

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/06

A61K 31/44

[21] 申请号 96194489.7

[43]公开日 1998年8月12日

[11] 公开号 CN 1190395A

[22]申请日 96.6.7

[30]优先权

[32]95.6.7 [33]US[31]08/481,024

[86]国际申请 PCT/US96/09816 96.6.7

[87]国际公布 WO96/40679 英 96.12.19

[85]进入国家阶段日期 97.12.5

[71]申请人 罗纳-布朗克罗尔药制品有限公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 W·R·埃温格 M·R·贝克

H·W·帕尔斯 D·L·奇尼

J·S·马桑 A·P·斯帕达

Y·M·朝斯莱迪斯基

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

事务所

代理人 刘金辉

权利要求书 30 页 说明书 223 页 附图页数 0 页

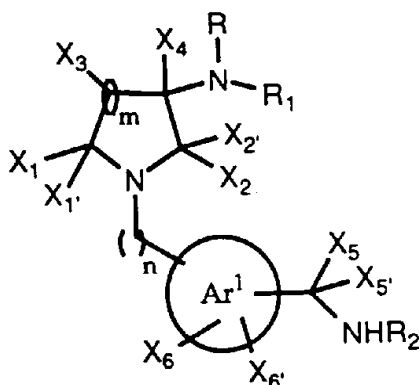
[54]发明名称 取代的(磺酸、亚磺酸、磺酰氨基或亚磺酰氨基)N-[氨基亚氨基甲基]苯基烷基]-氮杂杂环酰胺化合物

[57]摘要

式(I)化合物具有有用的药理活性,因此掺入药物组合物中并用于治疗患有某些疾病的患者。更具体地,它们是凝血因子Xa活性的抑制剂。本发明涉及式(I)化合物,含式(I)化合物的组合物及其应用,用于治疗患有可通过施用凝血因子Xa活性的抑制剂而改善的生理性疾病的患者。

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 化合物及其药用盐、N-氧化物、水合物或溶剂化物:



Ar^1 是苯基或单环杂芳基;

R 是氢, 任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基, 任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基;

R₁ 是氢, R₃S(O)_p-或 R₃R₄NS(O)_p-;

R₂ 是氢, 或者当 X₅ 和 X_{5'} 一起是 =NR₂ 时, 则 R₂ 是氢, 任意性可有可无地被取代的低级烷基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基;

R₃ 是任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的环烷基, 任意性可有可无地被取代的杂环基, 任意性可有可无地被取代的芳基, 任意性可有可无地被取代的杂芳基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基, 任意性可有可无地被取代的杂芳烷基, 任意性可有可无地被取代的芳链烯基或任意性可有可无地被取代的杂芳链烯基, 或者 R 和 R₃ 一起形成 5 - 7 元环; 且

R₄ 是任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的环烷基或任意性可有可无地被取代的芳基, 任意性可有可无地被取代的杂芳基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基, 或者 R₃ 和 R₄ 与和 R₃ 和 R₄ 相连的氮原子一起形成任意性可有可无地被取代的 4 - 7 元杂环基;

X_1 和 X_1' 独立地选自氢, 任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的芳基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基, 任意性可有可无地被取代的杂芳基, 任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基, 或者 X_1 和 X_1' 一起形成氧代;

X_2 和 X_2' 是氢或者一起形成氧代;

X_3 是氢, 羟基, 任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的芳基, 任意性可有可无地被取代的杂芳基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基, 或者 X_3 与 X_1 和 X_1' 中的一个形成 4 - 7 元环;

X_4 是氢, 任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基或羟烷基;

X_5 和 X_5' 是氢或一起形成 $=NR_5$;

R_5 是氢, R_6O_2C- , R_6O- , 氟基, R_6CO- , 任意性可有可无地被取代的低级烷基, 硝基或 Y^1Y^2N- ;

Y^1 和 Y^2 独立地是氢, 烷基, 芳烷基或杂芳烷基;

X_6 和 X_6' 独立地是氢, R_7R_8N- , R_9O- , R_7R_8NCO- , $R_7R_8NSO_2-$, R_9CO- , 卤素, 氟基或硝基;

R_6 是氢, 任意性可有可无地被取代的低级烷基或任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基;

R_7 和 R_8 独立地是氢或任意性可有可无地被取代的低级烷基, 或者 R_7 和 R_8 中的一个为氢而另一个是 $R_{10}(O)CCH_2-$ 或低级酰基;

R_9 是氢, 任意性可有可无地被取代的低级烷基, 低级酰基或 $R_{10}(O)CCH_2-$;

R_{10} 是氢, 任意性可有可无地被取代的低级烷基, 烷氧基或羟基;

m 是 0, 1, 2 或 3;

n 是 1, 2 或 3; 或者

p 是 1 或 2.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R_3 是任意性可有可无地被取代的苯基, 任意性可有可无地被取代的萘基, 任意性可有可无地被取代的噻吩基或任意性可有可无地被取代的苯并噻吩基。


3. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1 并且 m 也是 1。


4. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_2 和 $X_{2'}$ 一起是氧代。

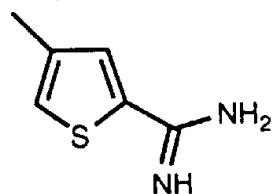
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_1 , $X_{1'}$, X_3 和 X_4 是氢。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_5 和 $X_{5'}$ 一起是 =NH。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_5 和 $X_{5'}$ 一起是 =NR₅, 其中 R₅ 是 R₆O₂C-。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中  是苯基并且被 X_5 , $X_{5'}$ 和 HR₂N- 取代的碳原子与苯基的 3 位相连。

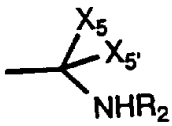
9. 权利要求 1 的化合物, 其中  是下式的基团



10. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_1 是氢并且 $X_{1'}$ 是羧基烷基、烷氧羰基烷基或芳基, 或者 X_1 和 $X_{1'}$ 一起形成氧代。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是 R₃SO₂-。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 是 R₃R₄NSO₂-。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 X_6 和 $X_{6'}$ 中的一个是相对于  结构的对位氨基。 结

14. 权利要求 1 的化合物, 它是

萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺

三氟乙酸盐;

二苯并咪唑-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-5-氧代吡咯烷-3-基}

酰胺三氟乙酸盐;

甲苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰

胺三氟乙酸盐;

3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3'-甲氧基-联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-1-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-乙氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6,7-二甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基

酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代哌啶-3-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡嗪因(azepan)-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

9,10-二氧代-8a,9,10,10a-四氢蒽-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

6,7-二甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘并(2,3-d)-(1,3)间二氧杂环戊烯-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-苄氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-羟基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}

酰胺代三氟乙酸盐;

6-羟基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}

酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-乙基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉基-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

1,2,3,4-四氢异喹啉基-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺二盐酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-氨基苄基) 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-氨基苄基) 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯乙烯磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸

盐;

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯乙烷磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐;

[亚氨基-(3-{3-[7-甲氧基萘-2-磺酰基]甲氨基}-2-氧代-3(S)-吡咯烷-1-基甲基)苯基)甲基]氨基甲酸乙酯;

3-[2-氧代-3(S)-{2-(吡啶-4-基氨基)-乙磺酰氨基}吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒双三氟乙酸盐;

2'-甲氧基联苯基-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}-酰胺三氟乙酸盐;

5,6,7,8-四氢菲-3-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

异喹啉基-5-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺双三氟乙酸盐;

5-氯噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

2,4-二氨基喹唑啉-6-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-乙基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}萘-2-基甲基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-苯基烯丙基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-

3-基)-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(2-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐;

2-氟联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 甲基酰胺三氟乙酸盐;

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]丙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苯基丙基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苄基)乙基]乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茛-2-基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-

2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基) 乙酰胺双三氟乙酸盐;

4,5-二氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4,5-二氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

4,5-二氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 苄基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-2-环丙基苄基酰胺三氟乙酸盐;

3'-甲基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐;

3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-2-甲基乙酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基} 苄基酰胺三氟乙酸盐;

5,6,7,8-四氢萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-

3-基)-(吡啶-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(吡啶-4-基甲基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐;

(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(3-羟基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(2-羟基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(吡啶-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐;

喹啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐;

4-吡啶-4-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(噻吩-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐;

4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-吡咯烷-3(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐;

N-甲基吡啶-4-基苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐;

2-甲氧基喹啉-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐;

4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐;

4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐;

4-(N-氧化吡啶-3-基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡

咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-苯氧基苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(噻吩-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(甲氧基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氟基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(羟基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒二盐酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

N-(4-carbamimidoyl-2-[3-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1(S)-基甲基] 苄基) 乙酰胺三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

3-氨基-5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒双三氟乙酸盐;

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苄氧基} 乙酸甲酯三氟乙酸盐;

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苄氧基} 乙酸三氟乙酸盐;

2-氯-6-硝基苯氧基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒(carboximidine) 三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻

吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基) 甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-3-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(甲磺酰基)-(3-苯丙基) 氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(甲磺酰基)-(萘-2-基) 氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(4,5-二氯噻吩-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基) 甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4,5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(4-carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(4-carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸甲酯;

4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩

-2-甲脒双三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-氨基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-氨基茶-2-磺酰基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(6-氨基-5-氯茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](6-氨基-5-氯茶-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(6-氨基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒二盐酸盐;

5-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

[氨基-(4-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-N-羟基甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲

基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 呋喃-2-甲脒三氟乙酸盐; 和

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]呋喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

15. 权利要求 14 的化合物, 它是

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

16. 权利要求 14 的化合物, 它是

3'-甲氧基-联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

17. 权利要求 14 的化合物, 它是

5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

18. 权利要求 14 的化合物, 它是

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

19. 权利要求 14 的化合物, 它是

7-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

20. 权利要求 14 的化合物, 它是

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

21. 权利要求 14 的化合物, 它是

2-[(1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

22. 权利要求 14 的化合物, 它是

2-[(1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

23. 权利要求 14 的化合物, 它是

2-[(1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺双三氟乙酸盐。

24. 权利要求 14 的化合物, 它是

4,5-二氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

25. 权利要求 14 的化合物, 它是

3'-甲基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-

(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

26. 权利要求 14 的化合物, 它是

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

27. 权利要求 14 的化合物, 它是

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}(吡啶-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

28. 权利要求 14 的化合物, 它是

喹啉-6-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

29. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒二盐酸盐。

30. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

31. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

32. 权利要求 14 的化合物, 它是

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸甲酯三氟乙酸盐。

33. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

34. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

35. 权利要求 14 的化合物, 它是

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

36. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

37. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

38. 权利要求 14 的化合物, 它是

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苯乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

39. 权利要求 14 的化合物, 它是

[氨基-(4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐。

40. 权利要求 14 的化合物, 它是

4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-

噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

41. 权利要求 14 的化合物，它是

4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

42. 权利要求 14 的化合物，它是

4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐。

43. 权利要求 14 的化合物，它是

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

44. 权利要求 14 的化合物，它是

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

45. 权利要求 14 的化合物，它是

2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

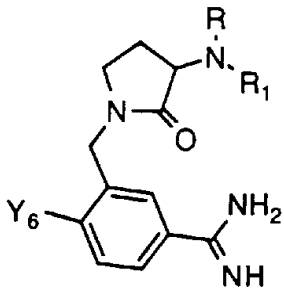
46. 权利要求 14 的化合物，它是

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

47. 权利要求 14 的化合物，它是

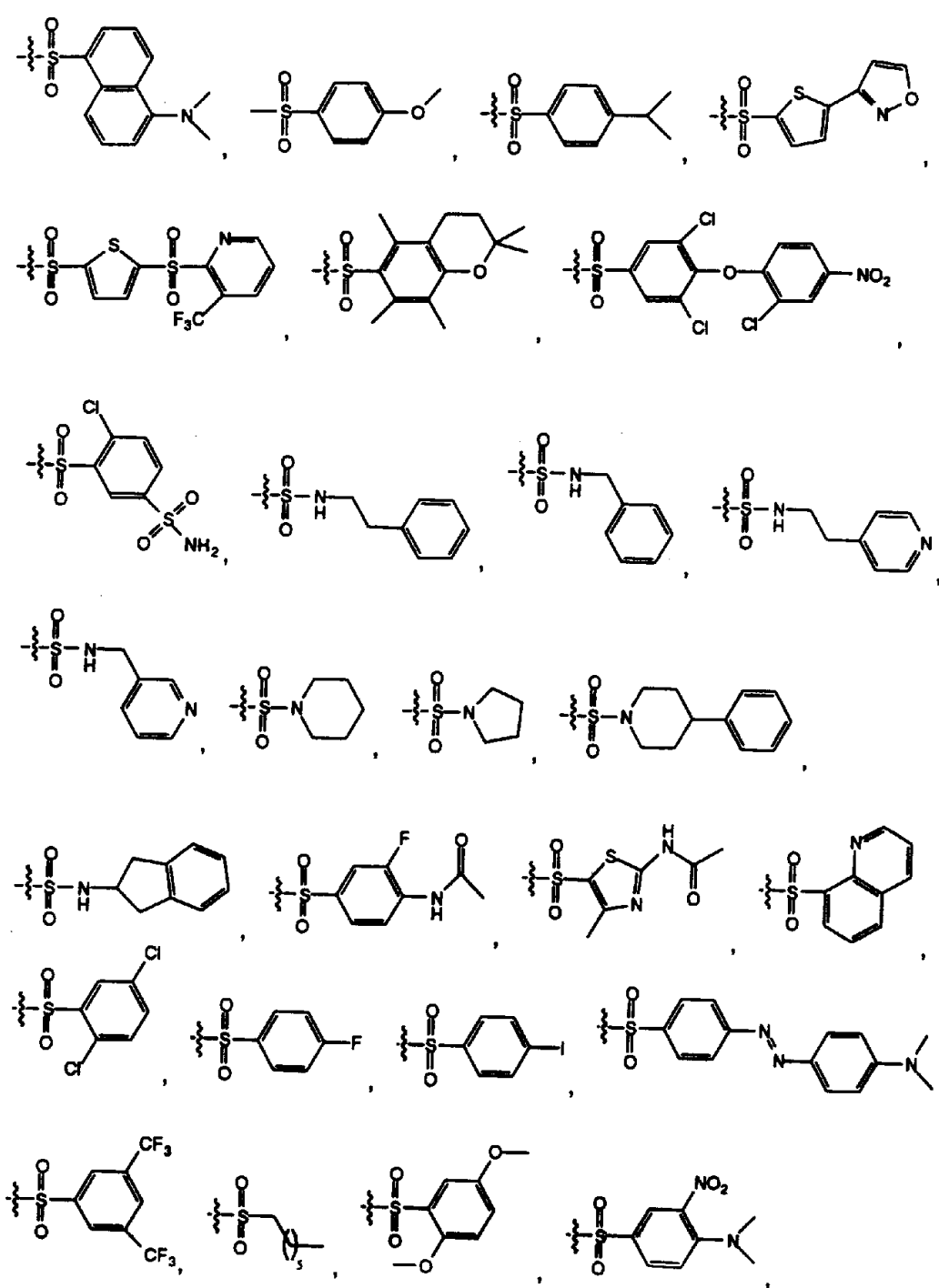
4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

48. 权利要求 1 的化合物, 是下式的化合物

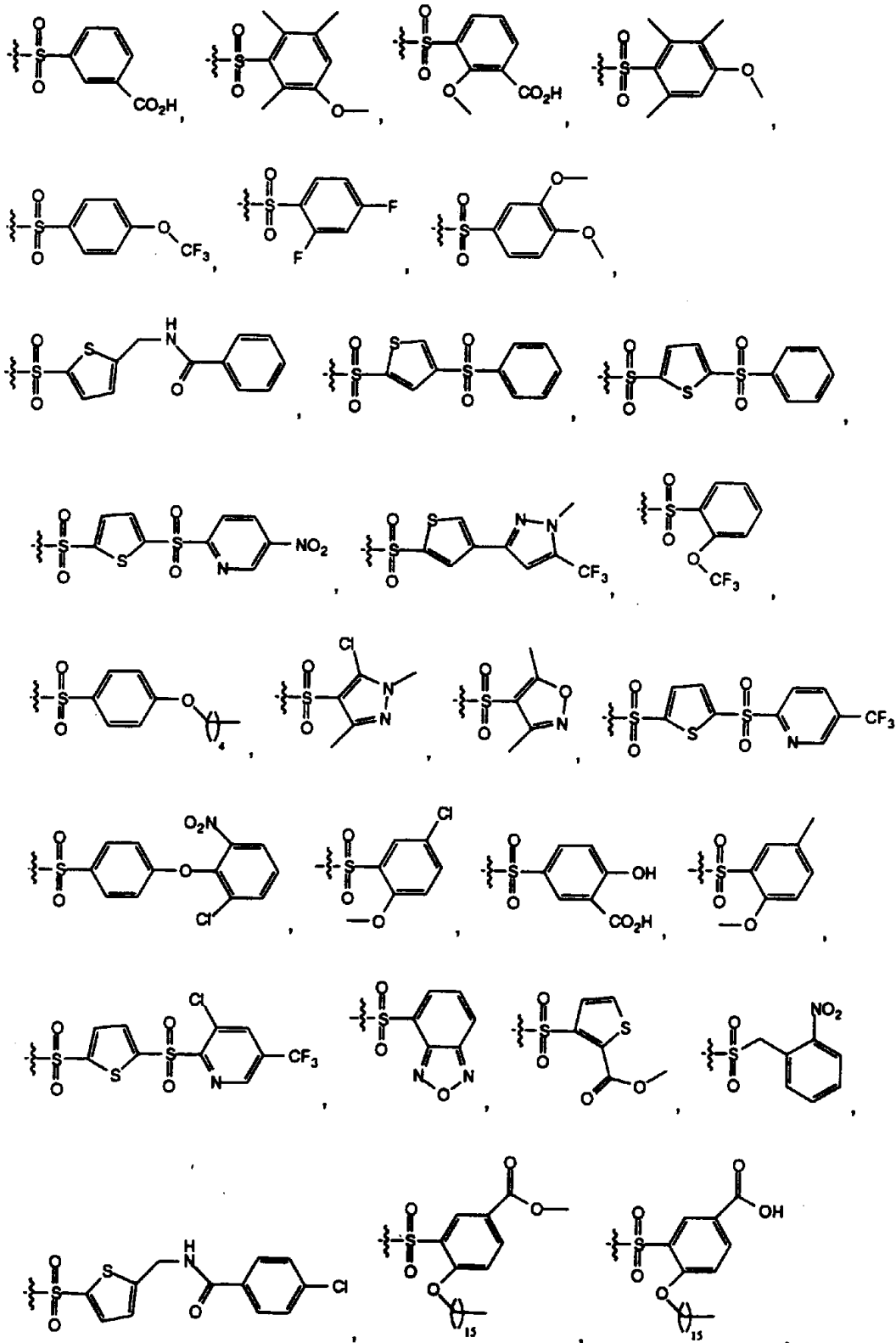


其中 R 是氢、甲基、芳烷基、杂芳烷基、HO₂CCH₂-、HOC(O)CH₂-、H₂NC(O)CH₂-、(芳烷基)HNC(O)CH₂-或(杂芳烷基)HNC(O)CH₂-; X₆ 是氢或氨基; 并且 R₁ 是选自下式的基团

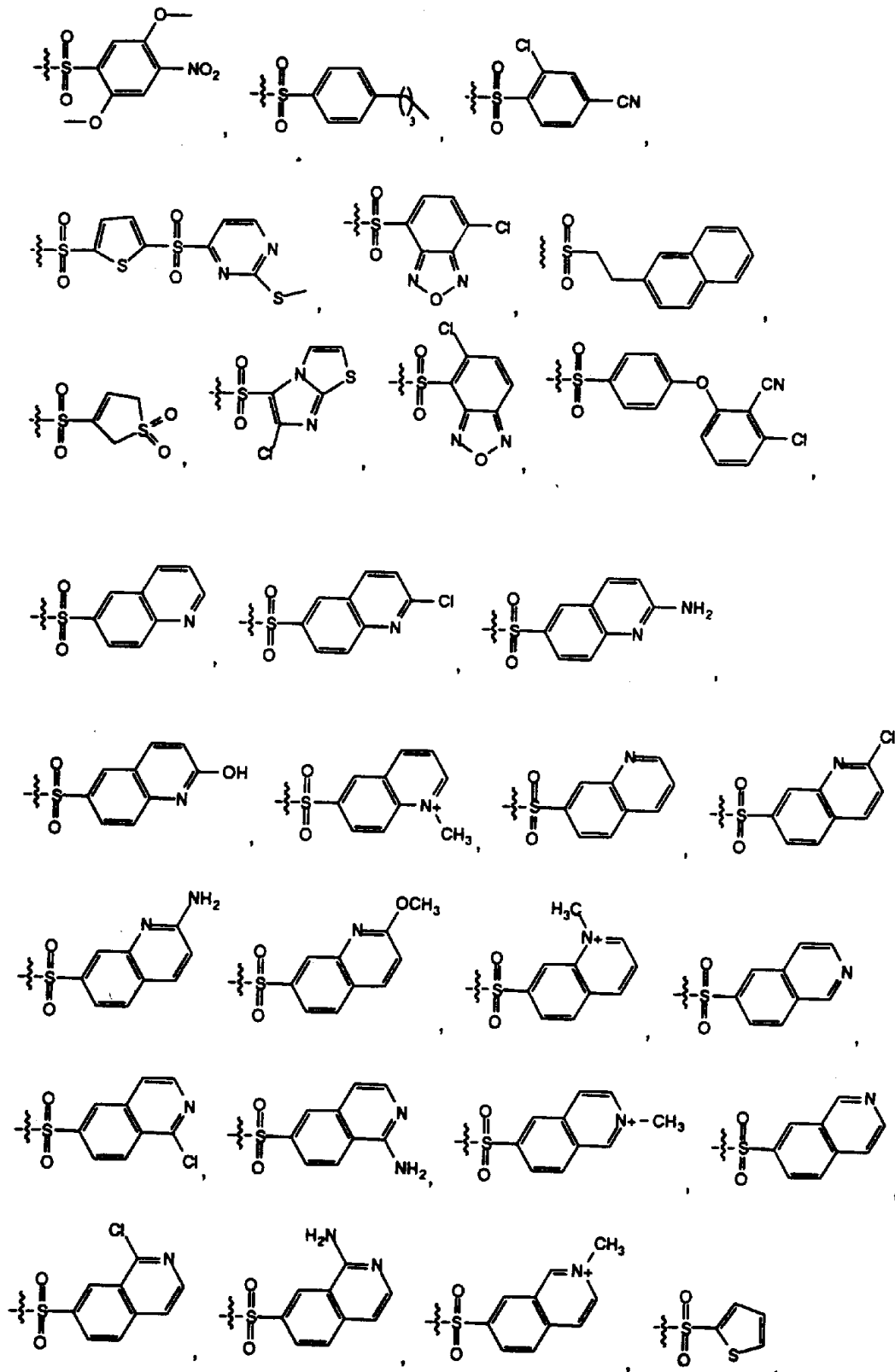
Chemical Structures



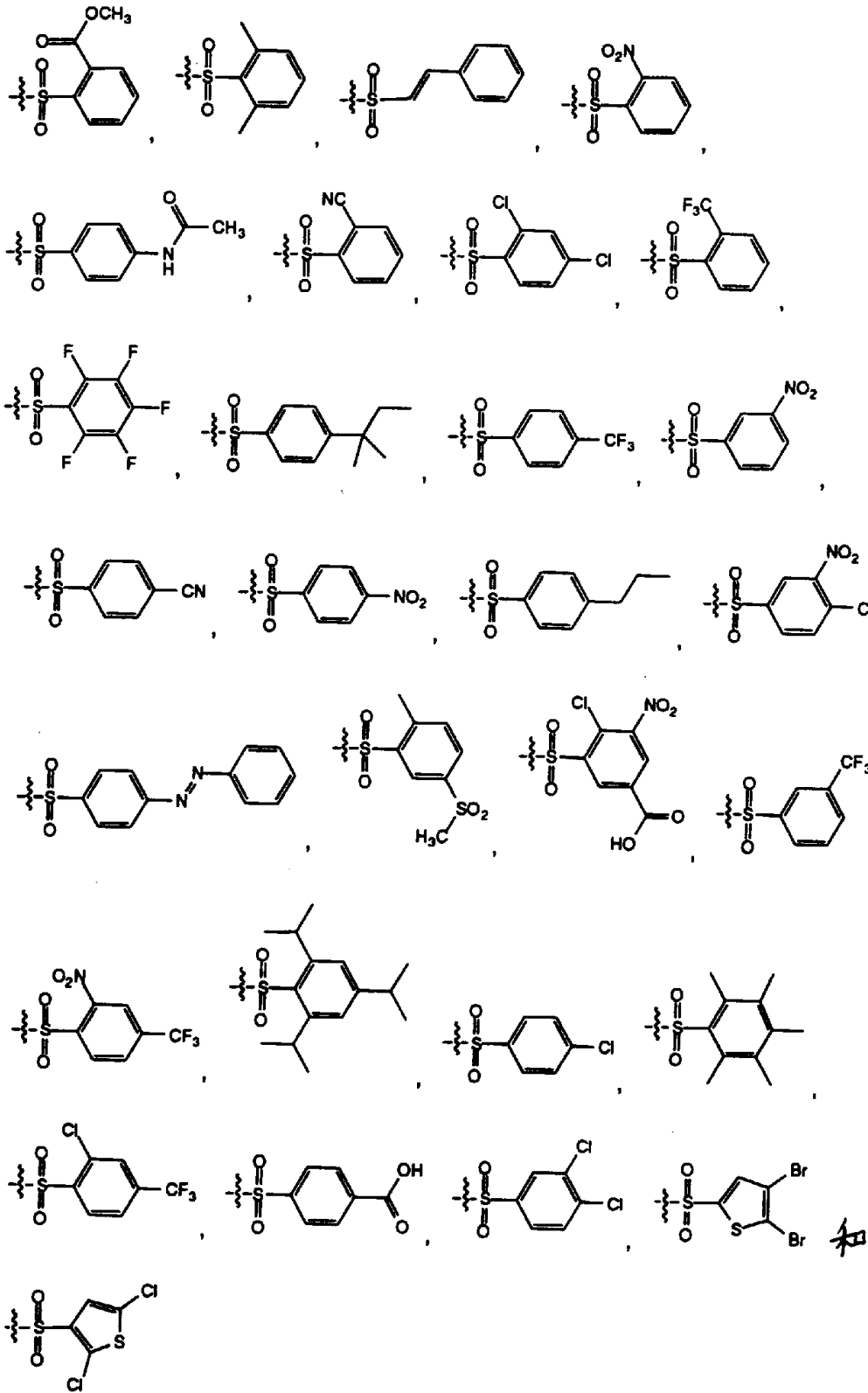
Chemical Structures



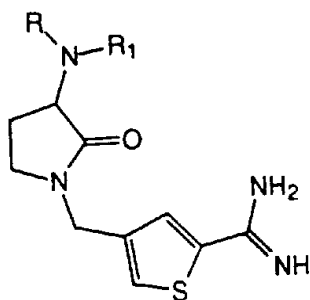
10. 10. 10



Sulfonamides

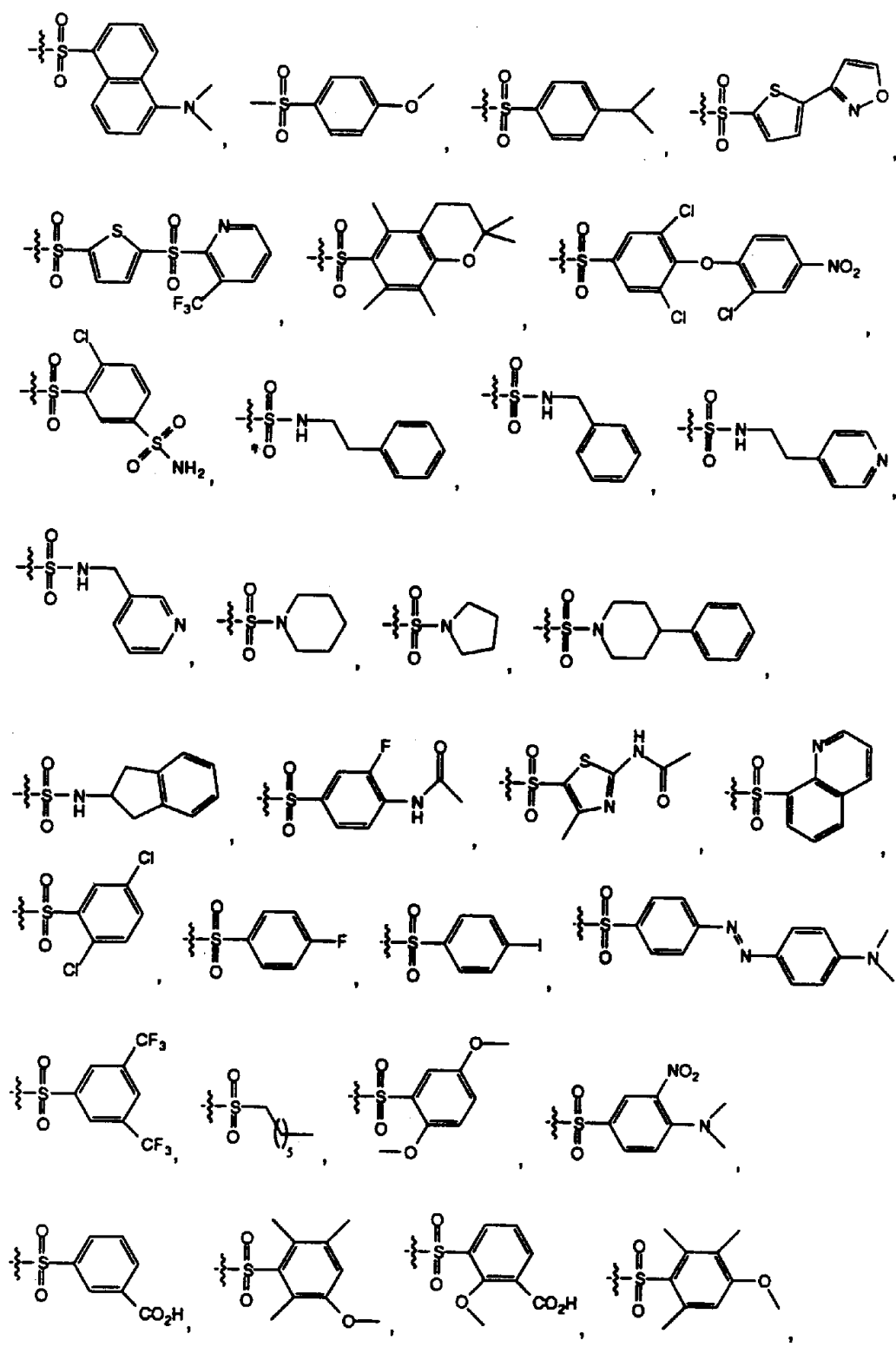


49. 权利要求 1 的化合物, 是下式的化合物

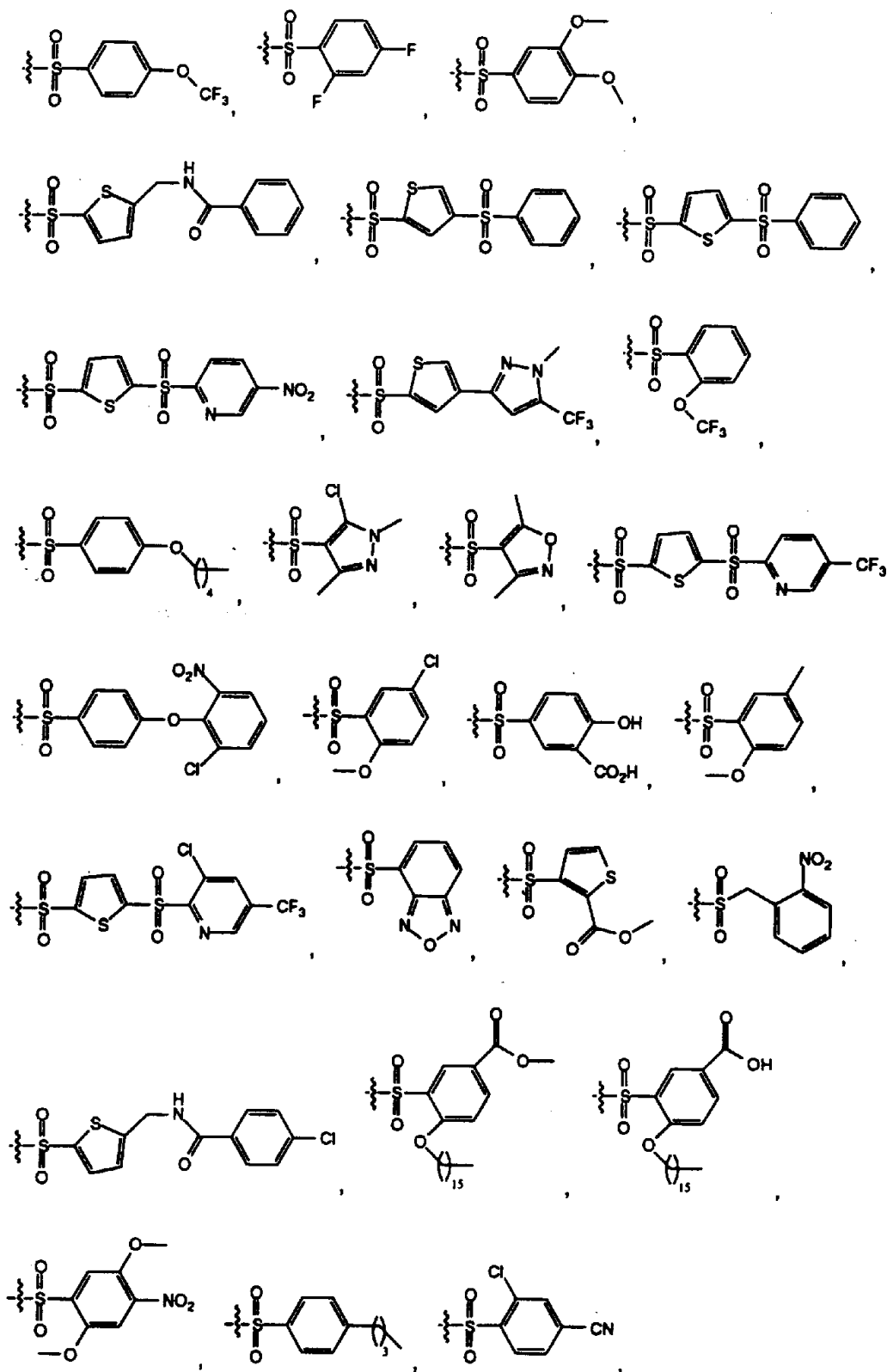


其中 R 是氢、甲基、芳烷基、杂芳烷基、HO₂CCH₂-、HOC(O)CH₂-、H₂NC(O)CH₂-、(芳烷基)HNC(O)CH₂-或(杂芳烷基)HNC(O)CH₂-; 并且 R₁ 是选自下式的基团

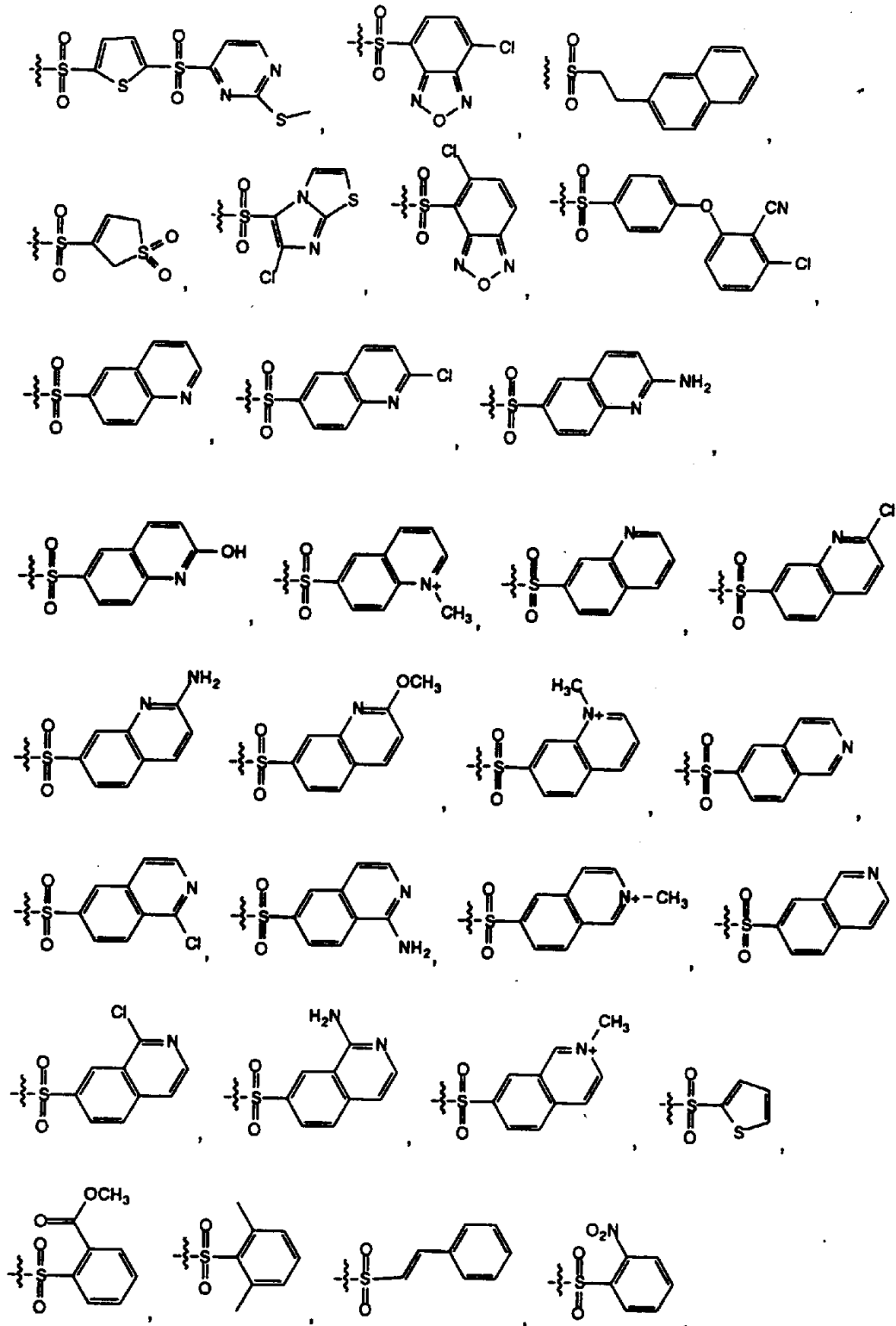
Chemical Structures



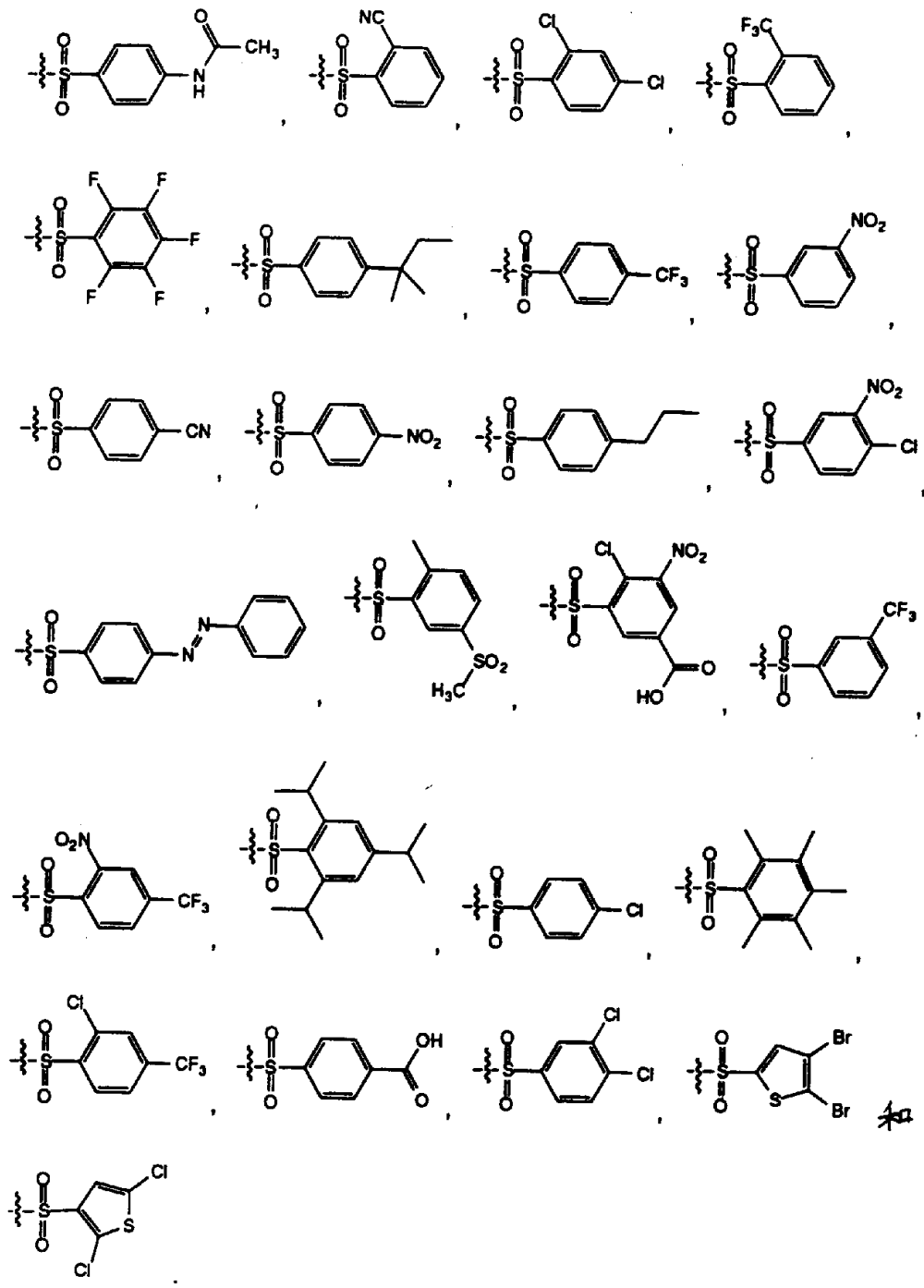
Chemical Structures



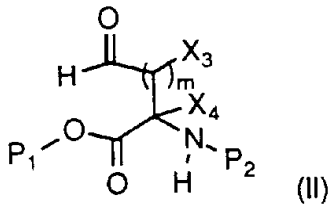
Chemical structures of various sulfonamide derivatives.



Chemical Structures

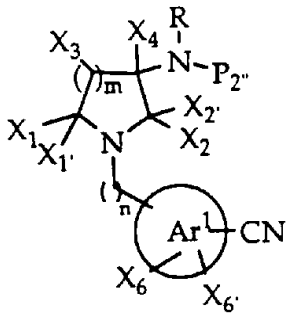


50. 式 II 的化合物



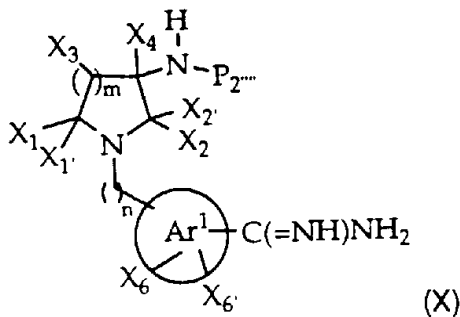
其中 X_3 、 X_4 和 m 如权利要求 1 中所定义， P_1 是烷基、芳烷基或芳基，并且 P_2 是（烷基、芳烷基或芳基）氨基甲酸酯。

51. 下式的化合物



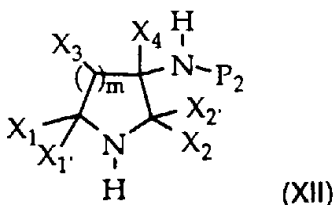
其中 Ar^1 、 R_1 、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_6' 、 m 和 n 如权利要求 1 中所定义，并且 P_2^m 是（烷基、芳烷基或芳基）氨基甲酸酯或 R_1 如权利要求 1 所定义。

52. 式 X 的化合物，



其中 Ar^1 、 X_1 、 X_1' 、 X_2 、 X_2' 、 X_3 、 X_4 、 X_6 、 X_6' 、 m 和 n 如权利要求 1 中所定义，并且 P_2^m 是氢或（烷基、芳烷基或芳基）氨基甲酸酯。

36. 式 XII 的化合物，



其中 X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' 和 m 如权利要求 1 中所定义, 并且 P_2 是(烷基、芳烷基或芳基)氨基甲酸酯。

53. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 的化合物和可药用载体。

54. 一种治疗患有可通过施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物抑制凝血因子 X_a 的活性而调节的生理性疾病的患者的方法。

55. 根据权利要求 54 的方法, 其中所述生理性疾病是静脉血管血栓形成, 动脉血管血栓形成, 异常血栓形成, 急性心肌梗塞, 易变性心绞痛, 血栓栓塞, 与溶解血栓疗法、经皮穿刺冠脉成形术、临时性局部缺血、中风、间歇性跛行和冠脉旁路移植术或外周动脉旁路移植术有关的急性血管闭塞, 血管腔的狭窄, 长期血液透析患者的血管入口开放维持, 发生在腹、膝和髌部外科手术后的下肢静脉的病理性血栓形成, 高发的肺血栓栓塞, 或发生在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症患期的血管系统的全身播散性血管内凝血。

说 明 书

取代的(磺酸、亚磺酸、磺酰氨基或亚磺酰氨基)
N-[(氨基亚氨基甲基)苯基烷基]-氮杂杂环酰胺化合物

该申请是于1995年6月7日递交的美国专利申请序列号08/481024的部分继续申请。

发明领域

式 I 化合物显示出有价值的药理学活性，因此可加入药物组合物中，用于治疗患者的某些疾病。具体地说，它们是凝血因子 Xa 的抑制剂。本发明涉及式 I 的化合物，含有式 I 化合物的组合物及它们的用途，它们用于治疗患有可通过施用凝血因子 Xa 的抑制剂获得改善的疾病的患者。

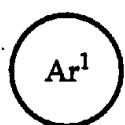
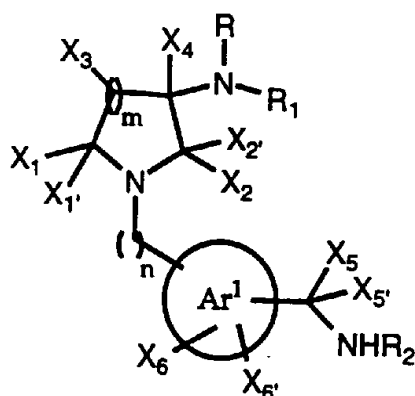
凝血因子 Xa 是血凝固链锁中的倒数第二个酶。本发明的式 I 化合物对游离的凝血因子 Xa 和结合在凝血致活酶配合物（凝血因子 Xa、凝血因子 Va、钙和磷脂）中的凝血因子 Xa 都有抑制作用。凝血因子 Xa 的抑制是通过该抑制剂和酶间的直接配合获得的，因此不依赖于血浆辅因子抗凝血酶 III。通过口服、连续静脉输注、静脉浓注或任意其它的胃肠外途径给药所述化合物可获得有效的凝血因子 Xa 的抑制，由此产生所需的阻止凝血因子 Xa 诱导的凝血酶原向凝血酶转化的作用。

现已表明抗凝血药疗法可用于治疗和预防各种静脉和动脉脉管系统的血栓形成性疾病。在动脉系统，异常血栓的形成主要与冠状动脉、脑和外周脉管系统有关。与这些血管的血栓闭塞相关的疾病主要包括急性心肌梗塞（AMI），易变性心绞痛，血栓栓塞，与溶解血栓疗法和经皮穿刺冠脉成形术（PTCA）、临时性局部缺血、中风、间歇性跛行和冠脉旁路移植术（CABG）或外周动脉旁路移植术有关的急性血管闭塞。抗凝血药长期疗法有益于预防血管腔的狭窄（再狭窄），这种狭窄经常发生在 PTCA 和 CABG 后，以及长期血液透析患者的血管入口开放维持中。对静脉血管而言，病理性血栓的形成经常发生在腹、膝和髌部外科手术后的下肢静脉（深静脉

血栓形成, DVT)。DVT 还使患者易高发肺血栓栓塞。全身播散性血管内凝血 (DIC) 常发生在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症患期的血管系统。该症状的特征在于凝血因子和它们的血浆抑制剂的迅速消耗, 导致威胁生命的凝血酶遍布数种器官系统的微脉管中形成。上述讨论的适应症包括某些 (并非全部) 抗凝血药适用的可能临床症状。本领域的专业人员熟知需应急或长期预防性抗凝血药疗法的病情。

发明概述

本发明涉及下式 I 化合物、其药用盐、N-氧化物、水合物或溶剂化物用于治疗患有可通过抑制凝血因子 Xa 的活性得到调节的生理性疾病的患者的药物用途, 其中式 I 化合物如下:



是苯基或单环杂芳基;

R 是氢, 任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基, 任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基;

R₁ 是氢, R₃S(O)_p- 或 R₃R₄NS(O)_p-;

R₂ 是氢, 或者当 X₅ 和 X_{5'} 一起是 =NR₅ 时, 则 R₂ 是氢, 任意性可有可无地被取代的低级烷基、任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基;

R₃ 是任意性可有可无地被取代的烷基, 任意性可有可无地被取代的环烷基, 任意性可有可无地被取代的杂环基, 任意性可有可无地被取代的芳基, 任意性可有可无地被取代的杂芳基, 任意性可有可无地被取代的芳烷基, 任

任意性可有可无地被取代的杂芳烷基，任意性可有可无地被取代的芳链烯基或任意性可有可无地被取代的杂芳链烯基，或者 R 和 R₃ 一起形成 5 - 7 元环；且

R₄ 是任意性可有可无地被取代的烷基，任意性可有可无地被取代的环烷基或任意性可有可无地被取代的芳基，任意性可有可无地被取代的杂芳基，任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基，或者 R₃ 和 R₄ 与和 R₃ 和 R₄ 相连的氮原子一起形成任意性可有可无地被取代的 4 - 7 元杂环基；

X₁ 和 X_{1'} 独立地选自氢，任意性可有可无地被取代的烷基，任意性可有可无地被取代的芳基，任意性可有可无地被取代的芳烷基，任意性可有可无地被取代的杂芳基，任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基，或者 X₁ 和 X_{1'} 一起形成氧代；

X₂ 和 X_{2'} 是氢或者一起形成氧代；

X₃ 是氢，羟基，任意性可有可无地被取代的烷基，任意性可有可无地被取代的芳基，任意性可有可无地被取代的杂芳基，任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基，或者 X₃ 与 X₁ 和 X_{1'} 中的一个形成 4 - 7 元环；

X₄ 是氢，任意性可有可无地被取代的烷基，任意性可有可无地被取代的芳烷基或羟烷基；

X₅ 和 X_{5'} 是氢或一起形成 =NR₅；

R₅ 是氢，R₆O₂C-，R₆O-，氟基，R₆CO-，任意性可有可无地被取代的低级烷基，硝基或 Y^{1'}Y^{2'}N-；

Y^{1'} 和 Y^{2'} 独立地是氢，烷基，芳烷基或杂芳烷基；

X₆ 和 X_{6'} 独立地是氢，R₇R₈N-，R₉O-，R₇R₈NCO-，R₇R₈NSO₂-，R₉CO-，卤素，氟基或硝基；

R₆ 是氢，任意性可有可无地被取代的低级烷基或任意性可有可无地被取代的芳烷基或任意性可有可无地被取代的杂芳烷基；

R₇ 和 R₈ 独立地是氢或任意性可有可无地被取代的低级烷基，或 R₇ 和 R₈ 中的一个为氢而另一个是 R₁₀(O)CCH₂-或低级酰基；

R₉ 是氢，任意性可有可无地被取代的低级烷基，低级酰基或 R₁₀(O)CCH₂-；

R₁₀是氢，任意性可有可无地被取代的低级烷基，烷氧基或羟基；

m 是 0, 1, 2 或 3；

n 是 1, 2 或 3；或者

p 是 1 或 2。

发明详述

除非另有说明，上述及本发明说明书全文中采用的下述术语具有如下含义：

定义：

“患者”包括人和其它哺乳动物。


“烷基”是指链中含约 1 - 20 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选的烷基链中含 1 - 约 12 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基与一线性烷基链相连。“低级烷基”指链中含约 1 - 4 个碳原子的直链或支链烷基。该烷基可被一个或多个相同或不同的“烷基取代基”取代，所述取代基包括卤素、环烷基、烷氧基、氨基、酰氨基、芳酰氨基、羧基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、杂芳烷氧羰基或 Y¹Y²NCO-，其中 Y¹和 Y²独立地是氢、烷基、芳烷基或杂芳烷基。烷基的实例包括甲基、三氟甲基、环丙基甲基、环戊基甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、3-戊基、甲氧乙基、羧甲基、甲氧羰基乙基、苄氧羰基甲基、吡啶基甲氧羰基甲基。

“环烷基”是指约 3 - 10 个碳原子的非芳香的单或多环体系。单环环烷基的实例包括环戊基、氟代环戊基、环己基和环庚基。环烷基是任意性可有可无地部分不饱和的或者任意性可有可无地被一个或多个卤素、亚甲基(H₂C=)、烷基、稠合芳基或稠合杂芳基取代。多环环烷基的实例包括 1-萘烷、金刚烷-(1-或 2-)基和降冰片基。

“杂环基”是指约 3 - 10 个环原子的非芳香的单或多环体系。优选的环包括约 5 - 6 个环原子，其中的一个环原子是氧、氮或硫。杂环基是任意性可有可无地部分不饱和的或者任意性可有可无地被一个或多个烷基、卤素、芳基、杂芳基、稠合芳基或稠合杂芳基取代。单环的实例包括吡咯烷基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和四氢噻喃基。杂环基的硫或氮

部分也可任意性可有可无地被氧化成相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S-二氧化物。

“芳基”是指含有约 6 - 10 个碳原子的芳香碳环基团。芳基的实例包括苯基或萘基，或者有一个或多个相同或不不同的芳基取代基的取代的苯基或取代的萘基，其中“芳基取代基”包括氢、烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧羰基、芳氧羰基、芳烷氧羰基、酰氨基、芳酰氨基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、稠合的环烷基、稠合的杂环基、芳基偶氮、杂芳基偶氮、 Y^1Y^2N- 、 Y^1Y^2NCO- 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ ，其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢、烷基、芳基、芳烷基或杂芳烷基，或者 Y^1 、 Y^2 和 N 一起形成杂环基。芳基取代基如本文所定义。优选的芳基是任意性可有可无地被取代的苯基或任意性可有可无地被取代的萘基。优选的芳基取代基包括氢、烷基、羟基、酰基、芳基、芳酰基、芳氧基、卤素、硝基、烷氧基、氰基、烷氧羰基、酰氨基、烷硫基、 Y^1Y^2N- 、 Y^1Y^2NCO- 或 $Y^1Y^2NSO_2-$ ，其中 Y^1 和 Y^2 独立地是氢、烷基、芳烷基或杂芳烷基；优选的苯基取代基是芳氧基和芳基；优选的萘基取代基是硝基、烷氧基和氨基。

“杂芳基”是指约 5 - 10 元的芳香单环或多环烃环体系，其中环体系的一个或多个碳原子是除碳以外的元素，例如氮、氧或硫。“杂芳基”也可被一个或多个上述的“芳基取代基”取代。杂芳基的实例包括吡嗪基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基和异喹啉基。在 R 取代基中优选的杂芳基包括苯并噻吩基、噻吩基、咪唑基、吡啶基和喹啉基，所有这些基团都是任意性可有可无地被取代的。当  是

单环杂芳基时，优选的杂芳基包括噻吩基、吡啶基和咪唑基。

“芳烷基”是指芳基-烷基基团，其中的芳基和烷基如上所述。优选的芳烷基包含低级烷基部分。芳烷基的实例包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。

“杂芳烷基”是指杂芳基-烷基基团，其中的杂芳基和烷基如上所述。优选的杂芳烷基包含低级烷基部分。杂芳烷基的实例可包括噻吩基、吡啶基、咪唑基和吡嗪基。

“芳链烯基”是指芳基-链烯基基团，其中的芳基和链烯基如上所述。优选的芳链烯基包含低级链烯基部分。芳链烯基的实例是2-苯基乙烯基。

“杂芳链烯基”是指杂芳基-链烯基基团，其中的杂芳基和链烯基如上所述。优选的杂芳链烯基包含低级链烯基部分。杂芳链烯基的实例包括噻吩基、吡啶基、咪唑基和吡嗪基。

“羟烷基”是指HO-烷基基团，其中的烷基如上所述。优选的羟烷基包含低级烷基。羟烷基的实例包括羟甲基和2-羟乙基。

“酰基”是指H-CO-或烷基-CO-基团，其中的烷基如上所述。优选的酰基包含低级烷基。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基和棕榈酰基。

“芳酰基”是指芳基-CO-基团，其中的烷基如上所述。实例包括苯甲酰基和1-和2-萘甲酰基。

“烷氧基”是指烷基-O-基团，其中的烷基如上所述。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

“芳氧基”是指芳基-O-基团，其中的芳基如上所述。芳氧基的实例包括苯氧基和萘氧基。

“芳烷氧基”是指芳烷基-O-基团，其中的芳烷基如上所述。芳烷氧基的实例包括苄氧基和1-萘甲氧基或2-萘甲氧基。

“烷硫基”是指烷基-S-基团，其中的烷基是如上所述的。烷硫基的实例包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基和庚硫基。

“芳硫基”是指芳基-S-基团，其中的芳基如上所述。芳硫基的实例包括苯硫基和萘硫基。

“芳烷硫基”是指芳烷基-S-基团，其中的芳烷基如上所述。芳烷硫基的实例包括苄硫基。

“Y³Y⁴N-”是指取代的或未取代的氨基，其中的Y³和Y⁴如上所述。该基团的实例包括氨基(H₂N-)、甲氨基、乙基甲氨基、二甲氨基和二乙氨基。

“烷氧羰基”是指烷基-O-CO-基团。烷氧羰基的实例包括甲氧羰基和

乙氧羰基。

“芳氧羰基”是指芳基-O-CO-基团。芳氧羰基的实例包括苯氧羰基和萘氧羰基。

“芳烷氧羰基”是指芳烷基-O-CO-基团。芳烷氧羰基的实例包括苄氧羰基。

“Y³Y⁴NCO-”是指取代的或未取代的氨基甲酰基，其中的Y³和Y⁴如上所述。该基团的实例包括氨基甲酰基(NH₂CO-)和二甲氨基甲酰基(Me₂NCO-)。

“Y³Y⁴NSO₂-”是指取代的或未取代的磺酰基，其中的Y³和Y⁴如上所述。该基团的实例是氨基磺酰基(H₂NSO₂-)和二甲氨基磺酰基(Me₂NSO₂-)。

“酰氨基”是指酰基-NH-基团，其中的酰基如本文所定义。

“芳酰氨基”是指芳酰基-NH-基团，其中的芳酰基如本文所定义。

“烷基磺酰基”是指烷基-SO₂-基团。优选的基团是那些其中烷基是低级烷基的基团。

“烷基亚磺酰基”是指烷基-SO-基团。优选的基团是那些其中烷基是低级烷基的基团。

“芳基磺酰基”是指芳基-SO₂-基团。

“芳基亚磺酰基”是指芳基-SO-基团。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘。优选的是氟、氯或溴，更优选氟或氯。

优选的实施方案

本发明的一个优选实施方案是一种治疗患有可通过施用治疗有效量的式 I 化合物抑制凝血因子 Xa 的活性而调节的生理性疾病的患者的方法。

本发明的一种优选化合物是式 I 化合物，其中 R₃ 是任意性可有可无地被取代的苯基、任意性可有可无地被取代的萘基、任意性可有可无地被取代的噻吩基或任意性可有可无地被取代的苯并噻吩基。


本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物，其中 n 是 1 并且 m 是 1。


本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物，其中 X₂ 和 X₂' 一起是氧代。

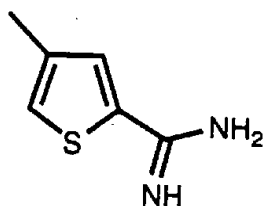
本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物，其中 X₁、X₁'、X₃ 和 X₄ 是氢。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物，其中 X₅ 和 X₅' 一起是 =NH。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中 X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$, 其中 R_5 是 R_6O_2C- 。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中  是苯基并且被 X_5 、 X_5' 和 HR_2N- 取代的碳原子与苯基的 3 位相连。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中  是下式的基团:

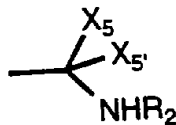


本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中 R 是氢, 甲基、芳烷基、杂芳烷基、 HO_2CCH_2- 、 $HOC(O)CH_2-$ 、 $H_2NC(O)CH_2-$ 、(芳烷基) $HNC(O)CH_2-$ 或(杂芳烷基) $HNC(O)CH_2-$ 。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中 X_1 是氢并且 X_1' 是羧烷基、烷氧羰基烷基或芳基, 或者 X_1 和 X_1' 一起形成氧代。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中 R_1 是 R_3SO_2- 。

本发明的另一种优选化合物是式 I 化合物, 其中 R_1 是 $R_3R_4NSO_2-$ 。

本发明的另一种优选化合物是权利要求 1 的化合物, 其中 X_6 和 X_6' 中的一个相对于  结构的对位氨基。

本发明的具体化合物选自:

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

二苯并呋喃-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-5-氧代吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐;

甲苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3,4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3'-甲氧基-联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-1-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-乙氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6,7-二甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡啶-3-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯因 (azepan)-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} -6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

9,10-二氧代-8a,9,10,10a-四氢蒽-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

6,7-二甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

萘并(2,3-d)-(1,3)间二氧杂环戊烯-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-苄氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-羟基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺代三氟乙酸盐;

6-羟基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-乙基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

5-氯-6-氨基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉基-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

1,2,3,4-四氢异喹啉基-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺二盐酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-氨基苄基) 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-氨基苄基) 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯乙烯磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯乙烷磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

[亚氨基-(3-{3-[7-甲氧基茶-2-磺酰基]甲氧基}-2-氧代-3(S)-吡咯烷-1-基甲基)苄基)甲基] 氨基甲酸乙酯;

3-[2-氧代-3(S)-{2-(吡啶-4-基氨基)-乙磺酰氨基}吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒双三氟乙酸盐;

2'-甲氧基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}-酰胺三氟乙酸盐;

5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

异喹啉基-5-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺双三氟乙酸盐;

5-氯喹吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-乙基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}萘-2-基甲基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-苯基烯丙基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐;

2-氟联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}甲基酰胺三氟乙酸盐;

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]丙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苄基丙基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苄基)乙基]乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茛-2-基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺双三氟乙酸盐;

4,5-二氯噁吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}酰胺三氟乙酸盐;

4,5-二氯噁吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}甲基酰胺三氟乙酸盐;

4,5-二氯噁吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}苄基酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-2-环丙基苯乙基酰胺三氟乙酸盐;

3'-甲基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-2-甲基乙酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基} 苄基酰胺三氟乙酸盐;

5,6,7,8-四氢萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲氧基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-4-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-羟基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-羟基苄基) 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

喹啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-吡啶-4-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(噻吩-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-吡咯烷-3(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

N-甲基吡啶-4-基苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

2-甲氧基喹啉-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;

4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-(N-氧化吡啶-3-基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-苯氧基苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(噻吩-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(甲氧基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

6-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(羟基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒二盐酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

N-(4-carbamimidoyl-2-{3-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1(S)-基甲基} 苄基) 乙酰胺三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐;

3-氨基-5-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒双三氟乙酸盐;

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯氧基} 乙酸甲酯三氟乙酸盐;

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯氧基} 乙酸三氟乙酸盐;

2-氯-6-硝基苯氧基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(7-甲氧基茶-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒(carboxamidine) 三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基茶-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(7-甲氧基茶-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-3-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(甲磺酰基)-(3-苯丙基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(甲磺酰基)-(萘-2-基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(4,5-二氯噻吩-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](4,5-二氯噻吩-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(4-carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(4-carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)氨基]乙酸甲酯;

4-[3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-氨基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺双三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(6-氨基-5-氯-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(6-氨基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒二盐酸盐;

5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

[氨基-(4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-N-羟基甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;
4-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;
4-[3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;
5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]呋喃-2-甲脒三氟乙酸盐; 和
4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]呋喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

优选的化合物组主要包括:

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐;
3'-甲氧基-联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;
5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;
7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;
7-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐;
5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;
2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;
2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐;
2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺双三氟乙酸盐;

4, 5-二氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3'-甲基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-3-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基]氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} (吡啶-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐;

喹啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒二盐酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐;

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基} 乙酸甲酯三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐;

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

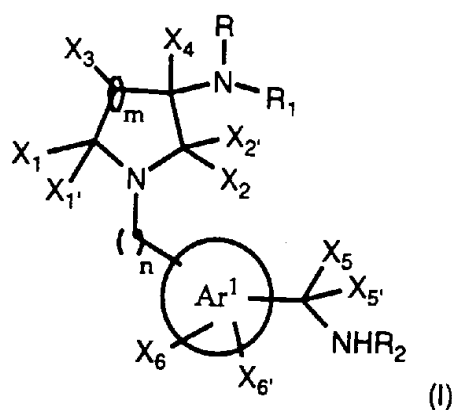
4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;

2-[[1-(5-carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;

[氨基-(4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐;
 4-{3-(S)-[(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;
 4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐;
 4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐;
 4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;
 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}-吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐;
 2-[[1-(2-carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐;
 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)-噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐; 和
 4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

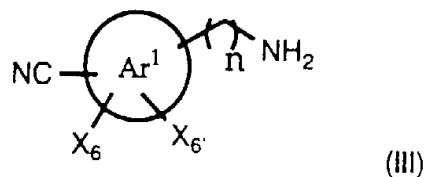
式 I 化合物可应用已知方法进行制备, 已知方法是指迄今所用或文献中记载的方法。

制备式 I 化合物的本发明制备性实施方案



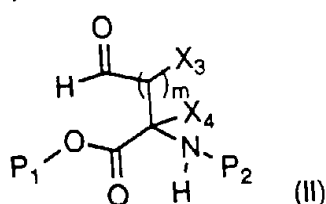
其中 Ar^1 , R , R_1 , R_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_5' , X_6 , X_6' ; m 和 n 如上述所定义, X_1 和 X_1' 是氢并且 X_2 和 X_2' 一起是氧代,

它可通过如下方法制备：使用式 III 的氰基(苯基或杂芳基)烷基胺



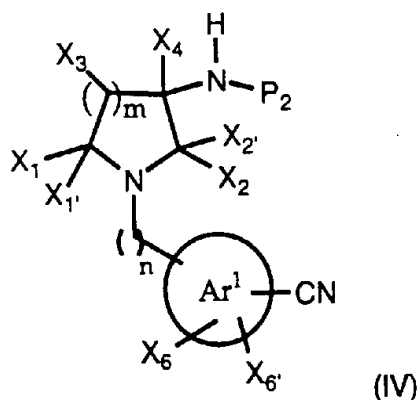
其中 Ar¹, X₆, X_{6'}和 n 如上述所定义,

在醇溶剂(如甲醇)中和亚胺还原试剂(如氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠)或者使用例如钯在约 0 - 100 °C 的温度下催化氢化来还原胺化式 II 化合物

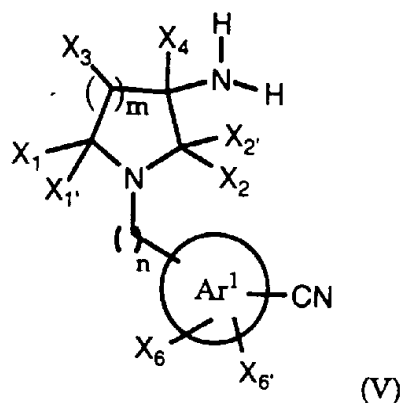


其中 X₃, X₄和 m 如上述所定义, P₁为烷基、芳烷基或芳基, P₂为(烷基、芳烷基或芳基)氨基甲酸酯,

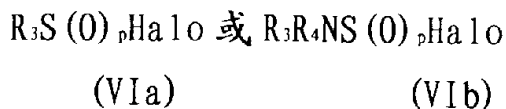
得到式 IV 所示的环状结构,



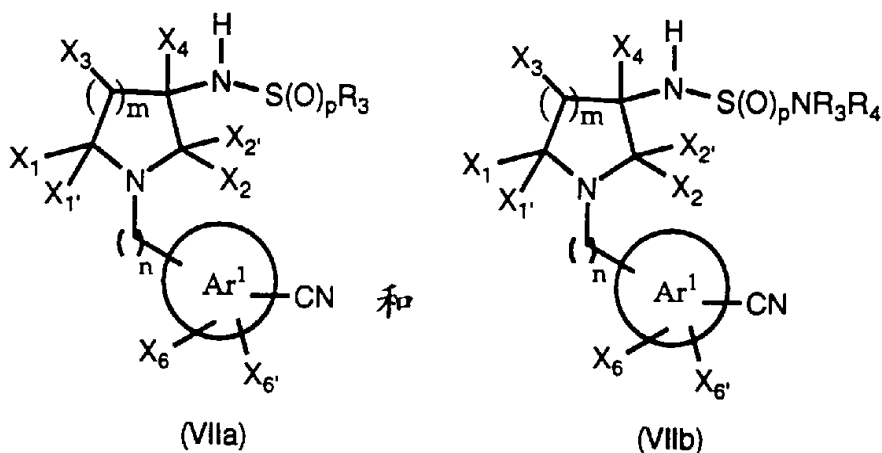
其中 Ar¹, X₃, X₄, X₆, X_{6'}, m 和 n 如上述所定义, X₁和 X_{1'}是氢并且 X₂和 X_{2'}一起是氧代, P₂是(烷基、芳烷基或芳基)氨基甲酸酯。然后 P₂基通过已知的适于氨基甲酸酯的解封方法,如使用强酸、强碱或催化氢化脱去,获得式 V 化合物,



其中 Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m 和 n 如上述所定义, X_1 和 X_1' 是氢并且 X_2 和 X_2' 一起是氧代。然后将式 V 化合物的胺与式 VIa 或 VIb 表示的任一基团



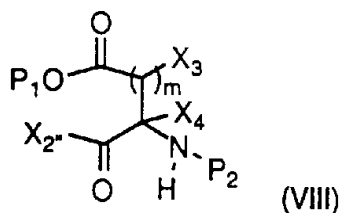
其中 R_3 , R_4 和 p 如上述所定义, Halo 是卤原子 (如氯), 使用碱 (如三烷基胺) 在惰性溶剂 (如二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚或乙腈) 中在约 0 - 100 °C 的温度下在活化试剂 (如二甲基氨基吡啶 (DMAP)) 的存在或不存在下偶合, 得到式 VIIa 或 VIIb 的化合物,



其中 Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m , n 和 p 如上述所定义, X_1 和 X_1' 是氢并且 X_2 和 X_2' 一起是氧代。使用以卤化氢 (气) 饱和的醇溶剂 (如乙醇) 将式 VIIa 或 VIIb 表示的化合物转化为相应的亚氨酸酯 (imidate)。然后将所得产物溶于用氨饱和的醇溶剂 (如甲醇), 获得式 I 化合物, 其中 X_5 和 X_5' 一起是 =NH。或者在约 0 - 60 °C 的温度下将式 VII 化合物溶于含有用硫化氢饱和的叔胺碱 (如三乙胺) 的吡啶溶液中。然后将所得产物溶于有机溶剂 (如丙酮) 中并与烷基卤化物 (如碘甲烷) 在约 0 - 80 °C 的温度下反应。然后将所得产物溶于醇溶剂 (如甲醇), 与乙酸铵反应, 获得式 I 化合物, 其中 X_5 和 X_5' 一起是 =NH。

当 X_1 和 X_1' 是 O 并且 X_2 和 X_2' 独立地选自氢、任意性可有可无地被取代的烷基、任意性可有可无地被取代的芳基、任意性可有可无地被取代的芳烷基、任意性可有可无地被取代的杂芳基、任意性可有可无地被取代的杂芳

烷基或羟烷基时，式 I 化合物可由式 VIII 化合物

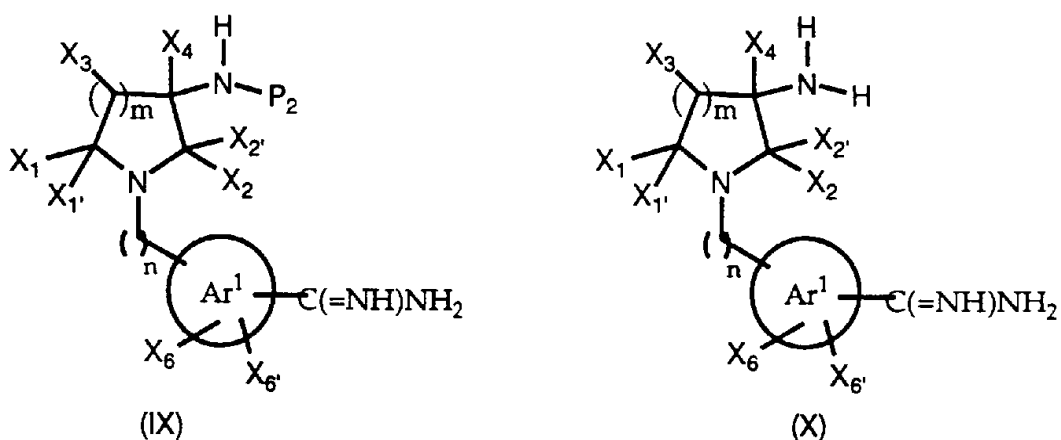


其中 X_3 , X_4 和 m 如上述所定义, X_2' 是氢, 任意性可有可无地被取代的烷基、任意性可有可无地被取代的芳基、任意性可有可无地被取代的芳烷基、任意性可有可无地被取代的杂芳基、任意性可有可无地被取代的杂芳烷基、羧烷基、烷氧羰基烷基或羟烷基, 并且 P_1 是烷基、芳烷基或芳基, 并且 P_2 是(烷基、芳烷基或芳基)氨基甲酸酯,

与上述定义的式 III 化合物以类似于式 II 化合物与式 III 化合物反应的方式进行反应来开始制备。式 VIII 与式 III 化合物的反应获得式 IV 化合物, 其中 Ar^1 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m 和 n 如上述所定义, X_1 和 X_1' 一起是氧代, X_2 和 X_2' 中的一个为氢而另一个为氢、任意性可有可无地被取代的烷基、任意性可有可无地被取代的芳基、任意性可有可无地被取代的芳烷基、任意性可有可无地被取代的杂芳基、任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基, 并且 P_2 是(烷基、芳烷基或芳基)氨基甲酸酯。而后以类似于将式 IV 化合物转化为式 V 化合物, 再将式 V 化合物转化为式 VIIa 或 VIIb 化合物的方法将式 IV 化合物转化为式 V 化合物, 然后再将式 V 化合物转化为式 VIIa 或 VIIb 化合物, 其中 Ar^1 , R_3 , R_4 , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m , n 和 p 如上述所定义, X_1 和 X_1' 一起是氧代, X_2 和 X_2' 中的一个为氢而另一个为氢、任意性可有可无地被取代的烷基、任意性可有可无地被取代的芳基、任意性可有可无地被取代的芳烷基、任意性可有可无地被取代的杂芳基、任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基。

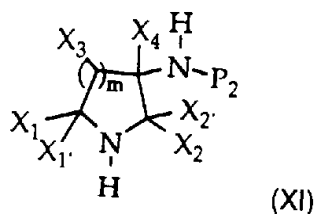
或者, 式 V 和式 IV 化合物可如下转化为式 I 化合物。式 IV 或 V 化合物可用氯化氢饱和的醇溶剂(如乙醇)处理。然后将所得产物用以氨饱和

的醇溶剂（如甲醇）处理分别获得式 IX 或 X 化合物

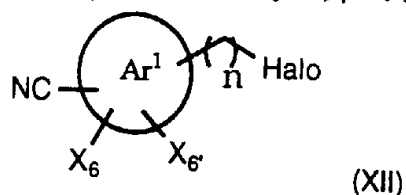


其中 Ar^1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , P_2 , m 和 n 如上述所定义。然后式 IX 化合物通过上述的适宜的解封方法转化为式 X 化合物。然后将式 X 化合物溶于有机溶剂（如乙醇或二甲基甲酰胺）中，在有或没有活化试剂如 DMAP 存在下于约 $0\text{ }^\circ\text{C}$ - $100\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下加入式 VIa 或 VIb 化合物和磺酰氯，获得式 I 表示的化合物。

或者，式 I 化合物可由式 XI 化合物开始制备。



其中 X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_6 , X_6' , m 和 P_2 如上述所定义。在约 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ - $25\text{ }^\circ\text{C}$ 下，将式 XI 化合物溶于惰性有机溶剂（如四氢呋喃）。往该溶液中加入强碱（如氢氧化钠、六甲基二甲硅烷基叠氮化锂 (lithium hexamethyldisilylazide) 或二异丙基氮化锂），然后加入式 XII 化合物



其中 X_6 , X_6' 和 n 如上述所定义，Halo 是卤原子（如氯、溴或碘），获得式 IV 化合物，然后将其转化为如上所述的式 I 化合物。

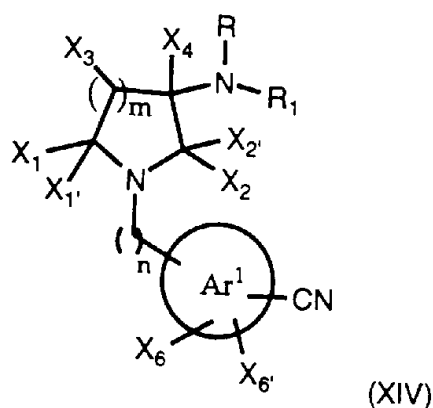
其中 R 不是氢的式 I 化合物可从式 VIIa 或 VIIb 化合物开始制备。可将式 VIIa 或 VIIb 化合物在约 $0\text{ }^\circ\text{C}$ - $100\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下溶于惰性有机溶剂（如

四氢吡喃、二噁烷或二甲基甲酰胺)中。往所得溶液中加入碱(如氢氧化钠或碳酸钾)和式 XIII 化合物。



XIII

其中 R 如上述所定义(但不包括氢), Halo 是卤素(如氯或溴)。该制备反应的产物是式 XIV 化合物。



其中 R_1 , X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_5 , X_5' , X_6 , X_6' , m 和 n 如上述所定义。R 是任意性可有可无地被取代的烷基、任意性可有可无地被取代的芳烷基、任意性可有可无地被取代的杂芳烷基或羟烷基。然后将式 XIV 化合物转化为如上所述的式 I 化合物, 它包括 $-C(=NH)NH_2$ 部分。

或者, 式 XIV 化合物可用以氯化氢饱和的醇溶剂(如乙醇)处理。然后将所得产物用以烷基胺、胍或烷氧基胺饱和的醇溶剂(如甲醇)处理, 获得式 I 化合物, 其中 R, R_1 , X_2 , X_2' , X_3 , X_4 , X_5 , X_5' , X_6 , X_6' , m 和 n 如上述所定义, X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$; R_2 和 R_5 独立地是氢或烷基, 或者当 R_2 和 R_5 中的一个为氢时, 则 R_2 和 R_5 的另一个是烷氧基或氨基。其中 X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$ 并且 R_5 是硝基的式 I 化合物可由其中 X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$ 并且 R_5 是氢的式 I 化合物开始用标准硝化反应制备。

其中 X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$ 并且 R_5 是 R_6O_2C 、 R_6CO 或氰基的式 I 化合物可由其中 X_5 和 X_5' 一起是 $=NR_5$ (其中 R_5 是氢)的式 I 化合物制备。例如各种脘可在适宜溶剂(如二氯甲烷或二甲基甲酰胺)中在碱(如三烷基胺)的存在下用氯甲酸烷基酯处理, 获得其中 R_5 是 R_6O_2C 的式 I 化合物。类似地, 可在碱(如三烷基胺)的存在下用酰基化试剂(如酰氯)处理脘, 获得其中 R_5 是 R_6OC 的式 I 化合物。另外, 其中 R_5 是氰基的化合物可在适宜的醇溶剂中

用溴化氰和三烷基胺处理脘来制备。

其中 X_5 和 X_5' 是氢的式 I 化合物可在适宜的溶剂（如甲醇）中在催化剂（如氧化铝上的铑）的存在下氢化还原式 VIIa、VIIb 或 XIV 化合物来制备。该转化也可使用氢化物试剂（如二异丁基氢化铝）进行，获得其中 X_5 和 X_5' 是氢的式 I 化合物。

本发明的化合物可以以其游离碱或酸或者可药用盐形式使用。所有的形式均在本发明的范围内。

当本发明的化合物用碱性部分取代时，可形成使用更方便的酸加成盐；实际上，使用盐形式相当于使用游离碱形式。可用于制备酸加成盐的酸优选包括那些当与游离碱结合时可产生可药用盐的酸，所述药用剂量的可药用盐的阴离子对于患者是无毒的，这样游离碱所固有的对凝血因子 Xa 活性的有益抑制作用就不会受到阴离子的副作用的损害。虽然所述碱性化合物的可药用盐是优选的，但所有的酸加成盐均可用作游离碱的来源，即使上述特定的盐仅用作中间体产物，例如所形成的盐仅用于纯化、鉴定的目的，或者将用其作为通过离子交换方法制备可药用盐的中间体。本发明范围内的可药用盐是由下述酸衍生的那些：无机酸，例如盐酸、硫酸、磷酸和氨基磺酸；和有机酸，例如乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、奎尼酸等。相应的酸加成盐分别包括下述：氢卤酸盐，如盐酸盐和氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、氨基磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、丙二酸盐、草酸盐、水杨酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、亚甲基-二-B-羟基萘甲酸盐、2,5-二羟基苯甲酸盐、甲磺酸盐、羟乙磺酸盐和二对甲苯甲酰基酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和奎尼酸盐。

另一方面，本发明化合物的酸加成盐可采用已知方法将游离碱与适宜的酸反应来制备。例如本发明化合物的酸加成盐可通过将游离碱溶于含有适宜酸的水或含水醇溶液或其它适宜的溶剂中，并通过蒸发该溶液来分离盐而制备；或者将游离碱和酸在有机溶剂中反应，这种情况下盐可被直接分离或通过浓缩该溶液获得。

本发明的化合物可采用已知方法由酸加成盐再生。例如本发明的母体

化合物可用碱，如碳酸氢钠水溶液或氨水溶液处理它们的酸加成盐得到再生。

当本发明的化合物被酸性部分取代时，可形成更便于使用的碱加成盐；实际上，使用盐形式相当于使用游离酸形式。可用于制备碱加成盐的碱优选包括那些当与游离酸结合时可产生可药用盐的碱，所述药用剂量的可药用盐的阳离子对于动物体是无毒的，这样游离酸所固有的对凝血因子Xa活性的有益抑制作用就不会受到阳离子的副作用的损害。包括例如碱或碱土金属盐的本发明范围内的可药用盐是由下述碱衍生的盐：氯化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌、氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟甲基)氨基甲烷、四甲基氢氧化铵等。

本发明化合物的金属盐可通过将选定金属的氢化物、氢氧化物、碳酸盐或类似的活泼化合物在水性或有机溶剂中与游离酸形式的本发明化合物接触获得。使用的水性溶剂可以是水或水与有机溶剂的混合物，所述有机溶剂优选是醇（如甲醇或乙醇）、酮（如丙酮）、脂族醚（如四氢呋喃）或酯（如乙酸乙酯）。这类反应通常在室温进行，但如果需要可在加热条件下进行。

本发明化合物的胺盐可通过将水性或有机溶剂中的胺与游离酸形式的本发明化合物接触获得。适宜的水性溶剂包括水和水与醇（例如甲醇或乙醇）、醚（如四氢呋喃）、腈（如乙腈）或酮（如丙酮）的混合物。氨基酸盐也可以类似方式获得。

本发明化合物的碱加成盐可采用已知方法从盐再生。例如，本发明的母体化合物可用酸，如盐酸处理它们的碱加成盐再生。

本发明的盐形式还包括有季铵化氮的化合物。季铵盐可通过例如将化合物中 sp^2 或 sp^3 杂化的氮烷基化的方法形成。

正如本领域专业人员所知的那样，本发明的某些化合物不能形成稳定的盐。但有含氮杂芳基和/或其中含有氨基取代基的本发明化合物最易于形成酸加成盐。优选的本发明化合物的酸加成盐是其中不含有对酸不稳定基团的那些。

除本身作为活性化合物外，本发明化合物的盐可用于纯化化合物的目的，例如利用盐与母体化合物、所述产物和/或原料的溶解性不同运用本领域熟知的技术进行纯化。

本发明化合物可含有不对称中心。这些不对称中心可独立地是 R 或 S 构型。某些式 I 化合物可表现为几何异构体，这对本领域普通专业人员来说是不言而喻的。有链烯基或二氮烯基（偶氮）部分的本发明化合物的几何异构体包括顺式和反式形式。本发明还包括单一的几何异构体、立体异构体和它们的混合物。

这类异构体可由它们的混合物采用已知方法，例如色谱技术、重结晶技术分离，或者采用本文所述的方法从它们的适宜的中间体异构体单独制备。

原料和中间体可采用已知方法，例如在参考实施例中描述的方法或它们明显等同的化学方法进行制备。

本发明用下述实施例举例说明而不是限定性地说明本发明化合物的制备。

核磁共振光谱 (NMR) 中的化学位移以相对于四甲基硅烷的百万分之一单位 (ppm) 表示。缩写具有下述含义：s=一重峰；d=两重峰；t=三重峰；m=多重峰；dd=裂分的双重峰；ddd=双重裂分的双重峰；dt=裂分的三重峰；b=宽峰；bs=宽的单重峰；q=四重峰；AB=AB 型。

实施例 1

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. Boc-L-Asp(H)-OBn。

将 Boc-L-Asp-OBn (15g, 46.4mmol) 溶于 50ml THF 中并冷却到 -10 °C。该溶液用 N-甲基吗啉 (4.9g, 48.7mmol) 处理并搅拌 5 分钟。往该溶液中滴加氯甲酸异丁酯 (6.3g, 46.4mmol)。添加完毕后，将该溶液搅拌 1 分钟，然后滤过硅藻土滤垫。将收集的溶液冷却到 -10 °C。往该溶液中加入预先溶解在 50ml 水中的硼氢化钠 (2.63g, 70mmol)。将该溶液搅拌 2 分钟。该溶液倾入分液漏斗中，用 800ml 乙酸乙酯稀释。有机层用水和饱和氯化钠洗

涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。在-78 °C下，将所得残余物加到草酰氯(30ml 2M的二氯甲烷溶液，60mmol)和二甲亚砜(7.25g, 92.8mmol)的250ml二氯甲烷溶液中。将该反应混合物在-78 °C搅拌40分钟，然后加入三乙胺(14g, 140mmol)。将该反应混合物在-78 °C搅拌1小时，然后在室温搅拌30分钟。该溶液倾入200ml 20%柠檬酸/水溶液中。所得混合物倾入分液漏斗使其分层。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化，用10%乙酸乙酯/己烷~30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得油状的产物醛(12g, 39mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.68 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 5.42 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.05 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H).

B. [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

往溶解在75ml甲醇中的Boc-L-Asp(H)-OBn(13.5g, 44mmol)溶液中加入间氰基苄胺盐酸盐(7.4g, 44mmol)和三乙胺(4.7g, 46mmol)。该溶液搅拌30分钟。之后，加入氰基硼氢化钠(3g, 48.4mmol)和氯化锌(3.3g, 24.2mmol)的30ml甲醇溶液。将该混合物再搅拌2小时。之后，加入20ml 1N氢氧化钠和100ml水，将所得混合物浓缩。残余物用100ml水和800ml乙酸乙酯处理。将该溶液滤过硅藻土滤垫，倒入分液漏斗使其分层。有机层用1N盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化，用20%乙酸乙酯/二氯甲烷~40%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状的标题化合物(9.1g, 29mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 4H), 5.18 (bs, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

C. 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐。

在0 °C往[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯(9.1g, 29mmol)的150ml乙酸乙酯溶液中通入氯化氢气10分钟。之后，将该溶液搅拌4小时。然后浓缩该溶液，获得白色固体状标题化合物(7.3g, 29mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.71 (bs, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.58 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

D. 萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

将 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐 (0.4g, 1.6mmol) 悬浮在 10ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入三乙胺 (0.49g, 4.8mmol)，然后加入萘-2-磺酰氯 (0.4g, 1.8mmol)。搅拌 2 小时后，该溶液用二氯甲烷稀释。该溶液用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物用乙醚研制获得固体状标题化合物 (0.46g, 1.13mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.56 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.09 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.48 (d, 2H), 4.38 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

E. 萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺 (0.46g, 1.13mmol) 溶于 50ml 乙醇中。将该溶液冷却到 0℃ 并通入氯化氢气 10 分钟。移开冰浴，将该反应混合物在室温搅拌 6 小时。之后，浓缩该溶液。残余物溶于 50ml 甲醇。该溶液冷却到 0℃ 并通入氨气 10 分钟。将该反应混合物搅拌 24 小时。之后，浓缩该溶液。残余物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的级分冷冻干燥，获得固体状的标题化合物 (0.33g, 0.61mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.13 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 4.42 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.57 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=423$.

元素分析:

含有 1.5mol 水的计算值: C=51.15%, H=4.65%, N=9.94%; 实测值: C=51.16%, H=4.19%, N=9.61%.

实施例 2

二苯并咪喃-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-5-氧代吡咯烷-3-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. Boc-Asp(OBn)-H。

使用 Boc-Asp(OBn)-OH 代替 Boc-L-Asp-OBn，如实施例 1 的 A 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.67 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.60 (bs, 1H), 5.12 (AB, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (AB, 1H), 3.72 (AB, 1H), 1.41 (s, 9H).

B. [1-(3-氟基苄基)-5-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

使用 Boc-Asp(OBn)-H 代替 Boc-Asp(H)-OBn，如实施例 1 的 B 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 4.82 (bs, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.53 (q, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.83 (AB, 1H), 2.33 (AB, 1H), 1.40 (s, 9H).

C. 3-(3-氨基-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐。

使用 [1-(3-氟基苄基)-5-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯代替 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯，如实施例 1 的 C 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.5 (bs, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.57 (q, 1H), 3.30 (dd, 1H), 2.78 (AB, 1H), 2.42 (AB, 1H).

D. 二苯并咪喃-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-5-氧代吡咯烷-3-基]酰胺。

使用 2-二苯并咪喃磺酰氯代替 2-萘磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-氨基-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。粗产物经柱色谱纯化，用二氯甲烷~5%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (m, 5H), 5.55 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.29 (dd, 1H).

E. 二苯并咪喃-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-5-氧代吡咯烷-3-基}酰胺三氟乙酸盐。

将硫化氢气通入二苯并咪喃-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-5-氧代吡咯烷-

3-基]酰胺(0.44g, 0.99mmol)的 10ml 吡啶/三乙胺(10:1)的溶液中。将该浅绿色溶液搅拌 18 小时后,真空浓缩该反应混合物。残余物用乙酸乙酯和 0.5N 盐酸溶液稀释。分层后,有机相用饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得粗的硫代酰胺。往硫代酰胺的 20ml 丙酮溶液中加入碘甲烷(2ml, 32mmol)。将所得混合物加热回流 1 小时,使其冷却到室温并真空浓缩,获得粗的硫代亚氨酸酯(thioimidate)碘化氢盐。往硫代亚氨酸酯碘化氢盐的 20ml 甲醇溶液中加入乙酸铵(0.3g, 3.89mmol)。将所得混合物加热回流 3.5 小时,将其冷却到室温并真空浓缩,获得粗的脒盐。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱,将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物(0.21g, 0.36mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (s, 4H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.60 (m, 6H), 4.39 (AB, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.13 (dd, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=463$.

元素分析:

含有 2.3mol 水的计算值: C=50.50%, H=4.51%, N=9.06%; 实测值: C=50.49%, H=3.66%, N=8.61%.

实施例 3

甲苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 甲苯-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用甲苯磺酰氯代替萘-2-磺酰氯,如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.08 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 4.40 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

B. 甲苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

使用甲苯-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺为

原料, 如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 4.44 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58, (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=355$.

元素分析:

含有 1.25mol 水的计算值: C=48.23%, H=4.59%, N=10.39%; 实测值: C=48.15%, H=4.59%, N=10.39%.

实施例 4

3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

将 1M 磺酰氯 (14.1ml, 14.1mmol) 的二氯甲烷溶液冷却到 0 °C。往该溶液中滴加三乙胺 (0.71g, 7.1mmol)。然后滴加 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉 (0.94g, 7.1mmol)。移开冰浴, 并将该溶液搅拌 2 小时。该溶液用二氯甲烷稀释, 倾入冰浴中。分层。有机层用 1N 盐酸和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。往溶解在 10ml 二氯甲烷中的粗残余物中加入 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐 (0.5g, 2mmol)。加入三乙胺 (0.4g, 4mmol) 并将该混合物搅拌 16 小时。该反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠洗涤。残余物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物 (0.15g, 0.36mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.09 (m, 2H), 5.10 (bs, 1H), 4.46 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=411$.

B. 3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

使用 3, 4-二氢-1H-异喹啉-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺为原料, 如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.14 (m, 4H), 4.47 (AB, 2H), 4.33 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.77 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=428.

元素分析:

含有 2mol 水的计算值: C=47.83%, H=5.24%, N=12.13%; 实测值: C=47.43%, H=4.88%, N=11.63%.

实施例 5

3'-甲氧基联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 3'-甲氧基联苯基-4-溴化物。

将 3-溴苯甲醚 (3.5g, 18.7mmol) 溶于 40ml THF 中并冷却到 -78 °C。往该溶液中滴加 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (7.5ml, 18.7mmol)。10 分钟后, 加入氯化锌的乙醚溶液 (20ml, 19.6mmol) 并移开冰浴。将该反应混合物在室温搅拌 2 小时。之后, 往反应烧瓶中加入 4-碘溴苯 (5.6g, 19.6mmol) 和 Pd(Ph₃P)₄ (1.1g, 1mmol) 的 10ml THF 溶液。将该溶液搅拌 2 小时, 倾入 100ml 水中, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗的残余物经柱色谱纯化, 用 10% 二氯甲烷/己烷 ~ 20% 二氯甲烷/己烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物 (1.5g, 5.7mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55 (d, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.87 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H). FAB MS, [M+H]⁺=262.

B. 3'-甲氧基联苯基-4-磺酰氯。

将 3'-甲氧基联苯基-4-溴化物 (1.5g, 5.7mmol) 溶于 20ml THF 中并冷却到 -78 °C。往该溶液中加入 2.5M 正丁基锂的 THF 溶液 (2.3ml, 5.7mmol)。将该反应混合物搅拌 15 分钟, 然后在 -78 °C 下, 通过套管转移到冷凝的二氧化硫气体 (10ml) 的 40ml 乙醚溶液中。将该溶液搅拌 30 分钟, 使其温热到室温, 然后真空浓缩。所得残余物用乙醚研制, 得到 1g 固体状的二芳基亚磺酸锂。将该固体悬浮在 15ml 己烷中并冷却到 0 °C。往该悬浮液中加入 1M 磺酰氯的二氯甲烷溶液 (4.2ml, 4.2mmol)。在 0 °C 保持 1 小时后, 将所

得溶液浓缩。残余物用己烷研制，获得标题化合物(0.6g, 2.25mmol)。

FAB MS, $[M+H]^+=267$.

C. 3'-甲氧基联苯基-4-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 3'-甲氧基联苯基-4-磺酰氯代替萘-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.64 (m, 1H) 2.07 (m, 1H).

D. 3'-甲氧基联苯基-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用 3'-甲氧基联苯基-4-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料，如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.20 (d, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.71 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=479$.

元素分析:

含有 1mol 水的计算值: C=53.11%, H=4.79%, N=9.18%; 实测值: C=53.31%, H=4.51%, 9.15%.

实施例 6

萘-1-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐

A. 萘-1-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用萘-1-磺酰氯代替萘-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.52 (bs, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

B. 萘-1-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用萘-1-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料, 如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.50 (m, 3H), 4.40 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.53 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=423$.

元素分析:

含有 1mol 水的计算值: C=51.98%, H=4.54%, N=10.10%; 实测值: C=52.20%, H=4.17%, N=9.73%.

实施例 7

5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐

A. 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酰氯代替萘-2-磺酰氯, 如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.43 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

B. 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料, 如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.58 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=456$.

元素分析:

计算值: C=43.93%, H=3.39%, N=10.24%; 实测值: C=44.04%, H=3.43%,

N=10.26%.

实施例 8

联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐

A. 联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用联苯基-4-磺酰氯代替萘-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (m, 5H), 7.47 (m, 6H), 5.42 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

B. 联苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

使用联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺为原料，如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.91 (m, 6H), 7.60 (m, 8H), 4.45 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.65 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=449.

元素分析:

含有 0.25mol 水的计算值: C=55.07%, H=4.53%, N=9.88%; 实测值: C=55.12%, H=4.41%, N=10.05%.

实施例 9

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酰氯。

在室温下，往 7-羟基萘-2-磺酸钠 (15g, 60.9mmol) 在 150ml 水/乙醇 (2:1) 中的悬浮液中加入固体氢氧化钠 (2.68g, 67mmol)。搅拌该混合物直至形成均相溶液，然后加入硫酸二甲酯 (6.34ml, 67mmol)。最终形成沉淀并将该混合物搅拌 16 小时。该粗的混合物进行真空浓缩，残余物在 100ml 无水乙醇中搅拌 2 小时形成浆状物。过滤沉淀并干燥。该固体在 100ml 95%

乙醇中加热回流 2 小时，使其冷却到室温，过滤并干燥，获得 12.6g 7-甲氧基茶-2-磺酸钠粗品。将在 20ml 磷酰氯中的该磺酸钠(12.6g, 48.6mmol)和五氯化磷(13.2g, 63.2mmol)的混合物缓慢地加热到 60 °C 直至形成均相溶液，然后在 120 °C 加热 4 小时。所得混合物在冰浴中冷却并在搅拌下缓慢地加入冰/冰水混合物。该混合物用水稀释，用氯仿萃取(2 x 100ml)。合并的有机层依次用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。该有机相经无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩，获得 10g 粗品油。该粗产物经柱色谱纯化，用 5%乙酸乙酯/己烷 ~ 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得白色结晶固体状的标题化合物(3.8g, 14.8mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.99 (s, 3H). EI MS, [M]⁺=256.

由上述方法还可分离得到次要的副产物 8-氯-7-甲氧基茶-2-磺酰氯(1.49g, 5.12mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 4.09 (s, 3H). EI MS, [M]⁺=290.

B. 7-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 7-甲氧基茶-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在 50%乙酸乙酯/己烷溶液中研制，获得棕灰色固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 7-甲氧基茶-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将 7-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷(2:1)混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.41 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.27 (dd, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=453.

元素分析:

含有 1.7mol 水的计算值: C=50.28%, H=4.79%, N=9.38%; 实测值: C=50.27%, H=4.14%, N=9.07%.

如上由 7-甲氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(R)-基] 酰胺制备 7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(R)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

实施例 10

7-乙氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-乙氧基茶-2-磺酰氯。

将 60% 氢氧化钠 (0.74g, 18.45mmol) 在矿物油中的分散液用己烷洗涤两次, 然后悬浮在 35ml DMF 中。在室温下通过加液漏斗往该混合物中缓慢地加入 7-羟基茶-2-磺酸钠 (2.5g, 10.1mmol) 的 50ml DMF 溶液。将该反应混合物搅拌 75 分钟, 其间可观察到温和的鼓泡 (H₂ 放出)。将该混合物用溴乙烷 (2.42ml, 32.5mmol) 处理并在室温搅拌 16 小时。加入少量冰以分解过量的氢氧化钠, 并将所得混合物真空浓缩。残余物悬浮在丙酮中并再真空浓缩两次, 然后在高真空度下干燥。将该固体悬浮在丙酮中, 过滤并干燥, 获得粗的棕灰色固体状 7-乙氧基茶-2-磺酸钠。将该磺酸钠盐 (3.77g) 在 10ml 亚硫酸氯中的混合物在 80 °C 加热 2 小时。使该混合物冷却到室温并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释并依次用水 (2x)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得 2.65g 粗的棕色油。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/己烷 ~ 20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得浅黄色固体状的标题化合物 (1.67g, 6.17mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 1.50 (t, 3H).

B. 7-乙氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 7-乙氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在 50% 乙酸乙酯/己烷溶液中研制, 获得棕灰色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 + DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.27 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (bs, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (m, 3H), 4.34 (AB, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.39 (t, 3H).

C. 7-乙氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

将 7-乙氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷 (2:1) 混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 48 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.41 (bs, 2H), 9.33 (bs, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.32 (dd, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.40 (t, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

元素分析:

含有 1.9mol 水的计算值: C=50.91%, H=5.04%, N=9.13%; 实测值: C=50.92%, H=4.44%, N=8.57%.

实施例 11

5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酰氯。

由 6-羟基萘-2-磺酸钠, 按照实施例 9 的 A 部分制备标题化合物。该粗产物混合物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得作为次要副产物的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.10 (s, 3H).

B. 5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制，获得棕灰色固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.44 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 5.51 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将 5-氯-6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷(2:1)混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 16 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 24 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.54 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=487.

元素分析:

含有 1.5mol 水的计算值: C=47.88%, H=4.32%, N=8.93%; 实测值: C=47.88%, H=3.88%, N=8.48%.

实施例 12

5-氯-6,7-二甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 5-氯-6,7-二甲氧基萘-2-磺酰氯。

由 6,7-二羟基萘-2-磺酸钠半水合物，按照实施例 9 的 A 部分制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 5%乙酸乙酯/己烷 ~ 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得作为次要副产物的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

B. 5-氯-6,7-二甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 5-氯-6,7-二甲氧基茶-2-磺酰氯, 如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制, 获得棕灰色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

C. 5-氯-6,7-二甲氧基茶-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将 5-氯-6,7-二甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷(2:1)混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 24 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 24 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.41 (AB, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=517$.

元素分析:

含有 1.5mol 水的计算值: C=47.38%, H=3.19%, N=8.14%; 实测值: C=47.40%, H=4.05%, N=8.22%.

实施例 13

二苯并咪唑-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 二苯并咪唑-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用二苯并咪唑-2-磺酰氯, 如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨

基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制, 获得棕灰色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.59 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 5H), 4.42 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

B. 二苯并咪唑-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

将二苯并咪唑-2-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷 (2:1) 混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 24 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 40 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.61 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=463$.

元素分析:

含有 1.3mol 水的计算值: C=51.97%, H=4.31%, N=9.32%; 实测值: C=51.99%, H=3.76%, N=9.00%.

实施例 14

7-氨基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酰氯。

在室温下, 往 7-氨基茶-2-磺酸钠 (3g, 12.2mmol) 的 70ml 水悬浮液中加入固体氢氧化钠 (0.98g, 24mmol)。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后加入氯甲酸苄基酯 (3.43ml, 24mmol)。将所得混合物搅拌 16 小时。如实施例 9 的 A 部分处理该粗产物, 获得 4.18g 粗的 N-CBz-7-氨基茶-2-磺酸钠。将该磺酸钠 (4.18g, 11mmol) 在 12ml 亚硫酸氯中的混合物在 80 °C 加热 3 小时。使该混合物冷却到室温并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释并依次用水

(2x)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥，过滤并浓缩，得到棕色油。该粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/己烷 ~ 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得棕灰色固体状的标题化合物 (1.76g, 4.68mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H)。

B. N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酰氯代替 7-甲氧基茶-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物将柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 9H), 5.78 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.02 (m, 1H)。

C. 7-氨基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

将 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷 (2:1) 混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.48 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.11 (bs, 3H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.56 (m, 1H)。FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=438$ 。

元素分析:

含有 0.8mol 水的计算值: C=45.96%, H=3.94%, N=10.31%; 实测值: C=45.97%, H=4.02%, N=10.41%。

实施例 15

萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. [1-(4-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 氨基甲酸叔丁酯。

使用对氟基苄胺盐酸盐代替间氟基苄胺盐酸盐，如实施例 1 的 B 部分所述由 Boc-L-Asp(H)-OBn 制备该标题化合物。该粗产物将柱色谱纯化，用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 40% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.15 (bs, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

B. 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐。

使用 [1-(4-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 氨基甲酸叔丁酯，按照实施例 1 的 C 部分所述制备该标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.65 (bs, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.54 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

C. 萘-2-磺酸 [1-(4-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐，按照实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。粗产物用乙酸乙酯研制，获得白色固体状的标题混合物。 ^1H

NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 7.65 (m, 5H), 7.28 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

D. 萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

将萘-2-磺酸 [1-(4-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺溶于 10ml 乙醇/二氯甲烷 (2:1) 混合物中并按照实施例 1 的 E 部分将其转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 48 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.49 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.44 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=423.

元素分析:

含有 1.4mol 水的计算值: C=51.32%, H=4.63%, N=9.97%; 实测值: C=51.32%, H=4.36%, N=9.78%.

实施例 16

7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

往 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.12g, 0.27mmol) 的 10ml 7N 氨/甲醇溶液中加入催化量的 5% 氧化铝粉上的铑。将所得混合物在室温在 Paar 装置中在 50 磅/平方英寸的压力下氢化 3 小时。将该粗的混合物滤过硅藻土滤垫, 用甲醇洗涤 (2 x 10ml) 并真空浓缩。粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.39 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (bs, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.30 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=440.

实施例 17

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺。

将萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.3g, 0.74mmol) 溶于 9ml THF/DMF (8:1) 混合物中并冷却到 0 °C。加入氢氧化钠 (30mg 60% 的矿物油分散液, 0.75mmol) 并将该溶液搅拌 15 分钟。往该混合物中加入碘甲烷 (0.33g, 2.34mmol)。移开冷却浴, 将该溶液在室温搅拌 2 小时。将该溶液倒入分液漏斗中并用 100ml 乙酸乙酯稀释。有机层用 1N 盐酸洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。该残余物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲

烷洗脱，获得固体状的标题化合物(0.23g, 0.52mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.00 (m, 4H), 7.62 (m, 4H), 7.48 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=420$.

B. 萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

使用萘-2-磺酸[1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺为原料，如实施例1的E部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (m, 3H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 4.98 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=437$.

元素分析:

含有 2mol 水的计算值: C=51.19%, H=4.985%, N=9.55%; 实测值: C=51.01%, H=4.35%, N=9.10%.

实施例 18

萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-吡咯烷-3-(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐。

A. 萘-2-磺酸-N-Boc-3-(S)-氨基吡咯烷。

将 N-Boc-3-氨基吡咯烷(1.09g, 5.83mmol)溶于 30ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入三乙胺(0.61g, 6.02mmol)，然后加入萘-2-磺酰氯(1.32g, 5.83mmol)。将该反应混合物搅拌 4 小时。该粗的混合物用 150ml 乙酸乙酯稀释并用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩，获得油状标题化合物(2.19g, 5.8mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.66 (m, 3H), 5.03 (bs, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

B. 萘-2-磺酸-吡咯烷-3-(S)-基酰胺三氟乙酸盐。

将萘-2-磺酸-N-Boc-3-(S)-氨基吡咯烷(1.8g, 4.78mmol)溶于 50ml 二氯甲烷中。滴加三氟乙酸(8ml)。将该反应混合物搅拌 16 小时。将所得溶液进行真空浓缩，然后用甲苯再浓缩，获得标题化合物(1.8g, 4.64mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.10 (bs, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 4.00 (bs, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.05 (m, 2H).

C. 萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

将萘-2-磺酸-吡咯烷-3-(S)-基酰胺三氟乙酸盐(0.52g, 1.34mmol)溶于7ml DMF中。加入三乙胺(0.16g, 1.6mmol)并使反应混合物冷却到0℃。加入 α -溴-间甲苯甲腈(0.25g, 1.27mmol)并使该混合物温热到室温搅拌2小时。该反应混合物用150ml 乙酸乙酯稀释, 该溶液用1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化, 用50%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得油状的标题化合物(0.2g, 0.51mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.59 (m, 1H).

D. 萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-吡咯烷-3-(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐。

使用萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料, 如实施例1的E部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.6 (bs, 1H), 9.32 (bs, 3H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.72 (m, 9H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (AB, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.95 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=409$.

元素分析:

含有 1.25mol 水的计算值: C=47.39%, H=4.36%, N=8.50%; 实测值: C=47.12%, H=3.97%, N=8.50%.

实施例 19

7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. N-Boc-Asp-(间氰基苄胺)-OBn.

将 Boc-Asp-OBn(3.23g, 10mmol)溶于100ml THF。加入三乙胺(2.53g, 25mmol), 然后加入间氰基苄胺盐酸盐(1.75g, 10.4mmol)。将该反应混合

物冷却到-10 °C，加入 BOP 试剂(4.42g, 10mmol)。将该混合物搅拌 16 小时。该粗混合物用 200ml 乙酸乙酯稀释，用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化，用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱，获得固体状的标题化合物(3.4g, 7.8mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48 (m, 9H), 7.00 (bs, 1H), 5.68 (bs, 1H), 5.15 (AB, 2H), 4.60 (m, 2H), 4.35 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.75 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H).

B. [1-(3-氟基苄基)-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

将 N-Boc-Asp-(间氟基苄胺)-OBn(1g, 2.08mmol)溶于 20ml THF 并冷却到-78 °C。滴加 1M 六甲基二甲硅烷基叠氮化锂(4.8ml, 4.8mmol)的 THF 溶液。将该混合物搅拌 20 分钟，加入 20ml 饱和氯化铵溶液。该溶液用乙酸乙酯萃取，然后用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化，用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱，获得固体状的标题化合物(0.65g, 1.8mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.75 (AB, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), 1.45 (s, 9H).

C. 3-(3-(S)-氨基-2,5-二氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐

使用 [1-(3-氟基苄基)-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯为原料，如实施例 1 的 C 部分所述制备该标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.85 (bs, 2H), 7.60 (m, 4H), 4.68 (AB, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.80 (dd, 1H).

D. 7-甲氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 3-(3-(S)-氨基-2,5-二氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐和 7-甲氧基茶-2-磺酰氯，如实施例 1 的 D 部分所述制备该标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H).

E. 7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用 7-甲氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2,5-二氧代吡咯烷-3-(S)-

基]酰胺为原料，如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, 1H), 4.68 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H), 2.32 (dd, 1H) FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=49.06%, H=4.36%, N=9.15%; 实测值: C=48.99%, H=4.17%, N=8.98%.

实施例 20

萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代哌啶-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 3-[(N-Boc)-3-氨基-2-氧代哌啶-1-基甲基]苄腈。

将 N- α -Boc-L-鸟氨酸 (1.5g, 6.45mmol) 和 3-氟基苯甲醛 (0.42g 3.23mmol) 的混合物悬浮在 20ml 甲醇中。加入无水氯化锌 (0.24g, 1.79mmol) 和氟基硼氢化钠 (0.22g, 3.5mmol) 的 5ml 甲醇溶液。将该混合物在室温搅拌 16 小时。之后，加入 20ml 1N 氢氧化钠。将该溶液浓缩，残余物分配到乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并干燥，获得 N- α -Boc-N- δ -(3-氟基苄基)-L-鸟氨酸。将部分粗品残余物 (0.75g, 2.16mmol)、BOP 试剂 (1.05g, 2.38mmol) 和碳酸氢钾 (1.08g, 10.8mmol) 溶于 20ml DMF 中。将该反应混合物搅拌 16 小时。该反应混合物用 300ml 乙酸乙酯稀释，有机层用 1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化，用 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 35% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得固体状的标题化合物 (0.26g, 0.76mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 (m, 4H), 5.50 (bs, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

B. 萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代哌啶-3-基] 酰胺。

将 3-[(N-Boc)-3-氨基-2-氧代哌啶-1-基甲基]苄腈 (0.25g, 0.76mmol) 溶于 5ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入 1ml 三氟乙酸。将该混合物在室温搅拌 3 小时，然后浓缩。该残余物用甲苯再浓缩，获得固体状的 3-(3-氨基

-2-氧代哌啶-1-基甲基)苄腈三氟乙酸盐(0.23g, 0.76mmol)。然后如实施例1的D部分所述处理该粗产物, 获得标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.51 (m, 6H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.83 (m, 3H).

C. 萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代哌啶-3-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代哌啶-3-基]酰胺为原料, 如实施例1的E部分所述制备标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (m, 4H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (m, 6H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (m, 3H). FAB MS, [M+H]⁺=437.

元素分析:

含有1mol水的计算值: C=52.81%, H=4.79%, N=9.84%; 实测值: C=52.85%, H=4.77%, N=9.15%.

实施例 21

7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡啶因-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. L-(-)-α-Boc-氨基-ε-己内酰胺。

将 L-(-)-α-氨基-ε-己内酰胺(5g, 39mmol)和三乙胺(4.9g, 49mmol)溶于100ml 二氯甲烷中。往该溶液中加入 Boc 酐(8.5g, 39mmol)和二甲氨基吡啶(0.1g)。将该反应混合物在室温搅拌16小时。之后, 该溶液用1N 盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得固体状标题化合物(6.23g, 27mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.15 (bs, 1H), 5.90 (bs, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 11H).

B. [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡啶因-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

将 L-(-)-α-Boc-氨基-ε-己内酰胺(1.07g, 4.7mmol)溶于45ml THF 并冷却到0℃。滴加1M 六甲基二甲硅烷基叠氮化锂(4.7ml, 4.7mmol)的THF 溶液。将该混合物在0℃搅拌30分钟。向所得溶液中加入α-溴-间甲苯

甲腈(0.9g, 4.7mmol)。将该混合物搅拌4小时。该溶液用100ml乙酸乙酯稀释,然后用1N盐酸、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化,用20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,获得固体状的标题化合物(1.05g, 3.1mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (m, 4H), 5.95 (d, 1H), 4.85 (AB, 1H), 4.35 (AB, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.20 (m, 1H).

C. 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡啶因-1-基甲基)苄腈盐酸盐

使用[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡啶因-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯为原料,如实施例1的C部分所述制备该标题化合物。EI MS, $[\text{M}]^+=243$.

D. 7-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡啶因-3-(S)-基]酰胺。

使用3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡啶因-1-基甲基)苄腈盐酸盐和7-甲氧基茶磺酰氯为原料,如实施例1的D部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.80 (AB, 1H), 4.10 (AB, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.18 (m, 3H).

E. 7-甲氧基茶-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡啶因-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

使用7-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡啶因-3-(S)-基]酰胺为原料,如实施例1的E部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.13 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.79 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.12 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=481$.

元素分析:

含有0.5mol水的计算值: C=53.73%, H=5.01%, N=9.28%; 实测值: C=53.77%, H=4.86%, N=9.26%.

实施例 22

7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺

使用 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料，如实施例 17 的 A 部分所述制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.53 (AB, 1H), 4.39 (AB, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺为原料，如实施例 1 的 E 部分所述制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

元素分析:

含有 2.5mol 水的计算值: C=49.92%, H=5.16%, N=8.96%; 实测值: C=50.03%, H=4.56%, N=8.70%.

实施例 23

3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐

A. (2-氧吡咯烷-3-(S)-基)氨基甲酸叔丁酯。

往(S)-Boc-二氨基丁酸(25g, 115mmol)、三乙胺(35g, 344mmol)和羟基苯并三唑(19.3g, 143mmol)的 0.5L THF 溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(27.4g, 143mmol)。将该溶液在 60 °C 加热 15 分钟。生成白色沉淀并将该溶液在 60 °C 再保温 4 小时。之后，过滤该溶液并浓缩收集液。粗产物经柱色谱纯化，用 1% 甲醇/二氯甲烷 ~ 3% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状的标题化合物(19.6g, 98mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.17 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m,

2H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

B. [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

在 0 °C 下往 (2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)氨基甲酸叔丁酯 (9g, 45mmol) 和 α -溴-间甲苯甲腈 (9.3g, 47mmol) 的 225ml THF/DMF (10:1) 溶液中加入 60% 氢氧化钠 (1.8g, 46mmol) 的矿物油分散液。该反应混合物在 0 °C 搅拌 0.5 小时, 然后使其温热到室温。3 小时后, 加入饱和氯化铵溶液使反应骤停并用乙酸乙酯稀释。待分层后, 有机层用 1N 盐酸、水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗产物经柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷 - 40% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物 (12.7g, 40mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.55 (m, 4H), 5.18 (bs, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.18 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

C. 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐

在 0 °C 下, 往 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯 (9.1g, 29mmol) 的 150ml 乙酸乙酯溶液中通入氯化氢气 10 分钟。之后, 将该溶液搅拌 4 小时。然后浓缩该溶液, 获得白色固体状的标题化合物 (7.3g, 29mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.71 (bs, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.58 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 1H).

实施例 24

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。

在室温下, 往 6-羟基萘-2-磺酸钠 (5g, 20.3mmol) 在 40ml 水/乙醇 (2:1) 中的悬浮液中加入固体氢氧化钠 (0.89g, 22.3mmol)。搅拌该所得的黑色混合物直至形成均相溶液, 然后加入硫酸二甲酯 (2.11ml, 22.3mmol)。将该混合物搅拌 16 小时并最终形成沉淀。该粗的混合物进行真空浓缩, 残余物在 70ml 无水乙醇中搅拌形成浆状物。过滤沉淀并干燥。该固体在 100ml 95% 乙醇中加热回流 2.5 小时, 使其冷却到室温, 过滤并干燥, 获得 3.31g 6-甲氧基萘-2-磺酸钠粗品。将在 5.3ml 磷酰氯中的该磺酸钠 (3.31g,

12.7mmol)和五氯化磷(3.44g, 16.5mmol)的混合物缓慢地加热到60℃直至形成均相溶液,然后在120℃加热4小时。所得混合物在室温搅拌过夜,然后缓慢地加入冰/冰水混合物。该混合物用水稀释,用氯仿萃取。合并的有机层依次用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。该有机相经无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩,获得4g粗产品。该粗产物经柱色谱纯化,用10%乙酸乙酯/己烷~20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,获得结晶固体状的标题化合物(1.51g, 5.88mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.99 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=256$.

B. 6-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

将3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐(0.20g, 0.79mmol)悬浮在10ml二氯甲烷中。往该溶液中加入三乙胺(0.24g, 2.37mmol),然后加入6-甲氧基茶-2-磺酰氯(0.25g, 0.99mmol)。搅拌1.5小时后,将该溶液用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,获得粗产物。该粗产物经柱色谱纯化,用20%乙酸乙酯/二氯甲烷~50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱,获得固体状的标题化合物(0.18g, 0.41mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

C. 6-甲氧基茶-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将6-甲氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.18g, 0.41mmol)溶于10ml乙醇/二氯甲烷(2:1)混合物中。将该溶液冷却到0℃并通入氯化氢气10分钟。移开冰浴并将该反应混合物在室温搅拌18小时。之后,浓缩该溶液并在高真空下干燥至干。将残余物溶于10ml甲醇,冷却到0℃,再通入氨气10分钟。将该反应混合物在室温搅拌42小时。之后,浓缩该溶液,残余物经RP-HPLC纯化,经30分钟用10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的级分冷冻干燥,获得无定形的白色固体状的标题化合物(0.11g, 0.19mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=453.

元素分析:

含有 2.5mol 水的计算值: C=50.60%, H=5.13%, N=9.45%; 实测值: C=50.66%, H=4.28%, N=9.13%.

实施例 25

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐。

A. 6-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺。

将 6-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.24g, 0.55mmol) 溶于 5ml THF/DMF (8:1) 混合物中并冷却到 0 °C。加入氢氧化钠 (24mg 60%的矿物油分散液, 0.61mmol) 并将该溶液搅拌 15 分钟。往该混合物中加入碘甲烷 (0.15g, 1.10mmol)。移开冷却浴, 将该溶液在室温搅拌 2 小时。将该溶液倒入分液漏斗中并加入 100ml 乙酸乙酯稀释。有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗残余物经柱色谱纯化, 用 25%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得固体状的标题化合物 (0.23g, 0.51mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.59 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

B. 6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 甲基酰胺三氟乙酸盐。

使用 6-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺为原料, 如实施例 24 的 C 部分所述制备该标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.17 (bs, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

元素分析:

含有 1.8mol 水的计算值: C=50.91%, H=5.04%, N=9.13%; 实测值: C=50.92%, H=4.55%, N=8.83%.

实施例 26

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯。

往如实施例 24 的 B 部分所述制备的 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺 (0.33g, 0.76mmol) 和溴乙酸叔丁酯 (0.15g, 0.77mmol) 的 DMF (6ml) 溶液中加入碳酸钾 (0.21g, 1.5mmol)。将该反应混合物搅拌 3 小时。之后, 该反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物 (0.42g, 0.76mmol)。

B. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸。

将 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯溶于 25ml 二氯甲烷/三氟乙酸 (5:1) 中。3 小时后, 浓缩该溶液获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.19 (m, 2H), 4.77 (t, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

C. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺。

往 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸 (0.41g, 0.83mmol)、三乙胺 (0.28g, 2.8mmol) 和苯乙胺 (0.28g, 2.8mmol) 的 8ml DMF 溶液中加入苯并三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸磷 (0.37g, 0.83mmol)。将该溶液搅拌 16 小时。之后, 该溶液用乙酸乙酯稀释。有机层用 1N 盐酸、10%碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物 (0.40g, 0.70mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.51 (m, 4H), 7.19 (m, 6H), 4.58 (AB, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.21 (m, 2H)。

D. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苯乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苯乙基乙酰胺为原料, 如实施例 24 的 C 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 4H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.80 (t, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.89 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.01 (m, 2H)。FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=614$ 。

元素分析:

含有 2.25mol 水的计算值: C=54.90%, H=4.79%, N=9.01%; 实测值: C=54.72%, H=5.31%, N=9.12%。

实施例 27

9,10-二氧代-8a,9,10,10a-四氢萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 萘醌-2-磺酰氯。

将萘醌-2-磺酸钠 (5g, 15.2mmol) 的 6.4ml 磷酰氯溶液和五氯化磷

(4.12g, 19.8mmol)的混合物缓慢地加热到 60 °C 直至获得均相溶液, 然后在 120 °C 加热 4 小时。在冰浴中冷却所得混合物并在搅拌下缓慢地加入冰/冰水混合物。该混合物用水稀释并用氯仿萃取两次。合并的有机层顺序用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得 4.50g 粗产物磺酰氯。该产物有足够的纯度, 可用于下步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.99 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.39 (m, 3H), 7.90 (m, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+=306$.

B. 9,10-二氧代-8a, 9, 10, 10a-四氢萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用萘醌-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 40%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.82 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.30 (m, 3H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 6.20 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

C. 9,10-二氧代-8a, 9, 10, 10a-四氢萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 9,10-二氧代-8a, 9, 10, 10a-四氢萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.20 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 4.36 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=503$.

元素分析:

含有 1.8mol 水的计算值: C=51.78%, H=4.14%, N=8.63%; 实测值: C=51.79%, H=3.82%, N=8.28%.

实施例 28

8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酰氯。

按照实施例 24 的 A 部分所述, 使用 7-羟基萘-2-磺酸钠盐 (15g, 60.9mmol) 代替 6-羟基萘-2-磺酸钠制备标题化合物, 将所得粗 7-甲氧基萘-2-磺酸钠盐 (12.6g) 在过量磷酰氯和五氯化磷的存在下氯化。该粗产物 (10g) 经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得作为次要组分的固体状标题化合物 (1.49g, 5.12mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.95 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 4.09 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=290$.

由上述的方法还可分离出作为主要成分的白色结晶固体 7-甲氧基萘-2-磺酰氯 (3.80g, 14.8mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.99 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=256$.

B. 8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在 50% 乙酸乙酯/己烷中研制, 获得棕灰色标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

按照实施例 24 的 C 部分所述, 将 8-氯-7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化,

用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.30 (bs, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.41 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=487$.

元素分析:

含有 1mol 水的计算值: C=48.54%, H=4.23%, N=9.06%; 实测值: C=48.53%, H=4.08%, N=8.72%.

实施例 29

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. Boc-L-Asp(H)-OBn。

将 Boc-L-Asp-OBn (15g, 46.4mmol) 溶于 50ml THF 中并冷却到 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 。该溶液用 N-甲基吗啉 (4.9g, 48.7mmol) 处理并搅拌 5 分钟。往该溶液中滴加氯甲酸异丁酯 (6.3g, 46.4mmol)。添加完毕后, 将该溶液搅拌 1 分钟, 然后滤过硅藻土滤垫。将收集的溶液冷却到 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 。往该溶液中加入预先溶解在 50ml 水中的硼氢化钠 (2.63g, 70mmol)。将该溶液搅拌 2 分钟。该溶液倾入分液漏斗中并用 800ml 乙酸乙酯稀释。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 将所得残余物加到草酰氯 (30ml 2M 的二氯甲烷溶液, 60mmol) 和二甲亚砜 (7.25g, 92.8mmol) 的 250ml 二氯甲烷溶液中。将该反应混合物在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 40 分钟, 然后加入三乙胺 (14g, 140mmol)。将该反应混合物在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌 30 分钟。该溶液倾入 200ml 20%柠檬酸/水溶液中。所得混合物倾入分液漏斗使其分层。有机层用水和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/己烷 ~ 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得油状的产物醛 (12g, 39mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.68 (s, 1H), 7.32 (m, 4H), 5.42 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.05 (ddd, 2H), 1.40 (s, 9H)。

B. [1-(4-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 氨基甲酸叔丁酯。

往溶解在 30ml 甲醇中的 Boc-L-Asp(H)-OBn (1.82g, 5.93mmol) 溶液中加入对氨基苄胺盐酸盐 (1g, 5.93mmol) 和三乙胺 (0.66g, 6.52mmol)。将该溶液搅拌 45 分钟。之后, 加入氰基硼氢化钠 (0.41g, 6.52mmol) 和氯化锌 (0.41g, 3mmol) 的 6ml 甲醇溶液。将该混合物再搅拌 1.5 小时。之后, 加入 5ml 0.5N 氢氧化钠和 10ml 水, 将所得混合物浓缩。残余物用 40ml 水和 300ml 乙酸乙酯处理。将该溶液滤过硅藻土滤垫, 倒入分液漏斗使其分层。有机层用 1N 盐酸、10% 碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷~35% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物 (0.67g, 2.12mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 5.15 (bs, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

C. 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐。

如实施例 23 的 C 部分所述, 由 [1-(4-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 氨基甲酸叔丁酯制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.65 (bs, 3H), 7.81 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.54 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.01 (m, 1H).

D. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(4-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述, 由 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.38 (s, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

E. 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[4-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(4-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成该亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%

乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (dd, 1H), 4.38 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=453$.

元素分析:

含有 1.2mol 水的计算值: C=51.09%, H=4.69%, N=9.53%; 实测值: C=51.09%, H=4.35%, N=9.31%.

实施例 30

6,7-二甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 6,7-二甲氧基萘-2-磺酰氯。

使用 6,7-二羟基萘-2-磺酸钠半水合物代替 6-羟基萘-2-磺酸钠, 如实施例 24 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物混合物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/己烷 ~ 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得作为主要成分的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (d, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.07 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=286$.

B. 6,7-二甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 6,7-二甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 50%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得棕灰色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 5.39 (d, 1H), 4.48 (AB, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 6,7-二甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷

-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 6,7-二甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.53 (m, 1H).
ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=483$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=49.72%, H=4.89%, N=8.92%; 实测值: C=49.72%, H=4.41%, N=8.68%.

实施例 31

萘并 (2,3-d)-(1,3) 间二氧杂环戊烯-6-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 萘并 (2,3-d)-(1,3) 间二氧杂环戊烯-6-磺酰氯。

在室温下往 6,7-二羟基萘-2-磺酸钠 (5g, 18.4mmol) 的 40ml DMF 溶液中加入氯化铯 (14g, 92.1mmol)。加入二溴甲烷 (2.29ml, 20.3mmol) 并将所得混合物在 120 °C 加热 3 小时, 然后使其冷却到室温。搅拌过夜后形成沉淀。加入冰水混合物并将所得混合物用丙酮 (100ml) 稀释。将该粗的混合物真空浓缩并用丙酮共沸两次以除去所有 DMF。将粗的残余物在丙酮中搅拌形成浆状物, 过滤出固体并干燥。将该粗的固体溶解在 40ml 1N 氢氧化钠溶液中, 加入 95% 乙醇 (~100ml) 直至形成沉淀, 过滤固体并干燥, 获得 1.49g 粗品萘并 (2,3-d)-(1,3) 间二氧杂环戊烯-6-磺酸钠。如实施例 24 的 A 部分所述, 将该粗品磺酸钠盐 (1.49g, 5.27mmol) 在过量磷酰氯和五氯化磷的存在下氯化, 获得粗品的标题化合物。该产物的纯度足以用于下步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.16 (s, 2H).

B. 萘并 (2,3-d)-(1,3) 间二氧杂环戊烯-6-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代

吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用萘并(2,3-d)-(1,3)间二氧杂环戊烯-6-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在二氯甲烷中研制, 获得棕灰色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.40 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.57 (m, 1H).

C. 萘并(2,3-d)-(1,3)间二氧杂环戊烯-6-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将萘并(2,3-d)-(1,3)间二氧杂环戊烯-6-磺酸[1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.56 (m, 1H). ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

元素分析:

含有 1.8mol 水的计算值: C=49.02%, H=4.37%, N=9.15%; 实测值: C=49.04%, H=3.98%, N=8.85%.

实施例 32

7-苄氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-苄氧基萘-2-磺酰氯。

将 60%氢氧化钠(0.37g, 9.22mmol)在矿物油中的分散液用己烷洗涤两次, 然后悬浮在 40ml DMF 中。在室温下通过加液漏斗往该混合物中缓慢地加入 7-羟基萘-2-磺酸钠(1.25g, 5.08mmol)的 25ml DMF 溶液。将该反应混合物搅拌 2 小时, 其间可观察到温和的鼓泡(H_2 放出)。将该混合物用苄

基溴(1.5ml, 12.6mmol)处理并在室温搅拌 18 小时。加入冰以分解过量的氢化钠, 并将所得混合物真空浓缩。残余物悬浮在丙酮中并再真空浓缩两次, 然后在高真空度下干燥。将该固体悬浮在丙酮中, 过滤并干燥, 获得粗的棕灰色固体 7-苄氧基茶-2-磺酸钠。将该磺酸钠盐的混合物(2.47g)在 8ml 亚硫酸氯中在 80 °C 加热 4 小时。加入一滴 DMF 产生大量气泡, 将所得混合物再加热 30 分钟。使该混合物冷却到室温并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释并依次用水(2x)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得棕灰色固体状标题化合物(1.26g, 3.78mmol)。该粗产物的纯度足以用于下步反应。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.33 (d, 1H), 5.28 (s, 2H).

B. 7-苄氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 7-苄氧基茶-2-磺酰氯代替 6-甲氧基茶-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷-20%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (m, 9H), 7.30 (d, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.02 (m, 1H).

C. 7-苄氧基茶-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

将硫化氢气体通入 7-苄氧基茶-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.32g, 0.63mmol)的 10ml 吡啶/三乙胺(10:1)混合物溶液中 5 分钟。将该浅绿色溶液搅拌 18 小时后, 将该反应混合物真空浓缩。将残余物用丙酮稀释并浓缩获得粗的硫代酰胺。往该硫代酰胺的 20ml 丙酮溶液中加入碘甲烷(2ml, 32mmol)。将所得混合物加热回流 2 小时, 使其冷却到室温并真空浓缩, 获得粗的硫代亚氨酸酯氢碘酸盐。往该硫代亚氨酸酯氢碘酸盐的 20ml 甲醇溶液中加入乙酸铵(0.24g, 3.17mmol)。将所得混合物加热回流 3 小时, 使其冷却到室温并搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩, 获得粗的脒盐。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~

60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物(0.05g, 0.08mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). ISP MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=529$.

实施例 33

7-羟基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述,将 7-苄氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为该标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 42 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=439$.

元素分析:

含有 2.6mol 水的计算值: C=48.13%, H=4.74%, N=9.35%; 实测值: C=48.14%, H=4.08%, N=9.32%.

实施例 34

6-羟基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 6-苄氧基萘-2-磺酰氯。

使用 6-羟基萘-2-磺酸钠盐代替 7-羟基萘-2-磺酸钠盐,如实施例 32 的 A 部分所述制备该标题化合物。同样,用过量的亚硫酸氯和 3 滴 DMF 将所得的粗 6-苄氧基萘-2-磺酸钠氯化。该粗产物在 50%乙酸乙酯/己烷中研制,获得该标题化合物,该产物的纯度足以用于下步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (d, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (m,

4H), 7.30 (d, 1H), 5.22 (s, 2H).

B. 6-苄氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 6-苄氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 8H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

C. 6-羟基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 6-苄氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为该标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产有分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.33 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 4.41 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.57 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=439$.

元素分析:

含有 2.2mol 水的计算值: C=48.64%, H=4.67%, N=9.45%; 实测值: C=48.63%, H=4.14%, N=9.52%.

实施例 35

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)

苜腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.82 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.59 (bs, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

B. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苜基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(3-氨基苜基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为该标题化合物。在室温经 20 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 22 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.21 (bs, 2H), 8.76 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 4.41 (AB, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.67 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=477$.

元素分析:

含有 1.7mol 水的计算值: C=44.37%, H=4.13%, N=9.00%; 实测值: C=44.37%, H=4.03%, N=8.66%.

实施例 36

5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苜基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸{1-[3-氨基苜基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}甲基酰胺。

如实施例 25 的 A 部分所述, 以 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸酰胺{1-[3-氨基苜基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 2%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 10%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.81 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 4.92 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.41

(m, 1H), 2.09 (m, 1H).

B. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。在室温经 24 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 3 天形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱并将适当的产物级分冷冻干燥, 得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 4.94 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=491$.

元素分析:

含有 0.9mol 水的计算值: C=46.43%, H=4.18%, N=9.02%; 实测值: C=46.42%, H=4.06%, N=8.90%.

实施例 37

7-甲基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-甲氧基-7-三氟甲磺酰基萘。

在 0 °C 下往 7-甲氧基-2-萘酚(5g, 28.7mmol) 的 150ml 二氯甲烷溶液中加入三乙胺(5.95g, 58.8mmol)、三氟甲磺酸酐(10.1g, 35.6mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(0.36g, 2.94mmol)。将该棕色溶液在 0 °C 搅拌 1 小时, 然后真空浓缩除去绝大部分二氯甲烷。残余物用乙酸乙酯稀释, 然后用 1N 盐酸、水、10%碳酸钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得粗产物, 将其经柱色谱纯化, 以 2%乙酸乙酯/己烷 ~ 10%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得油状标题化合物(8.44g, 27.5mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

B. 2-甲氧基-7-甲基萘。

将 2-甲氧基-7-三氟甲磺酰基萘(10g, 32.6mmol)溶于 300ml DMF 中并用氯化锂(7.20g, 170mmol)和四甲基锡(12.4g, 69.3mmol)处理。加入二(三苯膦)氯化钯(II)(1.44g, 2mmol)并将所得的非均相混合物在 80 °C 加热 18 小时。将该反应混合物冷却到室温, 滤过硅藻土滤垫并用乙酸乙酯洗涤。滤液用水洗涤并分层。水层用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥并过滤和浓缩, 获得粗产物, 该粗产物经柱色谱纯化, 以 2%乙酸乙酯/己烷~ 5%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物(5.34g, 31mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

C. 7-甲基-2-萘酚。

将 2-甲氧基-7-甲基萘(5.30g, 30.8mmol)在 90ml 48%氢溴酸水溶液中的悬浮液加热回流 2 小时。使所得混合物冷却到室温, 用水稀释并用饱和碳酸氢钠溶液部分中和。将该水性混合物用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥并过滤和浓缩, 获得粗产物, 该粗产物经柱色谱纯化, 以 5%乙酸乙酯/己烷~ 20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得固体状的标题化合物(3.05g, 19.3mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

D. 7-甲基-2-三氟甲磺酰基萘。

如实施例 37 的 A 部分所述, 将 7-甲基-2-萘酚(3.05g, 19.3mmol)转化为该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 以 2%乙酸乙酯/己烷~ 10%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得油状的标题化合物(4.74g, 16.3mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)。

E. 7-甲基-2-三甲基甲锡烷基萘。

将 7-甲基-2-三氟甲磺酰基萘(1.5g, 5.17mmol)溶于 30ml 对二噁烷中并用氯化锂(0.66g, 15.5mmol)和六甲基二锡(hexamethylditin)(1.86g, 5.68mmol)处理。加入二(三苯膦)氯化钯(II)(0.30g, 0.26mmol)并将所得

非均相混合物加热回流 1 小时。将该反应混合物冷却到室温，用 10% 氢氧化铵溶液和二氯甲烷稀释并搅拌 45 分钟。分离各层并将水层用二氯甲烷萃取两次，将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥并过滤和浓缩，获得粗产物，该粗产物经柱色谱纯化，以 2% 乙酸乙酯/己烷 ~ 5% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得油状的标题化合物 (0.60g, 1.97mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.34 (m, 9H)。

F. 7-甲基萘-2-磺酰氯。

在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下，往 7-甲基-2-三甲基甲锡烷基萘 (0.60g, 1.97mmol) 的 13ml THF 溶液中加入正丁基锂 (1.40ml 的 1.6M 己烷溶液, 2.24mmol)。将该反应混合物在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 5 分钟，然后经 30 分钟温热到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 。将该混合物再次冷却到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 并在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下通过套管将该溶液转移到盛有 10ml 冷凝 SO_2 (g) 的 20ml THF 溶液的烧瓶中。将该溶液在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 分钟，然后在室温搅拌 2 小时。这时，真空浓缩该反应混合物，用乙醚研制并过滤。将固体悬浮在 8ml 己烷中，冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 并用磺酰氯 (1.70ml 的 1M 二氯甲烷溶液, 1.70mmol) 处理。将所得溶液搅拌 15 分钟，然后浓缩。该粗产物经柱色谱纯化，以 10% 乙酸乙酯/己烷 ~ 20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得固体状的标题化合物 (0.23g, 0.96mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.58 (s, 3H)。

G. 7-甲基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

按照实施例 24 的 B 部分，用 7-甲基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯，由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。将该粗产物用 50% 乙酸乙酯/己烷研制，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 5.50 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.10 (m, 1H)。

H. 7-甲基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲基萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 以 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱, 将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.28 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 4.41 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.56 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=437$.

元素分析:

含有 1.7mol 水的计算值: C=51.71%, H=4.92%, N=9.65%; 实测值: C=51.70%, H=4.66%, N=9.41%.

实施例 38

7-乙基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-甲氧基-7-三甲基甲锡烷基萘。

如实施例 37 的 E 部分所述, 用 2-甲氧基-7-三氟甲磺酰基萘代替 7-甲基-2-三氟甲磺酰基萘制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 以 2% 乙酸乙酯/己烷 ~ 5% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 0.39 (m, 9H).

B. 2-甲氧基-7-乙基萘。

在-78 °C 下, 往 2-甲氧基-7-三甲基甲锡烷基萘 (1.61g, 3.60mmol) 的 24ml THF 溶液中加入正丁基锂 (2.80ml 的 1.6M 己烷溶液, 4.48mmol)。将该反应混合物在-78 °C 搅拌 5 分钟, 然后经 30 分钟温热到 0 °C。将该混合物再次冷却到-78 °C 并加入溴乙烷 (1.46g, 13.4mmol)。将该溶液在-78 °C 下搅拌 10 分钟, 然后在室温搅拌 4 小时。这时, 用饱和氯化铵溶液使反应混合物停止反应, 用乙酸乙酯稀释并分层。有机层用 1N 盐酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。该粗产物经柱色谱纯化, 以 2% 乙酸乙酯/己烷 ~ 5% 乙酸乙酯

/己烷梯度洗脱，获得标题化合物（主成分）和 2-甲氧基萘（次成分）的 3.5:1 的混合物 (0.56g, 3.01mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.72 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.80 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

C. 7-乙基萘-2-磺酰氯。

如实施例 37 的 C 部分所述，使用 3.5:1 的 2-甲氧基-7-乙基萘和 2-甲氧基萘的混合物代替 2-甲氧基-7-甲基萘，制备 7-乙基-2-萘酚和萘酚的混合物。将该去甲基化的粗产物经柱色谱部分纯化，用 5% 乙酸乙酯/己烷~20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。如实施例 37 的 A 部分所述，将该 7-乙基-2-萘酚转化为 7-乙基-2-三氟甲磺酰基萘。该三氟甲磺酰化的粗产物经柱色谱部分纯化，用 2% 乙酸乙酯/己烷~5% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。然后如实施例 37 的 E 部分所述，将该粗的 7-乙基-2-三氟甲磺酰基萘转化为 7-乙基-2-三甲基甲锡烷基萘。该甲锡烷基化的产物经柱色谱部分纯化，用 2% 乙酸乙酯/己烷~5% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。如实施例 37 的 F 部分所述，使用 7-乙基-2-三甲基甲锡烷基萘代替 7-甲基-2-三甲基甲锡烷基萘并用乙醚代替 THF，将 7-乙基-2-三甲基甲锡烷基萘转化为标题化合物。该粗品混合物经柱色谱纯化，用 5% 乙酸乙酯/己烷~10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 2.88 (q, 2H), 1.35 (t, 3H)。

D. 7-乙基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

按照实施例 24 的 B 部分，用 7-乙基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯，由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。将该粗产物用 50% 乙酸乙酯/己烷研制，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.39 (t, 3H)。

E. 7-乙基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-乙基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 3 天形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 以 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱, 将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 4H), 4.43 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (t, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=451$.

元素分析:

含有 1.6mol 水的计算值: C=52.67%, H=5.13%, N=9.45%; 实测值: C=52.65%, H=4.60%, N=9.17%.

实施例 39

5-氯-6-氨基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-5-氯-6-氨基萘-2-磺酰氯。

在室温下往 6-氨基萘-2-磺酸钠(3g, 12.2mmol)的 70ml 水悬浮液中加入固体氢氧化钠(1.01g, 25mmol)。将该混合物搅拌 1 小时, 然后加入氯甲酸苄基酯(3.43ml, 24mmol)。将所得混合物搅拌 16 小时。如实施例 24 的 A 部分所述处理该粗产物, 获得 4.70g 粗的 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酸钠。将该磺酸钠盐(2.3g, 6.10mmol)在 15ml 亚硫酸氯中的混合物在 80 °C 加热 5 小时。使该混合物冷却到室温并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释并顺序用水(2x)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得固体。该粗产物在 50%乙酸乙酯/己烷中研制, 得到棕灰色固体状的标题化合物(0.50g, 1.33mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.75 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 5.30 (s, 2H).

B. N-Cbz-5-氯-6-氨基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 N-Cbz-5-氯-6-氨基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如

实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化,用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 9H), 6.30 (d, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

C. 5-氯-6-氨基茶-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 N-Cbz-5-氯-6-氨基茶-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 3 天形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱并将适当的产物级分冷冻干燥,得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.52 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=472$.

实施例 40

7-甲氨基茶-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺双三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-7-甲氨基茶-2-磺酰氯。

使用 7-氨基茶-2-磺酸钠盐 (3g, 12.2mmol) 代替 6-氨基茶-2-磺酸钠盐,如实施例 39 的 A 部分所述制备 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸钠盐。用己烷洗涤 60%氯化钠 (0.21g, 5.27mmol) 的矿物油分散液两次。将其悬浮在 20ml DMF 中并将所得悬浮液冷却到 0 °C。往该混合物中加入粗品 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸钠 (1g, 2.64mmol) 的 15ml DMF 溶液。将该反应混合物在 0 °C 搅拌 10 分钟,然后用碘甲烷 (0.49ml, 7.92mmol) 处理。使反应混合物温热到室温并搅拌过夜。按照实施例 32 的 A 部分使用的类似方法处理反应混合物,获得棕灰色固体状的粗品 N-Cbz-7-甲氨基茶-2-磺酸钠 (0.88g)。如实

实施例 32 的 A 部分所述, 将该磺酸钠(0.88g, 2.23mmol)的混合物氯化。粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/己烷~ 30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得棕灰色固体状的标题化合物(0.38g, 0.97mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.55 (d, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

B. N-Cbz-7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 N-Cbz-7-甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷-25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 5.53 (bs, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 N-Cbz-7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 48 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 3 天形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水(0.1%TFA)~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱并将适当的产物级分冷冻干燥, 得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.51 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=452$.

元素分析:

含有 0.9mol 水的计算值: C=46.64%, H=4.17%, N=10.07%; 实测值: C=46.63%, H=4.10%, N=10.13%.

实施例 41

2-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐。

A. 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酰氯。

该标题化合物按照药物化学杂志, 23, 837(1980) (该文献引入本文以供参考) 中描述的方法制备。所得粗品残余物在乙醚中研制, 获得纯度足以在下步反应中使用的产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.10 (m, 2H).

B. 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.79 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 5.50 (bs, 1H), 4.90 (AB, 2H), 4.49 (AB, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.25 (dd, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

C. 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

往 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺 (0.50g, 0.99mmol) 的 6ml 乙醇溶液中加入碳酸钠 (0.56g, 5.27mmol) 的 6ml 水溶液。将该溶液在室温搅拌 5 小时。之后, 将该溶液真空浓缩, 用二氯甲烷稀释并用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得棕灰色固体状的标题化合物 (0.29g, 0.71mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.68 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

D. 2-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-

氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺双三氟乙酸盐。

往 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.29g, 0.71mmol)的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 0.27ml 37%的甲醛水溶液。将该溶液在室温搅拌 1 小时。之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.05g, 0.22mmol)并将所得混合物搅拌 18 小时。该反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得固体状 2-甲基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.16g, 0.71mmol)。如实施例 24 的 C 部分所述将该粗的甲基化产物转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 2 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水(0.1%TFA) - 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱并将适当的产物级分冷冻干燥, 得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.34 (bs, 2H), 9.31 (bs, 2H), 8.26 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.57 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.62 (m, 1H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=442$.

元素分析:

含有 2.2mol 水的计算值: C=44.03%, H=4.75%, N=9.87%; 实测值: C=44.03%, H=4.28%, N=9.96%.

实施例 42

1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺双三氟乙酸盐。

A. 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

使用 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料如实施例 25 的 A 部分所述制备 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。该粗产物以 25%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱经柱色谱纯化, 获得固体状的甲基化产物。如实施例 41 的 C 部分所述, 使用 2-三氟甲基乙酰胺-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代

吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物在 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷中研制，获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.71 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺二盐酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，将 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉-7-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺 转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 1.5 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 ~ 60% 乙腈/水梯度洗脱并将适当的产物级分冷冻干燥，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.69 (bs, 2H), 9.46 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=442$.

实施例 43

7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-硝基苄基) 酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯，如实施例 24 的 B 部分所述，由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中研制，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (dd, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-硝基苄基) 酰胺。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]

酰胺为原料和用对硝基苄基溴代替碘甲烷，如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱，获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.65 (AB, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

C. 7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-硝基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 7-甲氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-硝基苄基)酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 1 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得无定形白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.34 (dd, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=588$.

元素分析:

含有 1.2 mol 水的计算值: C=53.14%, H=4.52%, N=9.68%; 实测值: C=53.14%, H=4.24%, N=9.42%.

实施例 44

7-甲氧基茶-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(4-氨基苄基)酰胺双三氟乙酸盐。

往 7-甲氧基茶-2-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-硝基苄基)酰胺 (0.23g, 0.33 mmol) 的 10 ml 甲醇溶液中加入催化量的 10% 载钯活性炭。将该非均相混合物在室温和氢气下氢化 18 小时。该粗产物用甲醇稀释，滤过硅藻土滤垫，用甲醇洗涤 (2 x 10 ml) 并真空浓缩。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度

洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物(0.11g, 0.14mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.26 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=558$.

元素分析:

含有 1.2mol 水的计算值: C=50.61%, H=4.42%, N=8.68%; 实测值: C=50.61%, H=4.25%, N=8.64%.

实施例 45

7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-硝基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-硝基苄基)酰胺。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺为原料和用间硝基苄基溴代替碘甲烷，如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱，获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.46 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-硝基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-硝基苄基)酰胺转化为标题化合物。在室温经 3 天形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 2 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.33

(s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.36 (dd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.37 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=588$.

元素分析:

含有 0.8mol 水的计算值: C=53.74%, H=4.44%, N=9.79%; 实测值: C=53.73%, H=4.12%, N=9.54%.

实施例 46

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-氨基苄基)酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 44 的 A 部分所述将 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(3-硝基苄基)酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.34 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=558$.

实施例 47

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-硝基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-硝基苄基)酰胺。

使用 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺为原料和用邻硝基苄基溴代替碘甲烷, 如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物在 50%乙酸乙酯/己烷中研制, 获得固体状的标题化合物。

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.23

(d, 1H), 4.81 (AB, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-硝基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-硝基苄基)酰胺转化为标题化合物。在室温经 5 小时形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 2 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.73 (AB, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=588$.

元素分析:

含有 1.7mol 水的计算值: C=52.52%, H=4.59%, N=9.57%; 实测值: C=52.53%, H=4.21%, N=9.24%.

实施例 48

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-氨基苄基)酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 44 的 A 部分所述将 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(2-硝基苄基)酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.33 (AB, 2H), 4.32 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=558$.

实施例 49

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯基乙烯磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

A. 2-苯基乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用反- β -苯乙烯磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯，如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在 50%乙酸乙酯/己烷中研制，获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 9H), 6.93 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (m, 1H).

B. 3-[2-氧代-3(S)-(2-苯基乙烯磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 2-苯基乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 18 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.88 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=399$.

元素分析:

含有 1.3mol 水的计算值: C=49.35%, H=4.81%, N=10.46%; 实测值: C=49.35%, H=4.35%, N=10.28%.

实施例 50

3-[2-氧代-3(S)-(2-苯基乙烯磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

A. 2-苯基乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 44 的 A 部分所述，将 2-苯基乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得固体状

的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 5.54 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.59 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 3-[2-氧代-3(S)-(2-苯基乙磺酰氨基)吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 2-苯基乙磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在室温经 3 天形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 9.22 (bs, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.89 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=401$.

实施例 51

[亚氨基-(3-{3-[7-甲氧基萘-2-磺酰基]甲氨基}-2-氧代-3(S)-吡咯烷-1-基甲基)苄基)氨基甲酸乙酯。

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}甲基酰胺三氟乙酸盐 (4.85g, 8.5mmol) 的 80ml 二氯甲烷和 5ml DMF 溶液中加入 N-甲基哌啶 (2.93g, 29.5mmol), 然后加入氯甲酸乙酯 (0.93g, 8.5mmol)。1.5 小时后, 该溶液用乙酸乙酯稀释。该溶液用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗产物经柱色谱纯化, 用 20%二氯甲烷/乙酸乙酯 ~ 30%二氯甲烷/乙酸乙酯梯度洗脱。获得白色固体状的标题化合物 (3g, 5.6mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.02 (bs, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 4.90 (t, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.00 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=539$.

元素分析:

含有 0.5mol 水的计算值: C=59.22%, H=5.71%, N=10.23%; 实测值: C=59.24%, H=5.90%, N=9.78%.

实施例 52

3-[2-氧代-3(S)-{2-(吡啶-4-基氨基)-乙磺酰氨基}吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒双三氟乙酸盐。

A. 乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]酰胺。

使用 2-氯乙磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述，由 3-(3(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄脒盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~40%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 6.70 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.52 (AB, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

B. 3-[2-氧代-3(S)-{2-(吡啶-4-基氨基)-乙磺酰氨基}吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒双三氟乙酸盐。

往乙烯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]酰胺 (0.20g, 0.64mmol) 的 20ml 1:1 THF/二氯甲烷溶液中加入 4-氨基吡啶 (0.20g, 0.64mmol)。将该混合物在室温搅拌 18 小时，然后加热回流 3 小时。将该反应混合物冷却并真空浓缩。如实施例 24 的 C 部分所述，由粗 2-(吡啶-4-基氨基)-乙磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]酰胺转化为标题化合物。在室温经 18 小时形成亚氨酸酯中间体。在加热下回流 4 小时形成脒。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 2%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 50%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.47 (bs, 2H), 9.36 (bs, 2H), 8.20 (m, 3H), 8.14 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.50 (AB, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=417$.

元素分析:

含有 2.5mol 水的计算值: C=40.06%, H=4.53%, N=12.19%; 实测值: C=40.06%, H=3.68%, N=11.73%.

实施例 53

2'-甲氧基联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-(2-甲氧基苯基)-溴苯。

在-7 °C 下往 2-溴苯甲醚(3.5g, 18.7mmol) 的 40ml THF 溶液中加入正丁基锂(11.7ml 1.6M 的 THF 溶液, 18.7mmol)。将该溶液搅拌 15 分钟。之后, 加入氯化锌(20ml 1M 的乙醚溶液, 20mmol)。使反应温热到室温并搅拌 3 小时。之后, 加入 4-碘溴苯(5.6g, 19.8mmol) 和四(三苯膦)钯(0) (1.1g, 1mmol) 的 30ml THF 溶液。将该反应混合物搅拌 16 小时。之后, 将该溶液倾入 100ml 水中, 该溶液用乙酸乙酯萃取。有机层用 2N 氢氧化铵、水和饱和氯化钠洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。粗的残余物经柱色谱纯化, 用 10%二氯甲烷/己烷~ 20%二氯甲烷/己烷梯度洗脱, 获得固体结晶状的标题化合物(2.61g, 10mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.62 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.38(m, 2H), 7.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)。

B. 2'-甲氧基联苯基-4-磺酰氯。

在-78 °C 下往 4-(2-甲氧基苯基)-溴苯(0.82g, 3.2mmol) 的 15ml THF 溶液中加入正丁基锂(2ml 1.6M 的己烷溶液, 3.2mmol)。30 分钟后, 在-78 °C 下将该溶液转移到含二氧化硫(10ml) 的 40ml 乙醚溶液的烧瓶中。将该溶液在-78 °C 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 2 小时。之后, 将该溶液浓缩。所得残余物溶于 20ml 己烷。将该溶液冷却到 0 °C 并加入 1M 磺酰氯的二氯甲烷溶液(3.2ml)。将该溶液搅拌 1 小时后, 将所得溶液浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 2%乙酸乙酯/己烷洗脱, 获得油状的标题化合物(0.34g, 2.6mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.07 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H)。

C. 2'-甲氧基联苯基-4-磺酸 [1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 2'-甲氧基联苯基-4-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制

备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.95 (m, 2H), 7.48 (d, 7H), 7.08 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

D. 2'-甲氧基联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，将 2'-甲氧基联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 4H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 4.45 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=479$.

实施例 54

5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酰氯。

将 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸钠盐 (1g, 3.68mmol) 悬浮在 5ml 亚硫酸氯中。加入 DMF (2 滴)，将该溶液在 60 °C 加热 30 分钟。之后，浓缩该反应混合物。残余物用二氯甲烷研制并滤出所得固体。将收集的有机溶液浓缩。粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱，获得白色固体状的标题化合物 (0.6g, 2.3mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.98 (m, 4H).

B. 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺。

使用 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯，如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 30% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 5.45 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.76 (t, 1H), 3.19 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.94 (m, 5H).

C. 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧-3(S)-代吡咯烷-3-基] 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (dd, 2H), 7.89 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.39 (d, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.88 (m, 5H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=477$.

元素分析:

含有 2.50mol 水的计算值: C=52.91%, H=5.39%, N=8.81%; 实测值: C=52.67%, H=4.77%, N=8.41%.

实施例 55

异喹啉-5-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 酰胺双三氟乙酸盐。

A. 异喹啉-5-磺酰氯。

使用异喹啉-5-磺酸代替 5, 6, 7, 8-四氢菲-3-磺酸钠盐, 如实施例 54 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用乙醚研制获得白色固体状的标题化合物。

EI MS, $[\text{M}]^+=227$.

B. 异喹啉-5-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用异喹啉-5-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 2% 甲醇/二氯甲烷 ~ 4% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 5.77 (bs, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.84 (t, 1H), 3.17 (dd, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

C. 异喹啉-5-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将异喹啉-5-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 9.74 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 4.28 (m, 3H), 3.15, (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.66 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=424$.

元素分析:

含有 2mol 水的计算值: C=43.67%, H=3.96%, N=10.19%; 实测值: C=43.59%, H=3.34%, N=9.95%.

实施例 56

5-氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 5-氯噻吩-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 5-氯噻吩-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物无需纯化即可用于下步反应。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (m, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.00 (m, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

B. 5-氯噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 5-氯噻吩-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 8.60 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 4.43 (AB, 2H), 4.20 (AB, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=413.

元素分析:

含有 0.75mol 水的计算值: C=40.0%, H=3.64%, N=10.37%; 实测值: C=40.04%, H=3.64%, N=10.05%.

实施例 57

2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酰氯硫酸盐。

往热的 2, 4-二氨基喹唑啉 (2.3g, 14.1mmol) 溶液中加入 2ml 浓硫酸。将该溶液继续加热直至所有固体都溶解。然后将该溶液冷却到室温, 有固体形成。过滤该固体。然后将固体冷却到 0 °C 并滴加 0.1g 氯化钠在 3ml 氯代磺酸中的悬浮液。将所得溶液在 150 °C 加热 3 小时。之后, 将该溶液倾入 50ml 冰水中。过滤收集所得固体并真空干燥。获得白色固体状的标题化合物 (3.2g, 9mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 12.50 (bs, 2H), 9.15 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

B. 2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

往 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐 (0.5g, 2mmol) 的 8ml 水溶液中加入三乙胺 (0.7g, 7mmol)。搅拌 10 分钟后, 加入 2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酰氯硫酸盐 (0.71g, 2mmol)。将该溶液回流 1 小时。之后, 将该溶液冷却到室温。过滤溶液。将收集的固体真空干燥, 获得白色固体状标题化合物 (0.22g, 0.5mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.37 (bs, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.52 (m, 1H).

C. 2, 4-二氨基喹唑啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-

3(S)-吡咯烷-3-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 2,4-二氨基喹唑啉-6-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 4.32 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=455$.

元素分析:

含有 0.50mol 水的计算值: C=38.77%, H=3.25%, N=13.91%; 实测值: C=38.78%, H=3.23%, N=13.92%.

实施例 58

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 乙基酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 乙基酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和乙基碘, 按照实施例 25 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.26 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.22 (m, 3H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基} 乙基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 乙基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.24 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 1.15 (m, 3H).

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=481$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=50.39%, H=4.72%, N=8.40%; 实测值: C=49.99%, H=4.69%, N=8.12%.

实施例 59

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-氟苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和 3-氟苄基溴, 按照实施例 25 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯/己烷 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-氟苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-氟苄基) 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 4H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.24 (m, 4H), 7.04 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.38 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=561$.

元素分析:

含有 0.25mol 水的计算值: C=56.60%, H=4.53%, N=8.25%; 实测值:

C=56.54%, H=4.48%, N=8.18%.

实施例 60

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-甲基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 4-甲基苄基溴, 按照实施例 25 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯/己烷 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.22 (m, 5H), 7.04 (m, 2H), 4.56 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.99 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(4-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-甲基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.11 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=557$.

元素分析:

含有 2mol 水的计算值: C=56.08%, H=5.28%, N=7.93%; 实测值: C=56.00%, H=4.69%, N=7.73%.

实施例 61

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-甲基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 3-甲基苄基溴, 按照实施例 25 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯/己烷 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.09 (m, 5H), 4.55 (m, 3H), 4.28 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.95 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-甲基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.19 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 4.76 (t, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.68 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=557$.

元素分析:

含有 1.25mol 水的计算值: C=57.18%, H=5.16%, N=8.08%; 实测值: C=57.35%, H=4.78%, N=7.98%.

实施例 62

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}萘-2-基甲基酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]萘-2-基甲基酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 2-溴甲基萘, 按照实施例 25 的 A 部

分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，用 40%乙酸乙酯/己烷~50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.73 (m, 5H), 7.38 (m, 9H), 4.81 (AB, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.31 (AB, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 萘-2-基甲基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 萘-2-基甲基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.20 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 10H), 4.88 (t, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.71 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=593$.

元素分析:

含有 0.75mol 水的计算值: C=60.17%, H=4.63%, N=7.63%; 实测值: C=60.03%, H=4.83%, N=7.78%.

实施例 63

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-苯基烯丙基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-苯基烯丙基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和肉桂基溴，按照实施例 25 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，用 20%乙酸乙酯/己烷~30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.28 (m, 6H), 6.43 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-苯基烯丙基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-苯基烯丙基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.29 (m, 6H), 6.50 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.36 (AB, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=569$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=57.18%, H=5.15%, N=7.84%; 实测值: C=57.10%, H=5.15%, N=7.58%.

实施例 64

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-甲基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 3-溴甲基萘, 按照实施例 26 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 5%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 10%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.12 (m, 3H), 4.71 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.31 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-甲基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-

2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]- (3-甲基苄基) 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 4.72 (t, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.28 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=557.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=56.44%, H=5.24%, N=7.98%; 实测值: C=56.39%, H=4.69%, N=7.69%.

实施例 65

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]- (2-氟苄基) 酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]- (2-氟苄基) 酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和 2-氟苄基溴, 按照实施例 26 的 A 部分所述制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 4.58 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.04 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]- (2-氟苄基) 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]- (2-氟苄基) 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 4H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 6H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.48 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=561$.

元素分析:

含有 2.50mol 水的计算值: C=53.40%, H=4.92%, N=7.78%; 实测值: C=53.55%, H=4.28%, N=7.42%.

实施例 66

2-氟联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 甲基酰胺三氟乙酸盐.

A. 2-氟联苯基-4-磺酰氯.

在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下往 4-溴-2-氟联苯 (2.54g, 10.1mmol) 的 50ml THF 溶液中加入正丁基锂 (16.3ml 1.6M 的己烷溶液, 10.1mmol). 30 分钟后, 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下将该溶液加到二氧化硫 (10ml) 的 10ml 乙醚溶液中. 使该溶液温热到室温并再搅拌 1 小时. 将该溶液浓缩. 所得固体悬浮于 40ml 己烷并冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$. 往该悬浮液中加入 1M 磺酰氯的二氯甲烷溶液 (10ml, 10mmol). 将该溶液温热到室温. 1 小时后, 浓缩. 将所得残余物用己烷研制. 过滤溶液并将收集的溶剂浓缩. 将所得固体在己烷中重结晶, 获得白色固体状的标题化合物 (0.6g, 2.2mmol).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 5H).

B. 2-氟联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺.

使用 2-氟联苯基-4-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯. 如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物. 该粗产物经柱色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷 - 30% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.49 (m, 10H), 5.57 (bs, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.07 (m, 1H).

C. 2-氟联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺.

使用 2-氟联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和碘甲烷如实施例 26 的 A 部分所述, 制备该标题化合物. 该粗产物经

柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~ 20%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 10H), 4.93 (t, 1H), 4.55 (AB, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

D. 2-氟联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 甲基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 2-氟联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.39 (bs, 2H), 9.14 (bs, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.55 (m, 9H), 4.95 (t, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=481$.

实施例 67

3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基] 丙酰胺三氟乙酸盐。

A. 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基)-N-丙酸叔丁酯。

往如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.82g, 1.9mmol) 的 10ml DMF 溶液中加入碳酸钾 (0.52g, 3.8mmol) 和丙烯酸叔丁酯 (0.48g, 3.8mmol)。将该溶液加热到 60 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌 24 小时。之后, 将该溶液冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。该溶液用 1N 盐酸和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。获得白色泡沫状的标题化合物 (0.64g, 11mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.63 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.36 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.20 (m, 1H) 1.42 (s, 9H).

B. 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基)-N-丙酸。

如实施例 26 的 B 部分所述将 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-

(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]-N-丙酸叔丁酯转化为标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 4.74 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.10 (m, 1H).

C. 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]丙酰胺。

在-20 °C下, 向 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]-N-丙酸(0.51g, 1mmol)和三乙胺(0.12g, 1.2mmol)的 10ml THF 溶液中加入氯甲酸乙酯(0.11g, 1mmol)。将该溶液搅拌 15 分钟。之后, 加入 14.8 N 的氢氧化铵(0.1ml, 1.5mmol)。使该溶液温热到室温。搅拌该反应 16 小时。之后该溶液用乙酸乙酯稀释。有机层用 1N 盐酸、10%碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。获得白色泡沫状的标题化合物(0.39g, 0.77mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 5.94 (bs, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

D. 3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]丙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]丙酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 8.98 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.42 (AB, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=678$.

元素分析:

含有 2.25mol 水的计算值: C=49.59%, H=5.13%, N=10.33%; 实测值: C=49.59%, H=4.71%, N=10.01%.

实施例 68

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该标题化合物呈白色固体状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.47 (s, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 5.45 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

B. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯。

使用萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺，如实施例 26 的 A 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色固体状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

C. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸。

如实施例 26 的 B 部分所述将 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯转化为标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.49 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 5.61 (bs, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (AB, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.11 (m, 1H).

D. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺。

使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-萘-2-磺酰氯

基]-N-乙酸代替 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.58 (m, 6H), 7.16 (m, 5H), 5.61 (bs, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.80 (AB, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

E. 2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.23 (bs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (m, 5H), 7.59 (m, 6H), 7.20 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.42 (AB, 4H), 3.70 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=584$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=56.00%, H=5.18%, N=9.60%; 实测值: C=56.15%, H=4.84%, N=9.27%.

实施例 69

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 联苯基-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用联苯基-4-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 3H), 7.61 (m, 4H), 7.49 (m, 5H), 5.35 (bs, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-联苯基-4-磺酰氨基]-

N-乙酸叔丁酯。

使用联苯基-4-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺，如实施例 26 的 A 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.06 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 4.45 (m, 3H), 4.08 (AB, 1H), 3.79 (AB, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

C. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-乙酸。

如实施例 26 的 B 部分所述将 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯转化为标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.92 (m, 2H), 7.74 (m, 3H), 7.52 (m, 8H), 7.21 (m, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.52 (AB, 2H), 3.91 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

D. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苯乙基乙酰胺。

使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸，如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.94 (m, 3H), 7.71 (m, 3H), 7.50 (m, 7H), 7.20 (m, 5H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (m, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.71 (m, 3H), 2.24 (m, 2H).

E. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苯乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-联苯基-4-磺酰氨基]-N-苯乙基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水

(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.51 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.68 (m, 5H), 7.45 (m, 3H), 7.19 (m, 5H), 4.68 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 3.82 (AB, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=610$.

实施例 70

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺，如实施例 26 的 A 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 4.61 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (AB, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

B. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸。

如实施例 26 的 B 部分所述，使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸叔丁酯为原料制备标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.45 (bs, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.81 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (AB, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

C. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺。

使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸，如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化

合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.53 (m, 5H), 7.21 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.58 (AB, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (AB, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H).

D. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.21 (m, 5H), 4.80 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=614$.

元素分析:

含有 2.50mol 水的计算值: C=54.40%, H=5.35%, N=9.06%; 实测值: C=56.26%, H=4.87%, N=8.69%.

实施例 71

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 5.71 (bs, 1H), 4.50 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (AB, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 0.90 (m, 3H).

B. 2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (AB, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 0.90 (m, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=538$.

元素分析:

含有 2.25mol 水的计算值: C=50.32%, H=5.31%, N=10.12%; 实测值: C=50.21%, H=4.59%, N=9.60%.

实施例 72

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及二甲胺盐酸盐代替苯乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.30 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.28 (m, 2H).

B. 2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷

-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N,N-二甲基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.02 (bs, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.18 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=538$.

元素分析:

含有 2.25mol 水的计算值: C=50.32%, H=5.2%, N=10.12%; 实测值: C=50.38%, H=4.66%, N=9.65%.

实施例 73

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及苄胺代替苄乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (m, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.60 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 5.53 (bs, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

B. 2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-苄基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水

(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 4.83 (t, 1H), 4.52 (AB, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (AB, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.10 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=600$.

元素分析:

含有 2.25mol 水的计算值: C=54.14%, H=5.15%, N=9.29%; 实测值: C=54.29%, H=4.73%, N=9.01%.

实施例 74

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸，以及 2-对甲苯基乙基胺代替苄乙胺，如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.01 (m, 5H), 4.50 (AB, 1H), 4.41 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (AB, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (m, 1H).

B. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-对甲苯基乙基)乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.34 (bs, 2H), 9.28 (bs, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.79 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.03 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=628$.

实施例 75

2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苯基丙基)乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苯基丙基)乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及 3-苯基丙胺代替苯乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.21 (m, 5H), 7.08 (m, 2H), 4.55 (AB, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.56 (m, 2H).

B. 2-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苯基丙基)乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(3-苯基丙基)乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.33 (dd, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.60 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=628$.

元素分析:

含有 2.25 mol 水的计算值: C=55.27%, H=5.48%, N=8.98%; 实测值: C=55.27%, H=4.87%, N=8.64%.

实施例 76

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及 4-甲基苄胺代替苄乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.29 (m, 3H), 6.98 (m, 2H), 4.52 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

B. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(4-甲基苄基)乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.24 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.58 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.05 (m, 4H), 4.73 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (AB, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=614$.

实施例 77

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苄基)乙基]乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苄基)乙基]乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及 2-(3-氟苯基)乙胺代替苯乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 6.87 (m, 3H), 4.62 (AB, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (AB, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H).

B. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苯基)乙基]乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-[2-(3-氟苯基)乙基]乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.81 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (AB, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=632$.

元素分析:

计算值: C=51.69%, H=4.22%, N=8.13%; 实测值: C=52.19%, H=4.52%, N=8.36%.

实施例 78

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茚-2-基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茚-2-基乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及 2-

氨基-1,2-二氢化茛代替苯乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.21 (m, 5H), 4.66 (AB, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (AB, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.37 (m, 3H).

B. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茛-2-基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2,3-二氢化茛-2-基乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.190 (bs, 2H), 8.40 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (dd, 1H), 7.11 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.10 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=626$.

元素分析:

含有 1mol 水的计算值: C=52.35%, H=4.51%, N=8.03%; 实测值: C=52.40%, H=4.81%, N=8.19%.

实施例 79

2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺双三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺。

使用如实施例 70 的 B 部分所述制备的 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 2-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-6-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸, 以及 3-(2-乙氨基)吡啶代替苯乙胺, 如实施例 26 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (m, 3H), 7.90 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 4.59 (AB, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (AB, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.21 (m, 2H).

B. 2-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)乙酰胺为原料制备该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) - 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.40 (bs, 2H), 9.30 (bs, 2H), 9.13 (bs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.30 (dd, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.73 (AB, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=615$.

元素分析:

含有 3 mol 水的计算值: C=48.21%, H=4.72%, N=9.37%; 实测值: C=48.28%, H=4.23%, N=8.82%.

实施例 80

4,5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 4,5-二氯噻吩-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 - 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.52 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 5.78 (bs, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.24 (dd, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.38 (AB, 2H), 4.19 (dd, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=447$.

元素分析:

含有 0.50mol 水的计算值: C=37.90%, H=3.18%, N=9.82%; 实测值: C=37.84%, H=3.20%, N=9.69%.

实施例 81

4,5-二氯噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

A. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

使用如实施例 80 的 A 部分所述制备的 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和碘甲烷, 如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 15%乙酸乙酯/二氯甲烷-25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 4.82 (t, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).

B. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}甲基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.85 (t, 1H), 4.41 (AB, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.96 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=461$.

元素分析:

含有 1.25mol 水的计算值: C=38.17%, H=3.62%, N=9.37%; 实测值:
C=38.18%, H=3.19%, N=9.06%.

实施例 82

4,5-二氯噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}苄基酰胺三氟乙酸盐。

A. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺。

使用如实施例 80 的 A 部分所述制备的 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和碘甲烷, 如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷 ~ 40% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.35 (m, 5H), 4.54 (m, 3H), 4.32 (AB, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.88 (m, 1H).

B. 4,5-二氯噻吩-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}苄基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4,5-二氯噻吩-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 9.03 (bs, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.30 (m, 5H), 4.81 (t, 1H), 4.40 (AB, 1H), 4.20 (AB, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=539$.

元素分析:

含有 1.75mol 水的计算值: C=43.96%, H=3.91%, N=8.20%; 实测值:
C=44.11%, H=3.49%, N=7.96%.

实施例 83

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-2-环丙基苯乙基酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-环丙基苯乙基溴。

往 1-苄基-1-环丙烷甲醇 (1g, 6.8mmol) 的 35ml THF 溶液中加入三苯膦 (1.7g, 7.1mmol) 和四溴化碳 (2.34g, 7.1mmol)。将该溶液在室温搅拌 5 小时。之后, 用 100ml 乙醚稀释该溶液。该反应混合物过滤并浓缩收集的溶液。该粗产物经柱色谱用己烷洗脱纯化, 获得油状标题化合物 (1g, 4.4mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.36 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)。

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-2-环丙基苯乙基酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和 2-环丙基苯乙基溴, 如实施例 26 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷 ~ 40% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.52 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.55 (AB, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.50 (AB, 2H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 0.78 (m, 4H)。

C. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-2-环丙基苯乙基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述; 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-2-环丙基苯乙基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 4.58 (t, 1H), 4.33 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.71 (m, 3H)。FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=583$ 。

元素分析:

含有 0.5mol 过量 TFA 和 0.5mmol 水的计算值: C=56.69%, H=4.82%, N=7.35%;
实测值: C=56.83%, H=4.94%, N=7.46%.

实施例 84

3'-甲基联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-(3-甲基苯基)-溴苯。

使用 3-溴甲苯代替 2-溴苯甲醚, 如实施例 53 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用己烷洗脱纯化, 获得结晶状固体的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

B. 3'-甲基联苯基-4-磺酰氯。

使用 4-(3-甲基苯基)-溴苯代替 4-(2-甲氧基苯基)溴苯, 如实施例 53 的 B 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色固体状。

EI MS $[M]^+ = 266$.

C. 3'-甲基联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 3'-甲基联苯基-4-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 5.32 (bs, 1H) 4.42 (AB, 2H), 3.78 (t, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (m, 1H).

D. 3'-甲基联苯基-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 3'-甲基联苯基-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-

HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.09 (bs, 2H), 8.18 (d, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.58 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=463$.

元素分析:

含有 2m mol 水的计算值: C=52.94%, H=5.10%, N=9.15%; 实测值: C=53.04%, H=4.80%, N=8.93%.

实施例 85

3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-3-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]乙酰胺。

使用 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-乙酸代替 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-丙酸, 如实施例 67 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物(0.39g, 0.77mmol)呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.34 (bs, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.46 (AB, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.21 (m, 1H).

B. 3-[{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-3-基}-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 3-[{1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]乙酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.29 (bs, 2H), 8.98 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.31 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.00 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=510$.

实施例 86

3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基]氨基]-2-甲基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 3-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2-甲基乙酸叔丁酯。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺，并使用 α -溴丙酸叔丁基酯代替溴乙酸叔丁基酯，如实施例 26 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 20%乙酸乙酯/己烷~30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。所获得的两种成分是对映体纯的，它们在乙酰胺碳上是非对映的，其中高 R_f 点是次要产物，低 R_f 点是主要产物。未测定绝对立体化学结构，每种非对映体的核磁共振数据如下。得到的化合物呈白色泡沫状。

低 R_f 点 (主要产物)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.44 (d, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.51 (AB, 2H), 4.30 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.33 (d, 3H), 1.29 (s, 3H).

高 R_f 点 (次要产物)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.82 (AB, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

B. 3-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2-甲基乙酸。

如实施例 26 的 B 部分所述，使用 3-[[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2-甲基乙酸叔丁酯为原料制备该标题化合物。

由实施例 86 A 部分获得的主要产物:

FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=508$.

由实施例 86 A 部分获得的次要产物:

FAB MS, $[M+H]^+=508$.

C. 3-[[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-2-甲基乙酰胺。

使用 3-[[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-2-甲基乙酸代替 3-[[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰氨基]-N-丙酸, 如实施例 67 的 C 部分所述制备该标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

由实施例 86 B 部分获得的主要产物:

FAB MS, $[M+H]^+=507$.

由实施例 86 B 部分获得的次要产物:

FAB MS, $[M+H]^+=507$.

D. 3-[[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-3-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-2-甲基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 3-[[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-7-甲氧基萘-2-磺酰基氨基]-2-甲基乙酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

由实施例 86 C 部分获得的主要产物:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.55 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).
FAB MS, $[M+H]^+=524$.

由实施例 86 C 部分获得的次要产物:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.72 (m, 4H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.71 (AB, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.21 (d, 3H). FAB MS, $[M+H]^+=524$.

实施例 87

7-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. (2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基)-氨基甲酸叔丁酯。

往 Boc-L-丝氨酸(10.3g, 50mmol)的 75ml 水:叔丁醇(2:1)的溶液中加入甲氧基胺盐酸盐(23g, 75mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(9.6g, 50mmol)。2 小时后,该溶液用氯化钠饱和。该溶液用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将所得的粗产物溶于 50ml 吡啶并冷却到 0 °C。往该溶液中加入甲磺酰氯(7.44g, 65mmol)。1 小时后,将该溶液倾入 100ml 冷的 1N 盐酸水溶液中。该溶液用乙酸乙酯稀释。待分层后,有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得粗产物溶于 50ml 丙酮并在回流下滴加到碳酸钾(20.7g, 150mmol)的 900ml 丙酮溶液中。1 小时后,使该溶液冷却到室温。将该溶液滤过硅藻土滤垫。将收集的有机溶液用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将所得固体溶于 20ml THF 并在-78 °C 下滴加到含有钠(2.6g, 113mmol)的氨溶液中。待蓝色消失后,将该溶液再搅拌 10 分钟。往该反应混合物中加入氯化铵(13.4g, 250mmol),并使该溶液温热到室温。过滤该溶液。浓缩收集的溶液。所得残余物用乙酸乙酯重结晶,获得白色固体状的标题化合物(2g, 11mmol)。

¹H NMR (d₆-丙酮, 300 MHz) δ 6.96 (bs, 1H), 6.63 (bs, 12H), 4.81 (bs, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)。

B. [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

使用(2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基)-氨基甲酸叔丁酯代替(2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-氨基甲酸叔丁酯,如实施例 23 的 B 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化,用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷~ 30%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱,获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 5.18 (bs, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

C. 3-(3-(S)-氨基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐。

使用[1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯

为原料，如实施例 23 的 C 部分所述制备该标题化合物。

EI MS, $[M]^+=187$.

D. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 3-(3-(S)-氨基-2-氧代氮杂环丁烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐代替 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐，并使用 7-甲氧基萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 23 的 B 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 30% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.61 (d, 3H), 7.55 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H).

E. 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 8.90 (bs, 2H), 8.71 (d, 1H), 8.30 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.31 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.25 (m, 2H). FAB MS, $[M+H]^+=439$.

实施例 88

7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基} 苄基酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基] 苄基酰胺。

使用如实施例 65 的 D 部分所述制备的 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基] 酰胺和苄基溴，如实施例 25 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，用 30% 乙酸乙酯/己烷-

40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (m, 9H), 5.08 (m, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.87 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代氮杂环丁烷-3(S)-基]苄基酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述，将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代氮杂环丁烷-3-(S)-基]苄基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H), 8.42 (s, 3H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.23 (m, 6H), 5.30 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.83 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=529$.

实施例 89

5, 6, 7, 8-四氢萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺三氟乙酸盐。

A. 5, 6, 7, 8-四氢萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

使用 5, 6, 7, 8-四氢萘-2-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述，由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用 70%乙酸乙酯/己烷洗脱，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 1.82 (m, 4H).

B. 5, 6, 7, 8-四氢萘-2-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述将 5, 6, 7, 8-四氢萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC

纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.31 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.05 (bs, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.25 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.78 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=427$.

元素分析:

含有 1.375mmol 水的计算值: C=50.99%, H=5.30%, N=9.91%; 实测值: C=50.98%, H=4.93%, N=9.62%.

实施例 90

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-甲氧基苄基)酰胺。

往如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.12g, 0.26mmol) 的 20ml 丙酮溶液中加入碳酸钾 (0.07g, 0.53mmol)、2-甲氧基苄基氟 (0.09g, 0.28mmol) 和四丁基碘化铵 (0.02g, 0.05mmol)。将所得混合物搅拌 48 小时, 然后用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠、水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱用 3% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.43 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(2-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-甲氧基苄基) 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.02 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.34 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.206 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=573$.

元素分析:

含有 1.5mmol 水的计算值: C=54.91%, H=4.54%, N=7.53%; 实测值: C=54.97%, H=4.63%, N=7.49%.

实施例 91

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-甲氧基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 3-甲氧基苄基溴, 如实施例 68 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 50%乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (bs, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-甲氧基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=573$.

元素分析:

含有 0.675mmol 水的计算值: C=56.72%, H=4.95%, N=8.02%; 实测值:
C=56.72%, H=5.08%, N=7.95%.

实施例 92

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(4-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-甲氧基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 4-甲氧基苄基氯, 如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.60 (d, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(4-甲氧基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(4-甲氧基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=573$.

元素分析:

含有 0.5mmol 水的计算值: C=54.91%, H=4.54%, N=7.53%; 实测值:

C=55.04%, H=4.39%, N=7.64%.

实施例 93

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(吡啶-2-基甲基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺和吡啶-2-基甲基氯。如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 2% 甲醇/二氯甲烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.20 (m, 7H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(吡啶-2-基甲基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (bs, 4H). FAB MS, [M+H]⁺=544.

元素分析:

含有 0.35mmol 水的计算值: C=56.08%, H=4.66%, N=10.55%; 实测值: C=56.07%, H=5.23%, N=10.50%.

实施例 94

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-

3-基)-(吡啶-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(吡啶-3-基甲基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和吡啶-3-基甲基溴, 如实施例 90 的 A

化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(吡啶-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.60 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.97 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(吡啶-4-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(吡啶-4-基甲基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H), 8.70 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.40 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.60 (AB, 2H), 4.38 (AB, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=544$.

元素分析:

含有 1.275mmol 水的计算值: C=46.26%, H=3.83%, N=7.71%; 实测值: C=46.27%, H=3.93%, N=7.61%.

实施例 96

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和 1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基氟。如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 2%甲醇/二氟甲烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (dd, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.20 (AB, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.20 (AB, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(1-苄基-1H-咪唑-2-基甲基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.10 (ts, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.65 (m, 14H), 5.50 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.75 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=623$.

元素分析:

含有 2.5mmol 水的计算值: C=50.11%, H=4.26%, N=8.99%; 实测值: C=50.34%, H=4.08%, N=8.60%.

实施例 97

(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-溴苯。

使用 1-甲基-1H-咪唑代替 2-溴苯甲醚, 如实施例 53 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 5%甲醇/二氯甲烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

EI MS, $[\text{M}]^+=237$.

B. (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酰氯。

使用 4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-溴苯为原料如实施例 53 的 B 部分所述制备该标题化合物。

EI MS $[\text{M}]^+=256$.

C. (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰

氯。如实施例 24 的 B 部分所述, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱, 获得白色泡沫状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.48 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

D. (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 苯-4-磺酸 [1-(3-氨基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) - 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 8.89 (bs, 2H), 8.70 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.55 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=453$.

元素分析:

含有 0.8 mmol 水的计算值: C=44.93%, H=4.00%, N=12.09%; 实测值: C=45.02%, H=4.04%, N=11.79%.

实施例 98

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(3-羟基苄基) 酰胺三氟乙酸盐。

A. 3-[(1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基] 氧基甲苯。

往 3-羟基甲苯 (2g, 8.5 mmol) 的 20 ml 二氯甲烷溶液中加入 DBU (3.32 ml, 22.2 mmol) 和 (1,1-二甲基乙基) 二甲基甲硅烷基氯 (3.07g, 20.34 mmol)。1.5 小时后, 该溶液用乙酸乙酯稀释。有机溶液用 1N 盐酸、10% 碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得油状标题化合物 (4.1g, 18.5 mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.10 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

B. α-溴-间-3-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯。

往 3-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯(1g, 4.5mmol)的 40ml 四氯化碳溶液中加入 N-溴琥珀酰亚胺(0.92g, 5.17mmol)和过氧化苯甲酰(0.16g, 0.45mmol)。将该溶液加热到回流。16 小时后, 该溶液用乙酸乙酯稀释。有机溶液用 1N 盐酸、10%碳酸钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。获得油状标题化合物(1.33g, 4.4mmol)。

EI MS, [M]⁺=301.

C. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-羟基苄基)酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺和α-溴-间-3-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯, 如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 45%乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得白色泡沫状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.60 (bs, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

D. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(3-羟基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-羟基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.65 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.37 (AB, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=559.

元素分析:

含有 0.5mmol 水的计算值: C=54.32%, H=4.35%, N=7.68%; 实测值:
C=54.53%, H=4.56%, N=7.82%.

实施例 99

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(2-羟基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯。

如实施例 76 的 A 部分所述, 使用 2-羟基甲苯代替 3-羟基甲苯制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.14 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

B. α -溴-间-2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯。

如实施例 98 的 B 部分所述, 使用 2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯代替 3-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱纯化, 获得油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30 (dd, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.30 (s, 6H).

C. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基苄基)酰胺。

往如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.20g, 0.46mmol) 的 20ml 丙酮溶液中加入 α -溴-间-2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基甲苯 (0.145g, 0.48mmol) 和碳酸钾 (0.13g, 0.92mmol)。该粗产物经柱色谱用 40% 乙酸乙酯/己烷 - 80% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱纯化, 获得白色固体状的标题化合物 (0.20g, 0.37mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 3H), 7.45 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

D. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基]-(2-羟基苄基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基苄基)酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS,

$[\text{M}+\text{H}]^+=559$.

元素分析:

含有 0.5mmol 过量 TFA 的计算值: C=53.66%, H=4.43%, N=7.53%; 实测值: C=53.94%, H=4.43%, N=7.59%.

实施例 100

7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基] (吡唑-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐。

A. N-叔丁氧羰基吡唑-3-基甲基溴。

在氮气氛围和在冰浴中冷却的条件下, 将 3-甲基吡唑 (2.04g, 2.49mmol) 溶于 25ml 乙腈中, 用 BOC 酐 (6.5g, 2.98mmol) 处理, 然后用 DMAP (0.303g, 2.48mmol) 处理。经约 2 小时使该反应温热到室温, 用乙酸乙酯稀释。有机溶液用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤并经硫酸钠干燥, 过量和浓缩, 获得 N-叔丁氧羰基-3-甲基吡唑 (2.5g, 13.7mmol), EI MS, $[\text{M}]^+=182$ 。将部分该产物 (1g, 5.8mmol) 溶于四氯化碳 (20ml), 用 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.47g, 8.26mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.2g, 0.83mmol) 处理并加热到回流。4 小时后, 该溶液用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,

用硫酸钠干燥并浓缩。该残余物经色谱用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱纯化，获得标题化合物(0.74g, 2.85mmol)，EI MS, $[M]^+=259/261$ 。

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基](N-叔丁氧羰基吡唑-3-基甲基)酰胺。

如实施例 90 的 A 部分所述，在回流的丙酮(25ml) 中用 N-叔丁氧羰基吡唑-3-基甲基溴(0.28g, 1.07mmol) 处理 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.30g, 0.69mmol)。经色谱纯化(50%乙酸乙酯/己烷~60%乙酸乙酯/己烷)，获得白色固体状的标题化合物(0.37g, 0.6mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (s, 1H), 7.90-8.02 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.46-1.60 (m, 4H), 7.30 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.47 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.63 (s, 9H). FAB MS $[M+H]^+=616$.

C. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}(吡唑-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 32 的 C 部分所述，将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基](吡唑-3-基甲基)酰胺(0.37g, 0.6mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物用甲醇中的 HCl 处理转化为盐酸盐，然后经 RP-HPLC 纯化，用 5%乙腈/水~50%乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物(0.045g, 0.08mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.35 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.64 (m, 5H), 7.36 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.40 (two AB, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.69 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=533$.

元素分析:

含有 1.6mmolH₂O 的计算值: C=54.24%, H=5.43%, N=14.06%; 实测值: C=54.22%, H=5.19%, N=13.74%。

实施例 101

喹啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 喹啉-6-磺酰氯。

如实施例 53 的 B 部分所述, 由 6-溴喹啉制备该标题化合物。收集固体产物, 用大量己烷和乙醚洗涤, 该产物无需纯化即可进一步使用。

EI MS, $[M]^+ = 227$ 。

B. 喹啉-6-磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺。

将 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐 (0.32g, 1.26mmol) 悬浮在 15ml 乙腈中。往该溶液中加入三乙胺 (0.384g, 3.78mmol), 然后加入喹啉-6-磺酰氯 (0.25g, 0.99mmol)。搅拌 1.5 小时后, 该溶液用乙酸乙酯稀释, 用 0.1N 盐酸水溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。该粗残余物经柱色谱纯化 (4% 甲醇/二氯甲烷), 获得固体状的标题化合物 (0.146g, 0.36mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.04 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 5H), 6.46 (brs, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.45 (AB, 2H), 3.98 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.06 (m, 1H)。FAB MS, $[M+H]^+ = 407$ 。

还分离获得次要产物: 2-正丁基喹啉-6-磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.056g, 0.12mmol); FAB MS, $[M+H]^+ = 463$ 。

C. 喹啉-6-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将喹啉-6-磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.146g, 0.36mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用水 (0.1%TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.050g, 0.077mmol) 以及未反应的原料 (0.10g, 0.25mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.05-9.10 (m, 3H), 8.61 (d, 1H),

8.58 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.16 (AB, 2H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 4.42 (AB, 2H), 4.20 (q, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). Ion Spray MS, $[M+H]^+=424$.

元素分析:

含有 2mmolH₂O 的计算值: C=43.67%, H=3.96%, N=10.19%; 实测值: C=43.87%, H=3.63%, N=10.08%.

实施例 102

4-吡啶-4-基苯磺酸 [1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺双三氟乙酸盐.

A. 4-(吡啶-4-基) 溴苯.

使用饱和碳酸氢钠溶液使 4-溴吡啶盐酸盐游离碱化, 并用二氯甲烷萃取. 在室温浓缩该有机溶液, 所得固体可立即使用而无需纯化. 如实施例 53 的 A 部分所述, 将所得的部分固体 (3g, 19mmol) 用正丁基锂 (14.25ml 1.6M 的 THF 溶液, 22.8mmol) 和碘溴苯 (5.39g, 19mmol) 处理. 该粗产物经色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷 - 60% 乙酸乙酯/己烷), 获得标题化合物 (2.59g, 11.06mmol).

EI MS, $[M]^+=233/235$.

B. 4-吡啶-4-基苯磺酰氯.

除使用 2 当量的正丁基锂来生成最开始的阴离子外, 如实施例 53 的 B 部分所述, 由 4-(吡啶-4-基)-溴苯制备该标题化合物. 该固体粗产物用大量的己烷和乙醚洗涤进行纯化. EI MS, $[M]^+=253$. 该产物无需纯化即可使用.

C. 4-吡啶-4-基苯磺酸 [1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺.

如实施例 24 的 B 部分所述, 使用 4-吡啶-4-基苯磺酰氯 (0.50g, 1.98mmol) 代替 6-甲氧基苯-2-磺酰氯. 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐 (0.2g, 0.79mmol) 制备该标题化合物. 该粗残余物经柱色谱纯化 (2.5 - 5% 甲醇/二氯甲烷), 获得白色固体状的标题化合物 (0.25g, 0.58mmol).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.78 (m, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 5H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (t, 1H), 3.29 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.17 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=433.

D. 4-吡啶-4-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-吡啶-4-基苯磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.14g, 0.32mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 5% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 40% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.132g, 0.19mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.28 bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.80(bs, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.97 (m, 5H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=450.

元素分析:

计算值: C=47.86%, H=3.72%, N=10.34%; 实测值: C=47.94%, H=3.84%, N=10.40%.

实施例 103

7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(噻吩-2-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(噻吩-2-基甲基) 酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.100g, 0.23mmol) 和噻吩-2-基甲基溴 (0.10g, 0.56mmol), 如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用乙烷/乙醚研制, 无需纯化即可进一步使用。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.93 (bs 2H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.65 (m, 3H), 4.45 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=532.

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯

烷-3-基)-(噻吩-2-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-(噻吩-2-基甲基)酰胺 (0.12g, 0.23mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.045g, 0.064mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.66 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=549$.

元素分析:

含有 2mmol 水的计算值: C=51.57%, H=4.76%, N=8.02%; 实测值: C=51.70%, H=4.41%, N=7.79%.

实施例 104

4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐

A. 4-(吡啶-3-基) 溴苯。

如实施例 53 的 A 部分所述, 将 3-溴吡啶 (6g, 38mmol) 用正丁基锂 (28.5ml 1.6M 的 THF 溶液, 45.6mmol) 和碘溴苯 (8.96g, 31.7mmol) 处理。该粗产物经色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷), 获得标题化合物 (3.5g, 14.9mmol)。

EI MS, $[\text{M}]^+=233/235$.

B. 4-吡啶-3-基苯磺酰氯。

除使用 2 当量的正丁基锂来生成最开始的阴离子外, 如实施例 53 的 B 部分所述, 由 4-(吡啶-3-基)-溴苯 (1.75g, 7.5mmol) 制备该标题化合物。该粗产物用大量的己烷, 然后用 100ml 热的无水二氯甲烷洗涤进行纯化, 该产物无需进一步纯化即可使用 (1.98g, 7.8mmol)。

EI MS, $[\text{M}]^+=253$.

C. 4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺。

如实施例 24 的 B 部分所述, 使用 4-吡啶-3-基苯磺酰氯 (0.57g, 2.4mmol) 代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐 (0.3g, 1.2mmol) 制备该标题化合物。该粗残余物经柱色谱纯化 (2.5 - 5% 甲醇/二氯甲烷), 获得白色固体状的标题化合物 (0.08g, 0.18mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.85 (bs, 2H), 8.57 (bs, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.94 (AB, 4H), 7.46-7.65 (m, 5H), 4.44 (AB, 2H), 4.23 (t, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)。

D. 4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-吡啶-3-基苯磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.08g, 0.18mmol) 转化为 4-吡啶-3-基苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.016g, 0.024mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.27 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.93 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 4.40 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)。FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=450$ 。

实施例 105

N-甲基吡啶-4-基苯基-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 32 的 C 部分所述, 将如实施例 80 的 C 部分制备的吡啶-4-基苯磺酸 {1-[3-(氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺 (0.25g, 0.58mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得黄色固体状的标题化合物 (0.055g, 0.08mmol)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.42, 8.98 (AB, 4H), 8.16 (s, 4H) 7.56-7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=464$.

实施例 106

2-甲氧基喹啉-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-甲氧基喹啉-7-磺酰氯。

如实施例 53 的 B 部分所述处理 7-溴-2-甲氧基喹啉 (1.75g, 7.5mmol)。收集该粗的固体产物，用己烷洗涤，无需进一步纯化即可使用 (0.66g, 2.6mmol)。

EI MS, $[\text{M}]^+=257$.

B. 2-甲氧基喹啉-7-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

使用 2-甲氧基喹啉-7-磺酰氯 (0.30g, 1.16mmol) 代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。如实施例 24 的 B 部分所述由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐 (0.305g, 1.2mmol) 制备该标题化合物。经柱色谱纯化 (二氯甲烷 - 3% 甲醇 / 二氯甲烷)，获得固体状的标题化合物 (0.27g, 0.62mmol)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (m, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.80-7.91 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (t, 1H), 3.20 (dd, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+=436$.

C. 2-甲氧基喹啉-7-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺。

除使用丙酮代替无水 DMF (4ml) 并加入催化量的叔丁基碘化铵外，如实施例 90 的 A 部分所述，将 2-甲氧基喹啉-7-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.15g, 0.35mmol) 转化为标题化合物 (0.157g, 0.35mmol)。

EI MS, $[\text{M}]^+=450$.

D. 2-甲氧基喹啉-7-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-

(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 2-甲氧基喹啉-7-磺酸[1-(3-氰基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 100%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物(0.038g, 0.065mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.98 (d, 3H), 7.84 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.50-7.68 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 5.0 (t, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=468$.

元素分析:

含有 1.5mmol TFA 和 0.5mmol 水的计算值: C=48.2%, H=4.28%, N=10.81%;
实测值: C=48.16%, H=4.37%, N=10.67%.

实施例 107

4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}酰胺双三氟乙酸盐

A. 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)溴苯。

如实施例 53 的 A 部分所述, 将 2-溴-6-甲氧基吡啶(3g, 17mmol)用正丁基锂(10.6ml 1.6M 的 THF 溶液, 17mmol)和碘溴苯(4.8g, 17mmol)处理。该粗产物经色谱纯化(5%乙酸乙酯/己烷), 获得标题化合物(2g, 7.6mmol)。
EI MS, $[\text{M}]^+=263/265$.

B. 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯磺酰氯。

如实施例 53 的 B 部分所述, 由 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-溴苯(1.92g, 7.5mmol)制备该标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化, 获得 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯磺酰氯。

EI MS, $[\text{M}]^+=283$.

C. 4-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯-4-磺酸{1-[3-氰基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺。

如实施例 24 的 B 部分所述, 使用 4-(6-甲氧基吡啶-2-基) 苯磺酰氯 (0.63g, 2.2mmol) 代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 苄腈盐酸盐 (0.59g, 2.3mmol) 制备该标题化合物。该粗产物无需进一步纯化即可使用 (1.1g, 2.4mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.20 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

D. 4-(6-甲氧基吡啶-2-基) 苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺双三氟乙酸盐

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-(6-甲氧基吡啶-2-基) 苯-4-磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.26g, 0.57mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.168g, 0.24mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.25 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.97 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 6.78 (d, 1H), 4.51 (AB, 2H), 4.20 (t, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.78 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=480$.

实施例 108

4-(3-氯吡啶-2-基氧) 苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基) 苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-(3-氯吡啶-2-基氧基) 溴苯。

将溴代苯酚 (3.74g, 22mmol) 与 50% 氢氧化钠溶液 (16ml) 搅拌约 1 小时, 然后用十六烷基三丁基溴化磷 (3.25g, 6.4mmol)、2,3-二氯吡啶 (3.2g, 21.6mmol) 和甲苯 (15ml) 处理。将该混合物在 100 °C 加热 18 小时, 冷却并用乙酸乙酯和水稀释。将有机层分离, 用稀氢氧化钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。将快速色谱 (5% 乙酸乙酯/己烷) 获得标题化合物 (4.4g, 15mmol)。

EI MS, $[\text{M}]^+=285$.

B. 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯磺酰氯。

如实施例 53 的 B 部分所述, 将 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)-溴苯 (2g, 7.03mmol) 转化为该标题化合物。该胶状固体粗产物用柱色谱纯化 (二氯甲烷), 获得 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯磺酰氯 (0.76g, 2.5mmol)。

EI MS, $[M]^+=303$ 。

C. 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺。

如实施例 24 的 B 部分所述, 使用 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯磺酰氯代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯, 由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.07 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.07 (dd, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.21 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

D. 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯-4-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-(3-氯吡啶-2-基氧基)苯磺酸 {1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺 (0.47g, 0.97mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 15% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 70% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.4g, 0.64mmol)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.15 (bs, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.41 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.60 (m, 1H)。FAB MS, $[M+H]^+=500$ 。

元素分析:

含有 0.5mmol 水的计算值: C=48.20%, H=3.88%, N=11.24%; 实测值: C=48.23%, H=3.56%, N=10.97%。

实施例 109

4-(N-氧化吡啶-3-基)苯-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-(N-氧化吡啶-3-基)苯磺酸{1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺。

将 4-吡啶-3-基苯磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.125g, 0.29mmol)用间氯过苯甲酸(0.55g, 3.2mmol)在氯仿(4ml)中处理 20 小时。该反应用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤,硫酸钠干燥并浓缩,获得 4-(N-氧化吡啶-3-基)苯磺酸{1-[3-(氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]酰胺(0.12g, 0.27mmol)。该粗产物无需进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.50 (bs, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.36-7.60 (m, 5H), 6.00 (m, 1H), 4.46 (AB, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=449$.

B. 4-(N-氧化吡啶-3-基)苯-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述,将 4-(N-氧化吡啶-3-基)苯-4-磺酸{1-[3-(氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]酰胺(0.12g, 0.27mmol)转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物(0.045g, 0.07mmol)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.94 (m, 4H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 4.40 (AB, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.59 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=466$.

实施例 110

4-苯氧基苯-4-磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

A. 4-苯氧基苯磺酰氯。

如实施例 53 的 B 部分所述,将 4-(苯氧基)溴苯(6g, 24mmol)转化为该标题化合物。将最终悬浮液浓缩,残余物进行色谱纯化(2%乙醚/己烷),获得 4-苯氧基苯磺酰氯(3.92g, 14.6mmol)。

EI MS, $[M]^+=468$.

B. 4-苯氧基苯磺酸{1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺。

如实施例 24 的 B 部分所述, 使用 4-苯氧基苯磺酰氯(0.38g, 1.41mmol) 代替 6-甲氧基萘-2-磺酰氯。由 3-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)苄腈盐酸盐(0.35g, 1.39mol) 制备该标题化合物。经标准后处理和色谱纯化, 获 4-苯氧基苯磺酸{1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺(0.37g, 0.83mmol)。该粗产物在己烷/乙醚中研制, 无需进一步纯化即可使用。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.40-7.50 (m, 5H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (t, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.20 (dd, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=447$.

C. 4-苯氧基苯磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-苯氧基苯磺酸{1-[3-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基}酰胺(0.37g, 0.83mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 25%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 100%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物(0.25g, 0.426mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.78 (d, 2H), 7.55-7.75 (m, 4H), 7.40 (t, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (m, 4H), 4.42 (AB, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=465$.

元素分析:

含有 1mmol TFA 和 0.5mmol 水的计算值: C=53.15%, H=4.46%, N=9.50%; 实测值: C=53.10%, H=4.21%, N=9.40%.

实施例 111

7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基}-(噻吩-3-基甲基)酰胺三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(噻吩

-3-基甲基) 酰胺。

使用如实施例 43 的 A 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.193g, 0.44mmol) 和噻吩-3-基甲基溴 (0.30g, 1.68mmol), 如实施例 90 的 A 部分所述制备该标题化合物。该粗产物用己烷/乙醚研制, 无需进一步纯化即可使用 (0.25g, 0.48mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 7.94 (AB, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.40-7.65 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 4H), 7.05-7.13 (m, 2H), 4.4-4.6 (m, 3H), 4.38 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=532$.

B. 7-甲氧基-2-萘磺酸{1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代-3(S)-吡咯烷-3-基)-(噻吩-3-基甲基) 酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基-2-萘磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)-(噻吩-3-基甲基) 酰胺 (0.25g, 0.48mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) - 100%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.150g, 0.218mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.6-7.72 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.24 (bs, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.52(AB, 2H), 4.45 (AB, 2H) 3.93 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.02 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=549$.

元素分析:

含有 1mmol 水的计算值: C=52.93%, H=4.59%, N=8.23%; 实测值: C=52.68%, H=4.51%, N=7.97%.

实施例 112

6-甲氧基萘-2-磺酸{1-[3-(甲氧氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}-甲基酰胺三氟乙酸盐。

将如实施例 25 的 A 部分所述制备的 6-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 酰胺 (0.096g, 0.21mmol) 溶解在 15ml 2:1 的乙醇/二氯甲烷混合液中。将该溶液冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$ 并往其中通入氯化氢气 10

分钟。移开冰浴，将该混合物在室温搅拌 18 小时。之后，浓缩该溶液并真空干燥至干。将残余物溶于 10ml 乙醇，用甲氧胺盐酸盐 (0.18g, 2.14mmol) 和三乙胺 (0.24g, 2.38mmol) 处理。将该反应混合物在室温搅拌 24 小时，用乙酸乙酯稀释。有机层用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。残余物经快速色谱纯化，用 0.25% 甲醇/二氯甲烷 ~ 1% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱。收集适宜的产物级分，浓缩并转化为 TFA 盐，获得无定形的白色固体状标题化合物 (0.41g, 0.19mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 6.20 (bs, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=497$.

元素分析:

含有 1.7mmol 水的计算值: C=50.57%, H=5.09%, N=8.74%; 实测值: C=50.58%, H=4.55%, N=8.29%.

实施例 113

6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基}-甲基酰胺三氟乙酸盐。

将如实施例 25 的 B 部分所述制备的 6-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基} 甲基酰胺 (0.2g, 0.4mmol) 溶于乙醇 (10ml)，经 48 小时分次用三乙胺 (0.202g, 2mmol) 和溴化氰 (0.4ml 5M 溶液, 2mmol) 处理。在加入试剂的同时冷却该溶液。待反应完成 (TLC 分析) 后，浓缩反应溶液，残余物经柱色谱纯化 (5% 甲醇/二氯甲烷)，然后经 RP-HPLC 纯化，用 20% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物 (0.043g, 0.086mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.48 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.85 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=492$.

元素分析:

含有 0.6mmol 水的计算值: C=59.77%, H=5.26%, N=13.94%; 实测值: C=59.75%, H=4.96%, N=13.84%.

实施例 114

6-甲氧基萘-2-磺酸 [1-[3-(羟基氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3(S)-基]-甲基酰胺三氟乙酸盐。

将如实施例 25 的 A 部分所述制备的 6-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3(S)-基] 甲基酰胺 (0.10g, 0.22mmol) 溶解在 10ml 甲醇中, 用羟胺盐酸盐 (0.078g, 1.1mmol) 和碳酸钾 (0.154g, 1.1mmol) 处理并加热回流 18 小时。将该溶液冷却、浓缩, 残余物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 100%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.080g, 0.126mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.00 (t, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=483$.

元素分析:

含有 2.1mmol 水的计算值: C=48.22%, H=4.90%, N=8.83%; 实测值: C=48.86%, H=4.30%, N=8.61%.

实施例 115

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒二盐酸盐。

A. 4-氨基-3-甲基苄腈。

往 3-甲基-4-硝基苄腈 (2g, 12.3mmol) 的 100ml 乙醇溶液中加入氯化亚锡 (13.9g, 61.7mmol)。将所得溶液回流。2 小时后, 将该溶液冷却到室温。将该溶液倾入 150ml 冰水中。用饱和碳酸氢钠溶液调该溶液的 pH>7。该溶液用乙酸乙酯稀释并将所得混合物滤过硅藻土。分离滤液。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得灰白色固体状标题化合物 (1.57g, 8.7mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.30 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.10 (bs, 2H), 2.15 (m,

2H). EI MS, $[M]^+$ =132.

B. 4-(二苯亚甲基氨基)-3-甲基苄腈。

往 4-氨基-3-甲基苄腈(1.2g, 9.08mmol) 的 75ml 甲苯溶液中加入二苯酮(1.74g, 9.53mmol) 和对甲苯磺酸(0.43g, 2.1mmol)。将该反应容器装上 Dean-Stark 井并将该溶液加热到回流。24 小时后, 使该溶液冷却到室温。浓缩该溶液。粗产物经柱色谱纯化, 用 3% 乙酸乙酯/己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得油状标题化合物(2.43g, 8.2mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 2H), 7.40 (m, 6H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (bs, 2H), 6.50 (d, 1H), 2.20 (s, 3H). EI MS, $[M]^+$ =296.

C. 4-(二苯亚甲基氨基)-3-溴甲基苄腈。

往 4-(二苯亚甲基氨基)-3-甲基苄腈(1.36g, 4.27mmol) 的 40ml 四氯化碳溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺(0.84g, 4.7mmol) 和过氧化苯甲酰(0.22g, 0.64mmol)。将该溶液回流 16 小时。使该溶液冷却到室温。该溶液用二氯甲烷稀释。该溶液用 1N 氢氧化钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并干燥。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得油状标题化合物(0.91g, 2.43mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 8H), 7.15 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.55 (s, 2H). EI MS, $[M]^+$ =374.

D. {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基} 氨基甲酸叔丁酯。

如实施例 23 的 B 部分所述, 使用 4-(二苯亚甲基氨基)-3-溴甲基苄腈代替 α -溴间甲苯甲腈制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷 ~ 40% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (bs, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (bs, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (bs, 2H), 6.48 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.45 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

E. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 酰胺。

在 0 °C 下往 {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-

基)氨基甲酸叔丁酯(0.70g, 1.42mmol)的75ml乙酸乙酯溶液中通入氯化氢气5分钟。1小时后,浓缩该溶液。所得残余物溶于50ml乙腈中。往该溶液中加入三乙胺(0.79ml, 5.68mmol)和7-甲氧基萘磺酰氯(0.38g, 1.49mmol)。5小时后,该反应混合物用乙酸乙酯稀释。所得溶液用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化,用5%甲醇/二氯甲烷洗脱。获得黄色固体状的标题化合物(0.60g, 1.21mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 6.55 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)。

F. 4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒二盐酸盐。

如实施例24的C部分所述,将7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经RP-HPLC纯化,用10%乙腈/水~60%乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物(0.150g, 0.218mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.80 (bs, 2H), 8.45 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.20 (bs, 2H), 4.15 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.55 (m, 1H)。

元素分析:

含有2mmol水的计算值: C=47.92%, H=5.42%, N=12.15%; 实测值: C=48.00%, H=5.27%, N=12.29%。

实施例116

4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

A. {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基}-N-甲基氨基甲酸叔丁酯。

在0℃下,往{1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-

3-基} 氨基甲酸叔丁酯 (3.94g, 7.98mmol) 的 8ml DMF 溶液中加入氯化钠 (0.35g, 8.77mmol) 的 60% 矿物油分散液。20 分钟后加入碘甲烷 (0.99ml, 15.9mmol)。2 小时后, 该溶液用饱和氯化铵和乙酸乙酯稀释。分离各层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得黄色固体状的标题化合物 (3.72g, 7.31mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.70 (bs, 2H), 7.45 (m, 8H), 7.10 (bs, 2H), 6.45 (dd, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.49 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=509$.

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 甲基酰胺。

如实施例 115 的 E 部分所述, 使用 {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基} N-甲基氨基甲酸叔丁酯代替 {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基} 氨基甲酸叔丁酯制备该标题化合物。获得黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.95 (m, 1H).

C. 4-氨基-3-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基甲氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 甲基酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.90 (bs, 2H), 8.75 (bs, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.050 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.00 (bs, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=482$.

元素分析:

含有 1.3mmol 水的计算值: C=50.49%, H=4.98%, N=11.32%; 实测值:
C=50.50%, H=4.50%, N=10.99%.

实施例 117

N-(4-Carbamimidoyl-2-{3-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-(S)-基甲基}苯基)乙酰胺三氟乙酸盐。

A. N-(4-氟基-2-{3-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}苯基)乙酰胺。

往如实施例 116 的 B 部分所述制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]甲基酰胺(0.28g, 0.61mmol)的 25ml 二氯甲烷溶液中加入三乙胺(0.25ml, 1.81mmol)、二甲氧基吡啶(0.01g, 0.061mmol)和乙酰氯(0.43g, 6.05mmol)。将该溶液加热到 60 °C。16 小时后, 使该溶液冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。该溶液用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得白色固体状的标题化合物(0.232g, 0.49mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.50 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.30 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H).

B. N-(4-Carbamimidoyl-2-{3-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-(S)-基甲基}苯基)乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 N-(4-氟基-2-{3-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}苯基)乙酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.70 (s, 1H), 9.23 (bs, 2H), 9.00 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=524.

元素分析:

含有 1.5mmol 水的计算值: C=50.60%, H=5.00%, N=10.54%; 实测值:
C=50.48%, H=4.61%, N=10.17%.

实施例 118

4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

A. 4-叔丁基苯-2-磺酸[1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺。

如实施例 115 的 E 部分所述, 使用叔丁基磺酰氯代替 7-甲氧基萘磺酰氯制备该标题化合物。获得黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

B. 4-氨基-3-[3-(S)-(4-叔丁基苯磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 4-叔丁基苯-2-磺酸[1-(2-氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.30 (bs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 2H); 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.20 (bs, 2H), 4.20 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.25 (s, 9H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=444$.

元素分析:

含有 0.5mmol 过量 TFA 的计算值: C=48.86%, H=5.00%, N=11.39%; 实测值:
C=49.10%, H=5.21%, N=11.56%.

实施例 119

3-氨基-5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒双三氟乙酸盐。

A. 3-氨基-5-甲基苄腈。

如实施例 115 的 A 部分所述, 以 3-甲基-5-硝基苄腈制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.83 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.70 (bs, 2H), 2.30 (s, 3H).

B. 3-(二苯亚甲基氨基)-5-甲基苄腈。

如实施例 115 的 B 部分所述, 使用 3-氨基-5-甲基苄腈代替 4-氨基-3-甲基苄腈制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.73 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.05 (dd, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.20 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=296$.

C. 3-(二苯亚甲基氨基)-5-溴甲基苄腈。

如实施例 115 的 C 部分所述, 使用 3-(二苯亚甲基氨基)-5-甲基苄腈为原料制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.30 (s, 2H). EI MS, $[\text{M}]^+=374$.

D. {1-[3-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯。

如实施例 23 的 B 部分所述, 使用 3-(二苯亚甲基氨基)-5-溴甲基苄腈代替 α -溴间甲苯甲腈制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷 - 40% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。获得黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). EI MS, $[\text{M}]^+=495$.

E. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(3-二苯亚甲基氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺。

如实施例 115 的 E 部分所述, 使用 {1-[3-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯代替 {1-[2-(二苯亚甲基氨基)-

5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.00 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.25 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=615$.

F. 3-氨基-5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯甲脒双三氟乙酸盐。

如实施例 24 的 C 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(3-二苯亚甲基氨基-5-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺转化为该标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 9.00 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.80 (bs, 2H), 4.20 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.50 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=468$.

元素分析:

含有 1mmol 过量 TFA 的计算值: C=43.02%, H=3.49%, N=8.65%; 实测值: C=43.51%, H=3.82%, N=8.89%.

实施例 120

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸甲酯三氟乙酸盐。

A. 4-羟基-3-甲基苄腈。

在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 往 4-溴-3-甲基苄腈(7.07g, 36.1mmol) 的 225ml THF 溶液中加入 1.7M 叔丁基锂的戊烷溶液(45.6ml, 77.6mmol)。5 分钟后, 加入 $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (15.9g, 77.6mmol)。将所得溶液搅拌 10 分钟, 然后缓慢地往反应混合物中通入氧气 30 分钟。之后, 使该溶液冷却到室温。将该溶液搅拌 16 小时。然后将该溶液倾入 100ml 水中。该溶液用乙酸乙酯稀释。分离各层。有机层用饱和硫酸铵溶液洗涤。然后有机层用 10N 氢氧化钠萃取。收集的碱性水层用 6N 盐酸酸化到 $\text{pH}=6$ 。然后该溶液用乙酸乙酯萃取。合

并的有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。获得油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 2.26 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=133$.

B. (4-氟基-2-甲基苯氧基) 乙酸甲酯。

将溴乙酸甲酯(0.56ml, 5.92mmol) 加到苯酚(0.70g, 5.29mmol)、碳酸钾(1.6g, 11.6mmol) 和四丁基碘化铵(0.57g, 1.53mmol) 的 30ml DMF 溶液中。将所得溶液在 80 °C 加热 16 小时。然后使该溶液冷却到室温。该溶液用乙酸乙酯稀释。所得溶液用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/己烷 ~ 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得标题化合物(1.4g, 0.8mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.25 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=205$.

C. (2-溴甲基-4-氟基苯氧基) 乙酸甲酯。

如实施例 115 的 C 部分所述，使用(4-氟基-2-甲基苯氧基) 乙酸甲酯代替 4-(二苯亚甲基氨基)-3-甲基苄腈制备标题化合物。获得的标题化合物呈白色固体状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.65 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=283$.

D. [2-(3-叔丁氧羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)-4-氟基苯氧基] 乙酸甲酯。

如实施例 23 的 B 部分所述，使用(2-溴甲基-4-氟基苯氧基) 乙酸甲酯代替 α -溴间甲苯甲腈制备该标题化合物。获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.55 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.55 (AB, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

E. {4-氟基-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 苯氧基} 乙酸甲酯。

如实施例 115 的 E 部分所述，使用[2-(3-叔丁氧羰基氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)-4-氟基苯氧基] 乙酸甲酯代替{1-[2-(二苯亚甲基氨基)-5-氟基苄基]-2-氧代吡咯烷-3-基} 氨基甲酸叔丁酯制备该标题化合物。获得

白色泡沫状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=524.

F. {4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸甲酯三氟乙酸盐。

如实施例 32 的 C 部分所述, 使用 {4-氟基-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸甲酯代替 7-苄氧基萘-2-磺酸 [1-(3-氟基苄基)-2-氧代吡咯烷-3-基]酰胺制备该标题化合物。获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.00 (bs, 4H), 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.95 (AB, 2H), 4.30 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=541.

元素分析:

含有 3.4mmol 水的计算值: C=46.98%, H=5.04%, N=7.83%; 实测值: C=46.99%, H=4.84%, N=8.10%.

实施例 121

{4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸三氟乙酸盐。

往如实施例 120 的 E 部分所述制备 {4-(氨基亚氨基甲基)-2-[3-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]苯氧基}乙酸甲酯三氟乙酸盐 (0.1g, 0.18mmol) 的 2ml 乙醇溶液中加入 10N 氢氧化钠溶液 (0.05ml)。搅拌该溶液 5 小时。之后, 将该溶液浓缩。残余物溶于 2ml 水并用 1N 盐酸将 pH 调至 3。过滤收集形成的固体。该固体经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.05g, 0.7mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.10 (bs, 2H), 8.70 (bs, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=527$.

元素分析:

计算值: C=46.16%, H=3.74%, N=7.42%; 实测值: C=45.98%, H=3.87%, N=7.75%.

实施例 122

4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐.

A. 5-碘代噻吩-3-甲醛(carboxaldehyde).

往噻吩-3-甲醛(36g, 321mmol)的80ml四氯化碳和60ml水的溶液中加入2.5ml浓硫酸的160ml乙酸溶液。往所得溶液中加入 HIO_3 (14g, 80mmol)和碘(38g, 150mmol)。将该溶液回流6小时。之后,使反应冷却到室温并加入200ml氯仿。分离各层。水层用氯仿萃取。将有机层合并并用0.5M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。粗产物经柱色谱纯化,用2%乙酸乙酯/己烷~5%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,获得白色固体状标题化合物(20g, 84mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

B. (5-碘代噻吩-3-基)甲醇。

往5-碘代噻吩-3-甲醛(42g, 176mmol)的800ml THF溶液中加入硼氢化钠(7g, 185mmol)。1小时后,加入100ml饱和氯化铵溶液使反应停止。所得溶液用1L乙酸乙酯稀释。分离各层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。获得油状标题化合物(42g, 175mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.18 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 1.92 (bs, 1H).

C. 4-羟基甲基噻吩-2-腈。

往(5-碘代噻吩-3-基)甲醇(42g, 176mmol)的150ml DMF溶液中加入氯化锌(12.4g, 106mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.13g, 7.04mmol)。将该溶液加热到80

C. 6 小时后, 该溶液用 3 L 乙酸乙酯稀释。所得溶液用 1N 氢氧化铵、水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷 ~ 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得透明的油状标题化合物 (10g, 72mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.42 (ts, 1H)。

D. 4-溴甲基噻吩-2-腈。

往 4-羟基甲基噻吩-2-腈 (10g, 72mmol) 的 360ml THF 溶液中加入三苯腈 (18.3g, 76mmol) 和四溴化碳 (25g, 76mmol)。3 小时后, 过滤该溶液并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物 (14g, 69mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.42 (s, 2H)。

E. (2-氧代吡咯烷-3-(S)-基) 氨基甲酸叔丁酯。

将 (S)-Boc-二氨基丁酸 (25g, 115mmol)、三乙胺 (35, 344mmol) 和羟基苯并三唑 (19.3g, 143mmol) 溶解在 300ml THF 中。往该溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (27.4g, 143mmol)。所得溶液在 60 °C 加热 15 分钟。有白色沉淀生成并将该溶液在 60 °C 保温 4 小时。之后, 过滤该溶液并浓缩收集的液体。该粗产物经柱色谱纯化, 用 1% 甲醇/二氯甲烷 ~ 3% 甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物 (19.6g, 98mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.17 (bs, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

F. [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯。

在 0 °C 下, 往 (2-氧代吡咯烷-3-(S)-基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.2g, 16mmol) 的 80ml THF: DMF (10: 1) 溶液中加入 4-溴甲基噻吩-2-腈 (3.23g, 16mmol) 和氯化钠 (60%) (0.67g, 16.8mmol)。添加完毕后, 使该溶液温热到室温。2 小时后, 往该溶液中加入饱和氯化铵使其停止反应。该溶液用水和乙酸酯稀释。分离各层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 30%

乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状标题化合物(4g, 13.8mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

G. 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐。

在 0 °C 下，将 [1-(5-氰基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯(4g, 13.8mmol) 加到用氯化氢气饱和的 100ml 乙酸乙酯溶液中。3 小时后，浓缩该溶液。获得白色固体状标题化合物(3.3g, 13.5mmol)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.61 (bs, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.12 (bs, 1H), 4.42 (AB, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (m, 1H)。

实施例 123

5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐。

A. (5-溴代噻吩-2-基) 甲醇。

往 5-溴代噻吩-2-甲醛(15g, 79mmol) 的 250ml THF 溶液中加入硼氢化钠(3g, 86mmol)。1 小时后，加入 100ml 饱和氯化铵溶液使反应停止。所得溶液用乙醚稀释。分离各层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化，用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得油状标题化合物(13.7g, 71mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.91 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.16 (bs, 1H)。

B. 5-羟基甲基噻吩-2-腈。

如实施例 122 的 C 部分所述，使用 (5-溴代噻吩-2-基) 甲醇为原料制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，以 20% 乙酸乙酯/己烷 ~ 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得透明的油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.52 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.26 (bs, 1H)。

C. 5-溴甲基噻吩-2-腈。

如实施例 122 的 D 部分所述，使用 5-羟基甲基噻吩-2-腈为原料制备标

题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用10%乙酸乙酯/己烷~20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.66 (s, 2H).

D. [1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

如实施例122的F部分所述，使用5-溴甲基噻吩-2-腈代替4-溴甲基噻吩-2-腈制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化，用10%乙酸乙酯/二氯甲烷~30%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.51 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.64 (AB, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

E. 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐。

如实施例122的G部分所述，使用[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯为原料制备标题化合物。获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.59 (bs, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

实施例124

5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-3-腈盐酸盐。

A. (4-溴代噻吩-2-基)甲醇。

如实施例123的A部分所述，使用4-溴代噻吩-2-甲醛为原料制备标题化合物。获得透明油状标题化合物。

EI MS, $[\text{M}]^+=192$.

B. 5-羟基甲基噻吩-3-腈。

如实施例122的C部分所述，使用(5-溴代噻吩-2-基)甲醇为原料制备标题化合物。该粗产物用柱色谱纯化，以20%乙酸乙酯/己烷~40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得透明的油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.83 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.80 (AB, 2H), 2.27 (bs, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+=139$.

C. 5-溴甲基噻吩-3-腈。

如实施例 122 的 D 部分所述, 使用 5-羟基甲基噻吩-3-腈为原料制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 15% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.91 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.65 (s, 2H).

D. [1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯。

如实施例 122 的 F 部分所述, 使用 5-溴甲基噻吩-3-腈代替 4-溴甲基噻吩-2-腈制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 40% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.09 (bs, 1H), 4.62 (AB, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

E. 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-3-腈盐酸盐。

如实施例 122 的 G 部分所述, 使用 [1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯为原料制备标题化合物。获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.72 (bs, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.63 (AB, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

实施例 125

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酰酸钠盐。

在室温下, 往 7-羟基萘-2-磺酸钠 (10g, 40.2mmol) 在 150ml 水/乙醇 (2:1) 中的悬浮液中加入固体氢氧化钠 (1.79g, 44.7mmol)。搅拌该混合物直至形成均相溶液, 然后加入硫酸二甲酯 (4.23ml, 44.7mmol)。最终形成沉淀并将该混合物搅拌 16 小时。该粗的混合物进行真空浓缩, 残余物在 100ml 无水乙醇中搅拌 2 小时形成浆状物。过滤沉淀并干燥。该固体在 100ml 95% 乙醇中加热回流 2 小时, 使其冷却到室温, 过滤并干燥, 获得 8.12g 该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.07 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H)

B. 7-甲氧基萘-2-磺酰氯。

将 7-甲氧基萘-2-磺酸钠 (8.12g, 31.1mmol) 在 80ml 亚硫酸氯中的混合物在 80 °C 加热 3 小时。加入数滴 DMF，同时有大量气泡冒出，将该混合物再加热 1.5 小时。将该混合物冷却到室温并真空浓缩。残余物用乙酸乙酯稀释并依次用水 (2 x)、1N 盐酸和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥、过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化，用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱，获得白色固体状的标题化合物 (5.2g, 20.2mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 3.99 (s, 3H). EI MS, $[\text{M}]^+=256$.

C. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

往如实施例 122 制备的 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 噻吩-2-腈盐酸盐 (0.43g, 1.8mmol) 的 10ml 二氯甲烷溶液中加入 7-甲氧基萘-2-磺酰氯 (0.51g, 2mmol) 和三乙胺 (0.55g, 5.4mmol)。16 小时后，该溶液用水和乙酸乙酯稀释。分离各层。有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得白色固体状标题化合物 (0.50g, 1.22mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (m, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.29 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

D. 4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

在 0 °C 下，往 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.3g, 0.73mmol) 的 20ml 乙酸乙酯: 二氯甲烷 (2:1) 溶液中通入氯化氢气 5 分钟。5 小时后，浓缩该溶液。将残余物溶解在 20ml 甲醇中并冷却到 0 °C。往该溶液中通入氨气 5 分钟。之后，将该溶液在 50 °C 加热 3 小时。然后浓缩该溶液。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干

燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.13g, 0.23mmol)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 8.33 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.55. FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=458$.

元素分析:

含有 1mmol 水和 1.5mmol 过量 TFA 的计算值: C=45.64%, H=4.07%, N=8.87%;
实测值: C=45.88%, H=3.97%, N=9.12%.

实施例 126

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺。

往如实施例 125 的 C 部分制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (2.36g, 5.35mmol) 的 16ml DMF 溶液中加入 MeI (1.14g, 8.03mmol) 和碳酸钾 (1.11g, 8.03mmol)。16 小时后, 该溶液用乙酸乙酯和水稀释。分离各层。有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物 (2.30g, 5.05mmol)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.24 (bs, 2H), 8.97 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 473.

元素分析:

含有 1.5mmol 水的计算值: C=46.98%, H=4.60%, N=9.13%; 实测值: C=46.86%, H=3.97%, N=4.29%.

实施例 127

2-[[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用溴乙酸叔丁酯代替 MeI 获得白色泡沫状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.22 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

B. 2-[[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。

往 2-[[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯 (0.40g, 0.72mmol) 的 15ml 二氯甲烷溶液中加入 5ml TFA。2 小时后, 浓缩该溶液, 获得白色泡沫状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.13 (m, 1H).

C. 2-[[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺。

在 -15 °C 下, 往 2-[[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸 (0.40g, 0.80mmol) 的 6ml THF 溶液

中加入三乙胺(0.10g, 0.96mmol)和氯甲酸乙酯(0.09g, 0.84mmol)。将该溶液搅拌1小时。之后,加入氢氧化铵(0.07ml, 0.90mmol)并使该溶液温热到室温。16小时后,该溶液用乙酸乙酯稀释。该溶液用1N盐酸、饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。得到白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.38 (m, 4H), 4.51 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (AB, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.32 (m, 2H).

D. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述,将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.23 (bs, 2H), 8.91 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (AB, 12H), 3.18 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=516$.

实施例 128

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述,使用苄基溴代替 MeI 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.23 (m, 8H), 4.52 (m, 3H), 4.36 (AB, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (dd, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.08 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 4.71 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 4.24 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549$.

元素分析:

计算值: C=54.37%, H=4.41%, N=8.45%; 实测值: C=53.80%, H=4.45%, N=8.11%.

实施例 129

4-{3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯代替 7-甲氧基萘-2-磺酰氯制备标题化合物, 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 5.69 (bs, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.87 (bs, 2H), 8.69 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 4.31 (AB, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.11 (m, 2H),

2.58 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.60 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=483$.

实施例 130

5-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-3-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用如实施例 124 制备的 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-3-脒盐酸盐代替 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-脒盐酸盐, 制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

EI MS, $[M+H]^+=442$.

B. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺, 制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 15% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.58 (AB, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

C. 5-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-3-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 ~ 80% 乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.88 (bs, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺ = 473.

元素分析:

含有 0.75mmol 水的计算值: C=50.57%, H=5.11%, N=10.72%, Cl=6.78%; 实测值: C=50.52%, H=4.96%, N=10.46%, Cl=6.91%.

实施例 131

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用如实施例 129 的 A 部分制备的 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺; 并用苄基溴代替 MeI 制备该标题化合物。该粗产物将柱色谱纯化, 用 40%乙酸乙酯/己烷 ~ 50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 4.88 (AB, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 4.22 (AB, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.81 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.30 (bs, 2H), 9.25 (bs, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 4.82 (t, 1H), 4.62 (AB, 1H), 4.25 (AB, 2H), 4.20 (AB, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.62 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=573.

元素分析:

计算值: C=48.94%, H=3.81%, N=8.15%; 实测值: C=48.60%, H=3.71%, N=7.90%.

实施例 132

4-{3-(S)-[(甲磺酰基)-(3-苯丙基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 甲磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用甲磺酰氯代替 7-甲氧基萘-2-磺酰氯制备标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.10 (bs, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.00 (m, 1H).

B. 甲磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-苯丙基)酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用甲磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺, 并用苯乙基溴代替 MeI, 制备标题化合物。获得白色泡沫状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (m, 5H), 4.52 (AB, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.26 (AB, 1H), 3.22 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.94 (m, 2H).

C. 4-{3-(S)-[(甲磺酰基)-(3-苯丙基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将甲磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(3-苯丙基)酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.28 (bs, 2H), 9.07 (bs, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.55 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.20 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.91 (m, 3H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=435$.

实施例 133

4- {3- (S)- [(甲磺酰基)- (萘-2-基) 氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 甲磺酸 [1- (5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3- (S)-基]- (萘-2-基) 酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用如实施例 132 的 A 部分制备的甲磺酸 [1- (5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3- (S)-基] 酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1- (5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3- (S)-基] 酰胺; 并使用 2-萘基溴代替 MeI 制备标题化合物。获得白色泡沫状标题化合物。

^1H NMR (CDCl $_3$, 300 MHz) δ 7.79 (m, 4H), 7.50 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

B. 4- {3- (S)- [(甲磺酰基)- (萘-2-基) 氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将甲磺酸 [1- (5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3- (S)-基]- (萘-2-基) 酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.12 (bs, 2H), 7.86 (m, 5H), 7.49 (m, 4H), 4.70 (m, 2H), 4.36 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=457$.

实施例 134

4- {3- (S)- [(4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 4, 5-二氯噻吩-2-磺酸 [1- (5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3- (S)-基] 酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 4, 5-二氯噻吩-2-磺酰氯代替 7-甲

氧基萘-2-磺酰氯制备标题化合物。该标题化合物呈白色泡沫状。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 5.52 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (m, 2H).

B. 4, 5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 苄基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 4, 5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺; 并使用苄基溴代替 MeI 制备标题化合物。获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.61 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 4.56 (m, 2H), 4.40 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 2H).

C. 4-{3-(S)-[(4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 4, 5-二氯噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 苄基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) - 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.89 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.26 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 4.76 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.32 (AB, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.62 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=543$.

元素分析:

计算值: C=42.01%, H=3.22%, N=8.52%; 实测值: C=41.73%, H=3.23%, N=8.29%.

实施例 135

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基) 甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡

咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 苄基酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备标题化合物, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.79 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 4.87 (t, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) - 80%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.85 (bs, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.92 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=497$.

实施例 136

2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 用苄乙胺代替氢氧化铵制备该标题化合物。得到白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21 (m, 6H), 4.47 (AB, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (AB, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.28 (m, 1H).

B. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧

代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.78 (t, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=620$.

实施例 137

2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用溴乙酸叔丁酯代替 MeI 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.42 (m, 3H), 3.89 (AB, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

B. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。

往 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯 (0.40g, 0.72mmol) 的 15ml 二氯甲烷溶液中加入 5ml TFA。2 小时后, 浓缩该溶液, 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.80 (t, 1H), 4.32 (AB, 2H), 3.88 (AB, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

C. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4, 5-二氯噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸代替 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)

氨基]乙酸;并用苯乙胺代替氢氧化铵,制备该标题化合物。获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.50 (m, 3H), 7.25 (m, 5H), 4.45 (AB, 2H), 4.40 (t, 1H), 3.86 (AB, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.22 (m, 1H).

D. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4,5-二氯噻吩-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述,将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (4,5-二氯噻吩-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA) - 80%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥,获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.11 (bs, 2H), 8.56 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 4.79 (t, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.89 (AB, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=600$.

元素分析:

计算值: C=41.50%, H=3.48%, N=9.68%; 实测值: C=41.48%, H=3.21%, N=8.68%.

实施例 138

2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述,使用苄胺代替氢氧化铵,制备该标题化合物。获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.23 (m, 9H), 4.40 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (AB, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.31 (m, 2H).

B. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]-N-苄基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基]-N-苄基乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) - 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.80 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.20 (m, 5H), 4.82 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (m, 5H), 3.30 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=606$.

实施例 139

2-[[1-(4-Carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺代替代替 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺以及使用溴乙酸叔丁酯代替 MeI 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.42 (s, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

B. 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。

如实施例 127 的 B 部分所述, 使用 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯制备该标题化合物。

EI MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=500$.

C. 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-

氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸代替 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.80 (m, 5H), 7.28 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (AB, 2H), 3.36 (AB, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).

D. 2-[[1-(4-Carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 2-[[1-(4-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 - 80% 乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.11 (bs, 4H), 8.48 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 4.53 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (AB, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.04 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=516$.

元素分析:

含有 1.75mmol 水的计算值: C=47.34%, H=5.10%, N=12.00%, Cl=6.08%; 实测值: C=47.30%, H=4.82%, N=11.75%, Cl=6.02%.

实施例 140

2-[[1-(4-Carbamimidoyl 噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基) 氨基] 乙酸甲酯三氟乙酸盐

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸甲酯。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酰基 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺; 并使用溴乙酸甲酯代替 MeI, 获得白色泡沫状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.69 (s,

3H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (m, 1H).

B. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)氨基]乙酸甲酯。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酸甲酯转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.18 (bs, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.30 (AB, 2H), 4.01 (AB, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=555$.

实施例 141

4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸钠盐。

在室温下, 往 7-氨基萘-2-磺酸钠(10.1g, 41.2mmol) 在 200ml 水中的悬浮液中加入固体氢氧化钠(3.29g, 82.4mmol)。搅拌该混合物 1 小时, 然后加入氯甲酸苄基酯(11.8ml, 82.4mmol)。30 分钟后形成沉淀并将该混合物搅拌 18 小时。该粗的混合物进行真空浓缩, 残余物在 100ml 无水乙醇中搅拌 2 小时形成浆状物。过滤沉淀并干燥。该固体在 100ml 95%乙醇中加热回流 2 小时, 使其冷却到室温, 过滤并干燥, 获得 15.4g 该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.18 (s, 2H).

B. N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰氯。

如实施例 125 的 B 部分所述, 将 N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸钠(15.4g, 40.7mmol) 转化为该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用己烷-20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得棕灰色固体状的标题化合物(5g, 13.3mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 5.21 (s, 2H).

C. N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酰氯代替 7-甲氧基茶-2-磺酰氯。由 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 7H), 6.05 (d, 1H), 5.20 (AB, 2H), 4.35 (AB, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.99 (m, 1H).

D. N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺。

将 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺 (0.56g, 1.01mmol) 溶于 10ml DMF 中并冷却到 0 °C。加入氯化钠 (42mg, 60%矿物油分散液, 1.06mmol) 并将该溶液搅拌 20 分钟。往该混合物中加入苄基溴 (0.18g, 1.06mmol)。将该反应混合物在 0 °C 搅拌 20 分钟, 然后在室温搅拌 1.5 小时。将该溶液倒入分液漏斗并用 100ml 乙酸乙酯稀释。有机层用水、1N 盐酸和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 25%乙酸乙酯/二氯甲烷~50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状标题化合物 (0.34g, 0.53mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (m, 8H), 7.25 (m, 5H), 5.19 (AB, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.39 (AB, 2H), 4.34 (AB, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

E. 4-{3-(S)-[(7-氨基茶-2-磺酰基)苄基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 N-Cbz-7-氨基茶-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺制备为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 60%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.04 (bs, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (m, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.29 (AB, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=534$.

元素分析:

含有 0.4mol 水的计算值: C=48.42%, H=3.91%, N=9.11%; 实测值: C=48.42%, H=4.06%, N=9.11%.

实施例 142

4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用碘甲烷代替苄基溴, 由 N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.40 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 5.24 (AB, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-氨基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒双三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺制备为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) - 60% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.01 (bs, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.37 (AB, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=458$.

元素分析:

计算值: C=43.80%, H=3.68%, N=10.21%; 实测值: C=43.40%, H=3.75%, N=10.00%.

实施例 143

2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用溴乙酸叔丁酯代替苄基溴, 由 N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.45 (m, 7H), 7.01 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.92 (AB, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

B. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。

如实施例 127 的 B 部分所述, 将 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯转化为标题化合物。该产物用甲苯/二氯甲烷共沸, 获得下步可直接使用的白色泡沫状产物。

EI MS, [M+H]⁺=619.

C. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸代替 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 2% 甲醇/50% 乙

酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 6H), 5.63 (bs, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (AB, 2H), 3.77 (AB, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.21 (m, 1H).

D. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺双三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.00 (bs, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.38 (AB, 2H), 3.64 (AB, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=501$.

实施例 144

4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-6-氨基-萘-2-磺酸钠盐。

如实施例 141 的 A 部分所述, 使用 6-氨基萘-2-磺酸钠盐代替 7-氨基萘-2-磺酸钠盐制备该标题化合物。从 95% 乙醇中分离该粗产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 8.06 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.19 (s, 2H).

B. N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰氯和 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酰氯。

如实施例 125 的 B 部分所述, 将 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酸钠转化为该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化用己烷 ~ 10% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得作为主要成分的棕灰色固体状的 N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰氯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.71 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.09 (dd,

1H), 7.96 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (m, 5H), 5.30 (s, 2H). EI MS, $[M]^+=409$.

由上述方法还可分离得到作为次要产物的固体 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酰氯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 5.30 (s, 2H). FAB MS, $[M+H]^+=376$.

C. N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰氯代替 7-甲氧基萘-2-磺酰氯。由 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物在乙酸乙酯中浓缩, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.61 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.39 (d, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.42 (AB, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

D. 4-[3-(S)-(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水~60%乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 9.13 (bs, 2H), 8.25 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 4.34 (AB, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.55 (m, 1H). FAB MS, $[M+H]^+=478$.

元素分析:

含有 1.3mol 水的计算值: C=42.20%, H=3.78%, N=11.18%; 实测值: C=42.20%, H=3.36%, N=10.70%.

实施例 145

4-[3-(S)-[(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]

噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用碘甲烷代替苄基溴, 由 N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (m, 7H), 5.30 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)。

B. 4-{3-(S)-[(6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水~80%乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.26 (bs, 2H), 9.06 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.36 (AB, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.73 (m, 1H)。
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=492$ 。

元素分析:

含有 1.3mol 水的计算值: C=43.89%, H=4.10%, N=11.13%; 实测值: C=43.90%, H=3.71%, N=10.62%。

实施例 146

2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酸叔丁酯。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用溴乙酸叔丁酯代替苄基溴, 由 N-

Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酸[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化,用5%乙酸乙酯/二氯甲烷~10%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱,获得固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) for rotamers present: δ 8.63-8.40 (m, 2H), 8.30-7.75 (m, 3H), 7.60-7.30 (m, 5H), 7.28-7.12 (m, 2H), 5.31-5.08 (m, 2H), 4.89-3.62 (m, 6H), 3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

B. 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酸。

如实施例 127 的 B 部分所述,将 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酸叔丁酯转化为标题化合物。该产物用甲苯共沸,获得下步可直接使用的白色泡沫状产物。

C. 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述,使用 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酸代替 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](7-甲氧基萘-2-磺酰基)氨基]乙酸制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化,用 50%乙酸乙酯/二氯甲烷~2%甲醇/50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱,获得固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.63 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.42 (m, 5H), 5.37 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.78 (AB, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.35 (m, 1H).

D. 2-[[1-(5-Carbamimidoyl 噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述,将 2-[[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基](N-Cbz-6-氨基-5-氯萘-2-磺酰基)氨基]乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化,用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~60%

乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.25 (bs, 2H), 8.95 (bs, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.28 (bs, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.34 (AB, 2H), 3.62 (AB, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=615.

实施例 147

4-[3-(S)-(6-氨基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒二盐酸盐。

A. N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酸[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酰氯代替 7-甲氧基萘-2-磺酰氯。由 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷-25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (m, 7H), 5.98 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.40 (AB, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.08 (m, 1H).

B. 4-[3-(S)-(6-氨基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒二盐酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 N-Cbz-6-氨基萘-2-磺酸[1-(5-氨基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水-80%乙腈/水梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.32 (bs, 2H), 8.99 (bs, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.35 (AB, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.53 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=444.

实施例 148

5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲

脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用如实施例 123 中制备的 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐代替 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-腈盐酸盐制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷~ 20%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 5.44 (bs, 1H), 4.59 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 5-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA)~ 80%乙腈/水(0.1%TFA)梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 1.76 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+= 459$.

实施例 149

5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用如实施例 148 的 A 部分中制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.60 (AB, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

B. 5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.20 (bs, 2H), 8.82 (bs, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.61 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.82 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=473$.

实施例 150

5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用如实施例 148 的 A 部分中制备的 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺代替 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺; 并使用苄基溴代替碘甲烷制备该标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 6.93 (d, 1H), 4.55 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 1.96 (m, 1H).

B. 5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]苄基酰胺转化为标题化合物。所得粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯

度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.22 (bs, 2H), 9.05 (bs, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.15 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=549$.

实施例 151

[氨基-(4-{3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基}-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐。

A. [氨基-(4-{3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基}-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-基)亚甲基]氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐。

在 0 °C 下往 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐 (0.7g, 1.20mmol) 的 12ml 二氯甲烷和 1ml DMF 的溶液中加入 N-甲基哌啶 (0.42g 4.2mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.12g, 1.26mmol)。0.5 小时后，该溶液用乙酸乙酯稀释。有机溶液用水和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥、过滤并浓缩。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) - 80% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.58 (bs, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.86 (t, 1H), 4.32 (AB, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=531$.

元素分析:

含有 1.75mmol 水的计算值: C=46.22%, H=4.54%, N=8.29%; 实测值: C=46.00%, H=4.02%, N=7.93%.

实施例 152

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-N-羟基甲脒三氟乙酸盐。

A. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-N-羟基甲脒三氟乙酸盐。

往 7-甲氧基茶-2-磺酸[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺 (0.48g, 1mmol) 的 10ml 乙醇溶液中加入羟胺盐酸盐 (0.11g, 1.54mmol) 和三乙胺 (0.25g, 2.5mmol)。将该溶液加热至回流。1 小时后, 浓缩该溶液。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.75 (bs, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.87 (bs, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.93 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=489$.

元素分析:

含有 1.75mmol 水的计算值: C=45.64%, H=4.53%, N=8.84%; 实测值: C=45.33%, H=4.05%, N=8.36%.

实施例 153

4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-脞三氟乙酸盐。

A. 2-氟基-4-[[{(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基}甲基]吡啶。

按照杂环化学杂志, 30, 631 (1993) 描述的方法制备该标题化合物。获得的粗残余物用柱色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷 ~ 20% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得黄色油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

B. 2-氟基-4-(羟甲基)吡啶。

将 2-氟基-4-[[{(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基}甲基]吡啶 (10.1g, 40.5mmol) 的 200ml 无水甲醇溶液与 12g Dowex-50W- H^+ 离子交换树脂 (预先用甲醇洗涤) 搅拌 18 小时。之后, 过滤该混合物并用甲醇洗涤两次。将合并的滤液真空浓缩。该粗的残余物经柱色谱纯化, 用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 获得油状的标题化合物 (4.82g, 35.9mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.70 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.87 (d, 2H), 2.31 (bs, 1H).

C. 2-氟基-4-(溴甲基)吡啶。

在 0 °C 下，将溴(6.88g, 43.1mmol)滴加到三苯膦(11.3g, 43.1mmol)的 280ml 二氯甲烷溶液中。将该混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟。此时，加入 2-氟基-4-(羟甲基)吡啶(4.82g, 35.9mmol)并将所得溶液在室温搅拌 2 小时。该反应混合物用二氯甲烷稀释并用水(2 x)和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥，过滤并干燥。该粗产物经柱色谱纯化，用 20% 乙酸乙酯/己烷 - 30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，获得油状标题化合物(6.40g, 32.5mmol)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.75 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 4.49 (s, 2H).

D. [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯。

如实施例 122 的 F 部分所述，使用 2-氟基-4-(溴甲基)吡啶代替 4-溴甲基噻吩-2-腈，由(2-氧代吡咯烷-3-(S)-基)氨基甲酸叔丁酯制备该标题化合物。粗产物经柱色谱纯化，用 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱，获得固体状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.69 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 5.42 (bs, 1H), 4.57 (AB, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

E. 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-腈三氟乙酸盐。

往[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]氨基甲酸叔丁酯(3.34g, 10.6mmol)的 50ml 二氯甲烷溶液中加入 5ml TFA。将该反应混合物搅拌 18 小时，然后浓缩，获得白色泡沫状的标题化合物(3.40g, 10.3mmol)。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.90 (d, 1H), 7.70 (bs, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.78 (AB, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.20 (m, 1H).

实施例 154

4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]吡啶-2-甲腈三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-

基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-脞三氟乙酸盐代替 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-脞盐酸盐制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 4-[3-(S)-(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]吡啶-2-甲脞三氟乙酸盐。

将硫化氢气通入 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.22g, 0.50mmol) 的 10ml 吡啶/三乙胺 (10:1) 溶液中 5 分钟。将该浅绿色溶液搅拌 18 小时后, 将该反应混合物真空浓缩。将残余物用丙酮稀释并浓缩获得粗的硫代酰胺。往该硫代酰胺的 10ml 丙酮溶液中加入碘甲烷 (1ml, 16mmol)。将所得混合物加热回流 1 小时, 使其冷却到室温并真空浓缩, 获得粗的硫代亚氨酸酯氢碘酸盐。往该硫代亚氨酸酯氢碘酸盐的 10ml 甲醇溶液中加入乙酸铵 (0.15g, 1.9mmol)。将所得混合物加热回流 2 小时, 使其冷却到室温并搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩, 获得粗的脞盐。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色无定形固体状的标题化合物 (0.10g, 0.18mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 9.51 (bs, 2H), 9.40 (bs, 2H), 8.73 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=454$.

实施例 155

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基) 苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脞三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-

基]苄基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺代替 N-Cbz-7-氨基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用二氯甲烷~3%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 7H), 4.47 (AB, 2H), 4.45 (AB, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)苄氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 苄基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.50 (bs, 2H), 9.29 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 4.44 (AB, 2H), 4.42 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.80 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=544$.

实施例 156

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 甲基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用碘甲烷代替苄基溴, 由 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷~40%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.10 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸[1-(2-氟基噻吩-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.54 (bs, 2H), 9.31 (bs, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=468$.

实施例 157

4-{3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)吡啶-2-脒三氟乙酸盐代替 4-(3-(S)-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-脒盐酸盐; 以及使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯代替 7-甲氧基萘-2-磺酰氯制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 25%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.67 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.19 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺转化为标题化合

物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.51 (bs, 2H), 9.42 (bs, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 4.50 (AB, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.72 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=478$.

元素分析:

含有 1.4mol 水的计算值: C=42.81%, H=3.89%, N=11.35%; 实测值:
C=42.82%, H=3.30%, N=10.84%.

实施例 158

4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用碘甲烷代替苄基溴, 由 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.47 (AB, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氟基噻吩-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.34 (bs, 2H), 8.74 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=493$.

实施例 159

2-[[[1-(2-Carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用溴乙酸叔丁酯代替苄基溴, 由 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.49 (AB, 2H), 3.99 (AB, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

B. 2-[[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸。

如实施例 127 的 B 部分所述, 将 2-[[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸叔丁酯转化为标题化合物。该产物用甲苯共沸, 获得白色泡沫状产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.61 (bs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.59 (AB, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=495$.

C. 2-[[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 使用 2-[[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸代替 2-[[[1-(5-

氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸制备标题化合物。该粗产物经乙酸乙酯浓缩, 获得白色固体状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.73 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.45 (bs, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.57 (AB, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (AB, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.42 (m, 1H).

D. 2-[[1-(2-Carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 2-[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水 (0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水 (0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.33 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (bs, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.50 (AB, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73 (AB, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.11 (m, 2H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=511$.

实施例 160

2-[[1-(2-Carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] -N-苯乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

A. 2-[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] -N-苯乙基乙酰胺。

如实施例 127 的 C 部分所述, 使用 2-[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸代替 2-[[1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] 乙酸; 以及使用苯乙胺代替氢氧化铵, 制备标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 50%乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 2%甲醇//50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.70 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.25 (m, 7H), 7.11 (d, 1H), 4.55 (AB, 2H), 4.31 (bs, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (AB, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

B. 2-[[1-(2-Carbamimidoyl 吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] -N-苯乙基乙酰胺三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 2-[[1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] (7-甲氧基萘-2-磺酰基) 氨基] -N-苯乙基乙酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 80% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.52 (bs, 2H), 9.37 (bs, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 4.88 (m, 1H), 4.51 (AB, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (AB, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.09 (m, 1H). FAB MS, [M+H]⁺=615.

实施例 161

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基) 噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 噻吩-3-基甲基酰胺。

如实施例 141 的 D 部分所述, 使用 3-溴甲基噻吩代替苄基溴, 由 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷 ~ 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 获得白色固体状的标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.65 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.08 (d, 1H), 4.49 (AB, 2H), 4.45 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.20 (m, 1H).

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基) 噻吩-3-基甲氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基} 吡啶-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 154 的 B 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基噻吩-

4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]噻吩-3-基甲基酰胺转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 9.43 (bs, 2H), 9.17 (bs, 2H), 8.66 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.30 (AB, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).
FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=550$.

实施例 162

4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)噻吩-3-基甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基噻吩-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 噻吩-3-基甲基酰胺。

如实施例 126 的 A 部分所述, 使用 3-溴甲基噻吩代替碘甲烷, 由 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基噻吩-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.51g, 1.16mmol) 制备该标题化合物。该粗产物经柱色谱纯化, 用 60%乙酸乙酯/己烷洗脱, 获得白色固体状的 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基吡啶-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 噻吩-3-基甲基酰胺 (0.18g, 0.33mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.44 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.13 (s, 4H), 7.05 (d, 1H), 4.2-4.6 (2AB, 4H), 4.44 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=538$.

B. 4-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰基)噻吩-3-基甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(5-氟基噻吩-3-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 噻吩-3-基甲基酰胺 (0.18g, 0.33mmol) 转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 25%乙腈/水(0.1%TFA) ~ 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.083g, 0.12mmol)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.43 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.17 (s 1H), 6.97 (d, 1H), 4.64 (t 1H), 4.43 (2 AB, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.96 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=555$.

元素分析:

含有 1mol 水的计算值: C=48.97%, H=4.26%, N=8.16%; 实测值: C=48.80%, H=4.34%, N=7.88%.

实施例 163

4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-脒。

如实施例 125 的 C 部分所述, 由 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)噻吩-2-脒盐酸盐 (0.36g, 1.4mmol)、4-(6-硝基-2-氯苯氧基)-苯磺酰氯 (0.63g, 1.8mmol) 和三乙胺 (0.57g, 5.7mmol) 制备 4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-脒。18 小时后, 该溶液用二氯甲烷和 0.5N 盐酸稀释。分离各层, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。该粗产物在乙醚中研制, 获得白色泡沫状的标题化合物 (0.72g, 1.35mmol)。

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.03 (d, 1H), 7.91 (two d, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H) 7.02 (d, 2H), 4.42 (AB, 2H), 4.11 (t, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.71 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=533; 535$.

B. 4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述, 将 4-{3-(S)-[(4-(6-硝基-2-氯苯氧基)苯磺酰基)氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基甲基}噻吩-2-脒 (0.408g, 0.75mmol) 转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物 (0.22g, 0.33mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.04 (d, 1H), 7.92 (two d, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.46 (AB, 2H), 4.10 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.85 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=550$; 552.

实施例 164

5-{3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基] 咪喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 5-溴甲基咪喃-2-脒。

将 5-羟甲基咪喃-2-脒 (1.12g, 9.1mmol) 溶于 THF (75ml) 中, 用三苯膦 (2.9g, 11.06mmol) 和四溴化碳 (3.78g, 11.4mmol) 处理并在室温搅拌 18 小时。进行标准后处理, 获得标题化合物 (1.45g, 7.8mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.04 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.43 (s, 2H)。

B. 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 咪喃-2-脒盐酸盐。

如实施例 122 的 F 部分所述, 将 (2-氧代吡咯烷-3-(S)-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.56g, 7.8mmol) 的 80ml THF:DMF (5:1) 溶液用 5-溴甲基咪喃-2-脒 (3.23g, 16mmol) 和氢氧化钠 (60%) (0.32g, 8mmol) 处理。添加完毕后, 使该溶液冷却到室温。5 小时后, 加入饱和氯化铵溶液使反应停止。该溶液用乙酸乙酯稀释并用水 (3 x) 和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化, 用 40% 乙酸乙酯/己烷 ~ 80% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 获得白色固体 [1-(5-氨基咪喃-2-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (2.38g, 7.8mmol)。将该产物的一部分 (1.28g, 4.2mmol) 如实施例 122 的 G 部分所述进行处理, 获得标题化合物 (1.1g, 4.55mmol)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.73 (bs, 3H), 7.45 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.98 (m, 1H). EI MS, $\text{M}^+=205$.

C. 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基咪喃-5-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 由 5-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基) 咪喃-2-脒 (1.1g, 4.55mmol) 和 7-甲氧基萘-2-磺酰氯 (1.52g, 5.9mmol) 制备 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氨基咪喃-5-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。16 小时后, 该溶液用二氯甲烷稀释。有机层用 0.5N 盐酸、水

和饱和氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩。该粗产物经柱色谱纯化，用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱，获得白色固体状的标题化合物 (0.88g, 2.07mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.40 (AB, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). EI MS, $[\text{M}]^+=425$.

D. 5-[3-(S)-[(7-甲氧基萘-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]咪喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

如实施例 125 的 D 部分所述，将 7-甲氧基萘-2-磺酸 [1-(2-氟基咪喃-5-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺 (0.355g, 0.83mmol) 转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化，用 10% 乙腈/水 (0.1% TFA) ~ 100% 乙腈/水 (0.1% TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥，获得白色固体状的标题化合物 (0.365g, 0.625mmol)。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.53 (AB, 2H), 4.14 (t, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.74 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=443$.

元素分析:

含有 1.5mol 水的计算值: C=47.34%, H=4.49%, N=9.61%; 实测值: C=47.25%, H=4.05%, N=9.13%.

实施例 165

4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基甲基]咪喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

A. 4-羟甲基咪喃-2-脒。

在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下，将咪喃-3-基甲醇 (9.68g, 98.7mmol) 的 THF (150ml) 溶液用正丁基锂 (65ml, 1.6 M 溶液) 处理 1 小时，然后用仲丁基锂 (86ml, 1.3M 溶液) 处理 4 小时。加入碘 (29g, 114mmol) 的 THF (250ml) 溶液并使该溶液缓慢地温热到室温。搅拌过夜后，该反应混合物用乙醚稀释、用盐水洗涤、硫酸镁干燥并浓缩。经色谱纯化 (30% 乙酸乙酯/己烷)，获得暗红色油状的

标题化合物 (13.7g, 61.2mmol), 其中混有咪喃-3-基甲醇。该产物以实施例 122 的 C 部分所述进行处理; 粗产物经用乙酸乙酯/己烷 (30-40%) 洗脱而色谱纯化, 获得纯净的标题化合物 (1.25g, 10.1mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.53 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.56 (s, 2H); EI MS, M^+ =123.

B. 3-溴甲基咪喃-5-腈。

除将 4-羟甲基噻吩-2-腈用 4-羟甲基咪喃-2-腈 (1.24g, 10.1mmol) 代替外, 如实施例 122 的 D 部分所述制备该标题化合物; 收率: (0.78g, 3.9mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.30 (s, 2H); EI MS, M^+ = 185/187.

C. 4-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)咪喃-2-腈。

如实施例 122 的 F 部分所述, 将 (2-氧代吡咯烷-3-(S)-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.78g, 3.9mmol) 的 40ml THF:DMF (5:1) 溶液用 3-溴甲基咪喃-5-腈 (0.73g, 3.9mmol) 和氯化钠 (60%) (0.10g, 4.2mmol) 处理。添加完毕后, 使该溶液温热到室温。进行标准后处理后, 经色谱纯化 (5-10% 甲醇/二氯甲烷), 获得白色固体 [1-(2-氨基咪喃-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (1.05g, 7.8mmol)。该产物用三甲基甲硅烷基碘 (0.844g, 4.22mmol) 处理, 并使用 Amberlite (OH) 树脂游离碱化, 获得标题化合物 (0.926g, 4.51mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.80 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.36 (AB, 2H), 3.72 (t, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

D. 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸 [1-(2-氨基咪喃-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基] 酰胺。

如实施例 125 的 C 部分所述, 使用 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯 (0.39g, 1.39mmol) 和 3-(3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基甲基)咪喃-2-腈 (0.25g, 1.22mmol) 制备标题化合物 (0.25g, 0.56mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 5.78 (bs, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).

E. 4-[3-(S)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氨基)-2-氧代吡咯烷-1-基

甲基]咪喃-2-甲脒三氟乙酸盐。

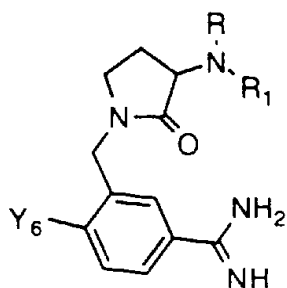
如实施例 125 的 D 部分所述, 将 5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酸[1-(2-氰基咪喃-4-基甲基)-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基]酰胺(0.24g, 0.53mmol) 转化为标题化合物。该粗产物经 RP-HPLC 纯化, 用 20%乙腈/水(0.1%TFA) - 80%乙腈/水(0.1%TFA) 梯度洗脱。将适当的产物级分冷冻干燥, 获得白色固体状的标题化合物(0.12g, 0.2mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.21 (bs, 2H), 9.10 (bs, 2H) 8.68 (d, 1H), 8.09 (m, 3H), 7.54 (m 2H), 4.19 (AB, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.63 (m, 1H). FAB MS, $[\text{M}+\text{H}]^+=467$.

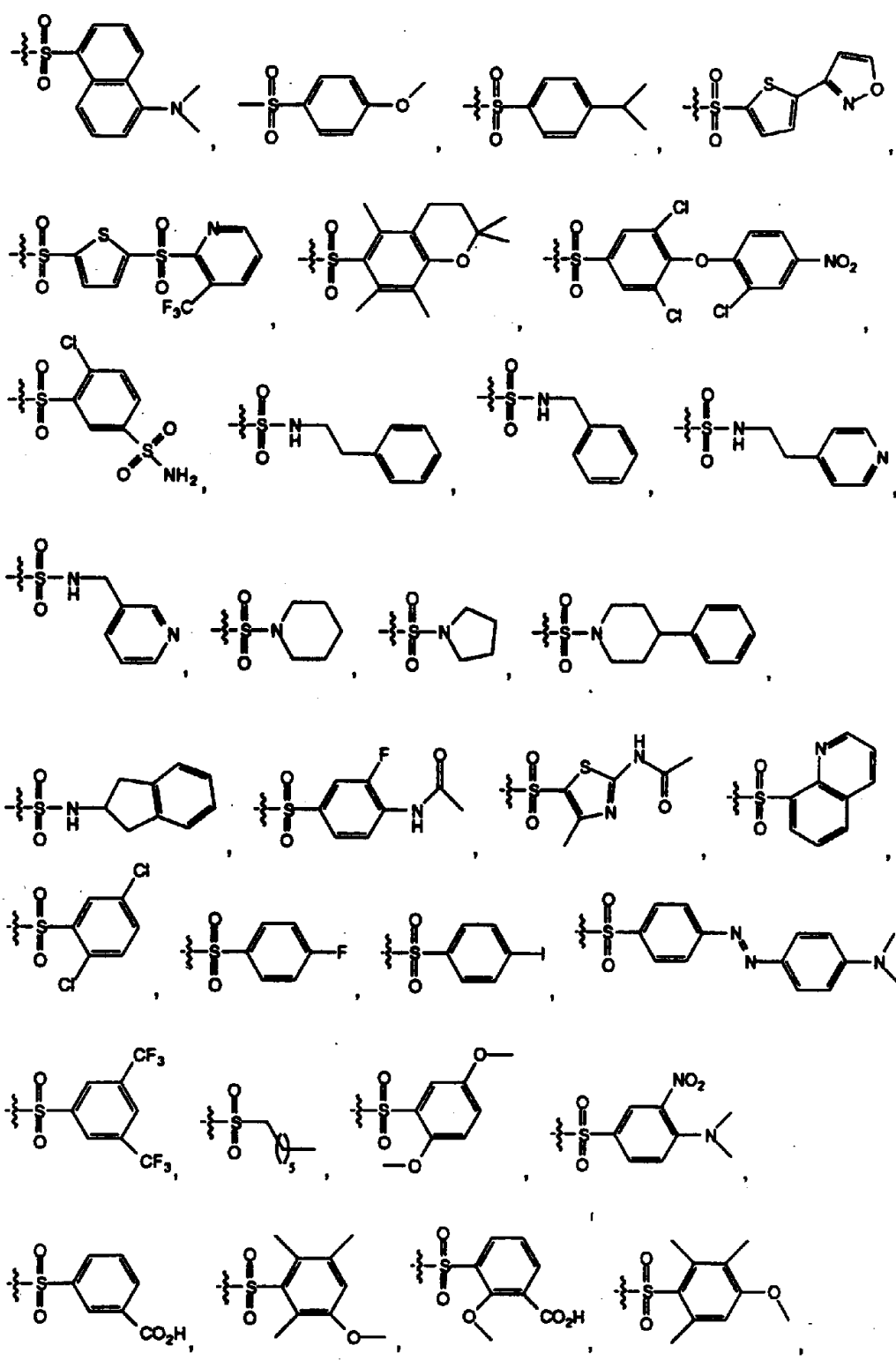
元素分析:

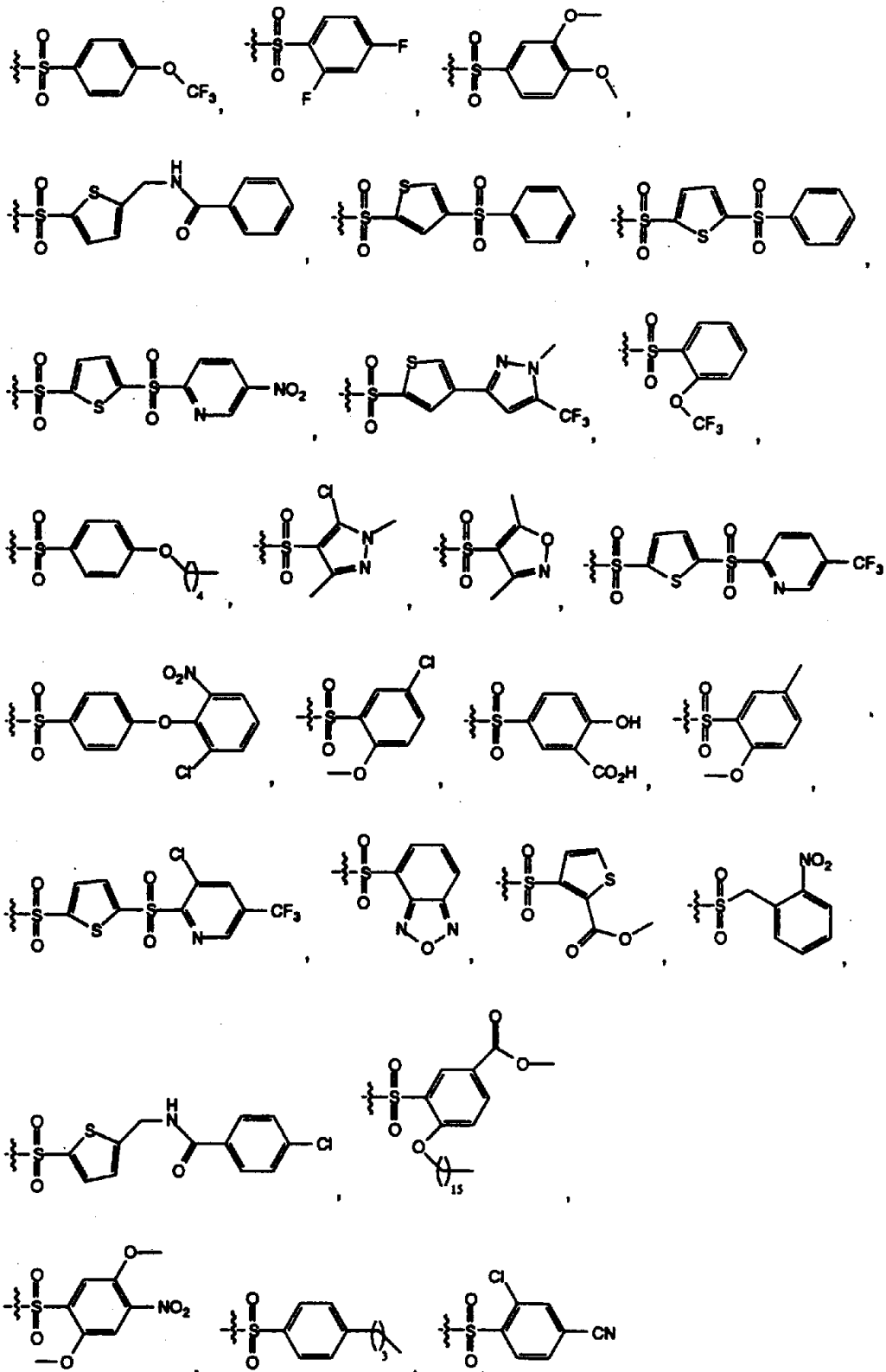
含有 1.5mol 水的计算值: C=41.48%, H=3.81%, N=9.21%; 实测值: C=41.51%, H=3.41%, N=8.84%.

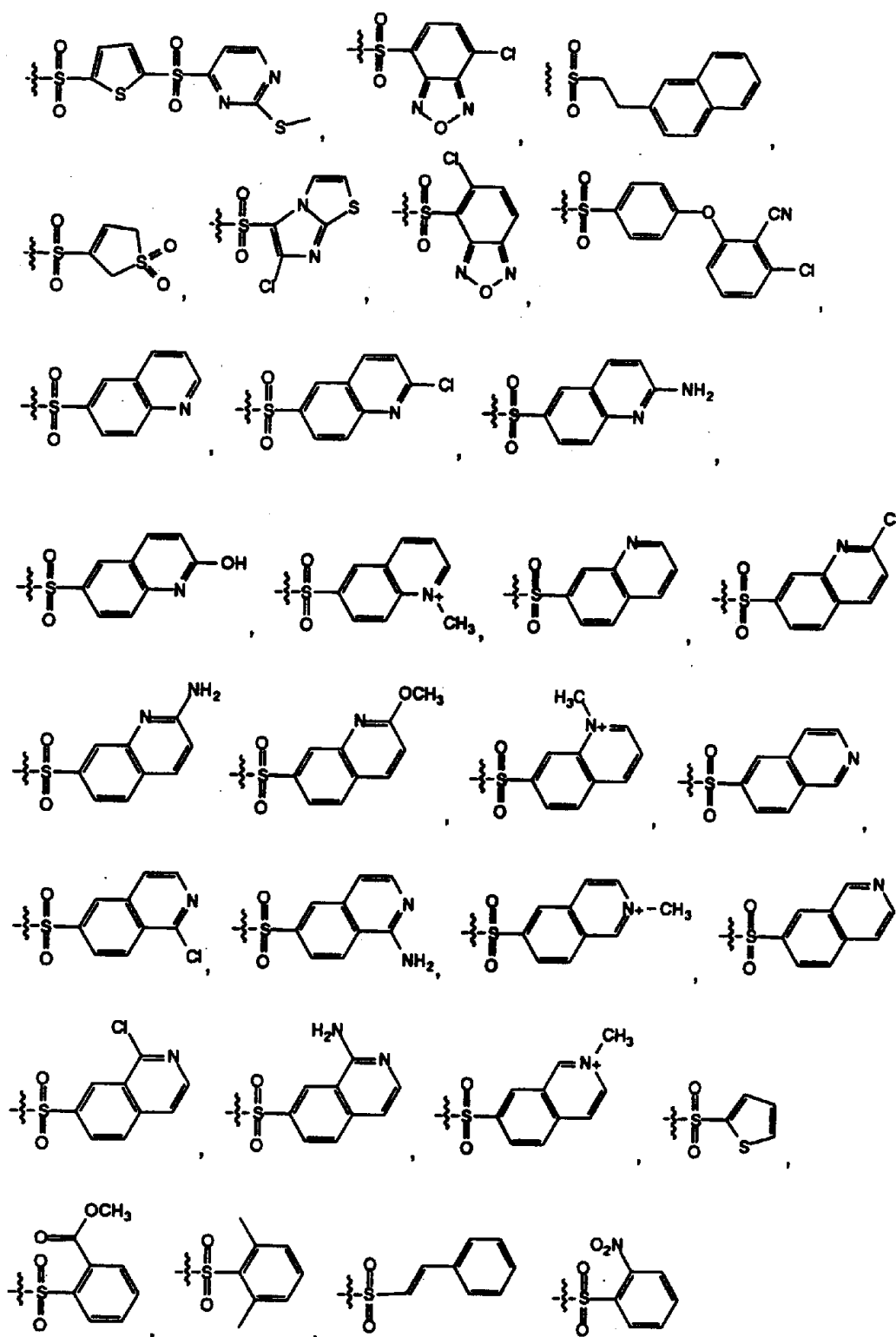
按照上述方法制备的其它化合物包括下式包含的化合物:

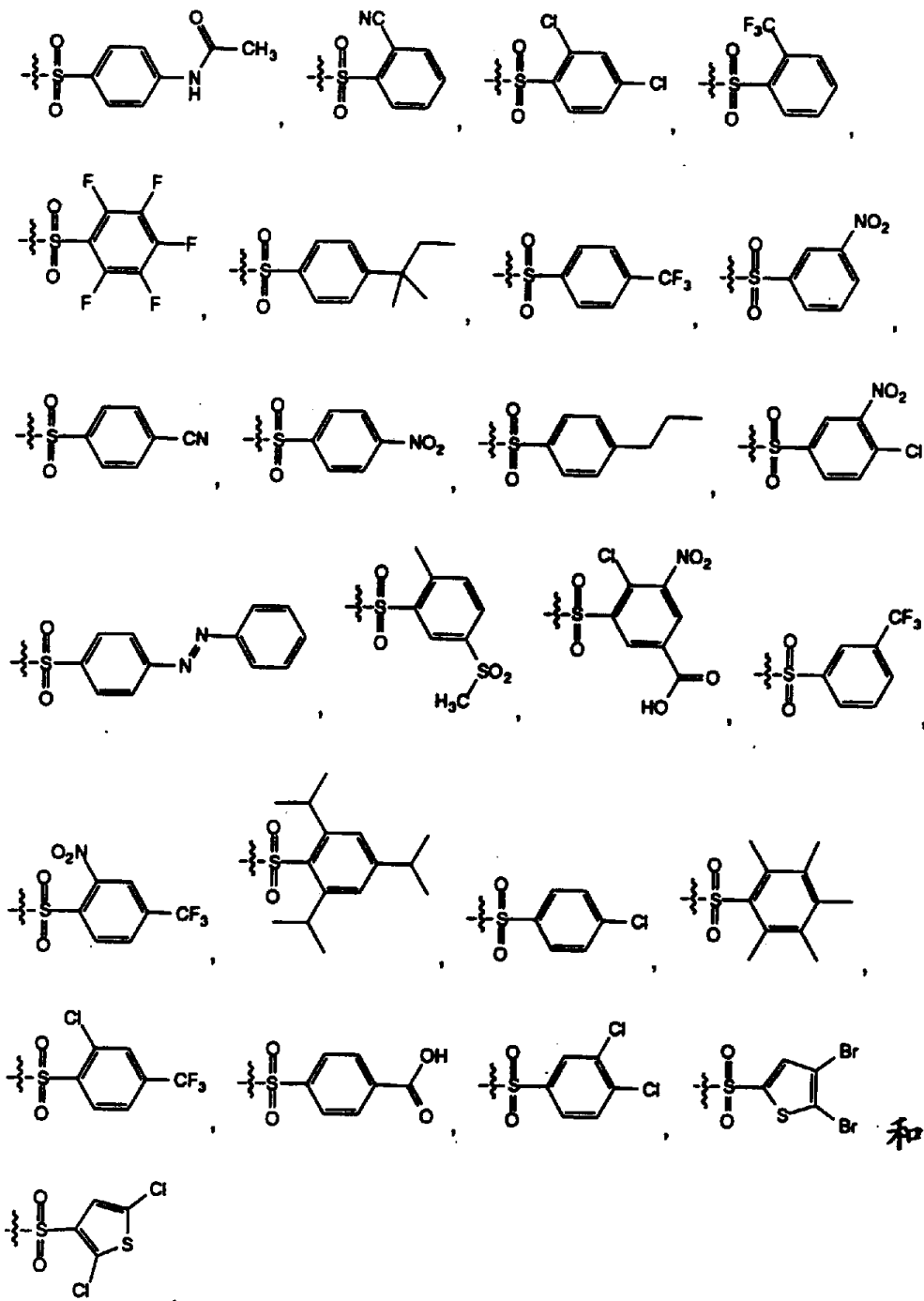


其中 R 是氢、甲基、芳烷基、杂芳烷基、 HO_2CCH_2- 、 HOC(O)CH_2- 、 $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$ 、(芳烷基) HNC(O)CH_2- 或(杂芳烷基) HNC(O)CH_2- ; X_6 是氢或氨基; 并且 R_1 选自下式的基团



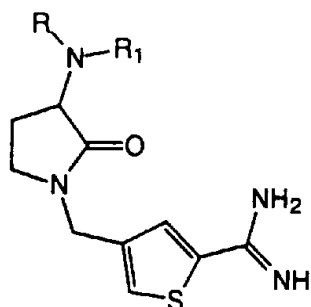




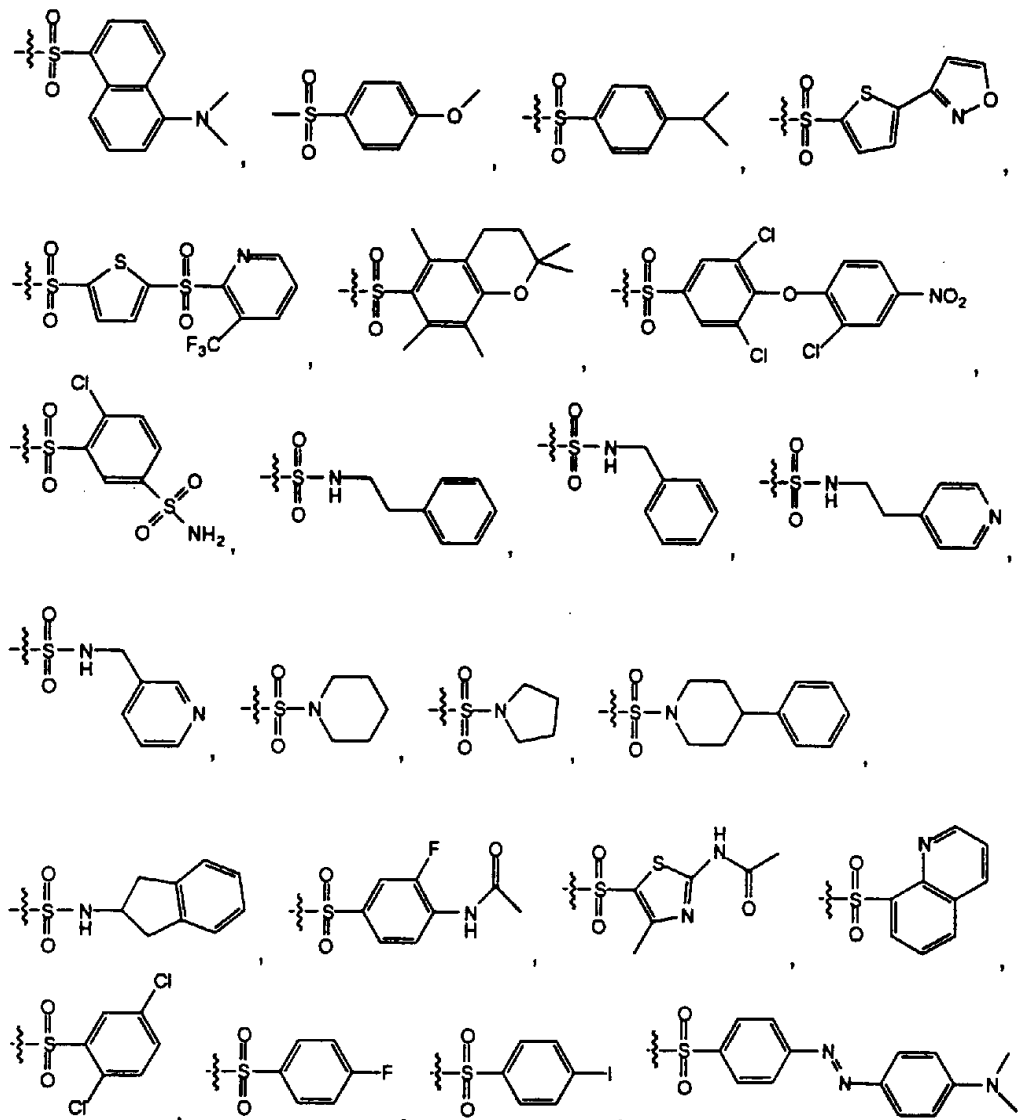


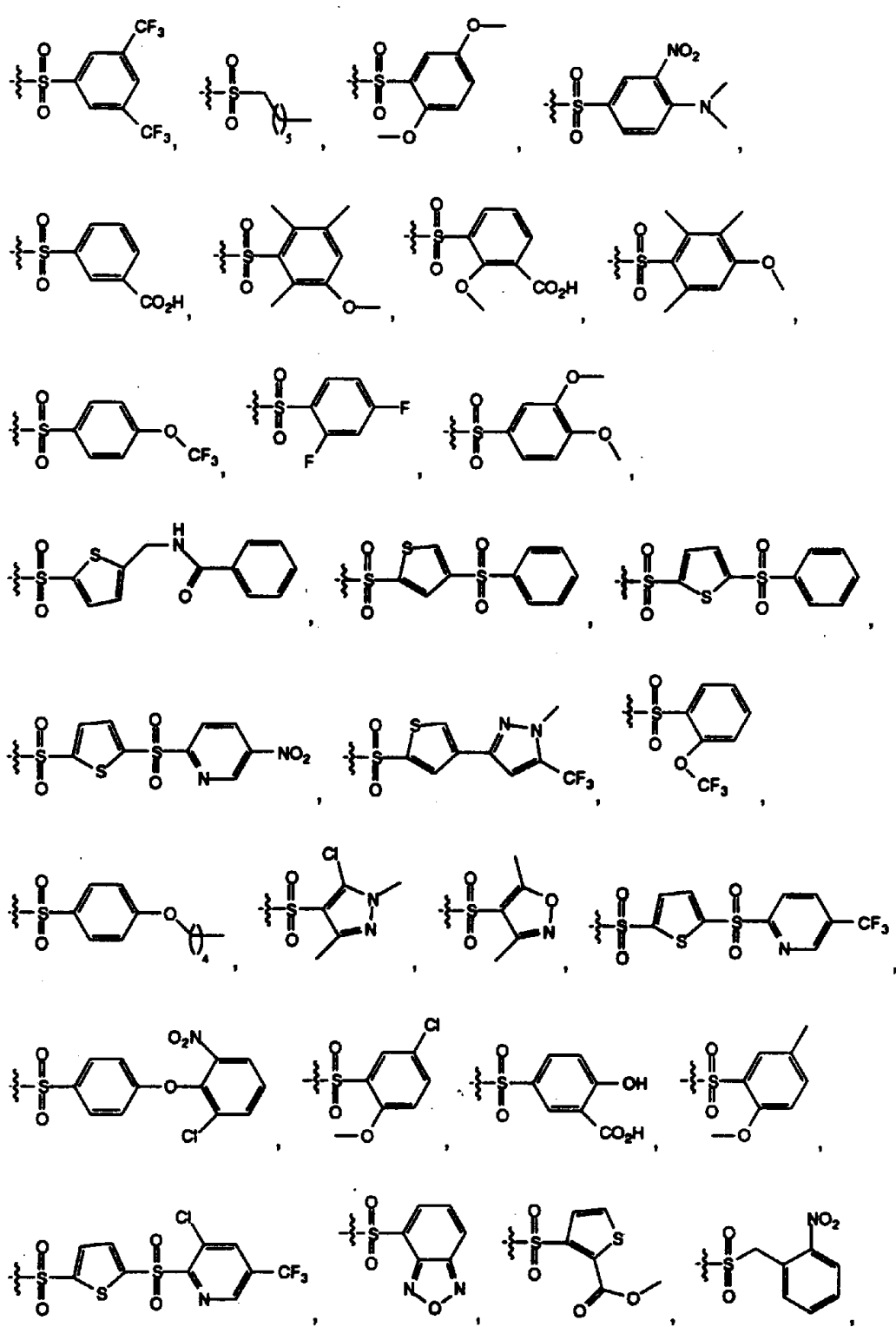
和

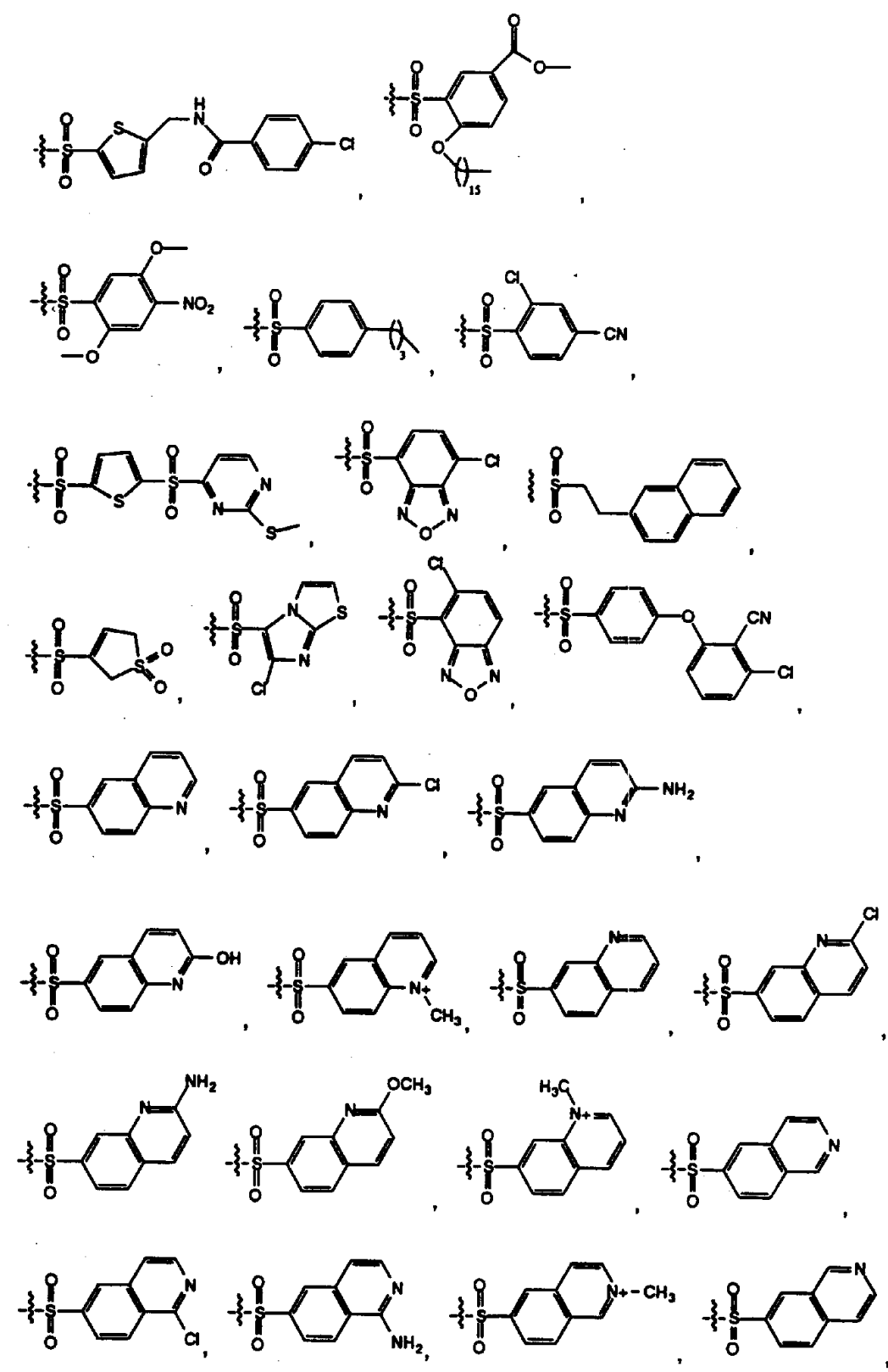
按照上述方法制备的其它化合物包括下式包含的化合物:



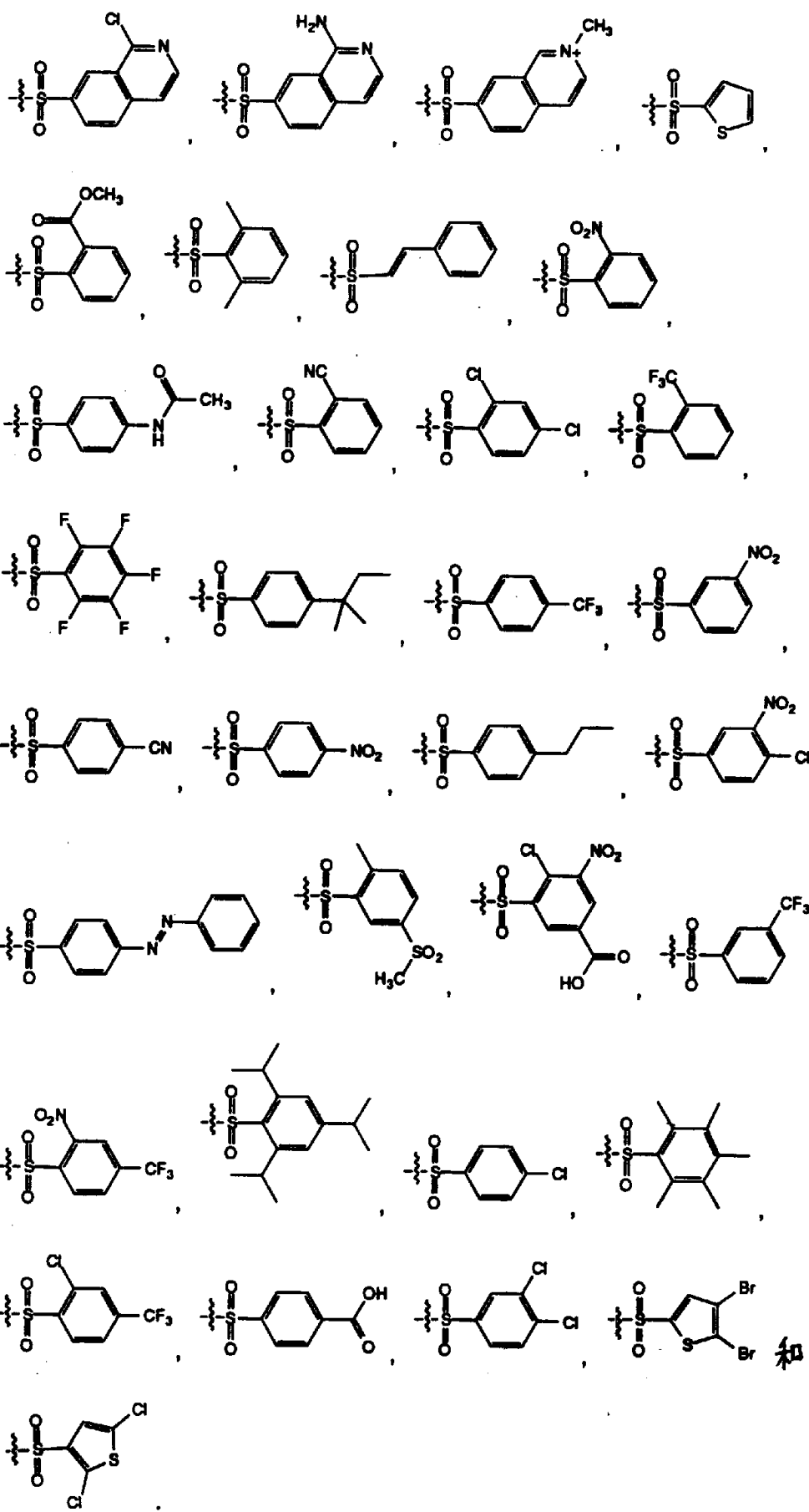
其中 R 是氢、甲基、芳烷基、杂芳烷基、 HO_2CCH_2- 、 HOC(O)CH_2- 、 $\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$ 、(芳烷基) HNC(O)CH_2- 或(杂芳烷基) HNC(O)CH_2- ; 并且 R_1 选自下式的基团







化 学 结 构



和

本文描述的分子由于它们具有抑制血凝固链锁中倒数第二个酶，控制凝血因子 Xa 的活性的能力而抑制血液凝固。本发明的式 I 化合物对游离的凝血因子 Xa 和结合在凝血致活酶配合物（凝血因子 Xa、凝血因子 Va、钙和磷脂）中的凝血因子 Xa 都有抑制作用。凝血因子 Xa 活性的抑制作用是通过该抑制剂和酶间的直接配合获得的，因此不依赖于血浆辅因子抗凝血酶 III。通过口服、连续静脉输注、静脉浓注或任意其它的胃肠外途径给药所述化合物可获得有效的凝血因子 Xa 活性的抑制，由此产生所需的阻止凝血因子 Xa 诱导的凝血酶原向凝血酶转化的作用。

现已表明抗凝血药疗法可用于治疗和预防各种静脉和动脉脉管系统的血栓形成性疾病。在动脉系统，异常血栓的形成主要与冠状动脉、脑和外周脉管系统有关。与这些血管的血栓闭塞相关的疾病主要包括急性心肌梗塞（AMI），易变性心绞痛，血栓栓塞，与溶解血栓疗法、经皮穿刺冠脉成形术（PTCA）、临时性局部缺血、中风、间歇性跛行和冠脉旁路移植术（CABG）或外周动脉旁路移植术有关的急性血管闭塞。抗凝血药长期疗法有益于预防血管腔的狭窄（再狭窄），这种狭窄经常发生在 PTCA 和 CABG 后，以及长期血液透析患者的血管入口开放维持中。对静脉血管而言，病理性血栓的形成经常发生在腹、膝和髁部外科手术后的下肢静脉（深静脉血栓形成，DVT）。DVT 还使患者易高发肺血栓栓塞。全身播散性血管内凝血（DIC）常发生在脓毒性休克、某些病毒性感染和癌症患期的血管系统。该症状的特征在于凝血因子和它们的血浆抑制剂的迅速消耗，导致威胁生命的凝血酶遍布数种器官系统的微脉管中形成。上述讨论的适应症包括某些（并非全部）抗凝血药适用的可能临床症状。本领域的专业人员熟知需应急或长期预防性抗凝血药疗法的病情。

这些化合物可单独或与其它的诊断剂、抗凝血药、抗血小板药或溶解纤维蛋白的药物合用。例如凝血因子 Xa 活性的抑制剂与标准肝素、低分子量肝素、直接的凝血酶抑制剂（即水蛭素）、阿司匹林、纤维蛋白原受体拮抗剂、链激酶、尿激酶和/或组织纤维蛋白溶酶原激活剂的辅助给药可产生更强的抗血栓形成或血栓溶解功效或作用。施用本文描述的化合物可治疗各种动物的血栓形成并发症，所述动物是例如包括人类、羊、马、牛、猪、狗、大鼠和小鼠的灵长类动物。凝血因子 Xa 的抑制不仅用于有血栓形

成症状的个体的抗凝血治疗，还用于需要血液凝固抑制的任何时候，从而防止贮存全血的凝固和防止用于测试或贮存的其它生物样品的凝固。因此，可将任何凝血因子 Xa 活性的抑制剂加到含有或怀疑含有凝血因子 Xa 并且需抑制血凝的介质中或者使二者接触。

它们除可用于抗凝血治疗外，凝血因子 Xa 活性的抑制剂还可用于治疗或预防其它其中凝血酶的产生是与病理性作用相关的生理性疾病。例如，据认为凝血酶与慢性和退化性疾病，如关节炎、癌症、动脉粥样硬化和早老性痴呆的发病率和死亡率有关，这是由于它具有通过特异性裂解和细胞表面凝血酶受体的激活而调节多种不同类型的细胞的能力。对凝血因子 Xa 活性的抑制将有效地阻断凝血酶生成，由此抵消任何凝血酶对各种类型细胞的病理性作用。

另一方面，本发明还提供一种治疗患有或易患生理性疾病的人或动物患者的方法，包括向患者施用治疗有效量的式 I 化合物或含有式 I 化合物的组合物，所述疾病可通过施用凝血因子 Xa 活性的抑制剂得到改善，例如前述疾病。“有效量”是指有效抑制凝血因子 Xa 的活性并由此产生所需疗效的本发明化合物的量。

本发明还包括含有至少一种式 I 化合物与可药用载体或包衣的药物制剂。

在实际中，本发明的化合物通常可经非肠道、静脉内、皮下、肌内、结肠、鼻、腹膜内、直肠或口服给药。

本发明的产物可呈经最适宜途径给药的形式。本发明还涉及含有至少一种本发明产物的药物组合物，它们适用于人类或动物医药。这些组合物可按照常规方法，使用一种或多种可药用辅剂或赋形剂进行制备。辅剂特别包括稀释剂、无菌含水介质和各种无毒有机溶剂。组合物可呈片剂、丸剂、颗粒剂、粉末、水溶液或悬浮液、可注射液、酏剂或糖浆，可包含一种或多种选自甜味剂、芳香剂、着色剂或稳定剂的物质，以获得可药用制剂。

载体的选择和载体中活性成分的含量一般取决于产物的溶解性和化学性质、特定的给药方式及在药学实践中所观察到的条件。例如，可将赋形剂如乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和崩解剂如淀粉、藻酸和某些配

合硅酸盐与润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠和滑石结合制备片剂。为制备胶囊，有益的是使用乳糖和高分子量的聚乙二醇。当使用水悬浮液时，它们可含有乳化剂或助悬剂。还可以使用稀释剂如蔗糖、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油和氯仿或它们的混合物。

本发明产品在植物油如芝麻油、花生油或橄榄油，或者含水有机溶剂如水和丙二醇，可注射的有机酯如油酸乙酯以及可药用盐的无菌水溶液中的乳剂、悬浮剂或溶液可用于经非肠道给药。本发明产品的盐溶液尤其适用于肌肉或皮下注射。还包括在纯蒸馏水中的盐溶液的水溶液可用于静脉给药，条件是它们的 pH 调至适宜范围内、经适当缓冲并用足量葡萄糖或氯化钠使其等渗，并且它们经加热、辐射或微滤灭菌。

含有本发明化合物的适宜组合物可按照常规方法制备。例如将本发明的化合物溶于或悬浮于用于喷雾器、悬浮剂或溶液气雾剂的适宜载体中，或者可使其吸收或吸附于用于干粉吸入器的适宜固体载体中。

用于直肠给药的固体组合物包括按照已知方法配制的栓剂，该栓剂含有至少一种式 I 化合物。

活性成分在本发明组合物中的百分比可以有所变化，只需其提供适宜的剂量即可。显然，在约相同的时间可以数种单位剂量形式给药。所用剂量由医师决定，还取决于所需疗效、给药途径和治疗时间，以及患者的病情。对成人而言，每日吸入剂量通常为约 0.01 - 约 100，优选 0.01 - 10 mg/kg 体重；每日口服剂量为约 0.01 - 约 100，优选 0.1 - 70，更优选 0.5 - 10 mg/kg 体重；每日静脉给药剂量为约 0.01 - 约 50，优选 0.01 - 10 mg/kg 体重。在各种情况下，应根据所医治对象的不同因素，如年龄、体重、健康状况和其它可能影响药品疗效的特点来决定剂量。

本发明的产品可依所需频率给药以获得理想的疗效。某些患者可能对较高或较低剂量有迅速反应，因此会发现给予低得多的维持剂量就足够了。但对其它患者而言，根据各患者的生理需要，可能需以每日 1 - 4 次剂量的频率长期给药。一般来说，该活性产物可每日口服给药 1 - 4 次。不言而喻的是，对其它的患者，所需的处方可能不超过每日 1 或 2 次。

按照文献所述的试验方法，本发明范围内的化合物表现出显著的药理活性，据信这些试验结果与人类或其它哺乳动物的药理活性相关。下述药

理试验结果是本发明化合物的典型特征。

凝血因子 Xa 抑制剂: 酶分析法

请注意下面描述了用于评价插入该专利中的凝血因子 Xa 方案中使用的化合物的活性的方法。

酶分析:

通过使用纯净酶测定获得酶活性 50 % 下降时的抑制剂的浓度 [IC₅₀] 来评价本发明化合物作为凝血因子 Xa、凝血酶、胰蛋白酶、组织纤维蛋白溶酶原激活剂 (t-PA)、尿激酶-纤维蛋白溶酶原激活剂 (u-PA)、纤维蛋白溶酶和激活的蛋白 C 的抑制剂的能力。

所有的酶分析均是在室温在 96 孔的微滴定板中使用 1 nM 终酶浓度进行的。通过活性位点滴定确定凝血因子 Xa 和凝血酶的浓度, 所有其它酶的浓度则是基于供应商提供的蛋白浓度。将本发明的化合物溶于 DMSO, 用它们各自的缓冲液稀释并在 1.25% 的最大终 DMSO 浓度进行分析。将化合物的稀释液加到含有缓冲液和酶并预平衡了 5 - 30 分钟的孔中。通过加入底物引发酶反应, 使用 Vmax 微滴定板读数器 (Molecular Devices) 在 405 nm 连续检测因底物肽-对硝基苯胺 (anilide) 水解而产生的颜色变化, 检测 5 分钟。在这些条件下, 在所有分析中利用了不到 10% 的底物。使用测定的最初速度计算使对照速度降低 50% 的抑制剂的量 (IC₅₀)。然后按照假定是竞争性抑制动力学的 Cheng-Prusoff 方程 ($IC_{50} = K_i [1 + [S]/K_m]$) 确定表观 K_i 值。

作为举例, 5-吡啶-2-基噻吩-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酰胺三氟乙酸盐的 K_i 值为 100 nM。

作为举例, 7-甲氧基萘-2-磺酸 {1-[3-(氨基亚氨基甲基)苄基]-2-氧代吡咯烷-3-(S)-基} 酸三氟乙酸盐的 K_i 值为 35 nM。

另外, 采用体外分析评价本发明化合物在正常人血浆中的效能。激活的部分凝血激酶时间是基于血浆的凝固分析, 它依赖于凝血因子 Xa 的原位生成, 该因子在凝血激酶配合物中的结合, 凝血酶和纤维蛋白的随后生成, 最终在分析结束时导致凝块形成。该分析目前在临床上用于监测常用抗凝血药物肝素及直接作用的抗凝血酶药物在临床评价中的离体作用。因此, 该体外分析的活性被认为是体内抗凝血活性的指定标志。

基于人血浆的凝固分析:

在 MLA Electra 800 仪器上测定激活的部分凝血激酶的凝固时间两次。将 100 μl 体积的柠檬酸盐化正常人混合血浆 (George King Biomedical) 加到盛有 100 μl 的本发明化合物的 Tris/NaCl 缓冲液 (pH 7.5) 溶液的小杯中并将其放在仪器中。在仪器自动预热 3 分钟后, 加入 100 μl 激活的 cephaloplastin 试剂 (Actin, Dade), 然后加入 100 μl 0.035M CaCl_2 以引发凝固反应。用分光光度法测定凝块的形成并以计秒测定形成的时间。将化合物的效能定量为使对照凝固时间 (在没有本发明的化合物存在下, 用人血浆测定) 加倍所需的浓度。

还在两种成熟的急性血管血栓形成的动物实验模型中评价本发明的化合物的体内抗血栓形成效能。使用颈静脉血栓形成的兔模型和颈总动脉血栓形成的大鼠模型证明这些化合物分别在反映人的静脉血栓形成和动脉血栓形成的不同动物模型中的抗血栓形成作用。

兔静脉血栓形成模型的体内实验:

这是一种特征的富纤维蛋白静脉血栓形成模型, 这在文献中有充分的依据并显示出该模型对包括肝素在内的数种抗凝血药都是敏感的 (与低分子量肝素相比重组截断的组织凝血因子通路抑制剂 (TFPI-161) 在实验性静脉血栓形成中的抗血栓形成作用, J. Holst, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P. B. Ostergaard, J. G. L. Petersen, G. Nielsen 和 U. Hedner, 血栓形成与止血, 71, 214-219 (1994))。利用该模型的目的是评价化合物在体内防止在损伤部位产生的静脉血栓 (凝块) 形成及在颈静脉中的部分郁积的能力。

将称重的 1.5-2kg 的新西兰雄性和雌性白兔用 35mg/kg 氯胺酮和 5mg/kg 塞拉嗪以 1mg/kg (i. m.) 的量麻醉。在右颈静脉插入插管用于输注麻醉药 (以约 0.5 ml/小时的速率输注氯胺酮/塞拉嗪 17/2.5mg/kg/小时) 和给予试验化合物。在右颈动脉插入插管用于记录动脉血压并采集血样。使用 GAYMART-PUMP 将体温维持在 39 $^{\circ}\text{C}$ 。分离左外侧颈静脉并结扎沿 2 - 3 cm 暴露血管的所有侧枝。在内颈静脉的紧邻共同颈静脉分叉的上端插入插

管，插管的末端超出共同颈静脉的远端。用非损伤性血管夹分离 1 cm 的静脉血管段并用线在紧邻血管夹的远端用 18G 针结扎静脉形成相对狭窄。这样就造成了流速降低的区域并在损伤部位形成部分郁积。将分离的血管段通过颈内的导管用盐水轻轻漂洗 2 - 3 次。之后，用 0.5ml 0.5% 聚氧乙烯醚 (W-1) 填充该血管段 5 分钟。W-1 是一种不破坏排列在血管上的内皮细胞的洗涤剂，这样就提供了一种引发凝块形成的形成血栓的表面。在将 W-1 从血管段中取出 5 分钟后，该血管段再次用盐水轻轻漂洗 2 - 3 次。然后取下血管夹，恢复血流通过该段血管。使凝块形成并生长 30 分钟，之后，从狭窄处下切开静脉并检测血流（没有血流时记录为完全闭合）。然后结扎完全分离的静脉血管段，取出形成的凝块并称重（湿重）。用试验物质对最终凝块重量的作用作为最初结束点。使动物再保持 30 分钟，以进行最终的抗凝血药代动力学测定。在用 W-1 损伤血管前 15 分钟开始给药并持续整个凝块形成和生长过程。用 3 份血样（每份 3 ml）评价止血参数：一份在临给予 W-1 之前；第二份是在取下血管夹后 30 分钟；第三份是在试验结束时。抗血栓形成作用以用本发明化合物处理的制品中相对于载体处理的对照动物中最终凝块重量的减少来表示。

实验性体内大鼠动脉血栓形成模型：

凝血因子 Xa 抑制剂对抗富血小板的动脉血栓形成的抗血栓形成作用可使用特征性的氯化亚铁诱导的大鼠颈动脉血栓形成模型（在大鼠动脉和静脉血栓形成模型中血栓烷受体拮抗剂与阿司匹林相比较的超强活性，W. A. Schumacher, C. L. Heran, T. E. Steinbacher, S. Youssef 和 M. L. Ogletree, 心血管药理学杂志, 22, 526-533(1993)；由氯化铁诱导的动脉血栓形成的大鼠模型，K. D. Kurtz, B. W. Main 和 G. E. Sandusky, 血栓形成研究, 60, 269-280(1990)；在大鼠动脉血栓形成模型中的凝血酶抑制作用，R. J. Broersma, L. W. Kutcher 和 E. F. Heminger, 血栓形成研究, 64, 405-412(1991)) 来评价。该模型被广泛地用于评价包括肝素和直接作用的凝血酶抑制剂在内的各种物质的抗血栓形成效能。

将重 375-400g 的 Sprague Dawley 大鼠用戊巴比妥钠（50mg/kg，腹腔内给药）麻醉。达到可接受水平的麻醉后，将颈的腹侧表面剃净并备皮

以进行手术。连接心电图电极并通过实验监测第二导程。将 PE-50 管插入右股静脉和动脉分别用于给予本发明的化合物和采血样并监测血压。在颈的腹侧表面作中线切入。将气管暴露并插入 PE-240 管以确保气路通畅。分离右颈动脉并在血管周围用两根 4-0 丝线固定以助于仪器监测。将电磁流探针 (0.95-1.0 mm 流明) 放置在血管周围以测定血流。在血管下将一条 4x4 mm 的 parafilm 放置在探针远端以将血管与周围的肌肉床分开。测定基础血流后, 将一条预先用 35 % 氯化亚铁饱和的 2x5 mm 滤纸在探针下游的血管顶部放置 10 分钟, 然后取下。据认为氯化亚铁扩散到下面的动脉血管段并使内皮细胞剥落, 导致急性血栓形成。在应用氯化亚铁浸泡的滤纸后, 监测血压、颈动脉血流和心率 60 分钟。在血管闭合 (定义为到达零血流) 后或应用滤纸 60 分钟后, 如果仍有作用, 就结扎损伤区域的远端和近端的动脉并切下血管。取出血栓并立即称重并记录为研究的最初终点。

在手术后抽取对照血样 (B1)。从动脉导管收集所有血样并将它们与柠檬酸钠混合以防凝固。收集完血样后, 用 0.5ml 0.9% 的盐水冲洗导管。在应用氯化亚铁前 5 分钟静脉给予本发明的化合物。将应用氯化亚铁和颈动脉血流到达零之间的时间记录为闭合时间 (TT0)。对于在 60 分钟内没有闭合的血管, 其 TT0 设定为 60 分钟。应用氯化亚铁 5 分钟后, 抽取第二份血样 (B2)。在与氯化亚铁接触 10 分钟后, 从血管上取下滤纸并在实验的剩余时间内监测动物。到达零血流时, 抽取第三份血样 (B3), 同时取出凝块并称重。在获得血样的同时, 在前肢趾垫测定标准出血时间。对所有血样作激活的部分凝血激酶时间 (APTT) 和凝血酶原时间 (PT) 的抗凝血曲线。在某些情况下, 本发明的化合物可口服给药。按照常规技术制约大鼠并使用 18 规弯曲的剂量针通过胃内管饲法给予本发明的化合物 (体积为 5ml/kg)。在胃内给药 15 分钟后, 如前所述将动物麻醉并安装仪器。然后按照上述方案进行实验。

在不背离本发明实质的前提下, 本发明可以其它特定形式实施。