



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116987080 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 03

(21) 申请号 202310156065.4

(22) 申请日 2015.01.30

(30) 优先权数据

61/933,942 2014.01.31 US

62/058,293 2014.10.01 US

(62) 分案原申请数据

201580006495.1 2015.01.30

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·R·科尔特 I·德卢卡

方天安 杨武 王裕丰

A·K·迪尔格 K·B·帕比塞蒂

W·R·尤因 朱晔恒

R·R·韦克斯勒 D·J·P·品托

M·J·奥瓦特

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

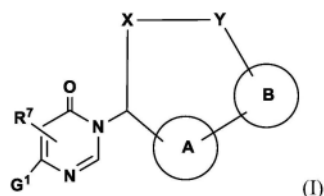
权利要求书13页 说明书438页

(54) 发明名称

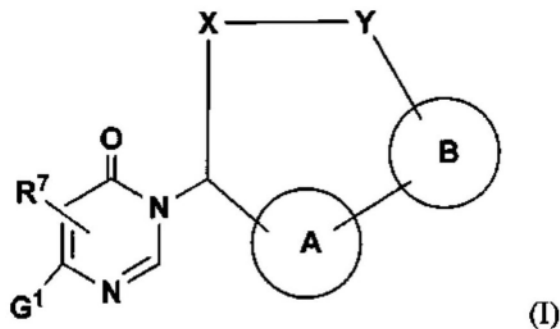
作为因子XIIa抑制剂的具有杂环P2'基团的大环化合物

(57) 摘要

本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐,其中所有变量均如本文中所定义。这些化合物为选择性因子XIIa抑制剂或FXIIa及血浆激肽释放酶的双重抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物及使用其治疗血栓栓塞性和/或炎症病症的方法。



1. 式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐:



其中:

环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基,其中所述芳基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^4 取代;

环B为任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^3 取代的5至10元杂环基,或包含碳原子及1至4个选自N、 NR^{3c} 、O及 $S(O)_p$ 的杂原子且任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^3 取代的5至10元杂环基;

G^1 独立地选自 C_{3-10} 碳环基及5至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^8 取代;

X独立地选自 C_{4-8} 亚烷基及 C_{4-8} 亚烯基,其中所述亚烷基及亚烯基经 R^1 及 R^2 取代;或者所述亚烷基及亚烯基的一个或多个碳原子可经以下基团替代: O 、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_pNH$ 及 NR^{15} ;

Y独立地选自 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_pNH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 及 C_{1-2} 亚烷基;

R^1 及 R^2 独立地选自H、D、卤素、卤代烷基、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^6 取代)、羟基及任选经 R^6 取代的烷氧基及任选经 R^6 取代的 C_{3-6} 环烷基;任选地,在 R^1 及 R^2 连接至相同碳原子时,它们一起形成氧代基团或 C_{3-6} 环烷基;任选地,在 R^1 及 R^2 连接至彼此相邻的碳原子时,它们一起形成键或碳环基;任选地, R^1 及 R^{15} 或 R^2 及 R^{15} 一起形成环;

R^3 独立地选自H、 NO_2 、 $=O$ 、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 炔基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;任选地,该杂环基上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^4 独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、 CN 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-S$

(=O)₂C₁₋₄烷基、-S(=O)₂NH₂、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代;

R⁵独立地选自H、C₁₋₄烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;或者,R⁵及R⁵与它们所连接的氮原子一起形成任选经R⁶取代的杂环;

R⁶独立地选自H、-(CH₂)_n-OH、=O、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nCN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)NH₂、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-0-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R¹⁰取代;

R⁷独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、卤代C₁₋₃烷基及C₁₋₃烷基;

R⁸独立地选自H、卤素、-(CH₂)_nCN、C₁₋₆烷基、氨基、氨基烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、羧基、羧基酯基团、酰胺基团、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、卤代烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、芳基烷基羰基、芳基氧基、杂芳基氧基、烷基硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、磺酰胺基团、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基及-(CH₂)_n-4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

或者,两个相邻R⁸基团一起形成任选经R¹⁰取代的杂环;

R⁹系H或C₁₋₆烷基;

R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-0-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、卤素、-(CH₂)_nCN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、-(CH₂)_nC(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆烷基、S(=O)_pNR¹²R¹²及C(=NOH)NH₂;

R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基;

R¹²在每次出现时独立地选自H、任选经R¹¹取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

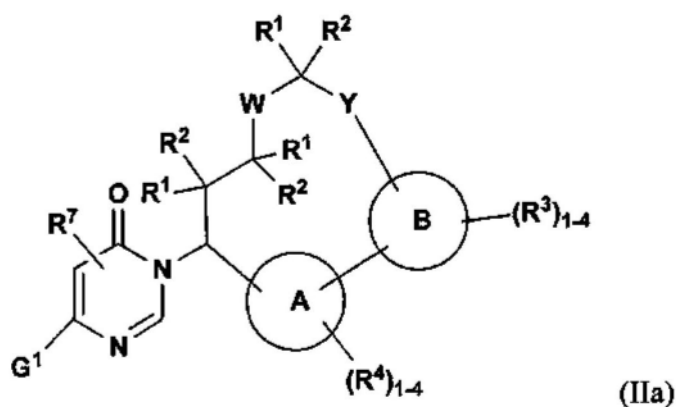
R¹³在每次出现时独立地选自H、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C(=O)OH、C(=O)O(C₁₋₄烷基)、C(=O)O(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、C(=O)O(卤代C₁₋₄烷基)、CH₂C(=O)OH、CH₂C(=O)O(C₁₋₄烷基)、C(=O)NH₂、C(=O)NH(C₁₋₄烷基)、C(=O)N(C₁₋₄烷基)₂及-C(=O)NH(C₁₋₄烷氧基);

R¹⁵为H或C₁₋₆烷基;

n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

2. 如权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIa):



其中：

环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基；

环B为5至10元杂环基或包含碳原子及1至4个选自N、NR^{3c}、O及S(O)_p的杂原子的5至10元杂环基；

G¹独立地选自C₃₋₆碳环基及5至10元杂环基，其中所述碳环基及杂环基经1至4个R⁸取代；

W独立地选自(CR¹R²)₁₋₂、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

Y独立地选自-CR¹³NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

R¹及R²独立地选自H、卤素、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、羟基及烷氧基(任选经R⁶取代)及任选经R⁶取代的C₃₋₅环烷基；

R³独立地选自H、卤素、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)R⁵及-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵；

R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、-(CH₂)₀₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₀₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、S(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基，其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代；

R⁴独立地选自H、OH、卤素、CN、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₄烷基)、-C(=O)N(C₁₋₄烷基)₂、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基，其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代；

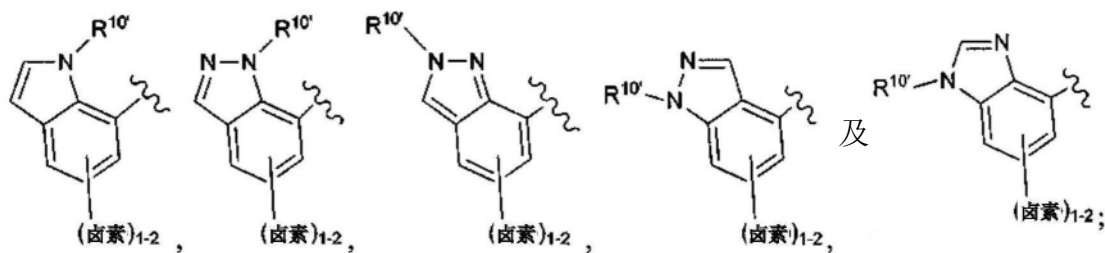
R⁵独立地选自H、C₁₋₄烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、C₃₋₁₀碳环基及4至10元杂环基，其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代；

R⁶独立地选自H、OH、=O、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nCN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C(=O)NH₂、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基，其中所述碳环基及杂环基任选经R¹⁰取代；

R⁷独立地选自H、羟基、卤素、卤代C₁₋₂烷基及C₁₋₂烷基；

R⁸独立地选自H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、卤代烷基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、羟基羰基、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基羰基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、-(CH₂)_n-芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基及-(CH₂)_n-4至12元杂环基，其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代；

或者，两个相邻R⁸基团及G₁形成选自以下的稠合杂环基：



R^9 为H或 C_{1-6} 烷基;

R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 及 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

$R^{10'}$ 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)及 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代);

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

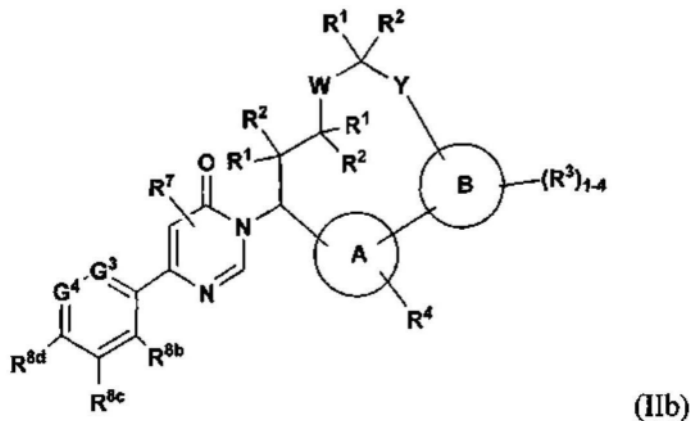
R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4}烷基)$ 及 $-C(=O)NH_2$ (C_{1-4} 烷氧基);

n 在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

3. 如权利要求2的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIb):



其中:

环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

环B为5至10元杂环基或包含碳原子及1至4个选自N、 NR^{3c} 、O及 $S(O)_p$ 的杂原子的5至6元杂环基;

W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及 $N(C_{1-4}烷基)$;

Y独立地选自 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

G^3 独立地选自N及 CR^{8a} ;

G^4 独立地选自N及 CR^{8e} ;

R^1 及 R^2 独立地选自H、D、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;

R^3 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 及 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、 CN 、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^5 独立地选自H及任选经卤素及羟基取代的 C_{1-4} 烷基;

R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

R^7 独立地选自H、F、Cl、Br、 CF_3 及 CH_3 ;

R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、OH、 OC_{1-2} 烷基、O卤代 C_{1-2} 烷基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OC_{1-3}$ 烷基、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH$ 卤代 C_{1-2} 烷基、 $C(=O)NH$ 芳基烷基、 $C(=O)C_{1-3}$ 烷基、 $NHC(=O)OC_{1-2}$ 烷基、 $NHC(=O)$ 卤代 C_{1-2} 烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

R^{8b} 独立地选自H及F;

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、 $OCHF_2$ 及 OCH_3 ;

R^{8d} 独立地选自H、F及Cl;

R^{8e} 独立地选自H、F及Cl;

R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

4. 如权利要求3的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其中:

环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

环B为包含碳原子及1至4个选自N及 NR^{3c} 的杂原子的5至6元杂芳基;

W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及 $N(C_{1-4}烷基)$;

Y独立地选自 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

G^3 为 CR^{8a} ;

G^4 为 CR^{8e} ;

R^1 及 R^2 独立地选自H、D、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;

R^3 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 及 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

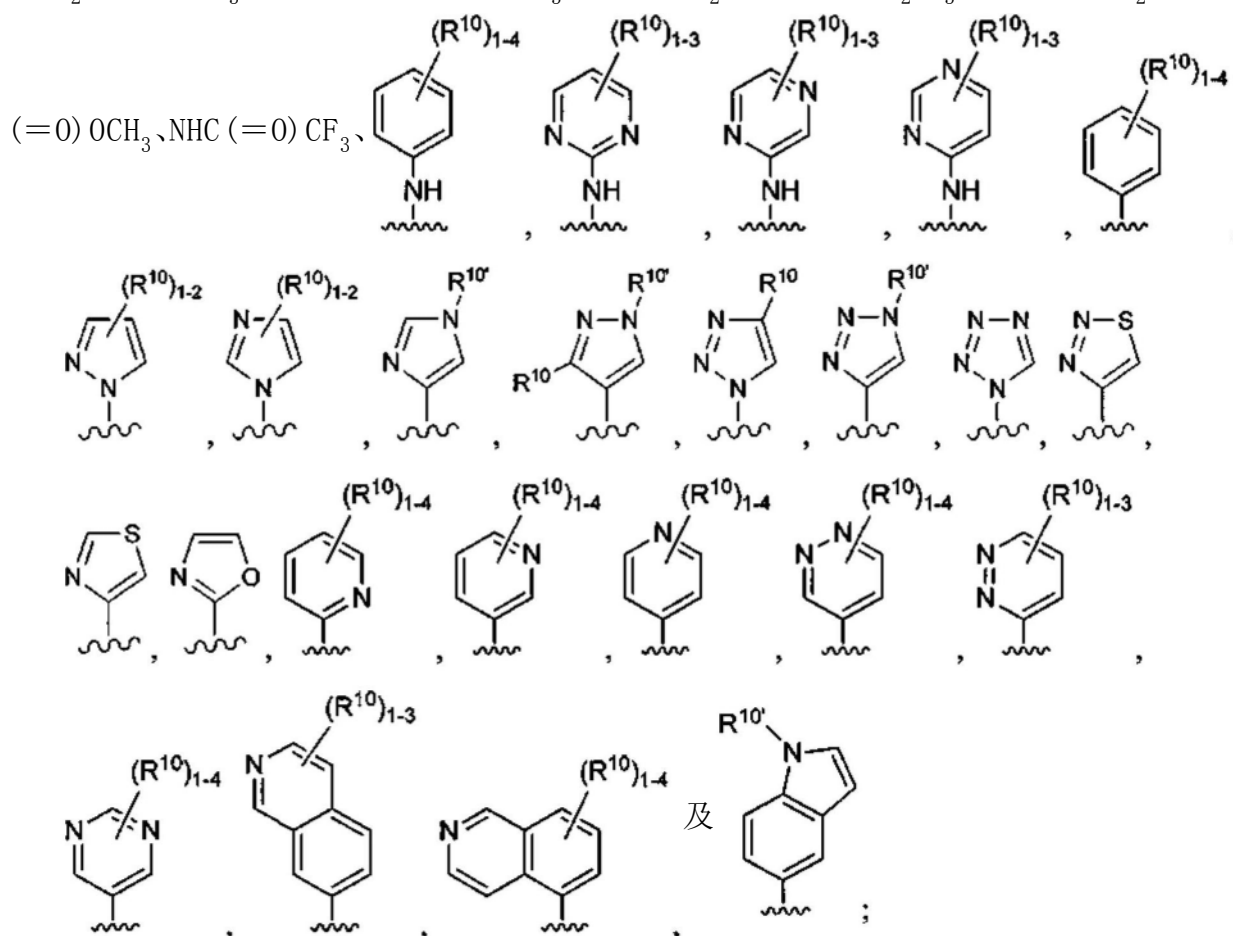
R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^5 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

R^7 独立地选自H、F、Cl、Br及甲基;

R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 CH_3CHF_2 、 CCH_3F_2 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $C(=O)NHCH_2Ph$ 、NHC



R^{8b} 独立地选自H及F;

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基及 OCH_3 ;

R^{8d} 独立地选自H、F及Cl;

R^{8e} 独立地选自H、F及Cl;

R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S$

(=O) C_{1-6} 烷基、 $NR^{12}S(=O)C_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)NR^{12}R^{12}$;

R^{10} , 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基 (任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基 (任选经 R^{11} 取代) 及 $-(CH_2)_n-O-4$ 至 10 元杂环基 (任选经 R^{11} 取代);

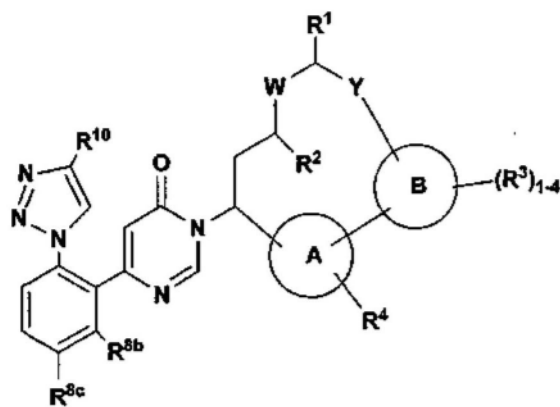
R^{11} 在每次出现时独立地选自 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自 H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基, 或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

n 在每次出现时为独立地选自 0、1 及 2 的整数; 且

p 在每次出现时为独立地选自 0、1 及 2 的整数。

5. 如权利要求 4 的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐, 其具有式 (IIc):



(IIc)

其中:

环 A 独立地选自苯基及 5 至 6 元杂环基;

环 B 为包含碳原子及 1 至 3 个选自 N 及 NR^{3c} 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

W 独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH 及 $N(C_{1-4}$ 烷基);

Y 独立地选自 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

R^1 及 R^2 独立地选自 H、D、F、 C_{1-4} 烷基及羟基;

R^3 独立地选自 H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基 (任选经 R^6 取代) 及 CN;

R^{3c} 独立地选自 H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基 (任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^4 独立地选自 H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN; $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及 5 至 6 元杂环基;

R^6 独立地选自 H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环基, 其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

R^{8b} 独立地选自 H 及 F;

R^{8c} 独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

R^{10} 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基 (任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基 (任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至 10 元杂环基 (任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}$ 烷基)₃、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)C_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)C_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)NR^{12}R^{12}$;

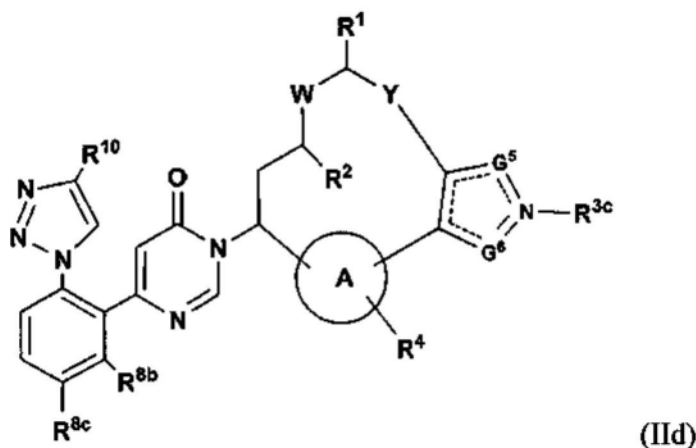
R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；

n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数；且

p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

6. 如权利要求5的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐，其具有式(IIId)：



其中：

----为任选的键；

环A独立地选自苯基及5至6元杂环基；

W 独立地选自 CHR^{1a} 、O、NH及 $N(C_{1-4}$ 烷基)；

G^5 独立地选自 CH_2 及 NR^{3c} ；

G^6 独立地选自 CH_2 及 NR^{3c} ；

条件是在 G^5 为 CH_2 时， G^6 为 NR^{3c} ；在 G^5 为 NR^{3c} 时， G^6 为 CH_2 且该环上仅存在一个 R^{3c} ；

Y 独立地选自 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$ ；

R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH；

R^2 独立地选自H、D及OH；

R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、任选经 R^6 取代的苯基、任选经 R^6 取代的5至6元杂环基及任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基；

R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN及 $C(=O)NH_2$ ；

R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

R^{8b} 独立地选自H及F；

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

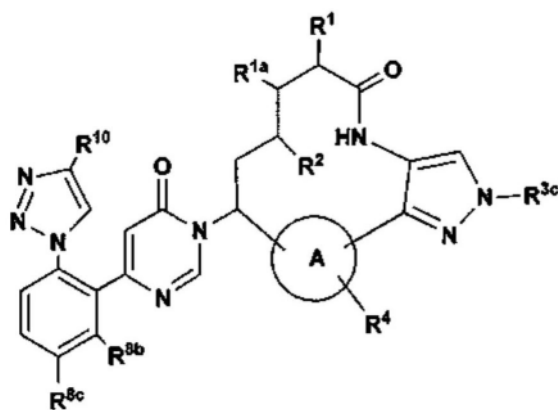
R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、杂芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)$ $NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

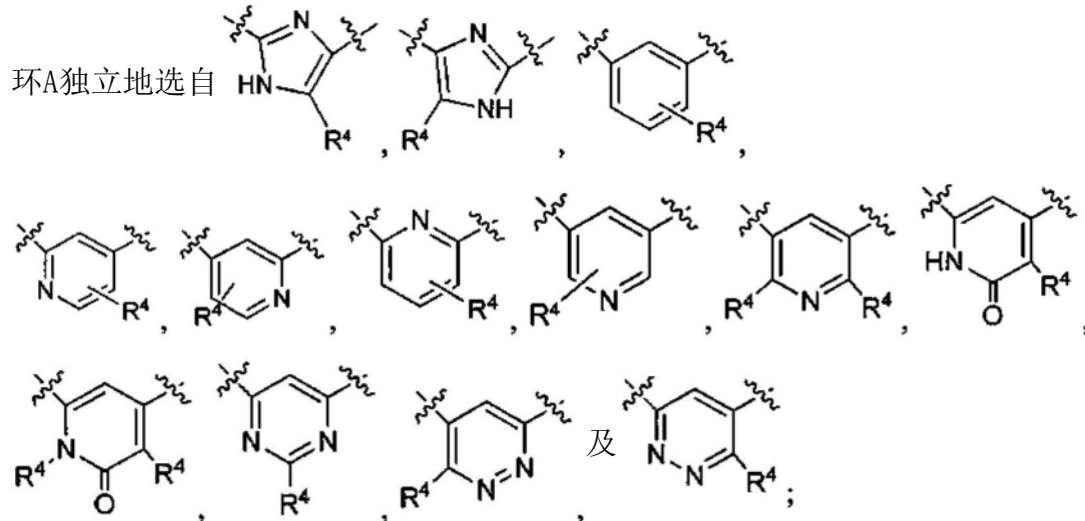
n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

8. 如权利要求6的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIIf):



(IIIf)

其中:



R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH;

R^2 独立地选自H、D及OH;

R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及任选经 R^6 取代的5至6元杂环基、任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基;

R^4 独立地选自H及F;

R^6 独立地选自OH、 $=O$ 、 NH_2 、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂

环基及- $O-(CH_2)_n$ -4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

R^{8b} 独立地选自H及F;

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

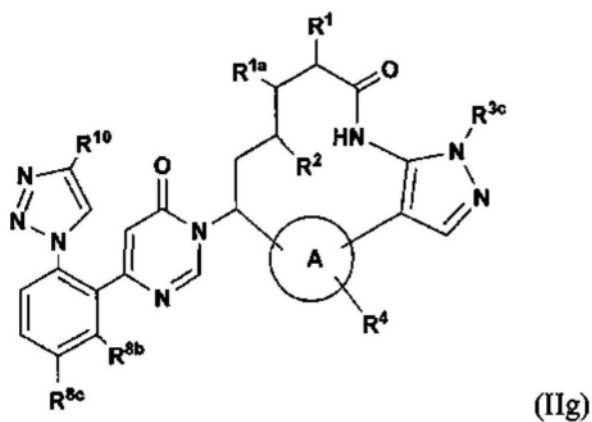
R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)_2OH$ 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O$ -4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 $C_{1-5}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

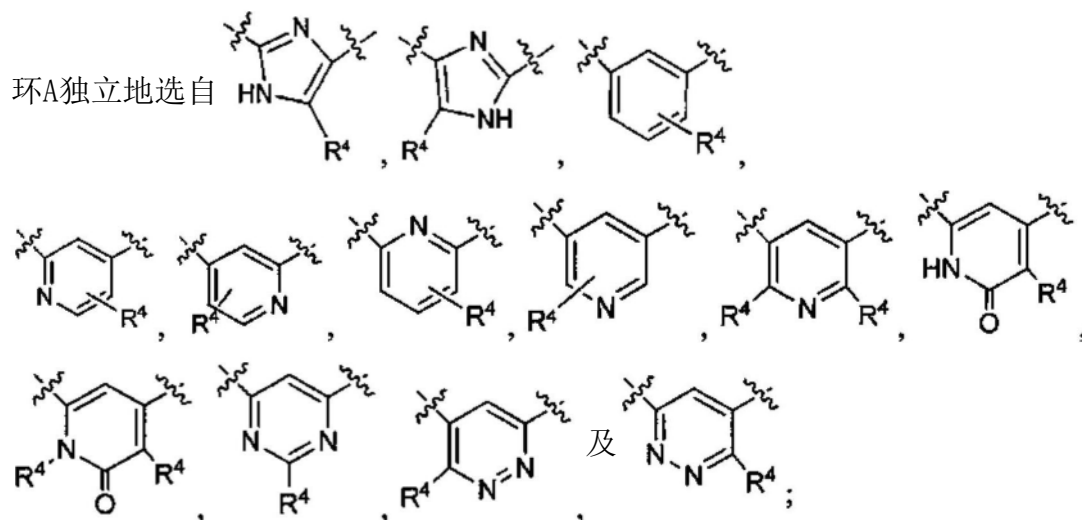
R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}烷基$ 、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 $C_{1-4}烷基$ 取代的杂环;且

n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

9. 如权利要求6的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIg):



其中:



R^1 独立地选自H及 $C_{1-4}烷基$;

R^{1a} 独立地选自H、F、 CH_3 及OH;

R^2 独立地选自H及OH;

R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 ;

R^4 独立地选自H及F;

R^{8b} 独立地选自H及F;

R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

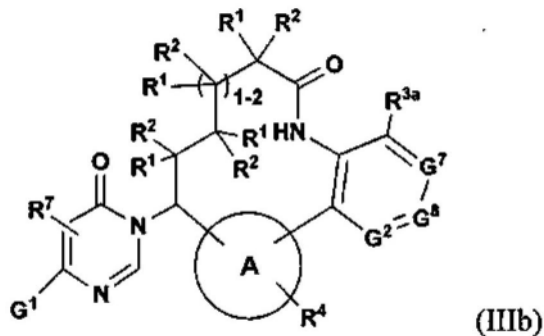
R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 $C_{1-5}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}烷基$ 、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

10. 如权利要求2的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIIb):



其中:

环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

G^1 独立地选自芳基、 C_{3-6} 环烷基及5至6元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基经1-4个 R^8 取代;

G^2 独立地选自N及 CR^{3b} ;

G^7 独立地选自N及 CR^3 ;

G^8 独立地选自N及 CR^3 ;

条件是 G^2 、 G^6 及 G^7 中的至少一个为N;

R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、 CF_3 、 $C_{1-6}烷基$ 及羟基;

R^3 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 $C_{1-4}烷基$ (任选经 R^6 取代)、 $C_{2-4}烯基$ (任选经 R^6 取代)、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}碳环基$ 及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;任选地,所述碳环基及杂环基上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

R^{3a} 独立地选自H及卤素;

R^{3b} 独立地选自H、卤素、甲基及CN;

R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 $C_{1-4}烷基$ 、 $C_{1-4}烷氧基$ 、 CF_3 、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

R^5 独立地选自H、 $C_{1-4}烷基$ (任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}碳环基$ 及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选

经 R^6 取代；

R^6 独立地选自 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$ -4至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n$ -4至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

R^7 独立地选自H、F、Cl及甲基；

R^8 独立地选自H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基，其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O$ -4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；

n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数；且

p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

作为因子XIA抑制剂的具有杂环P2'基团的大环化合物

[0001] 本申请是申请日为2015年1月30日、申请号为201911001057.2、名称为“作为因子XIA抑制剂的具有杂环P2'基团的大环化合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据35 U.S.C. §119(e) 要求2014年1月31日提交的美国临时专利申请61/933,942及2014年10月1日提交的62/058,293的优先权,将它们的全部内容并入本申请。

技术领域

[0004] 本发明大体上涉及新颖大环化合物及其类似物(其是因子XIa抑制剂或因子XIa与血浆激肽释放酶的双重抑制剂)、含有所述化合物的组合物及使用其(例如)治疗或预防血栓栓塞性病症或治疗与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性的方法。

背景技术

[0005] 尽管可利用抗凝血剂(例如华法林(warfarin, COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)及合成五糖)及抗血小板剂(例如阿司匹林(aspirin)及氯吡格雷(clopidogrel, PLAVIX®),但血栓栓塞性病症仍是发达国家中死亡的主要病因。口服抗凝血剂华法林抑制凝血因子VII、IX、X及凝血酶原的转译后突变,且已证实可有效地用于静脉及动脉血栓形成二者。然而,其应用受限,这是由于其治疗指数较窄,起效较为缓慢,具有诸多膳食及药物相互作用,且需要进行监测及剂量调节。因此,研究及研发用于预防及治疗宽范围血栓栓塞性病症的安全且有效的口服抗凝血剂已变得愈加重要。

[0006] 一种方式是通过靶向凝血因子XIa (FXIa) 的抑制来抑制凝血酶产生。因子XIa是参与血液凝固的调控的血浆丝氨酸蛋白酶,其在体内是通过使组织因子(TF)与因子VII (FVII)结合以产生因子VIIa (FVIIa)来起始。所得TF:FVIIa复合物活化因子IX (FIX)及因子X (FX)以导致产生因子Xa (FXa)。在凝血酶原至少量凝血酶的转化途径由组织因子途径抑制剂(TFPI)关闭之前,所产生的FXa催化该途径的转化。凝血过程然后经由催化量的凝血酶对因子V、VIII及XI的反馈活化进一步扩散(Gailani, D. 等人, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513(2007))。所得凝血酶爆发将纤维蛋白原转化成纤维蛋白(所述纤维蛋白发生聚合以形成血块的结构框架),且活化作为凝血的关键细胞组分的血小板(Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5(2003))。因此,因子XIa在此扩增循环的扩散中发挥关键作用且由此是用于抗血栓形成疗法的有吸引力的靶标。

[0007] 另一种引发凝血的方式在血液暴露于人造表面时操作。该过程也称为接触活化。因子XII的表面吸收使得因子XII分子中发生构象变化,由此促进蛋白水解活性因子XII分子(因子XIIa及因子XIIif)的活化。因子XIIa(或XIIif)具有多个靶标蛋白,包括血浆前激肽释放酶及因子XI。

[0008] 血浆前激肽释放酶为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原且以35μg/mL至50μg/mL存于血浆中。基因结构类似于因子XI。总体上,血浆激肽释放酶的氨基酸序列与因子XI具有

58%同源性。认为血浆激肽释放酶在多种炎症病症中发挥作用。血浆激肽释放酶的主要抑制剂为丝氨酸蛋白酶抑制蛋白 (serpin) C1酯酶抑制剂。C1酯酶抑制剂中存在遗传缺陷的患者患有遗传性血管性水肿 (HAE), 其导致面部、手、喉部、胃肠道及生殖器的间歇性肿胀。在急性发作期间形成的水疱含有大量血浆激肽释放酶, 其裂解高分子量激肽原, 释放导致增加的血管渗透性的缓激肽。已显示用大蛋白质血浆激肽释放酶抑制剂治疗可通过防止释放引起增加的血管渗透性的缓激肽来有效治疗HAE (Lehmann, A., "a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", Expert Opin. Biol. Ther. 8:1187-1199 (2008))。

[0009] 血浆激肽释放酶-激肽系统在患有晚期糖尿病性黄斑水肿的患者中异常丰富。最近已公开, 血浆激肽释放酶造成糖尿病大鼠的视网膜血管功能障碍 (Clermont, A. 等人, "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", Diabetes, 60:1590-1598 (2011))。此外, 给予血浆激肽释放酶抑制剂ASP-440改善糖尿病大鼠的视网膜血管渗透性及视网膜血流异常二者。因此, 血浆激肽释放酶抑制剂应可用作降低与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性的治疗。均与血浆激肽释放酶相关的糖尿病的其他并发症 (诸如大脑出血、肾病、心肌病及神经病变) 还可视为血浆激肽释放酶抑制剂的靶标。

[0010] 目前, 尚未有小分子合成血浆激肽释放酶抑制剂经批准用于医学应用。根据已对艾卡拉肽 (Ecallantide) 所报导, 大蛋白质血浆激肽释放酶抑制剂呈现过敏反应的风险。因此, 本领域仍需要抑制血浆激肽释放酶、不引起过敏症且可口服利用的化合物。此外, 已知技术中的所述分子的特征在于高极性以及可离子化的胍或脒官能团。本领域熟知所述官能团可限制肠道渗透性且因此限制口服利用度。

发明内容

[0011] 本发明提供新颖大环化合物、其类似物, 包括其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物, 其可用作选择性因子XIIa抑制剂或因因子XIIa及血浆激肽释放酶的双重抑制剂。

[0012] 本发明还提供用于制备本发明化合物的方法及中间体。

[0013] 本发明还提供药物组合物, 其包含药用载体及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0014] 本发明化合物可用于治疗和/或预防血栓栓塞性病症。

[0015] 本发明化合物可用于治疗与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性。

[0016] 本发明化合物可用于疗法中。

[0017] 本发明化合物可用于制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症的药物。

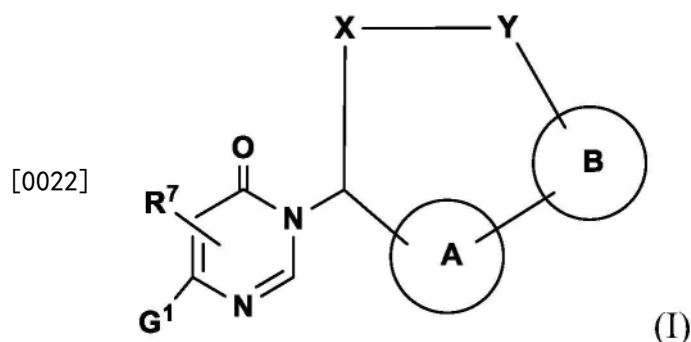
[0018] 本发明化合物可单独、与本发明的其他化合物组合、或与一种或多种、优选一种至两种其他药物组合使用。

[0019] 本发明的所述特征及其他特征将随所公开内容的继续以展开形式阐述。

具体实施方式

[0020] I. 本发明化合物

[0021] 在一个方面, 本发明尤其提供式 (I) 化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0023] 其中:

[0024] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基, 其中所述芳基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^4 取代;

[0025] 环B为任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^3 取代的5至10元杂环基, 或包含碳原子及1至4个选自N、 NR^{3c} 、O及 $S(O)_p$ 的杂原子且任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^3 取代的5至10元杂环基;

[0026] G^1 独立地选自 C_{3-10} 碳环基及5至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^8 取代;

[0027] X独立地选自 C_{4-8} 亚烷基及 C_{4-8} 亚烯基, 其中所述亚烷基及亚烯基经 R^1 及 R^2 取代; 或者所述亚烷基及亚烯基的一个或多个碳原子可经以下基团替代: O 、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_pNH$ 及 NR^{15} ;

[0028] Y独立地选自 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_pNH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 及 C_{1-2} 亚烷基;

[0029] R^1 及 R^2 独立地选自H、D、卤素、卤代烷基、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^6 取代)、羟基及任选经 R^6 取代的烷氧基及任选经 R^6 取代的 C_{3-6} 环烷基; 任选地, 在 R^1 及 R^2 连接至相同碳原子时, 它们一起形成氧代基团或 C_{3-6} 环烷基; 任选地, 在 R^1 及 R^2 连接至彼此相邻的碳原子时, 它们一起形成键或碳环基; 任选地, R^1 及 R^{15} 或 R^2 及 R^{15} 一起形成环;

[0030] R^3 独立地选自H、 NO_2 、 $=O$ 、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 炔基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代; 任选地, 杂环基上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

[0031] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及-

$(\text{CH}_2)_n$ -4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[0032] R^4 独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

[0033] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基及 $-(\text{CH}_2)_n$ -4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;或者, R^5 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R^6 取代的杂环;

[0034] R^6 独立地选自H、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、卤素、

[0035] C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、

[0036] $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -4至10元杂环基及-0-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0037] R^7 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基;

[0038] R^8 独立地选自H、卤素、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、羧基、羧基酯基团、酰胺基团、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、卤代烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、芳基烷基羰基、芳基氧基、杂芳基氧基、烷基硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、磺酰胺基团、 $-(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基及 $-(\text{CH}_2)_n$ -4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0039] 或者,两个相邻 R^8 基团一起形成任选经 R^{10} 取代的杂环;

[0040] R^9 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0041] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -0-4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、卤素、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 及 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$;

[0042] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基;

[0043] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[0044] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{卤代}\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷氧基})$;

[0045] R^{15} 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0046] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

[0047] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0048] 在另一方面,本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:

[0049] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环,其中所述芳基及杂环任选在化合价容许的

情况下经一个或多个 R^4 取代;

[0050] 环B为任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^3 取代的5至10元杂环;

[0051] G^1 独立地选自 C_{3-10} 碳环及5至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选在化合价容许的情况下经一个或多个 R^8 取代;

[0052] X独立地选自 C_{4-8} 亚烷基及 C_{4-8} 亚烯基,其中所述亚烷基及亚烯基经 R^1 及 R^2 取代;或者所述亚烷基及亚烯基的一个或多个碳原子可经以下基团替代: O 、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_pNH$ 、 NH 及 $N(C_{1-4}烷基)$;

[0053] Y独立地选自 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_pNH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 及 C_{1-2} 亚烷基;

[0054] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^6 取代)、羟基及烷氧基(任选经 R^6 取代)及任选经 R^6 取代的 C_{3-6} 环烷基;任选地,在 R^1 及 R^2 连接至相同碳原子时,它们一起形成氧代基团或 C_{3-6} 环烷基;任选地,在 R^1 及 R^2 连接至彼此相邻的碳原子时,它们一起形成键或碳环;

[0055] R^3 独立地选自H、 NO_2 、 $=O$ 、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 炔基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;任选地,碳环及杂环上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

[0056] R^4 独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、 CN 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CO_2(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-S(=O)_2C_{1-4}烷基$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选经 R^6 取代;

[0057] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;或者, R^5 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R^6 取代的杂环;

[0058] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环及 $-O-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0059] R^7 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、氨基及 C_{1-3} 烷基;

[0060] R^8 独立地选自H、卤素、 CN 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤代烷基羰基胺、烷基羰基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-(CH_2)_n-芳基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至6元杂环,其中所述芳基、环烷基及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0061] 或者,两个相邻 R^8 基团形成任选经 R^{10} 取代的杂环;

[0062] R^9 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0063] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环(任选经 R^{11} 取代)、卤素、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=$

O)NR¹²R¹²、C(=O)OH、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、-(CH₂)_n-NR¹²R¹²及C(=NOH)NH₂;

[0064] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环;

[0065] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

[0066] R¹³在每次出现时独立地选自H、卤素、卤代C₁₋₄烷基、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、CO₂(卤代C₁₋₄烷基)、CO₂(CH₂)₂SO₂(C₁₋₄烷基)、CH₂CO₂H、CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、CONH₂、CONH(C₁₋₄烷基)、CON(C₁₋₄烷基)₂、-CONH(C₁₋₄烷氧基)、-CO₂(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-CO₂(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-CONH(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、-CON(C₁₋₄烷基)(CH₂)₂O(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)(CH₂)₂N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、-CONHBn、-CONH(OBn)、-(CO)₀₋₁(CH₂)₀₋₃-C₃₋₆碳环及-(CH₂)₀₋₁-(CO)₀₋₁-(V)₀₋₁-(CH₂)₀₋₂-(包含碳原子及1至4个选自N、NH、N(C₁₋₄烷基)、O及S(O)_p的杂原子的4至6元杂环);其中所述碳环及杂环经0至2个R¹⁴取代;

[0067] R¹⁴在每次出现时独立地选自:卤素、OH、CHF₂、CF₃、C₁₋₄烷氧基、CH₂OH、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、CONH₂及C₁₋₄烷基;

[0068] V独立地选自O、NH及N(C₁₋₄烷基);

[0069] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

[0070] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0071] 在另一方面,本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:

[0072] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环,其中所述芳基及杂环任选在化合价容许的情况下经一个或多个R⁴取代;

[0073] 环B为任选在化合价容许的情况下经一个或多个R³取代的5至10元杂环;

[0074] G¹独立地选自C₃₋₁₀碳环及5至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选在化合价容许的情况下经一个或多个R⁸取代;

[0075] X独立地选自C₄₋₈亚烷基及C₄₋₈亚烯基,其中所述亚烷基及亚烯基经R¹及R²取代;或者所述亚烷基及亚烯基的一个或多个碳原子可经以下基团替代:O、C=O、S(O)_p、S(O)_pNH、NH及N(C₁₋₄烷基);

[0076] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0077] R¹及R²独立地选自H、卤素、卤代烷基、C₁₋₆烷基(任选经R⁶取代)、羟基及烷氧基(任选经R⁶取代)及任选经R⁶取代的C₃₋₆环烷基;任选地,在R¹及R²连接至相同碳原子时,它们一起形成氧代基团或C₃₋₆环烷基;任选地,在R¹及R²连接至彼此相邻的碳原子时,它们一起形成键或碳环;

[0078] R³独立地选自H、NO₂、=O、卤素、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、C₂₋₄烯基(任选经R⁶取代)、C₂₋₄炔基(任选经R⁶取代)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(O)OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(O)OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(O)R⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(N-CN)NHR⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(NH)NHR⁵、-(CH₂)_n-N=CR⁹NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NR⁹C(S)NR⁹C(O)R⁵、-(CH₂)_n-S(O)_pR¹²、-(CH₂)_n-S(O)_pNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NR⁹S(O)_pNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NR⁹S(O)_pR¹²、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环及-(CH₂)_n-4至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经R⁶取代;任选地,碳环及杂环上的两个相邻R³基团可形成任选经R⁶取代的环;

[0079] R^4 独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)N$ (C_{1-4} 烷基) $_2$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选经 R^6 取代;

[0080] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;或者, R^5 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R^6 取代的杂环;

[0081] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环及 $-O-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0082] R^7 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、氨基及 C_{1-3} 烷基;

[0083] R^8 独立地选自H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤代烷基羰基氨基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至6元杂环;

[0084] R^9 为H或 C_{1-6} 烷基;

[0085] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-O-4$ 至10元杂环(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

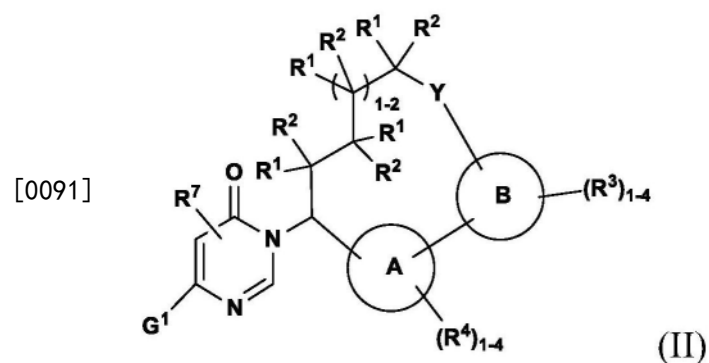
[0086] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基,或 R^{11} 及 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[0087] R^{12} 为任选经 R^{11} 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0088] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

[0089] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0090] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0092] 其中:

[0093] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环,其中所述芳基及杂环经1至4个 R^4 取代;

[0094] 环B为经1至4个 R^3 取代的5至10元杂环;

[0095] G^1 独立地选自 C_{3-10} 碳环及5至10元杂环,其中所述碳环及杂环经1至4个 R^8 取代;

[0096] Y独立地选自 $-NH-C(O)-$ 及 $-C(O)-NH-$;

[0097] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、羟基及烷氧基(任选经 R^6 取代)及任选经 R^6 取代的 C_{3-5} 环烷基;

[0098] R^3 独立地选自H、 $=O$ 、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6

取代)、 C_{2-4} 炔基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;任选地,碳环及杂环上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

[0099] R^4 独立地选自 H 、 OH 、卤素、 CN 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及 5 至 6 元杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选经 R^6 取代;

[0100] R^5 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 C_{3-10} 碳环及 4 至 10 元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;或者, R^5 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R^6 取代的杂环;

[0101] R^6 独立地选自 OH 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环及 $-(CH_2)_n-4$ 至 10 元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0102] R^7 独立地选自 H 、羟基、烷氧基、卤素、甲基、乙基及异丙基;

[0103] R^8 独立地选自 H 、卤素、 CN 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至 6 元杂环;

[0104] R^9 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

[0105] R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $0-4$ 至 10 元杂环(任选经 R^{11} 取代)、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$;

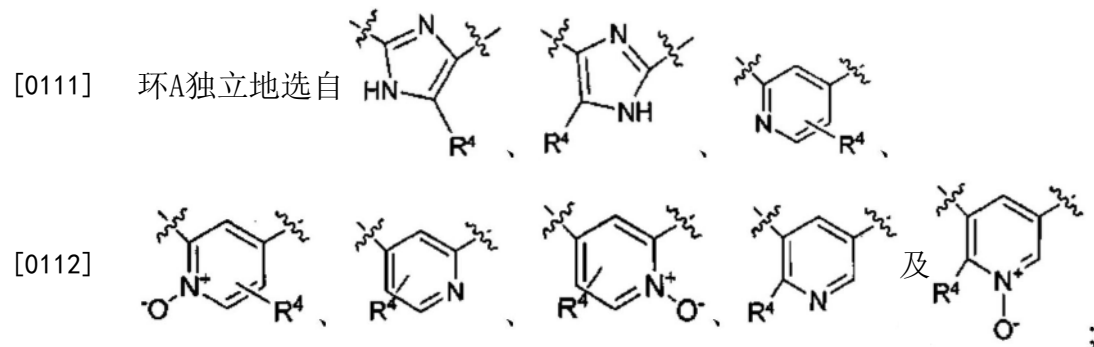
[0106] R^{11} 在每次出现时独立地选自 H 、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基,或 R^{11} 及 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

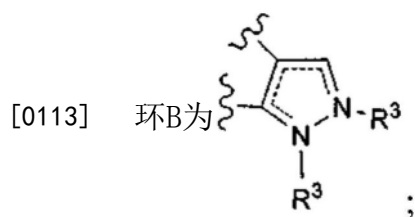
[0107] R^{12} 为任选经 R^{11} 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0108] n 在每次出现时为独立地选自 0 、 1 、 2 、 3 及 4 的整数;且

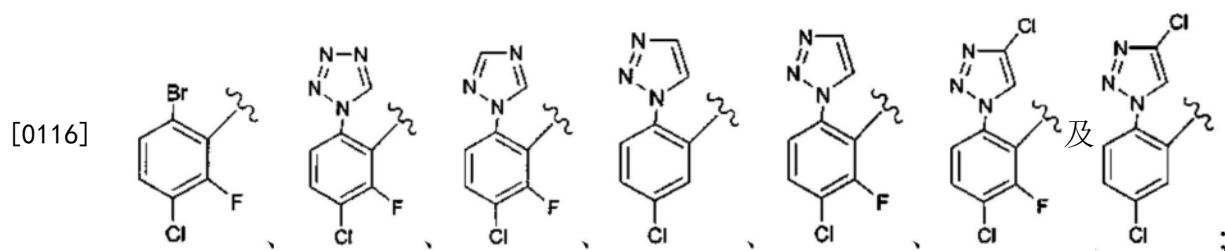
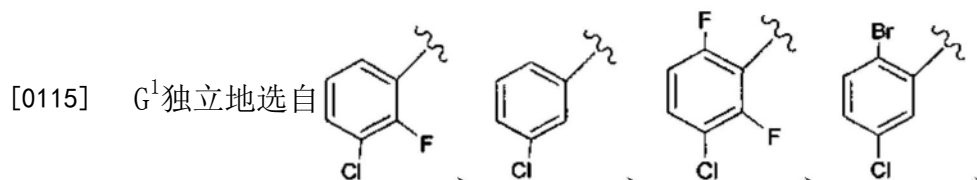
[0109] p 在每次出现时为独立地选自 0 、 1 及 2 的整数。

[0110] 在另一方面,本发明提供式(II)化合物,或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:





[0114] ----为任选的键；



[0117] Y为-C(O)NH-；

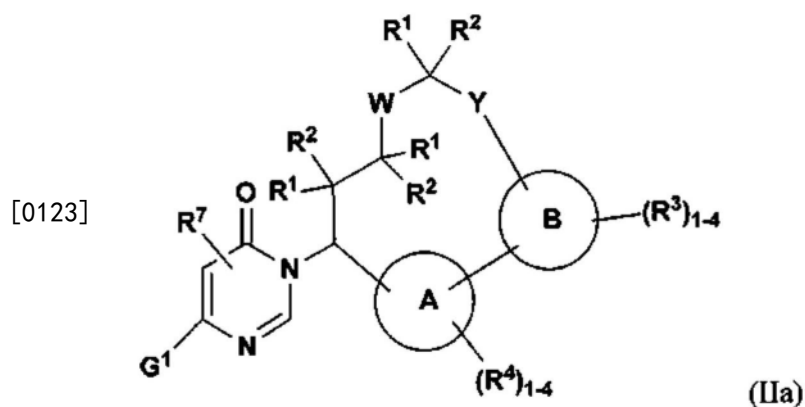
[0118] R^1 及 R^2 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

[0119] R^3 独立地选自H、F、 C_{1-4} 烷基、卤代烷基及-NHC(O)OC $_{1-4}$ 烷基；条件是环上仅存在一个 R^3 ，且

[0120] R^4 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；且

[0121] R^7 为H。

[0122] 在另一方面，本发明提供式(IIa)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药：



[0124] 其中：

[0125] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基；

[0126] 环B为5至10元杂环基或包含碳原子及1至4个选自N、 NR^{3c} 、O及S(O)_p的杂原子的5至10元杂环基；

[0127] G^1 独立地选自 C_{3-6} 碳环基及5至10元杂环基，其中所述碳环基及杂环基经1至4个 R^8 取代；

[0128] W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[0129] Y独立地选自 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$ ；

[0130] R¹及R²独立地选自H、D、卤素、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、羟基及烷氧基(任选经R⁶取代)及任选经R⁶取代的C₃₋₅环烷基；

[0131] R³独立地选自H、卤素、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 及 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ ；

[0132] R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代；

[0133] R⁴独立地选自H、OH、卤素、CN、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代；

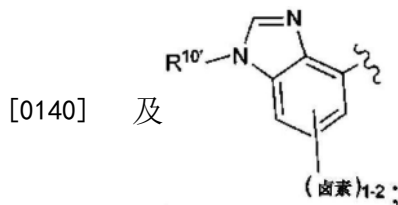
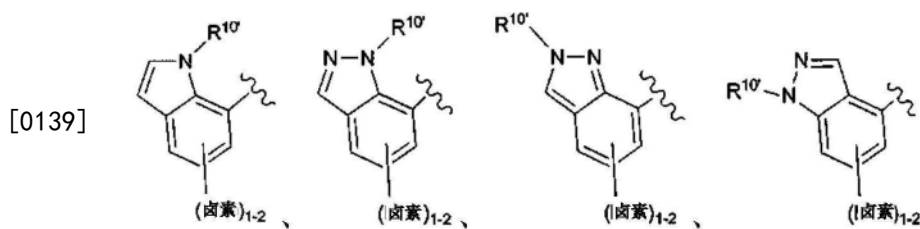
[0134] R⁵独立地选自H、C₁₋₄烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、C₃₋₁₀碳环基及4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代；

[0135] R⁶独立地选自H、OH、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、C₁₋₆烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R¹⁰取代；

[0136] R⁷独立地选自H、羟基、卤素、卤代C₁₋₂烷基及C₁₋₂烷基；

[0137] R⁸独立地选自H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、卤代烷基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、羟基羰基、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基羰基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-(CH_2)_n-芳基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代；

[0138] 或者,两个相邻R⁸基团及G₁形成选自以下的稠合杂环基：



[0141] R⁹为H或C₁₋₆烷基；

[0142] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基(任选经R¹¹取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经R¹¹取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_nCN$ 、NO₂、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 及 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0164] R^7 独立地选自H、F、Cl、Br、 CF_3 及 CH_3 ;

[0165] R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、OH、 OC_{1-2} 烷基、0卤代 C_{1-2} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 卤代 C_{1-2} 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ 芳基烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-2}$ 烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 卤代 C_{1-2} 烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0166] R^{8b} 独立地选自H及F;

[0167] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、 OCHF_2 及 OCH_3 ;

[0168] R^{8d} 独立地选自H、F及Cl;

[0169] R^{8e} 独立地选自H、F及Cl;

[0170] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ 烷基及 $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$;

[0171] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

[0172] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[0173] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0174] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0175] 在另一方面,本发明提供式(IIb)化合物,或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:

[0176] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[0177] 环B为包含碳原子及1至4个选自N及 NR^{3c} 的杂原子的5至6元杂芳基;

[0178] W独立地选自 $(\text{CR}^1\text{R}^2)_{1-2}$ 、O、NH及 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$;

[0179] Y独立地选自 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$;

[0180] G^3 为 CR^{8a} ;

[0181] G^4 为 CR^{8e} ;

[0182] R^1 及 R^2 独立地选自H、D、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;

[0183] R^3 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、CN、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$;

[0184] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[0185] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

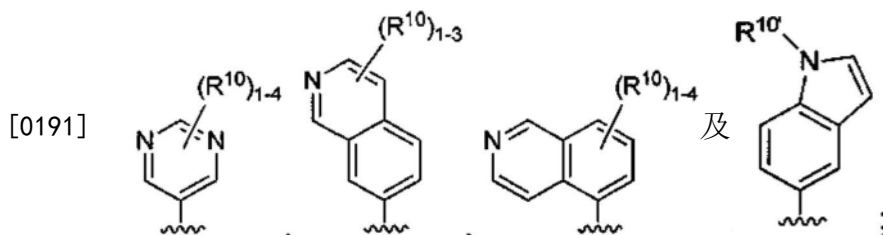
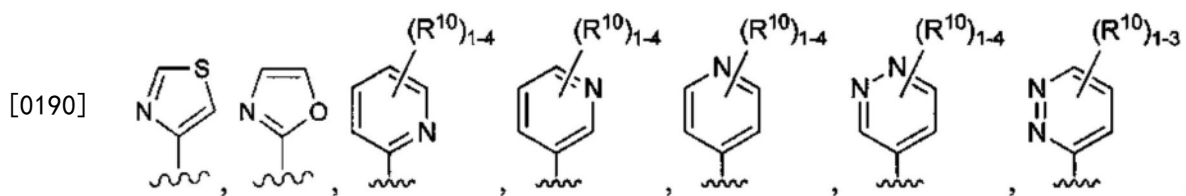
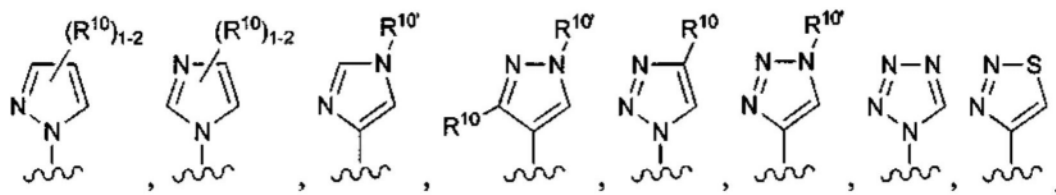
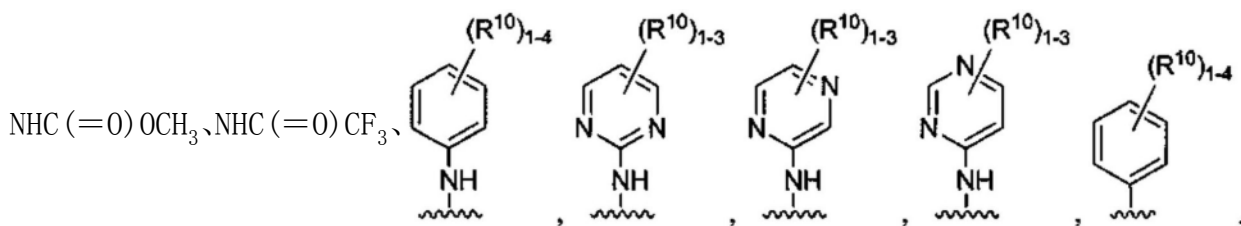
[0186] R^5 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

[0187] R^6 独立地选自H、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 NH_2 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环

基及- $(\text{CH}_2)_n$ -4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0188] R^7 独立地选自H、F、Cl、Br及甲基;

[0189] R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CH_3CHF_2 、 CCH_3F_2 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$ 、



[0192] R^{8b} 独立地选自H及F;

[0193] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基及 OCH_3 ;

[0194] R^{8d} 独立地选自H、F及Cl;

[0195] R^{8e} 独立地选自H、F及Cl;

[0196] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n$ -0-4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$;

[0197] $\text{R}^{10'}$ 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)及 $-(\text{CH}_2)_n$ -0-4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代);

[0198] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

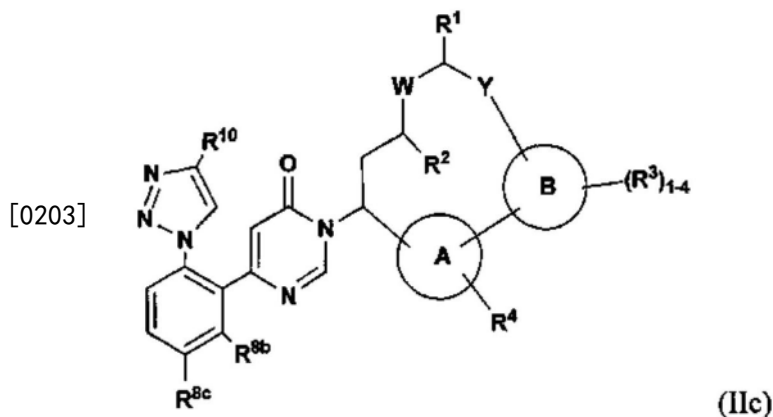
[0199] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[0200] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0201] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0202] 在另一方面,本发明提供式(IIc)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶

剂化物或前药:



[0204] 其中:

[0205] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[0206] 环B为包含碳原子及1至3个选自N及NR^{3c}的杂原子的5至6元杂芳基;

[0207] W独立地选自(CR¹R²)₁₋₂、O、NH及N(C₁₋₄烷基);

[0208] Y独立地选自-CH₂NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-;

[0209] R¹及R²独立地选自H、D、F、C₁₋₄烷基及羟基;

[0210] R³独立地选自H、卤素、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)及CN;

[0211] R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、S(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;

[0212] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃、CN;C(=O)NH₂、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基;

[0213] R⁶独立地选自H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[0214] R^{8b}独立地选自H及F;

[0215] R^{8c}独立地选自H、F、Cl、CH₃及OCH₃;

[0216] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆烷基及S(=O)_pNR¹²R¹²;

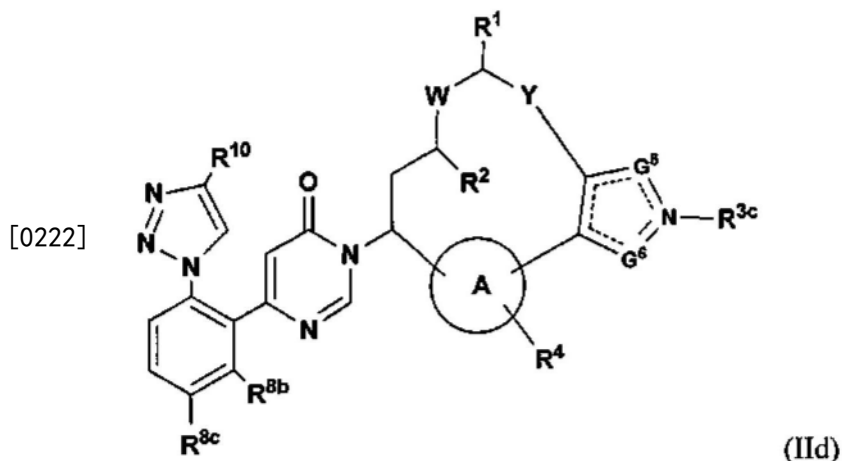
[0217] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基;

[0218] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

[0219] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0220] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0221] 在另一方面,本发明提供式(IIId)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0223] 其中：

[0224] ----为任选的键；

[0225] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基；

[0226] W独立地选自CHR^{1a}、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[0227] G⁵独立地选自CH₂及NR^{3c}；

[0228] G⁶独立地选自CH₂及NR^{3c}；

[0229] 条件是在G⁵为CH₂时，G⁶为NR^{3c}；在G⁵为NR^{3c}时，G⁶为CH₂且该环上仅存在一个R^{3c}；

[0230] Y独立地选自-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

[0231] R¹独立地选自H及C₁₋₄烷基；

[0232] R^{1a}独立地选自H、D、F、CH₃及OH；

[0233] R²独立地选自H、D及OH；

[0234] R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、S(=O)_pC₁₋₆烷基、任选经R⁶取代的苯基、任选经R⁶取代的5至6元杂环基及任选经R⁶取代的5至6元杂芳基；

[0235] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃、CN及C(=O)NH₂；

[0236] R⁶独立地选自H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代；

[0237] R^{8b}独立地选自H及F；

[0238] R^{8c}独立地选自H、F、Cl、CH₃及OCH₃；

[0239] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²及-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆烷基及S(=O)_pNR¹²R¹²；

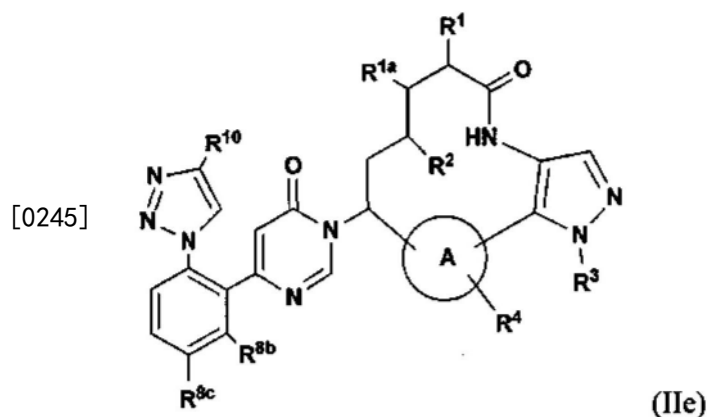
[0240] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基；

[0241] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基，或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环；

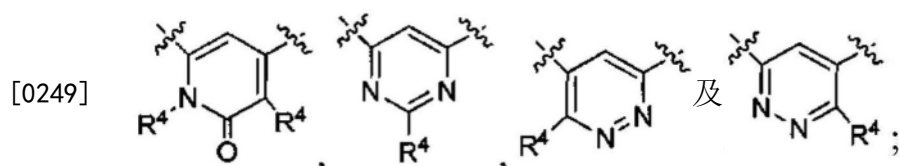
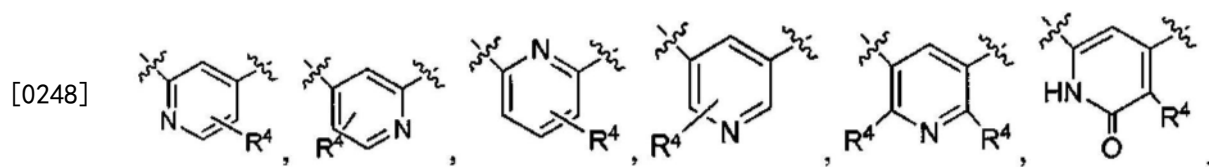
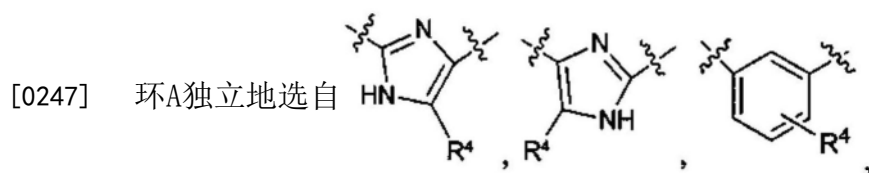
[0242] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数；且

[0243] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0244] 在另一方面,本发明提供式(IIe)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0246] 其中:



[0250] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

[0251] R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH;

[0252] R^2 独立地选自H、D及OH;

[0253] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基;

[0254] R^4 独立地选自H、F及 $C(=O)NH_2$;

[0255] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0256] R^{8b} 独立地选自H及F;

[0257] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

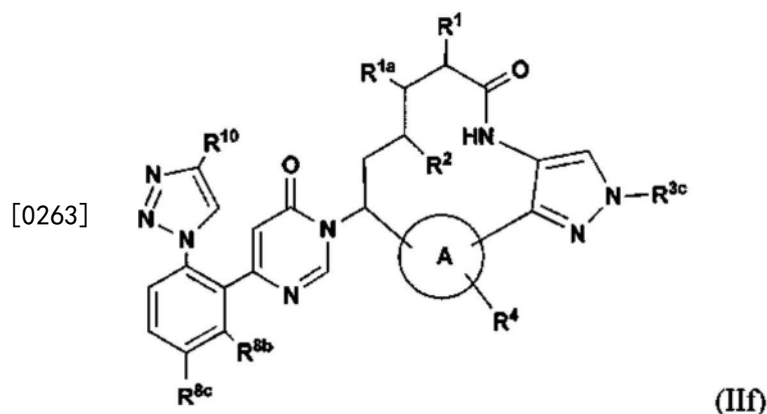
[0258] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、杂芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

[0259] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基；

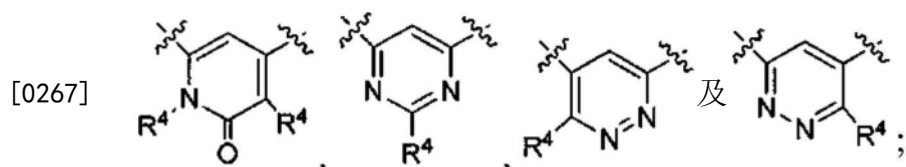
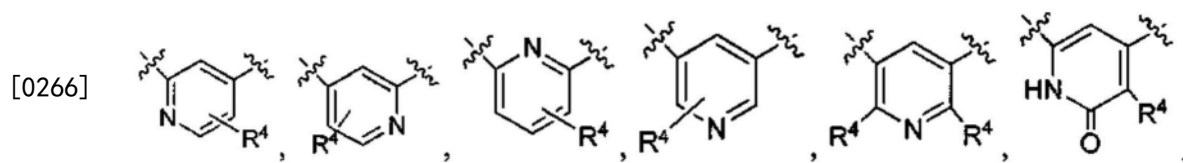
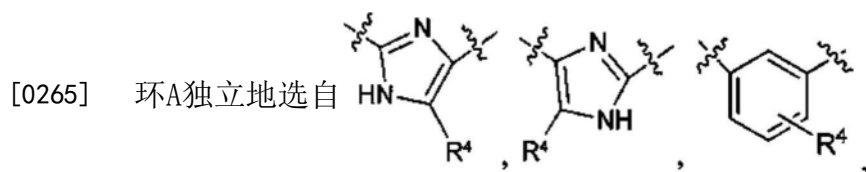
[0260] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

[0261] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0262] 在另一方面,本发明提供式(IIIf)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0264] 其中：



[0268] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

[0269] R^{1a}独立地选自H、D、F、CH₃及OH;

[0270] R^2 独立地选自H、D及OH:

[0271] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及任选经 R^6 取代的5至6元杂环基、任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基；

[0272] R^4 独立地选自H及F:

[0273] R⁶独立地选自OH、=O、NH₂、CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[0274] R^{8b} 独立地选自H及F:

[0275] R^{8c} 独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

[0276] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)_2OH$ 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取

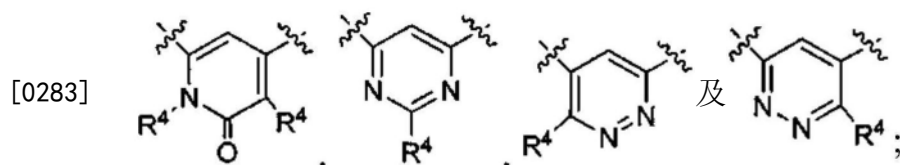
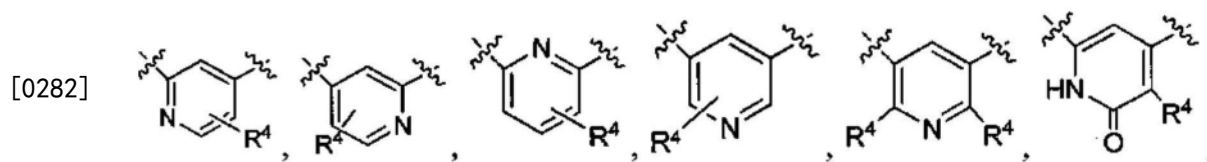
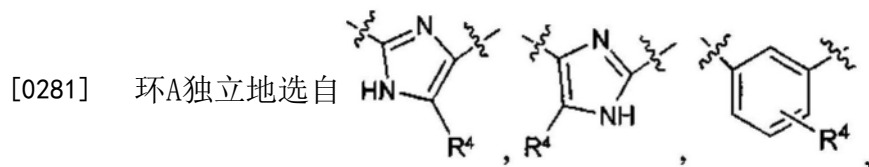
代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 及 $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$;

[0277] R^{11} 在每次出现时独立地选自 H 、卤素、 $\text{C}_{1-5}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 及苯基;

[0278] R^{12} 在每次出现时独立地选自 H 、 $\text{C}_{1-5}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 取代的杂环;且

[0279] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0280] 在另一方面,本发明提供式(IIIf)化合物,或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:

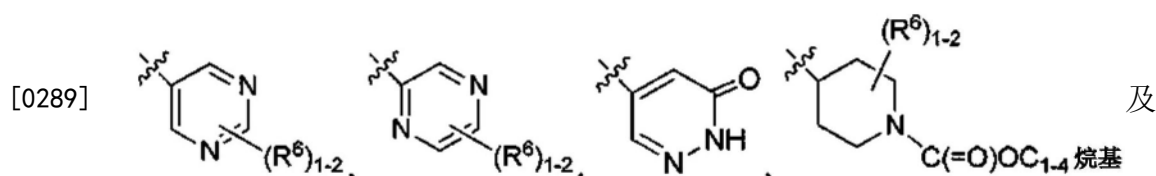
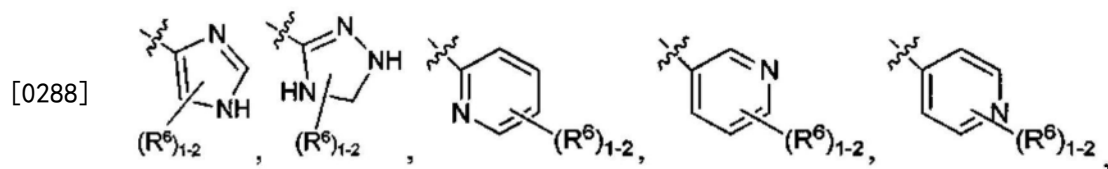
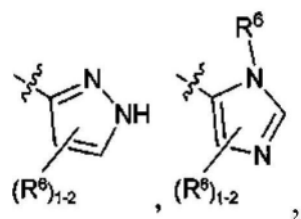


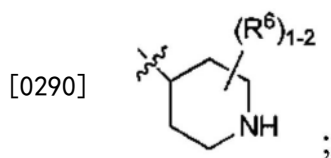
[0284] R^1 独立地选自 H 及 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$;

[0285] R^{1a} 独立地选自 H 、 D 、 F 、 CH_3 及 OH ;

[0286] R^2 独立地选自 H 、 D 及 OH ;

[0287] R^{3c} 独立地选自 H 、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及选自以下的杂环基:





[0291] R^4 独立地选自H及F；

[0292] R^6 独立地选自H、OH、 OC_{1-4} 烷基、CN、F、Cl及 C_{1-4} 烷基；

[0293] R^{8b} 独立地选自H及F；

[0294] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

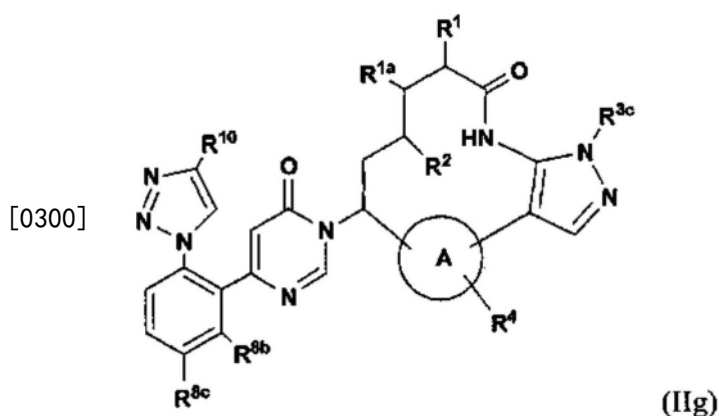
[0295] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)_2OH$ 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

[0296] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

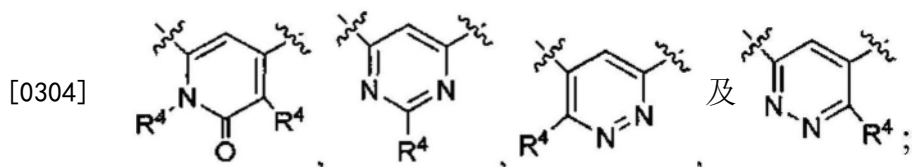
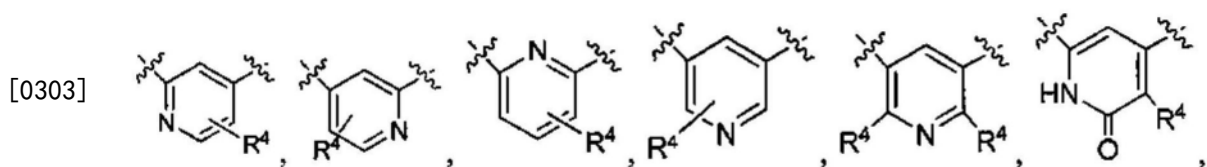
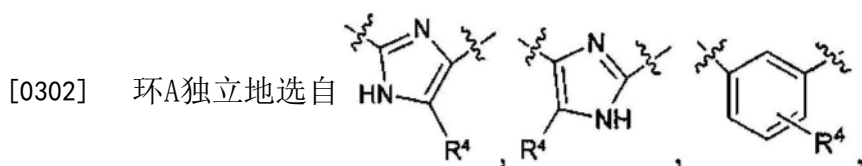
[0297] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

[0298] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0299] 在另一方面,本发明提供式(IIg)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0301] 其中:



[0305] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

[0306] R^{1a} 独立地选自H、F、 CH_3 及OH；

[0307] R^2 独立地选自H及OH；

[0308] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 ；

[0309] R^4 独立地选自H及F；

[0310] R^{8c} 独立地选自H及F；

[0311] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

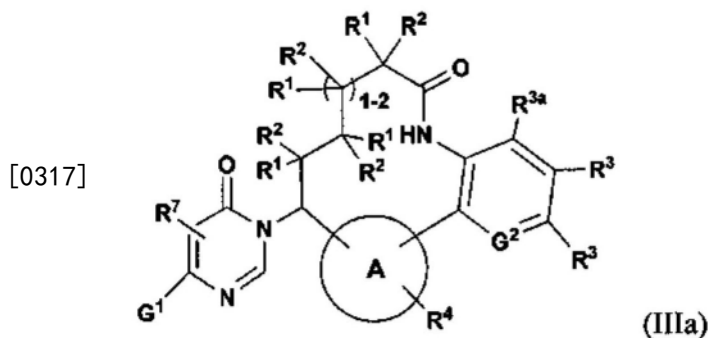
[0312] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}$ 烷基) $_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

[0313] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

[0314] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；且

[0315] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0316] 在另一方面，本发明提供式(IIIa)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药：



[0318] 其中：

[0319] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环；

[0320] G^1 独立地选自芳基、 C_{3-6} 环烷基及5至6元杂环，其中所述芳基、环烷基及杂环经1至4个 R^8 取代；

[0321] G^2 为N；

[0322] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基；

[0323] R^3 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环，其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代；任选地，碳环及杂环上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环；

[0324] R^{3a} 独立地选自H及卤素；

[0325] R^{3b} 独立地选自H、卤素、甲基及CN；

[0326] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选经 R^6 取代;

[0327] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环,其中所述碳环及杂环任选经 R^6 取代;

[0328] R^6 独立地选自 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环,其中所述环烷基及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0329] R^7 独立地选自H、F、Cl及甲基;

[0330] R^8 独立地选自H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至6元杂环,其中所述芳基、环烷基及杂环任选经 R^{10} 取代;

[0331] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

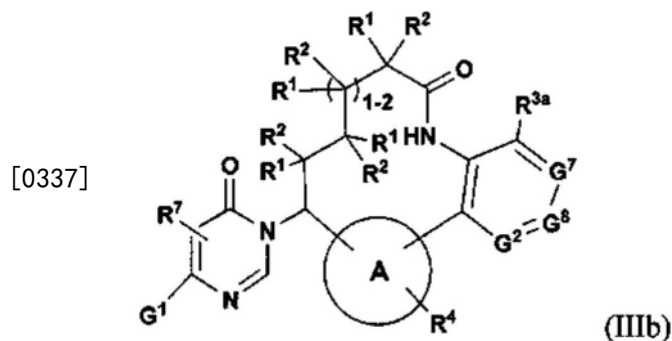
[0332] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

[0333] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[0334] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0335] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0336] 在另一方面,本发明提供式(IIIb)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0338] 其中:

[0339] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[0340] G^1 独立地选自芳基、 C_{3-6} 环烷基及5至6元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基经1至4个 R^8 取代;

[0341] G^2 独立地选自N及 CR^{3b} ;

[0342] G^7 独立地选自N及 CR^3 ;

[0343] G^8 独立地选自N及 CR^3 ;

[0344] 条件是 G^2 、 G^6 及 G^7 中的至少一个为N;

[0345] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;

[0346] R^3 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取

代)、CN、NO₂、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)OR⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)R⁵、-(CH₂)_n-NHC(N-CN)NHR⁵、-(CH₂)_n-NHC(NH)NHR⁵、-(CH₂)_n-N=CHNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHC(S)NR⁹C(=O)R⁵、任选经R¹¹取代的-(CH₂)_n-S(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHS(=O)_pNR⁵R⁵、任选经R¹¹取代的-(CH₂)_n-NHS(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;任选地,碳环基及杂环基上的两个相邻R³基团可形成任选经R⁶取代的环;

[0347] R^{3a}独立地选自H及卤素;

[0348] R^{3b}独立地选自H、卤素、甲基及CN;

[0349] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃、CN、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代;

[0350] R⁵独立地选自H、C₁₋₄烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;

[0351] R⁶独立地选自-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[0352] R⁷独立地选自H、F、Cl及甲基;

[0353] R⁸独立地选自H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、卤代烷基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、C₃₋₆环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[0354] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆烷基及S(=O)_pNR¹²R¹²;

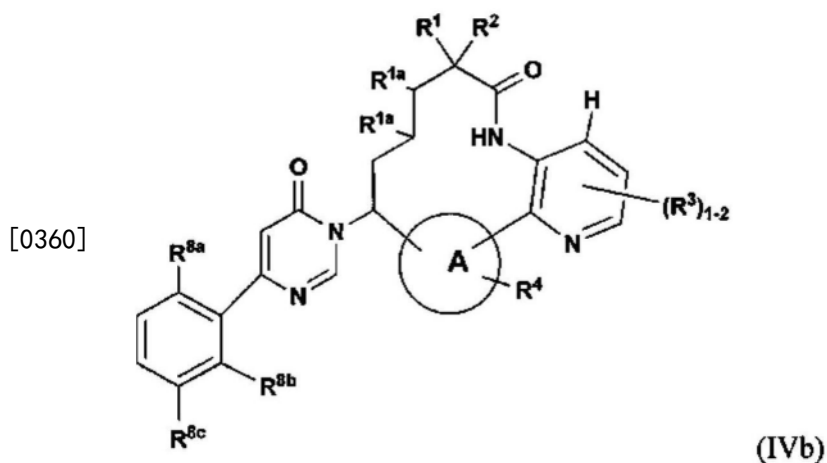
[0355] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基;

[0356] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

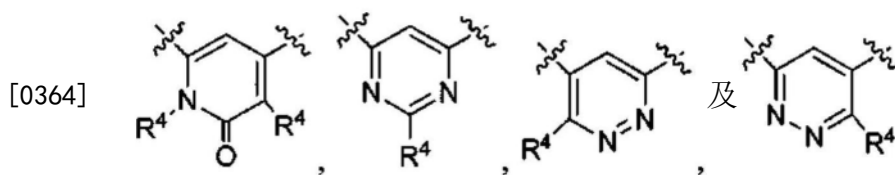
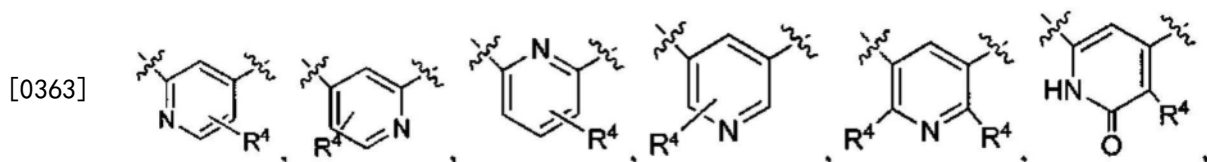
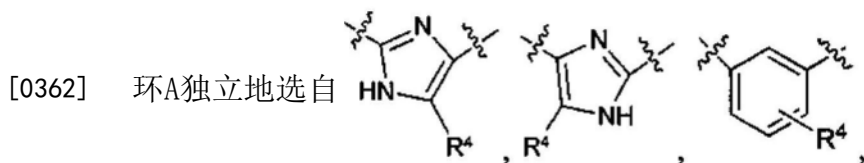
[0357] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0358] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0359] 在另一方面,本发明提供式(IVb)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0361] 其中：



[0365] R^1 及 R^2 独立地选自H、F、 C_{1-4} 烷基及OH；

[0366] R^{1a} 在每次出现时独立地选自H、F、 CH_3 及OH；

[0367] R^3 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基(任选经取代的 $C(=O)OH$)、CN及 $-(CH_2)_n-OH$ ；

[0368] R^4 独立地选自H、OH、F、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基，其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代；

[0369] R^6 独立地选自OH、 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、4至10元杂环基及-0-4至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

[0370] R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ 烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基，其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

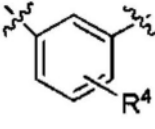
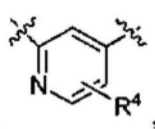
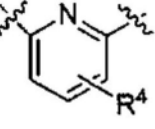
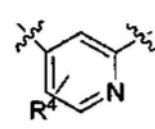
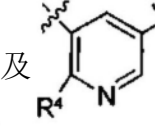
[0371] R^{8b} 独立地选自H及F；

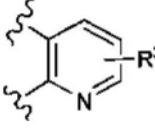
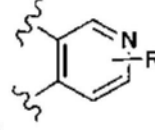
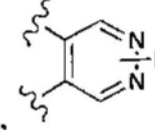
[0372] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

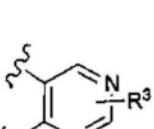
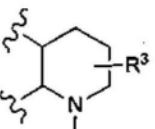
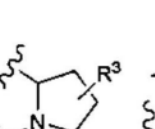
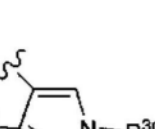
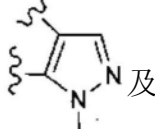
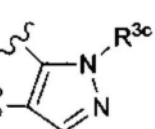
[0373] R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、CN及 OC_{1-5} 烷基；且

[0374] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0375] 在另一方面，本发明提供式(IIb)化合物，或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药，其中：

[0376] 环A独立地选自 , , , , 及 ;

[0377] 环B独立地选自 , , ,

, , , , ,  及 ;

[0378] W独立地选自CHR^{1a}、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[0379] R¹独立地选自H及C₁₋₄烷基；

[0380] R^{1a}独立地选自H、F、CH₃及羟基；

[0381] R²独立地选自H及羟基；

[0382] R³独立地选自H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄烷基、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、-S(=O)₂C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基；

[0383] R^{3c}独立地选自H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄烷基及CD₃；

[0384] R⁴独立地选自H及F；

[0385] R^{8b}独立地选自H及F；

[0386] R^{8c}独立地选自H及Cl；

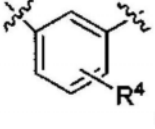
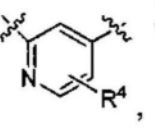
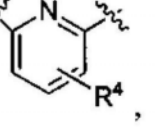
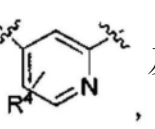
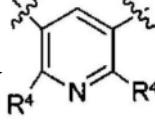
[0387] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基、F、Cl、Br、CN、C(=O)NR¹²R¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃及-(CH₂)_n-OR¹²；

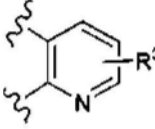
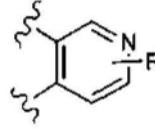
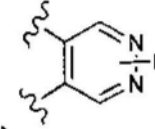
[0388] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素及C₁₋₅烷基；且

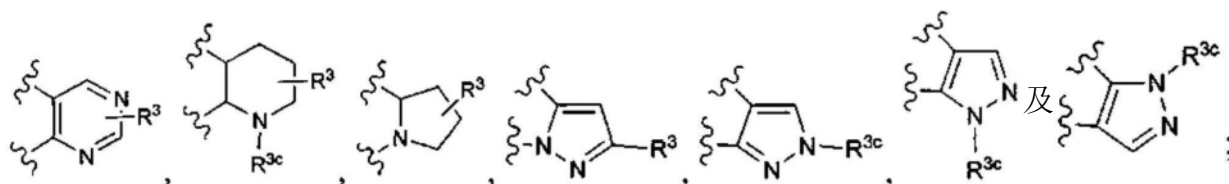
[0389] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数；且

[0390] 其他变量系如上文式(IVa)中所定义。

[0391] 在另一方面,本发明提供式(IIc)化合物,或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:

[0392] 环A独立地选自 , , , , 及 ;

[0393] 环B独立地选自 , , ,



[0394] W独立地选自CHR^{1a}、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[0395] R¹独立地选自H及C₁₋₄烷基；

[0396] R^{1a}独立地选自H、F、CH₃及羟基；

[0397] R²独立地选自H及羟基；

[0398] R³独立地选自H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄烷基、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、-S(=O)₂C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基；

[0399] R^{3c}独立地选自H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄烷基及CD₃；

[0400] R⁴独立地选自H及F；

[0401] R^{8b}独立地选自H及F；

[0402] R^{8c}独立地选自H及Cl；

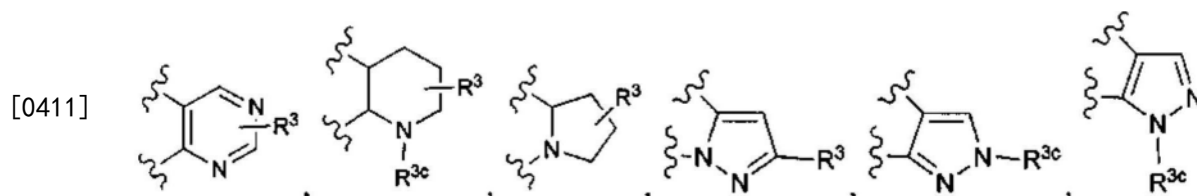
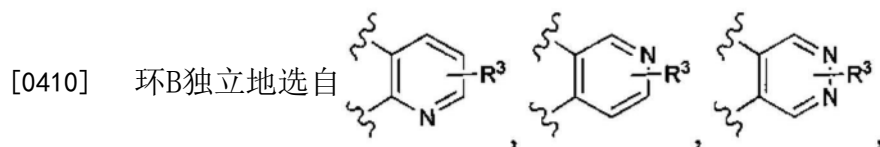
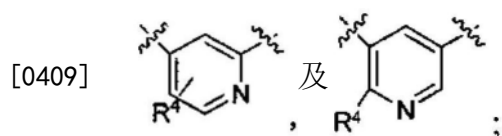
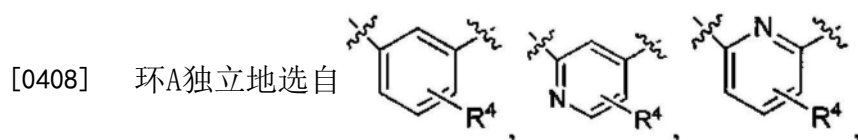
[0403] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基、F、Cl、Br、CN、C(=O)NR¹²R¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃及-(CH₂)_n-OR¹²；

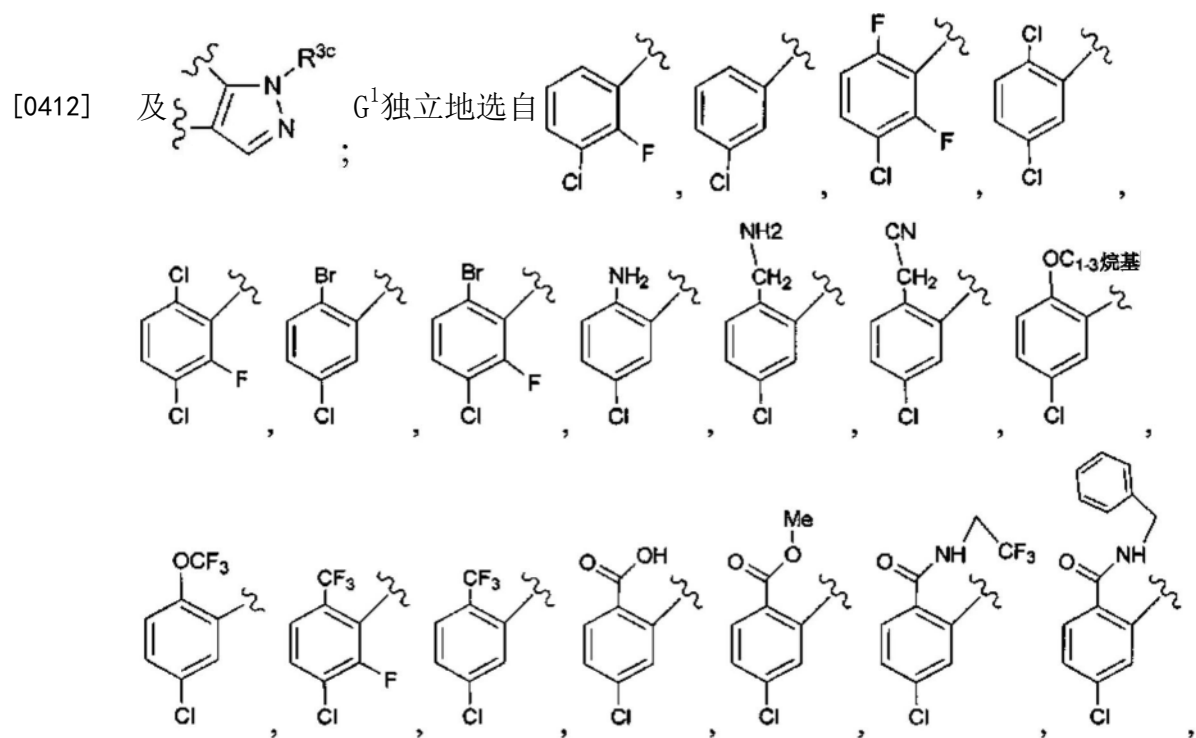
[0404] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素及C₁₋₅烷基；且

[0405] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数；且

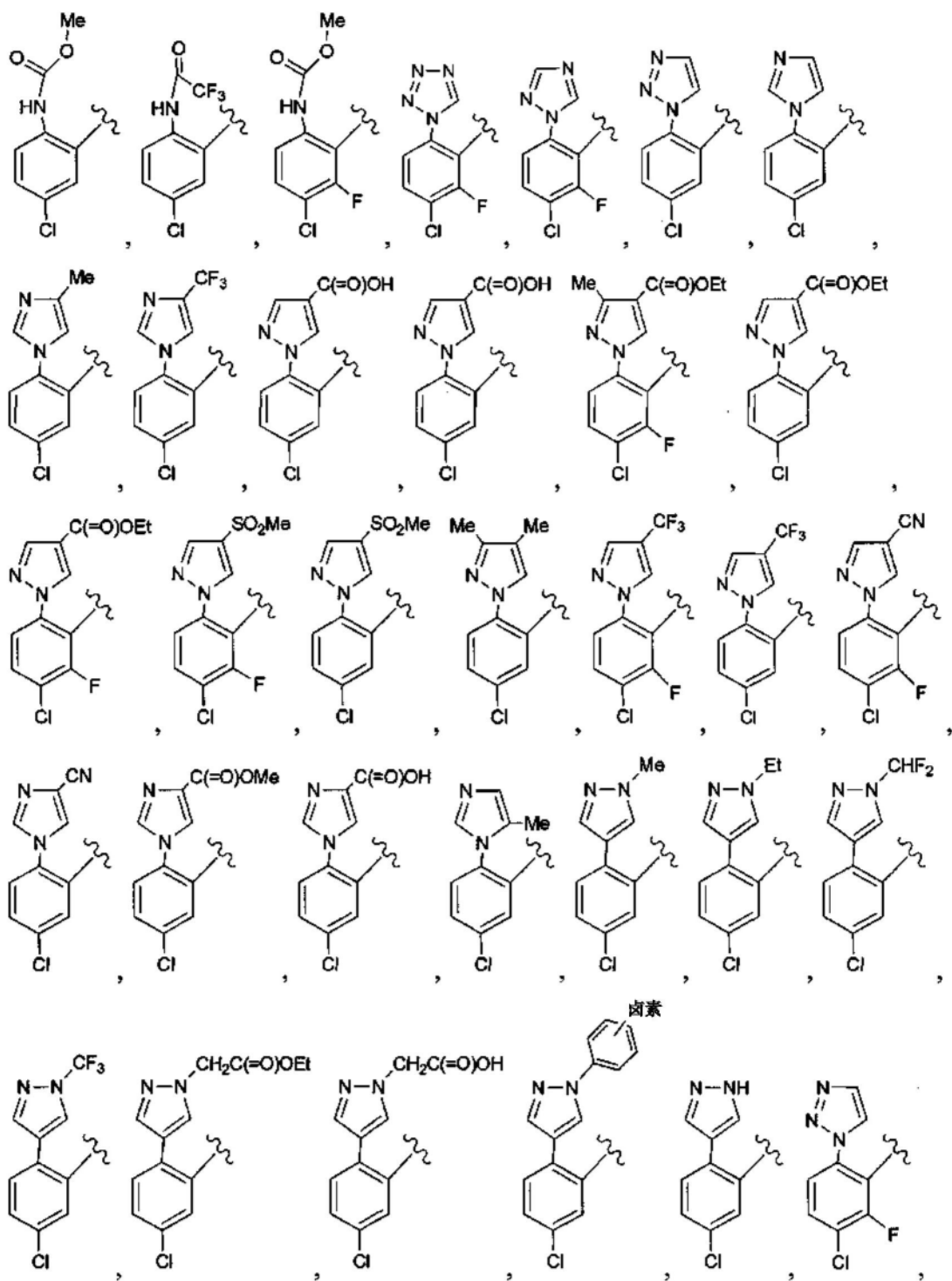
[0406] 其他变量系如上文式(IIc)中所定义。

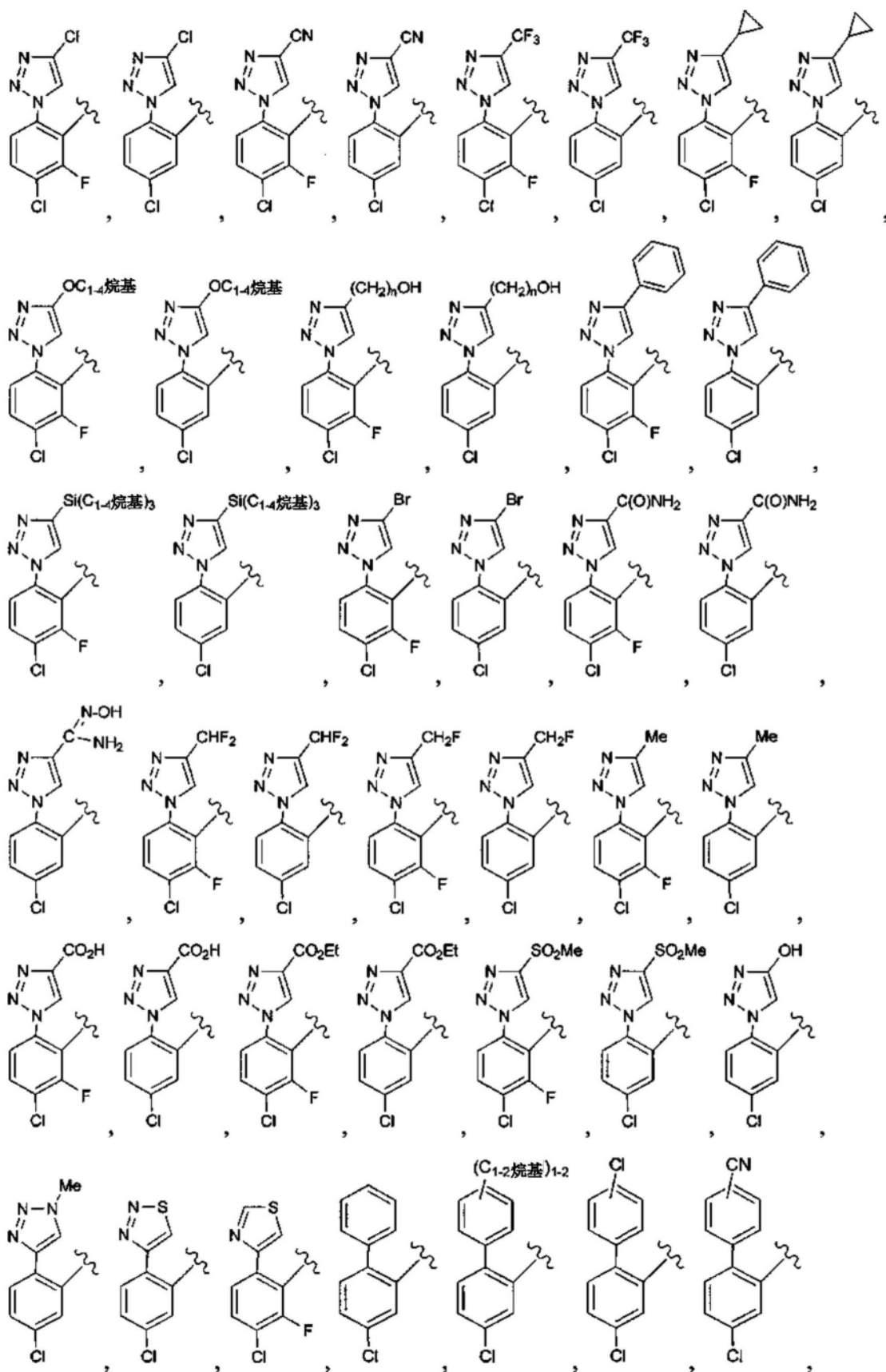
[0407] 在另一方面,本发明提供式(IIa)化合物,或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其中:





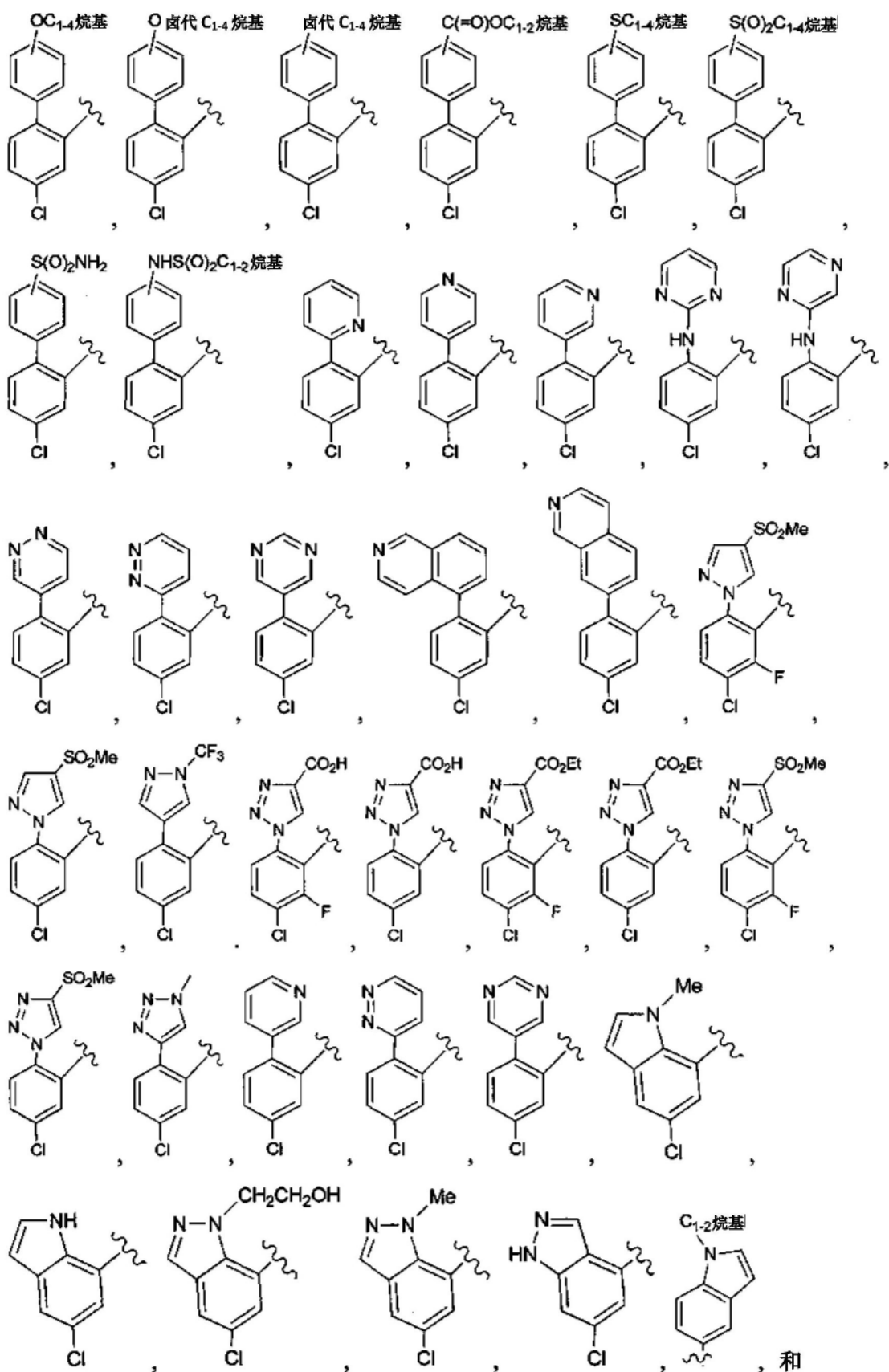
[0413]



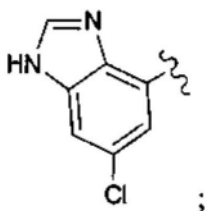


[0414]

[0415]



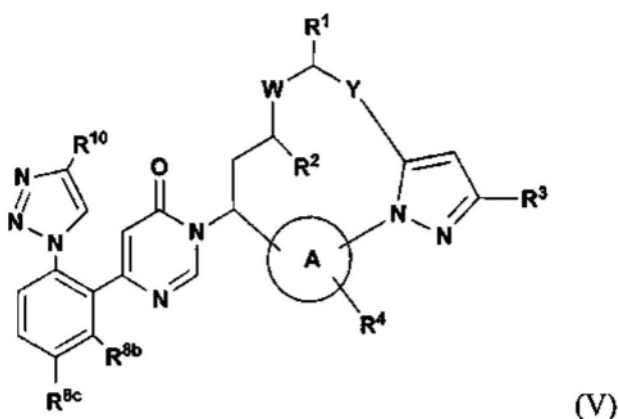
[0416]

[0417] W独立地选自 CHR^1 、O、NH及 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；[0418] Y独立地选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 及 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ；[0419] R^1 及 R^2 独立地选自H、F、 C_{1-4} 烷基及羟基；[0420] R^3 独立地选自H、 $=\text{O}$ 、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CH_3 、CN、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{OH}$ 、 $\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 及 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ ；[0421] R^{3c} 独立地选自H、 CF_2H 、 CF_3 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 及 CD_3 ；[0422] R^4 独立地选自H、F及 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ ；且[0423] R^7 为H；且

[0424] 其他变量如上文式(IIa)中所定义。

[0425] 在另一方面，本发明提供式(V)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药：

[0426]



[0427] 其中：

[0428] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基；

[0429] W独立地选自 CHR^{1a} 、O、NH及 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ；[0430] R^1 独立地选自H及 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ ；[0431] R^{1a} 独立地选自H及F；[0432] R^2 独立地选自H及羟基；[0433] R^3 独立地选自H、卤代烷基及 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ (任选经 R^6 取代)、F、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 及 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ ；[0434] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 CF_3 及CN；[0435] R^5 独立地选自H、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ (任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-4\text{至}10\text{元杂环基}$ ，其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代；[0436] R^6 独立地选自 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 NH_2 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})$

OH、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0437] R^7 独立地选自H、F、Cl及甲基;

[0438] R^{8b} 独立地选自H及F;

[0439] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

[0440] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

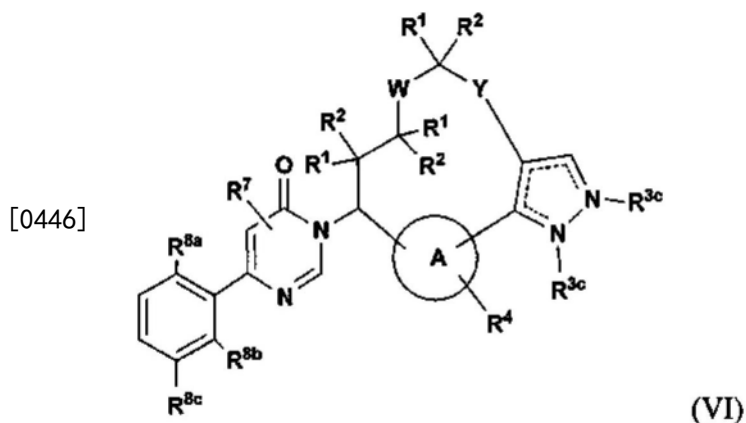
[0441] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

[0442] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

[0443] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[0444] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[0445] 在另一方面,本发明提供式(VI)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药:



[0447] 其中:

[0448] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[0449] W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及 $N(C_{1-4}烷基)$;

[0450] Y独立地选自 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

[0451] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;

[0452] R^3 独立地选自H、卤代烷基及 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 及 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基;该环上仅存在一个 R^{3c} ;

[0453] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

[0454] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[0455] R^6 独立地选自 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[0456] R^7 独立地选自H、F及甲基;

[0457] R^{8a}独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OCH₃、OCF₃、CH₃、C(=O)CH₃、CHF₂、CF₃、CCH₃F₂、OCHF₂、芳基、C₃₋₆环烷基及任选经R¹⁰取代的4至6元杂环基；

[0458] R^{8b} 独立地选自H及F;

[0459] R^{8c}独立地选自H、F、Cl、CH₃及OCH₃;

[0460] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$;

[0461] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基；

[0462] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

[0463] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

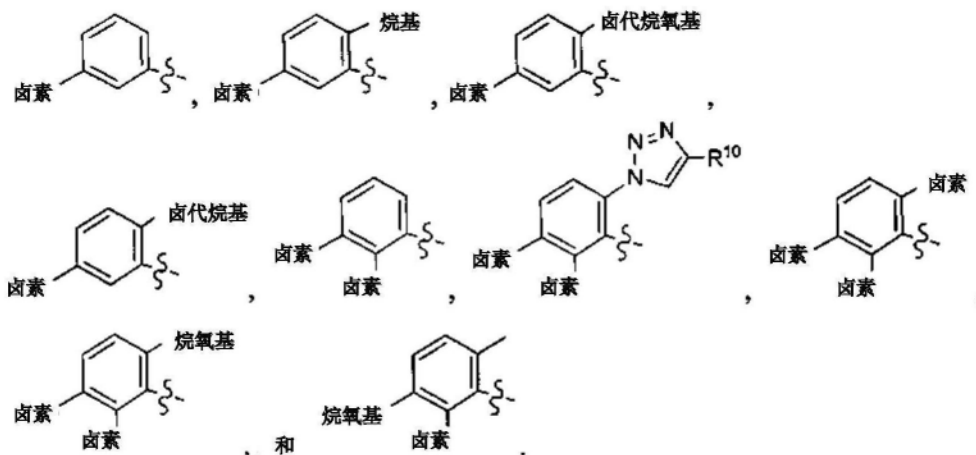
[0464] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

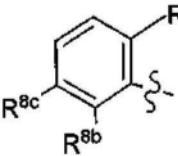
[0465] 在一个实施方案中, G^1 独立地选自:

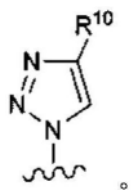
[0466]  其中R⁸在每次出现时独立地选自：H、卤素、CN、C₁₋₆烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基及4至6元杂环基。

[0467] 在另一个实施方案中, G^1 为  其中 R^8 在每次出现时独立地选自: H、卤素、CN、甲基、乙基、 CF_3CHF_2 、OMe、OEt、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、芳基、 C_{3-6} 环烷基及 4 至 6 元杂环基。

[0468] 在另一个实施方案中, G^1 为  且选自:



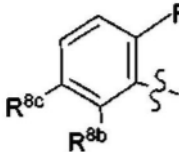
[0469] 在另一个实施方案中, G^1 为  , 其中 R^{8a} 独立地选自: H、F、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 及

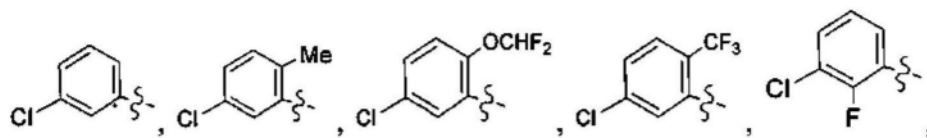


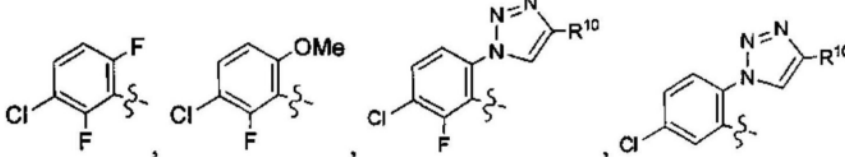
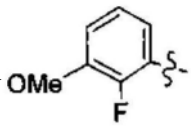
[0470] 在另一个实施方案中, R^{8b} 独立地选自: H、F 及 Cl。

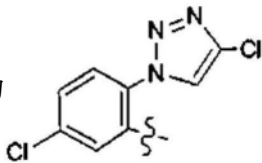
[0471] 在另一个实施方案中, R^{8b} 独立地选自: H 及 F。

[0472] 在另一个实施方案中, R^{8c} 为 Cl。

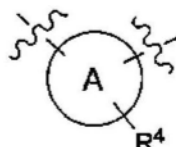
[0473] 在另一个实施方案中, G^1 为选自以下的  :

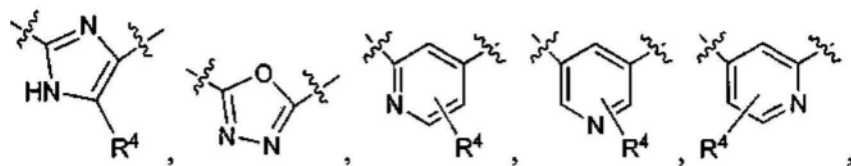


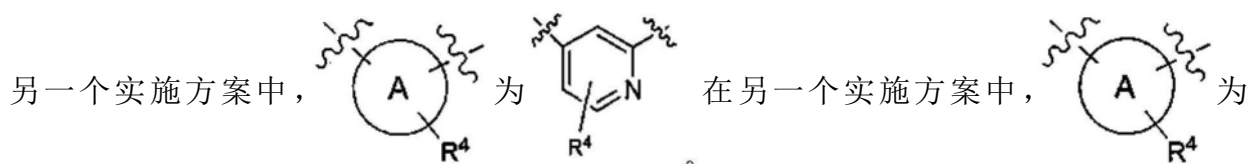
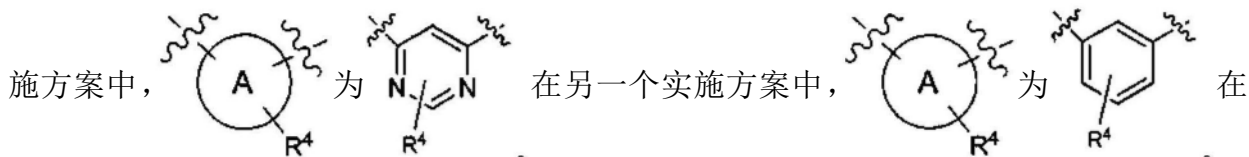
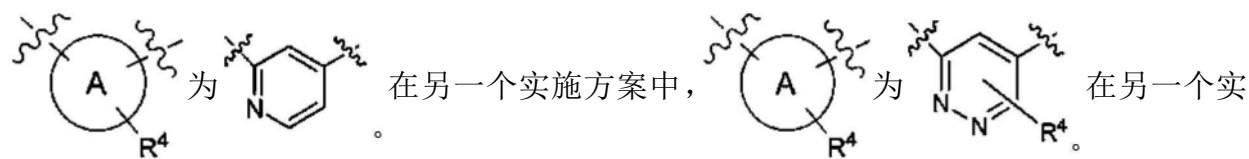
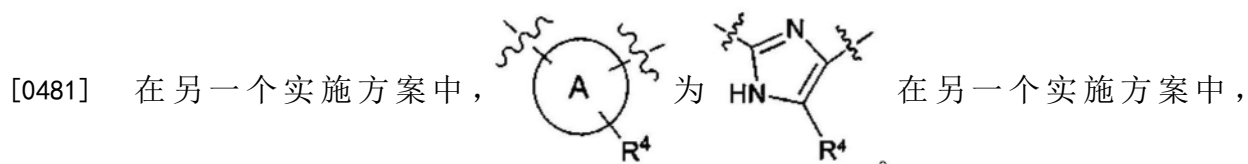
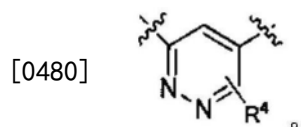
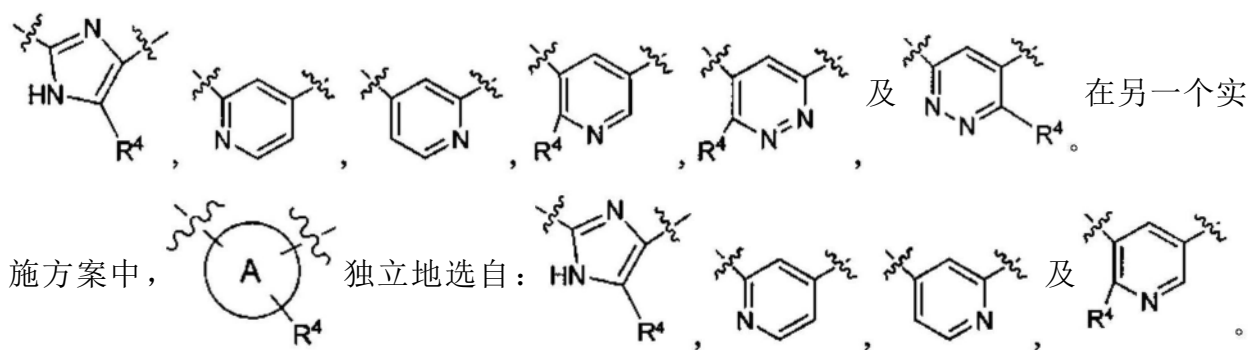
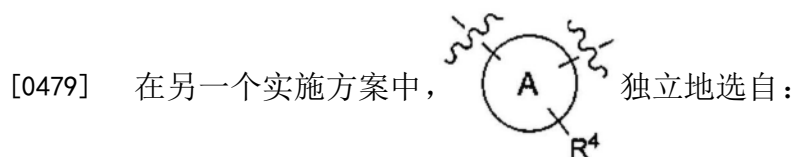
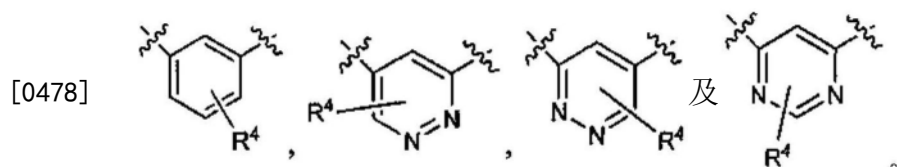
[0474]  及  。

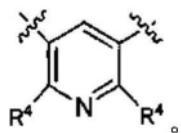
[0475] 在另一个实施方案中, G^1 为  。

[0476] 在一个实施方案中, 本发明提供式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IIId)、(IIe)、(IIIf)、(IIg)、(IIIa)、(IIIb)、(IVb)、(V) 及 (VI) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药, 其中环 A 独立地选自: 咪唑、噁二唑、吡啶、吡啶酮、哒嗪、哒嗪酮及苯基。

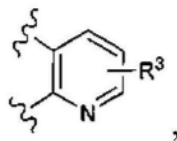
[0477] 在另一个实施方案中,  独立地选自:



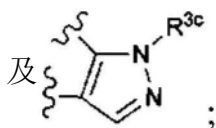
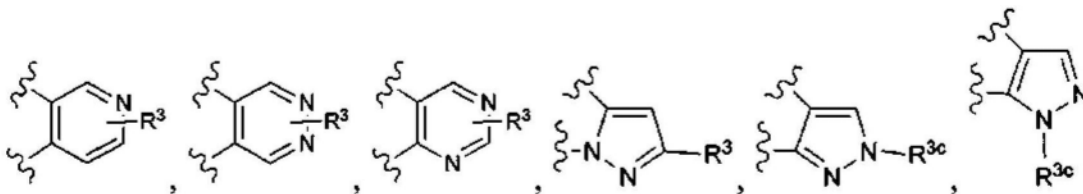




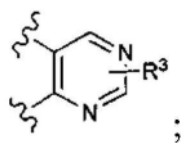
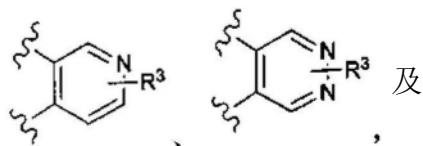
[0482] 在另一个实施方案中,环B独立地选自



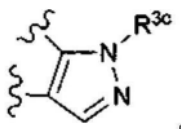
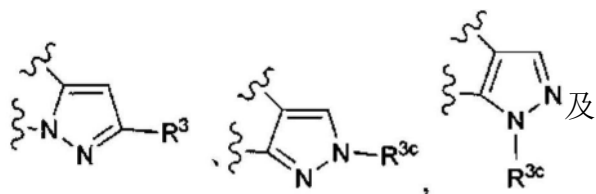
[0483]



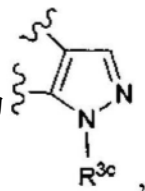
[0484] 在另一个实施方案中,环B独立地选自 z、



[0485] 在另一个实施方案中,环B独立地选自



[0486] 在另一个实施方案中,环B为



SO_2CH_3 。

[0487] 在另一个实施方案中, R^1 独立地选自:H、OH、F及 C_{1-4} 烷基。

[0488] 在另一个实施方案中, R^1 独立地选自:H及甲基、乙基及异丙基。

[0489] 在一个实施方案中, R^2 在每次出现时独立地选自:H及 C_{1-4} 烷基。

[0490] 在另一个实施方案中, R^2 在每次出现时独立地选自:H及甲基。

[0491] 在另一个实施方案中, R^1 及 R^2 中的一个为H且另一个为甲基;

[0492] 在另一个实施方案中, R^1 及 R^2 一起为 $=O$;

[0493] 在一个实施方案中, 环B为包含碳原子及选自N及 NR^{3c} 的杂原子的5元杂芳基; R^3 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 及 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$; R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代; R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代; R^6 独立地选自 OH 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选经 R^{10} 取代。

[0494] 在另一方面, 本发明提供本申请中所例示的任何化合物子集所列的化合物。

[0495] 在另一方面, 本发明提供选自以下的化合物:

[0496] (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [(噻啉-2-基) 氨基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0497] 2- [4- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基} -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-4-基) 苯基) -1H-吡啶-1-基] 乙酸乙酯;

[0498] 2- [4- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基} -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-4-基) 苯基) -1H-吡啶-1-基] 乙酸;

[0499] 2- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基} -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-4-基) 苯基) 乙腈;

[0500] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0501] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1, 3-二甲基-1H-吡啶-4-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0502] (10R, 14S) -14- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-1-基) -10-甲基-4, 5, 8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮;

[0503] 1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基] -6-氧代-1, 6-二氢噻啉-4-基) 苯基) -1H-吡啶-4-羧酸;

[0504] (9R, 13S) -13- [4- (2-溴-5-氯苯基) -5-氯-6-氧代-1, 6-二氢噻啉-1-基] -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0505] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0506] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0507] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0508] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0509] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0510] (9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0511] (9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0512] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0513] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0514] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0515] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0516] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0517] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0518] (9R)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧

啉-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0519] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0520] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐;

[0521] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈;

[0522] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0523] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0524] 1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈;

[0525] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈;

[0526] (9R,13S)-13-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0527] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0528] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0529] (9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0530] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0531] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧

代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0532] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0533] (10R,14S)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0534] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0535] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲酰胺;

[0536] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0537] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0538] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0539] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0540] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;三氟乙酸盐;

[0541] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0542] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0543] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0544] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧

啉-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0545] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0546] 2-[(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐;

[0547] 2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐;

[0548] 2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐;

[0549] 2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐;

[0550] 2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐;

[0551] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0552] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0553] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

[0554] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐;

[0555] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐;

[0556] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐;

[0557] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢

嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0558] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0559] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0560] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0561] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0562] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0563] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0564] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0565] (10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,二三氟乙酸盐;

[0566] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0567] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0568] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0569] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐;

[0570] (9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-

三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0571] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0572] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,二氟乙酸盐;

[0573] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0574] 6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮;

[0575] (9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0576] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0577] (9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0578] (9S,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0579] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0580] 6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮;

[0581] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈;

[0582] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0583] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲

基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0584] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0585] (13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0586] (9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0587] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0588] (9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0589] (9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0590] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0591] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0592] (9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0593] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0594] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0595] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0596] (9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0597] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺三氟乙酸盐;

[0598] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐;

[0599] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈;

[0600] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0601] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0602] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0603] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0604] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0605] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐;

[0606] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0607] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0608] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0609] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0610] (9S,13R) - {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0611] (9R,13R) - {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0612] (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0613] (9R,13S) -13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0614] (9R,13S) -3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-氧代-4-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0615] (9R,13S) -3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0616] (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0617] 5-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈;

[0618] (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0619] 4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯;

[0620] (9R,13S) -13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0621] (9R,13S) -13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0622] (9R,13S) -13-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0623] (9R,13S) -13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1

(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0624] (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-2-氟-6- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0625] 1- (4-氯-2- {1- [((9R, 13S)) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-4-基} -3-氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐;

[0626] (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-2-氟-6- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (²H₃) 甲基-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0627] 1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-4-基} -3-氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐;

[0628] (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-6- (4-环丙基-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0629] (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-6- [4- (二氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] -2-氟苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0630] (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-6- [4- (二氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] -2-氟苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0631] (9R, 13S) -13- [4- (3-氯苯基) -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基] -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0632] 4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-4-基} 苯甲酸;

[0633] (9R, 13S) -3- (二氟甲基) -9-甲基-13- {6-氧代-4- [5- (丙-2-基) -2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基] -1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0634] (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (²H₃) 甲基-9-甲基-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0635] (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲腈;

[0636] (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0637] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢

嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0638] (9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0639] (9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0640] (9R,13S)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0641] (9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0642] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0643] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0644] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0645] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0646] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0647] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0648] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0649] (9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0650] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2

(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0651] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1H-1, 2, 3, 4-四唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0652] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1H-1, 2, 3, 4-四唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0653] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -5-氟-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0654] (9R, 13S) -13- {5-溴-4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0655] (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-3-氟-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0656] (10R, 14S) -14- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -10-甲基-5, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮;

[0657] (10R, 14S) -14- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -10-甲基-5, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮;

[0658] (9R, 13S) -13- [4- (6-氯-1H-1, 3-苯并二唑-4-基) -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基] -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0659] 4- [(9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2, 5, 14, 16-五烯-4-基] 哌啶-1-羧酸甲酯;

[0660] (9R, 13S) -13- (4- {4-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0661] (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲基-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0662] (9R, 13S) -13- [4- (5-氯-2-碘苯基) -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基] -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮;

[0663] (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-2-氟-6- (4-苯基-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0664] N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)氨基甲酸酯三氟乙酸盐;

[0665] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎦-15-醇盐;

[0666] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0667] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0668] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0669] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0670] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0671] (9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0672] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0673] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0674] (9R,13S)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0675] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0676] 4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺;

[0677] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮;

[0678] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮;

[0679] (9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0680] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0681] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0682] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0683] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0684] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0685] (10R,14S)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0686] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0687] N-苄基-4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酰胺;

[0688] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0689] 1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈;

[0690] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈;

[0691] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0692] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0693] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0694] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈;

[0695] N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺;

[0696] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0697] (9R,13S)-13-{4-[5-(二氟甲氧基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0698] (9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0699] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0700] (9R,13S)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0701] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0702] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0703] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0704] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0705] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0706] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0707] 3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]苄腈;

[0708] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0709] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0710] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0711] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0712] (9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0713] (9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0714] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0715] (9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0716] (14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐;

[0717] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢吡嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0718] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0719] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0720] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈;

[0721] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0722] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0723] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0724] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0725] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(4-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0726] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯;

[0727] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0728] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯;

[0729] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-羟基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0730] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0731] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-甲磺酰基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0732] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲磺酰基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0733] (9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0734] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯;

[0735] (9R,13S)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0736] (9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐;

[0737] (9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0738] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸;

[0739] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0740] (10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7)₅3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0741] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0742] (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-

五烯-8-酮;

[0743] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0744] (9R,13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0745] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0746] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0747] (9R,13S)-13-(4-(3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0748] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0749] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0750] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0751] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0752] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(哒嗪-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0753] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(2-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0754] (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮;

[0755] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(哌啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0756] 1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈;

[0757] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0758] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0759] N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺;

[0760] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0761] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0762] (9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0763] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0764] (9R,13S)-13-{4-[2-(氨基甲基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0765] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0766] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0767] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0768] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0769] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-羟基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0770] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮;

[0771] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0772] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-氯苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0773] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0774] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-甲基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0775] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0776] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-氯苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0777] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0778] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(丙-2-基硫基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0779] 4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯-1-磺酰胺;

[0780] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0781] N-[3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲磺酰胺;

[0782] 3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苄腈;

[0783] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0784] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲磺酰基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-

8-酮;

[0785] 4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲酯;

[0786] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0787] 4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苄腈;

[0788] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0789] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(异喹啉-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0790] 3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲酯;

[0791] N-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲磺酰胺;

[0792] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0793] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0794] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0795] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0796] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(异喹啉-7-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0797] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;

[0798] 2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯;

[0799] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮;及

[0800] (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。

[0801] 在另一个实施方案中,本发明化合物所具有的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值 $\leq 10\mu\text{M}$ 。

[0802] 在另一个实施方案中,本发明化合物所具有的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值 $\leq 1\mu\text{M}$ 。

[0803] 在另一个实施方案中,本发明化合物所具有的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值 $\leq 0.5\mu\text{M}$ 。

[0804] 在另一个实施方案中,本发明化合物所具有的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 。

[0805] II.本发明的其他实施方案

[0806] 在另一个实施方案中,本发明提供包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物的组合物。

[0807] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药用载体及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0808] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含:药用载体及治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0809] 在另一个实施方案中,本发明提供制备本发明化合物的方法。

[0810] 在另一个实施方案中,本发明提供用于制备本发明化合物的中间体。

[0811] 在另一个实施方案中,本发明提供进一步包含其他治疗剂的药物组合物。在优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其中其他治疗剂为抗血小板剂或其组合。优选地,抗血小板剂是氯吡格雷和/或阿司匹林或其组合。

[0812] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法,其包括向需要该治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0813] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物,其用于疗法中。

[0814] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物,其用于疗法中以治疗和/或预防血栓栓塞性病症。

[0815] 在另一个实施方案中,本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症的药物中的用途。

[0816] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法,所述方法包括:向有需要的患者给予治疗有效量的第一及第二治疗剂,其中所述第一治疗剂是本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物,且所述第二治疗剂是至少一种选自以下的药物:因子Xa抑制剂(诸如阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、贝

曲西班(betrixaban)、依杜沙班(edoxaban))、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂(诸如达比加群(dabigatran))、血栓溶解剂及纤维蛋白溶解剂。优选地,第二治疗剂是至少一种选自以下的药物:华法林、未分级肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、美非玛特(mefenamate)、屈昔康(droxicam)、双氯芬酸(diclofenac)、艾立沙班(eribaxaban)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡罗昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷、替罗非班(tirofiban)、依替巴肽(eptifibatide)、阿昔单抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、去硫酸水蛭素(desulfatohirudin)、组织纤维蛋白溶酶原活化剂、经修饰组织纤维蛋白溶酶原活化剂、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶(urokinase)及链激酶(streptokinase)。优选地,第二治疗剂是至少一种抗血小板剂。优选地,抗血小板剂是氯吡格雷和/或阿司匹林或其组合。

[0817] 血栓栓塞性病症包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、动脉脑血管血栓栓塞性病症及静脉脑血管血栓栓塞性病症。血栓栓塞性病症的实例包括(但不限于)不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房颤动、首次心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、器械或程序中的血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起的血栓形成。

[0818] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗和/或预防炎性病症的方法,其包括:向需要该治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。炎性病症的实例包括(但不限于)败血症、急性呼吸窘迫综合征及全身性发炎反应综合征。

[0819] 在另一个实施方案中,本发明提供预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。

[0820] 其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症包括(但不限于)视觉敏锐度受损、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、遗传性血管水肿、糖尿病、胰腺炎、肾病、心肌病、神经病变、炎性肠病、关节炎、炎症、败血性休克、低血压、癌症、成人呼吸窘迫综合征、散播性血管内凝血及心肺搭桥术。

[0821] 在另一个实施方案中,本发明提供同时、分开或先后用于疗法中的本发明化合物及其他治疗剂的组合制剂。

[0822] 在另一个实施方案中,本发明提供同时、分开或先后用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症的本发明化合物及其他治疗剂的组合制剂。

[0823] 本发明可在不背离其精神或基本属性下以其他特定形式体现。本发明涵盖本文所提及的本发明优选方面的所有组合。应理解,本发明的任一及所有实施方案可结合任何其他实施方案来阐述其他实施方案。还应理解,实施方案的每一个别要素是自身独立的实施方案。此外,实施方案的任一要素与任一实施方案的任一及所有其他要素组合来阐述其他实施方案。

[0824] III. 化学

[0825] 在说明书及随附权利要求范围中,给定化学式或名称应涵盖所有立体及光学异构体及存在所述异构体的外消旋化合物。除非另有说明,否则所有手性(对映异构体及非对映异构体)及外消旋形式都属于本发明范畴内。所述化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体,且所有所述稳定异构体都涵盖于本发明中。阐述本发明化合物的顺式及反式(或E-及Z-)几何异构体且可分离成异构体混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。可通过拆分外消旋形式或通过由光学活性起始材料合成来制备光学活性形式。用于制备本发明化合物及其中制得的中间体的所有方法都视为本发明的一部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常用方法(例如通过色谱或分级结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的最终产物。所述最终产物的游离形式及盐都属于本发明范畴内。若需要,则可将化合物的一种形式转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一盐;可将本发明异构体化合物的混合物分离成单个异构体。本发明化合物、其游离形式及盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子移位至分子的其他部分上且由此重排分子原子间的化学键。应理解,可存在的所有互变异构体形式都包含于本发明内。

[0826] 术语“立体异构体”是指具有相同组成但原子的空间排列不同的异构体。对映异构体及非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指彼此呈镜像且不重叠的分子物质对中的一者。术语“非对映异构体”是指并非呈镜像的立体异构体。术语“外消旋化合物”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体物质构成的组合物,其中所述组合物并无光学活性。

[0827] 符号“R”及“S”表示手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述符“R”及“S”如本文所述用于指示相对于核心分子的原子构型,且如文献中所定义来使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222(1996))。

[0828] 术语“手性”是指分子的使其不可能与其镜像重叠的结构特征。术语“纯手性”是指对映异构体纯度的状态。术语“光学活性”是指纯手性分子或手性分子的非外消旋混合物在偏振光平面上旋转的程度。

[0829] 如本文所使用的术语“烷基”或“亚烷基”意在包括具有指定碳原子数的支链及直链饱和脂肪族烃基团。例如,“C₁-C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。此外,例如,“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可未被取代或被取代(其中至少一个氢经另一化学基团替代)。实例性烷基包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。在使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时,其表示直接键。“烷基”还包括氘代烷基,例如CD₃。

[0830] “烯基”或“亚烯基”意欲包括具有直链或支链构型且具有一个或多个、优选一至三个碳-碳双键(可存在于沿链的任一稳定点处)的烃链。举例而言,“C₂至C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”(或亚烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烯基;例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

[0831] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有直链或支链构型且具有一个或多个、优选地一至三个碳-碳叁键(可存在于沿链的任一稳定点处)的烃链。举例而言,“C₂-C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”(或亚炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅及C₆炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0832] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁-C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基及异丙氧基)及叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫代烷基(thioalkoxy)”代表指定数目的碳原子经由硫桥进行连接的如上文所定义的烷基,例如甲基-S-及乙基-S-。

[0833] “卤代”或“卤素”包含氟、氯、溴及碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且经1或多个卤素取代的支链及直链饱和脂肪族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且经1或多个氟原子取代的支链及直链饱和脂肪族烃基团的“氟烷基”。

[0834] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”代表指定数目的碳原子并且经由氧桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基。举例而言,“卤代C₁-C₆烷氧基”或“卤代C₁₋₆烷氧基”意欲包括卤代C₁、C₂、C₃、C₄、C₅及C₆烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“卤代硫代烷基”代表指定数目的碳原子且经由硫桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基;例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

[0835] 如本文所用术语“氨基”是指-NH₂。

[0836] 如本文所用术语“经取代的氨基”是指具有词尾“氨基”的下文所定义术语,例如“芳基氨基”、“烷基氨基”、“芳基氨基”等。

[0837] 如本文所用术语“烷氧基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的烷氧基。

[0838] 如本文所用术语“烷氧基羰基氨基”是指-NHR,其中R是烷氧基羰基。

[0839] 如本文所用术语“烷基氨基”是指-NHR,其中R是烷基。

[0840] 如本本文所用术语“烷基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的烷基。

[0841] 如本文所用术语“烷基羰基氨基”是指-NHR,其中R是烷基羰基。

[0842] 如本文所用术语“氨基磺酰基”是指-SO₂NH₂。

[0843] 如本文所用术语“芳基烷基”是指经一个、两个或三个芳基取代的烷基。

[0844] 如本文所用术语“芳基氨基”是指-NHR,其中R是芳基。

[0845] 如本文所用术语“芳基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的芳基。

[0846] 如本文所用术语“芳基羰基氨基”是指-NHR,其中R是芳基羰基。

[0847] 如本文所用术语“氰基”是指-CN。

[0848] 如本文所用术语“环烷基氨基”是指-NHR,其中R是环烷基。

[0849] 如本文所用术语“环烷基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的环烷基。

[0850] 如本文所用术语“环烷基羰基氨基”是指-NHR,其中R是环烷基羰基。

[0851] 如本文所用术语“环烷基氧基”是指经由氧原子连接至母体分子部分的环烷基。

[0852] 如本文所用术语“二烷基氨基”是指NR₂,其中每个R是烷基。该两个烷基相同或不同。

[0853] 如本文所用术语“卤代烷氧基”是指经由氧原子连接至母体分子部分的卤代烷基。

[0854] 如本文所用术语“卤代烷基”是指经一个、两个、三个或四个卤素原子取代的烷基。

[0855] 如本文所用术语“卤代烷基氨基”是指-NHR,其中R是卤代烷基。

[0856] 术语“羰基”是指C(=O)或C(O)。

[0857] 术语“羧基”或“羧基”是指 $C(=O)OH$ 。

[0858] 术语“羧基酯”及“氧基羰基”是指基团 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 经取代烷基、 $-C(=O)O-$ 烯基、 $-C(=O)O-$ 经取代烯基、 $-C(=O)O-$ 炔基、 $-C(=O)O-$ 经取代炔基、 $-C(=O)O-$ 环烷基、 $-C(=O)O-$ 经取代环烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 经取代芳基、 $-C(=O)O-$ 杂芳基、 $-C(=O)O-$ 经取代杂芳基、 $-C(=O)O-$ 杂环基及 $-C(=O)O-$ 经取代杂环基。

[0859] 术语“氨基酰基”或“酰胺”或词头“氨基甲酰基”、“甲酰胺”、“经取代氨基甲酰基”或“经取代甲酰胺”是指基团 $-C(=O)NRR$ ，其中每个R独立地选自：氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基及经取代杂环基。

[0860] 如本文所用术语“卤代烷基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的卤代烷基。

[0861] 如本文所用术语“卤代烷基羰基氨基”是指 $-NHR$ ，其中R是卤代烷基羰基。

[0862] 术语“烷基羰基”是指键结至羰基的烷基或经取代烷基。

[0863] 如本文所用术语“烷氧基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的烷氧基。

[0864] 术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指 OH 。

[0865] 如本文所用术语“巯基”意指 $-SH$ 。巯基可经本文所披露的取代基、具体而言烷基(巯基烷基)、芳基(巯基芳基)或烷氧基(巯基烷氧基)取代。

[0866] 如本文单独使用或与其他术语相连(例如烷基磺酰基或芳基磺酰基)使用的术语“磺酰基”是指二价基团 $-SO_2-$ 。在本发明磺酰基方面中，磺酰基可连接至经取代或未经取代的羟基、烷基、醚基、烯基、炔基、芳基、环烷基、环烯基、环炔基、杂环基、碳水化合物、肽或肽衍生物。

[0867] 术语“环烷基”是指环状烷基，其包括单环、二环或多环系统。“ C_3-C_7 环烷基”或“ C_{3-7} 环烷基”意欲包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 及 C_7 环烷基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降冰片烷基。支链环烷基(例如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基)包括在“环烷基”的定义中。

[0868] 本文所用的“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”意指任何稳定的3、4、5、6、7或8元单环或二环烃环或7、8、9、10、11、12或13元二环或三环烃环，它们中的任一种可为饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。所述碳环基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(蔡烷)、[2.2.2]二环辛烷、芴基、苯基、蔡基、茛满基、金刚烷基、蒽基及四氢蔡基(四氢蔡(tetralin))。如上文所示，桥接环还包括在碳环的定义内(例如，[2.2.2]二环辛烷)。除非另外指定，优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基及茛满基。在使用术语“碳环”时，其意欲包括“芳基”。在一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时，则产生桥接环。优选的桥为一个或两个碳原子。应注意，桥总是将单环转化成三环。在环为桥接环时，就所述环所提及的取代基还可存在于所述桥上。

[0869] 本文所用的术语“二环碳环基”或“二环碳环基团”意指含有两个稠合环且由碳原子组成的稳定的9或10元碳环系统。在所述两个稠合环中，一个环为稠合至另一个环的苯并环；且第二个环为饱和、部分不饱和或不饱和的5-或6元碳环。所述二环碳环基团可在任一碳原子处连接于其侧基以得到稳定结构。若所得化合物是稳定的，则本文所述的双环碳环

基团可在任一碳上被取代。二环碳环基团的实例为(但不限于)萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基及茚满基。

[0870] “芳基”是指单环或多环芳族烃,其包括(例如)苯基、萘基及菲基(phenanthranyl)。芳基部分为公知的且阐述于(例如)Lewis,R.J.编辑,Hawley's Condensed Chemical Dictionary第13版,John Wiley&Sons公司,New York(1997)中。

[0871] “C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”是指苯基及萘基。除非另外指明,“芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”或“芳族残基”可为未经取代的或经1至5个以下基团、优选地1至3个基团取代:OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

[0872] 本文所用的术语“苄基”是指一个氢原子由苯基代替的甲基,其中所述苯基可任选地经1至5个,优选1至3个以下基团取代:OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H及CO₂CH₃。

[0873] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”意指稳定的3、4、5、6或7元单环或二环杂环或7、8、9、10、11、12、13或14元多环杂环,其为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,且其含有碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子;且包括其中任一上文所定义的杂环稠合至苯环的任意多环基团。氮及硫杂原子可任选地发生氧化(即,N→O及S(O)_p,其中p为0、1或2)。氮原子可经取代或为未经取代的(即,若定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。杂环可在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所阐述的杂环可在碳或氮原子上经取代。杂环中的氮可任选地经季铵化。优选的是若杂环中的S及O原子总数超过1,则所述杂原子优选地彼此不相邻。优选的是杂环中的S及O原子的总数不大于1。在使用术语“杂环基”时,其意欲包括杂芳基。

[0874] 杂环基的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛四烯基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基及咕吨基。也包括含有(例

如)上述杂环基的稠合环及螺环化合物。

[0875] 5元至10元杂环基的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、羟吡唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噻唑并吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

[0876] 5元至6元杂环基的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基及三唑基。也包括含有(例如)上述杂环基的稠合环及螺环化合物。

[0877] 本文所用的术语“二环杂环基”或“二环杂环基团”意指稳定的9或10元杂环系统,其含有两个稠合环且由碳原子及1、2、3或4个独立选自N、O及S的杂原子组成。在所述两个稠合环中,一个环为5或6元单环芳族环,其包括5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯并环,它们各自稠合至第二个环。所述第二个环为饱和的、部分不饱和的或不饱和的5-或6元单环,且包括5元杂环、6元杂环或碳环(前提是当第二环个为碳环时第一环不是苯并环)。

[0878] 二环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处与其侧基连接,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所述的二环杂环基团可在碳或氮原子上被取代。若杂环中的S及O原子的总数超过1,则优选地所述杂原子彼此不相邻。优选地,所述杂环中的S及O的原子总数不大于1。

[0879] 二环杂环基团的实例为但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0880] 本文所用的术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指包含至少一个诸如硫、氧或氮的杂原子环成员的稳定单环状及多环芳族烃。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋喃基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧戊环基及苯并二噁烷。杂芳基是经取代的或为未经取代的。氮原子是经取代的或为未经取代的(即,若定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。氮及硫杂原子可任选地发生氧化(即, $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$,其中p为0、1或2)。

[0881] 桥接环亦包括在杂环基的定义中。在一或多个原子(即,C、O、N或S)连接两个非相邻碳或氮原子时,则产生桥接环。桥接环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环为桥接环时,就所述环所提及的取代基亦可存在于桥上。

[0882] 术语“抗衡离子”用于表示带负电物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根离子、乙酸根离子及硫酸根离子。

[0883] 在环结构内使用虚线环时,这表明所述环结构可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0884] 如本文中所提及,术语“经取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团代替,前提是维持正常化合价且所述取代得到稳定化合物。在取代基为酮基(即=O)时,则原子上的两个氢被代替。酮基取代基不存在于芳族部分上。在提及环系统(例如,碳环或杂环)经羰基或双键取代时,其意指羰基或双键为环的一部分(即,在环内)。本文所用的环双键为形成于两个相邻环原子之间的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

[0885] 在本发明化合物上存在氮原子的情形下(例如,胺),可通过使用氧化剂(例如,mCPBA和/或过氧化氢)进行处理而将所述氮原子转化成N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此,所显示且要求保护的氮原子均视为涵盖所显示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0886] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现不止一次时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,举例而言,若基团显示为经0-3个R基团取代,则该基团可任选地经至多三个R基团取代,且在每次出现时R独立选自R的定义。另外,取代基和/或变量的组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0887] 在键结至取代基的键显示为与连结环中两个原子的键交叉时,则所述取代基可键结至所述环的任一原子上。在列出取代基但未指明该取代基中哪一个原子键结至具有给定式的化合物的其余部分上时,则所述取代基可经由该取代基中的任一原子来键结。取代基和/或变量的组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0888] 短语“可药用的”在本文中用于是指如下那些化合物、材料、组合物和/或剂型:在合理医疗判断的范围内,它们适用于接触人类及动物的组织而无过高毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症并与合理的效益/风险比例相称。

[0889] 如本文中所使用,“药用盐”是指所披露化合物的衍生物,其中通过制备母体化合物的酸式或碱式盐来修饰所述母体化合物。药用盐的实例包括但不限于碱性基团(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;和酸性基团(例如羧酸)的碱碱式盐或有机盐。药用盐包括(例如)由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。举例而言,所述常规无毒盐包含衍生自无机酸的那些盐,所述无机酸为(例如)盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸及硝酸;及由有机酸制备的盐,所述有机酸为(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、羟乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羟乙磺酸。

[0890] 本发明的药用盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中进行反应来制备所述盐;通常,非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适宜盐的列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing公司,Easton,PA(1990),将该文献所揭示的内容以引用方式并入本文中。

[0891] 此外,式I化合物可具有前药形式。本发明范围及主旨内的前药为在体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任一化合物。前药的各种形式在本领域内为公知的。所述前药衍生物的实例可参见如下:

[0892] a) Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985), 及 Widder, K. 等人编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0893] b) Bundgaard, H., 第5章, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, Harwood Academic Publishers (1991);

[0894] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0895] d) Bundgaard, H. 电热, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); 及

[0896] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)。

[0897] 含有羧基的化合物可形成用作前药的生理学可水解的酯, 所述酯通过在身体内水解来得到式I化合物本身。优选地口服给药所述前药, 这是因为在多种情形下, 水解主要在消化酶的影响下发生。肠胃外给药可用于酯自身具有活性的情形或在血液发生水解的那些情形。式I化合物的生理学可水解酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷酰氧基-C₁₋₆烷基(例如, 乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如, 甲氧基羰基-氧基-甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺酰基氧基甲基、苄基甘胺酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)的酯及用于(例如)青霉素及头孢菌素领域中的其它公知的生理学可水解的酯。可通过本领域已知的常规技术来制备所述酯。

[0898] 前药的制备是本领域已知的且阐述于(例如)King, F.D. 编辑, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA及Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G. 编辑, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999)中。

[0899] 本发明意欲包括存于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子数但质量数不同的原子。作为一般实例且不加以限制, 氢同位素包括氕及氘。氕核中具有一个质子及一个中子且其质量为普通氢的两倍。氕可表示为诸如²H或"D"等符号。本文中的术语“氕代”本身或用于修饰化合物或基团时是指用氕原子替代一个或多个连接至碳的氢原子。碳同位素包括¹³C及¹⁴C。

[0900] 同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备, 或可通过与本文所述方法类似的那些方法使用经适当同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。所述化合物具有各种潜在用途, 例如, 用作测定潜在医药化合物结合至靶蛋白或受体的能力的标准品及试剂, 或用于使在体内或体外结合至生物受体的本发明化合物成像。

[0901] “稳定化合物”及“稳定结构”意在表示足够稳健以致于能经受自反应混合物以有用纯度分离出来并被配制成有效治疗剂的化合物。优选地, 本发明化合物不含N-卤素、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0902] 术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。该物理缔合包括形成氢键。在某些情形中, 溶剂化物能够被分离出来, 举例而言, 当一或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无

序排列存在。所述溶剂化物可包含化学计量或非化学计量量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相及可分离溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物及异丙醇化物。溶剂化方法是本领域已知的。

[0903] 本文所用的缩写被定义如下：“1×”表示一次，“2×”表示两次，“3×”表示三次，“°C”表示摄氏度，“eq”表示当量，“g”表示克，“mg”表示毫克，“L”表示升，“mL”表示毫升，“μL”表示微升，“N”表示当量浓度，“M”表示摩尔浓度，“mmol”表示毫摩尔，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“RBF”表示圆底烧瓶，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/立方英寸，“conc.”表示浓的，“RCM”表示闭环置换，“sat”或“sat’d”表示饱和的，“SFC”表示超临界流体色谱，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“ee”表示对映异构体过量，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾离子化质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱法，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱法，“NMR”表示核磁共振光谱，“nOe”表示核欧沃豪斯效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，“¹H”表示质子，“δ”表示德耳塔(delta)，“s”表示单峰，“d”表示双重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹，且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”及“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学符号。

[0904]	Me	甲基
[0905]	Et	乙基
[0906]	Pr	丙基
[0907]	i-Pr	异丙基
[0908]	Bu	丁基
[0909]	i-Bu	异丁基
[0910]	t-Bu	叔丁基
[0911]	Ph	苯基
[0912]	Bn	苄基
[0913]	Boc或BOC	叔丁基氧基羰基
[0914]	AcOH或HOAc	乙酸
[0915]	AlCl ₃	氯化铝
[0916]	AIBN	偶氮二异丁腈
[0917]	aqueous	aq
	BBr ₃	三溴化硼
[0918]	BCl ₃	三氯化硼
[0919]	BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢化
[0920]		-1,3,2-二氮杂磷杂环己烯
[0921]	BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
	Burgess试剂	1-甲氧基-N-三乙基氮鎓磺酰基-甲亚氨酯
	Cbz	苄氧羰基
[0922]	DCM或CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0923]	CH ₃ CN或ACN	乙腈

[0924]	CDCl ₃	氘代-氯仿
[0925]	CHCl ₃	氯仿
[0926]	mCPBA或m-CPBA	间-氯过苯甲酸
[0927]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0928]	Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
[0929]	CuI	碘化亚铜(I)
[0930]	CuSO ₄	硫酸铜(II)
[0931]	Cy ₂ NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
[0932]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯
	DCE	1,2二氯乙烷
[0933]	DEA	二乙胺
[0934]	Dess-Martin	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0935]		
[0936]	DIC或DIPCDI	二异丙基碳二亚胺
[0937]	DIEA、DIPEA	二异丙基乙基胺(许尼希碱(Hunig's base))
[0938]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0939]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0940]	DMF	二甲基甲酰胺
[0941]	DMSO	二甲基亚砷
[0942]	cDNA	互补DNA
	Dppp	(R)-(+)-1,2-二(二苯基膦基)丙烷
[0943]	DuPhos	(+)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二乙基磷烷)苯
	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺
	EDCI	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
	EDTA	乙二胺四乙酸
	(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-三氟甲磺酸1,2-二((2S,5S)-2,5-二乙基磷烷)苯
[0944]		(1,5-环辛二烯)铑(I)
[0945]	Et ₃ N或TEA	三乙胺
[0946]	EtOAc	乙酸乙酯
[0947]	Et ₂ O	乙醚
[0948]	EtOH	乙醇
[0949]	GMF	玻璃微纤维过滤器
[0950]	Grubbs(II)	(1,3-二(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钌
[0951]	HCl	盐酸
[0952]	HATU	六氟磷酸O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓
[0953]	HEPES	4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸
[0954]	Hex	己烷

[0955]	HOBt或HOBt	1-羟基苯并三唑
[0956]	H ₂ O ₂	过氧化氢
[0957]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0958]	IBX	2-碘二氧苯甲酸
[0959]	InCl ₃	三氯化铟(III)
[0960]	Jones reagent	CrO ₃ /含水H ₂ SO ₄ , 2M
[0961]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0962]	K ₂ HPO ₄	磷酸氢二钾
[0963]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0964]	KOAc	乙酸钾
[0965]	K ₃ PO ₄	磷酸钾
[0966]	LAH	氢化锂铝
[0967]	LG	离去基团
[0968]	LiOH	氢氧化锂
[0969]	MeOH	甲醇
[0970]	MgSO ₄	硫酸镁
[0971]	MsOH或MSA	甲磺酸
[0972]	NaCl	氯化钠
[0973]	NaH	氢化钠
[0974]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0975]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0976]	NaOH	氢氧化钠
[0977]	Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
[0978]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0979]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0980]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0981]	NH ₃	氨
[0982]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0983]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0984]	NH ₄ COOH	甲酸铵
[0985]	OTf	三氟甲磺酸盐(triflate或trifluoromethanesulfonate)
[0986]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0987]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
[0988]	Pd/C	钯/炭
[0989]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0990]	Ph ₃ PCl ₂	二氯化三苯基膦
[0991]	PG	保护基团
[0992]	POCl ₃	磷酰氯
[0993]	i-PrOH或IPA	异丙醇

[0994]	PS	聚苯乙烯
[0995]	rt	室温
[0996]	SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯
[0997]	SiO ₂	氧化硅
[0998]	SnCl ₂	氯化锡(II)
[0999]	TBAI	四-正丁基碘化铵
[1000]	TBN	亚硝酸叔丁酯
[1001]	TFA	三氟乙酸
[1002]	THF	四氢呋喃
[1003]	TMSCHN ₂	三甲基甲硅烷基重氮甲烷
[1004]	T3P®	丙烷膦酸酐
[1005]	TRIS	三(羟甲基)氨基甲烷
[1006]	pTsOH	对甲苯磺酸

[1007] 本发明化合物可以有机合成领域的技术人员已知的多种方式来制备,这些方式更详细地阐述于章节VI中。

[1008] IV. 生物学

[1009] 尽管血液凝固对于调节生物体的止血是必需的,但在多种病理情况下也涉及血液凝固。在血栓形成中,血凝块或血栓可局部形成且阻塞循环,这导致缺血及器官损伤。可选择地,在被称为栓塞的过程中,凝块可移动且随后被截留在末梢血管中,在此凝块再次引起缺血及器官损伤。由病理性血栓形成所引起的疾病统称为血栓栓塞性病症,且包括急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心脏腔室中的血栓形成、缺血性中风、深部静脉血栓形成、外周闭塞性动脉病、短暂性缺血发作及肺栓塞。另外,在与血液接触的人造表面(包括导管、支架、人造心脏瓣膜和血液透析膜)上发生血栓形成。

[1010] 一些病症助长了发展出血栓形成的危险。例如血管壁的改变、血流的变化及血管腔隙组成(composition of the vascular compartment)的改变。将这些危险因素统称为魏尔啸三联征(Virchow's triad) (Colman,R.W.等人编辑,Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice,第5版,第853页,Lippincott Williams& Wilkins(2006))。

[1011] 通常,将抗血栓药给予因存在魏尔啸三联征中的一种或多种易患病危险因素而处于发展出血栓栓塞性疾病危险中的患者以预防闭塞性血栓的形成(一级预防(primary prevention))。例如,在整形手术情况(例如髋部与膝部置换术(replacement))下,抗血栓药通常在手术程序前给药。抗血栓药抗衡以下情况所施加的促血栓形成刺激:血管流动的改变(淤滞)、潜在的手术性血管壁损伤以及手术相关急性期响应所引起的血液组成变化。抗血栓药在一级预防中的用途的另一个实例为在处于发展出血栓形成性心血管疾病危险中的患者中给药阿司匹林(其为一种血小板活化抑制剂)。在此情况下熟知的危险因素包括年龄、男性、高血压、糖尿病、脂质改变及肥胖。

[1012] 抗血栓药的适应症也可以是最初血栓形成发作后的二级预防(secondary prevention)。例如,向具有因子V突变(也称为因子V Leiden(factor V Leiden))及其它危险因素(例如怀孕)的患者给药抗凝血药以预防静脉血栓形成的再次发生。另一个实例为在

具有急性心肌梗塞病史或急性冠状动脉综合征病史的患者中对心血管事件进行二级预防。在临床情况下,阿司匹林和氯吡格雷(或其它噻吩并吡啶)的组合可用于预防第二次血栓形成事件。

[1013] 抗血栓药也在病症已经开始后给药以治疗所述病症(即通过抑制其发展)。例如,患有深部静脉血栓形成的患者用抗凝血药(即肝素、华法林(warfarin)或LMWH)进行治疗以预防静脉闭塞的进一步发展。随时间过去这些药物也导致所述病症的消退,这是因为促血栓形成因素和抗凝血药/促纤维蛋白溶解途径之间的平衡以有利于后者的方式发生变化。有关动脉血管床的实例包括用阿司匹林和氯吡格雷对患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征的患者进行治疗以预防血管闭塞的进一步发展以及最后导致血栓形成性闭塞的消退。

[1014] 因此,抗血栓药广泛用于对血栓栓塞性病症进行一级预防和二级预防(即预防或降低危险)以及对已经存在的血栓形成过程进行治疗。抑制血液凝固的药物或抗凝血药为“预防及治疗血栓栓塞性病症的关键物质”(Hirsh,J.等人,Blood,105:453-463(2005))。

[1015] 当血液暴露于人工关节(例如,在血液透析、“泵上(on-pump)”心血管外科手术、脉管移植、细菌性脓毒症(bacterial sepsis)期间)、细胞表面、细胞受体、细胞碎片、DNA、RNA和细胞外基质时,启动凝固的供选方式是起作用的。这种过程也称为接触活化。因子XII的表面吸收导致因子XII分子的构象变化,由此便于活化为蛋白水解活性的因子XII分子(因子XIIa和因子XII_f)。因子XIIa(或XII_f)具有多种靶蛋白,包括血浆前激肽释放酶(plasma prekallikrein)和因子XI。活化的血浆激肽释放酶进一步活化因子XII,这导致接触活化的放大。可供选择地,丝氨酸蛋白酶脯氨酰羧肽酶可活化血浆激肽释放酶,所述血浆激肽释放酶在细胞和基质表面上形成的多蛋白复合体中与高分子量激肽原(kininogen)复合(Shariat-Madar等人Blood,108,192-199(2006))。接触活化是表面介导的过程,其是导致对血栓形成和炎症的调节的部分原因,并且至少部分由溶纤维蛋白途径、补体途径、激肽原/激肽途径和其它体液和细胞途径介导(对于综述,参见Coleman,R.Contact Activation Pathway,pages 103-122in Hemostasis and Thrombosis,Lippincott Williams&Wilkins(2001);Schmaier A.H.Contact Activation,Thrombosis and Hemorrhage,pp.105-128(1998))。接触活化系统与血栓栓塞性疾病的生物学关联性由因子XII缺乏小鼠的显型支持。更具体地,因子XII缺乏小鼠在几种血栓形成模型及中风模型中被保护从而防止发生血栓形成性血管闭塞,并且XII缺乏小鼠的显型与XI缺乏小鼠相同(Renne et al.,J.Exp.Med.,202:271-281(2005);Kleinschmitz et al.,J.Exp.Med.,203:513-518(2006))。因子XI是因子XIIa的下游的这一事实,与XII和XI缺乏小鼠的相同显型结合在一起表明接触活化系统在因子XI体内活化中可能起主要作用。

[1016] 因子XI是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原,并且以相对低的浓度存在于血浆中。在内部R369-I370键的蛋白水解活化产生了重链(369个氨基酸)和轻链(238个氨基酸)。后者含有典型的胰蛋白酶样催化三联体(H413、D464和S557)。因子XI由凝血酶的活化被相信发生在带负电荷的表面,最可能发生在活化的血小板表面。血小板含有对于活化的因子XI而言具有高亲和力(0.8nM)的特异位点(130-500/血小板)。活化后,因子XIa保持表面结合,并识别因子IX为其正常大分子底物(Galiani,D.,Trends Cardiovasc.Med.,10:198-204(2000))。

[1017] 除了上述的反馈活化机理之外,凝血酶还活化凝血酶活化的纤维蛋白溶解抑制剂(thrombin activated fibrinolysis inhibitor(TAFI)),即一种断裂纤维蛋白上的C-末端赖氨酸和精氨酸残基的血浆羧肽酶,其降低纤维蛋白增强组织纤溶酶原激活剂(tPA)依赖的纤维蛋白溶酶原活化的能力。在存在FXIa的抗体的情况下,血凝块溶解可不依赖于血浆TAFI浓度而更迅速地发生(Bouma,B.N.等人,Thromb.Res.,101:329-354(2001))。由此,因子XIa的抑制剂预期为抗凝血药和促纤维蛋白溶解药(profibrinolytic)。

[1018] 对于靶向于因子XI的抗血栓栓塞作用的进一步证据是从因子XI缺乏的小鼠得到的。已经证明的是,完全fXI缺乏保护小鼠发展不发生三氯化铁(FeCl_3)诱导的颈动脉血栓形成(Rosen等人,Thromb.Haemost.,87:774-777(2002);Wang等人,J.Thromb.Haemost.3:695-702(2005))。此外,因子XI缺乏挽救了完全蛋白C缺乏症(protein C deficiency)的围产期致死性显型(Chan等人,Amer.J.Pathology,158:469-479(2001))。此外,人因子XI的狒狒交叉反应性功能封闭抗体(baboon cross-reactive,function blocking antibody)保护狒狒不发展出动脉-静脉分流血栓形成(arterial-venous shunt thrombosis)(Gruber等人,Blood,102:953-955(2003))。就因子XIa的小分子抑制剂的抗血栓形成作用而言的证据还披露在出版的美国专利公开US2004/0180855A1中。这些研究结合在一起表明靶向因子XI将降低血栓形成和血栓栓塞性疾病的倾向。

[1019] 遗传证据表明因子XI对于正常内稳态不是必需的,这暗示与竞争性抗血栓形成机理相比因子XI机理的较好的安全性特征。与血友病A(因子VIII缺乏)或血友病B(因子IX缺乏)相反,引起因子XI缺乏(血友病C)的因子XI基因的突变仅导致轻度至中度出血素质(bleeding diathesis),其特征主要在于手术后或创伤后出血,但少见自发性出血(spontaneous hemorrhage)。手术后出血主要发生在具有高浓度内源性纤维蛋白溶解活性的组织(如口腔和泌尿生殖系统)中。大多数病例是由没有任何先前出血病史的aPTT(内源系统)的手术前延长而偶然鉴定的。

[1020] 抑制XIa的安全性增加作为抗凝固治疗方案进一步由以下事实所支持:因子XI敲除的小鼠,其不具有可检测的因子XI蛋白,进行正常的发育,并且具有正常的生存期(life span)。尚未注意到自发性出血的证据。aPTT(内源系统)以基因剂量依赖性方式延长。有趣的是,即使在对凝固系统进行严重刺激(尾部横断)之后,与野生型和杂合子配偶(litter mate)相比,出血时间也未显著延长。(Gailani,D.,Frontiers in Bioscience,6:201-207(2001);Gailani,D.等人,Blood Coagulation and Fibrinolysis,8:134-144(1997))。这些观测结果连在一起表明对因子XIa进行高水平抑制是充分耐受的。这与具有除因子XII之外的其它因子的基因靶向实验相反。

[1021] 因子XI的体内活化可由与C1抑制剂或 α_1 抗胰蛋白酶的复合物形成而确定。在对患有急性心肌梗塞(AMI)的50位患者的研究中,约25%的患者具有高于复合物ELISA的上限正常范围的值。该研究可视为以下事实的证据:即至少在患有AMI的患者亚群中,因子XI的活化促成了凝血酶形成(Minnema,M.C.等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,20:2489-2493(2000))。第二种研究确立冠状动脉粥样硬化的程度和复合有 α_1 抗胰蛋白酶的因子XIa之间正相关(Murakami,T.等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,15:1107-1113(1995))。在另一种研究中,在患者中超过90th百分位数因子XI的水平与增加2.2倍的静脉血栓形成的危险相关(Meijers,J.C.M.等人,N.Engl.J.Med.,342:696-701(2000))。

[1022] 此外,也优选的是,发现与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比在体外凝血测定中具有改进活性的新化合物,所述体外凝血测定诸如活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time,aPTT)或凝血酶原时间(PT)测定。(对aPTT和PT测定的描述参见Goodnight,S.H.等人,“Screening Tests of Hemostasis”,Disorders of Thrombosis and Hemostasis:A Clinical Guide,第2版,第41-51页,McGraw-Hill,New York(2001))。

[1023] 也期望和优选的是,发现与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比具有有利及改进特征的化合物,这些特征为以下类别中的一类或多类:(a) 药物动力学特性,包括口服生物利用度、半衰期及清除率;(b) 药物特性;(c) 剂量需求;(d) 降低血液浓度峰谷特征的因素;(e) 增加酶处活性药物浓度的因素;(f) 降低临床药物-药物相互作用倾向性的因素;(g) 降低不利副作用可能性的因素,包括相对于其它生物靶标的选择性;及(h) 改进制造成本或可行性的因素,这些特征以实例的形式给出且不是限制性的。

[1024] 临床前研究证明了以保持止血的剂量存在时,小分子因子XIIa抑制剂在动脉血栓形成的兔和大鼠模型中的显著抗血栓形成作用(Wong P.C.等人,Journal of Thrombosis and Thrombolysis,32(2):129-137(2011年8月);Schumacher,W.等人,Journal of Thrombosis and Haemostasis,3(增刊1):P1228(2005);Schumacher,W.A.等人,Eur.J.Pharmacol.,167-174(2007))。此外,观测到的是,aPTT由特异性XIIa抑制剂的体外延长是我们血栓形成模型中功效的良好预报因子。由此,体外aPTT试验可用作体内功效的替代。已显示使用FXI反义(ASO)的临床前研究及临床研究在多种静脉及动脉血栓形成模型中有效,与华法林或依诺肝素(enoxaparin)相当,且不增加出血(Bueller等人,DOI:10.1056/NEJMoa1405760(2014))。

[1025] 本申请所用的术语“患者”包括所有哺乳动物物种。

[1026] 本申请所用的“治疗”涵盖对哺乳动物特别是人类的病症进行治疗,并且包括(a) 抑制所述病症,即阻止其发展;和/或(b) 缓解所述病症,即导致所述病症的消退。

[1027] 本申请所用的“预防”为保护性治疗疾病状态以降低和/或最小化风险和/或降低疾病状态复发的风险,其通过对患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂化物。基于与一般群体相比已知可增加患有临床病症危险的因素来选择接受预防性治疗的患者。对于预防治疗,可存在或不存在临床疾病状态的病症。“预防”疗法可分成(a) 一级预防与(b) 二级预防。一级预防被定义为对尚未呈现临床病症的患者进行治疗,而二级预防被定义为防止相同或类似临床病症的第二次发生。

[1028] 本申请所用的“预防”涵盖对哺乳动物特别是人类的亚临床病症进行预防性治疗,其目的在于降低临床病症发生的可能性。基于与一般群体相比已知可增加患有临床病症危险的因素来选择接受预防性治疗的患者。

[1029] 本申请所用的“风险降低”涵盖降低发展临床病症的发生率的疗法。因此,一级预防疗法与二级预防疗法为风险降低的实例。

[1030] “治疗有效量”意在包括当单独给药或与联合给药时有效抑制因子XIIa和/或血浆激肽释放酶和/或有效预防或治疗本申请所列病症的本发明化合物的量。当联合给药时,所述术语指产生预防效果或治疗效果的活性成分的组合量(combined amount),无论是依次联合给药还是同时联合给药。

[1031] 本申请所使用的术语“血栓形成”指血栓(复数:thrombi)的形成或存在;在血管中的凝固,其可导致由所述血管供给的组织发生缺血或梗塞。本申请所使用的术语“栓塞”指由凝块或异物引起的动脉突然堵塞,所述凝块或异物被血流带到其沉积位点。本申请所使用的术语“血栓栓塞”指由血栓物质引起的血管阻塞,所述血栓物质被血流从初始位置携带起来而堵塞另一条血管。术语“血栓栓塞性病症”为“血栓形成”与“栓塞”病症(参见上文定义)。

[1032] 本申请所使用的术语“血栓栓塞性病症”包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管或脑血管血栓栓塞性病症及心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。本申请所使用的术语“血栓栓塞性病症”也包括选自但不限于以下的具体病症:不稳定型心绞痛或其它急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。所述医疗植入物或装置包括但不限于修复性瓣膜、人造瓣膜、留置导管、支架、血液充氧器、分流器(shunt)、血管通路端口、心室辅助装置及人造心脏或心室和血管移植物。所述过程包括但不限于心肺分流术、经皮冠脉介入术及血液透析。在另一个实施方案中,术语“血栓栓塞性病症”包括急性冠状动脉综合征、中风、深部静脉血栓形成及肺栓塞。

[1033] 在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、心房纤维性颤动及由于医疗植入物与装置而引起的血栓形成。

[1034] 在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行一级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行一级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成及由于医疗植入物与装置而引起的血栓形成。

[1035] 在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行二级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、复发性心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深部静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞,以及由于血液暴露于促进血栓形成的人造表面的医疗植入物、装置或过程而引起的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供一种对血栓栓塞性病症进行二

级预防的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、心房纤维性颤动及静脉血栓形成。

[1036] 本申请所使用的术语“中风”指由颈总动脉、颈内动脉或脑内动脉中的闭塞性血栓形成引起的栓塞性中风或动脉粥样化血栓性中风。

[1037] 应该注意的是,血栓形成包括血管闭塞(例如在分流后)及再闭塞(例如在经皮经腔冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty)期间或之后)。血栓栓塞性病症可由包括但不限于以下的疾病所引起:动脉粥样硬化、手术或手术并发症、长期不活动、动脉纤维性颤动、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、药物或激素的作用及妊娠并发症。

[1038] 血栓栓塞性病症通常与患有动脉粥样硬化的患者相关。关于动脉粥样硬化的危险因素包括但不限于男性、年龄、高血压、脂质障碍(lipid disorder)及糖尿病。关于动脉粥样硬化的危险因素同时也是关于动脉粥样硬化并发症即血栓栓塞性病症的危险因素。

[1039] 类似地,动脉纤维性颤动(arterial fibrillation)通常与血栓栓塞性病症相关。关于动脉纤维性颤动与后续血栓栓塞性病症的危险因素包括心血管疾病、风湿性心脏病、非风湿性二尖瓣病、高血压性心血管疾病、慢性肺病和多种杂项心脏异常以及甲状腺毒症。

[1040] 糖尿病通常与动脉粥样硬化和血栓栓塞性病症相关。关于较常见2型糖尿病的危险因素包括但不限于家族病史、肥胖、身体不活动、人种/种族、先前受损的空腹葡萄糖或葡萄糖耐量试验、妊娠性糖尿病的病史或分娩“巨大儿”的病史、高血压、低HDL胆固醇及多囊性卵巢综合征。

[1041] 关于先天性血栓形成倾向的危险因素包括因子中功能突变的增加或抗凝血途径或纤维蛋白溶解途径中功能突变的缺失。

[1042] 已将血栓形成与多种肿瘤类型关联起来,这些肿瘤类型例如胰腺癌、乳腺癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠恶性肿瘤及霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤。最近的研究指出,患有血栓形成的患者中癌症的频率反映了一般群体中特定癌症类型的频率(Levitan,N.等人,Medicine (Baltimore),78(5):285-291(1999);Levine M.等人,N.Engl.J.Med.,334(11):677-681(1996);Blom,J.W.等人,JAMA,293(6):715-722(2005))。因此,在男性中与血栓形成相关的最常见癌症为前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌及肺癌,而在女性中为乳腺癌、卵巢癌及肺癌。静脉血栓栓塞(VTE)在癌症患者中的发现率是显著的。VTE在不同肿瘤类型间的不同发现率极有可能与患者群体的选择相关。处于血栓形成危险中的癌症患者可能具有任何或所有下列危险因素:(i)癌症的阶段(即转移的存在),(ii)中央静脉导管(central vein catheter)的存在,(iii)手术与抗癌疗法(包括化学疗法),及(iv)激素与抗血管生成药。因此,向患有晚期肿瘤的患者给药肝素或低分子量肝素以预防血栓栓塞性病症是常见的临床实践。FDA已批准多种低分子量肝素制剂用于这些适应征。

[1043] 当考虑在医疗癌症患者中预防VTE时有三种主要临床情况:(i)患者长时间卧床不起;(ii)能行动的患者正接受化学疗法或放射疗法;及(iii)患者带有留置中央静脉导管。未分级肝素(UFH)与低分子量肝素(LMWH)在接受手术的癌症患者中是有效的抗血栓药(Mismetti,P.等人,British Journal of Surgery,88:913-930(2001))。

[1044] A.体外测定

[1045] 可分别使用相关的纯化丝氨酸蛋白酶及适当的合成底物来确定本发明的化合物

作为凝血因子XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血浆激肽释放酶或凝血酶抑制剂的有效性。在不存在及存在本发明化合物的情况下测量相关丝氨酸蛋白酶水解发色或发出荧光(fluorogenic)的底物的速率。底物的水解导致pNA(对硝基苯胺)的释放,其以分光光度法通过测量405nm处吸光度的增加来监测;或底物的水解导致AMC(氨基甲基香豆素)的释放,其以分光光度法通过在380nm处激发然后测量460nm处发射的增加来监测。在抑制剂的存在下吸光度或荧光的变化率的降低指示对酶的抑制。上述方法是本领域技术人员所已知的。将此测定的结果表示为抑制常数 K_i 。

[1046] 在pH为7.4的含有145mM NaCl、5mM KCl及0.1%PEG 8000(聚乙二醇;JT Baker或Fisher Scientific)的50mM HEPES缓冲液中测定因子XIa。使用最终浓度为25-200pM的纯化人因子XIa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0002-0.001M的合成底物S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;**CHROMOGENIX®**或AnaSpec)来进行测定。

[1047] 在pH为7.5的含有0.1%PEG 8000的0.005M氯化钙、0.15M氯化钠和0.05M HEPES缓冲液中测定因子VIIa。使用最终测定浓度为0.5-10nM的纯化人因子VIIa(Haematologic Technologies)或重组人因子VIIa(Novo Nordisk)、浓度为10-40nM的重组可溶性组织因子及浓度为0.001-0.0075M的合成底物H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288;**CHROMOGENIX®**或BMPM-2;AnaSpec)来进行测定。

[1048] 在pH为7.4的0.005M氯化钙、0.1M氯化钠、0.0000001M Refludan(Berlex)、0.05M TRIS碱及0.5%PEG 8000中测定因子IXa。在人因子IXa的市售制剂中加入Refludan以抑制少量的凝血酶。使用最终测定浓度为20-100nM的纯化人因子IXa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0004-0.0005M的合成底物PCIXA2100-B(CenterChem)或Pefafleur IXa 3688(H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC;CenterChem)来进行测定。

[1049] 在pH为7.5的含有0.2M氯化钠及0.5%PEG 8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定因子Xa。使用最终测定浓度为150-1000pM的纯化人因子Xa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0002-0.00035M的合成底物S-2222(Bz-Ile-Glu(γ -OMe,50%)-Gly-Arg-pNA;**CHROMOGENIX®**)来进行测定。

[1050] 在pH为7.4的含有0.145M NaCl、0.05M KCl及0.1%PEG 8000的0.05M HEPES缓冲液中测定因子XIIa。使用最终浓度为4nM的纯化人因子XIIa(American Diagnostica)及浓度为0.00015M的合成底物**SPECTROZYME®**#312(H-D-CHT-Gly-L-Arg-Pna.2AcOH;American Diagnostica)来进行测定。

[1051] 在pH为7.5的含有0.1-0.2M氯化钠和0.5%PEG 8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定血浆激肽释放酶。使用最终测定浓度为200pM的纯化人激肽释放酶(Enzyme Research Laboratories)和浓度为0.00008-0.0004M的合成底物S-2302(H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA;Chromogenix)来进行测定。

[1052] 在pH为7.5的含有0.2M氯化钠及0.5%PEG 8000的0.1M磷酸钠缓冲液中测定凝血酶。使用最终测定浓度为200-250pM的纯化人 α 凝血酶(Haematologic Technologies或Enzyme Research Laboratories)及浓度为0.0002-0.0004M的合成底物S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;Chromogenix或AnaSpec)来进行测定。

[1053] 在25℃或37℃在不存在抑制剂的情况下确定每种蛋白酶水解底物的米氏常数

(Michaelis constant)即 K_m 。 K_i 值通过在抑制剂的存在下使蛋白酶与底物反应来确定。使反应进行20-180分钟(视蛋白酶而定),然后测量速度(吸光度或荧光变化与时间的比值)。使用以下关系式来计算 K_i 值:

[1054] $(V_{max} * S) / (K_m + S)$

[1055] 对于具有一个结合位点的竞争性抑制剂, $(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S/K_m))$; 或

[1056] $v_s / v_o = A + ((B - A) / (1 + (IC_{50} / (I^n))))$; 及

[1057] 对于竞争性抑制剂, $K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m)$

[1058] 其中:

[1059] v_o 为对照在抑制剂不存在下的速率;

[1060] v_s 为在抑制剂存在下的速率;

[1061] V_{max} 为最大反应速率;

[1062] I 为抑制剂的浓度;

[1063] A 为最小剩余活性(通常锁定为零);

[1064] B 为最大剩余活性(通常锁定为1.0);

[1065] n 为希尔系数(Hill coefficient),即对潜在抑制剂结合位点的数目及协同性的量度;

[1066] IC_{50} 为在测定条件下产生50%抑制作用的抑制剂浓度;

[1067] K_i 为酶:抑制剂复合物的解离常数;

[1068] S 为底物的浓度;且

[1069] K_m 为底物的米氏常数。

[1070] 化合物的选择性可通过对给定蛋白酶的 K_i 值与对所关注蛋白酶的 K_i 值的比值来评估(即相对于蛋白酶P对FXIa的选择性=对蛋白酶P的 K_i /对FXIa的 K_i)。认为选择性比值大于20的化合物具有选择性。

[1071] 本发明化合物作为凝血抑制剂的有效性可使用标准的或改良的凝血测定来确定。在抑制剂的存在下血浆凝固时间的增加为抗凝血作用的指标。相对凝固时间为抑制剂存在下的凝固时间除以抑制剂不存在下的凝固时间。此测定的结果可表达为 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$,其分别为凝固时间增加50%或100%所需要的抑制剂浓度。 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$ 如下确定:对相对凝固时间对抑制剂浓度图(使用涵盖 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$ 的抑制剂浓度)进行线性插值法(linear interpolation)。

[1072] 凝固时间使用柠檬酸化的正常人血浆以及得自多种实验室动物物种(例如大鼠或兔)的血浆来确定。以10mM DMSO储备溶液开始,将化合物稀释到血浆中。DMSO的最终浓度低于2%。血浆凝固测定在自动凝血分析仪(Sysmex, Dade-Behring, Illinois)中进行。类似地,可基于用本发明化合物给药的实验室动物物种或人类来确定凝固时间。

[1073] 活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)使用ACTIN[®](Dade-Behring, Illinois)按照包装说明书中的指示来确定。将血浆(0.05毫升)温热至37℃并保持1分钟。将ACTIN[®](0.05毫升)加到血浆中,并再孵育2至5分钟。将氯化钙(25mM, 0.05毫升)加到反应混合物中以引发凝血。凝固时间为自加入氯化钙时刻起直到检出血凝块为止的时间,单位为秒。

[1074] 凝血酶原时间(PT)使用促凝血酶原激酶(Innovin, Dade-Behring, Illinois)按照

包装说明书中的指示来确定。将血浆(0.05毫升)温热至37℃并保持1分钟。将促凝血酶原激酶(0.1毫升)加到血浆中以引发凝血。凝固时间为自加入促凝血酶原激酶时刻起直到检出血凝块为止的时间,单位为秒。

[1075] 胰凝乳蛋白酶测定在50mM HEPES缓冲液(pH为7.4,含有145mM NaCl、5mM KCl及0.1% PEG 8000(聚乙二醇;JT Baker或Fisher Scientific))中进行。测定使用最终浓度为0.2-2nM的纯化人类胰凝乳蛋白酶(Calbiochem)及浓度为0.0005-0.005M的合成底物S-2586(甲氧基-琥珀酰基-Arg-Pro-Tyr-pNA;Chromogenix)来进行。

[1076] 胰蛋白酶测定在0.1M磷酸钠缓冲液(pH为7.5,含有0.2M氯化钠及0.5% PEG 8000)中进行。测定使用最终测定浓度为0.1-1nM的纯化人类胰蛋白酶(Sigma)及浓度为0.0005-0.005M的合成底物S-2222(Bz-Ile-Glu(γ -OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix)来进行。

[1077] 在上述因子XIa测定中测试下文所披露的示例性实施例,且发现其具有因子XIa抑制活性。观察到因子XIa抑制活性(Ki值)的范围为 $\leq 10\mu\text{M}$ (10000nM)。

[1078] 在上述血浆激肽释放酶测定中测试下文所披露的示例性实施例,且一些实施例具有因子XIa及血浆激肽释放酶抑制活性。对于那些观察到血浆激肽释放酶抑制活性(Ki值) $\leq 10\mu\text{M}$ (10000nM)的实施例,报告抑制活性。

[1079] B. 体内测定

[1080] 本发明的化合物作为抗血栓药的有效性可利用相关的体内血栓形成模型来确定,所述体内血栓形成模型包括体内电诱导颈动脉血栓形成模型(In Vivo Electrically-induced Carotid Artery Thrombosis Model)和体内兔动静脉分流血栓形成模型(In Vivo Rabbit Arterio-venous Shunt Thrombosis Model)。

[1081] a. 体内电诱导的颈动脉血栓形成(ECAT)模型

[1082] Wong等人(J.Pharmacol.Exp.Ther., 295:212-218(2000))所描述的兔ECAT模型可用于本研究。雄性新西兰白兔用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h IM)和甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h IM)麻醉。按需要补充这些麻醉剂。将电磁流量探针置于分离的颈动脉区段上以监测血流量。可在血栓形成开始之前或之后给药(静脉内、腹腔内、皮下或口服)试验药物或载体。在血栓形成开始前进行的药物处置用于对试验药物预防血栓形成与降低血栓形成危险的能力进行建模,而在开始后进行的给药用于对治疗已有血栓形成疾病的能力进行建模。使用外部不锈钢双极电极以4mA对颈动脉进行电刺激,历时3分钟,由此诱发血栓形成。连续测量颈动脉血流量,历时90分钟,以监测血栓所引起的阻塞。通过梯形规则来计算历时90分钟的总颈动脉血流量。然后,通过将历时90分钟的总颈动脉血流量换算成占总对照颈动脉血流量的百分数来确定历时90分钟的平均颈动脉流量,所述总对照颈动脉血流量为在对照血流已连续保持90分钟情况下的结果。通过非线性最小二乘法回归程序利用希尔S形 $E_{\max}$ 方程(DeltaGraph;SPSS Inc., Chicago, IL)来估计化合物的 ED_{50} (将历时90分钟的平均颈动脉血流量提高至对照的50%的剂量)。

[1083] b. 体内兔动静脉(AV)分流血栓形成模型

[1084] Wong等人(Wong, P.C.等人, J.Pharmacol.Exp.Ther. 292:351-357(2000))所描述的兔AV分流模型可用于本研究。将雄性新西兰白兔用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h IM)和甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h IM)麻醉。按需要补充这些麻醉剂。分离股动脉、颈静脉和股静

脉并插入导管。将装有盐水的AV分流装置连接在股动脉和股静脉插管之间。AV分流装置由外段聚乙烯管(长度=8cm;内径=7.9mm)和内段导管(长度=2.5cm;内径=4.8mm)构成。AV分流器还包含8cm长的2-0丝线(Ethicon, Somerville, NJ)。血液从股动脉经AV分流器流到股静脉中。流动的血液与丝线接触,这诱发了明显血栓的形成。40分钟后,将分流器切断并称重被血栓包覆的丝线。在打开AV分流器前给药(静脉内、腹腔内、皮下或口服)试验药物或载体。确定每个治疗组血栓形成抑制百分数。通过非线性最小二乘法回归程序利用希尔S形 $E_{\max}$ 方程(DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL)来估计 ID_{50} 值(对血栓形成产生50%抑制的剂量)。

[1085] 这些化合物的抗炎作用可在伊文思蓝染料外渗测定(Evans Blue dye extravasation assay)中使用C1酯酶抑制剂缺乏的小鼠来证明。在这些模型中,向小鼠给药本发明化合物,经尾部静脉注射伊文思蓝染料,然后通过从组织萃取物中进行分光光度测量的方式确定蓝色染料的外渗。

[1086] 本发明化合物降低或预防全身炎症反应综合征的能力(例如,如同在泵上心血管操作期间所观测的),可在大型动物(包括狗和狒狒)中在体外灌注系统中测试或通过泵上手术操作测试。评价本发明化合物的益处的指标包括例如降低的血小板损失、降低的血小板/白细胞复合物、血浆中降低的中性粒细胞弹性蛋白酶、降低的补体因子的活化,以及降低的接触活化蛋白(血浆激肽释放酶、因子XII、因子XI、高分子量激肽原、C1酯酶抑制剂)的活化和/或消耗。

[1087] 本发明化合物还可用作另外的丝氨酸蛋白酶特别是人凝血酶、人血浆激肽释放酶和人纤溶酶的抑制剂。由于它们的抑制作用,这些化合物指示用于预防或治疗生理反应,包括由上述种类的酶催化的血液凝固、血压调节及炎症和伤口愈合。特别地,所述化合物具有作为治疗由前述丝氨酸蛋白酶的凝血酶活性升高引起的疾病(如心肌梗塞)的用途,以及在出于诊断和其它商业目的血压至血浆的处理中用作抗凝试剂的用途。

[1088] V. 药物组合物、制剂及组合

[1089] 本发明的化合物可按口服剂型来给药,如片剂、胶囊剂(每种剂型包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆剂及乳剂。它们也可按静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下或肌内的形式来给药,所有给药形式都使用药学领域技术人员所熟知的剂型。它们可单独给药,但通常与药物载体一起给药,所述药物载体根据所选择的给药途径和标准的药学实践来选择。

[1090] 术语“药物组合物”意指包含本发明的化合物及至少一种其它药用载体的组合物。“药用载体”指本领域通常所接受的用于将生物活性剂递送给动物特别是哺乳动物的介质,包括辅料、赋形剂或媒介物,如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、香味剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药模式和剂型的性质。根据本领域技术人员所能考虑到的多种因素来配制药用载体。这些因素包括但不限于所配制的活性剂的类型和性质、含有所述药物的组合物所要给药的对象、所述组合物的预定给药途径及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。除活性剂外,上述载体还可包括多种不同的成分和添加剂,出于本领域技术人员众所周知的各种原因(例如活性剂、粘合剂等)的稳定性)而将上述其它成分包括在制剂中。对适宜的药用载体及选择它们时所涉及的因素的描述参见各种容易得到的

资料,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[1091] 当然,本发明化合物的给药方案可基于已知的因素而变化,如特定药物的药物动力学特性及其给药模式和途径;受试者的物种、年龄、性别、健康、医疗状况及体重;症状的性质和程度;并行治疗的种类;治疗的频率;给药的途径;患者的肾功能和肝功能;及所期望的效果。医生或兽医可确定预防、逆转或阻止血栓栓塞性病症进展所需要的药物有效量并开具处方。

[1092] 根据一般指导,当将各活性成分用于所指定的作用时,各活性成分的每日口服剂量的范围可以是约0.001至约1000mg/kg体重,优选为约0.01至约100mg/kg体重/天,并且最优选为约0.1至约20mg/kg/天。对于静脉内给药,在恒定速率输注期间,最优选的剂量范围可以是约0.001至约10mg/kg/分钟。本发明的化合物可按单次的每日剂量来给药或总的每日剂量可按每日两次、三次或四次的分份剂量来给药。

[1093] 本发明化合物也可通过肠胃外给药(例如静脉内、动脉内、肌内或皮下)来给予。当静脉内或动脉内给药时,剂量可连续给予或间歇给予。此外,可开发用于肌内递送与皮下递送的制剂,其确保活性药物成份的逐渐释放。在一个实施方案中,药物组合物为固体制剂,例如喷雾干燥组合物,其可如原样使用,或医师或患者在使用前向其中添加溶剂和/或稀释剂。

[1094] 本发明的化合物可通过局部使用适宜的鼻内媒介物以鼻内形式来给药或通过透皮途径使用透皮贴剂(transdermal skin patches)来给药。当以透皮递送系统的形式来给药时,剂量给予在整个给药方案中当然是连续而非间歇的。

[1095] 所述化合物通常与适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体(本申请统称为药物载体)混合而给药,所述药物载体根据预定的给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)来适当地选择并与常规的药学实践相一致。

[1096] 例如,对于片剂或胶囊剂形式的口服给药,所述活性药物组分可与口服无毒性的药用惰性载体组合,所述载体诸如为乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨糖醇等;对于液体形式的口服给药,口服的药物组分可与任何口服无毒性的药用惰性载体组合,所述载体诸如为乙醇、甘油、水等。而且,当期望或需要时,还可将适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂引入到混合物中。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米增甜剂、天然胶和合成胶如阿拉伯胶、黄蓍树胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[1097] 本发明的化合物也可按脂质体递送系统的形式来给药,如单层小泡、单层大泡及多层囊泡。脂质体可由各种磷脂如胆固醇、硬脂酰胺或磷酸卵磷脂来形成。

[1098] 本发明的化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物组合。上述聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬氨酸酰胺-苯酚或取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯-聚赖氨酸。而且,本发明的化合物可与用于实现药物控制释放的生物可降解的聚合物组合,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。固体分散体也称作固态分散体。在一些实施方案中,本文所述任一化

合物配制为喷雾干燥分散体(SDD)。SDD为药物于聚合物基质中的单相无定形分子分散体。其通过将药物及聚合物溶解于溶剂(例如,丙酮、甲醇等)中及将溶液喷雾干燥制备的固体溶液。溶剂由液滴快速蒸发,此将以无定形形式捕获药物的聚合物及药物混合物快速固化为无定形分子分散体。

[1099] 适于给药的剂型(药物组合物)在每个剂量单位中可包含约1毫克至约1000毫克的活性成分。在这些药物组合物中,所述活性成分按组合物的总重量计通常以约0.1-95%重量的量存在。

[1100] 明胶胶囊剂可包含活性成分和粉末状载体如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似的稀释剂来制造压制片。片剂和胶囊剂均可被制成缓释产品,以在数小时内提供连续释放的药物。压制片可以是糖衣或覆膜的,以掩饰任何不舒适的味道并使片剂与空气隔离或压制片可以是肠溶衣的,以在胃肠道中选择性地崩解。

[1101] 口服给药的液体剂型可包含着色剂和调味剂,以提高患者的接受性。

[1102] 通常,水、适宜的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液及相关糖溶液和二醇如丙二醇或聚乙二醇是肠胃外溶液的适宜载体。肠胃外给药的溶液剂优选包含活性成分的水溶性盐、适宜的稳定剂及需要时的缓冲物质。抗氧化剂如单独的亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸或它们的组合是适宜的稳定剂。也可使用柠檬酸及其盐和EDTA钠盐。另外,肠胃外溶液可包含防腐剂,如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

[1103] 适宜的药物载体描述于本领域的标准参考文献即Mack出版公司的Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[1104] 如果本发明的化合物与其它抗凝血药联用,那么每日剂量可例如为每千克患者体重约0.1至约100毫克的本发明化合物和约0.1至约100毫克的第二抗凝血药。对于片剂剂型,本发明的化合物通常可按约5至约100毫克/剂量单位的量存在,并且第二抗凝血药可按约1至约50毫克/剂量单位的量存在。

[1105] 如果本发明的化合物与抗血小板药联用,那么根据一般指导,每日剂量可通常为每千克患者体重约0.01至约300毫克的本发明的化合物和约50至约150毫克的抗血小板药,优选为约0.1至约4毫克的本发明的化合物和约1至约3毫克的抗血小板药。

[1106] 如果本发明的化合物与血栓溶解药联用,那么每日剂量可通常为每千克患者体重约0.1至约100毫克的本发明化合物,并且就血栓溶解药而言,当与本发明的化合物联用时,可使血栓溶解药单独给药时的通常剂量降低约50-80%。

[1107] 具体地,当以单一剂量单位的形式提供时,在所组合的活性成分之间可能存在化学相互作用。出于这种原因,当本发明的化合物和第二治疗剂在单一剂量单位中组合时,对它们进行配制,使得尽管活性成分在单一剂量单位中组合,但活性成分之间的物理接触是最小化的(即是降低的)。例如,一种活性成分可包覆有肠溶衣。通过用肠溶衣包覆活性成分之一,不仅可使所组合的活性成分之间的接触最小化,而且可控制这些组分之一在胃肠道中的释放,使得这些组分之一在胃中不释放而在肠中释放。活性成分之一也可包覆有这样的材料,所述材料影响在整个胃肠道中的持续释放并且还可使所组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,缓释组分可另外包覆有肠溶衣,使得所述组分的释放仅发生在肠中。另一种方法涉及组合产品的配制,其中一种组分包覆有缓释和/或肠释聚合物,而另一种组分也包覆有聚合物如低粘度的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或本领域已知的其它适宜材料,以

将各活性组分进一步分开。聚合物包衣形成额外的屏障,以阻隔与其它组分的相互作用。

[1108] 在知晓本发明所公开的内容后,这些及其它减小本发明组合产品中各组分之间接触的方法(无论是以单个剂型给药还是以分开的方式但以同样的方式同时给药)对本领域技术人员都是容易显而易见的。

[1109] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含额外的治疗剂(或多种额外的治疗剂),所述额外的治疗剂选自钾通道开放药、钾通道阻断药、钙通道阻断药、钠氢交换抑制药、抗心律不齐药、抗动脉粥样硬化药、抗凝血药、抗血栓药、促溶栓药(prothrombolytic agent)、纤维蛋白原拮抗药、利尿药、抗高血压药、ATP酶抑制药、盐皮质激素受体拮抗药、磷酸二酯酶抑制药、抗糖尿病药、抗炎药、抗氧化药、血管生成调节药、抗骨质疏松药、激素代替治疗药、激素受体调节药、口服避孕药、抗肥胖药、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、抗增殖药、抗肿瘤药、抗溃疡及胃食道返流病药、生长激素药和/或生长激素促分泌药、甲状腺模拟药、抗感染药、抗病毒药、抗细菌药、抗真菌药、胆固醇/脂质降低药和脂质分布治疗药及模拟缺血预适应(ischemic preconditioning)及/或心肌顿抑的药物或它们的组合。

[1110] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含选自以下的额外治疗剂(或多种额外治疗剂):抗心律不齐药、抗高血压药、抗凝血药、抗血小板药、凝血酶抑制药、血栓溶解药、纤维蛋白溶解药、钙通道阻断药、钾通道阻断药、胆固醇/脂质降低药或它们的组合。

[1111] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其还包含选自以下的额外治疗剂(或多种额外治疗剂):华法林、未分级肝素、低分子量肝素、合成戊多糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吡罗昔康、甲灭酸盐(mefenamate)、双嘧达莫、屈噁昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗、美拉加群、希美加群(ximelagatran)、二硫酸水蛭素(disulfatohirudin)、组织纤溶酶原激活剂、改性组织纤溶酶原激活剂、阿尼普酶、尿激酶及链激酶或它们的组合。

[1112] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂为选自以下的抗高血压药:ACE抑制药、AT-1受体拮抗药、 β -肾上腺素能受体拮抗药、ETA受体拮抗药、双重ETA/AT-1受体拮抗药、肾素抑制药(alliskerin)及血管紧张素酶抑制药;选自 $I_{K_{ATP}}$ 抑制药的抗心律不齐药;选自以下的抗凝血药:凝血酶抑制药、抗凝血酶-III活化药、肝素辅因子II活化药、其它因子XIa抑制药、其它激肽释放酶抑制药、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)拮抗药、凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制物(TAFI)抑制药、因子VIIa抑制药、因子IXa抑制药及因子Xa抑制药;或选自以下的抗血小板药:GPIIb/IIIa阻断药、GP Ib/IX阻断药、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗药、蛋白酶活化受体4(PAR-4)拮抗药、前列腺素E2受体EP3拮抗药、胶原受体拮抗药、磷酸二酯酶-III抑制药、P2Y₁受体拮抗药、P2Y₁₂拮抗药、血栓素受体拮抗药、环氧化酶-1抑制药及阿司匹林或它们的组合。

[1113] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂(或多种额外治疗剂)为抗血小板药或其组合。

[1114] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其中额外的治疗剂为抗血小板药氯吡格雷。

[1115] 本发明的化合物可单独给药或与一种或多种其它治疗剂联合给药。“联合给药”或

“联合治疗”的意思是将本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂共同给予所治疗的哺乳动物。当联合给药时,各组分可同时给药或在不同时间点以任意顺序先后给药。因而,各组分可分开给药但时间上足够接近,以提供所期望的疗效。

[1116] 可与本发明化合物联用的化合物包括但不限于抗凝血药、抗凝血酶药、抗血小板药、纤维蛋白溶解药、降血脂药、抗高血压药及抗缺血药。

[1117] 可与本发明化合物联用的其它抗凝血药(或凝血抑制剂)包括华法林、肝素(未分级肝素或任何市售低分子量肝素例如LOVANOX[®])、合成戊多糖、直接发挥作用的凝血酶抑制剂(包括水蛭素及阿加曲班)及其它因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂、因子Xa抑制剂(例如ARIXTRA[®]、阿匹西班(apixaban)、瑞瓦若西班(rivaroxaban)、LY-517717、DU-176b、DX-9065a及在W098/57951、W0 03/026652、W0 01/047919和W0 00/076970中所披露的那些抑制剂)、因子XIa抑制剂及本领域已知的活化的TAFI和PAI-1的抑制剂。

[1118] 本申请所用的术语“抗血小板药”(或血小板抑制剂)表示抑制血小板功能(例如通过抑制血小板的聚集、血小板的附着或血小板颗粒内容物的分泌)的药物。这些药物包括但不限于各种已知的非甾体抗炎药(NSAIDS),诸如乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、双氯芬酸、屈噁昔康、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮洛酸、甲灭酸盐、吗啡、萘普生、非那西丁、吡罗昔康、舒芬太尼、磺吡酮、舒林酸及它们的药用盐或前药。在NSAIDS中,阿司匹林(乙酰水杨酸或ASA)及吡罗昔康是优选的。其它合适的血小板抑制剂包括糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂(例如替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗及引替瑞林)、血栓素A₂受体拮抗剂(例如伊非曲班)、血栓素A合成酶抑制剂、磷酸二酯酶-III(PDE-III)抑制剂(例如双嘧达莫、西洛他唑)及PDE-V抑制剂(诸如西地那非)、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂(例如E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153及SCH-205831)及它们的药用盐或前药。

[1119] 在存在或不存在阿司匹林的情况下,适于与本发明化合物联用的抗血小板药的其它实例为ADP(二磷酸腺苷)受体拮抗剂,优选为嘌呤能受体P₂Y₁及P₂Y₁₂的拮抗剂,而P₂Y₁₂是甚至更优选的。优选的P₂Y₁₂受体拮抗剂包括氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷(prasugrel)、替卡格雷(ticagrelor)和坎格雷洛(cangrelor)及它们的药用盐或前药。噻氯匹定及氯吡格雷也是优选的化合物,这是因为已知它们在使用时对胃肠道较阿斯匹林温和。氯吡格雷是甚至更优选的药物。

[1120] 优选的实例为本发明化合物、阿司匹林及另一种抗血小板药的三联组合。所述抗血小板药优选为氯吡格雷或普拉格雷,更优选为氯吡格雷。

[1121] 本申请所用的术语“凝血酶抑制剂(或抗凝血酶药)”指丝氨酸蛋白酶凝血酶的抑制剂。通过抑制凝血酶来中断各种凝血酶所介导的过程,如凝血酶所介导的血小板活化(所述活化例如为血小板的聚集和/或血小板颗粒内容物(包括血清素)的分泌)和/或纤维蛋白形成。多种凝血酶抑制剂是本领域技术人员已知的,并且预期这些抑制剂与本发明的化合物联用。上述抑制剂包括但不限于硼精氨酸(boroarginine)衍生物、硼肽(boro peptide)、肝素、水蛭素、阿加曲班、达比加群、AZD-0837和W0 98/37075和W0 02/044145中所公开的那些物质及它们的药用盐和前药。硼精氨酸衍生物和硼肽包括硼酸的N-乙酰基衍生物和肽衍生物,如赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、高精氨酸及其相应异硫脲鎓类似物的C末端α-氨基硼酸衍生物。本申请所用的术语“水蛭素”包括水蛭素的适宜衍生物或类似物,这里所指的是二价水蛭素如二硫酸水蛭素。

[1122] 本申请所用的术语“血栓溶解药(或纤维蛋白溶解药)(或溶栓药或纤溶药)”指溶解血凝块(血栓)的药物。上述药物包括组织纤溶酶原激活剂(天然或重组的TPA)及其改良形式、复合纤溶酶链激酶、尿激酶、链激酶、替奈普酶(TNK)、拉诺替普酶(nPA)、因子VIIa抑制剂、凝血酶抑制剂、因子IXa、Xa和XIa的抑制剂、PAI-I抑制剂(即组织纤溶酶原激活剂抑制剂的灭活剂)、活化TAFI的抑制剂、 α -2-抗纤维蛋白酶抑制剂及茴香酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物,包括它们的药用盐或前药。本申请所用的术语“复合纤溶酶链激酶”指茴香酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物,如例如在欧洲专利申请028,489中所描述,在此将其所公开的内容引入本申请作为参考。本申请所用的术语“尿激酶”指双链尿激酶和单链尿激酶,后者在本申请中也称为尿激酶原。

[1123] 适于与本发明化合物联用的降胆固醇/脂质药和脂质分布疗法包括HMG-CoA还原酶抑制剂(例如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗苏伐他汀(rosuvastatin)及其它他汀类)、低密度脂蛋白(LDL)受体活性调节剂(例如H0E-402、PCSK9抑制剂)、胆汁酸多价螯合剂(例如考来烯胺(cholestyramine)和考来替泊(colestipol))、烟酸或其衍生物(例如NIASPAN[®])、GPR109B(烟酸受体)调节剂、非诺贝酸衍生物(如吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝丁酯(clofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)和苯扎贝特(benzafibrate)),及其它过氧化物酶体增生物活化受体(PPAR) α 调节剂、PPAR δ 调节剂(例如GW-501516)、PPAR γ 调节剂(例如罗格列酮(rosiglitazone))、具有用于调节PPAR α 、PPAR γ 及PPAR δ 各种组合活性的多重功能的化合物、普罗布考(probucol)或其衍生物(例如AGI-1067)、胆固醇吸收抑制剂和/或Niemann-Pick C1样转运子抑制剂(例如依泽替米贝(ezetimibe))、胆固醇酯转移蛋白抑制剂(例如CP-529414)、角鲨烯合成酶抑制剂和/或角鲨烯环氧化酶抑制剂或它们的混合物、酰基辅酶A:胆固醇基酰基转移酶(ACAT)1抑制剂、ACAT2抑制剂、双重ACAT1/2抑制剂、回肠胆汁酸转运抑制剂(或顶端钠共依赖性胆汁酸转运抑制剂(apical sodium co-dependent bile acid transport inhibitor))、微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂、肝脏X受体(LXR) α 调节剂、LXR β 调节剂、LXR双重 α/β 调节剂、FXR调节剂、 ω 3脂肪酸(例如3-PUFA)、植物甾醇(stanol)和/或植物甾醇的脂肪酸酯(例如BENECOL[®]人造黄油中使用的二氢谷甾醇酯)、内皮脂肪酶(endothelial lipase)抑制剂及HDL功能模拟物(所述模拟物活化胆固醇的反向转运(Reverse cholesterol transport))(例如apoAI衍生物或apoAI肽模拟物)。

[1124] 本发明化合物还可与可溶鸟苷酸环化酶抑制剂、凝乳酶抑制剂、ROMK抑制剂、ACE抑制剂、ATII抑制剂、ATR抑制剂、NEP抑制剂及其他化合物组合治疗心脏衰竭。

[1125] 本发明的化合物还可用作标准化合物或参考化合物,例如在涉及抑制凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的试验或测定中用作质量标准品或对照品。上述化合物可按市售试剂盒的形式来提供,例如用于在涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的药物研究中使用。举例来说,本发明的化合物可用作测定中的参考,以将其已知的活性与活性未知的化合物进行比较。这可使实验人员确保测定良好地进行并为比较提供依据,特别是当试验化合物为参考化合物的衍生物时。当开发新的测定或方案时,可使用本发明的化合物来测试所述测定或方案的有效性。

[1126] 本发明的化合物也可用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放

酶的诊断性测定中。例如,凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶在未知样品中的存在可通过以下方法来确定:将相关发色底物(例如因子XIa的底物为S2366)加到含有试验样品及任选含有一种本发明化合物的一系列溶液中。若在含有试验样品的溶液中观察到pNA的产生,但在本发明化合物的存在下没有观察到pNA的产生,则可断定存在因子XIa。

[1127] 极其强效的和选择性的本发明化合物即对靶标蛋白酶的 K_i 值低于或等于 $0.001\mu\text{M}$ 而对其它蛋白酶的 K_i 值大于或等于 $0.1\mu\text{M}$ 的本发明化合物也可用于涉及对血清样品中的凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶进行定量的诊断性测定中。例如,血清样品中因子XIa的量可如下来确定:在相关发色底物即S2366的存在下,用本发明的强效的和选择性的因子XIa抑制剂对蛋白酶活性进行仔细的滴定。

[1128] 本发明还包括制品。本申请所用的“制品”意在包括但不限于试剂盒和包装(package)。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)放置在第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含第一治疗剂,所述第一治疗剂包含本发明的化合物或其药用盐形式;及(c)包装说明书,其说明所述药物组合物可用于治疗血栓栓塞性和/或炎症病症(如前面所定义)。在另一个实施方案中,所述包装说明书说明所述药物组合物可与第二治疗剂联用(如前面所定义)来治疗血栓栓塞性和/或炎症病症。所述制品还可包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)放置在第二容器内,而组分(c)放置在第二容器内或第二容器外。放置在第一容器内和放置在第二容器内是指各容器容纳所述组分于其边界内。

[1129] 第一容器是用于容纳药物组合物的容器。所述容器可用于制造、贮存、运输和/或零售/批发。第一容器意在包括瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(如用于乳膏制剂的管)或用于制造、容纳、贮存或分配药品的任何其它容器。

[1130] 第二容器是用于容纳第一容器及任选容纳包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒子(如厚纸板盒或塑料盒)、板条箱、硬纸盒、袋(如纸袋或塑料袋)、小药袋(pouch)及大药袋(sack)。包装说明书可通过带子、胶水、钉书钉或其它附着方法来物理地附着在第一容器的外侧或包装说明书可置于第二容器内而不使用任何物理手段来附着在第一容器上。或者,将包装说明书置于第二容器的外侧。当置于第二容器的外侧时,优选的是包装说明书通过带子、胶水、钉书钉或其它附着方法来物理地附着。或者,其可与第二容器的外侧相邻或接触而不物理地附着。

[1131] 包装说明书是记载与置于第一容器内的药物组合物有关的信息的标签、签条、标识等。所记载的信息通常由管理所述制品销售区域的管理机构(如美国食品与药品管理局)来确定。优选地,包装说明书明确地记载所述药物组合物已被批准的适应症。包装说明书可由人们能够读取其中或其上所含信息的任何材料制成。优选地,包装说明书是其上已形成所需信息(如印刷或涂布的信息)的可印刷材料(如纸张、塑料、纸板、箔、背面涂胶的纸张或塑料等)。

[1132] 通过以下有关示例性实施方案的描述,本发明的其它特征将变得显而易见,给出这些示例性实施方案用于解释本发明而非意在限制本发明。使用本文所披露的方法来制备、分离及表征下列实施例。

[1133] VI.一般合成,包括反应方案

[1134] 可通过有机化学领域熟练技术人员可用的多种方法来合成本发明化合物(Maffrand, J.P.等人, Heterocycles, 16(1):35-7 (1981))。下文阐述用于制备本发明化合

物的一般合成反应方案。所述反应方案为示例性的且并不意欲限制本领域技术人员可用于制备本文所披露化合物的可能技术。本领域技术人员将明了制备本发明化合物的不同方法。另外,可以可选择的顺序实施合成中的各种步骤以得到一或多种期望化合物。

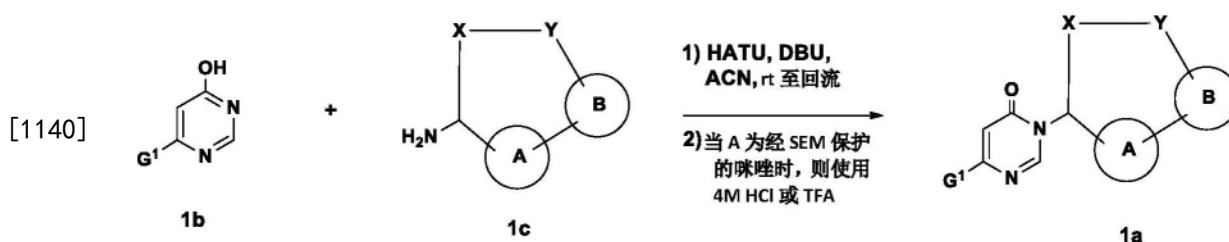
[1135] 通过一般反应方案中所阐述的方法所制得的本发明化合物的实例在下文所阐述的中间体及实施例部分中给出。可通过本领域技术人员已知的技术来制备纯手性实施例。举例而言,可通过使用手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯手性化合物。可选择地,可通过已知得到富含对映异构体产物的方法来制备示例性化合物。所述方法包括但不限于在外消旋中间体中加入手性辅助官能团以用于控制转变的非对映异构选择性,从而在裂解手性辅助官能团后提供富含对映异构体的产物。

[1136] 本发明化合物可以多种有机合成领域的技术人员已知的方式来制备。本发明化合物可使用下述方法以及合成有机化学技术中已知的合成方法,或通过其如本领域技术人员所了解的变化形式来合成。优选方法包括(但不限于)阐述于下文中的那些。这些反应在适合于所用试剂及材料且适合于所实现转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域技术人员应了解,存于分子上的官能团应与所建议的转化一致。有时这需要判断以修改合成步骤的顺序或选择一种而非另一种具体方法方案,以获得本发明的期望化合物。

[1137] 还应认识到,在此领域中计划任一合成途径时,另一主要考虑因素为慎重选择用于保护存于本发明所述化合物中的反应官能团的保护基团。描述经训练的从业者的多种选择的权威记载为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley-Interscience(2006))。

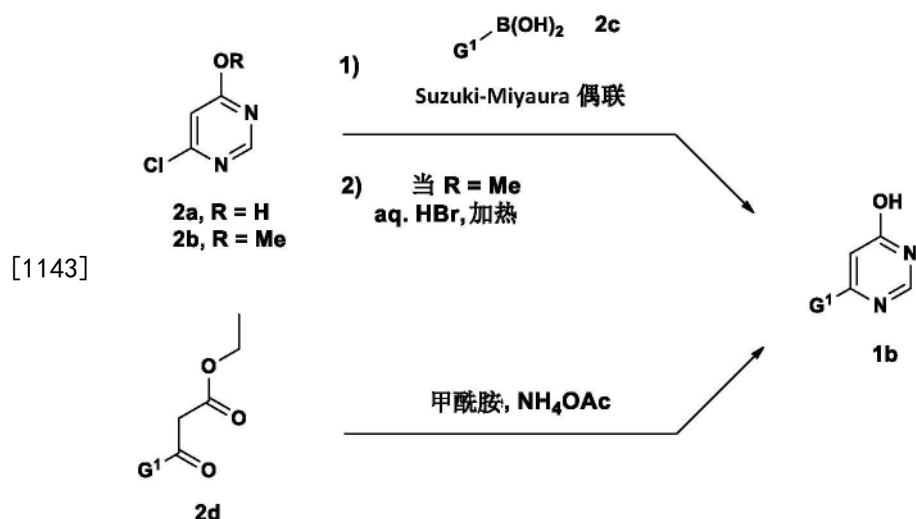
[1138] 本发明的代表性嘧啶酮化合物1a可如方案1中所述来制备。使用Xiao(Organic Letters,11:1421(2009))所述的经修改操作,在HATU及DBU存在下,在诸如CH₃CN的溶剂中,适宜取代的嘧啶-4-醇衍生物1b可与适当取代的大环胺1c偶联,得到嘧啶酮化合物1a。在环A为经SEM保护的咪唑环时,使用采用二噁烷中的4N HCl或DCM中的TFA的另一脱保护步骤来得到本发明化合物。

[1139] 方案1



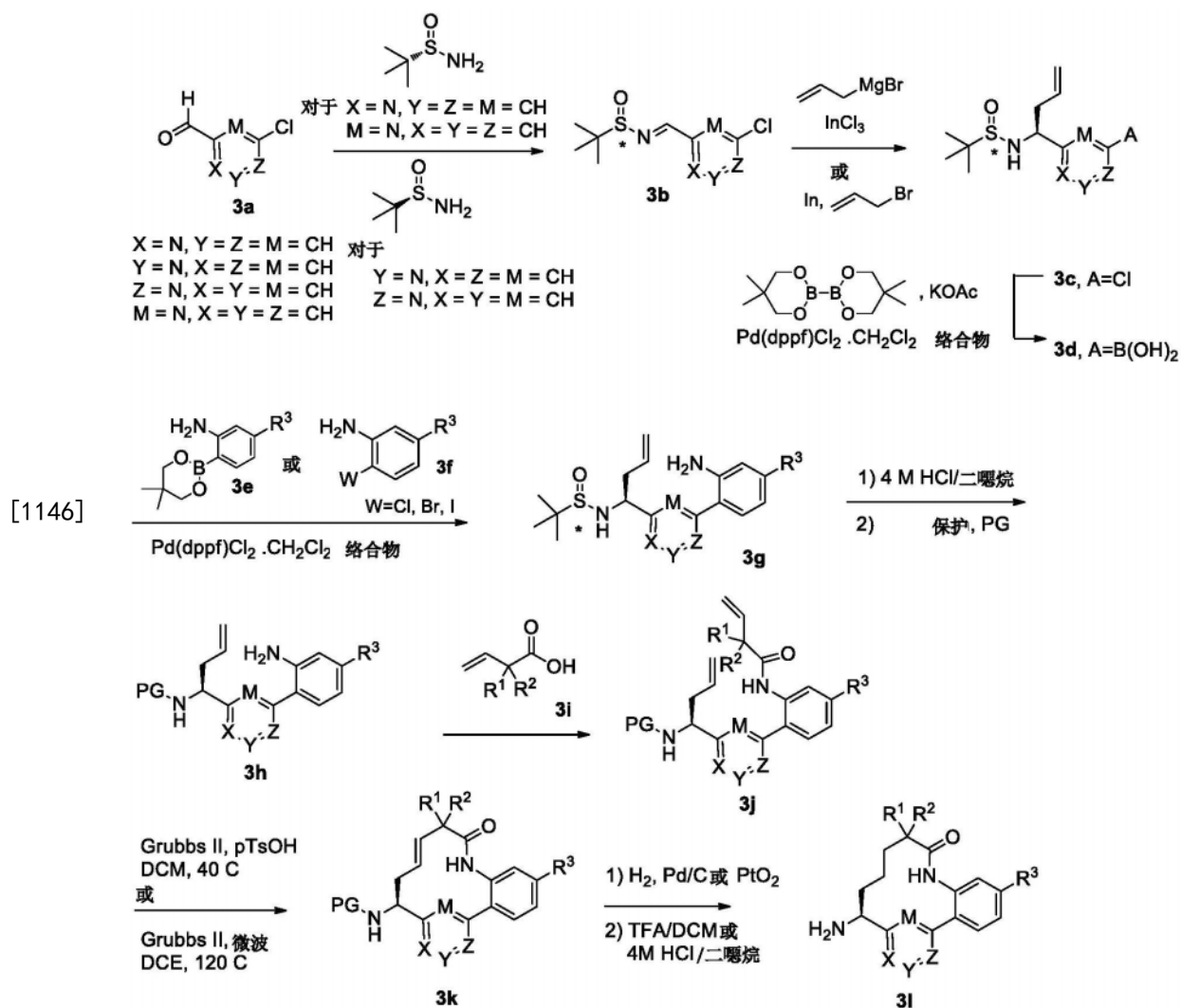
[1141] 方案2阐述适宜取代的嘧啶-4-醇衍生物1b的合成。在诸如许尼希碱或磷酸钾等碱存在下,在诸如甲苯和乙醇等溶剂混合物或THF中,使用诸如Pd(PPh₃)₄或第2代XPhos等前催化剂使6-氯嘧啶-4-醇(2a)与适当取代的杂芳基硼酸或酯2c之间发生Suzuki-Miyaura偶联,得到1b。或者,在使用4-氯-6-甲氧基嘧啶2b时,需要在升温下采用HBr水溶液的另一脱保护步骤得到嘧啶-4-醇衍生物1b。

[1142] 方案2



[1144] 根据方案3中所阐述的一般方法,用于制备其中环A和B为6元杂环基(实施例-吡啶)的本发明化合物的中间体可衍生自适当取代的醛3a。在无水硫酸铜或碳酸铯存在下,在诸如DCM等溶剂中,使根据Negi (Synthesis, 991 (1996))所述的经修改操作制备的醛3a ($X=N$, $Y=Z=M=CH$) 与 (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺缩合,产生亚磺酰亚胺3b (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999))。使用Kuduk (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004))所述的经修改操作,可将适宜取代的Grignard试剂(例如烯丙基溴化镁)添加至亚磺酰亚胺3b,得到呈非对映异构体混合物的亚磺酰胺3c,其可在该反应序列的各个阶段分离。将烯丙基溴化镁添加至亚磺酰亚胺3b的非立体选择性可根据Xu (Xu, M-H, Organic Letters, 10 (6): 1259 (2008))的经修改操作通过采用三氯化铟(III)来改善。在诸如磷酸钾等碱存在下,在诸如DMSO和 H_2O 等溶剂混合物或DMF中,使用诸如 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 络合物等前催化剂使4-氯吡啶3c及适当取代的杂芳基硼酸或酯3e之间发生Suzuki-Miyaura偶联,提供3g。或者,可使用硼酸3d及适当取代的杂芳基卤化物3f之间的Suzuki-Miyaura偶联来制备3g。保护基团互变可在两个步骤中完成,得到3h。或者,可首先在3c上进行保护基团互变,之后进行Suzuki-Miyaura偶联。然后可使用 **T3P®** 及诸如吡啶等碱使苯胺3h与适当取代的羧酸3i偶联,得到酰胺3j。使用Lovely (Tetrahedron Letters, 44:1379 (2003))阐述的经修改操作,在用对甲苯磺酸预处理形成吡啶鎓离子之后,可使用催化剂(例如第二代Grubbs催化剂)在诸如DCM、DCE或甲苯等适宜溶剂中在升温下经由环合易位使3j环化,得到含有吡啶的大环化合物3k。可在钨/炭或氧化铂上用氢使烯烃还原,且随后用TFA/DCM或4M HCl/二噁烷脱保护,提供胺3l。可根据方案1使式3l化合物转化为本发明中的化合物。

[1145] 方案3



[1147] 合成众多种可用作制备本发明化合物的起始材料的经取代吡啶化合物的方法为本领域所熟知且已广泛评论。(可用于制备吡啶起始材料的方法的实例参见: Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A. 编辑, "Pyridine and Its Derivatives", *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14 (增刊1-4), John Wiley & Sons, New York (1974); Boulton, A.J. 等人编辑, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2: 165-524, Pergamon Press, New York (1984); McKillop, A. 编辑, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5: 1-300, Pergamon Press, New York (1996))。

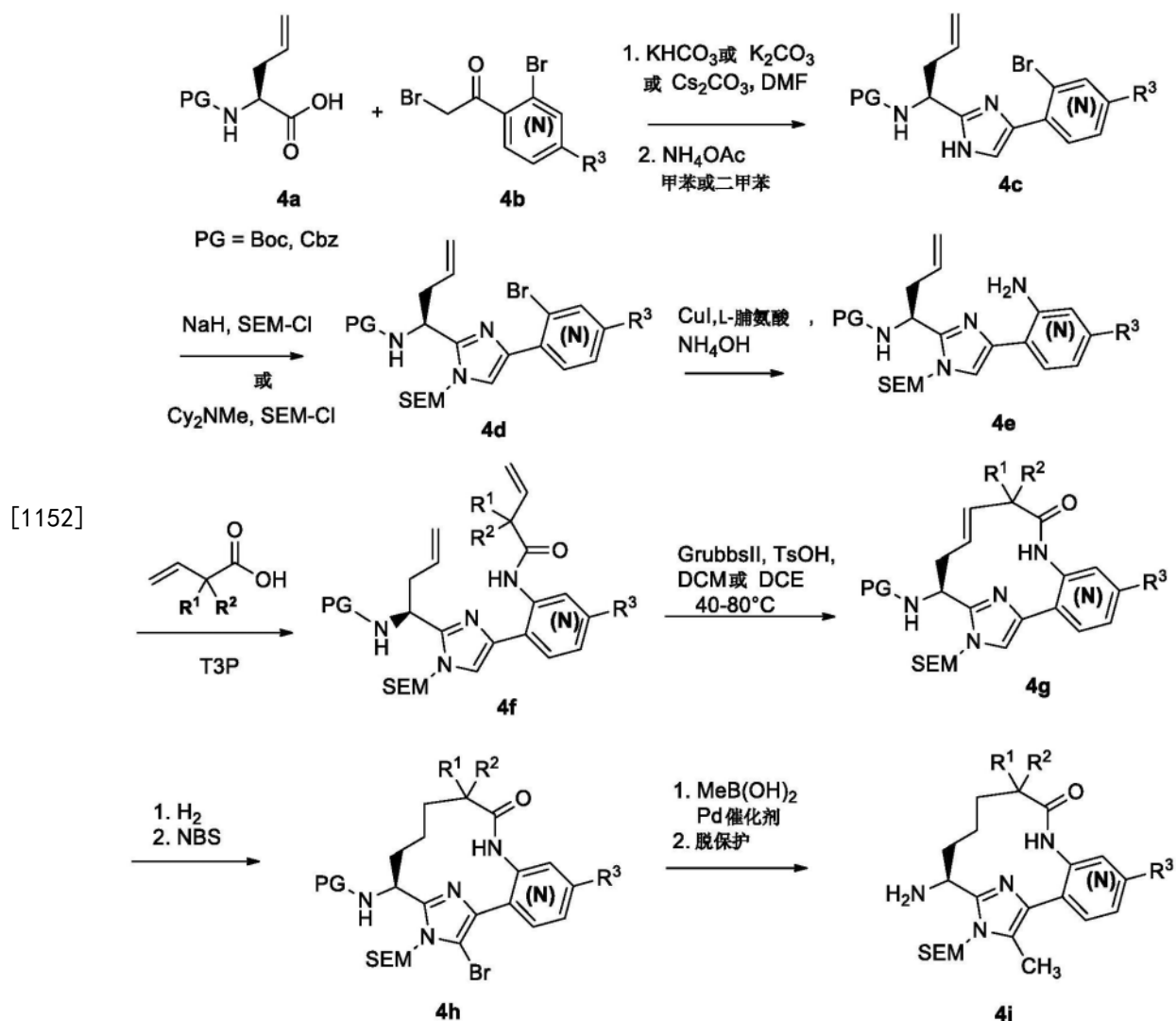
[1148] 在适宜取代的硼酸并非可商购得到的情形中, 可修改此方法, 其中使用 Ishiyama, T. 等人 (*J. Org. Chem.*, 60 (23): 7508-7510 (1995)) 的方法, 使杂芳基卤化物经受钯介导的与二硼物质 (例如二 (频哪醇) 二硼或二 (新戊基乙二醇) 二硼) 的偶联, 得到相应 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷或 5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷中间体。或者, 该相同中间体可通过中间体卤化物与相应二烷氧基氢甲硼烷的反应来制备, 如 Murata 等人 (*J. Org. Chem.*, 62 (19): 6458-6459 (1997)) 所述。硼频哪醇酯中间体可代替硼酸用于与芳基/杂芳基卤化物或三氟甲磺酸酯偶联, 或硼频哪醇酯中间体可转化为硼酸。或者, 相应硼酸可通过以下方式制备: 芳基/杂芳基卤化物发生金属-卤素交换, 用三烷氧基硼酸酯试剂淬灭, 并进行水性后处理 (workup), 得到硼酸 (Miyaura, N. 等人, *Chem. Rev.*, 95: 2457

(1995))。

[1149] 还认识到,中间体合成的范围可进一步扩展,不仅限于使用Suzuki-Miyaura偶联方法,这是因为上述前体杂芳基卤化物或三氟甲磺酸酯也为用于Stille、Negishi、Hiyama和Kumada型交叉偶联方法的前体(Tsuji,J.,*Transition Metal Reagents and Catalysts:Innovations in Organic Synthesis*,John Wiley&Sons(2000);Tsuji,J.,*Palladium Reagents and Catalysts:Innovations in Organic Synthesis*,John Wiley&Sons(1996))。

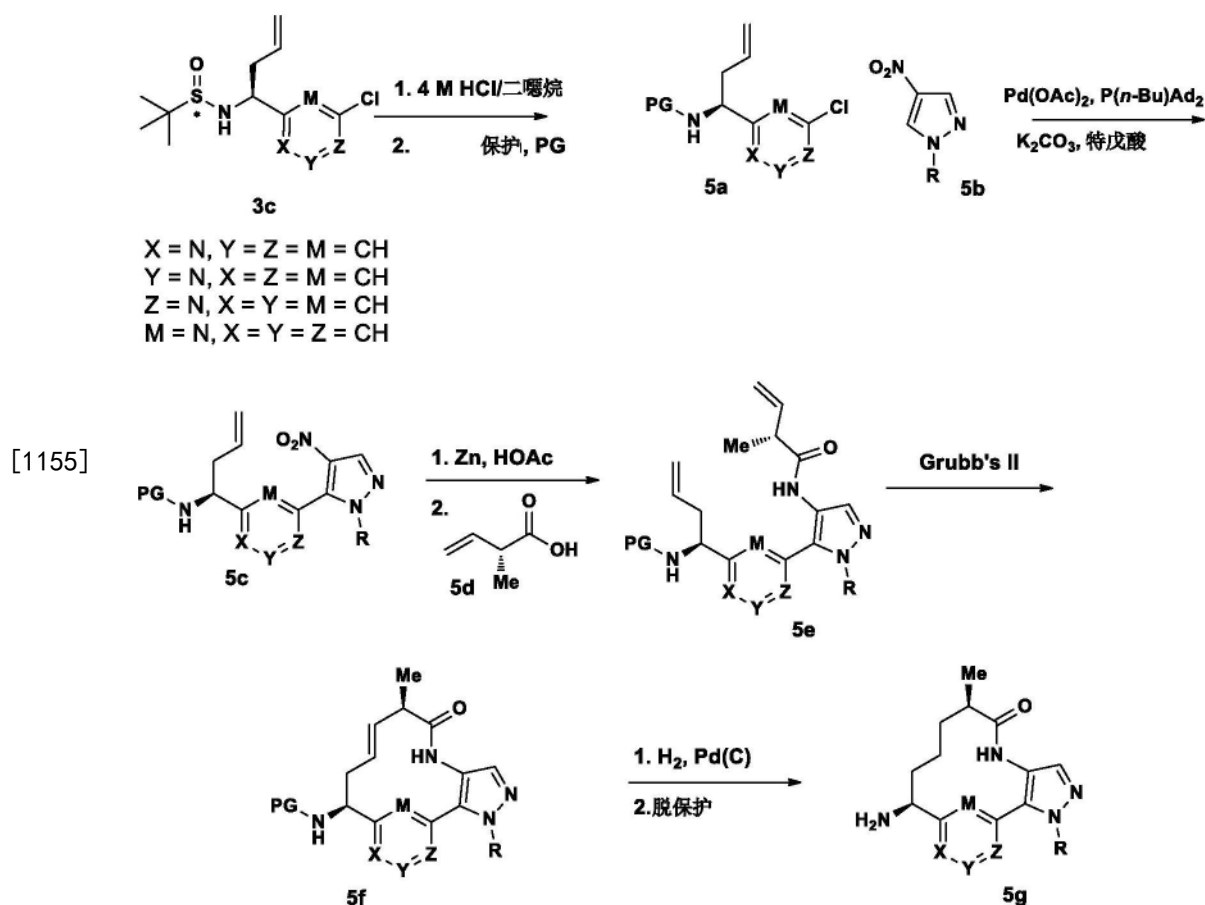
[1150] 用于制备其中环A为咪唑环的本发明化合物的中间体可根据方案4中阐述的一般方法由经适当N保护的烯丙基甘氨酸(4a)制备(Contour-Galcerá等人,*Bioorg.Med.Chem.Lett.*,11(5):741-745(2001))。在诸如碳酸氢钾、碳酸钾或碳酸铯等适宜碱存在下,在诸如DMF等适宜溶剂中,使4a与具有杂芳基的适宜取代的 α -溴-酮(4b)缩合,得到酮基酯中间体,该中间体可通过在过量乙酸铵存在下在诸如甲苯或二甲苯等溶剂中加热来环化,得到咪唑(4c)。后面所述的转化可便利地在160℃在微波反应器中以小规模进行,或通过使混合物回流,同时经由Dean-Stark阱除去水而以大规模进行。然后通过诸如氢氧化钠或二环己基甲基胺等碱存在下,在诸如THF或DCM等溶剂中,用SEM-Cl处理来保护所得咪唑中间体(4c)。然后通过含有过量氢氧化铵的密封容器中,在碘化亚铜、诸如碳酸钾等碱及催化量的脯氨酸存在下在作为溶剂的DMSO中加热,将所得杂芳基溴化物(4d)转化为相应氨基-杂环基(4e)。用适宜链烯酸及诸如T3P®或BOP试剂等偶联剂,或者通过在诸如TEA、DIPEA或吡啶等碱存在下用链烯酰氯处理,使4e酰化,得到二烯4f,其通过在稀释溶液中,在对甲苯磺酸及第二代Grubbs催化剂存在下,在诸如DCM或DCE等适宜溶剂中加热经历环合易位,得到相应大环化合物(4g)。或者,RCM可在无pTsOH时在微波中在升温下运行。还原双键,之后在室温用NBS溴化,得到4h。与甲基硼酸或四甲基甲锡烷进行Suzuki-Miyaura偶联且移除保护基团(PG),得到中间体4i。可在方案1中所述的步骤后将中间体4i转化为本发明化合物。

[1151] 方案4



[1153] 方案5描述本发明中的中间体,其中环B为杂环基(实施例为吡唑)。氯吡啶3b经历保护基团互变得到5a,其可在膦配体及诸如碳酸钾等碱存在下,在诸如DMF或DMA等溶剂中,在与诸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 等Pd(II)盐一起加热时与4-硝基吡唑5b偶联,如Sames(Goikhman, R.、Jacques, T.L.及Sames, D., J. Am. Chem. Soc, 131:3042(2009))所述。使硝基吡唑5c发生锌/ HOAc 还原,之后用适当取代的羧酸5d使其酰胺化,得到5e。然后使用Grubbs第二代钨催化剂经由环合易位完成大环化,得到5f。所得烯烃的氢化及保护基团裂解产生胺5g。可在根据方案1与适当取代的嘧啶-4-醇衍生物1b偶联后,将式5g化合物转化为本发明化合物。

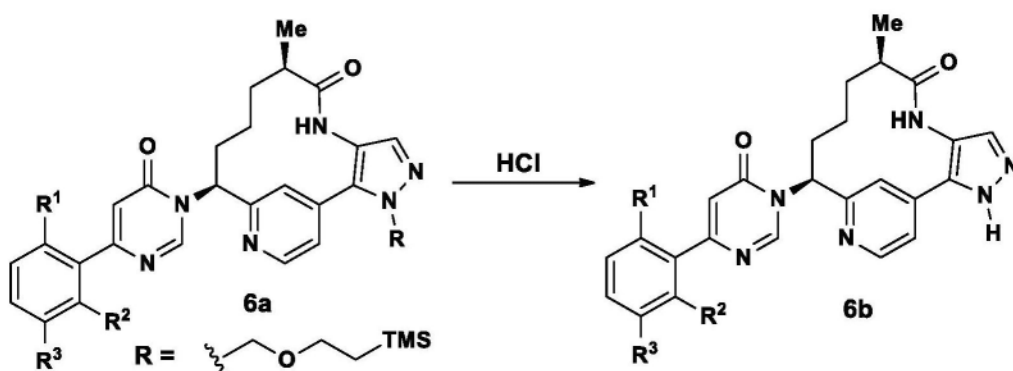
[1154] 方案5



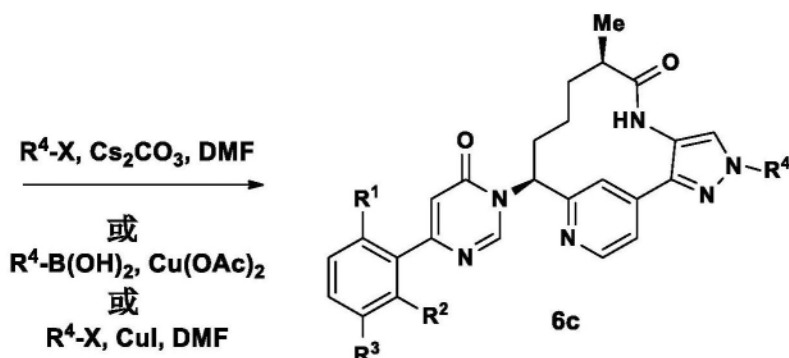
[1156] 具有可替换区域化学吡唑取代的本发明化合物可如方案6中所示来合成。在R是适当保护基团(实施例为三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)时,可在6a脱保护变为6b后,在诸如Cu(OAc)₂等Cu(II)盐存在下与硼酸反应后,或在CuI及二胺配体存在下与芳基碘化物反应后,在碱性条件下用烷基卤化物进行烷基化。在大多数情形中,烷基化继续进行,仅产生6c中所示的产物。在所选情形中,形成具有方案5中所示的吡唑区域化学的产物作为次要组分。

[1157] 具有可替换区域化学吡唑取代的本发明化合物可如方案6中所示来合成。在R是适当保护基团(实施例为三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)时,可在6a脱保护变为6b后,在诸如Cu(OAc)₂等Cu(II)盐存在下与硼酸反应后,或在CuI及二胺配体存在下与芳基碘化物反应后,在碱性条件下用烷基卤化物进行烷基化。在大多数情形中,烷基化继续进行,仅产生6c中所示的产物。在所选情形中,形成具有方案5中所示的吡唑区域化学的产物作为次要组分。

[1158] 方案6

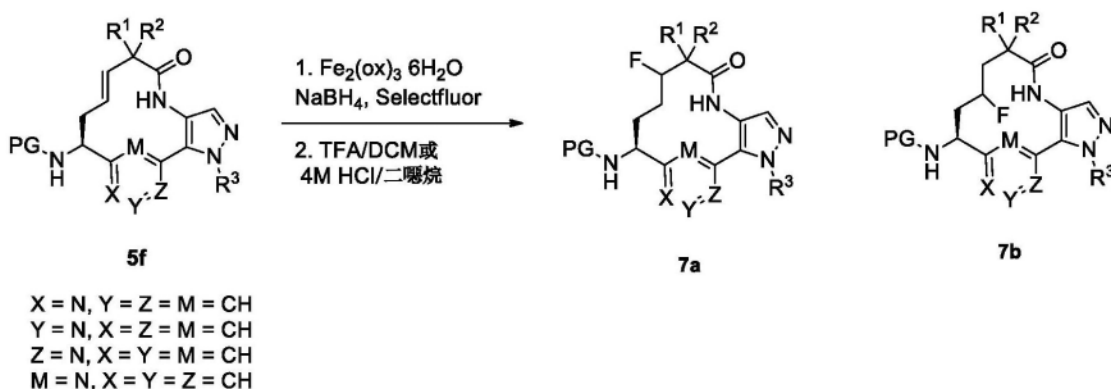


[1159]



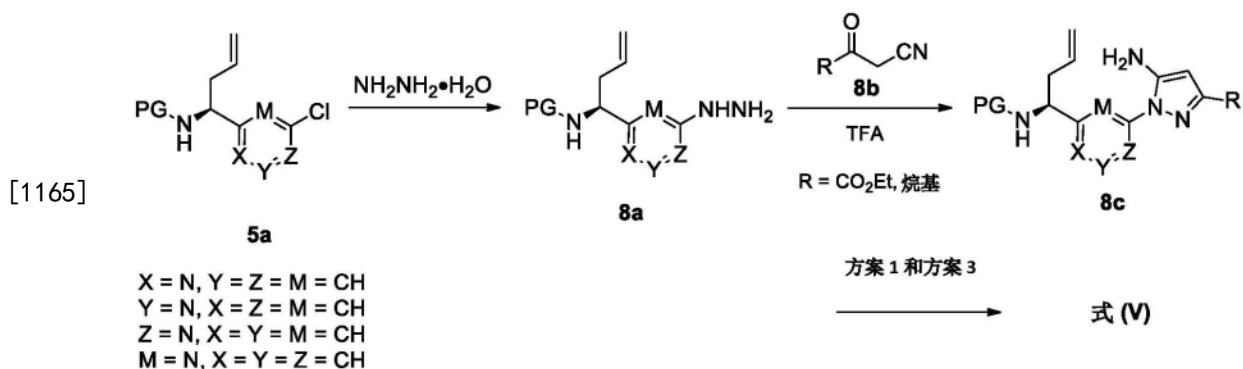
[1160] 用于制备其中 R^{1a} 为-F的本发明化合物的中间体可根据方案7来制备。烯烃5f可经受氢氟化,产生多达4种异构烷基氟化物。在分离这些异构体后,通过TFA或HCl的作用完成胺保护基团的脱保护,如先前在方案3-5中所示。可根据方案1中所述的操作将中间体7a及7b处理为本发明化合物。

[1161] 方案7



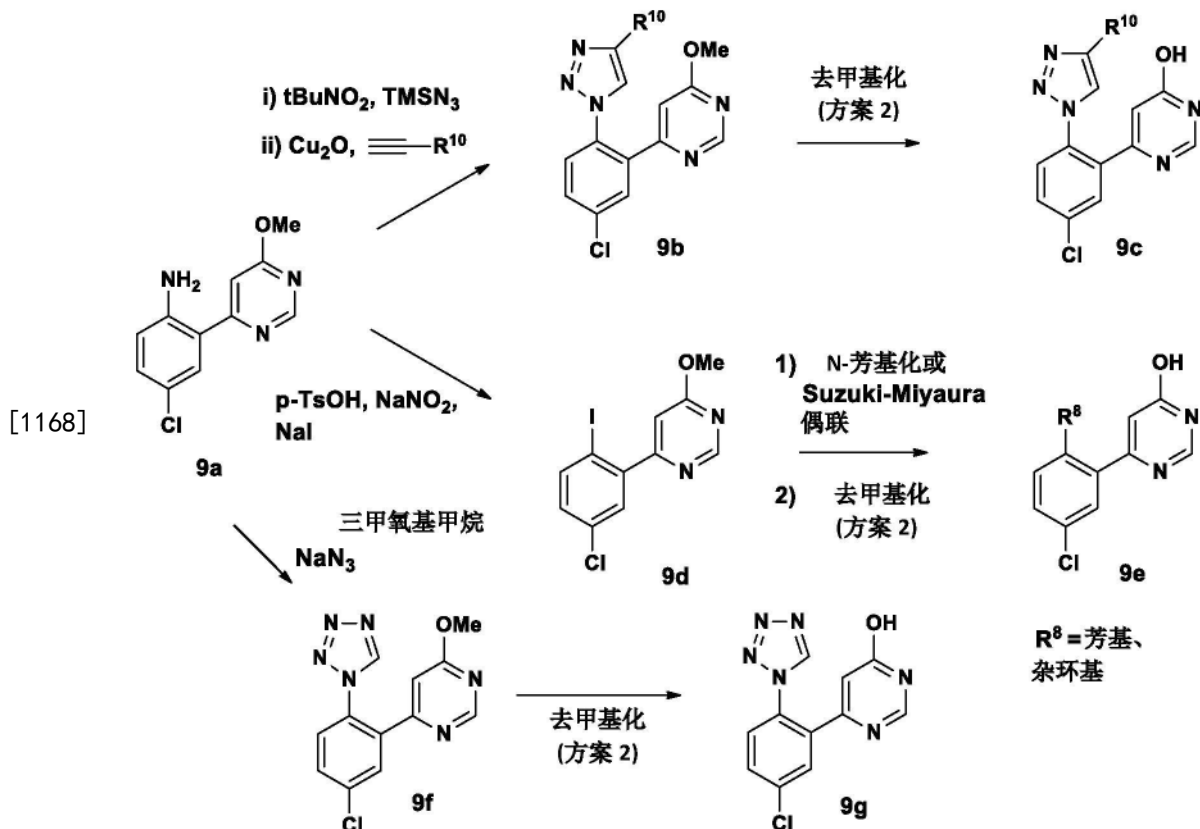
[1163] 用于制备对应于式V的本发明化合物的中间体可根据方案8来制备。使氯吡啶5a与含水肼反应以生成经取代肼8a。该肼可在用 α -氰基酮8b处理后环化,得到氨基吡啶8c。可根据方案1及3中所述的操作将这些中间体(8c)处理为本发明化合物。

[1164] 方案8



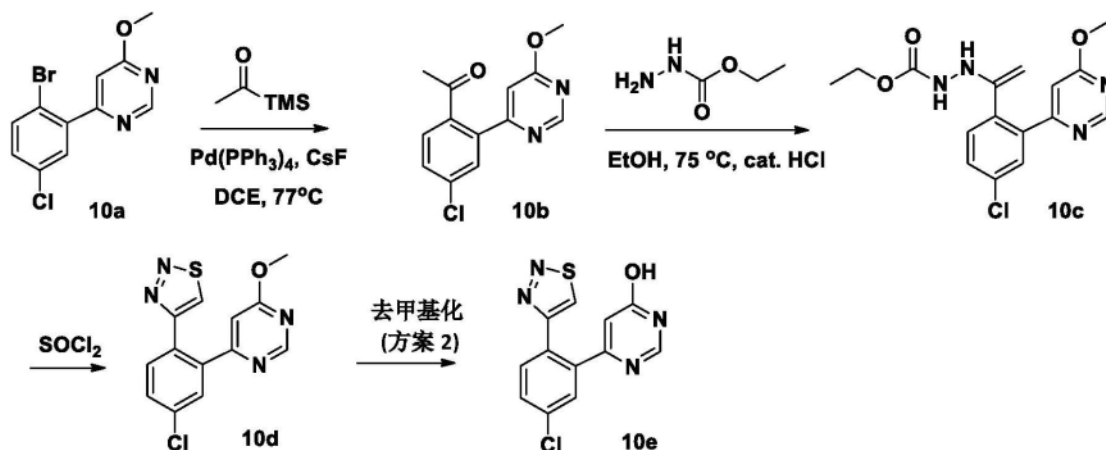
[1166] 方案9描述适宜取代的嘧啶-4-醇衍生物的合成,其中G¹为经取代苯基。可以一锅法分两步将苯胺9a转化为适宜取代的三唑9b。具体地,将苯胺9a原位转化为芳基叠氮化物,之后在诸如Cu₂O等铜催化剂的存在下用适宜取代的炔烃进行环加成,得到9b。根据方案2使9b去甲基化,得到嘧啶-4-醇衍生物9c。在R¹⁰为三甲基甲硅烷基时,可在硅胶存在下在升温下用NCS将甲硅烷基部分转化为氯化物。可用p-TsOH、NaNO₂及NaI将苯胺9a转化为碘化物9d。使碘化物9d经受多种N-芳基化或Suzuki-Miyaura偶联,之后进行根据方案2的去甲基化,得到额外的嘧啶-4-醇衍生物9e。在R⁸为四唑时,中间体9g可通过以下方式来制备:首先用三甲氧基甲烷及叠氮化钠处理苯胺9a,之后根据方案2进行去甲基化。

[1167] 方案9



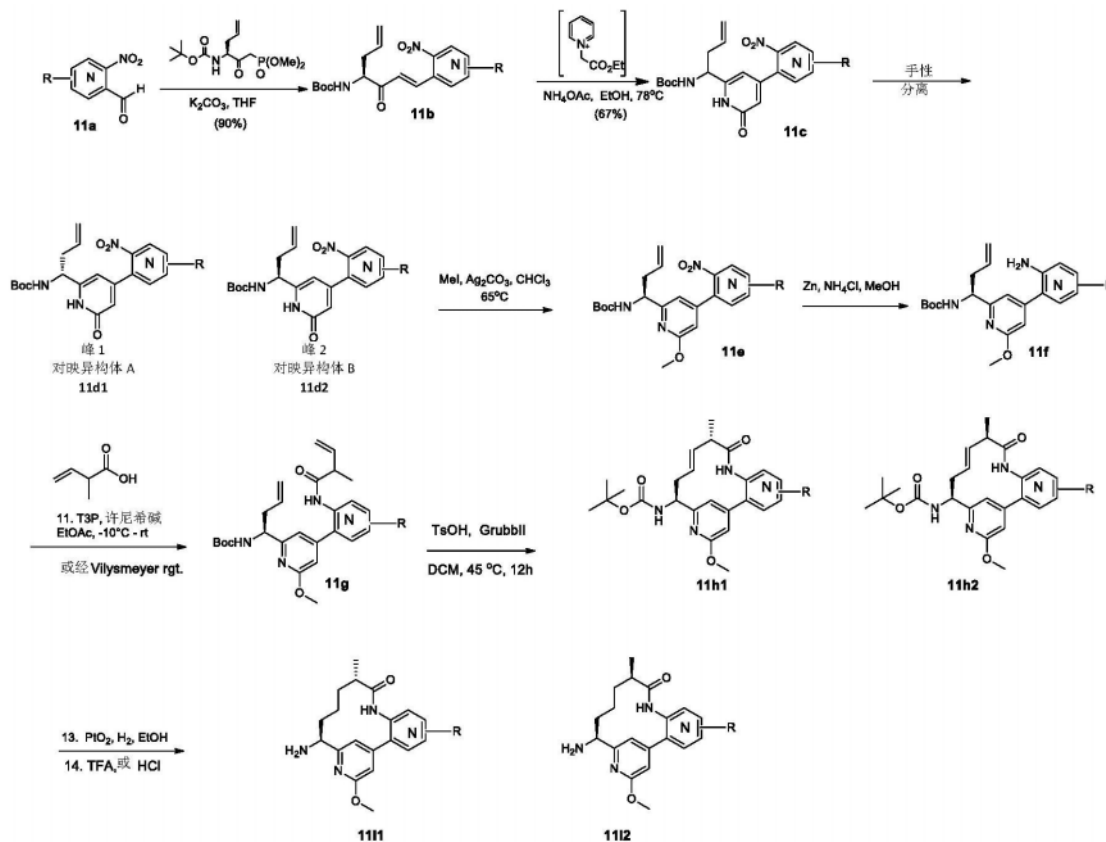
[1169] 方案10描述适宜取代的嘧啶-4-醇衍生物的合成,其中R⁸为噻二唑。可通过用Pd催化剂与1-(三甲基甲硅烷基)乙酮偶联,将溴化物10a转化为乙酰基化合物10b。可使10b与胍基羧酸乙酯反应形成10c,其在使用SOCl₂处理后产生噻二唑化合物10d。中间体10e可根据方案2通过10d的去甲基化来获得。

[1170] 方案10



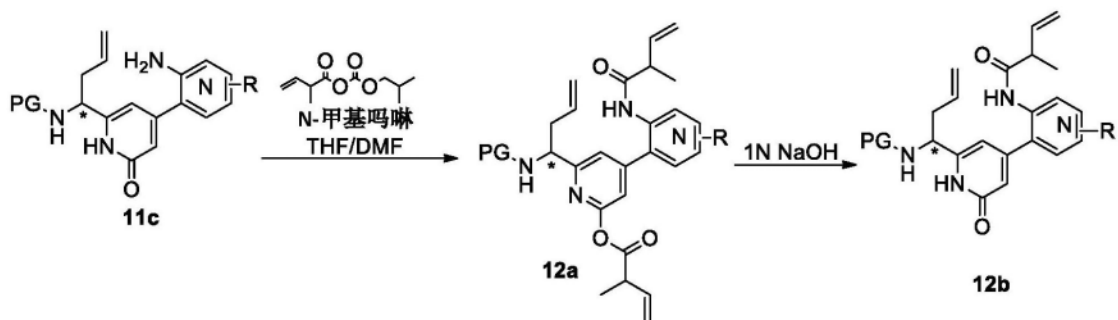
[1172] 其中环A为甲氧基-吡啶的本发明化合物的代表性合成阐述于方案11中。使用苯甲醛11a与(S)-(1-(二甲氧基磷酰基)-2-氧代己-5-烯-3-基)氨基甲酸叔丁酯(如先前所述合成)进行Horner-Wadsworth-Emmons反应,得到11b。然后,通过用NH₄OAc处理使烯酮11b转化为关键中间体11c,且通过手性色谱分离为11d1及11d2。手性分离产物11d2的甲基化产生2-甲氧基吡啶11e。硝基的Zn介导还原得到苯胺11f。通过合成领域中已知的方法使苯胺11f与2-甲基丁-3-烯酸偶联,导致形成11g。以下环合易位形成两种异构体11h1及11h2。11h1及11h2的氢化及脱保护产生关键中间体11i1及11i2,其可偶联得到本发明化合物。

[1173] 方案11

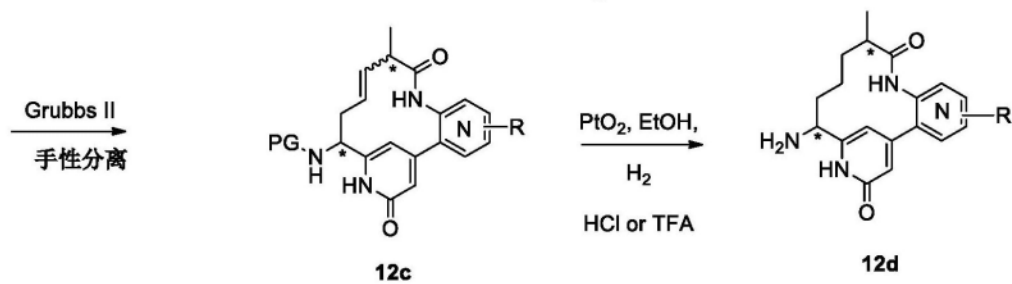


[1175] 本发明的相应吡啶酮化合物也可通过方案12至14中阐述的方法来制备。

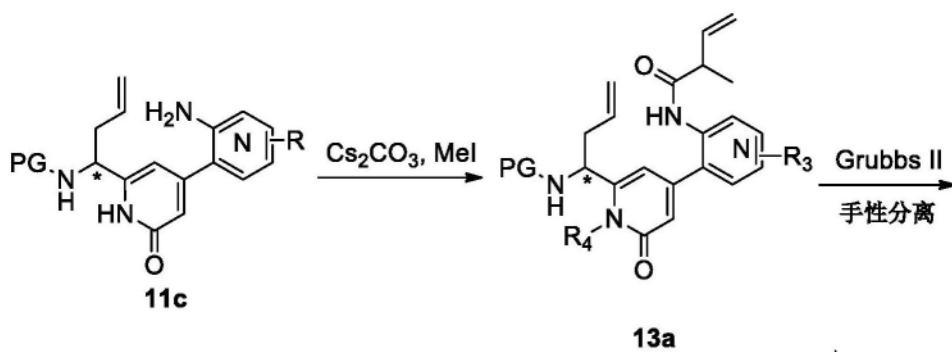
[1176] 方案12



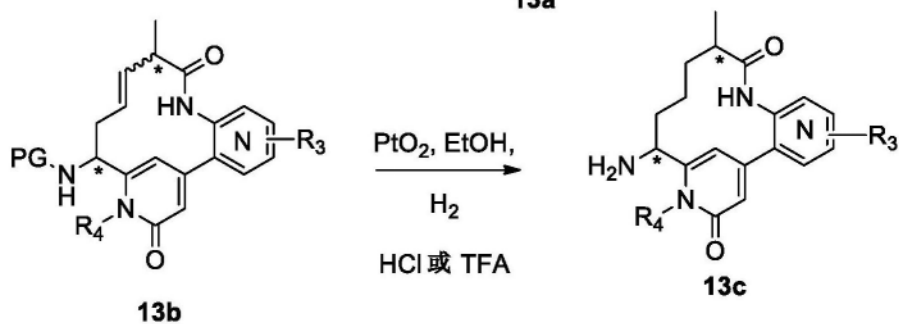
[1177]



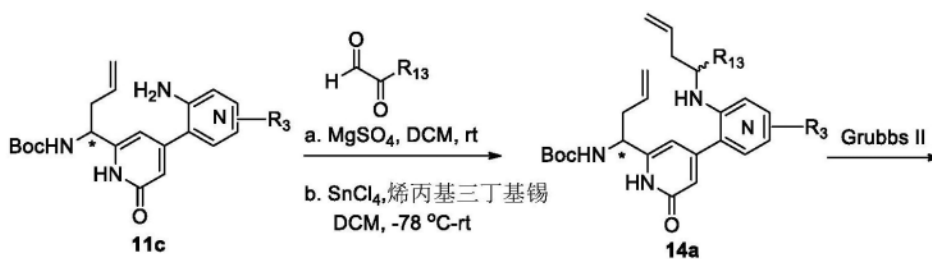
[1178] 方案13



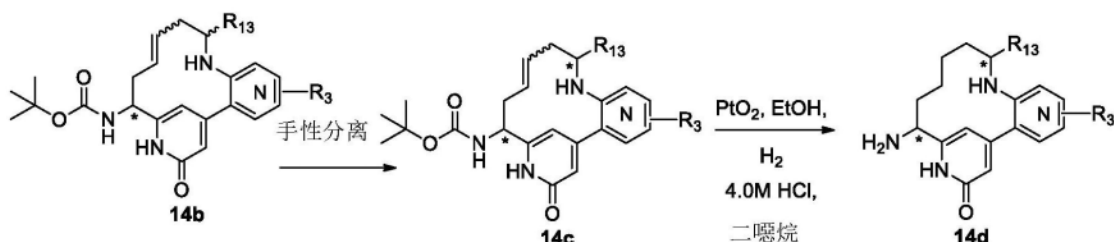
[1179]



[1180] 方案14

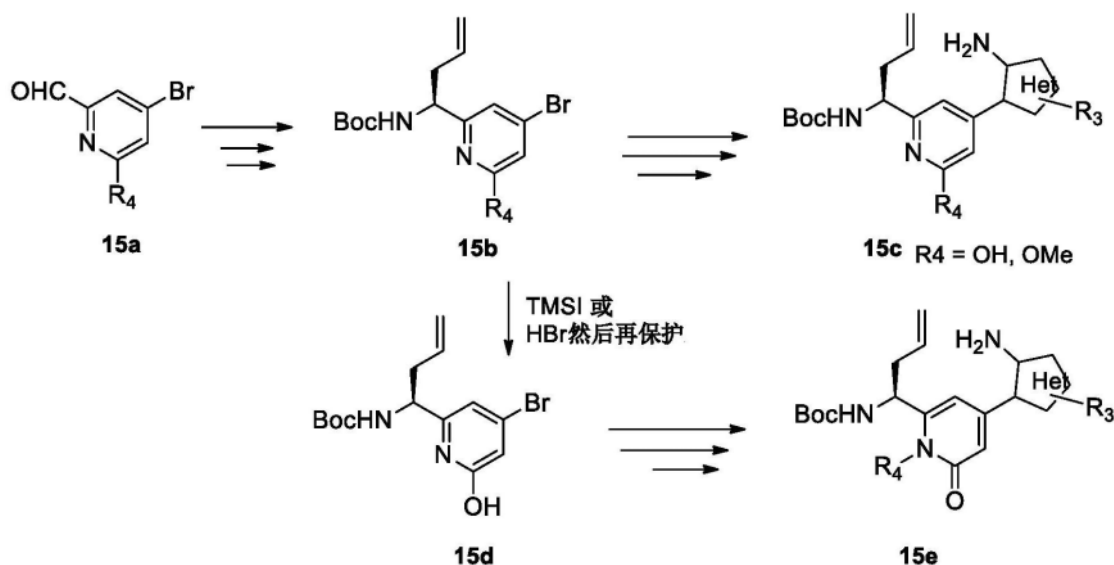


[1181]



[1182] 本发明的其他含唑化合物也可经由方案15中所示的方案按照针对吡啶/酮环系所阐述的操作来获得。

[1183] 方案15



[1184]

[1185] 中间体及最终产物的纯化经正相或反相色谱来进行。除非另外指示，否则正相色谱使用预先充填的 SiO_2 柱以己烷及EtOAc或DCM及MeOH的梯度洗脱来进行。反相制备型HPLC使用C18柱，以溶剂A(90%水,10% MeOH,0.1% TFA)及溶剂B(10%水,90% MeOH,0.1% TFA,UV 220nm)的梯度,或溶剂A(90%水,10% ACN,0.1% TFA)及溶剂B(10%水,90% ACN,0.1% TFA,UV 220nm)的梯度,或溶剂A(98%水,2% ACN,0.05% TFA)及溶剂B(98% ACN,2%水,0.05% TFA,UV 220nm)的梯度洗脱;(或)使用SunFire Prep C18 OBD $5\mu\text{m} \times 30 \times 100\text{mm}$,以0-100% B的25min梯度洗脱来进行。A= $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{TFA}$ 90:10:0.1。B=ACN/ $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 90:10:0.1。

[1186] 除非另有所述，否则最终产物的分析通过反相分析型HPLC来进行。

[1187] 方法A:Waters SunFire柱($3.5\mu\text{m}$ C18, $3.0 \times 150\text{mm}$)。使用10-100%溶剂B运行12min,然后100%溶剂B运行3min的梯度洗脱(0.5mL/min)。溶剂A为(95%水,5%乙腈,0.05% TFA)且溶剂B为(5%水,95%乙腈,0.05% TFA,UV 254nm)。

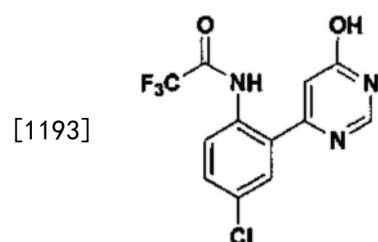
[1188] 方法B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 温度: 50℃; 梯度: 0-100% B经3分钟, 然后在100% B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1189] 方法C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水, 含有0.1% TFA; 流动相B: 95:5乙腈:水, 含有0.1% TFA; 温度: 50℃; 梯度: 0-100% B经3分钟, 然后在100% B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[1190] 方法X: ZORBAX® SB C18柱 (4.6×75mm)。使用0-100%溶剂B运行8min, 然后100%溶剂B运行2min的梯度洗脱 (2.5mL/min)。溶剂A为 (90%水, 10% MeOH, 0.02% H₃PO₄) 且溶剂B为 (10%水, 90% MeOH, 0.02% H₃PO₄, UV 220nm)。

[1191] 中间体1

[1192] 制备N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[1194] 1A. 制备N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

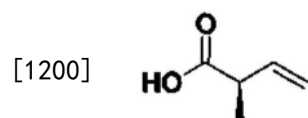
[1195] 将Et₃N (2.1mL, 15.3mmol) 添加至4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺 (3g, 12.7mmol) 及TFAA (2.2mL, 15.3mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液中。将溶液于rt搅拌1h。然后将溶液浓缩至约15mL体积并通过正相硅胶色谱 (己烷-EtOAc梯度) 纯化, 得到呈白色粉末的N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (4g, 12.06mmol, 95%产率)。

[1196] 1B. 制备N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[1197] 使N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (3.2g, 9.65mmol) 于HOAc (20mL) 及48% HBr水溶液 (5.5mL, 48.2mmol) 中的澄清橙色溶液温热至60℃并保持1.5h。使反应混合物冷却至rt并在真空中除去溶剂。将EtOAc (100mL) 及饱和NaHCO₃水溶液添加至残余物中。然后用EtOAc (50mL) 两次萃取水层。经MgSO₄干燥合并的有机层且浓缩。将残余物与Et₂O一起研磨并过滤, 得到呈白色粉末的N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.2g, 3.78mmol, 39.2%产率)。

[1198] 中间体2

[1199] 制备(R)-2-甲基丁-3-烯酸



[1201] 2A. 制备(R)-4-苄基-3-((R)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑烷-2-酮

[1202] 在0℃向2-甲基丁-3-烯酸 (5.59g, 55.9mmol) 及NMM (6.14mL, 55.9mmol) 于THF (62mL) 中的溶液中逐滴添加特戊酰氯 (6.87mL, 55.9mmol)。使反应混合物冷却至-78℃, 并搅拌约2h。在单独烧瓶中: 在-78℃向(R)-4-苄基噁唑烷-2-酮 (8.25g, 46.6mmol) 于THF (126mL) 中的溶液中逐滴添加己烷中的2.5M nBuLi (20.49mL, 51.2mmol)。在35min后, 将此反应混合物经由套管转移至第一反应混合物中。将反应混合物在-78℃搅拌2h, 然后移除冷

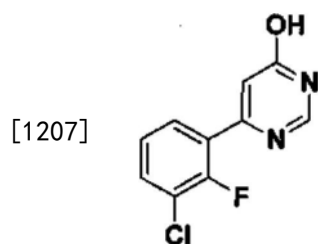
却浴,并用饱和 NH_4Cl 淬灭反应混合物。用水稀释反应混合物,并用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩得到黄色油 (15g)。通过硅胶色谱纯化,得到呈无色油的 (R) -4-苄基-3-((R)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑烷-2-酮 (6.59g, 55%)。MS (ESI) m/z : 282.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.19 (m, 5H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.29 (dd, $J=13.5$, 3.3Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=13.5$, 9.6Hz, 1H), 1.35 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm。还获得呈白色固体的另一非对映异构体 (R) -4-苄基-3-((S)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑烷-2-酮 (4.6g, 38%)。MS (ESI) m/z : 260.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1203] 2B. 制备 (R) -2-甲基丁-3-烯酸

[1204] 在 0 $^{\circ}\text{C}$ 向 (R) -4-苄基-3-((R)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑烷-2-酮 (6.05g, 23.33mmol) 于 THF (146mL) 中的澄清无色溶液中逐滴添加 30% aq H_2O_2 (9.53mL, 93mmol), 之后添加 2N LiOH (23.33mL, 46.7mmol)。在 30min 后, 用 25mL 饱和 Na_2SO_3 及 25mL 饱和 NaHCO_3 淬灭反应混合物。然后浓缩反应混合物, 除去 THF。用水稀释残余物, 并用 CHCl_3 (3 $\times$) 萃取。用浓 HCl 将水层酸化至 pH 约 3, 然后将其用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。合并 EtOAc 层, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈无色油的 (R) -2-甲基丁-3-烯酸 (2.15g, 92%)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd, $J=17.4$, 10.1, 7.4Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.31 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm。

[1205] 中间体 3

[1206] 制备 6-(3-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



[1208] 将含有 6-氯嘧啶-4-醇 (0.100g, 0.766mmol)、(3-氯-2-氟苯基)硼酸 (0.534g, 3.06mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.089g, 0.077mmol) 的微波小瓶用氩气净化数分钟。然后添加脱气的甲苯 (1.53mL) 及 EtOH (1.53mL), 之后添加 DIEA (0.54mL, 3.06mmol)。将小瓶封盖并将反应混合物在 120 $^{\circ}\text{C}$ 微波处理 1h。使所得澄清橙色溶液冷却至 rt 并形成析出物。通过过滤除去黄色固体, 用 1:1 甲苯/ EtOH 清洗。在滤液中形成析出物。通过过滤收集固体, 用冷 1:1 甲苯/ EtOH 淋洗, 风干, 且在真空中干燥, 得到呈白色固体的 6-(3-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇 (0.0357g, 21% 产率)。MS (ESI) m/z : 225.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 及 227.1 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺。¹H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71 (br. s., 1H), 8.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.87 (ddd, $J=8.0$, 7.2, 1.7Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.36 (td, $J=8.0$, 1.1Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -117.48。

[1209] 中间体 4

[1210] 制备 6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐

[1211]



[1212] 4A. 制备4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1213] 将含有4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.0g, 6.92mmol)、(3-氯-2,6-二氟苯基)硼酸(1.996g, 10.38mmol)及第2代XPhos前催化剂(0.272g, 0.346mmol)的烧瓶用氩气净化数分钟, 然后添加脱气THF(13.84mL)及脱气0.5M K_3PO_4 (27.7mL, 13.84mmol)。在rt剧烈搅拌所得浑浊粉色反应混合物。在2h后, 用水稀释反应混合物并用EtOAc(2×)萃取。合并有机层并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到称重1.5g的橙棕色残余物。通过正相色谱纯化产生呈灰白色固体的4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.242g, 13.6%产率)。MS (ESI) m/z : 257.0 (M+H)⁺及259.0 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.17 (td, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD_3OD) δ -115.84 (d, J=4.3Hz), -116.49 (d, J=5.7Hz)。

[1214] 4B. 制备6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇

[1215] 使4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.240g, 0.935mmol)于AcOH(9.35mL)及48% HBr水溶液(5.29mL, 46.8mmol)中的澄清黄色溶液温热至85℃。在1h后, 使反应混合物冷却至rt, 然后将其浓缩, 得到黄色固体。添加Et₂O(10mL), 产生悬浮液。通过过滤收集固体, 用Et₂O淋洗, 风干, 然后在真空下干燥, 得到呈灰白色固体的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.258g, 85%产率)。MS (ESI) m/z : 243.0 (M+H)⁺及245.0 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.77 (td, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 7.32 (td, J=9.1, 1.7Hz, 1H), 6.63 (d, J=0.6Hz, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, DMSO- d_6) δ -113.79 (d, J=4.3Hz), -113.88 (d, J=5.7Hz)。

[1216] 中间体5

[1217] 制备6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

[1218]



[1219] 5A. 制备4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1220] 将含有4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.290g, 2.007mmol)、(5-氯-2-氟苯基)硼酸(0.35g, 2.007mmol)及 Na_2CO_3 (0.213g, 2.007mmol)于DME(10mL)、EtOH(1.250mL)及水(1.250mL)中的溶液的微波小瓶用氮气净化数分钟。然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.082g, 0.100mmol)并将小瓶封盖。将反应混合物在100℃在微波中加热1h。然后用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层, 然后浓缩, 得到橙棕色残余物。通过正相色谱纯化产生呈白色晶体的4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(400mg, 84%产率)。MS (ESI) m/z : 239.3

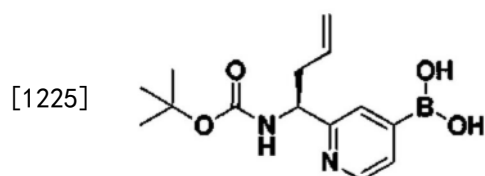
(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 (dd, J=6.7, 2.8Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=8.8, 4.2, 2.9Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, J=10.8, 8.8Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

[1221] 5B. 制备6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

[1222] 使4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(300mg, 1.257mmol)于AcOH(12.57mL)及48% HBr水溶液(7mL, 61.9mmol)中的澄清黄色溶液温热至85℃。在0.5h后,使反应混合物冷却至rt并在高真空下浓缩至干燥。向残余物中小心地添加饱和NaHCO₃,得到悬浮液。通过过滤收集固体,用水、少量丙酮淋洗,且风干,得到呈白色固体的6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(140mg, 36.5%产率)。MS (ESI) m/z: 225.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (br. s., 1H), 8.33 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.99 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=6.6, 4.3, 2.1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=11.1, 8.9Hz, 1H), 6.76 (s, 1H)。

[1223] 中间体6

[1224] 制备(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸



[1226] 6A. 制备4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]乙烯基]吡啶

[1227] 向S-(-)-叔丁基-亚磺酰胺(0.856g, 7.06mmol)于DCM(14.1mL)中的溶液中先后添加CuSO₄(2.481g, 15.54mmol)及4-氯吡啶甲醛(1.0g, 7.06mmol)。在rt搅拌所得白色悬浮液。在3h后,经由CELTITE®过滤棕色悬浮液,用DCM洗脱,得到澄清棕色滤液。浓缩滤液产生称重1.85g的棕色油。通过正相色谱纯化产生1.31g呈澄清黄色油的4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]乙烯基]吡啶。MS (ESI) m/z: 245.0 (M+H)⁺。

[1228] 6B. 制备(S)-N-((S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1229] 经30min向InCl₃(13.56g, 61.3mmol)于THF(170mL)中的冷却(0-5℃)混合物中逐滴添加Et₂O中的1M烯丙基溴化镁(62mL, 61.3mmol)。使反应混合物温热至rt。在rt 1 h后,添加4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]乙烯基]吡啶(10g, 40.9mmol)于EtOH(170mL)中的溶液。在3h后,在真空及50-55℃浓缩反应混合物。在EtOAc(200mL)与水(50mL)之间分配粗物质并分离各层。用EtOAc(2×50mL)萃取水层。合并有机层并用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油的(S)-N-((S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(13.5g, 106%)。MS (ESI) m/z: 287.2 (M+H)⁺。

[1230] 6C. 制备(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基氨基甲酸叔丁酯

[1231] 将(S)-N-((S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(75g, 261mmol)溶解于MeOH(1500mL)中。添加6N HCl水溶液(750mL, 4.5mol)。将反应混合物在rt搅拌3h,然后浓缩。用水(2L)稀释残余物,用EtOAc(500mL)洗涤。用饱和Na₂CO₃溶液碱化水层,然后用EtOAc(3×1L)萃取。用水(1L)及盐水(1L)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空及50-55℃浓缩,得到粗产物(43g, 90%)。MS (ESI) m/z: 183.2 (M+H)⁺。将粗产物(42g, 230mmol)溶解于DCM(420mL)中且添加Et₃N(32.1mL, 230mmol),之后逐滴添加Boc₂O(53.4mL, 230mmol)。将反应混合物在rt搅拌3h。用DCM(1L)稀释反应混合物,用水(500mL)及盐水(500mL)洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。然后使用硅胶色谱纯化粗产物,得到

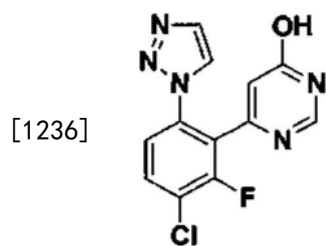
呈淡黄色固体的(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基氨基甲酸叔丁酯(61g,86%)。MS (ESI) m/z :283.2(M+H)⁺。

[1232] 6D. 制备(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸盐

[1233] 向如在中间体23中所述制备的5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(1.198g,5.30mmol)及(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基氨基甲酸叔丁酯(1.0g,3.54mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加KOAc(1.041g,10.61mmol)及PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.289g,0.354mmol)。将反应混合物用氩气净化10min。然后密封反应混合物并在85℃搅拌12h。使反应混合物冷却至rt,然后将其用EtOAc稀释并用水洗涤。用EtOAc萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈白色固体的(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸盐(1.1g,77%)。MS (ESI) m/z :293.2(M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, J=5.8, 0.6Hz, 1H), 5.79 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.1Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.86 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.40 (br. s., 9H) ppm。

[1234] 中间体7

[1235] 制备6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



[1237] 7A. 制备N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[1238] 向4-氯-3-氟苯胺(10.67g,73.3mmol)及Na₂CO₃(13.21g,125mmol)于Et₂O(300mL)中的冷却(-10℃)悬浮液中逐滴添加TFAA(12.23mL,88mmol)。使混合物温热至rt过夜。用己烷(300mL)稀释混合物并过滤。用冰水、10% NaHCO₃水溶液及盐水洗涤滤液,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈淡黄色固体的N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(17g,96%产率)。MS (ESI) m/z :242.1(M+H)⁺。

[1239] 7B. 制备(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基)硼酸

[1240] 经15min向N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.500g,2.070mmol)于THF(8.28mL)中的冷却(-78℃)澄清无色溶液中逐滴添加己烷中的2.5M nBuLi(1.74mL,4.35mmol),保持内部温度低于-65℃。将所得澄清黄色溶液在-78℃搅拌10min。经1h使反应混合物温热至-50℃。然后使反应混合物冷却至-78℃并逐滴添加B(O-i-Pr)₃(1.051mL,4.55mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30min,然后移除冰浴并使反应混合物温热至rt且在rt搅拌1h。此后,使反应混合物冷却至-5℃,然后通过逐滴添加1.0M HCl(5mL)、之后添加水(5mL)来淬灭。将所得浑浊黄色反应混合物在rt搅拌45min。用EtOAc稀释反应混合物并分离各层。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到淡橙色固体。在THF(10mL)与0.5M HCl(20mL)之间分配固体并剧烈搅拌4h。然后分离各层并浓缩澄清无色水层,得到呈白色固体的(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基)硼酸(0.1599g,34.2%产率)。MS (ESI) m/z :189.9[M+H]⁺。

[1241] 7C. 制备4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

[1242] 根据在中间体3中所述的操作使用(3-氯-2-氟-6-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基)硼酸制备4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺。MS (ESI) m/z : 253.9 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.82 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.8, 8.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=3.0, 1.1Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.9, 1.5Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -119.92 (s, 1F)。

[1243] 7D. 制备4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸盐

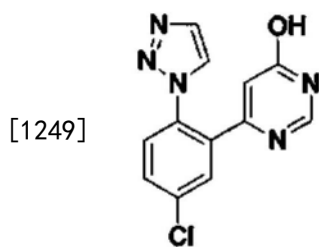
[1244] 在微波小瓶中,向冷却至0℃的CH₃CN (1.8mL) 中的4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺 (0.045g, 0.177mmol) 添加亚硝酸异戊酯 (0.036mL, 0.266mmol), 之后逐滴添加 TMSN₃ (0.035mL, 0.266mmol)。观察到气体逸出。在5min后,移除冷却浴,且使反应混合物温热至rt。在1h后,添加三甲基甲硅烷基乙炔 (0.076mL, 0.532mmol)。用微波盖替代隔片并密封。将反应混合物在120℃在微波中加热总计4h。将反应混合物浓缩至几乎干燥,然后通过反相色谱纯化,得到呈澄清玻璃的4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶 (27mg, 0.088mmol)。MS (ESI) m/z : 306.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.80 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -76.02 (s), -112.27 (s)。

[1245] 7E. 制备6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[1246] 根据在中间体5针对合成6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇所述的操作,通过用4-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶替代4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 292.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.06 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.80 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.52 (s, 1H)。

[1247] 中间体8

[1248] 制备6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



[1250] 8A. 制备4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

[1251] 根据在中间体5中所述的操作,通过用4-氯-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺替代(5-氯-2-氟苯基)硼酸来合成4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺。MS (ESI) m/z : 236.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。

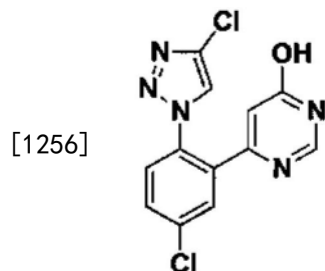
[1252] 8B. 制备6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[1253] 根据针对合成6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇所述的操作,通过用4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺替代4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺来合成6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 274.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.35 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.92 (d, J=1.1Hz,

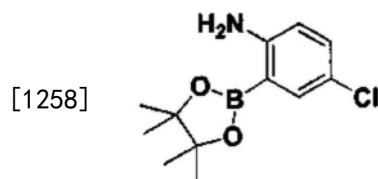
1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 6.39 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[1254] 中间体9

[1255] 制备6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

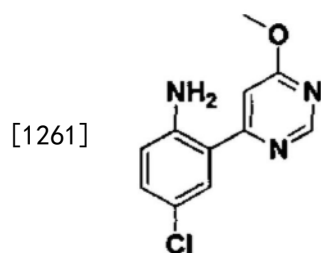


[1257] 9A. 制备4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺



[1259] 在20mL微波小瓶中添加2-溴-4-氯苯胺(3g, 14.53mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(5.53g, 21.80mmol)、K₂CO₃(3.66g, 37.3mmol)、Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂加合物(0.32g, 0.44mmol)及DMSO(9mL)。用氮气净化所得悬浮液,封盖并在80℃加热22h。使反应混合物冷却至rt。添加水以溶解盐,然后过滤反应混合物。将剩余固体悬浮于DCM中并过滤不溶固体。浓缩滤液,然后通过正相色谱纯化,得到呈白色固体的4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(3.15g, 86%产率)。MS (ESI) m/z: 172.3 (M-C₆H₁₀+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 1.34 (s, 12H)。

[1260] 9B. 制备4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

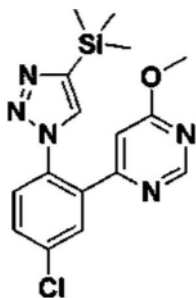


[1262] 含有4-氯-6-甲氧基嘧啶(3.13g, 21.62mmol)、4-氯-2-(四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(7.31g, 21.62mmol)、Na₂CO₃(2.29g, 21.62mmol)、DME(86ml)、EtOH(10.81ml)及水(10.81ml)的RBF配备有冷凝器。将混合物用氩气净化数分钟,然后添加Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂加合物(1.77g, 2.16mmol)。将反应混合物在90℃加热5h。使反应混合物冷却至rt,用水稀释并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,浓缩并通过正相色谱纯化,得到呈黄色固体的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2.86g, 56.1%产率)。MS (ESI) m/z: 236.0 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.89 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H)。

[1263] 9C. 制备4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧

基嘧啶

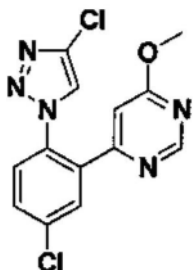
[1264]



[1265] 在0℃向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.5g,6.36mmol)于ACN(90ml)中的溶液中添加亚硝酸3-甲基丁酯(1.28ml,9.55mmol),之后逐滴添加TMSN₃(1.26ml,9.55mmol)。观察到气体逸出。在10分钟后,移除冰浴,并使反应混合物温热至rt。在1h后,添加乙炔基三甲基甲硅烷(2.72ml,19.09mmol)及Cu₂O(0.09g,0.64mmol)并将反应混合物再搅拌1h。在EtOAc及饱和NH₄Cl中分配反应混合物并分离各层。用盐水洗涤有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈黄色固体的4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(2.13g,5.92mmol,93%产率)。MS(ESI)m/z:360.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.71(d,J=1.1Hz,1H),7.82(d,J=2.2Hz,1H),7.61-7.56(m,1H),7.54-7.48(m,2H),6.20(d,J=1.1Hz,1H),3.92(s,3H),0.32-0.28(m,9H)。

[1266] 9D.制备4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

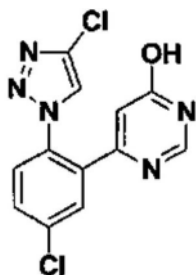
[1267]



[1268] 向4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.56g,4.33mmol)于ACN(28.9ml)中的溶液中添加NCS(2.03g,15.17mmol)及硅胶(6.51g,108mmol)。将反应混合物在80℃搅拌1h。然后,过滤反应混合物以除去硅胶并用EtOAc洗涤所收集硅胶。用水(2×)、盐水洗涤滤液并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈黄色泡沫的4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶(0.90 g,64.5%产率)。MS(ESI)m/z:322.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.70(d,J=1.1 Hz,1H),7.75(d,J=2A Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.50(d,J=8.6 Hz,1H),6.52(d,J=0.9 Hz,1H),3.98(s,3H)。

[1269] 9E.制备6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

[1270]

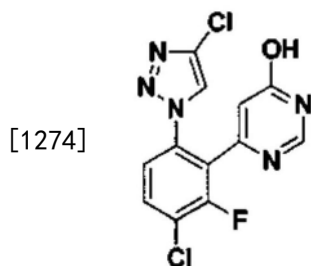


[1271] 向4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶(900 mg,

2.79mmol) 于AcOH(6 ml)中的溶液中添加48% HBr水溶液(3 ml, 26.5 mmol)。将混合物在85℃搅拌1 h。将反应混合物浓缩至干燥,然后在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配。分离混合物并用EtOAc(2×)萃取水层。合并有机层,浓缩,然后通过正相色谱纯化残余物,得到白色固体。将固体悬浮于Et₂O中,过滤并用Et₂O洗涤,得到呈白色固体的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(610 mg, 70.9%产率)。MS (ESI) m/z: 308.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J=0.9 Hz, 1H)。

[1272] 中间体10

[1273] 制备6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



[1275] 10A. 制备N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[1276] 在-10℃及氮气下向4-氯-3-氟苯胺(10.67 g, 73.3 mmol)及Na₂CO₃(24.5 g, 125 mmol)于Et₂O(300 mL)中的悬浮液中逐滴添加TFAA(12.23 mL, 88mmol)。使混合物温热至rt,然后搅拌18 h。用己烷(300 mL)稀释反应混合物并过滤。用冰水、10%NaHCO₃水溶液及盐水洗涤滤液,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。获得呈淡黄色固体的N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(17g, 96%产率)。MS (ESI) m/z: 242.1 (M+H)⁺。

[1277] 10B. 制备(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)硼酸

[1278] 经15min向N-(4-氯-3-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(5g, 20.70mmol)于THF(69.0ml)中的冷却(-78℃)澄清无色溶液中逐滴添加己烷中的2.5M BuLi(16.56ml, 41.4mmol),保持内部温度低于-60℃。将所得澄清黄色溶液在-78℃搅拌10min,然后经1h使反应混合物温热至-50℃。使所得澄清棕色溶液冷却至-78℃,然后逐滴添加B(O-iPr)₃(10.51ml, 45.5mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌10min,然后移除冰浴并使反应混合物温热至rt。将所得橙色悬浮液在rt搅拌2h,然后在冰浴中冷却并用1N HCl(40ml)淬灭。使反应混合物温热至40℃并保持1h,然后冷却至rt。用EtOAc稀释反应混合物并分离各层。用盐水洗涤有机层并浓缩。通过正相色谱纯化得到(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)硼酸(3g, 76.6%产率)。MS (ESI) m/z: 190.1 (M+H)⁺。

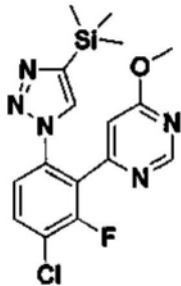
[1279] 10C. 制备4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

[1280] 反应在350ml耐压瓶中进行。将4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.784g, 12.34mmol)、(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)硼酸(3.3g, 12.34mmol)于甲苯(25ml)及EtOH(25ml)中的溶液用氮气净化数分钟。添加DIEA(4.31ml, 24.68mmol),之后添加Pd(Ph₃P)₄(1.426g, 1.234mmol)。将烧瓶封盖且将反应混合物在120℃加热2h,然后冷却至rt,并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈黄色固体的4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2g, 45.2%产率)。MS (ESI) m/z: 254.0 (M+H)⁺。

[1281] 10D. 制备4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-

6-甲氧基嘧啶

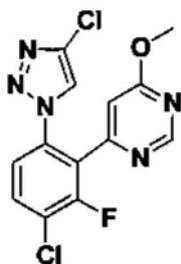
[1282]



[1283] 向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2.1g, 8.28mmol)于ACN(118ml)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(1.67ml, 12.42mmol),之后逐滴添加TMSN₃(1.63ml, 12.42mmol)。在10min后,移除冷却浴,且使反应混合物温热至rt。在2h后,添加乙炔基三甲基甲硅烷(3.54ml, 24.84mmol)及Cu₂O(0.118g, 0.83mmol),且将反应混合物在rt搅拌1.5h。然后用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色油。通过正相色谱纯化得到呈棕色固体的4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.71g, 87%产率)。MS(ESI)m/z: 378.1 (M+H)⁺。

[1284] 10E. 制备4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1285]



[1286] 在配备有搅拌棒及冷凝器的RBF中添加4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.71g, 7.17mmol)、NCS(3.35g, 25.1mmol)及硅胶(10.77g, 179mmol),之后添加ACN(47.8ml)。将反应混合物在80℃加热1h,然后冷却至rt。过滤反应混合物,并浓缩滤液。将残余物再溶解于EtOAc中并用饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤,并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈黄色固体的4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(1.05g, 43.0%产率)。MS(ESI)m/z: 340.0 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.68(d, J=0.7Hz, 1H), 7.71-7.62(m, 2H), 7.37(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.02(s, 3H)。

[1287] 10F. 制备6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇。

[1288]

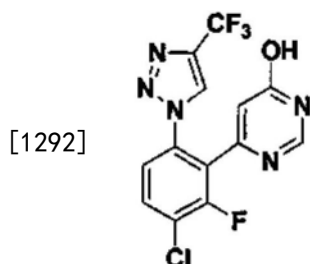


[1289] 使4-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(1.05g, 3.09mmol)于HOAc(15.43ml)及48% HBr水溶液(17.46ml, 154mmol)中的澄清黄色溶液温热

至65℃并保持3h,然后冷却至rt并浓缩。使黄色胶悬浮于EtOAc中并用饱和NaHCO₃ (2×)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中添加Et₂O (10ml),且对所得悬浮液进行超声处理,然后过滤。用Et₂O (2ml)淋洗固体,抽吸风干,得到呈白色固体的6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.79g,78%产率)。MS (ESI) m/z: 326.3 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.7, 7.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.57 (s, 1H)。

[1290] 中间体11

[1291] 制备6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇



[1293] 11A. 制备4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

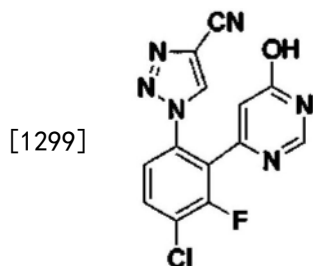
[1294] 向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.2g, 0.79mmol)于ACN (11.26ml)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(0.16mL, 1.18mmol),之后逐滴添加TMSN₃ (0.16mL, 1.18mmol)。在10min后,移除冷却浴,且使反应混合物温热至rt。在2h后,添加Cu₂O (0.011g, 0.079mmol)。将3,3,3-三氟丙-1-炔(0.5mL, 0.79mmol)气体鼓泡通过反应混合物5min,然后将反应混合物封盖并在rt搅拌。在1h后,用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色油。通过正相色谱纯化得到呈黄色固体的4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.24g, 81%产率)。MS (ESI) m/z: 374.3 (M+H)⁺。

[1295] 11B. 制备6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[1296] 将4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.1g, 0.268mmol)于HOAc (1.34ml)及48% HBr水溶液(1.51ml, 13.38mmol)中的澄清黄色溶液温热至65℃并保持3h,然后冷却至rt并浓缩。用EtOAc悬浮黄色胶,用饱和NaHCO₃ (2×)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中添加Et₂O (3ml)且对所得悬浮液进行超声处理,然后过滤。用Et₂O (2ml)淋洗固体,抽吸风干,得到呈白色固体的6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.07g, 72.7%产率)。MS (ESI) m/z: 360.0 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 6.61 (br. s., 1H)。

[1297] 中间体12

[1298] 制备1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



[1300] 12A. 制备1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1301] 向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯胺(1g, 3.94mmol)于ACN(56.3ml)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(0.79ml, 5.91mmol),之后逐滴添加TMSN₃(0.79ml, 5.91mmol)。在10min后,移除冷却浴,且使反应混合物温热至rt且在rt搅拌1h。随后,添加丙炔酰胺(0.817g, 11.83mmol)及Cu₂O(0.056g, 0.394mmol)。在1h后,用EtOAc稀释黄色浑浊反应混合物,并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到黄色固体。添加DCM(10ml)并对所得混合物进行超声处理。过滤悬浮液并风干固体。获得呈黄色固体的1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(1.003g, 73.0%产率)。MS (ESI)m/z: 349.0 (M+H)⁺。

[1302] 12B. 制备1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1303] 向1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(1.003g, 2.88mmol)于EtOAc(13ml)中的悬浮液中添加TEA(1.20ml, 8.63mmol),之后逐滴添加**T3P®**(50%, 于EtOAc中)(5.14ml, 8.63mmol)。将反应混合物在120℃微波处理30min,然后将其冷却至rt。用EtOAc稀释反应混合物,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色固体。通过正相色谱纯化得到呈黄色固体的1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.815g, 86%产率)。MS (ESI)m/z: 331.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 7.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 6.89 (dd, J=1.9, 1.2Hz, 1H), 4.03 (s, 3H)。

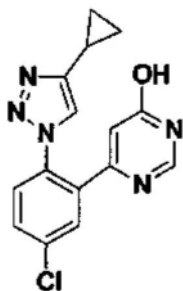
[1304] 12C. 制备1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1305] 在rt向1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.81g, 2.449mmol)于ACN(16.33ml)中的悬浮液中添加TMSI(2.00ml, 14.70mmol),然后将澄清溶液加热至50℃。在18h后,使反应混合物冷却至rt。将反应混合物倾倒至10% Na₂S₂O₃溶液中并用EtOAc(3×)萃取。用饱和NaHCO₃、盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到残余物。将残余物悬浮于DCM(20ml)中,过滤,并用DCM淋洗固体,且风干得到呈白色固体的1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基咪啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.73g, 94%产率)。MS (ESI)m/z: 317.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.58 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 6.62 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -114.93 (s, 1F)。

[1306] 中间体13

[1307] 制备6-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)咪啶-4-醇氢溴酸盐

[1308]



[1309] 13A. 制备4-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1310] 向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.100g, 0.42mmol)于ACN(6.06ml)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(0.086ml, 0.64mmol),之后逐滴添加TMSN₃(0.084ml, 0.64mmol)。在10min后,移除冷却浴,且使反应混合物温热至rt,且将反应混合物在rt搅拌1h。随后,添加乙炔基环丙烷(0.120g, 1.27mmol)及Cu₂O(6.07mg, 0.042mmol)。烧瓶配备有回流冷凝器并将反应混合物加热至50℃且保持1h,然后使反应混合物冷却至rt。用DCM稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色油。通过正相色谱、随后反相色谱纯化得到呈黄色油的4-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.024g, 17.3%产率)。MS (ESI)m/z: 328.1 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.75 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.35 (d, J=0.9Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.96 (tt, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 2H)。

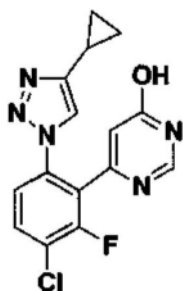
[1311] 13B. 制备6-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐。

[1312] 使4-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.024g, 0.073mmol)于HOAc(0.73ml)及48% HBr水溶液(0.41ml, 3.66mmol)中的澄清黄色溶液温热至65℃并保持3h,然后冷却至rt并浓缩。将黄色胶悬浮于EtOAc中且用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。向残余物中添加Et₂O(3ml),超声处理,并过滤。用Et₂O(2ml)淋洗固体,抽吸风干,得到呈黄色固体的6-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.03g, 100%产率)。MS (ESI)m/z: 314.0 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.67 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.48 (d, J=0.9Hz, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H)。

[1313] 中间体14

[1314] 制备6-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

[1315]



[1316] 14A. 制备4-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧

啶

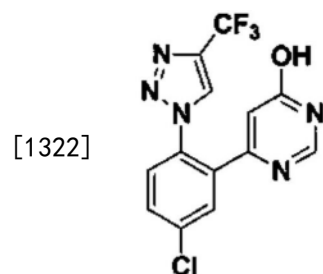
[1317] 向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.100g, 0.39mmol)于ACN(5.6ml)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(0.079ml, 0.59mmol), 之后逐滴添加TMSN₃(0.078ml, 0.59mmol)。在10min后, 移除冷却浴, 且使反应混合物温热至rt。在1h后, 添加乙炔基环丙烷(0.112g, 1.18mmol)及Cu₂O(5.64mg, 0.039mmol)。为烧瓶配备回流冷凝器并将反应混合物加热至50℃且保持1h, 然后使反应混合物冷却至rt。用DCM稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色油。通过正相色谱纯化得到呈黄色油的4-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05g, 36.7%产率)。MS (ESI)m/z: 346.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 7.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.76 (t, J=1.2Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.90 (tt, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.82-0.76 (m, 2H)。

[1318] 14B. 制备6-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

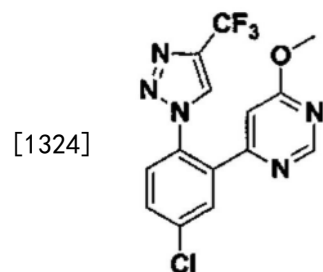
[1319] 使4-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05g, 0.145mmol)于HOAc(1.45ml)及48% HBr水溶液(0.82ml, 7.23mmol)中的澄清黄色溶液温热至65℃并保持3h, 然后使反应混合物冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈黄色固体的6-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.04g, 83%产率)。MS (ESI)m/z: 332.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (dd, J=8.6, 7.7Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 6.50-6.47 (m, 1H), 1.97 (tt, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -115.39 (s)。

[1320] 中间体15

[1321] 制备6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



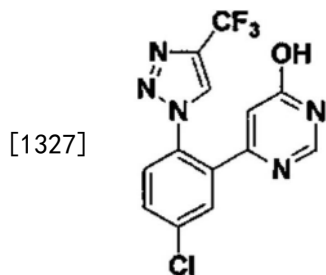
[1323] 15A. 制备4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



[1325] 在0℃向如中间体9B中所述制备的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1.0g, 4.24mmol)于ACN(60.6ml)中的溶液中添加亚硝酸3-甲基丁酯(0.86ml, 6.36mmol), 之后逐滴添加TMSN₃(0.84ml, 6.36mmol)。观察到气体逸出。在10分钟后, 移除冰浴, 并使反应混合物温热至rt。在2h后, 添加Cu₂O(61mg, 0.42mmol), 之后经5min时间缓慢鼓泡3,3,3-三氟丙-

1-炔气体。再过10min后,在DCM与饱和 NH_4Cl 之间分配反应混合物,然后分离各层。用盐水洗涤有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈黄色固体的4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.46g,97%产率)。MS (ESI) m/z : 356.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -61.10 (s)。

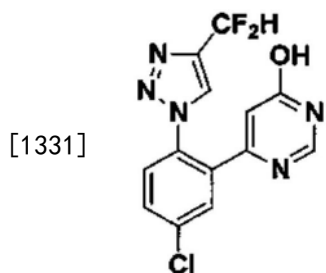
[1326] 15B. 制备6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



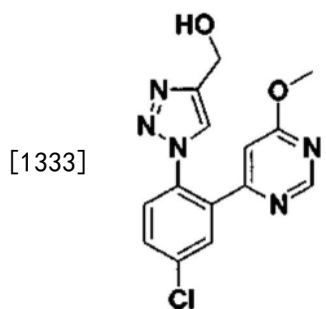
[1328] 向4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(1.46g,4.10mmol)于AcOH(10ml)中的溶液中添加48% HBr水溶液(5ml,44.2mmol)。将混合物在85℃搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,然后在EtOAc与饱和 NaHCO_3 之间分配。分离各层并用EtOAc(2×)萃取水层。合并有机层并用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤且在真空下减少溶剂直至开始形成某种固体为止。将所得悬浮液与 Et_2O 一起研磨。过滤固体并用 Et_2O 洗涤,得到呈淡黄色固体的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(1g,71.3%产率)。MS (ESI) m/z : 342.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 6.45 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62.61 (s)。

[1329] 中间体16

[1330] 制备6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



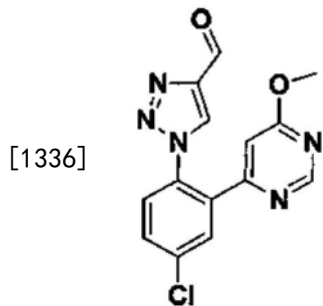
[1332] 16A. 制备{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇



[1334] 以与如在中间体9C中所述的针对制备4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,

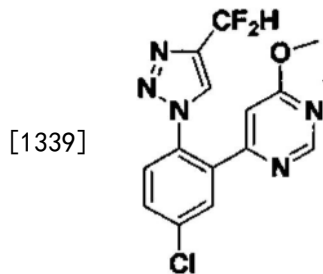
3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶所述的操作类似的方式,通过用炔丙醇(0.38ml, 6.36mmol)替代乙炔基三甲基甲硅烷来制备{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(0.44g, 52.5%产率)。MS (ESI) m/z : 318.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.42 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.77 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。

[1335] 16B. 制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛



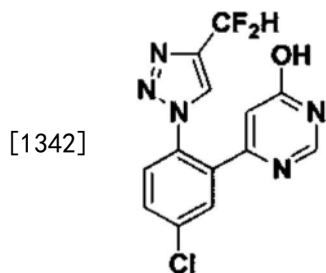
[1337] 向{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(95mg, 0.3mmol)于DMSO(1mL)中的溶液中添加IBX(92mg, 0.33mmol), 且将反应混合物在rt搅拌14h。添加水及饱和NaHCO₃并用EtOAc(2×)萃取混合物。合并有机层, 浓缩并通过正相色谱纯化, 得到呈白色固体的1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(82mg, 87%产率)。MS (ESI) m/z : 316.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (d, J=1.1Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[1338] 16C. 制备4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶



[1340] 向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛(427mg, 1.35mmol)于DCM(30ml)中的溶液中添加DAST(0.54ml, 4.1mmol)并将反应混合物在rt搅拌过夜。用水淬灭反应混合物且用DCM萃取。浓缩有机层并通过正相色谱纯化, 得到呈黄色固体的4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(441mg, 97%产率)。MS (ESI) m/z : 338.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 6.89 (t, J=54.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.03-3.87 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -112.40 (s)。

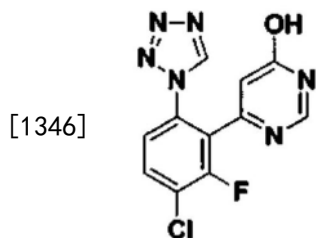
[1341] 16D. 制备6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



[1343] 以与如在中间体9E所述的针对制备6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]咪啉-4-醇所述的操作类似的方式,通过用4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基咪啉(441mg,1.31mmol)替代4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基咪啉来制备6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}咪啉-4-醇(370mg,88%产率)。MS (ESI) m/z : 324.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.92 (t, J=54.6Hz, 1H), 6.43 (d, J=0.7Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -112.69 (s)。

[1344] 中间体17

[1345] 制备6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]咪啉-4-醇



[1347] 17A. 制备4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-甲氧基咪啉

[1348] 向溶解于AcOH (3mL) 中的4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪啉-4-基)苯胺(300mg, 1.183mmol)添加三甲氧基甲烷(377mg, 3.55mmol), 在rt搅拌。在30min后, 添加NaN₃ (231mg, 3.55mmol) 且在rt搅拌16h。向反应混合物中添加水并形成析出物。过滤混合物以收集固体残余物, 且用EtOAc萃取滤液, 并用盐水洗涤有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗固体, 然后将该粗固体与所收集的初始固体残余物合并。通过正相色谱纯化粗物质, 得到4-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基咪啉(367mg, 100%产率)。MS (ESI) m/z : 307.08 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.7, 7.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 6.86 (dd, J=1.9, 1.2Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

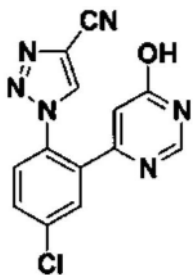
[1349] 17B. 制备6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]咪啉-4-醇

[1350] 向4-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基咪啉(50mg, 0.163mmol)、NaI (244mg, 1.630mmol) 溶解于ACN (1.6ml) 中的溶液中添加TMSCl (0.2ml, 1.630mmol)。将所得反应混合物在rt搅拌23h。向反应混合物中添加 **CELITE®**, 过滤浆液并浓缩所收集有机物得到粗固体。通过正相色谱来纯化, 之后与Et₂O一起研磨, 得到呈白色固体的6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]咪啉-4-醇(46mg, 96%产率)。MS (ESI) m/z : 293.08 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28 (dd, J=8.7, 7.6Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.02 (s, 1H)。

[1351] 中间体18

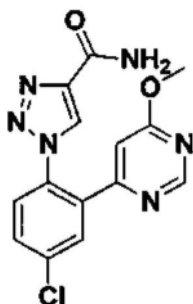
[1352] 制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1353]



[1354] 18A. 制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

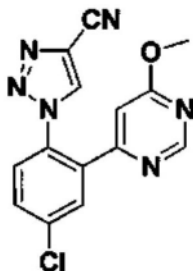
[1355]



[1356] 以与如在中间体9C中所述的针对制备4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶所述的操作类似的方式,通过用丙-2-炔酰胺(176mg, 2.55mmol)替代乙炔基三甲基甲硅烷来制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(300mg, 80%产率)。MS (ESI) m/z : 331.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.05 (br. s., 1H), 6.53 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H)。

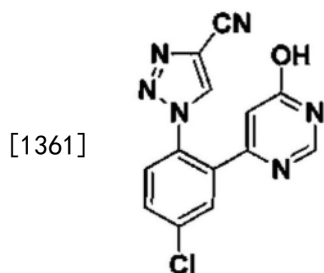
[1357] 18B. 制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1358]



[1359] 向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(91mg, 0.28mmol)及TEA(115 μ l, 0.83mmol)于EtOAc(6.88ml)中的悬浮液中逐滴添加**T3P**[®](50%, 于EtOAc中)(0.49ml, 0.83mmol)。将反应混合物在120℃微波处理1h。添加额外TEA(115 μ l, 0.83mmol)及**T3P**[®](50%, 于EtOAc中)(0.49ml, 0.83mmol)并将反应混合物在120℃再微波处理30min。用EtOAc稀释反应混合物并用水、饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈白色固体的1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(91mg, 100%产率)。MS (ESI) m/z : 313.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。

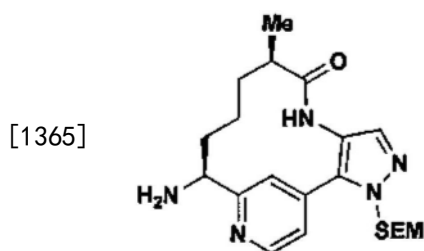
[1360] 18C. 制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



[1362] 在rt向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(91mg, 0.29mmol)于ACN(3mL)中的悬浮液中添加TMSI(0.2mL, 1.47mmol),且将溶液在50℃加热15h。将反应混合物倾倒入10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及饱和 NaHCO_3 中,然后用EtOAc(3×)萃取。用盐水洗涤合并的有机层。在静置时,由有机层沉淀析出固体。过滤固体并用EtOAc淋洗且风干,得到呈白色固体的1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(60mg, 69.0%产率)。MS (ESI) m/z : 299.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J=8.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H)。

[1363] 中间体19

[1364] 制备(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-{{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[1366] 19A.制备4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[1367] 在0℃向4-硝基-1H-吡唑(5.0g, 44.2mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加N-环己基-N-甲基环己胺(0.948mL, 4.43mmol),之后逐滴添加SEM-Cl(12.55mL, 70.7mmol)。然后使反应混合物逐渐温热至rt并搅拌过夜。浓缩反应混合物并通过正相色谱纯化,得到呈澄清油的4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(2.4g, 21%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.05--0.03 (m, 9H)。

[1368] 19B.制备(S)-(1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯

[1369] 向氮气冲洗的耐压小瓶中添加如在中间体23中所述制备的(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.9g, 6.00mmol)、如在中间体41A中所述制备的4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(1.6g, 6.60mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.323g, 0.90mmol)、PvOH(0.209mL, 1.80mmol)及 K_2CO_3 (2.48g, 17.9mmol)。然后向上述混合物中添加N,N-二甲基乙酰胺(45mL)并将小瓶用氮气净化5min。然后向此混合物中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.135g, 0.600mmol)。再次用氮气净化反应混合物。密封小瓶并在120℃在微波中加热1h。使反应混合物冷却至rt并在10% LiCl水溶液(15mL)与EtOAc(30mL)之间分配。用EtOAc(2×20mL)萃取水层并用盐水(15mL)洗涤合并的有机层且经 MgSO_4 干燥。然后使

用正相色谱纯化粗产物,得到呈棕色油的(S)-1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.92g,58%产率)。MS (ESI)m/z:524.2(M+H)⁺。

[1370] 19C.制备(S)-1-(4-(4-氨基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯

[1371] 在40℃加热如在中间体41B中所述制备的(S)-1-(4-(4-硝基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.92g,3.68mmol)于MeOH(20mL)及AcOH(2mL)中的溶液。然后向上述澄清溶液中缓慢添加Zn(0.481g,7.35mmol,分三份(50:25:25%)),且在相同温度搅拌5min。通过LCMS监测反应混合物,且一旦完成,向冷却反应混合物中添加2.0g K₂CO₃(1g用于1mL AcOH)及2mL水。将反应混合物搅拌5min,然后经CELITE®填料过滤并浓缩,得到粗产物。然后在EtOAc(30mL)与饱和NaHCO₃(15mL)溶液之间分配粗产物。分离有机层并经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。然后使用正相色谱纯化粗产物,得到呈淡黄色油的(S)-1-(4-(4-氨基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.15g,63%产率)。MS (ESI)m/z:494.4(M+H)⁺。

[1372] 19D.制备((S)-1-(4-(4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯

[1373] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加如在实施例41C中所述制备的(S)-1-(4-(4-氨基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.15g,2.33mmol)及EtOAc(15mL)的溶液。使溶液冷却至-10℃并添加如在中间体2中制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(350mg,3.49mmol)、吡啶(0.564mL,6.99mmol)及T3P®(2.77mL,4.66mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至rt,然后搅拌20h时间。添加水(20mL)及EtOAc(20mL)并将混合物搅拌30min。分离有机相并用EtOAc(20mL)萃取水层。用盐水(15mL)洗涤合并有机萃取物,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱来纯化,产生((S)-1-(4-(4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.12g,79%产率)。MS (ESI)m/z:576.4[M+H]⁺。

[1374] 19E.制备N-[(9R,10E,13S)-9-甲基-8-氧代-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸苄基酯

[1375] 向氮气冲洗的250mL 3颈RBF中添加如在中间体41D中所述制备的((S)-1-(4-(4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸苄基酯(1.12g,1.945mmol)于DCE(18mL)中的溶液。将溶液用氩气喷射15min。以一份添加第二代Grubbs催化剂(662mg,0.778mmol)。将反应混合物在120℃在微波中加热30min。在冷却至rt后,除去溶剂并通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物,得到呈褐色固体的N-[(9R,10E,13S)-9-甲基-8-氧代-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸苄基酯(477mg,42%产率)。MS (ESI)m/z:548.3[M+H]⁺。

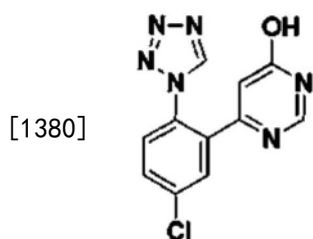
[1376] 19F.制备(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-3,

4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1377] 将Pd/C (0.93g, 0.871mmol)添加至250mL Parr氢化烧瓶中,该烧瓶含有如在中间体41E中所述制备的N-[(9R,10E,13S) -9-甲基-8-氧代-3- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸苄基酯(477mg, 0.871mmol)于EtOH (20mL)中的溶液。用氮气净化烧瓶并加压至55psi H₂,且将其搅拌4h。经CELITE®填料过滤反应混合物并浓缩,得到呈褐色固体的(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3- {[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(245mg, 64%产率)。MS (ESI) m/z: 416.4 [M+H]⁺。

[1378] 中间体20

[1379] 制备6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇



[1381] 20A. 制备4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

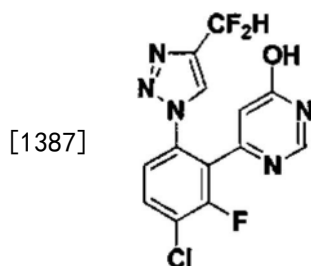
[1382] 向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.507g, 2.151mmol)溶解于AcOH (5.4ml)中的溶液中添加三甲氧基甲烷(0.685g, 6.45mmol),并将所得溶液在rt搅拌30min。此后,添加NaN₃ (0.420g, 6.45mmol)并将反应混合物在rt搅拌16h。添加水以形成析出物。通过过滤收集析出物,并用EtOAc萃取滤液,然后将其用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗固体。通过正相色谱纯化合并固体残余物,得到呈灰白色固体的4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.59g, 95%产率)。MS (ESI) m/z: 289.08 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=1.1Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。

[1383] 20B. 制备6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇

[1384] 向4-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.59g, 2.044mmol)、NaI (3.06g, 20.44mmol)于ACN (20.44ml)中的溶液中添加TMSCl (2.6ml, 20.44mmol),且将反应混合物在rt搅拌16h。将CELITE®添加至反应混合物中,过滤浆液并浓缩,得到粗固体混合物。通过正相色谱纯化固体,然后由EtOAc重结晶,得到呈白色固体的6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(370mg, 66%产率)。MS (ESI) m/z: 275.08 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.62 (br. s., 1H), 9.72 (s, 1H), 7.97 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 6.48 (d, J=0.7Hz, 1H)。

[1385] 中间体21

[1386] 制备6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇



[1388] 21A. 制备 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇

[1389] 向 4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯胺 (1.058g, 4.17mmol) 于 ACN (59.6ml) 中的冷却 (0℃) 澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯 (0.84ml, 6.26mmol), 之后逐滴添加 TMSN₃ (0.82ml, 6.26mmol)。在 10min 后, 移除冷却浴, 且使反应混合物温热至 rt。添加 1,2-丙二醇 (0.75ml, 12.51mmol) 及 Cu₂O (0.060g, 0.42mmol)。在 1h 后, 用 EtOAc 稀释反应混合物并用饱和 NH₄Cl、盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色油。通过正相色谱纯化粗产物, 得到呈黄色泡沫的 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (0.8g, 57.1% 产率)。MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.37 (dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 6.81 (t, J=1.2Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.18 (t, J=6.1Hz, 1H)。

[1390] 21B. 制备 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇

[1391] 向 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (0.8g, 2.38mmol) 于 DMSO (9.53ml) 中的溶液中添加 IBX (0.734g, 2.62mmol), 且在 rt 搅拌反应混合物。在 18h 后, 添加水及饱和 NaHCO₃ 并用 EtOAc (2×) 萃取反应混合物。合并有机层, 且经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈白色固体的 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (0.64g, 80% 产率)。MS (ESI) m/z: 334.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.6, 7.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 6.88 (dd, J=1.8, 1.1Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

[1392] 21C. 制备 4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基咪唑啉

[1393] 向 1-(4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基咪唑啉-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (0.3g, 0.9mmol) 于 DCM (24ml) 中的溶液中添加 DAST (0.54ml, 4.09mmol)。将反应混合物在 rt 搅拌 22h。向反应混合物中添加水并用 DCM 萃取所得混合物。用盐水洗涤有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈白色固体的 4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基咪唑啉 (0.256g, 80% 产率)。MS (ESI) m/z: 356.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.94 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.6, 7.5Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 7.00-6.69 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。

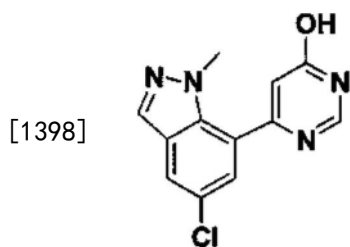
[1394] 21D. 制备 6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)咪唑啉-4-醇

[1395] 使 4-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)-6-甲氧基咪唑啉 (0.256g, 0.72mmol) 于 HOAc (3.6ml) 及 48% HBr 水溶液 (4.07ml, 36.0mmol) 中的澄清黄色溶液温热至 65℃ 并保持 3h, 然后使反应混合物冷却至 rt 并浓缩。使黄色胶悬浮于 EtOAc 中并用

饱和 NaHCO_3 (2 $\times$)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。使残余物悬浮于 Et_2O (3ml)中,超声处理,并过滤。用 Et_2O (2ml)淋洗固体,抽吸风干,得到呈黄色固体的6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇 (0.23g, 94%产率)。MS (ESI) m/z : 342.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.56 (t, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -114.68 (s), -115.20 (s)。

[1396] 中间体22

[1397] 制备6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇



[1399] 22A. 制备7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑

[1400] 在rt向7-溴-5-氯-1H-吡唑 (5.0g, 21.60mmol) 及 K_2CO_3 (14.93g, 108mmol) 于DMSO (24.91ml) 中的溶液中添加 CH_3I (1.62ml, 25.9mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。用水稀释反应混合物,且经布氏漏斗过滤所得固体,用水洗涤,并在真空下干燥。通过用己烷/ EtOAc 梯度洗脱的正相色谱分离区域异构体,且由柱洗脱的第一异构体为7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑 (2.83g, 53.4%), 如通过¹H NMR及负性NOE所确认。MS (ESI) m/z : 245 ($\text{M}+\text{H}$)⁺及247 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.88 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 3H)。

[1401] 22B. 制备5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[1402] 在rt向7-溴-5-氯-1-甲基-1H-吡唑 (1.0g, 4.07mmol) 于二噁烷 (20.37ml) 中的搅拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷) (1.190g, 4.68mmol) 及KOAc (1.839g, 18.74mmol)。用氩气净化反应混合物 (3 $\times$)。添加Pd (dppf) Cl_2 DCM络合物 (0.266g, 0.326mmol), 再次用氩气净化反应混合物,并加热至90 $^\circ\text{C}$ 。在搅拌过夜后,使反应混合物冷却至rt,用水稀释,用 EtOAc (3 $\times$) 萃取,用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过用己烷/ EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化粗残余物,得到呈在静置时缓慢固化的油的5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.47g, 39.4%产率)。MS (ESI) m/z : 293.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺及295.0 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 3H), 1.40 (s, 12H)。

[1403] 22C. 制备5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑

[1404] 向大型微波小瓶中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶 (0.201g, 1.391mmol)、5-氯-1-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.407g, 1.391mmol) 及2M Na_2CO_3 水溶液 (0.70ml, 1.391mmol) 于DME (5.56ml) / EtOH (0.696ml) 中的溶液。将混合物用氩气净化数分钟,添加Pd Cl_2 (dppf) - CH_2Cl_2 加合物 (0.114g, 0.139mmol), 然后在90 $^\circ\text{C}$ 加热。在4h后,使反应混合物冷却至rt,用水稀释,并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到橙棕色残余物。通过用己烷/ EtOAc 梯度洗脱的正相色谱来纯化粗物

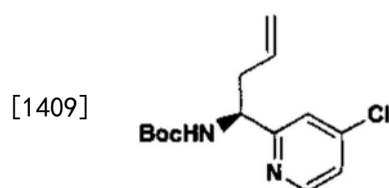
质,得到呈固体的5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑(0.382,100%)。MS (ESI) m/z : 275.1 (M+H)⁺及277.1 (M+2+H)⁺。

[1405] 22D. 制备6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[1406] 使5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑(0.382g,1.391mmol)于AcOH(3ml)及48% HBr水溶液(1.639ml,14.49mmol)中的澄清黄色溶液温热至85℃。在3h后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于EtOAc中并用饱和NaHCO₃洗涤。用额外EtOAc萃取水层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。用Et₂O悬浮所得固体,过滤,且在真空下干燥,得到呈白色固体的6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇(0.085g,23.5%)。MS (ESI) m/z : 261.0 (M+H)⁺及263.0 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.78 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

[1407] 中间体23

[1408] 制备N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯



[1410] 23A. 制备4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]乙烯基]吡啶

[1411] 向S-(-)-叔丁基-亚磺酰胺(0.856g,7.06mmol)于DCM(14.13mL)中的溶液中先后添加CuSO₄(2.481g,15.54mmol)及4-氯吡啶甲醛(1.0g,7.06mmol)。在rt搅拌白色悬浮液。在3h后,经CELTITE®过滤棕色悬浮液,用DCM洗脱,得到澄清棕色滤液。浓缩产生称重1.85g的呈棕色油的粗产物。通过正相色谱纯化产生呈澄清黄色油的N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.31g)。MS (ESI) m/z : 245.0 (M+H)⁺。

[1412] 23B. 制备(R)-N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1413] 经30min向InCl₃(13.56g,61.3mmol)于THF(170mL)中的冷却(0-5℃)混合物中逐滴添加Et₂O中的1M烯丙基溴化镁(62mL,61.3mmol)。使反应混合物温热至rt。在1h后,将4-氯-2-[(E)-2-[(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]乙烯基]吡啶(10g,40.9mmol)于EtOH(170mL)中的溶液添加至反应混合物。在2-3h后,在真空及50-55℃浓缩反应混合物。在EtOAc(200mL)与水(50mL)之间分配粗物质并分离各层。用EtOAc(2×50mL)萃取水层。合并有机层并用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色油的(R)-N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(13.5g,106%)。MS (ESI) m/z : 287.2 (M+H)⁺。

[1414] 23C. 制备(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺

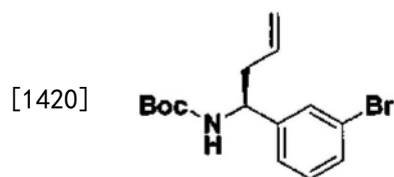
[1415] 将(R)-N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(75g,261mmol)溶解于MeOH(1500mL)中。添加6N HCl(750mL,4.5mol)。将反应混合物在rt搅拌2-3h,然后浓缩。用水(2L)稀释残余物,用EtOAc(500mL)洗涤。用饱和Na₂CO₃水溶液碱化水层,然后萃取至EtOAc(3×1L)中。用水(1L)及盐水(1L)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空及50-55℃浓缩,得到(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺(43g,90%)。MS (ESI) m/z : 183.2 (M+H)⁺。

[1416] 23D. 制备N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1417] 将(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-胺(42g, 230mmol)溶解于DCM(420mL)中, 添加Et₃N(32.1mL, 230mmol), 之后逐滴添加BOC₂O(53.4mL, 230mmol)。将反应混合物在rt搅拌2-3h。用过量DCM(1L)稀释反应混合物, 用水(500mL)及盐水(500mL)洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩。使用硅胶色谱纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体的N-[(1S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(61g, 86%)。MS (ESI) m/z: 283.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.44 (d, 1H), 7.26-7.16 (dd, 2H), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.59 (bs, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.76 (bs, 1H), 2.62-2.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1418] 中间体24

[1419] 制备N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯



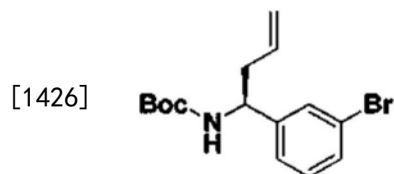
[1421] 24A. 制备(R)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1422] 向3-溴苯甲醛(7.8g, 42.2mmol)中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.11g, 42.2mmol)、Cs₂CO₃(20.60g, 63.2mmol)于DCM(211mL)中的溶液, 并将所得反应混合物搅拌5天。然后用盐水(50mL)及DCM(50mL)分配反应混合物。用DCM(2×50mL)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化产生呈琥珀色油的(R)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(11.8g, 97%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.53 (s, 1H), 8.02 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.74 (dt, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.8Hz, 1H), 1.34-1.22 (m, 9H)。MS (ESI) m/z: 290 (M+H)⁺。

[1423] 24B. 制备(R)-N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1424] 向3颈烧瓶中冷却至0℃的THF(190mL)中的(R)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(11.8g, 40.9mmol)中添加烯丙基溴化物(3.90mL, 45.0mmol)及In(6.58g, 57.3mmol)。在rt搅拌18h后, 将反应混合物加热至50℃且保持6h, 然后在rt搅拌18h。经CELTITE®过滤反应混合物并用水(100mL)淬灭滤液。在水层中形成粘稠澄清凝胶状物质。用EtOAc(4×75mL)萃取有机物。用盐水洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈澄清油的(R)-N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9.6g, 71%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.48 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.79-5.66 (m, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.46 (ddd, J=8.1, 5.6, 2.0Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 9H)。

[1425] 24C. 制备N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

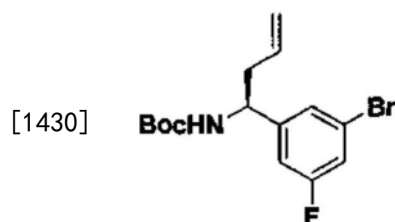


[1427] 向(R)-N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(9.6g,

29.1mmol)于MeOH(300ml)中的溶液中添加浓HCl(4ml)。在3h后,浓缩反应混合物并将残余物溶解于DCM(300ml)中,冷却至0℃,然后添加DCM(20ml)中的TEA(16.20ml,116mmol)及Boc₂O(6.75ml,29.1mmol)。在18h后,添加额外Boc₂O(1g)并将反应混合物搅拌4h。用水(100ml)淬灭反应混合物并用DCM(3×50ml)萃取。用盐水(50ml)洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化产生呈白色固体的N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(7.3g,77%)。MS(ESI) m/z: 326.08(M+H)⁺。

[1428] 中间体25

[1429] 制备N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯



[1431] 25A.制备(R)-N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1432] 向溶解于DCM(200mL)中的3-溴-5-氟苯甲醛(25g,123mol)中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(14.96g,123mol)及Cs₂CO₃(40.2g,123mol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。此后,过滤反应混合物并浓缩,得到黄色油。使用用己烷及EtOAc洗脱的120g硅胶ISCO柱纯化黄色油,得到呈黄色油的(R)-N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(35g,93%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.58-8.55(m,1H),8.05-7.98(m,1H),7.84-7.76(m,2H),1.20(s,9H)。LCMS m/z 306.1(M+H)。

[1433] 25B.制备(R)-N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1434] 在大型3颈RB烧瓶中将N-[(1E)-(3-溴-5-氟苯基)亚甲基]-2,2-二甲基丙酰胺(35g,114mol)溶解于THF(500mL)中,并用氩气冲洗。使溶液冷却至0℃并添加In粉(18.4g,160mol),之后逐滴添加烯丙基溴化物(15.2g,126mol)。将反应混合物在0℃搅拌2h,然后移除冰浴并将反应混合物在rt搅拌过夜。用水(2L)淬灭反应混合物并经**CELITE®**过滤凝胶状物质。将滤液浓缩为油性物质。将粗物质溶解于水(2L)中并用EtOAc(4×200mL)萃取有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到油。经硅胶ISCO柱纯化油性液体且用DCM/MeOH洗脱,得到呈半固体物质的(R)-N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(34.9g,88%产率)。LCMS m/z 348.2(M+H)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ7.44-7.38(m,2H),7.26-7.20(m,1H),5.79-5.65(m,1H),5.46-5.42(m,1H),5.04-4.98(m,2H),4.41-4.34(m,1H),2.69-2.59(m,1H),2.49-2.43(m,1H),1.09(s,9H)。

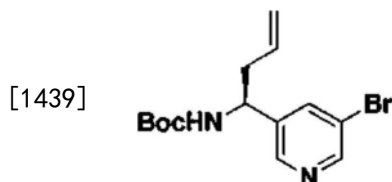
[1435] 25C.制备N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯

[1436] 向(R)-N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(21.9g,100mol)溶解于MeOH(100mL)中的冷却0℃溶液中逐滴添加浓HCl(50mL),然后将反应混合物在0℃搅拌48h。此后,浓缩反应混合物,得到白色固体物质。将残余物溶解于水(1L)中并用EtOAc(2×200mL)萃取有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩为棕色油(11.5g)。用NaOH碱化水层并用EtOAc(2×300mL)萃取有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩为棕色油

(18g)。将合并的油溶解于DCM(500mL)中并向其中添加Boc₂O(22g),之后添加TEA(15mL)并将反应混合物在rt搅拌过夜。浓缩反应混合物并经330g硅胶Isco柱用己烷及EtOAc洗脱来纯化,得到白色固体。将白色固体与己烷一起研磨并通过过滤收集析出物,得到N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯(29.5g,87%产率)。

[1437] 中间体26

[1438] 制备N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯



[1440] 26A. 制备(R)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1441] 将5-溴烟碱醛(6.6g,35.9mmol)溶解于DCM(200mL)中。向溶液中添加Cs₂CO(11.68g,35.9mmol)及(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.34g,35.9mmol),然后将反应混合物在rt搅拌过夜。过滤无机物并浓缩滤液,得到呈油的(R)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10.4g,100%产率)。LCMS m/z=291.3。

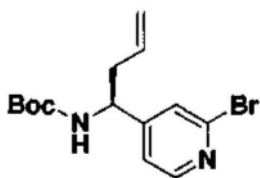
[1442] 26B. 制备(R)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1443] 在0℃向(R)-N-[(1E)-(5-氯吡啶-3-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(10.36g,35.8mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加In粉(5.76g,50.2mmol),之后添加烯丙基溴化物(3.72mL,43.0mmol)。密封反应混合物并在0℃剧烈搅拌1h,然后温热至rt并搅拌过夜。用形成细粒的铟金属使反应混合物逐渐由淡黄色变为黄绿色变为深黄绿色。墨绿色不均匀溶液的LCMS显示期望的产物峰及质量。经**CELITE®**填料过滤溶液并用EtOAc洗涤。浓缩溶液,得到黄色固体物质。将固体溶解于MeOH(100mL)中并添加4N HCl于二噁烷(25mL)中的溶液。在rt搅拌所得溶液。在6h后,添加浓HCl(1mL)并继续搅拌1h。浓缩反应混合物,得到黄色固体。将固体溶解于THF及二噁烷及DCM的混合物(1:1:1,200mL)中。向此溶液中添加TEA(20mL),之后添加Boc₂O(8.1g,37.1mmol)并将反应混合物搅拌过夜。LCMS确认形成期望产物。向反应混合物中添加水(200mL)并经**CELITE®**填料过滤混合物,且用EtOAc(200mL)洗涤。用EtOAc(2×100mL)萃取水层。经MgSO₄干燥合并有机层,过滤并浓缩得到红棕色油。经80g硅胶ISCO柱纯化粗物质且用己烷及EtOAc洗脱。获得呈淡黄色半固体物质的(R)-N-[(1S)-1-(5-氯吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.3g,36.7%产率)。LCMS m/z 327.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.61-8.59(m,1H),8.51-8.48(m,1H),7.77-7.74(m,1H),5.76-5.63(m,1H),5.23-5.14(m,2H),5.00-4.84(m,1H),4.83-4.70(m,1H),2.60-2.44(m,2H),1.48-1.35(m,9H)。

[1444] 中间体27

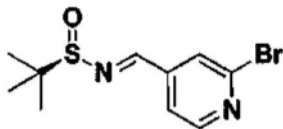
[1445] 制备N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1446]



[1447] 27A. 制备(R)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

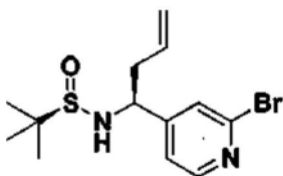
[1448]



[1449] 经10min向(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(13.03g, 108mmol)及 Cs_2CO_3 (52.5g, 161mmol)于DCM(400ml)中的搅拌悬浮液中添加2-溴吡啶-4-甲醛(20g, 108mmol)。然后将反应混合物在rt搅拌18.5h。浓缩反应混合物并用EtOAc(50ml)稀释残余物且用盐水($3 \times 20\text{ml}$)洗涤。经 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩滤液。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈白色固体的(R)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(27.2g, 87%)。MS (ESI) m/z : 289-291.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1450] 27B. 制备(R)-N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

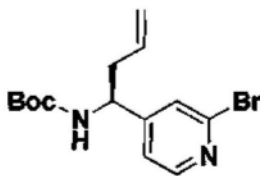
[1451]



[1452] 向(R)-N-[(1E)-(2-溴吡啶-4-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.73g, 2.52mmol)及In(0.435g, 3.79mmol)于THF(6ml)中的溶液中缓慢添加3-溴丙-1-烯(0.458g, 3.79mmol)并将所得溶液在60℃加热18h。冷却反应混合物, 经**CELITE®**过滤并浓缩滤液。向残余物中添加EtOAc(100ml)及5% NaHCO_3 水溶液(1L)且立即形成乳液。经滤纸过滤悬浮液。用盐水洗涤有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈黄色液体的(R)-N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.62g, 74%)。MS (ESI) m/z : 331-333.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1453] 27C. 制备N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

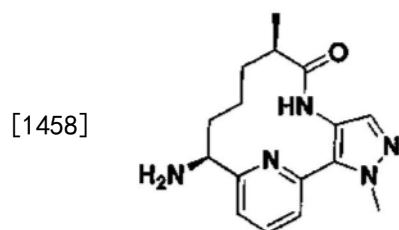
[1454]



[1455] 向(R)-N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.38g, 4.17mmol)于MeOH(10ml)中的溶液中添加二噁烷中的4N HCl(5.21mL, 20.83mmol)。将反应混合物在rt搅拌1.5h, 然后浓缩。向所得残余物中添加ACN(10ml)、TEA(5.8ml, 41.7mmol)及 Boc_2O (1.818g, 8.33mmol)。在18h后, 浓缩反应混合物并在EtOAc中吸收残余物, 用水、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化所得残余物, 得到呈淡黄色油的N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.80g, 58.7%)。MS (ESI) m/z : 324-326.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1456] 中间体28

[1457] 制备 (9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[1459] 28A.制备(S)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1460] 向(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.712g,14.13mmol)于DCM(61.4mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(6.91g,21.19mmol)及6-氯吡啶甲醛(2.0g,14.13mmol)。在rt搅拌所得白色悬浮液。在17h后,过滤反应混合物。用EtOAc(100ml)稀释滤液并用盐水(3×50mL)洗涤。经MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩,得到呈黄色油的(S)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.58g,100%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ8.65(s,1H),7.99-7.94(m,1H),7.79(t,J=7.7Hz,1H),7.45(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),1.28(s,10H)。

[1461] 28B.制备(S)-N-[(1S)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,及

[1462] 28C.制备(S)-N-[(1R)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[1463] 向(S)-N-[(1E)-(6-氯吡啶-2-基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.73g,7.07mmol)及In(0.92g,10.60mmol)于THF(17.7ml)中的混合物中缓慢添加3-溴丙-1-烯(0.92g,10.60mmol)。将反应混合物在60℃加热过夜。使反应混合物冷却至rt,经CELTITE®过滤并浓缩滤液。使用己烷及EtOAc,通过正相色谱纯化所得残余物,产生呈棕色半固体的5.6:1的(S)-N-[(1S)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺:(S)-N-[(1R)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.42g,58%)。MS(ESI)m/z:287.4(M+H)⁺。

[1464] 28D.制备(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体A),及

[1465] 28E.制备(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体B)

[1466] 向氮气冲洗的耐压小瓶中添加5.6:1的(S)-N-[(1S)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺:(S)-N-[(1R)-1-(6-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.18g,7.60mmol)、如在中间体32A中所述制备的1-甲基-4-硝基-1H-吡啶(0.966g,7.60mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.954g,2.66mmol)、PvOH(0.300ml,2.58mmol)、K₂CO₃(3.62g,26.2mmol)、Pd(OAc)₂(0.341g,1.52mmol)及DMF(15.2mL)。用氩气净化小瓶。密封小瓶并在120℃加热过夜。使反应混合物冷却至rt,在水与EtOAc之间分配,并分离各层。用EtOAc(3×)萃取水层,且合并并浓缩有机层。使用正相色谱纯化粗产物,之后通过反相色谱第二次纯化,得到(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体A)

(0.275g, 13%), MS (ESI) m/z : 274.4 (M+H)⁺; 及(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体B) (1.2g, 57%); MS (ESI) m/z : 274.4 (M+H)⁺。

[1467] 28F. 制备N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1468] 将(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-胺(非对映异构体B) (1.2g, 3.18mmol) 溶解于MeOH (5mL) 及二噁烷 (25mL) 中。添加二噁烷中的4N HCl (4.8mL, 19.1mmol)。将反应混合物在rt搅拌3h, 然后浓缩。将残余物与甲苯共蒸发, 溶解于DCM (40mL) 中, 且冷却至0℃。添加TEA (4.43mL, 31.8mmol), 之后添加BOC₂O (0.738mL, 3.18mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15min, 然后使反应混合物温热至rt。在2h后, 用DCM稀释反应混合物, 用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈橙色油的N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (393mg, 33%产率)。MS (ESI) m/z : 374.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.84 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.77-5.58 (m, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.92 (d, J=6.8Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71-2.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[1469] 28G. 制备N-[(1S)-1-[6-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1470] 向N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (393mg, 1.05mmol) 于MeOH (6.4mL) 中的溶液中添加AcOH (0.64mL)。将反应混合物加热至45℃, 然后逐份添加Zn粉 (206mg, 3.16mmol)。在1h后, 添加额外Zn (198mg)。在反应完成后, 将混合物冷却至rt, 在DCM与饱和NaHCO₃之间分配, 并分离各层。用DCM (2×) 萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈黄色泡沫的N-[(1S)-1-[6-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (343mg, 95%产率)。MS (ESI) m/z : 344.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.70 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.0Hz, 1H), 5.46 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.13-4.99 (m, 2H), 4.89 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.71-2.53 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 9H)。

[1471] 28H. 制备N-[(1S)-1-[6-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1472] 向EtOAc (3.33mL) 中的N-[(1S)-1-[6-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (343mg, 0.999mmol) 中添加如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸 (0.150g, 1.498mmol) 于EtOAc (1mL) 中的溶液。将混合物冷却至0℃并添加吡啶 (0.24mL, 3.0mmol), 之后添加50% **T3P**® 于EtOAc中的溶液 (1.19mL, 1.50mmol)。在2h后, 在饱和NaHCO₃与EtOAc之间分配反应混合物, 并分离各层。用EtOAc (2×) 萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 然后浓缩。通过正相色谱纯化产生呈黄色固体的N-[(1S)-1-[6-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (360mg, 85%)。MS (ESI) m/z : 426.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 1H), 6.01

(ddd, $J=17.4, 10.0, 7.6\text{Hz}$, 1H), 5.78-5.57 (m, 1H), 5.35-5.04 (m, 5H), 4.91 (br.s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.26-3.06 (m, 1H), 2.81-2.54 (m, 2H), 1.54-1.30 (m, 12H)。

[1473] 28I. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1474] 将N-[(1S)-1-(6-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(140mg, 0.329mmol)于EtOAc(25ml)中的溶液用氩气净化20min。添加第二代Grubbs催化剂(0.112g, 0.132mmol)并将反应混合物在80℃加热过夜。使反应混合物冷却至rt且浓缩。通过正相色谱, 然后通过反相色谱纯化。用饱和NaHCO₃使含有期望产物的馏分呈碱性(pH约8), 然后浓缩。在水与EtOAc之间分配残余物, 并分离各层。用DCM(3×)及EtOAc(3×)萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(96mg, 66%产率)。MS (ESI)m/z: 398.2 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.12 (br.s., 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=7.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 5.98-5.83 (m, 1H), 5.55 (dd, $J=15.7, 7.4\text{Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 3H), 3.15 (五重峰, $J=73\text{Hz}$, 1H), 2.84-2.56 (m, 2H), 1.51-1.32 (m, 12H)。

[1475] 28J. 制备N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯, 及

[1476] 28K. 制备N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-2(6), 4-二烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1477] 将N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.096g, 0.024mmol)于EtOH(4ml)中的溶液在20psi H₂下在PtO₂(20mg)存在下氢化20h。过滤混合物, 用MeOH及EtOAc洗涤。浓缩滤液, 然后通过反相色谱纯化, 在中和各馏分及萃取后得到N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-2(6), 4-二烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg, 20.4%产率), MS (ESI)m/z: 406.2 (M+H)⁺; 及N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(68mg, 70.5%产率), MS (ESI)m/z: 400.2 (M+H)⁺。

[1478] 28L. 制备(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

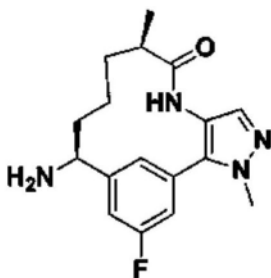
[1479] 向N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.035g, 0.088mmol)于DCM(0.5ml)中的溶液中添加TFA(0.2mL, 2.60mmol)。在搅拌1h后, 将反应混合物浓缩至干燥, 且与CH₃CN共蒸发。通过溶解于MeOH中中和残余物, 通过NaHCO₃柱(StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol加载), 并浓缩滤液, 得到呈澄清玻璃状的(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮(15mg, 57%产率)。MS (ESI)m/z: 300.5 (M+H)⁺。

[1480] 中间体29

[1481] 制备(9R, 13S)-13-氨基-16-氟-3, 9-二甲基-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十

八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1482]



[1483] 29A. 制备N-[(1S)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1484] 向N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.19g, 0.552mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.070g, 0.552mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.059g, 0.166mmol)、特戊酸(0.019ml, 0.166mmol)、 K_2CO_3 (0.229g, 1.656mmol)中添加DMF(1.1ml),并用氩气净化混合物。添加 $Pd(OAc)_2$ (0.025g, 0.110mmol)并将反应混合物在120℃加热18h。在水(15ml)与EtOAc(30ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(15ml)洗涤合并的有机层,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.123g, 57%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23-8.17(m, 1H), 7.22-7.16(m, 1H), 7.10(s, 1H), 7.01(dt, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 5.76-5.60(m, 1H), 5.22-5.11(m, 2H), 4.90(br. s., 1H), 4.78(br. s., 1H), 3.78-3.69(m, 3H), 2.60-2.48(m, 2H), 1.41(br. s., 9H)。

[1485] 29B. 制备N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1486] 向冷却至0℃的溶解于丙酮(5ml)/水(1ml)中的N-[(1S)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.123g, 0.315mmol)添加 NH_4Cl (0.084g, 1.575mmol)及Zn(0.206g, 3.15mmol)。移除冰浴。在3h后,过滤反应混合物并在水(10ml)与EtOAc(30ml)之间分配滤液。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(10ml)洗涤合并的有机层,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.105g, 92%)。MS(ESI)m/z: 361.08(M+H) $^+$ 。

[1487] 29C. 制备N-[(1S)-1-[3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1488] 向于EtOAc(0.58ml)中的N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.105g, 0.291mmol)添加于0.3ml EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.035g, 0.350mmol)。将混合物冷却至0℃并添加许尼希碱(0.153ml, 0.874mmol),之后添加50% **T3P®**于EtOAc中的溶液(0.347ml, 0.583mmol)。在4h后,用饱和 $NaHCO_3$ (5ml)及EtOAc(5ml)分配反应混合物。用EtOAc(2×10ml)萃取水层。用盐水(5ml)洗涤合并的有机层,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色泡沫的期望产物(53.0mg, 41%)。MS(ESI)m/z: 443.5(M+H) $^+$ 。

[1489] 29D. 制备N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1490] 将N-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.053g,0.120mmol)于脱气DCE(10ml)中的溶液在微波中在第二代Grubbs催化剂(0.041g,0.048mmol)存在下加热至120℃并保持30min。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱直接纯化反应混合物,得到呈深色固体的N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(27.0mg,54%)。MS (ESI)m/z:415.4 (M+H)⁺。

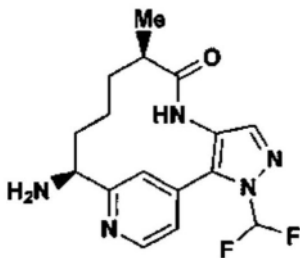
[1491] 29E. 制备(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1492] 将N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.027g,0.065mmol)于EtOH(3ml)中的溶液在PtO₂(5mg)存在下氢化6h。此后,经CELITE®过滤反应混合物并将滤液浓缩为N-[(9R,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(19mg)。通过将物质溶解于3ml 50% TFA/DCM中来移除Boc保护基团。在2h后,浓缩反应混合物并在DCM及MeOH中吸收残余物,且经碱性柱过滤。浓缩滤液得到呈深色固体的(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19mg,92%)。MS (ESI)m/z:317.4 (M+H)⁺。

[1493] 中间体30

[1494] 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1495]



[1496] 30A. 制备1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑

[1497] 将Cs₂CO₃(14.41g,44.2mmol)悬浮于4-硝基-1H-吡唑(5.00g,44.2mmol)及DMF(40mL)的溶液中。在加热至120℃并保持5min后,经20min以10等份添加固体2-氯-2,2-二氟乙酸钠(13.48g,88mmol)。在再加热10min后,反应完成。将添加至含有100mL水的分液漏斗中并用Et₂O(2×50mL)萃取。浓缩合并有机层。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化产生呈澄清无色油的1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(6.99g,42.9mmol,97%产率)。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ8.58(s,1H),8.22(s,1H),7.39-7.05(t,J=60Hz,1H)。

[1498] 30B. 制备(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1499] 向氮气冲洗的500mL RBF中添加如在中间体23中所述制备的(S)-(1-(4-氯吡啶-

2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(10g, 35.4mmol)、如在中间体30A中所述制备的1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(6.34g, 38.9mmol)及二噁烷(100mL)。将溶液用氮气鼓泡5min并添加Pd(OAc)₂(0.40g, 1.7mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(1.27g, 3.5mmol)、K₂CO₃(14.7g, 106mmol)及PvOH(1.08g, 10.61mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5min, 然后加热至100℃并保持3h。添加水(200mL)。然后用EtOAc(2×200mL)萃取反应混合物。用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤合并有机萃取物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化产生呈黄色油的(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(12.91g, 31.5mmol, 89%产率)。MS(ESI)m/z: 410.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.80(dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.31(dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.27-6.91(t, J=58Hz, 1H), 5.79-5.63(m, 1H), 5.16-5.03(m, 2H), 4.92(d, J=5.9Hz, 1H), 2.67(t, J=6.4Hz, 2H), 1.46(br. s., 9H)。

[1500] 30C. 制备(S)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1501] 向100mL 3颈RBF中添加(S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.78g, 1.90mmol)于MeOH(12mL)中的溶液及NH₄Cl(1.02g, 19mmol)于水(3mL)中的溶液。向溶液中添加Fe(0.53g, 9.49mmol)。将反应混合物加热至65℃并保持3h。添加水(50mL)。在冷却至rt后, 经CELTITE®填料过滤混合物并用MeOH(200mL)淋洗。浓缩滤液。在EtOAc(100mL)与水(100mL)之间分配残余物。分离有机相, 用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱纯化产生呈油的(S)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.585g, 1.54mmol, 81%产率)。MS(ESI)m/z: 380.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.70(dd, J=5.0, 0.7Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32(dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.28-6.97(t, J=58Hz, 1H), 5.80-5.66(m, 1H), 5.65-5.53(m, 1H), 5.13-5.03(m, 2H), 4.87(br. s., 1H), 3.22(br. s., 2H), 2.65(t, J=6.5Hz, 2H), 1.52-1.37(m, 9H)。

[1502] 30D. 制备((S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1503] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加(S)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5g, 13.18mmol)及EtOAc(50mL)的溶液。使溶液冷却至-10℃并添加如在中间体2中制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(1.72g, 17.13mmol)、吡啶(4.26mL, 52.7mmol)及T3P®(23.54mL, 39.5mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至rt, 然后搅拌20h时间。添加水(30mL)及EtOAc(30mL)并将混合物搅拌30min。分离有机相并用EtOAc(30mL)萃取水层。用盐水(50mL)洗涤合并有机萃取物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化产生((S)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(5.69g, 12.33mmol, 94%产率)。MS(ESI)m/z: 462.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.75(dd, J=5.0, 0.6Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.32(t, J=59Hz, 1H), 7.28(br. s., 1H), 7.20(s, 1H), 5.97-5.85(m, 1H), 5.78-5.65(m, 1H), 5.56-5.44(m, 1H), 5.28-5.19(m, 2H), 5.12(d, J=2.0Hz, 2H), 4.91-4.82(m, 1H), 3.20-3.11(m, 1H), 2.72-2.62(m, 2H), 1.48-1.43(s, 9H),

1.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1504] 30E. 制备N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1505] 向氮气冲洗的2L 3颈RBF中添加((S)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3g,6.50mmol)于EtOAc(1300mL)中的溶液。将溶液用氩气喷射15min。以一份添加第二代Grubbs催化剂(1.38g,1.63mmol)。将反应混合物加热至回流并保持24h。在冷却至rt后,除去溶剂并通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物,得到呈褐色固体的N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(2.13g,4.91mmol,76%产率)。MS(ESI) m/z :434.4[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.71(d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.78(s, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.36(br.s., 1H), 7.27(t, $J=5\text{ Hz}$, 1H), 6.87(s, 1H), 6.49-6.39(m, 1H), 5.78(s, 1H), 4.80(br.s., 2H), 3.18-3.08(m, 1H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.06-1.93(m, 1H), 1.51(s, 9H), 1.19(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1506] 30F. 制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1507] 将Pd/C(0.60g,0.570mmol)添加至250mL Parr氢化烧瓶中,该烧瓶含有N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(2.46g,5.68mmol)于EtOH(100mL)中的溶液。将烧瓶用氮气净化并加压至55psi H₂,将其搅拌18h。经CELITE®过滤反应混合物并浓缩,得到呈褐色固体的N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(2.17g,88%产率)。MS(ESI) m/z :436.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.32(s, 1H), 8.71(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.96(t, $J=58\text{Hz}$, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.66(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 2.62(br.s., 1H), 1.88(d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.59(m, 2H), 1.42-1.28(m, 9H), 1.15(d, $J=18.2\text{Hz}$, 2H), 0.83(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

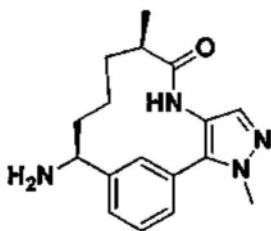
[1508] 实施例30G. 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1509] 将二噁烷中的4N HCl(3.88mL,15.5mmol)添加至N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(2.25g,5.2mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中。将反应混合物在rt搅拌2h。在冰浴中冷却反应混合物,并添加MeOH中的7N NH₃(13.3mL,93.0mmol)。在5min后,用CH₂Cl₂(80mL)稀释反应混合物并过滤所形成固体。浓缩滤液,得到(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.3g,3.88mmol,75%产率)。MS(ESI) m/z :336.3[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.33(s, 1H), 8.71(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.94(t, $J=58\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.32(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.01(dd, $J=10.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.63-2.53(m, 1H), 1.90-1.69(m, 2H), 1.53-1.36(m, 2H), 1.16-1.00(m, 1H), 0.85(d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[1510] 中间体31

[1511] 制备 (9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐

[1512]



[1513] 31A. 制备N-[(1S)-1-[3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1514] 向N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(2g,6.13mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.779g,6.13mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.659g,1.839mmol)、特戊酸(0.213ml,1.839mmol)、K₂CO₃(2.54g,18.39mmol)中添加DMF(9ml)。将混合物用氩气净化10min并添加Pd(OAc)₂(0.275g,1.226mmol)。将反应混合物在120℃加热15h。在水(50ml)与EtOAc(50ml)之间分配反应混合物且经滤纸过滤溶液并分离各层。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(50ml)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的(S)-[(1-(3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.186g,3.18mmol,51.9%产率)。MS(ESI)m/z:371.1(M-H)⁺。

[1515] 31B. 制备N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1516] 向冷却至0℃的丙酮(5ml)/水(1ml)中的N-[(1S)-1-[3-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.097g,0.260mmol)中添加NH₄Cl(0.070g,1.302mmol)及Zn(0.170g,2.60mmol)。移除冰浴。在3h后,过滤反应混合物并在水(10ml)与EtOAc(30ml)之间分配滤液。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(10ml)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(76.6mg,86%)。MS(ESI)m/z:343.2(M+H)⁺。

[1517] 31C. 制备N-[(1S)-1-(3-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1518] 向EtOAc(0.58ml)中的N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.076g,0.222mmol)中添加0.3mL EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.027g,0.266mmol)。将混合物冷却至0℃并添加许尼希碱(0.116ml,0.666mmol),之后添加50% T3P®于EtOAc中的溶液(0.264ml,0.444mmol)。在3h后,用饱和NaHCO₃(5ml)及EtOAc(5ml)分配反应混合物。用EtOAc(2×10ml)萃取水层。用盐水(5ml)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-(3-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(69mg,73%)。MS(ESI)m/z:425.2(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CDC1₃) δ8.04(s,1H),7.52-7.45(m,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.26-7.18(m,2H),7.05(br.s.,1H),5.96-5.85(m,1H),5.69(ddt,J=17.0,10.1,

7.0Hz, 1H), 5.21-5.09 (m, 4H), 4.95 (br. s., 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (五重峰, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.48 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 9H), 1.30 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

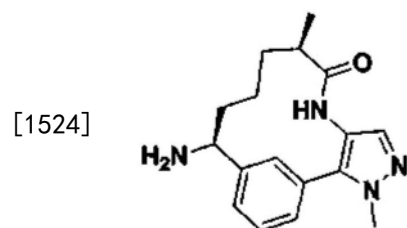
[1519] 31D. 制备N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1520] 将N-[(1S)-1-(3-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.069g, 0.163mmol)于脱气DCE(10ml)中的溶液在微波中在第二代Grubbs催化剂(0.055g, 0.065mmol)存在下加热至120℃并保持30min。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱直接两次纯化反应混合物, 得到呈深色固体的期望N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(33mg, 51.2%)。MS (ESI) m/z : 397.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.52 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.83 (s, 1H), 5.63 (ddd, $J=15.1, 9.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.89 (dd, $J=15.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.53-1.32 (m, 9H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1521] 31E. 制备N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1522] 将N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.089g, 0.224mmol)于EtOH(5ml)中的溶液在55psi的氢气气氛下氢化3h。经小型CELTITE®填料过滤反应混合物并用EtOH/MeOH/DCM淋洗, 得到呈白色固体的N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(89mg, 99%)。MS (ESI) m/z : 399.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.43 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.90 (br. s., 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (br. s., 1H), 1.93 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.42 (br. s., 9H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.07 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.96 (br. s., 1H)。

[1523] 31F. 制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐



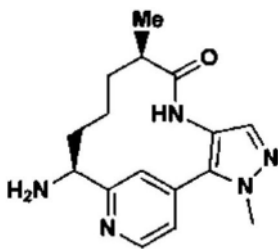
[1525] 经5h用二噁烷(3ml)中的4N HCl使N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(88mg, 0.221mmol)脱保护。浓缩反应混合物, 得到呈深色固体的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐(70mg, 95%)。MS (ESI) m/z : 299.08 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 4.46 (dd, $J=12.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.45-3.26 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.58 (td, $J=14.3, 8.3\text{Hz}$, 1H),

1.29-1.17 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.94-0.82 (m, 1H)。

[1526] 中间体32

[1527] 制备 (9R, 13S) - 13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1528]



[1529] 32A. 制备1-甲基-4-硝基-1H-吡唑

[1530] 向4-硝基-1H-吡唑 (2.5g, 22.11mmol) 于THF (50mL) 中的溶液中添加NaH (0.973g, 24.32mmol) 并将混合物在rt搅拌5min。然后向此悬浮液中添加CH₃I (1.382mL, 22.11mmol) 并在rt搅拌过夜。然后, 用EtOAc (2×25mL) 稀释反应混合物并用盐水 (25mL) 洗涤。浓缩有机层, 之后使用正相色谱纯化, 得到呈白色固体的1-甲基-4-硝基-1H-吡唑 (1.9g, 80%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[1531] 32B. 制备(S) - (1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1532] 向氮气冲洗的耐压小瓶中添加如在中间体23中所述制备的(S) - (1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 10.61mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑 (1.348g, 10.61mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦 (1.141g, 3.18mmol)、PvOH (0.369mL, 3.18mmol)、K₂CO₃ (4.40g, 31.8mmol) 及DMF (21mL)。将反应混合物用氮气净化5min并添加Pd(OAc)₂ (0.476g, 2.122mmol)。用氮气净化反应混合物。密封小瓶并在120℃加热4h。使反应混合物冷却至rt并在10% LiCl水溶液 (15mL) 与EtOAc (30mL) 之间分配。用EtOAc (2×20mL) 萃取水层并用盐水 (15mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。然后使用正相色谱纯化粗产物, 得到呈棕色油的(S) - (1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 29%产率)。MS (ESI) m/z : 374.4 (M+H)⁺。

[1533] 32C. 制备(S) - (1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1534] 将(S) - (1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 3.21mmol) 于MeOH (10mL) 及AcOH (1mL) 中的溶液加热至40℃。然后向上述澄清溶液中以3份 (50:25:25%) 缓慢添加Zn (0.420g, 6.43mmol) 并在40℃搅拌5min。通过LCMS监测反应混合物, 且一旦完成, 使溶液冷却至rt, 并添加K₂CO₃及1mL水。将反应混合物搅拌5min, 然后经CELITE® 填料过滤并浓缩, 得到粗产物。在EtOAc (30mL) 与饱和NaHCO₃ (15mL) 之间分配粗产物。分离有机层并经MgSO₄干燥。使用正相色谱纯化粗产物, 得到呈淡棕色油的(S) - (1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.88g, 76%产率)。MS (ESI) m/z : 344.4 (M+H)⁺。

[1535] 32D. 制备((S) - 1-(4-(1-甲基-4-((R) - 2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1536] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加(S)-(1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(620mg, 1.805mmol)及EtOAc(15mL)的溶液。使溶液冷却至-10℃并添加如在中间体2中制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(271mg, 2.71mmol)、吡啶(0.437mL, 5.42mmol)及**T3P®**(2.149mL, 3.61mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至rt, 然后搅拌20h时间。添加水(15mL)及EtOAc(15mL)并将混合物搅拌30min。分离有机相并用EtOAc(15mL)萃取水层。用盐水(15mL)洗涤合并有机萃取物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化产生((S)-1-(4-(1-甲基-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.26g, 34%产率)。MS(ESI)m/z: 426.5[M+H]⁺。

[1537] 32E. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1538] 向氮气冲洗的250mL 3颈RBF中添加((S)-1-(4-(1-甲基-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(266mg, 0.625mmol)于DCE(18mL)中的溶液。将溶液用氩气喷射15min。以一份添加第二代Grubbs催化剂(213mg, 0.250mmol)。将反应混合物在微波中加热至120℃并保持30min。在冷却至rt后, 除去溶剂并通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物, 得到呈褐色固体的N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 23%产率)。MS(ESI)m/z: 398.4[M+H]⁺。

[1539] 32F. 制备N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

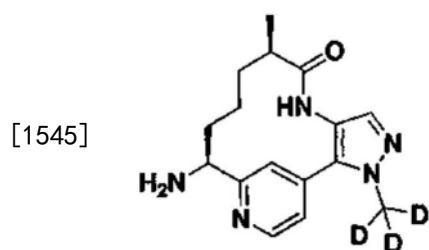
[1540] 将Pd/C(0.016g, 0.015mmol)添加至100mL Parr氢化烧瓶中, 该烧瓶含有N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.151mmol)于EtOH(6mL)中的溶液。将烧瓶用氮气净化并加压至55psi H₂, 且将其搅拌5h。经**CELITE®**填料过滤反应混合物并浓缩, 得到呈褐色固体的N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(48mg, 76%产率)。MS(ESI)m/z: 400.5[M+H]⁺。

[1541] 32G. 制备(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1542] 向N-[(9R, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(48mg, 0.120mmol)于DCM(2.5mL)中的溶液中添加TFA(0.6mL, 7.79mmol)且将反应混合物在rt搅拌1.5h。然后浓缩反应混合物, 得到呈棕色固体的(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮二氟乙酸盐(63mg, 94%产率), 然后将其溶解于MeOH(1mL)中, 得到澄清棕色溶液。将溶液添加至预淋洗的**AGILENT®** StratoSpheres SPE PL-HCO₃MP树脂柱。重力过滤, 用MeOH洗脱, 产生澄清淡黄色滤液。浓缩得到呈淡黄色固体的(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮(25mg, 93%)。MS(ESI)m/z: 300.4[M+H]⁺。

[1543] 中间体33

[1544] 制备 (9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$) 甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[1546] 33A. 制备 1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑

[1547] 将 DIAD (5.59 mL, 28.7 mmol) 添加至 4-硝基-1H-吡唑 (2.5 g, 22.11 mmol)、 CD_3OD (0.898 mL, 22.11 mmol) 及 Ph_3P (树脂结合) (8.84 g, 26.5 mmol) 于 THF (40 mL) 中的溶液中并搅拌过夜。用水淬灭反应混合物, 用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过用 DCM/MeOH 梯度洗脱的正相色谱纯化粗产物, 得到呈白色固体的 1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑 (1.92 g, 14.76 mmol, 66.7% 产率)。MS (ESI) m/z : 131.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J=0.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H)。

[1548] 33B. 制备 N-[(1S)-1-{4-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1549] 向大型微波小瓶中添加 (S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.61 g, 9.22 mmol)、1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑 (1.0 g, 7.69 mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦 (0.413 g, 1.15 mmol)、 K_2CO_3 (3.19 g, 23.06 mmol)、特戊酸 (0.268 mL, 2.306 mmol) 及 DMF (15.37 mL)。将反应混合物用氩气净化 10 min, 添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.173 g, 0.769 mmol), 密封小瓶, 且在 115°C 搅拌过夜。然后在 EtOAc 与 H_2O 之间分配反应混合物。用 EtOAc (2×) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化残余物, 得到呈淡紫色泡沫的 N-[(1S)-1-{4-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.49 g, 3.96 mmol, 51.5% 产率)。MS (ESI) m/z : 377.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 5.55 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 5.14-5.03 (m, 2H), 4.89 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1550] 33C. 制备 N-[(1S)-1-{4-[4-氨基-1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1551] 将 N-[(1S)-1-{4-[1-($^2\text{H}_3$) 甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.45 g, 3.85 mmol) 溶解于丙酮 (15 mL)/水 (3 mL) 中, 冷却至 0°C。添加 NH_4Cl (1.030 g, 19.26 mmol) 及 Zn (2.52 g, 38.5 mmol) 并移除冰浴。在 1 h 后, 过滤反应混合物并用水 (30 mL) 及 EtOAc (50 mL) 分配滤液。用 EtOAc (2×50 mL) 萃取水层。用盐水 (20 mL) 洗涤合并的有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过用 DCM/MeOH 梯度洗脱的正相色谱纯化残余物, 得到 N-[(1S)-1-{4-[4-氨基-1-($^2\text{H}_3$) 甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.62 g, 46.5%)。MS (ESI) m/z : 347.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (dd, $J=5.1, 0.7$ Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 5.58 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 2H), 4.86 (q, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.64 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.44

(s, 9H)。

[1552] 33D. 制备N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1553] 将EtOAc(17.900ml)中的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(233mg, 2.327mmol)、N-[(1S)-1-{4-[4-氨基-1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(620mg, 1.79mmol)、吡啶(0.433ml, 5.37mmol)在氩气下冷却至-10℃。逐滴添加T3P®(50wt%, 于EtOAc中)(2.13ml, 3.58mmol), 然后使反应混合物逐渐温热至高达rt。在3.5h后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用1.5M K₂HPO₄、随后用盐水洗涤反应混合物, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。然后通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化粗产物, 得到呈黄色泡沫的N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(529mg, 1.234mmol, 69.0%产率)。MS(ESI)m/z: 429.2(M+H)⁺。

[1554] 33E. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1555] 在5个大型微波小瓶中以等量添加以下物质: 将脱气DCE(90ml)中的N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.51g, 1.190mmol)在120℃在第二代Grubbs催化剂(0.404g, 0.476mmol)存在下辐照30min。合并反应混合物, 浓缩, 并通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相柱色谱纯化残余物, 得到呈棕色固体的N-[(9R, 10E, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.124g, 26.0%)。MS(ESI)m/z: 401.2(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.66(d, J=5.1Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.19(d, J=4.8Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.37(d, J=7.5Hz, 1H), 5.68(t, J=11.2Hz, 1H), 4.82-4.63(m, 2H), 3.12-2.93(m, 2H), 1.93(q, J=11.1Hz, 1H), 1.48(s, 9H), 1.15(d, J=5.9Hz, 3H)。

[1556] 33F. 制备N-[(9R, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1557] 将PtO₂(6.80mg, 0.030mmol)添加至N-[(9R, 10E, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.120g, 0.300mmol)于EtOH(10ml)中的搅拌溶液中。使悬浮液经受氢气气氛(55psi)1h。经CELTITE®填料过滤出催化剂并浓缩滤液, 得到N-[(9R, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.104g, 86%)。MS(ESI)m/z: 403.2(M+H)⁺。

[1558] 33G. 制备(9R, 13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1559] 将二噁烷(1.62ml)中的4M HCl添加至N-[(9R, 13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.100g, 0.248mmol)于MeOH(3ml)中的搅拌溶液中并搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干燥并置于高真空下。将盐酸盐通过溶解于MeOH中游离碱化, 通过树脂结合NaHCO₃柱(Stratospheres SPE; 500mg, 0.90mmol加载)并浓缩滤液, 得到(9R, 13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-

[1570] 将N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(4.0g, 9.79mmol)溶解于丙酮(100ml)/H₂O(24ml)中,然后冷却至0℃。向溶液中添加NH₄Cl(2.62g, 49.0mmol)及Zn(6.40g, 98mmol)且移除冰浴。在2h后,过滤反应混合物并在水(30ml)与EtOAc(50ml)之间分配滤液。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(20ml)洗涤合并有机相,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-{3-[4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(3.33g, 8.80mmol, 90%)。MS(ESI)m/z: 379.2(M+H)⁺。

[1571] 35C. 制备N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1572] 在0℃向N-[(1S)-1-{3-[4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(3.3g, 8.72mmol)于EtOAc(20ml)中的溶液中添加EtOAc(10ml)中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(1.048g, 10.46mmol)、吡啶(2.116ml, 26.2mmol)及T3P®/50% EtOAc(10.38ml, 17.44mmol)。在4h后,用EtOAc稀释反应混合物,并用K₂HPO₄溶液且之后用盐水洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相柱色谱纯化残余物,得到呈黄色泡沫的N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(3.10g, 6.73mmol, 77%产率)。MS(ESI)m/z: 461.2(M+H)⁺。

[1573] 35D. 制备N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1574] 向N-[(1S)-1-{3-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 6.51mmol)于脱气DCM(800mL)中的溶液中添加第二代Grubbs催化剂(2.212g, 2.61mmol)并将反应混合物加热至40℃。在搅拌过夜后,浓缩混合物并通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相柱色谱纯化残余物,得到N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 63.9%)。MS(ESI)m/z: 433.2(M+H)⁺。

[1575] 35E. 制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1576] 向N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 3.01mmol)于EtOH(50ml)中的溶液中添加PtO₂(0.102g, 0.451mmol)且将反应混合物在55psi下氢化4h。经CELITE®填料过滤反应混合物并浓缩滤液,得到N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.973g, 74.5%)。MS(ESI)m/z: 435.2(M+H)⁺。

[1577] 35F. 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

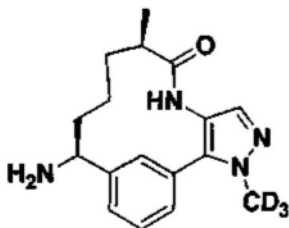
[1578] 向N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.973g, 2.239mmol)于DCM(50ml)中的溶液中添加TFA(5.18ml, 67.2mmol)。在3h后,将反应混合物浓缩至干燥。在饱和NaHCO₃与EtOAc之间分配残余物。用EtOAc(3×)萃取水相,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤

并浓缩,得到(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.619g,83%)。MS (ESI)*m/z*:335 (M+H)⁺。

[1579] 中间体36

[1580] 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1581]



[1582] 36A.制备N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1583] 向N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(3.8g,11.65mmol)于DMF(35ml)中的溶液中添加1-(²H₃)甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.667g,12.81mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.626g,1.747mmol)、K₂CO₃(4.83g,34.9mmol)及特戊酸(0.406ml,3.49mmol)。用氩气净化反应混合物并添加Pd(OAc)₂(0.262g,1.165mmol)。将反应混合物加热至115℃。在4h后,用1:1EtOAc/水(50ml)稀释反应混合物并经滤纸过滤以除去Pd固体。用EtOAc(2×50ml)萃取滤液。用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱两次纯化残余物,得到呈棕色油的N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.89g,43.2%)。MS (ESI)*m/z*:374.4 (M-H)⁺。

[1584] 36B.制备N-[(1S)-1-{3-[4-氨基-1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1585] 向N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.89g,5.03mmol)溶解于丙酮(40ml)/水(12ml)中的冷却(0℃)溶液中添加NH₄Cl(1.346g,25.2mmol)及Zn(3.29g,50.3mmol)。移除冰浴并使溶液温热至rt。在3h后,经滤纸过滤反应混合物并在水(20ml)与EtOAc(75ml)之间分配滤液。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc且然后使用DCM/0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈浅棕色泡沫的N-[(1S)-1-{3-[4-氨基-1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.84g,48.3%)。MS (ESI)*m/z*:346.5 (M+H)⁺。

[1586] 36C.制备N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1587] 向EtOAc(6ml)中的N-[(1S)-1-{3-[4-氨基-1-(²H₃)甲基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.7g,2.026mmol)中添加1mL EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.26g,2.63mmol)。将混合物冷却至0℃并添加吡啶(0.49ml,6.08mmol),之后添加50% T3P®于EtOAc中的溶液(2.41ml,4.05mmol)。在1h后,用饱和NaHCO₃(30ml)及EtOAc(50ml)分配反应混合物。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱

谱纯化残余物,得到呈玫瑰色油的N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.69g,81%)。MS (ESI) m/z: 428.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07-7.93 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.28-7.09 (m, 3H), 5.89 (ddd, J=17.4, 9.9, 7.9Hz, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.25-5.11 (m, 4H), 5.07 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.77 (br. s., 1H), 3.08 (五重峰, J=7.2Hz, 1H), 2.62-2.47 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H), 1.30 (s, 3H)。

[1588] 36D. 制备N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

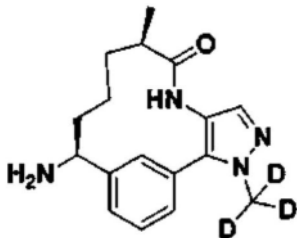
[1589] 向N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.699g,1.635mmol)的脱气DCM(200ml)溶液中添加第二代Grubbs催化剂(0.555g,0.654mmol)且将所得溶液加热至40℃并保持24h。浓缩反应混合物且通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈深色固体的N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.511g,78%)。MS (ESI) m/z: 400.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.56 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.30 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.66 (ddd, J=15.2, 9.3, 5.6Hz, 1H), 5.20-5.06 (m, 1H), 4.94 (dd, J=15.3, 8.5Hz, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.43 (br. s., 9H), 1.25-1.19 (m, 3H)。

[1590] 36E. 制备N-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1591] 向N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.40g,1.001mmol)的EtOH(20ml)溶液中添加PtO₂(0.023g,0.100mmol)。用氢气净化反应容器,然后在55psi下氢化反应混合物。在压力下1.5h后,然后使反应混合物在氮气下静置过夜。然后经CELITE®过滤反应混合物,用DCM及EtOH淋洗。浓缩滤液得到呈棕色固体的N-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.38g,95%)。MS (ESI) m/z: 402.5 (M+H)⁺。

[1592] 36F. 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1593]



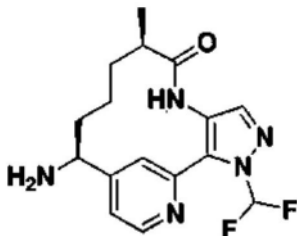
[1594] 向N-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.38g,0.946mmol)的二噁烷(2ml)及MeOH(2ml)溶液中添加二噁烷(2ml)中的4N HCl。在4h后,将反应混合物浓缩至几乎干燥。将干燥残余物溶解于MeOH/DCM中并经500mg碱性柱过滤并浓缩滤液,得到呈灰色固体

的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.28g,98%)。MS (ESI) m/z: 302.5 (M+H)⁺。

[1595] 中间体37

[1596] 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1597]



[1598] 37A. 制备(S)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1599] 向大型微波小瓶中添加如针对中间体27所述制备的(S)-(1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,4.58mmol)、如针对中间体30A所述制备的1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(0.822g,5.04mmol)、DMF(15.3mL)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.247g,0.688mmol)、K₂CO₃(1.901g,13.75mmol)及特戊酸(0.160mL,1.375mmol)。将混合物用氩气净化15min。添加Pd(OAc)₂(0.103g,0.458mmol),密封小瓶并在115℃搅拌。在4h后,用水(50mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×50mL)萃取。用盐水(50mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到深棕色油。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化粗产物,得到呈橙色固体的(S)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(973mg,52%)。MS (ESI) m/z: 410.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ8.73(d,J=5.2Hz,1H),8.38(s,1H),7.74(br.s.,1H),7.63-7.48(m,1H),7.44-7.37(m,1H),5.69(ddt,J=17.0,10.1,7.0Hz,1H),5.24-5.17(m,2H),2.62-2.50(m,2H),1.45(s,9H)。

[1600] 37B. 制备(S)-(1-(2-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1601] 将(S)-(1-(2-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.974g,2.379mmol)溶解于丙酮(15mL)/水(3mL)中,冷却至0℃,且添加NH₄Cl(0.636g,11.90mmol)及Zn(1.555g,23.79mmol)。在rt搅拌过夜后,经CELITE®填料过滤反应混合物并浓缩滤液。用水(30mL)及EtOAc(50mL)分配残余物。用EtOAc(2×50mL)萃取水层。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层并干燥(MgSO₄)。产物以原样继续进行下一步。MS (ESI) m/z: 380.1 (M+H)⁺。

[1602] 37C. 制备((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1603] 在0℃向(S)-(1-(2-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.900g,2.372mmol)于EtOAc(7.91mL)中的搅拌溶液中添加EtOAc(0.50mL)中的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.309g,3.08mmol)、T3P®/50% EtOAc(2.82mL,4.74mmol)及吡啶(0.576mL,7.12mmol)。在5h后,浓缩反应混合物并通过使用己烷及EtOAc

作为洗脱剂的正相色谱纯化,得到呈油的((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,62.1%)。MS (ESI)m/z:462.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃-d) δ10.74(br.s.,1H),8.60(s,1H),8.57(d,J=5.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.58-7.42(m,1H),7.23-7.20(m,1H),6.00(ddd,J=17.3,10.1,8.1Hz,1H),5.72-5.62(m,1H),5.36-5.31(m,2H),5.21-5.15(m,2H),3.22(五重峰,J=7.2Hz,1H),2.59-2.47(m,2H),1.48-1.37(m,12H)。

[1604] 37D.制备N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1605] 3个大型微波小瓶接收相等份数的以下物质:将脱气DCE(61.4mL)中的((S)-1-(2-(1-(二氟甲基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.680g,1.473mmol)在第二代Grubbs催化剂(0.500g,0.589mmol)存在下在微波中辐照至120℃并保持30min。浓缩反应混合物并通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化,得到呈棕色膜的N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(158mg,24.7%)。MS (ESI)m/z:434.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃-d) δ8.69(d,J=5.0Hz,1H),8.05-7.89(m,1H),7.83(s,1H),7.10(s,1H),6.77(br.s.,1H),5.73(ddd,J=15.2,9.7,5.1Hz,1H),5.13-5.05(m,2H),3.19-3.10(m,1H),2.73(d,J=12.7Hz,1H),2.24-2.15(m,1H),1.46(br.s.,9H),1.30-1.24(m,4H)。

[1606] 37E.制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1607] 将PtO₂(8.28mg,0.036mmol)添加至N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.158g,0.365mmol)于EtOH(10mL)中的溶液中且经受氢气气氛(55psi)。在3h后,经**CELITE®**填料过滤催化剂并浓缩滤液,得到N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI)m/z:436.1(M+H)⁺。

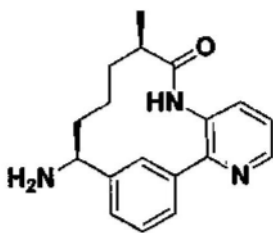
[1608] 37F.制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1609] 将N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.159g,0.365mmol)溶解于MeOH(0.50mL)中并用二噁烷中的4M HCl(1.83mL,7.30mmol)处理。在搅拌14h后,将反应混合物浓缩至干燥。将胺HCl盐通过溶解于MeOH游离碱化并通过2个连续NaHCO₃柱。将滤液浓缩为(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.085g,69%)。MS (ESI)m/z:336.1(M+H)⁺。

[1610] 中间体38

[1611] 制备(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮。

[1612]



[1613] 38A. 制备 {3-[(1S)-1-[(叔丁氧基)羰基]氨基]丁-3-烯-1-基}苯基}硼酸

[1614] 向如在中间体24中所述制备的N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(2.36g, 7.23mmol)于二噁烷(50ml)中的溶液中添加5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(1.798g, 7.96mmol)及KOAc(2.130g, 21.70mmol)。用氩气净化混合物并添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.295g, 0.362mmol)。将反应混合物加热至90℃并保持18h,然后用水(20ml)淬灭并用EtOAc(3×30ml)萃取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。在**CELITE®**上吸收残余物并装填至100g反相柱,将其用10-100%溶剂B(溶剂A:90% H₂O-10% MeCN-0.05% TFA;溶剂B:90% MeCN-10% H₂O-0.05% TFA)的25min梯度洗脱,得到呈褐色固体的{3-[(1S)-1-[(叔丁氧基)羰基]氨基]丁-3-烯-1-基}苯基}硼酸。MS (ESI)m/z:292.08(M+H)⁺。

[1615] 38B. 制备N-[(1S)-1-[3-(3-氨基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1616] 将{3-[(1S)-1-[(叔丁氧基)羰基]氨基]丁-3-烯-1-基}苯基}硼酸(0.36g, 1.236mmol)、2-溴吡啶-3-胺(0.214g, 1.236mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(3.09ml, 6.18mmol)添加至二噁烷(8ml)中并用氩气流净化10min。添加Pd(PPh₃)₄(0.143g, 0.124mmol)并将反应混合物在微波中在120℃辐照30min。用水(20ml)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×30ml)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。经用DCM/0-10% MeOH洗脱的Isco 40g柱纯化残余物,得到褐色泡沫(0.352g, 84%)。过滤反应混合物并浓缩,且通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈褐色固体的N-[(1S)-1-[3-(3-氨基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.352g, 84%)。MS (ESI)m/z:340.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.13(dd, J=4.1, 1.9Hz, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 7.44(t, J=7.6Hz, 1H), 7.26(s, 2H), 7.12-7.00(m, 2H), 5.82-5.57(m, 1H), 5.23-5.02(m, 1H), 4.91(br.s., 1H), 4.80(br.s., 1H), 3.82(br.s., 2H), 2.81-2.41(m, 2H), 1.51-1.34(m, 9H)。

[1617] 38C. 制备N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1618] 向N-[(1S)-1-[3-(3-mino吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.334g, 1.03mmol)的冷却(0℃)EtOAc(6mL)溶液中添加1ml EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.135g, 1.348mmol)、吡啶(0.252ml, 3.11mmol)及逐滴添加的**T3P®**(1.235ml, 2.074mmol)的50%EtOAc溶液。在1h后,在饱和NaHCO₃(30ml)与EtOAc(50ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25ml)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈褐色固体的N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.334g, 76%)。MS (ESI)m/z:428.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.71(dd, J=8.3, 1.2Hz, 1H), 8.41(dd, J=4.6, 1.5Hz, 1H), 7.60(br.s., 1H), 7.49-

7.42(m, 2H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.29(dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 5.84-5.62(m, 2H), 5.16-5.02(m, 4H), 4.92(br. s., 1H), 4.80(br. s., 1H), 3.04(五重峰, J=7.3Hz, 1H), 2.62-2.48(m, 2H), 1.51-1.35(m, 9H), 1.32-1.25(m, 3H)。

[1619] 38D. 制备N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐

[1620] 向N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.15g, 0.356mmol)的脱气DCE(20ml)溶液中添加第二代Grubbs催化剂(0.121g, 0.142mmol)且将所得溶液在微波中加热至120℃并保持30min。浓缩反应混合物, 且通过正相色谱、然后反相制备型HPLC(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ30×100mm柱, 8-min梯度; 溶剂A: 30% MeOH-70% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA)纯化残余物, 得到呈澄清残余物的N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(71mg, 39%)。MS (ESI)m/z: 394.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73(d, J=4.4Hz, 1H), 8.44(d, J=7.9Hz, 1H), 7.99-7.89(m, 1H), 7.69-7.59(m, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.17-7.08(m, 1H), 5.84-5.67(m, 1H), 4.67-4.53(m, 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 3.28-3.17(m, 1H), 2.77-2.66(m, 1H), 2.04(q, J=11.4Hz, 1H), 1.46(br. s., 9H), 1.18-1.09(m, 3H)。

[1621] 38E. 制备N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[1622] 向N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.37g, 0.940mmol)(如实施例38D中制备的游离碱)的EtOH(5ml)溶液中添加PtO₂(21mg), 且将反应混合物用氢气净化并在20-30psi下氢化4h。经CELTITE®过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到呈深色固体的N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.37g, 99%)。MS (ESI)m/z: 396.3 (M+H)⁺。

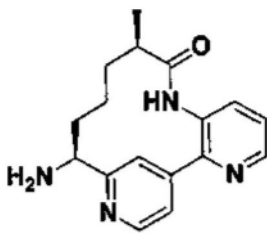
[1623] 38F. 制备(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1624] 将N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.18g, 0.455mmol)溶解于二噁烷(2ml)及MeOH(2ml)中的4N HCl中。在2h后, 浓缩反应混合物, 将残余物溶解于DCM/MeOH中并通过500mg碱性柱(2×)进行游离碱化。浓缩滤液得到呈深棕色膜状的(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮(0.11g, 49%)。MS (ESI)m/z: 296.3 (M+H)⁺。

[1625] 中间体39

[1626] 制备(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1627]



[1628] 39A. 制备 (S) - (1 - (3 - 氨基 - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1629] 向 (S) - (2 - (1 - ((叔丁氧基羰基) 氨基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 吡啶 - 4 - 基) 硼酸三氟乙酸盐 (0.60g, 1.477mmol) 于二噁烷 (12ml) 中的溶液中添加 2 - 溴吡啶 - 3 - 胺 (0.256g, 1.477mmol) 及 2M Na_2CO_3 水溶液 (3.69ml, 7.39mmol)。将反应混合物用氩气流净化 10min。添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.171g, 0.148mmol) 并将混合物在 120℃ 辐照 30min。在水与 EtOAc 之间分配反应混合物。用盐水洗涤有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过用 DCM/MeOH 梯度洗脱的正相色谱纯化粗物质, 得到呈棕色油的 (S) - (1 - (3 - 氨基 - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.500g, 99% 产率)。MS (ESI) m/z : 341.1 (M+H)⁺。

[1630] 39B. 制备 ((S) - 1 - (3 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1631] 使如在中间体 2 中所述制备的 (R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酸 (0.191g, 1.909mmol)、(S) - (1 - (3 - 氨基 - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.500g, 1.469mmol) 及吡啶 (0.356ml, 4.41mmol) 于 EtOAc (14.69ml) 中的溶液在氩气下冷却至 0℃, 之后添加 **T3P®** (50wt%, 于 EtOAc 中) (1.75ml, 2.94mmol), 然后使反应混合物逐渐温热至高达 rt。在搅拌过夜后, 用 EtOAc 稀释混合物, 用 1.5M K_2HPO_4 且之后用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。然后通过用己烷/EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化粗产物, 得到呈黄色泡沫的 ((S) - 1 - (3 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.458g, 73.8% 产率)。MS (ESI) m/z : 423.2 (M+H)⁺。

[1632] 39C. 制备 N - [(10R,11E,14S) - 10 - 甲基 - 9 - 氧代 - 3,8,16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3,5,11,15,17 - 七烯 - 14 - 基] 氨基甲酸叔丁酯二三氟乙酸盐

[1633] 将脱气 DCE (14.79ml) 中的 ((S) - 1 - (3 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - [2,4' - 联吡啶] - 2' - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.237mmol) 在第二代 Grubbs 催化剂 (0.080g, 0.095mmol) 存在下在 120℃ 辐照 30min。浓缩反应混合物并通过反相色谱纯化, 得到呈棕色油的 N - [(10R,11E,14S) - 10 - 甲基 - 9 - 氧代 - 3,8,16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3,5,11,15,17 - 七烯 - 14 - 基] 氨基甲酸叔丁酯二三氟乙酸盐 (39mg, 26.5% 产率)。MS (ESI) m/z : 395.2 (M+H)⁺。

[1634] 39D. 制备 N - [(10R,14S) - 10 - 甲基 - 9 - 氧代 - 3,8,16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3,5,15,17 - 六烯 - 14 - 基] 氨基甲酸叔丁酯

[1635] 将 PtO_2 (2.245mg, 9.89μmol) 添加至 N - [(10R,11E,14S) - 10 - 甲基 - 9 - 氧代 - 3,8,16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3,5,11,15,17 - 七烯 - 14 - 基] 氨基甲酸叔丁酯二三氟乙酸盐 (0.039g, 0.099mmol) 于 EtOH (10ml) 中的搅拌溶液中且经受氢气气氛 (55psi)。在 4h 后, 经 **CELITE®** 填料过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到 N - [(10R,14S) - 10 - 甲基 - 9 - 氧代 - 3,8,16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3,5,15,17 - 六烯 - 14 -

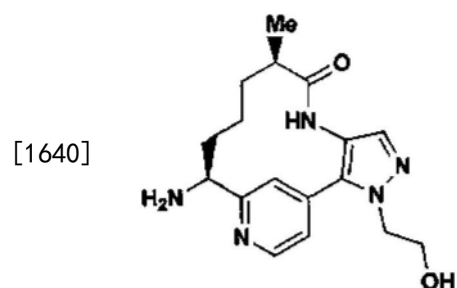
基]氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI) m/z : 397.2 (M+H)⁺。

[1636] 39E. 制备 (10R, 14S) - 14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1637] 将TFA (0.15mL, 1.967mmol) 添加至N-[(10R, 14S) - 10-甲基-9-氧代-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.039g, 0.098mmol) 于DCM (2.0mL) 中的溶液中。在搅拌4h后, 将反应混合物浓缩至干燥并在高真空下放置12h。通过溶解于MeOH中使残余物为中性, 通过NaHCO₃柱 (StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol 加载), 并浓缩滤液, 得到 (10R, 14S) - 14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮。MS (ESI) m/z : 297.5 (M+H)⁺。

[1638] 中间体40

[1639] 制备 (9R, 13S) - 13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮



[1641] 40A. 制备 1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑

[1642] 向4-硝基-1H-吡唑 (4.0g, 35.4mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (12.68g, 38.9mmol) 及(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (8.35mL, 38.9mmol)。将所得悬浮液加热至60℃并保持2h。然后用EtOAc (2×25mL) 稀释反应混合物并用10% LiCl溶液 (25mL) 洗涤。浓缩有机层, 且使用正相色谱纯化残余物, 得到呈白色固体的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑 (8.6g, 85% 产率)。MS (ESI) m/z : 272.4 (M+H)⁺。

[1643] 40B. 制备 (S) - (1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1644] 向氮气冲洗的耐压小瓶中添加如在中间体23中所述制备的 (S) - (1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 10.61mmol)、如在中间体40A中所述制备的1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑 (2.88g, 10.61mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦 (0.571g, 1.59mmol)、PvOH (0.369mL, 3.18mmol)、K₂CO₃ (4.40g, 31.8mmol) 及DMF (20mL)。将小瓶用氮气净化5min并添加Pd(OAc)₂ (0.238g, 1.061mmol)。将反应混合物再次用氮气短暂净化。密封小瓶并在120℃加热4h。使反应混合物冷却至rt并在10% LiCl水溶液 (15mL) 与EtOAc (30mL) 之间分配。用EtOAc (2×20mL) 萃取水层且用盐水 (15mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用正相色谱纯化粗产物, 得到呈棕色油的 (S) - (1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.4g, 25% 产率)。MS (ESI) m/z : 518.3 (M+H)⁺。

[1645] 40C. 制备 (S) - (1-(4-(4-氨基-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1646] 将 (S) - (1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-硝基-1H-吡唑-5-

基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g, 4.64mmol)于MeOH(25mL)及CH₃COOH(2.5mL)中的溶液加热至40℃。然后向所得澄清溶液中缓慢添加Zn(0.606g, 9.27mmol, 分三份(50:25:25%))并将反应混合物在40℃搅拌5min。将额外Zn添加至反应混合物中。通过LCMS监测反应混合物,且一旦完成,随后向冷却反应混合物中添加2.5g K₂CO₃(1g用于1mL AcOH)及2.5mL水。然后将反应混合物搅拌5min。然后经CELITE®填料过滤反应混合物并浓缩,得到粗产物。在EtOAc(40mL)与饱和NaHCO₃(20mL)之间分配粗产物。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用正相色谱纯化粗产物,得到呈淡棕色油的(S)-(1-(4-(4-氨基-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 80%产率)。MS(ESI)m/z: 488.6(M+H)⁺。

[1647] 40D. 制备((S)-1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1648] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加(S)-(1-(4-(4-氨基-1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 3.90mmol)及EtOAc(25mL)。使溶液冷却至-10℃并添加如在中间体2中制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(390mg, 3.90mmol)、吡啶(0.630mL, 7.79mmol)及T3P®(3.48mL, 5.84mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至rt,然后搅拌20h。添加水(20mL)及EtOAc(20mL)并将混合物搅拌30min。分离有机相并用EtOAc(20mL)萃取水层。用盐水(15mL)洗涤合并有机萃取物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化产生((S)-1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸酯(0.68g, 28%产率)。MS(ESI)m/z: 570.1[M+H]⁺。

[1649] 40E. 制备N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1650] 向氮气冲洗的250mL 3颈RBF中添加((S)-1-(4-(1-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(680mg, 1.193mmol)于EtOAc(56mL)中的溶液。将溶液用氩气喷射15min。以一份添加第二代Grubbs催化剂(253mg, 0.298mmol)。将反应混合物加热至回流温度过夜。在冷却至rt后,除去溶剂并通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物,得到呈褐色固体的N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 61%产率)。MS(ESI)m/z: 542.6[M+H]⁺。

[1651] 40F. 制备N-[(9R,13S)-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1652] 将Pd/C(0.078g, 0.074mmol)添加至250mL Parr氢化烧瓶中,该烧瓶含有N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.738mmol)于EtOH(20mL)中的溶液。将烧瓶用氮气净化并加压至55psi H₂,且将其搅拌4h。经CELITE®填料过滤反应混合物并浓缩,得到呈褐色固体的N-[(9R,13S)-3-{2-[(叔丁

基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(375mg,92%产率)。MS (ESI) m/z: 544.6[M+H]⁺。

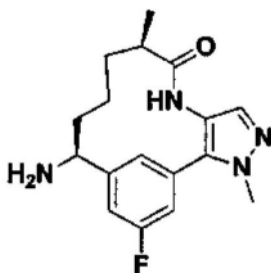
[1653] 40G. (9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1654] 向N-[(9R,13S)-3-{2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]乙基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(375mg,0.690mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加二噁烷中的4N HCl(5mL,20.0mmol),且将反应混合物在rt搅拌1h。然后浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(220mg,96%产率),然后将其溶解于MeOH(4mL)中,得到澄清淡黄色溶液。将溶液添加至预淋洗的AGILENT® Stratospheres SPE PL-HCO₃MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡黄色滤液。浓缩得到呈淡黄色固体的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(170mg,96%)。MS (ESI) m/z: 330.5[M+H]⁺。

[1655] 中间体41

[1656] 制备(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1657]



[1658] 41A. 制备N-[(1S)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1659] 向如在中间体25中所述制备的N-[(1S)-1-(3-溴-5-氟苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.19g,0.552mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.070g,0.552mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.059g,0.166mmol)、特戊酸(0.019mL,0.166mmol)、K₂CO₃(0.229g,1.656mmol)及Pd(OAc)₂(0.025g,0.110mmol)。用氩气净化反应混合物,并在120℃加热。在18h后,在水(15mL)与EtOAc(30mL)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20mL)萃取水层。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过正相色谱纯化残余物并用己烷及EtOAc洗脱,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-[3-氟-5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.123g,57%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.17 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (dt, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 2H), 4.90 (br. s., 1H), 4.78 (br. s., 1H), 3.78-3.69 (m, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H), 1.41 (br. s., 9H)。

[1660] 41B. 制备N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1661] 将N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.123g, 0.315mmol)溶解于丙酮(5ml)/水(1ml)中, 冷却至0℃, 并添加NH₄Cl (0.084g, 1.575mmol)及Zn (0.206g, 3.15mmol)。移除冰浴并使反应混合物温热至rt。在3h后, 过滤反应混合物并在水(10ml)与EtOAc (30ml)之间分配。用EtOAc (2×20ml)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过正相色谱纯化残余物并用己烷及EtOAc洗脱, 得到N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.105g, 92%)。MS (ESI)m/z: 361.08 (M+H)⁺。

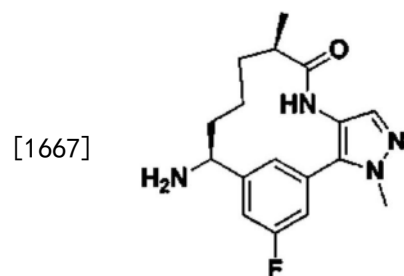
[1662] 41C. 制备N-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1663] 向N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.105g, 0.291mmol)中添加EtOAc (0.6ml)、0.3ml EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.035g, 0.350mmol)。使反应混合物冷却至0℃, 并添加T3P® (0.347ml, 0.583mmol)及许尼希碱(0.153ml, 0.874mmol)的50% EtOAc溶液。在4h后, 在饱和NaHCO₃ (5ml)与EtOAc (5ml)之间分配反应混合物。用EtOAc (2×10mL)萃取水层。用盐水(5mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过正相色谱纯化残余物并用己烷及EtOAc洗脱, 得到呈黄色泡沫的N-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(53mg, 41%)。MS (ESI)m/z: 443.5 (M+H)⁺。

[1664] 41D. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-16-氟-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1665] 向N-[(1S)-1-(3-氟-5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.053g, 0.120mmol)的脱气DCE(10ml)溶液中添加第二代Grubbs催化剂(0.041g, 0.048mmol)并将反应混合物在微波中加热至120℃并保持30min。通过用己烷及EtOAc洗脱的正相色谱直接纯化反应混合物, 得到呈深色固体的N-[(9R, 10E, 13S)-16-氟-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(27mg, 54%)。MS (ESI)m/z: 415.4 (M+H)⁺。

[1666] 41E. 制备(9R, 13S)-13-氨基-16-氟-3, 9-二甲基-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



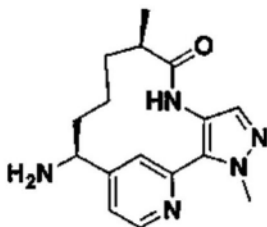
[1668] 向N-[(9R, 10E, 13S)-16-氟-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.027g, 0.065mmol)的EtOH(3ml)溶液中添加PtO₂ (5mg)。将反应混合物用氢气净化, 然后在55psi下氢化。在6h后, 经CELITE®过滤反应混合物并浓缩, 得到19mg深色固体MS (ESI)m/z: 417.08 (M+H)⁺。将深

色固体残余物溶解于50% TFA/DCM(3ml)中。在3h后,浓缩反应混合物,将残余物溶解于DCM/MeOH中,通过碱性柱并浓缩,得到呈深色固体的(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19mg, 92%)。MS(ESI)m/z:317.4(M+H)⁺。

[1669] 中间体42

[1670] 制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1671]



[1672] 42A.制备N-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1673] 向大型微波小瓶中添加如在中间体27中所述制备的N-[(1S)-1-(2-溴吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.06mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.427g, 3.36mmol)、二噁烷(10ml)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.164g, 0.458mmol)、K₂CO₃(1.267g, 9.17mmol)及特戊酸(0.106ml, 0.917mmol)。用氩气净化反应混合物。添加Pd(OAc)₂(0.069g, 0.306mmol)并在100℃搅拌反应混合物。在4h后,停止加热且将反应混合物在rt搅拌72h。用水(20ml)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×50ml)萃取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈白色泡沫的N-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.62g, 54%)。MS(ESI)m/z:374.08(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.73(d, J=5.2Hz, 1H), 8.28-8.15(m, 1H), 7.66-7.54(m, 1H), 7.43-7.34(m, 1H), 5.76-5.63(m, 1H), 5.26-5.16(m, 2H), 4.99(br.s., 1H), 4.83(br.s., 1H), 3.97-3.85(m, 3H), 2.66-2.46(m, 2H), 1.45(br.s., 9H)。

[1674] 42B.制备N-[(1S)-1-[2-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1675] 向N-[(1S)-1-[2-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.62g, 1.660mmol)的冷却(0℃)丙酮(40ml)/水(12ml)溶液中添加NH₄Cl(0.444g, 8.30mmol)及Zn(1.086g, 16.60mmol)。移除冰浴并将反应混合物搅拌18h。经滤纸过滤反应混合物并用水(20ml)及EtOAc(75ml)分配。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到N-[(1S)-1-[2-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.46g, 60%)。MS(ESI)m/z:344.5(M+H)⁺。

[1676] 42C.制备N-[(1S)-1-(2-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

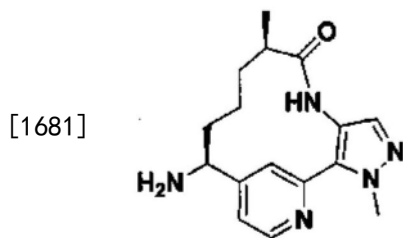
[1677] 向N-[(1S)-1-[2-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-4-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 1.747mmol)中添加EtOAc(5.8ml)中的如在中间体2中所述制备的(R)-

2-甲基丁-3-烯酸(0.189g, 1.893mmol), 冷却至0℃。添加吡啶(0.0.424ml, 5.24mmol)及**T3P®**(2.080ml, 3.49mmol)的50% EtOAc溶液。在24h后, 在饱和NaHCO₃(10ml)与EtOAc(20ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到N-[(1S)-1-(2-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.35g, 47%)。MS(ESI)m/z: 426.1 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ10.23(br. s., 1H), 8.70-8.56(m, 1H), 8.35(d, J=1.1Hz, 1H), 7.56-7.44(m, 1H), 7.25-7.14(m, 1H), 6.03(ddd, J=17.2, 10.2, 8.0Hz, 1H), 5.39-5.17(m, 3H), 5.03-4.63(m, 2H), 4.14-4.08(m, 3H), 3.22(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 2.66-2.49(m, 1H), 1.84-1.72(m, 1H), 1.50-1.40(m, 9H), 1.42-1.37(m, 3H), 1.06-0.93(m, 1H)。

[1678] 42D. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1679] 向N-[(1S)-1-(2-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-4-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.160g, 0.376mmol)的脱气DCE(20ml)溶液中添加第二代Grubbs催化剂(0.096g, 0.113mmol)并将反应混合物在微波中加热至120℃并保持30min。浓缩反应混合物并通过使用DCM及MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈绿色膜的期望产物(29mg, 19%)。MS(ESI)m/z: 398.3 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.71(d, J=4.7Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.23(d, J=13.8Hz, 1H), 7.03-6.94(m, 1H), 6.61(s, 1H), 5.82-5.71(m, 1H), 5.19-5.09(m, 2H), 4.75(br. s., 1H), 4.15-4.09(m, 3H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.67(br. s., 1H), 2.28-2.15(m, 2H), 1.54-1.39(m, 9H), 1.34-1.28(m, 3H)。

[1680] 42E. 制备(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

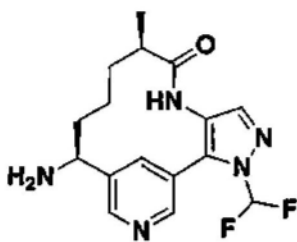


[1682] 向N-[(9R, 10E, 13S)-3, 9-二甲基-8-氧代-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(29mg, 0.073mmol)的EtOH(3mL)溶液中添加PtO₂(4mg)。用氢气净化反应混合物, 然后在55psi下氢化。在3h后, 经0.45 μM过滤器过滤反应混合物并浓缩, 得到深色固体(MS(ESI)m/z: 400.3 (M+H)⁺)。将深色固体残余物溶解于二噁烷(1ml)及MeOH(1ml)中的4N HCl。在3h后, 浓缩混合物并将所得HCl盐溶解于DCM/MeOH中且通过碱性柱, 得到呈深色固体的(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮(21mg, 96%)。MS(ESI)m/z: 300.2 (M+H)⁺。

[1683] 中间体43

[1684] 制备(9R, 13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3, 4, 7, 16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1685]



[1686] 43A. 制备 (S) - (1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - 硝基 - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1687] 向大型微波小瓶中添加如在中间体26中所述制备的 (S) - (1 - (5 - 溴吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.06mmol)、1 - (二氟甲基) - 4 - 硝基 - 1H - 吡唑 (0.548g, 3.36mmol)、DMF (10.19ml)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦 (0.164g, 0.458mmol)、 K_2CO_3 (1.267g, 9.17mmol) 及特戊酸 (0.106ml, 0.917mmol)。用氩气净化反应混合物。在10min后, 添加 $Pd(OAc)_2$ (0.069g, 0.306mmol), 密封容器, 且在115℃搅拌。在4h后, 用 H_2O (50mL) 淬灭反应混合物并用 EtOAc (3×50mL)。用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。通过用庚烷/EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化粗物质, 得到 (S) - (1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - 硝基 - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 100%)。MS (ESI) m/z : 410.2 (M+H)⁺。

[1688] 43B. 制备 (S) - (1 - (5 - (4 - 氨基 - 1 - (二氟甲基) - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1689] 将 (S) - (1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - 硝基 - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.27g, 3.10mmol) 溶解于丙酮 (15ml)/水 (3ml) 中, 冷却至0℃, 并添加 NH_4Cl (0.830g, 15.51mmol) 及 Zn (2.028g, 31.0mmol)。移除冰浴。在2h后, 过滤反应混合物并用水 (30ml) 及 EtOAc (50ml) 分配滤液。用 EtOAc (2×50ml) 萃取水层。用盐水 (20ml) 洗涤合并有机相, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。通过用 DCM/MeOH 梯度洗脱的正相色谱纯化残余物, 得到呈固体的 (S) - (1 - (5 - (4 - 氨基 - 1 - (二氟甲基) - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.720g, 61.2% 产率)。MS (ESI) m/z : 380 (M+H)⁺。

[1690] 43C. 制备 ((S) - 1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[1691] 使 (S) - (1 - (5 - (4 - 氨基 - 1 - (二氟甲基) - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.720g, 1.898mmol) 于 EtOAc (20ml) 中的溶液冷却至0℃并添加 EtOAc (10ml) 中的如在中间体2中所述制备的 (R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酸 (0.228g, 2.277mmol)、吡啶 (0.460ml, 5.69mmol) 及 **T3P**® (50wt%, 于 EtOAc 中) (2.259ml, 3.80mmol)。在6h后, 用 1.5M K_2PO_4 (50mL) 及 EtOAc (50mL) 分配反应混合物。用 EtOAc (2×20mL) 萃取水层。用盐水 (50mL) 洗涤合并有机相, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化残余物, 得到呈黄色泡沫的 ((S) - 1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - 1H - 吡唑 - 5 - 基) 吡啶 - 3 - 基) 丁 - 3 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.386g, 44.1% 产率)。MS (ESI) m/z : 462.2 (M+H)⁺。

[1692] 43D. 制备 N - [(9R, 10E, 13S) - 3 - (二氟甲基) - 9 - 甲基 - 8 - 氧代 - 3, 4, 7, 16 - 四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳 - 1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16 - 六烯 - 13 - 基] 氨基甲酸叔丁酯

[1693] 向 RBF 中添加 ((S) - 1 - (5 - (1 - (二氟甲基) - 4 - ((R) - 2 - 甲基丁 - 3 - 烯酰氨基) - 1H - 吡

唑-5-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.190g, 0.412mmol)、pTsOH(0.086g, 0.453mmol)及脱气DCE(103ml)。使澄清黄色溶液温热至40℃并用氩气脱气1h。添加第二代Grubbs催化剂(0.140g, 0.165mmol)并将反应混合物在40℃搅拌过夜。添加额外第二代Grubbs催化剂(0.2当量)并继续搅拌。在搅拌总计48h后,使反应混合物冷却至rt,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱纯化粗产物,得到呈棕色油的N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.020g, 11.2%)。MS (ESI)m/z: 434.3 (M+H)⁺。

[1694] 43E. 制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

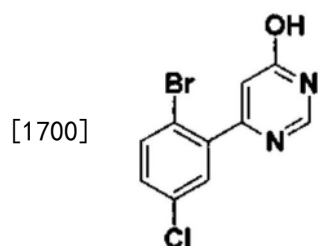
[1695] 向N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.020, 0.046mmol)的EtOH(3mL)溶液中添加PtO₂(1.048mg, 4.61μmol)并用氢气净化反应混合物。使反应混合物经受氢气气氛(55psi)。在2h后,经CELITE® 填料过滤出催化剂并浓缩滤液,得到N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯。MS (ESI)m/z: 436.2 (M+H)⁺。

[1696] 43F. 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1697] 将N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.020g, 0.046mmol)溶解于二噁烷中的4N HCl(0.230mL, 0.919mmol)中。添加最小量的MeOH以帮助溶解。在1h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中,通过NaHCO₃柱(StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol加载),浓缩,得到(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS (ESI)m/z: 336.2 (M+H)⁺。

[1698] 中间体44

[1699] 制备6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇



[1701] 44A. 制备4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1702] 向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(100mg, 0.424mmol)及TsOH·H₂O(97mg, 0.509mmol)于CH₃CN(20mL)中的悬浮液中添加CuBr₂(9.48mg, 0.042mmol)。然后添加亚硝酸叔丁酯(0.067mL, 0.509mmol),之后添加四丁基溴化铵(274mg, 0.849mmol)且在rt搅拌反应混合物。在2h后,添加水并用CH₂Cl₂(2×)萃取混合物。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈白色固体的4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(115mg, 90%产率)。MS (ESI)m/z: 299.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.88(d, J=1.1Hz, 1H), 7.61(d, J

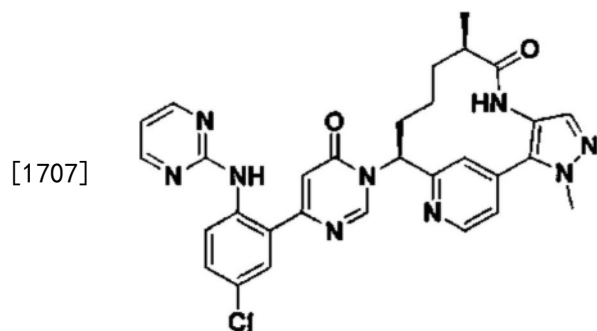
=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.04 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

[1703] 44B. 制备6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇

[1704] 根据如在中间体5中针对合成6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇所述的操作, 通过用4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶替代6-(5-氯-2-氟苯基)嘧啶-4-醇来制备6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z: 285.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.21 (s, 1H)。

[1705] 实施例45

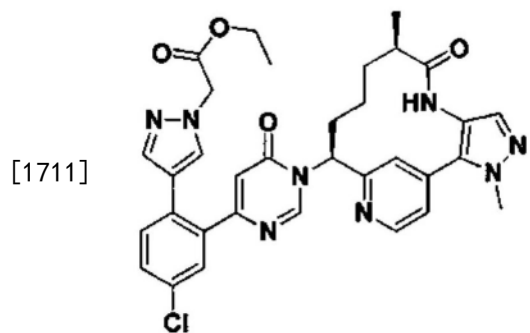
[1706] 制备 (9R, 13S) -13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



[1708] 以与实施例314中所述的操作类似的方式, 通过用2-溴嘧啶 (5.51mg, 0.035mmol) 替代4-溴嘧啶盐酸盐 (6.78mg, 0.035mmol) 来制备 (9R, 13S) -13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮二氟乙酸盐 (2.75mg, 19% 产率)。MS (ESI) m/z: 582.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.85 (t, J=5.0Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.06 (dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.69-1.44 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.80-0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=8.33min, 97.9% 纯度; 因子XIa K_i=2,000nM。

[1709] 实施例46

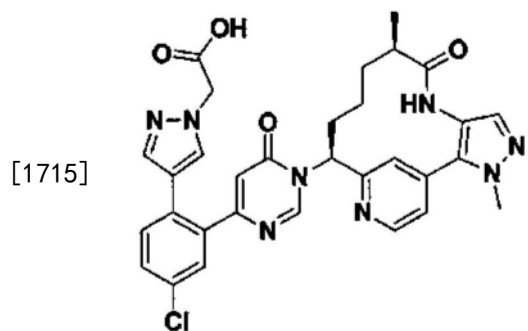
[1710] 制备2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙酯



[1712] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(13.67mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙酯三氟乙酸盐(3.67mg,15%产率)。MS (ESI) m/z : 641.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.80-0.65 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.92 min, 99.6%纯度;因子XIa Ki=25 nM, 血浆激肽释放酶Ki=7,000 nM。

[1713] 实施例47

[1714] 制备2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸

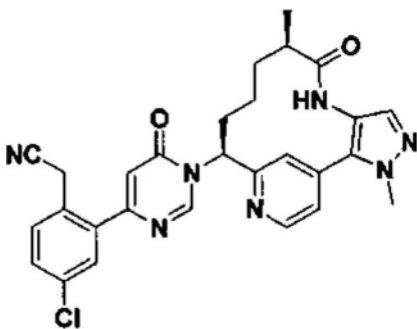


[1716] 2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸三氟乙酸盐(8.6 mg,35%产率)也由实施例46分离。MS (ESI) m/z : 613.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.46 (s, 1H), 6.45 (d, J=0.4 Hz, 1H), 6.00 (dd, J=12.5, 4.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.33 (tt, J=12.7, 4.5 Hz, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.66-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.82-0.66 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.68 min, 99.0%纯度;因子XIa Ki=12 nM, 血浆激肽释放酶Ki=6,000 nM。

[1717] 实施例48

[1718] 制备2-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)乙腈

[1719]

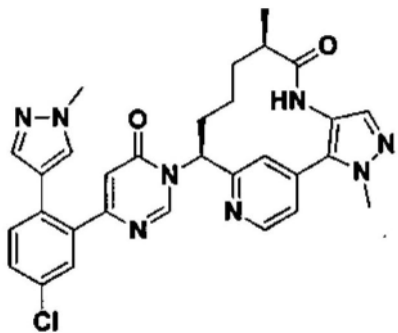


[1720] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)异噁唑(9.52mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备2-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)乙腈三氟乙酸盐(2.2mg,11%产率)。MS (ESI)m/z:528.35 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,CD₃OD) δ9.04 (br. s., 1H), 8.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.49 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.06 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.79-0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C): RT=1.46min, 100%纯度;因子XIa Ki=16nM, 血浆激肽释放酶Ki=850nM。

[1721] 实施例49

[1722] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1723]

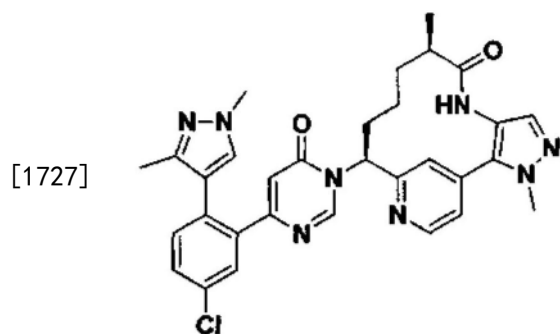


[1724] 向如在实施例211中所述制备的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,0.024mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(7.61mg,0.037mmol)及K₂CO₃(8.43mg,0.061mmol)于1,4-二噁烷(0.6ml)及水(0.2ml)中的脱气溶液中添加Pd(Ph₃P)₄(2.82mg,2.440μmol)。将反应混合物在120℃微波处理0.5h,然后冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈灰白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(7.9mg,47%产率)。MS (ESI)m/z:569.6 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,CD₃OD) δ8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.33 (s,

1H), 6.40 (d, J=0.6Hz, 1H), 6.02 (dd, J=12.7, 3.9Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.78-0.65 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.01min, 98.4%纯度; 因子XIa Ki=14nM, 血浆激肽释放酶Ki=930nM。

[1725] 实施例50

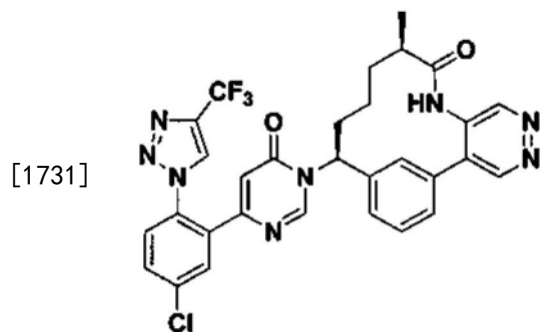
[1726] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1, 3-二甲基-1H-吡唑-4-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[1728] 以与实施例49中所述的操作类似的方式, 通过用1, 3-二甲基-4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑 (10.84mg, 0.049mmol) 替代1-甲基-4- (4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基) -1H-吡唑来制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (1, 3-二甲基-1H-吡唑-4-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (11.3mg, 49%产率)。MS (ESI) m/z: 583.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.24 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.97 (dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.66-1.42 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.80-0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.15min, 99.6%纯度; 因子XIa Ki=270nM, 血浆激肽释放酶Ki=5, 200nM。

[1729] 实施例51

[1730] 制备 (10R, 14S) -14- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -10-甲基-4, 5, 8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮



[1732] 51A. 制备5-溴吡嗪-4-胺

[1733] 向DCM(15mL)中的N-(5-溴哒嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 1.183mmol)添加TFA(4.56mL, 59.2mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。浓缩产生呈深棕色固体的5-溴哒嗪-4-胺三氟乙酸盐。MS (ESI) m/z : 174.2 (M+H)⁺。

[1734] 51B. 制备(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-4,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮

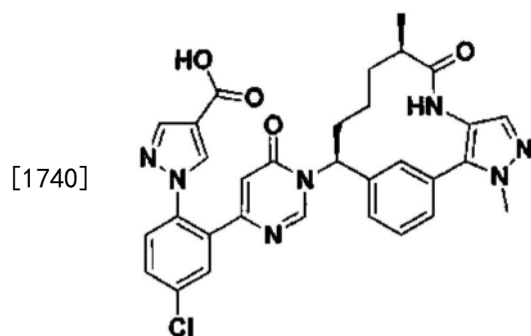
[1735] 以与中间体38中所述的操作类似的方式, 通过用5-溴哒嗪-4-胺替代2-溴吡啶-3-胺来制备(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-4,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮。MS (ESI) m/z : 297.5 (M+H)⁺。

[1736] 51C. 制备(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1737] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 通过使用(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-4,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮(4.5mg, 0.015mmol)来制备(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-4,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(3.8mg, 32.7%产率)。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.42(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.82-8.77(m, 1H), 8.42(s, 1H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.65-7.61(m, 2H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.45(d, J=0.7Hz, 1H), 5.77(dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H), 2.70-2.59(m, 1H), 2.36-2.23(m, 1H), 2.13-2.00(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.67-1.35(m, 2H), 1.26-1.13(m, 1H), 1.07(d, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 621.0 (M+H)⁺。分析型HPLC(方法A): RT=8.24min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=5nM, 血浆激肽释放酶Ki=18nM。

[1738] 实施例52

[1739] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸

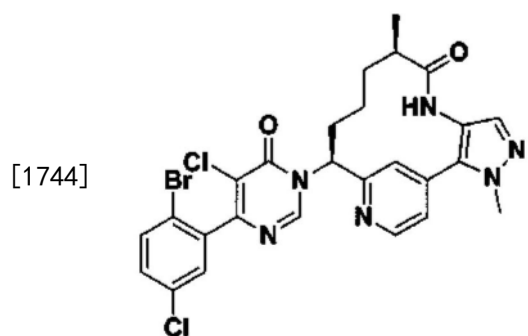


[1741] 向1-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯三氟乙酸盐(7mg, 0.011mmol)于THF(56 μ l)中的溶液中添加LiOH $\cdot$ H₂O(4.7mg, 0.112mmol)于水(56 μ l)中的溶液。向所得浑浊混合物中添加MeOH(1滴)。将反应混合物在rt剧烈搅拌3.5h。用1.0N HCl将溶液酸化至pH 5, 然后通过反相色谱纯化, 得到呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸三氟乙酸盐(0.0024g,30%产率)。MS (ESI)m/z:599.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,CD₃CN) δ8.73-8.66 (m,2H),8.17 (s,1H),7.94 (s,1H),7.81 (d,J=2.2Hz,1H),7.73-7.62 (m,3H),7.61-7.55 (m,1H),7.47-7.38 (m,2H),6.16 (d,J=0.9Hz,1H),5.98 (dd,J=12.7,3.9Hz,1H),4.02 (s,3H),2.65 (m,1H),2.30-2.19 (m,1H),2.15-2.02 (m,1H),1.64-1.39 (m,2H),0.98 (d,J=6.8Hz,3H),0.61 (m,1H)。分析型HPLC(方法A):SunFire,RT=6.48min,99.3%纯度;因子XIa Ki=5nM,血浆激肽释放酶Ki=2,400nM。

[1742] 实施例53

[1743] 制备(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[1745] 53A.制备6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇

[1746] 向如在中间体44中所述制备的6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇(40mg,0.140mmol)于MeCN(1401μl)中的悬浮液中添加NCS(20.58mg,0.154mmol)。将反应混合物在60℃加热4h。浓缩反应混合物并使用正相色谱纯化粗残余物,得到呈白色固体的6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇(42mg,94%)。MS (ESI)m/z:320.9 (M+H)⁺。

[1747] 53B.制备(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

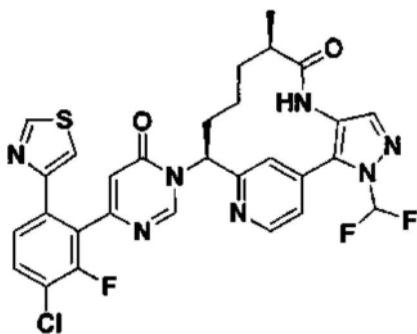
[1748] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯嘧啶-4-醇(8.6mg,0.027mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8mg,0.027mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-5-氯-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(8.3mg,41.1%产率)。MS (ESI)m/z:603.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.99 (s,1H),8.75 (d,J=5.1Hz,1H),7.75 (s,1H),7.70 (d,J=8.6Hz,1H),7.54 (dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.50 (s,1H),7.45-7.38 (m,2H),6.06 (dd,J=12.4,4.1Hz,1H),4.05 (s,3H),2.72 (td,J=6.7,3.1Hz,1H),2.45-2.31 (m,1H),2.19-2.03 (m,2H),1.70-1.43 (m,2H),1.02 (d,J=7.0Hz,3H),0.73 (br.s.,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=9.24min,100%纯度;因子XIa Ki=8nM,血浆激肽释放酶Ki=1,200nM。

[1749] 实施例54

[1750] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2

(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1751]



[1752] 54A. 制备4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1753] 使ACN (26.3ml) 中的如在中间体10C中所述制备的4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基) 苯胺 (1g, 3.94mmol) 冷却至0℃并添加pTsOH·H₂O (1.875g, 9.86mmol), 之后添加水 (13.14ml) 中的NaNO₂ (0.544g, 7.88mmol) 及NaI (1.477g, 9.86mmol)。在1h后, 使反应混合物温热至rt并搅拌过夜。此后, 部分浓缩反应混合物以除去ACN, 然后添加NaHCO₃以中和溶液。用EtOAc萃取所得溶液。用饱和Na₂S₂O₃及盐水洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到固体, 其通过正相色谱纯化, 得到4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶 (0.934g, 65%产率)。MS (ESI) m/z: 365.2 (M+H)⁺。

[1754] 54B. 制备6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇

[1755] 根据如在中间体4B中针对合成6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇所述的操作, 通过用4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶替代如在中间体4A中所述制备的4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z: 350.8 (M+H)⁺。

[1756] 54C. 制备 (9R, 13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1757] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 使用6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇 (62.7mg, 0.179mmol) 及如在中间体30中所述制备的 (9R, 13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮 (60mg, 0.179mmol) 来制备 (9R, 13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮。MS (ESI) m/z: 667.1 (M+H)⁺。

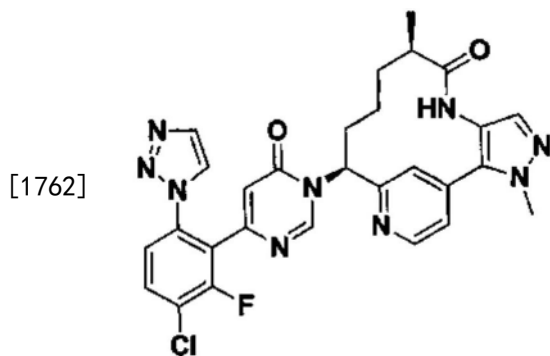
[1758] 54D. 制备 (9R, 13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1759] 向微波管中添加 (9R, 13S)-13-[4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮 (20mg, 0.030mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑 (9.47mg, 0.045mmol)、K₃PO₄ (29.9μl, 0.090mmol) 及THF (299μl)。将溶液用氩气鼓泡通过数分钟, 然后添加 (DtBPF)PdCl₂ (0.974mg, 1.495μmol)。密封反应混合物并在90℃加热过夜。使溶液冷却至rt并再次用氩气鼓泡通过溶液数分钟, 且添加额外5-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑(9.47mg,0.045mmol)及Pd(PPh₃)₄(3.46mg,2.99μmol)。将溶液在微波中在120℃加热30min。然后过滤溶液并通过反相色谱纯化残余物,得到(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1,3-噻唑-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.67mg,2.9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.02(s,1H),8.95(s,1H),8.77(d,J=5.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.74(s,1H),7.72-7.60(m,3H),7.59-7.50(m,2H),7.46(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),6.55(s,1H),6.05(dd,J=12.9,4.3Hz,1H),2.71(dt,J=6.6,3.3Hz,1H),2.40-2.26(m,1H),2.12-1.97(m,2H),1.70-1.41(m,2H),1.00(d,J=7.0Hz,3H),0.66(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:625.9(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=8.51min,纯度=96.4%;因子XIa Ki=1.7nM,血浆激肽释放酶Ki=230nM。

[1760] 实施例55

[1761] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[1763] 55A.制备1-甲基-4-硝基-1H-吡唑

[1764] 向4-硝基-1H-吡唑(2.5g,22.11mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加NaH(0.973g,24.32mmol)并将混合物在rt搅拌5min。向此悬浮液中添加MeI(1.382mL,22.11mmol),并将所得溶液在rt搅拌过夜。然后用EtOAc稀释反应混合物并用盐水洗涤。浓缩有机层,之后使用正相色谱纯化,得到呈白色固体的1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.9g,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.12(s,1H),8.06(s,1H),3.97(s,3H)。

[1765] 55B.制备(S)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1766] 向耐压小瓶中添加如在中间体23中所述制备的(S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基氨基甲酸叔丁酯(3.0g,10.61mmol)、1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(1.348g,10.61mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(1.141g,3.18mmol)、特戊酸(0.369mL,3.18mmol)及K₂CO₃(4.40g,31.8mmol)。向上述混合物中添加DMF(21mL),且用氩气净化小瓶并抽空(3×)。向此混合物中添加Pd(OAc)₂(0.476g,2.122mmol)。密封小瓶且在120℃加热过夜。使反应混合物冷却至rt,过滤并在10% LiCl水溶液(15mL)与EtOAc(30mL)之间分配。用EtOAc(2×20mL)萃取水层,且用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。然后使用正相色谱纯化粗产物,得到呈棕色油的(S)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,29%产率)。MS(ESI)m/z:374.4(M+H)⁺。

[1767] 55C. 制备(S)-(1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1768] 将(S)-(1-(4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 3.21mmol)于MeOH(10mL)及CH₃COOH(1mL)中的溶液加热至60℃。然后向上述澄清溶液中缓慢添加Zn(0.420g, 6.43mmol)并将溶液在60℃再搅拌15min。然后经**CELITE®**过滤反应混合物并浓缩,得到粗产物。然后使用正相色谱纯化粗产物,得到呈淡棕色油的(S)-(1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.88g, 76%产率)。MS(ESI)m/z: 344.4(M+H)⁺。

[1769] 55D. 制备((S)-1-(4-(1-甲基-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1770] 在-10℃在氩气下向如在中间体2A中所述制备的(R)-4-苄基-3-((R)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑烷-2-酮(385mg, 3.84mmol)、(S)-(1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(880mg, 2.56mmol)及吡啶(0.620mL, 7.69mmol)于EtOAc(40mL)中的溶液中逐滴添加**T3P®**(50wt%, 于EtOAc中)(3.05mL, 5.12mmol)。在-10℃搅拌反应混合物并使其逐渐温热至高达rt。将反应混合物在rt搅拌2h,然后用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤。将有机层汇集在一起,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。然后使用正相色谱纯化粗产物,得到呈黄色油的((S)-1-(4-(1-甲基-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g, 52%产率)。MS(ESI)m/z: 426.5(M+H)⁺。

[1771] 55E. 制备N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1772] 用氩气(3×)净化((S)-1-(4-(1-甲基-4-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.410mmol)于DCE(18mL)中的溶液。添加第二代Grubbs催化剂(480mg, 0.564mmol)并再次将Ar鼓泡至反应混合物中且抽空(3×)。然后将反应混合物在微波小瓶中在120℃加热30min。然后浓缩反应混合物并使用正相色谱纯化粗残余物,得到呈棕色油的N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(118mg, 20%产率)。MS(ESI)m/z: 398.5(M+H)⁺。

[1773] 55F. 制备N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1774] 向N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(118mg, 0.297mmol)于EtOH(12mL)中的脱气溶液中添加Pd/C(31.6mg, 0.030mmol),然后将反应混合物在55psi的H₂下搅拌5h。然后经**CELITE®**过滤反应混合物并浓缩,得到呈棕色油的N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(92mg, 72%)。MS(ESI)m/z: 400.4(M+H)⁺。

[1775] 55G. 制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐

[1776] 向N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八

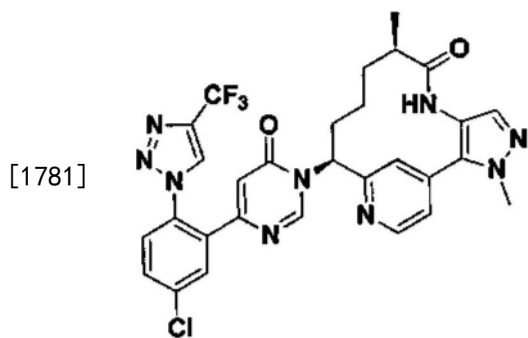
碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(92 mg,0.230 mmol)于MeOH(3 mL)中的溶液中添加二噁烷中的4 M HCl(3 mL,12 mmol)且将反应混合物在rt搅拌1.5 h。浓缩反应混合物,得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(86 mg)。MS (ESI) m/z: 300.4(M+H)⁺。

[1777] 55H. 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1778] 根据实施例56中所述的操作,通过使用(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐及如在中间体7中所述制备的6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。MS (ESI) m/z: 574.3(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.82(s, 1H), 8.73(d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.85(dd, J=8.6, 7.7 Hz, 1H), 7.78(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.49(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.98(dd, J=12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 2.70(td, J=6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27(ddt, J=12.7, 8.5, 4.3 Hz, 1H), 2.14-1.92(m, 2H), 1.66-1.53(m, 1H), 1.46(ddd, J=15.1, 10.0, 5.3 Hz, 1H), 1.00(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.68(m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.41 min, 纯度=93%; 因子XIa Ki=1.0 nM, 血浆激肽释放酶Ki=24 nM。

[1779] 实施例56

[1780] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

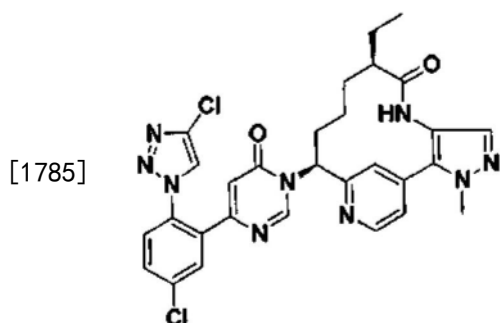


[1782] 向含有无水ACN(0.5 mL)中的如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8 mg, 0.067 mmol)、HATU(33.0 mg, 0.087 mmol)的闪烁小瓶中添加DBU(15 mL, 0.100 mmol)。在30 min后,添加0.5 mL CH₃CN及DMF(0.1 mL)中的如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20 mg, 0.067 mmol)。将所得溶液在rt搅拌2 h,然后通过反相色谱纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

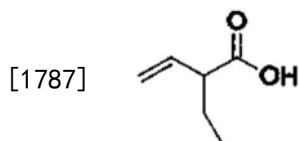
(26.98mg, 53.1% 产率)。MS (ESI) m/z : 624.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.81 (d, J =0.7Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J =5.3Hz, 1H), 7.89 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.53 (dd, J =5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.02-5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, J =6.7, 3.3Hz, 1H), 2.27 (tt, J =12.7, 4.4Hz, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.45 (ddd, J =15.0, 9.8, 5.0Hz, 1H), 1.00 (d, J =7.0Hz, 3H), 0.69 (br. s., 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -62.54 (s), -77.44 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=11.02min, 纯度=96.7%; 因子XIa K_i =1.4nM, 血浆激肽释放酶 K_i =24nM。

[1783] 实施例57

[1784] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



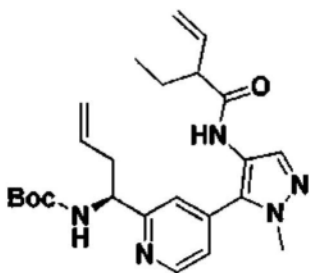
[1786] 57A. 制备2-乙基丁-3-烯酸



[1788] 向干燥烧瓶中添加THF中的2M DIA (8.28mL, 58.1mmol) 及THF (50mL)。使反应混合物冷却至-78℃并逐滴添加己烷中的1.6M nBuLi (23.23mL, 58.1mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30min。将丁-3-烯酸 (2.00g, 23.23mmol) 添加至反应混合物并将反应混合物在-78℃搅拌30min。此后, 添加EtI (5.44g, 34.8mmol)。使反应混合物缓慢温热至rt并在rt搅拌过夜。然后用饱和NH₄Cl (3mL) 淬灭反应混合物。使用1N HCl将反应混合物的pH调节至<4。然后用EtOAc (2×30mL) 萃取反应混合物。用水 (20mL) 及盐水 (20mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统 (0-60% EtOAc/Hex梯度) 纯化残余物, 得到呈澄清液体形式的2-乙基丁-3-烯酸 (450mg, 2.37mmol, 10.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.89-5.75 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.95 (q, J =7.5Hz, 1H), 1.83 (dt, J =13.9, 7.2Hz, 1H), 1.61 (dt, J =13.6, 7.4Hz, 1H), 0.95 (t, J =7.4Hz, 3H)。

[1789] 57B. 制备 ((1S) -1- (4- (4- (2-乙基丁-3-烯酰氨基) -1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

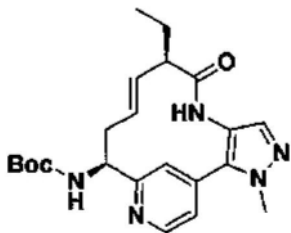
[1790]



[1791] 向RBF中添加如在中间体32C中所述制备的(S)-1-(4-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1000mg, 2.91mmol)、EtOAc (20mL)、2-乙基丁-3-烯酸(332mg, 2.91mmol)及吡啶(0.71mL, 8.74mmol)。在盐水/冰浴中冷却溶液并添加50% **T3P®** (2.60mL, 4.37mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min, 然后在rt搅拌60min。用EtOAc稀释反应混合物(30mL)并用饱和NaHCO₃ (20mL)、水(30mL)及盐水(30mL)洗涤。分离有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-100% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物, 得到呈黄色固体的((1S)-1-(4-(4-(2-乙基丁-3-烯酰氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.10g, 2.50mmol, 86%产率)的非对映异构体混合物。MS (ESI) m/z: 440.0 (M+H)⁺。

[1792] 57C. 制备N-[(9R, 10E, 13S) -9-乙基-3-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

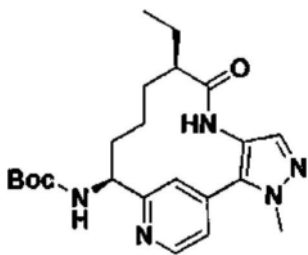
[1793]



[1794] 向微波小瓶中添加((1S)-1-(4-(4-(2-乙基丁-3-烯酰氨基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg, 1.138mmol)及DCE(12mL)。将反应混合物用氩气净化1min。然后将第二代Grubbs催化剂(386mg, 0.455mmol)添加至溶液。密封反应混合物并在微波中在120℃加热30min。浓缩反应混合物并使用ISCO系统(0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化残余物。分离两种产物。快速洗脱的产物为N-[(9R, 10E) -9-乙基-3-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.182mmol, 16.0%产率), MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H)⁺, 将其继续进行下一步; 且缓慢洗脱的产物为另一非对映异构体, 即N-[(9S, 10E) -9-乙基-3-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.182mmol, 16.0%产率), MS (ESI) m/z: 412.2 (M+H)⁺。

[1795] 57D. 制备N-[(9R, 13S) -9-乙基-3-甲基-8-氧代-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

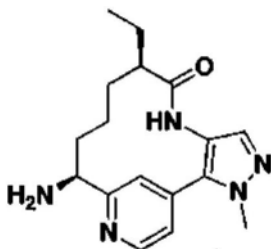
[1796]



[1797] 向3颈RBF中添加N-[(9R,10E)-9-乙基-3-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(115mg, 0.279mmol)、EtOH(10mL)及PtO₂(31.7mg, 0.140mmol)。将反应混合物在氢气气氛下(气囊压力)搅拌1h。小心地经**CELITE®**过滤反应混合物并浓缩。使用ISCO系统(0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化残余物,得到呈淡棕色固体的N-[(9R,13S)-9-乙基-3-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.181mmol, 64.9%产率)。MS (ESI)m/z: 414.2 (M+H)⁺。

[1798] 57E. 制备(9R,13S)-13-氨基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

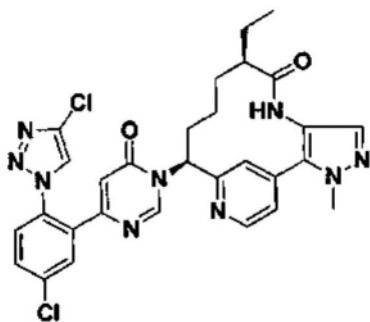
[1799]



[1800] 向RBF中添加N-[(9R,13S)-9-乙基-3-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(75mg, 0.181mmol)、二噁烷(3mL)、4N HCl(18.14mmol)及MeOH(0.5mL)。将反应混合物在rt搅拌5min。浓缩反应混合物并使用反相制备型HPLC纯化残余物,得到(9R,13S)-13-氨基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三盐酸盐。将产物溶解于MeOH(1mL)中,得到澄清棕色溶液。将溶液添加至预淋洗的**AGILENT®** StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清棕色滤液。浓缩得到呈米色固体的(9R,13S)-13-氨基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(75mg, 0.177mmol, 98%产率)。MS (ESI)m/z: 314.2 (M+H)⁺。

[1801] 57F. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1802]

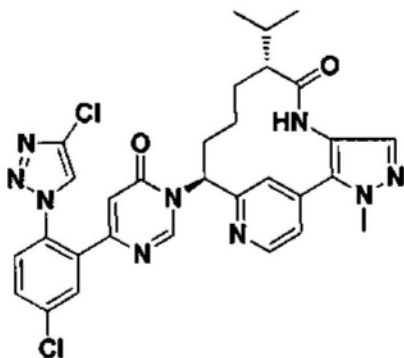


[1803] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(8mg,0.026mmol)及(9R)-13-氨基-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8mg,0.026mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-乙基-3-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5mg,6.82 μ mol,26.3%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ 8.87(s,1H),8.72(d,J=5.1Hz,1H),7.89(s,1H),7.76(d,J=2.4Hz,1H),7.64(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.59(s,1H),7.52(d,J=8.6Hz,1H),7.46(s,1H),7.36(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),6.37(s,1H),6.06(dd,J=12.5,4.6Hz,1H),4.03(s,3H),2.46-2.36(m,1H),2.26-2.12(m,1H),2.03-1.92(m,2H),1.69-1.56(m,2H),1.45(d,J=4.8Hz,1H),1.32-1.20(m,1H),0.86(t,J=7.4Hz,3H),0.69-0.57(m,1H);MS(ESI)m/z:604.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.23min,纯度=97.0%;因子XIa Ki=0.36nM,血浆激肽释放酶Ki=37nM。

[1804] 实施例58

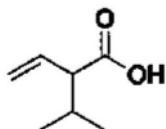
[1805] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1806]



[1807] 58A. 制备2-异丙基丁-3-烯酸

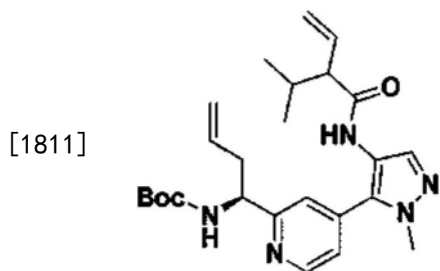
[1808]



[1809] 向火焰干燥的RBF中添加THF中的2M DIA(3.64ml,25.6mmol)及THF(58.1ml)。使反应混合物冷却至-78℃并添加己烷中的1.6M nBuLi(15.97ml,25.6mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30min。添加丁-3-烯酸(0.990ml,11.62mmol)并将反应混合物再搅拌30min。然后

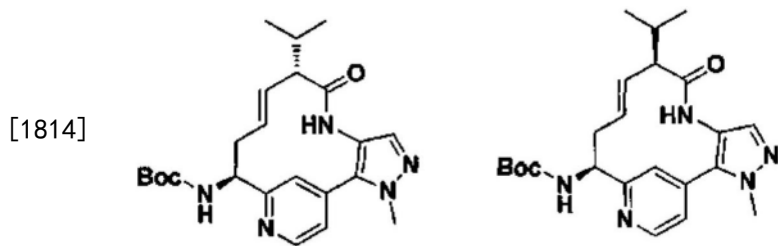
在-78℃添加*i*PrI (1.74ml, 17.42mmol), 并使反应混合物经2h缓慢温热至rt, 然后在rt搅拌过夜。用饱和NH₄Cl (15ml) 淬灭反应混合物。使用1N HCl将溶液的pH调节至<4。用EtOAc (3×30mL) 萃取反应混合物。用盐水 (40mL) 洗涤合并的有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统 (0-50% EtOAc/Hex梯度) 纯化残余物, 得到呈澄清液体形式的2-异丙基丁-3-烯酸 (800mg, 6.24mmol, 53.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.98-5.65 (m, 1H), 5.33-5.05 (m, 2H), 2.73 (t, J=8.8Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.09-0.74 (m, 6H)。

[1810] 58B. 制备((1*S*)-[1-(4-{1-甲基-4-[2-(丙-2-基)丁-3-烯酰氨基]-1*H*-吡唑-5-基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯



[1812] 向RBF中添加如在中间体32C中所述制备的(*S*)-[1-(4-(4-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (765mg, 2.228mmol)、EtOAc (20mL)、2-异丙基丁-3-烯酸 (286mg, 2.228mmol) 及吡啶 (0.540mL, 6.68mmol)。在盐水/冰浴中冷却溶液并添加50% **T3P**[®] (1.989mL, 3.34mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min, 然后在rt搅拌60min。用EtOAc (30mL) 稀释反应混合物并用饱和NaHCO₃ (20mL)、水 (30mL) 及盐水 (30mL) 洗涤。分离有机层, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统 (0-100%EtOAc/Hex梯度) 纯化残余物, 得到呈黄色固体的((1*S*)-1-(4-(4-(2-异丙基丁-3-烯酰氨基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (850mg, 1.874mmol, 84%产率) 的非对映异构体混合物。MS (ESI) *m/z*: 454.2 (*M*+H)⁺。

[1813] 58C1及58C2. 制备*N*-[(9*S*, 10*E*, 13*S*)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯及*N*-[(9*R*, 10*E*, 13*S*)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

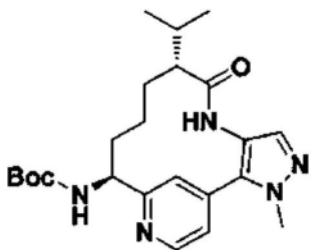


[1815] 向微波小瓶中添加((1*S*)-1-(4-(4-(2-异丙基丁-3-烯酰氨基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯 (250mg, 0.551mmol) 及DCE (15mL)。将反应混合物用氩气净化1min。然后添加第二代Grubbs催化剂 (187mg, 0.220mmol)。密封反应混合物并在微波中在120℃加热60min。然后浓缩反应混合物并使用反相制备型HPLC纯化残余物, 得到具有较短保留时间的58C1的*N*-[(9*S*, 10*E*, 13*S*)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔

丁酯三氟乙酸盐 (50mg, 0.093mmol, 16.8% 产率, (ESI) m/z : 426.2 (M+H)⁺); 及具有较长保留时间的 58C2 的 N-[(9R, 10E, 13S) -3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐 (50mg, 0.093mmol, 16.8% 产率, MS (ESI) m/z : 426.2 (M+H)⁺)。

[1816] 58D. 制备 N-[(9R, 13S) -3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯

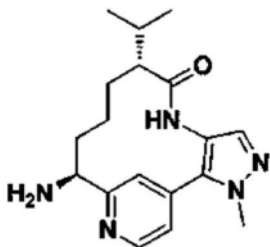
[1817]



[1818] 向 3 颈 RBF 中添加 N-[(9S, 10E, 13S) -3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐 (20mg, 0.037mmol)、EtOH (3mL) 及 PtO₂ (4.21mg, 0.019mmol)。将反应混合物在氢气气氛下 (气囊压力) 搅拌 1h。小心地经 **CELITE®** 过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到 N-[(9R, 13S) -3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯 (12mg, 0.028mmol, 76% 产率)。MS (ESI) m/z : 428.2 (M+H)⁺。

[1819] 58E. 制备 (9R, 13S) -13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

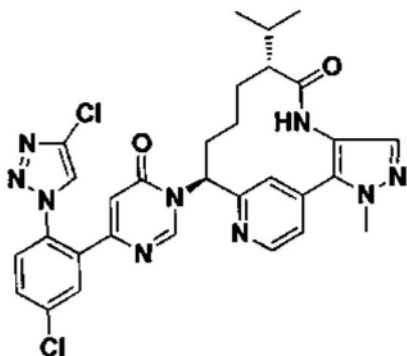
[1820]



[1821] 向圆底 RBF 烧瓶中添加 N-[(9R, 13S) -3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 0.047mmol)、二噁烷 (3mL)、二噁烷中的 4N HCl (0.14mL, 4.68mmol) 及 MeOH (0.5mL)。将反应混合物在 rt 搅拌 5min。浓缩反应混合物并使用反相制备型 HPLC 纯化残余物, 得到 (9R, 13S) -13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐。将产物添加至预淋洗的 **AGILENT®** StratoSpheres SPE PL-HCO₃MP 树脂柱。重力过滤, 用 MeOH 洗脱, 产生澄清淡棕色滤液。浓缩得到呈固体的 (9R, 13S) -13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮 (7mg, 0.016mmol, 34.3% 产率)。MS (ESI) m/z : 328.2 (M+H)⁺。

[1822] 58F. 制备 (9R, 13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1823]

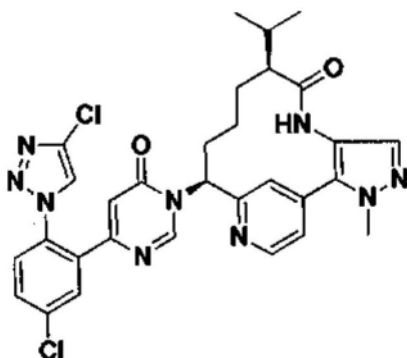


[1824] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(6.12mg,0.020mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(6.5mg,0.020mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(6mg,8.03 μ mol,40.4%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.75(s,1H),8.69(d,J=5.1Hz,1H),8.07-8.01(m,1H),7.82-7.78(m,1H),7.71-7.66(m,1H),7.65(s,1H),7.60-7.57(m,1H),7.52-7.47(m,1H),7.36(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),6.41(d,J=0.7Hz,1H),6.09(dd,J=12.4,4.3Hz,1H),4.04(s,3H),2.16(tt,J=12.6,4.2Hz,1H),2.06-1.71(m,5H),1.60-1.48(m,1H),1.03(dd,J=6.4,3.7Hz,6H),0.82(q,J=11.4Hz,1H);MS(ESI)m/z:618.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=11.50min,纯度=98.0%;因子XIa Ki=56nM,血浆激肽释放酶Ki=3,300nM。

[1825] 实施例59

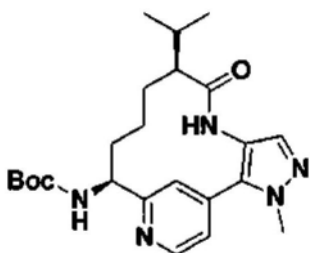
[1826] (9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1827]



[1828] 59A. 制备N-[(9S,13S)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

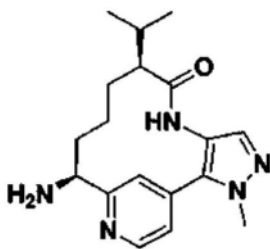
[1829]



[1830] 向3颈RBF中添加如在实施例58C2中制备的N-[(9R,10E,13S)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯三氟乙酸盐(15mg,0.028mmol)、EtOH(3mL)及PtO₂(3.16mg,0.014mmol)。将反应混合物在氢气气氛下(气囊压力)搅拌1h。小心地经**CELITE®**过滤反应混合物并浓缩滤液,得到呈棕色固体的N-[(9S,13S)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.023mmol,84%产率)。MS(ESI)m/z:618.2(M+H)⁺。

[1831] 59B. 制备(9S,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

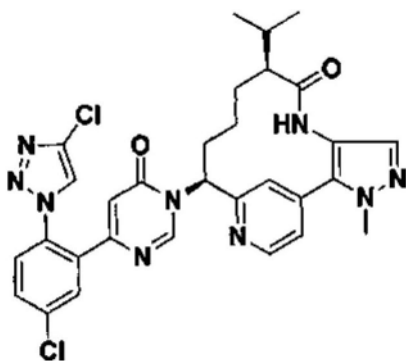
[1832]



[1833] 向RBF中添加N-[(9S,13S)-3-甲基-8-氧代-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.047mmol)、二噁烷(3mL)、二噁烷中的4N HCl(0.142mL,4.68mmol)及MeOH(0.5mL)。将反应混合物在rt搅拌5min。浓缩反应混合物并使用反相制备型HPLC纯化残余物,得到(9S,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐。将产物添加至预淋洗的**AGILENT®** Stratospheres SPE PL-HCO₃MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡棕色滤液。浓缩得到呈米色固体的(9S,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.5mg,3.43μmol,7.34%产率)。MS(ESI)m/z:328.2(M+H)⁺。

[1834] 59C. 制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1835]

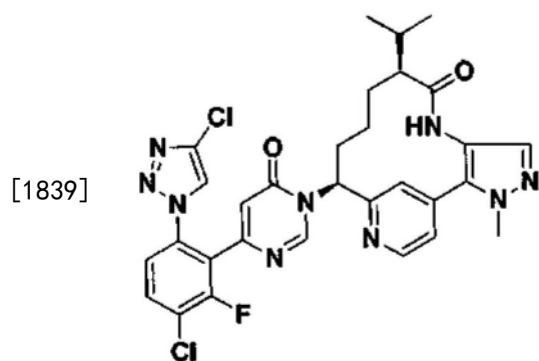


[1836] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(1.129mg,3.66μmol)及(9S,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.2mg,3.66μmol)来制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-

三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.6mg,0.778 μ mol,21.23%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.80(s,1H),8.76(d,J=5.1Hz,1H),8.38-8.36(m,1H),7.92(d,J=2.2Hz,1H),7.79-7.75(m,1H),7.73(s,1H),7.70-7.65(m,1H),7.55(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.52(s,1H),6.40(s,1H),5.98(d,J=9.2Hz,1H),4.08(s,3H),2.46-2.27(m,2H),2.17-2.01(m,3H),1.87-1.67(m,3H),1.43(br.s.,1H),0.97(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)m/z:618.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=11.52min,纯度=95.0%;因子XIa Ki=3.5nM,血浆激肽释放酶Ki=370nM。

[1837] 实施例60

[1838] 制备(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

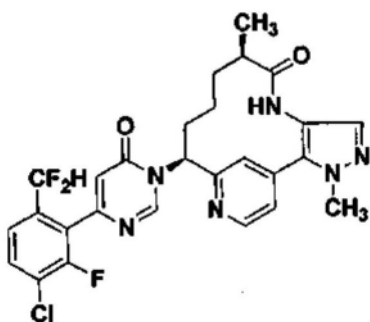


[1840] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体10中所述制备的6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(12.43mg,0.031mmol)及(9S,13S)-13-氨基-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10mg,0.031mmol)来制备(9S,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲基-9-(丙-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.8mg,1.013 μ mol,3.32%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.80(s,1H),8.75(d,J=5.1Hz,1H),8.27(s,1H),7.87-7.83(m,1H),7.69(s,1H),7.56-7.49(m,2H),7.48(s,1H),6.61(s,1H),6.01(d,J=8.8Hz,1H),4.06(s,3H),2.33-2.24(m,1H),2.13-1.99(m,3H),2.14-1.97(m,4H),1.83-1.69(m,2H),1.42(br.s.,1H),1.33-1.23(m,1H),0.94(d,J=6.8Hz,3H),0.89(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)m/z:636.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=11.266min,纯度=95.0%;因子XIa Ki=0.53nM,血浆激肽释放酶Ki=40nM。

[1841] 实施例61

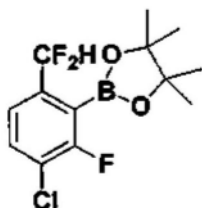
[1842] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1843]



[1844] 61A. 制备2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

[1845]



[1846] 向干燥RBF中添加1-氯-4-(二氟甲基)-2-氟苯(180mg, 0.997mmol)及THF(3mL)。使反应混合物冷却至-78℃并逐滴添加THF中的2M LDA(0.498mL, 0.997mmol)。在添加后,反应混合物立即变为深红色。将反应混合物在-78℃搅拌5min并以一份添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(371mg, 1.994mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌20min。颜色变为淡黄色。在EtOAc(30mL)与水(20mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(20mL)及盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈浅棕色油的2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(125mg, 0.408mmol, 40.9%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.45(t, J=7.8Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-6.74(m, 1H), 1.31(s, 12H)。

[1847] 61B. 制备4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1848]



[1849] 向微波小瓶中添加2-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(120mg, 0.391mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(56.6mg, 0.391mmol)、甲苯(2mL)、EtOH(1mL)及2M Na₂CO₃(0.587mL, 1.174mmol)。用氩气净化反应混合物并添加Pd(PPh₃)₄(45mg, 0.039mmol)。密封反应混合物并在微波中在120℃搅拌1h。在EtOAc(20mL)与水(20mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(10mL)及盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40mg, 0.139mmol, 35.4%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.88(d, J=0.9Hz, 1H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.56-7.50(m, 1H), 7.11-6.76(m, 2H), 4.06(s, 3H)。

[1850] 61C. 制备6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

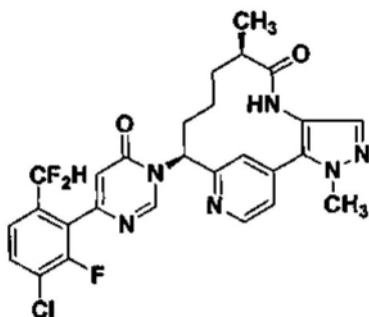
[1851]



[1852] 向RBF中添加4-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40mg, 0.139mmol)、AcOH(0.5mL)及48% HBr(0.784mL, 6.93mmol)。将反应混合物在85℃搅拌45min。然后添加甲苯(25mL)并浓缩反应混合物。然后在EtOAc(25mL)与饱和NaHCO₃水溶液(25mL)之间分配残余物。分离有机层,用水(15mL)及盐水(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-100% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(36mg, 0.131mmol, 95%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 13.25(br.s., 1H), 8.28(s, 1H), 7.70-7.57(m, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16-6.79(m, 1H), 6.72(br.s., 1H)。

[1853] 61D. 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1854]

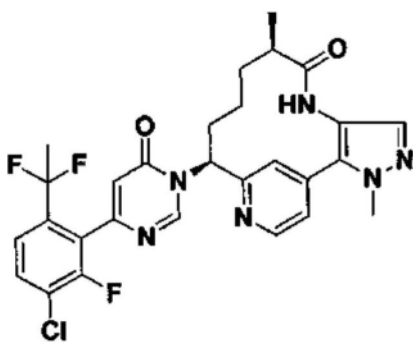


[1855] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,使用6-(3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(16.51mg, 0.060mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(二氟甲基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.1mg, 4.44μmol, 7.38%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.78(d, J=5.3Hz, 1H), 7.80-7.74(m, 2H), 7.60(d, J=8.6Hz, 1H), 7.56(dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.16-6.84(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.08(dd, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 2.75(td, J=6.8, 3.2Hz, 1H), 2.40(tt, J=12.7, 4.6Hz, 1H), 2.19-2.05(m, 2H), 1.71-1.60(m, 1H), 1.53(ddd, J=15.0, 9.9, 5.5Hz, 1H), 1.05(d, J=7.0Hz, 3H), 0.76(br.s., 1H); MS(ESI) m/z: 557.1(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A): RT=7.516min, 纯度=96.0%; 因子XIa Ki=2.5nM, 血浆激肽释放酶Ki=45nM。

[1856] 实施例62

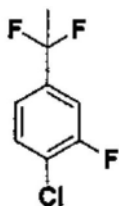
[1857] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1858]



[1859] 62A. 制备1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯

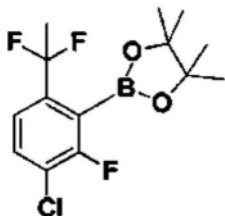
[1860]



[1861] 向密封管中添加1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(1g, 5.79mmol)、 CH_2Cl_2 (10mL) 及DAST (2.297mL, 17.38mmol)。密封反应混合物且在45℃搅拌8h。用冷饱和 NaHCO_3 经30min小心地淬灭反应混合物,直至pH大于7为止。分离有机层,用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-10%EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈浅棕色液体的1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(300mg, 1.54mmol, 26.6%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 1.90 (t, $J=18.2\text{Hz}$, 3H)。

[1862] 62B. 制备2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷

[1863]



[1864] 向干燥RBF中添加1-氯-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯(230mg, 1.182mmol)及THF (3mL)。使反应混合物冷却至-78℃并逐滴添加2M LDA溶液(0.71mL, 1.418mmol)。在添加后,反应混合物变为红色。将反应混合物在-78℃搅拌5min,然后以一份添加2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(440mg, 2.364mmol)。将反应混合物在-78℃再搅拌20min。颜色变为淡黄色。在EtOAc (30mL) 与水(20mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(20mL)及盐水(20mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈澄清油的2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(330mg, 1.030mmol, 87%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 1.93 (t, $J=18.3\text{Hz}$, 3H), 1.38 (s, 12H)。

[1865] 62C. 制备4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶

[1866]



[1867] 向微波小瓶中添加2-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(325mg,1.014mmol)、4-氯-6-甲氧基嘧啶(147mg,1.014mmol)、甲苯(4mL)、EtOH(2mL)及2M Na_2CO_3 (1.52mL,3.04mmol)。用氩气净化反应混合物并添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116.7mg,0.101mmol)。密封反应混合物并在微波中在120℃搅拌1h。在EtOAc(20mL)与水(20mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(10mL)及盐水(15mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(40mg,0.132mmol,13.03%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, $J=1.1\text{Hz}$,1H),7.52(d, $J=7.3\text{Hz}$,1H),7.36(dd, $J=8.6$,1.3Hz,1H),6.81(s,1H),4.05(s,3H),1.91(t, $J=18.6\text{Hz}$,3H);MS(ESI) m/z :303.0,305.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1868] 62D.制备6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

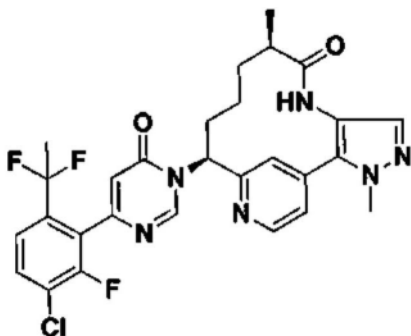
[1869]



[1870] 向RBF中添加4-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(35mg,0.116mmol)、AcOH(0.5mL)及HBr(0.654mL,5.78mmol)。将反应混合物在85℃搅拌45min。然后添加甲苯(25mL)并浓缩反应混合物。在EtOAc(25mL)与饱和 NaHCO_3 (25mL)之间分配残余物。分离有机层,用水(15mL)及盐水(15mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(28mg,0.097mmol,84%产率)。MS(ESI) m/z :289,291.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1871] 62E.制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[1872]

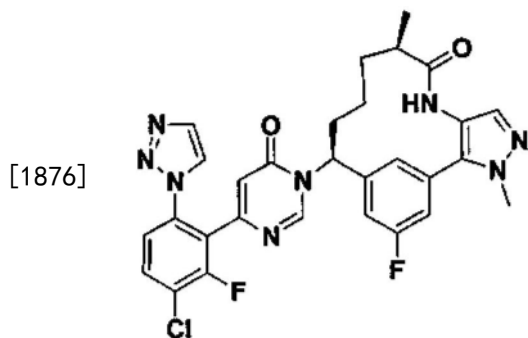


[1873] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用6-(3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-

氟苯基)嘧啶-4-醇(22.2mg,0.06mmol)替代6-[5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(30mg,0.042mmol,69.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.99(br.s.,1H),8.74(d,J=4.2Hz,1H),7.78(s,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.58(d,J=3.7Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),6.53(s,1H),6.01(d,J=9.9Hz,1H),4.02(s,3H),2.67(br.s.,1H),2.43-2.31(m,1H),2.06(br.s.,2H),1.89(t,J=18.6Hz,3H),1.66-1.53(m,1H),1.45(br.s.,1H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.73(br.s.,1H);MS(ESI)m/z:636.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=11.078min,纯度=96.0%;因子XIa Ki=16nM,血浆激肽释放酶Ki=240nM。

[1874] 实施例63

[1875] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



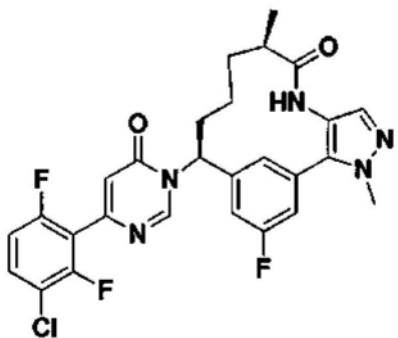
[1877] 向如在中间体7中所述制备的6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.018g,0.060mmol)中添加HATU(0.030g,0.078mmol)及DBU(0.014mL,0.090mmol)于CH₃CN(0.5mL)中的溶液。在30min后,添加如在中间体29中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.019g,0.060mmol)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10AcN/H₂O,0.1%TFA)(20% B开始10min梯度)来纯化残余物。浓缩期望馏分并冷冻干燥,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4.5mg,12%)。MS(ESI)m/z:591.3(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ8.25(s,1H),8.20(d,J=1.1Hz,1H),7.91-7.84(m,1H),7.84-7.77(m,2H),7.60-7.49(m,3H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),7.12(d,J=9.5Hz,1H),6.59(s,1H),5.79(dd,J=12.9,3.2Hz,1H),4.08-4.00(m,3H),2.52(td,J=6.8,3.4Hz,1H),2.41-2.29(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.90(d,J=4.8Hz,1H),1.65-1.45(m,2H),1.29-1.19(m,1H),1.14(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=7.41min,纯度=95%;因子XIa Ki=0.25nM,血浆激肽释放酶Ki=34nM。

[1878] 实施例64

[1879] 制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-16-

氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1880]

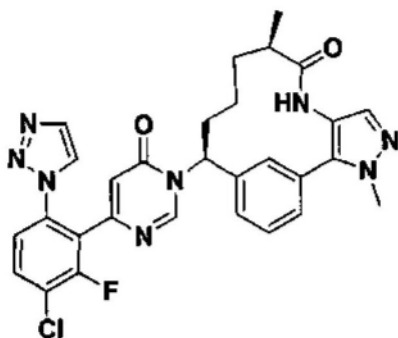


[1881] 向如在中间体4中所述制备的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.017g,0.053mmol)于CH₃CN(1ml)中的溶液中添加HATU(0.026g,0.068mmol)及DBU(0.028mL,0.184mmol)。在1h后,添加如在中间体29中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.019g,0.053mmol)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC,然后制备型LCMS纯化残余物,得到(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-16-氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3.4mg,11.9%)。MS(ESI)m/z:542.1(M+H)⁺。¹H NMR((500MHz,DMSO-d₆) δ9.23(s,1H),8.69(br.s.,1H),7.84-7.73(m,1H),7.61-7.50(m,2H),7.45(s,1H),7.38-7.32(m,1H),7.29-7.19(m,1H),6.74(s,1H),5.66(d,J=12.5Hz,1H),3.98(s,3H),2.42(br.s.,1H),2.10-1.97(m,1H),1.88(br.s.,1H),1.45(d,J=7.3Hz,1H),1.21(br.s.,1H),1.11(br.s.,1H),0.97(d,J=6.4Hz,3H)。分析型HPLC(方法C)RT=1.50min.,纯度=99%;因子XIa Ki=26nM,血浆激肽释放酶Ki=450nM。

[1882] 实施例65

[1883] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1884]

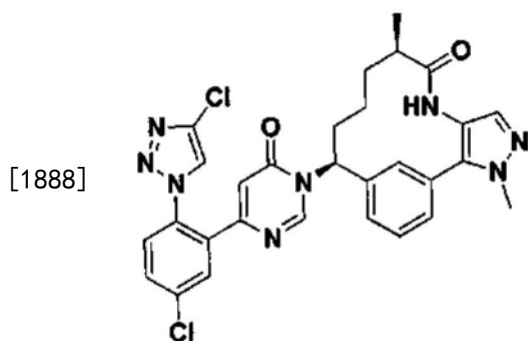


[1885] 向如在中间体7中所述制备的6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(13.07mg,0.045mmol)中添加HATU(22.14mg,0.058mmol)及DBU(0.017mL,0.112mmol)于ACN(0.5ml)中的溶液。在30min后,添加如在中间体31中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐(15mg,0.045mmol)并将反应混合物搅拌18h。然后用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC,然后制备型LCMS纯化残余物,得到(9R,13S)-13-{4-[3-氯-

2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3.2mg,12%)。MS (ESI) m/z : 573.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.43-8.32 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.28-6.99 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.60 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 3H), 2.32 (br. s., 1H), 1.94-1.79 (m, 2H), 1.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 1.14 (br. s., 2H), 0.96 (d, J=6.4Hz, 3H)。分析型HPLC(方法C) RT=1.41min., 纯度=98%; 因子XIa Ki=0.23nM, 血浆激肽释放酶Ki=22nM。

[1886] 实施例66

[1887] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

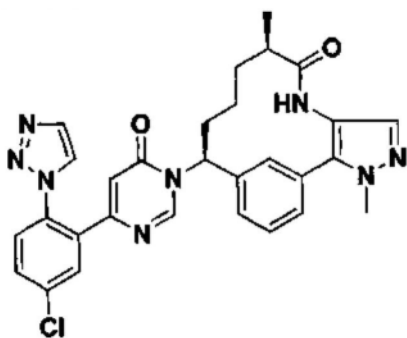


[1889] 向含有如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.026g,0.084mmol)于CH₃CN(0.5ml)中的白色悬浮液的1打兰(dram)小瓶中添加HATU(0.041g,0.109mmol)及DBU(0.019mL,0.126mmol)。在30min后,添加CH₃CN/DMF(0.5ml)中的如在中间体31中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.084mmol),其已游离地通过DCM/MeOH中的碱性柱并干燥。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90MeOH/H₂O至90:10MeOH/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始10min梯度)纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13.9mg,28%产率)。MS (ESI) m/z : 589.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.43 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.84 (dd, J=13.1, 3.2Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=8.25min., 纯度=95%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=8nM。

[1890] 实施例67

[1891] 制备(9R)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1892]

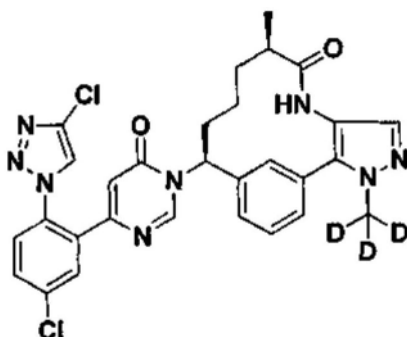


[1893] 通过反相HPLC、然后制备型LCMS纯化实施例65还产生作为第一洗脱的非对映异构体的(9R)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.4mg,5.4%)。MS (ESI) m/z : 573.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25-7.03 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.60 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.82 (br. s., 1H), 1.68 (d, J=10.1Hz, 1H), 1.37 (d, J=11.0Hz, 1H), 1.11 (br. s., 2H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H)。分析型HPLC(方法C) RT=1.39min., 纯度=100%; 因子 XIa Ki=5nM, 血浆激肽释放酶Ki=256nM。

[1894] 实施例68

[1895] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1896]

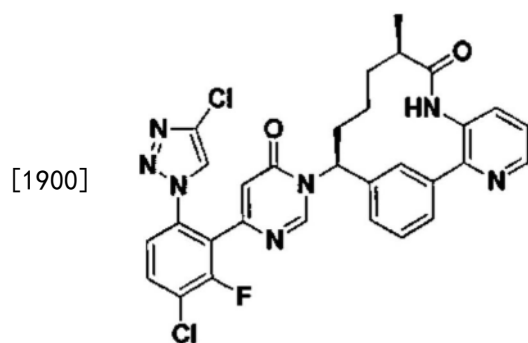


[1897] 向如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.031g,0.100mmol)于CH₃CN(0.8ml)中的溶液中添加HATU(0.049g,0.129mmol)及DBU(0.023mL,0.149mmol)。在30min后,添加如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.03g,0.100mmol)(用0.2ml DMF淋洗)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90MeOH/H₂O至90:10MeOH/H₂O,0.1% TFA)(25% B开始,14min梯度)纯化残余物。浓缩期望馏分并冷冻干燥,得到呈褐色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(19.6mg,33%产率)。MS (ESI) m/z : 592.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H),

7.68-7.55 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.83 (dd, $J=12.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.22 (br. s., 1H), 1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。分析型HPLC(方法A) $RT=8.44\text{min}$, 95%纯度; 因子XIa $K_i=0.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=6\text{nM}$ 。

[1898] 实施例69

[1899] 制备 (10R, 14S) -14- {4- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -10-甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮三氟乙酸盐

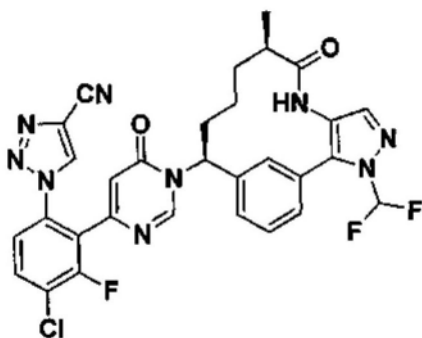


[1901] 向如在中间体10中所述制备的6- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] 嘧啶-4-醇 (4.42mg, 0.014mmol) 于 CH_3CN (0.2ml) 中的溶液中添加HATU (6.69mg, 0.018mmol) 及DBU (3.06 μl , 0.020mmol)。在30min后, 添加如在中间体38中所述制备的 (10R, 14S) -14-氨基-10-甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮 (0.004g, 0.014mmol) 及DMF (0.2ml)。在18h后, 用DMF稀释反应混合物, 过滤并浓缩。通过反相HPLC使用 **PHENOMENEX®** Luna 5U 30 $\times$ 100mm (10:90ACN/ H_2O 至90:10ACN/ H_2O , 0.1% TFA) (20% B开始, 14min梯度) 纯化残余物, 得到呈白色固体的 (10R, 14S) -14- {4- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -10-甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮三氟乙酸盐 (2mg, 20%产率)。MS (ESI) m/z : 604.4 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.69-8.65 (m, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.91-7.84 (m, 1H), 7.74 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.83 (dd, $J=12.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.55 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。分析型HPLC (方法A) $RT=6.32\text{min}$ 。纯度=100%; 因子XIa $K_i=1.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=54\text{nM}$ 。

[1902] 实施例70

[1903] 制备1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-13-基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-4-基} -3-氟苯基) -1H-1, 2, 3-三唑-4-甲腈

[1904]

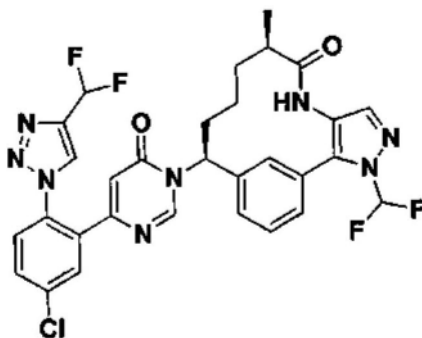


[1905] 向如在中间体12中所述制备的1-[4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(13.0mg,0.041mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.020g,0.053mmol)及DBU(9.28μl,0.062mmol)。在0.5h后,添加如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(14.0mg,0.041mmol)及DMF(0.2ml)。添加额外CH₃CN(0.2ml)及DMF(0.2ml)以淋洗小瓶并溶解试剂。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O,0.1%TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(6mg,24.7%产率)。MS(ESI)m/z:643.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.96(br.s.,1H),8.22(br.s.,1H),7.90(d,J=6.8Hz,1H),7.79(br.s.,2H),7.71-7.55(m,4H),7.39(br.s.,1H),6.71(br.s.,1H),5.84(d,J=9.9Hz,1H),2.52(br.s.,1H),2.37(br.s.,1H),2.19-2.01(m,1H),2.01-1.87(m,1H),1.59(br.s.,2H),1.23(br.s.,1H),1.17(br.s.,3H)。分析型HPLC(方法A)rt=8.83min,纯度=99%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=4nM。

[1906] 实施例71

[1907] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[1908]

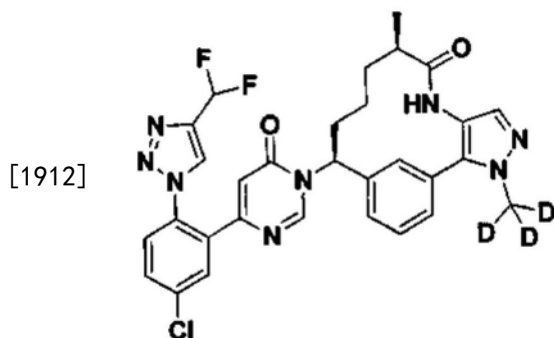


[1909] 向如在中间体16中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.014g,0.043mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.021g,0.056mmol)及DBU(9.78μl,0.065mmol)。在30min后,添加如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.14g,0.043mmol)及DMF(0.2ml)。添加额外CH₃CN(0.2ml)及DMF

(0.2ml)以淋洗小瓶并溶解试剂。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用**PHENOMENEX®**Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(9.9mg,35.7%)。MS(ESI)m/z:641.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.53(t,J=1.3Hz,1H),8.19(s,1H),7.88(d,J=2A Hz,1H),7.82-7.72(m,3H),7.68(s,1H),7.65-7.56(m,3H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.20-6.81(m,1H),6.42(d,J=0.7Hz,1H),5.82(dd,J=12.8,3.3Hz,1H),2.50(ddd,J=10.2,6.9,3.4Hz,1H),2.35(d,J=12.5Hz,1H),2.19-2.08(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.65-1.52(m,2H),1.27-1.20(m,1H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=8.79min,纯度=100%;因子XIa Ki=0.17nM,血浆激肽释放酶Ki=46nM。

[1910] 实施例72

[1911] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

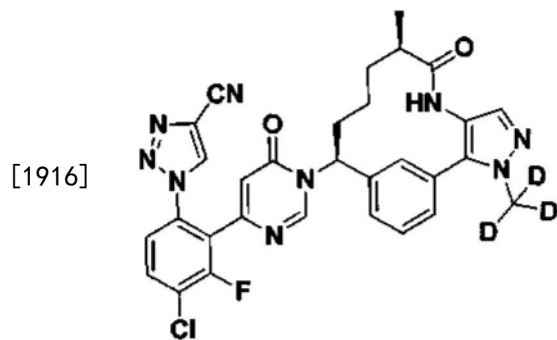


[1913] 向如在中间体16中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.014g,0.043mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.021g,0.056mmol)及DBU(9.78μl,0.065mmol)。在30min后,添加如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.13g,0.043mmol)及DMF(0.2ml)。添加额外CH₃CN(0.2ml)及DMF(0.4ml)以溶解试剂。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用**PHENOMENEX®**Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.5mg,39%)。MS(ESI)m/z:608.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.52(t,J=1.3Hz,1H),8.14(s,1H),7.93-7.87(m,1H),7.75(dd,J=8.5,2.3Hz,2H),7.72-7.66(m,1H),7.64-7.54(m,2H),7.54-7.50(m,1H),7.35-7.30(m,1H),7.14-6.83(m,1H),6.43(d,J=0.7Hz,1H),5.83(dd,J=13.0,3.3Hz,1H),2.49(dt,J=6.9,3.4Hz,1H),2.40-2.27(m,1H),2.09(d,J=12.3Hz,1H),1.95-1.84(m,1H),1.67-1.52(m,2H),1.21(d,J=6.8Hz,1H),1.16(d,J=6.8Hz,3H)。

分析型HPLC(方法A)RT=7.94min,纯度=99%;因子XIa $K_i=0.15\text{nM}$,血浆激肽释放酶 $K_i=21\text{nM}$ 。

[1914] 实施例73

[1915] 制备1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

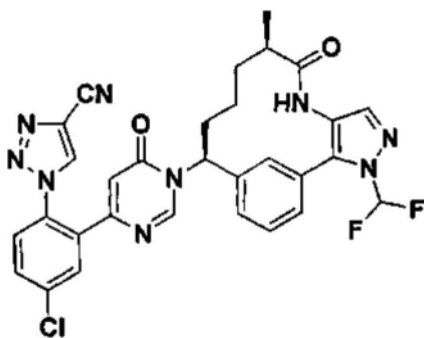


[1917] 向如在中间体12中所述制备的1-[4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.010g,0.032mmol)于 CH_3CN (0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.016g,0.041mmol)及DBU(7.14 μl ,0.047mmol)。在30min后,添加如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.095g,0.032mmol)及DMF(0.2ml)。添加额外 CH_3CN (0.2ml)及DMF(0.2ml)以溶解试剂。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX®Luna 5U 30 $\times$ 100mm(10:90ACN/ H_2O 至90:10ACN/ H_2O ,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(4.7mg,24%)。MS(ESI) m/z :601.3($\text{M}+\text{H}^+$)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.94(s,1H),8.16(s,1H),7.90(dd, $J=8.7,7.6\text{Hz}$,1H),7.77(s,1H),7.70-7.56(m,3H),7.56-7.49(m,1H),7.32(d, $J=7.7\text{Hz}$,1H),6.79-6.66(m,1H),5.85(dd, $J=12.7,3.2\text{Hz}$,1H),2.50(ddd, $J=10.2,6.7,3.5\text{Hz}$,1H),2.39-2.30(m,1H),2.20-2.06(m,1H),1.90(dd, $J=9.6,4.5\text{Hz}$,1H),1.69-1.53(m,2H),1.28-1.22(m,1H),1.16(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=7.99min,纯度=97%;因子XIa $K_i=0.15\text{nM}$,血浆激肽释放酶 $K_i=9\text{nM}$ 。

[1918] 实施例74

[1919] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

[1920]

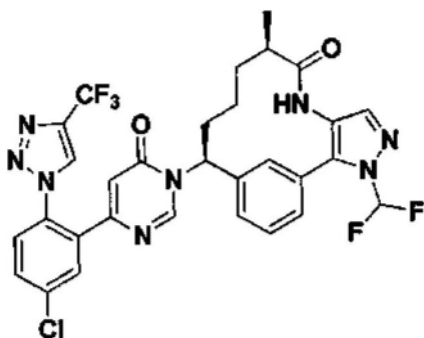


[1921] 向如在中间体18中所述制备的1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.016g, 0.054mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.026g, 0.070mmol)及DBU(0.012mL, 0.080mmol)。在30min后,添加如在中间体35中所述制备的(9R, 13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.018g, 0.054mmol)及DMF(0.5ml)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O, 0.1% TFA)(20% B开始, 14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1, 2,3-三唑-4-甲腈(11.7mg, 34%)。MS (ESI) m/z: 616.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 4H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.83 (dd, J=12.9, 3.4Hz, 1H), 2.50 (td, J=6.6, 3.7Hz, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.90 (dd, J=10.0, 4.7Hz, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.28-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=8.82, 纯度=97%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=10nM。

[1922] 实施例75

[1923] 制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

[1924]

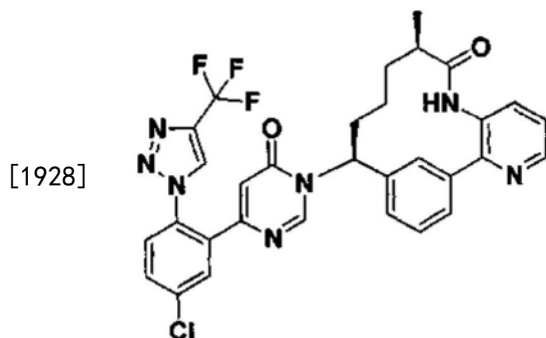


[1925] 向如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.029g, 0.084mmol)于CH₃CN(0.8ml)中的溶液中添加HATU(0.041g, 0.109mmol)及DBU(0.019mL, 0.126mmol)。在30min后,添加如在实施例35中所述制备的(9R, 13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.028g, 0.084mmol)及DMF(0.4ml)。将反应混合物搅拌4h,然后用

DMF稀释,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm (10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O, 0.1% TFA) (20% B开始, 14min梯度)纯化残余物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.8mg, 34%)。MS (ESI) m/z: 659.03 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.81 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.49 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.83 (dd, J=12.9, 3.2Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=10.2, 6.8, 3.4Hz, 1H), 2.35 (d, J=12.3Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=9.40min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=15nM。

[1926] 实施例76

[1927] 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

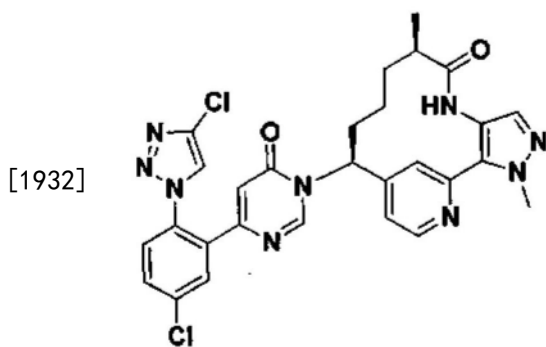


[1929] 向如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.035g, 0.102mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.050g, 0.132mmol)及DBU(0.023mL, 0.152mmol)。在30min后,添加如在中间体38中所述制备的(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.030g, 0.102mmol)及DMF(0.6ml)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过制备型LCMS使用(5:95ACN/H₂O至95:5ACN/H₂O, 0.1% TFA)纯化残余物,得到(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(8.6mg, 11.1%)。MS (ESI) m/z: 620.08 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.81-8.72 (m, 1H), 8.59 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.78-7.65 (m, 4H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.88-5.72 (m, 1H), 2.49 (br. s., 1H), 2.27 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.10 (d, J=10.1Hz, 1H), 1.85 (d, J=8.9Hz, 1H), 1.55 (d, J=9.8Hz, 2H), 1.28 (br. s., 1H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。分析型HPLC(方法C) RT=1.55min, 纯度=97%; 因子XIa Ki=1.7nM, 血浆激肽释放酶Ki=130nM。

[1930] 实施例77

[1931] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-

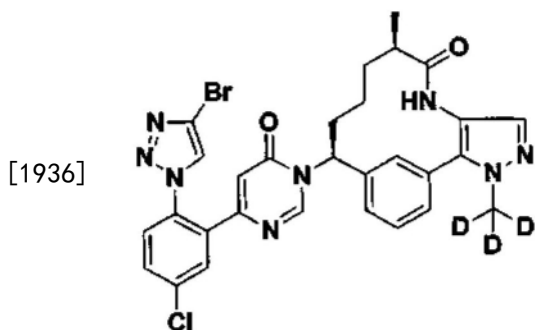
二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[1933] 向如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.019g,0.060mmol)于CH₃CN(0.4ml)中的溶液中添加HATU(0.030g,0.078mmol)及DBU(0.014mL,0.090mmol)。在30min后,添加如在中间体42中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及DMF(0.2ml)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用PHENOMENEX®Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化残余物,得到呈灰白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11.9mg,27%)。MS(ESI) m/z:590.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δd 8.78-8.70(m,1H),8.41-8.33(m,2H),7.92-7.85(m,2H),7.80-7.73(m,1H),7.71-7.65(m,1H),7.51(s,1H),7.21(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),6.50-6.42(m,1H),5.77(dd,J=12.5,3.1Hz,1H),4.23-4.16(m,3H),2.69-2.58(m,1H),2.41(dd,J=7.5,4.2Hz,1H),2.22-2.09(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.74-1.60(m,1H),1.38(d,J=7.7Hz,2H),1.15(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=7.38min,纯度=96%;因子XIa Ki=0.2nM,血浆激肽释放酶Ki=23nM。

[1934] 实施例78

[1935] 制备(9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

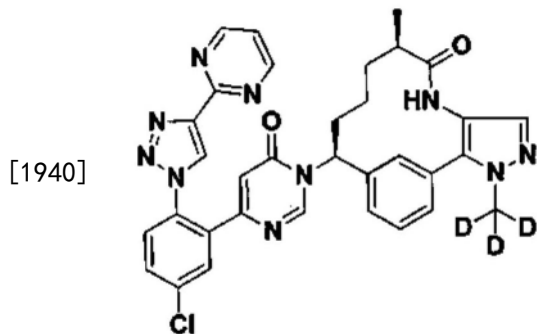


[1937] 向小瓶中的6-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]嘧啶-4-醇(0.05g,0.142mmol)及HATU(0.070g,0.184mmol)添加CH₃CN(0.8ml)中的DBU(0.032mL,0.213mmol)。在30min后,添加如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,

7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.043g,0.142mmol)并用DMF(0.2ml)淋洗小瓶。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30×100mm(10:90MeOH/H₂O至90:10MeOH/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(30mg,33%)。此化合物用于后续反应中且通过制备型LCMS使用(5:95AcN/H₂O至95:5AcN/H₂O,10mM NH₄OAc)少量分离(4mg,在冷冻干燥后呈白色固体)。MS(ESI)m/z:638.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.25(s,1H),8.06(s,1H),7.75(d,J=2.4Hz,1H),7.68-7.59(m,2H),7.56-7.43(m,3H),7.40-7.36(m,1H),7.21(d,J=7.5Hz,1H),6.30(s,1H),5.71(dd,J=12.7,3.2Hz,1H),2.43-2.32(m,1H),2.28-2.18(m,1H),1.98(d,J=12.3Hz,1H),1.84-1.73(m,1H),1.56-1.41(m,2H),1.10(br.s.,1H),1.03(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法C)RT=1.60min,纯度=96%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=7nM。

[1938] 实施例79

[1939] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

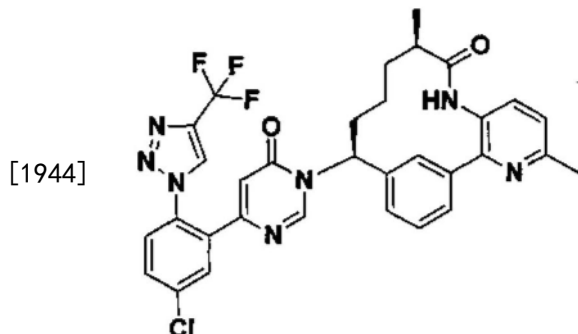


[1941] 将如在实施例78中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.014g,0.022mmol)、嘧啶-2-基硼酸(2.59mg,0.021mmol)及2.0M Na₂CO₃水溶液(0.033mL,0.066mmol)添加至二噁烷(0.6ml)中并用氩气流净化所得溶液。然后添加Pd(PPh₃)₄(1.270mg,1.099μmol)并将混合物在微波中加热至120℃并保持30min。浓缩反应混合物并用DMF稀释残余物,过滤并再浓缩。通过制备型LCMS使用(5:95ACN/H₂O至95:5ACN/H₂O,10mM NH₄OAc)纯化残余物,得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(嘧啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(2.5mg,25%)。MS(ESI)m/z:636.08(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ9.16-9.11(m,2H),9.06(s,1H),8.75-8.65(m,1H),8.02(s,1H),7.85-7.77(m,1H),7.71-7.63(m,1H),7.63-7.58(m,2H),7.45-7.35(m,3H),7.16(s,1H),6.37-6.30(m,1H),5.69(d,J=9.2Hz,1H),2.35(s,1H),2.18(d,J=9.9Hz,1H),1.95(d,J=7.9Hz,1H),1.73(s,1H),1.44(d,7=9.5Hz,2H),1.19(m,1H),1.02(d,7=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法C)RT=1.43min,纯度=

95%；因子XIa $K_i=1.0\text{nM}$ ，血浆激肽释放酶 $K_i=150\text{nM}$ 。

[1942] 实施例80

[1943] 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



[1945] 80A.制备N-[(1S)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1946] 向RBF中添加N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(2.6g, 7.97mmol)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(1.980g, 8.77mmol)及KOAc(2.347g, 23.91mmol)于二噁烷(35ml)中的溶液。将混合物用氩气净化10min,然后添加PdCl₂(dppf)-DCM加合物(0.325g, 0.398mmol)并将反应混合物在90℃搅拌4h。在EtOAc(50ml)与水(40ml)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(15ml)、盐水(30ml)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈白色固体的N-[(1S)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(2.62g, 92%)。MS (ESI) m/z: 292.08 (M+H)⁺。

[1947] 80B.制备N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1948] 将N-[(1S)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.67g, 1.865mmol)、2-溴-6-甲基吡啶-3-胺(0.349g, 1.865mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(4mL, 8.00mmol)添加至二噁烷(9ml)中并将溶液用氩气流净化10min。添加Pd(PPh₃)₄(0.108g, 0.093mmol)并将混合物在微波中在120℃辐照30min。用水(20ml)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×30ml)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈棕色油的N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.94g, 100%, 70%纯度)。MS (ESI) m/z: 354.5 (M+H)⁺。

[1949] 80C.制备N-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

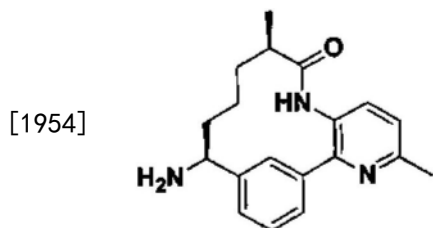
[1950] 向N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-6-甲基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.65g, 1.83mmol)于EtOAc(0.58ml)中的溶液中添加0.3ml EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.239g, 2.391mmol)。使所得溶液冷却至0℃并添加吡啶(0.446ml, 5.52mmol)及T3P®(2.189ml, 3.68mmol)的50% EtOAc溶液。在3h后,用饱和

NaHCO₃ (15mL) 淬灭反应混合物并用EtOAc (3×20mL) 萃取。用盐水 (15mL) 洗涤合并的有机层并干燥 (MgSO₄)。过滤混合物并浓缩且通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈褐色泡沫的N-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.65g, 82%)。MS (ESI) m/z: 436.08 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, J=1.4Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.90-5.67 (m, 2H), 5.22-5.03 (m, 4H), 5.00-4.75 (m, 3H), 3.05 (t, J=7.3Hz, 1H), 2.62 (br. s. 及 m, 4H), 1.50-1.39 (m, 9H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[1951] 80D. 制备N-[(10R, 11E, 14S)-4, 10-二甲基-9-氧代-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[1952] 向N-[(1S)-1-(3-{6-甲基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.2g, 0.459mmol) 于脱气DCE (20mL) 中的溶液添加第二代Grubbs催化剂 (0.156g, 0.184mmol) 并将所得反应混合物在微波中加热至120℃并保持30min。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱直接纯化反应混合物, 得到呈深色固体的N-[(10R, 11E, 14S)-4, 10-二甲基-9-氧代-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.19g, 100%)。MS (ESI) m/z: 408.08 (M+H)⁺。

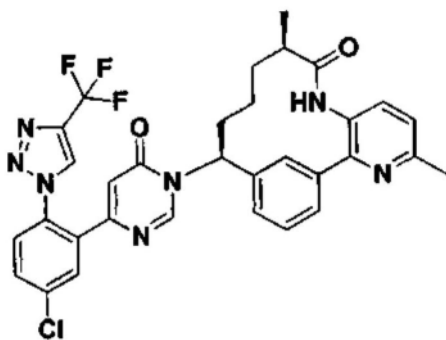
[1953] 80E. 制备 (10R, 14S)-14-氨基-4, 10-二甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮



[1955] 在EtOH (3mL) 中在PtO₂存在下在20-30psi下氢化N-[(10R, 11E, 14S)-4, 10-二甲基-9-氧代-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.187g, 0.459mmol)。在4h后, 经CELTITE®过滤反应混合物并浓缩, 得到深色固体 (MS (ESI) m/z: 410.3 (M+H)⁺), 然后用二噁烷 (2mL) 及MeOH (2mL) 中的4N HCl脱保护。将所得HCl盐溶解于DCM/MeOH中并通过碱性柱, 得到 (0.16g, 118%) 含有 (10R, 14S)-14-氨基-4, 10-二甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮作为主要组分的粗深色固体, 其不经纯化即用于下一步骤中。MS (ESI) m/z: 310.3 (M+H)⁺。

[1956] 80F. 制备 (10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-4, 10-二甲基-3, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮

[1957]

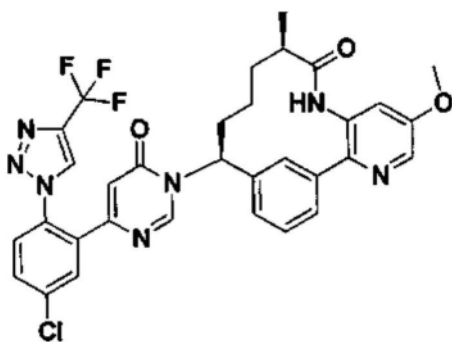


[1958] 向小瓶中的如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.033g, 0.097mmol)及HATU(0.048g, 0.126mmol)中添加ACN(0.4ml)中的DBU(0.022mL, 0.145mmol)。在30min后,添加(10R,14S)-14-氨基-4,10-二甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.033g, 0.097mmol)及DMF(0.2ml)。将反应混合物搅拌18h。用DMF稀释反应混合物,过滤并通过制备型LCMS使用(5:95ACN/H₂O至95:5ACN/H₂O, 10mM NH₄OAc)纯化,得到呈白色固体的(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4,10-二甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(5.8mg, 7.7%产率)。MS (ESI) m/z: 634.4 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHZ, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.86-5.73 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (br.s., 1H), 2.26 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.11 (br.s., 1H), 1.82 (br.s., 1H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.13 (d, J=6.7Hz, 3H)。分析型HPLC(方法C) RT=1.54min, 纯度=97%; 因子XIa Ki=2.2nM, 血浆激肽释放酶Ki=260nM。

[1959] 实施例81

[1960] 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1961]



[1962] 81A. 制备N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1963] 将N-[(1S)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.348g, 0.969mmol)、2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺(0.197g, 0.969mmol)及2.0M Na₂CO₃水溶液(2.422mL, 4.84mmol)添加至二噁烷(8ml)中并将溶液用氩气流净化10min。添加Pd(PPh₃)₄(0.056g, 0.048mmol)并将混合物在微波在120℃辐照

30min。用水(20ml)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×30ml)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈褐色泡沫的N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.391g,100%)。MS(ESI)m/z:370.08(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 7.89(d,J=2.5Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.45(t,J=7.6Hz,1H),7.33-7.29(m,1H),6.62(d,J=2.5Hz,1H),5.73(ddt,7=17.1,10.1,7.0Hz,1H),5.21-5.06(m,2H),4.93(br.s.,1H),4.81(br.s.,1H),3.92-3.86(m,4H),3.77-3.71(m,1H),2.64-2.52(m,2H),1.44(br.s.,9H)。

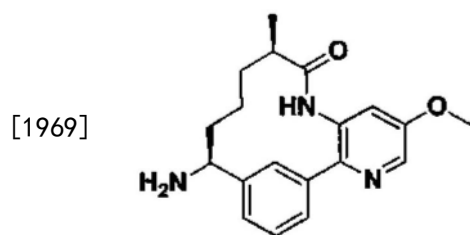
[1964] 81B.制备N-[(1S)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯。

[1965] 向N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.358g,0.972mmol)中添加EtOAc(3ml)中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.126g,1.263mmol)。使所得溶液冷却至0℃。添加吡啶(0.236ml,2.91mmol)及T3P®的50% EtOAc溶液(1.157ml,1.943mmol)。在饱和NaHCO₃(10ml)与EtOAc(20ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈白色泡沫的N-[(1S)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.347g,79%)。MS(ESI)m/z:452.08(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.47(d,J=2.8Hz,1H),8.16(d,J=2.8Hz,1H),7.65(br.s.,1H),7.53-7.46(m,1H),7.46-7.41(m,1H),7.37(dt,J=7.5,1.9Hz,2H),5.86-5.65(m,2H),5.19-5.07(m,4H),4.93(br.s.,1H),4.82(br.s.,1H),3.93(s,3H),3.07(五重峰,J=7.3Hz,1H),2.62-2.51(m,2H),1.50-1.41(m,9H),1.32-1.29(m,3H)。

[1966] 81C.制备N-[(10R,11E,14S)-5-甲氧基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[1967] 将N-[(1S)-1-(3-{5-甲氧基-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.189g,0.419mmol)于脱气DCE(20ml)中的溶液在第二代Grubbs催化剂(0.107g,0.126mmol)存在下在微波中加热至120℃并保持30min。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱直接纯化反应混合物,得到呈深棕色油的N-[(10R,11E,14S)-5-甲氧基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.17g,96%)。MS(ESI)m/z:424.1(M+H)⁺。

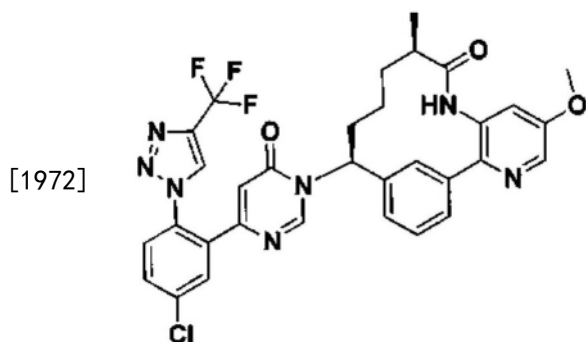
[1968] 81D.制备(10R,14S)-14-氨基-5-甲氧基-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



[1970] 将N-[(10R,11E,14S)-5-甲氧基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]

十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.177g, 0.418mmol) 在 EtOH (3ml) 中在 PtO₂ (20mg) 存在下氢化 8h。经 **CELITE®** 过滤所得粘稠油泥并用 DCM、MeOH 及 EtOH 淋洗, 得到 0.121g 深色固体。MS (ESI) m/z: 426.4 (M+H)⁺。用二噁烷 (2ml) 及 MeOH (4ml) 中的 4N HCl 经 3h 实施脱保护。浓缩反应混合物且在 DCM/MeOH 中吸收残余物并经碱性柱过滤, 得到呈深色固体的 (10R, 14S)-14-氨基-5-甲氧基-10-甲基-3, 8-二氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮 (0.108g, 79%)。MS (ESI) m/z: 326.4 (M+H)⁺。

[1971] 81E. 制备 (10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3, 8-二氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮

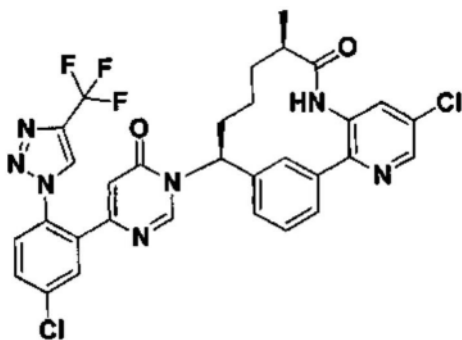


[1973] 向小瓶中的如在中间体 15 中所述制备的 6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇 (0.032g, 0.092mmol) 及 HATU (0.046g, 0.120mmol) 中添加 ACN (0.4ml) 中的 DBU (0.021mL, 0.138mmol)。在 30min 后, 添加 (10R, 14S)-14-氨基-5-甲氧基-10-甲基-3, 8-二氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮 (0.030g, 0.092mmol) 及 DMF (0.4ml)。在 18h 后, 用 DMF 稀释反应混合物, 过滤并浓缩。通过反相 HPLC 使用 **PHENOMENEX®** Luna 5U 30×100mm (10:90ACN/H₂O 至 90:10ACN/H₂O, 0.1% TFA) (20% B 开始, 14min 梯度) 两次纯化残余物, 得到呈白色固体的 (10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-5-甲氧基-10-甲基-3, 8-二氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮 (3.7mg, 4.8%)。MS (ESI) m/z: 650.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.82 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.81 (dd, J=13.0, 3.5Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 3H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 2H), 1.33 (d, J=9.7Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型 HPLC (方法 A) RT=8.44, 纯度=93%; 因子 XIa Ki=22nM, 血浆激肽释放酶 Ki=950nM。

[1974] 实施例 82

[1975] 制备 (10R, 14S)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3, 8-二氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮

[1976]



[1977] 82A. 制备N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1978] 将N-[(1S)-1-[3-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.339g, 0.944mmol)、2-溴-5-氯吡啶-3-胺(0.196g, 0.944mmol)及2.0M Na_2CO_3 水溶液(2.36mL, 4.72mmol)添加至二噁烷(8mL)中并将所得溶液用氩气流净化10min。添加Pd(PPh_3)₄(0.055g, 0.047mmol)并将混合物在微波上在120℃辐照30min。用水(20mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(3×30mL)萃取。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈褐色泡沫的N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.375g, 106%)。MS (ESI) m/z : 374.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, J =2.2Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.34 (d, J =7.7Hz, 1H), 7.07 (d, J =1.9Hz, 1H), 5.72 (ddt, J =17.1, 10.1, 7.0Hz, 1H), 5.21-5.09 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.81 (br. s., 1H), 3.94 (br. s., 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 1.43 (br. s., 9H)。

[1979] 82B. 制备N-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1980] 向N-[(1S)-1-[3-(3-氨基-5-氯吡啶-2-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.358g, 0.958mmol)中添加3mL EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.125g, 1.245mmol),并将所得溶液冷却至0℃。然后添加吡啶(0.232mL, 2.87mmol)及T3P®的50% EtOAc溶液(1.140mL, 1.915mmol)。在4h后,用饱和 NaHCO_3 (10mL)及EtOAc(10mL)分配反应混合物。用EtOAc(2×20mL)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈白色泡沫的N-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.31g, 71%)。MS (ESI) m/z : 456.08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, J =2.2Hz, 1H), 8.38 (d, J =2.2Hz, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.82-5.66 (m, 2H), 5.21-5.11 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 2H), 4.93 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 1H), 3.08 (五重峰, J =7.2Hz, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 9H), 1.30 (d, J =7.2Hz, 3H)。

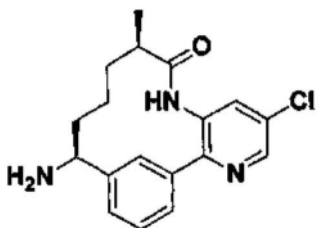
[1981] 82C. 制备N-[(10R,11E,14S)-5-氯-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[1982] 将第二代Grubbs催化剂(0.107g, 0.126mmol)及N-[(1S)-1-(3-{5-氯-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]吡啶-2-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.191g,

0.419mmol)于脱气DCE(20ml)中的溶液在微波中加热至120℃并保持30min。浓缩反应混合物并通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱直接纯化粗物质,得到呈深棕色油的N-[(10R,11E,14S)-5-氯-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.17g,95%)。MS(ESI)m/z:428.2(M+H)⁺。

[1983] 82D. 制备(10R,14S)-14-氨基-5-氯-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

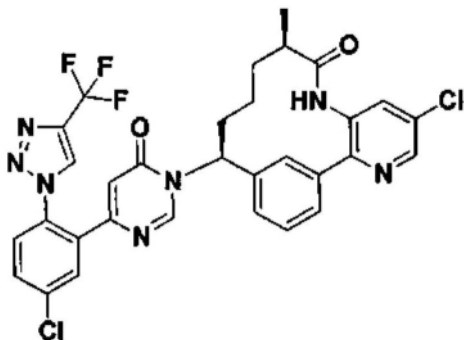
[1984]



[1985] 将N-[(10R,11E,14S)-5-氯-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.17g,0.397mmol)在EtOH(3ml)中在PtO₂(20mg)存在下氢化8h。MS(ESI)m/z:430.3(M+H)⁺。经**CELITE®**过滤粘稠油泥并用DCM/MeOH/EtOH淋洗,得到0.169g深色固体。用二噁烷(2ml)及MeOH(2ml)中的4N HCl经4h实施脱保护。此后浓缩溶液且在DCM/MeOH中吸收残余物并通过碱性柱,得到呈粗产物的(10R,14S)-14-氨基-5-氯-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.159g,121%),其以“原样”使用。MS(ESI)m/z:330.08(M+H)⁺。

[1986] 82E. 制备(10R,14S)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1987]



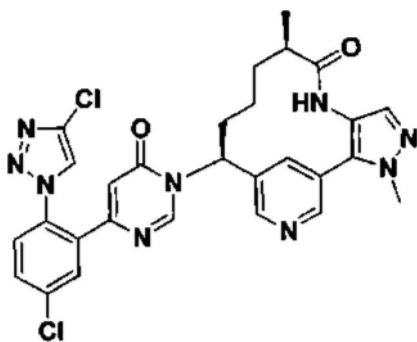
[1988] 向小瓶中的HATU(0.045g,0.118mmol)及如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.031g,0.091mmol)中添加CH₃CN(0.4ml)中的DBU(0.021mL,0.136mmol)。在30min后,添加N-[(10R,11E,14S)-5-氯-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.030g,0.091mmol)及DMF(0.4ml)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并浓缩。通过反相HPLC使用**PHENOMENEX®**Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O,0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)两次纯化残余物,得到呈褐色固体的(10R,14S)-5-氯-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,

17-六烯-9-酮(3.0mg, 4.2%产率)。MS (ESI) m/z : 654.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.81 (d, 7=0.7Hz, 1H), 8.67-8.62 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.79-7.67 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.82 (dd, 7=12.9, 3.6Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 2.11 (d, 7=9.7Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.55 (d, 7=9.0Hz, 2H), 1.33 (d, 7=9.7Hz, 1H), 1.15 (d, 7=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=9.88min, 纯度=98%; 因子XIa Ki=3.5nM, 血浆激肽释放酶Ki=240nM。

[1989] 实施例83

[1990] 制备(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[1991]



[1992] 83A. 制备N-[(1S)-1-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1993] 向如在中间体26中所制备的N-[(1S)-1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 3.06mmol)于二噁烷(10ml)中的溶液中添加1-甲基-4-硝基-1H-吡唑(0.427g, 3.36mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.164g, 0.458mmol)、K₂CO₃(1.267g, 9.17mmol)及特戊酸(0.106ml, 0.917mmol)。用氩气净化反应混合物。添加Pd(OAc)₂(0.069g, 0.306mmol)且在100℃搅拌溶液。在4h后, 用水(20ml)淬灭反应混合物且用EtOAc(3×50ml)萃取。用盐水(20ml)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈白色泡沫的N-[(1S)-1-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 74%)。MS (ESI) m/z : 374.5 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 (t, J=1.9Hz, 1H), 5.73 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.2Hz, 1H), 5.26-5.17 (m, 2H), 4.99 (br. s., 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75-2.52 (m, 2H), 1.43 (br. s., 9H)。

[1994] 83B. 制备N-[(1S)-1-[5-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[1995] 在0℃向N-[(1S)-1-[5-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.85g, 2.276)于丙酮(60ml)/水(15ml)中的溶液中添加NH₄Cl(0.609g, 11.38mmol)及Zn(1.488g, 22.76mmol)。移除冰浴并将反应混合物搅拌18h。经滤纸过滤反应混合物并在水(20ml)与EtOAc(75ml)之间分配。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25ml)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到N-[(1S)-1-[5-(4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]

丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.64g,65%产率)。MS (ESI) m/z : 344.5 (M+H)⁺。

[1996] 83C. 制备N-[(1S)-1-(5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

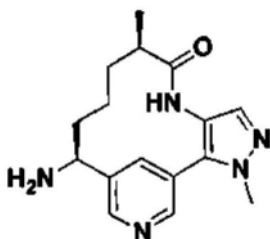
[1997] 向N-[(1S)-1-(5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.45mmol)于EtOAc(4ml)中的溶液中添加如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.189g,1.893mmol)于0.3ml EtOAc中的溶液。使反应混合物冷却至0℃并添加吡啶(0.353ml,4.37mmol)及T3P®的50% EtOAc溶液(1.733ml,2.91mmol)。在3h后,在饱和NaHCO₃(15ml)与EtOAc(20ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈粉色固体的N-[(1S)-1-(5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.48g,77%产率)。MS (ESI) m/z : 426.5 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ8.66(d, J=2.2Hz, 1H), 8.51(d, J=1.9Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.62(t, 7=2.1Hz, 1H), 6.95(br.s., 1H), 5.91(ddd, 7=17.2, 10.0, 8.0Hz, 1H), 5.79-5.66(m, 1H), 5.25-5.13(m, 4H), 4.95(br.s., 1H), 4.82(br.s., 1H), 3.85-3.77(m, 3H), 3.10(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 2.68-2.51(m, 2H), 1.50-1.37(m, 9H), 1.37-1.29(m, 3H)。

[1998] 83D. 制备N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[1999] 向N-[(1S)-1-(5-{1-甲基-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基}吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.153g,0.36mmol)于DCM(90ml)中的溶液中添加pTsOH·H₂O(0.075g,0.396mmol)并将混合物脱气10min,然后加热至40℃并保持1h。添加第二代Grubbs催化剂(0.122g,0.144mmol)并将反应混合物在40℃加热24h。用饱和NaHCO₃(15ml)淬灭反应混合物并用DCM(3×20ml)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用DCM及MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈棕色固体的N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,14%)。MS (ESI) m/z : 398.2 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, CDCl₃) δ8.60(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.25-7.17(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.52(br.s., 1H), 5.78-5.65(m, 1H), 5.14(br.s., 1H), 5.04-4.96(m, 1H), 4.79(br.s., 1H), 3.97(s, 3H), 3.85-3.74(m, 1H), 3.06(br.s., 1H), 2.61(br.s., 4H), 1.46(br.s., 9H), 1.30-1.23(m, 3H)。

[2000] 83E. 制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

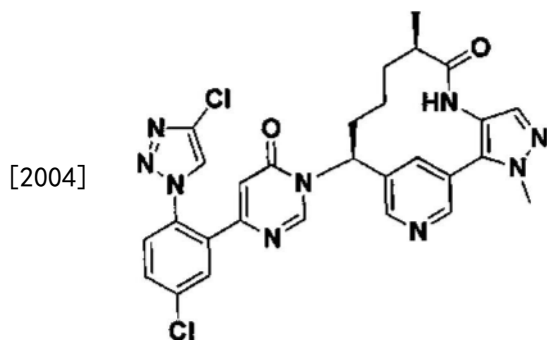
[2001]



[2002] 在EtOH(3ml)中在PtO₂(4mg)存在下在55psi下氢化N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-

13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.050mmol)。在4h后,经**CELITE®**过滤反应混合物并浓缩,得到16mg深色固体(MS (ESI) m/z : 400.08 (M+H)⁺),然后用二噁烷(1ml)及MeOH(1ml)中的4N HCl将其脱保护。在3h后,浓缩混合物并将所得HCl盐溶解于DCM/MeOH中且通过碱性柱,得到呈深色固体的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg, 100%)。

[2003] 83F. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

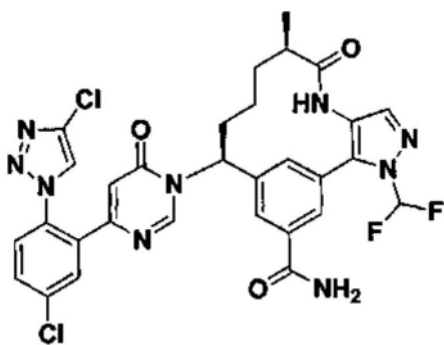


[2005] 向小瓶中的如在中间体15中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.015g, 0.050mmol)及HATU(0.025g, 0.065mmol)中添加CH₃CN(0.4ml)中的DBU(0.011mL, 0.075mmol)。在30min后,添加(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015g, 0.050mmol)及DMF(0.2mL)。在18h后,用DMF稀释反应混合物,过滤并通过反相HPLC使用**PHENOMENEX®**Luna 5U 30×100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O, 0.1% TFA)(20% B开始,14min梯度)纯化,得到呈灰白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4.1mg, 11%)。MS (ESI) m/z : 590.3 (M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.83(d, J=1.8Hz, 1H), 8.64(d, J=2.0Hz, 1H), 8.42-8.34(m, 2H), 8.30(s, 1H), 7.95-7.86(m, 1H), 7.81-7.72(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.60-7.53(m, 1H), 6.49-6.42(m, 1H), 5.79(dd, J=13.0, 3.1Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 2.56-2.45(m, 2H), 2.24-2.14(m, 1H), 1.89(br. s., 1H), 1.65-1.53(m, 2H), 1.23-1.14(m, 3H), 1.10(br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A) rt =6.29min, 纯度=98%; 因子XIa K_i =0.2nM, 血浆激肽释放酶 K_i =43nM。

[2006] 实施例84

[2007] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲酰胺

[2008]



[2009] 84A. 制备3-溴-5-[(1E)-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚氨基}甲基]苯甲酰胺

[2010] 将浓 H_2SO_4 (12ml) 中的3-甲酰基苄腈 (3.49g, 26.6mmol) 加热至 60°C , 以3份添加NBS (5.68g, 31.9mmol)。将反应混合物搅拌2h。通过倾倒至冰水中来淬灭反应混合物。过滤出产物并干燥。所收集粗产物“原样”用于下一步骤中。将粗物质与DCM (57.0ml) 中的(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.382g, 11.40mmol)、 CS_2CO_3 (5.57g, 17.10mmol) 合并并搅拌18h。将反应混合物增稠为凝胶, 用DCM稀释并重新开始搅拌3h。在盐水 (40ml) 与DCM (50ml) 之间分配反应混合物。过滤出不溶性凝胶。用DCM ($2 \times 20\text{ml}$) 萃取水层。干燥 (Na_2SO_4) 合并有机层, 过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到3-溴-5-[(1E)-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚氨基}甲基]苯甲酰胺 (3.3g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.26 (s, 2H), 7.68 (br. s., 1H), 1.20 (s, 9H)。

[2011] 84B. 制备3-溴-5-[(1S)-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基}丁-3-烯-1-基]苯甲酰胺

[2012] 向THF (75ml) 中的3-溴-5-[(1E)-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]亚氨基}甲基]苯甲酰胺 (3.3g, 9.96mmol) 添加In (1.716g, 14.94mmol) 及3-溴丙-1-烯 (1.30ml, 14.94mmol)。在rt搅拌反应混合物。在72h后, 反应混合物变为灰色悬浮液且LCMS显示反应未完成。再添加4g In及2.6ml 3-溴丙-1-烯。再过1周后, 过滤反应混合物并浓缩滤液, 得到4g粗3-溴-5-[(1S)-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基}丁-3-烯-1-基]苯甲酰胺。MS (ESI) m/z : 373-375.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[2013] 84C. 制备N-[(1S)-1-(3-溴-5-氨基甲酰基苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2014] 向(1:1)二噁烷/MeOH (50ml) 中的3-溴-5-[(1S)-1-{[(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰基]氨基}丁-3-烯-1-基]苯甲酰胺 (3.7g, 9.91mmol) 添加15ml浓HCl。将反应混合物搅拌24h, 然后浓缩。将残余物溶解于DCM (50ml) 中并冷却至 0°C 。添加TEA (8.29ml, 59.5mmol) 及 BOC_2O (2.301ml, 9.91mmol)。添加额外量的1N NaOH以确保反应混合物为碱性。在24h后, 过滤粘稠反应混合物, 产生树胶状固体。合并树胶状固体与滤液并在水 (100ml) 与EtOAc (150ml) 之间分配。用EtOAc ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取水层。用盐水 (50ml) 洗涤合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到N-[(1S)-1-(3-溴-5-氨基甲酰基苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.92g, 25%)。MS (ESI) m/z : 311-313.3 ($\text{M}+\text{H}$ -叔丁基) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.79 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.56 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br. s., 1H), 6.40 (br. s., 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 2.57-2.45 (m, 3H), 1.49-1.34 (m, 9H)。

[2015] 84D. 制备N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2016] 向(S)-(1-(3-溴-5-氨基甲酰基苯基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.542mmol)于二噁烷(3ml)中的溶液中添加1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑(0.106g, 0.650mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.029g, 0.081mmol)、K₂CO₃(0.225g, 1.625mmol)及特戊酸(0.019ml, 0.162mmol)。用氩气净化反应混合物。之后, 添加Pd(OAc)₂(0.012g, 0.054mmol)并将反应混合物加热至100℃。在18h后, 用水(20ml)及EtOAc(20ml)分配反应混合物并过滤。用EtOAc(2×20ml)萃取滤液。用盐水(15mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈黄色油的N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.177g, 72.4%)。MS(ESI)m/z: 450.1(M-H)⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.34(s, 1H), 7.99-7.91(m, 1H), 7.85-7.77(m, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.16-6.82(m, 1H), 6.07(br. s., 1H), 5.75-5.55(m, 2H), 5.20-5.08(m, 2H), 4.96(br. s., 1H), 4.82(br. s., 1H), 2.62-2.46(m, 2H), 1.40(d, J=7.2Hz, 9H)。

[2017] 84E. 制备N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

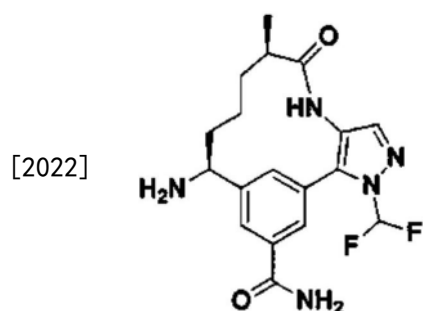
[2018] 向冷却至0℃的丙酮(40ml)/水(12ml)中的N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.177g, 0.392mmol)中添加NH₄Cl(0.105g, 1.960mmol)及Zn(0.256g, 3.92mmol)。在rt保持18h后, 经滤纸过滤反应混合物并用水(20ml)及EtOAc(25ml)分配滤液。用EtOAc(2×25ml)萃取水层。用盐水(25ml)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。在0℃向EtOAc(3ml)中的粗黄色油中添加如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.051g, 0.510mmol)、吡啶(0.095mL, 1.176mmol)及T3P®的50% EtOAc溶液(0.233mL, 0.784mmol)。在24h后, 在饱和NaHCO₃(10ml)与EtOAc(20ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈黄色油的N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.113g, 57%)。MS(ESI)m/z: 448.3(M+H-叔丁基)⁺。

[2019] 84F. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-16-氨基甲酰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2020] 向N-[(1S)-1-{3-氨基甲酰基-5-[1-(二氟甲基)-4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1H-吡唑-5-基]苯基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.113g, 0.224mmol)于脱气DCE(11ml)中的溶液中添加第二代Grubbs催化剂(0.08g, 0.094mmol)并将所得溶液在微波中加热至120℃并保持30min。通过使用DCM及0-10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱直接纯化反应混合物, 产生呈褐色固体的N-[(9R, 10E, 13S)-16-氨基甲酰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(33mg, 31%)。MS(ESI)m/z: 420.2(M+H-叔丁基)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.95(s, 1H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.10(s, 1H), 5.73(ddd, J=15.2, 10.5, 4.7Hz, 1H), 4.65(d, J=

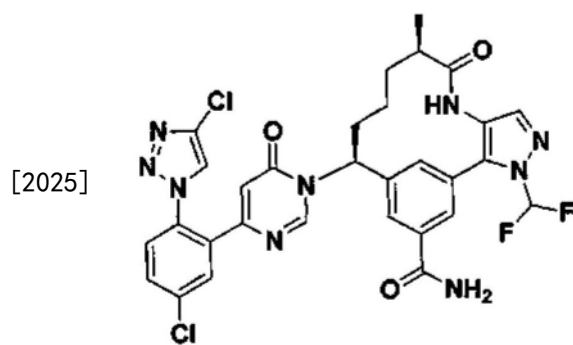
9.5Hz, 1H), 4.54 (dd, $J=15.2, 9.2$ Hz, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.70 (dt, $J=12.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.03 (q, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.46 (br. s., 9H), 1.08 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[2021] 84G. 制备 (9R, 13S) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺



[2023] 在EtOH(1ml)中在PtO₂ (5mg)存在下氢化N-[(9R, 10E, 13S) -16-氨基甲酰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.033g, 0.069mmol)。在4h后, 经0.45 μ m过滤器过滤反应混合物, 得到0.022g褐色固体。MS (ESI) m/z : 422.3 (M+H-叔丁基)⁺。在MeOH(1ml)中用二噁烷(0.5ml)中的4N HCl使中间体脱保护。在3h后, 浓缩反应混合物。在DCM/MeOH中吸收残余物且通过碱性柱并浓缩, 得到呈棕色固体的 (9R, 13S) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺(22mg, 84%)。MS (ESI) m/z : 378.2 (M+H)⁺。

[2024] 84H. 制备 (9R, 13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺

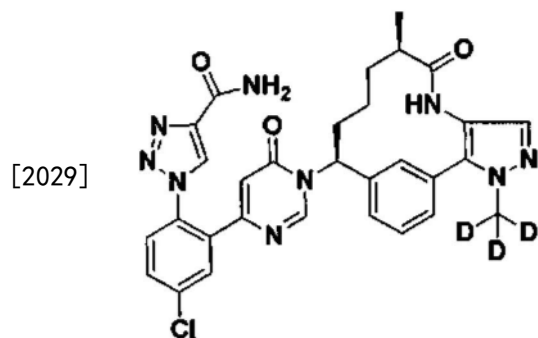


[2026] 向小瓶中的如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.018g, 0.058mmol)及HATU(0.029g, 0.076mmol)中添加ACN(0.4ml)中的DBU(0.013mL, 0.087mmol)。在30min后, 添加 (9R, 13S) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺(0.022g, 0.058mmol)及DMF(0.2ml)。在18h后, 用DMF稀释反应混合物, 过滤并通过反相HPLC使用PHENOMENEX® Luna 5U 30 $\times$ 100mm(10:90ACN/H₂O至90:10ACN/H₂O, 0.1% TFA)(20% B开始, 14min梯度)纯化, 得到呈白色固体的 (9R, 13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺(10mg, 25%)。MS (ESI) m/z : 668.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H),

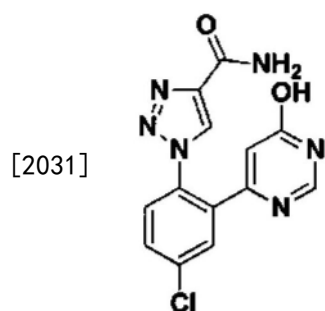
7.96 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 6.47-6.40 (m, 1H), 5.84 (dd, J=12.9, 3.4Hz, 1H), 2.52 (ddd, J=10.0, 6.7, 3.5Hz, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.8Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=7.39min, 纯度=98%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=18nM。

[2027] 实施例85

[2028] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃) 甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} 苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



[2030] 85A. 制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺



[2032] 向1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(60mg, 0.18mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液中添加TMSI(12μL, 0.88mmol)。将溶液在70℃加热3h。使反应混合物冷却至rt并倾倒入10% Na₂S₂O₃溶液中。过滤所形成的不溶性黄色固体并用水洗涤,得到粗1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(30mg, 41.8%产率)。MS(ESI)m/z:317.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.57(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.85(d, J=2.4Hz, 1H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.70-7.64(m, 1H), 6.39(s, 1H)。

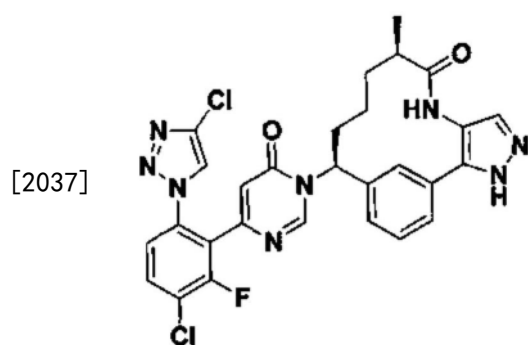
[2033] 85B. 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃) 甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} 苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[2034] 向小瓶中的1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基) 苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(0.004g, 0.013mmol)及HATU(6.24mg, 0.016mmol)中添加CH₃CN(0.8ml)中的DBU(2.86μl, 0.019mmol)。在30min后,添加如在中间体16中所述制备的固体(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.038g, 0.013mmol)(用0.2ml DMF淋洗)。将反应混合物搅拌18h,然后用DMF稀释,过滤并浓缩。通过制备型LCMS使用(5:95ACN/H₂O至95:5ACN/H₂O, 10mM NH₄OAc)纯化残余物,得到呈

白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2\text{H}_3$) 甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} 苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(3.1mg,38%产率)。MS (ESI) m/z :601.08 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.41 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.19 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.28 (m, 1H), 5.69 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.45 (br.s., 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 3H)。分析型 HPLC(方法C) $\text{RT}=1.31\text{min}$, 纯度=95%; 因子XIa $\text{Ki}=0.3\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $\text{Ki}=60\text{nM}$ 。

[2035] 实施例86

[2036] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2038] 86A. 制备4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑

[2039] 在0℃向4-硝基-1H-吡唑(5.1g,45.1mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加N-环己基-N-甲基环己胺(19.32mL,90mmol),之后逐滴添加SEM-Cl(12mL,67.7mmol)。使反应混合物缓慢温热至rt并搅拌18h。浓缩反应混合物并通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(4.6g,43%产率)。MS (ESI) m/z :244 (M-H) $^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.04-0.00 (m, 9H)。

[2040] 86B. 制备N-[(1S)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2041] 向N-[(1S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.4g,1.226mmol)于DMF(3.07mL)中的溶液中添加二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.066g,0.184mmol)、4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑(0.298g,1.226mmol)、 K_2CO_3 (0.508g,3.68mmol)及特戊酸(0.043mL,0.368mmol)。将反应混合物用氩气净化10min,然后添加Pd(OAc) $_2$ (0.028g,0.123mmol)并将反应混合物加热至115℃并保持3h。用EtOAc/水稀释反应混合物并经滤纸过滤以移除Pd。用(2×20mL)EtOAc萃取滤液。用水(15mL)及盐水(15mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.315g,53%)。MS (ESI) m/z :487.3 (M-H) $^+$ 。 ^1H NMR (500MHz, CD_3Cl) δ 8.23 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 5.69 (ddt, $J=17.1, 10.1, 7.2\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.90 (br.s., 1H), 4.81 (br.s., 1H), 3.75-

3.64(m, 2H), 2.55(br.s., 2H), 1.48(br.s., 9H), 0.96-0.88(m, 2H), 0.07-0.02(m, 9H)。

[2042] 86C. 制备N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2043] 将N-[(1S)-1-[3-(4-硝基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.315g, 0.645mmol)溶解于丙酮(40ml)/水(12ml)中, 冷却至0℃。添加NH₄Cl(0.172g, 3.22mmol)及Zn(0.421g, 6.45mmol)。移除冰浴。在3h后, 用水(20ml)及EtOAc(75ml)分配反应混合物并经滤纸过滤。用EtOAc(2×50ml)萃取水层。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈黄色油的N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.269g, 91%)。MS(ESI)m/z: 459.5(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.54-7.42(m, 3H), 7.34-7.28(m, 2H), 5.72(ddt, J=17.0, 10.1, 7.0Hz, 1H), 5.33-5.26(m, 2H), 5.18-5.07(m, 2H), 4.95(br.s., 1H), 4.81(br.s., 1H), 3.73-3.60(m, 2H), 3.03(br.s., 2H), 2.63-2.52(m, 2H), 1.50-1.36(m, 9H), 0.97-0.88(m, 2H), 0.04-0.03(m, 9H)。

[2044] 86D. 制备N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2045] 向EtOAc(1ml)中的N-[(1S)-1-[3-(4-氨基-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基)苯基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.269g, 0.586mmol)中添加1mL EtOAc中的如在中间体2中所述制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.076g, 0.762mmol)并使溶液冷却至0℃。向反应混合物中添加吡啶(0.142ml, 1.759mmol)及T3P®的50% EtOAc溶液(0.698ml, 1.173mmol)。在1h后, 在饱和NaHCO₃(10ml)与EtOAc(30ml)之间分配反应混合物。用EtOAc(2×20ml)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈粉色油的N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.241g, 76%)。MS(ESI)m/z: 541.6(M-H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.18(s, 1H), 7.53-7.41(m, 2H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.18(br.s., 1H), 5.92(ddd, J=17.2, 10.1, 7.9Hz, 1H), 5.81-5.65(m, 1H), 5.37-5.30(m, 2H), 5.25-5.10(m, 4H), 4.93(br.s., 1H), 4.82-4.73(m, 1H), 3.75-3.66(m, 2H), 3.12(五重峰, J=7.2Hz, 1H), 2.63-2.49(m, 2H), 1.48-1.39(m, 9H), 1.35-1.31(m, 3H), 1.00-0.90(m, 2H), 0.03-0.02(m, 9H)。

[2046] 86E. 制备N-[(9R, 10E, 13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

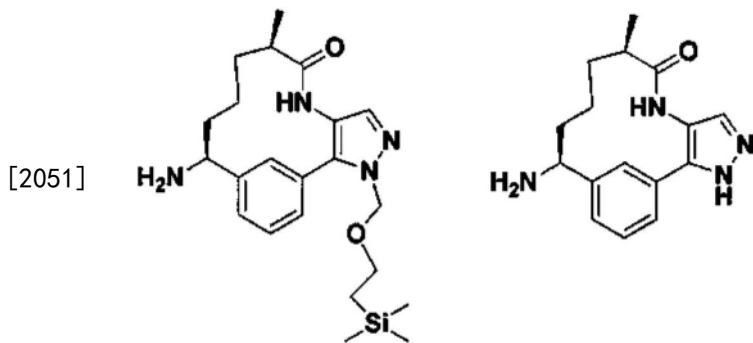
[2047] 将N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基]-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑-5-基}苯基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯(0.241g, 0.446mmol)于DCM(55ml)中的溶液用氩气净化15min。添加第二代Grubbs催化剂(0.151g, 0.178mmol)并将反应混合物加热至40℃。在24h后, 浓缩反应混合物并通过使用DCM及0-10% MeOH, 然后再次使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物, 得到呈深色固体的N-[(9R, 10E, 13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.224g,

98%)。MS (ESI) m/z : 513.5 (M+H)⁺。

[2048] 86F. 制备N-[(9R,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2049] 在55psi下在EtOH(4ml)中在PtO₂(7.09mg,0.031mmol)存在下氢化N-[(9R,10E,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.16g,0.312mmol)。在3h后,经CELITE®过滤反应混合物并浓缩,得到呈灰色固体的N-[(9R,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.15g,93%)期望产物。MS (ESI) m/z : 515.5 (M+H)⁺。

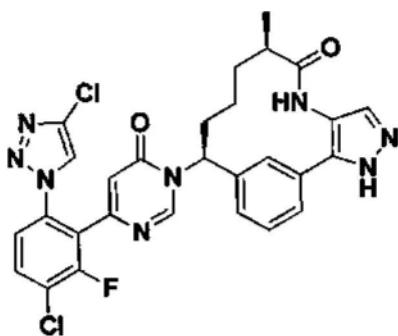
[2050] 86G.及86H. 制备(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2052] 将N-[(9R,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.291mmol)在水(10ml)中在微波中在150℃加热30min。由焦油状物质弃去水并冷冻干燥,得到(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(MS (ESI) m/z : 415.5 (M+H)⁺)与(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(MS (ESI) m/z : 285.5 (M+H)⁺)的混合物(29mg),其以“原样”用于下一步骤中。

[2053] 86I. 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2054]

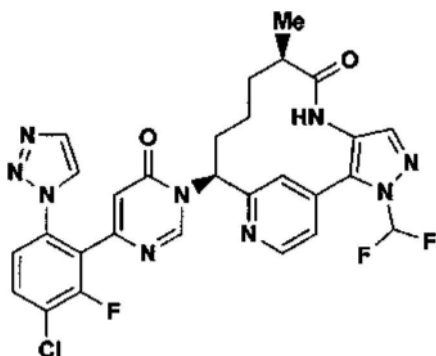


[2055] 向小瓶中的如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.015g,0.046mmol)及HATU(0.023g,0.059mmol)中添加CH₃CN(0.8ml)中的DBU(10.34μl,0.069mmol)。在30min后,添加(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13mg)于DMF(0.8ml)中的混合物并将反应混合物搅拌24h。用DMF稀释反应混合物,过滤并通过反相HPLC使用PHENOMENEX®Luna 5U 30×100mm(10:90MeOH/H₂O至90:10MeOH/H₂O,0.1% TFA)(25%B开始,14min梯度)纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(2mg,7%产率)。MS(ESI)m/z:593.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.29(s,1H),8.11(s,1H),7.91-7.82(m,2H),7.70-7.65(m,1H),7.62(s,1H),7.56-7.46(m,3H),7.10(d,J=7.5Hz,1H),6.67-6.62(m,1H),5.93-5.86(m,1H),2.65-2.57(m,1H),2.29(d,J=11.4Hz,1H),2.11(d,J=10.3Hz,1H),1.98(br.s.,1H),1.65(d,J=5.9Hz,1H),1.59-1.50(m,1H),1.40(br.s.,1H),1.15(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=7.38min,纯度=90%;因子XIa Ki=1.8nM,血浆激肽释放酶Ki=90nM。

[2056] 实施例87

[2057] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2058]

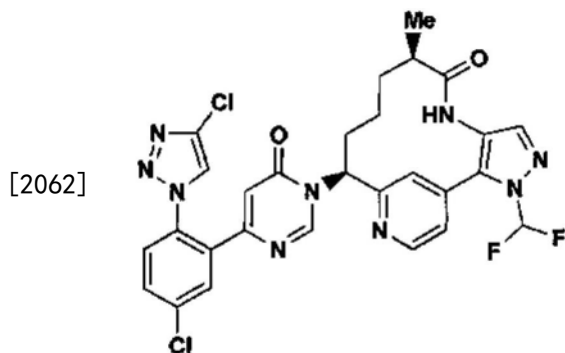


[2059] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体7中所述制备的6-(3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.034g,0.116mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.039g,0.116mmol)来制备(9R,

13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。MS(ESI)m/z:610.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.57(s,1H),8.43(d,7=5.2Hz,1H),7.87(d,J=1.1Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,7.7Hz,1H),7.50-7.41(m,3H),7.39-7.32(m,2H),7.25-7.18(m,3H),6.22(s,1H),5.75-5.65(m,1H),2.43-2.35(m,1H),2.01-1.91(m,1H),1.76-1.64(m,8H),1.32-1.22(m,1H),1.21-1.10(m,1H),0.67(d,J=7.2Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.59min,纯度=97.5%;因子XIa Ki=0.22nM,血浆激肽释放酶Ki=42nM。

[2060] 实施例88

[2061] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

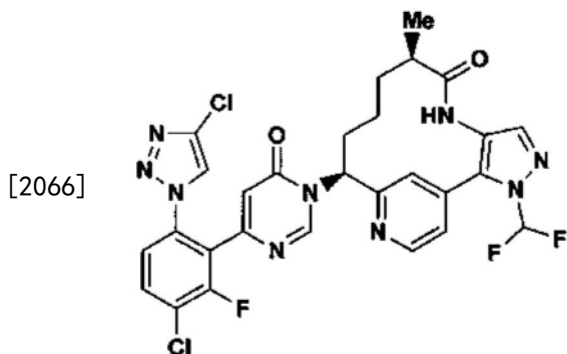


[2063] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.019g,0.062mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021g,0.062mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。MS(ESI)m/z:626.2[M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.91-8.83(m,1H),8.78-8.71(m,1H),8.33(s,1H),7.88(d,J=2.5Hz,1H),7.74(s,2H),7.69-7.67(m,1H),7.65(s,1H),7.63(t,J=58Hz,1H),7.52-7.50(m,1H),6.36(d,J=0.8Hz,1H),6.06-5.95(m,1H),2.76-2.65(m,1H),2.36-2.21(m,1H),2.08-1.93(m,2H),1.63-1.53(m,1H),1.53-1.42(m,1H),0.99(d,J=6.9Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.87min,纯度=99.7%;因子XIa Ki=0.12nM,血浆激肽释放酶Ki=30nM。

[2064] 实施例89

[2065] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧

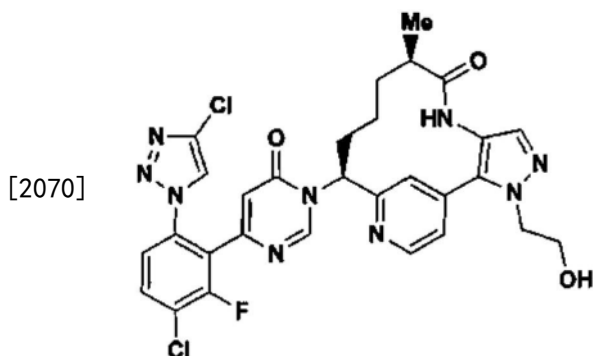
代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2067] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体10中所述制备的6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.025g,0.063mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021g,0.063mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。MS(ESI)*m/z*:644.3 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.92-8.84(m,1H),8.80-8.72(m,1H),8.32(s,1H),7.89-7.82(m,1H),7.75(s,1H),7.74-7.70(m,1H),7.66(t,J=58Hz,1H),7.54(d,J=1.5Hz,2H),6.60(s,1H),6.07-5.97(m,1H),2.76-2.65(m,1H),2.36-2.23(m,1H),2.09-1.96(m,2H),1.65-1.42(m,2H),1.00(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.36min,纯度=98.8%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=11nM。

[2068] 实施例90

[2069] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

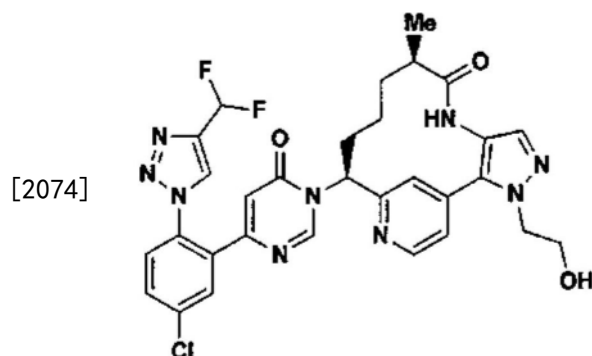


[2071] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体10中所述制备的6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.054g,0.167mmol)及如在中间体40中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三

环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.055g,0.167mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈褐色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(45mg,34%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.82(s,1H),8.75(d,J=5.3Hz,1H),8.36-8.32(m,1H),7.87(dd,J=8.6,7.7Hz,1H),7.81(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.61-7.53(m,2H),6.00(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.51-4.33(m,1H),4.13-3.86(m,2H),3.39-3.35(m,2H),2.71(td,J=6.8,3.1Hz,1H),2.43-2.25(m,1H),2.13-1.97(m,1H),1.68-1.40(m,2H),1.03(d,J=6.8Hz,6H),0.75(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:638.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.32min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.34nM,血浆激肽释放酶Ki=28nM。

[2072] 实施例91

[2073] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

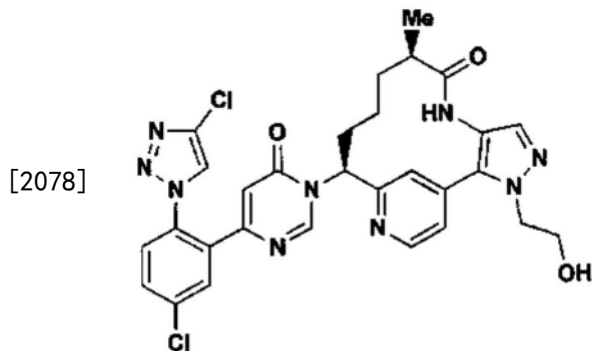


[2075] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体16中所述制备的6-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.049g,0.152mmol)及如在中间体40中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.050g,0.152mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(32mg,27%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.75(s,1H),8.69(d,J=5.1Hz,1H),8.56-8.50(m,1H),7.87(d,J=2.4Hz,1H),7.79-7.61(m,4H),7.55(s,1H),7.16-6.80(m,1H),6.34(d,J=0.4Hz,1H),5.95(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),4.47-4.28(m,2H),4.09-3.87(m,2H),2.67(td,J=6.8,3.0Hz,1H),2.34-2.19(m,1H),2.09-1.91(m,2H),1.65-1.34(m,2H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.70(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:

z:636.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.32min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=2.8nM,血浆激肽释放酶Ki=220nM。

[2076] 实施例92

[2077] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

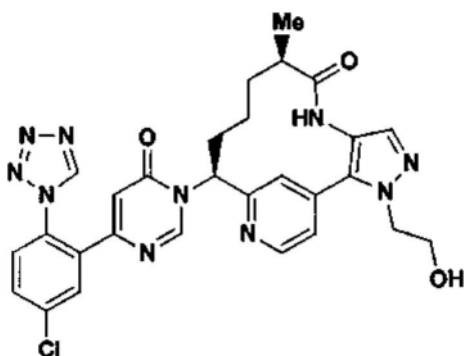


[2079] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.042g,0.137mmol)及如在中间体40中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045g,0.137mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(65mg,61%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.79(s,1H),8.73(d,J=5.1Hz,1H),8.40-8.30(m,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.81(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.67-7.61(m,1H),7.58(s,1H),6.37(d,J=0.4Hz,1H),5.96(dd,J=12.5,4.2Hz,1H),4.46-4.33(m,2H),4.09-3.91(m,3H),3.35(s,1H),2.69(td,J=6.8,3.0Hz,1H),2.39-2.24(m,1H),2.12-1.94(m,2H),1.66-1.40(m,2H),1.02(d,J=7.0Hz,3H),0.73(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:620.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.29min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=1.3nM,血浆激肽释放酶Ki=130nM。

[2080] 实施例93

[2081] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2082]

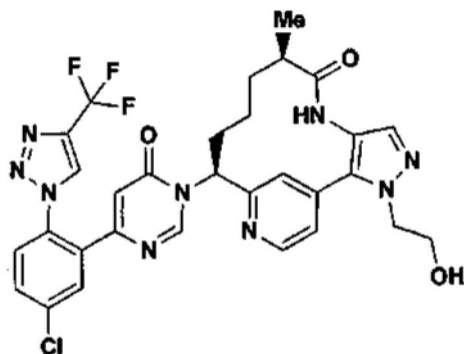


[2083] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体20中所述制备的6-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.037g,0.137mmol)及如在中间体40中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045g,0.137mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈苍白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(52mg,52%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ9.42(s,1H),8.68(d,J=5.1Hz,2H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.78-7.72(m,2H),7.67(d,J=8.4Hz,2H),7.55(s,1H),6.49(s,1H),5.93(d,J=8.8Hz,1H),4.45-4.29(m,2H),4.08-3.88(m,3H),3.32(s,1H),2.66(d,J=7.0Hz,1H),2.24(t,J=13.0Hz,1H),2.08-1.88(m,2H),1.65-1.49(m,1H),1.41(br.s.,1H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.67(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:587.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=6.40min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.65nM,血浆激肽释放酶Ki=45nM。

[2084] 实施例94

[2085] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2086]

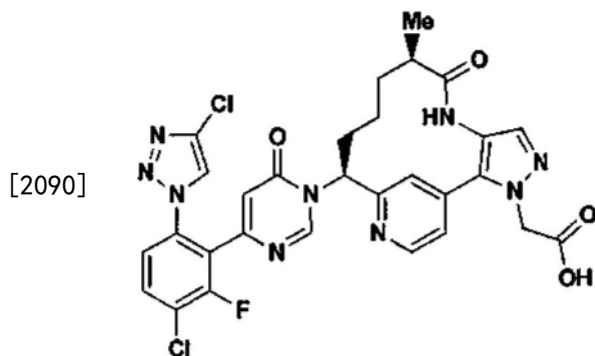


[2087] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(47mg,0.137mmol)及如在中间体40中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.045g,0.137mmol)来制备(9R,

13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(67mg,61%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.79(s,1H),8.72(s,1H),8.68-8.61(m,1H),7.88-7.82(m,1H),7.78-7.69(m,2H),7.68-7.61(m,2H),7.54(s,1H),6.40(s,1H),5.93(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),4.42-4.27(m,2H),4.03-3.86(m,2H),2.65(dt,J=6.8,3.3Hz,1H),2.33-2.15(m,1H),2.07-1.87(m,2H),1.64-1.48(m,1H),1.41(td,J=10.0,5.2Hz,1H),1.01-0.93(m,3H),0.66(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:654.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=8.10min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=1.1nM,血浆激肽释放酶Ki=130nM。

[2088] 实施例95

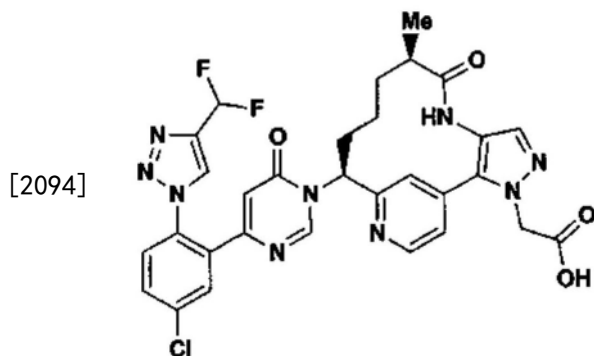
[2089] 制备2-[(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐



[2091] 使如在实施例90中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.034g,0.053mmol)于丙酮(2mL)中的溶液冷却至0℃。然后向此冷却混合物中添加2.86M琼斯试剂溶液(0.037mL,0.107mmol)并使所得反应混合物经2h时间温热至rt。然后用0.5mL IPA淬灭反应混合物并浓缩。通过制备型HPLC纯化纯化所得残余物,得到呈白色固体的2-[(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐(8mg,19%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.85(s,1H),8.74(d,J=5.1Hz,1H),8.34(s,1H),7.87(dd,J=8.6,7.5Hz,1H),7.72(s,1H),7.61-7.53(m,2H),7.49(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),6.62(s,1H),6.04(dd,J=12.3,4.2Hz,1H),5.27-5.06(m,2H),2.72(dt,J=6.7,3.4Hz,1H),2.30(t,J=12.7Hz,1H),2.15-1.97(m,2H),1.69-1.41(m,2H),1.03(d,J=7.0Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:652.2[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.45min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.11nM,血浆激肽释放酶Ki=12nM。

[2092] 实施例96

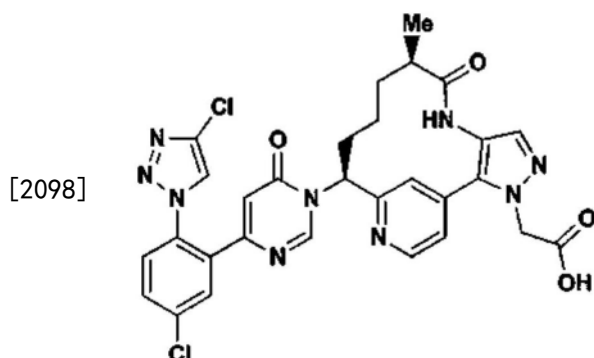
[2093] 制备2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐



[2095] 以与实施例95中所述的操作类似的方式,使用如在实施例91中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.024g,0.038mmol)来制备2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐(6mg,20%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.83(s,1H),8.72(d,J=5.1Hz,1H),8.56(s,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.72-7.66(m,2H),7.59(s,1H),7.49(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.19-6.86(m,1H),6.38(s,1H),6.03(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),5.27-5.06(m,2H),2.72(dt,J=6.6,3.3Hz,1H),2.34-2.22(m,1H),2.13-1.94(m,2H),1.68-1.40(m,2H),1.03(d,J=7.0Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:650.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.52min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.65nM,血浆激肽释放酶Ki=78nM。

[2096] 实施例97

[2097] 制备2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐

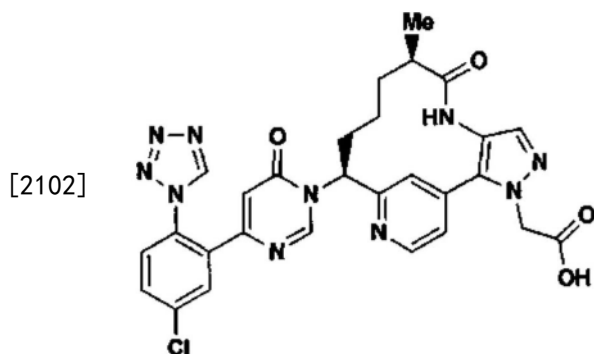


[2099] 以与实施例95中所述的操作类似的方式,使用如在实施例92中所述制备的(9R,

13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.038g,0.061mmol)来制备2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐,得到呈白色固体的2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐(8mg,17%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.85(s,1H),8.73(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.92-7.88(m,1H),7.79-7.64(m,3H),7.59(s,1H),7.49(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.38(s,1H),6.03(dd,J=12.5,4.0Hz,1H),5.27-5.04(m,2H),2.72(m,1H),2.30(m,1H),2.14-1.97(m,2H),1.69-1.42(m,2H),1.03(d,J=6.8Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:634.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.49min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.38nM,血浆激肽释放酶Ki=52nM。

[2100] 实施例98

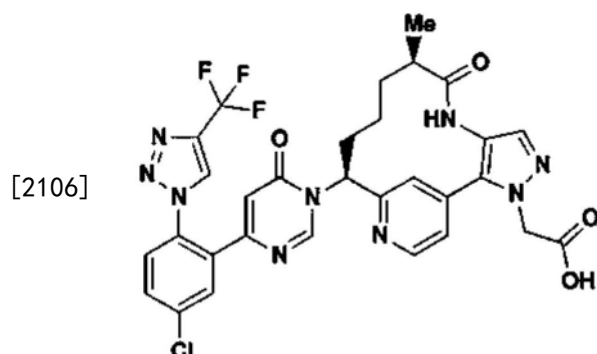
[2101] 制备2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐



[2103] 以与实施例95中所述的操作类似的方式,使用如在实施例93中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.020g,0.034mmol)来制备2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐,得到呈白色固体的2-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐(5.1mg,20%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.45(s,1H),8.80-8.68(m,2H),7.95-7.90(m,1H),7.83-7.76(m,1H),7.74-7.67(m,2H),7.59(s,1H),7.49(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.53(s,1H),6.01(dd,J=12.5,4.0Hz,1H),5.28-5.05(m,2H),2.71(m,1H),2.27(m,1H),2.13-1.95(m,2H),1.66-1.39(m,2H),1.03(d,J=7.0Hz,3H),0.72(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:601.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=6.62min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.16nM,血浆激肽释放酶Ki=20nM。

[2104] 实施例99

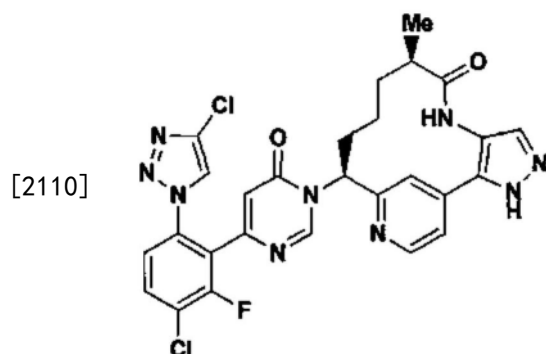
[2105] 制备2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐



[2107] 以与实施例95中所述的操作类似的方式,使用如在实施例94中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(2-羟基乙基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.038g,0.058mmol)来制备2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐,得到呈白色固体的2-[(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-3-基]乙酸三氟乙酸盐(7.5mg,16%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ8.84(s,1H),8.80(s,1H),8.73-8.68(m,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.71(m,2H),7.58(s,1H),7.49(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.46(s,1H),6.03(dd,J=12.4,4.1Hz,1H),5.26-5.06(m,2H),2.77-2.66(m,1H),2.27(m,1H),2.13-1.94(m,2H),1.67-1.40(m,2H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:668.3[M+H]⁺;因子XIa Ki=0.29nM,血浆激肽释放酶Ki=52nM。

[2108] 实施例100

[2109] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2111] 100A. 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-

6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

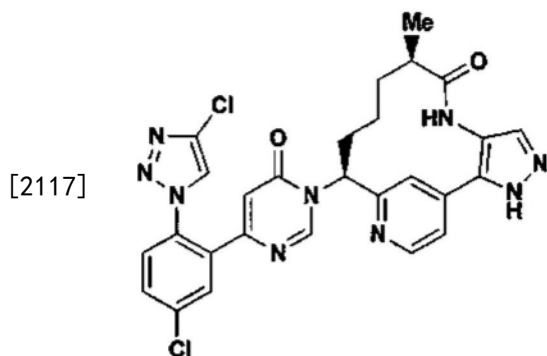
[2112] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体10中所述制备的6-(3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.027g,0.083mmol)及如在中间体41中所述制备的N-[(9R,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸苄基酯(0.034g,0.081mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮,得到呈淡白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10mg,14%产率)。MS(ESI)m/z:723.5[M+H]⁺。

[2113] 100B.制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2114] 向(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10mg,0.014mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL,2.60mmol),并将所得溶液在rt搅拌30min。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC纯化来纯化残余物,得到呈淡粉色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4.8mg,46%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.74-8.59(m,2H),8.42-8.30(m,1H),7.99(s,1H),7.88(dd,7=8.6,7.7Hz,1H),7.77(s,1H),7.67(dd,J=5.3,1.3Hz,1H),7.58(dd,7=8.6,1.5Hz,1H),6.65(s,1H),6.07(d,7=8.4Hz,1H),2.90-2.74(m,1H),2.44-2.18(m,2H),2.14-2.02(m,1H),1.83-1.67(m,1H),1.63-1.47(m,1H),1.11(d,7=6.8Hz,3H),1.00(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:594.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.11min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=1.6nM,血浆激肽释放酶Ki=85nM。

[2115] 实施例101

[2116] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2118] 101A. 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2119] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.034g,0.110mmol)及如在中间体41中所述制备的N-[(9R,13S)-9-甲基-8-氧代-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸苄基酯(0.046g,0.110mmol)来制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮,得到呈淡黄色固体的 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12mg,14%产率)。MS (ESI) m/z: 706.5[M+H]⁺。

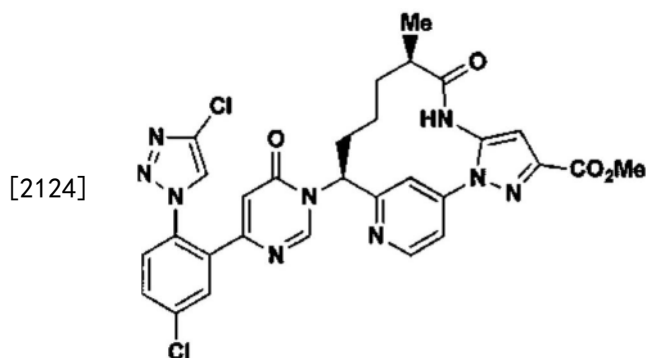
[2120] 101B. 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2121] 向 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12mg,0.017mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加TFA(0.2mL,2.60mmol)且将反应混合物在rt搅拌30min。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC纯化来纯化残余物,得到呈淡粉色固体的 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5.3mg,43%产率)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.72-8.57(m,2H),8.37(s,1H),7.99(s,1H),7.91(d,J=2.2Hz,1H),7.82-7.72(m,2H),7.70-7.63(m,2H),6.41(s,1H),6.11-5.95(m,1H),2.81(td,J=6.8,3.4Hz,1H),2.44-2.17(m,2H),2.15-2.01(m,1H),1.80-1.65(m,1H),1.62-1.46(m,1H),1.11(d,J=7.0Hz,3H),1.01(br.s.,1H)。MS (ESI) m/z: 576.4[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=6.98min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=4.2nM,血浆激肽释放酶Ki=300nM。

[2122] 实施例102

[2123] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-

二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐



[2125] 102A. 制备(S)-(1-(4-胍基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2126] 向具有Teflon隔片盖的小瓶装填如在中间体23中所述制备的(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2g, 7.0mmol)及35%胍水溶液(10mL, 111mmol, 15.75当量)于EtOH(10mL)中的溶液。通过铝块将溶液在115℃加热18h。浓缩反应混合物,得到粉色油。通过正相硅胶色谱纯化残余物,得到呈黄色泡沫的(S)-(1-(4-胍基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.67g, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.22(d, J=5.7Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.57(dd, J=5.5, 2.4Hz, 1H), 5.79-5.54(m, 3H), 5.14-4.99(m, 2H), 4.74-4.62(m, 1H), 2.59(t, J=6.7Hz, 2H), 1.52-1.40(m, 9H)。MS(ESI) m/z: 279.2(M+H)⁺。

[2127] 102B. 制备(S)-5-氨基-1-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

[2128] 将(Z)-1-氰基-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-2-醇钠(0.29g, 1.8mmol)悬浮于(S)-(1-(4-胍基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.50g, 1.8mmol)于EtOH(15mL)中的溶液中。逐滴添加TFA(0.4mL, 5.39mmol, 3当量)且固体在加热至80℃后缓慢溶解。在80℃继续搅拌2h,然后使反应混合物冷却至rt。将反应混合物浓缩为油并将残余物溶解于EtOAc中。用pH=7的磷酸盐缓冲液洗涤有机层,分离并浓缩有机层,得到油。通过正相硅胶色谱纯化粗油,产生呈澄清无色粘稠油的(S)-5-氨基-1-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(0.7g, 97%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.71-8.67(m, 1H), 7.64(d, J=2.0Hz, 1H), 7.60(dd, J=5.4, 2.1Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.79-5.66(m, 1H), 5.56-5.42(m, 1H), 5.15-5.06(m, 3H), 4.93-4.82(m, 1H), 4.44(q, J=7.1Hz, 2H), 4.03(br. s., 2H), 2.66(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.45-1.41(t, J=7.1Hz, 3H)。MS(ESI) m/z: 402.2(M+H)⁺。

[2129] 102C. 制备1-(2-((S)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

[2130] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加(S)-5-氨基-1-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(1.75g, 4.36mmol)及EtOAc(15mL)的溶液。使溶液冷却至-10℃并添加如在中间体2中制备的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(436mg, 4.36mmol)、吡啶(0.705mL, 8.72mmol)及T3P®(3.89mL, 6.54mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至rt,然后搅拌20h。添加水(20mL)及EtOAc(20mL)并将混合物搅拌30min。分离有机相并用EtOAc(20mL)萃取水层。用盐水(15mL)洗涤合并有机萃取物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓

缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱纯化,产生呈白色发泡固体的1-(2-((S)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(1.81g,86%产率)。MS (ESI)m/z:484.5[M+H]⁺。

[2131] 102D. 制备 (10E,13S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-羧酸乙酯

[2132] 向氮气冲洗的250mL 3颈RBF中添加1-(2-((S)-1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯(1.81g,3.74mmol)及CH₃SO₃H(0.23mL,3.56mmol)于DCM(30mL)中的溶液。将所得溶液加热至40℃。将溶液用氩气喷射15min。经10min时间在40℃逐滴添加溶解于DCM(10mL)中的第二代Grubbs催化剂(253mg,0.298mmol)。将反应混合物在40℃加热过夜。在冷却至rt后,除去溶剂并通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物,得到呈灰色固体的(10E,13S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-羧酸乙酯(670mg,39%产率)。MS (ESI)m/z:556.5[M+H]⁺。

[2133] 102E. 制备 (13S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯

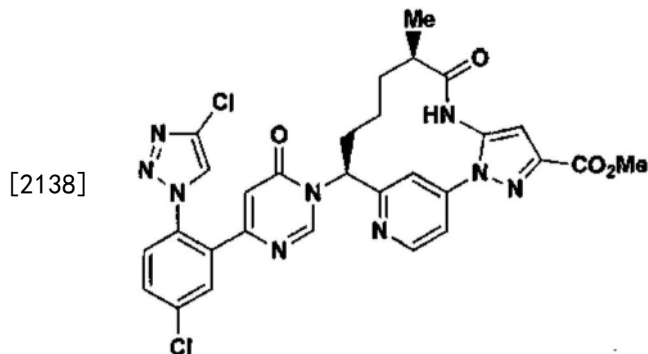
[2134] 将Pd/C(0.16g,0.147mmol)添加至250mL Parr氢化烧瓶中,该烧瓶含有(10E,13S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,10,14,16-六烯-4-羧酸乙酯(670mg,1.471mmol)于EtOH(15mL)中的溶液。将烧瓶用氮气净化并加压至55psi H₂并将其搅拌过夜。经CELTITE®填料过滤反应混合物并浓缩,得到呈褐色固体的(1S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯(500mg,70%产率)。MS (ESI)m/z:458.4[M+H]⁺。

[2135] 102F. (9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯二盐酸盐

[2136] 向(1S)-13-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯(500mg,1.093mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加二噁烷中的4M HCl(5mL,20.0mmol),并将所得溶液在rt搅拌1 h。然后浓缩反应混合物,得到呈淡黄色固体的(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯二盐酸盐(380 mg,97%产率,甲酯与乙酯的混合物)。另外,由于在使用MeOH作为溶剂时,乙酯转酯化为甲酯,故还观察到形成(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯二盐酸盐。将(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯二盐酸盐与(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯二盐酸盐的混合物溶解于MeOH(4 mL)中,得到澄清淡棕色溶液。将溶液添加至预淋洗的AGILENT®Stratospheres SPE PL-HCO₃ MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡黄色滤液。浓缩得到呈淡棕色固体的(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯(MS (ESI)m/z:330.5[M+H]⁺)及(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮

杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯(295 mg,97%) (MS (ESI) m/z:344.3[M+H]⁺)的混合物。

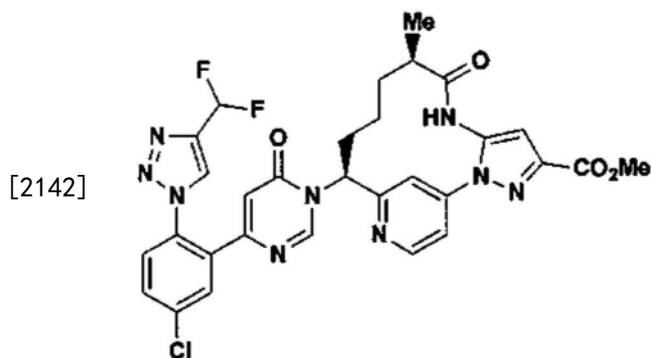
[2137] 102G. 制备 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐



[2139] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,使用如在中间体9中所述制备的6- (5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇(0.035 g,0.115 mmol) 及 (9R,13S) -13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯与 (9R,13S) -13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯(0.041 g,0.115mmol)的混合物来制备 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐,得到 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐,得到 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐(7mg,8%产率)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ8.95(s,1H),8.74(d,J=5.3Hz,1H),8.34(s,1H),7.89(d,J=22Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.68-7.58(m,2H),6.84(s,1H),6.37(s,1H),6.12(dd,J=12.4,5.0Hz,1H),3.94(s,3H),2.84(br.s.,1H),2.34-2.12(m,2H),2.08-1.92(m,1H),1.80-1.48(m,2H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.45(br.s.,1H)。MS (ESI) m/z: 634.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=9.07min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=11nM,血浆激肽释放酶Ki=360nM。

[2140] 实施例103

[2141] 制备 (9R,13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (二氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐

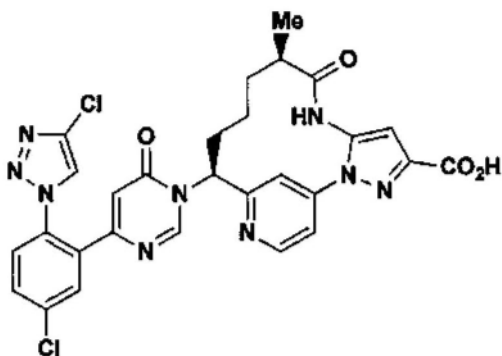


[2143] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体16中所述制备的6-(5-氯-2-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.037g,0.115mmol)及如在实施例102F中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯与(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯(0.041g,0.115mmol)的混合物来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯的混合物,将其通过制备型HPLC进一步纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐(7mg,8%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.95(s,1H), 8.75(d,J=5.3Hz,1H), 8.59-8.55(m,1H), 7.93(d,J=2.4Hz,1H), 7.84(d,J=2.0Hz,1H), 7.80-7.74(m,1H), 7.73-7.68(m,1H), 7.64(dd,J=5.5,2.0Hz,1H), 7.19-6.88(m,1H), 6.86(s,1H), 6.39(s,1H), 6.14(dd,J=12.5,5.1Hz,1H), 3.97(s,3H), 2.85(d,J=6.8Hz,1H), 2.36-2.13(m,2H), 2.08-1.92(m,1H), 1.77-1.51(m,2H), 1.01(d,J=6.8Hz,3H), 0.45(d,J=13.6Hz,1H)。MS(ESI) m/z:650.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=8.98min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=6.5nM,血浆激肽释放酶Ki=200nM。

[2144] 实施例104

[2145] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐

[2146]

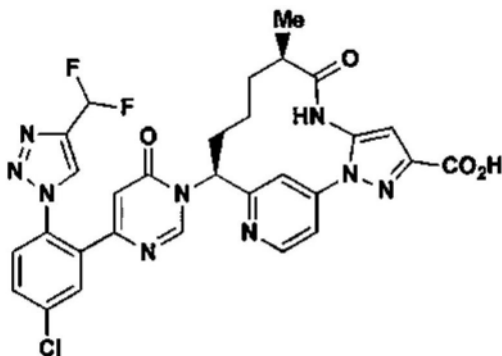


[2147] 使用2M LiOH溶液(0.08mL,0.162mmol)将如在实施例102中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯(0.035g,0.054mmol)在rt水解1h。使用1N HCl中和反应混合物并浓缩。使用制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐(20mg,48%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.98(s,1H),8.76(d,J=5.3Hz,1H),8.36(s,1H),7.92(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=2.0Hz,1H),7.79-7.73(m,1H),7.70-7.63(m,2H),6.85(s,1H),6.40(d,J=0.7Hz,1H),6.15(dd,J=12.4,5.0Hz,1H),2.88(d,J=8.8Hz,1H),2.38-2.15(m,2H),2.10-1.94(m,1H),1.80-1.52(m,2H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.48(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:620.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.96min,纯度=>95.0%;因子XIa K_i=1.7nM,血浆激肽释放酶K_i=470nM。

[2148] 实施例105

[2149] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐

[2150]

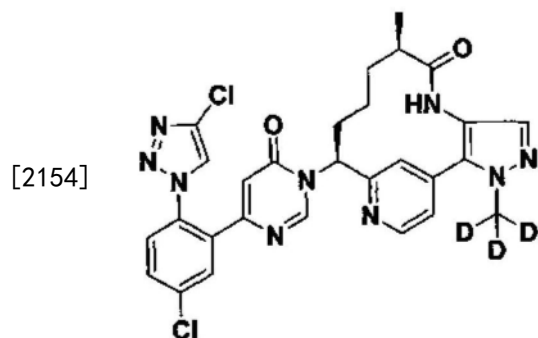


[2151] 使用2M LiOH(0.079mL,0.158mmol)将如在实施例103中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸乙酯(0.035g,0.053mmol)在rt水解1h。使用1N HCl中和反应混合物并浓缩。使用制备型HPLC纯化粗产物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-8-氧代-2,3,7,15-四氮杂三

环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-羧酸三氟乙酸盐(10mg,24%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.96(s,1H),8.75(d,J=5.3Hz,1H),8.60-8.55(m,1H),7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.8Hz,1H),7.80-7.74(m,1H),7.73-7.62(m,2H),7.20-6.89(m,1H),6.85(s,1H),6.39(s,1H),6.15(dd,J=12.5,4.8Hz,1H),2.93-2.82(m,1H),2.34-2.14(m,2H),2.09-1.95(m,1H),1.77-1.52(m,2H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.46(d,J=10.1Hz,1H)。MS(ESI)m/z:636.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.97min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.92nM,血浆激肽释放酶Ki=470nM。

[2152] 实施例106

[2153] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

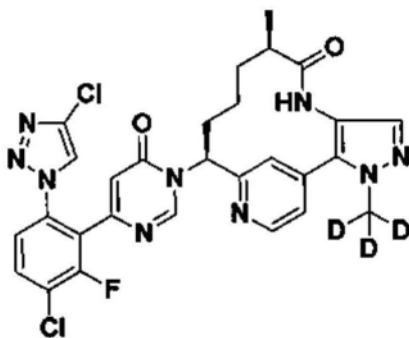


[2155] 向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.028g,0.089mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.044g,0.116mmol)及DBU(0.020ml,0.134mmol)。在20min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.027g,0.089mmol)。在4h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5μ30×100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(19mg,28.6%)。MS(ESI)m/z:593.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.84(s,1H),8.75(d,J=5.0Hz,1H),8.36(s,1H),7.91(d,J=2.5Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),6.39(s,1H),6.01(dd,J=12.5,4.0Hz,1H),2.73(td,J=6.6,3.0Hz,1H),2.32(ddt,J=12.8,8.6,4.4Hz,1H),2.13-1.99(m,2H),1.67-1.59(m,1H),1.53-1.45(m,1H),1.03(d,J=6.9Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.55min,纯度=99.0%;因子XIa Ki=0.27nM,血浆激肽释放酶Ki=27nM。

[2156] 实施例107

[2157] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2158]

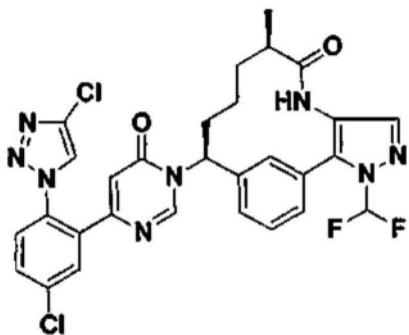


[2159] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.034g,0.083mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.041g,0.107mmol)及DBU(0.034ml,0.223mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.027g,0.089mmol)。在2h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(20.3mg,32.2%)。MS(ESI)m/z:611.2(M+H)⁺及613.1(M+2+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.85(s,1H),8.78(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.93-7.87(m,1H),7.75(s,1H),7.60-7.55(m,2H),7.53(s,1H),6.64(s,1H),6.03(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),2.74(td,J=6.6,3.1Hz,1H),2.38-2.29(m,1H),2.14-2.01(m,2H),1.69-1.61(m,1H),1.54-1.46(m,1H),1.05(d,J=7.0Hz,3H),0.78-0.70(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.66min,纯度=96.8%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=8nM。

[2160] 实施例108

[2161] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2162]

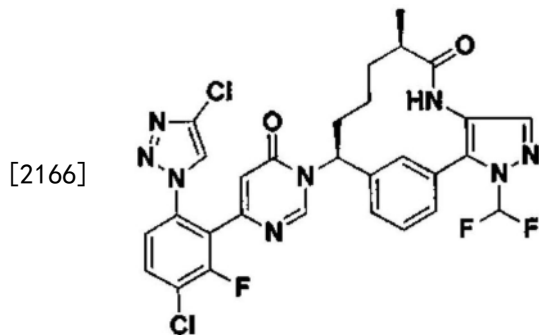


[2163] 向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023g,0.075mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.037g,0.097mmol)及DBU(0.017ml,0.112mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.075mmol)。在搅拌过夜后,浓缩粗混

合物并通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化残余物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11mg,22.4%)。MS(ESI)m/z:625.1 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.84(s,1H),8.75(d,J=5.0Hz,1H),8.36(s,1H),7.91(d,J=2.5Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.56-7.50(m,2H),6.39(s,1H),6.01(dd,J=12.5,4.0Hz,1H),2.73(td,J=6.6,3.0Hz,1H),2.32(ddt,J=12.8,8.6,4.4Hz,1H),2.13-1.99(m,2H),1.67-1.59(m,1H),1.53-1.45(m,1H),1.03(d,J=6.9Hz,3H),0.71(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.12min,纯度=98.0%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=16nM。

[2164] 实施例109

[2165] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

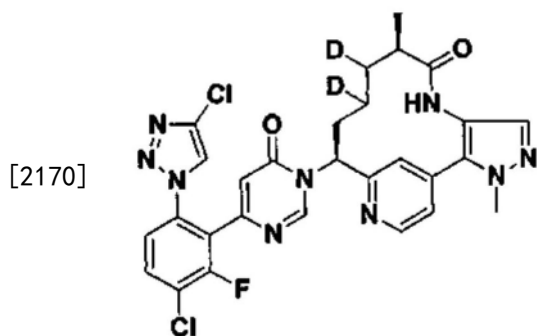


[2167] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.020g,0.060mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.030g,0.107mmol)及DBU(0.014ml,0.090mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020g,0.060mmol)。在2h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(7.5mg,19.1%)。MS(ESI)m/z:643.1 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.33(s,1H),8.26(s,1H),7.91-7.77(m,3H),7.67-7.49(m,4H),7.41(d,J=7.7Hz,1H),6.66(s,1H),5.85(dd,J=12.9,3.2Hz,1H),2.53(td,J=6.8,3.2Hz,1H),2.43-2.34(m,1H),2.21-2.10(m,1H),1.98-1.88(m,1H),1.65-1.53(m,2H),1.29-1.15(m,4H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.18min,纯度=98.5%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=5nM。

[2168] 实施例110

[2169] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧

代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2171] 110A. 制备N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2172] 在氮气下向如在中间体32E中所述制备的N-[(9R,10E,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(165mg,0.415mmol)于 CD_3OD (7ml)中的溶液中添加Pd/C(44.2mg,0.042mmol)且将所得溶液用氮气净化并再填充,然后用 D_2 (3 $\times$)净化并再填充。将溶液在rt在50psi D_2 下搅拌29h。经CELITE®之后经注射器过滤器过滤反应混合物。将滤液浓缩至干燥并在真空下进一步干燥,得到呈浅棕色固体的N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯。MS(ESI)m/z:402.3(M+H) $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.68(d,J=5.3Hz,1H),7.49-7.43(m,3H),4.77(dd,J=11.0,5.3Hz,1H),4.05(s,3H),2.75-2.65(m,1H),1.94(br.s.,1H),1.90-1.80(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.54(t,J=5.8Hz,1H),1.42(s,9H),0.94(d,J=6.8Hz,3H)。

[2173] 110B. 制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2174] 在rt将 CF_3COOD (0.230ml,2.99mmol)添加至N-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.100mmol)于 CD_2Cl_2 (1ml,15.67mmol)中的溶液中。在1h后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于MeOH中并通过两个连续树脂结合 NaHCO_3 柱(Stratospheres SPE;500mg,0.90mmol加载)进行游离碱化并浓缩。(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮以“原样”继续进行下一反应。MS(ESI)m/z:302.2(M+H) $^+$ 。

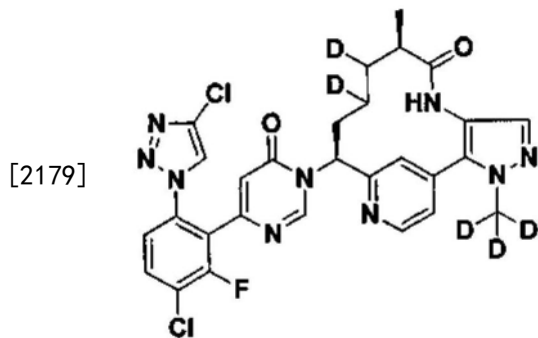
[2175] 110C. 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2176] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.027g,0.083mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.041g,0.108mmol)及DBU(0.019ml,0.124mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1

(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮。在2h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(22mg, 35.9%)。MS(ESI)m/z:610.2(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.84(s, 1H), 8.77(d, J=5.1Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.88(dd, J=8.7, 7.6Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 7.52(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.02(dd, J=12.8, 4.0Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 2.72(t, J=6.8Hz, 1H), 2.36-2.29(m, 1H), 2.07-2.00(m, 1H), 1.61(t, J=6.3Hz, 1H), 1.47(d, J=3.7Hz, 1H), 1.03(d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.94min, 纯度=99.3%;因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=8nM。

[2177] 实施例111

[2178] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2180] 111A. 制备N-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2181] 在氮气下向CD₃OD(7ml)中的如在实施例33E中所述制备的N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(153mg, 0.382mmol)添加Pd/C(0.0382mmol), 所得溶液用氮气净化并再填充, 然后用D₂(3 $\times$)再填充, 且在rt在50psi D₂下搅拌65h。经CELITE®、之后经注射器过滤器过滤反应混合物。将滤液浓缩至干燥并在真空下进一步干燥, 得到呈浅棕色固体的N-[(9R,13S)-3-(²H)甲基-9-甲基-8-氧代(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(143.4mg, 88.2%)。MS(ESI)m/z:405.3(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.68(d, J=5.1Hz, 1H), 7.50-7.42(m, 3H), 4.80-4.73(m, 1H), 3.61(q, J=7.0Hz, 1H), 2.76-2.65(m, 1H), 1.96-1.80(m, 1H), 1.72-1.61(m, 1H), 1.54(t, J=5.6Hz, 1H), 1.42(s, 9H), 1.18(t, J=7.0Hz, 1H), 0.94(d, J=7.0Hz, 3H)。

[2182] 111B. 制备(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2183] 在rt将CF₃COOD(0.229ml, 2.97mmol)添加至N-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-

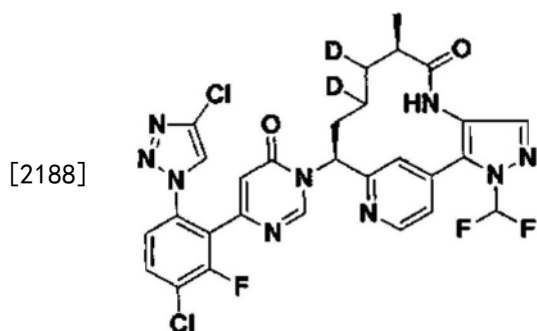
氧代(10,11- $^2\text{H}_2$) 3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.099mmol)于 CD_2Cl_2 (1ml,15.67mmol)中的溶液中。在1h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中且通过两个连续树脂结合 NaHCO_3 柱(StratoSpheres SPE;500mg,0.90mmol加载)进行游离碱化并浓缩。产物(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮以“原样”继续进行下一反应。MS(ESI) m/z :305.2(M+H) $^+$ 。

[2184] 111C.制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2185] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.027g,0.083mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.041g,0.108mmol)及DBU(0.019ml,0.124mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.082mmol)。在2h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H_2O -0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H_2O -0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(19.2mg,30.8%)。MS(ESI) m/z :613.2(M+H) $^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.90-8.75(m,2H),8.35(s,1H),7.87(d, J =7.7Hz,1H),7.76(br.s.,1H),7.64-7.52(m,3H),6.63(s,1H),6.00(d, J =12.1Hz,1H),2.76-2.68(m,1H),2.37-2.29(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.61(t, J =6.2Hz,1H),1.46(d, J =4.4Hz,1H),1.03(d, J =6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.90min,纯度=99.1%;因子XIa K_i =0.1nM,血浆激肽释放酶 K_i =8nM。

[2186] 实施例112

[2187] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2189] 112A.制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯。

[2190] 在氮气下向 CD_3OD (7ml)中的如在实施例30E中所述制备的N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,

10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(180mg,0.415mmol)添加Pd/C(0.0415mmol),将所得溶液用氮气净化并再填充且用D₂(3×)再填充,然后在rt在50psi D₂下搅拌60h。经**CELITE®**、之后经注射器过滤器过滤反应混合物。将滤液浓缩至干燥并在真空下进一步干燥,得到呈浅棕色固体的N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(167mg,88.9%)。MS(ESI)m/z:438.3(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δ8.70(d,J=5.5Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(s,1H),7.65(d,J=2.0Hz,1H),7.52-7.44(m,4H),3.61(q,J=7.0Hz,1H),2.69(t,J=6.8Hz,2H),1.91-1.82(m,2H),1.74-1.64(m,2H),1.53(t,J=5.8Hz,2H),1.42(s,13H),1.33-1.14(m,6H),0.94(d,J=7.0Hz,6H)。

[2191] 112B.制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2192] 在rt将CF₃COOD(0.211ml,2.74mmol)添加至N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.040g,0.091mmol)于CD₂Cl₂(1ml,15.67mmol)中的溶液中。在1h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中且通过两个连续树脂结合NaHCO₃柱(StratoSpheres SPE;500mg,0.90mmol加载)进行游离碱化并浓缩。产物(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮以原样继续进行下一反应。MS(ESI)m/z:338.2(M+H)⁺。

[2193] 112C.制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。

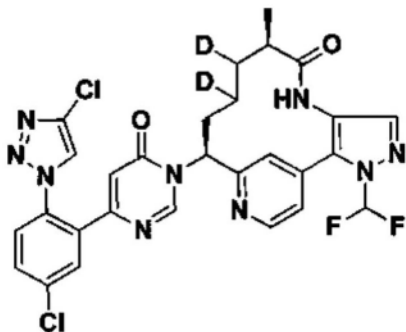
[2194] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.024g,0.074mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.037g,0.096mmol)及DBU(0.017ml,0.111mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.074mmol)。在2h后,通过反相色谱(**PHENOMENEX®**Luna Axia C18 5μ30×100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(16.8mg,29.8%)。MS(ESI)m/z:646.3(M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δ8.91(s,1H),8.78(d,J=5.1Hz,1H),8.34(s,1H),7.91-7.85(m,1H),7.83-7.67(m,3H),7.58-7.52(m,2H),6.63(s,1H),6.04(dd,J=12.8,4.6Hz,1H),2.73(五重峰,J=6.8Hz,1H),2.31(td,J=12.8,4.0Hz,1H),2.07-1.99(m,1H),1.59(t,J=6.1Hz,1H),1.48(d,J=4.8Hz,1H),1.01(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.81min,纯度=100%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=6nM。

[2195] 实施例113

[2196] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]

十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2197]

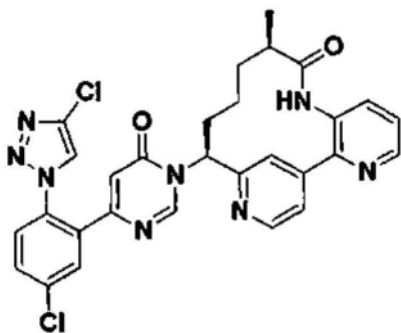


[2198] 以与实施例112中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023g,0.075mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基(10,11-²H₂)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(20.4mg,36.3%)。MS(ESI)*m/z*:628.1 (M+H)⁺。¹HNMR(400MHz,CD₃OD)8.91(s,1H),8.77(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.83-7.65(m,5H),7.58-7.52(m,1H),6.39(d,J=0.4Hz,1H),6.03(dd,J=12.8,4.6Hz,1H),2.74(t,J=6.7Hz,1H),2.32(td,J=12.9,4.0Hz,1H),2.07-1.98(m,1H),1.59(t,J=6.2Hz,1H),1.48(d,J=4.8Hz,1H),1.02(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.81min,纯度=99.3%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=25nM。

[2199] 实施例114

[2200] 制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐

[2201]



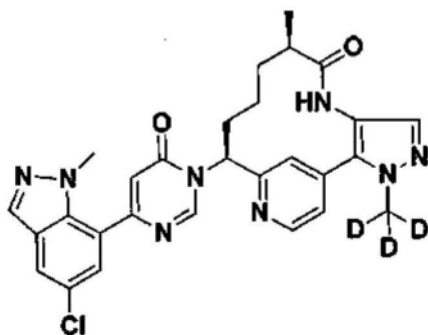
[2202] 向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.021g,0.067mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.033g,0.088mmol)及DBU(0.015ml,0.101mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体38中所述制备的(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.020g,0.067mmol)。在4h后,通过反相色谱(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ30×100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1%

TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物, 得到呈白色固体的 (10R, 14S) - 14- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐 (3.7mg, 6.72%)。MS (ESI) m/z: 587.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.66 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.09 (dd, J=12.8, 5.1Hz, 1H), 2.76 (br. s., 1H), 2.28 (t, J=12.8Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.60min, 纯度=99.0%; 因子XIa Ki=3.3nM, 血浆激肽释放酶Ki=200nM。

[2203] 实施例115

[2204] 制备 (9R, 13S) - 13- [4- (5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基) -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基] -3- (2H₃) 甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2205]



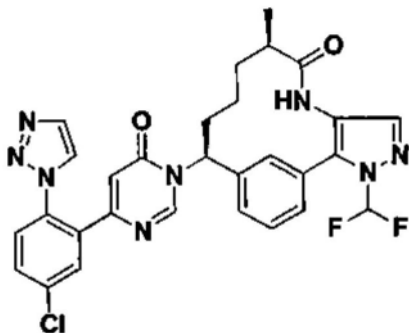
[2206] 向含有如在中间体22中所述制备的6- (5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基) 嘧啶-4-醇 (0.017g, 0.066mmol) 于ACN (1ml) 中的悬浮液的小瓶 (4ml) 中添加HATU (0.033g, 0.086mmol) 及DBU (0.015ml, 0.099mmol)。在30min后, 在rt添加DMF (1.0ml) 中的如在中间体33中所述制备的 (9R, 13S) - 13-氨基-3- (2H₃) 甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮 (0.020g, 0.066mmol)。在4h后, 通过反相色谱 (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ30×100mm柱, 溶剂A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物, 得到呈白色固体的 (9R, 13S) - 13- [4- (5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基) -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基] -3- (2H₃) 甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (7.2mg, 16.3%)。MS (ESI) m/z: 587.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.10 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 3H), 2.76 (dd, J=6.6, 3.1Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.85 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.41min, 纯度=100.0%.; 因子XIa Ki=113nM。

[2207] 实施例116

[2208] 制备 (9R, 13S) - 13- {4- [5-氯-2- (1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6),

4,14,16-五烯-8-酮

[2209]

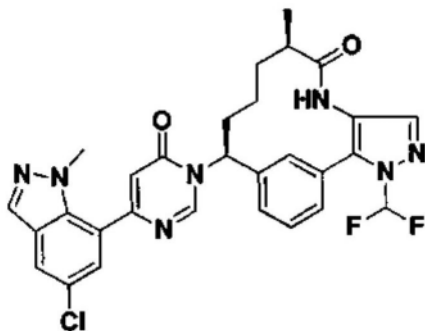


[2210] 向含有如在中间体8中所述制备的6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.016g,0.060mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.030g,0.078mmol)及DBU(0.014ml,0.090mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020g,0.060mmol)。在4h后,通过反相色谱(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5μ30×100mm柱,溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化粗混合物,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。MS (ESI)m/z:591.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.22(d,J=1.8Hz,2H),7.90-7.72(m,5H),7.66-7.50(m,4H),7.41(d,J=7.5Hz,1H),6.27(s,1H),5.83(dd,J=12.9,3.4Hz,1H),2.57-2.47(m,1H),2.41-2.31(m,1H),2.18-2.06(m,1H),1.90(dd,J=9.5,5.1Hz,1H),1.64-1.52(m,2H),1.27-1.11(m,4H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.82min,纯度=98.4%;因子XIa Ki=0.72nM,血浆激肽释放酶Ki=120nM。

[2211] 实施例117

[2212] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-咪唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2213]

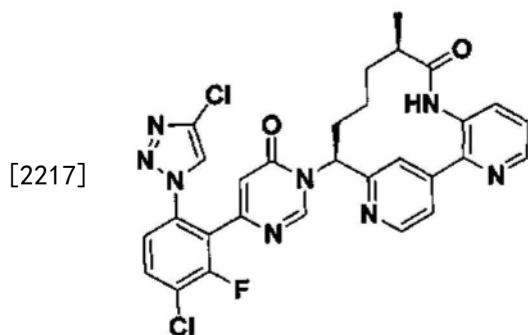


[2214] 向含有如在中间体22中所述制备的6-(5-氯-1-甲基-1H-咪唑-7-基)嘧啶-4-醇(0.016g,0.060mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.030g,0.078mmol)及DBU(0.014ml,0.090mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020g,0.060mmol)。在4h后,通过反相色谱(

PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱, 溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物, 得到呈白色固体的 (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11mg, 30.2%)。MS (ESI) m/z: 578.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.34 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.83 (dd, J=13.0, 3.3Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.11 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.16-1.03 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A): RT=9.56min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=90nM, 血浆激肽释放酶Ki=3,800nM。

[2215] 实施例118

[2216] 制备 (10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐

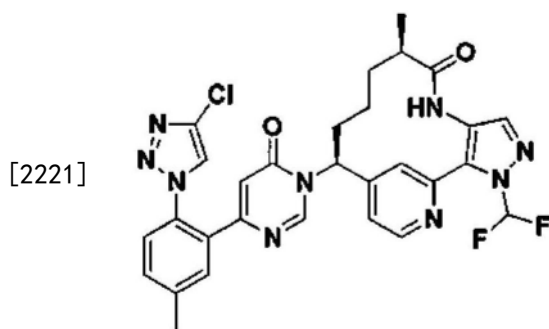


[2218] 向含有如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(0.028g,0.084mmol)于ACN(1ml)中的悬浮液的小瓶(4ml)中添加HATU(0.042g,0.11mmol)及DBU(0.019ml,0.127mmol)。在30min后,在rt添加DMF(1.0ml)中的如在中间体39中所述制备的(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮(0.025g,0.084mmol)。在搅拌过夜后,通过反相色谱(**PHENOMENEX®** Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱, 溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物, 以在浓缩及冻干后产生呈白色固体的 (10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐(13mg,17.6%)。MS (ESI) m/z: 611.2 (M+H)⁺及613.1 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.86-8.83 (m, 1H), 8.75-8.71 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.59-7.57 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.08 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.00 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.66 (br. s., 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.11min, 纯度=97.5%; 因子XIa Ki=1.4nM, 血浆激肽释放酶Ki=73nM。

[2219] 实施例119

[2220] 制备 (9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,

2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2222] 119A. 制备4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2223] 在氮气气氛下将2-溴-4-甲基苯胺(3g, 16.12mmol)、二(频哪醇)二硼(6.14g, 24.19mmol)、KOAc(4.07g, 41.4mmol)添加至DMSO(9mL)中,然后脱气10min。添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(0.395g, 0.484mmol)并将所得悬浮液在80℃搅拌过夜。在DCM与水之间分配反应混合物。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,然后通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化,得到呈澄清油的4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(3.52g, 94%产率),其在静置时固化为白色固体。MS (ESI) m/z: 152.3 (M-C₆H₁₀+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CDCl₃-d) δ 7.43 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 2.23-2.20 (m, 3H), 1.38-1.32 (m, 12H)。

[2224] 119B. 制备2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺

[2225] 向配备有回流冷凝器的含有DME(42.9mL)、EtOH(5.36mL)的RBF中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(1.55g, 10.72mmol)、4-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(2.5g, 10.72mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(5.36mL, 10.72mmol)。将混合物用氩气净化10min,然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.876g, 1.072mmol)并在90℃加热反应混合物。在2h后,用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层并浓缩得到棕色油。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化粗产物,得到呈固体的2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺(670mg, 29%)。MS (ESI) m/z: 216.1 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, CDCl₃-d) δ 8.79 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.68 (br. s., 2H), 4.03 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[2226] 119C. 制备4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶

[2227] 向2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-甲基苯胺(0.670g, 3.11mmol)于ACN(44.5mL)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中添加亚硝酸异戊酯(0.63mL, 4.67mmol),之后逐滴添加TMSN₃(0.62mL, 4.67mmol)。在10min后,移除冷却浴,并使反应混合物温热至rt。在4.5h后,添加Cu₂O(0.045g, 0.311mmol)。在几分钟后,在rt将3,3,3-三氟丙-1-炔(0.293g, 3.11mmol)气体鼓泡至深绿色溶液中。在1h后,用DCM稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色油。通过使用庚烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化粗产物,得到呈固体的4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶(941mg, 90%)。MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, CDCl₃-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.98 (s,

1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

[2228] 119D. 制备6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

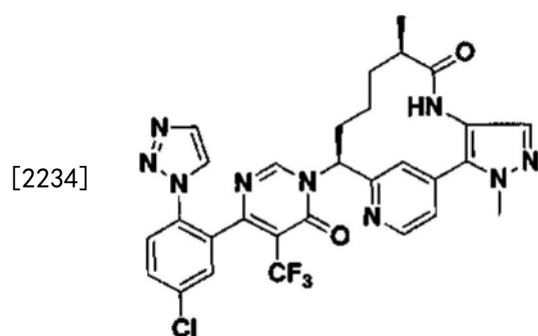
[2229] 使4-甲氧基-6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶(0.941g, 2.81mmol)于AcOH(14.03mL)及48% HBr水溶液(15.88mL, 140mmol)中的澄清黄色溶液温热至85℃。在3h后,使反应混合物冷却至rt并浓缩。将黄色胶溶解于EtOAc中,用饱和NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。添加Et₂O(3mL),超声处理并过滤。用Et₂O(5mL)淋洗固体,抽吸风干过夜,得到呈浅黄色固体的6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.609g, 67.5%产率)。MS (ESI) m/z: 322.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.90 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 6.51 (d, J=0.9Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。

[2230] 119E. 制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2231] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇及如在中间体37中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(13mg, 23%)。MS (ESI) m/z: 640.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.62-8.57 (m, 1H), 8.31-8.10 (m, 3H), 8.00-7.83 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.45 (d, J=0.9Hz, 2H), 7.02 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (d, J=6.6Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.56 (dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.90min, 纯度=99%;因子XIa Ki=1.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=340nM。

[2232] 实施例120

[2233] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

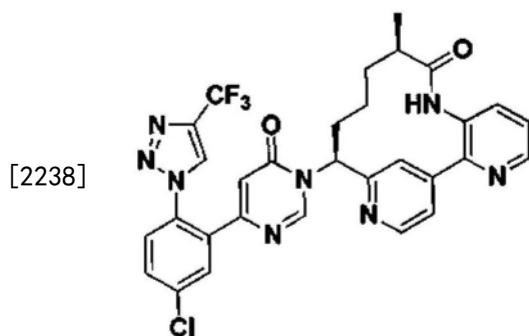


[2235] 通过将TFA(10μL)溶解于DMSO(2.5mL)来制备TFA/DMSO溶液。向含有如在实施例133中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0084g, 0.013mmol)与Zn(SO₂CF₃)₂(8.31mg, 0.025mmol)的

混合物的单独小瓶中添加DMSO (0.25mL)。随后,添加0.25mL TFA/DMSO溶液,得到澄清黄色溶液。然后,添加70% t-BuOOH水溶液 (5.21 μ l, 0.038mmol)。在2h后,添加额外Zn (SO₂CF₃)₂ (16.6mg, 0.050mmol)。在30min后,添加额外70% t-BuOOH水溶液 (10.4 μ l, 0.076mmol)。在1h后,终止反应。将MeOH (1.5mL) 添加至反应混合物并将其通过反相色谱纯化,得到呈白色固体的 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.0024g, 30% 产率)。MS (ESI) m/z: 624.4 (M+H)⁺, 626.4 (M+2+H)⁺。通过¹H NMR及¹⁹F NMR观察到阻转异构体的混合物。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.09-9.06 (m, 0.5H), 9.03-9.00 (m, 0.5H), 8.75 (d, J=5.0Hz, 0.5H), 8.72 (d, J=5.0Hz, 0.5H), 8.33 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 7.87 (br. s., 0.5H), 7.80 (br. s., 0.5H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.64 (d, J=2.2Hz, 0.5H), 7.61 (d, J=2.2Hz, 0.5H), 7.55-7.48 (m, 2H), 6.06-5.97 (m, 1H), 4.06 (s, 1.5H), 4.05 (s, 1.5H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.02-0.97 (m, 3H), 0.68-0.55 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -60.90 (s, 1F), -60.94 (s, 1F)。分析型HPLC (方法A): RT=7.55min, 纯度=97.9%; 因子XIa Ki=110nM。

[2236] 实施例121

[2237] 制备 (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐

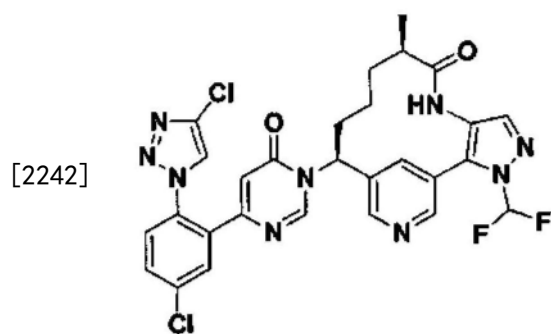


[2239] 向含有如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇 (0.027g, 0.078mmol) 于ACN (2ml) 中的悬浮液的小瓶 (4ml) 中添加 HATU (0.038g, 0.101mmol) 及DBU (0.018ml, 0.116mmol)。在30min后,在rt添加ACN (1.0ml) 中的如在中间体39中所述制备的 (10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮 (0.023g, 0.078mmol)。在4h后,通过反相色谱 (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱, 溶剂A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物,得到呈白色固体的 (10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-3,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮二三氟乙酸盐 (18mg, 26.8%)。MS (ESI) m/z: 621.2 (M+H)⁺ 及 623.1 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.54 (dd, J=5.0, 1.4Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.70 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H),

7.61-7.57 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J=12.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.13 (t, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.91 (t, $J=9.9$ Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 0.87 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A): $RT=8.18$ min, 纯度=98.3%; 因子XIa $K_i=2.8$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=190$ nM。

[2240] 实施例122

[2241] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

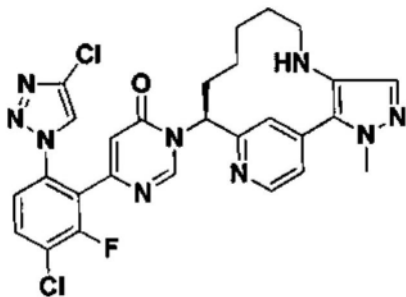


[2243] 向含有如在中间体9中所述制备的6- (5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇 (0.014g, 0.046mmol) 于ACN (1ml) 中的悬浮液的小瓶 (4ml) 中添加HATU (0.019g, 0.051mmol) 及DBU (0.009ml, 0.060mmol)。在20min后, 在rt添加DMF (1.0ml) 中的如在中间体43中所述制备的 (9R, 13S) -13-氨基-3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮 (0.0155g, 0.046mmol)。在3h后, 通过反相色谱 (PHENOMENEX® Luna Axia C18 5 μ 30 $\times$ 100mm柱, 溶剂A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗混合物, 得到 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮 (1.7mg, 5.86%)。MS (ESI) m/z : 626 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.12-7.97 (m, 2H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.85-7.71 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.79 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.99 (d, $J=6.6$ Hz, 4H)。分析型HPLC(方法C): $RT=1.52$ min, 纯度=100.0%; 因子XIa $K_i=0.16$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=34$ nM。

[2244] 实施例123

[2245] 制备6- [3-氯-6- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -3- [(9R, 13S) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] -3,4-二氢嘧啶-4-酮

[2246]



[2247] 123A. 制备 (9R,13S) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺

[2248] 向如在中间体32中所述制备的 (9R,13S) -13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(45mg,0.121mmol)于THF(3022μl)中的溶液中添加BH₃·THF络合物(1813μl,1.813mmol)。密封反应混合物并在60℃加热4.5h。添加MeOH,之后添加MeOH(2ml)中的1.25M HCl。密封混合物并在60℃加热1h。再添加0.5mL MeOH中的HCl并在60℃加热1h,然后冷却至rt过夜。再添加0.5mL二噁烷中的4N HCl并将溶液在65℃加热5h。浓缩反应混合物。将残余物溶解于MeOH中,通过反相制备型HPLC纯化。在浓缩并通过NaHCO₃柱后,获得呈无色油的 (9R,13S) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺(28mg,81%)。MS(ESI)m/z:286.5(M+H)⁺。

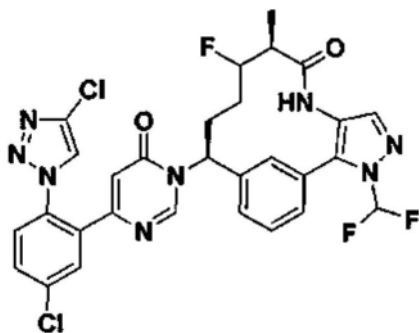
[2249] 123B. 制备6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮

[2250] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用 (9R,13S) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-胺(6.5mg,0.020mmol)来制备6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮三氟乙酸盐(12.5mg,30.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.95(s,1H),8.84(d,J=5.1Hz,1H),8.35(s,1H),8.09-8.04(m,1H),7.90-7.83(m,1H),7.64(s,1H),7.59-7.53(m,2H),6.62(s,1H),6.17(dd,J=12.5,4.8Hz,1H),4.02(s,3H),2.97(d,J=10.6Hz,1H),2.53(br.s.,1H),2.34-2.19(m,1H),2.17-2.05(m,1H),2.04-1.75(m,2H),1.56(t,J=12.3Hz,1H),1.23(br.s.,1H),0.86(d,J=7.3Hz,3H),0.75-0.40(m,1H)。MS(ESI)m/z:594.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=6.97min,纯度=99.1%;因子XIa Ki=2nM,血浆激肽释放酶Ki=690nM。

[2251] 实施例124

[2252] 制备 (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2253]



[2254] 124A. 制备N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2255] 将 $\text{Fe}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.797g, 5.78mmol) 添加至含有 H_2O (30ml) 的RBF中。通过水浴 (50℃) 使悬浮液温热以帮助溶解。在3h后,使澄清黄色溶液冷却至0℃并用氩气净化。在20min后,添加ACN (5ml) 中的 **SELECTFLUOR®** (2.048g, 5.78mmol), 之后逐滴添加ACN (10ml) 中的如在实施例35D中所述制备的N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.500g, 1.156mmol)。在5min后,经5min时间以单独两份添加 NaBH_4 (0.350g, 9.25mmol)。在15min后,使反应混合物达到rt。在1h后,用 NH_4OH 水溶液 (28-30%; 15mL) 淬灭反应混合物。在30min后,过滤反应混合物并用EtOAc洗涤所收集固体。用盐水洗涤合并有机物,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到异构体的粗混合物。使用**CHIRALPAK® IC**, 21×250mm, 5μ, 在75ml/min、150巴、40℃使用10% MeOH/90% CO_2 使该物质经受手性纯化。先洗脱的异构体指定为N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (99.5% ee; 38mg, 7.26%) 且第二洗脱的异构体指定为N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (99.5% ee; 34mg, 6.50%)。MS (ESI) m/z: 397 (M-tBu)⁺。

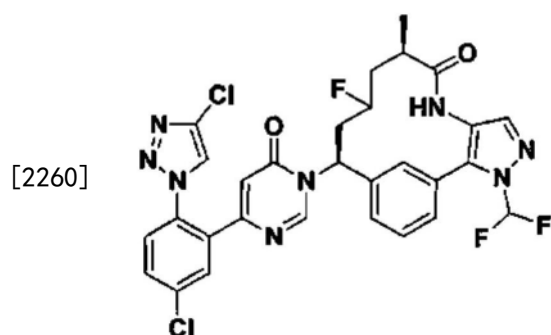
[2256] 124B. (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2257] 用HCl (4.0M, 于二噁烷中) (0.420ml, 1.680mmol) 处理先洗脱的异构体N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.038g, 0.084mmol)。添加最小量的MeOH以帮助溶解。在2h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中并通过 NaHCO_3 柱 (StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol 加载)。浓缩滤液并暂时搁置游离碱。单独地向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (0.026g, 0.084mmol) 于ACN (1.120ml) 中的白色悬浮液的烧瓶添加HATU (0.035g, 0.092mmol) 及DBU (0.016ml, 0.109mmol)。在20min后,添加DMF (1mL) 中的游离碱并将所得悬浮液在rt搅拌过夜。通过反相色谱 (SunFire C18 5μ30×100mm柱, 10分钟梯度; 溶剂A: 20% ACN-80% H_2O -0.1% TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H_2O -0.1% TFA) 纯化反应混合物。释放有机物的纯馏分且冷冻干燥剩余水相,得到呈白色固体的 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-

1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-10-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.2mg, 33.3%)。MS (ESI)m/z:643 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.83 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 1H), 7.93 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.54 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.92 (dd, J=13.3, 4.5Hz, 1H), 5.38-5.25 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.27 (ddt, J=12.9, 8.7, 4.2Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99-0.83 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A):RT=9.3min,纯度=99.5%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=24nM。

[2258] 实施例125

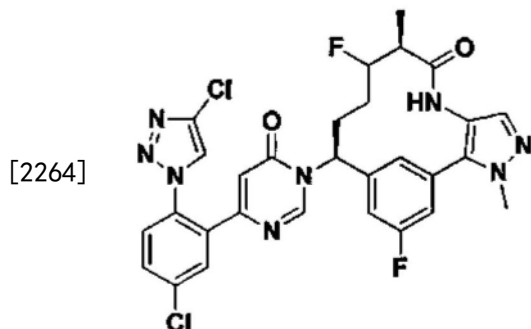
[2259] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2261] 用HCl(4.0M,于二噁烷中)(0.376ml,1.50mmol)处理来自实施例124A的第二洗脱的异构体N-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.034g, 0.075mmol)。添加最小量的MeOH以帮助溶解。在2h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中并通过NaHCO₃柱(Stratospheres SPE;500mg,0.90mmol加载)。浓缩滤液并暂时搁置游离碱。单独地向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.023g,0.075mmol)于ACN(1.120ml)中的白色悬浮液的烧瓶中添加HATU(0.031g,0.083mmol)及DBU(0.015ml,0.098mmol)。在20min后,添加DMF(1mL)中的游离碱并将所得悬浮液在rt搅拌过夜。通过反相色谱(SunFire C18 5μ30×100mm柱,10分钟梯度;溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化反应混合物。浓缩纯馏分以除去大部分ACN且冷冻干燥剩余水相,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-11-氟-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8.9mg,18.2%)。MS (ESI)m/z:643 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 1H), 6.44 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.11 (dd, J=13.1, 2.9Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A):9.41min,纯度=99.5%;因子XIa Ki=20nM,血浆激肽释放酶Ki=2,400nM。

[2262] 实施例126

[2263] 制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2265] 126A. 制备N-[(9S,13S)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸酯

[2266] 将 $\text{Fe}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.16g, 4.46mmol)添加至含有 H_2O (30ml)的RBF。通过水浴 (50℃)使悬浮液温热以帮助溶解。在3h后,使澄清黄色溶液冷却至0℃并用氩气净化。在20min后,添加ACN(5ml)中的SELECTFLUOR® (1.58g, 4.46mmol),之后逐滴添加ACN(10ml)中的如在中间体29D中所述制备的N-[(9R,10E,13S)-16-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.370g, 0.893mmol)。在5min后,经5min时间以单独两份添加 NaBH_4 (0.270g, 7.14mmol)。在15min后,使反应混合物温热至rt。在1h后,用28-30% NH_4OH 水溶液 (15mL)淬灭反应混合物。在30min后,过滤反应混合物,用EtOAc洗涤固体,用盐水洗涤有机物,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到异构体的粗混合物。使用CHIRALPAK® IC, 21×250mm, 5μ, 在45ml/min、150巴、40℃使用10% EtOH/90% CO_2 使该物质经受手性纯化。先洗脱的异构体指定为N-[(9S,13S)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (99.5% ee; 68mg, 17.50%)且第二洗脱的异构体指定为N-[(9R,13S)-11,16-二氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (99.5% ee; 32mg, 8.3%)。435 (M+H)⁺。

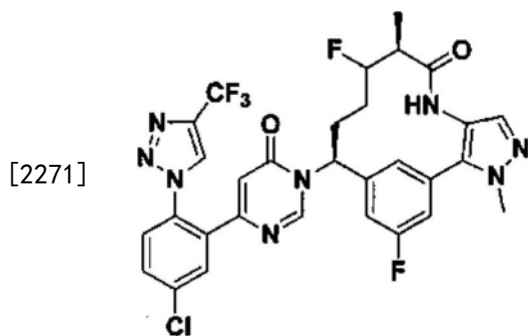
[2267] 126B. 制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2268] 用二噁烷中的4M HCl (0.391ml, 1.570mmol)处理指定为N-[(9S,13S)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.034g, 0.078mmol)的先洗脱的异构体。添加最小量的MeOH以帮助溶解。在2h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中并通过 NaHCO_3 柱 (StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol加载)。浓缩滤液并暂时搁置游离碱。单独地向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (0.024g, 0.078mmol)于ACN (1.120ml)中的白色悬浮液的烧瓶中添加HATU (0.033g, 0.086mmol)及DBU (0.015ml, 0.102mmol)。在20min后,添加DMF (1mL)中的游离碱并将所得悬

浮液在rt搅拌过夜。通过反相色谱(SunFire C18 5μ 30 $\times$ 100mm柱,10分钟梯度;溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化反应混合物。浓缩纯馏分以除去大部分ACN且冷冻干燥剩余水相,得到呈白色固体的(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.5mg, 37.5%)。MS (ESI) m/z : 643 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (dt, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.91 (dd, J=13.5, 4.4Hz, 1H), 5.37-5.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.16 (ddd, J=11.3, 7.1, 3.9Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99-0.86 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.84min, 纯度=99.5%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=12nM。

[2269] 实施例127

[2270] 制备(9S,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

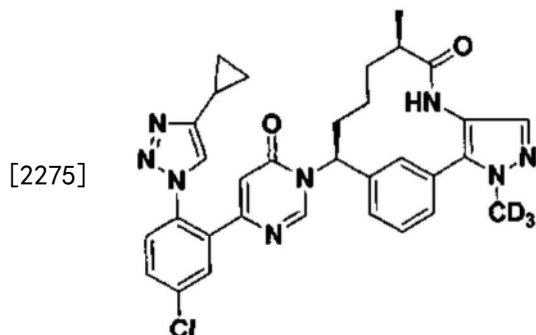


[2272] 用HCl (4.0M, 于二噁烷中) (0.391ml, 1.570mmol) 处理指定为如在实施例126A中所述制备的N-[(9S,13S)-10,16-二氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.034g, 0.078mmol)的先洗脱的异构体。添加最小量的MeOH以帮助溶解。在2h后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于MeOH中并通过NaHCO₃柱(StratoSpheres SPE; 500mg, 0.90mmol加载)。浓缩滤液并暂时搁置游离碱。单独地向含有如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.027g, 0.078mmol)于ACN(1.120ml)中的白色悬浮液的烧瓶中添加HATU(0.033g, 0.086mmol)及DBU(0.015ml, 0.102mmol)。在20min后,添加DMF(1mL)中的游离碱并将所得悬浮液在rt搅拌过夜。通过反相色谱(SunFire C18 5μ 30 $\times$ 100mm柱,10分钟梯度;溶剂A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA;溶剂B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)纯化反应混合物。释放有机物的纯馏分且冷冻干燥剩余水相,得到呈白色固体的(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10,16-二氟-3,9-二甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(23mg, 44.2%)。MS (ESI) m/z : 659.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.87 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.99 (dt, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.51 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.91 (dd, J=13.3, 4.5Hz, 1H), 5.37-5.24 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 3H), 3.15 (ddd,

$J=11.5, 7.2, 3.9\text{Hz}$, 1H), $2.42(\text{tt}, J=13.2, 4.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $2.23(\text{tt}, J=13.0, 4.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $1.85-1.78(\text{m}, 1\text{H})$, $1.05(\text{d}, J=6.9\text{Hz}, 3\text{H})$, $0.96-0.87(\text{m}, 1\text{H})$ 。分析型HPLC(方法A): $\text{RT}=9.26\text{min}$, 纯度=99.7%; 因子XIa $K_i=0.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=10\text{nM}$ 。

[2273] 实施例128

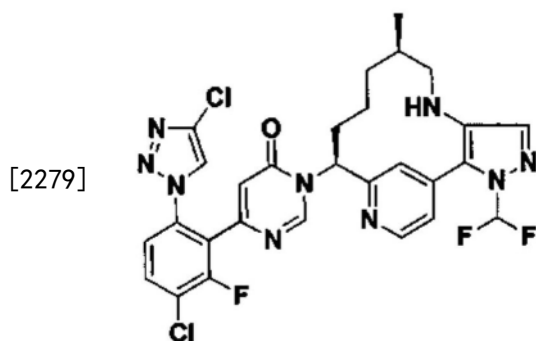
[2274] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2276] 以与实施例167中所述的操作类似的方式,使用如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5.35mg,0.018mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.68mg,15%产率)。MS (ESI) m/z : 598.3 (M+H)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (dd, $J=13.1, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.53-2.26 (m, 2H), 2.13-1.80 (m, 3H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.27-1.09 (m, 4H), 1.01-0.91 (m, 2H), 0.78-0.69 (m, 2H)。分析型HPLC(方法A): $\text{RT}=8.15\text{min}$, 纯度=95.3%; 因子XIa $K_i=2\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=280\text{nM}$ 。

[2277] 实施例129

[2278] 制备6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮

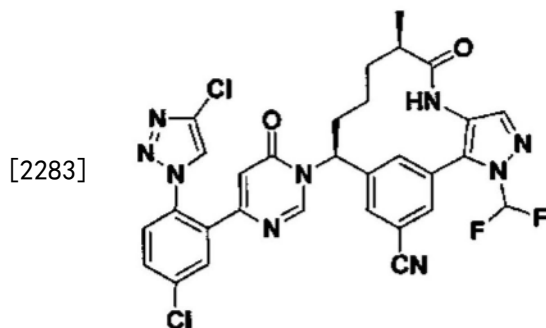


[2280] 以与实施例123中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1

(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮来制备6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-3-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-13-基]-3,4-二氢嘧啶-4-酮。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.86 (dd, J=8.6, 7.7Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.18 (dd, J=12.5, 5.1Hz, 1H), 2.67 (d, J=11.7Hz, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.19-1.99 (m, 3H), 1.82 (br.s., 1H), 1.49 (br.s., 1H), 1.24 (m, 1H), 0.76 (d, J=7.3Hz, 3H), 0.45 (br.s., 1H)。MS (ESI) m/z: 630.2 (M+H)⁺。分析型HPLC (方法A): RT=11.06min, 纯度=99.3%; 因子XIa Ki=0.8nM, 血浆激肽释放酶Ki=880nM。

[2281] 实施例130

[2282] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲腈

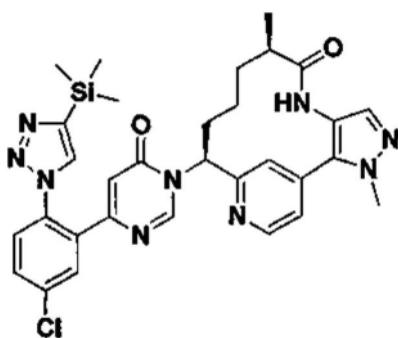


[2284] 向冷却至0℃的ACN(0.3mL)中的实施例84中阐述的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺(0.004g, 5.98nmol)中添加数滴吡啶, 然后添加POCl₃(0.91mg, 5.98μmol)。在2h后, 浓缩反应混合物并通过制备型LCMS纯化, 得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-16-甲酰胺(1.7mg, 43%)。MS (ESI) m/z: 650.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, J=1.4Hz, 2H), 7.89 (t, J=2.9Hz, 3H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.55 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.12 (br.s., 1H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.96 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C) RT=1.76min., 纯度=99%; 因子XIa Ki=0.2nM, 血浆激肽释放酶Ki=29nM。

[2285] 实施例131

[2286] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2287]



[2288] 131A. 制备6-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇氢溴酸盐

[2289] 使如在中间体9中所述制备的4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(0.027g, 0.075mmol)于AcOH(0.75ml)及48% HBr水溶液(0.42ml, 3.75mmol)中的澄清黄色溶液温热至65℃。在1.5h后, 浓缩反应混合物。添加MeOH并浓缩反应混合物。重复此步骤(2×), 得到呈灰白色固体的6-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇氢溴酸盐与6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇氢溴酸盐的86:14混合物(0.0294g, 92%产率)。MS (ESI) m/z : 346.0 (M+H)⁺。

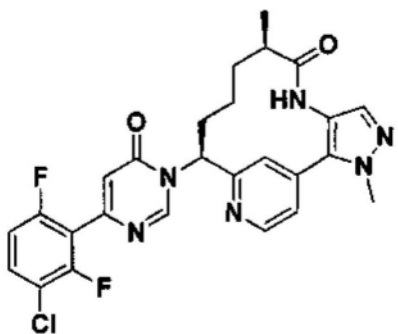
[2290] 131B. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2291] 以与实施例128中所述的操作类似的方式, 通过使用6-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇氢溴酸盐及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0087g, 16%产率)。MS (ESI) m/z : 628.4 (M+H)⁺及630.5 (M+2+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.84(s, 1H), 8.71(d, J=5.1Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.88(d, J=2.4Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(dd, J=5.2, 1.4Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.98(dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 2.74-2.66(m, 1H), 2.32-2.21(m, 1H), 2.12-1.90(m, 2H), 1.66-1.53(m, 1H), 1.53-1.39(m, 1H), 0.99(d, J=7.0Hz, 3H), 0.73-0.58(m, 1H), 0.29(m, 9H)。¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD) δ -77.51(br. s., 1F)。分析型HPLC(方法X): RT=6.62min, 纯度=93.5%; 因子XIa Ki=29nM, 血浆激肽释放酶Ki=760nM。

[2292] 实施例132

[2293] 制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。

[2294]

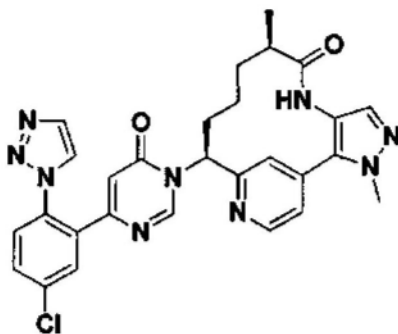


[2295] 向含有如在中间体4中所述制备的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.013g, 0.054mmol)及HATU(0.027g, 0.070mmol)于ACN(0.54ml)中的白色悬浮液的1打兰小瓶中添加DBU(0.012ml, 0.081mmol)。将所得亮黄色溶液在rt搅拌20min。此溶液随时间变为深黄色-橙色。然后添加如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮,2HCl(0.020g, 0.054mmol)及DBU(0.016ml, 0.107mmol)于DMF(0.54ml)中的澄清棕色溶液。在2.5h后,终止反应。通过反相色谱纯化产生呈灰白色固体的(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0152g, 43%产率)。MS(ESI)m/z:525.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ9.04(s, 1H), 8.75(d, J=5.0Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(ddd, J=9.1, 8.3, 5.5Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.50(s, 1H), 7.14(td, J=9.1, 1.7Hz, 1H), 6.66(d, J=0.6Hz, 1H), 6.10-6.02(m, 1H), 4.05(s, 3H), 2.76-2.68(m, 1H), 2.37(tt, J=12.8, 4.5Hz, 1H), 2.15-2.04(m, 2H), 1.68-1.58(m, 1H), 1.56-1.45(m, 1H), 1.02(d, 7=6.9Hz, 3H), 0.80-0.65(m, 1H)。¹⁹F NMR(471MHz, CD₃OD) δ-77.53(s), -114.79(d, 7=4.3Hz), -115.50(d, J=4.3Hz)。分析型HPLC(方法A):RT=7.37min, 纯度=99.7%;因子XIa Ki=33nM, 血浆激肽释放酶Ki=290nM。

[2296] 实施例133

[2297] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2298]

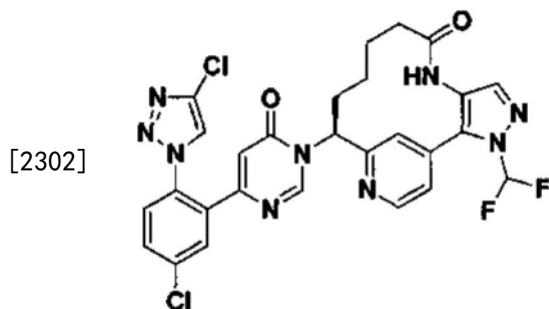


[2299] 以与实施例132中所述的操作类似的方式,通过用如在中间体8中所述制备的6-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.015g, 0.054mmol)替代6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),

2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (14mg, 38% 产率)。MS (ESI) m/z : 558.4 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.72 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=5.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.00-5.93 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.72-0.59 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -77.37 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=6.22min, 纯度=99.2%; 因子XIa $K_i=1.8$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=110$ nM。

[2300] 实施例134

[2301] 制备 (13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2303] 134A. 制备N-[(1S)-1-{4-[4-(丁-3-烯酰氨基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯

[2304] 向如在中间体30C中所述制备的N-[(1S)-1-{4-[4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.608g, 1.60mmol) 于EtOAc (10.1ml) 中的冷却 (-5°C) 黄色溶液中添加丁-3-烯酸 (0.14ml, 1.60mmol) 及吡啶 (0.26ml, 3.21mmol)。随后, 逐滴添加 **T3P**® (50%, 于EtOAc中, 1.43ml, 2.40mmol)。使所得橙色溶液温热至rt。在2h后, 用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到称重0.702g的黄色泡沫。通过正相色谱纯化产生呈白色泡沫的N-[(1S)-1-{4-[4-(丁-3-烯酰氨基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.374g, 52% 产率)。MS (ESI) m/z : 448.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.65 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (t, $J=58.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 5.92 (ddt, $J=17.1, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J=17.2, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 2H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.08 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.54-2.46 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -93.82 (br. s)。

[2305] 134B. 制备N-[(10E, 13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2306] 用氩气 (3×) 净化N-[(1S)-1-{4-[4-(丁-3-烯酰氨基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-基}丁-3-烯-1-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.374g, 0.836mmol) 于DCE (20.89ml) 中的溶液。向反应混合物中添加第二代Grubbs催化剂 (0.284g, 0.334mmol)。密封微波小瓶并将反应混合物在微波中在115°C加热1h。使反应混合物冷却至rt并浓缩。通过正相色谱纯化残余物, 得到呈棕色残余物的N-[(10E, 13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.106g,30%产率)。MS(ESI)m/z:420.1(M+H)⁺。

[2307] 134C.制备N-[(13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2308] 将N-[(10E,13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.105g,0.250mmol)于EtOH(5.0ml)中的澄清橙棕色溶液用氩气净化数分钟。随后,添加10%Pd/C(0.027g,0.025mmol)并将悬浮液用氢气加压至55psi。在17h后,添加**CELITE®**。经尼龙过滤器过滤反应混合物,用EtOH洗脱,得到澄清橙色溶液。浓缩滤液得到澄清橙色残余物。通过反相色谱纯化,在用饱和NaHCO₃中和馏分及浓缩后产生白色固体。在EtOAc与水之间分配固体,并分离各层。用EtOAc萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的N-[(13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.0518g,49%产率)。MS(ESI)m/z:422.1(M+H)⁺。

[2309] 134D.制备(13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐

[2310] 在rt搅拌N-[(13S)-3-(二氟甲基)-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.0518g,0.123mmol)于二噁烷中的4M HCl(1.54ml,6.15mmol)中的澄清无色溶液。在5min后,形成白色析出物。在1h后,浓缩反应混合物,得到呈灰白色固体的(13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(0.0503g,104%产率)。MS(ESI)m/z:322.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ8.82(d,J=5.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.59(dd,J=60.0,57.2Hz,1H),7.58(d,J=5.2Hz,1H),7.54(s,1H),4.61(dd,J=11.1,5.1Hz,1H),2.45(ddd,J=12.6,7.4,2.3Hz,1H),2.22-2.13(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.87-1.71(m,2H),1.67-1.57(m,1H),1.52-1.42(m,1H),0.84-0.73(m,1H)。¹⁹F NMR(471MHz,CD₃OD) δ-89.17(d,J=228.9Hz,1F),-98.00(d,J=227.5Hz,1F)。

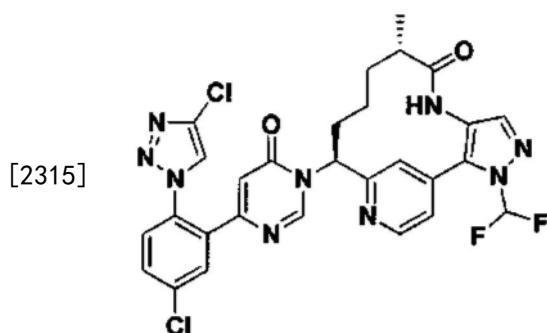
[2311] 134E.制备(13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2312] 向含有如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.016g,0.051mmol)及HATU(0.025g,0.066mmol)于ACN(0.51ml)中的黄色悬浮液的1打兰小瓶中添加DBU(0.011ml,0.076mmol)。将所得黄色-橙色溶液在rt搅拌20min。溶液随时间变为深黄色-橙色。然后添加(13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(0.020g,0.051mmol)及DBU(0.015ml,0.101mmol)于DMF(0.51ml)中的澄清黄色溶液。在rt搅拌反应混合物。在3h后,用饱和NH₄Cl淬灭反应混合物。在EtOAc与水之间分配混合物,且分离各层。用EtOAc(2×)萃取水层。合并有机层并用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到称重0.040g的澄清黄色残余物。通过反相色谱纯化产生呈白色固体的(13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

(0.0175g, 47% 产率)。MS (ESI) m/z : 612.2 (M+H)⁺ 及 614.1 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, 60°C) δ 9.28 (s, 1H), 8.78 (d, J=0.5Hz, 1H), 8.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.89 (t, J=57.8Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=5.1, 1.2Hz, 1H), 6.32 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.93 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 1H), 0.76-0.66 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, DMSO-d₆) δ -73.75 (br. s), -90.34 (d, J=227.4Hz), -95.01 (d, J=228.9Hz)。分析型HPLC (方法A): RT=7.78min, 纯度=99.8%。

[2313] 实施例135

[2314] 制备 (9S, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



[2316] 135A. 制备 ((1S) -1- (4- (1- (二氟甲基) -4- (2-甲基丁-3-烯酰氨基) -1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯

[2317] 向氮气冲洗的3颈250mL RBF中添加如在中间体30C中所述制备的 (S) - (1- (4- (4-氨基-1- (二氟甲基) -1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 4.74mmol) 及 EtOAc (20mL) 的溶液。使溶液冷却至 -10°C 并添加 (±) -2-甲基丁-3-烯酸 (0.475g, 4.74mmol)、吡啶 (0.767mL, 9.49mmol) 及 **T3P**® (4.24mL, 7.12mmol)。移除冷却浴并使溶液温热至 rt, 然后搅拌 20h 时间。添加水 (15mL) 及 EtOAc (15mL) 并将混合物搅拌 30min。分离有机相并用 EtOAc (30mL) 萃取水层。用盐水 (50mL) 洗涤合并有机萃取物, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc 梯度洗脱的正相色谱纯化, 产生外消旋 ((1S) -1- (4- (1- (二氟甲基) -4- (2-甲基丁-3-烯酰氨基) -1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.7g, 3.50mmol, 74% 产率)。MS (ESI) m/z : 462.4 [M+H]⁺。

[2318] 135B1. 制备 N-[(9R, 10E, 13S) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯, 及 135B2. N-[(9R, 10E, 13S) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16-六烯-13-基] 氨基甲酸叔丁酯

[2319] 向氮气冲洗的500mL 3颈RBF中添加 ((1S) -1- (4- (1- (二氟甲基) -4- (2-甲基丁-3-烯酰氨基) -1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.7g, 3.68mmol) 于 EtOAc (175mL) 中的溶液。将溶液用氩气喷射 15min。以一份添加第二代 Grubbs 催化剂 (0.782g, 0.921mmol)。将反应混合物加热至回流并保持 24h。在冷却至 rt 后, 除去溶剂并通过用 DCM/MeOH 梯度洗脱的正相色谱来纯化残余物, 得到 (分离非对映异构体) 呈褐色固体的

N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.33g,0.75mmol,20%产率)及N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.34g,0.77mmol,21%产率)。两种非对映异构体:MS(ESI)m/z:434.3[M+H]⁺。

[2320] 135C. 制备N-[(9S,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2321] 将Pd/C(0.082g,0.078mmol)添加至含有N-[(9R,10E,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.33g,0.775mmol)于EtOH(15mL)中的溶液的100mL Parr氢化烧瓶中。将烧瓶用氮气净化并加压至55psi H₂,且将其搅拌5h。经CELITE®过滤反应混合物并浓缩,得到呈褐色固体的N-[(9S,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.654mmol,84%产率)。MS(ESI)m/z:436.3[M+H]⁺。

[2322] 135D. 制备(9S,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2323] 将二噁烷中的4N HCl(5.00mL,20.0mmol)添加至N-[(9S,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.300g,0.689mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中。将反应混合物在rt搅拌1h。浓缩反应混合物,得到呈棕色固体的(9S,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮二盐酸盐(0.24g,0.644mmol,93%产率),然后将其溶解于MeOH(1mL)中,得到澄清棕色溶液。将溶液添加至预淋洗的AGILENT®StratoSpheres SPE PL-HCO₃MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡黄色滤液。浓缩得到呈淡黄色固体的(9S,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.18g,94%)。MS(ESI)m/z:336.3[M+H]⁺。

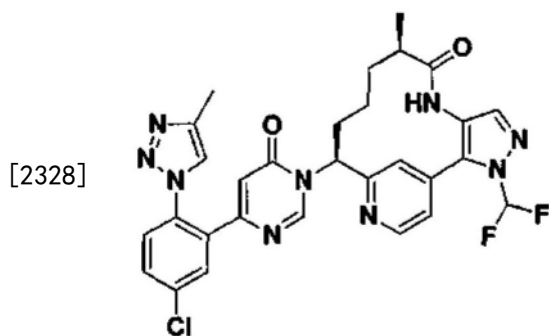
[2324] 135E. 制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2325] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.221g,0.716mmol)及(9S,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.021g,0.062mmol)来制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.16g,0.205mmol,29%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.85(s,1H),8.75(d,7=5.1Hz,1H),8.37(s,1H),7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.85-7.75(m,3H),7.72-7.67(m,

1H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 2H), 1.68-1.52 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.93-0.81 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 626.3 [M+H]⁺。分析型HPLC (方法A): RT=9.03min, 纯度=>95.0%; 因子XIa Ki=1.7nM, 血浆激肽释放酶Ki=35nM。

[2326] 实施例136

[2327] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2329] 136A. 制备4- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-甲氧基嘧啶三氟乙酸盐

[2330] 向如在中间体8A中所述制备的4-氯-2- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 苯胺 (0.095g, 0.403mmol) 于EtOH (5.0ml) 中的冷却 (0℃) 澄清黄色溶液中添加许尼希碱 (0.42ml, 2.42mmol)。在10min后, 逐滴添加N'- [(2E)-1,1-二氯丙-2-亚基] -4-甲基苯-1-磺酰肼 (0.242g, 0.52mmol) 于ACN (3.3ml) 中的悬浮液。使所得橙色溶液温热至rt。在23h后, 终止反应并浓缩, 得到深棕色油。通过反相色谱纯化, 在浓缩后产生呈澄清黄色油的4- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-甲氧基嘧啶三氟乙酸盐 (0.0499g, 30% 产率)。MS (ESI) m/z: 302.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.88 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=22Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.59 (d, J=1.1Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.33 (d, J=0.8Hz, 3H)。

[2331] 136B. 制备6- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] 嘧啶-4-醇

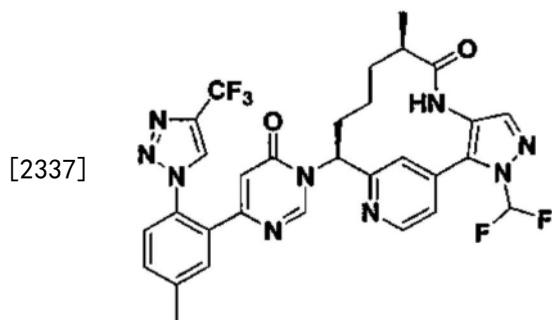
[2332] 使4- (5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) -6-甲氧基嘧啶TFA (0.0499g, 0.12mmol) 于AcOH (1.20ml) 及48% HBr水溶液 (0.68ml, 6.00mmol) 中的澄清黄色溶液温热至85℃。在1h后, 使反应混合物冷却至rt, 然后浓缩, 得到黄色固体。将黄色固体悬浮于EtOAc中并添加饱和NaHCO₃。分离各层并用EtOAc (2×) 萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到称重0.032g的灰白色固体。将固体悬浮于EtOAc (1mL) 中并进行超声处理。通过过滤收集固体, 用EtOAc淋洗, 风干, 且在真空下干燥, 得到呈灰白色固体的6- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] 嘧啶-4-醇 (0.0144g, 40% 产率)。MS (ESI) m/z: 288.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.71 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.36 (s, 3H)。

[2333] 136C. 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2334] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及在中间体30中制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0070g,32%产率)。MS (ESI) m/z : 606.3 (M+H)⁺及608.2 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (d, 7=5.2Hz, 1H), 7.91 (d, 7=0.8Hz, 1H), 7.88 (d, 7=2.5Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (dd, 7=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.65 (t, 7=60.0Hz, 1H), 7.59 (d, 7=8.5Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 6.18 (d, 7=0.8Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 0.99 (d, 7=6.9Hz, 3H), 0.67-0.52 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -74.24 (s), -75.74 (s), -77.66 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=7.55min, 纯度=99.8%; 因子XIa K_i =2.2nM, 血浆激肽释放酶 K_i =630nM。

[2335] 实施例137

[2336] 制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

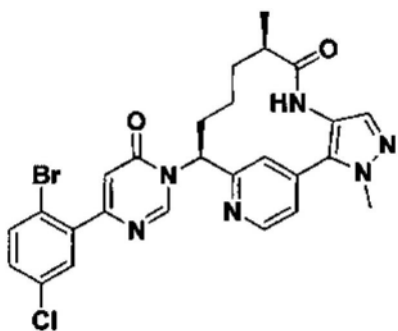


[2338] 以与实施例56类似的方式,使用如在实施例119D中所述制备的6-(5-甲基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(4-{5-甲基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(11mg,24%)。MS (ESI) m/z : 640.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.85-8.74 (m, 3H), 7.84-7.67 (m, 4H), 7.59-7.53 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.05 (dd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 2.75 (dd, J=6.7, 3.0Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.65 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.85min, 纯度=99%; 因子XIa K_i =0.32nM, 血浆激肽释放酶 K_i =132nM。

[2339] 实施例138

[2340] 制备(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2341]

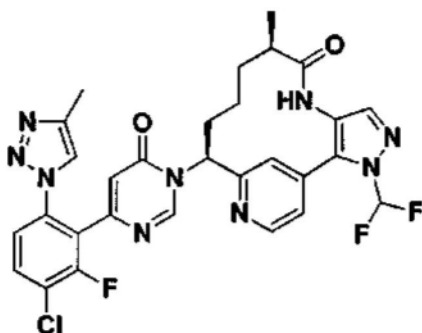


[2342] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用如在中间体44中所述制备的6-(2-溴-5-氯苯基)嘧啶-4-醇(143mg,0.501mmol)替代如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8mg,0.067mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(160mg,46.8%产率)。MS (ESI) m/z : 567.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, J=53Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.05 (dd, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78-2.66 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 1.70-1.43 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.82-0.66 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.45min, 99.9%纯度; 因子XIa Ki=23nM, 血浆激肽释放酶Ki=420nM。

[2343] 实施例139

[2344] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2345]



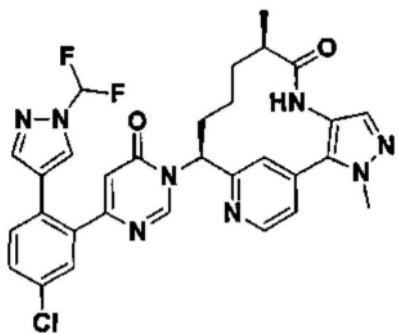
[2346] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用在实施例137B中制备的6-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.0174g,62%产率)。MS (ESI) m/z : 624.3 (M+H)⁺及626.2 (M+2H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.89 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 7.6Hz, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.69 (br. s, 1H), 7.65 (t, J=58.0Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 6.52 (s, 1H),

6.05-5.99(m, 1H), 2.77-2.66(m, 1H), 2.34-2.23(m, 4H), 2.09-1.95(m, 2H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.53-1.42(m, 1H), 0.99(d, J=7.2Hz, 3H), 0.69-0.53(m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ-74.25(s), -75.75(s), -115.22(s)。分析型HPLC(方法A): RT=7.54min, 纯度=99.8%; 因子XIa Ki=0.63nM, 血浆激肽释放酶Ki=119nM。

[2347] 实施例140

[2348] 制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[2349]



[2350] 140A. 制备4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

[2351] 向可密封小瓶中添加4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.08g, 0.267mmol)、1-(二氟甲基)-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.072g, 0.294mmol)、3M KH₂PO₄水溶液(0.27ml, 0.81mmol)及THF(2.67ml)。将氩气鼓泡通过反应混合物数分钟并添加(DtBPF)PdCl₂(8.70mg, 0.013mmol)。密封小瓶且在90℃加热15h。使反应混合物冷却至rt, 用EtOAc稀释, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈白色固体的4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05g, 56%产率)。MS(ESI)m/z: 337.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.81(d, J=0.9Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.54(d, J=2.2Hz, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.17(t, J=54.0Hz, 1H), 6.61(d, J=1.1Hz, 1H), 3.99(s, 3H)。

[2352] 140B. 制备6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇

[2353] 使4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.05g, 0.148mmol)于HOAc(0.742ml)及48% HBr水溶液(0.84ml, 7.42mmol)中的澄清溶液温热至65℃。在3h后, 使反应混合物冷却至rt并浓缩。将残余物溶解于EtOAc中, 用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。添加Et₂O(3ml)并对混合物超声处理。通过过滤收集固体并用Et₂O(2ml)淋洗, 风干, 得到呈白色固体的6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.03g, 63%产率)。MS(ESI)m/z: 323.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.20(d, J=1.1Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.61-7.27(m, 5H), 6.40(d, J=1.1Hz, 1H)。

[2354] 140C. 制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

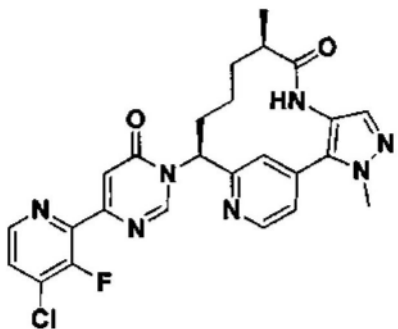
[2355] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 通过使用6-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)嘧啶-4-醇(14.01mg, 0.043mmol)来制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-3, 9-二甲基-3, 4, 7,

15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10mg, 32%产率)。MS (ESI) m/z : 605.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, 7 = 5.3Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60-7.25 (m, 7H), 6.42 (s, 1H), 6.02 (dd, J = 12.7, 4.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.81-0.65 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT = 8.18min, 98.5%纯度; 因子XIa Ki = 9nM, 血浆激肽释放酶Ki = 910nM。

[2356] 实施例141

[2357] 制备(9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2358]



[2359] 141A. 制备4-甲氧基-6-(三丁基甲锡烷基)嘧啶

[2360] 向RBF中添加4-氯-6-甲氧基嘧啶(3.15g, 21.79mmol)、1,1,1,2,2,2-六丁基二甲锡烷(10.92mL, 21.79mmol)、甲苯(50mL)及Pd(PPh₃)₄(1.259g, 1.090mmol)。用氩气净化反应混合物,然后在120℃搅拌过夜。然后在EtOAc(30mL)与水(25mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用饱和NaCl(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% EtOAc/Hex梯度)纯化粗产物,得到呈澄清液体形式的4-甲氧基-6-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(200mg, 0.501mmol, 2.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, 7 = 1.1Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.1Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.60-1.55 (m, 6H), 1.36-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 6H), 0.96-0.91 (m, 9H); MS (ESI) m/z : 401.1 (M+H)⁺。

[2361] 141B. 制备4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸盐

[2362] 向密封管中添加2-溴-3-氟-4-甲基吡啶(25.7mg, 0.135mmol)、4-甲氧基-6-(三丁基甲锡烷基)嘧啶(45mg, 0.113mmol)、甲苯(1.5mL)及Pd(PPh₃)₄(13.03mg, 0.011mmol)。用氩气净化反应混合物,然后密封并在120℃搅拌过夜。在EtOAc(25mL)与水(20mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用饱和NaCl(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用制备型HPLC纯化粗产物,得到呈紫色盐的4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶三氟乙酸盐(20mg, 0.060mmol, 53.2%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 4.23 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 220.1 (M+H)⁺。

[2363] 141C. 制备6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇

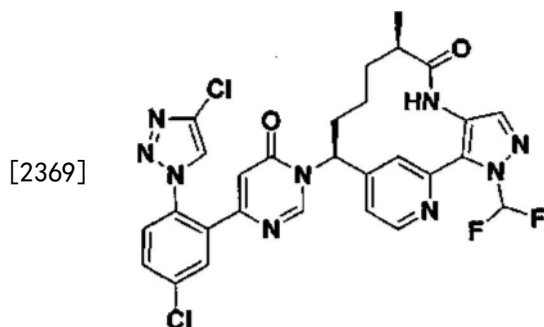
[2364] 向RBF中添加4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-甲氧基嘧啶(20mg, 0.060mmol)、AcOH(0.5mL)及HBr(0.34mL, 3.00mmol)。将反应混合物在85℃搅拌45min。然后添加甲苯(25mL)并浓缩反应混合物。然后在EtOAc(25mL)与饱和NaHCO₃(25mL)之间分配残余物。分离有机层,用水(15mL)及饱和NaCl(15mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈油的6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇(10mg, 0.049mmol, 81%产率)。MS (ESI) m/z : 206.1 (M+H)⁺。

[2365] 141D. 制备 (9R,13S) -13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2366] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-醇(15.3mg,0.053mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(16mg,0.053mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(14mg,22 μ mol,41.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 9.21(br.s.,1H),8.76(d,J=4.4Hz,1H),8.49(br.s.,1H),7.77(s,1H),7.66(br.s.,1H),7.56(d,J=3.7Hz,1H),7.52(s,1H),7.15(br.s.,1H),6.10(d,J=9.9Hz,1H),4.07(s,3H),2.74(d,J=12.3Hz,1H),2.51(br.s.,3H),2.40(br.s.,1H),2.13(br.s.,2H),1.66(br.s.,1H),1.54(br.s.,1H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),0.75(br.s.,1H);MS(ESI)m/z:488.2(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=6.97min,纯度=97.0%;因子XIa Ki=110nM,血浆激肽释放酶Ki=2,200nM。

[2367] 实施例142

[2368] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

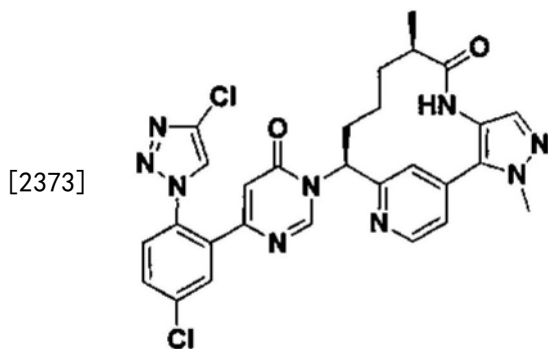


[2370] 以与实施例56类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇及如在中间体37中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(14.2mg,24%)。MS(ESI)m/z:626.1(M+H)⁺及628.1(M+2+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.62(d,J=5.1Hz,1H),8.35-8.13(m,3H),7.85(s,2H),7.71-7.62(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.09-7.03(m,1H),6.36-6.30(m,1H),5.67-5.63(m,1H),2.59-2.54(m,1H),2.31-2.24(m,1H),2.04-1.94(m,2H),1.59-1.54(m,1H),1.30-1.21(m,2H),1.03(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.54min,纯度=99%;因子XIa Ki=0.4nM,血浆激肽释放酶Ki=90nM。

[2371] 实施例143

[2372] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-

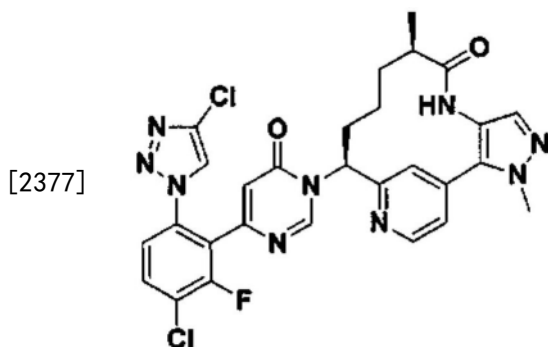
二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2374] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用如在中间体9中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(20mg,0.065mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(9.7mg,21%产率)。MS (ESI) m/z : 590.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (dd, J=12.5, 3.7Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.74-0.61 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=11.54min, 纯度=99%; 因子XIa Ki=0.17nM, 血浆激肽释放酶Ki=20nM。

[2375] 实施例144

[2376] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

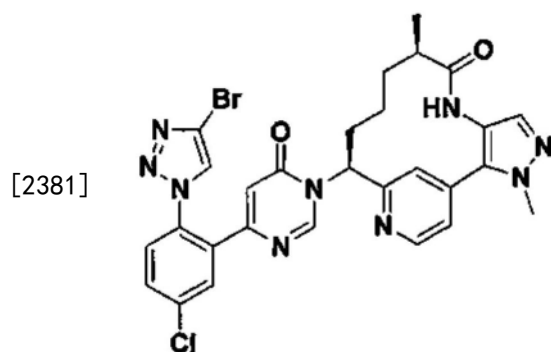


[2378] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体10中所述制备的6-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]嘧啶-4-醇(20mg,0.061mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(9.9mg,22%产率)。MS (ESI) m/z : 608.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.85 (dd, J=8.5, 7.7Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.60

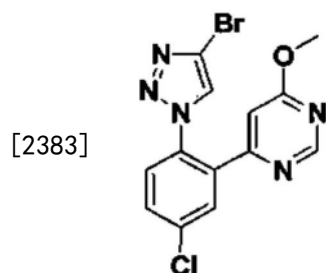
(s, 1H), 6.00 (dd, J=12.8, 4.0Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.29 (t, J=12.9Hz, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.67 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -76.98 (s), -115.06 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=11.58min, 纯度=98.5%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=6nM。

[2379] 实施例145

[2380] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

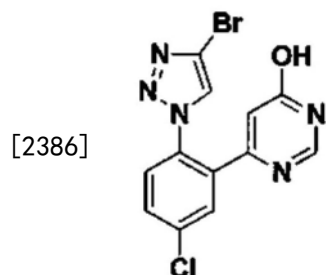


[2382] 145A. 制备4- [5-氯-2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-甲氧基嘧啶



[2384] 以与如在中间体9D中所述的针对制备4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-甲氧基嘧啶所述的操作类似的方式, 通过用NBS (346mg, 1.945mmol) 替代NCS来制备4- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] -6-甲氧基嘧啶 (114mg, 56.0% 产率)。MS (ESI) m/z: 368.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.52 (d, J=1.1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

[2385] 145B. 制备6- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] 嘧啶-4-醇

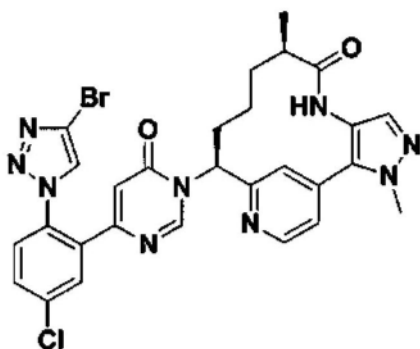


[2387] 以与中间体9E中所述的操作类似的方式, 通过用4- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] -6-甲氧基嘧啶 (114mg, 0.311mmol) 替代4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-甲氧基嘧啶来制备6- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] 嘧啶-4-

醇 (47mg, 42.9% 产率)。MS (ESI) m/z : 354.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.42 (s, 1H)。

[2388] 145C. 制备 (9R, 13S) -13- {4- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2389]

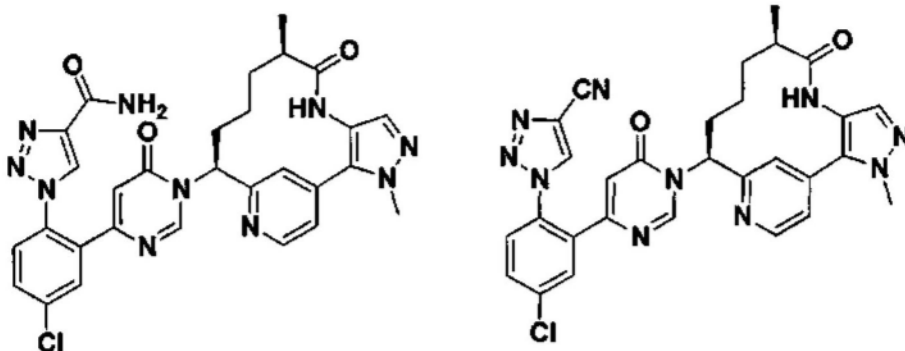


[2390] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基]嘧啶-4-醇 (23.6mg, 0.067mmol) 来制备 (9R, 13S) -13- {4- [2- (4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基) -5-氯苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (18.7mg, 36.3% 产率)。MS (ESI) m/z : 636.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.53 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.00 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.77-0.60 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=10.12min, 纯度=96.9%; 因子XIa Ki=0.13nM, 血浆激肽释放酶Ki=18nM。

[2391] 实施例146及147

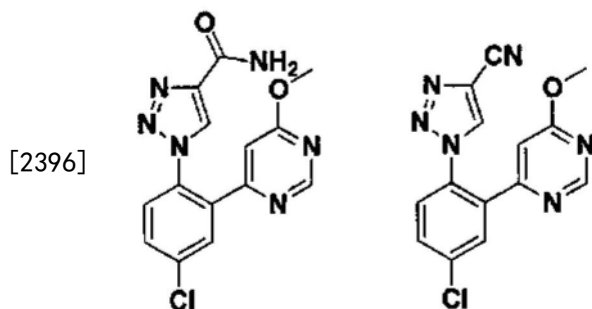
[2392] 制备1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} 苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺三氟乙酸盐及1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} 苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐

[2393]



[2394] 146A. 制备1- [4-氯-2- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 苯基] -1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺, 及

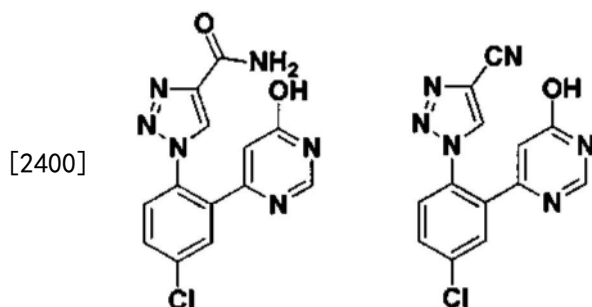
[2395] 147A. 制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈



[2397] 在rt向如在中间体18A中所述制备的1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(150mg, 0.45mmol)于DCM(1mL)中的悬浮液中添加TFAA(0.3mL, 2.12mmol)并将反应混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥,在饱和NaHCO₃与EtOAc之间分配,并分离各层。用EtOAc(2×)萃取水层。浓缩合并有机层,然后通过正相色谱纯化,得到1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(80mg, 53.3%产率)。MS (ESI)m/z: 331.3 (M+H)⁺; 及1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(60.5mg, 21.3%产率),其以原样用于下一步骤中,MS (ESI)m/z: 331.3。

[2398] 146B. 制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺,及

[2399] 147B. 制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈

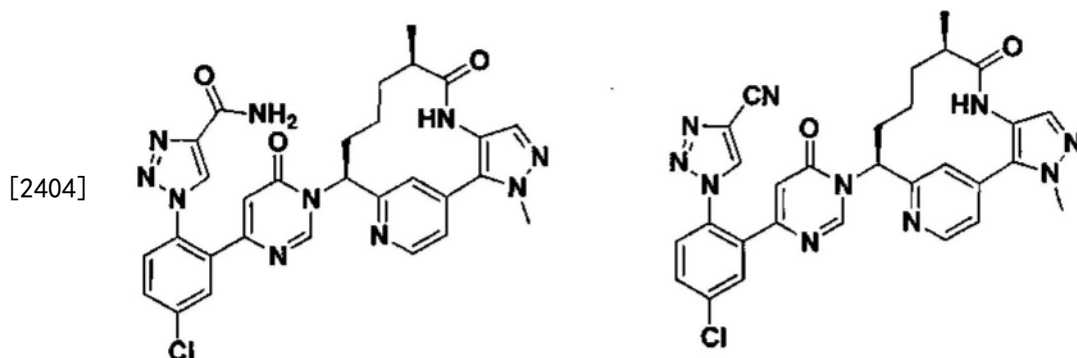


[2401] 向1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈与1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(60.5mg, 0.194mmol)于ACN(1mL)中的1:1混合物的悬浮液中添加TMSI(12μl, 0.88mmol),并将溶液在50℃加热过夜。将反应混合物倾倒入10% Na₂S₂O₃水溶液中并用EtOAc(3×)萃取。将合并有机层浓缩至干燥,然后悬浮于DCM中。过滤不溶性黄色固体,得到1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺与1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(15mg)的5:3混合物,其以原样用于下一步骤中。MS (ESI)m/z: 317.3、299.3 (M+H)⁺。浓缩滤液,然后通过正相色谱纯化,得到呈黄色固体的1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(20mg, 34.6%产率)。MS (ESI)m/z: 299.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.73(d, J=2.2Hz, 1H), 7.66(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 6.54(s, 1H)。

[2402] 146C. 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺三氟乙酸盐,及

[2403] 147C. 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐



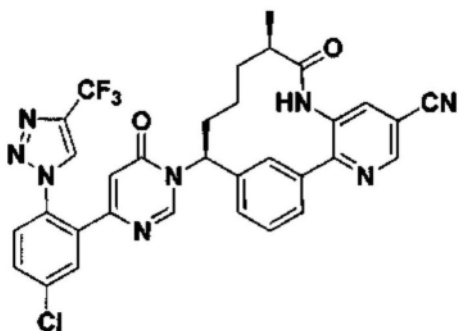
[2405] 向含有1-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈与1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(15mg,0.050mmol)于ACN(1mL)中的混合物的闪烁小瓶中添加HATU(24.8mg,0.065mmol)及DBU(11 μ L,0.075mmol)。在20min后,添加如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(18.4mg,0.061mmol)于ACN(0.5mL)及DMF(0.1mL)中的溶液。将所得溶液在rt搅拌2h,然后通过反相色谱纯化,得到两种产物。呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺三氟乙酸盐(3.8mg,10.5%产率)。MS(ESI)m/z:599.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.79(s,1H),8.71(d,J=5.1Hz,1H),8.56(s,1H),7.88(d,J=2.4Hz,1H),7.76-7.71(m,1H),7.69-7.64(m,2H),7.51(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),7.48(s,1H),6.35(s,1H),5.96(dd,J=12.8,4.2Hz,1H),4.04(s,3H),2.75-2.63(m,1H),2.33-2.21(m,1H),2.12-1.92(m,2H),1.66-1.53(m,1H),1.52-1.40(m,1H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.74-0.60(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.06min,纯度=98.4%;因子XIa Ki=0.44nM,血浆激肽释放酶Ki=99nM。

[2406] 呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐(1.7mg,4.9%产率)。MS(ESI)m/z:581.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.93(s,1H),8.73(d,J=4.6Hz,2H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),7.79-7.73(m,1H),7.71-7.67(m,2H),7.51(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.49(s,1H),6.46(d,J=0.7Hz,1H),5.97(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),4.05(s,3H),2.70(m,1H),2.34-2.21(m,1H),2.13-1.94(m,2H),1.67-1.53(m,1H),1.52-1.39(m,1H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.71(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.08min,纯度=99.2%;因子XIa Ki=0.11nM,血浆激肽释放酶Ki=20nM。

[2407] 实施例148

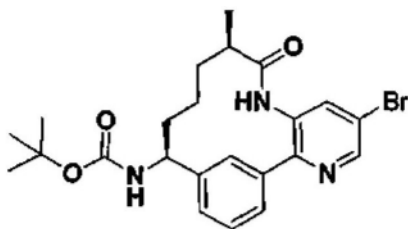
[2408] 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈

[2409]



[2410] 148A. 制备N-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[2411]



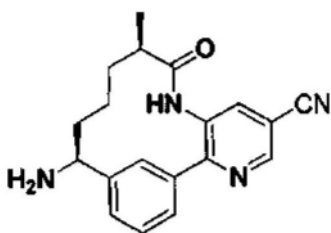
[2412] 以与实施例81C类似的方式用2,5-二溴吡啶-3-胺替代2-溴-5-甲氧基吡啶-3-胺来制备N-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.1g,49%产率,深色固体)。LCMS(M+H)⁺474-476.08。

[2413] 148B. 制备N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

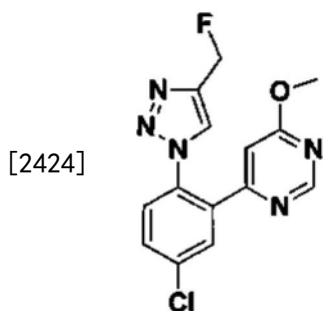
[2414] 向微波管中的N-[(10R,14S)-5-溴-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.211mmol)添加Zn(CN)₂(0.037g,0.316mmol)、Zn(4.13mg,0.063mmol)及DMF(2.1ml)。将混合物用氩气净化数分钟。添加Pd(t-Bu₃P)₂(10.77mg,0.021mmol)。密封反应混合物并在80℃加热18h。用水(10ml)及EtOAc(30ml)分配反应混合物。用EtOAc(2×10ml)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过使用100% DCM至10% MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,22.56%产率)。LCMS(M+H)⁺421.3。

[2415] 148C. 制备(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲腈

[2416]

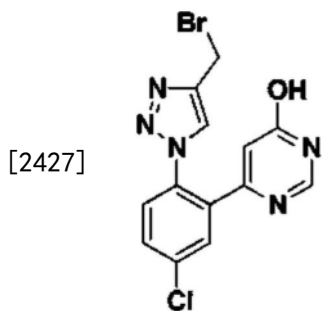


[2417] 将实施例148B的N-[(10R,14S)-5-氰基-10-甲基-9-氧代-3,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.02g,



[2425] 向如在中间体16A中所述制备的{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(95mg, 0.3mmol)于DCM(6ml)中的溶液中添加DAST(0.040mL, 0.300mmol), 且将反应混合物在rt搅拌2h。用水淬灭反应混合物, 并用DCM萃取。浓缩有机层并通过正相色谱纯化, 得到呈澄清油的4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(56mg, 0.175mmol, 58.4%产率)。MS (ESI) m/z : 320.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.77 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 6.46 (d, J=1.1Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.98-3.87 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -208.23 (s)。

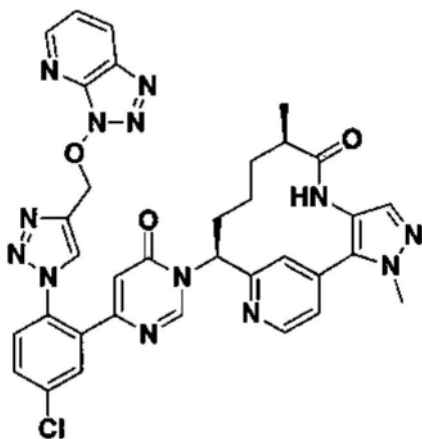
[2426] 149B. 制备6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇。



[2428] 将4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(56mg, 0.175mmol)于33% HBr及AcOH(0.5ml, 4.14mmol)中的溶液在85℃加热1h。将反应混合物浓缩至一半体积, 然后添加48% HBr水溶液(0.2ml)并在85℃加热1h。浓缩反应混合物, 并在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配残余物。分离各层并用EtOAc(2×)萃取水层。浓缩合并有机层并通过正相色谱纯化, 得到6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 368.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 6.38 (d, J=1.1Hz, 1H), 4.60 (s, 2H)。

[2429] 149C. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2430]

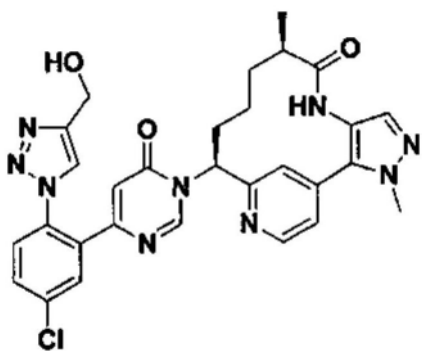


[2431] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-{2-[4-(溴甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-5-氯苯基}嘧啶-4-醇(12.3mg,0.033mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-({3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(12.1mg,42.1%产率)。MS(ESI) m/z :704.24(M+H)⁺。¹HNMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.23(s,1H),8.82-8.71(m,2H),8.66-8.60(m,2H),8.57(d,J=8.2Hz,1H),7.89(d,J=2.4Hz,1H),7.81(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.56(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),7.51(d,J=4.6Hz,1H),7.46(s,1H),6.37(s,1H),5.86(d,J=11.3Hz,1H),5.77(s,2H),4.03-3.91(m,3H),3.55(m,1H),2.62(m,1H),2.23(m,1H),2.05(d,J=10.4Hz,1H),1.86-1.73(m,1H),1.41(m,1H),1.29(m,1H),0.85(d,J=6.7Hz,3H),0.39(m,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=1.41min,纯度=95%;因子XIa K_i =3.4nM,血浆激肽释放酶 K_i =310nM。

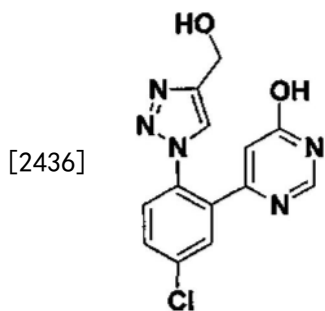
[2432] 实施例150

[2433] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2434]

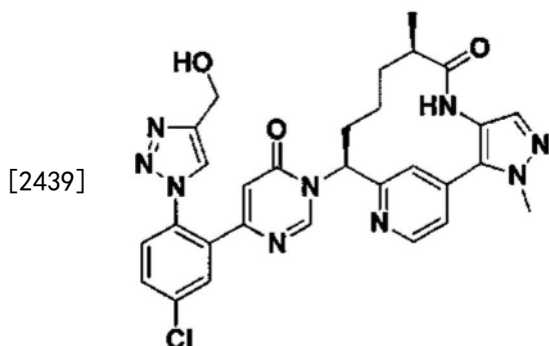


[2435] 150A.制备6-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



[2437] 将如在中间体16A中所述制备的{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲醇(65mg,0.205mmol)于33% HBr及AcOH(0.6ml,4.97mmol)中的溶液在85℃加热1h。将反应混合物浓缩至一半体积,然后添加48% HBr水溶液(0.2ml)并在85℃加热1h。浓缩反应混合物,并在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配残余物。分离各层并用EtOAc(2×)萃取水层。浓缩合并有机层并通过正相色谱纯化,得到6-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(13mg,20.9%产率)。MS (ESI) *m/z*: 304.4 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H)。

[2438] 150B. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

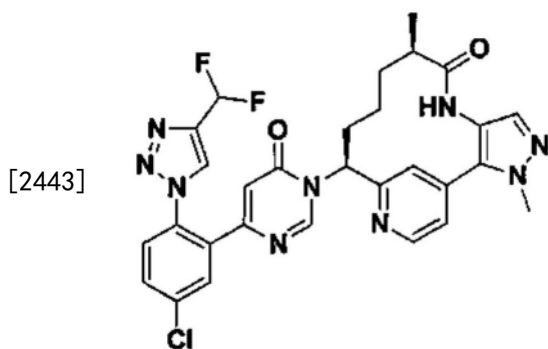


[2440] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(5-氯-2-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(13.19mg,0.043mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.5mg,4.7%产率)。MS (ESI) *m/z*: 586.20 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 4.57 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.40-1.29 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.46-0.35 (m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.19min, 纯度=92%; 因子XIa Ki=7.3nM, 血浆激肽释放酶Ki=1,400nM。

[2441] 实施例151

[2442] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-

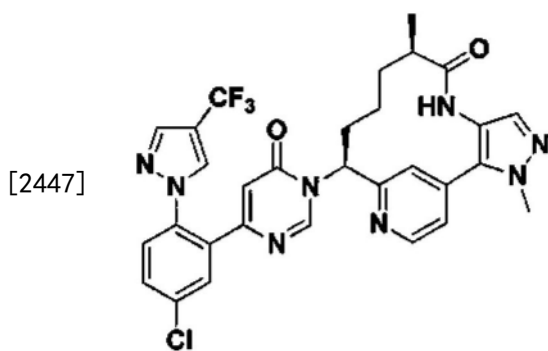
氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2444] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体16中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(21.62mg,0.067mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10mg,20.4%产率)。MS (ESI) m/z : 606.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.53 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14-6.84 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.97 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (td, J=6.7, 3.1Hz, 1H), 2.27 (qd, J=8.5, 4.7Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.45 (ddd, J=14.6, 9.8, 5.3Hz, 1H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -77.76 (s), -114.46 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=7.81min, 纯度=98.7%; 因子XIa Ki=0.27nM, 血浆激肽释放酶Ki=54nM。

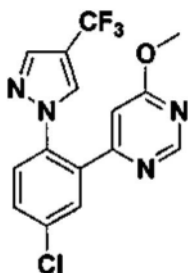
[2445] 实施例152

[2446] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2448] 152A. 制备4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶

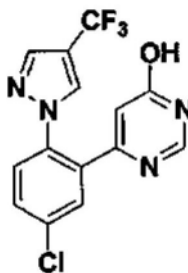
[2449]



[2450] 向4-(三氟甲基)-1H-吡唑(34.2mg, 0.251mmol)于DMF(698 μ l)中的溶液中以两份添加NaH(12.57mg, 0.314mmol), 且将反应混合物在rt搅拌30min。添加如在中间体5A中所述制备的4-(5-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(50mg, 0.210mmol), 并将溶液在rt搅拌2h, 然后在85 $^{\circ}$ C加热过夜。用水及MeOH淬灭反应混合物, 然后浓缩。通过正相色谱纯化产生4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(60mg, 32.3%产率)。MS (ESI) m/z : 355.3 (M+H) $^{+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 6.36 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.94 (m, 3H)。

[2451] 152B. 制备6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇。

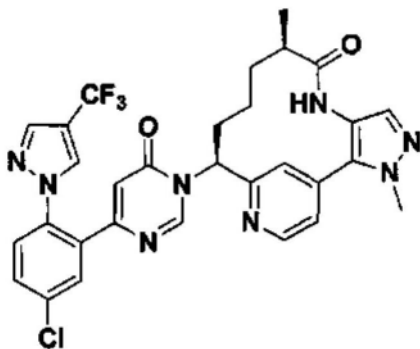
[2452]



[2453] 以与中间体9E中所述的操作类似的方式, 通过使用4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(60mg, 0.169mmol)来制备6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(23mg, 25.5%产率)。MS (ESI) m/z : 341.3 (M+H) $^{+}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.90 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 6.27 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H)。

[2454] 152C. 制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2455]

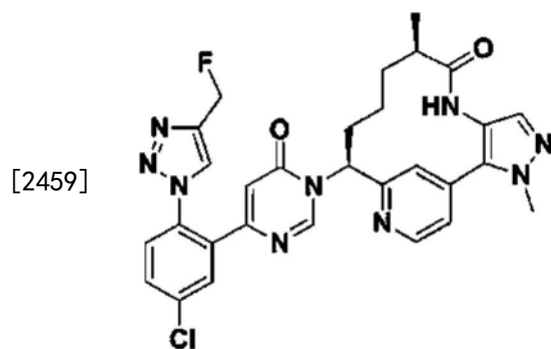


[2456] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 通过使用6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.76mg, 0.067mmol)来制备(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-

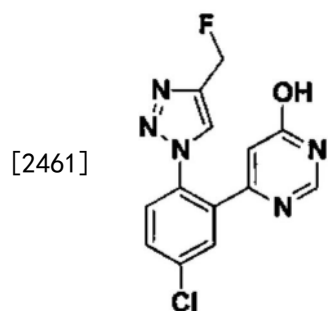
[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(20mg,40.2%产率)。MS (ESI) m/z : 623.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.20 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.98 (dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (td, J=6.7, 3.2Hz, 1H), 2.30 (tt, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.47 (ddd, J=14.9, 9.8, 5.3Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.70 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -57.99 (s), -77.75 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=8.98min, 纯度=99.1%; 因子XIa Ki=10nM, 血浆激肽释放酶Ki=4,900nM。

[2457] 实施例153

[2458] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



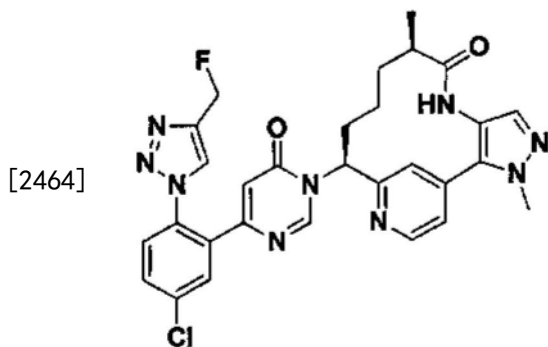
[2460] 153A. 制备6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



[2462] 用TMSI (75 μ L, 0.55mmol) 处理如在实施例149A中所述制备的4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶(35mg, 0.109mmol)于ACN(1mL)中的溶液并在50℃加热6h。将反应混合物倾倒至10%Na₂S₂O₃水溶液中。添加饱和NaHCO₃并用EtOAc (2 $\times$) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 浓缩, 并通过正相色谱纯化, 得到6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(14mg, 41.8%产率)。MS (ESI) m/z : 306.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.55 (d, J=48.2Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ -208.21 (s)。

[2463] 153B. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1

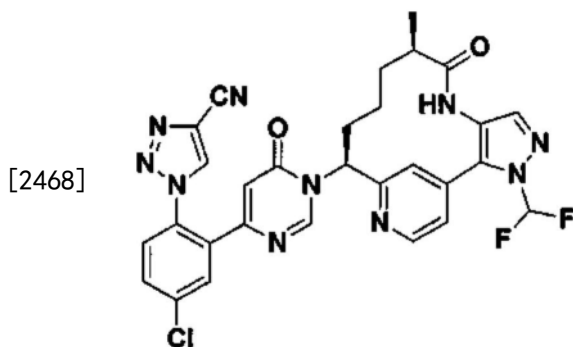
(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2465] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用6-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(14mg,0.046mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(12mg,37%产率)。MS (ESI) m/z :588.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.79(s,1H),8.71(d,J=5.1Hz,1H),8.35(d,J=3.1Hz,1H),7.88(d,J=2.4Hz,1H),7.75-7.70(m,1H),7.68(s,1H),7.66-7.62(m,1H),7.52(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.48(s,1H),6.29(s,1H),5.96(dd,J=12.5,4.2Hz,1H),5.47(d,J=48.6Hz,2H),4.04(s,3H),2.70(td,J=6.7,3.3Hz,1H),2.33-2.20(m,1H),2.12-1.92(m,2H),1.66-1.53(m,1H),1.52-1.37(m,1H),1.00(d,J=7.0Hz,3H),0.69(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃OD) δ -77.74(s),-207.90(s)。分析型HPLC(方法A):RT=7.01min,纯度=98.5%;因子XIa Ki=1.4nM,血浆激肽释放酶Ki=150nM。

[2466] 实施例154

[2467] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐

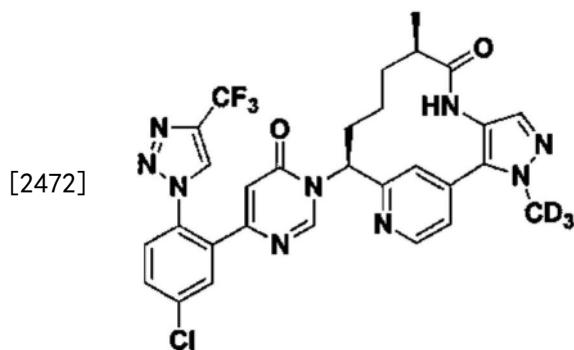


[2469] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体18中所述制备的1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(17.81mg,0.060mmol)来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐(8mg,18%产率)。MS (ESI) m/z :617.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.93(s,1H),8.79(s,1H),8.75(d,J=5.1Hz,1H),7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.63(m,5H),7.54-7.48(m,1H),6.47(d,J=0.7Hz,1H),5.99(dd,J=12.8,4.4Hz,

1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.09-1.94 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 2H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.71-0.54 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=9.04min, 纯度=99.0%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=17nM。

[2470] 实施例155

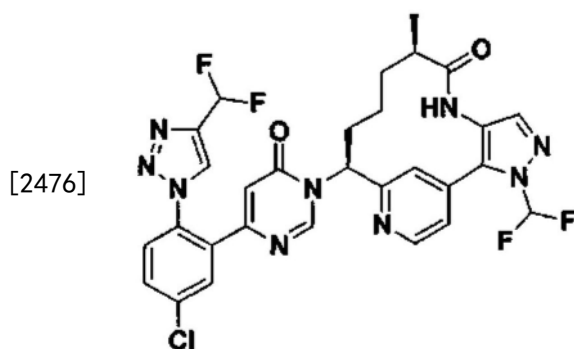
[2471] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2473] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体33中所述制备的 (9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (15mg, 0.050mmol) 来制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (11mg, 30% 产率)。MS (ESI) m/z: 627.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.77-8.66 (m, 2H), 7.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.79-7.64 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.97 (dd, J=12.4, 3.9Hz, 1H), 2.76-2.62 (m, J=6.5, 3.4, 3.4Hz, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.78-0.63 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=8.64min, 纯度=99.4%; 因子XIa Ki=0.14nM, 血浆激肽释放酶Ki=33nM。

[2474] 实施例156

[2475] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

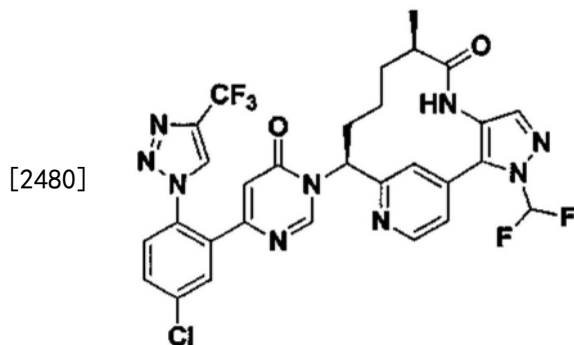


[2477] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,使用如在中间体16中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇 (16.41mg, 0.051mmol) 及如在

中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(17mg,0.051mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(22mg,57%产率)。MS (ESI) m/z:642.3 (M+H)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.84 (s,1H),8.72 (d,7=5.1Hz,1H),8.53 (t,7=1.4Hz,1H),7.89 (d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.62 (m,5H),7.54-7.48 (m,1H),6.99 (t,7=54.4Hz,1H),6.35 (d,7=0.7Hz,1H),6.00 (dd,J=12.9,4.7Hz,1H),2.70 (td,J=6.7,3.0Hz,1H),2.33-2.19 (m,1H),2.08-1.93 (m,2H),1.64-1.51 (m,1H),1.51-1.39 (m,1H),0.99 (d,J=7.0Hz,3H),0.68-0.52 (m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.94min,纯度=99.0%;因子XIa Ki=0.22nM,血浆激肽释放酶Ki=50nM。

[2478] 实施例157

[2479] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

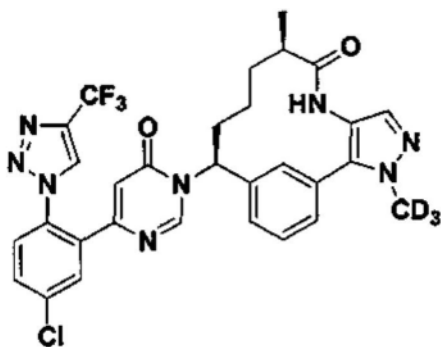


[2481] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(17mg,0.051mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(20mg,50%产率)。MS (ESI) m/z:660.3 (M+H)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ8.81 (d,J=3.7Hz,2H),8.71 (d,J=5.1Hz,1H),7.89 (d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.62 (m,5H),7.56-7.46 (m,1H),6.44 (s,1H),6.00 (dd,J=12.7,4.5Hz,1H),2.70 (td,J=6.5,3.0Hz,1H),2.32-2.20 (m,1H),2.10-1.91 (m,2H),1.65-1.51 (m,1H),1.51-1.39 (m,1H),0.99 (d,7=6.8Hz,3H),0.70-0.51 (m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=9.74min,纯度=97.8%;因子XIa Ki=0.1nM,血浆激肽释放酶Ki=34nM。

[2482] 实施例158

[2483] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2484]

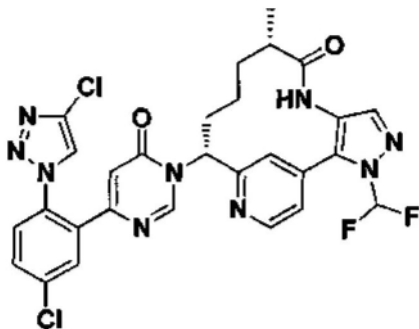


[2485] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(16mg,0.053mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(12mg,36%产率)。MS (ESI) m/z : 626.3 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.47 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 5.81 (dd, $J=12.8, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.46 (ddd, $J=10.3, 6.8, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.27-1.15 (m, 1H), 1.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=9.06min, 纯度=99.2%; 因子XIa $K_i=0.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=8\text{nM}$ 。

[2486] 实施例159

[2487] 制备(9R,13S)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2488]



[2489] 159A. 制备(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺向RBF中添加4-氯吡啶甲醛(5.0g,35.3mmol)、 CH_2Cl_2 (100mL)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.14g,42.4mmol)及 Cs_2CO_3 (34.5g,106mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。经**CELITE®**过滤反应混合物。浓缩滤液并使用ISCO系统(0-50% EtOAc/Hep梯度)纯化残余物,得到呈澄清油的(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.36g,26.0mmol,73.6%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.67 (dd, $J=5.3, 0.4\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J=2.0, 0.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=5.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 245.1 (M+H) $^+$ 。

[2490] 159B. 制备(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[2491] 向RBF中添加(R)-N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.39g, 26.1mmol)、THF(40mL)、3-溴丙-1-烯(3.39mL, 39.2mmol)及In(4.50g, 39.2mmol)。将反应混合物在60℃搅拌过夜。然后在EtOAc(100mL)与水(50mL)之间分配反应混合物。分离有机层, 用饱和NaCl(50mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-100% EtOAc/Hep梯度)纯化残余物, 得到呈澄清油的(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.67g, 19.8mmol, 76%产率)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.50-8.41(m, 1H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.26-7.18(m, 1H), 5.71(ddt, J=17.1, 10.3, 6.9Hz, 1H), 5.12-4.99(m, 2H), 4.77(d, J=7.4Hz, 1H), 4.48(q, J=6.8Hz, 1H), 2.66-2.51(m, 2H), 1.30-1.27(m, 9H); MS(ESI)m/z: 287.1 (M+H)⁺。

[2492] 159C. 制备(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2493] 向RBF中添加(R)-N-((R)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.67g, 19.77mmol)、MeOH(100mL)及二噁烷中的4N HCl(24.71mL, 99mmol)。将反应混合物在rt搅拌30min。然后浓缩反应混合物, 得到白色固体。向此固体中添加CH₂Cl₂(100mL)、Et₃N(5.51mL, 39.5mmol)及(Boc)₂O(5.51mL, 23.72mmol)。将反应混合物在rt搅拌过夜。用CH₂Cl₂(100mL)稀释反应混合物并用水(100mL)及饱和NaCl(100mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-50% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物, 得到呈澄清油的(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.92g, 17.40mmol, 88%产率)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.47(d, J=5.2Hz, 1H), 7.27(d, J=1.7Hz, 1H), 7.21(dd, J=5.2, 1.9Hz, 1H), 5.80-5.60(m, 1H), 5.49(d, J=5.8Hz, 1H), 5.15-5.00(m, 2H), 4.81(d, J=6.4Hz, 1H), 2.67-2.50(m, 2H), 1.50-1.39(m, 9H); MS(ESI)m/z: 283.1 (M+H)⁺。

[2494] 159D. 制备(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2495] 向RBF中添加(R)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.54g, 15.56mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.507g, 1.415mmol)、K₂CO₃(5.87g, 42.4mmol)、特戊酸(0.433g, 4.24mmol)及二噁烷(50mL)。将反应混合物用氩气净化5min。向此混合物中添加Pd(OAc)₂(0.159g, 0.707mmol)并将反应混合物在100℃加热4h。然后用水(200mL)及EtOAc(200mL)分配反应混合物。分离有机层并用水(200mL)及饱和NaCl(200mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 然后使用ISCO系统(0-60% EtOAc/Hex梯度)纯化该粗产物, 得到呈黄色油的(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.12g, 10.06mmol, 71.1%产率)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ8.82-8.78(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 7.23-6.96(m, 1H), 5.76-5.65(m, 1H), 5.59(d, J=5.8Hz, 1H), 5.14-5.04(m, 2H), 4.93(d, J=5.8Hz, 1H), 2.67(t, J=6.1Hz, 2H), 1.46(br. s., 9H); MS(ESI)m/z: 410.1 (M+H)⁺。

[2496] 159E. 制备(R)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2497] 向圆底烧瓶中添加(R)-(1-(4-(1-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(4.12g, 10.06mmol)、Zn(2.63g, 40.3mmol)、MeOH(40mL)及AcOH(4mL)。将反应混合物在40℃加热10min。然后使反应混合物冷却至rt并在EtOAc(100mL)与饱和NaHCO₃(100mL)之间分配。分离有机层, 用水(100mL)及饱和NaCl(100mL)洗

涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-30% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化残余物,得到呈黄色油的(R)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.37g,8.88mmol,88%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.73-8.68(m,1H),7.43(s,1H),7.36(s,1H),7.33(d,J=5.0Hz,1H),7.26-7.00(m,1H),5.80-5.67(m,1H),5.59(br.s.,1H),5.10(s,1H),5.07(d,J=4.4Hz,1H),4.88(d,J=6.1Hz,1H),2.66(t,J=6.2Hz,2H),1.50-1.40(m,9H);MS(ESI)m/z:380.1(M+H)⁺。

[2498] 159F.制备((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2499] 向RBF中添加(R)-(1-(4-(4-氨基-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.37g,8.88mmol)、EtOAc(20mL)、2-甲基丁-3-烯酸(0.889g,8.88mmol)及吡啶(1.44mL,17.76mmol)。在冰浴中冷却溶液并添加2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(7.93mL,13.32mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2h。然后在EtOAc(100mL)与饱和NaHCO₃(100mL)之间分配反应混合物。分离有机层,用水(100mL)及盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0-80% EtOAc/Hex梯度)纯化残余物,得到呈黄色油的((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.33g,7.22mmol,81%产率)。其系2种非对映异构体的混合物。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.74(d,J=5.0Hz,1H),8.36(d,J=2.2Hz,1H),7.34-7.30(m,1H),7.28-7.24(m,1H),7.22-7.06(m,2H),5.98-5.83(m,1H),5.76-5.65(m,1H),5.51(br.s.,1H),5.28-5.18(m,2H),5.15-5.03(m,2H),4.86(br.s.,1H),3.22-3.04(m,1H),2.66(br.s.,2H),1.50-1.42(m,9H),1.33(dd,J=7.0,4.5Hz,3H);MS(ESI)m/z:462.2(M+H)⁺。

[2500] 159G及159H.制备N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯,及N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2501] 向RBF中添加((1R)-1-(4-(1-(二氟甲基)-4-(2-甲基丁-3-烯酰氨基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.33g,7.22mmol)及EtOAc。将第二代Grubbs催化剂(1.531g,1.804mmol)添加至反应混合物。使反应混合物在氩气下回流2天。浓缩反应混合物。使用ISCO系统(0-100%EtOAc/Hex梯度,然后100% EtOAc)纯化残余物。分离两种非对映异构体。首先由柱洗脱出的化合物为159G,即N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(490mg,1.13mmol,15.7%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.72(d,J=5.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.42(s,1H),7.27(m,1H),7.20(br.s.,1H),6.87(s,1H),6.41(d,J=7.5Hz,1H),5.77(ddd,J=15.2,11.0,4.0Hz,1H),4.89-4.70(m,2H),3.19-3.08(m,1H),3.03(d,J=12.5Hz,1H),2.03-1.92(m,1H),1.50(s,9H),1.20(d,J=6.6Hz,3H);MS(ESI)m/z:434.1(M+H)⁺。其次由柱洗脱出的化合物为159H,即N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(460mg,1.06mmol,14.7%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.71(d,J=5.1Hz,1H),7.83(s,1H),7.37(d,J=5.1Hz,1H),7.26(d,J=2.6Hz,1H),6.89(s,1H),6.68

(br.s., 1H), 6.28 (br.s., 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H), 4.82 (br.s., 1H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 9H), 1.37 (d, J=6.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 434.1 (M+H)⁺。

[2502] 159I. 制备N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2503] 向3颈RBF中添加N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(485mg, 1.119mmol)、EtOH(35mL)及PtO₂(127mg, 0.559mmol)。将反应混合物在氢气气囊下搅拌1h。小心地经CELITE®过滤反应混合物并浓缩滤液。使用ISCO系统(0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化残余物,得到呈米色固体的N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(370mg, 0.850mmol, 76%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.75 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (m, J=3.5Hz, 1H), 6.81 (br.s., 1H), 5.81 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.88 (br.s., 1H), 2.62 (td, J=6.5, 2.6Hz, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 9H), 1.31-1.17 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.41 (d, J=12.1Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 436.1 (M+H)⁺。

[2504] 159J. 制备(9S,13R)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2505] 向RBF中添加N-[(9S,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(370mg, 0.850mmol)、二噁烷(1mL)、MeOH(1mL)及4N HCl(6.37mL, 25.5mmol)。将反应混合物在rt搅拌1h。浓缩反应混合物,得到呈HCl盐的产物。将此HCl盐溶解于MeOH中并将其添加至预淋洗的AGILENT® StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡棕色滤液。浓缩得到呈浅棕色固体的(9S,13R)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(285mg, 0.850mmol, 100%产率)。MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺。

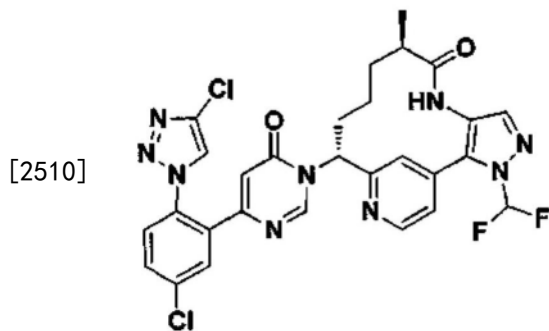
[2506] 159K. 制备(9S,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2507] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(331mg, 0.850mmol)及(9S,13R)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(285mg, 0.850mmol)来制备(9S,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(230mg, 360μmol, 42.3%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.90 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.71 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 6.39 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.03 (dd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 2.73 (td, J=6.5, 3.0Hz, 1H), 2.31 (tt, J=12.8, 4.3Hz, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.67-1.44 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0Hz,

3H), 0.64 (br. s., 1H); MS (ESI) m/z : 626.1 (M+H)⁺. 分析型HPLC (方法A): RT=7.96min, 纯度=95.0%; 因子XIa K_i =14nM, 血浆激肽释放酶 K_i =880nM。

[2508] 实施例160

[2509] 制备 (9R,13R) - {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮



[2511] 160A. 制备N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2512] 向3颈RBF中添加N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(450mg, 1.038mmol)、EtOH(35mL)及PtO₂(118mg, 0.519mmol)。将反应混合物在氢气气囊下搅拌1h。小心地经CELITE®过滤反应混合物并浓缩滤液。使用ISCO系统(0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度)纯化残余物,得到呈米色固体的N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.689mmol, 66.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.30 (m, J=4.2Hz, 1H), 6.49 (br. s., 1H), 5.90 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07 (d, J=9.5Hz, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 11H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.74 (d, J=11.2Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 436.1 (M+H)⁺。

[2513] 160B. 制备 (9R,13R) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

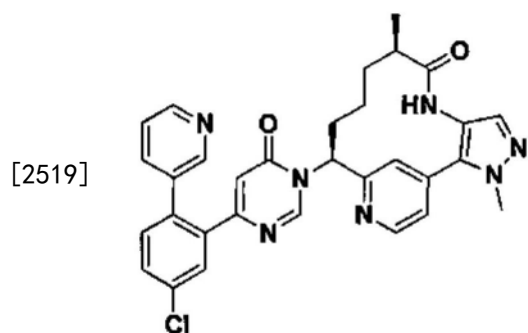
[2514] 向RBF中添加N-[(9R,13R)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.689mmol)、二噁烷(1mL)、MeOH(1mL)及4N HCl(6.37mL, 25.5mmol)。将反应混合物在rt搅拌1h。浓缩反应混合物,得到呈HCl盐的产物。将此HCl盐溶解于MeOH中并将其添加至预淋洗的AGILENT®Stratospheres SPE PL-HCO₃ MP树脂柱。重力过滤,用MeOH洗脱,产生澄清淡棕色滤液。浓缩得到呈浅棕色固体的(9R,13R)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(220mg, 0.656mmol, 95%产率)。MS (ESI) m/z : 336.1 (M+H)⁺。

[2515] 160C. 制备 (9R,13R) - {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮。

[2516] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(255mg,0.656mmol)及(9R,13R)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(225mg,0.656mmol)来制备(9R,13R)-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(140mg,219 μ mol,33.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.83(s,1H),8.74(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.91(d,J=2.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.78-7.74(m,1H),7.69(t,1H),7.68-7.66(m,1H),7.60(s,1H),7.51(d,J=4.8Hz,1H),6.42(d,J=0.7Hz,1H),6.07(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),2.38-2.28(m,1H),2.25-2.15(m,1H),2.05-1.90(m,2H),1.64-1.50(m,2H),1.27(d,J=6.8Hz,3H),0.83(d,J=13.6Hz,1H);MS(ESI)m/z:626.1(M+H)⁺。分析型HPLC(方法A):RT=10.37min,纯度=97.0%;因子XIa Ki=18nM,血浆激肽释放酶Ki=3,200nM。

[2517] 实施例161

[2518] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

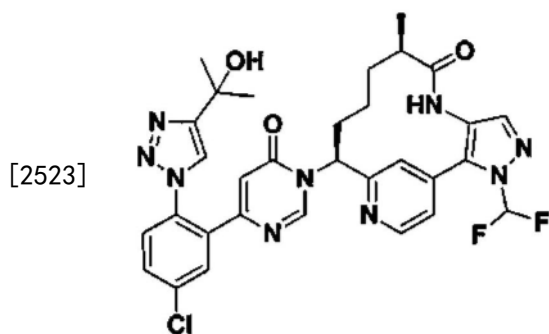


[2520] 在微波小瓶中添加在实施例138中制备的(9R,13S)-13-[4-(2-溴-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.035mmol)、吡啶-3-基硼酸(4.76mg,0.039mmol)、3M K₃PO₄水溶液(0.035ml,0.106mmol)及THF(1ml)。将氩气鼓泡通过反应混合物数分钟,然后添加(DtBPF)PdCl₂(1.15mg,1.761 μ mol)。将反应混合物在150℃微波处理1h,冷却至rt,并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.21mg,12%产率)。MS(ESI)m/z:566.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ 8.79-8.68(m,4H),8.34(dt,J=8.2,1.7Hz,1H),7.90(dd,J=8.0,5.8Hz,1H),7.81(d,J=2.2Hz,1H),7.71-7.66(m,2H),7.57(d,J=8.3Hz,1H),7.53-7.47(m,2H),6.52(d,J=0.5Hz,1H),5.98-5.90(m,1H),4.04(s,3H),2.74-2.64(m,1H),2.30-2.19(m,1H),2.10-1.93(m,2H),1.63-1.53(m,1H),1.50-1.40(m,1H),1.00(d,J=6.9Hz,3H),0.77-0.61(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=4.22min,99.8%纯度;因子XIa Ki=100nM,血浆激肽释放酶Ki=5,700nM。

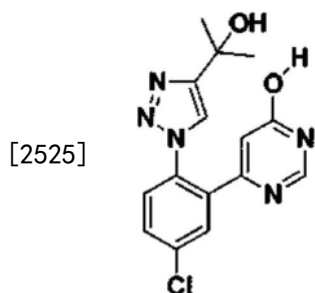
[2521] 实施例162

[2522] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基})

基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2524] 162A. 制备6-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



[2526] 通过在Cu₂O (0.05g) 存在下缩合由6-(2-叠氮基-5-氯苯基)嘧啶-4-醇 (0.9g, 3.44mmol) 及2-甲基丁-3-炔-2-醇 (0.289g, 3.44mmol) 组成的ACN (5ml) 溶液来制备6-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇。在以己烷:EtOAc作为洗脱剂进行ISCO硅胶色谱后,获得呈油的产物(0.5g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60-8.57 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.43-3.30 (m, 1H), 1.52 (s, 6H)。然后将油溶解于AcOH (1ml) 中并向其添加48% HBr水溶液 (0.5ml), 然后密封反应混合物。将反应混合物在80℃加热2h, 然后浓缩至树胶状固体并添加水 (10ml)。沉淀析出固体且通过弃去溶液来收集。用水将固体洗涤数次并将残余物溶解于MeOH中且浓缩溶液, 得到呈泡沫的6-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇 (0.15g, 13%)。LCMS m/z = 332.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 11.51-11.06 (m, 1H), 8.33-8.09 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 1H), 7.71 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.87-6.68 (m, 1H), 5.80-5.66 (m, 1H), 5.27-5.17 (m, 1H), 2.12 (s, 6H)。

[2527] 162B. 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

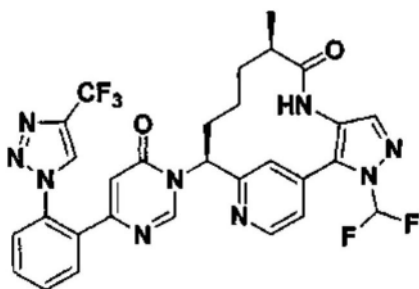
[2528] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇 (0.01g, 0.030mmol) 及 (9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.010g, 0.030mmol) 来制备呈固体的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (4.2mg, 21%产

率)。MS $m/z=651.1$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.46-9.40 (m, 1H), 8.88-8.82 (m, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 6.63-6.57 (m, 1H), 5.94-5.85 (m, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.35-2.16 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 4H), 2.07-1.79 (m, 1H), 1.56-1.26 (m, 1H), 0.93-0.79 (d, 3H), 0.44-0.24 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B): RT=1.75min, 纯度=97%; 因子XIa $K_i=1$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=230$ nM。

[2529] 实施例163

[2530] 制备 (9R,13S) -3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-氧代-4-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2531]

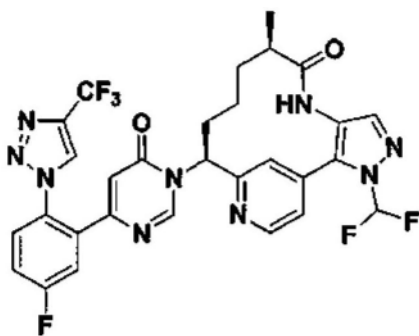


[2532] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012g,0.04mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.013g,0.04mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-(6-氧代-4-{2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(1.6mg,6.2%产率)。LCMS $m/z=626.2$ ($M+H$)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.46-9.42 (m, 1H), 9.20-9.15 (m, 1H), 8.76-8.67 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.94-5.86 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.52-1.28 (m, 2H), 0.91-0.82 (d, 3H), 0.49-0.19 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B) RT=1.65min, 纯度=96%; 因子XIa $K_i=10$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=5,900$ nM。

[2533] 实施例164

[2534] 制备 (9R,13S) -3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

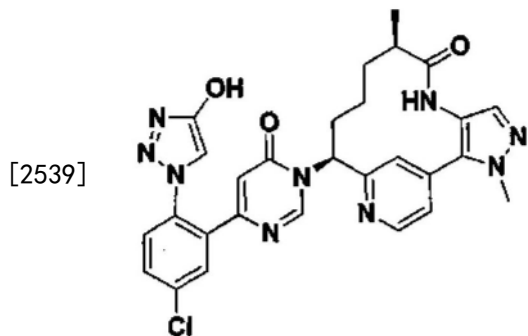
[2535]



[2536] 经使用实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.015g,0.05mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015g,0.05mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(8mg,26%产率)。LCMS m/z = 644.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.80-8.72(m,3H),7.82-7.78(m,1H),7.75-7.70(m,2H),7.66-7.60(m,2H),7.52-7.43(m,1H),6.44-6.41(m,1H),6.01-5.95(m,1H),2.75-2.66(m,1H),2.38-2.25(m,1H),2.08-1.92(m,2H),1.64-1.39(m,2H),1.07-0.95(d,3H),0.79-0.54(m,1H)。分析型HPLC(方法A)RT=8.22min,纯度=99%;因子XIa K_i =5nM,血浆激肽释放酶 K_i =1,100nM。

[2537] 实施例165

[2538] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2540] 165A.制备6-(5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[2541] 向6-(5-氯-2-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.027g,0.068mmol)于DCM(1ml)中的溶液中添加AlCl₃(0.090g,0.68mmol)。将反应混合物在100℃微波处理10min,冷却至rt。之后在干冰/丙酮浴中冷却反应混合物,并缓慢添加MeOH(1ml)。使反应混合物温热至rt并搅拌反应混合物直至形成溶液为止。添加1N HCl(1ml)并将所得混合物浓缩至干燥。通过反相色谱纯化得到呈白色固体的6-(5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.012g,61.2%产率)。MS(ESI) m/z :290.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.11(s,1H),7.82(d,J=2A Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.62-7.57(m,1H),7.44(s,1H),6.27(d,J=0.7Hz,1H)。

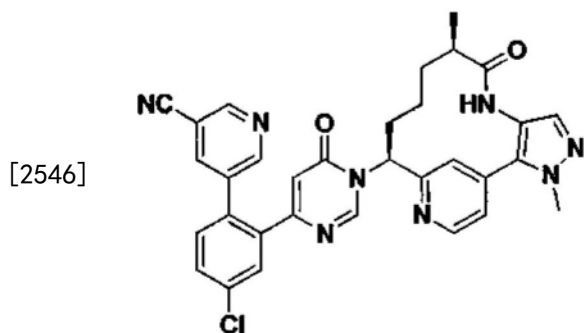
[2542] 165B.制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。

[2543] 以与实施例162中所述的操作类似的方式,使用如在中间体32中所述制备的6-(5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.012g,0.041mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012g,0.041mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-羟基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.42mg,4.9%产率)。MS (ESI) m/z : 572.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.22 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.98 (dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.75-0.61 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.12min, 97.7%纯度; 因子XIa Ki=13nM, 血浆激肽释放酶Ki=750nM。

[2544] 实施例166

[2545] 制备5-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈。

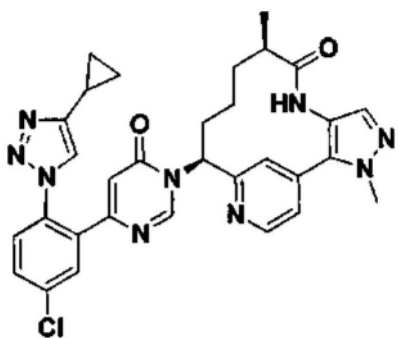


[2547] 以与实施例161中所述的操作类似的方式,通过用(5-氰基吡啶-3-基)硼酸(5.73mg,0.039mmol)替代吡啶-3-基硼酸(4.76mg,0.039mmol)来制备5-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)吡啶-3-甲腈,2三氟乙酸盐(1.5mg,5%产率)。MS (ESI) m/z : 591.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.84 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.08 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 3H), 6.43 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.00-5.94 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.86min, 99.5%纯度; 因子XIa Ki=58nM, 血浆激肽释放酶Ki=6,500nM。

[2548] 实施例167

[2549] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2550]

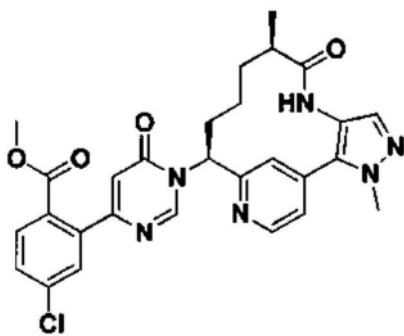


[2551] 以与实施例162中所述的操作类似的方式,使用如在中间体13中所述制备的6-(5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.022g,0.057mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.017g,0.057mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.96mg,9.6%产率)。MS(ESI)m/z:596.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.85(s,1H),8.72(d,J=5.1Hz,1H),7.88-7.86(m,2H),7.72-7.67(m,2H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),7.51(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.49(s,1H),6.17(d,J=0.9Hz,1H),5.98(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.04(s,3H),2.75-2.66(m,1H),2.34-2.24(m,1H),2.12-1.93(m,3H),1.66-1.40(m,2H),1.03-0.94(m,5H),0.81-0.58(m,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.43min,98.0%纯度;因子XIa Ki=3.2nM,血浆激肽释放酶Ki=210nM。

[2552] 实施例168

[2553] 制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯

[2554]



[2555] 168A.制备4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯,及

[2556] 168B.制备4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸

[2557] 将4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.067g,0.466mmol)及(5-氯-2-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(0.1g,0.466mmol)于ACN(1.8ml)中的悬浮液用氩气净化数分钟,然后添加2M Na₂CO₃水溶液(0.47ml,0.94mmol),之后添加Pd(Ph₃P)₄(0.027g,0.023mmol)。将小瓶封盖并在130℃微波处理0.5h,然后冷却至rt。用EtOAc稀释反应混合物,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈无色油的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.086g,66%产率)。MS(ESI)m/z:279.0(M+H)⁺。用1N HCl中和来自该后处理的水层,得到白色浑浊

悬浮液。过滤混合物,并用水淋洗固体且风干,得到呈白色固体的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸(0.026g,21%产率)。MS (ESI) m/z : 265.0 (M+H)⁺。

[2558] 168C. 制备4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯

[2559] 以与实施例140B中所述的操作类似的方式,通过用4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.086g,0.309mmol)替代4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.046g,56%产率)。MS (ESI) m/z : 265.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.19 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 6.57 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.76 (s, 3H)。

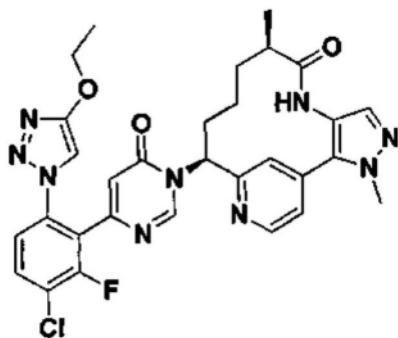
[2560] 168D. 制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯三氟乙酸盐

[2561] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在实施例168C中所述制备的4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯甲酸甲酯(0.046g,0.174mmol)来制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯三氟乙酸盐(0.067g,58%产率)。MS (ESI) m/z : 547.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 7.55 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.79-0.66 (m, 1H)。分析型 HPLC (方法A): RT=6.69min, 99.9%纯度;因子XIa Ki=27nM, 血浆激肽释放酶Ki=650nM。

[2562] 实施例169

[2563] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2564]



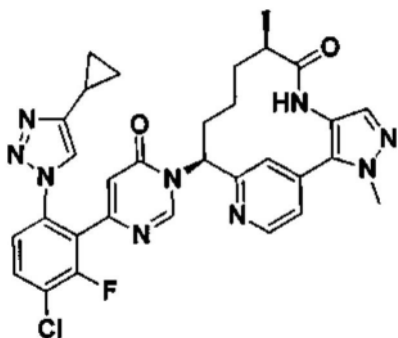
[2565] 以与实施例162中所述的操作类似的方式,使用6-(3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.030g,0.072mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.072mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-乙氧基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(22mg,41.7%产率)。MS (ESI) m/z : 618.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, J=

5.1Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.35 (t, 7=7.0Hz, 3H), 1.00 (d, 7=6.8Hz, 3H), 0.77-0.59 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ-77.75 (s), -115.15 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=7.32min, 99.7%纯度; 因子XIa Ki=0.88nM, 血浆激肽释放酶Ki=95nM。

[2566] 实施例170

[2567] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-6- (4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2568]

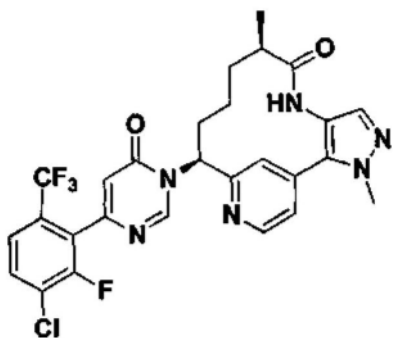


[2569] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体14中所述制备的6- (3-氯-6- (4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基) -2-氟苯基) 嘧啶-4-醇 (0.021g, 0.063mmol) 及如在中间体32中所述制备的 (9R, 13S) -13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮 (0.022g, 0.063mmol) 来制备 (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-6- (4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (0.02g, 42.8%产率)。MS (ESI) m/z: 614.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.85 (s, 1H), 8.74 (d, 7=5.1Hz, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.00 (dd, 7=12.7, 4.1Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.14-1.89 (m, 3H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 5H), 0.77-0.60 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ-77.75 (s), -115.19 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=7.35min, 99.2%纯度; 因子XIa Ki=0.93nM, 血浆激肽释放酶Ki=95nM。

[2570] 实施例171

[2571] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-2-氟-6- (三氟甲基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2572]

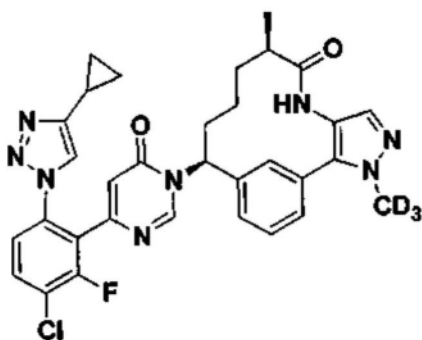


[2573] 以与实施例162中所述的操作类似的方式,使用6-(3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐(0.021g,0.057mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.057mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.016g,40.1%产率)。MS(ESI)m/z:575.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.05(s,1H),8.77(d,J=5.1Hz,1H),7.85-7.79(m,1H),7.75(s,1H),7.66(d,J=8.6Hz,1H),7.55(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.50(s,1H),6.60(s,1H),6.08(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.06(s,3H),2.77-2.67(m,1H),2.45-2.34(m,1H),2.16-2.04(m,2H),1.70-1.44(m,2H),1.02(d,J=7.0Hz,3H),0.81-0.64(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃OD) δ-59.04(s),-77.76(s),-115.37(s)。分析型HPLC(方法A):RT=8.30min,99.3%纯度;因子XIa Ki=12nM,血浆激肽释放酶Ki=190nM。

[2574] 实施例172

[2575] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2576]

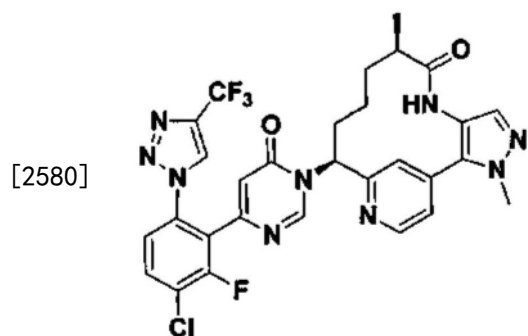


[2577] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体14中所述制备的6-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.013g,0.040mmol)及如在中间体36中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012g,0.040mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5.4mg,22.0%产率)。MS(ESI)m/z:616.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.17(s,1H),7.84-7.73(m,3H),7.62-7.54(m,2H),7.50-7.46(m,2H),7.32(d,J=7.5Hz,

1H), 6.55 (s, 1H), 5.82 (dd, $J=12.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.26-1.10 (m, 4H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.73-0.63 (m, 2H)。分析型HPLC (方法A): $RT=8.18\text{min}$, 100%纯度; 因子XIa $K_i=0.36\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=45\text{nM}$ 。

[2578] 实施例173

[2579] 制备 (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-2-氟-6- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

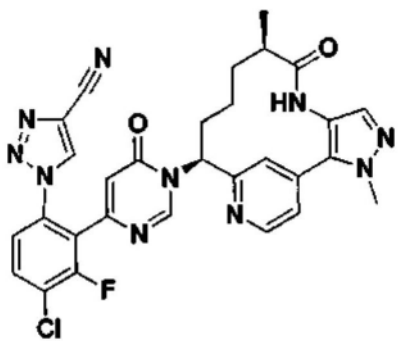


[2581] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体11中所述制备的6- (3-氯-2-氟-6- (4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇 (0.018g, 0.050mmol) 及如在中间体32中所述制备的 (9R, 13S) -13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮 (0.015g, 0.050mmol) 来制备 (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-2-氟-6- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (0.0215g, 56.3%产率)。MS (ESI) $m/z: 642.3 (M+H)^+$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=5.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, $J=12.7, 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.66-1.39 (m, 2H), 1.00 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.75-0.58 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -62.57 (s), -77.74 (s), -114.95 (s)。分析型HPLC (方法A): $RT=8.64\text{min}$, 99.6%纯度; 因子XIa $K_i=0.11\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=13\text{nM}$ 。

[2582] 实施例174

[2583] 制备 1- (4-氯-2- {1- [(9R, 13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-13-基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基} -3-氟苯基) -1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐

[2584]

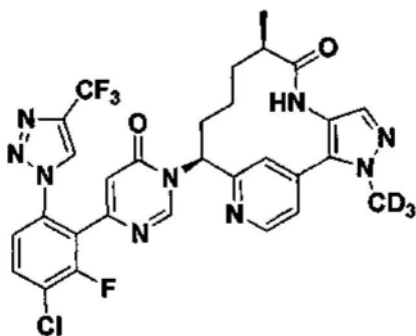


[2585] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体12中所述制备的1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(0.02g,0.063mmol)及如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.019g,0.063mmol)来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐(0.0105g,0.015mmol,23.13%产率)。MS (ESI) m/z : 599.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.78-8.74 (m, 2H), 7.93-7.86 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (dd, J =8.7, 1.4Hz, 1H), 7.53 (dd, J =5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.99 (dd, J =12.4, 3.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.67-1.41 (m, 2H), 1.01 (d, J =6.8Hz, 3H), 0.78-0.60 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -77.72 (s), -114.94 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=7.85min, 99.2%纯度;因子XIa K_i =0.1nM, 血浆激肽释放酶 K_i =6nM。

[2586] 实施例175

[2587] 制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2588]

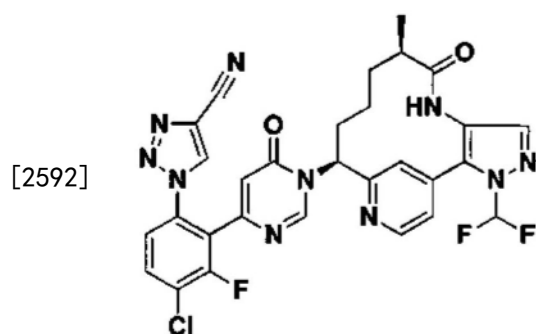


[2589] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体11中所述制备的6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.019g,0.053mmol)及如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.016g,0.053mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.018g,44.8%产率)。MS (ESI) m/z : 645.3 (M+H)⁺。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.00 (dd, $J=12.7, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.66-1.40 (m, 2H), 1.00 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.78-0.60 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -62.59 (s), -77.76 (s), -114.95 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=8.44min, 100%纯度; 因子XIa $K_i=0.11\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=12\text{nM}$ 。

[2590] 实施例176

[2591] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐

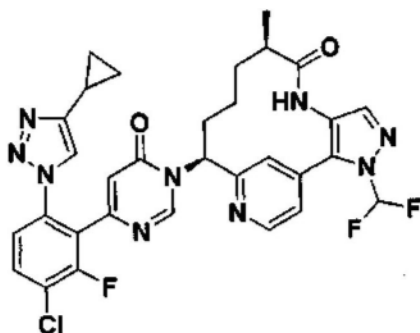


[2593] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体12中所述制备的1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈(18.89mg, 0.060mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20mg, 0.060mmol)来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈三氟乙酸盐(9mg, 20.1%产率)。MS (ESI) m/z : 635.2 (M+H)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.81-7.48 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 6.00 (dd, $J=132.7, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.64-1.41 (m, 2H), 0.99 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.73-0.55 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.28 (s), -90.87--92.15 (m), -96.05--97.42 (m), -114.86 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=9.02min, 99.6%纯度; 因子XIa $K_i=0.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=7\text{nM}$ 。

[2594] 实施例177

[2595] 制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2596]

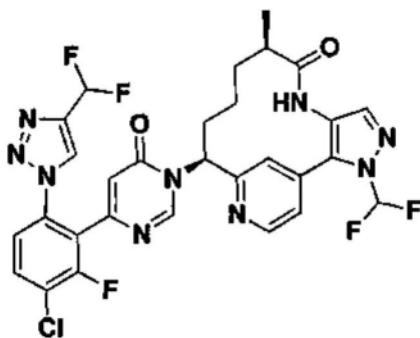


[2597] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体14中所述制备的6-(3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.015g,0.045mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015g,0.045mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-6-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(7.07mg,20.6%产率)。MS(ESI)m/z:650.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.92(s,1H),8.76(d,J=5.1Hz,1H),7.86-7.47(m,7H),6.50(s,1H),6.04(dd,J=12.5,4.4Hz,1H),2.77-2.66(m,1H),2.35-2.24(m,1H),2.10-1.87(m,3H),1.66-1.41(m,2H),1.02-0.89(m,5H),0.73-0.50(m,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃OD)δ-77.68(s),-90.26--91.77(m),-95.81--97.73(m),-115.24(s)。分析型HPLC(方法A):RT=8.74min,99.8%纯度;因子XIa Ki=0.50nM,血浆激肽释放酶Ki=120nM。

[2598] 实施例178

[2599] 制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2600]



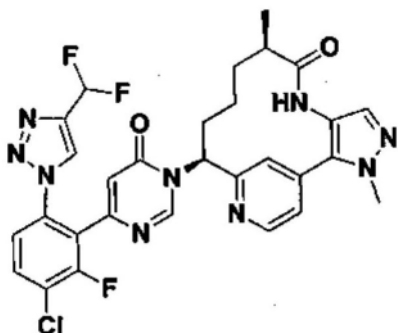
[2601] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体21中所述制备的6-(3-氯-6-(4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.015g,0.045mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,0.045mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.016g,46.0%产率)。MS(ESI)m/z:660.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.86(s,1H),8.73(d,J=5.1Hz,1H),8.52(t,J=1.4Hz,1H),7.86(dd,

$J=8.6, 7.5\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.80-7.48(\text{m}, 5\text{H})$, $6.96(\text{t}, J=54.0\text{Hz}, 1\text{H})$, $6.60(\text{s}, 1\text{H})$, $6.02(\text{dd}, J=12.5, 4.4\text{Hz}, 1\text{H})$, $2.76-2.66(\text{m}, 1\text{H})$, $2.32-2.20(\text{m}, 1\text{H})$, $2.09-1.92(\text{m}, 2\text{H})$, $1.65-1.40(\text{m}, 2\text{H})$, $0.99(\text{d}, J=7.0\text{Hz}, 3\text{H})$, $0.69-0.52(\text{m}, 1\text{H})$ 。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.73 (s), -90.24--92.35 (m), -95.39--97.64 (m), -114.57 (d, $J=10.3\text{Hz}$), -115.06 (s)。分析型HPLC (方法A): $\text{RT}=8.91\text{min}$, 99.6%纯度; 因子XIa $\text{Ki}=0.1\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $\text{Ki}=16\text{nM}$ 。

[2602] 实施例179

[2603] 制备 (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-6- [4- (二氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -2-氟苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2604]

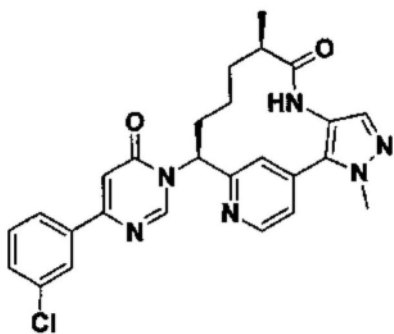


[2605] 以与实施例160中所述的操作类似的方式,使用如在中间体21中所述制备的6- (3-氯-6- (4- (二氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) -2-氟苯基) 嘧啶-4-醇 (0.016g, 0.047mmol) 及如在中间体32中所述制备的 (9R, 13S) -13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮 (0.014g, 0.047mmol) 来制备 (9R, 13S) -13- (4- {3-氯-6- [4- (二氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] -2-氟苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (0.015g, 43.3%产率)。MS (ESI) m/z : 624.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.72 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.52 (t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.6, 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.99 (dd, $J=12.7, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.66-1.39 (m, 2H), 1.00 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.78-0.59 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ -77.74 (s), -114.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$), -115.03 (s)。分析型HPLC (方法A): $\text{RT}=7.79\text{min}$, 99.6%纯度; 因子XIa $\text{Ki}=0.14\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $\text{Ki}=16\text{nM}$ 。

[2606] 实施例180

[2607] 制备 (9R, 13S) -13- [4- (3-氯苯基) -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基] -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4,14,16-五烯-8-酮

[2608]

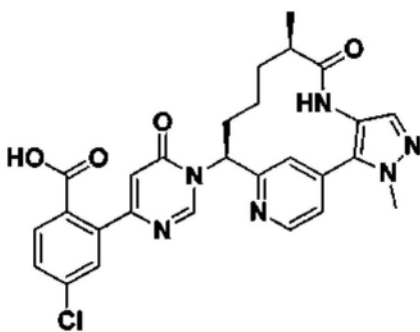


[2609] 以与实施例161中所述的操作类似的方式,通过用4-甲基-1-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,6,7-三氧杂-1-硼杂二环[2.2.2]辛烷-1-负离子锂盐(8.41mg,0.039mmol)替代吡啶-3-基硼酸(4.76mg,0.039mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.35mg,15%产率)。MS (ESI) m/z : 489.3 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.73 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.08 (t, J =1.7Hz, 1H), 7.94 (dt, J =7.5, 1.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54-7.44 (m, 4H), 6.93 (d, J =0.5Hz, 1H), 6.04 (dd, J =12.5, 4.0Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.02 (d, J =6.9Hz, 3H), 0.81-0.65 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.33min, 99.0%纯度;因子XIa K_i =360nM, 血浆激肽释放酶 K_i =6,800nM。

[2610] 实施例181

[2611] 制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸

[2612]

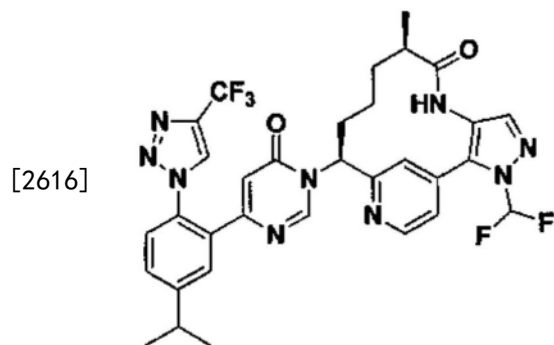


[2613] 在0℃向如在实施例168中所述制备的4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯三氟乙酸盐(0.02g,0.030mmol)于DCM(0.5ml)中的溶液添加BBr₃(0.029ml,0.30mmol)。反应混合物变为黄色悬浮液。在10min后,移除冷却浴,且在rt搅拌反应混合物。在18h后,使反应混合物冷却至0℃并用MeOH小心地淬灭。使反应混合物温热至rt,然后浓缩。通过反相色谱纯化得到呈白色固体的4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸三氟乙酸盐(0.011g,56%产率)。MS (ESI) m/z : 533.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, J =5.1Hz, 1H), 7.90 (d, J =9.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.53 (dd, J =5.3, 1.5Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.58

(s, 1H), 6.07 (dd, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.79-0.62 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=5.54min, 99.9%纯度; 因子XIa K_i =500nM。

[2614] 实施例182

[2615] 制备(9R, 13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-氧代-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2617] 182A. 制备4-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2618] 以与实施例119A类似的方式,由2-溴-4-异丙基苯胺开始制备4-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(1.21g, 99%)。MS (ESI) m/z : 180 ($M-C_6H_{10}+H$)⁺。

[2619] 182B. 制备4-异丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

[2620] 以与实施例119B类似的方式,使用4-异丙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺来制备4-异丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(511mg, 46%)。MS (ESI) m/z : 244.1 ($M+H$)⁺。

[2621] 182C. 制备4-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

[2622] 以与实施例119C类似的方式,使用4-异丙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺来制备4-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(522mg, 68%)。MS (ESI) m/z : 364.1 ($M+H$)⁺。

[2623] 182D. 制备6-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[2624] 以与实施例119D类似的方式,使用4-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备6-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(459mg, 91%)。MS (ESI) m/z : 350.1 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.53 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 6H)。

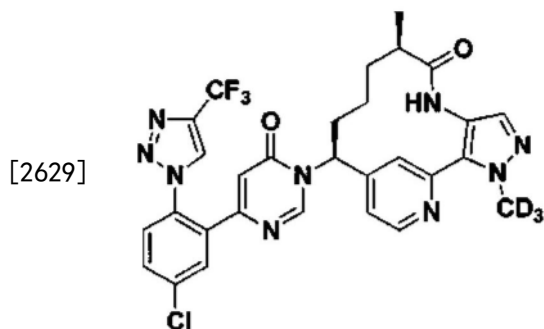
[2625] 182E. 制备(9R, 13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-氧代-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2626] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-

1-基)苯基)嘧啶-4-醇(21mg,0.060mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20mg,0.060mmol)来制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-13-{6-氧代-4-[5-(丙-2-基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.6mg,3.4%)。MS(ESI)m/z:668.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.39(s,1H),9.17(s,1H),8.76(s,1H),8.70(d,J=5.2Hz,1H),8.09-7.94(m,1H),7.91-7.80(m,1H),7.73-7.60(m,3H),7.43(d,J=4.7Hz,1H),6.39(s,1H),5.90(d,J=10.2Hz,1H),3.09(dt,J=13.9,6.8Hz,1H),2.64(d,J=3.3Hz,1H),2.29(t,J=12.7Hz,1H),2.09-2.01(m,1H),1.87-1.80(m,1H),1.52-1.43(m,1H),1.30(d,J=6.9Hz,5H),0.87(d,J=6.9Hz,2H),0.37(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=2.00min,100%纯度;因子XIa Ki=500nM。

[2627] 实施例183

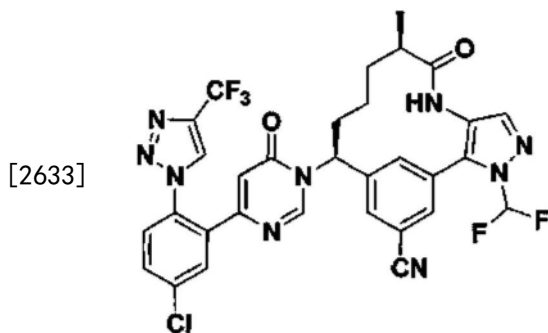
[2628] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2630] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体15中所述的6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.188g,0.549mmol)及如在中间体34中所述的(9R,13S)-13-氨基-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.166g,0.549mmol)来制备呈白色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.068g,18.7%)。MS(ESI)m/z:627.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.84(d,J=0.7Hz,1H),8.72(d,J=5.1Hz,1H),8.29(s,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.82-7.76(m,1H),7.74-7.69(m,1H),7.51(s,1H),7.16(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),6.53(d,J=0.9Hz,1H),5.78(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),2.70-2.57(m,1H),2.40(d,J=12.8Hz,1H),2.15-2.08(m,1H),2.04-1.94(m,1H),1.64(d,J=6.8Hz,1H),1.48-1.32(m,2H),1.15(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A)RT=8.04min,纯度=95%;因子XIa Ki=0.15nM,血浆激肽释放酶Ki=18nM。

[2631] 实施例184

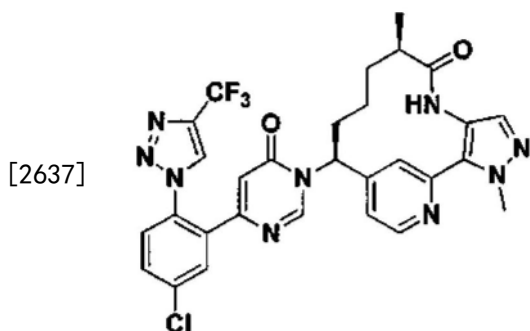
[2632] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈



[2634] 以与如在实施例130中所述的 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈类似的方式,通过用如在中间体15中所述的6- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} 嘧啶-4-醇替代6- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] 嘧啶-4-醇来制备呈白色固体的 (9R,13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-16-甲腈 (8mg,13.5%)。LCMS (ESI) m/z:684.2 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz,CD₃OD) δ 8.82 (d,J=0.7Hz,1H),8.32 (s,1H),8.03 (s,1H),7.90 (d,J=2.4Hz,2H),7.83-7.75 (m,3H),7.73-7.43 (m,2H),6.48 (d,J=0.4Hz,1H),5.76 (dd,J=13.1,3.4Hz,1H),2.60-2.42 (m,2H),2.17-2.05 (m,1H),1.88 (dt,J=7.2,3.7Hz,1H),1.64-1.53 (m,1H),1.42 (d,J=8.1Hz,1H),1.20 (br.s.,1H),1.13 (d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC (方法A) RT=9.31min,纯度=98%;因子XIa Ki=0.10nM,血浆激肽释放酶Ki=15nM。

[2635] 实施例185

[2636] 制备 (9R,13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



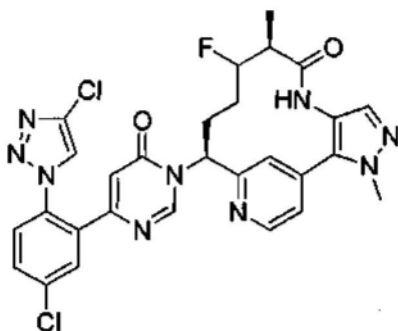
[2638] 以与实施例56类似的方式,使用如在中间体15中所述的6- (5-氯-2- (4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇 (0.308g,0.902mmol) 及如在中间体42中所述的 (9R,13S) -13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.27g,0.902mmol) 来制备呈白色固体的 (9R,13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.16g,27%)。LCMS (ESI) m/z:624.5 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz,CD₃OD) δ 8.84 (d,J=0.9Hz,1H),8.71 (d,

7=5.5Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 6.53 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.78 (dd, J=12.5, 3.1Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.40 (d, J=11.9Hz, 1H), 2.11 (dd, J=13.3, 3.6Hz, 1H), 2.00 (dd, J=14.0, 3.6Hz, 1H), 1.64 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.50-1.29 (m, 2H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A) RT=8.07 min, 纯度=95%; 因子XIa Ki=0.14 nM, 血浆激肽释放酶Ki=18 nM。

[2639] 实施例186

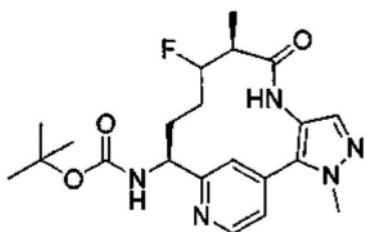
[2640] 制备 (9S, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2641]



[2642] 186A. 制备N- [(9S, 13S) -10-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

[2643]

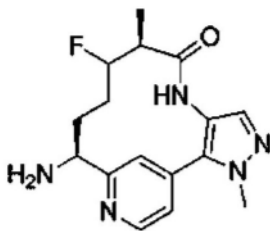


[2644] 将Fe₂(C₂O₄)₃ · 6H₂O (1.910 g, 3.95 mmol) 溶解于水 (75 mL) 中, 然后用氩气 (3×) 净化。添加SELECTFLUOR® (1398 mg, 3.95 mmol), 之后添加ACN (75 mL) 中的如在中间体32E中所述制备的N- [(9R, 10E, 13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (523 mg, 1.32 mmol)。逐份添加NaBH₄ (398 mg, 10.53 mmol) 并将溶液在rt搅拌1 h。用30%NH₄OH水溶液 (40 mL) 淬灭反应混合物, 用500 mL DCM中的10%MeOH萃取。用盐水洗涤合并有机萃取物, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过反相色谱纯化残余物, 得到呈固体的N- [(9S, 13S) -10-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯与N- [(9R, 13S) -11-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯的混合物 (130 mg)。用手性反相色谱进一步纯化, 产生呈白色固体的N- [(9S, 13S) -10-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯 (59mg, 10%产率) 的单一异构体。

[2645] 186B. 制备 (9S, 13S) -13-氨基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环

[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2646]



[2647] 向N-[(9S,13S)-10-氟-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(96mg,0.230mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.709mL,9.20mmol)。将反应混合物在rt搅拌2h,然后浓缩,得到呈淡黄色固体的(9S,13S)-13-氨基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,然后将其溶解于MeOH中,通过PL-HCO₃ MP SPE 500mg/6ml管,并用MeOH淋洗,浓缩滤液,得到(9S,13S)-13-氨基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(72mg,99%产率)。MS(ESI)m/z:318.08(M+H)⁺。

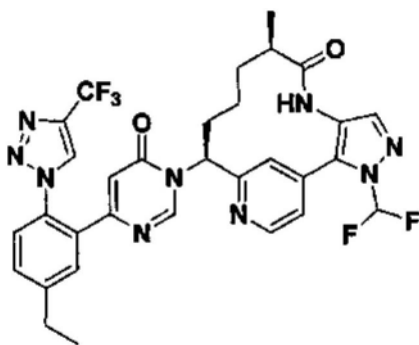
[2648] 186C.制备(9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2649] 以与实施例184中所述的操作类似的方式,通过用(9S,13S)-13-氨基-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮替代甲基(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-9-氧代-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-羧酸酯来制备((9S,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-氟-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮)三氟乙酸盐(7.7mg,39%产率)。MS(ESI)m/z:608.08(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ9.10(s,1H),8.77(d,J=5.3Hz,1H),8.36(s,1H),7.91(d,J=2.4Hz,1H),7.78-7.73(m,1H),7.69-7.64(m,1H),7.56(d,J=0.9Hz,1H),7.53-7.46(m,2H),6.39(d,J=0.7Hz,1H),6.25(dd,J=12.1,5.9Hz,1H),5.46-5.23(m,1H),4.05(s,3H),3.22-3.11(m,1H),2.36-2.19(m,2H),1.86-1.68(m,1H),1.00(d,7=6.8Hz,3H),0.75-0.51(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.33min,纯度=>97%;因子XIa Ki=0.37nM,血浆激肽释放酶Ki=30nM。

[2650] 实施例187

[2651] 制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2652]



[2653] 187A. 制备4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[2654] 以与实施例119A类似的方式,由2-溴-4-乙基苯胺开始制备4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺(0.638g,52%)。MS (ESI) m/z : 166.0 ($M-C_6H_{10}+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 1.38-1.33 (m, 12H), 1.27 (s, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H)。

[2655] 187B. 制备4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺

[2656] 以与实施例119B类似的方式,使用4-乙基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺来制备4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(611mg,60%)。MS (ESI) m/z : 230.1 ($M+H$)⁺。

[2657] 187C. 制备4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

[2658] 以与实施例119C类似的方式,使用4-乙基-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺来制备4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(430mg,46%)。MS (ESI) m/z : 350.1 ($M+H$)⁺。

[2659] 187D. 制备6-(5-异丙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[2660] 以与实施例119D类似的方式,使用4-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备6-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(345mg,84%)。MS (ESI) m/z : 336.1 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12.80 (br. s., 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 2.83 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

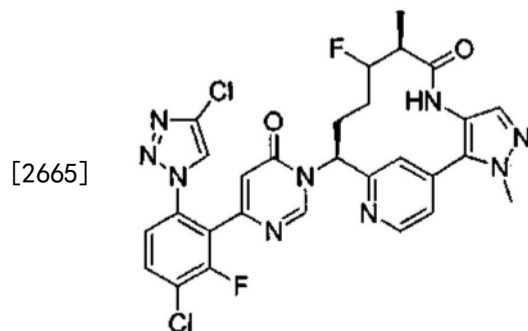
[2661] 187E. 制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2662] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-乙基-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(21mg,0.060mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20mg,0.060mmol)来制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-乙基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.9mg,2.0%)。MS (ESI) m/z : 654.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.40 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.78-8.65

(m, 2H), 8.09-7.93 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 3H), 7.59 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.90 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 2.79 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.28 (t, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.47 (dt, $J=12.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.38-1.23 (m, 4H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.36 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法C): $RT=1.896$ min, 100%纯度; 因子XIa $K_i=110$ nM。

[2663] 实施例188

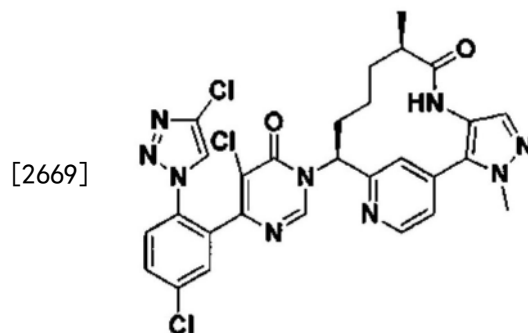
[2664] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -10-氟-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2666] 以与实施例186中所述的操作类似的方式, 通过用如在中间体10中所述制备的6- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] 嘧啶-4-醇替代6- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] 嘧啶-4-醇来制备 (9S, 13S) -13- {4- [3-氯-6- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) -2-氟苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -10-氟-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮 (9.33mg, 32%产率)。MS (ESI) $m/z: 626.1$ (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=8.7, 7.6$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (dd, $J=11.8, 6.3$ Hz, 1H), 5.44-5.25 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 1H), 1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.75-0.52 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): $RT=8.41$ min, 纯度=>99%; 因子XIa $K_i=0.15$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=19$ nM。

[2667] 实施例189

[2668] 制备 (9R, 13S) -13- {5-氯-4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2670] 189A. 制备5-氯-6- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] 嘧啶-4-醇。

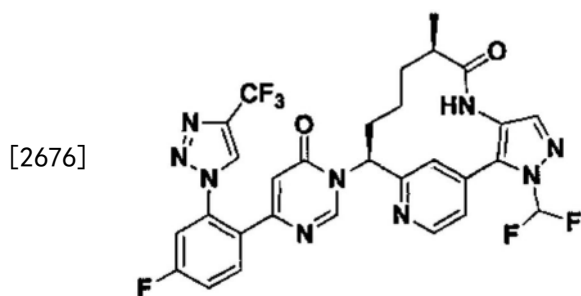
[2671] 向如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(100mg, 0.325mmol)于ACN(3.24mL)中的溶液中添加Palau'chlor(82mg, 0.389mmol)。将反应混合物在60℃搅拌4h,然后使反应混合物冷却至rt并浓缩。通过使用EtOAc/Hex的正相色谱纯化,产生称重0.135g的白色固体。通过反相色谱纯化,产生白色固体。在饱和NaHCO₃与EtOAc之间分配固体并分离各层。用EtOAc萃取水层。合并有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈米色固体的5-氯-6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(63mg, 57%)。MS (ESI) m/z: 342 (M+H)⁺, 344.1 (M+2+H)⁺及346.0 (M+4+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H)。

[2672] 189B. 制备 (9R,13S)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2673] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用5-氯-6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{5-氯-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0071g, 23%)。MS (ESI) m/z: 624 (M+H)⁺, 626.3 (M+2+H)⁺及628.2 (M+4+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.88-5.78 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.45-0.29 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.03min, 纯度=99.5%; 因子X_{Ia} Ki=0.46nM, 血浆激肽释放酶Ki=29nM。

[2674] 实施例190

[2675] 制备 (9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

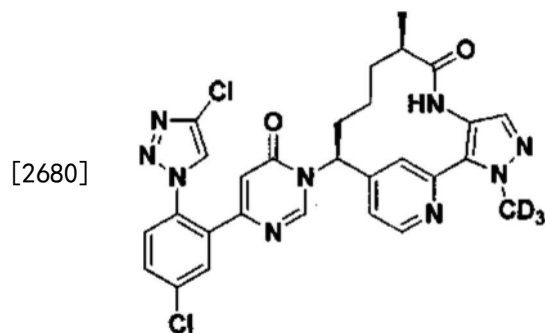


[2677] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.006g, 0.018mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.006g, 0.018mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.72mg, 6%产

率)。LCMS $m/z=644.2 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.83-8.77 (m, 2H), 8.73-8.69 (m, 1H), 7.91-7.86 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.68-7.49 (m, 4H), 6.05-5.96 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.64-1.36 (d, 3H), 1.02-0.94 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A) $RT=8.75min$, 纯度=98%; 因子XIa $K_i=110nM$ 。

[2678] 实施例191

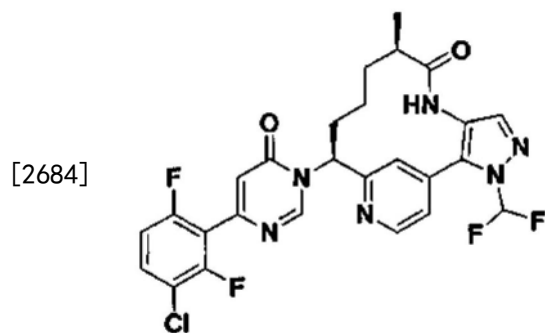
[2679] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮



[2681] 以与实施例56类似的方式,使用如在中间体9中所述的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(0.024g,0.079mmol)及如在中间体34中所述的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(0.024g,0.079mmol)来制备呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-($^2H_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(10.8mg, 18.4%)。LCMS (ESI) $m/z:593.3 (M+H)^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78-8.69 (m, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=5.3, 1.5Hz$, 1H), 6.51-6.43 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=12.5, 3.3Hz$, 1H), 2.62 (ddd, $J=9.5, 6.7, 3.4Hz$, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.8Hz$, 3H)。分析型HPLC(方法A) $RT=7.77min$, 纯度=96%; 因子XIa $K_i=0.19nM$, 血浆激肽释放酶 $K_i=22nM$ 。

[2682] 实施例192

[2683] 制备 (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮



[2685] 192A. 制备6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇

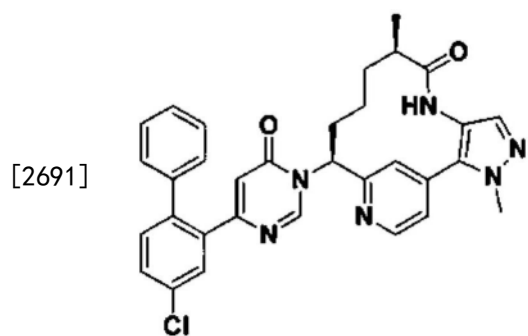
[2686] 在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配如在中间体4中所述制备的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇氢溴酸盐。分离各层并用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到白色固体。将固体悬浮于Et₂O中并进行超声处理。通过过滤收集固体,用Et₂O淋洗,且在真空下干燥,得到呈白色固体的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z: 243.0 (M+H)⁺及245.0 (M+2+H)⁺。

[2687] 192B. 制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2688] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体30中所述制备的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(10.8mg,0.045mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.015g,0.045mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0092g,30%)。MS (ESI) m/z: 561.1 (M+H)⁺及563.1 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 2.25H), 7.67-7.60 (m, 1.5H), 7.56-7.52 (m, 1.25H), 7.14 (dt, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.73-0.60 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -114.75 (d, J=4.3Hz), -115.47 (d, J=4.3Hz), -77.66 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=8.38min, 纯度=99.7%; 因子XIa Ki=30nM, 血浆激肽释放酶Ki=670nM。

[2689] 实施例193

[2690] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

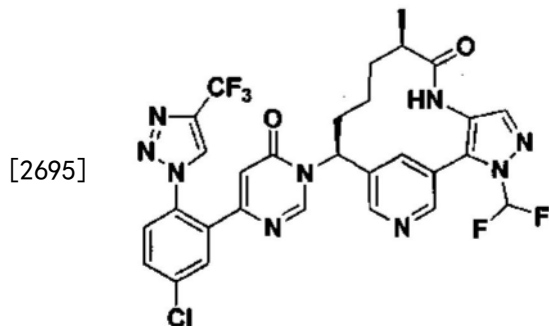


[2692] 以与实施例161中所述的操作类似的方式,通过用苯基硼酸(4.72mg,0.039mmol)替代吡啶-3-基硼酸(4.76mg,0.039mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-苯基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5mg,21%产率)。MS (ESI) m/z: 565.4 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.08 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.94 (dd, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.00 (d, 7

=6.9Hz, 3H), 0.74-0.59 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=12.43min, 98.2%纯度; 因子XIa Ki=160nM, 血浆激肽释放酶Ki=4,700nM。

[2693] 实施例194

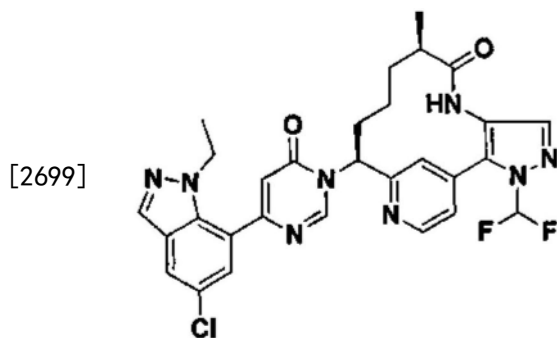
[2694] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2696] 以与实施例56类似的方式,使用如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇及如在中间体43中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,16-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5mg,4.9%)。MS(ESI) m/z: 660.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.84 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 6.50 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.79 (dd, J=12.9, 3.4Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12-1.03 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.10min, 纯度=90%; 因子XIa Ki=0.13nM, 血浆激肽释放酶Ki=66nM。

[2697] 实施例195

[2698] 制备 (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2700] 195A. 制备6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[2701] 以与中间体22类似的方式用EtI替代MeI来制备6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)

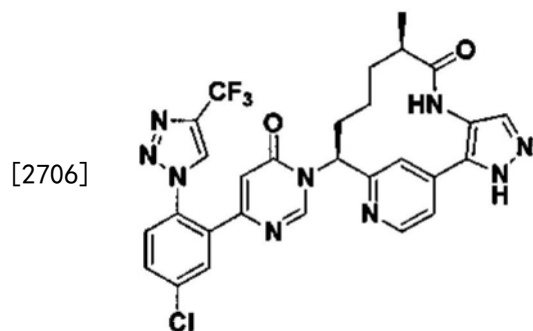
嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 275.1 (M+H)⁺ 及 277.1 (M+2+H)⁺。

[2702] 195B. 制备 (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2703] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-乙基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10.8mg, 25%)。MS (ESI) m/z : 593.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.12 (dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H), 4.39-4.26 (m, 2H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 2H), 0.67 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.69min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=110nM, 血浆激肽释放酶Ki=8,400nM。

[2704] 实施例196

[2705] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2707] 196A. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2708] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体15中所述制备的6-(5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基)嘧啶-4-醇(0.452g, 1.323mmol)及如在中间体19中所述制备的(9R,13S)-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.550g, 1.323mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(760mg, 0.975mmol, 74%产率)。MS (ESI) m/z : 740.6 [M+H]⁺。

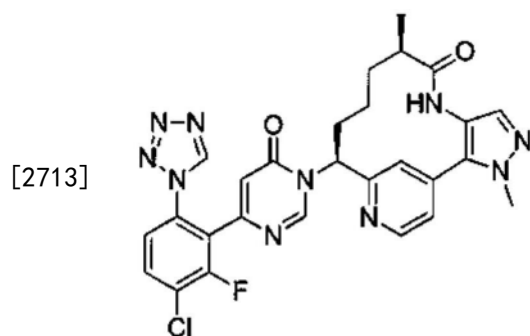
[2709] 196B. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1

(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2710] 向(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮(760mg, 1.027mmol)于DCM(4.0mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL, 12.98mmol), 并将所得溶液在rt搅拌30min。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC纯化来纯化残余物, 得到(9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(480mg, 92%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.26(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.63(br. s., 1H), 8.49(br. s., 1H), 7.96(d, J=1.5Hz, 1H), 7.87-7.78(m, 2H), 7.47(br. s., 1H), 7.24-6.98(m, 1H), 6.48(s, 1H), 5.97(br. s., 1H), 3.45-3.36(m, 2H), 2.72(br. s., 1H), 2.32-2.15(m, 2H), 1.80(br. s., 1H), 1.52(br. s., 1H), 1.38(br. s., 1H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 0.59(br. s., 1H)。MS(ESI)m/z: 610.1[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B): RT=1.57min, 纯度=97.0%; 因子XIa Ki=1.9nM, 血浆激肽释放酶Ki=205nM。

[2711] 实施例197

[2712] 制备(9R, 13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1, 2, 3, 4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基}-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

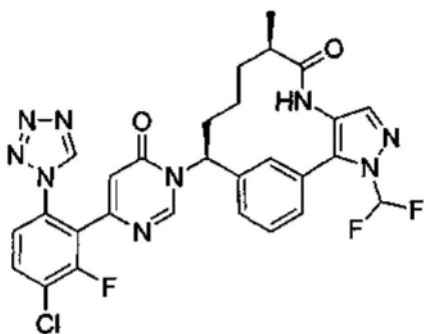


[2714] 以与实施例196中所述的操作类似的方式, 通过使用如在中间体32中所述制备的(9R, 13S)-13-氨基-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮来制备(9R, 13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1, 2, 3, 4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基}-3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(6.9mg, 16%产率)。MS(ESI)m/z: 575.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.46(br. s., 1H), 8.76(d, J=8.1Hz, 2H), 7.91(d, J=6.8Hz, 1H), 7.80(br. s., 1H), 7.62(d, J=7.0Hz, 2H), 7.53(br. s., 1H), 6.70(br. s., 1H), 5.95(br. s., 1H), 4.09(br. s., 3H), 2.71(br. s., 1H), 2.32(br. s., 1H), 2.05(br. s., 2H), 1.62(br. s., 1H), 1.46(br. s., 1H), 1.03(br. s., 3H), 0.77(br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.71min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=8nM。

[2715] 实施例198

[2716] 制备(9R, 13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1, 2, 3, 4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3, 4, 7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2717]

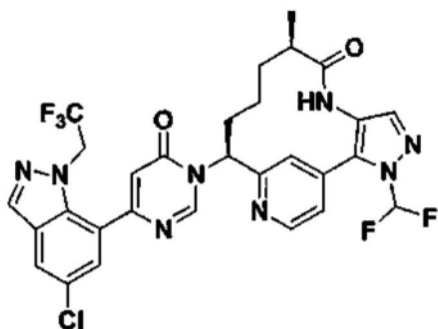


[2718] 以与实施例196中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(9.7mg,33%产率)。MS (ESI) m/z : 610.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (dd, J=8.7, 7.6Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.65-7.46 (m, 4H), 7.38 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.71 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.81 (dd, J=12.9, 3.4Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.62min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=4nM。

[2719] 实施例199

[2720] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2721]



[2722] 199A. 制备6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[2723] 以与中间体22类似的方式,用2-溴-1,1,1-三氟乙烷替代MeI来制备6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇(25mg,62%)。MS (ESI) m/z : 329 (M+H)⁺及331 (M+2+H)⁺。

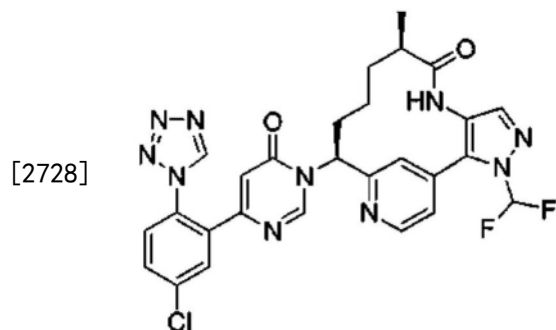
[2724] 199B. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2725] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,

15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(14.5mg,25%)。MS (ESI) m/z : 647.2 (M+H)⁺及649.2 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.97 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.14 (dd, J=12.9, 4.3Hz, 1H), 5.51-5.37 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.08 (t, J=12.4Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.68 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=9.21min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=57nM, 血浆激肽释放酶Ki=1,500nM。

[2726] 实施例200

[2727] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

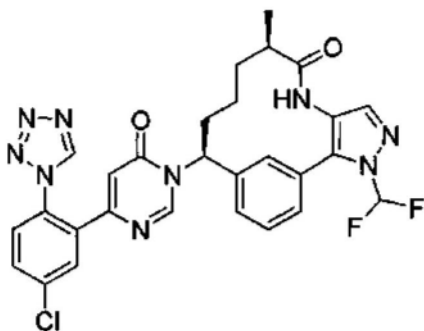


[2729] 以与实施例198中所述的操作类似的方式,通过用如在中间体20中所述制备的6-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇替代6-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(22.1mg,44%产率)。MS (ESI) m/z : 593.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.38 (s, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.79-7.42 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.88 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.60 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.93min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=10nM。

[2730] 实施例201

[2731] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2732]

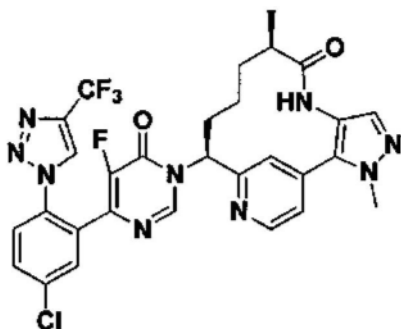


[2733] 以与实施例200中所述的操作类似的方式,通过用如在中间体35中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮替代(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.5mg,40%产率)。MS (ESI) m/z : 592.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.42 (m, 7H), 7.34 (d, J=7.5Hz, 1H), -6.51 (s, 1H), 5.76 (dd, J=12.8, 3.1Hz, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H)。分析型HPLC (方法A): RT=8.50min, 纯度=>99%; 因子XIa Ki=0.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=6nM。

[2734] 实施例202

[2735] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2736]



[2737] 202A. 制备6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇

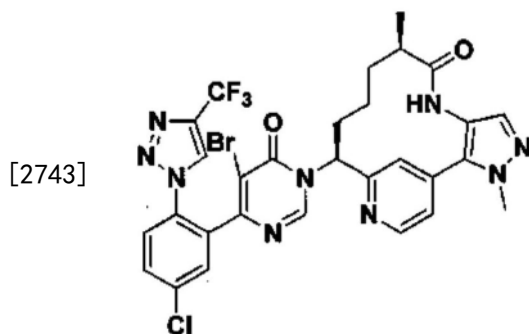
[2738] 向6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(100mg, 0.325mmol)于CH₃CN (2mL)中的溶液中添加SELECTFLUOR® (115mg, 0.325mmol)。将混合物在rt搅拌1.5h,然后添加DMF (0.5mL)以溶解混合物。将反应混合物在85℃加热过夜。使用反相色谱纯化反应混合物。在浓缩纯馏分后,在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配残余物并分离各层。用EtOAc (2×)萃取水层。经MgSO₄干燥合并有机层,过滤并浓缩,得到呈灰白色泡沫的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇(13mg, 12.3%产率)。MS (ESI) m/z : 326.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H)。

[2739] 202B. 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2740] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇来制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-氟-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (3mg,10%产率)。MS (ESI)m/z:608.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.78-8.68 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.4, 3.9Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.68 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ -77.46 (s), -147.07 (s)。分析型HPLC (方法A): RT=9.43min, 纯度=93%; 因子XIa Ki=0.12nM, 血浆激肽释放酶Ki=13nM。

[2741] 实施例203

[2742] 制备 (9R,13S)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2744] 203A. 制备6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-氟嘧啶-4-醇

[2745] 向6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (100mg, 0.325mmol) 于CH₃CN (2mL) 中的溶液中添加NBS (63.5mg, 0.357mmol)。将混合物在rt搅拌1.5h。在DCM与水之间分配反应混合物,且分离各层。用DCM (2×) 萃取水层。浓缩合并有机层,然后在正相色谱上纯化,得到呈白色泡沫的5-溴-6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (117mg, 93%产率)。MS (ESI)m/z:388.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H)。

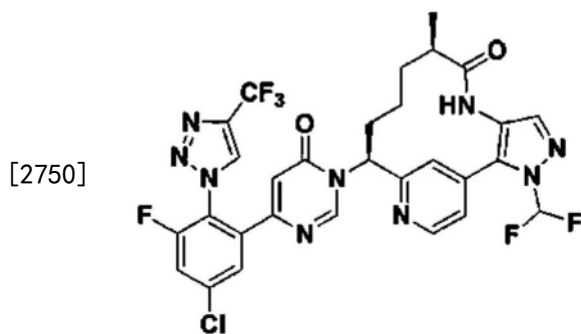
[2746] 203B. 制备 (9R,13S)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2747] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在实施例203A中所述制备的5-溴-6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇来制备 (9R,13S)-13-{5-溴-4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (4mg, 13%产率)。MS (ESI)m/z:670.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.73

(d, J=5.1Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.64 (m, 4H), 7.57-7.45 (m, 2H), 5.99 (dd, J=12.8, 3.7Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.49 (t, J=10.0Hz, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=11.12min, 纯度=99%; 因子XIa Ki=4.6nM, 血浆激肽释放酶Ki=220nM。

[2748] 实施例204

[2749] 制备 (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-3-氟-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



[2751] 204A. 制备6- (5-氯-3-氟-2- (4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇

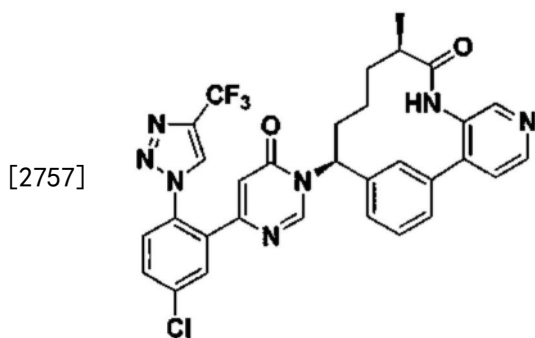
[2752] 以与中间体15类似的方式, 由2-溴-4-氯-6-氟苯胺而非2-溴-4-氯苯胺开始制备6- (5-氯-3-氟-2- (4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z: 360.0 (M+H)⁺。

[2753] 204B. 制备 (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-3-氟-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2754] 以与实施例56类似的方式, 使用6- (5-氯-3-氟-2- (4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基) 嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的 (9R, 13S) -13-氨基-3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮来制备 (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-3-氟-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3- (二氟甲基) -9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (25mg, 23.4%)。MS (ESI) m/z: 575.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72-7.53 (m, 5H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.36 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.89 (dd, J=12.7, 4.5Hz, 1H), 2.60 (td, J=6.7, 3.0Hz, 1H), 2.14 (tt, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.53-1.30 (m, 2H), 0.88 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.51 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=9.04min, 纯度=99.5%; 因子XIa Ki=6.8nM, 血浆激肽释放酶Ki=2, 700nM。

[2755] 实施例205

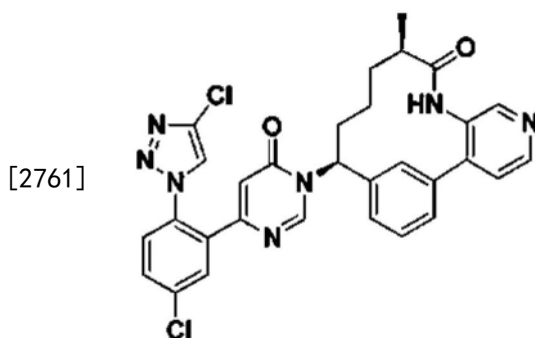
[2756] 制备 (10R, 14S) -14- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1, 2, 3-三唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -10-甲基-5, 8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮



[2758] 根据实施例46中所述的操作,通过使用如在实施例15B中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇、如在中间体38中所述制备的(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮及中间体38B中的4-溴吡啶-3-胺来制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(0.0076g,36%)。MS (ESI)*m/z*:620.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.81 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.82-7.60 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.49 (d, J=0.4Hz, 1H), 5.80 (dd, J=13.0, 3.5Hz, 1H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.63-1.30 (m, 3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=6.87min, 纯度=90%; 因子XIa Ki=0.11nM, 血浆激肽释放酶Ki=11nM。

[2759] 实施例206

[2760] 制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



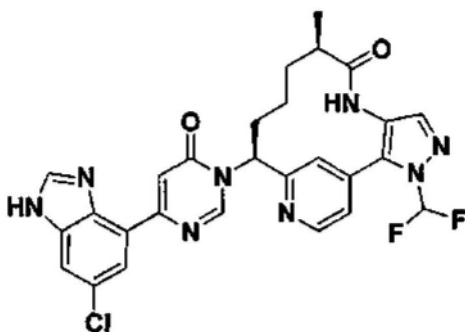
[2762] 根据实施例205中所述的操作,通过使用如在中间体9E中所述制备的6-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇来制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(0.0062g,31%)。MS (ESI)*m/z*:586.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.70 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.75 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.82 (dd, J=13.0, 3.5Hz, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 1H), 1.17 (d, J=

7.0Hz, 3H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.26min, 纯度=90%; 因子XIa $K_i=0.2\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=17\text{nM}$ 。

[2763] 实施例207

[2764] 制备(9R, 13S)-13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

[2765]



[2766] 207A. 制备6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑。

[2767] 将4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑(0.600g, 2.59mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(0.790g, 3.11mmol)、KOAc(0.763g, 7.78mmol)添加至二噁烷(10.9mL)。在将氩气鼓泡通过溶液2min后, 添加Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂络合物(0.106g, 0.130mmol)并将混合物在110℃加热过夜。使反应混合物冷却至rt, 且在EtOAc与水之间分配。分离有机相并用饱和NaHCO₃及盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗深色固体产物, 其继续进行下一反应。MS(ESI)m/z: 197.0(M-C₆H₁₀+H)⁺。

[2768] 207B. 制备6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑

[2769] 将DME(20.74mL)、EtOH(2.59mL)中的4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.562g, 3.89mmol)、6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(0.722g, 2.59mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(0.549g, 5.18mmol)用氩气净化数分钟。然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.212g, 0.259mmol)并加热至90℃。在2h后, 使反应混合物冷却至rt, 用水稀释并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩得到棕色油。通过使用EtOAc及MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化粗物质, 得到6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(148mg, 22%)。MS(ESI)m/z: 261.1(M+H)⁺及263.1(M+2+H)⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.93(d, J=1.1Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.36(br. s., 1H), 8.20(d, J=1.9Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 4.02(s, 3H)。

[2770] 207C. 制备6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇

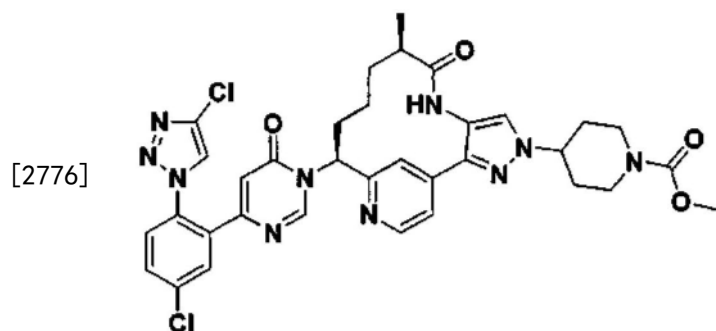
[2771] 向6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑(0.148g, 0.568mmol)于AcOH(2.88mL)中的澄清溶液中添加63% HBr水溶液(0.548mL, 4.54mmol)并将反应混合物加热至80℃。在1h后, 使溶液冷却至rt, 用EtOAc(10mL)稀释, 然后用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)淬灭。用EtOAc(3×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物与石油醚一起研磨, 过滤, 且在真空下干燥, 得到呈米色固体的6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇。MS(ESI)m/z: 247(M+H)⁺及249(M+2+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(s, 1H), 8.35-8.28(m, 1H), 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 7.78(d, J=2.2Hz, 2H)。

[2772] 207D. 制备 (9R,13S) -13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2773] 以与实施例56类似的方式,使用6-(6-氯-1H-苯并[d]咪唑-4-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的 (9R,13S) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备 (9R,13S) -13-[4-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (0.7mg, 0.77%)。MS (ESI) m/z : 565 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.07 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 8.10 (d, J=17.7Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.44 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.99 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.09 (d, J=8.9Hz, 1H), 1.98 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 4H), 1.40 (br. s., 1H), 0.90 (d, J=6.7Hz, 3H)。分析型HPLC (方法C): RT=1.20min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=120nM。

[2774] 实施例208

[2775] 制备4-[(9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]哌啶-1-羧酸甲酯

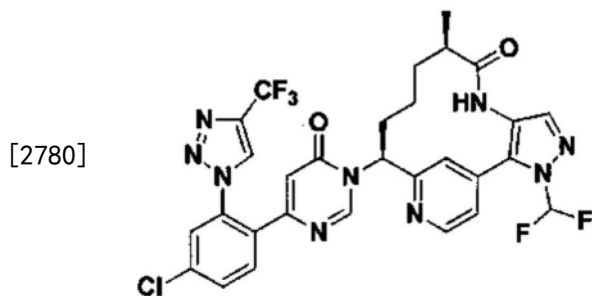


[2777] 将如在实施例328中所述制备的 (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(哌啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮 (0.015g, 0.023mmol)、氯甲酸甲酯 (2.2mg, 0.023mmol) 及 Et₃N (0.016mL, 0.114mmol) 溶解于 THF (1mL) 中且在 rt 搅拌 3h, 然后浓缩。通过反相色谱纯化残余物, 得到呈白色固体的 4-[(9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-4-基]哌啶-1-羧酸甲酯 (10mg, 61%)。MS (ESI) m/z : 717.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.69-8.64 (m, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=2A Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 6.40 (d, J=0.4Hz, 1H), 6.11-5.99 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.17-2.97 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 3H), 1.81-1.63 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.09 (d, J=7.0Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.40min, 纯度=99%; 因子XIa Ki=7nM, 血浆激肽释放酶 Ki=460nM。

[2778] 实施例209

[2779] 制备 (9R,13S) -13-(4-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-

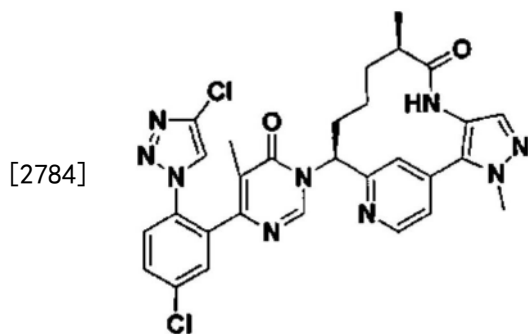
氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2781] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.01g,0.028mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.01g,0.028mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-{4-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4mg,20%产率)。LCMS m/z =660.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.87-8.80(m,2H),8.76-8.71(m,1H),7.86-7.83(m,2H),7.82-7.80(m,1H),7.77-7.76(m,1H),7.72-7.66(m,2H),7.55-7.52(m,1H),6.49-6.46(s,1H),6.08-5.99(m,1H),2.78-2.68(m,1H),2.36-2.21(m,1H),2.12-1.99(m,3H),1.69-1.41(m,4H),1.05-0.96(d,3H),0.74-0.54(m,1H)。分析型HPLC(方法A)RT=8.77min,纯度=95%;因子XIa K_i =48nM。

[2782] 实施例210

[2783] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2785] 210A.制备4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺

[2786] 以与中间体9B中所述的操作类似的方式,通过用4-氯-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(200mg,1.261mmol)替代4-氯-6-甲氧基嘧啶来制备4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺(230mg,73%产率)。MS(ESI) m/z :250.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 8.68(s,1H),7.15(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.09(d,J=2.6Hz,1H),6.72(d,J=8.6Hz,1H),4.25(br.s.,2H),4.06(s,3H),2.14(s,3H),1.33-1.20(m,12H)。

[2787] 210B.制备4-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶

[2788] 以与中间体9C中所述的操作类似的方式,通过用4-氯-2-(6-甲氧基-5-甲基嘧啶-4-基)苯胺(230mg,0.921mmol)替代4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺来制备4-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(70mg,20%产率)。MS (ESI) m/z : 374.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.76-3.70 (m, 3H), 0.04-0.05 (m, 9H)。

[2789] 210C. 制备4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶

[2790] 以与中间体9D中所述的操作类似的方式,通过用4-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(70mg,0.187mmol)替代4-{5-氯-2-[4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-甲氧基嘧啶来制备4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(29mg,46%产率)。MS (ESI) m/z : 336.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.83 (s, 3H)。

[2791] 210D. 制备6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

[2792] 以与中间体9E中所述的操作类似的方式,通过用4-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(29mg,0.086mmol)替代4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶来制备6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(10mg,36%产率)。MS (ESI) m/z : 322.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.1, 0.6Hz, 1H), 1.79 (s, 3H)。

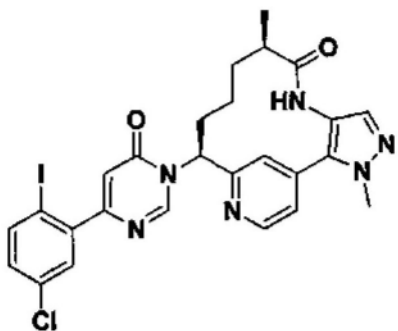
[2793] 210E. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2794] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(0.010g,0.031mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(8.8mg,37%产率)。MS (ESI) m/z : 604.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.79-8.70 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.68 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.95 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.77 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=7.79min, 纯度=93%; 因子XIa Ki=3.5nM, 血浆激肽释放酶Ki=240nM。

[2795] 实施例211

[2796] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2797]



[2798] 211A. 制备4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

[2799] 将如在中间体8A中所述制备的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2g, 8.49mmol)于ACN(56.6ml)中的溶液冷却至0℃, 然后添加p-TsOH·H₂O(4.04g, 21.22mmol)。缓慢添加NaNO₂(1.171g, 16.97mmol)及NaI(3.18g, 21.22mmol)于水(28.3ml)中的溶液且反应混合物变为深棕色溶液。在几分钟后, 反应混合物变浑浊。将反应混合物在0℃搅拌1h, 然后使反应混合物温热至rt。在18h后, 用饱和NaHCO₃淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。用饱和Na₂S₂O₃水溶液、盐水洗涤有机层, 经Na₂S₂O₄干燥, 过滤并浓缩, 得到固体。通过正相色谱纯化得到呈白色固体的4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.13g, 72%产率)。MS(ESI)m/z: 347.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.87(d, J=1.1Hz, 1H), 7.88(d, J=8.3Hz, 1H), 7.44(d, J=2.8Hz, 1H), 7.11(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 6.93(d, J=1.4Hz, 1H), 4.06(s, 3H)。

[2800] 211B. 制备6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇

[2801] 以与实施例140B中所述的操作类似的方式, 通过用4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.25g, 0.721mmol)替代4-(5-氯-2-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶来制备6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇(0.24g, 100%产率), 且反应时间为在85℃1h。MS(ESI)m/z: 333.0(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.27(d, J=0.9Hz, 1H), 7.95(d, J=8.6Hz, 1H), 7.47(d, J=2.6Hz, 1H), 7.21(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.54(d, J=0.9Hz, 1H)。

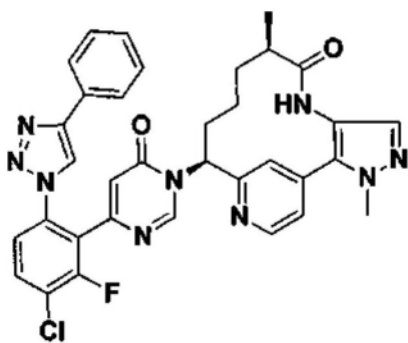
[2802] 211C. 制备(9R, 13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2803] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 通过使用6-(5-氯-2-碘苯基)嘧啶-4-醇(100mg, 0.301mmol)来制备(9R, 13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(125mg, 68%产率)。MS(ESI)m/z: 615.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.05(s, 1H), 8.75(d, J=5.3Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.54(dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.51-7.49(m, 2H), 7.21(dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.07(dd, J=12.8, 4.4Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.38(tt, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 2.16-2.02(m, 2H), 1.68-1.44(m, 2H), 1.02(d, J=6.8Hz, 3H), 0.79-0.64(m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.71min, 99.6%纯度; 因子XIa Ki=12nM, 血浆激肽释放酶Ki=140nM。

[2804] 实施例212

[2805] 制备(9R, 13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2806]

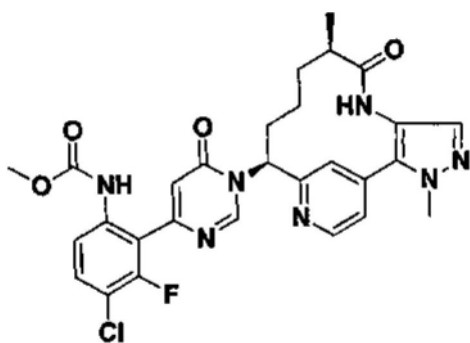


[2807] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]嘧啶-4-醇(9mg,0.024mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(7.3mg,0.024mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[3-氯-2-氟-6-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3mg,19%产率)。LCMS m/z 650.3(M+H)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.81-8.77(m,1H),8.62-8.57(m,1H),8.56-8.54(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.84-7.78(m,3H),7.66-7.62(dd,1H),7.61-7.57(m,1H),7.52(bs,1H),7.49-7.44(m,2H),7.43-7.38(m,1H),6.68-6.64(m,1H),5.98-5.94(m,1H),4.07(s,3H),2.75-2.61(m,1H),2.39-2.22(m,1H),2.10-1.99(m,2H),1.65-1.53(m,1H),1.49-1.33(m,1H),1.07-1.00(d,3H),0.86-0.67(m,1H);因子XIa $K_i=0.81$ nM,血浆激肽释放酶 $K_i=28$ nM。

[2808] 实施例213

[2809] 制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)氨基甲酸甲酯三氟乙酸盐

[2810]



[2811] 213A. 制备N-[4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]氨基甲酸酯

[2812] 将4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.024g,0.095mmol)溶解于DCM(5mL)中。向此溶液中先后添加TEA(1mL)及氯甲酸甲酯(8.94mg,0.095mmol),且在rt搅拌溶液。在2h后,在真空中将反应混合物浓缩为油并用稀HCl(5mL)淬灭。用EtOAc(2×25mL)萃取有机物,经MgSO₄干燥并蒸发为油。LCMS m/z 312.1(M+H)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.30-10.24(m,1H),8.84-8.81(m,1H),8.00-7.92(m,1H),7.40-7.32(m,1H),7.05-7.01(m,1H),3.98(s,3H),3.67(s,3H)。将粗产物置于小瓶中并溶解于AcOH(1mL)中,且向其添加48% HBr(0.1mL)并在80℃加热直至反应完成为止。浓缩反应混合物并用水(25mL)淬灭,用EtOAc(2

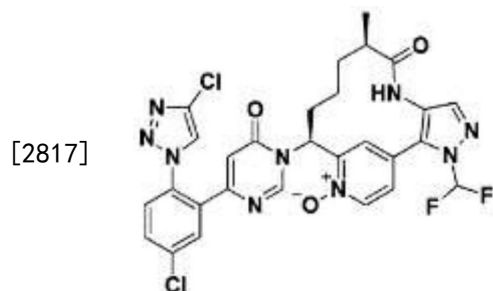
×25mL) 萃取。干燥并蒸发合并的有机层,得到呈白色膜的N-[4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]氨基甲酸酯(13mg)。LCMS m/z 299.1(M+H)。

[2813] 213B. 制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)氨基甲酸酯

[2814] 根据实施例56中所述的操作,通过使用N-[4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]氨基甲酸酯(13mg,0.044mmol)、(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,0.044mmol)来制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)氨基甲酸酯(1.1mg,4.21%产率)。LCMS m/z 580.1(M+H)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.39-9.34(m,1H),9.24-9.21(m,1H),9.05-9.02(m,1H),8.74-8.70(m,1H),7.74-7.57(m,3H),7.49(s,1H),6.61-6.55(m,1H),5.99-5.87(m,1H),4.04-3.98(m,3H),3.65-3.59(m,3H),2.70-2.62(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.96-1.85(m,1H),1.53-1.30(m,2H),0.94-0.87(m,3H),0.56-0.36(m,1H)。正交RT.1.605min;纯度97%;因子XIa Ki=110nM。

[2815] 实施例214

[2816] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎗-15-醇盐

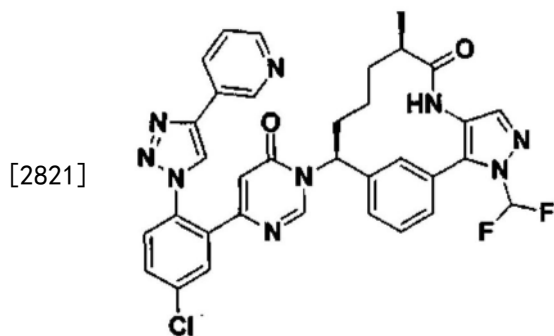


[2818] 将如在实施例88中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮溶解于EtOAc(2mL)中并在rt添加m-CPBA(0.021g,0.120mmol)。在搅拌过夜后,浓缩反应混合物并通过反相色谱纯化,得到呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-15-鎗-15-醇盐(11mg,15%)。MS(ESI) m/z :642.2(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.54(s,1H),8.71(s,1H),8.40(d,7=6.7Hz,2H),7.98-7.86(m,3H),7.85-7.76(m,2H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.55(d,J=5.2Hz,1H),6.32(s,1H),5.49-5.31(m,1H),2.48-2.34(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.82-1.70(m,1H),1.48-1.36(m,1H),1.06(d,J=6.1Hz,3H),1.01-0.85(m,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=1.45min,纯度=100%;因子XIa Ki=0.35nM,血浆激肽释放酶Ki=74nM。

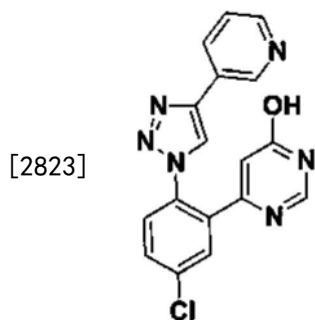
[2819] 实施例215

[2820] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-

氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[2822] 215A. 制备6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇



[2824] 将4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(0.1g, 0.424mmol)溶解于ACN(5mL)中并冷却至0℃。向此溶液中添加异戊腈(0.075g, 0.636mmol), 之后添加TMSN₃(0.073g, 0.636mmol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5h, 然后使其温热至rt并搅拌过夜。向溶液中添加Cu₂O(6.1mg, 0.042mmol), 之后添加3-乙炔基吡啶(0.044g, 0.424mmol)并在rt搅拌。反应混合物在约2min内变为乳灰色至澄清。在1h后, 浓缩反应混合物并经使用己烷/EtOAc作为洗脱剂的12g硅胶ISCO柱直接纯化, 得到呈橙黄色液体的6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.069g)。LCMS m/z 355.1(M+H)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.89-8.86(m, 1H), 7.91-7.88(m, 1H), 7.49-7.45(m, 1H), 7.29(s, 5H), 7.27-7.20(m, 2H), 4.10-4.04(m, 3H)。将产物溶解于AcOH(1mL)中并添加48% HBr水溶液(0.2mL), 密封并在80℃加热2h。浓缩反应混合物且用饱和NaHCO₃(25mL)淬灭, 并用EtOAc(2×25mL)萃取。合并有机萃取物, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈油的6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.011g, 7%产率)。LCMS m/z 351.1(M+H)。

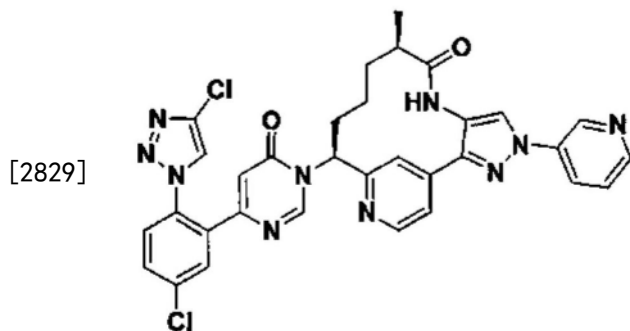
[2825] 215B. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2826] 根据实施例56中所述的操作, 通过使用6-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(12mg, 0.034mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(11mg, 0.034mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.5mg, 14.1%)。LCMS m/z 668.1(M+H)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.45-9.41(m, 1H), 9.13-9.09(m, 1H), 9.02-8.97(m, 1H),

8.69-8.62 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.93-7.83 (m, 4H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.71-5.59 (m, 1H), 2.55-2.29 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.54-1.39 (m, 1H), 1.28-1.06 (m, 2H), 1.05-0.98 (d, 3H), 0.50-0.31 (m, 1H)。正交RT.1.652;纯度>92%;因子XIa $K_i=0.48\text{nM}$,血浆激肽释放酶 $K_i=75\text{nM}$ 。

[2827] 实施例216

[2828] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

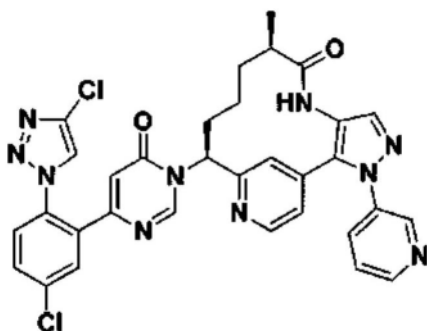


[2830] 将如在实施例101中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.09g,0.156mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.022g,0.156mmol)、 Cs_2CO_3 (0.102g,0.312mmol)及3-碘吡啶(0.032g,0.156mmol)添加至5mL微波小瓶中。添加DMF(2mL)并用氩气(3×)净化小瓶。添加CuI(2mg,10.50nmol),用微波小瓶盖密封小瓶,并将反应混合物在微波反应器中在120℃加热30min。然后通过反相色谱纯化反应混合物,得到呈褐色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(52mg,42%产率)。MS(ESI)m/z:653.6(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ9.34-9.21(m,1H),8.81-8.73(m,1H),8.72-8.64(m,2H),8.60(s,2H),8.37(s,1H),8.02-7.96(m,1H),7.96-7.89(m,1H),7.87-7.80(m,1H),7.80-7.73(m,2H),7.72-7.63(m,1H),6.47-6.35(m,1H),6.20-6.03(m,1H),2.96-2.82(m,1H),2.42-2.22(m,2H),2.17-2.01(m,1H),1.83-1.70(m,1H),1.70-1.52(m,1H),1.42-1.26(m,1H),1.11(d,J=7.0Hz,3H),0.97-0.85(m,2H)。分析型HPLC(方法A):RT=6.69min,纯度=97.5%;因子XIa $K_i=0.57\text{nM}$,血浆激肽释放酶 $K_i=10\text{nM}$ 。

[2831] 实施例217

[2832] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2833]

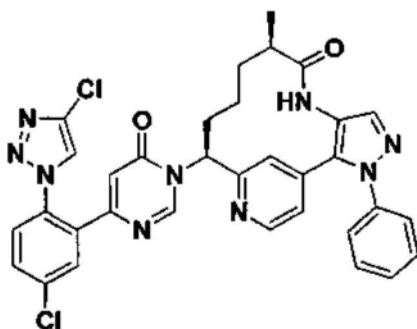


[2834] 由产生实施例216的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮的反应合成(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,其作为次要产物(24mg,19%产率)。MS(ESI)m/z:653.6(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.27-9.27(m,1H),9.30-9.21(m,1H),8.63(s,6H),8.39(s,1H),8.17-8.09(m,1H),7.95-7.90(m,1H),7.88-7.83(m,1H),7.82-7.73(m,3H),7.71-7.65(m,1H),6.50-6.37(m,1H),5.95-5.80(m,1H),2.78-2.60(m,1H),2.55-2.39(m,1H),2.15-1.98(m,2H),1.83-1.65(m,1H),1.61-1.44(m,2H),1.32(d,J=7.0Hz,5H)。分析型HPLC(方法A):RT=6.45min,纯度=95%;因子XIa Ki=74nM,血浆激肽释放酶Ki=600nM。

[2835] 实施例218

[2836] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2837]



[2838] 218A. 制备4-硝基-1-苯基-1H-吡唑

[2839] 向3颈烧瓶中添加4-硝基-1H-吡唑(3.0g,26.5mmol)、苯基硼酸(5.18g,42.4mmol)、NaOH(1.061g,26.5mmol)、CuCl₂(0.357g,2.65mmol)及MeOH(25mL)。然后使上述反应混合物在用空气鼓泡通过的同时回流过夜。然后在真空下除去溶剂并通过硅胶色谱纯化粗产物,得到呈白色固体的4-硝基-1-苯基-1H-吡唑(3.5g,17.58mmol,66%产率)。MS(ESI)m/z:190.1[M+H]⁺。

[2840] 218B. 制备(S)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[2841] 向氮气冲洗的500mL RBF中添加如在中间体23中所述制备的(S)-(1-(4-氯吡啶-

2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 8.84mmol)、4-硝基-1-苯基-1H-吡唑(1.67g, 8.84mmol)及二噁烷(50mL)。将溶液用氮气鼓泡5min并添加Pd(OAc)₂(0.1g, 0.442mmol)、二(金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.317g, 0.884mmol)、K₂CO₃(3.67g, 26.5mmol)及PvOH(0.271g, 0.265mmol)。将反应混合物用氮气鼓泡5min,然后加热至100℃并保持3h。添加水(200mL)。用EtOAc(2×200mL)萃取反应混合物。用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤合并的有机萃取物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过用己烷/EtOAc梯度洗脱的正相色谱纯化,产生呈淡黄色油的(S)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 6.54mmol, 74%产率)。MS(ESI)m/z:436.5[M+H]⁺。

[2842] 218C. 制备(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

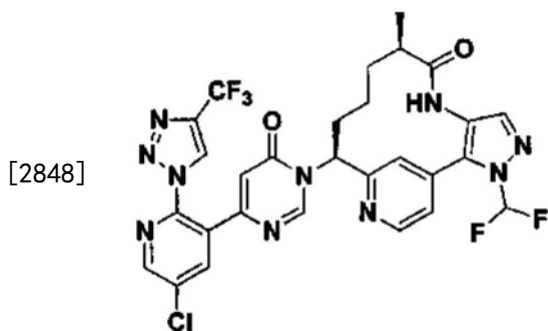
[2843] 以与中间体30中所述类似的方式,通过使用(S)-(1-(4-(4-硝基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯来制备(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。(0.11g, 0.34mmol, 90%产率)。MS(ESI)m/z:362.5[M+H]⁺。

[2844] 218D. (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2845] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.028g, 0.091mmol)及(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.033g, 0.091mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.024g, 0.030mmol, 33%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.81(s, 1H), 8.39(d, J=5.3Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.87(d, J=2.4Hz, 2H), 7.76-7.68(m, 2H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.51-7.38(m, 5H), 6.66(dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 6.02(dd, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 3.34(s, 1H), 2.76(td, J=6.5, 3.1Hz, 1H), 2.36-2.23(m, 1H), 2.18-2.08(m, 1H), 2.06-1.91(m, 1H), 1.74-1.56(m, 1H), 1.55-1.39(m, 1H), 1.02(d, J=7.0Hz, 3H), 0.65(br. s., 1H)。MS(ESI)m/z:652.6[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=9.41min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=83nM,血浆激肽释放酶Ki=2,700nM。

[2846] 实施例219

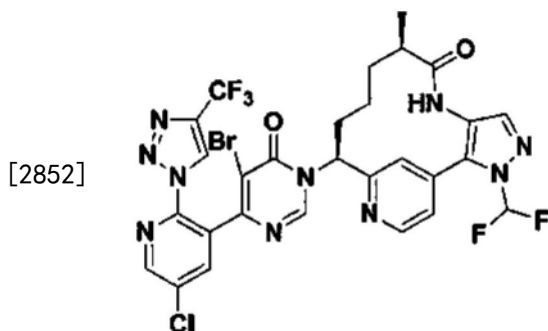
[2847] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2849] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇(0.014g,0.04mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.014g,0.04mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4mg,3%产率)。MS $m/z=661.2$ (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 9.30-9.27(m,1H),9.08-9.03(m,1H),8.79(s,2H),8.37-8.33(m,1H),7.78-7.74(m,2H),7.70-7.67(m,1H),7.59-7.51(m,1H),6.14-6.00(m,1H),2.81-2.68(m,1H),2.47-2.29(m,1H),2.16-2.01(m,2H),1.70-1.46(m,2H),1.07-0.96(d,3H),0.75-0.55(m,1H)。分析型HPLC(方法A)RT=11.3min,纯度=98%;因子XIa $K_i=35$ nM,血浆激肽释放酶 $K_i=7,200$ nM。

[2850] 实施例220

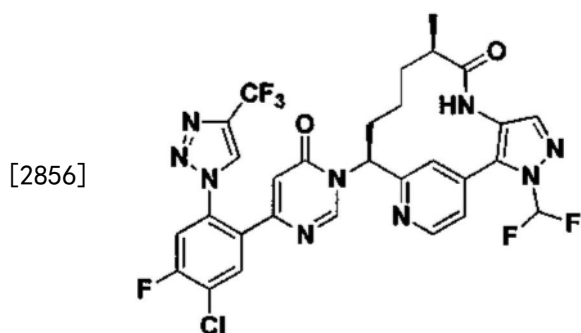
[2851] 制备(9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2853] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联含有5-溴-6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}嘧啶-4-醇(0.014g,0.04mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.014g,0.04mmol)分离作为实施例219的副产物的呈固体的(9R,13S)-13-(5-溴-4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]吡啶-3-基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3mg,9%产率)。MS $m/z=740.4$ (M+H)⁺。分析型HPLC(方法A)RT=12.2min,纯度=93%;因子XIa $K_i=250$ nM,血浆激肽释放酶 $K_i=7,000$ nM。

[2854] 实施例221

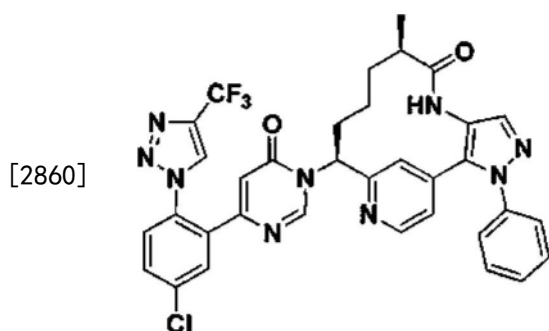
[2855] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2857] 经使用如先前所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.013g,0.036mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012g,0.036mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-4-氟-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4mg,15%产率)。MS m/z = 678.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.88-8.82 (m, 2H), 8.75-8.72 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.09-5.96 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J = 7.0Hz, 3H); 因子XIa K_i = 4.7nM, 血浆激肽释放酶 K_i = 1,300nM。

[2858] 实施例222

[2859] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

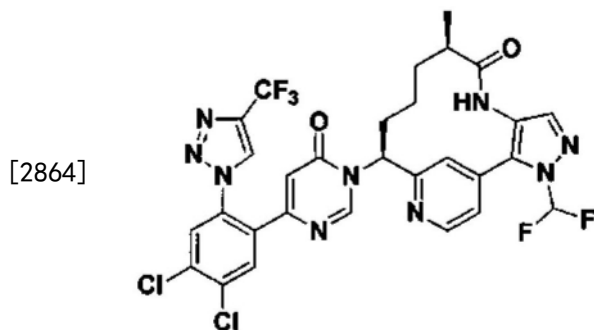


[2861] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.031g,0.091mmol)及如在实施例218C中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.033g,0.091mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧

啉-1-基)-9-甲基-3-苯基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4.5mg,0.005mmol,6%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ8.80(d,J=0.9Hz,1H),8.77(s,1H),8.37(d,J=5.3Hz,1H),7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.78-7.72(m,2H),7.71-7.66(m,1H),7.50-7.39(m,5H),6.66(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),6.45(d,J=0.7Hz,1H),6.03(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),3.35(s,1H),2.76(td,J=6.6,3.1Hz,1H),2.27(tt,J=12.7,4.5Hz,1H),2.18-2.06(m,1H),2.05-1.92(m,1H),1.70-1.55(m,1H),1.54-1.41(m,1H),1.03(d,J=6.8Hz,3H),0.66(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:686.6[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=10.03min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=48nM,血浆激肽释放酶Ki=3,700nM。

[2862] 实施例223

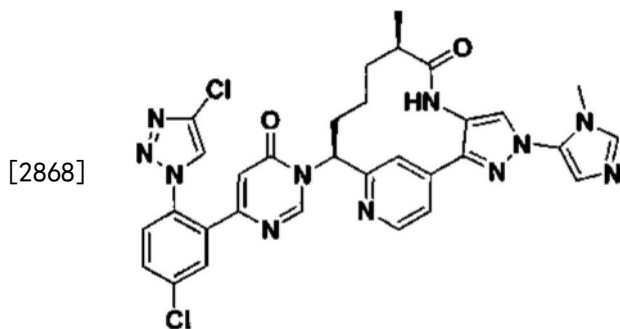
[2863] 制备(9R,13S)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2865] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012g,0.03mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.011g,0.03mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-{4,5-二氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(5mg,22%产率)。MS m/z=694.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.88-8.83(m,2H),8.75-8.71(m,1H),8.10-8.08(m,1H),8.02(s,1H),7.76(s,1H),7.72-7.69(m,1H),7.56-7.51(m,1H),6.47(d,J=0.7Hz,1H),6.08-6.00(m,1H),2.80-2.63(m,1H),2.36-2.16(m,1H),2.11-1.96(m,2H),1.67-1.42(m,2H),1.06-0.95(d,3H),0.71-0.53(m,1H)。分析型HPLC(方法A)RT=13.3min,纯度=98%;因子XIa Ki=11nM,血浆激肽释放酶Ki=4,500nM。

[2866] 实施例224

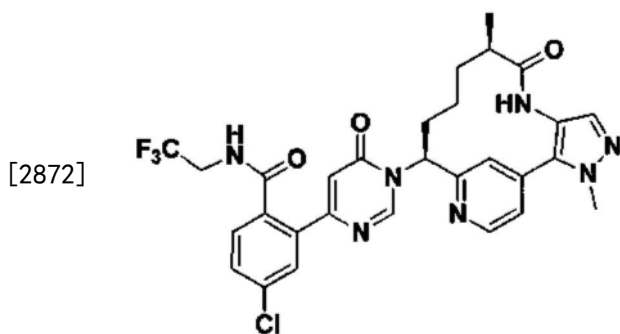
[2867] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[2869] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘-1-甲基-1H-咪唑来制备呈桃色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(21mg,18%)。MS (ESI) m/z : 656.2 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.06-9.01 (m, 1H), 8.82-8.77 (m, 1H), 8.70-8.65 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.17-6.06 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.39-2.22 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 3H), 0.87-0.74 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=5.81min, 纯度=91%; 因子XIa K_i =4.5nM, 血浆激肽释放酶 K_i =220nM。

[2870] 实施例225

[2871] 制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺



[2873] 225A. 制备4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

[2874] 向RBF中添加如在实施例168B中所述制备的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯甲酸(0.374g, 1.413mmol)、EtOAc(7.07ml)、2,2,2-CF₃CH₂NH₂(0.14g, 1.413mmol)及吡啶(0.229ml, 2.83mmol)。在MeOH/冰浴中冷却溶液并添加EtOAc(1.26ml, 2.120mmol)中的50% w/w 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物。使反应混合物温热至rt。在18h后,用EtOAc稀释反应混合物,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。添加DCM(约10ml)及数滴MeOH,得到黄色悬浮液。过滤出固体,并通过正相色谱纯化滤液,得到呈白色固体的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(0.155g, 32%产率)。MS (ESI) m/z : 346.4 (M+H)⁺。

[2875] 225B. 制备4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

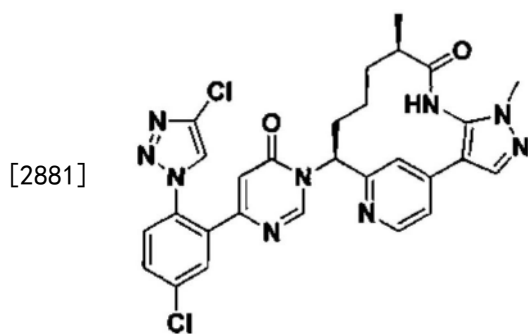
[2876] 向4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(0.05g, 0.145mmol)于ACN(0.96ml)中的溶液中添加TMSI(0.118ml, 0.868mmol)。将反应混合物加热至50℃。在6h后,使反应混合物冷却至rt,倾倒入10%Na₂S₂O₃水溶液中,并用EtOAc(3×)萃取。用饱和NaHCO₃、盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化得到呈白色固体的4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(0.02g, 42%产率)。MS(ESI)m/z:332.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.14(d, J=0.9Hz, 1H), 7.69(d, J=2.0Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 6.63(d, J=0.9Hz, 1H), 3.98(q, J=9.5Hz, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD) δ-73.22(s)。

[2877] 225C. 制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2878] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺(0.02g, 0.060mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺三氟乙酸盐(4.8mg, 11%产率)。MS(ESI)m/z: 614.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.95(s, 1H), 8.73(d, J=5.3Hz, 1H), 7.72-7.71(m, 2H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.54-7.48(m, 3H), 6.66(s, 1H), 6.05(dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 4.08-3.90(m, 5H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.15-1.98(m, 2H), 1.68-1.42(m, 2H), 1.01(d, J=7.0Hz, 3H), 0.79-0.62(m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, CD₃OD) δ-73.10(s), -77.67(s)。分析型HPLC(方法A):RT=6.78min, 98.2%纯度;因子XIa Ki=23nM, 血浆激肽释放酶Ki=3,400nM。

[2879] 实施例226

[2880] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮



[2882] 226A. 制备N-[(1S)-1-[4-(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯

[2883] 在微波小瓶中添加(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸(500mg, 1.712mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-胺(301mg, 1.712mmol)、(DtBPF)PdCl₂(55.8mg, 0.086mmol)、3M K₃PO₄(1.712mL, 5.13mmol)及THF(18mL)。将反应混合物用氩气(3×)净化,然后在130℃在微波中加热30min。然后将反应混合物冷却至rt,用EtOAc稀释并用

盐水 (2×15mL) 洗涤。然后使粗产物经受硅胶色谱, 得到N-[(1S)-1-[4-(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯 (0.5g, 1.383mmol, 81% 产率)。MS (ESI) m/z : 344.5 (M+H)⁺。

[2884] 226B. 制备 (9R, 13S)-13-氨基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮

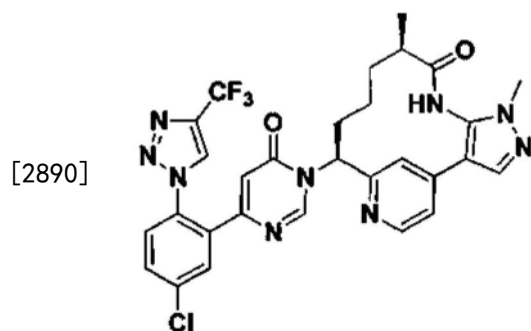
[2885] 以与中间体32中所述的操作类似的方式, 通过用N-[(1S)-1-[4-(5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸酯替代中间体32C, 且继续进行如在中间体32的制备中所述的操作的其余部分来制备 (9R, 13S)-13-氨基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮 (83mg, 0.263mmol, 88% 产率)。

[2886] 226C. 制备 (9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2887] 以与实施例56中所述的操作类似的方式, 通过使用如在中间体9中所述制备的6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (28.8mg, 0.094mmol) 及 (9R, 13S)-13-氨基-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮 (28.0mg, 0.094mmol) 来制备 (9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (24mg, 0.032mmol, 34% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (br.s., 1H), 7.95 (br.s., 1H), 7.89 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.94 (br.s., 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (d, J=18.3Hz, 1H), 2.36 (br.s., 1H), 2.29-2.07 (m, 2H), 1.76 (d, J=7.3Hz, 1H), 1.55 (br.s., 1H), 1.15 (br.s., 3H), 1.00 (br.s., 1H)。MS (ESI) m/z : 590.5 [M+H]⁺。分析型HPLC (方法A): RT=7.04min, 纯度=>95.0%; 因子XIa Ki=106nM。

[2888] 实施例227

[2889] 制备 (9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-5,9-二甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 3,14,16-五烯-8-酮

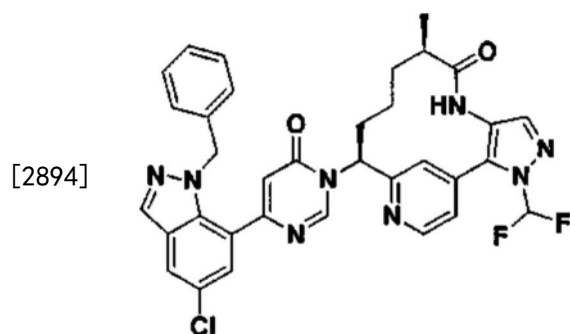


[2891] 以与实施例226中所述的操作类似的方式, 通过用如在中间体15中所述制备的6-(5-氯-2-(4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇 (32.0mg, 0.094mmol) 替代6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇来制备 (9R, 13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-5,9-二甲

基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(21mg,0.027mmol,29%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ8.84(s,1H),8.55-8.42(m,2H),8.02(br.s.,1H),7.97-7.86(m,2H),7.78-7.71(m,1H),7.70-7.59(m,2H),6.44(s,1H),5.93(br.s.,1H),3.79(s,3H),2.99-2.81(m,1H),2.32(br.s.,1H),2.26-2.04(m,2H),1.73(d,J=7.3Hz,1H),1.52(br.s.,1H),1.26-1.07(m,3H),0.99(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:624.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.83min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=97nM。

[2892] 实施例228

[2893] 制备(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2895] 228A.制备6-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[2896] 以与中间体22类似的方式,通过用BnBr替代MeI来制备6-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇(32mg,32%)。MS(ESI)m/z:337(M+H)⁺及339(M+2+H)⁺。

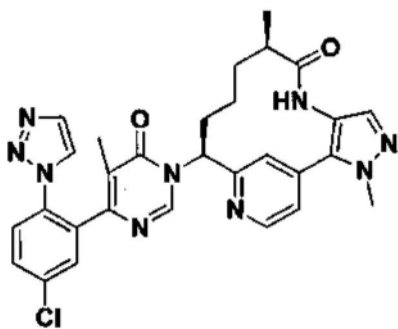
[2897] 228B.制备(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2898] 以与实施例56类似的方式,使用6-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-[4-(1-苄基-5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4mg,9.7%)。MS(ESI)m/z:655(M+H)⁺及657(M+2+H)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.99(s,1H),8.69(d,J=5.1Hz,1H),8.47-8.39(m,1H),8.28(d,J=2.0Hz,1H),8.11(s,1H),7.89-7.82(m,1H),7.72(d,J=13.6Hz,2H),7.41(d,J=5.1Hz,1H),7.35-7.21(m,4H),6.05-5.94(m,1H),5.65(s,2H),2.65(d,J=6.2Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),2.07-1.92(m,2H),1.56-1.33(m,3H),0.90(d,J=7.0Hz,3H),0.53(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.76min,纯度=>95%;因子XIa Ki=110nM。

[2899] 实施例229

[2900] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2901]



[2902] 229A. 制备6-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

[2903] 以与中间体18C中所述的操作类似的方式,通过用4-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-6-甲氧基-5-甲基嘧啶(0.110g,0.294mmol)替代1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈来制备6-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(53mg,50%产率)。MS(ESI)m/z: 560.4(M+H)⁺。

[2904] 229B. 制备6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇

[2905] 在rt向6-(5-氯-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(53mg,0.147mmol)于THF(5mL)中的溶液中添加THF中的1M TBAF(0.162mL,0.162mmol)。在3h后,浓缩溶液且在EtOAc与水之间分配并分离各层。用EtOAc(2×)萃取水层。浓缩合并有机层,然后通过正相色谱纯化,得到呈橙色玻璃状的6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(14mg,33%产率)。MS(ESI)m/z: 288.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.02(s,1H),7.71(d,J=0.9Hz,1H),7.64-7.58(m,3H),7.51(t,J=1.3Hz,1H),1.76(s,3H)。

[2906] 229C. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

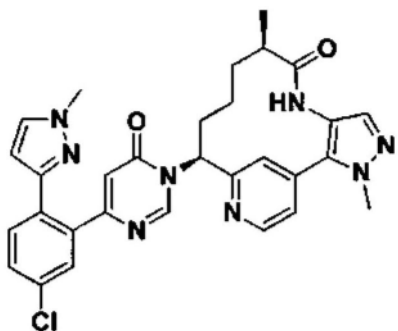
[2907] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用6-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-5-甲基嘧啶-4-醇(0.014g,0.049mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(13mg,37%产率)。MS(ESI)m/z: 570.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.89(s,1H),8.76(d,J=5.5Hz,1H),8.17(d,J=0.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.71(m,3H),7.70-7.64(m,2H),7.51(s,1H),5.93(dd,J=12.5,4.2Hz,1H),4.07(s,3H),2.70(td,J=6.8,3.3Hz,1H),2.36(ddt,J=12.6,8.4,4.3Hz,1H),2.14-2.00(m,2H),1.69(s,3H),1.66-1.55(m,1H),1.53-1.39(m,1H),1.03(d,J=7.0Hz,3H),0.79(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=6.51min,纯度=99%;因子XIa Ki=63nM,血浆激肽释放酶Ki=2,200nM。

[2908] 实施例230

[2909] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,

16-五烯-8-酮

[2910]

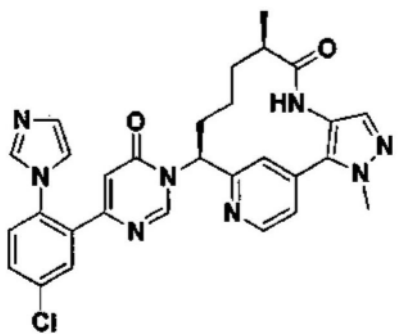


[2911] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(7.61mg,0.037mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.14mg,7%产率)。MS (ESI) m/z :569.5 (M+H)⁺。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 6.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00-5.92 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.76-0.60 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.34min,98.4%纯度;因子XIa Ki=800nM。

[2912] 实施例231

[2913] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[2914]

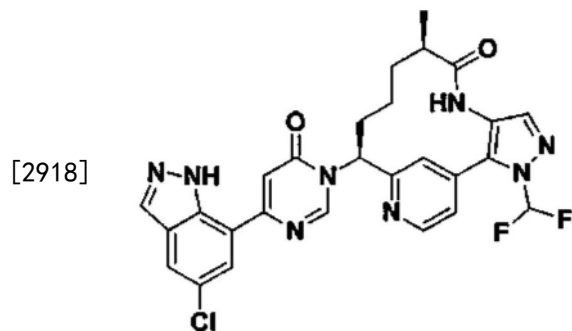


[2915] 向1H-咪唑(8.86mg,0.130mmol)及如在实施例211中所述制备的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.02g,0.033mmol)于DMSO(1ml)中的溶液中添加CuI(0.62mg,3.25 μ mol)、L-脯氨酸(0.75mg,6.51 μ mol)及K₂CO₃(0.013g,0.098mmol)。将反应混合物在80℃加热3h并冷却至rt。通过反相色谱纯化得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(11mg,43%产率)。MS (ESI) m/z :555.5 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, CD₃OD) δ 9.19

(s, 1H), 8.77-8.67 (m, 2H), 7.92 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 4H), 7.54-7.48 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.64-1.39 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.79-0.63 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=4.41min, 99.9%纯度; 因子XIa $K_i=23\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=1,100\text{nM}$ 。

[2916] 实施例232

[2917] 制备 (9R, 13S) -13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



[2919] 232A. 制备6-(5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[2920] 以与实施例207C类似的方式, 由7-溴-5-氯-1H-吡唑而非4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑开始制备6-(5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇 (13.8mg, 17%)。MS (ESI) m/z : 247 (M+H)⁺ 及 249 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=0.7Hz, 1H)。

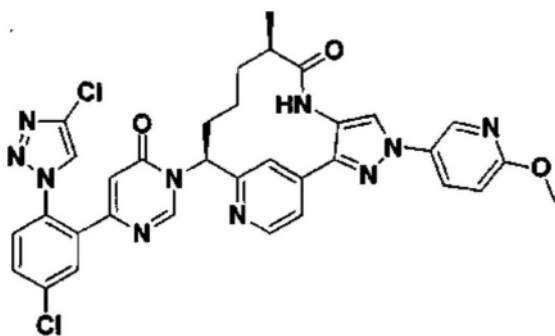
[2921] 232B. 制备 (9R, 13S) -13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[2922] 以与实施例56类似的方式, 使用6-(5-氯-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇如在中间体30中所述制备的及 (9R, 13S) -13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮来制备 (9R, 13S) -13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (5mg, 13%)。MS (ESI) m/z : 565 (M+H)⁺ 及 567 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (br. s., 1H), 9.37 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.93-7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 5.93 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.8Hz, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 2H), 0.83 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.35 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=11.43min, 纯度 >95%; 因子XIa $K_i=110\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=4,300\text{nM}$ 。

[2923] 实施例233

[2924] 制备 (9R, 13S) -13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2, 5, 14, 16-五烯-8-酮

[2925]

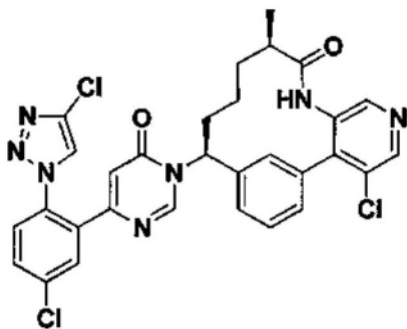


[2926] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘-2-甲氧基吡啶来制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮,得到呈棕色固体的 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (12mg, 23%)。MS (ESI) m/z : 683.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.74-8.69 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 2H), 8.36 (d, J=7.4Hz, 2H), 8.21-8.14 (m, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.92 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.5Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.41 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.13-6.03 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=9.08min, 纯度=95%; 因子XIa Ki=1.1nM, 血浆激肽释放酶Ki=16nM。

[2927] 实施例234

[2928] 制备 (10R,14S)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[2929]

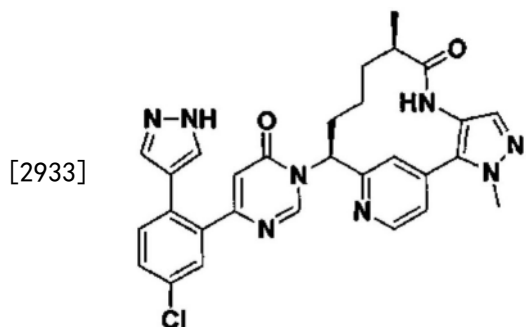


[2930] 根据在实施例206中所述的操作,通过使用如在中间体38中所述制备的 (10R,14S)-14-氨基-3-氯-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,通过用中间体38B中的4-溴-5-氯吡啶-3-胺替代2-溴吡啶-3-胺来制备 (10R,14S)-3-氯-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-5,8-二氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐 (0.0069g, 44%)。MS (ESI) m/z : 620.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD, 60°C) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71-8.60 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.97-7.82 (m, 4H), 7.73 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 6.04 (dd, J=12.8,

3.2Hz, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.00 (d, J=9.1Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.45-1.23 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=9.14min, 纯度>99%; 因子XIa K_i =0.29nM, 血浆激肽释放酶 K_i =80nM。

[2931] 实施例235

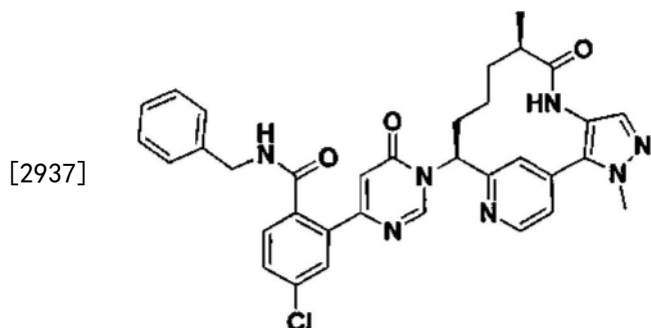
[2932] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2934] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(14.35mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.97mg,14%产率)。MS (ESI)m/z:555.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 6.02 (dd, J=12.5, 4.4Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.80-0.63 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.50min, 99.7%纯度; 因子XIa K_i =14nM, 血浆激肽释放酶 K_i =550nM。

[2935] 实施例236

[2936] 制备N-苄基-4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酰胺

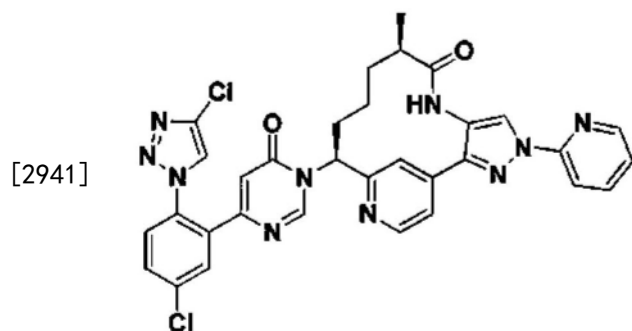


[2938] 向苯基甲胺(0.081ml,0.741mmol)于DCE(1.48ml)中的冷却(0℃)溶液中逐滴添加己烷中的2.0M Al(Me)₃(0.36ml,0.72mmol)。在反应混合物上方形成白色气体羽状物(plume)。在溶液中观察到气体逸出。将所得澄清溶液在0℃搅拌15min,然后温热至rt并保

持2h。随后添加如在实施例168中所述制备的4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酸甲酯(0.049g,0.074mmol)于DCE(1ml)中的溶液并将所得澄清黄色反应混合物加热至40℃。在5h后,使反应混合物冷却至rt并将反应混合物添加至DCM/饱和罗谢尔盐(Rochelle's salt)的剧烈搅拌的冷(0℃)悬浮液中。将双相混合物搅拌10-15min,然后分离各层。用DCM萃取水层。用1.0N HCl、盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈黄色固体的N-苄基-4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯甲酰胺三氟乙酸盐(6mg,11%产率)。MS (ESI) m/z: 622.6 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 4H), 7.34-7.15 (m, 5H), 6.66 (s, 1H), 6.02 (dd, J=12.5, 4.2Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.69-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.77-0.59 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=7.27min, 97.9%纯度; 因子XIa Ki=23nM, 血浆激肽释放酶Ki=1, 600nM。

[2939] 实施例237

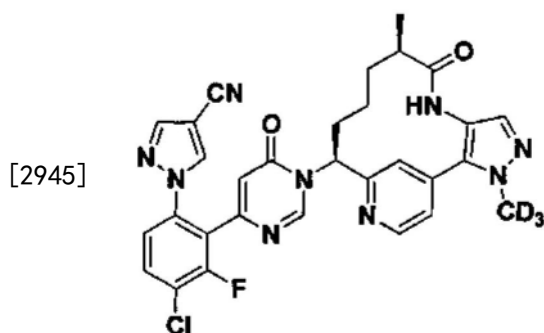
[2940] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[2942] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用2-碘吡啶来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(44mg,47%)。MS (ESI) m/z: 653.5 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.56-9.54 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73-8.73 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.53 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.63 (dd, J=5.0, 1.1Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12-5.95 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.65-0.40 (m, 1H)。分析型HPLC (方法C): RT=1.75min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=8nM, 血浆激肽释放酶Ki=150nM。

[2943] 实施例238

[2944] 制备1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡啶-4-甲腈



[2946] 238A. 制备4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶

[2947] 在0℃向4-氯-3-氟-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(2g,7.88mmol)于CH₃CN(90ml)中的悬浮液中添加pTsOH·H₂O(3.75g,19.71mmol),之后逐滴添加NaNO₂(1.088g,15.77mmol)及NaI(2.95g,19.71mmol)于水(22.5ml)中的溶液。使反应混合物温热至rt并搅拌过夜。用饱和NaHCO₃淬灭反应混合物并用EtOAc萃取。用饱和Na₂S₂O₃、盐水洗涤有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈粘稠黄色油的4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(2.18g,76%产率)。MS(ESI)m/z:365.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 8.92(d,J=0.9Hz,1H),7.68(dd,J=8.4,1.5Hz,1H),7.20(dd,J=8.5,7.4Hz,1H),6.78(s,1H),4.07(s,3H)。

[2948] 238B. 制备6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇

[2949] 向4-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.22g,0.603mmol)于ACN(6.03ml)中的悬浮液中添加TMSI(0.411ml,3.02mmol)。将所得澄清黄色溶液加热至50℃且保持15h。添加额外TMSI(0.4ml)并将反应混合物在50℃加热7h。将反应混合物倾倒入10% Na₂S₂O₃及饱和NaHCO₃中,用EtOAc(2×)及DCM与MeOH的混合物萃取。合并有机层并浓缩。通过正相色谱纯化产生呈黄色玻璃状的6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇(190mg,90%产率)。MS(ESI)m/z:351.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.33(d,J=1.1Hz,1H),7.77(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.34(dd,J=8.6,7.5Hz,1H),6.51(d,J=0.9Hz,1H),4.85(br.s.,1H)。

[2950] 238C. 制备1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡啶-4-甲腈

[2951] 向1H-吡啶-4-甲腈(50.5mg,0.542mmol)、K₃PO₄(233mg,1.084mmol)及6-(3-氯-2-氟-6-碘苯基)嘧啶-4-醇(190mg,0.542mmol)于二噁烷(0.24mL)中的悬浮液中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(38.6mg,0.271mmol)。然后用氩气净化小瓶,添加CuI(5.16mg,0.027mmol),并密封小瓶。在80℃加热反应混合物。在16h后,使反应混合物冷却至rt,过滤并浓缩滤液。通过反相色谱纯化产生呈灰白色固体的1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡啶-4-甲腈(74mg,43%产率)。MS(ESI)m/z:316.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.54(s,1H),8.09(d,J=0.9Hz,1H),7.97(s,1H),7.80(dd,J=8.7,7.8Hz,1H),7.50(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),6.51(t,J=1.1Hz,1H)。

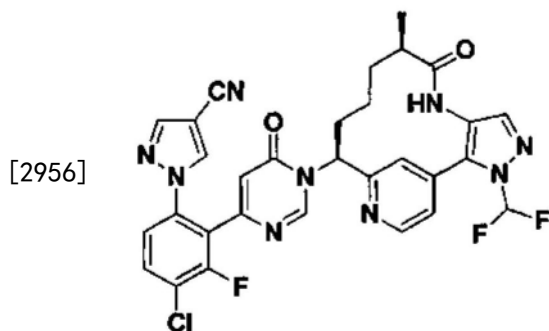
[2952] 238D. 制备1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二

氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈三氟乙酸盐

[2953] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(10mg,0.032mmol)及如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(9.58mg,0.032mmol)来制备1-(4-氯-3-氟-2-{1-[(9R,13S)-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-甲腈三氟乙酸盐(9.5mg,41%产率)。MS (ESI) m/z:601.0 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD) δ 8.81 (s,1H),8.76 (d,J=5.1Hz,1H),8.46 (s,1H),7.94 (s,1H),7.80 (dd,J=8.6,7.7Hz,1H),7.69 (s,1H),7.55-7.48 (m,3H),6.54 (s,1H),6.00 (dd,J=13.0,4.2Hz,1H),2.70 (dt,J=6.7,3.2Hz,1H),2.36-2.25 (m,1H),2.15-1.95 (m,2H),1.67-1.55 (m,1H),1.55-1.41 (m,1H),1.01 (d,J=6.8Hz,3H),0.72 (m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.58min,纯度=98.5%;因子XIa Ki=2.4nM,血浆激肽释放酶Ki=1,500nM。

[2954] 实施例239

[2955] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈

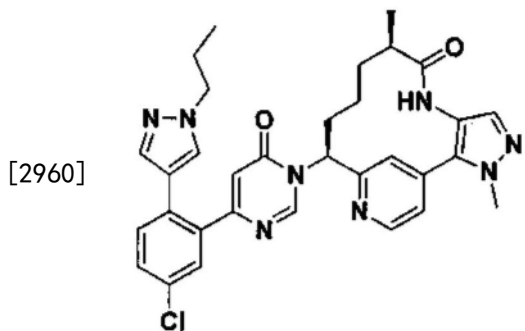


[2957] 以与实施例238中所述的操作类似的方式,通过用如在实施例30G中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(10.62mg,0.032mmol)替代如在中间体33中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈。MS (ESI) m/z:634.0 (M+H) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz,CD $_3$ OD) δ 8.86 (s,1H),8.78 (d,J=5.1Hz,1H),8.47 (s,1H),7.94 (s,1H),7.83-7.77 (m,1H),7.74 (s,1H),7.70 (s,1H),7.65 (s,1H),7.52 (dd,J=8.7,1.4Hz,2H),6.55 (s,1H),6.01 (dd,J=12.7,4.1Hz,1H),2.76-2.65 (m,1H),2.31 (t,J=13.0Hz,1H),2.10-1.95 (m,2H),1.65-1.42 (m,2H),1.00 (d,J=7.0Hz,3H),0.67 (m,1H)。分析型HPLC(方法A):SunFire,RT=8.75min,98.8%纯度;因子XIa Ki=1.0nM,血浆激肽释放酶Ki=1,100nM。

[2958] 实施例240

[2959] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0 ^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,

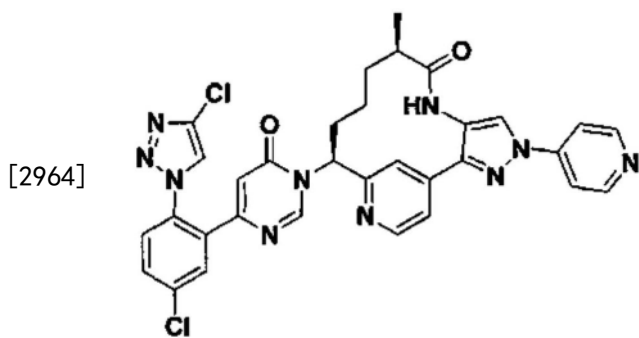
16-五烯-8-酮



[2961] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.52mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(14.3mg,62%产率)。MS (ESI) m/z :597.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 9.01(s,1H),8.75(d,J=5.1Hz,1H),7.74(s,1H),7.58-7.52(m,3H),7.50-7.47(m,3H),7.42(s,1H),6.40(d,J=0.4Hz,1H),6.02(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.07-4.01(m,5H),2.76-2.67(m,1H),2.40-2.29(m,1H),2.13-2.00(m,2H),1.77(sxt,J=7.2Hz,2H),1.67-1.43(m,2H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.79(t,J=7.4Hz,3H),0.75-0.66(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.12min,100%纯度;因子XIa Ki=35nM,血浆激肽释放酶Ki=3,800nM。

[2962] 实施例241

[2963] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

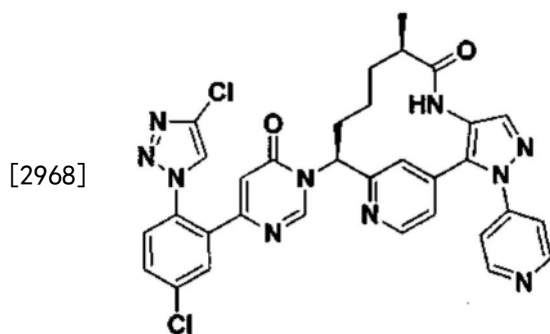


[2965] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用4-碘吡啶来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(29mg,30%产率)。MS (ESI) m/z :653.6(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.57(s,1H),8.86(s,1H),8.72(s,1H),8.67(s,1H),8.58(d,J=4.9Hz,1H),8.04(br.s.,2H),7.91-7.82(m,2H),7.80-7.73(m,1H),7.73-7.65(m,1H),7.57(d,J=

5.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.01-5.87 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 1H), 2.22 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.80 (br.s., 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 1H), 0.87 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.59-0.36 (m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.42min, 纯度=98%; 因子XIa K_i =0.58nM, 血浆激肽释放酶 K_i =20nM。

[2966] 实施例242

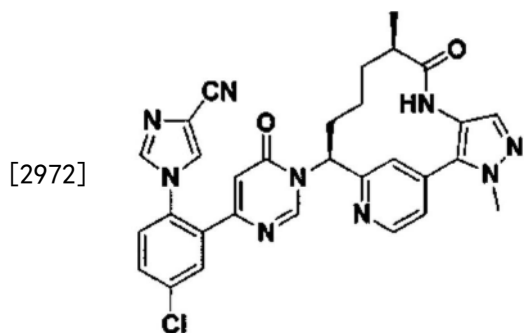
[2967] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2969] 由产生实施例241的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮的反应合成(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(吡啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮,其作为次要产物(2mg,2.4%)。MS(ESI)m/z:653.6(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.98(br.s., 1H), 8.74(br.s., 2H), 8.65(br.s., 3H), 8.03-7.91(m, 3H), 7.88-7.66(m, 5H), 6.41(br.s., 1H), 5.91-5.79(m, 1H), 3.90(br.s., 1H), 3.45(br.s., 2H), 2.41-2.30(m, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.94-1.81(m, 2H), 1.67(br.s., 2H), 1.54(br.s., 3H), 1.30(br.s., 4H), 1.21(br.s., 4H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.37min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =22nM, 血浆激肽释放酶 K_i =470nM。

[2970] 实施例243

[2971] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈

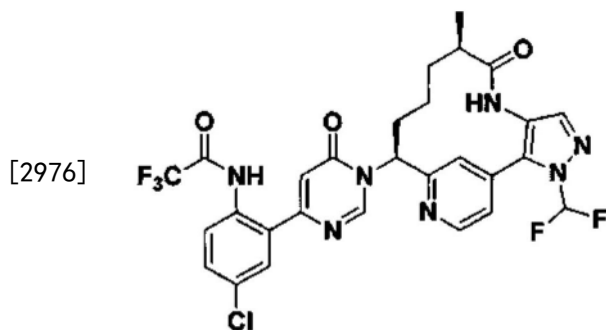


[2973] 以与实施例231中所述的操作类似的方式,通过用1H-咪唑-4-甲腈(0.012g,

0.130mmol) 替代1H-咪唑来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-甲腈三氟乙酸盐(9.7mg,37%产率)。MS(ESI)m/z:580.20(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.22(s,1H),8.82(s,1H),8.69(d,J=5.2Hz,1H),8.29(s,1H),8.04(s,1H),7.88(d,J=2.4Hz,1H),7.78(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.70-7.66(m,2H),7.59(d,J=4.9Hz,1H),7.48(s,1H),6.37(s,1H),5.89(d,J=10.7Hz,1H),4.01(s,3H),2.69-2.61(m,1H),2.39-2.27(m,1H),2.11(t,J=12.5Hz,1H),1.89-1.80(m,1H),1.53-1.42(m,1H),1.39-1.29(m,1H),0.89(d,J=7.0Hz,3H),0.50-0.34(m,1H)。分析型HPLC(方法B):RT=8.12min,100%纯度;因子XIa Ki=53nM,血浆激肽释放酶Ki=3,400nM。

[2974] 实施例244

[2975] 制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[2977] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,使用如在中间体1中所述制备的N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.19g,0.60mmol)及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.20g,0.60mmol)来制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺,得到呈白色粉末的N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(222mg,58%)。MS(ESI)m/z:636.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.23(s,1H),8.89(s,1H),8.56(d,J=5.1Hz,1H),7.74-7.69(m,3H),7.55(s,1H),7.46-7.39(m,1H),7.24(d,J=5.1Hz,1H),6.74(s,1H),5.83-5.70(m,1H),2.55-2.40(m,1H),2.27-2.12(m,1H),1.89(s,1H),1.81-1.66(m,1H),1.38-1.24(m,1H),1.24-1.11(m,1H),0.70(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=10.89min,纯度=99%;因子XIa Ki=3.9nM,血浆激肽释放酶Ki=260nM。

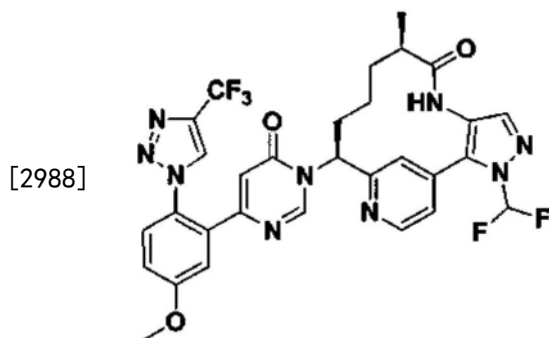
[2978] 实施例245

[2979] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

2.59 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.52-1.24 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.46-0.19 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B)RT=1.8min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=110nM。

[2986] 实施例247

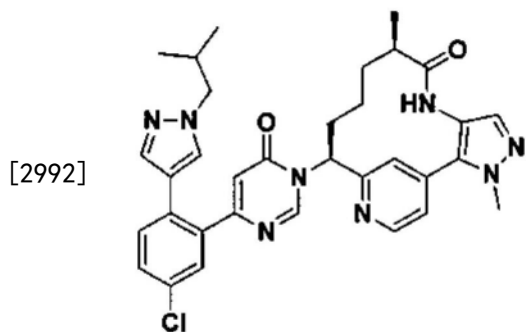
[2987] 制备(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[2989] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.012g,0.03mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.012g,0.03mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-3-(二氟甲基)-13-(4-{5-甲氧基-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12mg,50%产率)。MS m/z=656.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.16-9.12 (m, 1H), 8.91-8.88 (m, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.21-6.12 (m, 1H), 5.72-5.54 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 1H), 1.29-1.00 (m, 2H), 0.65-0.58 (d, 3H), 0.20-0.04 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B)RT=1.72min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=7.7nM, 血浆激肽释放酶Ki=2,400nM。

[2990] 实施例248

[2991] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

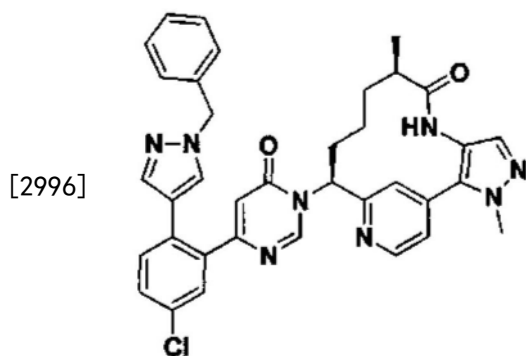


[2993] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用1-异丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(12.20mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-[1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-4-基]苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(7.6mg,32%产率)。MS (ESI) m/z : 611.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 6H), 7.42 (s, 1H), 6.37 (d, J=0.4Hz, 1H), 6.02 (dd, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.91-3.81 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.34 (tt, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 2.14-1.98 (m, 3H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.83-0.63 (m, 7H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.63min, 100%纯度; 因子XIa Ki=73nM, 血浆激肽释放酶Ki=8,900nM。

[2994] 实施例249

[2995] 制备(9R,13S)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

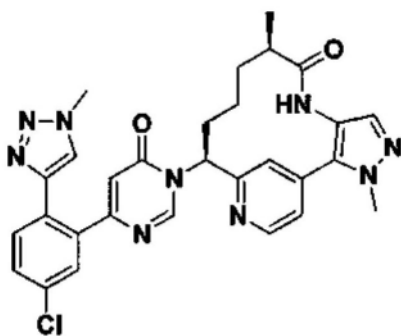


[2997] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(13.86mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[2-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.68mg,11%产率)。MS (ESI) m/z : 645.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 6H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.09-7.05 (m, 2H), 6.36 (d, J=0.7Hz, 1H), 6.00 (dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.76-0.60 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.90min, 100%纯度; 因子XIa Ki=100nM。

[2998] 实施例250

[2999] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3000]



[3001] 250A. 制备4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基咪唑

[3002] 将含有如在实施例211中所述制备的4-(5-氯-2-碘苯基)-6-甲氧基咪唑(0.520g, 1.50mmol)及Pd(PPh₃)₄(0.087g, 0.075mmol)的火焰干燥的烧瓶用氩气净化数分钟。随后,添加脱气THF(7.50ml)及三丁基甲锡烷基乙炔(0.651ml, 2.25mmol)。在rt搅拌所得澄清葡萄酒色溶液。在15h后,用EtOAc稀释深紫色反应混合物并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到紫色固体。通过使用0-10% EtOAc/Hex的正相色谱纯化,产生呈灰白色固体的4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基咪唑(0.176g, 48%)。MS (ESI) m/z: 244.9 (M+H)⁺。

[3003] 250B. 制备4-(5-氯-2-{1-[(三甲基甲硅烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)-6-甲氧基咪唑

[3004] 在60℃搅拌含有TMSN₃(0.091ml, 0.61mmol)、4-(5-氯-2-乙炔基苯基)-6-甲氧基咪唑(0.050g, 0.20mmol)、抗坏血酸钠(8.10mg, 0.041mmol)及CuSO₄(3.26mg, 0.020mmol)的混合物的密封小瓶。在2h后,将深黑色反应混合物冷却至rt。用EtOAc(15mL)稀释混合物,并用水(3×)、盐水洗涤浑浊溶液,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到0.110g呈黑色油的粗产物。通过使用0-40% EtOAc/Hex的正相色谱纯化,产生呈黄色残余物的4-(5-氯-2-{1-[(三甲基甲硅烷基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}苯基)-6-甲氧基咪唑(0.0191g, 25%)。MS (ESI) m/z: 374.0 (M+H)⁺。

[3005] 250C. 制备4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-甲氧基咪唑

[3006] 向4-(5-氯-2-(1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基咪唑(0.019g, 0.051mmol)于THF(0.508ml)及水(1.831μl, 0.102mmol)中的冷却(0℃)澄清黄色溶液中逐滴添加THF中的1.0M TBAF(0.061ml, 0.061mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h,然后温热至rt。在2h后,添加额外THF中的1.0M TBAF(0.061ml, 0.061mmol)。在51h后,添加额外THF中的1.0M TBAF(0.51ml, 0.51mmol)。在44h后,用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色残余物的4-(5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基咪唑(0.015g, 98%)。MS (ESI) m/z: 302.0 (M+H)⁺。

[3007] 250D. 制备6-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]咪唑-4-醇

[3008] 使4-(5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-6-甲氧基咪唑(0.015g, 0.050mmol)于AcOH(0.50ml)及48% HBr水溶液(0.28ml, 2.486mmol)中的澄清黄色溶液温热至85℃。在1h后,使反应混合物冷却至rt,然后浓缩,得到棕色固体。将棕色固体悬浮于EtOAc中并过滤,得到灰白色固体。通过反相色谱纯化,在用饱和NaHCO₃进行游离碱化后产生呈白色固体的6-[5-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]咪唑-4-醇(0.0090g, 63%)。MS (ESI) m/z: 288.0 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.09

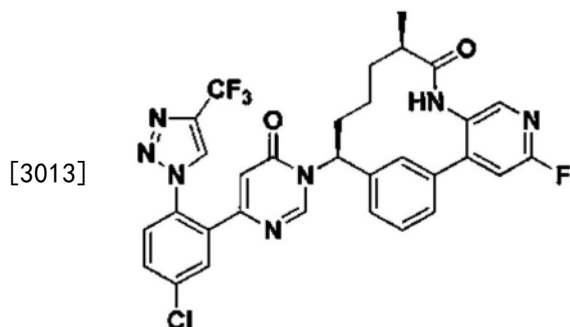
(s, 3H)。

[3009] 250E. 制备 (9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - 氯 - 2 - (1 - 甲基 - 1H - 1, 2, 3 - 三唑 - 4 - 基) 苯基] - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢嘧啶 - 1 - 基} - 3, 9 - 二甲基 - 3, 4, 7, 15 - 四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳 - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - 五烯 - 8 - 酮三氟乙酸盐

[3010] 以与实施例 56 中所述的操作类似的方式, 通过用 6 - [5 - 氯 - 2 - (1 - 甲基 - 1H - 1, 2, 3 - 三唑 - 4 - 基) 苯基] 嘧啶 - 4 - 醇替代 6 - {5 - 氯 - 2 - [4 - (三氟甲基) - 1H - 1, 2, 3 - 三唑 - 1 - 基] 苯基} 嘧啶 - 4 - 醇来制备 (9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - 氯 - 2 - (1 - 甲基 - 1H - 1, 2, 3 - 三唑 - 4 - 基) 苯基] - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢嘧啶 - 1 - 基} - 3, 9 - 二甲基 - 3, 4, 7, 15 - 四氮杂三环 [12.3.1.0^{2,6}] 十八碳 - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - 五烯 - 8 - 酮三氟乙酸盐 (0.0055g, 25%)。MS (ESI) m/z : 570.1 (M+H)⁺ 及 572.0 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 6.40 (d, J=0.6Hz, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 1.02 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.79-0.64 (m, 1H)。分析型 HPLC (方法 A): RT=6.30min, 纯度=100%; 因子 XIa Ki=11nM, 血浆激肽释放酶 Ki=2,000nM。

[3011] 实施例 251

[3012] 制备 (10R, 14S) - 14 - (4 - {5 - 氯 - 2 - [4 - (三氟甲基) - 1H - 1, 2, 3 - 三唑 - 1 - 基] 苯基} - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢嘧啶 - 1 - 基) - 4 - 氟 - 10 - 甲基 - 5, 8, 16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}] 十九碳 - 1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17 - 六烯 - 9 - 酮



[3014] 251A. 制备 N - (6 - 氟 - 4 - 碘吡啶 - 3 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

[3015] 将 BuLi (11.31ml, 28.3mmol) 逐滴添加至 (6 - 氟吡啶 - 3 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (2g, 9.42mmol) 及 TMEDA (4.27ml, 28.3mmol) 于 Et₂O (47.1ml) 中的搅拌冷却 (-78°C) 溶液中。使混合物温热至 -10°C 并搅拌 2h。使混合物再冷却至 -78°C 并逐滴添加 I₂ (4.90g, 19.32mmol) 于 Et₂O (25mL) 中的冷却 (-10°C) 溶液。使混合物温热至 rt 并搅拌 2 天。添加饱和 NH₄Cl 水溶液并用 Et₂O 及 EtOAc 萃取混合物。用 Na₂S₂O₃、盐水洗涤合并有机馏分, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色油, 将其通过正相色谱纯化, 得到 N - (6 - 氟 - 4 - 碘吡啶 - 3 - 基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.859g, 27% 产率)。MS (ESI) m/z : 338.9 (M+H)⁺。

[3016] 251B. 制备 6 - 氟 - 4 - 碘吡啶 - 3 - 胺

[3017] 向 N - (6 - 氟 - 4 - 碘吡啶 - 3 - 基) 氨基甲酸酯 (400mg, 1.183mmol) 于 DCM (15mL) 中的溶液中添加 TFA (4.56mL, 59.2mmol)。将反应混合物在 rt 搅拌 1h。浓缩产生呈淡黄色固体的 6 - 氟 - 4 - 碘吡啶 - 3 - 胺。三氟乙酸盐 (551mg, 100%)。MS (ESI) m/z : 238.9 (M+H)⁺。

[3018] 251C. 制备 (10R, 14S) - 14 - 氨基 - 4 - 氟 - 10 - 甲基 - 5, 8, 16 - 三氮杂三环 [13.3.1.0^{2,7}]

十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮

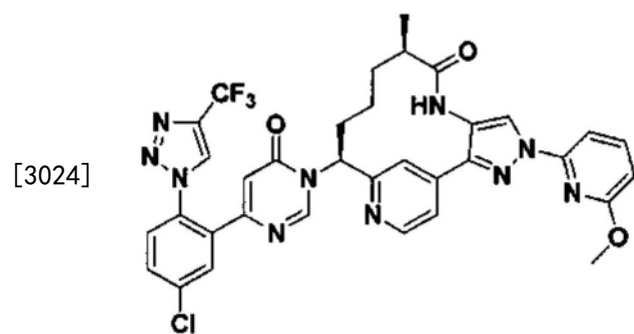
[3019] 以与中间体39中所述的操作类似的方式,通过用6-氟-4-碘吡啶-3-胺替代2-溴吡啶-3-胺来制备(10R,14S)-14-氨基-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮。MS (ESI) m/z : 315.4 (M+H)⁺。

[3020] 251D. 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[3021] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用(10R,14S)-14-氨基-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮(8.8mg, 0.028mmol)来制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-氟-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(7.3mg, 33.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.83-8.79 (m, 1H), 8.71 (d, J =5.1Hz, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.89 (d, J =2.4Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 3H), 7.48 (dd, J =5.1, 1.8Hz, 1H), 7.37 (d, J =2.2Hz, 1H), 6.42 (d, J =0.7Hz, 1H), 6.04 (dd, J =12.5, 4.8Hz, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.60-1.37 (m, 2H), 0.95 (d, J =6.8Hz, 3H), 0.57 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z : 639.0 (M+H)⁺。分析型HPLC (方法A): RT=9.64min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =0.53nM, 血浆激肽释放酶 K_i =71nM。

[3022] 实施例252

[3023] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

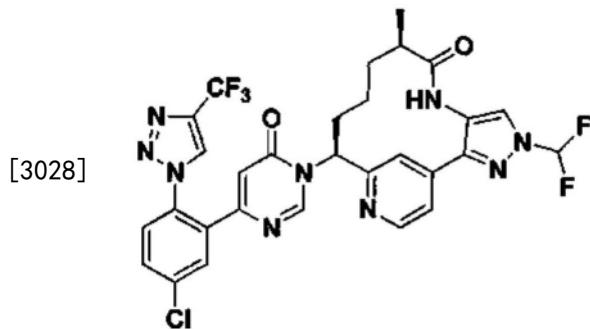


[3025] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用2-碘-6-甲氧基吡啶(31mg, 0.131mmol)及如在实施例196中所述的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.04g, 0.066mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(9.5mg, 17%)。MS (ESI) m/z : 717.4 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.71 (d, J =15.6Hz, 2H), 8.59 (d, J =5.2Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.90-7.74 (m, 2H), 7.68-7.49 (m, 2H), 6.83 (d, J =7.9Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.01 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 2.79 (br. s., 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.58

(br.s., 1H), 1.42 (br.s., 1H), 0.95 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.57 (br.s., 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=2.07min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =23nM, 血浆激肽释放酶 K_i =1,100nM。

[3026] 实施例253

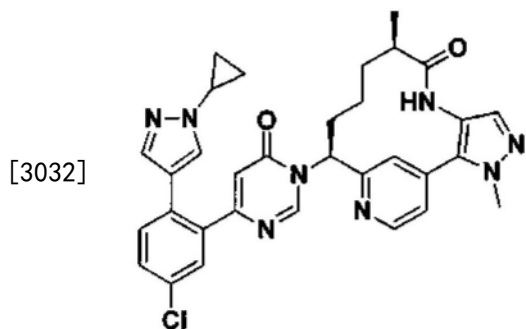
[3027] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[3029] 将如在实施例196中所述制备的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.033mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(50mg,0.33mmol)、CS₂CO₃(0.021g,0.066mmol)及DMF(2mL)添加至5mL微波小瓶中。将反应混合物在微波中加热至130℃并保持30min。将混合物浓缩至干燥并通过反相色谱纯化残余物,得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(2mg,8%)。MS(ESI)m/z:660.1 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.54(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.58(d, J=4.9Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 7.96(br.s., 1H), 7.92-7.68(m, 4H), 7.53(d, J=4.9Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 6.12-5.90(m, 1H), 2.85-2.69(m, 1H), 2.24(d, J=11.9Hz, 2H), 1.89-1.76(m, 1H), 1.63-1.49(m, 1H), 1.47-1.35(m, 1H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 0.61-0.38(m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.82min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =8nM, 血浆激肽释放酶 K_i =360nM。

[3030] 实施例254

[3031] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

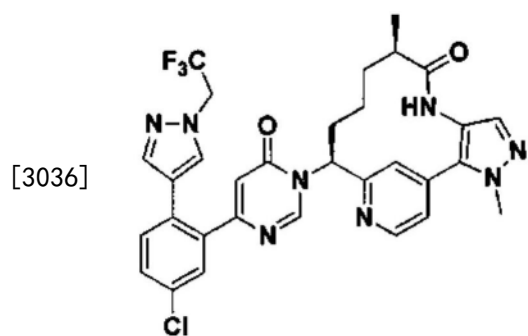


[3033] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用1-环丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(11.42mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10mg,43%产率)。MS (ESI)m/z:595.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.99(s,1H),8.76(d,J=5.3Hz,1H),7.73(s,1H),7.64(s,1H),7.57-7.52(m,2H),7.50(s,1H),7.47-7.46(m,J=1.1Hz,2H),7.33(d,J=0.7Hz,1H),6.39(s,1H),6.03(dd,J=12.5,4.2Hz,1H),4.05(s,3H),3.63-3.56(m,1H),2.76-2.67(m,1H),2.35(tt,J=12.7,4.3Hz,1H),2.14-2.01(m,2H),1.67-1.44(m,2H),1.04-0.97(m,7H),0.79-0.64(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.82min,99.9%纯度;因子XIa Ki=8nM,血浆激肽释放酶Ki=1,700nM。

[3034] 实施例255

[3035] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3037] 255A.制备4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[3038] 在rt向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(100mg,0.515mmol)于DMF(1ml)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃(252mg,0.773mmol)及三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(0.144ml,1.031mmol)。在100℃搅拌2h后,将反应混合物蒸发至干燥,在EtOAc与水之间分配,并分离各层。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩,得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(0.111g,78%产率)。MS (ESI)m/z:277.4(M+H)⁺。

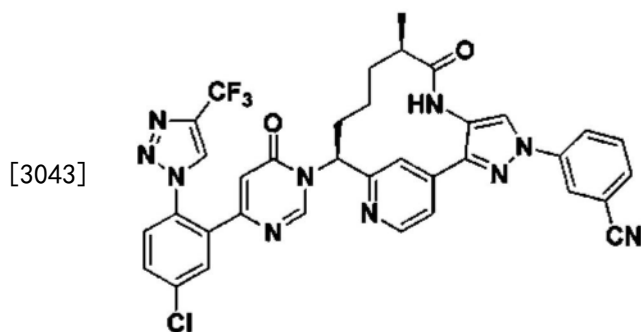
[3039] 255B.制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3040] 以与实施例49中所述的操作类似的方式,通过用如在实施例255A中所述制备的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑(13.47mg,0.049mmol)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10.6mg,43%产率)。MS (ESI)m/z:637.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.97(s,1H),8.74(d,J=5.3Hz,1H),7.74-7.67(m,2H),7.56-7.49(m,

6H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (dd, $J=12.7, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.82 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.02 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.79-0.64 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): $RT=8.26\text{min}$, 99.5%纯度; 因子XIa $K_i=52\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=5,500\text{nM}$ 。

[3041] 实施例256

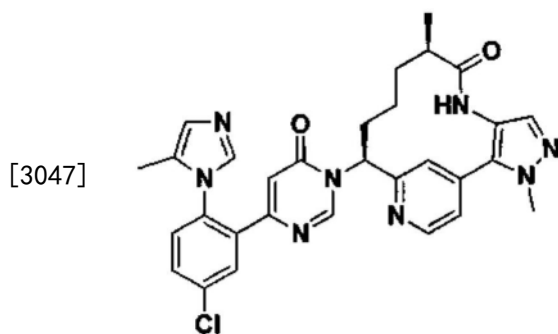
[3042] 制备3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-4-基]苄腈



[3044] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用3-碘代苄腈(3.97mg, 0.017mmol)来制备3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-4-基]苄腈三氟乙酸盐,得到3-[(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-4-基]苄腈三氟乙酸盐(4.5mg, 33%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.76-8.65 (m, 2H), 8.60 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.84-7.69 (m, 4H), 7.63 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.98 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H), 2.54 (s, 1H), 2.24 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.41 (br. s., 1H), 0.93 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z : 677.1 $[M+H]^+$ 。分析型HPLC(方法B): $RT=1.91\text{min}$, 纯度=100.0%; 因子XIa $K_i=2.0\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=30\text{nM}$ 。

[3045] 实施例257

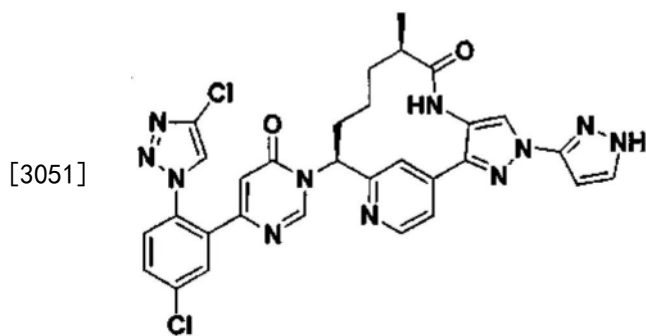
[3046] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐



[3048] 以与实施例231中所述的操作类似的方式,通过用4-甲基-1H-咪唑(10.68mg, 0.130mmol)替代1H-咪唑来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.3mg,9%产率)。MS(ESI)m/z:569.20(M+H)⁺。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.22(s,1H),8.89(br.s,1H),8.78(s,1H),8.67(d,J=4.9Hz,1H),8.01(d,J=2.4Hz,1H),7.86(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),7.66(s,1H),7.59(d,J=4.9Hz,1H),7.50-7.40(m,2H),6.41(br.s.,1H),5.86(d,J=10.4Hz,1H),4.01(s,3H),2.68-2.60(m,1H),2.32-2.22(m,1H),2.16-2.05(m,1H),2.01(s,3H),1.88-1.76(m,1H),1.52-1.27(m,2H),0.88(d,J=6.7Hz,3H),0.50-0.37(m,1H)。分析型HPLC(方法B):RT=1.49min,100%纯度;因子XIa Ki=7,500nM。

[3049] 实施例258

[3050] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

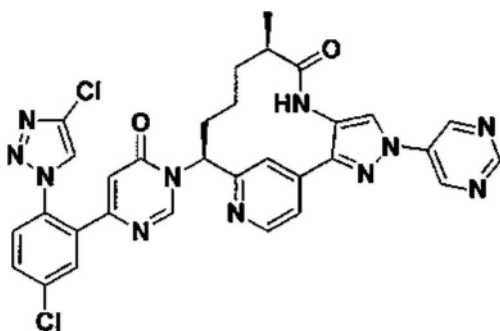


[3052] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑(18.9mg,0.043mmol)且之后使用DCM中的50% TFA及Et₃SiH作为清除剂进行脱保护来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4.8mg,3.2 μ mol,6%产率)。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.45(s,1H),8.76-8.69(m,1H),8.57(d,J=4.9Hz,1H),8.31(s,1H),8.10(br.s.,1H),7.93(d,J=2.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.82(dd,J=8.5,2.1Hz,1H),7.77-7.70(m,1H),7.52(d,J=4.9Hz,1H),7.30-7.02(m,3H),6.37(s,1H),5.97(br.s.,1H),2.76(br.s.,1H),2.27(d,J=10.7Hz,2H),1.84(br.s.,1H),1.55(br.s.,1H),1.41(br.s.,1H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.56(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:642.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B):RT=1.51min,纯度=100.0%;因子XIa Ki=0.29nM,血浆激肽释放酶Ki=18nM。

[3053] 实施例259

[3054] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3055]

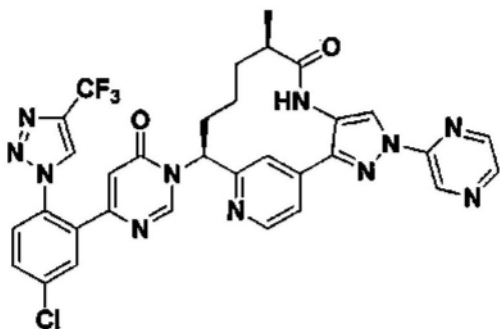


[3056] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘嘧啶(21.4mg, 0.104mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(15mg,36%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.58(s,1H),9.40(s,2H),9.20(s,1H),8.85-8.72(m,3H),8.64(d,J=5.3Hz,1H),7.98-7.91(m,2H),7.87-7.80(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.65(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),6.39(s,1H),6.02(d,J=9.5Hz,1H),2.82(br.s.,1H),2.37-2.23(m,2H),1.94-1.80(m,1H),1.58(br.s.,1H),1.43(br.s.,1H),0.99-0.91(d,J=7.0Hz,3H),0.56(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:654.6[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.96min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=0.63nM,血浆激肽释放酶Ki=17nM。

[3057] 实施例260

[3058] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3059]



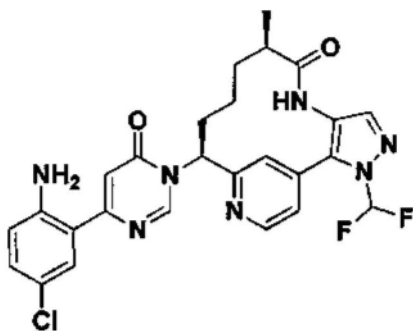
[3060] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用2-碘吡嗪(6.75mg, 0.033mmol)及如在实施例196中所述的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20.0mg,0.033mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(吡嗪-2-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(9.0mg,34%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.60(s,1H),9.33(s,1H),9.22(s,1H),8.76-8.65(m,2H),8.63-8.56(m,2H),7.95(d,J=16.5Hz,2H),7.88-

7.78 (m, 2H), 7.66 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.27-6.98 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.03 (d, J=9.5Hz, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.37-2.18 (m, 2H), 1.83 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.93 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.52 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 688.0 [M+H]⁺。分析型HPLC(方法B): RT=1.923min, 纯度=>100.0%; 因子XIa Ki=2.6nM, 血浆激肽释放酶Ki=54nM。

[3061] 实施例261

[3062] 制备 (9R, 13S) -13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

[3063]

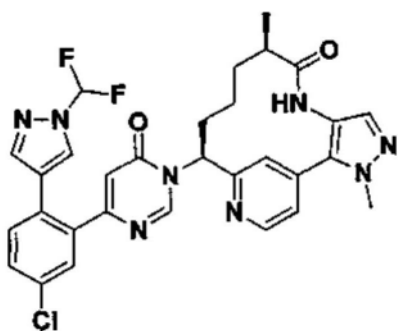


[3064] 将如在实施例244中所述制备的N-(4-氯-2-{1-[(9R, 13S) -3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.2g, 0.31mmol)溶解于MeOH中的1.25M HCl(5ml, 6.25mmol)中。将反应混合物加热至75℃并保持1h, 然后冷却至rt并浓缩至干燥。通过由CH₃CN-H₂O重结晶纯化产物, 得到呈黄色固体的(9R, 13S) -13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮(160mg, 89%)。MS (ESI) m/z: 540.5 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.09Hz, 1H), 7.96 (t, J=57.75Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.49Hz, 1H), 7.43 (dd, J=4.92, 0.85Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.80, 2.51Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.73Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.95 (dd, 12.17, 3.13Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.34 (tm, J=12.83Hz, 1H), 2.08 (tm, J=13.09Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.87Hz, 3H), 0.39 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.75min, 纯度=94%; 因子XIa Ki=170nM, 血浆激肽释放酶Ki=5,700nM。

[3065] 实施例262

[3066] 制备 (9R, 13S) -13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

[3067]



[3068] 262A. 制备6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇

[3069] 以与实施例140A及140B中所述的操作类似的方式,通过用4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.1g,0.315mmol)替代4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.08g,0.267mmol)来制备6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(0.032g,85%产率)。MS (ESI) m/z : 341.4 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.45 (t, J=59.4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.3, 1.4Hz, 1H), 6.52 (s, 1H)。

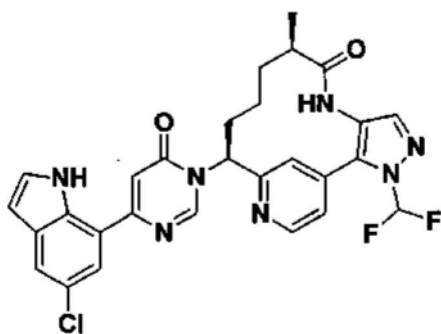
[3070] 262B. 制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3071] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用6-(3-氯-6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氟苯基)嘧啶-4-醇(14.79mg,0.043mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(22.8mg,0.067mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-6-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-2-氟苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(11.7mg,36%产率)。MS (ESI) m/z : 623.6 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.55-7.28 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.04 (dd, J=12.7, 3.9Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.36 (tt, J=12.7, 4.3Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.02 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.83-0.66 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, CD₃OD) δ -77.75 (s), -96.25 (s), -117.96 (s)。分析型HPLC(方法A): RT=8.18min, 98.0%纯度;因子XIa Ki=4.5nM, 血浆激肽释放酶Ki=340nM。

[3072] 实施例263

[3073] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3074]



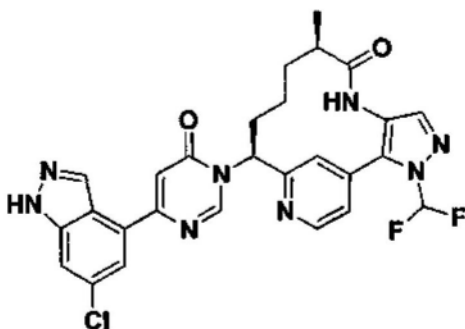
[3075] 263A. 制备6-(5-氯-1H-吡啶-7-基)嘧啶-4-醇

[3076] 以与针对实施例207C所述类似的方式,通过用7-溴-5-氯-1H-吡啶替代4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑来制备6-(5-氯-1H-吡啶-7-基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 246 (M+H)⁺。[3077] 263B. (9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐[3078] 以与实施例56中所述类似的方式,通过使用如在中间体30中所述制备的6-(5-氯-1H-吡啶-7-基)嘧啶-4-醇及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1H-吡啶-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.61mg, 1.3%)。MS (ESI) m/z : 564 (M+H)⁺及566 (M+2+H)⁺。分析型HPLC(方法A): RT=9.71min, 纯度=>90%; 因子XIa Ki=4,600nM。

[3079] 实施例264

[3080] 制备(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吡啶-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3081]



[3082] 264A. 制备6-(6-氯-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-醇

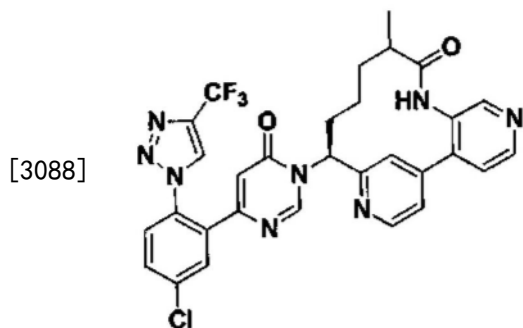
[3083] 以与针对实施例207C所述类似的方式,通过用4-溴-6-氯-1H-吡啶替代4-溴-6-氯-1H-苯并[d]咪唑来制备6-(6-氯-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-醇。MS (ESI) m/z : 247 (M+H)⁺。[3084] 264B. 制备(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吡啶-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3085] 以与实施例56类似的方式,通过使用如在中间体30中所述制备的6-(6-氯-1H-吡

唑-4-基)嘧啶-4-醇及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4mg,9.4%)。MS(ESI) m/z :565 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.35(s,1H),9.05(s,1H),8.69(d,J=5.3Hz,1H),8.53(s,1H),7.90-7.84(m,2H),7.75-7.68(m,4H),7.40-7.35(m,2H),7.02(s,1H),2.62-2.58(m,1H),2.36-2.30(m,1H),2.06-2.01(m,1H),1.93-1.87(m,1H),1.47-1.42(m,1H),1.34-1.29(m,1H),0.83(d,J=6.8Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.32min,纯度=95%;因子XIa Ki=260nM。

[3086] 实施例265

[3087] 制备(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐



[3089] 265A.制备(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸盐

[3090] 在氩气下向5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(1.198g,5.30mmol)及如在中间体23中所述制备的(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,3.54mmol)于DMSO(10mL)中的溶液中添加KOAc(1.041g,10.61mmol)。将PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(0.289g,0.354mmol)及混合物用氩气再净化10min,然后在85℃搅拌。在12h后,用EtOAc稀释反应混合物并用水洗涤。用EtOAc萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱纯化深色油,以在浓缩及冻干后产生呈白色固体的(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸盐(1.05g,2.59mmol,73.1%产率)。MS(ESI) m/z :293.2 (M+H)⁺。

[3091] 265B.制备(S)-(1-(3'-氨基-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

[3092] 向(S)-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)硼酸三氟乙酸盐(1.0g,2.462mmol)及4-溴吡啶-3-胺(0.511g,2.95mmol)于二噁烷(17mL)中的溶液中添加2M Na₂CO₃水溶液(4.92mL,9.85mmol)。将混合物用氩气流净化5min。添加Pd(PPh₃)₄(0.285g,0.246mmol)并将反应混合物在120℃辐照1h。用水淬灭反应混合物(40mL)并用EtOAc(2×)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相色谱纯化粗物质,得到呈棕色油的(S)-(1-(3'-氨基-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.736g,88%产率)。MS(ESI) m/z :341.2 (M+H)⁺。¹H NMR

(500MHz, CDCl_3) δ 8.68 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 5.62-5.52 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 2.64 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[3093] 265C. 制备((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[3094] 向(S)-(1-(3'-氨基-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(736mg, 2.16mmol)于EtOAc (21.6mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丁-3-烯酸(303mg, 3.03mmol)。在冷却至0℃后,逐滴添加吡啶(0.525mL, 6.49mmol),之后添加**T3P®**/50% EtOAc (2.57mL, 4.32mmol)。使反应混合物缓慢温热至rt过夜。用水稀释反应混合物并用EtOAc (2×)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。通过用DCM/MeOH梯度洗脱的正相柱色谱纯化粗物质,得到((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(815mg, 89%)。MS (ESI) m/z : 423.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (br. s., 1H), 7.21 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 5.80 (ddd, $J=17.1, 10.1, 8.3\text{Hz}$, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 4H), 4.92-4.85 (m, 1H), 3.08 (五重峰, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.28 (m, 3H)。

[3095] 265D. 制备N-[(11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[3096] 向((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.947mmol)于刚打开并脱气的DCM (500mL)中的溶液中添加p-TsOH · H₂O (378mg, 1.988mmol)。用氮气流鼓泡10min,之后在40℃及氮气氛围下加热溶液。在1h后,将溶解于脱气DCM (20mL)中的第二代Grubbs催化剂(201mg, 0.237mmol)逐滴添加至反应混合物中并在40℃继续加热过夜。用1.5M K_2HPO_3 (30mL)淬灭反应混合物,之后分离有机相并浓缩。通过反相色谱及浓缩产物馏分来纯化粗残余物。将残余物溶解于MeOH中,通过 NaH_3O_3 树脂柱(2×)中和并浓缩滤液,得到呈棕色膜的N-[(11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(24.6mg, 6.59%产率)。MS (ESI) m/z : 395 (M+H)⁺。

[3097] 265E. 制备N-[(14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[3098] 将 PtO_2 (0.018g, 0.079mmol)添加至N-[(11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.031g, 0.079mmol)于EtOH (3mL)中的搅拌溶液中且经受氢气气氛(55psi) 3h。经**CELITE®**填料过滤出催化剂并浓缩滤液,得到呈棕色膜的N-[(14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(假定为定量产率)。MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺。

[3099] 265F. 制备(14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[3100] 将TFA (0.18mL, 2.35mmol)添加至N-[(14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,16-三氮杂三环

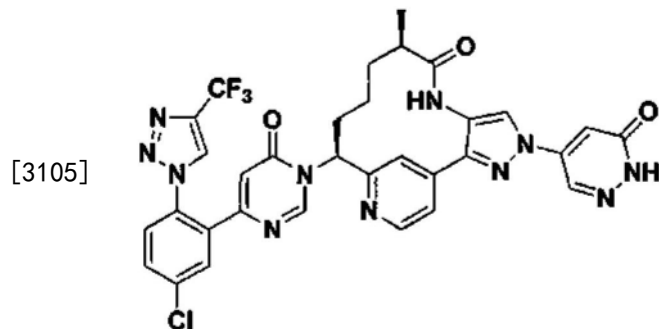
[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(31mg, 0.078mmol)的搅拌溶液中。在6h后,浓缩反应混合物并将残余物置于真空下过夜。将残余物溶解于MeOH中,通过NaHCO₃树脂柱并浓缩,得到呈棕色膜的(14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮。物质不经进一步纯化即继续进行下一反应。MS (ESI)m/z:297.3(M+H)⁺。

[3101] 265G. 制备(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐

[3102] 以与实施例56类似的方式,使用(14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮及如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(10.4mg,16.5%)。根据NMR数据,化合物以表观非对映异构体混合物存在。MS (ESI)m/z:621.2(M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.88-8.81(m,4H),8.75-8.69(m,3H),8.07(br.s.,1H),8.03(br.s.,1H),7.96(d,J=2.2Hz,1H),7.95-7.93(m,1H),7.84-7.82(m,1H),7.80-7.79(m,1H),7.76-7.73(m,2H),7.59(dd,J=5.0,1.7Hz,1H),7.47(dd,J=5.1,1.8Hz,1H),7.27(s,1H),6.49-6.45(m,2H),6.09(dd,J=12.4,4.7Hz,1H),5.94-5.83(m,2H),4.61(dd,J=15.2,9.7Hz,1H),2.94-2.86(m,1H),2.79-2.70(m,1H),2.26(s,1H),2.03(d,J=13.0Hz,1H),1.35-1.28(m,1H),1.15(d,J=6.6Hz,3H),1.00(d,J=6.8Hz,2H)。分析型HPLC(方法A):RT=5.22min,纯度=98%。

[3103] 实施例267

[3104] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

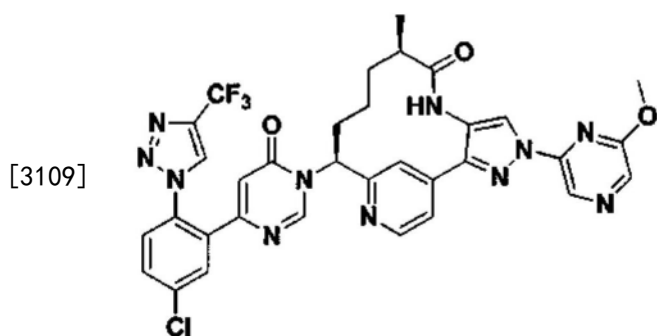


[3106] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘哒嗪-3(2H)-酮(7.28mg, 0.033mmol)及如在实施例196中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20.0mg,0.033mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.8mg,10%产率)。¹H NMR (500MHz,

DMSO- d_6) δ 9.64(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.65(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.59(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.96(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86-7.76(m, 2H), 7.63(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.30-7.00(m, 1H), 6.48(s, 1H), 6.00(br. s., 1H), 2.78(br. s., 1H), 2.24(d, $J=16.2$ Hz, 2H), 1.91-1.76(m, 1H), 1.55(br. s., 1H), 1.40(br. s., 1H), 0.92(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.48(br. s., 1H)。MS (ESI) m/z : 704.0[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B): RT=1.735min, 纯度=98.0%; 因子XIa $K_i=0.21$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=9$ nM。

[3107] 实施例268

[3108] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

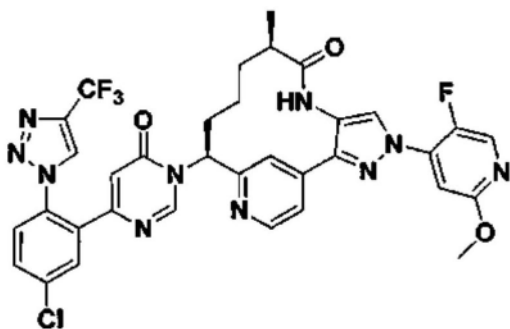


[3110] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用2-碘-6-甲氧基吡嗪(19.35mg,0.082mmol)及如在实施例196中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(50.0mg,0.082mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基吡嗪-2-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(10.9mg,16%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.54(s, 1H), 9.19(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.56(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.96-7.88(m, 1H), 7.84-7.75(m, 2H), 7.61(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.21-6.93(m, 1H), 6.46(s, 1H), 6.00(br. s., 1H), 4.01(s, 3H), 2.75(br. s., 1H), 2.31-2.14(m, 2H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.53(br. s., 1H), 1.37(br. s., 1H), 0.90(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.52(br. s., 1H)。MS (ESI) m/z : 718.0[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B): RT=2.06min, 纯度=100.0%; 因子XIa $K_i=9$ nM, 血浆激肽释放酶 $K_i=260$ nM。

[3111] 实施例269

[3112] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3113]

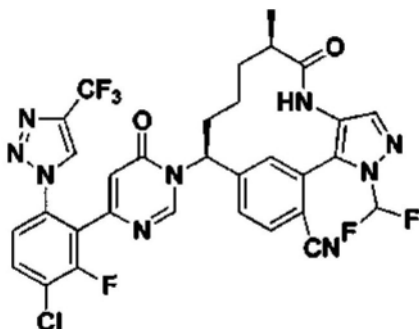


[3114] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-氟-4-碘-2-甲氧基吡啶(21mg,0.082mmol)及如在实施例196中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.025g,0.041mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(6.6mg,19%)。MS (ESI) m/z : 735.4 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz,DMSO- d_6) δ 9.60(s,1H), 9.23(s,1H), 8.72(s,1H), 8.60(d, J=5.2Hz, 1H), 8.49(d, J=1.8Hz, 1H), 8.43(d, J=3.1Hz, 1H), 7.98(d, J=2.1Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.90-7.80(m, 2H), 7.64(d, J=4.9Hz, 1H), 7.39(d, J=5.5Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.12-5.90(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.79(br.s., 1H), 2.27(d, J=17.7Hz, 2H), 1.84(br.s., 1H), 1.57(br.s., 1H), 1.49-1.34(m, 1H), 0.94(d, J=6.7Hz, 3H), 0.68-0.41(m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=2.09min,纯度=100%;因子XIa K_i =7.4nM,血浆激肽释放酶 K_i =280nM。

[3115] 实施例270

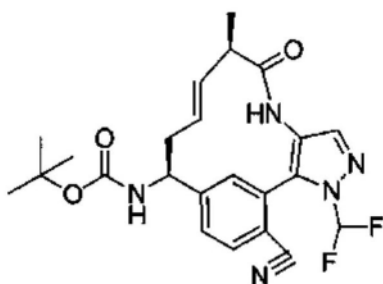
[3116] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈

[3117]



[3118] 270A. 制备N-[(9R,10E,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

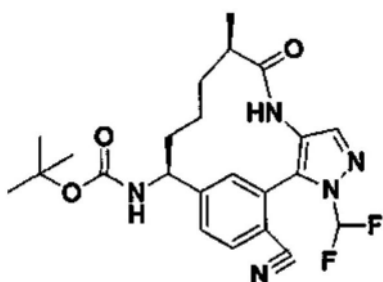
[3119]



[3120] 以与针对中间体35D所述类似的方式,用2-溴-4-甲酰基苄腈替代3-溴苯甲醛来制备呈深色膜的N-[(9R,10E,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(0.02g, 45%)。LCMS(ESI)m/z:458.6(M+H)⁺。

[3121] 270B.制备N-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯

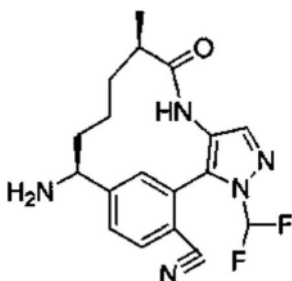
[3122]



[3123] 向EtOH(10ml)中的N-[(9R,10E,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,10,14,16-六烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.044mmol)添加PtO₂(0.005g,0.022mmol)且将反应混合物在55psi下氢化5h。经CELTITE®填料过滤反应混合物并浓缩滤液。向产物添加DCM(2ml)、TEA(6.09μl, 0.044mmol)及戴斯-马丁高碘烷(74.2mg,0.175mmol)。在rt1 h后,用饱和Na₂S₂O₃水溶液淬灭反应混合物并用EtOAc(2×15ml)萃取。用盐水(10ml)洗涤合并的有机层,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到N-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg, 100%)。MS(ESI)m/z:460.5(M+H)⁺。

[3124] 270C.制备(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈

[3125]



[3126] 向N-[(9R,13S)-17-氰基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]氨基甲酸叔丁酯(20mg, 0.044mmol)中添加二噁烷(1ml),之后添加1ml二噁烷中的4N HCl。在3h后,浓缩反应混合物

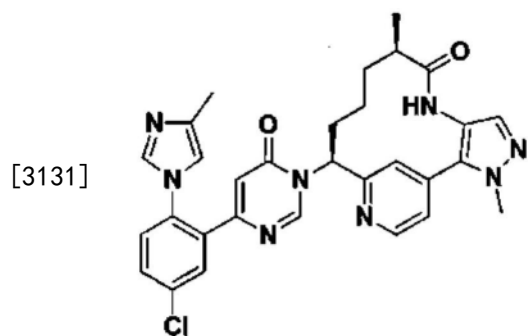
并将残余物溶解于DCM/MeOH中,且经碱性柱过滤。浓缩滤液得到呈棕色固体的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈(12mg,80%)。MS (ESI)m/z:360.4(M+H)⁺。

[3127] 270D. 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈

[3128] 以与实施例56中所述类似的方式,通过使用(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-8-氧代-3,4,7-三氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-17-甲腈(2.2mg,9.6%)。MS (ESI)m/z:683.9(M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,CD₃OD) δ8.71(s,1H),8.13(s,1H),7.87(d,J=8.0Hz,1H),7.80(m,2H),7.68-7.61(m,3H),7.58-7.51(m,2H),6.34(s,1H),5.62(d,J=12.9Hz,1H),2.45-2.34(m,1H),2.22(br.s.,1H),2.00(d,J=16.2Hz,1H),1.64(d,J=10.2Hz,2H),1.44(d,J=7.2Hz,1H),1.06(d,J=6.6Hz,3H),0.62(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法C)RT=1.93min,纯度=100%,呈非对映异构体的混合物;因子XIa Ki=0.35nM,血浆激肽释放酶Ki=84nM。

[3129] 实施例271

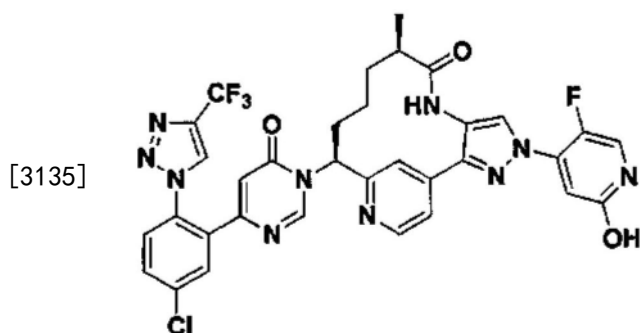
[3130] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3132] (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(11.7mg,45%产率)为由实施例257的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐的制备分离的主要产物。MS (ESI)m/z:569.20(M+H)⁺。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ9.23(s,1H),9.14(br.s.,1H),8.77(s,1H),8.68(d,J=4.9Hz,1H),7.94(d,J=2.1Hz,1H),7.85(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.67(s,1H),7.59(d,J=5.2Hz,1H),7.52-7.47(m,2H),6.60(s,1H),5.90(d,J=9.8Hz,1H),4.01(s,3H),2.69-2.61(m,1H),2.35-2.24(m,4H),2.16-2.06(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.52-1.42(m,1H),1.38-1.28(m,1H),0.89(d,J=7.0Hz,3H),0.53-0.38(m,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=1.14min,100%纯度;因子XIa Ki=90nM,血浆激肽释放酶Ki=4,600nM。

[3133] 实施例272

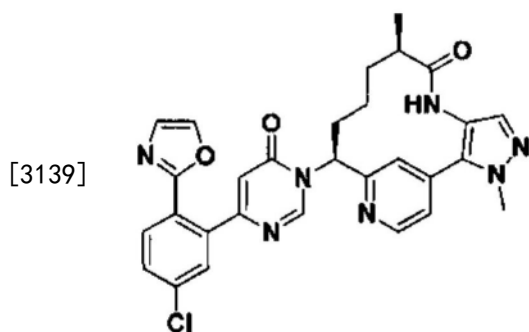
[3134] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[3136] 将如在实施例269中所述制备的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮 (0.027mmol) 溶解于 THF (2mL) 中并添加浓 HCl (500μl, 6.00mmol), 且将反应混合物加热至 70℃ 并保持 16h。此后, 浓缩溶剂并通过反相色谱纯化残余物, 得到 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(5-氟-2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮 (5.3mg, 26%)。MS (ESI) m/z : 721.2 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.63 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.51 (s, 1H), 6.14-5.94 (m, 1H), 2.79 (br. s., 1H), 2.27 (d, J=17.1Hz, 2H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.49-1.34 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.64-0.42 (m, 1H)。分析型 HPLC (方法 C): RT=1.68min, 纯度=100%; 因子 XIa Ki=0.73nM, 血浆激肽释放酶 Ki=130nM。

[3137] 实施例274

[3138] 制备 (9R,13S)-13-[4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

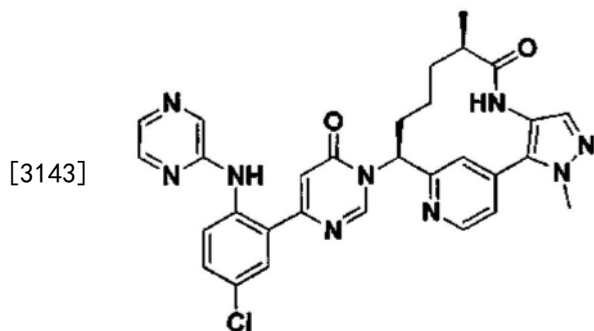


[3140] 向如在实施例211中所述制备的 (9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,

14,16-五烯-8-酮(20mg,0.033mmol)的脱气二噁烷(1ml)溶液中添加2-(三丁基甲锡烷基)噁唑(11.65mg,0.033mmol),之后添加Pd(Ph₃P)₄(3.76mg,3.25μmol)。将反应混合物在90℃搅拌2h,然后冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈白色固体的(9R,13S)-13-[4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.38mg,11%产率)。MS(ESI)m/z:556.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.89(s,1H),8.74(d,J=5.1Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.87(s,1H),7.71(s,1H),7.69(d,J=2.2Hz,1H),7.65(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.52(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.49(s,1H),7.23(s,1H),6.50(s,1H),6.05(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),4.05(s,3H),2.77-2.67(m,1H),2.38-2.27(m,1H),2.15-1.98(m,2H),1.68-1.42(m,2H),1.01(d,J=7.0Hz,3H),0.77-0.62(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.13min,99.0%纯度;因子XIa Ki=100nM,血浆激肽释放酶Ki=4,500nM。

[3141] 实施例275

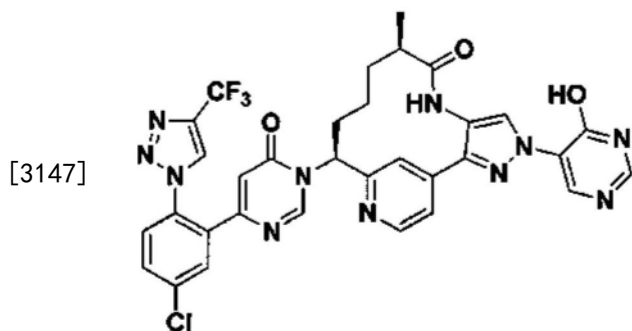
[3142] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3144] 将含有如在实施例313中所述制备的(9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.01g,0.017mmol)、2-溴吡嗪(5.51mg,0.035mmol)及EtOH(1ml)的密封微波小瓶在微波中在150℃加热30min,冷却至rt,并浓缩。向残余物中添加Cs₂CO₃(0.030g,0.093mmol)、Pd(OAc)₂(1.05mg,4.66μmol)、Xantphos(5.39mg,9.31μmol)及2-溴吡嗪(5.51mg,0.035mmol),之后添加二噁烷(0.931ml)。用氩气将反应混合物脱气10min。密封小瓶且在85℃加热。在4h后,使反应混合物冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(吡嗪-2-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.95mg,20%产率)。MS(ESI)m/r:582.5(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ9.09(s,1H),8.73(d,J=5.1Hz,1H),8.23-8.19(m,2H),8.08(dd,J=2.8,1.4Hz,1H),7.89(d,J=2.6Hz,1H),7.73(s,1H),7.67(d,J=2.6Hz,1H),7.53(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.50(s,1H),7.43(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),6.77(s,1H),6.02(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.05(s,3H),2.76-2.67(m,1H),2.43-2.32(m,1H),2.15-2.01(m,2H),1.68-1.44(m,2H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.81-0.65(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.06min,94.0%纯度;因子XIa Ki=560nM。

[3145] 实施例276

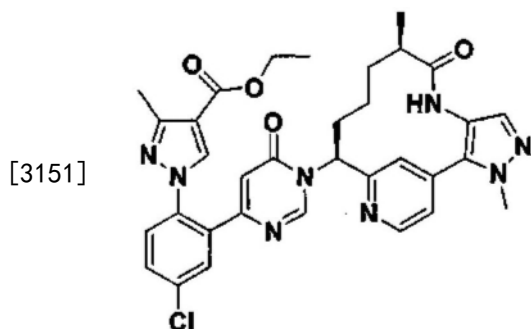
[3146] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(4-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[3148] 以与实施例296中所述的操作类似的方式来制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(4-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(4-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3.82mg,4.44 μ mol,42%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.85(s,1H),8.75(s,2H),8.71(s,1H),8.67-8.62(m,1H),8.27(s,1H),8.00-7.93(m,2H),7.82-7.69(m,3H),6.49(s,1H),6.13(d,J=9.2Hz,1H),2.87(br.s.,1H),2.29(br.s.,2H),2.13-2.01(m,1H),1.76(d,J=10.3Hz,1H),1.59(br.s.,1H),1.29(s,1H),1.11(d,J=7.0Hz,3H),0.91(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:704.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.04min,纯度=>95.0%;因子XIa Ki=2.4nM,血浆激肽释放酶Ki=70nM。

[3149] 实施例277

[3150] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

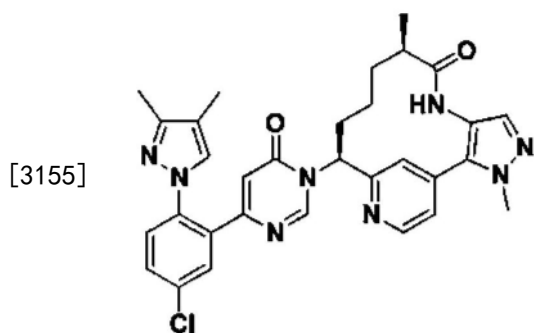


[3152] 向3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3.51mg,0.023mmol)、K₃PO₄(9.79mg,0.046mmol)及(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(14mg,0.023mmol)于二噁烷(0.24mL)中的悬浮液中添加(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(1.619mg,0.011mmol)。用氩气净化混合物,添加CuI(0.434mg,2.277 μ mol)并密封小瓶。在80℃加热反

应混合物并搅拌过夜。浓缩溶液并通过反相色谱纯化残余物,得到呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯三氟乙酸盐(3.21mg,17%产率)。MS (ESI) m/z: 641.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.02-5.95 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.07-4.01 (m, 3H), 2.70 (td, J=6.7, 3.2Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 3H), 1.00 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.69 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.46min, 94%纯度; 因子XIa Ki=170nM, 血浆激肽释放酶Ki=2,700nM。

[3153] 实施例278

[3154] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

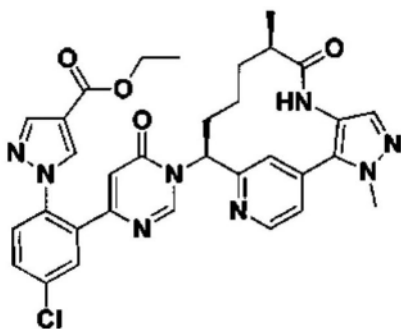


[3156] 以与实施例277中所述的操作类似的方式,通过用3,4-二甲基-1H-吡唑(2.189mg, 0.023mmol)替代3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3,4-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.85mg,5%产率)。MS (ESI) m/z: 583.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.02-5.94 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.71 (d, J=3.1Hz, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.68 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.78min, 92%纯度; 因子XIa Ki=540nM。

[3157] 实施例279

[3158] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S) -3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

[3159]

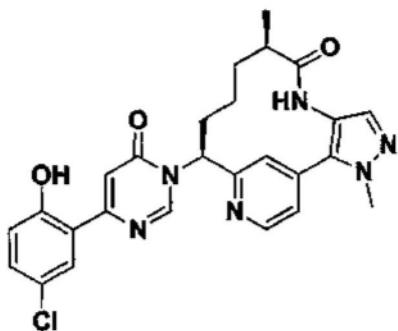


[3160] 以与如在实施例277中所述的操作类似的方式,通过用1H-吡唑-4-羧酸乙酯(3.19mg,0.023mmol)替代3-甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯三氟乙酸盐(9.9mg,56%产率)。MS(ESI)m/z:627.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.86(s,1H),8.72(d,J=5.3Hz,1H),8.34(s,1H),7.96(s,1H),7.85(d,J=2.2Hz,1H),7.69(s,1H),7.68-7.64(m,1H),7.61-7.57(m,1H),7.53(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.49(s,1H),6.18(s,1H),5.98(dd,J=12.7,4.3Hz,1H),4.28(q,J=7.1Hz,2H),4.04(s,3H),2.70(td,J=6.7,3.3Hz,1H),2.30(tt,J=12.7,4.4Hz,1H),2.12-1.94(m,2H),1.66-1.53(m,1H),1.46(ddd,J=15.0,9.8,5.5Hz,1H),1.32(t,J=7.2Hz,3H),1.00(d,J=6.8Hz,3H),0.69(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.06min,99%纯度;因子XIa Ki=2.2nM,血浆激肽释放酶Ki=960nM。

[3161] 实施例280

[3162] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-羟基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3163]

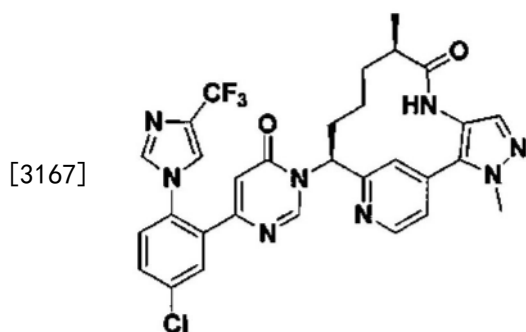


[3164] 用氩气(3×)净化1H-咪唑(2.21mg,0.033mmol)、Pd(OAc)₂(0.73mg,3.25μmol)及CuI(0.012g,0.065mmol)于DMF(1.63ml)中的混合物,然后添加如在实施例211中所述制备的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.033mmol)。密封反应混合物并在140℃加热。在5h后,使反应混合物冷却至rt。浓缩溶液并通过反相色谱纯化残余物得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-羟基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.76mg,9%产率)。MS(ESI)m/z:505.6(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ9.11(s,1H),8.74(d,J=5.1Hz,1H),7.84(d,J=2.6Hz,1H),7.72(s,1H),7.52(dd,J=5.1,1.5Hz,1H),7.50(s,1H),7.30(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),7.07(s,1H),6.90

(d, J=8.8Hz, 1H), 6.06 (dd, J=12.9, 4.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.35 (tt, J=12.8, 4.3Hz, 1H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.76-0.61 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.47min, 100%纯度; 因子XIa K_i =57nM, 血浆激肽释放酶 K_i =180nM。

[3165] 实施例281

[3166] 制备 (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-咪唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



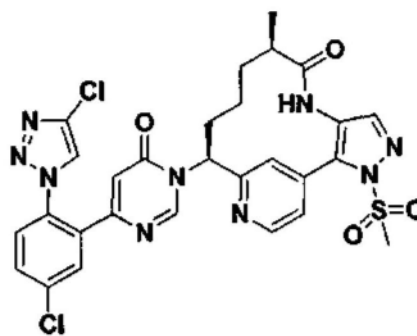
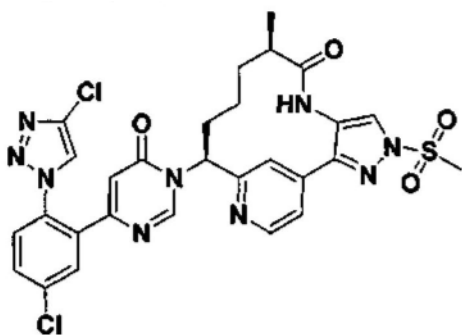
[3168] 以与实施例231中所述的操作类似的方式, 通过用4- (三氟甲基) -1H-咪唑 (0.018g, 0.130mmol) 替代1H-咪唑来制备 (9R, 13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-咪唑-1-基] 苯基} -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基) -3, 9-二甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (4mg, 15%产率)。MS (ESI) m/z: 623.25 (M+H)⁺。 ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (d, J=52Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.99 (dd, J=12.5, 3.4Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.70 (dt, J=6.6, 3.3Hz, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.76-0.60 (m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.58min, 100%纯度; 因子XIa K_i =73nM, 血浆激肽释放酶 K_i =4, 700nM。

[3169] 实施例282

[3170] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -4-甲磺酰基-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2, 5, 14, 16-五烯-8-酮, 及

[3171] 制备 (9R, 13S) -13- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1, 2, 3-三唑-1-基) 苯基] -6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-1-基} -3-甲磺酰基-9-甲基-3, 4, 7, 15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮

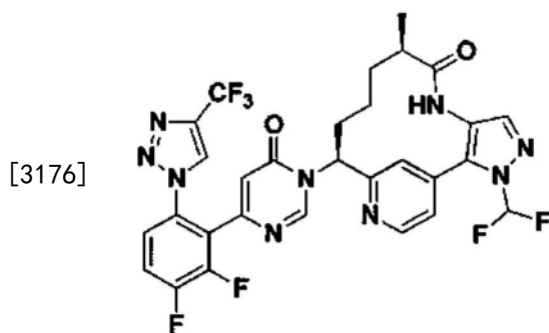
[3172]



[3173] 向如在实施例101中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.010g,0.014mmol)及吡啶(0.012ml,0.145mmol)的冷却(0℃)澄清淡粉色溶液中添加MsCl(1.1μl,0.014mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30min,然后使反应混合物温热至rt。在rt保持1h后,添加TEA(0.020ml,0.145mmol),之后添加MsCl(1.1μl,0.014mmol)。在3h后,添加额外TEA(0.020ml,0.145mmol),之后添加额外MsCl(5.5μL,0.070mmol)。在1h后,终止反应,用EtOAc稀释并用1.5M K₂HPO₄、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到黄色残余物。通过反相色谱纯化,在浓缩及冻干后产生呈白色固体的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-甲磺酰基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐与(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-甲磺酰基-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0020g,18%)的1:1混合物。MS(ESI)m/z:654.0(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD)δ8.87(s,1H),8.79(s,1H),8.67(d,J=5.2Hz,2H),8.34-8.32(m,2H),8.28(s,1H),7.90-7.87(m,4H),7.75-7.71(m,2H),7.66-7.63(m,3H),7.62-7.60(m,1H),7.55(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),6.38-6.36(m,2H),6.13-6.06(m,1H),5.99-5.93(m,1H),3.52(s,3H),3.49(s,3H),2.86-2.79(m,1H),2.68-2.61(m,1H),2.32-2.20(m,3H),2.07-1.90(m,3H),1.76-1.64(m,1H),1.62-1.38(m,3H),1.04(d,J=6.9Hz,3H),0.98(d,J=6.9Hz,3H),0.80-0.61(m,2H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.98及8.11min,纯度=96.9%;因子XIa Ki=1.2nM,血浆激肽释放酶Ki=290nM。

[3174] 实施例283

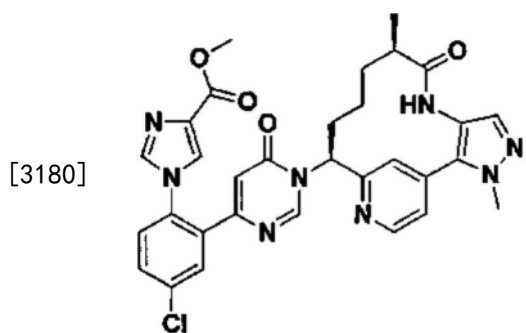
[3175] 制备(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3177] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.007g,0.02mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.07g,0.02mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-(2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(12mg,100%产率)。MS m/z = 662.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34-9.30 (m, 1H), 9.15-9.11 (m, 1H), 8.74-8.71 (m, 1H), 8.63-8.59 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.88-5.73 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.46-1.16 (m, 2H), 0.84-0.70 (d, 3H), 0.37-0.17 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B) RT=1.73min, 纯度=99%; 因子XIa K_i = 2nM, 血浆激肽释放酶 K_i = 570nM。

[3178] 实施例284

[3179] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯



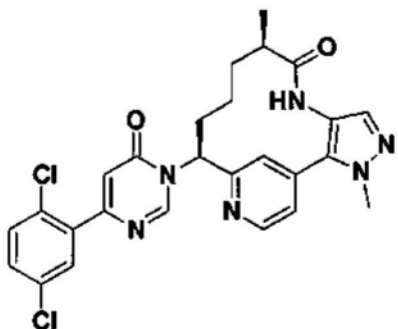
[3181] 以与实施例231中所述的操作类似的方式,通过用1H-咪唑-4-羧酸酯盐酸盐(0.025g,0.195mmol)替代1H-咪唑来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯三氟乙酸盐(10mg,24%产率)。MS (ESI) m/z : 613.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.1, 1.5Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.96 (dd, J = 12.4, 3.9Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.11-1.92 (m,

2H), 1.64-1.39 (m, 2H), 1.00 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.67 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): $RT=6.10\text{min}$, 99.9%纯度; 因子XIa $K_i=16\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=1,800\text{nM}$ 。

[3182] 实施例285

[3183] 制备 (9R,13S)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3184]

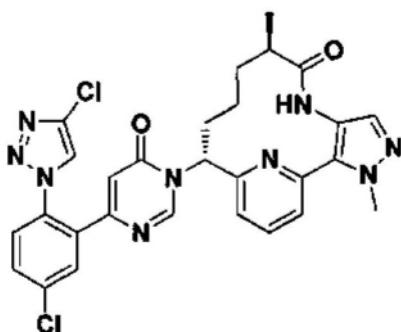


[3185] (9R,13S)-13-[4-(2,5-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (4.3mg, 13%产率) 为由实施例284的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯的制备分离的次要产物。MS (ESI) m/z : 523.5 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.74 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.49-7.44 (m, 1H), 6.77 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 6.06 (dd, $J=12.7, 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.38 (tt, $J=12.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.68-1.45 (m, 2H), 1.02 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.70 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): $RT=8.29\text{min}$, 98.6%纯度; 因子XIa $K_i=50\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=770\text{nM}$ 。

[3186] 实施例286

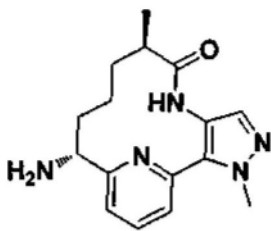
[3187] 制备 (9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3188]



[3189] 286A. 制备 (9R,13R)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3190]



[3191] 以与如在中间体28中所述的操作类似的方式,通过用(S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体A)替代(S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[6-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]丙烷-2-亚磺酰胺(非对映异构体B)来制备(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,100%产率)。MS(ESI)*m/z*:300.5(M+H)⁺。

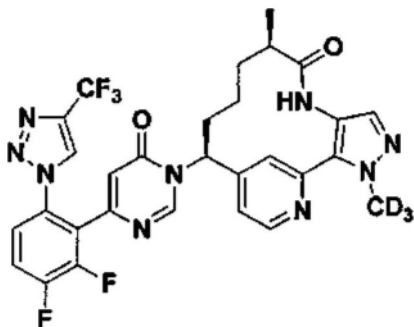
[3192] 286B.制备(9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3193] (9R,13R)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(7.2mg,19%产率)以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(15.4mg,0.050mmol)及如在实施例286A中所述制备的(9R,13R)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,0.050mmol)来制备。MS(ESI)*m/z*:590.25(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-*d*₆) δ9.47(s,1H),8.72(s,1H),8.66(s,1H),7.94(t,J=7.9Hz,1H),7.90(d,J=2.4Hz,1H),7.85-7.79(m,1H),7.77-7.70(m,2H),7.52(s,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),6.48(s,1H),5.89(dd,J=12.4,2.9Hz,1H),4.10(s,3H),3.91(s,1H),3.08-2.94(m,1H),2.74(dt,J=11.4,5.8Hz,1H),1.70-1.57(m,1H),1.50-1.29(m,3H),1.05(d,J=6.7Hz,3H),0.98(m,1H)。分析型HPLC(方法B):RT 1.64min,纯度=95%;因子XIa Ki=1,800nM。

[3194] 实施例287

[3195] 制备(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(²H₃)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3196]

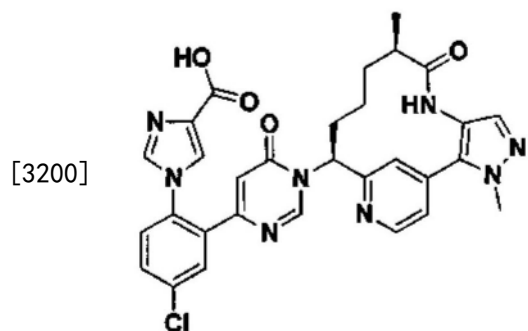


[3197] 经使用如在实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联6-{2,3-二氟-6-[4-(三氟

甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇(0.005g,0.015mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.004g,0.015mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-(4-{2,3-二氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-($^2\text{H}_3$)甲基-9-甲基-3,4,7,17-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(3mg,27%产率)。MS m/z = 629.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.30-9.26 (m, 1H), 9.23-9.17 (m, 1H), 8.67-8.61 (m, 1H), 8.58-8.53 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 2H), 1.99-1.76 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 1H), 1.15-1.06 (d, 3H), 1.01-0.91 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B) RT=1.55min, 纯度=94%; 因子XIa K_i = 4nM, 血浆激肽释放酶 K_i = 520nM。

[3198] 实施例288

[3199] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸

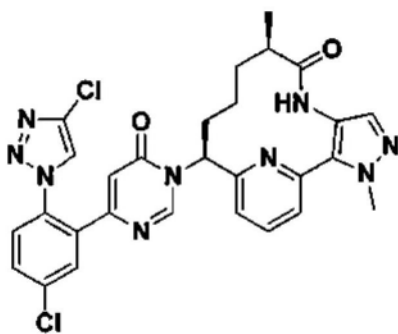


[3201] 向如在实施例284中所述制备的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸甲酯(0.008g,9.51 μ mol)于MeOH(1ml)中的溶液中添加1N NaOH(0.057ml,0.057mmol)。在rt搅拌24h后,用数滴TFA淬灭反应混合物。通过反相色谱纯化得到呈白色固体的1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-咪唑-4-羧酸三氟乙酸盐(4.8mg,61%产率)。MS (ESI) m/z : 599.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.71-8.66 (m, 2H), 8.11 (br. s., 1H), 7.89 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.97 (dd, J = 12.5, 4.2Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.65-1.39 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.79-0.62 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT = 5.13min, 99.5%纯度; 因子XIa K_i = 3.7nM, 血浆激肽释放酶 K_i = 450nM。

[3202] 实施例289

[3203] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3204]

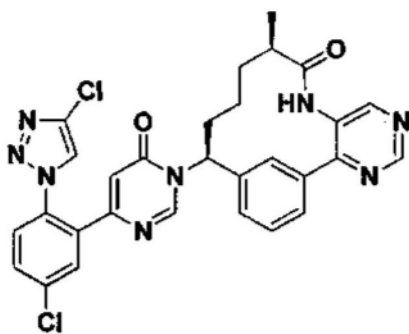


[3205] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用6-(5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(15.4mg,0.050mmol)及如在中间体28中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(15mg,0.050mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,18-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.8mg,5%产率)。MS (ESI) m/z: 590.25 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, J=8.1, 6.0Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.97 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 (s, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.7Hz, 3H)。分析型HPLC (方法B): RT 1.59min, 纯度=93%; 因子XIa Ki=2.3nM, 血浆激肽释放酶Ki=380nM。

[3206] 实施例290

[3207] 制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[3208]

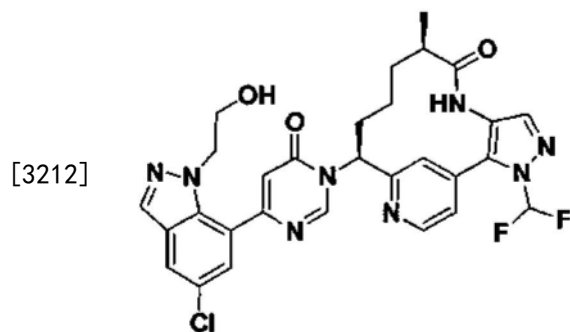


[3209] 根据在实施例206中所述的操作,通过使用如在中间体38中所述制备的(10R,14S)-14-氨基-10-甲基-3,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮及如在中间体38B中所述制备的4-溴嘧啶-5-胺来制备(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-10-甲基-3,5,8-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮三氟乙酸盐(0.004g,28%)。MS (ESI) m/z: 587.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.42 (d, J=0.7Hz, 1H), 5.84 (dd, J=13.0, 3.7Hz, 1H),

2.72-2.59 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.15 (d, J=7.0Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=8.12min, 纯度>99%; 因子XIa K_i =2.4nM, 血浆激肽释放酶 K_i =150nM。

[3210] 实施例292

[3211] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3213] 292A及292B. 制备7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑, 及7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑

[3214] 在rt在氩气气层下向7-溴-5-氯-1H-吡唑(2.0g, 8.64mmol)及 K_2CO_3 (5.97g, 43.2mmol)于DMSO(9.97mL)中的悬浮液中添加1-溴-2-甲氧基乙烷(0.812mL, 8.64mmol)。在14h后, 用水稀释反应混合物, 用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化区域异构体的粗混合物(1:1), 得到作为先洗脱的异构体(极性较低)的7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑(0.766g, 30%)及作为后洗脱的异构体(极性较高)的7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑(1.18g, 47%)。

[3215] 292A. MS (ESI) m/z : 290 (M+H)⁺及292 (M+2+H)⁺。¹H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.56 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.98 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.85 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.34 (s, 3H)。

[3216] 292B. MS (ESI) m/z : 290 (M+H)⁺及292 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 2H), 3.34 (s, 3H)。

[3217] 292C. 制备5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[3218] 在rt向7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑(0.766g, 2.65mmol)于二噁烷(13.23mL)中的搅拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(0.773g, 3.04mmol)及KOAc(1.194g, 12.17mmol)并用氩气(3 $\times$)净化系统。添加Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 络合物(0.173g, 0.212mmol), 用氩气净化反应混合物并加热至90 $^{\circ}C$ 。

[3219] 在搅拌过夜后, 使反应混合物冷却至rt, 用水稀释, 用EtOAc(3 $\times$)萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。MS (ESI) m/z : 337 (M+H)⁺。

[3220] 292D. 制备5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑

[3221] 将4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.574g, 3.97mmol)、5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.891g,2.65mmol)及2M Na_2CO_3 水溶液(2.65mL,5.29mmol)添加至DME(17.65mL)/EtOH(2.206mL)中并用氩气净化数分钟。添加Pd(dppf)· CH_2Cl_2 加合物(0.216g,0.265mmol)并在90℃加热反应混合物。在14h后,用水稀释反应混合物,用EtOAc萃取,用盐水洗涤有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到棕色油。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化粗物质,得到呈棕色油的5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑(0.777g,92%产率)。MS(ESI)m/z:319(M+H)⁺。

[3222] 292E.制备6-(5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸盐

[3223] 在rt向5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑(0.300g,0.941mmol)于ACN(3.14mL)中的悬浮液中添加TMSI(1mL,7.35mmol)。然后,将澄清黄色溶液加热至50℃。在4h后,使反应混合物冷却至rt,浓缩并通过反相色谱纯化(PHENOMENEX®Luna Axia C18 5μ30×100mm柱,10分钟梯度;溶剂A:30% MeOH-70% H_2O -0.1% TFA;溶剂B:90% MeOH-10% H_2O -0.1% TFA),得到呈黄色固体的6-(5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸盐(0.127g,33.3%产率)。MS(ESI)m/z:291(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ8.52(d, J=0.9Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.95(d, J=2.0Hz, 1H), 7.47(d, J=2.0Hz, 1H), 6.79(d, J=0.9Hz, 1H), 4.45(t, J=5.9Hz, 2H), 3.80(t, J=5.9Hz, 2H)。

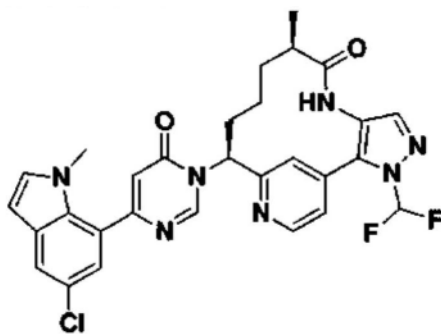
[3224] 292F.制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3225] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇三氟乙酸盐及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(6.6mg,29%)。MS(ESI)m/z:609(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ9.36(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.70(d, J=5.1Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93(d, J=2.0Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.40-7.35(m, 2H), 6.68(s, 1H), 5.93(d, J=8.6Hz, 1H), 4.40-4.28(m, 2H), 3.50-3.39(m, 2H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.38-2.30(m, 1H), 2.11-1.99(m, 1H), 1.96-1.85(m, 1H), 1.50-1.39(m, 1H), 1.36-1.27(m, 1H), 0.83(d, J=7.0Hz, 3H), 0.38-0.28(m, 1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.16min,纯度=>95%;因子XIa K_i =180nM。

[3226] 实施例293

[3227] 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3228]



[3229] 293A. 制备5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶

[3230] 在rt向7-溴-5-氯-1H-吡啶(0.470g, 2.039mmol)于二噁烷(10.20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(0.595g, 2.345mmol)及KOAc(0.921g, 9.38mmol)并用氩气(3×)净化系统。添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂络合物(0.133g, 0.163mmol)并用氩气再次净化反应混合物,且加热至90℃。在搅拌过夜后,使反应混合物冷却至rt,用水稀释,用EtOAc(3×)萃取,用水、盐水洗涤有机物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,且使粗物质继续进行下一反应。MS(ESI)m/z:278(M+H)⁺。

[3231] 293B. 制备5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡啶

[3232] 将4-氯-6-甲氧基嘧啶(0.391g, 2.70mmol)、5-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.500g, 1.801mmol)及2M Na₂CO₃水溶液(1.801mL, 3.60mmol)添加至DME(14.41mL)/EtOH(1.801mL)中并用氩气净化数分钟。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.147g, 0.180mmol)并在90℃加热。在2h后,用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过使用己烷及EtOAc作为洗脱剂的正相色谱纯化粗物质,得到呈琥珀色固体的5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(0.339g, 72.5%产率)。MS(ESI)m/z:260(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.21(br. s., 1H), 11.36-11.06(m, 1H), 8.91(d, J=1.1Hz, 1H), 7.77-7.74(m, 1H), 7.72(d, J=1.8Hz, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 7.30(d, J=1.1Hz, 1H), 6.56(dd, J=3.1, 2.4Hz, 1H), 4.07(s, 2H)。

[3233] 293C. 制备6-(5-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)嘧啶-4-醇

[3234] 在rt将MeI(0.212mL, 3.39mmol)添加至5-氯-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡啶(0.339g, 1.305mmol)及K₂CO₃(0.902g, 6.53mmol)于DMSO(5.22mL)中的悬浮液。在搅拌过夜后,在稀NH₄Cl溶液与EtOAc之间分配反应混合物。用稀NaHCO₃及Na₂S₂O₃溶液、NaHCO₃、盐水洗涤有机层,然后经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物溶解于AcOH(5mL)中并用45% HBr水溶液(1.73mL, 14.36mmol)处理且加热至85℃。在2h后,使反应混合物冷却至rt,然后浓缩至干燥,并使物质继续进行反应。MS(ESI)m/z:260(M+H)⁺。

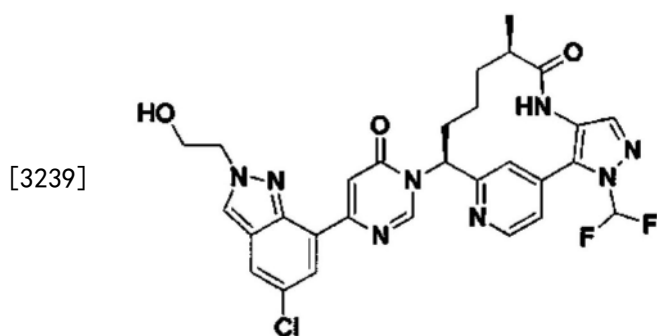
[3235] 293D. 制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3236] 以与实施例56类似的方式,使用6-(5-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-[4-(5-氯-1-甲基-1H-吡啶-7-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(4mg,

18%)。MS (ESI) m/z : 578 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.03 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.82 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 0.37-0.29 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=9.19min, 纯度=>95%; 因子XIa *K*_i=390nM。

[3237] 实施例294

[3238] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮



[3240] 294A. 制备5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑

[3241] 以与实施例292C类似的方式, 用如在实施例292C中所述制备的7-溴-5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-2H-吡唑替代如在实施例292B中所述制备的7-溴-5-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑来制备5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑。MS (ESI) m/z : 337 (M+H)⁺。

[3242] 294B. 制备5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吡唑

[3243] 以与实施例292D中所述类似的方式, 使用5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡唑来制备5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吡唑 (300mg, 26%)。MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (d, *J*=1.1Hz, 1H), 8.39 (t, *J*=1.8Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 4.63 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.35 (s, 3H)。

[3244] 294C. 制备6-(5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇

[3245] 以与实施例292E类似的方式, 使用5-氯-2-(2-甲氧基乙基)-7-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2H-吡唑来制备6-(5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基)嘧啶-4-醇 (50mg, 18%)。MS (ESI) m/z : 291 (M+H)⁺及293 (M+2+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 4.65 (t, *J*=5.2Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H)。

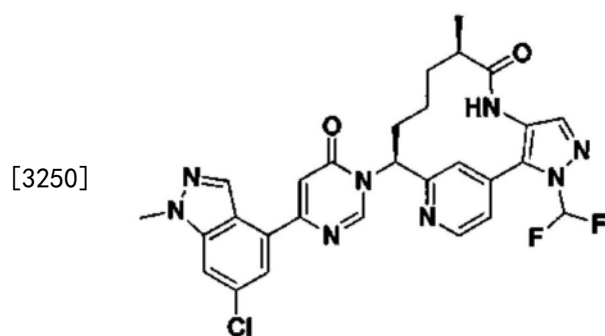
[3246] 294D. 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3247] 以与实施例56类似的方式, 使用6-(5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基)嘧啶-

4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-7-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2mg,8.8%)。MS (ESI) m/z : 609 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37 (d, J=6.2Hz, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 4.48 (t, J=5.3Hz, 2H), 3.82 (t, J=5.3Hz, 2H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.47-1.41 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.86min, 纯度=>95%; 因子XIa Ki=6, 100nM。

[3248] 实施例295

[3249] 制备(9R,13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3251] 295A. 制备6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑

[3252] 以与实施例293A中所述类似的方式,用4-溴-6-氯-1H-吡唑替代7-溴-5-氯-1H-吡唑来制备6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑。MS (ESI) m/z : 197 (M-C₆H₁₀+H)⁺。

[3253] 295B. 制备6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑

[3254] 以与实施例293B中所述类似的方式,使用6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑来制备6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑(183mg,33%)。MS (ESI) m/z : 261 (M+H)⁺。

[3255] 295C. 制备6-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇

[3256] 在rt将MeI (0.12mL, 1.825mmol) 添加至6-氯-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-1H-吡唑(0.183g, 0.702mmol) 及K₂CO₃ (0.485g, 3.51mmol) 于DMSO (2.81mL) 中的悬浮液中。在搅拌过夜后,在稀NH₄Cl水溶液与EtOAc之间分配反应混合物。用稀NaHCO₃及Na₂S₂O₃溶液、NaHCO₃、盐水洗涤有机层,然后经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。使此区域异构体的混合物(2:1)继续进行下一反应。将残余物溶解于AcOH (3mL) 中,用45% HBr水溶液(0.932mL, 7.72mmol) 处理并加热至85℃。在1h后,将反应混合物浓缩至干燥,且通过反相色谱(PHENOMENEX® Luna Axia C18 5μ, 30×100mm柱, 10分钟梯度; 溶剂A: 30% ACN-70% H₂O-0.1% TFA; 溶剂B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) 纯化粗反应混合物,得到呈白色固体的期望异构体6-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.127g, 69.4%) 及呈灰白色固体的不期望异构

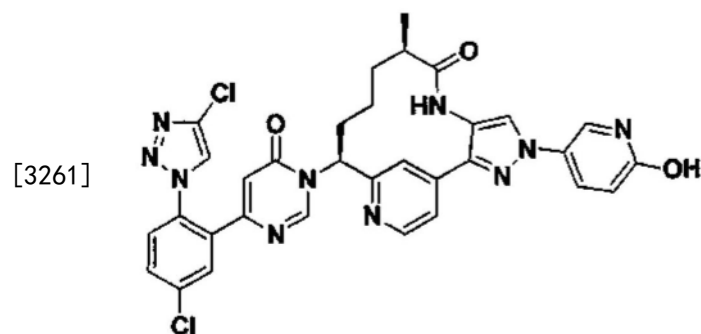
体6-(6-氯-2-甲基-2H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇(0.051g, 27.9%)。不期望异构体的甲基位于较期望异构体更低的场区。MS (ESI) m/z : 261 (M+H)⁺。¹HNMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.69 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.37 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 6.99 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.09 (s, 3H)。

[3257] 295D. 制备(9R, 13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3258] 以与实施例56类似的方式, 使用6-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-醇及如在中间体30中所述制备的(9R, 13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R, 13S)-13-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(1.5mg, 6.9%)。MS (ESI) m/z : 579 (M+H)⁺。分析型HPLC(方法A): RT=8.40min, 纯度=>95%; 因子XIa Ki=7,400nM。

[3259] 实施例296

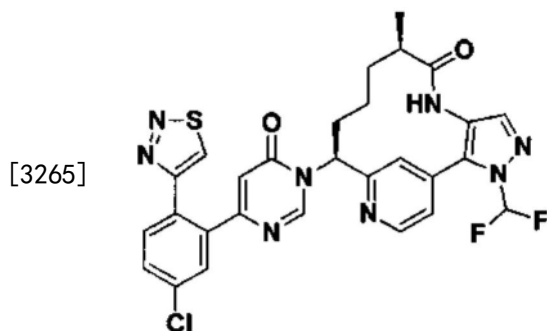
[3260] 制备(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-8-酮



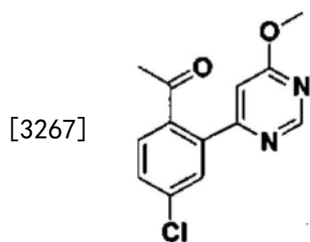
[3262] 将如在实施例233中所述制备的(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-8-酮溶解于THF(1mL)及HCl(0.5mL)中。将溶液加热至70℃并保持8h, 然后冷却至rt, 浓缩并通过反相色谱纯化, 得到(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(6-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(2.2mg, 21%)。MS (ESI) m/z : 669.3 (M+H)⁺。¹HNMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.55-9.54 (m, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.76-8.65 (m, 2H), 8.58 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=9.8Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.03-5.90 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.65-0.49 (m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.41min, 纯度=95%; 因子XIa Ki=1nM, 血浆激肽释放酶Ki=43nM。

[3263] 实施例297

[3264] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

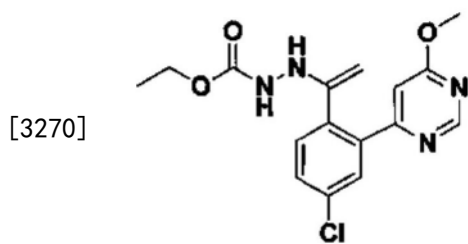


[3266] 297A. 制备1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙-1-酮



[3268] 用氩气净化4-(2-溴-5-氯苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.173g,0.578mmol)、CeF₃(0.351g,2.310mmol)于ClCH₂CH₂Cl(3mL)中的溶液,并添加Pd(PPh₃)₄(0.033g,0.029mmol)及1-(三甲基甲硅烷基)乙酮(0.165mL,1.155mmol)。用氩气净化反应混合物,密封并在75℃加热2天,然后冷却至rt。添加己烷(1mL),经**CELITE®**填料过滤反应混合物,用10mL EtOAc淋洗,浓缩滤液。通过正相色谱纯化产生1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙-1-酮(0.057g,38%产率)。MS(ESI)m/z:263.08(M+H)⁺。

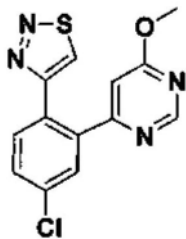
[3269] 297B. 制备N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基碳酸肼



[3271] 向1-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)乙酮(0.057g,0.217mmol)及肼基羧酸乙酯(0.022g,0.217mmol)于EtOH(3mL)中的溶液中添加2滴浓HCl水溶液。将反应混合物在75℃加热2h。此后,浓缩反应混合物,得到呈粗固体的N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基碳酸肼。MS(ESI)m/z:349.4(M+H)⁺。

[3272] 297C. 制备4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-甲氧基嘧啶

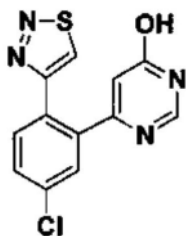
[3273]



[3274] 向小瓶中的N'-{1-[4-氯-2-(6-甲氧基噻唑-4-基)苯基]乙烯基}乙氧基碳酰肼(0.076g, 0.217mmol)添加 SOCl_2 (0.32ml, 4.34mmol), 并将所得溶液在rt搅拌30min, 然后在60℃加热1h。此后, 使溶液冷却至rt。向反应混合物中添加MeOH并浓缩溶液。通过反相色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体的4-(4-氯-2-(6-甲氧基噻唑-4-基)苯基)-1,2,3-噻二唑(0.017g, 26%产率)。MS (ESI) m/z : 305.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[3275] 297D. 制备6-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]噻唑-4-醇

[3276]



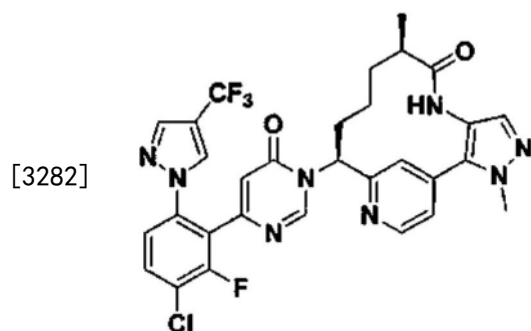
[3277] 向AcOH (2ml) 中的4-(4-氯-2-(6-甲氧基噻唑-4-基)苯基)-1,2,3-噻二唑(0.059g, 0.194mmol)添加48% HBr水溶液(1.1ml, 9.68mmol)并将溶液在85℃加热1h, 然后冷却至rt。浓缩反应混合物。将残余物溶解于EtOAc中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到呈灰白色固体的6-(5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基)噻唑-4-醇(0.053g, 94%产率)。MS (ESI) m/z : 291.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H)。

[3278] 297E. 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢噻啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3279] 根据实施例56中所述的操作, 通过使用如在中间体30中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮及6-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]噻唑-4-醇来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢噻啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.006g, 7.7%)。MS (ESI) m/z : 609.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.63 (m, 6H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.02 (dd, $J=12.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 1H), 0.99 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.63 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.80min, 纯度>96%; 因子XIa $K_i=1.6\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=520\text{nM}$ 。

[3280] 实施例298

[3281] 制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3283] 298A. 制备4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶

[3284] 以与实施例238C中所述的操作类似的方式,通过用4-(三氟甲基)-1H-吡唑(37.3mg,0.274mmol)替代1H-吡唑-4-甲腈来制备4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(42mg,25%产率)。MS(ESI)m/z:373.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.68(d,J=1.1Hz,1H),7.76(s,1H),7.70(s,1H),7.62(dd,J=8.6,7.7Hz,1H),7.36(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),6.78(t,J=1.2Hz,1H),4.01(s,3H)。

[3285] 298B. 制备6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇

[3286] 以与如在中间体18C中所述的针对制备1-[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈所述的操作类似的方式,通过用4-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)-6-甲氧基嘧啶(0.042g,0.113mmol)替代1-[4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基]-1H-1,2,3-三唑-4-甲腈来制备6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(0.017g,42.1%产率)。MS(ESI)m/z:359.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.36(d,J=0.9Hz,1H),8.09(d,J=1.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.81-7.74(m,1H),7.50(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),6.50(t,J=1.1Hz,1H)。

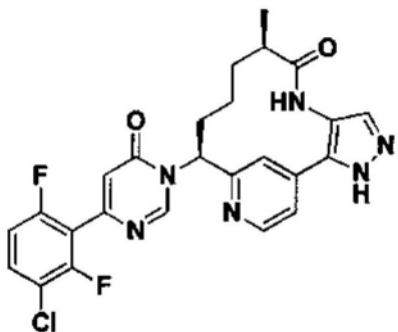
[3287] 298C. 制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3288] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用6-(3-氯-2-氟-6-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)嘧啶-4-醇(17mg,0.047mmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(9R,13S)-13-(4-{3-氯-2-氟-6-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(13mg,37%产率)。MS(ESI)m/z:641.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.40(s,1H),8.85(br.s.,1H),8.72(d,J=4.8Hz,1H),8.31(s,1H),7.85-7.74(m,2H),7.69(s,1H),7.55-7.44(m,3H),6.53(s,1H),6.02(dd,J=12.4,3.9Hz,1H),4.05(s,3H),2.70(td,J=6.6,3.1Hz,1H),2.37-2.22(m,1H),2.15-1.91(m,2H),1.69-1.54(m,1H),1.53-1.39(m,1H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),0.70(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=8.81min,纯度=99%;因子XIa Ki=3.8nM,血浆激肽释放酶Ki=1,200nM。

[3289] 实施例299

[3290] 制备 (9R,13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3291]



[3292] 299A. 制备 (9R,13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

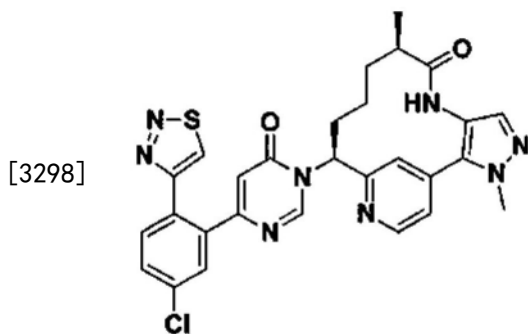
[3293] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用如在中间体4中所述制备的6-(3-氯-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-醇(0.033g,0.137mmol)及如在中间体19中所述制备的(9R,13S)-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.057g,0.137mmol)来制备(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(78mg,89%产率)。MS(ESI)m/z:641.6[M+H]⁺。

[3294] 299B. 制备 (9R,13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐

[3295] 向(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(78mg,0.122mmol)于DCM(1.6mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL,5.19mmol),并将所得溶液在rt搅拌30min。然后浓缩反应混合物并通过制备型HPLC纯化来纯化残余物,得到(9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(70mg,0.112mmol,92%产率)。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.31(s,1H),8.95(s,1H),8.57(br.s.,1H),7.92-7.71(m,3H),7.48(d,J=4.0Hz,1H),7.31(t,J=8.9Hz,1H),6.70(s,1H),5.99(br.s.,1H),2.73(br.s.,1H),2.30(br.s.,2H),2.01-1.88(m,1H),1.60-1.37(m,2H),0.93(d,J=6.7Hz,3H),0.64(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:511.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B):RT=1.47min,纯度=94.0%;因子XIa Ki=970nM。

[3296] 实施例300

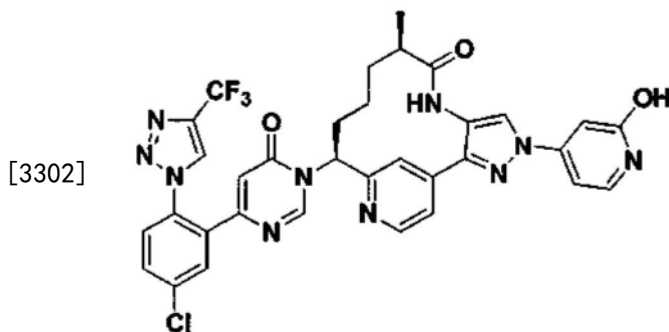
[3297] 制备 (9R,13S) -13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮。



[3299] 以与实施例297中所述的操作类似的方式,使用如在中间体32中所述制备的(9R,13S)-13-氨基-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.0072g,37.8%)。MS(ESI)m/z:573.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.98(s,1H),8.85(s,1H),8.76(d,J=5.3Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.78(s,1H),7.76(d,J=2.2Hz,1H),7.68(dd,J=8.1,2.2Hz,1H),7.61(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.52(s,1H),6.40(s,1H),5.99(dd,J=12.8,4.4Hz,1H),4.07(s,3H),2.77-2.67(m,1H),2.39-2.27(m,1H),2.14-2.00(m,2H),1.69-1.56(m,1H),1.55-1.41(m,1H),1.03(d,J=7.0Hz,3H),0.76(br.s.,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.46min,纯度>99%;因子XIa Ki=1.5nM,血浆激肽释放酶Ki=280nM。

[3300] 实施例301

[3301] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



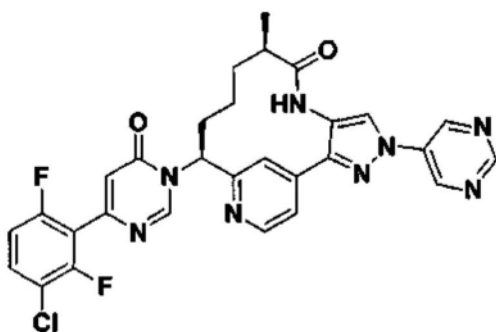
[3303] 将如在实施例323中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.027mmol)溶解于THF(2mL)及HCl(500μl,6.00mmol)中且加热至70℃并保持16h。浓缩溶剂。通过反相色谱纯化残余物,得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮。(1.1mg,6%)。MS(ESI)m/z:703.0(M+H)⁺。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.58(s,1H),9.33-9.18(m,1H),8.84-8.69(m,2H),8.59(d,J=4.6Hz,1H),7.98(br.s.,1H),7.95-7.79(m,3H),7.71-7.51(m,2H),6.97-

6.78 (m, 2H), 6.59-6.47 (m, 1H), 6.04 (br. s., 1H), 2.80 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 2H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.94 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H), 0.53 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法C): $R_T=1.58\text{min}$, 纯度=100%; 因子XIa $K_i=0.16\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=8\text{nM}$ 。

[3304] 实施例302

[3305] 制备 (9R, 13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-8-酮

[3306]

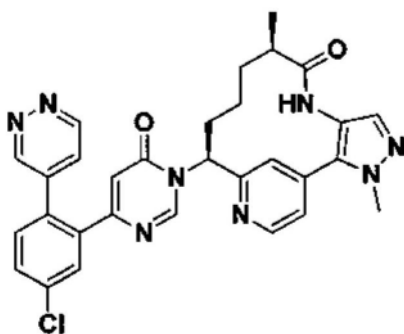


[3307] 以与实施例216中所述的操作类似的方式, 通过使用5-碘嘧啶 (24mg, 0.117mmol) 及如在实施例299中所述的 (9R, 13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (30mg, 0.059mmol) 来制备 (9R, 13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-9-甲基-4-(嘧啶-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (13.7mg, 0.019mmol, 33% 产率)。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (td, $J=8.7, 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.54 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 0.91 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z : 589.2 $[M+H]^+$ 。分析型HPLC(方法B): $R_T=1.64\text{min}$, 纯度=100.0%; 因子XIa $K_i=100\text{nM}$, 血浆激肽释放酶 $K_i=530\text{nM}$ 。

[3308] 实施例303

[3309] 制备 (9R, 13S) -13-{4-[5-氯-2-(哒嗪-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4,14,16-五烯-8-酮

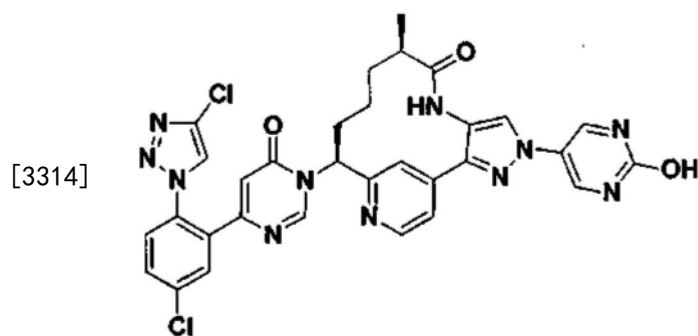
[3310]



[3311] 向如在实施例211中所述制备的(9R,13S)-13-[4-(5-氯-2-碘苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(20mg,0.033mmol)、4-(三丁基甲锡烷基)哒嗪(18.01mg,0.049mmol)、CuI(1.24mg,6.51μmol)及CsF(9.88mg,0.065mmol)于ACN(1ml)中的脱气溶液中添加Pd(Ph₃P)₄(3.76mg,3.25μmol)。在45℃搅拌2h后,使反应混合物冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(哒嗪-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(14.9mg,67%产率)。MS(ESI)m/z:567.35(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.27-9.19(m,2H),9.09(br.s.,1H),8.76(s,1H),8.67(d,J=5.2Hz,1H),7.80(d,J=1.8Hz,1H),7.74(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),7.68-7.56(m,4H),7.48(s,1H),6.50(s,1H),5.92-5.83(m,1H),4.01(s,3H),2.69-2.60(m,1H),2.31-2.22(m,1H),2.14-2.04(m,1H),1.89-1.78(m,1H),1.53-1.42(m,1H),1.38-1.26(m,1H),0.88(d,J=6.7Hz,3H),0.50-0.32(m,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=1.28min,100%纯度;因子XIa Ki=110nM,血浆激肽释放酶Ki=9,300nM。

[3312] 实施例304

[3313] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(2-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

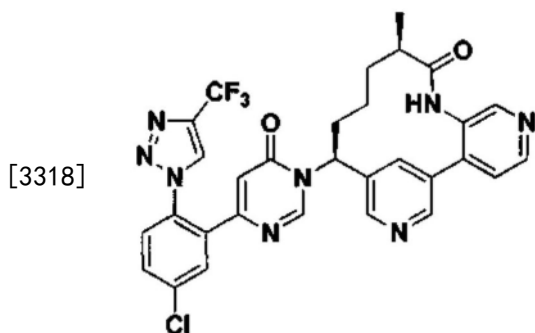


[3315] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘嘧啶-2-醇(9.63mg,0.043mmol)来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(2-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(2-羟基嘧啶-5-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.9mg,1.032μmol,2%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.44(s,1H),8.85-8.66(m,4H),8.55(d,J=4.9Hz,1H),8.40(s,1H),7.95-7.83(m,2H),7.81-7.66(m,2H),7.53(d,J=4.6Hz,1H),6.34(s,1H),5.95(br.s.,1H),2.74(br.s.,1H),2.24(d,J=14.6Hz,2H),1.80(br.s.,1H),1.51(br.s.,1H),1.37(br.s.,1H),0.89(d,J=6.4Hz,3H),0.50(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:670.2[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B):RT=1.39min,纯度=90.0%;因子XIa Ki=0.17nM,血浆激肽释放酶Ki=14nM。

[3316] 实施例305

[3317] 制备(10R,14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-

氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮



[3319] 305A. 制备(S)-(1-(5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[3320] 向5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(2.9g,12.84mmol)及(S)-(1-(5-溴吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.17mmol)于甲苯(38.8mL)中的溶液中添加K₂CO₃(2.70g,27.5mmol)及Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂加合物(0.599g,0.733mmol)。将反应混合物用氩气净化10min,然后在90℃加热12h。用EtOAc稀释反应混合物,然后经CELITE®过滤。用水、盐水洗涤滤液,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。MS(ESI)m/z:293(M-C₆H₁₀+H)⁺。

[3321] 305B. 制备(S)-(1-(3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[3322] 将(S)-(1-(5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)吡啶-3-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,4.16mmol)、4-溴吡啶-3-胺(0.72g,4.16mmol)、4M NaHCO₃(3.12mL,12.49mmol)添加至二噁烷(5mL)中并用氩气净化。在15min后,添加Pd(PPh₃)₄(0.241g,0.208mmol)并将混合物在90℃加热过夜。用水(100mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2×50mL)萃取,用盐水洗涤,干燥并蒸发为黑色油且继续进行下一反应。MS(ESI)m/z:341.2(M+H)⁺。

[3323] 305C. 制备((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[3,4'-联吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[3324] 使EtOAc(43.8mL)中的(R)-2-甲基丁-3-烯酸(0.576g,5.76mmol)、(S)-(1-(3'-氨基-[3,4'-联吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g,4.11mmol)、吡啶(0.998mL,12.34mmol)冷却至0℃。添加T₃P®(50wt%,于EtOAc中)(5.23g,8.23mmol)并使溶液逐渐达到rt。在3h后,浓缩反应混合物并通过使用EtOAc及MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化残余物,得到呈棕色油的((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[3,4'-联吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(747mg,43%)。MS(ESI)m/z:423.2(M+H)⁺。¹HNMR(500MHZ,CDCl₃)δ9.38(br.s.,1H),8.66(s,1H),8.57-8.47(m,2H),7.62(br.s.,1H),7.44(br.s.,1H),7.20(d,J=4.1Hz,1H),5.86-5.76(m,1H),5.75-5.65(m,1H),5.21-5.10(m,3H),3.71(d,J=11.0Hz,3H),3.09(t,J=7.3Hz,1H),2.66-2.46(m,2H),1.44-1.39(m,9H),1.28(d,J=7.2Hz,3H)。

[3325] 305D. 制备N-[(10R,11E,14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[3326] 将((S)-1-(3'-((R)-2-甲基丁-3-烯酰氨基)-[3,4'-联吡啶]-5-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.747g, 1.768mmol)及pTsOH(0.689g, 3.62mmol)添加至EtOAc(1040mL)中并在用氩气净化的同时加热至60℃。在1h后,添加第二代Grubbs催化剂(0.600g, 0.707mmol)并将混合物在60℃搅拌过夜。用饱和NaHCO₃(150mL)淬灭反应混合物并用EtOAc(2×50mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过以DCM及MeOH作为洗脱剂的正相色谱纯化粗物质,得到呈褐色固体的N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.180g, 25.8%产率)。MS (ESI) m/z: 395.2 (M+H)⁺。

[3327] 305E. 制备N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯

[3328] 将PtO₂(10.36mg, 0.046mmol)添加至N-[(10R, 11E, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.180g, 0.456mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中且经受氢气气氛(55psi)。在3h后,经CELTITE®填料过滤悬浮液并浓缩滤液且继续进行下一反应。MS (ESI) m/z: 397.2 (M+H)⁺。

[3329] 305F. 制备(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[3330] 在rt将TFA(0.70mL, 9.08mmol)添加至N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-氧代-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸叔丁酯(0.180g, 0.454mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中。在2h后,将反应混合物浓缩至干燥。在EtOAc与饱和NaHCO₃之间分配残余物。用EtOAc(2×)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈棕色膜的(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮(0.037g, 27.5%)。MS (ESI) m/z: 297.2 (M+H)⁺。

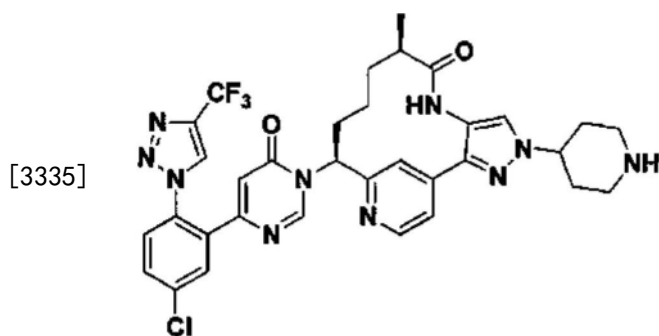
[3331] 305G. 制备(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮二氟乙酸盐

[3332] 以与实施例56类似的方式,使用(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮及如在中间体15中所述制备的6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备(10R, 14S)-14-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-10-甲基-5,8,17-三氮杂三环[13.3.1.0^{2,7}]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮二氟乙酸盐(5.2mg, 11%)。MS (ESI) m/z: 621.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69(s, 1H), 9.19-9.13(m, 1H), 8.64-8.55(m, 2H), 8.49(s, 1H), 8.41-8.38(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.87-7.84(m, 1H), 7.79-7.73(m, 2H), 7.64(d, J=4.6Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 5.51(d, J=12.8Hz, 1H), 1.90-1.84(m, 1H), 1.75-1.67(m, 1H), 1.39-1.32(m, 1H), 1.14-1.02(m, 2H), 0.95-0.85(m, 3H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.96min, 纯度=93%; 因子XIa Ki=0.17nM, 血浆激肽释放酶Ki=25nM。

[3333] 实施例306

[3334] 制备(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-

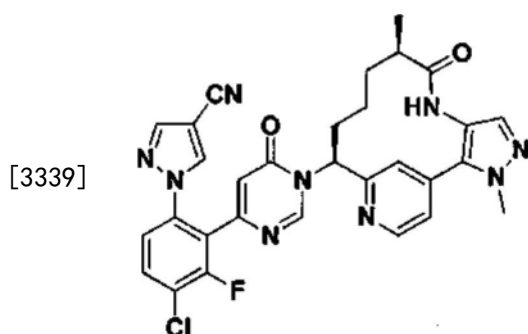
二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(哌啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[3336] 将如在实施例101中所述制备的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.020g,0.035mmol)、4-碘哌啶-1-羧酸叔丁酯(11mg,0.035mmol)、Cs₂CO₃(0.023g,0.069mmol)及DMF(2mL)添加至具有Teflon隔片密封盖的小瓶中。将混合物加热至100℃并保持12h,此时使其冷却至rt并添加DCM(2mL)及TFA(1mL)且在rt搅拌1h。然后浓缩反应混合物并通过反相色谱纯化,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(哌啶-4-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(3mg,14%)。MS(ESI)m/z:659.1(M+H)⁺。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.42-9.30(m,1H),8.72(s,2H),8.60-8.50(m,1H),7.93(s,2H),7.84(s,2H),7.78-7.72(m,1H),7.48-7.40(m,1H),6.36(s,1H),6.05-5.85(m,1H),4.64-4.45(m,1H),3.17-3.02(m,2H),2.82-2.70(m,1H),1.94-1.75(m,1H),1.62-1.48(m,1H),1.47-1.34(m,1H),0.93(d,J=7.0Hz,3H),0.70-0.49(m,1H)。分析型HPLC(方法C):RT=1.31min,纯度=100%;因子XIa Ki=700nM。

[3337] 实施例307

[3338] 制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈



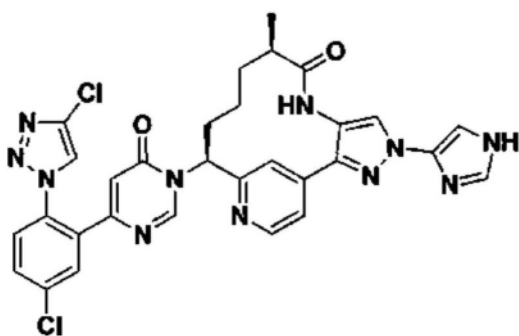
[3340] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过用如在实施例238C中所述制备的1-(4-氯-3-氟-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-1H-吡唑-4-甲腈(2mg,6.34μmol)替代6-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}嘧啶-4-醇来制备1-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲腈三氟乙酸盐

(2mg, 43% 产率)。MS (ESI) m/z : 598.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.93-8.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (dd, J=8.6, 7.7Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 6.00 (dd, J=12.8, 4.2Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.71 (td, J=6.6, 3.3Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.71 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=7.58min, 纯度=97.1%; 因子XIa Ki=2nM, 血浆激肽释放酶Ki=1,500nM。

[3341] 实施例308

[3342] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

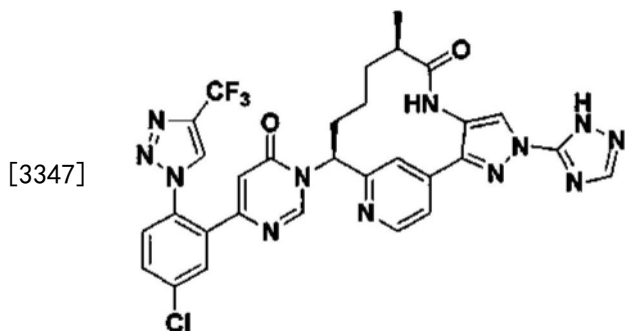
[3343]



[3344] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用4-碘-1-三苯甲基-1H-咪唑 (18.9mg, 0.043mmol) 且之后使用DCM中的50% TFA及Et₃SiH作为清除剂进行脱保护来制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (3.3mg, 3.5 μ mol, 7% 产率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.55 (br.s., 1H), 6.41 (s, 1H), 6.11 (d, J=9.2Hz, 1H), 2.88 (d, J=12.1Hz, 1H), 2.31 (d, J=12.3Hz, 2H), 2.09 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.74 (br.s., 1H), 1.59 (br.s., 1H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.92 (br.s., 1H)。MS (ESI) m/z : 642.2 [M+H]⁺。分析型HPLC(方法A): RT=5.74min, 纯度=80.0%; 因子XIa Ki=1.9nM, 血浆激肽释放酶Ki=180nM。

[3345] 实施例309

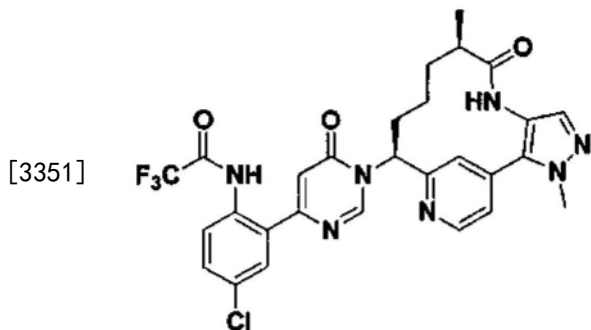
[3346] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮



[3348] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用5-碘-1H-1,2,4-三唑来制备呈浅棕色粉末的(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-4-(1H-1,2,4-三唑-5-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(9mg,33%)。MS(ESI) m/z :643.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CD₃OD) δ 8.76(s,1H),8.67(d,J=5.0Hz,1H),8.58-8.48(m,1H),8.41(s,1H),8.36(s,1H),7.98(s,1H),7.91(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.72(m,2H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),6.40(s,1H),6.18-6.04(m,1H),2.92-2.80(m,1H),2.38-2.22(m,2H),2.13-2.01(m,1H),1.81-1.68(m,1H),1.65-1.52(m,1H),1.10(d,J=6.9Hz,3H),0.91(d,J=11.8Hz,2H)。分析型HPLC(方法A):RT=6.27min,纯度=95%;因子XIa Ki=3nM,血浆激肽释放酶Ki=220nM。

[3349] 实施例310

[3350] 制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



[3352] 310A. 制备N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[3353] 将TEA(0.71ml,5.09mmol)添加至如在中间体8A中所述制备的4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯胺(1g,4.24mmol)及TFAA(0.72ml,5.09mmol)于DCM(25ml)中的溶液中。在rt搅拌1h后,用DCM稀释反应混合物,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。获得呈黄色固体的N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(1.4g,99%产率)。MS(ESI) m/z :332.0(M+H)⁺。

[3354] 310B. 制备N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

[3355] 使N-(4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(1.4g,4.22mmol)于HOAc(10ml)及48% HBr水溶液(2.39ml,21.10mmol)中的澄清黄色溶液温热至60℃并保持3h,然后冷却至rt,并浓缩反应混合物。将EtOAc(约400ml)添加至残余物,之后添加饱和NaHCO₃。分离各层并用饱和NaHCO₃、盐水洗涤有机层,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物悬

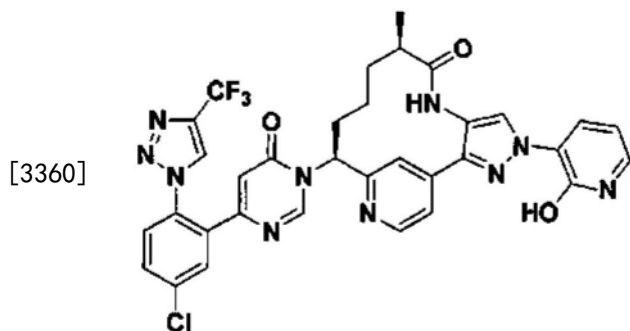
浮于DCM中并过滤出固体。通过正相色谱纯化滤液,得到呈白色固体的N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.095g,7%产率)。MS (ESI)m/z:318.0(M+H)⁺。

[3356] 310C. 制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺三氟乙酸盐

[3357] 以与实施例56中所述的操作类似的方式,通过使用N-(4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.095g,0.301mmol)来制备N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺三氟乙酸盐(0.113g,63%产率)。MS (ESI)m/z:600.0(M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.37(s, 1H), 9.23(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.70(d, J=5.1Hz, 1H), 7.96-7.89(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.49(s, 1H), 6.89(br. s., 1H), 5.95(d, J=9.5Hz, 1H), 4.02(s, 3H), 2.72-2.62(m, 1H), 2.44-2.32(m, 1H), 2.20-2.07(m, 1H), 1.98-1.85(m, 1H), 1.58-1.30(m, 2H), 0.91(d, J=6.8Hz, 3H), 0.58-0.39(m, 1H)。分析型HPLC(方法A):RT=9.82min,100%纯度;因子XIa Ki=1.7nM,血浆激肽释放酶Ki=180nM。

[3358] 实施例311

[3359] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

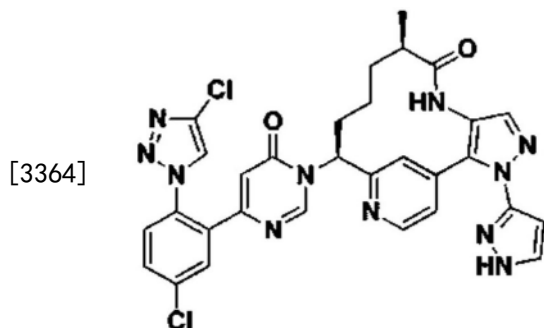


[3361] 将如在实施例319中所述制备的(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(0.02g,0.027mmol)溶解于THF(2mL)及浓HCl(500μl,6.00mmol)中,且加热至70℃并保持16h。使反应混合物冷却至rt并浓缩溶液。通过反相色谱纯化残余物,得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-羟基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(15mg,64%)。MS (ESI)m/z:703.2(M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ8.84(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.62(d, J=5.0Hz, 1H), 8.31(dd, J=7.4, 1.9Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.93(d, J=2.2Hz, 1H), 7.80-7.75(m, 1H), 7.75-7.68(m, 2H), 7.48(dd, J=6.6, 1.9Hz, 1H), 6.58(dd, J=7.4, 6.3Hz, 1H), 6.48(d, J=0.6Hz, 1H), 6.16-6.04(m, 1H), 2.91-2.77(m, 1H), 2.34-2.21(m, 2H), 2.11-2.00(m, 1H), 1.79-1.66(m, 1H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.10(d, J=6.9Hz, 3H), 0.99-0.85(m, 1H)。分析型HPLC(方法A):RT=7.36min,纯度=97.6%;因子XIa

Ki=19nM, 血浆激肽释放酶Ki=800nM。

[3362] 实施例312

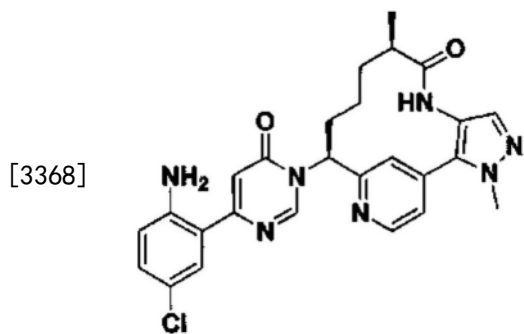
[3363] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3365] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用3-碘-1-三苯甲基-1H-吡唑(18.9mg,0.043mmol)且之后使用DCM中的50% TFA及Et₃SiH作为清除剂进行脱保护来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-9-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐,得到(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-4-(1H-咪唑-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5.3mg,3.5μmol,7%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.31(s,1H),8.69(s,1H),8.58(s,1H),8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.33(s,1H),7.89(br.s.,2H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),7.74-7.66(m,1H),7.53(d,J=4.9Hz,1H),7.24-6.96(m,3H),6.37(s,1H),5.80(d,J=11.6Hz,1H),3.42-3.33(m,1H),2.29(br.s.,1H),1.92(d,J=11.3Hz,1H),1.79(br.s.,1H),1.48(d,J=9.8Hz,1H),1.30(br.s.,1H),1.14(d,J=6.7Hz,3H),0.97(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:642.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法B):RT=1.48min,纯度=99.0%;因子XIa Ki=28nM,血浆激肽释放酶Ki=720nM。

[3366] 实施例313

[3367] 制备(9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

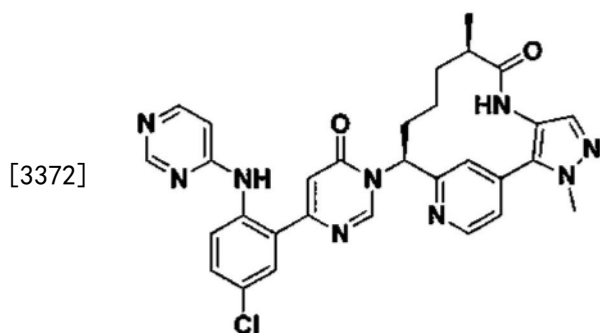


[3369] 向如在实施例310中所述制备的N-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-

1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.111g,0.185mmol)于MeOH(2ml)中的溶液中添加MeOH中的1.25M HCl(0.5ml,0.625mmol)。在75℃搅拌1h后,使反应混合物冷却至rt,浓缩并冻干过夜,得到呈黄色固体的(9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐(0.1g,94%产率)。通过反相色谱纯化10mg此物质,得到(9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐。MS (ESI) m/z: 504.4 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.95 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.59-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.69-0.54 (m, 1H)。分析型HPLC(方法B): RT=1.45min, 100%纯度;因子XIa Ki=57nM, 血浆激肽释放酶Ki=2,400nM。

[3370] 实施例314

[3371] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

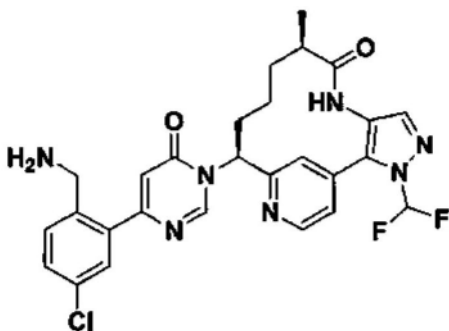


[3373] 将(9R,13S)-13-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基]-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮盐酸盐(0.01g,0.017mmol)、如在实施例313中所述制备的4-溴嘧啶盐酸盐(6.78mg,0.035mmol)于EtOH(1ml)中的混合物在150℃微波处理30min,冷却至rt并浓缩。通过反相色谱纯化得到(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[(嘧啶-4-基)氨基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(6.3mg,45%产率)。MS (ESI) m/z: 582.2 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.85 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.71-0.56 (m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.16min, 100%纯度;因子XIa Ki=6,000nM。

[3374] 实施例315

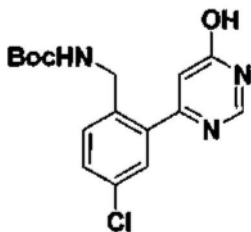
[3375] 制备(9R,13S)-13-{4-[2-(氨基甲基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3376]



[3377] 315A. 制备4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[3378]



[3379] 将2-溴-4-氯苄基氨基甲酸叔丁酯(0.78g, 2.43mmol)置于微波小瓶中且溶解于二噁烷(10ml)中,并将溶液用氩气净化0.5h。然后向此溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼杂环戊烷)(0.93g, 3.64mmol),之后添加KOAc(0.64g, 6.56mmol)及Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(0.06g, 0.07mmol)并密封反应混合物。将微波小瓶在80℃加热过夜。LCMS确认形成期望硼酸盐/硼酸且使反应混合物冷却至rt。向其中添加氯甲氧基嘧啶(0.351g, 2.43mmol),之后添加2M Na₂CO₃水溶液(3.04ml)并将反应混合物用氩气净化0.5h,之后添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂加合物(0.06g, 0.07mmol)且再次密封反应混合物。将反应混合物在120℃加热1h,然后冷却至rt并用水淬灭反应混合物(100ml)。用EtOAc(2×200ml)萃取有机物,干燥并蒸发为黑色油。经40g硅胶ISCO柱纯化且用Hex:EtOAc洗脱,产生呈油性物质的纯净产物。LCMS m/z=350.08(M+H)⁺。

[3380] 315B. 制备4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯

[3381] 将4-氯-2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯置于小瓶中并向其中添加AcOH(1ml),之后添加48% HBr水溶液(0.1ml),密封并在80℃加热1h。LCMS确认产物峰及336(M+H)⁺的质量。冷却溶液并在氮气流下浓缩为油性物质,且添加二噁烷(3ml),此时固体沉淀。弃去溶液并将残余物溶解于DMF(3ml)中且转移至二噁烷(2ml)溶液中。向其中添加Boc₂O(0.1g),之后添加TEA(2ml)并将溶液在rt搅拌过夜。向此溶液中添加NaOH溶液(1N, 5ml)且将反应混合物在rt搅拌0.5h。此后,用EtOAc(2×50ml)萃取反应混合物。经MgSO₄干燥合并有机层,过滤并浓缩为深棕色油。经使用MeOH/水/TFA梯度的制备型HPLC纯化,得到4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(0.05g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.46-8.32(m, 1H), 7.54-7.41(m, 3H), 6.76-6.67(m, 1H), 4.31(s, 2H), 1.44(s, 9H)。MS m/z=236.1(M+H)⁺。

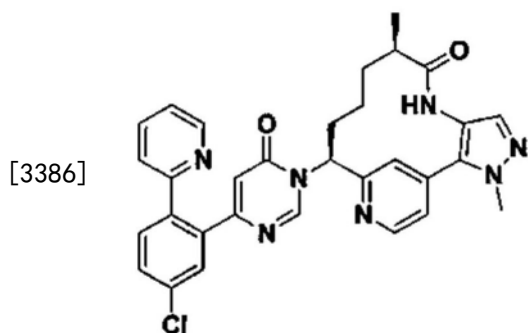
[3382] 315C. 制备(9R,13S)-13-{4-[2-(氨基甲基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3383] 经使用实施例56中所述的HATU、DBU偶联方法偶联N-{[4-氯-2-(6-羟基嘧啶-4-

基)苯基]甲基}氨基甲酸酯(0.005g,0.015mmol)及(9R,13S)-13-氨基-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.005g,0.015mmol)来制备呈固体的(9R,13S)-13-{4-[2-(氨基甲基)-5-氯苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(4mg,42%产率)。MS $m/z=554.1$ (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.53-9.43(m, 1H), 9.11-9.04(m, 1H), 8.82-8.71(m, 1H), 8.42-8.23(m, 1H), 7.98-7.83(m, 1H), 7.79-7.70(m, 1H), 7.68-7.59(m, 1H), 7.37-7.01(m, 2H), 6.84-6.74(m, 1H), 6.08-5.91(m, 1H), 4.19-3.94(m, 2H), 2.77-2.63(m, 1H), 2.34-2.22(m, 1H), 2.13-1.86(m, 2H), 1.57-1.30(m, 2H), 0.97-0.74(d, 3H), 0.53-0.27(m, 1H)。分析型HPLC(方法B) RT=1.17min, 纯度=96%:因子XIa Ki=43nM, 血浆激肽释放酶Ki=4,900nM。

[3384] 实施例316

[3385] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

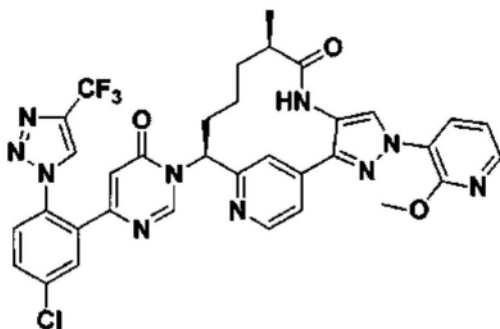


[3387] 以与实施例303中所述的操作类似的方式,通过用2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(17.96mg,0.049mmol)替代4-(三丁基甲锡烷基)吡啶来制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-2-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(13.3mg,51%产率),且反应时间为在45℃2h,然后在90℃保持6h。MS (ESI) $m/z:566.15$ (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.23(s, 1H), 8.72(br. s., 1H), 8.67(d, J=4.9Hz, 1H), 8.52(d, J=4.0Hz, 1H), 7.82(t, J=7.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.56(d, J=4.9Hz, 1H), 7.49-7.36(m, 3H), 6.25(s, 1H), 5.86(d, J=10.1Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 2.68-2.59(m, 1H), 2.30-2.21(m, 1H), 2.14-2.03(m, 1H), 1.86-1.76(m, 1H), 1.50-1.40(m, 1H), 1.37-1.26(m, 1H), 0.87(d, J=7.0Hz, 3H), 0.52-0.33(m, 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.12min, 100%纯度;因子XIa Ki=350nM。

[3388] 实施例317

[3389] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3390]

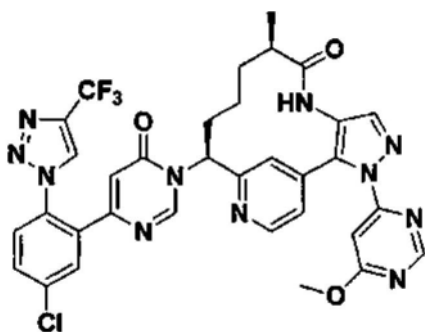


[3391] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用3-碘-2-甲氧基吡啶 (39mg, 0.164mmol) 及如在实施例196中所述的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (0.05g,0.082mmol) 来制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮,得到呈浅绿色固体的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-3-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐 (49mg,71%产率)。MS (ESI) m/z: 717.5 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 8.20 (dd, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.58 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.7, 4.7Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.10-5.95 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84-2.70 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 1H), 0.95 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.69-0.45 (m, 1H)。分析型HPLC (方法A): RT=10.02min, 纯度=99.2%; 因子XIa Ki=18nM, 血浆激肽释放酶Ki=850nM。

[3392] 实施例318

[3393] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3394]

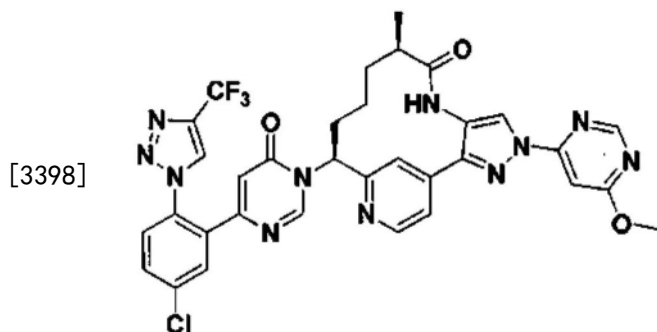


[3395] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用4-碘-6-甲氧基嘧啶 (19.35mg,0.082mmol) 及如在实施例196中所述的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮 (50mg,0.082mmol) 来制备 (9R,

13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(0.83mg,0.908 μ mol,1%产率),其作为次要产物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.86(s,1H),8.74(s,1H),8.72(s,1H),8.66(d,J=5.3Hz,1H),8.59(s,1H),8.07(s,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.80(dd,J=8.5,2.5Hz,2H),7.76-7.70(m,1H),7.45(s,1H),6.50(s,1H),5.93(d,J=9.0Hz,1H),4.12(s,2H),2.64(s,1H),2.41(s,1H),2.03(s,2H),1.72(s,1H),1.46(br.s.,2H),1.34(d,J=6.8Hz,3H),1.24(s,1H)。MS(ESI)m/z:718.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=9.47min,纯度=91.0%;因子XIa Ki=280nM,血浆激肽释放酶Ki=5,200nM。

[3396] 实施例319

[3397] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

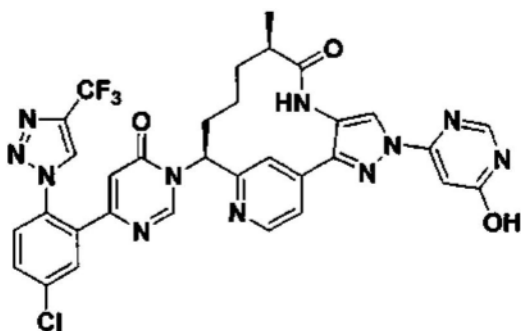


[3399] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用4-碘-6-甲氧基嘧啶(19.35mg,0.082mmol)及如在实施例196中所述的(9R,13S)13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(50mg,0.082mmol)来制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5.5mg,6.28 μ mol,7%产率),其作为主要产物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.86(d,J=0.9Hz,1H),8.79-8.73(m,1H),8.71(s,2H),8.67(d,J=5.1Hz,1H),7.99-7.91(m,2H),7.83-7.77(m,1H),7.76-7.70(m,2H),7.43(d,J=0.9Hz,1H),6.49(d,J=0.7Hz,1H),6.15(d,J=8.1Hz,1H),4.11(s,3H),2.88(d,J=3.3Hz,1H),2.30(t,J=12.7Hz,2H),2.06(t,J=11.8Hz,1H),1.82-1.68(m,1H),1.60(br.s.,1H),1.10(d,J=7.0Hz,3H),0.84(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:718.3[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=9.90min,纯度=95.0%;因子XIa Ki=4nM,血浆激肽释放酶Ki=100nM。

[3400] 实施例320

[3401] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-羟基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3402]

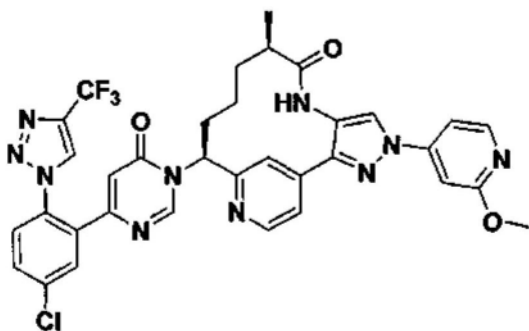


[3403] 以与实施例296中所述的操作类似的方式来制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(6-羟基嘧啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮三氟乙酸盐(5.4mg,6.47 μ mol,26%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.85(d,J=0.9Hz,1H),8.73(s,1H),8.67(d,J=5.3Hz,1H),8.60(s,1H),8.29(d,J=0.9Hz,1H),7.97(s,1H),7.94(d,J=2.4Hz,1H),7.81-7.76(m,1H),7.76-7.69(m,2H),7.00(d,J=0.7Hz,1H),6.48(s,1H),6.17-6.09(m,1H),2.86(d,J=3.5Hz,1H),2.35-2.22(m,2H),2.12-1.99(m,1H),1.81-1.53(m,3H),1.09(d,J=7.0Hz,3H),0.86(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:704.5[M+H]⁺。分析型HPLC(方法A):RT=7.47min,纯度=98.0%;因子XIa Ki=0.2nM,血浆激肽释放酶Ki=39nM。

[3404] 实施例321

[3405] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮

[3406]



[3407] 以与实施例216中所述的操作类似的方式,通过使用4-碘-2-甲氧基吡啶(39mg,0.164mmol)及如在实施例196中所述的 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮(0.05g,0.082mmol)来制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2,5,14,16-五烯-8-酮(4mg,6%)。MS(ESI)m/z:717.1(M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.60(s,1H),9.24(s,1H),8.85(s,1H),8.71(s,1H),8.60(d,J=4.9Hz,1H),8.31(d,J=5.5Hz,1H),7.98(s,1H),7.92(s,1H),7.90-7.80(m,2H),7.62(dd,J=18.3,4.9Hz,2H),7.36(s,1H),6.51(s,1H),6.03(br.s.,1H),3.94(s,3H),3.46-3.27(m,2H),2.81(br.s.,

1H), 2.27 (d, J=18.9Hz, 2H), 1.85 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H)。分析型HPLC(方法C): RT=1.81min, 纯度=100%; 因子XIa Ki=0.6nM, 血浆激肽释放酶Ki=17nM。

[3408] 制备实施例322至352

[3409] 以下化合物以类似方式使用以下操作制得: 将试剂称重至BIOTAGE® 0.5-2mL微波小瓶中。制备原液以供添加试剂: 将472.9mg核心化合物溶解于18.6mL 1,4-二噁烷(0.04M)中。将265.7mg碳酸钾溶解于6.2mL水(0.3M)中。经ArgoScoop向含有试剂的每一微波小瓶中添加Si-DPP-Pd(12.40mg, 3.72μmol)、0.600mL核心化合物溶液及0.200mL碳酸钾溶液。将反应排序以在BIOTAGE®起始器(400W)微波上在120℃运行30min, 其中预搅拌10秒并使用固定保持时间。

[3410] 在微波运行完成后, 浓缩反应混合物, 然后再溶解于1.8mL DMF中并经45μm注射器过滤器过滤。以以下条件经制备型LC/MS纯化所得澄清溶液: 柱: XBridge C18, 19×100mm, 5μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 梯度: 40-80% B经10min, 然后在100% B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。合并含有期望产物馏分且经离心蒸发干燥。**每一反应的梯度取决于化合物的极性而变化。

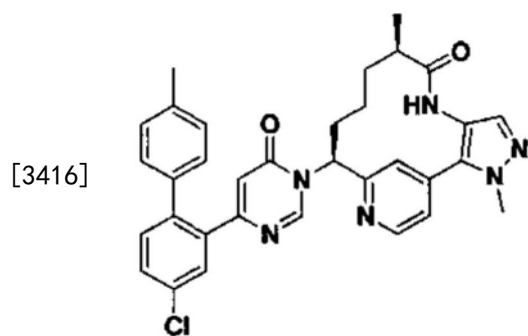
[3411] 基于以下方法来指定化合物纯度。

[3412] 方法A: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 流动相B: 95:5乙腈:水, 含有10mM乙酸铵; 温度: 50℃; 梯度: 0-100% B经3min, 然后在100% B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[3413] 方法B: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈:水, 含有0.1%三氟乙酸; 温度: 50℃; 梯度: 0-100% B经3min, 然后在100% B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 在220nm。

[3414] 实施例322

[3415] 制备(9R, 13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18), 2(6), 4, 14, 16-五烯-8-酮



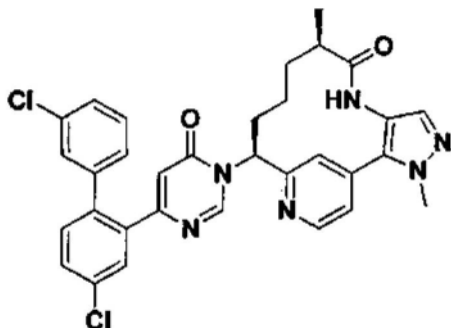
[3417] MS (ESI) m/z: 579.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.44-

1.35 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.41-0.26 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=2.02min, 纯度=98.7%; 因子XIa Ki=180nM。

[3418] 实施例323

[3419] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-氯苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3420]

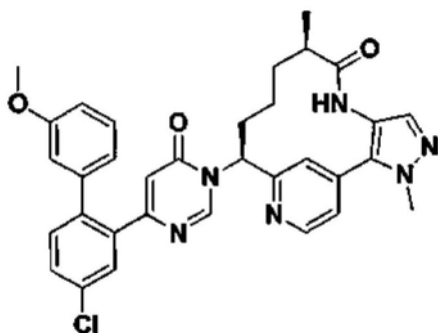


[3421] MS (ESI) m/z: 599.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, J=5.2, 0.9Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.79 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.43-0.29 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=2.03min, 纯度=94.8%; 因子XIa Ki=7, 500nM。

[3422] 实施例324

[3423] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3424]

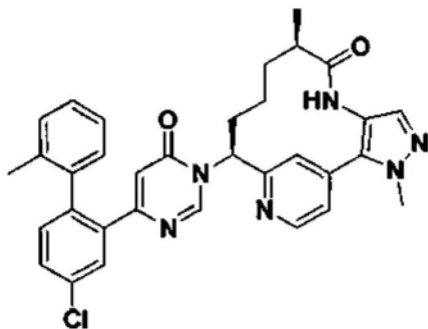


[3425] MS (ESI) m/z: 595.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.78 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.43-0.29 (m, 1H); 分析型HPLC(方法A): RT=1.91min, 纯度=97.5%; 因子XIa Ki=550nM。

[3426] 实施例325

[3427] 制备 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (2-甲基苯基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3428]

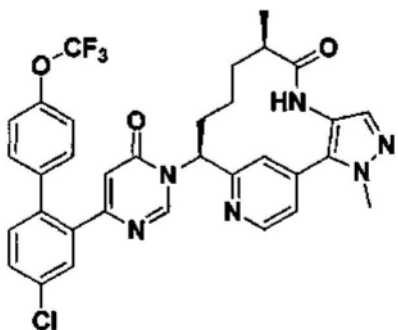


[3429] MS (ESI) m/z : 579.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.85-5.78 (m, 2H), 4.00 (d, *J*=3.1Hz, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.95 (d, *J*=12.8Hz, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.46-0.31 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.05min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=3,900。

[3430] 实施例326

[3431] 制备 (9R,13S) -13- (4- {5-氯-2- [4- (三氟甲氧基) 苯基] 苯基} -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基) -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3432]

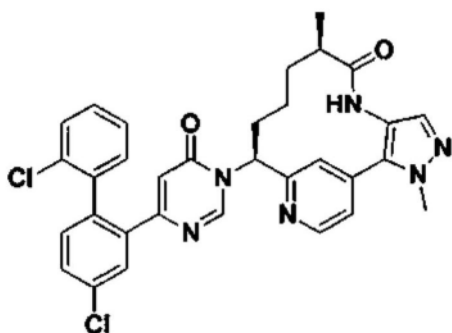


[3433] MS (ESI) m/z : 649 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.66 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.48-0.34 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.14min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=640。

[3434] 实施例327

[3435] 制备 (9R,13S) -13- {4- [5-氯-2- (2-氯苯基) 苯基] -6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基} -3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3436]

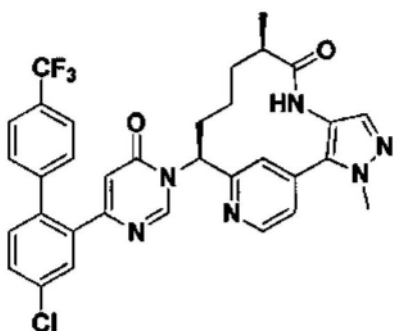


[3437] MS (ESI) m/z : 599 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 4.6Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 4H), 5.93, 5.91 (2s, 1H), 5.84 (d, J = 11.0Hz, 1H), 4.01, 4.00 (2s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.7Hz, 3H), 0.45-0.31 (m, 1H); 分析型 HPLC (方法A): RT = 2.01min, 纯度 = 100%; 因子XIa Ki = 3,300nM。

[3438] 实施例329

[3439] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3440]

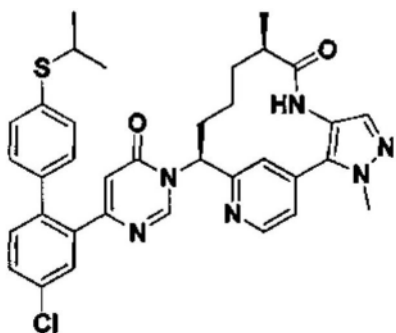


[3441] MS (ESI) m/z : 633.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 4H), 7.59 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (d, J = 9.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7Hz, 3H), 0.48-0.32 (m, 1H); 分析型 HPLC (方法A): RT = 2.09min, 纯度 = 100%; 因子XIa Ki = 380nM。

[3442] 实施例330

[3443] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(丙-2-基硫基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3444]

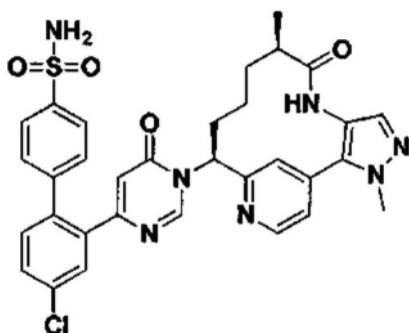


[3445] MS (ESI) m/z : 639.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.9Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.82 (d, *J*=9.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.18 (dd, *J*=6.6, 2.0Hz, 6H), 0.83 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.42-0.28 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.25min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=400nM。

[3446] 实施例331

[3447] 制备4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯-1-磺酰胺

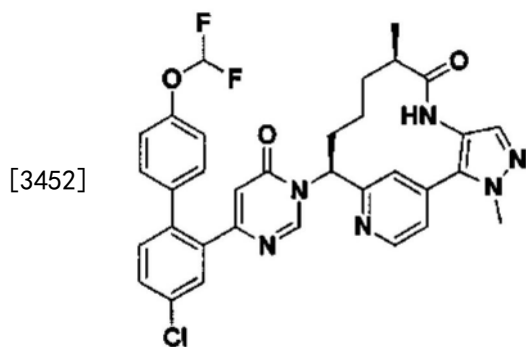
[3448]



[3449] MS (ESI) m/z : 644 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 6H), 6.25 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.7Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.48-0.33 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.54min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=130nM。

[3450] 实施例332

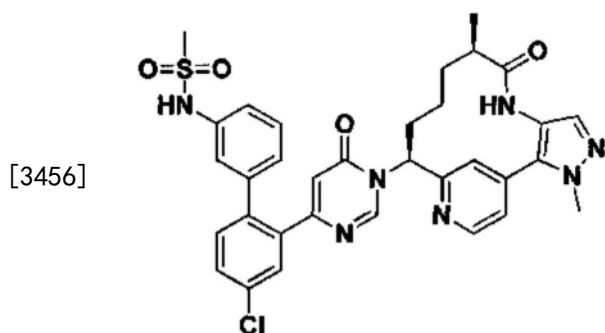
[3451] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮



[3453] MS (ESI) m/z : 631 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.48-0.33 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.97 min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=180 nM。

[3454] 实施例333

[3455] 制备N-[3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲磺酰胺

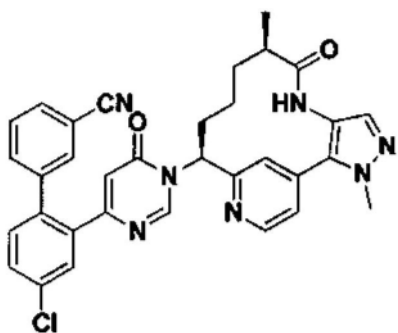


[3457] MS (ESI) m/z : 658 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 0.49-0.35 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.68 min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=1,200 nM。

[3458] 实施例334

[3459] 制备3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯基)苄腈

[3460]

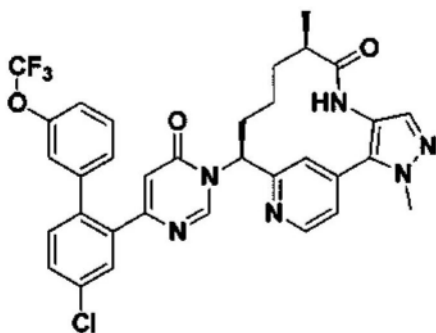


[3461] MS (ESI) m/z : 590.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*=5.3, 2.3Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.50-0.36 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.8min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=1,600nM。

[3462] 实施例335

[3463] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3464]

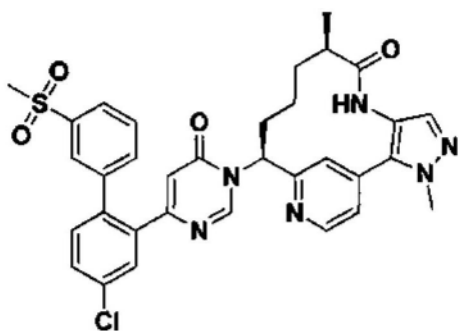


[3465] MS (ESI) m/z : 649 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.52 (dt, *J*=8.1, 3.9Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=7.9Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.49-0.36 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.13min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=3,700nM。

[3466] 实施例336

[3467] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲磺酰基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3468]

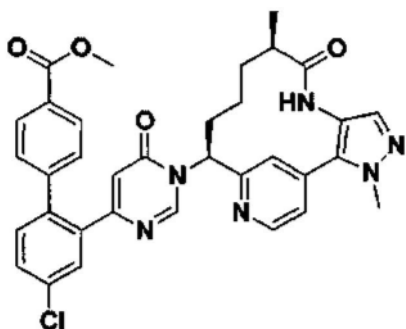


[3469] MS (ESI) m/z : 643 (M+H)⁺; ¹HNMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24, 9.21 (s, 1H), 9.02, 8.79 (2s, 1H), 8.71-8.63 (m, *J*=14.0, 4.9Hz, 1H), 8.17-7.43 (m, 9H), 7.07, 6.32 (2s, 1H), 5.99-5.78 (m, 1H), 4.01 (d, *J*=1.8Hz, 3H), 3.91, 3.11 (2s, 3H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.41-2.21 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 1H), 1.54-1.26 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 3H), 0.55-0.35 (m, 1H); 分析型HPLC(方法A): RT=1.65min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=1,200nM。

[3470] 实施例337

[3471] 制备4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲酯

[3472]

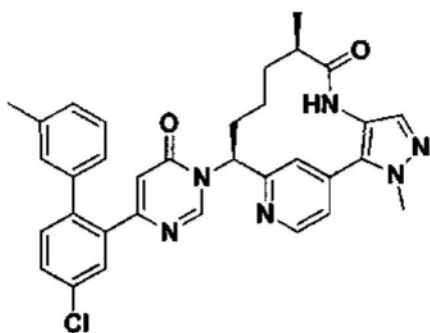


[3473] MS (ESI) m/z : 623.1 (M+H)⁺; ¹HNMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.31 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.82-5.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.44-1.19 (m, 2H), 0.81 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.42-0.25 (m, 1H); 分析型HPLC(方法A): RT=1.91min, 纯度=98.6%; 因子XIa *K*_i=750nM。

[3474] 实施例338

[3475] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(3-甲基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3476]

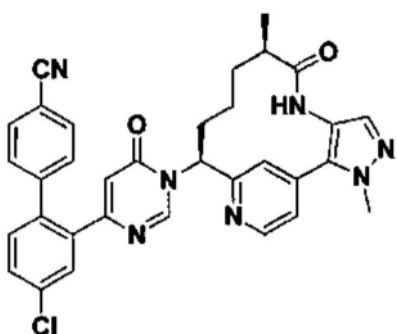


[3477] MS (ESI) m/z : 579.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, *J*=7.6Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 4H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.51-0.37 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.03min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=1,400nM。

[3478] 实施例339

[3479] 制备4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苄腈

[3480]

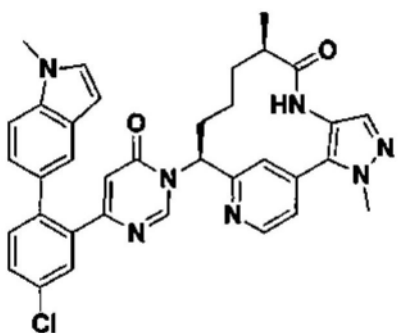


[3481] MS (ESI) m/z : 590.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.80 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 7.73 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=10.1Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.49-0.33 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.8min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=290nM。

[3482] 实施例340

[3483] 制备(9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3484]

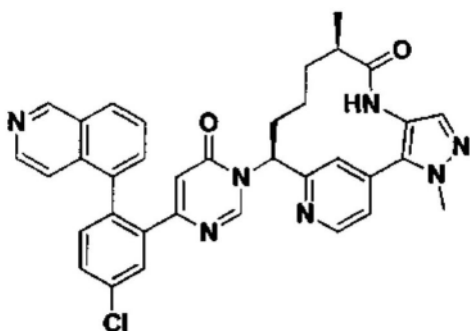


[3485] MS (ESI) m/z : 618.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.96 (dd, *J*=8.5, 1.2Hz, 1H), 6.40 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.82 (d, *J*=10.7Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.87 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.45-0.32 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.02min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =1,300nM。

[3486] 实施例341

[3487] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(异喹啉-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3488]

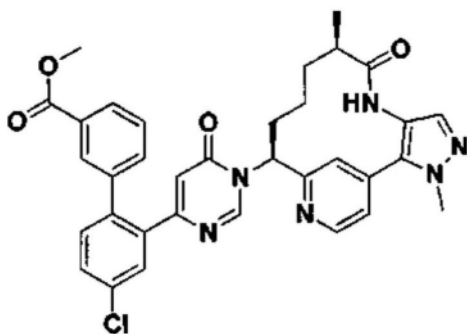


[3489] MS (ESI) m/z : 616 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, *J*=16.8Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66-8.58 (m, 2H), 8.43 (br.s., 1H), 8.24 (t, *J*=9.3Hz, 1H), 7.90 (t, *J*=1.8Hz, 1H), 7.82-7.69 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, *J*=8.2, 3.4Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.00 (d, *J*=9.5Hz, 1H), 5.69 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=5.2Hz, 3H), 0.41-0.28 (m, 1H); 分析型HPLC (方法B): RT=1.32min, 纯度=100%; 因子XIa K_i =6,500nM。

[3490] 实施例342

[3491] 制备 3-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯甲酸甲酯

[3492]

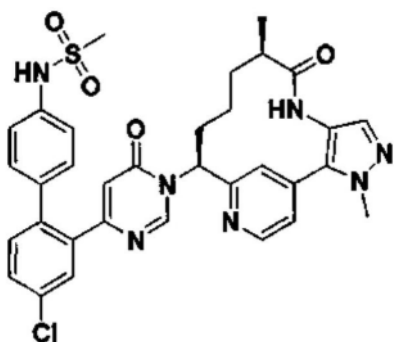


[3493] MS (ESI) m/z : 623.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=9.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.50-0.36 (m, 1H); 分析型HPLC(方法A): RT=1.87min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=2,200nM。

[3494] 实施例343

[3495] 制备N-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)苯基]甲磺酰胺

[3496]

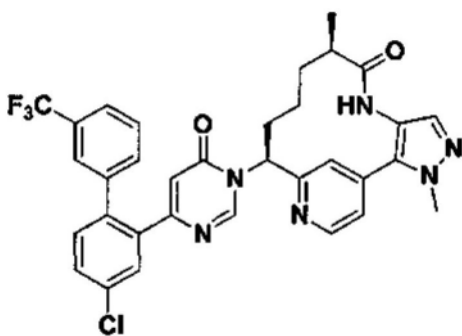


[3497] MS (ESI) m/z : 657.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.86 (d, *J*=8.9Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.53-1.28 (m, 2H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.51-0.33 (m, 1H); 分析型HPLC(方法B): RT=1.63min, 纯度=97.8%; 因子XIa *K*_i=450nM。

[3498] 实施例344

[3499] 制备(9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[3-(三氟甲基)苯基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3500]

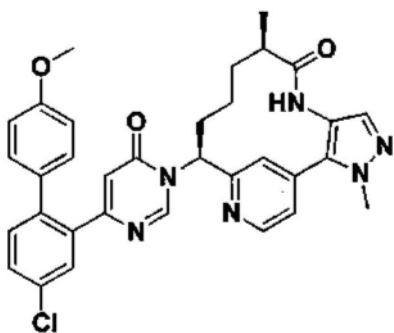


[3501] MS (ESI) m/z : 633 ($M+H$)⁺; ¹HNMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.65 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 4H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.52-7.46 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.86 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, $J=12.1, 12.1$ Hz, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H), 0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.52-0.38 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=2.06min, 纯度=100%; 因子XIa $K_i=4,800$ nM。

[3502] 实施例345

[3503] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-甲氧基苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3504]

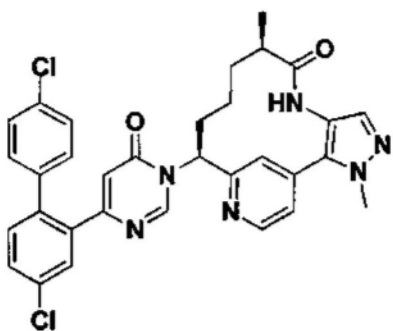


[3505] MS (ESI) m/z : 595 ($M+H$)⁺; ¹HNMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.48-0.35 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.89min, 纯度=100%; 因子XIa $K_i=350$ nM。

[3506] 实施例346

[3507] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯苯基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3508]

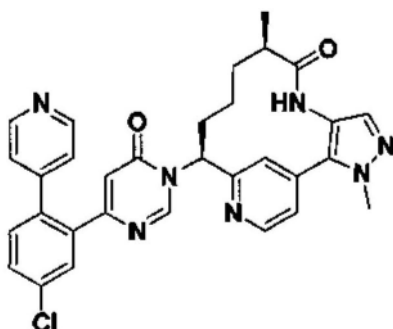


[3509] MS (ESI) m/z : 599 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, *J*=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=8.5Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=8.2Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (d, *J*=9.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.49-0.34 (m, 1H); 分析型HPLC (方法B): RT=2min, 纯度=95.5%; 因子XIa Ki=220nM。

[3510] 实施例347

[3511] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3512]

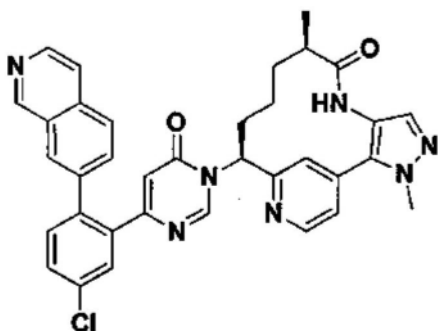


[3513] MS (ESI) m/z : 566.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=5.8Hz, 2H), 7.74 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=5.8Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (d, *J*=10.7Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.48-0.35 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.52min, 纯度=98.9%; 因子XIa Ki=2,000nM。

[3514] 实施例348

[3515] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(异喹啉-7-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3516]

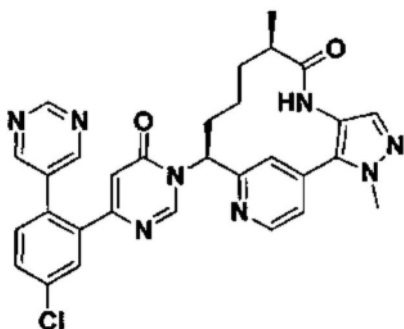


[3517] MS(ESI) m/z : 616 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (d, *J*=7.3Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.50 (d, *J*=5.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, *J*=8.5Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=5.5Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82-5.74 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 0.85 (d, *J*=7.0Hz, 3H), 0.47-0.32 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.77min, 纯度=94.8%; 因子XIa *K*_i=260nM, 血浆激肽释放酶*K*_i=3,600nM。

[3518] 实施例349

[3519] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3520]

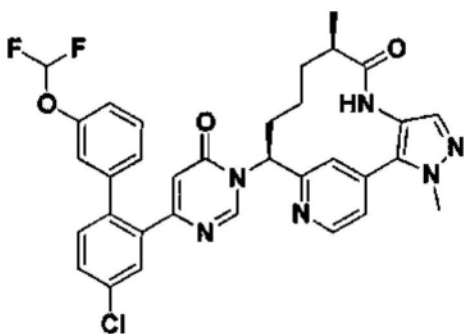


[3521] MS(ESI) m/z : 567 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.71-8.66 (m, 3H), 7.79 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=8.2, 1.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=4.9Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.89 (d, *J*=10.4Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, *J*=13.7Hz, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.48-0.35 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.4min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=16nM, 血浆激肽释放酶*K*_i=3,000nM。

[3522] 实施例350

[3523] 制备 2-[4-(4-氯-2-{1-[(9R,13S)-3,9-二甲基-8-氧代-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-13-基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基}苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸乙酯

[3524]

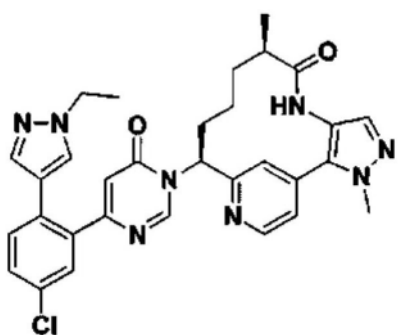


[3525] MS (ESI) m/z : 631.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.66-7.46 (m, 6H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.20 (s, 1H), 5.89-5.82 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, *J*=7.0Hz, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.89 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.51-0.37 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.99min, 纯度=96.9%; 因子XIa *K*_i=600nM。

[3526] 实施例351

[3527] 制备 (9R,13S)-13-{4-[5-氯-2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)苯基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基}-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3528]

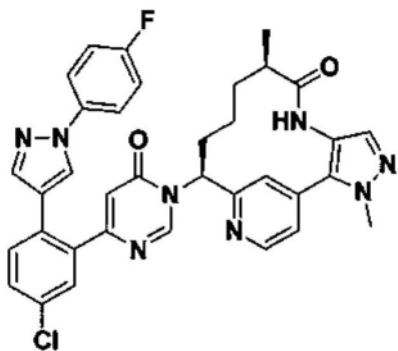


[3529] MS (ESI) m/z : 583.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, *J*=5.1Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.02 (dd, *J*=12.7, 4.3Hz, 1H), 4.12 (q, *J*=7.3Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 2H), 1.37 (t, *J*=7.3Hz, 3H), 1.01 (d, *J*=6.8Hz, 3H), 0.79-0.64 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.55min, 纯度=95.5%; 因子XIa *K*_i=96nM。

[3530] 实施例352

[3531] 制备 (9R,13S)-13-(4-{5-氯-2-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-1-基)-3,9-二甲基-3,4,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0^{2,6}]十八碳-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮

[3532]

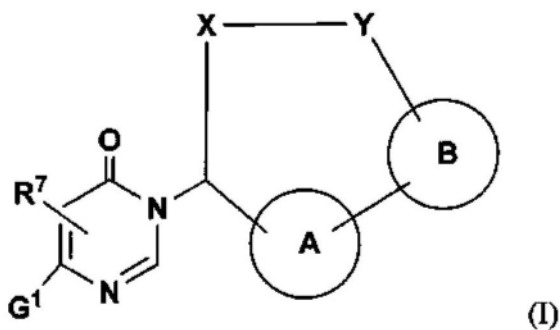


[3533] MS (ESI) m/z : 649.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=5.2Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (dd, *J*=8.9, 4.6Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (t, *J*=8.7Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.96 (d, *J*=10.7Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 1H), 0.90 (d, *J*=6.7Hz, 3H), 0.51-0.38 (m, 1H); 分析型HPLC (方法A): RT=1.99min, 纯度=100%; 因子XIa *K*_i=7nM。

[3534] 本申请还涉及以下各项的实施方案:

[3535] 项1. 式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐:

[3536]



[3537] 其中:

[3538] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基, 其中所述芳基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个R⁴取代;

[3539] 环B为任选在化合价容许的情况下经一个或多个R³取代的5至10元杂环基, 或包含碳原子及1至4个选自N、NR^{3c}、O及S(O)_p的杂原子且任选在化合价容许的情况下经一个或多个R³取代的5至10元杂环基;

[3540] G¹独立地选自C₃₋₁₀碳环基及5至10元杂环基, 其中所述碳环基及杂环基任选在化合价容许的情况下经一个或多个R⁸取代;

[3541] X独立地选自C₄₋₈亚烷基及C₄₋₈亚烯基, 其中所述亚烷基及亚烯基经R¹及R²取代; 或者所述亚烷基及亚烯基的一个或多个碳原子可经以下基团替代: O、C=O、S(=O)_p、S(=O)_pNH及NR¹⁵;

[3542] Y独立地选自-CR¹³NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-S(=O)_pNH-、-NHS(=O)_p-及C₁₋₂亚烷基;

[3543] R¹及R²独立地选自H、D、卤素、卤代烷基、C₁₋₆烷基(任选经R⁶取代)、羟基及任选经R⁶取代的烷氧基及任选经R⁶取代的C₃₋₆环烷基; 任选地, 在R¹及R²连接至相同碳原子时, 它们一起形成氧代基团或C₃₋₆环烷基; 任选地, 在R¹及R²连接至彼此相邻的碳原子时, 它们一起形成

键或碳环基;任选地, R^1 及 R^{15} 或 R^2 及 R^{15} 一起形成环;

[3544] R^3 独立地选自H、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 炔基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(\text{N}-\text{CN})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}=\text{CR}^9\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{C}(=\text{S})\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;任选地,该杂环基上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;

[3545] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3546] R^4 独立地选自H、OH、 NH_2 、卤素、 CN 、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3547] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、羟基羰基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;或者, R^5 及 R^5 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 R^6 取代的杂环;

[3548] R^6 独立地选自H、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、卤素、

[3549] C_{1-6} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、

[3550] $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环基、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3551] R^7 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 烷基;

[3552] R^8 独立地选自H、卤素、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、氨基、氨基烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基羰基、羧基、羧基酯基团、酰胺基团、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、卤代烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、芳基烷基羰基、芳基氧基、杂芳基氧基、烷基硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、磺酰胺基团、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{芳基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3553] 或者,两个相邻 R^8 基团一起形成任选经 R^{10} 取代的杂环;

[3554] R^9 系H或 C_{1-6} 烷基;

[3555] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(\text{CH}_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、卤素、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 及 $\text{C}(=\text{NOH})\text{NH}_2$;

[3556] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基;

[3557] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

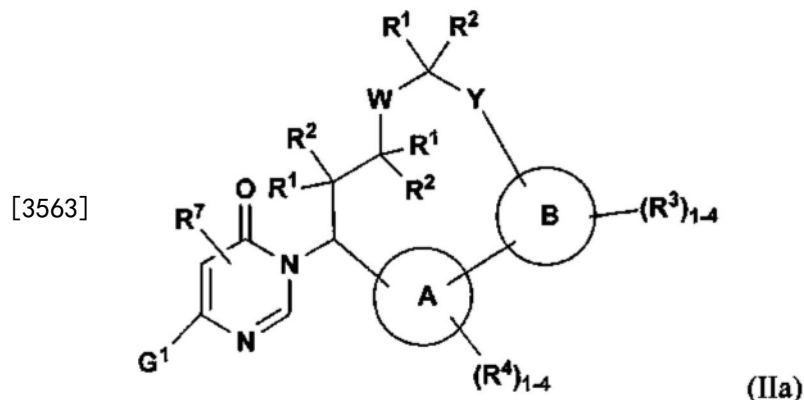
[3558] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)O$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $CH_2C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 及 $-C(=O)NH(C_{1-4}烷氧基)$;

[3559] R^{15} 为H或 C_{1-6} 烷基;

[3560] n 在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

[3561] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3562] 项2.如项1的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIa):



[3564] 其中:

[3565] 环A独立地选自6元芳基及5至6元杂环基;

[3566] 环B为5至10元杂环基或包含碳原子及1至4个选自N、 NR^{3c} 、O及 $S(O)_p$ 的杂原子的5至10元杂环基;

[3567] G^1 独立地选自 C_{3-6} 碳环基及5至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基经1至4个 R^8 取代;

[3568] W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及 $N(C_{1-4}烷基)$;

[3569] Y独立地选自 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

[3570] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、羟基及烷氧基(任选经 R^6 取代)及任选经 R^6 取代的 C_{3-5} 环烷基;

[3571] R^3 独立地选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 及 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$;

[3572] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}碳环基$ 及 $-(CH_2)_n-4至10元杂环基$,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3573] R^4 独立地选自H、OH、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(=O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3574] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 C_{3-10} 碳环基及4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

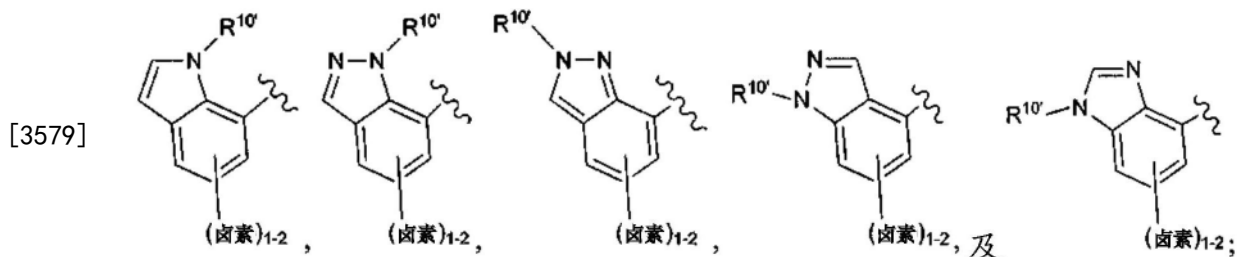
[3575] R^6 独立地选自H、OH、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)$

OH、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3576] R^7 独立地选自H、羟基、卤素、卤代 C_{1-2} 烷基及 C_{1-2} 烷基;

[3577] R^8 独立地选自H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、卤代烷基羰基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、羟基羰基、卤代烷基氨基羰基、芳基烷基羰基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3578] 或者,两个相邻 R^8 基团及 G_1 形成选自以下的稠合杂环基:



[3580] R^9 为H或 C_{1-6} 烷基;

[3581] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 及 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

[3582] $R^{10'}$ 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)及 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代);

[3583] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

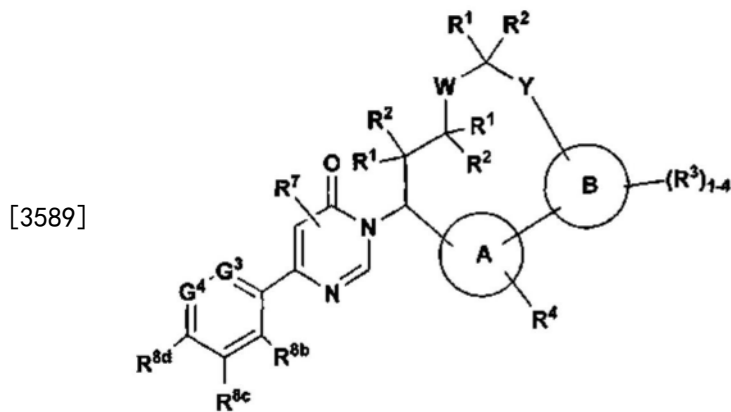
[3584] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[3585] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4}烷基)$ 及 $-C(=O)NH_2$ (C_{1-4} 烷氧基);

[3586] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;且

[3587] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3588] 项3.如项2的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIb):



[3590] 其中:

[3591] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[3592] 环B为5至10元杂环基或包含碳原子及1至4个选自N、NR^{3c}、O及S(O)_p的杂原子的5至6元杂环基;

[3593] W独立地选自(CR¹R²)₁₋₂、O、NH及N(C₁₋₄烷基);

[3594] Y独立地选自-CH₂NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-;

[3595] G³独立地选自N及CR^{8a};

[3596] G⁴独立地选自N及CR^{8e};

[3597] R¹及R²独立地选自H、D、卤素、CF₃、C₁₋₆烷基及羟基;

[3598] R³独立地选自H、卤素、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)R⁵及-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;

[3599] R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、S(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;

[3600] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃、CN、C(=O)NH₂、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代;

[3601] R⁵独立地选自H及任选经卤素及羟基取代的C₁₋₄烷基;

[3602] R⁶独立地选自H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[3603] R⁷独立地选自H、F、Cl、Br、CF₃及CH₃;

[3604] R^{8a}独立地选自H、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nNH₂、C₁₋₂烷基、卤代C₁₋₂烷基、OH、OC₁₋₂烷基、O卤代C₁₋₂烷基、C(=O)OH、C(=O)OC₁₋₃烷基、C(=O)NH₂、C(=O)NH卤代C₁₋₂烷基、C(=O)NH芳基烷基、C(=O)C₁₋₃烷基、NHC(=O)OC₁₋₂烷基、NHC(=O)卤代C₁₋₂烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、芳基、C₃₋₆环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;

[3605] R^{8b}独立地选自H及F;

[3606] R^{8c}独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、OCHF₂及OCH₃;

[3607] R^{8d}独立地选自H、F及Cl;

[3608] R^{8e}独立地选自H、F及Cl;

[3609] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、CONR¹²R¹²、-(CH₂)_nC(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²及-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆烷基、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆烷基及S(=O)_pNR¹²R¹²;

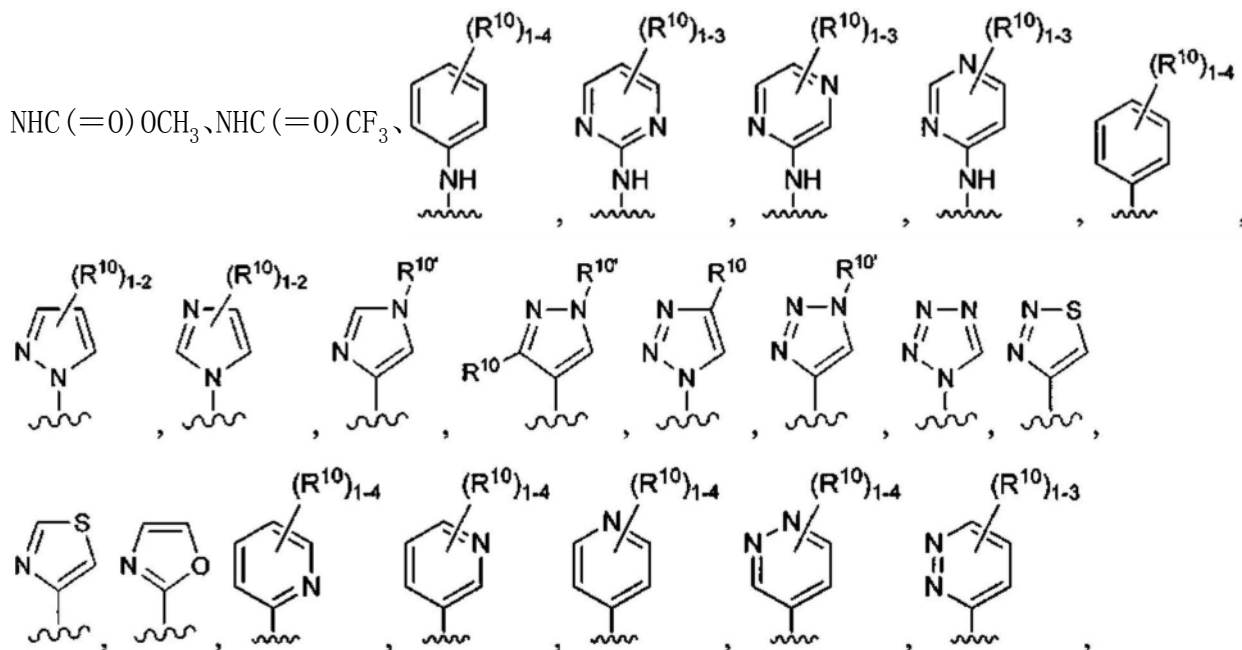
[3610] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基;

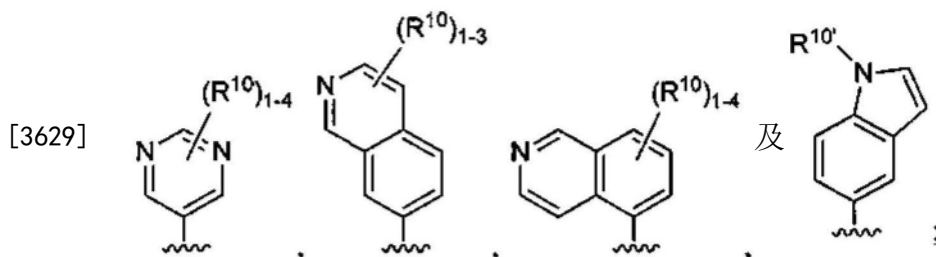
[3611] R¹²在每次出现时独立地选自H、任选经R¹¹取代的C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环;

[3612] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[3613] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

- [3614] 项4.如项3的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其中:
- [3615] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;
- [3616] 环B为包含碳原子及1至4个选自N及NR^{3c}的杂原子的5至6元杂芳基;
- [3617] W独立地选自(CR^{1R2})₁₋₂、O、NH及N(C₁₋₄烷基);
- [3618] Y独立地选自-CH₂NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-;
- [3619] G³为CR^{8a};
- [3620] G⁴为CR^{8e};
- [3621] R¹及R²独立地选自H、D、卤素、CF₃、C₁₋₆烷基及羟基;
- [3622] R³独立地选自H、卤素、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-C(=O)R⁵及-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵;
- [3623] R^{3c}独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、S(=O)_pC₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代;
- [3624] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃、CN、C(=O)NH₂、C₃₋₆环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经R⁶取代;
- [3625] R⁵独立地选自H及C₁₋₄烷基;
- [3626] R⁶独立地选自H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代;
- [3627] R⁷独立地选自H、F、Cl、Br及甲基;
- [3628] R^{8a}独立地选自H、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nNH₂、CH₃CHF₂、CCH₃F₂、CF₃、OH、OCH₃、OCF₃、OCHF₂、C(=O)CH₃、C(=O)OH、C(=O)OCH₃、C(=O)NH₂、C(=O)NHCH₂CF₃、C(=O)NHCH₂Ph、





[3630] R^{8b} 独立地选自H及F;

[3631] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基及 OCH_3 ;

[3632] R^{8d} 独立地选自H、F及Cl;

[3633] R^{8e} 独立地选自H、F及Cl;

[3634] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

[3635] $R^{10'}$ 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)及 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代);

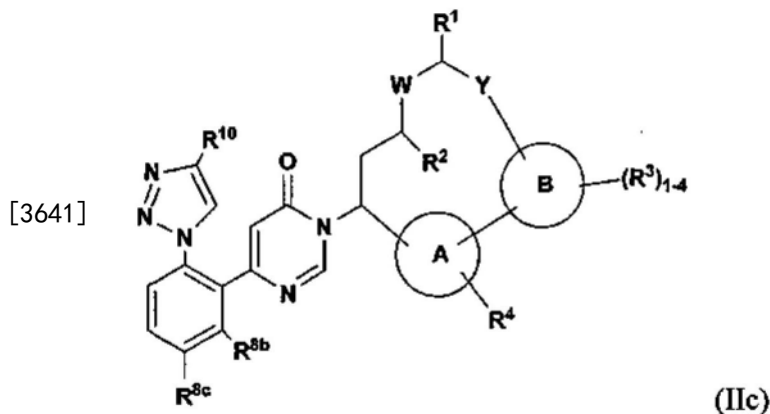
[3636] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

[3637] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、任选经 R^{11} 取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[3638] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[3639] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3640] 项5.如项4的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIc):



[3642] 其中:

[3643] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[3644] 环B为包含碳原子及1至3个选自N及 NR^{3c} 的杂原子的5至6元杂芳基;

[3645] W独立地选自 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH及N(C_{1-4} 烷基);

[3646] Y独立地选自 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

[3647] R^1 及 R^2 独立地选自H、D、F、 C_{1-4} 烷基及羟基;

[3648] R^3 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)及CN;

[3649] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}烷基$

基、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3650] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN; $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基;

[3651] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3652] R^{8b} 独立地选自H及F;

[3653] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

[3654] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;

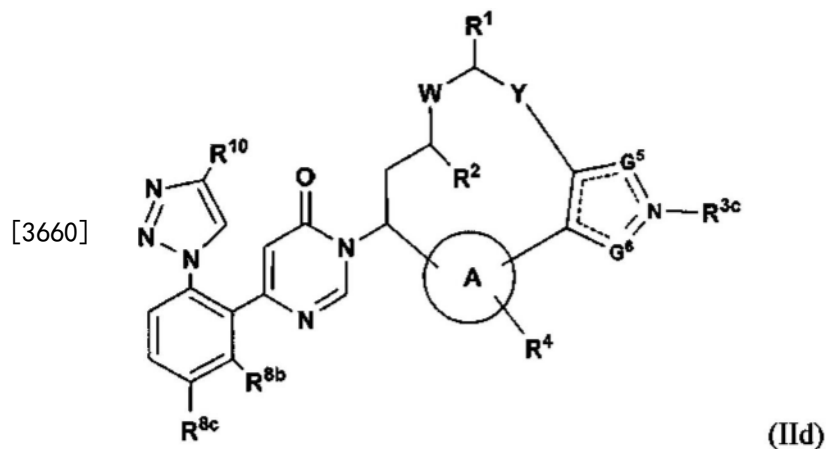
[3655] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;

[3656] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;

[3657] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且

[3658] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3659] 项6.如项5的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIId):



[3661] 其中:

[3662] ----为任选的键;

[3663] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[3664] W独立地选自 CHR^{1a} 、O、NH及 $N(C_{1-4}烷基)$;

[3665] G^5 独立地选自 CH_2 及 NR^{3c} ;

[3666] G^6 独立地选自 CH_2 及 NR^{3c} ;

[3667] 条件是在 G^5 为 CH_2 时, G^6 为 NR^{3c} ;在 G^5 为 NR^{3c} 时, G^6 为 CH_2 且该环上仅存在一个 R^{3c} ;

[3668] Y独立地选自 $-NHC(=O)-$ 及 $-C(=O)NH-$;

[3669] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基;

[3670] R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH;

[3671] R^2 独立地选自H、D及OH；

[3672] R^{3c} 独立地选自H、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、任选经 R^6 取代的苯基、任选经 R^6 取代的5至6元杂环基及任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基；

[3673] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN及 $C(=O)NH_2$ ；

[3674] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

[3675] R^{8b} 独立地选自H及F；

[3676] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

[3677] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

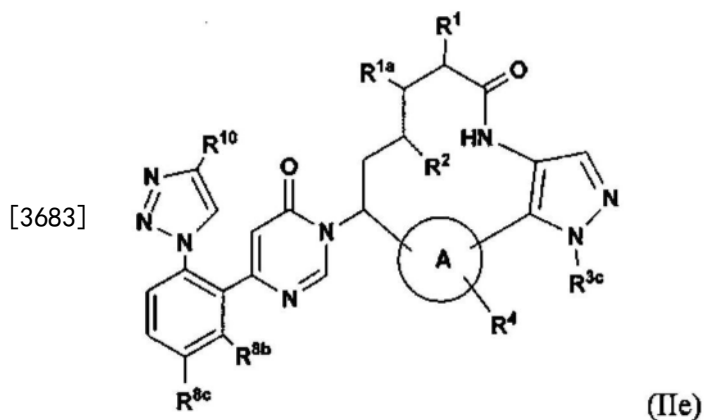
[3678] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

[3679] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；

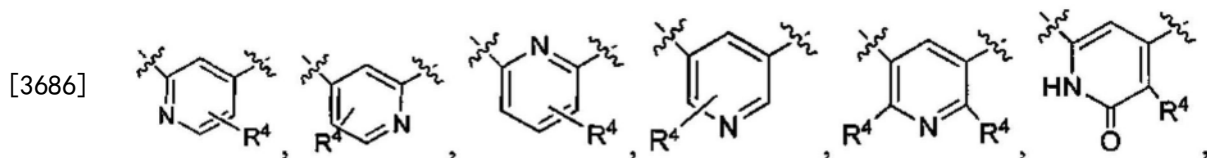
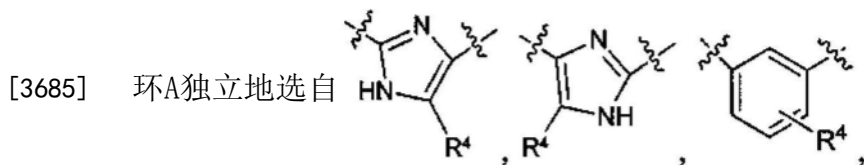
[3680] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数；且

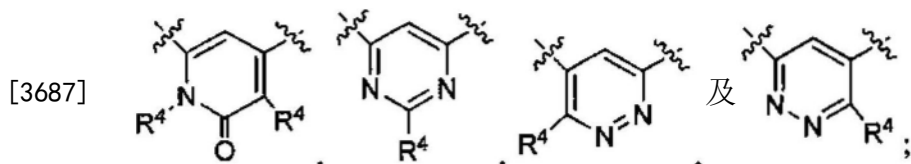
[3681] p 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3682] 项7.如项6的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐，其具有式(IIe)：



[3684] 其中：





[3688] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

[3689] R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH；

[3690] R^2 独立地选自H、D及OH；

[3691] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基；

[3692] R^4 独立地选自H、F及 $C(=O)NH_2$ ；

[3693] R^6 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

[3694] R^{8b} 独立地选自H及F；

[3695] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

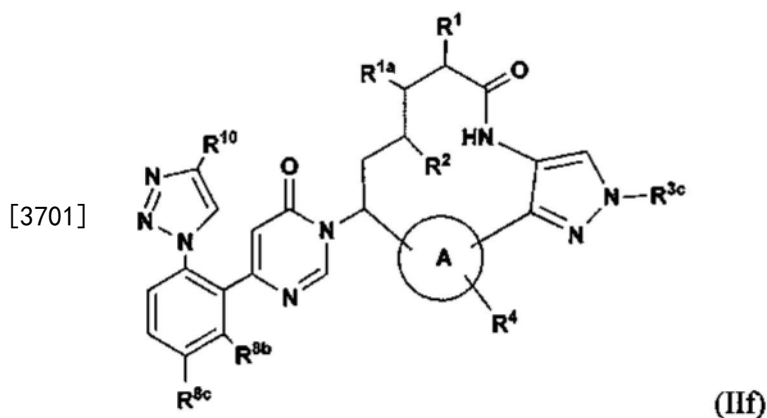
[3696] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、杂芳基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

[3697] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

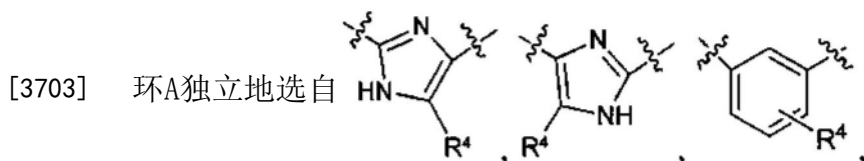
[3698] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；且

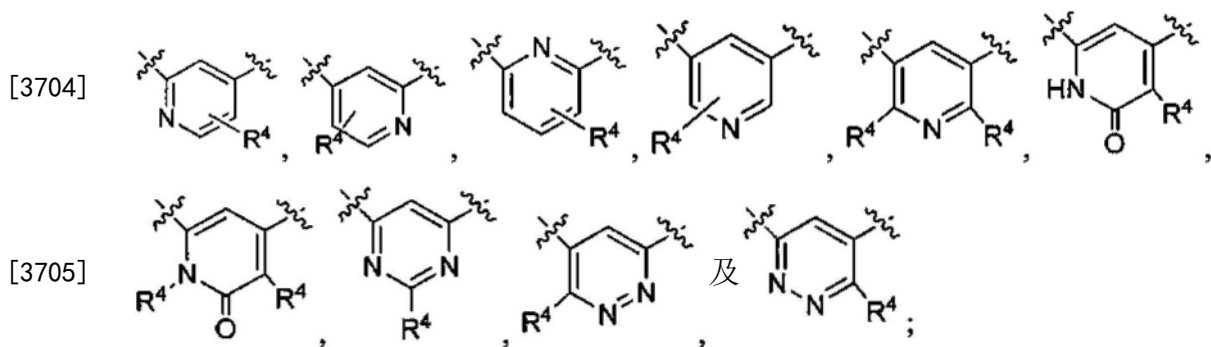
[3699] n 在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3700] 项8.如项6的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐，其具有式(IIIf)：



[3702] 其中：





[3706] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

[3707] R^{1a} 独立地选自H、D、F、 CH_3 及OH；

[3708] R^2 独立地选自H、D及OH；

[3709] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、任选经 R^6 取代的苯基及任选经 R^6 取代的5至6元杂环基、任选经 R^6 取代的5至6元杂芳基；

[3710] R^4 独立地选自H及F；

[3711] R^6 独立地选自OH、=O、 NH_2 、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基，其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代；

[3712] R^{8b} 独立地选自H及F；

[3713] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

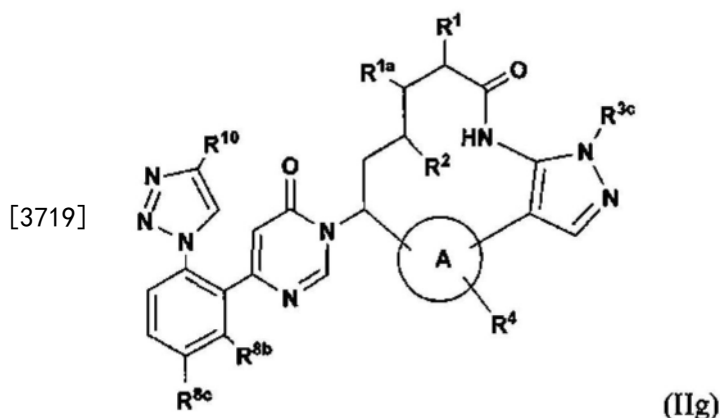
[3714] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)_2OH$ 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、=O、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

[3715] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

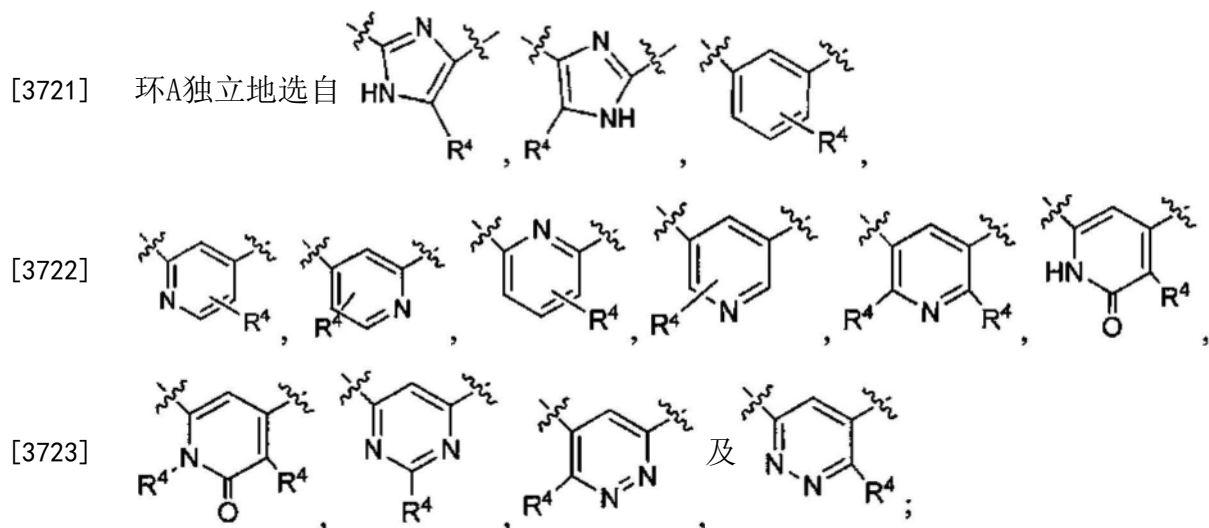
[3716] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基，或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环；且

[3717] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3718] 项9.如项6的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐，其具有式(IIg)：



[3720] 其中：



[3724] R^1 独立地选自H及 C_{1-4} 烷基；

[3725] R^{1a} 独立地选自H、F、 CH_3 及OH；

[3726] R^2 独立地选自H及OH；

[3727] R^{3c} 独立地选自H、 CHF_2 、 CD_3 及 CH_3 ；

[3728] R^4 独立地选自H及F；

[3729] R^{8b} 独立地选自H及F；

[3730] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ；

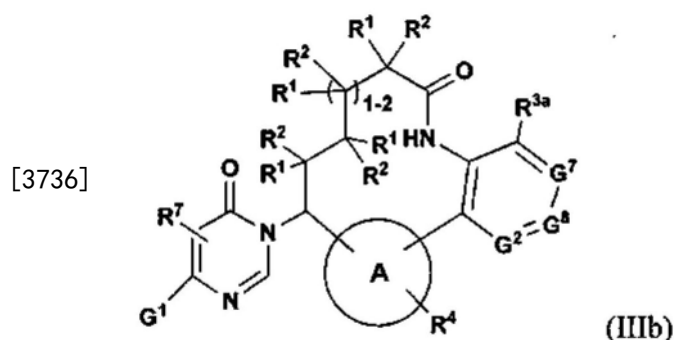
[3731] R^{10} 独立地选自H、 CF_3 、 CHF_2 、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-O-$ 4至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}烷基$ 及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ ；

[3732] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基；

[3733] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;且

[3734] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3735] 项10.如项2的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IIIb):

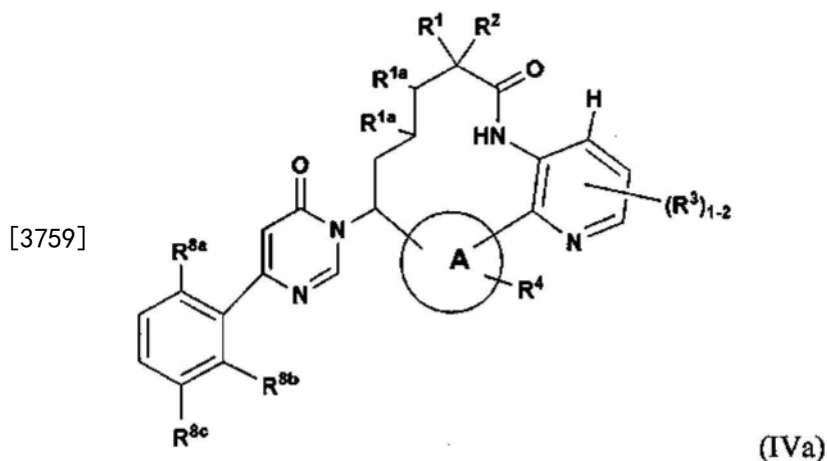


[3737] 其中:

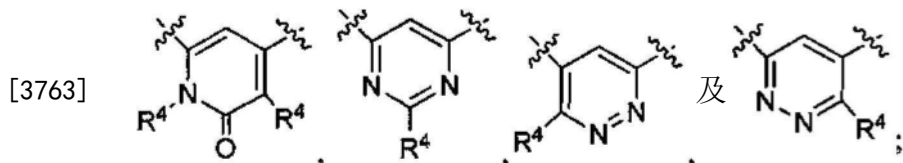
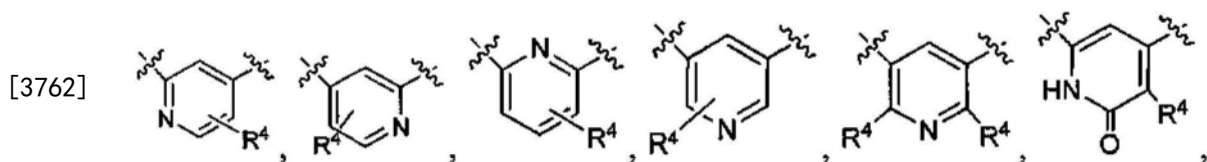
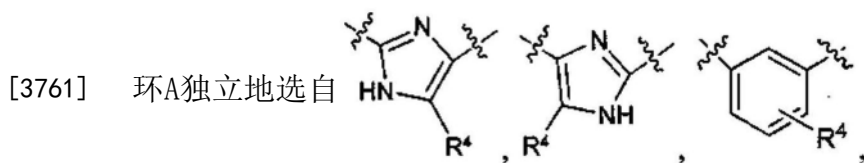
[3738] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基;

[3739] G^1 独立地选自芳基、 C_{3-6} 环烷基及5至6元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基经1-4个 R^8 取代;

- [3740] G^2 独立地选自N及 CR^{3b} ;
- [3741] G^7 独立地选自N及 CR^3 ;
- [3742] G^8 独立地选自N及 CR^3 ;
- [3743] 条件是 G^2 、 G^6 及 G^7 中的至少一个为N;
- [3744] R^1 及 R^2 独立地选自H、卤素、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基及羟基;
- [3745] R^3 独立地选自H、卤素、卤代烷基、 C_{1-4} 烷基(任选经 R^6 取代)、 C_{2-4} 烯基(任选经 R^6 取代)、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pNR^5R^5$ 、任选经 R^{11} 取代的 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;任选地,所述碳环基及杂环基上的两个相邻 R^3 基团可形成任选经 R^6 取代的环;
- [3746] R^{3a} 独立地选自H及卤素;
- [3747] R^{3b} 独立地选自H、卤素、甲基及CN;
- [3748] R^4 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 CF_3 、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;
- [3749] R^5 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经 R^6 取代;
- [3750] R^6 独立地选自 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;
- [3751] R^7 独立地选自H、F、Cl及甲基;
- [3752] R^8 独立地选自H、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷基羰基、烷氧基、卤代烷氧基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;
- [3753] R^{10} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基(任选经 R^{11} 取代)、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选经 R^{11} 取代)、 $-(CH_2)_n-0-4$ 至10元杂环基(任选经 R^{11} 取代)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}烷基)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ 烷基及 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$;
- [3754] R^{11} 在每次出现时独立地选自H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} 环烷基及苯基;
- [3755] R^{12} 在每次出现时独立地选自H、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基及杂环基,或 R^{12} 及 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选经 C_{1-4} 烷基取代的杂环;
- [3756] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数;且
- [3757] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。
- [3758] 项11.如项10的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其具有式(IVa):



[3760] 其中:



[3764] R^1 及 R^2 独立地选自H、F、 C_{1-4} 烷基及OH;

[3765] R^{1a} 在每次出现时独立地选自H、F、 CH_3 及OH;

[3766] R^3 独立地选自H、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} 烯基(任选经取代的 $C(=O)OH$)、CN及 $-(CH_2)_n-OH$;

[3767] R^4 独立地选自H、OH、F、 OC_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{3-6} 环烷基、芳基及5至6元杂环基,其中所述环烷基、芳基及杂环基任选经 R^6 取代;

[3768] R^6 独立地选自OH、 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、4至10元杂环基及-0-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

[3769] R^{8a} 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ 烷基、芳基、 C_{3-6} 环烷基及4至12元杂环基,其中所述芳基、环烷基及杂环基任选经 R^{10} 取代;

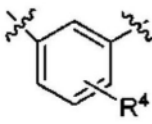
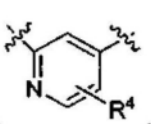
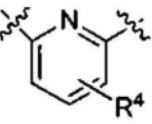
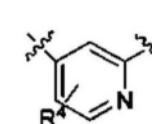
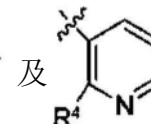
[3770] R^{8b} 独立地选自H及F;

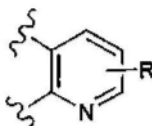
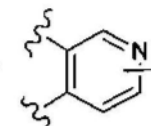
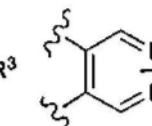
[3771] R^{8c} 独立地选自H、F、Cl、 CH_3 及 OCH_3 ;

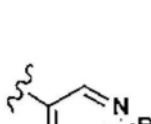
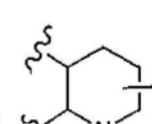
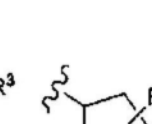
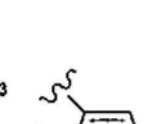
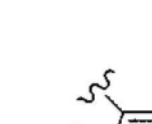
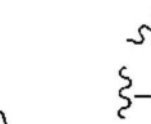
[3772] R^{10} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、CN及 OC_{1-5} 烷基;且

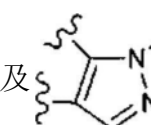
[3773] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3774] 项12.如项3的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其中:

[3775] 环A独立地选自 , , , , 及  ;

[3776] 环B独立地选自 , , , ,

[3777] , , , , , ,

[3778] 及  ;

[3779] W独立地选自CHR^{1a}、O、NH及N(C₁₋₄烷基) ;

[3780] R¹独立地选自H及C₁₋₄烷基 ;

[3781] R^{1a}独立地选自H、F、CH₃及羟基 ;

[3782] R²独立地选自H及羟基 ;

[3783] R³独立地选自H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄烷基、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、-S(=O)₂C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基 ;

[3784] R^{3c}独立地选自H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄烷基及CD₃ ;

[3785] R⁴独立地选自H及F ;

[3786] R^{8b}独立地选自H及F ;

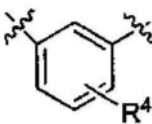
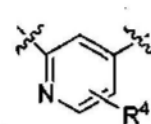
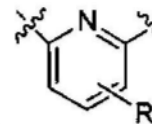
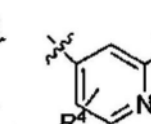
[3787] R^{8c}独立地选自H及Cl ;

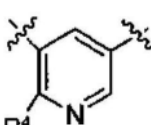
[3788] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基、F、Cl、Br、CN、C(=O)NR¹²R¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃及-(CH₂)_n-OR¹² ;

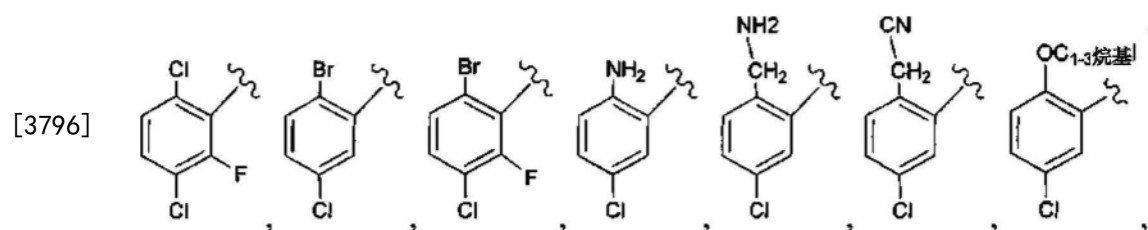
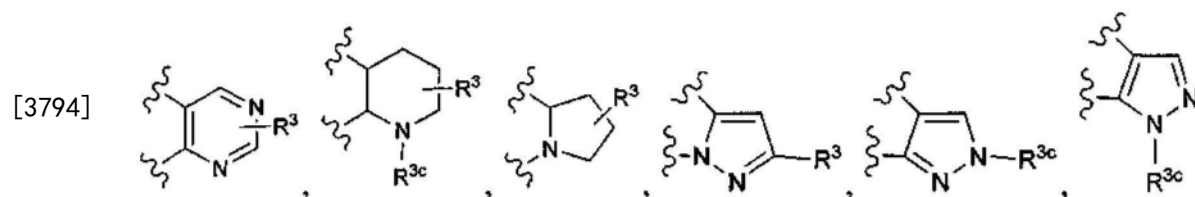
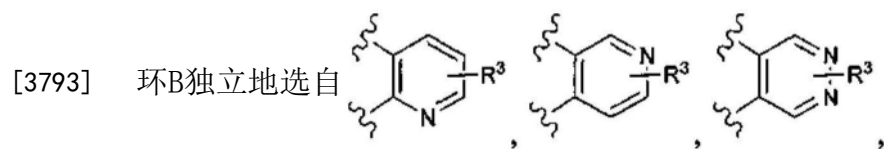
[3789] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素及C₁₋₅烷基 ; 且

[3790] n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数。

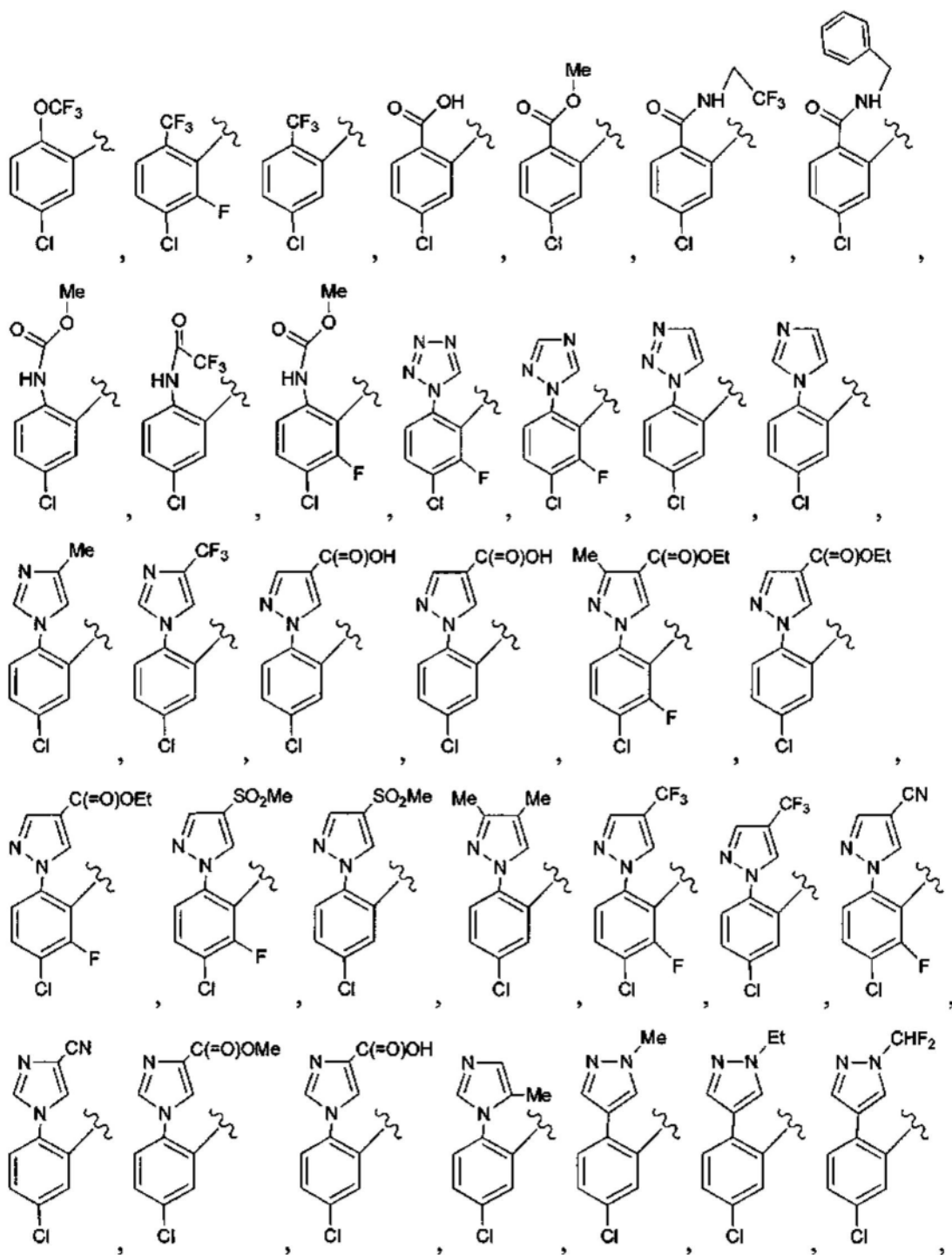
[3791] 项13.如项2的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐,其中:环A独立地选自

, , , , 及  ;

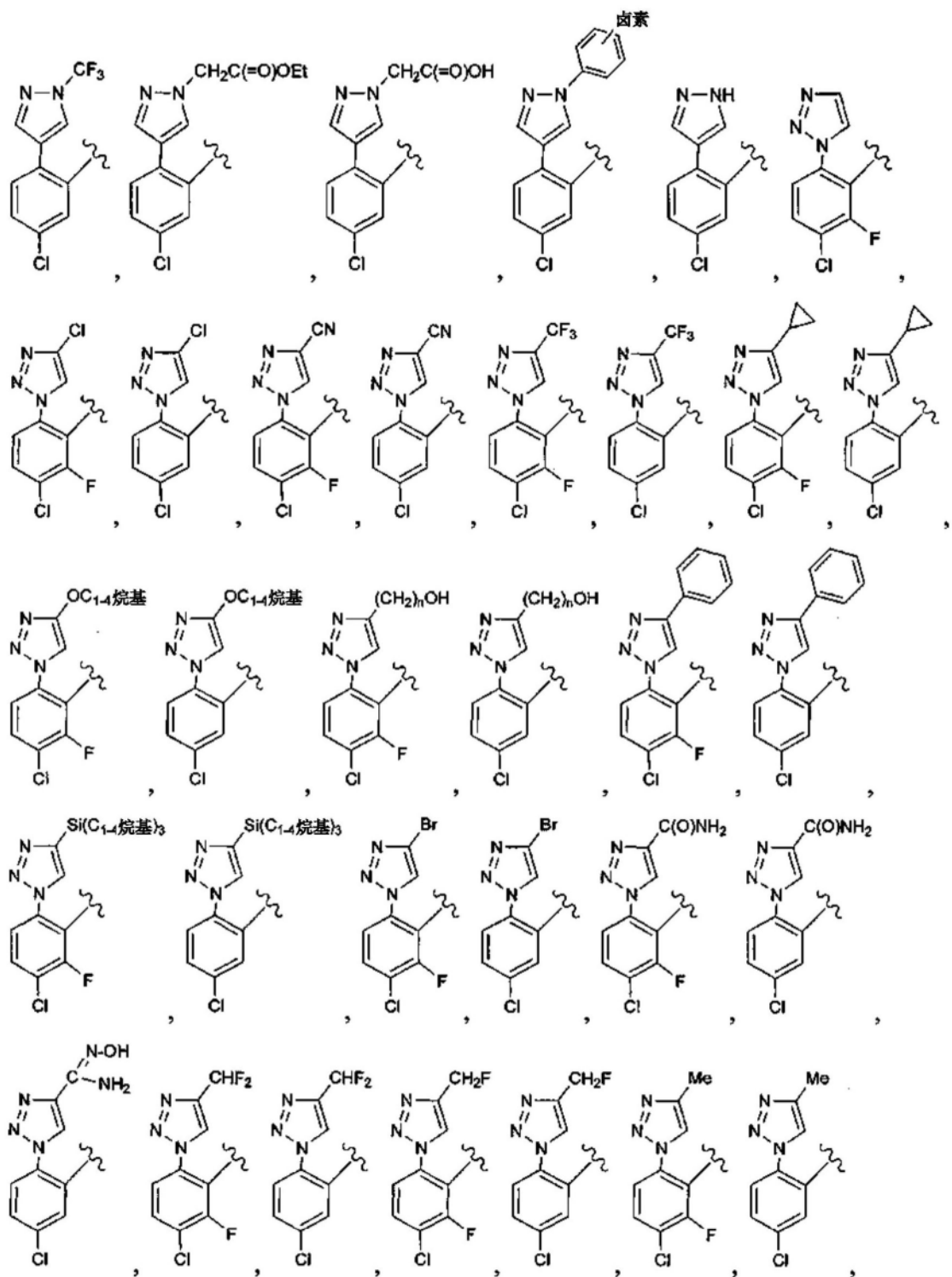
[3792]  ;



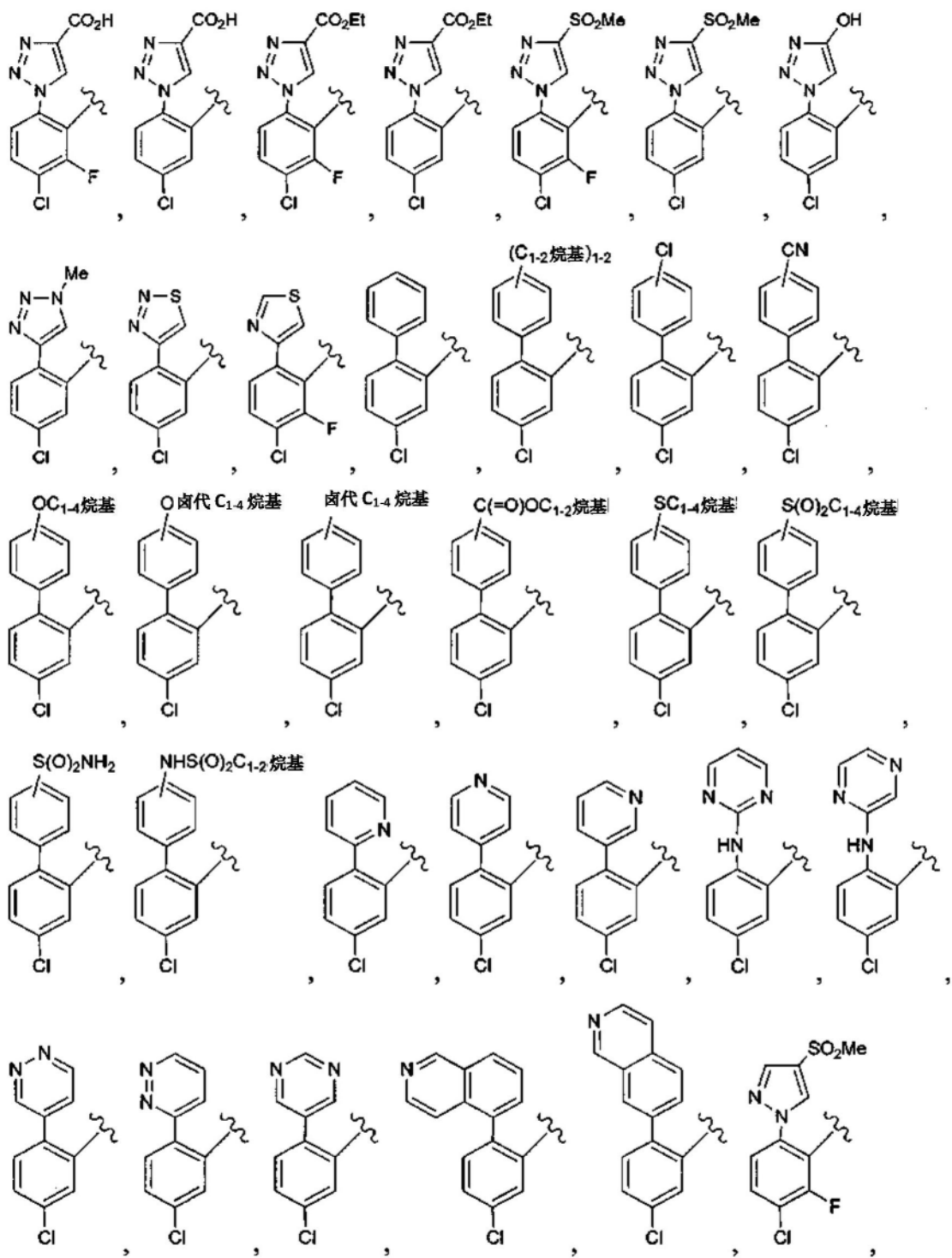
[3797]

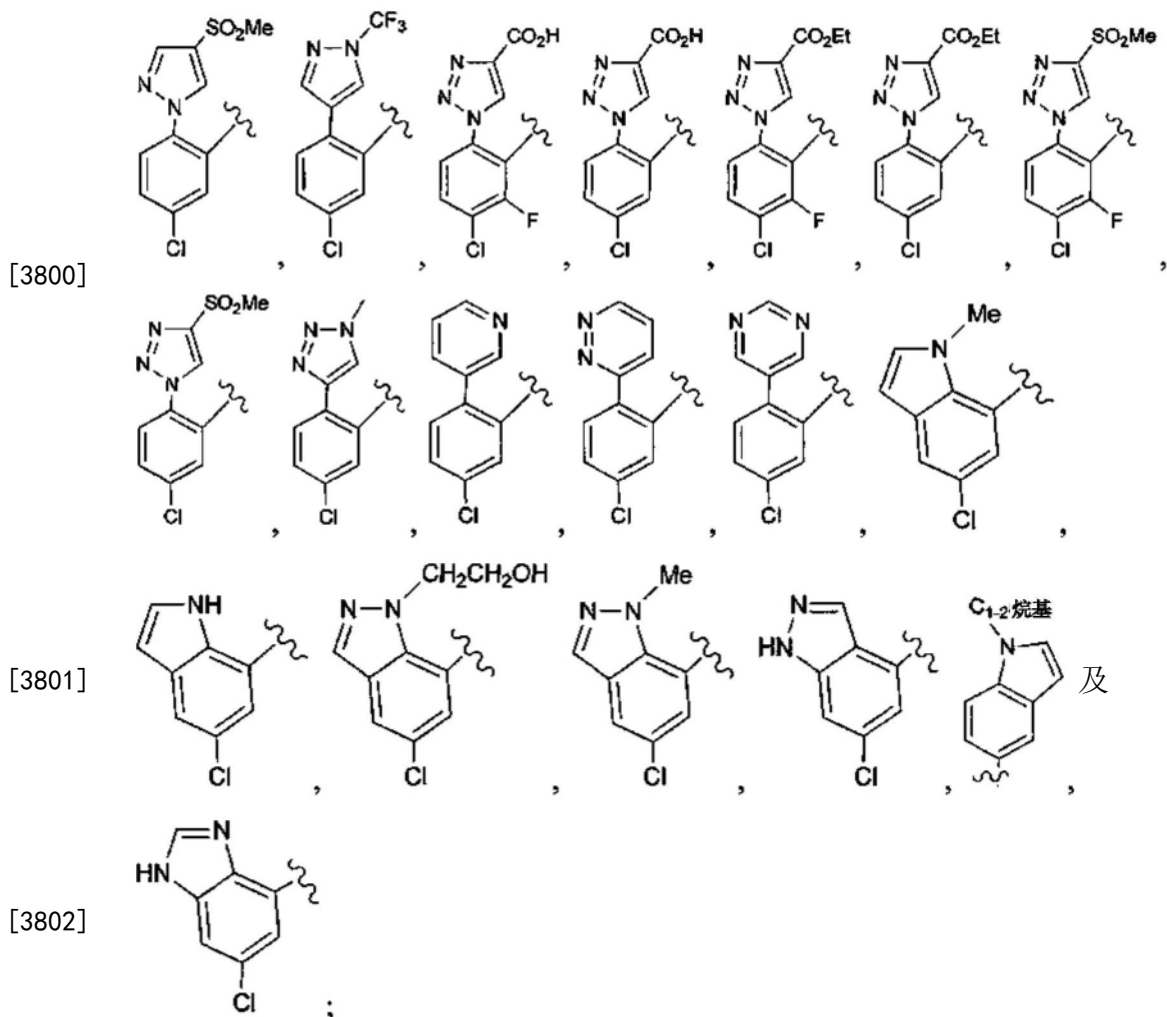


[3798]



[3799]





[3803] W独立地选自CHR¹、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[3804] Y独立地选自-NH-、-NHC(=O)-及-C(=O)NH-；

[3805] R¹及R²独立地选自H、F、C₁₋₄烷基及羟基；

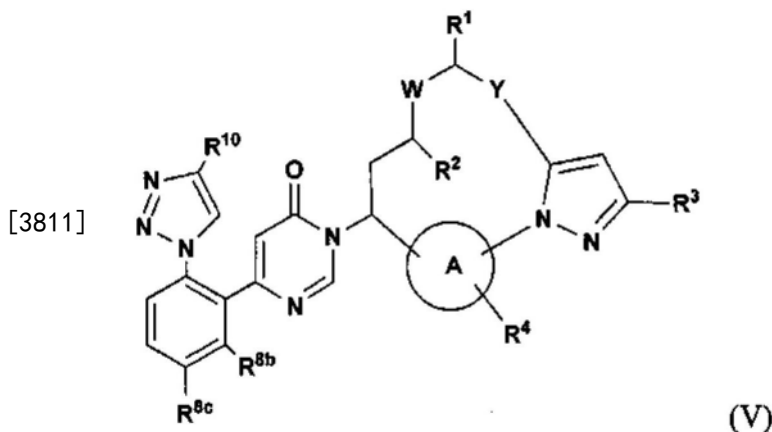
[3806] R³独立地选自H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄烷基、C(=O)C₁₋₄烷基、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄烷基、-S(=O)₂C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基；

[3807] R^{3c}独立地选自H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄烷基及CD₃；

[3808] R⁴独立地选自H、F及C₁₋₄烷基；且

[3809] R⁷为H。

[3810] 项14.如项4的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐，其具有式(V)：



[3812] 其中：

[3813] 环A独立地选自苯基及5至6元杂环基；

[3814] W独立地选自CHR^{1a}、O、NH及N(C₁₋₄烷基)；

[3815] R¹独立地选自H及C₁₋₄烷基；

[3816] R^{1a}独立地选自H、F、CH₃及羟基；

[3817] R²独立地选自H及羟基；

[3818] R³独立地选自H、卤代烷基、C₁₋₄烷基(任选经R⁶取代)、F、CN、C(=O)C₁₋₄烷基、C(=O)OH、C(=O)OC₁₋₄烷基、-S(=O)₂C₁₋₄烷基及-NHC(=O)OC₁₋₄烷基；

[3819] R⁴独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、CF₃及CN；

[3820] R⁵独立地选自H、C₁₋₄烷基(任选经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基、经取代的氨基取代)、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀碳环基及-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述碳环基及杂环基任选经R⁶取代；

[3821] R⁶独立地选自-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、卤素、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-OC₁₋₄烷基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_n-4至10元杂环基及-O-(CH₂)_n-4至10元杂环基,其中所述环烷基及杂环基任选经R¹⁰取代；

[3822] R⁷独立地选自H、F、Cl及甲基；

[3823] R^{8b}独立地选自H及F；

[3824] R^{8c}独立地选自H、F、Cl、CH₃及OCH₃；

[3825] R¹⁰独立地选自H、C₁₋₆烷基(任选经R¹¹取代)、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、-(CH₂)_n-C₃₋₆环烷基(任选经R¹¹取代)、-(CH₂)_n-O-4至10元杂环基(任选经R¹¹取代)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄烷基)₃、-(CH₂)_n-OR¹²及-(CH₂)_n-NR¹²R¹²；

[3826] R¹¹在每次出现时独立地选自H、卤素、C₁₋₅烷基、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆环烷基及苯基；

[3827] R¹²在每次出现时独立地选自H、C₁₋₅烷基、C₃₋₆环烷基、苯基及杂环基,或R¹²及R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选经C₁₋₄烷基取代的杂环；

[3828] n在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数；且

[3829] p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

[3830] 项15. 药物组合物,其包含一种或多种如项1至14中任一项的化合物及药用载体或稀释剂。

[3831] 项16. 治疗和/或预防血栓栓塞性病症的方法,所述方法包括:对需要的患者给药治疗有效量的如项1至14中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐,其中所

述血栓栓塞性病症选自动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症及心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。

[3832] 项17.如项16的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自:不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房颤动、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞以及因其中血液暴露于人造表面从而促使血栓形成的医疗植入物、器械或程序而引起的血栓形成。

[3833] 项18.如项1至14中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐在制备用于治疗血栓栓塞性病症的药物中的用途。