的这类酸加成盐和碱加成盐均在本发明的范围内, 并认为所有的酸加成盐和碱加成盐均等于相应的化合物的游离形式。

本发明化合物的药学上可接受的酯包括下列各组：(1)通过羟基基团的酯化作用而获得的羧酸酯，其中酯类的羧酸部分的非-羰基部分选自直链或支链的烷基(例如乙酰基、正-丙基、叔-丁基或正-丁基)、烷氧烷基(例如甲氧甲基)、芳烷基(例如苄基)、芳氧烷基(例如苯氧基甲基)、芳基(例如任选由例如卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或氨基取代的苯基)；(2)磺酸酯，如烷基-或芳烷基磺酰基(例如甲烷磺酰基)；(3)氨基酸酯(例如L-缬氨酰基或L-异亮氨酰基)；(4)磷酸酯和(5)单-、二-或三-磷酸酯。可通过例如 C_{1-20} 醇或其反应性衍生物，或通过2,3-二(C_{6-24})酰基甘油，将磷酸酯进一步酯化。

式1的化合物，及其盐、溶剂合物、酯和前药，可以其互变异构形式存在(例如酰胺或亚氨基醚)。在本文中，所有的这类互变异构形式被视为本发明的一部分。

打算使本发明的化合物(包括化合物的盐、溶剂合物和前药，以及前药的盐和溶剂合物)的所有的立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等)，如可能是因为在各种取代基上的不对称碳而出现的那些异构体，包括对映体形式(甚至可能在缺少不对称碳时出现)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式均在本发明的范围内，位置异构体(例如4-吡啶基和3-吡啶基)也是如此。本发明化合物的各立体异构体可以是，例如基本上不含其它异构体，或可以混合成为例如外消旋物，或带有所有其它的，或其它选择的立体异构体。本发明的手性中心可具有S或R构型，如同由IUPAC 1974推荐书定义的。术语"盐"、"溶剂合物"、"前药"等的使用，旨在等同地应用在本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋物或前药的盐、溶剂合物和前药上。

打算将式1化合物，以及式1化合物的盐、溶剂合物和前药的多形式纳入本发明内。

应了解式1化合物在本文中讨论的治疗应用上的用途，可适用于每个化合物本身或一或多个式1化合物的混合或组合，如同在例如紧

接着的下一段中说明的。相同的理解也适用于药用组合物，其包含一种或多种这样的化合物，以及涉及这样的化合物的治疗方法。

根据本发明的化合物可具有药理学特性；具体而言，式1化合物可以是HCV蛋白酶的抑制剂，每个化合物本身或一或多个式1化合物，可与一或多个选自式1中的化合物混合。所述化合物可用来治疗疾病，例如HCV、HIV、AIDS (获得性免疫缺陷综合征)及相关病症，并可用来调节丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶的活性、预防HCV或改善丙型肝炎的一或多种症状。

可使用式1化合物来制备用来治疗与HCV蛋白酶有关的病症的药物，例如，该方法包括使式1化合物与药学上可接受的载体紧密接触。

在其它的实施方案中，本发明提供药用组合物，其包含作为活性成分的本发明的一种或多种化合物。药用组合物通常还地包括至少一种药学上可接受的载体稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为载体原料)。因为其HCV抑制活性，这类药用组合物具有治疗丙型肝炎和相关病症的用途。

在另一个实施方案中，本发明公开制备包含作为活性成分的本发明化合物的药用组合物的方法。在本发明的药用组合物和方法中，活性成分通常将与合适的载体原料混合给予，针对想要的给药形式而适当地选择载体原料，即口服片剂、胶囊(填装固体、填装半固体或填装液体)、构成用的粉末、口服凝胶、酏剂、可分散的颗粒、糖浆、悬浮液等，并符合常规药学实践。例如，对于口服给药用的片剂或胶囊形式，可将活性药物组分与任何口服无毒性的药学上可接受的惰性载体混合，如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石、甘露糖醇、乙醇(液体形式)等。此外，在想要或需要时，也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。散剂和片剂可包含从大约5到大约95%的本发明组合物。

合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类、玉米增甜剂、天然和合成的树脂，如阿拉伯树脂、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇

和蜡。在润滑剂中，可提及的用于这些剂型中的有硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜耳树胶等。

合适时也可包括增甜剂和着色剂及防腐剂。在上文中提及的一些术语，即崩解剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂等，在下文中有更详细地讨论。

此外，本发明的组合物可以持续释放的形式配制，以便提供一种或多种组分或活性成分的速率控制释放，以发挥最大的治疗效果，即HCV抑制活性等。持续释放的适当剂型包括多层片剂，其含有具有不同崩解速率的各层，或充满活性组分的控制释放的聚合基
10 质，并制成片剂形式或含有这类充满或包胶(encapsulated)多孔聚合基质的胶囊。

液体形式的制剂包括溶液、悬浮液和乳剂。举例来说，可提及水或水-丙二醇溶液，用于胃肠外注射，或为了口服溶液、悬浮液和乳剂，可加入增甜剂和镇静剂(pacifiers)。液体形式的制剂也可包括
15 鼻内给药的溶液。

适合吸入的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体，可将其与药学上可接受的载体，如惰性压缩气体，例如氮气组合。

至于制备栓剂，首先熔化低熔点的蜡，如脂肪酸甘油酯，如可可脂的混合物，并通过搅拌或类似地混合使活性成分均匀地分散在
20 其中。然后将熔化的均质混合物倒入适当尺寸的模具中，使其冷却并藉此固化。

也包括固体形式的制剂，计划在临用前将其转变成液体形式的制剂，以供口服或胃肠外给药。这类液体形式包括溶液、悬浮液和乳剂。

25 本发明的化合物也可经皮传递。经皮传递的组合物可采用霜剂、洗剂、气溶胶和/或乳剂的形式，并可将其包括在本领域中用于该目的的传统基质或贮库类型的经皮贴片中。

本发明的化合物也可口服，静脉内、鼻内或皮下给药。

本发明的化合物也可包括为单位剂型的制剂。在这类形式中，将制剂细分成含有适当量的活性组分的适当尺寸的单位剂量，例如达到所需目的的有效量。

5 在单位剂量的制剂中的本发明活性组合物的量，通常根据特殊的应用，可从大约1.0毫克变化或调整到大约1,000毫克，优选从大约1.0到大约950毫克，更优选从大约1.0到大约500毫克，而典型的是从大约1到大约250毫克。可根据患者的年龄、性别、体重和待治疗疾病的严重性，改变所使用的实际剂量。这类技术为本领域普通技术人员所熟知。

10 通常，可每天给予人含有活性成分的口服剂型1或2次。将根据临床医师的判断调整给药的用量和频率。一般对于口服给药推荐的日剂量方案可在每天大约1.0毫克到大约1,000毫克范围内，以单一或分开的剂量给予。

在下文中描述一些有用的名词：

15 胶囊-意指由甲基纤维素、聚乙烯醇或变性明胶或淀粉制备的特殊容器或包封外壳，用以容纳或含有包括活性成分的组合物。硬壳胶囊通常是由较高凝胶强度的骨和猪皮明胶的混合物制成。胶囊本身可含有少量的染料、不透明剂、塑化剂和防腐剂。

20 片剂-意指压缩或模压的固体剂型，其含有活性成分与合适的稀释剂。可通过压缩混合物或通过湿法制粒、干法制粒而获得的颗粒，或通过压紧来制备片剂。

口服凝胶-意指活性成分分散或溶解于亲水性固体基质内。

构成用的粉末-意指含有活性成分和适当稀释剂的粉末混合物，可将其悬浮于水或果汁中。

25 稀释剂-意指通常构成大部分组合物或剂型的物质。合适的稀释剂包括糖，如乳糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇；衍生自小麦、玉米、稻米和马铃薯的淀粉；以及纤维素，如微晶纤维素。稀释剂在组合物中的量的范围可从总组合物的大约10到大约90%重量，优选从

大约25到大约75%，更优选从大约30到大约60%重量，甚至更优选从大约12到大约60%。

崩解剂-意指加在组合物中帮助它瓦解(崩解)并释放药物的原料。合适的崩解剂包括淀粉；"可溶于冷水"的经修饰的淀粉，如羧甲基淀粉钠；天然和合成的树胶，如槐树豆胶、刺梧桐树胶、瓜耳树胶、黄蓍胶和琼脂；纤维素衍生物，如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠；微晶纤维素和交联微晶纤维素，如交联羧甲基纤维素钠；藻酸盐，如藻酸和藻酸钠；粘土，如膨润土；以及泡腾混合物。崩解剂在组合物中的量d 范围可从组合物的大约2到大约15%重量，优选从大约4到大约10%重量。

粘合剂-意指将粉末结合或"粘合"在一起，并通过形成颗粒使它们粘结的物质，因此在配制时用来作为"粘附剂"。已经在稀释剂或填充剂中获得粘合剂加上粘结强度。合适的粘合剂包括糖，如蔗糖；衍生自小麦、玉米、稻米和马铃薯的淀粉；天然的树胶，如阿拉伯树胶、明胶和黄蓍胶；海藻的衍生物，如藻酸、藻酸钠和藻酸钙铵；纤维素材料，如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠，以及羟丙基甲基纤维素；聚乙烯吡咯烷酮；以及无机物，如硅酸铝镁。粘合剂在组合物中的量的范围可从组合物的大约2到大约20%重量，更优选从大约3到大约10%重量，甚至更优选从大约3到大约6%重量。

润滑剂-意指加在剂型中，使片剂、颗粒等在已经压缩后，能够通过降低摩擦力或磨损而从模具或冲模中释放的物质。合适的润滑剂包括金属硬脂酸盐，如硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钾；硬脂酸；高熔点的蜡；以及水溶性润滑剂，如氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠、油酸钠、聚乙二醇和D,L-亮氨酸。通常在压缩前很晚的步骤中才加入润滑剂，因为它必须出现在颗粒的表面，并在它们和压片机的部件之间。润滑剂在组合物中的量的范围可从组合物的大约0.2到大约5%重量，优选从大约0.5到大约2%，更优选从大约0.3到大约1.5%重量。

助流剂(Glident)-防止结块并改善颗粒的流动特征的材料，使得

流动平顺并均匀。合适的助流剂包括二氧化硅或滑石。助流剂在组合物中的量的范围可从总组合物的大约0.1%到大约5%重量，优选从大约0.5到大约2%重量。

5 着色剂-提供给组合物或剂型颜色的赋形剂。这类赋形剂可包括食品级染料，并将食品级的染料吸附在合适的吸附剂上，如粘土或氧化铝。着色剂的量可从组合物的大约0.1变化到大约5%重量，优选从大约0.1到大约1%。

生物利用度-意指与标准物或对照组相比较，活性药物成分或治疗部分从给予的剂型被吸收至全身循环内的速率和程度。

10 制备片剂的传统方法是已知的。这类方法包括干式方法，如直接压缩和压缩通过压紧产生的颗粒，或湿式方法，或其它特殊程序。制备其它给药形式，例如胶囊、栓剂等的传统方法也是已熟知的。

本发明的另一实施方案公开上文公开的本发明化合物或药用组合物在治疗疾病，例如丙型肝炎等中的用途。该方法包括对患有这
15 样的疾病，且需要这类治疗的患者，给予治疗有效量的本发明化合物或药用组合物。

在又一个实施方案中，可使用本发明的化合物，以单一疗法模式或以联合疗法(例如双重联合、三重联合等)模式，例如与抗病毒和/或免疫调节剂联合使用来治疗人类的HCV。这类抗病毒和/或免疫调
20 节剂的实例，包括利巴韦林(得自 Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey)和 Levovirin™ (得自 ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California)、VP 50406™ (得自 Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania)、ISIS 14803™ (得自 ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California)、Heptazyme™ (得自 Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado)、VX 497™ (得自 Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts)、胸腺素(Thymosin)™ (得自 SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California)、Maxamine™ (得自 Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California)、麦考酚酸吗乙酯(得自 Hoffman-LaRoche, Nutley,

New Jersey)、干扰素(例如干扰素 α 、PEG-干扰素 α 共轭物)等。"PEG-干扰素 α 共轭物"是与PEG分子共价连接的干扰素 α 分子。代表性的PEG-干扰素 α 共轭物包括干扰素 α -2a (RoferonTM, 得自Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey), 为聚乙二醇化的干扰素 α -2a的形式(例如以商标名PegasysTM出售)、干扰素 α -2b (IntronTM, 得自Schering-Plough Corporation), 以聚乙二醇化的干扰素 α -2b的形式(例如以商标名PEG-IntronTM出售)、干扰素 α -2c (BeroforaTM, 得自Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany), 或通过测定天然存在的干扰素 α 的共有序列定义的共有干扰素(InfergenTM, 得自Amgen, Thousand Oaks, California)。

如同较早陈述的, 本发明也包括本发明的化合物的互变异构体、旋转异构体、对映体和其它立体异构体。因此, 本领域普通技术人员意识到一些本发明的化合物可以以合适的异构形式存在。打算将这类变化包括在本发明的范围内。

本发明它的再一个实施方案公开制备在本文中公开的化合物的方法。可通过本领域已知的几种技术制备该化合物。在下列的反应方案中概述了示例性程序。不应将示例解释为对本发明的范围的限制, 其在附录的权利要求书中定义。其它的机械路径和类似结构对本领域技术人员而言, 将是显而易见的。

应该理解, 虽然下列的示例性方案描述了数个代表性本发明化合物的制备, 但任何天然和非天然氨基酸两者的适当取代作用将导致形成以这样的取代为基础的所需化合物。打算将这类变化纳入本发明的范围内。

对于以下描述的程序, 使用下列缩写:

缩写

在方案、制备和实施例的描述中使用的缩写如下:

THF: 四氢呋喃

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

	EtOAc: 乙酸乙酯
	AcOH: 乙酸
	HOObt: 3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮
	EDCl: 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
5	NMM: N-甲基吗啉
	ADDP: 1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶
	DEAD: 偶氮二羧酸二乙酯
	MeOH: 甲醇
	EtOH: 乙醇
10	Et ₂ O: 乙醚
	DMSO: 二甲亚砜
	HOBT: N-羟基苯并三唑
	PyBrOP: 溴-三-吡咯烷磷六氟磷酸盐
	DCM: 二氯甲烷
15	DCC: 1,3-二环己基碳化二亚胺
	TEMPO: 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基
	Phg: 苯基甘氨酸
	Chg: 环己基甘氨酸
	Bn: 苄基
20	Bzl: 苄基
	Et: 乙基
	Ph: 苯基
	iBoc: 异丁氧羰基
	iPr: 异丙基
25	^t Bu或Bu ^t : 叔-丁基
	Boc: 叔-丁氧羰基
	Cbz: 苄氧羰基
	Cp: 环戊二烯基

Ts: 对-甲苯磺酰基

MCPBA: 3-氯过苯甲酸

Me: 甲基

HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

5 DMAP: 4-N,N-二甲氨基吡啶

Bop: 苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸盐

PCC: 吡啶鎓氯铬酸盐

其它缩写为通常采用的缩写, 例如根据 Journal of Organic Chemistry 公布的指导。

10

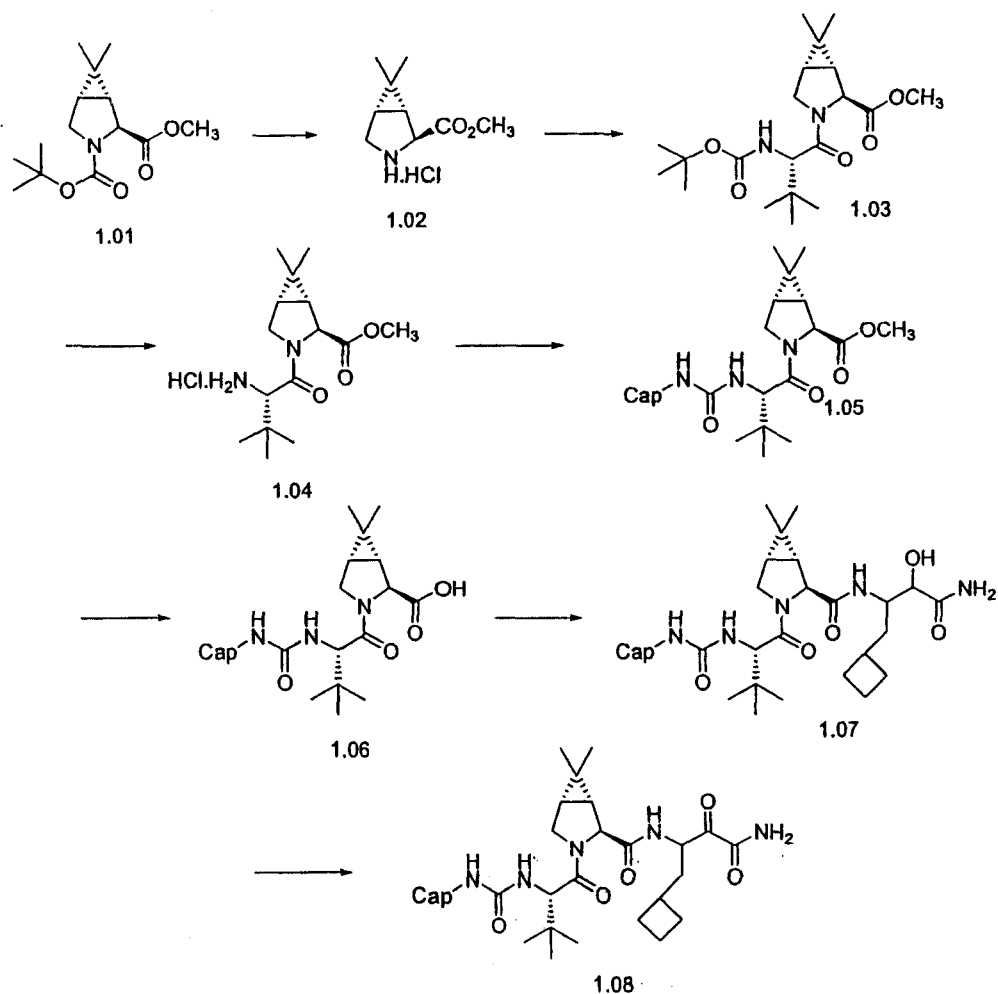
制备目的化合物的通用方案

本发明化合物使用下文所述的通用方案(方法A-E)合成。

方法A

15 1.01的N-Boc官能团于酸性条件下的去保护提供盐酸盐1.02, 接着, 用在肽偶合方法(LouisACarpino等"制备用于肽偶合的脲鎓与亚铵盐(immonium)", WO2002094822, 第76页)使其与N-Boc-叔-亮氨酸偶合, 得到1.03。N-Boc去保护后, 接着以适当异氰酸酯处理, 获得脲1.05。甲酯的水解作用提供酸1.06。酸1.06与适当P1-P'伯酰胺部分的肽偶合, 提供羟基酰胺1.07。氧化作用(Moffatt或Dess-Martin)产生目的化合物1.08。

20



方法B

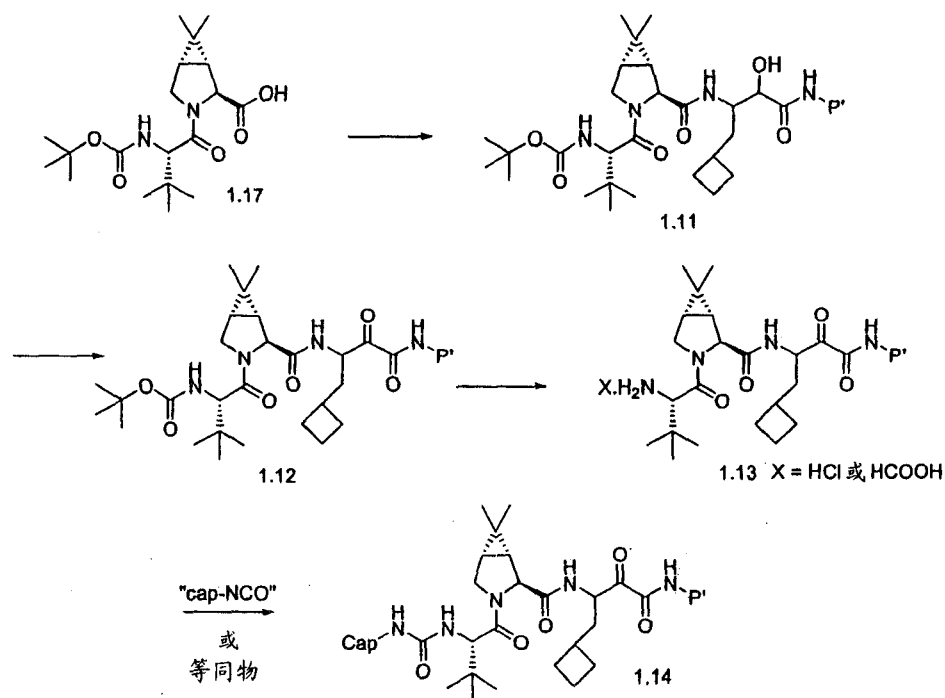
酸1.06与适当P1-P'仲酰胺部分的肽偶合，提供羟基酰胺1.09。氧化作用(Moffatt或Dess-Martin)产生目的化合物1.10。

5

方法C

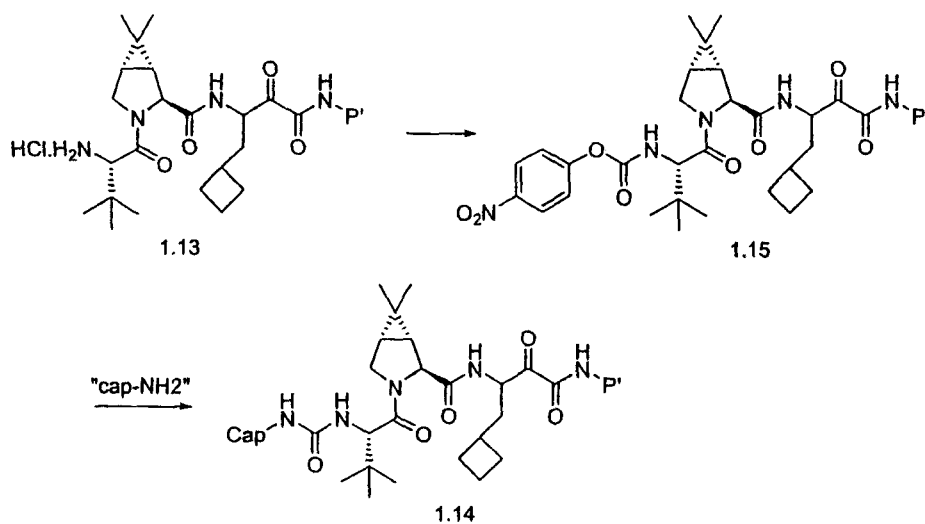
在另一种变化的方法中，N-Boc-P2-P3-酸1.03与适当P1-P'酰胺部分的肽偶合，提供羟基酰胺1.11。氧化作用(Moffatt或Dess-Martin)得到酮基酰胺1.12。使用或者甲酸或者二氧六环中的4MHCl进行N-Boc的去保护，获得甲酸盐或盐酸盐1.13。以适当异氰酸酯(或异氰酸酯等同物)处理，产生目的化合物1.14。

10



方法D

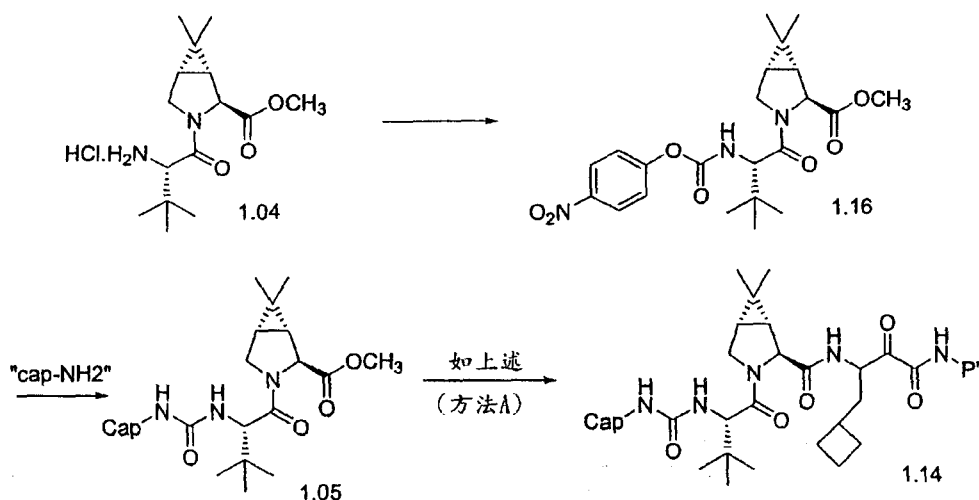
在再一种变化中, 通过与氯甲酸4-硝基苯酯反应, 使盐酸盐1.13转化成氨基甲酸4-硝基苯酯1.15。以所选择的胺(或胺盐酸盐)进行后续处理, 提供目的化合物1.14。



5

方法E

在又一种变型中, 如上述使二肽盐酸盐1.04转化成氨基甲酸4-硝基苯酯。以所选择的胺(或胺盐酸盐)处理, 提供脲衍生物1.05。水解作用及按方法A/B中所述进一步制成, 提供目的化合物1.14。



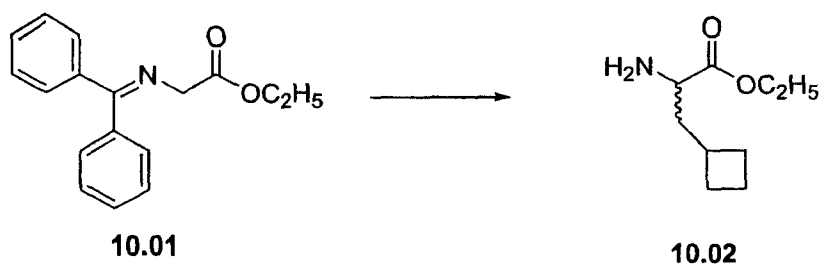
中间体的制备

P1-P'部分的制备

中间体10.11与10.12的制备

5

步骤1

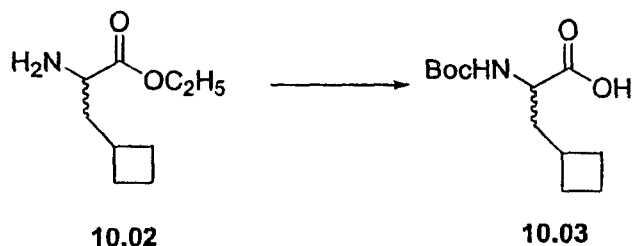


10

于 N_2 下,使酮亚胺**10.01**(50 g, 187.1 mmol)在无水THF (400 ml)中的搅拌溶液冷却至 -78°C ,并以1M K^tBuO (220 ml, 1.15当量)在THF中的溶液处理。使反应混合物温热至 0°C ,并搅拌1小时,且以溴基甲基环丁烷(28 ml, 249 mmol)处理。将反应混合物于室温下搅拌48小时,并在真空中浓缩。使残留物溶于 Et_2O (300 ml)中,并用HCl水溶液(2M, 300 ml)处理。将所形成的溶液于室温下搅拌5小时,并以 Et_2O (1 L)萃取。以NaOH (50%水溶液)使水层呈碱性至pH~12-14,并以 CH_2Cl_2 (3x300 ml)萃取。使合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤,及浓缩,获得纯胺(**10.02**, 18克),为无色油。

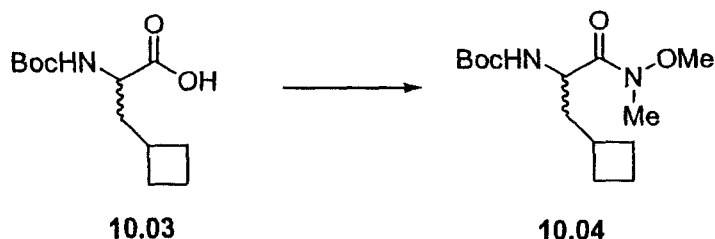
15

步骤2



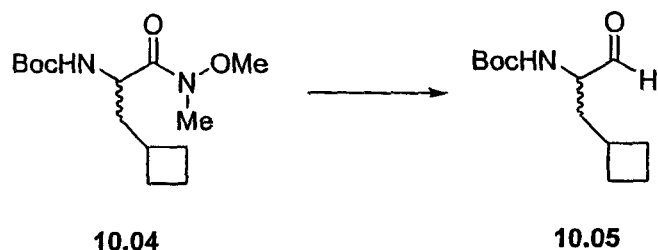
于0℃下,用二碳酸二-叔-丁酯(23 g, 105.4 mmol)处理胺**10.02**(18 g, 105.2 mmol)在CH₂Cl₂ (350 ml)中的溶液,并在室温下搅拌12小时。于反应完成后(TLC),使反应混合物在真空中浓缩,并使残留物溶于THF/H₂O (200 ml, 1:1)中,且用LiOH·H₂O (6.5 g, 158.5 mmol)处理,并在室温下搅拌3小时。使反应混合物浓缩,并以Et₂O萃取碱性水层。以浓HCl使水层酸化至pH~1-2,并以CH₂Cl₂萃取。使合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩,得到**10.03**,为无色粘稠油,其无需任何进一步的纯化而用于下一步骤。

步骤3



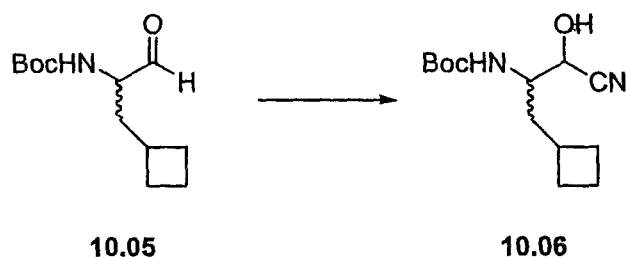
将酸**10.03**(15.0 g, 62 mmol)在CH₂Cl₂ (250 ml)中的溶液,以BOP试剂(41.1 g, 93 mmol)、N-甲基吗啉(27 ml)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(9.07 g, 93 mmol)处理,并于室温下搅拌过夜。将反应混合物以1N HCl水溶液(250 ml)稀释,并分离各层,用CH₂Cl₂ (3x300 ml)萃取水层。使合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中浓缩,经层析纯化(SiO₂, EtOAc/己烷2:3),得到酰胺**10.04**(15.0克),为无色固体。

步骤4



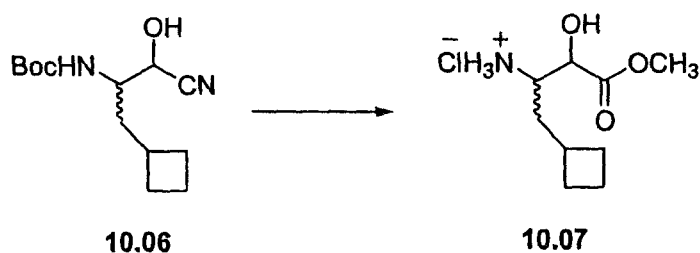
于0℃下，将酰胺**10.04**(15 g, 52.1 mmol)在无水THF (200 ml)中的溶液经滴加LiAlH₄溶液(1M, 93 ml, 93 mmol)逐滴处理。将反应混合物于室温下搅拌1小时，并在0℃下，以KHSO₄溶液(10%水溶液)小心地使反应猝灭，且搅拌0.5小时。将反应混合物用HCl水溶液(1M, 150 ml)稀释，并以CH₂Cl₂ (3x200 ml)萃取。将合并的有机层用HCl水溶液(1M)、饱和NaHCO₃、盐水洗涤，及干燥(MgSO₄)。过滤混合物，并于真空中浓缩，得到**10.05**，为粘稠无色油(14 g)。

步骤5



将醛**10.05**(14 g, 61.6 mmol)在CH₂Cl₂ (50 ml)中的溶液，用Et₃N (10.73 ml, 74.4 mmol)与丙酮氰醇(10.86 g, 127.57 mmol)处理，并于室温下搅拌24小时。使反应混合物于真空中浓缩，并用HCl水溶液(1M, 200 ml)稀释，及萃取在CH₂Cl₂ (3x200 ml)中。将合并的有机层以H₂O、盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩，经层析纯化(SiO₂, EtOAc/己烷1:4)，得到**10.06**(10.3 g)，为无色液体。

步骤6

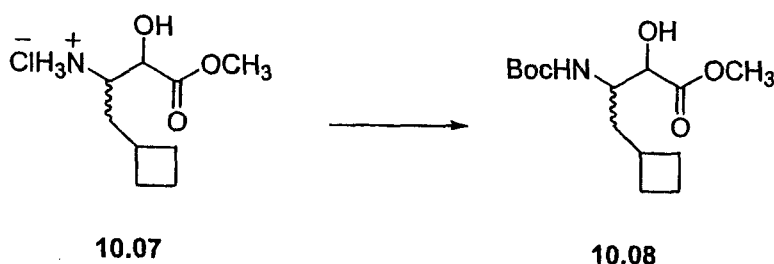


用氰醇**10.06**处理通过使HCl气体起泡经过0℃的CH₃OH (700 ml) 制备的甲醇(用HCl饱和)*, 并加热至回流24小时。使反应物在真空中浓缩, 得到**10.07**, 其无需纯化而用于下一步骤。

*或者, 也可使用通过加入AcCl至无水甲醇中制备的6M HCl。

5

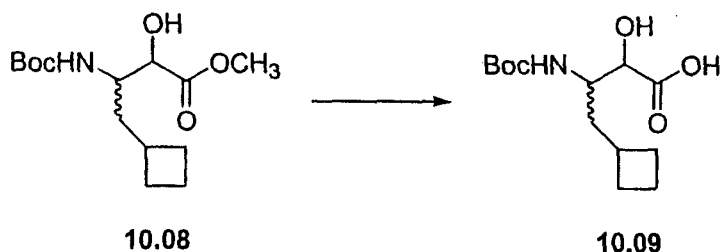
步骤7



于-78℃下, 用Et₃N (45.0 ml, 315 mmol)与Boc₂O (45.7 g, 209 mmol)处理胺盐酸盐**10.07**在CH₂Cl₂中的溶液(200 ml)。然后, 将反应混合物于室温下搅拌过夜, 并以HCl (2M, 200 ml)稀释, 及萃取于CH₂Cl₂中。使合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 经层析纯化(EtOAc/己烷1:4), 得到羟基酯**10.08**。

10

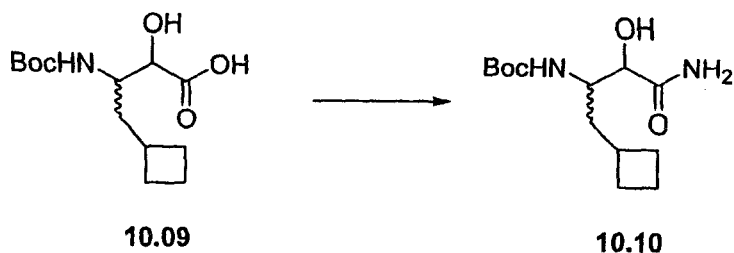
步骤8



将甲酯**10.08**(3 g, 10.5 mmol)在THF/H₂O (1:1)中的溶液以LiOH·H₂O (645 mg, 15.75 mmol)处理, 并于室温下搅拌2小时。用HCl水溶液(1M, 15 ml)使反应混合物酸化, 并在真空中浓缩。使残留物在真空中干燥, 得到**10.09**, 定量产率。

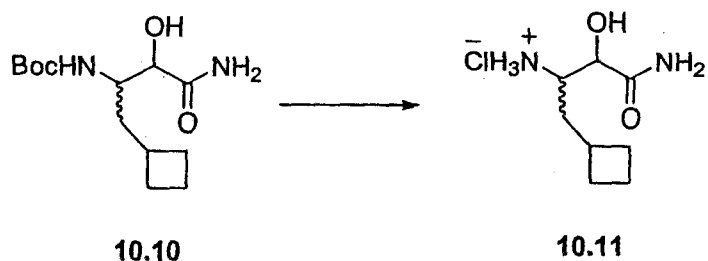
15

步骤9



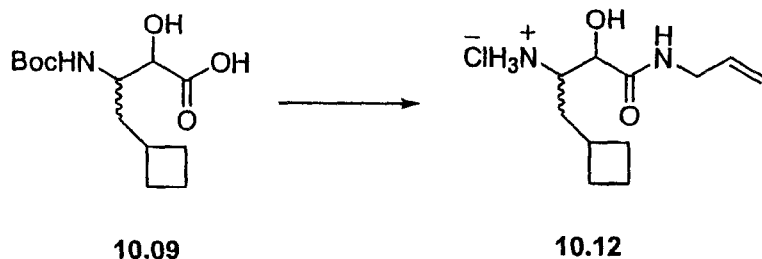
用 NH_4Cl (2.94 g, 55.5 mmol)、EDCI (3.15 g, 16.5 mmol)、HOObt (2.69 g, 16.5 mmol)和NMM (4.4 g, 44 mmol)处理酸**10.09**(得自上文)在 CH_2Cl_2 (50 ml)与DMF(25 ml)中的溶液。将反应混合物于室温下搅拌3天。于真空下除去溶剂，并将残留物用HCl水溶液(250 ml)稀释，及以 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤，干燥(MgSO_4)，过滤，在真空中浓缩，获得**10.10**，将其原样用于下列步骤(或者，**10.10**也可通过使**10.06**(4.5 g, 17.7 mmol)与 H_2O_2 水溶液(10 ml)、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (820 mg, 20.8 mmol)，于 0°C 下，在50 ml CH_3OH 中反应0.5小时而直接获得)。

步骤10



使前一步骤中获得的**10.10**溶液溶于二氧六环中的4N HCl内，并在室温下搅拌2小时。使反应混合物在真空中浓缩，获得中间体**10.11**，为固体，无需进一步纯化而使用。

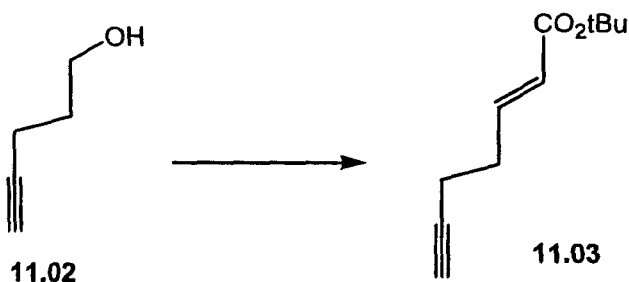
步骤11



基本上使用上文在步骤9、10中所述的程序，使用2.0当量的烯丙基胺代替氯化铵，由化合物10.09得到所需要的中间体10.12。

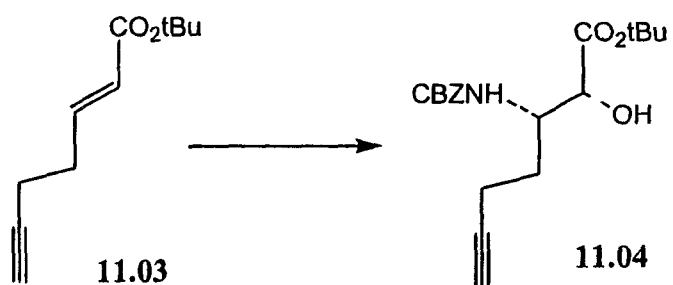
中间体11.01的制备

步骤1



向4-戊炔-1-醇11.02(4.15 g; Aldrich)的溶液中，添加Dess-Martin Periodinane (30.25 g; Aldrich)，并将所形成的混合物搅拌45分钟，然后添加(叔-丁氧羰基亚甲基)三苯基正膦(26.75 g; Aldrich)。将所形成的深色反应物搅拌过夜，以EtOAc稀释，以亚硫酸钠水溶液、饱和NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤，并干燥。于减压下除去挥发性物质，并使残留物经硅胶柱层析纯化，使用己烷中的1% EtOAc作为洗脱液，得到所需化合物11.03(3.92 g)。也获得一些不纯流分，但此时搁置一旁。

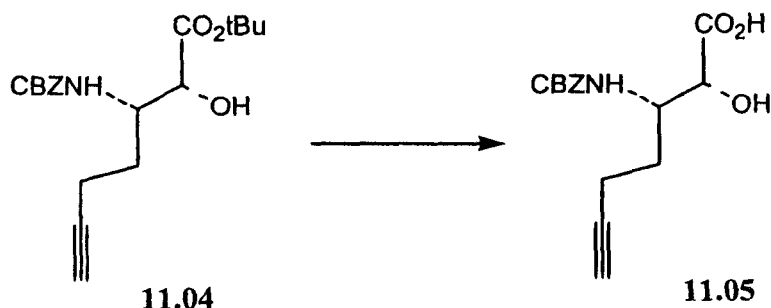
步骤2



使用正-丙醇(20 ml; Aldrich)中的烯烃11.03(1.9 g)、正-丙醇(40 ml)中的氨基甲酸苄酯(4.95 g; Aldrich)、水(79 ml)中的NaOH (1.29 g)、次氯酸叔-丁酯(3.7 ml)、正-丙醇(37.5 ml)中的(DHQ)2PHAL (0.423 g; Aldrich)及钨酸钾:脱水物(0.1544 g; Aldrich)，以及按照*Angew. Chem. Int. Ed. Engl* (1998), 35, (23/24), 第2813-7页中提出的方法，获得粗产

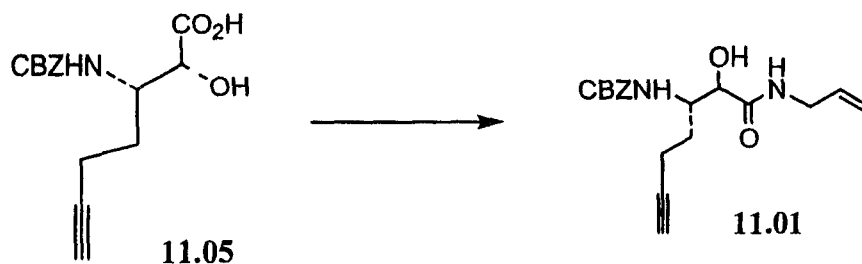
物，使其经硅胶柱层析纯化，使用EtOAc:己烷(1:5)，得到所需的氨基醇**11.04**(1.37 g, 37%)，为白色固体。

步骤3



5 向酯**11.04**(0.700 g)中, 添加二氧六环中的4M HCl (20 ml; Aldrich), 并使所形成的混合物于室温下静置过夜。于减压下除去挥发性物质, 获得酸**11.05**(0.621 g), 为白色固体。

步骤4



于室温下，将BOP试剂(3.65 g; Sigma)和三乙胺(3.45 ml)顺序加入羧酸**11.05**(2.00 g)的二氯甲烷(20 ml)溶液与烯丙基胺(0.616 ml)中，并将所形成的混合物搅拌过夜。使反应混合物分配于EtOAc与10% HCl水溶液之间。分离有机相，以碳酸氢钠饱和水溶液、水洗涤，干燥(硫酸镁)。使粗制反应产物经硅胶柱层析纯化，使用(EtOAc:己烷; 70:30)作为洗脱液，提供所需的酰胺**11.01**(1.73 g)，为粘稠黄色油。

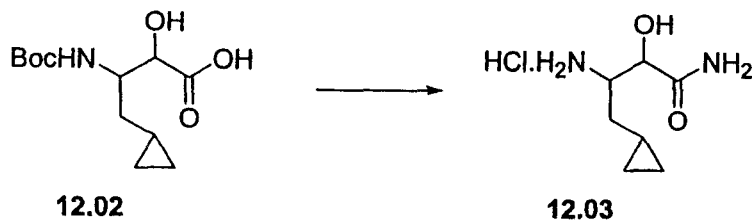
中间体12.03与12.04的制备

步骤1



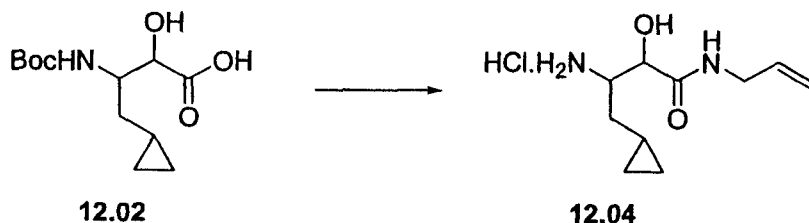
使用基本上对中间体**10.11**步骤3-8所述的程序,使化合物**12.01**(化合物**12.01**为市购获得,或可使用如对**10.11**合成所概述的类似化学,使用溴代甲基环丙烷代替溴代甲基环丁烷而合成)转化成所需的物质**12.02**。

步骤2



使用基本上对中间体**10.11**步骤9、10所述的程序,使化合物**12.02**转化成所需的中间体**12.03**。

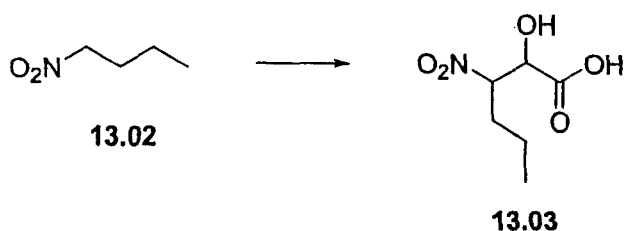
步骤3



使用基本上对中间体**10.12**步骤11所述的程序,使化合物**12.02**转化成所需的中间体**12.03**。

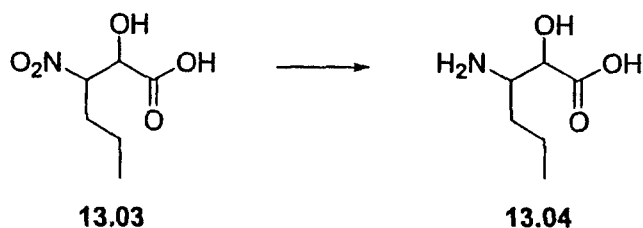
中间体**13.01**的制备

步骤1



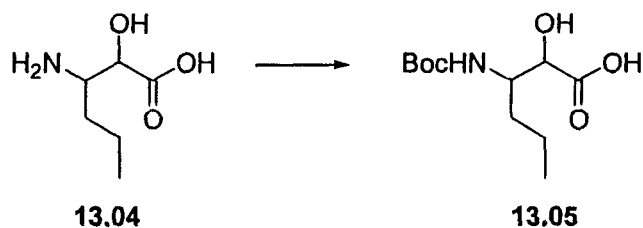
在0℃-5℃下，用2小时向1-硝基丁烷**13.02**(16.5 g, 0.16 mol)与乙醛酸在H₂O (28.1 g, 0.305 mol)与MeOH(122 ml)中的搅拌溶液内逐滴添加三乙胺(93 ml, 0.667 mol)。使溶液温热至室温，搅拌过夜，及浓缩至干，得到油状物。然后，使油溶于H₂O中，并以10% HCl酸化至pH=1，接着以EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤，以Na₂SO₄干燥，过滤，及浓缩至干，获得产物**13.03**(28.1 g, 99%产率)。

步骤2



向化合物**13.03**(240 g, 135 mol)在乙酸(1.25 L)中的搅拌溶液内，添加10% Pd/C (37 g)。使所形成的溶液于59psi下氢化3小时，然后在60psi下过夜。接着蒸发乙酸，并与甲苯共沸3次，然后以MeOH和乙醚研磨。接着过滤溶液，并与甲苯共沸两次，得到**13.04**，为灰白色固体(131 g, 0.891 mol, 66%)。

步骤3



在0℃下，向氨基酸**13.04**(2.0 g, 13.6 mmol)在二氧六环(10 ml)与H₂O (5 ml)中的搅拌溶液内，添加1N NaOH溶液(4.3 ml, 14.0 mmol)。将所形成的溶液搅拌10分钟，接着添加二碳酸二-叔-丁酯(0.110 g, 14.0 mmol)，并于0℃下搅拌15分钟。然后，使溶液温热至室温，搅拌45分钟，并在冰箱中保持过夜，及浓缩至干，获得粗制物质。向此粗制物质在EtOAc (100 ml)与冰中的溶液内，添加KHSO₄ (3.36 g)与H₂O (32 ml)，并搅拌4-6分钟。接着，分离有机层，并以EtOAc将水层萃

取两次，且将合并的有机层以水、盐水洗涤，以 Na_2SO_4 干燥，过滤，及浓缩至干，得到产物**13.05**，为透明胶质(3.0 g, 89%产率)。

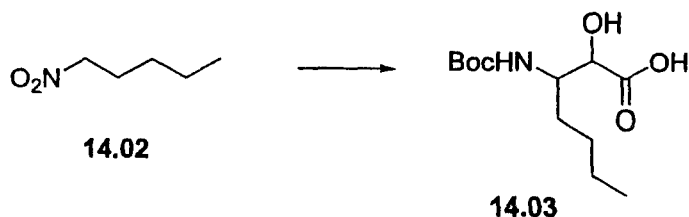
步骤4



- 5 采用基本上对中间体**10.12**步骤11所述的程序，使化合物**13.05**转化成所需的中间体**13.01**。

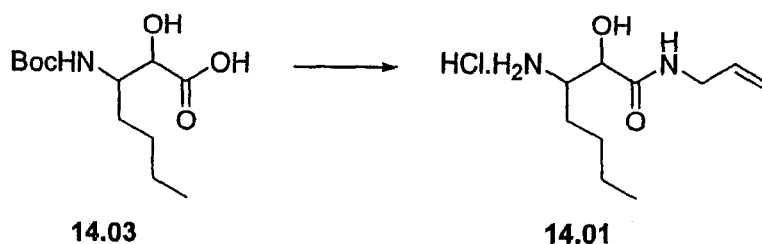
中间体**14.01**的制备

步骤1



- 10 采用基本上对中间体**13.01**步骤1-3所述的程序，使化合物**14.02**转化成所需的物质**14.03**。

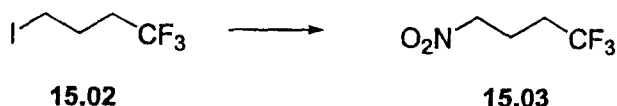
步骤2



- 15 采用基本上对中间体**10.12**步骤11所述的程序，使化合物**14.03**转化成所需的中间体**14.01**。

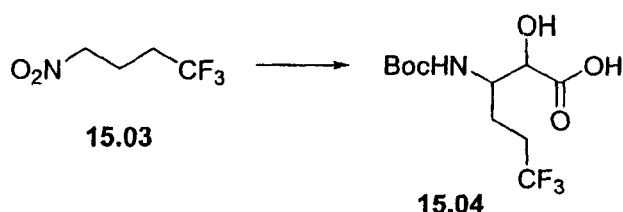
中间体**15.01**的制备

步骤1



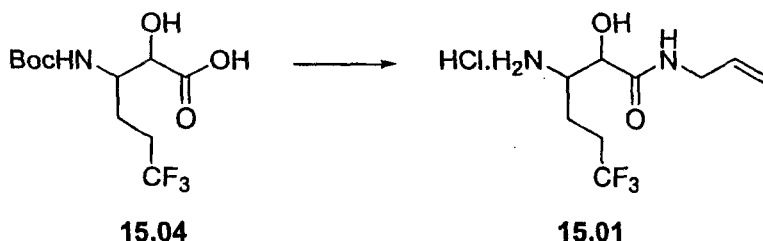
在0℃下，经过添液漏斗将4-碘-1,1,1-三氟丁烷**15.02**(10 g, 42.0 mmol)在乙醚(25 ml)中的溶液缓慢(约15分钟)加入到亚硝酸银(9 g, 58.5 mmol)在乙醚(25 ml)中的悬浮液中。将所形成的混合物于0℃下激烈搅拌，并温热至室温。50小时后，经过硅藻土垫滤出固体物质。使所形成的乙醚溶液在真空中浓缩，获得**15.03**，为无色油，无需进一步纯化而使用。

步骤2



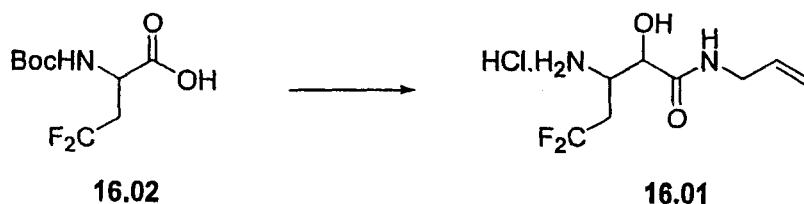
采用基本上对中间体**13.01**步骤1-3所述的程序，使化合物**15.03**转化成所需的物质**15.04**。

步骤3



采用基本上对中间体**10.12**步骤11所述的程序，使化合物**15.04**转化成所需的中间体**15.01**。

中间体**16.01**的制备

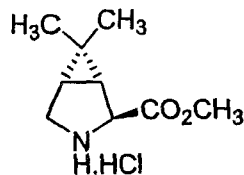


将酸**16.02**(Winkler,D.; Burger,K.,*Synthesis*,1996,1419)按上述(中

中间体10.12的制备)处理,得到所期望的中间体16.01。

P2/P3-P2部分的制备

中间体20.01的制备



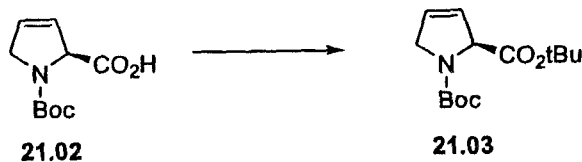
20.01

- 5 氨基酯 20.01 按照 R.Zhang 和 J.S.Madalengoitia 的方法 (*J. Org. Chem.* 1999, 64, 330)制成,但Boc基团通过使Boc-保护的氨基酸与甲醇制HCl的反应而除去。

(注:在报告合成的变化中,用于建构3,4-二甲基环丙基环的脍内鎓盐用其相应的磷鎓叶立德置换)。

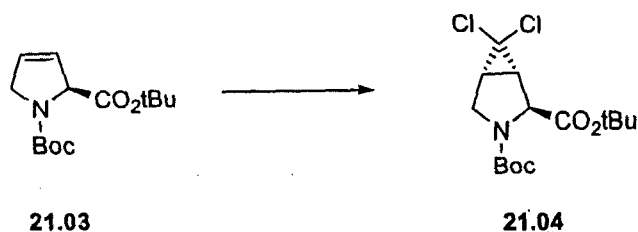
10 中间体21.01的制备

步骤1:



- 在室温下,向N-Boc-3,4-脱氢脯氨酸21.02 (5.0 g, 23.5 mmol)、二碳酸二-叔-丁酯(7.5 g, 34.4 mmol)和4-N,N-二甲氨基吡啶(0.40 g, 3.33 mmol)在乙腈(100 ml)中的搅拌溶液中添加三乙胺(5.0 ml, 35.6 mmol)。将所形成的溶液于此温度下搅拌18小时,然后在真空中浓缩。使深褐色残留物经快速柱层析纯化,以10-25% EtOAc/己烷洗脱,获得产物21.03,为淡黄色油(5.29 g, 84%)。

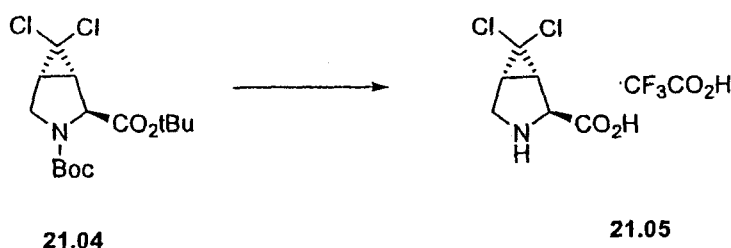
步骤2:



20

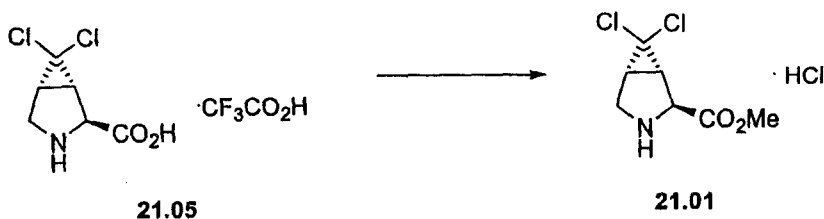
在室温下, 于脱氢脯氨酸衍生物**21.03** (10.1 g, 37.4 mmol)、苄基三乙基氯化铵(1.60 g, 7.02 mmol)在氯仿(120 ml)中的搅拌溶液中添加50%氢氧化钠(120 g)水溶液。于此温度下激烈搅拌24小时后, 以CH₂Cl₂ (200 ml)和乙醚(600 ml)稀释深色混合物。分离各层后, 将水溶液以CH₂Cl₂/Et₂O (1:2, 3x600 ml)萃取。使有机溶液干燥(MgSO₄), 并浓缩。使残留物经快速柱层析纯化, 使用5-20% EtOAc/己烷洗脱, 得到9.34 g (71%) **21.04**, 为灰白色固体。

步骤3:



将**21.04** (9.34 g, 26.5 mmol)在CH₂Cl₂ (25 ml)和CF₃CO₂H (50 ml)中的溶液, 于室温下搅拌4.5小时, 然后在真空中浓缩, 获得褐色残留物**21.05**, 将其使用于步骤4中, 无需进一步纯化。

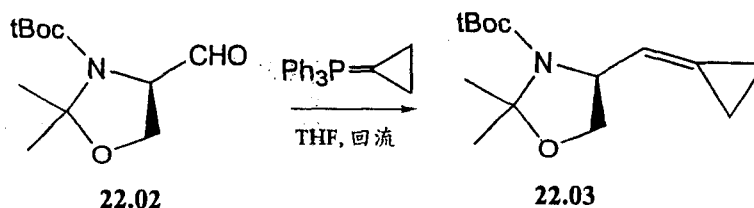
步骤4



将浓盐酸(4.5 ml)添加至得自步骤3的残留物**21.05**在甲醇(70 ml)中的溶液内, 并使所形成的混合物于油浴中温热至65℃。18小时后, 于真空中浓缩混合物, 获得褐色油**21.01**, 其无需纯化而可进一步使用。

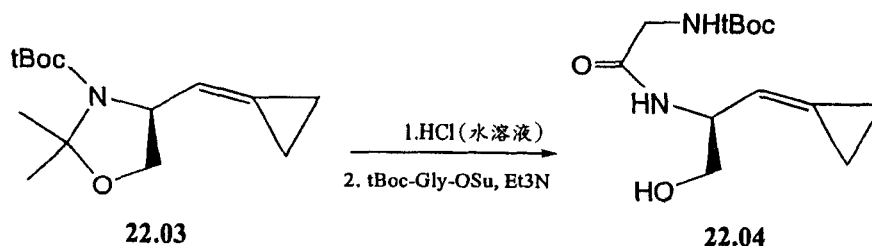
中间体**22.01**的制备

步骤1



将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(158 ml, 甲苯中的0.5M溶液; 79 mmol)添加至溴化环丙基三苯基磷(33.12 g; 86.4 mmol)在无水四氢呋喃(130 ml)中的搅拌悬浮液中, 并将所形成的橙色混合物于氮气氛及室温下搅拌1小时, 然后添加THF (8 ml)中的醛**22.02** (9.68 g; 42.2 mmol)。接着, 使反应物于氮气氛下回流2小时。于冷却后, 添加甲醇、乙醚和Rochelles盐。将有机相分离, 用盐水洗涤, 干燥, 并在减压下浓缩。使粗制反应产物经硅胶柱层析纯化, 使用EtOAc-己烷(1:99)至EtOAc-己烷(5:95)洗脱, 提供烯烃**22.03** (8.47 g), 为黄色油。

步骤2



通过将14.2 ml乙酰氯逐滴添加至冷甲醇中, 并于室温下将所形成的溶液稀释至200 ml制备1M HCl在MeOH/MeOAc中的溶液。使氨基甲酸酯**22.03** (9.49 g; 37.5 mmol)溶于甲醇(12 ml)中, 并添加至MeOH/MeOAc中的1M HCl (150 ml)中, 同时在冰浴中冷却。使所形成的混合物于此温度下保持1小时, 然后移除冰浴, 并在室温下持续搅拌过夜。于减压下除去挥发性物质, 得到黄色油, 其无需纯化而用于下一步骤。使黄色油溶于THF (30 ml)与MeOH(20 ml)的混合物中, 并以三乙胺(15 ml; 108 mmol)处理, 直到溶液pH值=9-10为止。放置在冰浴中后, 将混合物以N-Boc-Gly-Osu (11.22 g; 41 mmol)处理。撤除冰浴, 并将反应物于室温下搅拌1小时。于减压下除去挥发性物质, 并使残留物经硅胶柱层析纯化, 使用二氯甲烷中的甲醇(1-3%),

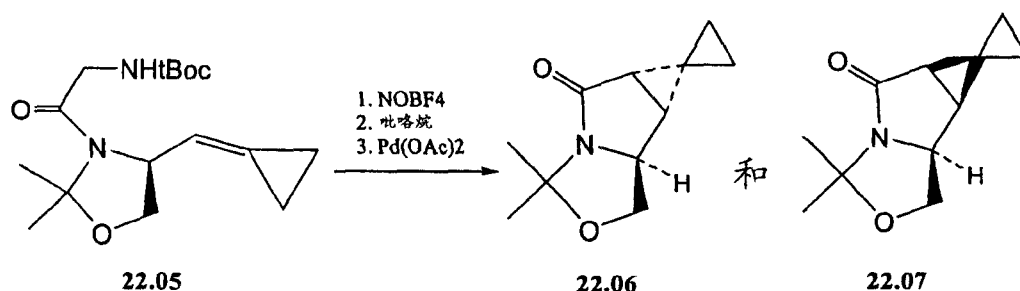
提供所需的酰胺**22.04** (9.09 g)。

步骤3



使醇**22.04** (9.09 g; 33.6 mmol)溶于丙酮(118.5 ml)中, 并以2,2-二甲氧基丙烷(37.4 ml; 304 mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.32 ml; 2.6 mmol)处理, 且将所形成的混合物于室温下搅拌5.5小时。将反应溶液以数滴三乙胺处理, 并于减压下除去挥发性物质。使残留物经硅胶柱层析纯化, 使用己烷中的5-25% EtOAc洗脱, 提供N,O-缩醛**22.05** (8.85 g)。

步骤4



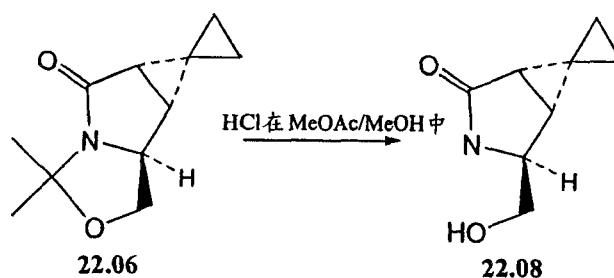
10

15

20

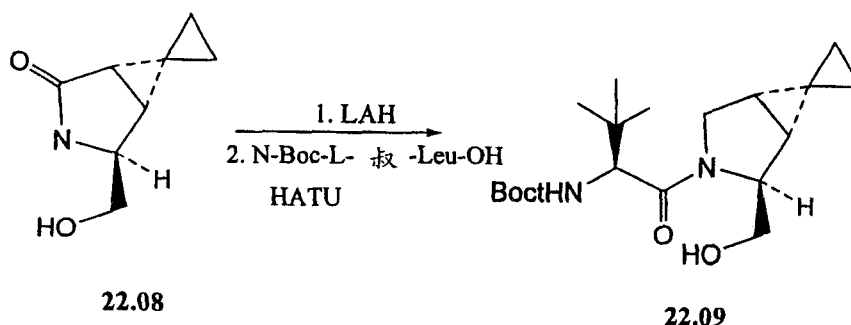
使氨基甲酸酯**22.05** (8.81 g; 28.4 mmol)溶于乙腈(45 ml)中, 并在氮气氛下使溶液冷却至 -40°C 。添加吡啶(6.9 ml; 85.3 mmol), 接着加入nitrosium tetrafluoroborate (NOBF_4) (6.63 g; 56.8 mmol), 并使所形成的反应混合物保持低于 0°C , 直到TLC显示无起始原料残留为止(约2.25小时)。添加吡咯烷(20 ml; 240 mmol), 并撤除冷却浴, 并在室温下持续搅拌1小时, 然后于减压下除去挥发性物质。使残留物快速地通过硅胶垫, 得到黄色油。使黄色油溶于无水苯(220 ml)中, 并添加乙酸钼(0.317 g; 1.41 mmol), 接着将所形成的混合物在氮气氛下加热至回流1.5小时。冷却后, 在减压下除去挥发性物质, 并使深色残留物经硅胶柱层析纯化, 使用EtOAc-己烷(1:4), 提供i)反式-吡咯烷酮**22.06** (1.94 g), 接着是ii)顺式-吡咯烷酮**22.07** (1.97 g)。

步骤5

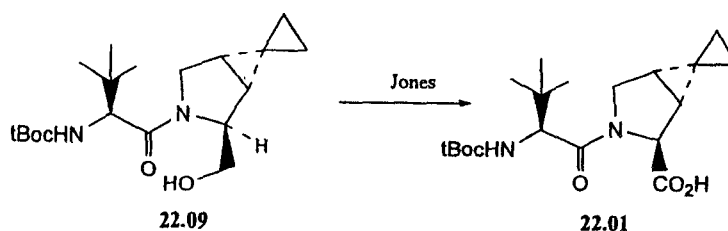


将新鲜制备的MeOAc/MeOH中的1M HCl (10 ml; 如上述)添加至N,O-缩醛**22.06**中, 并于室温下搅拌1小时。于减压下除去溶剂, 并使
5 残留物经硅胶柱层析纯化, 使用二氯甲烷中的0-4% MeOH作为洗脱液, 提供所需的醇**22.08** (1.42 g), 黄色油。

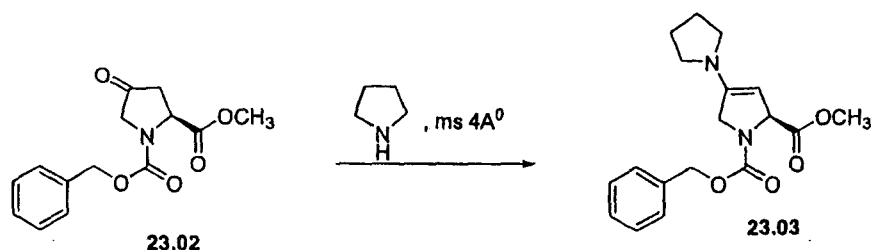
步骤6



向内酰胺**22.08** (1.29 g; 8.44 mmol)在无水四氢呋喃(55 ml)中的
10 溶液内, 添加氢化锂铝(2.40 g; 63.2 mmol), 并使所形成的混合物回流8小时。冷却后, 添加水, 接着加入15% NaOH水溶液, 并经过硅藻土过滤所形成的混合物, 且以THF和MeOH充分洗涤固体。于减压下除去溶剂, 并使残留物再溶解于二氯甲烷中, 干燥, 并在减压下浓缩, 提供吡咯烷, 可无需纯化而使用。于-60℃及氮气氛下, 将Hunigs
15 碱(4.5 ml; 25.8 mmol)添加至N-Boc-L-叔-Leu-OH(1.76 g; 7.6 mmol)、粗制吡咯烷及HATU (2.89 g; 7.6 mmol)在无水二氯甲烷(50 ml)中的混合物中。使所形成的反应物慢慢回复至室温过夜。添加EtOAc, 并将黄色溶液以稀HCl水溶液、碳酸氢钠饱和水溶液、水、盐水洗涤。使有机层干燥, 并于减压下浓缩。使残留物经硅胶柱层析纯化, 使用EtOAc: 己烷(1:3), 得到所需的酰胺**22.09** (2.00 g)。
20

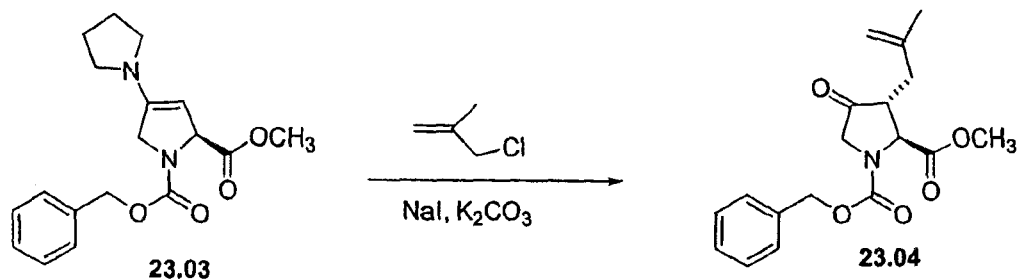
步骤7

使醇**22.09** (2.00 g; 5.67 mmol)溶于丙酮(116 ml)中，并在冰浴中冷却10分钟。然后，将此溶液添加至已冷却的Jones试剂(14.2 ml; 约2 mmol/ ml)中，并将所形成的混合物于5℃下搅拌0.5小时，且移除冰浴。在添加至EtOAc (100 ml)中的硫酸钠(28.54 g)、硅藻土(15 g)内之前，将反应物于室温下再搅拌2小时。1分钟后添加异丙醇(15 ml)，然后再搅拌10分钟，并过滤。使滤液在减压下浓缩，提供褐色油，使其溶于EtOAc中。将此溶液以水、3%柠檬酸水溶液、盐水洗涤，干燥，及浓缩，提供所需的羧酸**22.01**(1.64 g)，为白色固体。

中间体**23.01**的制备步骤1:

向酯**23.02** (6.0 g)与分子筛(5.2 g)在无水二氯甲烷(35 ml)中的混合物中添加吡咯烷(5.7 ml, 66.36 mmol)。将所形成的褐色浆液于室温及N₂下搅拌24小时，过滤，并以无水CH₃CN洗涤。浓缩合并的滤液，得到所需的产物**23.03**。

步骤2:



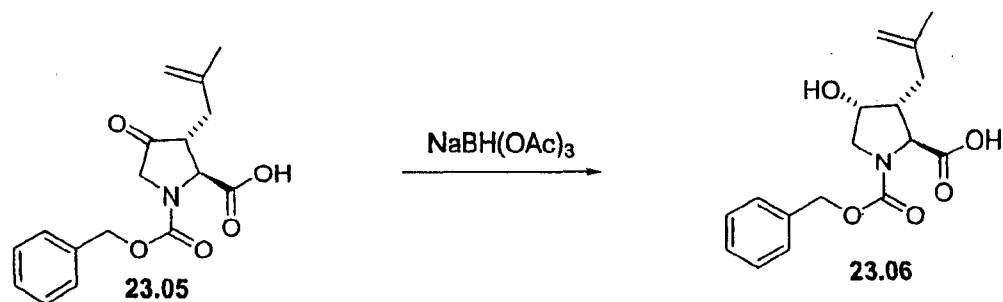
向得自前一步骤的产物**23.03**在CH₃CN (35 ml)中的溶液中添加无水K₂CO₃、甲代烯丙基氯(2.77 g, 30.5 mmol)、NaI (1.07 g, 6.7 mmol)。将所形成的浆液于环境温度及N₂下搅拌24小时。添加50 ml冰冷却的水，接着加入2N KHSO₄溶液，直到pH值为1。添加EtOAc (100 ml)，并将混合物搅拌0.75小时。收集合并的有机层，并用盐水洗涤，经MgSO₄干燥，及蒸发，得到所需的产物**23.04**。

步骤3:



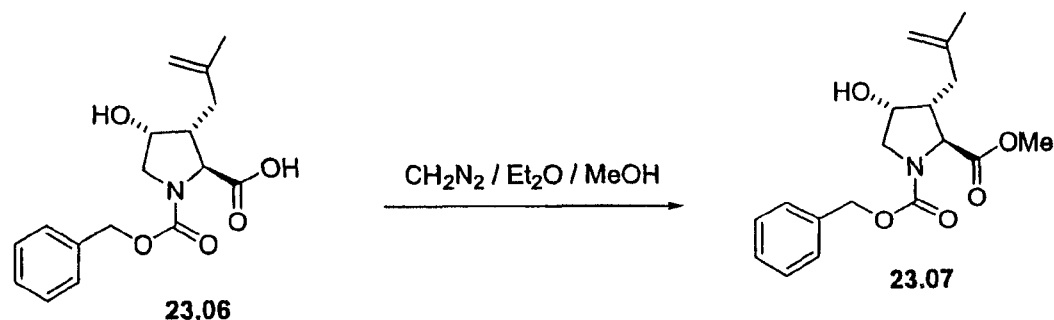
使得自前一步骤的产物**23.04** (2.7 g, 8.16 mmol)溶于二氧六环(20 ml)中，并用新鲜制备的1N LiOH (9 ml)处理。将反应混合物于环境温度及N₂下搅拌20小时。使反应混合物溶于EtOAc中，并以H₂O洗涤。使合并的水相冷却至0℃，并使用1N HCl酸化至pH 1.65。以EtOAc (2x100 ml)萃取混浊混合物。将合并的有机层用盐水洗涤，经MgSO₄干燥，及浓缩，得到所需的酸；**23.05** (3.40 g)。

步骤4:



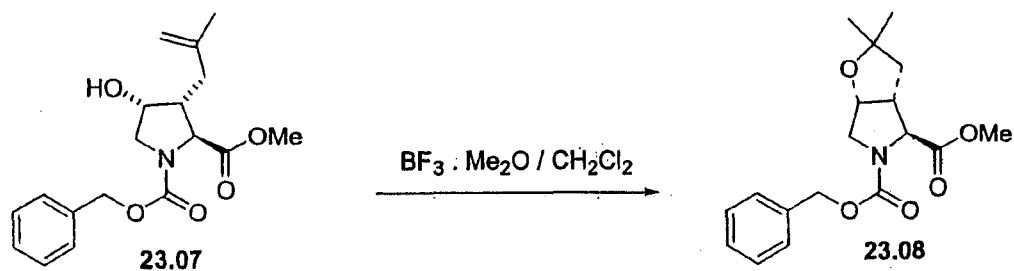
向 NaBH(OAc)_3 (3.93 g, 18.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (55 ml)中的悬浮液中添加得自前一步骤的产物**23.05**在无水 CH_2Cl_2 (20 ml)与乙酸(2 ml)中的溶液。将浆液于环境温度下搅拌20小时。将冰冷却的水(100 ml)添加至浆液中，并搅拌1/2小时。分离有机层，过滤，干燥，并蒸发，得到所需的产物**23.06**。

步骤5:



将得自前一步骤的产物**23.06** (1.9 g)在 MeOH (40 ml)中的溶液，以过量 $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液处理，并搅拌过夜。使反应混合物浓缩至干，得到粗残留物。使残留物于硅胶上层析，以 EtOAc /己烷梯度液洗脱，得到1.07 g所需的纯产物**23.07**。

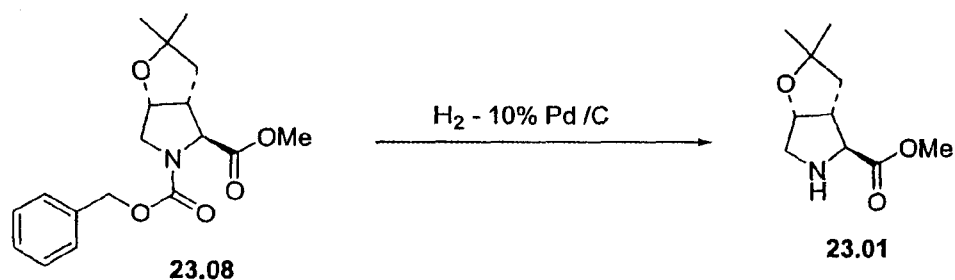
步骤6:



将得自前一步骤的产物**23.07** (1.36 g)在无水 CH_2Cl_2 (40 ml)中的溶液，以 $\text{BF}_3 \cdot \text{Me}_2\text{O}$ (0.7 ml)处理。将反应混合物于环境温度下搅拌20小

时，并以饱和 NaHCO_3 (30 ml)使反应猝灭，搅拌1/2小时。分离有机层，并将合并的有机层用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，浓缩，得到粗制残留物。使残留物于硅胶上层析，以 EtOAc /己烷梯度液洗脱，得到0.88 g所需化合物**23.08**。

5 步骤7:



在室温下，向得自前一步骤的产物**23.08** (0.92 g)在MeOH(30 ml)中的溶液中添加10% Pd/C (0.16 g)，并于环境温度及1大气压力下氢化。将反应混合物搅拌4小时，并浓缩至干，得到所需化合物**23.01**。

10 **P3部分的制备**

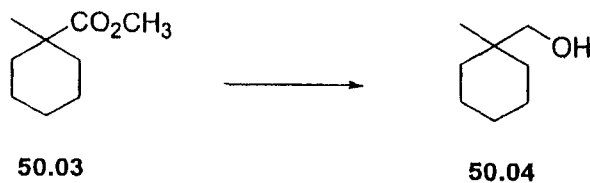
中间体50.01的制备

步骤1



15 向**5.02**(15 g)在MeOH(150 ml)中的溶液中添加浓HCl (3-4 ml), 并使混合物回流16小时。使反应混合物冷却至室温, 并浓缩。使残留物溶于乙醚(250 ml)中, 并以冷饱和碳酸氢钠溶液及盐水洗涤。使有机层干燥(Na_2SO_4), 并浓缩, 得到甲酯**50.03** (12.98 g), 其无需进一步纯化而往前进行。

步骤2



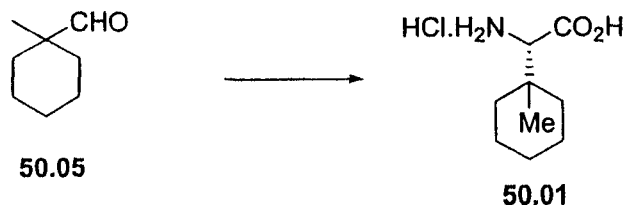
使得自上文的甲酯**50.03**溶于二氯甲烷(100 ml)中,并在氮气氛下冷却至-78℃。用2小时逐滴添加DIBAL(二氯甲烷中的1.0M溶液,200 ml)。使反应混合物温热至室温经16小时。使反应混合物冷却至0℃,并逐滴添加MeOH (5-8 ml)。慢慢添加10%酒石酸钠钾溶液(200 ml),并搅拌。以二氯甲烷(100 ml)稀释,并分离有机层(伴随着一些白色沉淀物)。将有机层以1N HCl (250 ml)、盐水(200 ml)洗涤,干燥(Na_2SO_4),及浓缩,提供醇**50.04** (11.00 g),为透明油。

步骤3



使得自上文的醇**50.04**溶于二氯甲烷(400 ml)中,并在氮气氛下冷却至0℃。分次添加PCC (22.2 g),并使反应混合物慢慢温热至室温经16小时。将反应混合物以乙醚(500 ml)稀释,并经过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,并使残留物溶于乙醚(500 ml)中。使其通过硅胶垫,并浓缩滤液,提供醛**50.05**,其无需进一步纯化而往前进行。

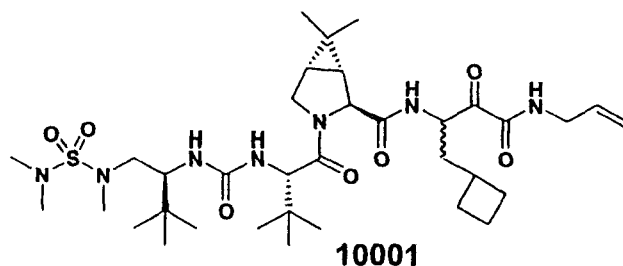
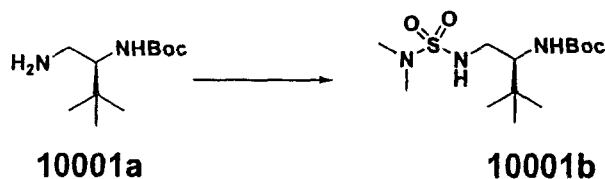
步骤4



基本上使用Chakraborty等的方法(Tetrahedron,1995, 51 (33), 9179-90),使得自上文的醛**50.05**转化成所需的物质**50.01**。

具体实施例的制备

实施例1: 式10001化合物的合成

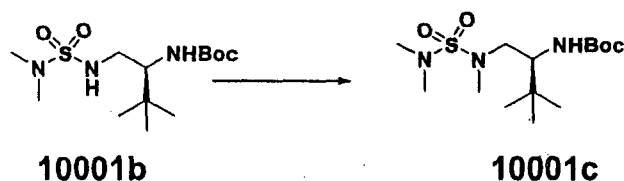
**步骤A**

使胺**10001a** (C. A. Busacca等, *Tetrahedron: Asymmetry*, (2000) 9
 5 1907) (1.5 g, 6.9 mmol, 1当量)溶于无水二氯甲烷(20 ml)中, 并冷却
 至-78℃。添加3 ml (3当量) Et₃N, 接着缓慢添加已溶于DCM中的二
 甲基氨磺酰氯(1.5当量, Sigma- Aldrich)。使温度保持在-78℃下, 直
 到添加完成为止, 然后搅拌过夜, 使其上升至室温。以二氯甲烷稀
 释, 并以水, 1N HCl水溶液, 及最后用盐水洗涤。使有机层经无水
 10 硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使分离的粗产物通过快速柱
 纯化(10→30% EtOAc-己烷), 得到1.27 g (58%) **10001b**。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ, 4.6 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (d,
 1H), 2.89 (s, 6H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9H), 0.98 (s, 9H)。

MS (ESI), m/z, 相对强度324 [(M+1)⁸⁵], 268 (100), 224 (50)。

15

步骤B:

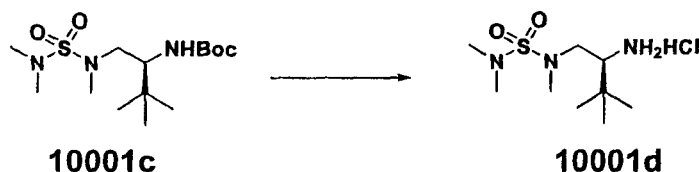
在0℃及惰性大气下, 向DMF (10 ml)中的Boc保护的磺酰脲
10001b (440 mg, 1.25 mmol, 1当量)中添加Cs₂CO₃ (613 mg, 1.5当量,
 1.88 mmol)与MeI (6.36 mmol, 5当量, 0.601 ml)。将反应混合物于室
 20 温下搅拌90分钟, 并以水使反应猝灭。将水层以EtOAc萃取, 以水及

盐水洗涤4次。使有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂，得到420 mg (91%) **10001c**，将其使用于下一反应，无需进一步纯化。

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 4.59 (d, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

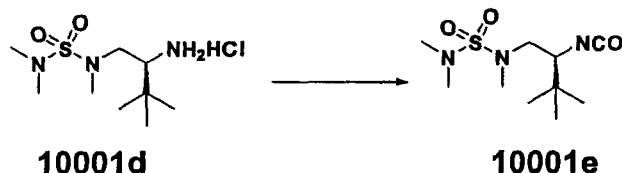
MS (ESI), m/z, 相对强度 338 [(M+1)⁶⁰], 282 (100), 238 (90)

步骤C:



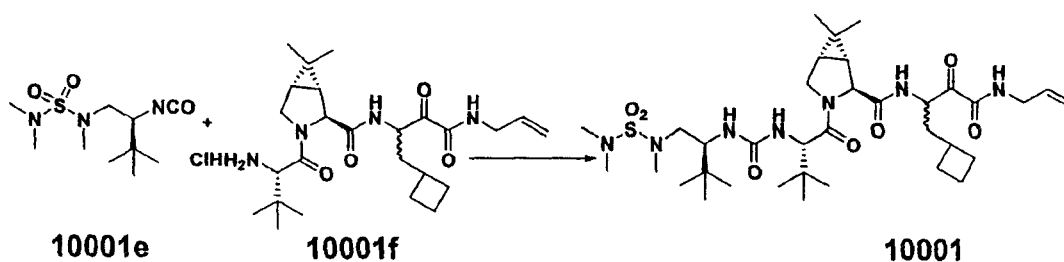
在室温下，向Boc-保护的磺酰脲**10001c** (890 mg, 1当量)中添加HCl在二氧六环中的4M溶液(25 ml)，并搅拌1小时。起始原料(TLC)消失后，使反应混合物浓缩，并与己烷及乙醚一起共沸。将残留物以乙醚研磨，并分离出固体，过滤，并在真空中干燥，得到淡黄色固体(720 mg, ~100%)。将其使用于进一步反应中而无需纯化。

步骤D:



向二氯甲烷(15 ml)中的胺盐酸盐**10001d** (720 mg, 2.63 mmol)中加入15 ml饱和NaHCO₃水溶液，并在0℃下激烈搅拌5分钟。将光气溶液(2当量，在甲苯中的20%)注入下层中，并立即恢复激烈搅拌。不时检查TLC，并于2小时后，其显示起始原料完全消耗。分离二氯甲烷层，并将水层以二氯甲烷(30 ml)萃取。使合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，及使用旋转蒸发器，于减压及室温下浓缩至一半体积，然后以N₂吹洗15分钟。以二氯甲烷将溶液稀释至130 ml，并以0.02M溶液使用于进一步反应中。

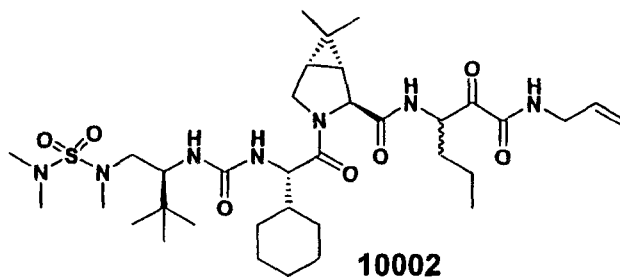
步骤E:



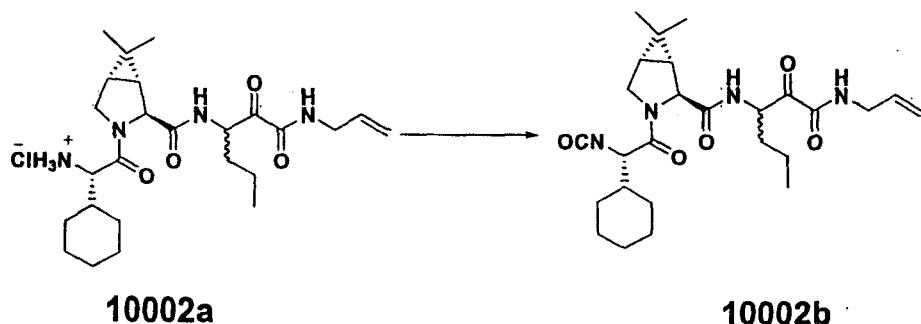
在0℃下，向二氯甲烷(5 ml)中的胺盐酸盐**10001f** (按照方法C或对**13001h**合成所概述的程序，通过使用HATU，使中间体10.12与1.17偶合，接着经Dess-Martin氧化作用与Boc去保护合成而得)(130 mg, 0.261 mmol, 1当量)中添加DIPEA (6当量)。于N₂大气下，并于冰温度下，将异氰酸酯**10001e**溶液(1当量, 13 ml, 0.02M溶液)搅拌30分钟，并在室温下搅拌90分钟。以柠檬酸使反应混合物猝灭，并以EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤，并在真空中浓缩。粗产物使用快速柱层析纯化(SiO₂, 10-40%丙酮-己烷)，得到110 mg (59%) **10001**，为无色固体。

MS (ESI), m/z, 相对强度724 [(M+1)⁴⁵], 377 (100)。

实施例2: 式10002化合物的合成



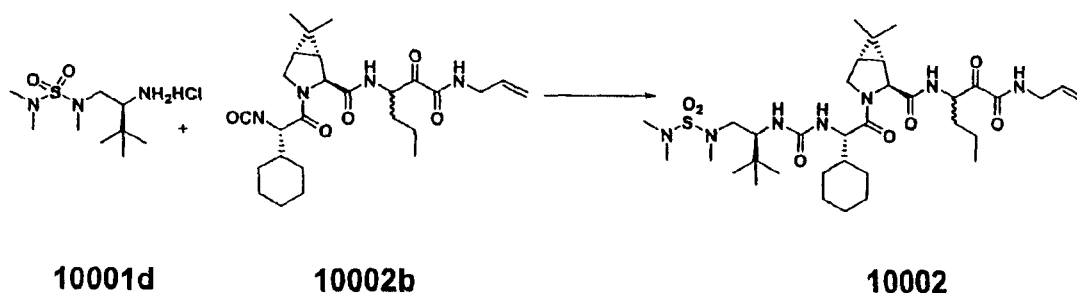
步骤A



向胺盐酸盐**10002a** (500 mg, 1.00 mmol, 1当量)在二氯甲烷(15 ml)

中的溶液中加入饱和NaHCO₃水溶液(15 ml)。将反应混合物于冰温度下激烈搅拌5分钟。将光气溶液(2当量, 在甲苯中的20%)注入下层中, 并立即恢复激烈搅拌。不时检查TLC, 并于2小时后, 其显示起始原料完全消耗, 然后分离各层。将水层以DCM(3 ml)再一次洗涤, 并以硫酸钠干燥。过滤, 并于高真空下蒸发至一半体积, 接着以N₂涤气15分钟。通过以50 ml二氯甲烷稀释, 将**10002b**用作0.02M储备溶液。

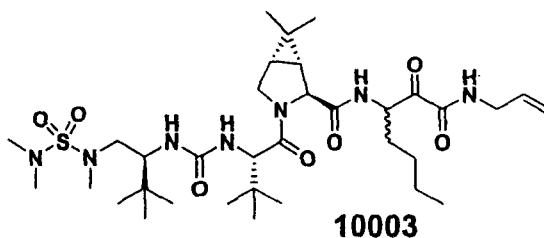
步骤B:



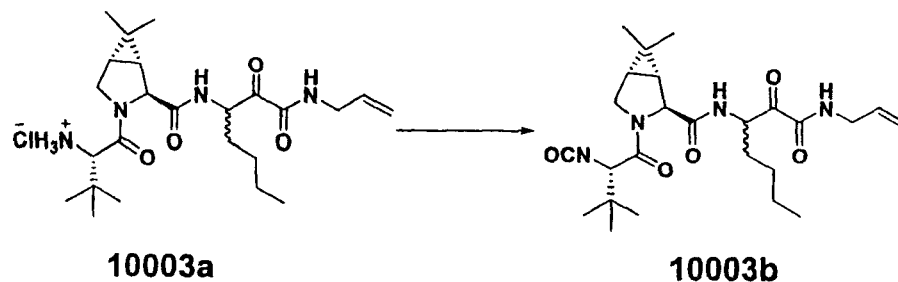
在冰温度下, 向二氯甲烷(10 ml)中的铵盐**10001d** (80 mg, 0.293 mmol, 1当量)中添加DIPEA (6当量)。于N₂气压下添加异氰酸酯**10002b** (1当量, 14.6 ml, 0.02M溶液), 并在冰温度下搅拌30分钟, 及室温下搅拌90分钟。以柠檬酸使反应猝灭, 并以EtOAc萃取, 及用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 及蒸发溶剂。将粗产物使用硅胶快速层析纯化(10-40%丙酮-己烷), 得到120 mg (57%) **10002**, 为无色固体。

MS (ESI), m/z, 相对强度 724 [(M+1) 100], 461(45), 403 (80)。

实施例3: 式10003化合物的合成

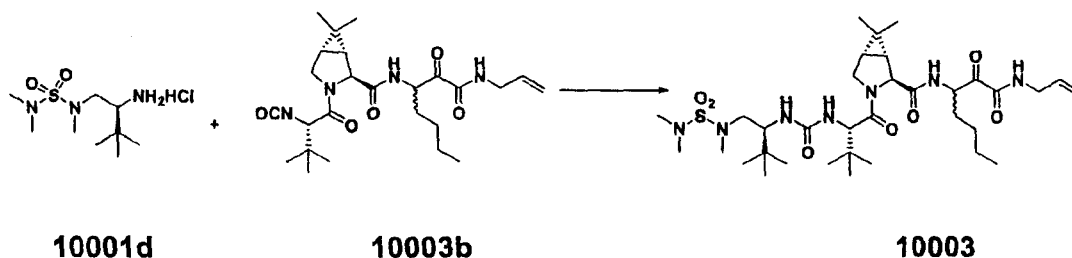


步骤A:



向DCM (15 ml)中的按前述制备的胺盐酸盐**10003a** (500 mg, 1.03 mmol, 1当量)中加入15 ml饱和NaHCO₃。于冰温度下激烈搅拌5分钟。停止搅拌, 并将光气(1.11 ml, 2当量, 在甲苯中的20%)注入下层中, 且立即恢复激烈搅拌。不时检查TLC, 并于2小时后, 其显示起始原料完全消耗, 然后分离各层。以DCM (3 ml)再一次洗涤水层, 并以硫酸钠干燥。过滤, 并于高真空下蒸发至一半体积, 接着以N₂涤气15分钟。通过以50 ml二氯甲烷稀释, 作为**10003b**储备溶液(0.02M)使用。

步骤B:



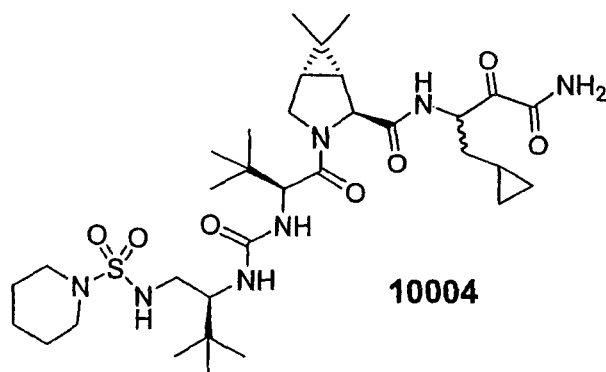
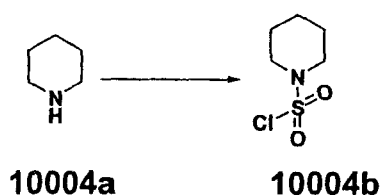
10

15

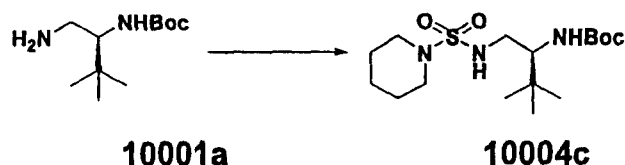
在冰温度下, 向铵盐**10001d** (20 mg, 0.073 mmol, 1当量)在DCM (5 ml)中的溶液中添加DIPEA (6当量)。于N₂气压下, 添加异氰酸酯**10003b** (1当量, 0.073 mmol, 3.66 ml, 0.02M溶液), 并在冰温度下搅拌30分钟, 及室温下搅拌90分钟。以柠檬酸使反应猝灭, 并以EtOAc萃取, 及用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。使粗产物通过快速硅胶柱纯化(10-40%丙酮-己烷), 得到28 mg, 55%的**10003**。

MS (ESI), m/z, 相对强度724 [(M+1) 100], 461(45), 403 (80)。

实施例4: 式10004化合物的合成

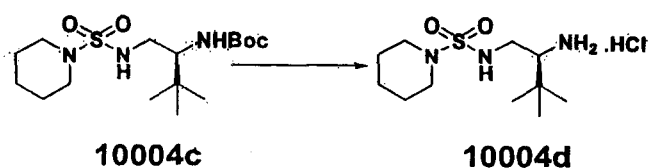
**步骤A:**

5 在-78℃下，向20 ml乙醚中的0.95 ml (11.7 mmol)磺酰氯中逐滴添加2.3 ml (23.4 mmol)哌啶。将反应物于室温下搅拌3小时。通过过滤移除不溶性固体，并以1N HCl、饱和NaHCO₃及盐水洗涤滤液。使有机层经MgSO₄干燥，过滤，并使滤液浓缩至干，获得1.00 g **10004b**。产率46%。

步骤B:

10 在室温下，向10 ml CH₂Cl₂中的0.350 g (1.62 mmol) **10001a**内，逐滴添加0.23 ml (1.62 mmol) Et₃N，然后加入5 ml CH₂Cl₂中的0.446 g (2.42 mmol) **10004b**。将反应混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物以EtOAc稀释，以NH₄Cl溶液及盐水洗涤。使有机层经MgSO₄干燥，
15 过滤，在真空中浓缩，并通过硅胶层析，以己烷中的6→24% EtOAc纯化，得到0.353 g产物。产率60%。

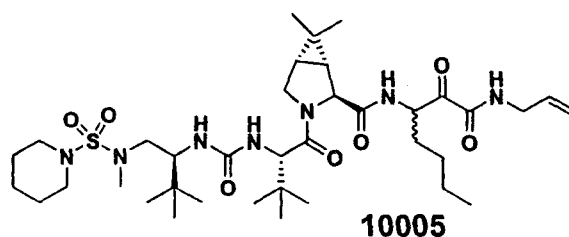
步骤C:



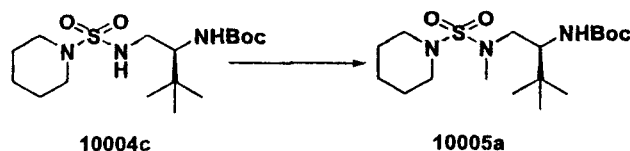
向烧瓶中的15 mg (0.041 mmol) **10004c**中加入2 ml (8 mmol) 4M HCl (在二氧六环中), 并在室温下搅拌50分钟。使反应混合物在真空中浓缩至干, 获得32 mg **2004d**。产率100%。

5 注: **10004d**转化成**10004**与制备实施例3式**10003**化合物合成中的步骤B相同。

实施例5: 式**10005**化合物的合成



步骤A:

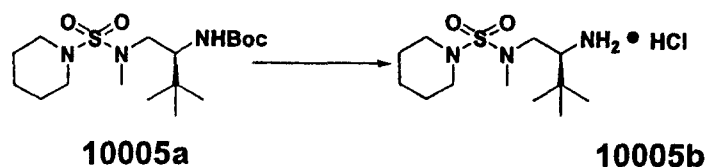


10

在0℃下, 向0.275 g (0.76 mmol) **10004c**在DMF中的溶液中添加0.369 g (1.13 mmol) Cs₂CO₃和0.085 ml (1.37 mmol) MeI。将反应物于室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 并以EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥, 于真空中浓缩, 并使残留物通过层析纯化(SiO₂, 己烷中的8~32% EtOAc), 得到0.256 g产物**10005a**。产率89%。

15

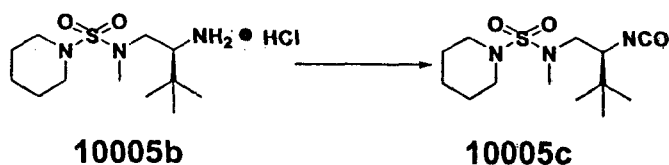
步骤B:



向在烧瓶中的0.291 g (0.77 mmol) **10005a**溶液中加入3 ml (12 mmol) 4M HCl (在二氧六环中), 并在室温下搅拌50分钟。经TLC显

示反应完成后,使反应混合物在真空中浓缩至干,得到0.241 g **10005b**。

步骤C:



5

在0℃下,向CH₂Cl₂中的0.241 g (0.77 mmol) **10005c**中添加0.81 ml (1.54 mmol)光气在甲苯中的1.9M溶液与10 ml饱和NaHCO₃水溶液。将反应混合物于室温下搅拌1.0小时。分离有机层,并干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩至一半体积。将其再以CH₂Cl₂稀释,得到0.07M溶液。

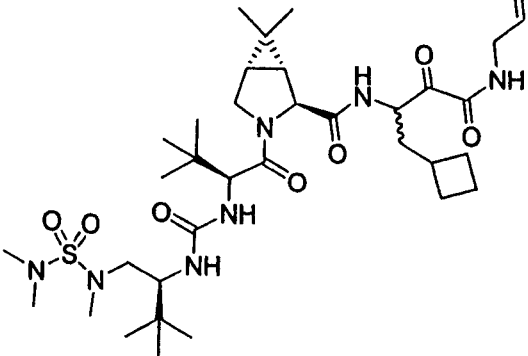
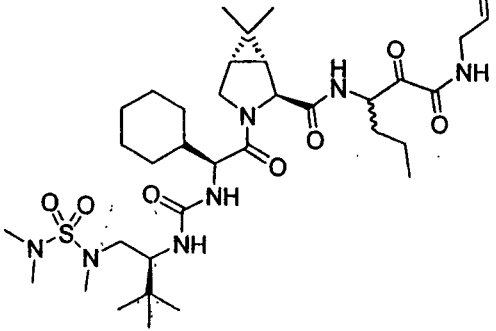
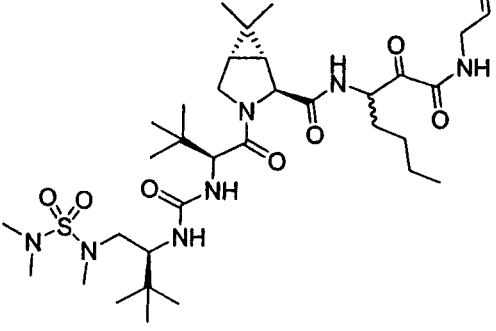
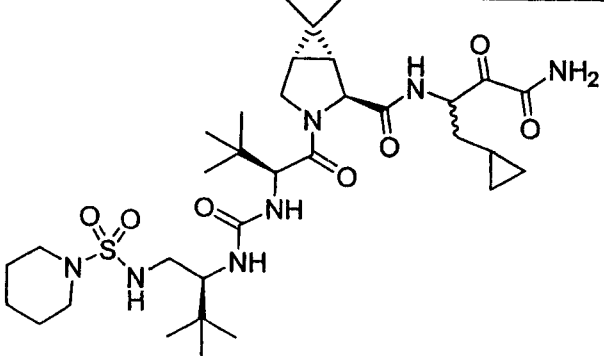
10

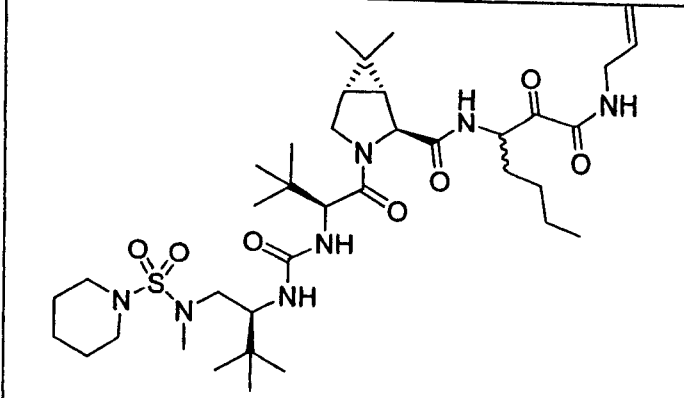
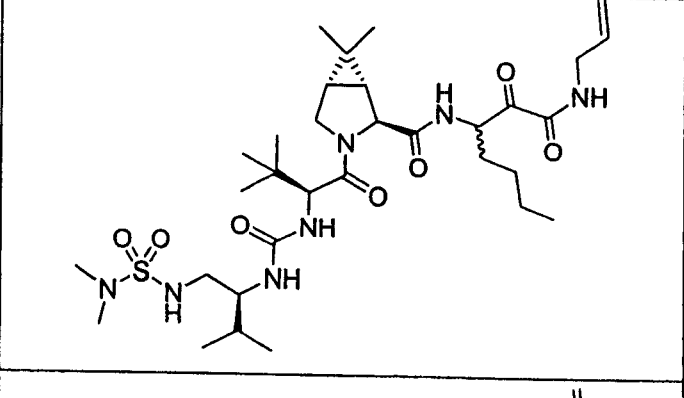
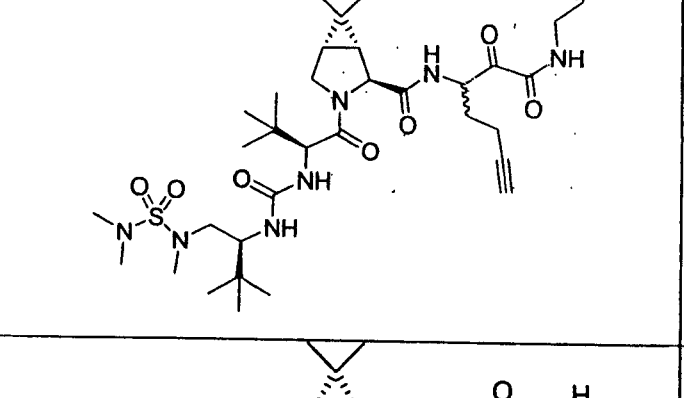
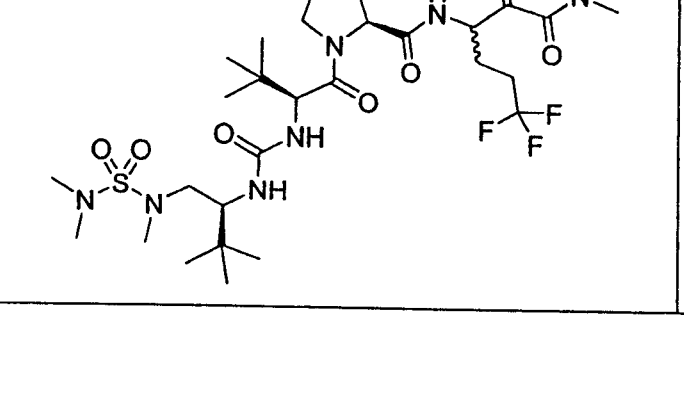
注: **10005c**转化成**10005**与制备实施例3化合物**10003**合成中的步骤B相同。

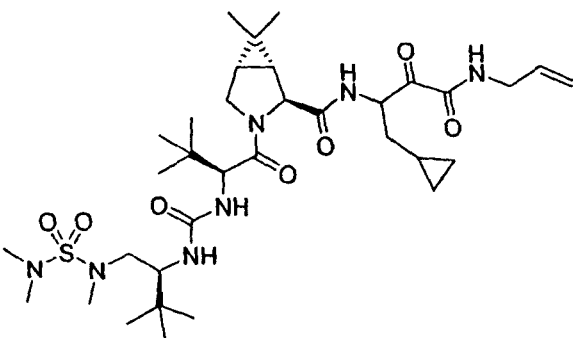
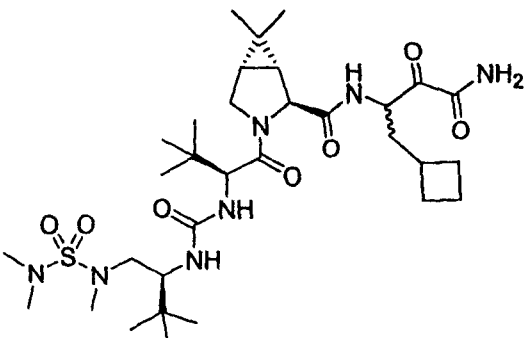
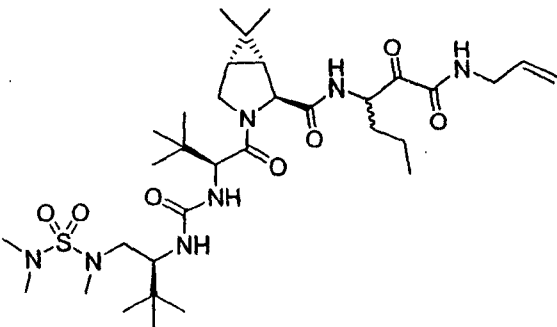
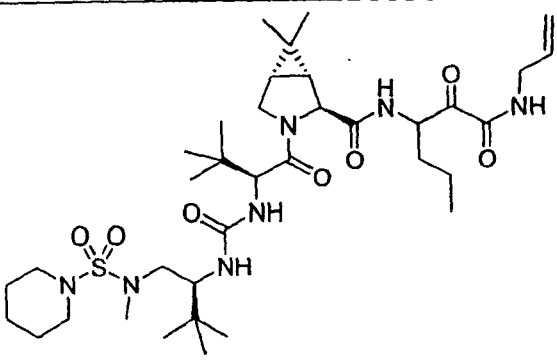
下表1中所示的化合物采用如实施例1-5中所示的类似反应合成。Ki*的范围表示: A ≤ 75 nM; 75 < B ≤ 250 nM; C > 250 nM。

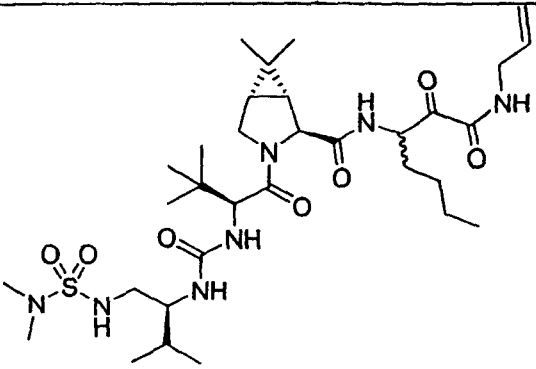
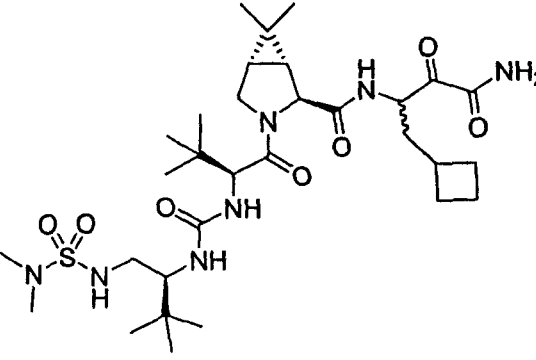
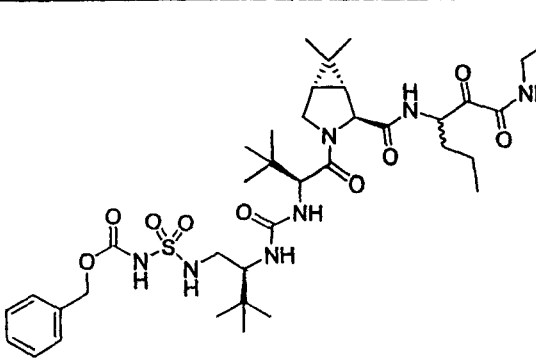
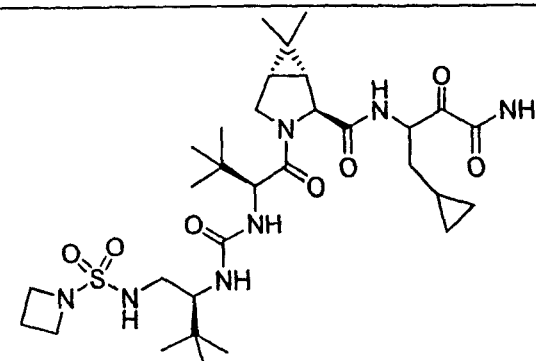
15

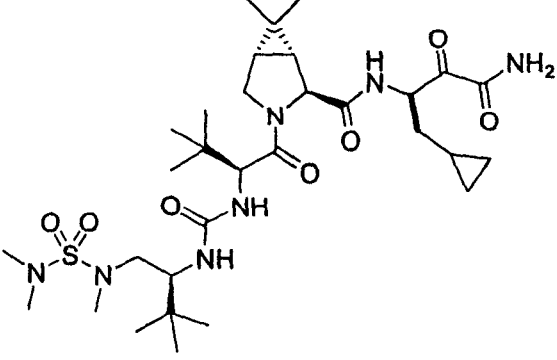
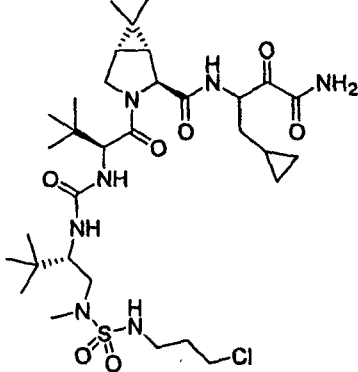
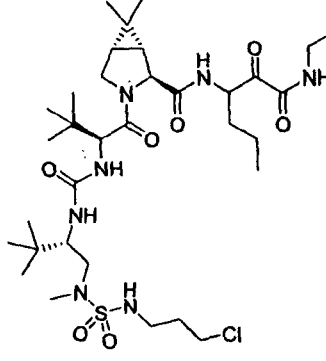
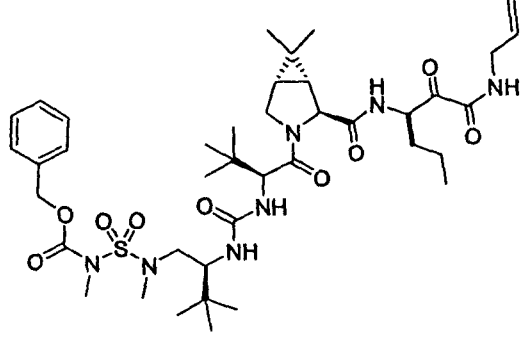
表 1

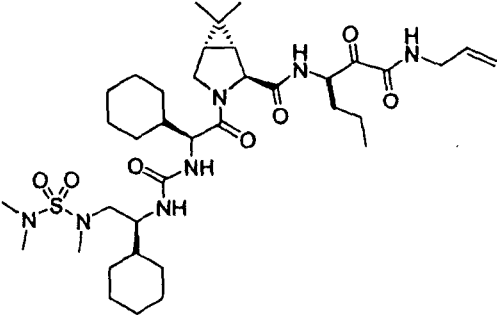
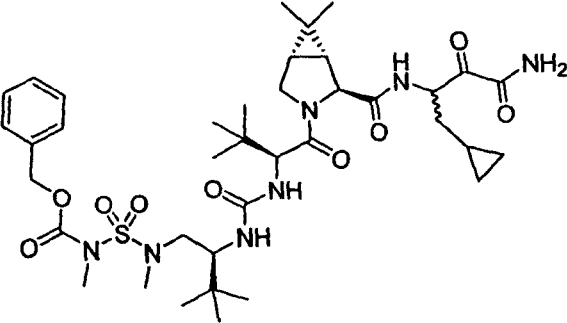
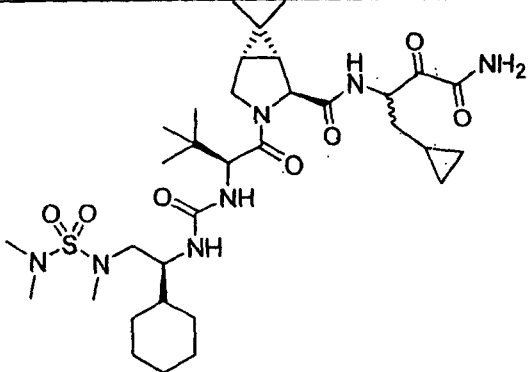
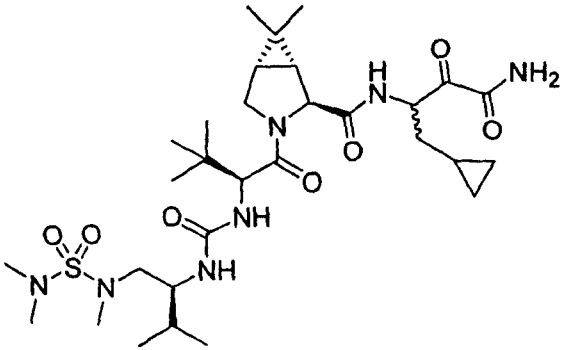
登记号	结构	K _i [*]
10001		A
10002		A
10003		A
10004		A

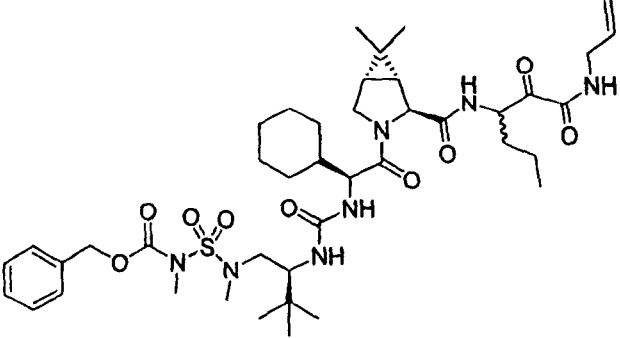
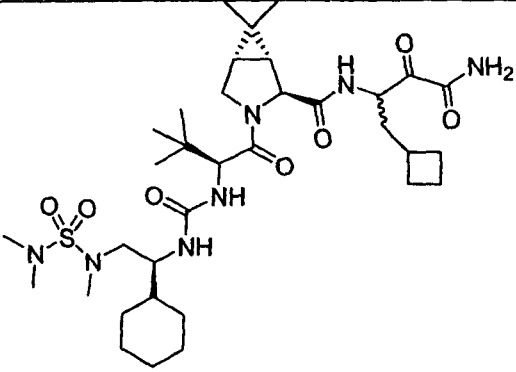
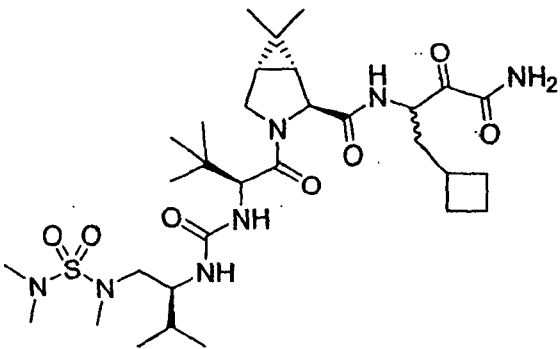
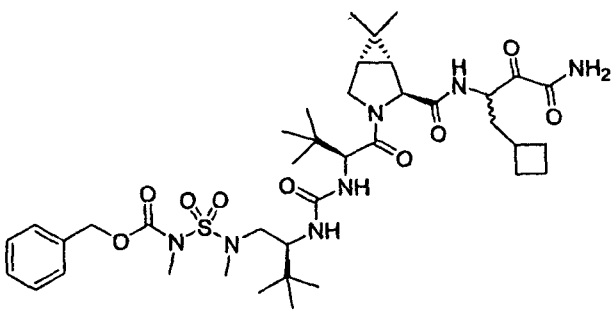
10005		A
10006		B
10007		A
10008		A

10013		A
10014		A
10015		A
10016		A

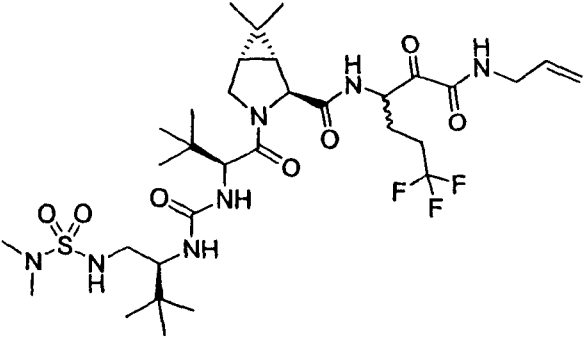
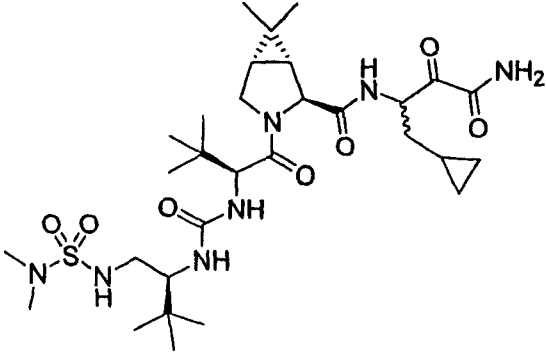
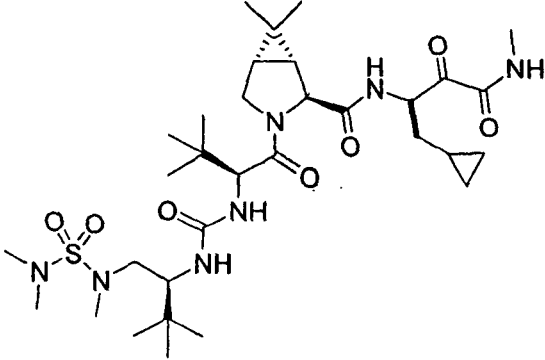
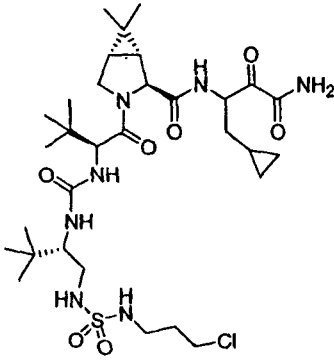
10017		A
10018		B
10019		A
10020		A

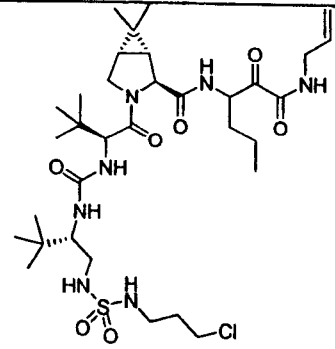
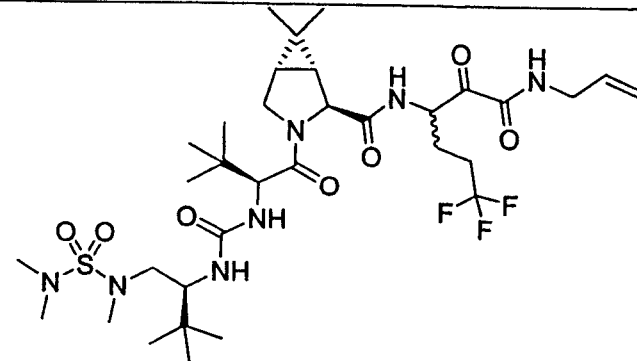
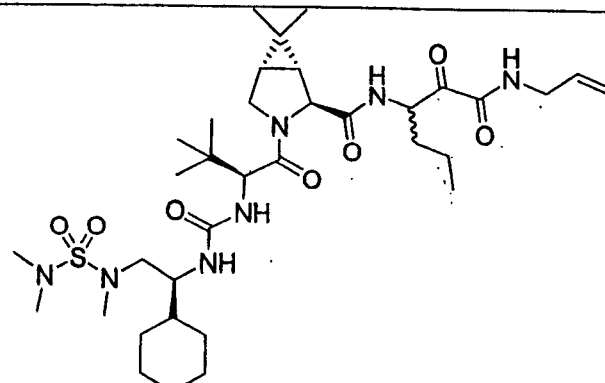
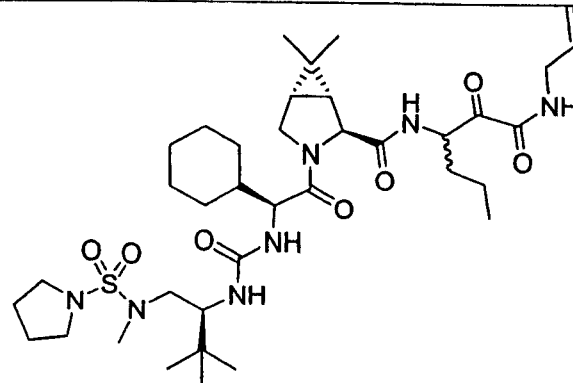
10021		A
10022		A
10023		A
10024		A

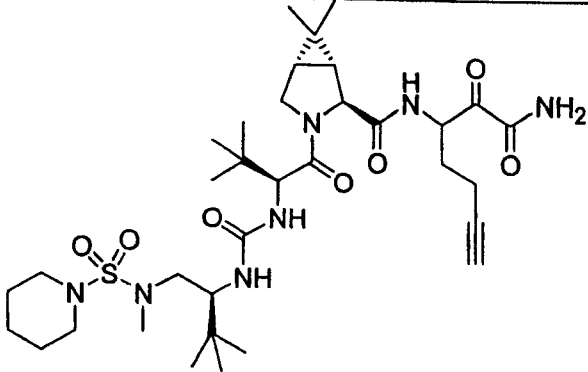
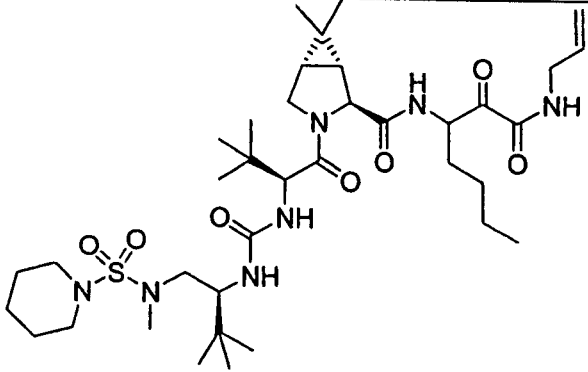
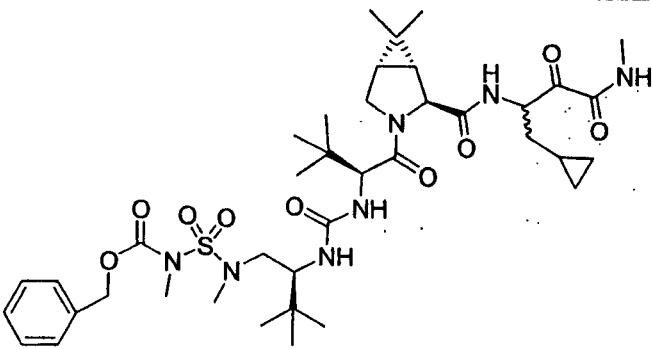
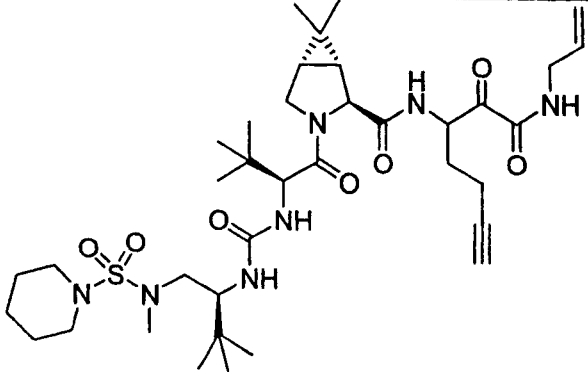
10025		A
10026		A
10027		A
10028		A

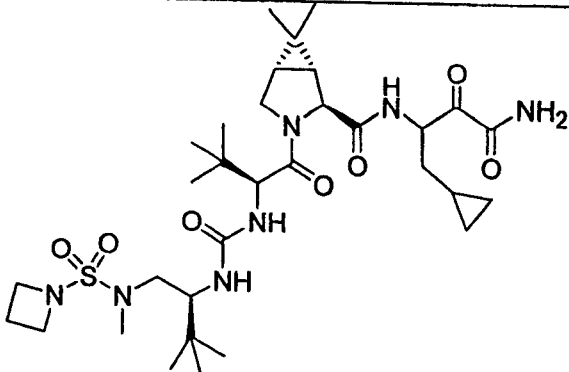
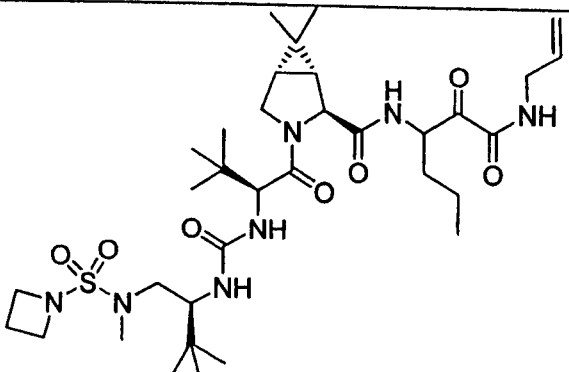
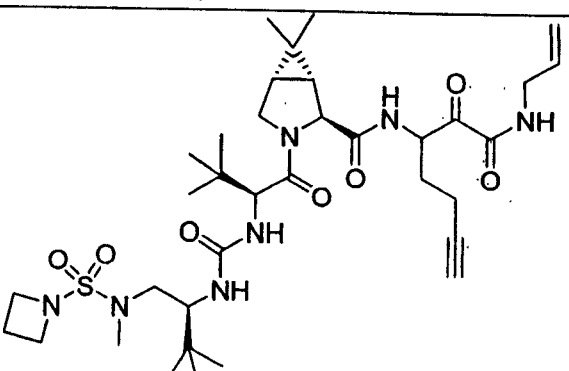
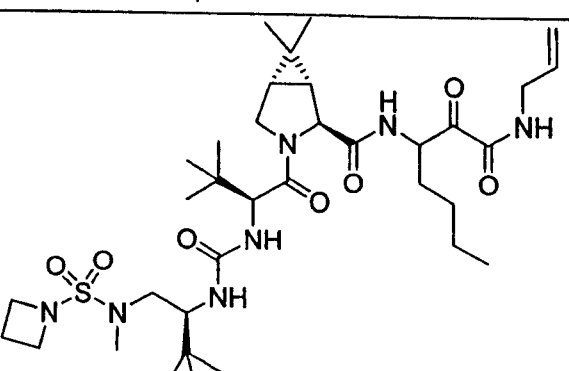
10229		A
10030		A
10031		A
10032		A

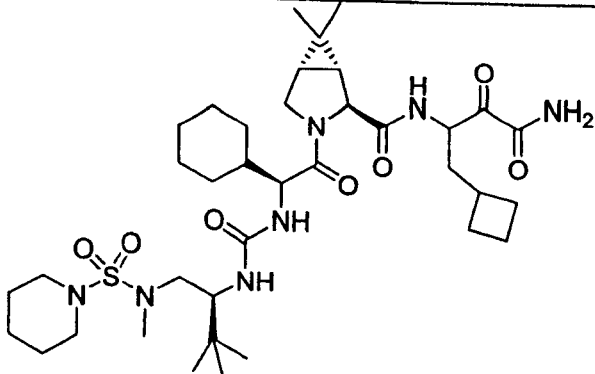
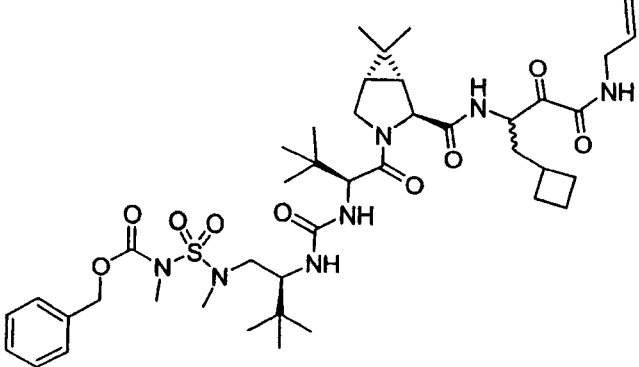
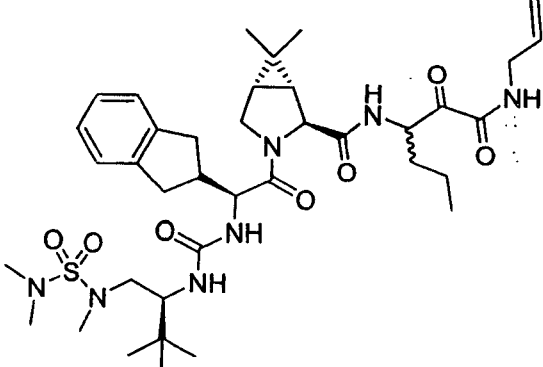
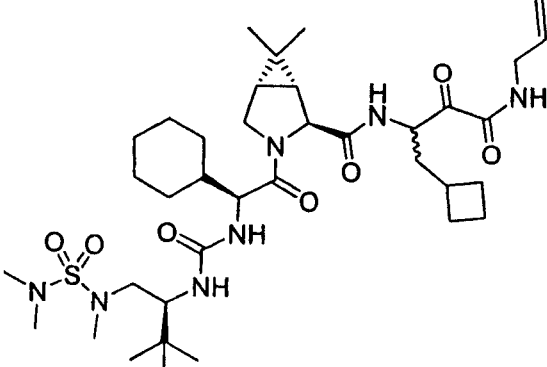
10033	<chem>CC(C)(C)C(=O)N(C1CCN(C1)C(=O)NC(=O)C(F)(F)F)C(=O)NC(=O)C=C</chem>	A
10034	<chem>CC(C)(C)C(=O)N(C1CCN(C1)C(=O)NC(=O)C2CC2)C(=O)NC(=O)N</chem>	A
10035	<chem>CC(C)(C)C(=O)N(C1CCN(C1)C(=O)NC(=O)C2CCCCC2)C(=O)NC(=O)N</chem>	B
10036	<chem>CC(C)(C)C(=O)N(C1CCN(C1)C(=O)NC(=O)CC)C(=O)NC(=O)C=C</chem>	A

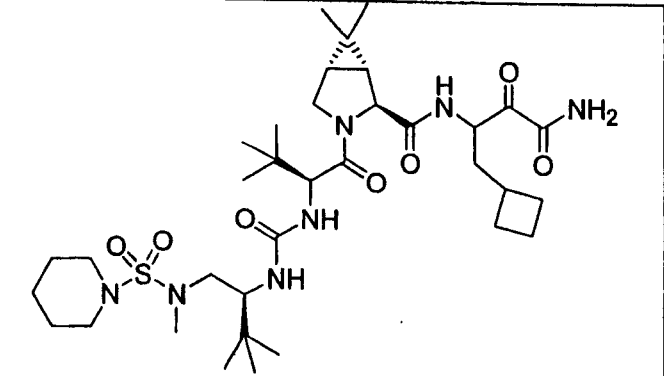
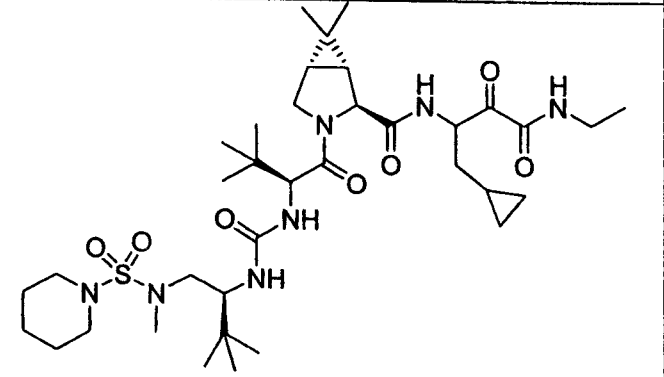
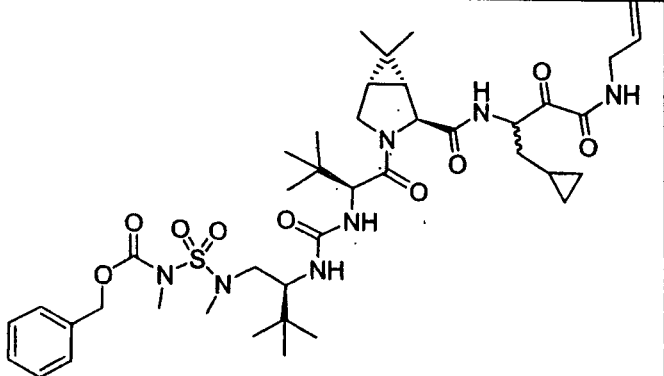
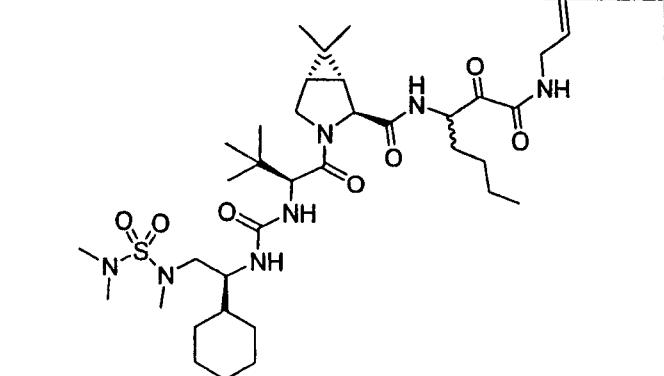
10037		A
10038		A
10039		A
10040		A

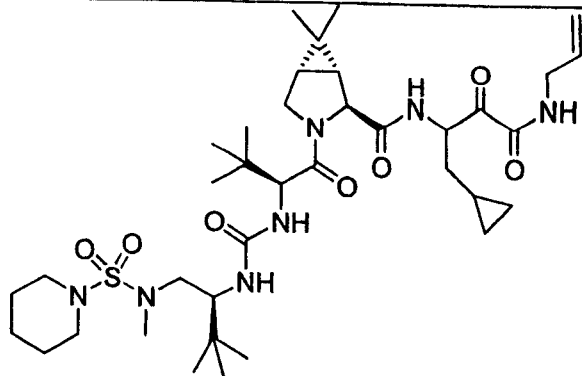
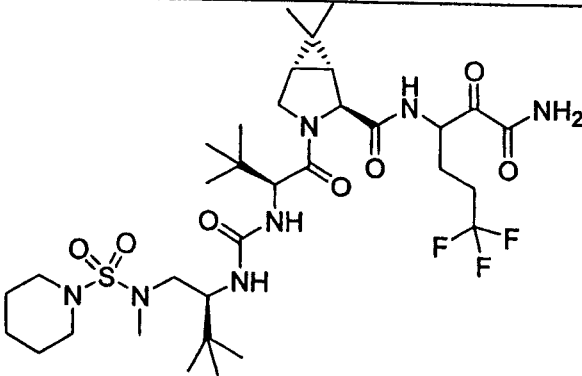
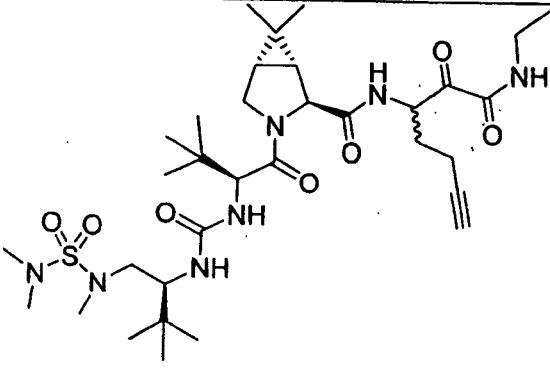
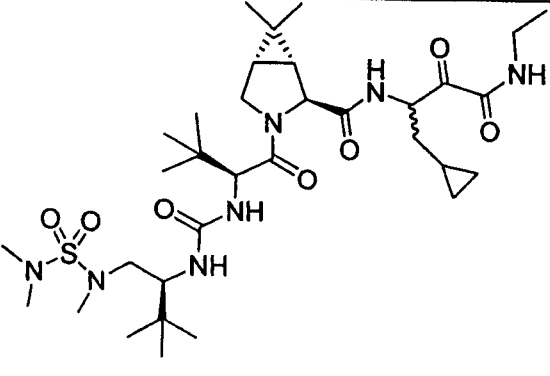
10041		A
10042		A
10043		A
10044		A

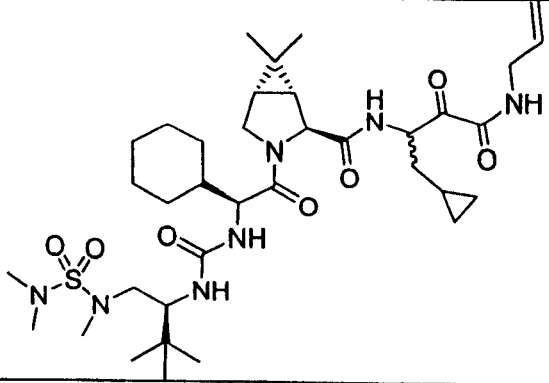
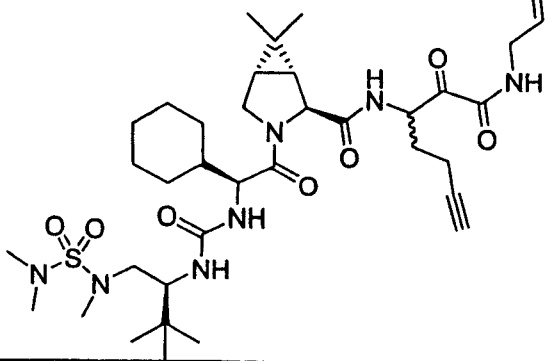
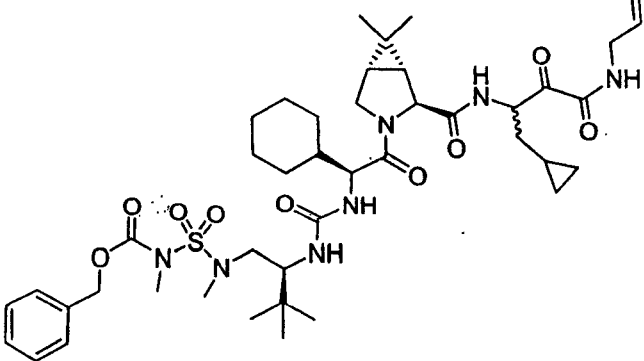
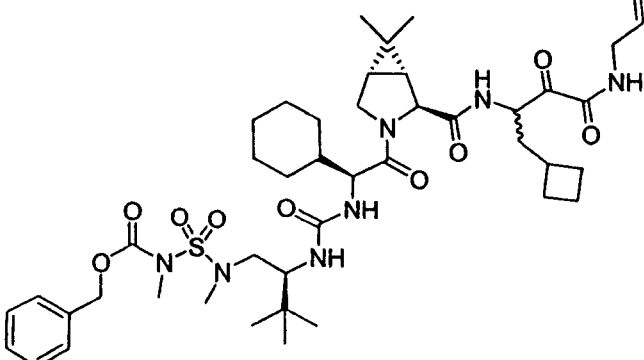
10045		A
10046		A
10047		A
10048		A

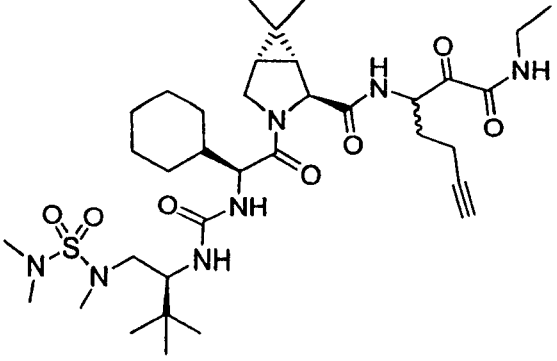
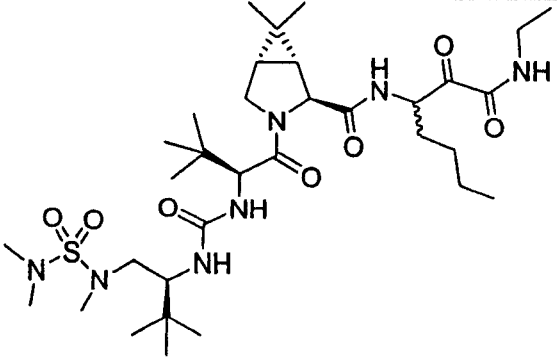
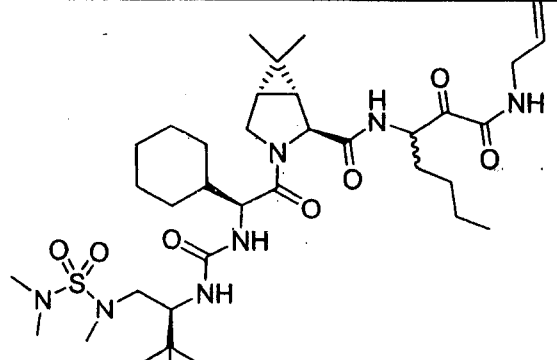
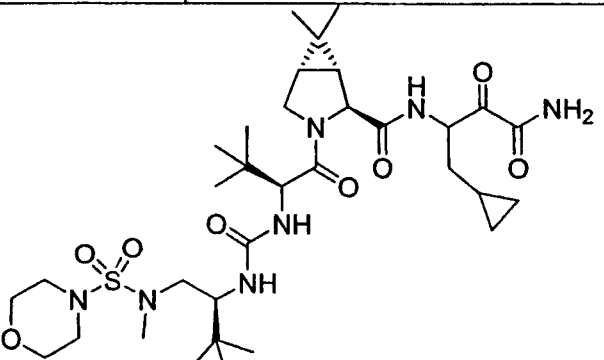
10049		A
10050		A
10051		A
10052		A

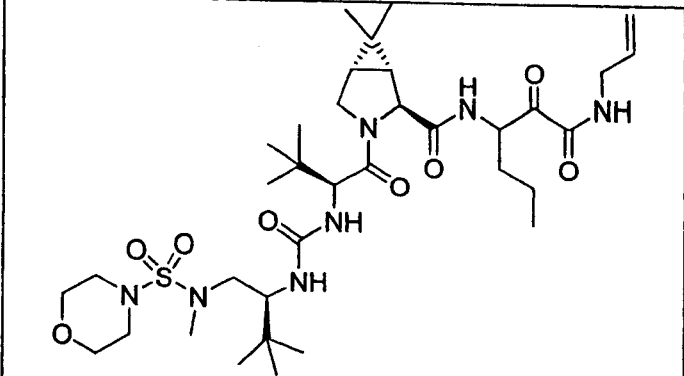
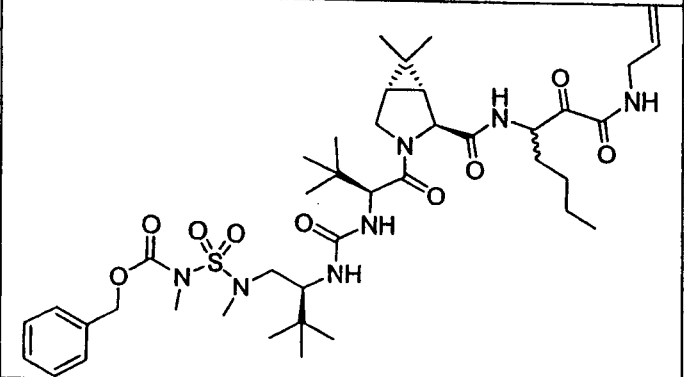
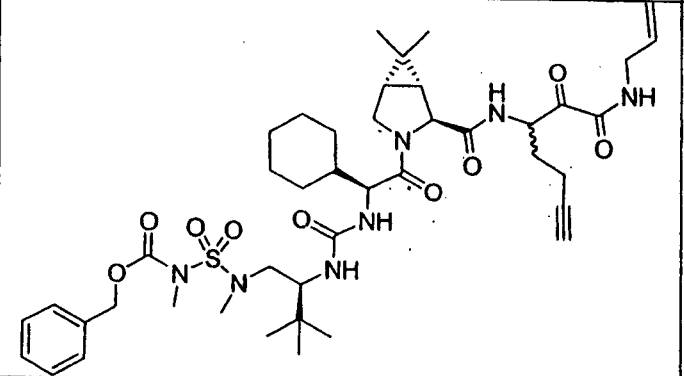
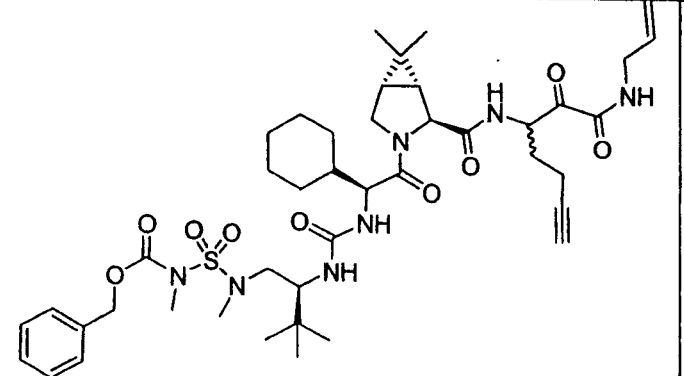
10053		A
10054		A
10055		A
10056		A

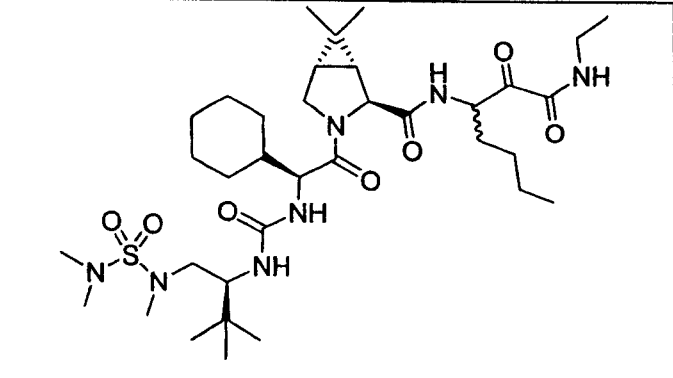
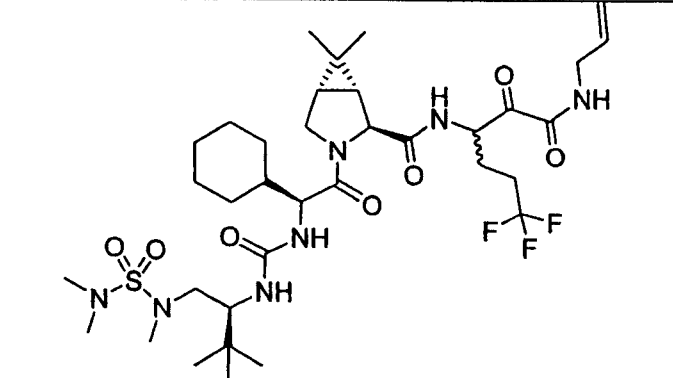
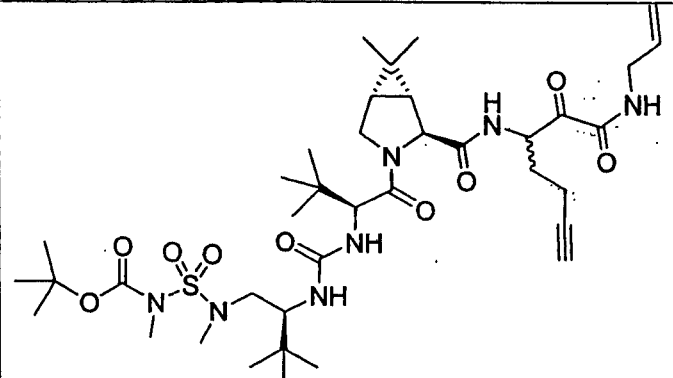
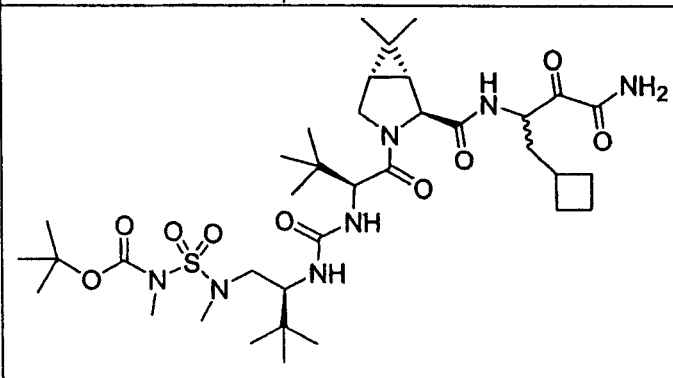
10061		A
10062		A
10063		A
10064		A

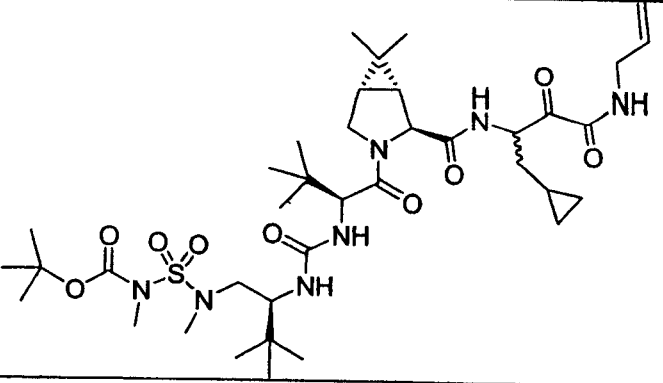
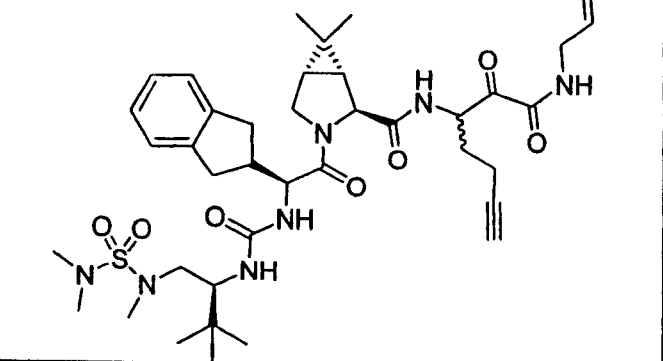
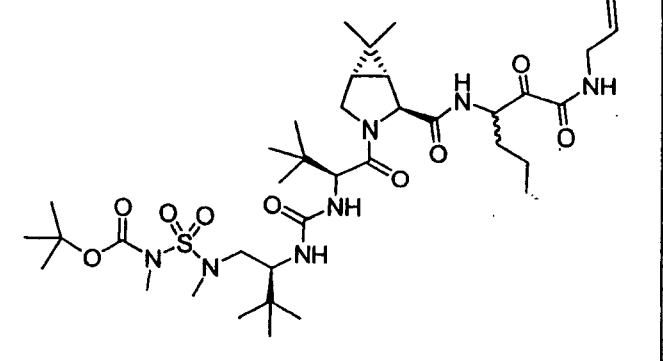
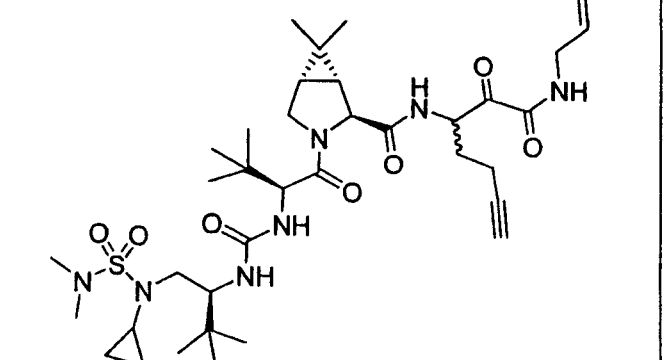
10069		A
10070		A
10071		A
10072		A

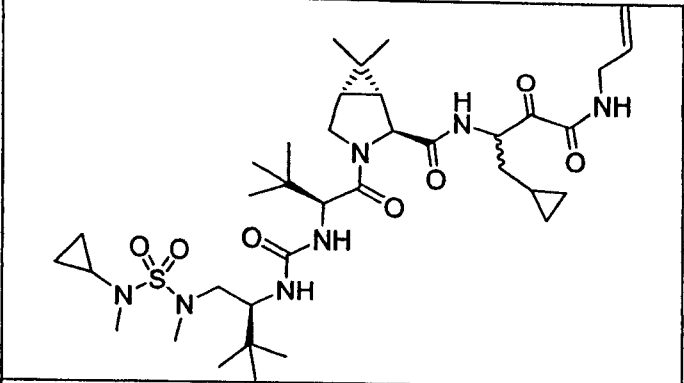
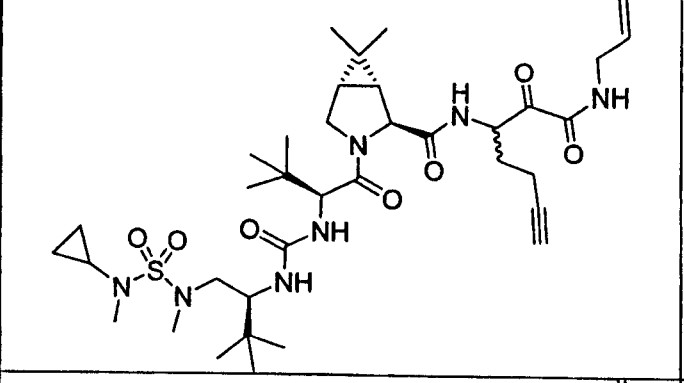
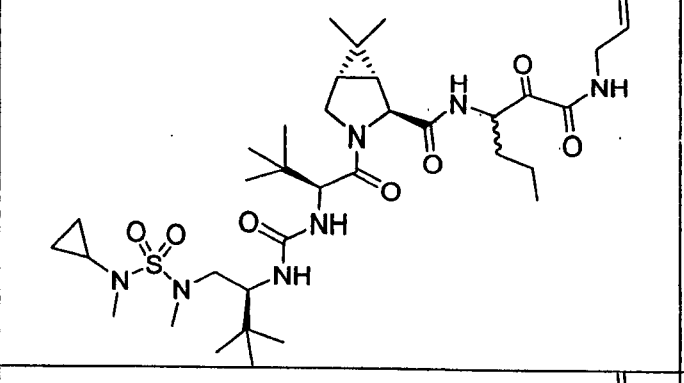
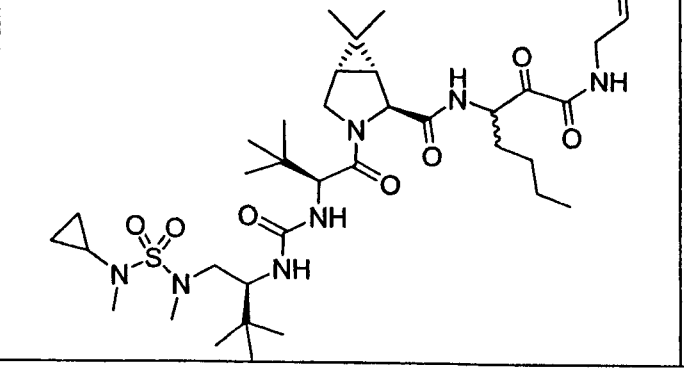
10073		A
10074		A
10075		A
10076		A

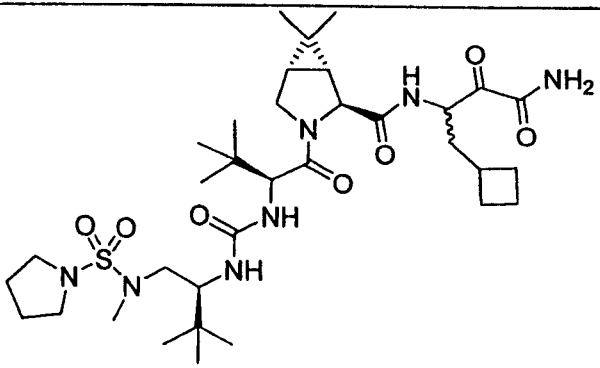
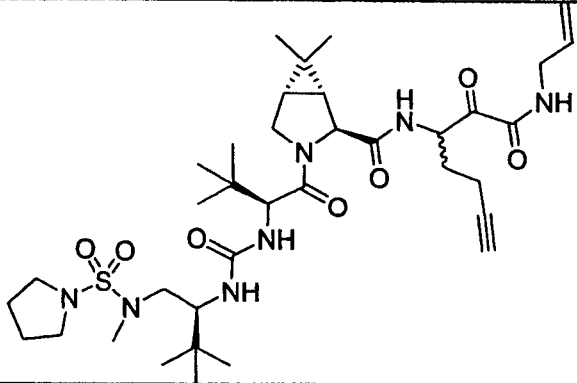
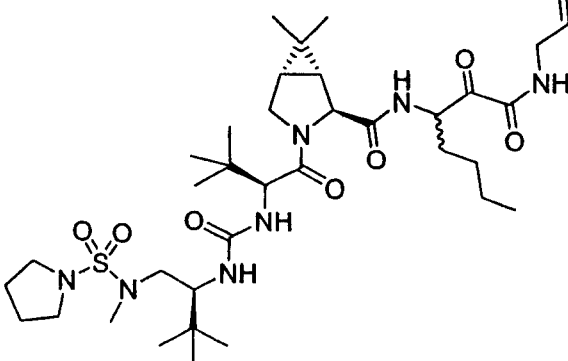
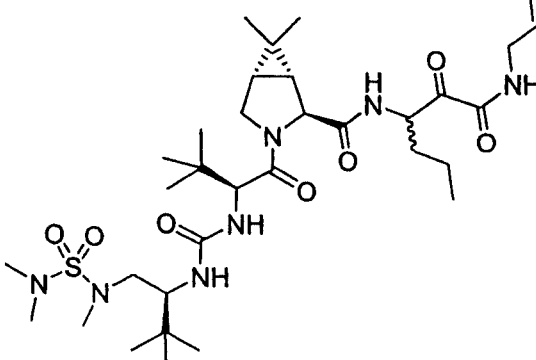
10077		A
10078		A
10079		A
10080		A

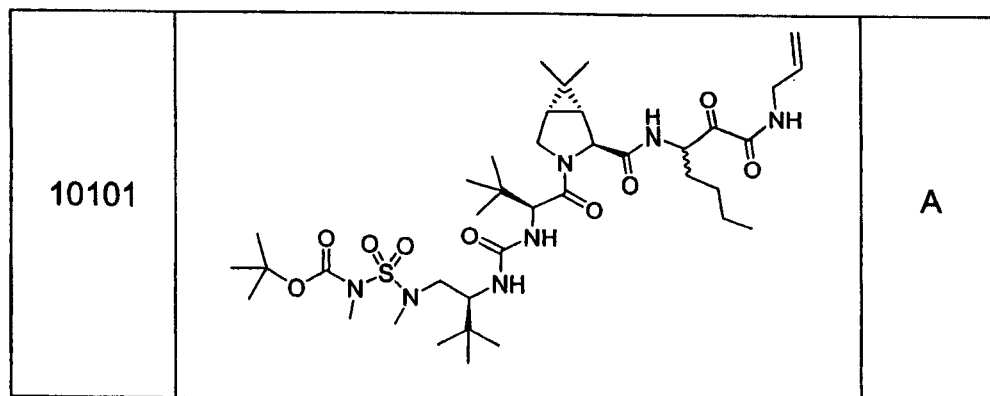
10081		A
10082		A
10083		A
10084		A

10085		A
10086		A
10087		A
10088		A

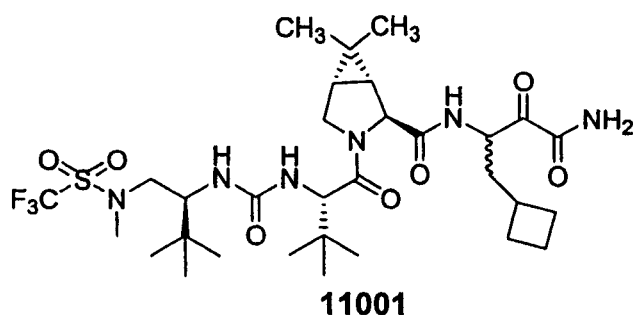
10089		A
10090		A
10091		A
10092		A

10093		A
10094		A
10095		A
10096		A

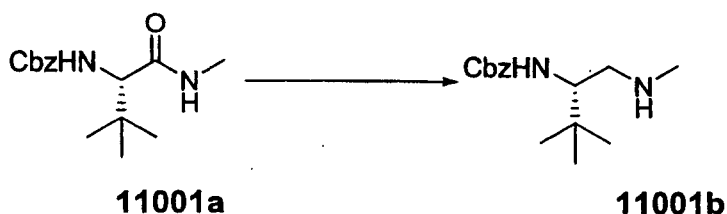
10097		A
10098		A
10099		A
10100		A



实施例6: 式11001化合物的合成



步骤A:

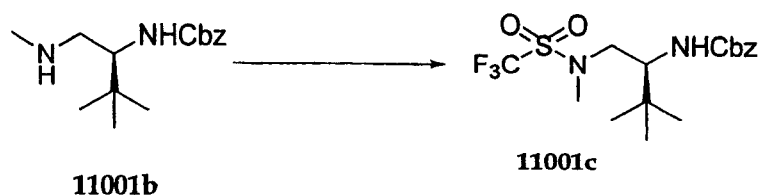


5

将酰胺**11001a** (通过得自商业来源: TCI-Japan的叔-丁基甘氨酸-N-甲基酰胺的Cbz保护作用获得)(18 g, 64.67 mmol)在甲苯(200 ml)中的溶液, 以 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (THF中的2M溶液, 65 ml, 130 mmol)处理, 并于80℃下加热3小时。使反应混合物冷却至室温, 并以NaOH水溶液(2M溶液)小心地处理, 并萃取到 CH_2Cl_2 (3x200 ml)中。将合并的有机层以饱和 NaHCO_3 水溶液(3x300 ml)、盐水(300 ml)萃取, 干燥(MgSO_4), 经层析纯化(SiO_2 , 含氨甲醇(7M)/ CH_2Cl_2 1:20), 得到**11001b**, 为无色油。

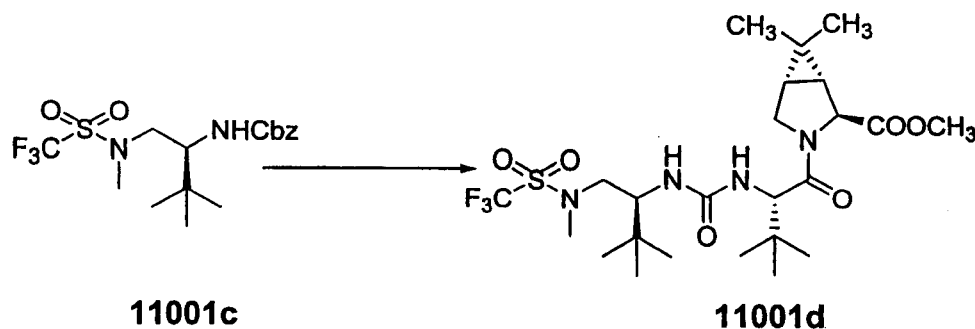
10

步骤B:



在0℃下,用NMM (511 mg, 5.10 mmol)与三氟甲磺酸酐(585 mg, 5.10 mmol)处理胺**11001b** (900 mg, 3.40 mmol)在CH₂Cl₂中的溶液,并于0℃下搅拌12小时。将反应混合物以CH₂Cl₂ (300 ml)稀释,并以过量HCl水溶液(1M, 500 ml)洗涤。使有机层干燥(MgSO₄),过滤,在真空中浓缩,经层析纯化(SiO₂, 己烷/EtOAc1:9-1:1),得到三氟甲磺酰胺**11001c**。

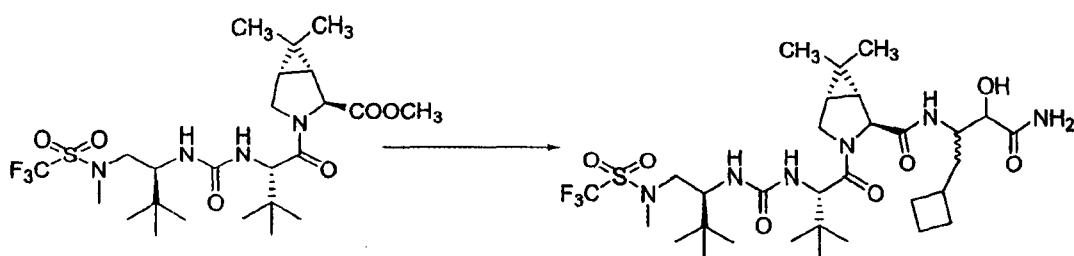
步骤C:



用氢氧化钡(200 mg, 10% wt/C)处理**11001c** (1.28 g, 3.22 mmol)在甲醇(30 ml)中的溶液,并于60 psi下氢化3小时。经过Celite®柱过滤反应混合物,并于真空中浓缩滤液。将残留物直接用于进一步反应而无需纯化。

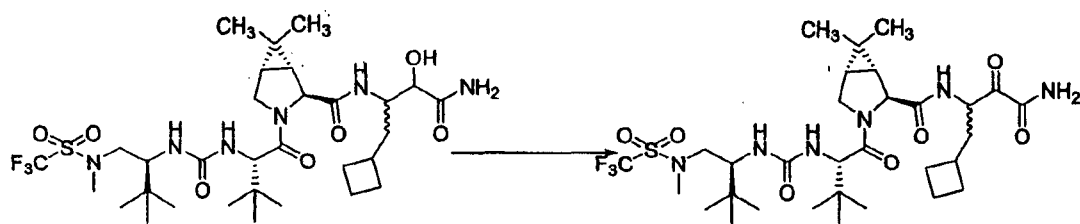
于0℃下,用氨基甲酸4-硝基苯酯**1.16** (409 mg, 0.915 mmol)、NMM (308 mg, 3.05 mmol)处理去保护的胺(200 mg, 0.763 mmol)在DMF(3 ml)、CH₂Cl₂ (3 ml)中的溶液,并在室温下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩,以CH₂Cl₂ (150 ml)稀释,并用HCl水溶液(1M, 2x125 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x125 ml)、盐水(100 ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,经层析纯化(SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 1:19),得到**11001d**。

步骤D:

**11001d****11001e**

将甲酯**11001d** (210 mg, 0.368 mmol)在无水THF (3 ml)中的溶液, 以H₂O (3 ml)、甲醇(3 ml)处理, 并以LiOH单水合物(41.9 mg, 1 mmol)处理, 并在室温下搅拌3小时。使反应混合物酸化至pH~2, 并萃取到CH₂Cl₂ (100 ml)中。将有机层以H₂O (100 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到酸, 将其原样用于下一反应。

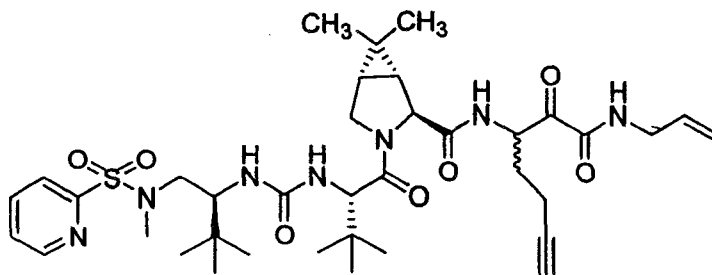
使酸(50 mg, 0.089 mmol)在无水CH₂Cl₂ (2 ml)与DMF(2 ml)中的溶液冷却至0℃, 并以胺**10.11**(20 mg, 0.116 mmol)、HATU (57.03 mg, 0.15 mmol)及NMM (40.4 mg, 0.40 mmol)处理。将反应物于0℃下搅拌36小时, 并在真空中浓缩。使残留物溶于CH₂Cl₂ (100 ml)中, 并用HCl水溶液(1M, 2x100 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x100 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到**11001e**, 将其用于下一步反应而无需进一步纯化。

步骤E:**11001e****11001**

用EDCI (134 mg, 0.703 mmol)与二氯乙酸(45.3 mg, 0.351 mmol, 30 μL)处理**11001e** (50 mg, 0.075 mmol)在甲苯(3 ml)与DMSO (3 ml)中的溶液, 并于室温下搅拌3小时。将反应混合物以CH₂Cl₂ (60 ml)稀

释,并以饱和 NaHCO_3 水溶液(30 ml)、 HCl 水溶液(1M, 30 ml)、盐水(30 ml)洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,在真空中浓缩,经层析纯化(SiO_2 , 丙酮/己烷20-50%线性梯度),得到**11001**。

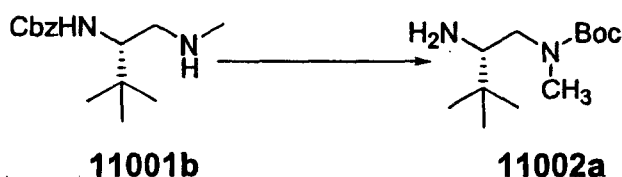
实施例7: 式11002化合物的合成



11002

5

步骤A:

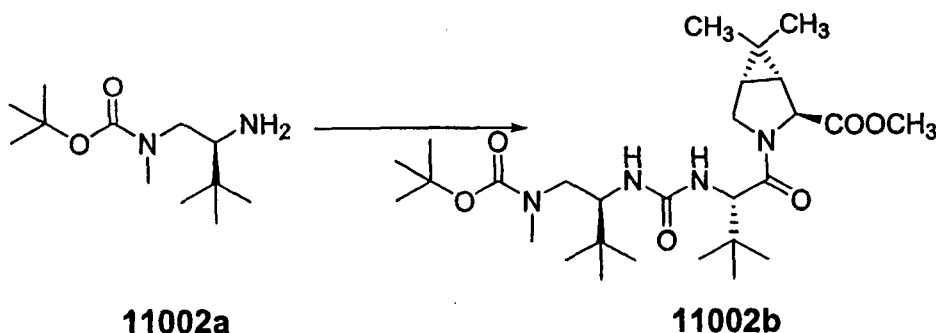


将胺**11001b** (4.0 g, 15.14 mmol)在CH₂Cl₂ (100 ml)中的溶液用二碳酸二-叔-丁酯(4.13 g, 18.91 mmol)处理, 并于室温下搅拌12小时。使反应混合物在真空中浓缩, 并经层析纯化(SiO₂, EtOAc/己烷1:5), 得到Boc保护的胺。

将Boc保护的化合物在甲醇中的溶液用氢氧化钡处理，并于60psi下氢化12小时。经过Celite®柱过滤反应混合物，并使滤液在真空中浓缩。将残留物**11002a**使用于后续步骤而无需进一步纯化。

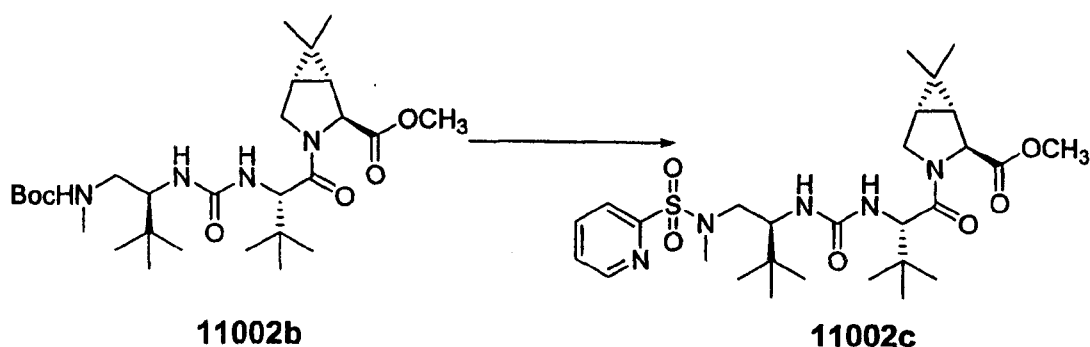
15

步骤B:



在0℃下,用氨基甲酸4-硝基苯酯**1.16** (260 mg, 0.58 mmol)、NMM (177 mg, 1.74 mmol)处理胺**11002a** (134 mg, 0.58 mmol)在乙腈(20 ml)中的溶液,并于室温下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩,以CH₂Cl₂ (250 ml)稀释,并用HCl水溶液(1M, 2x125 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x125 ml)、盐水(100 ml)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,经层析纯化(SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc 1:19),得到**11002b** (279 mg)。

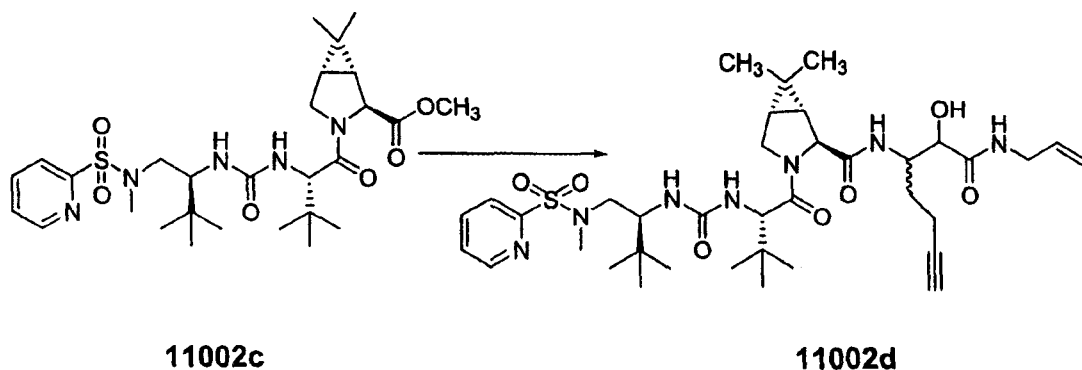
步骤C:



将**11002b** (279 mg, 0.52 mmol)在4M HCl二氧六环中的溶液于室温下搅拌2小时,并在真空中浓缩。将残留物原样用于进一步反应。

使铵盐(274 mg, 0.58 mmol)溶于CH₂Cl₂:DMF(1:1)中,并冷却至0℃。将反应混合物用4当量Et₃N (233 mg, 2.33 mmol)与2当量2-吡啶磺酰氯(248 mg, 1.2 mmol)处理,并于室温下搅拌过夜。以饱和NaHCO₃洗涤反应混合物,并将有机层以CH₂Cl₂萃取。使有机层经MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。使粗产物纯化,使用硅胶层析,使用Horizon HPFC系统(30%→90% EtOAc/己烷),得到240 mg **11002c**。

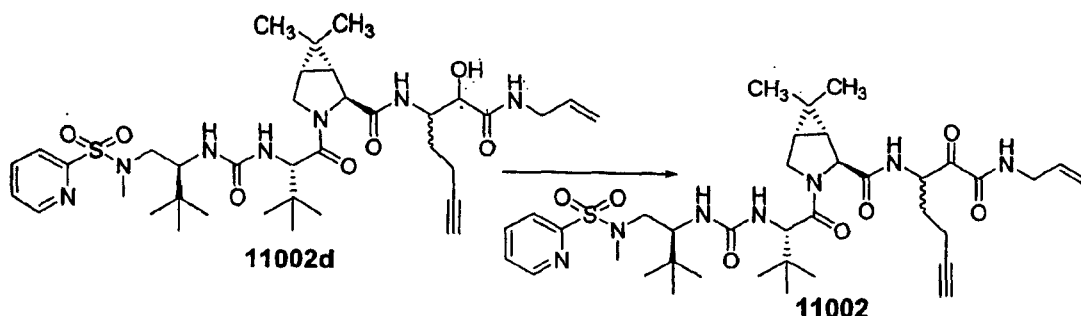
步骤D:



使**11002c** (240 mg, 0.41 mmol)溶于THF和H₂O (3:1)中, 并以2.5当量LiOH·H₂O处理。将反应混合物以MeOH处理, 直到溶液转变成均匀为止。将反应混合物于室温下搅拌大约3小时。将反应混合物以1M HCl水溶液处理, 并在真空中浓缩。将水层以CH₂Cl₂萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗品用于进一步偶合而无需任何纯化。

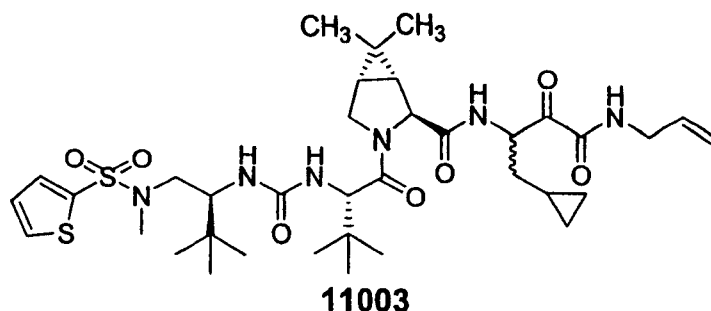
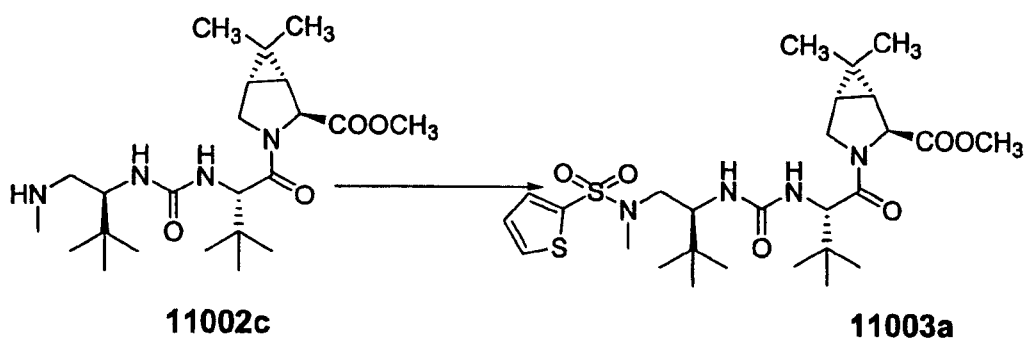
使酸(179 mg, 0.32 mmol)溶于1:1CH₂Cl₂/DMF中, 并冷却至0℃。将反应混合物以1.3当量去保护的**11.01** (11.01经以下述方式去保护, 使其(200 mg, 0.61 mmol)溶于10 ml TFA与3 ml Me₂S中, 并静置3小时。使反应混合物在真空中浓缩, 并原样用于进一步的偶合)(238 mg, 0.41 mmol)、3.5当量NMM (112 mg, 1.1 mmol)及1.5当量HATU (180 mg, 0.47 mmol)处理, 并在冰箱(~0℃)中储存过夜。使反应混合物于高真空下浓缩, 并以饱和NaHCO₃处理残留物。将水层以CH₂Cl₂萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。

步骤E:



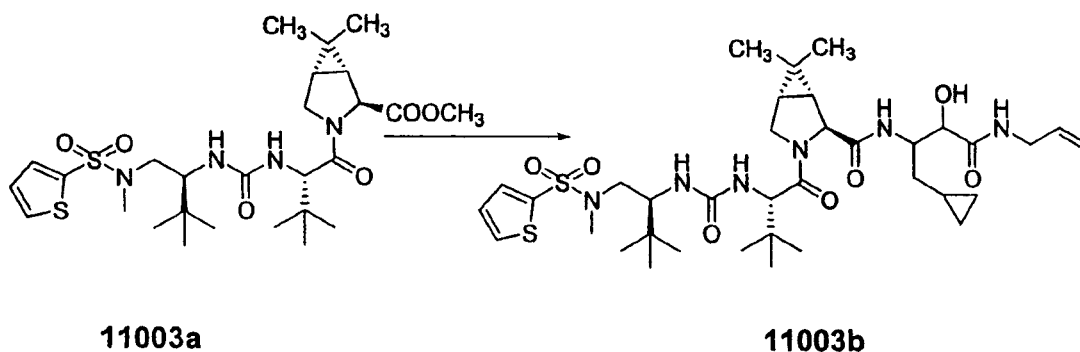
使**11002d** (313 mg, 0.42 mmol)溶于CH₂Cl₂中, 并以3当量Dess-Martin periodinane (535 mg, 1.3 mmol)处理。将反应混合物于室温下搅拌大约2小时。将反应混合物以2:1的1M NaHSO₃/饱和NaHCO₃稀释, 并以CH₂Cl₂萃取水层。将有机层以1M NaHSO₃和饱和NaHCO₃洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使粗产物使用硅胶层析, 以Horizon HPFC系统纯化(20%→60%丙酮/己烷), 得到**11002**。

实施例8: 式11003化合物的合成

**步骤A:**

使铵盐**11002c** (880 mg, 1.86 mmol)在无水二氯甲烷中的溶液冷却至0℃,并以三乙胺(0.5 ml, 3.71 mmol)和2-噻吩磺酰氯(678 mg, 3.71 mmol)处理,并在0℃下搅拌48小时。使反应混合物溶于二氯甲烷中,并用HCl水溶液(1M溶液)及盐水洗涤有机层。使合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,在真空中浓缩,经层析纯化(SiO₂, 丙酮/己烷1:4),得到978 mg **11003a**,为无色固体。

10

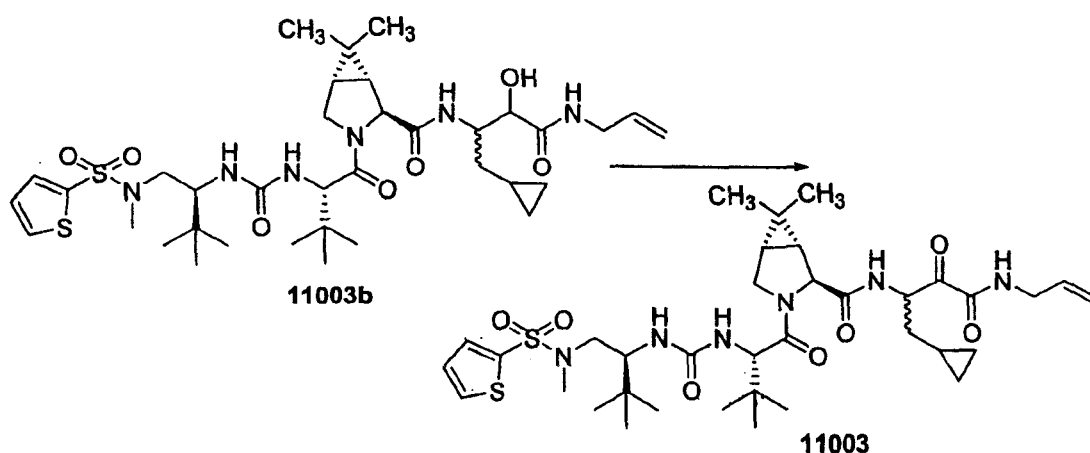
步骤C:

用LiOH·H₂O处理**11003a** (1.2 g, 2.22 mmol)在THF/H₂O中的溶液,并于室温下搅拌3小时。以1M HCl水溶液使反应混合物酸化,并以CH₂Cl₂萃取。使合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,在真空中浓缩,

并原样用于下一步骤中。

使酸(100 mg, 0.175 mmol)在无水CH₂Cl₂ (4 ml)与DMF (4 ml)中的溶液冷却至0℃, 并以胺**12.04** (100 mg, 0.263 mmol)、HATU (100 mg, 0.263 mmol)及NMM (70.4 mg, 0.704 mmol)处理。将反应物于0℃下搅拌14小时, 并在真空中浓缩。使残留物溶于CH₂Cl₂ (100 ml)中, 并用HCl水溶液(1M, 2x100 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x100 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 得到**11003b**, 将其使用于下一反应而无需进一步纯化。

步骤D:

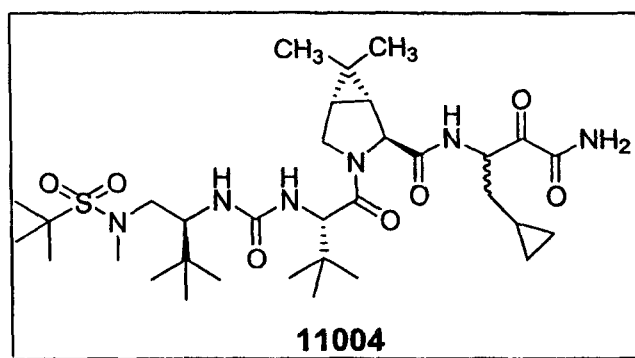
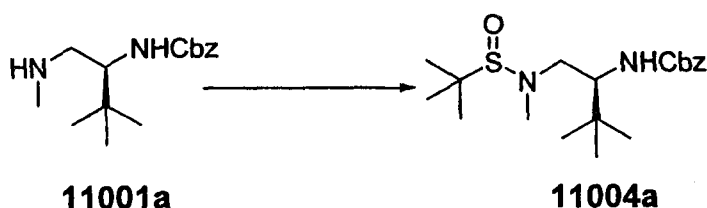


10

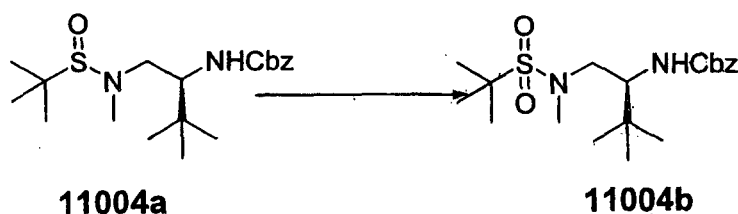
15

将醇**11003b** (100 mg, 0.133 mmol)在无水CH₂Cl₂ (4 ml)中的溶液用Dess-Martin试剂(Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277) (150 mg, 0.345 mmol)处理, 并于室温下搅拌2小时。将反应混合物以Na₂S₂O₃水溶液(5%, 30 ml)和饱和NaHCO₃水溶液(30 ml)稀释, 并于室温下搅拌15分钟。以CH₂Cl₂ (100 ml)萃取反应混合物, 并使合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 经层析纯化(SiO₂, 丙酮/己烷20%-55%线性梯度), 得到**11003**。

实施例9: 式11004化合物的合成

**步骤A:**

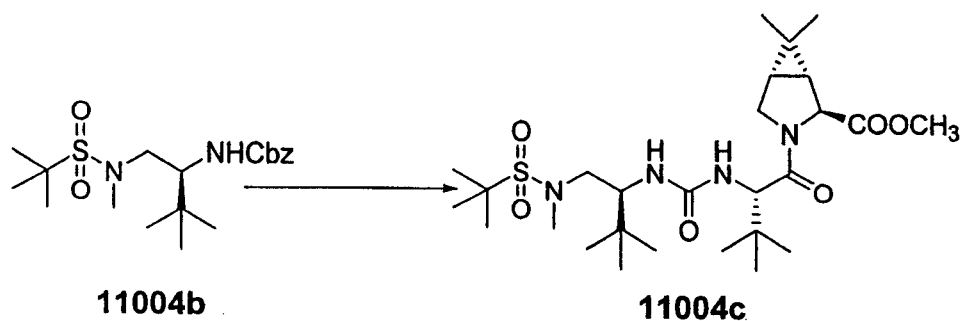
使胺**11001a** (150 mg, 0.567 mmol)在CH₂Cl₂ (5 ml)中的溶液冷却至0℃, 并以NMM (100 mg, 100 ml)处理。将反应物以叔-丁基次磺基氯(Sun, P; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8604) (0.5 ml, 在CH₂Cl₂中的1.3M溶液)处理, 并于室温下搅拌过夜。将反应混合物用HCl水溶液(1M, 30 ml)稀释, 并以CH₂Cl₂ (3x30 ml)萃取。将合并的有机层以盐水(30 ml)萃取, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 经层析纯化(SiO₂, 丙酮/己烷), 得到**11004a**。

步骤B:

用MCPBA (2.34 g, 8.145 mmol, 60%)处理亚磺酰胺**11004a** (2.00 g, 5.43 mmol)在CH₂Cl₂ (60 ml)中的溶液, 并于室温下搅拌1小时。将反应混合物以Na₂S₂O₃水溶液(10%, 50 ml)和NaHCO₃水溶液(饱和, 100 ml)稀释, 并于室温下搅拌30分钟。以CH₂Cl₂ (150 ml)萃取反应混合物, 并将合并的有机层以水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 在真空中

浓缩，经层析纯化(SiO_2 , EtOAc/己烷1:9→1:1)，得到**11004b**。

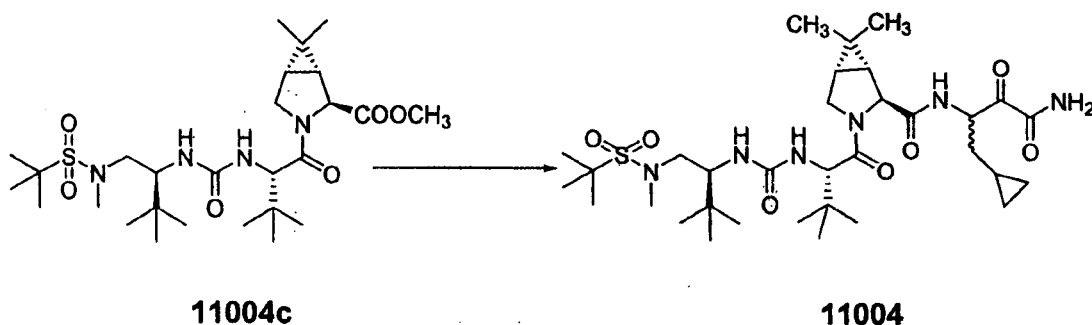
步骤C:



将Cbz保护的化合物**11004b** (1.5 g, 3.90 mmol)在甲醇(25 ml)中的溶液用氢氧化钡(10%载于碳上)处理，并于60 psi下氢化1小时。经过硅藻土柱过滤反应混合物，并在真空中浓缩。将其用于进一步反应而无需任何纯化。

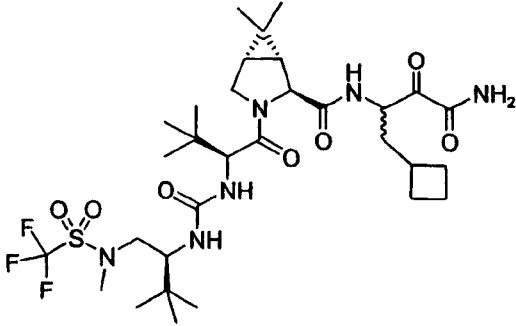
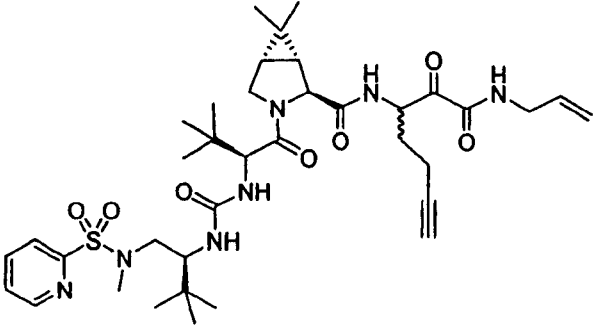
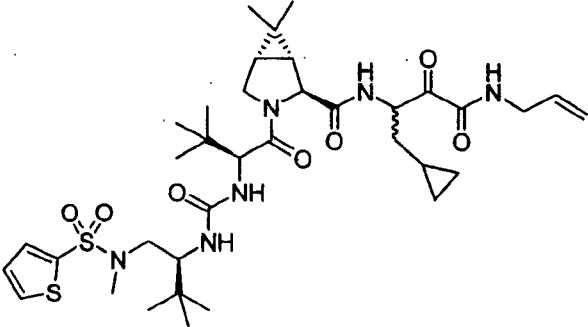
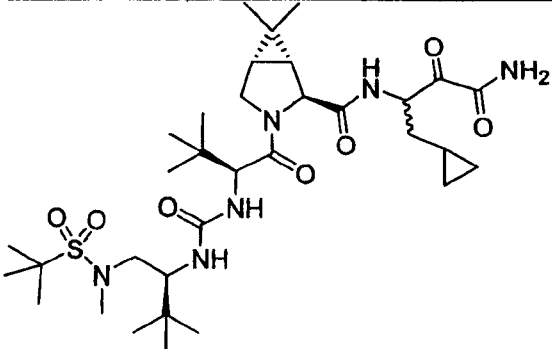
用氨基甲酸4-硝基苯酯**1.16** (1.879 g, 4.20 mmol)、NMM (1.062 g, 10.5 mmol)处理去保护的胺(1.00 g, 4.00 mmol)在乙腈(20 ml)中的溶液，并于室温下搅拌过夜。使反应混合物于真空中浓缩，以 CH_2Cl_2 (200 ml)稀释，并用HCl水溶液(1M, 2x125 ml)、饱和 NaHCO_3 水溶液(2x125 ml)、盐水(100 ml)洗涤，干燥(MgSO_4)，过滤，经层析纯化(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:19)，得到**11004c**。

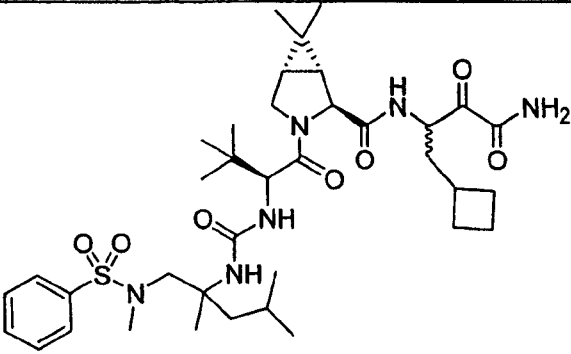
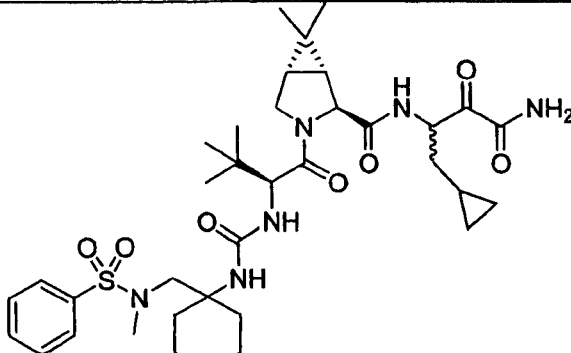
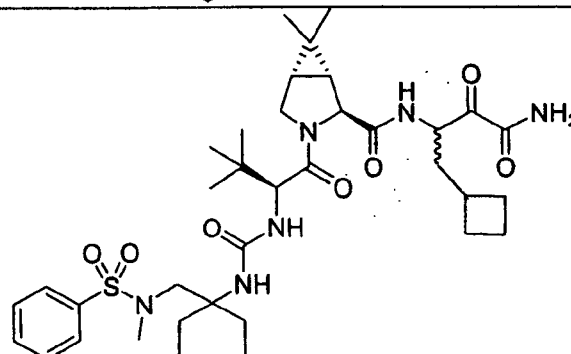
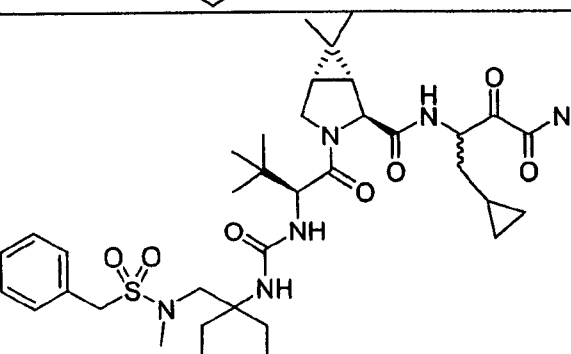
步骤D:

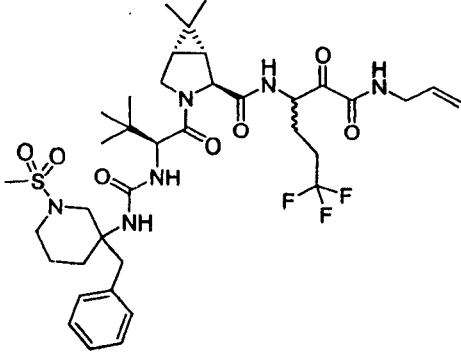
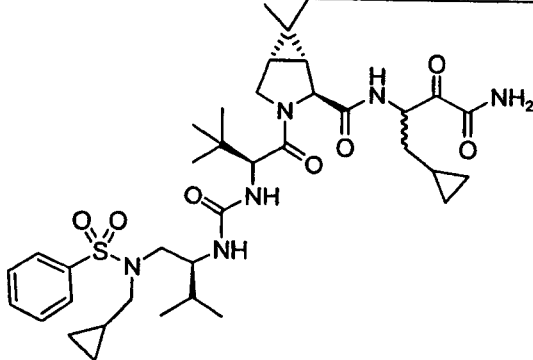
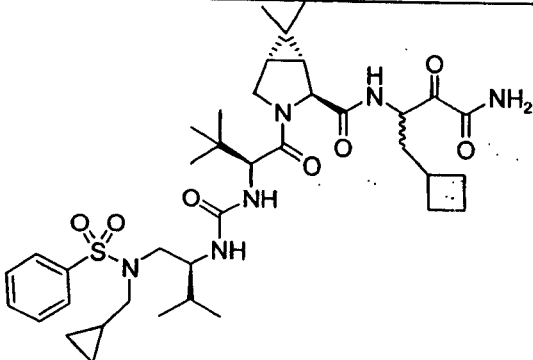
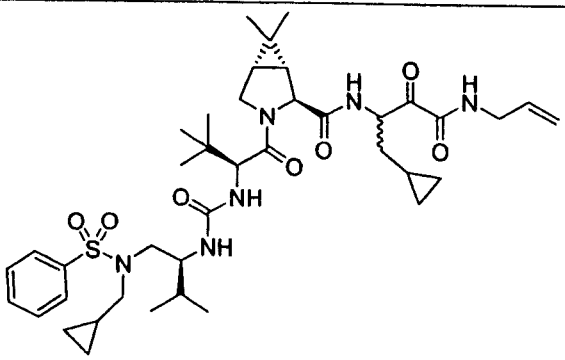


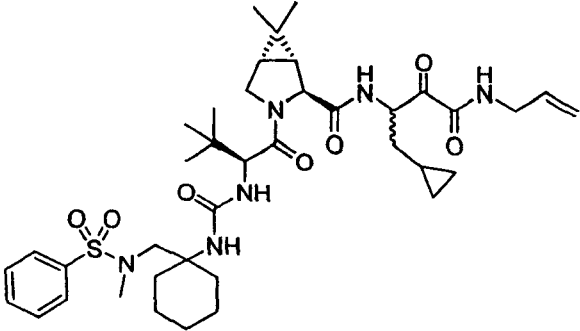
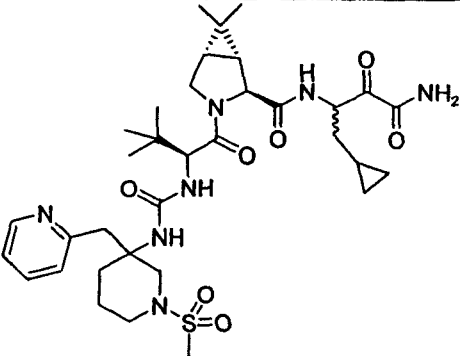
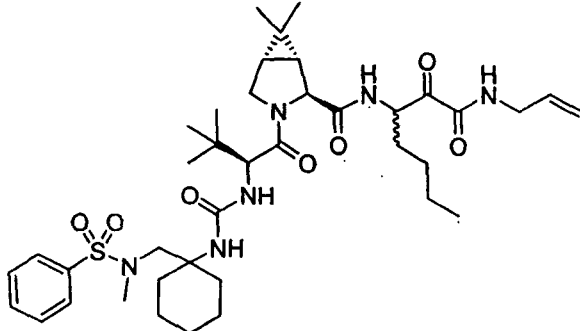
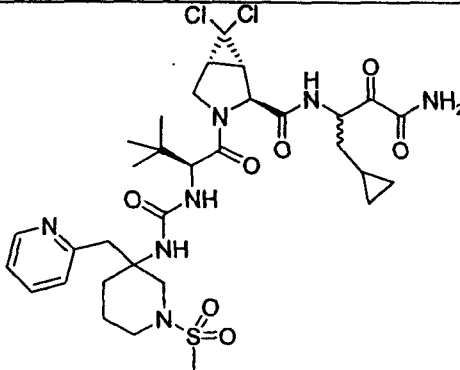
通过偶合至中间体**12.03**，接着进行与制备实施例-6 **11001**合成步骤D与步骤E中所述程序相同的Moffett氧化作用，使中间体**11004c**转化成**11004**。下表2中所示的化合物采用如上文实施例中所示的类似反应合成。 K_i^* 的范围表示 $A \leq 75 \text{ nM}$; $75 < B \leq 250 \text{ nM}$; $C > 250 \text{ nM}$ 。

表2

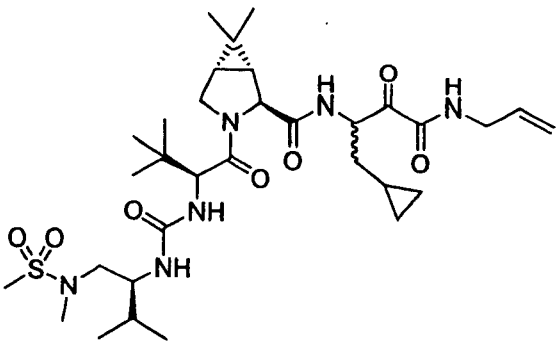
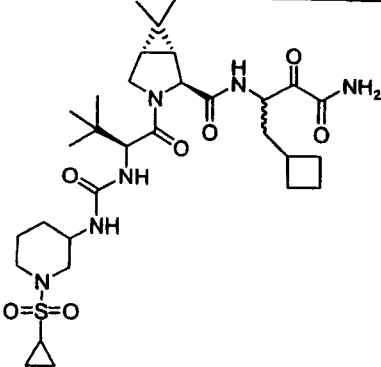
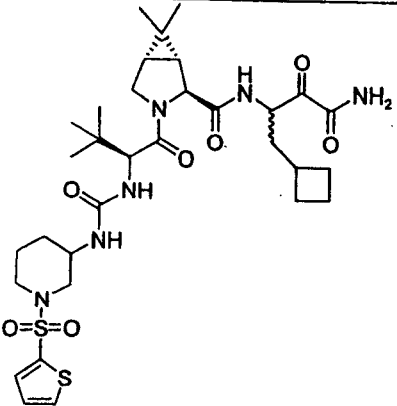
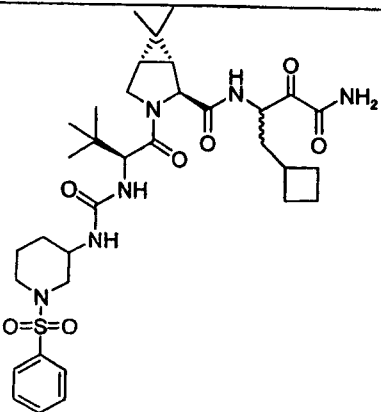
登记号	结构	Ki*
11001		A
11002		A
11003		A
11004		A

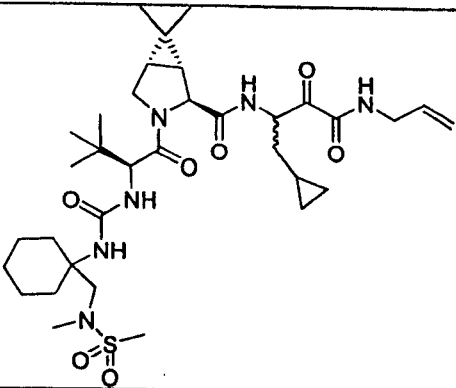
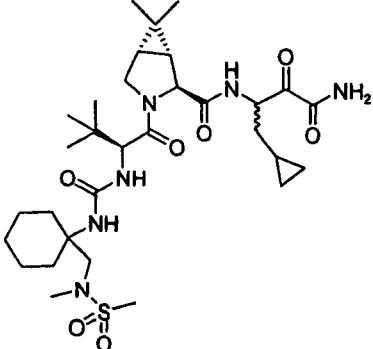
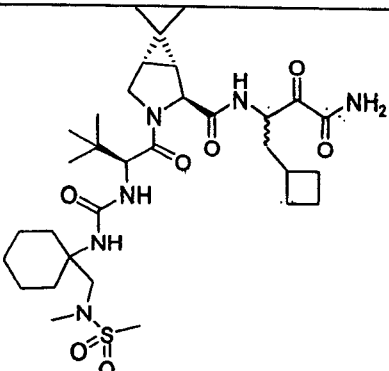
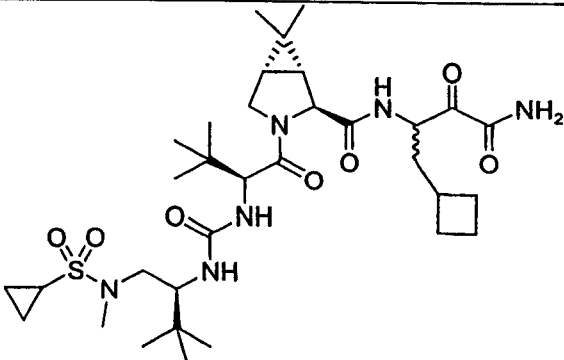
11005		B
11006		A
11007		A
11008		A

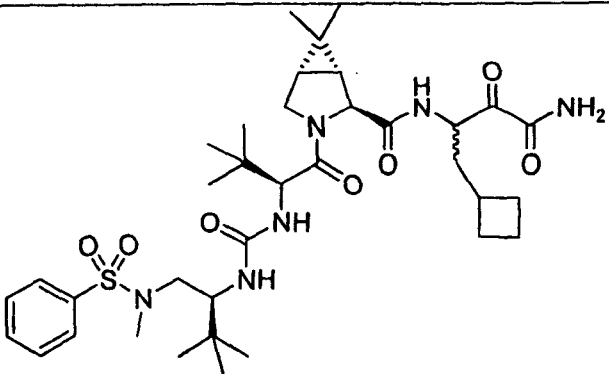
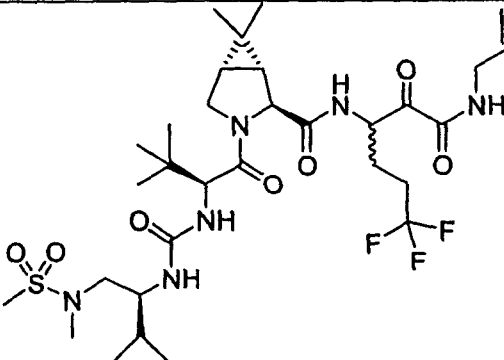
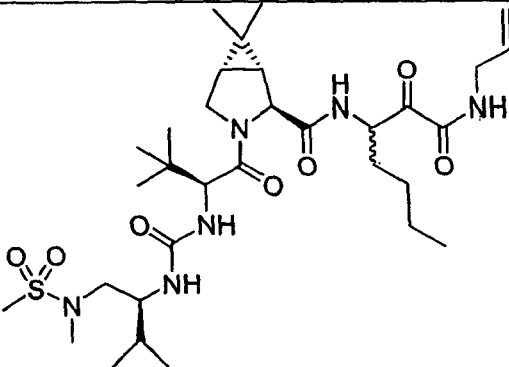
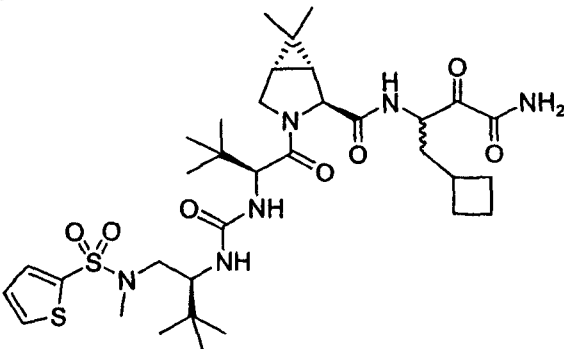
11009	 Chemical structure of compound 11009: A complex molecule featuring a 4-phenyl-1,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-one core. The nitrogen at position 2 is substituted with a tert-butyl group and a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 4 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 6 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 8 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group.	C
11010	 Chemical structure of compound 11010: A complex molecule featuring a 4-phenyl-1,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-one core. The nitrogen at position 2 is substituted with a tert-butyl group and a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 4 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 6 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 8 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group.	A
11011	 Chemical structure of compound 11011: A complex molecule featuring a 4-phenyl-1,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-one core. The nitrogen at position 2 is substituted with a tert-butyl group and a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 4 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 6 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 8 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group.	A
11012	 Chemical structure of compound 11012: A complex molecule featuring a 4-phenyl-1,4-dihydro-2H-pyrimidin-2-one core. The nitrogen at position 2 is substituted with a tert-butyl group and a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 4 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 6 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group. The nitrogen at position 8 is substituted with a (2-oxo-2-(prop-2-en-1-ylamino)ethyl)amino group.	A

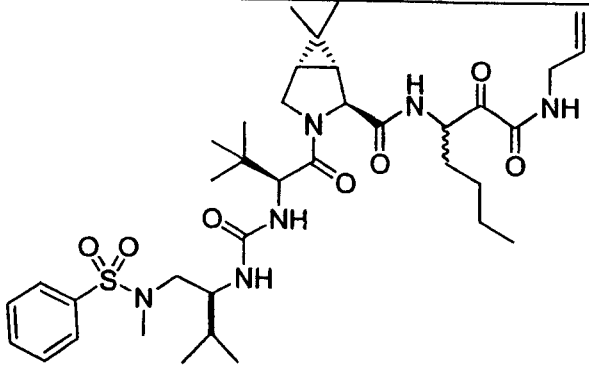
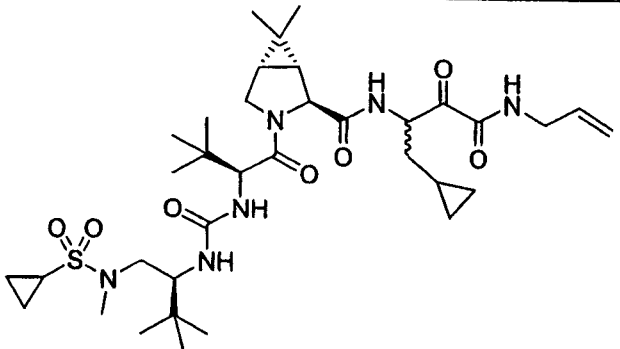
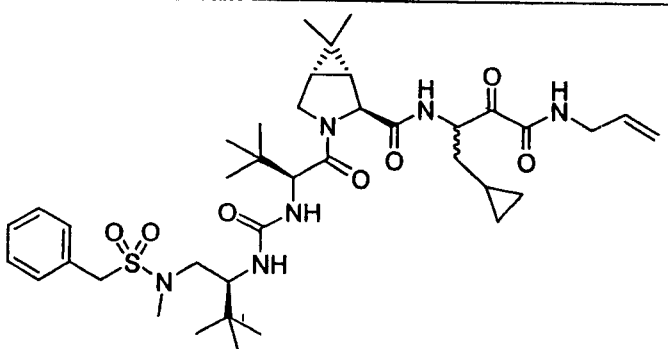
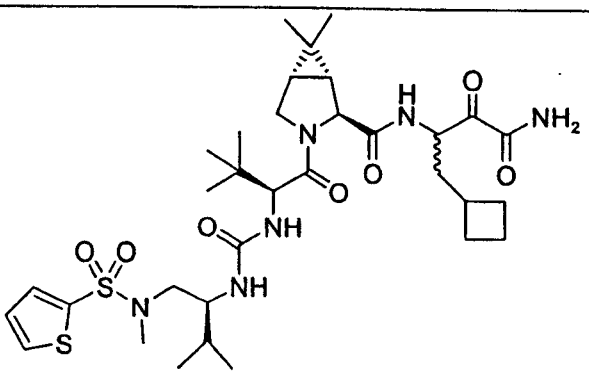
11013		A
11014		C
11015		A
11016		C

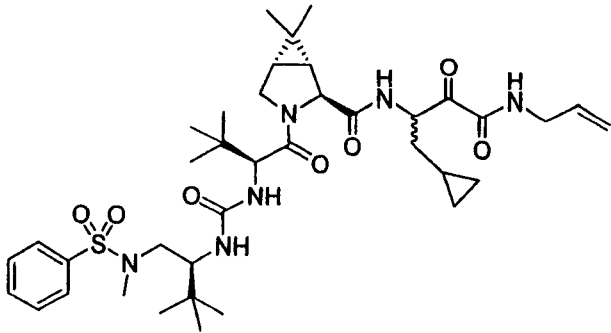
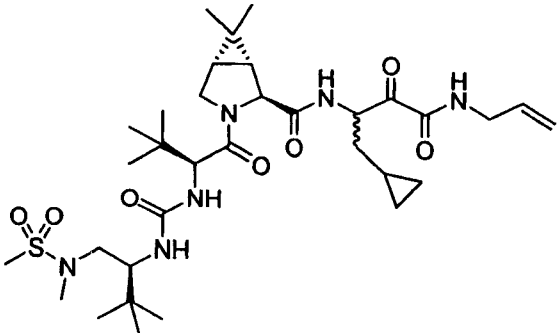
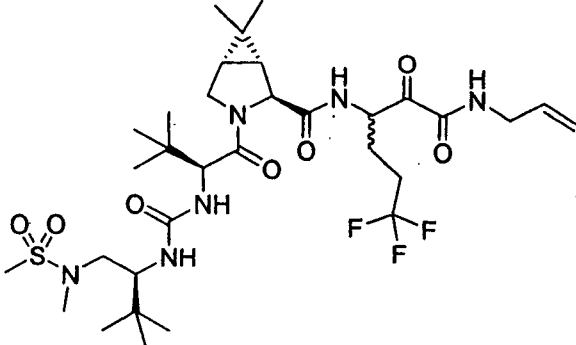
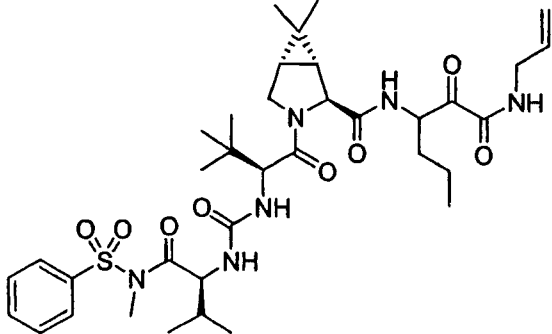
11017		B
11018		A
11019		A
11020		A

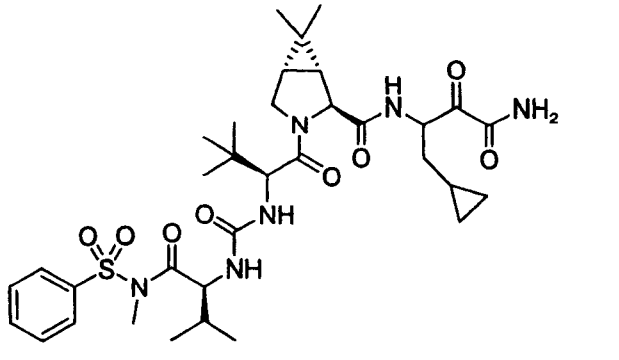
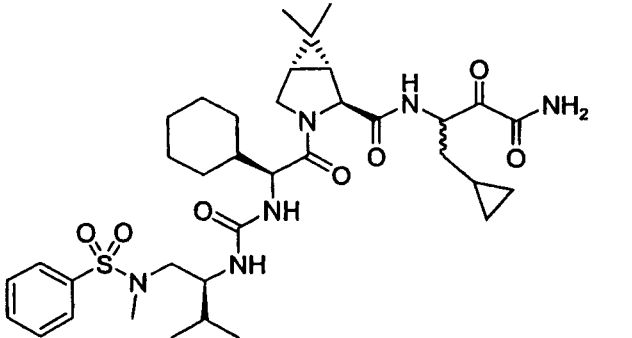
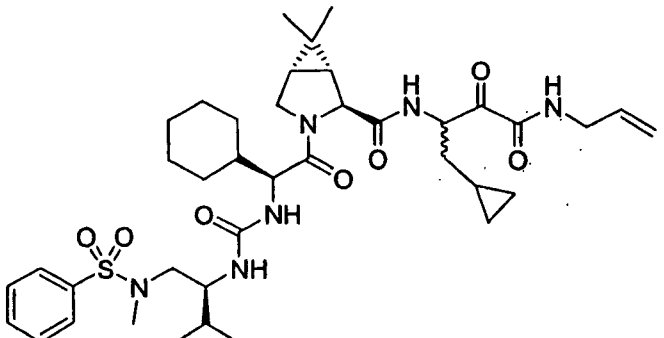
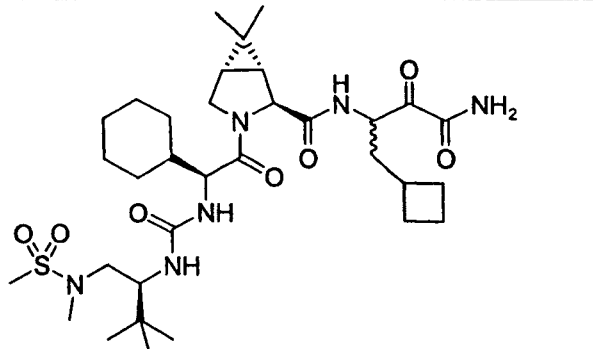
11021	 Chemical structure of compound 11021: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a methyl group. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a side chain containing a cyclopropylmethyl group, a carbonyl group, and a terminal allyl group. Another amide branch from the side chain leads to a 2-isopropyl-2-methylpropanesulfonamide moiety.	A
11022	 Chemical structure of compound 11022: Similar to 11021, but the side chain contains a cyclobutylmethyl group instead of a cyclopropylmethyl group, and the terminal group is an amide (NH₂) instead of an allyl group. The sulfonamide moiety is a 2-(cyclopropylmethyl)pyrrolidine-1-sulfonamide.	B
11023	 Chemical structure of compound 11023: Similar to 11022, but the sulfonamide group is a 2-(thiophen-2-yl)pyrrolidine-1-sulfonamide.	B
11024	 Chemical structure of compound 11024: Similar to 11022, but the sulfonamide group is a 2-phenylpyrrolidine-1-sulfonamide.	B

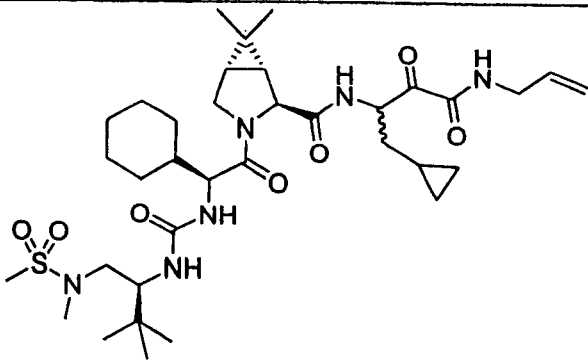
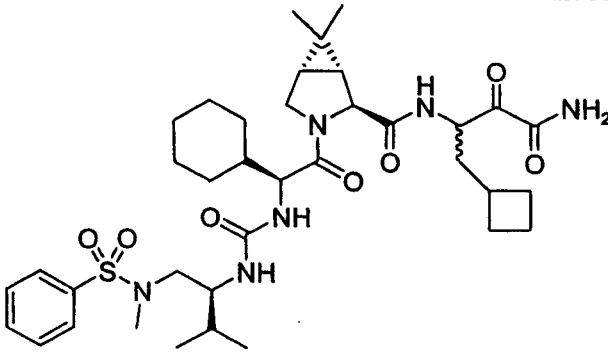
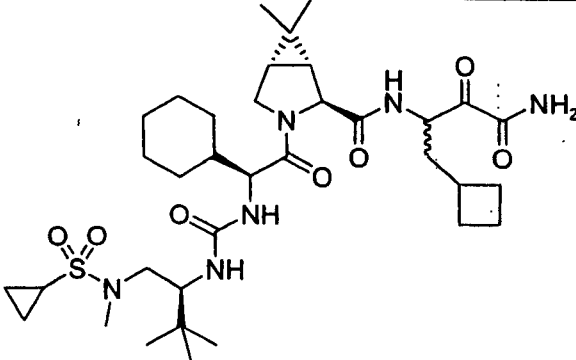
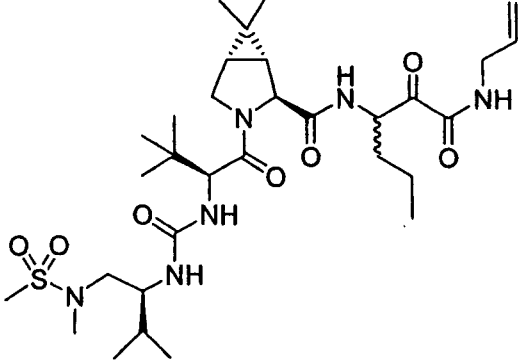
11025	 Chemical structure of compound 11025: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a methyl group. It is linked via amide bonds to a cyclopropylmethyl group, a 2-allylamino-3-oxopropyl group, and a 1-((cyclohexylmethyl)amino)-2-methylsulfonyl-2-oxoethyl group.	A
11026	 Chemical structure of compound 11026: Similar to 11025, but the allyl group is replaced by an amide linkage to a 2-amino-3-oxopropyl group.	A
11027	 Chemical structure of compound 11027: Similar to 11026, but the amide linkage is to a 2-amino-3-oxocyclobutyl group.	A
11028	 Chemical structure of compound 11028: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a methyl group. It is linked via amide bonds to a cyclobutylmethyl group, a 2-amino-3-oxopropyl group, and a 1-((cyclopropylmethyl)amino)-2-methylsulfonyl-2-oxoethyl group.	A

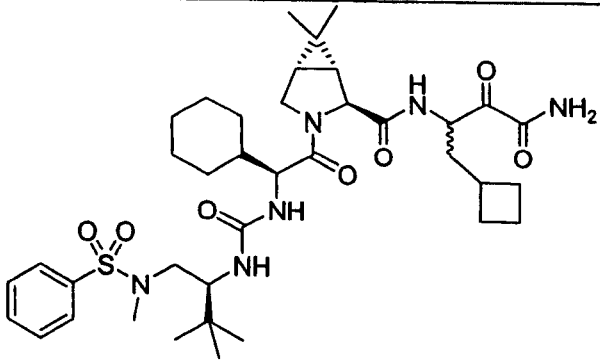
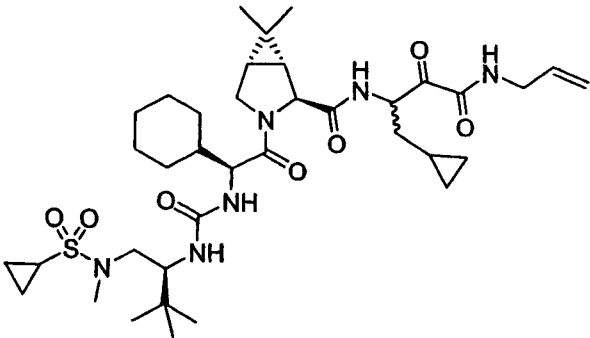
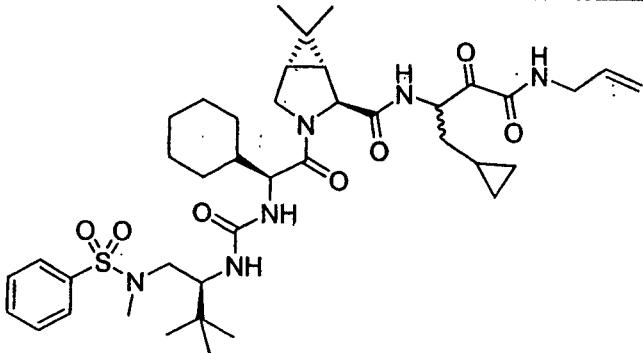
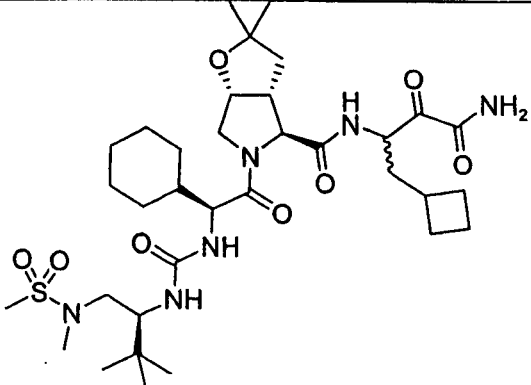
11029		A
11030		A
11031		A
11032		A

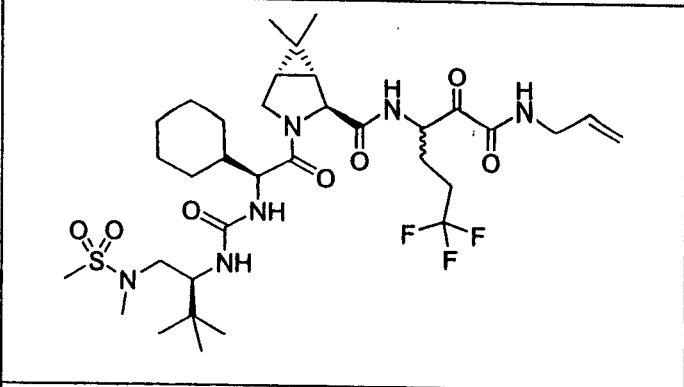
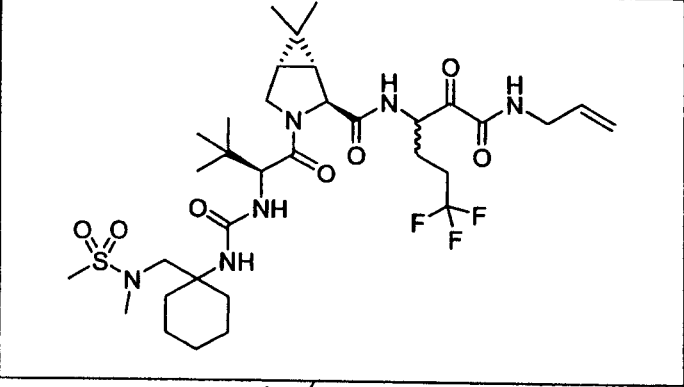
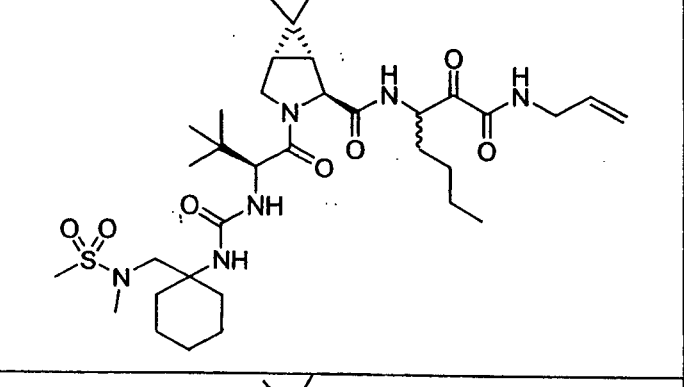
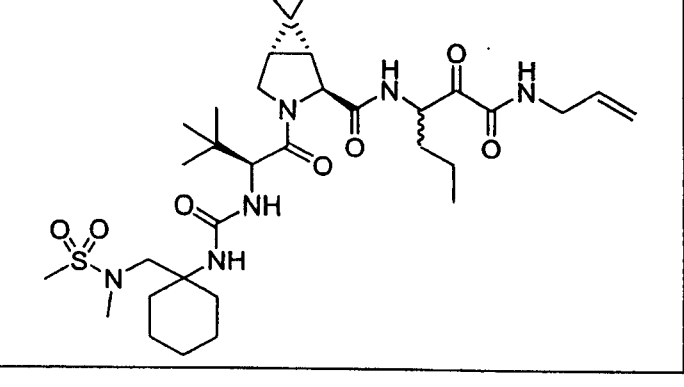
11033		37
11034		A
11035		A
11036		A

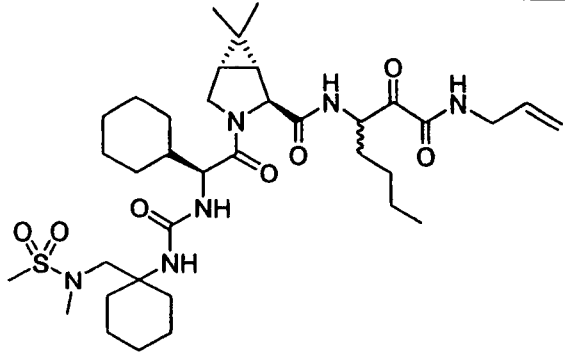
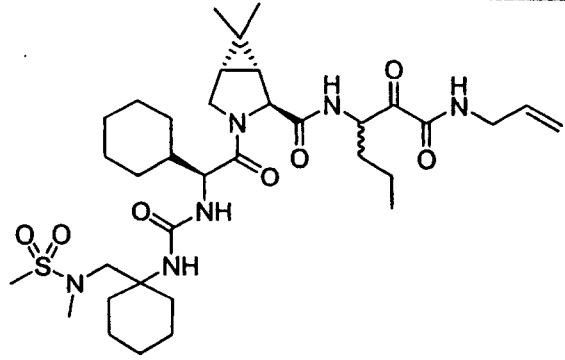
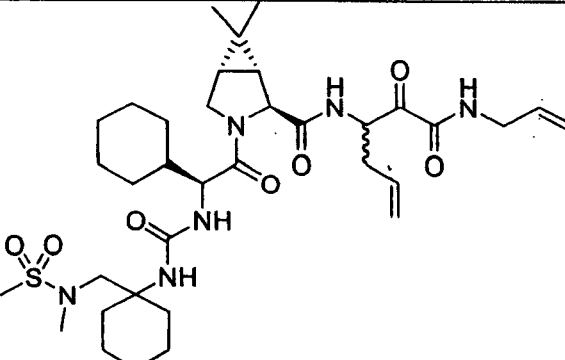
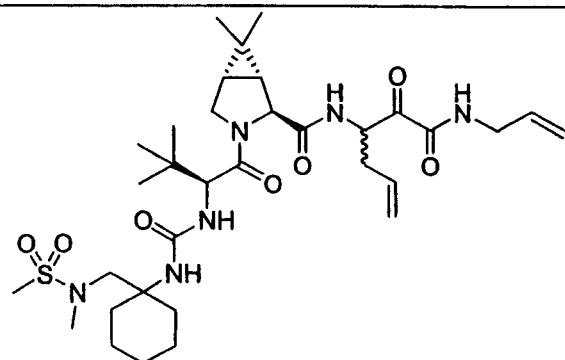
11041		A
11042		A
11043		A
11044		A

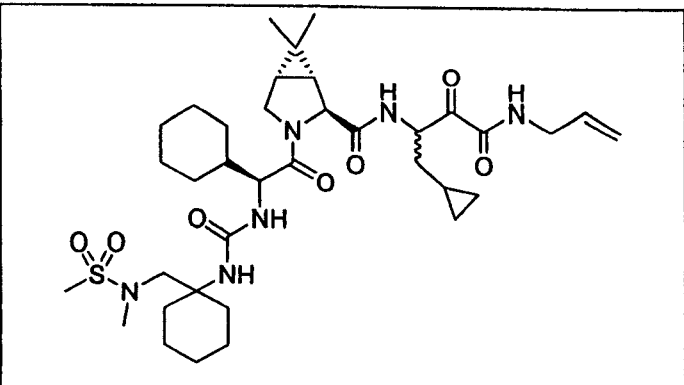
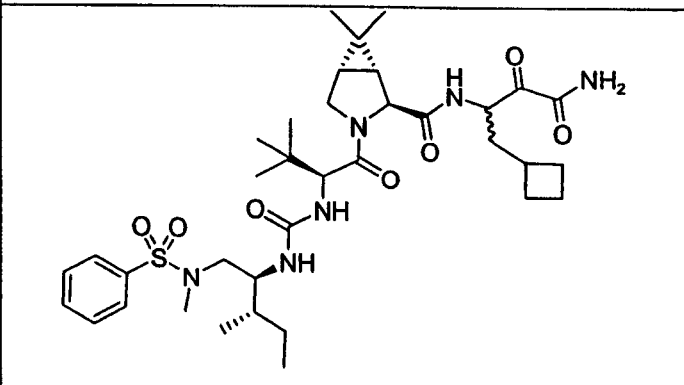
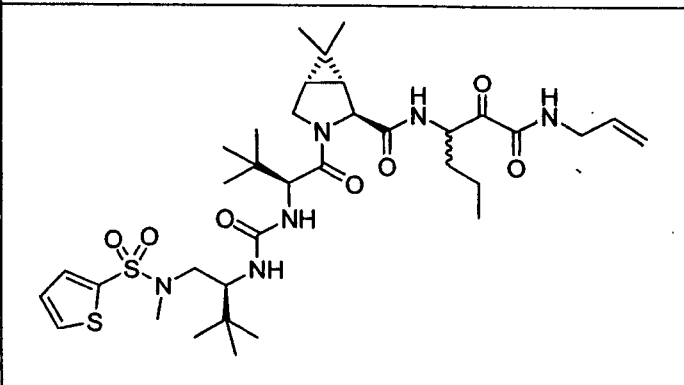
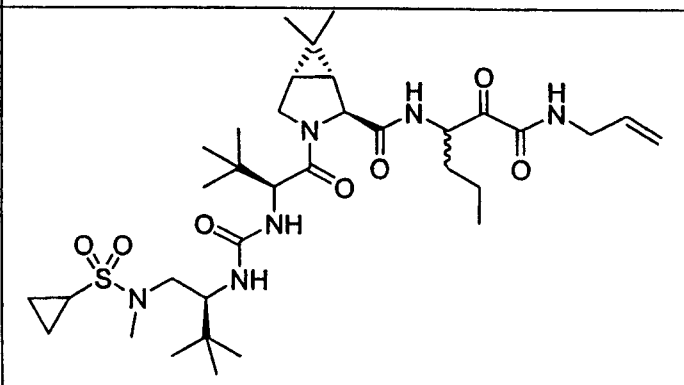
11045		A
11046		A
11047		A
11048		A

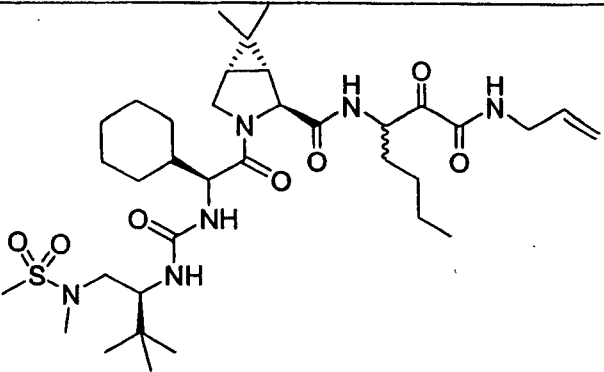
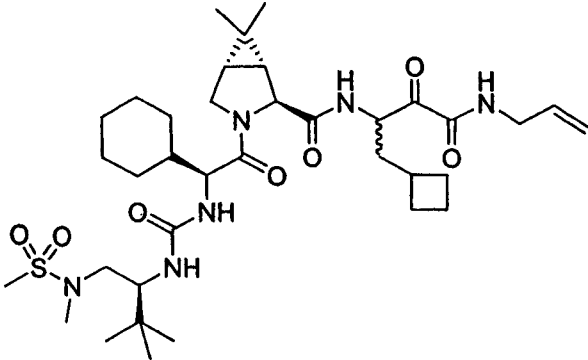
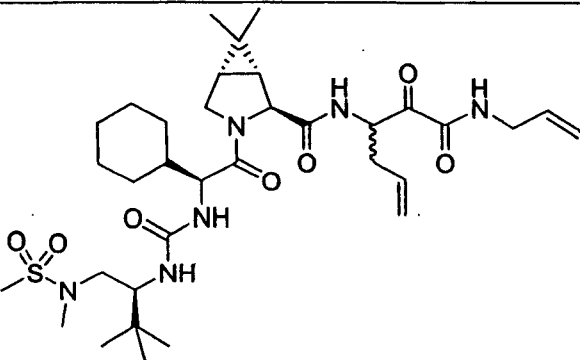
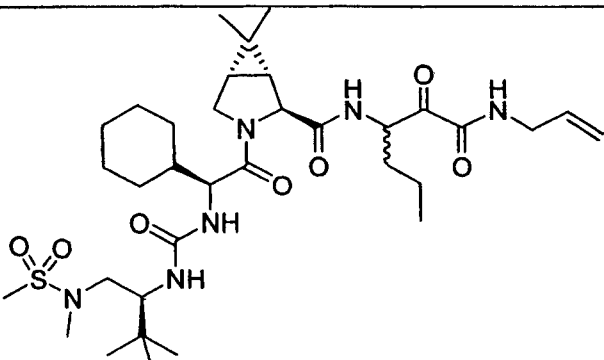
11049		A
11050		A
11051		
11052		A

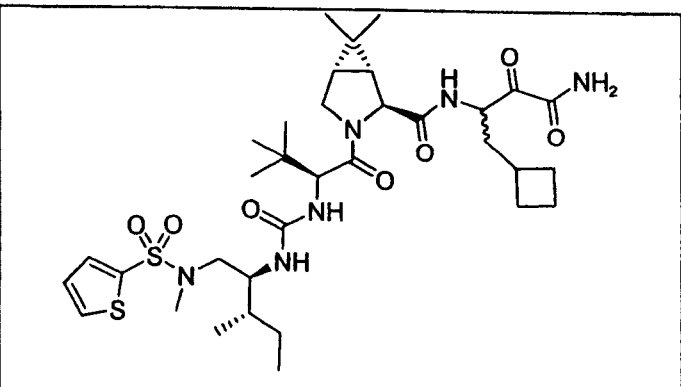
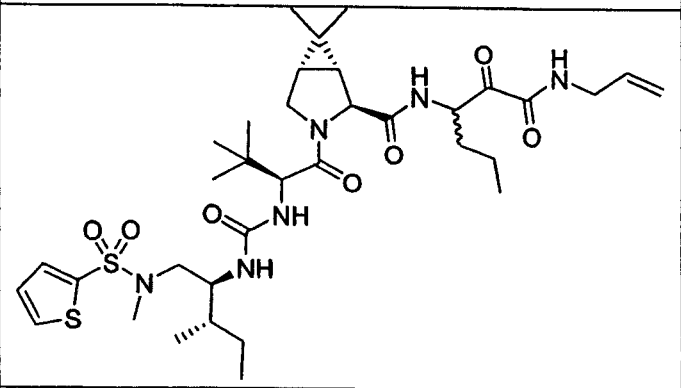
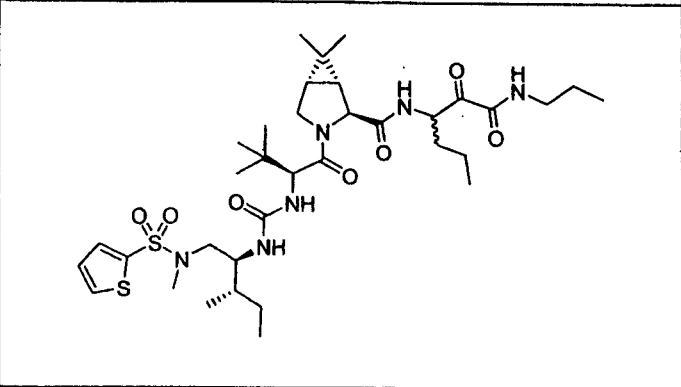
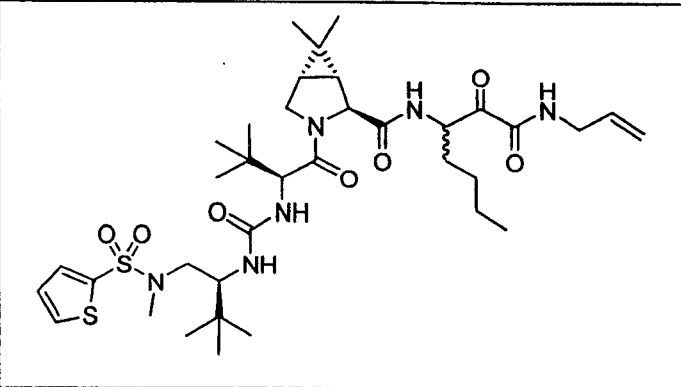
11053		A
11054		A
11055		A
11057		A

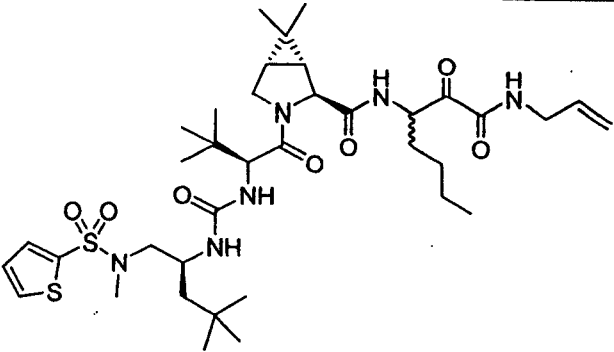
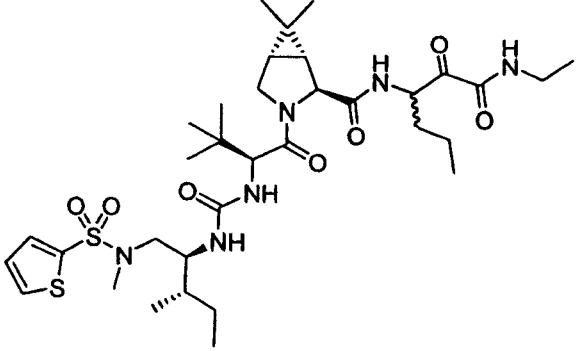
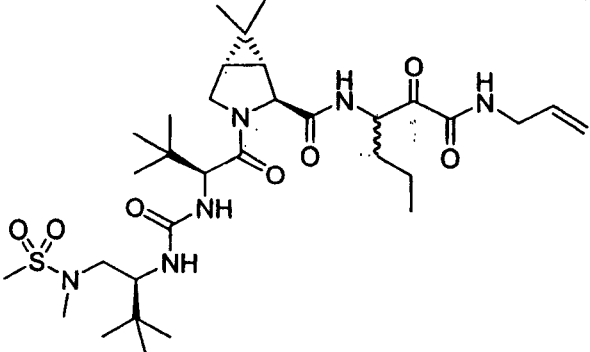
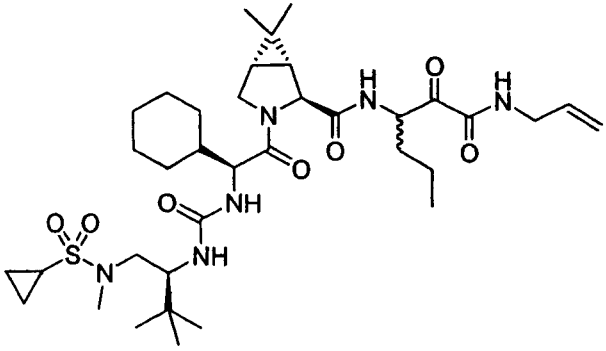
11058		A
11059		A
11060		A
11061		A

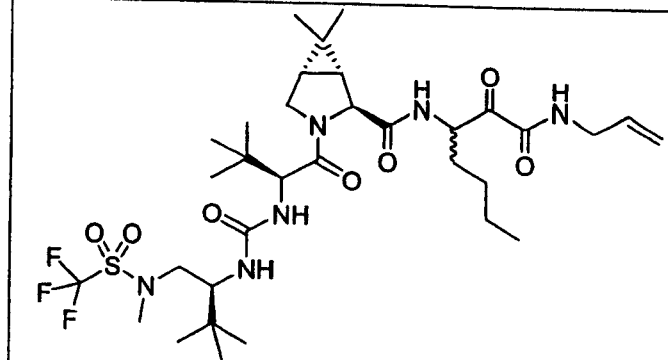
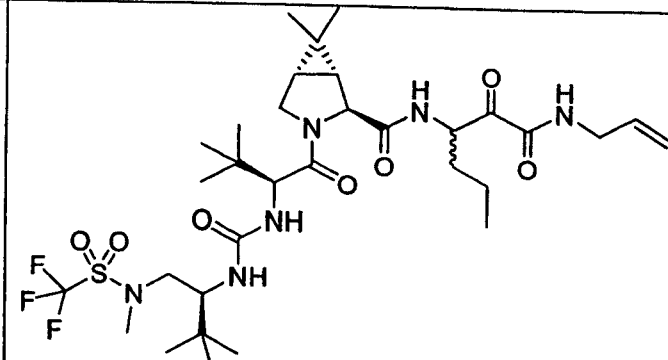
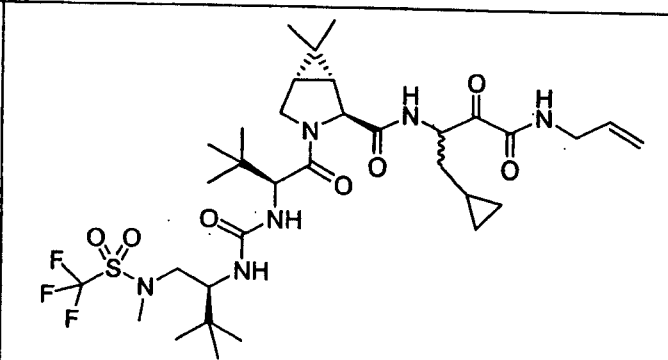
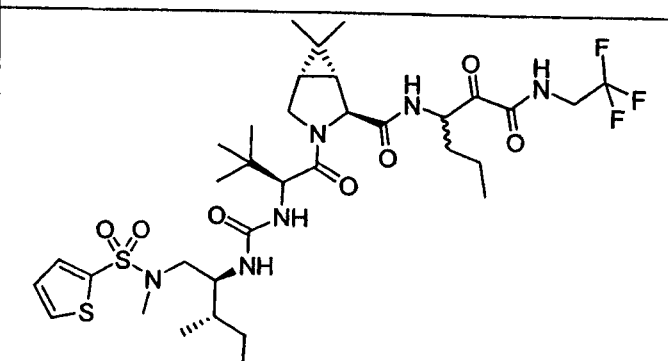
11066		A
11067		A
11068		A
11069		A

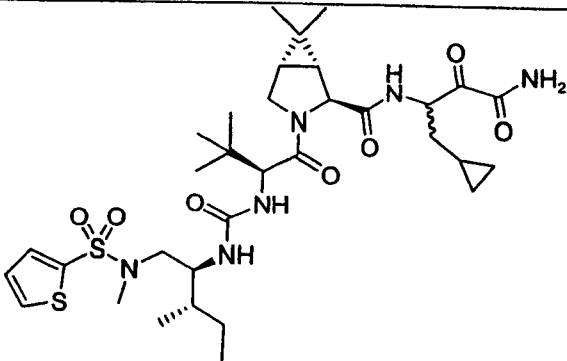
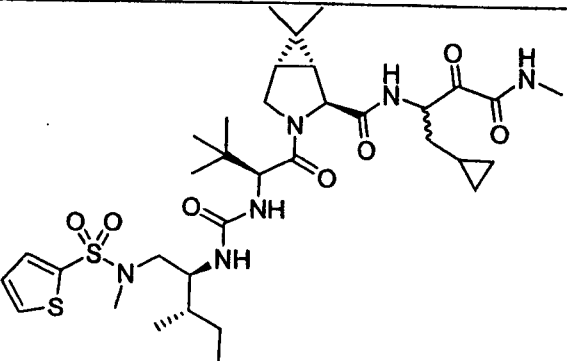
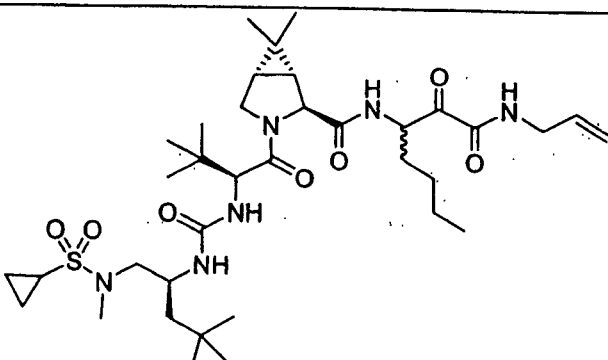
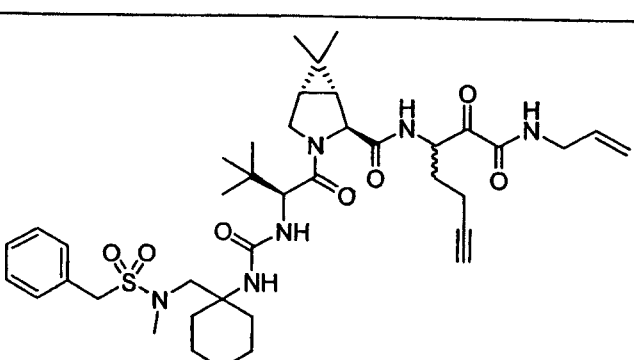
11070		A
11071		A
11072		A
11073		A

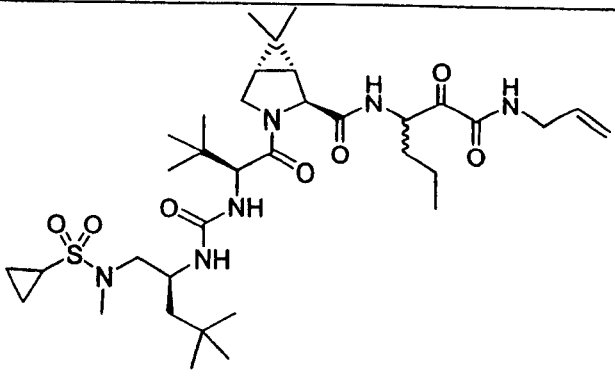
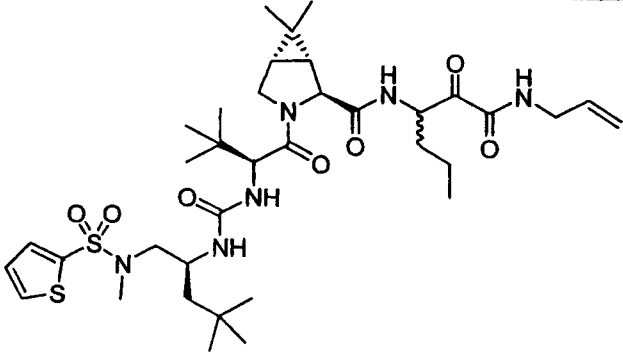
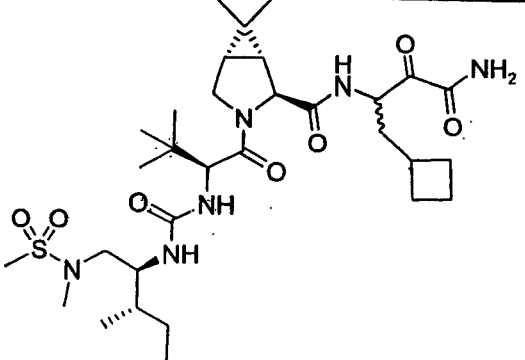
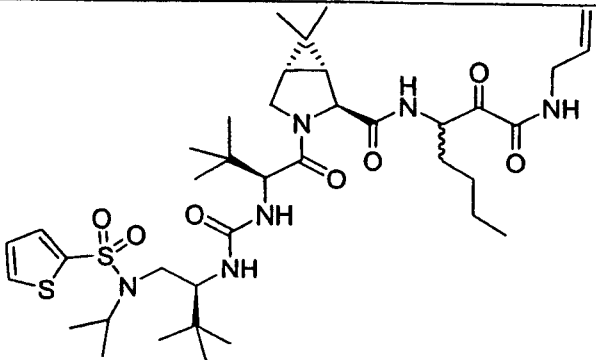
11078		A
11079		A
11080		A
11081		A

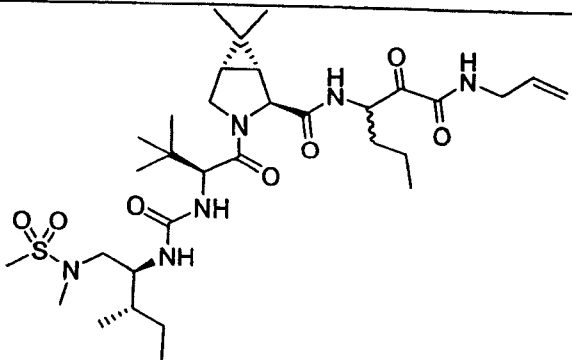
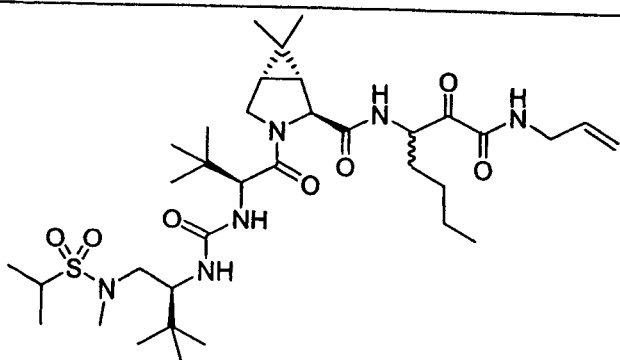
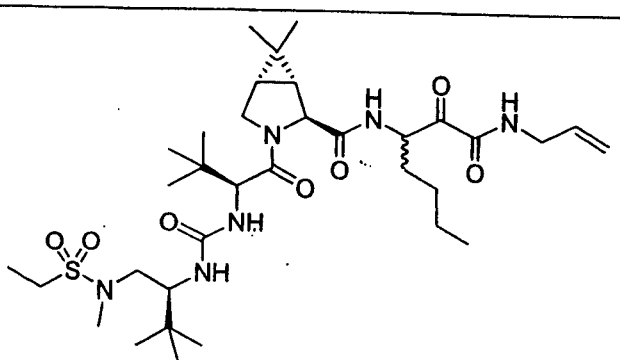
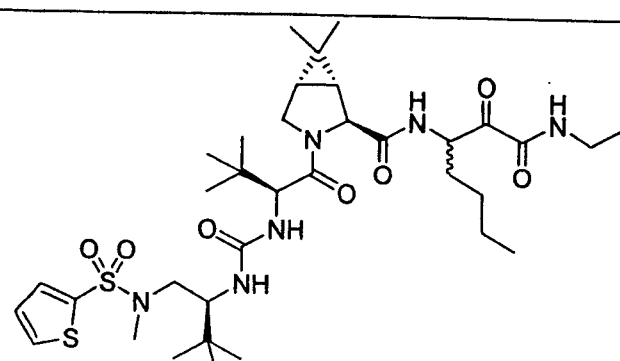
11082		A
11083		A
11084		C
11085		A

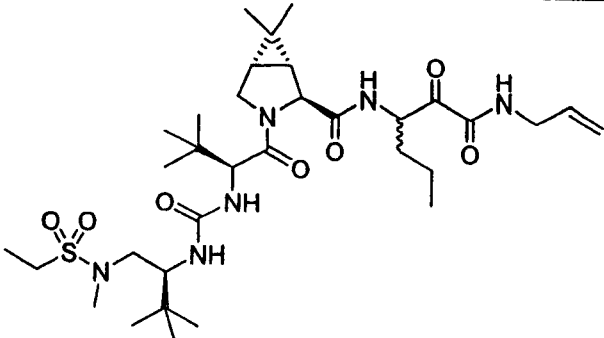
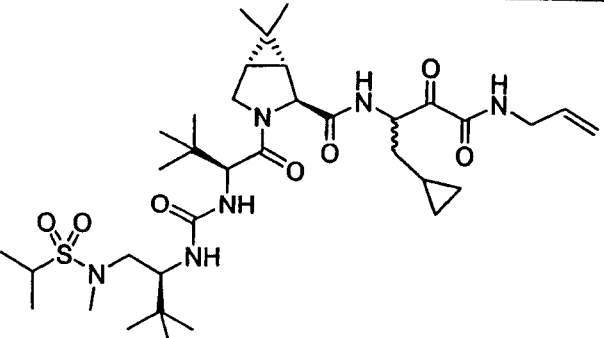
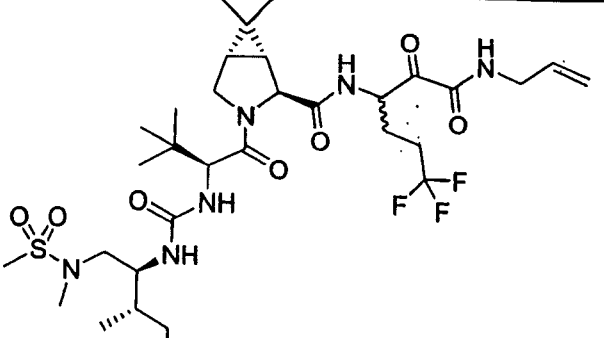
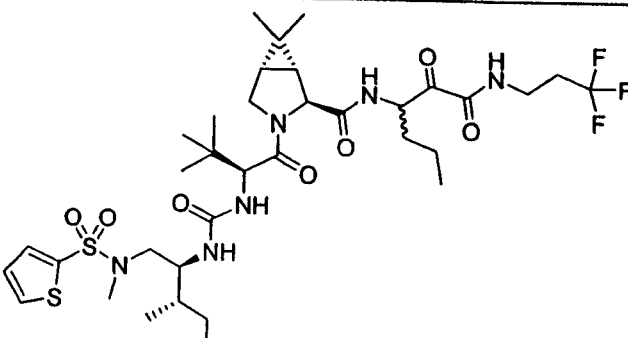
11086		B
11087		B
11088		A
11089		A

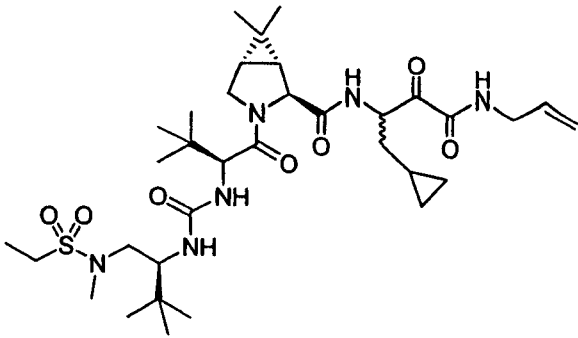
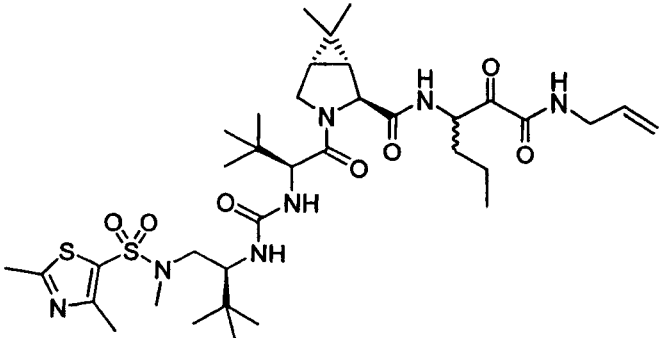
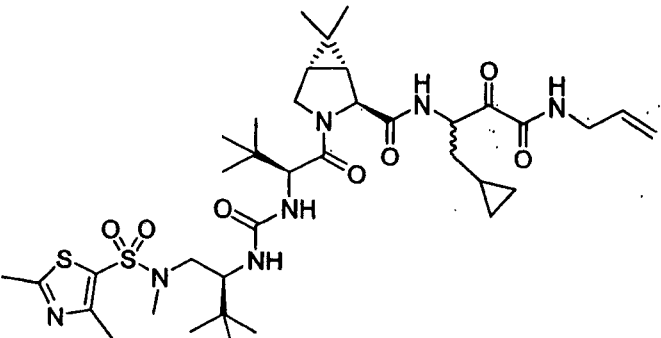
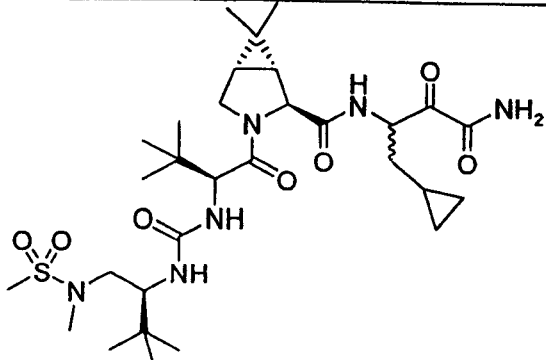
11090		A
11091		A
11092		A
11093		C

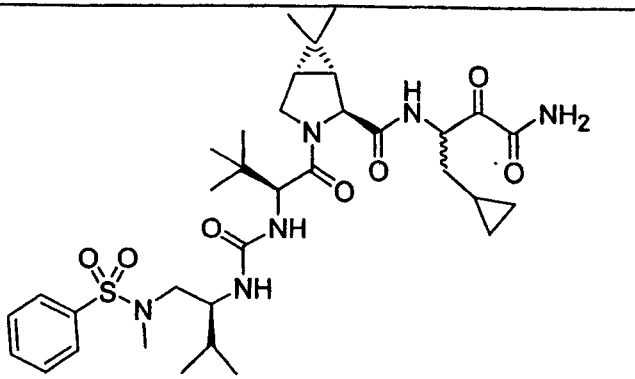
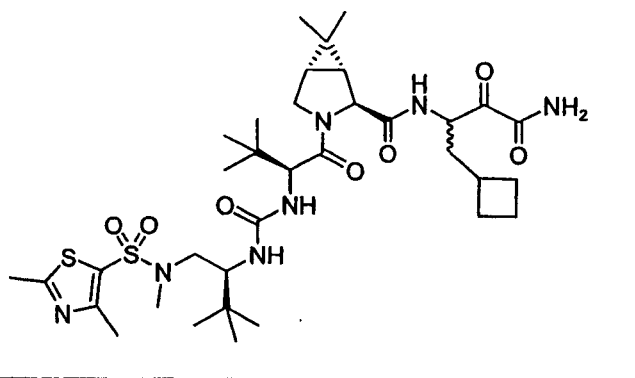
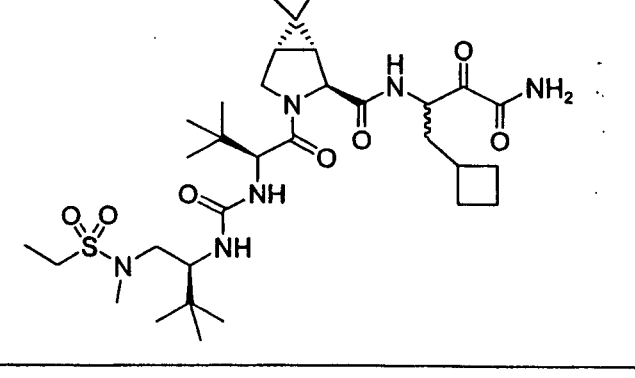
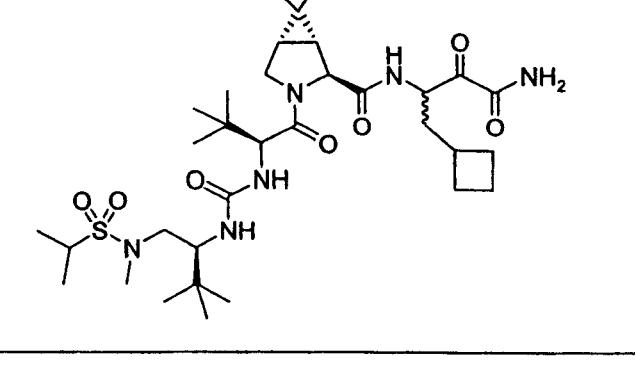
11094		A
11095		B
11096		B
11097		A

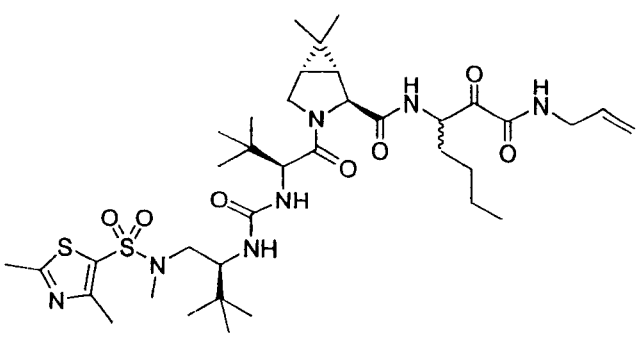
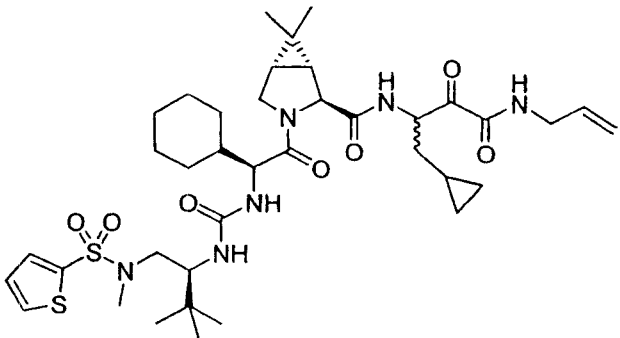
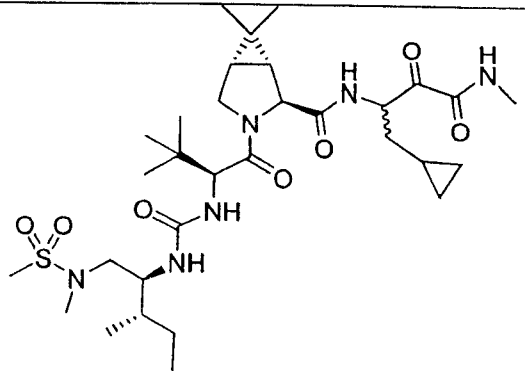
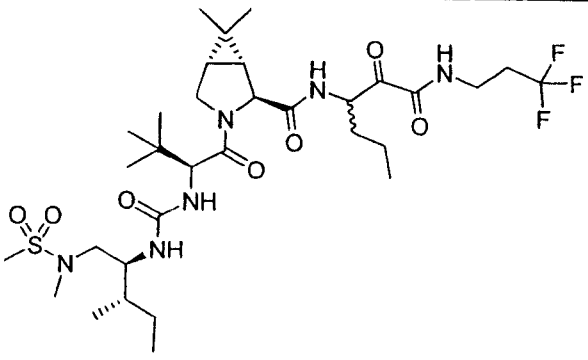
11098		B
11099		B
11100		A
11101		A

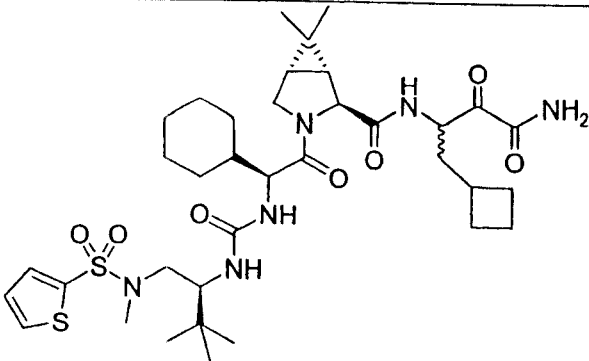
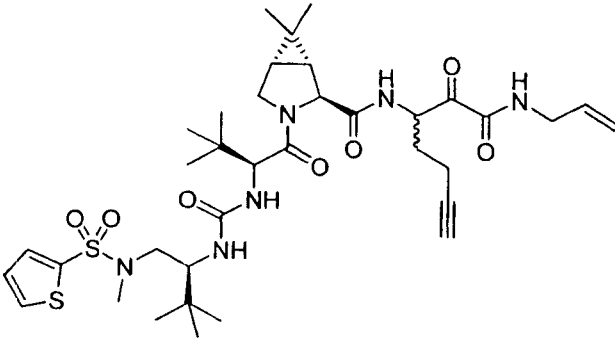
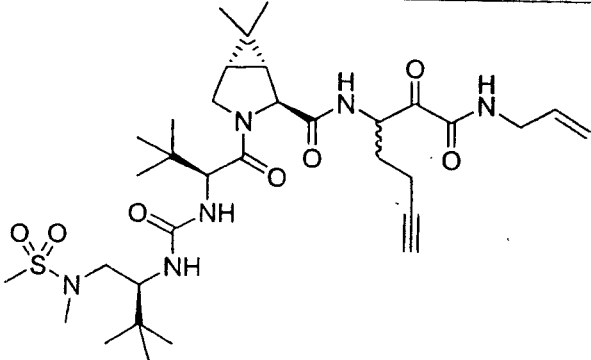
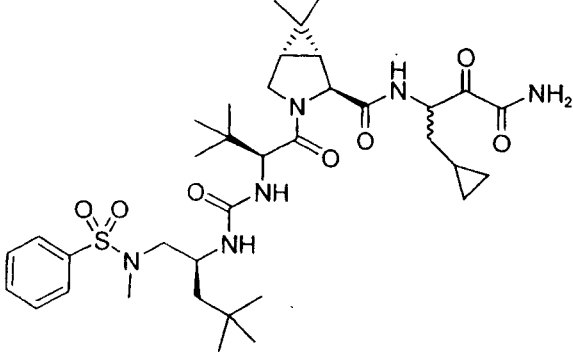
11102		A
11103		A
11104		A
11105		A

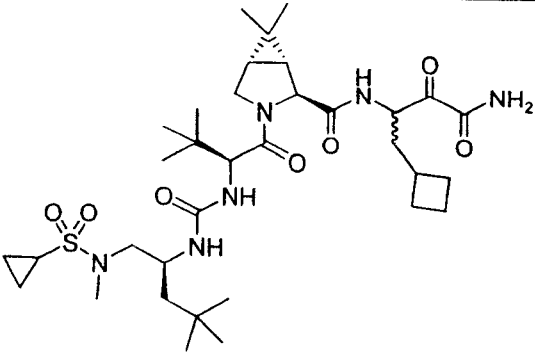
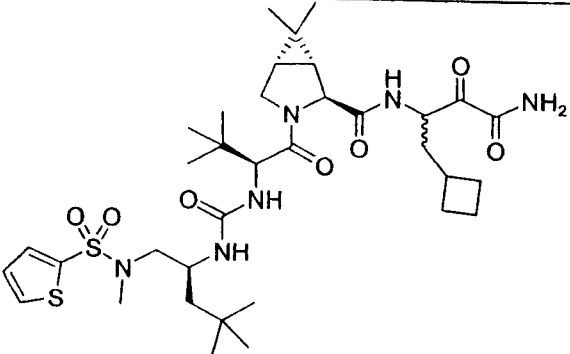
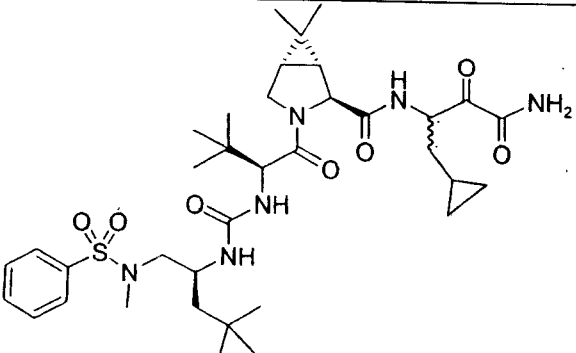
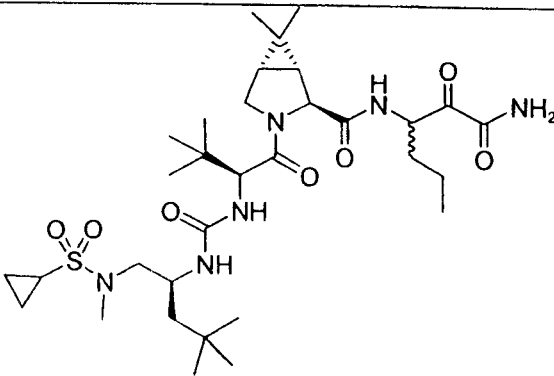
11110		A
11111		A
11112		A
11113		B

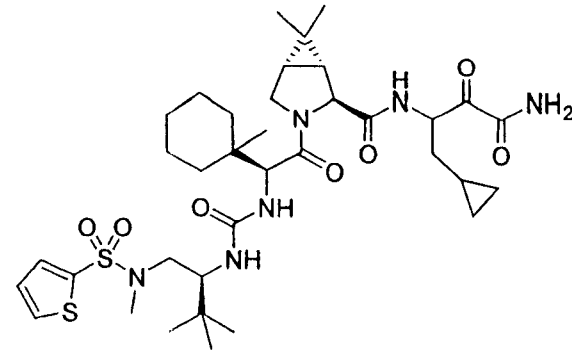
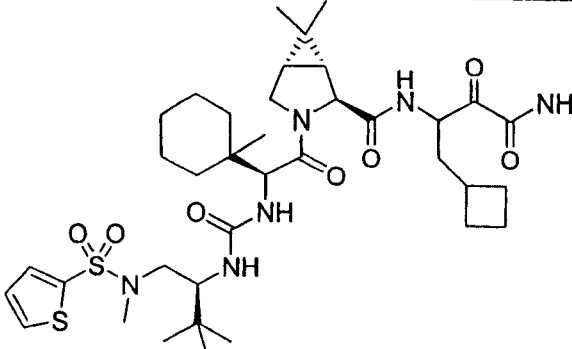
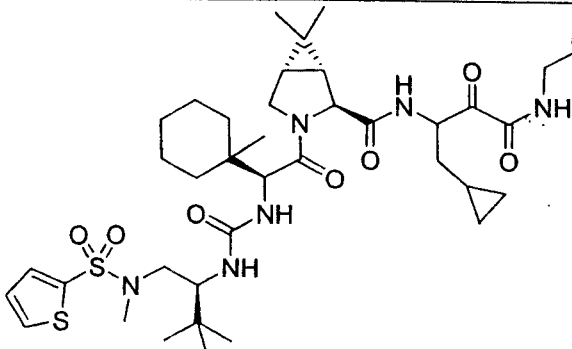
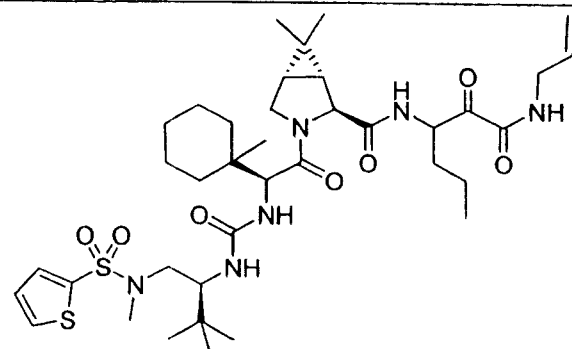
11114		A
11115		A
11116		A
11117		A

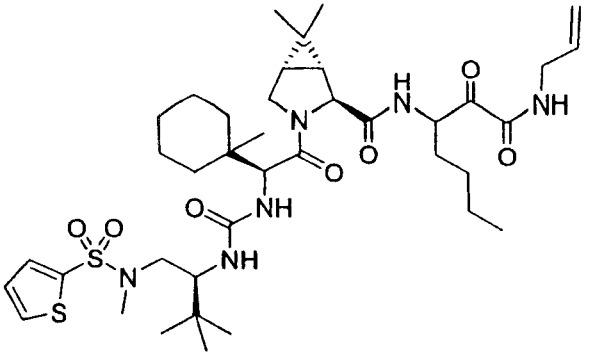
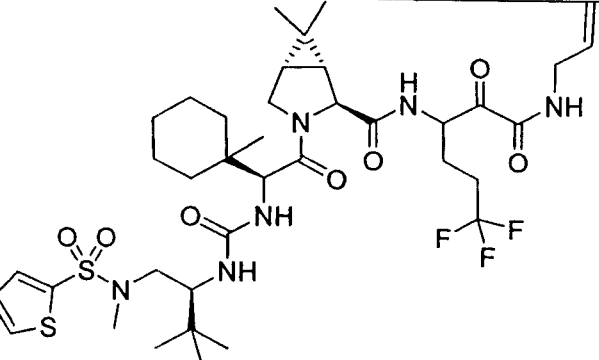
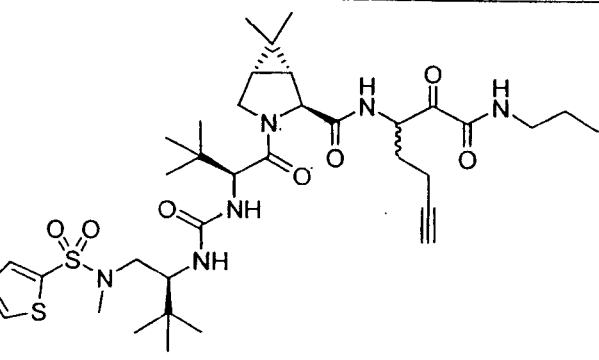
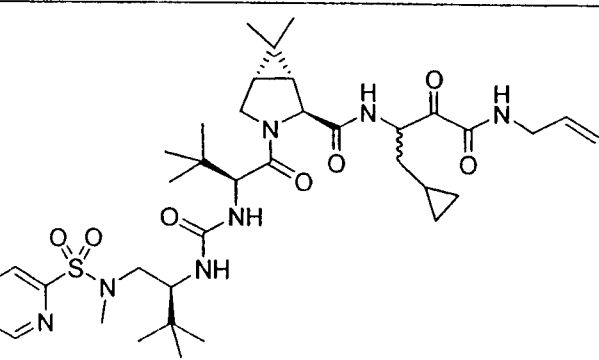
11118		A
11119		A
11120		A
11121		A

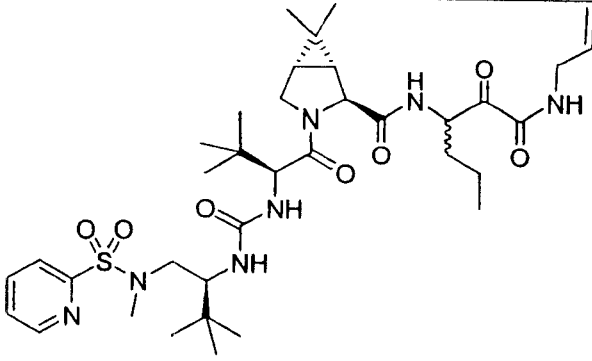
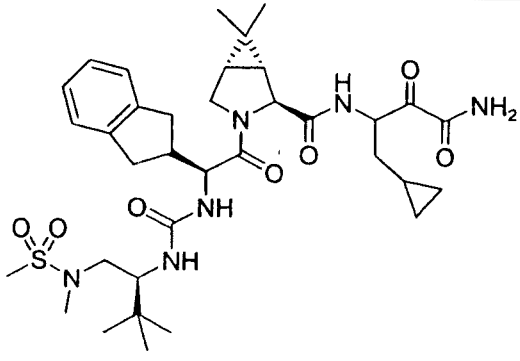
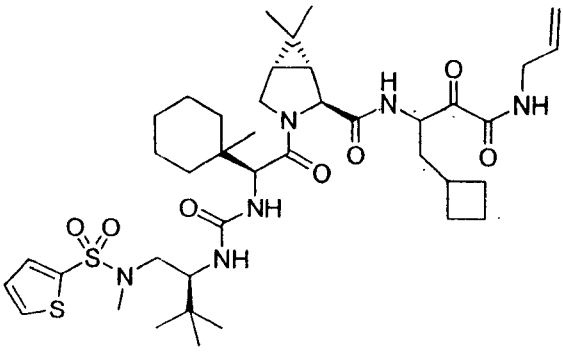
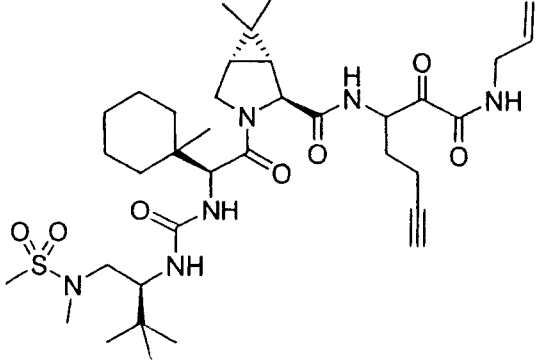
11122		A
11123		A
11124		A
11125		A

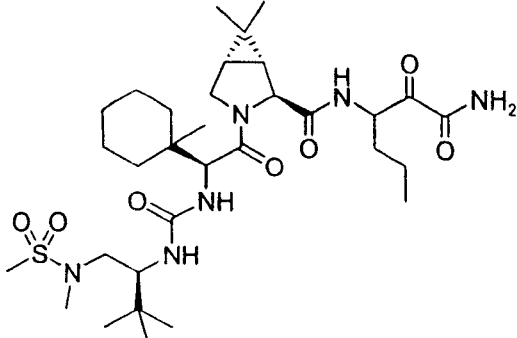
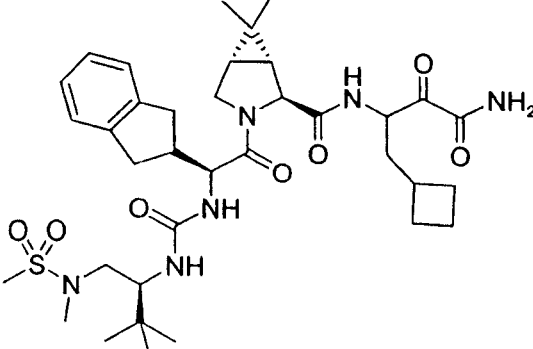
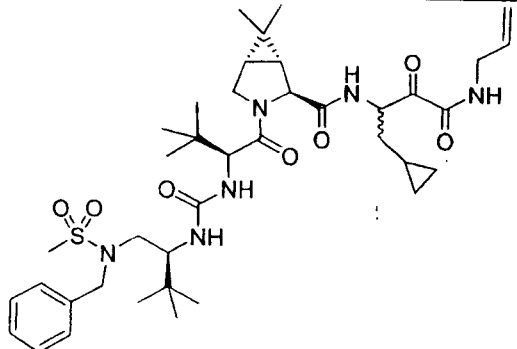
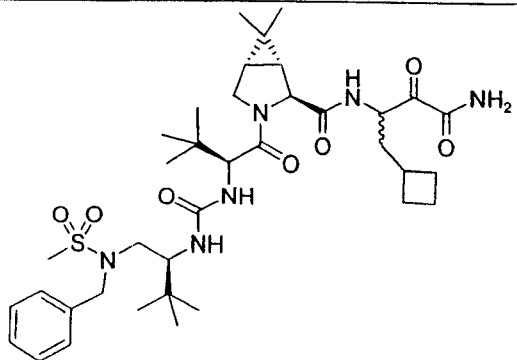
11126		A
11127		A
11128		A
11129		A

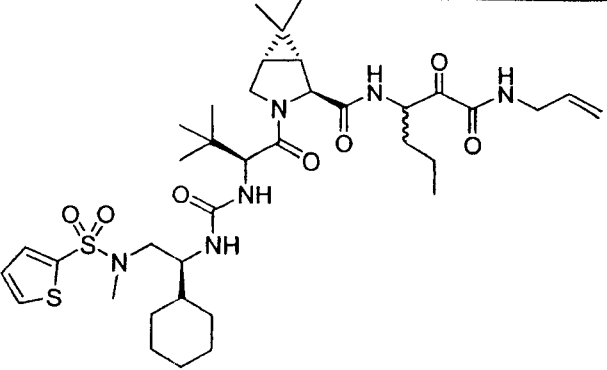
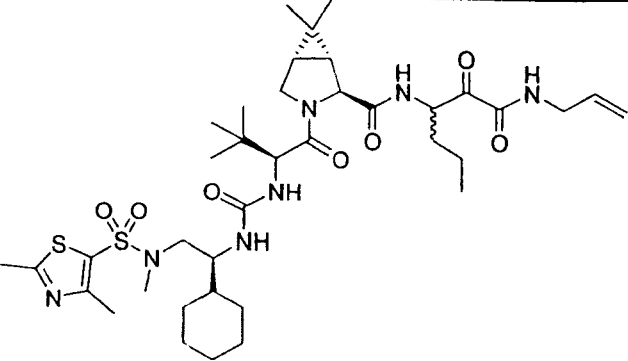
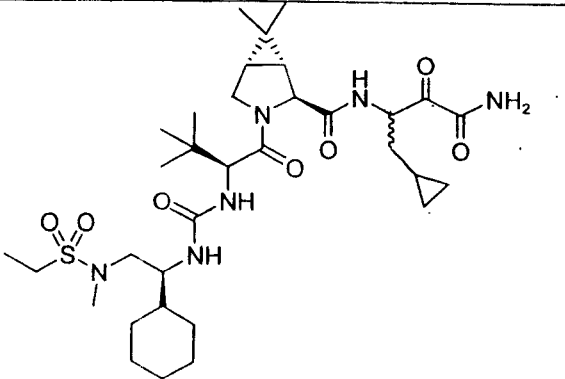
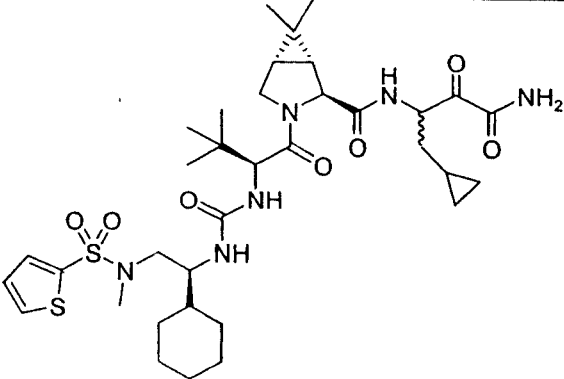
11130		A
11131		A
11132		B
11133		A

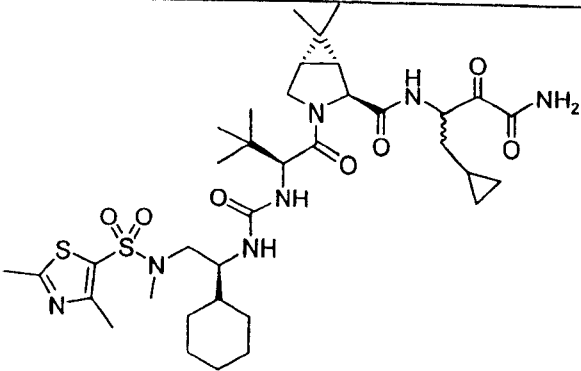
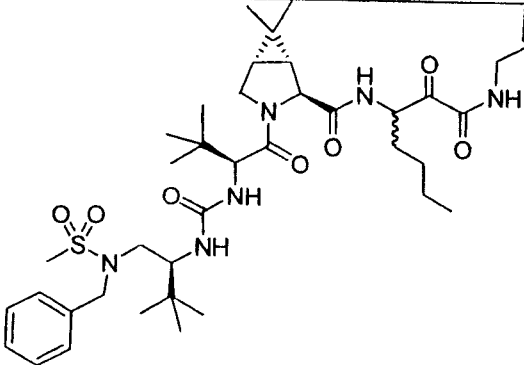
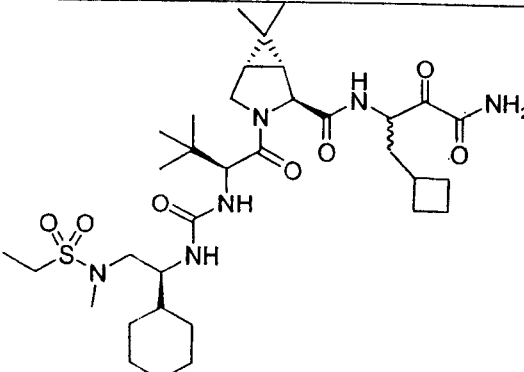
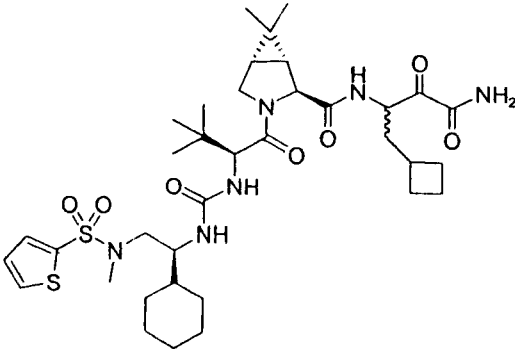
11138		A
11139		A
11140		A
11141		A

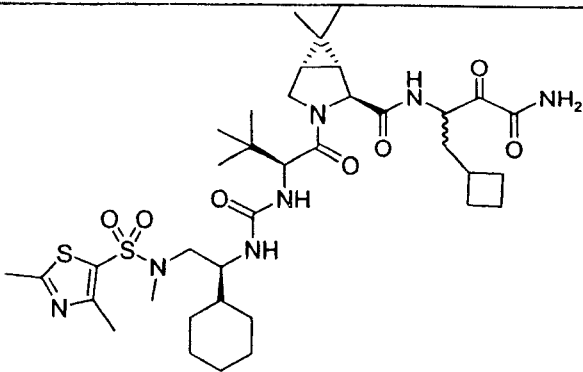
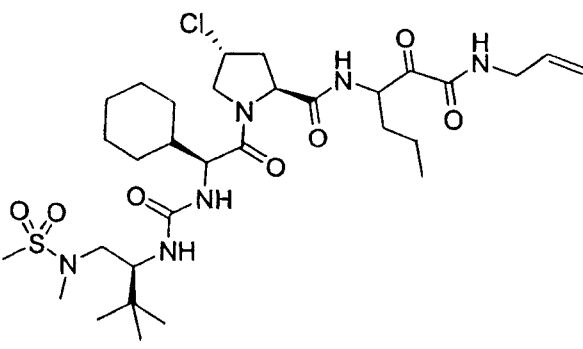
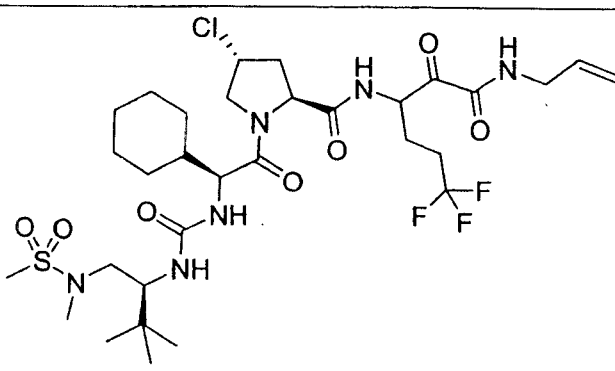
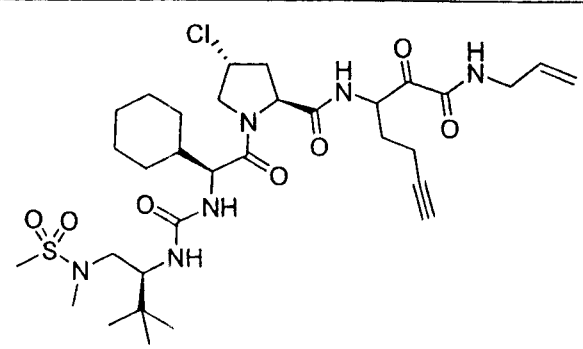
11142		A
11143		A
11144		A
11145		A

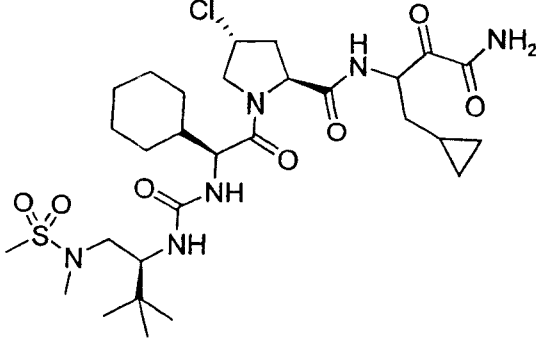
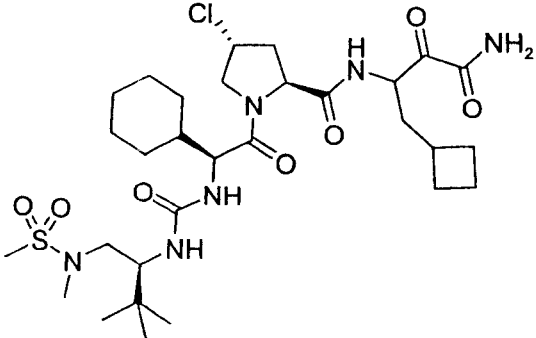
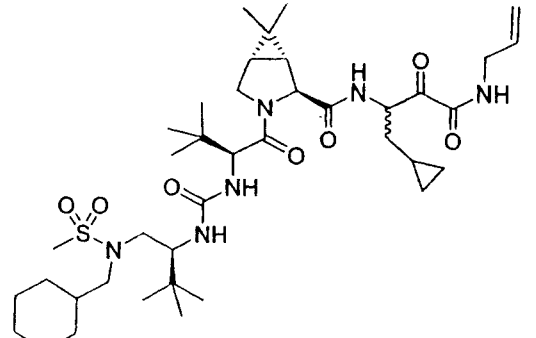
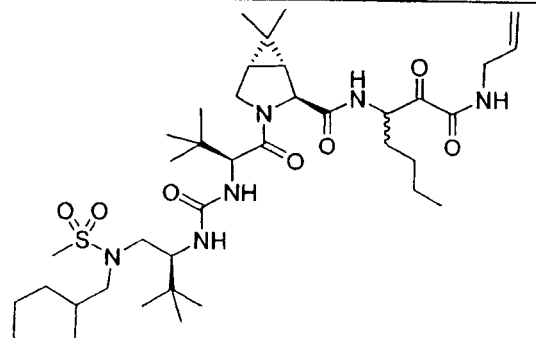
11146		A
11147		A
11148		A
11149		A

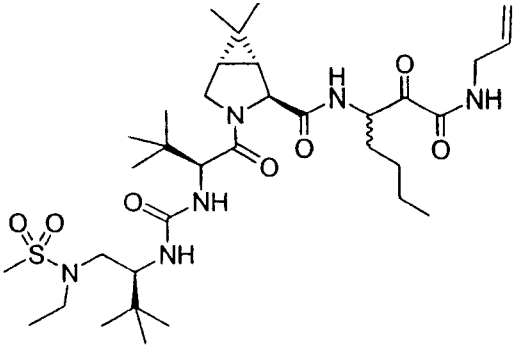
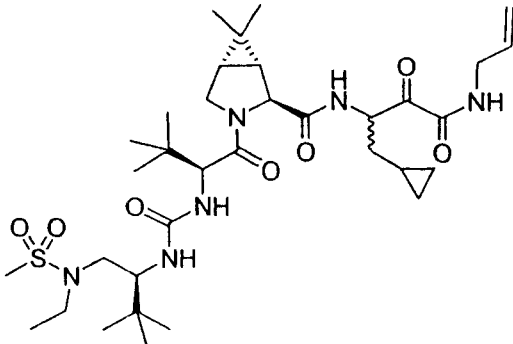
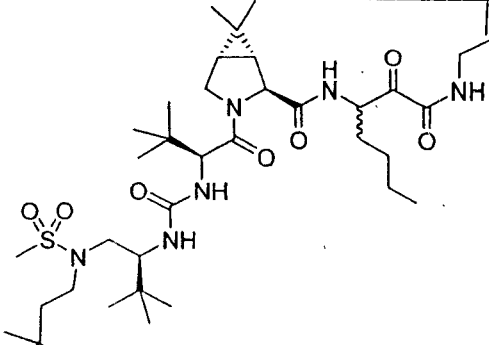
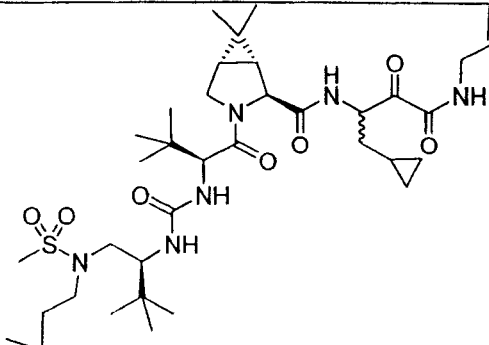
11150		A
11151		A
11152		A
11153		A

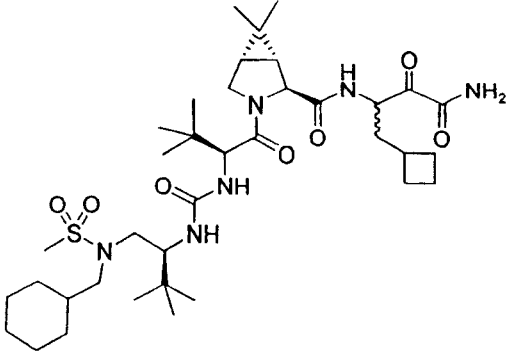
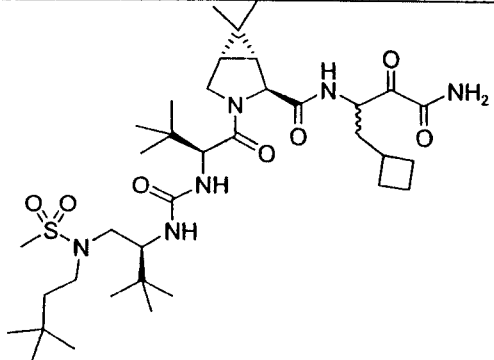
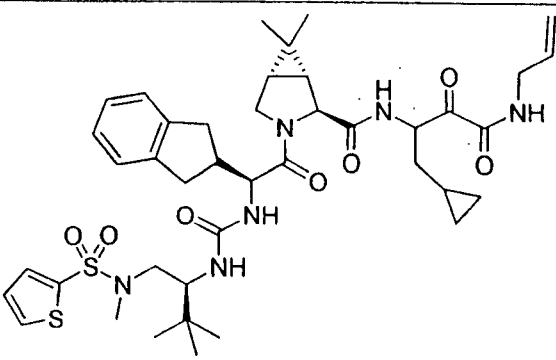
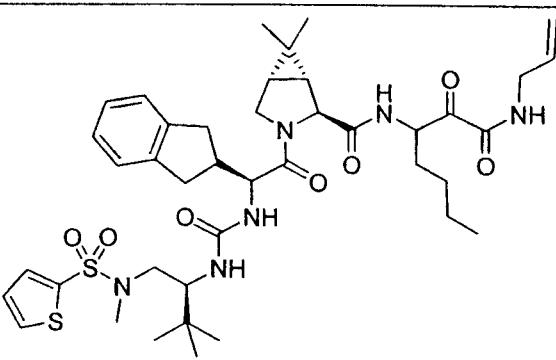
11154		A
11155		A
11156		A
11157		A

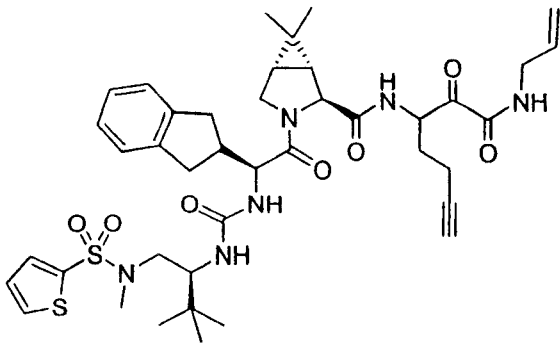
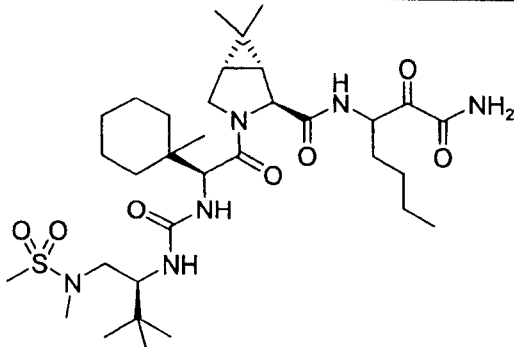
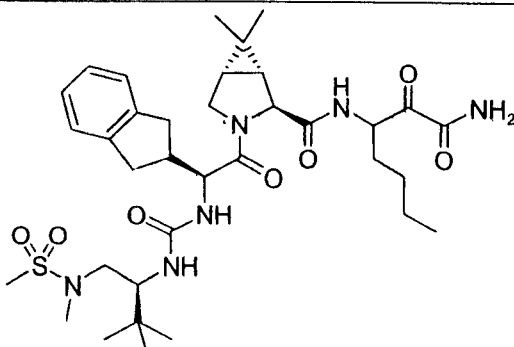
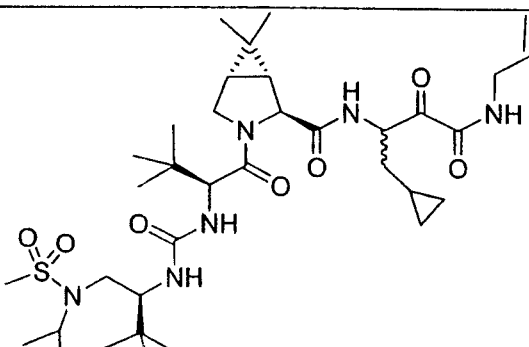
11158		A
11159		A
11160		A
11161		A

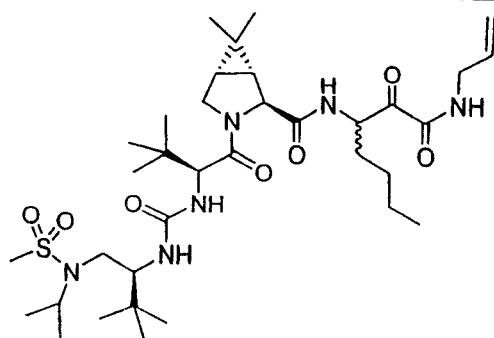
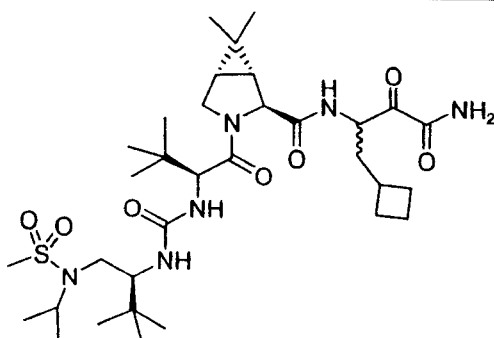
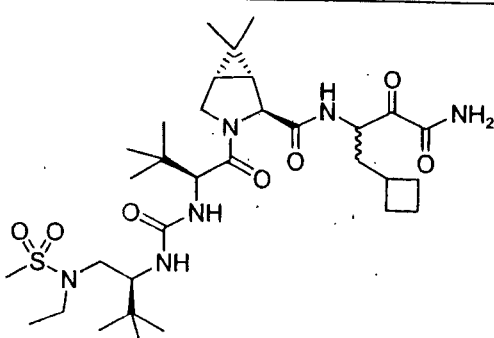
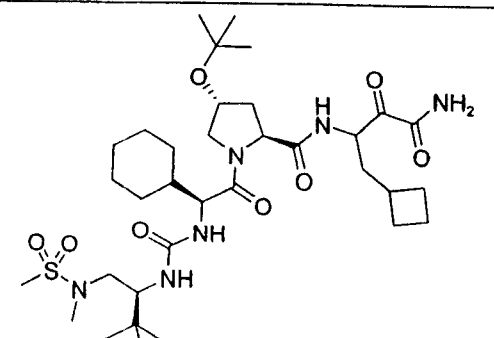
11162		A
11163		A
11164		A
11165		A

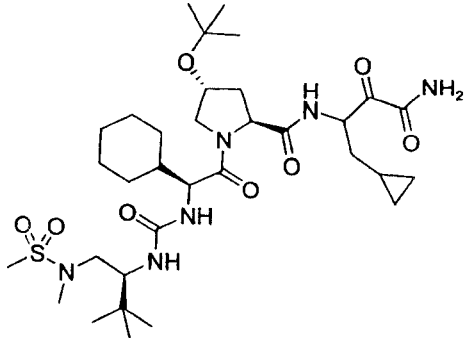
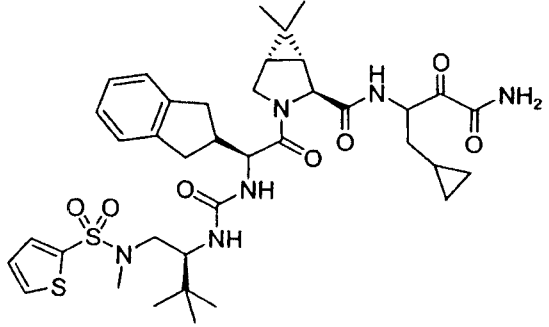
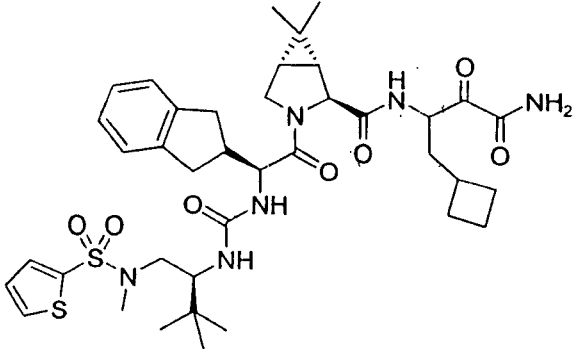
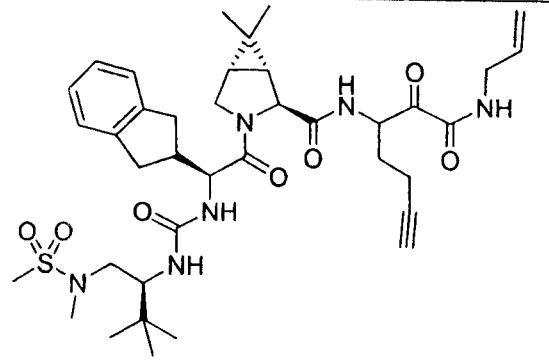
11166		A
11167		A
11168		A
11169		A

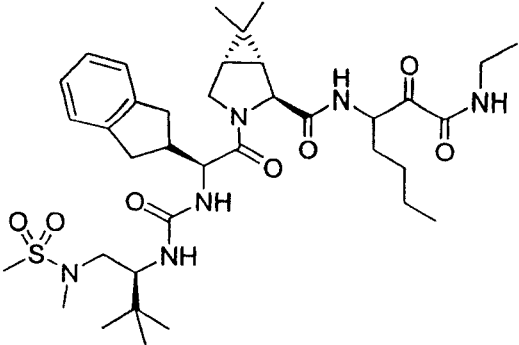
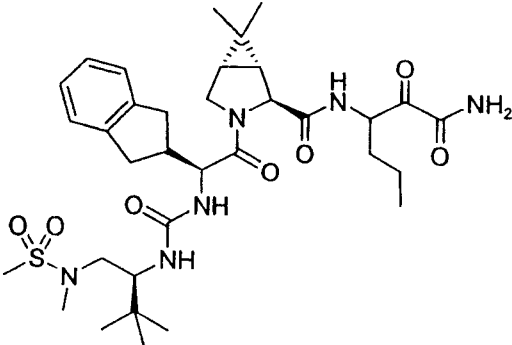
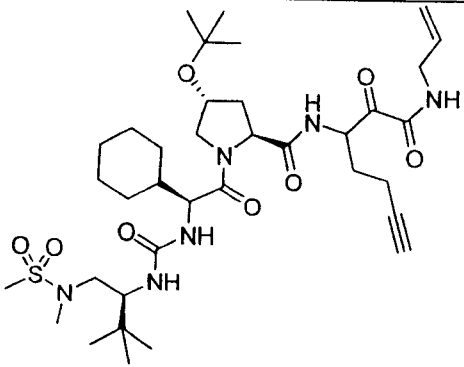
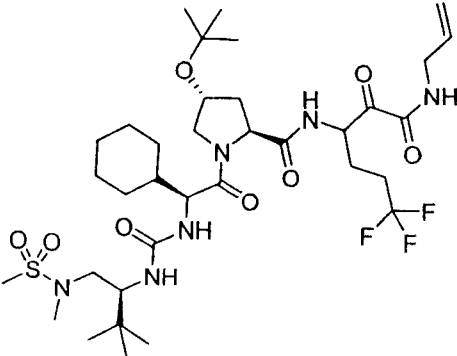
11170		A
11171		A
11172		A
11173		A

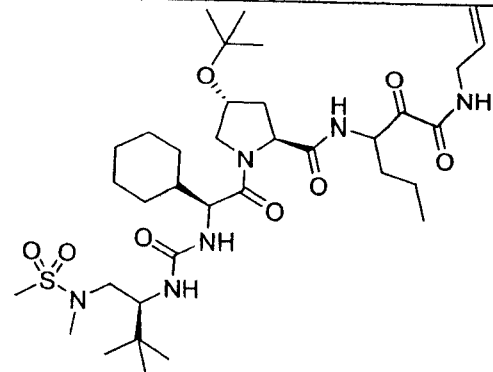
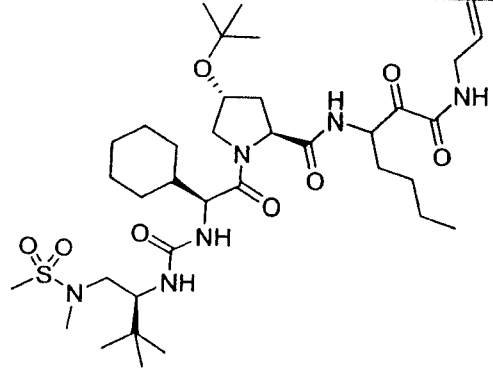
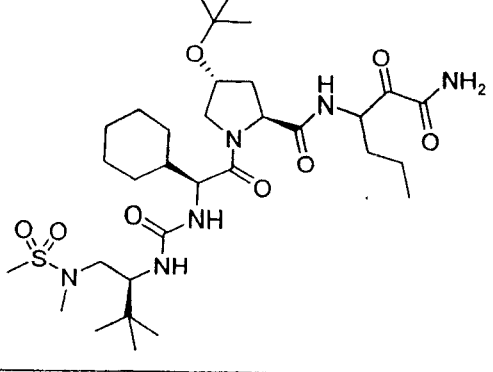
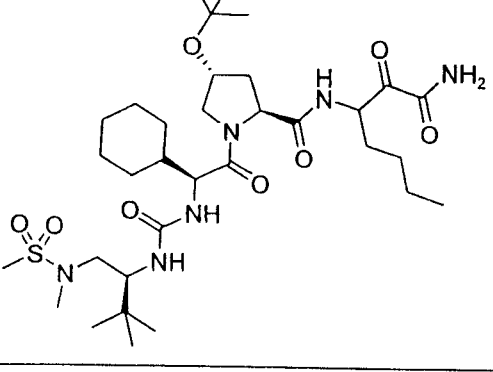
11174		A
11175		A
11176		A
11177		A

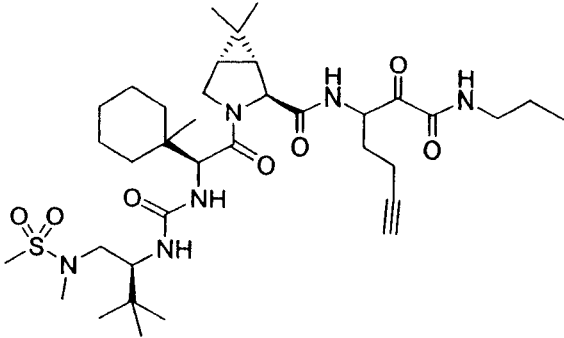
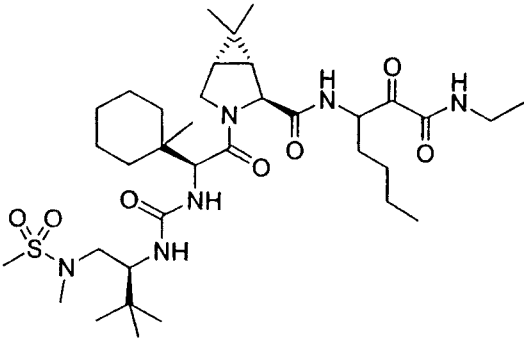
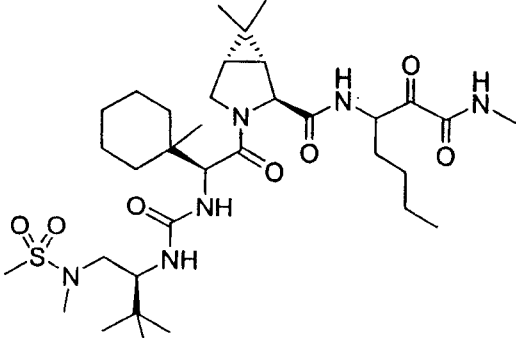
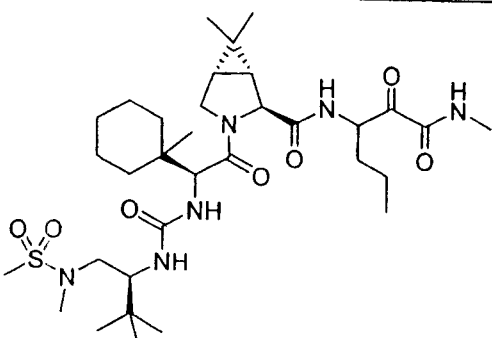
11178		A
11179		A
11180		A
11181		A

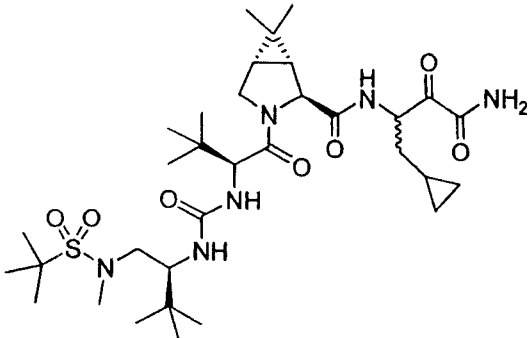
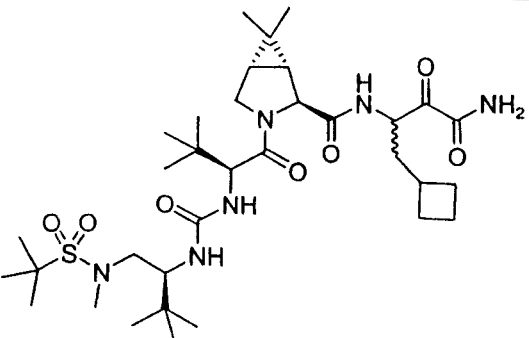
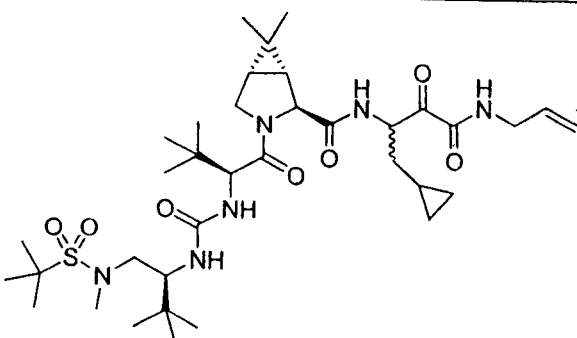
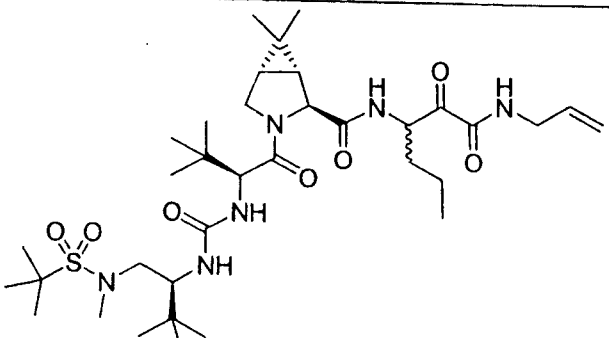
11182		A
11183		A
11184		A
11185		A

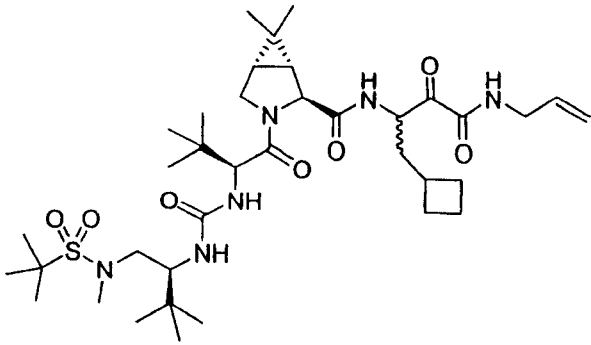
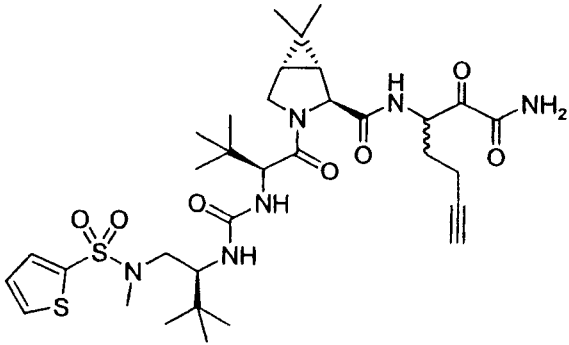
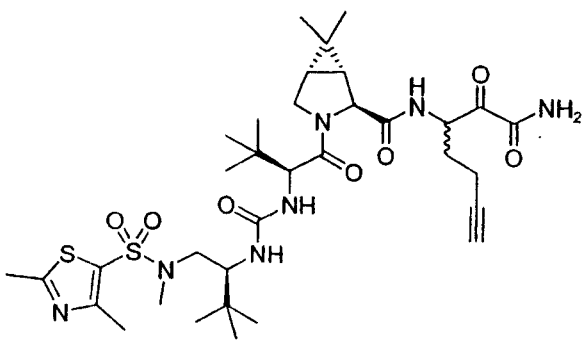
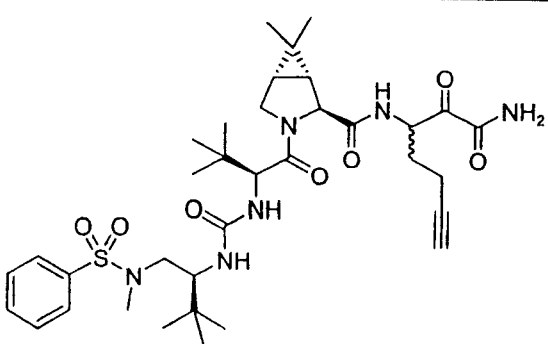
11186		A
11187		A
11188		A
11189		A

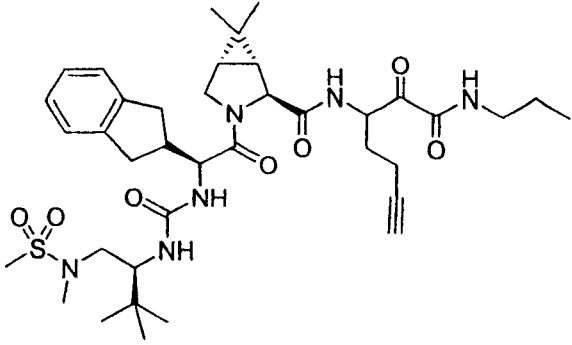
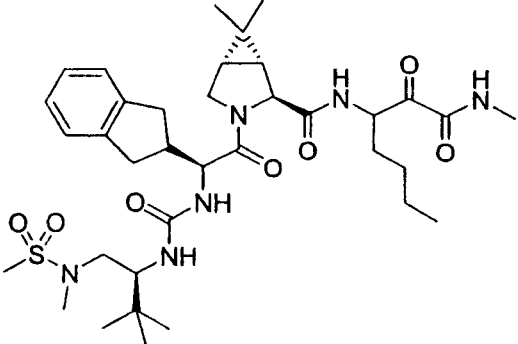
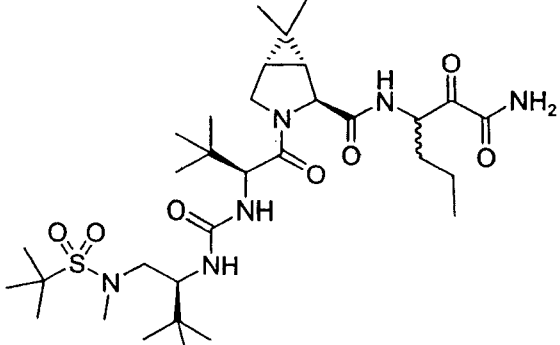
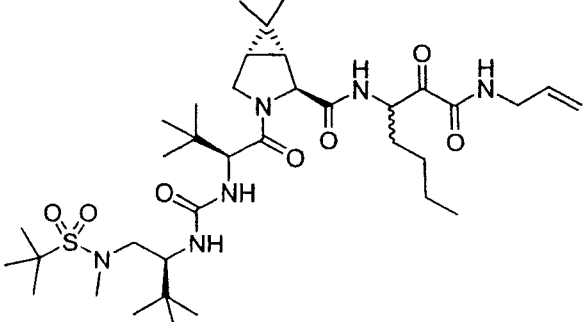
11190		A
11191		A
11192		A
11193		B

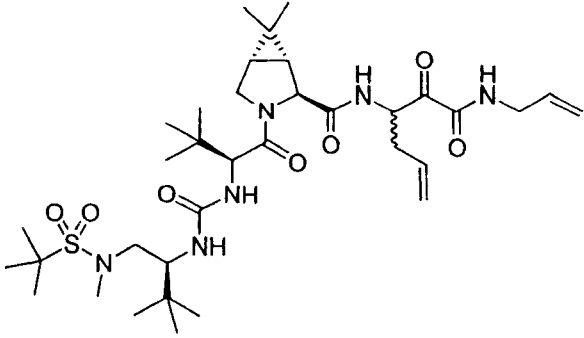
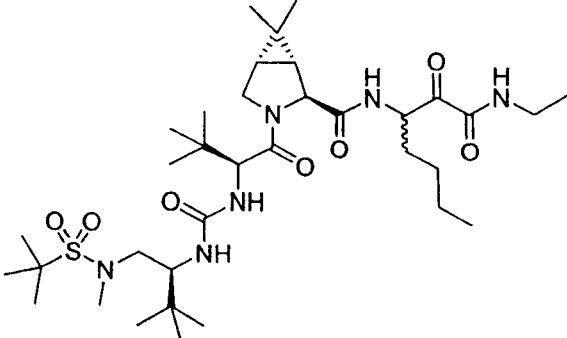
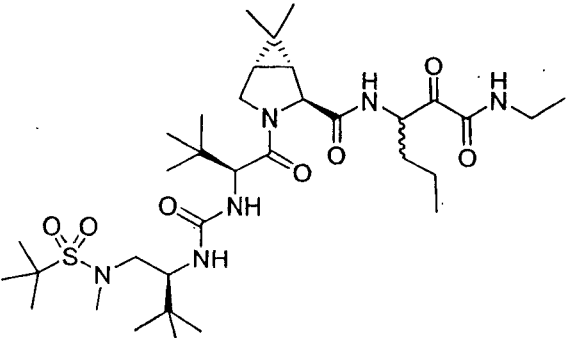
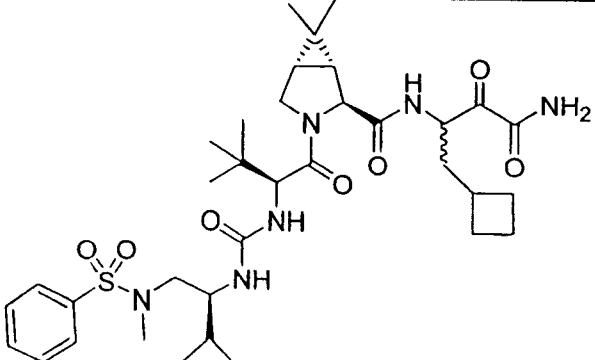
11194	 <chem>CC(C)(C)C(=O)NCC(S(=O)(=O)N(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)N2C[C@H](C(C)(C)OC(C)(C)C)CC2C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)NCC=CC=C</chem>	B
11195	 <chem>CC(C)(C)C(=O)NCC(S(=O)(=O)N(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)N2C[C@H](C(C)(C)OC(C)(C)C)CC2C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)NCC=CC=C</chem>	B
11196	 <chem>CC(C)(C)C(=O)NCC(S(=O)(=O)N(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)N2C[C@H](C(C)(C)OC(C)(C)C)CC2C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)NC(=O)N</chem>	A
11197	 <chem>CC(C)(C)C(=O)NCC(S(=O)(=O)N(C)C)C(=O)N[C@@H](C1CCCCC1)C(=O)N2C[C@H](C(C)(C)OC(C)(C)C)CC2C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)NC(=O)N</chem>	A

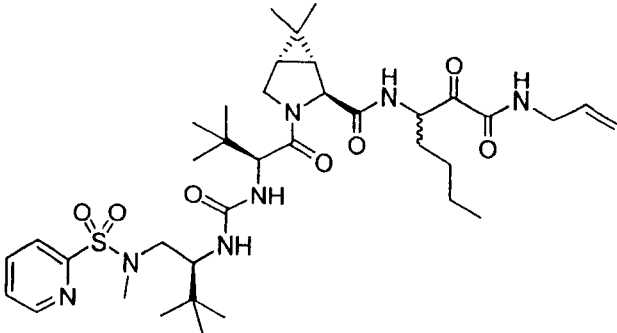
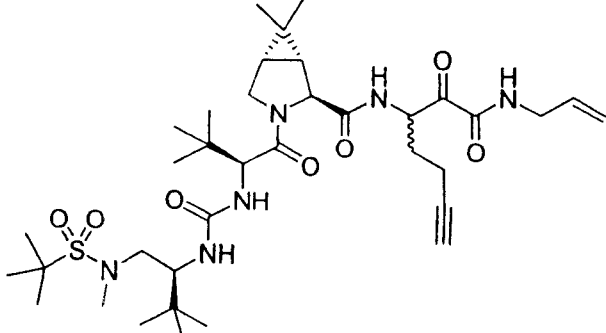
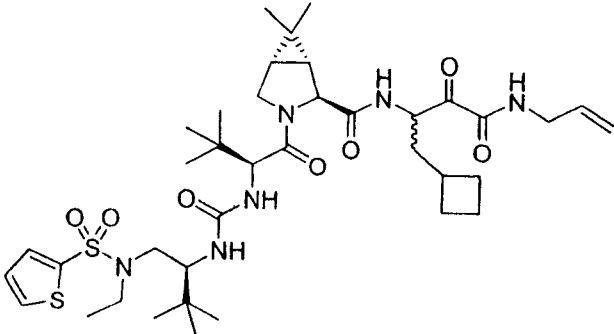
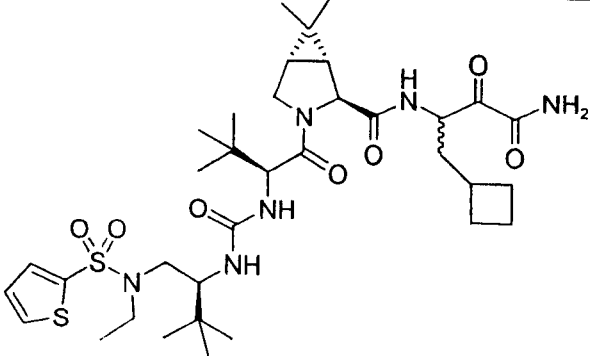
11198		A
11199		A
11200		A
11201		A

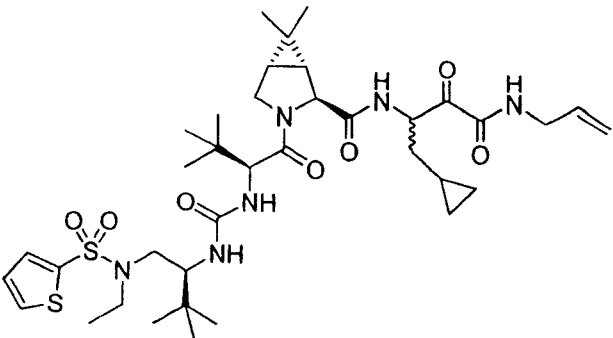
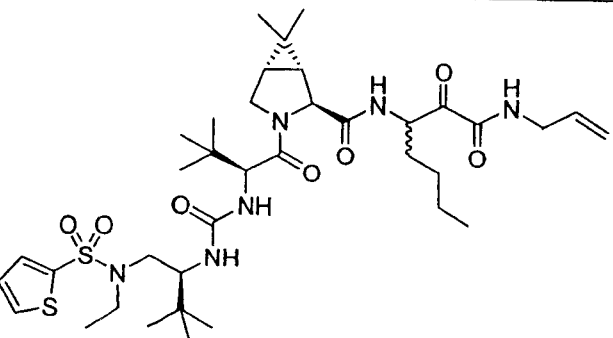
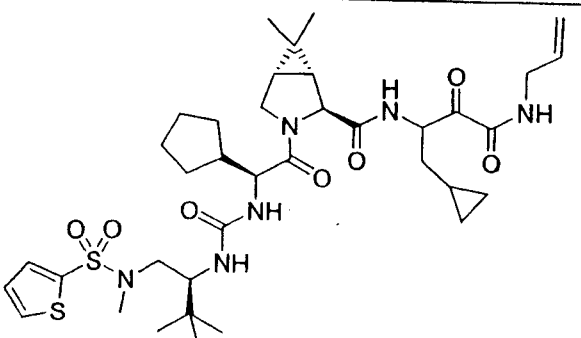
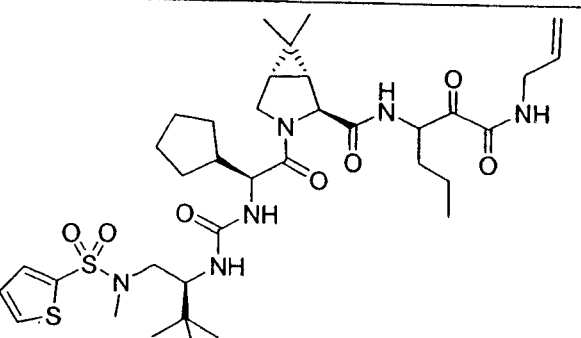
11202		A
11203		A
11204		B
11205		A

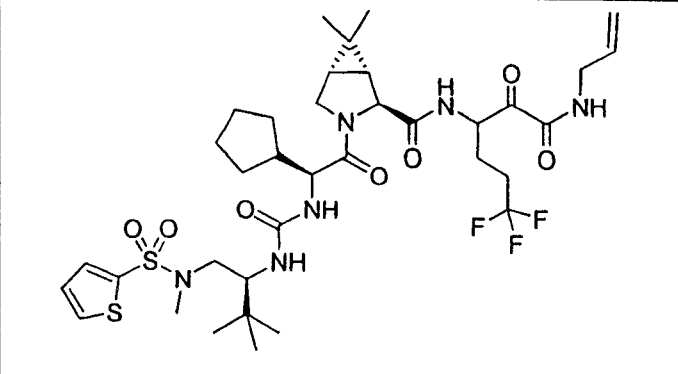
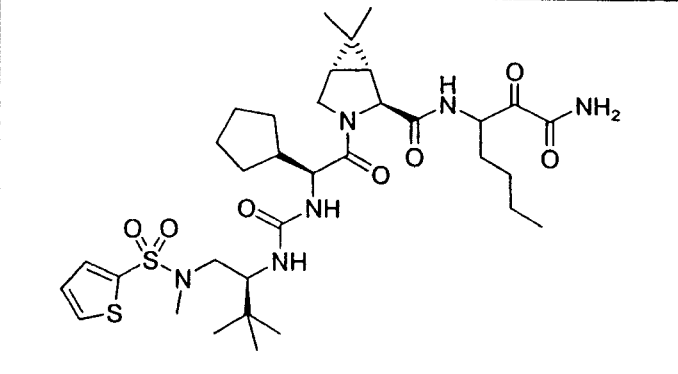
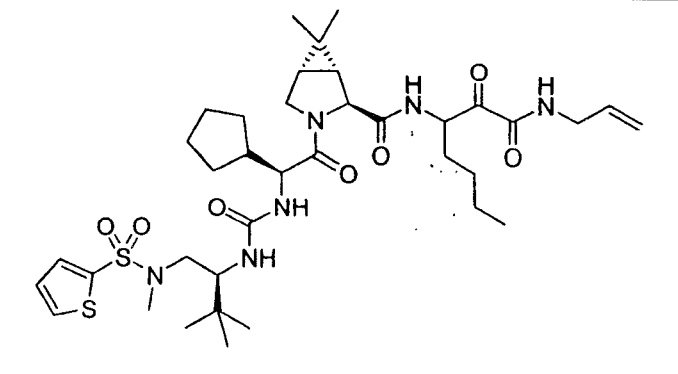
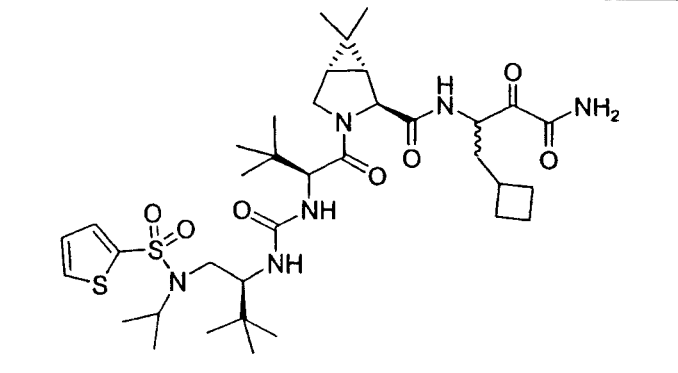
11206	 Chemical structure of compound 11206: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a carbamate, a cyclobutyl group, and a propionamide moiety. The propionamide is further substituted with a vinyl group. A separate side chain includes a sulfonamide group attached to a tert-butyl group.	B
11207	 Chemical structure of compound 11207: Similar to 11206, but the propionamide side chain is substituted with a propargyl group instead of a vinyl group. The sulfonamide group is attached to a thiophene ring.	A
11208	 Chemical structure of compound 11208: Similar to 11207, but the sulfonamide group is attached to a pyrimidine ring.	A
11209	 Chemical structure of compound 11209: Similar to 11207, but the sulfonamide group is attached to a phenyl ring.	A

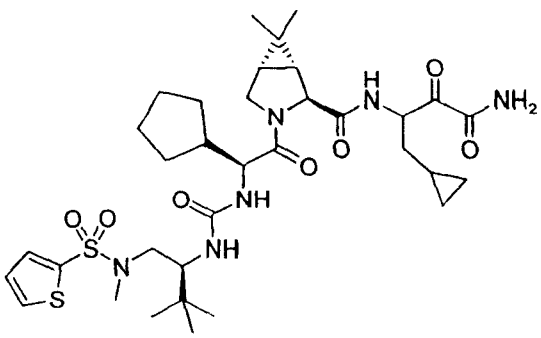
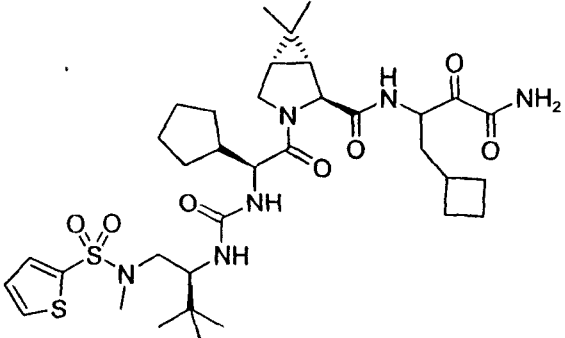
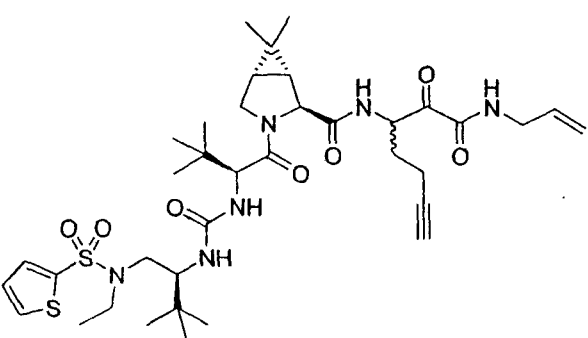
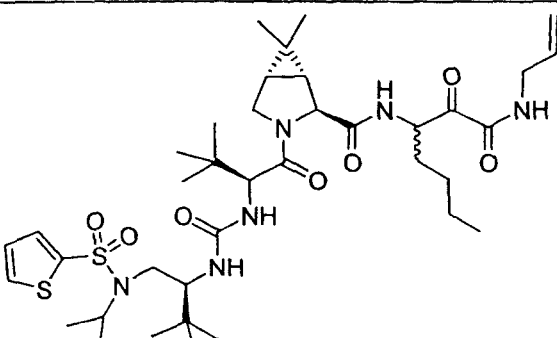
11210		A
11211		A
11212		A
11213		B

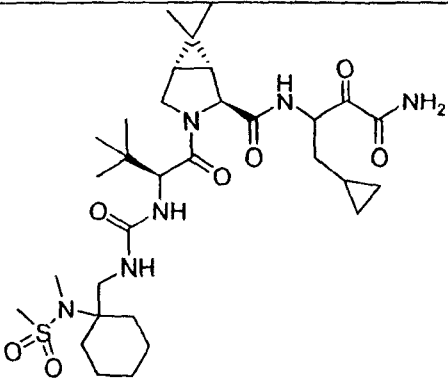
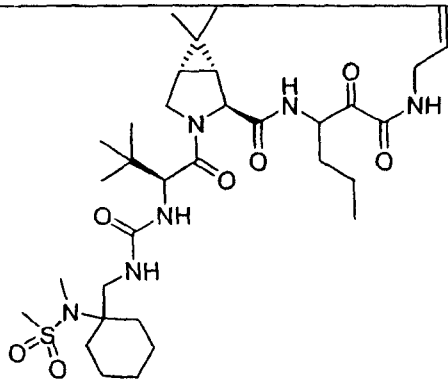
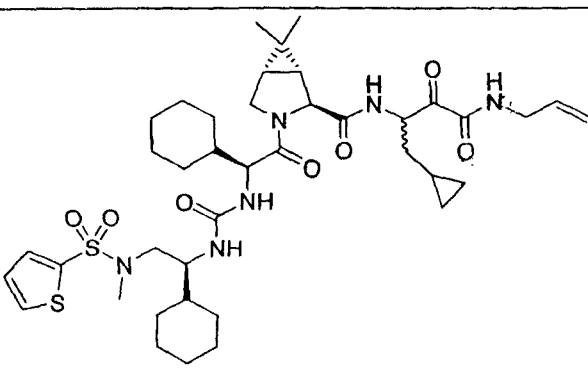
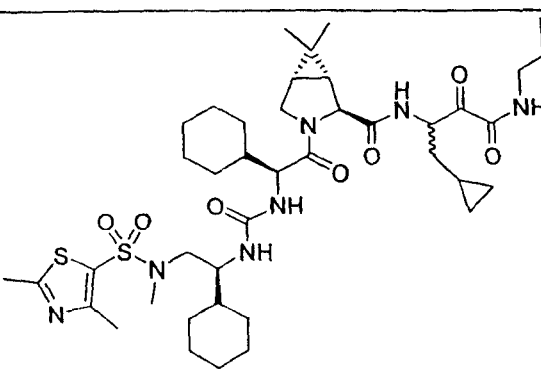
11214		A
11215		B
11216		B
11217		A

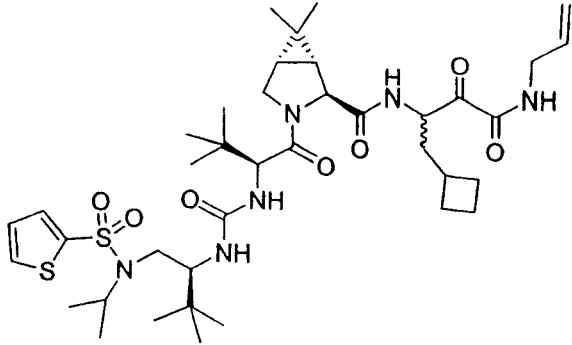
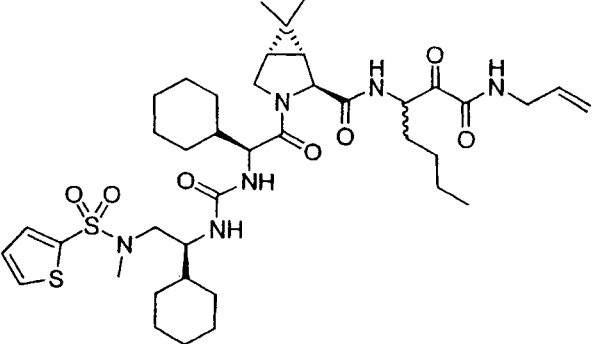
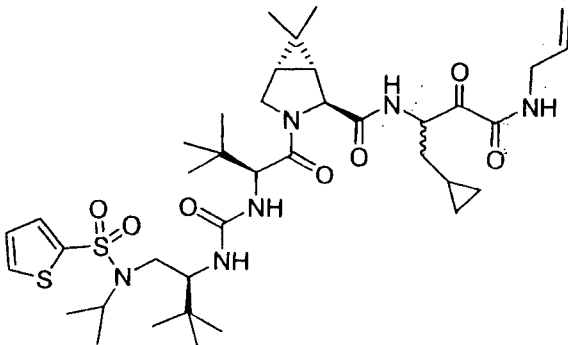
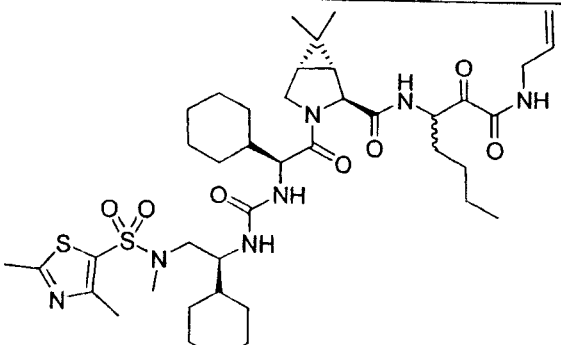
11218		A
11219		A
11220		A
11221		A

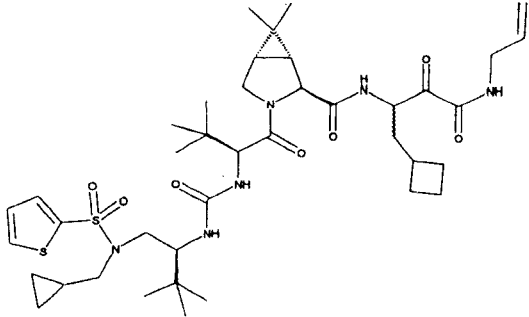
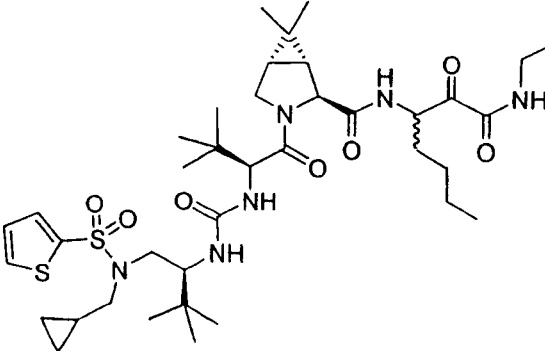
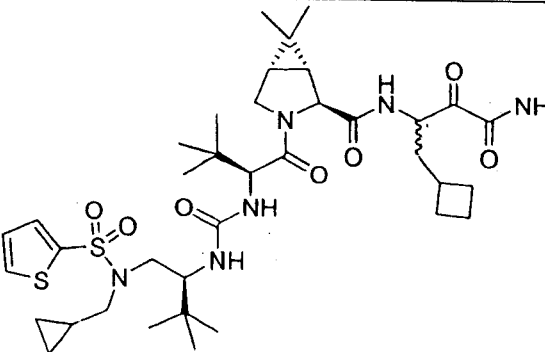
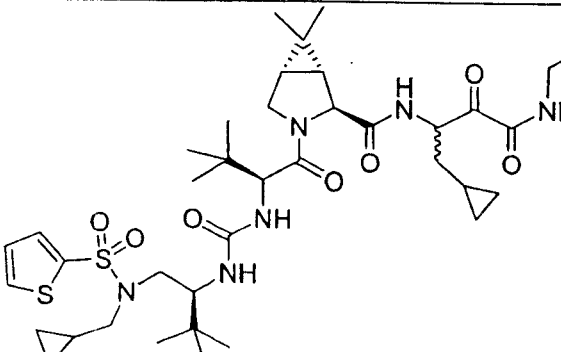
11222		A
11223		A
11224		B
11225		A

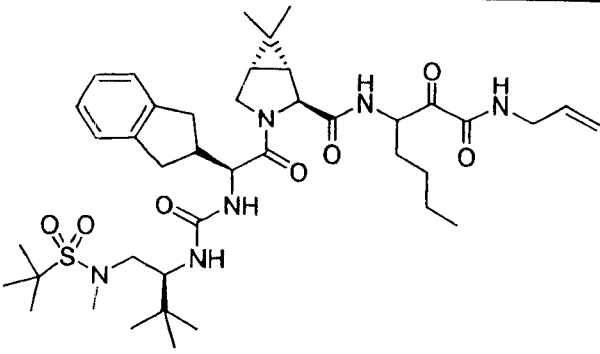
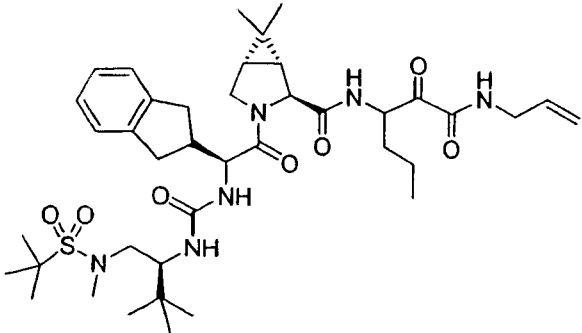
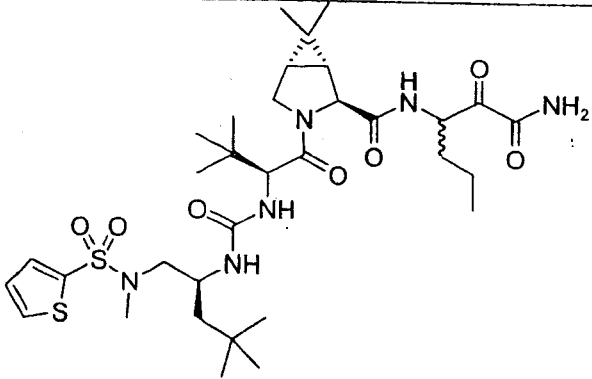
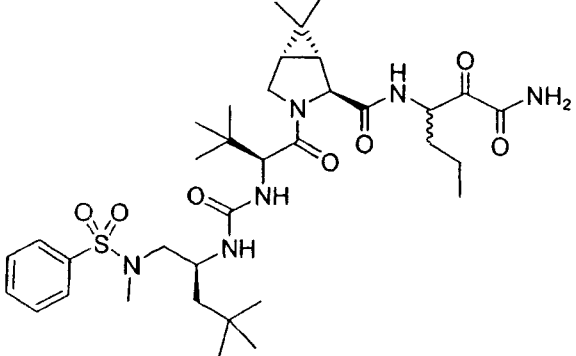
11226		A
11227		A
11228		A
11229		A

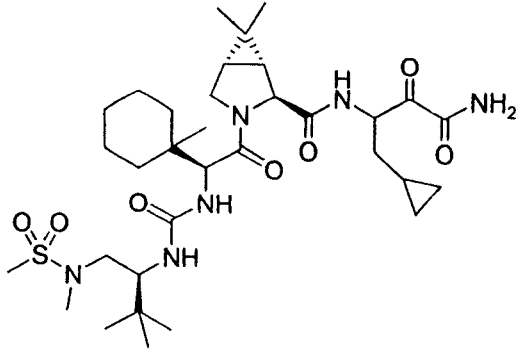
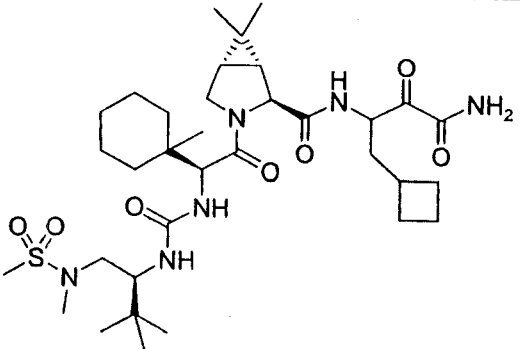
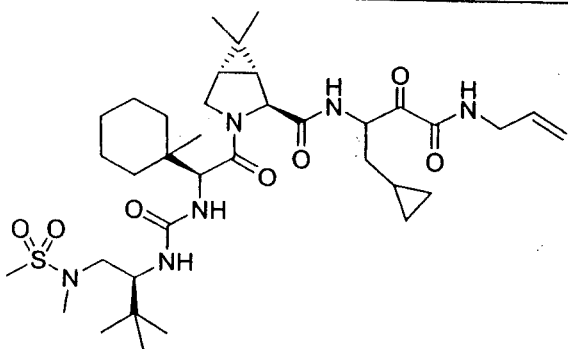
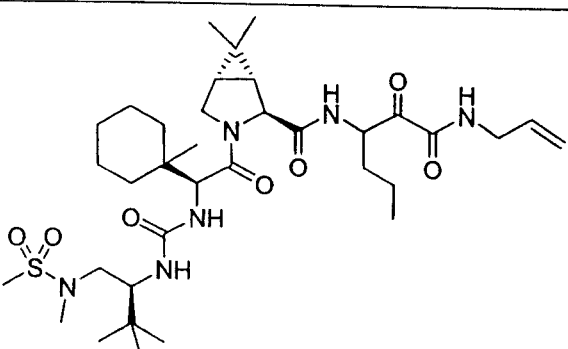
11230		A
11231		A
11232		A
11233		A

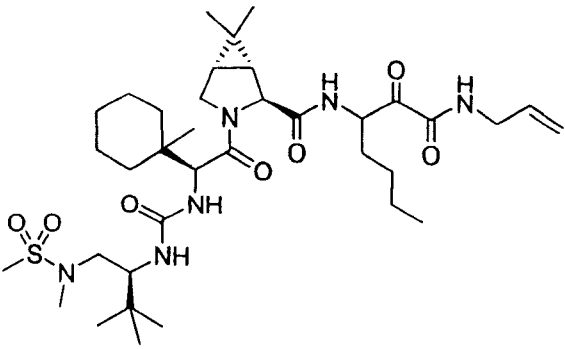
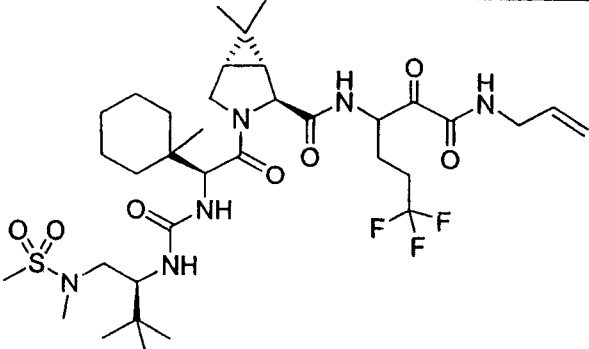
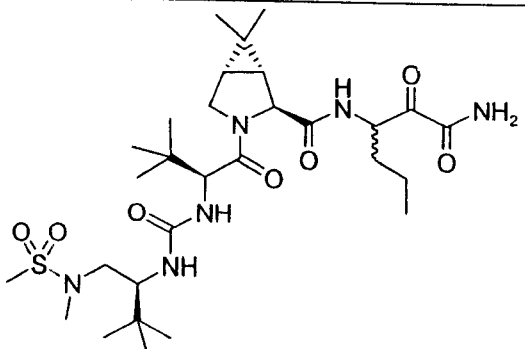
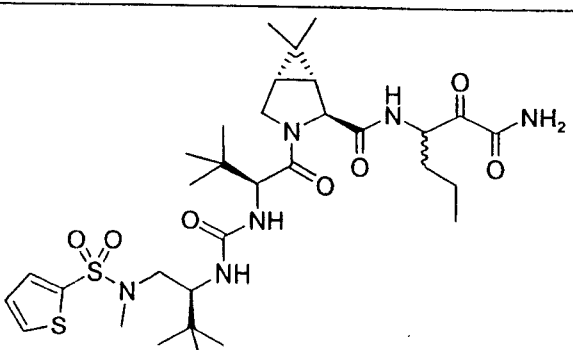
11234		A
11235		A
11236		A
11237		A

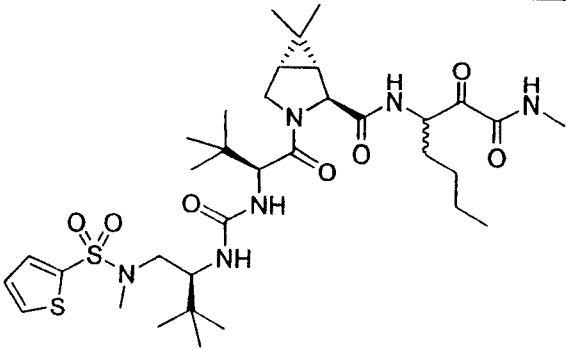
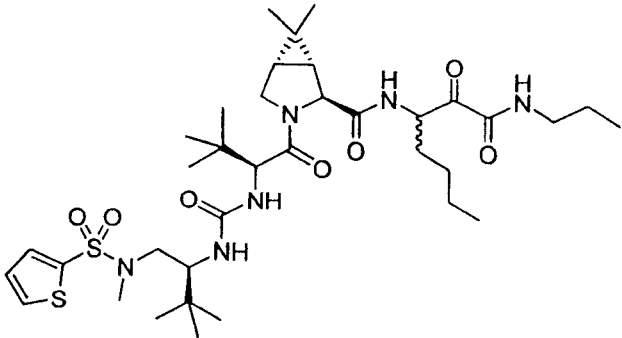
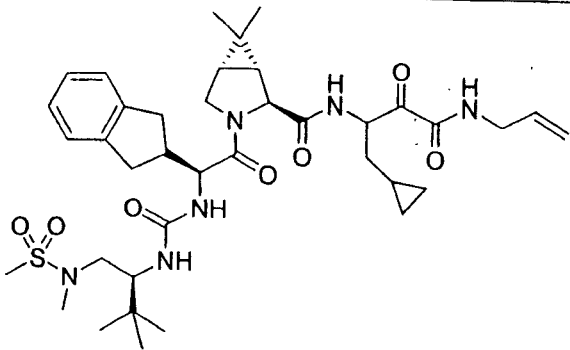
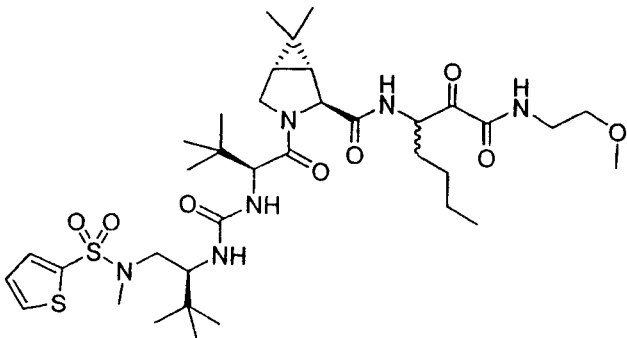
11238		A
11239		A
11240		A
11242		A

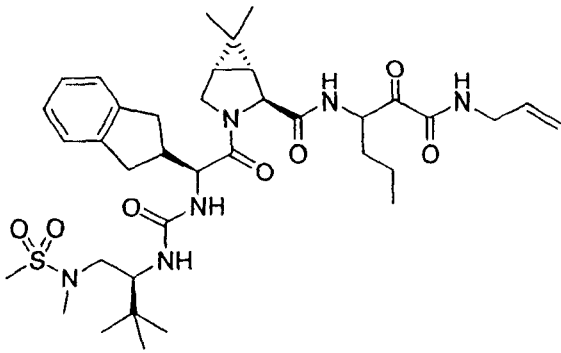
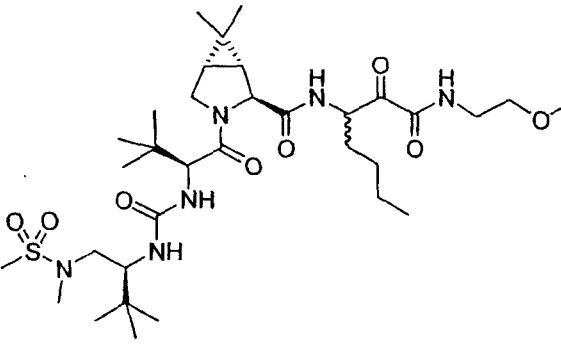
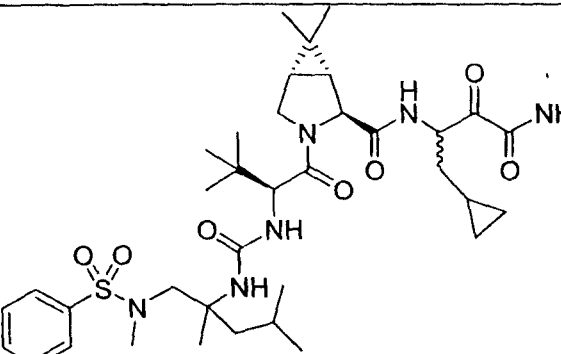
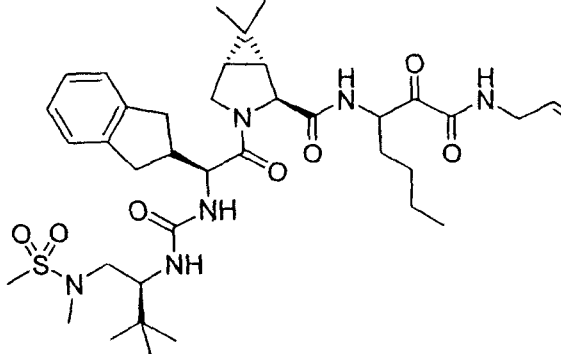
11243		B
11244		A
11245		A
11246		A

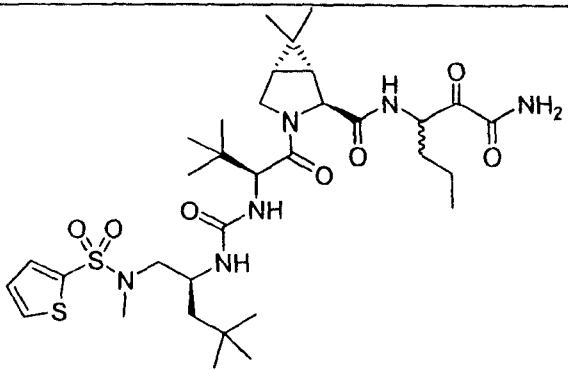
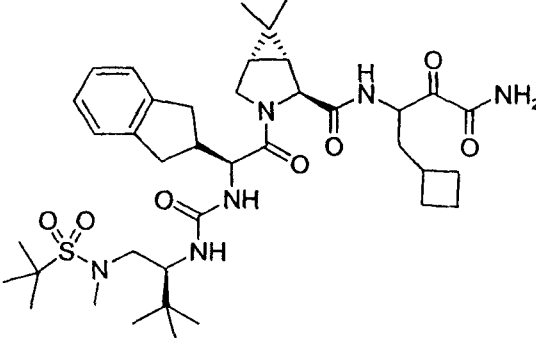
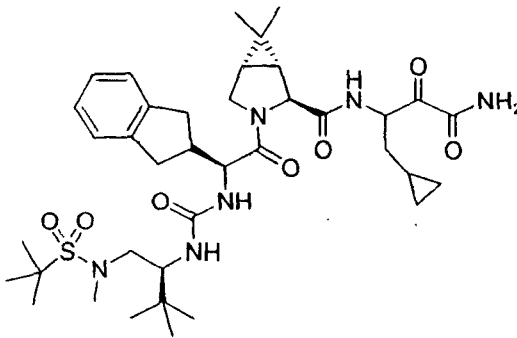
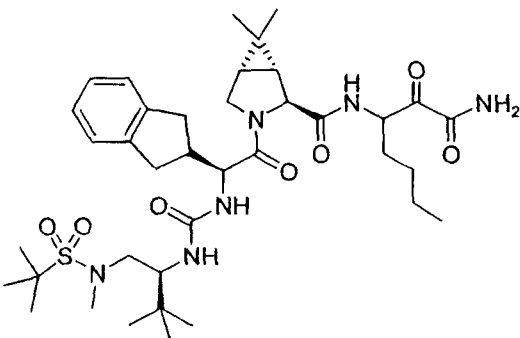
11247		A
11248		A
11249		A
11250		A

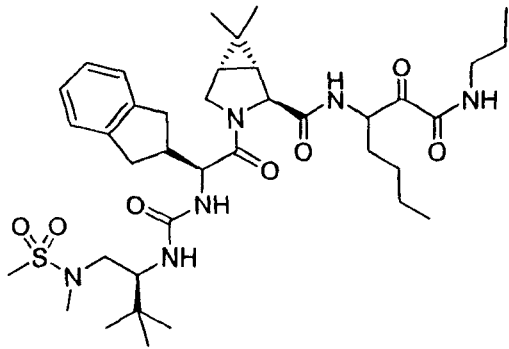
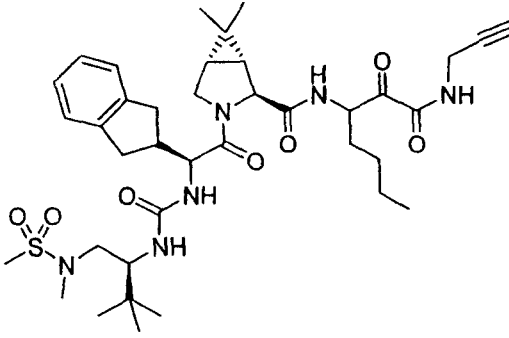
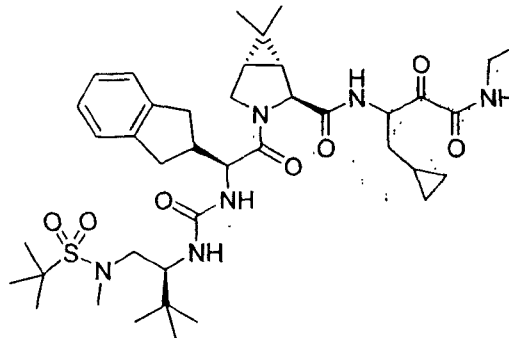
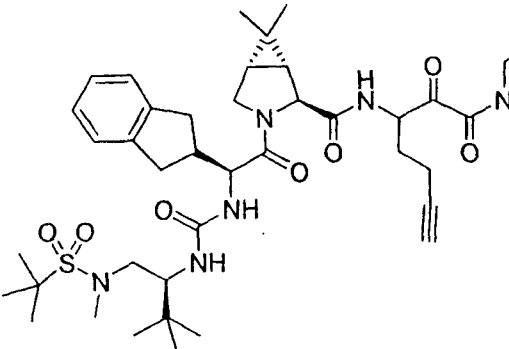
11251		A
11252		A
11253		A
11254		A

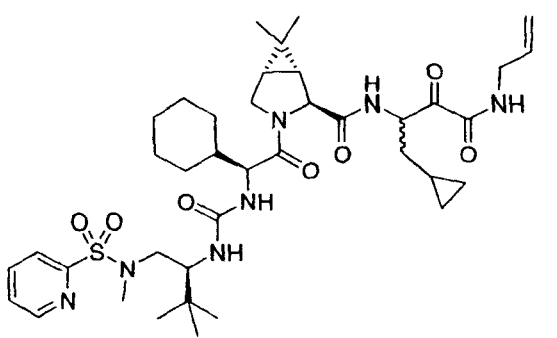
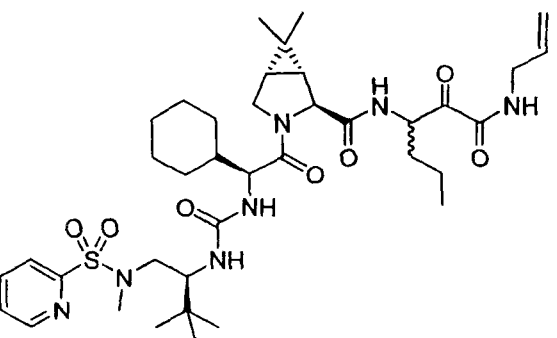
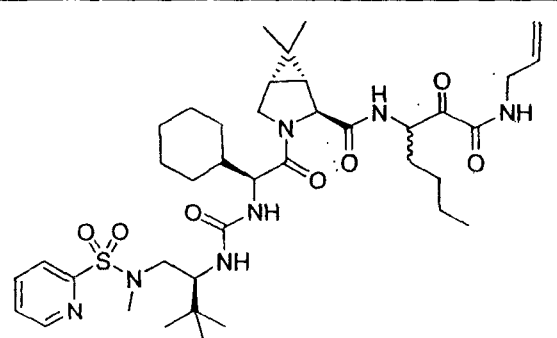
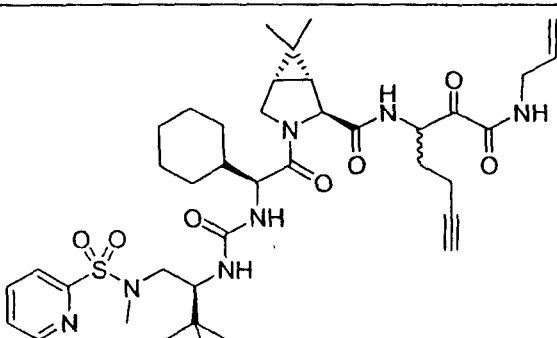
11255		A
11256		A
11257		A
11258		A

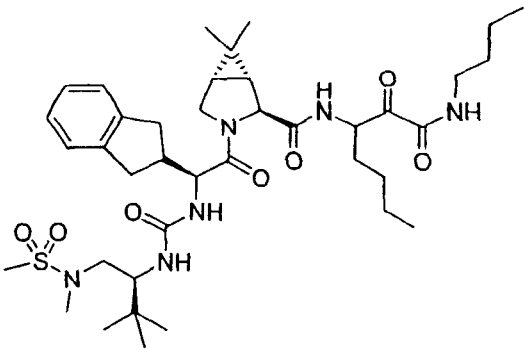
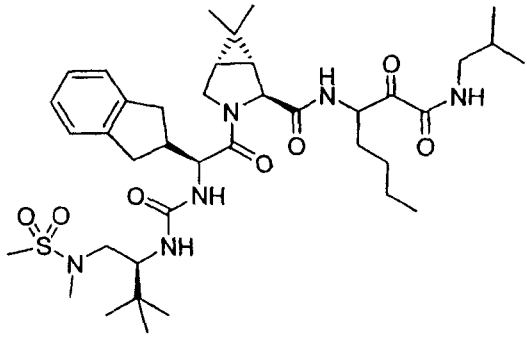
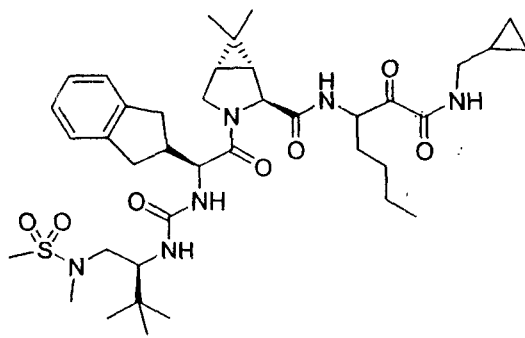
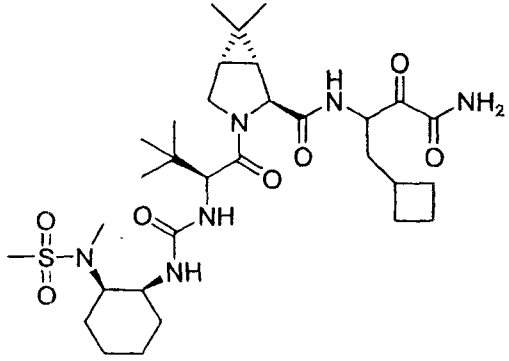
11259	 Chemical structure of compound 11259: A complex molecule featuring a thienothiopyran derivative linked via a sulfonamide group to a chiral amide. This amide is further linked to a pyrrolidine ring, which is connected to another amide chain. The chain includes a cyclohexyl group and a terminal amide with a methyl group.	A
11260	 Chemical structure of compound 11260: Similar to 11259, but the terminal amide group is an N-propyl amide.	A
11261	 Chemical structure of compound 11261: Similar to 11259, but the amide chain includes a cyclopropyl group and a terminal allyl amide group.	A
11262	 Chemical structure of compound 11262: Similar to 11259, but the terminal amide group is an N-(2-methoxyethyl) amide.	B

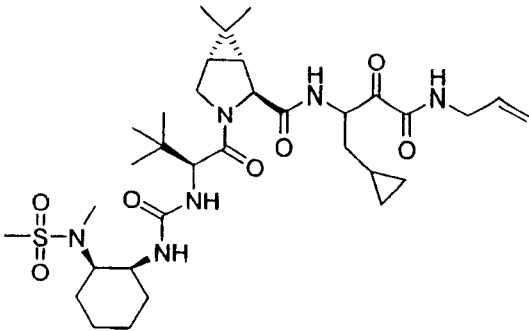
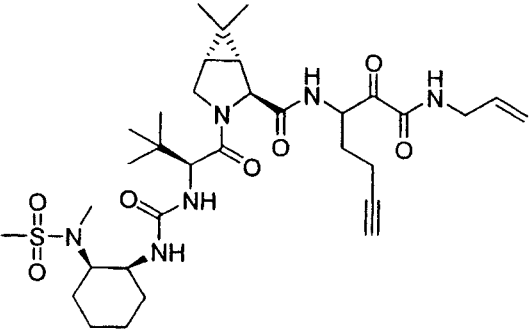
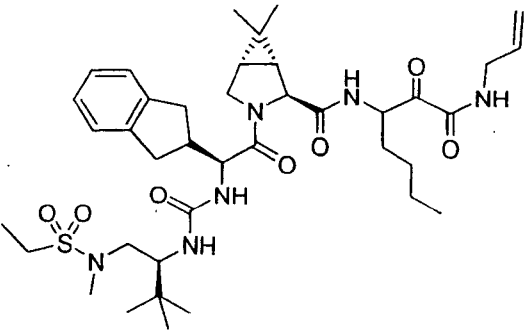
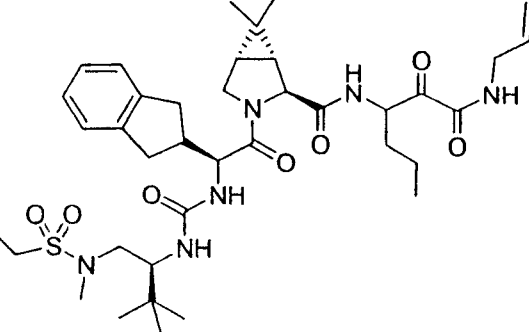
11263		A
11264		A
11265		A
11266		A

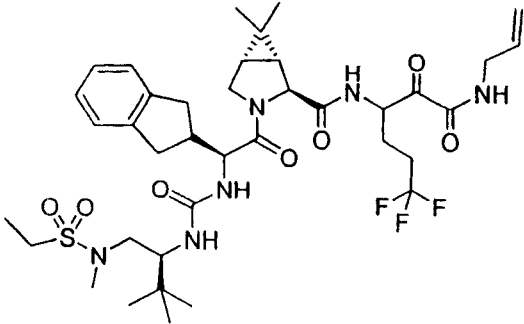
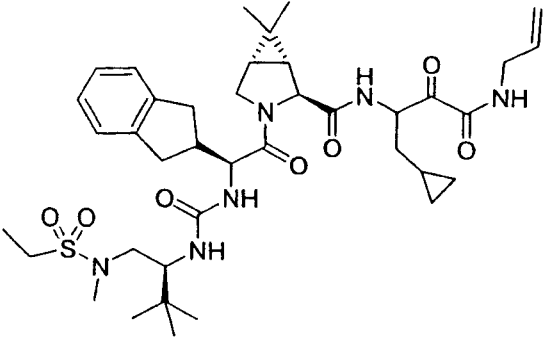
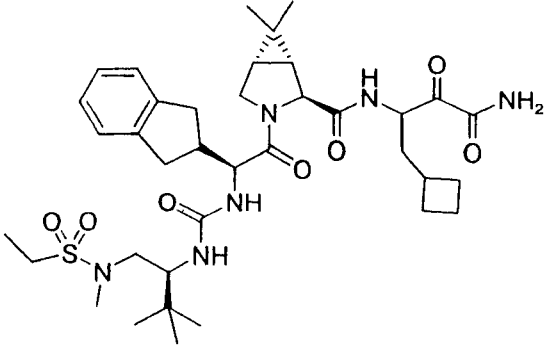
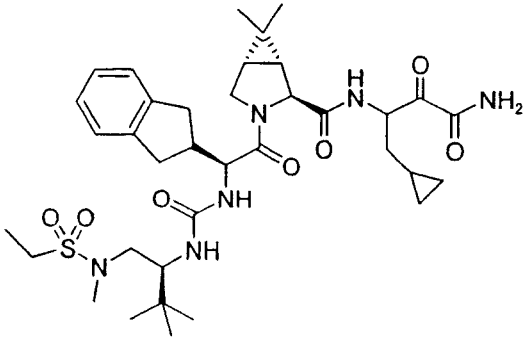
11267		A
11268		A
11269		A
11270		A

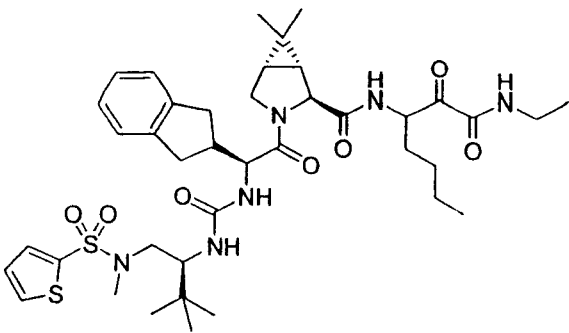
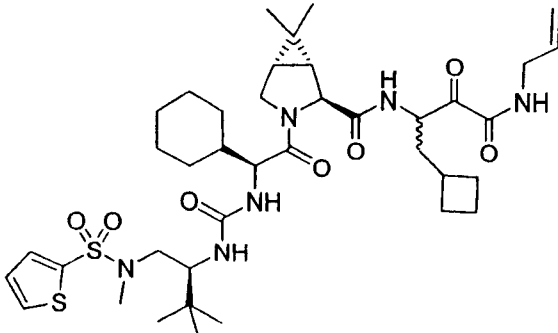
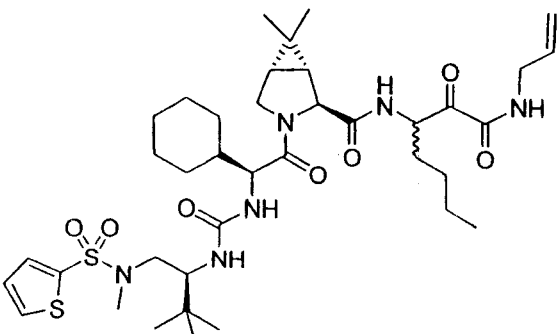
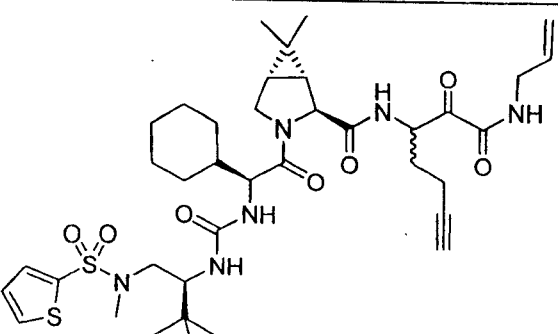
11271		A
11272		A
11273		B
11274		A

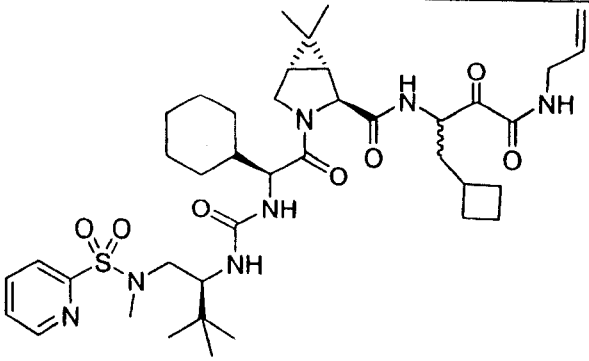
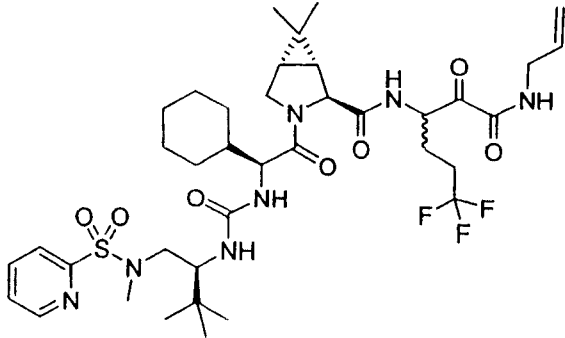
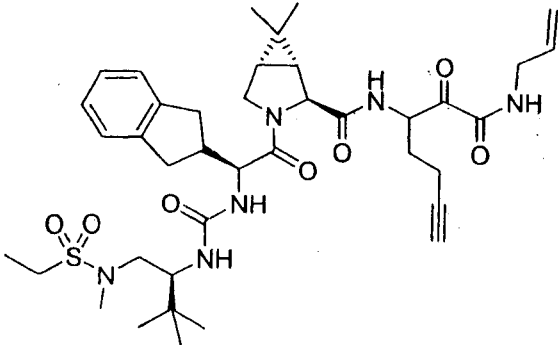
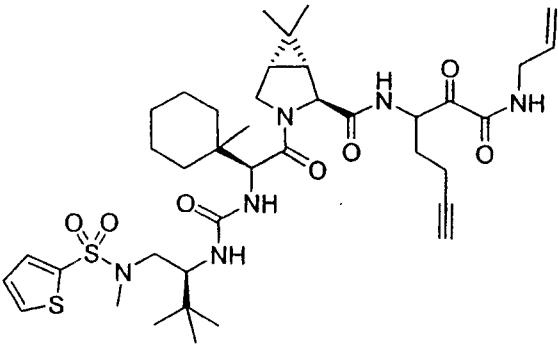
11275		A
11276		A
11277		A
11278		A

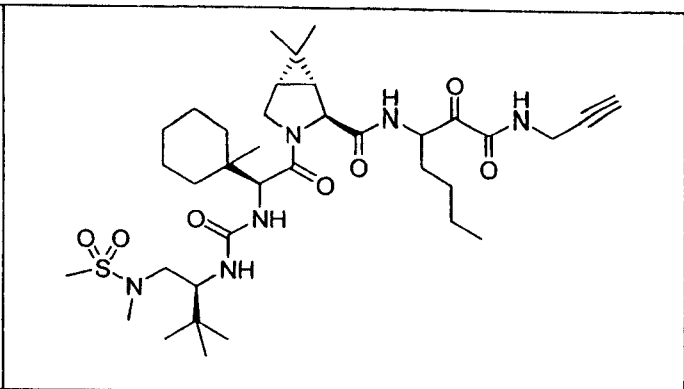
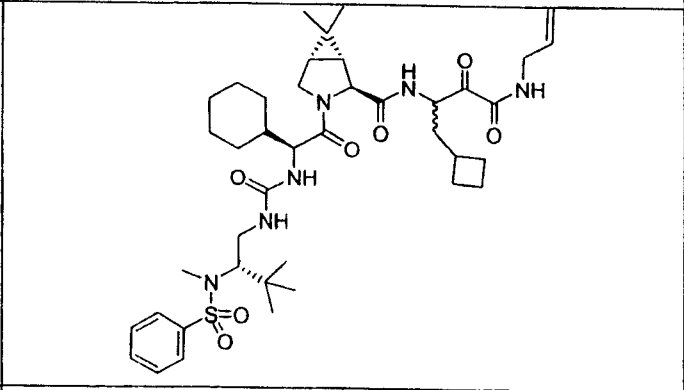
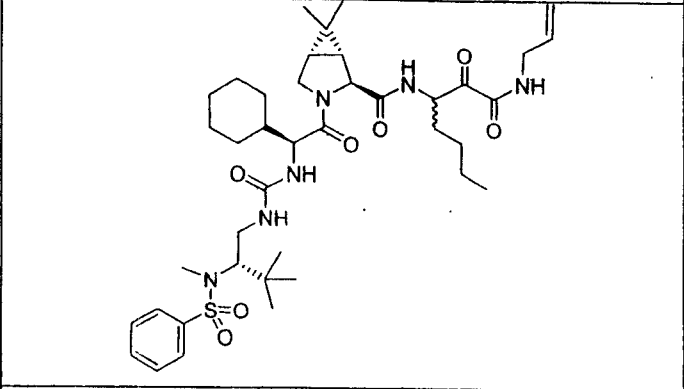
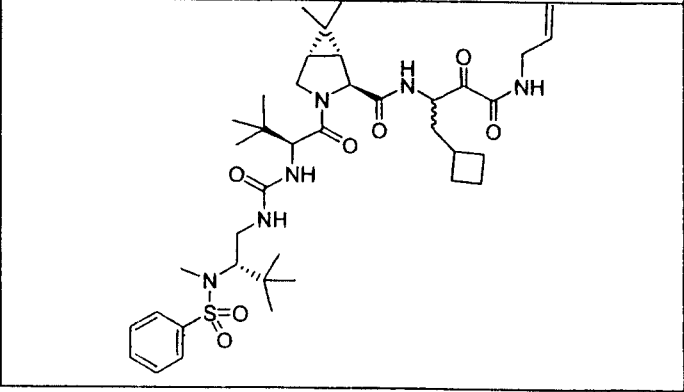
11279	 Chemical structure of compound 11279: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a 1,2-dimethyl-4-phenylbutyl group and a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group. The propanoate chain is further substituted with a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group and a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group.	A
11280	 Chemical structure of compound 11280: Similar to 11279, but the terminal amino group of the propanoate chain is substituted with an isopropyl group.	A
11281	 Chemical structure of compound 11281: Similar to 11279, but the terminal amino group of the propanoate chain is substituted with a cyclopropyl group.	A
11282	 Chemical structure of compound 11282: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a 1,2-dimethyl-4-phenylbutyl group and a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group. The propanoate chain is further substituted with a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group and a 2-((2,2,4,4-tetramethyl-5-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-5-yl)amino)propanoate group.	B

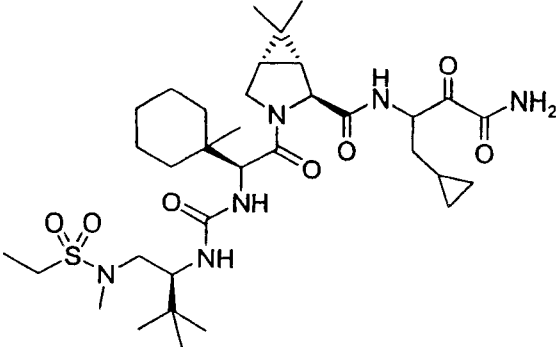
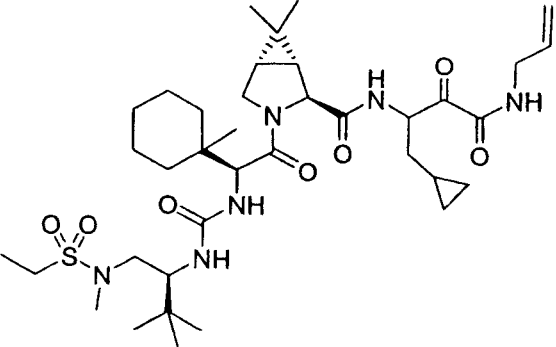
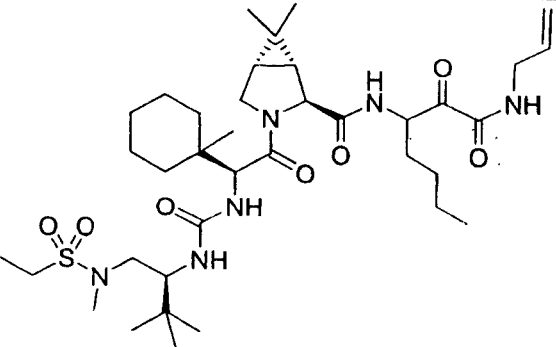
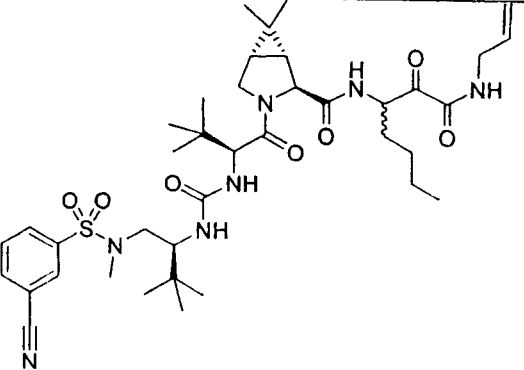
11283		C
11284		B
11285		A
11286		A

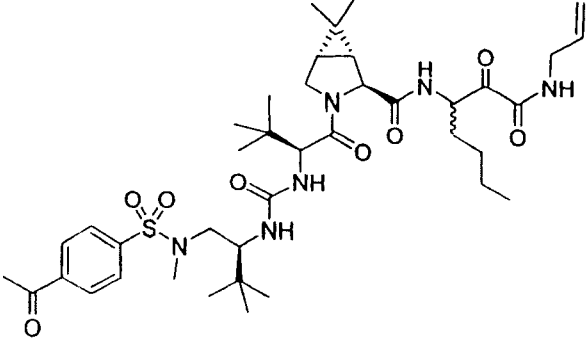
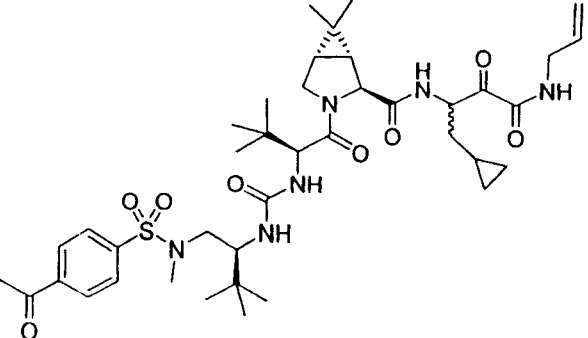
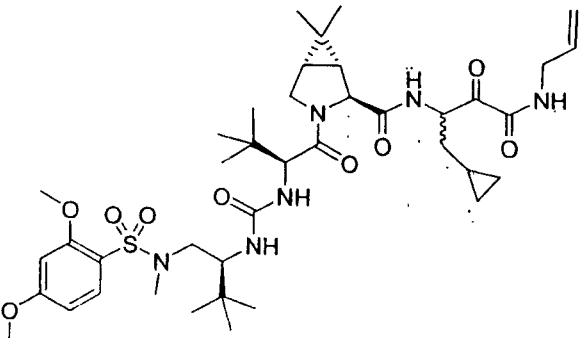
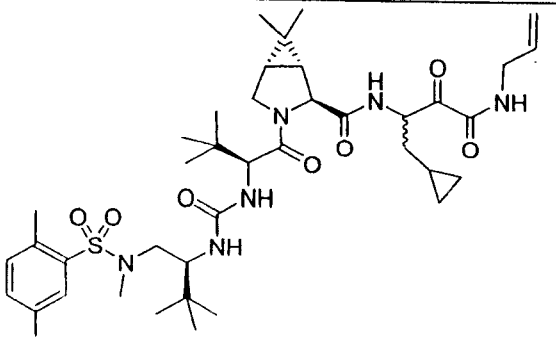
11287		A
11288		A
11289		A
11290		A

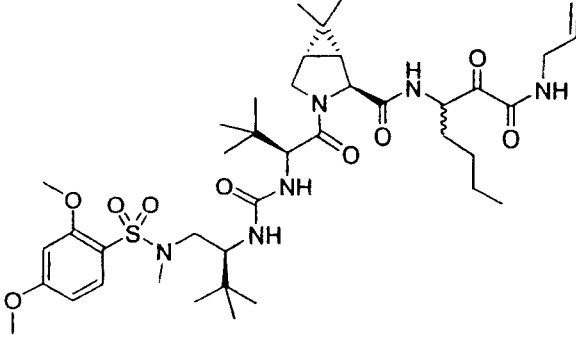
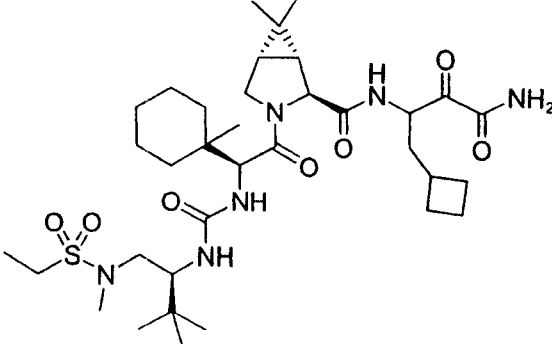
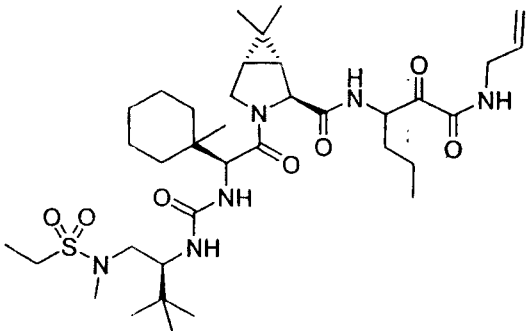
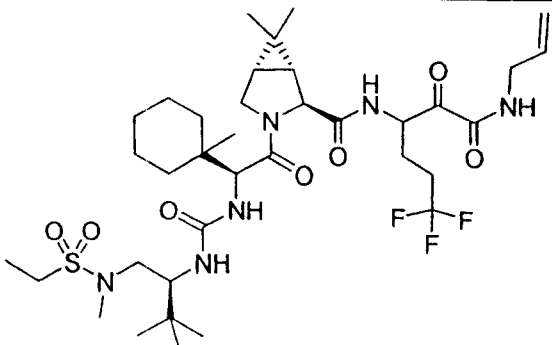
11291		A
11292		A
11293		A
11294		A

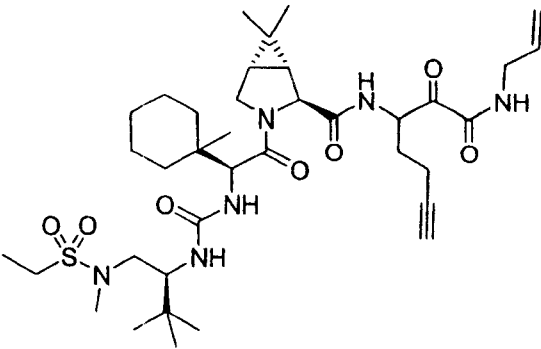
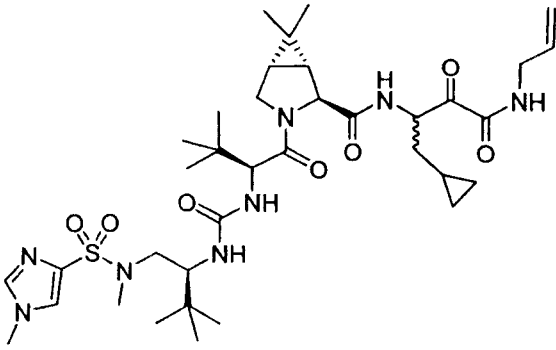
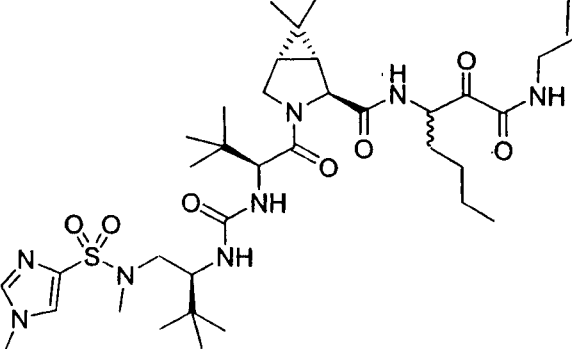
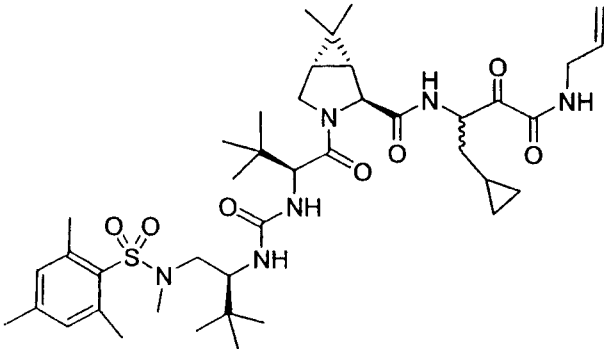
11295		A
11296		A
11297		A
11298		A

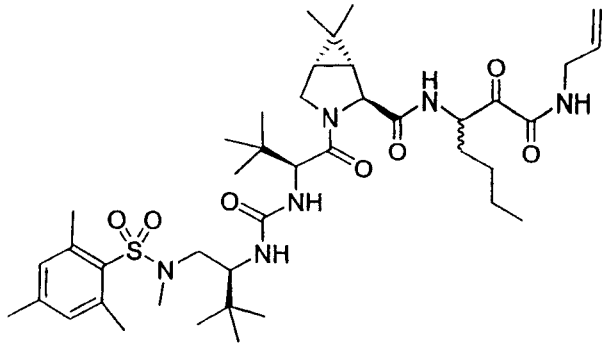
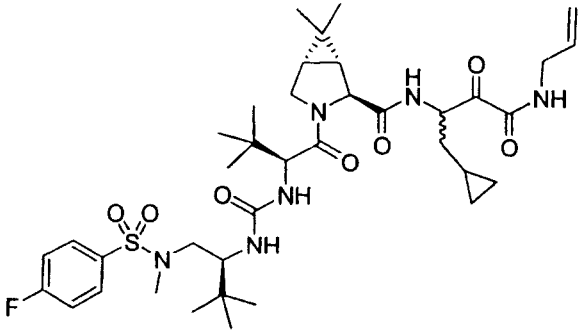
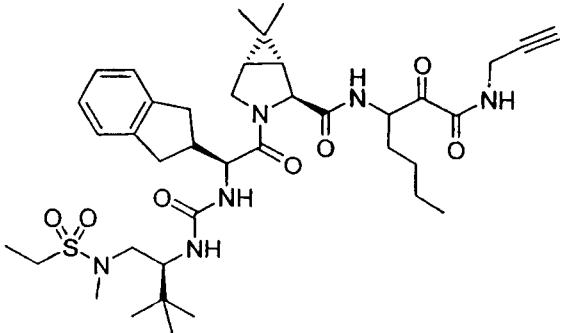
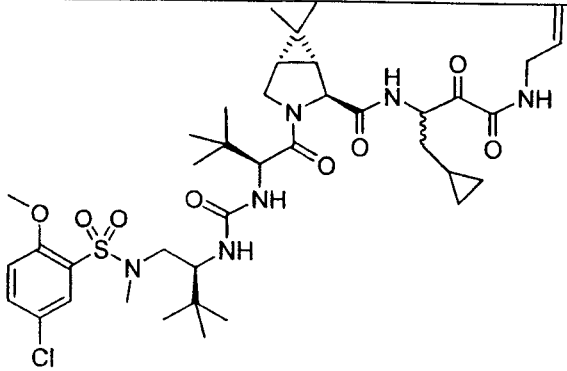
11299		A
11300		C
11311		C
11312		C

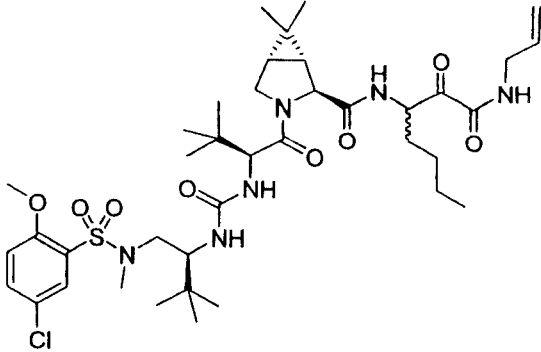
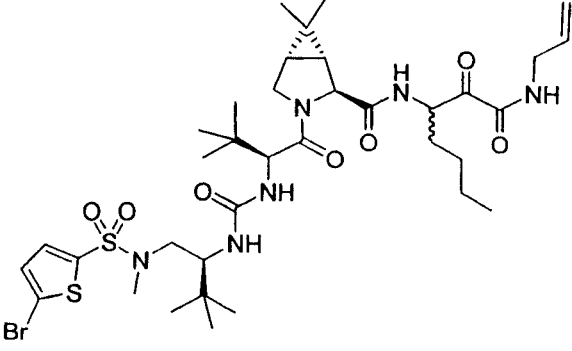
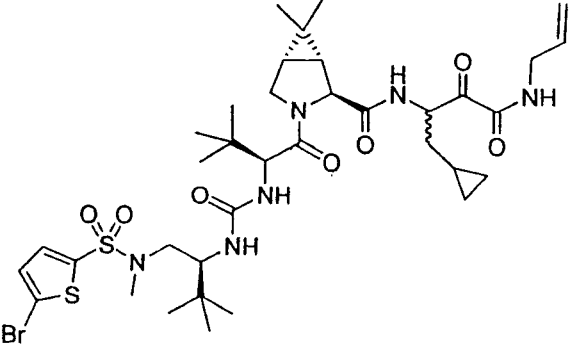
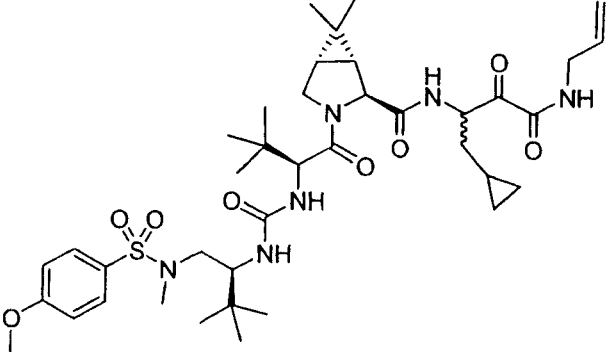
11317		A
11318		A
11319		A
11320		A

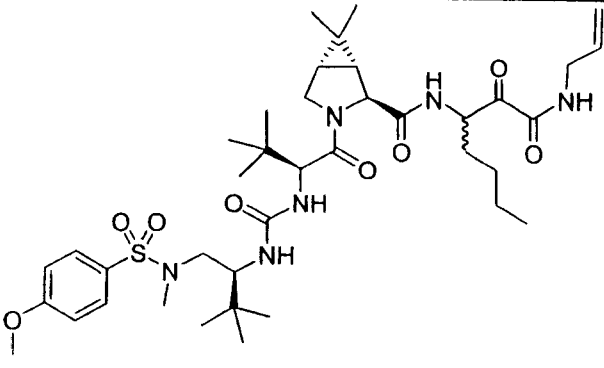
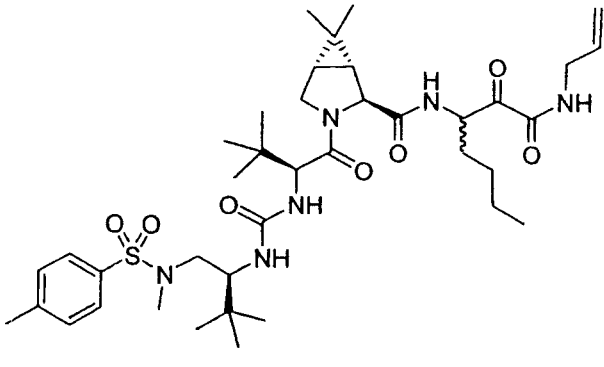
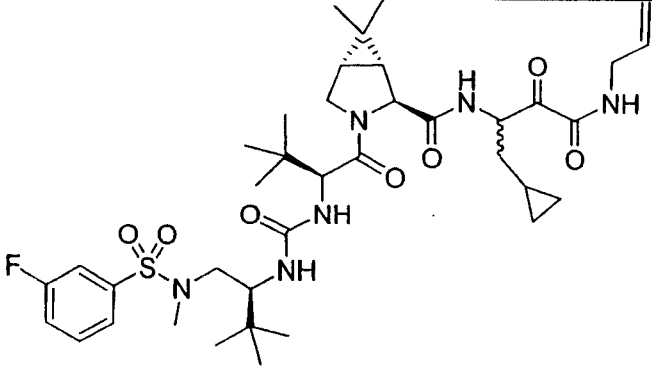
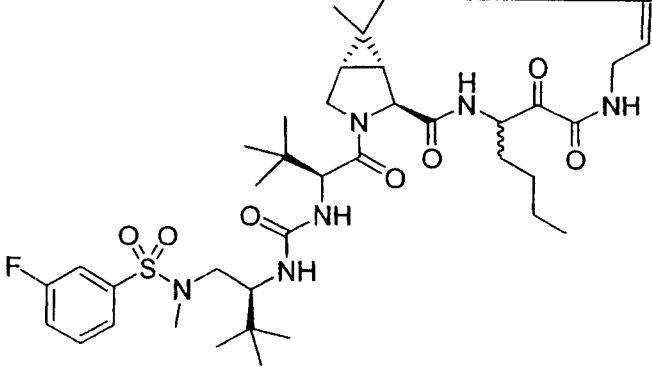
11321		A
11322		A
11323		A
11324		A

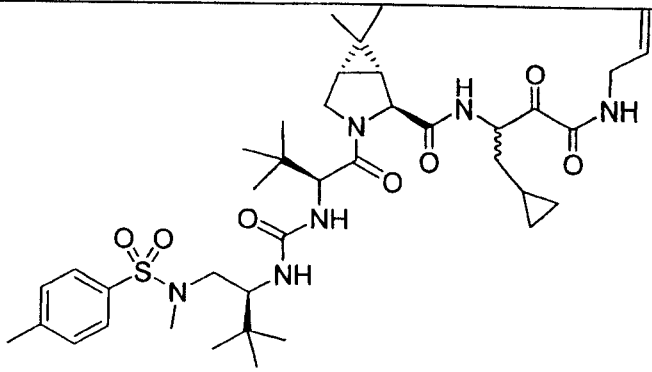
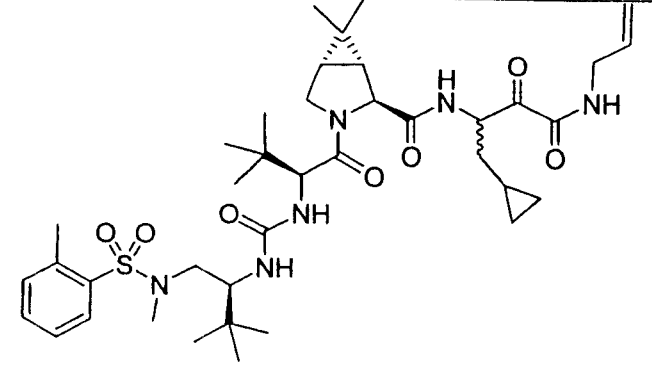
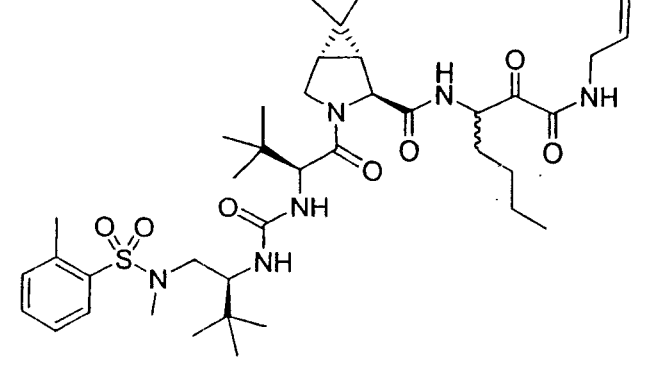
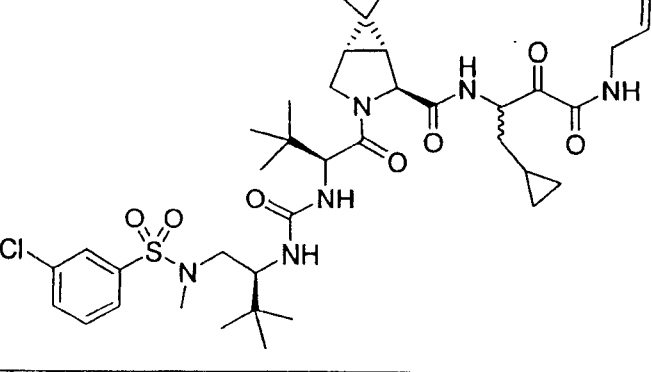
11325		A
11326		A
11327		A
11328		A

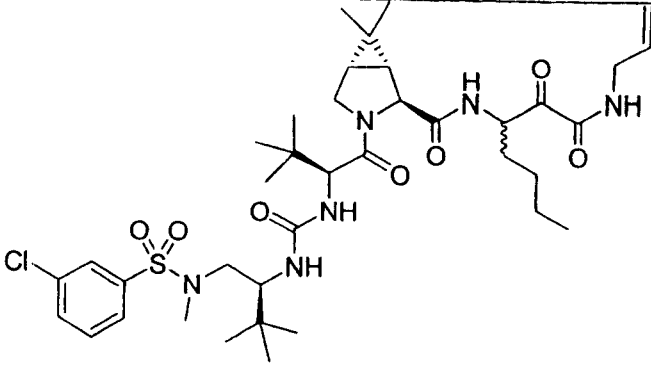
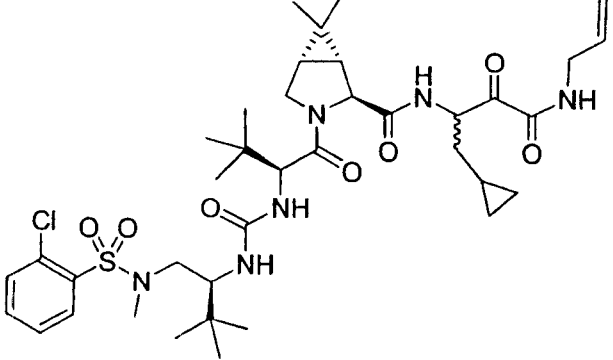
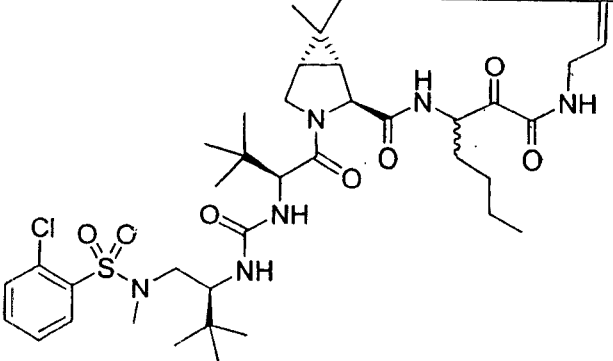
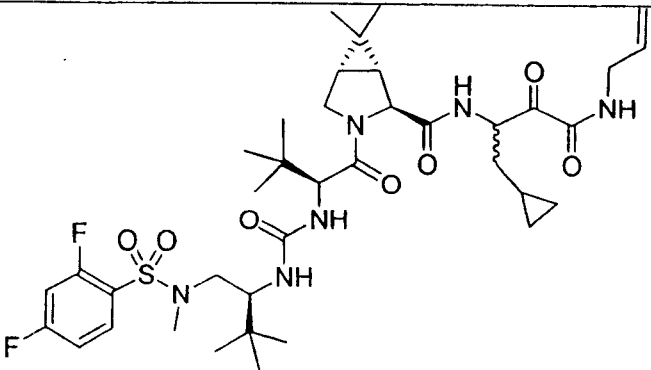
11329		A
11330		A
11331		A
11332		B

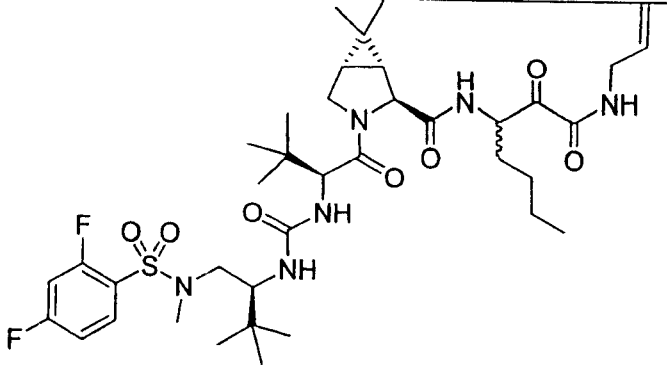
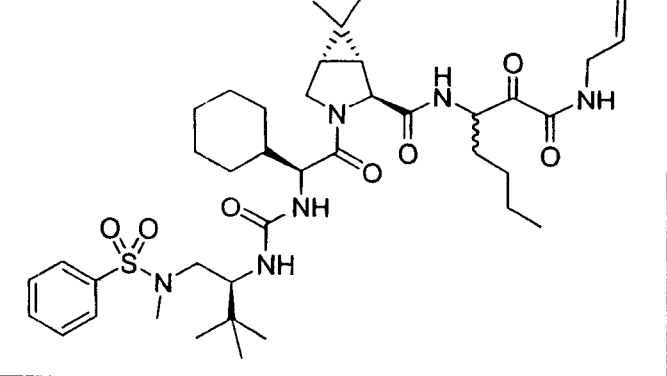
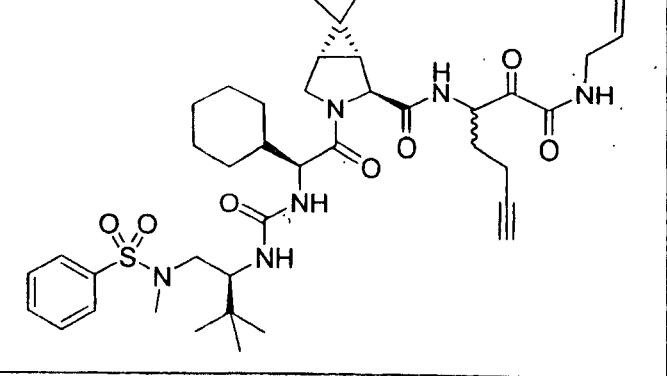
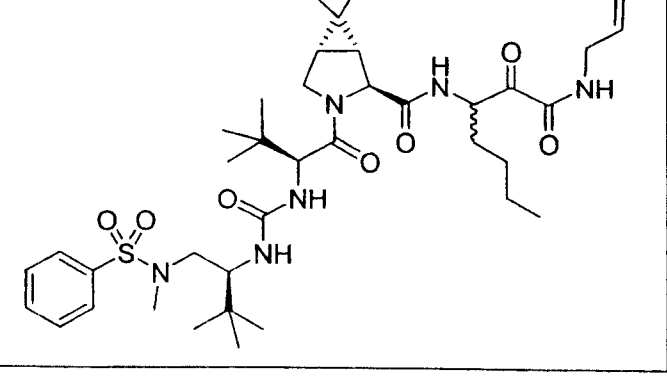
11333		B
11334		A
11335		A
11336		A

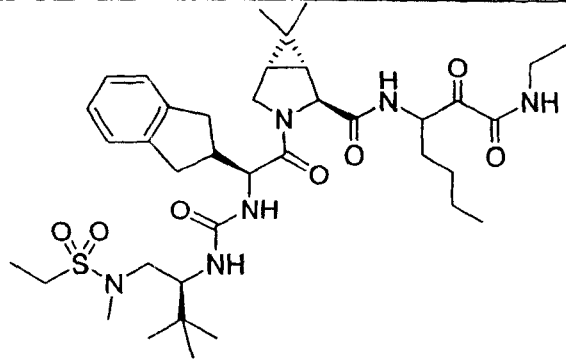
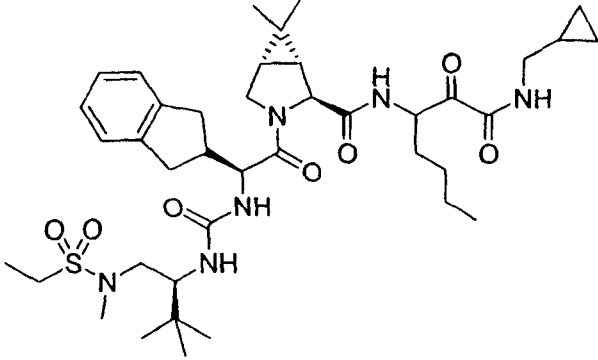
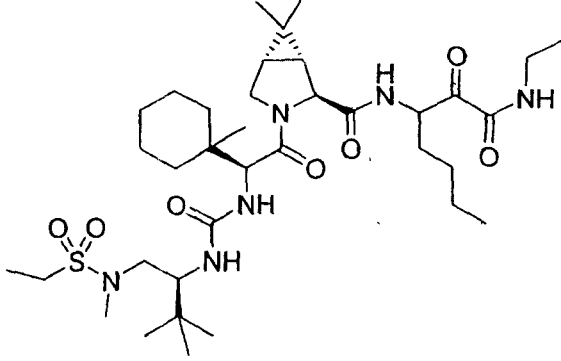
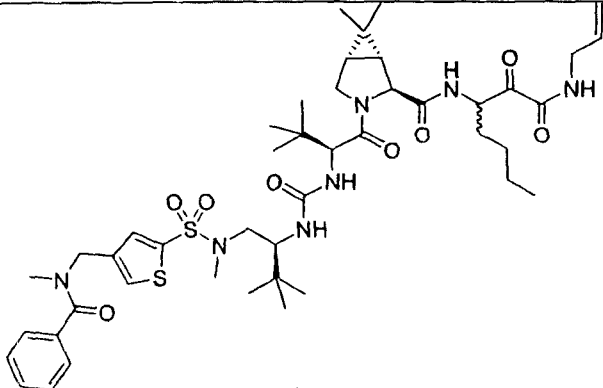
11337		A
11338		A
11339		A
11340		A

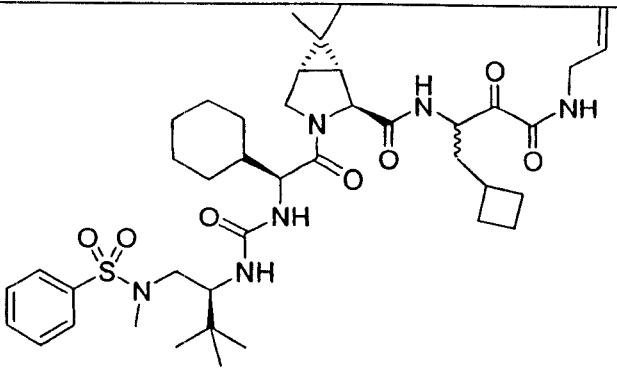
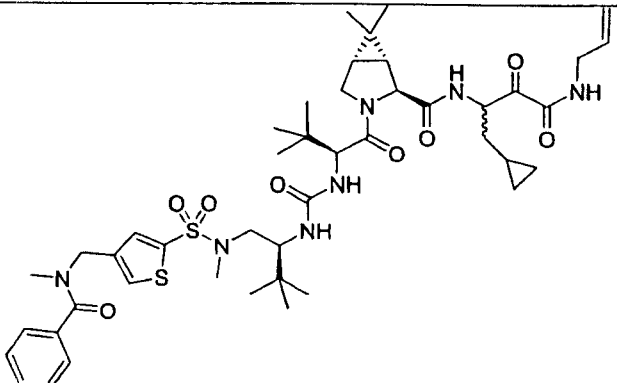
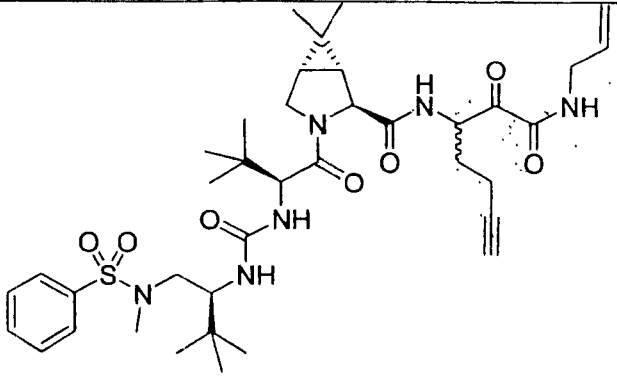
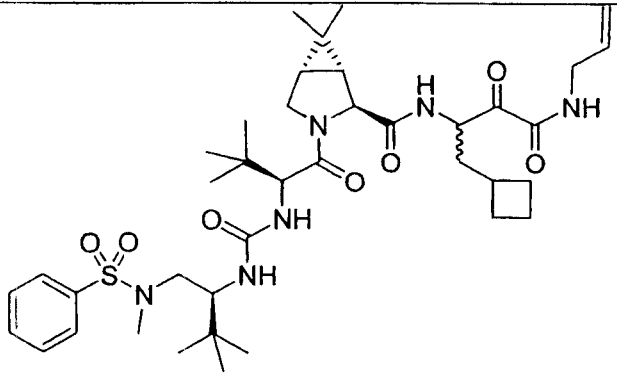
11341		A
11342		A
11343		A
11344		A

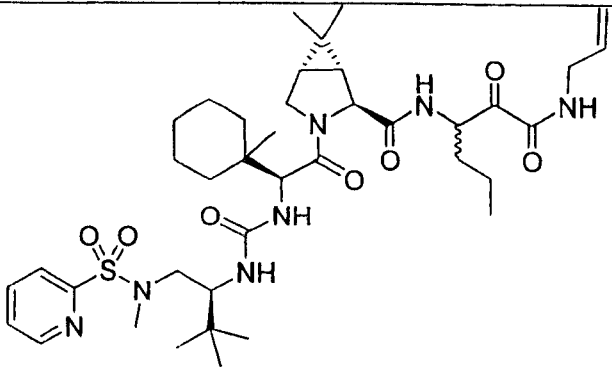
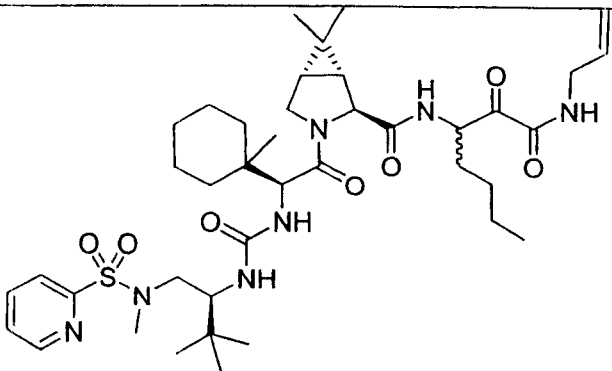
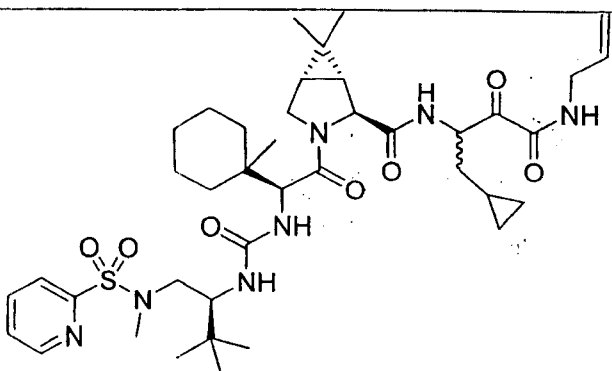
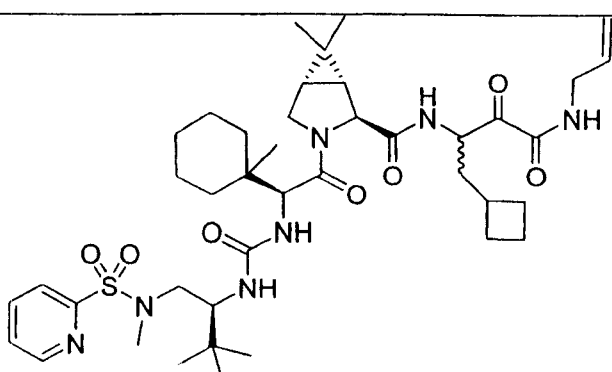
11345		A
11346		A
11347		A
11348		A

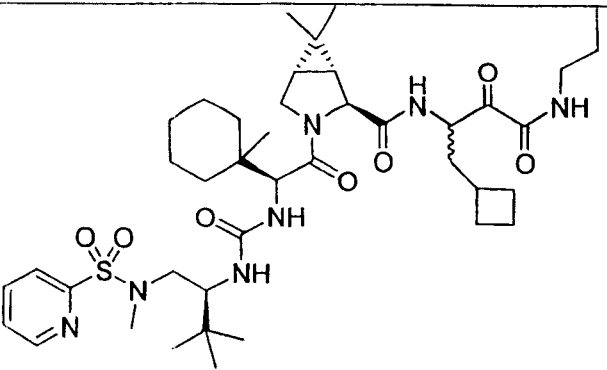
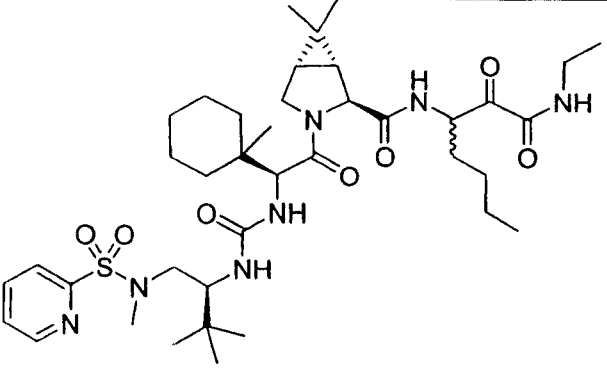
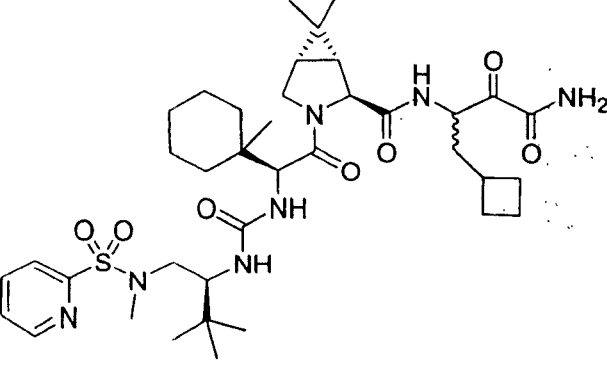
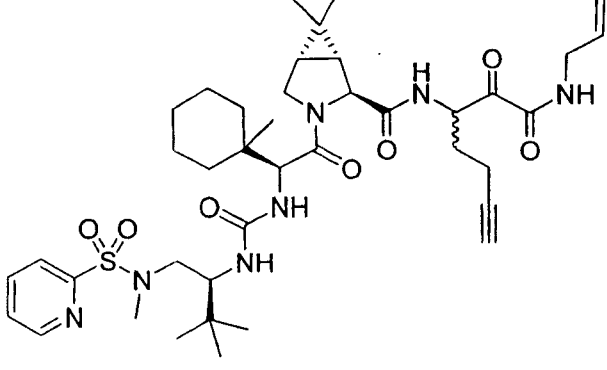
11349		A
11350		A
11351		A
11352		A

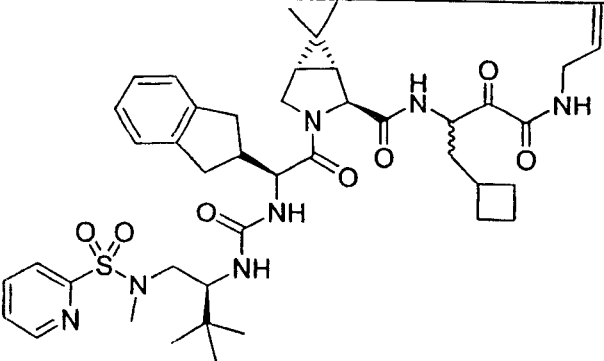
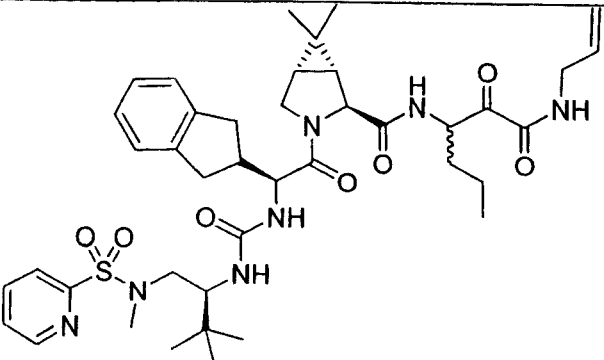
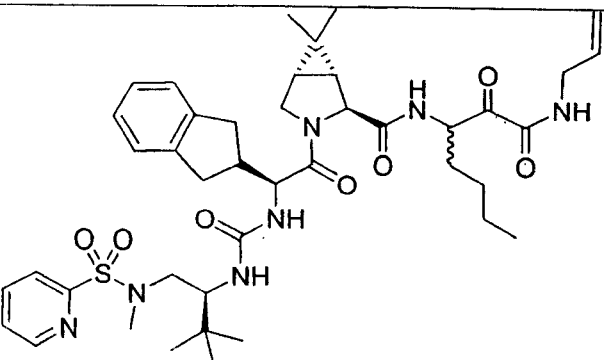
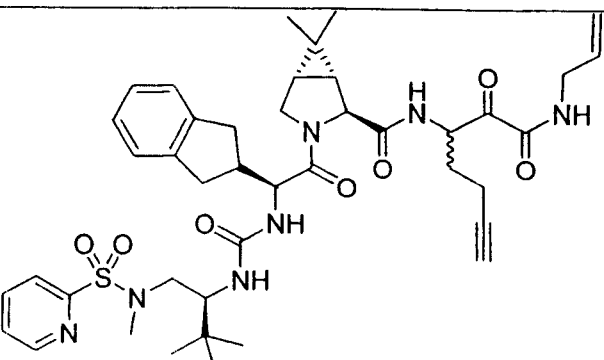
11353		A
11354		A
11355		A
11356		A

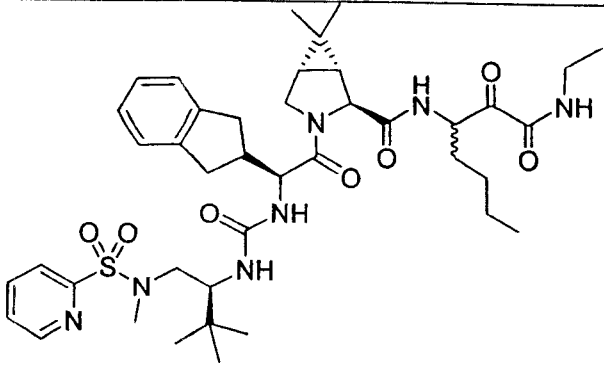
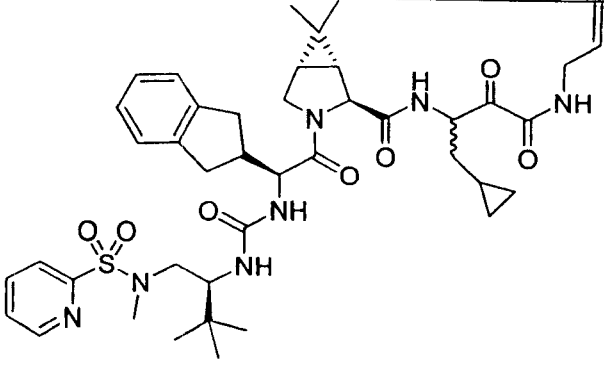
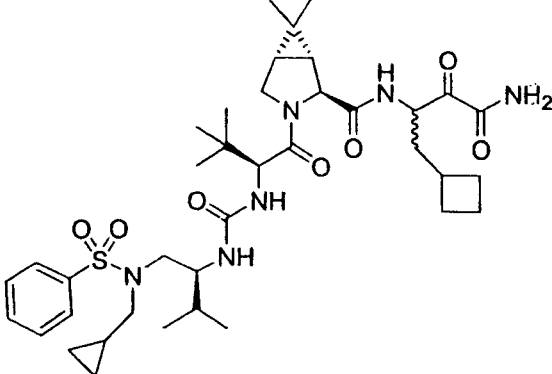
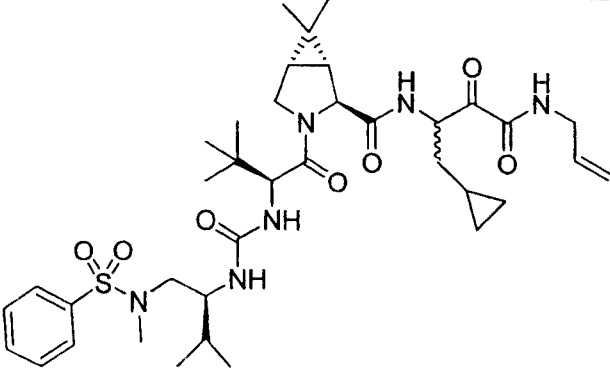
11357		A
11358		A
11359		A
11360		A

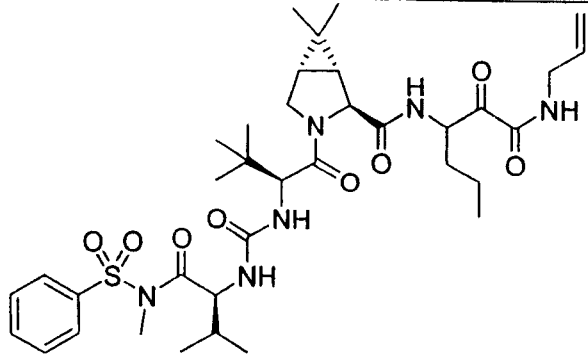
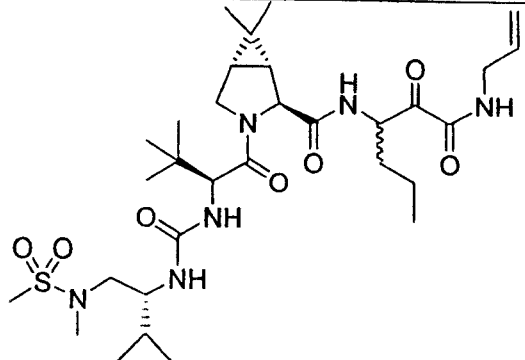
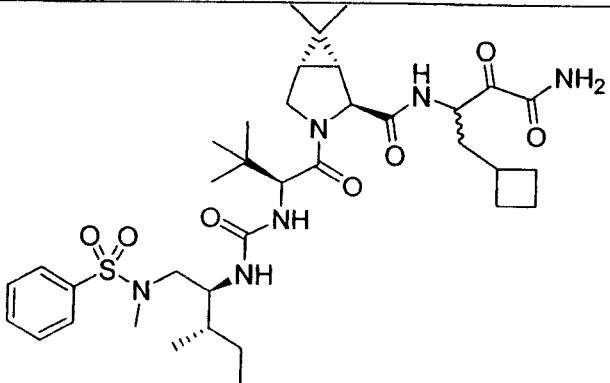
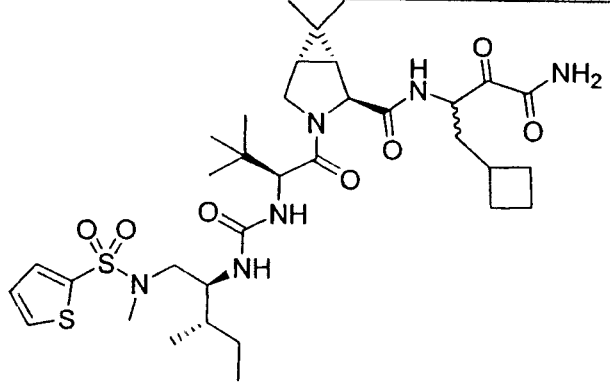
11361		A
11362		A
11363		A
11364		B

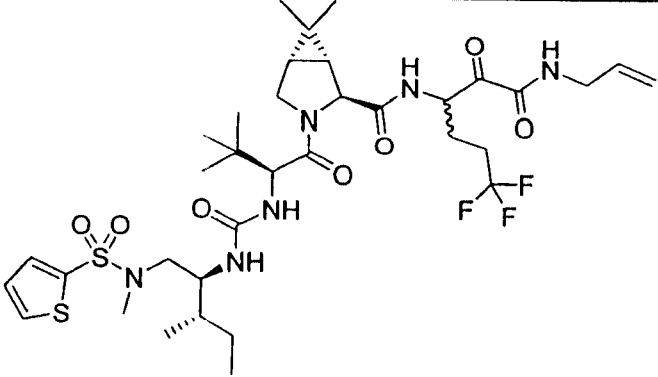
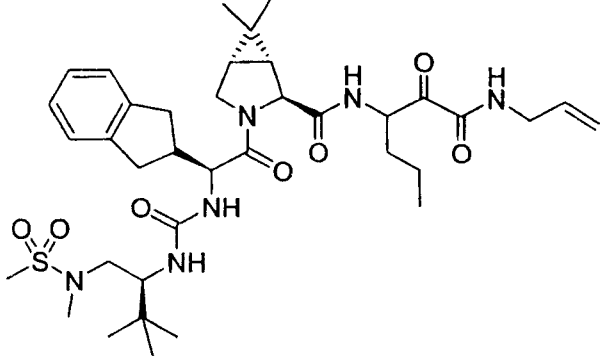
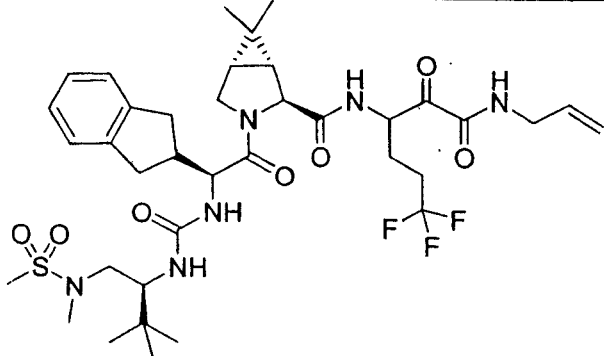
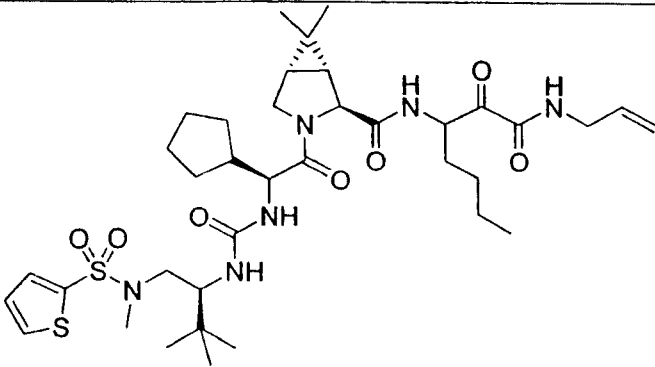
11365		A
11366		A
11367		A
11368		A

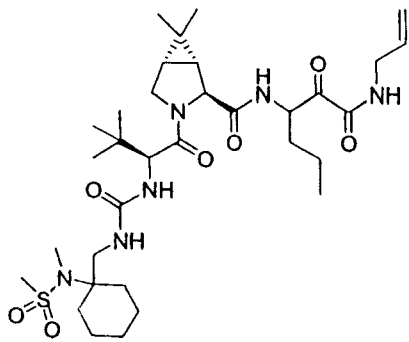
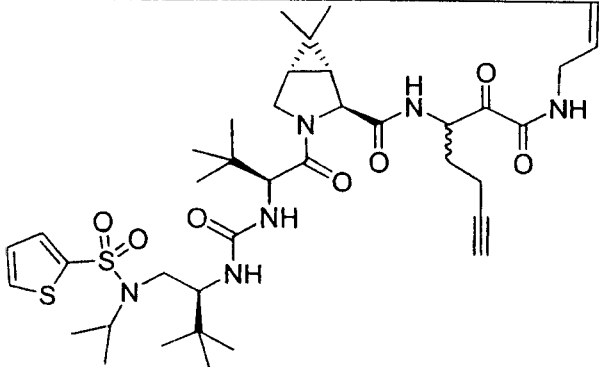
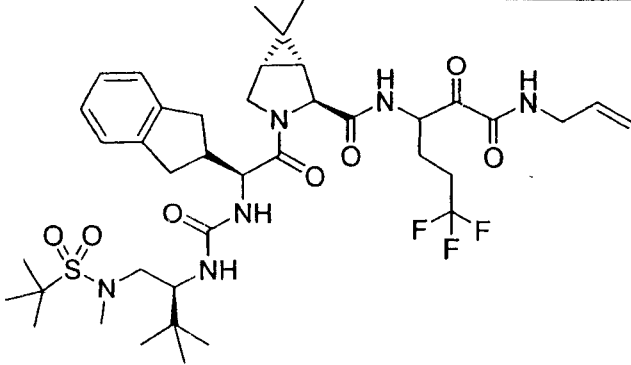
11369		B
11370		A
11371		A
11372		A

11373		A
11374		A
11375		A
11376		A

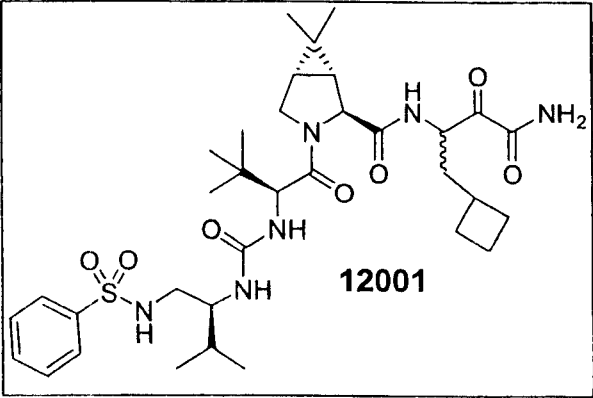
11377		A
11378		B
11379		A
11380		A

11381		A
11382		A
11383		A
11384		A

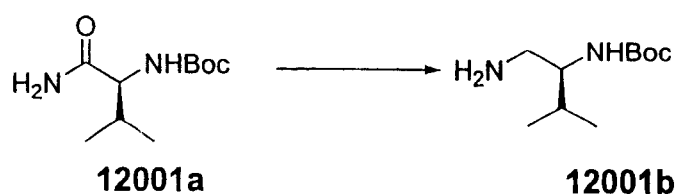
11385		A
11386		A
11387		A
11388		A

11389		C
11390		A
11391		B

实施例10：式12001化合物的合成

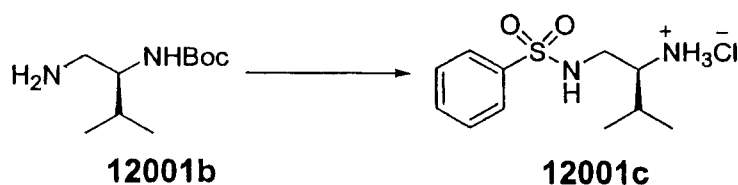


步骤A:



将**12001a** (2.0 g, 9.2 mmol, Indofine化学品)在甲苯(150 ml)中的溶液用 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (~10M, 3 ml)处理, 并于 90°C 下加热2小时。使反应混合物冷却至 0°C , 并以2M NaOH水溶液稀释。将有机层以 CH_2Cl_2 萃取, 并使合并的有机层干燥(MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 得到1.1 g **12001b**。

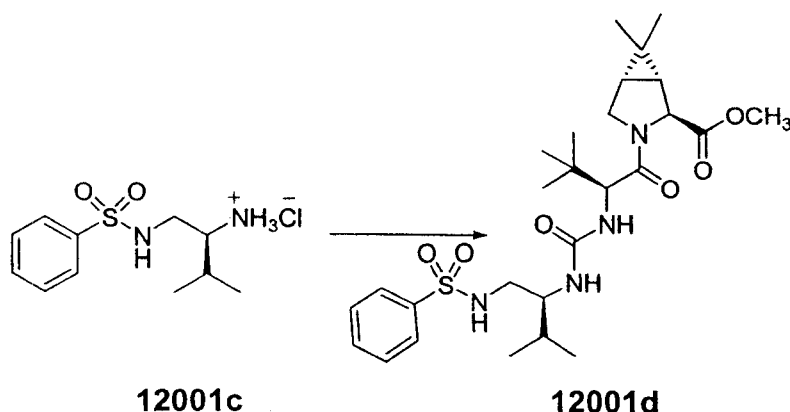
步骤B:



将胺**12001b** (500 mg, 2.5 mmol)在 CH_2Cl_2 (10 ml)中的溶液用苯磺酰氯(669 mg, 3.8 mmol)与 Et_3N (384 mg, 3.8 mmol)处理, 并于 0°C 下搅拌过夜。将反应混合物以1M HCl水溶液稀释, 并以 CH_2Cl_2 萃取。使合并的有机层干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使残留物经层析纯化(SiO_2 , EtOAc /己烷1:3), 得到552 mg boc保护的苯基磺酰胺化合物。

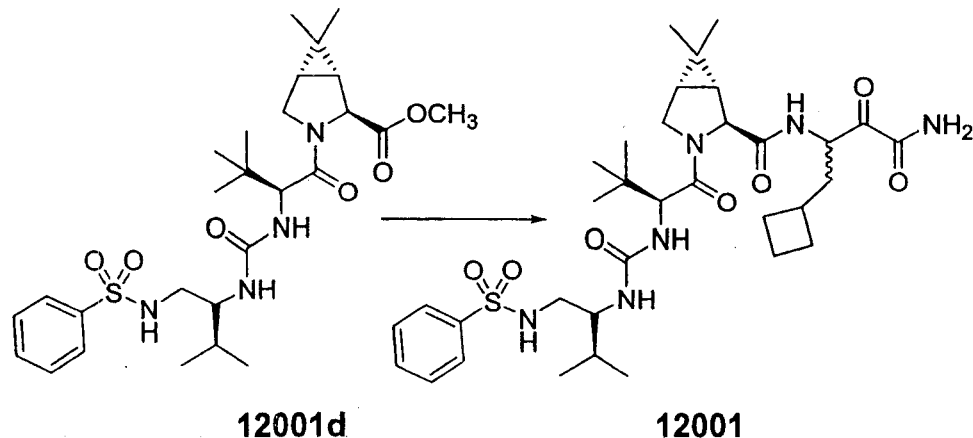
将Boc化合物(552 mg, 1.6 mmol)在二氧六环中4M HCl中的溶液于室温下搅拌1小时, 并在真空中浓缩。将残留物用乙醚研磨, 并通过倾析乙醚层分离出分开的固体, 并在真空中干燥, 得到**12001c**。

步骤C:



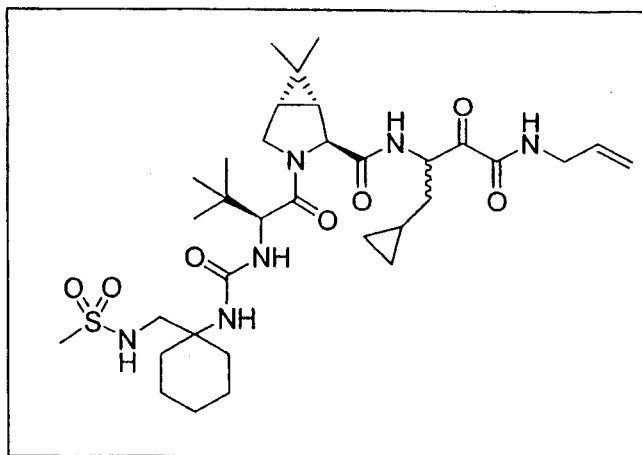
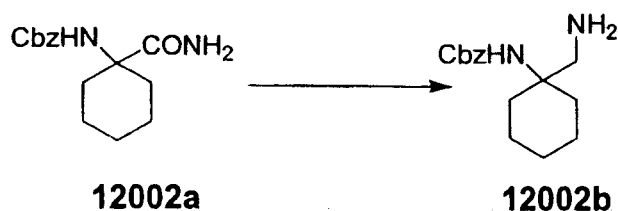
5 将去保护的胺**12001c** (139 mg, 0.5 mmol)在CH₂Cl₂/DMF (1:1, 20 ml)中的溶液用氨基甲酸4-硝基苯酯**1.16** (1.879 g, 4.20 mmol)、NMM (1.062 g, 10.5 mmol)处理, 并于室温下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩, 以CH₂Cl₂ (200 ml)稀释, 并用HCl水溶液(1M, 2x125 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x125 ml)、盐水(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 经层析纯化(SiO₂, 己烷/EtOAc1:2), 得到**12001d**。

步骤D:

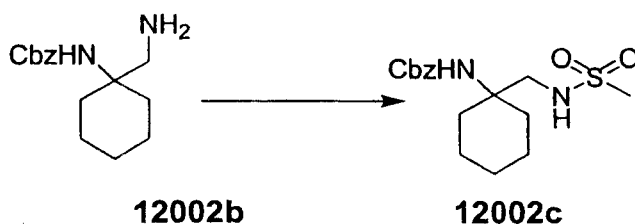


10 通过偶合至中间体**10.11**, 接着进行与制备实施例-6 **11001**合成步骤D与步骤E中所述程序相同的Moffett氧化作用, 使中间体**12001d**转化成**12001**。

实施例11: 式12002化合物的合成

**12002****步骤A:****12002a****12002b**

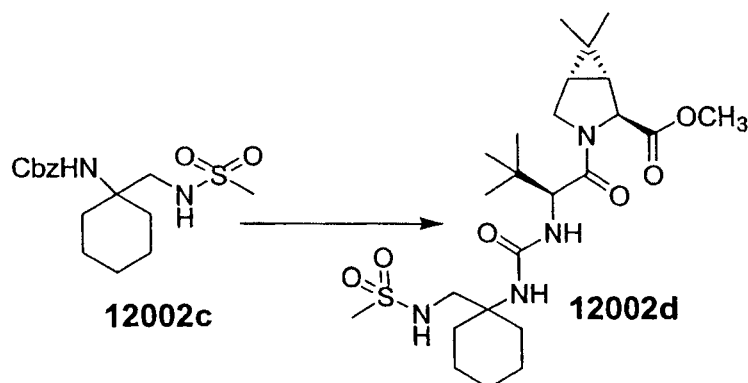
5 将**12002a** (Gregory,H.等; *J. Chem. Soc.* **1968**; 531)(11.62 g, 42.08 mmol)在无水甲苯中的溶液用 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (~10M溶液, 6.3 ml)处理, 并于70℃下加热过夜。使反应混合物冷却至室温, 并用NaOH水溶液使反应猝灭, 及以 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层用盐水萃取, 并在真空中浓缩, 得到**12002b** 8.77 g (80%)。

步骤B:**12002b****12002c**

10 将**12002b** (2 g, 7.24 mmol)在二氯甲烷中的溶液用吡啶(7.9 g, 100 mmol)与甲磺酰氯(1.24 g, 10.86 mmol)处理, 并于室温下搅拌24小时。将反应混合物用HCl水溶液、饱和 NaHCO_3 及盐水洗涤。使有机层干燥(MgSO_4), 过滤, 在真空中浓缩, 经层析纯化(SiO_2 , 丙酮/己烷 1:2), 得到**12002c**。

15

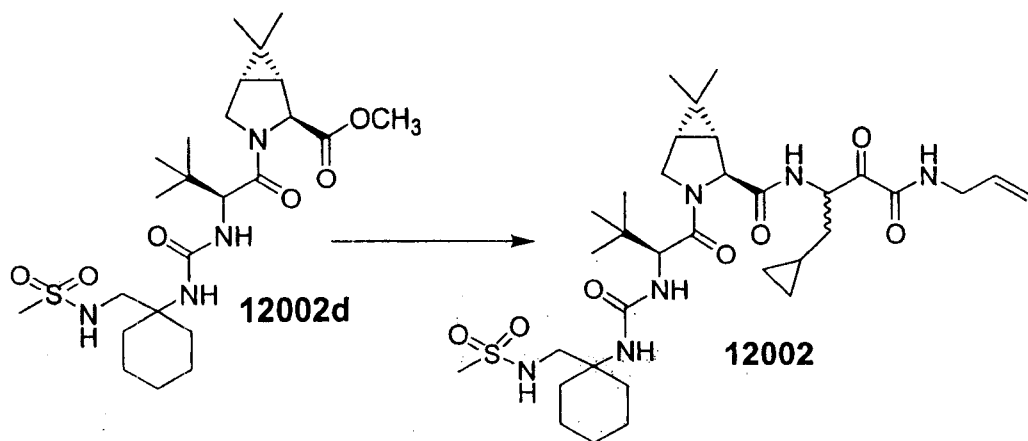
步骤C:



将**12002c** (465 mg, 1.37 mmol)在甲醇中的溶液用钯/碳处理, 并于50 psi下氢化2小时。经过Celite®柱过滤反应混合物, 并于真空中浓
5 缩, 以分离去保护的胺, 将其使用于下一反应而无需进一步纯化。

将去保护的胺在CH₂Cl₂/DMF(1:1)中的溶液用氨基甲酸4-硝基苯
酯**1.16** (612 mg, 1.37 mmol)、NMM (548 mg, 5.48 mmol)处理, 并于
室温下搅拌12小时。使反应混合物于真空中浓缩, 以CH₂Cl₂ (200 ml)
10 稀释, 并用HCl水溶液(1M, 2x125 ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2x125
ml)、盐水(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 经层析纯化(SiO₂, 己
烷/丙酮1:4), 得到**12002d**(560 mg)。

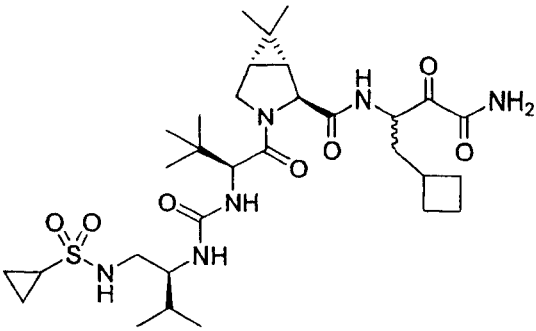
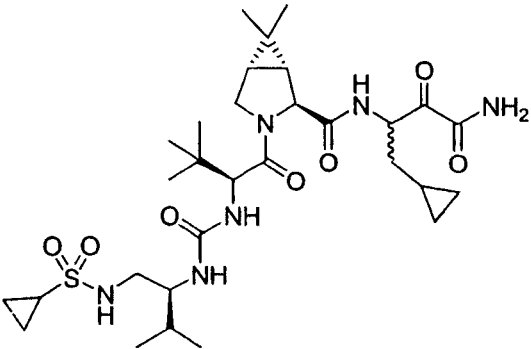
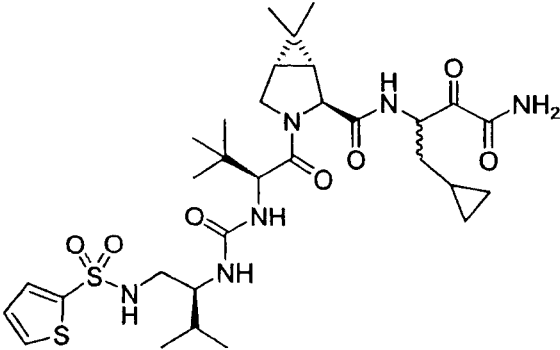
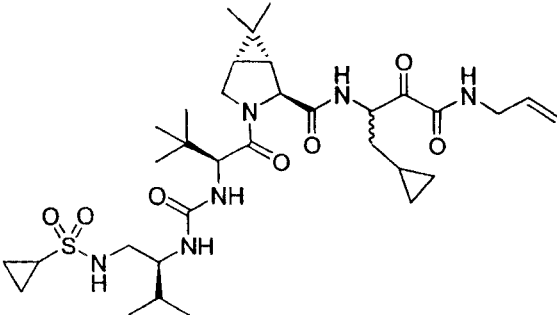
步骤D:

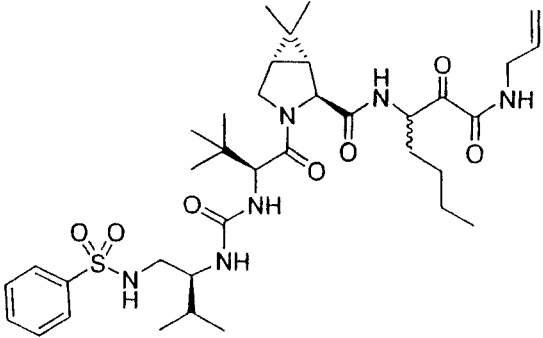
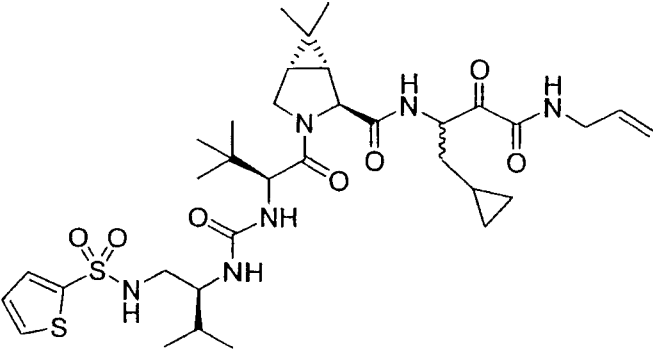
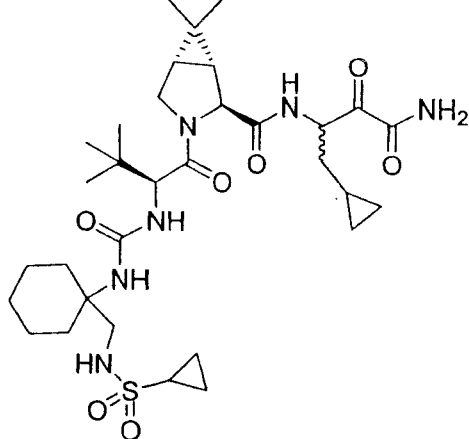
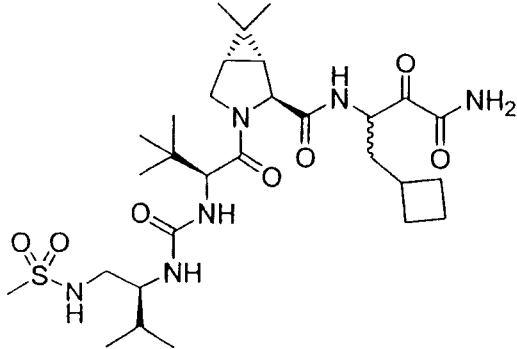


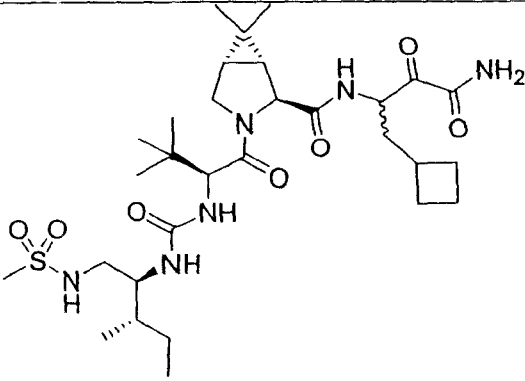
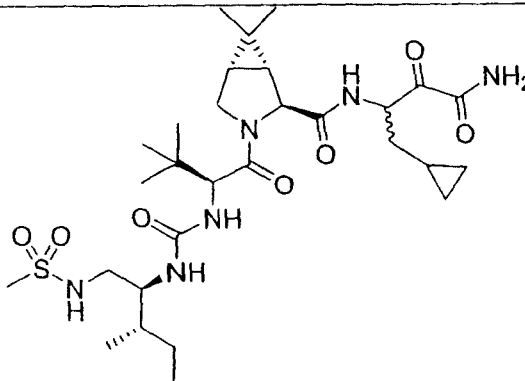
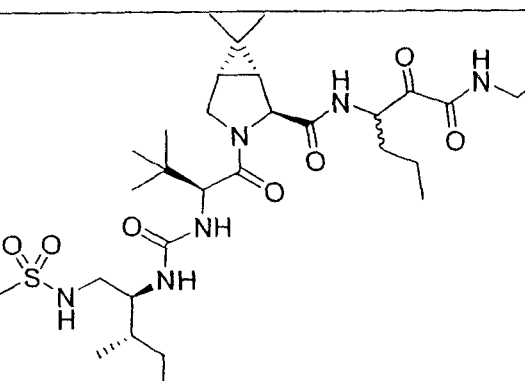
通过偶合至中间体**12.04**, 接着进行与制备实施例**11003**合成步骤
15 C和步骤D中所述程序相同的Dess-Martin氧化作用, 使中间体**12002d**
转化成**12002**。

下表3中所示的化合物采用如上文实施例中所示的类似反应合成。Ki*的范围表示： $A \leq 75 \text{ nM}$; $75 < B \leq 250 \text{ nM}$; $C > 250 \text{ nM}$ 。

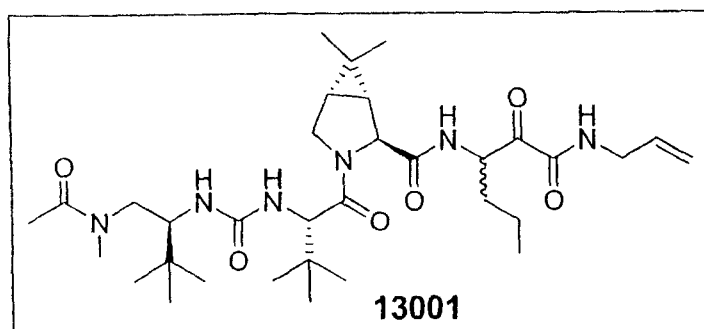
表3

12010		A
12012		A
12013		A
12014		C

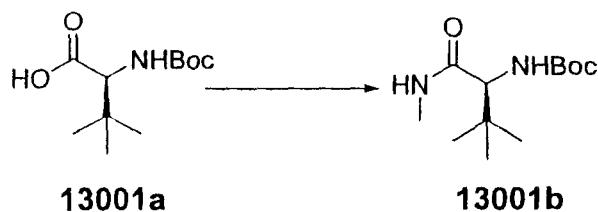
12015		C
12016		B
12017		A
12018		A

12023		A
12024		B
12025		C

实施例12: 分子式13001化合物的合成



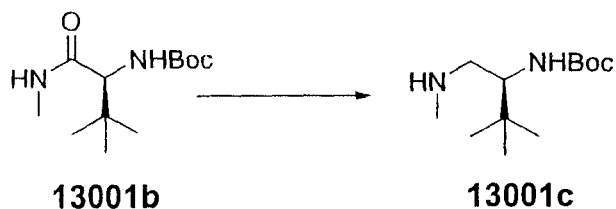
步骤A:



使酸**13001a** (5 g, 21.6 mmol, 1当量, Fluka)与甲胺盐酸盐(1.2当量, 25.92 mmol)溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)中, 并冷却至0℃。于N₂气下加入HATU (1.2当量, 25.92 mmol), 接着加入DIPEA (Sigma-Aldrich)(172.8 mmol, 8当量)。使温度慢慢提升至室温, 并于室温下再搅拌4小时。以EtOAc稀释, 并以1N HCl NaHCO₃, 及最后用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。使分离的粗产物通过快速柱纯化(10-50% EtOAc-己烷), 得到5.27 g **13001b**。产率(99%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ, 6.0 (bs, 1H), 5.35 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.4 (s, 9H), 0.98 (s, 9H)。

步骤B:

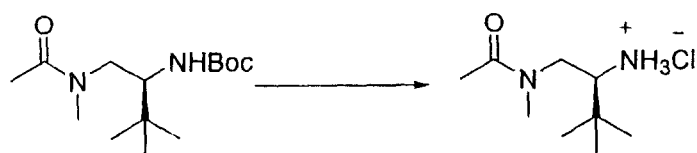


在室温下, 向甲苯(100 ml)中的酰胺**13001b** (3.37 g, 13.8 mmol, 1当量)中添加BH₃•Me₂S (10M, 3当量, 41.4 mmol, 4.14 ml), 并于80℃下回流3小时。蒸发溶剂, 并以2M氢氧化钠水溶液使粗产物猝灭, 用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。过滤, 并蒸发溶剂, 得到1.8 g **13001c**。将此粗产物使用于下一步骤而无需纯化。产率(55%)。

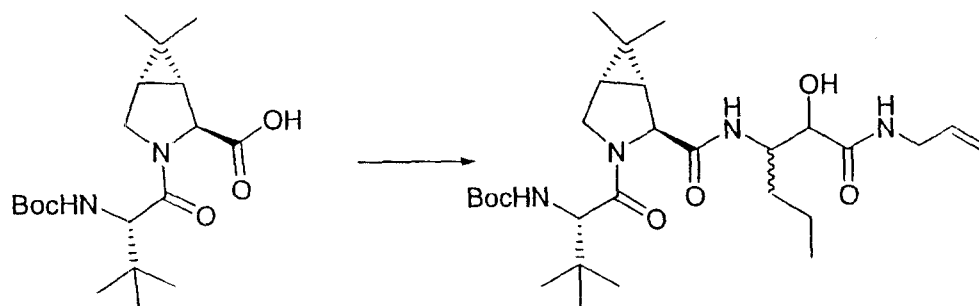
步骤C:

**13001c****13001d**

在冰温度下，向二氯甲烷(25 ml)中的Boc保护的氨基化合物
13001c (540 mg, 1当量)中添加三乙胺(3当量)与乙酰氯(3当量)。于冰
 5 温度下搅拌1小时，然后在室温下过夜，以碳酸氢钠水溶液使反应猝
 灭，并以EtOAc萃取。以1N HCl，接着用盐水洗涤。使有机层经无水
 硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂。使粗产物通过快速柱纯化(20-40%
 EtOAc-己烷)。产量=230 mg (38%)。

步骤D:**13001d****13001e**

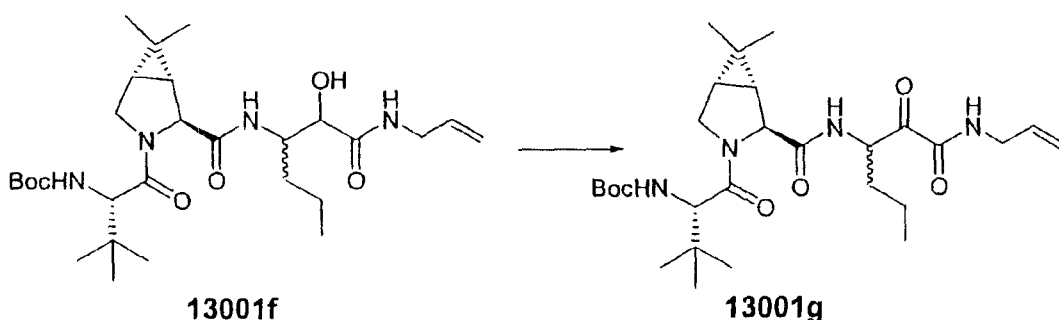
在室温下，向酰胺**13001d** (28 mg, 1当量)中添加4M HCl/二氧六
 环(2 ml)。搅拌1小时。TLC显示无起始原料。蒸发溶剂，并与己烷共
 沸，然后与乙醚共沸。以乙醚洗脱非极性物质，并在高真空下保持
 度过周末。使用此盐而无需纯化；分离的产物(淡黄色固体)=22 mg
 15 (100%)。

步骤E:**1.17****13001f**

在冰温及N₂下，向酸**1.17** (860 mg, 2.33 mmol, 1当量)与胺盐酸

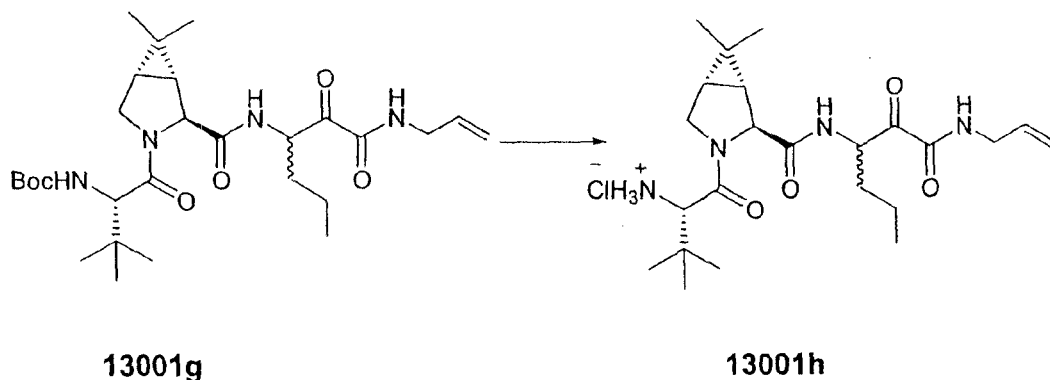
盐**13.01** (570 mg, 2.56 mmol, 1.1当量)在DMF(15 ml)中的混合物中添加HATU (1.2当量, 1.066 g, 2.796 mmol)与DIPEA (8当量, 18.69 mmol, 3.26 ml), 并于0℃下搅拌过夜。使温度慢慢上升至室温。用1N HCl使反应猝灭, 并以EtOAc萃取。将合并的有机层用NaHCO₃ (饱和) 水溶液, 然后用盐水洗涤。以冰冷却的水(5x20 ml)洗涤, 并再一次用盐水洗涤。经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂, 得到1.25 g **13001f**。产率100%。

步骤F:



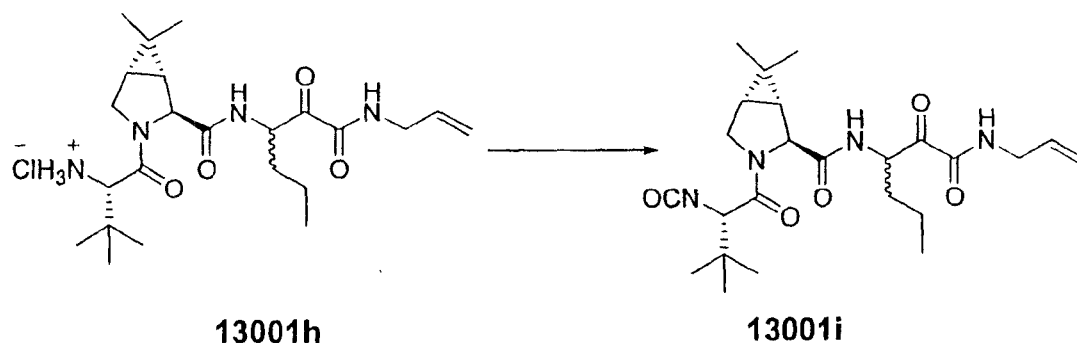
在室温下, 向DCM (50 ml)中的粗制羟基酰胺**13001f** (2.71 mmol, 1.45 mg, 1当量)中添加Dess-Martin periodinane (2.30 mg, 5.42 mmol, 2当量), 并于室温下搅拌5小时。TLC显示起始原料完全消耗并出现产物。以饱和NaHCO₃水溶液、硫代硫酸盐溶液使反应猝灭, 并以EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。过滤, 并蒸发溶剂。使粗产物经硅胶快速柱纯化(10-40%丙酮-己烷), 得到860 mg **13001g**; 产率62%。

步骤G:



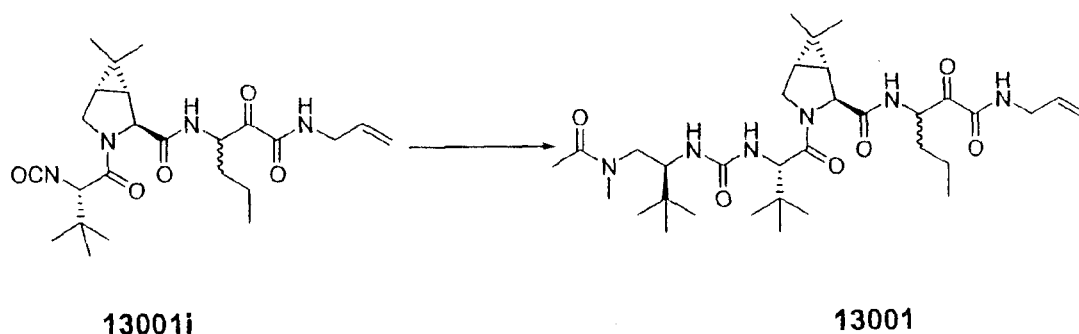
在室温下, 向Boc氨基化合物**13001g** (860 mg, 1当量)中添加二氧六环中的4M HCl (25 ml)。搅拌1小时。TLC未显示起始原料。蒸发溶剂, 并与己烷共沸, 然后与乙醚共沸。以醚洗脱非极性物质, 并在高真空下保持过周末。使用此盐而无需进一步纯化; 分离的产
5 物(淡黄色固体)=750 mg (99%)。

步骤H:



向DCM (5 ml)中的铵盐**13001h** (150 mg, 0.318 mmol, 1当量)中加入5 ml饱和NaHCO₃水溶液。于冰温度下激烈搅拌5分钟。停止搅拌, 并将光气(2当量, 20%在甲苯中, 0.318 ml)注入下层中, 且立即恢复
10 激烈搅拌。不时检查TLC, 并于2小时后, 其显示起始原料完全消耗, 然后分离各层。将水层以DCM (3 ml)再一次洗涤, 并以硫酸钠使合并的有机层干燥。将有机层过滤, 并于真空中浓缩至一半体积。通过稀释至30 ml二氯甲烷, 将**13001i**作为0.01M储备溶液使用。

步骤F:

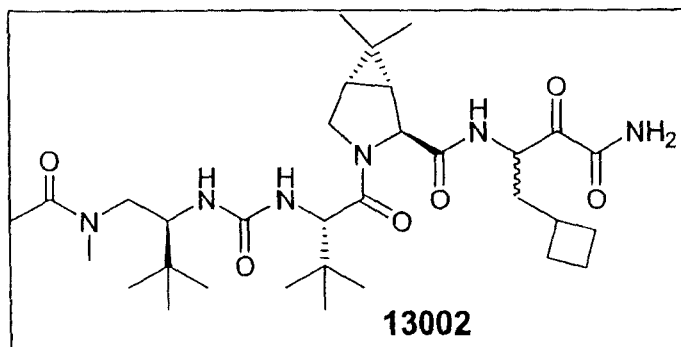


在冰温度下, 向DCM (10 ml)中的铵盐**13001e**(22 mg, 0.102 mmol, 1.1当量)中添加DIPEA (6当量, 135 μ L)。于N₂气压下添加异氰酸酯**13001i** (1当量, 9 ml, 0.01M溶液), 并在冰温度下搅拌30分钟,

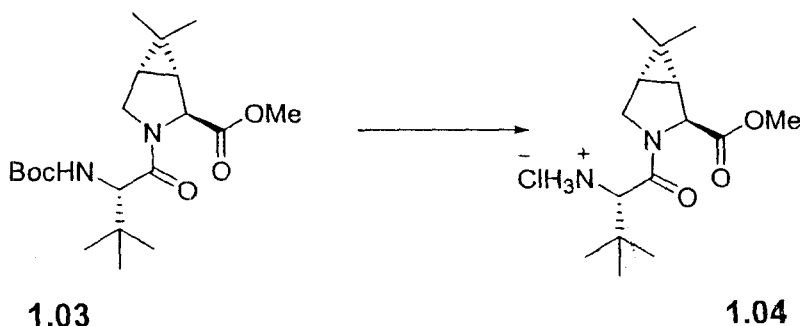
及在室温下搅拌90分钟。以柠檬酸使反应猝灭，并以EtOAc萃取，及用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂。使粗产物通过快速柱纯化(SiO_2 , 10-50%丙酮-己烷)，得到50 mg **13001**，为无色固体。产率(78%)

5 MS (ESI), m/z 633 ($M+1$), 312。

实施例13: 分子式13002化合物的合成



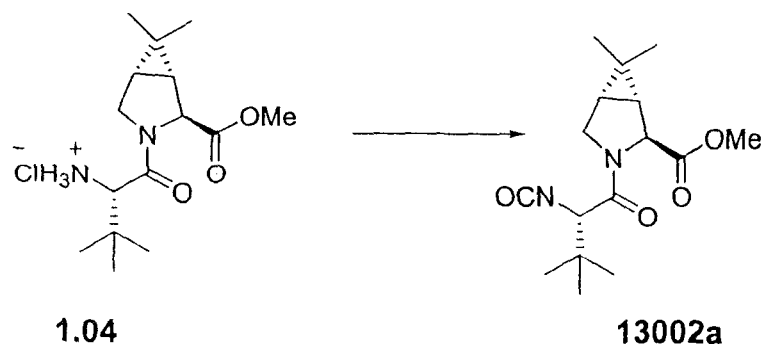
步骤A:



10 在室温下，向Boc保护的二肽**1.03** (3.6 g, 9.42 mmol, 1当量)中添加4M HCl/二氧六环(60 ml)。搅拌2小时。TLC显示无起始原料。蒸发溶剂，并与己烷，然后与乙醚共沸。以乙醚洗离非极性物质，并在高真空下保持过夜。使用盐**1.04**而无需纯化。

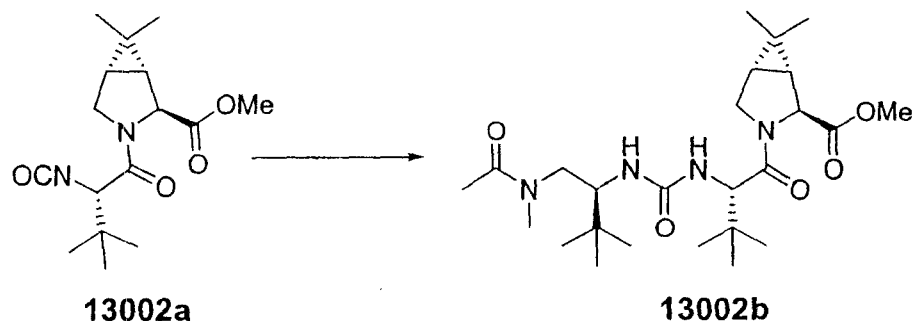
分离的产物=3 g (100%)。

15 步骤B:



向二氯甲烷(50 ml)中的胺盐酸盐**1.04** (3 g, 9.4 mmol)中加入50 ml 饱和NaHCO₃。于冰温度下激烈搅拌5分钟。停止搅拌, 并将光气(2当量, 在甲苯中的20%, 10 ml)注入下层中, 且立即恢复激烈搅拌。不时检查TLC, 并于2小时后, 其显示起始原料完全消耗, 然后分离各层。将水层以二氯甲烷(3 ml)再一次洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。过滤, 并于减压下, 使用旋转蒸发器, 使溶剂蒸发至一半体积, 接着以N₂吹洗15分钟。以二氯甲烷稀释至33.5 ml, 并作为0.28M溶液用于进一步偶合。

步骤C

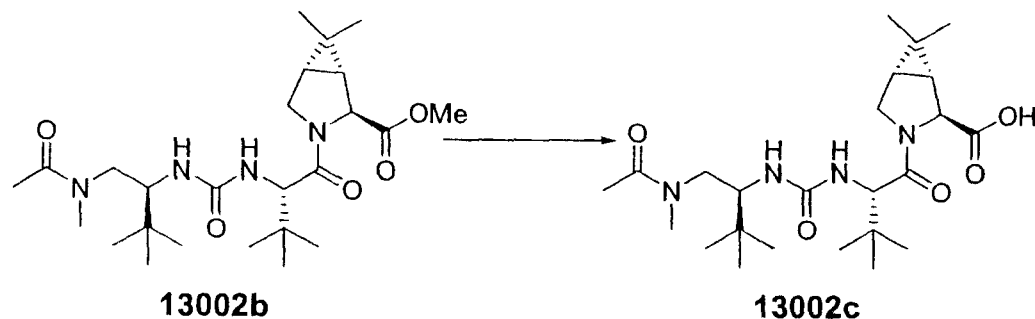


在冰温度下, 向DCM (10 ml)中的按前述制备的胺盐**13001e** (151 mg, 0.73 mmol, 1当量)中添加DIPEA (8当量, 1.01 ml, 5.84 mmol)。于N₂气压下添加异氰酸酯**13002a** (1当量, 13 ml, 0.02M溶液), 并在冰温度下搅拌30分钟, 及室温下搅拌90分钟。以10%柠檬酸使反应猝灭, 并用EtOAc萃取, 且用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 并过滤, 及蒸发溶剂。使粗产物通过快速柱纯化(20-80% EtOAc-己烷), 得到270 mg **13002b**, 为白色固体。产率(76%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ, 5.8 (bs, NH), 5.4 (bs, NH), 5.2 (d,

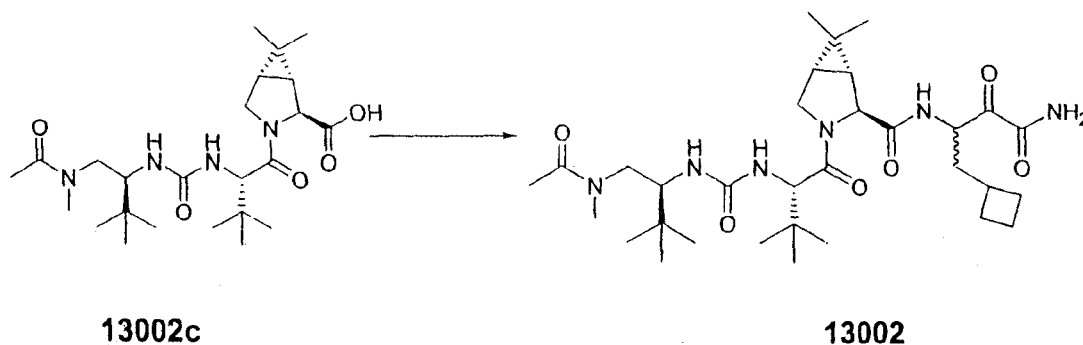
1H), 4.4 (d, 1H), 4-4.2 (m, 2H), 3.8-4 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.01 (bs, 6H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 24H).

步骤D



5 向二氧六环(10 ml)中的甲酯**13002b** (270 mg, 0.562 mmol, 1当量)中加入LiOH溶液(10当量, 6 ml, 1N的水溶液), 并搅拌过夜。以1N HCl使反应猝灭, 并用EtOAc萃取。用盐水洗涤, 并经无水硫酸钠干燥。过滤, 并蒸发溶剂, 粗产量260 mg (99%)。

步骤E:



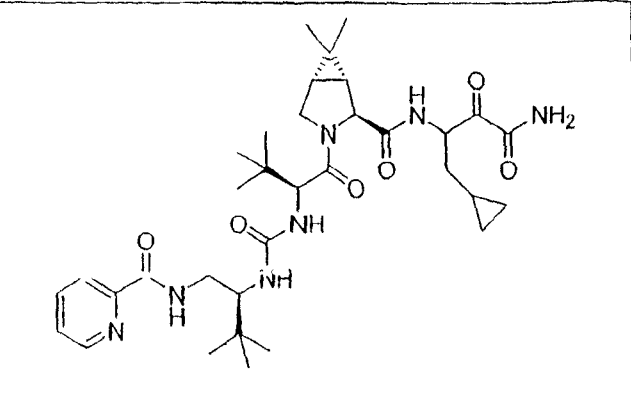
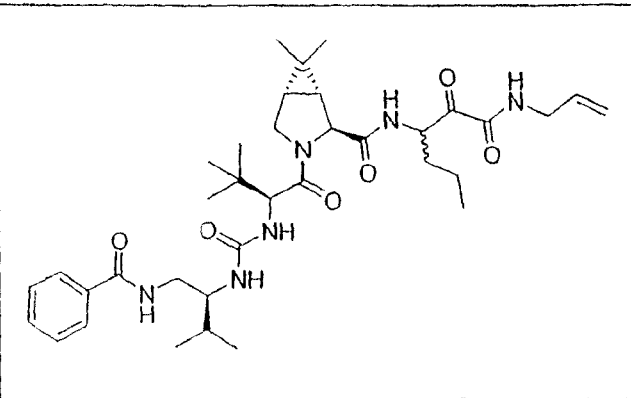
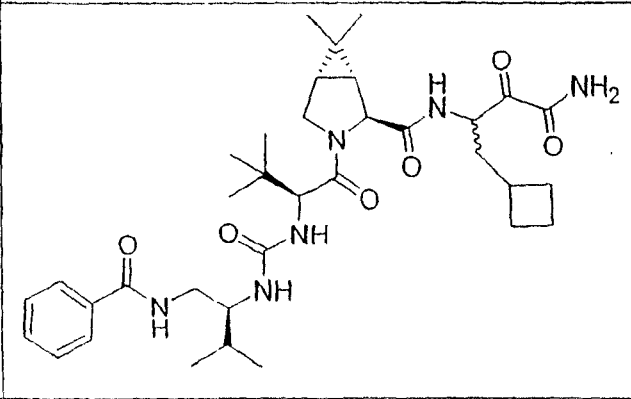
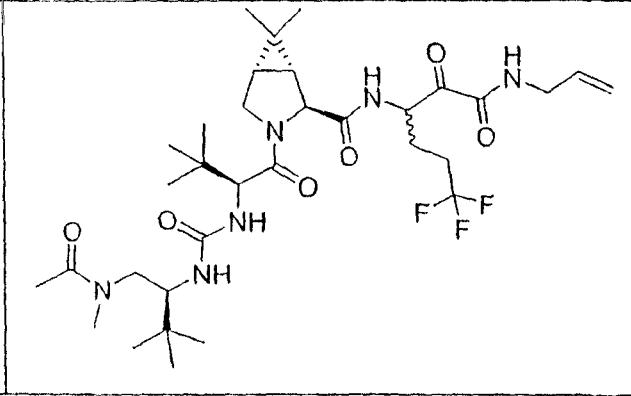
10 向DCM (10 ml)中的铵盐**10.11** (16.06 mg, 0.077 mmol, 1.2当量)中加入**13002c** (30 mg, 0.064 mmol, 1当量), 并冷却至-20℃, 且添加HATU (1.2当量, 0.077 mmol, 29.37 mg), 接着加入DIPEA (8当量, 89.94微升, 0.515 mmol)。将反应混合物于该温度下搅拌过夜。以1N HCl使反应猝灭, 并用EtOAc萃取。将有机层以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。通过快速柱纯化(SiO₂, 10-90% EtOAc-己烷), 得到40 mg羟基酰胺, 产率(100%)。

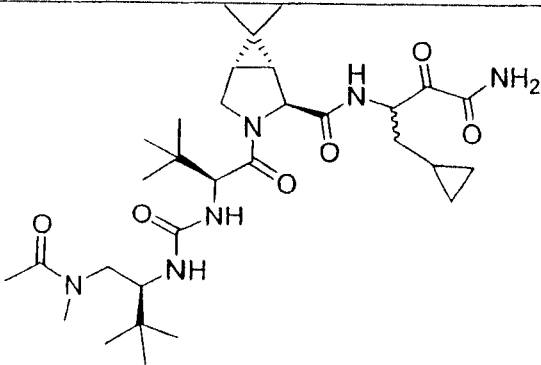
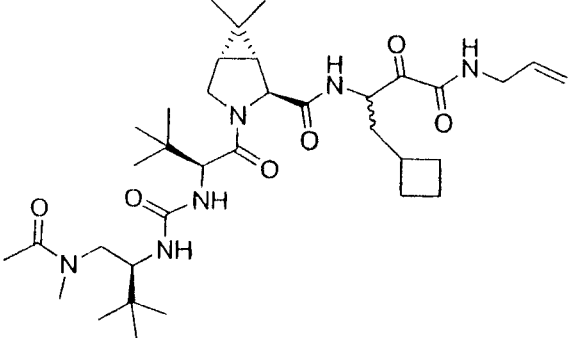
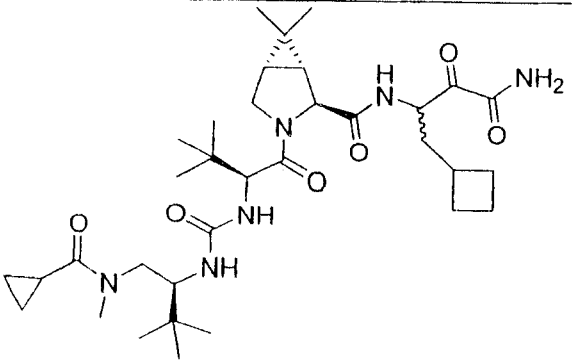
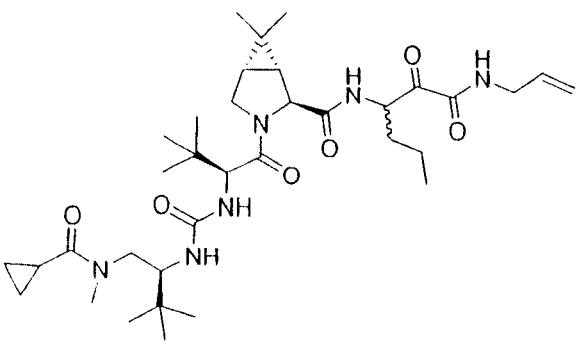
在冰温度下, 向DMF/甲苯1:1混合物(6 ml)中的羟基酰胺(40 mg,

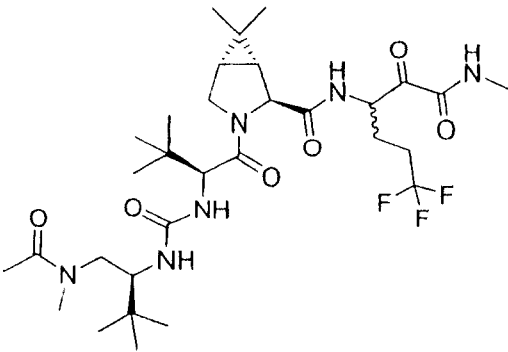
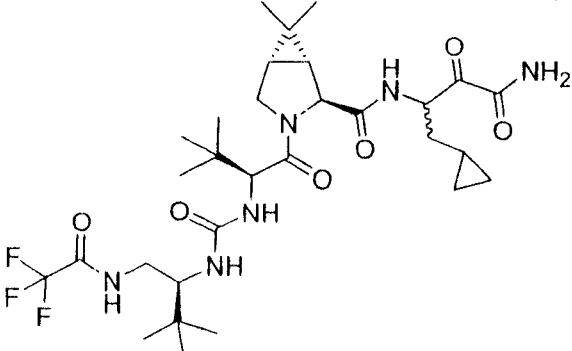
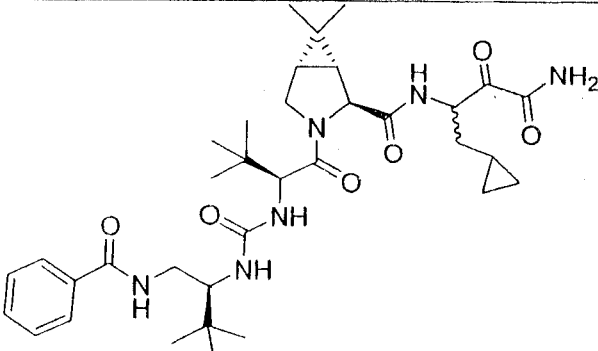
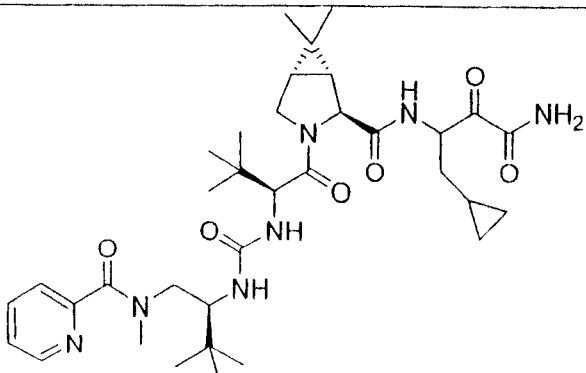
0.0645 mmol, 1当量)中添加EDCI•HCl (123 mg, 10当量, 0.645 mmol) 与二氯乙酸(27 μ l, 5当量, 0.322 mmol), 并搅拌5分钟, 及在室温下搅拌3小时。以盐水使反应猝灭, 并以1N HCl, 接着以饱和NaHCO₃水溶液, 及再一次用盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。通过硅胶制备型TLC纯化(50%丙酮-己烷), 得到30 mg **13002**。产率(75%)。

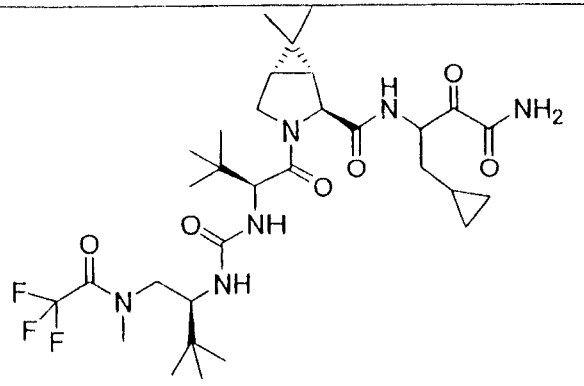
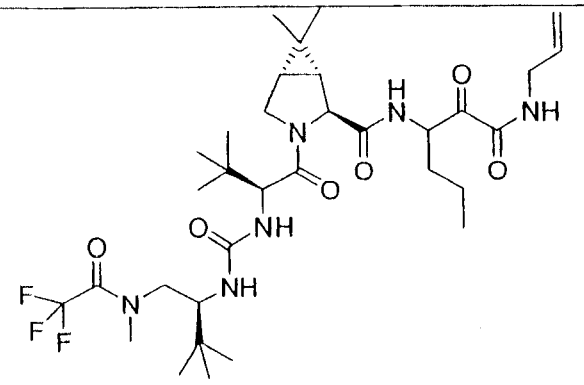
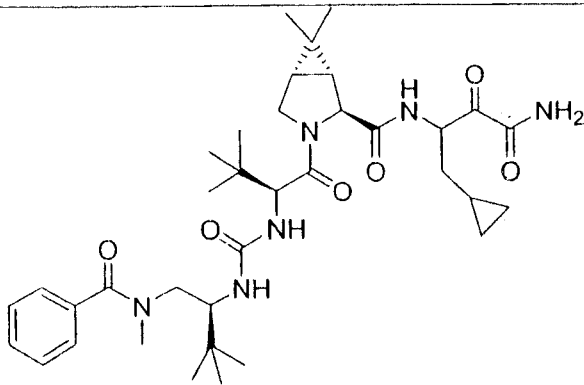
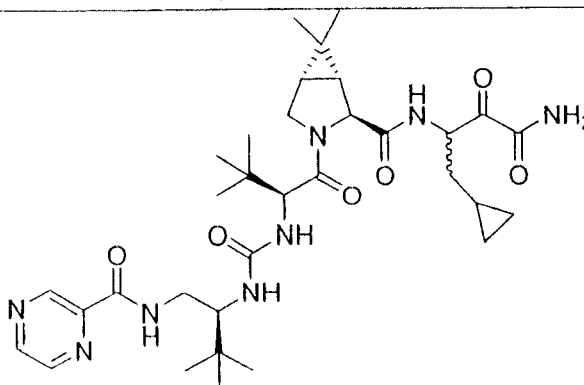
MS (ESI), m/z 619 (M+1), 312。

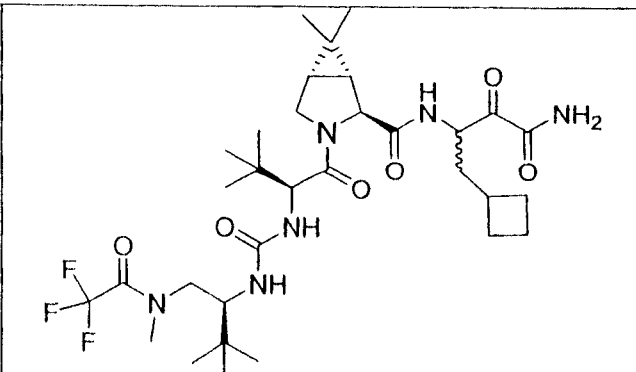
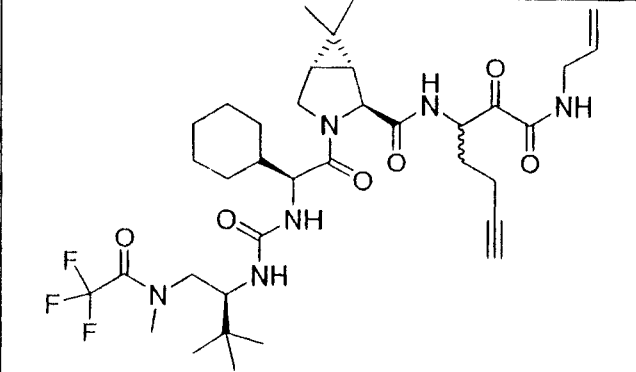
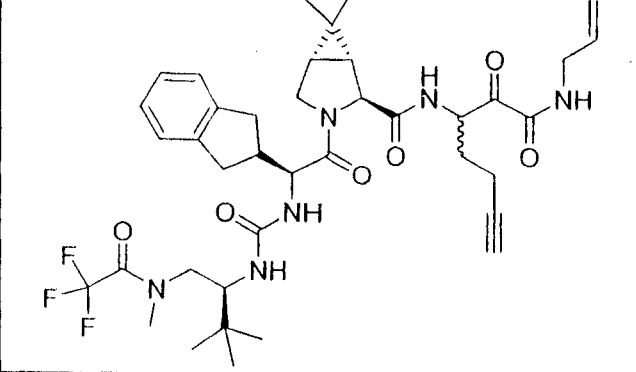
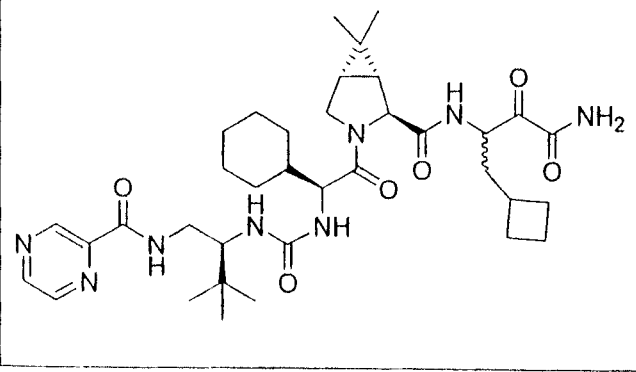
下表4中所示的化合物采用如上文实施例中所示的类似反应合成。Ki*的范围表示 $A \leq 75$ nM; $75 < B \leq 250$ nM; $C > 250$ nM。

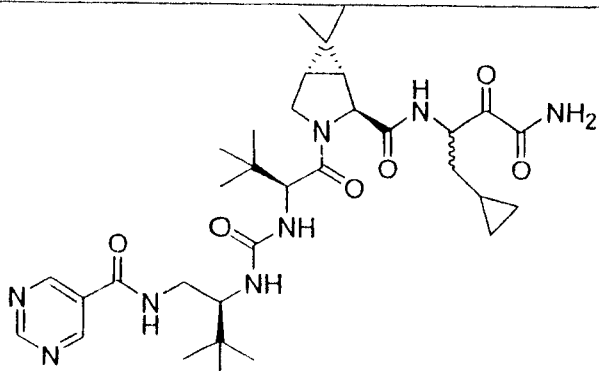
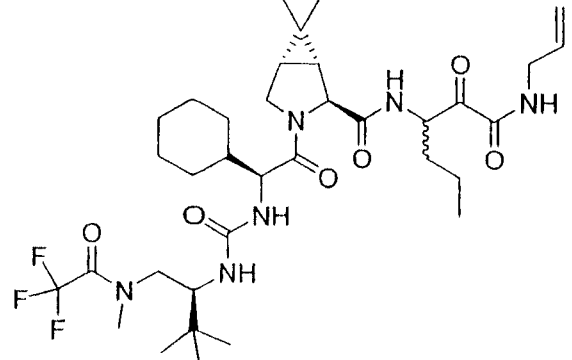
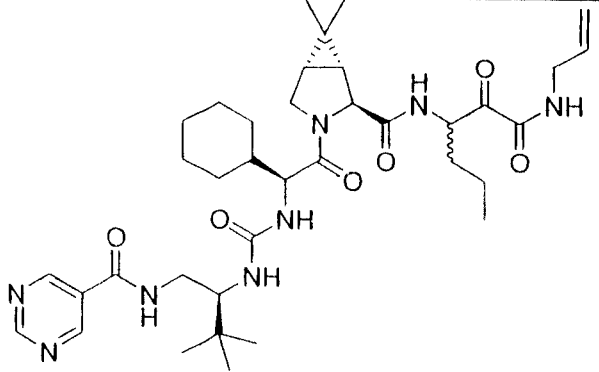
13004		A
13008		A
13009		A
13010		A

13011		A
13012		B
13013		A
13014		B

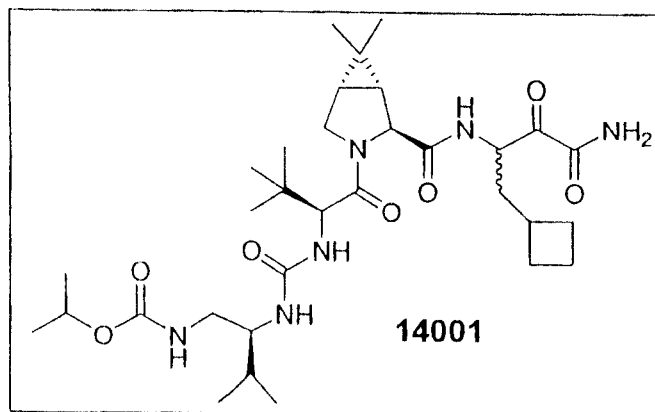
13019		A
13020		A
13021		A
13022		A

13023		A
13024		A
13025		A
13026		A

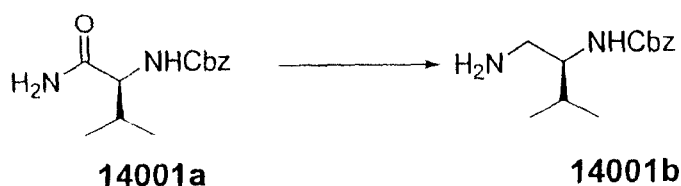
13027		A
13028		A
13029		A
13030		A

13031		A
13032		A
13033		A

实施例14: 式14001化合物的合成

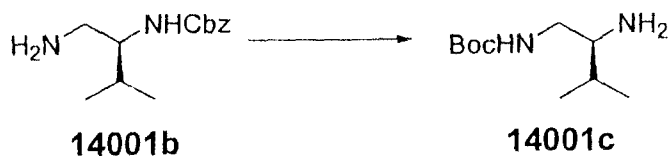


步骤A:



将**14001a** (10.0 g, 40.0 mmol, Indofine化学品)在甲苯(150 ml)中的溶液,以 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (~2M, 40 ml)处理,并于 90°C 下加热过夜。使反应混合物冷却至 0°C ,并以2MNaOH水溶液稀释。将反应混合物于
 5 90°C 下加热15分钟。以 CH_2Cl_2 萃取水层,并使合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤,在真空中浓缩,得到11克**14001b**。

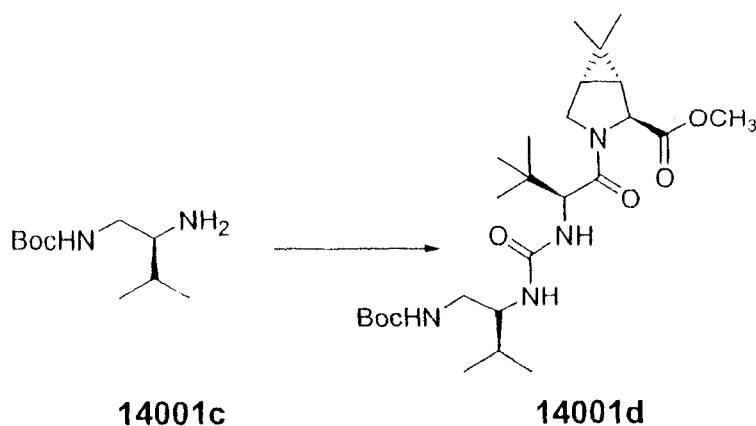
步骤B:



使胺**14001b** (10 g, 42.0 mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1:5)中的溶液冷却至 -78°C ,并以二碳酸二-叔-丁酯(13.8 g, 63 mmol)处理。将反应混合物于室温下搅拌48小时,并以1M HCl水溶液稀释,及用EtOAc萃取。将合并的有机层以 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤,干燥,过滤,并在真空中浓缩。使残留物经层析纯化(SiO_2 , EtOAc/己烷1:3),得到4 g Boc保护的化合物。

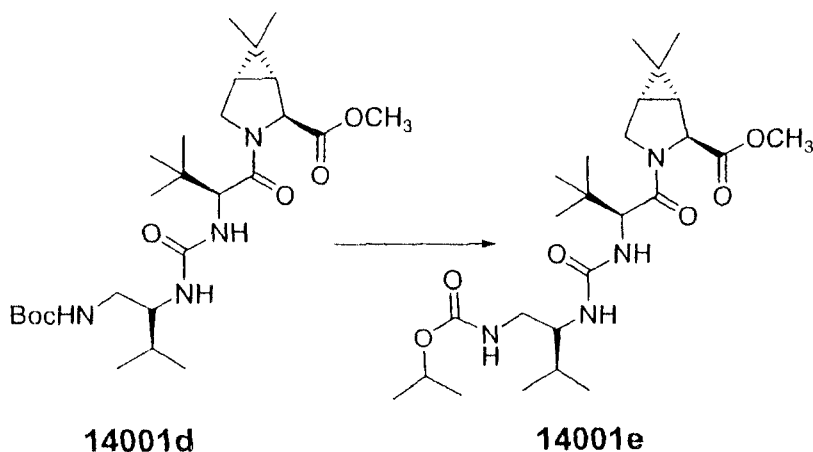
15 将Boc化合物(6 g, 17.8 mmol)在甲醇中的溶液用 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.89 g, 20%/碳)处理,并氢化1小时。经过硅藻土柱过滤反应混合物,并于真空中浓缩。将残留物**14001c**用于进一步的反应而无需纯化。

步骤C:



将去保护的胺**14001c** (3.6 g, 17.8 mmol)在CH₂Cl₂/DMF(1:1, 20 ml)中的溶液用氨基甲酸4-硝基苯酯**1.16** (7.97 g, 17.8 mmol)、NMM (4 g, 14.0 mmol)处理, 并于室温下搅拌过夜。使反应混合物于真空中浓缩, 以EtOAc稀释, 并用HCl水溶液、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 经层析纯化(SiO₂, 己烷/EtOAc 3:7), 得到**14001d**。

步骤D:

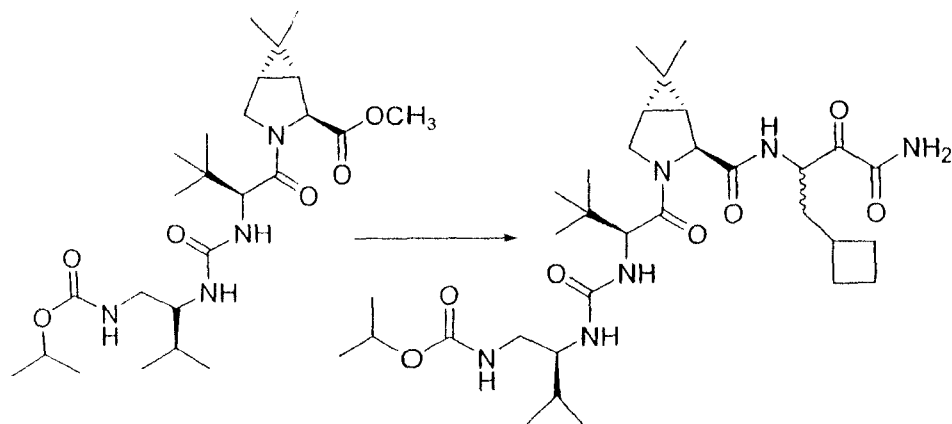


使**14001d**溶液溶于二氧六环中的4M HCl中, 并在室温下搅拌2小时。使反应混合物在真空中浓缩, 并用于进一步反应而无需纯化。

在0℃下, 用氯甲酸异丙酯(54 mg, 0.448 mmol)与Et₃N (45 mg, 0.448 mmol)处理溶于DMF/CH₂Cl₂ (1:1)中的铵盐(100 mg, 0.224 mmol), 并于室温下搅拌过夜。将反应混合物以EtOAc稀释, 并以1M HCl水溶液、饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤有机层。使其干燥

(MgSO₄), 过滤, 在真空中浓缩, 并原样用于下一反应中。

步骤E:

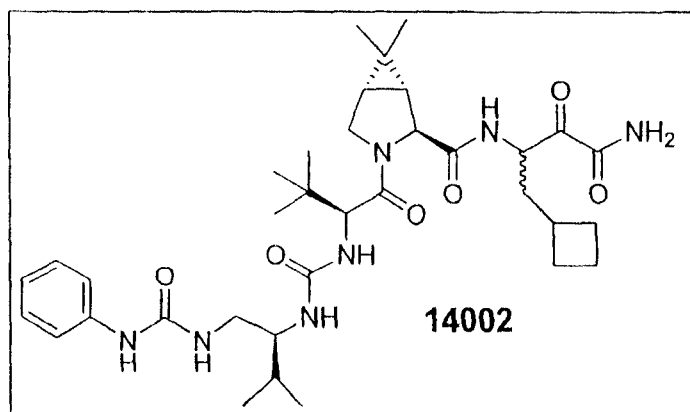


14001e

14001

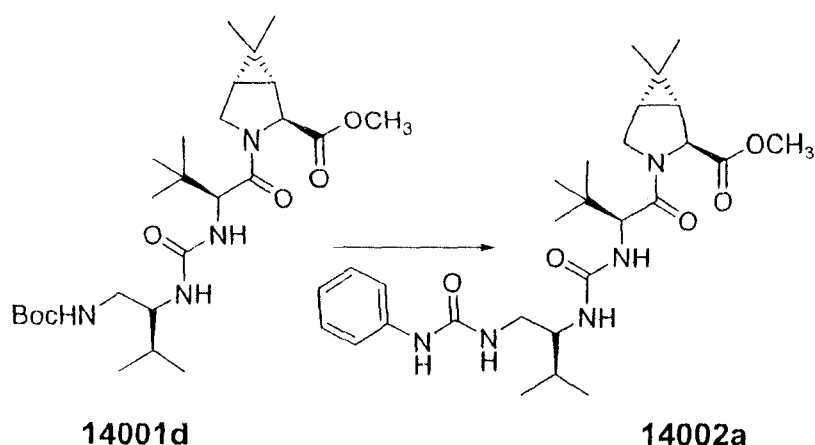
5 通过偶合至中间体**10.11**, 接着进行与制备实施例6 **11001**合成步骤D和步骤E中所述程序相同的Moffett氧化作用, 使中间体**14001e**转变成**14001**。

实施例15: 式14002化合物的合成



10

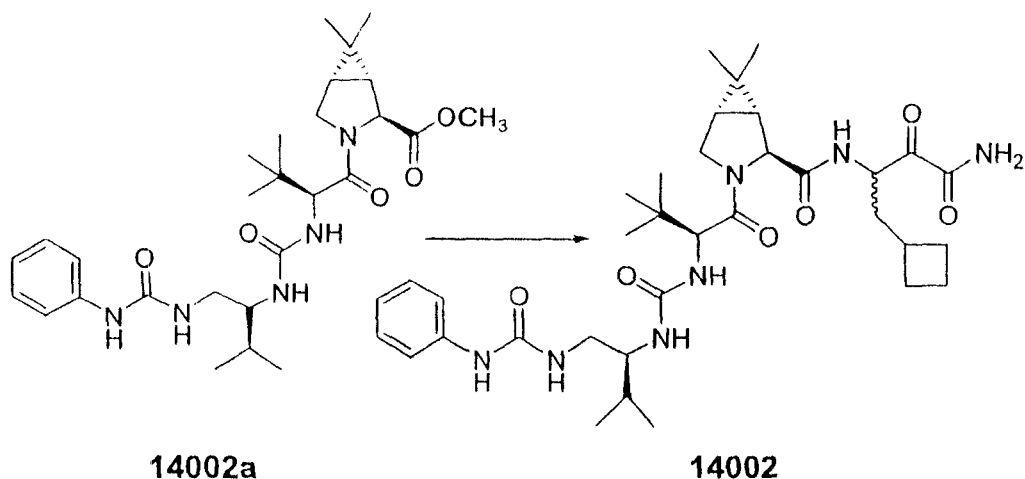
步骤A:



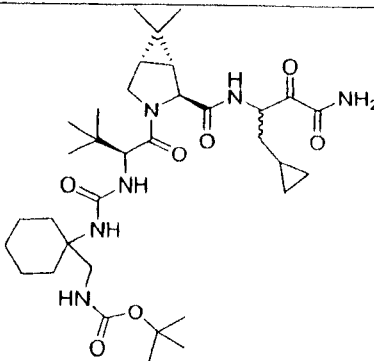
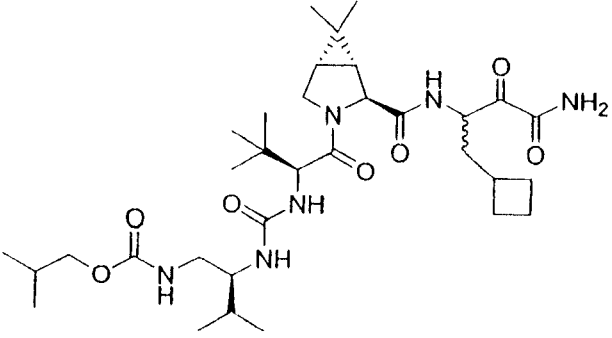
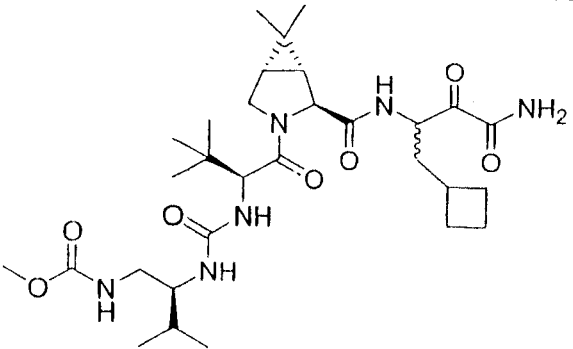
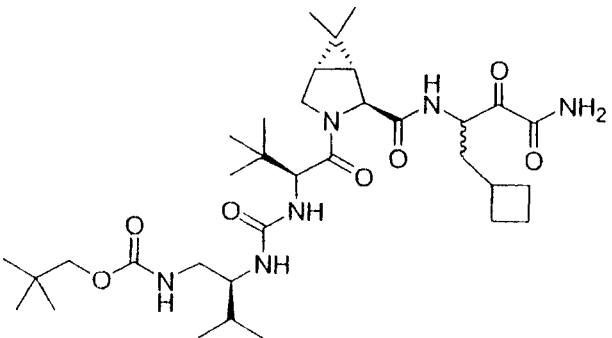
使**14001d**溶液溶于二氧六环中的4M HCl中，并在室温下搅拌2小时。使反应混合物在真空中浓缩，并用于进一步反应而无需纯化。

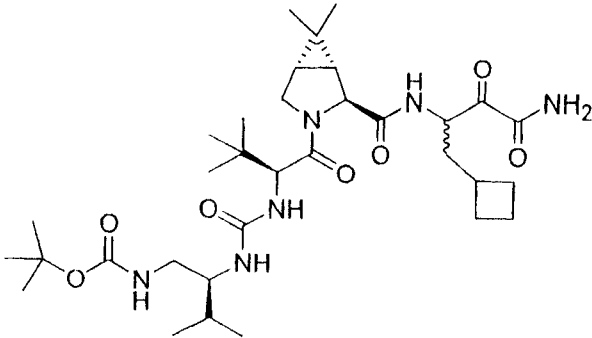
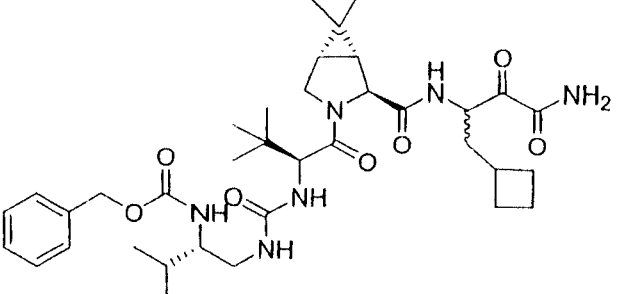
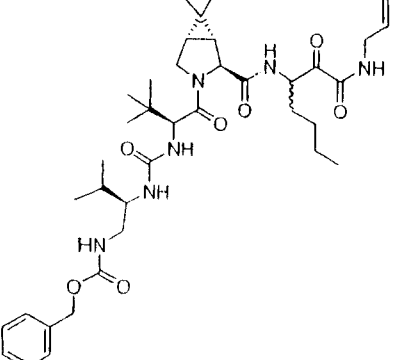
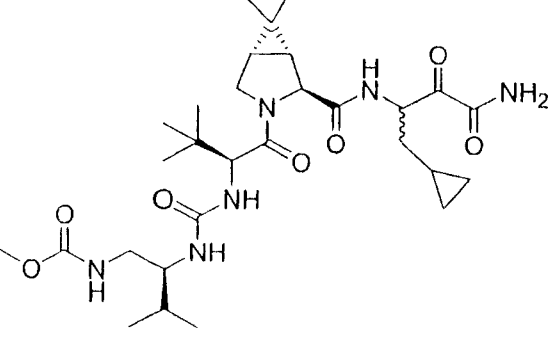
在0℃下，用异氰酸苯酯(53 mg, 0.448 mmol)与Et₃N (45 mg, 0.448 mmol)处理溶于DMF/CH₂Cl₂ (1:1)中的铵盐(100 mg, 0.224 mmol)，并于室温下搅拌过夜。将反应混合物以EtOAc稀释，并以1M HCl水溶液、饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤有机层。使其干燥(MgSO₄)，过滤，在真空中浓缩，经层析纯化(SiO₂, EtOAc/己烷2:3)，得到**14002a**。

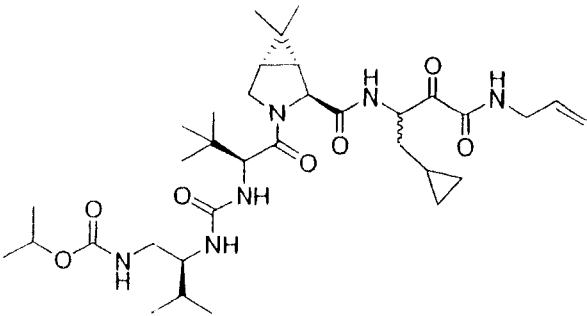
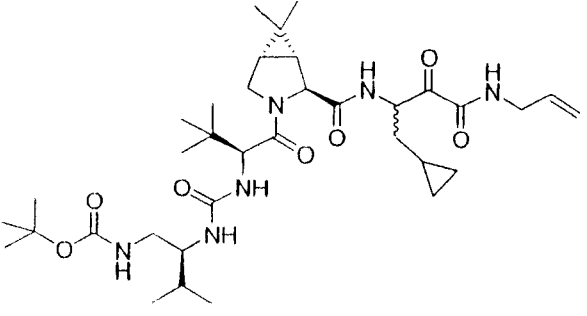
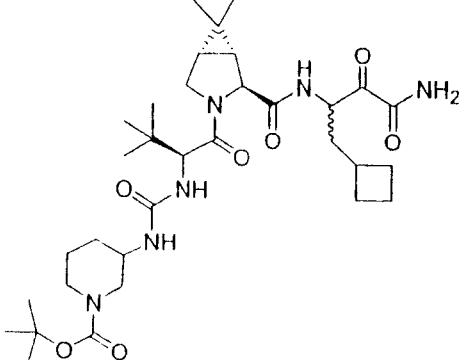
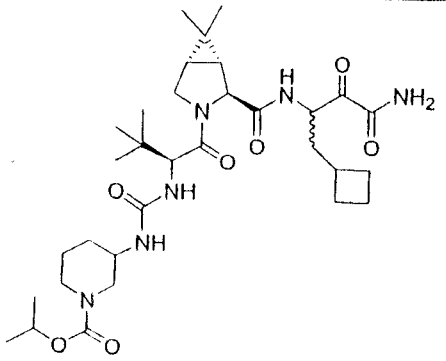
步骤B:

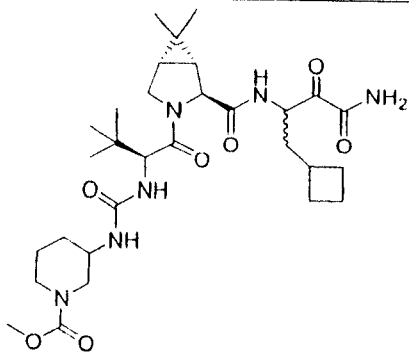
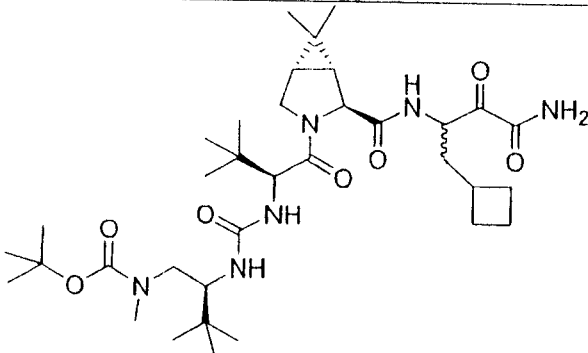
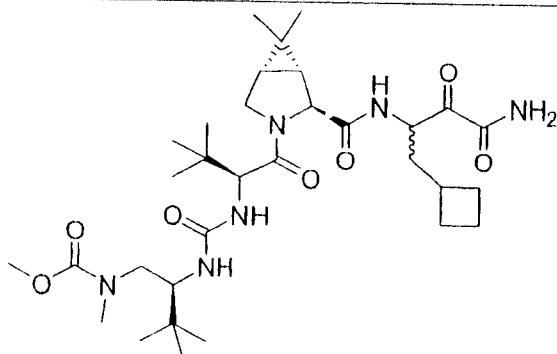
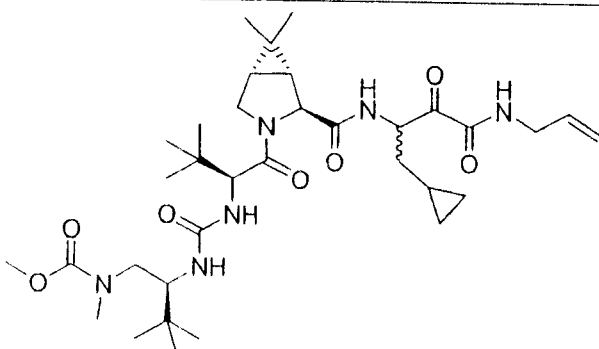


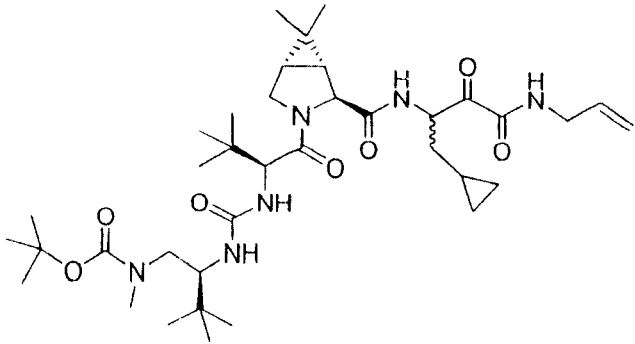
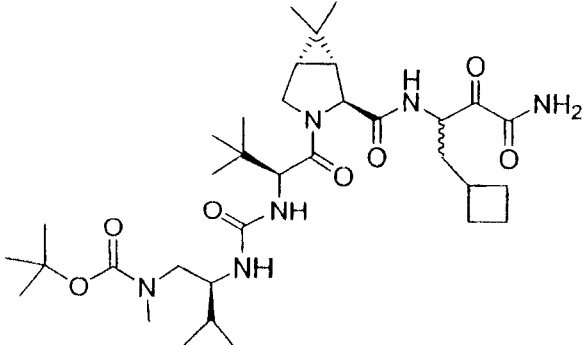
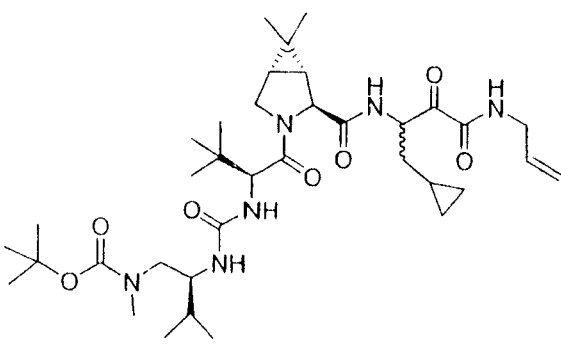
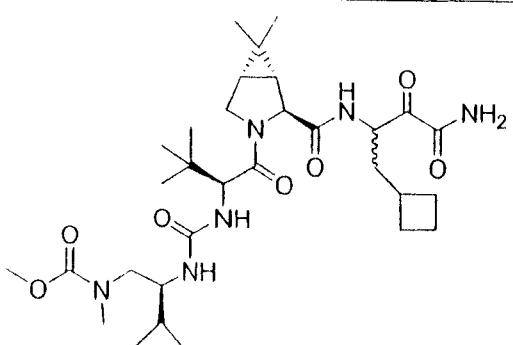
通过偶合至中间体**10.11**，接着进行与制备实施例6 **11001**合成步骤D和步骤E中所述程序相同的Moffett氧化作用，使中间体**14002a**转化成**14002**。下表5中所示的化合物采用如上文实施例中所示的类似反应合成。Ki*范围表示A ≤ 75 nM; 75 < B ≤ 250 nM; C > 250 nM。

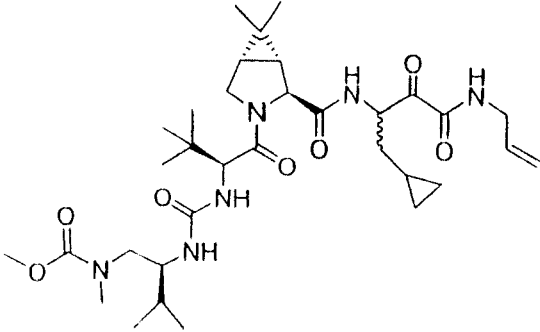
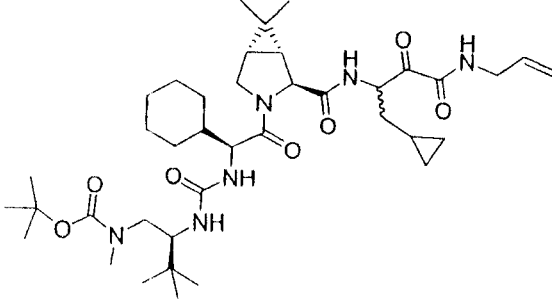
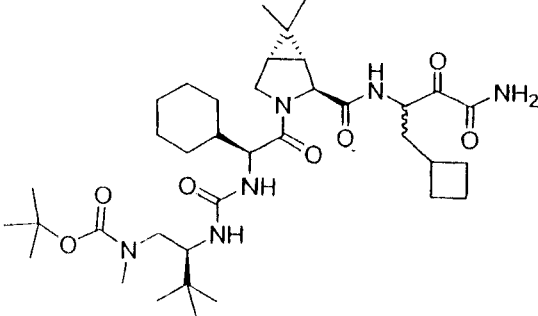
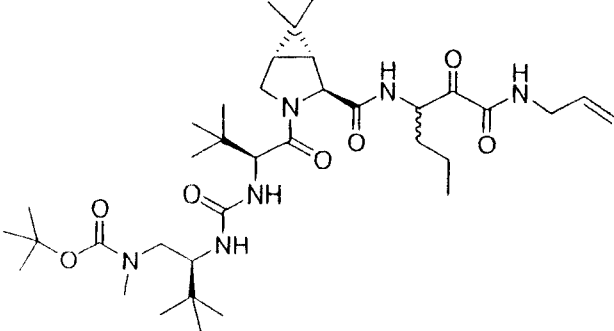
14005		A
14009		A
14010		A
14011		A

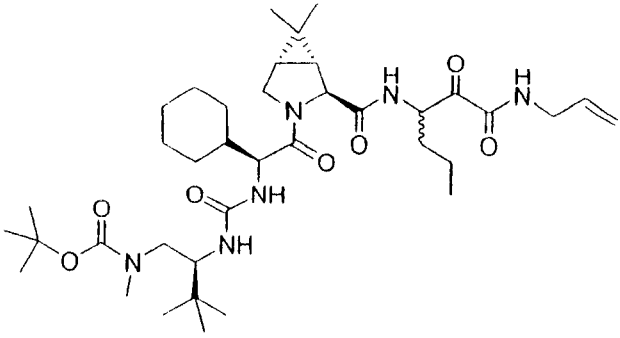
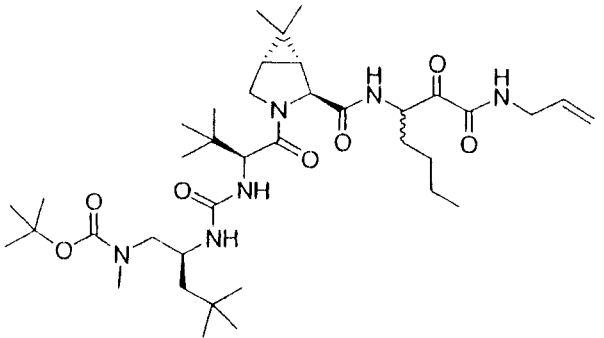
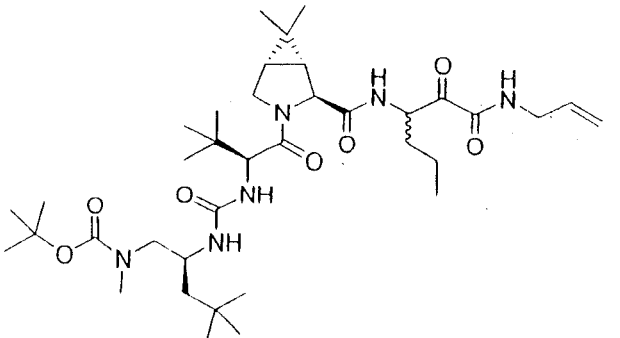
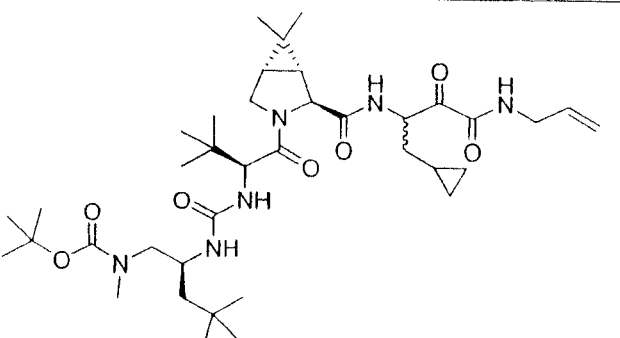
14012		B
14016		B
14017		B
14019		A

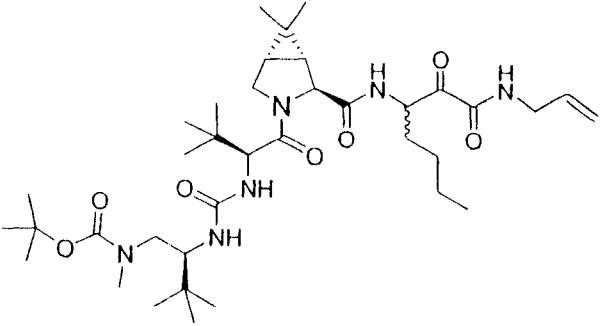
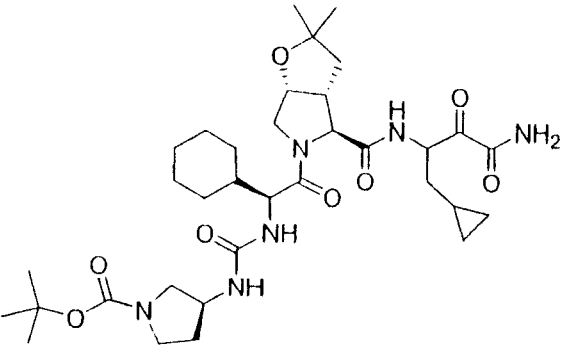
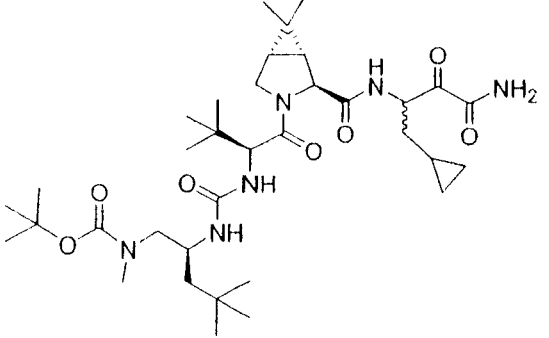
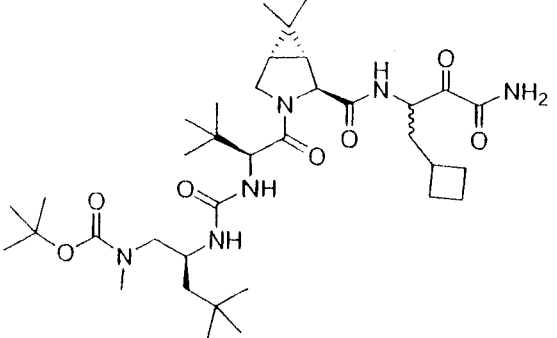
14024		B
14025		C
14026		C
14027		B

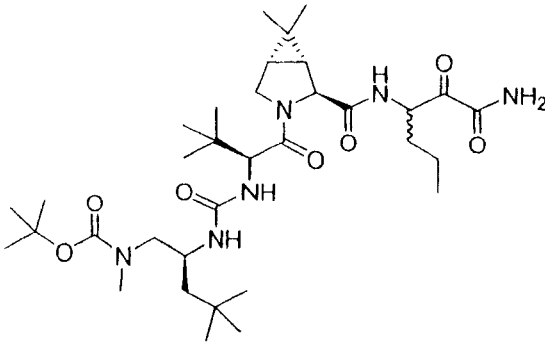
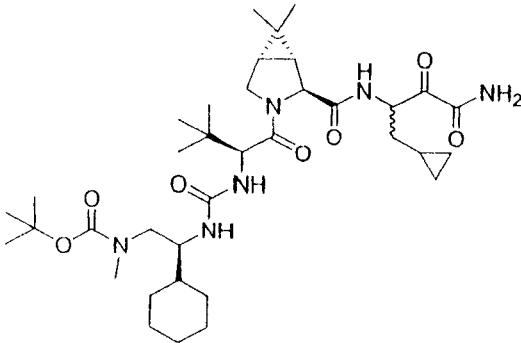
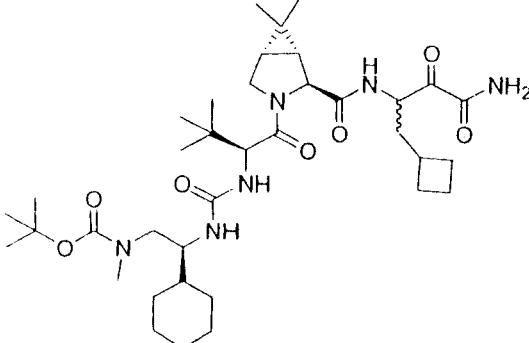
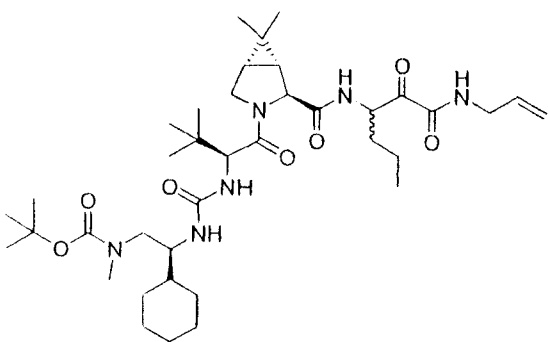
14028		B
14029		C
14030		A
14031		B

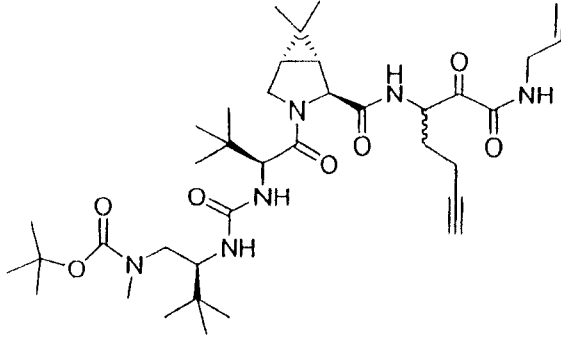
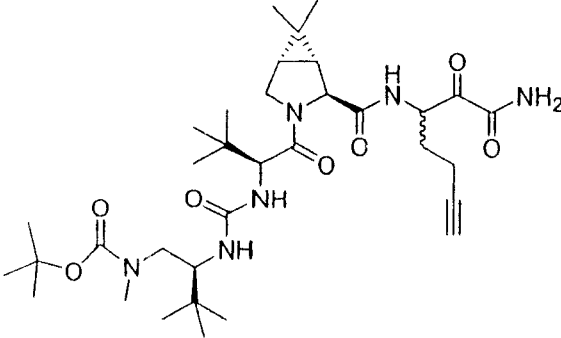
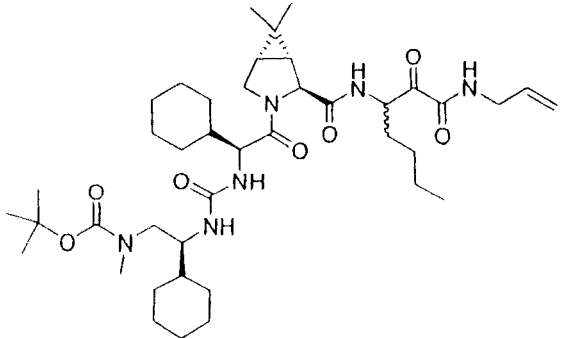
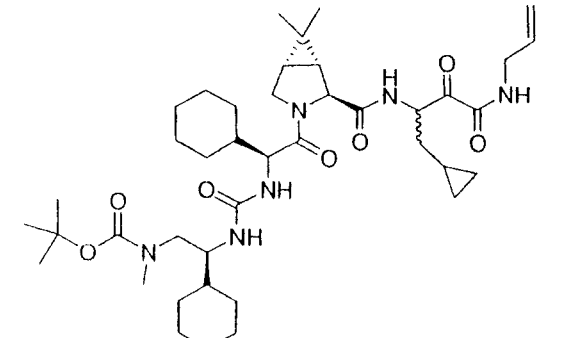
14032	 Chemical structure of compound 14032: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a dimethylamino group. This pyrrolidine is linked via an amide bond to a chiral center (marked with a wavy bond) which is also part of a cyclopropane ring. This chiral center is further connected to a side chain containing a secondary amide, a tertiary amide, and a tert-butyl ester group.	C
14033	 Chemical structure of compound 14033: Similar to 14032, but the cyclopropane ring is replaced by a cyclobutane ring, and the side chain terminates in a primary amide group (NH₂) instead of an allyl group.	B
14034	 Chemical structure of compound 14034: Similar to 14032, but the side chain terminates in an allyl group (CH₂=CH-CH₃) instead of a tert-butyl ester group.	C
14035	 Chemical structure of compound 14035: Similar to 14033, but the side chain terminates in a methyl ester group (COOCH₃) instead of a primary amide group.	A

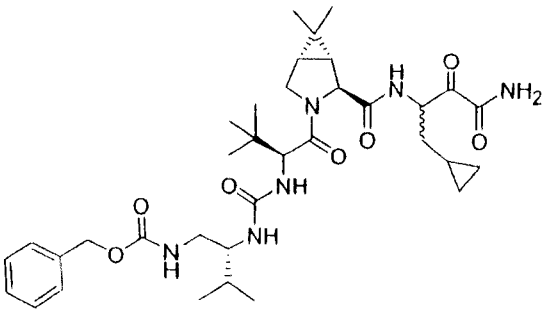
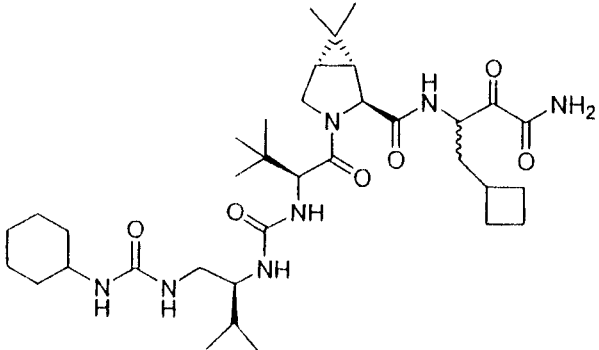
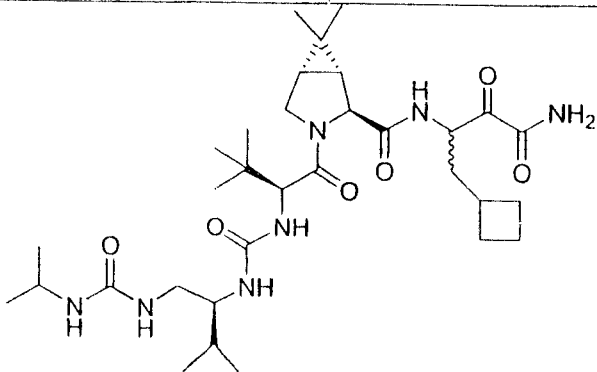
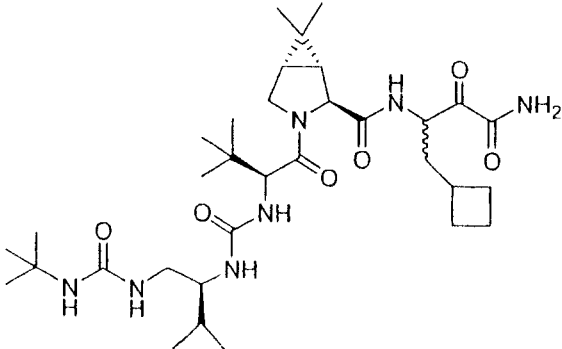
14036		B
14037		C
14038		B
14039		C

14040		C
14041		C
14042		C
14043		C

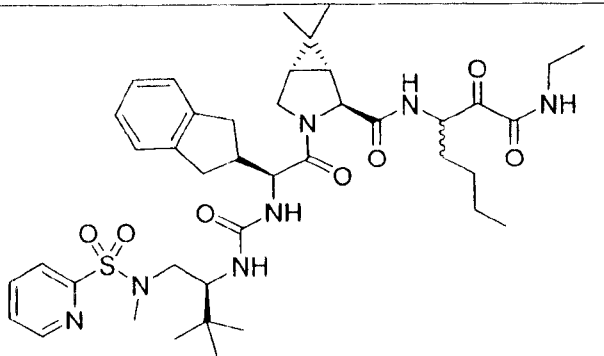
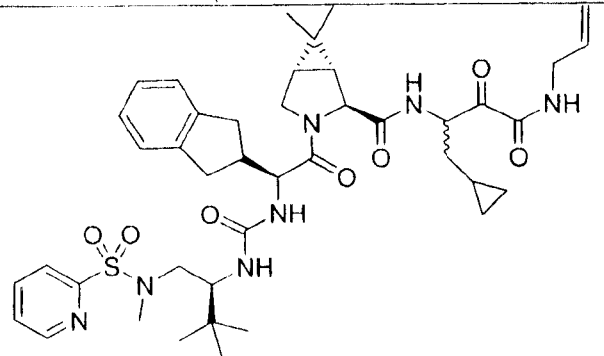
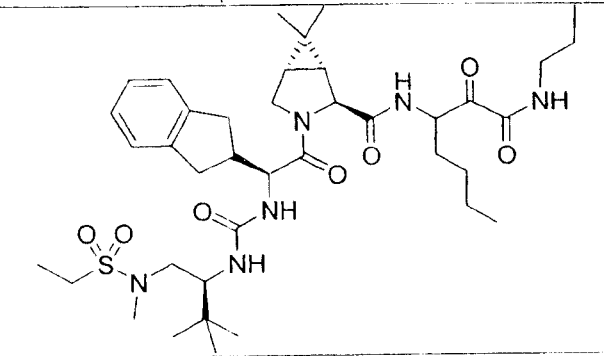
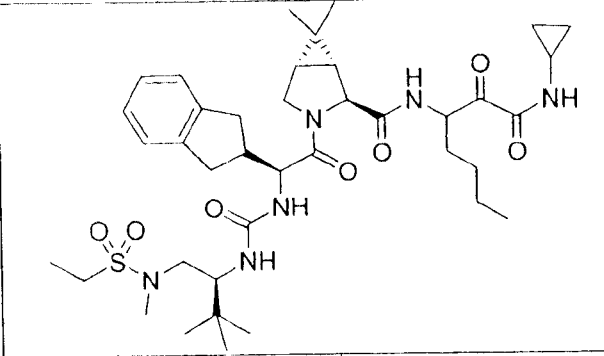
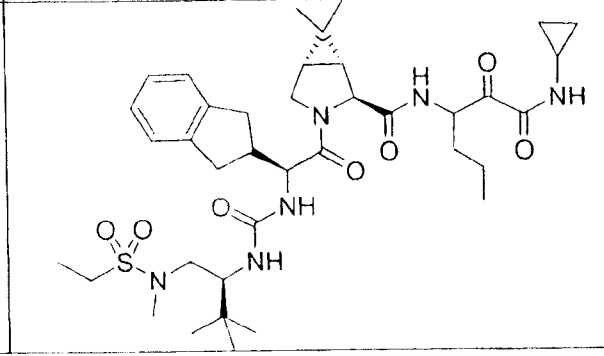
14044		C
14045		C
14046		C
14047		C

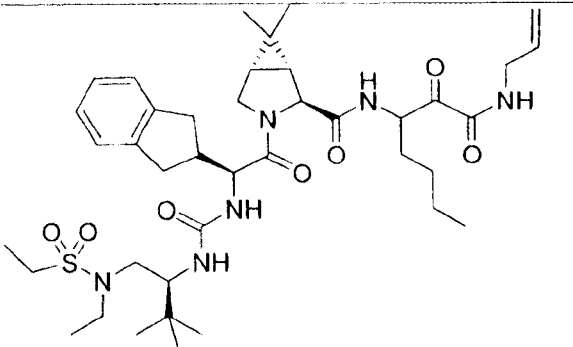
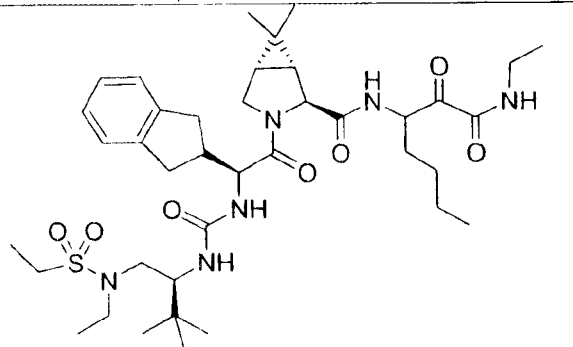
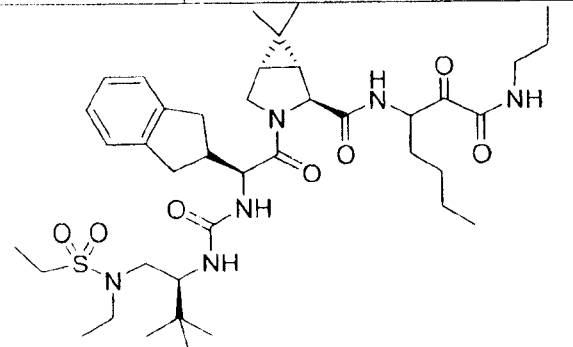
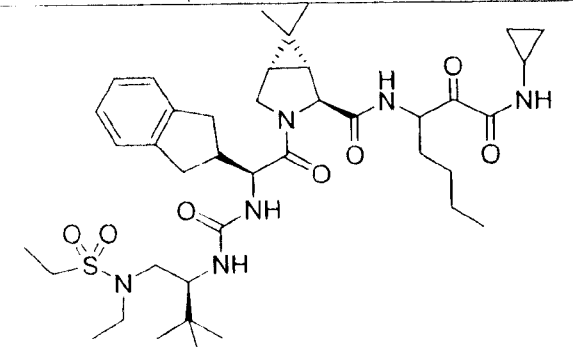
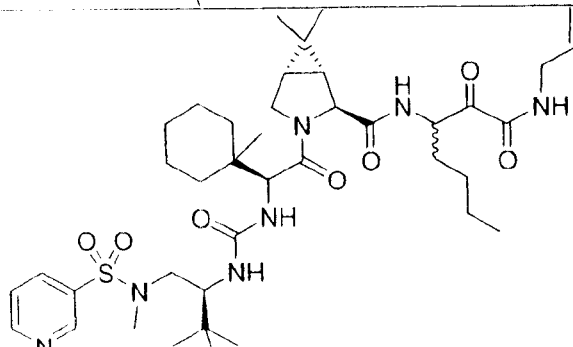
14048		C
14049		C
14050		C
14051		C

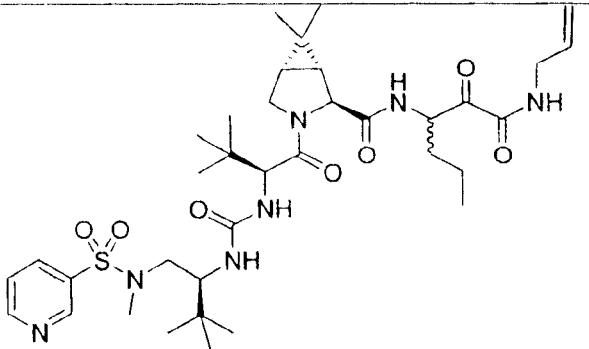
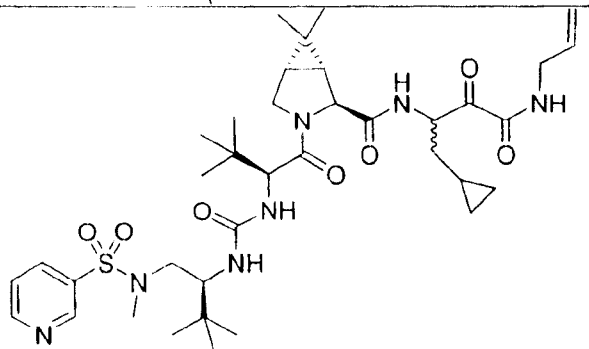
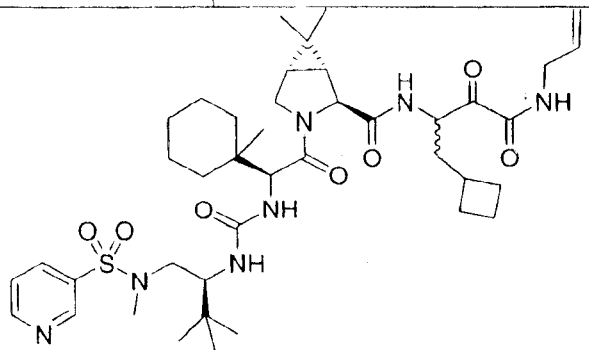
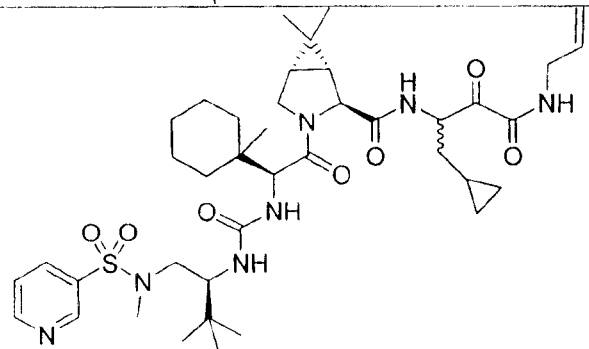
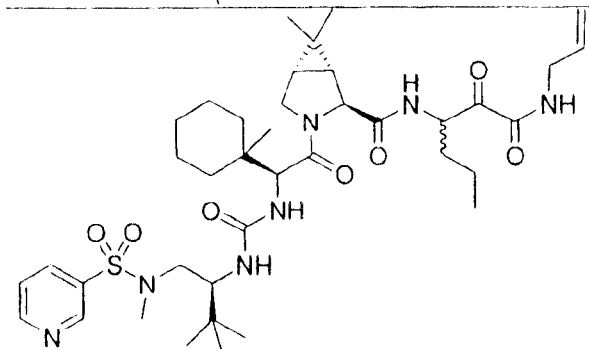
14052	 Chemical structure of compound 14052: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a side chain containing a secondary amide, a tertiary amine, and a propargyl group. The side chain is further substituted with a tert-butyl ester and a vinyl group.	C
14053	 Chemical structure of compound 14053: Similar to 14052, but the side chain is substituted with a primary amide instead of a secondary amide.	C
14054	 Chemical structure of compound 14054: Similar to 14052, but the side chain is substituted with a cyclohexyl group instead of a propargyl group.	C
14055	 Chemical structure of compound 14055: Similar to 14052, but the side chain is substituted with a cyclohexyl group instead of a propargyl group.	C

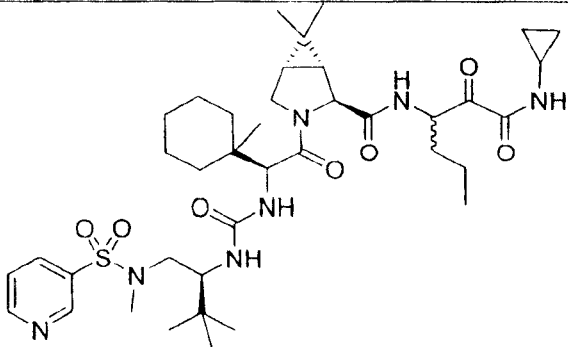
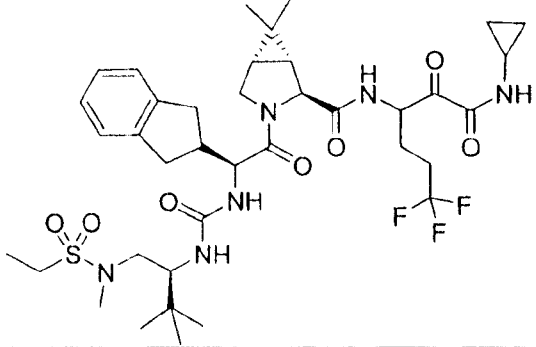
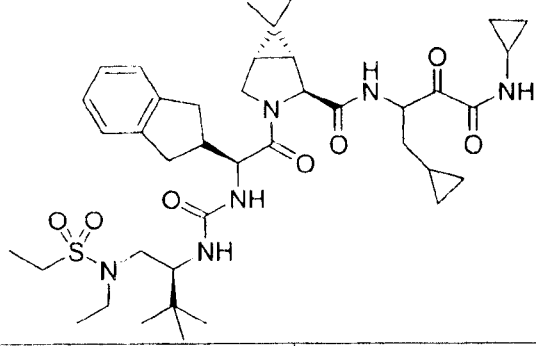
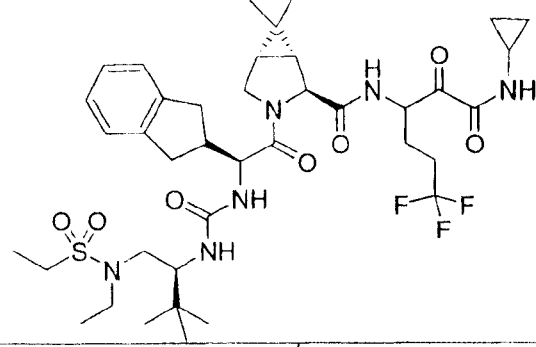
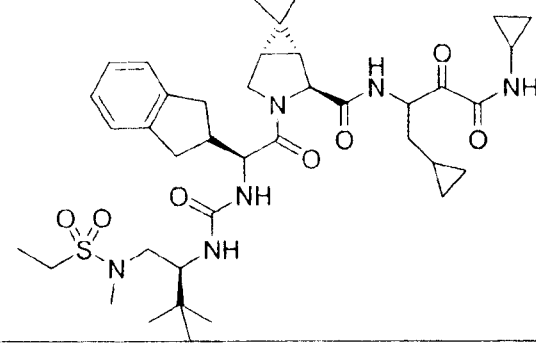
14056		A
14057		A
14058		A
14059		A

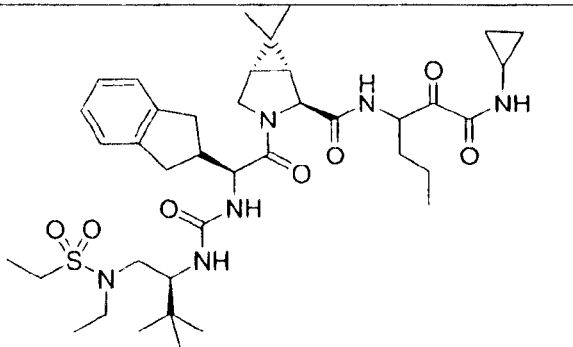
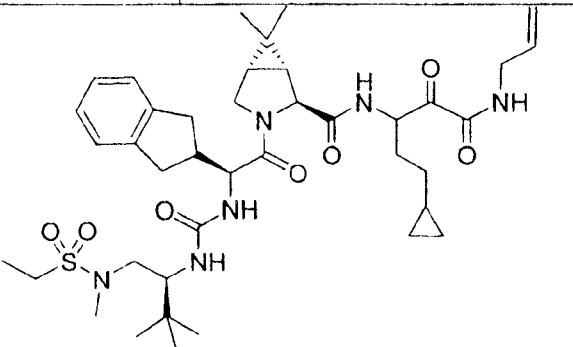
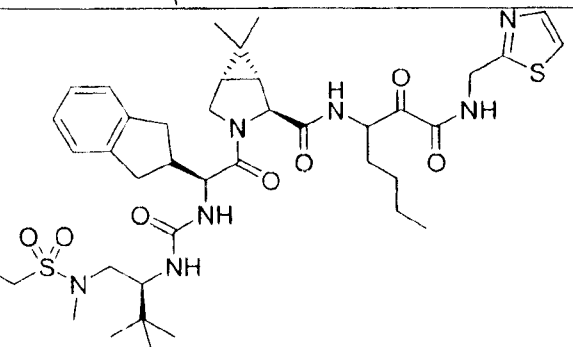
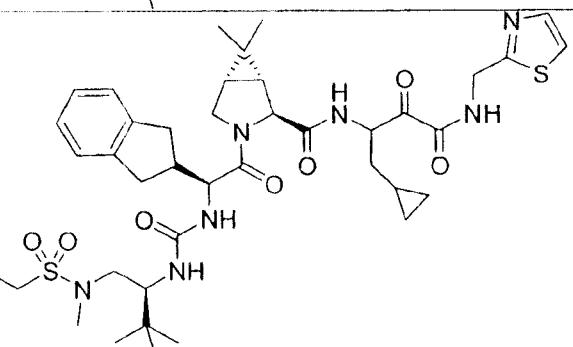
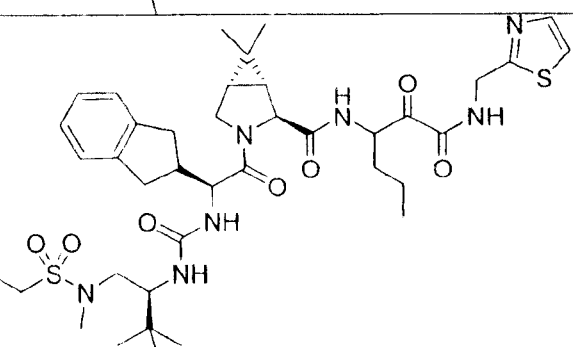
本发明之其它化合物系示于表5A中：

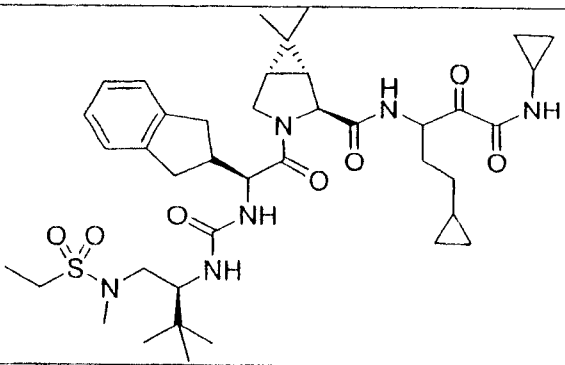
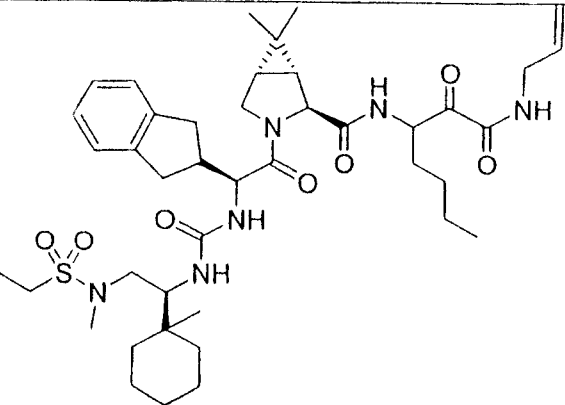
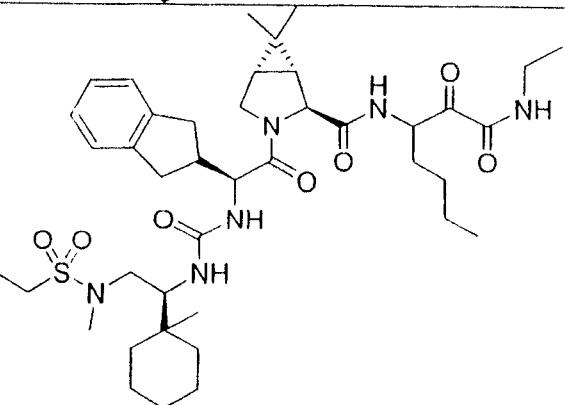
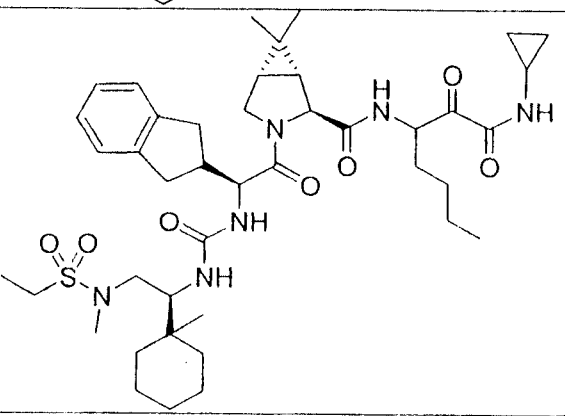
11396		A
11397		B
11398		A
11399		A
11400		A

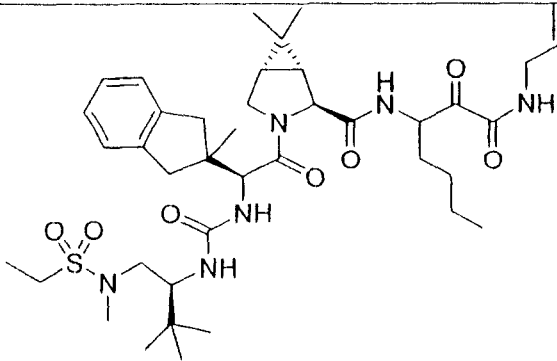
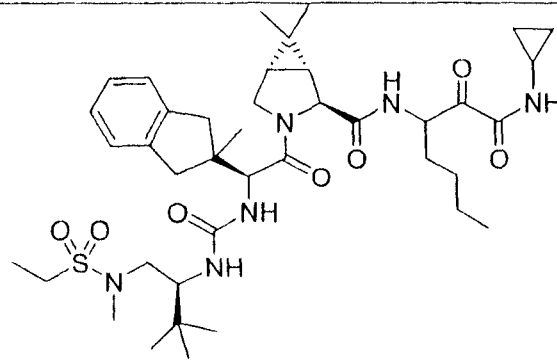
11401		A
11402		A
11403		A
11404		A
11405		A

11406		A
11407		A
11408		A
11409		A
11410		A

11411		A
11412		A
11413		A
11414		A
11415		A

11416		A
11417		A
11418		A
11419		A
11420		A

11421		A
11422		A
11423		A
11424		A

11425		A
11426		A

Ki*之范围表示A $\leq$ 75 nM; 75 < B $\leq$ 250 nM; C > 250 nM。

本发明涉及新的HCV蛋白酶抑制剂。可在其抑制HCV NS3/NS4a
 5 丝氨酸蛋白酶的能力上，证明该用途。通过下列的体外测定，说明
 这类证明的一般程序。

HCV蛋白酶抑制活性的测定：

分光光度计测定：可通过依据R. Zhang等, Analytical Biochemistry,
 270(1999) 268-275描述的程序(其公开内容以引用的方式结合到本文
 10 中)，对本发明的化合物进行HCV丝氨酸蛋白酶的分光光度测定。该
 测定以适合连续监视HCV NS3蛋白酶活性的色原酯(chromogenic ester)
 酶解物的蛋白水解作用为基础。该酶解物衍生自NS5A-NS5B接合序
 列的P侧(Ac-DTEDVVX(Nva)，其中X=A或P)，其C-终端羧基基团被
 15 用四个不同发色团的醇(3-或4-硝基酚、7-羟基-4-甲基-香豆素或4-苯
 基偶氮苯酚)之一酯化。下文解释了这些新的分光光度测定的酯酶解
 物的合成、鉴定和应用，以便进行HCV NS3蛋白酶抑制剂的高通过
 量筛选和详细的动力学评估。

材料和方法:

材料: 从Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri)获得与测定有关的缓冲液的化学试剂。肽合成的试剂则得自Aldrich Chemicals、Novabiochem (San Diego, California)、Applied Biosystems (Foster City, California) 和 Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts)。以手工或在自动ABI 431A型合成器(得自Applied Biosystems)上合成肽。UV/VIS分光计LAMBDA 12型得自Perkin Elmer(Norwalk, Connecticut), 而96-孔UV培养板则获自Corning (Corning, New York)。预热块可得自USA Scientific (Ocala, Florida), 且96-孔培养板旋转器(vortexer)则得自Labline Instruments (Melrose Park, Illinois)。具有单色仪的Spectramax Plus微量滴定板读取器获自Molecular Devices(Sunnyvale, California)。

酶制备: 通过使用先前发表的程序(D.L. Sali等, Biochemistry, 37(1998) 3392-3401), 制备重组的异种二聚体的HCV NS3/NS4a蛋白酶(strain 1a)。通过Biorad染色法, 使用先前通过氨基酸分析定量的重组HCV蛋白酶标准物, 确定蛋白浓度。在开始测定的前, 使用Biorad Bio-Spin P-6预先包装的管柱, 以测定缓冲液(25 mM MOPS pH 6.5、300 mM NaCl、10%甘油、0.05%月桂基麦芽糖苷、5 μ M EDTA和5 μ M DTT)交换酶储备缓冲液(50 mM磷酸钠pH 8.0、300 mM NaCl、10%甘油、0.05%月桂基麦芽糖苷和10 mM DTT)。

酶解物合成和纯化: 按照R. Zhang等(出处同上)的报告, 进行酶解物的合成, 并通过使用标准方案(K. Barlos等, Int. J. Pept. Protein Res., 37(1991), 513-520), 使Fmoc-Nva-OH锚定在2-氯三苯甲基氯树脂上来启动。接着使用Fmoc化学, 以手工或在自动ABI 431型肽合成器上组装肽。通过在二氯甲烷(DCM)中的10%乙酸(HOAc)和10%三氟乙醇(TFE)处理30分钟, 或通过在二氯甲烷(DCM)中的2%三氟乙酸(TFA)处理10分钟, 从树脂上裂解N-乙酰化且完全保护的肽片段。以共沸

方式蒸发合并的滤液和DCM洗涤液(或以 Na_2CO_3 水溶液重复萃取), 除去在裂解时使用的酸。将DCM相经 Na_2SO_4 干燥, 并蒸发。

5 使用标准酸-醇偶联程序(K. Holmber等, *Acta Chem. Scand.*, B33(1979) 410-412), 组装酯酶解物。将肽片段溶解于无水吡啶(30-60 mg/ mL)中, 在其中加入10摩尔当量的发色团和催化量(0.1当量)的对-甲苯磺酸(pTSA)。加入二环己基碳化二亚胺(DCC, 3当量), 以启动偶联反应。通过HPLC监测产物形成, 并可发现在室温下12-72小时后完成反应。在真空下蒸发吡啶溶剂, 并通过与甲苯共沸蒸发进一步除去。用在DCM中的95% TFA处理2小时, 将肽酯脱保护, 并以无水的二乙醚萃取3次, 除去过量的发色团。在C3或C8管柱上, 使用30%至60%乙腈梯度(使用6倍的柱体积), 通过逆相HPLC纯化脱保护的酶解物。在HPLC纯化后的整体产率可能是大约20-30%。可通过电喷雾电离质谱分析, 证实分子质量。以干粉形式将酶解物在干燥条件下储存。

15 酶解物和产物的光谱: 在pH 6.5测定缓冲液中, 获得酶解物和相应的发色团产物的光谱。在最佳非高峰波长处(对3-Np和HMC为340 nm, 对PAP为370 nm, 而对4-Np为400 nm), 在1-cm比色杯中, 使用多倍稀释测定消光系数。将最佳非高峰波长定义为在酶解物与产物之间, 产生吸光度的最大分数差异(产物OD-酶解物OD/酶解物OD)的波长。

20 蛋白酶测定: 在30℃下, 在96-孔微量滴定板中, 使用200 μl 反应混合物进行HCV蛋白酶测定。测定缓冲液条件(25 mM MOPS pH 6.5, 300 mM NaCl, 10%甘油, 0.05%月桂基麦芽糖苷, 5 μM EDTA和5 μM DTT)是最适合NS3/NS4a异二聚体(heterodimer)的(D.L. Sali等, 出处同上)。通常, 将缓冲液、酶解物和抑制剂的150 μl 混合物放在孔中(DMSO的终浓度 $\leq 4\%$ 体积/体积), 并容许在30℃下预先温育大约3分钟。然后使用50 μl 在测定缓冲液中的预热的蛋白酶(12 nM, 30℃)启动反应(终体积200 μl)。在整个测定长度(60分钟)内,

使用装有单色仪的Spectromax Plus微量滴定板读取器，在合适的波长下(对3-Np和HMC为340 nm，对PAP为370 nm，而对4-Np为400 nm)，监测培养板的吸光度变化(可利用使用截止滤纸的培养板读取器获得可接受的结果)。在合适的波长下，对作为无-酶水解作用的对照组的无酶空白组，监视在Nva和发色团之间的酯键的氮白水解裂解作用。在30-倍酶解物浓度范围(~6-200 μ M)内，进行酶解物动力学参数的评估。使用线性回归确定初速，并通过使用非线性回归分析，使数据拟合Michaelis-Menten方程式，获得动力学常数(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)。在假定酶完全是有活性的情况下计算转换数(Turnover number)(k_{cat})。

评估抑制剂和失活剂：在固定浓度的酶和酶解物下，根据为了竞争性抑制动力学而重新整理的 Michaelis-Menten 方程式： $v_o/v_i = 1 + [I]_o / (K_i(1 + [S]_o/K_m))$ ，通过 v_o/v_i 对抑制剂浓度($[I]_o$)作图，以实验方式确定竞争抑制剂 Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27)、Ac-DTENVVA(Nva)-OH和Ac- DTENVVP(Nva)-OH的抑制常数(K_i)，其中 v_o 为未被抑制的初速， v_i 为在抑制剂存在下，在任何给定的抑制剂浓度($[I]_o$)下的初速，及 $[S]_o$ 是所使用的酶解物浓度。使用线性回归拟合所得数据，并使用所得的斜率 $1/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$ 来计算 K_i 值。在上文表6中给出一些本发明化合物的 K_i^* 值。

虽然已经结合上文所述的具体实施方案一起说明本发明，但其许多改变、修饰和其它变化对本领域普通技术人员而言将是显而易见的。打算使所有的这类改变、修饰和变化落入本发明的精神及范围内。