(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117285547 A
(43)申请公布日 2023.12.26

(21)申请号 202310999824.3

(22)申请日 2019.02.14

(30)优先权数据
62/631453 2018.02.15 US

(62)分案原申请数据
201980025942.6 2019.02.14

(71)申请人 弗特克斯药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J·J·克莱门斯 A·R·阿贝拉
C·D·安德森 B·B·布什
W·G·陈 T·克莱弗兰
T·R·库恩 B·弗里曼
S·G·吉尔梅 P·格鲁滕赫伊斯
A·V·古列维奇
S·S·哈迪达鲁亚 C·K-J·夏
P·康 H·哈图亚 J·麦卡特尼
M·T·米勒 P·帕拉塞利
F·皮埃尔 S·E·斯威夫特
A·特明 J·尤伊 C·V·福格尔
J·周

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 王颖煜 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 513/22(2006.01)
C07D 515/22(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
A61K 31/439(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)

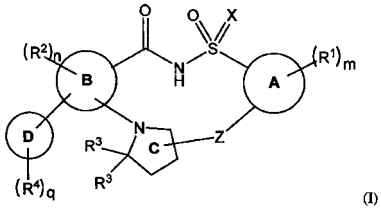
权利要求书13页 说明书740页 附图43页

(54)发明名称

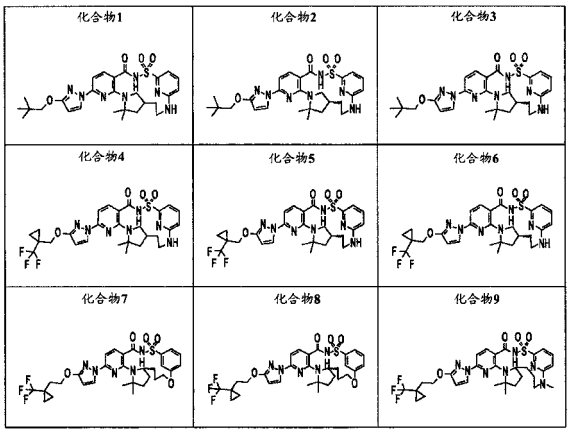
作为CFTR的调节剂的大环化合物、其药物组合物、它们的用途和制备方法

(57)摘要

本公开涉及作为囊性纤维化跨膜传导调节因子的调节剂的大环化合物、其药物组合物、它们在治疗囊性纤维化中的用途，以及它们的制备方法。具体地，本申请公开式(I)化合物、其药学上可接受的盐、前述任一者的氘化衍生物，以及前述任一者的代谢物。还公开包含以上各者的药物组合物、使用以上各者治疗囊性纤维化的方法以及用于制备以上各者的方法。

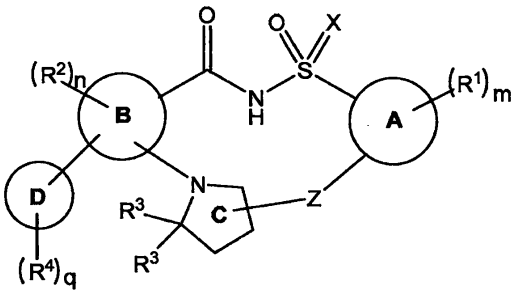


(I)



CN 117285547 A

1.一种式I化合物：



(I),

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，

其中：

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-环B为吡啶基环；

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-X为O、NH或N(C1-C4烷基)；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

-k为0、1、2、3、4、5或6；

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

-q为1、2、3或4；并且

-Z为式$(L)_r$的二价接头，其中：

-r为1、2、3、4、5或6；

-各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团，其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合，其中：

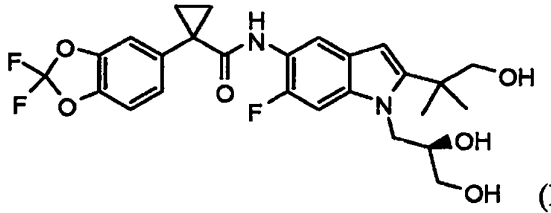
-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

2.一种化合物,其选自图1中描绘的所述化合物、其氘化衍生物或那些化合物或氘化衍生物中的任一者的药学上可接受的盐。

3.一种药物组合物,其包含至少一种选自如权利要求1所述的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的化合物,以及任选地以下中的一个或多个:

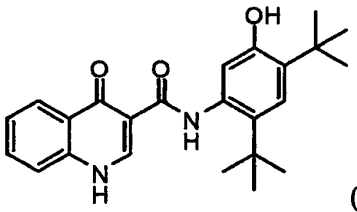
(a)化合物II:



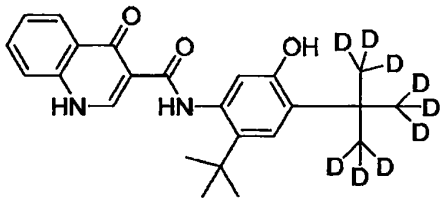
(II),

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;

(b)化合物III或化合物III-d:



(III)、



(III-d)

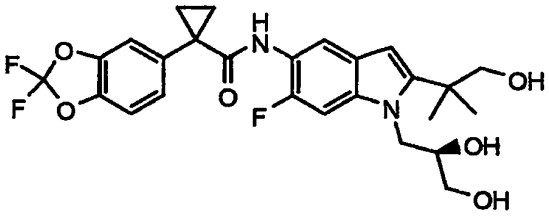
其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;以及

(c)药学上可接受的载剂。

4.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如权利要求1所述的化合物或根据权利要求3所述的药物组合物。

5.至少一种选自如权利要求1所述的化合物、其氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐的化合物以及任选地以下中的一个或多个的用途:

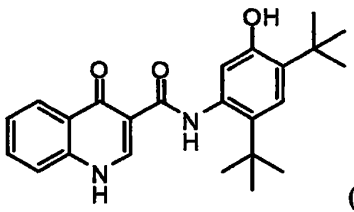
(a)化合物II:



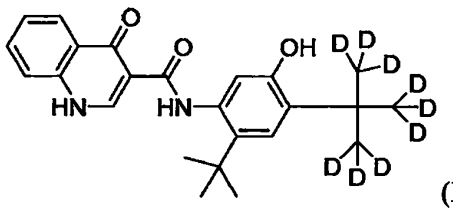
,

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;

(b)化合物III或化合物III-d:



(III)、

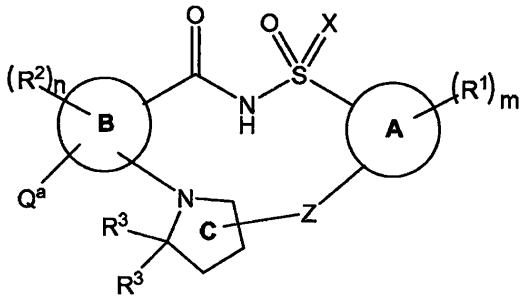


(III-d)

其氘化衍生物或前述任一者的药学上可接受的盐；

其用于治疗囊性纤维化。

6.一种式(X)化合物：



(X)，

其氘化衍生物或前述任一者的盐，

其中：

-Q^a为卤素；

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-环B为吡啶基环；

-X为O、NH或N(C_1-C_4烷基)；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-Z为式$(L)_r$的二价接头，其中：

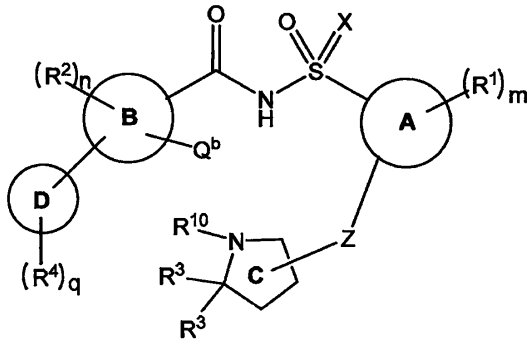
-r为1、2、3、4、5或6；

-各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团，其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合，其中：

-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

7.一种式(Y)化合物：



(Y)

其盐或前述任一者的氘化衍生物，

其中：

-Q^b为卤素；

-R^{10}为氢或保护基；

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-环B为吡啶基环；

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-X为O、NH或N(C_1-C_4烷基)；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

-k为0、1、2、3、4、5或6；

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

-q为1、2、3或4；并且

-Z为式$(L)_r$的二价接头，其中：

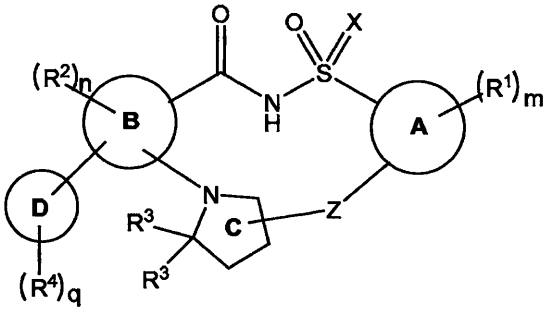
-r为1、2、3、4、5或6；

-各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团，其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合，其中：

-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

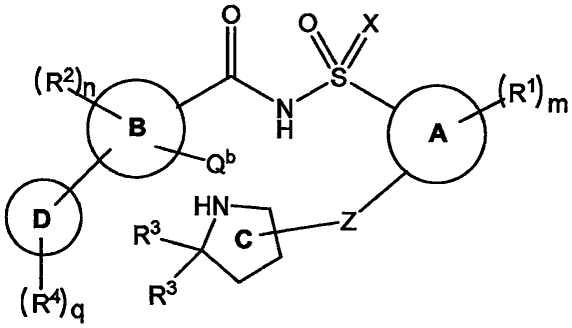
8.一种制备式(I)化合物：



(I)，

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法，其包括

使式(Y-I)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物的环C的NH基团与环B的Q^b基团偶合：



(Y-I)，

其中：

-Q^b为卤素；

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-环B为吡啶基环；

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-X为O、NH或N(C_1-C_4烷基)；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

-k为0、1、2、3、4、5或6；

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

-q为1、2、3或4;并且

-Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

-r为1、2、3、4、5或6;

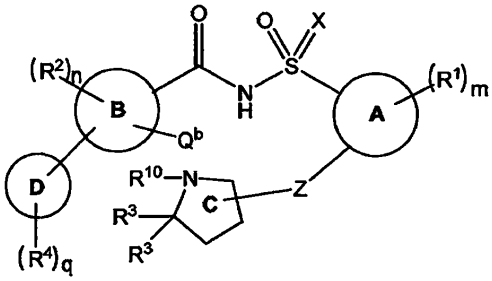
-各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基;

-以形成式(I)化合物、其药学上可接受的盐,或前述任一者的氘化衍生物。

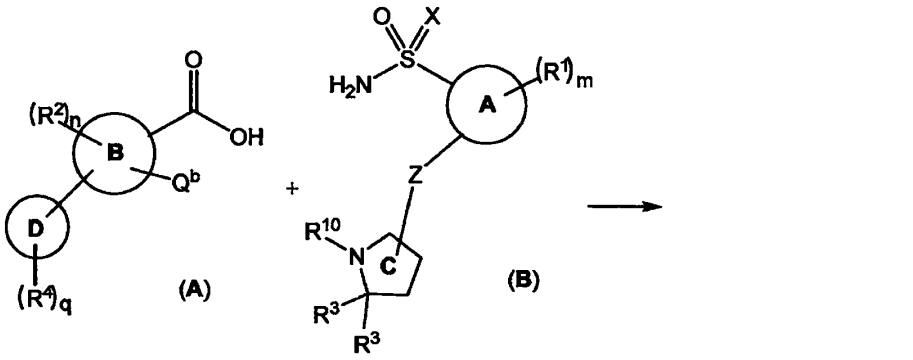
9.一种制备式(Y)化合物



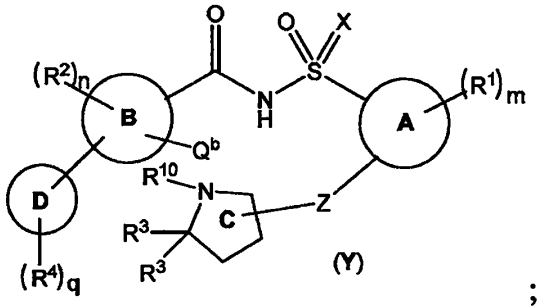
(Y),

其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其包括

使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应,以形成所述式(Y)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物:



(A)　　(B)



(Y)

;

以及

任选地将式(Y)的环C的所述N-保护基去保护,其中

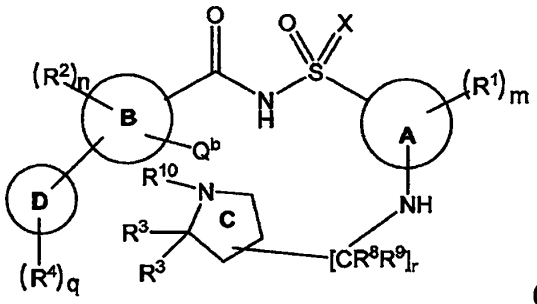
Q^b为卤素;

式(Y)的R^{10}为氢或N-保护基;

式(B)的R^{10}为N-保护基,并且

环A、环B、环D、X、R^1、m、R^2、n、R^3、R^4、q、Z、R^{10}和其中的变量如权利要求1中所叙述。

10.一种制备式(Y-2)化合物:



(Y-2),

其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其中:

-Q^b为卤素;

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

-环B为吡啶基环;

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

-X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

-m为0、1、2、3或4;

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

-n为0、1或2;

-各R^3为甲基;

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

-k为0、1、2、3、4、5或6;

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-

C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

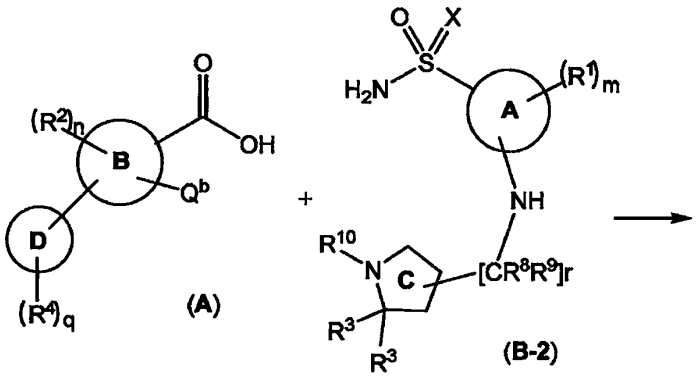
-q为1、2、3或4；

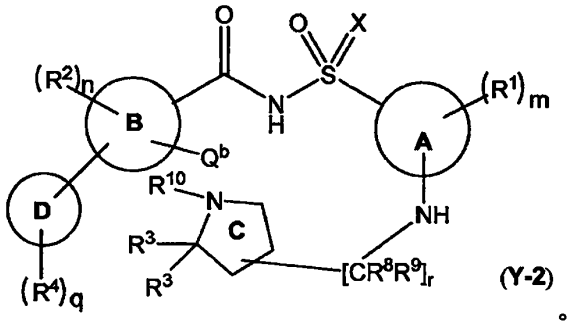
-r为1、2、3、4或5；

-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-R^{10}为氢或保护基；

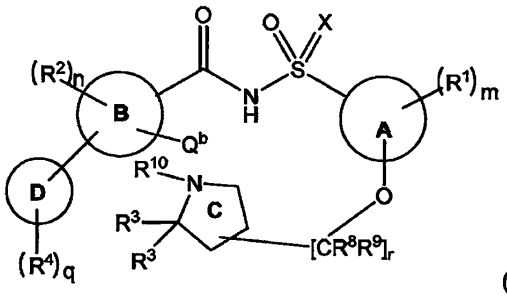
-所述方法包括使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应，以形成所述式(Y-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物：





。

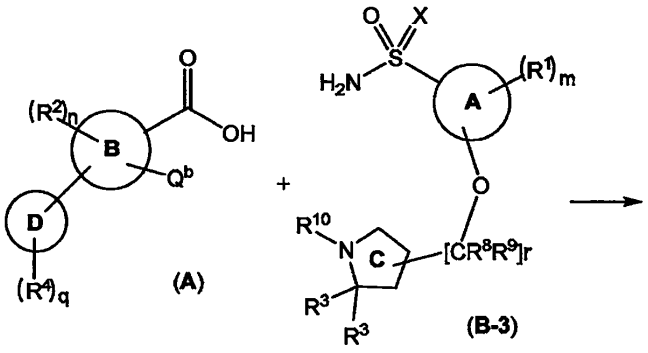
11.一种制备式(Y-3)化合物：



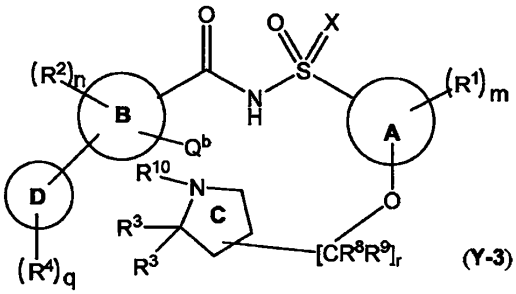
，

其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法，其包括

使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应，以形成所述式(Y-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物：

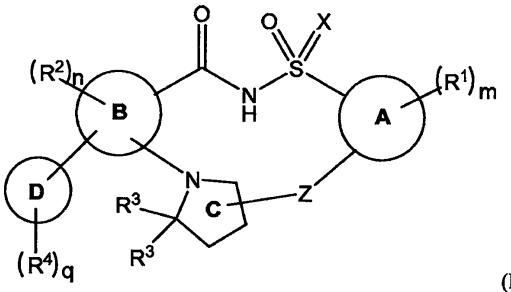


(A) (B-3)

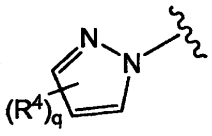


(Y-3)。

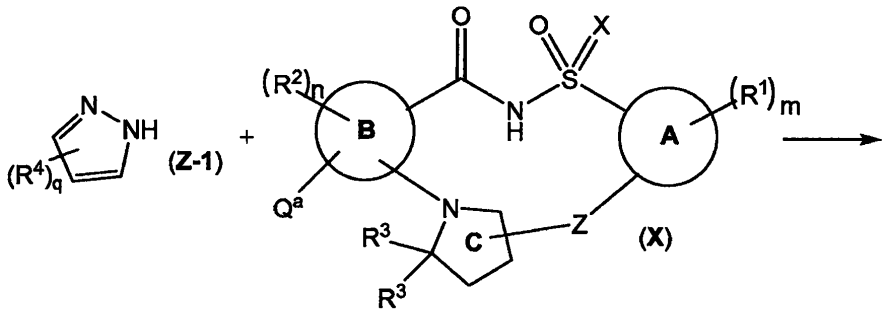
12.一种制备式(I)化合物

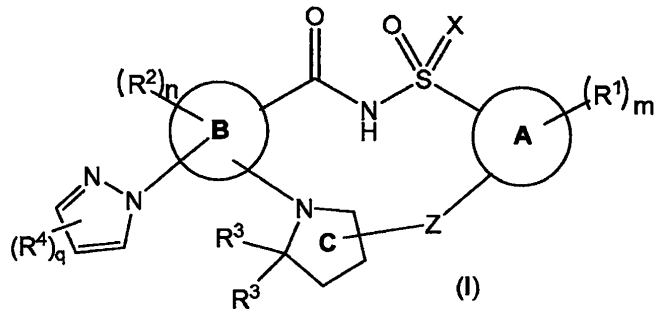


(I),

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其中环D为  所述方法包括

使式(X)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(Z-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应:





其中：

-Q^a为卤素；

-环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-环B为吡啶基环；

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-X为O、NH或N(C1-C4烷基)；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

-k为0、1、2、3、4、5或6；

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

-q为1、2、3或4;并且

-Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

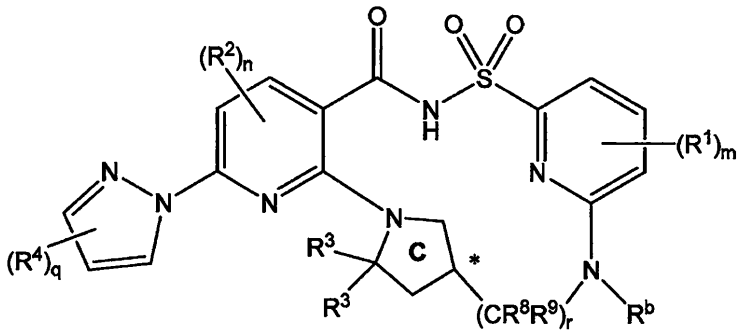
-r为1、2、3、4、5或6;

-各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

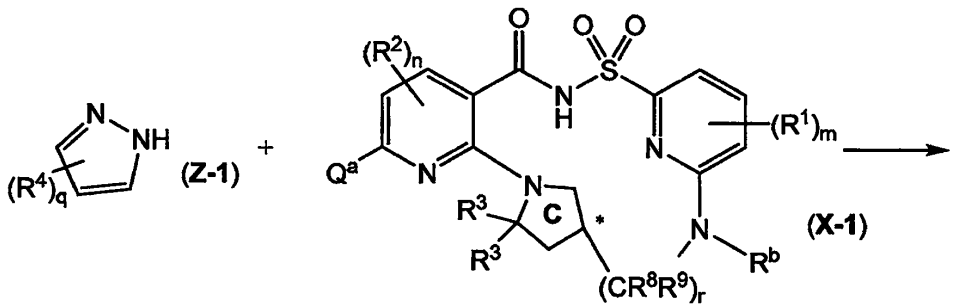
13.一种制备式(IV-C)化合物:



(IV-C),

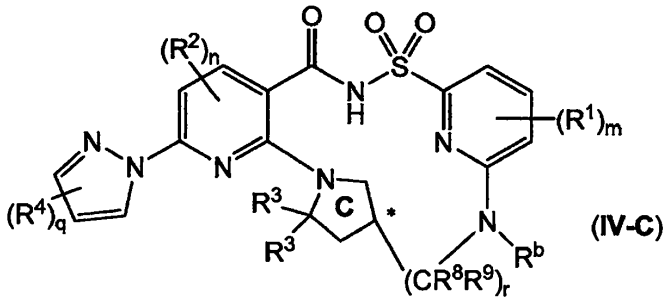
其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,所述方法包括:

使式(X-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(Z-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应



(Z-1)

(X-1)



(IV-C)

其中:

-Q^a为卤素;

-由*表示的所述碳具有S-立体化学或R-立体化学;

-环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

-各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-m为0、1、2、3或4；

-各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

-n为0、1或2；

-各R^3为甲基；

-各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基，其中：

-k为0、1、2、3、4、5或6；

-各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

-各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

-R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

-各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

-R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

-q为1或2；

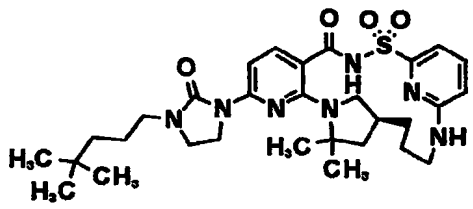
-r为3或4；

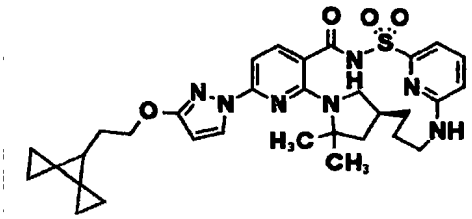
-各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

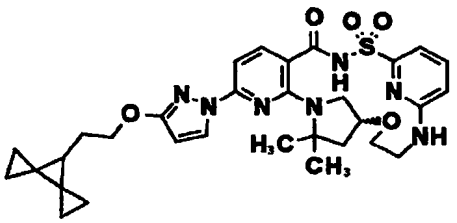
-各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

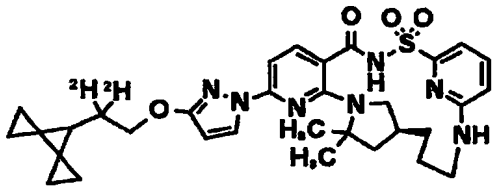
14.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

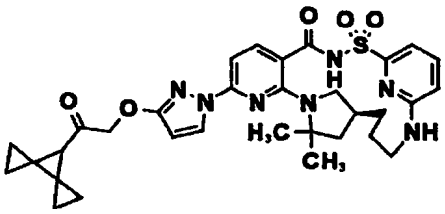
15.一种化合物，其选自：

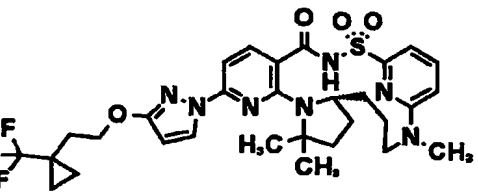


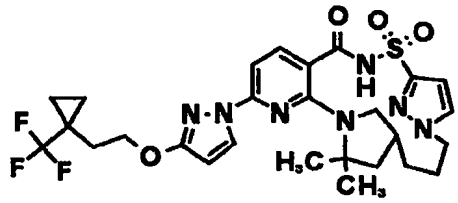


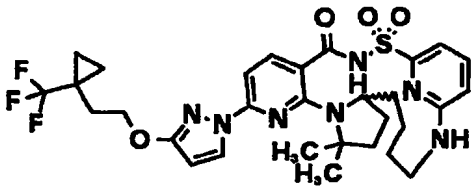


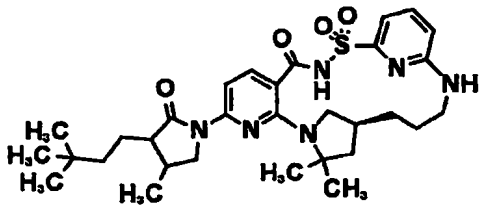


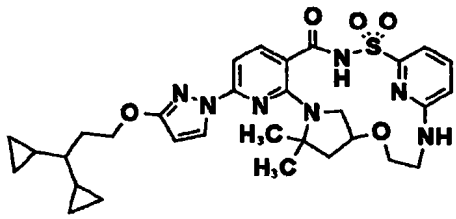












其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物。

16.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如权利要求1或14所述的化合物,其中所述化合物与化合物III或化合物III-d组合施用。

17.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如权利要求1或14所述的化合物,其中所述化合物与(a)化合物II和(b)化合物III或化合物III-d组合施用。

作为CFTR的调节剂的大环化合物、其药物组合物、它们的用途和制备方法

[0001] 本申请是申请日为2019年2月14日,申请号为2019800259426,名称为“作为囊性纤维化跨膜传导调节因子的调节剂的大环化合物、其药物组合物、它们在治疗囊性纤维化中的用途,以及它们的制备方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求提交于2018年2月15日的美国临时申请62/631,453的优先权,其公开内容以引用方式整体并入本文。

[0003] 本文公开一种囊性纤维化跨膜传导调节因子(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator;CFTR)的调节剂、含有所述调节剂的药物组合物、囊性纤维化的治疗方法,以及用于制备所述调节剂的方法。

[0004] 囊性纤维化(CF)为影响全世界大约70,000名儿童和成人的隐性遗传疾病。尽管CF的治疗有进展,但无法治愈。

[0005] 在患有CF的患者中,在呼吸上皮中内源性表达的CFTR的突变导致顶端阴离子分泌减少,从而引起离子和流体输送不平衡。所引起的阴离子输送减少引起肺中的粘液积聚增加和伴随的微生物感染,最终导致CF患者死亡。除呼吸道疾病以外,CF患者通常遭遇肠胃问题和胰脏功能不全,若不进行治疗,则会引起死亡。另外,大部分患有囊性纤维化的男性不育,并且患有囊性纤维化的女性的生育力降低。

[0006] CFTR基因的序列分析已揭示多种致病突变(Cutting,G.R.等人(1990)Nature 346:366-369;Dean,M.等人(1990)Cell 61:863:870;以及Kerem,B-S等人(1989)Science 245:1073-1080;Kerem,B-S等人(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:8447-8451)。迄今为止,已鉴定出CF基因的大于2000种突变;当前,CFTR2数据库含有关于仅322种这些经过鉴定的突变的信息,具有足够证据将281种突变定义为致病的。最普遍致病突变为CFTR氨基酸序列的位置508处的苯丙氨酸的缺失,并且通常称为F508del突变。此突变发生在囊性纤维化的大约70%病例中并且与严重疾病相关。

[0007] CFTR中残基508的缺失阻止新生蛋白质正确折叠。这导致突变蛋白质不能离开内质网(endoplasmic reticulum;ER)并传输至质膜。因此,膜中存在的用于阴离子输送的CFTR通道的数目远小于表达野生型CFTR的细胞中观察到的数目,即CFTR不具有突变。除削弱迁移以外,突变导致有缺陷的通道门控。膜中减小数目的通道和缺陷门控共同致使跨上皮输送的阴离子和流体减少。(Quinton,P.M.(1990),FASEB J.4:2709-2727)。尽管功能性比野生型CFTR通道更少,但因F508del突变而具缺陷性的通道仍然是功能性的。(Dalemans等人(1991),Nature Lond.354:526-528;Pasyk和Foskett(1995),J.Cell.Biochem.270:12347-50)。除F508del以外,导致有缺陷的迁移、合成和/或通道门控的CFTR的其他致病突变可上调或下调以改变阴离子分泌并且改变疾病进展和/或严重度。

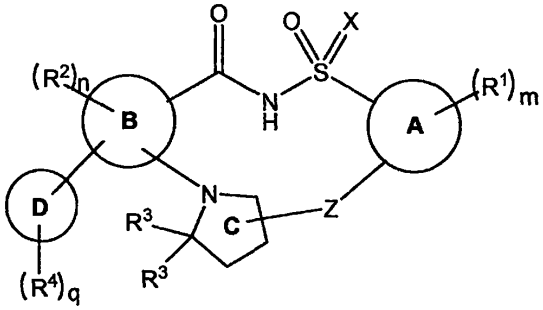
[0008] CFTR为在包括吸收和分泌性上皮细胞的多种细胞类型中表达的cAMP/ATP介导的阴离子通道,其中其调节跨膜的阴离子通量,以及其他离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中,CFTR的功能正常对维持全身(包括呼吸道和消化组织)的电解质输送至关重要。CFTR由编码由串联重复跨膜结构域组成的蛋白质的大约1480个氨基酸构成,所述结构域各自含

有六个跨膜螺旋和核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域由具有调节通道活性和细胞迁移的多个磷酸化位点的大型极性调节(R)-结构域连接。

[0009] 氯离子输送通过存在于顶端膜上的ENaC和CFTR以及在细胞底外侧表面上表达的Na^+-K^+ATP酶泵和Cl^-通道的配位活性发生。来自内腔侧的氯离子的二级主动输送导致细胞内氯离子积聚,其随后可通过Cl-通道被动离开细胞,引起向量输送。$Na^+/2Cl^-/K^+$共转运体、Na^+-K^+-ATP酶泵和底外侧膜K^+通道配置在底外侧表面上以及CFTR配置在内腔侧上通过内腔侧上的CFTR协调氯离子的分泌。由于水绝不可能自己主动输送,因此其跨越上皮的流动取决于钠和氯离子总体流动产生的微小经上皮渗透梯度而定。

[0010] 因此,需要CFTR介导的疾病的新型治疗。

[0011] 本文公开新型化合物,包括式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物。例如,式(I)化合物可描绘为:

[0012] 

(I),

[0013] 其药学上可接受的盐,或前述任一者的氘化衍生物,

[0014] 其中:

[0015] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0016] -环B为吡啶基环;

[0017] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0018] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[0019] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0020] -m为0、1、2、3或4;

[0021] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0022] -n为0、1或2;

[0023] -各R^3为甲基;

[0024] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

[0025] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0026] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0027] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6

一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0028] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0029] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0030] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0031] -q为1、2、3或4;并且

[0032] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0033] -r为1、2、3、4、5或6;

[0034] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0035] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0036] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0037] 在一些实施方案中,式(I)中的环D为吡啶-2(1H)-酮、吡咯烷-2-酮或咪唑烷-2-酮。

[0038] 本文还公开包含本文所公开的新型化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐中的至少一者的药物组合物,所述组合物还可包括至少一种另外的活性药物成分和/或至少一种载剂。还公开治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,其包括向有需要的受试者施用本文所公开的新型化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐中的至少一者,其任选地作为包含至少一种另外组分的药物组合物的部分。

[0039] 还公开治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用本文所公开的新型化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐中的至少一者、(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺((化合物II)以及N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺((化合物III),其任选地作为包含至少一种另外组分的至少一种药物组合物的部分。

附图说明

[0040] 图1示出本文所公开的新型化合物的非限制性实例的结构。

[0041] 图2为CFTR突变的代表性列表。

[0042] 定义

[0043] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂族烃(含有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子)。烷基可以是取代或未取代的并且是支化或非支化的。

[0044] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基。

[0045] 如本文所用,术语“环烷基”是指在环中含有3至12个碳(诸如3至10个碳)的环状非芳族烃。环烷基涵盖单环、双环、三环、多环、桥连环、稠合环和螺环,包括单螺环和二螺环。环烷基的非限制性实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、金刚烷基、降莰基、螺[2.2]戊烷和二螺[2.0.2.1]庚烷。环烷基可以是取代或未取代的。

[0046] 如本文所用的术语“烷氧基”是指共价结合于氧原子的烷基或环烷基。烷氧基可以是取代或未取代的并且是支化或非支化的。

[0047] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷氧基。

[0048] 如本文所用的术语“杂芳基环”是指包含至少一个为诸如O、N或S的杂原子的环原子的芳环。

[0049] 如本文所用,术语“杂环基环”是指在环中含有3至12个原子(诸如,3至10个原子)的非芳族烃,所述原子包括至少一个为诸如O、N或S的杂原子的环原子。“杂环基”环涵盖单环、双环、三环、多环、桥连环、稠合环和螺环,包括单螺环和二螺环。

[0050] 氮的保护基的实例包括例如氨基甲酸叔丁酯(Boc)、苯甲基(Bn)、对甲氧基苯甲基(PMB)、四氢吡喃基(THP)、氨基甲酸9-芴基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸苯甲酯(Cbz)、氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸烯丙酯(Aloc或Alloc)、甲酰胺、乙酰胺、苯甲酰胺、烯丙胺、三氟乙酰胺、三苯基甲胺、苯亚甲基胺和对甲苯磺酰胺。氮保护基的综合列表可见于Wuts,P.G.M.“Greene′s Protective Groups in Organic Synthesis:Fifth Edition,”2014,John Wiley and Sons。

[0051] “取代的”(无论前面是否有术语“任选地”)指示“取代的”基团的至少一个氢被取代基置换。除非另有指示,否则“任选取代的”基团可在该基团的各可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可被多于一个选自指定基团的取代基取代时,所述取代基在各位置处可相同或不同。

[0052] 如本文所用,“氘化衍生物”是指相同化学结构,但一个或多个氢原子被氘原子置换。

[0053] 如本文所用,“CFTR”是指囊性纤维化跨膜传导调节因子。

[0054] 如本文所用,“突变”可指CFTR基因或CFTR蛋白的突变。“CFTR基因突变”是指CFTR基因的突变,并且“CFTR蛋白突变”是指CFTR蛋白的突变。基因中的核苷酸的遗传缺陷或突变或改变通常导致由所述基因翻译的CFTR蛋白的突变或框移。

[0055] 术语“F508del”是指在位置508处缺乏氨基酸苯丙氨酸的突变CFTR蛋白。

[0056] 如本文所用,对于特定基因突变为“纯合(homozygous)”的患者在各等位基因上具有相同突变。

[0057] 如本文所用,对于特定基因突变为“杂合(heterozygous)”的患者在一个等位基因上具有此突变并且在另一等位基因上具有不同突变。

[0058] 如本文所用,术语“调节剂”是指增加生物化合物或分子,诸如蛋白质的活性的化合物。例如,CFTR调节剂为增加CFTR活性的化合物。由CFTR调节剂引起的活性增加包括但不限于化合物校正、强化、稳定和/或扩增CFTR。

[0059] 如本文所用,术语“CFTR校正剂”是指有助于CFTR的处理和运输以增加细胞表面上CFTR的量的化合物。本文所公开的式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物、化合物II、化合物IV以及其药学上可接受的盐为CFTR校正剂。

[0060] 如本文所用,术语“CFTR增效剂”是指增加位于细胞表面的CFTR蛋白的通道活性,从而增强离子输送的化合物。本文公开的化合物III为CFTR增效剂。

[0061] 如本文所用,术语“活性药物成分”(“API”)是指生物活性化合物。

[0062] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐形式,其中所述盐是无毒的。本公开的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸以及无机碱和有机碱的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐。

[0063] 如本文所用,术语“非晶形”是指在其分子的位置中不具有长程有序的固体材料。非晶形固体一般为过冷液体,其中分子以随机方式布置,使得不存在定义明确的布置(例如,分子装填)并且不存在长程有序。非晶形固体通常是各向同性的,即在所有方向上表现出类似特性并且不具有明确熔点。例如,非晶形材料为在其X射线粉末衍射(XRPD)图案中不具有急剧特征结晶峰(即,不如通过XRPD所确定的那样结晶)的固体材料。替代地,其XRPD图案中出现一个或若干个宽峰(例如,晕圈)。宽峰为非晶形固体的特征。关于非晶形材料和结晶材料的XRPD的比较,参见US 2004/0006237。

[0064] 如本文所用,术语“基本上非晶形”是指其分子位置中具有很少或没有长程有序的固体材料。例如,基本上非晶形的材料具有小于15%的结晶度(例如,小于10%的结晶度或小于5%的结晶度)。还应注意,术语“基本上非晶形”包括描述词“非晶形”,其是指不具有(0%)结晶度的材料。

[0065] 如本文所用,术语“分散体”是指分散体系,其中一种物质(分散相)以离散单元分布在整个第二种物质(连续相或媒介物)中。分散相的尺寸可显著变化(例如,尺寸为纳米维度至数微米的胶态颗粒)。一般而言,分散相可为固体、液体或气体。就固体分散体而言,分散相和连续相均为固体。在药物应用中,固体分散体可包括非晶形聚合物(连续相)中的结晶药物(分散相);或可替代地,非晶形聚合物(连续相)中的非晶形药物(分散相)。在一些实施方案中,固体分散体包括构成分散相的聚合物,以及构成连续相的药物。或者,固体分散体包括构成分散相的药物,以及构成连续相的聚合物。

[0066] 术语“患者”和“受试者”可互换使用并且是指包括人的动物。

[0067] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用并且是指产生其施用所期望的效果(例如,改善CF或CF症状或减轻CF或CF症状的严重程度)的化合物的量。有效剂量的精确量将取决于治疗目的,并且将可由本领域技术人员使用已知技术确定(参见,例如Lloyd(1999)The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0068] 如本文所用,术语“治疗(treatment、treating)”以及其类似术语通常是指受试者中CF或其症状的改善或减轻CF或其症状的严重程度。如本文所用,“治疗”包括但不限于以下:受试者生长增加、增加的重量增加、肺中粘液减少、改善胰和/或肝功能、减少胸部感染和/或减少咳嗽或呼吸短促。任一这些症状的改善或其严重程度的减轻可容易地根据本领域中已知的标准方法和技术评估。

[0069] 如本文所用,在涉及两种或更多种化合物、药剂或另外的活性药物成分时的术语“与...组合”是指在彼此之前、同时或之后向患者施用两种或更多种化合物、药剂或活性药物成分。

[0070] 在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”包括指定剂量、量或重量百分比的值或本领域普通技术人员认可,以提供等效于获自该指定剂量、量或重量百分比的效果的药理学效果的该剂量、量或重量百分比的范围。

[0071] 本领域普通技术人员将认识到,当公开“化合物或其药学上可接受的盐”的量时,

化合物的药学上可接受的盐形式的量为等效于所述化合物的游离碱的浓度的量。应注意，本文中所公开的化合物或其药学上可接受的盐的量是基于其游离碱形式的。例如，“10mg的至少一种选自式(I)化合物或其药学上可接受的盐的化合物”包括10mg的式(I)化合物和等效于10mg的式(I)化合物的一定浓度的式(I)化合物的药学上可接受的盐。

[0072] 合适的药学上可接受的盐为例如公开于S.M.Berge等人J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中的那些盐。例如,该论文中的表1提供以下药学上可接受的盐：

[0073] 表1：

[0074]

乙酸盐	氢溴酸盐	硬脂酸盐
苯磺酸盐	盐酸盐	次乙酸盐
苯甲酸盐	羟基萘甲酸盐	琥珀酸盐
碳酸氢盐	碘化物	硫酸盐
酒石酸氢盐	羟乙基磺酸盐	丹宁酸盐
溴化物	乳酸盐	酒石酸盐

[0075]

乙二胺四乙酸钙	乳糖酸盐	8-氯茶碱盐(Teociate)
樟脑磺酸盐	苹果酸盐	三乙基碘
碳酸盐	马来酸盐	苄星盐(Benzathine)
氯化物	扁桃酸盐	氯普鲁卡因(Chloroprocaine)
柠檬酸盐	甲磺酸盐	胆碱
二盐酸盐	甲基溴化物	二乙醇胺
乙二胺四乙酸盐	甲基硝酸盐	乙二胺
乙二磺酸盐	甲基硫酸盐	葡甲胺
依托酸盐	半乳糖二酸盐	普鲁卡因(Procaine)
乙磺酸盐	萘磺酸盐	铝
富马酸盐	硝酸盐	钙
葡庚糖酸盐	双羟萘酸盐(恩波酸盐(Embonate))	锂
葡糖酸盐	泛酸盐	镁
谷氨酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	钾
对羟乙酰氨基苯肿酸盐(Glycollylarsanilate)	聚半乳糖醛酸盐	钠
己基间苯二酚酸盐	水杨酸盐	锌
海巴明(Hydrabamine)		

[0076] 衍生自适当酸的药学上可接受的盐的非限制性实例包括:由无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或过氯酸形成的盐;由有机酸,诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐;以及通过使用本领域中所用的其他方法,诸如离子交换形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和N+(C1-4烷基)4盐。本公开还设想本文所公开化合物的任何碱性含氮基团的季胺化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括使用诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐的抗衡离子形成的铵、季铵和胺阳离子。药学上可接受的盐的其他合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0077] 所需药物组合物的精确量将取决于受试者的物种、年龄和一般状况、疾病的严重程度、特定药剂、其施用模式以及类似因素而在受试者间不同。本公开的化合物可以单位剂量形式配制以易于施用并且使剂量均匀。如本文所用,表述“单位剂量形式(dosage unit form)”是指适于待治疗患者的药剂的物理离散单位。然而,应了解,本公开的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症严重程度;所用具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和膳食;所用具体化合物的施用时间、施用途径和排泄率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。如本文所用,术语“患者”是指动物,诸如哺乳动物并且更进一步诸如人。

[0078] 在一些实施方案中,本公开还涉及使用前述化合物的同位素标记化合物治疗的方法,所述同位素标记化合物具有如本文所公开的相同结构,除其中的一个或多个原子已由原子质量或质量数不同于通常天然产生的原子的原子质量或质量数的一个或多个原子置换(经过同位素标记)以外。可商购获得并且适于本公开的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}p、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0079] 同位素标记化合物和盐可以许多有益方式使用.其可以适于药物和/或各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,氚(^{3}H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物因制备相对简单和优异的可检测性而特别适用于各种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,相对于非^{2}H标记的化合物,氘(^{2}H)标记的化合物因潜在治疗优势而在治疗上有用。一般而言,相较于未同位素标记的化合物,氘(^{2}H)标记的化合物和盐因下文描述的动力学同位素效应而可具有较高代谢稳定性。较高代谢稳定性直接转化成增加的活体内半衰期或较低的可能需要的剂量。同位素标记化合物和盐通常可通过进行本发明正文中实施例部分和制备部分中合成方案和相关描述中所公开的程序,用容易获得的同位素标记反应物替换非同位素标记反

应物来制备。

[0080] 在一些实施方案中,同位素标记化合物和盐为氘(^{2}H)标记的化合物和盐。在一些具体实施方案中,同位素标记化合物和盐经过氘(^{2}H)标记,其中当中的一个或多个氢原子已由氘置换。在化学结构中,氘表示为“^{2}H”或“D”.

[0081] 氘(^{2}H)标记的化合物和盐可通过一级动力学同位素效应操纵化合物的氧化代谢。一级动力学同位素效应为由同位素核交换产生的化学反应的速率改变,同位素核交换又由此同位素交换后共价键形成所需的基态能量改变引起。较重同位素的交换通常降低化学键的基态能量并且因此引起限速键断裂的减少。如果键断裂发生在沿着多产物反应坐标的鞍点区域中或附近,则可实质上改变产物分布比率。出于解释:如果氘结合至不可交换位置的碳原子,则k_M/k_D=2-7的速率差异是典型的。关于进一步论述,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung,Deuterium In Drug Discovery and Development,Ann.Rep.Med.Chem.2011,46,403-417;以及T.G.Gant“Using deuterium in drug discovery:leaving the label in the drug”J.Med.Chem.2014,57,3595-3611,其相关部分独立地以引用的方式并入本文中。

[0082] 掺入同位素标记的本公开化合物和盐中的同位素(例如氘)的浓度可通过同位素富集系数定义。如本文所用,术语“同位素富集系数”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。在一些实施方案中,如果本公开化合物中的取代基被标示为氘,那么所述化合物所具有的各指定氘原子的同位素富集系数为至少3500(在各指定氘原子处52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)。

[0083] 在发现和研发治疗剂时,本领域技术人员尝试在保留所需活体外特性的同时使药物动力学参数最佳化。可合理地假定许多具有不良药物动力学概况的化合物易于氧化代谢。

[0084] 本领域普通技术人员应理解,相较于对应氢类似物,化合物或活性代谢物上一个或多个代谢不稳定位置的氘化可在维持生物活性的同时促成一个或多个优良DMPK特性的改善。一个或多个优良DMPK特性可影响药品的暴露、半衰期、清除率、代谢和/或甚至为达到最佳吸收的食物要求。氘化还可改变氘化化合物的其他非氘化位置处的代谢。

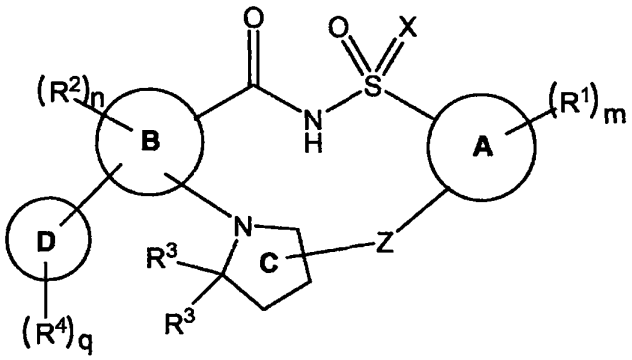
[0085] 在一些实施方案中,本公开包括本文所公开的新型化合物以及其药学上可接受的盐的氘化衍生物。氘化化合物的非限制性实例公开于图1中。

[0086] 本文所描述的各化合物,包括式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物、化合物II、化合物III以及化合物IV、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物可独立地每日施用一次、每日施用两次或每日施用三次。在一些实施方案中,至少一种选自式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物每日施用一次。在一些实施方案中,至少一种选自式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物以及其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物每日施用两次。在一些实施方案中,选自

化合物II的至少一种化合物以及其药学上可接受的盐每日施用一次。在一些实施方案中，至少一种选自化合物II以及其药学上可接受的盐的化合物每日施用两次。在一些实施方案中，至少一种选自化合物III以及其药学上可接受的盐的化合物每日施用一次。在一些实施方案中，至少一种选自化合物III以及其药学上可接受的盐的化合物每日施用两次。在一些实施方案中，至少一种选自化合物IV以及其药学上可接受的盐的化合物每日施用一次。在一些实施方案中，至少一种选自化合物IV以及其药学上可接受的盐的化合物每日施用两次。在一些实施方案中，化合物II、III和/或IV或其药学上可接受的盐的氘化衍生物用于这些实施方案中的任一个。

[0087] 在一些实施方案中，每天施用10mg至1,500mg的本文所公开化合物、其药学上可接受的盐或所述化合物或盐的氘化衍生物。

[0088] 如上文所陈述，本文公开式(I)化合物：

[0089] 

(I)，

[0090] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，

[0091] 其中：

[0092] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0093] -环B为吡啶基环；

[0094] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0095] -X为O、NH或N(C1-C4烷基)；

[0096] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0097] -m为0、1、2、3或4；

[0098] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0099] -n为0、1或2；

[0100] -各R^3为甲基；

[0101] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

[0102] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[0103] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[0104] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6

一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0105] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0106] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0107] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0108] -q为1、2、3或4;并且

[0109] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0110] -r为1、2、3、4、5或6;

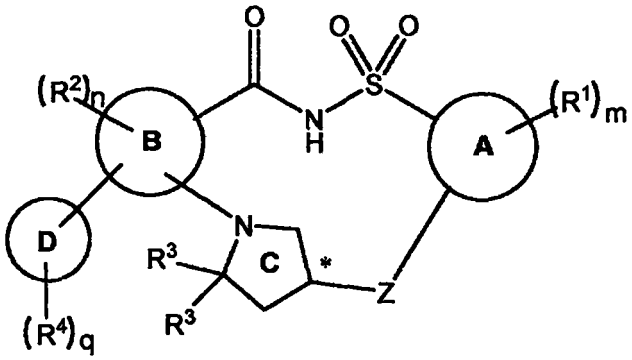
[0111] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0112] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

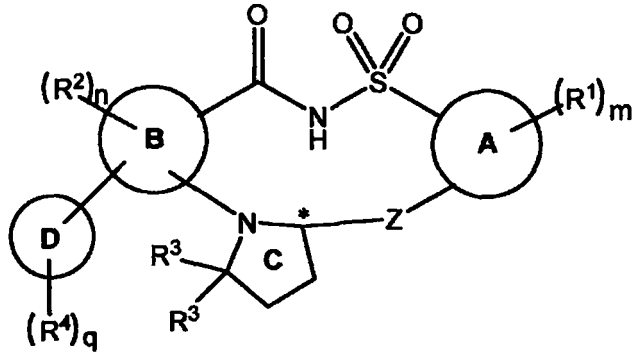
[0113] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0114] 在一些实施方案中,式I化合物为式(II-A)或(II-B)化合物:

[0115]



(II-A)或



(II-B),

[0116] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0117] 其中:

[0118] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0119] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0120] -环B为吡啶基环;

[0121] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0122] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0123] -m为0、1、2、3或4；

[0124] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0125] -n为0、1或2；

[0126] -各R^3为甲基；

[0127] -各R^4独立地选自卤素、羟基、氧代基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基，其中：

[0128] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[0129] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[0130] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[0131] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0132] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[0133] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

[0134] -q为1、2、3或4；

[0135] -Z为式$(L)_r$的二价接头，其中：

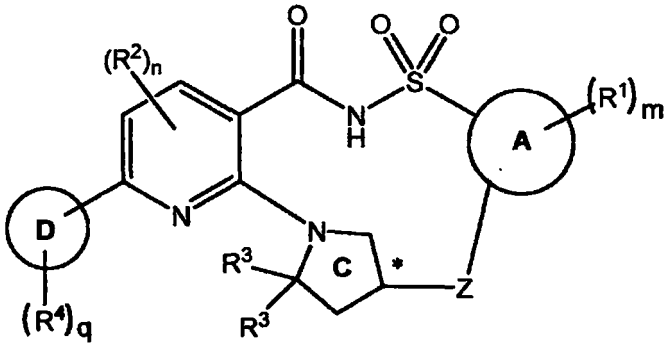
[0136] -r为1、2、3、4、5或6；

[0137] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团，其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合，其中：

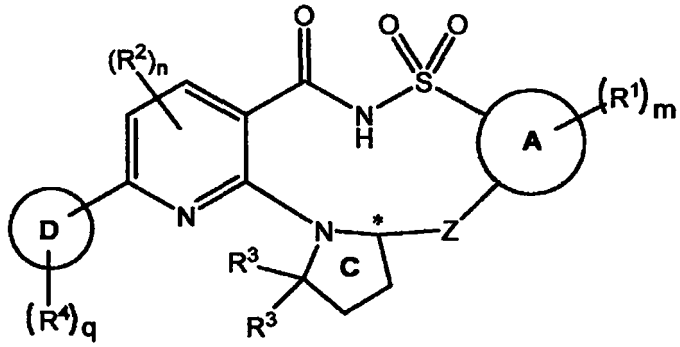
[0138] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0139] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0140] 在一些实施方案中，式I化合物为式(III-A)或(III-B)化合物：

[0141] 

(III-A)或



(III-B),

[0142] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0143] 其中:

[0144] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0145] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0146] -环B为吡啶基环;

[0147] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0148] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0149] -m为0、1、2、3或4;

[0150] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0151] -n为0、1或2;

[0152] -各R^3为甲基;

[0153] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0154] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0155] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0156] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0157] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0158] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0159] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0160] -q为1或2;

[0161] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

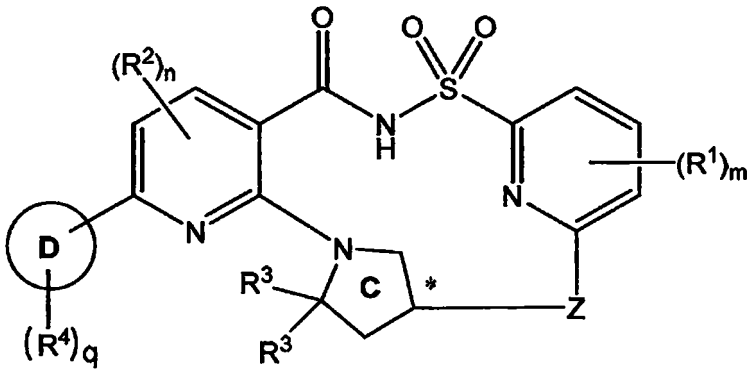
[0162] -r为3、4或5;

[0163] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0164] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0165] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0166] 在一些实施方案中,式I化合物为式IV-A化合物:

[0167] 

(IV-A)

[0168] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0169] 其中:

[0170] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0171] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0172] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[0173] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0174] -m为0、1、2、3或4;

[0175] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0176] -n为0、1或2;

[0177] -各R^3为甲基;

[0178] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0179] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0180] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0181] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0182] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0183] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0184] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0185] -q为1或2;

[0186] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

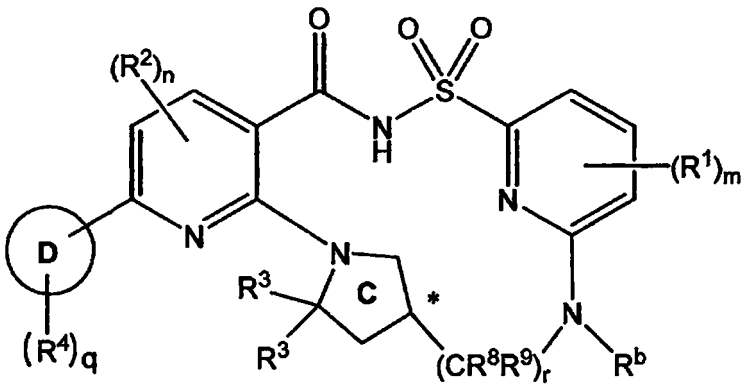
[0187] -r为3、4或5;

[0188] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0189] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0190] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基.

[0191] 在一些实施方案中,式I化合物为式IV-B化合物:

[0192] 

(IV-B),

[0193] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0194] 其中:

[0195] -由*表示的该碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0196] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0197] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0198] -m为0、1、2、3或4;

[0199] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0200] -n为0、1或2;

[0201] -各R^3为甲基;

[0202] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0203] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0204] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-

$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0205] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0206] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0207] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0208] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

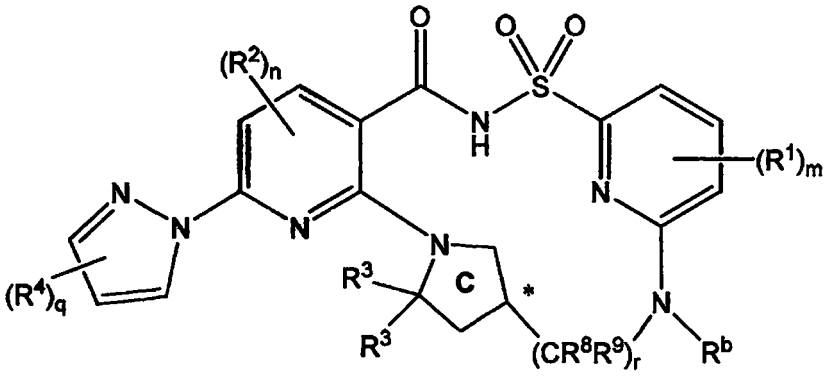
[0209] -q为1或2;

[0210] -r为3或4;

[0211] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0212] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0213] 在一些实施方案中,式I化合物为式IV-C化合物:

[0214] 

(IV-C),

[0215] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0216] 其中:

[0217] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0218] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0219] -m为0、1、2、3或4;

[0220] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0221] -n为0、1或2;

[0222] -各R^3为甲基;

[0223] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0224] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0225] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0226] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6

一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0227] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0228] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0229] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

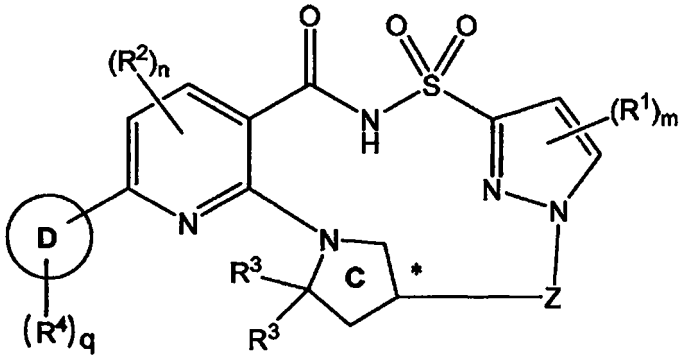
[0230] -q为1或2;

[0231] -r为3或4;

[0232] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0233] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0234] 在一些实施方案中,式I化合物为式V-A化合物:

[0235] 

(V-A)

[0236] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0237] 其中:

[0238] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0239] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0240] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0241] -m为0、1、2、3或4;

[0242] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0243] -n为0、1或2;

[0244] -各R^3为甲基;

[0245] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0246] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0247] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0248] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0249] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0250] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0251] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0252] -q为1或2;

[0253] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

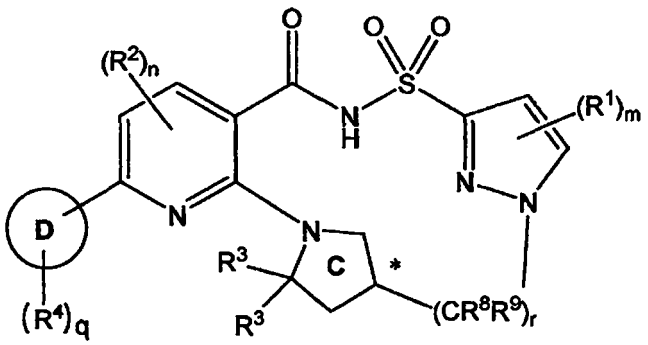
[0254] -r为3、4或5;

[0255] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0256] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0257] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0258] 在一些实施方案中,式I化合物为式V-B化合物:

[0259] 

(V-B),

[0260] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0261] 其中:

[0262] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0263] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0264] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0265] -m为0、1、2、3或4;

[0266] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0267] -n为0、1或2;

[0268] -各R^3为甲基;

[0269] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0270] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0271] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0272] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0273] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0274] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

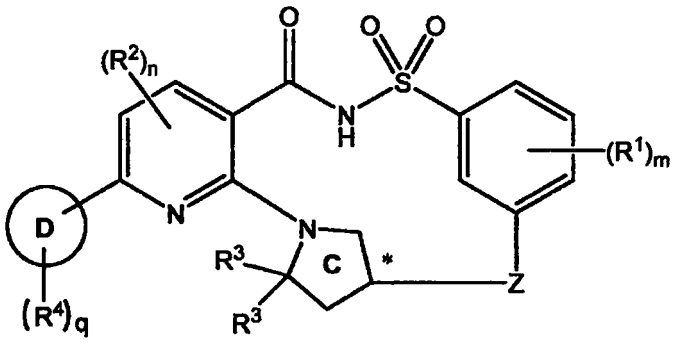
[0275] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0276] -q为1或2;

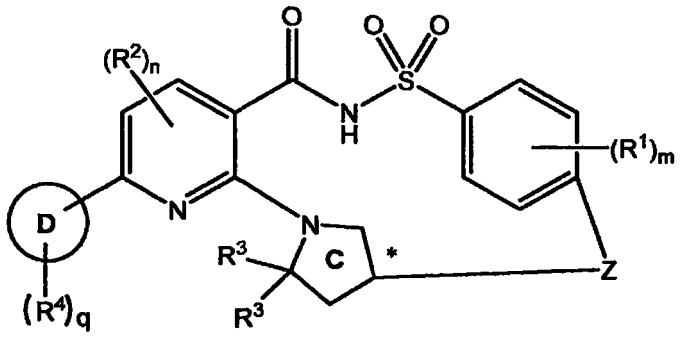
[0277] -r为3、4或5;并且

[0278] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[0279] 在一些实施方案中,式I化合物为式VI-A或VI-B化合物:

[0280] 

(VI-A)或



(VI-B).,

[0281] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0282] 其中:

[0283] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0284] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0285] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0286] -m为0、1、2、3或4;

[0287] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0288] -n为0、1或2;

[0289] -各R^3为甲基;

[0290] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环

烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0291] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0292] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0293] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0294] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0295] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0296] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0297] -q为1或2;

[0298] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

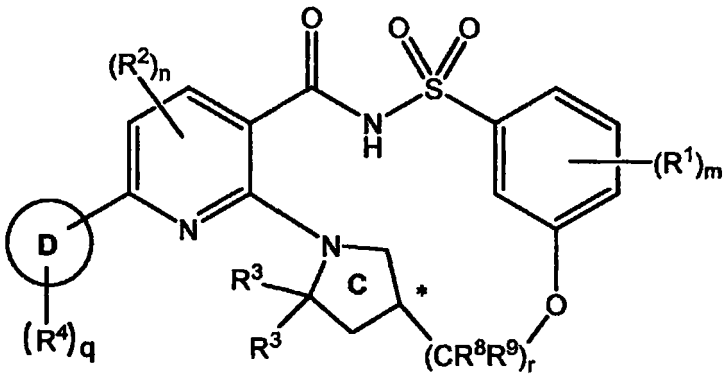
[0299] -r为3、4或5;

[0300] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0301] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

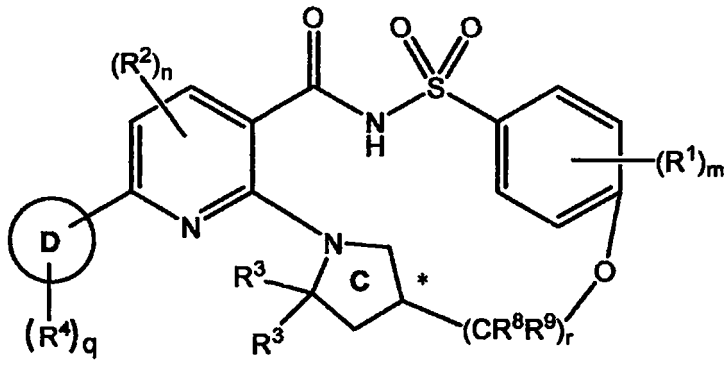
[0302] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0303] 在一些实施方案中,式I化合物为式VI-C或VI-D化合物:



(VI-C)或

[0304]



(VI-D)。,

[0305] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0306] 其中:

[0307] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学；

[0308] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0309] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基)；

[0310] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0311] -m为0、1、2、3或4；

[0312] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0313] -n为0、1或2；

[0314] -各R^3为甲基；

[0315] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基，其中：

[0316] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[0317] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[0318] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[0319] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0320] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[0321] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

[0322] -q为1或2；

[0323] -r为3或4；并且

[0324] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

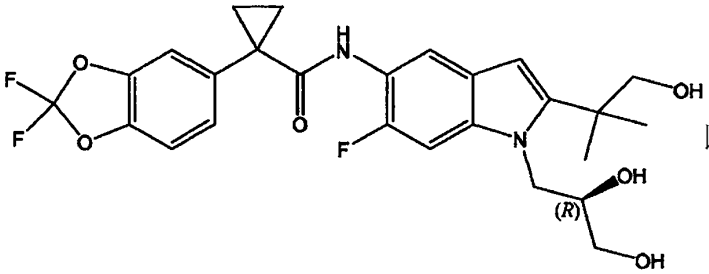
[0325] 本文还公开具有选自图1中描绘的结构式中的任一个的结构式的化合物以及其药学上可接受的盐。

[0326] 在一些实施方案中，至少一种选自本文所公开的新型化合物、其药学上可接受的盐以及前述的氘化衍生物的化合物与至少一种选自化合物II、其药学上可接受的盐以及前述的氘化衍生物的化合物组合施用。在一些实施方案中，至少一种选自本文所公开的新型化合物、其药学上可接受的盐以及前述的氘化衍生物的化合物与至少一种选自化合物III以及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施方案中，至少一种选自本文所公开的新型化合物、其药学上可接受的盐以及前述的氘化衍生物的化合物与至少一种选自化合物IV以及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施方案中，至少一种选自本文所公开的新型化合物、其药学上可接受的盐以及前述的氘化衍生物的化合物与化合物II或其药学上可接受的盐或氘化衍生物以及至少一种选自化合物III、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物组合施用。在一些实施方案中，至少一种选自本文所公开的新型化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物与至少

一种选自化合物III、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物以及至少一种选自化合物IV、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的化合物组合施用。

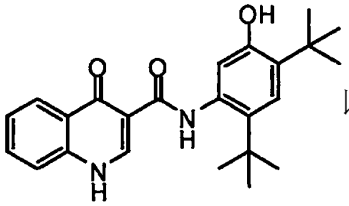
[0327] 在一些实施方案中,至少一种新型化合物(和/或至少一种其药学上可接受的盐和/或此类化合物或盐的至少一种氘化衍生物)可与至少一种另外的活性药物成分组合施用。在一些实施方案中,至少一种另外的活性药物成分选自:

[0328] (a)化合物II:

[0329]  以及其药学上可接受的盐。

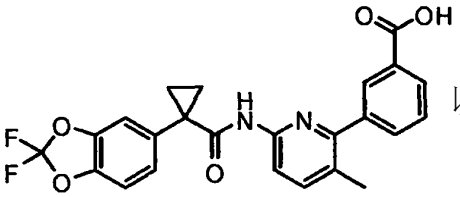
[0330] 化合物II的化学名称为(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺;

[0331] (b)化合物III:

[0332]  以及其药学上可接受的盐。

[0333] 化合物III的化学名称为N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺;以及

[0334] (c)化合物IV:

[0335]  以及其药学上可接受的盐。

[0336] 化合物IV的化学名称为3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷-1-甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。在一些实施方案中,式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐可与化合物II和/或其药学上可接受的盐组合施用.在一些实施方案中,式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐可与化合物III和/或其药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中,式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐可与化合物IV和/或其药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中,式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐可与化合物II和/或其药学上可接受的盐以及化合物III和/或其药学上可接受的盐组合施用。在一些实施方案中,式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐可与化合物II和/或其药学上可接受的盐以及化合物IV和/或其药学上可接受的盐组合施用。

[0337] 在一个方面中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

[0338] 在一个方面中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、化合物II和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

[0339] 在一个方面中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、化合物III和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

[0340] 在一个方面中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、化合物II和/或其药学上可接受的盐、化合物III和/或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载剂。

[0341] 本文所公开的新型化合物(诸如式(I)化合物以及其药学上可接受的盐,以及此类化合物和盐的氘化衍生物)中的任一者可包含在单一药物组合物或与其他另外的活性药物成分(例如,化合物II、III或IV、或其药学上可接受的盐或此类化合物或盐的氘化衍生物)组合的独立药物组合物中。此类药物组合物可每日施用一次或每日施用多次,诸如每日两次。在一些实施方案中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含至少一种选自本文所公开的化合物中的任一者以及其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0342] 在一些实施方案中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物II和其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0343] 在一些实施方案中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物III和其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0344] 在一些实施方案中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物II和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物III和其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0345] 在一些实施方案中,本公开的特征在于一种药物组合物,其包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物III和其药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自化合物IV和其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种药学上可接受的载剂。

[0346] 在一些实施方案中,本文所公开的药物组合物包含至少一种另外的活性药物成分。在一些实施方案中,至少一种另外的活性药物成分为CFTR调节剂。在一些实施方案中,至少一种另外的活性药物成分为CFTR校正剂。在一些实施方案中,至少一种另外的活性药物成分为CFTR增效剂。在一些实施方案中,药物组合物包含:(i)式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物,或其药学上可接受的盐,或此类化合物或盐的氘化衍生物;以及(ii)至少两种另外的活性药物成分,其中的一种为CFTR校正剂并且其中的一种为CFTR增效剂。

[0347] 在一些实施方案中,至少一种另外的活性药物成分选自粘液溶解剂、支气管扩张药、抗生素、抗感染剂和消炎剂。

[0348] 药物组合物还可包含至少一种药学上可接受的载剂。在一些实施方案中,至少一种药学上可接受的载剂选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施方

案中,至少一种药学上可接受的载剂选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂、润滑剂。

[0349] 还应了解,本公开的药物组合物,包括包含先前描述的组合的药物组合物,可在组合疗法中使用;即,所述组合物可在至少一种另外的活性药物成分或医学程序的同时、之前或之后施用。

[0350] 包含这些组合的药物组合物适用于治疗囊性纤维化。

[0351] 如上文所描述,本文所公开的药物组合物可任选地进一步包含至少一种药学上可接受的载剂。至少一种药学上可接受的载剂可选自佐剂和媒介物。如本文所用,至少一种药学上可接受的载剂包括任何和所有适合于所需特定剂型的溶剂、稀释剂、其他液体媒介物、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,2005,D.B.Troy编,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia和Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,J.Swarbrick和J.C.Boylan编,1988-1999,Marcel Dekker,New York公开用于配制药物组合物的各种载剂和用于其制备的已知技术。除非任何常规载剂诸如因产生任何不合需要的生物效应或另外以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用而与本公开的化合物不相容,否则预期其使用属于本发明范围内。合适的药学上可接受的载剂的非限制性实例包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白(诸如人血清白蛋白),缓冲物质(诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾),饱和蔬菜脂肪酸、水、盐和电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)的偏甘油酯混合物,胶态二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸盐,蜡,聚乙烯-聚环氧丙烷-嵌段共聚物,羊毛脂,糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖),淀粉(诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉),纤维素和其衍生物(诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素),粉末黄蓍胶,麦芽,明胶,滑石,赋形剂(诸如可可脂和栓剂蜡),油(诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油),二元醇(诸如丙二醇和聚乙二醇),酯(诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯),琼脂,缓冲剂(诸如氢氧化镁和氢氧化铝),褐藻酸,不合热原质的水,等张盐水,林格氏溶液,乙醇,磷酸酯缓冲溶液,无毒相容润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁),着色剂,释放剂,包衣剂,甜味剂,调味剂,芳香剂,防腐剂,以及抗氧化剂。

[0352] 在一些实施方案中,本公开的方法采用向有需要的患者施用至少一种选自式I化合物中的任一者和其药学上可接受的盐的化合物,以及至少一种选自化合物II、化合物III、化合物IV和前述任一者的药学上可接受的盐的化合物。

[0353] 本领域中已知的任何合适的药物组合物可用于本文所公开的新型化合物、化合物II、化合物III、化合物IV以及其药学上可接受的盐。用于化合物II和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2011/119984和WO 2014/015841,所述专利全部以引用的方式并入本文中。用于化合物III和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2007/134279、WO 2010/019239、WO 201I/019413、WO 2012/027731和WO 2013/130669,所述专利全部以引用的方式并入本文中。包含化合物III-d以及其药学上可接受的盐的示例性组合物可见于例如WO 2014/078842和WO2018/227049,其以引用的方式并入本文中。用于化合物IV以及其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2010/037066、WO 2011/127241、WO 2013/112804和WO 2014/071122,所述专利全部以引用的方式

并入本文中。

[0354] 在一些实施方案中,包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药学上可接受的盐的化合物的药物组合物与包含化合物II和化合物III的药物组合物一起施用。包含化合物II和化合物III的药物组合物公开于PCT公布号WO 2015/160787中,其以引用的方式并入本文中。示例性实施方案示出于下表2中:

[0355] 表2.包含100mg化合物II和150mg化合物III的示例性片剂。

[0356]

	成分	每片剂的量(mg)
颗粒内	化合物 II SDD (喷雾干燥分散体) (80 重量%化合物 II、20 重量% HPMC)	125
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	微晶纤维素	131.4
	交联羧甲纤维素钠	29.6
	总计	**473.5**
颗粒外	微晶纤维素	112.5
	硬脂酸镁	5.9
	总计	**118.4**
无包衣片剂总计		**591.9**

[0357]

膜衣	欧巴代(Opadry)	17.7
包衣片剂总计		**609.6**

[0358] 在一些实施方案中,包含至少一种选自本文所公开的新型化合物和其药用盐的化合物与包含化合物III的药物组合物一起施用。包含化合物III的药物组合物公开于PCT公布号WO 2010/019239中,其以引用的方式并入本文中。示例性实施方案示出于下表3中:

[0359] 表3:化合物III的示例性片剂的成分

[0360]

片剂制剂	剂量百分比 重量%/重量	剂量 (mg)	批量 (g)
化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	34.09%	187.5	23.86
微晶纤维素	30.51%	167.8	21.36
乳糖	30.40%	167.2	21.28
交联羧甲纤维素钠	3.000%	16.50	2.100
SLS	0.500%	2.750	0.3500
胶态二氧化硅	0.500%	2.750	0.3500
硬脂酸镁	1.000%	5.500	0.7000
总计	**100%**	**550**	**70**

[0361] 包含化合物III的另外的药物组合物公开于PCT公布号WO2013/130669中,其以引用的方式并入本文中。示例性微型片剂(直径约2毫米,厚度约2毫米,每一微型片剂重约6.9mg)使用下表4中列举的成分的量经配制为具有每26个微型片剂大约50mg化合物III和每39个微型片剂大约75mg化合物III。

[0362] 表4:用于50mg和75mg效力的微型片剂的成分

[0363]

片剂制剂	剂量百分比 重量%/重量	剂量(mg) 50 mg 效力	剂量(mg) 75 mg 效力	批量 (g)
化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	35	62.5	93.8	1753.4
甘露醇	13.5	24.1	36.2	675.2
乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
蔗糖	2.0	3.6	5.4	100.06
交联羧甲纤维素钠	6.0	10.7	16.1	300.1

[0364]

胶态二氧化硅	1.0	1.8	2.7	50.0
硬脂酸镁	1.5	2.7	4.0	74.19
总计	**100**	**178.6**	**268**	**5003.15**

[0365] 在一些实施方案中,药物组合物为片剂。在一些实施方案中,片剂适于经口施用。

[0366] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐和前述任一者的氘化类似物以及药物组合物在单一疗法或组合疗法中适用于治疗囊性纤维化。

[0367] 在一些实施方案中,本文公开治疗患者的囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法,其包括向患者(诸如人)施用有效量的本公开的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化类似物,或药物组合物,其中所述患者患有囊性纤维化。在一些实施方案中,患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(F508del突变纯合)、F508del/门控基因型或F508del/残余功能(RF)基因型。在一些实施方案中,患者为杂合的并且具有一个F508del突变。

[0368] 如本文所用,"最小功能(MF)突变"是指与最小CFTR功能(几乎无功能CFTR蛋白)相关的CFTR基因突变并且包括例如与严重缺乏打开和关闭CFTR通道的能力相关的突变,被称为有缺陷的通道门控或"门控突变";与严重缺乏CFTR的细胞处理和其至细胞表面的递送相关的突变;与无(或最少)CFTR合成相关的突变;以及与严重缺乏通道传导率相关的突变。下表C包括可通过FDA明确的基因分型测定检测的CFTR最小功能突变的非排他性列表。在一些实施方案中,如果突变符合以下2个标准中的至少1个,那么其被视为MF突变:

[0369] 无翻译蛋白的生物合理性(基因序列预测完全不存在CFTR蛋白),或

[0370] 支持缺乏对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合的反应的体外测试,以及基于群体的临床严重程度的证据(如大型患者登记处所报道)。

[0371] 在一些实施方案中,最小功能突变是导致几乎无功能CFTR蛋白并且在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合无反应的那些。

[0372] 在一些实施方案中,最小功能突变是在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合无反应的那些。在一些实施方案中,最小功能突变为基于满足体外实验中的以下标准的体外测试的突变:

[0373] <10%野生型CFTR的基线氯离子输送,以及

[0374] 在测定中添加化合物II、化合物III或化合物II/化合物III之后,相较于基线<10%的氯离子输送增加。

[0375] 在一些实施方案中,具有至少一个最小功能突变的患者表现出所定义的临床严重程度的证据,如:

[0376] >86mmol/L的平均汗液氯离子,以及

[0377] >50%的胰脏功能不全(PI)发病率。

[0378] 具有F508del/最小功能基因型的患者被定义为杂合F508del-CFTR患者,其中第二CFTR等位基因含有最小功能突变。在一些实施方案中,具有F508del/最小功能基因型的患者为杂合F508del-CFTR患者,其中第二CFTR等位基因含有产生具有最小CFTR功能的CFTR蛋白(几乎无功能CFTR蛋白)并且在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合无反应的突变。

[0379] 在一些实施方案中,最小功能突变可使用3个主要来源确定:

[0380] ●有反应的突变的生物合理性(即,突变类别)

[0381] ●基于群体的临床严重程度的证据(根据CFTR2患者登记;在2016年2月15日获取)

[0382] ○>86mmol/L的平均汗液氯离子,以及

[0383] ○>50%的胰脏功能不全(PI)发病率

[0384] ●体外测试

[0385] ○导致基线氯离子输送<10%野生型CFTR的突变被视为最小功能

[0386] ○在添加化合物II和/或化合物III之后导致<10%野生型CFTR的氯离子输送的突变被视为无反应。

[0387] 如本文所用,提及的"残余功能突变"为具有一些残余氯离子输送并且产生较少严重临床表型的II至V类突变。残余功能突变为CFTR基因的突变,其导致细胞表面处的蛋白量或功能降低,从而可产生部分CFTR活性。

[0388] 已知产生残余功能表型的CFTR基因突变的非限制性实例包括选自以下的CFTR残余功能突变:2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→G、711+3A→G、E56K、P67L、R74W、D110E、D1110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K和K1060T。例如,导致有缺陷的mRNA剪接的CFTR突变(诸如2789+507)引起降低的蛋白质合成,但将一些功能性CFTR递送至细胞表面以提供残余功能。降低传导率和/或门控的其他CFTR突变(诸如R117H)引起细胞表面的正常量的CFTR通道,但功能性水平较低,从而产生残余功能。在一些实施方案中,CFTR残余功能突变选自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K和K1060T。在一些实施方案中,CFTR残余功能突变选自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K和A1067T。

[0389] 残余CFTR功能可使用用以测量通过突变CFTR通道的氯离子输送的量的基于细胞

的测定,诸如FRT测定(Van Goor,F.等人(2009)PNAS第106卷,第44期,18825-18830;和Van Goor,F.等人(2011)PNAS第108卷,第46期,18843-18846)以细胞(体外)水平加以表征。残余功能突变导致减少但不完全消除CFTR依赖性离子输送。在一些实施方案中,残余功能突变导致FRT测定中CFTR活性的至少约10%的降低。在一些实施方案中,残余功能突变导致FRT测定中CFTR活性的最高至约90%的降低。

[0390] 具有F508del/残余功能基因型的患者被定义为杂合F508del-CFTR患者,其中第二CFTR等位基因含有导致细胞表面处的蛋白量或功能降低,从而可产生部分CFTR活性的突变。

[0391] 具有F508del/门控突变基因型的患者被定义为杂合F508del-CFTR患者,其中第二CFTR等位基因含有与门控缺陷相关并且在临床上被证实对化合物III有反应的突变。此类突变的实例包括:G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D。

[0392] 在一些实施方案中,本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法各自独立地促使氯离子输送增加至高于患者的基线氯离子输送。

[0393] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变并且基于体外和/或临床数据预期将对和/或对本文所公开的新型化合物(诸如式(I)化合物)、化合物II、化合物III和/或化合物IV基因型中的任一者有反应。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变并且基于体外和/或临床数据预期将对和/或对(i)本文所公开的新型化合物(诸如式(I)化合物)和(ii)化合物II、和/或化合物III和/或化合物IV基因型的任何组合有反应。

[0394] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自表A中列举的突变中的任一者的CFTR基因突变。

[0395] 表A.CF突变

[0396]

078delT
1078delT
11234V
1154insTC
1161delC
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G->A
1342-2A->C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1.6kbA->G 1811+1G->C
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G->A 1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT 1119delA
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7

1949del84
2043delG
2055del9→A
2105- 2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA->G+
2183AA→G
2183AA→G[a]
2183delAA->G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2622+lG->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-lG->C
2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA 1138insG
3120G→A

3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+lOkbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-lG->A
3876delA
3878delG
3905InsT
3905insT
394delTT
4005+1G->A 4005+2T->C
4005+1G→A
4005+lG->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+lG->A
406-1G→A
406-lG->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA

[0397]

4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+lG->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT
1548delG
675del4
711+1G->T
711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D
A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E

D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S
F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R

G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P
H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T

[0398]

I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R
L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T M1V
M265R
M470V
M952I
M952T

N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414
Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H

R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K
R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X

[0399]

S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I
T604I
V1153E V1240G
V1293G
V201M
V232D V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C

Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[0400] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711

+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G、1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C和Y913C。

[0401] 在一些实施方案中,患者具有至少一个选自以下的组合突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G。

[0402] 在一些实施方案中,患者具有至少一个选自以下的组合突变:1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R(G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、

S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C和Y913C。

[0403] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有CFTR基因突变G551D。在一些实施方案中,患者为G551D基因突变纯合的。在一些实施方案中,患者为G551D基因突变杂合的。在一些实施方案中,患者为G551D基因突变杂合的,在一个等位基因上具有G551D突变并且在另一等位基因上具有任何另一CF致病突变。在一些实施方案中,患者为一个等位基因上的G551D基因突变杂合的,并且另一等位基因上的另一CF致病基因突变为以下中的任一者:F508del、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T。在一些实施方案中,患者为G551D基因突变杂合的,并且另一CFTR基因突变为F508del。在一些实施方案中,患者为G551D基因突变杂合的,并且另一CFTR基因突变为R117H。

[0404] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有CFTR基因突变F508del。在一些实施方案中,患者为F508del基因突变纯合的。在一些实施方案中,患者为F508del基因突变杂合的,其中患者在一个等位基因上具有F508del基因突变并且在另一等位基因上具有任何CF致病基因突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变,包括但不限于:G551D、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、ΔI507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为G551D。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为R117H。

[0405] 在一些实施方案中,患者具有至少一个选自以下的组合突变:

[0406] D443Y;G576A;R668C,

[0407] F508C;S1251N,

[0408] G576A;R668C,

[0409] G970R;M470V,

[0410] R74W;D1270N,

[0411] R74W;V201M,以及

[0412] R74W;V201M;D1270N。

[0413] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R。在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在一些实施方案中,患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变。在一些实施方案中,该方法促使氯离子输送相对于患者的基线氯离子输

送有所增加。

[0414] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H。

[0415] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G。在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T.在一些实施方案中,患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR基因突变。

[0416] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0417] 在一些实施方案中,在本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化的方法中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S 1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G,以及选自F508del、R117H和G551D的CFTR突变;以及选自F508del、R117H和G551D的CFTR突变。

[0418] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:

G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。在一些实施方案中,患者具有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0419] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。

[0420] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。在一些实施方案中,患者具有选自以下的CFTR基因突变:1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T,以及选自F508del、R117H和G551D的人CFTR突变。在一些实施方案中,患者具有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR基因突变以及选自F508del、R117H的人CFTR突变。

[0421] 在一些实施方案中,患者为杂合的,在一个等位基因上具有CF致病突变并且在另一等位基因上具有CF致病突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变,包括但不限于:一个CFTR等位基因上的F508del和第二CFTR等位基因上与最小CFTR功能、残余CFTR功能或CFTR通道门控活性的缺陷相关的CFTR突变。在一些实施方案中,CF致病突变选自表A。在一些实施方案中,CF致病突变选自表B。在一些实施方案中,CF致病突变选自表C。在一些实施方案中,CF致病突变选自图2。在一些实施方案中,患者为杂合的,其在一个CFTR等位基因上具有选自来自图2的表格中列举的突变的CF致病突变,并且另一CFTR等位基因上的CF致病突变选自表B中列举的CFTR突变:

[0422] 表B:CFTR突变

Q39X
W57X
E60X
R75X
E92X
Q98X
Y122X
L218X
Q220X
C276X
Q290X
G330X
W401X
Q414X
S434X
S466X
S489X
Q493X
W496X
Q525X
G542X
Q552X
R553X
E585X
G673X
R709X
[0423] K710X
L732X
R764X
R785X
R792X
E822X
W846X
R851X
Q890X
S912X
W1089X
Y1092X
E1104X
R1158X
R1162X
S1196X
W1204X
S1255X
W1282X
Q1313X
621+1G→T
711+1G→T
711+5G→A
712-1G→T
405+1G→A
405+3A→C
406-1G→A
621+1G→T
1248+1G→A
1341+1G→A
1717-1G→A
1811+1.6kbA→G
1811+1G→C
1812-1G→A
1898+1G→A
2622+1G→A
3120+1G→A
3120G→A
3850-1G→A
4005+1G→A
4374+1G→T
663delT
2183AA→G
CFTRdel2,3
3659delC
394delTT
2184insA
3905insT
2184delA
1078delT
1154insTC
2183delAA→G
2143delT
1677delTA
3876delA
2307insA
4382delA
4016insT
2347delG
3007delG
574delA
2711delT
3791delC
CFTRdele22-23
457TAT→G
2043delG
2869insG
3600+2insT
3737delA
4040delA
541delC
A46D
T338I
R347P
L927P
G85E
S341P
L467P
I507del
V520F
A559T
R560T
R560S
A561E
Y569D
L1065P
R1066C
R1066M
L1077P
H1085R
M1101K
N1303K
3849+10kbC→T
3272-26A→G
711+3A→G
E56K
P67L
R74W
D110E
D110H
R117C
L206W
R347H
R352Q
A455E
D579G
E831X
S945L
S977F
F1052V
R1070W
F1074L
D1152H
D1270N
G178R
S549N
S549R
G551D
G551S
G1244E
S1251N
S1255P
G1349D

[0424] 表C:CFTR突变

[0425]

标准	突变				
截短突变 ● %PI >50%和/或 SwCl⁻ >86 mmol/L ● 无全长蛋白	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
剪接突变 ● %PI >50%和/或 SwCl⁻ >86 mmol/L ● 无或极少成熟 mRNA	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
	405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
	406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
	621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
小(≤3 核苷酸)插入/缺失(ins/del)框移突变 ● %PI >50%和/或 SwCl⁻ >86 mmol/L ● 篡改和/或截短蛋白	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
	442delA	1213delT	2183AA→G a	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
	457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
非小(>3 核苷酸)插入/缺失(ins/del)框移突变 ● %PI >50%和/或 SwCl⁻ >86 mmol/L ● 篡改和/或截短蛋白	CFTRdele2,3	1461ins4	2991del32		
	CFTRdele22,23	1924del7	3667ins4		
	124del23bp	2055del9→A	4010del4		
	852del22	2105-2117del13insAGAAA	4209TGTT→AA		
	991del5	2721del11			
II 类、III 类、IV 类突变对单独的或与化合	A46Db	V520F	Y569Db	N1303K	
	G85E	A559Tb	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467Pb	R560S	L1077Pb		

	标准	突变		
	物II或化合物IV组合的化合物III无反应 ● %PI>50%和/或SwCl>86	I507del	A561E	M1101K
[0426]	mmol/L 和 ● 在体外对单独的或与化合物II或化合物IV组合的化合物III无反应			

[0427] 注释:%PI:胰脏功能不全的CFTR2患者登记中F508del-CFTR杂合患者的百分比;$SwCl^-$:CFTR2患者登记中F508del-CFTR杂合患者的平均汗液氯离子

[0428] [a]也称为2183delAA→G.

[0429] [b]未公布数据.

[0430] 在一些实施方案中,患者为:具有F508del/MF(F/MF)基因型(F508del杂合的,并且预期MF突变对CFTR调节剂,诸如化合物III无反应);具有F508del/F508del(F/F)基因型(F508del纯合的);和/或具有F508del/门控(F/G)基因型(F508del杂合的,并且已知门控突变为CFTR调节剂反应性的(例如,化合物III反应性的)。在一些实施方案中,具有F508del/MF(F/MF)基因型的患者具有预期对化合物II、化合物III以及化合物II和化合物III两者无反应的MF突变。在一些实施方案中,具有F508del/MF(F/MF)基因型的患者具有表C中的MF突变中的任一者。

[0431] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为任何CF致病突变,包括截短突变、剪接突变、小(≤3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变、非小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变以及对单独的或与化合物II或化合物IV组合的化合物III无反应的II类、III类、IV类突变。

[0432] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为截短突变。在一些具体实施方案中,截短突变为表C中列举的截短突变。

[0433] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为剪接突变。在一些具体实施方案中,剪接突变为表C中列举的剪接突变。

[0434] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为小(≤3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变。在一些具体实施方案中,小(≤3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变为表C中列举的小(≤3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变。

[0435] 在式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物以及其药学上可接受的盐以及其氘化衍生物的一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为基于体外和/或临床数据预期将对和/或对以下的任何组合有反应的任何CF致病突变:(i)选自本文所公开的那些(例如,式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物以及其药学上可接受的盐,以及其氘化衍生物)

的新型化合物,以及(ii)化合物II,和/或化合物III,和/或化合物IV。

[0436] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为基于体外和/或临床数据预期将对和/或对选自本文所公开的那些(例如,衍生物)的新型化合物与化合物II和化合物III的三重组合有反应的任何CF致病突变。

[0437] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为非小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变。在一些具体实施方案中,非小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变为表C中列举的非小(>3核苷酸)插入或缺失(ins/del)框移突变。

[0438] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为对单独的或与化合物II或化合物IV组合的化合物III无反应的II类、III类、IV类突变。在一些具体实施方案中,对单独的或与化合物II或化合物IV组合的化合物III无反应的II类、III类、IV类突变为表C中列举的对单独的或与化合物II或化合物IV组合的化合物III无反应的II类、III类、IV类突变。

[0439] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为表C中列举的任何突变。

[0440] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为表A、表B、表C和图2中列举的除F508del以外的任何突变。

[0441] 在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为表A中列举的任何突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为表B中列举的任何突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为表C中列举的任何突变。在一些实施方案中,患者为F508del杂合的,并且另一CFTR基因突变为图2中列举的任何突变。

[0442] 在一些实施方案中,患者为F508del纯合的。

[0443] 在一些实施方案中,患者为杂合的,其在一个CFTR等位基因上具有选自来自图2的表格中列举的突变的CF致病突变,并且另一CFTR等位基因上的另一CF致病突变选自表C中列举的CFTR突变.

[0444] 在一些实施方案中,本文公开的组合物适用于为表现出呼吸和非呼吸上皮的顶端膜中的残余CFTR活性的患者治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化。上皮表面上残余CFTR活性的存在可容易地使用本领域中已知的方法,例如标准电生理学、生物化学或组织化学技术检测。此类方法使用体内或离体电生理学技术、汗液或唾液Cl^-浓度的测量或离体生物化学或组织化学技术监测细胞表面密度来鉴定CFTR活性。使用此类方法,残余CFTR活性可容易地在多种不同突变杂合或纯合的患者,包括最常见突变F508del以及诸如G551D突变或R117H突变的其他突变杂合的患者中检测到。在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于为几乎不表现出残余CFTR活性的患者治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化。在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于为几乎不表现出呼吸上皮的顶端膜中的残余CFTR活性的患者治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化。

[0445] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于使用药理学方法为表现出残余CFTR活性的患者治疗囊性纤维化或减轻囊性纤维化的严重程度。此类方法增加细胞表面上存在的CFTR的量,由此诱导患者中迄今不存在的CFTR活性或加强患者中残余CFTR活性的现

有水平。

[0446] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于为具有表现出残余CFTR活性的某些基因型的患者治疗囊性纤维化或减轻囊性纤维化的严重程度。

[0447] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于为具有某些临床表型,例如通常与上皮顶端膜中残余CFTR活性的量相关的轻度至中度临床表型的患者治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或在症状方面治疗囊性纤维化。此类表型包括表现出胰脏功能不全的患者。

[0448] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物适用于治疗被诊断患有胰脏功能不全、特发性胰脏炎和先天性双侧输精管缺乏或轻度肺病的患者(其中患者表现出残余CFTR活性)、减轻其严重程度或在症状方面进行治疗。

[0449] 在一些实施方案中,本公开涉及一种体外或体内加强或诱导阴离子通道活性的方法,其包括使通道与本文所公开的组合物接触。在一些实施方案中,阴离子通道为氯离子通道或碳酸氢根通道。在一些实施方案中,阴离子通道为氯离子通道。

[0450] 在一些实施方案中,患者为杂合的,并且在一个等位基因上具有F508del突变并且在另一等位基因上具有选自表5的突变:

[0451] 表5:CFTR突变

[0452]

突变				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT

[0453]

突变				
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	

CFTRdele1	CFTRdele16-17b	1461ins4
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b	1924del7
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18	2055del9→A
CFTRdele2-4	CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21	2372del8
CFTRdele4-7	CFTRdele21	2721del11
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24	2991del32
CFTR50kbdel	CFTRdele22,23	3667ins4
CFTRdup6b-10	124del23bp	4010del4
CFTRdele11	602del14	4209TGTT→AA
CFTRdele13,14a	852del22	
CFTRdele14b-17b	991del5	

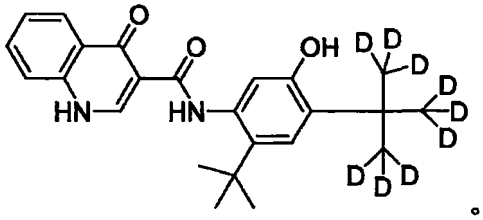
A46D	V520F	Y569D	N1303K
G85E	A559T	L1065P	
R347P	R560T	R1066C	
L467P	R560S	L1077P	
I507del	A561E	M1101K	

[0454] 所需药物组合物的精确量将取决于受试者的物种、年龄和一般状况、疾病的严重程度、特定药剂、其施用模式以及类似因素而在受试者间不同。本公开的化合物可以剂量单位形式配制以易于施用并且使剂量均匀。如本文所用，表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药剂的物理离散单位。然而，应了解，本公开的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定患者或生物体的具体有效剂量水平将取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症严重程度；所用具体化合物的活性；所用具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和膳食；所用具体化合物的施用时间、施用途

径和排泄率;治疗持续时间;与所用具体化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域中熟知的类似因素。如本文所用,术语“患者”是指动物,诸如哺乳动物并且更进一步诸如人。

[0455] 在一些实施方案中,本公开包括本文所公开的新型化合物以及其药学上可接受的盐的氘化衍生物。氘化化合物的非限制性实例公开于图1中。

[0456] 在一些实施方案中,如本文所用的化合物III-d包括公开于美国专利号8,865,902(其以引用的方式并入本文中)中的氘化化合物,如:

[0457] 

[0458] 化合物III-d与其他CFTR校正剂组合(包括与化合物II组合)的临床功效已描述于Davies等人New Engl.J.Med.379(17):1599-1611(2018)和Davies等人New Engl.J.Med.379(17):1612-1620(2018)中。

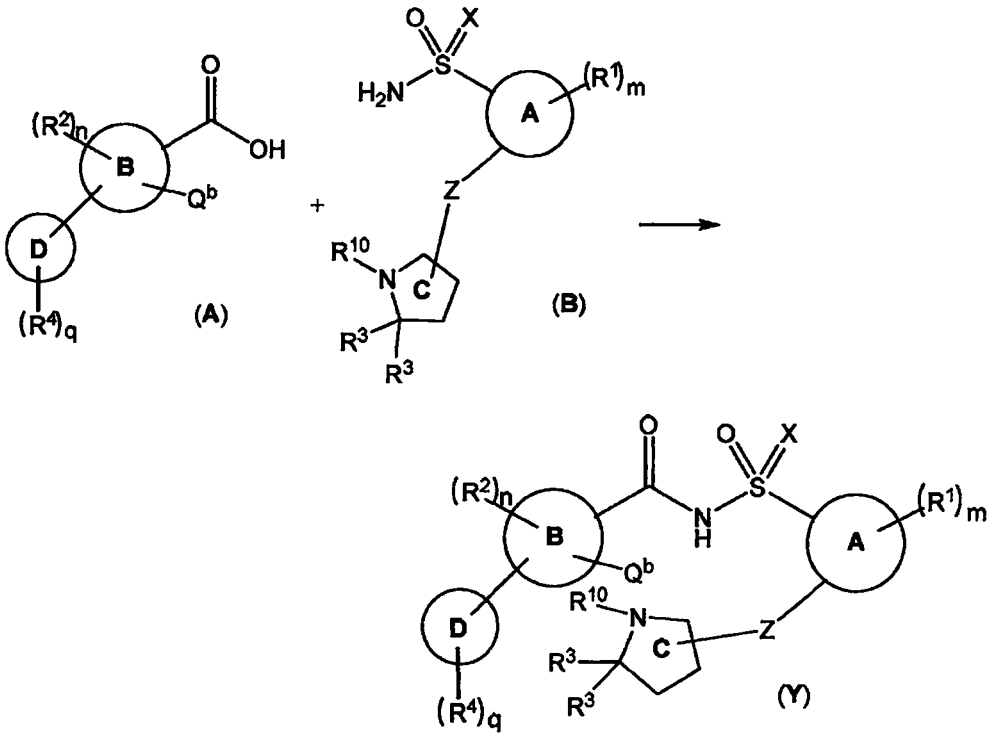
[0459] 本公开的示例性实施方案包括:本文所公开的新型化合物(例如,式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物、其药学上可接受的盐,以及前述任一者的氘化衍生物,包括图1中的化合物和本文中专门描绘的那些)可通过本领域中已知的合适方法制备。例如,其可根据下文在实施例中描述的示例性合成来制备。例如,式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的新型化合物以及其药学上可接受的盐的氘化衍生物可以与用于式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物以及其药学上可接受的盐的方式相似的方式,通过采用其中一个或多个氢原子被氘置换的中间体和/或试剂制备。例如,参见T.G.Gant“Using deuterium in drug discovery:leaving the label in the drug,”J.Med.Chem.2014,57,3595-3611,其相关部分以引用的方式并入本文中。

[0460] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物和其药学上可接受的盐,以及前述任一者的氘化衍生物如方案1至12中所描绘来制备,其中的变量各自并且独立地与式(I)的那些一样。本领域中已知的合适条件可用于方案中描绘的各步骤。本文所公开的方法可用于制备式(I)、(II-A)、(II-B)、(III-A)、(III-B)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)的化合物以及表5和图1中描绘的任何化合物、其盐,或前述任一者的氘化衍生物。

[0461] 在一些实施方案中,如方案1中所示,所述方法包括使式(A)化合物或其盐与式(B)化合物或其盐反应以产生式(Y)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(A)和式(B)的反应可在羧酸与磺酰胺之间的任何合适偶合反应下(诸如利用CDI)进行。在一些实施方案中,偶合反应在碱(诸如DBU)存在下进行。

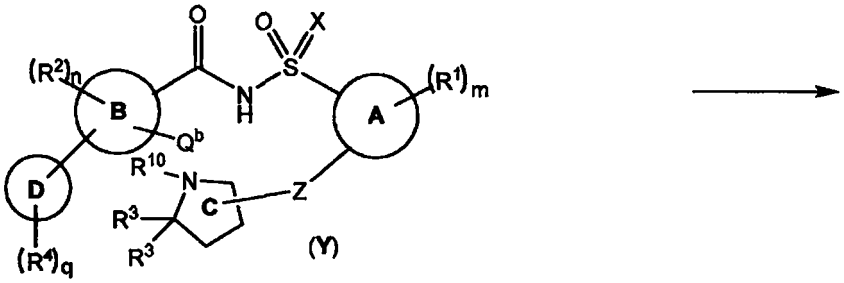
[0462] 方案1

[0463]

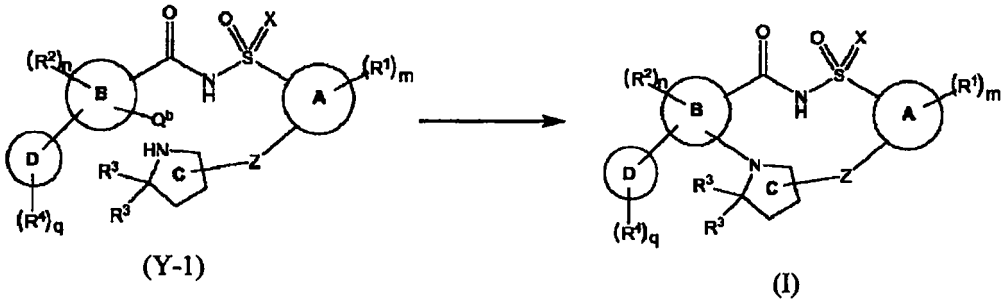


[0464] 在一些实施方案中,如方案2中所示,所述方法包括将式(Y)化合物去保护以产生式(Y-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(Y)的去保护可在任何合适的去保护条件下进行,所述条件根据保护基R^{10}对本领域技术人员显而易见。在一些实施方案中,保护基R^{10}为Boc,并且去保护条件为酸性。在一些实施方案中,如方案2中所示,所述方法包括使式(Y-1)化合物反应以产生式(I)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(Y-1)的反应可在胺与卤素之间的任何合适的偶合反应下进行。在一些实施方案中,此偶合反应在碱(诸如K_2CO_3)存在下进行。

[0465] 方案2



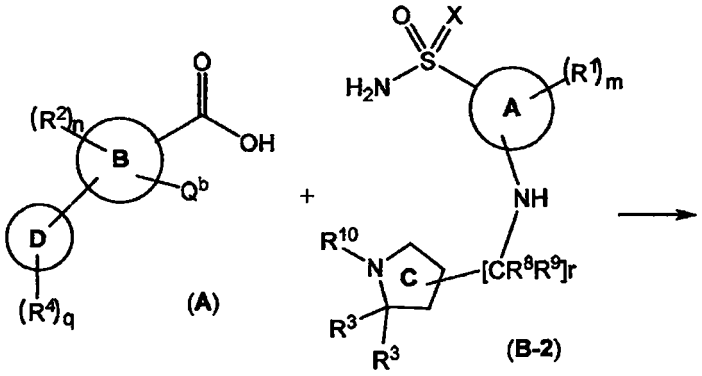
[0466]



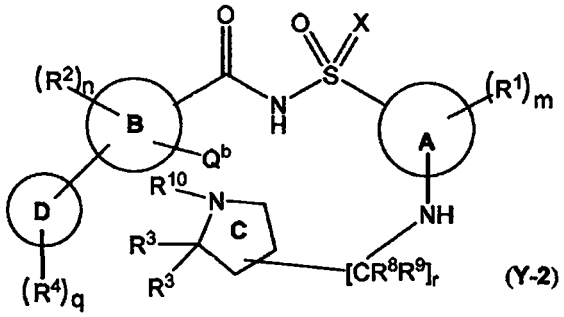
[0467] 在一些实施方案中,如方案3中所示,所述方法包括使式(A)化合物或其盐与式(B-2)化合物或其盐反应以产生式(Y-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(A)和式

(B-2)的反应可在羧酸与磺酰胺之间的任何合适的偶合反应下(诸如利用CDI)进行。在一些实施方案中,偶合反应在碱(诸如DBU)存在下进行。

[0468] 方案3



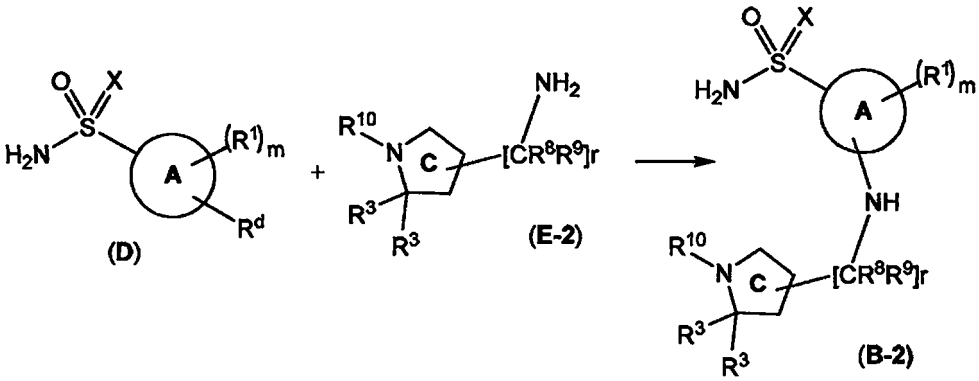
[0469]



[0470] 在一些实施方案中,如方案4中所示,所述方法包括使式(D)化合物或其盐与式(E-2)化合物或其盐反应以产生式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(D)与式(E-2)的反应可在胺与Rd之间的任何合适的偶合反应下进行。

[0471] 方案4

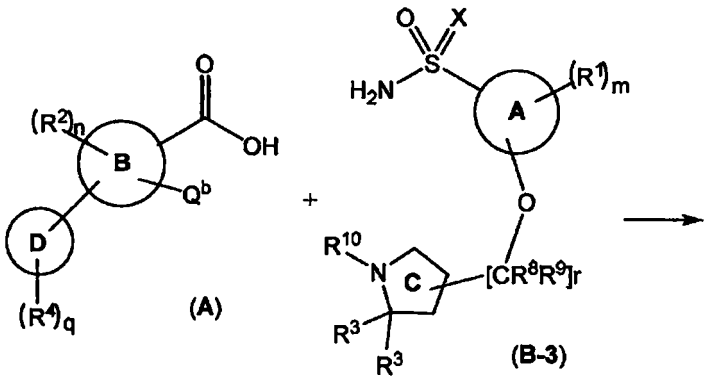
[0472]

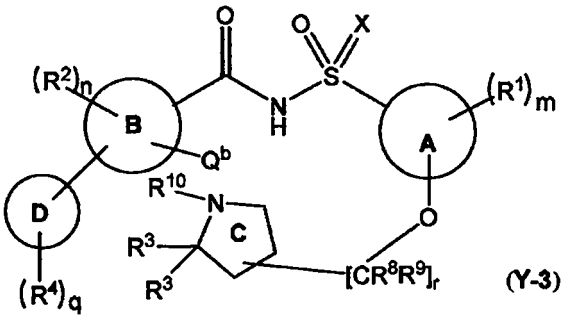


[0473] 在一些实施方案中,如方案5中所示,所述方法包括使式(A)化合物或其盐与式(B-3)化合物或其盐反应以产生式(Y-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(A)和式(B-3)的反应可在羧酸与磺酰胺之间的任何合适的偶合反应下(诸如利用CDI)进行。在一些实施方案中,偶合反应在碱(诸如DBU)存在下进行。

[0474] 方案5

[0475]

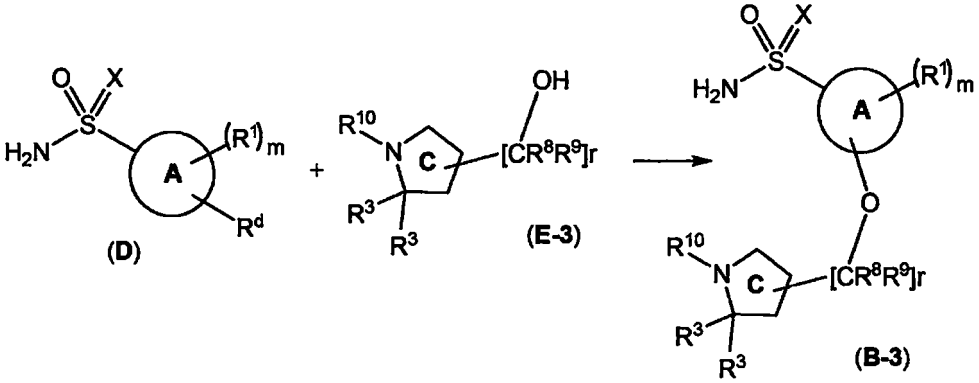




[0476] 在一些实施方案中,如方案6中所示,所述方法包括使式(D)化合物或其盐与式(E-3)化合物或其盐反应以产生式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(A)和式(B-3)的反应可在醇与Rd之间的任何合适的偶合反应下进行。

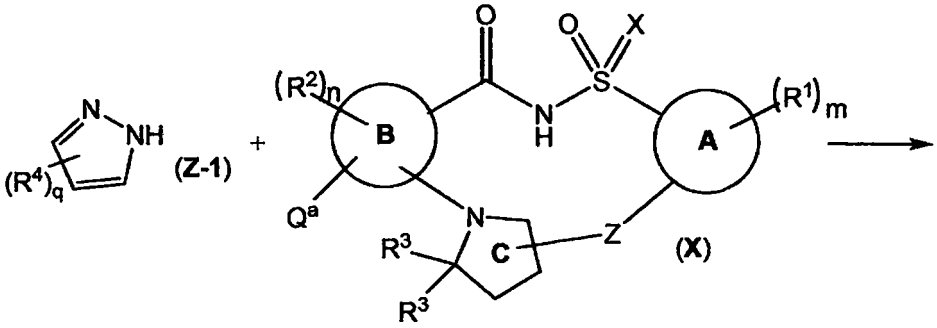
[0477] 方案6

[0478]

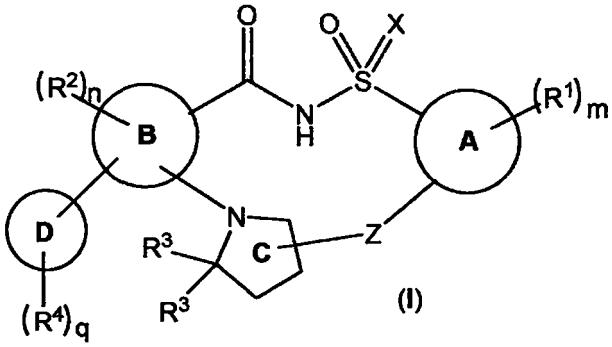


[0479] 在一些实施方案中,如方案7中所示,所述方法包括使式(Z-1)化合物与式(X)化合物反应以产生式(I)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(Z-1)与式(X)化合物的反应可在氮与卤素之间的任何合适的偶合反应下进行。

[0480] 方案7

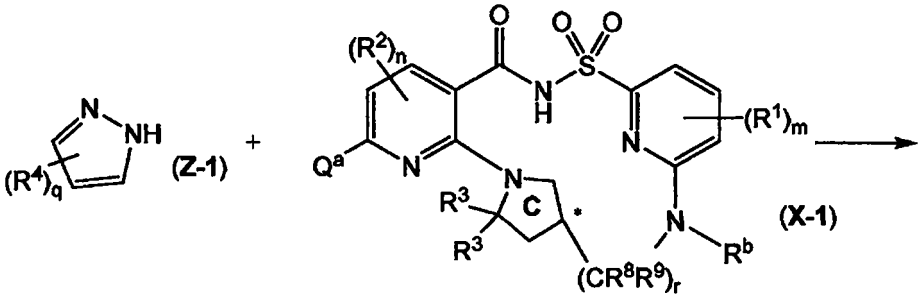


[0481]

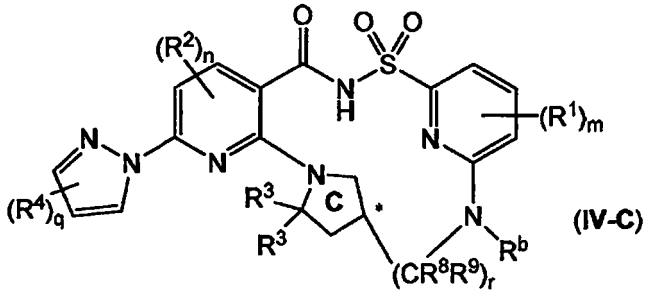


[0482] 在一些实施方案中,如方案8中所示,所述方法包括使式(Z-1)化合物与式(X-1)化合物反应以产生式(IV-C)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(Z-1)与式(X-1)化合物的反应可在氮与卤素之间的任何合适的偶合反应下进行。

[0483] 方案8

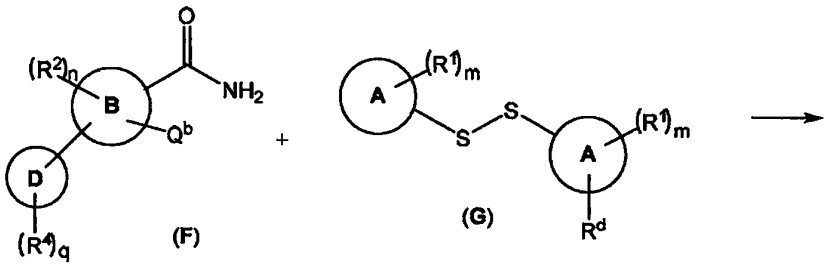


[0484]

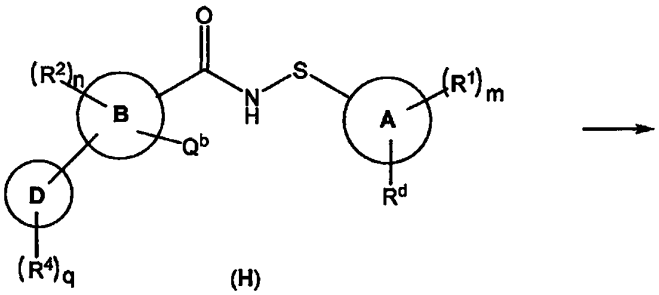


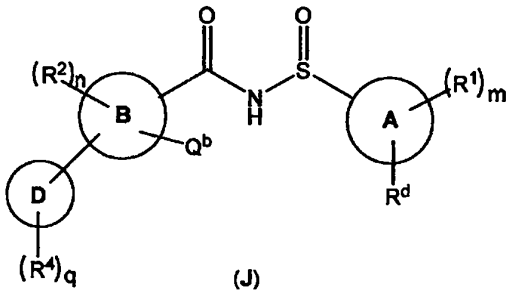
[0485] 在一些实施方案中,如方案9中所示,所述方法包括使式(F)化合物或其盐与式(G)化合物或其盐反应,以产生式(H)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。式(F)与式(G)的反应可在酰胺与硫原子之间的任何合适的反应(诸如,利用溴)下进行。在一些实施方案中,反应在碱(诸如吡啶)存在下进行。式(H)化合物或其盐可被氧化以形成式(J)化合物或其盐。在一些实施方案中,氧化剂为间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)。

[0486] 方案9



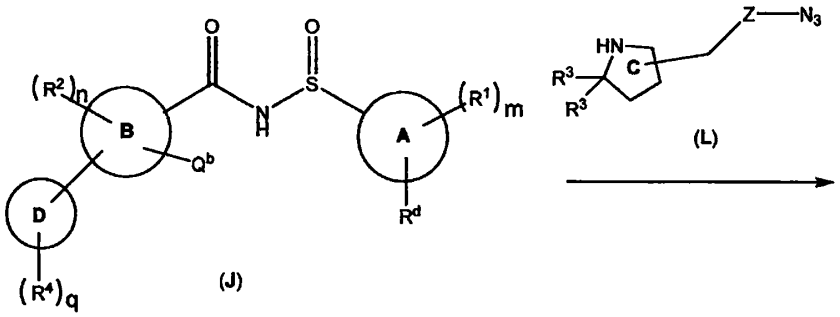
[0487]



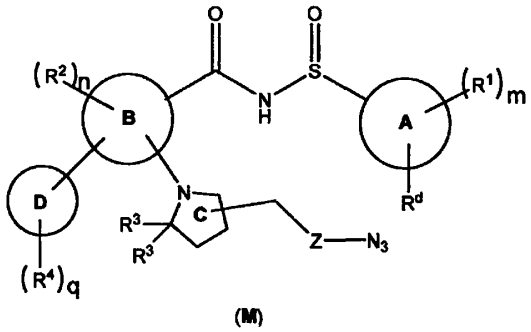


[0488] 在一些实施方案中,如方案10中所示,所述方法包括使式(J)化合物与式(L)化合物反应以产生式(M)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。在一些实施方案中,反应在碱(诸如氢化钠)存在下进行。

[0489] 方案10



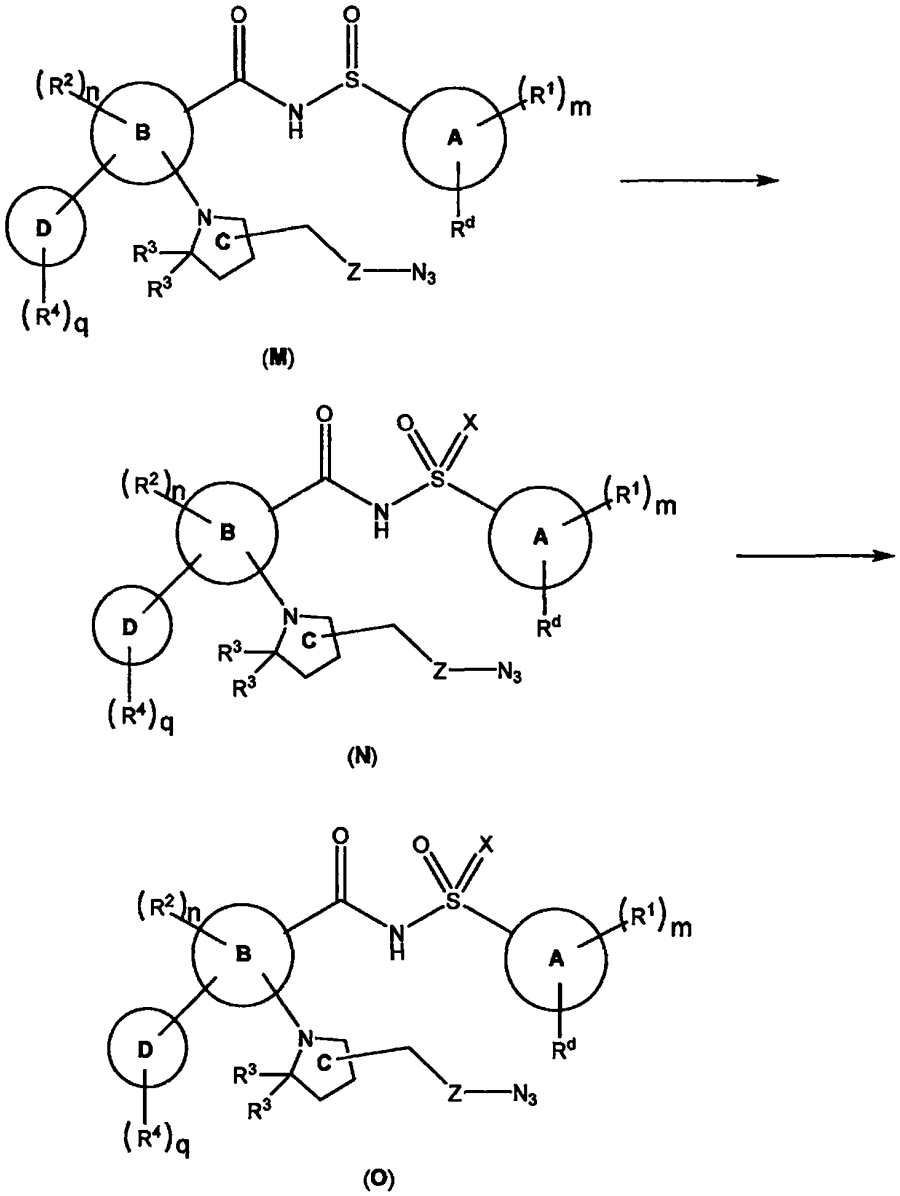
[0490]



[0491] 在一些实施方案中,如方案11中所示,所述方法包括使式(M)化合物或其盐与胺反应以产生式(N)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物,其中X为NH或N(C1-C4烷基)。在一些实施方案中,式(M)和胺的反应可在N-氯丁二酰亚胺存在下进行。式(N)化合物可转换成式(O)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。在一些实施方案中,反应在还原条件下进行。在一些实施方案中,反应在钯碳和氢存在下进行。

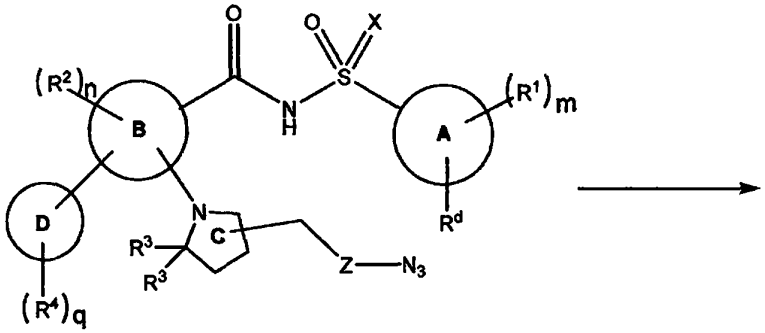
[0492] 方案11

[0493]



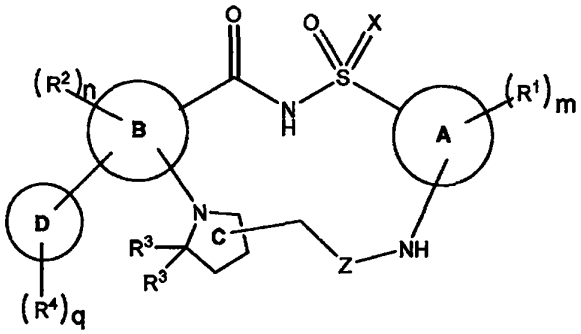
[0494] 在一些实施方案中,如方案12中所示,所述方法包括使式(O)化合物或其盐反应以产生式(P)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物。在一些实施方案中,式(O)的反应可在碱存在下进行。在一些实施方案中,碱为三乙胺。在一些实施方案中,式(O)的反应可在加热情况下进行。

[0495] 方案12



(O)

[0496]

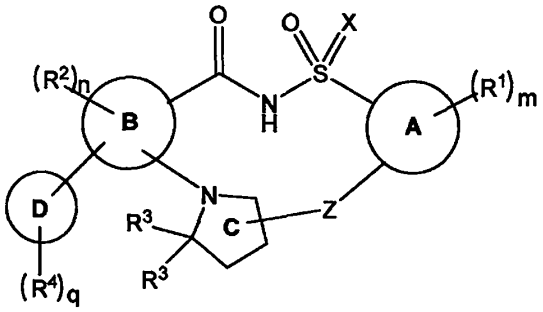


(P)

[0497] 另外的实施方案包括：

[0498] 1.一种式I化合物：

[0499]



(I)，

[0500] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，

[0501] 其中：

[0502] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0503] -环B为吡啶基环；

[0504] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0505] -X为O、NH或N(C1-C4烷基)；

[0506] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0507] -m为0、1、2、3或4；

[0508] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0509] -n为0、1或2；

[0510] -各R^3为甲基；

[0511] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其

所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

[0512] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0513] -各Y独立地选自C(R5)(R6)基团、-O-和-NRa-基团,其中-(Y)k-R7中的杂原子不与-(Y)k-R7中的另一杂原子结合,其中:

[0514] -各R5和R6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R5和R6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0515] -R5和R6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0516] -各Ra独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0517] -R7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0518] -q为1、2、3或4;并且

[0519] -Z为式(L)r的二价接头,其中:

[0520] -r为1、2、3、4、5或6;

[0521] -各L独立地选自C(R8)(R9)基团、-O-和-NRb-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0522] -各R8和R9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0523] -各Rb独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0524] 2.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环A为苯基环、吡啶基环或吡唑基环,其中环A任选地被(R1)m取代。

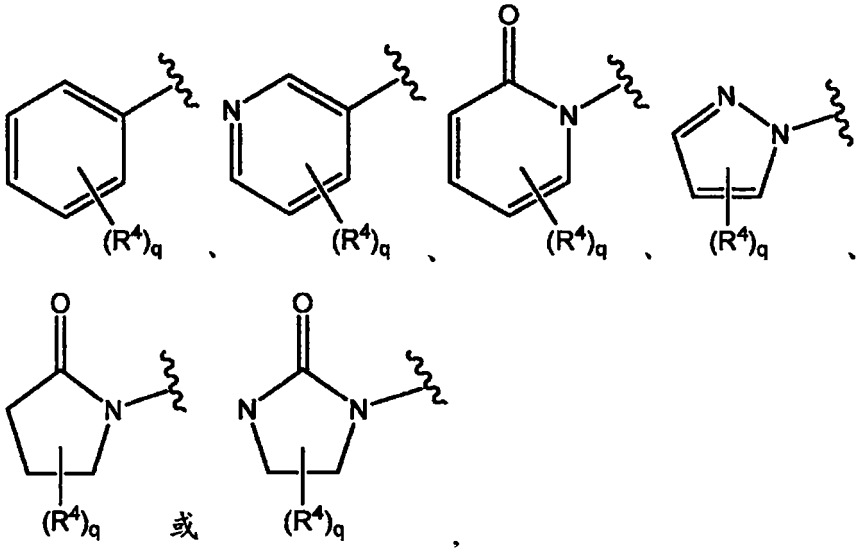
[0525] 3.如实施方案1或2的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[0526] 4.如实施方案1至3中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[0527] 5.如实施方案1至4中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被(R4)q取代的5元杂芳基环。

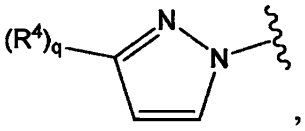
[0528] 6.如实施方案1至4中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为苯基环、吡啶基环、吡唑基环、咪唑烷酮环、吡咯烷酮环或吡啶酮环,其中环D被(R4)q取代。

[0529] 7.如实施方案1至4中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0530] 

[0531] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0532] 8.如实施方案7的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0533] 

[0534] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0535] 9.如实施方案1至8中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0536] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0537] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,并且其中:

[0538] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0539] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0540] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0541] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0542] 10.如实施方案1至9中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0543] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0544] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,并且其中:

[0545] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5

和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[0546] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0547] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0548] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0549] 11.如实施方案1至8中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0550] -k为0、1、2、3、4或5;

[0551] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,并且其中:

[0552] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

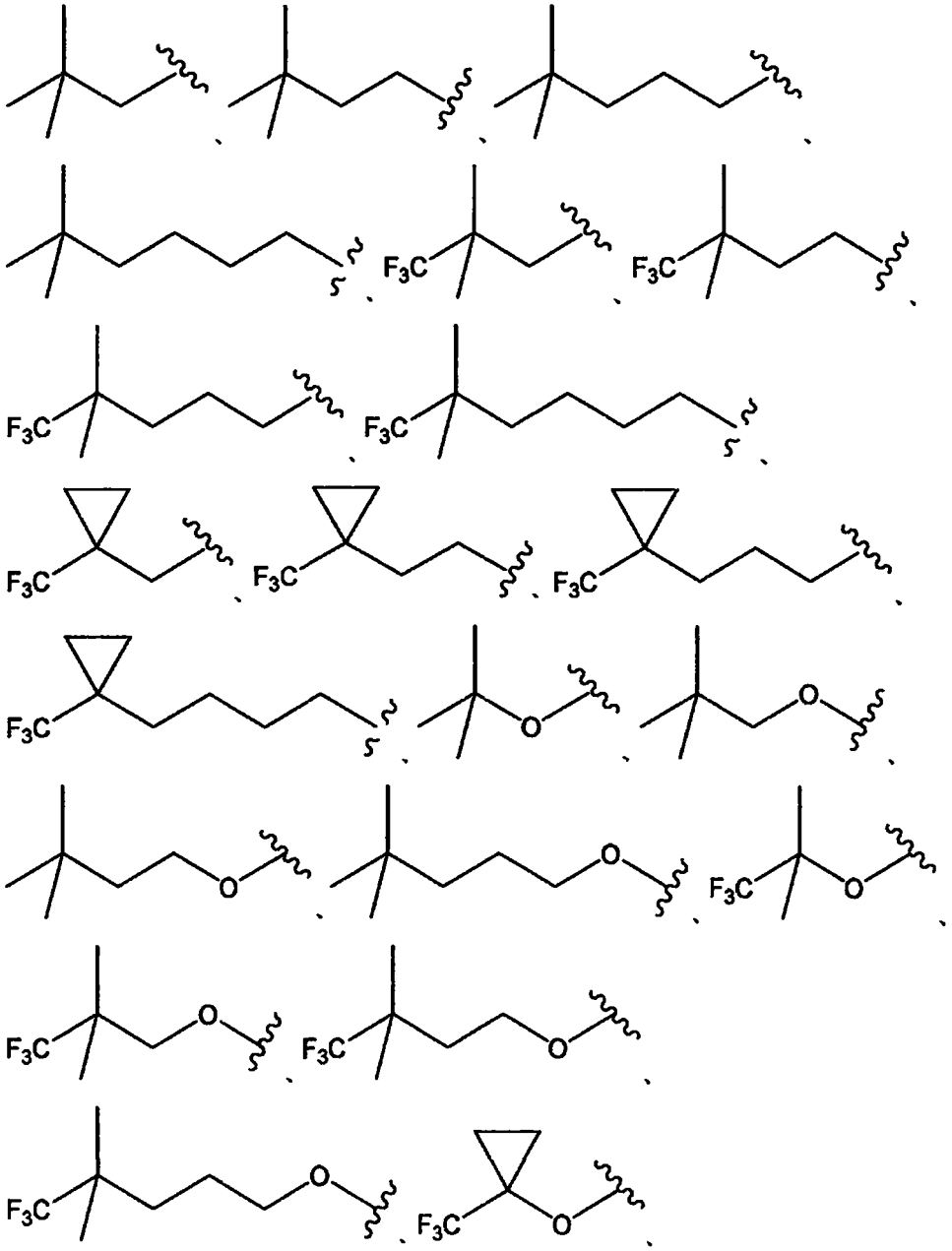
[0553] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

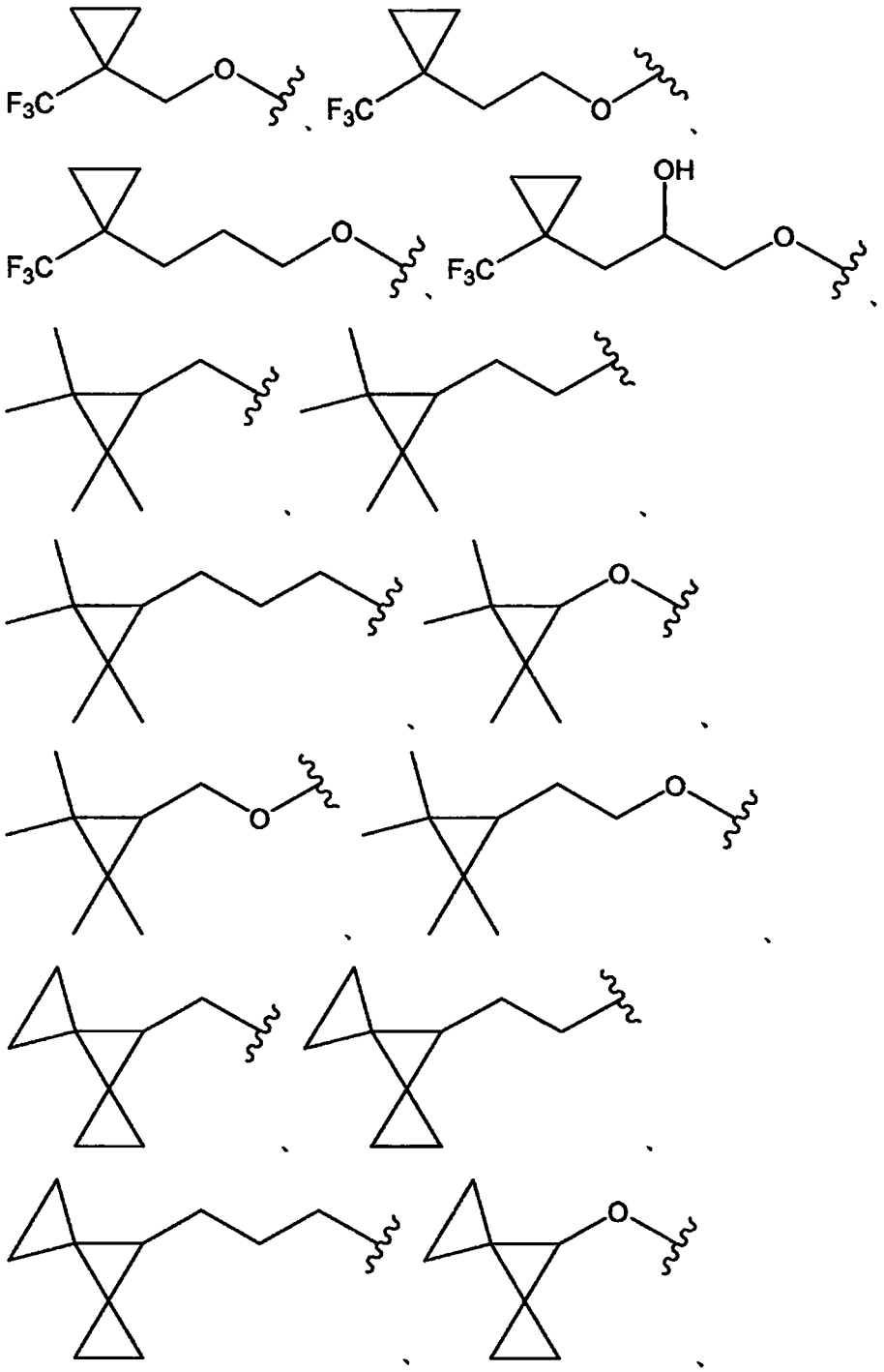
[0554] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0555] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

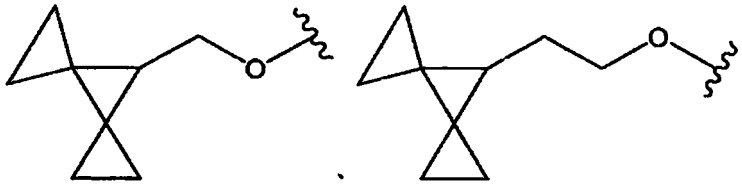
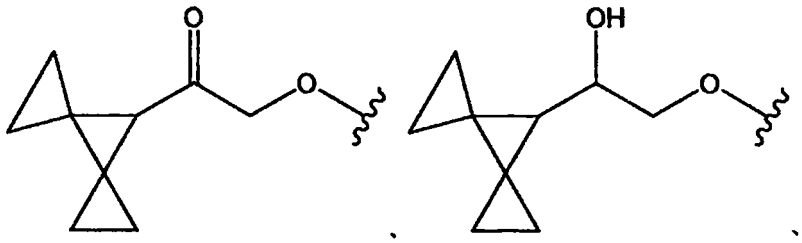
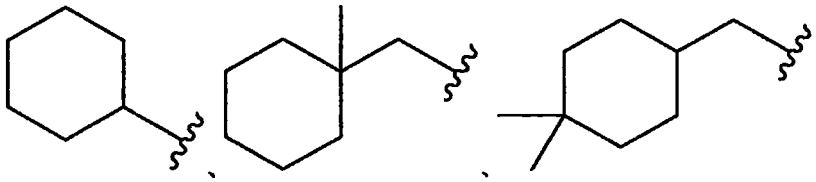
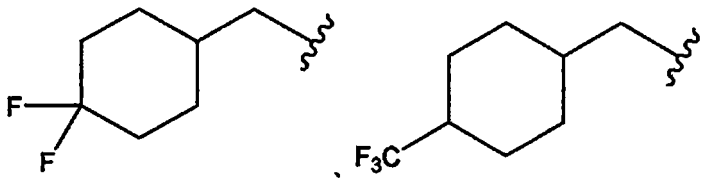
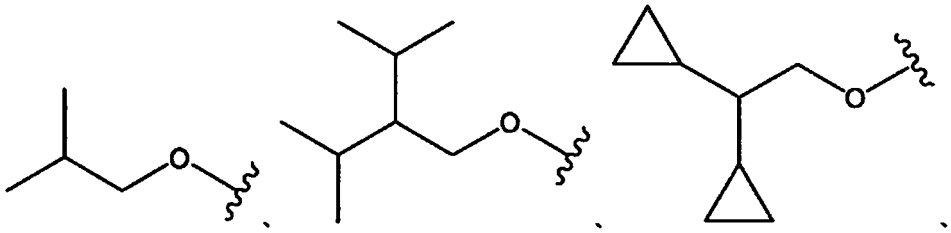
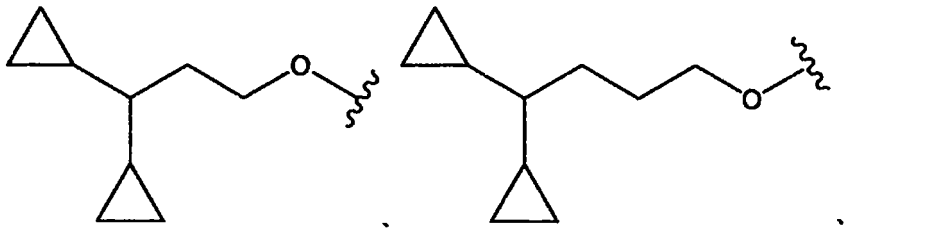
[0556] 12.如实施方案1至8中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

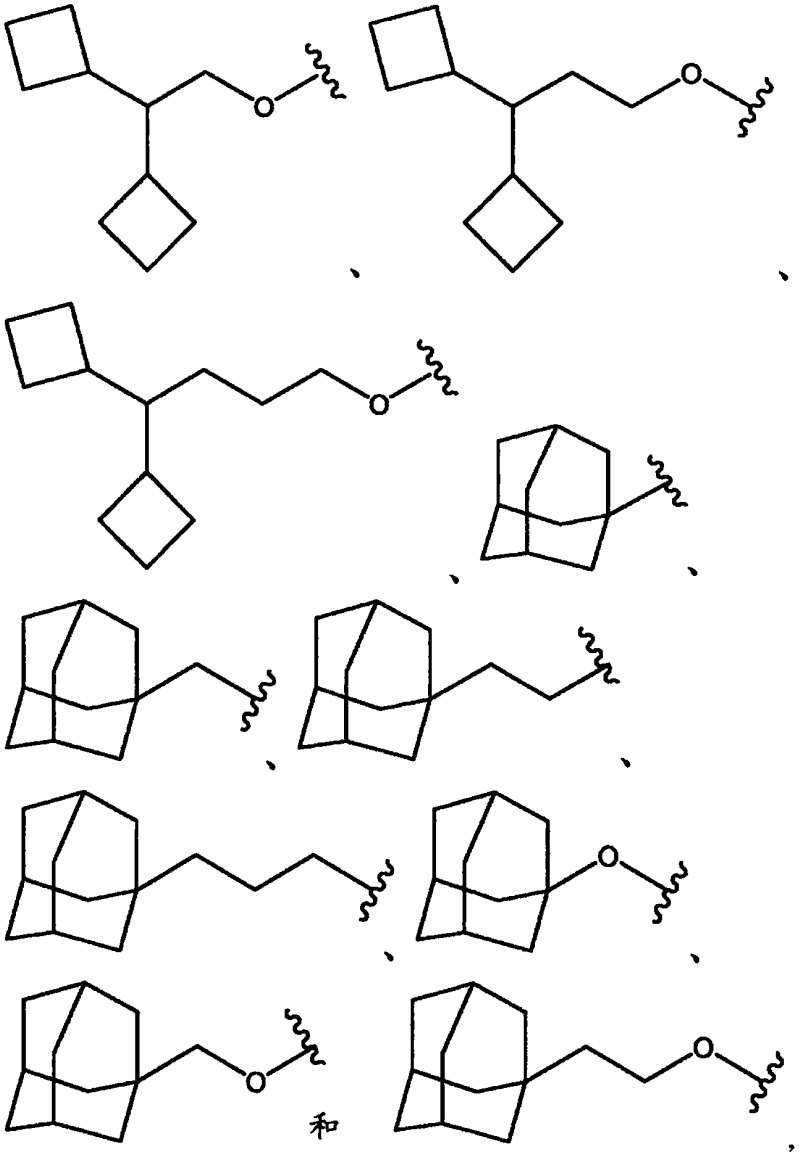
[0557]



[0558] 

[0559]

[0560] 

[0561] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[0562] 13.如实施方案1至12中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0563] 14.如实施方案1至13中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0564] 15.如实施方案1至14中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0565] -r为3、4或5;

[0566] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,并且其中:

[0567] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0568] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0569] 16.如实施方案1至14中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘

化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0570] -r为3、4或5;

[0571] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,并且:

[0572] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0573] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0574] 17.如实施方案1至14中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0575] -r为3、4或5;

[0576] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,并且其中:

[0577] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0578] -各R^b为氢。

[0579] 18.如实施方案1至14中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0580] -r为3、4或5;

[0581] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

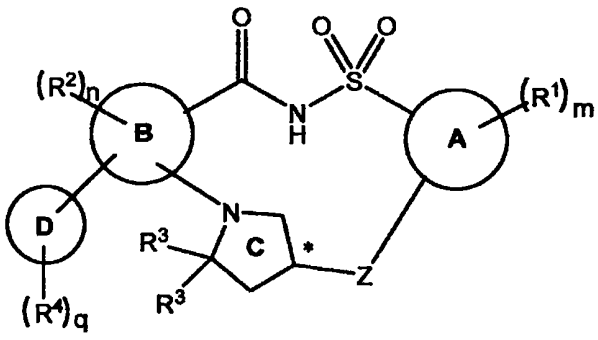
[0582] -各R^8和R^9为氢;并且

[0583] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

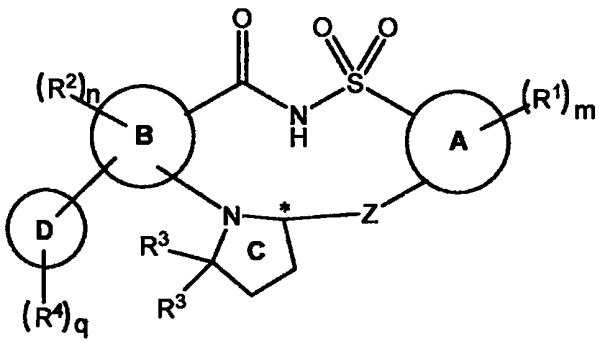
[0584] 19.如实施方案1至18中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0585] 20.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式(I)化合物为式(II-A)或(II-B)化合物:

[0586]



(II-A)或



(II-B),

[0587] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，

[0588] 其中：

[0589] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学；

[0590] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0591] -环B为吡啶基环；

[0592] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[0593] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0594] -m为0、1、2、3或4；

[0595] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[0596] -n为0、1或2；

[0597] -各R^3为甲基；

[0598] -各R^4独立地选自卤素、羟基、氧代基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基，其中：

[0599] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[0600] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[0601] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[0602] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0603] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[0604] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

[0605] -q为1、2、3或4；

[0606] -Z为式$(L)_r$的二价接头，其中：

[0607] -r为1、2、3、4、5或6；

[0608] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团，其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合，其中：

[0609] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0610] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0611] 21.如实施方案20的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中环A为苯基环、吡啶基环或吡唑基环，其中环A任选地被$(R^1)_m$取代。

[0612] 22.如实施方案20或21的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基，并且m为0或1。

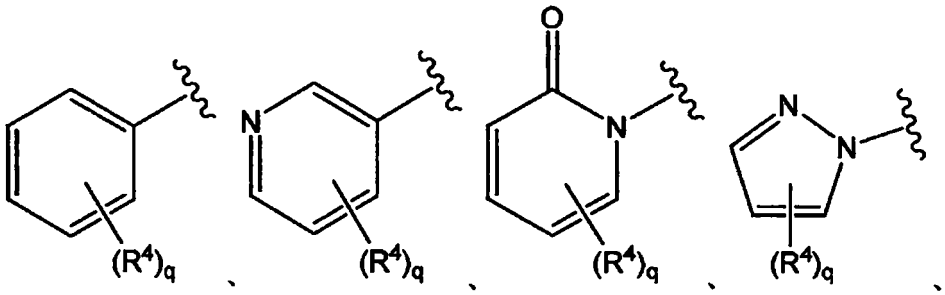
[0613] 23.如实施方案20至22中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的

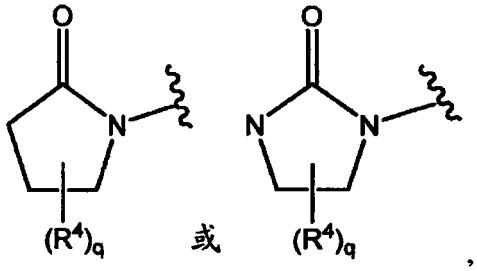
氘化衍生物,其中n为0。

[0614] 24.如实施方案20至23中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

[0615] 25.如实施方案20至23中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为吡唑基环或吡啶酮环,其中环D被R^4取代。

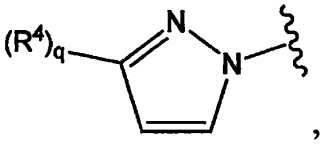
[0616] 26.如实施方案20至23中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0617] 



[0618] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0619] 27.如实施方案20至23中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0620] 

[0621] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0622] 28.如实施方案20至27中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0623] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0624] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[0625] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0626] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0627] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0628] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0629] 29.如实施方案20至28中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0630] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0631] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0632] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[0633] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0634] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0635] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0636] 30.如实施方案20至28中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0637] -k为0、1、2、3、4或5;

[0638] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0639] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

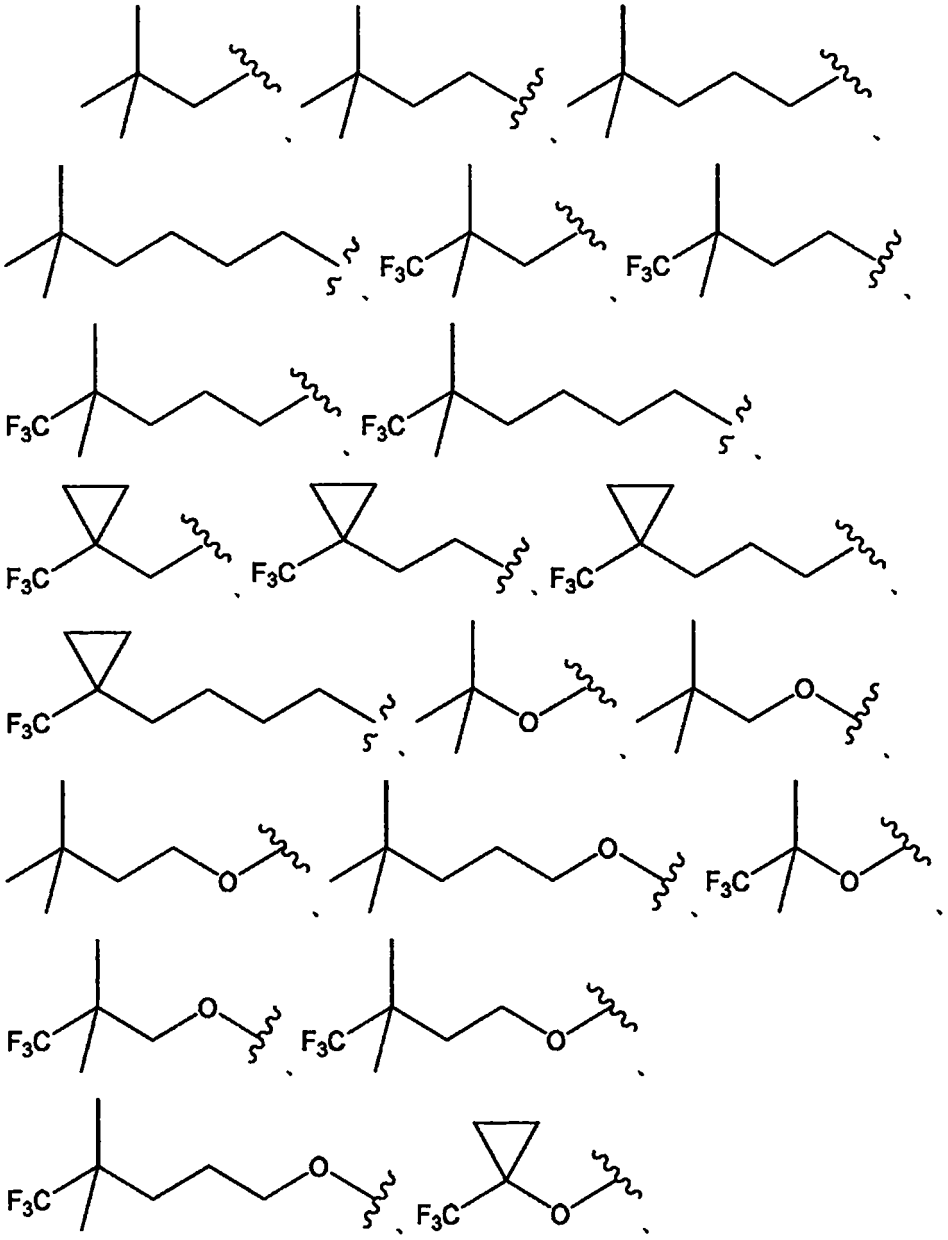
[0640] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0641] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

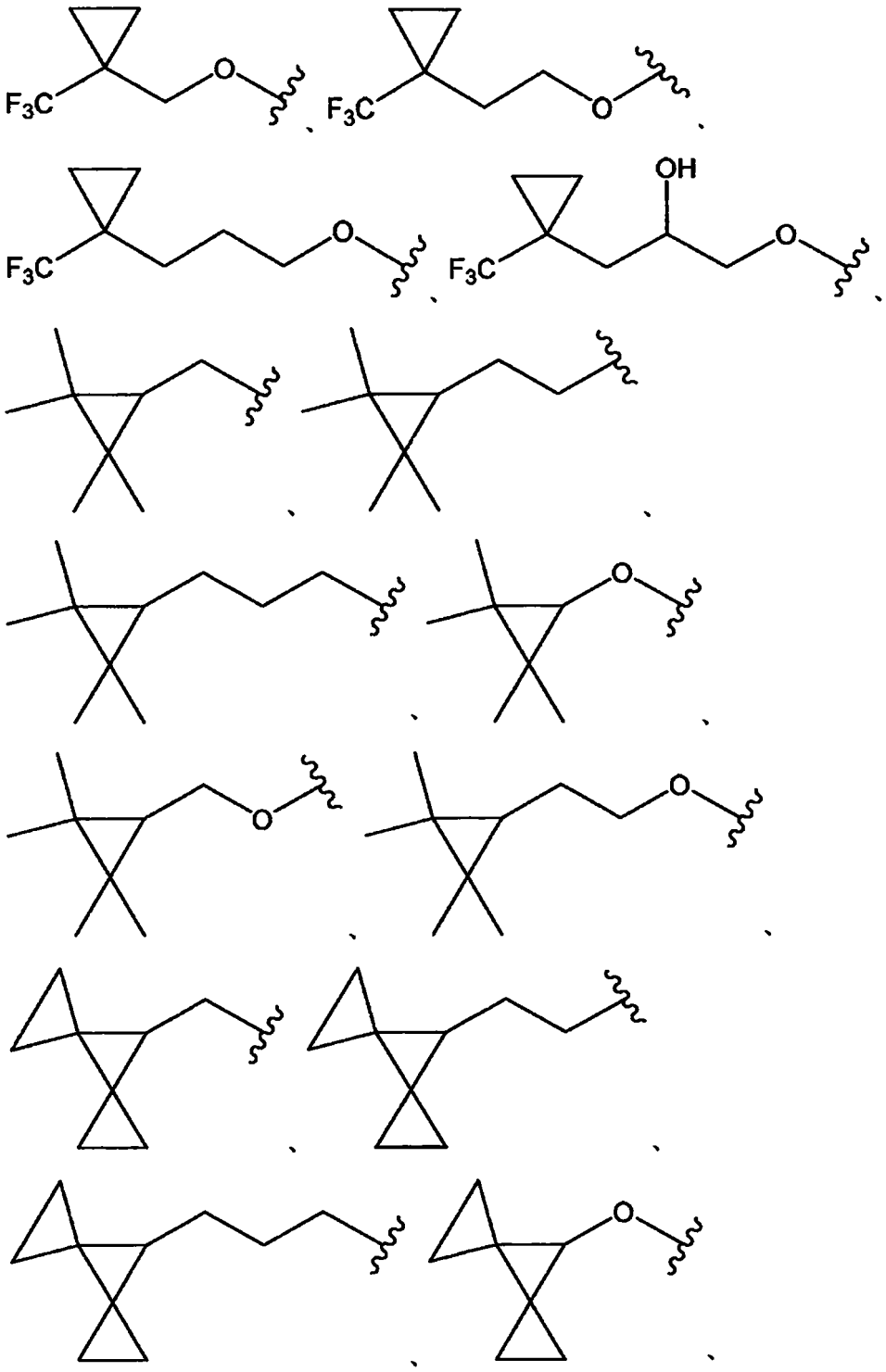
[0642] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

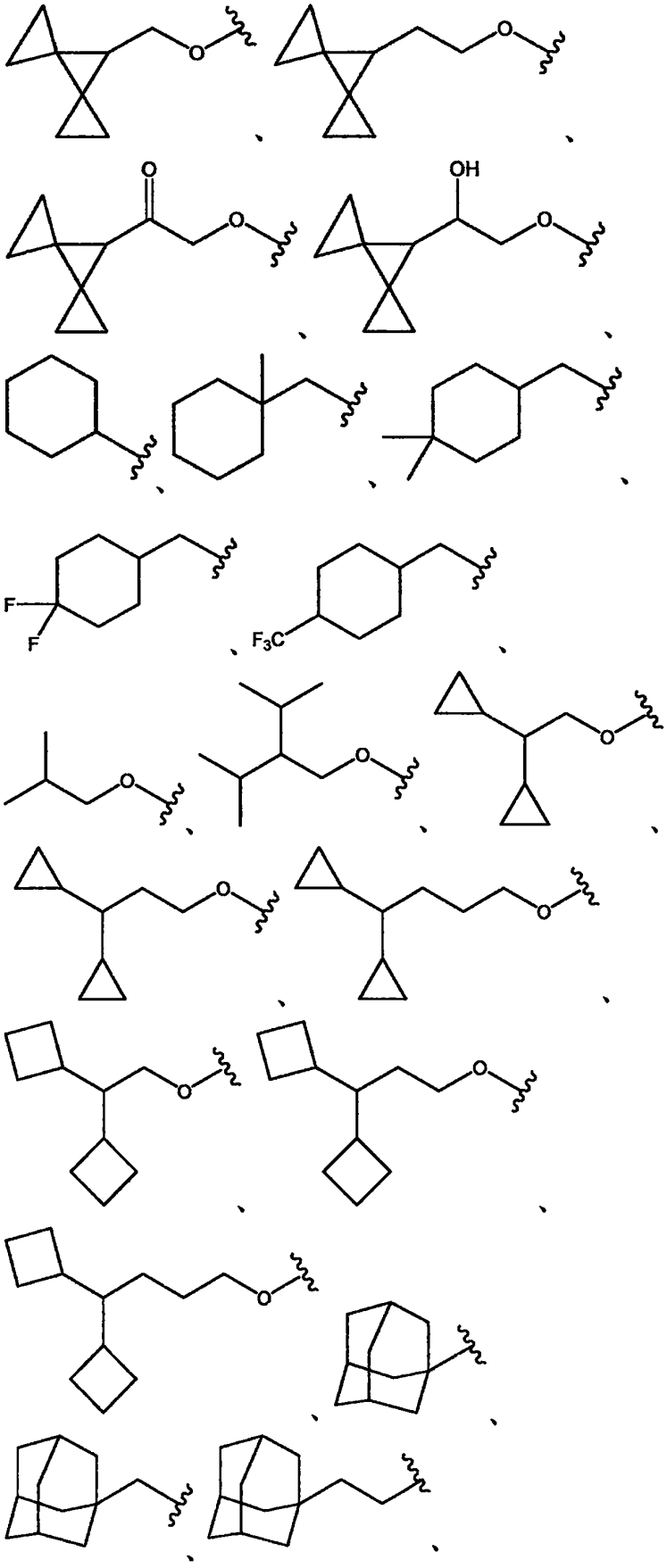
[0643] 31.如实施方案20至28中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

[0644]

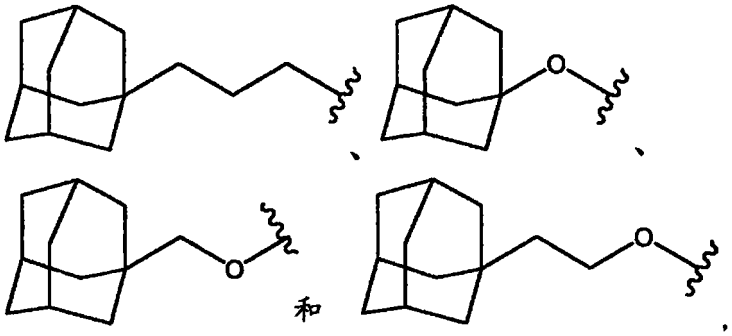


[0645]





[0646]

[0647] 

[0648] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[0649] 32.如实施方案20至31中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0650] 33.如实施方案20至32中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0651] 34.如实施方案20至33中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0652] -r为3、4或5;

[0653] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0654] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0655] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0656] 35.如实施方案20至33中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0657] -r为3、4或5;

[0658] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0659] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0660] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0661] 36.如实施方案20至33中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0662] -r为3、4或5;

[0663] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0664] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0665] -各R^b为氢。

[0666] 37.如实施方案20至33中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0667] -r为3、4或5;

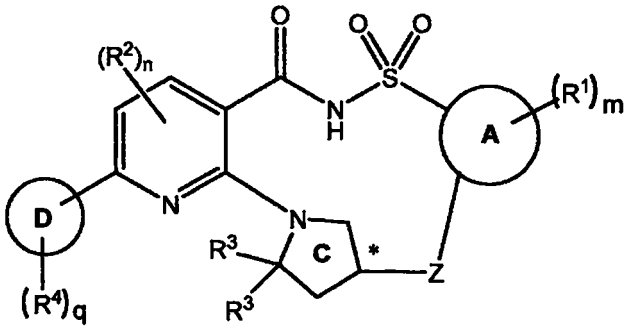
[0668] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0669] -各R^8和R^9为氢;并且

[0670] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

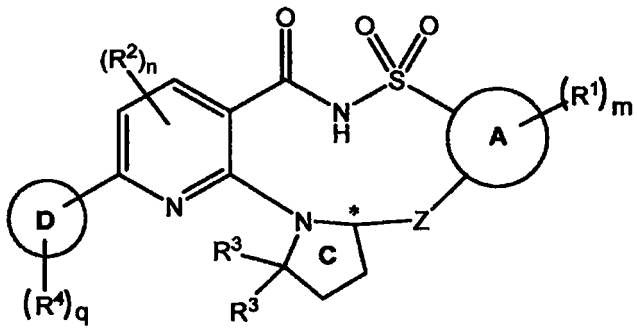
[0671] 38.如实施方案20至37中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0672] 39.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式(III-A)或(III-B)化合物:



(III-A)或

[0673]



(III-B),

[0674] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0675] 其中:

[0676] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0677] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0678] -环B为吡啶基环;

[0679] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0680] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0681] -m为0、1、2、3或4;

[0682] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0683] -n为0、1或2;

[0684] -各R^3为甲基;

[0685] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0686] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0687] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-

$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0688] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0689] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0690] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0691] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0692] -q为1或2;

[0693] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0694] -r为3、4或5;

[0695] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0696] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0697] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0698] 40.如实施方案39的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环A为苯基环、吡啶基环或吡唑基环,其中环A任选地被$(R^1)_m$取代。

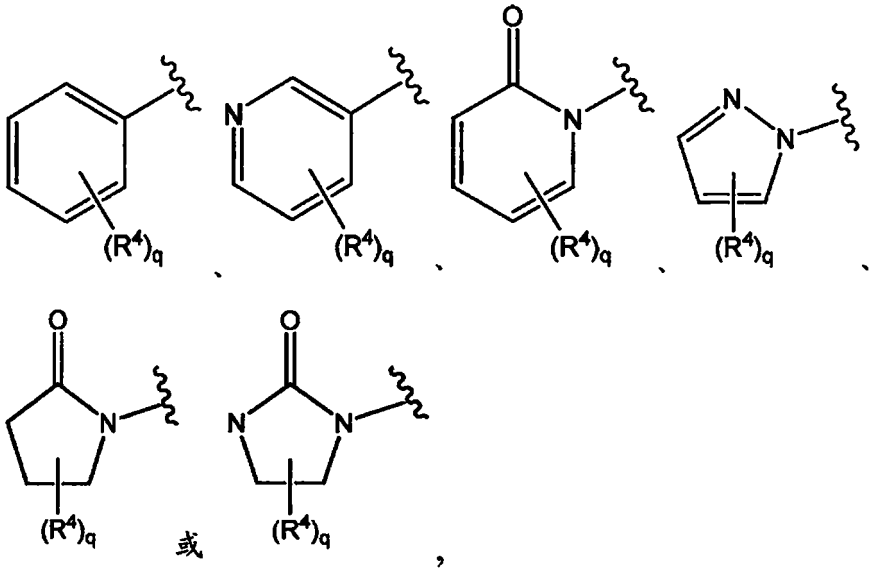
[0699] 41.如实施方案39或40的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[0700] 42.如实施方案39至41中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[0701] 43.如实施方案39至42中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

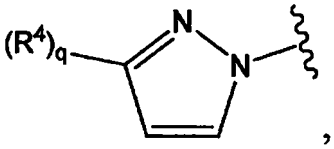
[0702] 44.如实施方案39至42中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[0703] 45.如实施方案39至42中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0704] 

[0705] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0706] 46.如实施方案39至42中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0707] 

[0708] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0709] 47.如实施方案39至46中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0710] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0711] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[0712] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0713] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0714] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0715] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0716] 48.如实施方案39至47中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0717] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0718] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[0719] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5

和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[0720] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0721] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0722] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0723] 49.如实施方案39至47中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0724] -k为0、1、2、3、4或5;

[0725] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

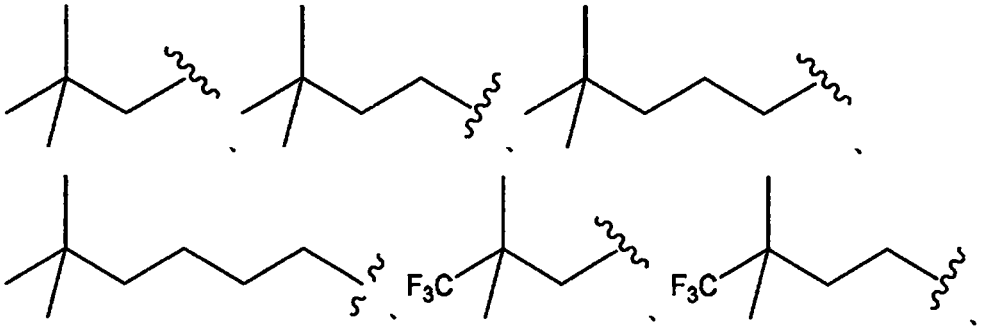
[0726] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0727] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

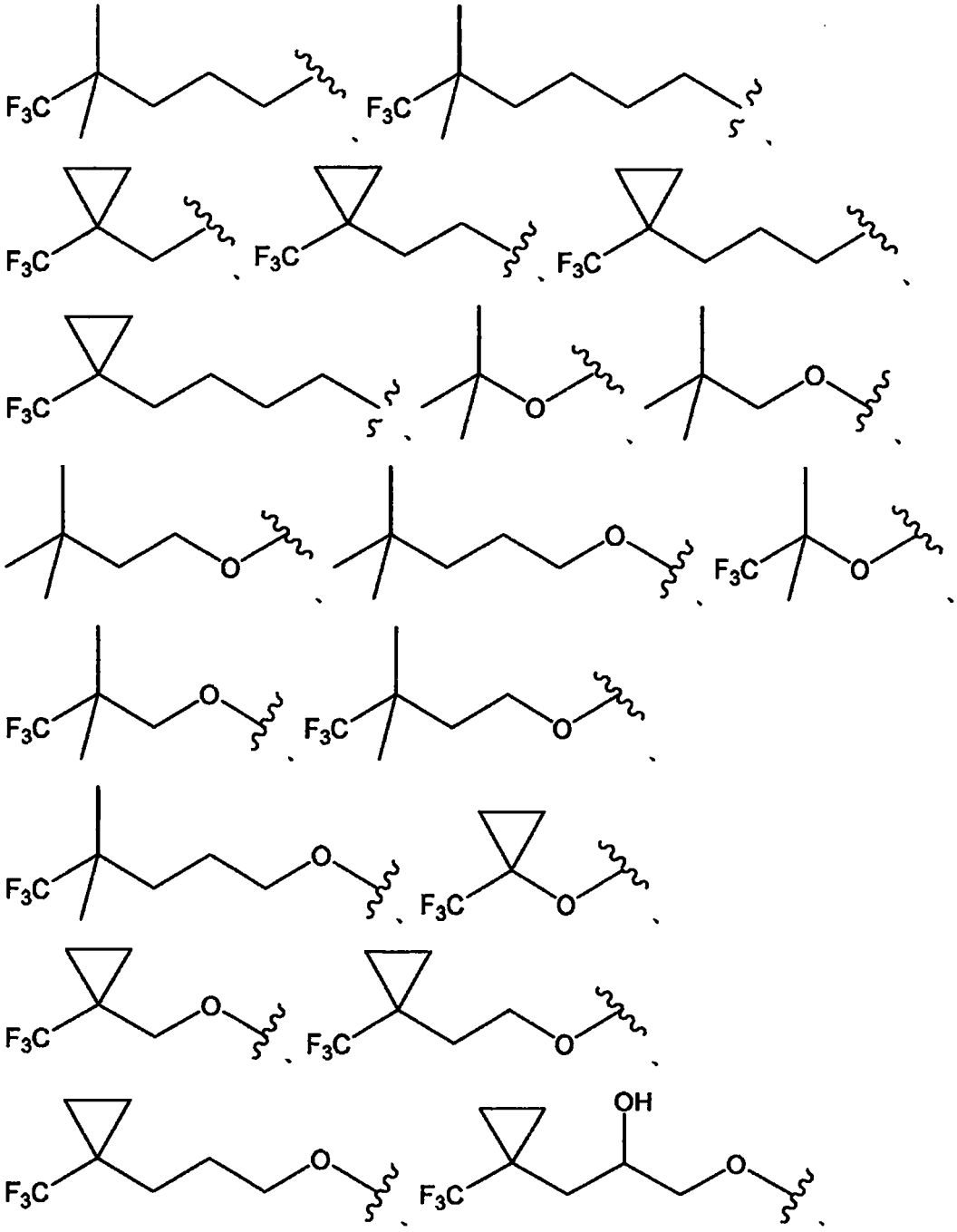
[0728] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

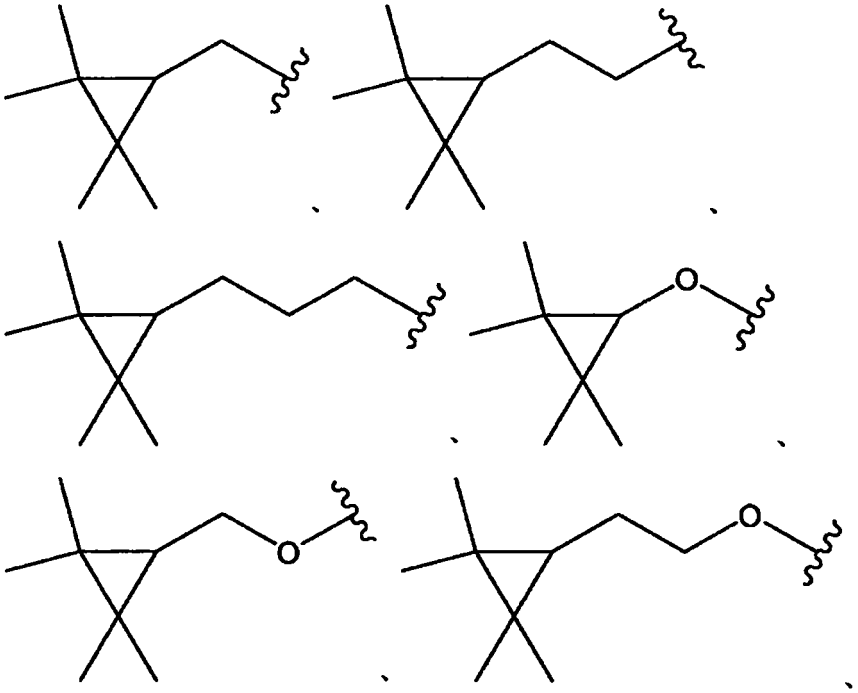
[0729] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0730] 50.如实施方案39至47中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

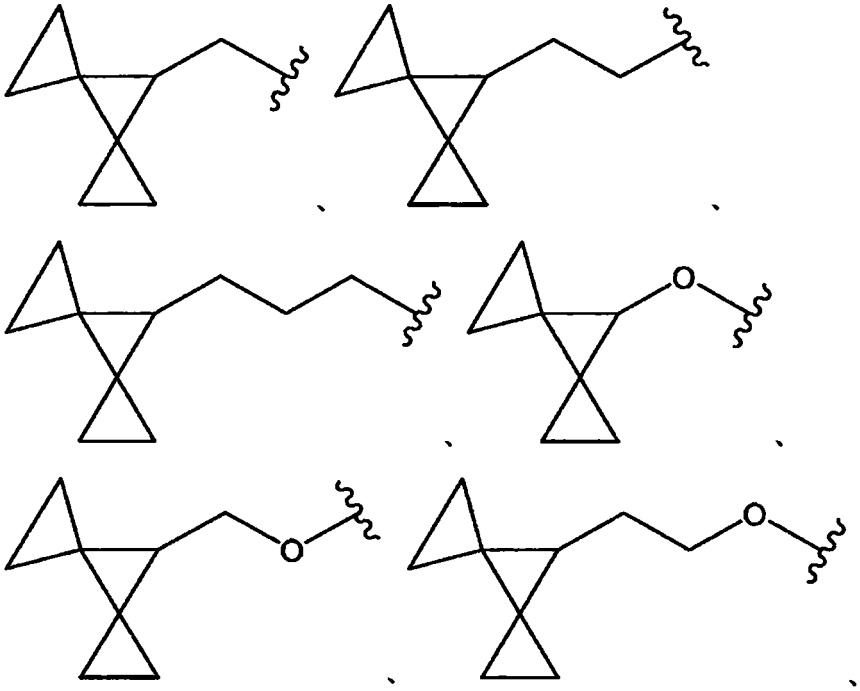
[0731] 

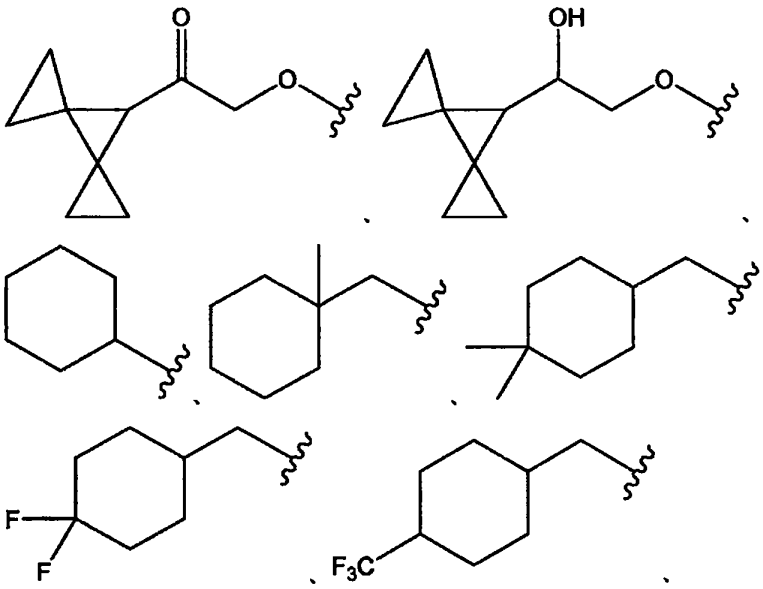
[0732]

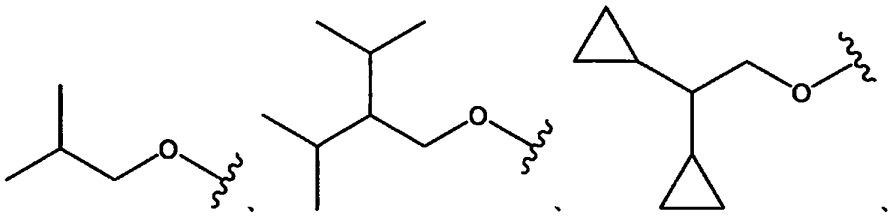




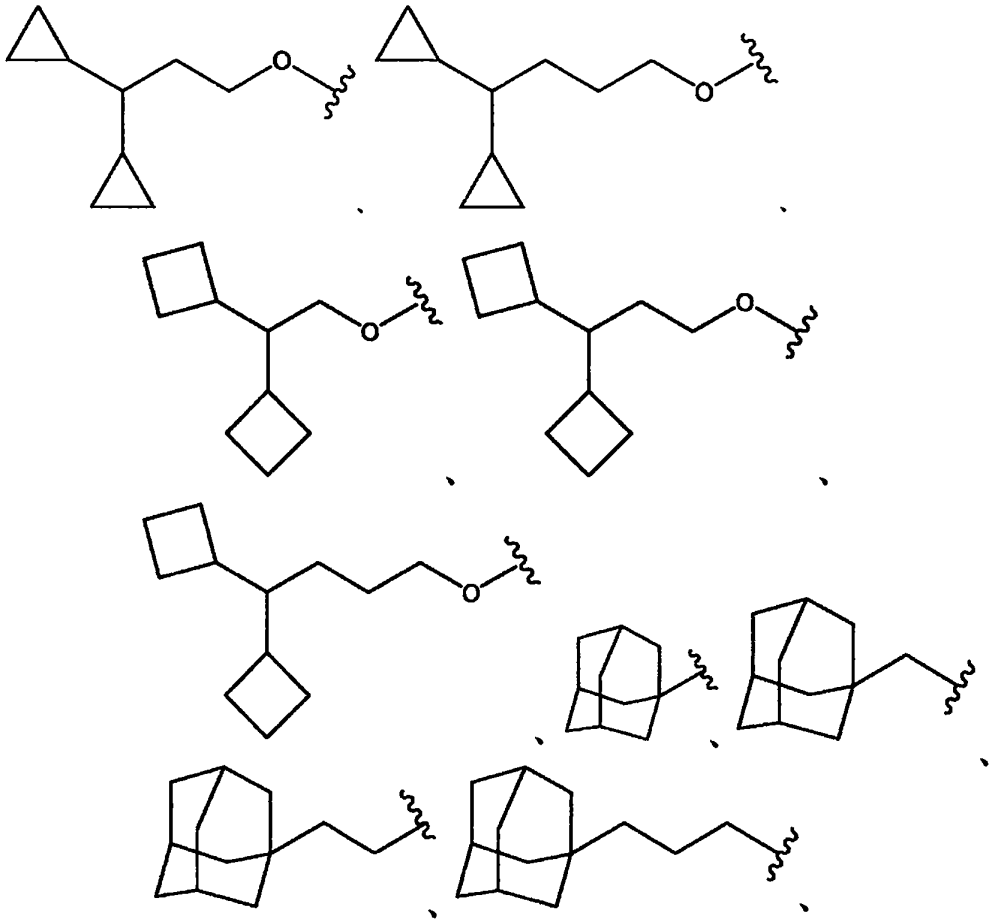
[0733]

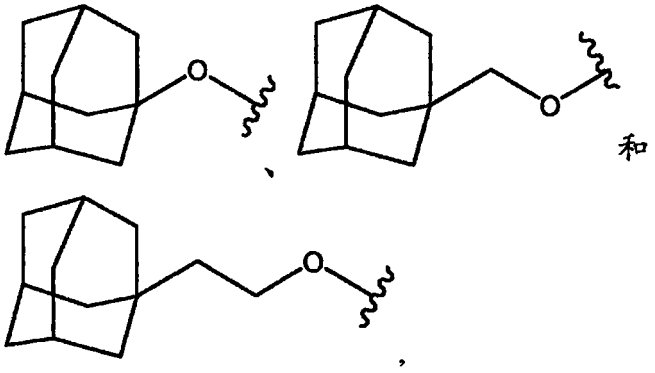






[0734]



[0735] 

[0736] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[0737] 51.如实施方案39至50中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0738] 52.如实施方案39至51中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0739] 53.如实施方案39至52中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0740] -r为3、4或5;

[0741] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0742] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0743] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0744] 54.如实施方案39至52中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0745] -r为3、4或5;

[0746] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0747] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0748] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0749] 55.如实施方案39至52中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0750] -r为3、4或5;

[0751] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0752] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0753] -各R^b为氢。

[0754] 56.如实施方案39至52中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0755] -r为3、4或5;

[0756] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另

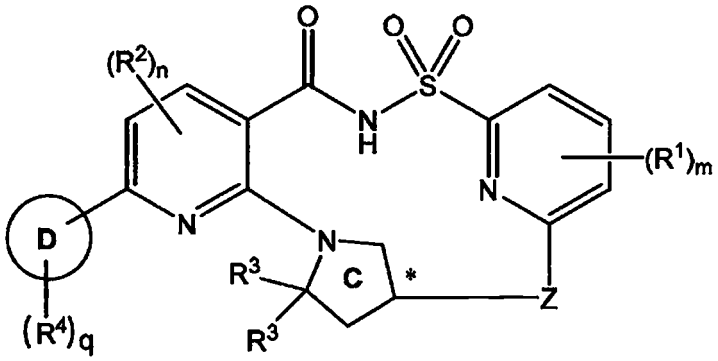
一杂原子结合,其中:

[0757] -各R^8和R^9为氢;并且

[0758] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0759] 57.如实施方案39至56中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0760] 58.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式IV-A化合物:

[0761] 

(IV-A)

[0762] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0763] 其中:

[0764] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0765] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0766] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[0767] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0768] -m为0、1、2、3或4;

[0769] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0770] -n为0、1或2;

[0771] -各R^3为甲基;

[0772] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0773] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0774] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0775] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0776] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0777] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0778] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷

基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0779] -q为1或2;

[0780] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0781] -r为3、4或5;

[0782] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0783] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0784] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

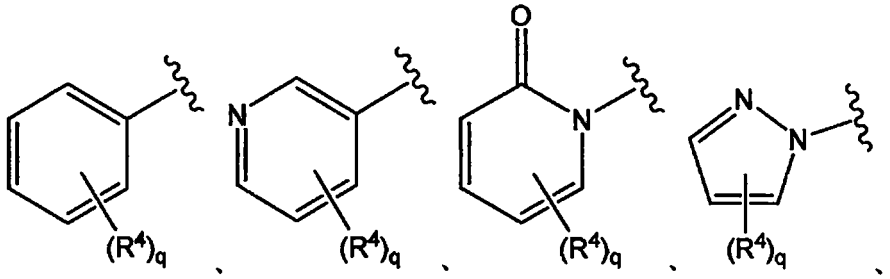
[0785] 59.如实施方案58的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[0786] 60.如实施方案58或59的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

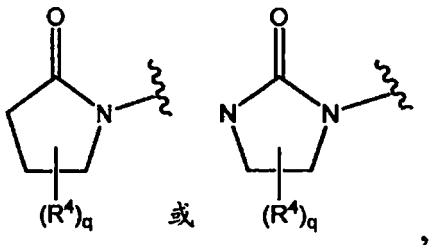
[0787] 61.如实施方案58至60中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

[0788] 62.如实施方案58至60中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[0789] 63.如实施方案58至60中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0790] 

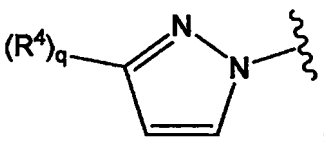
、 、 、 、



,

[0791] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0792] 64.如实施方案58至60中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0793] 

,

[0794] 其中  指示环D与环B的连接点。

[0795] 65.如实施方案58至64中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0796] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0797] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0798] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0799] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0800] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0801] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0802] 66.如实施方案58至65中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0803] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0804] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0805] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[0806] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0807] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0808] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0809] 67.如实施方案58至66中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0810] -k为0、1、2、3、4或5;

[0811] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0812] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0813] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

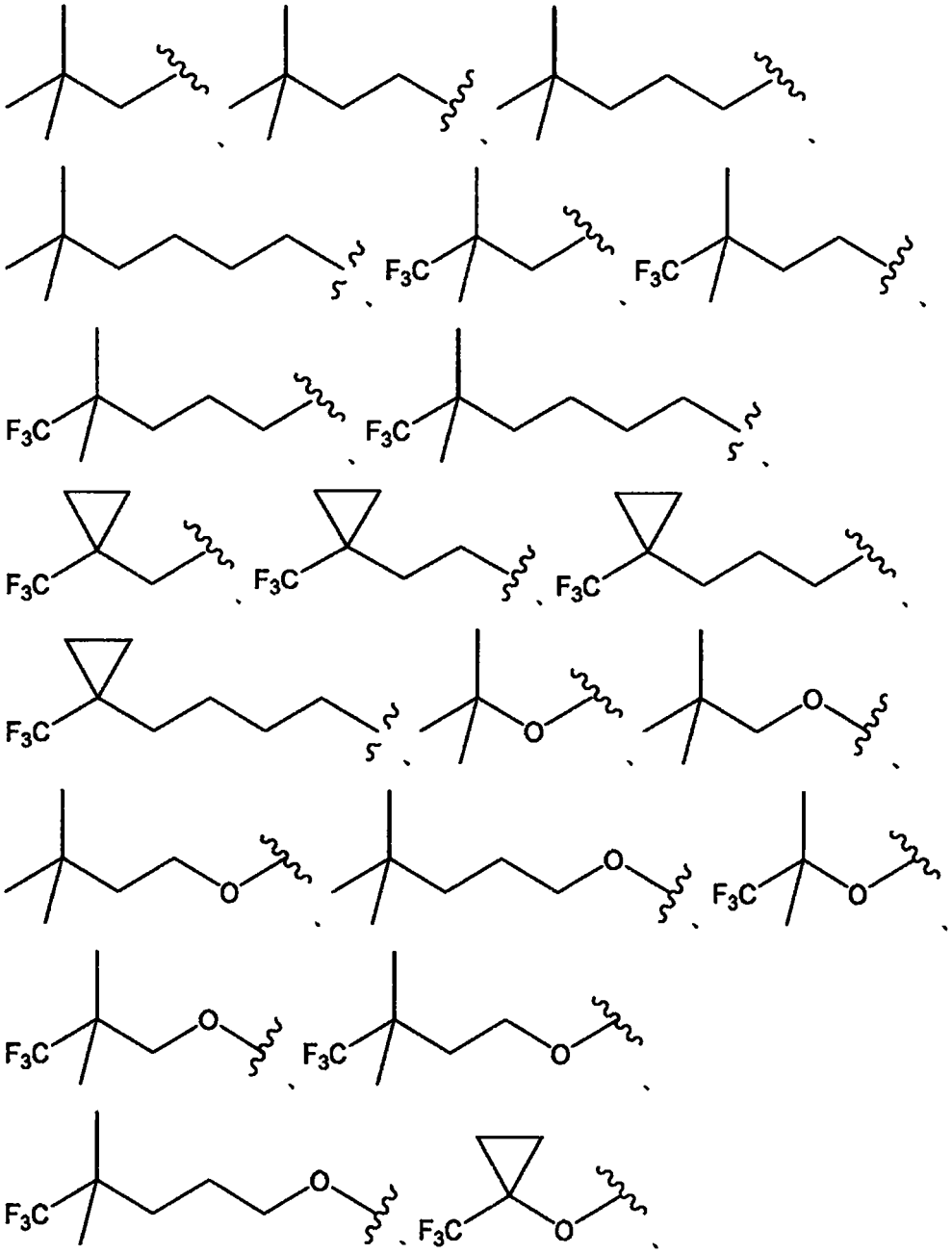
[0814] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0815] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

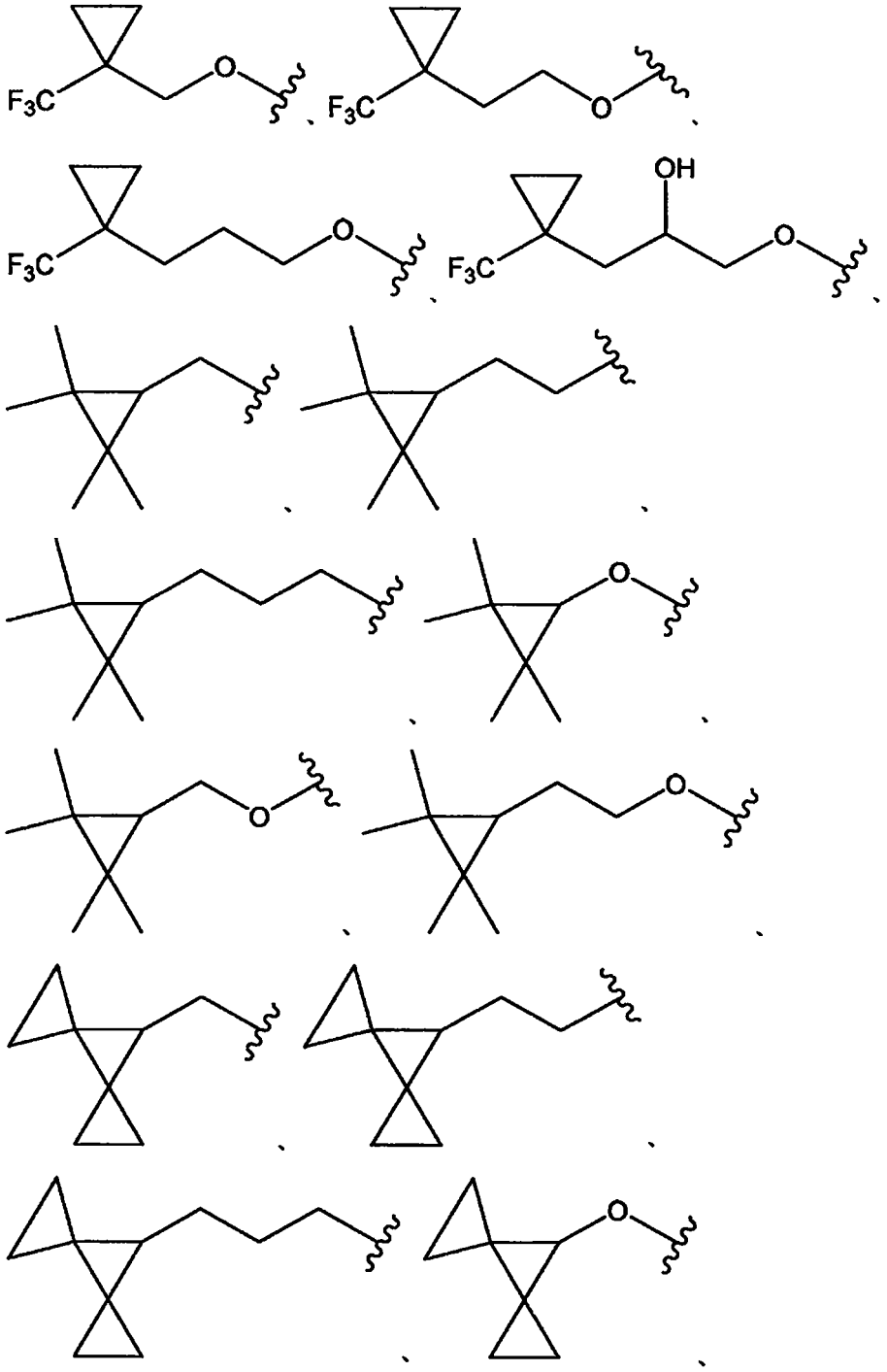
[0816] 68.如实施方案58至67中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的

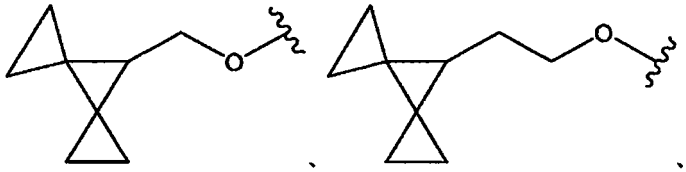
氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

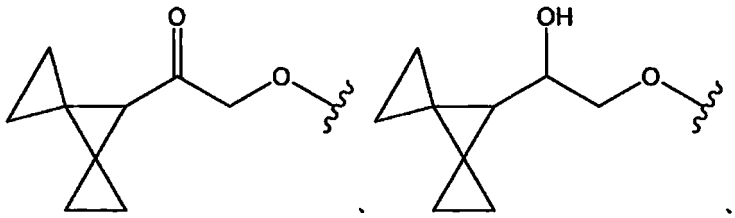
[0817]

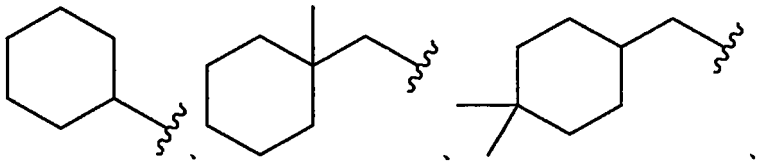


[0818]

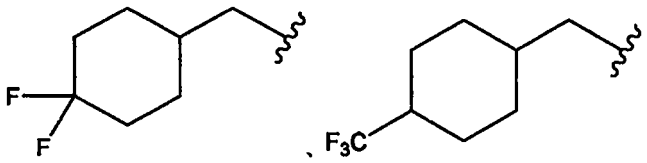


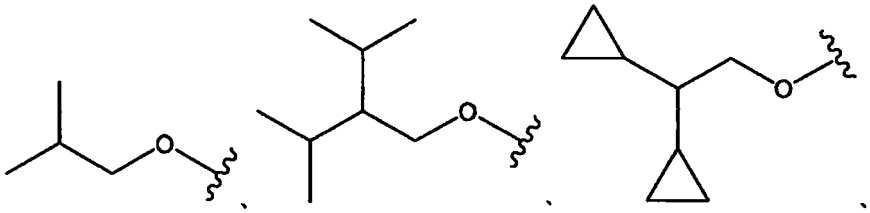


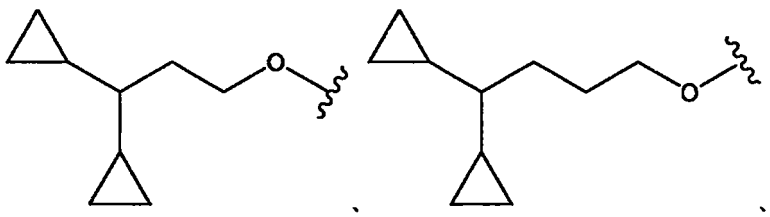


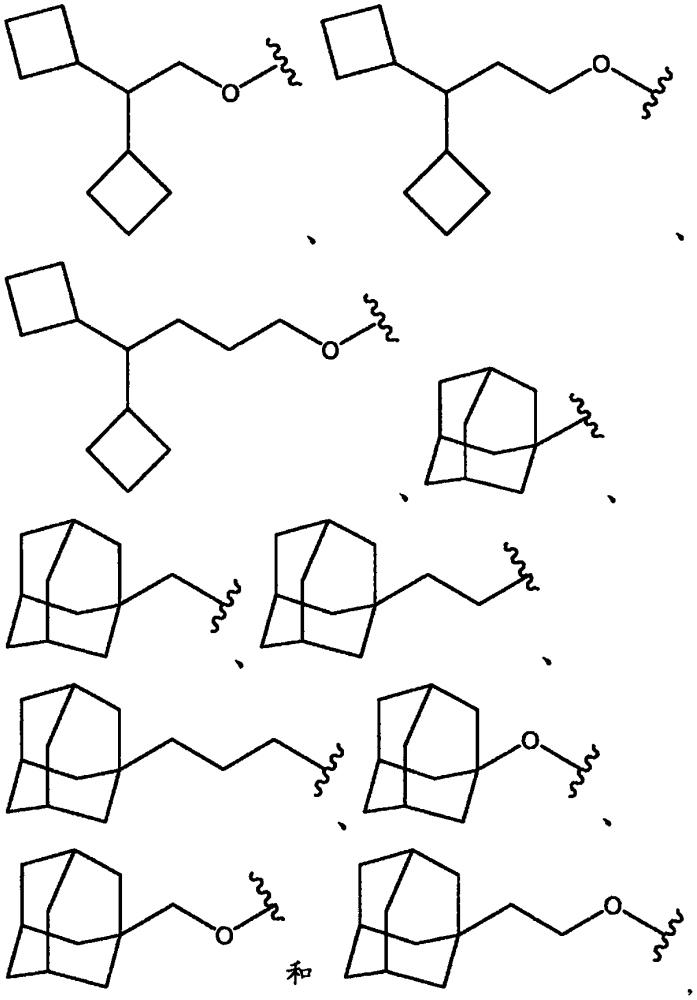


[0819]







[0820] 

[0821] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[0822] 69.如实施方案58至68中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0823] 70.如实施方案58至69中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0824] 71.如实施方案58至70中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0825] -r为3、4或5;

[0826] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0827] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0828] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0829] 72.如实施方案58至70中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0830] -r为3、4或5;

[0831] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0832] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0833] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0834] 73.如实施方案58至70中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0835] -r为3、4或5;

[0836] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0837] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0838] -各R^b为氢。

[0839] 74.如实施方案58至70中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[0840] -r为3、4或5;

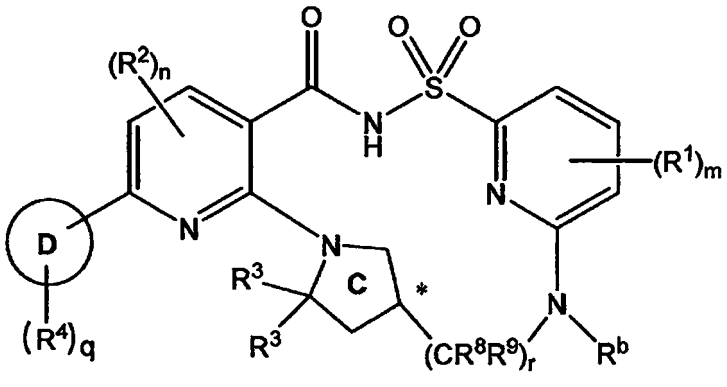
[0841] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[0842] -各R^8和R^9为氢;并且

[0843] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0844] 75.如实施方案58至74中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0845] 76.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式IV-B化合物:

[0846] 

(IV-B),

[0847] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0848] 其中:

[0849] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0850] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[0851] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0852] -m为0、1、2、3或4;

[0853] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0854] -n为0、1或2;

[0855] -各R^3为甲基;

[0856] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0857] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0858] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0859] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0860] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0861] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0862] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0863] -q为1或2;

[0864] -r为3或4;

[0865] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0866] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0867] 77.如实施方案76的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9独立地选自氢、氘、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[0868] 78.如实施方案76或77的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9为H。

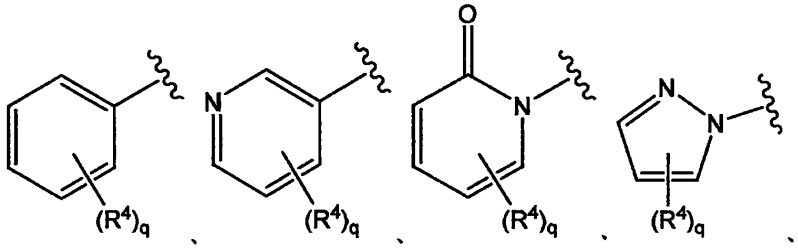
[0869] 79.如实施方案76至78中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[0870] 80.如实施方案76至79中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

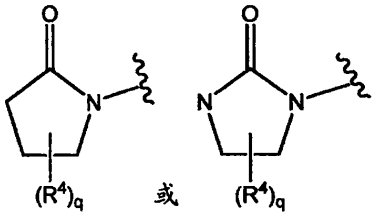
[0871] 81.如实施方案76至80中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

[0872] 82.如实施方案76至80中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[0873] 83.如实施方案76至80中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0874] 

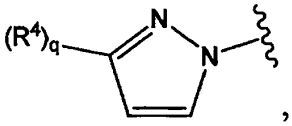
、 、 、 、



，

[0875] 其中 指示环D与环B的连接点。

[0876] 84.如实施方案76至80中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[0877] 

，

[0878] 其中 指示环D与环B的连接点。

[0879] 85.如实施方案76至84中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0880] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0881] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[0882] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0883] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0884] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0885] $-R^7$选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0886] 86.如实施方案76至84中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[0887] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0888] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[0889] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[0890] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤

代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0891] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0892] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0893] 87.如实施方案76至84中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0894] -k为0、1、2、3、4或5;

[0895] -各Y独立地选自C$(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

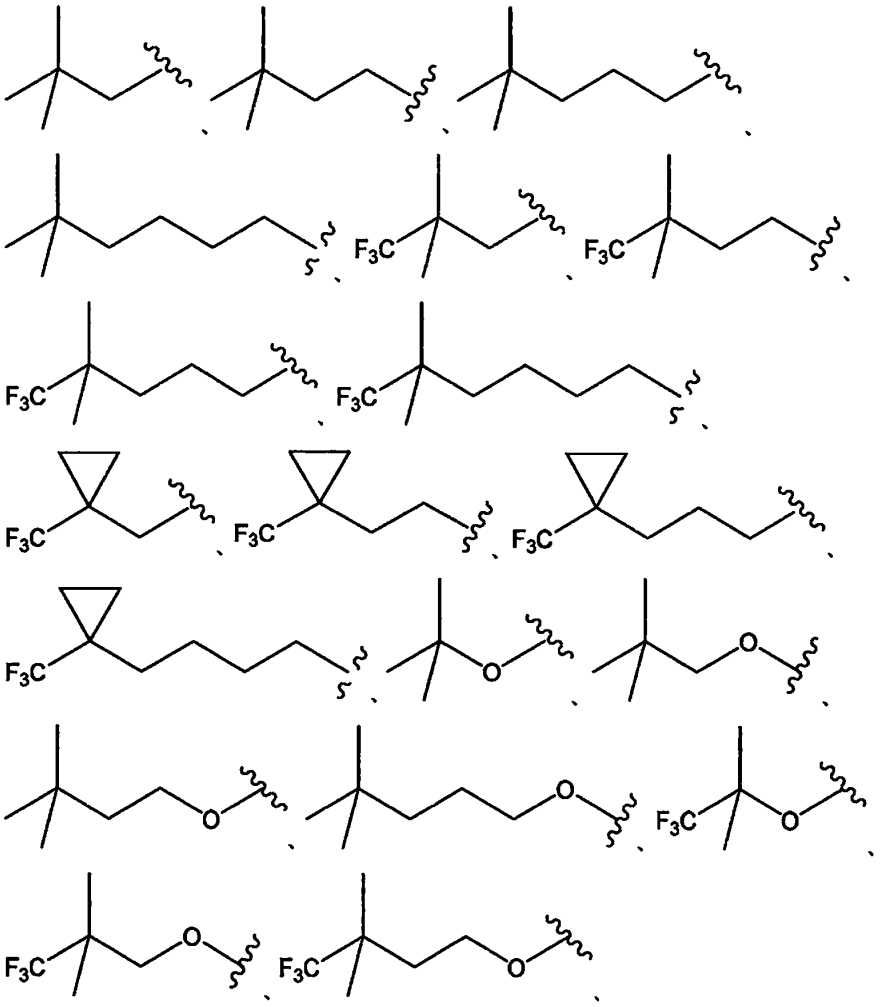
[0896] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0897] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

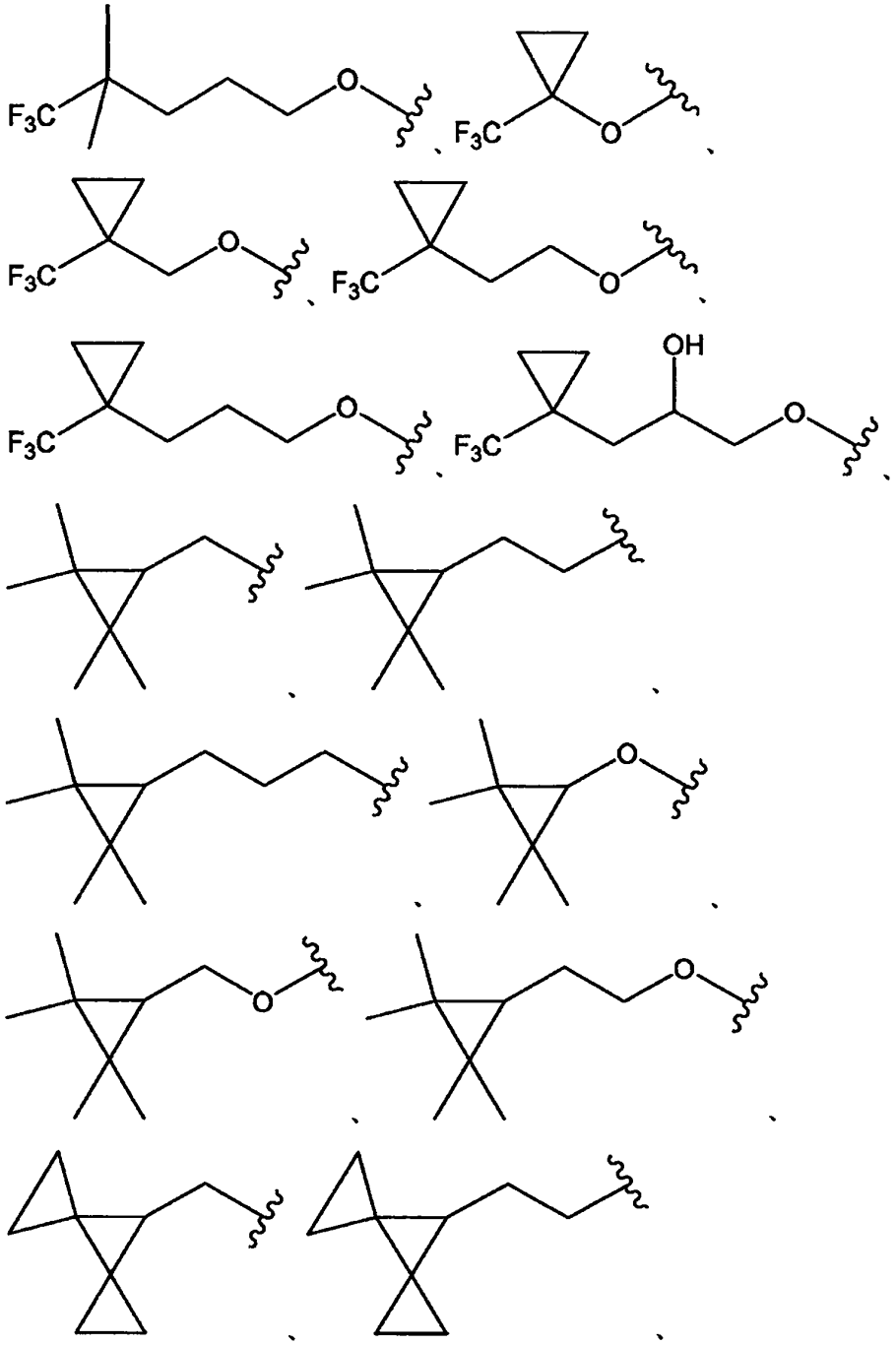
[0898] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

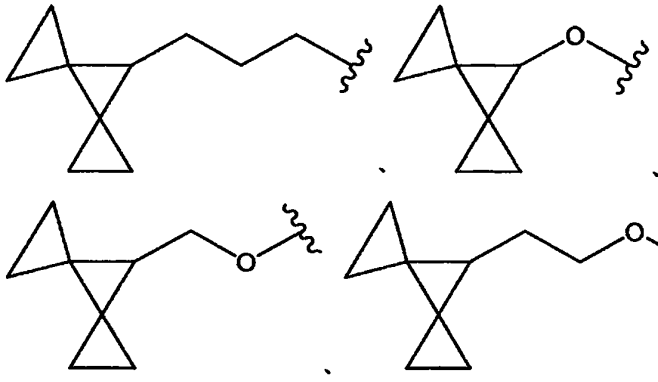
[0899] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

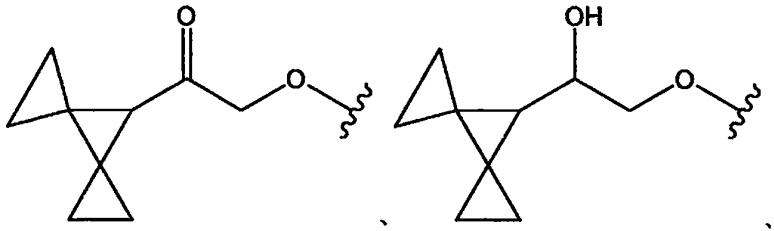
[0900] 88.如实施方案76至84中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地为

[0901] 

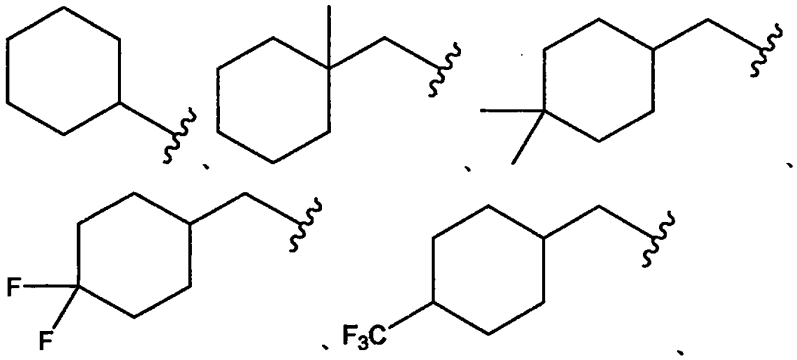
[0902]

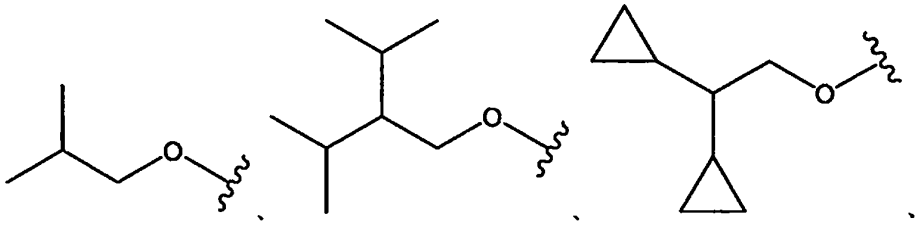


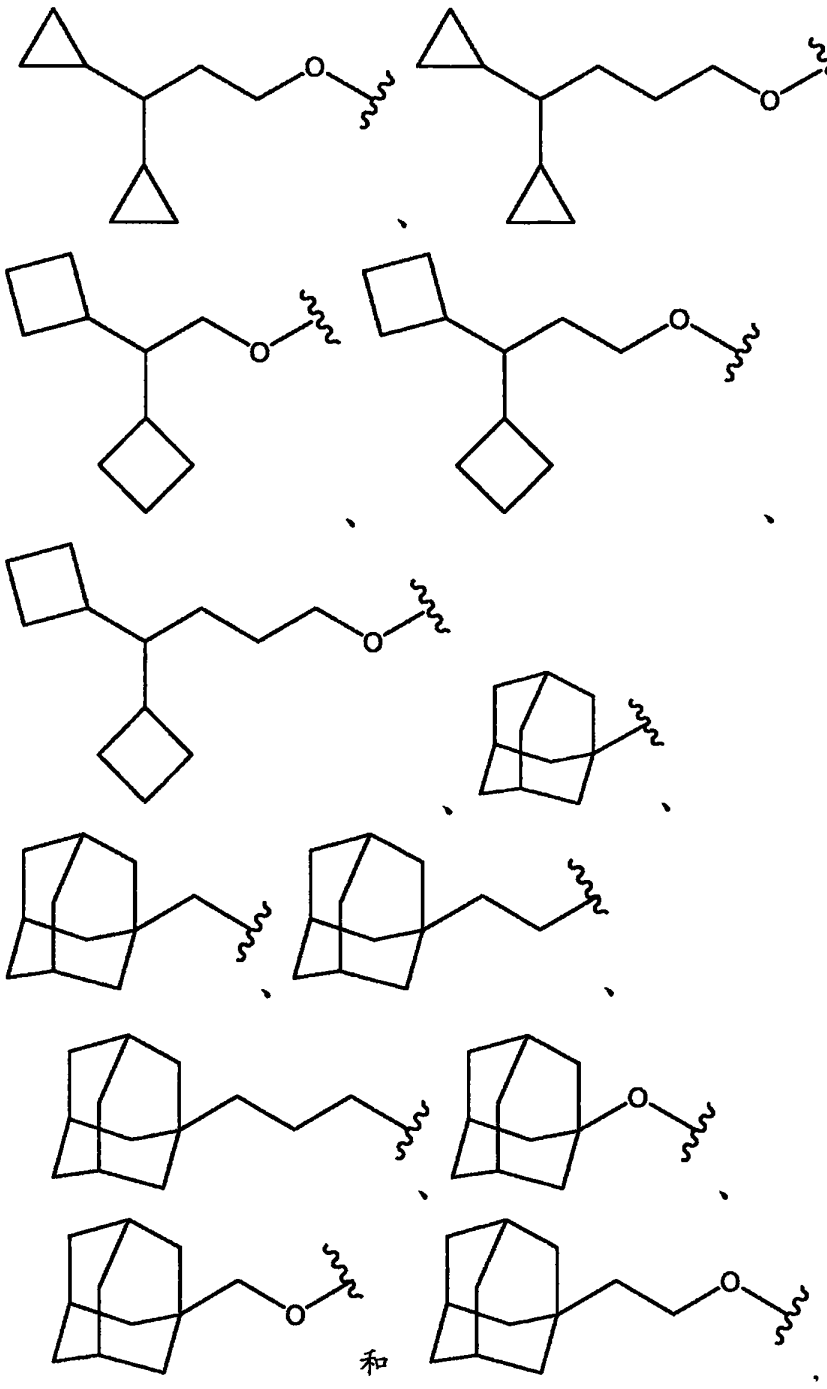




[0903]





[0904] 

[0905] 其中 指示R^4与环D的连接点。

[0906] 89.如实施方案76至88中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0907] 90.如实施方案76至89中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0908] 91.如实施方案76至90中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0909] -r为3、4或5;

[0910] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0911] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0912] 92.如实施方案76至90中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0913] -r为3、4或5;

[0914] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0915] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0916] 93.如实施方案76至90中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0917] -r为3、4或5;

[0918] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0919] -各R^b为氢。

[0920] 94.如实施方案76至90中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

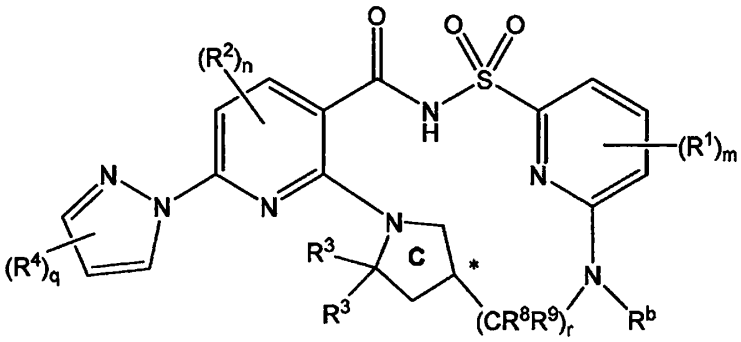
[0921] -r为3、4或5;

[0922] -各R^8和R^9为氢;并且

[0923] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0924] 95.如实施方案76至94中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0925] 96.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式IV-C化合物:

[0926] 

(IV-C),

[0927] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0928] 其中:

[0929] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[0930] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0931] -m为0、1、2、3或4;

[0932] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[0933] -n为0、1或2;

[0934] -各R^3为甲基;

[0935] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其

所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[0936] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0937] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0938] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0939] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0940] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0941] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[0942] -q为1或2;

[0943] -r为3或4;

[0944] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0945] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0946] 97.如实施方案96的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9独立地选自氢、氘、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[0947] 98.如实施方案96或97的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9为H。

[0948] 99.如实施方案96至98中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[0949] 100.如实施方案96至99中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[0950] 101.如实施方案96至100中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0951] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[0952] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[0953] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[0954] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[0955] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[0956] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0957] 102.如实施方案96至100中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[0958] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[0959] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-(Y)$_k$-R^{7}中的杂原子不与-(Y)$_k$-R^{7}中的另一杂原子结合，其中：

[0960] -各R^{5}和R^{6}独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^{5}和R^{6}一起形成C_{3-5}环烷基；

[0961] -R^{5}和R^{6}各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0962] -各R^{a}独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[0963] -R^{7}选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[0964] 103.如实施方案96至100中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中各R^{4}独立地选自氧代基或-O-(Y)$_k$-R^{7}基团，其中：

[0965] -k为0、1、2、3、4或5；

[0966] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-(Y)$_k$-R^{7}中的杂原子不与-(Y)$_k$-R^{7}中的另一杂原子结合，其中：

[0967] -各R^{5}和R^{6}独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^{5}和R^{6}一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

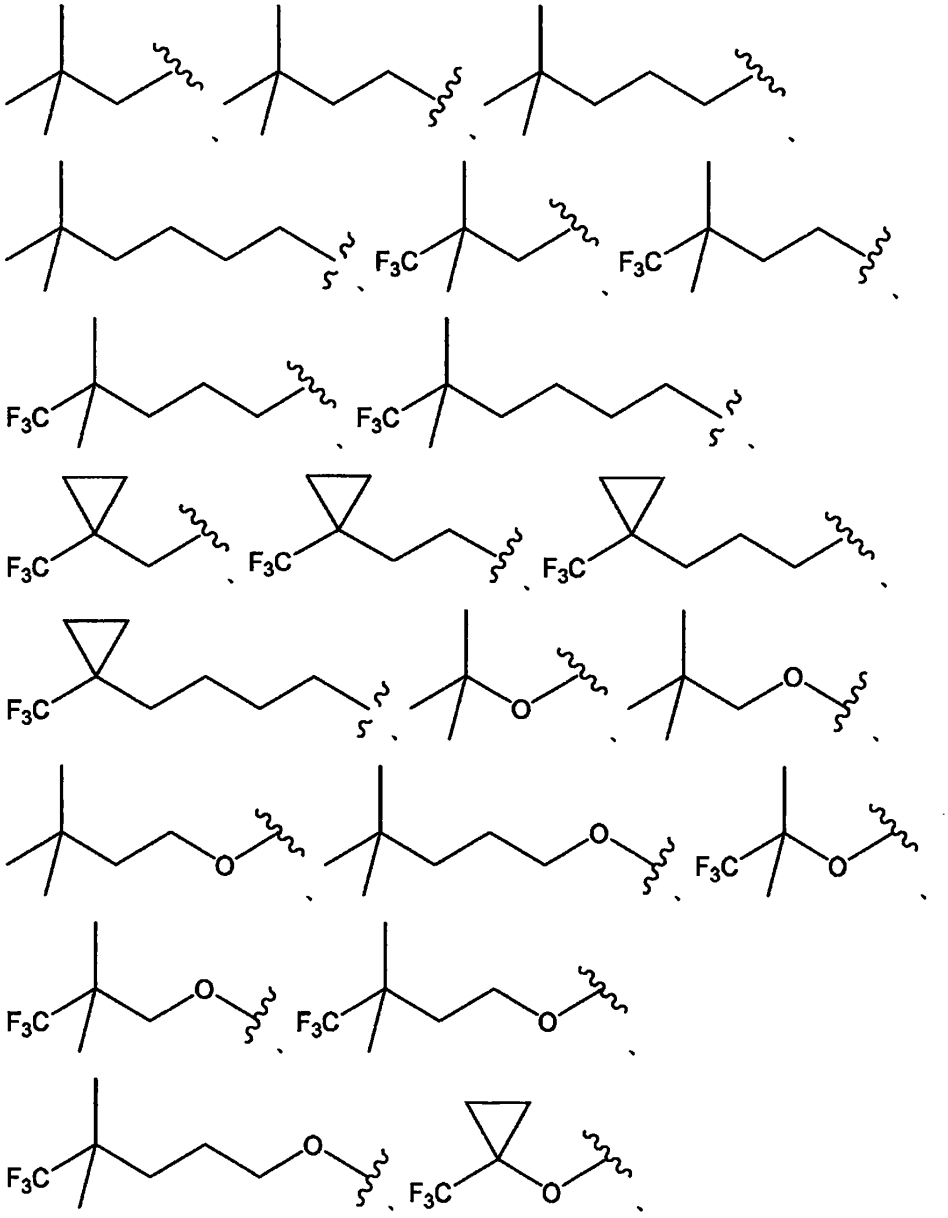
[0968] -R^{5}和R^{6}各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[0969] -各R^{a}独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

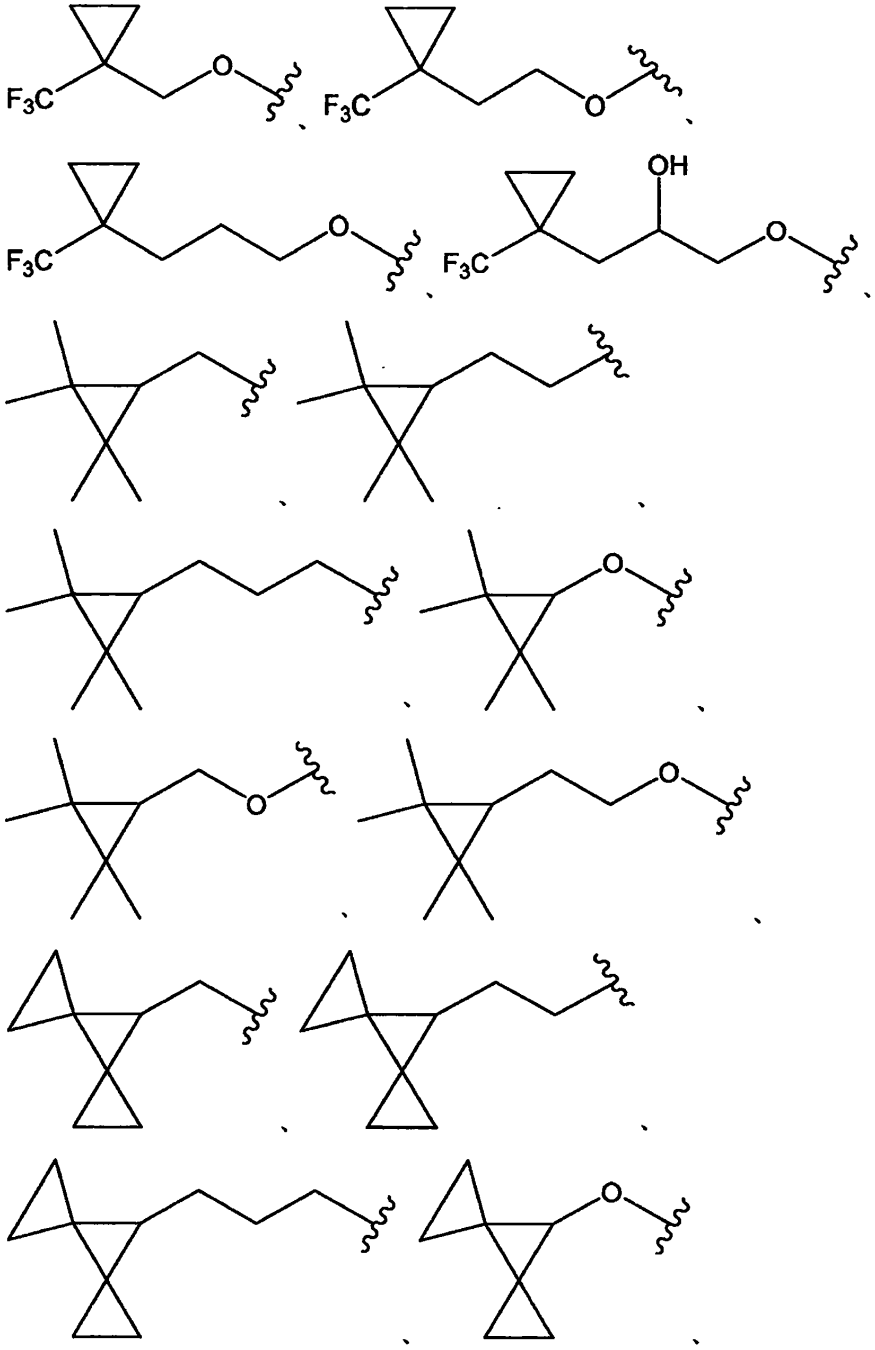
[0970] -R^{7}选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

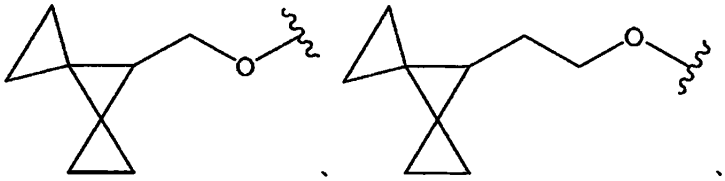
[0971] 104.如实施方案96至100中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中各R^{4}独立地选自：

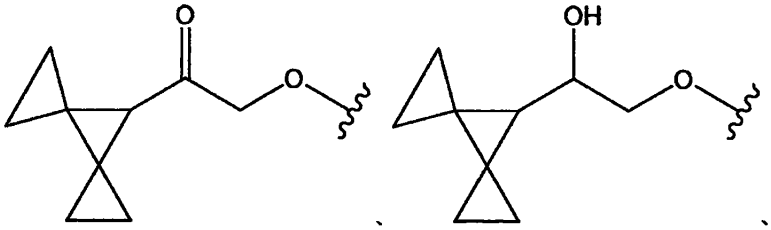
[0972]

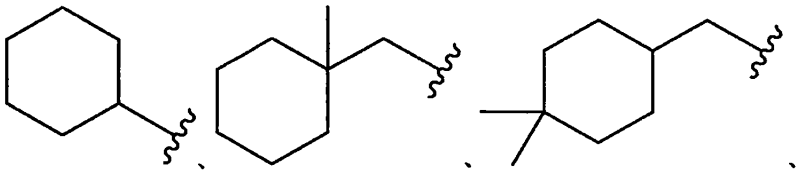


[0973]

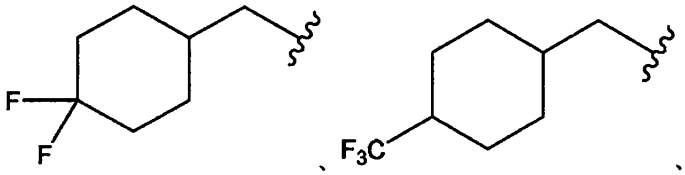


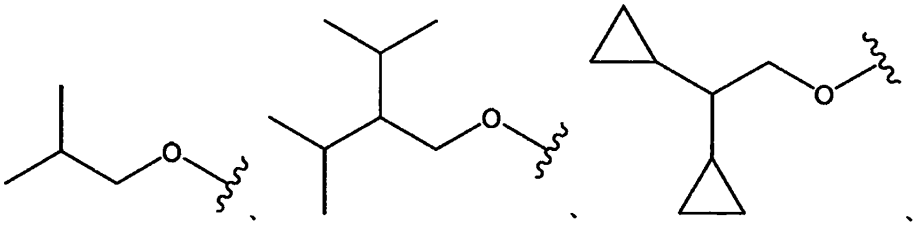


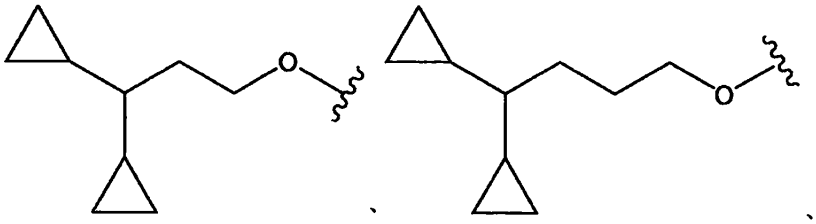


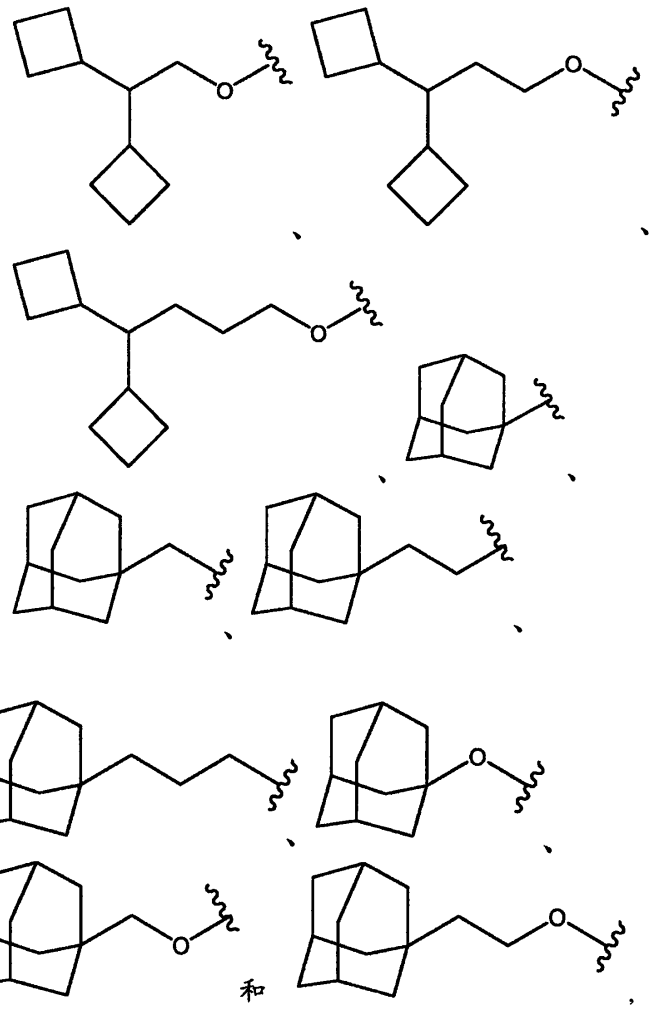


[0974]







[0975] 

和

[0976] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[0977] 105.如实施方案96至104中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[0978] 106.如实施方案96至105中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[0979] 107.如实施方案96至106中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0980] -r为3、4或5;

[0981] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0982] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0983] 108.如实施方案96至106中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0984] -r为3、4或5;

[0985] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0986] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[0987] 109.如实施方案96至106中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[0988] -r为3、4或5;

[0989] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[0990] -各R^b为氢。

[0991] 110.如实施方案96至106中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

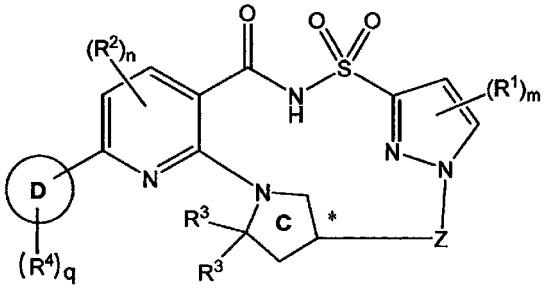
[0992] -r为3、4或5;

[0993] -各R^8和R^9为氢;并且

[0994] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[0995] 111.如实施方案96至110中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[0996] 112.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式V-A化合物:

[0997] 

(V-A)

[0998] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[0999] 其中:

[1000] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[1001] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1002] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1003] -m为0、1、2、3或4;

[1004] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1005] -n为0、1或2;

[1006] -各R^3为甲基;

[1007] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[1008] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1009] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1010] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1011] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1012] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1013] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1014] -q为1或2;

[1015] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1016] -r为3、4或5;

[1017] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1018] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1019] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

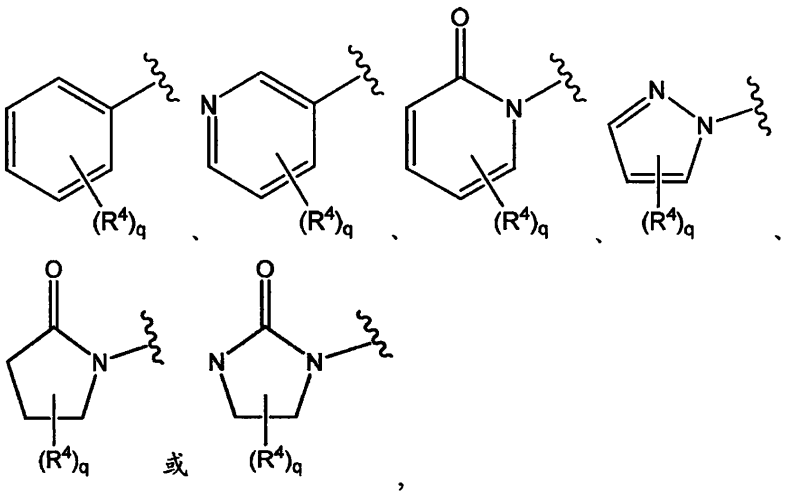
[1020] 113.如实施方案112的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

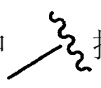
[1021] 114.如实施方案112或113的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[1022] 115.如实施方案112至114中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

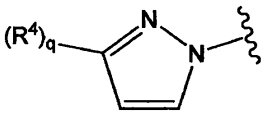
[1023] 116.如实施方案112至114中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[1024] 117.如实施方案112至114中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1025] 

[1026] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1027] 118.如实施方案112至117中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1028] 

[1029] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1030] 119.如实施方案112至118中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1031] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1032] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1033] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1034] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1035] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1036] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1037] 120.如实施方案112至118中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1038] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1039] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1040] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[1041] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1042] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1043] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1044] 121.如实施方案112至118中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1045] -k为0、1、2、3、4或5;

[1046] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1047] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

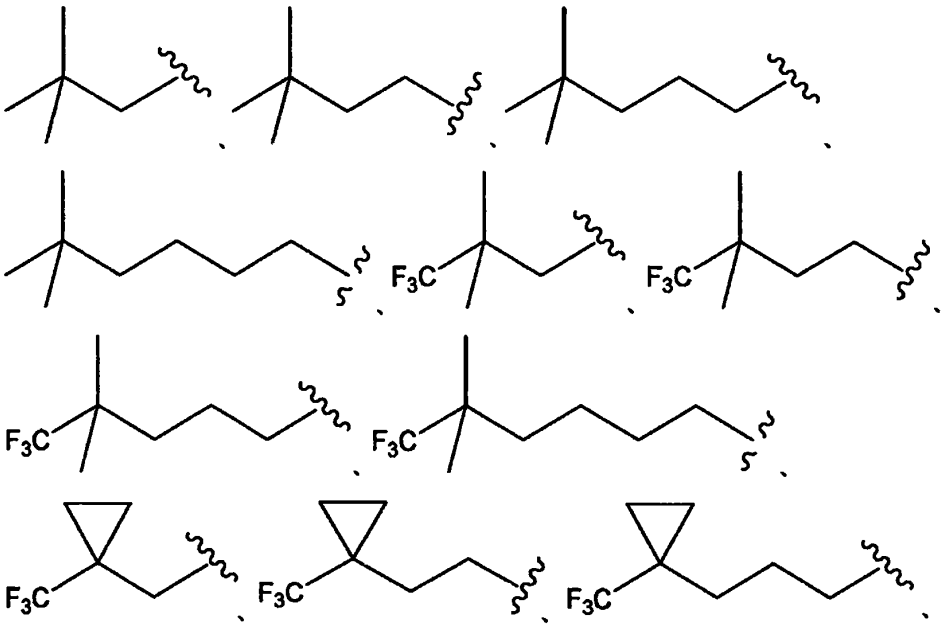
[1048] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1049] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

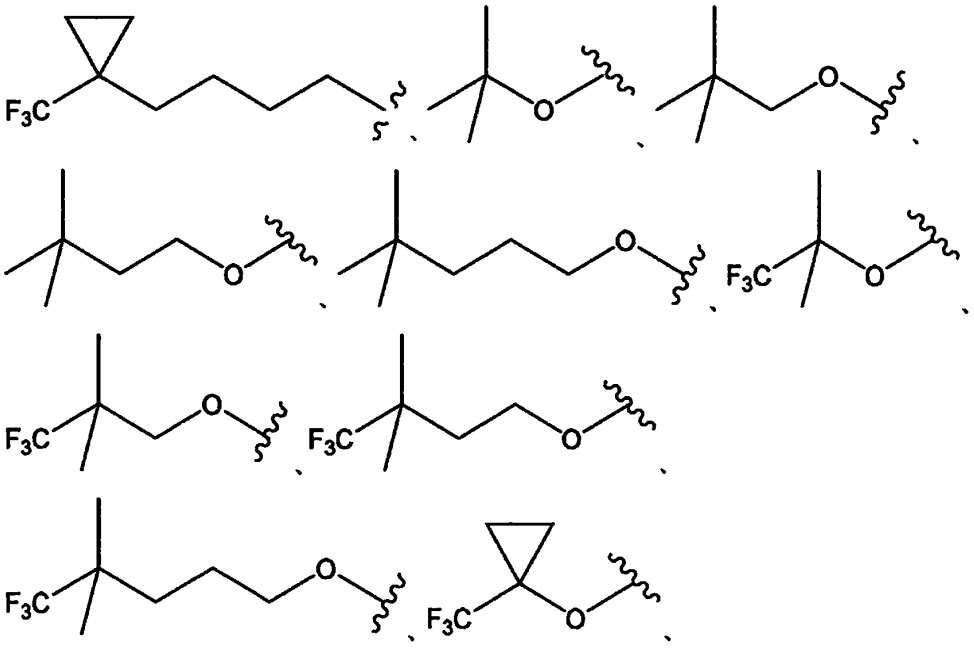
[1050] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1051] 122.如实施方案112至118中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者

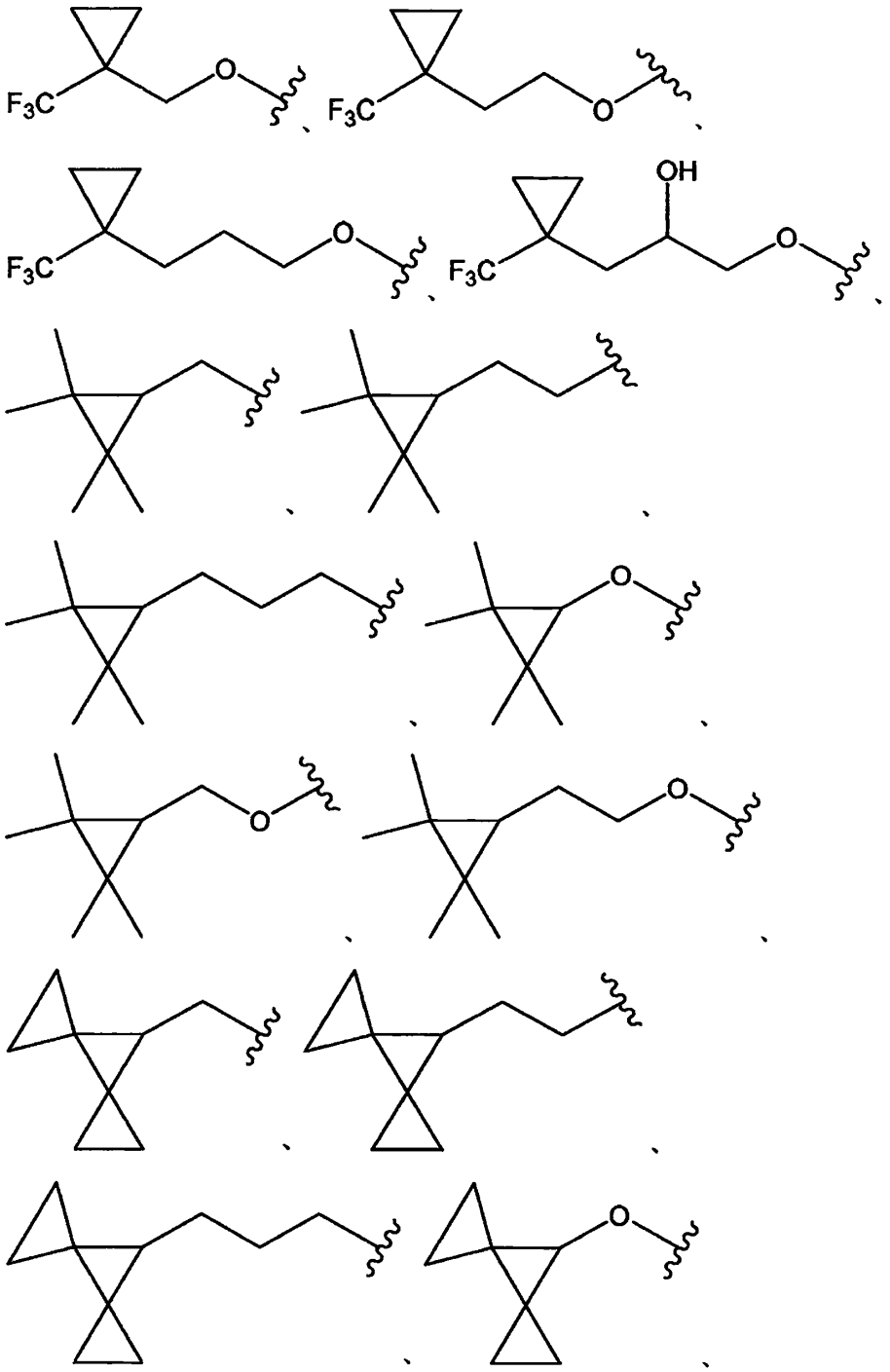
的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

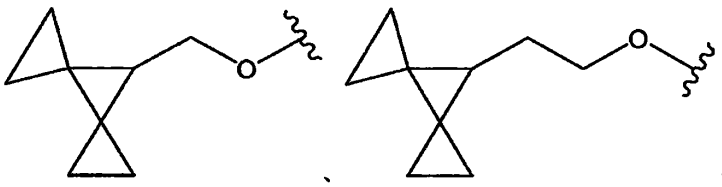


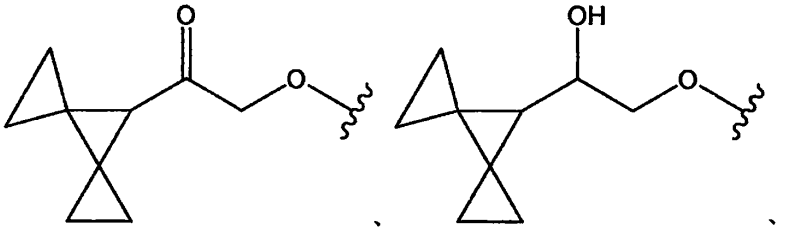
[1052]

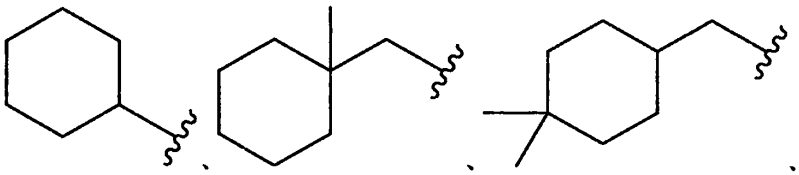


[1053]

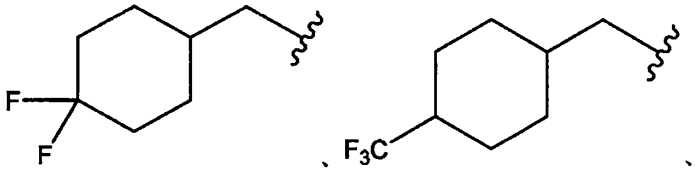


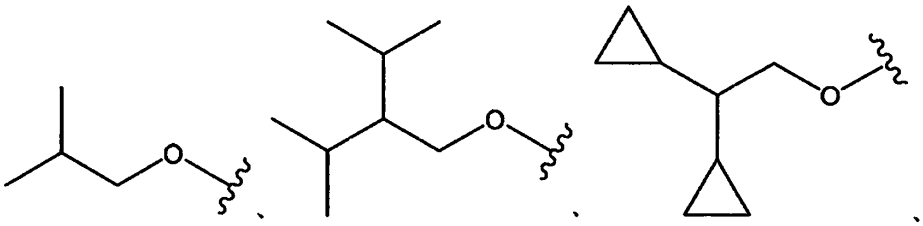


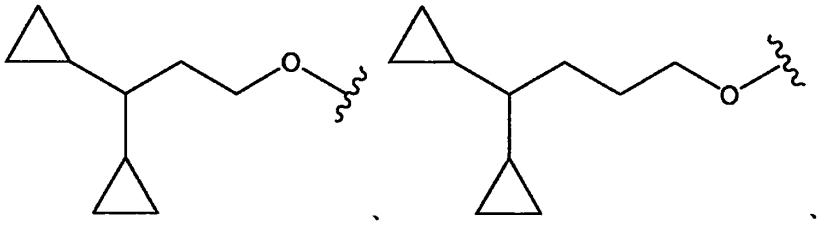


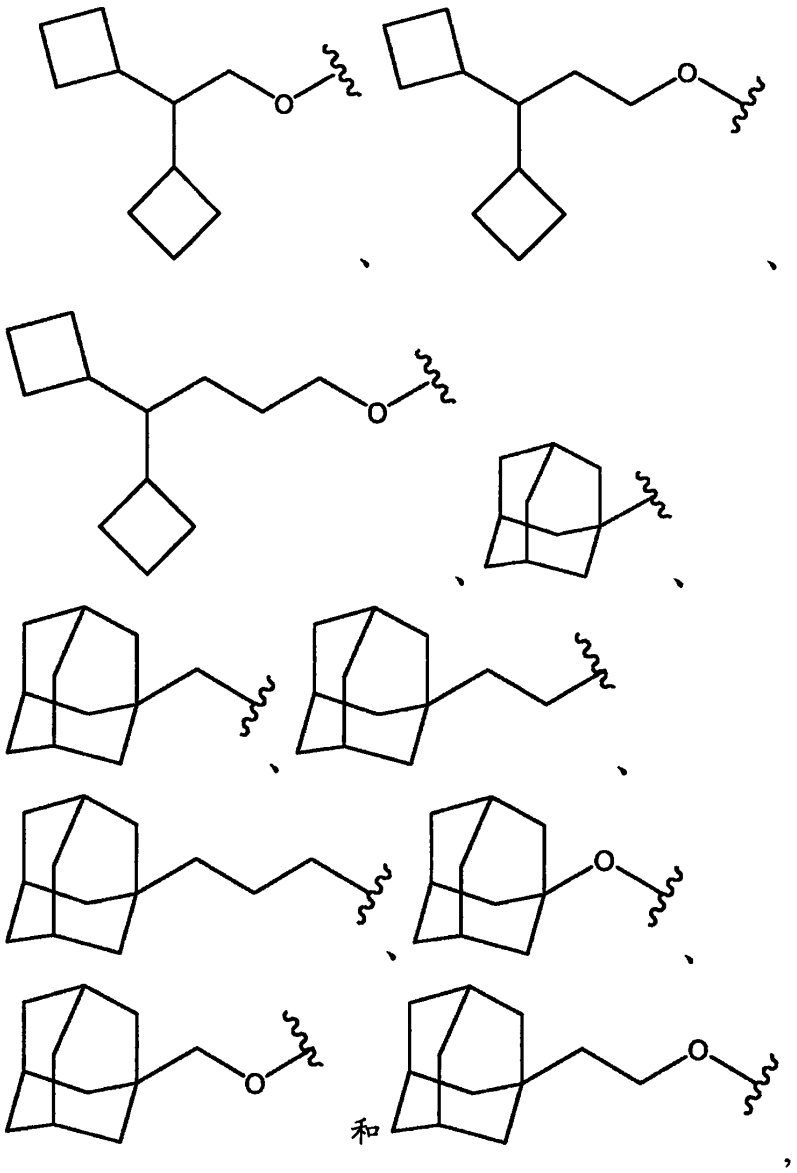


[1054]







[1055] 

[1056] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[1057] 123.如实施方案112至122中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[1058] 124.如实施方案112至123中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[1059] 125.如实施方案112至124中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1060] -r为3、4或5;

[1061] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1062] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1063] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1064] 126.如实施方案112至124中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者

的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1065] -r为3、4或5;

[1066] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1067] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1068] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[1069] 127.如实施方案112至124中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1070] -r为3、4或5;

[1071] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1072] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1073] -各R^b为氢。

[1074] 128.如实施方案112至124中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1075] -r为3、4或5;

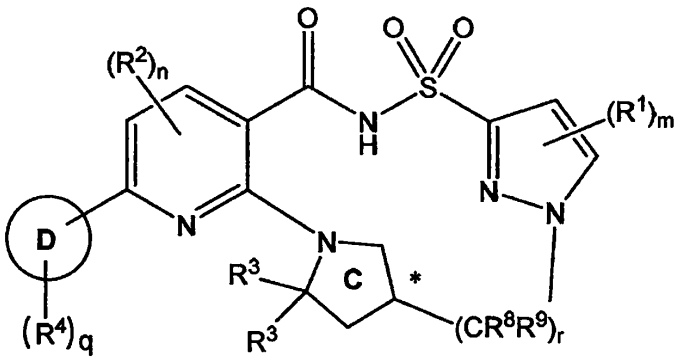
[1076] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1077] -各R^8和R^9为氢;并且

[1078] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1079] 129.如实施方案112至128中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[1080] 130.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式V-B化合物:

[1081] 

(V-B),

[1082] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[1083] 其中:

[1084] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[1085] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1086] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1087] -m为0、1、2、3或4;

[1088] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1089] -n为0、1或2;

[1090] -各R^3为甲基;

[1091] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[1092] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1093] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1094] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1095] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1096] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1097] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1098] -q为1或2;

[1099] -r为3、4或5;并且

[1100] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[1101] 131.如实施方案130的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9独立地选自氢、氘、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[1102] 132.如实施方案130或131的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9为H。

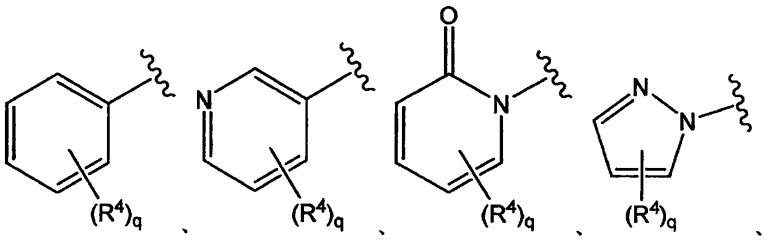
[1103] 133.如实施方案130至132中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

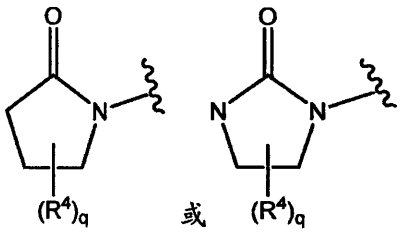
[1104] 134.如实施方案130至133中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[1105] 135.如实施方案130至134中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

[1106] 136.如实施方案130至134中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[1107] 137.如实施方案130至134中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

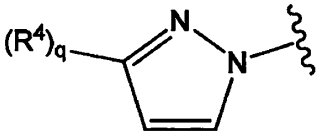
[1108] 

[1109] 

，

[1110] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1111] 138.如实施方案130至137中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中环D为

[1112] 

，

[1113] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1114] 139.如实施方案130至138中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团，其中：

[1115] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[1116] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团，其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合，其中：

[1117] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[1118] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[1119] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[1120] $-R^7$选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1121] 140.如实施方案130至138中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物，其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团，其中：

[1122] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[1123] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团，其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合，其中：

[1124] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基；

[1125] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[1126] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[1127] $-R^7$选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1128] 141.如实施方案130至138中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者

的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1129] -k为0、1、2、3、4或5;

[1130] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

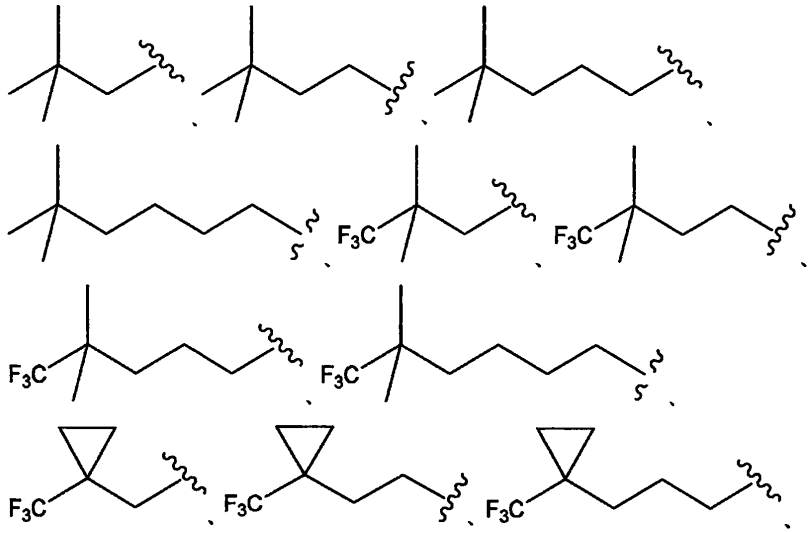
[1131] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

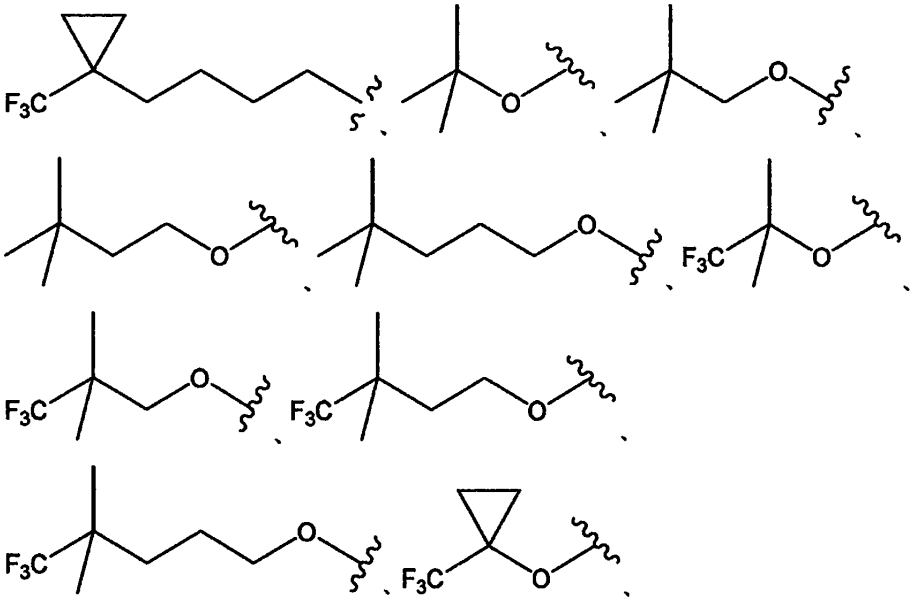
[1132] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1133] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

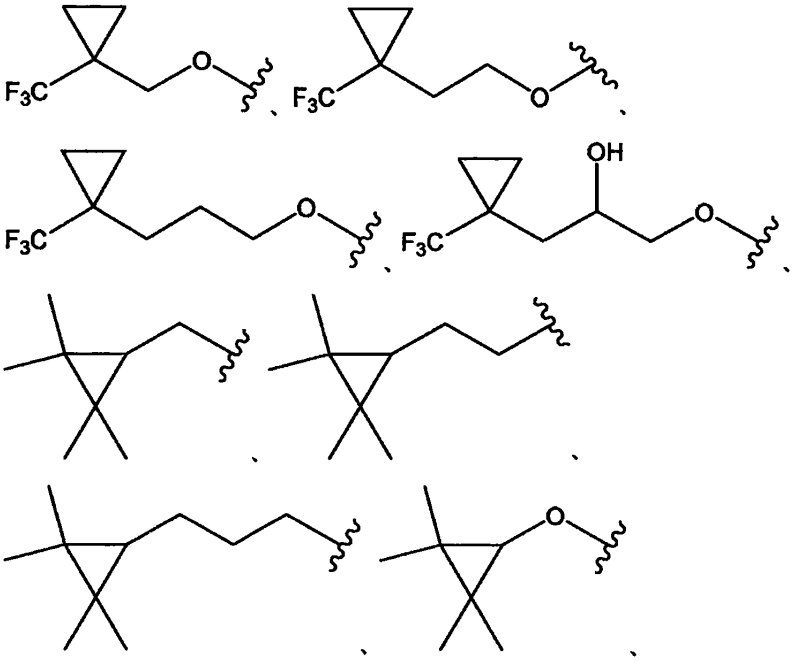
[1134] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

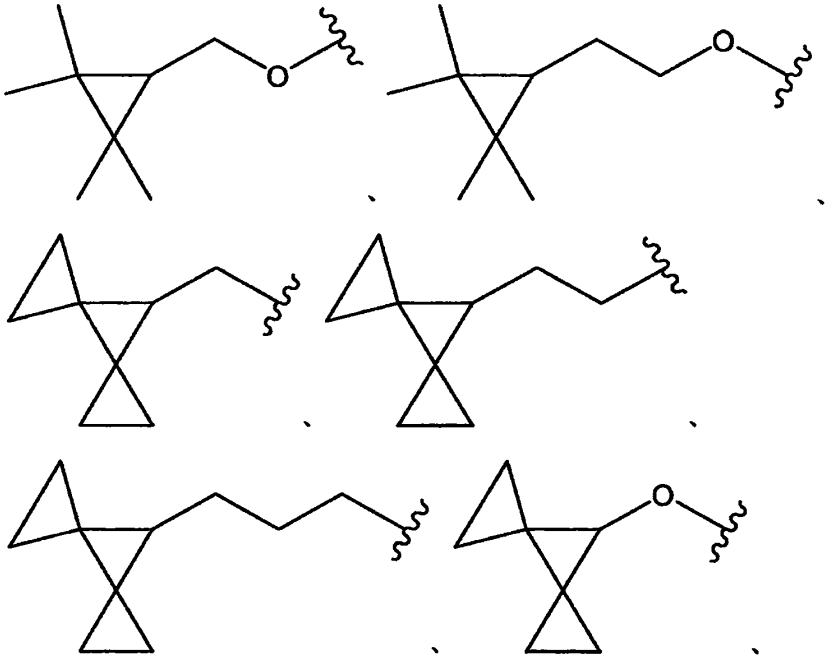
[1135] 142.如实施方案130至138中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

[1136] 

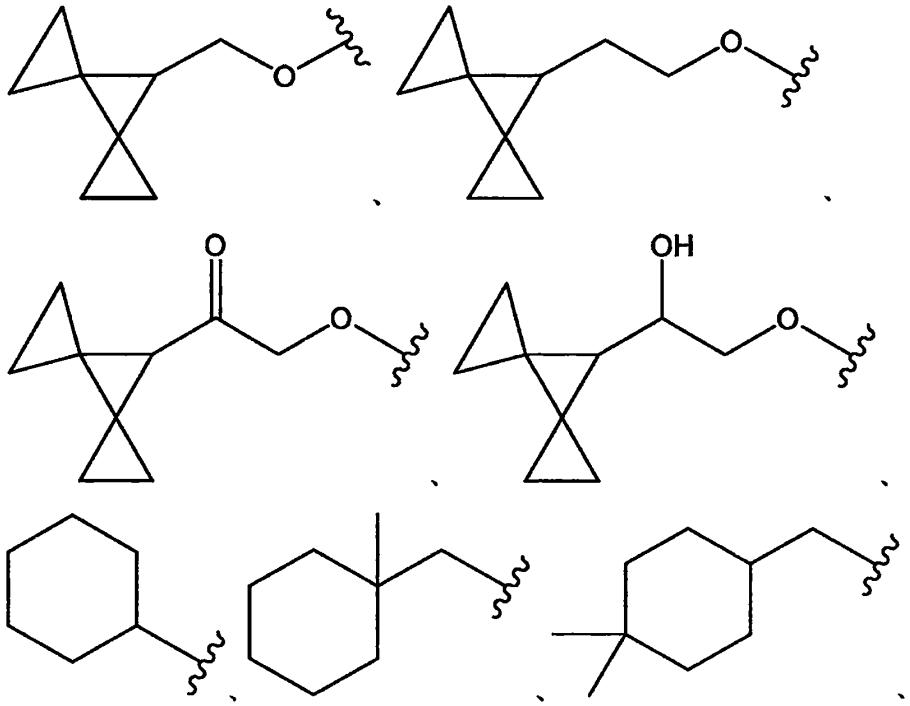


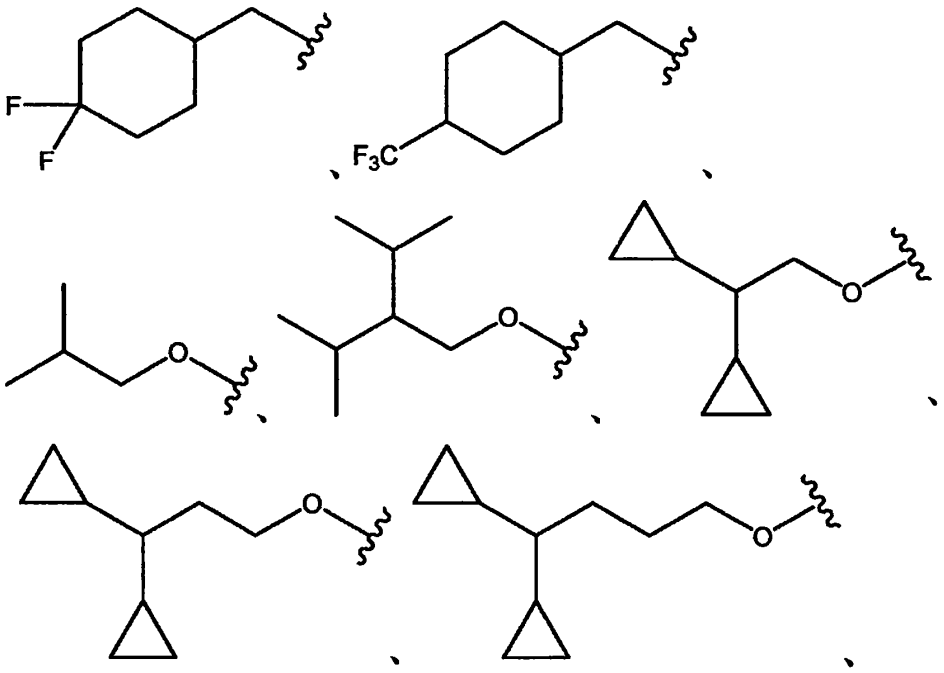
[1137]



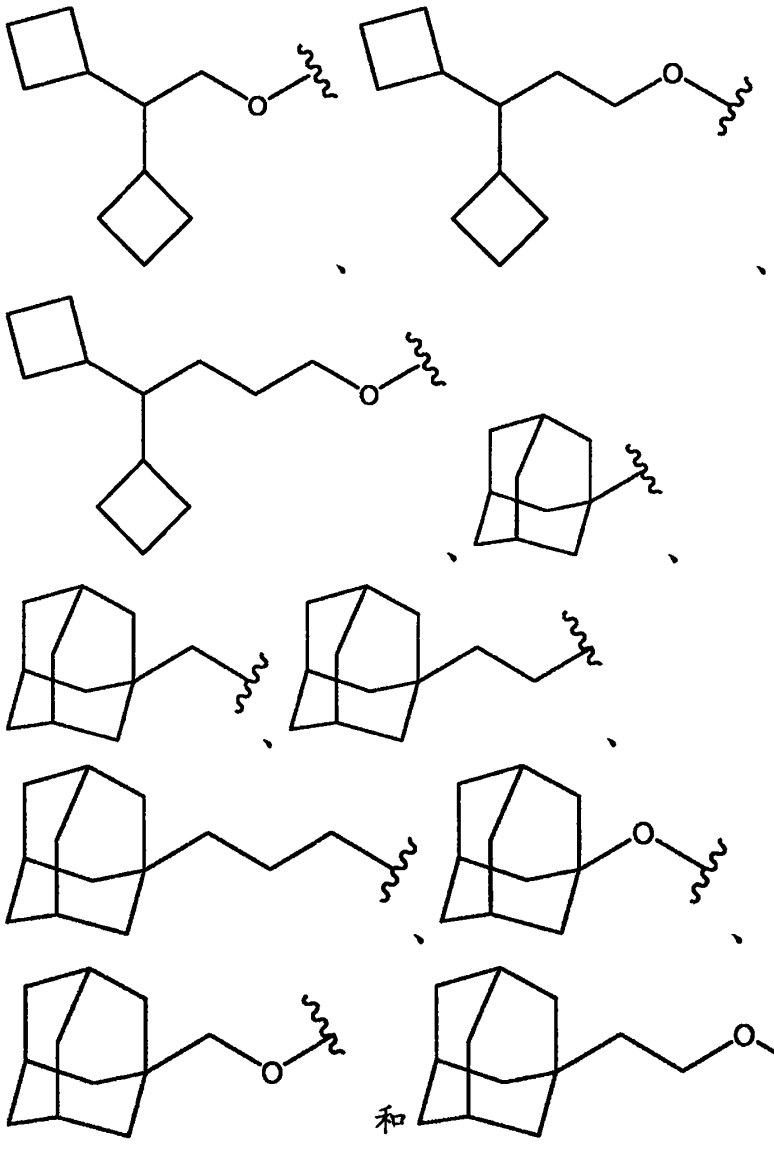


[1138]





[1139]



[1140]

[1141] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[1142] 143.如实施方案130至142中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[1143] 144.如实施方案130至143中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[1144] 145.如实施方案130至144中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1145] -r为3、4或5;并且

[1146] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘。

[1147] 146.如实施方案130至144中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1148] -r为3、4或5;并且

[1149] -各R^8和R^9为氢。

[1150] 147.如实施方案130至144中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1151] -r为3、4或5;并且

[1152] -各R^8和R^9为氘。

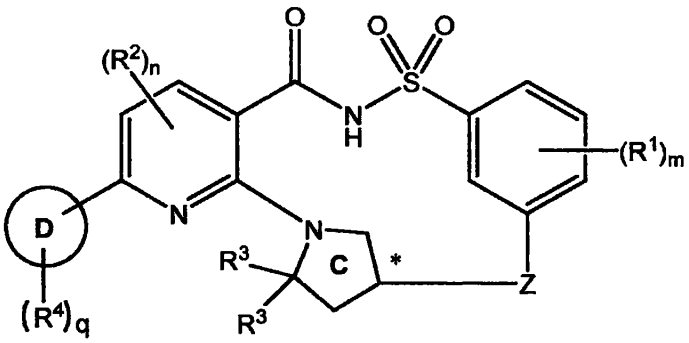
[1153] 148.如实施方案130至144中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1154] -r为3或4;并且

[1155] -各R^8和R^9为氢。

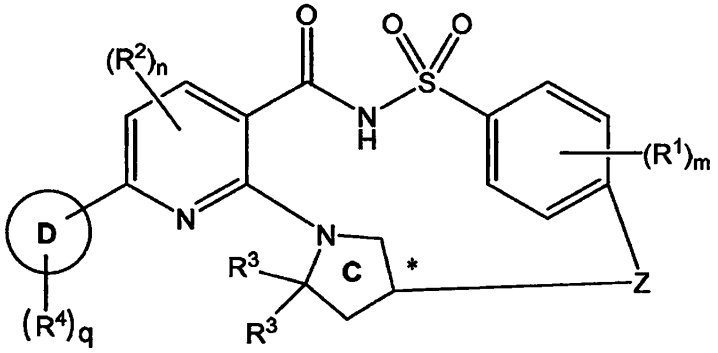
[1156] 149.如实施方案130至148中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[1157] 150.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式VI-A或VI-B化合物:



(VI-A)或

[1158]



(VI-B),

[1159] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[1160] 其中:

[1161] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[1162] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1163] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1164] -m为0、1、2、3或4;

[1165] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1166] -n为0、1或2;

[1167] -各R^3为甲基;

[1168] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[1169] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1170] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1171] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1172] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1173] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1174] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷

基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1175] -q为1或2;

[1176] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1177] -r为3、4或5;

[1178] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1179] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1180] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

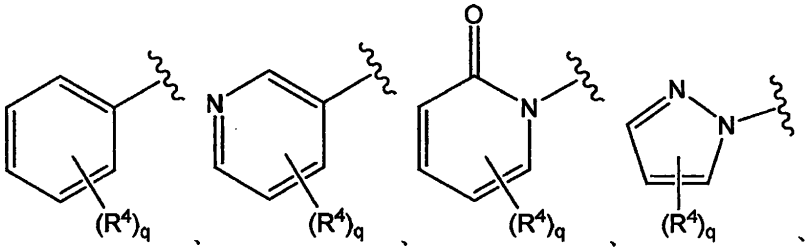
[1181] 151.如实施方案150的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[1182] 152.如实施方案150或151的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

[1183] 153.如实施方案150至152中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

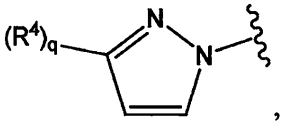
[1184] 154.如实施方案150至152中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[1185] 155.如实施方案150至152中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1186] 

[1187] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1188] 156.如实施方案150至152中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1189] 

[1190] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1191] 157.如实施方案150至156中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1192] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1193] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1194] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1195] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1196] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1197] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1198] 158.如实施方案150至156中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1199] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1200] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1201] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[1202] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1203] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1204] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1205] 159.如实施方案150至156中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或-O-$(Y)_k$-R^7基团,其中:

[1206] -k为0、1、2、3、4或5;

[1207] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1208] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

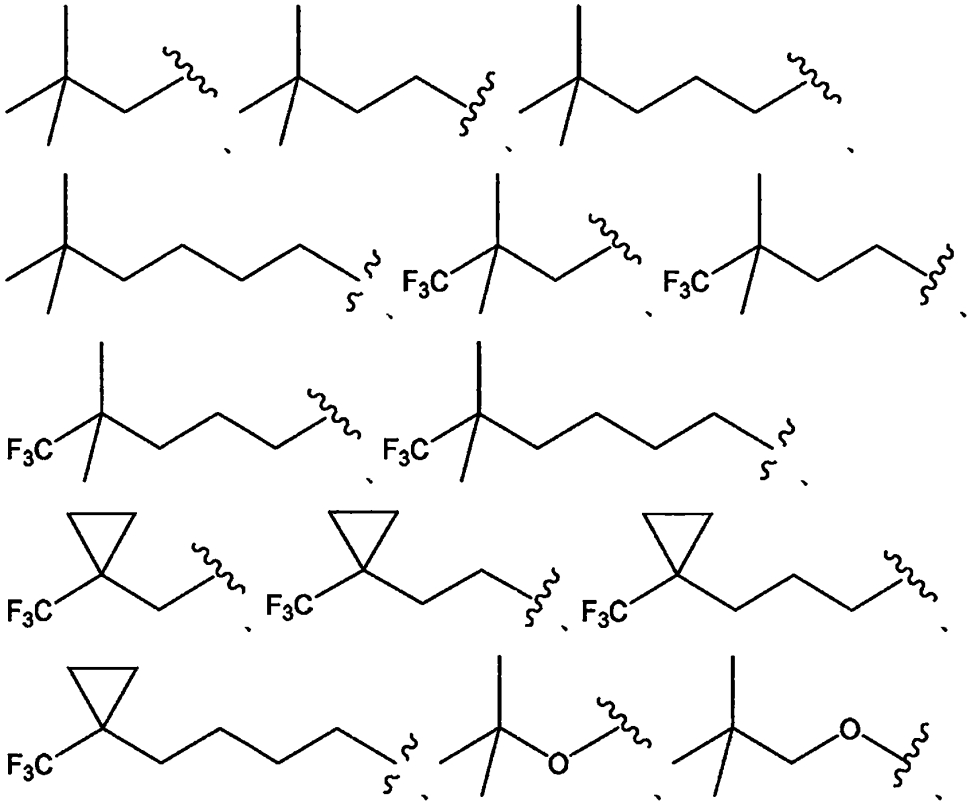
[1209] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1210] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

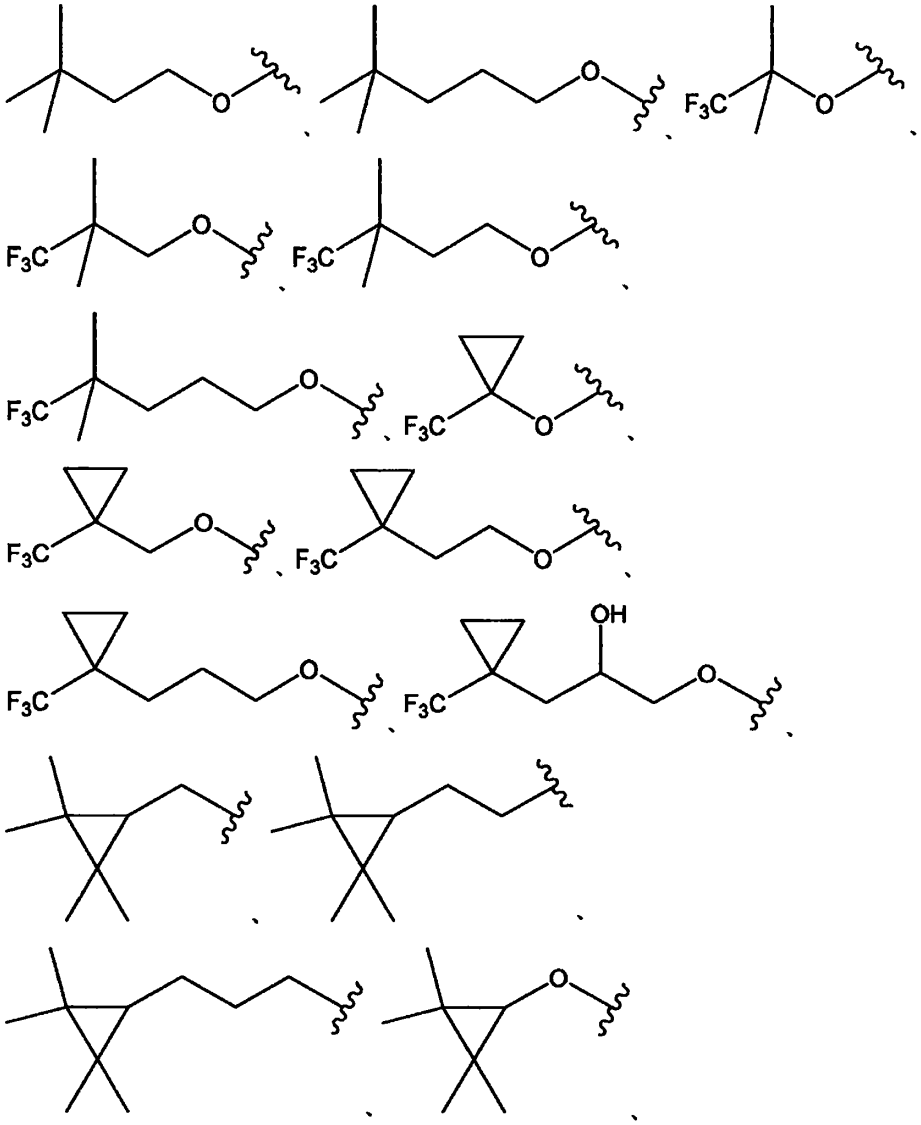
[1211] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

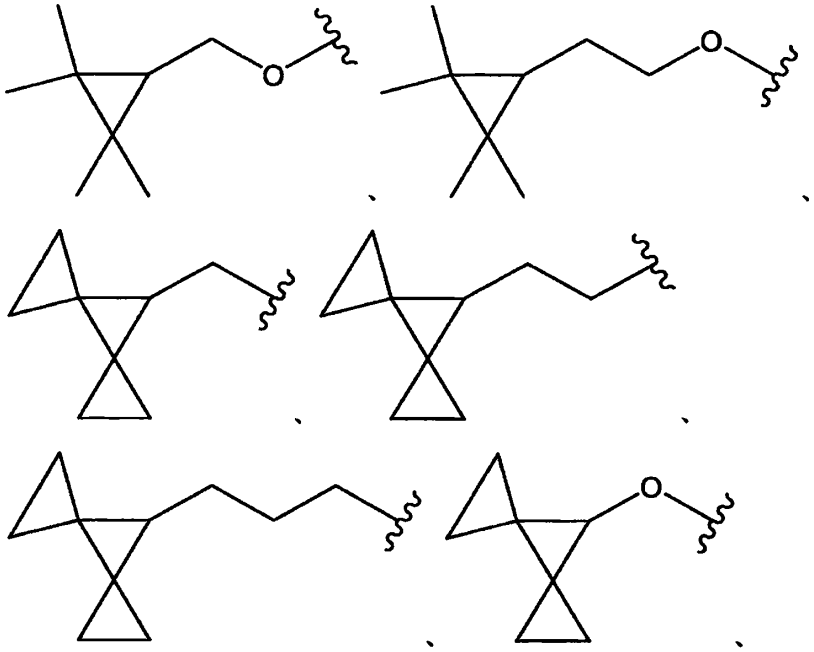
[1212] 160.如实施方案150至156中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

[1213]

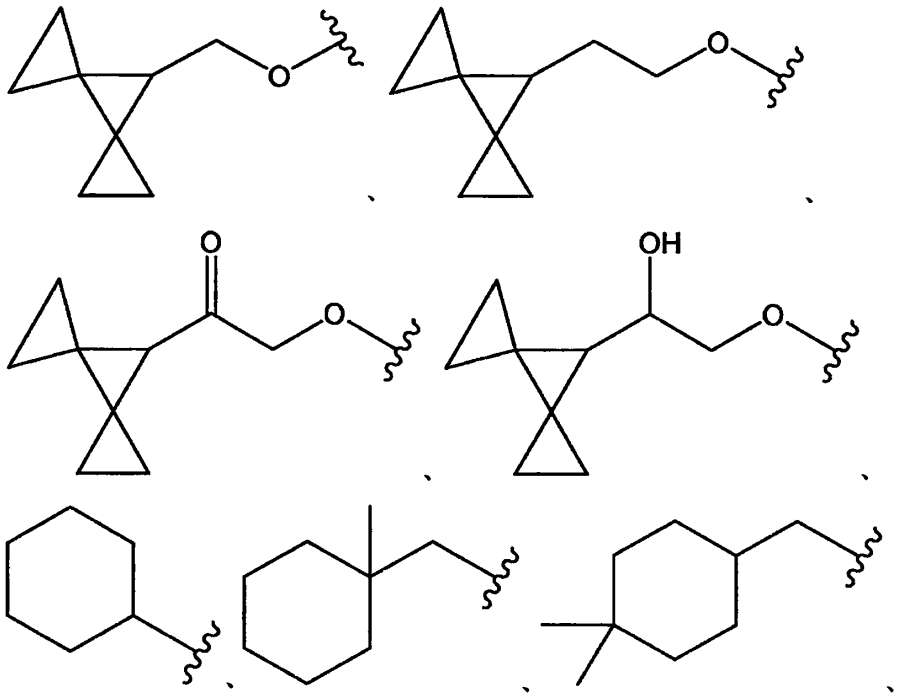


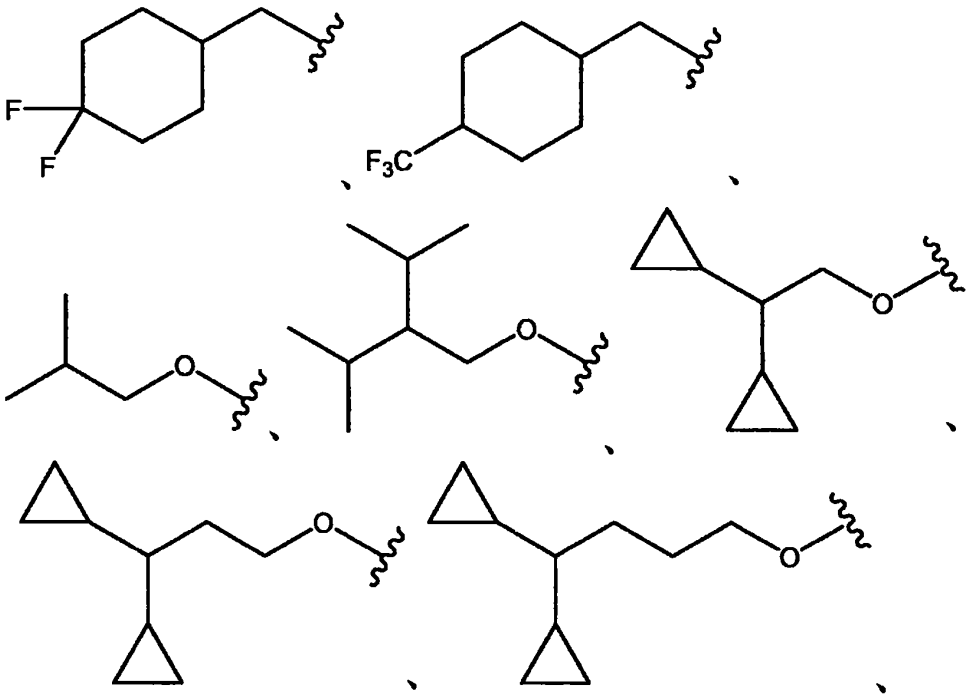
[1214]



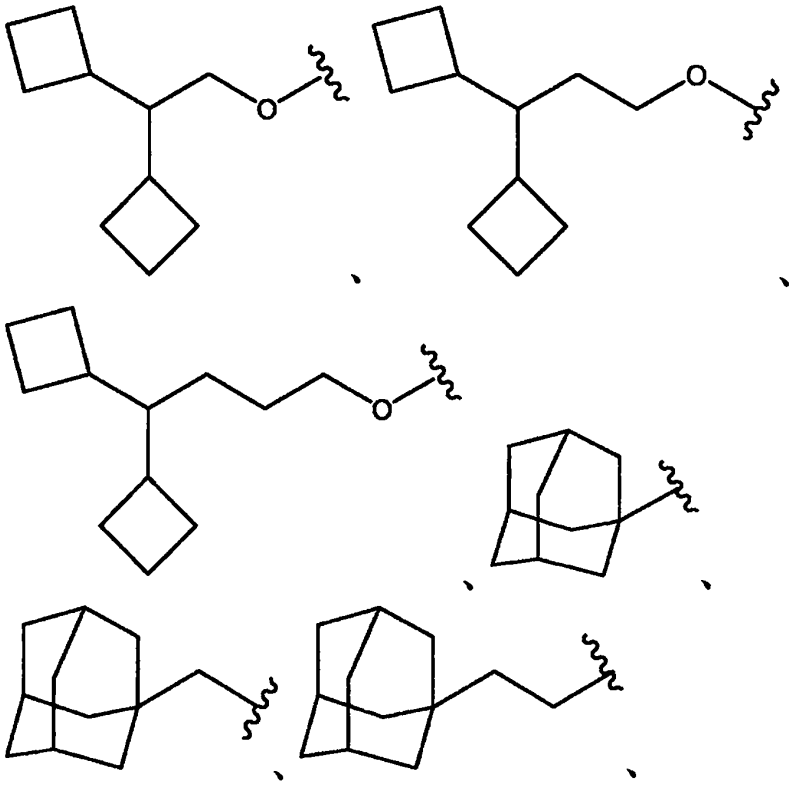


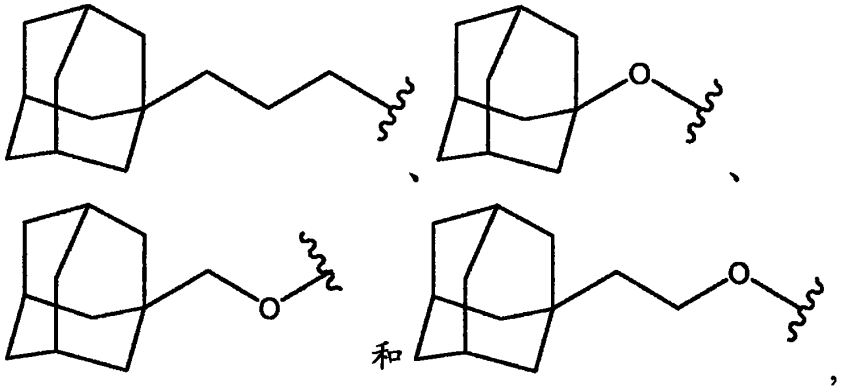
[1215]





[1216]



[1217] 

[1218] 其中 指示R^4与环D的连接点。

[1219] 161.如实施方案150至160中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[1220] 162.如实施方案150至161中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[1221] 163.如实施方案150至162中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1222] -r为3、4或5;

[1223] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1224] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1225] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1226] 164.如实施方案150至162中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1227] -r为3、4或5;

[1228] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1229] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1230] -各R^b独立地选自氢和甲基。

[1231] 165.如实施方案150至162中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1232] -r为3、4或5;

[1233] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1234] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘;并且

[1235] -各R^b为氢。

[1236] 166.如实施方案150至162中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1237] -r为3、4或5;

[1238] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和$-NR^b-$基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另

一杂原子结合,其中:

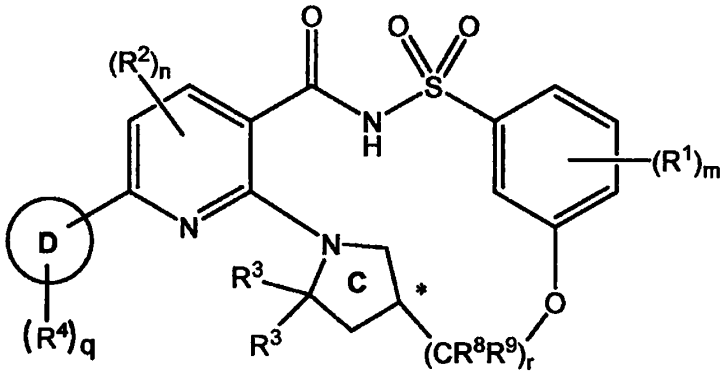
[1239] -各R^8和R^9为氢;并且

[1240] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

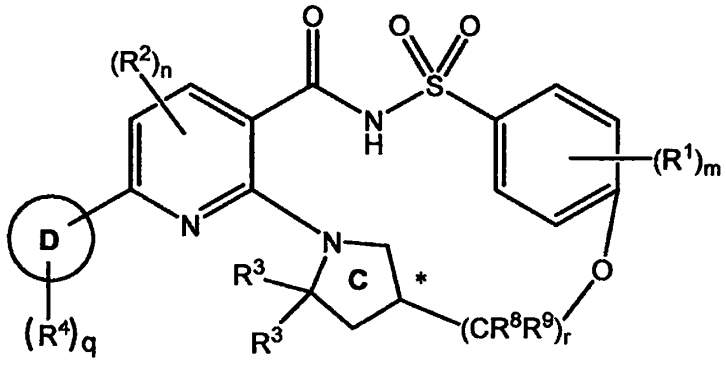
[1241] 167.如实施方案150至166中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^3独立地为CD_3。

[1242] 168.如实施方案1的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式I化合物为式VI-C或VI-D化合物:

[1243]



(VI-C)或



(VI-D),

[1244] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,

[1245] 其中:

[1246] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学;

[1247] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1248] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[1249] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1250] -m为0、1、2、3或4;

[1251] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1252] -n为0、1或2;

[1253] -各R^3为甲基;

[1254] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基,其中:

[1255] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1256] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1257] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1258] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1259] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1260] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1261] -q为1或2;

[1262] -r为3或4;并且

[1263] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[1264] 169.如实施方案168的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9独立地选自氢、氘、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基。

[1265] 170.如实施方案169或169的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^8和R^9为H。

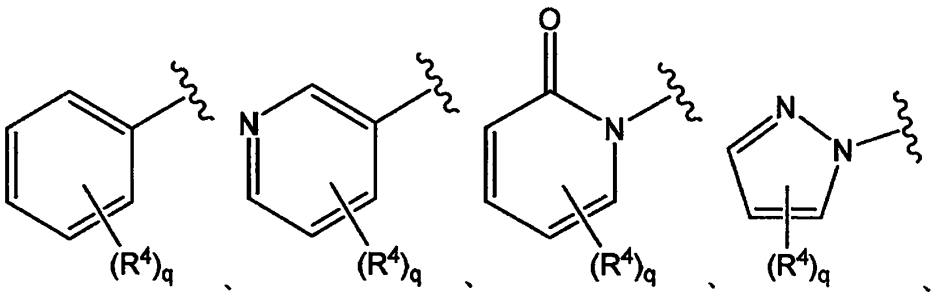
[1266] 171.如实施方案168至170中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^1独立地选自氘、C_1-C_2烷基和羟基,并且m为0或1。

[1267] 172.如实施方案168至171中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中n为0。

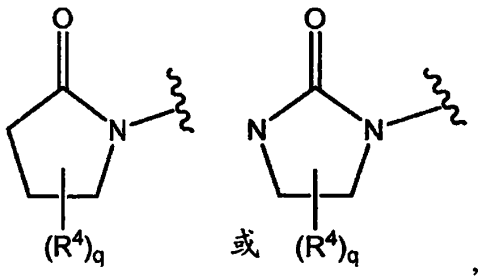
[1268] 173.如实施方案168至172中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的5元杂芳基环。

[1269] 174.如实施方案168至172中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为被$(R^4)_q$取代的吡唑基环。

[1270] 175.如实施方案168至172中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1271] 

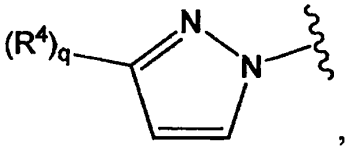
、 、 、 、



,

[1272] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1273] 176.如实施方案168至172中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中环D为

[1274] ,

[1275] 其中  指示环D与环B的连接点。

[1276] 177.如实施方案168至172中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[1277] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1278] -各Y独立地选自$C(R_5)(R_6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[1279] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1280] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1281] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1282] $-R^7$选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1283] 178.如实施方案168至176中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[1284] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1285] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[1286] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基;

[1287] $-R^5$和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1288] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1289] $-R^7$选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

[1290] 179.如实施方案168至176中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自氧代基或$-O-(Y)_k-R^7$基团,其中:

[1291] -k为0、1、2、3、4或5;

[1292] -各Y独立地选自$C(R^5)(R^6)$基团、-O-和$-NR^a-$基团,其中$-(Y)_k-R^7$中的杂原子不与$-(Y)_k-R^7$中的另一杂原子结合,其中:

[1293] -各R^5和R^6独立地选自氢、氘、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5

和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

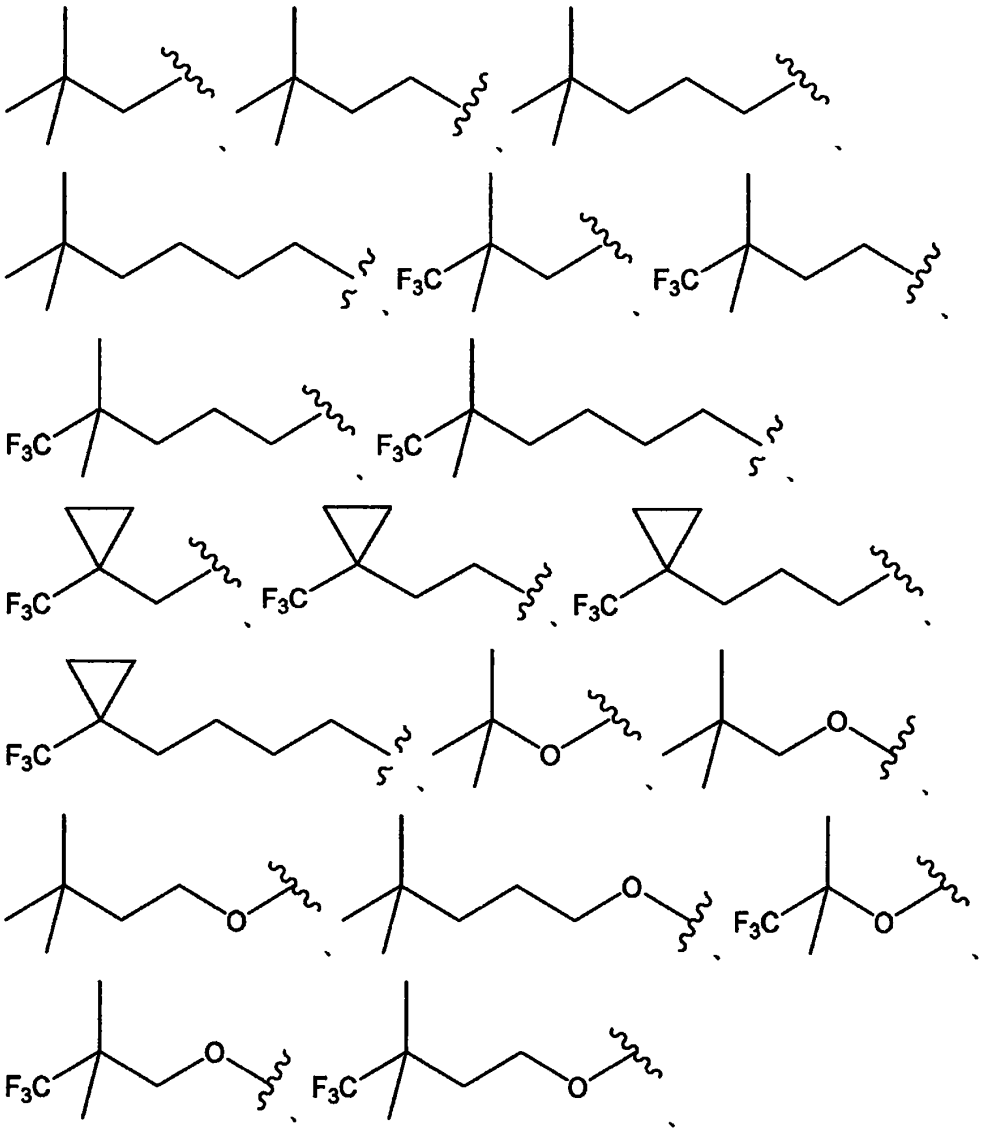
[1294] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1295] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

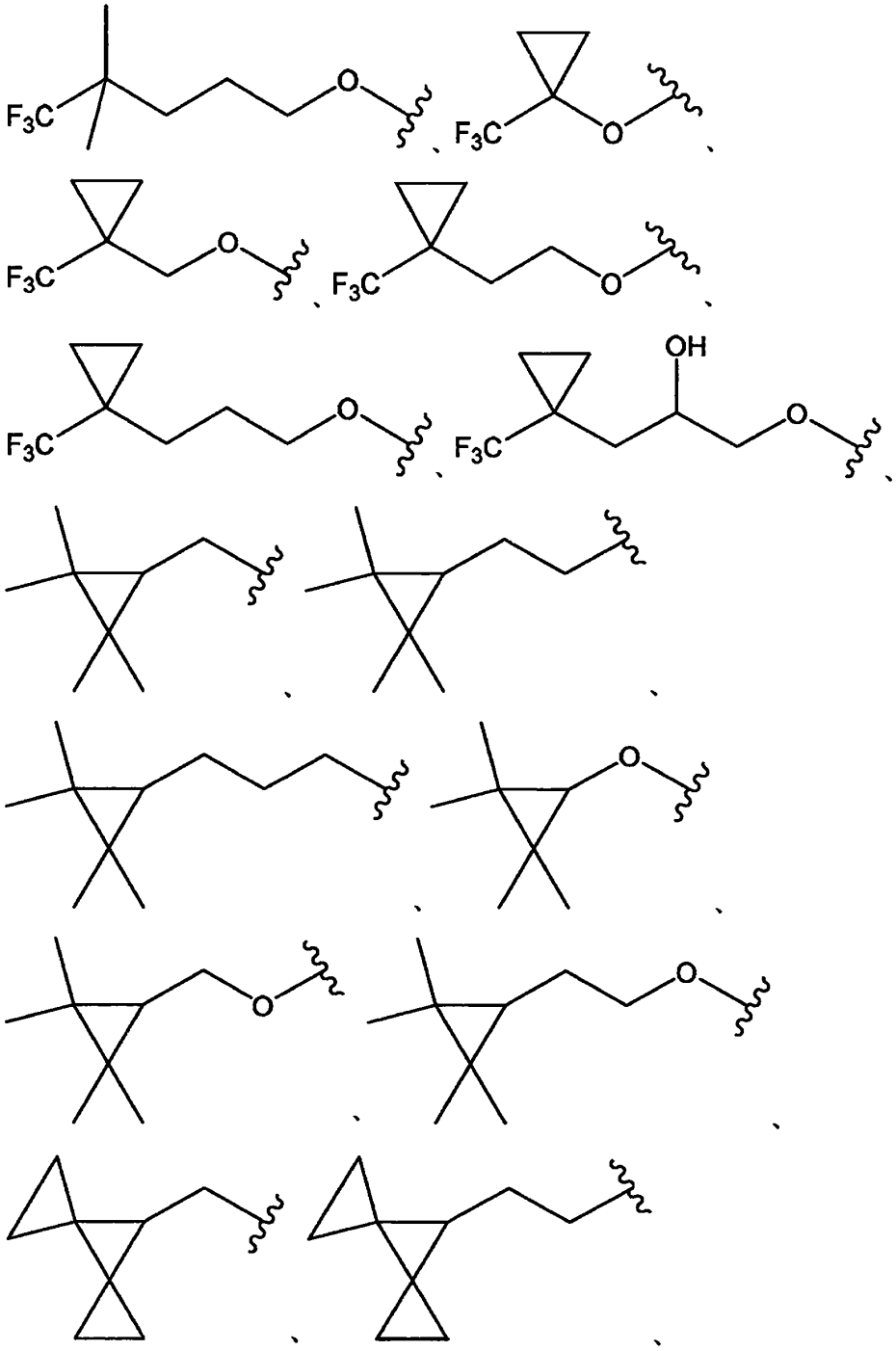
[1296] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素。

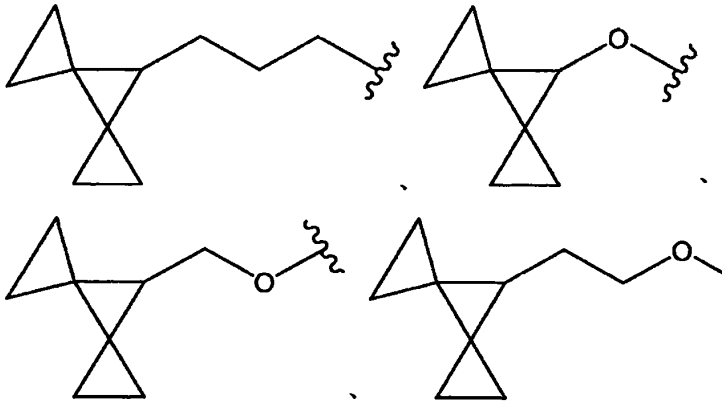
[1297] 180.如实施方案168至176中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中各R^4独立地选自:

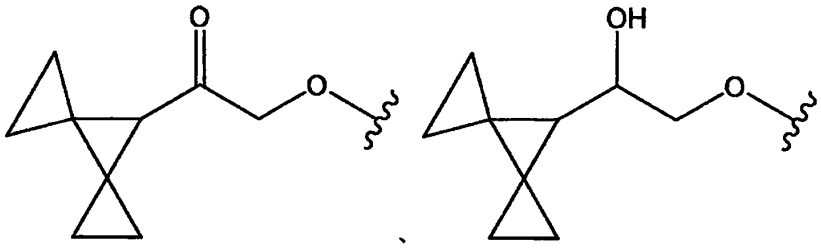
[1298]



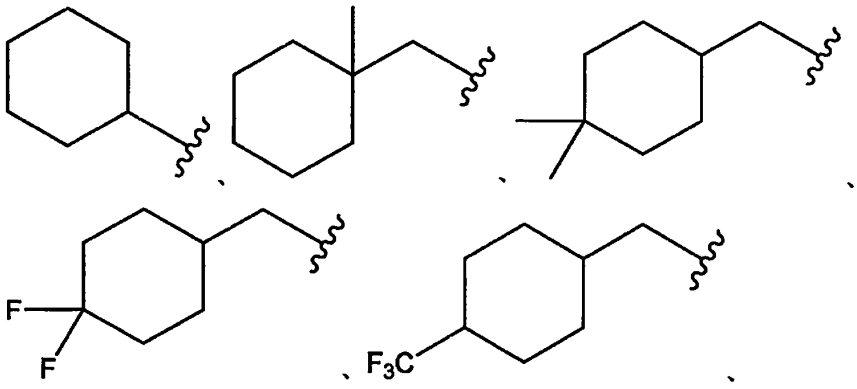
[1299]

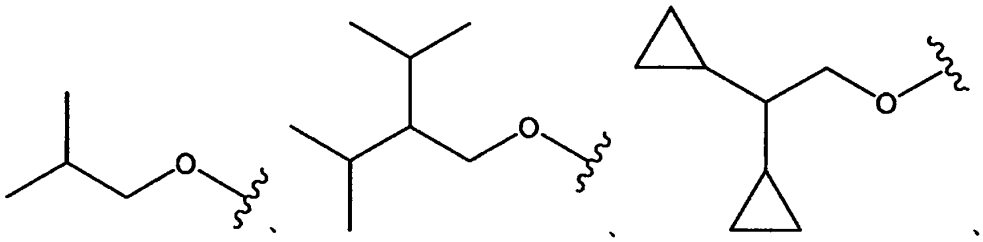


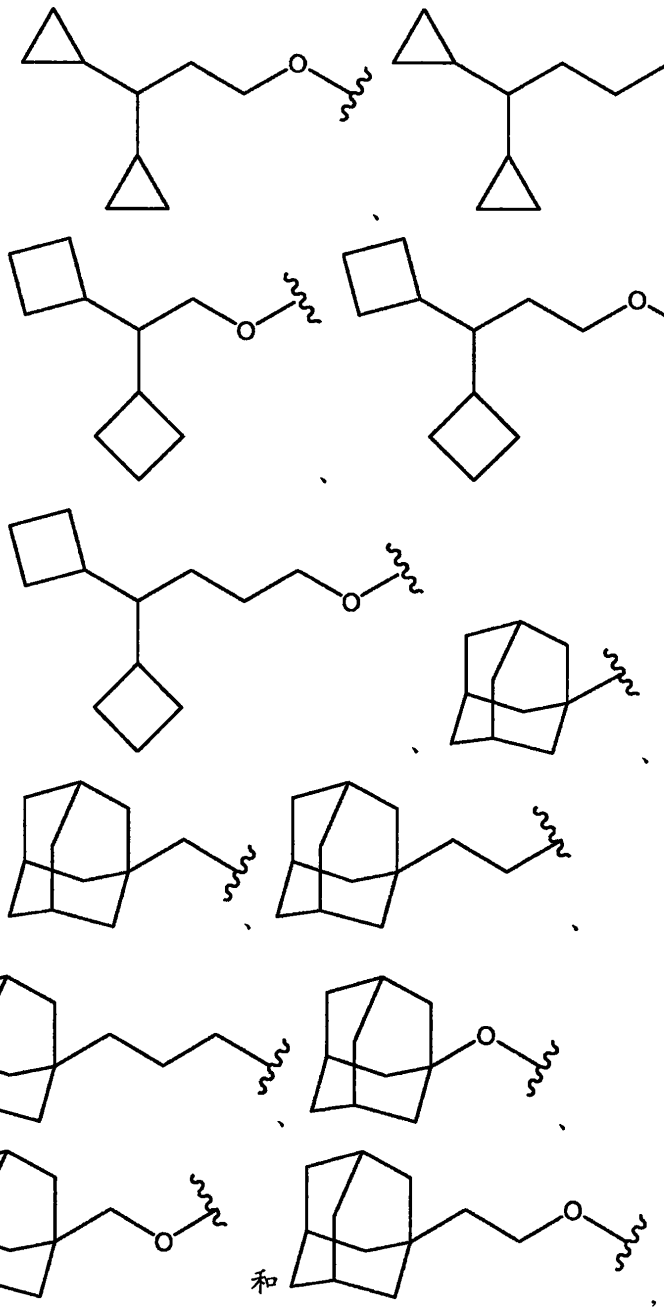




[1300]





[1301] 

[1302] 其中  指示R^4与环D的连接点。

[1303] 181.如实施方案168至180中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中k为3、4、5或6。

[1304] 182.如实施方案168至181中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中q为1。

[1305] 183.如实施方案168至182中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1306] -r为3、4或5;并且

[1307] -各R^8和R^9独立地选自氢和氘。

[1308] 184.如实施方案168至182中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者

的氘化衍生物,其中:

[1309] -r为3、4或5;并且

[1310] -各R^8和R^9为氢。

[1311] 185.如实施方案168至182中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1312] -r为3、4或5;并且

[1313] -各R^8和R^9为氘。

[1314] 186.如实施方案168至182中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中:

[1315] -r为3或4;并且

[1316] -各R^8和R^9为氢。

[1317] 187.如实施方案168至186中任一项的化合物,其中各R^3独立地为CD_3。

[1318] 188.如实施方案20至57中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式(II-A)或(III-A)的由*表示的碳具有S-立体化学,并且其中式(II-B)或(III-B)的由*表示的碳具有R-立体化学。

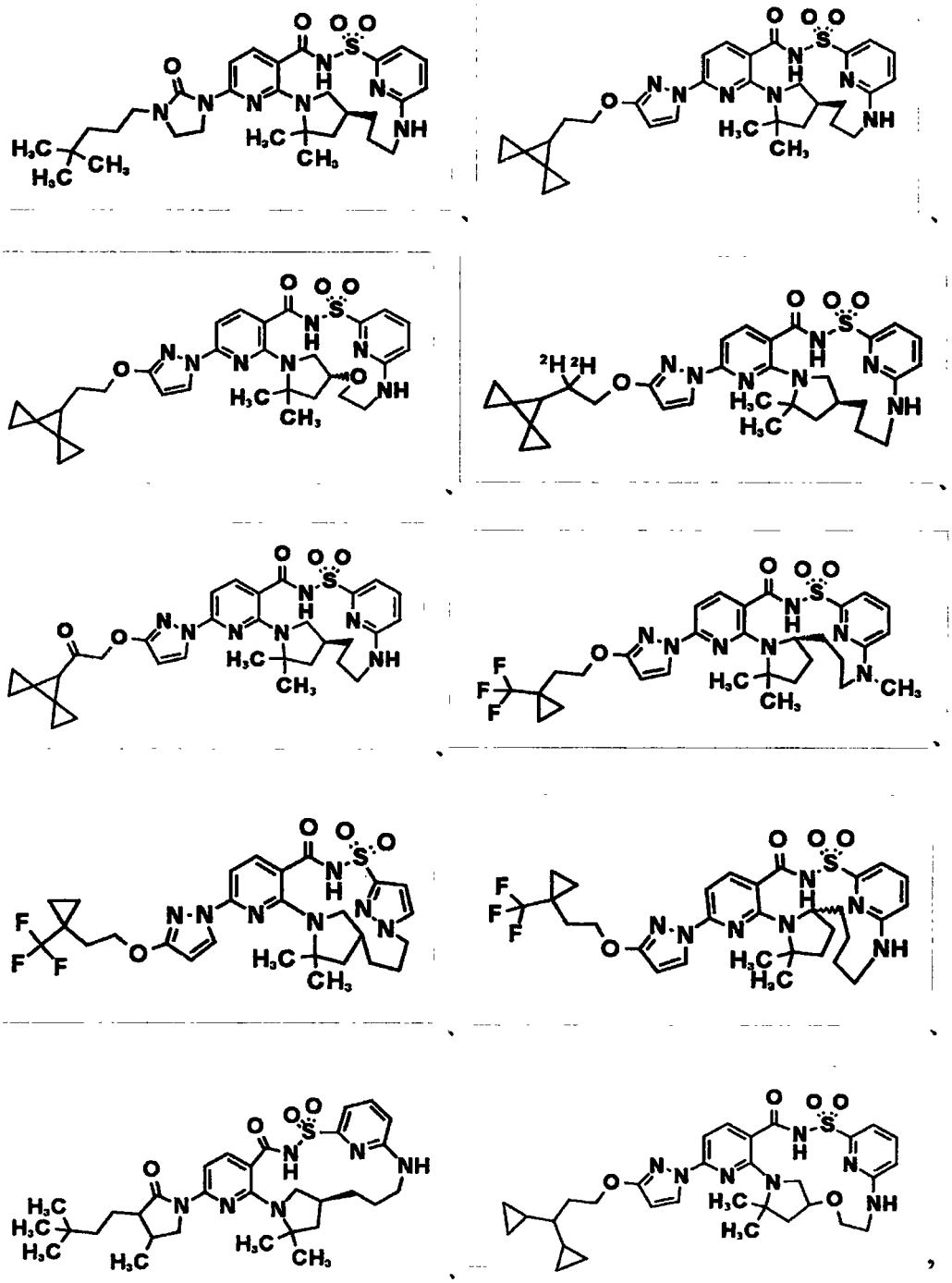
[1319] 189.如实施方案58至187中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)中的任一者的由*表示的碳具有S-立体化学。

[1320] 190.如实施方案58至187中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物,其中式(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V-A)、(V-B)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)和(VI-D)中的任一者的由*表示的碳具有R-立体化学。

[1321] 191.一种化合物,其为选自图1中描绘的第1至302号化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物。

[1322] 192.一种化合物,其为选自图1中描绘的第303至309号化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物。

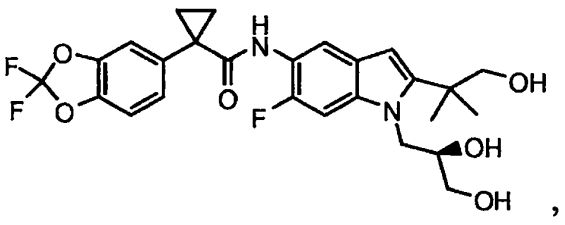
[1323] 193.一种化合物,其选自:

[1324] 

[1325] 其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物。

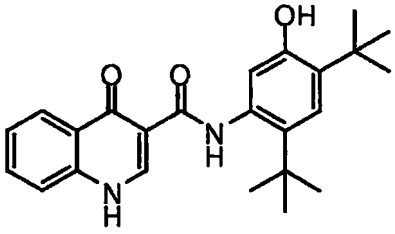
[1326] 194.一种药物组合物,其包含:至少一种选自如实施方案1至191中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的化合物,以及任选地以下中的一个或多个:

[1327] (a)化合物II:

[1328] 

[1329] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;

[1330] (b)化合物III:

[1331] ,

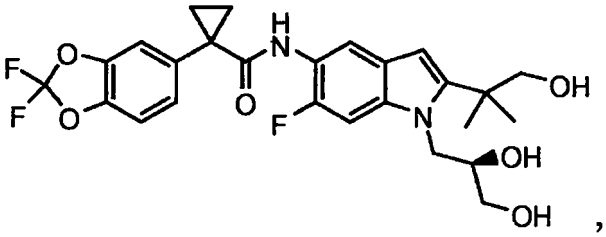
[1332] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;以及

[1333] (c)药学上可接受的载剂。

[1334] 195.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案1至191中任一项的化合物或根据实施方案194的药物组合物。

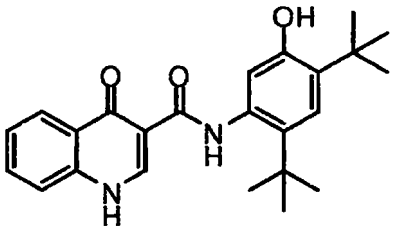
[1335] 196.至少一种选自如实施方案1至191中任一项的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的化合物以及任选地以下中的一个或多个的用途:

[1336] (a)化合物II:

[1337] ,

[1338] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;

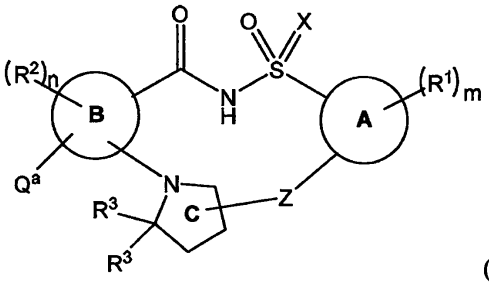
[1339] (b)化合物III:

[1340] ,

[1341] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物;

[1342] 其用于治疗囊性纤维化。

[1343] 197.一种式(X)化合物:

[1344]  其盐或前述任一者的氘化衍生物,

(X),

[1345] 其中:

[1346] -Q^a为卤素;

[1347] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1348] -环B为吡啶基环;

[1349] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[1350] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1351] -m为0、1、2、3或4;

[1352] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1353] -n为0、1或2;

[1354] -各R^3为甲基;

[1355] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

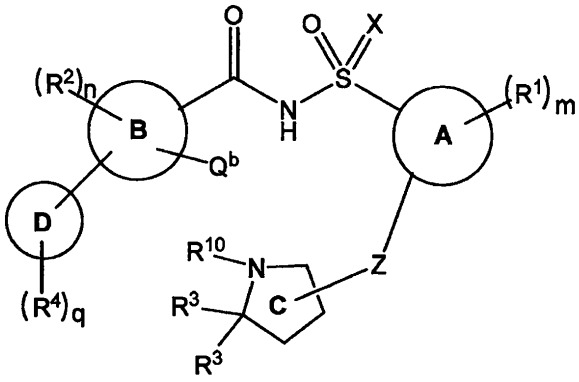
[1356] -r为1、2、3、4、5或6;

[1357] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1358] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1359] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1360] 198.一种式(Y)化合物:

[1361] 

(Y)

[1362] 其盐或前述任一者的氘化衍生物,

[1363] 其中:

[1364] -Q^b为卤素;

[1365] -R^{10}为氢或保护基;

[1366] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1367] -环B为吡啶基环;

[1368] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1369] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[1370] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1371] -m为0、1、2、3或4;

[1372] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1373] -n为0、1或2;

[1374] -各R^3为甲基;

[1375] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

[1376] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1377] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1378] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1379] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1380] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1381] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1382] -q为1、2、3或4;并且

[1383] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

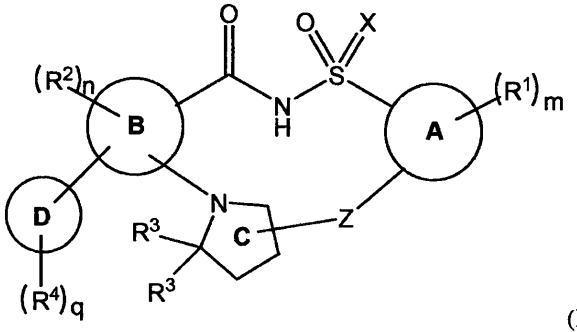
[1384] -r为1、2、3、4、5或6;

[1385] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1386] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1387] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

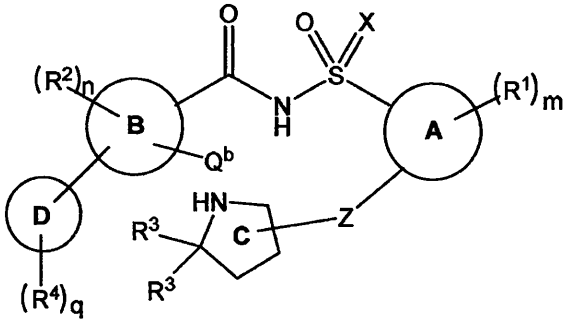
[1388] 199.一种制备式(I)化合物:

[1389] 

(I),

[1390] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,所述方法包括:

[1391] 使式(Y-I)化合物:

[1392] 

(Y-I),

[1393] 其盐或前述任一者的氘化衍生物的环C的NH基团与环B的Q^b基团偶合,其中:

[1394] -Q^b为卤素;

[1395] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1396] -环B为吡啶基环;

[1397] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1398] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[1399] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1400] -m为0、1、2、3或4;

[1401] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1402] -n为0、1或2;

[1403] -各R^3为甲基;

[1404] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

[1405] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1406] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1407] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1408] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1409] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1410] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1411] -q为1、2、3或4;并且

[1412] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

[1413] -r为1、2、3、4、5或6;

[1414] -各L独立地选自C(R^8)(R^9)基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1415] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-

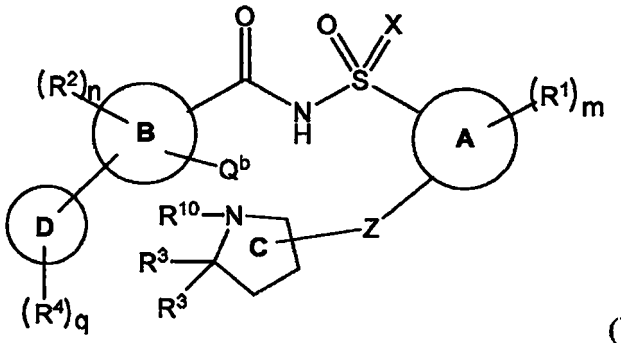
C_2卤代烷氧基;并且

[1416] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基;

[1417] 以形成式(I)化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物。

[1418] 200.如实施方案198的方法,其中所述偶合在碱存在下进行。

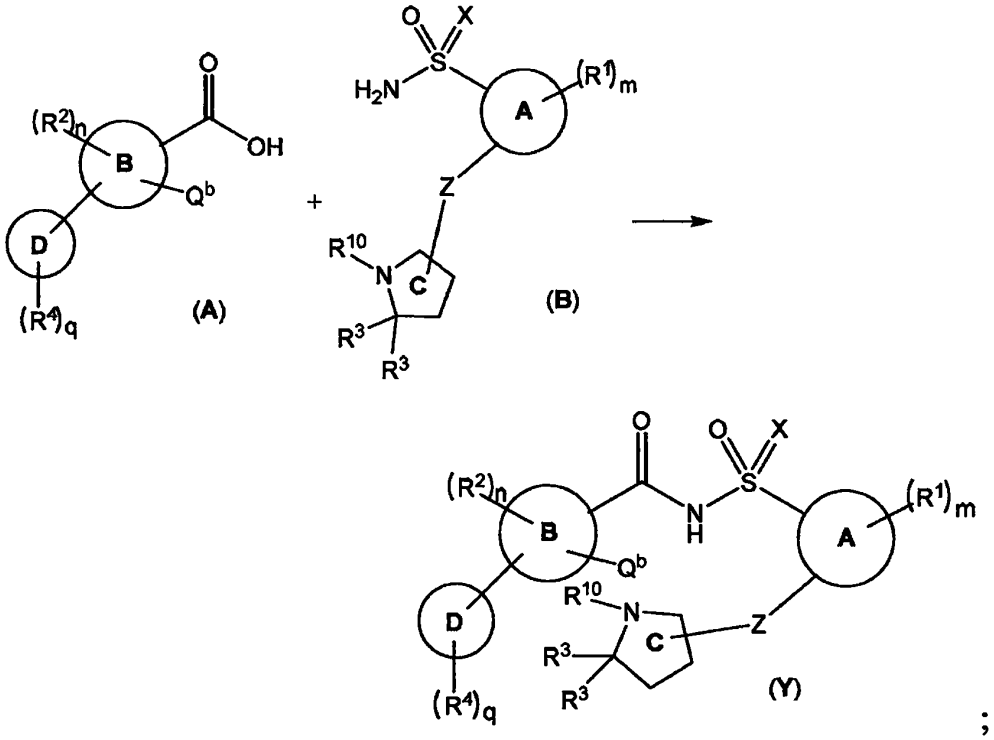
[1419] 201.一种制备式(Y)化合物:

[1420] 

(Y),

[1421] 其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其包括:

[1422] 使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应,以形成式(Y)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物:

[1423] 

;

[1424] 以及

[1425] 任选地将式(Y)的环C的N-保护基去保护,其中

[1426] Q^b为卤素;

[1427] 式(Y)的R^{10}为氢或N-保护基;

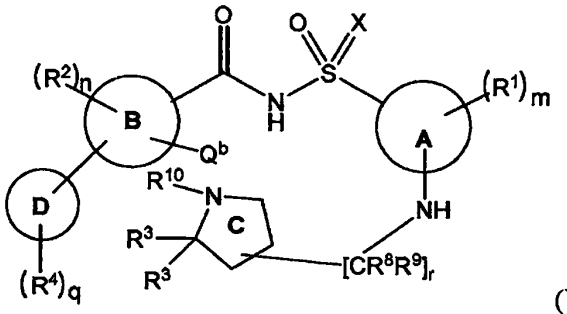
[1428] 式(B)的R^{10}为N-保护基,并且

[1429] 环A、环B、环D、X、R^1、m、R^2、n、R^3、R^4、q、Z、R^{10}以及其中的变量如实施方案1中所列举。

[1430] 202.如实施方案201的方法,其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应在碱存在下进行。

[1431] 203.如实施方案201的方法,其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应包括使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与偶合剂并且随后与式(B)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物在碱存在下反应。

[1432] 204.一种制备式(Y-2)化合物:

[1433] 

(Y-2),

[1434] 其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其中:

[1435] -Q^b为卤素;

[1436] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1437] -环B为吡啶基环;

[1438] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环;

[1439] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基);

[1440] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1441] -m为0、1、2、3或4;

[1442] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基;

[1443] -n为0、1或2;

[1444] -各R^3为甲基;

[1445] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团,或任选地,两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环:卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;其中:

[1446] -k为0、1、2、3、4、5或6;

[1447] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团,其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合,其中:

[1448] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基,或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基;

[1449] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1450] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1451] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

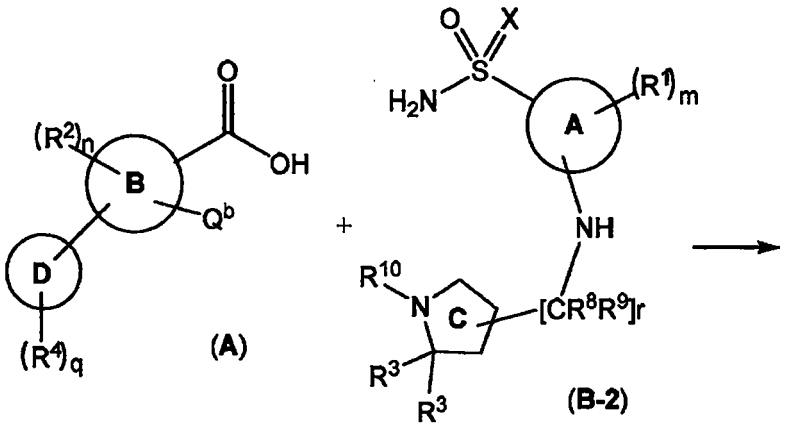
[1452] -q为1、2、3或4;

[1453] -r为1、2、3、4或5；

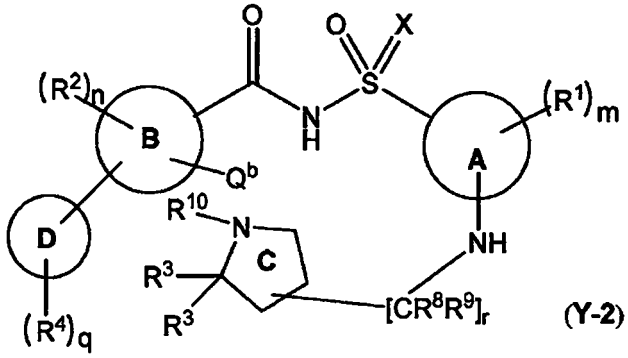
[1454] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[1455] -R^{10}为氢或保护基；

[1456] 所述方法包括使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应，以形成所述式(Y-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物：



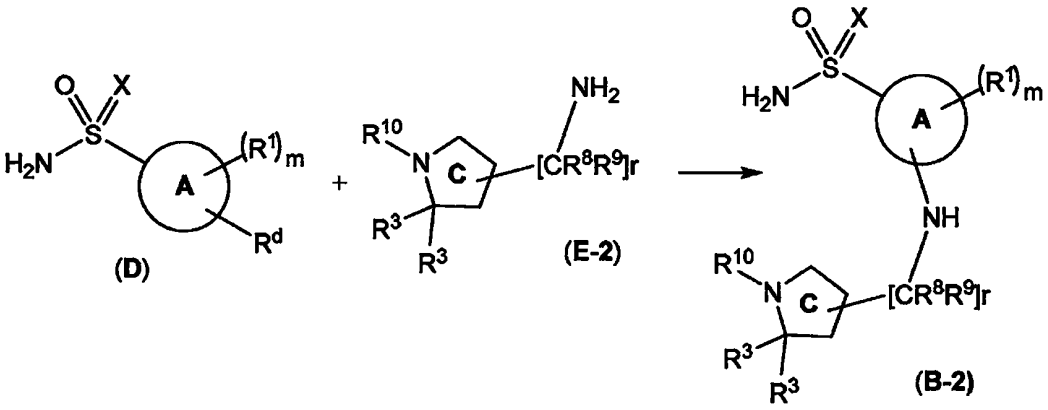
[1457]



[1458] 205.如实施方案204的方法，其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应在碱存在下进行。

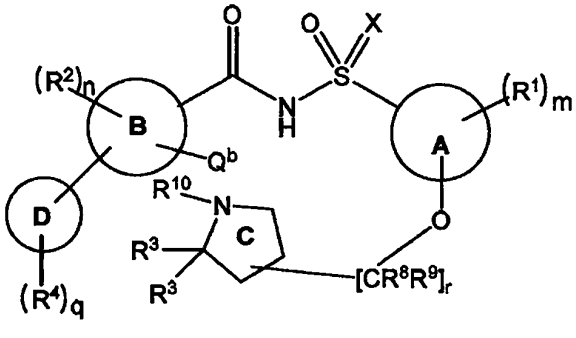
[1459] 206.如实施方案205的方法，其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应包括使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与偶合剂并且随后与式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物在碱存在下反应。

[1460] 207.如实施方案204至206中任一项的方法，其还包括使式(D)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(E-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应，以形成所述式(B-2)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物：

[1461] 

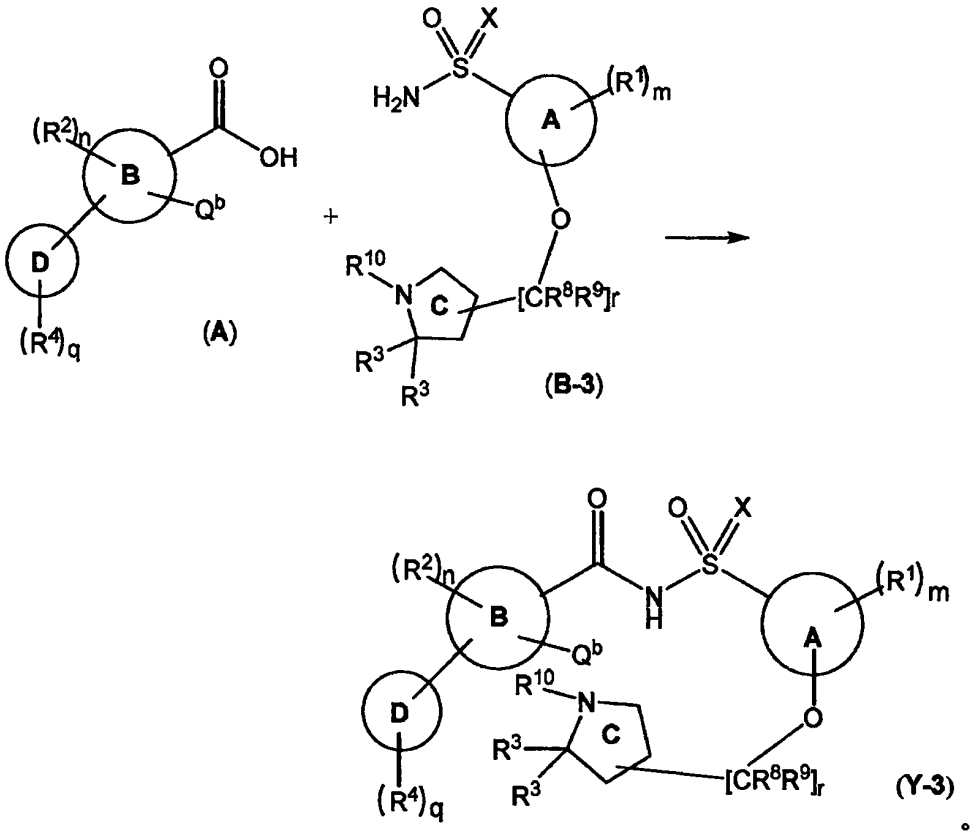
[1462] 其中R^d为卤素。

[1463] 208.一种制备式(Y-3)化合物:

[1464] 

[1465] 其盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其包括:

[1466] 使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应,以形成所述式(Y-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物:

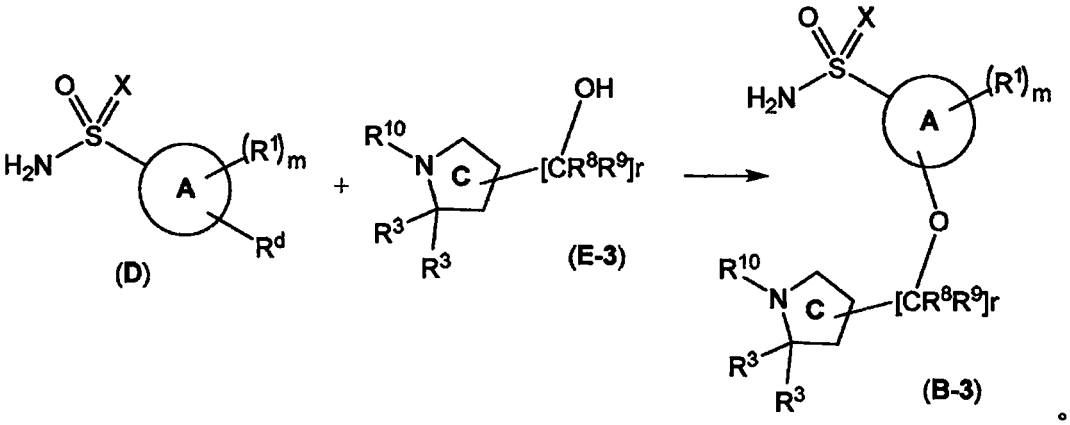
[1467] 

。

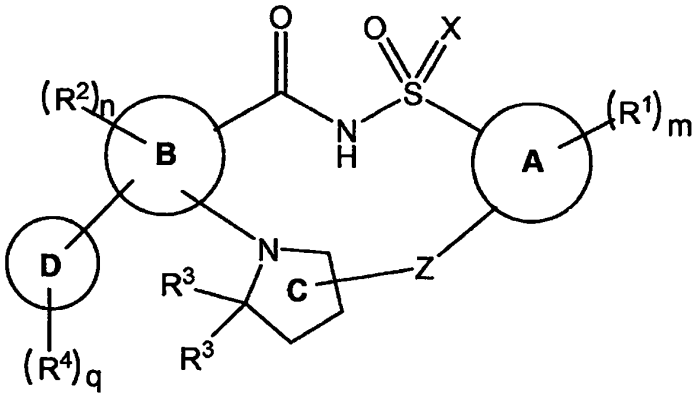
[1468] 209.如实施方案208的方法,其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应在碱存在下进行。

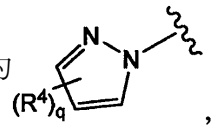
[1469] 210.如实施方案208的方法,其中所述使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应包括使式(A)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与偶合剂并且随后与式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物在碱存在下反应。

[1470] 211.如实施方案208至210中任一项的方法,其还包括使式(D)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(E-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应,以形成所述式(B-3)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物:

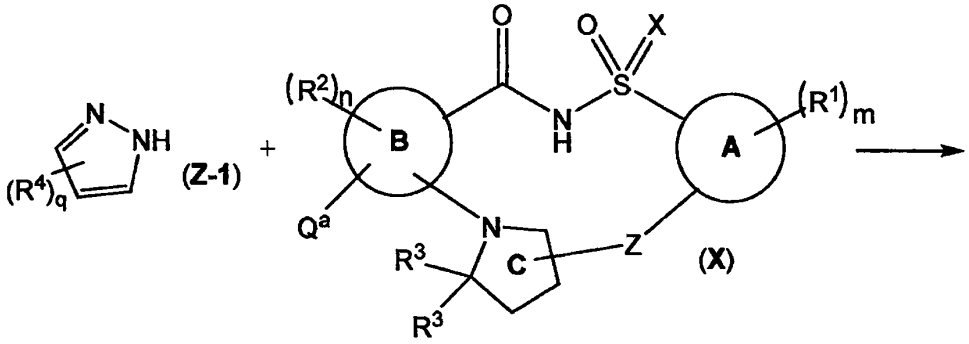
[1471] 

[1472] 212.一种制备式(I)化合物:

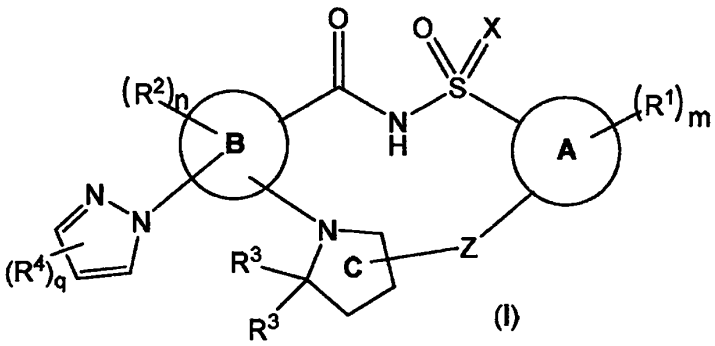
[1473] 

[1474] 其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,其中环D为  ,所述方法包括:

[1475] 使式(X)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(Z-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应:



[1476]



[1477] 其中：

[1478] -Q^a为卤素；

[1479] -环A为苯基、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[1480] -环B为吡啶基环；

[1481] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[1482] -X为O、NH或N(C_1-C_4烷基)；

[1483] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[1484] -m为0、1、2、3或4；

[1485] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[1486] -n为0、1或2；

[1487] -各R^3为甲基；

[1488] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；其中：

[1489] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[1490] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[1491] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C1-C4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[1492] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤

代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

[1493] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基;并且

[1494] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基:C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素;

[1495] -q为1、2、3或4;并且

[1496] -Z为式$(L)_r$的二价接头,其中:

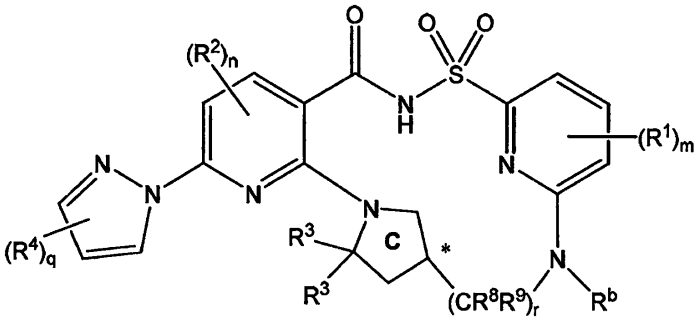
[1497] -r为1、2、3、4、5或6;

[1498] -各L独立地选自$C(R^8)(R^9)$基团、-O-和-NR^b-基团,其中Z中的杂原子不与Z中的另一杂原子结合,其中:

[1499] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基;并且

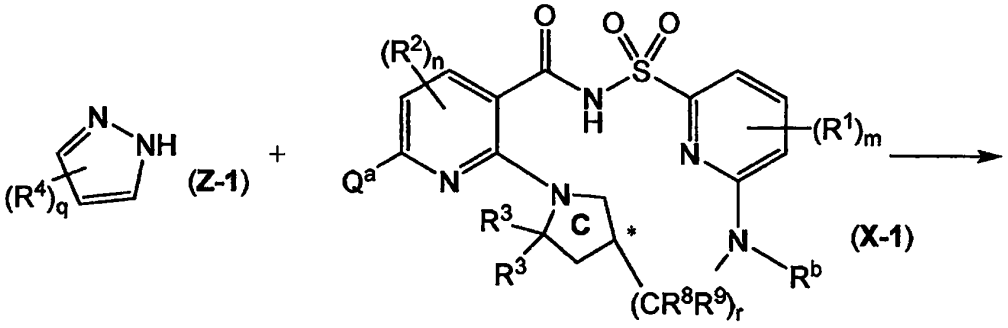
[1500] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1501] 213.一种制备式(IV-C)化合物:

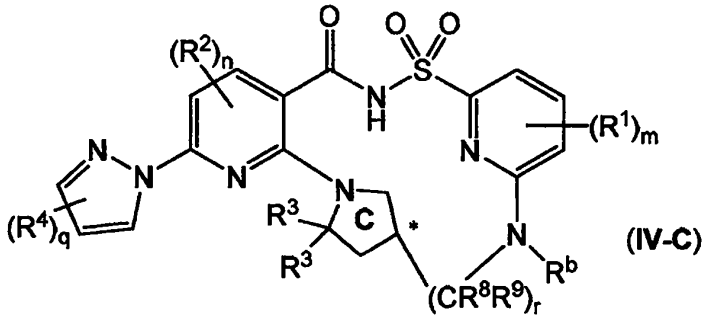
[1502]  (IV-C),

其药学上可接受的盐或前述任一者的氘化衍生物的方法,所述方法包括:

[1503] 使式(X-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物与式(Z-1)化合物、其盐或前述任一者的氘化衍生物反应:



[1504]



[1505] 其中:

[1506] -Q^a为卤素；

[1507] -由*表示的碳具有S-立体化学或R-立体化学；

[1508] -环D为苯基环、5元杂环基环、6元杂环基环、5元杂芳基环或6元杂芳基环；

[1509] -各R^1独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[1510] -m为0、1、2、3或4；

[1511] -各R^2独立地选自C_1-C_2烷基、C_1-C_2烷氧基、C_1-C_2卤代烷基、C_1-C_2卤代烷氧基、卤素、氰基和羟基；

[1512] -n为0、1或2；

[1513] -各R^3为甲基；

[1514] -各R^4独立地选自卤素、氧代基、羟基、氰基和-$(Y)_k$-R^7基团，或任选地，两个R^4与其所连接的原子一起形成任选地且独立地被一个或多个选自以下的基团取代的5元至6元环烷基或杂环基环：卤素、C_1-C_2烷基、卤代烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基，其中：

[1515] -k为0、1、2、3、4、5或6；

[1516] -各Y独立地选自C(R^5)(R^6)基团、-O-和-NR^a-基团，其中-$(Y)_k$-R^7中的杂原子不与-$(Y)_k$-R^7中的另一杂原子结合，其中：

[1517] -各R^5和R^6独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_4烷基和C_{3-5}环烷基，或同一碳上的R^5和R^6一起形成C_{3-5}环烷基或氧代基；

[1518] -R^5和R^6各自任选地独立地被一个或多个选自以下的基团取代：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基、卤素、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[1519] -各R^a独立地选自氢和C_1-C_2烷基；并且

[1520] -R^7选自氢、卤素、氰基和任选地被一个或多个选自以下的基团取代的C_3-C_{10}环烷基：C_1-C_2烷基、C_1-C_2卤代烷基和卤素；

[1521] -q为1或2；

[1522] -r为3或4；

[1523] -各R^8和R^9独立地选自氢、卤素、C_1-C_2烷基、羟基、C_1-C_2烷氧基和C_1-C_2卤代烷氧基；并且

[1524] -各R^b独立地选自氢和C_1-C_2烷基。

[1525] 214.如实施方案1至190中任一者的化合物，其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1526] 215.如实施方案214的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1527] 216.如实施方案215的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1528] 217.如实施方案191的化合物，其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1529] 218.如实施方案217的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1530] 219.如实施方案218的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1531] 220.如实施方案192的化合物，其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1532] 221.如实施方案220的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

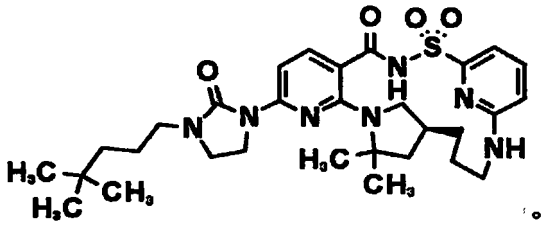
[1533] 222.如实施方案221的化合物，其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1534] 223.如实施方案193的化合物，其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

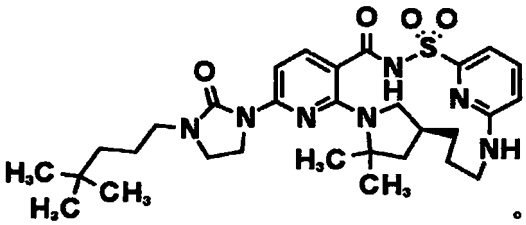
[1535] 224.如实施方案223的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1536] 225.如实施方案224的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

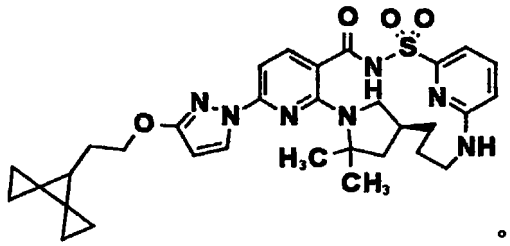
[1537] 226.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1538] 

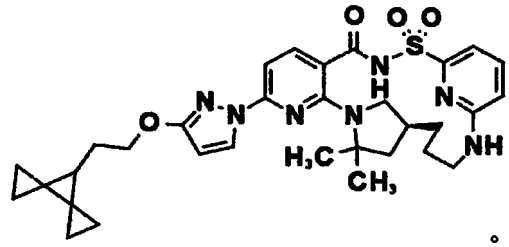
[1539] 227.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1540] 

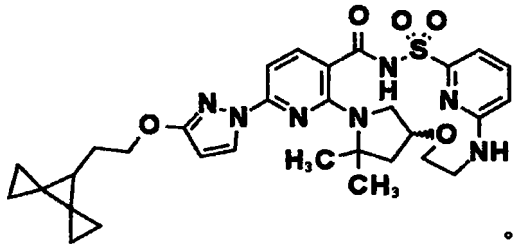
[1541] 228.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1542] 

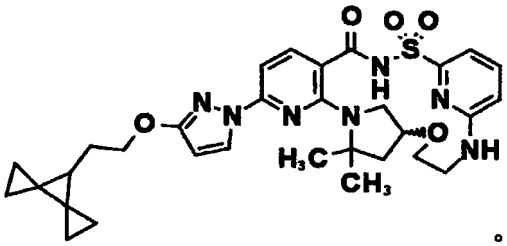
[1543] 229.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1544] 

[1545] 230.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

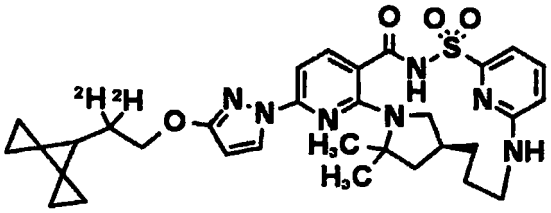
[1546] 

[1547] 231.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1548] 

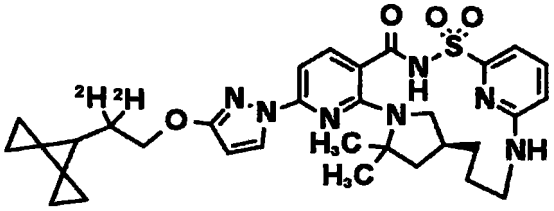
。

[1549] 232.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1550] 

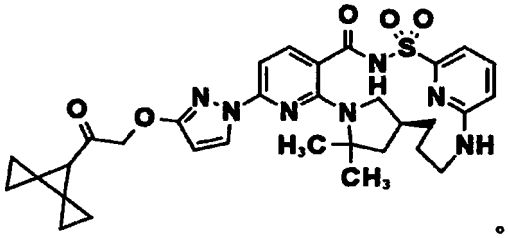
。

[1551] 233.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1552] 

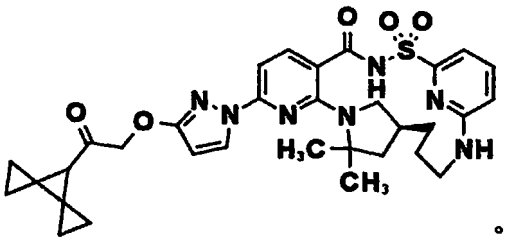
。

[1553] 234.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1554] 

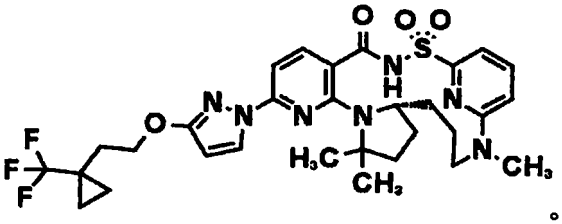
。

[1555] 235.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1556] 

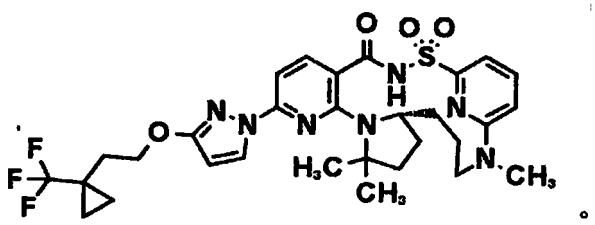
。

[1557] 236.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

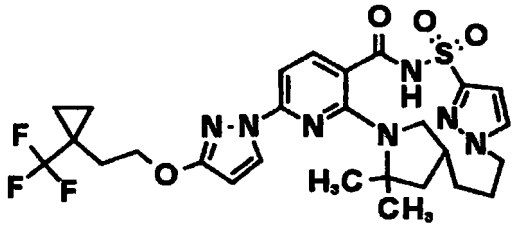
[1558] 

。

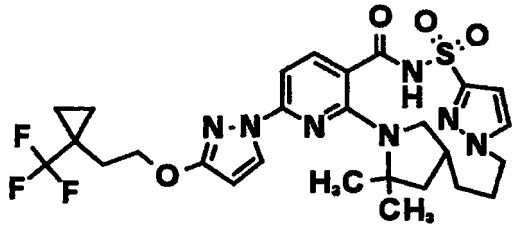
[1559] 237.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1560] 

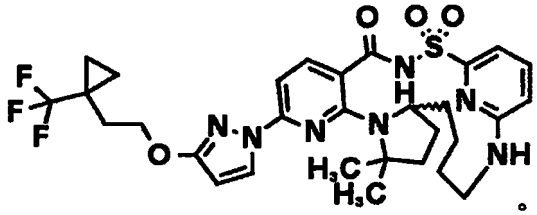
[1561] 238.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1562] 

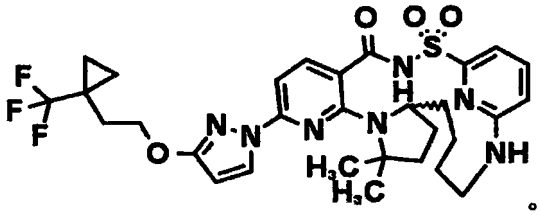
[1563] 239.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1564] 

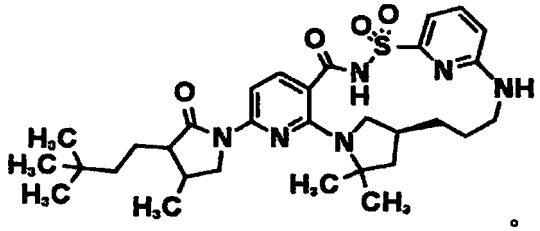
[1565] 240.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1566] 

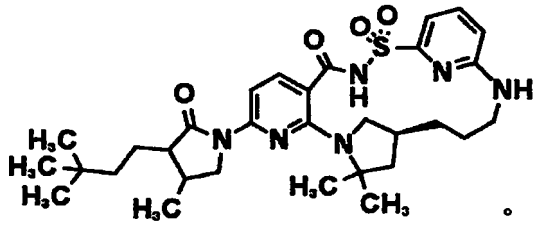
[1567] 241.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1568] 

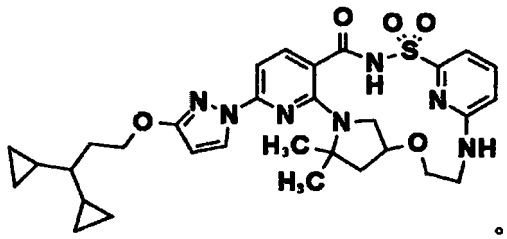
[1569] 242.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1570] 

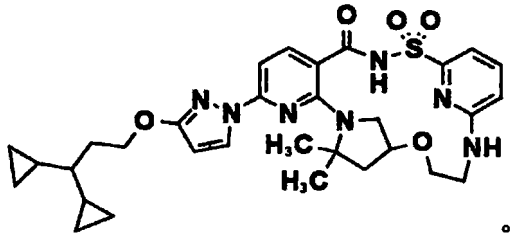
[1571] 243.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1572] 

[1573] 244.如实施方案193的化合物,其中所述化合物为

[1574] 

[1575] 245.如实施方案193的化合物,其中所述化合物呈以下的钙盐形式:

[1576] 

[1577] 246.如实施方案195的治疗囊性纤维化的方法,其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1578] 247.如实施方案246的方法,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1579] 248.如实施方案247的方法,其中所述药学上可接受的盐为钙盐.

[1580] 249.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案192的化合物。

[1581] 250.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用实施方案193或226至245中任一项的化合物。

[1582] 251.如实施方案249或250的治疗囊性纤维化的方法,其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1583] 252.如实施方案251的方法,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1584] 253.如实施方案252的方法,其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1585] 254.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用实施方案1至190中任一项的化合物,其中所述化合物与化合物III或其药学上可接受的盐或氘化衍生物组合施用.

[1586] 255.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案191的化合物,其中所述化合物与化合物III或其药学上可接受的盐或氘化衍生物组合施用。

[1587] 256.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案192的化合物,其中所述化合物与化合物III或其药学上可接受的盐或氘化衍生物组合施用。

[1588] 257.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用实施方案193或226至245中任一项的化合物,其中所述化合物与化合物III或其药学上可接受的盐或氘化衍生

物组合施用。

[1589] 258.如实施方案254至257中任一项的方法,其中化合物III的氘化衍生物为化合物III-d。

[1590] 259.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用实施方案1至190中任一项的化合物,其中所述化合物与(a)化合物II以及(b)化合物III或其氘化衍生物组合施用。

[1591] 260.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案191的化合物,其中所述化合物与(a)化合物II以及(b)化合物III或其氘化衍生物组合施用。

[1592] 261.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用如实施方案192的化合物,其中所述化合物与(a)化合物II以及(b)化合物III或其氘化衍生物组合施用。

[1593] 262.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用实施方案193或226至245中任一项的化合物,其中所述化合物与(a)化合物II以及(b)化合物III或其氘化衍生物组合施用。

[1594] 263.如实施方案259至262中任一项的方法,其中化合物III的氘化衍生物为化合物III-d。

[1595] 264.如实施方案254至262中任一项的方法,其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1596] 265.如实施方案264的方法,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1597] 266.如实施方案265的方法,其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1598] 267.一种药物组合物,其包含如实施方案191的化合物和药学上可接受的载剂。

[1599] 268.一种药物组合物,其包含如实施方案192的化合物和药学上可接受的载剂。

[1600] 269.一种药物组合物,其包含如实施方案193或226至245中任一项的化合物和药学上可接受的载剂。

[1601] 270.如实施方案267至269中任一项的药物组合物,其中所述化合物呈药学上可接受的盐的形式。

[1602] 271.如实施方案270的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1603] 272.如实施方案271的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1604] 273.如实施方案267至272中任一项的药物组合物,其还包含化合物III或其药学上可接受的盐或氘化衍生物。

[1605] 274.如实施方案273的药物组合物,其中化合物III的氘化衍生物为化合物III-d。

[1606] 275.如实施方案267至272中任一项的药物组合物,其还包含(a)化合物II以及(b)化合物III或其氘化衍生物。

[1607] 276.如实施方案275的药物组合物,其中化合物III的氘化衍生物为化合物III-d。

[1608] 277.如实施方案1至190中任一项的化合物,其用于治疗囊性纤维化。

[1609] 278.如实施方案191的化合物,其用于治疗囊性纤维化。

[1610] 279.如实施方案192的化合物,其用于治疗囊性纤维化。

[1611] 280.如实施方案193或226至245中任一项的化合物,其用于治疗囊性纤维化。

[1612] 281.如实施方案277至280中任一项所述所使用的化合物,其中所述化合物呈药学

上可接受的盐的形式。

[1613] 282.如实施方案281所述所使用的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钠盐、钙盐或钾盐。

[1614] 283.如实施方案282所述所使用的化合物,其中所述药学上可接受的盐为钙盐。

[1615] 284.如实施方案277至283中任一项所述所使用的化合物,其中所述治疗还包括施用化合物III。

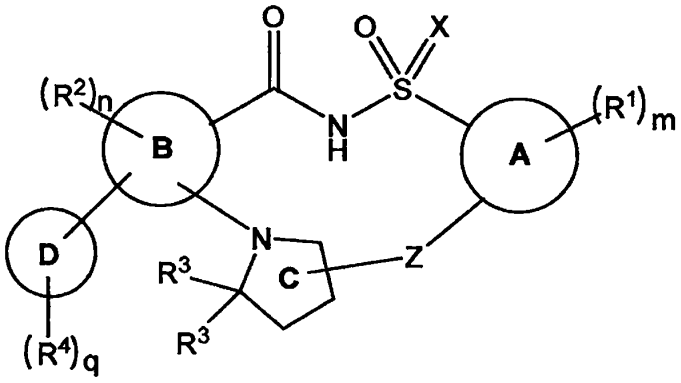
[1616] 285.如实施方案277至283中任一项所述所使用的化合物,其中所述治疗还包括施用化合物III-d。

[1617] 286.如实施方案277至283中任一项所述所使用的化合物,其中所述治疗还包括施用化合物II和化合物III。

[1618] 287.如实施方案277至283中任一项的化合物,其中所述治疗还包括施用化合物II和化合物III-d。

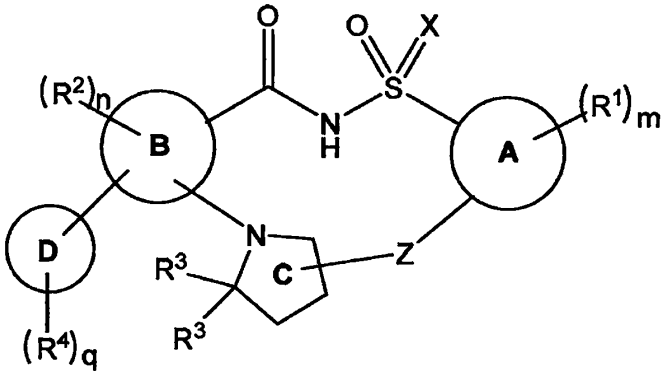
[1619] 其他实施方案包括:

[1620] A.一种式I化合物:

[1621] 

。

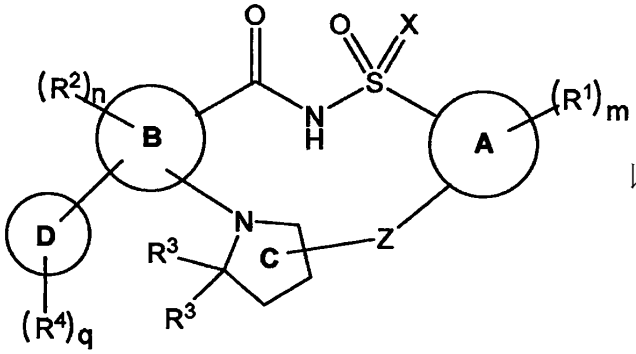
[1622] B.一种式I化合物的药学上可接受的盐:

[1623] 

。

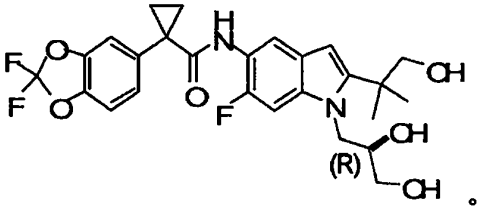
[1624] C.一种药物组合物,其包含:

[1625] (i)式I化合物:

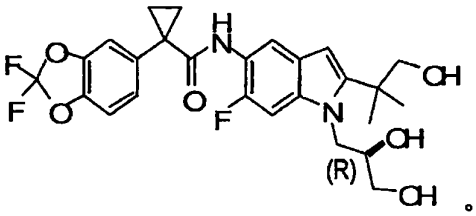
[1626]  以及

[1627] (ii)药学上可接受的载剂。

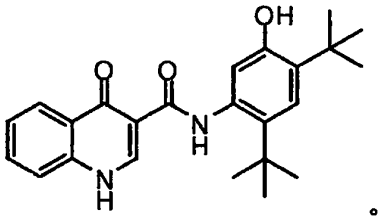
[1628] D.如实施方案C的药物组合物,其还包含化合物II:

[1629] 。

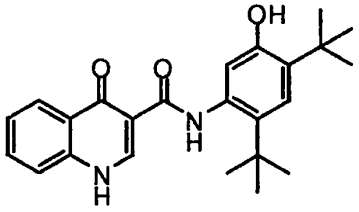
[1630] E.如实施方案C的药物组合物,其还包含化合物II的药学上可接受的盐:

[1631] 。

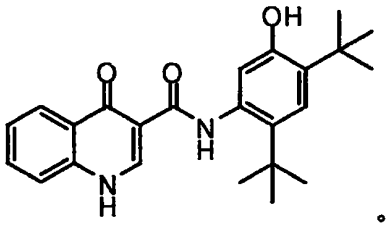
[1632] F.如实施方案C的药物组合物,其还包含化合物III:

[1633] 。

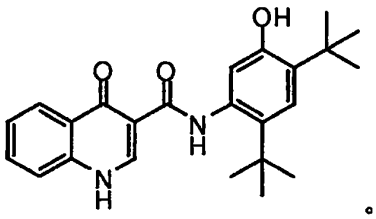
[1634] G.如实施方案C的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1635] 。

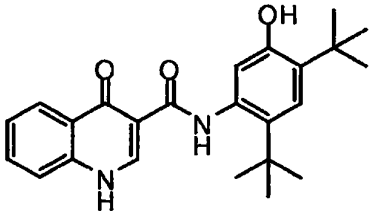
[1636] H.如实施方案D的药物组合物,其还包含化合物III:

[1637] 。

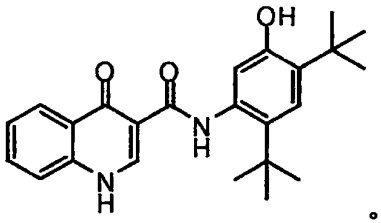
[1638] I.如实施方案D的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1639] 。

[1640] J.如实施方案E的药物组合物,其还包含化合物III:

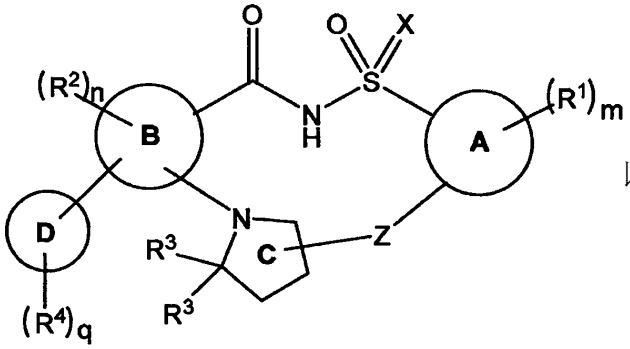
[1641] 。

[1642] K.如实施方案E的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1643] 。

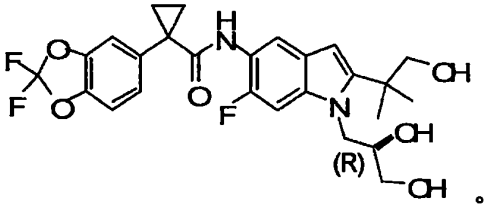
[1644] L.一种药物组合物,其包含:

[1645] (A)式I化合物的药学上可接受的盐:

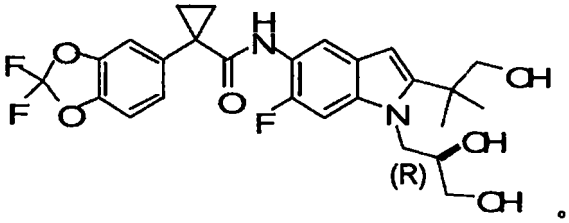
[1646]  以及

[1647] (B)药学上可接受的载剂。

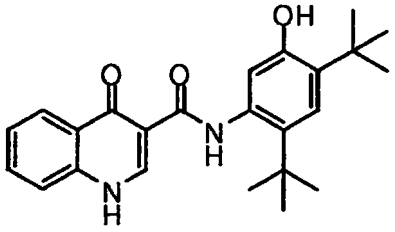
[1648] M.如实施方案L的药物组合物,其还包含化合物II:

[1649] 。

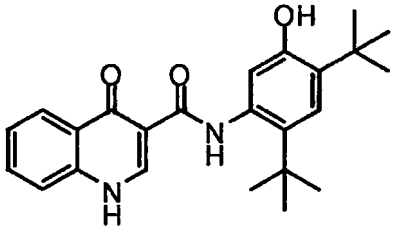
[1650] N.如实施方案L的药物组合物,其还包含化合物II的药学上可接受的盐:

[1651] 。

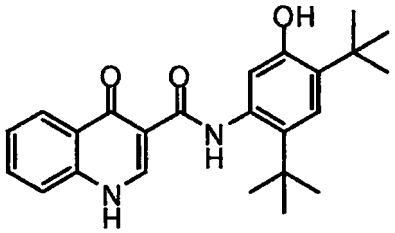
[1652] O.如实施方案L的药物组合物,其还包含化合物III:

[1653] 

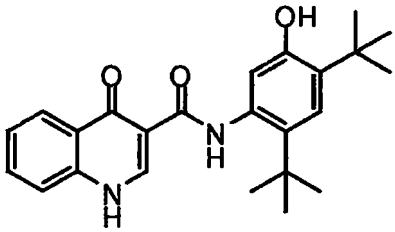
[1654] P.如实施方案L的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1655] 

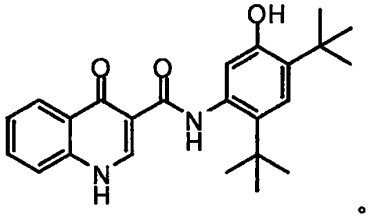
[1656] Q.如实施方案M的药物组合物,其还包含化合物III:

[1657] 

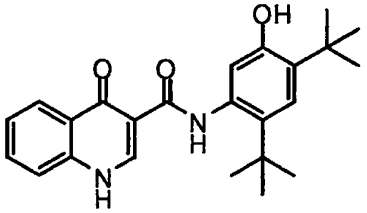
[1658] R.如实施方案M的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1659] 

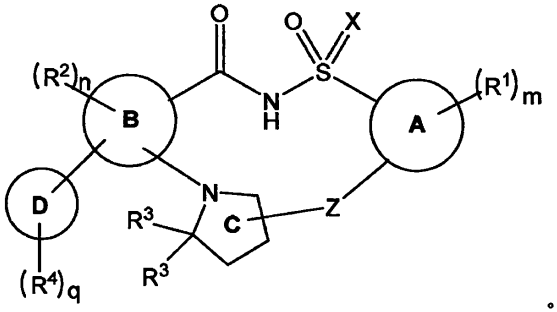
[1660] S.如实施方案M的药物组合物,其还包含化合物III:

[1661] 

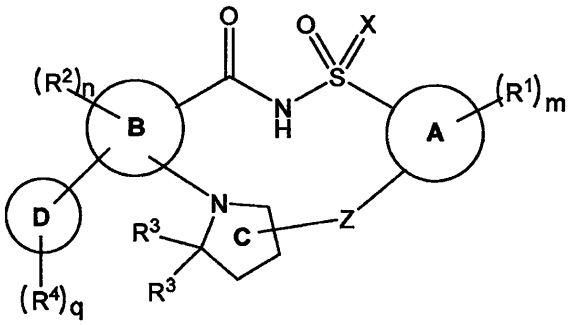
[1662] T.如实施方案M的药物组合物,其还包含化合物III的药学上可接受的盐:

[1663] 

[1664] U.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用式I化合物

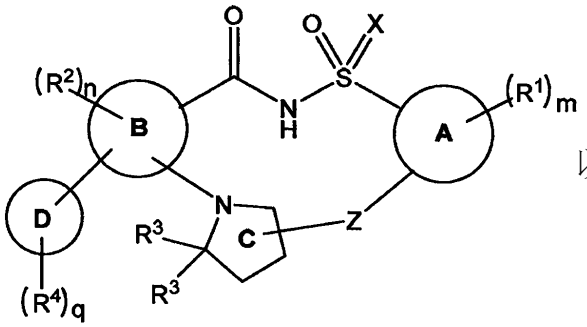
[1665] 

[1666] V.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用式I化合物的药学上可接受的盐

[1667] 

[1668] W.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

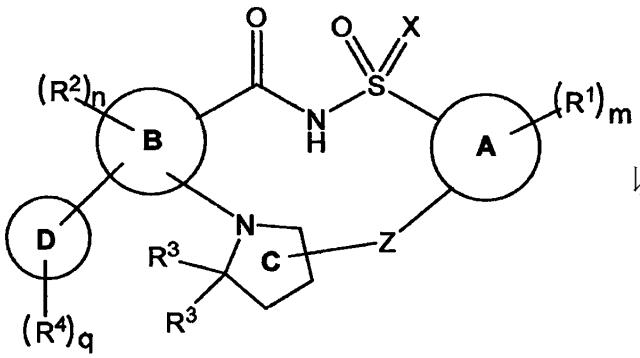
[1669] (A)式I化合物:

[1670]  以及

[1671] (B)药学上可接受的载剂。

[1672] X.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括向有需要的患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:

[1673] 式I化合物的药学上可接受的盐:

[1674]  以及

[1675] 药学上可接受的载剂。

[1676] 通用实验程序

[1677] 以下概括用于下文实施例的某些缩写的定义:

[1678] Boc酸酐((Boc)$_2$0):二碳酸二叔丁酯

[1679] CDI:羰基二咪唑

[1680] DABCO:1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷

[1681] DBU:1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一-7-烯

[1682] DCM:二氯甲烷

[1683] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯

[1684] DIEA(DIPEA;N,N-二异丙基乙胺)

[1685] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[1686] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[1687] DMSO:二甲亚砜

[1688] Et2O:二乙醚

[1689] EtOH:乙醇

[1690] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯

[1691] IPA:异丙醇

[1692] MeOH:甲醇

[1693] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮

[1694] MTBE:甲基叔丁基醚

[1695] TBS-Cl:叔丁基二甲基氯硅烷

[1696] TFA:三氟乙酸

[1697] THF:四氢呋喃

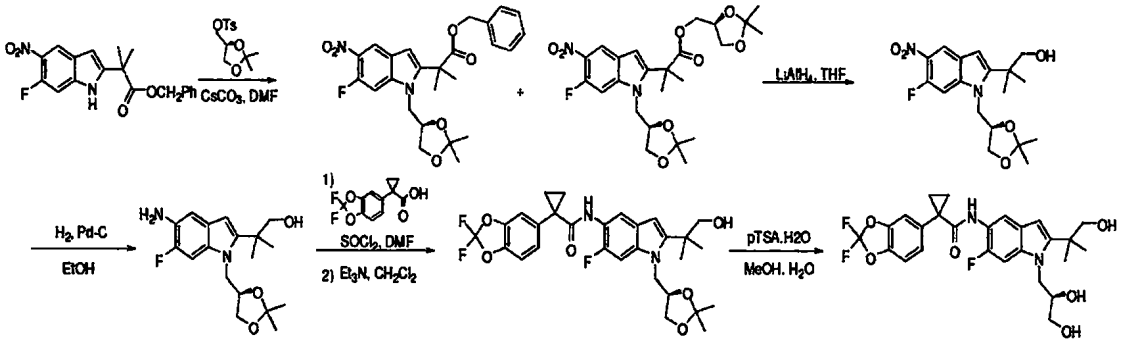
[1698] p-TsOH:对甲苯磺酸

[1699] TPPO-DIAD复合物:三苯基氧化膦与偶氮二甲酸二异丙酯的复合物

[1700] 除非另有说明,否则试剂和起始物质通过商业来源获得并且不经过纯化即使用。质子和碳NMR谱图在分别在400和100MHz的^{1}H和^{13}C共振频率下操作的Bruker Biospin DRX 400MHz FTNMR光谱仪上或在300MHz NMR光谱仪上获得。一维质子和碳谱图使用具有分别在0.1834和0.9083Hz/Pt数字分辨率下的20Hz样品旋转的宽频带观察(BBFO)探针获得。所有质子和碳谱图通过在30℃下的温度控制使用标准的先前公开的脉冲序列和常规处理参数获得。化合物的最终纯度通过反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经3.0分钟的1-99%流动相B的双梯度运行确定。流动相A=H_2O(0.05%CF_3CO_2H)。流动相B=CH_3CN(0.035%CF_3CO_2H)。流速=1.2mL/min,注入体积=1.5μL,并且柱温=60℃。最终纯度通过对两个UV迹线(220nm,254nm)的曲线下面积(AUC)求平均来计算。低分辨率质谱被报道为使用配备有能够在整个检测范围中实现0.1Da质量精确度和1000最小分辨率(无关于分辨率的单位)的电喷雾电离(ESI)源的单一四极质谱仪获得的$[M+H]^+$物类。(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯的光学纯度使用手性气相层析(GC)分析在Agilent 7890A/MSD 5975C仪器上,使用Restek Rt-βDEXcst(30m×0.25mm×0.25um_df)柱,以2.0mL/min流速(H_2载气),在220℃的注入温度和120℃的烘箱温度下经15分钟确定。

[1701] 合成实施例

[1702] 合成化合物II:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺

[1703] 

[1704] 步骤1:(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苯甲酯和2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯

[1705] 将碳酸铯(8.23g,25.3mmol)添加到2-(6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苯甲酯(3.0g,8.4mmol)和(S)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基4-甲基苯磺酸酯(7.23g,25.3mmol)在DMF(N,N-二甲基甲酰胺)(17mL)中的混合物中。在氮气气氛下于80℃搅拌反应物46小时。随后将混合物分配于乙酸乙酯与水之间。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩。粗产物(含有上文所示的两种产物的粘稠棕色油状物)不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸苯甲酯,ESI-MS m/z计算值470.2,实验值471.5$(M+1)^+$。保留时间2.20分钟。2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲酯,ESI-MS m/z计算值494.5,实验值495.7$(M+1)^+$。保留时间2.01分钟。

[1706] 步骤2:(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇

[1707] 将在步骤(A)中获得的粗反应混合物溶解于THF(四氢呋喃)(42mL)中并且在冰水浴中冷却。逐滴添加$LiAlH_4$(16.8mL 1M溶液,16.8mmol)。添加完成后,将混合物再搅拌5分钟。通过添加水(1mL)、15%NaOH溶液(1mL)和随后的水(3mL)淬灭反应物。经硅藻土过滤混合物,并且用THF和乙酸乙酯洗涤固体。将滤液浓缩并且通过柱层析纯化(30-60%乙酸乙酯-己烷),以获得呈棕色油状物的(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.68g,经2个步骤为87%)。ESI-MS m/z计算值366.4,实验值367.3$(M+1)^+$。保留时间1.68分钟。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.34(d,J=7.6Hz,1H),7.65(d,J=13.4Hz,1H),6.57(s,1H),4.94(t,J=5.4Hz,1H),4.64-4.60(m,1H),4.52-4.42(m,2H),4.16-4.14(m,1H),3.76-3.74(m,1H),3.63-3.53(m,2H),1.42(s,3H),1.38-1.36(m,6H)和1.19(s,3H)ppm。(DMSO为二甲基甲酰胺)。

[1708] 步骤3:(R)-2-(5-氨基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇

[1709] 将(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.5g,6.82mmol)溶解于乙醇(70mL)中并且用N2冲洗反应物。随后添

加Pd-C(250mg,5重量%)。将反应物再次用氮气冲洗并且随后在H_2(atm)下搅拌。2.5小时后,仅通过LCMS观察到向产物的部分转化。反应物通过硅藻土过滤并且浓缩。使残余物再次经历以上条件。2小时后,LCMS指示完全转化为产物。通过硅藻土过滤反应混合物。浓缩滤液,得到产物(1.82g,79%)。ESI-MS m/z计算值336.2,实验值337.5(M+1)$^+$。保留时间0.86分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.17(d,J=12.6Hz,1H),6.76(d,J=9.0Hz,1H),6.03(s,1H),4.79-4.76(m,1H),4.46(s,2H),4.37-4.31(m,3H),4.06(dd,J=6.1,8.3Hz,1H),3.70-3.67(m,1H),3.55-3.52(m,2H),1.41(s,3H),1.32(s,6H)和1.21(s,3H)ppm。

[1710] 步骤4:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺

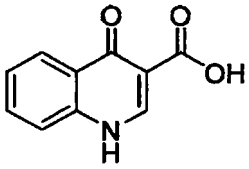
[1711] 将DMF(3滴)添加到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸(1.87g,7.7mmol)和亚硫酰氯(1.30mL,17.9mmol)的搅拌混合物中。1小时后已形成透明溶液。真空浓缩溶液,随后添加甲苯(3mL),并且再次浓缩混合物。再次重复甲苯步骤并且将残余物置于高真空10分钟。随后将酰氯溶解于二氯甲烷(10mL)中并且添加到(R)-2-(5-氨基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙-1-醇(1.8g,5.4mmol)和三乙胺(2.24mL,16.1mmol)在二氯甲烷(45mL)中的混合物中。在室温搅拌反应物1小时。将反应物用1N HCl溶液、$NaHCO_3$饱和溶液和盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并且浓缩,得到产物(3g,100%)。ESI-MS m/z计算值560.6,实验值561.7(M+1)$^+$。保留时间2.05分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.31(s,1H),7.53(s,1H),7.42-7.40(m,2H),7.34-7.30(m,3H),6.24(s,1H),4.51-4.48(m,1H),4.39-4.34(m,2H),4.08(dd,J=6.0,8.3Hz,1H),3.69(t,J=7.6Hz,1H),3.58-3.51(m,2H),1.48-1.45(m,2H),1.39(s,3H),1.34-1.33(m,6H),1.18(s,3H)和1.14-1.12(m,2H)ppm。

[1712] 步骤5:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺

[1713] 将(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺(3.0g,5.4mmol)溶解于甲醇(52mL)中。添加水(5.2mL),接着添加p-TsOH.H_2O(对甲苯磺酸水合物)(204mg,1.1mmol)。在80℃加热反应物45分钟。将溶液浓缩并且随后分配于乙酸乙酯与$NaHCO_3$饱和溶液之间。将乙酸乙酯层经$MgSO_4$干燥并且浓缩。通过柱层析(50-100%乙酸乙酯-己烷)纯化残余物,得到产物。(1.3g,47%,通过SFC的ee>98%)。ESI-MS m/z计算值520.5,实验值521.7(M+1)$^+$。保留时间1.69分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.31(s,1H),7.53(s,1H),7.42-7.38(m,2H),7.33-7.30(m,2H),6.22(s,1H),5.01(d,J=5.2Hz,1H),4.90(t,J=5.5Hz,1H),4.75(t,J=5.8Hz,1H),4.40(dd,J=2.6,15.1Hz,1H),4.10(dd,J=8.7,15.1Hz,1H),3.90(s,1H),3.65-3.54(m,2H),3.48-3.33(m,2H),1.48-1.45(m,2H),1.35(s,3H),1.32(s,3H)和1.14-1.11(m,2H)ppm。

[1714] 合成化合物III:N-(2,4-二叔丁基-5-羟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺

[1715] 部分A:合成4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸

[1716] 

[1717] 步骤1:2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯

[1718] 在140-150℃将苯胺(25.6g,0.275mol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(62.4g,0.288mol)的混合物加热2h。使混合物冷却至室温并且减压干燥,得到呈固体的2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(DMSO-d6)δ 11.00(d,1H),8.54(d,J=13.6Hz,1H),7.36-7.39(m,2H),7.13-7.17(m,3H),4.17-4.33(m,4H),1.18-1.40(m,6H)。

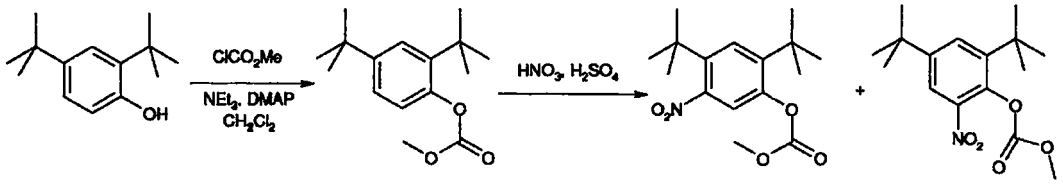
[1719] 步骤2:4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯

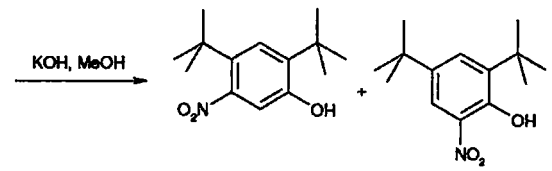
[1720] 向装配有机械搅拌器的1L三颈烧瓶中装入2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯(26.3g,0.100mol)、聚磷酸(270g)和磷酰氯(750g)。将混合物加热至70℃并搅拌4h。使混合物冷却至室温并且过滤。将残余物用Na_2CO_3水溶液处理、过滤、用水洗涤并且干燥。获得呈浅棕色固体的4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(15.2g,70%)。粗产物不进一步纯化即用于下一步骤中。

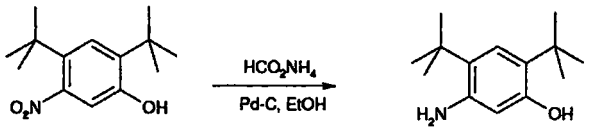
[1721] 步骤3:4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸

[1722] 将4-羟基喹啉-3-甲酸乙酯(15g,69mmol)悬浮于氢氧化钠溶液(2N,150mL)中并且在回流下搅拌2h。冷却后,过滤混合物,并且用2N HCl将滤液酸化至pH 4。通过过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,并且真空干燥,得到呈浅白色固体的4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(10.5g,92%)。^{1}H NMR(DMSO-d6)δ15.34(s,1H),13.42(s,1H),8.89(s,1H),8.28(d,J=8.0Hz,1H),7.88(m,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.60(m,1H)。

[1723] 部分B:合成N-(2,4-二叔丁基-5-羟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺



[1724] 



[1725] 步骤1:碳酸2,4-二叔丁基-苯酯甲酯

[1726] 将氯甲酸甲酯(58mL,750mmol)逐滴添加到在冰水浴中冷却至0℃的2,4-二叔丁基-苯酚(103.2g,500mmol)、Et_3N(139mL,1000mmol)和DMAP(3.05g,25mmol)在二氯甲烷(400mL)中的溶液中。搅拌过夜的同时使混合物升温至室温,随后通过硅胶(大约1L)使用10%乙酸乙酯-己烷(约4L)作为洗脱剂过滤。浓缩合并的滤液,得到呈黄色油状物的碳酸2,

4-二叔丁基-苯酯甲酯(132g,定量)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.35(d,J=2.4Hz,1H),7.29(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),3.85(s,3H),1.30(s,9H),1.29(s,9H)。

[1727] 步骤2:碳酸2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酯甲酯和碳酸2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酯甲酯

[1728] 向在冰水浴中冷却的碳酸2,4-二叔丁基-苯酯甲酯(4.76g,180mmol)在浓硫酸(2mL)中的搅拌混合物中添加硫酸(2mL)和硝酸(2mL)的冷却混合物。缓慢完成添加,使得反应温度不超过50℃。将反应物搅拌2h,同时升温至室温。随后将反应混合物添加至冰水并且萃取到二乙醚中。将醚层干燥($MgSO_4$)、浓缩并且通过柱层析(0-10%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到碳酸2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酯甲酯和碳酸2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酯甲酯的呈浅黄色固体的混合物(4.28g),其直接用于下一步骤中。

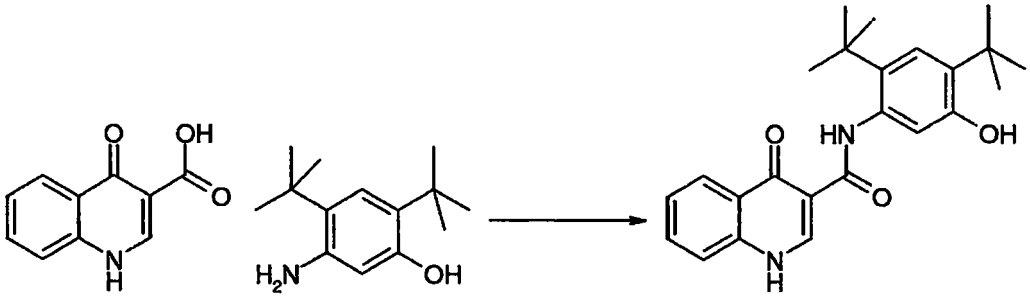
[1729] 步骤3:2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酚和2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酚

[1730] 将碳酸2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酯甲酯和碳酸2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酯甲酯的混合物(4.2g,14.0mmol)溶解于MeOH(65mL)中,之后添加KOH(2.0g,36mmol)。在室温搅拌混合物2h。随后通过添加浓HCl使反应混合物呈酸性(pH 2-3)并且分配于水与二乙醚之间。将醚层干燥($MgSO_4$)、浓缩并且通过柱层析(0-5%乙酸乙酯-己烷)纯化,以提供2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酚(1.31g,经2个步骤为29%)和2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酚。2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酚:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.14(s,1H,OH),7.34(s,1H),6.83(s,1H),1.36(s,9H),1.30(s,9H)。2,4-二叔丁基-6-硝基-苯酚:^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δ11.48(s,1H),7.98(d,J=2.5Hz,1H),7.66(d,J=2.4Hz,1H),1.47(s,9H),1.34(s,9H)。

[1731] 步骤4:5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚

[1732] 向2,4-二叔丁基-5-硝基-苯酚(1.86g,7.40mmol)和甲酸铵(1.86g)在乙醇(75mL)中的回流溶液中添加Pd(5重量%)/活性炭(900mg)。将反应混合物在回流下搅拌2h,冷却至室温并且通过硅藻土过滤。用甲醇洗涤硅藻土,并且浓缩合并的滤液,得到呈灰色固体的5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚(1.66g,定量)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H,OH),6.84(s,1H),6.08(s,1H),4.39(s,2H,NH2),1.27(m,18H);HPLC保留时间2.72min,10-99%CH_3CN,5min运行;ESI-MS 222.4m/z$[M+H]^+$。

[1733] 步骤5:N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺

[1734] 

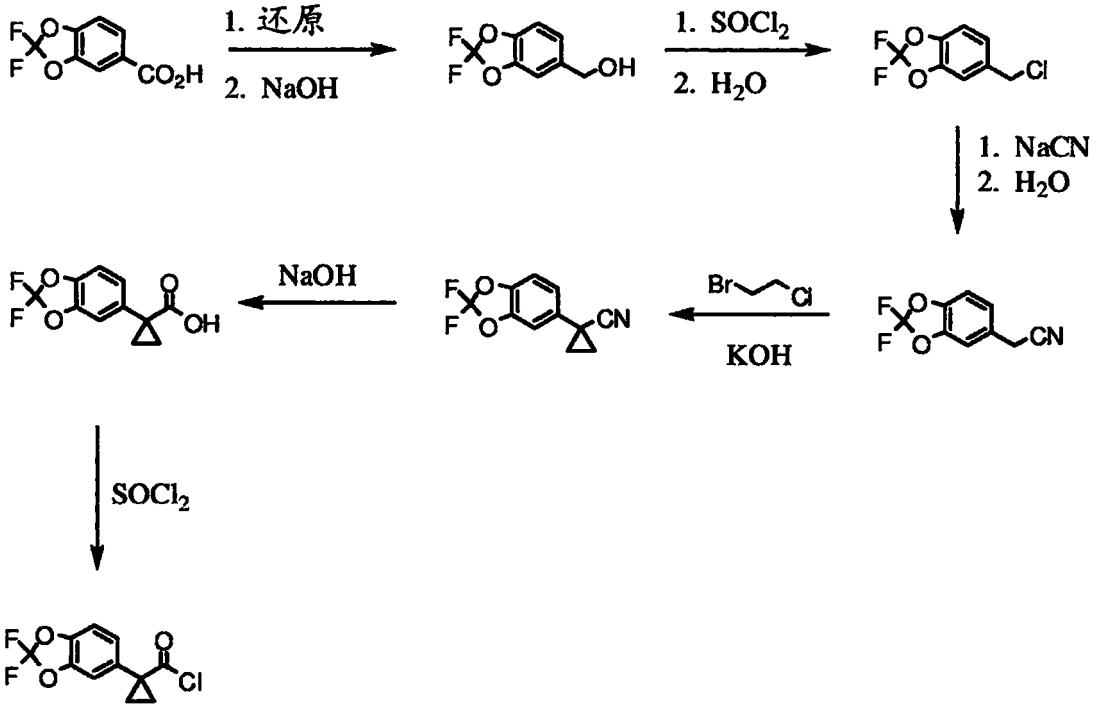
[1735] 在环境温度向4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酸(35.5g,188mmol)和HBTU(85.7g,226mmol)在DMF(280mL)中的悬浮液中添加Et_3N(63.0mL,451mmol)。混合物变得均质,并且将其搅拌10min,之后以小份添加5-氨基-2,4-二叔丁基-苯酚(50.0g,226mmol)。将混合物在环境温度搅拌过夜。混合物经反应过程变得非均质。消耗所有酸(LC-MS分析,MH+190,1.71min)后,真空移除溶剂。将EtOH(乙醇)添加至橙色固体物质,以产生浆料。在旋转蒸发

器(浴温65℃)上搅拌混合物15min,而无需将系统置于真空下。过滤混合物,并且用已烷洗涤获取的固体,以提供为EtOH结晶物(crystalate)的白色固体。将Et_2O(二乙醚)添加至上文所获得的固体,直到形成浆料为止。在旋转蒸发器(浴温25℃)上搅拌混合物15min,而无需将系统置于真空下。过滤混合物并且获取固体。此程序进行共五次。将在第五次沉淀后所获得的固体置于真空下过夜,以提供N-(5-羟基-2,4-二叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺(38g,52%)。HPLC保留时间3.45min,10-99%CH_3CN,5min运行;^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.88(s,1H),11.83(s,1H),9.20(s,1H),8.87(s,1H),8.33(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.76(d,J=7.7Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.17(s,1H),7.10(s,1H),1.38(s,9H),1.37(s,9H);ESI-MS m/z计算值392.21;实验值393.3$[M+H]^+$。

[1736] 合成化合物IV:3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

[1737] 化合物IV可根据方案IV-A至IV-D通过使酰氯部分与胺部分偶合来制备。

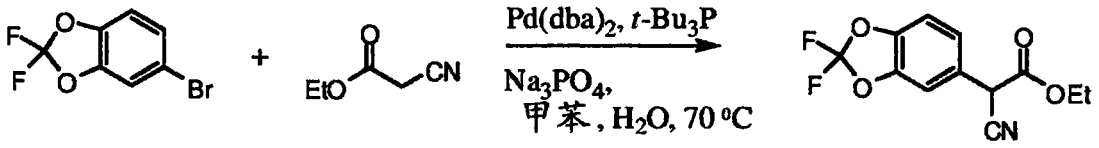
[1738] 方案IV-A.合成酰氯部分.

[1739] 

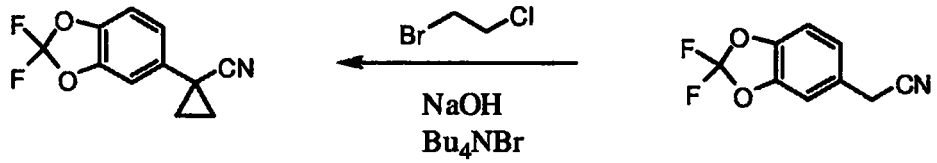
[1740] 方案IV-A描绘用于在方案IV-C中制备化合物IV的酰胺键的1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷碳酰氯的制备。

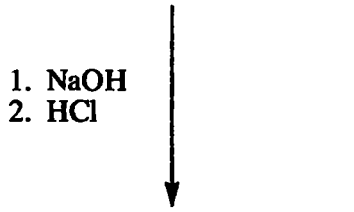
[1741] 起始物质2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸可购自Saltigo(Lanxess公司的附属公司)。将2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸中的甲酸部分还原成一级醇,接着使用亚硫酰氯(SOCl2)转化成对应的氯化物,提供5-(氯甲基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯,其随后使用氰化钠转化成2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙腈.用碱和1-溴-2-氯乙烷处理2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙腈提供1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲腈。使用碱将1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲腈中的腈部分转化成羧酸,得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸,使用亚硫酰氯将其转化成期望的酰氯。

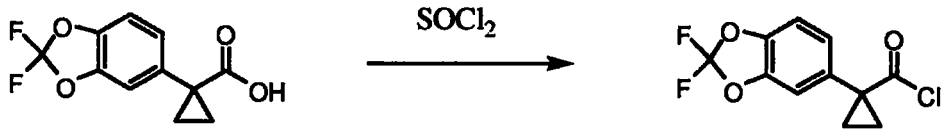
[1742] 方案IV-B.替代合成酰氯部分。



[1743]

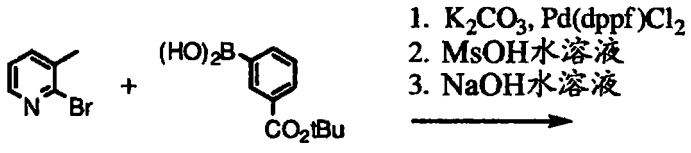




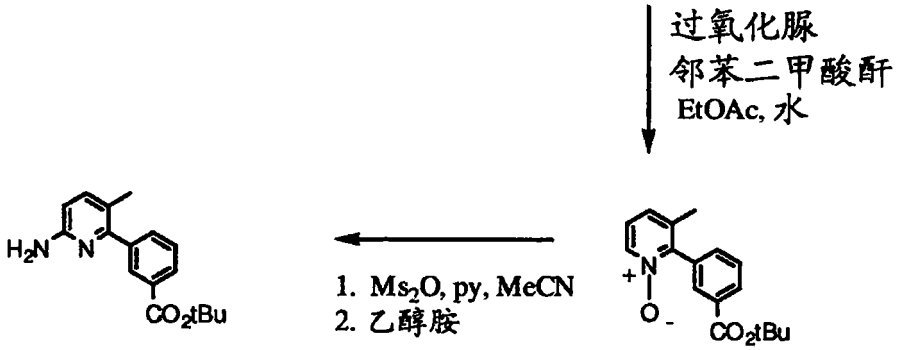


[1744] 方案IV-B描绘必需的酰氯的替代合成。5-溴甲基-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯在钯催化剂存在下与氰基乙酸乙酯偶合,以形成对应的α氰基乙酯。酯部分至羧酸的皂化产生氰基乙基化合物IV。氰基乙基化合物与1-溴-2-氯乙烷在碱存在下的烷基化产生氰基环丙基化合物。用碱处理氰基环丙基化合物产生羧酸盐,其通过用酸处理而转化成羧酸。随后使用氯化剂(诸如亚硫酰氯或类似物)实现羧酸至酰氯的转化。

[1745] 方案IV-C.合成胺部分.



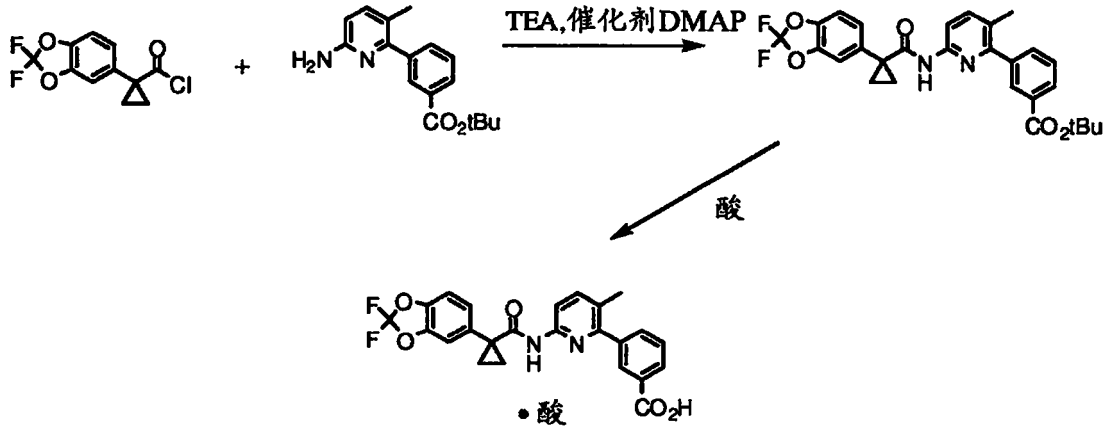
[1746]



[1747] 方案IV-C描绘在方案IV-C中与1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)

环丙烷碳酰氯偶合以得到化合物IV的必需3-(6-氨基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯的制备。2-溴-3-甲基吡啶与3-(叔丁氧基羰基)苯基硼酸的钯催化偶合产生3-(3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯,其随后转化成期望化合物。

[1748] 方案IV-D.形成3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸的酸式盐.

[1749] 

[1750] 方案IV-D描绘使用三乙胺和4-二甲基氨基吡啶使1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷碳酰氯与3-(6-氨基-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸叔丁酯偶合以首先提供化合物IV的叔丁酯。

[1751] 化合物的合成

[1752] 通用UPLC/HPLC分析方法:

[1753] 除非有所指示,否则由手性SFC分离的对映异构体的收率以外消旋体的单一对映异构体的理论收率的百分比形式给出。

[1754] LC方法A:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(30×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002349)以及经1.2分钟的1-99%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.05%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速=1.5mL/min,注入体积=1.5μL,并且柱温=60℃。

[1755] LC方法B:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经3.0分钟的1-99%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.05%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速=1.2mL/min,注入体积=1.5μL,并且柱温=60℃。

[1756] LC方法C:分析性反相HPLC,使用Kinetex C_{18}柱(50×3.0mm)以及经6min的5-100%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.1%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.1%三氟乙酸)。流速=1.5mL/min,注入体积=2μL,并且柱温=30℃。

[1757] LC方法D:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经5.0分钟的1-99%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.05%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速=1.2mL/min,注入体积=1.5μL,并且柱温=60℃。

[1758] LC方法E:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经2.5分钟的1-99%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.05%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.035%三氟乙酸)。流速=1.2mL/min,注入体积

＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1759] LC方法F:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经15.0分钟的1-99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2mL/min,注入体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1760] LC方法G:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经3.0分钟的30-99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2mL/min,注入体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1761] LC方法H:Kinetex C_{18}4.6×50mm 2.6μm。温度:45℃,流量:2.0mL/min,保留时间:6min。流动相:最初,95％水(0.1％甲酸)和5％乙腈(0.1％甲酸)线性梯度至95％乙腈(0.1％甲酸),持续4.0min,随后保持在95％乙腈(0.1％甲酸)下2.0min。

[1762] LC方法I:Kinetex C_{18}4.6×50mm 2.6μm。温度:45℃,流量:2.0mL/min,保留时间:3min。流动相:最初,95％水(0.1％甲酸)和5％乙腈(0.1％甲酸)线性梯度至95％乙腈(0.1％甲酸),持续2.0min,随后保持在95％乙腈(0.1％甲酸)下1.0min。

[1763] LC方法J:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经3.0分钟的50-99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2mL/min,注入体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1764] LC方法K:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经1.0分钟的30-99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2mL/min,注入体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1765] LC方法L:分析性反相UPLC,使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)以及经1.0分钟的50-99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2mL/min,注入体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[1766] LC方法M:分析性反相HPLC,使用Kinetex C_{18}柱(50×3.0mm)以及经6min的5-100％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.1％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.1％三氟乙酸)。流速＝1.5mL/min,注入体积＝10μL,并且柱温＝30℃。

[1767] LC方法N:Zorbax C_{18}4.6×50mm 3.5μm。流量:2.0mL/min,95％水(0.1％三氟乙酸)+5％乙腈(0.1％三氟乙酸)至95％乙腈(0.1％三氟乙酸)梯度(2.0min),随后保持在95％乙腈(0.1％三氟乙酸)下1.0min。

[1768] LC方法O:Zorbax SB-C_{18}4.6×50mm 3.5μm,温度:45℃,流量2.0mL/min,运行时间:4min。流动相条件:最初,95％水(0.1％甲酸)和5％乙腈(0.1％甲酸)线性梯度至95％乙腈(0.1％甲酸),持续2.0min,随后保持在95％乙腈(0.1％甲酸)下2.0min。

[1769] LC方法P:Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18}柱(50×4.6mm)以及经6分钟的5-100％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(0.1％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(0.1％三氟乙酸)。

[1770] LC方法Q:Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18}柱(50×4.6mm)以及经12分钟的5-100%流动相B的双梯度运行。流动相A=水(0.1%三氟乙酸)。流动相B=乙腈(0.1%三氟乙酸)。

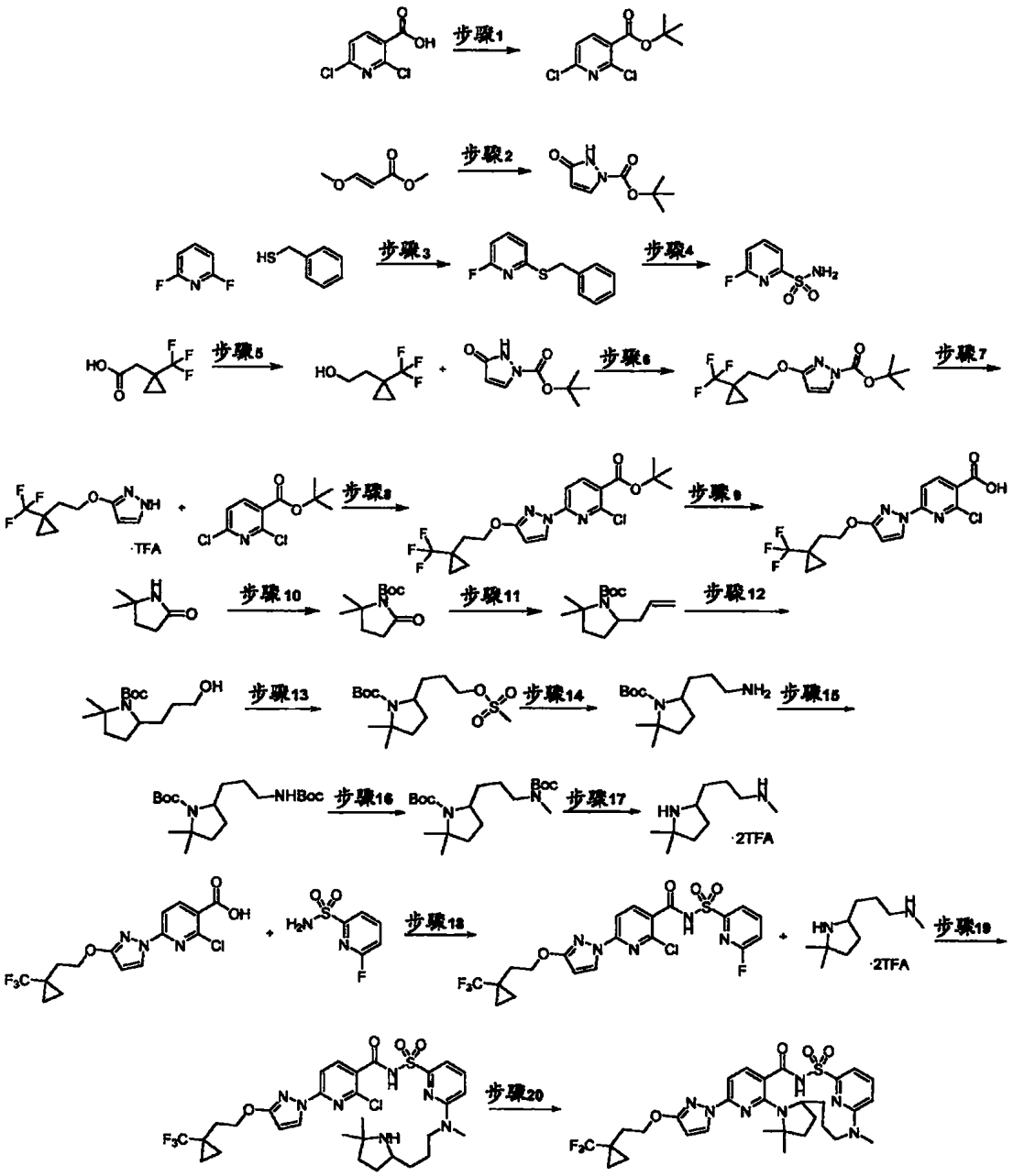
[1771] LC方法R:Waters Cortex 2.7μm C_{18}(3.0mm×50mm),温度:55℃;流量:1.2mL/min;流动相A:含0.1%三氟乙酸的100%水。流动相B:含0.1%三氟乙酸的100%乙腈。梯度:经4min 5%至100%B,保持在100%B下0.5min,经1.5min平衡至5%B。

[1772] LC方法S:Poroshell 120EC-C_{18}3.0×50mm 2.7μM,温度:45℃,流量:2.0mL/min,运行时间:6min。流动相条件:最初,95%水(0.1%三氟乙酸)和5%乙腈(0.1%三氟乙酸)线性梯度至95%乙腈(0.1%三氟乙酸),持续4.0min,随后保持在95%乙腈(0.1%三氟乙酸)下2.0min。

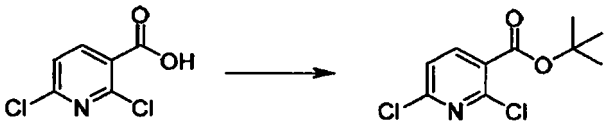
[1773] LC方法T:Zorbax C_{18}4.6×50mm 3.5μM,安全性保护:AJO-4287C_{18},4×3.0mm。温度:45℃,流量:2.0mL/min,运行时间:6min。流动相:95%水(0.1%甲酸)和5%乙腈(0.1%甲酸)线性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸),持续4.0min,随后保持2.0min。

[1774] LC方法U:Kinetex EVO C_{18}4.6×50mm 2.6μm,温度:45℃,流量:2.0mL/min,运行时间:4min。流动相:最初,95%水(0.1%甲酸)和5%乙腈(0.1%甲酸)线性梯度至95%乙腈(0.1%甲酸),持续2.0min,随后保持在95%乙腈(0.1%甲酸)下2.0min。

[1775] 实施例1:制备12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)

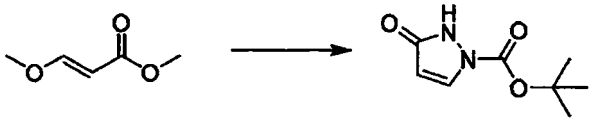
[1776] 

[1777] 步骤1:2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯

[1778] 

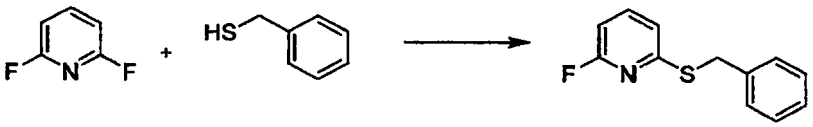
[1779] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸(10g,52.08mmol)在四氢呋喃(210mL)中的溶液用二碳酸二叔丁酯(17g,77.89mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(3.2g,26.19mmol)依次处理并且在室温搅拌过夜。此时,添加盐酸1N(400mL),并且剧烈搅拌混合物约10min。用乙酸乙酯(2×300mL)萃取产物,并且将合并的有机层用水(300mL)和盐水(150mL)洗涤并且经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈无色油状物的12.94g(96%收率)2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.60(s,9H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值247.02,实验值248.1(M+1)$^+$;保留时间:1.79min(LC方法B)。

[1780] 步骤2:3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

[1781] 

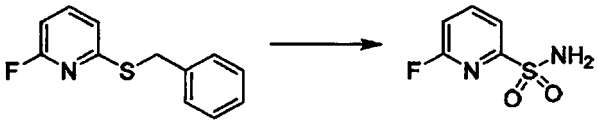
[1782] 启动50L反应器,并且将夹套设定成20℃,在150rpm下搅拌,使用回流冷凝器(10℃)和氮气吹扫。添加甲醇(2.860L)和(E)-3-甲氧基丙-2-烯酸甲基酯(2.643kg,22.76mol),并且将反应器封盖。将反应物加热至40℃的内部温度并且系统设定成使夹套温度保持于40℃。通过加料漏斗经30min逐份添加水合肼(1300g,55%重量/重量,22.31mol)。将反应物加热至60℃,持续1h。将反应混合物冷却至20℃并且逐份添加三乙胺(2.483kg,3.420L,24.54mol),将反应温度维持为<30℃。逐份添加Boc酸酐(4.967kg,5.228L,22.76mol)在甲醇(2.860L)中的溶液,从而维持温度<45℃。在20℃搅拌反应混合物16h。将反应溶液部分浓缩以移除甲醇,产生澄清淡琥珀色油状物。将所得油状物转移至50L反应器中,搅拌并且添加水(7.150L)和庚烷(7.150L)。添加造成少量产物沉淀。将水层排出至清洁容器中并且将界面和庚烷层过滤以分离固体(产物)。将水层转移回反应器中,并且将所收集固体放置回至反应器中并且与水层混合。将滴液漏斗添加至反应器并且装载有逐滴添加的乙酸(1.474kg,1.396L,24.54mol)。将夹套设定成0℃以吸收淬灭放热。完成添加后(pH=5),搅拌反应混合物1h。通过过滤收集固体并用水(7.150L)洗涤,随后用水(3.575L)第二次洗涤。将结晶固体转移到20L旋转蒸发球管中并且添加庚烷(7.150L)。使混合物在45℃成浆,持续30min,并且蒸馏出1至2体积的溶剂。过滤旋转蒸发烧瓶中的浆料并且用庚烷(3.575L)洗涤固体。进一步真空干燥固体(50℃,15毫巴),得到呈粗结晶固体的5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(2921g,71%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d6)δ10.95(s,1H),7.98(d,J=2.9Hz,1H),5.90(d,J=2.9Hz,1H),1.54(s,9H)。

[1783] 步骤3:2-苯甲基硫烷基-6-氟-吡啶

[1784] 

[1785] 在配备有顶置式搅拌器、温度探针和加料漏斗的5L三颈圆底烧瓶中将2,6-二氟吡啶(200g,1.738mol)溶解于二甲亚砜(2L)中。添加碳酸铯(572.4g,1.757mol)。通过加料漏斗逐滴添加苯基甲硫醇(206mL,1.755mol)。在添加期间观察到放热。使温度升至大约40℃。在室温搅拌反应物过夜。将反应物倒入水中并且用二氯甲烷萃取。用水洗涤萃取物两次并且经小硅胶柱塞过滤。用二氯甲烷洗脱该柱塞并且真空蒸发滤液,得到呈桃色油状物的2-苯甲基硫烷基-6-氟-吡啶(366g,96%),其在真空下固化成大块片状物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.58(q,J=7.9Hz,1H),7.48-7.41(m,2H),7.36-7.25(m,4H),7.06(dd,J=7.6,2.1Hz,1H),6.62(dd,J=7.9,2.6Hz,1H),4.43(s,2H)。

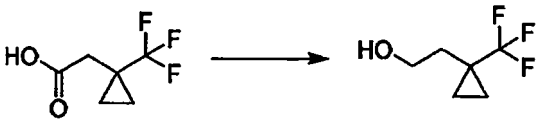
[1786] 步骤4:6-氟吡啶-2-磺酰胺

[1787] 

[1788] 在配备有顶置式搅拌器和温度探针的12L三颈圆底烧瓶中将2-苯甲基硫烷基-6-氟-吡啶(303.2g,1.383mol)溶解于氯仿(2.0L)中。添加水(1.5L)并且使混合物在冰浴中冷却至0℃并剧烈搅拌。通过插入穿过烧瓶的第三颈上的隔片的Pasteur移液管将来自气阀瓶

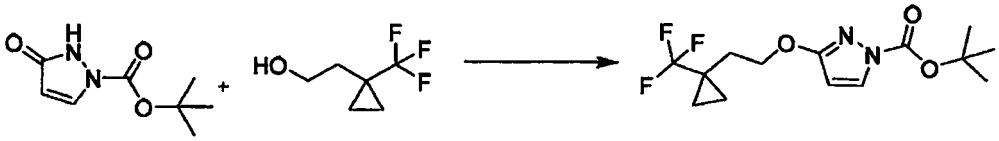
的氯气剧烈鼓泡到反应物中。迅速形成白色沉淀物。在添加期间观察到放热。在温度升至20℃时停止氯添加。再次使反应物冷却,之后再次添加氯气。继续投料直到反应物变为黄绿色并且在搅拌30min后保持如此为止。此时,未观察到进一步放热。将反应物倒入40%亚硫酸氢钠水溶液中。分离有机层并且用氯仿的另一部分萃取水层。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤并且真空蒸发,得到淡黄色油状物。将油状物溶解于二氯甲烷(1.5L)中并且逐滴添加到配备有顶置式搅拌器、温度探针和加料漏斗的12L三颈圆底烧瓶中的氢氧化铵(1.5L,40%重量/体积,17.12mol)中。在添加前将氢氧化铵溶液在冰浴中冷却至0℃。调整添加速率使得保持反应物的温度低于10℃。将所得黄绿色溶液搅拌一小时并且倒入冰中。分离各层(有机层为深绿色)并且再次用二氯甲烷萃取水层。丢弃有机层。在冰浴中冷却水层并且将浓缩盐酸水溶液逐份添加至水层直至pH呈强酸性为止。在添加各部分时搅拌所得混合物。用乙酸乙酯萃取所得水溶液两次。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤并且真空蒸发,得到淡棕色固体。将固体与二氯甲烷(大约500mL)混合并且用磁性搅拌棒搅拌直到大部分大凝集块破碎为止。添加大约1.5L戊烷,沉淀出大量淡棕色固体。短暂搅拌所得混合物,并且随后过滤。将滤饼用戊烷洗涤并且真空干燥,得到呈淡棕色固体的6-氟吡啶-2-磺酰胺(204.1g,84%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.52-8.11(m,1H),7.89(dd,J=7.8,2.7Hz,1H),7.67(s,2H),7.57-7.44(m,1H)。

[1789] 步骤5:2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇

[1790] 

[1791] 经30min的时段向冰浴中的氢化锂铝(293mg,7.732mmol)在四氢呋喃(10.00mL)中的溶液中逐滴添加含2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(1.002g,5.948mmol)的四氢呋喃(3.0mL),保持反应温度低于20℃。使混合物逐渐升温至环境温度并搅拌18h。将混合物用冰浴冷却并且依序用水(294mg,295μL,16.36mmol)、氢氧化钠(297μL,6M,1.784mmol)以及随后的水(884.0μL,49.07mmol)淬灭,得到混合物中的颗粒状固体。使用硅藻土滤出固体,并且用醚洗涤沉淀物。将滤液用硫酸镁进一步干燥并过滤,并且真空浓缩,得到含残余四氢呋喃和醚的产物。混合物不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[1792] 步骤6:3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[1793] 

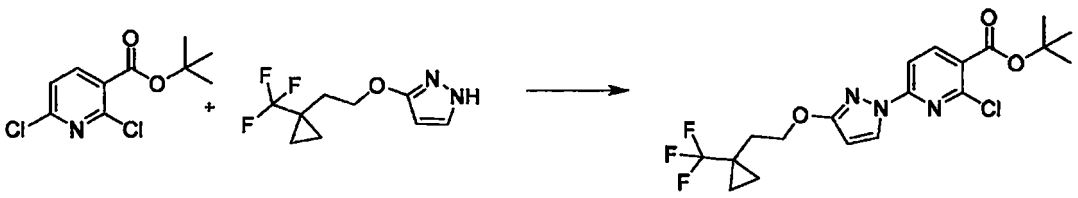
[1794] 将5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(1.043g,5.660mmol)、2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(916mg,5.943mmol)和三苯基膦(1.637g,6.243mmol)合并于四氢呋喃(10.48mL)中并且在冰浴中冷却反应物。将偶氮二甲酸二异丙酯(1.288g,1.254mL,6.368mmol)逐滴添加至反应混合物,并且使反应物升温至室温,持续16h。蒸发混合物,并且将所得物质分配于乙酸乙酯(30mL)与1N氢氧化钠(30mL)之间。将有机层分离,用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩。通过硅胶层析,用乙酸乙酯/己烷(0-30%)的梯度洗脱来纯化粗物质,得到3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.03g,57%)。ESI-MS m/z计算值320.13,实验值321.1(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法A)。

[1795] 步骤7:3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑

[1796] 

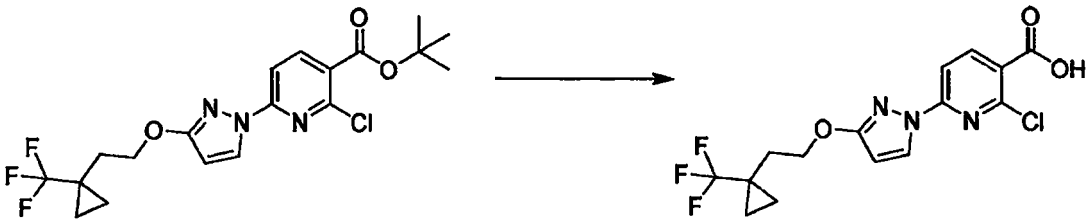
[1797] 将叔丁基-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸酯(1.03g,3.216mmol)溶解于二氯甲烷(10.30mL)与三氟乙酸(2.478mL,32.16mmol)中,并且在室温搅拌反应物2h。蒸发反应物,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯(10mL)与碳酸氢钠饱和溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且蒸发,得到3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(612mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.86(s,1H),7.50(t,J=2.1Hz,1H),5.63(t,J=2.3Hz,1H),4.14(t,J=7.1Hz,2H),2.01(t,J=7.1Hz,2H),0.96-0.88(m,2H),0.88-0.81(m,2H)。ESI-MS m/z计算值220.08,实验值221.0(M+1)$^+$;保留时间:0.5min(LC方法A)。

[1798] 步骤8:2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[1799] 

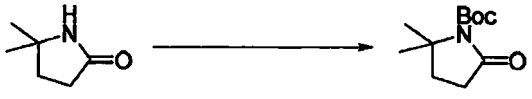
[1800] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(687mg,2.770mmol)、3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(610mg,2.770mmol)和刚研磨的碳酸钾(459mg,3.324mmol)合并于无水二甲亚砜(13.75mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(62mg,0.5540mmol),并且在氮气下于室温搅拌混合物16h。将反应混合物用水(20mL)稀释并搅拌15min。收集所得固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。过滤混合物并且浓缩,得到2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.01g,84%)。ESI-MS m/z计算值431.12,实验值432.1(M+1)$^+$;保留时间:0.88min(LC方法A)。

[1801] 步骤9:2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[1802] 

[1803] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.01g,2.339mmol)和三氟乙酸(1.8mL,23.39mmol)合并于二氯甲烷(10mL)中并且在40℃加热3h。浓缩反应物。添加己烷,并且再次浓缩混合物,得到2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(873mg,99%)。ESI-MS m/z计算值375.06,实验值376.1(M+1)$^+$;保留时间:0.69min(LC方法A)。

[1804] 步骤10:2,2-二甲基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1805] 

[1806] 将5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(4.77g,42.1mmol)、4-N,N-二甲基氨基吡啶(9.19g,42.1mmol)和三乙胺(4.26g,42.1mmol)溶解于无水二氯甲烷(140mL)中,接着将二碳酸二叔丁酯(27.6g,0.126mol)溶解于其中。在室温搅拌反应混合物48h。将反应溶液用二氯甲烷(500mL)稀释,用1N氯化氢水溶液(100mL)和盐水(2×50mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。使用已烷-乙酸乙酯梯度法(0-20%乙酸乙酯/已烷)对获得的残余物进行硅胶层析,得到呈白色固体的2,2-二甲基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.48g,58%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ2.48(t,J=8.0Hz,2H),1.85(t,J=8.0Hz,2H),1.54(s,9H),1.47(s,6H)。ESI-MS m/z计算值213.1,实验值214.1$(M+1)^+$。保留时间:2.36min(LC方法C)。

[1807] 步骤11:5-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1808] 

[1809] 将2,2-二甲基-5-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.72g,12.8mmol)溶解于无水醚(36mL)和无水四氢呋喃(36mL)中,并且随后冷却至-78℃。向以上溶液中缓慢添加二异丁基氢化铝(14.1mmol,14mL,1.0M在甲苯中),并且在-78℃搅拌所得溶液4h,随后升温至室温并且进一步搅拌3h。随后,添加含单水合对甲苯磺酸(18mg)的甲醇(40mL),并且搅拌所得溶液19h。减压移除所有溶剂。向获得的残余物中添加酒石酸钾钠饱和水溶液(100mL)并搅拌3h。用二乙醚(3×150mL)萃取溶液。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈淡黄色油状物的中间体(2.65g)。将此中间体和烯丙基三甲基硅烷(2.34g,20.5mmol)溶解于无水二氯甲烷(60mL)中并且冷却至-78℃。随后,缓慢添加三氟化硼合二乙醚(1.72g,12.1mmol)。完成添加后,在-78℃搅拌反应溶液2h,并且随后在室温再搅拌2h。添加1M碳酸钾水溶液(25mL)。分离有机层并且用二氯甲烷(3×60mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。使用已烷-乙酸乙酯梯度法(0-15%乙酸乙酯)对获得的残余物进行硅胶层析,得到呈无色油状物的5-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.92g,30%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ5.76(m,1H),5.08-5.01(m,2H),3.94-3.82(m,1H),2.43(m,1H),2.13(m,1H),2.00(m,2H),1,70(m,2H),1.57(s,9H),1.41(s,3H),1.28(s,3H)。ESI-MS m/z计算值239.2,实验值240.1$(M+1)^+$。保留时间:3.83min(LC方法C)。

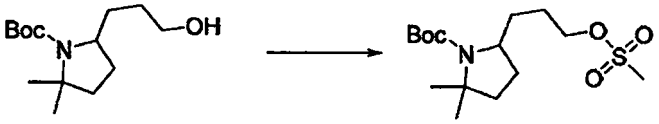
[1810] 步骤12:5-(3-羟丙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1811] 

[1812] 在0℃向5-烯丙基-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(920mg,3.85mmol)在无水四氢呋喃(38mL)的溶液中添加9-BBN(15.38mmol,30.8mL,0.5M在四氢呋喃中)。在室温搅拌所得溶液3h。将反应溶液冷却至0℃,添加过氧化氢水溶液(38.5mmol,4.4mL,30%在水中),接着添加氢氧化钠(19.25mmol,3.9mL,20%在水中)。随后,在室温搅拌反应溶液1.5h。添加水(50mL),并且用二乙醚(4×80mL)萃取水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用已烷和乙酸乙酯(0至35%乙酸乙酯/已烷)纯化获得的残余物,得到呈无色油状物的5-(3-羟丙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(834mg,84%)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜)δ4.39(m,1H),3.67(m,1H),3.37(m,2H),1.88-1.49(m,6H),1.40(s,6H),1.38(s,3H),1.31-1.28(m,2H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值

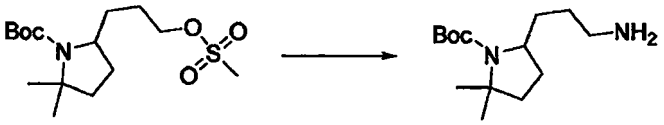
257.2,实验值258.1(M+1)$^+$。保留时间:2.79min(LC方法C)。

[1813] 步骤13:2,2-二甲基-5-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1814] 

[1815] 将5-(3-羟丙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.5g,13.6mmol)和三乙胺(3.8mL,27.2mmol)溶解于40mL二氯甲烷中并且在冰浴中冷却。经10min时段逐滴添加甲磺酰氯(1.2mL,15.0mmol),并且在冰浴中搅拌所得混合物20min。用碳酸氢钠饱和溶液(10mL)淬灭混合物并且将有机层用水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以获得呈橙色油状物的2,2-二甲基-5-(3-((甲磺酰基)氧基))丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.9g,定量收率)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值335.5,实验值336.3(M+1)$^+$;保留时间:4.24min(LC方法Q)。

[1816] 步骤14:5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1817] 

[1818] 向5-(3-甲烷磺酰基氧基-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.9g,13.6mmol)在1.4-二噁烷(70mL)中的溶液中添加30%氢氧化铵水溶液(70mL),并且在60℃于密封容器中加热所得混合物20h。真空浓缩混合物,并且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机物浓缩成油状物并且通过硅胶柱层析,使用0-15%二氯甲烷-甲醇梯度纯化,以获得呈浅色油状物的5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.14g,经两个步骤为61%收率)。^{1}H NMR(500MHz,二甲亚砜)δ3.66(d,1H),2.85(br s,2H),2.58-2.48(m,2H),1.85-1.18(m,22H)。ESI-MS m/z计算值256.4,实验值257.4(M+1)$^+$;保留时间:3.50min(LC方法Q)。

[1819] 步骤15:5-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1820] 

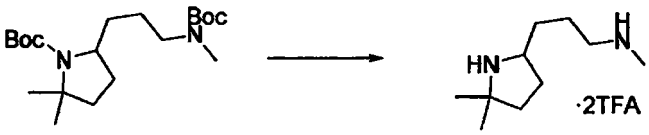
[1821] 在氮气下将5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(640mg,2.496mmol)溶解于二氯甲烷(6.4mL)中,并且向其中添加三乙胺(1.01g,9.981mmol),接着添加二碳酸二叔丁酯(1.362g,6.241mmol)。在室温搅拌混合物1h。用醚和氯化铵饱和水溶液稀释反应物并且进行分离。用醚再洗涤水层两次,将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩成淡黄色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该淡黄色油状物,得到呈澄清油状物的5-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(720mg,81%)。ESI-MS m/z计算值356.26752,实验值357.3(M+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法B)。

[1822] 步骤16:5-[3-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1823] 

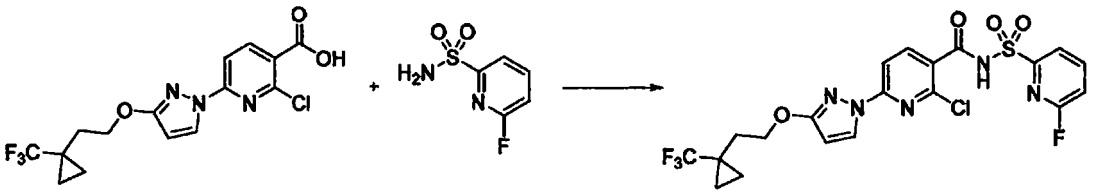
[1824] 将5-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(720mg,2.020mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(14.4mL)中。添加碳酸钾(837.5mg,6.060mmol),接着添加碘代甲烷(860.2mg,6.060mmol),并且将反应混合物在室温搅拌16h。添加碳酸钾(1.396g,10.10mmol),接着添加碘代甲烷(860.2mg,6.060mmol),并且搅拌反应物过夜。添加氢化钠(404mg,10.1mmol)并搅拌6h。添加氢化钠(121mg,5.04mmol)并且将反应物置于4℃的冰箱中3天。使反应物升温至室温,添加碘代甲烷(860.2mg,6.060mmol)并且在室温搅拌反应物过夜。将反应物用二氯甲烷稀释,随后用水(2×40mL)洗涤。用盐水洗涤有机层两次,接着用碳酸钠饱和水溶液洗涤以使反应混合物pH为约12。随后用二氯甲烷(3×75mL)萃取反应混合物。将合并的有机级分经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩成黄色油状物。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化残余物以分离呈黄色油状物的产物5-[3-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(695mg,93%)。ESI-MS m/z计算值370.28317,实验值371.5(M+1)$^+$;保留时间:0.83min(LC方法A)。

[1825] 步骤17:3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-N-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸盐)

[1826] 

[1827] 在0℃向5-[3-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(695mg,1.876mmol)在二氯甲烷(6.95mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(2.891mL,37.52mmol)并且在室温搅拌混合物5h。减压移除挥发物并且随后从醚蒸发3次,得到3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-N-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸盐)(747.3mg,100%)。ESI-MS m/z计算值170.1783,实验值171.3(M+1)$^+$;保留时间:0.09min(LC方法A)。

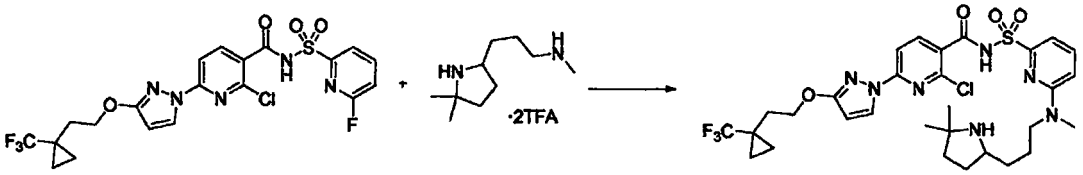
[1828] 步骤18:2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[1829] 

[1830] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.14g,3.03mmol)和羰基二咪唑(590mg,3.639mmol)合并于四氢呋喃(15.3mL)中并搅拌2h。此时,添加6-氟-2-吡啶磺酰胺(534mg,3.03mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(907μL,6.07mmol),并且在室温将反应物再搅拌30min。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥并且蒸发,得到白色固体。将固体用醚处理,减压移除,并且随后溶解于最少量的热二氯甲烷中。将反应混合物缓慢冷却至室温,随后置于冰水浴中,得到白色固体块状物,将其过滤并且用己烷洗涤。减压干燥固体,得到2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(1.48g,89%)。ESI-MS m/z计算值533.05475,实验值

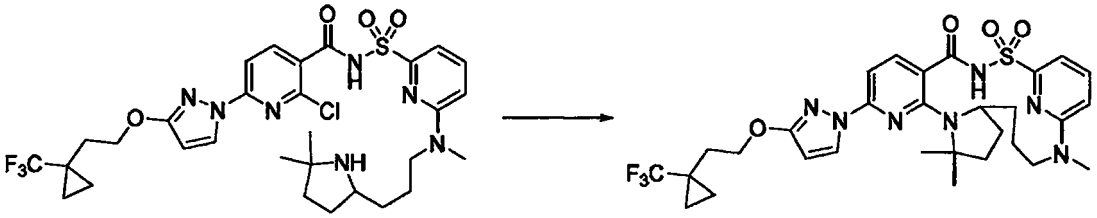
543.3(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法A)。

[1831] 步骤19:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[1832] 

[1833] 将2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[2-[1(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(1.033g,1.876mmol)、3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)-N-甲基-丙-1-胺(二三氟乙酸盐)(747.3mg,1.876mmol)、碳酸钾(1.556g,11.26mmol)和二甲亚砜(5mL)添加至小瓶,封盖并且加热至50℃,持续20min。将反应物加热至65℃,持续90min。将反应物冷却回到50℃并搅拌32h。将反应物冷却至室温,并且添加2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(300mg,0.5451mmol),并且随后升温回50℃并搅拌过夜。将反应物冷却至室温并且倒入水中,得到白色沉淀物。添加浓盐酸以使pH为4,随后滤出白色固体并且用水洗涤,接着用己烷洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中,干燥(硫酸镁),过滤并且浓缩成白色固体。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化固体,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(350mg,27%)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.5(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

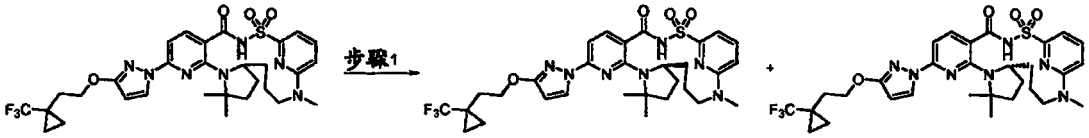
[1834] 步骤20:12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)

[1835] 

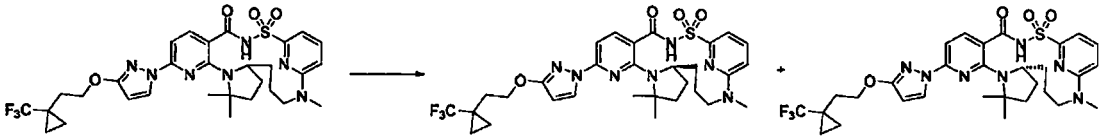
[1836] 将2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(350mg,0.5116mmol)、碳酸钾(353.5mg,2.558mmol)、氟化铯(116.6mg,28.34μL,0.7674mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(7.077mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃并搅拌25h。冷却至室温,随后倒入约150mL水中。通过逐滴添加浓盐酸将pH调整为4,得到棕褐色沉淀物,过滤该沉淀物并且用水洗涤,随后用己烷洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中,干燥(硫酸镁),过滤并且浓缩成棕褐色固体,通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化该固体,得到12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)(259.5mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.62(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.97(s,1H),7.77(dd,J=8.6,7.3Hz,

1H),7.13(d,J＝7.2Hz,1H),7.04(s,1H),6.82(d,J＝8.7Hz,1H),6.13(d,J＝2.8Hz,1H),4.32(t,J＝7.1Hz,2H),2.96(s,3H),2.08(t,J＝7.0Hz,2H),1.69(s,2H),1.54(d,J＝9.7Hz,5H),1.35(s,3H),1.23(s,7H),0.98-0.95(m,2H),0.89(td,J＝5.8,4.6,3.0Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.05min(LC方法B)。

[1837] 实施例2:制备(15S)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物10)和(15R)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物11)

[1838] 

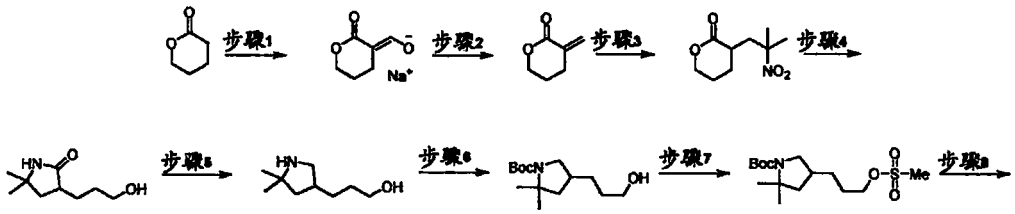
[1839] 步骤1:(15S)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物10)和(15R)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物11)

[1840] 

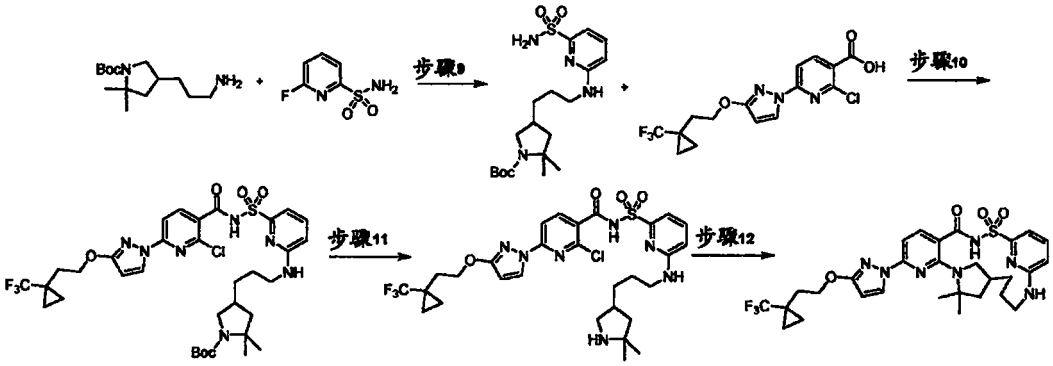
[1841] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及15%甲醇/85%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积＝500μL的32mg/mL在甲醇中的溶液)对外消旋12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物9)(221.5mg,0.3420mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的(15S)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物10)(82.3mg,74%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.64(s,1H),8.22(d,J＝2.8Hz,1H),7.98(d,J＝8.3Hz,1H),7.77(t,J＝7.9Hz,1H),7.12(d,J＝7.2Hz,1H),7.04(s,1H),6.82(d,J＝8.6Hz,1H),6.13(d,J＝2.8Hz,1H),4.32(t,J＝7.0Hz,2H),3.60(s,1H),2.99(s,1H),2.96(s,3H),2.08(t,J＝7.1Hz,2H),1.96-1.84(m,1H),1.69(s,3H),1.52(s,6H),1.35(s,3H),1.02-0.83(m,5H),ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.4(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的(15R)-12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H- 吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物11)(81.7mg,74%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.64(s,1H),8.22(d,J＝2.8Hz,1H),7.98(d,J＝

8.3Hz,1H),7.77(t,J=8.0Hz,1H),7.12(d,J=7.3Hz,1H),7.03(s,1H),6.81(d,J=8.6Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.41(s,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.59(s,1H),3.01(s,1H),2.96(s,3H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.92(d,J=8.7Hz,1H),1.69(s,3H),1.52(s,6H),1.35(s,3H),1.01-0.83(m,5H),ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.4(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法B)。

[1842] 实施例3:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物12)

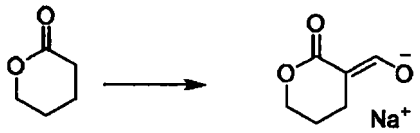


[1843]



[1844] 步骤1:(E)-(2-氧代四氢吡喃-3-亚基)甲醇化物(钠盐)

[1845]



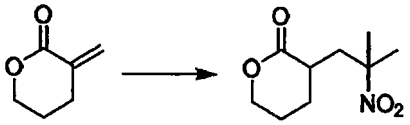
[1846] 5L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、加料漏斗、J-Kem温度探针/控制器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入氢化钠(59.91g,60%重量/重量,1.498mol),接着装入庚烷(1.5L),从而提供灰色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入乙醇(3.451g,74.91mmol),通过注射器添加,产生气体析出。向加料漏斗中装入四氢吡喃-2-酮(150g,1.498mol)和甲酸乙酯(111g,1.50mol)的澄清浅黄色溶液。经1h逐滴添加溶液,产生气体析出并且使得逐渐放热至45℃。随后将所得浓稠白色悬浮液加热至65℃,持续2h,并且随后使其冷却至室温。在室温继续搅拌混合物过夜(约10h)。通过玻璃料布赫纳漏斗(Buchner funnel)(中等孔隙率)在氮气流下真空过滤反应混合物。用庚烷(2×250mL)置换洗涤滤饼并且抽吸几分钟。将略湿的庚烷滤饼转移至玻璃托盘并且在45℃的真空烘箱中干燥15h以提供白色固体(205g,1.36mol,91%收率)作为期望产物,即(E)-(2-氧代四氢吡喃-3-亚基)甲醇化物(钠盐)。

[1847] 步骤2:3-亚甲基四氢吡喃-2-酮

[1848] 

[1849] 5L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、加料漏斗、J-Kem温度探针/控制器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入(E)-(2-氧代四氢吡喃-3-亚基)甲醇化物(钠盐)(205g,1.366mol)和四氢呋喃(1640mL),从而提供白色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入多聚甲醛(136.6g,4.549mol),以固体形式一次性添加。将所得悬浮液加热至63℃并且将该条件维持15h。加热后,反应混合物变得略微呈凝胶状。减压浓缩白色凝胶状混合物以移除大部分四氢呋喃。用乙酸乙酯(1000mL)、饱和氯化钠(500mL)和饱和碳酸氢钠(500mL)在分液漏斗中分配剩余残余物。移除有机物并且用乙酸乙酯(5×300mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物经硫酸钠(500g)干燥并且随后通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗真空过滤。用乙酸乙酯(250mL)置换洗涤滤饼。减压浓缩澄清滤液以提供澄清浅黄色油状物(135g)作为期望粗产物。通过硅胶柱快速层析(液体负载),用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度经1h洗脱来纯化该物质,收集450mL级分。产物通过硅胶TLC分析,用3:1己烷/乙酸乙酯洗脱来检测并且在UV下观察。合并产物级分并且减压浓缩以提供澄清无色油状物(132g,1.18mol,72%收率,含有以NMR计16重量%的残余乙酸乙酯)作为期望产物,即3-亚甲基四氢吡喃-2-酮。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ6.18(q,J=1.9Hz,1H),5.60(q,J=1.9Hz,1H),4.40-4.26(m,2H),2.61(ddt,J=7.0,6.3,2.0Hz,2H),1.90-1.75(m,2H)。

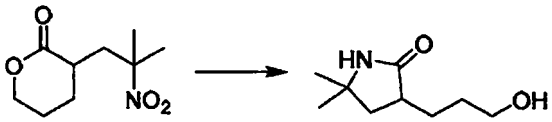
[1850] 步骤3:3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮

[1851] 

[1852] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、用作辅助安全壳的冷却浴、J-Kem温度探针、加料漏斗和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入2-硝基丙烷(104.9g,1.177mol)。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(22.41g,147.2mmol),一次性无掺杂地添加,产生澄清淡黄色溶液。未观察到放热。向加料漏斗中装入3-亚甲基四氢吡喃-2-酮(110g,981.0mmol)在乙腈(1100mL)中的溶液,其经1h逐滴添加,产生澄清淡黄色溶液并且使得逐渐放热至24℃。在室温下将反应混合物继续搅拌3.5h并且随后减压浓缩。将剩余残余物溶解于二氯甲烷(1000mL)中并且用500mL的1摩尔柠檬酸溶液/氯化钠饱和溶液的3:2混合物分配。所得有机相为澄清浅蓝色溶液,并且水相为略不透明的极浅蓝色溶液。移除有机物,并且用二氯甲烷(300mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物用氯化钠饱和溶液(300mL)洗涤,经硫酸钠(250g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。将滤液减压浓缩至约200mL的体积。用甲基叔丁基醚(1500mL)稀释澄清浅蓝色二氯甲烷溶液,并且将浑浊溶液减压浓缩至约200mL的体积,从而提供悬浮液。将混合物再次用甲基叔丁基醚(1500mL)稀释并且减压浓缩至约250mL的体积。使所得悬浮液在室温静置过夜(约12h)。通过真空过滤在玻璃料布赫纳漏斗中收集固体,并且用低温甲基叔丁基醚(2×150mL)置换洗涤滤饼并接着抽吸30min。在45℃的真空烘箱中进一步干燥该物质5h以提供白色固体(160g,0.795mol,81%收率)作为期望产物,即3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.34(ddd,J=11.1,9.3,4.3Hz,1H),

4.20(dt,J＝11.1,5.1Hz,1H),2.75-2.62(m,1H),2.56(dd,J＝14.9,5.2Hz,1H),2.01-1.89(m,2H),1.89-1.67(m,2H),1.55(d,J＝6.0Hz,6H),1.44(dddd,J＝12.8,11.5,8.1,6.6Hz,1H)。

[1853] 步骤4:3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[1854] 

[1855] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有Teflon搅拌棒、加热套、J-Kem温度探针/控制器和橡胶隔片。向容器中装入3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮(25g,124.2mmol)和乙醇(375mL),从而提供白色悬浮液。开始搅拌,并且将悬浮液加热至40℃,持续10min,从而提供澄清无色溶液。随后为容器装配气体分散管,并且用氮气将溶液脱气15min。随后向容器中装入雷氏镍(8.019g,50％重量/重量,68.31mmol),并且随后为容器装配隔片。将容器抽空并且置于氢气气氛下。将过程重复三个循环。随后将容器置于1个大气压的氢气下,并且将反应混合物逐渐加热至60℃。在60℃继续搅拌反应物24h。冷却至室温后,为容器装配气体分散管,并且用氮气将反应混合物脱气15min。通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗真空过滤混合物。用乙醇(2×100mL)置换洗涤滤饼并且抽吸直到乙醇略湿为止,随后用水润湿,并且将已使用的雷氏镍催化剂丢弃于水中。将澄清浅琥珀色滤液减压浓缩成澄清粘稠淡琥珀色油状物。用甲基叔丁基醚(1500mL)稀释油状物,并且将浑浊溶液减压浓缩至约150mL的体积,从而提供悬浮液。将混合物再次用甲基叔丁基醚(1500mL)稀释并且减压浓缩至约150mL的体积。使所得悬浮液在室温静置过夜(约12h)。通过真空过滤在玻璃料布赫纳漏斗中收集固体,并且用低温甲基叔丁基醚(2×50mL)置换洗涤滤饼并接着抽吸30min。在45℃的真空烘箱中进一步干燥该物质3h以提供白色固体(19g,0.111mol,89％收率)作为产物,即3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.63(s,1H),3.38(t,J＝6.5Hz,2H),2.37(tdd,J＝9.8,8.5,4.4Hz,1H),2.02(dd,J＝12.3,8.6Hz,1H),1.72(tdd,J＝9.6,7.5,4.4Hz,1H),1.52-1.32(m,3H),1.28-1.03(m,7H)。

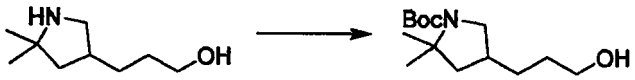
[1856] 步骤5:3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙-1-醇

[1857] 

[1858] 5L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、加料漏斗、J-Kem温度探针/控制器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入氢化锂铝丸粒(19.39g,510.9mmol)。随后向容器中装入四氢呋喃(500mL,20mL/g)。开始搅拌并且锅温记录为20℃。将混合物在室温搅拌0.5h以使丸粒溶解。所得灰色悬浮液的锅温记录为24℃。向加料漏斗中装入3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(25g,146.0mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液,并且经90min逐滴添加澄清浅黄色溶液。需要略微加热以达成均质性。完成添加后,所得浅灰色悬浮液的锅温记录为24℃。随后将混合物加热至65℃的锅温,并且将该条件维持72h。此时,反应混合物的分析指示仍剩余一些残余起始物质并且产物形成无变化。接着,在此时停止反应。移除加热套,并且为容器装配冷却浴。用碎冰/水冷却浴将悬浮液冷却至0℃,并且随后通过极缓慢地逐滴添加水(19.93mL)、之后添加15重量％氢氧化钠溶液(19.93mL)并接着在最后用水(59.79mL)来淬灭。所得白色悬浮液的锅温记录为5℃。移除冷却浴,并且再次为容器装配加

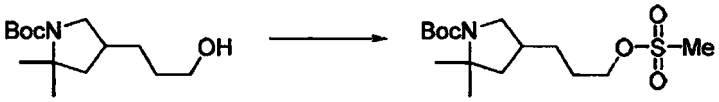
热套。使悬浮液升温至60℃并且将该条件维持30min。通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗真空过滤温热悬浮液。随后用60℃四氢呋喃(2×250mL)置换洗涤滤饼并接着抽吸30min。减压浓缩澄清滤液以提供澄清淡黄色粘稠油状物(23.5g,0.149mol,99%收率)作为期望产物,即3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙-1-醇。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ3.37(dt,J=8.3,6.4Hz,3H),2.95(dd,J=10.6,7.6Hz,1H),2.40(dd,J=10.7,7.7Hz,1H),2.04(dt,J=16.1,8.1Hz,1H),1.69(dd,J=12.2,8.2Hz,1H),1.50-1.24(m,5H),1.11-0.94(m,7H)。

[1859] 步骤6:4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1860] 

[1861] 1L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙-1-醇(15g,95.39mmol)和二氯甲烷(225mL,15mL/g),从而提供澄清淡黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向冷却浴中装入碎冰/水并且使锅温降至0℃。向加料漏斗中装入三乙胺(12.55g,124.0mmol),其随后经5min无掺杂地逐滴添加。未观察到放热。随后向加料漏斗中装入溶解于二氯甲烷(225mL)中的二碳酸二叔丁酯(22.89g,104.9mmol)。随后经30min逐滴添加澄清浅黄色溶液,产生轻微气体析出。未观察到放热。移除冷却浴,并且使所得澄清淡黄色溶液升温至室温并在室温继续搅拌3h。将反应混合物转移至分液漏斗并且用水分配(75mL)。将有机物移除并且用氯化钠饱和溶液(75mL)洗涤,经硫酸钠(150g)干燥并接着通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供澄清淡黄色油状物(30g)作为期望粗产物。通过硅胶柱快速层析(含二氯甲烷的液体负载),经60min用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱来纯化该物质,收集50mL级分。将期望产物级分合并并且减压浓缩以提供呈澄清浅黄色粘稠油状物的4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22g,0.0855mol,90%收率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.38(td,J=5.2,1.4Hz,1H),3.54(dt,J=10.3,6.7Hz,1H),3.38(td,J=6.6,3.5Hz,2H),2.76(q,J=10.3Hz,1H),2.07(td,J=11.6,5.7Hz,1H),1.87(ddd,J=16.7,12.1,6.0Hz,1H),1.37(dd,J=14.2,10.4Hz,17H),1.24(s,3H)。

[1862] 步骤7:2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1863] 

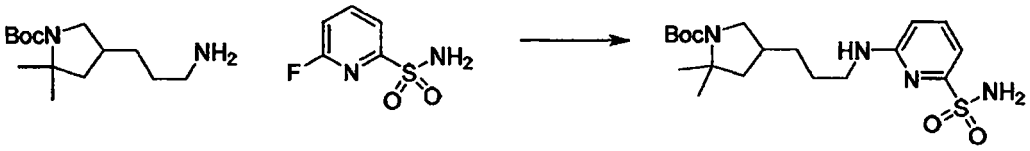
[1864] 将4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50.5g,196.22mmol)和三乙胺(39.711g,54.698mL,392.44mmol)溶解于二氯甲烷(500mL)中,并且将所得溶液在冰水浴中冷却30min。经30min时段逐滴添加甲磺酰氯(24.725g,16.706mL,215.84mmol),随后移除冰浴,并且在室温搅拌混合物一小时。随后用碳酸氢钠饱和溶液(200mL)淬灭反应物。分离各相,并且用饱和碳酸氢钠(200mL)和水(2×100mL)萃取有机相。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以获得呈浅黄色油状物的2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.2g,93%)。ESI-MS m/z计算值335.1766,实验值336.4$(M+1)^+$;保留时间:5.54min(LC方法Q)。

[1865] 步骤8:4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1866] 

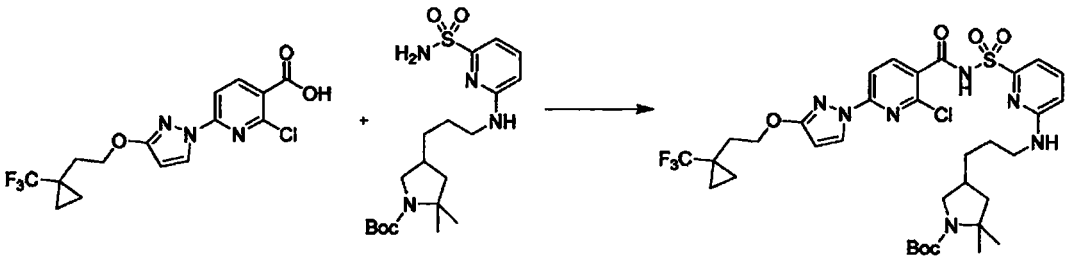
[1867] 将2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.2g,191.38mmol)溶解于二噁烷(650mL)中,并且随后添加氢氧化铵(650mL),并且将所得混合物加热至45℃,持续18h。18h后,将反应物冷却至室温。用1M氢氧化钠(200mL)稀释溶液并且随后用二乙醚(3×650mL)萃取。丢弃水相,并且用水(2×200mL)萃取合并的有机相。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈浅黄色油状物的4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48.9g,95%)。ESI-MS m/z计算值256.2151,实验值257.3$(M+1)^+$;保留时间:3.70min(LC方法Q)。

[1868] 步骤9:2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1869] 

[1870] 向含4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.91g,34.8mmol)和6-氟吡啶-2-磺酰胺(6.13g,34.8mmol)的二甲亚砜(75mL)中添加碳酸钾(4.91g,35.5mmol),并且在100℃搅拌混合物12h,并且接着使其冷却至环境温度并再搅拌4h(共16h)。将反应混合物缓慢倒入含盐酸(35mL,1M,35.00mmol)的水(200mL)中(一部分发泡)并且用乙酸乙酯(250mL)稀释。分离有机相并且用100mL盐水洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤,并且真空浓缩,得到深黄色油状物。通过硅胶层析,用0%至100%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化粗产物。收集纯级分(9.0g)和不纯(3g)级分。通过硅胶层析,用0%至100%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化不纯级分,得到全部2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.0g,69%)。^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.52(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.07(s,2H),6.95(dd,J=7.2,0.7Hz,2H),6.61(d,J=8.5Hz,1H),3.55(q,J=9.1Hz,1H),3.32-3.24(m,2H),2.79(q,J=10.0Hz,1H),2.13(d,J=16.1Hz,1H),1.96-1.82(m,1H),1.51(dt,J=18.0,9.3Hz,2H),1.37(dd,J=12.9,10.6Hz,15H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.1$(M+1)^+$;保留时间:2.34min(LC方法D)。

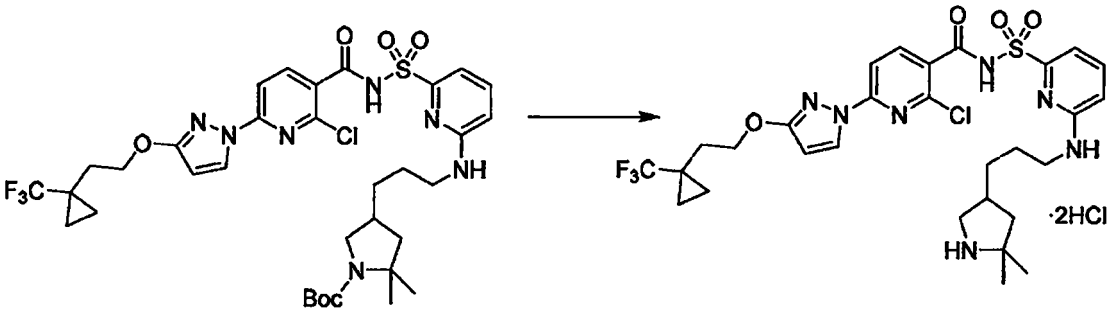
[1871] 步骤10:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1872] 

[1873] 部分A:向含2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(11.4g,30.34mmol)的四氢呋喃(150mL)中缓慢添加羰基二咪唑(5.9g,36mmol)。在环境温度搅拌混合物1小时。再添加羰基二咪唑(0.5g,3mmol),并且在环境温度将反应物再搅拌1h(共2h)。

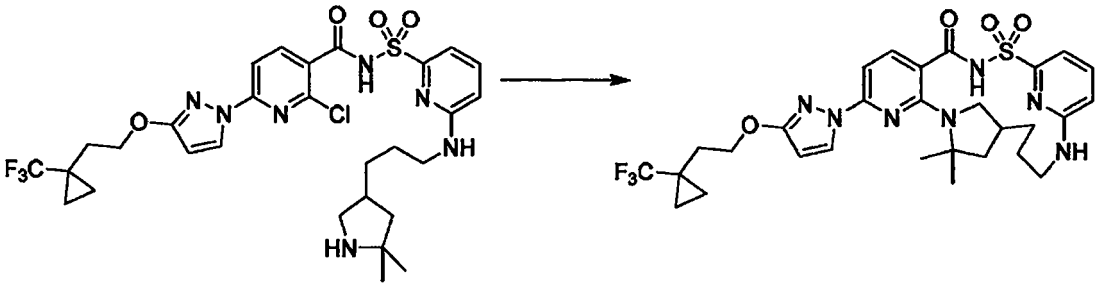
[1874] 部分B:向部分A中所制备的活化酯添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.0g,24.24mmol)的四氢呋喃(50mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(7.5mL,50mmol),并且在环境温度搅拌混合物16小时。将含柠檬酸(25.1g,130.6mmol)的水(200mL)缓慢添加到反应混合物中并且酸化至约pH=3。混合物变得浑浊但未形成沉淀物。用乙酸乙酯(400mL)萃取混合物,并且将有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,用0-80%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化粗产物,得到呈泡沫的产物,即4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.82g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.79(s,1H),8.40(t,J=2.7Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.21(d,J=5.8Hz,1H),7.17(d,J=7.1Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.19(t,J=2.3Hz,1H),4.34(t,J=7.1Hz,2H),3.50(dt,J=18.3,9.0Hz,1H),3.23(d,J=6.7Hz,2H),2.80-2.69(m,1H),2.09(t,J=7.1Hz,2H),1.79(td,J=12.4,6.1Hz,1H),1.52(dt,J=15.4,8.0Hz,2H),1.36(d,J=11.4Hz,10H),1.33-1.25(m,5H),1.17(s,2H),0.99-0.92(m,2H),0.89(d,J=5.0Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.1(M+1)$^+$;保留时间:3.48min(LC方法D)。

[1875] 步骤11:2-氯-{N}-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[1876] 

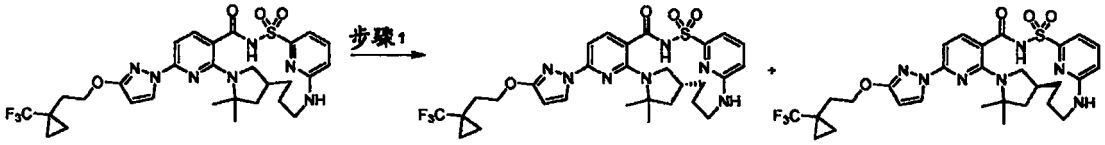
[1877] 向含4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.8g,17.92mmol)的二氯甲烷(75mL)中添加盐酸(15mL,4M,60.00mmol),并且在环境温度搅拌混合物16小时。真空移除溶剂,并且用100mL乙酸乙酯稀释残余物。真空移除溶剂,并且再用100mL乙酸乙酯重复稀释,得到泡沫,即2-氯-{N}-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(13.5g,101%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.83(s,1H),9.06(s,1H),8.92(s,1H),8.42(d,J=2.8Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.29(s,1H),7.18(dd,J=7.2,0.7Hz,1H),6.76(dd,J=8.5,0.7Hz,1H),6.21(d,J=2.9Hz,1H),4.95(s,2H),4.35(t,J=7.0Hz,2H),3.41-3.28(m,1H),3.24(p,J=6.7Hz,2H),2.80(tt,J=11.8,6.7Hz,1H),2.35(q,J=7.8,7.3Hz,1H),2.09(t,J=7.1Hz,2H),1.91(dd,J=12.8,7.6Hz,1H),1.58-1.43(m,3H),1.42-1.31(m,5H),1.24(s,3H),1.01-0.93(m,2H),0.90(dd,J=7.9,3.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值669.2112,实验值670.0(M+1)$^+$;保留时间:2.26min(LC方法D)。

[1878] 步骤12:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物12)

[1879] 

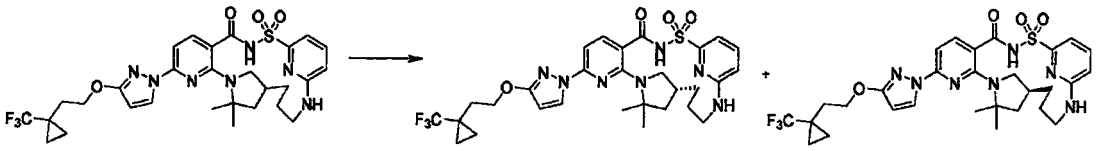
[1880] 向含2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(12.9g,17.36mmol)的NMP(120mL)中添加碳酸钾(9.64g,69.8mmol),接着添加氟化铯(2.69g,17.7mmol),并且在150℃搅拌浆料16小时。随后使反应物冷却至环境温度。用水(100mL)稀释混合物并倒入水(400mL)中,并且用盐酸(27.0mL,6M,162.0mmol)缓慢酸化混合物。使用中孔玻璃料收集沉淀物并且用50mL水洗涤3次。将固体风干1h并且随后溶解于乙酸乙酯(400mL)中。真空浓缩有机相,并且通过硅胶层析,用0-100%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化粗产物。收集6.3g纯产物和6g不纯级分。通过硅胶层析,用0-5%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化不纯级分,从而提供产物自杂质的良好分离。合并纯产物级分,得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物12)(7.4g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),7.00(s,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.2Hz,1H),6.11(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.02-3.81(m,1H),3.15(dt,J=10.1,3.8Hz,1H),2.95(d,J=13.7Hz,1H),2.78-2.61(m,1H),2.15(dd,J=5.7,2.9Hz,1H),2.07(d,J=6.4Hz,2H),1.92-1.82(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.64-1.53(m,6H),1.51(s,3H),1.36-1.23(m,1H),0.99-0.93(m,2H),0.90(d,J=10.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:2.23min(LC方法E)。

[1881] 实施例4:制备(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物13)和(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物14)

[1882] 

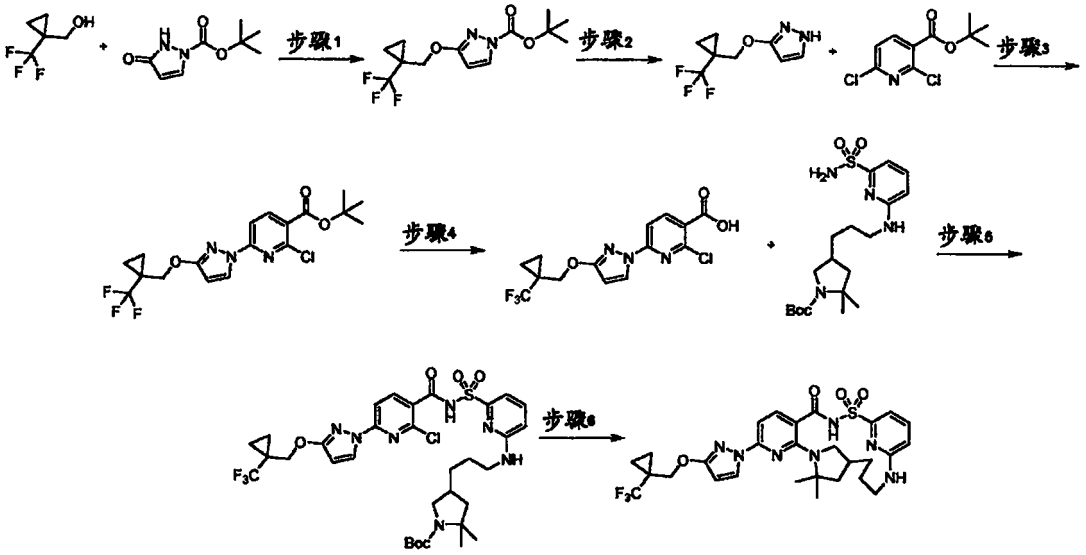
[1883] 步骤1:(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物13)和(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,

14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物14)

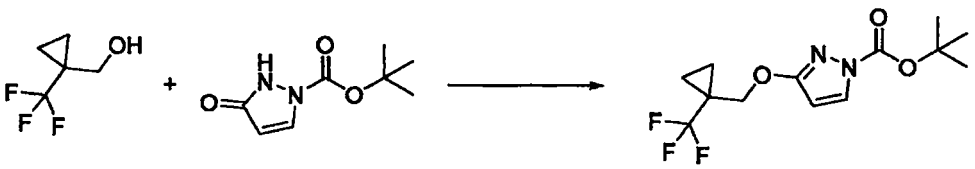
[1884] 

[1885] 将外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(7.4g)溶解于150mL乙腈中并且进行手性SFC纯化。通过手性SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及25%乙腈:甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(70mL/min)分离样品,得到作为待洗脱的第一对映异构体的(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物13)(2.91g,53%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.99(d,J=5.8Hz,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.93(s,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=12.7Hz,1H),2.80-2.64(m,1H),2.10(s,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.86(dd,J=11.5,5.4Hz,1H),1.81-1.71(m,1H),1.60(s,6H),1.51(s,3H),1.31(d,J=12.8Hz,1H),0.95(d,J=4.3Hz,2H),0.89(s,2H);ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.3(M+1)$^+$;保留时间:2.19min;以及作为待洗脱的第二对映异构体的(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物14)(3.0g,54%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.99(s,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.92(d,J=12.6Hz,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J=13.2Hz,1H),2.78-2.64(m,1H),2.08(t,J=7.1Hz,3H),1.86(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.77(s,1H),1.60(s,6H),1.51(s,3H),1.31(q,J=11.9Hz,1H),1.00-0.92(m,2H),0.90(d,J=10.4Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.1(M+1)$^+$;保留时间:2.2min(LC方法B)。

[1886] 实施例5:制备12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物15)

[1887] 

[1888] 步骤1:3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[1889] 

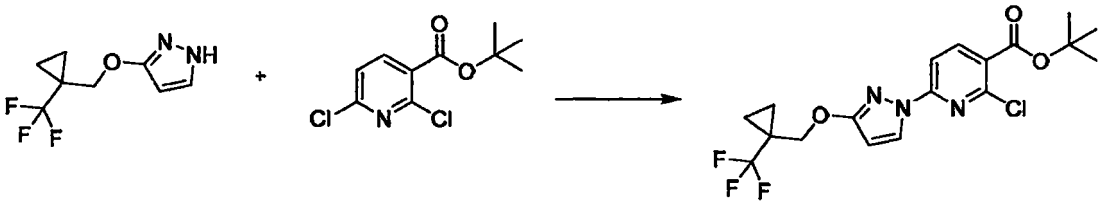
[1890] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(70g,0.3800mol)和四氢呋喃(840mL,12mL/g),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇(58.56g,0.4180mol),其一次性无掺杂地添加,接着装入三苯基膦(109.6g,0.4180mol),其以固体形式一次性添加。随后用经1h无掺杂地逐滴添加的偶氮二甲酸二异丙酯(澄清橙红色液体)(82.3mL,0.4180mol)处理所得澄清浅黄色溶液,使得逐渐放热至40℃并且产生澄清淡琥珀色溶液。随后在通过LC/MS的分析指示起始物质完全耗尽时,将反应混合物加热至50℃的锅温,并且将该条件维持2h。减压浓缩澄清琥珀色反应混合物,并且将所得澄清深琥珀色油状物悬浮于甲苯(560mL)中并在室温搅拌1h,在此时间期间沉淀固体(三苯基氧化膦MW=278.28)。通过玻璃料布赫纳漏斗过滤浓稠浆料,并且用甲苯(150mL)置换洗涤滤饼并接着抽吸30min。减压浓缩澄清琥珀色滤液以提供澄清琥珀色油状物。通过硅胶柱快速层析(吸附于硅藻土上的固体负载),用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化该物质,收集450mL级分。用大约5%乙酸乙酯/己烷洗脱产物。将期望级分合并并且减压浓缩以提供澄清浅黄色油状物作为期望产物,即3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(81g,0.264mol,70%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.10(d,J=2.9Hz,1H),6.14(d,J=3.0Hz,1H),4.31(s,2H),1.55(s,9H),1.07(dp,J=4.9,1.3Hz,4H)。ESI-MS m/z计算值306.11914,实验值307.0(M+1)$^+$;保留时间:1.75min(LC方法B)。

[1891] 步骤2:3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-1H-吡唑

[1892] 

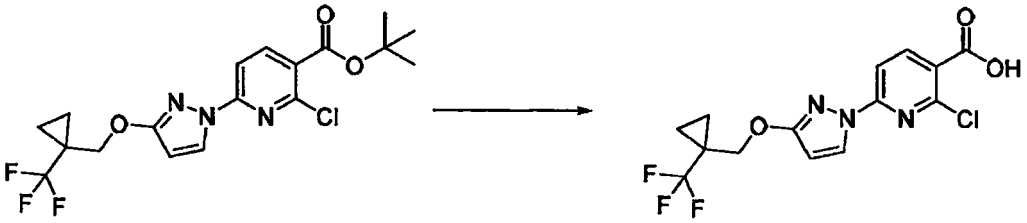
[1893] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针、水冷式回流冷凝器、加料漏斗和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(80g,0.2612mol)、二氯甲烷(320mL,4mL/g)和甲醇(320mL,4mL/g),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向加料漏斗中装入含4M盐酸的1,4-二噁烷(195.9mL,0.7836mol),其随后经1h逐滴添加,从而使得逐渐放热至30℃。当通过LC/MS的分析指示反应完成时,将所得澄清浅黄色溶液加热至45℃的锅温,并且将该条件维持1h。使反应混合物冷却至室温,并且随后减压浓缩。将剩余残余物溶解于叔丁基甲醚(640mL)中并且随后转移至分液漏斗并用2M氢氧化钠溶液(391.8mL,0.7836mol)分配。移除有机层并且用叔丁基甲醚(2×200mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物用氯化钠饱和溶液(500mL)洗涤,经硫酸钠(300g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清浅黄色滤液以提供澄清淡黄色油状物,其在静置后固化以提供白色固体(49.5g,0.240mol,92%)作为期望产物,即3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-1H-吡唑。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.90(s,1H),7.51(d,J=2.4Hz,1H),5.67(d,J=2.4Hz,1H),4.19(s,2H),1.09-0.97(m,4H)。ESI-MS m/z计算值206.0667,实验值207.0(M+1)$^+$;保留时间:1.08min(LC方法B)。

[1894] 步骤3:2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[1895] 

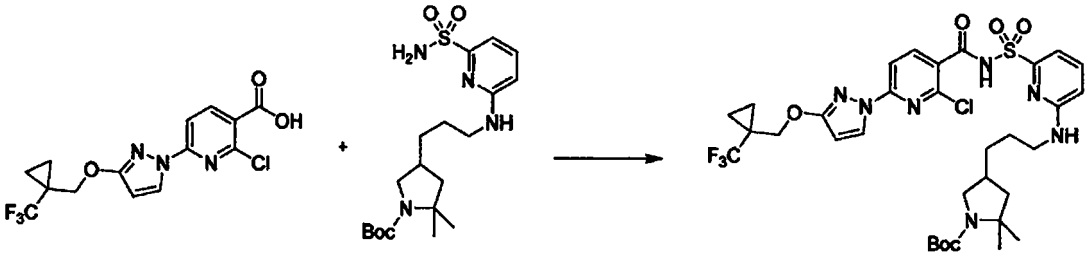
[1896] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、用作辅助安全壳的冷却浴、J-Kem温度探针、水冷式回流冷凝器、加料漏斗和氮气入口/出口.在氮气气氛下向容器中装入3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]-1H-吡唑(45g,0.2183mol)和N,N-二甲基甲酰胺(540mL,12mL/g),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为17℃。随后向容器中装入2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(54.16g,0.2183mol),以固体形式一次性添加。随后用碳酸钾(39.22g,0.2838mol)(以固体形式一次性添加)、接着用1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(3.67g,0.03274mol)(以固体形式一次性添加)处理所得澄清浅黄色溶液。将所得浅黄色悬浮液在室温搅拌24h。用碎冰/水冷却浴使反应混合物冷却至10℃。向加料漏斗中装入水(540mL),经45min逐滴添加,产生浓稠悬浮液并且使得放热至15℃。在15℃继续搅拌所得悬浮液30min,并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。用水(2×500mL)置换洗涤滤饼并且随后在布赫纳漏斗中抽吸2h。随后使该物质风干过夜以提供白色颗粒状固体(73g,0.175mol,80%),即2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯。ESI-MS m/z计算值417.1067,实验值418.1(M+1)$^+$;保留时间:0.85min(LC方法A)。

[1897] 步骤4:2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[1898] 

[1899] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(70g,0.1675mol)和2-丙醇(350mL),从而提供灰白色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向加料漏斗中装入6M盐酸水溶液(139.6mL,0.8375mol),其经10min逐滴添加,使得放热至30℃。随后将所得悬浮液加热至回流(锅温约82℃)。加热后,悬浮液变成澄清浅黄色溶液(此时锅温约75℃)。在回流下搅拌约30min后,固体开始沉淀.继续在回流下将悬浮液再搅拌30min,此时经15min逐滴添加水(210mL)。随后除热,并且继续搅拌悬浮液并使其缓慢冷却至室温。通过真空过滤在玻璃料布赫纳漏斗中收集该物质,并且用1:1水/2-丙醇(100mL)、接着用水(2×100mL)置换洗涤滤饼并接着在布赫纳漏斗中抽吸30min。在45℃的真空烘箱中进一步干燥该物质24h以提供呈白色固体的2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(56g,0.155mol,92%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.64(s,1H),8.44(d,J=2.9Hz,1H),8.41(d,J=8.4Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),6.24(d,J=2.9Hz,1H),4.41(s,2H),1.16-1.07(m,4H)。ESI-MS m/z计算值361.0441,实验值362.1(M+1)$^+$;保留时间:0.66min(LC方法A)。

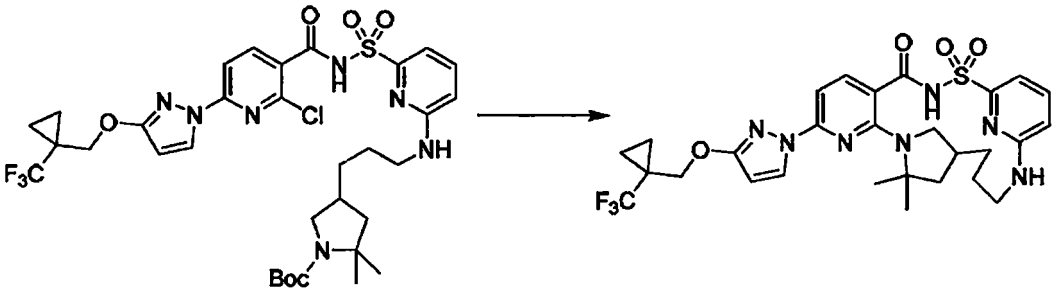
[1900] 步骤5:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1901] 

[1902] 将2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(260mg,0.6973mmol)和羰基二咪唑(113.1mg,0.6973mmol)合并于四氢呋喃(3.783mL)中并且在45℃搅拌1h。添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(287.7mg,0.6973mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(212.4mg,208.6μL,1.395mmol),并且在45℃加热反应物4小时。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,随后通过硅胶层析(24克柱),使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(232mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.78(s,1H),8.41(d,J=2.4Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.72(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.21(s,1H),7.17(d,J=7.1Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.23(s,1H),4.39(s,2H),3.58-3.46(m,1H),3.24(s,2H),2.74(t,J=10.5Hz,1H),2.02(s,1H),

1.79(td,J＝12.2,6.4Hz,1H),1.50(ddd,J＝21.4,10.3,6.2Hz,2H),1.36(d,J＝11.7Hz,9H),1.30(d,J＝13.8Hz,6H),1.17(s,3H),1.11(s,2H),1.09(s,2H)。ESI-MS m/z计算值755.248,实验值756.5(M+1)$^+$;保留时间:2.31min(LC方法E)。

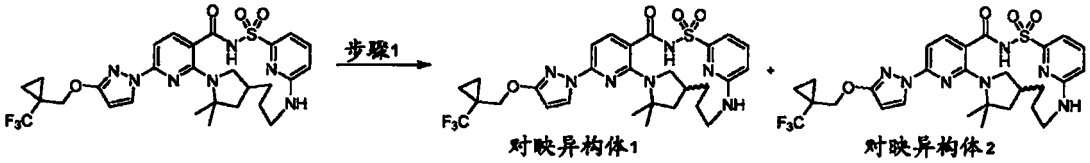
[1903] 步骤6:12,12-2甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物15)

[1904] 

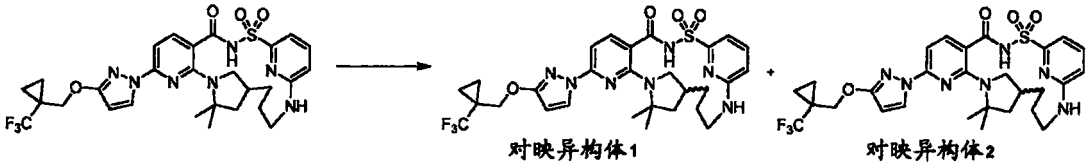
[1905] 部分A:将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(232mg,0.3068mmol)溶解于二氯甲烷(5.0mL)中,并且将盐酸(4M在二噁烷中)(2.5mL,4M,10.00mmol)添加到混合物中并将其在室温搅拌3h。将反应物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并且随后添加2M碳酸钠水溶液(5mL)以调整溶液至pH为约10。将有机层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且减压蒸干。

[1906] 部分B:向小瓶中添加来自部分A的粗胺、碳酸钾(235mg,1.70mmol)、氟化铯(75.3mg,0.4957mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(7.0mL)。用氮气吹扫小瓶,封盖,加热至150℃并搅拌16h。将反应物冷却至室温。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且随后通过硅胶层析(24克柱),使用100%己烷至80%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物15)(101.9mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.22(d,J＝2.8Hz,1H),7.82(d,J＝8.2Hz,1H),7.66-7.49(m,1H),7.05(d,J＝7.2Hz,1H),6.98(d,J＝5.5Hz,1H),6.92(d,J＝8.2Hz,1H),6.71(d,J＝8.4Hz,1H),6.16(d,J＝2.7Hz,1H),4.36(q,J＝11.9Hz,2H),3.92(dd,J＝24.2,10.9Hz,1H),3.24-3.07(m,1H),2.95(d,J＝13.0Hz,1H),2.78-2.64(m,1H),2.22-2.08(m,1H),1.86(dd,J＝11.8,5.0Hz,1H),1.76(dd,J＝15.9,8.1Hz,1H),1.65-1.54(m,6H),1.51(s,3H),1.31(dd,J＝24.7,12.0Hz,1H),1.10(s,4H)。ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.1min(LC方法E)。

[1907] 实施例6:制备12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物21)和12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物22)

[1908] 

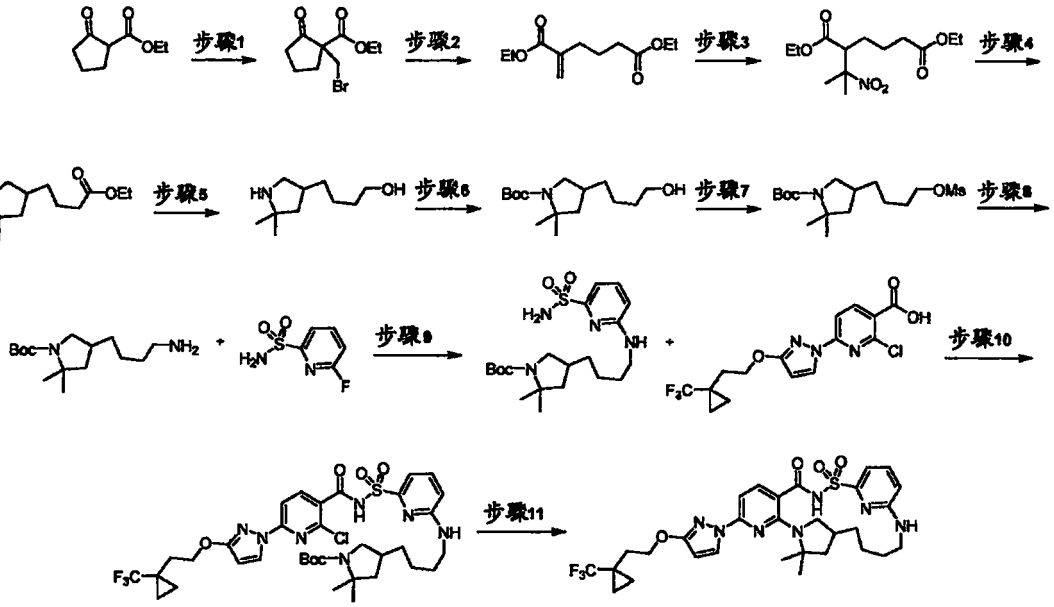
[1909] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物21)和12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物22)

[1910] 

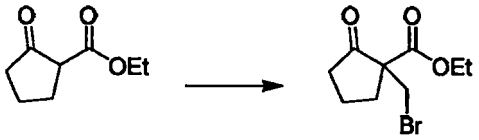
[1911] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及20%乙腈(无改性剂)/80%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物15)(82.4mg,0.133mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物21)(32.38mg,78%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.22(d,J=2.7Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.72-7.67(m,1H),7.62-7.50(m,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),6.15(d,J=2.7Hz,1H),4.36(q,J=11.9Hz,2H),4.16-4.12(m,1H),3.22-3.10(m,1H),2.95(d,J=12.9Hz,1H),2.74-2.68(m,1H),2.20-2.03(m,1H),1.86(dd,J=12.2,5.0Hz,1H),1.76(dd,J=10.3,4.8Hz,1H),1.60(s,3H),1.51(s,3H),1.28(s,4H),1.10(s,2H),0.87(d,J=5.1Hz,2H),ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.1min(LC方法E)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物22)(34.58mg,83%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.69(d,J=3.6Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.92(d,J=8.3Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.16(d,J=2.8Hz,1H),4.36(q,J=11.9Hz,2H),4.14(d,J=2.3Hz,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.4Hz,1H),2.76-2.68(m,1H),2.19-2.07(m,1H),1.86(dd,J=11.8,5.1Hz,1H),1.75(s,1H),1.60(s,3H),1.51(s,3H),1.28(d,J=2.1Hz,4H),1.10(d,J=2.7Hz,2H),0.88(s,2H),ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.1min(LC方法E)。

[1912] 实施例7:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,

7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物28)

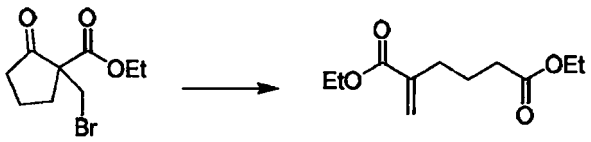
[1913] 

[1914] 步骤1:1-(溴甲基)-2-氧代环戊烷甲酸乙酯

[1915] 

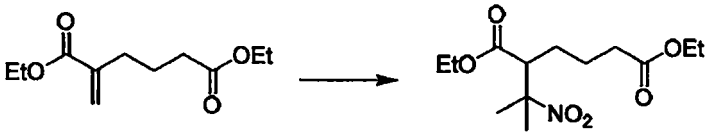
[1916] 在氩气气氛下在室温将2-氧代环戊烷甲酸乙酯(70g,449mmol)在无水四氢呋喃(300mL)中的溶液缓慢添加到67.6%氢化钠/矿物油悬浮液(19.17g,540mmol)在含六甲基磷酰胺(97g,540mmol)的四氢呋喃(750mL)中的悬浮液中。在室温搅拌反应混合物1h。添加二溴甲烷(392g,250mmol)并且使反应混合物在80℃回流16h。使反应物冷却至室温并且添加二乙醚(1000mL),并且将有机层用水(5×500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶柱层析,使用0-10%己烷-乙酸乙酯纯化以提供呈无色油状物的1-(溴甲基)-2-氧代环戊烷甲酸乙酯(85g,76%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.18(q,J=7.0Hz,7.25Hz,2H);3.68(q,J=22.5Hz,J=9.5Hz,2H);2.58-2.00(m,6H);1.25(t,J=7.75Hz,3H)。

[1917] 步骤2:2-亚甲基己二酸二乙酯

[1918] 

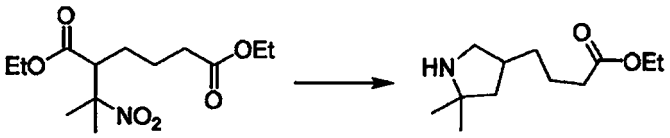
[1919] 将碳酸钾(79g,572mmol)添加到1-(溴甲基)-2-氧代环戊烷甲酸乙酯(85g,341mmol)在无水乙醇(680mL)中的溶液中并且在室温搅拌混合物16h。将混合物过滤,蒸发并且通过硅胶柱层析,使用0-5%己烷-乙酸乙酯纯化以提供呈无色油状物的2-亚甲基己二酸二乙酯(72.7g,98%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ6.16(s,1H);5.54(s,1H);4.24-4.07(m,4H);2.36-2.28(m,4H),1.83-1.77(m,2H),1.32-1.21(m,6H)。

[1920] 步骤3:2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯

[1921] 

[1922] 将1,8-二氮杂双环十一-7-烯(23g,151mmol)添加到2-亚甲基己二酸二乙酯(72.7g,340mmol)和2-硝基丙烷(36.3g,408mmol)在无水乙腈(1000mL)中的溶液中,并且在室温搅拌混合物16h。蒸发混合物并且将残余物溶解于乙酸乙酯(1000mL)中并用饱和氯化铵(500mL)洗涤。将有机相浓缩并且通过硅胶柱层析,使用0-10%己烷-乙酸乙酯纯化以提供呈无色油状物的2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯(86g,84%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.17-4.07(m,4H);2.41-2.05(m,5H),1.72-1.44(m,4H),1.56(s,3H),1.51(s,3H),1.28-1.21(m,6H)。

[1923] 步骤4:4-(4,4-二甲基-5-氧代-吡咯烷-2-基)-丁酸乙酯

[1924] 

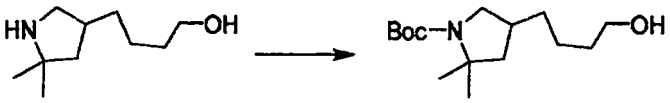
[1925] 在2巴的氢气下在巴尔反应器中将2-(2-甲基-2-硝基丙基)己二酸二乙酯(43g,141.7mmol)和含雷氏镍浆料(12g)的乙醇(860mL)的混合物在80℃加热18h。添加硅藻土(50g)并且过滤所得混合物。丢弃固体,并且浓缩滤液,以获得呈橙色油状物的4-(4,4-二甲基-5-氧代-吡咯烷-2-基)-丁酸乙酯(31.2g,97%)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值227.3,实验值228.3(M+1)$^+$。保留时间:3.23min(LC方法Q)。

[1926] 步骤5:4-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)-丁-1-醇

[1927] 

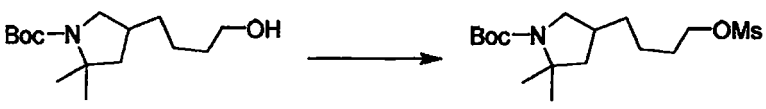
[1928] 经45min时段向4-(4,4-二甲基-5-氧代-吡咯烷-2-基)-丁酸乙酯(78.8g,345.3mmol)在四氢呋喃(1200mL)中的溶液中逐份添加氢化锂铝(39.3g,1036.0mmol),并且在氮气下将所得浆料加热至回流,持续18h。小心地用硫酸钠饱和溶液(100mL)淬灭冷却的反应混合物,并且过滤所形成的固体。丢弃固体并且真空浓缩滤液,以获得呈棕色油状物的4-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)-丁-1-醇(51.5g,87%)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值171.28,实验值172.3(M+1)$^+$。保留时间:1.05min(LC方法Q)。

[1929] 步骤6:2-(4-羟丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1930] 

[1931] 向4-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)-丁-1-醇(51.5g,301mmol)在二氯甲烷(400mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(50.6g,602mmol)在水(300mL)中的溶液,接着添加二碳酸二叔丁酯(65.6g,301mmol)。在室温搅拌所得双相混合物18h。分离各相并且丢弃水相。浓缩有机相并且通过硅胶柱层析,使用0-45%己烷-乙酸乙酯纯化,以获得呈澄清油状物的2-(4-羟丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(57.2g,77%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.35(t,1H),3.53(m,1H),3.37(m,2H),2.76(m,1H),2.01-1.81(m,2H),1.40-1.24(m,23H).ESI-MS m/z计算值271.4,实验值272.4(M+1)$^+$。保留时间:4.67min(LC方法Q)。

[1932] 步骤7:2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1933] 

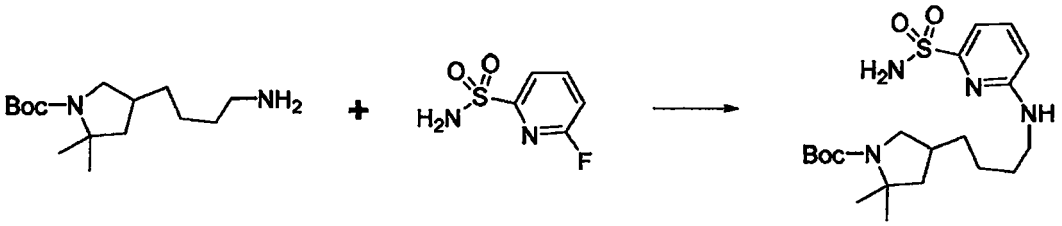
[1934] 向4-(4-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.28g,8.401mmol)在二氯甲烷(19mL)和三乙胺(8.0mL,57mmol)中的冷却至0℃的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(2.161mL,27.92mmol)。搅拌反应混合物20h,1h后使反应物升温至室温(澄清溶液在10min后变为浑浊的橙色)。用冰水和二氯甲烷、接着用盐水淬灭反应混合物。用二氯甲烷(2×20mL)进一步萃取水层,并且将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。真空干燥所得物质1h,以提供呈黄色油状物的2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.9g,99%)。ESI-MS m/z计算值349.1923,实验值350.2(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法E)。

[1935] 步骤8:4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1936] 

[1937] 将2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.9g,8.298mmol)溶解于二噁烷(60mL)和氢氧化铵(60mL,30%重量/体积,510mmol)的混合物中。在密封容器中将混合物加热至50℃,持续18h。真空浓缩二噁烷并且添加二氯甲烷(50mL)。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析(80克柱),使用二氯甲烷-甲醇(含有5mL/L 30%氢氧化铵)梯度法(0至15%甲醇/二氯甲烷)纯化粗物质,以获得呈灰白色泡沫的4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.44g,64%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.90(s,2H),3.55(dd,J=18.7,11.1Hz,1H),3.34(s,2H),3.17(s,1H),2.76(dd,J=17.0,9.5Hz,2H),2.06(s,1H),1.95-1.74(m,1H),1.52(t,J=18.4Hz,2H),1.39(d,J=9.9Hz,9H),1.35(s,1H),1.34(s,2H),1.31-1.18(m,6H)。ESI-MS m/z计算值270.23074,实验值271.2(M+1)$^+$;保留时间:1.21min(LC方法E)。

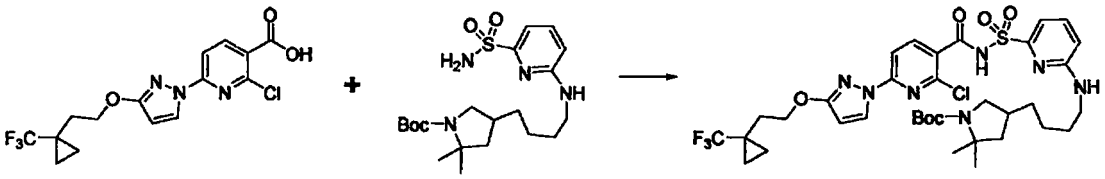
[1938] 步骤9:2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1939] 

[1940] 在氮气和回流冷凝器下在250mL烧瓶中将6-氟吡啶-2-磺酰胺(894mg,5.07mmol)合并于二甲亚砜(20mL)中,接着合并碳酸钾(1.1g,8.0mmol)和4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.44g,5.33mmol)。在60℃在油浴中加热容器18h。添加碳酸钾(1.1g,8.0mmol)并且加热至80℃,再持续4h。冷却后,过滤反应混合物,随后用乙酸乙酯稀释并用1M柠檬酸溶液、接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发并且通过硅胶层析(80克柱GOLD),使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(475mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.51(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.07(s,2H),6.94(t,J=5.7Hz,2H),6.61(d,J=8.2Hz,1H),3.54(dd,J=18.2,8.5Hz,1H),3.28(dd,J=12.6,6.6Hz,2H),2.78(dd,J=19.7,10.1Hz,1H),2.07(s,1H),1.94-1.80(m,1H),1.52(s,2H),1.44(d,J=12.2Hz,1H),1.38(d,J=10.4Hz,9H),1.35(d,J=10.9Hz,6H),1.21(d,J=

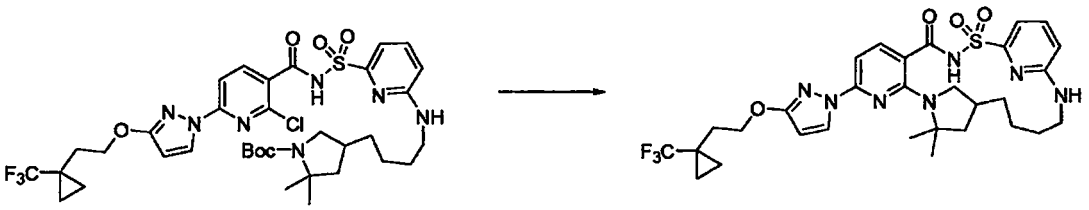
17.2Hz,4H)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.2(M+1)$^+$;保留时间:1.76min(LC方法E)。

[1941] 步骤10:4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1942] 

[1943] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(425mg,1.13mmol)和羰基二咪唑(217mg,1.34mmol)合并于四氢呋喃(7mL)中并且在50℃搅拌90min。随后添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(475mg,1.11mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(350μL,2.34mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后通过硅胶层析(80克柱),使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(613mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.80(s,1H),8.41(t,J=3.0Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.61(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.22(s,1H),7.16(d,J=7.0Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),6.18(d,J=2.9Hz,1H),4.34(t,J=7.0Hz,2H),3.54-3.42(m,1H),3.22(t,J=6.8Hz,2H),2.72-2.63(m,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),2.00-1.88(m,1H),1.71(td,J=11.2,5.9Hz,1H),1.53-1.45(m,2H),1.40-1.34(m,9H),1.25(t,J=11.6Hz,6H),1.20-1.18(m,1H),1.17(d,J=6.0Hz,4H),0.98-0.92(m,2H),0.88(s,2H)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.2(M+1)$^+$;保留时间:2.4min(LC方法E)。

[1944] 步骤11:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物28)

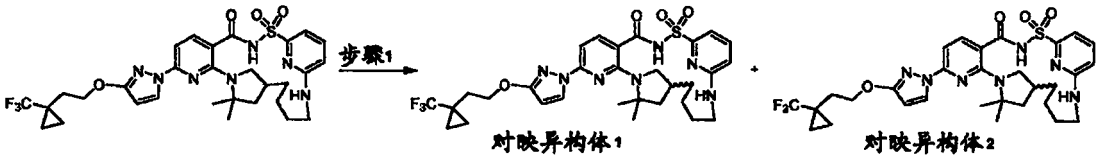
[1945] 

[1946] 部分A:将4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(538mg,0.686mmol)溶解于二氯甲烷(12mL)中,并且向混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(5mL,4M,20.0mmol)并在室温搅拌1h。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,随后添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH为约10。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。

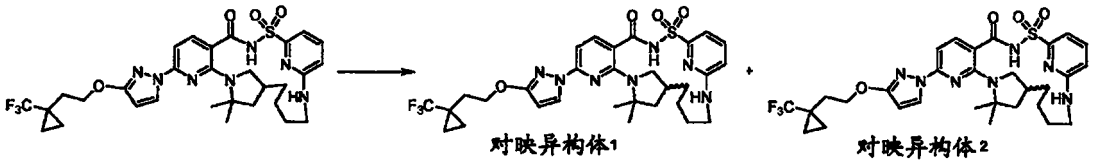
[1947] 部分B:将来自部分A的物质以及碳酸钾(474mg,3.43mmol)、氟化铯(156mg,

1.03mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(11mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃并搅拌18h。冷却至室温。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析(40克柱),使用100%已烷至80%乙酸乙酯/已烷的梯度纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物28)(270mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),6.93(d,J=8.3Hz,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.51(s,2H),3.30(s,1H),2.76(d,J=15.3Hz,1H),2.69-2.58(m,1H),2.14(d,J=7.4Hz,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),1.85(dd,J=11.6,5.4Hz,1H),1.56(s,2H),1.55(d,J=3.3Hz,6H),1.46(s,2H),1.26-1.16(m,2H),0.96(t,J=5.7Hz,2H),0.89(s,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.26min(LC方法E)。

[1948] 实施例8:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物29)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物30)

[1949] 

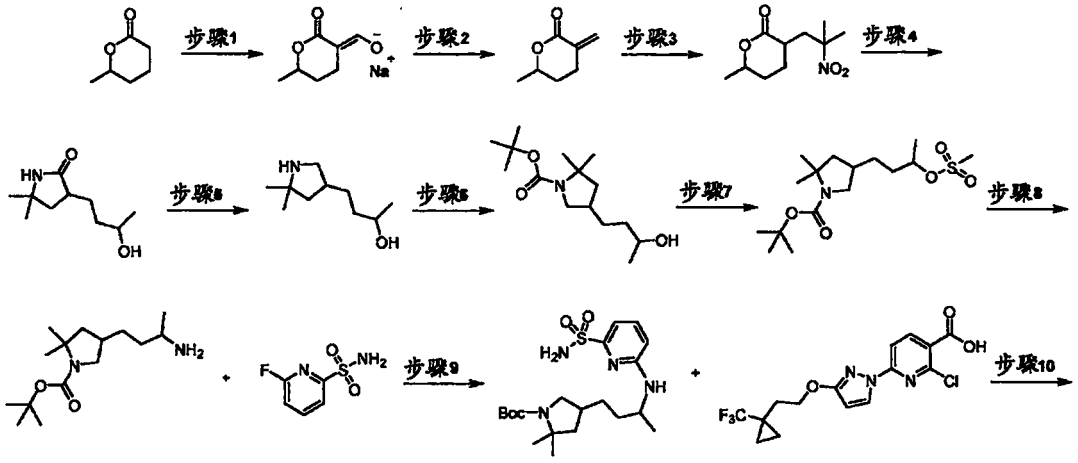
[1950] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物29)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物30)

[1951] 

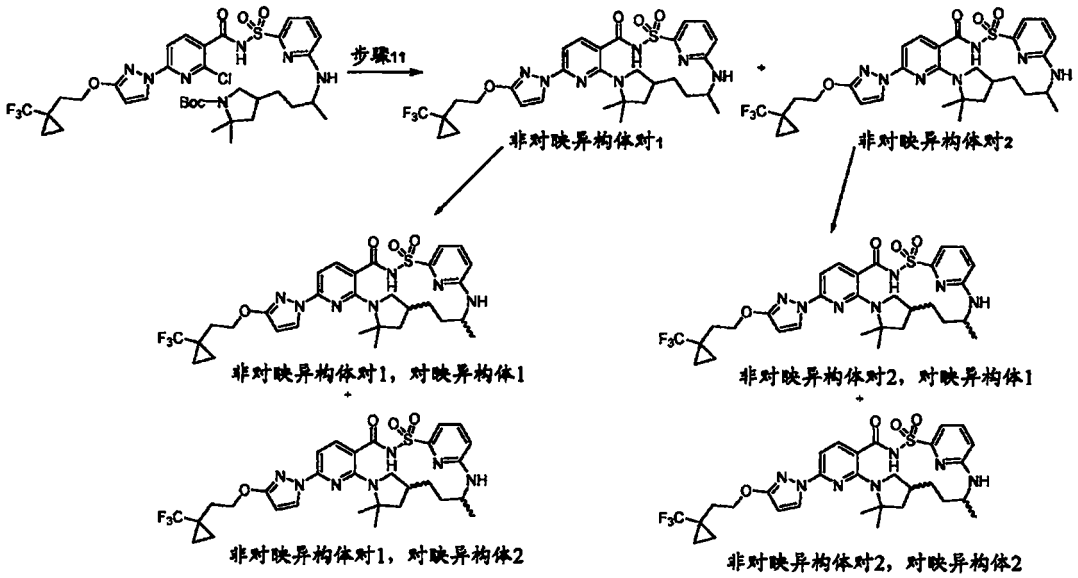
[1952] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及30%乙腈:甲醇(90:10)/70%二氧化碳流动相(0.5mL/min)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物28)(204mg,0.3150mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映

异构体1)(化合物29)(94.1mg,91%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法E)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物30)(90.0mg,87%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),6.93(d,J=8.3Hz,1H),6.81(d,J=8.1Hz,2H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.29(dd,J=4.7,2.4Hz,1H),2.86-2.69(m,1H),2.63(dd,J=16.0,11.6Hz,1H),2.13(s,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.85(dd,J=11.9,5.5Hz,1H),1.68-1.56(m,2H),1.55(d,J=2.9Hz,6H),1.47(dd,J=22.2,10.1Hz,2H),1.26-1.16(m,2H),0.96(dd,J=7.7,3.7Hz,2H),0.93(d,J=9.2Hz,1H),0.88(t,J=5.8Hz,2H),ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法E)。

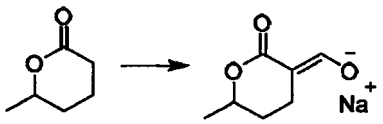
[1953] 实施例9:制备12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物35)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物36)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物58)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物59)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物60)和12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物61)



[1954]

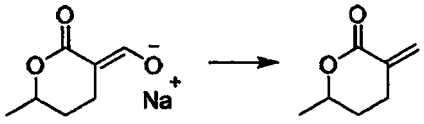


[1955] 步骤1:(3E)-3-(羟基亚甲基)-6-甲基-四氢吡喃-2-酮(钠盐)

[1956] 

[1957] 向氢化钠(60%在矿物油中)(2.63g,60%重量/重量,65.8mmol)在二乙醚(56mL)中的悬浮液中添加纯乙醇(300μL),随后在30min内在环境温度逐滴添加6-甲基四氢呋喃-2-酮(5.0g,43.80mmol)和甲酸乙酯(6.0mL,74mmol)的混合物。完成添加后,在室温搅拌反应混合物1h。将形成于混合物中的固体(产物的钠盐)通过过滤进行收集,用二乙醚洗涤并且高真空干燥,得到(3E)-3-(羟基亚甲基)-6-甲基-四氢吡喃-2-酮(钠盐)(7.1g,99%)。ESI-MS m/z计算值142.06299,实验值143.2$(M+1)^+$;保留时间:0.64min(LC方法E)。

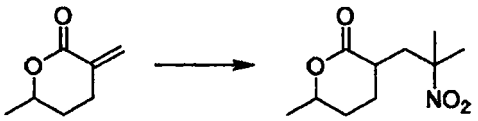
[1958] 步骤2:6-甲基-3-亚甲基-四氢吡喃-2-酮

[1959] 

[1960] 将(3E)-3-(羟基亚甲基)-6-甲基-四氢吡喃-2-酮(钠盐)(7.1g,43mmol)悬浮于四氢呋喃(100mL)中,在氮气下用多聚甲醛(4.2g,140mmol)处理并且将混合物加热至65℃,持续1h。将混合物在冰水浴中冷却,用碳酸钾饱和水溶液(20mL)淬灭并且分离有机相,随后用

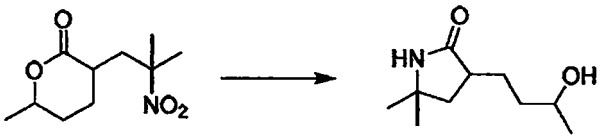
二乙醚(4×10mL)萃取水相。将有机级分合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且通过在不加热的情况下旋转蒸发而减压浓缩。通过硅胶层析(120克柱),使用100%己烷至40%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化获得的残余物,得到呈无色液体的6-甲基-3-亚甲基-四氢吡喃-2-酮(2.96g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.48-6.38(m,1H),5.57(dt,J=2.7,1.5Hz,1H),4.49(dqd,J=10.4,6.3,2.6Hz,1H),2.71(dddt,J=16.2,5.0,3.5,1.3Hz,1H),2.65-2.52(m,1H),2.03-1.93(m,1H),1.67(dddd,J=13.9,12.4,10.5,5.1Hz,1H),1.40(d,J=6.3Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值126.06808,实验值127.0(M+1)$^+$;保留时间:0.66min(LC方法E)。

[1961] 步骤3:6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮

[1962] 

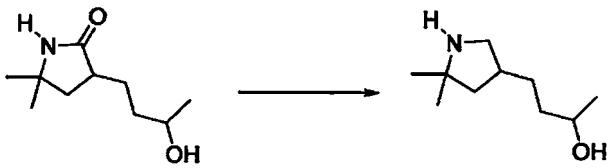
[1963] 将2-硝基丙烷(2.6mL,29mmol)用1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(550μL,3.68mmol)处理并且在氮气下搅拌5min,随后经45min在室温逐滴添加6-甲基-3-亚甲基-四氢吡喃-2-酮(2.96g,23.5mmol)在乙腈(32mL)中的溶液。在室温搅拌溶液4h。蒸发混合物,并且随后通过硅胶层析(120克柱),使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物以分离产物,随后真空干燥该产物,得到呈澄清油状物的在静置后变为白色固体的6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮(4.32g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.57-4.37(m,1H),2.71-2.58(m,1H),2.51-2.32(m,1H),2.24(dd,J=15.0,6.9Hz,1H),2.14-2.06(m,1H),2.00-1.87(m,1H),1.68-1.60(m,6H),1.58(dd,J=4.8,2.7Hz,1H),1.56-1.47(m,1H),1.36(dd,J=6.2,3.2Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值215.11575,实验值216.2(M+1)$^+$;保留时间:1.11min(LC方法E)。

[1964] 步骤4:3-(3-羟丁基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[1965] 

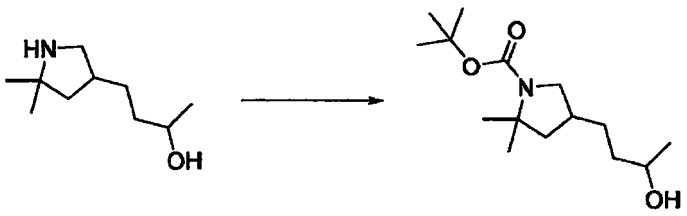
[1966] 将6-甲基-3-(2-甲基-2-硝基-丙基)四氢吡喃-2-酮(4.32g,20.07mmol)溶解于乙醇(78mL)中,并且在氮气气氛下添加湿雷氏镍(1.2g,20.45mmol)。进行三个真空/氢气循环,并且在室温在氢气(1个大气压)下搅拌所得混合物10min。随后为悬浮液配备回流冷凝器,并且加热至60℃并在氢气下于此温度搅拌24h。冷却至室温并且通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。合并滤液并减压浓缩,并且通过硅胶层析(120克柱),使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化残余物,得到呈白色固体的3-(3-羟丁基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(2.5g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.63(s,1H),4.36(d,J=4.7Hz,1H),3.56(dt,J=11.9,6.0Hz,1H),2.35(qd,J=9.3,4.4Hz,1H),2.01(dd,J=12.3,8.6Hz,1H),1.85-1.59(m,1H),1.45-1.35(m,1H),1.31(ddd,J=10.6,8.1,4.1Hz,2H),1.28-1.20(m,1H),1.18(s,3H),1.13(s,3H),1.03(dd,J=6.2,1.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值185.14159,实验值186.2(M+1)$^+$;保留时间:0.74min(LC方法E)。

[1967] 步骤5:4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁-2-醇

[1968] 

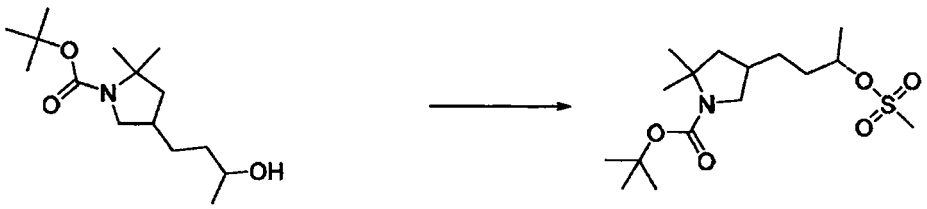
[1969] 在氮气气氛下在室温将3-(3-羟丁基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(2.5g,13.49mmol)在无水四氢呋喃(37mL)中的溶液小心地添加(在20min内)到氢化锂铝(686.6mg,20.24mmol)在无水四氢呋喃(37mL)中的悬浮液中。完成添加后,将反应混合物加热至回流,持续72h(在回流24h和48h后向反应混合物中添加额外两份氢化锂铝(200mg,7.00mmol))。在冰水浴中冷却混合物;再次将四氢呋喃(25mL)添加到混合物中,接着缓慢添加四水合酒石酸钠钾饱和水溶液(若歇尔盐(Rochelle′s),30mL)。在室温剧烈搅拌所得混合物2h,直到实现水相和有机相的明显分离为止;随后分离有机层并且真空浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷(100mL)中并且用盐水(2×15mL)洗涤获得的溶液。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁-2-醇(1.6g,69%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.78(dd,J=11.9,5.8Hz,1H),3.14(ddd,J=10.4,7.6,2.8Hz,1H),2.59(dd,J=11.0,8.1Hz,1H),2.24-2.07(m,1H),1.87-1.78(m,1H),1.73(s,2H),1.54-1.37(m,4H),1.37-1.21(m,1H),1.21-1.13(m,9H)。ESI-MS m/z计算值171.16231,实验值172.2(M+1)$^+$;保留时间:0.53min(LC方法E)。

[1970] 步骤6:4-(3-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1971] 

[1972] 在0℃将二碳酸二叔丁酯(2.4mL,10.45mmol)和三乙胺(1.7mL,12.20mmol)添加到4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁-2-醇(1.6g,9.341mmol)溶解于二氯甲烷(40mL)中的溶液中。使反应混合物升温至室温并搅拌30min。用水(15mL)、饱和碳酸氢钠(15mL)和盐水(15mL)洗涤混合物,随后萃取有机物,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩混合物。通过硅胶层析(40克柱),使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化残余物以分离呈澄清油状物的4-(3-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.4g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.79(s,1H),3.75-3.56(m,1H),3.00-2.77(m,1H),2.18-2.04(m,1H),1.89(td,J=12.3,6.0Hz,1H),1.63(s,1H),1.53(s,5H),1.49-1.43(m,12H),1.38(s,1H),1.34(dd,J=9.1,4.5Hz,2H),1.20(t,J=5.5Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值271.21475,实验值272.2(M+1)$^+$;保留时间:1.64min(LC方法E)。

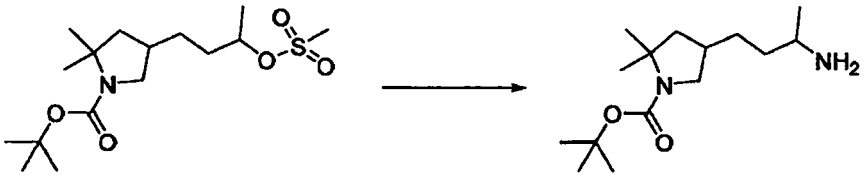
[1973] 步骤7:2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1974] 

[1975] 向4-(3-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(346mg,1.275mmol)和三乙

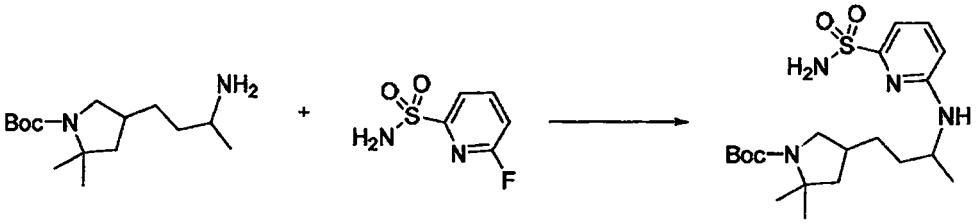
胺(1.2mL,8.6mmol)在冷却至0℃的二氯甲烷(6mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(350μL,4.52mmol)。搅拌反应混合物20h,1h后使其升温至室温(澄清溶液在10min后变为浑浊的橙色)。用冰水和二氯甲烷、接着用盐水淬灭反应混合物。用二氯甲烷(2×20mL)进一步萃取水层,并且将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。真空干燥所得物质1h,得到呈黄色油状物的2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(440mg,99%)。ESI-MS m/z计算值349.1923,实验值350.1(M+1)$^+$;保留时间:1.8min(LC方法E)。

[1976] 步骤8:4-(3-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1977] 

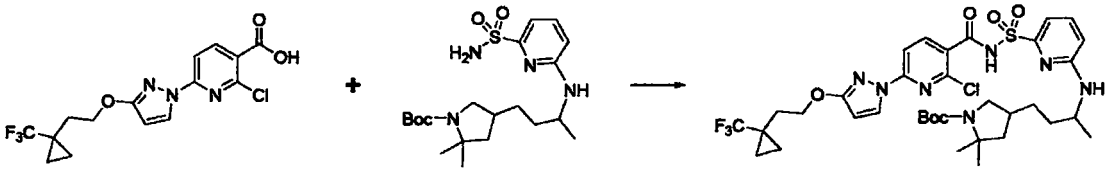
[1978] 将2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(440mg,1.259mmol)溶解于二噁烷(10mL)和氢氧化铵(10mL,30%重量/体积,85.60mmol)的混合物中。在密封容器中将混合物加热至50℃,持续72h.真空浓缩二噁烷并且添加二氯甲烷(50mL)。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析(24克柱),使用二氯甲烷-甲醇(含有5mL/L 30%氢氧化铵)梯度法(0至15%甲醇)纯化粗物质,以获得呈淡黄色油状物的4-(3-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(199mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜)δ7.86(s,2H),3.62-3.49(m,1H),3.14(dt,J=17.3,5.3Hz,1H),2.79(dd,J=19.2,10.2Hz,1H),2.08-1.97(m,1H),1.93-1.81(m,1H),1.56(ddd,J=25.3,14.2,6.6Hz,1H),1.49-1.43(m,1H),1.42-1.33(m,15H),1.24(d,J=5.9Hz,4H),1.16(d,J=6.5Hz,2H)。

[1979] 步骤9:2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1980] 

[1981] 在密封的20mL微波小瓶中,在130℃将6-氟吡啶-2-磺酰胺(526mg,2.986mmol)、4-(3-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,2.958mmol)和二异丙基乙胺(2.6mL,14.93mmol)在二甲亚砜(8mL)中的溶液搅拌16h。真空移除溶剂,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,蒸发并且通过硅胶层析,使用12g柱(0-85%乙酸乙酯/已烷的梯度)纯化,得到2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(490mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.49(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.03(s,2H),6.93(d,J=7.2Hz,1H),6.78(d,J=8.1Hz,1H),6.59(d,J=8.4Hz,1H),4.02(s,1H),3.53(d,J=10.0Hz,1H),2.78(dd,J=18.9,10.6Hz,1H),2.02(d,J=27.8Hz,1H),1.88(s,1H),1.55-1.42(m,2H),1.42-1.29(m,16H),1.23(s,3H),1.11(d,J=6.4Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.1(M+1)$^+$;保留时间:0.66min(LC方法A)。

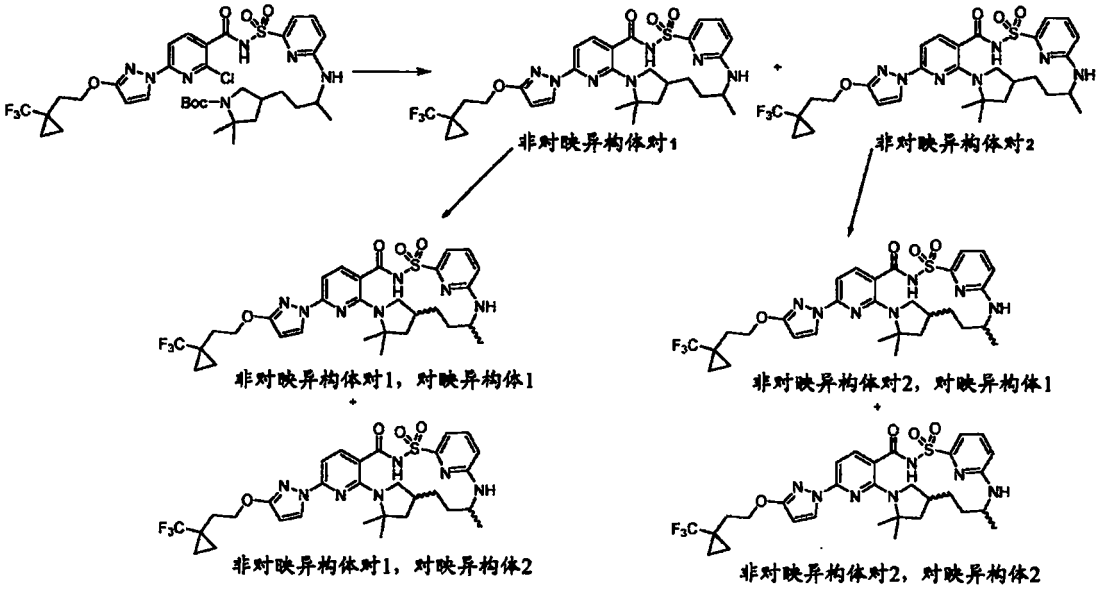
[1982] 步骤10:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1983] 

[1984] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(160mg,0.4258mmol)和羰基二咪唑(69mg,0.4255mmol)合并于四氢呋喃(2.5mL)中并且在50℃搅拌120min。随后添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.3399mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(110μL,0.7356mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后通过反相制备型反相HPLC、利用C_{18}柱和方法30-99A1-B1(乙腈-水+5mM盐酸)纯化,得到呈白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(97mg,36%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.2$(M+1)^+$;保留时间:2.44min(LC方法E)。

[1985] 步骤11:12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物35)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物36)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物58)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物59)、12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物60)和12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物61)

[1986]



[1987] 部分A:将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(97mg,0.1237mmol)溶解于二氯甲烷(2.0mL)中,并且向混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(1000μL,4M,4.000mmol)并在室温搅拌3h。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,随后添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH为约10。将有机层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。

[1988] 部分B:将来自部分A的物质以及碳酸钾(90mg,0.6512mmol)、氟化铯(30mg,0.1975mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(2.0mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,在150℃加热并搅拌18h。冷却至室温。过滤反应混合物并且接着通过反相制备型层析(C_{18}柱,20%至99%乙腈(无改性剂)/水(5mM盐酸))纯化,得到作为待洗脱的对映异构体的第一非对映异构体对的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物35)(9.0mg,22%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.62(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.97(d,J=9.2Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.68(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.2Hz,2H),4.17(s,1H),3.10(d,J=9.4Hz,1H),2.74-2.66(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.85(dd,J=11.9,5.2Hz,1H),1.64(d,J=7.1Hz,1H),1.62-1.59(m,3H),1.56(d,J=12.9Hz,2H),1.51(s,3H),1.36-1.24(m,2H),1.04(d,J=6.3Hz,3H),0.95(d,J=4.6Hz,2H),0.90(d,J=11.1Hz,2H);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法E);以及作为待洗脱的对映异构体的第二非对映异构体对的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物36)(33.6mg,82%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.20(dd,J=12.2,7.3Hz,2H),6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=8.2Hz,1H),6.10(d,

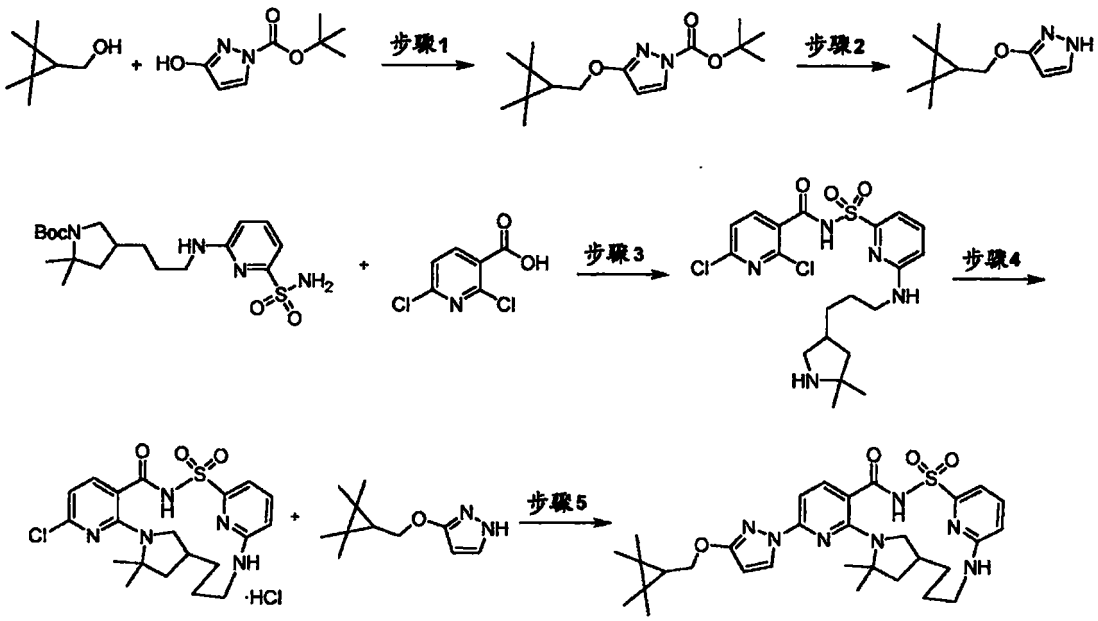
J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.65(d,J=5.0Hz,1H),3.23-2.97(m,2H),2.27(dd,J=10.1,5.1Hz,1H),2.07(t,J=7.1Hz,2H),1.89(dd,J=11.8,5.8Hz,2H),1.78-1.67(m,1H),1.62(s,3H),1.58(d,J=12.0Hz,1H),1.52(s,3H),1.45(dd,J=14.0,6.8Hz,1H),1.22(d,J=6.6Hz,3H),1.15-1.06(m,1H),0.97-0.93(m,2H),0.89(d,J=11.4Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法E).

[1989] 部分C:通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm)柱(5μm粒径)以及16%乙腈/甲醇(90:10)/84%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)[注入体积=70μL的24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液]对12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(11.5mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物58)(2.6mg,45%;>98%ee);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法E)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物59)(3.6mg,62%;>98%ee);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法E)。

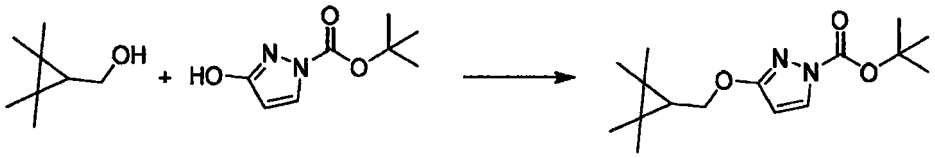
[1990] 部分D:通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm)柱(5μm粒径)以及16%乙腈/甲醇(90:10)/84%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)[注入体积=70μL的24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液]对12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(55mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物60)(17.9mg,64%,>98%ee);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法E)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12,17-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物61)(18.1mg,65%,>98%ee);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.40(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.59(dd,J=20.6,12.9Hz,2H),7.18(d,J=7.2Hz,2H),6.89(d,J=8.1Hz,1H),6.70(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.6Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.63(s,1H),3.12(d,J=30.7Hz,2H),2.28(dd,J=21.3,12.6Hz,1H),2.07(t,J=7.0Hz,2H),2.03-1.81(m,2H),1.79-1.67(m,1H),1.62(s,3H),1.57(d,J=12.1Hz,1H),1.52(s,3H),1.49-1.39(m,1H),1.21(d,J=6.5Hz,3H),1.10(dd,J=12.8,4.4Hz,1H),0.99-0.93(m,2H),0.88(s,2H),ESI-

MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法E)。

[1991] 实施例10:制备12,12-二甲基-8-{3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物42)

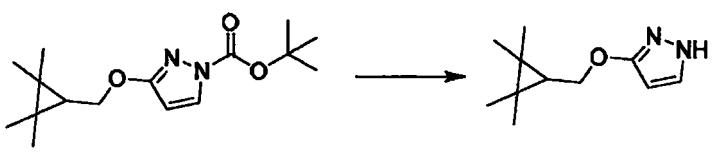
[1992] 

[1993] 步骤1:3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[1994] 

[1995] 在氮气下在0℃向三苯基膦(51.28g,195.5mmol)在甲苯(360.0mL)中的脱气溶液中逐滴添加DIAD(39.53g,37.86mL,195.5mmol)。在0℃搅拌混合物30min,得到白色浆料。在约5℃经2h向混合物中逐滴添加(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲醇(29.84g,70%重量/重量,162.9mmol)和3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(30g,162.9mmol)在甲苯(600.0mL)中的溶液。使混合物升温至环境温度并搅拌18h。将混合物加热至75℃,共持续6h,并且随后使其冷却至环境温度。用庚烷(900mL)稀释浆料并且在环境温度搅拌3h。经硅藻土过滤浆料,并且用100mL庚烷洗涤沉淀物3次。真空浓缩滤液,得到浓稠黄色油状物。装载二氯甲烷并且用0-20%乙酸乙酯/已烷梯度洗脱来对粗产物进行750克硅胶柱层析。真空浓缩含有产物的所收集级分,得到灰白色固体,即3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(30.1g,63%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J=3.0Hz,1H),5.88(d,J=2.9Hz,1H),4.30(d,J=7.7Hz,2H),1.61(s,9H),1.12(s,6H),1.04(s,6H),0.70(t,J=7.8Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值294.19434,实验值295.0(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法B)。

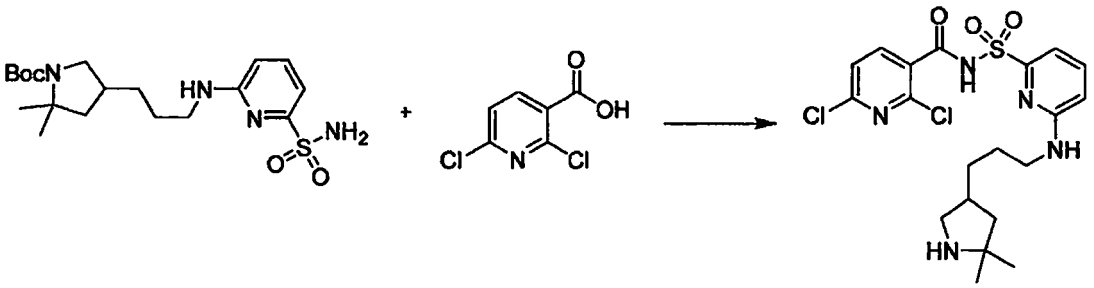
[1996] 步骤2:3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑

[1997] 

[1998] 向3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(127g,431.4mmol)在

四氢呋喃(317.5mL)和乙醇(635.0mL)中的溶液中缓慢添加氢氧化钠(431.4mL,2M,862.8mmol),并且在室温搅拌混合物过夜。减压移除大部分溶剂。用水(400mL)稀释含水残余物并且用甲基叔丁基醚(762.0mL)萃取。用盐水(2×300mL)洗涤有机相两次,并且用甲基叔丁基醚(250mL)反萃取水相一次。将合并的有机相干燥,过滤并且蒸发,得到呈粘稠油状物的3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑(75g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.78(s,1H),7.48(t,J=2.1Hz,1H),5.65(s,1H),4.05(d,J=7.7Hz,2H),1.08(s,6H),1.00(s,6H),0.67(t,J=7.7Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值194.1419,实验值195.0(M+1)$^+$;保留时间:1.43min(LC方法B)。

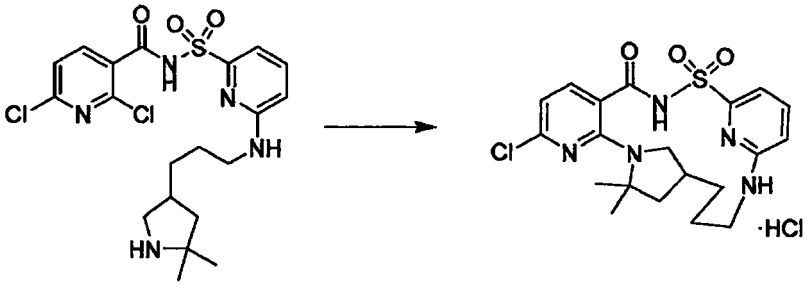
[1999] 步骤3:2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺

[2000] 

[2001] 部分A:向2,6-二氯吡啶-3-甲酸(200mg,1.042mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加二(咪唑-1-基)甲酮(169.0mg,1.042mmol),并且在50℃搅拌反应混合物90min。添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(343.9mg,0.8336mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(237.9mg,233.7μL,1.563mmol),并且在50℃加热反应物18小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色粘性物质的4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(284mg,46%)。ESI-MS m/z计算值585.15796,实验值586.5(M+1)$^+$;保留时间:0.79min(LC方法A)。

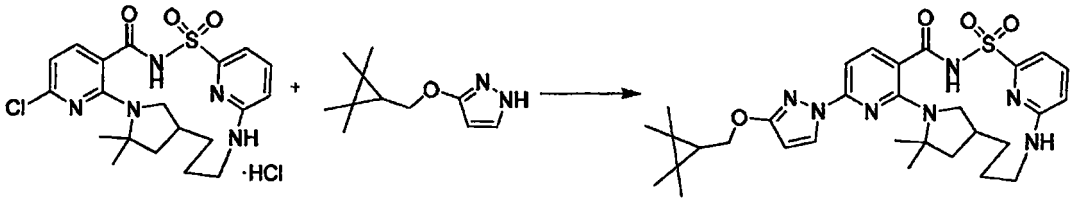
[2002] 部分B:将来自部分A的物质溶解于二氯甲烷(6mL)和三氟乙酸(1.782g,1.204mL,15.63mmol)中,并且在室温搅拌5小时。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且用碳酸氢钠饱和水溶液、随后用盐水洗涤有机物。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且移除溶剂。真空干燥该物质过夜,得到呈灰白色粘性物质的2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(233mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ9.31(s,1H),9.15(s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.17(d,J=7.2Hz,1H),6.79(d,J=8.5Hz,1H),3.34(dq,J=14.6,5.7Hz,1H),3.24(dq,J=6.6,4.1Hz,2H),2.89-2.75(m,1H),2.45-2.29(m,1H),1.93(dd,J=12.8,7.7Hz,1H),1.60-1.45(m,3H),1.43-1.33(m,5H),1.29(s,3H)。ESI-MS m/z计算值485.10553,实验值486.5(M+1)$^+$;保留时间:0.5min(LC方法A)。

[2003] 步骤4:8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物C)

[2004] 

[2005] 向2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(200mg,0.4112mmol)在二甲亚砜(5.0mL)的溶液中添加3 Å分子筛并且反应混合物在室温搅拌10min。随后添加氟化铯(194mg,1.277mmol)和碳酸钾(1703mg,12.32mmol),并且在140℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行纯化滤液。流动相A=水(5mM盐酸)。流动相B=乙腈。流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃,得到呈白色固体的8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(76mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.69(d,J=7.9Hz,1H),7.54(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.67(d,J=8.5Hz,1H),6.56(d,J=7.9Hz,1H),4.14-3.93(m,1H),3.26-3.15(m,1H),3.09-2.98(m,1H),2.78(t,J=10.0Hz,1H),2.19(dd,J=15.6,5.6Hz,1H),1.92-1.77(m,2H),1.72-1.60(m,2H),1.61(s,3H),1.51(s,3H),1.49-1.34(m,2H)。ESI-MS m/z计算值449.12885,实验值450.4(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法B)。

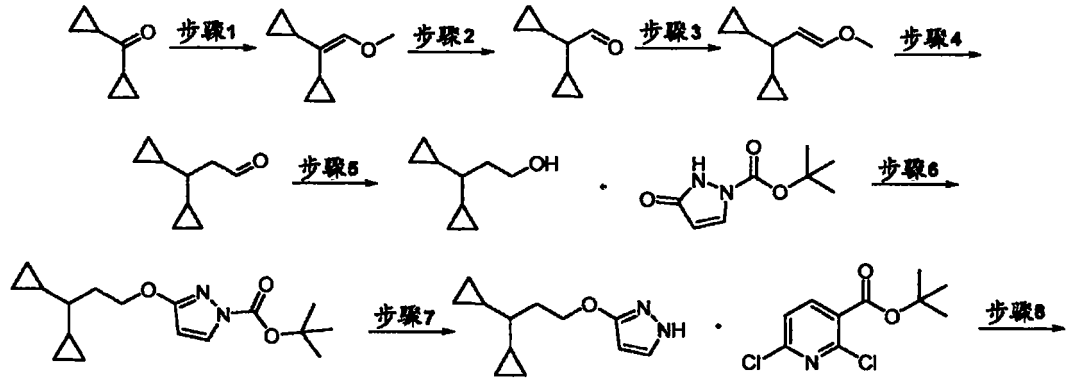
[2006] 步骤5:12,12-二甲基-8-{3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物42)

[2007] 

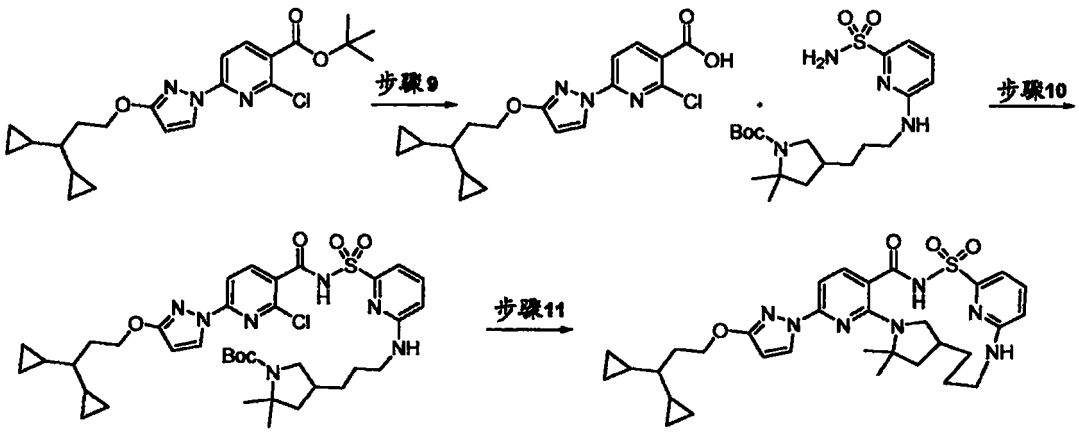
[2008] 在氮气气氛下在0℃向3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑(11.98mg,0.06168mmol)在二甲亚砜(1mL)中的溶液中添加三氟甲磺酸钪(6.073mg,0.01234mmol)和氢化钠(10.2mg,50%重量/重量,0.2125mmol)。搅拌反应物30min。随后添加8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(30mg,0.06168mmol),并且在120℃加热反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并且用几滴水淬灭。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤所得混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(无改性剂),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到12,12-二甲基-8-{3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物42)(2.6mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19(s,1H),8.07(s,1H),7.57(s,2H),7.51(s,

1H),6.58(s,1H),5.96(s,1H),4.28(d,J＝7.8Hz,2H),3.88(brs,1H),3.41-3.27(m,2H),3.21(brs,1H),3.07(brs,1H),2.61(brs,1H),2.08(brs,1H),1.63(s,6H),1.71-1.53(m,3H),1.26(brs,1H),1.14(d,J＝2.5Hz,6H),1.07(s,6H),0.75(t,J＝7.7Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值607.29407,实验值608.5(M+1)$^+$;保留时间:2.86min(LC方法B)。

[2009] 实施例11:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物43)

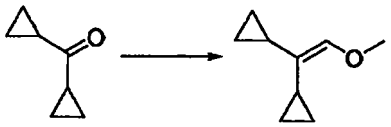


[2010]



[2011] 步骤-1:(1-环丙基-2-甲氧基-乙烯基)环丙烷

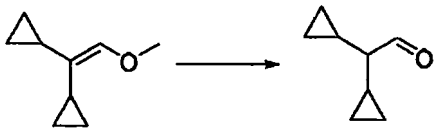
[2012]



[2013] 5000mL圆底烧瓶装配有机械搅拌器、用作辅助安全壳的冷却浴、J-Kem温度探针、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(97.3g,284mmol)和四氢呋喃(375mL),从而提供白色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入叔丁醇钾(31.85g,0.2838mol),其经10min以固体形式逐份添加,产生橙红色溶液并且使得放热至21℃。在室温继续搅拌混合物30min。经25min向加料漏斗中逐滴装入二环丙基酮(二环丙基甲酮)(25.0g,227.0mmol),其随后无掺杂地添加,使得逐渐放热至35℃。使所得橙红色溶液逐渐冷却至室温,随后在室温继续搅拌4h。随后用经25min逐滴添加的冷水(375mL)淬灭反应物。将所得双相混合物转移至分液漏斗,并且使其静置5min。排出水相,用氯化钠饱和溶液(375mL)洗涤剩余有机物。移除有机物并且减压浓缩以提供仍包含一些水的浅黄色油状物.用乙酸乙酯(500mL)稀释混合物,并且随后

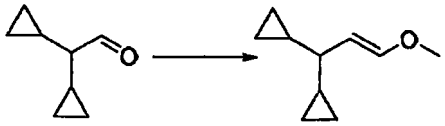
转移至分液漏斗并用水(150mL)分配。移除有机物,经硫酸钠(150g)干燥并接着通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供含一些悬浮固体(三苯基氧化膦)的浅黄色油状物。将混合物用已烷(500mL)稀释并接着通过具有40mm硅胶层的玻璃料布赫纳漏斗过滤。用已烷(2×500mL)置换洗涤滤饼。减压浓缩滤液以提供呈澄清浅黄色油状物的(1-环丙基-2-甲氧基-乙烯基)环丙烷(27g,0.1953mol,86%收率)。ESI-MS m/z计算值138.10446,实验值138.0(M+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法B)。

[2014] 步骤-2:2,2-二环丙基乙醛

[2015] 

[2016] 向(1-环丙基-2-甲氧基-乙烯基)环丙烷(128g,709.4mmol)在四氢呋喃(700mL)中的溶液中添加盐酸水溶液(250mL,3M,750.0mmol),并且在环境温度搅拌混合物16h,随后在55℃搅拌4h,随后经12h使其冷却至环境温度。用500mL盐水稀释混合物并且分离水相。用500mL MTBE萃取水相,并且合并有机相。将有机相用500mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。用250mL MTBE稀释所得油状物,并且使用分液漏斗移除残余水。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈淡橙色油状物的2,2-二环丙基乙醛(99.2g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.74(d,J=2.9Hz,1H),1.06(td,J=8.9,2.9Hz,1H),0.94-0.81(m,2H),0.64-0.49(m,4H),0.32-0.20(m,4H)。

[2017] 步骤3:[(E)-1-环丙基-3-甲氧基-烯丙基1环丙烷

[2018] 

[2019] 5000mL圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入(甲氧基甲基)三苯基氯化鏻(116.8g,340.7mmol)和四氢呋喃(423mL),从而提供白色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入叔丁醇钾(38.22g,340.6mmol),其经30min以固体形式逐份添加(每10min添加一份12.74g),产生橙红色溶液并且使得放热至40℃。在室温继续搅拌混合物30min。锅温在此时记录为36℃。随后向加料漏斗中装入2,2-二环丙基乙醛(47g,60%重量/重量,混杂有来自前一步骤的三苯基氧化膦,227.1mmol),其随后经25min无掺杂地逐滴添加,使得逐渐放热至47℃。使所得橙红色溶液逐渐冷却至室温,并且随后在室温继续搅拌15h。随后用冷水(1000mL)淬灭反应混合物(锅温=19℃),使得放热至22℃。继续搅拌混合物10min。将所得双相混合物转移至分液漏斗,并且使其静置5min。移除有机物并且用乙酸乙酯(2×300mL)萃取残余水溶液。减压浓缩合并的有机层以提供仍包含一些水的深琥珀色油状物。用乙酸乙酯(500mL)稀释混合物,并且随后转移至分液漏斗并用水(150mL)分配。移除有机物,用氯化钠饱和溶液(200mL)洗涤,经硫酸钠(200g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供含一些悬浮固体(三苯基氧化膦)的浅琥珀色油状物。用庚烷(500mL)稀释混合物,并且随后使其在室温静置30min。通过玻璃料布赫纳漏斗过滤悬浮液,并且用庚烷(2×100mL)置换洗涤滤饼。将滤液减压浓缩至约200mL的体积。将浅琥珀色溶液在碎冰/水冷却浴中冷却至0℃,持续30min,在此时间期间沉淀更多固体。通过玻璃

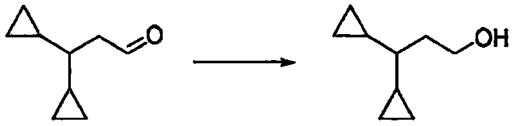
料布赫纳漏斗过滤悬浮液,并且用庚烷(2×50mL)置换洗涤滤饼。减压浓缩滤液以提供[(E)-1-环丙基-3-甲氧基-烯丙基]环丙烷(30g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.31(dd,J=12.7,1.1Hz,1H),4.68(dd,J=12.7,7.6Hz,1H),3.51(s,3H),0.77(qt,J=8.1,5.0Hz,2H),0.54-0.32(m,2H),0.28-0.12(m,5H),0.08(ddd,J=9.3,5.3,4.1Hz,2H)。

[2020] 步骤-4:3,3-二环丙基丙醛

[2021] 

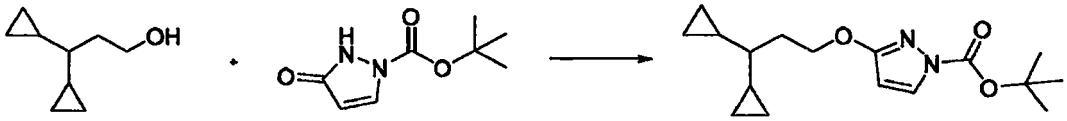
[2022] 向[(E)-1-环丙基-3-甲氧基-烯丙基]环丙烷(141g,555.7mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液中添加盐酸水溶液(100mL,3M,300.0mmol),并且使混合物升温至50℃,持续2h。将混合物冷却至环境温度,并且真空移除四氢呋喃。用二氯甲烷(700mL)稀释残余物,并且分离水相(少量乳液)。将有机相用500mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥并且过滤。向滤液中添加$MgCl_2$(50g,525.1mmol),并且在环境温度搅拌混合物12h。经硅藻土过滤浆料(遮蔽硅藻土并且需要刮去)。滤液略微浑浊,并且将滤液用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩,得到3,3-二环丙基丙醛(76.8g,100%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.83(t,J=2.7Hz,1H),2.71-2.39(m,2H),0.73(ddt,J=5.5,4.2,2.9Hz,3H),0.56-0.47(m,2H),0.42(dddd,J=9.2,7.6,4.0,2.6Hz,2H),0.28-0.21(m,2H),0.11-0.04(m,2H)。

[2023] 步骤-5:3,3-二环丙基丙-1-醇

[2024] 

[2025] 向氢化锂铝(10.4g,266.9mmol)在四氢呋喃(500mL)中的浆料中逐滴添加3,3-二环丙基丙醛(76g,549.9mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液,使其轻微回流。在环境温度下搅拌混合物2h。用冰浴冷却反应物,并且缓慢添加水(10.4mL,577.3mmol)、接着添加氢氧化钠水溶液(10.4mL,4M,41.60mmol)、随后添加水(31.2mL,1.732mol)淬灭。将浆料经硅藻土过滤,用四氢呋喃洗涤并且真空浓缩,得到3,3-二环丙基丙-1-醇(112g,73%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.81(t,J=6.9Hz,2H),1.76(q,J=6.9Hz,2H),0.63(dtt,J=8.8,8.0,5.1Hz,2H),0.50-0.34(m,4H),0.27-0.14(m,3H),0.14-0.02(m,2H)。

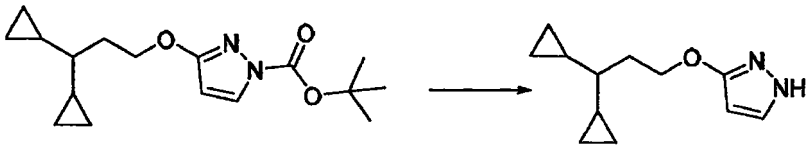
[2026] 步骤-6:3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2027] 

[2028] 在氮气下向含3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(36.5g,198.2mmol)的四氢呋喃(450mL)中添加3,3-二环丙基丙-1-醇(28.0g,199.7mmol)和三苯基膦(57.0g,217.3mmol)。向混合物中逐滴添加DIAD(43.0mL,218.4mmol),使混合物逐渐放热至45℃。添加后,在环境温度搅拌混合物1h。用已烷(450mL)稀释反应混合物,并且真空移除大约50%溶剂,得到浆料。使用中孔玻璃料过滤浆料,并且用已烷(3×50mL)洗涤固体。真空浓缩滤液,得到琥珀色油状物。将粗油状物用二氯甲烷稀释并且进行750g硅胶柱层析,用0%-40%乙酸乙酯/已烷的梯度洗脱。收集两个主要级分,第二级分为纯产物。第一级分包含三苯基膦并且进行750g硅胶柱再层析,用0%-25%乙酸乙酯/已烷的梯度洗脱。合并来自第二柱的产物与获自第一柱的产

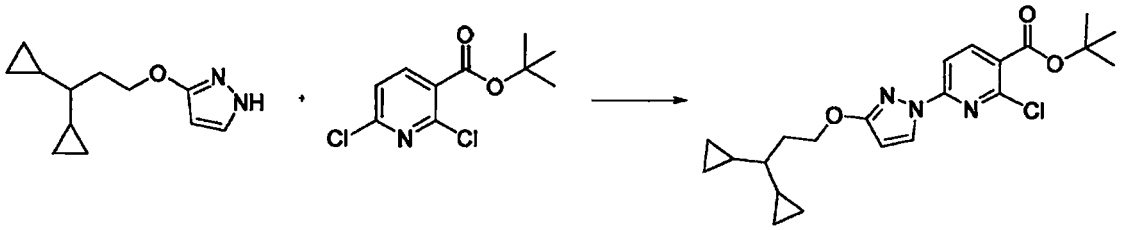
物,得到呈澄清油状物的3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(39.0g,64%)。ESI-MS m/z计算值306.19434,实验值307.1(M+1)$^+$;保留时间:2.26min(LC方法B)。

[2029] 步骤-7:3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸盐)

[2030] 

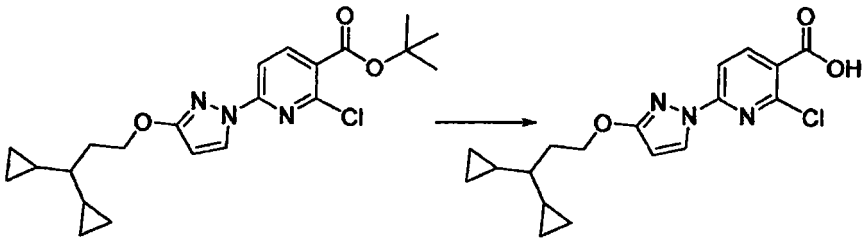
[2031] 将3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(255mg,0.8322mmol)和三氟乙酸(325.0μL,4.218mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液搅拌2.5h。真空移除挥发物,得到呈无色油状物的3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸盐)(266mg,100%),其直接用于下一反应中。ESI-MS m/z计算值206.1419,实验值207.2(M+1)$^+$;保留时间:0.59分钟(LC方法A)。

[2032] 步骤8:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2033] 

[2034] 在室温将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(220.0mg,0.8867mmol)、3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑(三氟乙酸盐)(266.0mg,0.8305mmol)、碳酸钾(230mg,1.664mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(20mg,0.1783mmol)在二甲亚砜(10mL)中的混合物搅拌15h。用水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化残余物,得到呈无色油状物的2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(245mg,71%)。ESI-MS m/z计算值417.18192,实验值418.4(M+1)$^+$;保留时间:1.28min(LC方法J)。

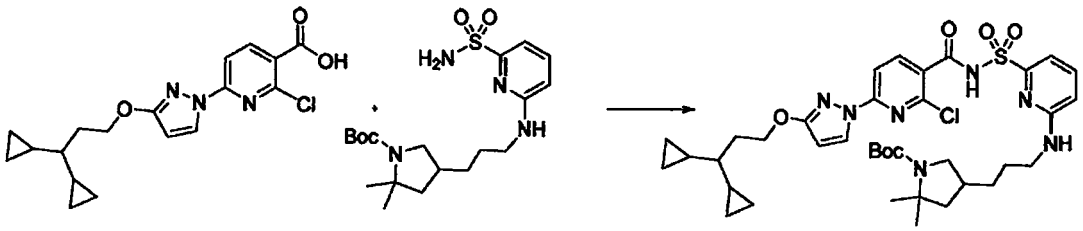
[2035] 步骤9:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2036] 

[2037] 在室温将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(245.0mg,0.5862mmol)在三氟乙酸(500.0μL,6.490mmol)和二氯甲烷(1.5mL)中的溶液搅拌4h。蒸发溶剂,并且两次将残余物溶解于四氢呋喃中并且真空浓缩,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(204mg,96%),其直接用于下一反应中。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.47-8.32(m,2H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),6.03(d,J=2.9Hz,1H),4.45(t,J=6.7Hz,2H),1.98(q,J=7.0Hz,2H),0.75-0.64(m,2H),0.50-0.39(m,4H),0.35-0.26(m,1H),0.26-0.19(m,2H),0.15-0.06(m,2H)。ESI-MS m/z计算值361.11932,实验值362.3(M+1)$^+$;保留时间:0.8min(LC方法A)。

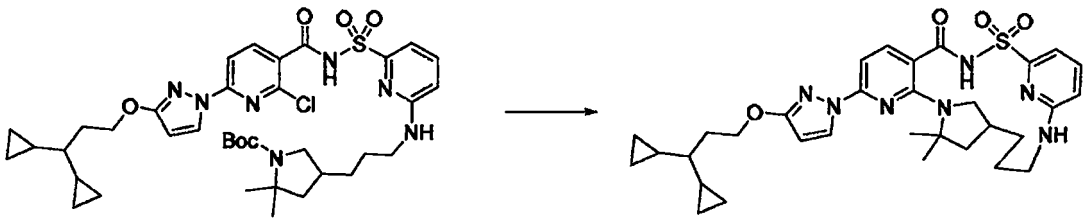
[2038] 步骤-10:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰

基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2039] 

[2040] 向2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(505.1mg,1.382mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(224.1mg,1.382mmol),并且在50℃搅拌混合物120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,0.9211mmol)的四氢呋喃(5mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(280.4mg,275.4μL,1.842mmol),并且在50℃加热反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(356mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(d,J=2.9Hz,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.58-7.50(m,2H),6.55(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),5.95(d,J=2.9Hz,1H),4.92(s,1H),4.42(t,J=6.9Hz,2H),4.02(dd,J=10.7,7.3Hz,1H),3.64-3.54(m,1H),3.17(t,J=11.7Hz,1H),2.88(t,J=10.7Hz,1H),2.19(d,J=9.5Hz,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.82(dt,J=15.1,7.6Hz,2H),1.55(tdd,J=16.3,10.8,5.0Hz,1H),1.40(s,11H),1.30(s,3H),1.25(s,3H),0.76-0.60(m,2H),0.55-0.40(m,4H),0.33(ddd,J=15.9,9.0,6.9Hz,1H),0.20(dtd,J=9.5,4.9,3.6Hz,2H),0.14-0.04(m,2H)。ESI-MS m/z计算值755.3232,实验值756.5(M+1)$^{+}$;保留时间:0.6min(LC方法L)。

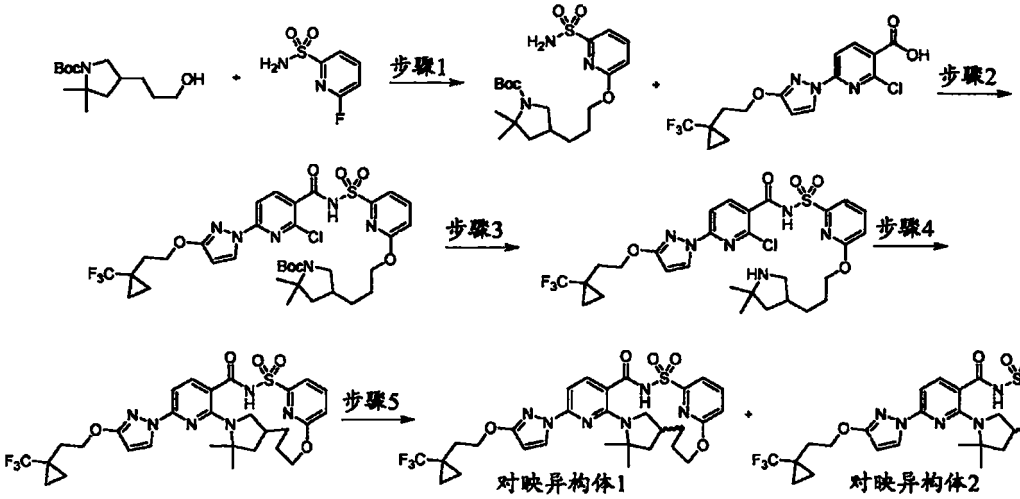
[2041] 步骤-11:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物43)

[2042] 

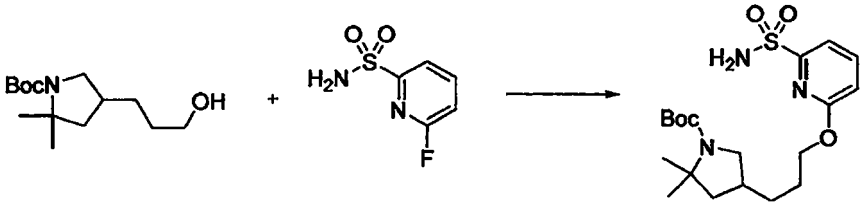
[2043] 在室温将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.4627mmol)在二氯甲烷(2.917mL)和三氟乙酸(527.6mg,354.1μL,4.627mmol)中的溶液搅拌4h。真空移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且收集有机层,并真空移除溶剂。将该物质溶解于二甲亚砜(17.50mL)中,并且添加3 Å分子筛、氟化铯(210.8mg,1.388mmol)和碳酸钾(191.8mg,1.388mmol),并在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS、使用经15.0min的20%-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙

腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物43)(158mg,55%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 9.99(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.50(d,J=7.2Hz,1H),7.31-7.19(m,1H),6.60(d,J=8.3Hz,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.43(t,J=6.8Hz,2H),3.91(s,1H),3.35(t,J=8.7Hz,1H),3.18(d,J=13.9Hz,1H),3.03(t,J=9.9Hz,1H),2.60(d,J=18.4Hz,1H),2.07(dd,J=12.2,7.8Hz,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.62(d,J=6.2Hz,11H),0.73-0.61(m,2H),0.51-0.38(m,4H),0.38-0.29(m,1H),0.24-0.16(m,2H),0.15-0.06(m,2H)。ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.4(M+1)⁺;保留时间:1.32min(LC方法J)

[2044] 实施例12:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物48)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物49)

[2045] 

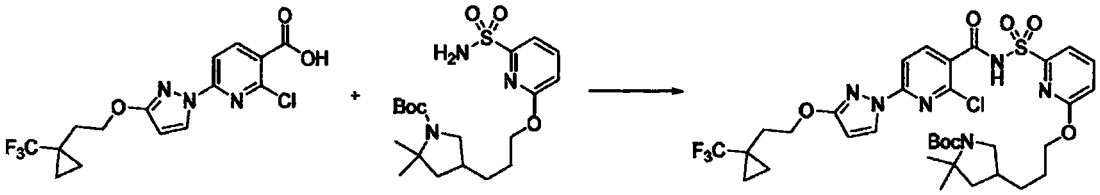
[2046] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2047] 

[2048] 向4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(257mg,0.9986mmol)在氮气气氛下在N,N-二甲基甲酰胺(2.056mL)中的搅拌溶液中逐份添加氢化钠(79.87mg,1.997mmol)(注意:气体析出),并且在室温搅拌混合物20min。随后添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(175.9mg,0.9986mmol),并且在室温搅拌所得混合物2小时20分钟,随后添加氢化钠(23.96mg,0.9984mmol)(注意:气体析出),并且将所得混合物搅拌20min,接着倒入1N柠檬酸中并用乙酸乙酯(2×)萃取。将有机级分合并,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成澄清油状

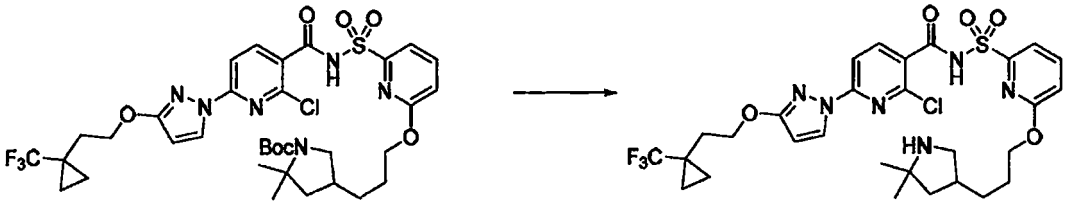
物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该油状物,得到2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(275.2mg,67%)。ESI-MS m/z计算值413.19846,实验值414.2(M+1)$^+$;保留时间:0.69min(LC方法A)。

[2049] 步骤2:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2050] 

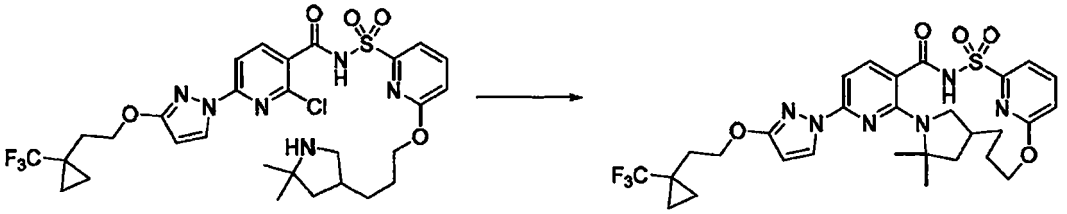
[2051] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(96.86mg,0.2578mmol)和羰基二咪唑(45.81mg,0.2825mmol)合并于四氢呋喃(1.53mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(193.8mg,0.2578mmol)的四氢呋喃(2.04mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(80.81mg,79.38μL,0.5308mmol),并且在50℃加热反应物16小时。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化。产物与一些杂质一起洗脱。合并含有产物级分,并且通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度再纯化,得到4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.7mg,33%)。ESI-MS m/z计算值770.2476,实验值771.2(M+1)$^+$;保留时间:0.94min(LC方法A)。

[2052] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2053] 

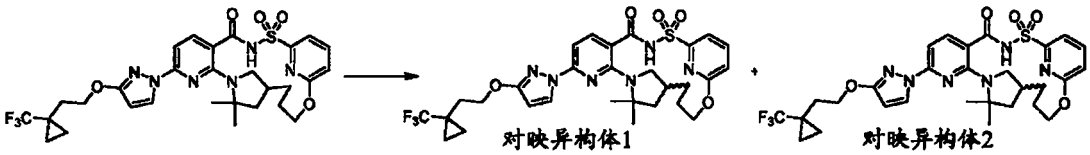
[2054] 将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(132.5mg,0.1718mmol)溶解于二氯甲烷(578.2μL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(898.7mg,607.2μL,7.882mmol),并且在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中并分离各层。将有机层用少量盐水洗涤,随后干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(110mg,95%)。ESI-MS m/z计算值670.1952,实验值671.2(M+1)$^+$;保留时间:0.64min(LC方法A)。

[2055] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物40)

[2056] 

[2057] 向2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(126.6mg,0.1886mmol)在二甲亚砜(5.063mL)中的溶液中添加碳酸钾(130.3mg,0.9430mmol)、氟化铯(34.38mg,0.2263mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖并且加热至150℃,持续6.5h,随后冷却至室温并搅拌过夜。随后将混合物加热至165℃,持续90min,随后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用NH_4Cl/1M柠檬酸的1:1饱和水溶液、接着用盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度(产物在达到100%乙酸乙酯后洗脱)纯化该油状物,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物40)(58.2mg,48%)。ESI-MS m/z计算值634.2185,实验值635.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

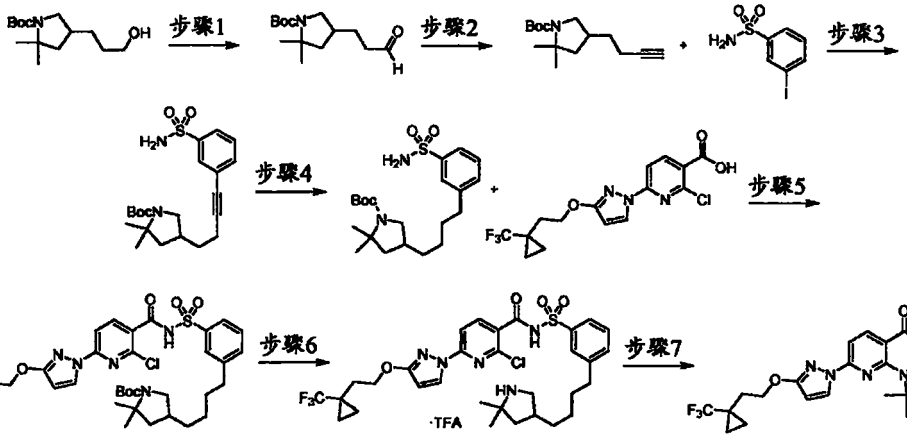
[2058] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物48)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物49)

[2059] 

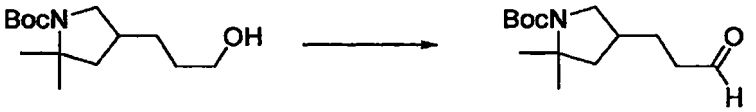
[2060] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)和25%乙腈/甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL的24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物40)(45.3mg,0.07052mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物48)(22.20mg,97%);ESI-MS m/z计算值634.2185,实验值635.0(M+1)$^+$;保留时间:2.30min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物49)(22.33mg,100%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.81(s,

1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),8.01(t,J=7.9Hz,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.63(d,J=7.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),5.17(t,J=12.1Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),4.11(d,J=6.5Hz,1H),3.93(d,J=11.1Hz,1H),3.19-3.15(m,4H),2.18(s,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),1.86(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.68(t,J=13.6Hz,2H),1.60(s,3H),1.51(s,3H),1.00-0.93(m,2H),0.92-0.85(m,2H),ESI-MS m/z计算值634.2185,实验值635.1(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[2061] 实施例13:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物53)

[2062] 

[2063] 步骤1:2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2064] 

[2065] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(9.95g,23.46mmol)添加到4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.20g,20.20mmol)在无水CH_2Cl_2(40mL)中的搅拌溶液中。15min后,使反应物升温至环境温度并且再继续搅拌2h。用醚(200mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加10%硫代硫酸钠(50mL)并在环境温度搅拌30min。分离各层并且用醚(2×100mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得粗物质。由中压硅胶层析(330g硅胶柱,5至35%乙酸乙酯/己烷,经35min)纯化粗产物,得到呈澄清粘稠物质的期望2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.96g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ4.48(t,J=5.4Hz,1H),3.66(dd,J=11.2,6.9Hz,1H),2.87(q,J=10.7Hz,1H),2.31(t,J=7.6Hz,1H),2.22-2.07(m,1H),1.95(ddt,J=17.2,12.1,6.1Hz,1H),1.66(q,J=7.9Hz,1H),1.62-1.55(m,1H),1.54-1.48(m,2H),1.47(s,4H),1.43(s,6H),1.41(s,2H),1.31(s,3H)。ESI-MS m/z计算值255.18344,实验值256.2(M+1)$^+$;保留时间:1.57min(LC方法B)。

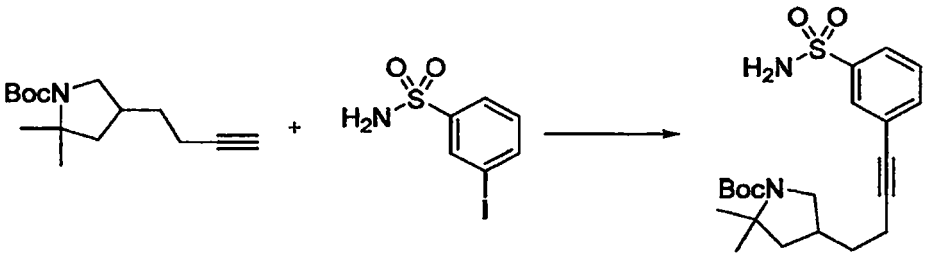
[2066] 步骤2:4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2067] 

[2068] 在0℃向2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g,5.208mmol)

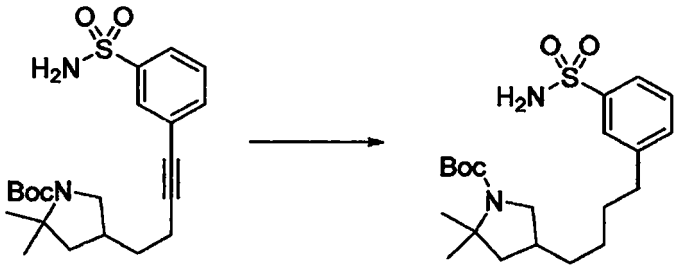
在甲醇(31mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.62g,11.72mmol),接着逐滴添加(1-二甲氧基磷酰基-2-氧代-亚丙基)-亚氨基-铵(12.5mL,10%重量/体积,6.473mmol)。完成添加后,使混合物升温至室温并搅拌4h。减压移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中并用碳酸氢钠饱和水溶液(1×)洗涤。用乙酸乙酯反萃取水层两次,并且将有机层合并,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成澄清油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化该油状物,得到呈澄清油状物的4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.15g,88%)。ESI-MS m/z计算值251.18852,实验值252.2(M+1)$^+$;保留时间:1.96min。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.82-3.56(m,1H),2.99-2.80(m,1H),2.35-2.23(m,1H),2.21(dd,J=9.5,4.6Hz,2H),1.96(s,1H),1.95-1.86(m,1H),1.63-1.55(m,2H),1.53-1.36(m,13H),1.30(t,J=10.8Hz,3H)。

[2069] 步骤3:2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2070] 

[2071] 在小瓶中使氮气鼓泡通过3-碘苯磺酰胺(308.0mg,1.088mmol)、4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(156.3mg,0.6218mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(26.19mg,0.03731mmol)、碘化亚铜(11.84mg,0.06218mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(1.563mL),持续5min,随后添加N-异丙基丙-2-胺(69.21mg,95.86μL,0.6840mmol),并且密封小瓶并在50℃搅拌2.5h,随后冷却至室温并搅拌过夜。冷却至室温并且倒入水(200mL)中,并且用二氯甲烷(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化该油状物,得到呈黄色油状物的2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(307.9mg,92%)。ESI-MS m/z计算值406.19263,实验值407.2(M+1)$^+$;保留时间:0.71min(LC方法A)。

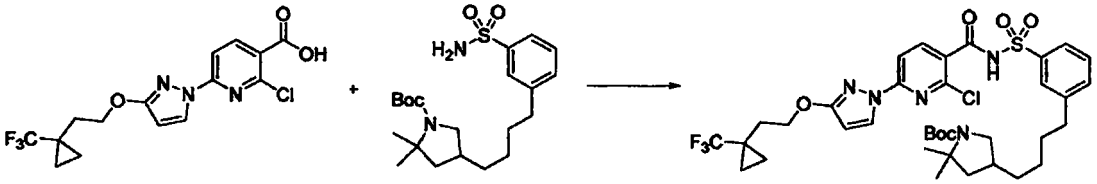
[2072] 步骤4:2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2073] 

[2074] 向2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(307.9mg,0.5744mmol)中添加氧化铂(65.20mg,0.2871mmol),接着添加EtOH(2.188mL),并且使氮气鼓泡通过混合物,持续1min,接着使氢气鼓泡通过混合物,持续5min。随后在氢气气球下将混合物封盖并搅拌3h。用氮气吹扫,添加硅藻土,搅拌1min,随后经硅藻土垫过滤。将滤液浓缩成橙色油状物2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(320.4mg,82%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值410.22394,实验值411.3(M

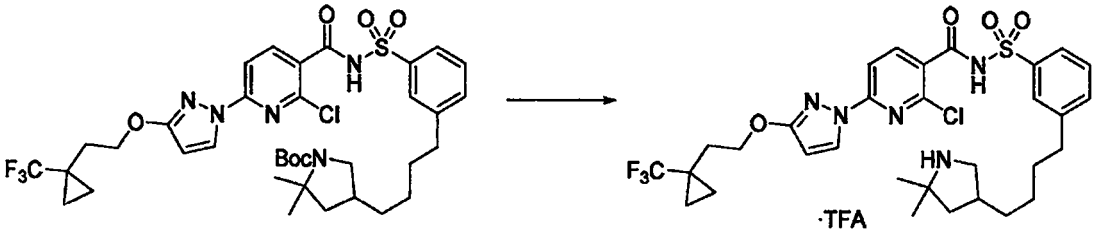
+1)$^+$;保留时间:0.73min(LC方法A)。

[2075] 步骤5:4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2076] 

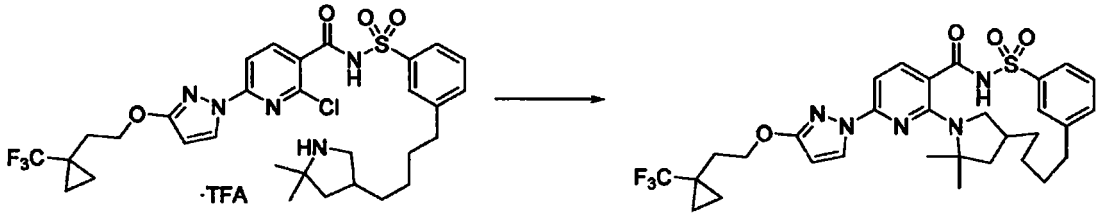
[2077] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(95.96mg,0.2554mmol)和羰基二咪唑(41.41mg,0.2554mmol)合并于四氢呋喃(1.00mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后添加含2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基苯基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(69.9mg,0.1703mmol)的四氢呋喃(1.338mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(50.93μL,0.3406mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化,得到呈白色固体的4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.5mg,84%)。ESI-MS m/z计算值767.27313,实验值768.2(M+1)$^+$;保留时间:0.95min(LC方法A)。

[2078] 步骤6:2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[2079] 

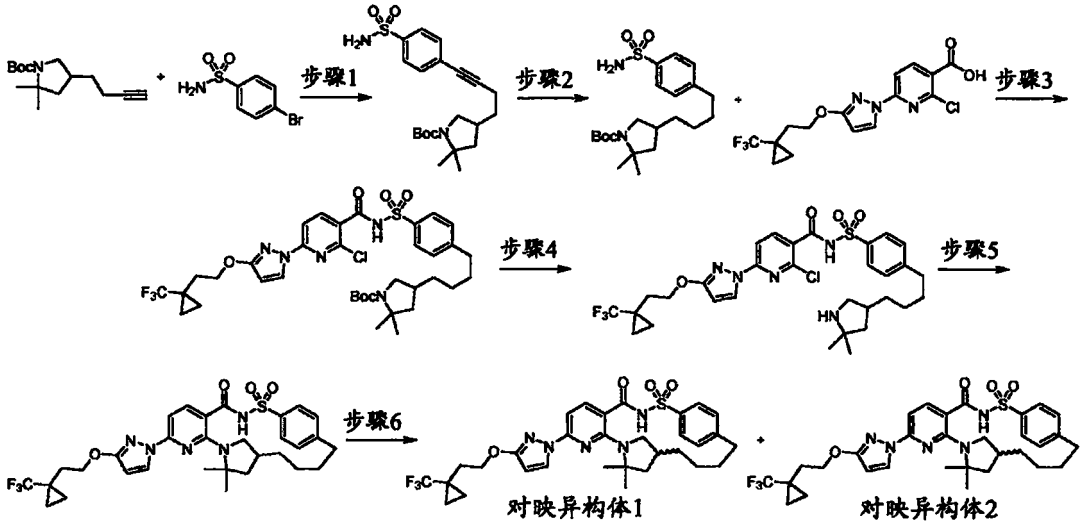
[2080] 将4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.5mg,0.1438mmol)溶解于二氯甲烷(482.2μL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(508.3μL,6.598mmol)并在室温搅拌40min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中并分离各层。用氯化铵饱和水溶液中和水层并且用乙酸乙酯萃取。将有机级分干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成橙色油状物,将其过滤并且使用反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的1-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)纯化,得到2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(104.5mg,93%)。ESI-MS m/z计算值667.2207,实验值668.2(M+1)$^+$;保留时间:0.67min(LC方法A)。

[2081] 步骤7:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物53)

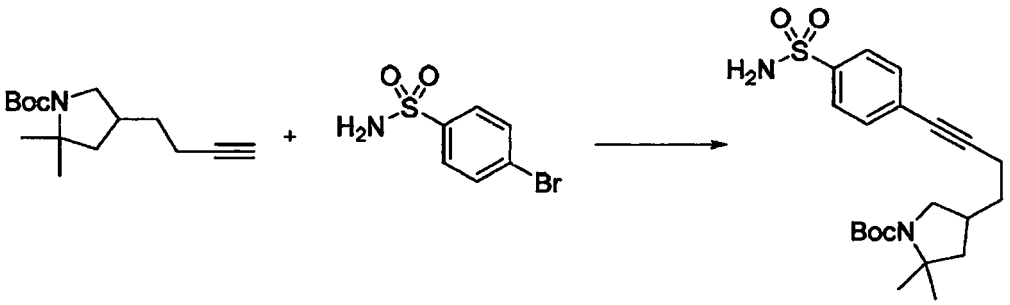
[2082] 

[2083] 向2-氯-N-[3-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺三氟乙酸盐(112.5mg,0.1438mmol)在二甲亚砜(4.499mL)中的溶液中添加碳酸钾(119.2mg,0.8625mmol)、氟化铯(26.22mg,0.1726mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至165℃,持续6h。随后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该油状物,得到呈黄色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物53)(46.5mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.44(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.81(s,1H),7.78-7.74(m,1H),7.59(s,2H),6.93(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.75(s,3H),2.65(s,1H),2.08(t,J=7.0Hz,3H),1.82(td,J=13.9,12.7,6.0Hz,2H),1.59(s,3H),1.53(s,1H),1.51(s,3H),1.47(s,2H),1.14(d,J=8.7Hz,1H),1.01-0.93(m,3H),0.90-0.86(m,2H),0.72(s,1H)。ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.1(M+1)$^+$;保留时间:2.44min(LC方法B)。

[2084] 实施例14:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物54)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物55)

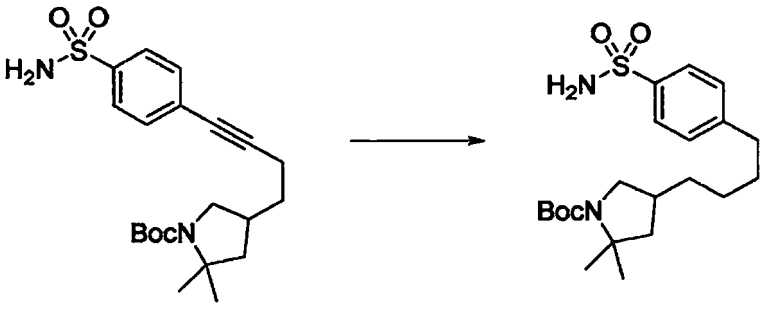
[2085] 

[2086] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2087] 

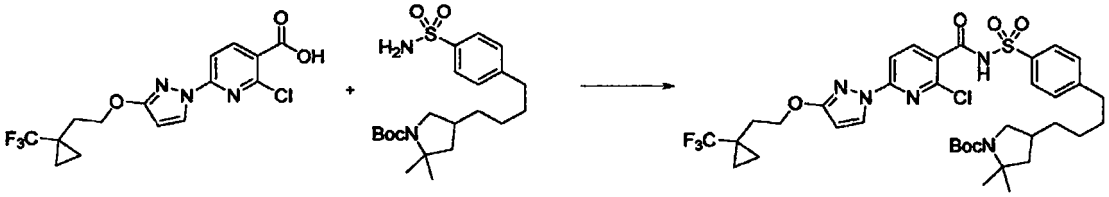
[2088] 在小瓶中使氮气鼓泡通过4-溴苯磺酰胺(256.9mg,1.088mmol)、4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(156.3mg,0.6218mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(26.19mg,0.03731mmol)、碘化亚铜(11.84mg,0.06218mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(1.563mL),持续5min,随后添加N-异丙基丙-2-胺(69.21mg,95.86μL,0.6840mmol),并且密封小瓶并在50℃搅拌75min,随后冷却至室温并搅拌过夜。冷却至室温并倒入水(200mL)中,并且用二氯甲烷(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化该油状物,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(192.5mg,76%)。ESI-MS m/z计算值406.19263,实验值407.1(M+1)$^+$;保留时间:0.71min(LC方法A)。

[2089] 步骤2:2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2090] 

[2091] 向2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(192.5mg,0.4735mmol)中添加氧化钯(53.75mg,0.2367mmol),接着添加EtOH(1.804mL),并且使氮气鼓泡通过混合物,持续1min,接着使氢气鼓泡通过混合物,持续5min。随后在氢气气球下将混合物封盖并搅拌3h。用氮气吹扫,添加硅藻土,搅拌1min,随后经硅藻土垫过滤。将滤液浓缩成灰白色固体2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(179.5mg,92%)。ESI-MS m/z计算值410.22394,实验值411.2(M+1)$^+$;保留时间:0.75min(LC方法A)。

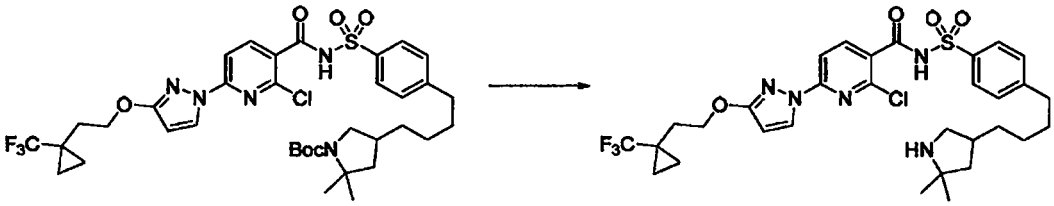
[2092] 步骤3:4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2093] 

[2094] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(164.3mg,0.4372mmol)和羰基二咪唑(77.70mg,0.4792mmol)合并于四氢呋喃(2.576mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯

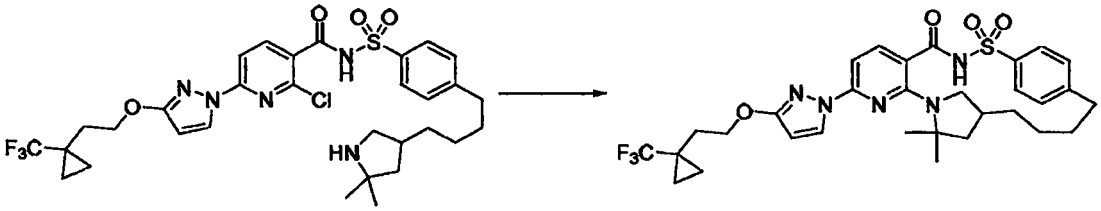
基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(179.5mg,0.4372mmol)的四氢呋喃(3.436mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(137.0mg,134.6μL,0.9002mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,蒸发,随后使用反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)纯化。合并预期产物的级分,并且减压移除乙腈。随后将该物质用乙酸乙酯稀释并且用碳酸氢钠饱和水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩,以提供为澄清油状物的4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(132.8mg,40%)。ESI-MS m/z计算值767.27313,实验值768.2$(M+1)^+$;保留时间:0.96min(LC方法A)。

[2095] 步骤4:2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2096] 

[2097] 将4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(132.8mg,0.1729mmol)溶解于二氯甲烷(579.5μL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(904.5mg,611.1μL,7.933mmol),并且在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中并分离各层。干燥有机层(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(99.8mg,86%)。ESI-MS m/z计算值667.2207,实验值668.3$(M+1)^+$;保留时间:0.66min(LC方法A)。

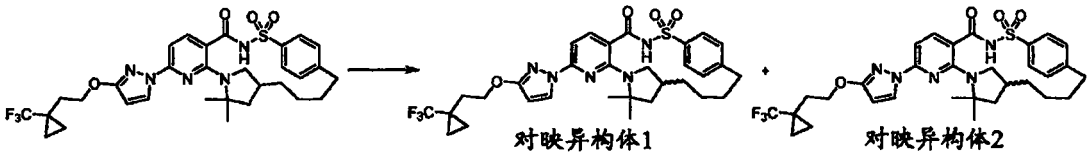
[2098] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物52)

[2099] 

[2100] 向2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(99.8mg,0.1494mmol)在二甲亚砜(3.991mL)中的溶液中添加碳酸钾(103.2mg,0.7470mmol)、氟化铯(27.24mg,0.1793mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至155℃过夜。冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该油状物,得到呈白

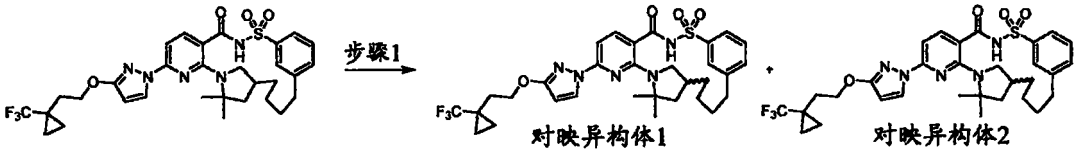
色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物51)(25mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.21(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.07(d,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=16.6Hz,2H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.92-2.80(m,1H),2.74(dt,J=13.9,6.9Hz,1H),2.19(s,1H),2.07(t,J=7.1Hz,2H),1.94-1.85(m,2H),1.80(s,1H),1.70(dd,J=11.7,5.3Hz,1H),1.60-1.52(m,1H),1.49(s,6H),1.44-1.34(m,2H),1.02(dt,J=12.8,6.7Hz,1H),0.98-0.93(m,2H),0.89(d,J=10.8Hz,2H),0.77(q,J=11.6Hz,1H),0.36(s,1H)。ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.1(M+1)$^+$;保留时间:2.46min(LC方法B)。

[2101] 步骤6:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物54)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物55)

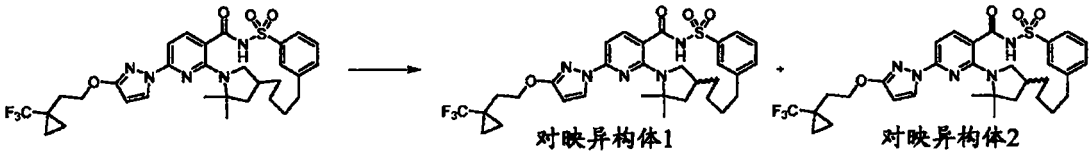
[2102] 

[2103] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)和25%乙腈/甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(10mL/min,经6.0min)(注入体积=70μL 24mg/mL在85%乙腈/甲醇(90:10)/15%二甲亚砜中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(21.9mg,0.03411mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物54)(10.01mg,92%);ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.2(M+1)$^+$;保留时间:2.44min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物55)(8.59mg,80%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.20(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.07(dd,J=8.0,2.1Hz,1H),7.86(d,J=8.3Hz,1H),7.76(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.49(d,J=8.2Hz,1H),7.44(d,J=8.2Hz,1H),6.90(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.87(dt,J=13.4,6.4Hz,1H),2.74(dt,J=14.0,7.0Hz,1H),2.19(t,J=10.4Hz,1H),2.07(t,J=7.1Hz,2H),1.89(dt,J=13.4,6.0Hz,2H),1.80(d,J=8.4Hz,1H),1.70(dd,J=11.8,5.4Hz,1H),1.55(dt,J=14.0,7.0Hz,1H),1.49(s,6H),1.39(t,J=12.3Hz,2H),1.02(dt,J=12.8,6.5Hz,1H),0.96(td,J=4.9,4.4,3.1Hz,2H),0.91-0.85(m,2H),0.77(q,J=10.7Hz,1H),0.36(s,1H),ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.2(M+1)$^+$;保留时间:2.44min(LC方法B)。

[2104] 实施例15:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物56)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物57)

[2105] 

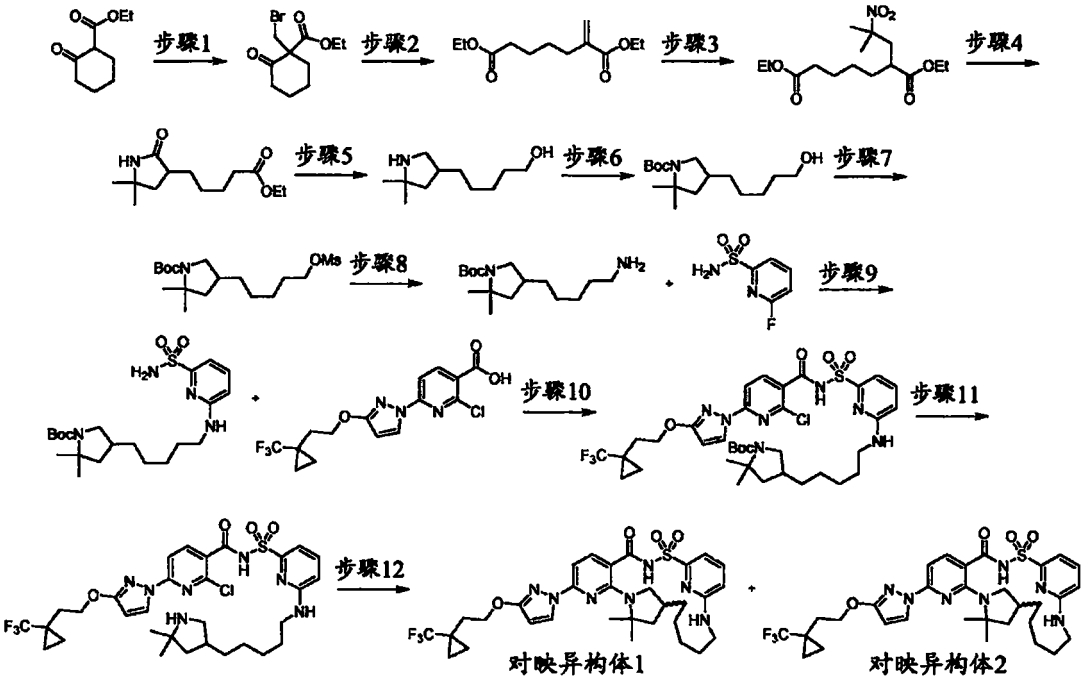
[2106] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物56)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物57)

[2107] 

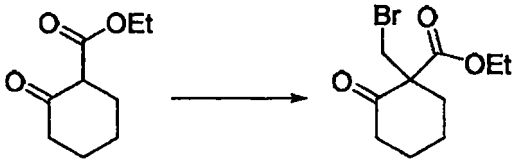
[2108] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)和25%乙腈/甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL24mg/mL在85%乙腈/甲醇(90:10)/15%二甲亚砜中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(41.7mg,0.06575mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物56)(20.2mg,97%);ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.2(M+1)⁺;保留时间:2.44min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物57)(15.9mg,75%);¹H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.44(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.87-7.75(m,3H),7.63-7.57(m,2H),6.93(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),6.12(dd,J=2.8,0.9Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.75(d,J=6.0Hz,2H),2.68-2.62(m,1H),2.11-2.05(m,3H),1.83(dt,J=12.6,6.3Hz,2H),1.58(s,3H),1.51(s,6H),1.15(t,J=8.9Hz,1H),0.97(d,J=3.4Hz,1H),0.97-0.95(m,2H),0.91(s,1H),0.90(s,2H),0.72(s,1H)。ESI-MS m/z计算值631.244,实验值632.2(M+1)⁺;保留时间:2.43min(LC方法B)。

[2109] 实施例16:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物63)和12,12-二甲基-8-(3-{2-

[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物64)

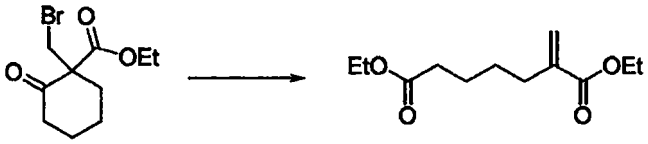
[2110] 

[2111] 步骤1:1-(溴甲基)-2-氧代-环己烷甲酸乙酯

[2112] 

[2113] 经四小时时段将2-环己酮甲酸乙酯(84.0g,493mmol)在四氢呋喃(350mL)中的溶液逐滴添加到60%氢化钠(25.7g,641mmol)和六甲基磷酰胺(112mL,641mmol)在四氢呋喃(850mL)中的浆料中,并且在室温搅拌所得混合物一小时。随后经一小时时段逐滴添加二溴甲烷(173mL,2470mmol),并且使混合物在70℃回流16h。用二乙醚(6L)稀释反应混合物并且用水(5×850mL)洗涤有机层,丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶层析,使用0-15%己烷/乙酸乙酯梯度纯化残余物,以获得呈澄清油状物的1-(溴甲基)-2-氧代-环己烷甲酸乙酯(68g,52%)。纯度通过^{1}H NMR确定为大约80%。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ 4.35-4.15(m,2H),3.88-3.50(dd,2H),2.75-2.64(dd,1H),2.49-2.41(m,2H),2.30-2.17(p,2H),2.10-1.75(m,2H),1.74-1.53(m,2H),1.32-1.22(m,3H)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。

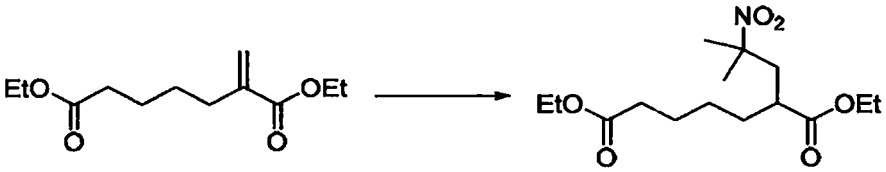
[2114] 步骤2:2-亚甲基庚二酸二乙酯

[2115] 

[2116] 在室温将1-(溴甲基)-2-氧代-环己烷甲酸乙酯(68g,258mmol)和碳酸钾(71.4g,517mmol)在乙醇(600mL)中的浆料搅拌16h。过滤所得混合物,丢弃固体,并且浓缩滤液并通过硅胶层析,使用0-15%己烷/乙酸乙酯梯度纯化,以获得呈澄清油状物的2-亚甲基庚二酸

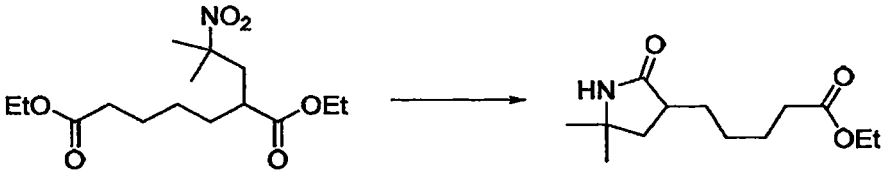
二乙酯(45.2g,77%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ6.17(s,1H),5.54(s,1H),4.23-4.06(m,4H),2.35-2.15(t,4H),1.73-1.40(m,4H),1.29-1.07(m,6H)。ESI-MS m/z计算值228.29,实验值229.0(M+1)$^+$。保留时间:4.97min(LC方法Q)。

[2117] 步骤3:2-(2-甲基-2-硝基-丙基)庚二酸二乙酯

[2118] 

[2119] 在85℃将2-亚甲基庚二酸二乙酯(48.6g,213mmol)、2-硝基丙烷(58mL,639mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(3.2mL,21mmol)的混合物加热五小时。浓缩混合物并且通过硅胶层析,使用0-15%己烷/乙酸乙酯梯度纯化,以获得呈澄清油状物的2-(2-甲基-2-硝基-丙基)庚二酸二乙酯(58g,85%)。ESI-MS m/z计算值317.38,实验值318.1(M+1)$^+$。保留时间:5.19min(LC方法Q)。

[2120] 步骤4:5-(5,5-二甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)戊酸乙酯

[2121] 

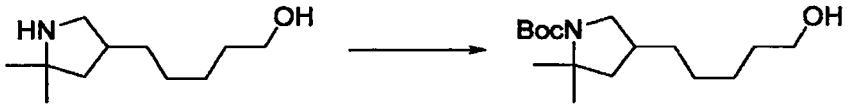
[2122] 向2-(2-甲基-2-硝基-丙基)庚二酸二乙酯(19g,59.8mmol)在乙醇(400mL)中的溶液中添加雷氏镍浆料(9g),并且在2巴的氢气下在巴尔反应器中将所得混合物加热至80℃,持续22h。将硅藻土(50g)添加至反应器中,并且过滤混合物。丢弃固体并且真空浓缩滤液,以获得呈浅色油状物的5-(5,5-二甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)戊酸乙酯(13.2g,91%收率)。ESI-MS m/z计算值241.33,实验值242.1(M+1)$^+$。保留时间:3.79min(LC方法Q)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[2123] 步骤5:5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊-1-醇

[2124] 

[2125] 向5-(5,5-二甲基-2-氧代-吡咯烷-3-基)戊酸乙酯(13.2g,54.7mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中逐份添加氢化锂铝(6.2g,164.1mmol),随后使所得浆料在氮气气氛下回流17h。用硫酸钠饱和水溶液(50mL)小心淬灭混合物并且过滤。丢弃固体并且将水相分离并丢弃。浓缩有机相,以获得呈浅黄色油状物的5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-戊-1-醇(8.8g)。ESI-MS m/z计算值185.31,实验值186.3(M+1)$^+$。保留时间:1.98min(LC方法Q)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

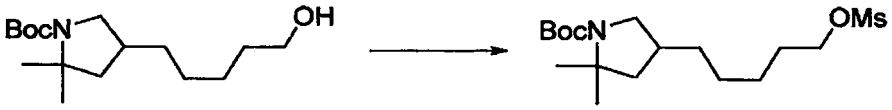
[2126] 步骤6:4-(5-羟戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2127] 

[2128] 向5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-戊-1-醇(27.0g,145.7mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(24.5g,291.4mmol)在水(150mL)中的溶液,接着添加二碳酸二叔

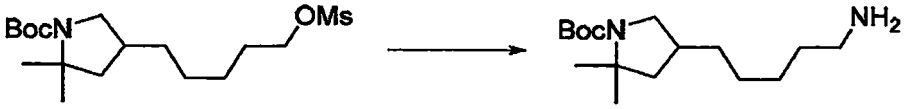
丁酯(31.8g,145.7mmol)。在室温搅拌所得非均质混合物两小时。分离各相并且丢弃水相。真空浓缩有机相并且通过硅胶层析,使用0-45%己烷/乙酸乙酯梯度纯化,以获得呈澄清油状物的4-(5-羟戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(32.0g,77%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.29(q,1H),3.53(s,1H),3.37(q,2H),2.75(q,1H),2.05(s,2H),1.87(m,1H),1.43-1.17(m,23H)。ESI-MS m/z计算值285.43,实验值286.4$(M+1)^+$。保留时间:5.20min(LC方法Q)。

[2129] 步骤7:2,2-二甲基-4-(5-甲基磺酰基氧基戊基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2130] 

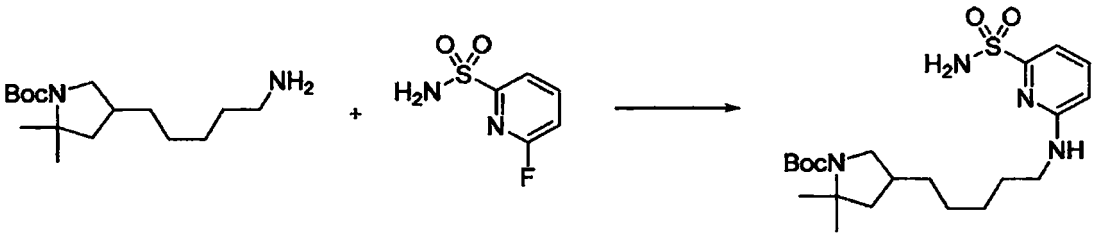
[2131] 在冰水浴中冷却4-(5-羟戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.5g,36.8mmol)和三乙胺(10.3mL,73.6mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液。随后经15min时段逐滴添加甲磺酰氯(3.2mL,40.5mmol),并且在冰浴中搅拌所得混合物一小时。用碳酸氢钠饱和溶液(50mL)淬灭反应物。丢弃水相并且浓缩有机相,以获得呈黄色油状物的2,2-二甲基-4-(5-甲基磺酰基氧基戊基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.3g,99%)。ESI-MS m/z计算值363.16,实验值364.3$(M+1)^+$。保留时间:5.77min粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤中(LC方法Q)。

[2132] 步骤8:4-(5-氨基戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2133] 

[2134] 在50℃将2,2-二甲基-4-(5-甲基磺酰基氧基戊基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.3g,36.6mmol)在四氢呋喃(275mL)和28%氢氧化铵水溶液(275mL)中的溶液搅拌24h。真空移除四氢呋喃和氨,并且用二氯甲烷(3×100mL)萃取剩余水相,并且将合并的有机物浓缩成油状物并通过硅胶层析,使用0-15%二氯甲烷/甲醇(0.25%氢氧化铵)梯度纯化,获得呈浅色油状物的4-(5-氨基戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.4g,52%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ3.53(q,1H),2.75(q,1H),2.05(s,2H),1.86(m,1H),1.43-1.10(m,23H)。ESI-MS m/z计算值284.45,实验值285.4$(M+1)^+$。保留时间:4.07min(LC方法Q)。

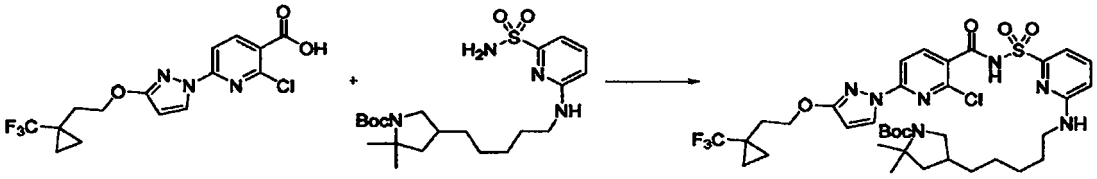
[2135] 步骤9:2,2-二甲基-4-[5-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2136] 

[2137] 向100mL圆底烧瓶中装入4-(5-氨基戊基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.028g,3.614mmol)、6-氟吡啶-2-磺酰胺(636mg,3.610mmol)和无水二甲亚砜(10mL)。添加碳酸钾(519mg,3.755mmol)(刚在研钵中碾磨),并且在100℃搅拌混合物20h。冷却下来后,用乙酸乙酯(50mL)稀释反应物并倒入氯化铵饱和水溶液(50mL)中。分离两相。用乙酸乙酯(20mL)萃取水相并且用盐水(40mL)洗涤合并的萃取物。经硫酸钠和蒸发干燥后,通过硅

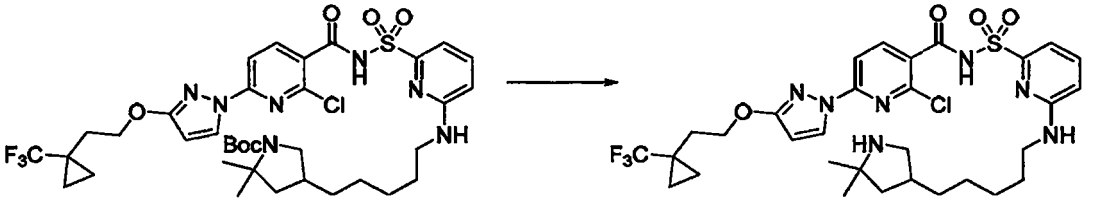
胶快速层析,使用乙酸乙酯(0至100%,经30min)/己烷的梯度纯化残余物。收集纯级分,并且蒸发溶剂,得到呈白色固体泡沫的2,2-二甲基-4-[5-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.184g,74%)。ESI-MS m/z计算值440.24573,实验值441.3(M+1)$^+$;保留时间:1.86min(LC方法B)。

[2138] 步骤10:4-[5-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2139] 

[2140] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(19.8mg,0.8511mmol)和羰基二咪唑(138.0mg,0.8511mmol)合并于四氢呋喃(3.588mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后添加含2,2-二甲基-4-[5-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.5674mmol)的四氢呋喃(4.785mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(169.7μL,1.135mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到4-[5-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(416.8mg,92%)。ESI-MS m/z计算值797.2949,实验值798.3(M+1)$^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

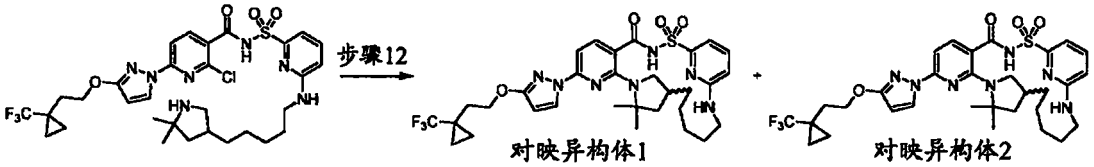
[2141] 步骤11:2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2142] 

[2143] 将4-[5-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(416.8mg,0.5221mmol)溶解于二氯甲烷(1.189mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(1.845mL,23.95mmol)并在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中并分离各层。将有机层干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(361mg,91%)。ESI-MS m/z计算值697.2425,实验值698.2(M+1)$^+$;保留时间:0.64min(LC方法A)。

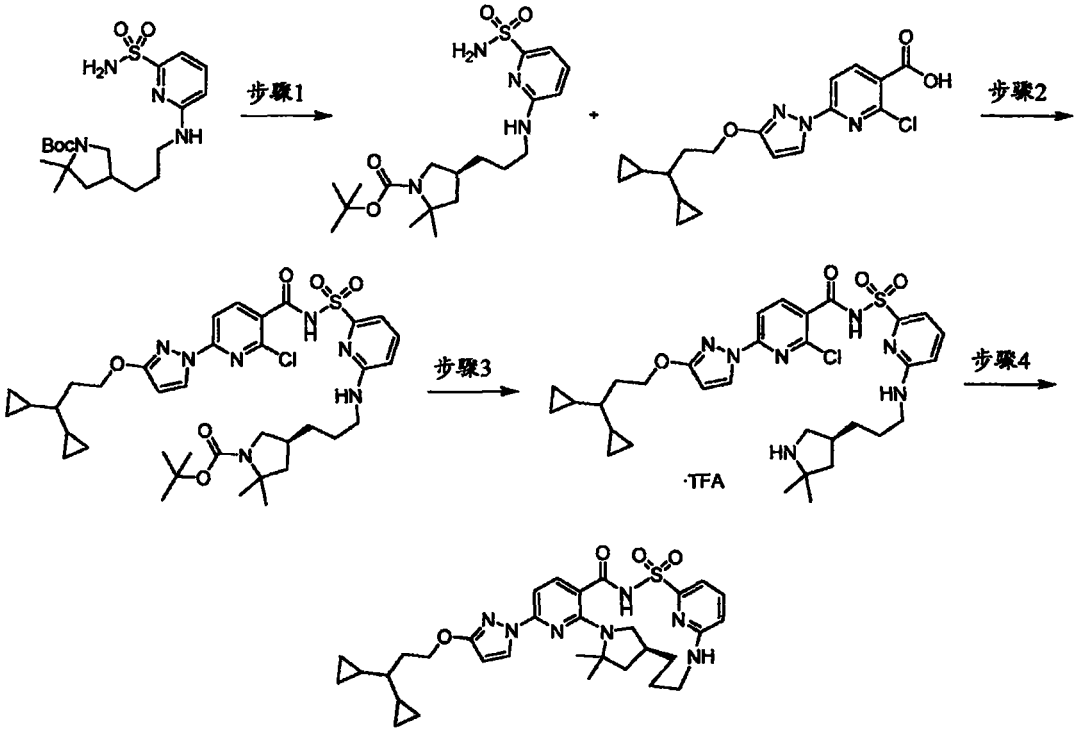
[2144] 步骤12:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物63)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环

[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物64)

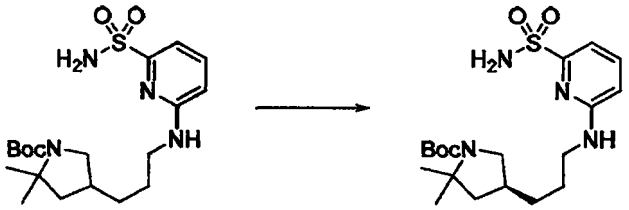
[2145] 

[2146] 向2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(361mg,0.4736mmol)在二甲亚砜(13.22mL)中的溶液中添加碳酸钾(392.6mg,2.841mmol)、氟化铯(86.33mg,0.5683mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至165℃,持续16h。随后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成422mg茶色非晶形固体,通过SFC层析,使用LUX 3(250×21mm柱,5μm粒径)和60%甲醇(20mM NH_3添加剂)/40%二氧化碳流动相(30mL/min)对该固体进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.111,14.05,10]二十六碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物63)(74.4mg,47%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.69(bs,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.08(d,J=6.9Hz,2H),6.85(d,J=8.0Hz,1H),6.58(s,1H),6.07(d,J=2.6Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.84(d,J=14.2Hz,1H),3.06(s,1H),2.89(s,1H),2.79(s,1H),2.08(t,J=7.1Hz,3H),1.81(dd,J=11.6,5.4Hz,1H),1.60(d,J=9.1Hz,1H),1.55(d,J=6.2Hz,6H),1.47(d,J=12.5Hz,3H),1.27(d,J=26.3Hz,3H),1.01(s,1H),0.98-0.93(m,2H),0.93-0.84(m,3H),ESI-MS m/z计算值661.2658,实验值662.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物64)(79.2mg,50%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.14(s,1H),6.91(d,J=7.8Hz,2H),6.70(s,1H),6.11(s,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.88(s,1H),3.06(s,1H),2.74(s,1H),2.62(d,J=32.1Hz,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.83(dd,J=11.8,5.3Hz,1H),1.67-1.57(m,1H),1.55(d,J=10.5Hz,6H),1.48(t,J=12.1Hz,3H),1.30(s,2H),1.23(s,1H),1.01(d,J=9.5Hz,1H),0.98-0.95(m,2H),0.95-0.87(m,3H),ESI-MS m/z计算值661.2658,实验值662.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[2147] 实施例17:制备(14S)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物66)

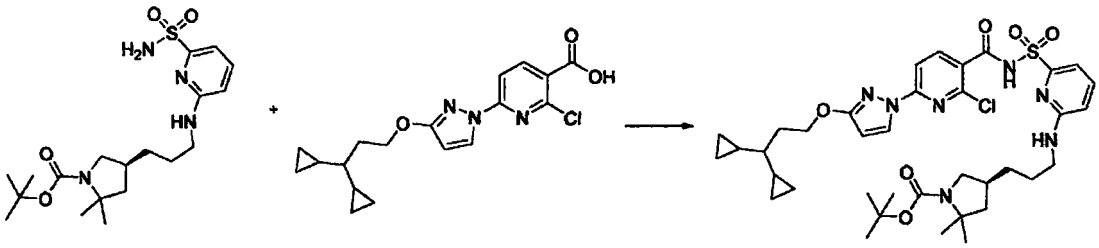
[2148] 

[2149] 步骤1:(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2150] 

[2151] 通过SFC层析,使用ChiralPak IG(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及40%甲醇/60%二氧化碳流动相(70mL/min,经11.0min)(注入体积=500μL的32mg/mL在甲醇中的溶液)对外消旋2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7g,16.97mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一峰的(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.4481g,99%)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.2(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

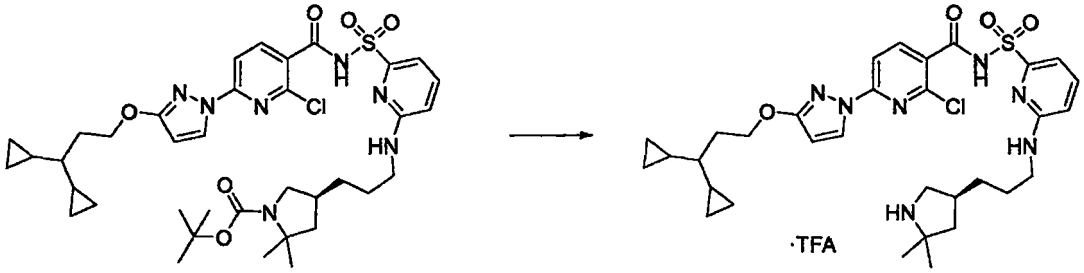
[2152] 步骤2:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2153] 

[2154] 部分A:向含2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(8.9g,24.60mmol)的四氢呋喃(80mL)中缓慢添加羰基二咪唑(4.4g,27.14mmol)。在环境温度搅拌混合物1小时。

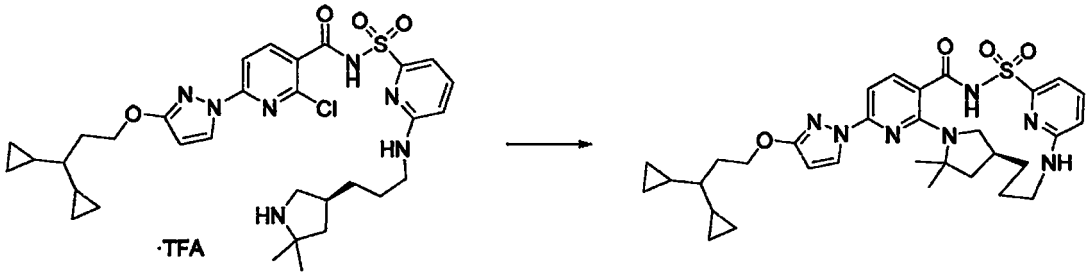
[2155] 部分B:向含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.1g,24.48mmol)的四氢呋喃(40mL)中添加2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]吖庚因(11.0mL,73.56mmol),接着添加来自部分A的活化酯,并且在环境温度搅拌混合物16小时。用50mL水淬灭反应物,并且真空移除大部分四氢呋喃。用含有盐酸(26mL,6M,156.0mmol)的水(250mL)稀释剩余混合物,并且酸化至pH=2-3。用乙酸乙酯(400mL)萃取澄清深黄色溶液。将有机相用300mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到浓稠黄色油状物。对粗反应混合物进行C_{18}415g反相柱层析,用50-100%水/乙腈洗脱,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(11.2g,60%)。ESI-MS m/z计算值755.3232,实验值756.3(M+1)$^+$;保留时间:2.53min(LC方法B)。

[2156] 步骤3:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[2157] 

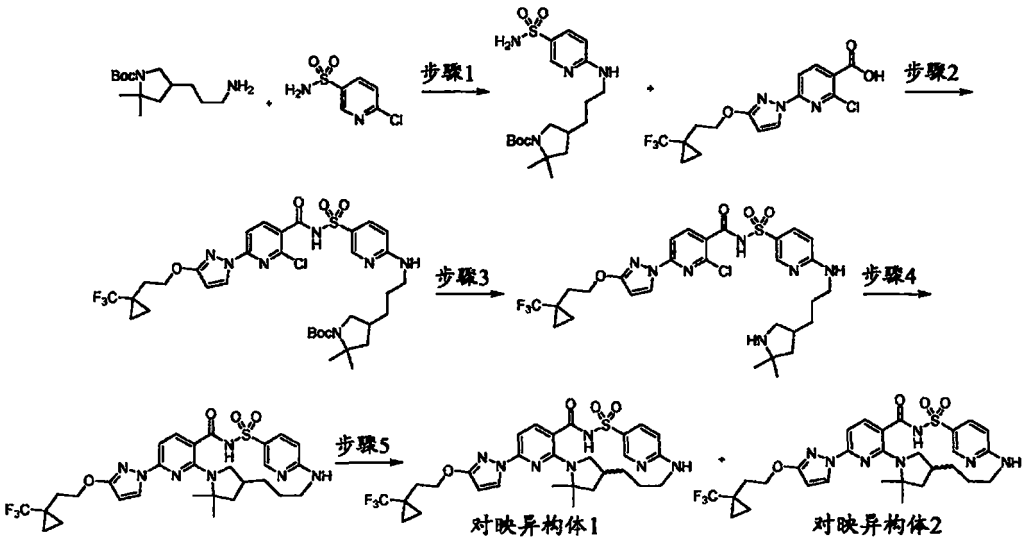
[2158] 向含(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(16.7g,22.08mmol)的二氯甲烷(80mL)和甲苯(40mL)中添加三氟乙酸(10mL,129.8mmol),并且在环境温度搅拌混合物22h。通过在35℃旋转蒸发来移除溶剂,得到浓稠黄色油状物。用二氯甲烷(80mL)和甲苯(120mL)稀释油状物,并且通过在55℃旋转蒸发来移除溶剂.使用二氯甲烷和甲苯重复该过程,得到呈浓稠油状物的2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(22.6g,133%,产物混杂有残余甲苯和三氟乙酸)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.73(s,1H),8.60(s,2H),8.39(d,J=2.9Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.63(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.26-7.22(m,1H),6.75(dd,J=8.5,0.7Hz,1H),6.20(d,J=2.9Hz,1H),4.40(t,J=6.8Hz,2H),3.36(dq,J=12.0,5.3Hz,1H),3.24(hept,J=6.7Hz,2H),2.80(td,J=11.8,10.8,6.1Hz,1H),2.41-2.32(m,1H),2.02-1.85(m,3H),1.61-1.28(m,8H),1.24(d,J=6.2Hz,4H),0.69(qt,J=8.3,5.0Hz,2H),0.49-0.34(m,3H),0.34-0.25(m,1H),0.25-0.14(m,2H),0.11-0.00(m,2H)。ESI-MS m/z计算值655.27075,实验值656.3(M+1)$^+$;保留时间:1.71min(LC方法B)。

[2159] 步骤4:(14S)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物66)

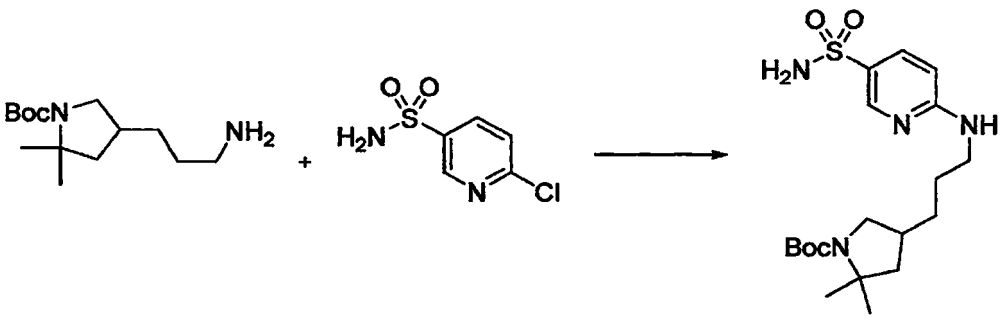
[2160] 

[2161] 向2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(17.5g,22.72mmol)在NMP(300mL)中的溶液中添加碳酸钾(15.3g,110.7mmol),接着添加氟化铯(3.8g,25.02mmol)。用氮气吹扫混合物5min。在150℃加热混合物20小时。将反应混合物冷却至室温,添加到水(1200mL)(使用用冰浴冷却的5L烧瓶)中并且通过小心添加盐酸(20mL,6M,120.0mmol)并接着添加固体柠檬酸(45g,234.2mmol)进行酸化。在冰浴中搅拌混合物1小时。通过过滤,使用中孔玻璃料(减缓过滤)收集固体,并且将湿滤饼溶解于乙酸乙酯(1,000mL)中并且用500mL盐水洗涤.分离水相,并且将有机相经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤并且真空浓缩,得到淡黄色泡沫。将粗产物用乙腈稀释并分成3个相等体积(15mL),并且进行C_{18}415g反相柱层析,用50-100%乙腈/水洗脱,得到(14S)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物66)(8.91g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.48(s,1H),8.20(d,J=3.2Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.0Hz,1H),6.97(s,2H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),6.10(d,J=3.2Hz,1H),4.37(t,J=6.7Hz,2H),3.91(s,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.71(s,1H),2.12(s,1H),1.95-1.71(m,4H),1.60(d,J=3.3Hz,6H),1.51(s,3H),1.39-1.25(m,1H),0.67(dt,J=8.5,4.1Hz,2H),0.47-0.33(m,4H),0.30(t,J=8.0Hz,1H),0.20(dd,J=9.7,4.4Hz,2H),0.04(d,J=8.3Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.3(M+1)$^+$;保留时间:10.3min(LC方法F)。

[2162] 实施例18:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物72)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物73)

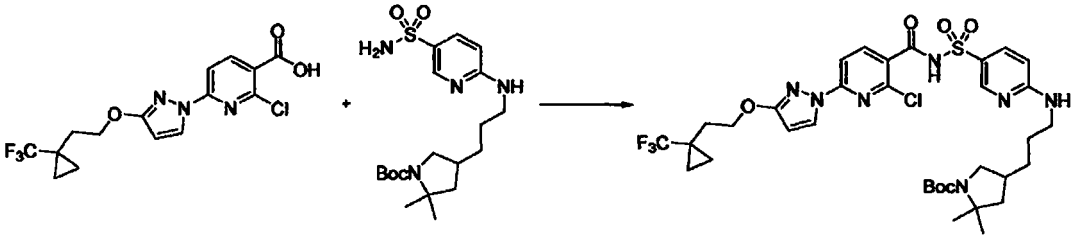
[2163] 

[2164] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2165] 

[2166] 向含4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.560mmol)和6-氯吡啶-3-磺酰胺(300.5mg,1.560mmol)的二甲亚砜(3.368mL)中添加碳酸钾(219.9mg,1.591mmol),并且在100℃搅拌混合物20h,随后使其冷却至室温。用乙酸乙酯稀释并倒入氯化铵饱和水溶液中。分离各层,随后用饱和盐水溶液洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成黄色泡沫,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该泡沫,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(347mg,54%)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.2(M+1)$^+$;保留时间:0.52min(LC方法A)。

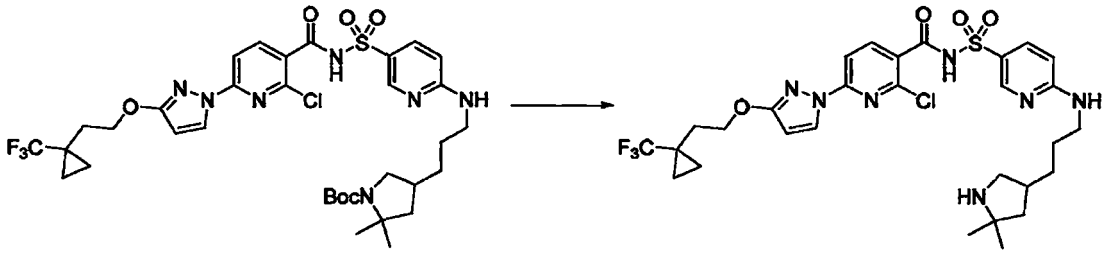
[2167] 步骤2:4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2168] 

[2169] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(474.2mg,1.262mmol)和羰基二咪唑(204.6mg,1.262mmol)合并于四氢呋喃(4.979mL)中并在50℃松盖搅拌120min。随后添加含2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(347mg,0.8411mmol)的四氢呋喃(6.642mL),接着

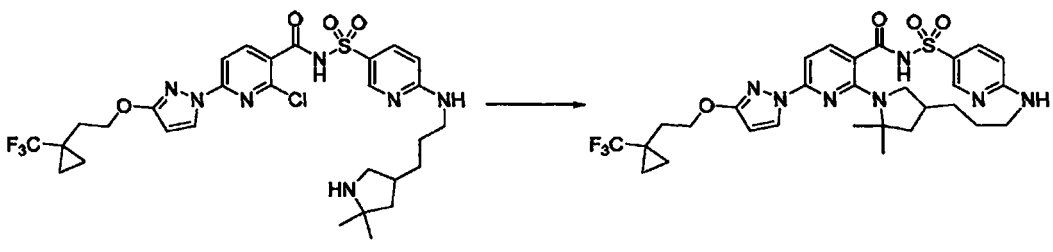
添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(251.6μL,1.682mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到纯产物和混合级分。浓缩混合级分并使用反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)再纯化。合并来自反相制备型纯化的纯级分,并且通过旋转蒸发移除乙腈。将残余物溶解于乙酸乙酯中并且用少量碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,随后干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体,将其与来自硅胶柱的纯产物合并,得到呈白色固体的4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(539.2mg,83%)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.2$(M+1)^+$;保留时间:0.84min(LC方法A)。

[2170] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2171] 

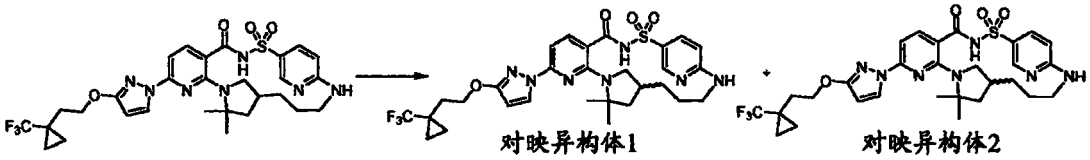
[2172] 将4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(539.2mg,0.7000mmol)溶解于二氯甲烷(2.353mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(2.474mL,32.11mmol)并在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中,并且分离各层(产物在这些条件下在乙酸乙酯中的溶解度不良,添加一些甲醇有所帮助,需要蒸发有机层而无需使用固体干燥剂。)。通过旋转蒸发浓缩有机层,接着真空干燥,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(423.3mg,90%)。ESI-MS m/z计算值669.2112,实验值670.2$(M+1)^+$;保留时间:0.56min(LC方法A)。

[2173] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物62)

[2174] 

[2175] 向2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(423.3mg,0.6317mmol)在二甲亚砜(16.93mL)中的溶液中添加碳酸钾(523.8mg,3.790mmol)、氟化铯(115.1mg,0.7577mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至165℃,持续16h。升温至175℃并搅拌3h,随后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成500mg茶色非晶形固体,将其过滤并使用反相HPLC-MS方法、使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物62)(24.2mg,6%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.13(s,1H),8.38(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.91-7.64(m,2H),7.42(s,1H),6.63(d,J=8.8Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.30(t,J=7.1Hz,2H),3.64(s,1H),2.88(s,1H),2.07(t,J=7.1Hz,3H),2.03-1.92(m,2H),1.80-1.71(m,1H),1.54(s,3H),1.48(s,3H),1.38(q,J=13.8,11.4Hz,4H),0.98-0.92(m,2H),0.92-0.85(m,3H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03min(LC方法B)。

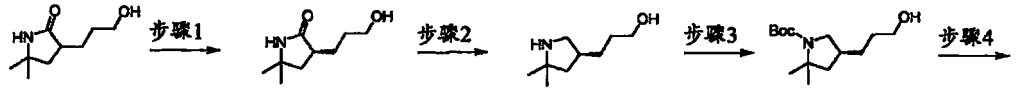
[2176] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物72)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物73)

[2177] 

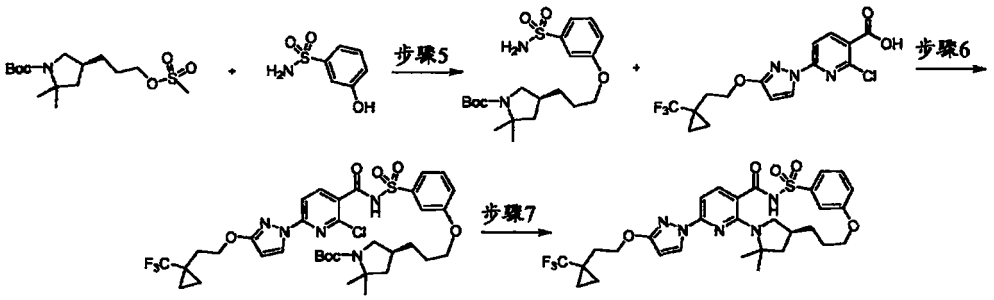
[2178] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及18%甲醇(20mM NH_3添加剂)/82%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL的24mg/mL在90%甲醇/10%二甲亚砜中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(17mg,0.02565mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物72)(6.34mg,78%);ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.4(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对

映异构体2)(化合物73)(5.54mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.13(s,1H),8.63(s,1H),8.43(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),7.54(s,1H),6.90(dd,J=8.3,3.5Hz,1H),6.67(dd,J=9.0,3.1Hz,1H),6.11(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),3.66(s,1H),2.90(s,1H),2.08(d,J=7.1Hz,2H),1.92(s,3H),1.77(d,J=12.5Hz,1H),1.64(d,J=13.8Hz,1H),1.55(s,3H),1.48(s,3H),1.46-1.34(m,3H),1.34(s,1H),0.97-0.94(m,2H),0.88(s,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.3(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。

[2179] 实施例19:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77)

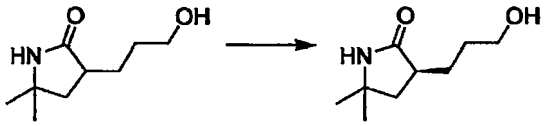


[2180]



[2181] 来自:(3S)-3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

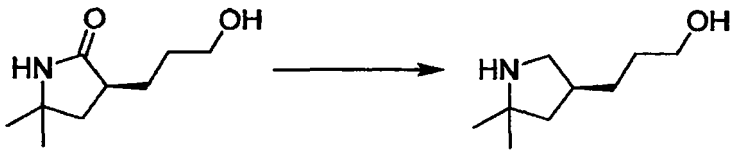
[2182]



[2183] 通过手性SFC层析,使用ChiralPak AD-H(2×25cm柱)以及30%甲醇/二氧化碳流动相(60mL/min)(注入体积=1mL的20mg/mL在甲醇中的溶液)分离外消旋3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(100g,566.5mmol),得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的(3S)-3-(3-羟丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(47g,48%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.63(s,1H),4.38(t,J=5.1Hz,1H),3.39(t,J=5.6Hz,2H),2.37(ddt,J=13.9,9.6,4.4Hz,1H),2.02(dd,J=12.3,8.6Hz,1H),1.78-1.64(m,1H),1.42(td,J=12.8,12.3,8.4Hz,3H),1.16(d,J=17.9Hz,7H)。ESI-MS m/z计算值171.12593,实验值172.0(M+1)$^+$;保留时间:0.61min(LC方法B)。

[2184] 步骤2:3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙-1-醇

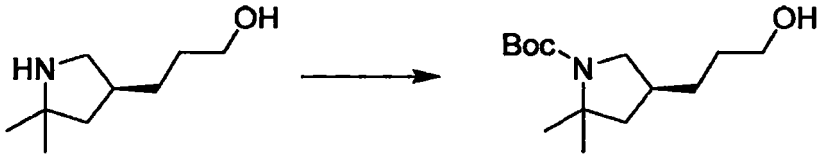
[2185]



[2186] 5L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、加料漏斗、J-Kem温度探针/控制器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入氢化锂铝丸粒(46.53g,1.226mmol)。随后向容器中装入四氢呋喃(500mL,20mL/g)。开始搅拌并且锅温记录为20℃。将混合物在室温搅拌0.5h以使丸粒溶解。所得灰色悬浮液的锅温记录为24℃。向加料漏斗中装入(3S)-3-(3-羟

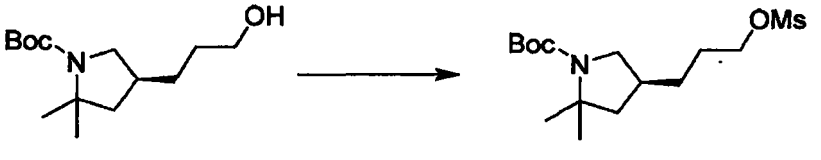
丙基)-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(60g,350.4mmol)在四氢呋喃(600mL)中的溶液,并且经90min逐滴添加澄清浅黄色溶液。需要略微加热以进入溶液。完成添加后,所得浅灰色悬浮液的锅温记录为24℃。随后将混合物加热至锅温65℃,并且将该条件维持72h。此时反应混合物的分析指示仍剩余一些残余起始物质并且产物形成无变化。接着,在此时停止反应。移除加热套,并且为容器装配冷却浴。用碎冰/水冷却浴将悬浮液冷却至0℃,并且随后通过极缓慢地逐滴添加水(46.53mL)、之后添加15重量%氢氧化钠溶液(46.53mL)并接着在最后用水(139.59mL)来淬灭。所得白色悬浮液的锅温记录为5℃。移除冷却浴,并且再次为容器装配加热套。使悬浮液升温至60℃并且将该条件维持30min。通过具有25mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗真空过滤温热悬浮液。随后用60℃四氢呋喃(2×350mL)置换洗涤滤饼并接着抽吸30min。减压浓缩澄清滤液以提供澄清淡黄色粘稠油状物(55g g,0.349mol,99%收率)作为期望产物,即3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙-1-醇(55g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ3.36(t,J=6.3Hz,3H),2.95(dd,J=10.6,7.6Hz,1H),2.40(dd,J=10.6,7.7Hz,1H),2.12-1.97(m,1H),1.69(dd,J=12.1,8.2Hz,1H),1.47-1.25(m,5H),1.08(s,3H),1.02(s,3H)。

[2187] 步骤3:(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2188] 

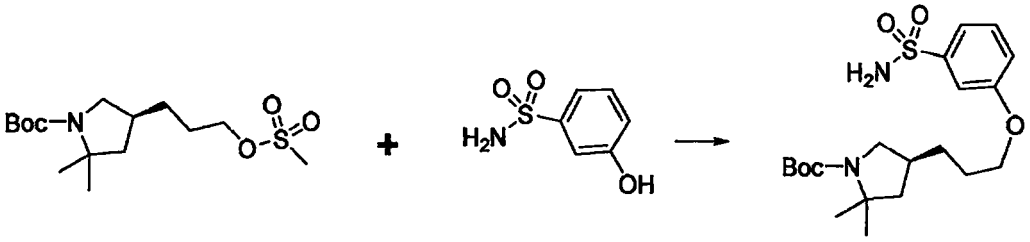
[2189] 1L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙-1-醇(25g,159.0mmol)和二氯甲烷(250mL),从而提供澄清淡黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向冷却浴中装入碎冰/水并且使锅温降至0℃。向加料漏斗中装入三乙胺(22.16g,159.0mmol),其随后经5min无掺杂地逐滴添加。未观察到放热。随后向加料漏斗中装入溶解于二氯甲烷(150mL)中的二碳酸二叔丁酯(31.32g,143.5mmol)。随后经30min逐滴添加澄清浅黄色溶液,产生轻微气体析出。未观察到放热。移除冷却浴,并且使所得澄清淡黄色溶液升温至室温并在室温继续搅拌3h。将反应混合物转移至分液漏斗并且用水分配(75mL)。将有机物移除并且用氯化钠饱和溶液(75mL)洗涤,经硫酸钠(150g)干燥并接着通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供澄清淡黄色油状物(45g)作为期望粗产物。通过硅胶柱快速层析(含二氯甲烷的液体负载),经60min用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱来纯化该物质,收集50mL级分。合并期望产物级分并且减压浓缩,以提供(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(39g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.35(t,J=5.2Hz,1H),3.54(dt,J=12.2,6.3Hz,1H),3.38(t,J=5.8Hz,2H),2.76(q,J=10.2Hz,1H),1.47(s,3H),1.44-1.28(m,18H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值257.1991,实验值258.1$(M+1)^+$;保留时间:1.55min(LC方法B)。

[2190] 步骤4:(4S)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2191] 

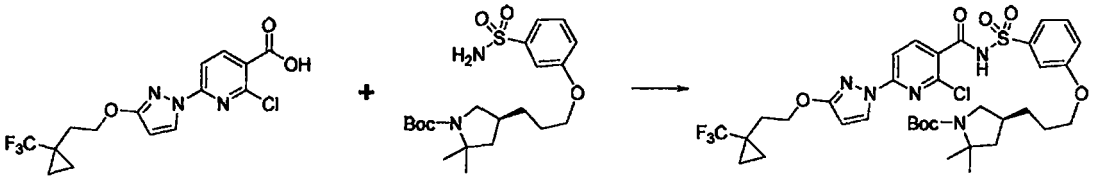
[2192] 500mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25g,97.14mmol)和二氯甲烷(250mL),从而提供澄清无色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向冷却浴中装入碎冰/水并且使锅温降至0℃。向加料漏斗中装入三乙胺(17.60g,126.3mmol),其经5min无掺杂地逐滴添加。未观察到放热。随后向加料漏斗中装入甲磺酰氯(8.277mL,106.9mmol),其经15min无掺杂地逐滴添加,产生淡黄色悬浮液并且使得放热至4℃。当通过LC/MS的分析指示起始物质完全耗尽时,继续在<5℃搅拌混合物1h。进一步用二氯甲烷(200mL)稀释反应混合物并接着倒入氯化铵饱和溶液(250mL)中。随后将双相混合物转移至分液漏斗。移除有机物,用氯化铵饱和溶液(150mL)洗涤,经硫酸钠(150g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供呈澄清琥珀色油状物的(4S)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(29g,89%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.19(t,J=6.4Hz,2H),3.16(s,3H),2.79(q,J=10.2Hz,1H),2.11(s,1H),1.90(td,J=13.5,6.0Hz,1H),1.66(ddd,J=15.8,7.6,4.0Hz,2H),1.51-1.22(m,20H)。ESI-MS m/z计算值335.17664,实验值336.1(M+1)$^+$;保留时间:1.74min(LC方法B)。

[2193] 步骤5:(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2194] 

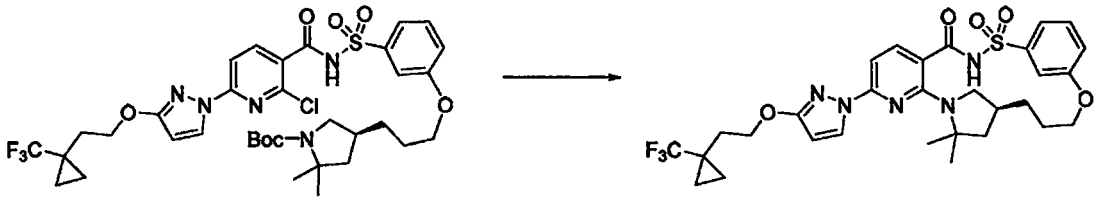
[2195] 在100mL烧瓶中添加3-羟基苯磺酰胺(750mg,4.331mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL)。在室温向混合物中添加碳酸钾(1.8g,13.02mmol)和(4S)-2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,4.471mmol)。将所得混合物在室温搅拌48h,随后加热至50℃,持续5h。随后将混合物倒入1N柠檬酸中并且用乙酸乙酯(2×)萃取。合并有机级分,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成黄色油状物,经由硅胶柱层析(80克柱),使用100%己烷至65%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化该油状物,得到呈淡黄色泡沫的(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(868mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.47(t,J=8.0Hz,1H),7.40-7.36(m,1H),7.34(d,J=3.7Hz,3H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),4.02(t,J=6.1Hz,2H),3.58(dd,J=17.4,7.1Hz,1H),2.81(q,J=10.3Hz,1H),2.15(s,1H),1.99-1.85(m,1H),1.74(dt,J=13.3,6.4Hz,2H),1.46(dd,J=14.6,9.4Hz,3H),1.38(t,J=10.4Hz,12H),1.25(s,3H)。ESI-MS m/z计算值412.2032,实验值413.2(M+1)$^+$;保留时间:1.86min(LC方法E)。

[2196] 步骤6:(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2197] 

[2198] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(342mg,0.9102mmol)和羰基二咪唑(148mg,0.9127mmol)合并于四氢呋喃(5.5mL)中并且在50℃搅拌1h。随后添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250mg,0.6060mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(230μL,1.538mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后经由硅胶层析(40克柱),使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(368mg,79%)。ESI-MS m/z计算值769.2524,实验值770.2(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法G)。

[2199] 步骤7:(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77)

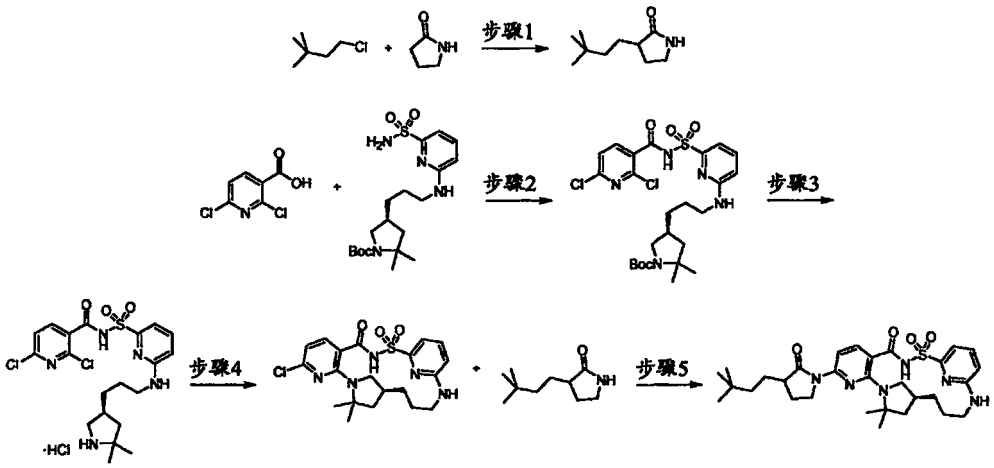
[2200] 

[2201] 部分A:将(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(368mg,0.4778mmol)溶解于二氯甲烷(7.6mL)中,并且向混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(4.0mL,4M,16.00mmol)并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,随后添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH为约10。将有机层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。

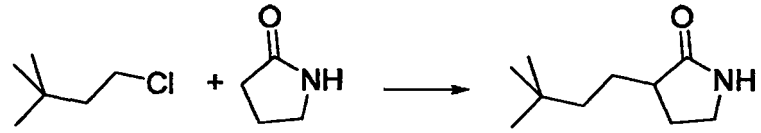
[2202] 部分B:将来自部分A的物质以及碳酸钾(345mg,2.496mmol)、氟化铯(115mg,0.7571mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(7.6mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,在150℃加热并搅拌20h。冷却至室温。过滤混合物,随后通过反相制备型HPLC,利用C_{18}柱和方法30-99A1-B 1(乙腈-水+5mM盐酸)纯化,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物77)(62.1mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.40(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.57(t,J=6.5Hz,2H),7.50(s,1H),7.46-7.32(m,1H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.34(dt,J=14.1,5.6Hz,3H),4.21-4.04(m,1H),2.90-2.78(m,1H),2.71(dd,J=19.5,9.2Hz,1H),2.26-2.12(m,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.85(dd,J=11.8,5.5Hz,1H),1.75-1.64(m,2H),1.55(s,6H),1.50(d,J=12.4Hz,1H),1.47-1.36(m,1H),1.28-1.19(m,1H),0.98-0.93(m,2H),0.88(t,J=5.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法E)。

[2203] 实施例20:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,

9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79)

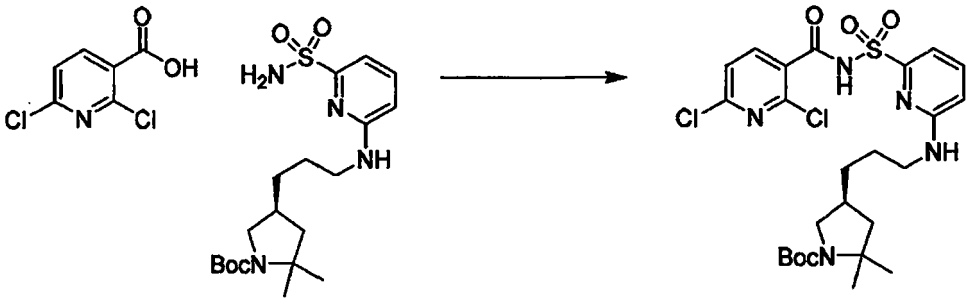
[2204] 

[2205] 步骤1:3-(3,3-二甲基丁基)吡咯烷-2-酮

[2206] 

[2207] 在-78℃向2-吡咯烷酮(32.0g,0.376mol)在无水四氢呋喃(900mL)中的溶液中添加正丁基锂(2.3M在已烷中,343mL,0.790mol)。在相同温度搅拌反应混合物1h。在-78℃将1-氯-3,3-二甲基丁烷(45.3g,0.376mol)在无水四氢呋喃(100mL)中的溶液逐滴添加到反应混合物中。将反应物在-78℃搅拌10min,并且随后缓慢升至室温。用20%氯化铵水溶液(500mL)淬灭反应物。分离两个层,并且用乙酸乙酯(2×250mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。用已烷(50mL)研磨残余物,得到呈白色结晶固体的3-(3,3-二甲基丁基)吡咯烷-2-酮(9.091g,14%)。1H-NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ5.70(s,br,1H),3.32(m,2H),2.29(m,2H),1.86(m,1H),1.79(m,1H),1.26(m,3H),0.90(s,9H)。ESI-MS m/z:计算值169.1,实验值169.9$(M+1)^+$。

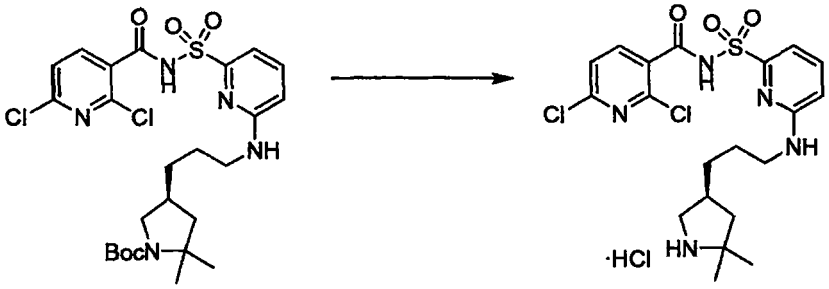
[2208] 步骤2:(4S)-4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2209] 

[2210] 在氮气下向250mL圆底烧瓶中装入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(1.14g,5.937mmol)和无水四氢呋喃(20mL)。添加羰基二咪唑(964mg,5.945mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物2h。在单独的100mL烧瓶中,在氮气气氛下制备(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.529g,3.706mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1.2mL,8.024mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物16h。减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(50mL)和水(30mL)处理所得浓稠油状物。添加盐酸(4mL,6M,

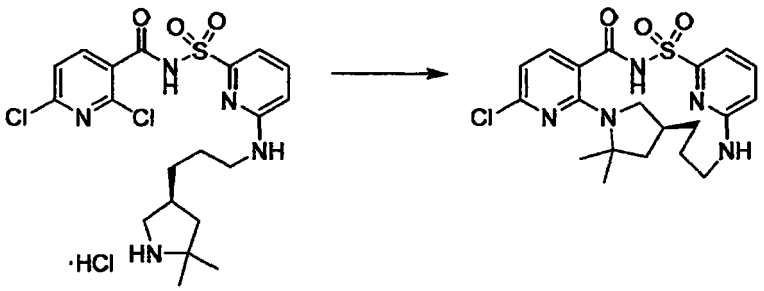
24.00mmol)并且分离两相。用盐水(30mL)洗涤水相并且经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析(80g柱),使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。蒸发溶剂,从而提供呈白色多泡固体的(4S)-4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.934g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.90(宽s,1H),8.06(dt,J=8.0,3.1Hz,1H),7.69(d,J=8.0Hz,1H),7.61(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.22(宽s,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),3.61-3.41(m,1H),3.31-3.13(m,2H),2.76(td,J=10.5,4.8Hz,1H),2.11-1.99(m,1H),1.83(td,J=14.1,13.5,5.9Hz,1H),1.60-1.44(m,2H),1.44-1.26(m,15H),1.21(s,3H)。ESI-MS m/z计算值585.15796,实验值586.1(M+1)$^{+}$;保留时间:2.02min(LC方法B)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。

[2211] 步骤3:2,6-二氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[2212] 

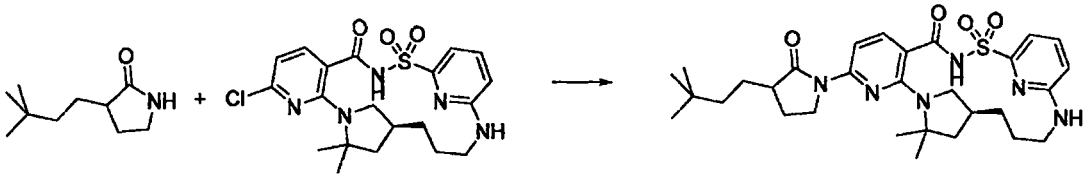
[2213] 在100mL圆底烧瓶中,在室温在二氯甲烷(10mL)和盐酸(3mL 4M在二噁烷溶液中,12.00mmol)中搅拌(4S)-4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.923g,3.279mmol)。迅速形成白色胶状沉淀物。再次添加二氯甲烷(10mL)并且在室温将混合物再搅拌2.5h。再添加2mL盐酸,并且将混合物再搅拌2h。通过蒸发移除挥发物,并且在四氢呋喃/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇/己烷存在下蒸发残余物直到获得多泡固体为止。高真空干燥过周末,从而提供呈多泡灰白色固体的2,6-二氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(1.933g,105%)(通过LCMS大约90%纯)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ9.13(宽s,1H),8.98(宽s,1H),8.06(d,J=8.0Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.17(d,J=7.1Hz,1H),6.77(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),3.34(dq,J=11.2,5.6Hz,1H),3.24(q,J=6.0Hz,2H),2.80(td,J=11.8,11.1,6.0Hz,1H),2.42-2.29(m,1H),2.14(tt,J=7.8,6.9Hz,1H),1.93(dd,J=12.8,7.8Hz,1H),1.56-1.32(m,7H),1.28(s,3H)。ESI-MS m/z计算值485.10553,实验值486.2(M+1)$^{+}$;保留时间:0.89min(LC方法B)。

[2214] 步骤4:(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物D)

[2215] 

[2216] 在氮气下向20mL微波小瓶添加2,6-二氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(859mg,1.536mmol)、无水NMP(13.5mL)、碳酸钾(1.4g,10.13mmol)(325目)、3 Å分子筛和氟化铯(285mg,1.876mmol)。在氮气下密封小瓶,并且在150℃将混合物在油浴中剧烈搅拌22h。将混合物倒入冷却水(85mL)中,并且通过添加盐酸(2.1mL,6M,12.60mmol)酸化(轻度发泡)。使用滤纸通过陶瓷漏斗过滤所得悬浮液,并且将固体大致风干。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸钠干燥。浓缩后,用二氯甲烷稀释溶液并且通过硅胶层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。在55-65%乙酸乙酯/己烷之间洗脱产物。蒸发溶剂并且进一步浓缩,从而提供(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(320mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 9.19(s,1H),7.80(d,J=7.9Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.44(d,J=7.2Hz,1H),6.66(d,J=7.9Hz,1H),6.59(d,J=8.3Hz,1H),3.93(d,J=11.0Hz,1H),3.25(dd,J=10.1,7.2Hz,1H),3.17(d,J=13.6Hz,1H),2.96(t,J=10.1Hz,1H),2.39(d,J=9.7Hz,1H),1.96(dd,J=12.1,6.8Hz,1H),1.63(d,J=8.1Hz,3H),1.57(d,J=15.4Hz,7H),1.47(d,J=9.5Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值449.12885,实验值450.4(M+1)$^+$;保留时间:1.76min(LC方法E)。

[2217] 步骤5:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79)

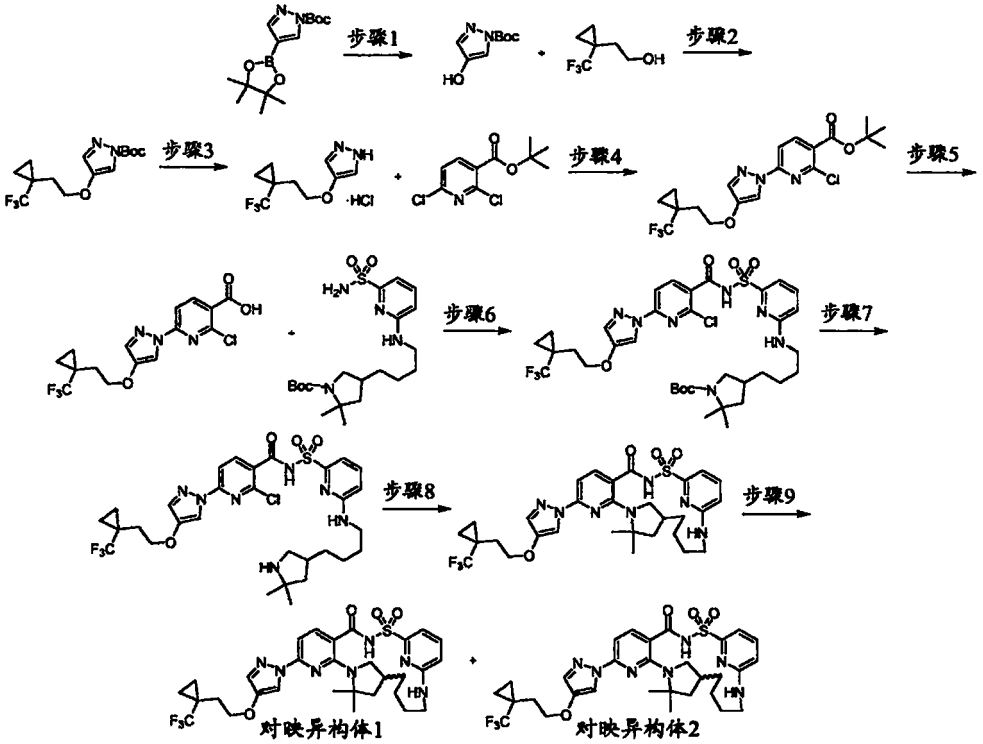
[2218] 

[2219] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05556mmol)、3-(3,3-二甲基丁基)吡咯烷-2-酮(12mg,0.07090mmol)、$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.008736mmol)、Xantphos(5mg,0.008641mmol)、碳酸铯(99mg,0.3038mmol)和无水二噁烷(400μL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并在120℃搅拌21h。将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分,并且蒸发溶剂,得到4.3mg灰白色固体。通过硅胶快速层析(4g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)进一步纯化产物。收集纯级分,并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四

碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物79)(2mg,6%)(非对映异构混合物)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.44(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.97(宽s,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.16-3.64(m,3H),3.10(br s,1H),2.94(d,J=13.3Hz,1H),2.74-2.54(m,2H),2.29-2.17(m,1H),2.10(br s,1H),1.87-1.43(m,11H),1.37-1.12(m,6H),0.88(d,J=3.6Hz,9H)。ESI-MS m/z计算值582.2988,实验值583.4(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)。

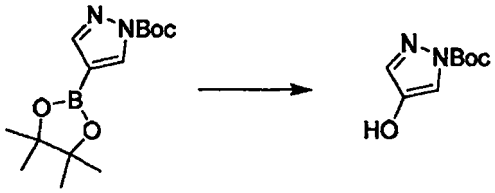
[2220] 实施例21:制备12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物82)和12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物83)

[2221]



[2222] 步骤1:4-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯

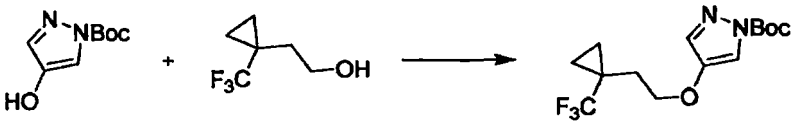
[2223]



[2224] 将氢氧化钠(16.32g,408.0mmol)添加到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(60g,204.0mmol)在四氢呋喃(450mL)中的低温溶液(0℃)中,接着缓慢添加过氧化氢(46.26g,41.68mL,30%重量/体积,408.0mmol)。在0℃搅拌反应混合物10min,随后在室温搅拌45min。将反应物冷却至0℃并用二氯甲烷(800mL)稀释。添加3M盐酸,直到pH=2为止,并且将有机层分离,经硫酸镁干燥并减压浓缩。在少量二氯甲烷中研磨残余物,并且真空过滤固体,再次用二氯甲烷充分洗涤并减压干燥,得到呈白色固体的

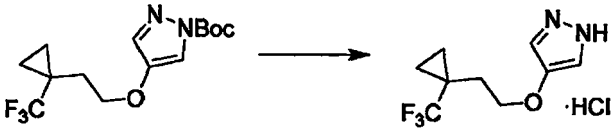
4-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(19.904g,53%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ1.52(s,9H),7.45(d,J=0.9Hz,1H),7.51(d,J=0.9Hz,1H),9.28(s,1H)。ESI-MS m/z计算值184.0848,实验值129.1(M-C4H8+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法H)。

[2225] 步骤2:4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2226] 

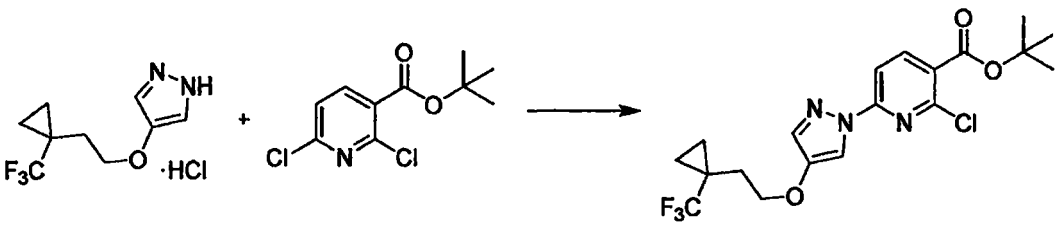
[2227] 在0℃将2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(28.2g,183.0mmol)添加到4-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(23.7g,128.7mmol)和三苯基膦(50.6g,192.9mmol)在四氢呋喃(250mL)中的溶液中。在0℃缓慢添加偶氮二甲酸二异丙酯(39.03g,38.00mL,193.0mmol),并且在0℃搅拌反应混合物10min。随后在70℃加热反应物过夜。将反应物冷却至室温,并且用二氯甲烷(300mL)稀释反应混合物并通过添加5%柠檬酸水溶液(150mL)淬灭。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩(155g黄色油状物)。用庚烷和少量乙酸乙酯(小于10%)研磨残余物。过滤固体并且用庚烷洗涤。减压浓缩滤液(55g黄色油状物)。通过硅胶层析,使用0%至20%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(27.31g,66%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ0.80-0.97(m,4H),1.54(s,9H),2.00(t,J=6.9Hz,2H),3.99(t,J=6.8Hz,2H),7.61-7.70(m,1H),7.90(s,1H)。19F NMR(282MHz,二甲亚砜-d6)δ-68.6(s,3F)。ESI-MS m/z计算值320.1348,实验值265.1(M-C4H8+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法I)。

[2228] 步骤3:4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(盐酸盐)

[2229] 

[2230] 将氯化氢(80mL,4M,320.0mmol)添加到4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(10.63g,33.19mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中,并且在室温搅拌反应混合物过夜。减压浓缩反应混合物,得到呈灰白色固体的4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(盐酸盐)(8.71g,100%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ0.77-0.96(m,4H),1.98(t,J=6.9Hz,2H),3.91(t,J=6.9Hz,2H),7.41(s,2H)。ESI-MS m/z计算值220.0823,实验值221.2(M+1)$^+$;保留时间:2.43min(LC方法H)。

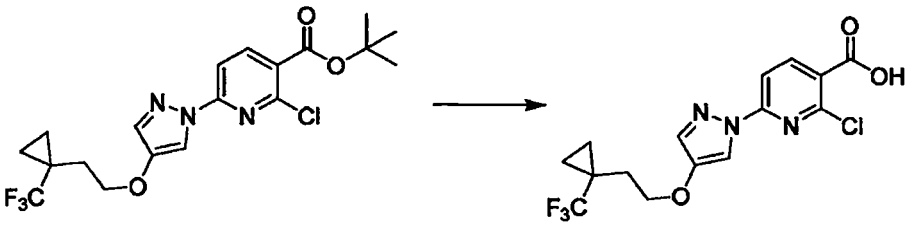
[2231] 步骤4:2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2232] 

[2233] 将4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(盐酸盐)(10g,38.963mmol)添加到N,N-二甲基甲酰胺(80mL)中。将反应物冷却至0℃,并且逐份添加氢化钠(1.87g,60%重量/重量,46.754mmol)并将其搅拌10min。添加2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(9.67g,

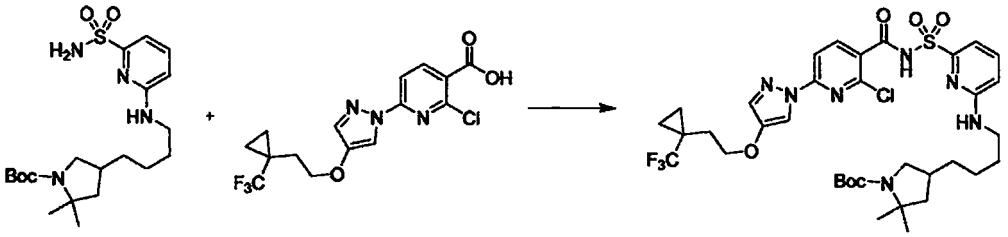
38.975mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液,并且在75℃加热反应物并将其搅拌过夜。一旦冷却至室温,即用盐水(100mL)淬灭反应物并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%至10%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(7.68g,46%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.73(s,2H),0.98-1.10(m,2H),1.62(s,9H),2.03-2.13(m,2H),4.09(t,J=7.0Hz,2H),7.51(s,1H),7.84(d,J=8.5Hz,1H),8.12(s,1H),8.21(d,J=8.5Hz,1H)。19F NMR(282MHz,CDC13)δ-69.9(br.s.,3F)。ESI-MS m/z计算值431.1224,实验值432.1(M+1)++;保留时间:2.56min(LC方法I)。

[2234] 步骤5:2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2235] 

[2236] 将三氟乙酸(46.620g,31.5mL,408.86mmol)添加到2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(17.59g,40.733mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中,并且在室温搅拌反应混合物4h。减压浓缩反应混合物。用乙酸乙酯(175mL)稀释残余物并且用盐水(2×100mL)洗涤有机层。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈白色固体的粗2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(14.82g,77%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ0.81-0.97(m,4H),2.04(t,J=6.9Hz,2H),4.04-4.13(m,2H),7.77(s,1H),7.86(d,J=8.5Hz,1H),8.25(s,1H),8.37(d,J=8.5Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值375.0598,实验值376.1$(M+1)^+$;保留时间:3.14min(LC方法H)。

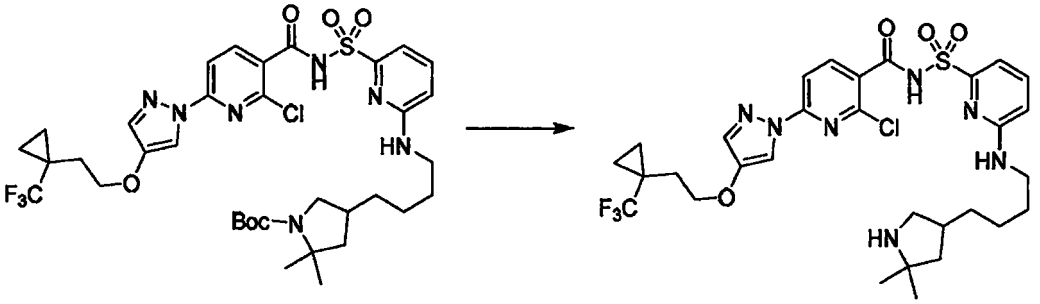
[2237] 步骤6:4-[4-[[6-[[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2238] 

[2239] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(97mg,0.2582mmol)、羰基二咪唑(45mg,0.2775mmol)和四氢呋喃(3.0mL)。在40℃加热反应物90min。逐滴添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(95mg,0.2227mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液,接着添加2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]吖庚因(120μL,0.8024mmol)。在室温搅拌反应物过夜。用1N柠檬酸淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过HPLC(20%-99%乙腈:水+0.1%盐酸改性剂)纯化粗反应混合物,得到呈白色固体的4-[4-[[6-[[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82.7mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,

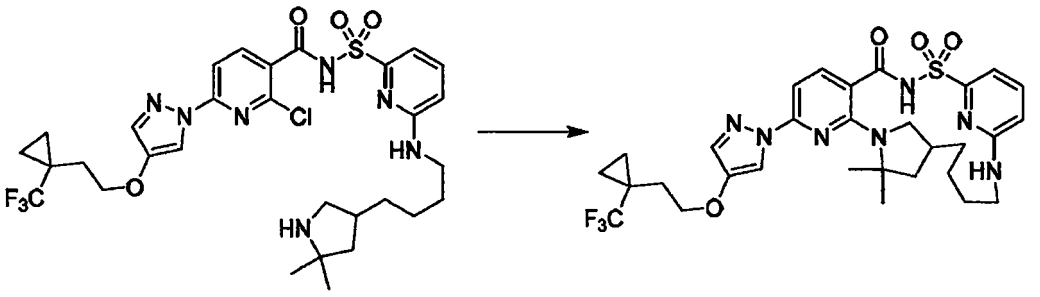
二甲亚砜-d_6)δ12.81(s,1H),8.24(s,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=0.9Hz,1H),7.61(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.20(d,J=4.9Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),4.09(t,J=6.9Hz,2H),3.54-3.41(m,1H),3.22(q,J=6.5Hz,2H),2.74-2.63(m,1H),2.05(t,J=6.9Hz,2H),1.96(s,1H),1.73(td,J=11.5,6.0Hz,1H),1.49(p,J=7.7,7.3Hz,2H),1.37(d,J=12.8Hz,9H),1.30-1.12(m,11H),0.98-0.84(m,4H)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.3(M+1)$^+$;保留时间:2.28min(LC方法B)。

[2240] 步骤7:2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2241] 

[2242] 向含有4-[4-[[6-[[2-氯-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(118mg,0.1505mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(650μL,8.437mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸干。添加碳酸氢钠饱和溶液,接着添加乙酸乙酯。将反应物用乙酸乙酯萃取3次,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(102mg,99%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.4(M+1)$^+$;保留时间:1.51min(LC方法B)。

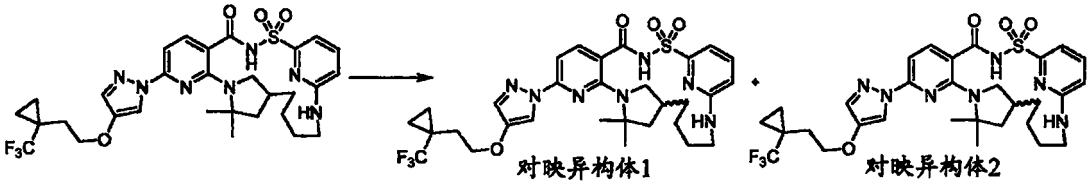
[2243] 步骤8:12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物70)

[2244] 

[2245] 向微波小瓶中添加碳酸钾(92mg,0.6657mmol)、氟化铯(45mg,0.2962mmol)、五个3 Å分子筛和2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[4-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(90mg,0.1315mmol)在二甲亚砜(0.8mL)中的溶液。将反应物密封并置于预加热的150℃油浴中过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(10%-99%乙腈:水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-

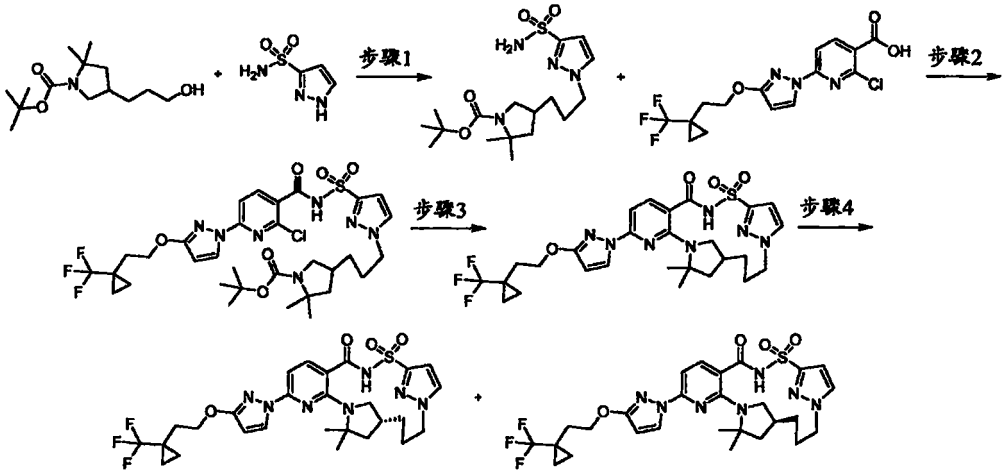
3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物70)(20.8mg,24%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.4(M+1)$^+$;保留时间:2.1min(LC方法B)。

[2246] 步骤9:12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物82)和12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物83)

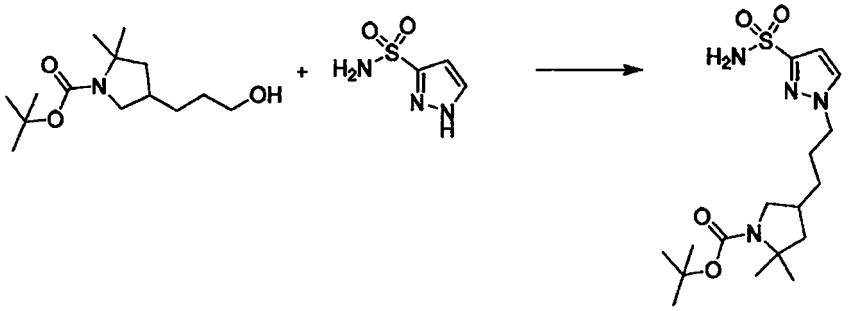
[2247] 

[2248] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及20%-25%甲醇(NH_3改性剂)/二氧化碳流动相(50mL/min)对外消旋12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(17mg,0.02625mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物82)(7.7mg,90%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:3.18min(LC方法D)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12-二甲基-8-(4-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物83)(7.6mg,89%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.49(s,1H),7.96(d,J=1.0Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.62(d,J=26.0Hz,2H),7.14(s,1H),6.98(s,1H),6.69(d,J=44.0Hz,2H),4.06(t,J=7.1Hz,2H),2.86(s,1H),2.04(t,J=7.0Hz,3H),1.88-1.78(m,1H),1.65-1.47(m,7H),1.21(d,J=14.6Hz,3H),1.01-0.82(m,4H),ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:3.18min(LC方法D)。

[2249] 实施例22:制备(18R)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物84)和(18S)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85)

[2250] 

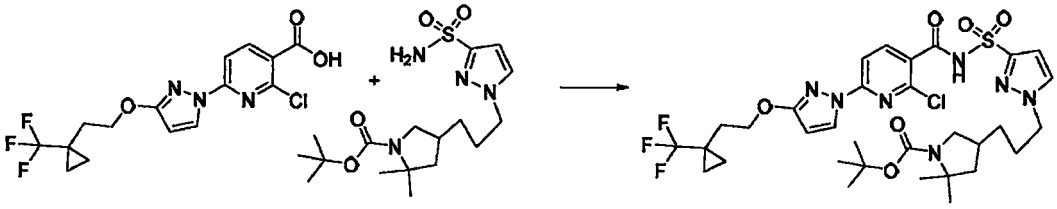
[2251] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2252] 

[2253] 部分A:向250mL圆底烧瓶中的含4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10g,38.85mmol)的无水二氯甲烷(100mL)中添加三乙胺(8.3mL,59.55mmol)。经10min将反应物冷却至0℃并逐滴添加甲磺酰氯(3.7mL,47.80mmol)(放热,形成白色浆料),并且搅拌反应物1h,同时升温至室温。随后用冷水(150mL)淬灭反应物,并且用二氯甲烷(200mL)萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发以提供呈微黄色油状物的甲磺酸酯。

[2254] 部分B:将来自部分A的粗甲磺酸酯溶解于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中并添加1H-吡唑-3-磺酰胺(5.8g,39.41mmol),接着添加碳酸钾(16.3g,117.9mmol),并且在70℃搅拌反应混合物20h。将反应混合物冷却至室温并倒入碎冰中,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并有机层,用水(2=×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(330克柱),使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化棕色残余物,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.6g,51%)。ESI-MS m/z计算值386.19876,实验值387.25(M+1)$^+$;保留时间:0.61min(LC方法A)。

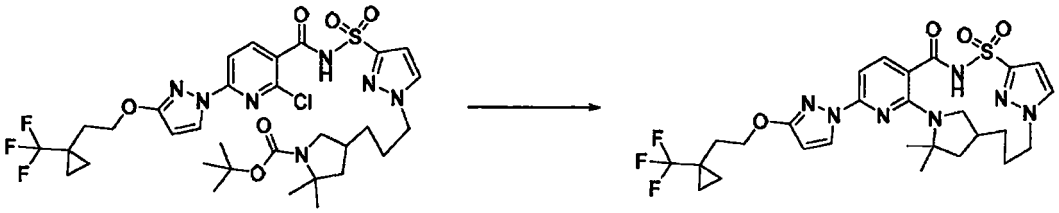
[2255] 步骤2:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2256] 

[2257] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(458mg,1.219mmol)和二(咪唑-1-基)甲酮(208mg,1.283mmol)合并于四氢呋喃(5mL)中并且在50℃搅拌120min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-

1-甲酸叔丁酯(388mg,1.004mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(300μL,2.006mmol),并且在室温搅拌反应物20h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后通过硅胶层析,使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(247mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 9.82(s,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.22(d,J=8.5Hz,1H),7.73(d,J=8.5Hz,1H),7.47(d,J=2.4Hz,1H),7.04(d,J=2.3Hz,1H),5.96(d,J=2.9Hz,1H),4.39(t,J=7.2Hz,2H),4.19(t,J=7.1Hz,2H),3.75-3.51(m,1H),2.83(t,J=10.3Hz,1H),2.08(t,J=7.2Hz,2H),1.87(ddt,J=19.6,12.7,6.9Hz,3H),1.67(s,2H),1.43(s,9H),1.33(s,3H),1.30(d,J=13.3Hz,2H),1.23(s,3H),1.05-1.00(m,2H),0.76-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值743.248,实验值744.3(M+1)$^+$;保留时间:0.86min(LC方法A)。

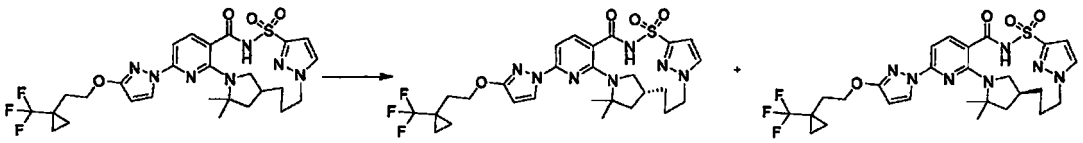
[2258] 步骤3:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

[2259] 

[2260] 部分A:在室温将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(247mg,0.3319mmol)在二氯甲烷(1mL)和(260μL,3.398mmol)中的溶液搅拌4h。随后蒸发溶剂.将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且移除溶剂并高真空干燥。

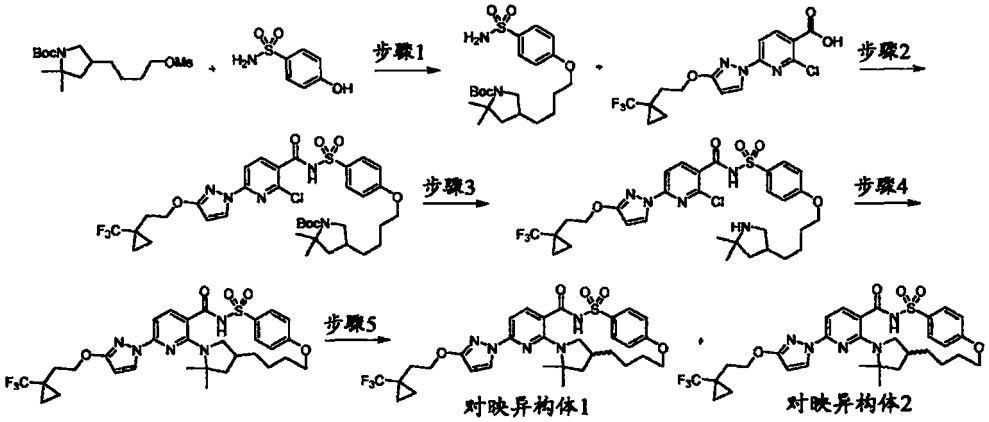
[2261] 部分B:将来自部分A的残余物溶解于二甲亚砜(6mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后添加氟化铯(153mg,1.007mmol)和碳酸钾(142mg,1.027mmol),并且在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-90%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(80mg,40%)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.1(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法B)。

[2262] 步骤4:(18R)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物84)和(18S)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85)

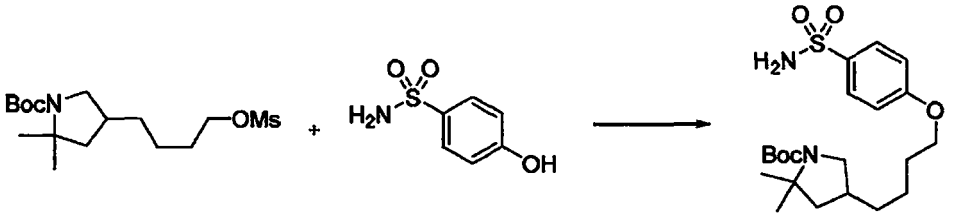
[2263] 

[2264] 通过SFC层析,使用Chiral Pak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及27%乙腈:甲醇、73%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL约24mg/mL在乙腈:甲醇(90:10)中)对外消旋20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(80mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的(18R)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物84)(27mg,27%);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.82(s,1H),8.16(d,J=2.8Hz,1H),7.66(d,J=8.2Hz,1H),7.46(d,J=2.4Hz,1H),7.06(d,J=2.3Hz,1H),6.96(d,J=8.2Hz,2H),5.86(d,J=2.8Hz,1H),4.39(d,J=7.1Hz,2H),4.31(dt,J=13.3,3.3Hz,1H),3.91(td,J=12.8,2.7Hz,2H),2.81-2.66(m,2H),2.19-2.07(m,3H),1.97(t,J=10.1Hz,1H),1.75(dd,J=11.7,5.3Hz,1H),1.57(s,3H),1.54(s,3H),1.46(t,J=12.2Hz,1H),1.08-0.99(m,2H),0.81-0.71(m,4H),ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.1(M+1)+;保留时间:2.07min(LC方法B)和作为待洗脱的第二对映异构体的(18S)-20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物85)(31.5mg,31%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.44(s,1H),8.17(d,J=2.7Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.00(d,J=8.3Hz,1H),5.86(d,J=2.7Hz,1H),4.39(d,J=7.2Hz,2H),4.33(d,J=3.5Hz,1H),3.93(t,J=12.3Hz,1H),2.74(s,1H),2.22-2.12(m,2H),2.09(t,J=7.2Hz,2H),1.99(t,J=10.3Hz,2H),1.76(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.59(s,3H),1.55(s,3H),1.47(t,J=12.2Hz,1H),1.06-1.00(m,2H),0.89-0.68(m,4H),ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.1(M+1)$^+$;保留时间:2.07分钟(LC方法B)。

[2265] 实施例23:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物95)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物96)

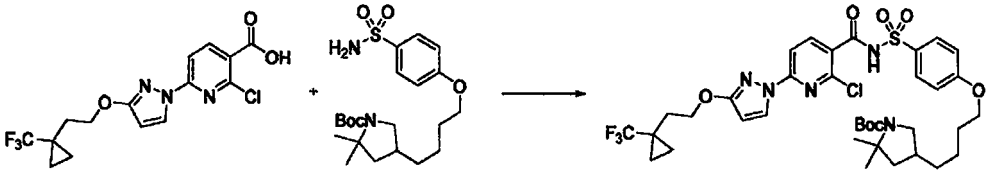
[2266] 

[2267] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯氧基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2268] 

[2269] 在50mL烧瓶中添加4-羟基苯磺酰胺(319mg,1.842mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(12.88mL)。在室温向混合物中添加2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(643.8mg,1.842mmol)和碳酸钾(891mg,6.447mmol)并在50℃搅拌过夜。冷却至室温并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成棕色残余物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化该残余物,得到呈淡橙色油状物的2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯氧基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(416.1mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.31(s,2H),7.13(d,J=7.8Hz,1H),4.02(t,J=6.0Hz,2H),3.85-3.67(m,1H),1.88(dd,J=11.8,6.6Hz,2H),1.79-1.61(m,4H),1.51(dd,J=37.7,5.8Hz,2H),1.38(s,12H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值426.21884,实验值427.3(M+1)$^+$;保留时间:0.75min(LC方法A)。

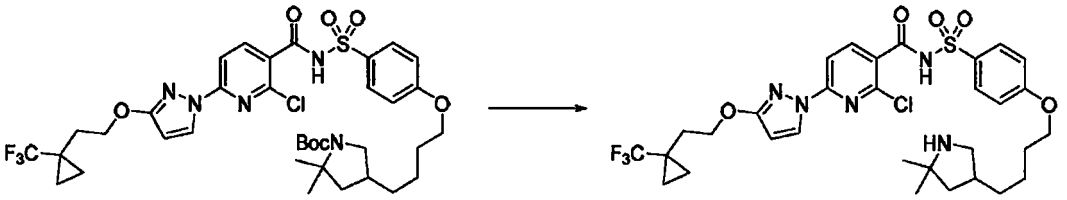
[2270] 步骤2:4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2271] 

[2272] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(549.7mg,1.463mmol)和羰基二咪唑(237.2mg,1.463mmol)合并于四氢呋喃(5.971mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基苯氧基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(416.1mg,0.9755mmol)的四氢呋喃(7.964mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(297.0mg,291.7μL,1.951mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸

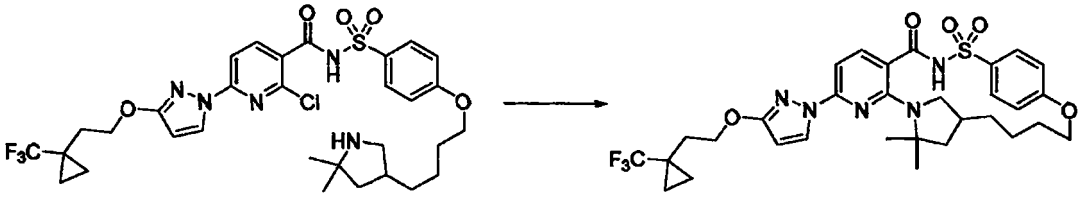
乙酯的平缓梯度纯化,产生极其不良的分离。合并含有产物的级分并浓缩,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度再纯化,得到呈淡黄色固体的4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(596mg,78%)。ESI-MS m/z计算值783.268,实验值784.2(M+1)$^+$;保留时间:2.54min(LC方法B)。

[2273] 步骤3:2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2274] 

[2275] 将4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(596mg,0.7599mmol)溶解于二氯甲烷(2.600mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(3.975g,2.686mL,34.86mmol)并在室温搅拌60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和含有便于溶解的少量甲醇的乙酸乙酯中并分离各层。通过旋转蒸发,接着通过高真空泵浓缩有机层,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(403.3mg,78%)。ESI-MS m/z计算值683.2156,实验值684.2(M+1)$^+$;保留时间:0.66min(LC方法A)。

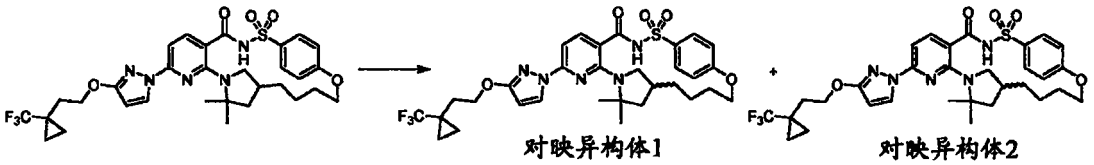
[2276] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物89)

[2277] 

[2278] 向2-氯-N-[4-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(403.3mg,0.5895mmol)在二甲亚砜(16.13mL)中的溶液中添加碳酸钾(488.7mg,3.536mmol)、氟化铯(107.5mg,0.7077mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至165℃,持续18h。随后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成茶色非晶形固体,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该固体,得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物89)(80mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.22(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.08(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.77(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),7.34(ddd,J=16.6,8.7,2.5Hz,2H),6.92(d,J=8.3Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.40(t,J=4.8Hz,2H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.40(s,1H),2.07(t,J=

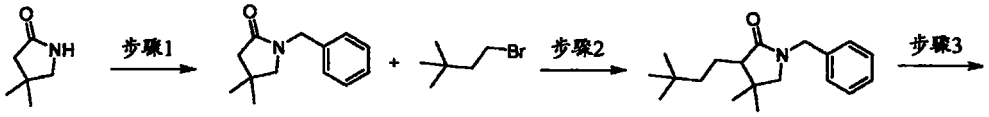
7.1Hz,2H),1.95(d,J＝29.5Hz,2H),1.76(t,J＝6.5Hz,2H),1.59(s,1H),1.52(d,J＝6.7Hz,6H),1.46(d,J＝12.3Hz,1H),1.33(s,1H),1.24(s,1H),1.08-1.00(m,1H),0.96(q,J＝4.7,4.0Hz,2H),0.88(s,2H),0.67(s,1H)。ESI-MS m/z计算值647.23895,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.37min(LC方法B)。

[2279] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物95)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物96)

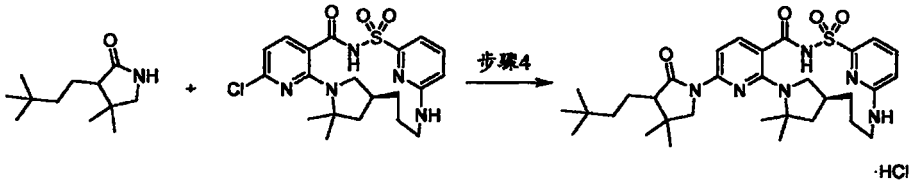
[2280] 

[2281] 通过SFC层析,使用ChiralCel OD-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及35%乙腈/甲醇(90:10)/65%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积＝70μL24mg/mL在乙腈甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物89)(72.1mg,0.1101mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物95)(21.9mg,61%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.23(s,1H),8.19(d,J＝2.8Hz,1H),8.08(dd,J＝8.6,2.4Hz,1H),7.88(d,J＝8.3Hz,1H),7.76(dd,J＝8.7,2.4Hz,1H),7.34(ddd,J＝16.3,8.7,2.5Hz,2H),6.92(d,J＝8.3Hz,1H),6.11(d,J＝2.7Hz,1H),4.40(t,J＝4.9Hz,2H),4.31(t,J＝7.0Hz,2H),3.17(d,J＝5.2Hz,1H),2.40(d,J＝10.3Hz,1H),2.07(t,J＝7.1Hz,2H),1.92(d,J＝5.4Hz,2H),1.81-1.72(m,2H),1.58(d,J＝15.1Hz,1H),1.53(s,3H),1.51(s,3H),1.33(t,J＝13.3Hz,1H),1.12-0.98(m,2H),0.98-0.94(m,2H),0.88(tt,J＝5.6,2.4Hz,2H),0.66(d,J＝13.0Hz,1H),ESI-MS m/z计算值647.23895,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物96)(18.75mg,52%);ESI-MS m/z计算值647.23895,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.33min(LC方法B)。

[2282] 实施例24:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物98)

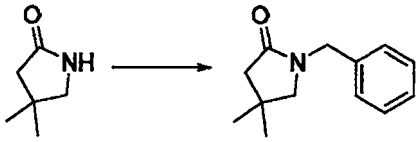


[2283]



[2284] 步骤1:1-苯甲基-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮

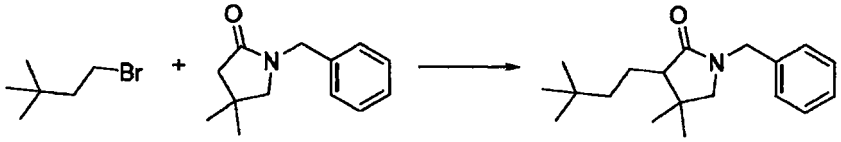
[2285]



[2286] 向装有4,4-二甲基吡咯烷-2-酮(524mg,4.631mmol)的100mL圆底烧瓶中添加四氢呋喃(25mL),接着添加2-甲基丙-2-醇盐(钠盐)(590mg,6.139mmol),并且在室温搅拌混合物30min。添加溴甲基苯(1000μL,8.408mmol)并且在室温搅拌反应混合物18h。用水(约15mL)淬灭反应物并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取粗混合物。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥并且真空浓缩。通过硅胶层析(0%-60%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,得到呈澄清油状物的1-苯甲基-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(834mg,89%)。ESI-MS m/z计算值203.13101,实验值204.1(M+1)$^+$;保留时间:1.3min(LC方法B)。

[2287] 步骤2:1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮

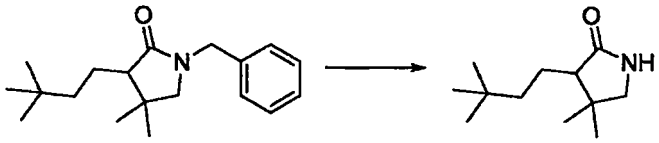
[2288]



[2289] 向100mL圆底烧瓶中装入1-苯甲基-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(834mg,4.103mmol)和四氢呋喃(20mL),并且用氮气吹扫反应烧瓶5min。将反应烧瓶冷却至-78℃,并且逐滴添加含丁基锂(2.1mL,2.5M,5.250mmol)的己烷,并且在-78℃搅拌混合物1h。逐滴添加1-溴-3,3-二甲基-丁烷(700μL,4.970mmol),并且搅拌反应混合物并经18h的时段缓慢升温至室温。用水(10mL)和盐水(10mL)淬灭反应物并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥并且真空浓缩。通过硅胶层析(0%-40%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,得到呈澄清油状物的1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(107mg,9%)。ESI-MS m/z计算值287.2249,实验值288.1(M+1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法B)。

[2290] 步骤3:3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮

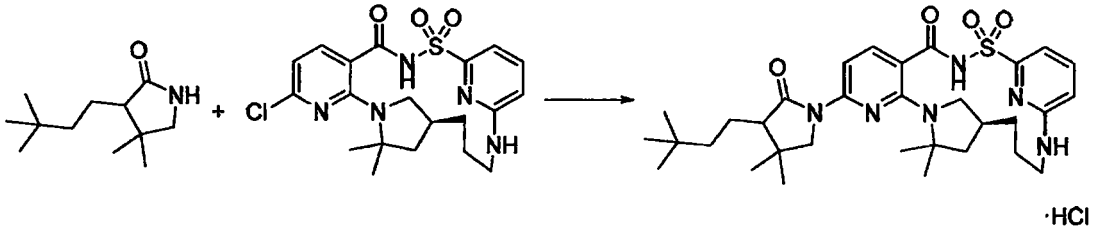
[2291]



[2292] 向装有1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(107mg,0.3723mmol)的经过氮气吹扫的50mL烧瓶中添加丙-1-胺(3mL)和乙烷-1,2-二胺(200μL,2.992mmol)。将溶液冷却至-30℃,并且添加一条锂线(4cm,切成4个较小片段并用己烷冲洗以移除过量油状物)。为烧瓶重新装配隔片,并且在略微升温至-20℃时剧烈搅拌反应混合

物。锂线周围最终形成蓝色,蓝色大致渗入溶液中,并且将反应物搅拌直到溶液保持深蓝色(约20min)为止。添加水(约15mL),并且移除较大段的锂,使混合物升温至室温并搅拌10min。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取粗混合物,将合并的有机萃取物用水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈黄色油状物的粗3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(115mg,157%(含有杂质的粗产物)),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值197.17796,实验值198.1(M+1)$^+$;保留时间:1.58min(LC方法B)。

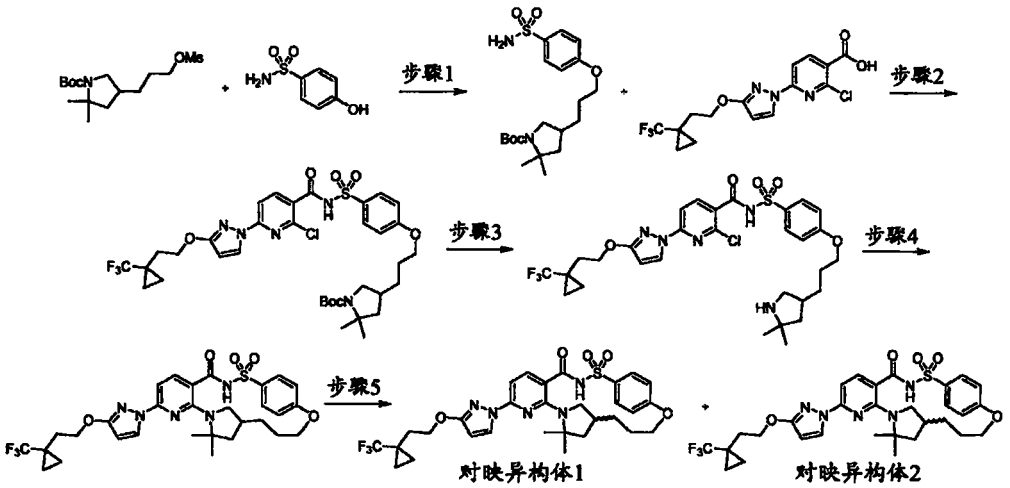
[2293] 步骤4:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物98)

[2294] 

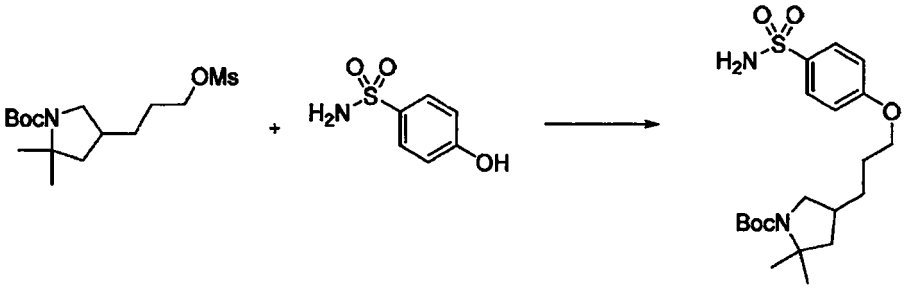
·HCl

[2295] 向装有粗3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-吡咯烷-2-酮(45mg,0.2281mmol)的4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05373mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-呫吨-4-基)-二苯基-膦(8mg,0.01383mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(13mg,0.01420mmol)、碳酸铯(25mg,0.07673mmol)和二噁烷(1mL)。用氮气吹扫顶部空间,将小瓶封盖,并且在120℃搅拌反应混合物18h。冷却至室温后,将粗混合物用乙酸乙酯(约30mL)稀释并且用1.0M柠檬酸水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。将粗残余物溶解于最少量的二甲亚砜(0.4-1mL)中并进行HPLC纯化(C_{18}反相,99:1至1:99水:乙腈,盐酸改性剂)。随后真空浓缩级分,并且通过硅胶层析(0%-70%)、乙酸乙酯/己烷梯度纯化残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4,4-二甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物98)(4mg,11%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),7.66(dd,J=8.3,3.2Hz,1H),7.52(ddd,J=22.6,14.8,8.2Hz,2H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.92(d,J=32.0Hz,1H),6.69(d,J=8.7Hz,1H),4.46-3.82(m,3H),3.83-3.41(m,3H),3.09(s,1H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.80-2.63(m,1H),2.40-2.23(m,1H),2.17-1.98(m,1H),1.90-1.68(m,2H),1.68-1.38(m,8H),1.28(d,J=40.1Hz,5H),1.18(d,J=5.6Hz,2H),1.02-0.70(m,9H)。ESI-MS m/z计算值610.33014,实验值611.2(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法B)。

[2296] 实施例25:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物99)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物100)

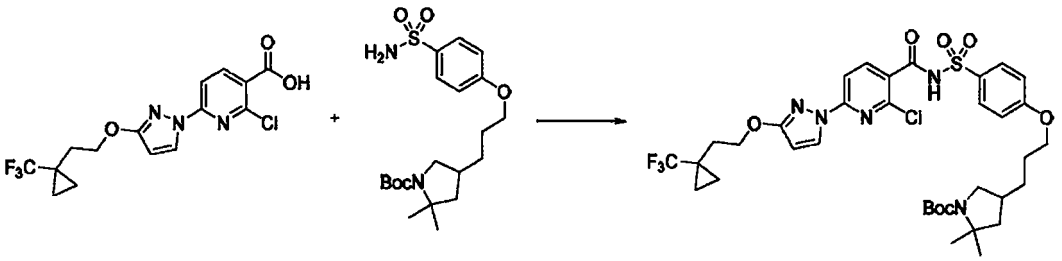
[2297] 

[2298] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2299] 

[2300] 在50mL烧瓶中添加4-羟基苯磺酰胺(471.1mg,2.720mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(13.69mL)。在室温向混合物中添加2,2-二甲基-4-(3-甲磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(912.4mg,2.720mmol)和碳酸钾(1.316g,9.520mmol)并且在室温搅拌3h,随后加热至50℃过夜。冷却至室温并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成棕色残余物,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化该残余物,得到呈淡橙色油状物的2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(578.3mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.31(s,2H),7.13(d,J=7.8Hz,1H),4.02(t,J=6.0Hz,2H),3.85-3.67(m,1H),1.88(dd,J=11.8,6.6Hz,2H),1.79-1.61(m,4H),1.51(dd,J=37.7,5.8Hz,2H),1.38(s,12H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值412.2032,实验值413.3$(M+1)^+$;保留时间:0.71min(LC方法A)。

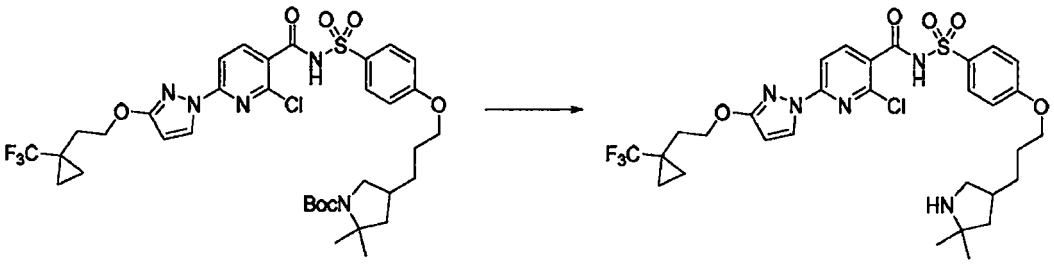
[2301] 步骤2:4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2302] 

[2303] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(790.2mg,2.103mmol)和羰基二咪唑(341.0mg,2.103mmol)合并于四氢呋喃(6mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基苯氧

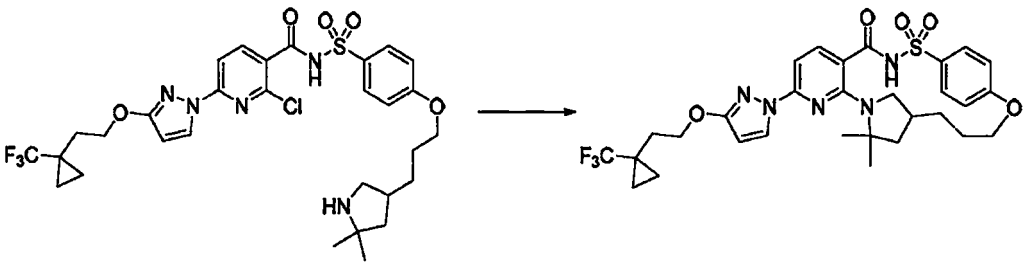
基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(578.3mg,1.402mmol)的四氢呋喃(10mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(426.9mg,419.4μL,2.804mmol),并且在50℃加热反应物16小时。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,产生极其不良的分离。合并含有产物的级分并浓缩,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度再纯化,得到呈淡黄色固体的4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(953.1mg,88%)。ESI-MS m/z计算值769.2524,实验值770.1(M+1)$^+$;保留时间:2.49min(LC方法B)。

[2304] 步骤3:2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2305] 

[2306] 将4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(953.1mg,1.237mmol)溶解于二氯甲烷(4.158mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(6.471g,4.372mL,56.75mmol),并且在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和含有便于溶解的少量甲醇的乙酸乙酯中并分离各层。通过旋转蒸发浓缩有机层,接着真空干燥,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(738.1mg,89%)。ESI-MS m/z计算值669.19995,实验值670.3(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

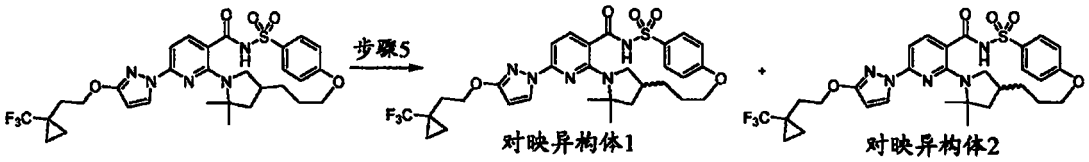
[2307] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物88)

[2308] 

[2309] 向2-氯-N-[4-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙氧基]苯基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(738.1mg,1.101mmol)在二甲亚砜(29.52mL)中的溶液中添加碳酸钾(912.8mg,6.605mmol)、氟化铯(200.7mg,1.321mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至130℃,持续16h。在150℃继续加热16h。加

热至170℃并搅拌3h,随后冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成茶色非晶形固体,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化该固体,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(30mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.13(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.06(d,J=7.8Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.30(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.52(d,J=12.1Hz,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),4.27-4.17(m,1H),2.07(t,J=7.1Hz,2H),1.96(s,2H),1.75(s,1H),1.69(d,J=12.2Hz,1H),1.53(s,5H),1.46(s,3H),1.44-1.36(m,2H),1.05(s,1H),0.98-0.93(m,2H),0.90-0.84(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.1(M+1)$^+$;保留时间:2.28min(LC方法B)。

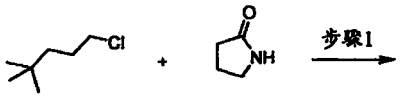
[2310] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物99)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物100)

[2311] 

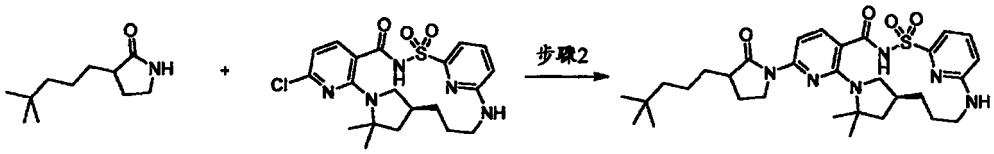
[2312] 通过SFC层析,使用ChiralCel OD-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及42%乙腈/甲醇(90:10)/58%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL 24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(27.2mg,0.04292mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物99)(10.22mg,75%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.13(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.31(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),7.20(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),6.90(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.52(d,J=11.9Hz,1H),4.30(t,J=7.1Hz,2H),4.26-4.16(m,1H),2.07(t,J=7.1Hz,2H),1.96(s,2H),1.77-1.64(m,2H),1.55(s,1H),1.53(s,3H),1.48(s,1H),1.46(s,3H),1.38(dd,J=22.7,11.1Hz,2H),1.04(d,J=8.2Hz,1H),0.99-0.92(m,2H),0.89(d,J=11.6Hz,2H),ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.1(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十

四碳-1(21),5,7,9,19,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物100)(9.72mg,71%);ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.1(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)。

[2313] 实施例26:制备(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物102)

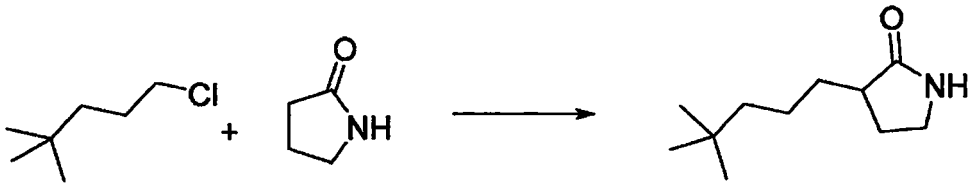


[2314]



[2315] 步骤1:3-(4,4-二甲基戊基)吡咯烷-2-酮

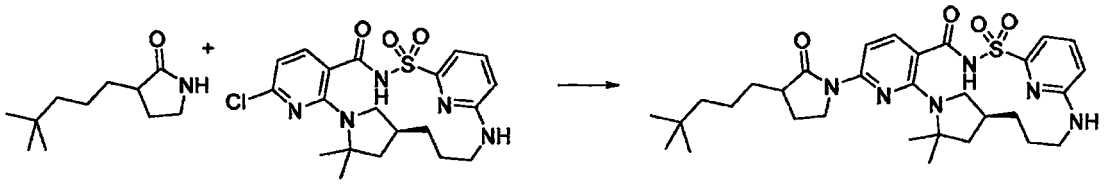
[2316]



[2317] 在-78℃向吡咯烷-2-酮(4.64g,54.52mmol)在无水四氢呋喃(300mL)中的溶液中逐滴添加2.5M正丁基锂溶液/己烷(43.6mL,0.109mol),并且在此温度搅拌反应溶液1h。缓慢添加1-氯-4,4-二甲基戊烷(7.34g,54.52mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液。完成添加后,在-78℃搅拌溶液20min,之后使其逐渐升温至环境温度。添加20%氯化铵水溶液(100mL)并且分离有机层。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取水层并且将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩。通过硅胶柱层析,使用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度纯化获得的残余物,得到呈白色固体的3-(4,4-二甲基戊基)吡咯烷-2-酮(3.86g,39%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):7.51(s,1H),3.12(m,2H),2.15(m,2H),1.60(m,2H),1.29-1.11(m,5H),0.86(s,9H)。ESI-MS m/z计算值183.16,实验值184.2(M+1)$^+$。保留时间:4.66min(LC方法Q)。

[2318] 步骤2:(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物102)

[2319]

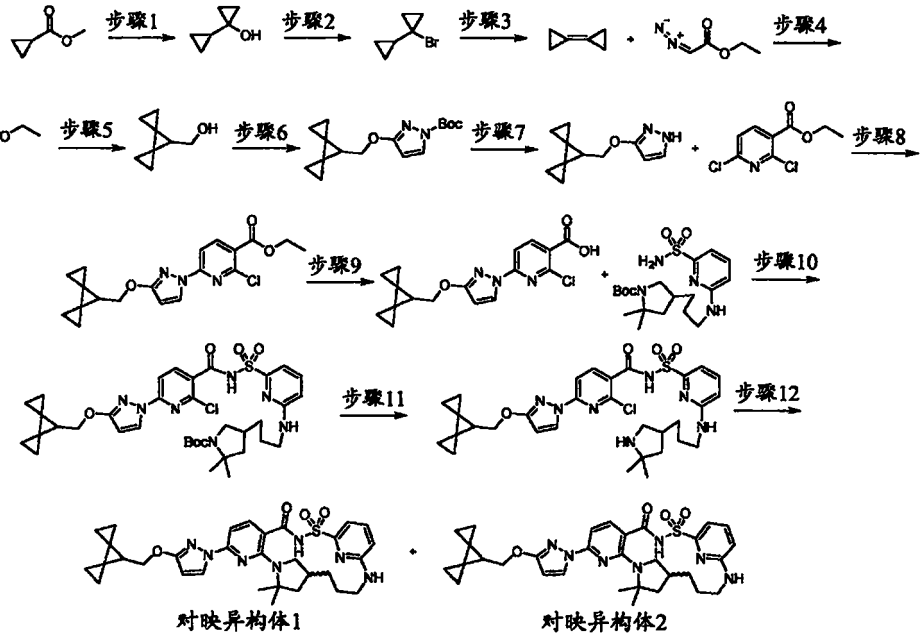


[2320] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05373mmol)、3-(4,4-二甲基戊基)吡咯烷-2-酮(29mg,0.1582mmol)(粗物质,纯度未知)、Pd2(dba)3(10mg,0.01092mmol)、Xantphos(6mg,0.01037mmol)、碳酸铯(87.52mg,0.2686mmol)和无水二噁烷(0.4mL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并在120℃搅拌21h。将反应物用二甲亚砜(700μL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1至99%,经15min)

和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分,添加少量盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物并且经硫酸钠干燥有机相。蒸发溶剂,产生8mg固体。通过硅胶快速层析(4g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化产物。收集纯级分,并且蒸发溶剂,得到呈白色固体的非对映异构体混合物,即(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物102)(5.5mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.96(宽s,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.08-3.72(m,3H),3.10(br d,J=8.8Hz,1H),2.94(d,J=13.2Hz,1H),2.74-2.60(m,2H),2.33-2.18(m,1H),2.10(br s,1H),1.86-1.66(m,4H),1.65-1.44(m,9H),1.37-1.15(m,6H),0.87(d,J=1.8Hz,9H)。ESI-MS m/z计算值596.31445,实验值597.4(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

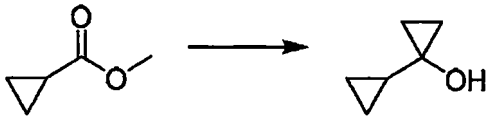
[2321] 实施例27:合成8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物106)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物107)

[2322]



[2323] 步骤1:1-环丙基环丙醇

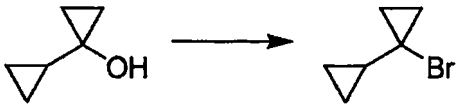
[2324]



[2325] 向环丙烷甲酸甲酯(75g,749.1mmol)在醚(450mL)的溶液中添加异丙醇钛(IV)(55.3mL,187.4mmol)。经2h向混合物中缓慢添加溴化乙基镁(1.6L,1M,1.60mol)。添加是放热的并且通过监测添加速率和使用冷却浴进行控制。在添加期间使反应温度保持在21℃-26℃之间。添加后,在环境温度将混合物再搅拌2h。接下来,使用丙酮/干冰浴将混合物冷却

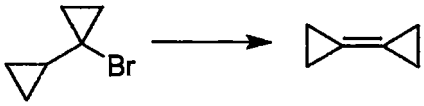
至-5℃并用硫酸(970g,10％重量/重量,990mmol)缓慢淬灭。在干冰/丙酮浴中冷却反应混合物以在淬灭期间将反应容器保持低于0℃。随着淬灭进行,形成灰色/紫色固体。在完全添加硫酸水溶液后,在0℃搅拌混合物1h。通过硅藻土,使用中孔玻璃料过滤沉淀物,并且用二乙醚(900mL)洗涤沉淀物。将滤液转移至分液漏斗,并且用盐水(1L)、饱和碳酸氢钠(1L)和盐水(1L)洗涤有机相。将有机相经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤并通过旋转蒸发在100托下蒸发溶剂,并且将水浴设定为20℃。将粗产物储存于-23℃过夜并且不经进一步纯化即使用。发现产物1-环丙基环丙醇(61g,83％)含有约50％溶剂(四氢呋喃和^{i}PrOH)并且按原样用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.32(tt,J＝8.2,5.1Hz,1H),0.71-0.61(m,2H),0.51-0.43(m,2H),0.43-0.33(m,2H),0.23-0.14(m,2H)。

[2326] 步骤2:1-溴-1-环丙基-环丙烷

[2327] 

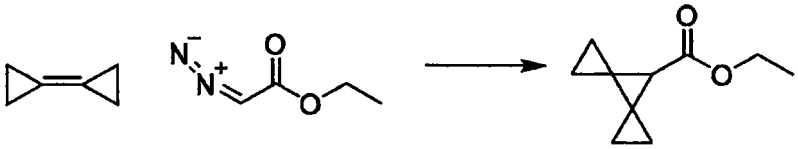
[2328] 将三苯基膦(56.1g,213.9mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液冷却至-10℃。添加溴(11.0mL,214mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液并且在-10℃将反应物再搅拌15min。随后将反应物冷却至-30℃并添加吡啶(3.3mL,41mmol)。逐滴添加1-环丙基环丙醇(20.0g,204mmol)、吡啶(17.3mL,214mmol)和二氯甲烷(100mL)的溶液,同时将温度维持在-15℃至-20℃之间。30min后,完成添加,并且使反应物逐渐升温至室温。随后,将反应物在40℃搅拌过夜。随后将反应物冷却至室温并且用水(100mL)淬灭。随后搅拌反应物10min并且分离各相。将有机相依次用1M盐酸(102mL)、接着用饱和碳酸氢钠(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩(30℃/室内真空约300托)以移除大部分二氯甲烷。闪蒸(40℃/20托)粗反应混合物以进一步移除二氯甲烷。将固体残余物(Ph3PO和产物)再加热和蒸馏(50至60℃/20托),得到21.5g(65％收率)呈混浊无色液体的1-溴-1-环丙基-环丙烷。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.61(tt,J＝8.2,5.0Hz,1H),1.07-1.02(m,2H),0.78-0.66(m,2H),0.67-0.51(m,2H),0.35-0.21(m,2H)。

[2329] 步骤3:环亚丙基环丙烷

[2330] 

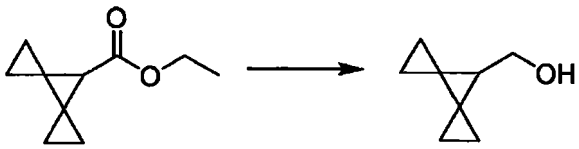
[2331] 在室温在3颈250-mL圆底烧瓶中搅拌叔丁醇钾(16.7g,148.8mmol)在二甲亚砜(100mL)中的溶液。逐滴添加1-溴-1-环丙基-环丙烷(20.0g,124.2mmol)并且反应物立即变为深色,随后变为棕色。反应是轻度放热的(使用冰水浴将温度维持在18℃至22℃之间)。10min后,完成添加。移除冰水浴并且将反应物在室温搅拌。90min后,使用球管间蒸馏(bulb-to-bulb distillation)来真空蒸馏反应混合物。蒸馏发生在60℃至80℃和40与100托之间。将馏出物缓慢收集在接收器中,得到18.2g无色液体(7.3g产物呈42重量％在叔丁醇中的溶液)。用水(5×10mL)进一步洗涤馏出物。添加二氯甲烷(4g),并且将混合物经硫酸镁干燥,过滤(用另外2份各3g二氯甲烷洗涤),得到17.30g无色液体(6.9g产物呈39.6重量％在二氯甲烷中的溶液;69％收率)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.19(s,8H)。^{1}H NMR证实存在二氯甲烷和少量叔丁醇。

[2332] 步骤4:二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯

[2333] 

[2334] 在0℃在氮气气氛下向环亚丙基环丙烷(49.5g,617.8mmol)在二氯甲烷(110mL)中的溶液中添加乙酸铑(II)(4.2g,9.503mmol)。使用设定为0.02mL/min(1.2mL/h)的添加速率的注射泵在0℃向混合物中添加2-重氮乙酸乙酯(106.8mL,1.016mol)。添加持续89小时。通过二氧化硅柱塞过滤粗反应混合物,各用150mL二氯甲烷洗涤3次。真空移除挥发性物质,得到粗暗黄色油状物,即二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(100g,97%,含有呈混杂物形式的约20%二氯甲烷、(E)-丁-2-烯二酸二乙酯和(z)-丁-2-烯二酸二乙酯),其直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.13(q,J=7.1Hz,2H),2.23(s,1H),1.24(t,J=7.1Hz,3H),1.08-0.93(m,4H),0.90-0.82(m,2H),0.77(ddd,J=8.2,5.0,3.5Hz,2H)。

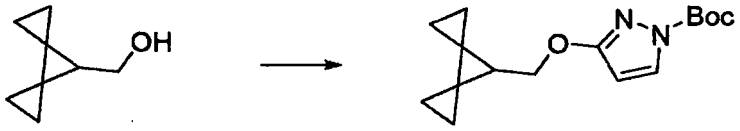
[2335] 步骤5:二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲醇

[2336] 

[2337] 向用冰水浴冷却的氢化锂铝(7.8g,200.2mmol)在二乙醚(300mL)中的浆料中缓慢添加二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(10.77g,64.79mmol)。在添加期间使混合物升温至轻微回流并在环境温度继续搅拌1h。将反应物用冰水浴冷却并通过添加水(8.0mL,440mmol)、接着添加氢氧化钠(8.0mL,2M,16mmol)、随后添加水(24.0mL,1.33mol)来缓慢淬灭。经硅藻土过滤淡黄色浆料并用150mL甲基叔丁基醚洗涤3次。真空浓缩滤液,得到8.87g澄清油状物,即二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲醇(8.87g,定量收率)。

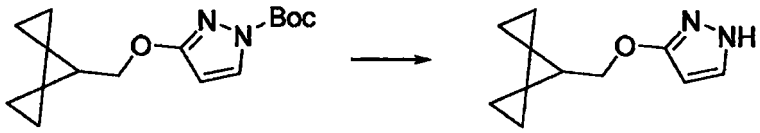
[2338] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.71(dd,J=6.7,5.5Hz,2H),1.76-1.65(m,1H),1.46(t,J=5.6Hz,1H),0.87(q,J=1.9Hz,4H),0.72-0.61(m,2H),0.60-0.50(m,2H)。

[2339] 步骤6:3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2340] 

[2341] 在冰浴中冷却二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲醇(1.36g,11.0mmol)、3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(2.3g,12mmol)和三苯基膦(3.2g,12mmol)在四氢呋喃(28mL)中的溶液,并且缓慢添加偶氮二甲酸二异丙酯(2.4mL,12mmol)。移除冷却浴并且搅拌反应物15h。将反应物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发。通过硅胶层析,用0-20%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化残余物,得到呈无色油状物的3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.57g,49%收率)。ESI-MS m/z计算值290.16306,实验值291.3(M+1)$^+$;保留时间:0.76min(LC方法A)。

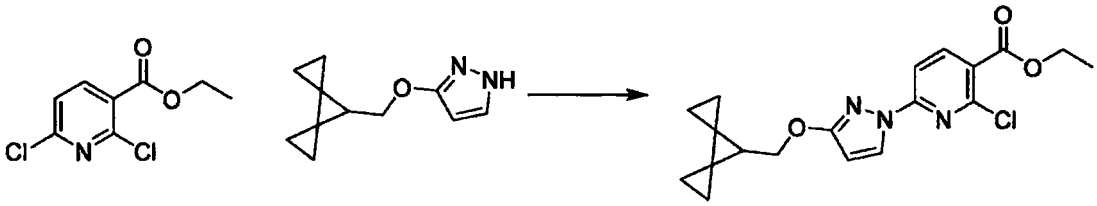
[2342] 步骤7:3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑

[2343] 

[2344] 将3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.57g,5.41mmol)

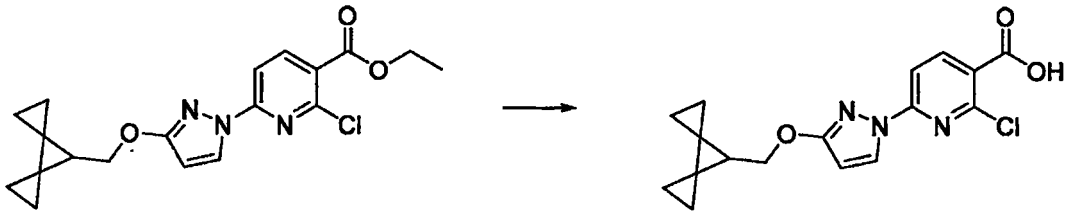
和三氟乙酸(2.2mL,29mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液搅拌三小时。真空移除挥发物,并且用碳酸氢钠饱和水溶液碱化残余物并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈浅黄色油状物的3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑(0.94g,91%收率)。ESI-MS m/z计算值190.11061,实验值191.1(M+1)$^+$;保留时间:0.52min(LC方法A)。

[2345] 步骤8:2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯

[2346] 

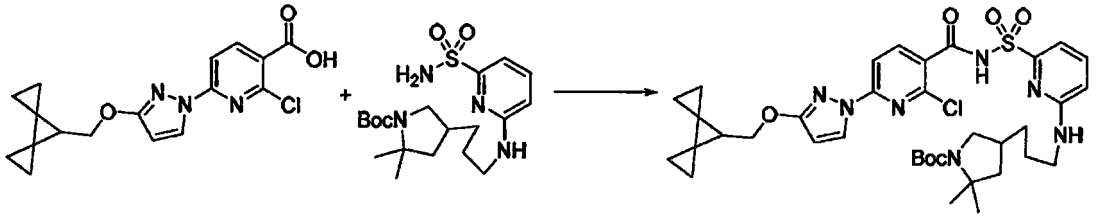
[2347] 搅拌3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑(0.94g,4.9mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(1.15g,5.23mmol)、碳酸钾(0.83g,6.0mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(0.12g,1.1mmol)在二甲亚砜(16mL)中的混合物24h。用水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水和水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发。通过硅胶柱层析,用0-20%乙酸乙酯/已烷的梯度洗脱来纯化残余物,得到呈无色固体的2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯(1.39g,75%收率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.36(d,J=2.8Hz,1H),8.27(d,J=8.5Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),5.96(d,J=2.9Hz,1H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),4.30(d,J=7.0Hz,2H),1.94(t,J=7.0Hz,1H),1.42(t,J=7.1Hz,3H),1.02-0.89(m,4H),0.75-0.65(m,2H),0.65-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值373.11932,实验值374.2(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法A)。

[2348] 步骤9:2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2349] 

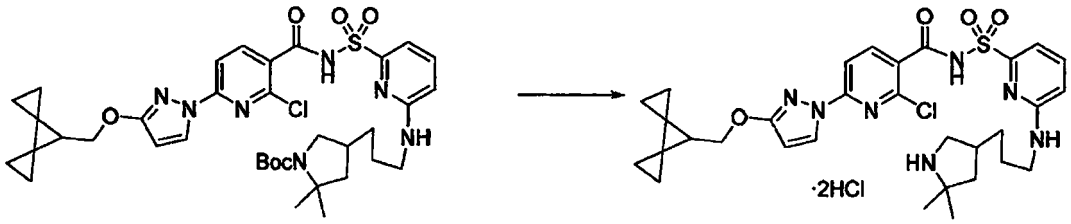
[2350] 搅拌2-氯-6-(3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯(1.39g,3.72mmol)和氢氧化钠(7.5mL 1M溶液,7.5mmol)在四氢呋喃(6mL)和乙醇(3mL)中的溶液90min。真空移除挥发物并添加水。在冰浴中冷却反应物,并且缓慢添加盐酸(7.5mL 1M溶液,7.5mmol)。用水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈无色固体的2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.16g,82%收率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.41(d,J=2.9Hz,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),6.19(d,J=2.8Hz,1H),4.27(d,J=7.0Hz,2H),1.93(t,J=7.0Hz,1H),0.97-0.79(m,4H),0.76-0.66(m,2H),0.65-0.56(m,2H)。ESI-MS m/z计算值345.088,实验值346.1(M+1)$^+$;保留时间:0.73min(LC方法A)。

[2351] 步骤10:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2352] 

[2353] 在氮气下向100mL烧瓶中装入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(300mg,0.8676mmol)和无水四氢呋喃(4mL)。添加羰基二咪唑(214mg,1.320mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物2h.在维持于氮气气氛下的单独的20mL小瓶中,制备2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(358mg,0.8678mmol)在无水四氢呋喃(2mL)中的溶液并通过注射器添加到活化酯溶液中。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.29mL,1.939mmol),并且在室温搅拌混合物19h。蒸发溶剂,并且用水(50mL)、乙酸乙酯(50mL)和盐酸(1mL,6M,6.000mmol)处理残余物。分离两相。用乙酸乙酯(25mL)进一步萃取水相。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且蒸发溶剂。将产物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。收集纯级分并且蒸发溶剂,得到408mg呈多泡固体的产物。LCMS显示该物质包含6%起始羧酸。使用相同方法第二次纯化产物,得到呈无色树脂的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(364mg,57%)。ESI-MS m/z计算值739.2919,实验值740.3(M+1)$^+$;保留时间:2.45min(LC方法B)。

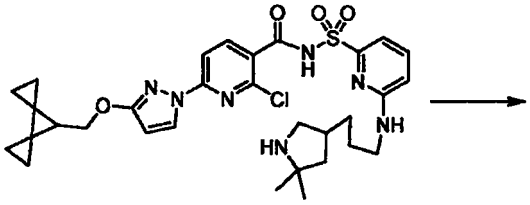
[2354] 步骤11:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[2355] 

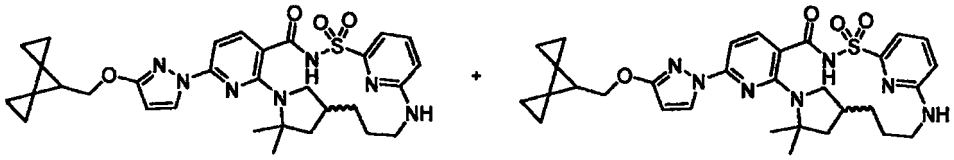
[2356] 向100mL圆底烧瓶中装入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(364mg,0.4917mmol)、二氯甲烷(5mL)和盐酸(0.5mL,4M,2.000mmol)(4M在二噁烷中)。将小瓶封盖并且在室温搅拌5h。添加其他量的盐酸(0.5mL,4M,2.000mmol)并且将混合物再搅拌1小时。通过在室温在真空下旋转蒸发来移除挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作直到获得白色固体为止。真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(325mg,93%)。ESI-MS m/z计算值639.23944,实验值640.3(M+1)$^+$;保留时间:1.58min(LC方法B)。

[2357] 步骤12:8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物106)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环

[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物107)



[2358]

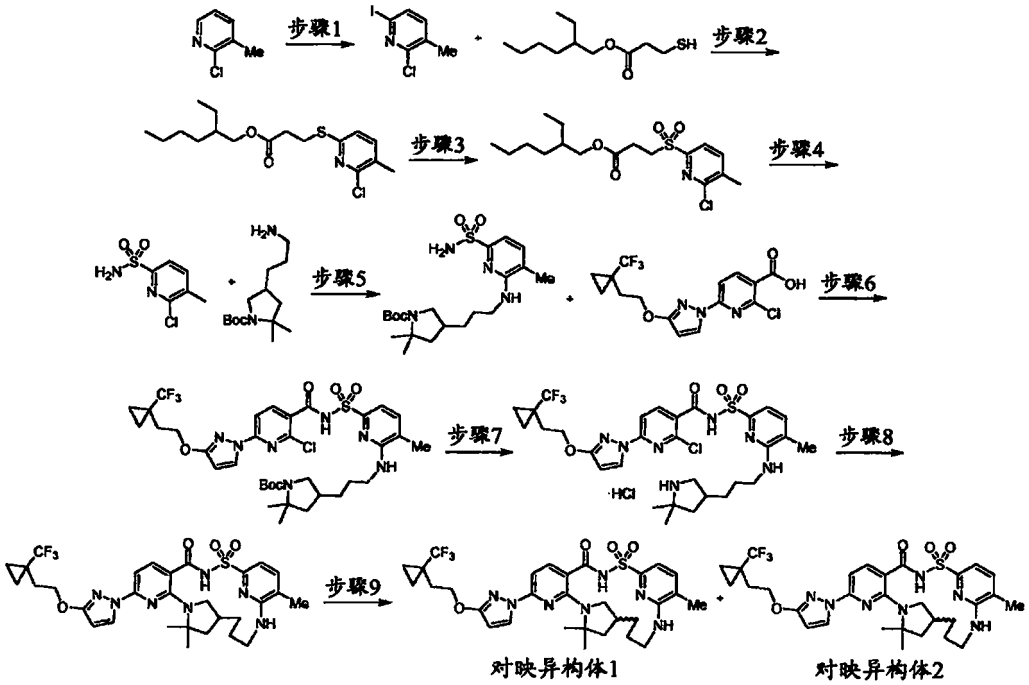


对映异构体1 对映异构体2

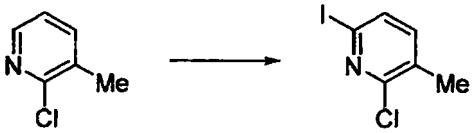
[2359] 在氮气下向配备有磁性搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(325mg,0.4557mmol)、无水NMP(3mL)、碳酸钾(269mg,1.946mmol)(刚在研钵中碾磨的)和氟化铯(70mg,0.4608mmol)。在氮气下在140℃剧烈搅拌混合物15h。用水(20mL)稀释混合物,并且通过缓慢添加盐酸酸化(500μL,6M,3.000mmol,最终pH=4-5)。过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于二氯甲烷/乙酸乙酯(总体积75mL)中,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到溶液,通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化该溶液。蒸发溶剂,得到呈白色固体的外消旋8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物105)(102mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(宽d,J=7.2Hz,1H),6.97(s,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.24(d,J=7.0Hz,2H),4.0-3.85(m,1H),3.15(br s,1H),2.95(br d,J=13.3Hz,1H),2.75-2.65(m,1H),2.12(br s,1H),1.91(t,J=7.0Hz,1H),1.89-1.67(m,2H),1.67-1.41(m,9H),1.37-1.26(m,1H),0.97-0.81(m,4H),0.74-0.65(m,2H),0.66-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值603.26276,实验值604.2(M+1)$^+$;保留时间:2.26min(LC方法B)。对此外消旋物质(97mg)进行手性SFC分离(ChiralPak柱AS-H(250×10mm),5μm,35℃,流动相38%乙腈:甲醇(90:10,无改性剂),62%二氧化碳,10mL/min,24mg/mL在乙腈:甲醇(90:10,无改性剂)中,注入体积70μL,100巴)。收集待洗脱的第一对映异构体,并且蒸发溶剂,并在二氯甲烷/己烷中研磨残余物。蒸发得到8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物106)(46mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.98(宽d,J=7.3Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.23(d,J=7.0Hz,2H),3.99-3.82(m,1H),3.15(br s,1H),2.95(br d,J=13.4Hz,1H),2.80-2.62(m,1H),2.12(br s,1H),1.91(t,J=7.0Hz,1H),1.89-1.68(m,2H),1.68-1.44(m,9H),1.38-1.24(m,1H),0.98-0.81(m,

4H),0.75-0.64(m,2H),0.66-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值603.26276,实验值604.3(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法E)。收集待洗脱的第二对映异构体,并且蒸发溶剂,并在二氯甲烷/已烷中研磨残余物。蒸发得到8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物107)(43mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.98(宽d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.23(d,J=7.0Hz,2H),4.02-3.82(m,1H),3.23-3.06(m,1H),2.95(br d,J=13.1Hz,1H),2.80-2.62(m,1H),2.12(br s,1H),1.91(t,J=7.0Hz,1H),1.88-1.68(m,2H),1.68-1.42(m,9H),1.39-1.24(m,1H),0.96-0.81(m,4H),0.74-0.64(m,2H),0.64-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值603.26276,实验值604.3(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法B)。

[2360] 实施例28:制备12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物114)和12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物115)

[2361] 

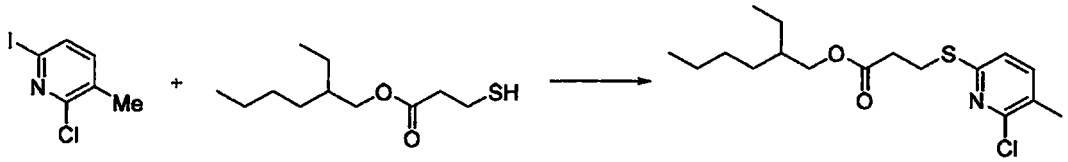
[2362] 步骤1:2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶

[2363] 

[2364] 将2-(二甲基氨基)乙醇(13.02g,14.7mL,146.1mmol)在已烷(120mL)中的溶液冷却至-5℃并经45min的时段用丁基锂(132mL 2.5M在已烷中,330.0mmol)处理.将烧瓶保持

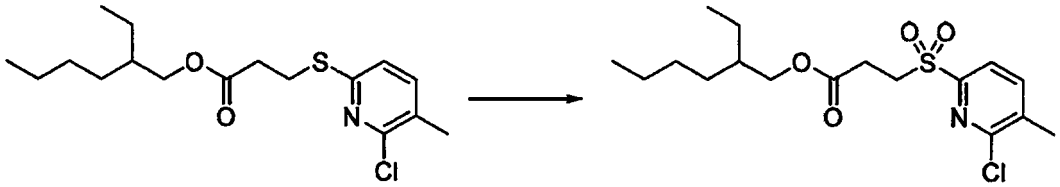
在-5℃与0℃之间1h,随后冷却至-78℃。在30min期间逐滴添加2-氯-3-甲基-吡啶(7g,54.87mmol)在己烷(70mL+10mL冲洗)中的溶液,并且在-78℃搅拌混合物2h。经约1h的时段逐滴添加碘(56g,11.36mL,220.6mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液,并且使反应混合物逐渐升温至室温过夜。使混合物在冰浴中冷却并且用水(250mL)缓慢淬灭。转移至1000mL分液漏斗并且分离各层。用乙酸乙酯(2×250mL)萃取水层,并且将有机层合并,用含有10%硫代硫酸钠水溶液的水洗涤(有机层变澄清),用水(200mL)洗涤并用盐水(200mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过220g硅胶柱层析,从0%至15%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化残余物,得到纯级分和混合级分。通过120g硅胶柱层析,从0%至15%乙酸乙酯/庚烷洗脱来进一步纯化混合级分,随后在庚烷中研磨,干燥并且合并至来自第一硅胶柱的先前纯级分,得到呈浅黄色固体的2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(9.7g,68%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 2.32(s,3H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.56(d,J=7.6Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值252.9155,实验值254.0$(M+1)^+$;保留时间:2.71min(LC方法H)。

[2365] 步骤2:3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯

[2366] 

[2367] 通过使氮气鼓泡10min来对2-氯-6-碘-3-甲基-吡啶(15.4g,60.76mmol)和二异丙基乙胺(15.73g,21.2mL,121.7mmol)在甲苯(300mL)中的溶液进行脱气。添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(1.7g,1.856mmol)、Xantphos(2.1g,3.629mmol)和3-硫烷基丙酸2-乙基己酯(14.6g,66.86mmol),并且在110℃加热混合物过夜。减压浓缩残余物并通过在220g柱上进行硅胶柱层析,从0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化,得到呈黄色油状物的3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(15.8g,76%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 0.88(t,J=7.3Hz,6H),1.20-1.44(m,9H),2.30(s,3H),2.77(t,J=7.0Hz,2H),3.40(t,J=6.9Hz,2H),3.97-4.06(m,2H),7.00(d,J=7.9Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值343.912,实验值344.2$(M+1)^+$;保留时间:2.76min(LC方法I)。

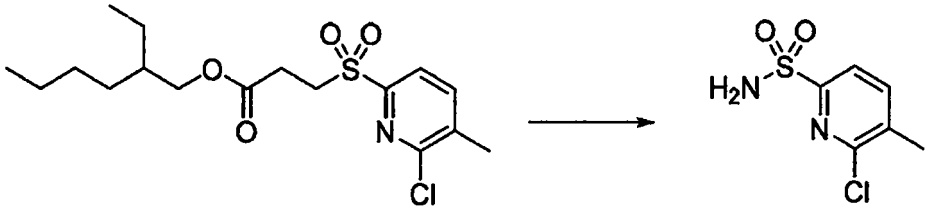
[2368] 步骤3:3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[2369] 

[2370] 在室温将对氯过苯甲酸(21.6g,96.38mmol)缓慢添加到3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(15.8g,45.94mmol)在二氯甲烷(135mL)中的溶液中。在此温度搅拌混合物5h。添加乙酸乙酯(500mL),并且用碳酸氢钠饱和溶液(250mL)、随后用0.5M氢氧化钠溶液(2×250mL)洗涤所得混合物。将有机相经无水硫酸钠干燥并且减压浓缩。通过在220g柱上进行硅胶柱层析,从0%至40%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化残余物,得到呈澄清油状物的3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(12.36g,72%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 0.82-0.94(m,6H),1.20-1.41(m,9H),2.49(s,3H),2.78-2.89(m,2H),3.66-3.76(m,2H),4.01(dd,J=6.0,1.9Hz,2H),7.77-7.84(m,1H),7.89-7.96(m,1H)。ESI-

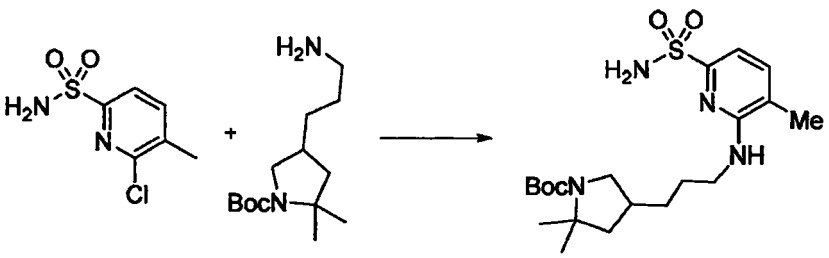
MS m/z计算值375.911,实验值376.1(M+1)$^+$;保留时间:2.43min(LC方法I)。

[2371] 步骤4:6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺酰胺

[2372] 

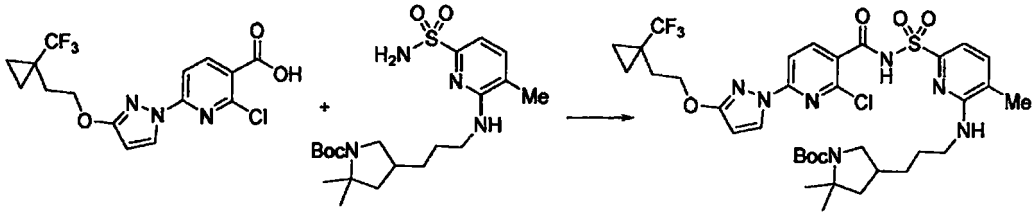
[2373] 在室温将甲醇钠(7.1g,131.4mmol)添加到3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(12.36g,32.88mmol)在四氢呋喃(100mL)和甲醇(35mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌4h,随后减压浓缩混合物,得到白色固体中间体。在0℃向此中间体添加羟胺-O-磺酸(7.4g,65.43mmol)和乙酸钠(8.1g,98.74mmol)的水溶液(240mL)。在室温搅拌混合物过夜,随后用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过在120g柱上进行硅胶柱层析,从20%至80%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化残余物,得到呈白色固体的6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺酰胺(5.9g,86%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm 2.40(s,3H),7.59(s,2H),7.82(d,J=7.6Hz,1H),8.04(d,J=7.6Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值206.65,实验值207.1(M+1)$^+$;保留时间:1.44min(LC方法I)。

[2374] 步骤5:2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:

[2375] 

[2376] 在5mL微波小瓶中,将6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺酰胺(460mg,2.226mmol)、4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(380mg,1.482mmol)和二异丙基乙胺(1.3mL,7.463mmol)溶解于正丁醇(3mL)中。密封小瓶并在160℃搅拌过夜。过滤混合物并通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂(15min)直接纯化,得到2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,21%)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.36(M+1)$^+$;保留时间:1.36min(LC方法B)。

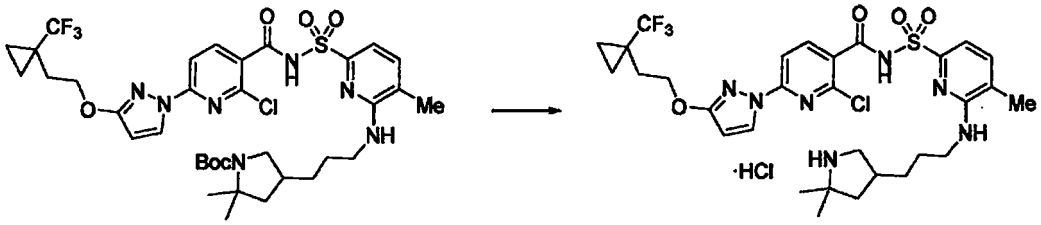
[2377] 步骤6:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:

[2378] 

[2379] 在20mL微波小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(345mg,0.9182mmol)和羰基二咪唑(150mg,0.9251mmol)抽空/回填氮气(3

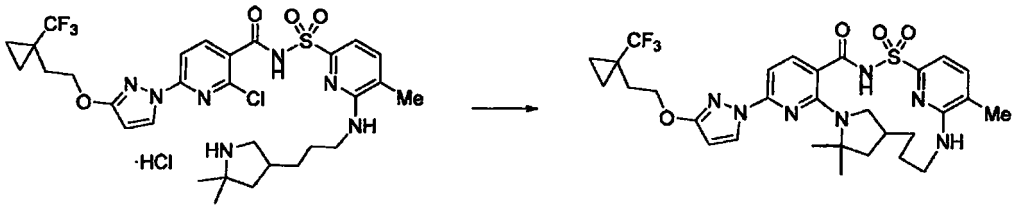
次)。添加无水四氢呋喃(4mL),并且在50℃搅拌混合物90min。接下来,添加2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(260mg,0.6095mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(228μL,1.525mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液,并且在50℃搅拌混合物过夜。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机萃取物干燥,蒸发并且通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂(15min)纯化,得到4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(290mg,61%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.31(M+1)$^+$;保留时间:2.42min(LC方法B)。

[2380] 步骤7:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-5-甲基-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐):

[2381] 

[2382] 将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(290mg,0.3698mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液用盐酸(4M在二噁烷中)(3mL,4M,12.00mmol)处理并且在室温搅拌30min。将混合物减压蒸干,得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-5-甲基-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(265mg,99%)。产物不经另外纯化即用于下一步骤中。

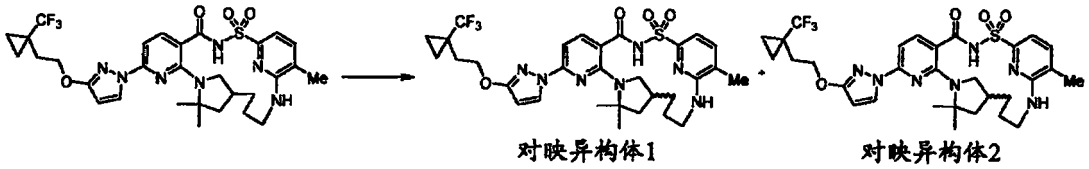
[2383] 步骤8:12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮:

[2384] 

[2385] 在5mL微波小瓶中,将2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-5-甲基-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(265mg)、碳酸钾(260mg,1.881mmol)、氟化铯(87mg,0.5727mmol)和4Å MS(300mg)的混合物抽空/回填氮气(3次)。添加二甲亚砜(6mL)并在140℃搅拌混合物16h。将反应混合物过滤并且通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂(15min)纯化,得到12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,42%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值

648.31(M+1)$^+$

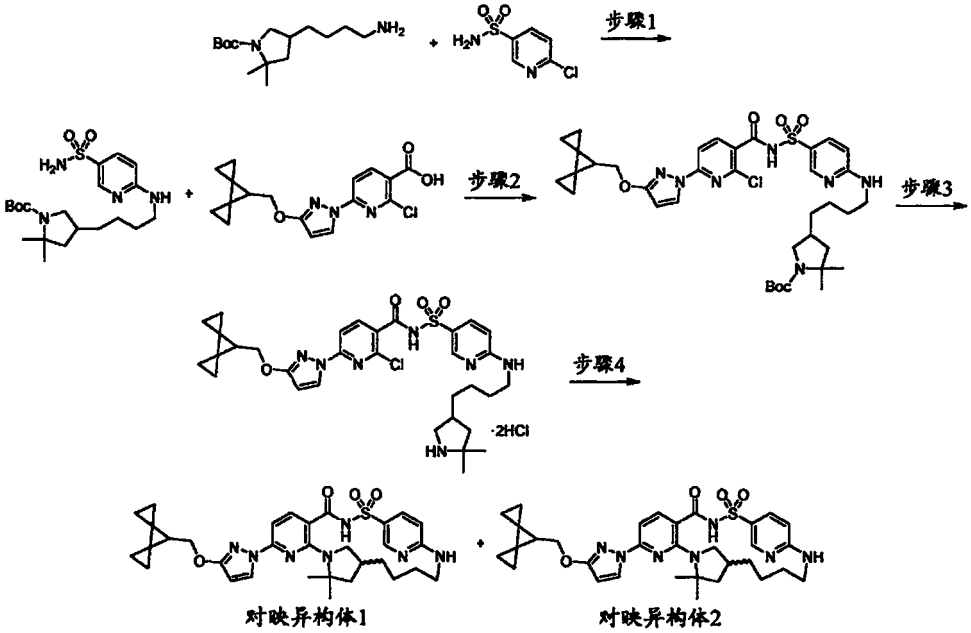
[2386] 步骤9:12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物114)和12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物115)

[2387] 

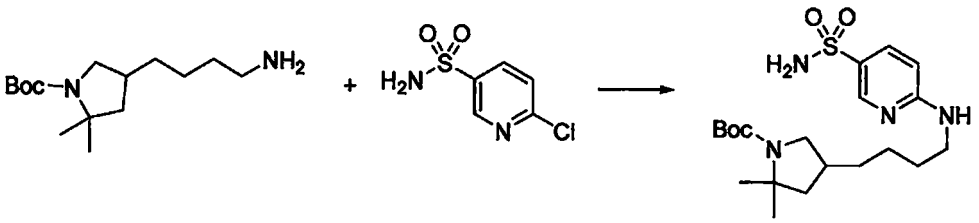
[2388] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm,5μm粒径)以及18%甲醇(20mM NH_3)/82%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL 24mg/mL在甲醇/二甲亚砜(90:10)中的溶液)对外消旋12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,0.07052mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物114)(25.8mg,10%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.51(d,J=7.3Hz,1H),7.42(d,J=7.3Hz,1H),7.24-7.27(m,1H),5.90(d,J=2.8Hz,1H),4.56(s,1H),4.39(t,J=7.2Hz,2H),3.93(s,1H),3.44-3.32(m,1H),3.23(d,J=19.8Hz,1H),3.06(t,J=9.3Hz,1H),2.72-2.53(m,1H),2.14(s,3H),2.09(t,J=7.2Hz,3H),1.25(s,2H),1.05-0.99(m,2H),0.81(dd,J=12.6,6.6Hz,1H),0.74(t,J=3.1Hz,2H),两个甲基和一个C-H与残余水重叠;ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.34(M+1)$^+$;保留时间:2.25min.(LC方法A)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物115)(24.7mg,25%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.52(d,J=7.3Hz,1H),7.43(d,J=7.4Hz,1H),7.28(s,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.58(d,J=8.1Hz,1H),4.39(t,J=7.2Hz,2H),3.97(d,J=5.8Hz,1H),3.43-3.31(m,1H),3.28-3.15(m,1H),3.06(t,J=9.8Hz,1H),2.65(d,J=3.6Hz,1H),2.14(s,3H),2.09(t,J=7.2Hz,3H),1.25(s,2H),1.04-1.00(m,2H),0.82(d,J=8.2Hz,2H),0.74(t,J=3.2Hz,2H)。两个Me-基团和一个C-H与残余水重叠;ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.31(M+1)$^+$;保留时间:0.85min(LC方法A)。

[2389] 实施例29:制备8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物120)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环

[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物121)

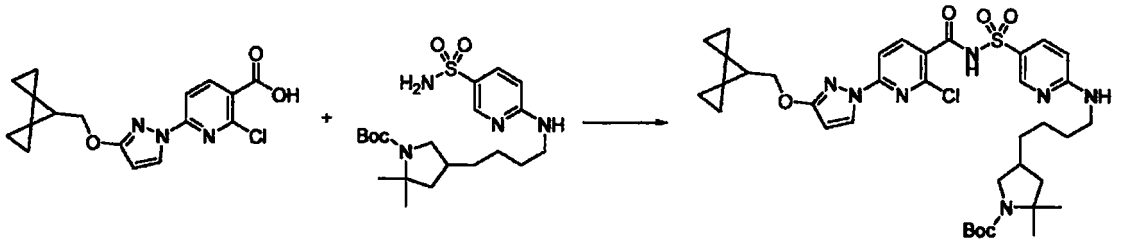
[2390] 

[2391] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2392] 

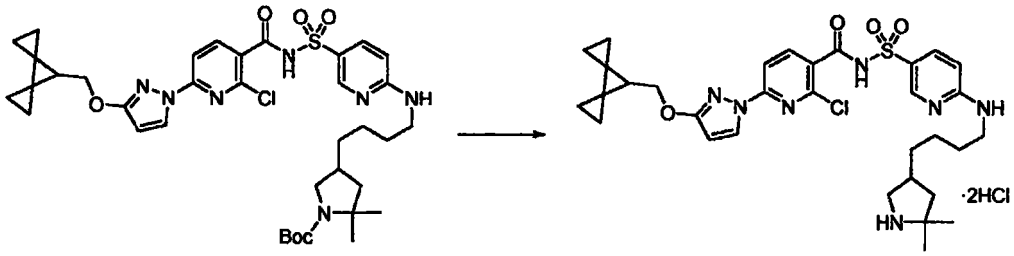
[2393] 在氮气下向100mL圆底烧瓶中装入4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g,4.918mmol)、6-氯吡啶-3-磺酰胺(945mg,4.906mmol)、无水二甲亚砜(15mL)和碳酸钾(695mg,5.029mmol)(刚在研钵中研磨的),并且在100℃搅拌混合物20h。冷却下来后,用乙酸乙酯(50mL)稀释反应物并倒入氯化铵饱和水溶液(50mL)中。分离两相。用乙酸乙酯(20mL)萃取水相并且用盐水(40mL)洗涤合并的萃取物。经硫酸钠干燥和蒸发后,通过硅胶快速层析(80g柱),使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化残余物。蒸发溶剂,得到呈灰白色固体泡沫的2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.165g,56%)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.3(M+1)$^+$;保留时间:1.4min(LC方法B)。

[2394] 步骤2:4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2395] 

[2396] 在氮气下向100mL烧瓶中装入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(355mg,1.027mmol)和无水四氢呋喃(5mL)。添加羰基二咪唑(183mg,1.129mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物3.5h。在维持于氮气气氛下的单独的20mL小瓶中,制备2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(438mg,1.027mmol)在无水四氢呋喃(2.5mL)中的溶液并通过注射器添加至活化酯溶液。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.35mL,2.340mmol),并且在室温搅拌混合物19h。蒸发溶剂,并且用水(50mL)、乙酸乙酯(50mL)和盐酸(1mL,6M,6.000mmol)处理残余物。分离两相。用乙酸乙酯(25mL)进一步萃取水相。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且蒸发溶剂。将产物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析(40g金柱),使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。收集纯产物级分并且蒸发溶剂,得到呈白色固体的4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(467mg,60%)。ESI-MS m/z计算值753.30756,实验值754.3(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)。

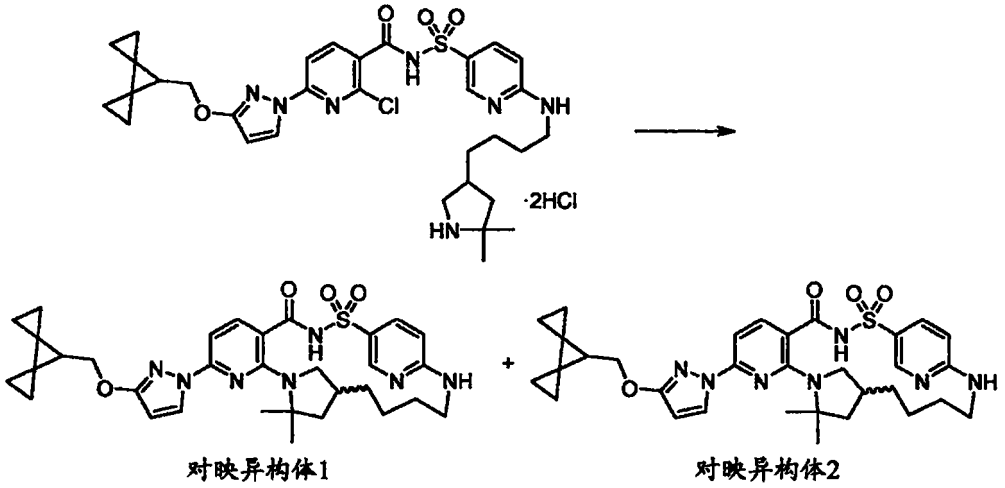
[2397] 步骤3:2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐).

[2398] 

[2399] 向100mL圆底烧瓶中装入4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(467mg,0.6191mmol)、二氯甲烷(6mL)和盐酸(0.63mL,4M,2.520mmol)(4M在二噁烷中)。在室温搅拌反应物3h。添加另外量的盐酸(0.5mL,4M,2.000mmol),并且将混合物再搅拌一小时。通过真空蒸发移除挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复此操作直到获得白色固体为止。真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(420mg,93%)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值653.2551,实验值654.3(M+1)$^+$;保留时间:1.58min(LC方法B)。

[2400] 步骤4:8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物120)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物121)

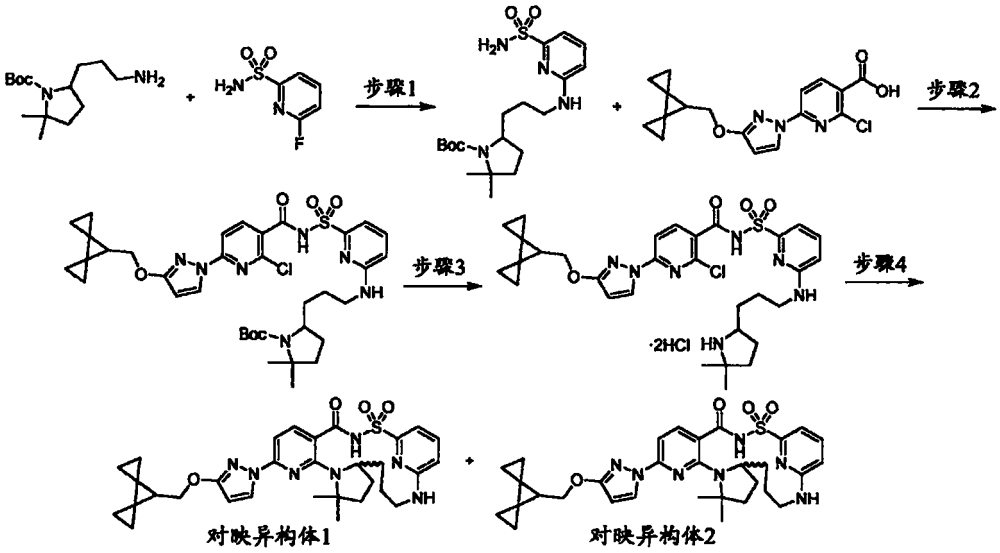
[2401]



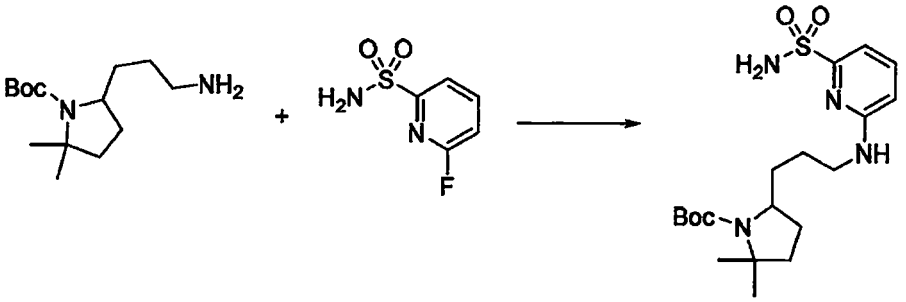
[2402] 在氮气下向配备有磁性搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(420mg,0.5776mmol)、无水NMP(5mL)、碳酸钾(343mg,2.482mmol)(刚在研钵中碾磨的)和氟化铯(89mg,0.5859mmol)。将混合物在氮气下在145℃在干浴中剧烈搅拌13h,随后在165℃搅拌8h。冷却至室温后,用水(30mL)稀释混合物,并且通过缓慢添加盐酸(600μL,6M,3.600mmol)酸化(最终pH=4-5)。过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于二氯甲烷/乙酸乙酯(总体积50mL)中,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到溶液,通过硅胶快速层析(金24g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化该溶液。蒸发溶剂,在二氯甲烷/己烷中研磨,并且再次蒸发溶剂,得到呈白色固体的外消旋产物(79mg,22%)。对此外消旋物质进行手性SFC层析(ChiralPak AS-H(250×10mm),5μM柱;流动相38%乙腈/甲醇(90:10,无改性剂),62%二氧化碳,10mL/min;浓度24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(80:10:10;无改性剂)中;注入体积=70μL,100巴)。待洗脱的第一对映异构体为白色固体8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物120)(25mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.13(宽s,1H,可由D_2O替换),8.50(br s,1H),8.17(d,J=2.7Hz,1H),7.88-7.70(m,2H),7.34(br s,1H.可替换),6.90(d,J=8.3Hz,1H),6.57(d,J=9.1Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.23(d,J=7.0Hz,2H),2.54(s,4H),2.08(br s,2H),1.91(t,J=7.0Hz,1H),1.73(d,J=10.4Hz,1H),1.57-1.53(m,9H),1.34-1.15(m,1H),1.05(br s,2H),0.95-0.83(m,4H),0.75-0.64(m,2H),0.59(d,J=9.0Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值617.27844,实验值618.4(M+1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为白色固体8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物121)(24mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.11(s,1H),8.51(宽s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.80(d,J=8.3Hz,与宽s重叠,2H),7.33(br s,1H),6.90(d,J=8.3Hz,1H),6.57(d,J=8.9Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.23(d,J=7.0Hz,2H),2.62-2.49(m,与溶剂信号重叠,可能为4H),2.08(br s,2H),1.91(t,J=7.0Hz,1H),1.72(br s,1H),1.54(m,9H),1.24(br s,1H),1.05(br s,2H),0.92-0.82(m,4H),0.75-0.64(m,2H),0.59(d,J=9.1Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值617.27844,实验值618.5(M+

1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法B)。

[2403] 实施例30:制备8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物124)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物125)

[2404] 

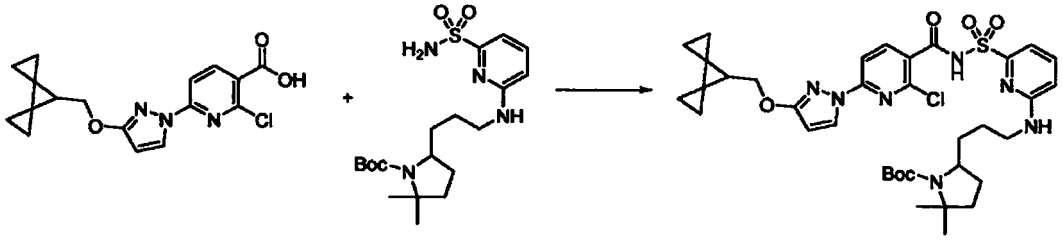
[2405] 步骤1:2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2406] 

[2407] 向5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.950mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(343,1.950mmol),接着添加碳酸钾(808mg,5.850mmol)。将烧瓶用隔片封盖,并在氮气气球下在油浴中于70℃加热18h。将反应混合物冷却至室温,随后用乙酸乙酯稀释并用盐水溶液洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后通过硅胶层析(80克柱),使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈白色多泡固体的2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(428mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51(t,J=7.9Hz,1H),7.19(d,J=7.3Hz,1H),6.55(d,J=8.5Hz,1H),5.51(s,1H),5.05(s,2H),3.90(s,1H),3.57-3.42(m,1H),3.32(d,J=9.8Hz,2H),1.91(s,2H),1.77(d,J=30.5Hz,1H),1.62(d,J=2.9Hz,3H),1.48(s,10H),1.27(t,J=3.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.25(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法B)。

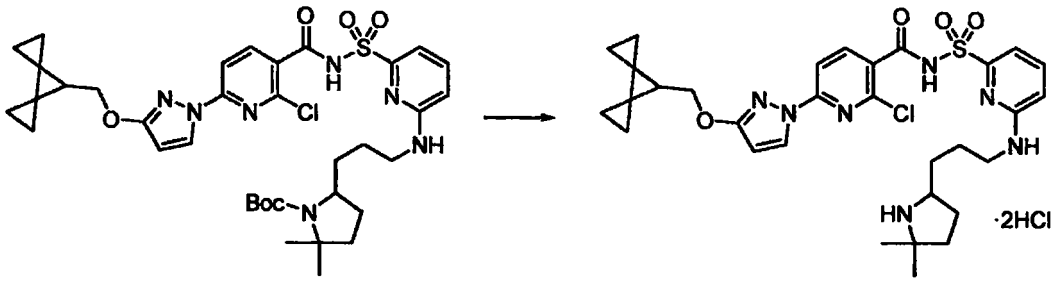
[2408] 步骤2:5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡

啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2409] 

[2410] 在氮气下向100mL烧瓶中装入2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(327mg,0.9457mmol)和无水四氢呋喃(5mL)。添加羰基二咪唑(168mg,1.036mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物2h(通过对含等分试样的仲丁胺进行LCMS,观察到完全活化)。在维持在氮气气氛下的单独的20mL小瓶中,制备2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(390mg,0.9453mmol)在无水四氢呋喃(2.5mL)中的溶液并且通过注射器添加到活化酯溶液中。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.32mL,2.140mmol)并且在室温搅拌混合物13h。蒸发溶剂,并且用水(50mL)、乙酸乙酯(50mL)和盐酸(1mL,6M,6.000mmol)处理残余物。分离两相。用乙酸乙酯(25mL)进一步萃取水相。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且蒸发溶剂。将产物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析(40g金柱),使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。收集纯级分并且蒸发溶剂,得到呈白色固体的5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(435mg,62%)。ESI-MS m/z计算值739.2919,实验值740.3 $(M+1)^+$;保留时间:2.47min(LC方法B)。

[2411] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐).

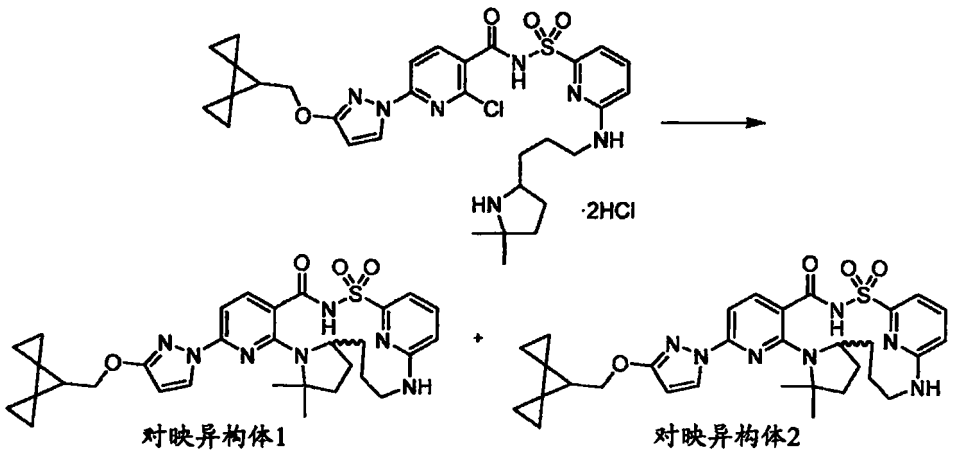
[2412] 

[2413] 向100mL圆底烧瓶中装入5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(435mg,0.5876mmol)、二氯甲烷(6mL)和盐酸(0.6mL,4M,2.400mmol)(4M在二噁烷中)。在室温搅拌反应物3h。添加另外量的盐酸(500μL,4M,2.000mmol)并且将混合物再搅拌一小时。通过真空蒸发移除挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作直到获得白色固体为止。干燥真空,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(439mg,105%)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值639.23944,实验值640.3 $(M+1)^+$;保留时间:1.7min(LC方法B)。

[2414] 步骤4:8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-$2\lambda^6$-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,

8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物124)和8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物125)

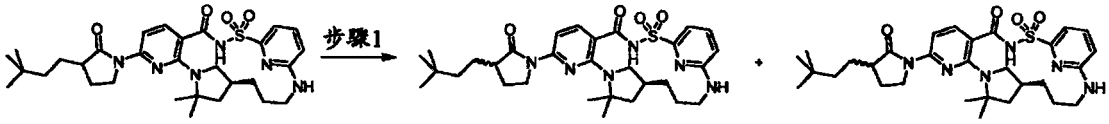
[2415]



[2416] 在氮气下向配备有磁性搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(439mg,0.6156mmol)、无水NMP(5mL)、碳酸钾(410mg,2.967mmol)(刚在研钵碾磨的)和氟化铯(94.82mg,23.04μL,0.6242mmol)。将混合物在氮气下在145℃于干浴中剧烈搅拌46h,随后在155℃搅拌14h。冷却至室温后,用水(30mL)稀释混合物,并且通过缓慢添加盐酸(500μL,6M,3.000mmol)酸化(最终pH=4-5)。过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于二氯甲烷(总体积50mL)中,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,随后通过硅胶快速层析(4g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化。蒸发溶剂,在二氯甲烷/己烷中研磨并且再次蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的预期外消旋产物(154mg,41%)。对外消旋物质进行手性SFC层析(ChiralPak IG柱(250×21.2mm),5μm,流动相38%乙腈:甲醇(90:10,无改性剂),62%二氧化碳,70mL/min,30mg/mL在乙腈:甲醇(90:10,无改性剂)中,注入体积500μL,100巴)。蒸发溶剂后,在二氯甲烷/己烷中研磨残余物,并且移除溶剂。待洗脱的第一对映异构体为呈白色固体分离的8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物124)(62mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.70(宽s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),8.00(宽d,J=8.0Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.28(br s,1H),7.08(br s,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.62(d,J=8.4Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.24(d,J=7.0Hz,2H),3.71(br s,2H),3.11(br s,1H),2.00-1.80(m,3),1.73(br s,2H),1.63-1.43(m,5H),1.42-1.31(m,4H),1.09-0.88(m,1H),0.94-0.80(m,4H),0.76-0.64(m,2H),0.66-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值603.26276,实验值604.3(M+1)$^+$;保留时间:1.95min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为呈白色固体分离的8-[3-({二螺[2.0.2.1]庚-7-基}甲氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物125)(54mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.67(宽s,1H),8.21

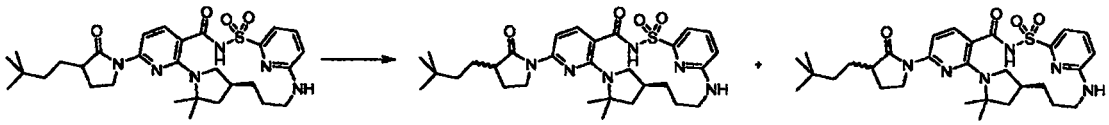
(d,J＝2.8Hz,1H),8.00(br d,J＝7.1Hz,1H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.37-7.21(m,1H),7.08(br s,1H),7.03(d,J＝7.1Hz,1H),6.62(d,J＝8.5Hz,1H),6.12(d,J＝2.8Hz,1H),4.24(d,J＝7.1Hz,2H),3.71(br s,2H),3.10(br s,1H),2.02-1.79(m,3H),1.73(s,2H),1.64-1.45(m,5H),1.42-1.28(m,4H),0.99(br s,1H),0.94-0.77(m,4H),0.77-0.65(m,2H),0.64-0.54(m,2H)。ESI-MS m/z计算值603.26276,实验值604.3(M+1)$^+$;保留时间:1.96min(LC方法B)。

[2417] 实施例31:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物126)和(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物127)

[2418] 

非对映异构体1 非对映异构体2

[2419] 步骤1:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物126)和(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物127)

[2420] 

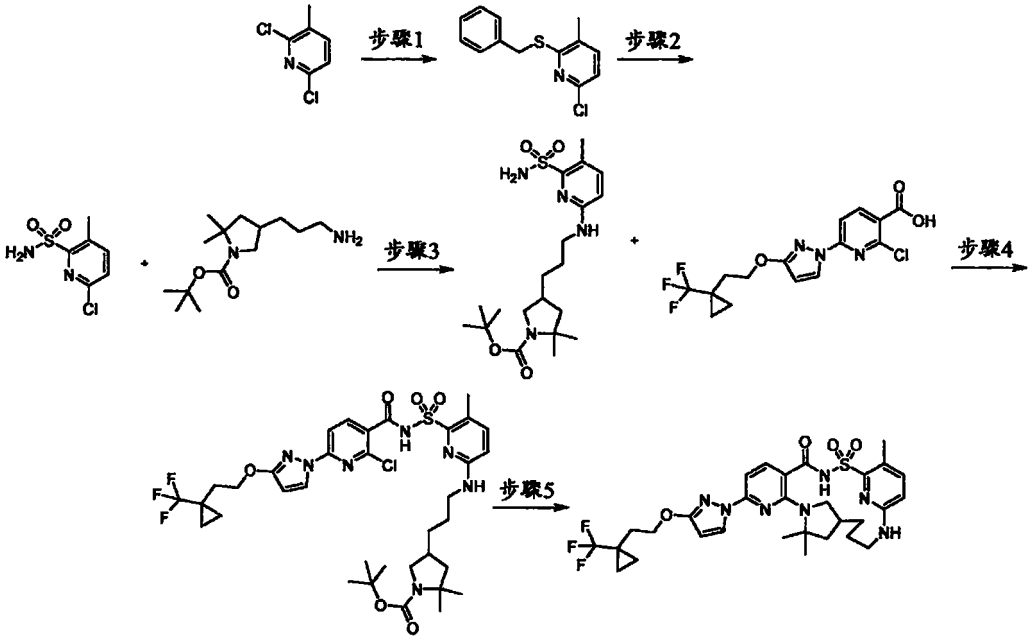
非对映异构体1 非对映异构体2

[2421] 对(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮进行手性SFC分离(分离(ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相25%乙腈/甲醇(90:10,无改性剂),75%二氧化碳,10mL/min;浓度24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中;注入体积70μL,100巴)。

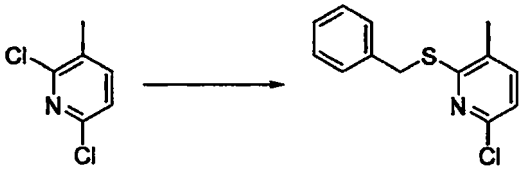
[2422] 对于所收集纯级分,蒸发溶剂,并且在二氯甲烷/已烷中研磨残余物。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物126)(19mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),7.68(d,J＝8.4Hz,1H),7.62-7.46(m,2H),7.03(d,J＝7.0Hz,1H),6.97(宽s,1H),6.70(d,J＝8.6Hz,1H),4.04(t,J＝9.3Hz,1H),3.99-3.83(m,1H),3.74(q,J＝10.3,9.7Hz,1H),3.10(br s,1H),2.94(d,J＝13.5Hz,1H),2.76-2.63(m,1H),2.24(dd,J＝17.4,7.7Hz,1H),2.10(br s,1H),1.88-1.64(m,4H),1.65-1.40(m,9H),1.40-1.13(m,4H),0.88(s,9H)。ESI-MS m/z计算值582.2988,实验值583.4(M+1)$^+$;保留时间:2.13min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-

基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物127)(17mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.97(宽d,J=7.0Hz,1H),6.70(d,J=8.4Hz,1H),3.96-3.79(m,3H),3.09(br s,1H),2.93(br d,J=13.3Hz,1H),2.75-2.55(m,2H),2.30-2.18(m,1H),2.09(br s,1H),1.88-1.69(m,3H),1.69-1.41(m,10H),1.34-1.15(m,4H),0.88(s,9H)。ESI-MS m/z计算值582.2988,实验值583.4(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法B)。

[2423] 实施例32:制备12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物129)

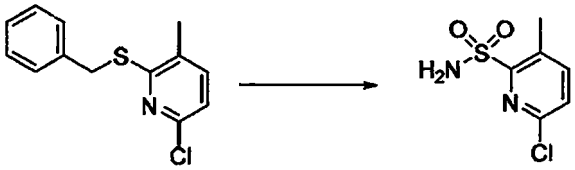
[2424] 

[2425] 步骤1:2-苯甲基硫烷基-6-氯-3-甲基-吡啶

[2426] 

[2427] 将2,6-二氯-3-甲基-吡啶(5.05g,31.17mmol)和苯基甲硫醇(3.871g,3.659mL,31.17mmol)溶解于四氢呋喃(50.50mL)中并且添加叔丁醇钠(31.17mL,2M,62.34mmol)。搅拌反应物16h并且分配于水与乙酸乙酯之间。将有机物分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。粗物质2-苯甲基硫烷基-6-氯-3-甲基-吡啶(7.15g,92%)不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值249.0379,实验值250.0(M+1)$^+$;保留时间:0.81min(LC方法A)。

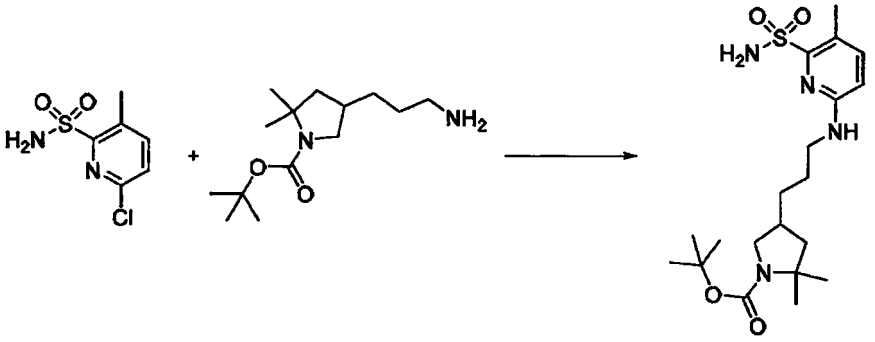
[2428] 步骤2:6-氯-3-甲基-吡啶-2-磺酰胺

[2429] 

[2430] 在盐水冰浴中冷却2-苯甲基硫烷基-6-氯-3-甲基-吡啶(7.15g,28.63mmol)在二

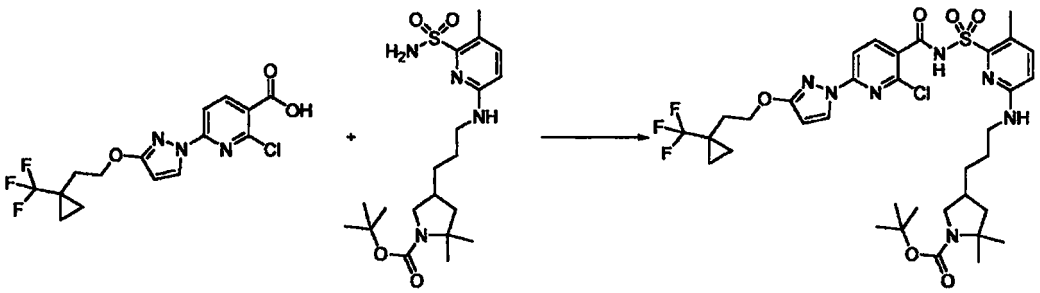
氯甲烷(42.90mL)、水(14.30mL)和盐酸(2.863mL,1M,2.863mmol)中的双相混合物。(添加盐酸以避免原本在添加Cl2时延迟的放热)。经一小时使Cl_2(8.119g,114.5mmol)鼓泡通过溶液(以2min间隔进行3次)。在0℃搅拌反应物。1.5h后,将反应物逐滴添加到冰浴冷却的NH_4OH溶液(43.01mL,28%重量/体积,343.6mmol)中。使反应物升温至室温并搅拌15min。将反应混合物分配于乙酸乙酯(60mL)与水(20mL)之间。分离有机物并且用乙酸乙酯(2×60mL)萃取水层。将有机物合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。用二氯甲烷(30mL)研磨所得固体并过滤。用最少量二氯甲烷洗涤固体,得到灰白色固体,即6-氯-3-甲基-吡啶-2-磺酰胺(2.95g,50%)。^1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.94(d,J=8.1,0.9Hz,1H),7.68(d,J=8.1Hz,1H),7.63(s,2H),2.55(s,3H)。ESI-MS m/z计算值205.99167,实验值207.1$(M+1)^+$;保留时间:0.3min(LC方法A)。

[2431] 步骤3:2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2432] 

[2433] 向氮气吹扫的微波反应小瓶中添加6-氯-3-甲基-吡啶-2-磺酰胺(1.12g,5.420mmol)、4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g,3.900mmol)、二异丙基乙胺(2.520g,3.396mL,19.50mmol)和正丁醇(11mL)。将小瓶密封并且将其在125℃搅拌20h。真空移除溶剂,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,蒸发并且通过硅胶层析(0至85%乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化,得到2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,22%)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.29$(M+1)^+$;保留时间:0.67min(LC方法A)。

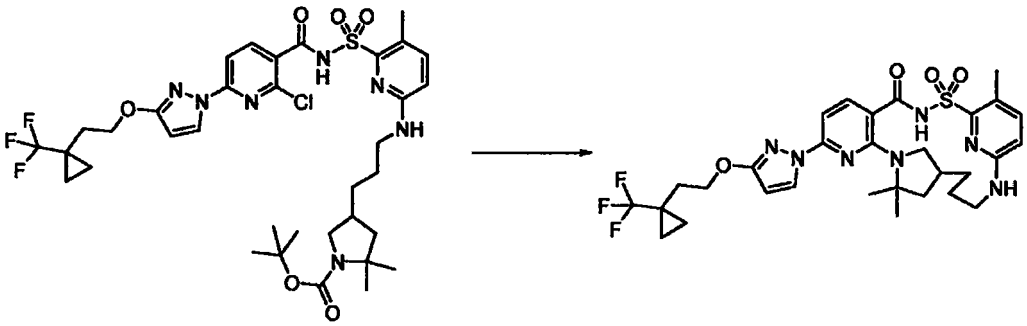
[2434] 步骤4:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2435] 

[2436] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(317.1mg,0.8439mmol)和羰基二咪唑(136.8mg,0.8439mmol)合并于无水四氢呋喃(8.5mL)中并且在50℃搅拌90min。随后添加2,2-二甲基-4-[3-[(5-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,0.8439mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十

一-7-烯(128.5mg,126.2μL,0.8439mmol),并且在50℃加热反应物15h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后通过硅胶,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(326mg,49%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.42(M+1)$^+$;保留时间:0.89min(LC方法A)。

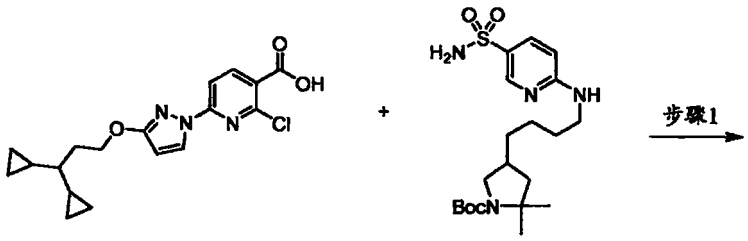
[2437] 步骤5:12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物129)

[2438] 

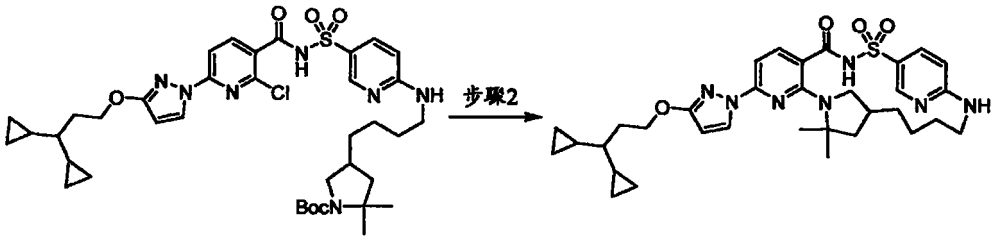
[2439] 部分A:将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(186mg,0.2372mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中,并且向混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(2.2mL,4M,8.800mmol),并且在室温搅拌混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥并直接进行下一步骤。

[2440] 部分B:将来自部分A的物质以及碳酸钾(197mg,1.425mmol)、氟化铯(60mg,0.3950mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃并搅拌16h。使反应混合物冷却至室温,过滤并且随后通过反相制备型HPLC层析,利用C_{18}柱和30-99A1-B1梯度(乙腈-水+5mM盐酸30min,×2次注入)纯化,得到呈白色固体的12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物129)(53mg,34%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.31(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[2441] 实施例33:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物130)

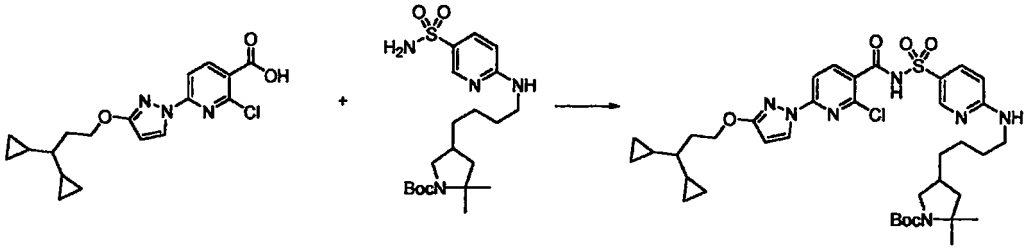


[2442]



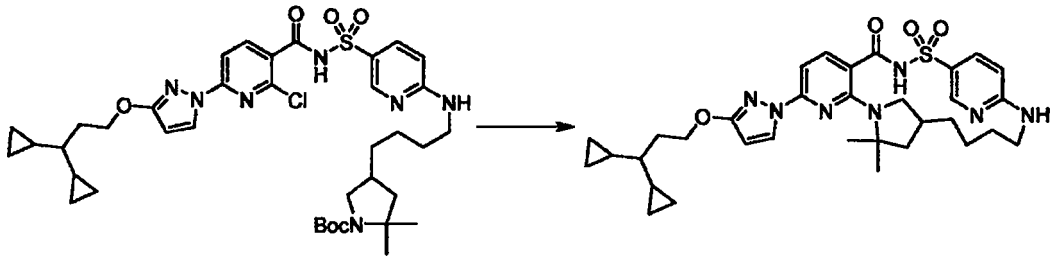
[2443] 步骤1:4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2444]



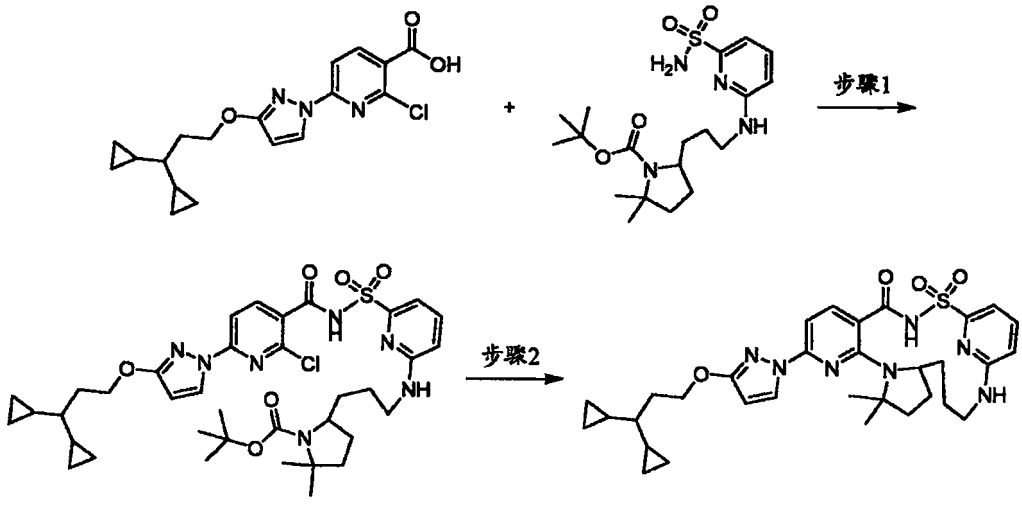
[2445] 将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(356.3mg,0.9846mmol)和羰基二咪唑(159.7mg,0.9846mmol)合并于四氢呋喃(5mL)中并且在室温搅拌16h。随后添加2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.8205mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(187.4mg,184.1μL,1.231mmol)并且在室温搅拌反应物6h。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(423mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.70(s,1H),8.27(d,J=2.9Hz,1H),8.19(d,J=8.5Hz,1H),8.08(d,J=8.9Hz,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),6.41(d,J=8.9Hz,1H),5.95(d,J=2.9Hz,1H),5.48(brs,1H),4.41(t,J=6.8Hz,2H),3.64(dt,J=40.0,9.2Hz,1H),3.34(s,2H),2.85(q,J=11.1Hz,1H),2.06(d,J=14.5Hz,1H),1.96(q,J=6.8Hz,2H),1.86(t,J=9.4Hz,1H),1.63(s,2H),1.44(d,J=6.4Hz,10H),1.36(d,J=5.8Hz,7H),1.27(d,J=18.6Hz,3H),0.65(tq,J=8.3,5.0,4.1Hz,2H),0.51-0.36(m,4H),0.35-0.26(m,1H),0.24-0.14(m,2H),0.13-0.04(m,2H)。ESI-MS m/z计算值769.3388,实验值770.45(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法A)。

[2446] 步骤2:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物130)

[2447] 

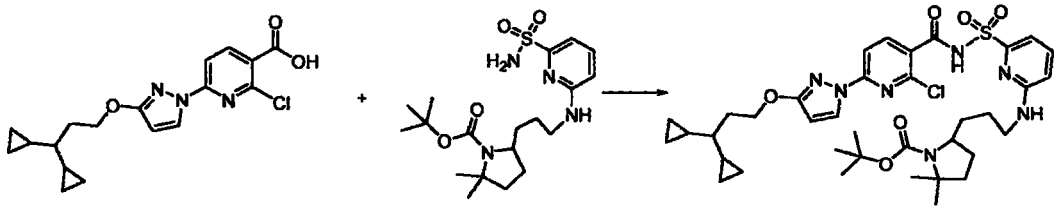
[2448] 在室温将4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(415mg,0.5387mmol)在二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(614.2mg,412.2μL,5.387mmol)中的溶液搅拌4h。随后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤并且蒸发溶剂,得到残余物,将其溶解于二甲亚砜(5mL)中。添加3 Å分子筛并且搅拌混合物10min。随后添加氟化铯(245.5mg,1.616mmol)和碳酸钾(223.3mg,1.616mmol),并且在160℃加热反应混合物24h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-90%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5,7,9,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物130)(52mg,15%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.65(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=8.3Hz,1H),6.52(d,J=9.1Hz,1H),5.89(d,J=2.8Hz,1H),5.24(s,1H),4.41(t,J=6.8Hz,2H),3.36(s,1H),2.69(s,1H),2.23(s,1H),2.06(brs,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.78-1.71(m,3H),1.66(brs,1H),1.63(brs,1H),1.60(s,3H),1.58(s,3H),1.20(brs,2H),1.00(brs,2H),0.66(tq,J=8.7,5.0,4.3Hz,2H),0.50-0.38(m,4H),0.32(dd,J=9.0,6.9Hz,1H),0.23-0.17(m,2H),0.11(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.30975,实验值634.22(M+1)$^+$;保留时间:1.66min(LC方法B)。

[2449] 实施例34:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物131)

[2450] 

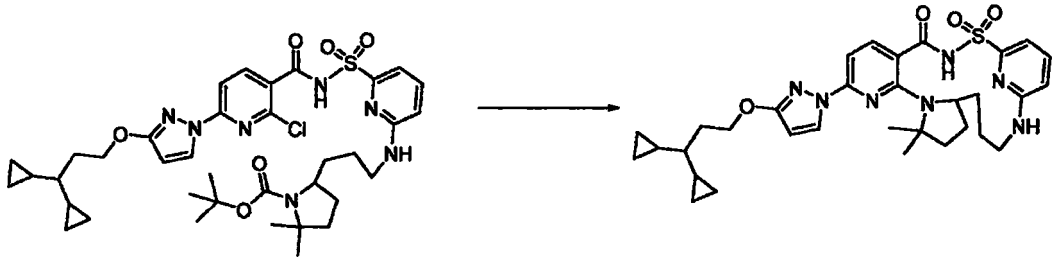
[2451] 步骤1:5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]

氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2452] 

[2453] 将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(300mg,0.8291mmol)和二(咪唑-1-基)甲酮(117.9mg,0.7272mmol)合并于四氢呋喃(2.5mL)中并在室温搅拌16h。随后,添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250.0mg,0.6060mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(138.4mg,136.0μL,0.9090mmol),并且在室温搅拌反应物4h。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(356mg,78%)。ESI-MS m/z计算值755.3232,实验值756.5(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

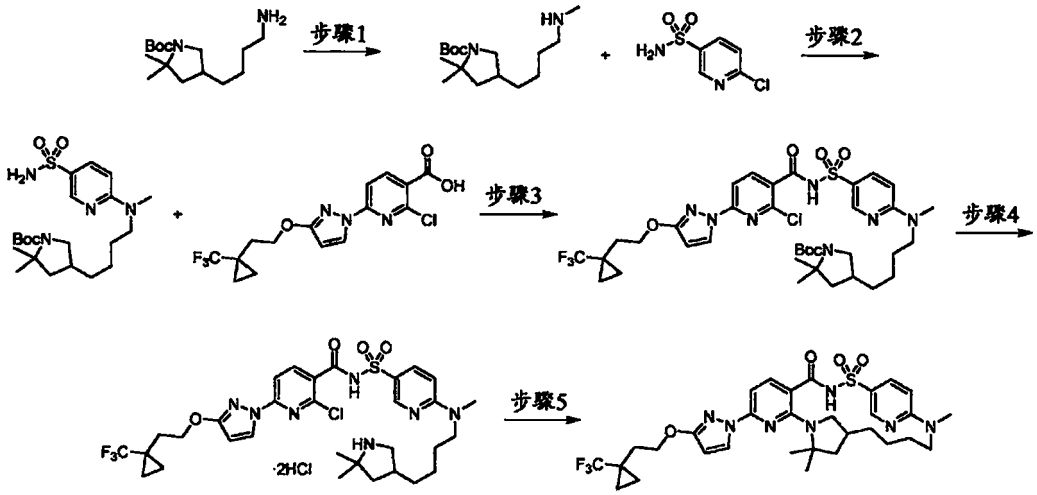
[2454] 步骤2:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物131)

[2455] 

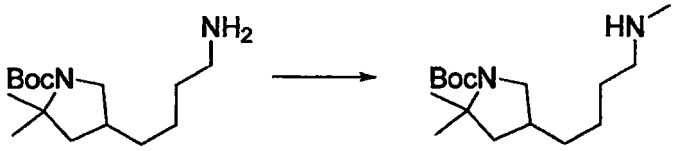
[2456] 在室温将5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(356mg,0.4707mmol)在二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(536.7mg,360.2μL,4.707mmol)中的溶液搅拌4h。随后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且蒸发溶剂并高真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(214.5mg,1.412mmol)和碳酸钾(195.1mg,1.412mmol),并且在150℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-90%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物131)(115mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ(s,1H),8.47(d,J=8.6Hz,1H),8.26-8.06(m,1H),7.66(d,J=15.1Hz,1H),7.51-7.40(m,2H),6.45(d,J=7.8Hz,1H),5.95(d,J=2.8Hz,1H),4.82(s,1H),4.43(t,J=6.8Hz,2H),4.16(d,J=72.4Hz,1H),3.34(s,1H),3.09(s,

1H),2.38(d,J=8.4Hz,2H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.65(d,J=42.4Hz,8H),1.15(s,2H),0.95(s,1H),0.66(qt,J=8.3,5.0Hz,2H),0.53-0.37(m,4H),0.32(tt,J=9.0,6.8Hz,1H),0.23-0.16(m,2H),0.09(dtd,J=9.0,4.9,3.4Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.17(M+1)$^+$;保留时间:1.61min(LC方法B)。

[2457] 实施例35:制备12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物132)

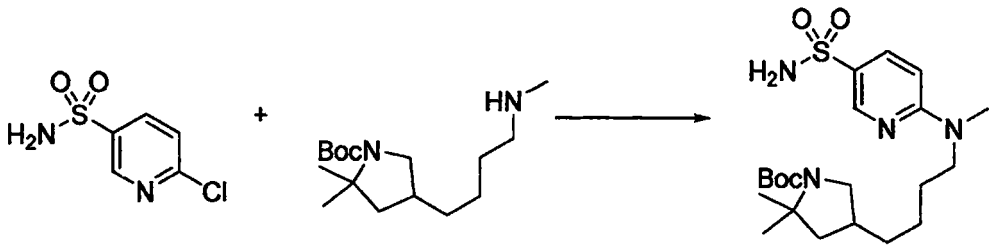
[2458] 

[2459] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(甲基氨基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2460] 

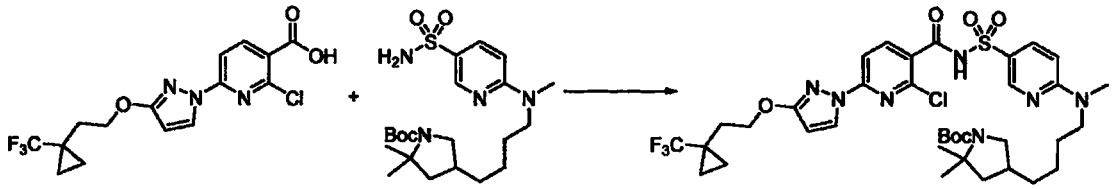
[2461] 向装有含4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(850mg,3.143mmol)的二氯甲烷(15mL)的50mL圆底烧瓶中添加乙酸酐(400μL,4.239mmol),接着添加三乙胺(1000μL,7.175mmol)。将容器封盖并且在室温搅拌反应混合物45min。用碳酸钠饱和水溶液(约10mL)淬灭反应物并用二氯甲烷(3×约15mL)萃取。将合并的有机萃取物用碳酸钠饱和水溶液(2×约10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到澄清油状物,将其装入100mL圆底烧瓶中,并且添加N,N-二甲基甲酰胺(15mL),接着添加氢化钠(200mg,60%重量/重量,5.000mmol),并在室温搅拌反应混合物30min。添加碘甲烷(800μL,12.85mmol),将容器封盖,并且在50℃搅拌反应混合物48h。冷却至室温后,用水(约15mL)淬灭反应物。用二氯甲烷(3×25mL)萃取粗混合物,并且将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶柱层析(0%-30%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,得到黄色油状物,将其装入100mL圆底烧瓶并添加甲醇(30mL)和氢氧化钾(1.5g,26.74mmol)。烧瓶装配有回流冷凝器并且在80℃搅拌反应混合物96h。冷却至室温后,真空移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯(约70mL)和水(约30mL)中。分离各层,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(2×25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈橙色/黄色油状物的粗2,2-二甲基-4-[4-(甲基氨基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(873mg,98%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值284.24637,实验值285.2(M+1)$^+$;保留时间:1.19min(LC方法B)。

[2462] 步骤2:2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2463] 

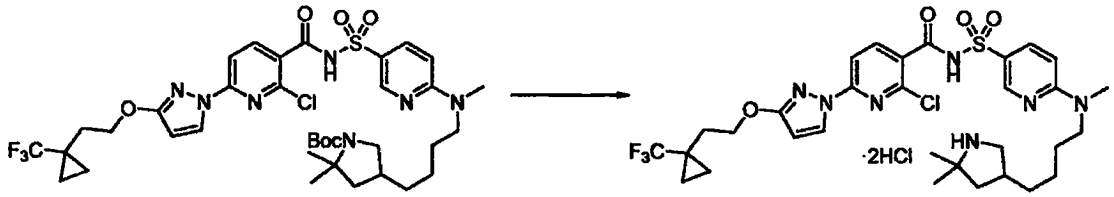
[2464] 向装有2,2-二甲基-4-[4-(甲基氨基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.230mmol)的20mL小瓶中添加6-氯吡啶-3-磺酰胺(249mg,1.293mmol)、碳酸钾(250mg,1.809mmol)和二甲亚砜(4mL)。用氮气吹扫顶部空间,将小瓶封盖,并且在120℃搅拌反应混合物18h。18h后,将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯(约40mL)稀释。将粗混合物用水(10mL)和盐水(5mL)洗涤,并且有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶柱层析(0%-100%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,得到呈灰白色固体的2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(143mg,26%)。ESI-MS m/z计算值440.24573,实验值441.2(M+1)$^+$;保留时间:1.6min(LC方法B)。

[2465] 步骤3:4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2466] 

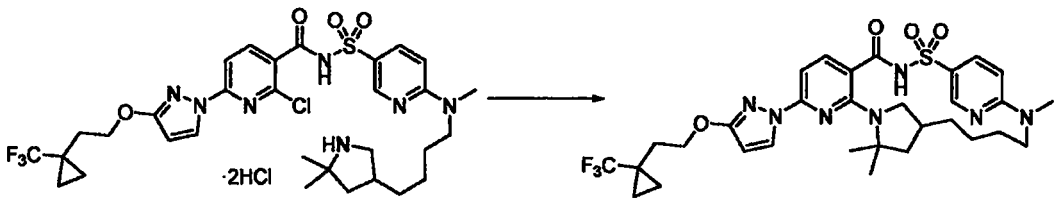
[2467] 向装有2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(136mg,0.3620mmol)的20mL小瓶中添加羰基二咪唑(59mg,0.3639mmol)和四氢呋喃(2mL)。将小瓶封盖,并且在室温搅拌反应混合物2h。此时,添加含2,2-二甲基-4-[4-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(143mg,0.3246mmol)的四氢呋喃(2mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(75μL,0.5015mmol)。在室温搅拌反应混合物18h。随后用水(约4mL)和1M柠檬酸水溶液(约4mL)淬灭反应物,并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取粗混合物。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶柱层析(0%-100%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(167mg,64%)。ESI-MS m/z计算值797.2949,实验值798.4(M+1)$^+$;保留时间:2.35min(LC方法B)。

[2468] 步骤4:2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[2469] 

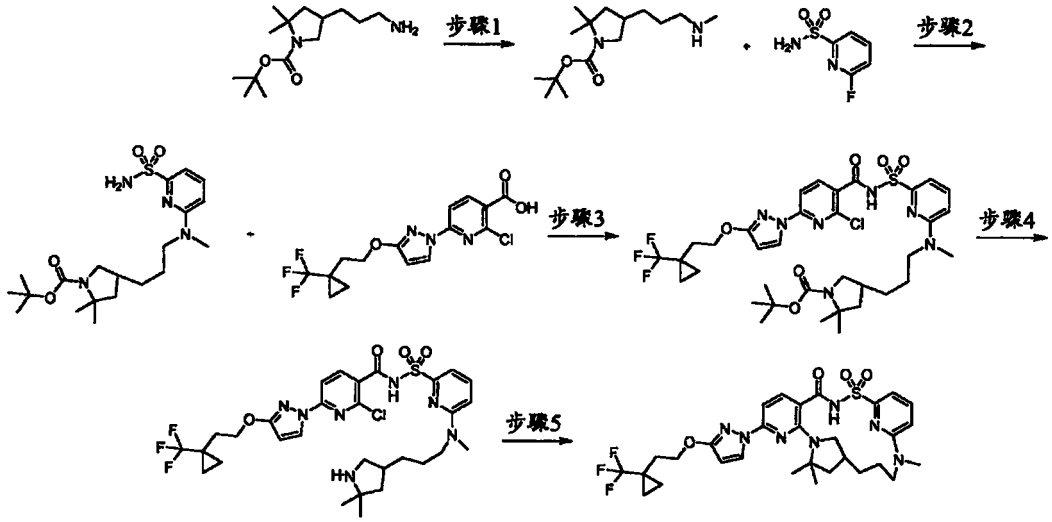
[2470] 向装有4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(167mg,0.2092mmol)的20mL小瓶中添加CH_2Cl_2(5mL)和含盐酸(1mL,4.0M,4.000mmol)的二噁烷。密封小瓶并且在室温搅拌反应混合物2h。真空移除溶剂,得到呈浅黄色固体的粗2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(147mg,91%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值697.2425,实验值698.4$(M+1)^+$;保留时间:1.69min(LC方法B)。

[2471] 步骤5:12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物132)

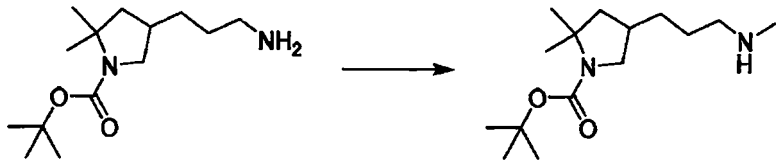
[2472] 

[2473] 向装有2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(147mg,0.2105mmol)的20mL小瓶中添加碳酸钾(152mg,1.100mmol)、CsF(96mg,0.6320mmol)和二甲亚砜(5mL)。用氮气吹扫顶部空间,将小瓶封盖,并且在150℃搅拌反应混合物18h。冷却至室温后,用乙酸乙酯洗脱剂滤出固体,将粗混合物用乙酸乙酯(约35mL)稀释,用1.0M柠檬酸水溶液(2×5mL)、盐水(5mL)洗涤,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。柱层析(二氧化硅,0%至5%甲醇/二氯甲烷的梯度),得到呈灰白色固体的12,12,19-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(二盐酸盐)(化合物132)(64mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.19(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=8.3Hz,1H),6.81(s,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.98(d,J=7.8Hz,3H),2.37(s,1H),2.07(t,J=7.1Hz,4H),1.78-1.68(m,1H),1.52(s,8H),1.39(d,J=51.3Hz,2H),1.27-1.05(m,2H),1.04-0.75(m,6H)。ESI-MS m/z计算值661.2658,实验值662.4$(M+1)^+$;保留时间:1.84min(LC方法B)。

[2474] 实施例36:制备12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物133)

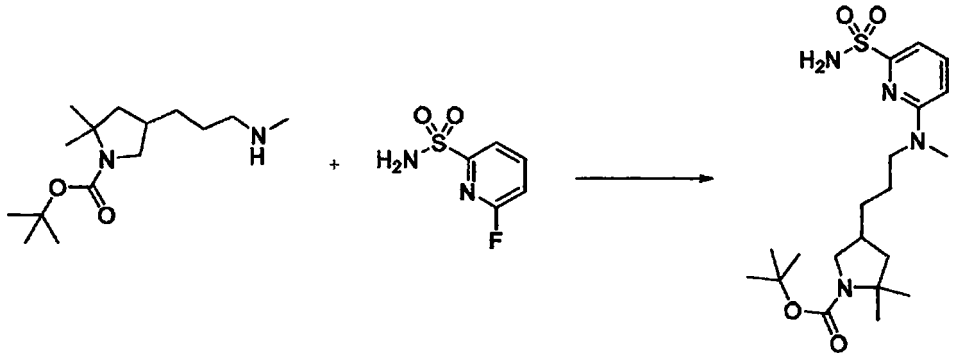
[2475] 

[2476] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2477] 

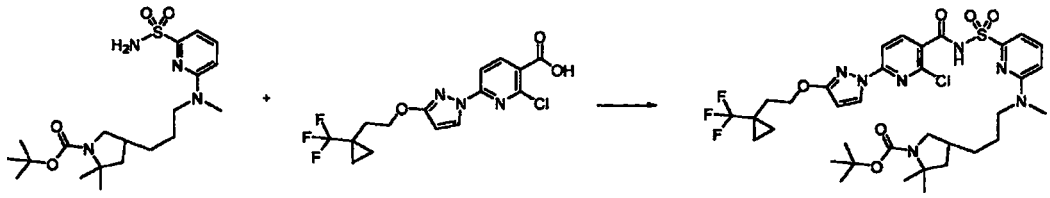
[2478] 向装有含4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(869mg,3.389mmol)的二氯甲烷(15mL)的50mL烧瓶中添加乙酸酐(527.3mg,487.3μL,5.165mmol),接着添加Et_3N(884.8mg,1.219mL,8.744mmol)。将容器封盖,并且在室温搅拌反应混合物45min,随后用碳酸钠饱和水溶液(约10mL)淬灭并用二氯甲烷(3×约15mL)萃取。将合并的有机萃取物用碳酸钠饱和水溶液(2×约10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到粗乙酸酯,将其与N,N-二甲基甲酰胺(15mL)合并,接着添加NaH(225mg,60%重量/重量,5.626mmol),并且在室温搅拌反应混合物30min。添加碘甲烷(1000μL,16.06mmol),将容器封盖,并且在50℃搅拌反应混合物48h。在冷却至室温后,用水(约15mL)淬灭反应物,并且用二氯甲烷(3×25mL)萃取粗混合物。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。柱层析(硅胶,0%至30%乙酸乙酯/己烷)得到甲基化中间体乙酸酯,向其添加甲醇(30mL)和KOH(1.5g,26.74mmol)。烧瓶装配有回流冷凝器并且在80℃搅拌反应混合物96h。冷却至室温后,真空移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯(约70mL)和水(约30mL)中。分离各层,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(2×25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈橙色/黄色油状物的2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(889mg,97%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值270.23074,实验值271.2$(M+1)^+$;保留时间:1.1min(LC方法B)。

[2479] 步骤2:2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2480] 

[2481] 向2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(154mg,0.5695mmol)在二甲亚砜(2mL)中的溶液中添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(103mg,0.5847mmol),接着添加二异丙基乙胺(500μL,2.871mmol)。将烧瓶用隔片封盖,并在氮气气球下在油浴中于90℃加热14h。将反应混合物冷却至室温,随后用乙酸乙酯稀释并用盐水溶液洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并且随后通过硅胶层析(80克柱),使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度系统纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(141mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.65(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),7.12(s,2H),7.01(d,J=7.2Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),3.53(q,J=7.8,7.4Hz,3H),3.17(d,J=3.6Hz,1H),3.04(s,3H),2.84-2.72(m,1H),2.09(d,J=9.5Hz,1H),1.88(td,J=12.8,5.7Hz,1H),1.53(dt,J=14.6,7.4Hz,2H),1.36(dd,J=15.0,10.6Hz,14H),1.23(s,3H)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.3(M+1)$^+$;保留时间:0.47min(LC方法A)。

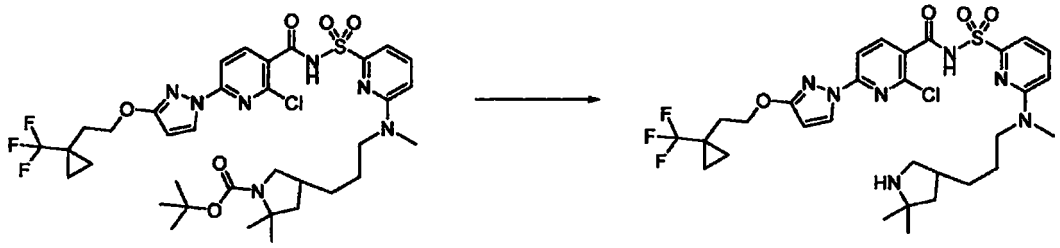
[2482] 步骤3:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2483] 

[2484] 在20mL闪烁瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(264mg,0.7026mmol)和羰基二咪唑(114mg,0.7031mmol)合并于四氢呋喃(2.2mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.3048mmol)的四氢呋喃(3mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(92.80mg,91.16μL,0.6096mmol)。在50℃加热反应物16h。将反应物用乙酸乙酯(25mL)稀释并且用氯化铵饱和水溶液(25mL)洗涤,接着用盐水(25mL)洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化粗物质。将产物(仍混杂有7%SM)溶解于乙酸乙酯(50mL)中并且用碳酸氢钠饱和水溶液(2×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈淡黄色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(141mg,55%,93%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.40(q,J=4.2,3.6Hz,1H),8.16-8.06(m,1H),7.79-7.67(m,2H),7.22(d,J=7.3Hz,1H),6.92(d,J=

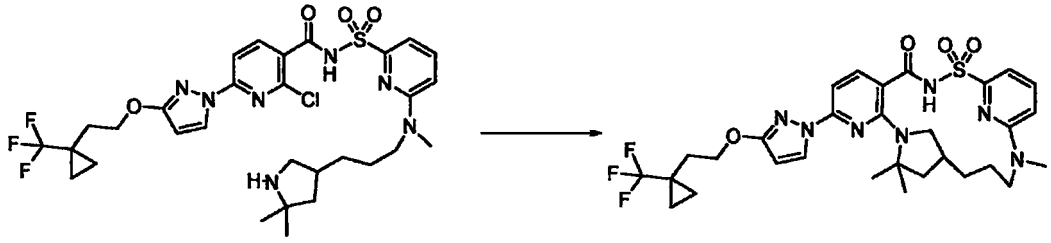
8.7Hz,1H),6.22-6.14(m,1H),4.35(t,J=7.0Hz,2H),3.49(dd,J=32.6,9.1Hz,3H),3.03(s,3H),2.71(t,J=10.5Hz,1H),2.10(q,J=7.3Hz,3H),2.00(s,2H),1.85-1.66(m,1H),1.50(q,J=7.7Hz,1H),1.43-1.31(m,9H),1.27(t,J=10.5Hz,4H),1.05-0.82(m,5H)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.42(M+1)$^+$;保留时间:2.52min(LC方法B)。

[2485] 步骤4:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2486] 

[2487] 向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(141mg,0.168mmol,93%纯度)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.390g,939.2μL,12.19mmol)。在室温搅拌反应物2h,并且随后将混合物浓缩至干燥。将粗产物用饱和碳酸氢钠处理并且随后用二氯甲烷萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(100mg,48%)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.32(M+1)$^+$;保留时间:1.72min(LC方法B)。

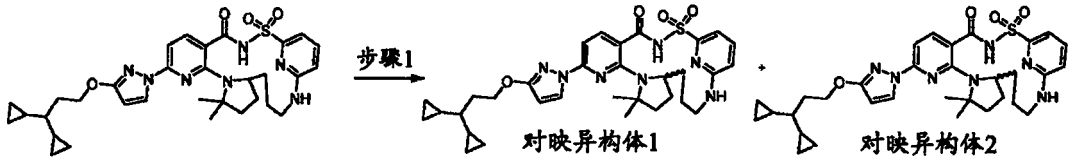
[2488] 步骤5:12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物133)

[2489] 

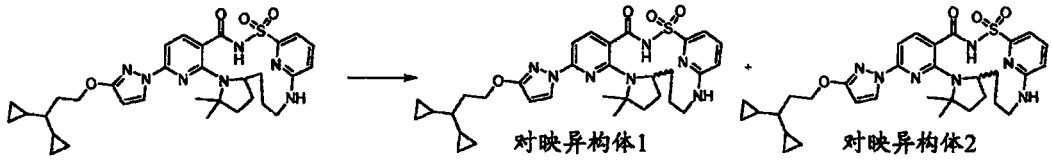
[2490] 将2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(83mg,0.1213mmol)、碳酸钾(100mg,0.7236mmol)、氟化铯(22mg,0.1448mmol)和少量3 Å分子筛在二甲亚砜(4mL)中的混合物封盖并加热至165℃,持续4h。随后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成橙色油状物,通过硅胶层析,用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化该油状物,得到呈白色固体的12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物133)(32.9mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.78(dd,J=12.5,8.0Hz,2H),7.19(d,J=7.3Hz,1H),6.91(t,J=8.2Hz,2H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.52(s,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.14

(m,1H),2.92(m,4H),2.70(d,J＝17.7Hz,1H),2.08(m,J＝7.1Hz,3H),1.94-1.75(m,1H),1.61(s,3H),1.49(m,J＝13.1Hz,5H),1.34(m,1H),1.15-0.77(m,5H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.1(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[2491] 实施例37:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物136)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物137)

[2492] 

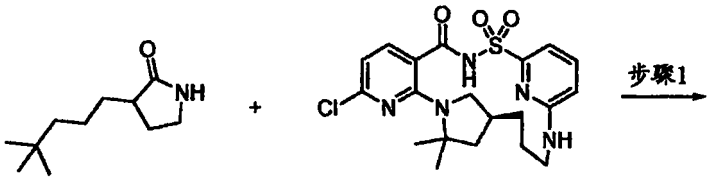
[2493] 步骤1:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物136)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物137)

[2494] 

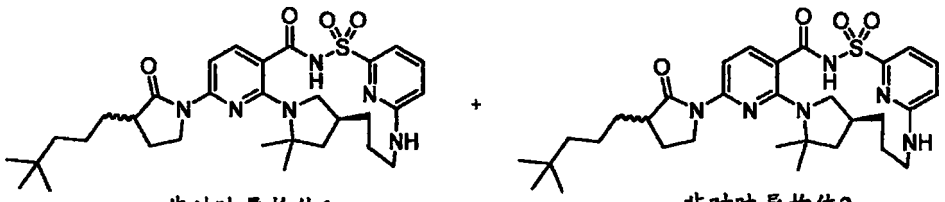
[2495] 通过SFC层析,使用Phenomenex LUX-4(250×21.2mm)柱,5μm粒径以及60%甲醇、40%二氧化碳流动相(70mL/min,经8.0min)(注入体积＝500μL,约30mg/mL在甲醇:乙腈:二甲亚砜(40:40:20)中)对外消旋8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(115mg)进行手性分离,得到呈待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物136)(34.1mg,29%);1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ14.55(s,1H),8.47(d,J＝8.6Hz,1H),8.16(d,J＝33.0Hz,1H),7.68(s,1H),7.53-7.39(m,2H),6.45(d,J＝7.9Hz,1H),5.96(d,J＝2.8Hz,1H),4.77(s,1H),4.44(t,J＝6.8Hz,2H),4.16(d,J＝64.7Hz,1H),3.36(s,1H),3.20-2.90(m,1H),2.38(d,J＝8.1Hz,2H),1.97(q,J＝6.8Hz,3H),1.72(s,1H),1.57(br s,4H),1.36-1.02(m,3H),1.01-0.82(m,2H),0.66(ddt,J＝13.4,8.8,4.2Hz,2H),0.52-0.38(m,4H),0.37-0.29(m,1H),0.23-0.16(m,2H),0.10(dt,J＝9.4,4.5Hz,2H),ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.17(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5(10),6,8,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物137)(24.5mg,17%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ14.55(s,1H),8.47(d,J＝

8.6Hz,1H),8.16(d,J＝32.4Hz,1H),7.68(s,1H),7.52-7.40(m,2H),6.45(d,J＝8.0Hz,1H),5.96(d,J＝2.8Hz,1H),4.77(s,1H),4.44(t,J＝6.8Hz,2H),4.16(d,J＝70.4Hz,1H),3.49(s,1H),3.03(d,J＝51.3Hz,1H),1.97(q,J＝6.8Hz,2H),1.72(s,2H),1.56(s,4H),1.27(d,J＝15.3Hz,5H),1.02-0.85(m,2H),0.66(ddt,J＝13.4,8.6,4.2Hz,2H),0.51-0.38(m,4H),0.36-0.27(m,1H),0.25-0.15(m,2H),0.15-0.05(m,2H),ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.17(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法B)。

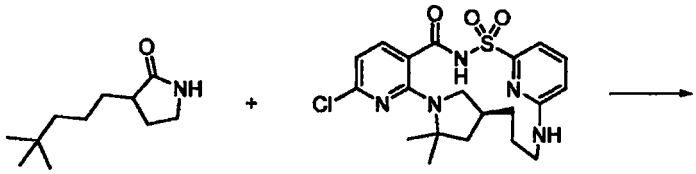
[2496] 实施例38:制备(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物145)和(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物146)



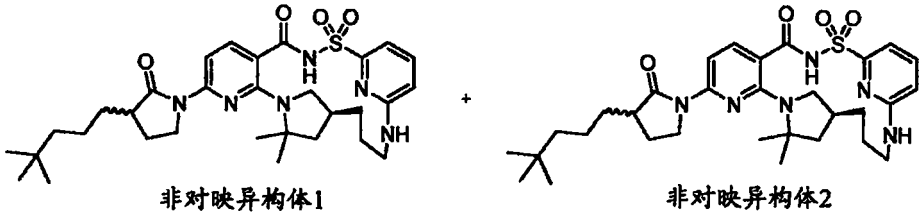
[2497]



[2498] 步骤1:(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物145)和(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物146)



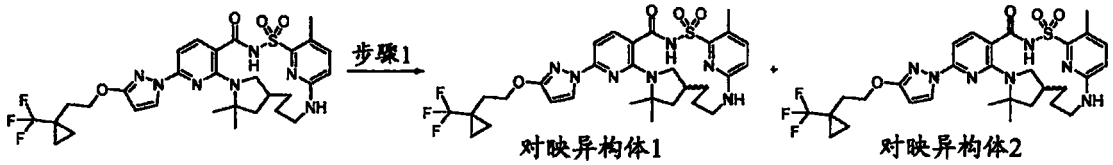
[2499]



[2500] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(148mg,

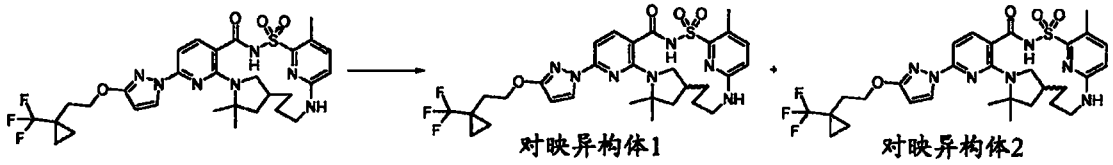
0.3181mmol)、3-(4,4-二甲基戊基)吡咯烷-2-酮(86mg,0.4692mmol)、$Pd_2(dba)_3$(92mg,0.1005mmol)、Xantphos(58mg,0.1002mmol)、碳酸铯(623mg,1.912mmol)和无水二噁烷(3mL)。用氮气对混合物充气2min,封盖并在120℃搅拌21h。冷却至室温后,滤出固体并用乙酸乙酯洗涤,并且真空浓缩所得滤液。通过硅胶柱层析(0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化粗反应混合物,得到54mg呈非对映异构体的混合物形式的产物,即灰白色固体。通过手性SFC,使用ChiralCel OJ-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及18%乙腈/甲醇(90:10;无改性剂)/82%二氧化碳流动相(10mL/min,经10.0min)(注入体积=70μL,24mg/mL在甲醇:二甲亚砜(90:10)中的溶液)纯化非对映异构体的混合物,得到作为待洗脱的第一非对映异构体的(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物145)(19mg,10%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.38(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.96(宽d,J=8.0Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.05(t,J=9.4Hz,1H),3.91(宽d,J=10.7Hz,1H),3.75(q,J=9.3,8.7Hz,1H),3.11(br s,1H),2.94(br d,J=13.3Hz,1H),2.82-2.56(m,2H),2.30-2.17(m,1H),2.10(br s,1H),1.87-1.67(m,4H),1.64-1.41(m,9H),1.41-1.27(m,4H),1.25-1.13(m,2H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值596.31445,实验值597.3(M+1)⁺;保留时间:2.32min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二非对映异构体的(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物146)(15mg,8%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.61-7.50(m,2H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.92(d,J=27.7Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),3.94(t,J=9.4Hz,2H),3.82(q,J=9.1Hz,1H),3.09(s,1H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.68(t,J=10.9Hz,2H),2.25(q,J=8.8Hz,1H),2.08(d,J=8.3Hz,1H),1.86-1.63(m,4H),1.57(s,4H),1.52(d,J=4.2Hz,1H),1.46(s,3H),1.41-1.08(m,7H),0.86(s,9H);ESI-MS m/z计算值596.31445,实验值597.3(M+1)⁺;保留时间:2.33min(LC方法B)。

[2501] 实施例39:制备12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物148)和12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物149)

[2502] 

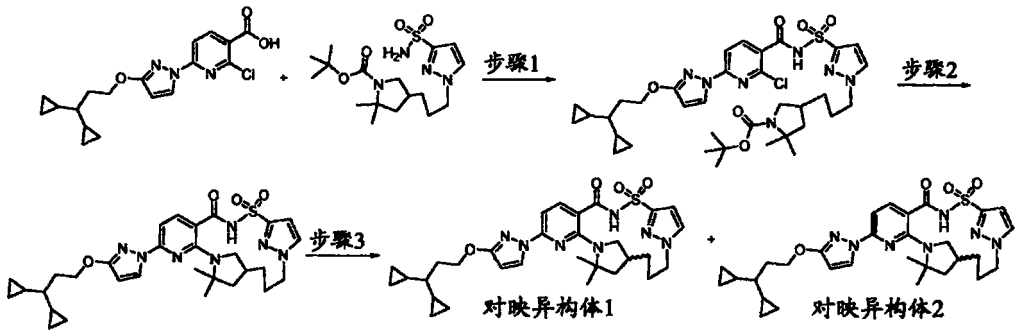
[2503] 步骤1:12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物148)和12,12,22-三甲基-8-(3-

{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物149)

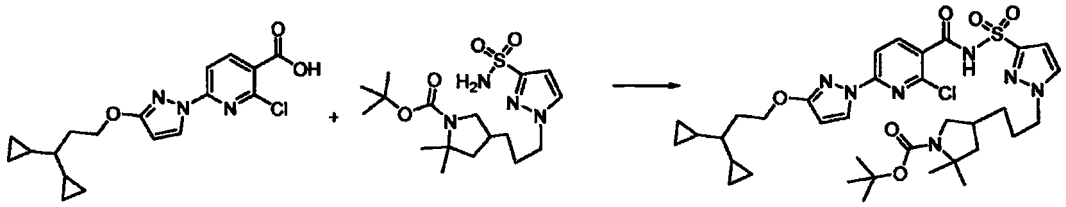
[2504] 

[2505] 对外消旋12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(85mg,0.1299mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃流动相:30%乙腈:甲醇(90:10),70%二氧化碳。待洗脱的第一对映异构体为12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物148)(34mg,40%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.34(M+1)⁺;保留时间:2.24min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为12,12,22-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物149)(35mg,41%)。¹H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.46(s,1H),8.23(d,J=2.8Hz,1H),7.83(d,J=8.2Hz,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),6.93(d,J=8.2Hz,1H),6.65(d,J=8.6Hz,2H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),4.00-3.79(m,1H),3.27-3.14(m,1H),2.93(d,J=13.2Hz,1H),2.84(t,J=10.5Hz,1H),2.36(s,3H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.87(dd,J=11.6,5.2Hz,1H),1.77(m,1H),1.57(d,J=35.9Hz,8H),1.44-1.29(m,1H),0.96(d,J=4.4Hz,2H),0.91(d,J=13.2Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.34(M+1)⁺;保留时间:2.25min(LC方法B)。

[2506] 实施例40:制备4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物153)和4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物154)

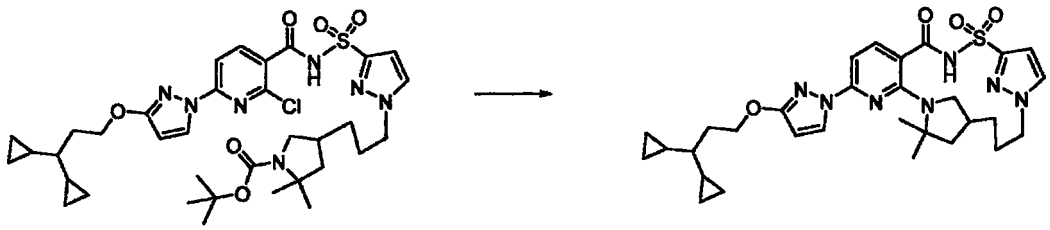
[2507] 

[2508] 步骤1:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2509] 

[2510] 将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(521mg,1.440mmol)和羰基二咪唑(237mg,1.462mmol)合并于四氢呋喃(5.0mL)中并且在室温搅拌2h。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(460mg,1.190mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(280μL,1.872mmol),并且在室温搅拌反应物18h。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.61(d,J=95.1Hz,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.24(t,J=8.9Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.47(d,J=2.6Hz,1H),7.05(d,J=2.3Hz,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),4.43(t,J=6.8Hz,2H),4.20(t,J=7.1Hz,2H),3.78-3.54(m,1H),2.84(t,J=10.1Hz,1H),2.07(s,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.93-1.81(m,1H),1.63(s,5H),1.43(d,J=4.7Hz,9H),1.37-1.23(m,6H),0.72-0.61(m,2H),0.50-0.38(m,4H),0.33(tt,J=9.0,6.8Hz,1H),0.20(dtd,J=8.2,4.9,3.5Hz,2H),0.10(ddd,J=9.3,4.8,3.5Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值729.30756,实验值730.4(M+1)$^{+}$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

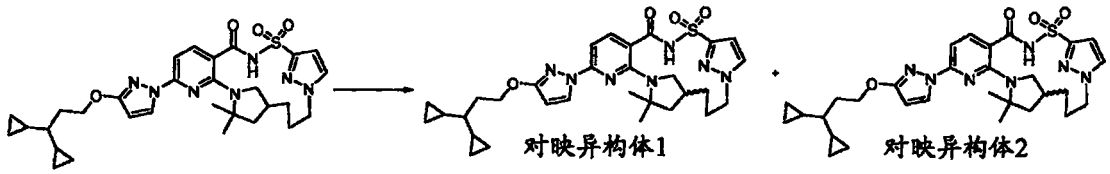
[2511] 步骤2:4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^{6}-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

[2512] 

[2513] 在室温将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.3697mmol)在二氯甲烷(1.862mL)和三氟乙酸(300μL,3.920mmol)中的溶液搅拌4h。随后真空移除溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤并且蒸发溶剂。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5.586mL)中并添加3 Å分子筛,并且搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(171mg,1.126mmol)和碳酸钾(158mg,1.143mmol),并且在150℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的外消旋4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^{6}-硫杂-1,3,9,14,22五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11

(22),12-五烯-8,10,10-三酮(50mg,23%)。ESI-MS m/z计算值593.27844,实验值594.4(M+1)$^+$;保留时间:2.36min(LC方法B)。

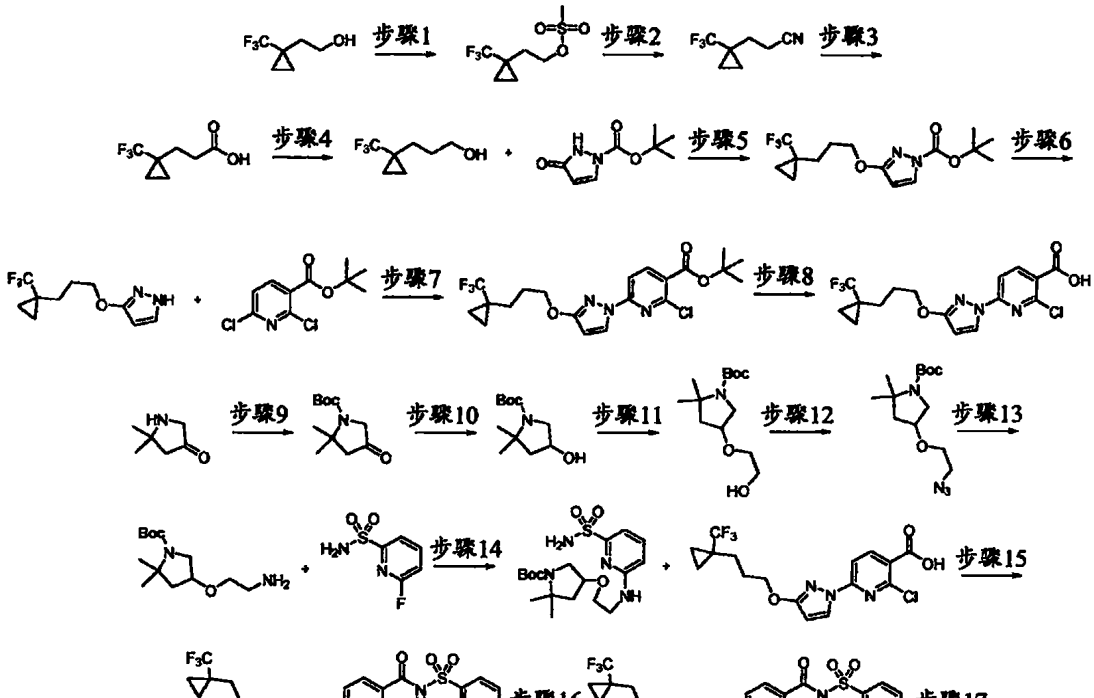
[2514] 步骤3:4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物153)和4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物154)

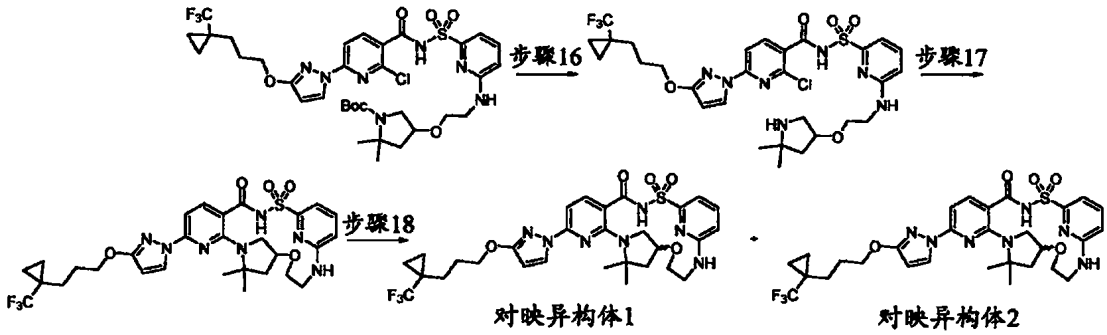
[2515] 

[2516] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm)柱,5μm粒径)以及28%乙腈/甲醇(90:10)/72%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL约24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(82:8:10)中的溶液)对外消旋4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(50mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物153)(20mg,18%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.63(s,1H),8.17(d,J=2.7Hz,1H),7.67(d,J=8.3Hz,1H),7.47(d,J=2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.2Hz,1H),5.87(d,J=2.7Hz,1H),4.42(t,J=6.8Hz,2H),4.33(dt,J=13.3,3.4Hz,1H),4.00-3.85(m,1H),2.74(t,J=8.1Hz,1H),2.12(ttd,J=14.6,10.0,8.8,4.7Hz,2H),2.01-1.94(m,2H),1.81-1.70(m,1H),1.58(s,3H),1.55(s,3H),1.47(t,J=12.2Hz,1H),0.87-0.71(m,0H),0.71-0.61(m,2H),0.53-0.39(m,4H),0.37-0.30(m,1H),0.24-0.15(m,2H),0.15-0.07(m,2H),ESI-MS m/z计算值593.27844,实验值594.4(M+1)$^+$;保留时间:2.39min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物154)(23.6mg,47%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.16(d,J=2.7Hz,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.46(d,J=2.4Hz,1H),7.06(d,J=2.3Hz,1H),7.00(d,J=8.3Hz,1H),5.87(d,J=2.7Hz,1H),4.42(t,J=6.8Hz,2H),4.32(d,J=13.5Hz,1H),4.00-3.83(m,1H),2.73(t,J=8.1Hz,1H),2.23-2.09(m,2H),1.97(q,J=6.9Hz,3H),1.74(dd,J=11.9,5.2Hz,1H),1.58(s,4H),1.54(s,3H),1.51-1.41(m,2H),0.86-0.72(m,1H),0.71-0.61(m,2H),0.45(dddd,J=15.6,8.1,4.9,3.7Hz,4H),0.38-0.30(m,1H),0.25-0.18(m,2H),0.12(ddtd,J=11.4,5.2,3.7,3.1,1.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值593.27844,实验值594.4(M+1)$^+$;保留时间:2.39min(LC方法B)。

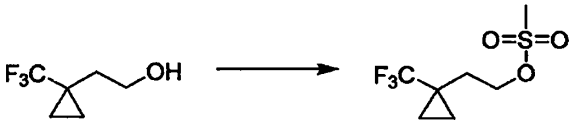
[2517] 实施例41:制备12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物159)和12,12-二甲基-8-

(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物160)

[2518] 

[2519] 

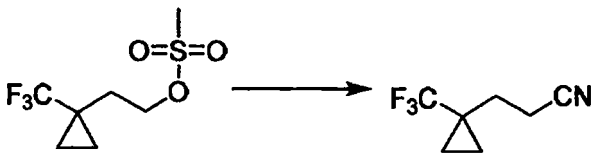
[2520] 步骤1:甲烷磺酸2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酯

[2521] 

[2522] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、J-Kem温度探针、加料漏斗和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(125g,811.0mmol)和2-甲基四氢呋喃(625mL),从而提供澄清无色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入三乙胺(124.3mL,891.8mmol),一次性无掺杂地添加。随后向冷却浴中装入碎冰/水并且使锅温降至0℃。向加料漏斗中装入甲磺酰氯(62.77mL,811.0mmol)在2-甲基四氢呋喃(125mL,2mL/g)中的溶液,其随后经90min逐滴添加,产生白色悬浮液并且使得放热至1℃。使混合物缓慢升温至室温并且在室温继续搅拌1h,此时将混合物倒入冰冷水(250mL)中,并且随后转移至分液漏斗。将有机物移除并且用20重量%碳酸氢钾溶液(250mL)洗涤,经硫酸钠(200g)干燥并接着通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清滤液以提供呈澄清浅黄色油状物的甲烷磺酸2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酯(185g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.36(ddt,J=7.1,6.4,0.7Hz,2H),3.02(s,3H),2.03(t,J=7.1Hz,

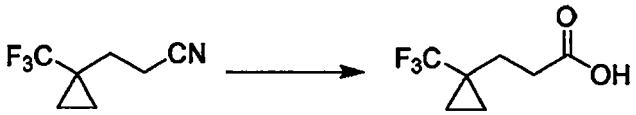
2H),1.11-0.98(m,2H),0.81-0.66(m,2H)。

[2523] 步骤2:3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈

[2524] 

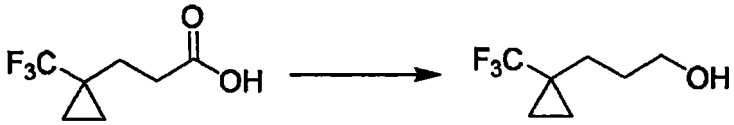
[2525] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入甲烷磺酸2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酯(50g,215.3mmol)和二甲亚砜(250mL),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向容器中装入氰化钠(13.19g,269.1mmol),以固体形式一次性添加。将混合物加热至70℃的锅温,并且将该条件维持24h。加热后,所有氰化钠溶解,并且反应混合物变为淡琥珀色悬浮液。冷却至室温后,将反应混合物倒入水(500mL)中,并且随后转移至分液漏斗并用甲基叔丁基醚(500mL)分配。移除有机物并且用甲基叔丁基醚(3×250mL)萃取残余水溶液。将合并的有机层用水(2×250mL)洗涤,经硫酸钠(200g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清滤液以提供呈澄清琥珀色油状物的3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(30g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.55(t,J=7.6Hz,2H),1.93(t,J=7.7Hz,2H),1.11-1.04(m,2H),0.78-0.70(m,2H)。

[2526] 步骤3:3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸

[2527] 

[2528] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。随后在氮气气氛下向容器中装入3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(25g,153.2mmol)和乙醇(375mL),从而提供澄清琥珀色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入氢氧化钠(102.1mL,6M,612.6mmol),一次性添加。将所得澄清琥珀色溶液加热至70℃的锅温,并且将该条件维持24h。冷却至室温后,浓缩反应混合物以移除乙醇。将残余水溶液用水(150mL)稀释,并且随后转移至分液漏斗并用甲基叔丁基醚(50mL)分配。移除水相,并且用6M盐酸溶液将pH调整至pH约1。将所得水溶液转移至分液漏斗并且用甲基叔丁基醚(250mL)分配。移除有机物并且用甲基叔丁基醚(2×150mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物经硫酸钠(150g)干燥,并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清滤液以提供呈澄清琥珀色油状物的3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(26g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.63-2.50(m,2H),1.96-1.84(m,2H),1.03-0.95(m,2H),0.66-0.58(m,J=1.7Hz,2H)。

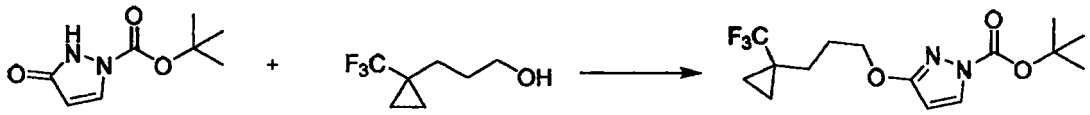
[2529] 步骤4:3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[2530] 

[2531] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入氢化锂铝丸粒(6.775g,178.5mmol)。随后在氮气气氛下向容器中装入四氢呋喃(250mL)。开始搅拌并且锅温记录为20℃。将混合物在室温搅

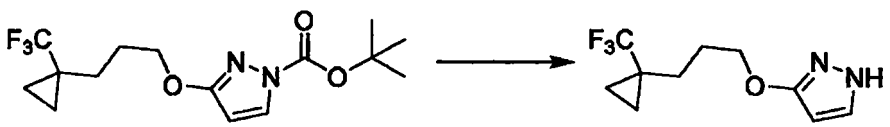
拌0.5h以使丸粒溶解。所得灰色悬浮液的锅温记录为24℃。随后向冷却浴中装入碎冰/水并且使锅温降至0℃。向加料漏斗中装入3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(25g,137.3mmol)在四氢呋喃(75mL,3mL/g)中的溶液,并且经1h逐滴添加澄清浅黄色溶液。完成添加后,所得灰褐色悬浮液的锅温记录为5℃。使混合物缓慢升温至室温,并且在室温继续搅拌24h。用碎冰/水冷却浴将悬浮液冷却至0℃,并且随后通过极缓慢地逐滴添加水(6.775mL)、之后添加15重量%氢氧化钠溶液(6.775mL)并接着在最后用水(20.32mL)来淬灭。所得白色悬浮液的锅温记录为5℃。将悬浮液在约5℃继续搅拌30min,并且随后通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗过滤。用四氢呋喃(2×150mL)置换洗涤滤饼并且随后真空干燥15min。将滤液经硫酸钠(250g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩滤液以提供澄清浅琥珀色油状物作为期望产物,即3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(21.2g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.65(t,J=6.0Hz,2H),1.78-1.59(m,4H),0.99-0.91(m,2H),0.59(dp,J=4.7,1.7Hz,2H)。

[2532] 步骤5:3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2533] 

[2534] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(175g,950.1mmol)和四氢呋喃(2100mL),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃.随后向容器中装入3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(175.7g,1.045mol),其一次性无掺杂地添加,接着装入三苯基膦(274.1g,1.045mol),其以固体形式一次性添加。随后用经2h无掺杂逐滴添加的偶氮二甲酸二异丙酯(205.7mL,1.045mol)处理所得澄清浅黄色溶液,使得逐渐放热至40℃并且产生澄清淡琥珀色溶液。随后将反应混合物加热至50℃的锅温,并且将该条件维持2h。减压浓缩澄清琥珀色反应混合物,并且将所得澄清深琥珀色油状物悬浮于甲苯(1400mL)中并在室温搅拌1h,在此时间期间沉淀固体三苯基氧化膦。通过玻璃料布赫纳漏斗过滤浓稠浆料,并且用甲苯(2×500mL)置换洗涤滤饼。减压浓缩澄清琥珀色滤液以提供澄清浅琥珀色油状物(320g)。通过硅胶柱快速层析(在硅藻土上的固体负载),用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化该物质。合并期望级分并且减压浓缩以提供呈澄清浅黄色油状物的3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(280g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.07(d,J=3.0Hz,1H),6.09(d,J=2.9Hz,1H),4.15(t,J=6.2Hz,2H),1.91-1.75(m,2H),1.76-1.63(m,2H),1.55(s,9H),0.98-0.84(m,2H),0.74(dt,J=3.3,1.9Hz,2H)。

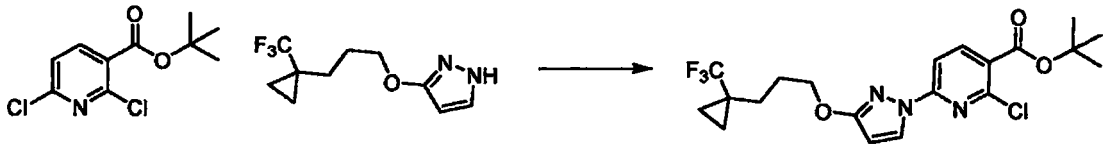
[2535] 步骤6:3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑

[2536] 

[2537] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、水冷式回流冷凝器、加料漏斗和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(280g,837.5mmol)、二氯甲烷(840mL)和甲醇(840mL),

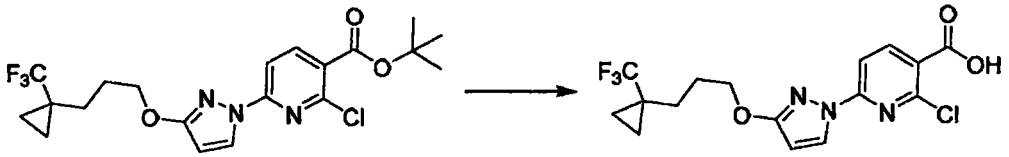
从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向加料漏斗中装入含氯化氢的1,4-二噁烷(628mL,4M,2.512mol),其随后经2h逐滴添加,使得逐渐放热至30℃。将所得澄清浅黄色溶液加热至45℃的锅温,并且将该条件维持1h。使反应混合物冷却至室温,并且随后减压浓缩。将剩余残余物溶解于甲基叔丁基醚(2.24L)中,并且随后转移至分液漏斗并用冰冷氢氧化钠(1.256L,2M,2.512mol)分配。移除有机物并且用叔丁基甲醚(2×500mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物用氯化钠饱和溶液(2×500mL)洗涤,经硫酸钠(500g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清浅黄色滤液以提供呈澄清淡黄色油状物的3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(190g,97%)。ESI-MS m/z计算值234.09799,实验值235.1(M+1)$^+$;保留时间:1.37min(LC方法B)。

[2538] 步骤7:2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2539] 

[2540] 5000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、用作辅助安全壳的冷却浴、J-Kem温度探针、水冷式回流冷凝器、加料漏斗和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(188.8g,806.1mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(2.40L),从而提供澄清浅黄色溶液。开始搅拌并且锅温记录为17℃。随后向容器中装入2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(200g,806.1mmol),以固体形式一次性添加。随后用以固体形式一次性添加的碳酸钾(144.8g,1.048mol)处理所得澄清浅黄色溶液,接着用以固体形式一次性添加的1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(13.56g,120.9mmol)处理。将所得浅黄色悬浮液在室温搅拌24h。用碎冰/水冷却浴使反应混合物冷却至10℃。向加料漏斗中装入水(2.40L),其经2h逐滴添加并产生浓稠悬浮液并且使得放热至15℃。在15℃继续搅拌所得悬浮液30min,并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。用水(3×500mL)置换洗涤滤饼并且随后在布赫纳漏斗中真空干燥2h。随后使该物质风干过夜以提供呈白色颗粒状固体的2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(305g,85%)。该物质不经进一步纯化即用于下一合成步骤。ESI-MS m/z计算值445.138,实验值446.2(M+1)$^+$;保留时间:2.54min(LC方法B)。

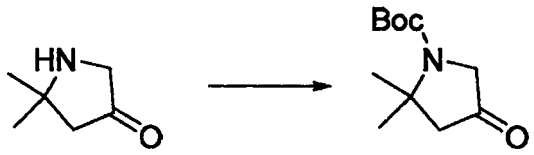
[2541] 步骤8:2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2542] 

[2543] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、加热套、J-Kem温度探针/控制器、加料漏斗、水冷式回流冷凝器和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(50g,112.1mmol)和2-丙醇(250mL),从而提供灰白色悬浮液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。向加料漏斗中装入盐酸(93.42mL,6M,560.5mmol),其经30min逐滴添加并使得放热至30℃。随后将所得悬浮液加热至回流(锅温约82℃)。加热后,悬浮液变成澄清浅黄色溶液(此时锅温约75℃)。在回流下搅

拌约30min后,固体开始沉淀。继续在回流下再搅拌悬浮液30min,此时经45min逐滴添加水(150mL)。随后除热,并且继续搅拌悬浮液并使其缓慢冷却至室温。通过真空过滤在玻璃料布赫纳漏斗中收集该物质,并且用1:1水/2-丙醇(250mL)、接着用水(2×250mL)置换洗涤滤饼并接着在布赫纳漏斗中真空干燥30min。在45℃的真空烘箱中进一步干燥该物质24h以提供呈白色固体的2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(41.5g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.59(s,1H),8.50-8.28(m,2H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),6.20(d,J=3.0Hz,1H),4.23(t,J=6.2Hz,2H),1.86(dq,J=10.8,6.3Hz,2H),1.78-1.66(m,2H),0.98-0.87(m,2H),0.76(dt,J=4.9,1.7Hz,2H)。

[2544] 步骤9:2,2-二甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2545] 

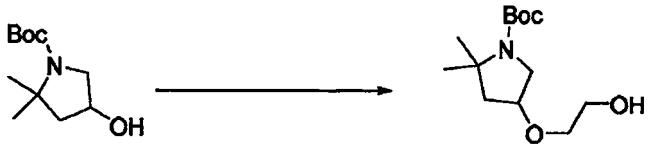
[2546] 将二碳酸二叔丁酯(22.9g,24.11mL,104.9mmol)添加到5,5-二甲基吡咯烷-3-酮(盐酸盐)(13.08g,87.42mmol)、三乙胺(17.71g,24.4mL,175.0mmol)和DMAP(1.1g,9.004mmol)在二氯甲烷(325mL)中的溶液中,并且在室温搅拌反应混合物过夜。用1N盐酸(300mL)洗涤反应混合物,并且用二氯甲烷(2×250mL)萃取水层。将有机层合并,用5%碳酸氢钠(250mL)和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(18.5g,99%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 1.33-1.66(m,15H),2.51(s,2H),3.85(br.s.,2H)。ESI-MS m/z计算值213.27,实验值158.2(M-C4H8)$^+$;保留时间:1.91min(LC方法I)。

[2547] 步骤10:4-羟基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2548] 

[2549] 将2,2-二甲基-4-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.7033mmol)溶解于无水甲醇(2.5mL)中并且在冰浴中冷却。小心添加NaBH4(30mg,0.7930mmol)并且在0℃搅拌反应混合物1.5h。用水(25mL)和1M盐酸水溶液(0.5mL)稀释反应混合物。用乙酸乙酯(2×25mL)萃取水层并且将有机层合并,用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到4-羟基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,99%),其直接用于随后的步骤中。ESI-MS m/z计算值215.15215,实验值216.2(M+1)$^+$;保留时间:0.48min(LC方法A)。

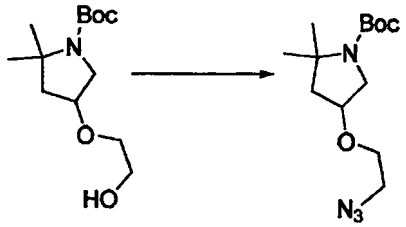
[2550] 步骤11:4-(2-羟基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:

[2551] 

[2552] 在250mL烧瓶中,在0℃将4-羟基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g,13.93mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,并且小心添加氢化钠(1.8g,60%重量/重量,在矿物油中,45.00mmol)。在0℃搅拌混合物15min,并且随后在0℃逐滴添加2-溴乙氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(9mL,41.95mmol),并使混合物升温至室温。搅拌混合物16h。随后

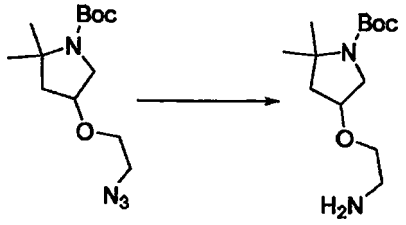
将混合物冷却至0℃,用水淬灭并且用醚萃取。将有机萃取物用水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,用0-30%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化所得橙色油状物,得到叔丁基(二甲基)硅烷基保护的中间体,将其溶解于四氢呋喃(20mL)中,用TBAF(28mL,1M,28.00mmol)的四氢呋喃溶液处理并在室温搅拌2h。浓缩混合物,并且将残余物溶解于二氯甲烷中,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发。通过硅胶层析,用0-20%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱来纯化获得的粗物质,得到4-(2-羟基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,44%收率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.97(d,J=4.0Hz,1H),3.80-3.34(m,6H),2.05(t,J=6.1Hz,1H),1.97(d,J=16.4Hz,2H),1.52-1.30(m,15H)。ESI-MS m/z计算值259.17834,实验值260.17(M+1)$^+$;保留时间:0.55min(LC方法A)。

[2553] 步骤12:4-(2-叠氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2554] 

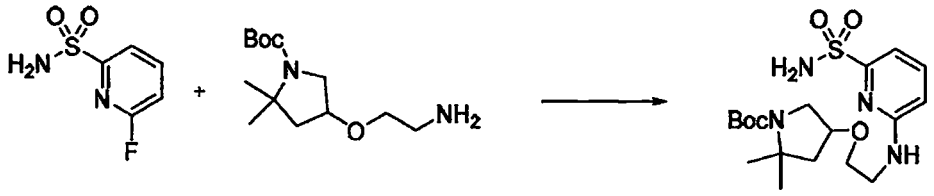
[2555] 在0℃向4-(2-羟基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g,6.169mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三乙胺(5.2mL,37.31mmol),接着添加甲磺酰氯(1.4mL,18.09mmol)。在室温搅拌反应混合物20h。用冰水和二氯甲烷淬灭反应混合物,并且分离所得层,并且将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到粗甲磺酸盐,将其与叠氮化钠(1.2g,18.46mmol)合并于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,并且在50℃搅拌混合物2h。将反应物用水淬灭并且用醚萃取。将有机萃取物经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过硅胶层析,用0-50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化残余物,得到4-(2-叠氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.96(q,J=4.6Hz,1H),3.69-3.31(m,6H),2.06-1.91(m,2H),1.53-1.32(m,15H)。

[2556] 步骤13:4-(2-氨基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯:

[2557] 

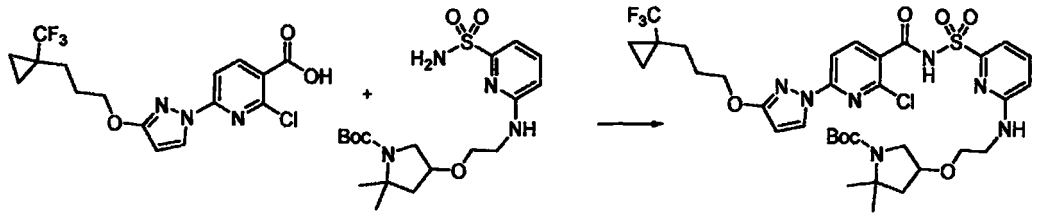
[2558] 向4-(2-叠氮基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g,4.677mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中添加钯碳(500mg,10%重量/重量,0.4698mmol)。混合物是氢气饱和的,并且在对反应混合物充入氢气的同时在室温搅拌2h。将混合物过滤并且真空蒸发,得到4-(2-氨基乙氧基)-2,2二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.188g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.00-3.87(m,1H),3.69-3.35(m,4H),2.94-2.71(m,2H),2.07-1.83(m,2H),1.47(q,J=9.4,8.4Hz,15H).

[2559] 步骤14:2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2560] 

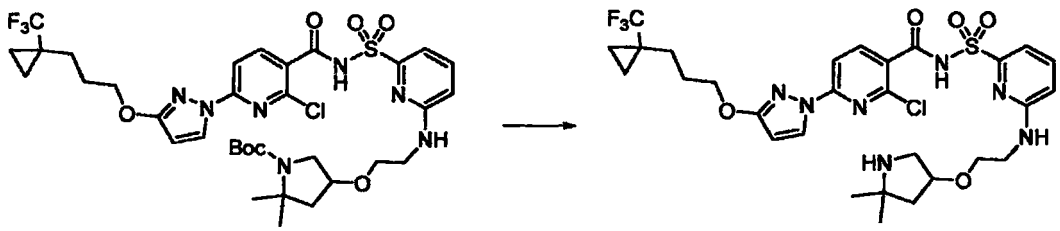
[2561] 在密封的20mL微波小瓶中,在150℃将4-(2-氨基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.188mg,4.598mmol)、6-氟吡啶-2-磺酰胺(810mg,4.598mmol)和二异丙基乙胺(4mL,22.96mmol)在正丁醇(10mL)中的溶液搅拌16h。真空移除溶剂,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,蒸发并且通过硅胶层析,用0-40%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化,得到2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.500g,66%)。ESI-MS m/z计算值414.1937,实验值415.3 $(M+1)^+$;保留时间:0.61min(LC方法A)。

[2562] 步骤15:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2563] 

[2564] 将装有羰基二咪唑(208mg,1.283mmol)和2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(500mg,1.283mmol)的50mL烧瓶抽空并用氮气回填(3×)。添加四氢呋喃(8mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(483mg,1.165mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(450mg,2.956mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液,并且在50℃搅拌混合物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过硅胶层析,用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱来纯化,得到一些纯级分。通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂纯化混合级分。合并来自两次纯化的纯级分,得到4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(483mg,53%)。ESI-MS m/z计算值785.25854,实验值786.33 $(M+1)^+$;保留时间:0.88min(LC方法A)。

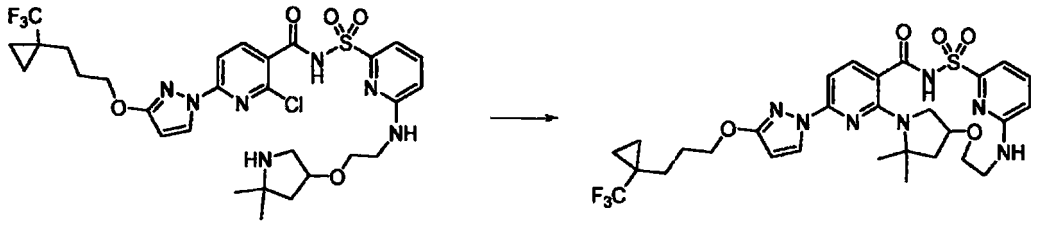
[2565] 步骤16:2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2566] 

[2567] 将4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(483mg,

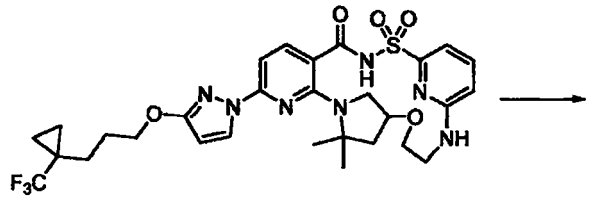
0.61mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液用含盐酸的二噁烷(6mL,6M,36.00mmol)处理并在室温搅拌2h。真空蒸发混合物并且用碳酸氢钠水溶液淬灭残余物。滤出形成的白色沉淀物并且用乙酸乙酯洗涤。另外用乙酸乙酯萃取水相,将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发成另外的固体产物,将其与早先沉淀的固体合并并且真空干燥,得到2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(350mg,83%)。ESI-MS m/z计算值685.2061,实验值686.3(M+1)$^+$;保留时间:0.64min(LC方法A)。

[2568] 步骤17:12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

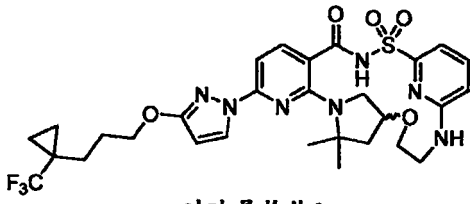
[2569] 

[2570] 在5mL微波小瓶中,合并氟化铯(162mg,1.066mmol)、碳酸钾(367mg,2.655mmol)和4 Å分子筛(300mg),并且将小瓶抽空/回填氮气。接下来,添加2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧z基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(360mg,0.5247mmol)在二甲亚砜(5mL)中的溶液,并且在150℃搅拌混合物过夜。将混合物过滤并且通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂(15min)纯化,得到12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(118.2mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.51(s,1H),8.16(d,J=2.7Hz,1H),7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),7.15(d,J=8.2Hz,1H),6.65(d,J=7.3Hz,1H),5.90(d,J=2.7Hz,1H),4.82(s,1H),4.33(d,J=7.1Hz,1H),4.24(t,J=6.1Hz,2H),4.06(s,1H),3.82(t,J=9.5Hz,1H),3.58(d,J=12.1Hz,1H),3.43-3.28(m,2H),3.15-3.03(m,1H),2.23-2.14(m,1H),1.95(dq,J=11.0,6.3Hz,3H),1.75(dd,J=10.0,6.2Hz,2H),1.64(s,3H),1.60(s,3H),0.99-0.95(m,2H),0.60(d,J=4.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值649.22943,实验值650.29(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法B)。

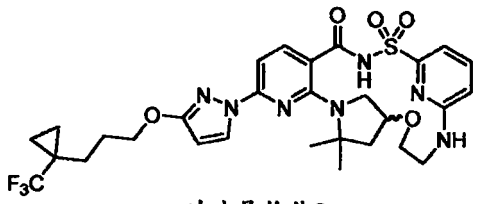
[2571] 步骤18:12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物159)和12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物160)



[2572]



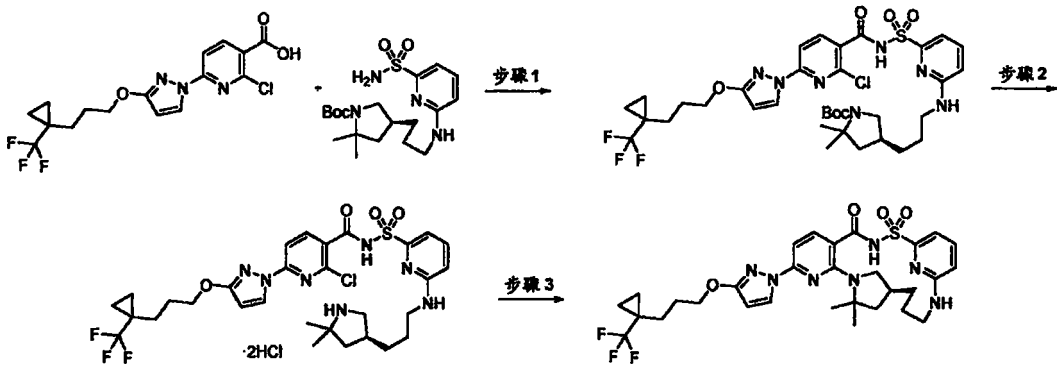
对映异构体1



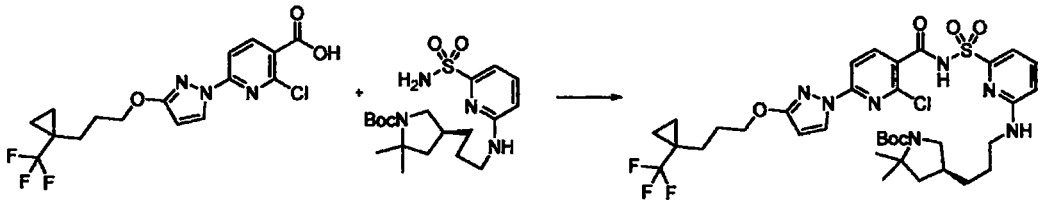
对映异构体2

[2573] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm,5μm粒径)以及28%乙腈/甲醇(90:10)/72%二氧化碳流动相(70mL/min,经8.0min)(注入体积=500μL,32mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(116mg,0.18mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物159)(48.3mg,28%);ESI-MS m/z计算值649.22943,实验值650.32(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物160)(56.0mg,48%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.57(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=8.1Hz,1H),7.58(t,J=7.7Hz,1H),7.09(d,J=7.3Hz,2H),6.93(d,J=8.1Hz,1H),6.70(d,J=8.3Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.19(t,J=6.2Hz,2H),4.17-3.99(m,2H),3.88(t,J=11.7Hz,1H),3.60(d,J=12.9Hz,1H),3.27-2.75(m,3H),2.07(dd,J=11.7,6.0Hz,1H),1.89-1.70(m,5H),1.57(d,J=9.3Hz,6H),0.93-0.85(m,2H),0.75(s,2H)。ESI-MS m/z计算值649.22943,实验值650.43(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法B)。

[2574] 实施例42:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物161)

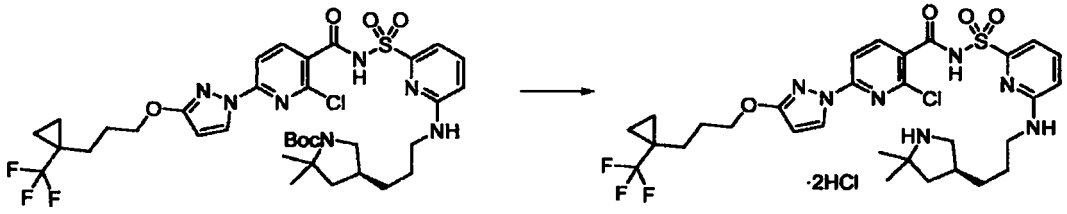
[2575] 

[2576] 步骤1:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2577] 

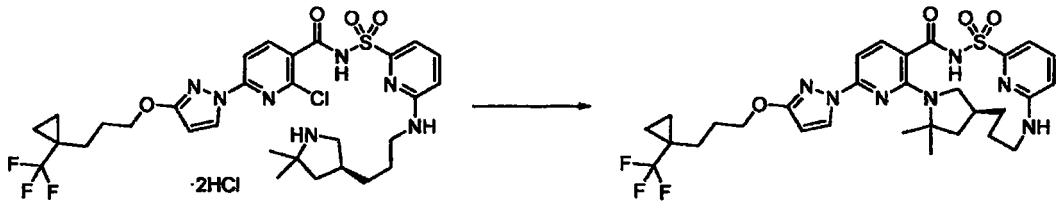
[2578] 向2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(10g,25.66mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(4.7g,27.71mmol),并且在环境温度搅拌混合物90min。随后向此混合物中添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12.0g,29.09mmol)的四氢呋喃(50mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(11.5mL,76.90mmol),并且在环境温度搅拌混合物18h。用水(250mL)稀释反应物,并且用盐酸水溶液(23mL,6M,138.0mmol)缓慢酸化混合物。用乙酸乙酯(500mL)萃取混合物并分离有机相。将有机相用300mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。用乙腈将粗产物分成3个等份并进行415反相C18柱层析,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到产物,即呈蜡质固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.63g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.75(s,1H),8.39(t,J=2.2Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.24-7.14(m,2H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.20(dd,J=8.6,2.9Hz,1H),4.23(t,J=6.2Hz,2H),3.51(dt,J=18.4,9.2Hz,1H),3.24(s,2H),2.74(t,J=10.5Hz,1H),2.05-1.96(m,1H),1.91-1.69(m,5H),1.51(dt,J=15.6,7.1Hz,2H),1.40-1.27(m,15H),1.18(s,3H),0.97-0.88(m,2H),0.80-0.71(m,2H)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.3$(M+1)^+$;保留时间:2.38min(LC方法B)。

[2579] 步骤2:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[2580] 

[2581] 向(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.5g,17.21mmol)在二氯甲烷(100mL)和甲苯(50mL)中的溶液中添加含盐酸的二噁烷(20mL,4M,80.00mmol)。在环境温度搅拌混合物16h。真空移除溶剂,并且进一步从200mL甲苯中蒸发残余物,得到2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(12.7g,97%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.80(s,1H),9.31(s,1H),9.14(s,1H),8.41(d,J=2.9Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.72(d,J=8.3Hz,1H),7.63(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.19-7.15(m,3H),6.78(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),6.21(d,J=2.9Hz,1H),4.24(t,J=6.2Hz,2H),3.28(dh,J=27.2,6.6,6.1Hz,3H),2.82(tq,J=11.8,7.2,5.9Hz,1H),2.43-2.32(m,1H),1.95-1.81(m,3H),1.77-1.68(m,2H),1.61-1.31(m,8H),1.25(s,3H),0.96-0.88(m,2H),0.81-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.3(M+1)$^+$;保留时间:2.47min(LC方法D)。

[2582] 步骤3:(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物161)

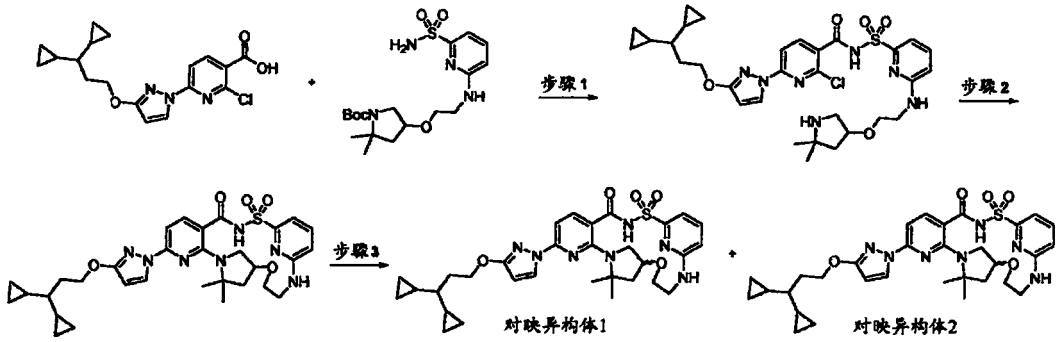
[2583] 

[2584] 向2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(12.7g,16.77mmol)在NMP(200mL)中的溶液中添加碳酸钾(11.47g,82.99mmol),接着添加氟化铯(2.75g,18.10mmol)。用氮气吹扫混合物5min。在150℃加热混合物22h。随后将反应混合物冷却至室温并添加至冷冻水(600mL)。小心地用盐酸水溶液(26mL,6M,156.0mmol)酸化混合物,得到奶黄色多泡浆料。在环境温度搅拌浆料1h。通过过滤使用中孔玻璃料布赫纳漏斗收集固体。用乙腈稀释湿滤饼并且进行C18反相管柱层析,用50%-100%乙腈/水的梯度系统洗脱,得到灰白色泡沫,将其在45℃进一步真空干燥3天,得到(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物161)(6.0g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.48(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.97(d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.20(t,J=6.2Hz,2H),3.92(d,J=12.5Hz,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.71(t,J=11.1Hz,1H),2.12(s,1H),1.84(q,J=7.8,6.3Hz,3H),1.80-1.67(m,3H),1.60(s,6H),1.51(s,3H),1.31(q,J=12.0Hz,1H),0.97-0.87(m,2H),0.76(q,J=3.0,1.7Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.3(M+1)$^+$;保留时间:9.64min(LC方法F)。

[2585] 实施例43:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-

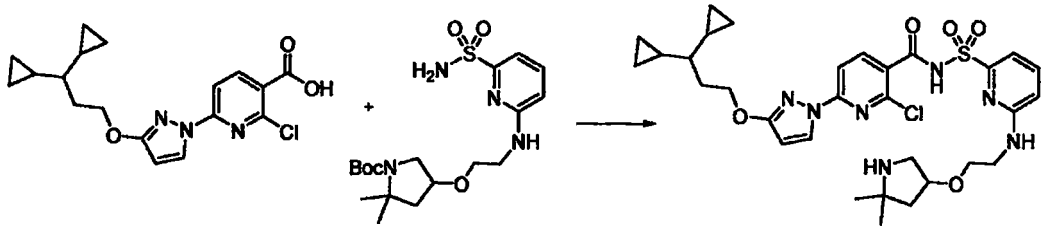
氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物162)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物163)

[2586]



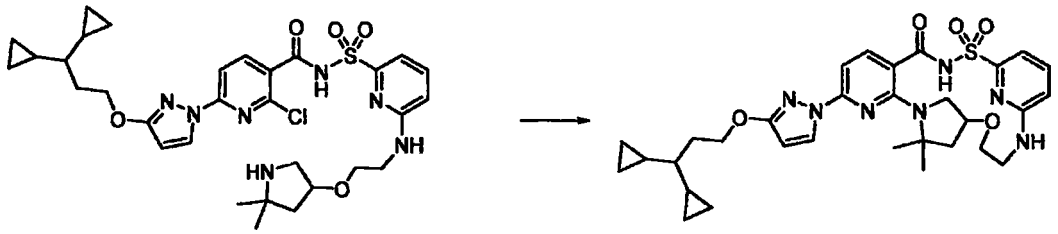
[2587] 步骤1:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺

[2588]



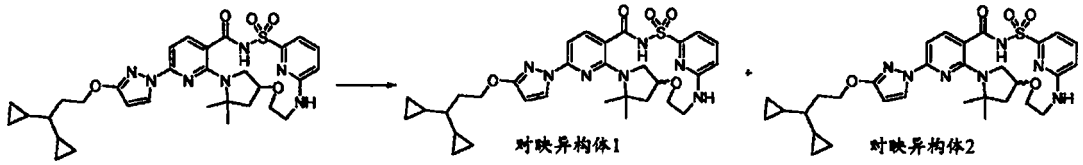
[2589] 在50mL烧瓶中,将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(400mg,1.106mmol)和羰基二咪唑(270mg,1.665mmol)抽空并回填氮气(3×)。添加无水四氢呋喃(10mL),并且在50℃搅拌反应物90min。接下来,添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(158mg,0.3812mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(430mg,2.825mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液。在50℃加热反应物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过硅胶层析,用0-50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化,得到中间体,将其溶解于二氯甲烷(5mL)中并用三氟乙酸(1,000μL,12.98mmol)处理并且在室温搅拌2h。真空移除溶剂,并且用碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯淬灭残余物。形成白色固体沉淀物。过滤双相混合物并且用乙酸乙酯洗涤固体产物。将有机萃取物与水相分离并经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发。将来自过滤器的固体物质和蒸发残余物合并并且真空干燥,得到2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(310mg,43%)。ESI-MS m/z计算值657.25,实验值658.32(M+1)⁺;保留时间:0.68min(LC方法B)。

[2590] 步骤2:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物156)

[2591] 

[2592] 将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氧基乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(320mg,0.4862mmol)、碳酸钾(340mg,2.460mmol)、氟化铯(150mg,0.9875mmol)和3 Å分子筛(300mg)合并并密封,并且用氮气吹扫。添加二甲亚砜(4mL)并在150℃搅拌混合物过夜。将混合物过滤并且通过制备型反相HPLC(C_{18}):1-99%乙腈在水中的梯度/盐酸改性剂纯化,得到8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物156)(92.5mg,30%)。ESI-MS m/z计算值621.2733,实验值622.31$(M+1)^+$;保留时间:2.26min(LC方法B)。

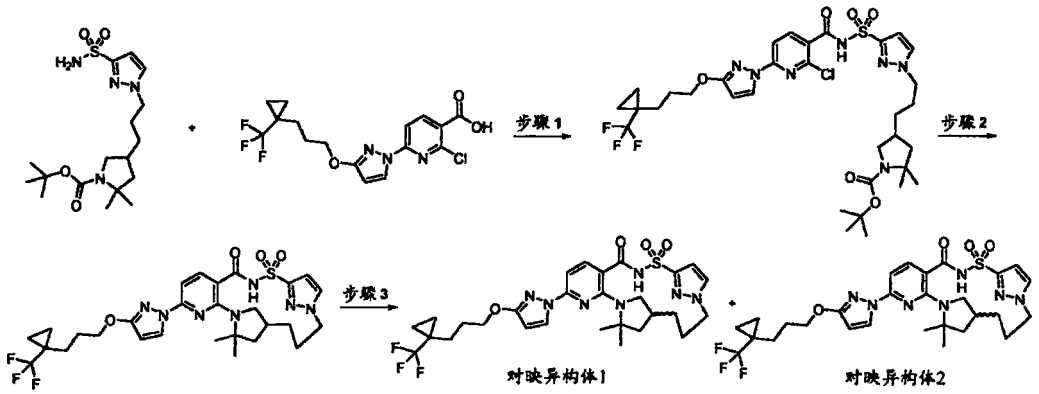
[2593] 步骤3:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物162)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物163)

[2594] 

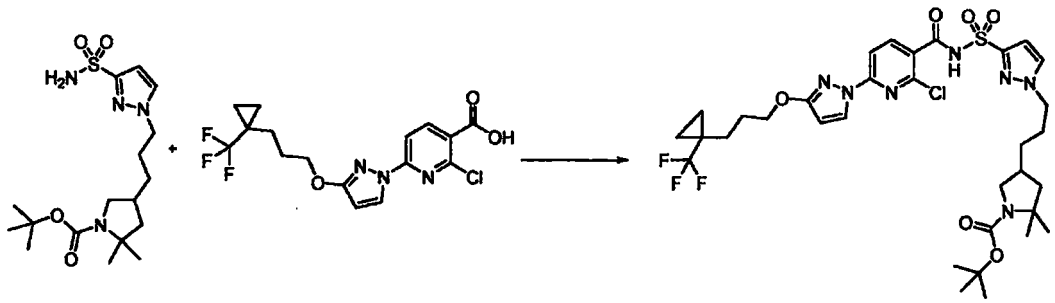
[2595] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm,5μm粒径)以及40%乙腈/甲醇(90:10)/60%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL,24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物156)(90mg,0.145mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物162)(28.4mg,19%);ESI-MS m/z计算值621.2733,实验值622.38$(M+1)^+$;保留时间:2.26min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物163)(对映异构体2)(35.4mg,39%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.58(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.62-7.55(m,1H),7.11(dd,J=16.4,5.9Hz,2H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.36(t,J=6.8Hz,2H),4.19-4.00(m,2H),3.88(t,J=11.3Hz,1H),3.60(d,J=13.0Hz,1H),3.22(s,1H),2.86(d,J=9.5Hz,1H),2.07(dd,J=11.8,5.9Hz,1H),1.89(q,J

=6.8Hz,2H),1.78(t,J=10.9Hz,1H),1.57(d,J=10.0Hz,6H),0.68(qt,J=8.4,5.0Hz,2H),0.39(q,J=5.9Hz,4H),0.34-0.24(m,1H),0.20(dt,J=10.4,5.2Hz,2H),0.03(dt,J=8.0,4.0Hz,2H),ESI-MS m/z计算值621.2733,实验值622.42(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)。

[2596] 实施例44:制备20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物165)和20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物166)

[2597] 

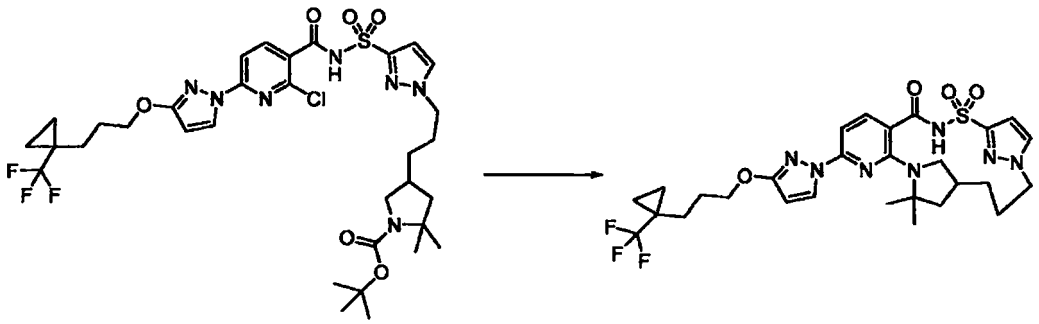
[2598] 步骤1:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2599] 

[2600] 将2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(275mg,0.7056mmol)和羰基二咪唑(130mg,0.8017mmol)合并于无水四氢呋喃(5mL)中并且在50℃搅拌60min。随后添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(206mg,0.5330mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(200μL,1.337mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并且随后通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到灰白色固体,即4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(226mg,56%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.32(M+1)$^+$;保留时间:0.88min(LC方法A)。

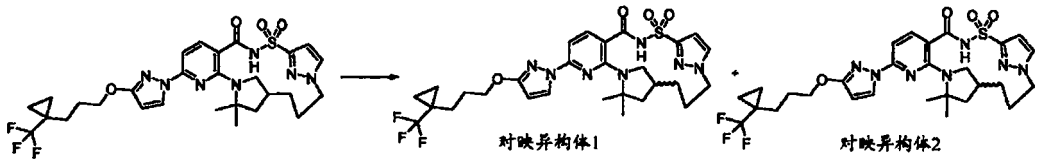
[2601] 步骤2:20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),

12-五烯-8,10,10-三酮(化合物155)

[2602] 

[2603] 将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(226mg,0.2981mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,并且向混合物中添加含盐酸的二噁烷(2mL,4M,8.000mmol)并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且将残余物与碳酸钾(250mg,1.809mmol)、氟化铯(73mg,0.4806mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(6mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃并搅拌16h。使反应混合物冷却至室温,过滤,并且随后通过反相制备型层析(C18柱,30%至99%乙腈(无改性剂)/水(5mM盐酸),经30min)纯化,得到表征为20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物155)的白色固体(96mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.69(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.04-6.80(m,2H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.30-4.05(m,4H),2.07(s,3H),1.99-1.66(m,6H),1.55(s,3H),1.47(s,3H),1.33(t,J=12.3Hz,1H),0.98-0.87(m,2H),0.75(s,2H),0.64(s,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.24(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

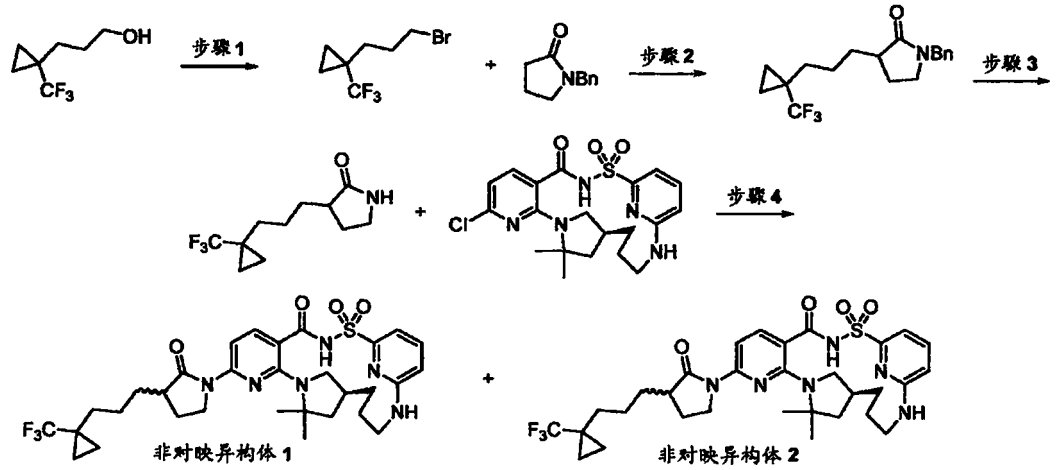
[2604] 步骤3:20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物165)和20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物166)

[2605] 

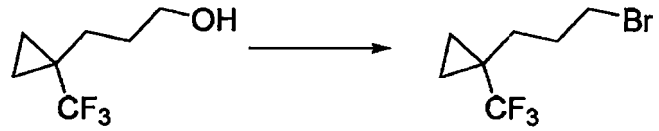
[2606] 对外消旋20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物155)(88mg,0.1401mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃,流动相:28%乙腈:甲醇(90:10),72%二氧化碳,流速0.5mL/min。待洗脱的第一对映异构体为20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物165)(36mg,82%)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.24(M+1)$^+$;保留时间:

2.21min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为20,20-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物166)(34mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.69(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.04-6.80(m,2H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.30-4.05(m,4H),2.74-2.63(m,1H),2.07(s,3H),1.99-1.66(m,7H),1.55(s,3H),1.47(s,3H),1.33(t,J=12.3Hz,1H),0.98-0.87(m,2H),0.75(s,2H),0.64(s,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.35(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法B)。

[2607] 实施例45:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物174)和(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物175)

[2608] 

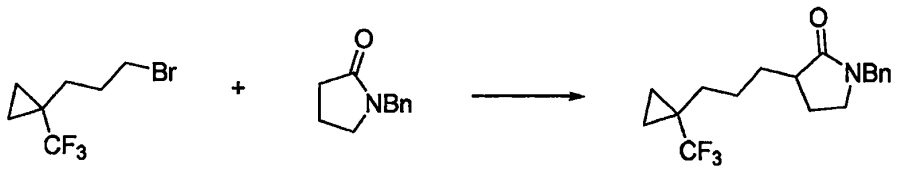
[2609] 步骤1:1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)环丙烷

[2610] 

[2611] 经8min在氮气气氛下在-15℃向三苯基膦(655mg,2.497mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加分子溴(130μL,2.524mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液,并且在完成添加时(浅黄色溶液),在-15℃再搅拌混合物15min。随后将混合物冷却至-30℃,并且经5min逐滴添加3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(500mg,2.379mmol)和吡啶(202μL,2.498mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并且在完成添加时,将混合物升温至-5℃并搅拌1h。随后将反应混合物倒入戊烷(250mL)中,产生大量白色沉淀物。经硅藻土过滤此悬浮液,并且旋转蒸发浓缩滤液(250毫巴和30℃水浴),得到白色固体。向此固体添加戊烷,并且短暂地对混合物进行超声处理并过滤。浓缩此滤液,得到白色固体,再次短暂地用戊烷对其进行超声处理并过滤,得到呈澄清油状物的粗1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)环丙烷(500mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ,3.42(t,J=6.4Hz,2H),2.09-1.95(m,2H),1.71(d,J=5.8Hz,2H),1.36-1.20(m,2H),1.02-0.93(m,2H),0.61-0.58(m,2H)。NMR显示纯度为约

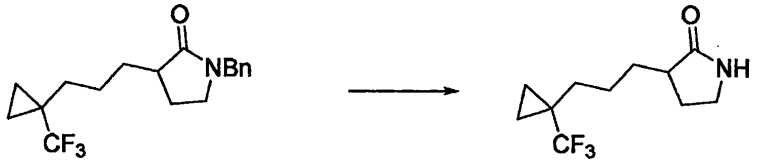
70%。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。

[2612] 步骤2:1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮

[2613] 

[2614] 将100mL三颈烧瓶用热风器真空干燥并且填充氮气。向烧瓶中装入1-苯甲基吡咯烷-2-酮(0.21mL,1.312mmol)和无水四氢呋喃(2mL)。冷却至-78℃后,逐滴添加正丁基锂溶液(0.59mL,2.5M,1.475mmol)(2.5M在己烷中),使得形成粉色溶液。在-78℃搅拌20min后(溶液变为浅黄色),逐滴添加1-(3-溴丙基)-1-(三氟甲基)环丙烷(500mg,1.515mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液(颜色变为较深黄色)。在冷却浴中搅拌混合物,使其缓慢升温至室温。14h后,通过添加氯化铵饱和水溶液(50mL)淬灭混合物。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取产物。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化粗产物,得到呈无色油状物的1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮(227mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.37-7.16(m,5H),4.49(d,J=14.7Hz,1H),4.41(d,J=14.7Hz,1H),3.22-3.14(m,2H),2.45(qd,J=8.9,4.3Hz,1H),2.23-2.10(m,1H),1.94-1.80(m,1H),1.72-1.32(m,6H),0.99-0.88(m,2H),0.61-0.51(m,2H)。ESI-MS m/z计算值325.16534,实验值326.3(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[2615] 步骤3:3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮

[2616] 

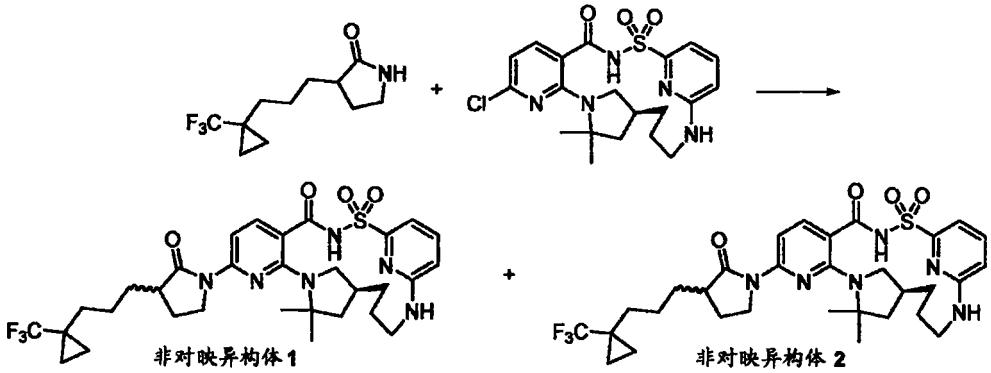
[2617] 在氮气下向100mL烧瓶中装入1-苯甲基-3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮(227mg,0.6977mmol)、丙胺(3mL)和1,2-乙二胺(0.3mL,4.488mmol)。将混合物冷却至-20℃(外部冷却浴温度)并且添加锂(47mg,6.771mmol)(线,用己烷大致冲洗,随后新近切成较小片段)。蓝色显现于较小锂片段周围,并且随后以循环方式快速消失。在-20℃下20min后,蓝色变得持久。通过在-10℃添加甲醇(400μL)和水(10mL)淬灭反应物。用乙酸乙酯(2×25mL)萃取产物。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并且蒸发溶剂,得到粗物质,通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%-15%,经30min)纯化该粗物质,得到192mg粗物质。将此物质溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并且将有机相用0.1N盐酸(2×20ml)和1N盐酸(2×20ml)洗涤。随后将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发溶剂,得到呈白色固体的3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮(108mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.76(宽s,1H),3.41-3.28(m,2H),2.40-2.23(m,2H),1.88-1.73(m,2H),1.67-1.44(m,4H),1.42-1.30(m,1H),0.97-0.90(m,2H),0.61-0.47(m,2H)。

[2618] ESI-MS m/z计算值235.1184,实验值236.2(M+1)$^+$;保留时间:1.43min(LC方法B)。

[2619] 步骤4:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物174)和(14S)-12,12-二甲

基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物175)

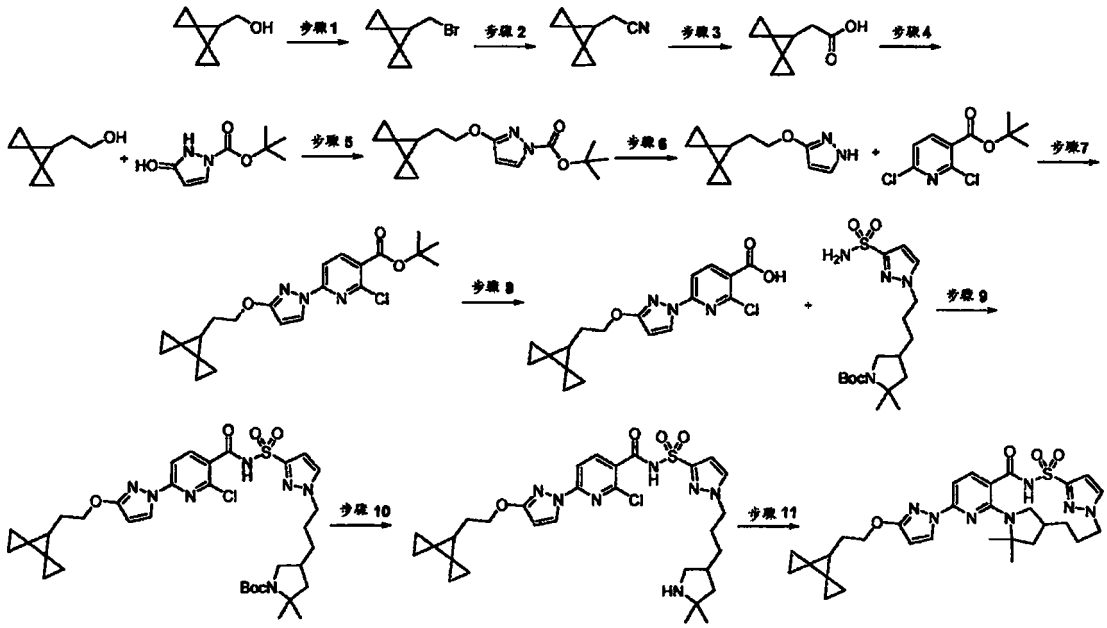
[2620]



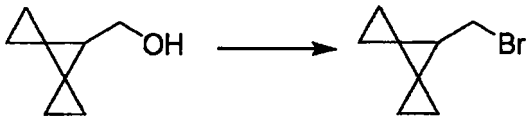
[2621] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,0.2222mmol)、3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮(54mg,0.2295mmol)、$Pd_2(dba)_3$(33mg,0.03604mmol)、Xantphos(21mg,0.03629mmol)、碳酸铯(430mg,1.320mmol)和无水二噁烷(1.5mL)。用氮气对混合物充气约5min(变为凝胶),封盖并在120℃搅拌14h。通过将氮气吹入小瓶中来蒸发有机溶剂。随后将反应物用二甲亚砜(3mL)稀释,微过滤并使用乙腈在水中的梯度(1%至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸(4×950μL注入,400μL)对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取所得水溶液并且经硫酸钠干燥有机相。过滤,接着蒸发滤液溶剂,产生74mg固体。随后通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%,经30min)进一步纯化产物,得到非对映异构体的混合物,对该混合物进行手性SFC分离(ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相22%乙腈/甲醇(90:10,无改性剂),78%二氧化碳,10mL/min;浓度24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(85:9:6)中;注入体积70μL,100巴)。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物174)(12.4mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.39(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.51(d,J=8.5Hz,1H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.96(宽d,J=5.3Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.04(t,J=9.1Hz,1H),3.91(br q,J=12.6Hz,1H),3.80-3.67(m,1H),3.11(bt s,1H),2.94(br d,J=13.3Hz,1H),2.77-2.57(m,2H),2.31-2.19(m,1H),2.10(br s,1H),1.87-1.66(m,4H),1.64-1.22(m,15H),0.92-0.83(m,2H),0.76-0.68(m,2H)。ESI-MS m/z计算值648.27057,实验值649.5(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物175)(12.2mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.39(s,1H),7.68(d,J=8.5Hz,1H),7.63-7.48(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.95(br d,J=5.1Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.04-3.87(m,2H),3.82(q,J=9.9,9.0Hz,1H),3.09(宽s,1H),2.94(d,J=13.4Hz,1H),2.75-2.61(m,2H),2.24(q,J=8.7,7.9Hz,1H),2.17-1.96(br m,

1H),1.87-1.64(m,4H),1.64-1.41(m,12H),1.41-1.15(m,3H),0.92-0.84(m,2H),0.71(s,2H)。ESI-MS m/z计算值648.27057,实验值649.4(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法B)。

[2622] 实施例46:制备4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176)

[2623] 

[2624] 步骤1:7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷

[2625] 

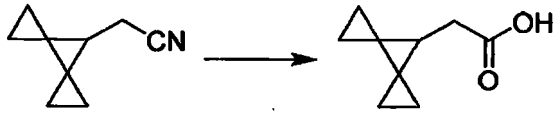
[2626] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入三苯基膦(102.7mL,443.2mmol)和二氯甲烷(1L),从而提供澄清无色溶液。开始搅拌并且向冷却浴中装入丙酮。将干冰逐份添加至冷却浴中,直到获得-15℃的锅温为止。向加料漏斗中装入溴(22.82mL,443.0mmol)在二氯甲烷(220mL,10mL/g)中的溶液,其随后经1h逐滴添加。将干冰逐份添加至冷却浴中,在添加期间将锅温维持在-15℃。完成溴的添加后,在-15℃继续搅拌浅黄色悬浮液15min,此时将悬浮液冷却至-30℃。向加料漏斗中装入二螺[2.0.2.1]庚-7-基甲醇(50g,402.6mmol)、吡啶(35.82mL,442.9mmol)和二氯甲烷(250mL,5mL/g)的溶液。随后经1.5h逐滴添加澄清浅黄色溶液,将锅温维持在-30℃。使所得澄清淡黄色反应混合物逐渐升温至-5℃的锅温,并且随后在-5℃继续搅拌1h。随后将反应混合物倒入己烷(2000mL)中,使得形成沉淀物。将悬浮液在室温下搅拌30min并且随后通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清滤液(水浴温度处于20℃)以提供伴随一些沉淀物存在的黄色油状物。将油状物用一些己烷稀释,使其在室温静置15min,并且随后通过具有20mm硅藻土层的玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清滤液(水浴温度处于20℃)以提供呈澄清黄色油状物的7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷(70g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.49(d,J=7.5Hz,2H),1.90(t,J=7.5Hz,1H),1.06-0.84(m,4H),0.71(ddd,J=9.1,5.1,4.0Hz,2H),0.54(dddd,J=8.6,4.8,3.8,1.0Hz,2H)。

[2627] 步骤2:2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈

[2628] 

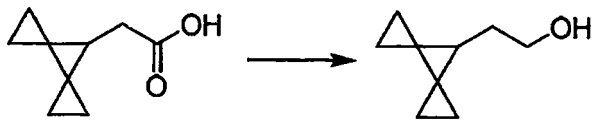
[2629] 1000mL 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、用作辅助安全壳的冷却浴、J-Kem温度探针和氮气入口/出口。在氮气气氛下向容器中装入7-(溴甲基)二螺[2.0.2.1]庚烷(35g,187.1mmol)和二甲亚砜(245mL),从而提供澄清琥珀色溶液。开始搅拌并且锅温记录为19℃。随后向容器中装入氰化钠(11.46g,233.8mmol),其以固体形式一次性添加,产生深色溶液并且使得经15min逐渐放热至49℃。几分钟后,锅温开始降低,并且在室温继续搅拌混合物过夜(约15h)。将深色反应混合物用冰冷碳酸钠饱和溶液(500mL)淬灭并且随后转移至分液漏斗并用二乙醚(500mL)分配。移除有机物并且用二乙醚(2×250mL)萃取残余水溶液。将合并的有机物用水(500mL)洗涤,经硫酸钠(200g)干燥并且随后通过玻璃料布赫纳漏斗过滤。减压浓缩澄清琥珀色滤液(水浴温度20℃)以提供呈澄清深琥珀色油状物的2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈(21g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.42(d,J=6.6Hz,2H),1.69(t,J=6.6Hz,1H),1.02-0.88(m,4H),0.79-0.70(m,2H),0.66-0.55(m,2H)。

[2630] 步骤3:2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙酸

[2631] 

[2632] 向2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙腈(2.1g,14.19mmol)在EtOH(32mL)中的溶液中添加氢氧化钠(5.12g,128.0mmol),接着添加水(13mL),并且将所得溶液搅拌并加热至70℃过夜。随后将混合物冷却至室温,用水稀释并且用二乙醚萃取。通过添加6N盐酸将水相调整至pH=1(产生浑浊沉淀物)并且用二乙醚萃取(3×)。将有机相干燥(硫酸镁),过滤并且浓缩,得到呈橙色固体的2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙酸(2.19g,99%收率,98%纯度),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.44(d,J=6.9Hz,2H),1.67(t,J=6.9Hz,1H),0.91(ddd,J=9.0,5.2,3.9Hz,2H),0.81(dddd,J=8.9,5.2,3.9,0.5Hz,2H),0.69(ddd,J=8.9,5.2,3.9Hz,2H),0.56-0.44(m,2H)。

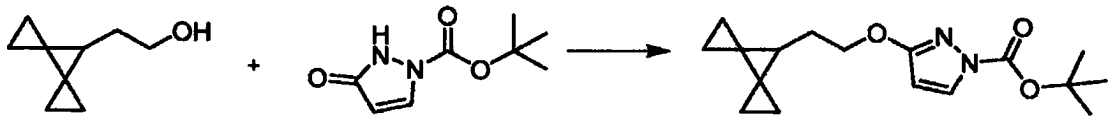
[2633] 步骤4:2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇

[2634] 

[2635] 经15min向溶解于在冰/水浴中冷却的四氢呋喃(33.71mL)中的氢化锂铝(827.4mg,902.3μL,21.80mmol)中逐滴添加含2-二螺[2.0.2.11庚-7-基乙酸(2.552g,16.77mmol)的四氢呋喃(7.470mL),保持反应温度<20℃。将混合物搅拌共18h,从而使其逐渐升温至环境温度。将混合物用冰/水浴冷却并且依序通过缓慢添加水(838.4mg,838.4μL,46.54mmol)、接着添加氢氧化钠(1.006mL,5M,5.031mmol)、随后添加水(2.493g,2.493mL,138.4mmol)来淬灭,得到白色颗粒状浆料,将其经硅藻土过滤.用二乙醚洗涤过滤的固体。在约300毫巴和30℃水浴中真空浓缩滤液。将残余物用二乙醚稀释,干燥(硫酸镁),过滤并且在约300毫巴和30℃水浴中真空浓缩,接着真空浓缩约30秒,得到2-二螺[2.0.2.1]庚-7-

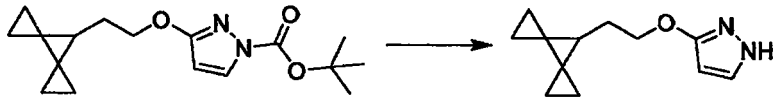
基乙醇(2.318g,100%),其不经进一步纯化即直接用于随后的步骤中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.64(s,2H),1.68(d,J=6.7Hz,2H),1.39(s,1H),1.31(s,1H),0.82(d,J=14.0Hz,4H),0.65(s,2H),0.50(d,J=3.6Hz,2H)。

[2636] 步骤5:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2637] 

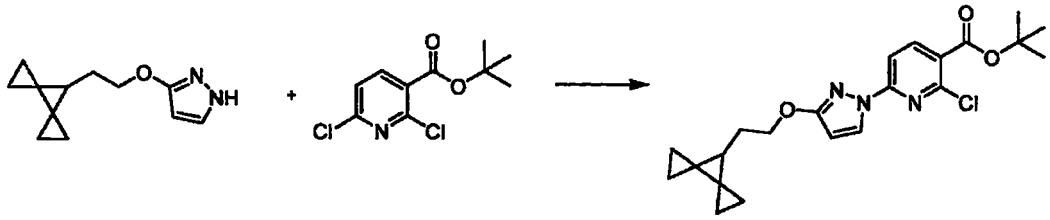
[2638] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(2.942g,15.97mmol)和2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇(2.318g,16.77mmol)在四氢呋喃(36.78mL)中的溶液中添加三苯基膦(4.399g,16.77mmol)。经10min向混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(3.391g,3.302mL,16.77mmol)(注意到轻微放热)。在室温搅拌反应混合物30min,随后在50℃搅拌30min。真空移除四氢呋喃。向粗残余物中添加甲苯(23.54mL),并且随着沉淀物逐渐结晶搅拌混合物过夜。用硅藻土成浆,随后将沉淀物滤出并且用甲苯(8.705mL)洗涤并用甲苯(8.705mL)再次洗涤。真空浓缩滤液。通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化粗产物,得到3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(3.449g,71%)。ESI-MS m/z计算值304.17868,实验值305.1(M+1)$^+$;保留时间:0.82min(LC方法A)。

[2639] 步骤6:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡唑

[2640] 

[2641] 将3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(5.304g,17.43mmol)溶解于二氯甲烷(53.04mL)以及三氟乙酸(29.81g,20.14mL,261.4mmol)中,并且在室温搅拌反应物120min。蒸发反应物,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和溶液之间,并分离各层。用乙酸乙酯再萃取含水部分两次,随后将有机物合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到油状物,即3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡唑(3.56g,100%)。ESI-MS m/z计算值204.12627,实验值205.1(M+1)$^+$;保留时间:0.59min(LC方法A)。

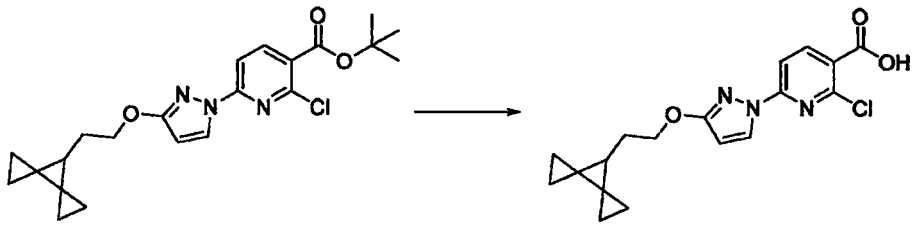
[2642] 步骤7:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2643] 

[2644] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(4.322g,17.42mmol)、3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-1H-吡唑(3.559g,17.42mmol)和碳酸钾(2.891g,20.92mmol)合并于无水二甲亚砜(71.18mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(391.1mg,3.487mmol),并且在氮气下于室温搅拌混合物16h。将反应混合物用水(136.9mL)稀释并搅拌15min。过滤所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。将混合物过滤并且蒸发,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

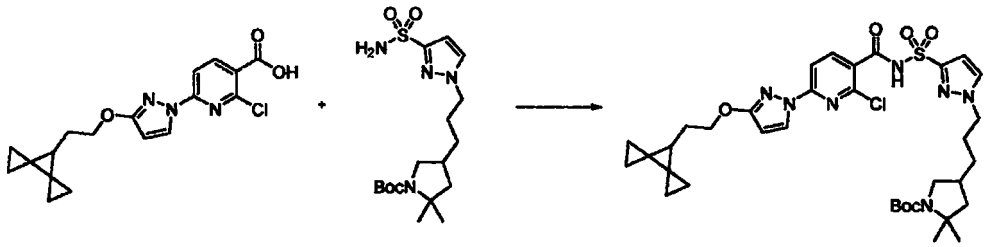
(5.69g,79%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=2.9Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),5.94(d,J=2.9Hz,1H),4.25(s,2H),1.90(d,J=6.8Hz,2H),1.62(s,9H),1.49(t,J=6.6Hz,1H),0.85(d,J=1.5Hz,4H),0.65(d,J=1.5Hz,2H),0.52(d,J=1.1Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值415.16626,实验值360.0(M-tBu)$^+$;保留时间:2.09min(LC方法B)。

[2645] 步骤8:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2646] 

[2647] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(5.85g,14.07mmol)溶解于二氯甲烷(58.5mL)与三氟乙酸(16.26mL,211.1mmol)中,并且在室温搅拌反应物16h。蒸发反应物,并且向所得固体添加醚,并接着减压移除醚。将从醚的这一蒸发再重复两次,产生白色固体,即2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(5.06g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.37(d,J=2.9Hz,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),4.27(s,2H),1.91(d,J=6.7Hz,2H),1.50(s,1H),0.85(d,J=1.5Hz,4H),0.71-0.62(m,2H),0.52(d,J=1.1Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值359.10367,实验值360.2(M+1)$^+$;保留时间:2.16min(LC方法B)。

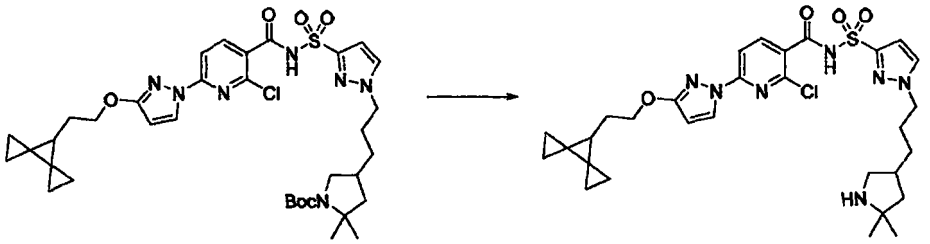
[2648] 步骤9:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2649] 

[2650] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(400mg,1.112mmol)和羰基二咪唑(273.5mg,1.687mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并且在室温搅拌90min。随后添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(429.5mg,1.111mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(430.8mg,2.830mmol),并且将反应物在室温搅拌1h,随后加热至50℃并搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且随后使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度进行硅胶层析纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.34(s,1H),8.08(d,J=8.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),6.71-6.49(m,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.23(s,2H),4.13(s,2H),3.52(s,1H),2.73(d,J=6.0Hz,1H),2.08(d,J=6.7Hz,1H),1.81(q,J=6.6Hz,5H),1.47(t,J=

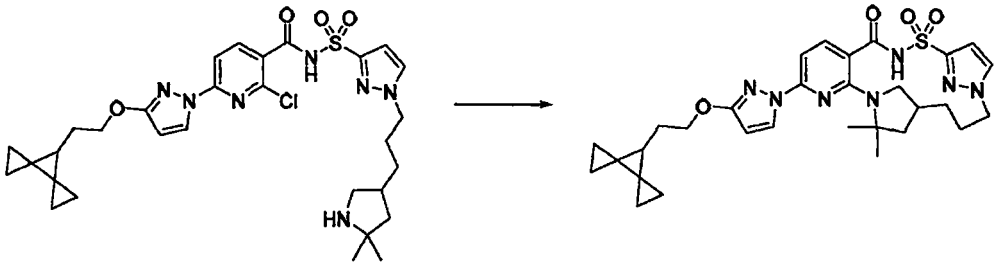
6.5Hz,1H),1.40-1.21(m,18H),0.83(d,J=2.0Hz,4H),0.66-0.60(m,2H),0.52-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值727.2919,实验值728.1(M+1)$^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

[2651] 步骤10:2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2652] 

[2653] 将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.4806mmol)溶解于二氯甲烷(1.527mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(2.192g,1.481mL,19.22mmol),并在室温搅拌所得混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和含有便于溶解的少量甲醇的乙酸乙酯中并分离各层。通过旋转蒸发,接着通过高真空泵浓缩有机层,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(301.9mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=2.8Hz,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.44(s,1H),6.67(s,1H),5.88(d,J=2.8Hz,1H),4.22(t,J=6.8Hz,2H),4.17(s,2H),3.55(s,1H),3.03(s,1H),2.23(s,1H),1.88(d,J=6.7Hz,2H),1.83(s,3H),1.48(s,1H),1.46-1.35(m,5H),1.35-1.24(m,4H),0.84(t,J=1.9Hz,4H),0.63(d,J=1.6Hz,2H),0.51(d,J=1.1Hz,2H)。

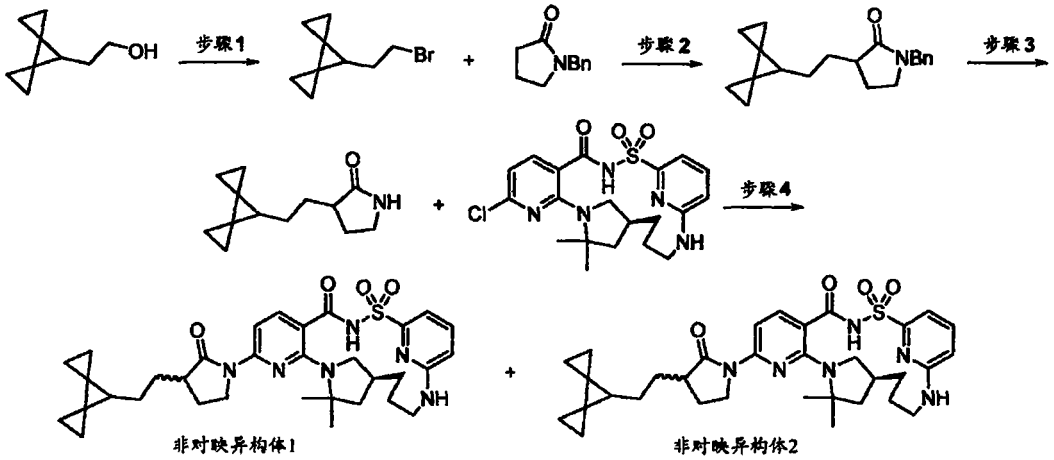
[2654] 步骤11:4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176)

[2655] 

[2656] 将2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(310mg,0.4935mmol)、碳酸钾(341.1mg,2.468mmol)、氟化铯(112.8mg,0.7426mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(9.3mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并搅拌20h。冷却至室温,随后将混合物过滤,用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且随后使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度进行硅胶层析纯化,得到呈白色固体的4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物176)(117mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),8.16(d,

J＝2.8Hz,1H),7.68(d,J＝8.3Hz,1H),7.48(d,J＝2.3Hz,1H),7.26(s,1H),7.07(d,J＝2.3Hz,1H),7.02(d,J＝8.3Hz,1H),5.86(d,J＝2.8Hz,1H),4.36(d,J＝13.5Hz,1H),4.24(s,2H),3.95(d,J＝12.4Hz,1H),2.74(t,J＝8.1Hz,1H),2.15(d,J＝4.2Hz,2H),2.08-1.93(m,3H),1.89(d,J＝6.7Hz,2H),1.76(dd,J＝11.9,5.3Hz,1H),1.59(s,3H),1.55(s,5H),0.85(q,J＝2.0Hz,4H),0.64(d,J＝1.7Hz,2H),0.51(d,J＝1.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值591.26276,实验值592.4(M+1)$^+$;保留时间:2.37min(LC方法B)。

[2657] 实施例47:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物177)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物178)

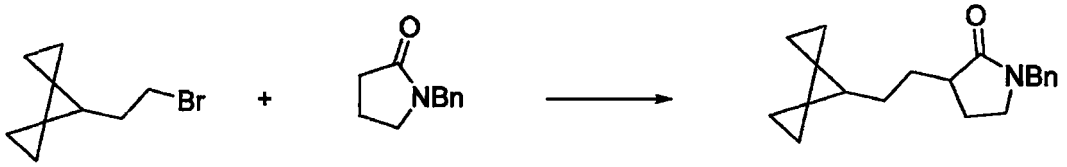
[2658] 

[2659] 步骤1:7-(2-溴乙基)二螺[2.0.2.1]庚烷

[2660] 

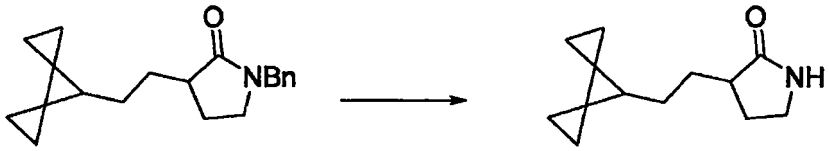
[2661] 在氮气气氛下在-15℃经10min向三苯基膦(1.07g,4.080mmol)在无水二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加分子溴(0.22mL,4.271mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液,并且在完成添加时(浅橙色溶液),在-15℃再搅拌混合物15min。随后将混合物冷却至-30℃,并经5min逐滴添加2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇(537mg,3.885mmol)和吡啶(330μL,4.080mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液,并且在完成添加时将混合物升温至-5℃并搅拌2h。随后将反应混合物倒入戊烷(350mL)中,产生大量黄色沉淀物。过滤此悬浮液,并且旋转蒸发(250毫巴和30℃水浴)来浓缩滤液,得到白色固体。向此固体添加戊烷,并且短暂地对混合物进行超声处理并过滤。浓缩此滤液得到呈浅黄色油状物的7-(2-溴乙基)二螺[2.0.2.1]庚烷(634mg,81%),其不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.37(t,J＝7.1Hz,2H),2.02-1.96(m,2H),1.46(t,J＝6.4Hz,1H),0.91-0.78(m,4H),0.66(ddd,J＝8.1,4.8,3.6Hz,2H),0.50(dddd,J＝9.0,4.9,3.7,0.9Hz,2H)。

[2662] 步骤2:1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮

[2663] 

[2664] 将100mL三颈烧瓶用热风器真空干燥并且填充氮气。向烧瓶中装入1-苯甲基吡咯烷-2-酮(0.46mL,2.875mmol)和无水四氢呋喃(5mL)。冷却至-78℃后,逐滴添加正丁基锂溶液(1.3mL,2.5M,3.250mmol)(2.5M在己烷中),使得形成橙色溶液。在-78℃搅拌20min后,逐滴添加7-(2-溴乙基)二螺[2.0.2.1]庚烷(611mg,3.038mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液。在冷却浴中搅拌混合物,使其缓慢升温至室温。17h后,通过添加氯化铵饱和水溶液(50mL)淬灭混合物。用乙酸乙酯(2×30mL)萃取产物。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化粗产物。蒸发溶剂,得到呈无色油状物的1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮(352mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.38-7.17(m,5H),4.45(q,J=14.7Hz,2H),3.22-3.10(m,2H),2.42(qd,J=8.8,4.1Hz,1H),2.21-2.07(m,1H),2.00-1.85(m,1H),1.62(dq,J=12.7,8.4Hz,1H),1.51-1.42(m,2H),1.42-1.25(m,2H),0.88-0.71(m,4H),0.68-0.55(m,2H),0.51-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值295.1936,实验值296.3(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。

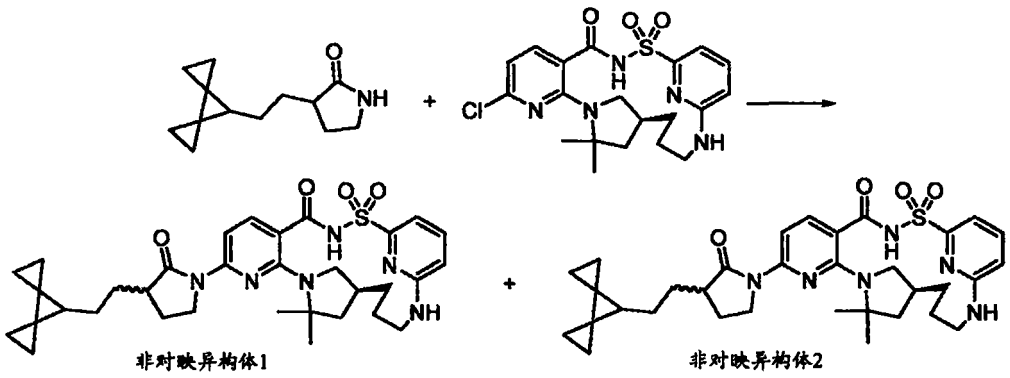
[2665] 步骤3:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮

[2666] 

[2667] 在氮气下向100mL烧瓶中装入1-苯甲基-3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮(350mg,1.185mmol)、丙胺(4mL)和1,2-乙二胺(510μL,7.629mmol)。将混合物冷却至-20℃(外部冷却浴温度)并且添加锂(72mg,10.37mmol)(线,用已烷大致冲洗,随后新近切成小片段)。蓝色显现于小锂片段周围,并且随后快速消失。在-20℃下2h后,蓝色变得持久。通过添加-20℃的甲醇(400μL)和水(40mL)来淬灭反应物。升温至室温后,过滤悬浮液中的白色固体,用水洗涤并大致风干(200mg)。通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至15%,经30min)纯化该物质,得到呈白色固体的3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮(173mg,71%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.69(宽s,1H),3.41-3.24(m,2H),2.37-2.20(m,2H),1.88(dddd,J=13.4,9.1,7.4,3.8Hz,1H),1.83-1.67(m,1H),1.53-1.41(m,2H),1.41-1.29(m,2H),0.86-0.74(m,4H),0.67-0.59(m,2H),0.51-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值205.14667,实验值206.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61min(LC方法B)。

[2668] 步骤4:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物177)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物178)

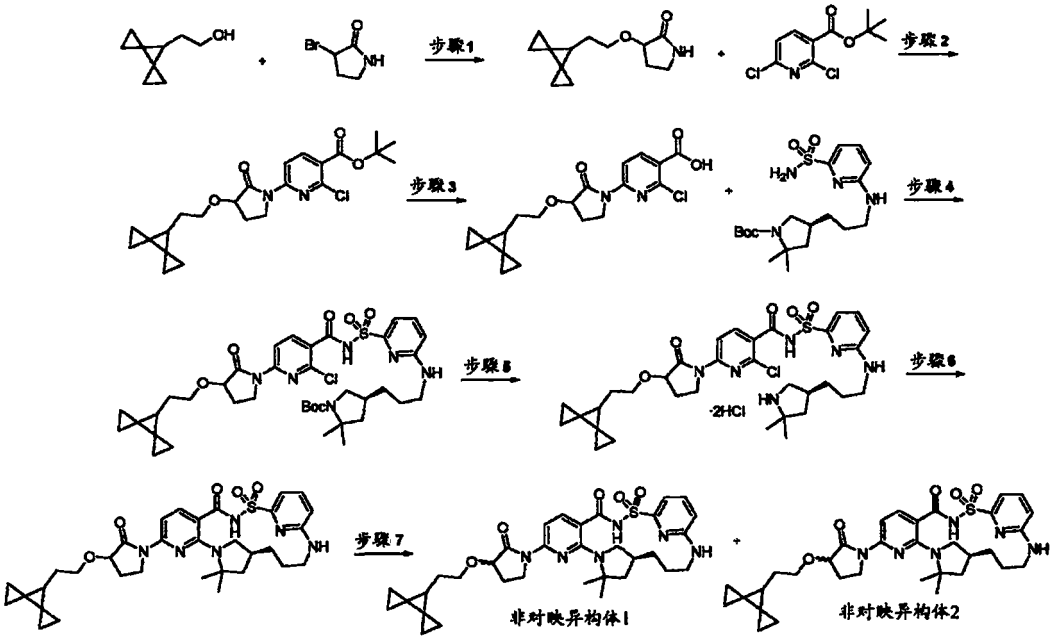
[2669]



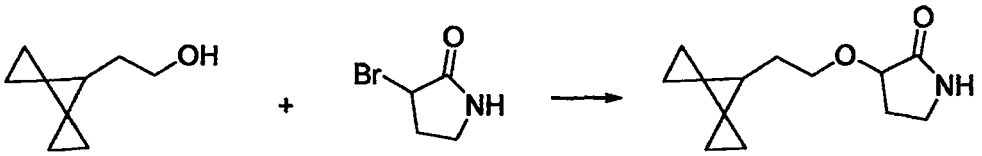
[2670] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,0.2222mmol)、3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙基)吡咯烷-2-酮(47mg,0.2289mmol)、$Pd_2(dba)_3$(32mg,0.03495mmol)、Xantphos(19mg,0.03284mmol)、碳酸铯(365mg,1.120mmol)和无水二噁烷(1.5mL)。用氮气对混合物充气约5min,封盖并在120℃搅拌16h。通过将氮气吹入小瓶中来蒸发有机溶剂。将反应物用二甲亚砜(3mL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取所得水溶液并且经硫酸钠干燥有机相。蒸发溶剂,得到残余物,通过硅胶快速层析使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化该残余物。将所得产物溶解于二甲亚砜(2mL)中并且通过制备型HPLC使用经15min的50-99%的乙腈/水梯度(盐酸作为改性剂)进一步纯化。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取所得水溶液并且经硫酸钠干燥有机相。蒸发溶剂,得到非对映异构混合物,对该非对映异构混合物进行SFC分离(ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相24%乙腈/甲醇(90:10,无改性剂),76%二氧化碳,10mL/min;浓度24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(72:8:20)中;注入体积70μL,100巴)。合并纯产物级分并蒸发溶剂,并且在二氯甲烷/已烷中研磨残余物。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.24.13]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物177)(6.3mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.38(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.62-7.45(m,2H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.95(宽s,1H),6.70(d,J=8.7Hz,1H),4.04(t,J=8.9Hz,1H),3.91(br dd,J=25.4,13.2Hz,1H),3.74(q,J=9.0,8.4Hz,1H),3.11(br s,1H),2.94(br d,J=13.5Hz,1H),2.76-2.63(m,1H),2.64-2.54(m,1H),2.22(q,J=9.0,8.2Hz,1H),2.10(br s,1H),1.92-1.63(m,4H),1.64-1.18(m,14H),0.89-0.70(m,4H),0.68-0.57(m,2H),0.53-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值618.2988,实验值619.5$(M+1)^+$;保留时间:2.37min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物178)(5.2mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.38(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.62-7.45(m,2H),7.03(d,J=7.0Hz,1H),6.95(宽s,1H),6.70(d,J=8.6Hz,1H),3.93(t,J=9.3Hz,2H),3.82(q,J=9.9,8.9Hz,1H),3.10(br s,1H),2.93(br d,J=13.0Hz,1H),2.76-2.55(m,2H),2.31-2.17(m,1H),2.09(br s,1H),1.86-1.63(m,4H),

1.61-1.29(m,14H),0.86-0.73(m,4H),0.67-0.58(m,2H),0.51-0.40(m,2H)。ESI-MS m/z计算值618.2988,实验值619.5(M+1)$^+$;保留时间:2.37min(LC方法B)。

[2671] 实施例48:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物179)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物180)

[2672] 

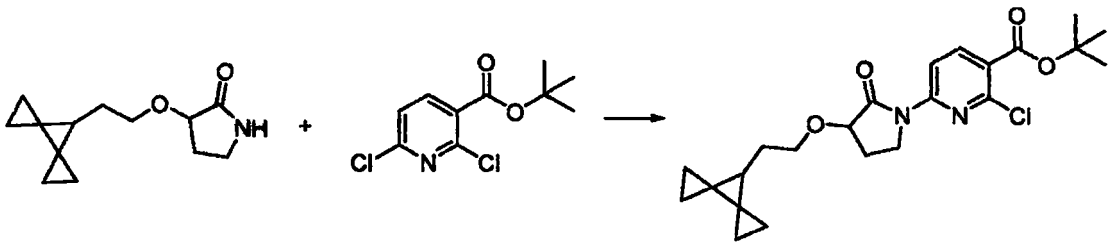
[2673] 步骤1:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯烷-2-酮

[2674] 

[2675] 在氮气下向100mL烧瓶中装入2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙醇(502mg,65%重量/重量,2.361mmol)(含有35%重量/重量残余四氢呋喃)、3-溴吡咯烷-2-酮(390mg,2.378mmol)和无水四氢呋喃(12mL)。将混合物冷却至-50℃,随后逐滴添加[双(三甲基硅烷基)氨基]钾(10mL,0.5M在甲苯中,5.000mmol),并且将混合物在-50℃搅拌15-20min,随后在冰浴中在0℃搅拌3h。使反应物缓慢升温至室温(微粉色反应混合物)。14h后,将混合物冷却至0℃,随后将冰醋酸(210μL,3.693mmol)添加至反应物,得到橙色浆料。添加盐水(75mL)和乙酸乙酯(75mL)并且分离两相。用乙酸乙酯(2×25mL)进一步萃取水相。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发溶剂。通过硅胶层析(0-15%甲醇/二氯甲烷梯度,经30min)纯化粗残余物,得到缓慢固化的呈浅橙色树脂的期望的3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯烷-2-酮(399mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.74(宽s,1H),3.84(dd,J=7.7,7.1Hz,1H),3.71(dt,J=9.2,6.7Hz,1H),3.44(dt,J=9.3,6.8Hz,1H),3.22-3.01(m,2H),2.27(dtd,J=12.8,7.4,3.7Hz,1H),1.78(ddt,J=12.8,8.4,7.1Hz,1H),1.57(q,J=6.7Hz,2H),1.35(t,J=6.6Hz,1H),0.87-0.70(m,4H),0.67-0.55(m,2H),0.54-0.36(m,

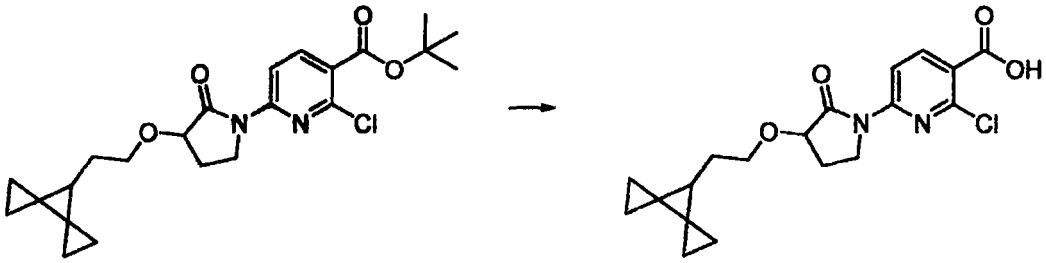
2H)。ESI-MS m/z计算值221.14159,实验值222.2(M+1)$^+$;保留时间:1.35min(LC方法B)。

[2676] 步骤2:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2677] 

[2678] 在氮气下向100mL烧瓶中装入含2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(424mg,1.709mmol)和3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡咯烷-2-酮(376mg,1.699mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(4mL)。添加碳酸钾(724mg,5.239mmol)(325目),接着添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(62mg,0.5527mmol)。在氮气下在环境温度搅拌混合物.16h后,通过添加水(50mL)将反应物淬灭并且随后用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发挥发物。通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至50%,经30min)纯化产物。收集纯级分并且蒸发溶剂,得到呈无色树脂的2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(555mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.33(d,J=8.6Hz,1H),8.24(d,J=8.6Hz,1H),4.32(dd,J=8.8,7.9Hz,1H),4.07-3.94(m,1H),3.86-3.64(m,2H),3.56(dt,J=9.2,6.8Hz,1H),2.49-2.38(m,1H),1.89(dq,J=12.5,8.8Hz,1H),1.62(q,J=6.7Hz,2H),1.55(s,9H),1.39(t,J=6.6Hz,1H),0.88-0.71(m,4H),0.69-0.57(m,2H),0.46(d,J=8.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值432.18158,实验值433.3(M+1)$^+$;保留时间:2.43min(LC方法B)。

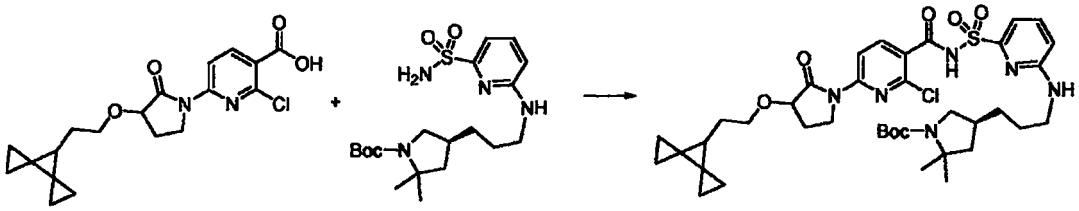
[2679] 步骤3:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸

[2680] 

[2681] 向100mL烧瓶中装入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(533mg,1.231mmol)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1.4mL,18.17mmol)(颜色快速变成棕色)。在室温搅拌混合物3h。用二氯甲烷和己烷稀释反应物,并且减压蒸发挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物,并且蒸发挥发物(循环重复3次),得到呈浅灰色固体的2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸(479mg,103%收率,93%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.51(s,1H),8.34(d,J=8.6Hz,1H),8.31(d,J=8.5Hz,1H),4.32(t,J=8.3Hz,1H),4.01(ddd,J=11.2,8.8,2.8Hz,1H),3.88-3.63(m,2H),3.56(dt,J=9.3,6.7Hz,1H),2.47-2.37(m,1H),1.89(dq,J=12.2,8.6Hz,1H),1.62(q,J=6.7Hz,2H),1.39(t,J=6.5Hz,1H),0.93-0.69(m,4H),0.69-0.56(m,2H),0.46(d,J=8.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值376.119,实验值377.1(M+1)$^+$;保留

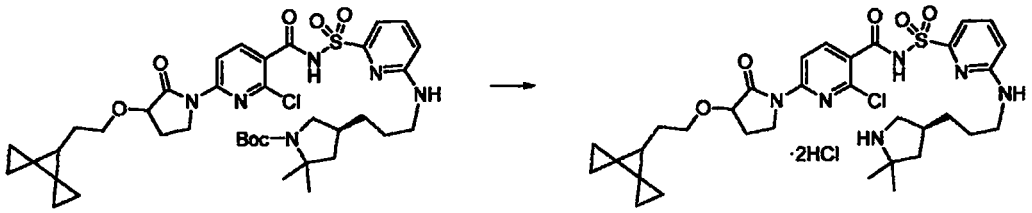
时间:1.83min(LC方法B)。

[2682] 步骤4:(43)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2683] 

[2684] 在氮气下向100mL圆底烧瓶中装入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸(475mg,1.261mmol)和无水四氢呋喃(8mL)。添加羰基二咪唑(225mg,1.388mmol)(新近由四氢呋喃再结晶),并且在氮气下在室温搅拌混合物2h。再添加150mg羰基二咪唑并且在室温搅拌混合物2h。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(520mg,1.260mmol)在无水四氢呋喃(4mL)中的溶液,并且随后通过注射器添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.95mL,6.353mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物过夜。18h后,减压移除溶剂,并且用乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)处理所得浓稠油状物。缓慢添加盐酸水溶液(1.4mL,6M,8.400mmol)(最终pH=5),并且分离两相。用乙酸乙酯(30mL)再次萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。过滤和蒸发溶剂后,将残余物(1.34g)溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化,仍得到不纯产物。通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)进一步纯化此物质,得到呈白色多泡固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(449mg,46%)。ESI-MS m/z计算值770.3229,实验值771.5$(M+1)^+$;保留时间:2.43min(LC方法B)。

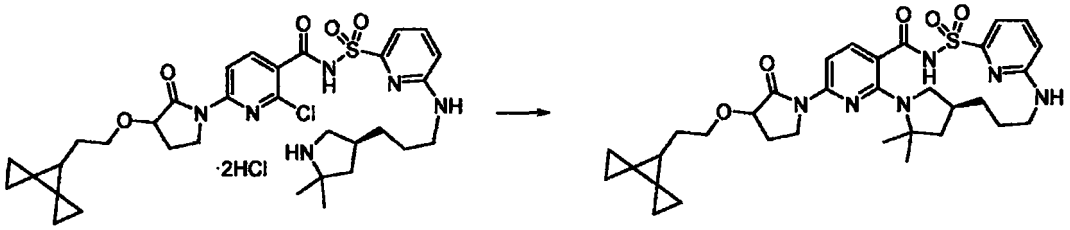
[2685] 步骤5:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[2686] 

[2687] 向100mL烧瓶中装入(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(440mg,0.5704mmol)、二氯甲烷(5mL)和盐酸(800μL,4M在二噁烷中,3.200mmol)。在室温搅拌反应物接近3h。通过真空蒸发移除挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作直到获得白色固体为止。真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-

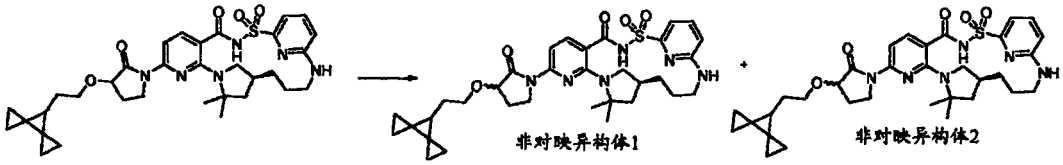
二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(453mg,107%)。产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d6)δ 12.75(宽s,1H),9.12(br s,1H),8.99(br s,1H),8.32(d,J=8.5Hz,1H),8.02(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),7.61(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.26(br s,1H)7.19-7.11(m,1H),6.75(dd,J=8.5,0.7Hz,1H),4.32(t,J=8.3Hz,1H),3.97(td,J=8.8,8.3,4.7Hz,1H),3.84-3.65(m,2H),3.56(dt,J=9.2,6.7Hz,1H),3.35-3.28(m,1H)3.29-3.15(m,2H),2.88-2.73(m,1H),2.49-2.25(m,2H),1.98-1.81(m,2H),1.62(q,J=6.7Hz,2H),1.56-1.44(m,3H),1.44-1.33(m,6H),1.28-1.26(m,3H),0.82-0.76(m,4H),0.68-0.57(m,2H),0.53-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值670.27045,实验值671.4(M+1)$^+$;保留时间:1.65min(LC方法B)。

[2688] 步骤6:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[2689] 

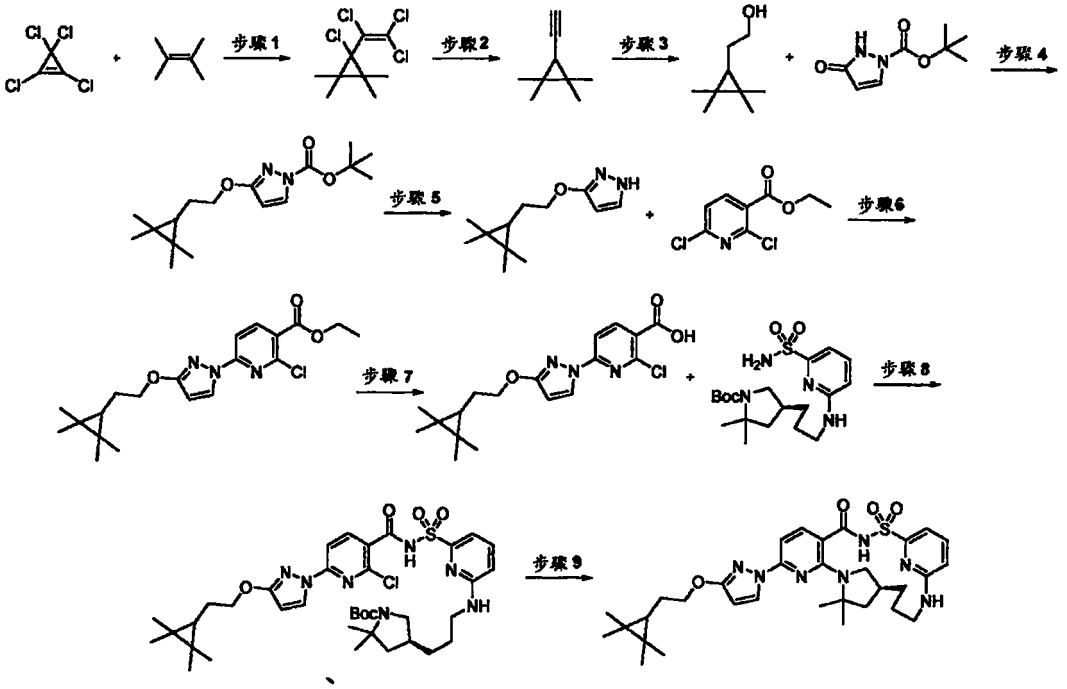
[2690] 在氮气下向配备有磁性搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(446mg,0.5993mmol)、无水NMP(25mL)、无水碳酸钾(615mg,4.450mmol)(325目)。将混合物在氮气下于干浴中在150℃剧烈搅拌14h,随后在155℃搅拌3h,随后在160℃搅拌3.5h。冷却至室温后,将混合物倒入冷水(200mL)中并通过添加盐酸水溶液(1.5mL,6M,9.000mmol)酸化(轻微发泡)。过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于二氯甲烷中并且倾析所得浑浊溶液以分离剩余水并经硫酸钠干燥。浓缩后,通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化残余物。蒸发溶剂,接着在二氯甲烷/己烷中研磨并且蒸发溶剂,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(198mg,52%)。ESI-MS m/z计算值634.29376,实验值635.4(M十1)$^+$;保留时间:2.17min(LC方法B)。

[2691] 步骤7:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物179)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物180)

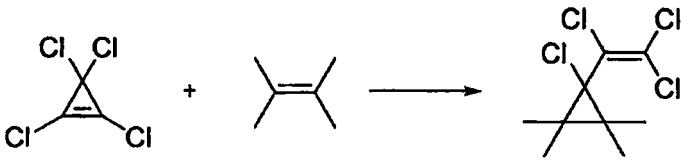
[2692] 

[2693] 通过SFC层析,使用ChiralPak OJ-H(250×10mm)柱(5μm粒径)以及20%乙腈/甲醇(90:10)/80%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)[注入体积=70μL,24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(85:9:6)中的溶液]对(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(200mg,0.3088mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物179)(86mg,43%,>98%ee),^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d$_6$)δ12.43(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.96(d,J=9.0Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.22(t,J=7.9Hz,1H),4.02(ddd,J=10.9,8.6,3.2Hz,1H),3.91(q,J=11.4Hz,1H),3.79(dt,J=9.2,6.7Hz,1H),3.70(dt,J=10.5,7.5Hz,1H),3.55(dt,J=9.2,6.7Hz,1H),3.18-3.06(m,1H),2.94(d,J=13.2Hz,1H),2.76-2.62(m,1H),2.40(dtd,J=12.3,7.2,2.9Hz,1H),2.18-2.01(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.82(dd,J=12.1,5.4Hz,1H),1.79-1.68(m,1H),1.62(q,J=6.7Hz,4H)(实际上两个三重峰,2X 2H),1.57(s,3H),1.55-1.49(m,1H),1.46(s,3H),1.38(t,J=6.5Hz,1H),1.30-1.23(m,1H),0.84-0.77(m,4H),0.67-0.57(m,2H),0.50-0.41(m,2H);ESI-MS m/z计算值634.29376,实验值635.4(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法B);以及作为待洗脱的第二非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物180)(76mg,38%,>98%ee);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d$_6$)δ12.41(s,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.27(t,J=8.2Hz,1H),3.91(t,J=9.9Hz,2H),3.78(t,J=8.2Hz,2H),3.54(q,J=8.2Hz,1H),3.14-3.04(m,1H),2.98-2.89(m,1H),2.72-2.63(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.89-1.72(m,3H),1.61(两个三重峰,2X 2H),1.57(s,3H),1.53-1.48(m,1H),1.46(s,3H),1.41-1.35(m,1H),1.35-1.19(m,2H),0.83-0.76(m,4H),0.62(d,J=8.9Hz,2H),0.46(d,J=8.8Hz,2H);ESI-MS m/z计算值634.29376,实验值635.4(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法B)。

[2694] 实施例49:制备(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物185)

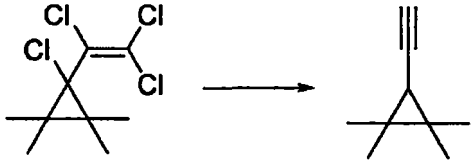
[2695] 

[2696] 步骤1:1-氯-2,2,3,3-四甲基-1-(1,2,2-三氯乙烯基)环丙烷

[2697] 

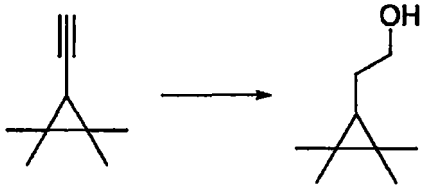
[2698] 向微波小瓶中添加2,3-二甲基丁-2-烯(20.5mL,172.5mmol)和1,2,3,3-四氯环丙烯(29.1g,163.6mmol)。密封反应容器并且在155℃加热16h。将反应物冷却至室温并且转移至烧瓶。在195℃对粗反应物进行球管间真空蒸馏以提供呈橙色液体的1-氯-2,2,3,3-四甲基-1-(1,2,2-三氯乙烯基)环丙烷(37.49g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.25(s,3H),1.22(s,3H),1.20(s,3H),1.18(s,3H)。

[2699] 步骤2:3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-环丙烷

[2700] 

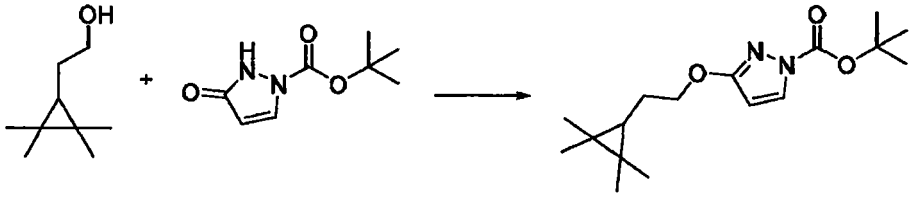
[2701] 向500mL圆底烧瓶中添加1-氯-2,2,3,3-四甲基-1-(1,2,2-三氯乙烯基)环丙烷(17.4g,66.41mmol)和二乙醚(300mL)。将反应物冷却至-78℃并且搅拌反应物15min。经30min逐滴添加正丁基锂溶液(118mL,2.5M,295.0mmol),并且使混合物经2h升温至室温并再在室温搅拌1h.将反应物冷却至-10℃,并且逐滴添加水(35mL,1.943mol),并且将混合物搅拌并经30min升温至室温。将反应物用醚萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过在80℃真空蒸馏来纯化粗反应混合物以提供3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-环丙烷(6.059g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ1.96(d,J=2.2Hz,1H),1.11(d,J=3.8Hz,12H),0.86(d,J=0.9Hz,1H)。

[2702] 步骤3:2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙醇

[2703] 

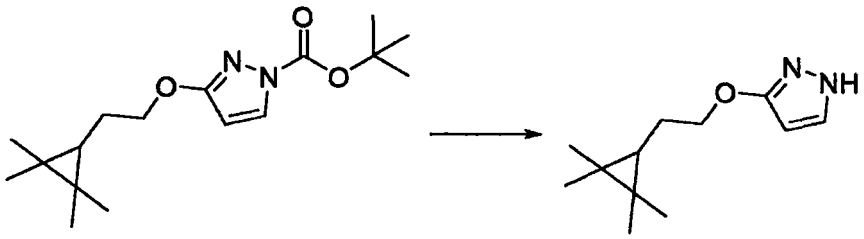
[2704] 向无水圆底烧瓶中添加3-乙炔基-1,1,2,2-四甲基-环丙烷(4.1g,33.55mmol)和四氢呋喃(25mL)。在-30℃浴中将反应物冷却5min。逐滴添加硼烷在四氢呋喃(33.6mL,1M,33.60mmol)中的溶液,并且经30min使反应物升温至室温.将反应物冷却至-10℃,并且小心地添加氢氧化钠(28.5mL,6M,171.0mmol),接着添加过氧化氢(38mL,30%重量/体积,335.1mmol)。将反应物搅拌30min,同时升温至室温。将反应物用醚萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发以提供粗醛中间体。向粗醛添加甲醇(40mL)。将反应物冷却至0℃,并且逐份添加硼氢化钠(2.54g,67.14mmol)。将反应物搅拌1h,同时升温至室温。将反应物用氯化铵饱和溶液和盐水淬灭并且用醚萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发以提供呈油状物的2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙醇(1.800g,38%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.64(t,J=6.9Hz,2H),1.54(q,J=7.0Hz,2H),1.06(s,6H),0.93(s,6H),0.13(t,J=7.1Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值142.13577,实验值143.1(M+1)$^+$;保留时间:1.49min(LC方法B)。

[2705] 步骤4:3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2706] 

[2707] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(884mg,4.799mmol)和2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙醇(650mg,4.570mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加三苯基膦(1.26g,4.804mmol)。在室温经2min向混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(970mg,4.797mmol)(注意到放热)。在室温下搅拌反应混合物30min。真空移除四氢呋喃,并添加甲苯(30mL),并且搅拌混合物过夜。未观察到沉淀物,并且蒸发混合物并通过硅胶层析(0%至50%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化,得到3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(700mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J=2.9Hz,1H),5.86(d,J=2.9Hz,1H),4.27(t,J=7.2Hz,2H),1.72(q,J=7.2Hz,2H),1.61(s,10H),1.05(s,6H),0.95(s,6H),0.22(t,J=7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值308.21,实验值309.24(M+1)$^+$;保留时间:0.89min(LC方法A)。

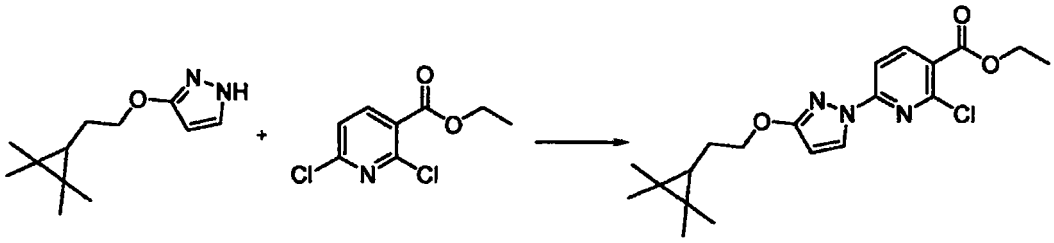
[2708] 步骤5:3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑

[2709] 

[2710] 向3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(700mg,2.270mmol)在甲醇中(7.0mL)的溶液中添加氢氧化钠(2.35mL,2M,4.700mmol),并且在环境

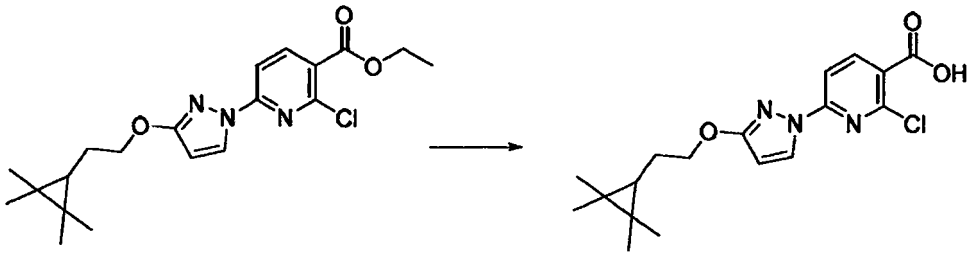
温度搅拌混合物30min。真空移除大部分甲醇,并且用水(14mL)和盐酸水溶液(4.5mL,1M,4.500mmol)稀释残余物。用乙酸乙酯萃取混合物,并且将有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到浅黄色油状物,即3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑(471mg,100%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值208.15756,实验值209.2 $(M+1)^+$;保留时间:1.77min(LC方法E)。

[2711] 步骤6:2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯

[2712] 

[2713] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(494mg,2.245mmol)、3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑(471mg,2.261mmol)和碳酸钾(373mg,2.699mmol)合并于无水二甲亚砜(10mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(50.5mg,0.4502mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物20h。将反应混合物用水(16mL)稀释并搅拌15min。通过过滤收集所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸钠干燥。将混合物过滤并且蒸发以提供呈灰白色固体的2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(800mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.36(d,J=2.9Hz,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),4.41(q,J=7.2Hz,2H),4.25(t,J=7.2Hz,2H),1.77(q,J=7.2Hz,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H),1.08(s,6H),0.97(s,6H),0.25(t,J=7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值391.16626,实验值392.2$(M+1)^+$;保留时间:2.25min(LC方法E)。

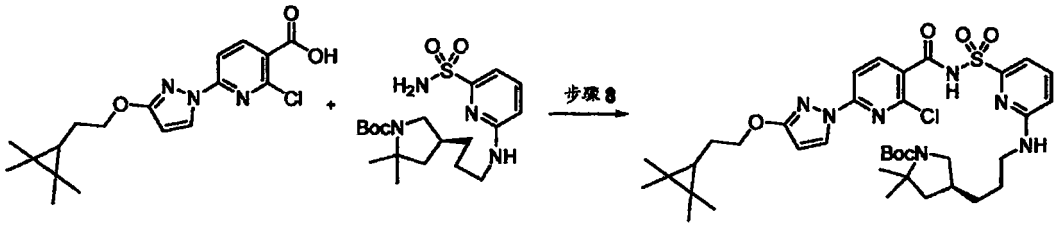
[2714] 步骤7:2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2715] 

[2716] 用氢氧化钠(2.0mL,2M,4.000mmol)处理含2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(800mg,2.041mmol)的四氢呋喃(4.000mL)和乙醇(1.600mL),并且在室温搅拌溶液1h。减压移除大部分溶剂,并且通过在冰冷却下缓慢添加柠檬酸(8.0mL,10%重量/体积,4.164mmol)酸化溶液。将所形成的浓稠悬浮液(pH约=3)在冰浴中搅拌1h,过滤并且用过量水洗涤。将收集的固体完全溶解于二氯甲烷中,经硫酸钠干燥,过滤,并且使用甲苯作为共沸物而浓缩至干燥,并进一步真空干燥21h,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(710mg,96%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.56(s,1H),8.52-8.29(m,2H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),6.18(d,J=2.8Hz,1H),4.23(t,J=6.8Hz,2H),1.72(q,J=7.0Hz,2H),1.04(s,6H),

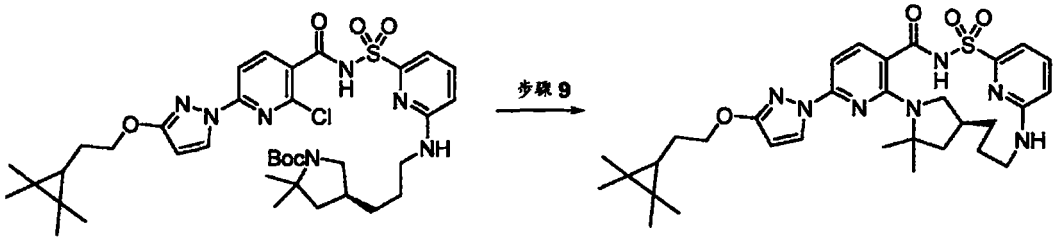
0.95(s,6H),0.27(t,J＝7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值363.13498,实验值364.2(M+1)$^+$;保留时间:2.35min(LC方法G)。

[2717] 步骤8:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2718] 

[2719] 将2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(255mg,0.7009mmol)和羰基二咪唑(125mg,0.7709mmol)合并于四氢呋喃(5.738mL)中并且在室温搅拌90min。添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.8484mmol),接着添加无水1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(275μL,1.839mmol),并且在室温搅拌反应物20h。用乙酸乙酯稀释反应物并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(261mg,49%).ESI-MS m/z计算值757.3388,实验值758.5(M+1)$^+$;保留时间:2.43min(LC方法G)。

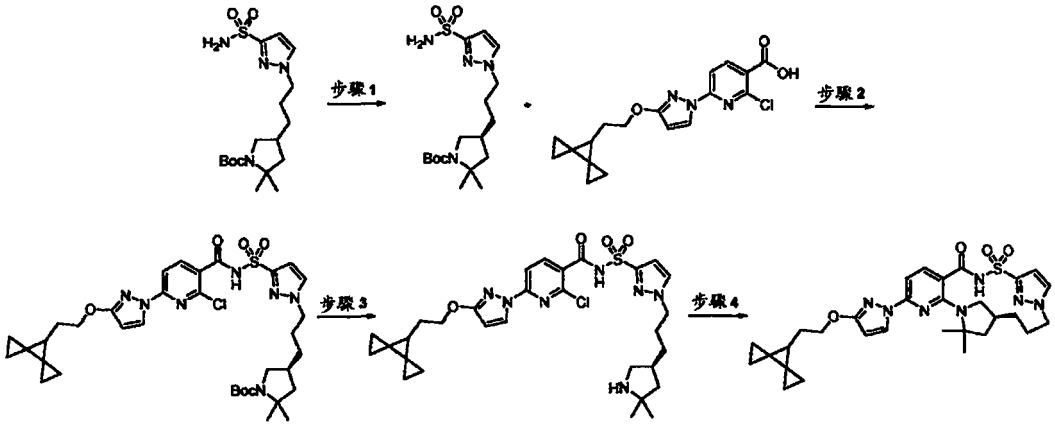
[2720] 步骤9:(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物185)

[2721] 

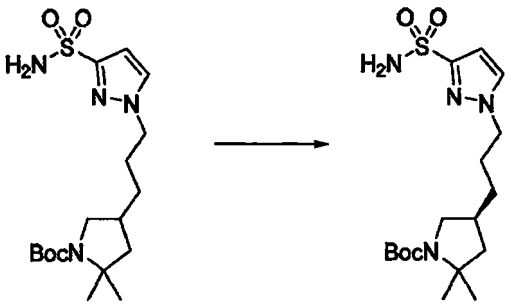
[2722] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(115mg,0.1516mmol)、碳酸钾(125mg,0.9045mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(4mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至160℃并搅拌72h。冷却至室温。过滤混合物,并且将滤液用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥并蒸发,并且随后通过硅胶层析,使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物185)(18.14mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.96(s,1H),8.20(d,J＝2.8Hz,1H),8.07(d,J＝8.3Hz,1H),7.60-7.49(m,2H),7.36-7.23(m,2H),6.56(d,J＝8.0Hz,1H),5.92(d,J＝2.9Hz,1H),4.82-4.58(m,1H),4.25(t,J＝7.2Hz,2H),4.00-3.76(m,1H),3.35(t,J＝8.8Hz,1H),3.17(d,J＝14.3Hz,1H),3.07(t,J＝

9.8Hz,1H),2.73-2.50(m,1H),2.09(dd,J=12.3,7.9Hz,1H),1.76(q,J=7.1Hz,2H),1.65-1.59(m,6H),1.53-1.41(m,2H),1.08(s,6H),0.97(s,6H),0.90-0.81(m,2H),0.25(t,J=7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值621.30975,实验值622.2(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

[2723] 实施例50:制备(18S)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物187)

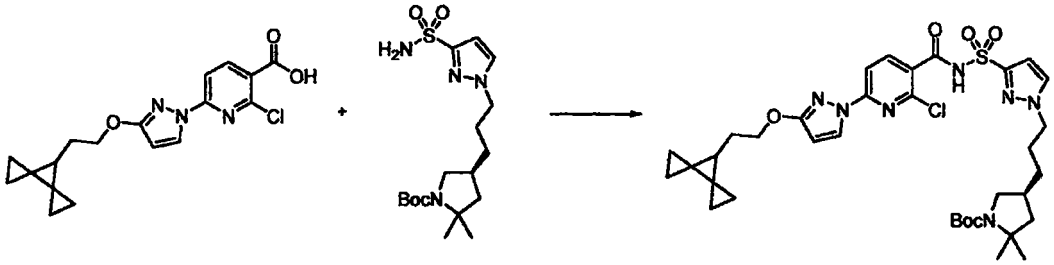
[2724] 

[2725] 步骤1:(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2726] 

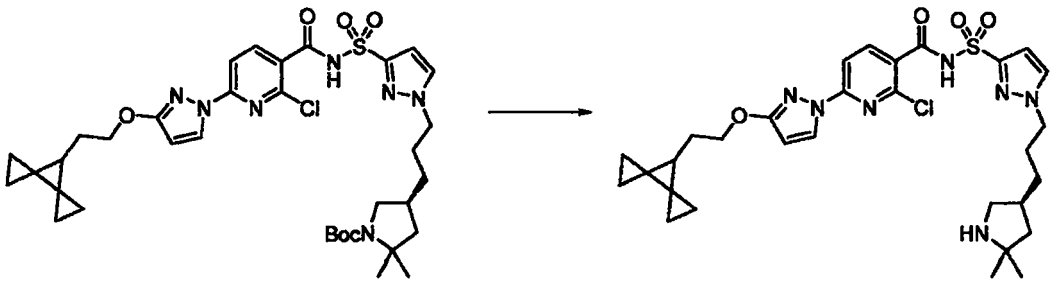
[2727] 通过SFC层析,使用ChiralPak IG(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及28%甲醇/72%二氧化碳流动相(70mL/min,经14.0min)(注入体积=500μL,32mg/mL在甲醇中的溶液)对外消旋2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.24g,8.383mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第二对映异构体的(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.45g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42(d,J=2.4Hz,1H),6.72(d,J=2.5Hz,1H),5.08(s,2H),4.22-4.12(m,2H),3.64(t,J=9.1Hz,1H),2.80(t,J=10.8Hz,1H),2.05(s,1H),1.99-1.80(m,3H),1.58(s,1H),1.45(d,J=2.3Hz,9H),1.40(d,J=11.4Hz,4H),1.27(s,4H)。ESI-MS m/z计算值386.19876,实验值387.1(M+1)$^+$;保留时间:1.52min(LC方法B)。

[2728] 步骤2:(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2729] 

[2730] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.35g,3.752mmol)和羰基二咪唑(761.1mg,4.694mmol)(新近由四氢呋喃再结晶,用低温醚洗涤并高真空干燥)合并于四氢呋喃(17.55mL)中并且在室温搅拌50min。随后添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.45g,3.752mmol)的四氢呋喃(6.75mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(2.857g,18.77mmol),并且在室温搅拌反应物16h。通过旋转蒸发移除四氢呋喃并溶解于乙酸乙酯中,并且用氯化铵饱和水溶液(1×)洗涤,随后用盐水(1×)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体,用50-100%乙腈/水的梯度洗脱来对该白色固体进行275g C_{18}反相柱层析。用起始物质酸洗脱纯级分和混合级分两者中的产物。将纯级分合并,浓缩,随后分配于6N盐酸与乙酸乙酯之间。分离各层,用乙酸乙酯再次洗涤水相,随后合并有机相,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体。合并来自反相柱的混合级分并减压浓缩。将残余物分配于6N盐酸与乙酸乙酯之间。分离各层,用乙酸乙酯再次洗涤水相,随后合并有机相,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成白色固体,用50-100%乙腈/水的梯度洗脱来对该白色固体进行275g C_{18}反相柱层析。将纯级分合并,浓缩并且添加至来自第一柱的纯物质,得到(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.96g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.50(s,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.26(d,J=8.5Hz,1H),7.75(d,J=8.5Hz,1H),7.47(d,J=2.4Hz,1H),7.05(d,J=2.4Hz,1H),5.96(d,J=2.9Hz,1H),4.25(t,J=6.8Hz,2H),4.20(t,J=7.1Hz,2H),3.66(s,1H),2.83(t,J=10.6Hz,1H),2.06(d,J=9.7Hz,1H),1.90(p,J=7.2Hz,5H),1.48(t,J=6.7Hz,2H),1.44(s,9H),1.37(s,3H),1.35-1.29(m,2H),1.26(s,3H),0.87-0.82(m,4H),0.69-0.64(m,2H),0.51(d,J=8.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值727.2919,实验值728.1(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法A)。

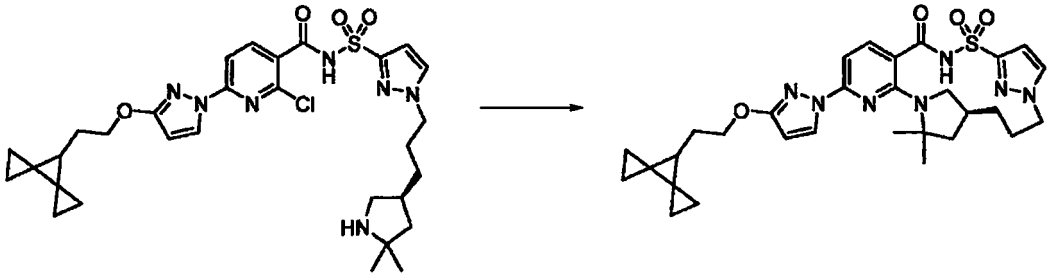
[2731] 步骤3:2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2732] 

[2733] 将(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.96g,2.691mmol)溶解于二氯甲烷(8.553mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(8.291mL,

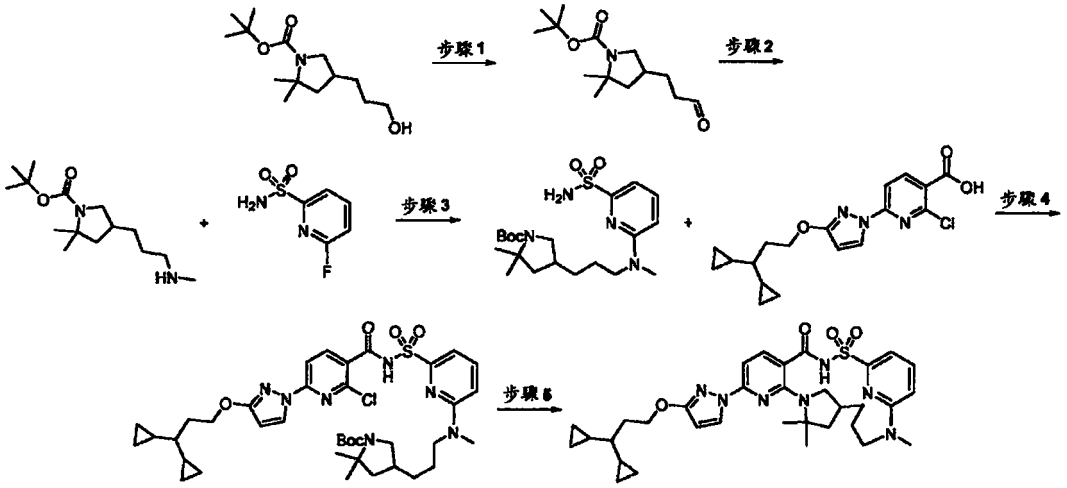
107.6mmol)并在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和含有便于溶解的一些甲醇的乙酸乙酯中并分离各层.通过旋转蒸发,接着通过高真空泵浓缩有机层,得到呈黄色固体的2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(1.84g,109%)。ESI-MS m/z计算值627.23944,实验值628.1(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

[2734] 步骤4:(18S)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物187)

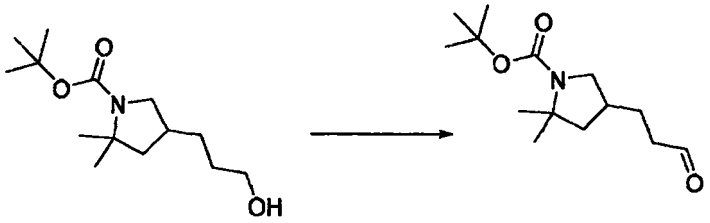
[2735] 

[2736] 将2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(1.69g,2.690mmol)、碳酸钾(1.859g,13.45mmol)、氟化铯(614.9mg,4.048mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(102.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并搅拌18h。冷却至室温,并且将混合物过滤,用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且随后使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度进行硅胶层析纯化,得到呈白色固体的(18S)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物187)(1.14g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.69(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.71(d,J=8.2Hz,1H),6.91-6.84(m,2H),6.06(d,J=2.7Hz,1H),4.21(qd,J=7.2,6.6,2.7Hz,3H),4.13(dd,J=13.7,11.3Hz,1H),2.72-2.62(m,1H),2.09(d,J=12.0Hz,2H),1.94-1.84(m,1H),1.84-1.75(m,5H),1.55(s,3H),1.47(s,3H),1.47-1.43(m,1H),1.33(t,J=12.3Hz,1H),0.82(q,J=2.6Hz,4H),0.68-0.58(m,3H),0.49(dd,J=7.8,4.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值591.26276,实验值592.1(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)。

[2737] 实施例51:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189)

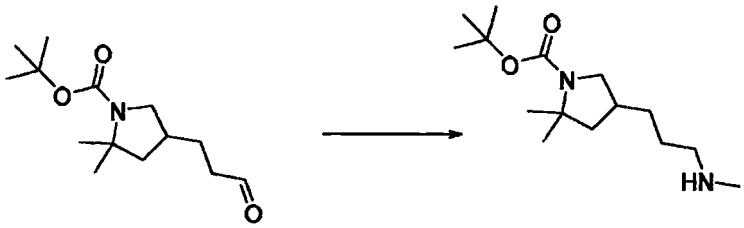
[2738] 

[2739] 步骤1:2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2740] 

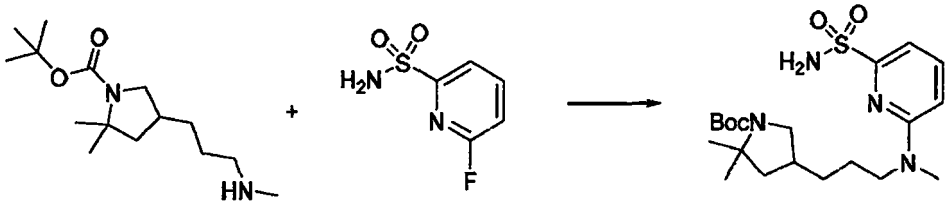
[2741] 在0℃在氮气气氛下向4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g,3.885mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中缓慢添加戴斯-马丁高碘烷(2.0g,4.715mmol).使所得非均质反应混合物缓慢升温至室温并再搅拌2h。将反应混合物用二乙醚稀释并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,并且通过硅胶短塞,使用已烷与醚的1:1混合物纯化残余物,得到呈无色粘稠油状物的2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(992mg,100%)。ESI-MS m/z计算值255.18344,实验值256.2$(M+1)^+$;保留时间:0.64min(LC方法A)。

[2742] 步骤2:2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2743] 

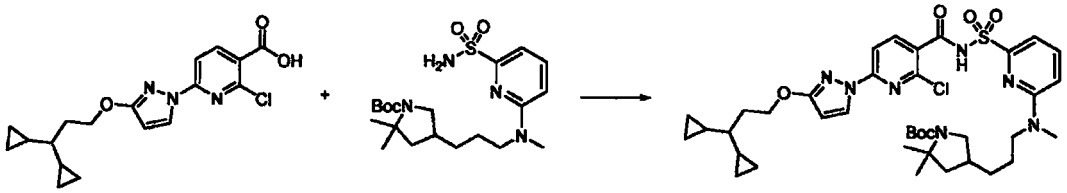
[2744] 向2,2-二甲基-4-(3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.958mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加乙酸钠(241mg,2.938mmol),接着添加甲胺(1.2mL,2M,2.400mmol)。在室温将反应混合物搅拌1h并且冷却至0℃,并在氮气气氛下添加氰基硼氢化钠(372mg,5.920mmol)。使非均质反应混合物缓慢升温至室温并再搅拌16h。用水淬灭反应混合物并且用二乙醚缓慢萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的20-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈)纯化反应混合物,得到呈粘稠油状物的2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(154mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.80-3.53(m,1H),3.04-2.81(m,3H),2.69(q,J=4.8Hz,3H),2.13(s,1H),1.89(s,3H),1.80(s,2H),1.45(d,J=10.5Hz,12H),1.38(s,2H),1.29(s,3H)。ESI-MS m/z计算值270.23074,实验值271.3$(M+1)^+$;保留时间:0.47min(LC方法A)。

[2745] 步骤3:2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2746] 

[2747] 向2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(154mg,0.5695mmol)在二甲亚砜(2mL)中的溶液中添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(103mg,0.5847mmol),接着添加二异丙基乙胺(500μL,2.871mmol)。将烧瓶用隔片封盖,并在氮气(气球)下在油浴中于90℃加热14h。将反应混合物冷却至室温,随后用乙酸乙酯稀释,并用盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化所得残余物,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(141mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.65(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),7.12(s,2H),7.01(d,J=7.2Hz,1H),6.78(d,J=8.7Hz,1H),3.53(q,J=7.8,7.4Hz,3H),3.17(d,J=3.6Hz,1H),3.04(s,3H),2.84-2.72(m,1H),2.09(d,J=9.5Hz,1H),1.88(td,J=12.8,5.7Hz,1H),1.53(dt,J=14.6,7.4Hz,2H),1.36(dd,J=15.0,10.6Hz,14H),1.23(s,3H).ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.3(M+1)$^+$;保留时间:0.47min(LC方法A)。

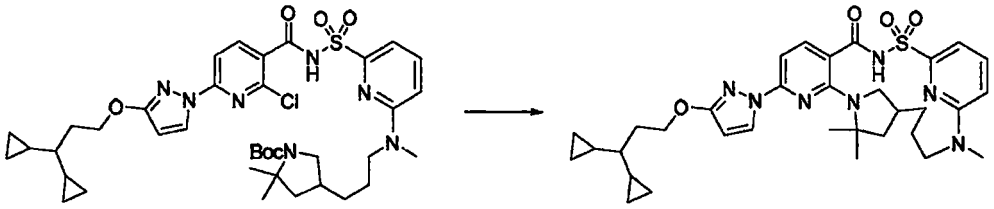
[2748] 步骤4:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2749] 

[2750] 在20mL闪烁瓶中,将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(141mg,0.3858mmol)和羰基二咪唑(65mg,0.4009mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并在室温搅拌2h。随后添加2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(134mg,0.3141mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(100μL,0.6687mmol),并且在室温搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(158mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(d,J=2.8Hz,1H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),7.77-7.60(m,2H),7.52(d,J=7.2Hz,1H),6.64(d,J=8.6Hz,1H),5.98-5.91(m,1H),4.42(dt,J=8.3,6.8Hz,2H),4.14-4.04(m,1H),3.91(d,J=13.9Hz,1H),3.32-3.21(m,1H),3.01(s,3H),2.91(t,J=10.7Hz,1H),2.18(d,J=12.8Hz,1H),2.02-1.93(m,2H),1.79(td,J=16.6,14.4,6.6Hz,2H),1.65-1.48(m,2H),1.37(s,9H),1.30(s,3H),1.25(s,3H),1.22-1.14(m,2H),0.67

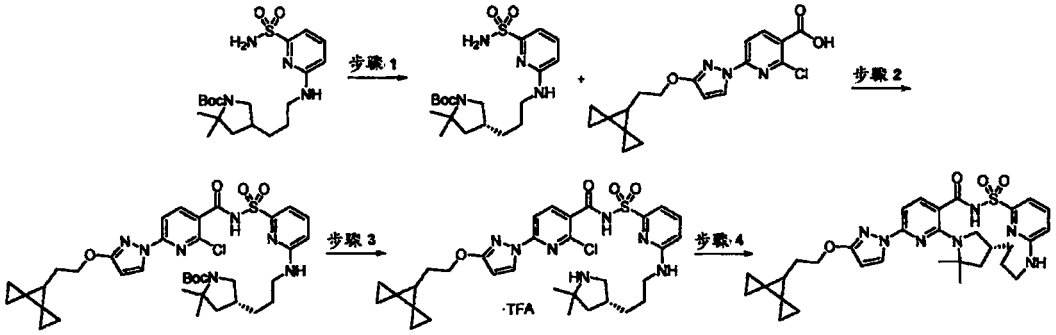
(tdd,J＝13.3,6.7,3.6Hz,2H),0.49-0.39(m,4H),0.37-0.30(m,1H),0.23-0.17(m,2H),0.10(dtd,J＝9.4,5.1,4.5,2.3Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值769.3388,实验值770.45(M+1)$^+$;保留时间:0.67min(LC方法A)。

[2751] 步骤5:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189)

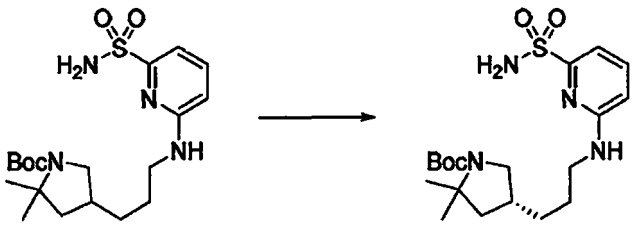
[2752] 

[2753] 在室温将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(153mg,0.1986mmol)在二氯甲烷(1.2mL)和三氟乙酸(150.0μL,1.960mmol)中的溶液搅拌4h。随后真空移除溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且移除溶剂并在高真空下干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(8mL)中,并且添加**4Å**分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(98mg,0.6451mmol)和碳酸钾(91mg,0.6584mmol),并且在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的20-80％流动相B的双梯度运行(流动相A＝水(0.05％盐酸),流动相B＝乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物189)(76mg,60％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.54(s,1H),8.19(d,J＝2.8Hz,1H),8.13(d,J＝8.4Hz,1H),7.67(dd,J＝8.6,7.3Hz,1H),7.60-7.54(m,1H),7.37(d,J＝8.4Hz,1H),6.69(dd,J＝8.7,0.8Hz,1H),5.92(d,J＝2.8Hz,1H),4.43(t,J＝6.8Hz,2H),4.37(s,1H),3.37(dd,J＝9.8,7.2Hz,1H),3.13-3.05(m,1H),3.01(s,3H),2.87(d,J＝26.3Hz,1H),2.24(dd,J＝12.5,9.1Hz,1H),1.97(q,J＝6.8Hz,2H),1.70(s,1H),1.65(s,3H),1.61(s,3H),1.55(dd,J＝12.5,8.5Hz,1H),1.50-1.40(m,4H),0.72-0.59(m,2H),0.50-0.39(m,4H),0.34(ddd,J＝15.9,9.0,6.9Hz,1H),0.23-0.16(m,2H),0.15-0.07(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.30975,实验值634.22(M+1)$^+$;保留时间:1.55min(LC方法J)。

[2754] 实施例52:制备(14R)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194)

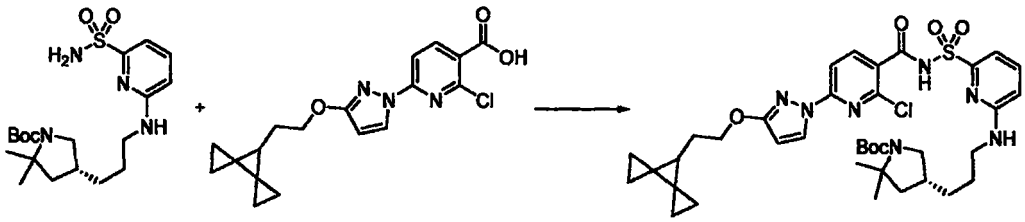
[2755] 

[2756] 步骤1:(4R)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2757] 

[2758] 通过SFC层析,使用ChiralPak IG(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及40%甲醇/60%二氧化碳流动相(70mL/min,经11.0min)(注入体积=500μL 32mg/mL在甲醇中的溶液)对外消旋2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7g,16.97mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第二对映异构体的(4R)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.167g,90%)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.2(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

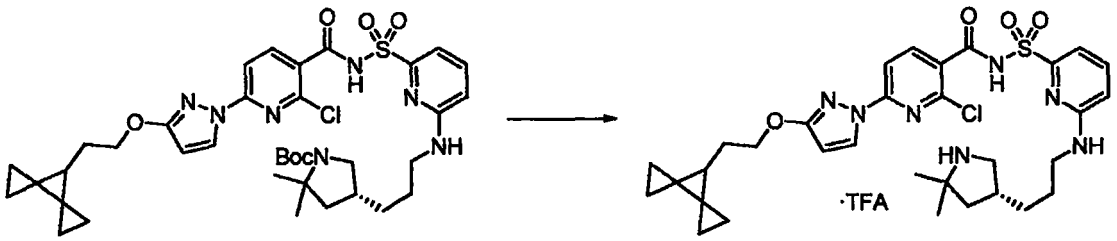
[2759] 步骤2:(4R)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2760] 

[2761] 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.95g,5.420mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(1.03g,6.073mmol)并且在环境温度搅拌混合物1h。向此混合物中添加(4R)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.95g,4.301mmol)在四氢呋喃(9mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(2.0mL,13.37mmol)并且在环境温度搅拌混合物16h。用水(50mL)稀释反应物,并用盐酸(5mL,6M,30.00mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(200mL)萃取混合物并分离有机相。用盐水洗涤有机相并且用50mL乙酸乙酯反萃取合并的水相。将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。对所获得的粗产物进行275g C_{18}反相柱层析,用50-100%乙腈/水洗脱。收集产物级分并真空浓缩,得到(4R)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.73g,65%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.76(s,1H),8.38(t,J=2.3Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.70(d,J=

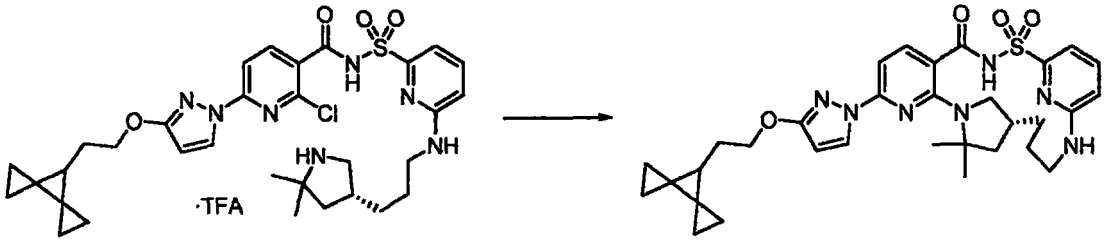
8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.18(dd,J=12.6,6.3Hz,2H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.16(dd,J=2.9,1.4Hz,1H),4.24(t,J=6.6Hz,2H),3.57-3.44(m,1H),3.24(t,J=6.0Hz,2H),2.74(t,J=10.5Hz,1H),2.01(tt,J=11.9,6.5Hz,1H),1.82(q,J=6.6Hz,3H),1.49(dt,J=13.0,6.9Hz,3H),1.36(d,J=11.6Hz,10H),1.33-1.24(m,6H),1.17(s,3H),0.89-0.75(m,4H),0.71-0.60(m,2H),0.54-0.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算值753.30756,实验值754.4(M+1)$^+$;保留时间:3.69min(LC方法D)。

[2762] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[2763] 

[2764] 向(4R)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.73g,3.619mmol)在二氯甲烷(15mL)和甲苯(5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3mL,38.94mmol)并且在环境温度搅拌混合物48h。在设定为45℃的浴温真空移除溶剂,得到浓稠黄色油状物。用甲苯(20mL)稀释油状物并且在设定为45℃的浴温真空移除溶剂,得到呈油状物的2-氯-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(2.78g,100%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.78(s,1H),8.61(s,2H),8.39(d,J=2.9Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.63(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.34-7.11(m,5H),6.75(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),6.18(d,J=2.9Hz,1H),4.24(t,J=6.7Hz,2H),3.36(dt,J=11.6,6.1Hz,1H),3.25(q,J=6.6Hz,2H),2.89-2.71(m,1H),2.30(s,2H),1.93(dd,J=12.9,7.6Hz,1H),1.89-1.71(m,2H),1.48(q,J=7.2,6.3Hz,4H),1.34(s,5H),1.24(d,J=6.0Hz,4H),0.89-0.75(m,4H),0.70-0.62(m,2H),0.55-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值653.2551,实验值654.3(M+1)$^+$;保留时间:2.49min(LC方法D)。

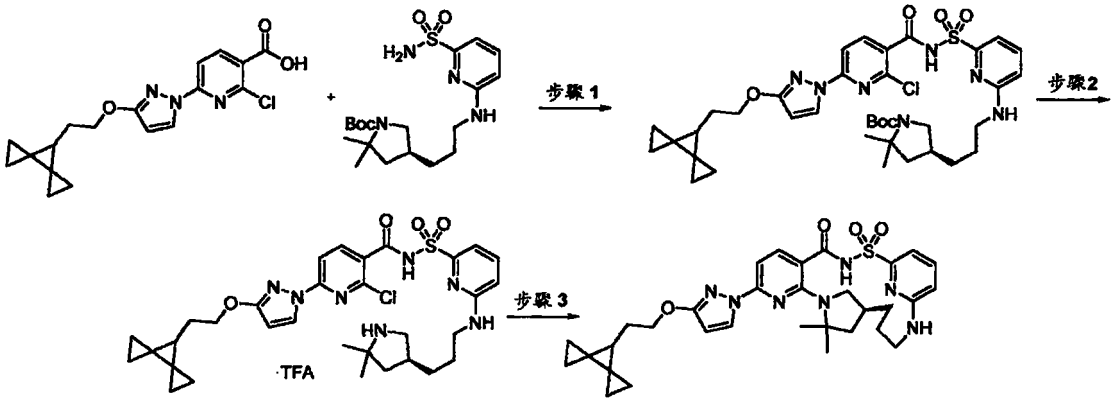
[2765] 步骤4:(14R)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194)

[2766] 

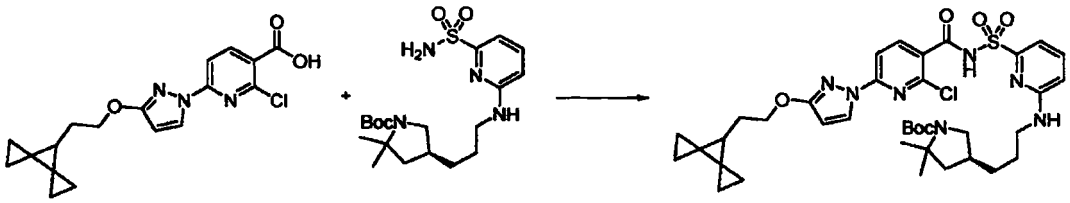
[2767] 向2-氯-N-[[6-[3-[(3R)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(2.78g,3.619mmol)在NMP(50mL)中的溶液中添加碳酸钾(2.5g,18.09mmol)。用氮气吹扫混

合物5min。在135℃加热混合物22h。将反应混合物冷却至室温并将其添加至水(150mL)。小心地用盐酸(7mL,6M,42.00mmol)酸化混合物,得到多泡浆料。通过过滤,使用中孔玻璃料收集固体。将湿滤饼溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用100mL盐水洗涤,接着真空浓缩。用乙腈稀释粗产物,并且进行250g反相C18柱层析,用50-100%水/乙腈洗脱,得到泡沫,该泡沫在45℃的真空烘箱中干燥48h,得到(14R)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物194)(1.3g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.99(d,J=8.9Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.21(td,J=6.6,1.4Hz,2H),3.92(d,J=11.8Hz,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J=13.2Hz,1H),2.78-2.64(m,1H),2.12(s,1H),1.90-1.70(m,4H),1.60(s,6H),1.51(s,3H),1.47(t,J=6.5Hz,1H),1.31(q,J=12.0Hz,1H),0.89-0.78(m,4H),0.70-0.61(m,2H),0.55-0.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算值617.27844,实验值618.4(M+1)$^+$;保留时间:3.38min(LC方法D)。

[2768] 实施例53:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物195)

[2769] 

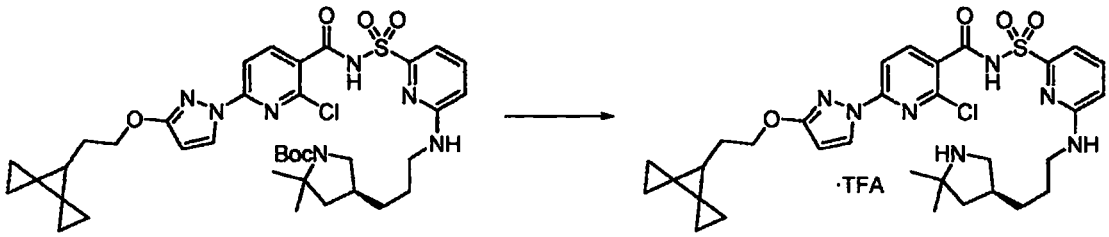
[2770] 步骤1:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2771] 

[2772] 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(5.2g,14.45mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(2.8g,16.51mmol)并且在环境温度搅拌混合物1h。向此混合物中添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.0g,14.54mmol)的四氢呋喃(15mL),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(6.5mL,43.47mmol)并且在环境温度搅拌混合物16h。用水(150mL)稀释反应物并且用盐酸水溶液(15mL,6M,90.00mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(300mL)萃取混合物并分离有机相。将有机相用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤,并

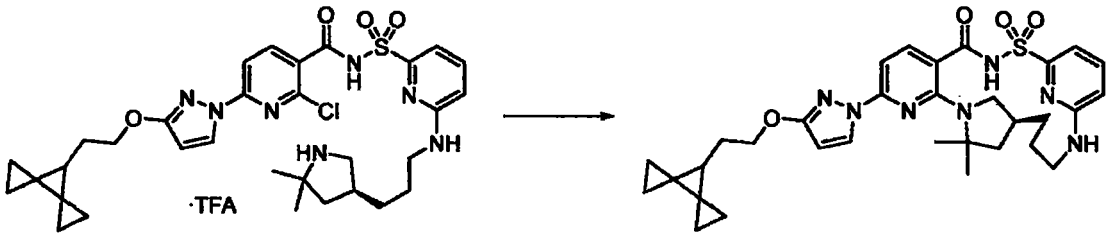
且真空浓缩,得到白色沉淀物。用乙腈使沉淀物成浆,并且通过过滤,使用中孔玻璃料收集固体,并用乙腈洗涤。真空浓缩滤液,得到黄色油状物。用乙腈和一些N-甲基-2-吡咯烷酮稀释粗油状物,并进行415g反相C_{18}柱层析,用50%-100%乙腈/水洗脱,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.5g,41%)。ESI-MS m/z计算值753.30756,实验值754.4$(M+1)^+$;保留时间:3.79min(LC方法D)。

[2773] 步骤2:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[2774] 

[2775] 向(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.9g,7.821mmol)在二氯甲烷(30mL)和甲苯(15mL)中的溶液中添加三氟乙酸(6.0mL,77.88mmol)并且在环境温度搅拌混合物18h。在设定为45℃的浴温真空移除溶剂,得到浓稠黄色油状物。用甲苯(125mL)稀释油状物,并且在设定为45℃的浴温真空移除溶剂。用甲苯稀释油状物并且真空移除溶剂,得到浓粘稠黄色油状物,即2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(6.0g,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值653.2551,实验值654.3$(M+1)^+$;保留时间:2.6min(LC方法B)。

[2776] 步骤3:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物195)

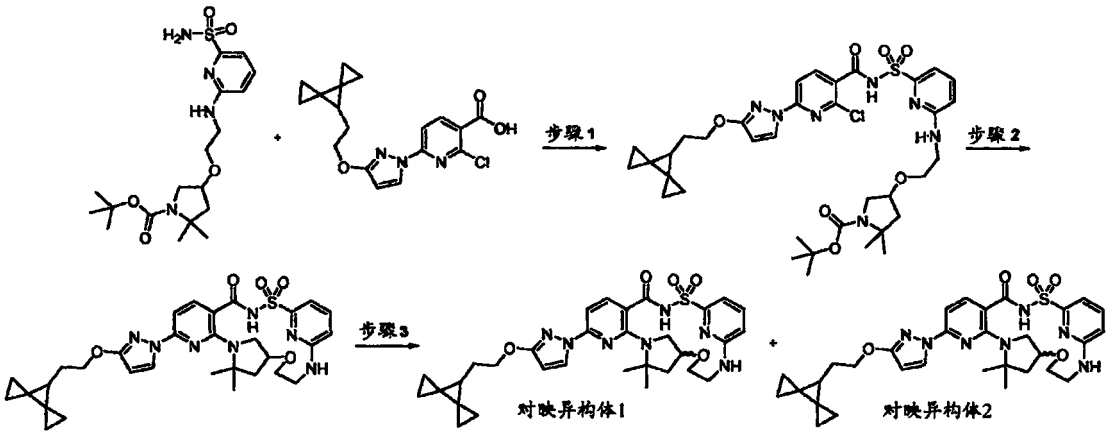
[2777] 

[2778] 向2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(6.0g,7.810mmol)在NMP(140mL)中的溶液中添加碳酸钾(5.3g,38.35mmol)。用氮气吹扫混合物5min。随后在150℃加热混合物22h。将反应混合物冷却至室温并将其添加至水(300mL),得到灰白色固体沉淀物。小心地用盐酸水溶液(12mL,6M,72.00mmol)酸化混合物,得到多泡浆料。通过过滤,使用中孔玻璃料收集固体。将湿滤饼溶解于乙酸乙酯(500mL)中并用200mL盐水洗涤。水相为略浑浊的,因此用少量6N盐酸对其进行酸化并恢复至有机相。分离水相,并且将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到淡黄色油状物。用乙腈稀释此粗产物,并且进行415g C_{18}反相柱层析,用50%-100%乙腈/水洗脱。将产物分离为奶黄

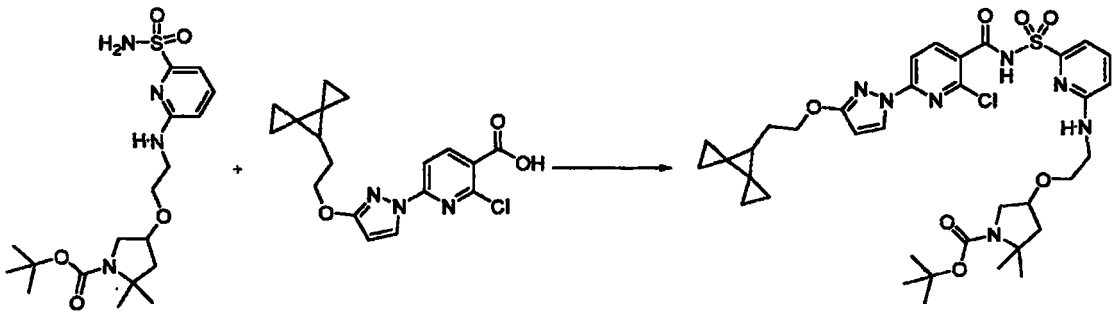
色泡沫。在45℃真空干燥泡沫48h,得到(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物195)(3.32g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.48(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.97(d,J=8.5Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.08(d,J=2.7Hz,1H),4.21(td,J=6.7,1.3Hz,2H),3.92(d,J=12.0Hz,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.78-2.66(m,1H),2.07(s,1H),1.92-1.72(m,4H),1.60(s,6H),1.51(s,3H),1.47(t,J=6.5Hz,1H),1.31(q,J=12.2Hz,1H),0.89-0.77(m,4H),0.69-0.61(m,2H),0.53-0.45(m,2H)。ESI-MS m/z计算值617.27844,实验值618.4(M+1)$^+$;保留时间:10.29min(LC方法F)。

[2779] 通过将化合物195分别与Ca(OCH$_3$)$_2$、Na(OCH$_3$)和KOH混合来制备化合物195的Ca^{2+}、Na^+和K^+盐:在室温将化合物195(1g)和Ca(OCH$_3$)$_2$(83mg)在甲醇(65mL)中混合30分钟并且接着在65℃混合30分钟;在60℃将含化合物195(0.6g(1mMol))的MeOH(40mL)与含25重量%Na(OCH$_3$)的MeOH(250mL(1摩尔当量))混合20分钟;并且在50℃将含化合物195(0.6g)的丙酮(11mL)与1N KOH(1摩尔当量)混合1小时。在过滤所得热溶液后,蒸干滤液,分别得到期望的非晶盐(PXRD数据未示出)。

[2780] 实施例54:制备8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物196)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物197)

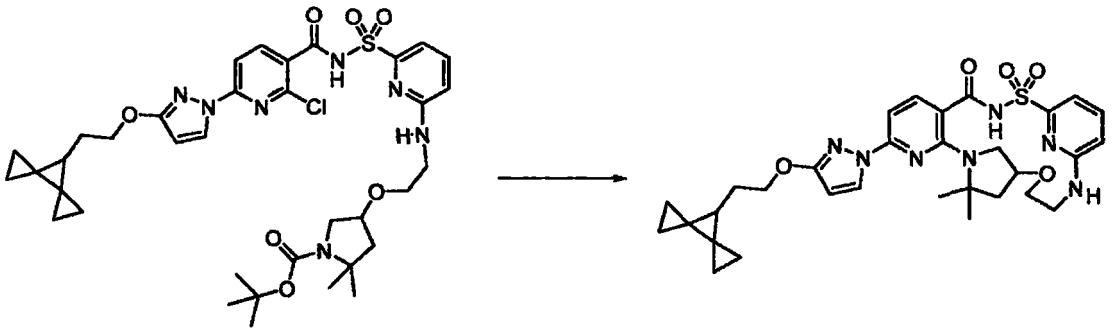
[2781] 

[2782] 步骤1:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2783] 

[2784] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(412mg,1.145mmol)和羰基二咪唑(185.7mg,1.145mmol)合并于无水四氢呋喃(10.47mL)中并在50℃搅拌60min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(431.5mg,1.041mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(400.7mg,393.6μL,2.632mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度进行硅胶纯化,得到呈灰白色固体的4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(452mg,57%)。ESI-MS m/z计算值755.2868,实验值756.41$(M+1)^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

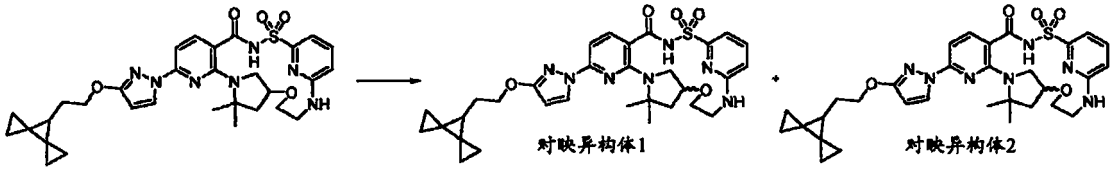
[2785] 步骤2:8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物188)

[2786] 

[2787] 将4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(410mg,0.5421mmol)溶解于二氯甲烷(6mL)中并且向该混合物中添加三氟乙酸(800μL,10.38mmol)。在室温搅拌反应溶液30min.真空浓缩反应溶液以在减压下干燥,得到残余物。将此残余物和碳酸钾(450mg,3.256mmol)、氟化铯(105mg,0.6912mmol)、3Å分子筛和二甲亚砜(5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃并搅拌20h。使反应混合物冷却至室温,过滤,并接着通过反相制备型层析(经30min,C_{18}柱,30%至99%乙腈(无改性剂)/水(5mM盐酸))纯化,得到白色固体8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物188)(330mg,97%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.55(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.09(m,2H),6.93(d,J=8.1Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),6.08

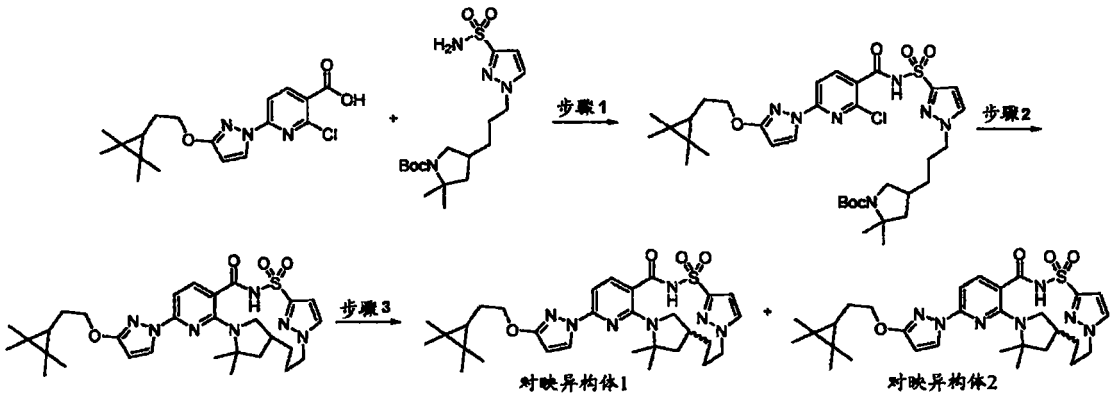
(d,J＝2.8Hz,1H),4.21(t,J＝6.6Hz,2H),4.10(s,2H),3.88(t,J＝11.8Hz,1H),3.60(d,J＝12.4Hz,1H),2.86(s,1H),2.07(dd,J＝11.9,6.0Hz,1H),1.81(q,J＝6.6Hz,3H),1.57(d,J＝9.2Hz,6H),1.47(t,J＝6.5Hz,1H),1.23(s,2H),0.94-0.75(m,4H),0.64(dd,J＝8.4,4.5Hz,2H),0.50(dd,J＝7.8,4.3Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值619.2577,实验值620.33(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)。

[2788] 步骤3:8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-氮杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物196)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-氮杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物197)

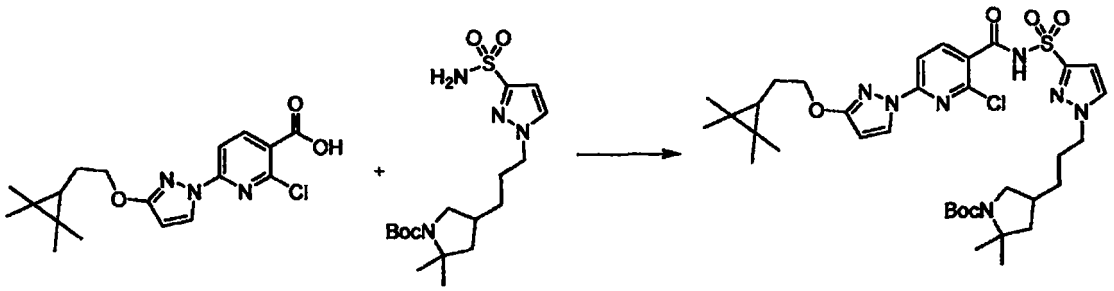
[2789] 

[2790] 对外消旋化合物8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-氮杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物188)(320mg,0.5112mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃流动相:30%乙腈:甲醇(90:10),70%二氧化碳。待洗脱的第一对映异构体为8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-氮杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物196)(63mg,39%)。ESI-MS m/z计算值619.2577,实验值620.33(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-15-氧杂-2λ^6-氮杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物197)(62mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.56(s,1H),8.19(d,J＝2.8Hz,1H),7.79(d,J＝8.2Hz,1H),7.59(t,J＝7.8Hz,1H),7.09(d,J＝7.2Hz,1H),6.93(d,J＝8.2Hz,1H),6.70(d,J＝8.5Hz,1H),6.08(d,J＝2.8Hz,1H),4.21(t,J＝6.7Hz,2H),3.88(t,J＝11.9Hz,1H),3.60(d,J＝13.0Hz,1H),3.17(d,J＝4.3Hz,3H),2.86(s,1H),2.08(dd,J＝11.8,5.9Hz,1H),1.81(q,J＝6.5Hz,3H),1.57(d,J＝9.4Hz,6H),1.47(t,J＝6.5Hz,1H),1.42-1.33(m,1H),1.24(s,1H),0.96-0.78(m,4H),0.72-0.57(m,2H),0.57-0.42(m,2H)。ESI-MS m/z计算值619.2577,实验值620.33(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法B)。

[2791] 实施例55:制备20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物206)和20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物207)

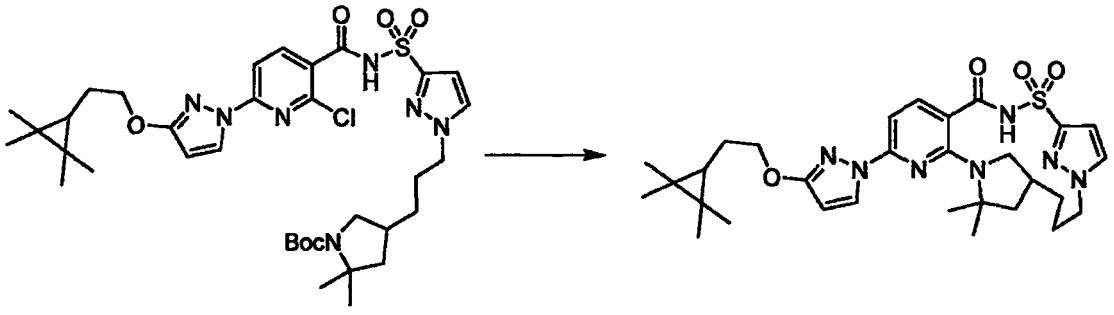
[2792] 

[2793] 步骤1:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2794] 

[2795] 将2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(350mg,0.9620mmol)和羰基二咪唑(188mg,1.159mmol)合并于四氢呋喃(8.0mL)中并在室温搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(446mg,1.154mmol),接着添加无水1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(360μL,2.407mmol(,并且在室温搅拌反应物30min,接着加热至40℃,持续20h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且随后通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化,接着通过第二硅胶柱,使用100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷的梯度来纯化,得到呈白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,51%)。ESI-MS m/z计算值731.3232,实验值732.5(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法G)。

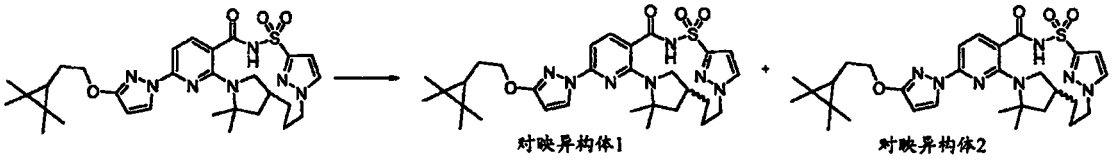
[2796] 步骤2:20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物198)

[2797] 

[2798] 将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(360mg,

0.4916mmol)、碳酸钾(400mg,2.894mmol)、3Å分子筛和NMP(10mL)添加至20mL微波小瓶,用氮气吹扫,封盖,加热至160℃,并搅拌96h。将反应容器冷却至室温并过滤,并且将滤液用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且随后通过硅胶层析,使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化,得到呈白色固体的20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物198)(59.7mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.42(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.03(d,J=8.3Hz,1H),5.88(d,J=2.7Hz,1H),4.43-4.29(m,1H),4.24(t,J=7.2Hz,2H),4.00-3.87(m,1H),2.75(t,J=8.3Hz,1H),2.16-2.12(m,1H),2.03-1.94(m,2H),1.76(q,J=7.1Hz,3H),1.57(d,J=15.2Hz,6H),1.47(t,J=12.3Hz,2H),1.10-1.05(m,6H),0.97(s,6H),0.91-0.75(m,2H),0.25(t,J=7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值595.29407,实验值596.2(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法E)。

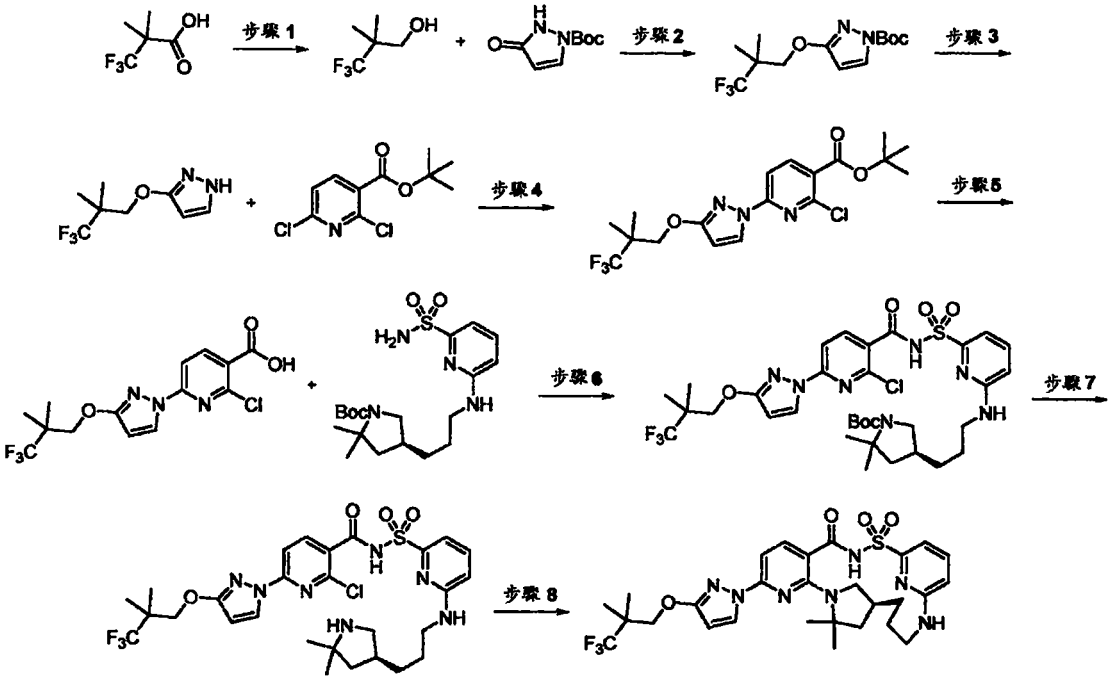
[2799] 步骤3:20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物206)和20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物207)

[2800] 

[2801] 通过手性SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及32%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂)/68%二氧化碳流动相(0.5mL/min)对外消旋20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物198)(45.4mg,0.07544mmol)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物206)(18.9mg,84%)。ESI-MS m/z计算值595.29407,实验值596.2(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法E)。待洗脱的第二对映异构体为20,20-二甲基-4-{3-[2-(2,2,3,3-四甲基环丙基)乙氧基]-1H-吡唑-1-基}-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物207)(19.2mg,85%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.12-6.99(m,2H),5.88(d,J=2.7Hz,1H),4.43-4.30(m,1H),4.24(t,J=7.2Hz,2H),3.93(t,J=12.1Hz,1H),2.74(t,J=8.2Hz,1H),2.17-2.11(m,1H),2.04-1.96(m,2H),1.76(q,J=7.2Hz,3H),1.59(s,6H),1.47(t,J=12.1Hz,2H),1.08(s,6H),0.97(s,6H),0.92-0.71(m,2H),0.25(t,J=

7.2Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值595.29407,实验值596.2(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法E)。

[2802] 实施例56:制备(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物208)

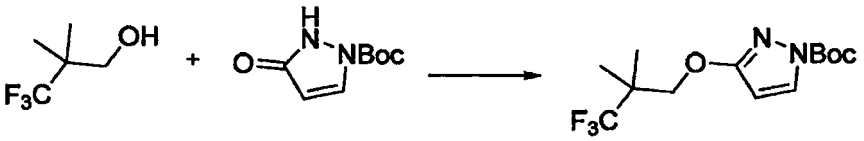
[2803] 

[2804] 步骤1:3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇

[2805] 

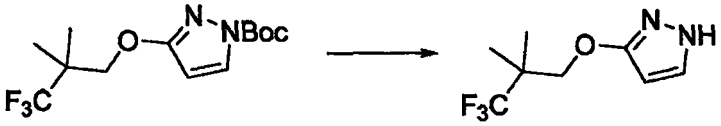
[2806] 1L 3颈圆底烧瓶装配有机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗和J-Kem温度探针。在氮气气氛下向容器中装入氢化锂铝丸粒(6.3g,0.1665mol)。随后在氮气气氛下向容器中装入四氢呋喃(200mL)。将混合物在室温搅拌0.5h以使丸粒溶解。随后向冷却浴中装入含碎冰的水并且将反应温度降至0℃。向加料漏斗中装入3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酸(20g,0.1281mol)在四氢呋喃(60mL)中的溶液并且经1h逐滴添加澄清浅黄色溶液。在添加完成后,使混合物缓慢升温至室温并继续搅拌24h。使用冰浴将悬浮液冷却至0℃,并且随后通过极缓慢和逐滴地添加水(6.3mL),接着添加氢氧化钠溶液(15重量%;6.3mL)并随后最终用水(18.9mL)来将其淬灭。所得白色悬浮液的反应温度记录为5℃。在约5℃搅拌悬浮液30min,并且随后通过20mm硅藻土层过滤。用四氢呋喃(2×100mL)洗涤滤饼。滤液经硫酸钠(150g)干燥,并且随后过滤。减压浓缩滤液,以提供含有产物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇在四氢呋喃中的混合物(73重量%的产物(10.95g)和27重量%四氢呋喃,如通过^{1}H-NMR所确定)的澄清无色油状物(15g)。在大气压下使用30cm维格娄分馏柱蒸馏来自旋转蒸发的馏出物,以提供8.75g含有60重量%的四氢呋喃和40重量%的产物(3.5g)的残余物。合并产物在四氢呋喃中的这些混合物,得到3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(14.45g 61重量%在四氢呋喃中,79%收率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.99(t,J=5.7Hz,1H),3.38(dd,J=5.8,0.9Hz,2H),1.04(d,J=0.9Hz,6H).

[2807] 步骤2:3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2808] 

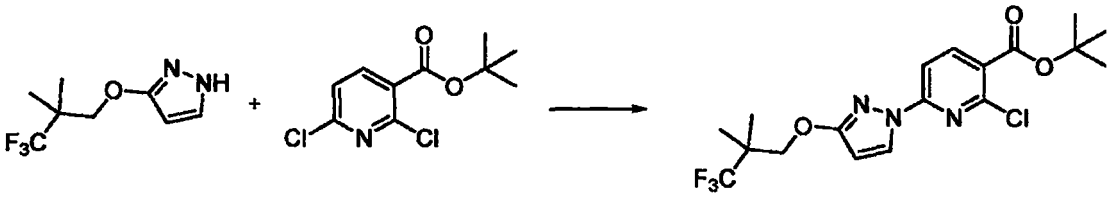
[2809] 将3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(10g,70.36mmol)和3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(12.96g,70.36mmol)在甲苯(130mL)中的混合物用三苯基膦(20.30g,77.40mmol)处理,接着用N-异丙氧基羰基亚氨基氨基甲酸异丙酯(14.99mL,77.40mmol)处理,并且在110℃搅拌混合物16h。将黄色溶液减压浓缩,用庚烷(100mL)稀释并且通过过滤移除沉淀的三苯基氧化膦并用庚烷/甲苯4:1(100mL)洗涤。使黄色滤液蒸发并且通过硅胶层析,用乙酸乙酯/己烷(0-40%)的线性梯度来纯化残余物,得到呈灰白色固体的3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(12.3g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.10(d,J=3.0Hz,1H),6.15(d,J=3.0Hz,1H),4.18(s,2H),1.55(s,9H),1.21(s,6H)。ESI-MS m/z计算值308.13477,实验值309.0(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法B)。

[2810] 步骤3:3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑

[2811] 

[2812] 将3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(13.5g,43.79mmol)用含4M氯化氢的二噁烷(54.75mL,219.0mmol)处理并且在45℃搅拌混合物1h。将反应混合物蒸干,并且将残余物用1M氢氧化钠水溶液(100mL)和甲基叔丁基醚(100mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤并用甲基叔丁基醚(50mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈灰白色蜡质固体的3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.91(s,1H),7.52(d,J=2.2Hz,1H),5.69(t,J=2.3Hz,1H),4.06(s,2H),1.19(s,6H)。ESI-MS m/z计算值208.08235,实验值209.0(M+1)$^+$;保留时间:1.22min(LC方法B)。

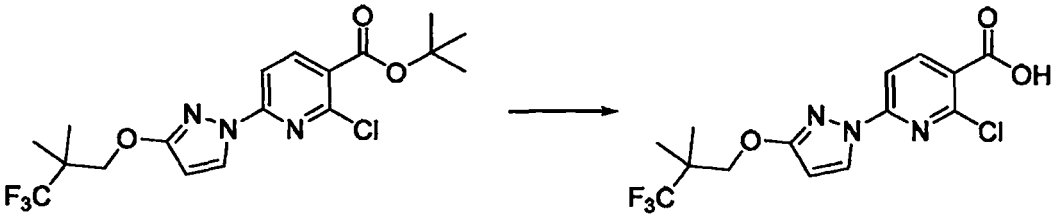
[2813] 步骤4:2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2814] 

[2815] 向2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(10.4g,41.9mmol)和3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0g,41.93mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(110mL)中的溶液中添加碳酸钾(7.53g,54.5mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(706mg,6.29mmol)并在室温搅拌混合物16h。将乳状悬浮液在冷水浴中冷却并且缓慢添加冷水(130mL)。将浓稠悬浮液在室温搅拌1h,过滤并用水洗涤,以在真空干燥后得到呈灰白色固体的2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(17.6g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.44(d,J=2.9Hz,1H),8.31(d,J=8.4Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),6.26(d,J=2.9Hz,1H),4.27(s,2H),1.57(s,9H),1.24(s,6H)。ESI-MS m/z计算值419.12234,实验值

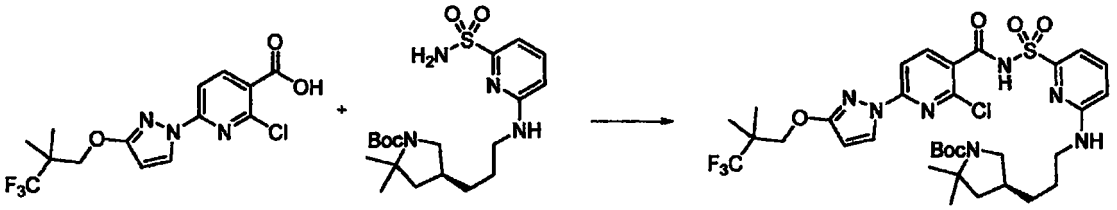
420.0(M+1)$^+$;保留时间:2.36min(LC方法B)。

[2816] 步骤5:2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2817] 

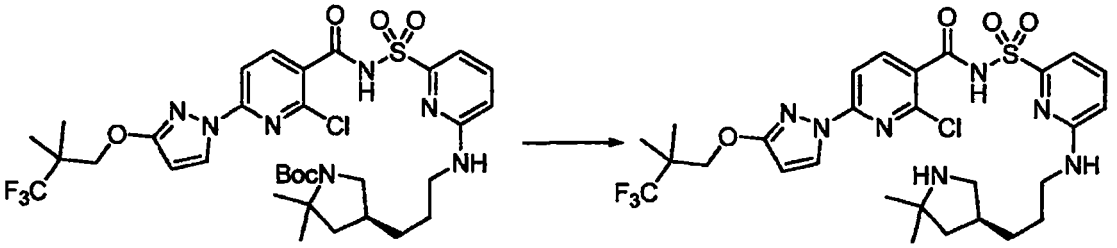
[2818] 使2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(17.6g,40.25mmol)悬浮于异丙醇(85mL)中,用盐酸(34mL,6M,201mmol)处理,并加热至回流3h(在回流下几乎完全进入溶液并开始再次沉淀)。在回流下用水(51mL)稀释悬浮液,并且搅拌2.5h而使其冷却至室温。通过过滤收集固体,用异丙醇/水1:1(50mL)、另外的水洗涤,并且在45-50℃的真空下的干燥箱中伴随氮气放出干燥过夜,以得到呈灰白色固体的2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(13.7g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.61(s,1H),8.44(d,J=2.9Hz,1H),8.39(d,J=8.4Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),6.25(d,J=2.9Hz,1H),4.28(s,2H),1.24(s,6H)。ESI-MS m/z计算值363.05975,实验值364.0(M+1)$^+$;保留时间:1.79min(LC方法B)。

[2819] 步骤6:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2820] 

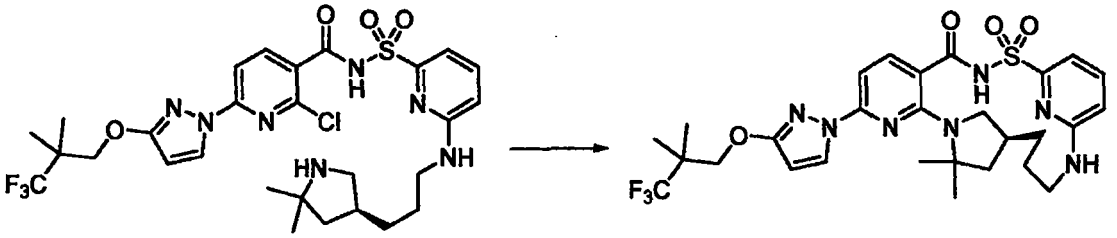
[2821] 将2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(174.5mg,0.4702mmol)和羰基二咪唑(95.31mg,0.5878mmol)合并于四氢呋喃(2.223mL)中并在室温搅拌90min。随后,以在四氢呋喃(855μL)中的溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(194mg,0.4702mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(357.9mg,2.351mmol)并且在50℃搅拌反应物2.5h。在室温继续搅拌4天。随后用乙酸乙酯稀释反应物,并用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,蒸发,并且接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度来纯化,得到纯产物物质,并且将级分与起始物质酸混合。将混合级分与起始酸合并,蒸发并且使用反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)来纯化,并且将纯产物级分与来自原始二氧化硅柱的纯物质合并,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.4mg,31%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.4(M+1)$^+$;保留时间:0.9min(LC方法A)。

[2822] 步骤7:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[2823] 

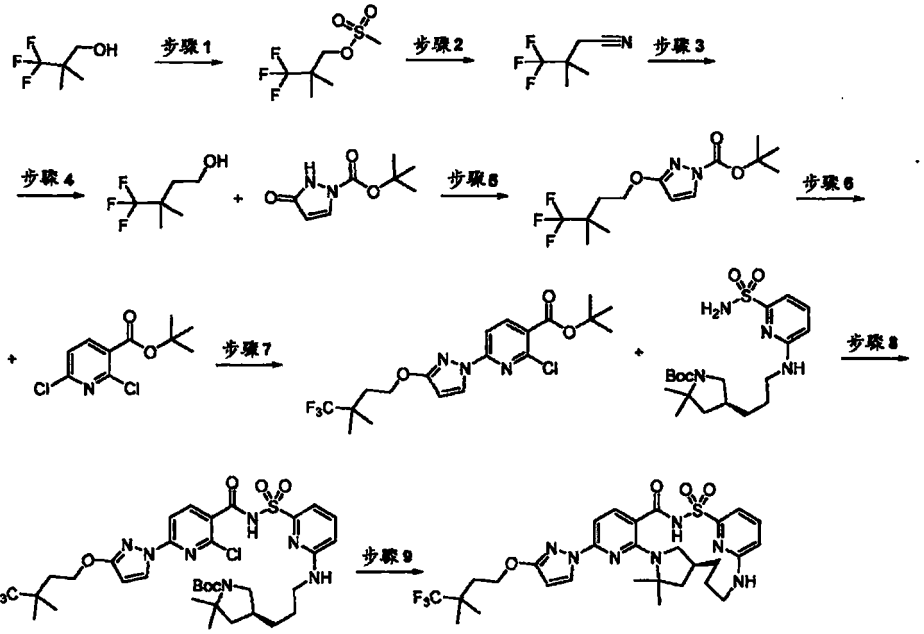
[2824] 向含有(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110.4mg,0.1456mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(450μL,5.841mmol)。在室温1h之后,将反应物蒸干。用饱和碳酸氢钠中和粗反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。产物出现并且使用极少甲醇来帮助萃取。将有机层分离并蒸发,以提供呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(95mg,99%)。ESI-MS m/z计算值657.2112,实验值658.4(M+1)$^+$;保留时间:1.62min(LC方法B)。

[2825] 步骤8:(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物208)

[2826] 

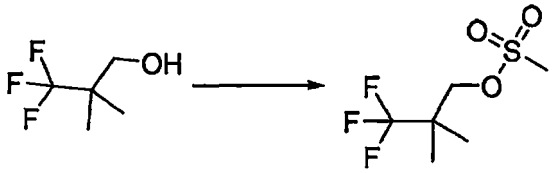
[2827] 向小瓶中添加氟化铯(33.5mg,0.2205mmol)、碳酸钾(100mg,0.7236mmol)、3Å分子筛以及2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(95mg,0.1443mmol)在二甲亚砜(2.5mL)中的溶液。将反应物封盖并置于预加热的150℃油浴中过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(30%-99%乙腈:水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到呈茶色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物208)(45.5mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.49(s,1H),8.23(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.95(d,J=8.2Hz,2H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.18(d,J=2.7Hz,1H),4.27-4.19(m,2H),3.92(d,J=12.4Hz,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.5Hz,1H),2.71(t,J=10.8Hz,1H),2.13(s,1H),1.86(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),1.77(s,1H),1.65-1.48(m,9H),1.35(dd,J=25.8,14.3Hz,1H),1.24(s,6H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)$^+$;保留时间:2.24min(LC方法B)。

[2828] 实施例57:制备(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物212)



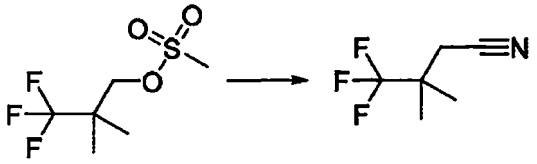
[2829]

[2830] 步骤1:(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)甲烷磺酸酯

[2831] 

[2832] 向3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(17g,104.1mmol)在无水二氯甲烷(150mL)中的溶液中添加三乙胺(45.0mL,322.9mmol)。使反应物冷却至0℃并且在氮气气氛下缓慢地逐滴添加甲磺酰氯(10mL,129.2mmol)。将所得非均质混合物搅拌1h,同时升温至环境温度。随后用冷水(150mL)淬灭反应物,并且用二氯甲烷(200mL)萃取两次。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发(在300mbar下,浴温20℃),以提供呈澄清微黄色液体的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-甲烷磺酸丙酯(18.4g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.13(d,J=2.4Hz,2H),3.03(d,J=2.4Hz,3H),1.21(d,J=2.4Hz,6H)。

[2833] 步骤2:4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈

[2834] 

[2835] 向(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)甲烷磺酸酯(30.00g,136.2mmol)在二甲亚砜(150mL)中的溶液中添加氰基钠(20.05g,409.1mmol)。为反应物配备回流冷凝器并且在120℃加热3天。随后使反应物冷却至0℃并且添加冰水,接着添加盐水。随后用醚萃取反应混合物两次,将有机层合并,并经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供呈橙色液体的4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈(18.43g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.56(s,2H),1.33(s,6H)。

[2836] 步骤3:4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸

[2837] 

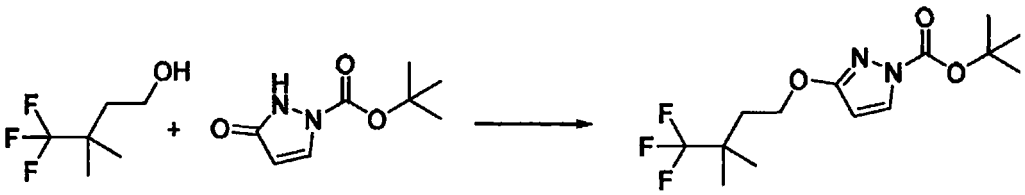
[2838] 向4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁腈(12g,39.70mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中添加氢氧化钠(35mL,6M,210.0mmol)。将所得澄清琥珀色溶液加热至70℃过夜。将反应混合物冷却至环境温度,并且将水(30mL)添加至反应混合物并用醚对其进行萃取。用6M氢氧化钠洗涤醚层。合并水层并且在0℃用浓盐酸小心地将水溶液调节成pH=1。随后用醚(3×100mL)萃取混合物。将有机萃取物合并并且经硫酸钠干燥,过滤并浓缩(在300mbar下,浴温20℃),得到4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸(3.8g,28%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.48(s,2H),1.27-1.26(s,6H)。

[2839] 步骤4:4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇

[2840] 

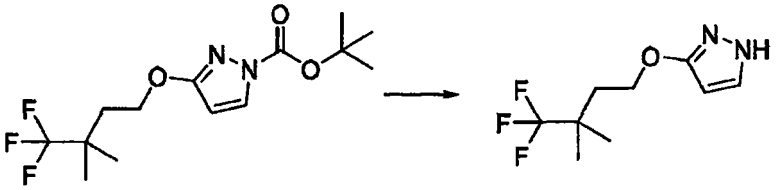
[2841] 在氮气气氛下在0℃通过加料漏斗向氢化锂铝(438mg,11.24mmol)在醚(30mL)中的浆料中逐滴添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁酸(3.8g,11.17mmol)在醚(30mL)中的溶液。在环境温度搅拌所得浆料24h。将反应混合物在冰浴中冷却并且依序用水(450μL,24.98mmol)(缓慢地),接着用氢氧化钠(450μL,6M,2.700mmol)淬灭,随后用水(1.35mL,74.94mmol)淬灭,得到白色颗粒状浆料,该白色颗粒状浆料用无水硫酸镁进一步搅拌30min,随后经硅藻土过滤。用醚洗涤沉淀物并且浓缩滤液(在约400mbar和20℃水浴下),得到呈无色液体的4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(1.5g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.77(td,J=7.3,0.8Hz,2H),1.79(t,J=7.4Hz,2H),1.15(d,J=0.8Hz,6H)。

[2842] 步骤5:3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2843] 

[2844] 在冰浴中冷却4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(1.0g,6.404mmol)、3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.2g,6.515mmol)、三苯基膦(1.9g,7.244mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且在氮气气氛下缓慢添加DIAD(1.5mL,7.618mmol)。使反应物缓慢升温至室温并且搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,随后用盐水洗涤,并且经硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到呈无色油状物的3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(650mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.83(d,J=2.9Hz,1H),5.84(d,J=3.1Hz,1H),4.38(t,J=7.2Hz,2H),1.98(t,J=7.1Hz,2H),1.61(s,9H),1.18(s,6H)。ESI-MS m/z计算值322.15042,实验值323.18$(M+1)^+$;保留时间:0.74min(LC方法A)。

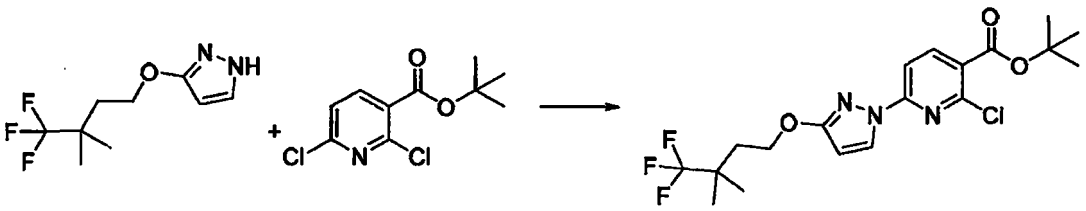
[2845] 步骤6:3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑

[2846] 

[2847] 在室温将3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(650mg,

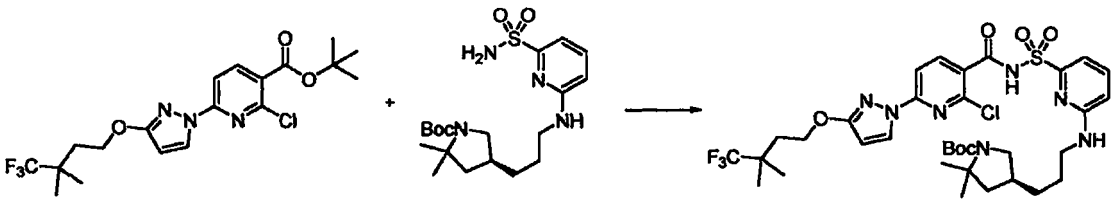
2.017mmol)和三氟乙酸(1mL,12.98mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液搅拌4h。真空移除挥发物,并且用碳酸氢钠饱和水溶液碱化残余物并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈无色油状物的3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑(448mg,100%)。ESI-MS m/z计算值222.09799,实验值223.09(M+1)$^+$;保留时间:0.53min(LC方法A)。

[2848] 步骤7:2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2849] 

[2850] 在室温将3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)-1H-吡唑(448mg,2.016mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(501mg,2.019mmol)、碳酸钾(336mg,2.431mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(46mg,0.4101mmol)在二甲亚砜(5mL)中的混合物搅拌15h。用水稀释反应物并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶柱层析,使用100%已烷至20%乙酸乙酯/已烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(471mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.36(d,J=2.8Hz,1H),8.19(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.69(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),5.94(d,J=2.8Hz,1H),4.38(t,J=7.2Hz,2H),2.03(t,J=7.2Hz,2H),1.62(d,J=2.1Hz,9H),1.22(s,6H)。ESI-MS m/z计算值433.138,实验值434.2(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法A).

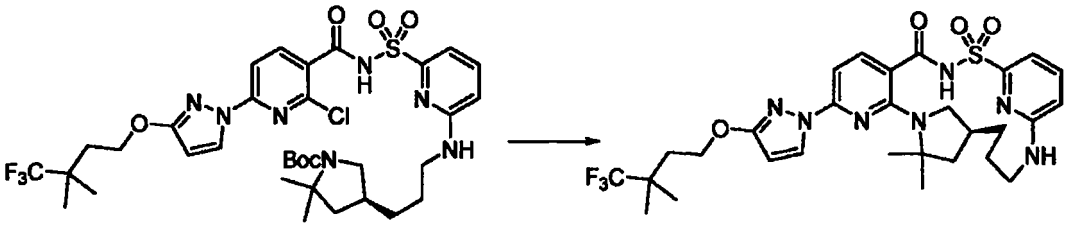
[2851] 步骤8:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2852] 

[2853] 在室温将叔丁基-2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸酯(150mg,0.3457mmol)在三氟乙酸(150μL,1.947mmol)和二氯甲烷(1mL)中的溶液搅拌2h。移除溶剂并且在高真空下干燥残余物,得到白色固体。向此固体在四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(68mg,0.4194mmol)并且在室温搅拌反应混合物4h。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.3539mmol)的四氢呋喃(2mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(110μL,0.7356mmol),并且搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵和盐水的混合物(1:1)洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,31%)。

ESI-MS m/z计算值771.27924,实验值772.36(M+1)$^+$;保留时间:0.89min(LC方法A)。

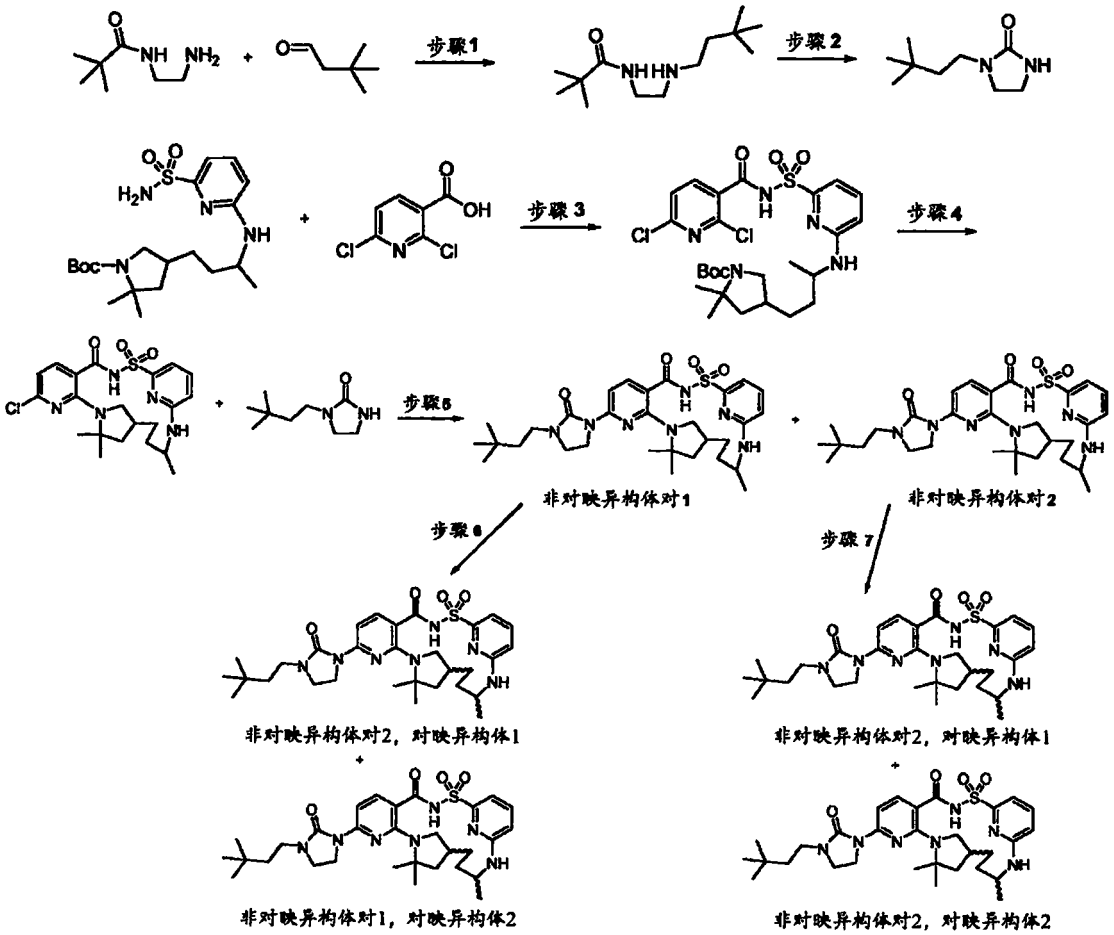
[2854] 步骤9:(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物212)

[2855] 

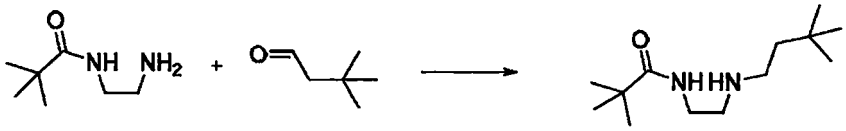
[2856] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.1062mmol)在二氯甲烷(500μL)和三氟乙酸(100μL,1.307mmol)中的溶液搅拌4h。随后移除溶剂并且真空干燥残余物。将此残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加烘箱干燥的3 Å分子筛,并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(51mg,0.3357mmol)和碳酸钾(48mg,0.3473mmol),并且在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物212)(34.5mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.84(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.54(dt,J=15.1,7.2Hz,2H),7.27(d,J=8.3Hz,1H),6.57(d,J=8.1Hz,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.38(t,J=7.2Hz,2H),3.91(s,1H),3.41-3.31(m,1H),3.17(d,J=14.5Hz,1H),3.06(t,J=9.7Hz,1H),2.62(s,1H),2.09(dd,J=12.3,7.9Hz,1H),2.03(t,J=7.2Hz,2H),1.62(d,J=3.6Hz,11H),1.22(d,J=0.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.2(M+1)$^+$;保留时间:1.14min(LC方法J)。

[2857] 实施例58:制备8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物209)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物210)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物215)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物216)、8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物218)

和8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物219)

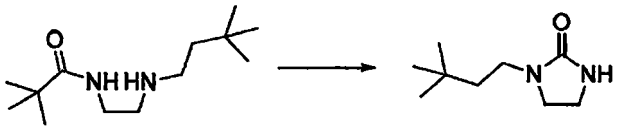
[2858] 

[2859] 步骤1:N-[2-(3,3-二甲基丁基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2860] 

[2861] 向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(25g,156.04mmol)在甲醇(400mL)中的溶液中添加3,3-二甲基丁醛(20mL,159.35mmol)。在室温搅拌混合物1h。冷却至0℃并且缓慢添加硼氢化钠(6.2g,163.88mmol)。在室温搅拌所得混合物16h。浓缩反应物,随后使残余物再溶解于乙酸乙酯(500mL)中。将所得溶液用碳酸氢钠饱和水溶液(2×300mL)和盐水(1×500mL)洗涤两次,随后经硫酸钠干燥。过滤并且浓缩溶液,得到呈油状物的N-[2-(3,3-二甲基丁基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(37.5g,96%)。ESI-MS m/z计算值244.37,实验值245.5 $(M+1)^+$;保留时间:2.25min(LC方法P)。

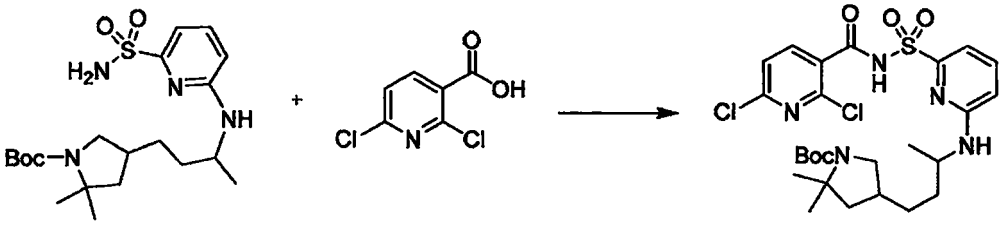
[2862] 步骤2:1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮

[2863] 

[2864] 在1000mL烧瓶中向N-[2-(3,3-二甲基丁基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(15.8g,

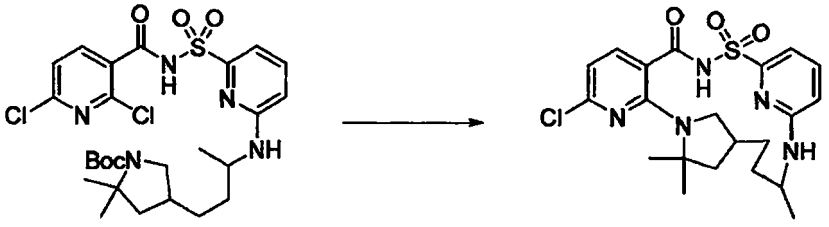
64.65mmol)中添加四氢呋喃(200mL)。添加固体叔丁醇钾(21.77g,194.0mmol)并且将所得黄色溶液加热至60℃,持续3h。将混合物冷却至环境温度并且用盐酸水溶液(1M)酸化成pH=1-2,并减压浓缩。用乙酸乙酯(2×200mL)萃取含水残余物,将有机相用盐水(100mL)洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到米色固体,通过硅胶快速柱层析(0%至10%甲醇/乙酸乙酯)纯化,得到呈白色固体的1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮(8.3g,72%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm 0.89(s,9H),1.26-1.37(m,2H),2.97-3.09(m,2H),3.14-3.22(m,2H),3.24-3.32(m,2H),6.12-6.32(m,1H)。ESI-MS m/z计算值170.252,实验值171.2(M+1)$^+$;保留时间:2.17min(LC方法H)。

[2865] 步骤3:4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2866] 

[2867] 在氮气下向氮气吹扫的100mL圆底烧瓶中装入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(220mg,1.146mmol)、羰基二咪唑(185mg,1.141mmol)和无水四氢呋喃(7mL)。在室温在氮气下搅拌混合物1h。在单独的100mL烧瓶中,在氮气气氛下制备2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(485mg,1.137mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(373μL,2.494mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物6h。减压移除溶剂并且用柠檬酸水溶液处理所得浓稠油状物。分离两相。用乙酸乙酯(30mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。在过滤和蒸发溶剂后,将残余物溶解于二氯甲烷中并通过硅胶层析,使用乙酸乙酯(0%至100%,经30min)/己烷的梯度来纯化,得到呈非对映异构体的白色固体泡沫混合物的4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(412mg,60%)。ESI-MS m/z计算值599.1736,实验值600.21(M+1)$^+$;保留时间:0.77min(LC方法A)。

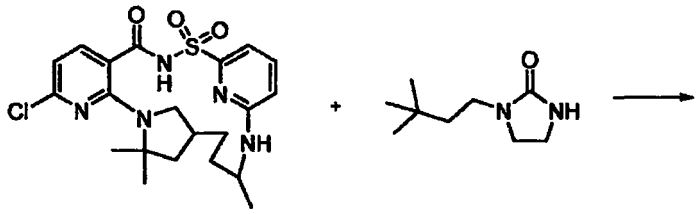
[2868] 步骤4:8-氯-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[2869] 

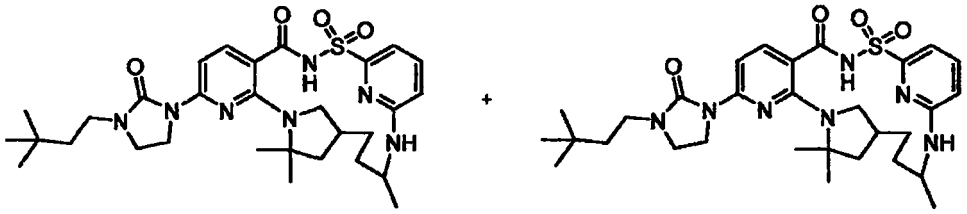
[2870] 在室温将4-[3-[[6-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(412mg,0.6860mmol)在二氯甲烷(4mL)和三氟乙酸(0.55mL,7.187mmol)中的溶液搅拌4h。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中。随后用碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤此溶液。浓缩有机萃取物并真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(3mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯

(312.5mg,2.057mmol)和碳酸钾(288.4mg,2.087mmol),并且在140℃加热反应混合物过夜。过滤反应混合物并向滤液中添加水。用乙酸乙酯萃取此溶液,并且将有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%二氯甲烷至50%二氯甲烷/甲醇的梯度纯化所得棕色残余物,得到8-氯-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(98mg,31%)。ESI-MS m/z计算值463.1445,实验值464.19(M+1)$^+$;保留时间:0.74min(LC方法A)。

[2871] 步骤5:8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物209)和8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物210)



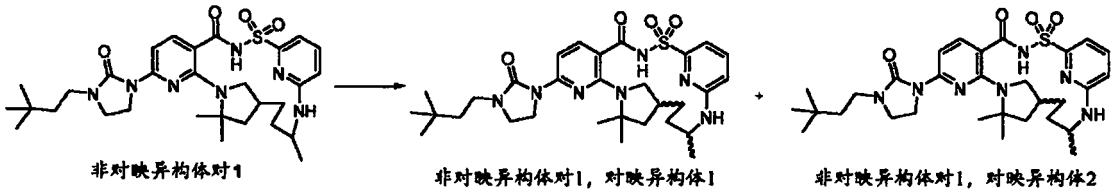
[2872]



非对映异构体对1 非对映异构体对2

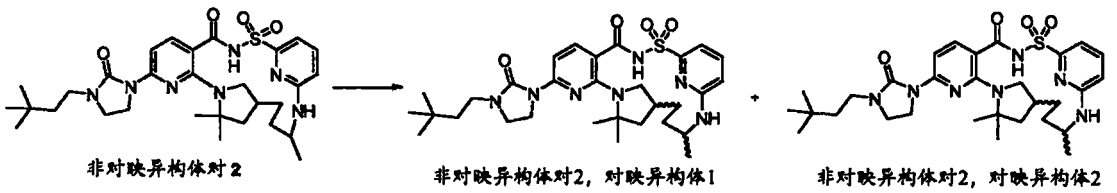
[2873] 向4mL小瓶中装入8-氯-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(89mg,0.1918mmol)、1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮(46mg,0.2702mmol)、$Pd_2(dba)_3$(46mg,0.05023mmol)、Xantphos(29mg,0.05012mmol)、碳酸铯(314mg,0.9637mmol)和无水二噁烷(3mL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并在120℃搅拌14h。蒸发溶剂,将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18}),得到作为待洗脱的第一非对映异构体对的8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物209)(34mg,59%);ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.36(M+1)$^+$;保留时间:2.04min(LC方法B);以及作为待洗脱的第二非对映异构体对的8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物210)(63.5mg,定量);ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.36(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法B)。

[2874] 步骤6:8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物215)和8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物216)

[2875] 

[2876] 对8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物209)(31mg,0.05134mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃流动相:30%乙腈:甲醇(90:10),70%二氧化碳。待洗脱的第一对映异构体为8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物215)(8.1mg,52%)。ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.1(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物216)(9.1mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d$_6$)δ12.39(s,1H),7.57(d,J=8.5Hz,1H),7.38(s,1H),7.10-6.82(m,2H),6.68(d,J=30.7Hz,1H),4.17(s,1H),4.03-3.79(m,2H),3.46(p,J=8.5,7.9Hz,2H),3.21(dd,J=10.3,6.1Hz,2H),3.00(s,2H),2.10(s,1H),1.79(d,J=10.2Hz,1H),1.52(d,J=50.3Hz,9H),1.40(t,J=8.1Hz,2H),1.28(d,J=40.1Hz,3H),1.03(d,J=6.3Hz,3H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.2(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法B)。

[2877] 步骤7:8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物218)和8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物219)

[2878] 

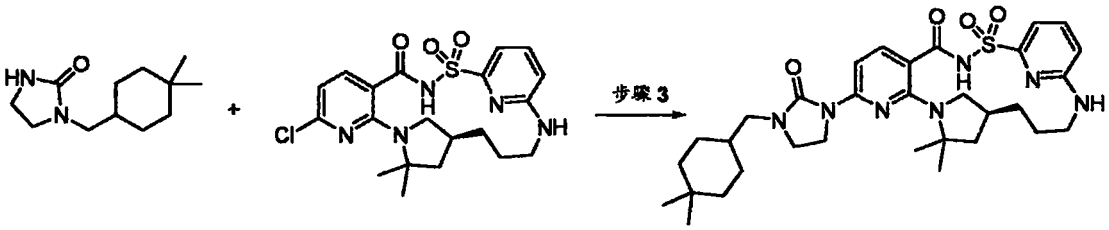
[2879] 对8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六

烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物210)(60mg)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:Phenomenex LUX-4 AS-H(250×10mm),5μm;流动相:42%甲醇(无改性剂),58%二氧化碳;70μL注入,24mg/mL在甲醇中,10mL/min。待洗脱的第一对映异构体为8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物218)(9mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.11(s,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.51-7.31(m,2H),7.15(d,J=7.3Hz,2H),6.68(d,J=8.5Hz,1H),4.03-3.80(m,1H),3.45(t,J=8.3Hz,2H),3.25-3.16(m,2H),3.08(s,2H),2.25(d,J=21.1Hz,1H),1.84(dd,J=11.9,5.8Hz,1H),1.71(s,1H),1.57(s,3H),1.49(s,4H),1.47-1.33(m,3H),1.29-1.17(m,7H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.36(M+1)$^+$;保留时间:0.82min(LC方法A)。待洗脱的第二对映异构体为8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12,17-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物219)(14mg,46%)。ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.33(M+1)$^+$;保留时间:2.11min(LC方法B)。

[2880] 实施例59:制备(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217)

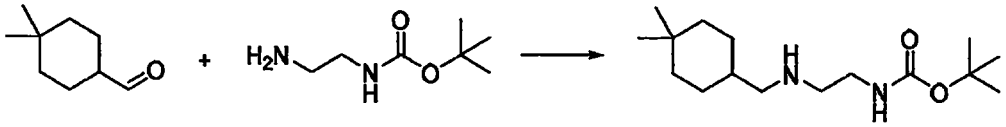


[2881]



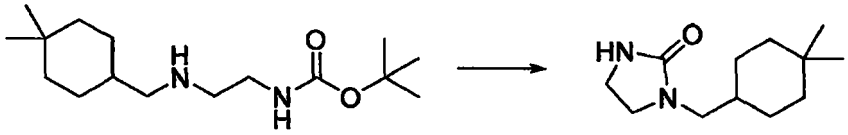
[2882] 步骤1:N-[2-[(4,4-二甲基环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2883]



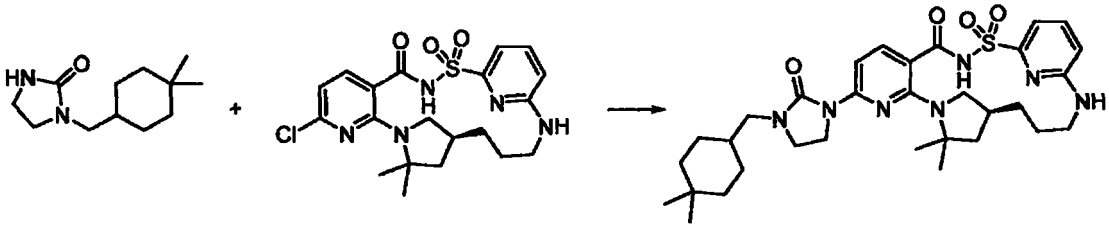
[2884] 在氮气下向4,4-二甲基环己烷甲醛(250mg,1.783mmol)在无水甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(286mg,1.785mmol)和无水甲醇(1mL)的溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h之后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(142mg,3.753mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌15h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色胶状物的N-[2-[(4,4-二甲基环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(481mg,95%)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值284.24637,实验值285.3(M+1)$^+$;保留时间:1.04min(LC方法B)。

[2885] 步骤2:1-[(4,4-二甲基环己基)甲基]咪唑烷-2-酮

[2886] 

[2887] 在氮气下将固体叔丁醇钾(300mg,2.674mmol)添加到N-[2-[(4,4-二甲基环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.8438mmol)在无水四氢呋喃(12mL)中的溶液中并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度并且用盐酸(3.5mL,1.0M,3.500mmol)酸化。减压移除挥发物(未达到干燥)。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物,并且合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%至10%甲醇/二氯甲烷的梯度,经30min)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(4,4-二甲基环己基)甲基]咪唑烷-2-酮(62mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ5.42(s,1H),3.10(d,J=7.3Hz,2H),2.84-2.77(m,2H),2.77-2.71(m,2H),1.58-1.52(m,2H),1.46-1.42(m,2H),1.38(dq,J=10.7,3.5Hz,1H),1.27-1.20(m,2H),1.19-1.12(m,2H),1.00(s,3H),0.92(s,3H)。ESI-MS m/z计算值210.17322,实验值211.2(M+1)$^+$;保留时间:1.17min(LC方法B)。

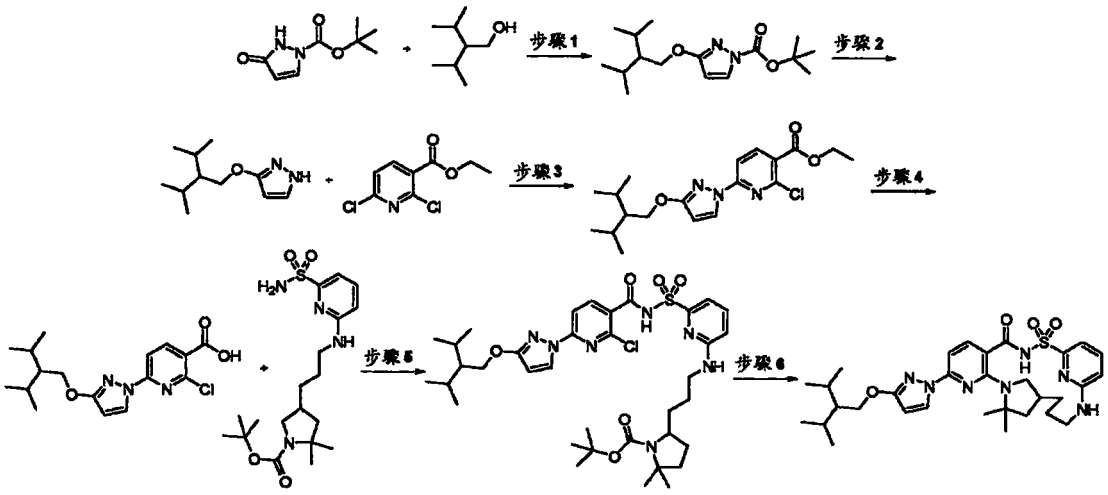
[2888] 步骤3:(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217)

[2889] 

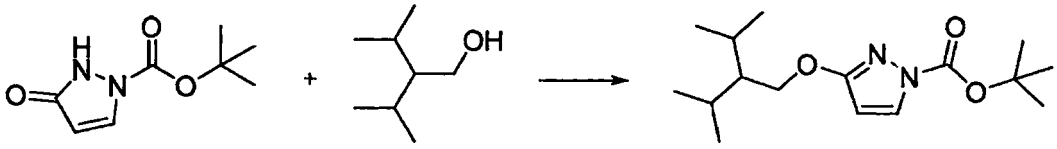
[2890] 按顺序向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.1111mmol)、1-[(4,4-二甲基环己基)甲基]咪唑烷-2-酮(26mg,0.1236mmol)、碳酸铯(130mg,0.3990mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(10mg,0.01728mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(1.5mL)。使氮气吹扫通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(10mg,0.01092mmol),并且再使氮气吹扫通过混合物,持续2min,并且在氮气下将小瓶封盖.在115℃搅拌混合物过夜。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(60μL,1.055mmol)中和。减压移除挥发物,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),经15min的30-99%乙腈/水的双梯度运行(盐酸作为改性剂))来纯化样品。合并期望产物级分并且减压浓缩,并将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中并且用盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈淡黄色固体的(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物217)(7.5mg,11%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.70(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.43(d,J=8.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),6.65(dd,J=8.5,0.8Hz,

1H),4.10-4.07(m,1H),4.07-4.02(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.56-3.52(m,1H),3.51-3.47(m,1H),3.23(dd,J＝10.2,6.7Hz,1H),3.18-3.09(m,2H),3.07-2.98(m,1H),2.86(t,J＝10.4Hz,1H),2.21-2.07(m,1H),1.83(dd,J＝11.7,5.4Hz,2H),1.64(s,3H),1.63-1.55(m,5H),1.55(s,3H),1.48-1.35(m,3H),1.31-1.27(m,2H),1.22-1.16(m,3H),0.91(s,6H)。ESI-MS m/z计算值623.3254,实验值624.4(M+1)$^+$;保留时间:2.13min(LC方法B)。

[2891] 实施例60:制备12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物220)

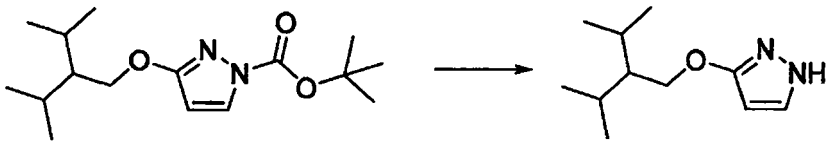
[2892] 

[2893] 步骤1:3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[2894] 

[2895] 在冰浴中冷却2-异丙基-3-甲基-丁-1-醇(500mg,3.839mmol)、3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(705mg,3.828mmol)和三苯基膦(1.16g,4.423mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液并且在氮气气氛下缓慢添加DIAD(830μL,4.216mmol)。使反应物缓慢升温至室温并且搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空蒸发。通过硅胶层析,利用0-50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清油状物的3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(980mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J＝3.0Hz,1H),5.84(d,J＝2.9Hz,1H),4.29(d,J＝4.8Hz,2H),1.91(pd,J＝6.9,5.6Hz,2H),1.61(s,9H),1.44-1.24(m,1H),0.98(d,J＝6.8Hz,6H),0.92(d,J＝6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值296.21,实验值297.21(M+1)$^+$;保留时间:0.84min(LC方法A)。

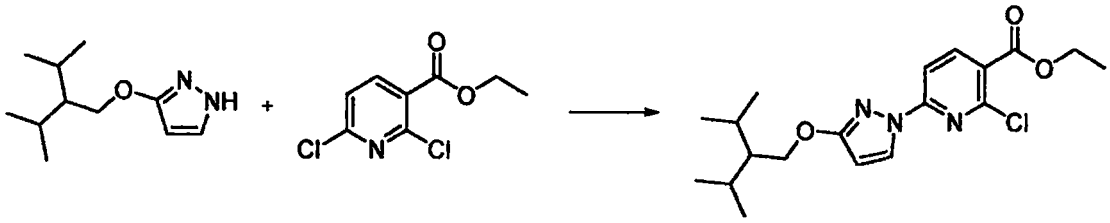
[2896] 步骤2:3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑

[2897] 

[2898] 在250mL圆底烧瓶中放置3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(980mg,3.306mmol)、二氯甲烷(10mL)和甲醇(10mL)。通过注射器向此澄清溶液中添加含氯

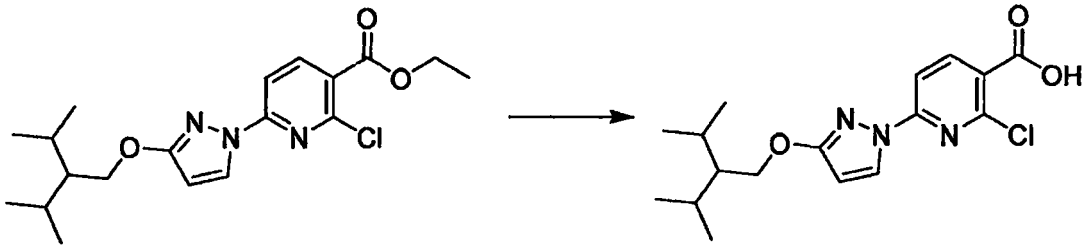
化氢的1,4-二噁烷(4.1mL,4M,16.40mmol)。在45℃搅拌均质溶液19h。添加含有另外两个当量的4M氯化氢的1,4-二噁烷并再搅拌一小时。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中并用1N氢氧化钠水溶液洗涤。分离各层并且用乙酸乙酯(20mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且蒸发溶剂,得到呈无色油状物的3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑(490mg,76%)。ESI-MS m/z计算值196.15756,实验值197.1(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法A)。

[2899] 步骤3:2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯

[2900] 

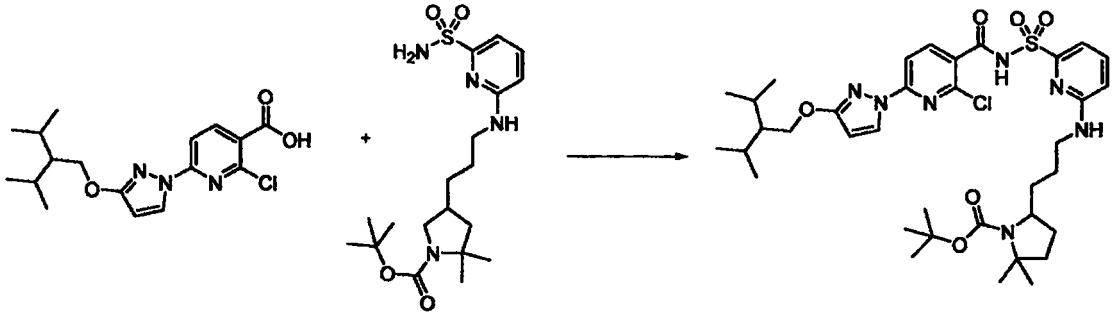
[2901] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(547mg,2.486mmol)、3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)-1H-吡唑(488mg,2.486mmol)和碳酸钾(412mg,2.981mmol)合并于无水二甲亚砜(6mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(56mg,0.4992mmol)并且在室温在氮气下搅拌混合物16h。用水(80mL)稀释反应混合物并搅拌15min。通过过滤收集所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。过滤混合物并且蒸发滤液,以提供2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(900mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.42(d,J=2.9Hz,1H),8.39(d,J=8.5Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),6.20(d,J=2.9Hz,1H),4.34(q,J=7.1Hz,2H),4.26(d,J=4.8Hz,2H),2.02-1.76(m,2H),1.45-1.29(m,4H),0.98(d,J=6.8Hz,6H),0.92(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值379.16626,实验值380.21(M+1)$^+$;保留时间:2.56min(LC方法B)。

[2902] 步骤4:2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[2903] 

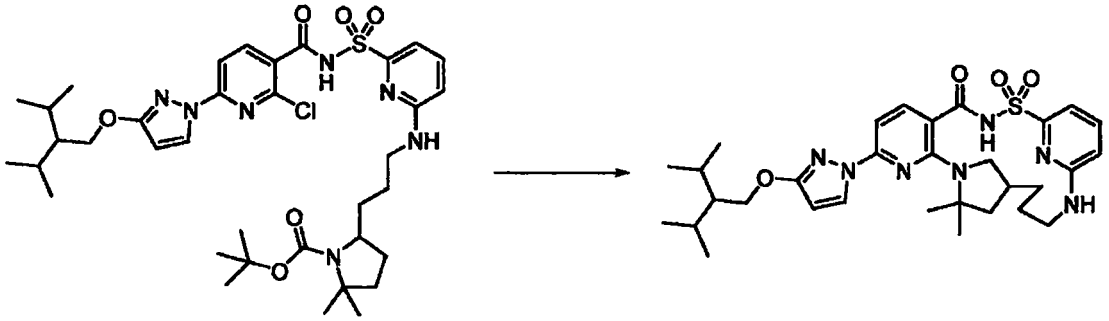
[2904] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(900mg,2.369mmol)、四氢呋喃(6mL)和氢氧化钠水溶液(1.4mL,5M,7.000mmol)。将反应溶液在室温搅拌4h。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应溶液并且添加盐酸水溶液(12mL,1M,12.00mmol)。分离各相并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水溶液。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(655mg,79%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值351.13498,实验值352.19(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法A).

[2905] 步骤5:5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2906] 

[2907] 将2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(170mg,0.4832mmol)和羰基二咪唑(81mg,0.4995mmol)合并于无水四氢呋喃(4mL)中并在40℃搅拌75min。随后添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(165mg,0.400mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(152μL,1.016mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度进行硅胶层析纯化,得到呈灰白色固体的5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,67%)。ESI-MS m/z计算值745.3388,实验值746.3(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法K)。

[2908] 步骤6:12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物220)

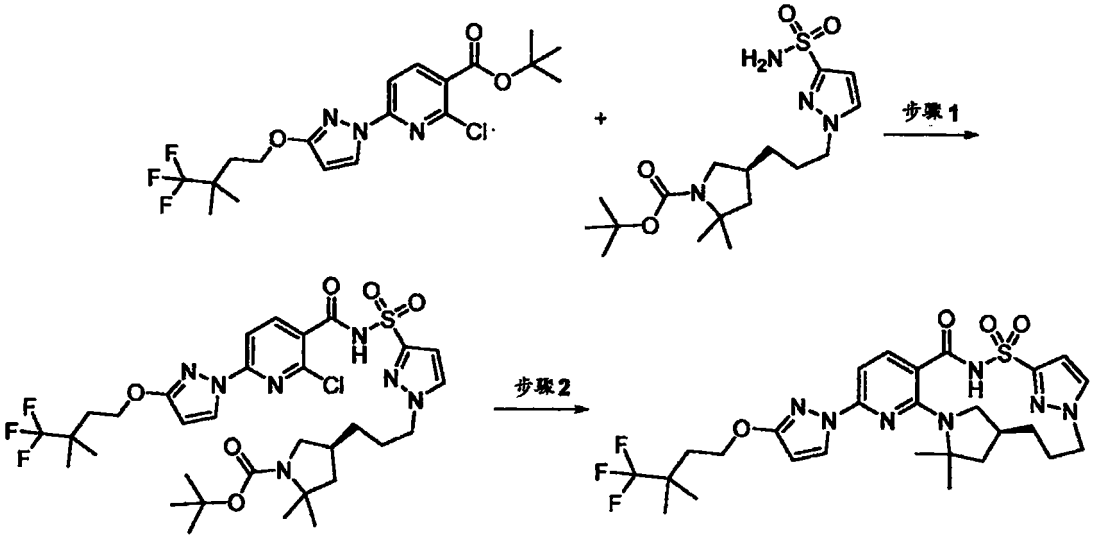
[2909] 

[2910] 将5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.2680mmol)溶解于二氯甲烷(3.5mL)中并且向混合物中添加盐酸(4mL,4M在二噁烷中,16.00mmol).在室温搅拌混合物2h。在减压下将反应混合物浓缩至干,得到残余物。将此残余物和碳酸钾(223mg,1.614mmol)、氟化铯(66mg,0.4345mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3.2mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃并搅拌16h。使反应混合物冷却至室温,过滤,并且随后通过反相制备型层析(C_{18}柱,30%至99%乙腈(无改性剂)/水(5mM盐酸),经30min)梯度纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物220)(65mg,39%)。ESI-MS m/z计算值609.30975,实验值610.47(M+1)$^+$;保留时间:2.52min(LC方法B)。

[2911] 实施例61:制备(18S)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-

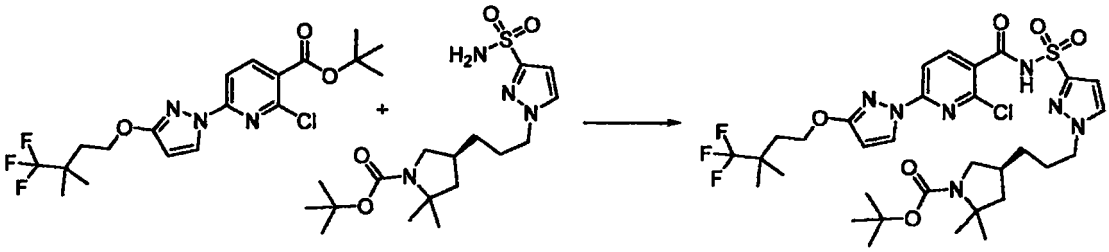
1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物221)

[2912]



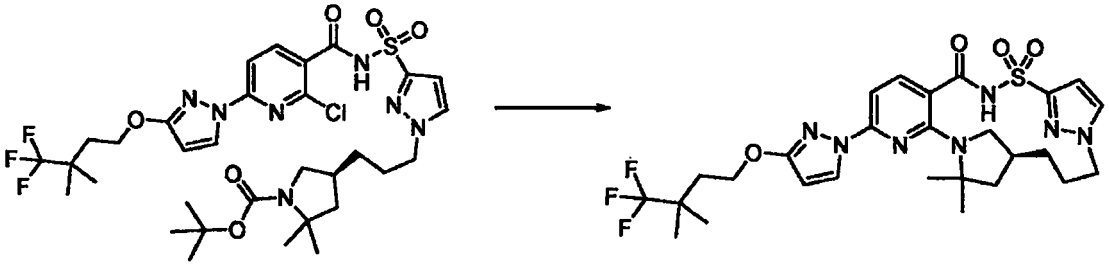
[2913] 步骤1:(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2914]



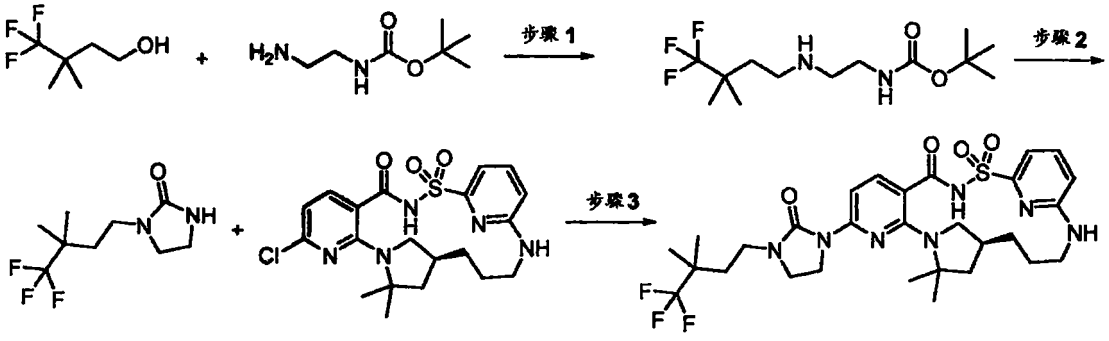
[2915] 在室温将含2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(150mg,0.3457mmol)的三氟乙酸(150μL,1.947mmol)在二氯甲烷(400μL)中的溶液搅拌2h。移除溶剂并且真空干燥残余物。将此物质溶解于四氢呋喃(2mL)中,并且添加羰基二咪唑(69mg,0.4255mmol),并在室温搅拌反应混合物4h。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(136mg,0.3519mmol)的四氢呋喃(2mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(110μL,0.7356mmol),并且搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释,并且用饱和氯化铵/盐水的混合物(1:1)洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,32%)。ESI-MS m/z计算值745.2636,实验值746.14(M+1)⁺;保留时间:0.87min(LC方法A)。

[2916] 步骤2:(18S)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物221)

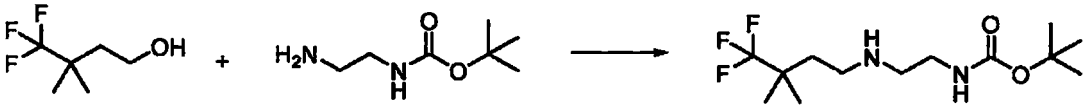
[2917] 

[2918] 在室温将(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.1099mmol)在二氯甲烷(400μL)和三氟乙酸(100μL,1.307mmol)中的溶液搅拌2h。反应完成后,减压蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用碳酸氢钠饱和溶液(2mL)洗涤,并且收集有机层并蒸发溶剂。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(54mg,0.3555mmol)和碳酸钾(48mg,0.3473mmol),并且在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(18S)-20,20-二甲基-4-[3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物221)(14.3mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.40(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.3Hz,1H),5.87(d,J=2.7Hz,1H),4.36(q,J=7.0Hz,3H),3.94(t,J=12.0Hz,1H),2.74(t,J=8.2Hz,1H),2.14(s,2H),2.02(t,J=7.2Hz,3H),1.76(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),1.59(s,5H),1.55(s,3H),1.47(t,J=12.1Hz,1H),1.24-1.21(m,6H),0.90-0.73(m,1H)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.07(M+1)$^+$;保留时间:2.17min(LC方法B)。

[2919] 实施例62:制备(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物223)

[2920] 

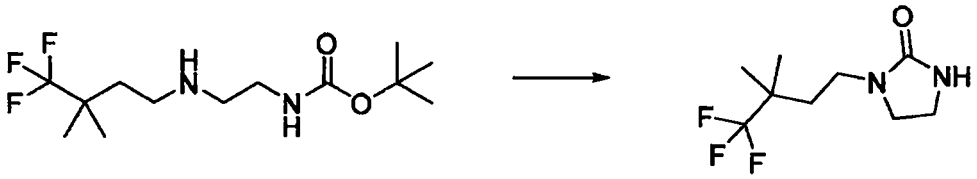
[2921] 步骤1:N-[2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2922] 

[2923] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(660mg,1.556mmol)添加到4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(210mg,1.345mmol)在无水二氯甲烷(7mL)中的搅拌溶液中。15min

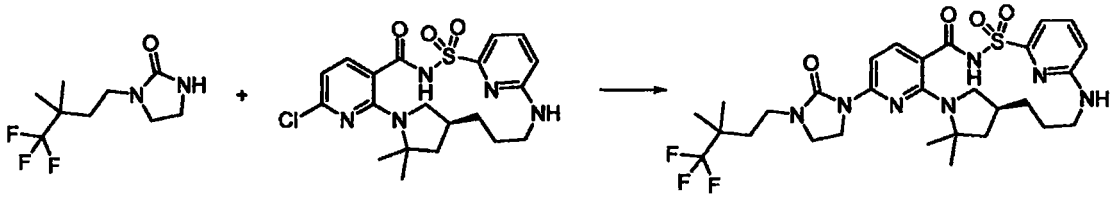
后,移除浴,并且使反应物升温至环境温度并再继续搅拌2h。用醚(60mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)(观察到二氧化碳气体析出)。随后添加硫代硫酸钠(10mL)并在环境温度搅拌30min。分离各层并且用醚(2×20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且部分减压浓缩(至约2mL体积),以获得呈粗溶液的中间体醛。接下来,在氮气下向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(216mg,1.348mmol)在无水甲醇(7mL)中的搅拌溶液中添加先前获得的中间体醛在无水甲醇(1mL)中的醚性溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h之后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(110mg,2.908mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌15h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈澄清粘稠油状物的N-[2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(380mg,95%)。ESI-MS m/z计算值298.1868,实验值299.2(M+1)$^+$;保留时间:0.82min(LC方法B)。

[2924] 步骤2:1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑烷-2-酮

[2925] 

[2926] 在氮气下将固体叔丁醇钾(440mg,3.921mmol)添加到N-[2-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(380mg,1.274mmol)在无水四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度并且用盐酸水溶液(5.0mL,1.0M,5.000mmol)酸化,并且减压移除挥发物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物并且将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%至10%甲醇/二氯甲烷的梯度,经30min)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑烷-2-酮(172mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ5.50(s,1H),3.23-3.12(m,2H),2.71-2.66(m,2H),2.65-2.59(m,2H),1.64-1.53(m,2H),1.01(s,6H)。19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-79.87。ESI-MS m/z计算值224.11365,实验值225.1(M+1)$^+$;保留时间:1.08min(LC方法B)。

[2927] 步骤3:(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物223)

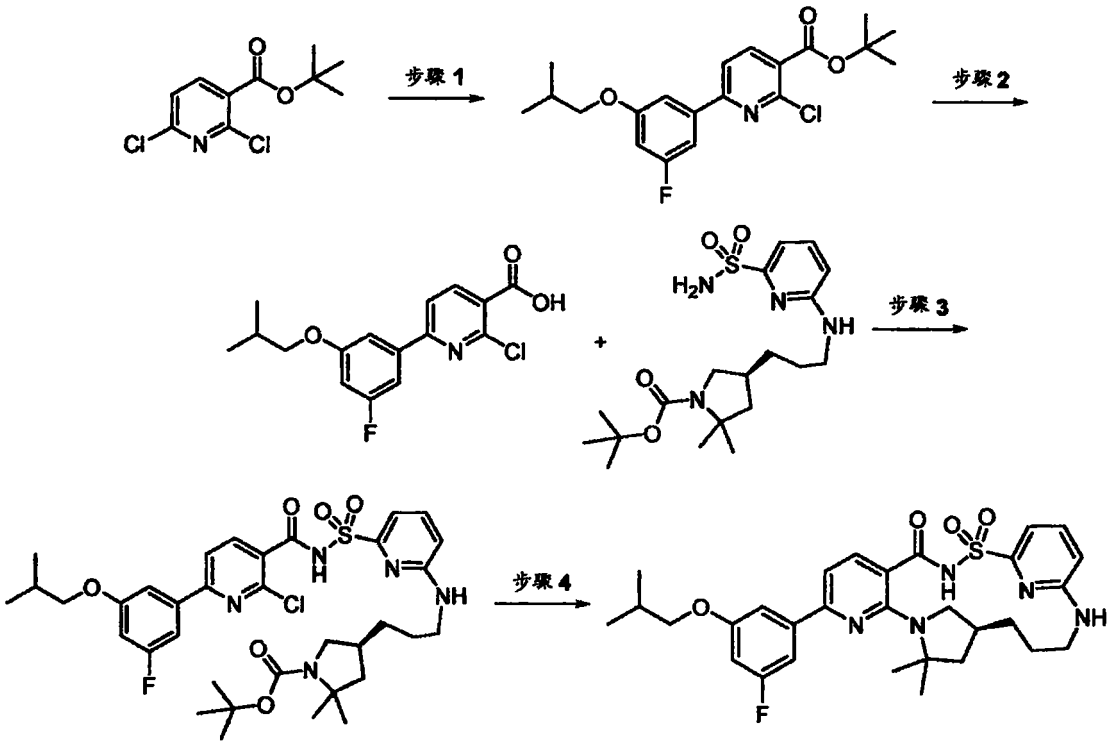
[2928] 

[2929] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氨-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(51mg,0.1133mmol)、1-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁基)咪唑烷-2-酮(31mg,0.1383mmol)、碳酸铯(130mg,0.3990mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(10mg,0.01728mmol)和无水二噁烷(1.5mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加三(苯亚甲

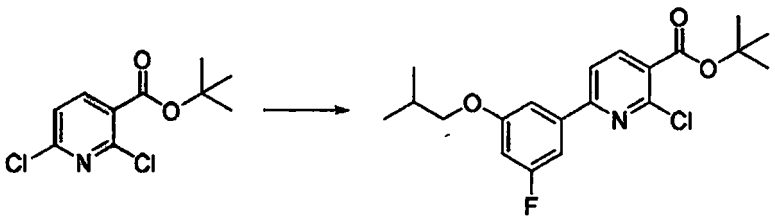
基丙酮)二钯(0)(10mg,0.01092mmol),并且再使氮气鼓泡2min,并且在氮气下将反应物封盖。在115℃搅拌混合物过夜。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(50μL,0.8792mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.2mL)中,通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30-99%乙腈/水的双梯度运行(盐酸作为改性剂)]来纯化样品。合并期望产物级分并且减压浓缩,并将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中并且用盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得呈微黄色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物223)(37mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ 7.70(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),6.65(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),4.10-4.07(m,1H),4.07-4.01(m,1H),4.01-3.95(m,1H),3.58-3.46(m,2H),3.42-3.34(m,2H),3.23(t,J=8.6Hz,1H),3.08-2.97(m,1H),2.85(t,J=10.4Hz,1H),2.22-2.07(m,1H),1.89-1.73(m,4H),1.71-1.64(m,1H),1.63(s,3H),1.62-1.55(m,2H),1.54(s,3H),1.47-1.35(m,1H),1.19(s,6H)。ESI-MS m/z计算值637.2658,实验值638.5(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[2930] 实施例63:制备(14S)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224)

[2931]

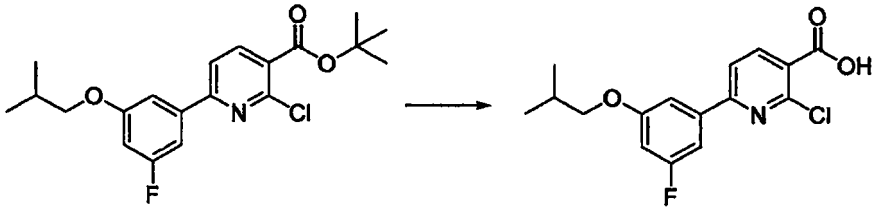


[2932] 步骤1:2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸叔丁酯

[2933] 

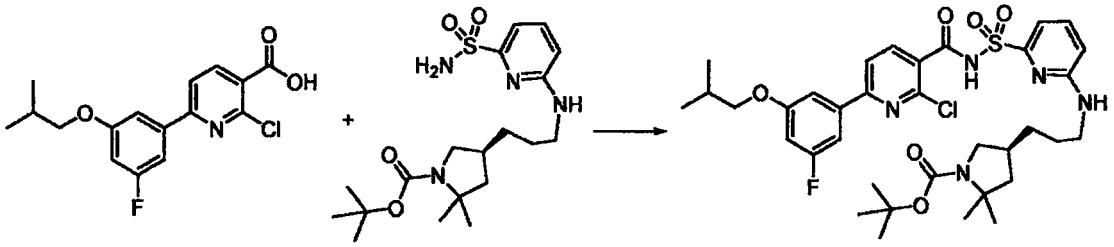
[2934] 合并2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(15.0g,60.5mmol)和(3-氟-5-异丁氧基-苯基)硼酸(13.46g,63.48mmol)并充分溶解于乙醇(150mL)和甲苯(150mL)中。添加碳酸钠(19.23g,181.4mmol)在水(30mL)中的悬浮液。在氮气下添加四(三苯基膦)钯(0)(2.096g,1.814mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16h。减压移除挥发物。将剩余固体分配于水(100mL)与乙酸乙酯(100mL)之间。将有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。对该物质进行硅胶柱层析(0%至20%乙酸乙酯/已烷的梯度)。通过硅胶层析(等度100%已烷,持续10min,随后0至5%乙酸乙酯/已烷梯度)再纯化该物质,得到呈所获得的无色油状物的2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(18.87g,49.68mmol,82%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.16(d,J=8.1Hz,1H),7.48(dd,J=9.4,2.0Hz,2H),6.99(dt,J=10.8,2.2Hz,1H),3.86(d,J=6.5Hz,2H),2.05(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),1.57(d,J=9.3Hz,9H),1.00(t,J=5.5Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值379.13504,实验值380.2(M+1)$^+$;保留时间:2.57min(LC方法B)。

[2935] 步骤2:2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸

[2936] 

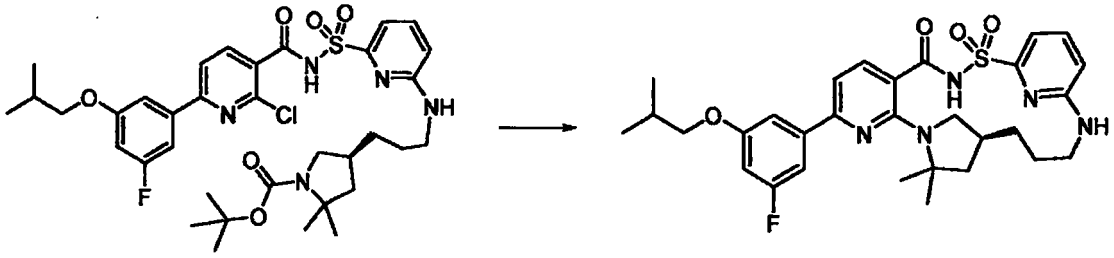
[2937] 将2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(18.57g,48.89mmol)溶解于二氯甲烷(200mL)中。添加三氟乙酸(60mL,780mmol)并且将反应混合物在室温搅拌1h.在40℃搅拌反应混合物2h。将反应混合物减压浓缩并且溶解于乙酸乙酯(100mL)中。将此溶液用碳酸氢钠饱和水溶液(1×100mL)和盐水(1×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。将粗产物悬浮于乙酸乙酯(75mL)中并用盐酸水溶液(1N,1×75mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。在40℃将所得固体(17.7g)搅拌30min作为在二氯甲烷(35mL)中的浆料。冷却至室温后,将浆料过滤并接着用低温二氯甲烷冲洗,得到呈白色固体的2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸(11.35g,35.06mmol,72%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.76(s,1H),8.31(d,J=8.0Hz,1H),8.17(d,J=8.1Hz,1H),7.54-7.47(m,2H),7.00(dt,J=10.8,2.3Hz,1H),3.87(d,J=6.5Hz,2H),2.05(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),1.01(d,J=6.7Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值323.1,实验值324.1(M+1)$^+$;保留时间:1.96min(LC方法B)。

[2938] 步骤3:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2939] 

[2940] 在20mL闪烁瓶中,将2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸(156mg,0.3751mmol)和羰基二咪唑(61mg,0.3762mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并在室温搅拌2h。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.2424mmol)的四氢呋喃(2mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(110μL,0.7356mmol),并且搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(116mg,67%)。ESI-MS m/z计算值717.2763,实验值718.38(M+1)$^+$;保留时间:0.95min(LC方法A)。

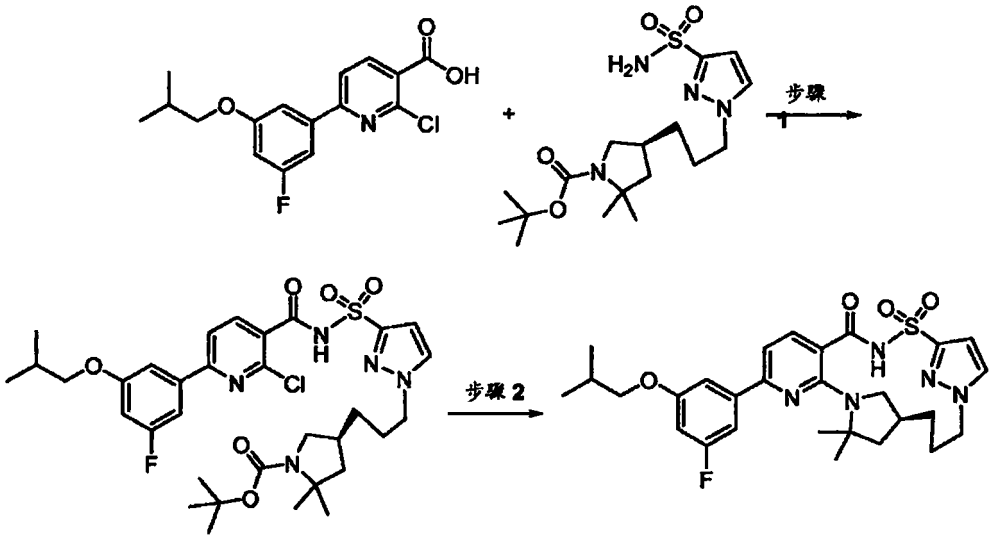
[2941] 步骤4:(14S)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224)

[2942] 

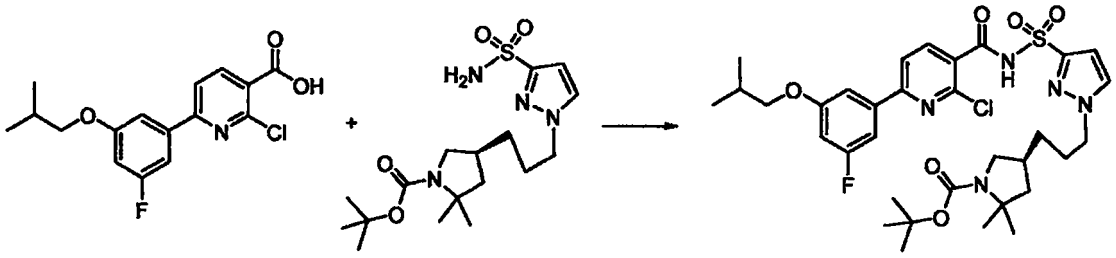
[2943] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.1531mmol)在二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(200μL,2.614mmol)中的溶液搅拌4h。随后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且蒸发溶剂并真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(76mg,0.5003mmol)和碳酸钾(64mg,0.4631mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的20-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物224)(12.5mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.39(s,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.60-7.46(m,2H),7.36(t,J=1.9Hz,1H),7.33-7.21(m,2H),6.68(dt,J=10.4,2.3Hz,1H),6.57(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),4.75(s,1H),3.90(s,1H),3.77(d,J=6.6Hz,2H),3.36(t,J=8.7Hz,1H),3.17(d,J=12.6Hz,1H),3.08(t,J=9.6Hz,1H),2.69(d,J=10.1Hz,1H),2.12(dt,J=13.3,6.7Hz,2H),1.68(d,J=2.6Hz,6H),1.65-

1.54(m,5H),1.04(d,J＝6.7Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值581.2472,实验值582.34(M+1)$^+$;保留时间:1.24min(LC方法J)。

[2944] 实施例64:制备(18S)-4-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

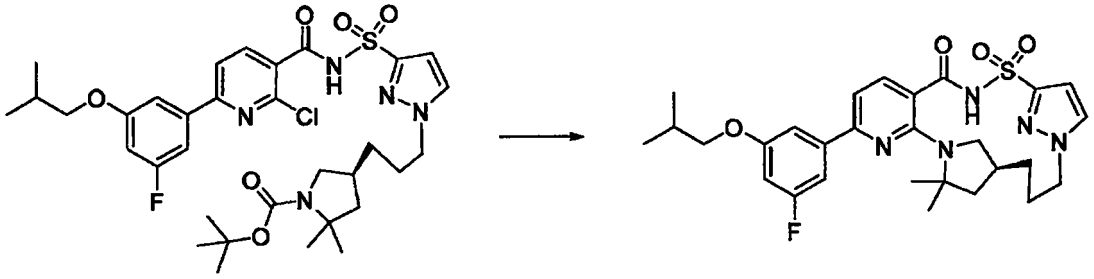
[2945] 

[2946] 步骤1:(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2947] 

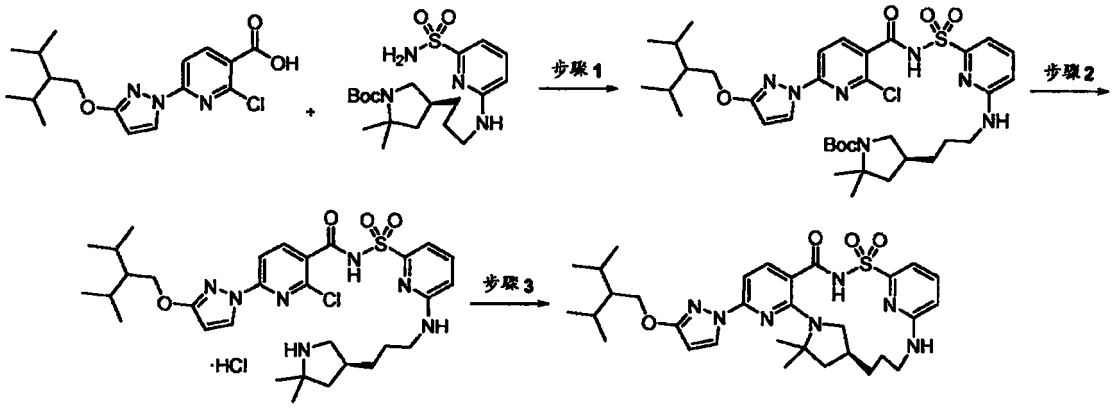
[2948] 在20mL闪烁瓶中,将2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-甲酸(71mg,0.1707mmol)和羰基二咪唑(27mg,0.1665mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并在室温搅拌6h。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.1294mmol)的四氢呋喃(2mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(42μL,0.2809mmol),并且在室温搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52mg,58%)。ESI-MS m/z计算值691.2607,实验值692.0(M+1)$^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

[2949] 步骤2:(18S)-4-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

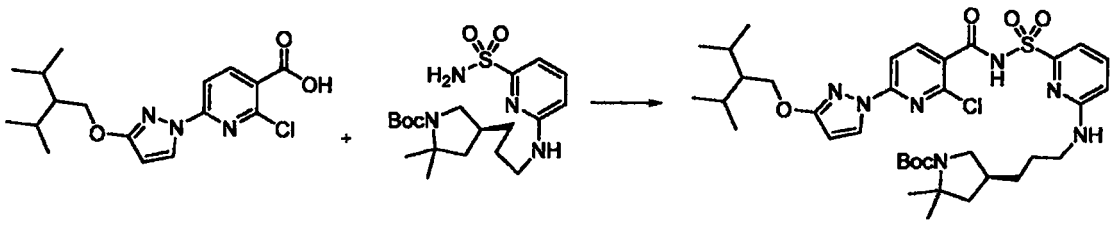
[2950] 

[2951] 在室温将(4S)-4-[3-[3-[[2-氯-6-(3-氟-5-异丁氧基-苯基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52mg,0.07512mmol)在二氯甲烷(500μL)和三氟乙酸(100μL,1.307mmol)中的溶液搅拌4h。随后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且移除溶剂并在高真空下干燥,得到溶解于二甲亚砜(5mL)中的残余物,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(38mg,0.2502mmol)和碳酸钾(34mg,0.2460mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的(18S)-4-[3-氟-5-(2-甲基丙氧基)苯基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(14.0mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65(d,J=7.9Hz,1H),7.47(d,J=2.3Hz,1H),7.35-7.32(m,1H),7.28-7.23(m,1H),7.08(s,1H),6.95(d,J=7.9Hz,1H),6.64(dt,J=10.4,2.3Hz,1H),4.33(d,J=13.3Hz,1H),3.92(dd,J=13.9,11.2Hz,1H),3.75(d,J=6.6Hz,2H),2.75(s,1H),2.21-2.07(m,3H),1.98(dd,J=19.3,10.6Hz,1H),1.80-1.72(m,1H),1.63(s,3H),1.61(s,3H),1.48(t,J=12.2Hz,1H),1.38-1.21(m,1H),1.03(s,3H),1.02(s,3H),0.93-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值555.23157,实验值556.14(M+1)$^+$;保留时间:1.09min(LC方法J)。

[2952] 实施例65:制备(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物227)

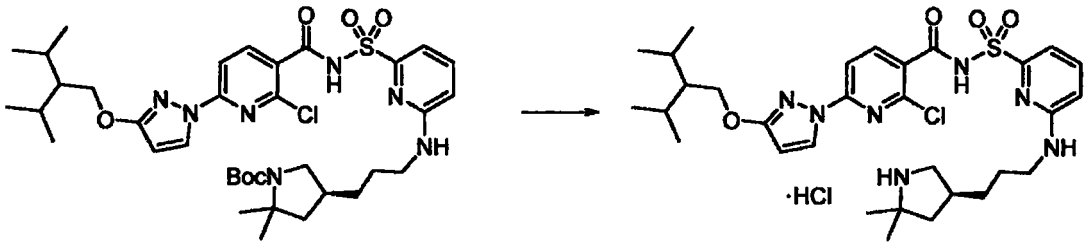
[2953] 

[2954] 步骤1:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2955] 

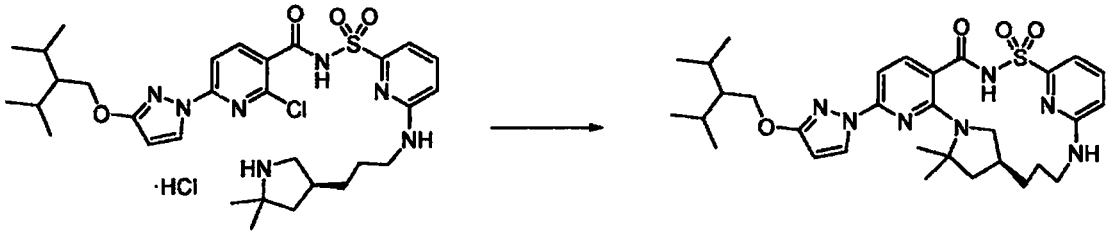
[2956] 将装有羰基二咪唑(76mg,0.4687mmol)和2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(164mg,0.4661mmol)的50mL烧瓶抽空/回填氮气(3X)。添加四氢呋喃(5mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.3878mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(150mg,0.9853mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液并且在50℃搅拌混合物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发,并且通过反相HPLC((C$_{18}$):1-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂(15min))纯化,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,31%)。ESI-MS m/z计算值745.3388,实验值746.47(M+1)$^+$;保留时间:1.96min(LC方法B)。

[2957] 步骤2:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)

[2958] 

[2959] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.12mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液用盐酸的6M二噁烷溶液(1.3mL,7.800mmol)处理,并在室温搅拌3h。真空蒸发该混合物,得到2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(100mg,38%)。ESI-MS m/z计算值645.2864,实验值646.36(M+1)$^+$;保留时间:0.27min(LC方法A)。

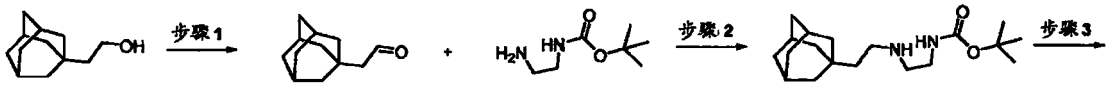
[2960] 步骤3:(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物227)

[2961] 

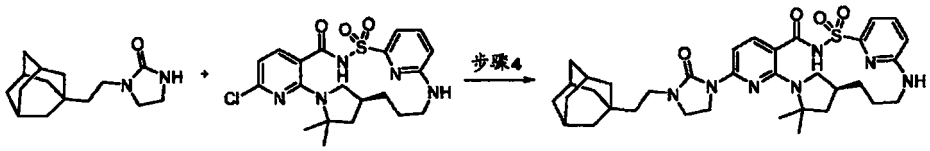
[2962] 在5mL小瓶中,密封碳酸钾(102mg,0.7380mmol)、氟化铯(45mg,0.2962mmol)和4Å分子筛(300mg)并用氮气吹扫。添加2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基

氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(100mg,0.1465mmol)在二甲亚砜(2mL)中的溶液并且在150℃搅拌混合物过夜。过滤混合物并且通过制备型反相HPLC((C18):50-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂(15min))纯化,得到(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-2λ6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物227)(18.0mg,20%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.99(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.60-7.48(m,2H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),6.61-6.52(m,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.6-4.9(br.s,1H),4.28(d,J=4.9Hz,2H),3.89(s,1H),3.35(dd,J=9.9,7.6Hz,1H),3.17(dd,J=10.7,6.7Hz,1H),3.06(t,J=9.7Hz,1H),2.62(s,1H),2.09(dd,J=12.3,8.0Hz,1H),1.99-1.87(m,2H),1.62(d,J=2.9Hz,11H),1.39(p,J=5.2Hz,1H),1.01(d,J=6.9Hz,6H),0.96(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值609.30975,实验值610.39(M+1)+;保留时间:1.59min(LC方法J)。

[2963] 实施例66:制备(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物228)

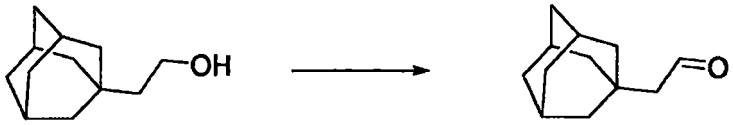


[2964]



[2965] 步骤1:2-(1-金刚烷基)乙醛

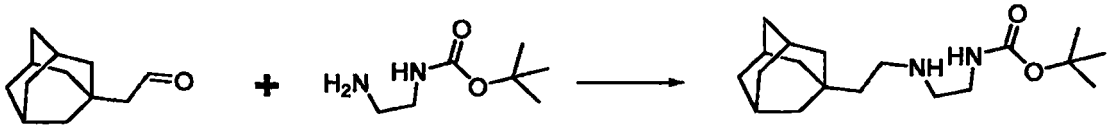
[2966]



[2967] 在氮气下在0℃(冰水浴)将固体戴斯-马丁高碘烷(825mg,1.945mmol)添加到2-(1-金刚烷基)乙醇(300mg,1.664mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中。15min后,移除浴,并且使反应物升温至环境温度并再继续搅拌2h。用醚(60mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加硫代硫酸钠(10mL)并在环境温度搅拌30min。分离各层并且用醚(2×20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得呈无色半固体的2-(1-金刚烷基)乙醛(149mg,50%)。其不经进一步干燥或纯化即用于后续步骤中。1H NMR(400MHz,苯-d6)δ9.70(t,J=3.1Hz,1H),1.95-1.93(m,1H),1.89-1.87(m,2H),1.85(d,J=3.1Hz,2H),1.68(d,J=3.0Hz,3H),1.59(dq,J=4.0,2.0Hz,2H),1.56(d,J=2.2Hz,1H),1.49(d,J=2.8Hz,6H)。

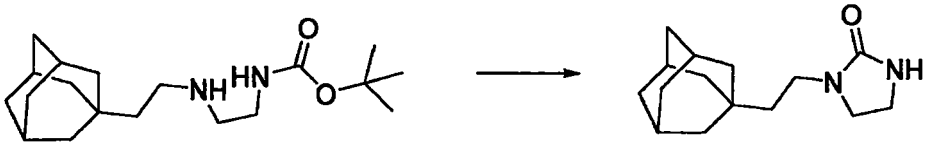
[2968] 步骤2:N-[2-[2-(1-金刚烷基)乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2969]



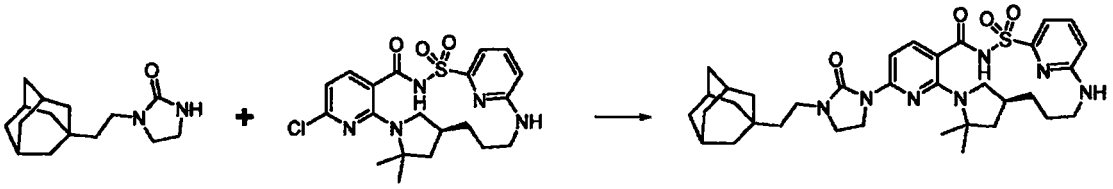
[2970] 向2-(1-金刚烷基)乙醛(130.0mg,0.7292mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(117mg,0.7303mmol)在无水二氯甲烷(1mL)中的溶液,接着在氮气下在环境温度添加冰醋酸(50μL,0.8792mmol)。搅拌浑浊反应物30min,随后在环境温度一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(242mg,1.142mmol)并继续搅拌过夜(13h)。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色胶状物的N-[2-[2-(1-金刚烷基)乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(209mg,89%)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值322.26202,实验值323.4(M+1)$^+$;保留时间:1.19min(LC方法B)。

[2971] 步骤3:1-[2-(1-金刚烷基)乙基]咪唑烷-2-酮

[2972] 

[2973] 在氮气下将固体叔丁醇钾(212mg,1.889mmol)添加到N-[2-[2-(1-金刚烷基)乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.6202mmol)在无水四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度并且用盐酸水溶液(3.0mL,1.0M,3.000mmol)酸化,并且减压移除挥发物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物并且将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度,经30min)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[2-(1-金刚烷基)乙基]咪唑烷-2-酮(53mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ4.92(s,1H),3.35-3.25(m,2H),2.85-2.76(m,2H),2.74-2.66(m,2H),1.99(p,J=3.0Hz,3H),1.80-1.73(m,3H),1.69(dq,J=12.3,2.3Hz,3H),1.55(d,J=2.8Hz,6H),1.32-1.21(m,2H)。ESI-MS m/z计算值248.18886,实验值249.3(M+1)$^+$;保留时间:1.67min(LC方法B)。

[2974] 步骤4:(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物228)

[2975] 

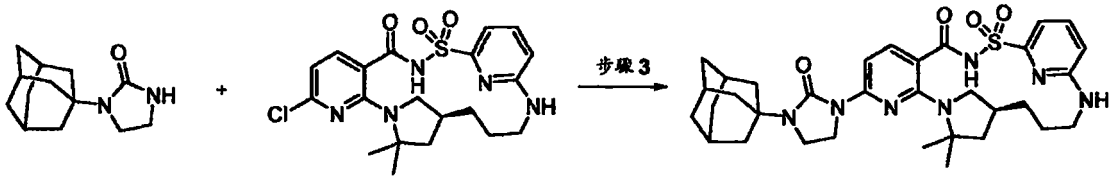
[2976] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20mg,0.04298mmol)、1-[2-(1-金刚烷基)乙基]咪唑烷-2-酮(13mg,0.05234mmol)、碳酸铯(52mg,0.1596mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(4mg,0.006913mmol)和无水二噁烷(1.0mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(4mg,0.004368mmol)并使氮气再鼓泡2min,并且在氮气气氛下将反应物封盖。在115℃搅拌混合物过夜。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.0mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×

30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30-99%乙腈/水的双梯度运行(盐酸作为改性剂)]来纯化样品,得到呈微黄色固体的(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物228)(13.0mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.29(s,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),7.57-7.53(m,1H),7.41(d,J=8.5Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=6.7Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.00-3.82(m,3H),3.49-3.42(m,2H),3.26-3.16(m,2H),3.13-3.03(m,1H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.73-2.64(m,1H),2.18-2.01(m,2H),1.93(s,3H),1.80(dd,J=12.1,5.6Hz,2H),1.71-1.59(m,7H),1.58(s,3H),1.55-1.53(m,1H),1.51(两个s,6H),1.46(s,3H),1.31-1.22(m,3H)。ESI-MS m/z计算值661.341,实验值662.5(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法G)。

[2977] 实施例67:制备(14S)-8-[3-(金刚烷-1-基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230)

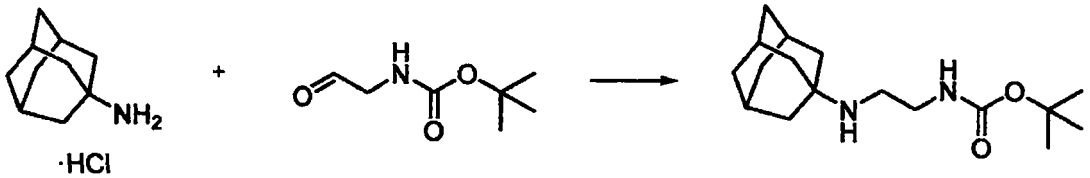


[2978]



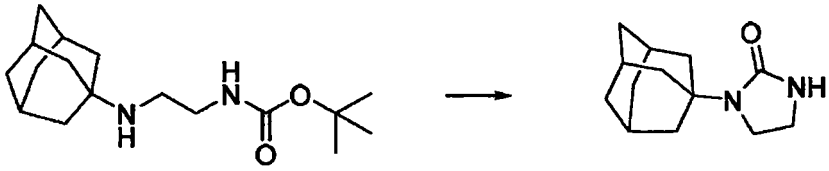
[2979] 步骤1:N-[2-(1-金刚烷基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2980]



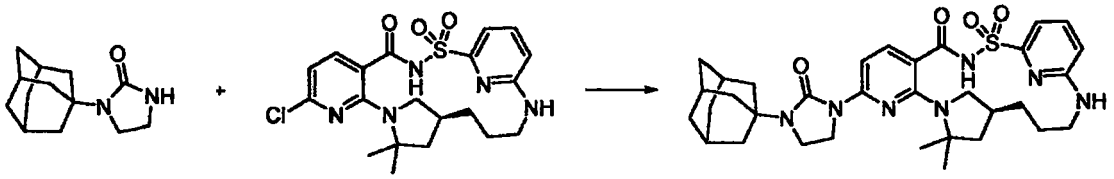
[2981] 向N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(505mg,3.172mmol)在无水二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加固体金刚烷-1-胺(盐酸盐)(475mg,3.141mmol),接着按顺序添加三乙胺(500μL,3.587mmol)和冰醋酸(200μL,3.517mmol),并在氮气下在环境温度搅拌反应物。搅拌非均质(白色悬浮液)反应物30min,随后在环境温度一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.0g,4.718mmol)并且继续搅拌过夜。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色胶状物的N-[2-(1-金刚烷基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(731mg,79%)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值294.23074,实验值295.4(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法B)。

[2982] 步骤2:1-(1-金刚烷基)咪唑烷-2-酮

[2983] 

[2984] 在氮气下将固体叔丁醇钾(465mg,4.144mmol)添加到N-[2-(1-金刚烷基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.359mmol)在无水四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中,并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度并且用盐酸水溶液(5.5mL,1.0M,5.500mmol)酸化至pH=4-5,并且减压移除挥发物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物并且将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度,经30min)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-(1-金刚烷基)咪唑烷-2-酮(69mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ4.91(s,1H),2.90(dd,J=8.5,6.7Hz,2H),2.64(ddd,J=8.5,6.7,1.2Hz,2H),2.21(d,J=2.9Hz,6H),2.06(dd,J=5.9,3.0Hz,3H),1.75-1.68(m,3H),1.67-1.60(m,3H)。ESI-MS m/z计算值220.15756,实验值221.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.36min(LC方法B)。

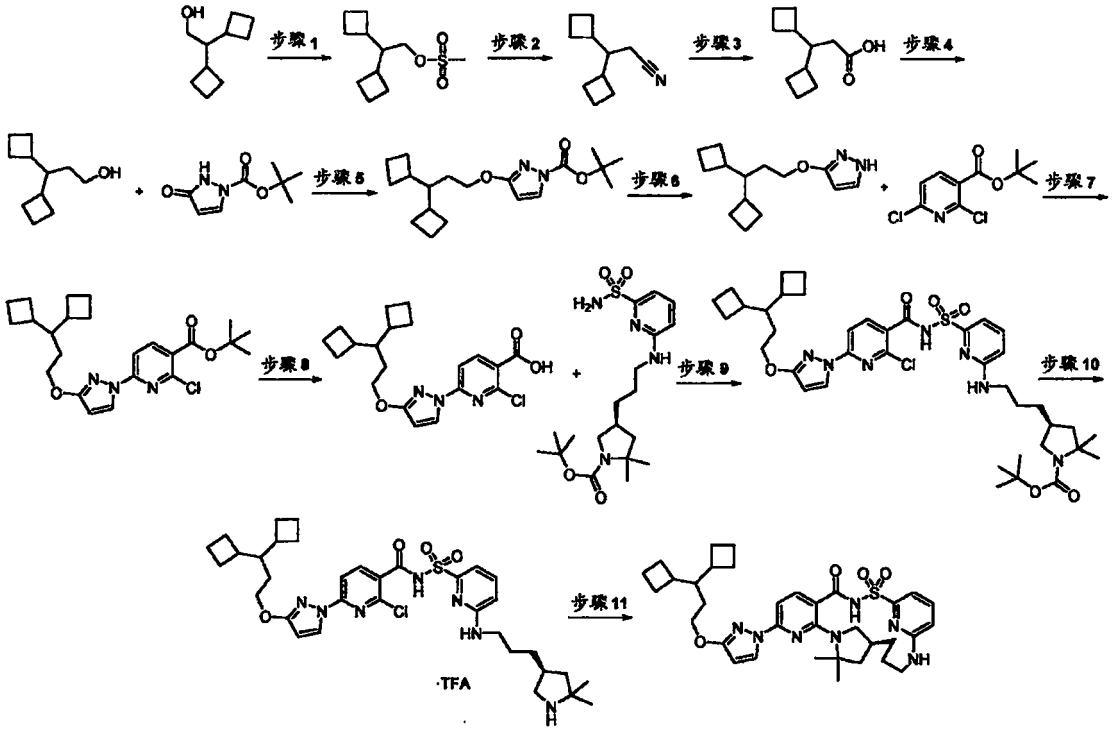
[2985] 步骤3:(14S)-8-[3-(金刚烷-1-基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230)

[2986] 

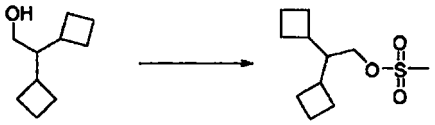
[2987] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20mg,0.04298mmol)、1-(1-金刚烷基)咪唑烷-2-酮(13mg,0.05901mmol)、碳酸铯(52mg,0.1596mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(4mg,0.006913mmol)和无水二噁烷(1.0mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(4mg,0.004368mmol),并再使氮气鼓泡2min,并且在氮气气氛下将小瓶封盖。在115℃搅拌混合物过夜。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.0mL)中,通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30-99%乙腈/水的双梯度运行(盐酸作为改性剂))]来纯化样品,得到呈微黄色固体的(14S)-8-[3-(金刚烷-1-基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物230)(9mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.28(s,1H),7.61-7.57(m,1H),7.57-7.52(m,1H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.1Hz,1H),6.96(d,J=7.3Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),3.96-3.74(m,3H),3.53-3.46(m,2H),3.12-3.03(m,1H),2.93(d,J=13.4Hz,1H),2.73-2.65(m,1H),2.12-2.02(m,8H),1.83-1.71(m,2H),1.65(s,5H),1.62-1.59(m,1H),1.57(s,3H),1.55-1.48(m,3H),1.46(s,3H),1.36-1.22(m,3H)。ESI-MS m/z计算值633.30975,实验值634.5(M+1)$^{+}$;保

留时间:1.66min(LC方法G)。

[2988] 实施例68:制备(14S)-8-[3-(3,3-二环丁基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231)

[2989] 

[2990] 步骤1:甲烷磺酸2,2-二(环丁基)乙酯

[2991] 

[2992] 向含有含2,2-二(环丁基)乙醇(1.0g,6.483mmol)的二氯甲烷(11.0mL)的100mL圆底烧瓶中添加三乙胺(2.72mL,19.51mmol)。在冰浴中将反应物冷却至0℃。逐滴添加甲磺酰氯(891mg,7.778mmol)(放热的,形成暗淡的微黄色浆料),并且搅拌反应物1h,同时升温至室温。1h搅拌后,接着将反应物用冷水(15mL)淬灭(混合物变为澄清浅黄色溶液)并用二氯甲烷(20mL)萃取两次,用盐水洗涤有机层。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供呈澄清无色至淡黄色液体的粗甲烷磺酸2,2-二(环丁基)乙酯(1.5g,100%)。此产物不经进一步纯化即用于下一反应中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.03(d,J=4.6Hz,2H),2.97(s,3H),2.37-2.12(m,2H),2.09-1.47(m,13H)。

[2993] 步骤2:3,3-二(环丁基)丙腈

[2994] 

[2995] 在氮气气氛下向甲烷磺酸2,2-二(环丁基)乙酯(1.75g,7.532mmol)在二甲亚砜(23mL)中的溶液中添加固体氰基钠(290μL,9.468mmol)。在70℃搅拌混合物。在加热时,反应物变为淡黄色浆料,接着随时间推移变为淡琥珀色浆料。将反应物在70℃搅拌17h。随后将反应混合物倒入冷水(25mL)中,并且用二乙醚(3×25mL)萃取。将合并的有机层用水(2×

25mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈澄清淡琥珀色液体的粗产物3,3-二(环丁基)丙腈(1.2g,98%),其不经进一步纯化即使用。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.48(q,J=7.0Hz,1H),2.38-2.21(m,2H),2.10-1.92(m,2H),1.92-1.64(m,8H),1.63-1.48(m,2H),1.21(t,J=7.0Hz,2H)。

[2996] 步骤3:3,3-二(环丁基)丙酸

[2997] 

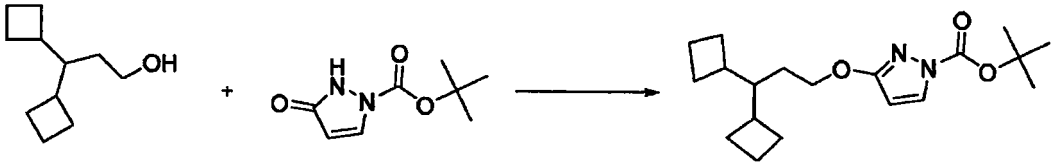
[2998] 向3,3-二(环丁基)丙腈(12g,7.350mmol)在乙醇(18mL)中的溶液中添加氢氧化钠(12.5mL,6M,75.00mmol)。将所得澄清琥珀色溶液加热至70℃,持续3天。添加固体氢氧化钠(3g,75.01mmol)并且在100℃将反应物再搅拌3天。蒸发乙醇并且用5M盐酸将水层的pH调节至1。随后用二乙醚(3×20mL)萃取混合物。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈淡橙色浓稠油状物的3,3-二(环丁基)丙酸(1g,75%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.16(dddd,J=13.0,9.0,5.4,2.5Hz,2H),2.10(d,J=6.3Hz,2H),1.99-1.87(m,5H),1.86-1.60(m,8H)。

[2999] 步骤4:3,3-二(环丁基)丙-1-醇

[3000] 

[3001] 将氢化锂铝(300mg,8.844mmol)(丸粒)悬浮于四氢呋喃(15mL)中并且在室温搅拌30min,此时丸粒形成悬浮液。随后在冰/水浴中冷却混合物,并且经15min逐滴添加含3,3-二(环丁基)丙酸(988mg,5.421mmol)的四氢呋喃(7.2mL),同时保持反应温度<20℃。共将混合物搅拌72h,从而使其逐渐升温至环境温度。将混合物用冰浴冷却,并且依序缓慢地用水(830μL,46.07mmol),接着用氢氧化钠(830μL,6M,4.980mmol)并且随后用水(2.5mL,138.8mmol)淬灭。搅拌混合物直到灰色浆料全部转化白色颗粒状浆料,将其经硅藻土过滤。用醚洗涤固体。将滤液在约90mbar和30℃水浴下真空浓缩,用二乙醚稀释,干燥(硫酸镁),过滤并且真空浓缩,得到呈无色液体的3,3-二(环丁基)丙-1-醇(868mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.64-3.54(m,2H),2.11(m,J=13.9,9.8,7.4,6.0,2.0Hz,2H),2.01-1.84(m,4H),1.83-1.59(m,8H),1.50-1.37(m,2H)。

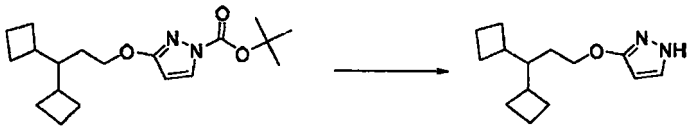
[3002] 步骤5:3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3003] 

[3004] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(530mg,2.877mmol)和3,3-二(环丁基)丙-1-醇(536mg,3.185mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加三苯基膦(830mg,3.164mmol)。经10min向此混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(680μL,3.454mmol)。在50℃搅拌反应混合物16h。真空移除四氢呋喃。向粗混合物中添加甲苯以使三苯基氧化膦沉淀。混合物不形成沉淀物。随后将澄清溶液浓缩至干燥。将浓稠黄色油状物溶解于二氯甲烷中,并且通过硅胶层析,使用0%至20%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化。将纯级分合并在一起并浓缩

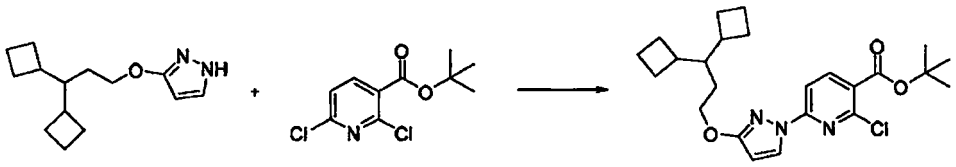
至干燥,得到期望产物,即呈白色固体的3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(560mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J=2.9Hz,1H),5.85(d,J=2.9Hz,1H),4.21(t,J=7.4Hz,2H),2.24-2.11(m,2H),2.02-1.86(m,3H),1.84-1.64(m,4H),1.61(s,11H),1.51-1.29(m,1H)。ESI-MS m/z计算值334.22565,实验值335.24(M+1)$^+$;保留时间:2.47min(LC方法B)。

[3005] 步骤6:3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]-1H-吡唑

[3006] 

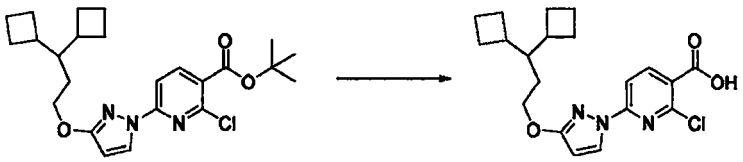
[3007] 向3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.5980mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(700μL,9.086mmol)。在室温搅拌混合物2h。减压移除三氟乙酸并且用乙酸乙酯稀释所得粗产物。用碳酸氢钠水溶液洗涤有机溶液。用乙酸乙酯进一步萃取水溶液(2X)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干燥,得到3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]-1H-吡唑(140mg,100%)。ESI-MS m/z计算值234.17322,实验值235.15(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[3008] 步骤7:2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3009] 

[3010] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(275mg,1.108mmol)、3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]-1H-吡唑(260mg,1.110mmol)和碳酸钾(185mg,1.339mmol)合并于无水二甲亚砜(5.2mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(25mg,0.2229mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物16h。用水(10mL)稀释反应混合物并搅拌15min。收集所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。过滤混合物并蒸发,得到呈无色油状物的产物2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(367mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=2.9Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),5.95(d,J=2.8Hz,1H),4.20(t,J=7.5Hz,2H),2.18(tt,J=9.6,4.4Hz,2H),2.07-1.86(m,4H),1.87-1.35(m,20H)。ESI-MS m/z计算值445.21323,实验值446.29(M+1)$^+$;保留时间:0.88min(LC方法L)。

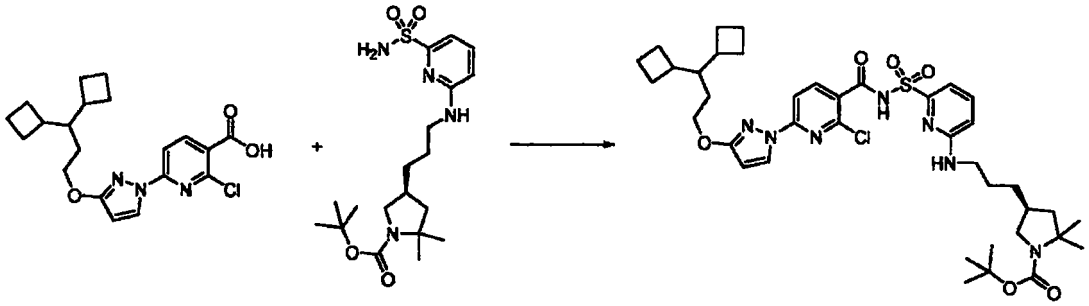
[3011] 步骤8:2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3012] 

[3013] 将2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(367mg,0.8229mmol)溶解于二氯甲烷(4mL)中并且添加三氟乙酸(1.5mL,19.47mmol)。在室温搅拌反应物16h。蒸发反应物,并且将所得固体悬浮于醚中,并接着减压移除醚。将来自醚程序的此蒸发重复两次,产生白色固体2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(300mg,94%)。ESI-MS m/z计算值389.1506,实验值390.22(M+1)$^+$;保留时间:1.45min

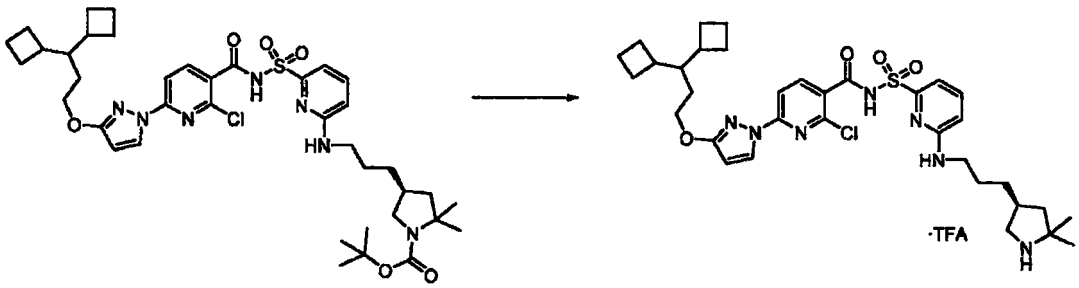
(LC方法J)。

[3014] 步骤9:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3015] 

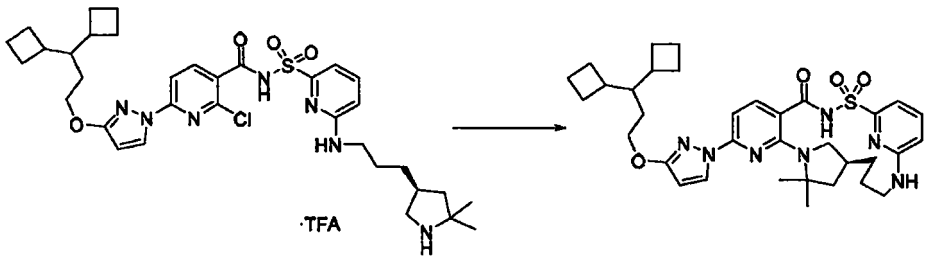
[3016] 在20mL闪烁瓶中,将2-氯-6-[3-(3,3-二(环丁基)丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(71mg,0.1821mmol)和羰基二咪唑(30mg,0.1850mmol)合并于四氢呋喃(550μL)中并在50℃松盖搅拌60min。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.1212mmol)的四氢呋喃(850μL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(36μL,0.2407mmol),并且在50℃加热反应物16h。使反应混合物冷却至室温,随后浓缩成含油残余物,将该含油残余物用乙酸乙酯稀释,用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化,得到呈淡黄色浓稠油状物的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.5mg,66%)。ESI-MS m/z计算值783.3545,实验值784.46(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法J)。

[3017] 步骤10:2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3018] 

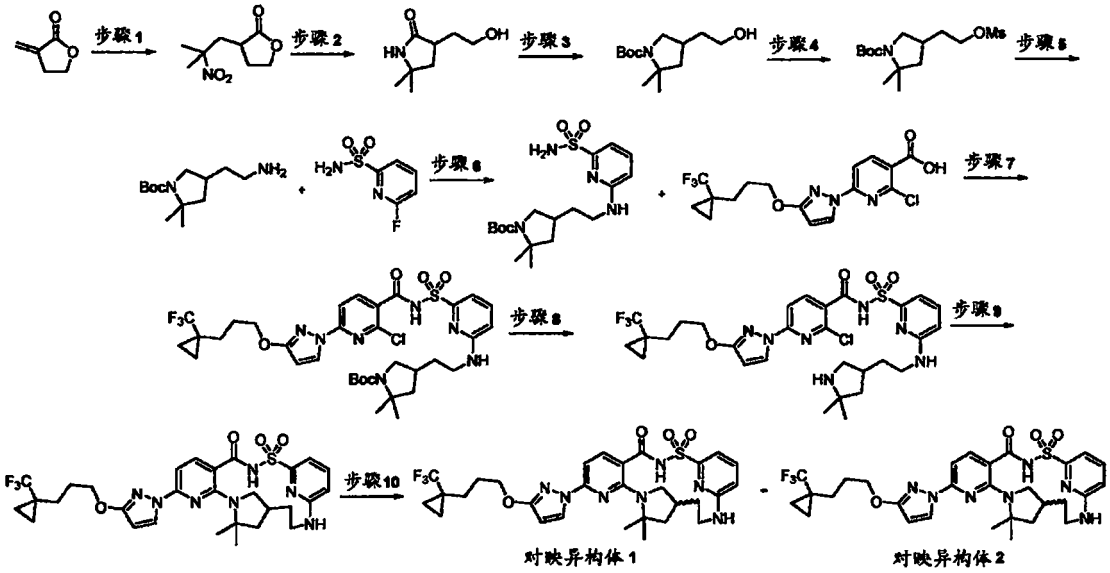
[3019] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(64.5mg,0.082mmol)溶解于二氯甲烷(1.5mL)中。添加三氟乙酸(235μL,3.050mmol)并且在室温搅拌所得反应混合物1h。减压浓缩混合物并且进一步在高真空下干燥所得粗产物,得到2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(53mg,52%,97%纯度)。ESI-MS m/z计算值683.30206,实验值684.39(M+1)$^+$;保留时间:0.86min(LC方法J)。

[3020] 步骤11:(14S)-8-[3-(3,3-二环丁基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231)

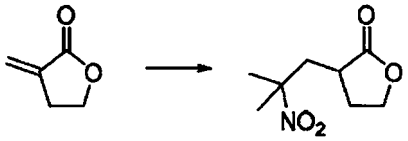
[3021] 

[3022] 将2-氯-6-[3-[3,3-二(环丁基)丙氧基]吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(52mg,0.07599mmol)、碳酸钾(55mg,0.3980mmol)、氟化铯(25mg,0.1646mmol)、3Å分子筛和二甲亚砜(3.6mL)的混合物置于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至165℃,并搅拌16h。将反应物冷却至室温并且过滤混合物。通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的30-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=1300μL并且柱温=25℃)来纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(3,3-二环丁基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物231)(15.5mg,32%)。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.96(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.60-7.48(m,2H),7.28(d,J=8.3Hz,1H),6.56(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.70(d,J=7.0Hz,1H),4.20(t,J=7.4Hz,2H),3.90(s,1H),3.35(dd,J=10.1,7.5Hz,1H),3.17(d,J=14.1Hz,1H),3.06(t,J=9.8Hz,1H),2.26-2.11(m,2H),2.09(dd,J=12.3,7.9Hz,1H),2.03-1.86(m,3H),1.80(s,1H),1.82-1.72(m,2H),1.76-1.62(m,3H),1.62(d,J=3.3Hz,7H),1.46(ddd,J=14.2,9.0,5.2Hz,1H),1.26(s,1H),若干脂族质子被水峰遮蔽。ESI-MS m/z计算值647.3254,实验值648.38(M+1)$^+$;保留时间:1.89min(LC方法J)。

[3023] 实施例69:制备7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物234)和7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物235)

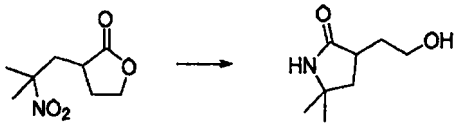
[3024] 

[3025] 步骤1:3-(2-甲基-2-硝基丙基)-二氢呋喃-2-酮

[3026] 

[3027] 在氮气气氛下经45min的时段向2-硝基丙烷(49mL,2.2mol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(4.1mL,0.1mol)的混合物中逐滴添加3-亚甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(75g,776mmol)。添加是放热的:通过控制在反应过程期间的添加速率而保持温度低于90℃。将混合物在85℃再搅拌4h,冷却至室温并用乙酸乙酯(500mL)和1M盐酸(60mL)稀释。将有机相分离,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以获得深色油状物。用少量甲基叔丁基醚进行研磨,产生大量白色沉淀物,通过过滤收集该白色沉淀物以获得呈白色固体的3-(2-甲基-2-硝基丙基)-二氢呋喃-2-酮(75.6g,73%收率)。该物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值187.2,实验值188.0(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法M)。

[3028] 步骤2:3-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮

[3029] 

[3030] 向1.5升巴尔反应器中装入雷尼镍浆料(10g)、3-(2-甲基-2-硝基丙基)-二氢呋喃-2-酮(75.6g,0.86mol)和乙醇(1.2L)。将反应器密封,并且在2巴氢气下加热至60℃,持续16h,并接着冷却至室温。将大致100g硅藻土添加到反应器中。将所得浆料通过薄硅胶垫过滤并用乙醇(200mL)冲洗。真空浓缩合并的滤液,以获得呈白色固体的3-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(64.5g,定量收率)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值157.2,实验值158.1(M+1)$^+$;保留时间:1.38min(LC方法M)。

[3031] 步骤3:(4-(2-羟乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3032] 

[3033] 将氢化锂铝(53.9g,1.4mol)添加到3-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮

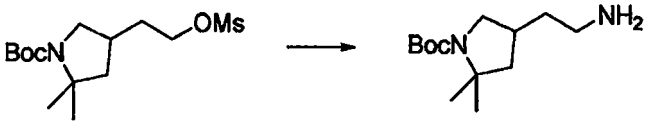
(55.8g,0.36mol)和四氢呋喃(710mL)的混合物中。经45min时段以小份进行添加,以避免过度析氢。使混合物在氮气气氛下回流22h。使混合物冷却至室温并且通过添加十水合硫酸钠(300g)小心地淬灭。过滤所得灰色浆料并用四氢呋喃(500mL)洗涤固体。向合并的滤液(1.2L)中添加二-二碳酸叔丁酯(52.3g,225mmol)。在室温搅拌所得混合物24h。将反应混合物浓缩并通过硅胶层析,使用乙酸乙酯/已烷的0%至100%梯度来纯化,以获得呈淡色油状物的(4-(2-羟乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40.8g,74%收率)。ESI-MS m/z计算值243.3,实验值244.1(M+1)$^+$;保留时间:4.01min(LC方法M)。

[3034] 步骤4:4-(2-甲烷磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3035] 

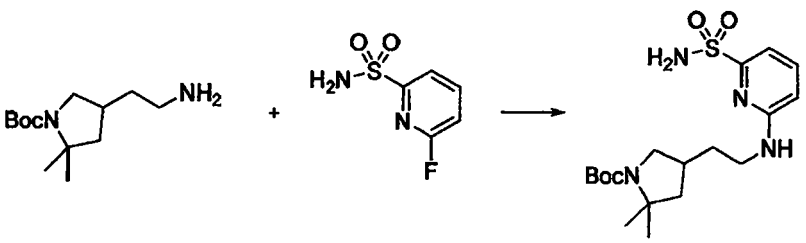
[3036] 将4-(2-羟乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(32.1g,132mmol)和三乙胺(36.8mL,264mmol)溶解于二氯甲烷(400mL)中,并且将所得混合物在冰水浴中冷却15min。逐滴添加甲磺酰氯(11.3mL,145mmol)并搅拌反应物30min。通过添加碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)来淬灭反应物。将有机层分离,用水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以获得呈橙色油状物的4-(2-甲烷磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(41.6g,98%收率)。该物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值321.4,实验值322.2(M+1)$^+$;保留时间:4.88min(LC方法M)。

[3037] 步骤5:4-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3038] 

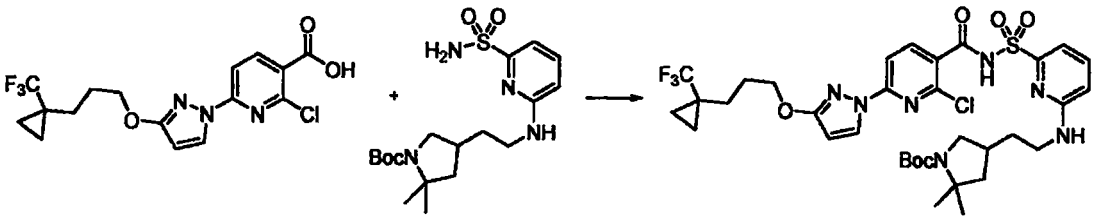
[3039] 向1.5升巴尔反应器中装入4-(2-甲烷磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(32.4g,101mmol)、二噁烷(640mL)和30%氢氧化铵(640mL)。将反应器密封并加热至50℃,持续18h。减压浓缩反应混合物,直到已移除大部分二噁烷为止,并且接着添加二氯甲烷(1L)。将所得混合物转移至分液漏斗中并且分离各相。用二氯甲烷(2×250mL)萃取水相并丢弃。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用含有5毫升/升的30%氢氧化铵的0%至15%甲醇/二氯甲烷梯度来纯化粗物质,以获得呈淡色油状物的4-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20.6g,66%收率)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ(ppm):3.66(dt,1H),2.88(p,1H),2.69(m,2H),2.15(m,1H),1.88(m,1H),1.48-1.14(m,20H)。ESI-MS m/z计算值242.3,实验值243.0(M+1)$^+$;保留时间:3.06min(LC方法M)。

[3040] 步骤6:2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3041] 

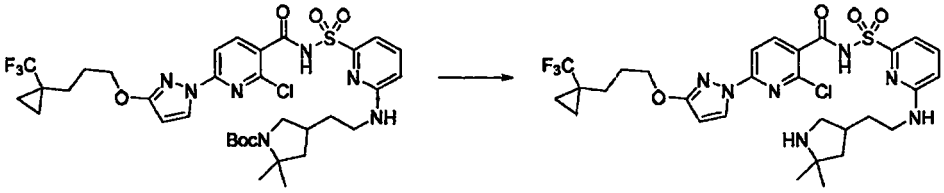
[3042] 向20mL微波容器中添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(2.089g,11.86mmol)和二甲亚砜(24mL)。添加碳酸钾(8.60g,62.23mmol)和4-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.00g,12.38mmol),并且将小瓶封盖并在加热板上加热至100℃,持续4h。过滤反应混合物,接着用乙酸乙酯稀释,并用1M柠檬酸溶液,随后用盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度来纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.475g,31%)。ESI-MS m/z计算值398.19876,实验值399.2(M+1)$^+$;保留时间:1.55min(LC方法B)。

[3043] 步骤7:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3044] 

[3045] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(361mg,0.9262mmol)和新近再结晶的羰基二咪唑(188mg,1.159mmol)。添加四氢呋喃(5.5mL)并且在40℃加热反应物2h。添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(370mg,0.9284mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(450μL,3.009mmol)。反应物变成浅黄色并且将其在室温搅拌过夜。用饱和碳酸氢钠和盐水淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。随后通过硅胶层析,使用0%至100%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化粗残余物,得到呈白色泡沫的4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,56%)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.4(M+1)$^+$;保留时间:2.01min(LC方法G)。

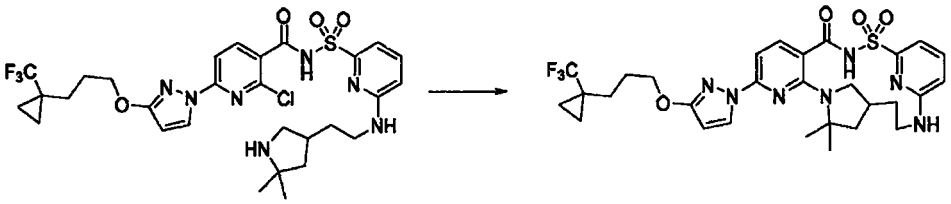
[3046] 步骤8:2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3047] 

[3048] 向含有4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.5193mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(2.0mL,25.96mmol)。在室温搅拌反应物90min。随后将反应物蒸干。用饱和碳酸氢钠中和粗反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。产物出现并且使用极少甲醇来帮助萃取。将有机层分离(未经硫酸钠干燥)并蒸发,以提供呈白色固体的2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(344mg,99%)。

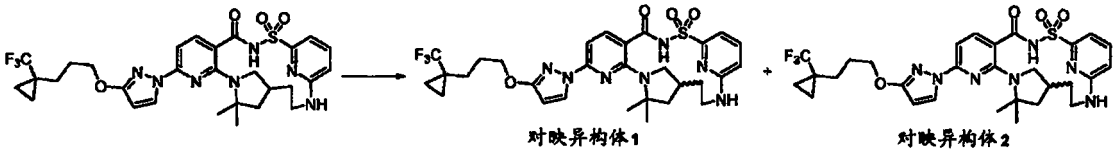
ESI-MS m/z计算值669.2112,实验值670.5(M+1)$^+$;保留时间:0.94min(LC方法G)。

[3049] 步骤9:7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物233)

[3050] 

[3051] 向微波小瓶中添加碳酸钾(355mg,2.569mmol)、氟化铯(156mg,1.027mmol)、若干3 Å分子筛以及2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(344mg,0.5133mmol)在二甲亚砜(4mL)中的溶液。将反应物封盖并置于预加热的150℃油浴中过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC,50%-99%乙腈在水(0.1%盐酸改性剂)中的梯度纯化,得到呈白色粉末的7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物233)(138.6mg,43%)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.3(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

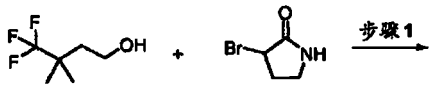
[3052] 步骤10:7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物234)和7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物235)

[3053] 

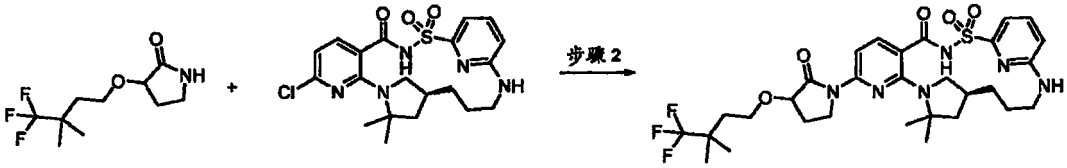
[3054] 通过手性SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及28%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂)/72%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物233)(138.6mg,0.2187mmol)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物234)(68.1mg,98%)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.4(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为7,7-二甲基-11-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物235)(59.3mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.46(s,1H),8.20(d,J=

2.8Hz,1H),7.75(d,J＝33.8Hz,2H),7.18(s,1H),6.90(d,J＝8.2Hz,1H),6.82(s,1H),6.11(d,J＝2.8Hz,1H),4.20(t,J＝6.2Hz,2H),3.72-3.46(m,1H),2.26(s,1H),1.99-1.65(m,6H),1.55(s,6H),1.49-1.15(m,2H),0.95-0.87(m,2H),0.79-0.70(m,2H),一些质子被溶剂遮蔽。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.3(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

[3055] 实施例70:制备(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物237)

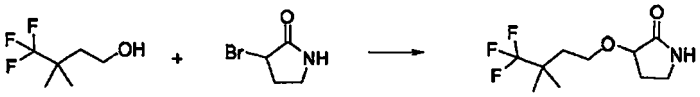


[3056]



[3057] 步骤1:3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡咯烷-2-酮

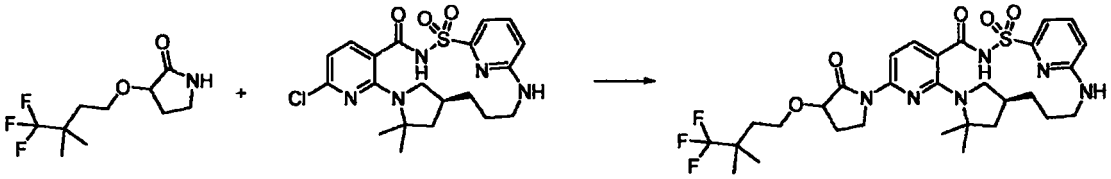
[3058]



[3059] 在氮气下经2min在-50℃至-60℃向4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-醇(280mg,1.793mmol,含有29mol%残余二乙醚)和3-溴吡咯烷-2-酮(275mg,1.677mmol)在无水四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中逐滴添加[双(三甲基硅烷基)氨基]钾(7.1mL,0.5M在甲苯中,3.550mmol)。在该温度下搅拌15min后,移除冷却浴并且立即将烧瓶置于0℃的冰水浴中。随后使反应物升温至环境温度并且在氮气下继续搅拌过夜。将冰醋酸(200μL,3.517mmol)添加至反应物并且减压移除挥发物。通过硅胶层析(0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度,经25min)纯化残余物,得到呈灰白色固体的3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡咯烷-2-酮(238mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ5.87(s,1H),4.13(dt,J＝9.6,7.0Hz,1H),3.42(dt,J＝9.6,6.8Hz,1H),3.39-3.33(m,1H),2.52-2.41(m,1H),2.25(dt,J＝9.6,7.0Hz,1H),1.72(td,J＝6.9,1.5Hz,2H),1.57-1.43(m,2H),0.94(d,J＝3.6Hz,6H)。19F NMR(376MHz,苯-d6)δ-78.62。ESI-MS m/z计算值239.11331,实验值240.2(M+1)$^+$;保留时间:1.16min(LC方法B)。

[3060] 步骤2:(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物237)

[3061]

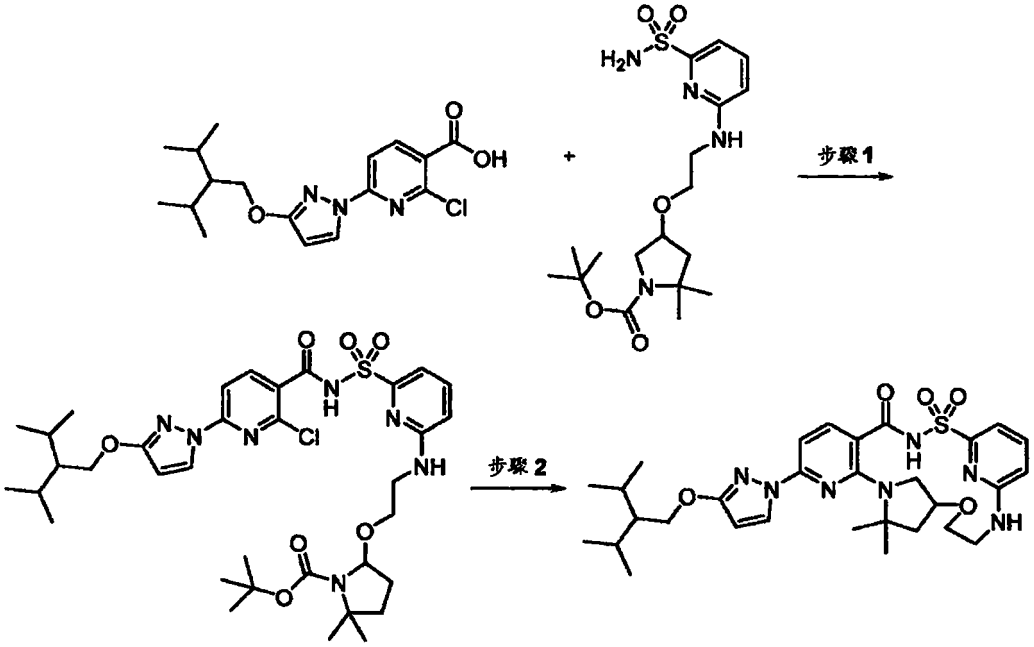


[3062] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20mg,0.04445mmol)、3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁氧基)吡咯烷-2-酮(13mg,0.05434mmol)、碳

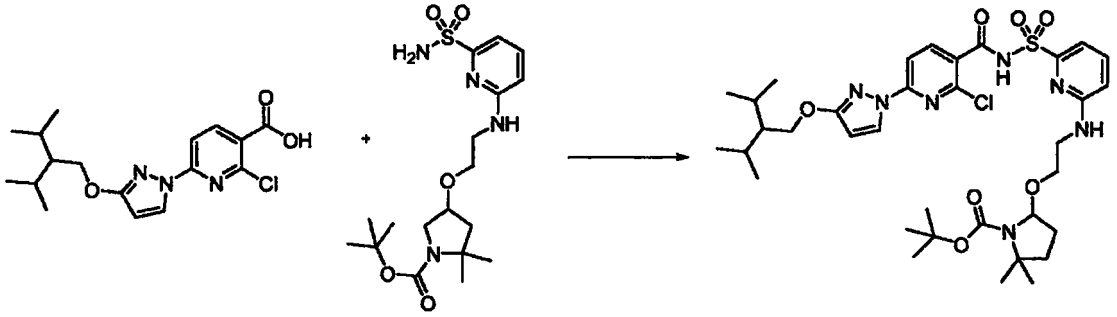
酸铯(52mg,0.1596mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(4mg,0.006913mmol)和无水二噁烷(0.7mL)。使氮气吹扫通过非均质混合物,持续3min。随后,在氮气下添加三(苯亚甲基丙酮)二钯(0)(4mg,0.004368mmol),并且再使氮气吹扫通过混合物,持续2min,并且在氮气气氛下封盖。在108℃搅拌混合物过夜。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),经15min的30%-99%乙腈/水的双梯度运行(盐酸作为改性剂)]纯化样品,得到呈微黄色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物237)(8mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),7.71(dd,J=8.4,1.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.52(dd,J=8.4,6.3Hz,1H),7.04(dt,J=7.3,0.9Hz,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),6.70(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),4.31(两个t,J=8.3Hz,1H),4.08-3.87(m,3H),3.81-3.64(m,2H),3.17-3.04(m,1H),2.94(d,J=13.2Hz,1H),2.73-2.63(m,1H),2.47-2.38(m,1H),2.15-2.02(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.82(dd,J=11.7,5.1Hz,1H),1.76(td,J=7.0,1.8Hz,3H),1.69-1.57(m,2H),1.57(s,3H),1.50(t,J=12.4Hz,1H),1.46(s,3H),1.29(dd,J=13.6,12.8Hz,1H),1.14(t,J=1.9Hz,6H)。19F NMR(376MHz,二甲亚砜-d_6)δ-77.59。ESI-MS m/z计算值652.2655,实验值653.4$(M+1)^+$;保留时间:2.1min(LC方法B)。

[3063] 实施例71:制备12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物238)

[3064]

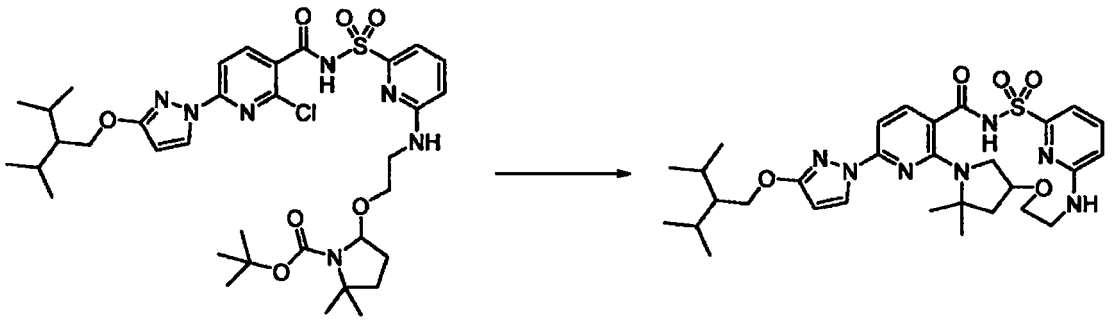


[3065] 步骤1:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3066] 

[3067] 将2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(225mg,0.6395mmol)和羰基二咪唑(111mg,0.6846mmol)合并于无水四氢呋喃(8mL)中并在40℃搅拌75min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(265mg,0.6393mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(200μL,1.337mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度进行硅胶层析纯化,得到呈灰白色固体的4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(176mg,37%)。ESI-MS m/z计算值747.3181,实验值748.41(M+1)$^+$;保留时间:0.67min(LC方法A)。

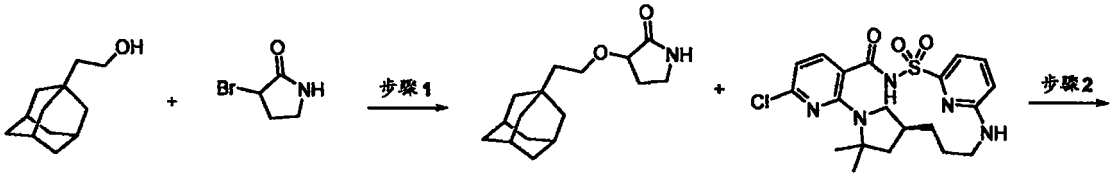
[3068] 步骤2:12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物238)

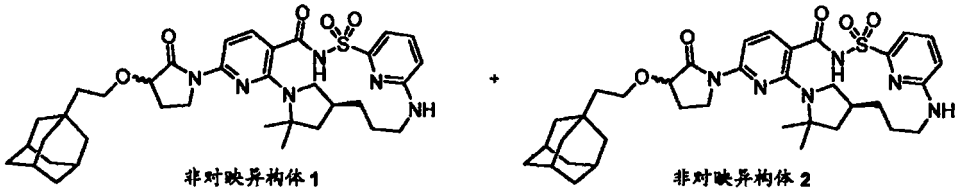
[3069] 

[3070] 将4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-异丙基-3-甲基-丁氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(176mg,0.2352mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中并且向该混合物中添加三氟乙酸(550μL,7.14mmol)。在室温搅拌反应溶液30min。将反应混合物减压浓缩至干燥。将所得残余物与碳酸钾(195mg,1.41mmol)、氟化铯(53.6mg,0.353mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3mL)合并于小瓶中并且用氮气吹扫。将小瓶封盖,加热至140℃并且搅拌20h。将混合物冷却至室温。过滤反应混合物并且随后通过反相制备型层析(C_{18}柱,30%至99%在水(5mM盐酸)中的乙腈(无改性剂),经30min)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物238)(64mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.59(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.59(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.13(d,J=9.1Hz,1H),7.10(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=

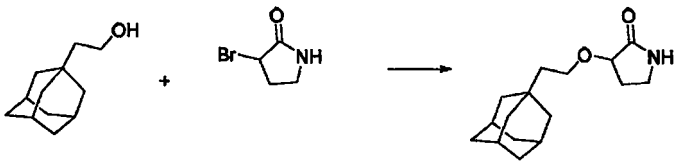
8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.8Hz,1H),4.23(d,J=4.8Hz,2H),4.10(d,J=8.7Hz,2H),3.88(t,J=11.9Hz,1H),3.61(d,J=12.7Hz,1H),3.22(s,1H),2.87(d,J=9.4Hz,1H),2.08(dd,J=11.4,6.0Hz,1H),1.89(dq,J=13.2,6.6Hz,2H),1.79(t,J=10.9Hz,1H),1.58(d,J=9.7Hz,6H),1.42-1.30(m,2H),0.98(d,J=6.8Hz,6H),0.92(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值611.289,实验值612.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[3071] 实施例72:制备(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物240)和(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物241)

[3072] 



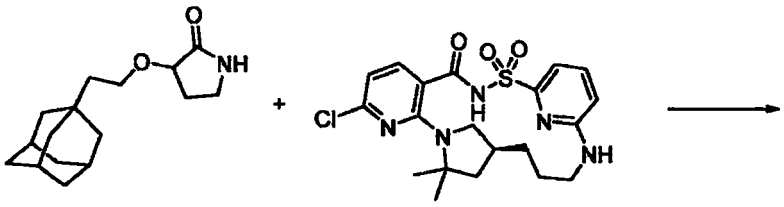
[3073] 步骤1:3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]吡咯烷-2-酮

[3074] 

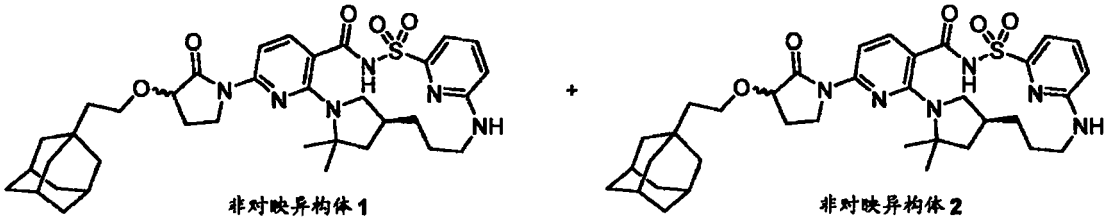
[3075] 在-50℃向1-金刚烷乙醇(1.099g,6.098mmol)和3-溴吡咯烷-2-酮(1.00g,6.098mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液中逐滴添加双(三甲基硅烷基)氨基钾(1.0M在四氢呋喃中,12.8mL,12.8mmol)。在相同温度搅拌反应物20min,随后在冰浴中搅拌3h。用氯化铵饱和水溶液(50mL)淬灭反应物并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用己烷研磨残余物并且通过过滤收集所形成的固体,得到呈灰白色固体的3-(2-金刚烷-1-基-乙氧基)-吡咯烷-2-酮(1.192g,74%)。^{1}H-NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)d(ppm):7.78(s,br,1H),3.81(m,2H),3.51(q,t=8.8Hz,1H),3.11(m,2H),2.27(m,1H),1.90-1.40(m,16H),1.30(t,J=7.3Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值263.19,实验值263.8(M+1)$^+$;保留时间:5.24min(LC方法Q)。

[3076] 步骤2:(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物240)和(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异

构体2)(化合物241)



[3077]

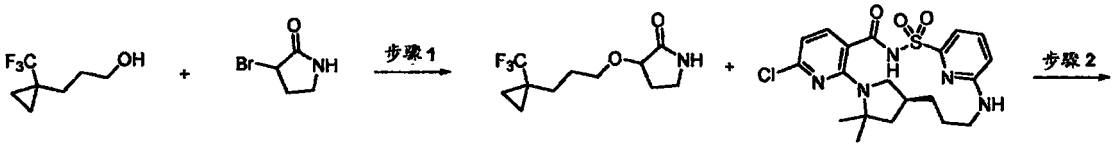


[3078] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(35mg,0.07779mmol)、3-[2-(1-金刚烷基)乙氧基]吡咯烷-2-酮(29mg,0.1101mmol)、$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.01201mmol)、Xantphos(9mg,0.01555mmol)、碳酸铯(129mg,0.3959mmol)和无水二噁烷(0.5mL)。用氮气对混合物充气约3min,封盖并在120℃搅拌14h。通过将氮气吹入小瓶中来浓缩有机溶剂。将残余物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并使用乙腈在水中的梯度(30至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷(1×)和乙酸乙酯(2×)萃取所得水溶液,并且合并有机相并经硫酸钠干燥。过滤随后蒸发溶剂,得到固体,该固体通过硅胶快速层析,使用甲醇在二氯甲烷中的梯度(0%至5%,经30min)进一步纯化。合并纯级分并且蒸发溶剂。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂,得到非对映异构体的混合物,所述非对映异构体通过手性SFC(chiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相:24%乙腈/甲醇(90:10,20mM NH_3),76%二氧化碳,10mL/min;14mg/mL在乙腈:甲醇:二甲亚砜(81:9:10)中;注入体积70μL,100巴)分离。

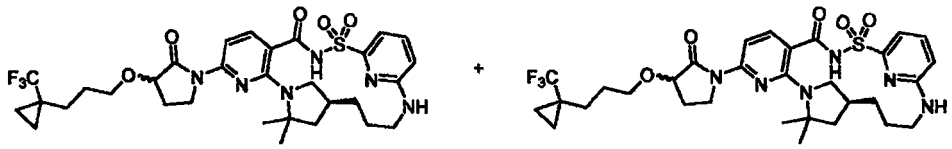
[3079] 待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物240)(6.1mg,22%,98%ee)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(宽s,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.60-7.44(m,2H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.94(br s,1H),6.68(br d,J=8.5Hz,1H),4.21(t,J=8.0Hz,1H),4.02(t,J=9.5Hz,1H),3.97-3.82(m,2H),3.74-3.65(m,1H),3.64-3.53(m,1H),3.12(br s,1H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.77-2.64(m,1H),2.45-2.34(m,1H),2.17-2.03(m,1H),2.00-1.71(m,6H),1.70-1.39(m,19H),1.40-1.13(m,5H)。ESI-MS m/z计算值676.3407,实验值677.4(M+1)$^+$;保留时间:2.42min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-8-{3-[2-(金刚烷-1-基)乙氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物242)(5.1mg,17%,93%ee)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.44(宽s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),7.00-6.89(br m,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.26(t,J=8.2Hz,1H),

3.98-3.82(m,3H),3.76(q,J=8.5Hz,1H),3.58(q,J=7.7Hz,1H),3.10(br s,1H),2.94(br d,J=13.3Hz,1H),2.74-2.63(m,1H),2.47-2.34(m,1H),2.10(br s,1H),1.95-1.69(m,6H),1.68-1.39(m,19H),1.37-1.18(m,5H)。ESI-MS m/z计算值676.3407,实验值677.4(M+1)$^+$;保留时间:2.41min(LC方法B)。

[3080] 实施例73:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物242)和(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物243)

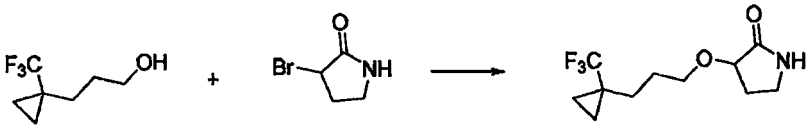


[3081]



[3082] 步骤1:3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡咯烷-2-酮

[3083]

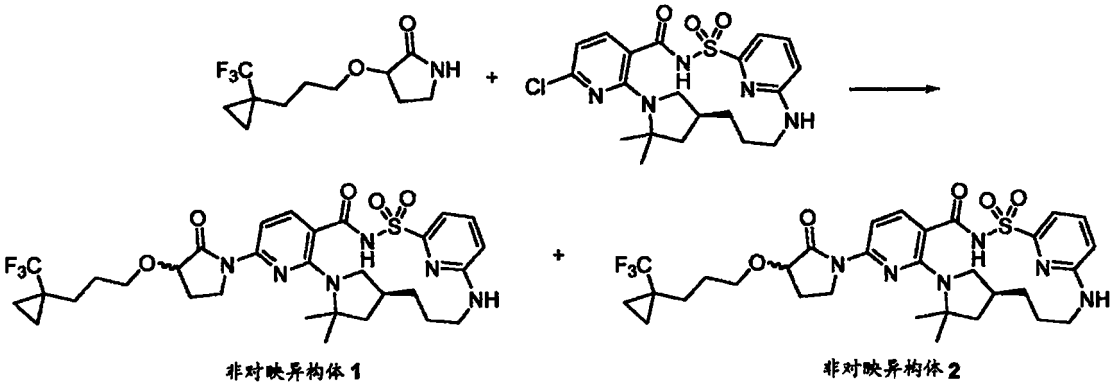


[3084] 在氮气下向100mL烧瓶中装入3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(450mg,2.676mmol)、3-溴吡咯烷-2-酮(442mg,2.695mmol)和无水四氢呋喃(12mL)。将混合物冷却至-50℃。经5min逐滴添加[双(三甲基硅烷基)氨基]钾(11.3mL,0.5M在甲苯中,5.650mmol)并且在-50℃搅拌黄色混合物15-20min,随后在0℃的冰浴中搅拌至少3h.在冰浴中搅拌反应物,使其缓慢升温至室温。16h后,将混合物冷却至0℃,随后将冰醋酸(250μL,4.396mmol)添加至反应物,得到浅棕色浆料。添加盐水(75mL)和乙酸乙酯(75mL)并且分离两相。用乙酸乙酯(2×25mL)进一步萃取水相。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发溶剂。通过硅胶层析(0%至15%甲醇/二氯甲烷梯度,经30min)纯化粗残余物,得到期望的呈灰白色固体的3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡咯烷-2-酮(555mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.65(宽s,1H),3.95(dd,J=7.7,7.0Hz,1H),3.84(dt,J=9.2,6.2Hz,1H),3.54(dt,J=9.2,6.3Hz,1H),3.41(dddd,J=9.7,8.5,3.7,1.1Hz,1H),3.33-3.23(m,1H),2.40(dtd,J=13.1,7.6,3.7Hz,1H),2.09-1.96(m,1H),1.80-1.69(m,2H),1.69-1.52(m,2H),0.98-0.85(m,2H),0.64-0.47(m,2H)。ESI-MS m/z计算值251.11331,实验值252.1(M+1)$^+$;保留时间:1.32min(LC方法B)。

[3085] 步骤2:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物242)和(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,

11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物243)

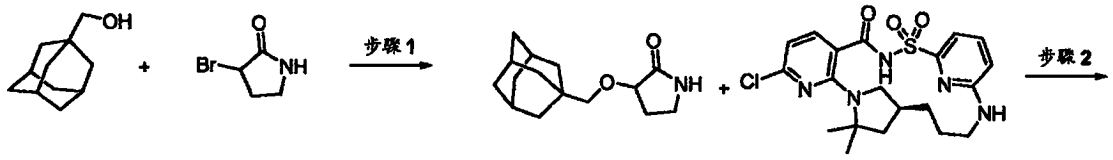
[3086]



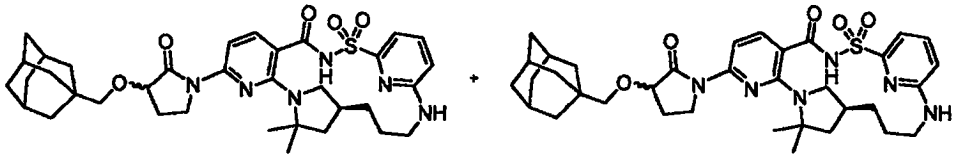
[3087] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(32mg,0.07112mmol)、3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡咯烷-2-酮(25mg,0.09950mmol)、$Pd_2(dba)_3$(11mg,0.01201mmol)、Xantphos(11mg,0.01901mmol)、碳酸铯(110mg,0.3376mmol)和无水二噁烷(0.6mL)。用氮气对混合物充气约3min,封盖并在120℃搅拌16h。通过将氮气吹入小瓶中来浓缩有机溶剂。将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(30%至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用乙酸乙酯(3×)萃取所得水溶液并且经硫酸钠干燥合并的有机相。过滤和蒸发溶剂,得到固体,所述固体通过硅胶快速层析,使用甲醇在二氯甲烷中的梯度(0%至5%,经30min)纯化。合并纯级分并且蒸发溶剂。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂,得到非对映异构体的混合物,所述非对映异构体通过手性SFC(ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相:24%乙腈/甲醇(90:10;20mM NH_3),76%二氧化碳,10mL/min;浓度:23mg/mL:在乙腈/甲醇(90:10;20mM NH_3)中;注入体积70μL,100巴)分离。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物242)(6.3mg,26%)。ESI-MS m/z计算值664.2655,实验值665.4$(M+1)^+$;保留时间:2.05min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物243)(5.2mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(宽s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.61-7.47(m,2H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),4.30(t,J=8.4Hz,1H),3.92(t,J=9.8Hz,2H),3.82-3.70(m,2H),3.60-3.49(m,1H),3.10(br s,1H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.74-2.64(m,1H),2.48-2.36(m,1H),2.10(br s,1H),1.93-1.68(m,3H),1.68-1.40(m,12H),1.38-1.20(m,2H),0.93-0.83(m,2H),0.77-0.66(m,2H)。ESI-MS m/z计算值664.2655,实验值665.4$(M+1)^+$;保留时间:2.06min(LC方法B)。

[3088] 实施例74:制备(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1

(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物244)和(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物245)



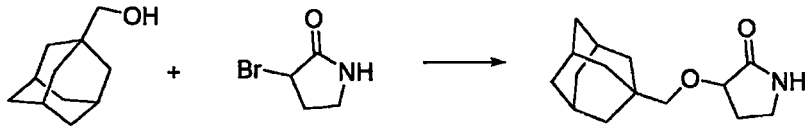
[3089]



非对映异构体1 非对映异构体2

[3090] 步骤1:3-(1-金刚烷基甲氧基)吡咯烷-2-酮

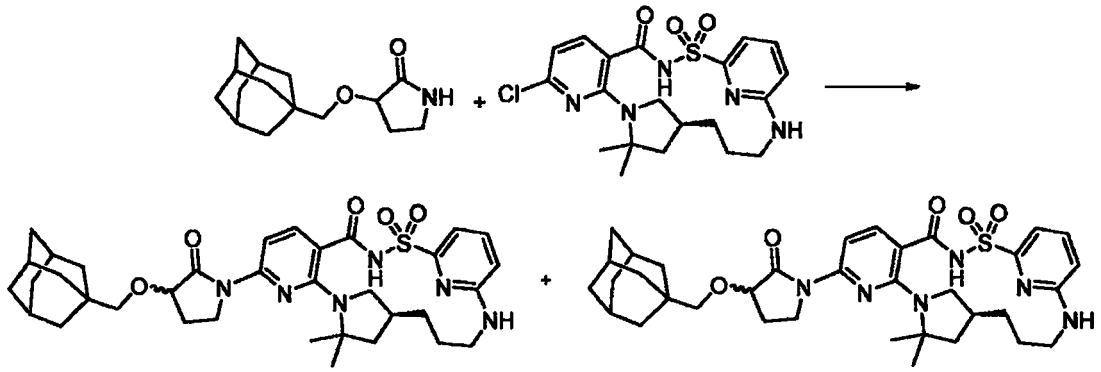
[3091]



[3092] 在-60℃向1-金刚烷甲醇(0.500g,3.007mmol)和3-溴吡咯烷-2-酮(0.493g,3.007mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加1M双(三甲基硅烷基)氨基钾在四氢呋喃(6.3mL,6.30mmol)中的溶液。在此温度搅拌反应物20min,随后升高至0℃,并再搅拌2h。用氯化铵饱和水溶液(20mL)淬灭反应物并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用已烷(30mL)研磨残余物并且通过过滤收集所形成的固体,得到呈白色固体的3-(金刚烷-1-基甲氧基)-吡咯烷-2-酮(0.594g,79%)。^{1}H-NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)d(ppm):7.77(s,br,1H),3.82(t,J=7.3Hz,1H),3.31(m,1H),3.11(m,2H),3.30(d,J=9Hz,1H),2.26(m,1H),1.92-1.48(m,16H)。ESI-MS m/z计算值249.17,实验值250.2(M+1)$^+$;保留时间:4.97min(LC方法Q)。

[3093] 步骤2:(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物244)和(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物245)

[3094]



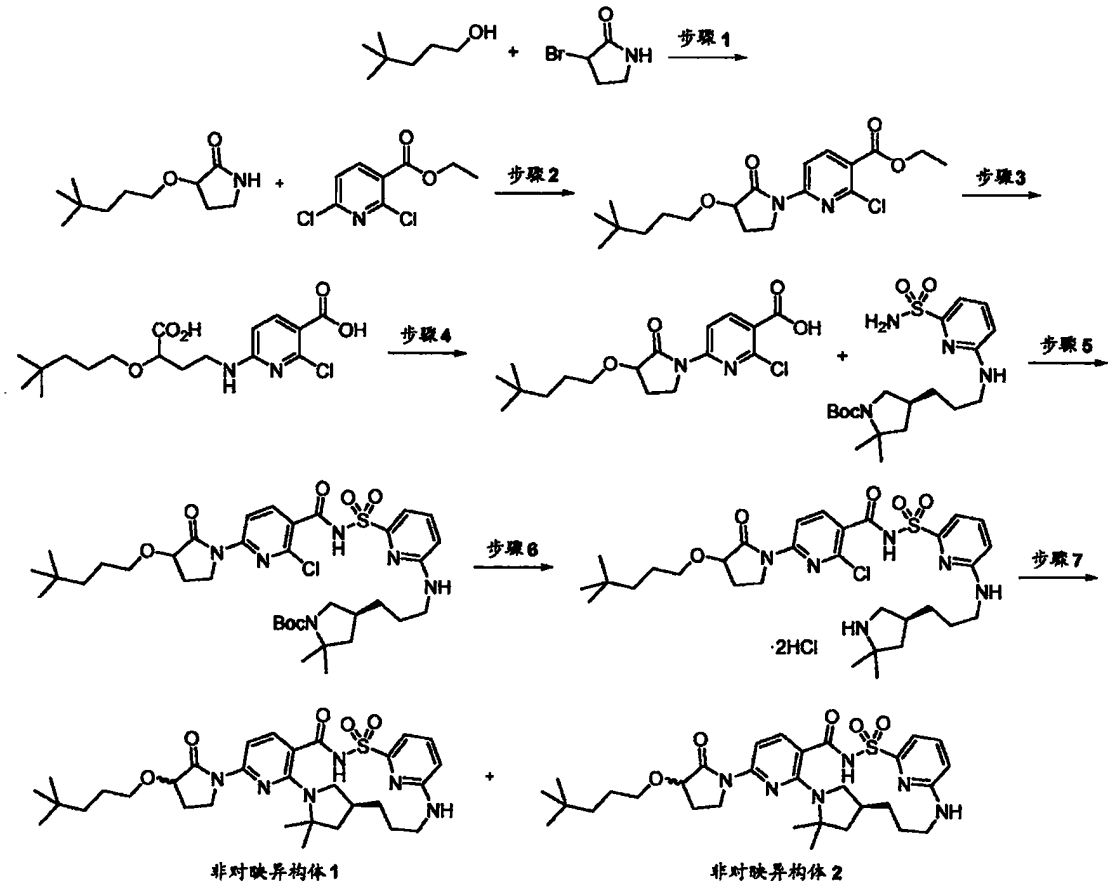
非对映异构体1 非对映异构体2

[3095] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(35mg,0.07779mmol)、3-(1-金刚烷基甲氧基)吡咯烷-2-酮(30mg,0.1203mmol)、$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.01092mmol)、Xantphos(12mg,0.02074mmol)、碳酸铯(130mg,0.3990mmol)和无水二噁烷(0.6mL)。用氮气对混合物充气约3min,封盖并在120℃搅拌22h。通过将氮气吹入小瓶中来浓缩有机溶剂。将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并使用乙腈在水中的梯度(30至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸(950μL注入)对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用乙酸乙酯(2X)萃取固体并且经硫酸钠干燥有机相。过滤接着蒸发溶剂,得到固体,该固体通过硅胶快速层析,使用甲醇在二氯甲烷中的梯度(0%至5%,经30min)纯化。收集纯级分并且蒸发溶剂。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂,得到非对映异构体的混合物,所述非对映异构体通过手性SFC((ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相:31%乙腈/甲醇(90:10,20mM NH_3),69%二氧化碳,10mL/min;浓度23mg/mL在乙腈:甲醇(90:10;20mM NH3)中;注入体积70μL,100巴)分离。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物244)(6.3mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.46(宽s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.95(br s,1H),6.69(d,J=8.4Hz,1H),4.19(t,J=8.1Hz,1H),4.02(t,J=9.3Hz,1H),3.98-3.84(m,1H),3.69(dt,J=10.4,7.5Hz,1H),3.41(d,J=9.0Hz,2H),3.11(d,J=9.0Hz,2H),2.93(d,J=13.2Hz,1H),2.76-2.64(m,1H),2.45-2.36(m,1H),2.10(br s,1H),1.98-1.85(m,4H),1.85-1.41(m,22H),1.34-1.26(m,1H)。ESI-MS m/z计算值662.325,实验值663.5(M+1)⁺;保留时间:2.41min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物245)(5.6mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(宽s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.95(br s,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),4.24(t,J=8.3Hz,1H),3.92(t,J=9.5Hz,2H),3.77(q,J=9.4,8.8Hz,1H),3.41(d,J=8.9Hz,2H),3.10(d,J=9.0Hz,2H),2.93(d,J=13.3Hz,1H),2.77-2.64(m,1H),2.46-2.38(m,1H),2.10(br s,1H),1.96-1.72(m,6H),1.72-1.42(m,20H),1.38-1.25(m,1H)。

[3096] ESI-MS m/z计算值662.325,实验值663.5(M+1)$^+$;保留时间:2.41min(LC方法B)。

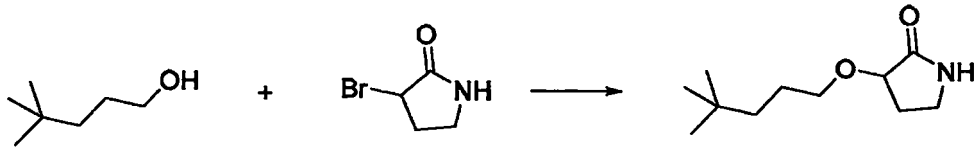
[3097] 实施例75:制备(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物246)和(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物247)

[3098]



[3099] 步骤1:3-(4,4-二甲基戊氧基)吡咯烷-2-酮

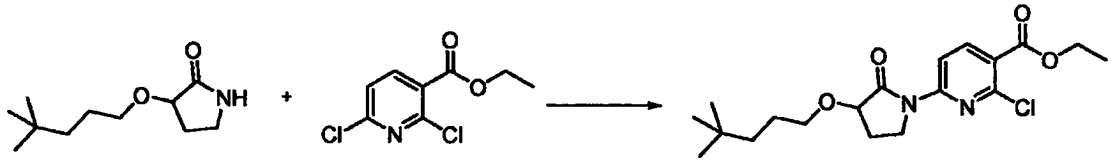
[3100]



[3101] 在氮气下向100mL烧瓶中装入4,4-二甲基戊-1-醇(0.97g,8.348mmol)、3-溴吡咯烷-2-酮(1.41g,8.598mmol)和无水四氢呋喃(5mL)。在冰水浴中冷却混合物并且经10min添加KHMDS溶液(17mL,1M,17.00mmol)(溶液快速变成棕色)。在冷却浴中搅拌混合物,使其升温至室温过夜。24h后,在冰水浴中冷却反应物并用乙酸(1mL,17.58mmol)和盐水(50mL)处理。用乙酸乙酯(2×40mL)萃取产物。将合并的有机萃取物经硫酸钠洗涤,过滤,并且蒸发溶剂,得到粗物质(430mg)。使用甲醇在二氯甲烷中的梯度(0%至15%,经20min)对残余物进行硅胶快速层析,得到呈茶色固体的3-(4,4-二甲基戊氧基)吡咯烷-2-酮(239mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.85(宽s,1H),3.97(dd,J=7.7,6.9Hz,1H),3.83(ddd,J=8.9,7.4,

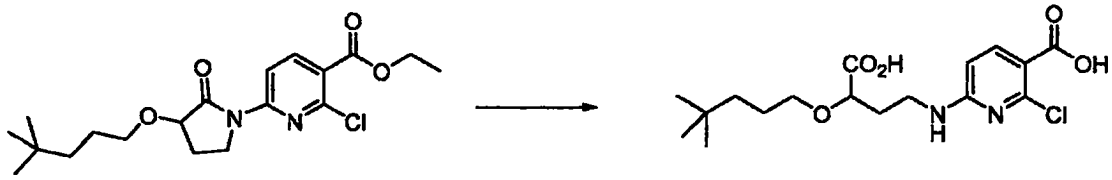
6.6Hz,1H),3.52(dt,J=9.0,7.1Hz,1H),3.43(dddd,J=9.6,8.4,3.8,1.2Hz,1H),3.29(dddd,J=9.6,7.5,6.7,0.8Hz,1H),2.42(dtd,J=13.1,7.6,3.9Hz,1H),2.09(ddt,J=13.0,8.4,6.8Hz,1H),1.68-1.49(m,2H与残余溶剂重叠),1.28-1.12(m,2H),0.88(s,9H)。ESI-MS m/z计算值199.15723,实验值200.2(M+1)$^+$;保留时间:1.3min(LC方法B)。

[3102] 步骤2:2-氯-6-[3-(4,4-二-甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯

[3103] 

[3104] 在氮气下向100mL烧瓶中装入含2,6-二氯吡啶-3-甲酸乙酯(336mg,1.527mmol)和3-(4,4--甲基戊氧基)吡咯烷-2-酮(287mg,1.440mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(6mL)。添加碳酸钾(271mg,1.961mmol)(325目),随后添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(25mg,0.2229mmol)。在氮气下在环境温度搅拌混合物。2天后,通过添加水(50mL)来淬灭反应物,接着用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发溶剂。产物通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯在己烷中的梯度(0%至50%,经20min)纯化。收集纯级分并且蒸发溶剂,得到缓慢固化的呈无色树脂的2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(358mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.36(d,J=8.6Hz,1H),8.32(d,J=8.6Hz,1H),4.38-4.26(m,3H),4.02(ddd,J=11.1,8.9,2.6Hz,1H),3.81-3.67(m,2H),3.54(dt,J=9.3,6.6Hz,1H),2.49-2.39(m,1H),1.92(dq,J=12.4,8.8Hz,1H),1.58-1.44(m,2H),1.32(t,J=7.1Hz,3H),1.25-1.16(m,2H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值382.16592,实验值383.3(M+1)$^+$;保留时间:2.26min(LC方法B)。

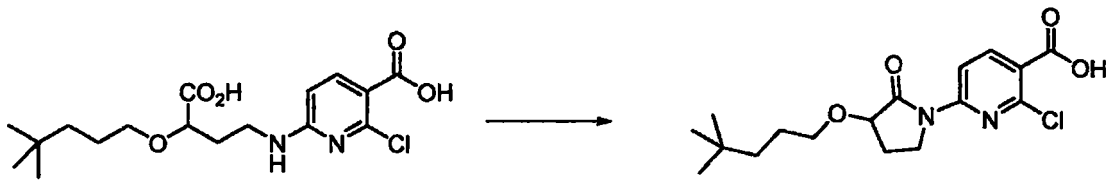
[3105] 步骤3:6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]氨基]-2-氯-吡啶-3-甲酸

[3106] 

[3107] 在100mL烧瓶中,搅拌含2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸乙酯(335mg,0.8749mmol)的甲醇(5mL)和四氢呋喃(5mL)直到均质为止。向混合物中添加氢氧化钠(1mL,2M,2.000mmol)(2M水溶液),并且在环境温度搅拌浑浊混合物9h。再次添加氢氧化钠(1mL,6N)并且将混合物搅拌过夜。用水(40mL)稀释反应物。通过缓慢添加6N盐酸来酸化溶液,直至pH=2为止。用乙酸乙酯(2×50mL,1×25mL)萃取固体,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]氨基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(333mg,定量收率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.60(s,2H),7.87(d,J=8.6Hz,1H),7.61(t,J=5.6Hz,1H),6.44(d,J=8.7Hz,1H),3.83(dd,J=8.9,3.8Hz,1H),3.50(dt,J=8.9,6.6Hz,1H),3.42-3.36(m,1H),3.34(宽s,与水信号部分重叠,1H),3.25(dt,J=8.9,6.7Hz,1H),2.00-1.85(m,1H),1.85-1.73(m,1H),1.52-1.39(m,2H),1.20-1.12(m,2H),0.84(s,9H)。ESI-MS m/z计算值372.1452,实验值373.2(M+1)$^+$;保留时间:1.47min(LC方法

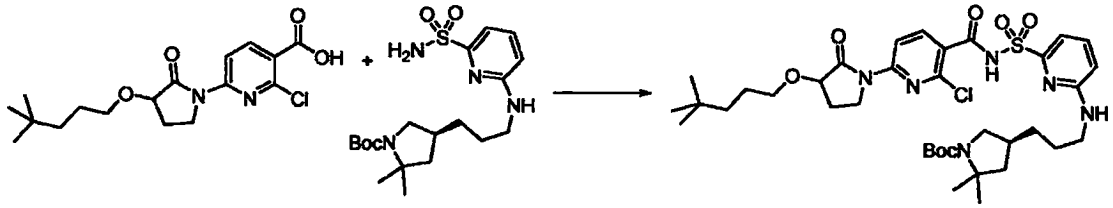
B)。

[3108] 步骤4:2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸

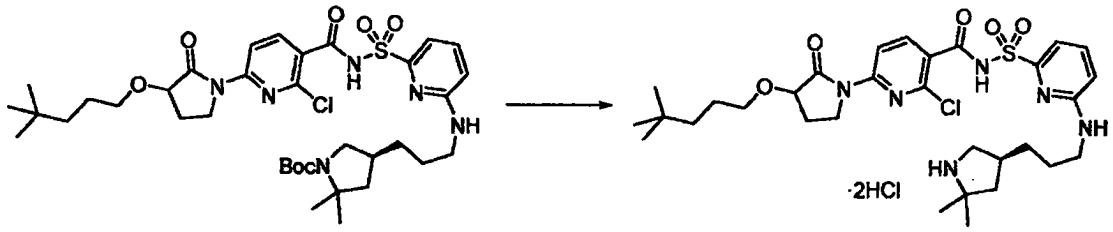
[3109] 

[3110] 在氮气下向100mL烧瓶中装入6-[[3-羧基-3-(4,4-二甲基戊氧基)丙基]氨基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(281mg,0.7537mmol)、HATU(292mg,0.7680mmol)和无水四氢呋喃(6mL)(局部悬浮液)。添加三乙胺(0.34mL,2.439mmol)(快速变成黄色均质溶液),并且在室温搅拌混合物2天。添加水(30mL),之后添加盐酸(200μL,6M,1.200mmol)(6N水溶液,最终pH=4)。过滤所得白色固体并用水洗涤,得到呈白色固体的纯2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸(196mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.51(s,1H),8.34(d,J=8.6Hz,1H),8.31(d,J=8.6Hz,1H),4.33(dd,J=8.9,7.9Hz,1H),4.01(ddd,J=11.2,8.8,2.6Hz,1H),3.82-3.67(m,2H),3.54(dt,J=9.2,6.6Hz,1H),2.48-2.37(m,1H),1.91(dq,J=12.4,8.9Hz,1H),1.58-1.44(m,2H),1.27-1.14(m,2H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值354.13464,实验值355.3(M+1)$^+$;保留时间:1.91min(LC方法B)。

[3111] 步骤5:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3112] 

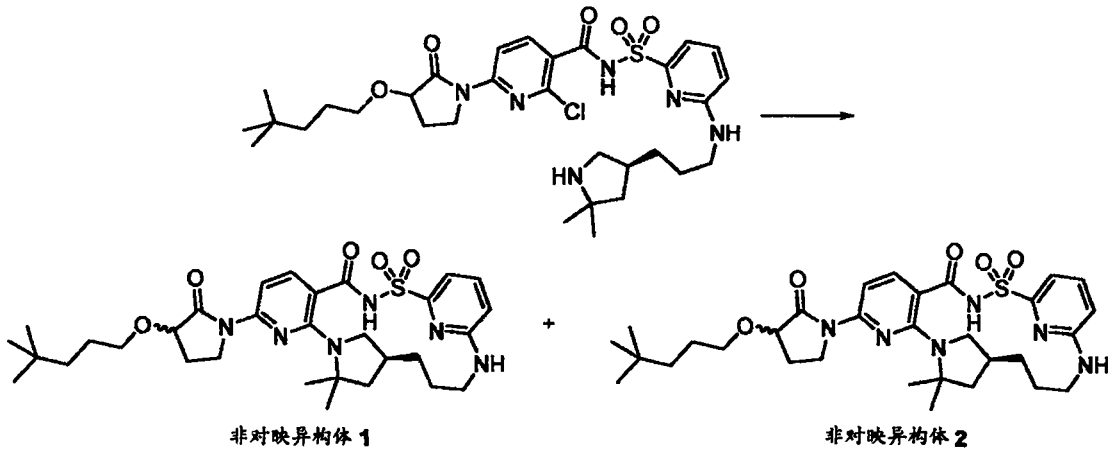
[3113] 在氮气下向100mL圆底烧瓶中装入2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酸(182mg,0.5129mmol)和无水四氢呋喃(3mL)。添加羰基二咪唑(102mg,0.6291mmol)(新近由四氢呋喃再结晶),并且在氮气下在室温搅拌混合物3h。再添加35mg羰基二咪唑并且在室温搅拌混合物2h。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(211mg,0.5115mmol)在无水四氢呋喃(1.5mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.38mL,2.541mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物过夜。2天后,减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)处理所得浓稠油状物。缓慢添加盐酸(600μL,6M,3.600mmol)(最终pH=5),并且分离两相。用乙酸乙酯(30mL)萃取水相。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物溶解于二氯甲烷中并通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯在己烷中的梯度(0%至100%,经30min)纯化,得到呈无色树脂的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(138mg,36%,90%纯度)。ESI-MS m/z计算值748.3385,实验值749.5(M+1)$^+$;保留时间:2.42min(LC方法B)。

[3114] 

[3115] 步骤6:2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[3116] 向100mL烧瓶中装入(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(138mg,0.1842mmol)、二氯甲烷(2mL)和盐酸(300μL,4M在二噁烷中,1.200mmol)。在室温搅拌反应物3.5h(60%转化率)。添加其他量的盐酸(300μL,4M,1.200mmol)并且将反应物再搅拌2h。通过真空蒸发移除挥发物。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作直到获得白色固体为止。真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(125mg,94%)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值648.2861,实验值649.4$(M+1)^+$;保留时间:1.62min(LC方法B)。

[3117] 步骤7:(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对1)(化合物246)和(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体对2)(化合物247)

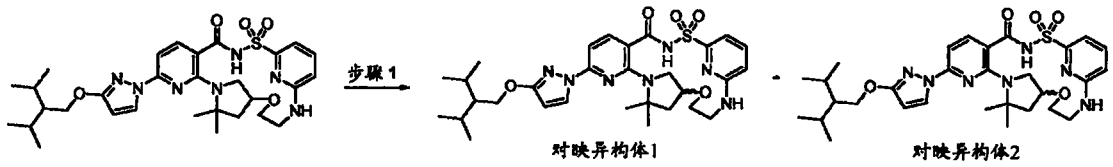
[3118] 

非对映异构体 1 非对映异构体 2

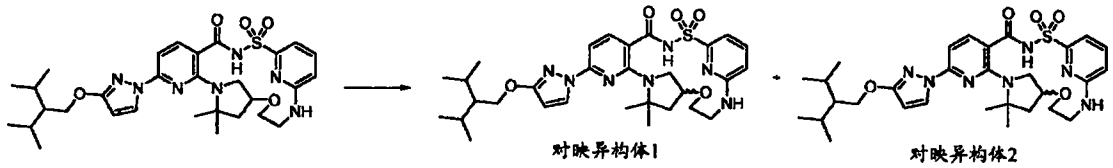
[3119] 在氮气下向装配有磁性搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入2-氯-6-[3-(4,4-二甲基戊氧基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(125mg,0.1731)、无水NMP(7mL)和碳酸钾(465mg,3.365mmol)(325目)。在氮气下在155℃将混合物在干浴中剧烈搅拌20h。在冷却至室温后,将混合物倒入冷却水(50mL)中,并通过添加盐酸(1mL,6M,6.000mmol)将其酸化(轻微发泡)。过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于二氯甲烷中并通过硅胶快速层析,使用甲醇

在二氯甲烷中的梯度(0％至5％,经30min)纯化,得到非对映异构体的混合物,对所述混合物进行手性SFC分离(ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μM柱;流动相:24％乙腈/甲醇(90:10;20mM NH_3),76％二氧化碳,10mL/min;浓度23mg/mL在乙腈/甲醇(90:10;20mM NH_3)中;注入体积70μL,100巴),得到作为待洗脱的第一非对映异构体的(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物246)(22mg,20％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.43(s,1H),7.70(d,J＝8.4Hz,1H),7.56(t,J＝7.8Hz,1H),7.51(d,J＝8.3Hz,1H),7.04(d,J＝7.2Hz,1H),6.96(宽s,1H),6.70(d,J＝8.5Hz,1H),4.24(t,J＝8.2Hz,1H),4.03(t,J＝8.7Hz,1H),3.95-3.87(br m,1H),3.81-3.64(m,2H),3.52(dt,J＝9.2,6.6Hz,1H),3.12(br s,1H),2.94(d,J＝13.5Hz,1H),2.78-2.61(m,1H),2.42(dq,J＝13.0,7.9,6.3Hz,1H),2.11(宽s,1H),1.92(dq,J＝12.3,8.6Hz,1H),1.85-1.68(m,2H),1.64-1.41(m,10H),1.36-1.13(m,4H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值612.3094,实验值613.4(M+1)$^+$;保留时间:2.17min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-8-{3-[(4,4-二甲基戊基)氧基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物247)(21mg,19％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),7.70(d,J＝8.4Hz,1H),7.59-7.51(m,2H),7.04(d,J＝7.2Hz,1H),6.96(宽s,1H),6.70(d,J＝8.5Hz,1H),4.28(t,J＝8.4Hz,1H),3.92(t,J＝9.8Hz,2H),3.83-3.68(m,2H),3.52(dt,J＝9.2,6.6Hz,1H),3.10(br s,1H),2.94(br d,J＝13.4Hz,1H),2.80-2.59(m,1H),2.48-2.37(m,1H),2.10(br s,1H),1.95-1.68(m,3H),1.64-1.42(m,10H),1.36-1.14(m,4H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值612.3094,实验值613.4(M+1)$^+$;保留时间:2.17min(LC方法B)。

[3120] 实施例76:制备12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物248)和12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物249)

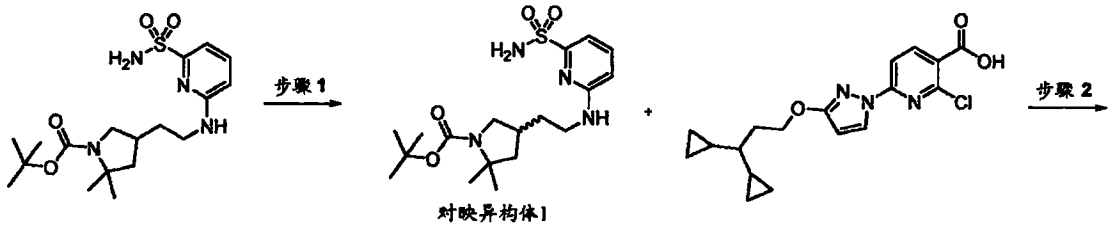
[3121] 

[3122] 步骤1:12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物248)和12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物249)

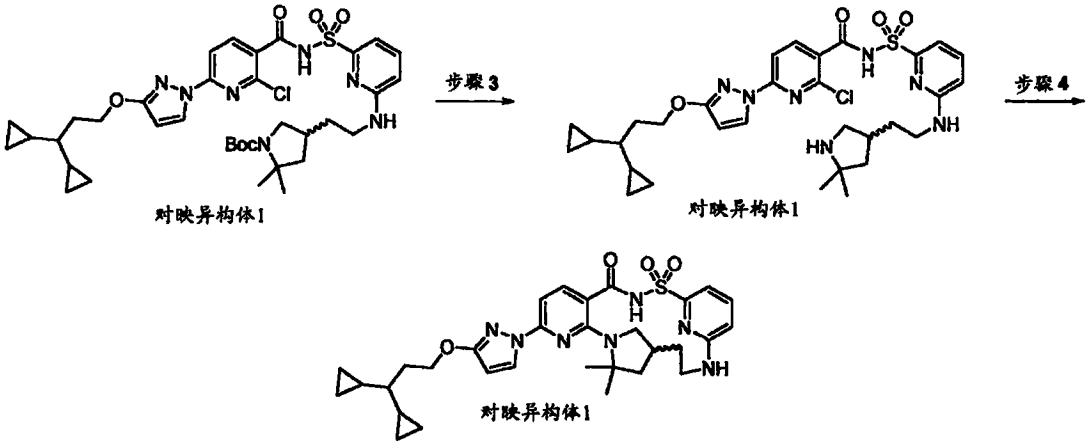
[3123] 

[3124] 对外消旋12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(60mg,0.09612mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃流动相:30%乙腈:甲醇(90:10),70%二氧化碳。待洗脱的第一对映异构体为12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物248)(21mg,71%)。ESI-MS m/z计算值611.289,实验值612.2(M+1)$^+$;保留时间:2.30min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为12,12-二甲基-8-{3-[3-甲基-2-(丙-2-基)丁氧基]-1H-吡唑-1-基}-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物249)(22mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.56(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=8.2Hz,1H),7.59(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.10(t,J=7.4Hz,2H),6.95(d,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.23(d,J=4.8Hz,2H),4.11(t,J=8.3Hz,2H),3.88(t,J=12.0Hz,1H),3.60(d,J=12.9Hz,1H),3.23(s,1H),3.07(s,1H),2.87(d,J=9.4Hz,1H),2.08(dd,J=11.7,5.9Hz,1H),1.96-1.85(m,2H),1.79(t,J=10.9Hz,1H),1.58(d,J=9.2Hz,6H),1.35(p,J=5.2Hz,1H),0.98(d,J=6.8Hz,6H),0.92(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值611.289,实验值612.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29min(LC方法B)。

[3125] 实施例77:制备11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物251)

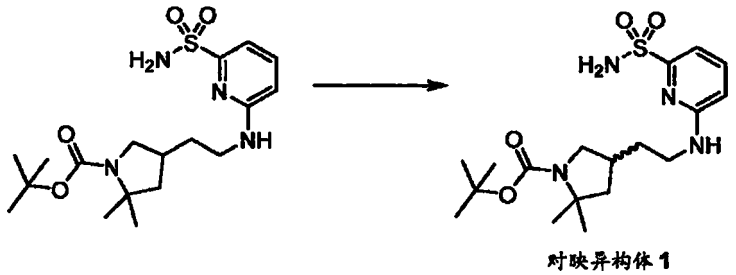


[3126]



[3127] 步骤1:2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

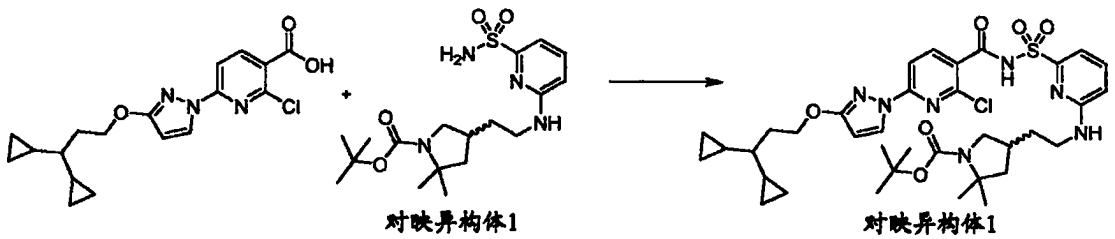
[3128]



[3129] 通过手性SFC,使用ChiralPak IG(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及32%甲醇(无改性剂))/68%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋2,2-二甲基-4-[2-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.475g,3.701mmol)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色泡沫的2,2-二甲基-4-[2-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体1)(670mg,91%)。ESI-MS m/z计算值398.19876,实验值399.3(M+1)$^+$;保留时间:1.59min(LC方法B)。

[3130] 步骤2:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体1)

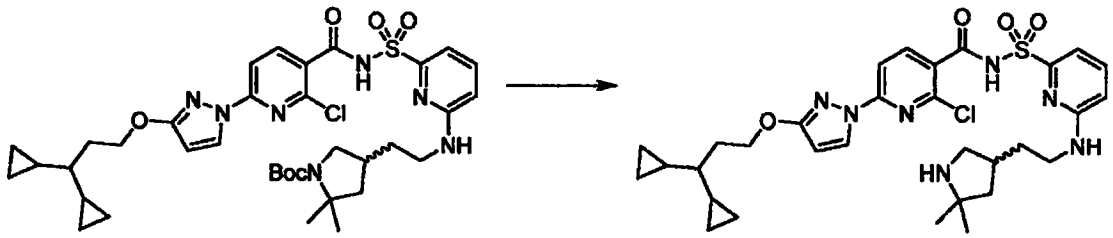
[3131]



[3132] 向烧瓶中添加2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(147.7mg,0.4082mmol)、再结晶的羰基二咪唑(66.2mg,0.4083mmol)和四氢呋喃(4mL)。在

40℃搅拌反应物90min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体1)(130mg,0.3262mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(150μL,1.003mmol)。搅拌反应物2天。过滤反应物并且通过HPLC(30%至99%乙腈:水梯度+0.1%盐酸改性剂)纯化,以提供4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体1)(30.4mg,13%)。ESI-MS m/z计算值741.30756,实验值742.4 $(M+1)^+$;保留时间:2.2min(LC方法G)。

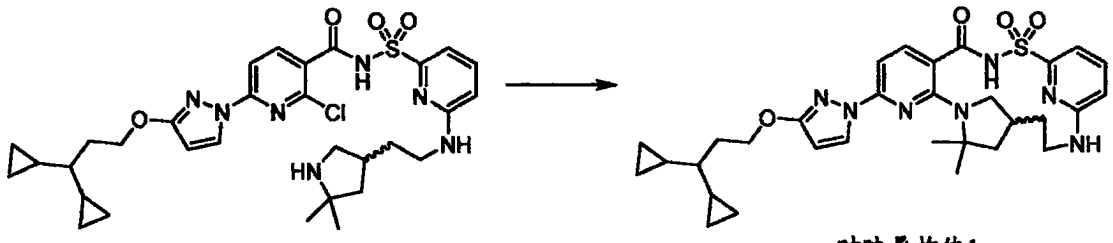
[3133] 步骤3:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体1)

[3134] 

对映异构体1 对映异构体1

[3135] 向含有4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体1)(30.4mg,0.04095mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(3mL)和三氟乙酸(125μL,1.622mmol)。将反应物在室温搅拌30min。将反应物蒸干,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体1)(24mg,91%)。ESI-MS m/z计算值641.2551,实验值642.3 $(M+1)^+$;保留时间:1.76min(LC方法B)。

[3136] 步骤4:11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物251)

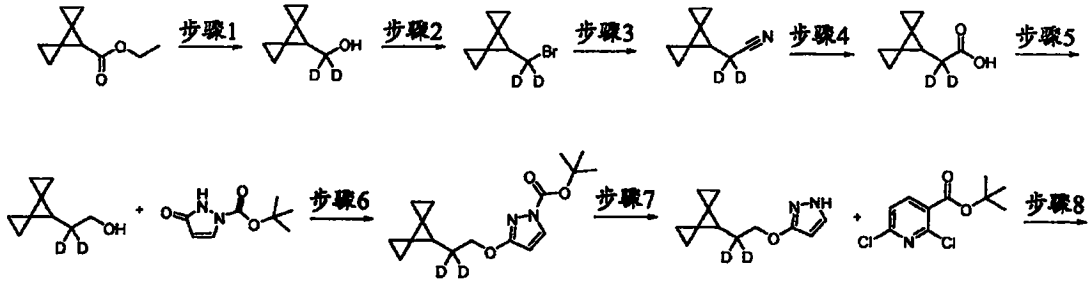
[3137] 

对映异构体1 对映异构体1

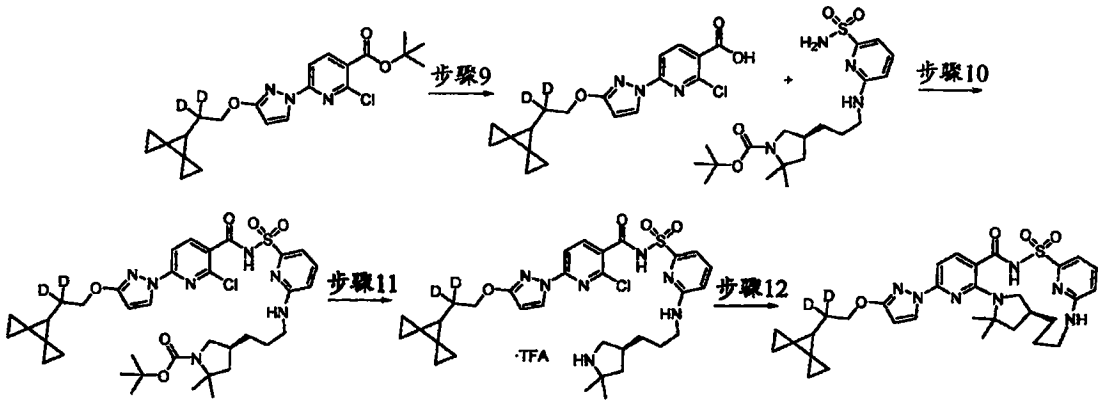
[3138] 向小瓶中添加碳酸钾(35mg,0.2532mmol)、氟化铯(12mg,0.07900mmol)、3 Å分子筛以及2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体1)(24mg,0.03737mmol)在二甲亚砜(1.5mL)中的溶液。将反应物置于150℃油浴中并且将其搅拌过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(10%-99%乙腈:水梯度+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环

[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物251)(9.3mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.74(d,J=33.0Hz,2H),7.17(s,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),6.82(s,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.37(t,J=6.8Hz,2H),2.25(s,3H),1.90(q,J=6.8Hz,4H),1.56(s,6H),1.49(s,2H),0.68(dtd,J=13.4,8.6,5.0Hz,2H),0.46-0.34(m,5H),0.30(ddd,J=15.8,8.9,6.7Hz,1H),0.25-0.15(m,2H),0.09-0.02(m,2H)。两个质子被溶剂遮蔽。ESI-MS m/z计算值605.27844,实验值606.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法B)。

[3139] 实施例78:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252)



[3140]



[3141] 步骤1:二氘(二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇

[3142]



[3143] 在冰水浴中冷却二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(2.8g,16.84mmol)在四氢呋喃(35mL)中的溶液。在3min内以小份添加氘化锂铝(678mg,16.14mmol),并且在氮气气氛下在环境温度搅拌反应混合物5h。用冰水浴冷却反应物,并且将反应混合物用醚(40mL)稀释并通过添加罗谢尔盐饱和水溶液(约30mL)缓慢淬灭,直到各层明显分离为止。用二乙醚(2×30mL)萃取下水层。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈淡黄色油状物的二氘(二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(2.5g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.82(bs,1H),1.62(s,1H),0.87(m,4H),0.65-0.48(m,4H)。

[3144] 步骤2:7-[溴(二氘)甲基]二螺[2.0.2.1]庚烷

[3145] 

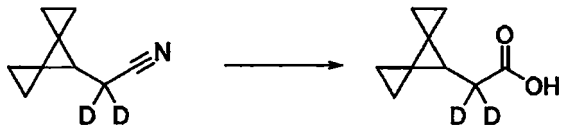
[3146] 经15min在氮气气氛下在-15℃向三苯基膦(5.3g,20.1mmol)在二氯甲烷(74mL)中的溶液中添加溴(1.1mL,21.3mmol)在二氯甲烷(9mL)中的溶液。在-15℃将反应混合物再搅拌15min,并且随后冷却至-30℃。逐滴添加二氘(二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(2.5g,16.6mmol)和吡啶(1.65mL,20.5mmol)在二氯甲烷(18mL)中的溶液。使混合物升温至-5℃,并且搅拌1h,并倒入戊烷(1L)中。滤出形成的沉淀物,并且浓缩滤液。将戊烷(300mL)添加至残余物,并且对该混合物进行超声处理并过滤。浓缩滤液,得到白色固体,将所述白色固体用戊烷(300mL)再次处理并过滤。浓缩滤液并且通过硅胶层析,使用0%-5%二乙醚/戊烷梯度纯化残余物。合并含有产物的级分并在300mbar下利用30℃水浴将其浓缩,得到呈白色固体的7-[溴(二氘)甲基]二螺[2.0.2.1]庚烷(2g,58%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.88(s,1H),0.8-1.0(m,4H),0.63-0.72(m,2H),0.48-0.6(m,2H)。

[3147] 步骤3:2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈

[3148] 

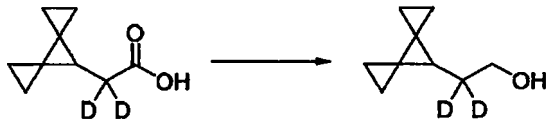
[3149] 向7-[溴(二氘)甲基]二螺[2.0.2.1]庚烷(2.3g,22.02mmol)在二甲亚砜(30mL)中的溶液中添加氰化钠(753mg,27.53mmol)并且在室温搅拌反应混合物2h。用盐水(40mL)稀释混合物,并用戊烷(2×50mL)萃取。将合并的戊烷层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油状物的2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈(1.8g,77%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.68(s,1H),0.8-1.05(m,4H),0.65-0.8(m,2H),0.54-0.62(m,2H)。

[3150] 步骤4:2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸

[3151] 

[3152] 在室温将2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙腈(7.7g,56.951mmol)溶解于$CH_3CwaterD$(105mL)中。添加氘氧化钠(52.2g,40%重量/重量,509.23mmol),接着添加$CH_3CwaterD$(105mL)。在氮气气氛(气球)下在油浴中在72℃加热混合物16h。在冰水浴中将混合物冷却15min。添加D_2O(约20mL)。使用醚(2×50mL)萃取含水混合物。保留水层并且用盐酸(6N)处理,直到pH约2为止。用醚(3×50mL)萃取混合物。将合并的醚层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色固体的2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸(6g,65%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.64(s,1H),1.01-0.73(m,4H),0.67(ddd,J=8.3,4.9,3.5Hz,2H),0.58-0.35(m,2H)。

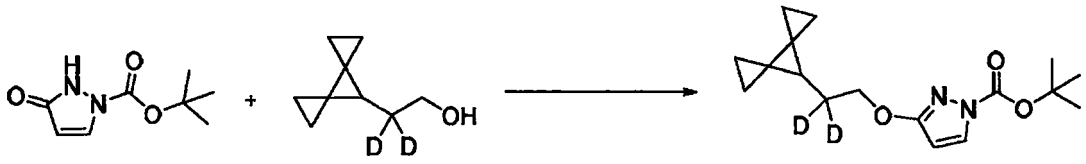
[3153] 步骤5:2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇

[3154] 

[3155] 将氢化锂铝(2.84g,74.827mmol)称量于圆底烧瓶中并在氮气气氛(气球)下在冰

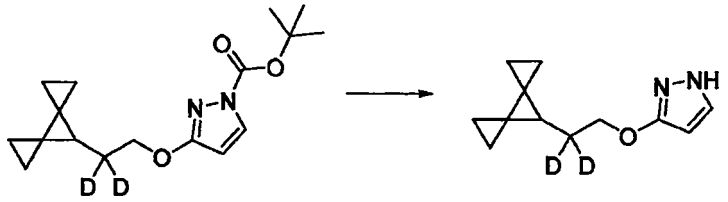
水浴中冷却。添加四氢呋喃(150mL)并且在0℃搅拌混合物10min。随后,经20min逐滴添加含2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸(8.1g,52.528mmol)的四氢呋喃(20mL,10mL冲洗)溶液。使混合物缓慢升温至室温并且搅拌15h。随后,将其在冰水浴中冷却并用罗谢尔盐溶液缓慢淬灭。添加醚(200mL)并且分离各层,并用更多醚(2×150mL)萃取水层。将合并的有机物经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈浅黄色油状物的2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(7.5g,89%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ3.62(s,2H),1.69(s,1H),0.73-1.0(m,4H),0.60-0.75(m,2H),0.45-0.59(m,2H)。

[3156] 步骤6:3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3157] 

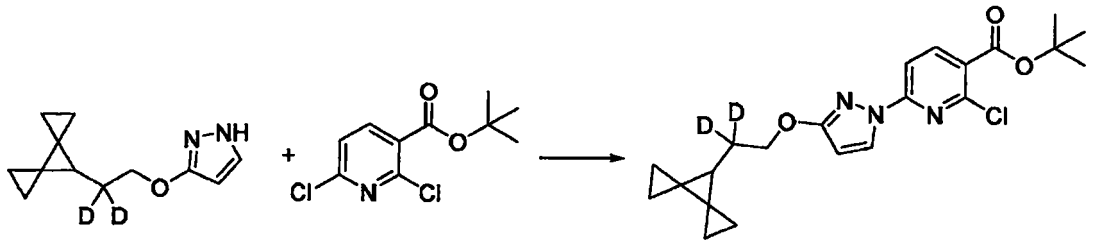
[3158] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(10.25g,55.65mmol)和2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(8.193g,58.43mmol)在四氢呋喃(128.1mL)中的溶液中添加三苯基膦(15.33g,58.45mmol)。经10min向混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(11.82g,58.45mmol)。在室温搅拌反应混合物2h.减压移除四氢呋喃并且通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化残余物,得到呈澄清浆液的3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(11.57g,68%)。ESI-MS m/z计算值306.19125,实验值307.2(M+1)$^+$;保留时间:0.8min(LC方法A)。

[3159] 步骤7:3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑

[3160] 

[3161] 将3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(11.57g,37.76mmol)溶解于二氯甲烷(115.7mL)与三氟乙酸(43.64mL,566.4mmol)中并且在室温搅拌反应物2h。蒸发溶剂,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和溶液之间。将含水部分用乙酸乙酯再萃取两次,接着合并有机物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈油状物的3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(7.789g,100%)。ESI-MS m/z计算值206.13881,实验值207.1(M+1)$^+$;保留时间:0.59min(LC方法A)。

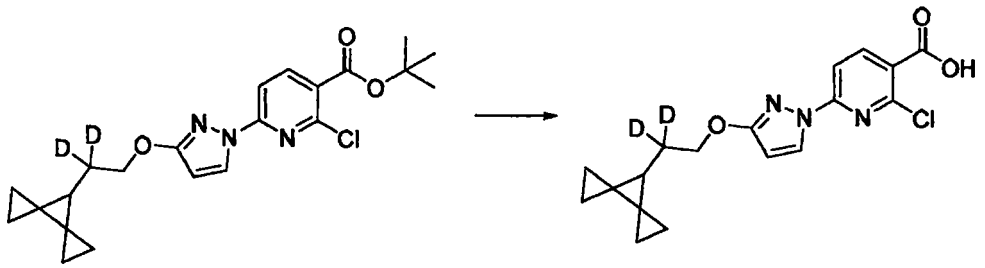
[3162] 步骤8:2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3163] 

[3164] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(9.368g,37.76mmol)、3-(2,2-二氘-2-二螺

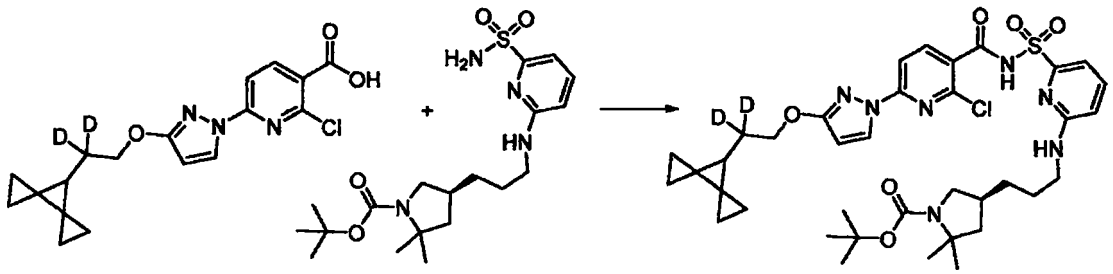
[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(7.789g,37.76mmol)和碳酸钾(6.268g,45.35mmol)合并于无水二甲亚砜(155.8mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(848mg,7.560mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物16h。用水(300mL)稀释反应混合物并搅拌15min。滤出固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(15.54g,98%)。ESI-MS m/z计算值417.17883,实验值418.1(M+1)$^+$;保留时间:0.97min(LC方法A)。

[3165] 步骤9:2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3166] 

[3167] 将2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(15.54g,37.18mmol)溶解于二氯甲烷(155.4mL)与三氟乙酸(42.97mL,557.7mmol)中并且在室温搅拌反应物16h。蒸发溶剂,并且向所得固体添加醚,并接着减压移除醚。将其重复两次以上,产生白色固体,将所述白色固体从二氯甲烷再结晶,得到呈固体的纯产物。产物仍在滤液中,将所述滤液蒸发,得到灰白色固体,将所述灰白色固体溶解于乙酸乙酯中并用5N氢氧化钠(2×)洗涤,随后用1N盐酸(1×)洗涤,接着干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体,所述白色固体通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的20%-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到纯产物物质,将其与原始结晶物质合并,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(10.43g,78%)。ESI-MS m/z计算值361.1162,实验值362.1(M+1)$^+$;保留时间:0.78min(LC方法A)。

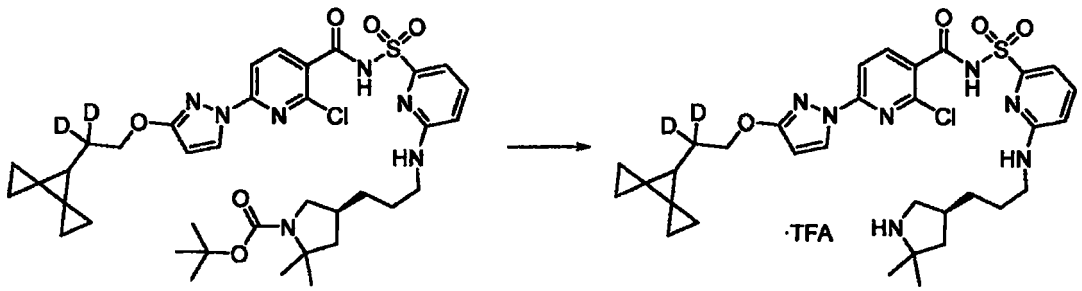
[3168] 步骤10:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3169] 

[3170] 向2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(2g,5.528mmol)在四氢呋喃(13.66mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(1.12g,6.907mmol)(新近由四氢呋喃再结晶),并且在室温搅拌混合物3h。随后,以在四氢呋喃

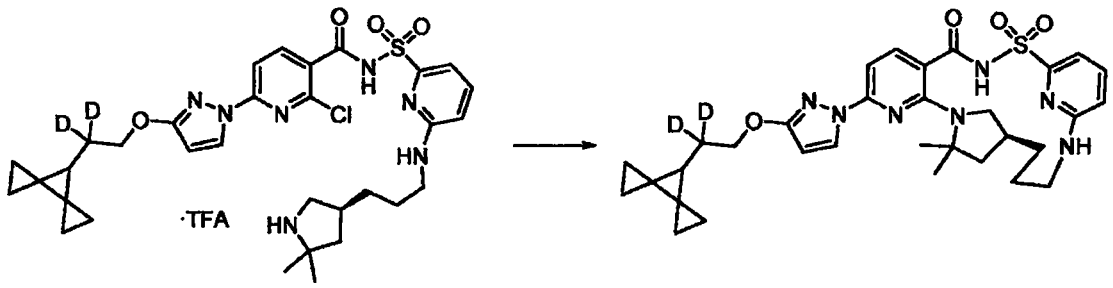
(5mL)中的溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.383g,5.776mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(2.594mL,17.35mmol)并且在室温搅拌所得混合物3h。用水和乙酸乙酯稀释反应物,并且接着将盐酸(6.178mL,6M,37.07mmol)添加至水层(pH=1)。分离各层,并且将有机层用水(1×)和盐水(1×)洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩成白色泡沫,对所述白色泡沫进行275g C_{18}反相柱纯化,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0854g,74%)。ESI-MS m/z计算值755.32007,实验值756.1$(M+1)^+$;保留时间:0.93min(LC方法A)。

[3171] 步骤11:2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺

[3172] 

[3173] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0854g,4.079mmol)溶解于二氯甲烷(13.46mL)中,并且添加三氟乙酸(12.57mL,163.2mmol),并在室温搅拌混合物90min。将混合物减压浓缩至干燥。添加甲苯(50mL)并且通过旋转蒸发(45℃水浴)蒸发混合物。再次添加甲苯(50mL),并且通过旋转蒸发(45℃水浴)移除,接着真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(3.142g,100%)。ESI-MS m/z计算值655.26764,实验值656.2$(M+1)^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

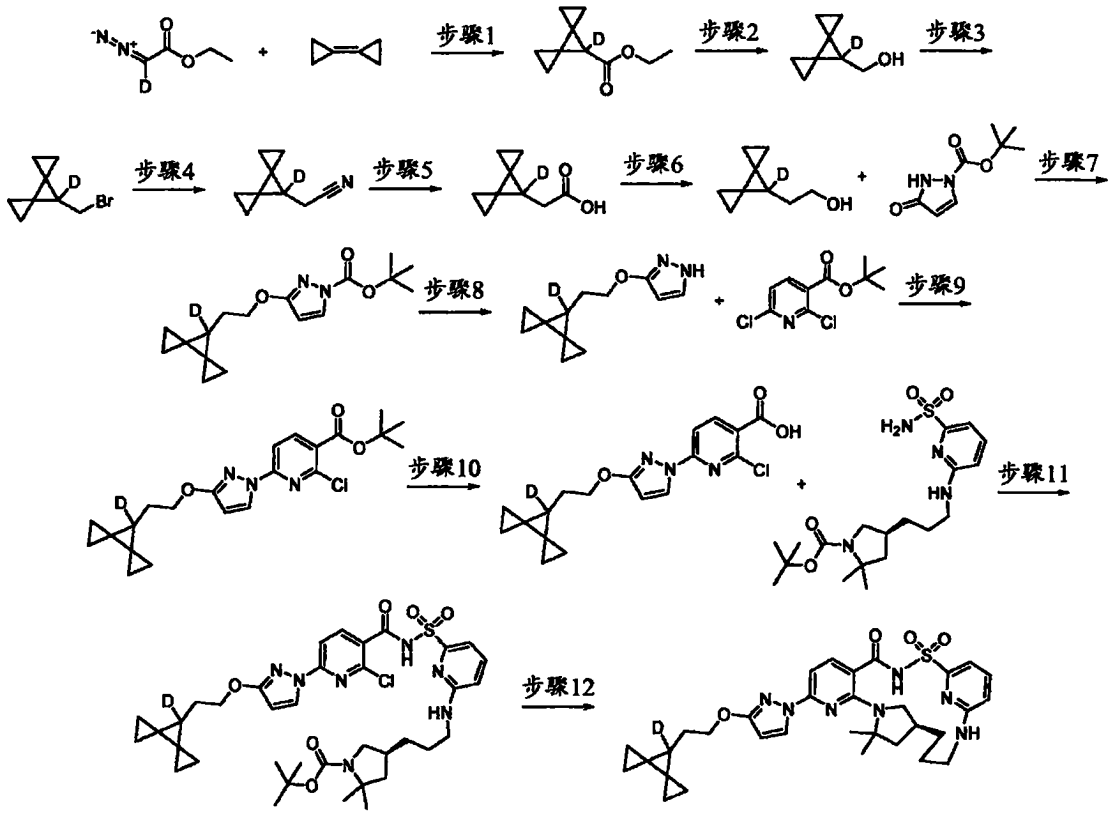
[3174] 步骤12:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252)

[3175] 

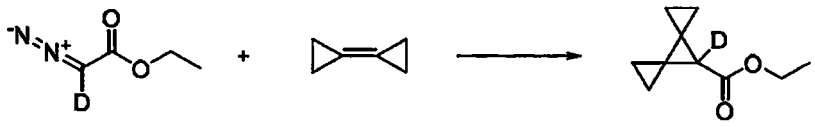
[3176] 向2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(3.142g,4.079mmol)在NMP(188.5mL)中的溶液中添加碳酸钾(3.946g,28.55mmol)。

用氮气吹扫混合物5min。在150℃加热混合物24h。将反应混合物冷却至室温并且添加至水(约200mL),得到灰白色固体。小心地用盐酸(6.798mL,6M,40.79mmol)酸化混合物,得到多泡浆料。通过过滤收集固体,并且将湿滤饼溶解于乙酸乙酯中并用盐水(1×)和少量6N盐酸洗涤,以维持在层中的澄清度。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到淡黄色油状物,对所述淡黄色油状物进行275g C_{18}反相柱层析,用50%-100%乙腈/水洗脱,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物252)(2.16g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.98(d,J=8.7Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.08(d,J=2.7Hz,1H),4.20(d,J=1.4Hz,2H),3.92(d,J=12.9Hz,1H),3.17(d,J=5.0Hz,1H),2.95(d,J=13.1Hz,1H),2.69(d,J=13.8Hz,1H),2.13(s,1H),1.86(dd,J=11.6,5.2Hz,1H),1.77(s,1H),1.59(d,J=7.7Hz,6H),1.51(s,3H),1.46(s,1H),1.38-1.24(m,1H),0.83(s,4H),0.69-0.60(m,2H),0.55-0.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算值619.29095,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.37min(LC方法B)。

[3177] 实施例79:制备(14S)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253)

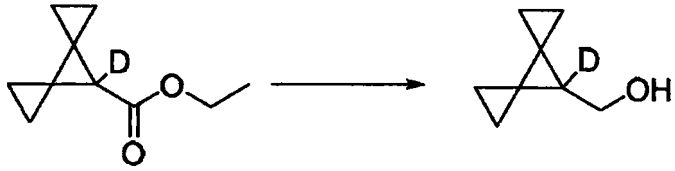
[3178] 

[3179] 步骤1:7-氘二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯

[3180] 

[3181] 在冰水浴中冷却亚环丙基环丙烷(5.3g,66.1mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。一次性添加乙酸铑(II)二聚体(600mg,5.2038mmol)。在氮气气氛下在0-5℃搅拌混合物5min。随后通过注射泵以0.11mL/h的速率添加根据JACS,1993,115,2239制备的2-氘-2-重氮-乙酸乙酯(20mL,152mmol)。添加持续26h。在添加完成后再搅拌混合物10min。将混合物浓缩至50mL体积并且通过硅胶垫过滤。用二氯甲烷(200mL)洗涤该垫,并且将合并的滤液浓缩至50mL体积,将其再次过滤并用二氯甲烷(300mL)洗涤。浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的7-氘二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(9g,66.25%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ4.13(q,J=7.1Hz,2H),1.39-1.14(m,4H),1.11-0.92(m,3H),0.91-0.67(m,4H)。

[3182] 步骤2:(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇

[3183] 

[3184] 在冰水浴中冷却7-氘二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(9g,53.82mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液。在5min内以小份添加氢化锂铝(2.5g,65.78mmol)并且在氮气气氛下在环境温度搅拌混合物5h。将反应物用冰水浴冷却5min,用醚(200mL)稀释,并通过添加罗谢尔盐饱和水溶液(大约30mL)缓慢淬灭,直到各层明显分离为止。用二乙醚(2×50mL)萃取水层。将合并的醚层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到呈淡黄色油状物的(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(4.7g,98%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ3.72(s,2H),1.00-0.75(m,4H),0.74-0.44(m,4H)。

[3185] 步骤3:7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷

[3186] 

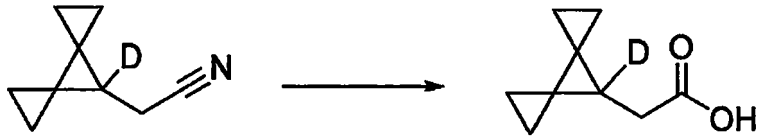
[3187] 在氮气气氛下使用干冰丙酮浴将三苯基膦(9.38g,35.65mmol)在二氯甲烷(130mL)中的溶液冷却至-15℃。经15min添加溴(1.85mL,35.65mmol)在二氯甲烷(17mL)中的溶液,并且在-15℃将反应混合物再搅拌15min。将混合物冷却至-30℃并且逐滴添加(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲醇(4.5g,35.95mmol)和吡啶(2.9mL,36mmol)在二氯甲烷(34mL)中的溶液。随后,使混合物升温至-5℃并搅拌1h。将反应混合物倒入戊烷(1L)中,使得形成白色沉淀物。经硅藻土滤出固体并且浓缩滤液(250mbar,利用大约30℃水浴),得到白色固体。添加戊烷(300mL),并且对混合物进行超声处理并过滤。浓缩滤液,得到白色固体,将所述白色固体用戊烷(300mL)再次处理并过滤。浓缩滤液并且通过硅胶柱层析,使用0%-5%二乙醚/戊烷纯化残余物。在300mbar下利用30℃水浴浓缩含有产物的级分,得到呈澄清油状物的7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷(6.4g,95%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ3.49(s,2H),1.42-1.17(m,2H),1.12-0.81(m,2H),0.79-0.64(m,2H),0.62-0.43(m,2H)。

[3188] 步骤4:2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈

[3189] 

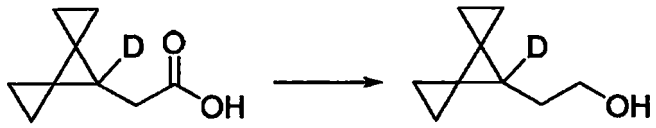
[3190] 向7-(溴甲基)-7-氘-二螺[2.0.2.1]庚烷(2.3g,22.02mmol)在二甲亚砜(30mL)中的溶液中添加氰化钠(753mg,27.53mmol)并且在室温搅拌反应混合物2h。用盐水(40mL)稀释混合物,并用戊烷(2×50mL)萃取。将合并的戊烷层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈澄清油状物的2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈(4g,87%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ2.42(s,2H),1.04-0.79(m,4H),0.79-0.65(m,2H),0.65-0.44(m,2H)。

[3191] 步骤5:2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸

[3192] 

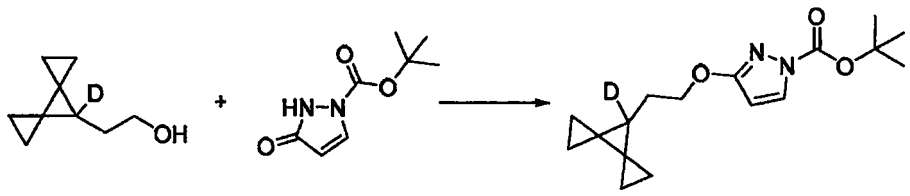
[3193] 向2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙腈(4g,29.8mmol)在乙醇(60mL)中的溶液中添加氢氧化钠(12g,300mmol)在水(25mL)中的溶液,并且在73℃搅拌所得溶液15h。将混合物冷却至室温,用水(约40mL)稀释,并用二乙醚(2×25mL)萃取。通过添加6M盐酸将水相调整至pH=1,并且接着用二乙醚(2×40mL)萃取。将合并的醚层经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈微黄色固体的2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸(2.6g,57%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ2.44(s,2H),1.03-0.73(m,4H),0.75-0.61(m,2H),0.59-0.38(m,2H)。

[3194] 步骤6:2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇

[3195] 

[3196] 在冰水浴中冷却氢化锂铝(836mg,22mmol)在四氢呋喃(35mL)中的悬浮液。经10min逐滴添加含2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙酸(2.59g,16.9mmol)的四氢呋喃(15mL)。使混合物升温至环境温度并且在氮气气氛下搅拌15h。用冰水浴将反应混合物冷却5min,随后用二乙醚(60mL)稀释,并通过添加罗谢尔盐饱和水溶液(大约40mL)缓慢淬灭,直到各层明显分离为止。用二乙醚(2×50mL)萃取下水层。将合并的醚层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈淡黄色油状物的2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇(2.4g,定量收率)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ3.63(t,J=6.9Hz,2H),1.68(t,J=6.8Hz,2H),0.94-0.72(m,4H),0.72-0.57(m,2H),0.57-0.38(m,2H)。

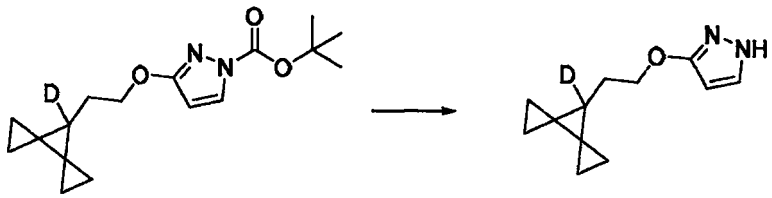
[3197] 步骤7:3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3198] 

[3199] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(1.26g,6.84mmol)和2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙醇(1g,6.48mmol)、三苯基膦(1.78g,6.8mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.34mL,7.18mmol)并且在50℃搅拌反应混合物12h。浓缩混合

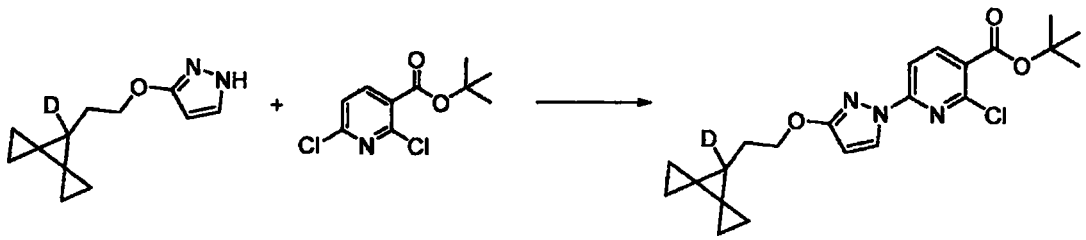
物,并且通过硅胶柱层析,使用100%己烷至10%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.75g,80%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J=2.9Hz,1H),5.84(d,J=3.0Hz,1H),4.26(s,2H),1.58(s,9H),1.44(d,J=6.2Hz,2H),0.93-0.73(m,4H),0.65(d,J=9.2Hz,2H),0.49(d,J=8.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值306.2,实验值307.3(M+1)$^+$;保留时间:4.85min(LC方法P)。

[3200] 步骤8:3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]-1H-吡唑

[3201] 

[3202] 向3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.75g,5.72mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(10mL),并且在室温搅拌所得混合物2h。浓缩该混合物,并且将残余物分配于乙酸乙酯(50mL)与碳酸氢钠饱和水溶液(25mL)之间。分离各层,并且用乙酸乙酯(2×25mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]-1H-吡唑(1.2g,定量收率)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ7.35(d,J=1.3Hz,1H),5.71(d,J=1.4Hz,1H),4.12(t,J=7.8Hz,2H),1.87(t,J=6.7Hz,2H),0.96-0.73(m,4H),0.70-0.58(m,2H),0.56-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值205.1,实验值206.4(M+1)$^+$;保留时间:2.95min(LC方法P)。

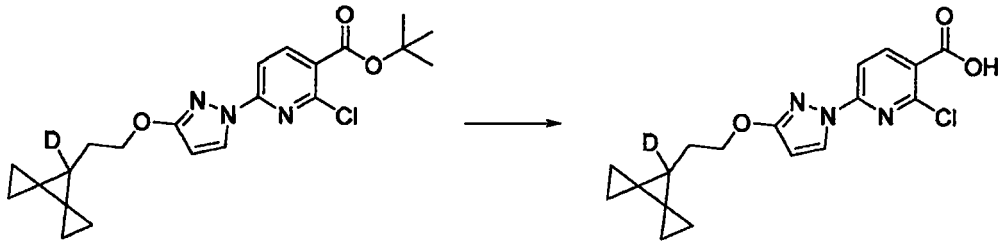
[3203] 步骤9:2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3204] 

[3205] 向2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.44g,5.8mmol)和3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]-1H-吡唑(1.2g,3.93mmol)在无水二甲亚砜(24mL)中的混合物中添加碳酸钾(965mg,6.97mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(130mg,1.16mmol)。在氮气气氛下在室温搅拌所得混合物16h。随后用水(45mL)稀释混合物并搅拌15min。通过过滤收集所得白色固体并用水(2×20mL)洗涤。干燥固体并通过硅胶柱层析,使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.8g,定量收率)。1H NMR(250MHz,氯仿-d)δ8.34(dd,J=2.9,1.1Hz,1H),8.18(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.69(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),5.93(dd,J=2.9,1.1Hz,1H),4.24(s,2H),1.74-1.52(m,10H),1.48(s,1H),0.93-0.77(m,4H),0.71-0.60(m,2H),0.55-0.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算值416.2,实验值417.5(M+1)$^+$;保留时间:4.87min(LC方法P).

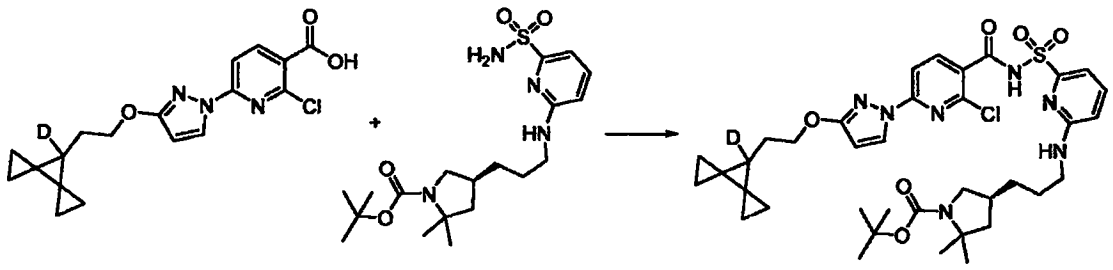
[3206] 步骤10:2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-

3-甲酸

[3207] 

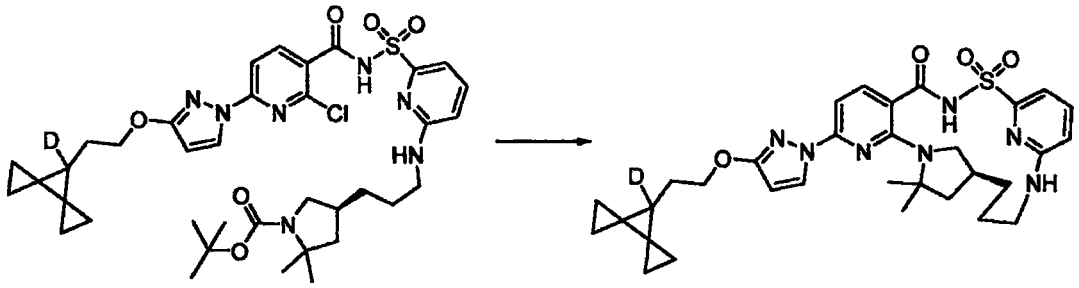
[3208] 向2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.8g,4.32mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(5mL)并且在室温搅拌反应混合物15h。浓缩混合物并且用二乙醚/戊烷(各为20mL)的混合物研磨残余物。通过过滤收集沉淀的固体,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.19g,76%收率)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.46-8.34(m,2H),7.72(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),6.17(dd,J=2.9,0.8Hz,1H),4.23(s,2H),1.46(s,2H),0.92-0.74(m,4H),0.64(dd,J=7.6,4.3Hz,2H),0.50(dd,J=7.1,4.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值361.1,实验值361.3(M+1)$^+$;保留时间:3.85min(LC方法P)。

[3209] 步骤11:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3210] 

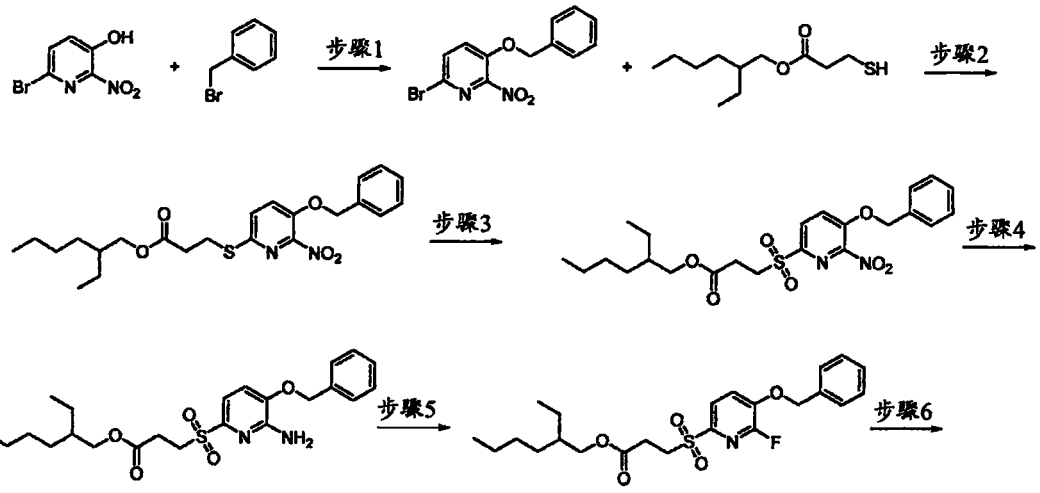
[3211] 向2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.2772mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(54mg,0.3330mmol),并且在氮气气氛(气球)下在室温搅拌混合物2h。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.2933mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(130μL,0.8693mmol),并且搅拌反应物16h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1:1氯化铵/盐水饱和溶液洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,31%)。ESI-MS m/z计算值754.3138,实验值755.46(M+1)$^+$;保留时间:0.67min(LC方法G)。

[3212] 步骤12:(14S)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253)

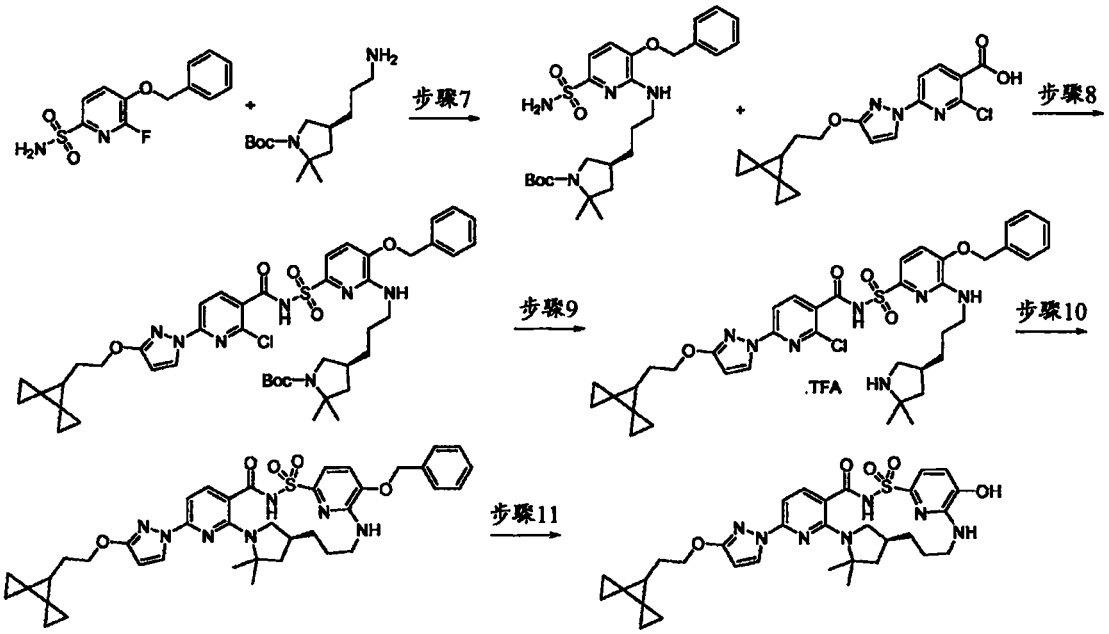
[3213] 

[3214] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-(7-氘二螺[2.0.2.1]庚-7-基)乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,0.1019mmol)在二氯甲烷(400μL)和三氟乙酸(100μL,1.307mmol)中的溶液搅拌4h。通过蒸发移除溶剂并且将所得残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且收集有机层并蒸发溶剂。进一步真空干燥所得浓稠油状物。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(49mg,0.3226mmol)和碳酸钾(47mg,0.3401mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-8-(3-{2-[(7-氘)二螺[2.0.2.1]庚-7-基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物253)(26.9mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.18(d,J=2.8Hz,1H),8.05(d,J=8.3Hz,1H),7.58-7.47(m,2H),7.26(s,1H),6.56(d,J=8.2Hz,1H),5.89(d,J=2.8Hz,1H),4.71(s,1H),4.24(t,J=6.8Hz,2H),3.85(d,J=37.1Hz,1H),3.32(s,1H),3.15(d,J=13.6Hz,1H),3.02(d,J=27.8Hz,1H),2.56(s,1H),2.06(t,J=10.0Hz,1H),1.89(t,J=6.8Hz,2H),1.74-1.37(m,10H),0.85(q,J=2.4Hz,4H),0.75-0.58(m,2H),0.55-0.42(m,2H)。ESI-MS m/z计算值618.2847,实验值619.15(M+1)$^+$;保留时间:1.96min(LC方法G)。

[3215] 实施例80:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254)

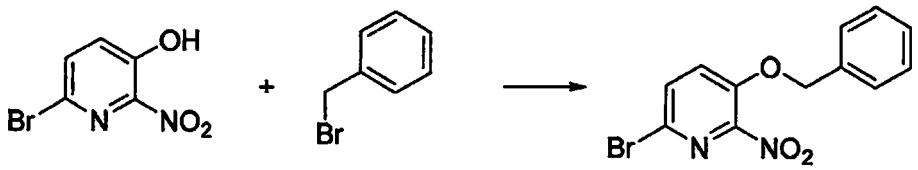


[3216]



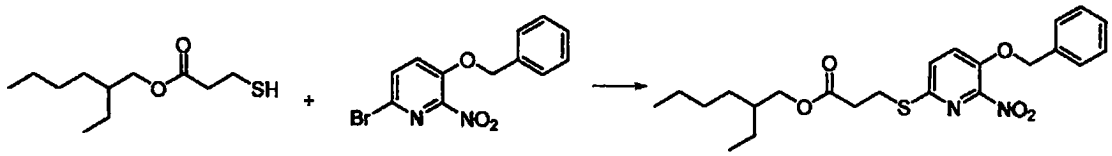
[3217] 步骤1:3-苄氧基-6-溴-2-硝基-吡啶

[3218]



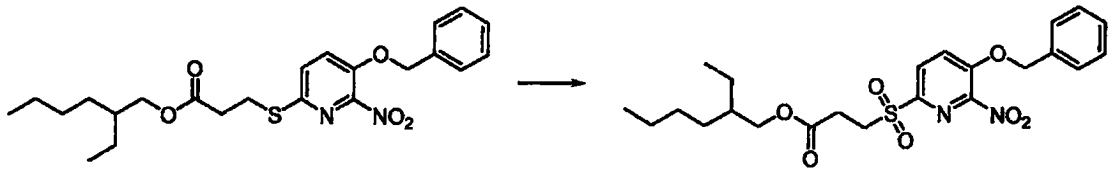
[3219] 在氮气下用冰水浴冷却6-溴-2-硝基-吡啶-3-醇(12g,54.796mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液。一次性添加氢化钠(2.49g,62.256mmol,60%在矿物油中),并且搅拌反应物10min。随后,添加苄基氯(7.5900g,6.9mL,59.961mmol)并且使反应物升温至室温。在60℃搅拌反应物两天。使反应物冷却至室温,用水(200mL)淬灭并且用乙酸乙酯(5×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×70mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。在4:1庚烷/乙酸乙酯混合物(50mL)中研磨残余物。将所得固体过滤,用庚烷洗涤,并且减压干燥,得到呈黄色固体的3-苄氧基-6-溴-2-硝基-吡啶(13.643g,81%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ5.23(s,2H),7.33-7.43(m,6H),7.60(d,J=8.7Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值307.9797,实验值309.0$(M+1)^+$;保留时间:2.155min(LC方法I)。

[3220] 步骤2:3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯

[3221] 

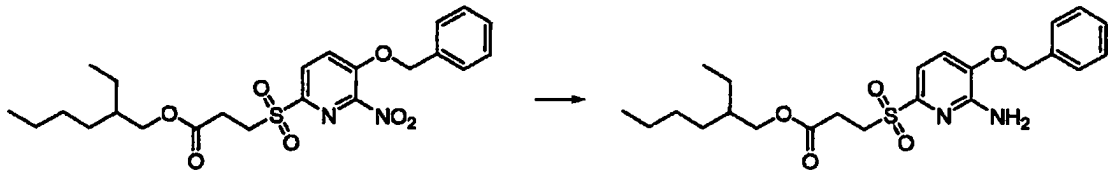
[3222] 向3-苄氧基-6-溴-2-硝基-吡啶(13.143g,42.518mmol)和二异丙基乙胺(11.130g,15mL,86.117mmol)在无水甲苯(260mL)中的脱气溶液中添加Xantphos(1.49g,2.5751mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(1.155g,1.2613mmol)和二异丙基乙胺(11.130g,15mL,86.117mmol)。为反应物装配回流冷凝器并且在110℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温,过滤并用乙酸乙酯洗涤。减压浓缩滤液。通过硅胶快速层析纯化粗产物。同时装满庚烷(100%庚烷至30%乙酸乙酯/庚烷的梯度),得到3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(18.977g,95%)。ESI-MS m/z计算值446.1875,实验值447.2(M+1)$^+$;保留时间:2.262min(LC方法I)。

[3223] 步骤3:3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3224] 

[3225] 向3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(19.65g,44.003mmol)在二氯甲烷(170mL)中的溶液中逐份添加间氯过苯甲酸(19.795g,88.326mmol)。反应物是放热的并且变成混浊的。在室温搅拌反应物过夜。添加乙酸乙酯(200mL),并且相继用5%碳酸氢钠水溶液(200mL)和0.5M氢氧化钠水溶液(2×200mL)洗涤反应物。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(20.905g,99%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.83-0.94(m,6H),1.22-1.32(m,6H),1.50-1.64(m,2H),2.87(t,J=7.6Hz,2H),3.70(t,J=7.6Hz,2H),4.01(dd,J=6.0,2.2Hz,2H),5.37(s,2H),7.35-7.48(m,5H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),8.22(d,J=8.5Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值478.1774,实验值367.1(M-C8H16+1)$^+$;保留时间:2.419min(LC方法I)。

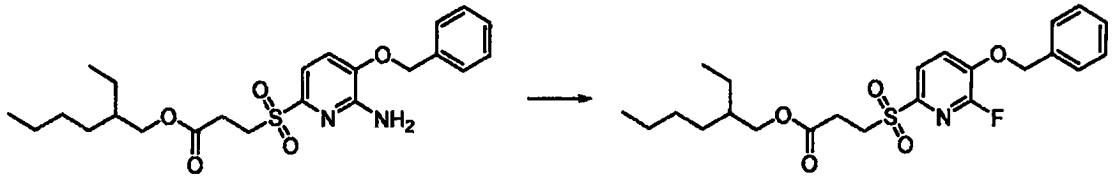
[3226] 步骤4:3-[(6氨基-5-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3227] 

[3228] 向3-[(5-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(6.24g,13.039mmol)在乙醇(250mL)和水(50mL)中的溶液中添加铁(2.525g,45.214mmol)和氯化铵(2.021g,37.782mmol)。将反应物在100℃搅拌1.5h,冷却至室温,经硅藻土过滤,并且用二氯甲烷(200mL)洗涤。将滤液减压浓缩,在二氯甲烷(100mL)中稀释,并且用水(2×50mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的3-[(6-氨基-5-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(6.25g,定量收率)。ESI-MS m/z计算值

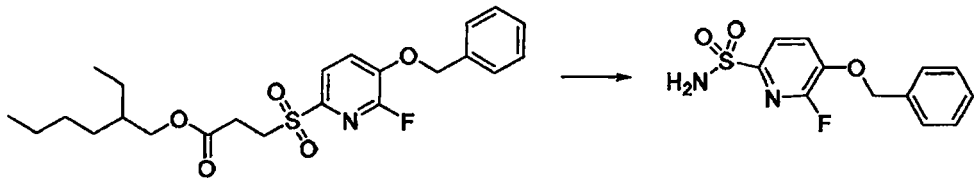
448.2032,实验值449.3(M+1)$^+$;保留时间:2.565min(LC方法N)。

[3229] 步骤5:3-[(5-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3230] 

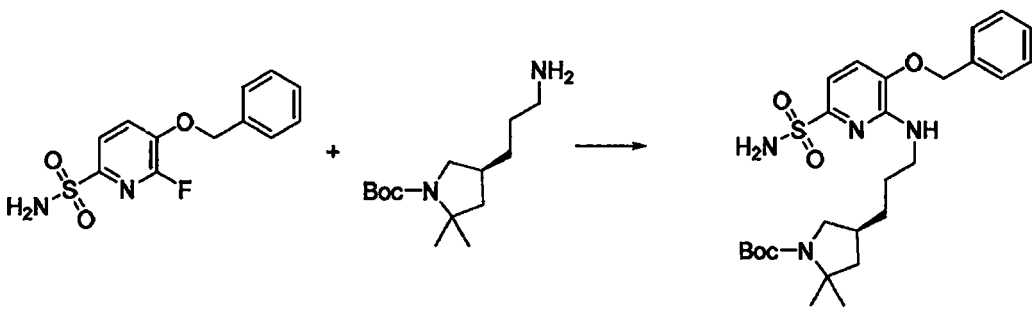
[3231] 将3-[(6-氨基-5-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(6.25g,13.933mmol)在含氟化氢的吡啶(71.500g,65mL,721.45mmol)中的溶液冷却至-40℃。用亚硝酸钠(1.92g,27.828mmol)处理所得红色溶液并且使其升温至室温。观察到气体释放并且反应物变成橙色且混浊的。将反应物在室温搅拌过夜并且缓慢倒在冰和水(400mL)上方。通过小心地添加碳酸氢钠水溶液来中和混合物并且用乙酸乙酯(4×150mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且减压浓缩。通过硅胶快速层析,装载庚烷(100%庚烷至40%乙酸乙酯/庚烷的梯度)纯化粗产物,得到呈黄色油状物的3-[(5-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(3.691g,59%)。ESI-MS m/z计算值451.1829,实验值452.2(M+1)$^+$;保留时间:2.648min(LC方法O)。

[3232] 步骤6:5-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺

[3233] 

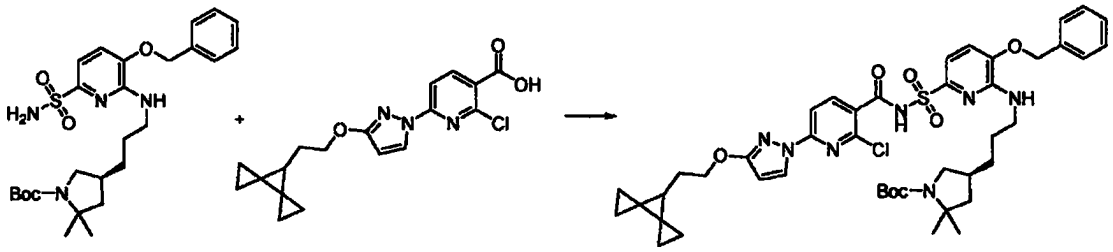
[3234] 向3-[(5-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(3.09g,6.8431mmol)在二甲亚砜(19mL)中的溶液中添加1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(2.0200g,2mL,13.269mmol)。在室温搅拌反应物1h,并且添加羟胺-O-磺酸(3.873g,34.246mmol)和乙酸钠(2.246g,27.379mmol)在水(12mL)中的溶液。在室温搅拌反应物1h,用水(50mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶快速层析,装载庚烷(庚烷/乙酸乙酯100:0至50:50梯度)纯化粗产物,得到呈白色固体的5-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(1.58g,80%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ5.33(s,2H),7.34-7.52(m,7H),7.79-7.95(m,2H)。19F NMR(282MHz,二甲亚砜-d6)δ-83.6(d,J=12.2Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值282.0474,实验值283.1(M+1)$^+$;保留时间:2.33min(LC方法H)。

[3235] 步骤7:(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3236] 

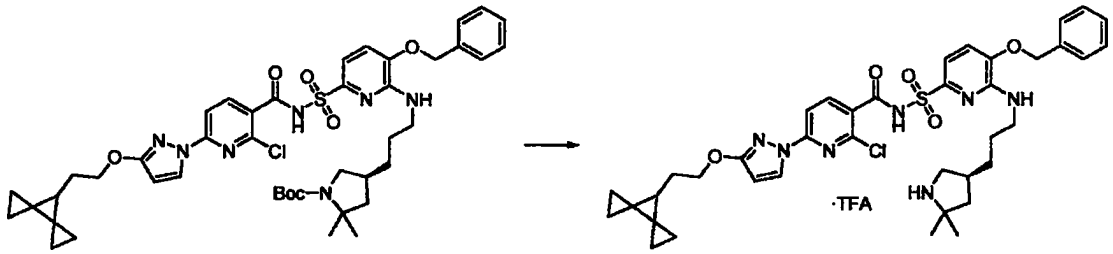
[3237] 在氮气下按顺序向(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.7801mmol)在无水二甲亚砜(2.5mL)中的搅拌溶液中添加5-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(221mg,0.7829mmol)和N,N-二异丙基乙胺(200μL,1.148mmol)。在85℃搅拌所得黄色溶液9h,接着在40℃搅拌13h。使反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯(60mL)稀释,并且添加水(50mL)。随后用10％柠檬酸(10mL)酸化溶液并且分离各层。将有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到黄色粘稠物质。通过硅胶层析(40g硅胶,经30min用10-60％乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱)纯化粗反应混合物,得到期望的呈白色泡沫的(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(370mg,91％)。ESI-MS m/z计算值518.2563,实验值519.4(M+1)$^+$;保留时间:1.75min(LC方法B)。

[3238] 步骤8:(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3239] 

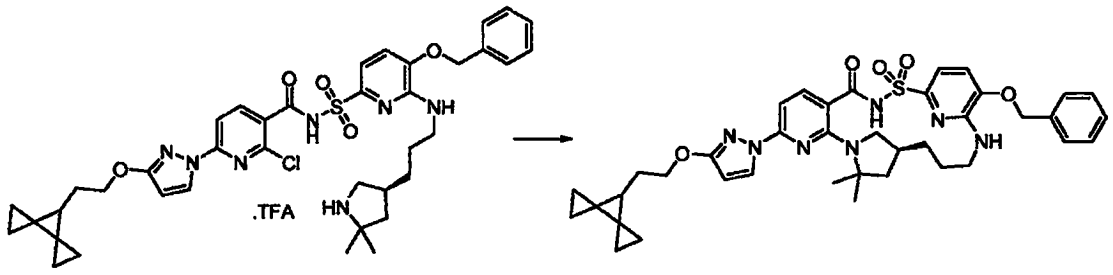
[3240] 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(150mg,0.4169mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(75mg,0.4625mmol)并且在氮气下在环境温度继续搅拌2h。向反应物中添加(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(196mg,0.3779mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(220μL,1.471mmol),并且在环境温度搅拌混合物15h。减压移除挥发物并且将残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)中,并且用盐酸(1.6mL,1.0M,1.600mmol)将混合物缓慢地酸化成约pH＝4.0。分离各层并且用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(24g硅胶柱,0-70％乙酸乙酯/己烷的梯度,经35min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(171mg,37％)。ESI-MS m/z计算值859.34937,实验值860.5(M+1)$^+$;保留时间:2.49min(LC方法G)。

[3241] 步骤9:N-[[5-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-(二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3242] 

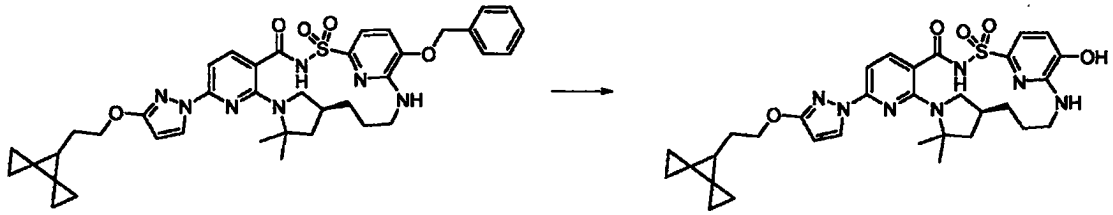
[3243] 在氮气下在环境温度向(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(75mg,0.08716mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(350μL,4.543mmol)。搅拌橙色溶液1h,随后减压移除挥发物。向残余物中添加甲苯(20mL)并减压浓缩至干燥。再次重复该过程以移除任何残余三氟乙酸,并且最后真空干燥2h,以获得粗N-[[5-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(66mg,87%)。该物质不经进一步纯化即直接用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值759.29694,实验值760.5(M+1)$^+$;保留时间:1.43min(LC方法B)。

[3244] 步骤10:(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

[3245] 

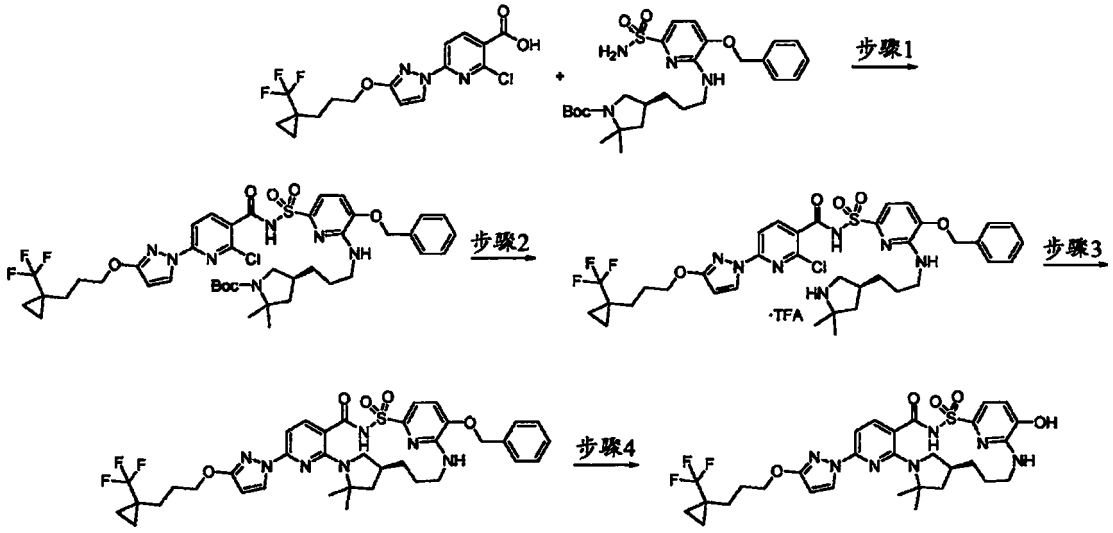
[3246] 按顺序向20mL小瓶中装入N-[[5-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(60mg,0.06862mmol)、碳酸钾(60mg,0.4341mmol)、氟化铯(21mg,0.1382mmol)和无水二甲亚砜(4mL)。将小瓶用氮气流吹扫2min,封盖并且在160℃搅拌15h。使反应物冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)稀释非均质混合物并用盐酸(1.0mL,1.0M,1.000mmol)酸化。分离各层并且用另外的乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷,经30min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(41mg,83%)。ESI-MS m/z计算值723.3203,实验值724.5(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法G)。

[3247] 步骤11:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254)

[3248] 

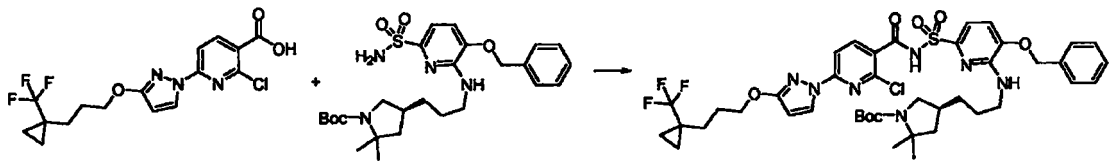
[3249] 在氮气下向(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(30mg,0.04144mmol)在无水甲醇(6mL)中的搅拌溶液中添加10%钯碳(潮湿,Degussa)(16mg,0.01503mmol)。在氢气气氛(来自气球)下在环境温度搅拌非均质混合物2.5h。移除氢气气球,并且用氮气吹扫烧瓶,并经硅藻土垫过滤黑色非均质反应混合物。减压浓缩滤液,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30%-99%乙腈/水的双梯度运行(无改性剂)]纯化样品,得到呈浅蓝绿色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物254)(20mg,75%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.24(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.19(d,J=7.8Hz,1H),6.97(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=7.8Hz,1H),5.94(d,J=2.7Hz,1H),4.24(t,J=6.6Hz,2H),4.04(t,J=13.2Hz,1H),3.37-3.32(m,1H),3.14(dt,J=13.6,4.4Hz,1H),2.86(t,J=10.4Hz,1H),2.30-2.13(m,1H),1.88(q,J=6.7Hz,4H),1.78-1.66(m,2H),1.66(s,3H),1.63-1.60(m,1H),1.60(s,3H),1.48(t,J=6.6Hz,1H),1.44-1.33(m,1H),0.92-0.78(m,4H),0.66(ddd,J=8.7,4.6,3.3Hz,2H),0.56-0.47(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法G)。

[3250] 实施例81:制备(14S)-20-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物255)

[3251] 

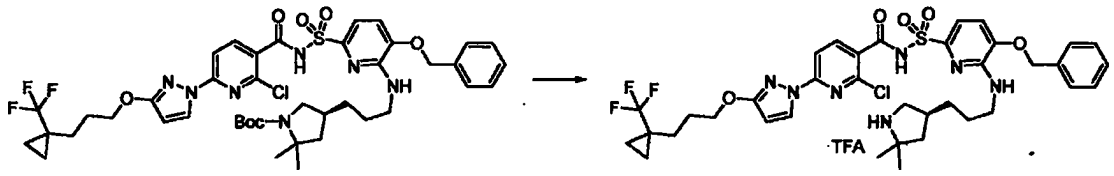
[3252] 步骤1:(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧

基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3253] 

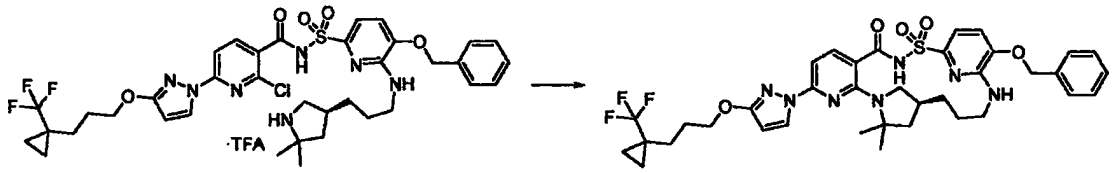
[3254] 向2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(150mg,0.3849mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(68mg,0.4194mmol)并且在氮气下在环境温度继续搅拌2h。向所述反应物中添加(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(180mg,0.3470mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(200μL,1.337mmol),并且在环境温度搅拌混合物15h。减压移除挥发物并且将残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(10mL)中,并且用盐酸(1.5mL,1.0M,1.500mmol)将混合物缓慢地酸化成约pH=4.0。分离各层并且用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%-70%乙酸乙酯/己烷的梯度,经35min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,22%)。ESI-MS m/z计算值889.3211,实验值890.5(M+1)$^+$;保留时间:2.32min(LC方法G)。

[3255] 步骤2:N-[[5-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3256] 

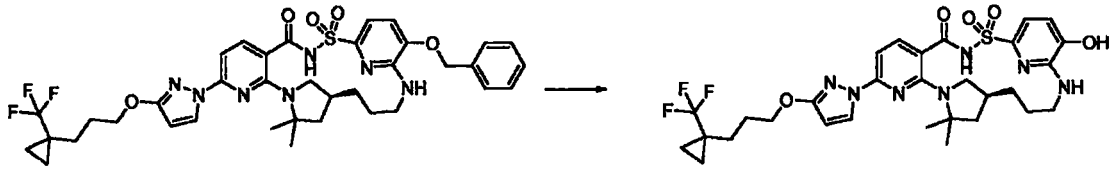
[3257] 在氮气下在环境温度向(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.08985mmol)在无水二氯甲烷((2.0mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(350μL,4.543mmol)。搅拌橙色溶液1h,并接着减压移除挥发物。向残余物中添加甲苯(20mL)并接着减压浓缩至干燥。再次重复该过程以移除任何残余三氟乙酸,并且最后真空干燥2h,以获得粗N-[[5-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(81mg,100%)。该物质不经任何纯化即直接用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值789.2687,实验值790.5(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[3258] 步骤3:(14S)-20-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3259] 

[3260] 按顺序向20mL小瓶中装入N-[[5-苄氧基-6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(80mg,0.08846mmol)、碳酸钾(75mg,0.5427mmol)、氟化铯(27mg,0.1777mmol)和无水二甲亚砜(5mL)。将小瓶用氮气流吹扫2min,并封盖并且在160℃搅拌15h。使反应物冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)稀释非均质混合物并用盐酸(1.5mL,1.0M,1.500mmol)酸化。分离各层并且用乙酸乙酯(20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度,经30min)纯化粗残余物,得到呈白色固体的(14S)-20-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(55mg,82%)。ESI-MS m/z计算值753.29205,实验值754.5(M+1)$^+$;保留时间:2.11min(LC方法G)。

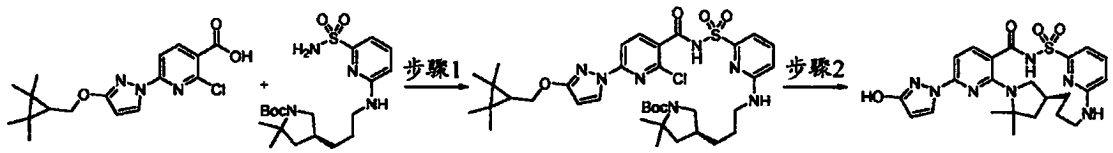
[3261] 步骤4:(14S)-20-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物255)

[3262] 

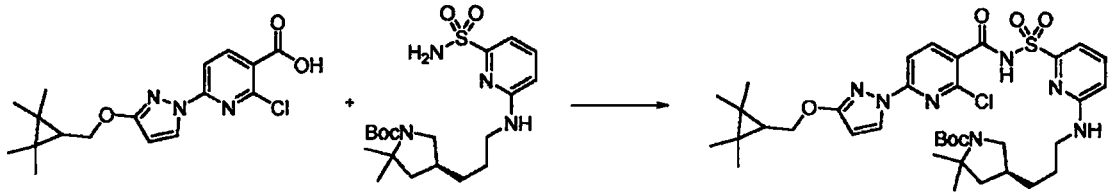
[3263] 在氮气下向(14S)-20-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(42mg,0.05572mmol)在无水甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加10%钯碳(潮湿,Degussa)(8mg,0.007517mmol)。在氢气(来自气球)下在环境温度搅拌非均质混合物2.5h。移除氢气气球,并且用氮气吹扫烧瓶,并经硅藻土垫过滤黑色非均质反应混合物。减压浓缩滤液,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C18(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30%-99%乙腈/水的双梯度运行(无改性剂)]纯化样品,得到呈浅蓝绿色固体的(14S)-20-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(42mg,0.05572mmol)(化合物255)(27mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.25(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.19(d,J=7.8Hz,1H),6.98(d,J=8.3Hz,1H),6.89(d,J=7.8Hz,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),4.24(t,J=6.1Hz,2H),4.03(t,J=12.8Hz,1H),3.42-3.32(m,1H),3.14(dt,J=13.9,4.4Hz,1H),2.85(s,1H),2.32-2.09(m,1H),1.99-1.83(m,4H),1.80-1.74(m,2H),1.74-1.66(m,2H),1.66(s,3H),1.63-1.60(m,1H),1.59(s,

3H),1.40(dd,J=13.3,10.1Hz,1H),0.98-0.92(m,2H),0.69(ddd,J=6.0,4.2,3.0Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.4(M+1)$^+$;保留时间:1.7min(LC方法G)。

[3264] 实施例82:制备(14S)-8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物256)

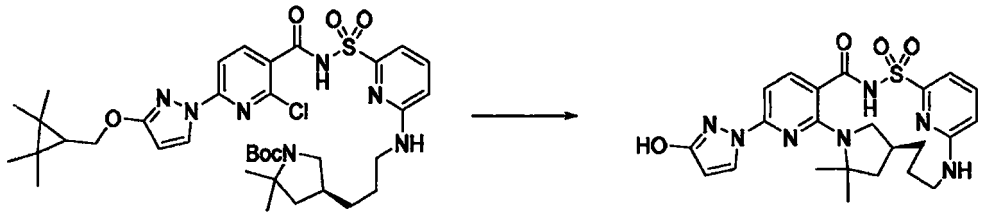
[3265] 

[3266] 步骤1:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3267] 

[3268] 将2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200mg,0.5717mmol)和羰基二咪唑(116mg,0.7154mmol)(新近由四氢呋喃再结晶,用低温醚洗涤并在高真空下干燥)合并于四氢呋喃(2mL)中,并在室温搅拌2h。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(275mg,0.6666mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(500μL,3.343mmol),并在室温搅拌反应物14h。将反应混合物用饱和氯化铵淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(172mg,40%).ESI-MS m/z计算值743.3232,实验值744.45(M+1)$^+$;保留时间:0.97min(LC方法A)。

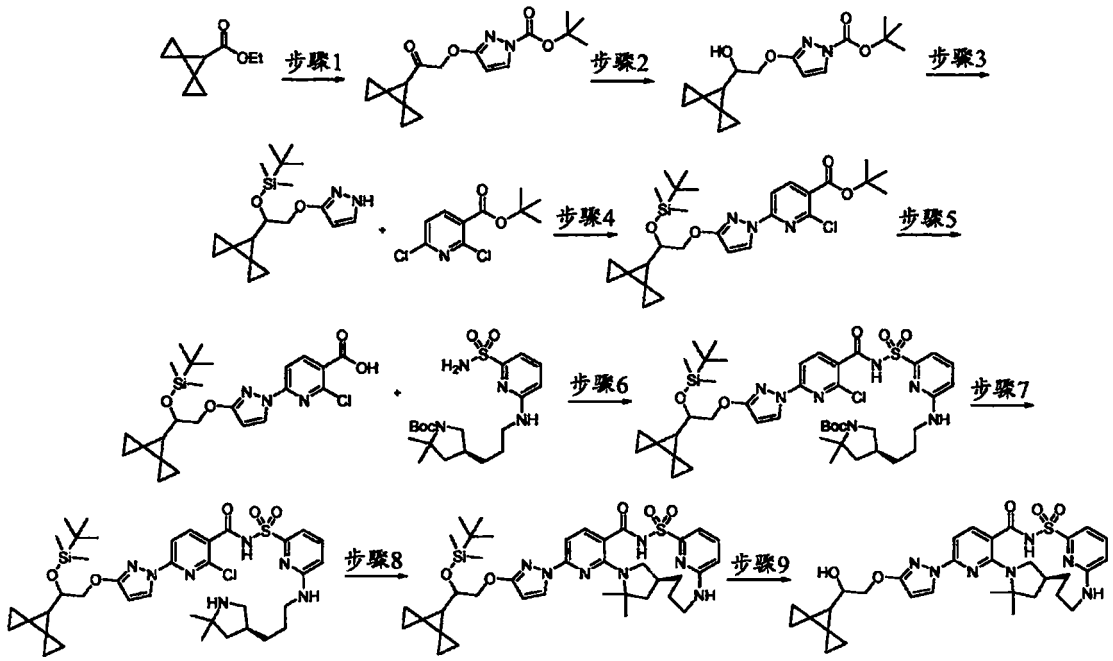
[3269] 步骤2:(14S)-8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物256)

[3270] 

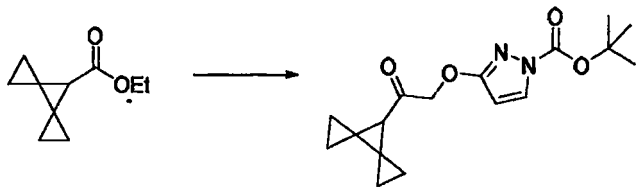
[3271] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(172mg,0.2311mmol)在二氯甲烷(1.5mL)和三氟乙酸(500μL,6.534mmol)中的溶液搅拌4h。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并且收集有机层并真空移除溶剂。将残余物溶解于二甲亚砜(10mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应

混合物10min。随后,添加氟化铯(115mg,0.7571mmol)和碳酸钾(107mg,0.7742mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤,并向滤液中添加氯化铵饱和溶液。用乙酸乙酯萃取混合物,将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈。流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物256)(19.5mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.58(s,1H),10.63(s,1H),8.22(d,J=2.7Hz,1H),7.87(d,J=7.8Hz,1H),7.65(s,1H),7.13(d,J=6.9Hz,1H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),6.79(s,1H),6.00(d,J=2.7Hz,1H),4.02(d,J=12.8Hz,1H),3.27(d,J=5.2Hz,1H),3.04(d,J=13.3Hz,1H),2.90-2.73(m,0H),2.18(d,J=4.1Hz,1H),1.95(dd,J=11.7,5.2Hz,1H),1.86(s,0H),1.70(s,3H),1.66(d,J=13.3Hz,5H),1.61(s,3H),1.49-1.36(m,1H)。ESI-MS m/z计算值497.1845,实验值498.33$(M+1)^+$;保留时间:1.47min(LC方法B)。

[3272] 实施例83:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257)

[3273] 

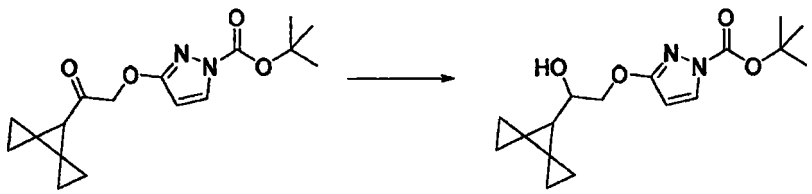
[3274] 步骤1:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3275] 

[3276] 将n-BuLi的溶液(16mL,2.5M在己烷中,40.000mmol)添加到二异丙胺(4.0432g,

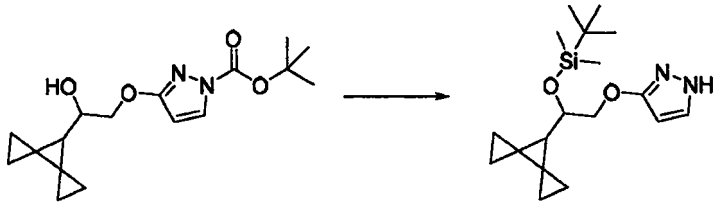
5.6mL,39.957mmol)的四氢呋喃(50mL)溶液中,其预冷却至-30℃(烧瓶1)。在冷却至-78℃之前,在冰水浴中搅拌混合物20min。在单独的烧瓶中,将二螺[2.0.2.1]庚烷-7-甲酸乙酯(1.66g,9.9869mmol)溶解于100mL四氢呋喃中。添加氯(碘)甲烷(8.8112g,3.7mL,48.956mmol)并且在氮气气球(烧瓶2)下将溶液冷却至-78℃。在约15min内通过插管将烧瓶1的内含物(极快速地逐滴)转移至烧瓶2。在-78℃进一步搅拌所得混合物1h。逐滴添加乙酸/四氢呋喃(15mL/15mL)的混合物。移除干冰浴并且使混合物升温至约0℃。随后将其分配于水与乙酸乙酯之间。分离各层并且用乙酸乙酯再次洗涤水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在室温将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中。添加3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(810mg,4.3976mmol),随后添加碳酸钾(1.25g,9.0445mmol)和碘化钾(62mg,0.3735mmol)。在60℃搅拌混合物搅拌48h。随后将其冷却至室温并用乙酸乙酯/水(各为30mL)稀释。分离各层并且用乙酸乙酯(20mL)再一次萃取水层。将合并的有机层用水(20mL)、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。通过硅胶层析,使用5%至40%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物。获得呈白色固体的期望产物(极性较低的异构体):3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(620mg,47%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ7.85(s,1H),5.96(s,1H),4.95(s,2H),2.62(s,1H),1.60(s 9H),1.34-1.16(m,2H),1.14-0.63(m,6H)。ESI-MS m/z计算值318.158,实验值319.5(M+1)$^+$;保留时间:3.59min(LC方法P)。

[3277] 步骤2:3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羟基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3278] 

[3279] 将3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(620mg,1.7527mmol)溶解于乙醇(10mL)中并且在冰水浴中冷却混合物。添加硼氢化钠(66.309mg,0.0702mL,1.7176mmol)。5min后,添加甲醇(0.5mL)。在室温搅拌混合物1h。随后将其用氯化铵饱和水溶液淬灭并且分配于乙酸乙酯与水(各20mL)之间。分离各层,并且将有机层通过无水硫酸钠垫过滤并浓缩。粗物质3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羟基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(600mg,91%)不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值320.1736,实验值321.3(M+1)$^+$;保留时间:3.44min(LC方法P)。

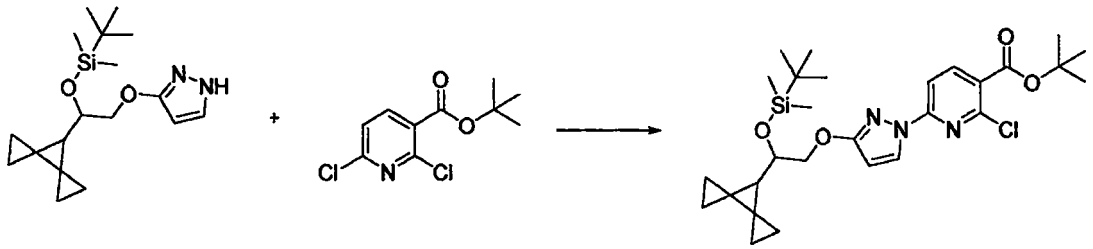
[3280] 步骤3:叔丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙氧基]-二甲基-硅烷

[3281] 

[3282] 将3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-羟基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.8896mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,并且在氮气气球下在冰水浴中搅拌混合物。添加2,6-二甲基吡啶(686.96mg,0.75mL,6.3469mmol),随后添加TBDMSOTf(1.2408g,1.1mL,

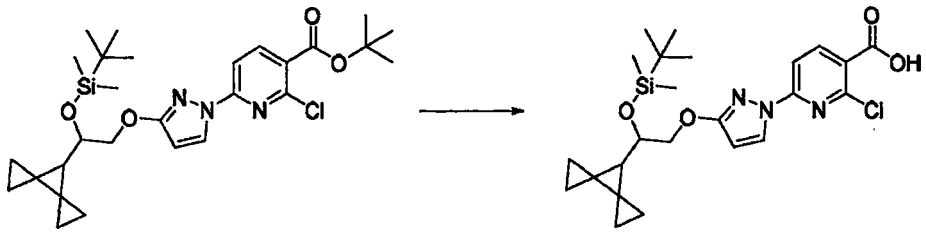
4.6001mmol)。搅拌混合物30min。再次添加2,6-二甲基吡啶(551mg,0.6mL,5mmol),随后添加TBDMSOTf(1.2408g,1.1mL,4.6001mmol)。搅拌混合物12h。随后将其用二氯甲烷(40mL)稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液(30mL)处理。分离各层,并且将二氯甲烷层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用0%至30%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到呈无色油状物的叔丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙氧基]二甲基-硅烷(300mg,81%)。ESI-MS m/z计算值334.2077,实验值335.6(M+1)$^+$;保留时间:4.55min(LC方法P)。

[3283] 步骤4:6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3284] 

[3285] 在室温将叔丁基-[1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙氧基]-二甲基-硅烷(300mg,0.8071mmol)溶解于二甲亚砜(8mL)中。添加2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(210mg,0.8464mmol),随后添加碳酸钾(138mg,0.9985mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(18mg,0.1605mmol)。在室温搅拌混合物24h。添加乙酸乙酯(约25mL),随后添加水(约20mL)。分离各层并且用乙酸乙酯(约20mL)再一次萃取水层。浓缩合并的有机物并且通过硅胶层析,使用0%-10%乙酸乙酯/己烷梯度纯化残余物,得到呈白色固体的6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯(490mg,100%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ8.35(dd,J=2.8,0.9Hz,1H),8.19(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),7.68(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),5.93(dd,J=2.9,0.9Hz,1H),4.17(dd,J=5.5,0.9Hz,2H),4.01-3.80(m,1H),1.78-1.43(m,13H),1.38-1.16(m,4H),1.15-0.45(m,22H),0.20--0.01(m,6H)。

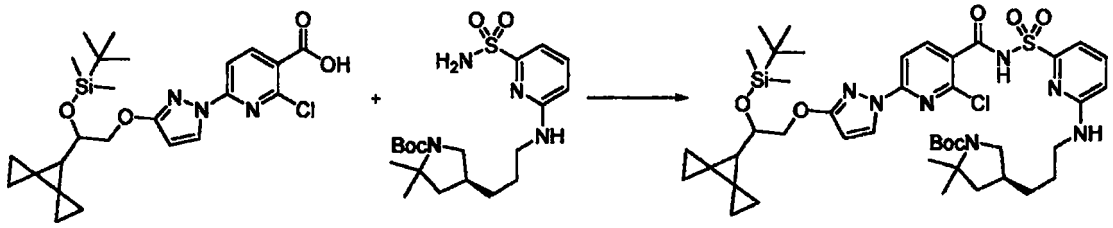
[3286] 步骤5:6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸

[3287] 

[3288] 将6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯(200mg,0.3296mmol)溶解于二氯甲烷(4mL)中并且在冰水浴中冷却。添加三乙胺(200.11mg,0.2756mL,1.9776mmol),随后添加TBDMSOTf(609.88mg,2.3072mmol)。在室温搅拌混合物5h并且用二氯甲烷(10mL)稀释。添加水(约10mL)并且分离各层。浓缩二氯甲烷层,并且通过硅胶层析,使用0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度纯化残余物,得到6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙

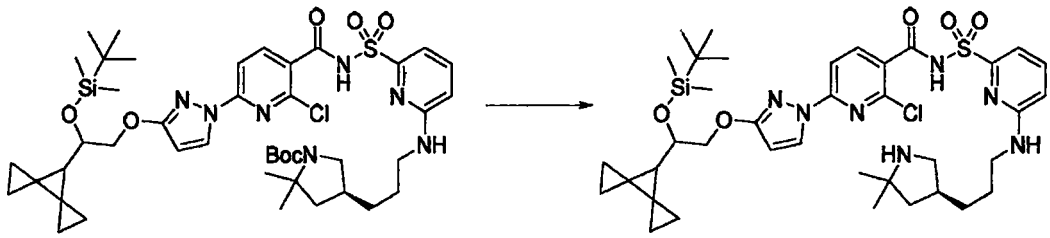
氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(50mg,22%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ8.49-8.17(m,2H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),5.94(d,J=2.9Hz,1H),4.16(d,J=5.4Hz,2H),3.89(dt,J=8.6,5.4Hz,1H),1.65(t,J=7.6Hz,1H),1.12-0.41(m,19H),0.06(d,J=2.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值489.1851,实验值490.7(M+1)$^+$;保留时间:4.53min(LC方法P)。

[3289] 步骤6:(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3290] 

[3291] 在氮气气球下在室温将6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(750mg,1.5304mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)中。一次性添加羰基二咪唑(345mg,2.0851mmol)。搅拌反应物4h.在单独的烧瓶中称量(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(695mg,1.6847mmol)并且添加四氢呋喃(5mL),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(249.90mg,0.25mL,1.6087mmol)。随后通过移液管将活化酸的混合物转移至1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯溶液。在室温搅拌所得混合物14h。随后浓缩混合物,放入乙酸乙酯(约30mL)中并用盐酸洗涤。将有机级分干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用25%-80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈油状物的(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,35%)。ESI-MS m/z计算值883.3889,实验值884.8(M+1)$^+$;保留时间:5.39min(LC方法P)。

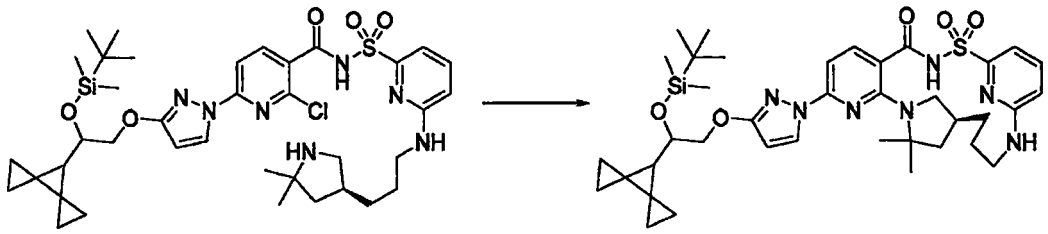
[3292] 步骤7:6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺

[3293] 

[3294] 将(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,0.5370mmol)溶解于二氯甲烷(15mL)中,并且在冰水浴中冷却。添加三乙胺(232.32mg,0.3200mL,2.2500mmol),随后逐滴添加TBDMSOTf(1.1510g,1.0000mL,4.2672mmol)。接着在室温搅拌混合物15h,并且随后用二氯甲烷(约20mL)稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)淬灭。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干

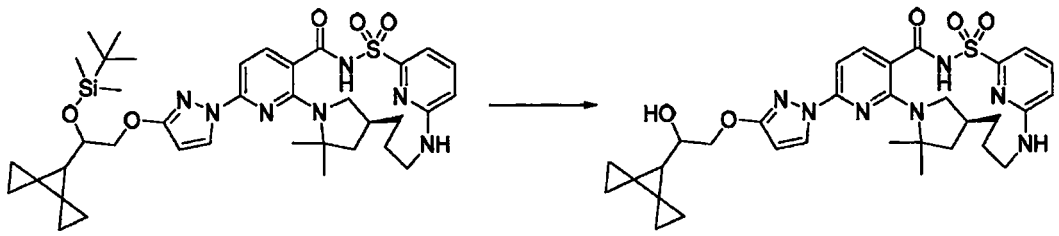
燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用0%-5%甲醇/二氯甲烷梯度纯化残余物,得到6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(310mg,70%)。ESI-MS m/z计算值783.3365,实验值785.0(M+1)$^+$;保留时间:3.29min(LC方法P)。

[3295] 步骤8:(14S)-8-(3-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

[3296] 

[3297] 将6-[3-[2-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(310mg,0.3952mmol)溶解于二甲亚砜(40mL)中。添加碳酸钾(329mg,2.3805mmol),随后添加分子筛(0.3952mmol)。使混合物脱气并且在氮气气球下受到保护。随后将其在140℃油浴中加热12h。冷却至室温之后,用盐水(20mL)稀释混合物并且用二氯甲烷(2×20mL)萃取。移除溶剂,并且通过短硅胶垫,用乙酸乙酯洗脱来纯化残余物,得到(14S)-8-(3-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(170mg,55%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ 8.20(d,J=2.8Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.67-7.42(m,2H),7.33-7.19(s,1H),6.57(d,J=7.7Hz,1H),5.90(d,1H),4.69(s,1H),4.17(d,J=5.4Hz,2H),4.02-3.73(m,2H),3.54-2.88(m,3H),2.61(m,1H),2.05(m,1H),1.77-1.40(m,8H),1.26(s,6H),1.11-0.45(m,17H),0.08(2s,6H)。ESI-MS m/z计算值747.3598,实验值748.8(M+1)$^+$;保留时间:4.9min(LC方法P)。

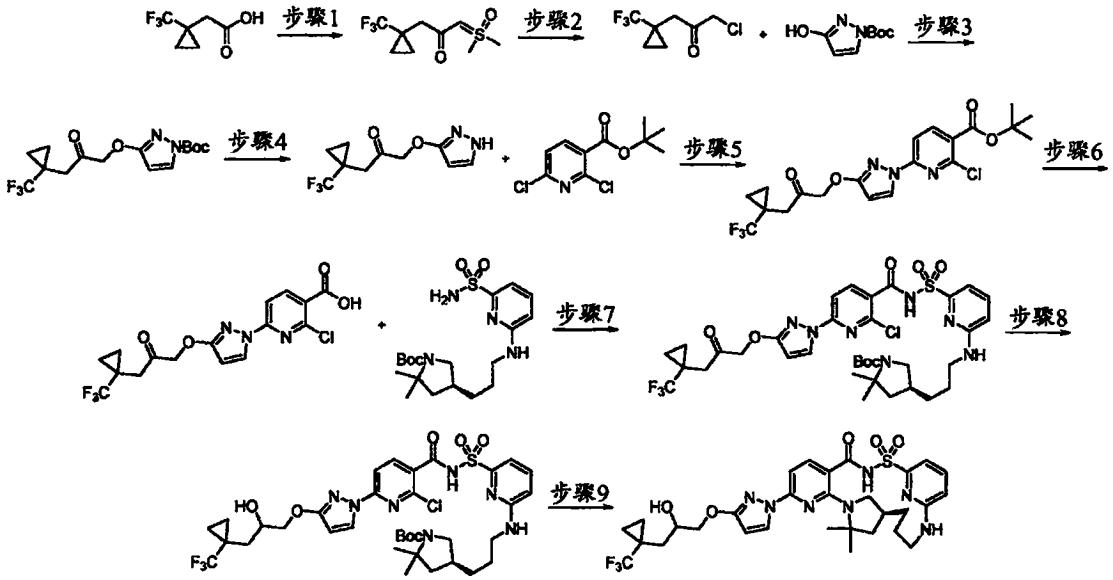
[3298] 步骤9:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257)

[3299] 

[3300] 将(14S)-8-(3-{2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]-2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(170mg,0.2273mmol)溶解于塑

料瓶中的四氢呋喃(5mL)中并在冰水浴中冷却。添加70％重量/重量氟化氢-吡啶(0.5mL)。在室温搅拌混合物10min并且在冰水浴中再冷却。添加另一部分的70％重量/重量氟化氢-吡啶(约0.5mL)并且在冰水浴移除的情况下将混合物搅拌10min。添加第三部分的70％重量/重量氟化氢吡啶(约0.5mL)并搅拌混合物10min。随后将其用乙酸乙酯(30mL)和盐水(20mL)稀释。分离各层并且真空浓缩有机物。接近溶剂移除结束时发现一些白色沉淀物。将残余物用乙酸乙酯和水(各为30mL)的混合物处理并且使其在室温静置约2h。分离各层,并且浓缩有机层,并通过硅胶层析,使用0％-5％甲醇/二氯甲烷梯度纯化残余物,得到(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物257)(63mg,44％)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ8.20(d,J＝2.8Hz,1H),8.03(d,J＝8.2Hz,1H),7.65-7.36(m,2H),7.18(d,J＝8.3Hz,1H),6.55(d,J＝8.0Hz,1H),5.94(d,J＝2.8Hz,1H),4.71(s,1H),4.38-4.03(m,3H),4.03-3.70(m,2H),3.33(t,J＝8.8Hz,1H),3.25-2.89(m,2H),2.56(s,2H),2.05(s,2H),1.62(m,6H,与水峰重叠),1.38-1.16(m,4H),1.08(dd,J＝8.6,4.1Hz,1H),1.04-0.76(m,5H),0.67(d,J＝12.8Hz,4H)。ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.4(M+1)$^+$;保留时间:2.87min(LC方法R)。

[3301] 实施例84:制备(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物259)

[3302] 

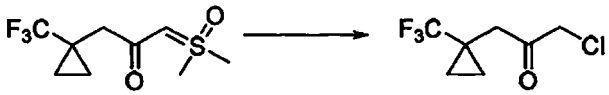
[3303] 步骤1:二甲基({2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]亚丙基})-λ^6-硫烷酮(sulfanone)

[3304] 

[3305] 在反应容器中添加2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(3.0g,17.85mmol)并溶解于二氯甲烷(30mL)中。将混合物冷却至0℃并添加N,N-二甲基甲酰胺(50μL,0.6457mmol)和乙二酰氯(1.9mL,21.78mmol)。最初在0℃搅拌所得反应物2h,使其经该时段升温至室温。随后通过旋转蒸发(设定成100mbar的真空和20℃的水浴)移除挥发物,得到期望的纯净酰氯。酰氯

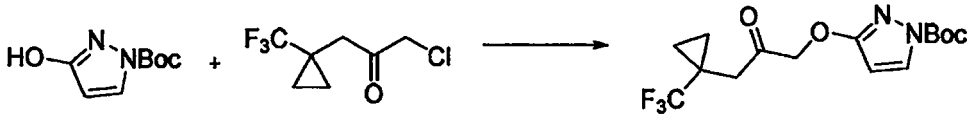
的溶液不经进一步纯化即直接使用。在单独容器中,添加碘化三甲基氧化锍(12.2g,55.44mmol)并溶解于四氢呋喃(30mL)中.以在四氢呋喃中的1M溶液的形式添加叔丁醇钾(6.2g,55.25mmol),并且加热所得混合物至回流2h。将混合物冷却至0℃,并且以在四氢呋喃(30mL)中的溶液的形式添加上文所制备的酰氯,维持温度低于5℃。在0℃搅拌混合物1h。向混合物添加硅藻土,随后经硅藻土过滤(用乙酸乙酯洗涤固体并且通过旋转蒸发浓缩挥发物)。用水将所得混合物洗涤到分液漏斗中,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈油状物的二甲基({2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]亚丙基})-λ^6-硫烷酮(1.9g,44%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.39(s,6H),2.99(s,1H),2.40(s,2H),1.01(d,J=2.0Hz,2H),0.94-0.81(m,2H)。ESI-MS m/z计算值242.05884,实验值243.2(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法E)。

[3306] 步骤2:1-氯-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮

[3307] 

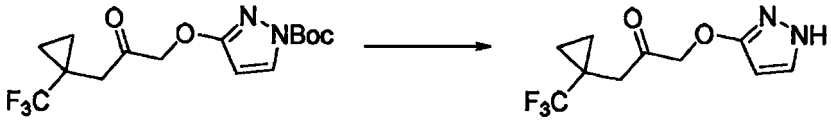
[3308] 向100mL圆底烧瓶中添加在氮气下溶解于无水四氢呋喃(16.0mL)中的二甲基({2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]亚丙基})-λ^6-硫烷酮(1.9g,7.843mmol),并且接着添加盐酸(4M在二噁烷中)(2.5mL,4M,10.00mmol)。将所得混合物加热至60℃并且搅拌3h。在真空(130mbar和20℃的水浴)中蒸发溶剂,并且将所得残余物分配于乙酸乙酯与水之间,接着添加一些盐水,并且分离各层。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在真空(100mbar和30℃的水浴)中浓缩,得到呈橙色油状物的1-氯-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮(1.57g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.70(s,2H),2.04(s,2H),1.17-1.05(m,2H),0.85(tt,J=3.8,2.8,2.2Hz,2H)。

[3309] 步骤3:3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3310] 

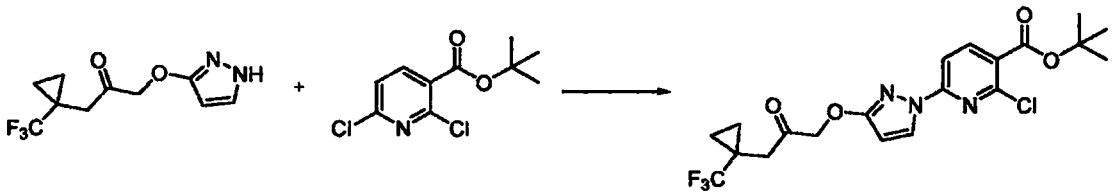
[3311] 在用氮气冲洗的100mL烧瓶中添加溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.20g,6.515mmol)、碳酸钾(1.81g,13.10mmol)和碘化钠(11mg,0.07339mmol)。搅拌混合物5min,并且接着以在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液的形式添加1-氯-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮(1.57g,7.827mmol)。将所得混合物加热至65℃,持续16h。将反应混合物倒入饱和盐水溶液中。用乙酸乙酯(2×150mL)萃取该物质,合并有机层,用水(2×150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化橙色残余物,得到呈淡黄色油状物的3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(700mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.86(d,J=2.8Hz,1H),5.96(d,J=2.8Hz,1H),4.93(s,2H),2.77(s,2H),1.60(s,9H),1.15-1.07(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。ESI-MS m/z计算值348.1297,实验值349.2(M+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法E)。

[3312] 步骤4:1-(1H-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮

[3313] 

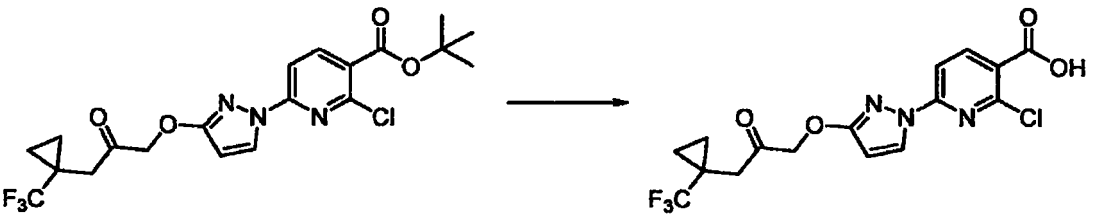
[3314] 向3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(700mg,2.010mmol)在二氯甲烷(14mL)中的溶液中添加三氟乙酸(3.1mL,40.24mmol)并且搅拌混合物1h。移除溶剂,并且蒸发所得油状物并真空干燥,得到淡黄色固体。将固体溶解于乙酸乙酯中,并且添加碳酸氢钠饱和水溶液,并分离各层。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到1-(1H-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮(498mg,100%)。ESI-MS m/z计算值248.07726,实验值249.2(M+1)$^+$;保留时间:1.11min(LC方法E)。

[3315] 步骤5:2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3316] 

[3317] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(497mg,2.003mmol)、1-(1H-吡唑-3-基氧基)-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-2-酮(498mg,2.006mmol)和碳酸钾(625mg,4.522mmol)合并于无水二甲亚砜(14mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(45mg,0.4012mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物16h。用水(16mL)稀释反应混合物并搅拌15min。用乙酸乙酯稀释所得混合物并用水(3×50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化橙色残余物,得到淡黄色油状物,接着将所述淡黄色油状物真空干燥,得到2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(500mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(d,J=2.8Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,1H),6.04(d,J=2.8Hz,1H),4.87(s,2H),2.79(s,2H),1.62(s,10H),1.14-1.09(m,2H),0.85(dd,J=3.0,1.7Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值459.11728,实验值460.2(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法E)。

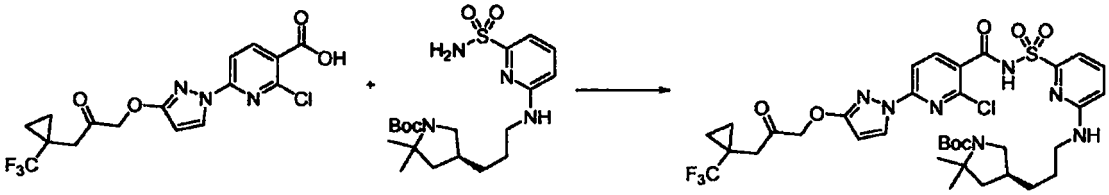
[3318] 步骤6:2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3319] 

[3320] 将2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(500mg,1.087mmol)溶解于二氯甲烷(11mL)中并且在冰浴中冷却至0℃。向混合物中缓慢添加盐酸(1.5mL,4M在二噁烷中,6.000mmol),并且在0℃搅拌混合物1h。另外添加盐酸(5.5mL,4M在二噁烷中,22.00mmol)并且在0℃搅拌30min,接着在室温搅拌2h。另外添加盐酸(5.435mL,4M在二噁烷中,21.74mmol)并且在室温搅拌超过17h。将反应混合物减压浓缩成白色固体,接着将其在二乙醚中成浆,过滤并且在二乙醚中再次成浆。通过真空过滤收

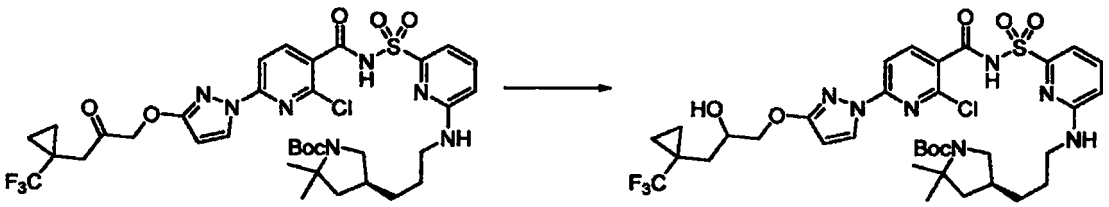
集固体并且真空干燥20h,以提供呈白色固体的2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(237.5mg,54%)。ESI-MS m/z计算值403.05466,实验值404.2(M+1)$^+$;保留时间:1.59min(LC方法E)。

[3321] 步骤7:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3322] 

[3323] 将2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(166mg,0.4112mmol)和羰基二咪唑(75mg,0.4625mmol)合并于四氢呋喃(4.0mL)中并在室温搅拌110min。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(187mg,0.4533mmol),接着添加无水1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(160μL,1.070mmol),并且在室温搅拌反应物20h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,蒸发并且接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度来纯化,随后通过第二硅胶柱,使用100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173.7mg,53%)。ESI-MS m/z计算值797.25854,实验值798.2(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法E)。

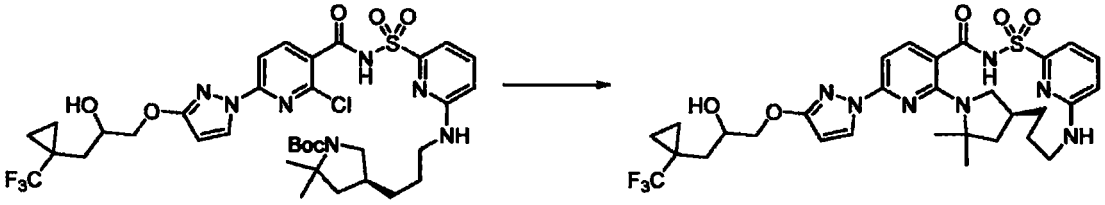
[3324] 步骤8:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3325] 

[3326] 在氮气下向(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.1002mmol)在甲醇(1.25mL)中的搅拌溶液中逐份添加硼氢化钠(10mg,0.2643mmol),以控制明显发泡。完成添加(花费1min)后,反应物为溶液.通过旋转蒸发浓缩反应物,并且接着用乙酸乙酯稀释,并用水(2×20mL)洗涤,随后用盐水(1×)洗涤。随后将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。真空干燥残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,100%)。ESI-MS m/z计算值799.2742,实验值800.3(M+1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法E)。

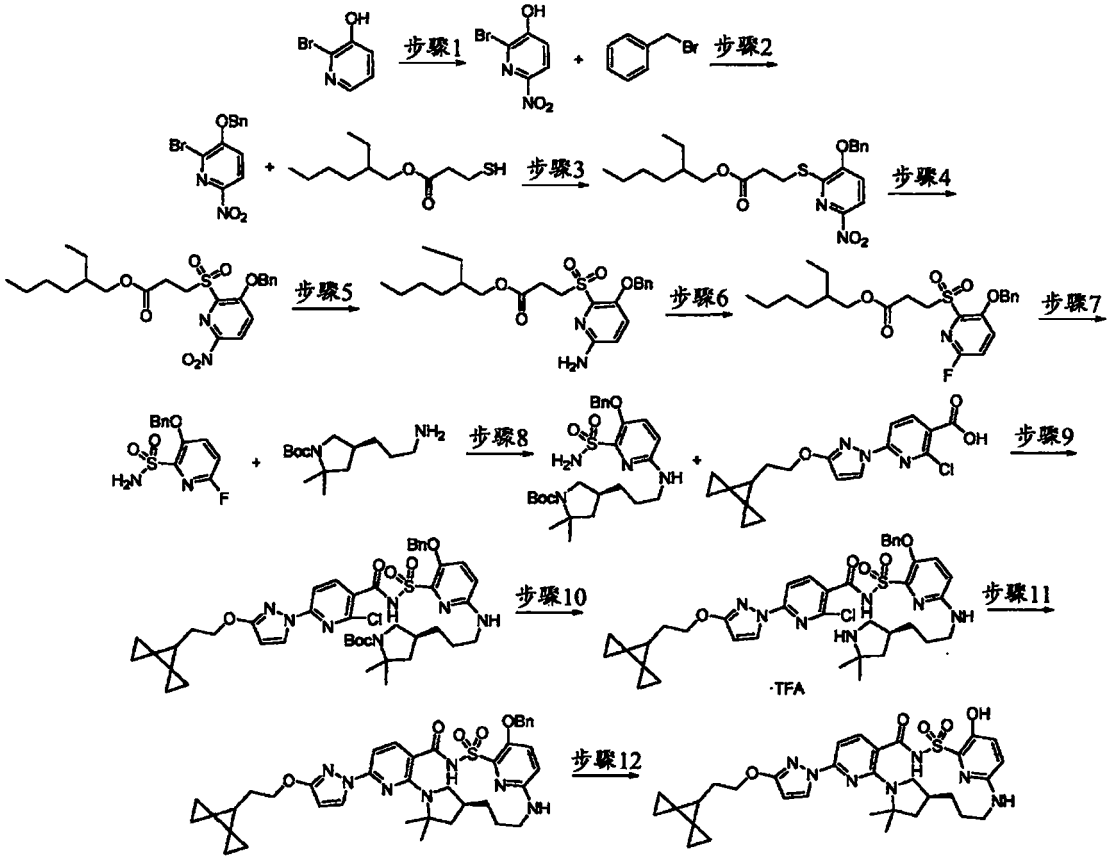
[3327] 步骤9:(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-

12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物259)

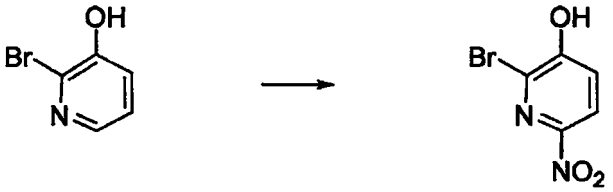
[3328] 

[3329] 向含有(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg,0.09996mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(2.5mL)和盐酸(500μL,4M在二噁烷中,2.000mmol)。搅拌90min后,将混合物蒸干,接着用醚(5mL)稀释,并且通过旋转蒸发再浓缩。随后用醚(5mL)稀释残余物,并再次通过旋转蒸发再浓缩。真空干燥残余物过夜,将其与碳酸钾(139mg,1.006mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并搅拌4h。冷却至室温,并且过滤混合物,用乙酸乙酯稀释,并用水(2×20mL)洗涤,随后用盐水洗涤。将有机层用水进一步洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物259)(27.91mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.49(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.99(s,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),5.03(s,1H),4.10(dd,J=4.9,2.4Hz,2H),3.97(d,J=4.7Hz,2H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.4Hz,1H),2.73-2.65(m,1H),2.47-2.29(m,1H),2.13(s,1H),1.98(dd,J=13.7,3.4Hz,1H),1.86(dd,J=11.6,3.6Hz,1H),1.77(s,1H),1.70-1.63(m,1H),1.61(s,3H),1.57(d,J=12.4Hz,2H),1.52(s,3H),1.37-1.27(m,1H),1.01-0.90(m,2H),0.90-0.78(m,2H)。ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.4(M+1)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法E)。

[3330] 实施例85:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-22-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物(260)

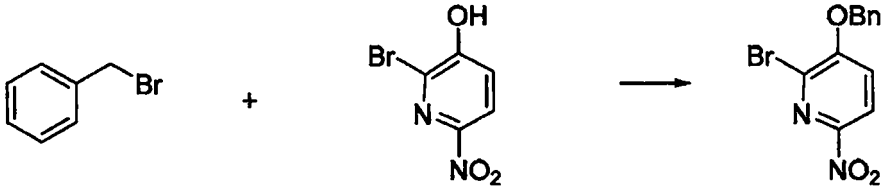
[3331] 

[3332] 步骤1:2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇

[3333] 

[3334] 在0℃向2-溴吡啶-3-醇(46g,264.38mmol)在硫酸(230mL)中的溶液中添加硝酸(24.989g,17.685mL,277.60mmol)(70%)。在0℃搅拌反应混合物30min,随后在室温搅拌48h,接着倒在冷水(200mL)上,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩滤液。通过层析(硅胶,0%至20%乙酸乙酯/庚烷)纯化残余物,得到呈黄色固体的2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇(9.2g,16%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.24(d,J=8.5Hz,1H),7.54(d,J=8.5Hz,1H),6.37(br.s.,1H)。ESI-MS m/z计算值217.9327,实验值221.0$(M+1)^+$;保留时间:1.492min(LC方法N)。

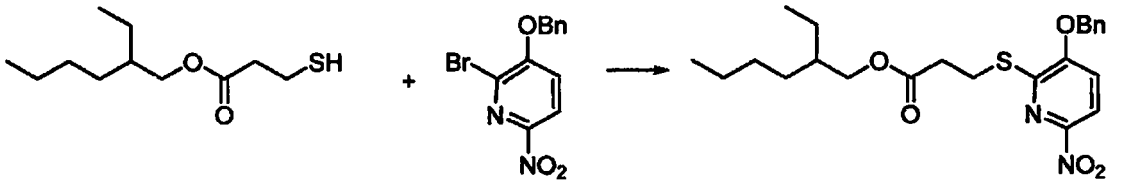
[3335] 步骤2:3-苄氧基-2-溴-6-硝基-吡啶

[3336] 

[3337] 向氢化钠(2g,50.005mmol)在二甲基甲酰胺(30mL)中的0℃溶液中逐滴添加2-溴-6-硝基-吡啶-3-醇(9g,41.097mmol)在二甲基甲酰胺(60mL)中的溶液。30min后,添加苄基溴(7.4776g,5.2mL,43.720mmol),移除冷浴,并在室温搅拌反应物16h。用水(75mL)稀释粗

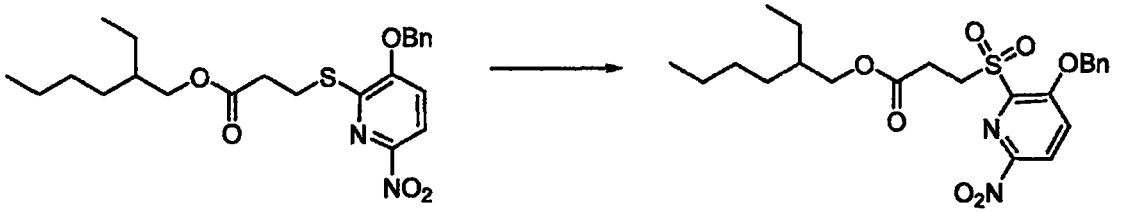
混合物并且用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机层用水(2×75mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。将固体残余物在乙酸乙酯/庚烷(9/1)(50mL)的混合物中研磨,随后过滤并用另外的乙酸乙酯/庚烷(9/1)(50mL)洗涤,得到呈黄色固体的3-苄氧基-2-溴-6-硝基-吡啶(8.7g,68%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.42(d,J=8.5Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.30-7.59(m,5H),5.43(s,2H)。ESI-MS m/z计算值307.9797,实验值311.0(M+1)$^+$;保留时间:1.956min(LC方法S)。

[3338] 步骤3:3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯

[3339] 

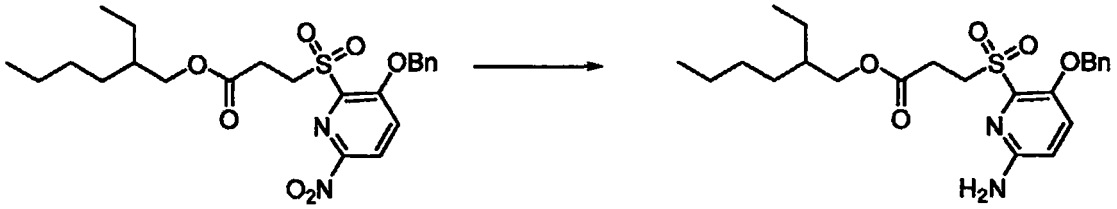
[3340] 向3-苄氧基-2-溴-6-硝基-吡啶(14.5g,46.908mmol)、Xantphos(1.7g,2.9380mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.35g,1.4743mmol)在甲苯(300mL)中的溶液中添加3-硫烷基丙酸2-乙基己酯(11.5g,52.666mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(12.614g,17mL,97.599mmol)。将所得溶液抽空并且通过氮气回填三次,并接着在110℃回流过夜。冷却至室温后,通过硅藻土垫过滤反应物,并用乙酸乙酯(75mL)洗涤。浓缩合并的滤液,并且通过硅胶层析(0%至15%乙酸乙酯/庚烷的梯度)纯化所得残余物,以提供3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(20g,95%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.94(d,J=8.5Hz,1H),7.32-7.51(m,5H),7.09-7.17(m,1H),5.25(s,2H),3.97-4.12(m,2H),3.51(t,J=6.9Hz,2H),2.89(t,J=6.8Hz,2H),1.51-1.67(m,1H),1.20-1.43(m,8H),0.81-0.96(m,6H)。ESI-MS m/z计算值446.1875,实验值447.2(M+1)$^+$;保留时间:4.181min(LC方法T)。

[3341] 步骤4:3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3342] 

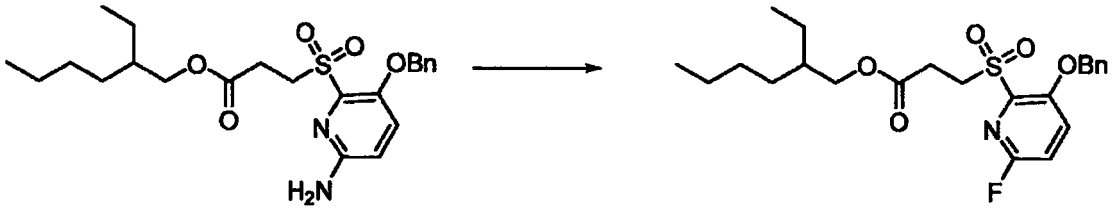
[3343] 在室温向3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(20g,44.787mmol)在二氯甲烷(400mL)中的溶液中缓慢添加间氯过苯甲酸(21g,77%重量/重量,在四氢呋喃中,93.703mmol)。在此温度搅拌混合物过夜。滤出固体,并且用10%硫代硫酸钠溶液(150mL)、5%碳酸氢钠溶液(2×100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤混合物。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色固体的3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(20.5g,96%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=9.1Hz,1H),7.64(d,J=9.1Hz,1H),7.31-7.52(m,5H),5.45(s,2H),4.03(dd,J=5.7,2.5Hz,2H),3.89-4.00(m,2H),3.04(t,J=7.5Hz,2H),1.50-1.66(m,1H),1.22-1.41(m,8H),0.83-0.95(m,6H)。

[3344] 步骤5:3-[(6-氨基-3-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3345] 

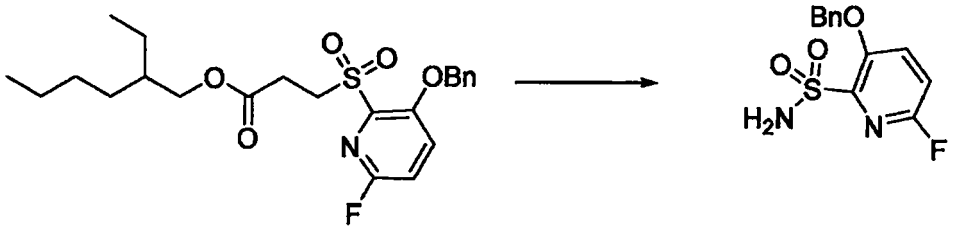
[3346] 向3-[(3-苄氧基-6-硝基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(5g,10.448mmol)在乙醇(280mL)和水(80mL)中的溶液中添加铁(2.4g,42.976mmol)和氯化铵(1.7g,31.781mmol)。在100℃搅拌反应物1.5h。使深色溶液冷却至室温,经硅藻土过滤,并用二氯甲烷(150mL)洗涤。减压浓缩滤液。将粗产物在水(100mL)中稀释,并用二氯甲烷(2×75mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并且减压浓缩。通过在叔丁基甲基醚(50mL)中研磨来纯化所得粗产物,过滤悬浮液并且用叔丁基甲基醚(50mL)洗涤。真空干燥所得灰白色固体过夜,以提供3-[(6-氨基-3-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(4.5g,96%)。ESI-MS m/z计算值448.2032,实验值449.2(M+1)$^+$;保留时间:2.35min(LC方法I)。

[3347] 步骤6:3-[(3-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3348] 

[3349] 将3-[(6-氨基-3-苄氧基-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(4.5g,10.032mmol)在氟化氢吡啶(55.0g,50mL,554.96mmol)中的溶液冷却至-52℃。用亚硝酸钠(1.4g,20.291mmol)处理所得红色溶液并且使其升温至室温。观察到气体释放并且反应物变成橙色且混浊的。将反应物在室温搅拌过夜并且缓慢倒入冰和水(50mL)上方。通过小心地添加碳酸氢钠水溶液来中和混合物并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以提供粗3-[(3-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(4g,88%)。ESI-MS m/z计算值451.1829,实验值452.2(M+1)$^+$;保留时间:2.46min(LC方法I)。

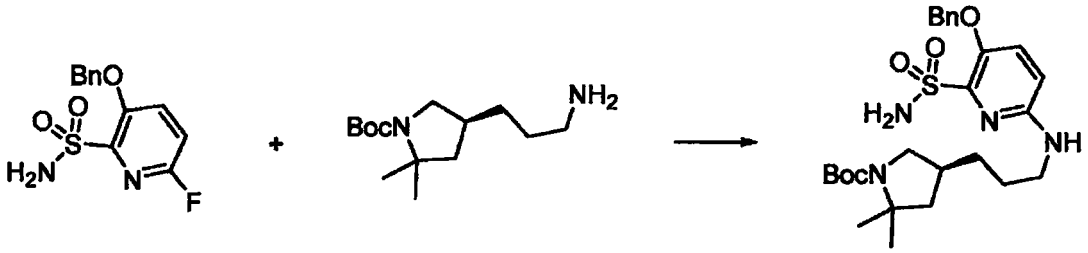
[3350] 步骤7:3-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺

[3351] 

[3352] 向3-[(3-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(8g,17.717mmol)在二甲亚砜(48mL)中的溶液中添加1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(5.5550g,5.5mL,36.489mmol)。在室温搅拌反应物1h,并且添加羟胺-O-磺酸(10.1g,89.307mmol)和乙酸钠(6g,73.141mmol)在水(32mL)中的溶液。在室温搅拌反应物1h,用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶快速层析(10%至40%乙酸乙酯/庚烷的梯度)纯化粗产物,得到呈灰白

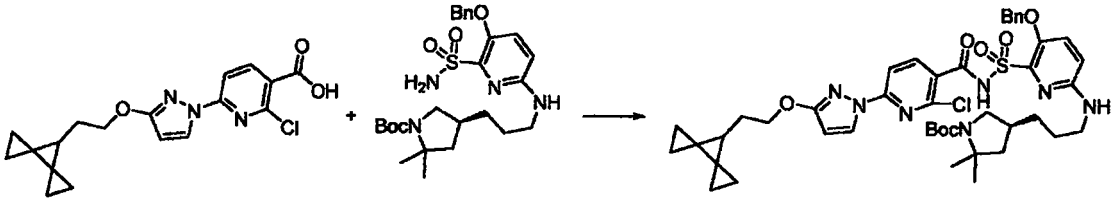
色固体的3-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(4.1g,82%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ5.38(s,2H),7.25-7.48(m,4H),7.49-7.57(m,4H),7.96(dd,J=9.0,6.0Hz,1H);^{19}F NMR(282MHz,二甲亚砜-d_6)δ-78.5-78.2(m,1F)。ESI-MS m/z计算值282.0474,实验值283.1(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法H)。

[3353] 步骤8:(4S)-4-[3-[(5-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3354] 

[3355] 在氮气下向20mL小瓶中装入(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(291mg,1.135mmol)、3-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(321mg,1.137mmol)、无水二甲亚砜(3mL)和N,N-二异丙基乙胺(0.3mL,1.722mmol)。将小瓶封盖,并且在85℃搅拌3h,接着在110℃搅拌16h,随后在120℃搅拌29h。用乙酸乙酯(50mL)、水(50mL)和10%柠檬酸(10mL)稀释混合物。分离两相。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并且蒸发溶剂。通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0%至60%,经30min)纯化产物,得到呈多泡固体的(4S)-4-[3-[(5-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(342mg,58%收率,92%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.54-7.47(m,2H),7.44(d,J=9.0Hz,1H),7.41-7.33(m,2H),7.33-7.22(m,1H),6.94(s,2H),6.60(d,J=8.9Hz,1H),6.49(t,J=5.5Hz,1H),5.11(s,2H),3.55(q,J=8.7Hz,1H),3.27-3.16(m,2H),2.79(q,J=10.1Hz,1H),2.10(宽s,1H),1.93-1.85(m,1H),1.54-1.43(m,2H),1.43-1.37(m,15H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值518.2563,实验值519.4(M+1)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法B)。

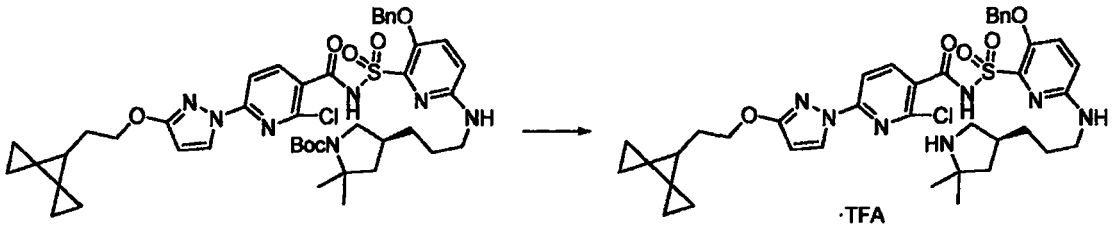
[3356] 步骤9:(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3357] 

[3358] 在氮气下向20mL小瓶中装入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.2779mmol)和无水四氢呋喃(2mL)。添加羰基二咪唑(45mg,0.2775mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物4h。添加第二量的羰基二咪唑(45mg,0.2775mmol)并且在室温搅拌混合物3h。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备(4S)-4-[3-[(5-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.2333mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.18mL,1.204mmol)并且

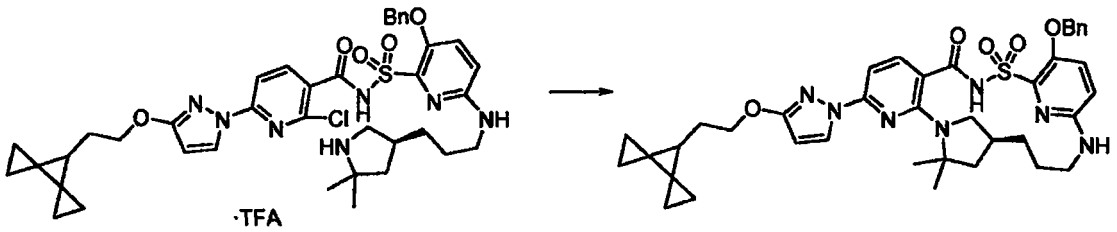
在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物。17h后,减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(25mL)和水(25mL)处理所得浓稠油状物。缓慢添加盐酸水溶液(250μL,6M,1.500mmol)(最终pH=5),并且分离两相。用乙酸乙酯(30mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。过滤和蒸发溶剂之后,将残余物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0%至100%,经30min)纯化,得到呈无色膜的(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(99mg,49%收率,93%纯度)。ESI-MS m/z计算值859.34937,实验值860.5(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法B)。

[3359] 步骤10:N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3360] 

[3361] 向(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(99mg,0.1151mmol)在二氯甲烷(0.5mL)和甲苯(0.2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(100μL,1.298mmol),并且在环境温度搅拌混合物23h。在设定为40℃的浴温真空移除溶剂,得到浓稠黄色油状物。用甲苯(5mL)稀释油状物并且在40℃真空移除溶剂,得到呈黄色树脂的N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(100mg,99%)。ESI-MS m/z计算值759.29694,实验值760.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

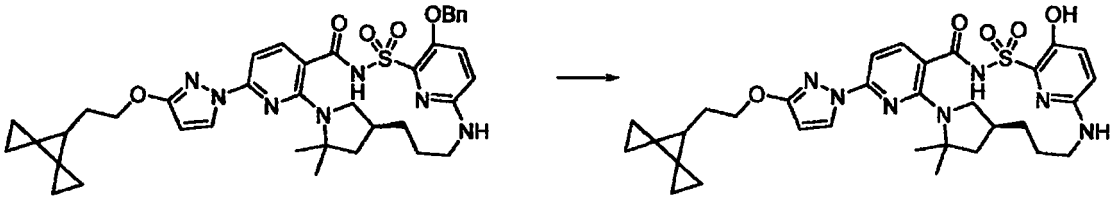
[3362] 步骤11:(14S)-22-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3363] 

[3364] 向N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(100mg,0.1144mmol)在NMP(2mL)中的溶液中添加碳酸钾(180mg,1.302mmol)。用氮气吹扫混合物5min。在150℃加热混合物20h。将反应混合物冷却至室温并且添加至水(8mL)。小心地用盐酸水溶液(500μL,6M,3.000mmol)酸化混合物,直到pH=1为止,得到多泡浆料。通过过滤在纸上收集固体。将湿固体溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液经硫酸钠干燥,接着过滤。移除溶剂,并且通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%,经30min)纯

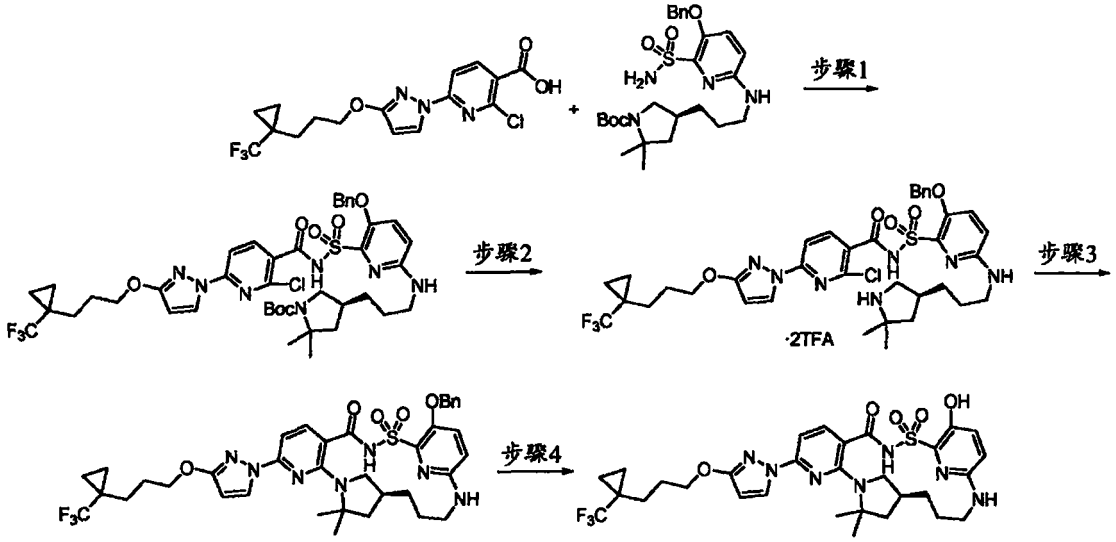
化残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-22-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(31mg,37%)。ESI-MS m/z计算值723.3203,实验值724.5(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法B)。

[3365] 步骤12:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-22-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物260)

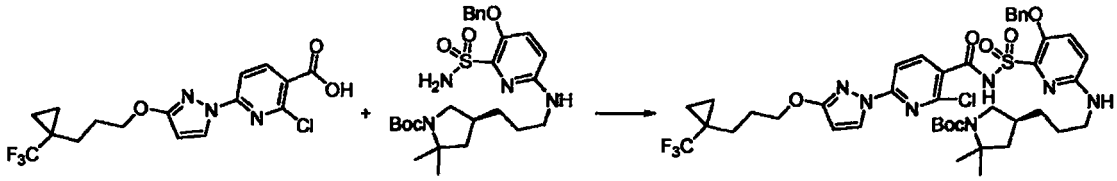
[3366] 

[3367] 向100mL烧瓶中装入(14S)-22-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(31mg,0.04282mmol)和甲醇(6mL)。溶液用氮气充气。添加10%钯碳(潮湿,Degussa,21mg,0.01973mmol),并且在氢气(气球)气氛下搅拌混合物3h。溶液用氮气充气,用甲醇稀释并且通过硅藻土过滤。蒸发溶剂后,将残余物溶解于二甲亚砜(1mL)中。将溶液微过滤并且通过反相制备型HPLC(C_{18}),使用乙腈/水梯度(30%至99%,经15min,950μL注入,无改性剂)纯化。收集纯级分并且蒸发移除溶剂。用二氯甲烷/己烷处理残余物,并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-22-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物260)(10mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.39(br s,1H),9.07(br s,1H,可替换),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.80(br d,J=8.0Hz,1H),7.20(br s,1H),6.91(br d,J=8.2Hz,1H),6.69(br d,J=8.8Hz,1H),6.28(br s,1H,可替换),6.08(d,J=2.6Hz,1H),4.21(t,J=6.7Hz,2H),3.77(br s,1H),3.20(br s,1H),2.96-2.79(m,2H),2.12(br s,1H),1.91-1.50(m,13H),1.47(t,J=6.5Hz,1H),1.42-1.29(m,1H),0.89-0.78(m,4H),0.68-0.60(m,2H),0.53-0.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.3(M+1)$^+$;保留时间:2.39min(LC方法B)。

[3368] 实施例86:制备(14S)-22-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物261)

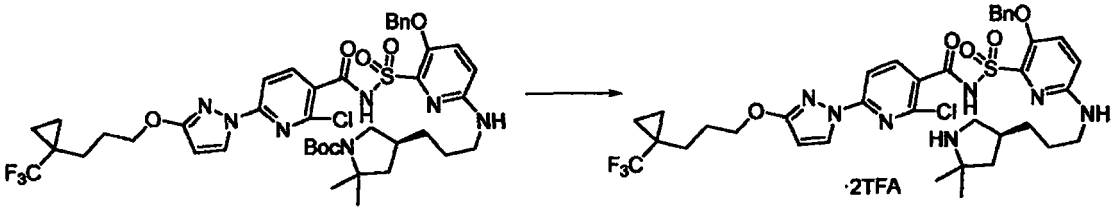
[3369] 

[3370] 步骤1:(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3371] 

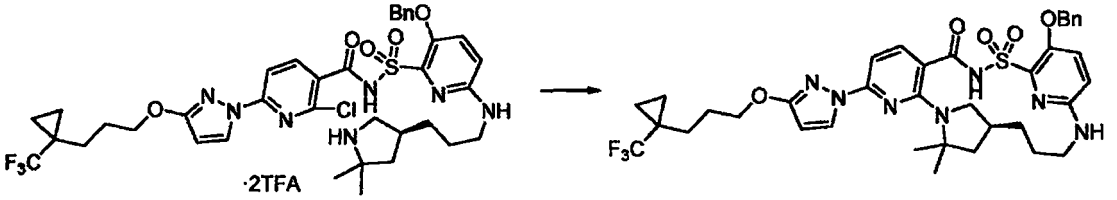
[3372] 在氮气下向20mL小瓶中装入2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(188mg,0.4824mmol)和无水四氢呋喃(3mL)。添加羰基二咪唑(75mg,0.4625mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物4h。添加第二量的羰基二咪唑(75mg,0.4625mmol)并且在室温搅拌混合物2h。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备(4S)-4-[3-[(5-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(204mg,0.3933mmol)在无水四氢呋喃(2mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(0.31mL,2.073mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物5天。减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)处理所得浓稠油状物。缓慢添加盐酸(450μL,6M,2.700mmol)(最终pH=5),并且分离两相。用乙酸乙酯(30mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂之后,将残余物溶解于二氯甲烷中并且通过硅胶快速层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0%至100%,经30min)纯化。将杂质与产物共洗脱,所述杂质在与第一柱相同的条件下通过硅胶层析用第二纯化移除.合并含有预期物质的级分并且蒸发溶剂,得到呈灰白色膜的(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(109mg,31%收率,86%纯度)。ESI-MS m/z计算值889.3211,实验值890.4$(M+1)^+$;保留时间:2.49min(LC方法B)。

[3373] 步骤2:N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二三氟乙酸盐)

[3374] 

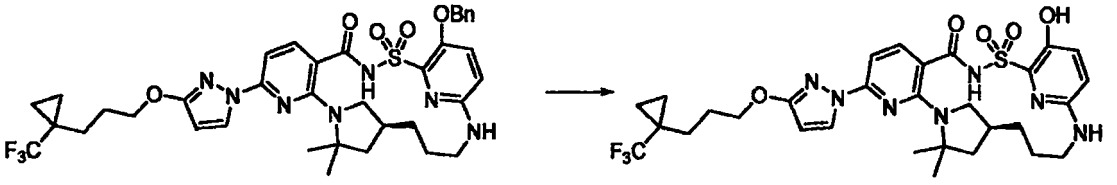
[3375] 向(4S)-4-[3-[[5-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.1224mmol)在二氯甲烷(0.5mL)和甲苯(0.2mL)中的溶液中添加三氟乙酸(100μL,1.298mmol),并且在环境温度搅拌混合物23h。在设定为40℃的浴温真空移除溶剂。用甲苯(5mL)稀释残余物,并且在设定为40℃的浴温真空移除溶剂。用二氯甲烷/己烷处理残余物并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二三氟乙酸盐)(130mg,定量收率)。ESI-MS m/z计算值789.2687,实验值790.5(M+1)$^+$;保留时间:1.85min(LC方法B)。

[3376] 步骤3:(14S)-22-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3377] 

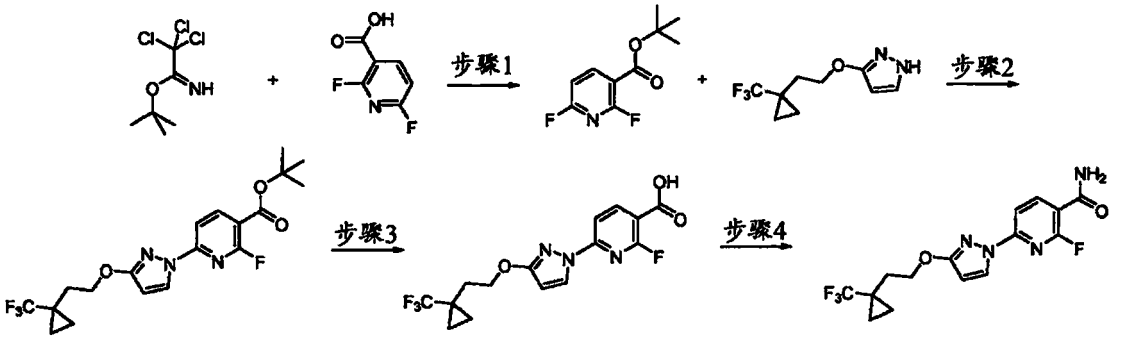
[3378] 向N-[[3-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二三氟乙酸盐)(130mg,0.1277mmol)在NMP(3mL)中的溶液中添加碳酸钾(230mg,1.664mmol)。用氮气吹扫混合物5min。在150℃加热混合物22h。将反应混合物冷却至室温并且添加至水(10mL)。小心地用盐酸水溶液(500μL,6M,3.000mmol)酸化混合物,直到pH=1为止,得到多泡浆料。通过过滤在纸上收集固体。将湿固体溶解于乙酸乙酯中,并且将溶液经硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂并且通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%,经30min)纯化残余物,得到呈白色固体的(14S)-22-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(38mg,39%)。ESI-MS m/z计算值753.29205,实验值754.5(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法B)。

[3379] 步骤4:(14S)-22-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物261)

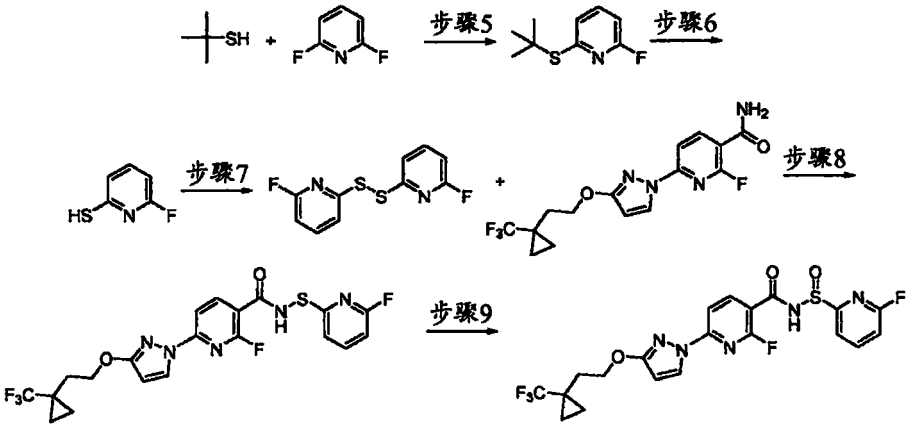
[3380] 

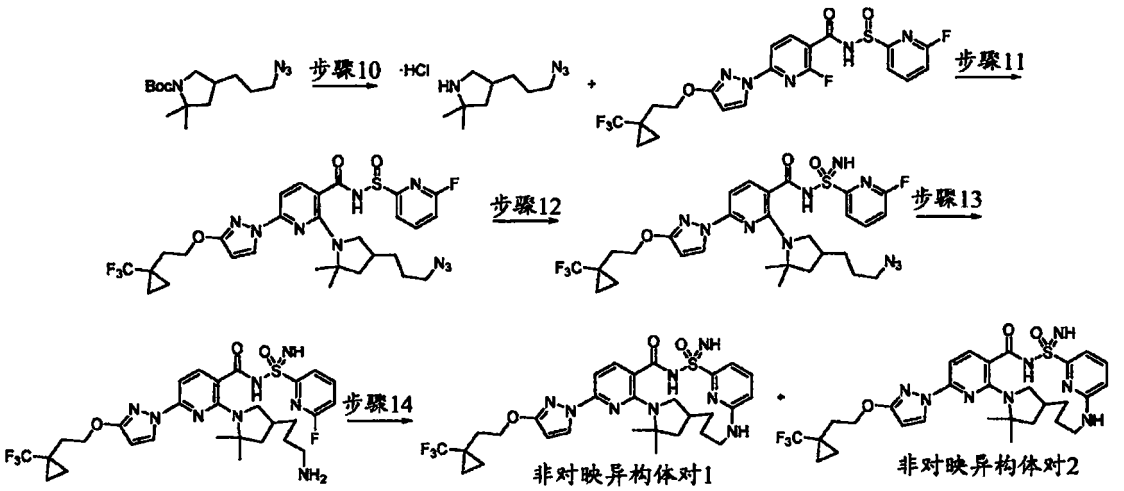
[3381] 向100mL烧瓶中装入(14S)-22-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(39mg,0.05174mmol)和甲醇(8mL)。溶液用氮气充气。添加10%钯碳(潮湿,Degussa,27mg,0.02537mmol),并且在氢气(气球)气氛下搅拌混合物4h。溶液用氮气充气,用甲醇稀释并且通过硅藻土过滤。蒸发溶剂后,将残余物溶解于二甲亚砜(1mL)中。将溶液微过滤并且通过反相制备型HPLC(C_{18}),使用乙腈/水的梯度(30%至99%,经15min,950μL注入,无改性剂)来纯化。收集纯级分并且蒸发移除溶剂。用二氯甲烷/己烷处理残余物,并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的(14S)-22-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基]-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物261)(22mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.38(宽s,1H),9.07(br s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.79(br s,1H),7.20(br s,1H),6.90(br s,1H),6.68(br s,1H),6.28(br s,1H),6.10(br s,1H),4.20(t,J=6.2Hz,2H),3.76(br s,1H),3.21(br s,1H),2.98-2.75(m,2H),2.12(br s,1H),1.93-1.77(m,3H),1.78-1.66(m,3H),1.68-1.46(m,8H),1.37(br m,2H),0.95-0.88(m,2H),0.79-0.68(m,2H)。ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.3(M+1)⁺;保留时间:2.24min(LC方法B)。

[3382] 实施例87:制备2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1)(化合物262)和2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2)(化合物263)

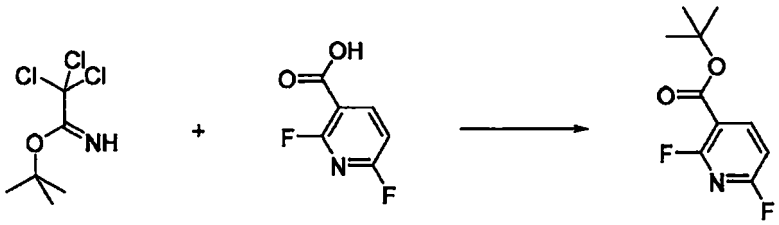


[3383]



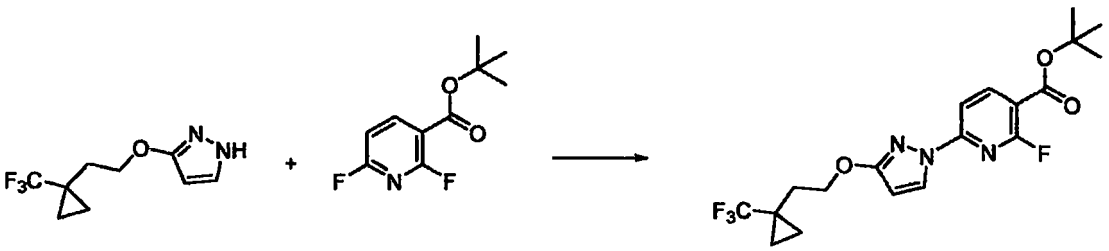
[3384] 

[3385] 步骤1:2,6-二氟吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3386] 

[3387] 在0℃经10min向2,6-二氟吡啶-3-甲酸(10g,62.858mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(0.4mL,3.2mmol,0.05当量)在无水四氢呋喃(60mL)中的溶液中缓慢添加2,2,2-三氯乙亚胺酸叔丁酯(10g,45.8mmol)。在氮气气氛下在室温搅拌反应溶液2h。在室温添加更多2,2,2-三氯乙亚胺酸叔丁酯(20g,91.5mmol)和$BF_3 \cdot Et_2O$(0.4mL)。搅拌反应物1h。随后,在用碳酸氢钠饱和水溶液淬灭之前,使其静置过周末。用乙酸乙酯(2×60mL)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%-20%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈白色固体的2,6-二氟吡啶-3-甲酸叔丁酯(12g,89%)。ESI-MS m/z计算值215.0758,实验值216.1$(M+1)^+$;保留时间:2.13min(LC方法I)。

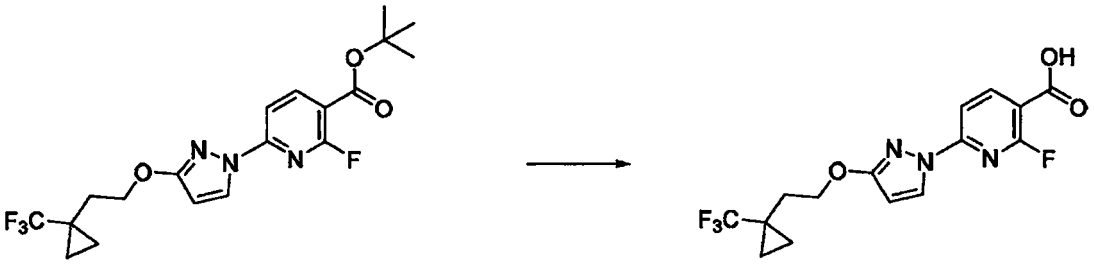
[3388] 步骤2:2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3389] 

[3390] 将1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(125mg,1.1144mmol)添加到2,6-二氟吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.2g,5.5763mmol)和3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(1.29g,5.8585mmol)的溶液中。搅拌混合物10min并且添加碳酸钾(1.2g,8.6827mmol)。在氮气下在20℃搅拌混合物16h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(3×30mL)、盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,用乙酸乙酯/庚烷的梯度(0%-15%)洗脱来纯化残余物,得到呈白色固体的2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.46g,63%收率)。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.71-0.78(m,2H),

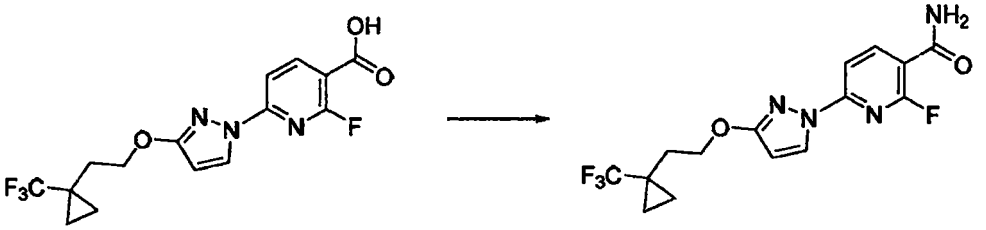
1.01-1.05(m,2H),1.60(s,9H),2.10(t,J=7.1Hz,2H),4.41(t,J=7.1Hz,2H),5.95(d,J=2.9Hz,1H),7.63(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),8.29(d,J=2.8Hz,1H),8.32-8.38(m,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-69.9(s,3F),-62.4(d,J=9.2Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值415.1519,实验值416.2(M+1)$^+$;保留时间:2.69min(LC方法U)。

[3391] 步骤3:2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3392] 

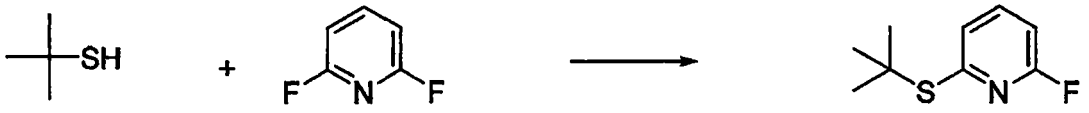
[3393] 将三氟乙酸(3mL)添加到2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.46g,3.5148mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液中。在40℃搅拌混合物4h。随后,将混合物减压浓缩并且真空干燥,以提供呈白色固体的2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.26g,100%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.84-.091(m,2H),0.93-0.99(m,2H),2.09(t,J=7.0Hz,2H),4.35(t,J=7.0Hz,2H),6.21(d,J=2.7Hz,1H),7.67(d,J=9.3Hz,1H),8.42(d,J=3.1Hz,1H),8.50(dd,J=9.3,8.5Hz,1H),13.48(br.s.,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-68.38(s,3F),-63.25(d,J=9.5Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值359.0893,实验值360.1(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法I)。

[3394] 步骤4:2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3395] 

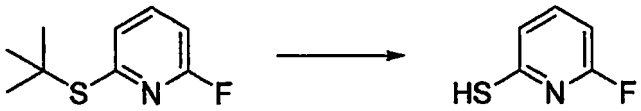
[3396] 向2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.26g,3.5071mmol)在二氯甲烷(20mL)中的悬浮液中添加一滴N,N-二甲基甲酰胺(0.015mL),随后逐滴添加乙二酰氯(625.65mg,0.43mL,4.9293mmol)。在室温搅拌反应物2h,直到鼓泡停止为止。减压移除溶剂。将所得白色固体溶解于无水四氢呋喃(10mL)中并且添加到28%氢氧化铵水溶液(10mL)和四氢呋喃(5mL)的用冰水浴冷却的混合物中。随后将反应物在室温搅拌1h,并接着用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈白色固体的2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(1.3g,定量收率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.70-0.79(m,2H),0.99-1.08(m,2H),2.10(t,J=7.2Hz,2H),4.42(t,J=7.1Hz,2H),5.80(br.s,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),6.61-6.71(m,1H),7.74(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),8.28(d,J=2.8Hz,1H),8.62(dd,J=9.8,8.3Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-69.86(s,3F),-65.44(t,J=8.8Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值358.1053,实验值359.1(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法I)。

[3397] 步骤5:2-叔丁基硫烷基-6-氟-吡啶

[3398] 

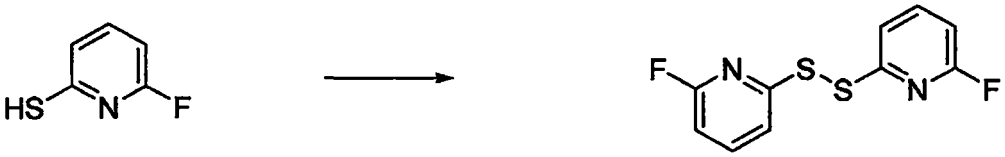
[3399] 在0℃将2-甲基丙烷-2-硫醇(9.0400g,11.3mL,100.24mmol)添加到氢化钠(4.8g,120mmol,60％在油中,用20mL无水醚洗涤)在无水四氢呋喃(200mL)中的悬浮液中。在室温搅拌灰色悬浮液30min,接着添加2,6-二氟吡啶(10mL,110.3mmol)。在室温搅拌混合物过夜。随后用冰水浴冷却混合物,并接着用水淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(60mL)稀释,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈淡黄色油状物的2-叔丁基硫烷基-6-氟-吡啶(22g,96％收率,81％纯度),其直接用于接下来的步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.55(s,9H),6.64(ddd,J＝8.1,2.9,0.5Hz,1H),7.12(dd,J＝7.6,2.2,0.5Hz,1H),7.57(q,J＝8.0Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值185.0674,实验值186.1$(M+1)^+$;保留时间:2.21min(LC方法I)。

[3400] 步骤6:6-氟吡啶-2-硫醇

[3401] 

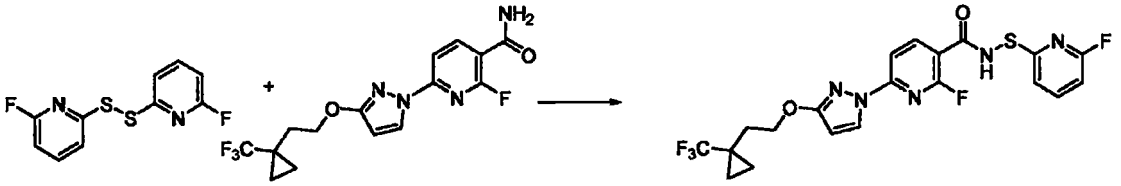
[3402] 在室温(约20℃)下,向2-叔丁基硫烷基-6-氟-吡啶(22g,81％纯度,96.188mmol)在150mL二氯甲烷中的溶液中逐滴添加100mL(100mmol)的1M三溴化硼在二氯甲烷中的溶液。在室温搅拌反应混合物2.5h。另外添加三溴化硼(50.00mL,1M在二氯甲烷中,50mmol)。10min后,将反应物用100mL二氯甲烷稀释,用水(2×100mL)洗涤,剧烈振荡直到获得两个澄清相为止,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的粗6-氟吡啶-2-硫醇(28g,100％收率,45％纯度)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.65(dd,J＝8.1,2.5Hz,1H),7.07(dd,J＝7.6,2.2Hz,1H),7.60(q,J＝7.9Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-66.78(s,1F)。

[3403] 步骤7:2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫烷基]吡啶

[3404] 

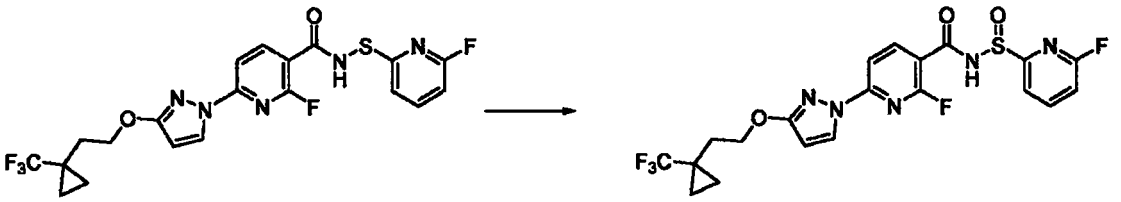
[3405] 在室温向6-氟吡啶-2-硫醇(28g,45％纯度,97.557mmol)在乙醚(160mL)中的溶液中缓慢添加溴(17.063g,5.5mL,106.77mmol),直到仍为橙色为止。停止添加,并且将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠和10％硫代硫酸钠溶液的1∶1混合物、盐水洗涤,并且减压浓缩。通过硅胶层析,用乙酸乙酯/庚烷的梯度(0％-20％)洗脱来纯化残余物,得到呈棕色固体的2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫烷基]吡啶(10.5g,84％)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.75(dd,J＝8.0,2.6Hz,1H),7.49(dd,J＝7.7,2.1Hz,1H),7.72(q,J＝7.7Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-66.37(d,J＝6.8Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值255.994,实验值257.1$(M+1)^+$;保留时间:2.12min(LC方法I)。

[3406] 步骤8:2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫烷基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3407] 

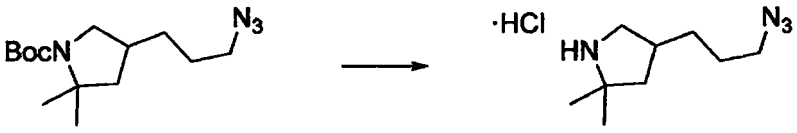
[3408] 在0℃向2-氟-6-[(6-氟-2-吡啶基)二硫烷基]吡啶(520mg,2.0289mmol)在无水乙腈(4mL)中的溶液中缓慢添加溴(310.25mg,0.1000mL,1.9414mmol)。在相同温度搅拌2min后,在0℃将红色溶液添加到2-氟-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(720mg,2.0095mmol)在无水乙腈(4mL)和吡啶(6mL)中的溶液中。在室温搅拌所得深色混合物过夜。减压浓缩混合物。将残余物与甲苯共蒸发,并且通过硅胶层析,使用0%-30%乙酸乙酯/庚烷的梯度来纯化,得到呈白色固体的2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫烷基)-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(700mg,72%)。ESI-MS m/z计算值485.0945,实验值486.1(M+1)$^+$;保留时间:2.36min(LC方法I)。

[3409] 步骤9:2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3410] 

[3411] 在0℃将间氯过氧苯甲酸(355mg,77%纯度,1.58mmol)添加到2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)硫烷基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(700mg,1.4420mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,并且在相同温度搅拌反应物1h。将反应混合物用二氯甲烷(70mL)稀释,相继用10%重量/体积硫代硫酸钠水溶液、5%重量/体积碳酸氢钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,用0%-40%乙酸乙酯/庚烷的梯度洗脱来纯化残余物,得到呈白色固体的外消旋2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(700mg,97%)。ESI-MS m/z计算值501.0894,实验值502.1(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法I)。

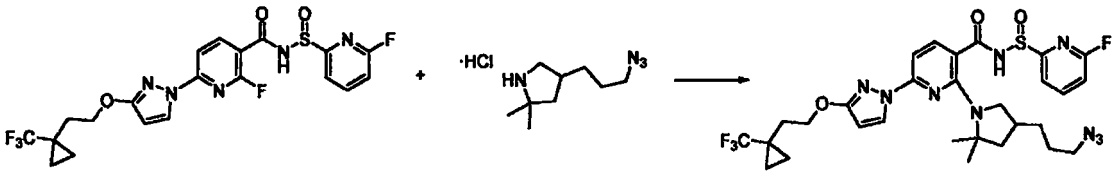
[3412] 步骤10:4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷(盐酸盐)

[3413] 

[3414] 将盐酸(2mL,4M在1,4-二噁烷中,8.0mmol)添加到4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.2g,4.2496mmol)在二氯甲烷(10mL)中的用冰水浴冷却的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。减压浓缩混合物。将残余物与甲苯(40mL)共蒸发两次,得到呈淡黄色油状物的粗4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷(盐酸盐)(930mg,100%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.29(s,3H),1.38-1.54(m,8H),1.99(dd,J=12.7,7.7Hz,1H),2.31-2.42(m,1H),2.76-2.89(m,1H),3.32-3.36(m,3H),9.00(br.s.,1H),9.11(br.s.,1H)。ESI-MS m/z计算值182.1531,实验值183.2(M+1)$^+$;保留时间:0.94min(LC方法I)。

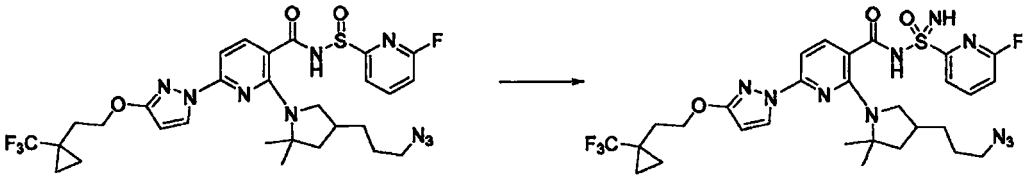
[3415] 步骤11:2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)

亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3416] 

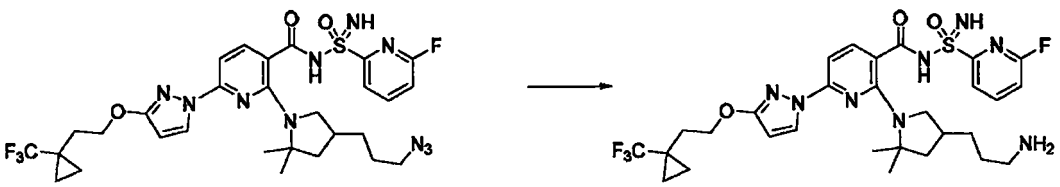
[3417] 将氢化钠(193mg,60％重量/重量在矿物油中的分散液,2.6mmol)添加到4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷(盐酸盐)(528mg,2.4mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的用冰水浴冷却的溶液中。搅拌混合物5min,并且添加2-氟-N-[(6-氟-2-吡啶基)亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(930mg,1.85mmol)。在室温搅拌混合物30min,并且接着置于油浴(50℃)中,并搅拌4h。此后,使混合物冷却并且静置过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释混合物。将所得混合物用水(3×30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0％-70％乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,以获得呈白色固体的2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(600mg,49％)。ESI-MS m/z计算值663.2363,实验值664.3$(M+1)^+$;保留时间:2.61min(LC方法I)。

[3418] 步骤12:2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基(sulfonimidoyl)]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3419] 

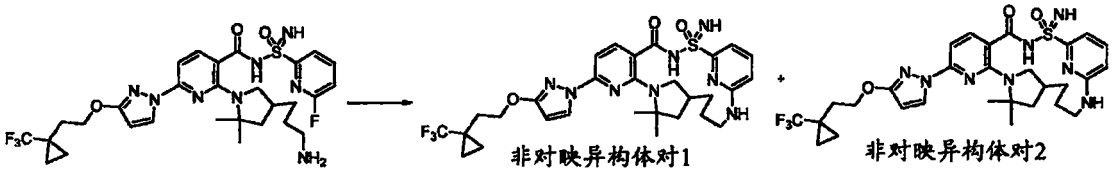
[3420] 在0℃将氨(10mL,0.5M在1,4-二噁烷中的溶液,5mmol)添加到2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)亚磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(580mg,0.87mmol)在无水乙腈(5mL)中的溶液中。一次性添加N-氯丁二酰亚胺(140mg,1.05mmol)(混合物变为橙色)并且在0℃搅拌反应物1h。另外添加N-氯丁二酰亚胺(100mg,0.75mmol),并且在相同温度搅拌反应物30min。随后用10％重量/体积硫代硫酸钠水溶液淬灭反应物,并且用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,用0％-55％乙酸乙酯/庚烷的梯度洗脱来纯化残余物,得到呈黄色胶质固体的2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(400mg,67％)。

[3421] 步骤13:2-[4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3422] 

[3423] 在室温在1atm H_2(气球)下将2-[4-(3-叠氮基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(360mg,0.5304mmol)、氨在甲醇中的溶液(7N,1mL)和含10%钯碳(潮湿,Degussa,200mg,0.094mmol)的甲醇(10mL)的混合物氢化3h。将烧瓶抽空并且回填氮气。通过硅藻土垫过滤反应混合物。减压浓缩滤液,得到呈黄色固体的粗2-[4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(380mg,81%收率,74%纯度)。粗产物不经纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值652.2567,实验值653.3(M+1)$^+$;保留时间:1.70min(LC方法I)。

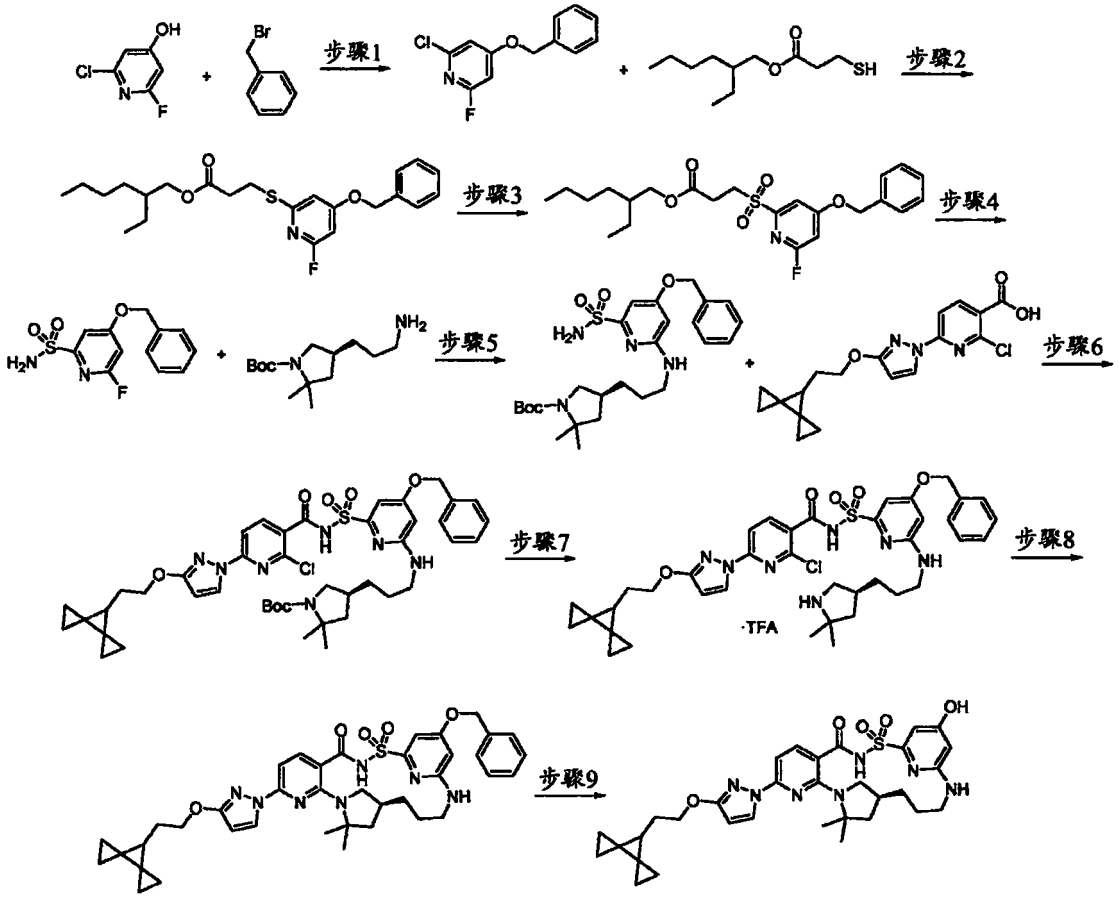
[3424] 步骤14:2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1)(化合物262)和2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2)(化合物263)

[3425] 

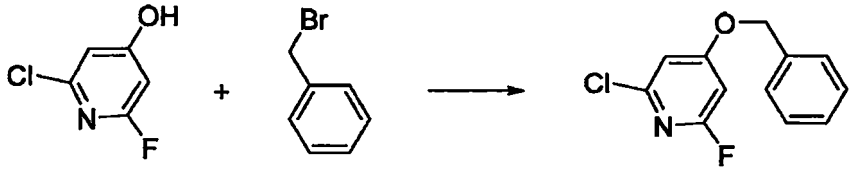
[3426] 在100℃在密封管中将2-[4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺亚氨酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(380mg,0.5822mmol)、三乙胺(239.58mg,0.33mL,2.3676mmol)和无水二甲亚砜(25mL)的混合物搅拌4h。使混合物冷却至室温,随后用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的有机层用水(2×30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%-60%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,以获得作为待洗脱的对映异构体的第一非对映异构体对的呈白色固体的2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1)(化合物262)(88.76mg,23%收率),^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 0.72-0.80(m,2H),0.96-1.05(m,2H),1.13-1.23(m,1H),1.29-1.44(m,1H),1.59(s,3H),1.67-1.71(m,1H),1.75(s,3H),1.82-1.94(m,2H),2.00-2.31(m,4H),3.09-3.34(m,2H),3.60(t,J=11.0Hz,1H),3.75-3.94(m,1H),4.39(t,J=7.0Hz,2H),4.70-4.80(m,1H),5.86(d,J=2.6Hz,1H),6.47(d,J=8.5Hz,1H),6.97(d,J=8.5Hz,1H),7.02(br.s.,2H),7.30(d,J=7.0Hz,1H),7.47(dd,J=8.2,7.3Hz,1H),8.17(d,J=8.2Hz,1H),8.24(d,J=2.6Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)ppm-70.0(br.s.,3F)。ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.3(M+1)$^+$;保留时间:3.98min(LC方法H)以及作为待洗脱的对映异构体的第二非对映异构体对的呈白色固体的2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2)(化合物263)(97.02mg,25%收率)。^{1}H NMR

(300MHz,$CDCl_3$)δ0.70-0.78(m,2H),0.97-1.05(m,2H),1.34-1.46(m,2H),1.58-1.63(m,7H),1.64-1.74(m,2H),1.82(dd,J=11.3,5.4Hz,1H),2.08-2.12(m,3H),2.96-3.11(m,2H),3.29-3.42(m,1H),4.16-4.25(m,1H),4.32-4.41(m,3H),5.09(br.s.,2H),5.84(d,J=2.6Hz,1H),6.53(d,J=8.5Hz,1H),6.96(d,J=8.2Hz,1H),7.35(d,J=7.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),8.20(d,J=2.6Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-70.0(s,3F)。ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.3$(M+1)^+$;保留时间:3.77min(LC方法H)。

[3427] 实施例88:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-21-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物264)

[3428] 

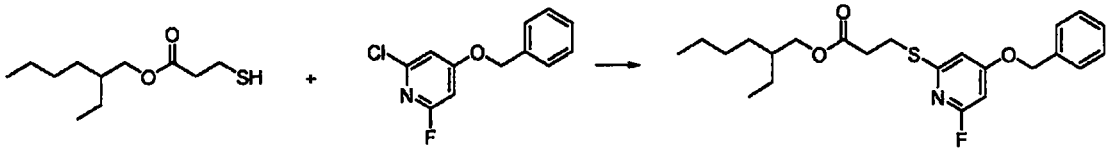
[3429] 步骤1:4-苄氧基-2-氯-6-氟-吡啶

[3430] 

[3431] 向2-氯-6-氟-吡啶-4-醇(4.62g,31.315mmol)在乙腈(90mL)中的溶液中添加碳酸铯(15.3g,46.959mmol)和苄基溴(5.8958g,4.1mL,34.472mmol)。在室温搅拌反应物过夜。将溶液溶解于乙酸乙酯(350mL)和水(100mL)中.移除水相并且用水(100mL)和盐水(75mL)洗涤有机相。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,用0%至10%乙酸乙酯/庚烷的梯度洗脱来纯化粗产物,得到呈白色固体的4-苄氧基-2-氯-6-氟-吡啶(7.01g,

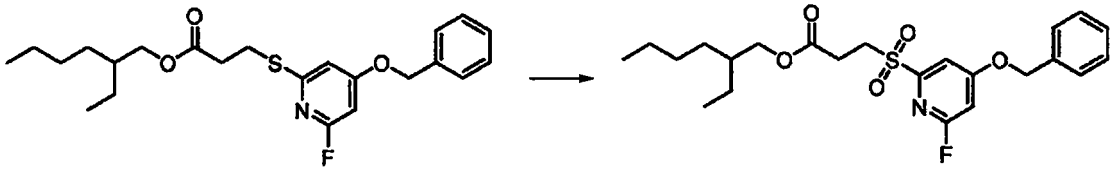
94%)。ESI-MS m/z计算值237.0357,实验值238.1(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法N)。

[3432] 步骤2:3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯

[3433] 

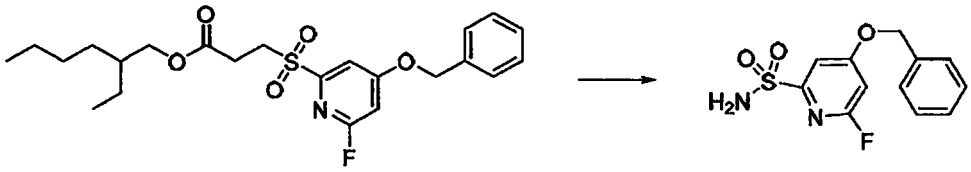
[3434] 通过使氮气鼓泡5min来使4-苄氧基-2-氯-6-氟-吡啶(6.77g,28.486mmol)和二异丙基乙胺(7.4200g,10mL,57.411mmol)在甲苯(250mL)中的溶液脱气。添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(783mg,0.8551mmol)、Xantphos(990mg,1.7110mmol)和3-硫烷基丙酸2-乙基己酯(6.5280g,6.8mL,29.896mmol),并且在125℃加热混合物过夜。减压浓缩反应混合物。通过硅胶层析,使用0%-10%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈橙色油状物的3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)硫烷基]丙酸2-乙基己酯(12.06g,定量收率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ0.80-0.95(m,6H),1.19-1.43(m,8H),1.51-1.63(m,1H),2.77(t,J=7.0Hz,2H),3.37(t,J=6.9Hz,2H),4.02(dd,J=5.9,1.2Hz,2H),5.07(s,2H),6.18(d,J=1.8Hz,1H),6.65(d,J=1.2Hz,1H),7.28-7.49(m,5H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-65.7(s,1F)。ESI-MS m/z计算值419.193,实验值420.2(M+1)$^+$;保留时间:2.8min(LC方法I)。

[3435] 步骤3:3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯

[3436] 

[3437] 在0℃向3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(12.06g,28.745mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中缓慢添加间氯过苯甲酸(12.9g,57.561mmol)。在此温度搅拌混合物过夜。添加乙酸乙酯(150mL),并用碳酸氢钠饱和溶液(100mL)和0.5M氢氧化钠溶液(2×100mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈无色油状物的3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(12.05g,93%)。ESI-MS m/z计算值451.1829,实验值452.2(M+1)$^+$;保留时间:2.54min(LC方法I)。

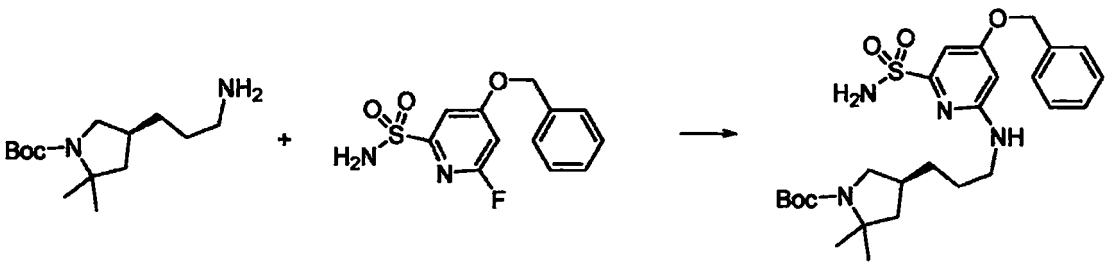
[3438] 步骤4:4-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺

[3439] 

[3440] 向3-[(4-苄氧基-6-氟-2-吡啶基)磺酰基]丙酸2-乙基己酯(10.69g,23.674mmol)在二甲亚砜(60mL)中的溶液中添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(7.0700g,7mL,46.441mmol)。在室温搅拌反应物1h,并且在10℃添加羟胺-O-磺酸(13.3g,117.60mmol)和乙酸钠(7.7g,93.864mmol)在水(40mL)中的溶液。在室温搅拌反应物1h,用水(300mL)稀释并且用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。用庚烷:乙酸乙酯9:1的混合物(100mL)研磨粗物质过夜。通过过滤分离产物。将产物再溶解于乙酸乙酯中,并且经硅胶垫过滤,用乙酸乙酯(500mL)洗脱,并浓缩,得到4-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(5.56g,83%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)δ5.34

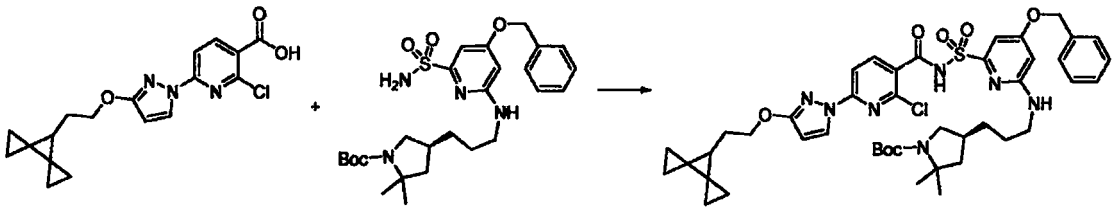
(s,2H),7.15(d,J＝2.1Hz,1H),7.30-7.54(m,6H),7.62(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,二甲亚砜-d_6)δ-66.0(s,1F)。ESI-MS m/z计算值282.0474,实验值283.1(M+1)$^+$;保留时间:1.75min(LC方法I)。

[3441] 步骤5:(4S)-4-[3-[(4-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3442] 

[3443] 在氮气下向20mL小瓶中装入(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(312mg,1.217mmol)、4-苄氧基-6-氟-吡啶-2-磺酰胺(344mg,1.219mmol)、无水二甲亚砜(3.5mL)和二异丙基乙胺(0.32mL,1.837mmol)。将小瓶封盖并且在85℃搅拌16h。用乙酸乙酯(50mL)、水(50mL)和10％柠檬酸(10mL)稀释混合物。分离两相。将有机相用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且蒸发溶剂。通过硅胶层析,使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0％至70％,经30min)纯化产物,得到呈白色多泡固体的(4S)-4-[3-[(4-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(427mg,68％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.47-7.29(m,5H),7.07(s,2H),6.83(t,J＝5.4Hz,1H),6.66(d,J＝2.0Hz,1H),6.15(d,J＝1.8Hz,1H),5.14(s,2H),3.55(q,J＝9.5Hz,1H),3.25(宽q,J＝6.4Hz,2H),2.78(q,J＝9.9Hz,1H),2.10(br s,1H),1.94-1.81(m,1H),1.57-1.43(m,2H),1.45-1.29(m,15H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值518.2563,实验值519.4(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法B)。

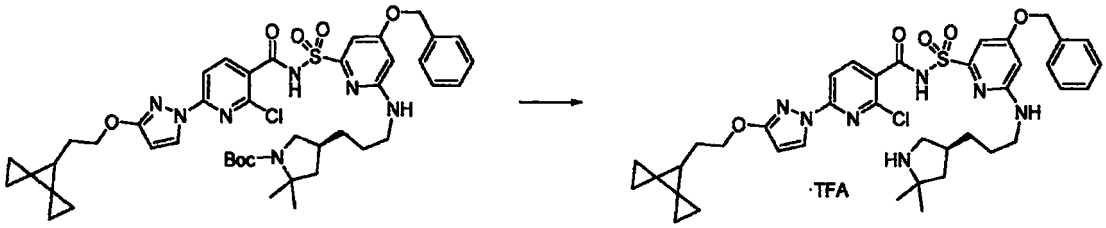
[3444] 步骤6:(4S)-4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3445] 

[3446] 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(130mg,0.3613mmol)在无水四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(60mg,0.3700mmol)并且在氮气下在环境温度继续搅拌2h。向反应物中添加(4S)-4-[3-[(4-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.3085mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(200μL,1.337mmol),并且在环境温度搅拌混合物15h。减压移除挥发物,并且用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释残余物,并且用4M盐酸水溶液(350μL,4M,1,400mmol)将混合物缓慢地酸化成约pH＝4.0。分离各层并且用乙酸乙酯(15mL)萃取水层。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0％-70％乙酸乙酯/己

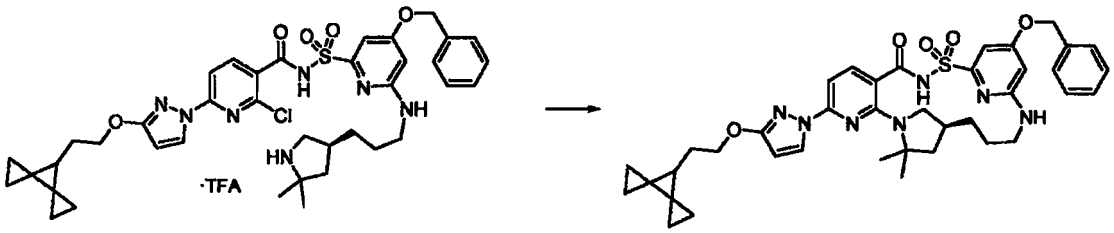
烷的梯度,经35min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(72mg,27%)。ESI-MS m/z计算值859.34937,实验值860.6(M+1)$^+$;保留时间:2.41min(LC方法G)。

[3447] 步骤7:N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3448] 

[3449] 在氮气下在环境温度向(4S)-4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.08135mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(300μL,3.894mmol).搅拌橙色溶液1h,随后减压移除挥发物。向残余物中添加甲苯(20mL)并减压浓缩至干燥.再次重复该过程以移除任何残余三氟乙酸,并且最后真空干燥2h,以获得粗N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(71mg,100%)。ESI-MS m/z计算值759.29694,实验值760.5(M+1)$^+$;保留时间:2.01min(LC方法B)。

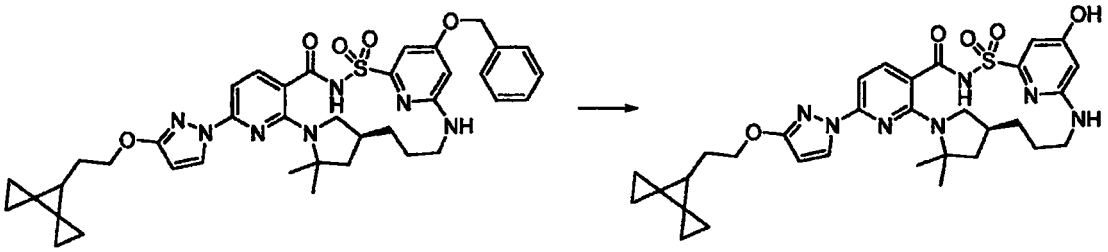
[3450] 步骤8:(14S)-21-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

[3451] 

[3452] 按顺序向20mL小瓶中装入N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(67mg,0.07663mmol)、碳酸钾(65mg,0.4703mmol)、氟化铯(24mg,0.1580mmol)和无水二甲亚砜(5mL)。将小瓶用氮气流吹扫2min,封盖并且在160℃搅拌15h。使反应物冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)稀释非均质混合物并用盐酸(1.0mL,1.0M,1.000mmol)酸化。分离各层并且用乙酸乙酯(20mL)再萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷,经30min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(14S)-21-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,

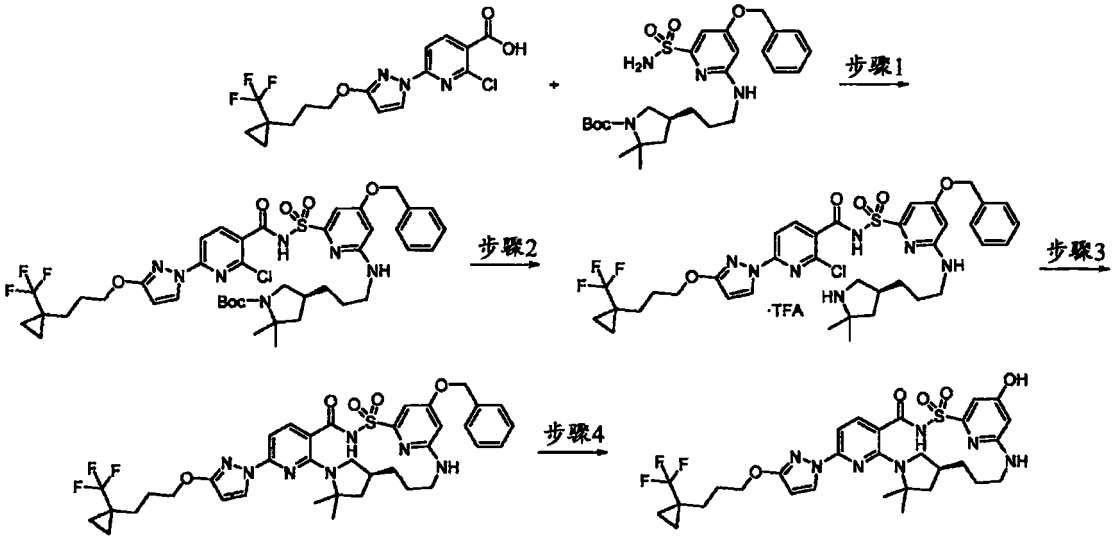
2,4-三酮(34mg,61％)。ESI-MS m/z计算值723.3203,实验值724.5(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法G)。

[3453] 步骤9:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-21-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物264)

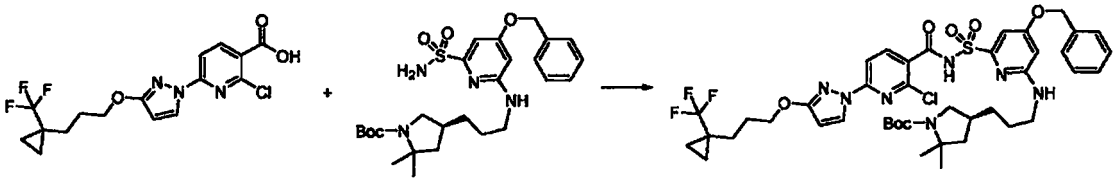
[3454] 

[3455] 在氮气下向(14S)-21-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.03454mmol)在无水甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加10％钯碳(潮湿,Degussa,12mg,0.01128mmol)。在氢气(气球)下在环境温度搅拌非均质混合物3h。移除氢气气球,并且用氮气吹扫烧瓶,并经硅藻土垫过滤黑色非均质反应混合物。减压浓缩滤液,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30％-99％乙腈/水的双梯度运行(无改性剂)]纯化样品,以获得呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-21-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物264)(8mg,36％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J＝2.8Hz,1H),7.85(d,J＝8.2Hz,1H),6.97(d,J＝8.2Hz,1H),6.75(d,J＝1.9Hz,1H),6.00(d,J＝1.9Hz,1H),5.94(d,J＝2.7Hz,1H),4.24(t,J＝6.6Hz,2H),4.02(t,J＝13.1Hz,1H),3.38-3.32(m,2H),3.08-2.97(m,1H),2.92(t,J＝10.5Hz,1H),2.24-2.09(m,1H),1.88(q,J＝6.6Hz,3H),1.85-1.76(m,1H),1.66(s,3H),1.63(d,J＝5.7Hz,2H),1.60(s,3H),1.49(d,J＝6.5Hz,1H),1.47-1.39(m,1H),0.91-0.79(m,4H),0.66(ddd,J＝8.8,4.7,3.4Hz,2H),0.58-0.48(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.5(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法B)。

[3456] 实施例89:制备(14S)-21-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物265)

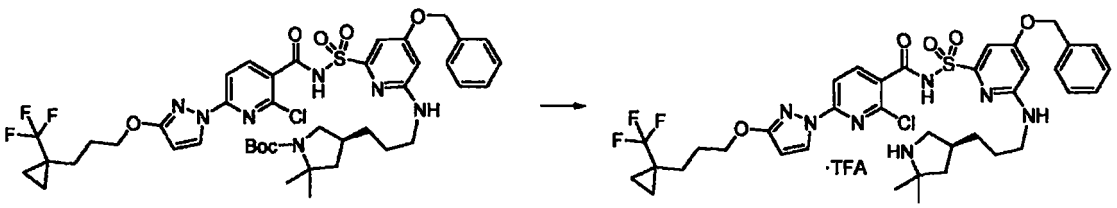
[3457] 

[3458] 步骤1:(4S)-4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3459] 

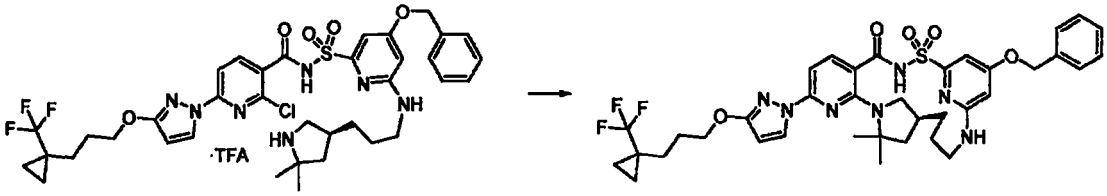
[3460] 向2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(130mg,0.3335mmol)在无水四氢呋喃(2mL)中的搅拌溶液中添加羰基二咪唑(55mg,0.3392mmol)并且在氮气下在环境温度继续搅拌2h。向反应物中添加(4S)-4-[3-[(4-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.2892mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(200μL,1.337mmol),并且在环境温度搅拌混合物15h。减压移除挥发物,并且用乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)稀释残余物,并用4M盐酸水溶液(350μL,4M,1.400mmol)将混合物缓慢地酸化成约pH=4.0。分离各层并且用乙酸乙酯(15mL)萃取水层。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%-70%乙酸乙酯/己烷的梯度,经35min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(128mg,50%)。ESI-MS m/z计算值889.3211,实验值890.6$(M+1)^+$;保留时间:2.25min(LC方法G)。

[3461] 步骤2:N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3462] 

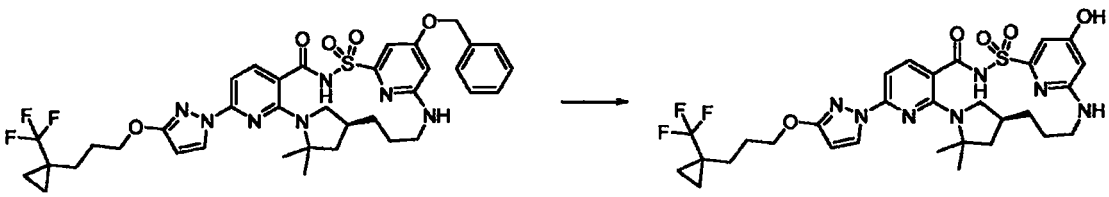
[3463] 在氮气下在环境温度向4-[3-[[4-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(121mg,0.1359mmol)在无水二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中添加三氟乙酸(500μL,6.490mmol)。搅拌橙色溶液1h,并接着减压移除挥发物。向残余物中添加甲苯(20mL)并减压浓缩至干燥。再次重复该过程以移除任何残余三氟乙酸,并且最后真空干燥2h,以获得粗N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(122mg,99%)。该物质不经任何纯化即直接用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值789.2687,实验值790.5(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[3464] 步骤3:(14S)-21-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3465] 

[3466] 按顺序向20mL小瓶中装入N-[[4-苄氧基-6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(115mg,0.1272mmol)、碳酸钾(110mg,0.7959mmol)、氟化铯(39mg,0.2567mmol)和无水二甲亚砜(9mL)。将小瓶用氮气流吹扫2min,封盖并且在160℃搅拌15h。使反应物冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(40mL)和水(30mL)稀释非均质混合物并用盐酸(1.6mL,1.0M,1.600mmol)酸化。分离各层并且用乙酸乙酯(20mL)再萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷的梯度,经30min)纯化粗物质,得到呈白色固体的(14S)-21-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(54mg,56%)。ESI-MS m/z计算值753.29205,实验值754.5(M+1)$^+$;保留时间:1.51min(LC方法J)。

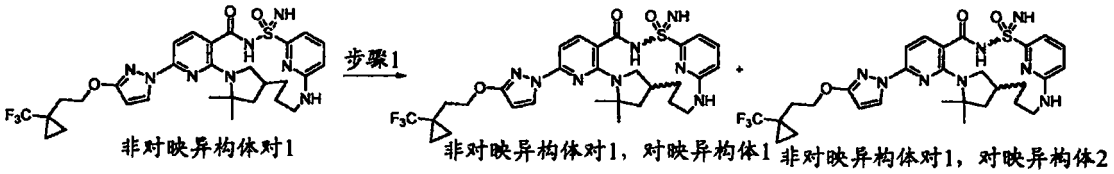
[3467] 步骤4:(14S)-21-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物265)

[3468] 

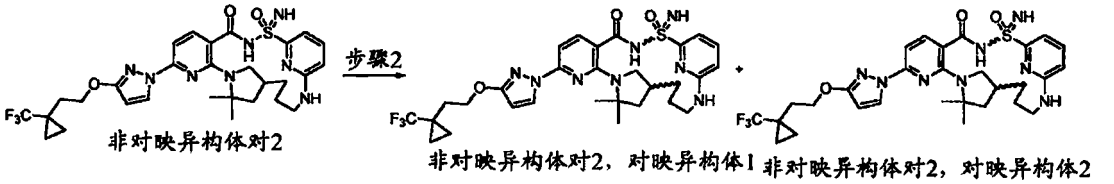
[3469] 在氮气下向(14S)-21-(苄氧基)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(40mg,0.05306mmol)在无水甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加10%钯碳(潮湿,Degussa,19mg,0.01785mmol)。在氢气(气球)下在环

境温度搅拌非均质混合物2.5h。移除氢气气球,并且用氮气吹扫烧瓶,并经硅藻土垫过滤黑色非均质反应混合物。减压浓缩滤液,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),(经15min的30%-99%乙腈/水的双梯度运行(无改性剂)]纯化样品,以获得呈浅蓝绿色固体的(14S)-21-羟基-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物265)(16mg,45%).^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.25(d,J=2.8Hz,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),6.97(d,J=8.2Hz,1H),6.76(d,J=1.9Hz,1H),6.00(d,J=1.9Hz,1H),5.97(d,J=2.8Hz,1H),4.24(t,J=6.1Hz,2H),4.01(t,J=12.8Hz,1H),3.36-3.32(m,1H),3.02(d,J=13.6Hz,1H),2.94(t,J=10.5Hz,1H),2.24-2.08(m,1H),1.94(dq,J=11.0,6.3Hz,2H),1.90-1.79(m,2H),1.78(d,J=4.6Hz,1H),1.77-1.74(m,1H),1.66(s,3H),1.63(d,J=7.0Hz,2H),1.60(s,3H),1.58(d,J=7.9Hz,1H),1.51-1.36(m,1H),0.98-0.92(m,2H),0.73-0.65(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ-70.92。ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值665.5(M+1)$^+$;保留时间:2.13min(LC方法B)。

[3470] 实施例90:制备2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物266)、2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物267)、2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物271)和2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物272)

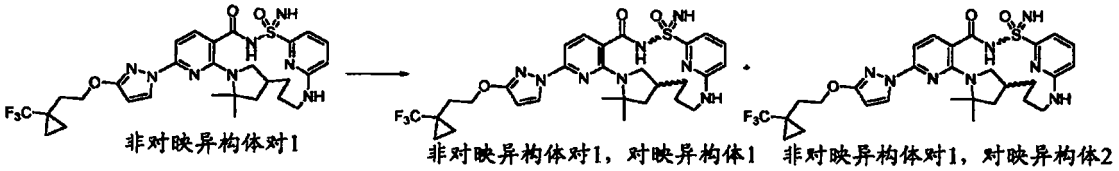


[3471]



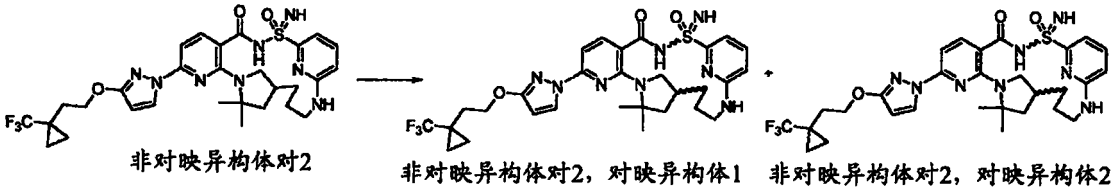
[3472] 步骤1:2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物266)和2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,

11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物267)

[3473] 

[3474] 对外消旋2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(81mg,0.1248mmol)(非对映异构体对1)(81mg)进行手性SFC(ChiralPak AD-H(250×10mm),5μM柱;流动相:34%乙腈/甲醇(50∶50,20mM NH_3),66%二氧化碳,10mL/min;浓度12mg/mL在乙腈/甲醇中(50∶5020mM NH_3);注入体积70μL,100巴),得到作为待洗脱的第一对映异构体的2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体1)(化合物266)(15.2mg,38%),^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.14(d,J=2.7Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.54-7.43(m,1H),7.03(t,J=6.8Hz,2H),6.77(d,J=8.1Hz,1H),6.54(d,J=8.4Hz,1H),6.00(d,J=2.6Hz,1H),4.24(t,J=7.0Hz,2H),3.17(dd,J=10.8,7.3Hz,1H),2.12(s,1H),2.05-1.99(m,2H),1.82(s,2H),1.53(d,J=26.0Hz,9H),1.23(d,J=51.9Hz,4H),0.85(d,J=28.0Hz,4H);ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.0(M+1)$^+$;保留时间:3.16min(LC方法D);以及作为待洗脱的第二对映异构体的2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对1,对映异构体2)(化合物267)(15mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.21(s,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),7.53(s,1H),7.09(s,2H),6.83(d,J=8.1Hz,1H),6.60(d,J=8.3Hz,1H),6.07(s,1H),4.30(s,2H),3.48(s,1H),3.24(s,1H),2.20(s,1H),2.07(d,J=14.1Hz,2H),1.87(s,2H),1.59(d,J=25.3Hz,8H),1.35(s,1H),1.23(s,2H),0.92(d,J=27.7Hz,4H)。ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.0(M+1)$^+$;保留时间:3.18min(LC方法D)。

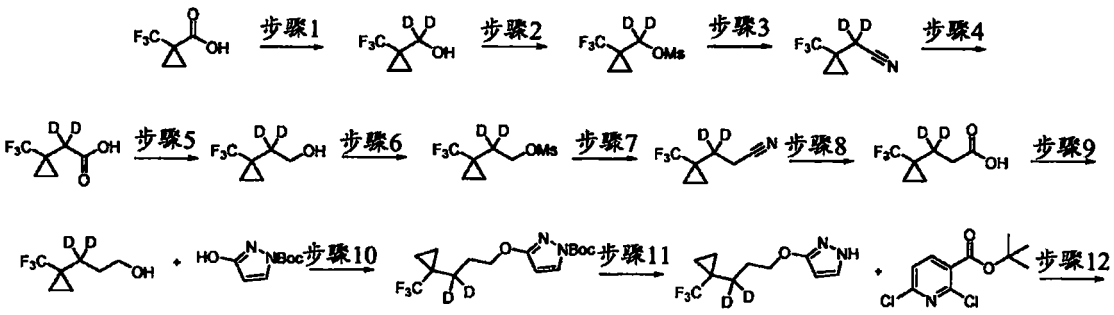
[3475] 步骤2:2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物271)和2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物272)

[3476] 

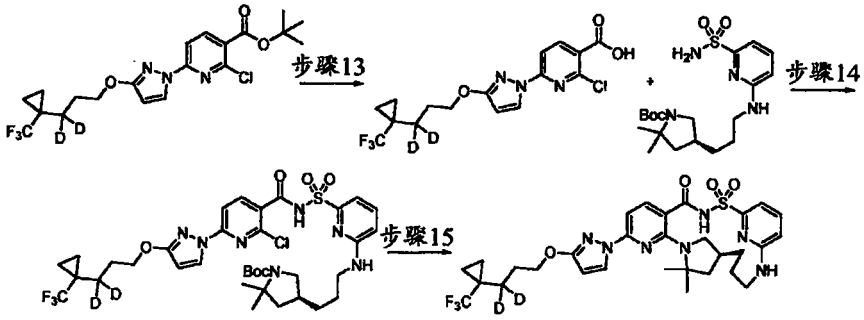
[3477] 对外消旋2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-

吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2)(91mg)进行手性SFC(Phenomenex LUX-4(250×21.2mm),5μM柱;流动相:40%乙腈/甲醇(90∶10,20mM NH_3),60%二氧化碳,70mL/min;浓度15mg/mL在乙腈/甲醇中(90∶10;20mM NH_3);注入体积700μL,100巴)。待洗脱的第一对映异构体进一步通过反相制备型层析,使用C_{18}柱和50%至99%乙腈在含有10mM甲酸铵的水中的15min梯度洗脱剂,得到2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体1)(化合物271)(22.4mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.59-7.53(m,1H),7.41(s,2H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.86(t,J=9.5Hz,2H),6.65(d,J=8.4Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.08-3.92(m,1H),3.20(s,1H),2.89(t,J=10.8Hz,2H),2.08(q,J=7.0,6.0Hz,3H),1.86-1.72(m,2H),1.55(d,J=27.1Hz,10H),1.31(d,J=11.4Hz,1H),0.92(d,J=28.7Hz,5H)。ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.0(M+1)$^+$;保留时间:3.02min(LC方法D)。来自SFC分离的待洗脱的第二对映异构体为2-亚氨基-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,4-二酮(非对映异构体对2,对映异构体2)(化合物272)(29.8mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.19(d,J=2.6Hz,1H),7.93(d,J=8.1Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),7.41(s,2H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.85(dd,J=12.7,8.7Hz,2H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),6.06(d,J=2.6Hz,1H),4.31(s,2H),3.99(d,J=11.5Hz,1H),3.20(s,1H),2.91(d,J=10.9Hz,2H),2.08(t,J=7.0Hz,3H),1.88-1.71(m,2H),1.55(d,J=27.0Hz,9H),1.31(d,J=11.2Hz,1H),0.92(d,J=29.2Hz,4H)。ESI-MS m/z计算值632.2505,实验值633.0(M+1)$^+$;保留时间:3.07min(LC方法D)。

[3478] 实施例91:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-3,3-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269)



[3479]

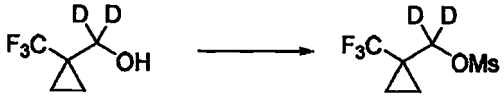


[3480] 步骤1:二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇

[3481] 

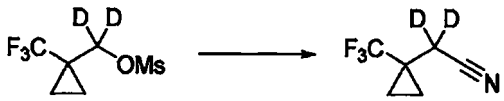
[3482] 在0℃向氘化锂铝(2.86g,71.563mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的悬浮液中逐滴添加1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(10g,64.898mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液。在室温搅拌反应混合物16h。将反应物用二乙醚(100mL)稀释,并且在0℃依序用水(2.9mL)、15%氢氧化钠(2.9mL)和水(8.7mL)淬灭。在室温搅拌反应混合物30min。通过硅藻土垫滤出白色固体。真空浓缩滤液,得到呈澄清液体的二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇(10.855g,86%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.72(s,1H),1.03(m,2H),0.79(m,2H)。

[3483] 步骤2:[二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]甲烷磺酸酯

[3484] 

[3485] 在0℃向二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲醇(8.537g,54.064mmol)和三乙胺(10.942g,15.072mL,108.13mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(7.4318g,5.0215mL,64.877mmol)。在室温搅拌反应混合物16h。用10%柠檬酸(50mL)、饱和碳酸氢钠(50mL)和盐水(50mL)洗涤反应混合物。将有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%至70%二乙醚/己烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清液体的[二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]甲烷磺酸酯(11.203g,88%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ3.06(s,3H),1.21(m,2H),1.02-0.81(m,2H)。

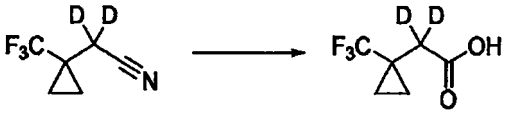
[3486] 步骤3:2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙腈

[3487] 

[3488] 向[二氘-[1-(三氟甲基)环丙基]甲基]甲烷磺酸酯(11.203g,47.823mmol)在二甲亚砜(55mL)中的溶液中添加氰化钠(2.9296g,59.779mmol)。在70℃搅拌反应混合物24h。冷

却至室温后,向反应混合物中添加水(50mL)和二乙醚(50mL)。分离两层。用二乙醚(2×70mL)萃取水层。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈黄色液体的2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙腈(6.828g,84%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.18(m,2H),0.93(s,2H)。

[3489] 步骤4:2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸

[3490] 

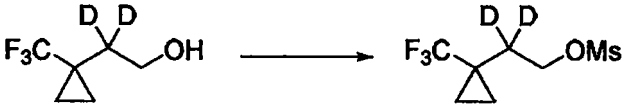
[3491] 向2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙腈(6.828g,40.211mmol)在$CH_3CwaterD$(70mL)中的溶液中添加氘氧化钠(16.487g,40%重量/重量,160.84mmol)在氧化氘(16mL)中的溶液。在70℃搅拌反应混合物24h。冷却至室温后,减压移除$CH_3CwaterD$。将溶剂用水(70mL)稀释并且用二乙醚(2×50mL)洗涤。用6N盐酸将水层酸化成pH=1,并且接着将其用二乙醚(3×70mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色液体的2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(6.387g,83%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.18-1.05(m,2H),0.93-0.79(m,2H)。

[3492] 步骤5:2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇

[3493] 

[3494] 在0℃向氢化锂铝(952.12mg,1.0383mL,25.086mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的悬浮液中逐滴添加2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(3.35g,19.297mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液。在室温搅拌反应混合物16h。用二乙醚(50mL)稀释反应物并冷却至0℃。依次添加水(1mL)、15%氢氧化钠水溶液(1mL)和水(3mL),并且在室温搅拌所得混合物15min。添加无水硫酸镁并且在室温将反应混合物再搅拌15min。滤出固体并且真空浓缩滤液,得到呈澄清液体的2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.154g,84%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ3.79(s,2H),1.05-0.78(m,2H),0.78-0.41(m,2H)。

[3495] 步骤6:[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯

[3496] 

[3497] 向2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.154g,16.160mmol)在二氯甲烷(32mL)中的溶液中添加三乙胺(4.9057g,6.7572mL,48.480mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且逐滴添加甲磺酰氯(2.2214g,1.5009mL,19.392mmol)。在室温搅拌反应混合物2天。将反应物用二氯甲烷(50mL)稀释,并用10%柠檬酸水溶液(50mL)、饱和碳酸氢钠(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将溶液经无水硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,使用0%至50%二乙醚/已烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清液体的[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.28g,82%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.36(s,2H),3.20-2.87(s,3H),1.15-0.94(m,2H),0.79-0.59(m,2H)。

[3498] 步骤7:3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈

[3499] 

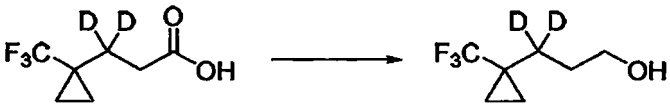
[3500] 向[2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.28g,13.303mmol)在二甲亚砜(17mL)中的溶液中添加氰化钠(858mg,16.6mmol)。在70℃搅拌反应混合物16h。冷却至室温后,将反应混合物倒入水(30mL)中。用二乙醚(3×50mL)萃取混合物。将合并的有机层用水(2×30mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈澄清液体的3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.267g,99%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ2.54(s,2H),1.14-1.00(m,2H),0.80-0.66(m,2H)。

[3501] 步骤8:3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸

[3502] 

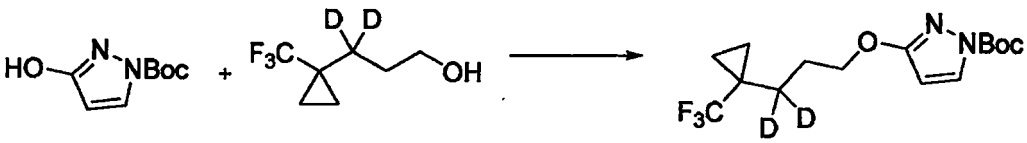
[3503] 向3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.267g,13.178mmol)在乙醇(34mL)中的溶液中添加氢氧化钠(2.1083g,52.712mmol)在水(9mL)中的溶液.在70℃搅拌反应混合物20h。冷却至室温后,真空浓缩反应混合物,接着将其用水(30mL)稀释。用二乙醚(2×30mL)洗涤水溶液,并且接着用6N盐酸(水溶液)将其酸化成pH=1。用二乙醚(3×50mL)萃取水溶液。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈淡黄色液体的3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(2.652g,92%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ2.55(s,2H),1.07-0.82(m,2H),0.61(m,2H)。

[3504] 步骤9:3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[3505] 

[3506] 在0℃向氢化锂铝(628mg,14.940mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的悬浮液中逐滴添加3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(2.652g,12.097mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液。在室温搅拌反应混合物16h。用二乙醚(20mL)稀释反应物并冷却至0℃。向反应混合物中依次添加水(0.63mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.63mL)和水(1.9mL)。在室温搅拌反应混合物15min,随后添加硫酸镁,并且在室温再搅拌反应物15min。滤出白色沉淀物。减压浓缩滤液,得到呈澄清液体的3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(1.78g,82%)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.45(t,J=5.1Hz,1H),3.46-3.36(m,2H),1.50(t,J=6.2Hz,2H),0.86(m,2H),0.69(m,2H)。

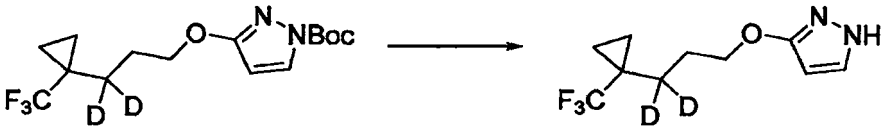
[3507] 步骤10:3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3508] 

[3509] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(910mg,4.940mmol)和3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(880mg,5.171mmol)在四氢呋喃(11.25mL)中的溶液中添加三苯基膦(1.36g,5.185mmol)。经5min向混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(1.05g,5.193mmol)。在室温搅拌反应混合物30min。真空移除四氢呋喃。通过硅胶层析,使用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷的平缓梯度纯化粗产物,提供呈无色油状物的3-[3,3-二氘-3-

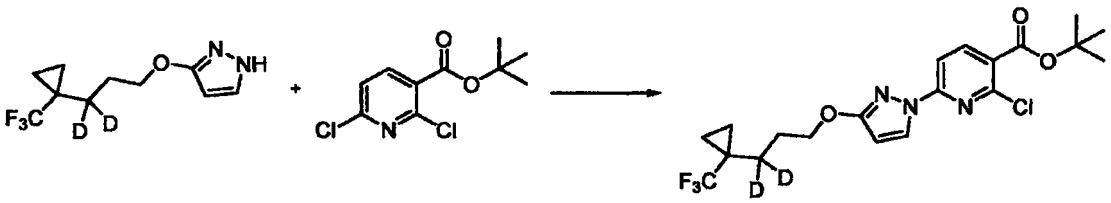
[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.1g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.83(d,J=3.0Hz,1H),5.85(d,J=3.0Hz,1H),4.27(t,J=6.2Hz,2H),1.90(t,J=6.4Hz,2H),1.61(s,9H),1.00-0.91(m,2H),0.64-0.50(m,J=1.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值336.163,实验值337.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03min(LC方法E)。

[3510] 步骤11:3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑

[3511] 

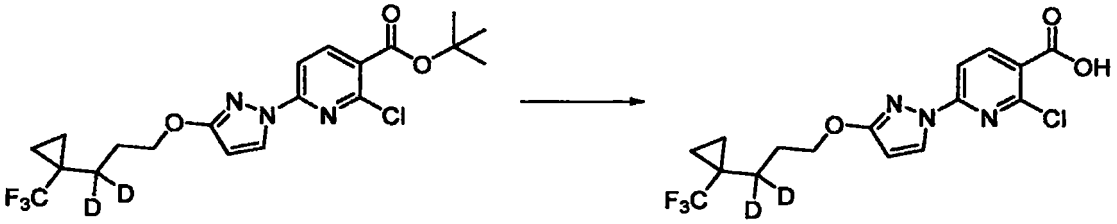
[3512] 向含有3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.270mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(22mL)和三氟乙酸(6.3mL,81.77mmol)。30min后,将混合物蒸干并且用碳酸氢钠饱和水溶液中和。用乙酸乙酯萃取反应物,并且将有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,以提供呈无色油状物的3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(762mg,99%)。ESI-MS m/z计算值236.11055,实验值237.2(M+1)$^+$;保留时间:1.43min(LC方法E)。

[3513] 步骤12:2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3514] 

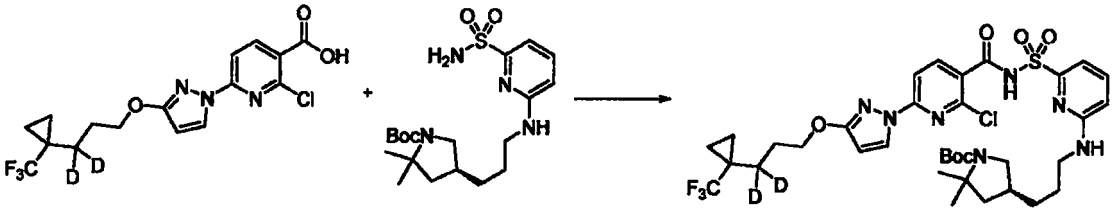
[3515] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(800mg,3.224mmol)、3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(762mg,3.226mmol)和碳酸钾(1.1g,7.959mmol)合并于无水二甲亚砜(22.0mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(72.5mg,0.6463mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物18h。用水(16mL)稀释反应混合物并搅拌15min。将形成的所得固体过滤,收集并经高真空干燥。用乙酸乙酯稀释剩余滤液,并用水(3×20mL)洗涤。合并有机层并且用盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至60%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到淡黄色油状物,接着将所述淡黄色油状物真空干燥,得到浅黄色固体。合并此纯化固体和来自初始过滤的固体,得到2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.36g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=2.8Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),5.95(d,J=2.8Hz,1H),4.26(t,J=6.2Hz,2H),1.95(t,J=6.2Hz,2H),1.62(s,9H),1.02-0.94(m,2H),0.66-0.55(m,J=1.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值447.15054,实验值448.2(M+1)$^+$;保留时间:2.49min(LC方法E)。

[3516] 步骤13:2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3517] 

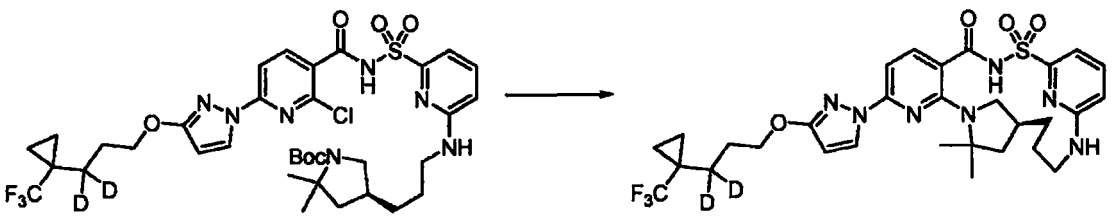
[3518] 将2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.36g,3.037mmol)溶解于二氯甲烷(30mL)中。向该混合物中缓慢添加三氟乙酸(5.0mL,64.90mmol)并且保持混合物在室温搅拌2h。将反应混合物减压浓缩成固体,所述固体接着在二乙醚中成浆并过滤,随后将所述固体在二乙醚中再次成浆并过滤,产生固体,所述固体由二氯甲烷再结晶,接着真空干燥20h,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.055g,89%)。ESI-MS m/z计算值391.08795,实验值392.2(M+1)$^+$;保留时间:1.35min(LC方法E)。

[3519] 步骤14:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3--二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3520] 

[3521] 将2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(250mg,0.6381mmol)和新近再结晶的羰基二咪唑(120mg,0.7401mmol)合并于四氢呋喃(6.0mL)中并在室温搅拌2h。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(303mg,0.7345mmol),接着添加无水1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(240μL,1.605mmol),并且在室温搅拌反应物24h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥。过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(259mg,52%)。ESI-MS m/z计算值785.2918,实验值786.2(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法E)。

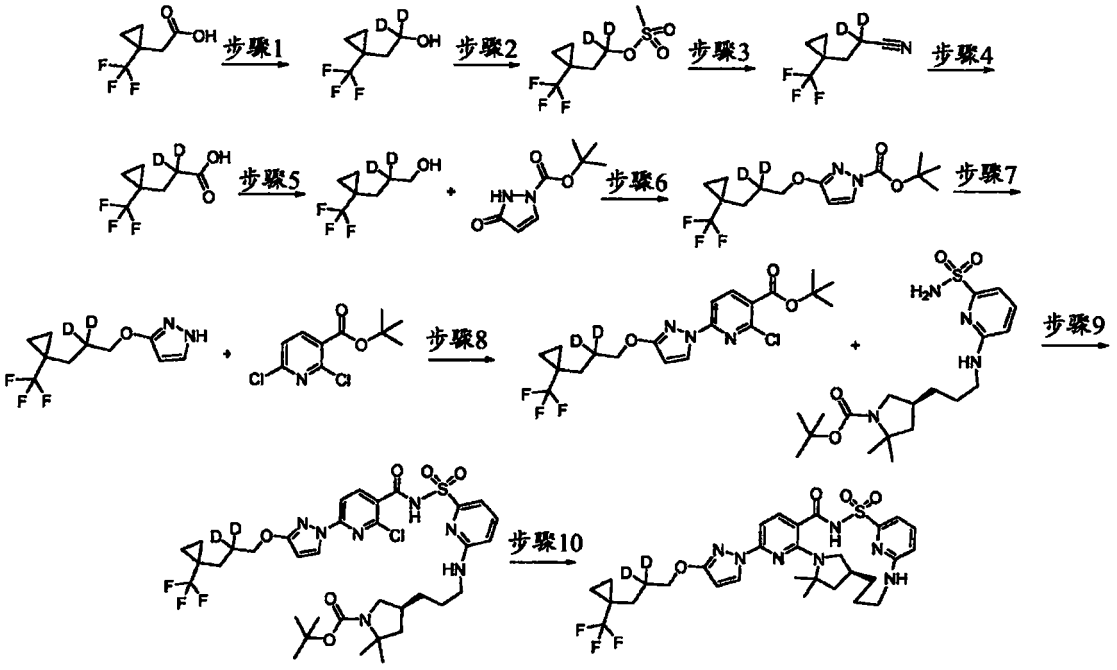
[3522] 步骤15:(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-3,3-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269)

[3523] 

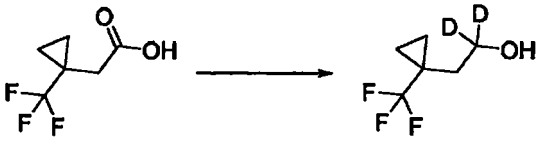
[3524] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3,3-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡

唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(228mg,0.2900mmol)溶解于二氯甲烷(7mL)中,并且向该混合物中添加三氟乙酸(900μL,11.68mmol)并在室温搅拌15min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加碳酸氢钠饱和水溶液(10mL)。分离各层并且用乙酸乙酯(2×10mL)进一步萃取水层。合并有机层,用盐水洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸干。将所得物质、碳酸钾(205mg,1.483mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(9.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃,并搅拌16h。冷却至室温,并且过滤混合物,用乙酸乙酯稀释,并用水(2×20mL)洗涤,随后用盐水洗涤。将有机层用水(1×)进一步洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度对残余物进行硅胶层析纯化,随后使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度进行第二硅胶层析柱纯化,得到呈白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-3,3-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物269)(44.8mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.51(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.98(s,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.6Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.20(t,J=6.3Hz,2H),3.92(d,J=12.0Hz,1H),3.17(d,J=5.2Hz,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.69(d,J=15.6Hz,1H),2.10(d,J=18.7Hz,1H),1.83(t,J=6.2Hz,3H),1.79-1.69(m,1H),1.60(s,4H),1.57(d,J=12.5Hz,2H),1.51(s,3H),1.37-1.22(m,2H),0.93-0.89(m,2H),0.75(t,J=1.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值649.2627,实验值650.2(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法E)。

[3525] 实施例92:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270)

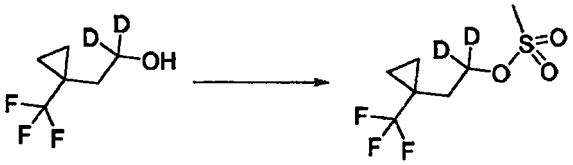
[3526] 

[3527] 步骤1:1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇

[3528] 

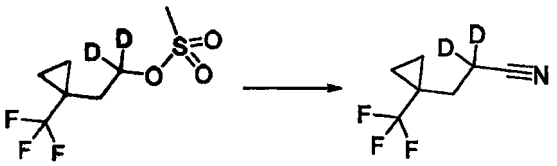
[3529] 在0℃向氘化锂铝(1.0265g,25.684mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的悬浮液中逐滴添加2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(3.954g,19.757mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液。在室温再搅拌反应混合物16h。用二乙醚(50mL)稀释反应混合物并冷却至0℃。在0℃向反应混合物中添加水(1mL)、15%氢氧化钠(水溶液)(1mL)和水(3mL)。在室温搅拌反应物15min。将无水硫酸镁添加到反应混合物中。再搅拌反应物15min。通过抽滤移除白色沉淀物,并且减压移除溶剂,得到呈淡黄色油状物的1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.629g,82%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.83(s,2H),1.43(s,1H),1.04-0.91(m,2H),0.72-0.62(m,2H)。

[3530] 步骤2:[1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯

[3531] 

[3532] 向1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.629g,16.269mmol)在二氯甲烷(36mL)中的溶液中添加三乙胺(4.9388g,6.8028mL,48.807mmol)。将混合物冷却至0℃.将甲磺酰氯(2.2364g,1.5111mL,19.523mmol)逐滴添加到反应混合物中。在室温搅拌反应混合物3h。用二氯甲烷(100mL)稀释反应混合物,并用10%柠檬酸水溶液(30mL)、碳酸氢钠饱和水溶液(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机溶液经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%至70%二乙醚/己烷的梯度纯化粗产物,得到呈澄清液体的[1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.413g,90%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ3.02(s,3H),2.02(s,2H),1.14-0.95(m,2H),0.81-0.63(m,2H)。

[3533] 步骤3:2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈

[3534] 

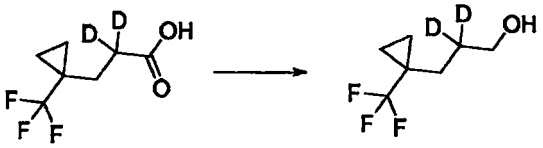
[3535] 向[1,1-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.413g,14.571mmol)在二甲亚砜(17mL)中的溶液中添加氰化钠(892.62mg,18.214mmol)。在70℃搅拌反应混合物16h。冷却至室温后,用水(30mL)稀释反应混合物并用二乙醚(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水(2×30mL)和盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,使用0%至50%二乙醚/戊烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清液体的2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.181g,81%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.92(s,2H),1.14-1.01(m,2H),0.74(m,2H)。

[3536] 步骤4:2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸

[3537] 

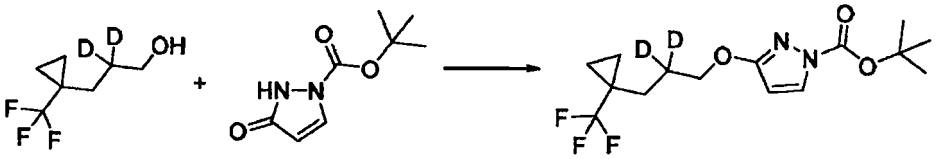
[3538] 向2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.181g,11.753mmol)在$CH_3CwaterD$(30mL)中的溶液中添加D_2O(4mL)和含氘氧化钠的D_2O(4.8191g,40％重量/重量,47.012mmol)。在70℃搅拌反应混合物20h。减压移除$CH_3CwaterD$。用D_2O(20mL)稀释所得溶液并用二乙醚(2×20mL)洗涤。接着用6N盐酸将水溶液酸化成pH=1,并且接着将其用二乙醚(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈琥珀色液体的2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(1.945g,89％)。^1H NMR(250MHz,氯仿-d)δ1.89(s,2H),1.10-0.88(m,2H),0.75-0.52(m,2H)。

[3539] 步骤5:2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[3540] 

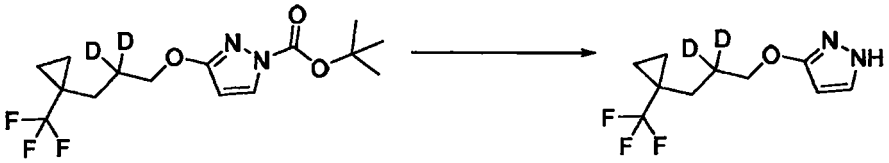
[3541] 在0℃向氢化锂铝(521.15mg,0.5683mL,13.731mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的悬浮液中逐滴添加2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(1.945g,10.562mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液。在室温搅拌反应混合物16h。将反应物用二乙醚(30mL)稀释,并且在0℃用水(0.53mL)、15％氢氧化钠水溶液(0.53mL)和水(1.59mL)淬灭。在室温搅拌反应混合物30min,并且接着添加无水硫酸镁并再搅拌15min。滤出固体并且真空浓缩滤液,得到呈澄清液体的2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(1.423g,75％)。^1H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.44(t,J=5.1Hz,1H),3.38(s,2H),1.57(s,2H),0.87(t,J=5.8Hz,2H),0.69(s,2H)。

[3542] 步骤6:3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3543] 

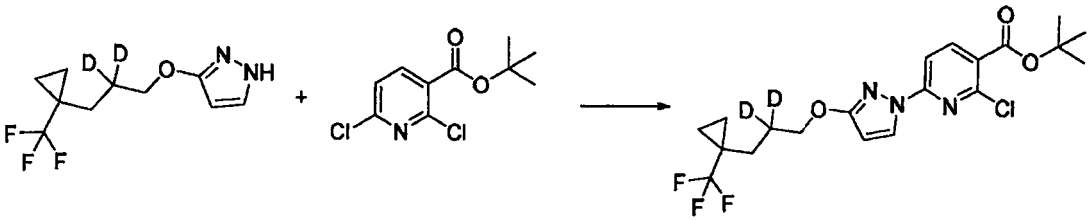
[3544] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(775mg,4.208mmol)和2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(750mg,4.407mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加三苯基膦(1.156g,4.407mmol)。经10min向该混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(870μL,4.419mmol)。在室温搅拌反应混合物30min,随后在50℃搅拌30min。移除四氢呋喃并且通过硅胶层析,使用100％己烷至20％乙酸乙酯/己烷的平缓梯度纯化残余物,提供呈无色油状物的3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.998g,71％)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.83(d,J=2.9Hz,1H),5.85(d,J=2.9Hz,1H),4.26(s,2H),1.70(s,2H),1.61(s,9H),0.99-0.93(m,2H),0.62-0.56(m,2H)。ESI-MS m/z计算值336.163,实验值337.2$(M+1)^+$;保留时间:1.96min(LC方法B)。

[3545] 步骤7:3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑

[3546] 

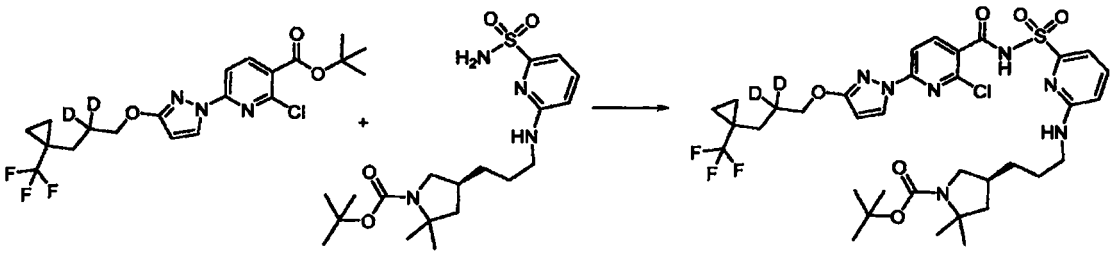
[3547] 向含有3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(998mg,2.967mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(20mL)和三氟乙酸(5.7mL,73.98mmol)。5min后,将反应物蒸干并且用碳酸氢钠饱和溶液中和。用乙酸乙酯萃取反应物,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,以提供呈无色油状物的3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(700mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.36(d,J=2.6Hz,1H),5.73(d,J=2.5Hz,1H),4.13(d,J=1.6Hz,2H),1.72(s,2H),0.99-0.93(m,2H),0.63-0.56(m,2H)。ESI-MS m/z计算值236.11055,实验值237.1(M+1)$^+$;保留时间:1.41min(LC方法B)。

[3548] 步骤8:2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3549] 

[3550] 在室温将3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(700mg,2.963mmol)、2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(742mg,2.991mmol)、碳酸钾(501mg,3.625mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(71mg,0.6330mmol)在二甲亚砜(5mL)中的混合物搅拌15h。用水稀释反应物并且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶柱层析,用100%己烷至20%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化所得残余物,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(472mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=2.8Hz,1H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),5.95(d,J=2.8Hz,1H),4.25(s,2H),1.74(s,2H),1.61(s,9H),1.02-0.94(m,2H),0.63-0.57(m,2H)。ESI-MS m/z计算值447.15054,实验值448.23(M+1)$^+$;保留时间:0.95min(LC方法A)。

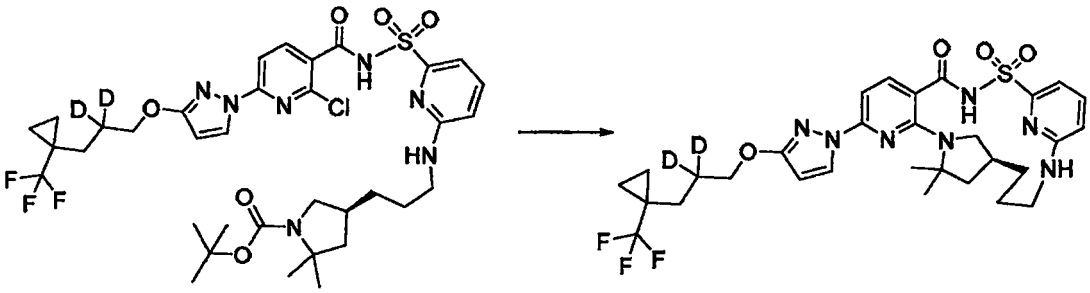
[3551] 步骤9:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3552] 

[3553] 在室温将2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(250mg,0.5582mmol)在二氯甲烷(1.5mL)和三氟乙酸(500μL,6.490mmol)中的溶液搅拌4h。随后移除溶剂并且真空干燥残余物。将所得残余物溶解于四氢呋喃(2mL)

中,并且添加羰基二咪唑(102mg,0.6291mmol),并在室温搅拌混合物2h。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(255mg,0.6181mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(130μL,0.8693mmol)并搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(172mg,39%)。ESI-MS m/z计算值785.2918,实验值786.4$(M+1)^+$;保留时间:0.93min(LC方法A)。

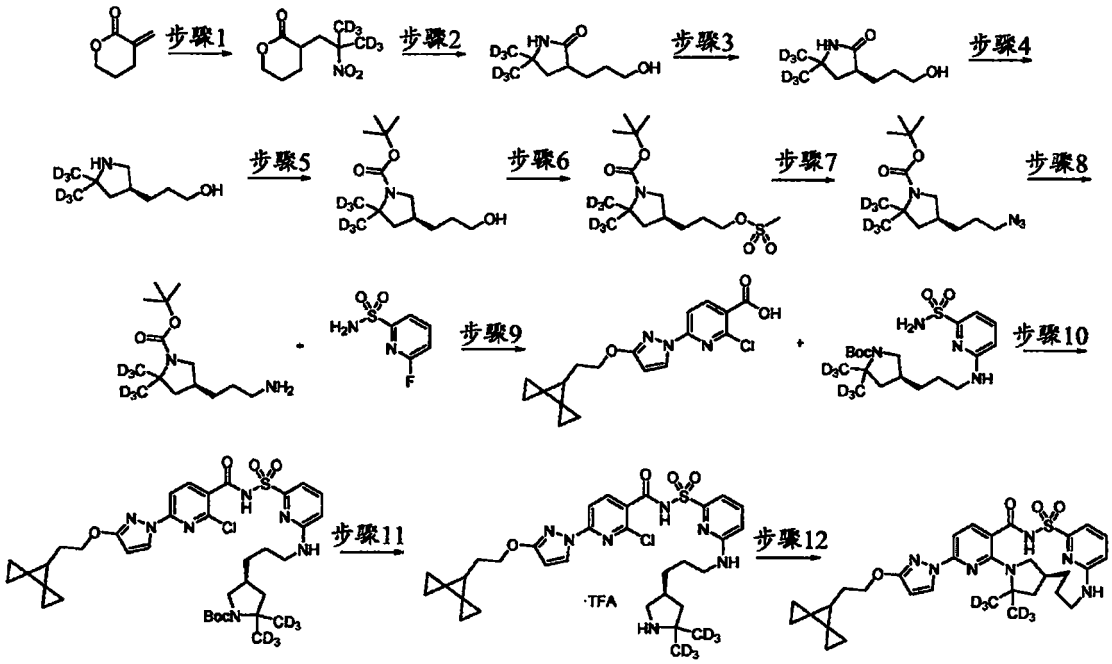
[3554] 步骤10:(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270)

[3555] 

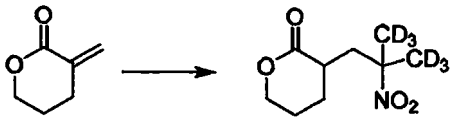
[3556] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2-二氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg,0.2162mmol)在二氯甲烷(1.2mL)和三氟乙酸(400μL,5.227mmol)中的溶液搅拌4h。随后移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤混合物,并且收集有机层,并真空移除溶剂。将所得残余物溶解于二甲亚砜(8mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(101mg,0.6649mmol)和碳酸钾(96mg,0.6946mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2-二氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物270)(62.4mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 9.87(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.04(d,J=8.3Hz,1H),7.56-7.44(m,2H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),6.55(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),5.91(d,J=2.8Hz,1H),4.71(dd,J=8.6,3.4Hz,1H),4.24(s,2H),3.89(s,1H),3.33(dd,J=10.1,7.4Hz,1H),3.15(dd,J=14.0,3.6Hz,1H),3.05(t,J=9.8Hz,1H),2.56(s,1H),2.06(dd,J=12.2,7.7Hz,1H),1.74(s,2H),1.61(t,J=4.0Hz,10H),1.01-0.93(m,2H),0.64-0.57(m,2H)。ESI-MS m/z计算值649.2627,实验值650.12$(M+1)^+$;保留时间:1.75min(LC方法G)。

[3557] 实施例93:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二(三氘)甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]

二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物274)

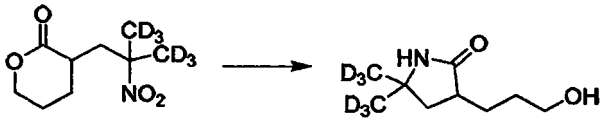
[3558] 

[3559] 步骤1:3-[3,3,3-三氘-2-硝基-2-(三氘甲基)丙基]四氢吡喃-2-酮

[3560] 

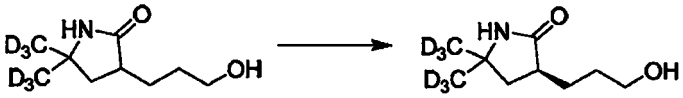
[3561] 将1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(7.7mL,51.3mmol)添加到1,1,1,3,3,3-六氘-2-硝基-丙烷(CDN Isotopes,Quebec,Canada)(23.4g,246.2mmol)和3-亚甲基-四氢吡喃-2-酮(23.0g,205.2mmol)的混合物中。反应是放热的:在初始热析出消散后,在80℃油浴中加热混合物18h,随后冷却至室温,并用1M盐酸(100mL)和二氯甲烷(500mL)稀释。分离各相。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,以获得呈黄色油状物的3-[3,3,3-三氘-2-硝基-2-(三氘甲基)丙基]四氢吡喃-2-酮(41.8g,98%)。该物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值207.22,实验值208.10(M+1)$^+$;保留时间:3.29min(LC方法Q)。

[3562] 步骤2:3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮

[3563] 

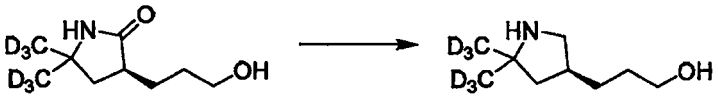
[3564] 将雷尼镍(5g,85mmol)在水(10mL)中的浆料添加到3-[3,3,3-三氘-2-硝基-2-(三氘甲基)丙基]四氢吡喃-2-酮(41.8g,201.8mmol)在乙醇(600mL)中的溶液中。在60PSI H_2下在80℃将所得浆料氢化22h,冷却至室温,通过硅藻土过滤,并接着真空浓缩,以获得橙色油状物。通过硅胶层析(0%-50%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化橙色油状物,以获得呈灰白色固体的纯3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(7g,20%)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.62(s,1H),4.39(t,1H),3.81(m,2H),2.37(m,2H),2.01(dd,1H),1.73(m,1H),1.43(m,3H),1.17(m,1H)。ESI-MS m/z计算值177.20,实验值178.00(M+1)$^+$;保留时间:1.91min(LC方法Q)。

[3565] 步骤3:(3S)-3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮

[3566] 

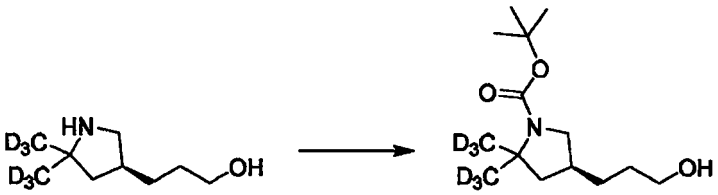
[3567] 通过SFC层析,使用ChiralPak IA(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及10%甲醇(无改性剂)/90%二氧化碳流动相(70mL/min,经7.0min)对外消旋3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(6.78g)进行手性分离(注入体积=500μL的32mg/mL在甲醇中的溶液),得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的(3S)-3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(2.4g,70.7%)。ESI-MS m/z计算值177.20,实验值178.00$(M+1)^+$;保留时间:1.91min(LC方法B)。

[3568] 步骤4:3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙-1-醇

[3569] 

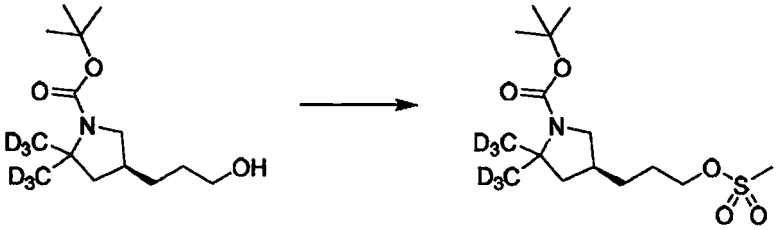
[3570] 在氮气气氛下在室温经20min向氢化锂铝(1.37g,35.16mmol)(2个丸粒)在四氢呋喃(22mL)中的悬浮液中逐份添加固体(3S)-3-(3-羟丙基)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-2-酮(2.4g,13.54mmol)。在添加期间维持内部温度低于32℃。随后将反应物加热至回流并在氮气气氛下搅拌。19h后,反应物变得浓稠并且不再搅拌。将反应物冷却至室温。向混合物中添加四氢呋喃(10mL)和甲基叔丁基醚(10mL),随后逐滴添加饱和硫酸钠(水溶液),直到不再形成气泡为止。将另外10mL硫酸钠饱和溶液添加至浑浊溶液。通过硅藻土过滤混合物,并用甲基叔丁基醚洗涤。浓缩滤液,以提供呈澄清油状物的3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙-1-醇(1.85g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.32(t,J=5.2Hz,1H),3.36(q,J=6.2Hz,3H),2.95(dd,J=10.6,7.5Hz,1H),2.40(dd,J=10.6,7.6Hz,1H),2.03(hept,J=7.7Hz,1H),1.86(m,1H),1.68(dd,J=12.1,8.2Hz,1H),1.47-1.22(m,5H),1.01(dd,J=12.1,8.8Hz,1H)。

[3571] 步骤5:(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3572] 

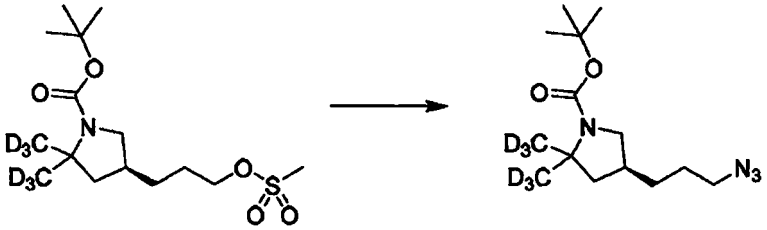
[3573] 向3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙-1-醇(1.85g,11.33mmol)(1.85g)在甲基叔丁基醚(11.5mL)中的溶液中添加甲酸叔丁氧羰基叔丁酯(2.60g,11.91mmol)。在氮气气氛下在室温搅拌反应物。17h后,用水稀释反应物并萃取。用甲基叔丁基醚再次萃取水层。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以提供澄清油状物(2.94g)。通过快速层析(二氧化硅,30%乙酸乙酯/己烷)纯化澄清油状物,以提供呈澄清油状物的(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.41g,81%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.36(t,J=5.2Hz,1H),3.61-3.48(m,1H),3.37(q,J=6.0Hz,2H),2.76(q,J=10.1Hz,1H),2.14-1.96(m,1H),1.95-1.77(m,1H),1.48-1.24(m,14H)。

[3574] 步骤6:(4S)-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3575] 

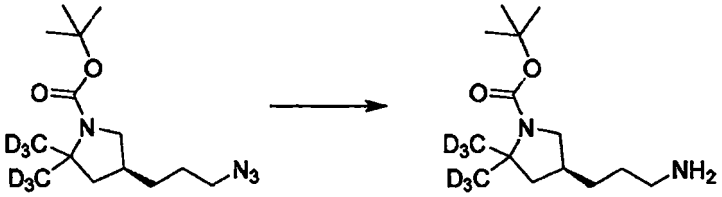
[3576] 在冰水浴中经5min向(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.41g,9.149mmol)在甲基叔丁基醚(15mL)中的溶液中添加三乙胺(1.111g,1.530mL,10.98mmol),随后添加甲磺酰氯(781μL,10.09mmol)。紧接着形成白色沉淀物。使反应混合物达到室温。随后将反应混合物用甲基叔丁基醚稀释,过滤,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。静置过夜后,固化(4S)-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.64g,81%),以变成白色固体。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.19(t,J=6.4Hz,2H),3.63-3.50(m,1H),3.16(s,3H),2.79(q,J=10.3Hz,1H),2.17-2.02(m,1H),1.97-1.80(m,1H),1.73-1.58(m,2H),1.47-1.26(m,12H)。

[3577] 步骤7:(4S)-4-(3-叠氮基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3578] 

[3579] 在室温向(4S)-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.64g,7.576mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(26mL)中的溶液中添加叠氮化钠(1.07g,16.46mmol)。将反应物加热至50℃并在氮气气氛下搅拌。将反应物冷却至室温,并且用乙酸乙酯(200mL)萃取,并用水(50mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。添加庚烷并浓缩,以移除任何过量的N,N-二甲基甲酰胺,得到(4S)-4-(3-叠氮基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.77g,80.2%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ3.55(dt,J=10.7,7.1Hz,1H),3.32(t,2H),2.85-2.70(m,1H),2.20-2.01(m,1H),1.88(td,J=14.0,13.5,6.1Hz,1H),1.61-1.28(m,14H)。

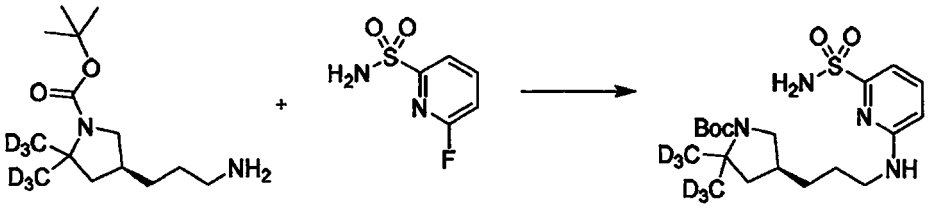
[3580] 步骤8:(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3581] 

[3582] 向(4S)-4-(3-叠氮基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.77g,6.137mmol)在乙酸乙酯(330.8mL)中的溶液中添加氧化铂(50.68mg,0.2232mmol)。使用Buchiglasuster氢化设备氢化反应混合物。用氮气真空吹扫混合物三次,随后用氢气(0.4L)真空吹扫三次。在氢气气氛下在25℃以约2.18巴氢气压力以930rpm搅拌反应物18h。消耗337mL氢气。通过硅藻土过滤反应混合物并且用水(25mL)洗涤。将有机层用盐水(25mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以提供呈深色油状物的(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.66g,定量收率)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ3.53

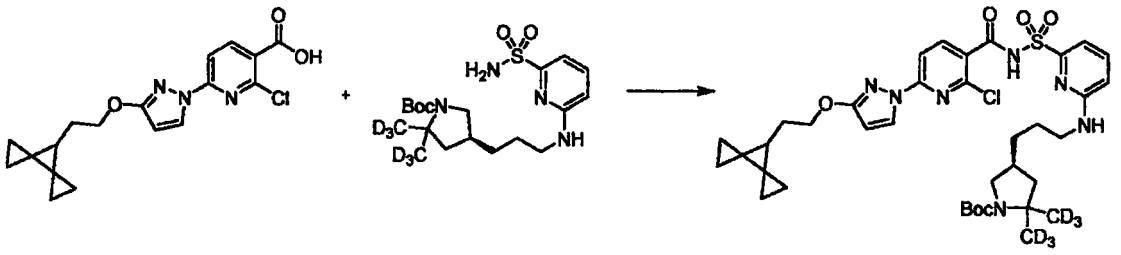
(dt,J=12.2,6.5Hz,1H),2.76(q,J=10.2Hz,1H),2.18-1.99(m,1H),1.86(td,J=15.8,14.2,6.1Hz,1H),1.55-1.21(m,16H)。

[3583] 步骤9:(4S)-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3584] 

[3585] 向(4S)-4-(3-氨基丙基)-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.61g,6.135mmol)在二甲亚砜(30mL)中的溶液中添加二异丙基乙胺(1.28mL,7.349mmol),随后添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(1.31g,7.436mmol)。将反应物置于氮气气氛下并且在85℃搅拌18h。用甲基叔丁基醚(50mL)稀释反应混合物并用水(20mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷中并通过硅胶层析(60%乙酸乙酯/己烷)纯化。为合并含有产物的级分,通过硅胶层析(0%-5%甲醇/二氯甲烷的梯度)完成第二纯化,以提供呈白色粘性固体的(4S)-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.72g,67%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.51(t,J=8.5,7.2Hz,1H),7.06(s,2H),7.01-6.88(m,2H),6.61(d,J=8.4Hz,1H),3.55(q,J=9.2Hz,1H),3.30-3.21(m,2H),2.88-2.71(m,1H),2.19-2.00(m,1H),2.01-1.78(m,1H),1.66-1.27(m,14H)。

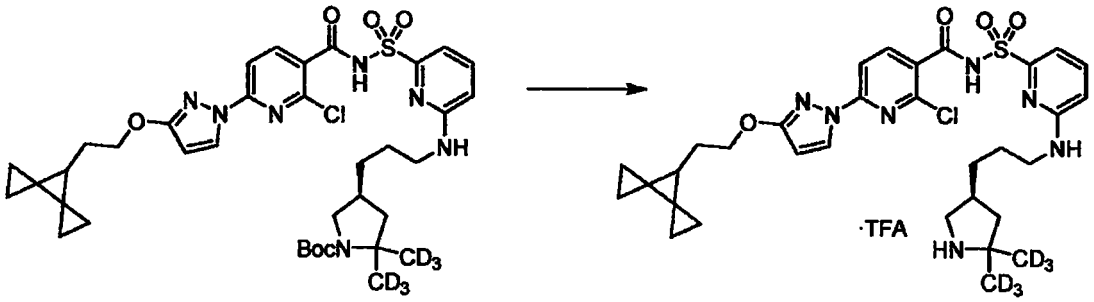
[3586] 步骤10:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3587] 

[3588] 向2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(250mg,0.6892mmol)在四氢呋喃(2.058mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(134mg,0.8264mmol)。在室温搅拌反应物30min。添加羰基二咪唑(11.8mg,0.07277mmol)并且将其再搅拌30min。逐滴添加(4S)-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(307mg,0.7334mmol)在四氢呋喃(420μL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(310μL,2.073mmol)。在氮气下在室温继续搅拌反应物。18h后,添加水(8.2mL)、乙酸乙酯(25mL)和盐酸(710μL,6M,4.260mmol),使水层中pH=3。将反应混合物用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速层析(50%乙酸乙酯/己烷)执行纯化,以提供(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(308mg,59%)。ESI-MS m/z计算值759.35,实验值760.4(M+1)$^+$;保留时间:

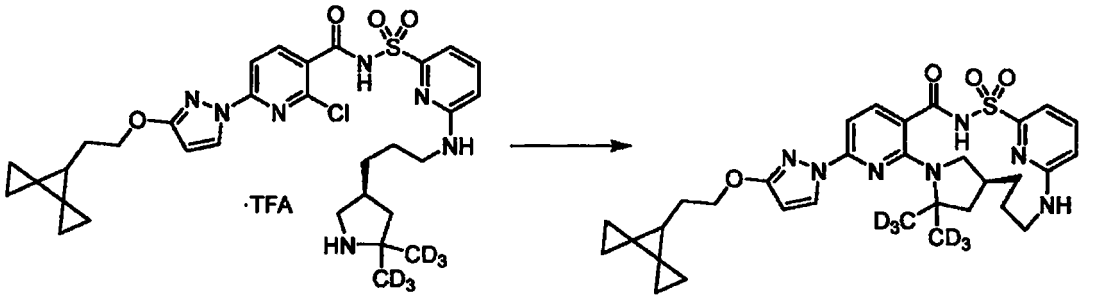
2.20min(LC方法G)。

[3589] 步骤11:N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3590] 

[3591] 向(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(308mg,0.3565mmol)在二氯甲烷(1.26mL)和甲苯(624μL)中的溶液中添加三氟乙酸(411μL,5.335mmol),并且在环境温度搅拌混合物2.5h。将反应混合物浓缩,用甲苯(4.989mL)稀释,并在45℃浓缩,得到N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(276mg,100%)。ESI-MS m/z计算值659.2928,实验值660.4(M+1)$^+$;保留时间:1.11min(LC方法G)。

[3592] 步骤12:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二(三氘)甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物274)

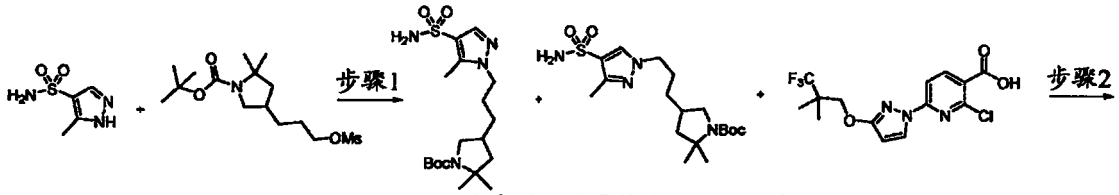
[3593] 

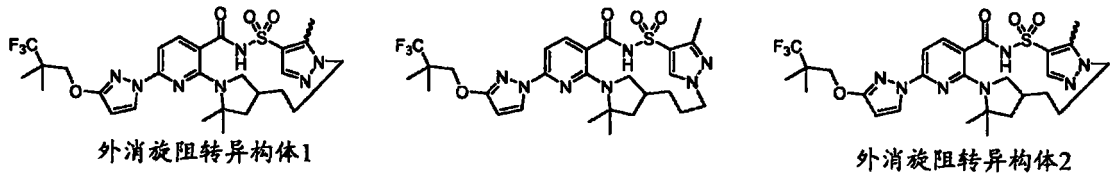
[3594] 向N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(356mg,0.4598mmol)在NMP(8.6mL)中的溶液中添加碳酸钾(322mg,2.330mmol)。用氮气吹扫混合物3次,并且在150℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并且添加至水(18mL)。小心地用盐酸(5mL,1M,5.000mmol)酸化混合物,得到多泡浆料。通过过滤,使用中孔玻璃料收集固体。滤液不含产物并且被丢弃。将湿滤饼溶解于乙酸乙酯(21mL)中并用10mL盐水洗涤。分离水相,并且将有机相经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到淡黄色油状物。用乙腈稀释粗产物,并且进行30g反相C_{18}柱层析,用60%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到呈奶黄色泡沫的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二(三氘)甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物274)(135mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.50(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.19-

6.81(m,3H),6.71(d,J＝8.5Hz,1H),6.08(d,J＝2.8Hz,1H),4.21(t,J＝6.7,1.4Hz,2H),4.08-3.81(m,1H),3.24-3.03(m,1H),2.95(d,J＝13.3Hz,1H),2.80-2.57(m,1H),2.18(d,J＝50.0Hz,1H),1.97-1.68(m,4H),1.68-1.42(m,4H),1.42-1.11(m,1H),0.95-0.72(m,4H),0.72-0.56(m,2H),0.56-0.33(m,2H)。ESI-MS m/z计算值623.32,实验值624.3(M+1)$^+$;保留时间:1.98min(LC方法G)。

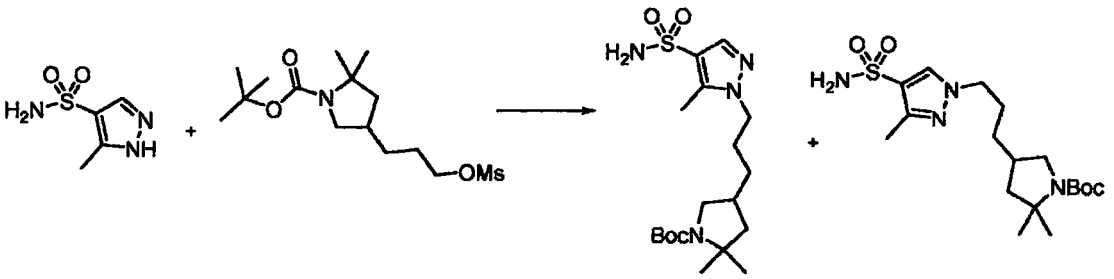
[3595] 实施例94:制备20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体1)(化合物280)、12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物281)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体2)(化合物282)

[3596]





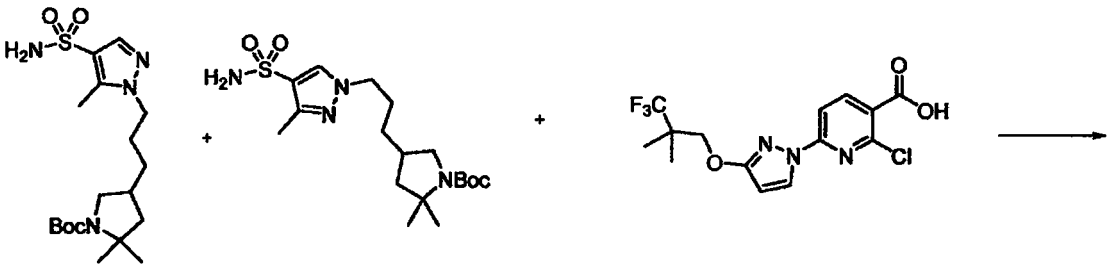
[3597] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和2,2-二甲基-4-[3-(3-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(不可分离的区域异构体的2:1混合物)

[3598] 

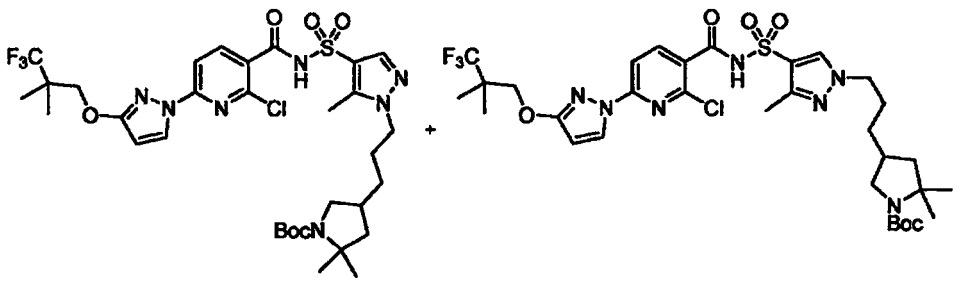
不可分离的区域异构体的2:1混合物

[3599] 向含有2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.97g,5.873mmol)的圆底烧瓶中添加N,N-二甲基甲酰胺(20mL)、碳酸钾(2.44g,17.65mmol)和5-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺(947mg,5.875mmol)。在65℃加热反应物24h。过滤反应物,并且用乙酸乙酯进一步洗涤烧瓶和滤饼。蒸发滤液并且通过HPLC(20%-80%乙腈/水梯度以及0.1%盐酸改性剂)纯化。一起蒸发纯化级分以提供白色泡沫。通过^{1}H NMR分析证实不可分离的区域异构产物2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和2,2-二甲基-4-[3-(3-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(972mg合并收率,41%),ESI-MS m/z计算值400.21442,实验值345.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51min(LC方法B)以2:1比率存在于产物混合物中。

[3600] 步骤2:4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(不可分离的区域异构体的2:1混合物)



不可分离的区域异构体的2:1混合物

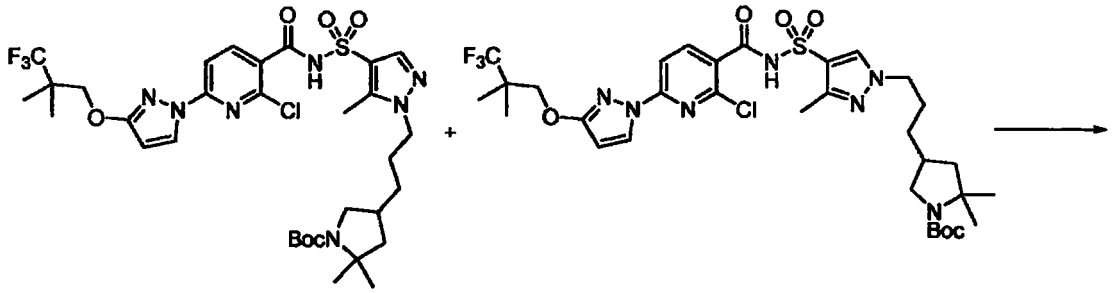
[3601] 

不可分离的区域异构体的2:1混合物

[3602] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(952mg,2.565mmol)、羰基二咪唑(469mg,2.892mmol)和四氢呋喃(10mL)。在35℃加热反应物并且搅拌2h。添加2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡

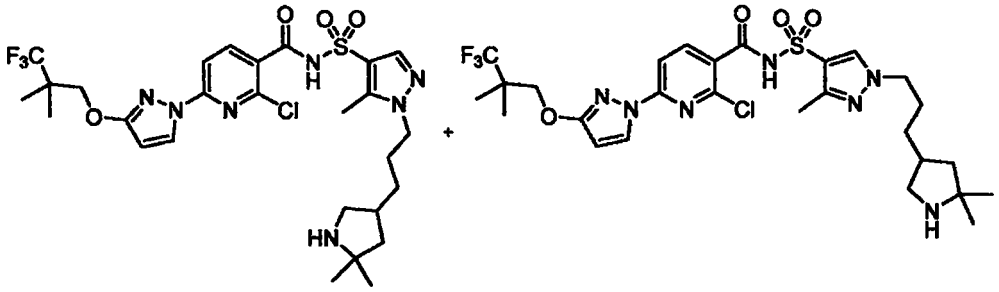
咯烷-1-甲酸叔丁酯和2,2-二甲基-4-[3-(3-甲基-4-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的2:1混合物(965mg,2.409mmol)以及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1.10mL,7.356mmol),并且将反应物在室温搅拌过夜。通过硅胶层析,使用20%-100%乙酸乙酯/己烷的梯度直接纯化反应物。将不可分离的区域异构产物4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.073g合并收率,60%)分离为白色泡沫。ESI-MS m/z计算值745.2636,实验值746.4$(M+1)^+$;保留时间:1.85min(LC方法G)。通过^{1}H NMR证实混合物的位置化学比率(2:1)。

[3603] 步骤3:2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(不可分离的区域异构体的2:1混合物)



不可分离的区域异构体的2:1混合物

[3604]



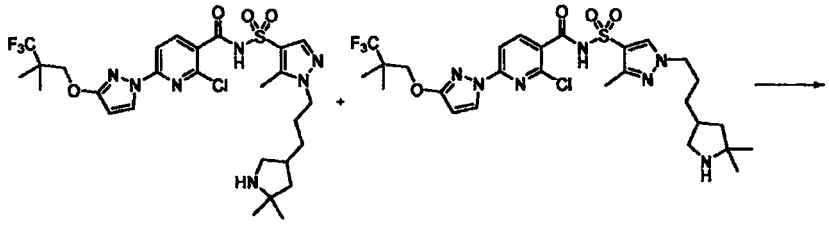
不可分离的区域异构体的2:1混合物

[3605] 向含有4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的2:1混合物(1.068g,1.431mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(15mL)和三氟乙酸(4.4mL,57.11mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸干。添加饱和碳酸氢钠和盐水,并用乙酸乙酯萃取反应物.蒸发有机层以提供产物,然而,在用乙酸乙酯萃取2次以上之后在水层中仍有大量产物。因此,将水层蒸干,并且将无水丙酮添加至固体并过滤。蒸发丙酮溶质并与有机层合并,以提供2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-

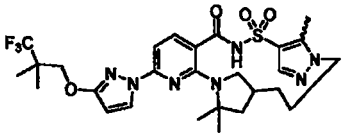
三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(不可分离的区域异构体的2:1混合物)(920mg,100%)。ESI-MS m/z计算值645.2112,实验值646.3(M+1)$^+$;保留时间:1.45min(LC方法B)。

[3606] 步骤4:20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体1)(化合物280)、12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物281)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体2)(化合物282)

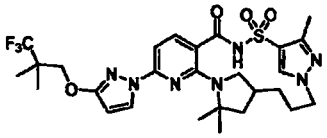
[3607]

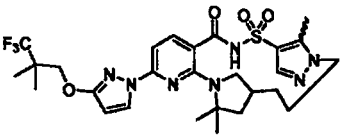


不可分离的区域异构体的2:1混合物



外消旋阻转异构体1



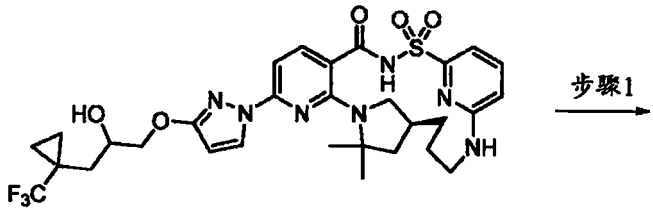


外消旋阻转异构体2

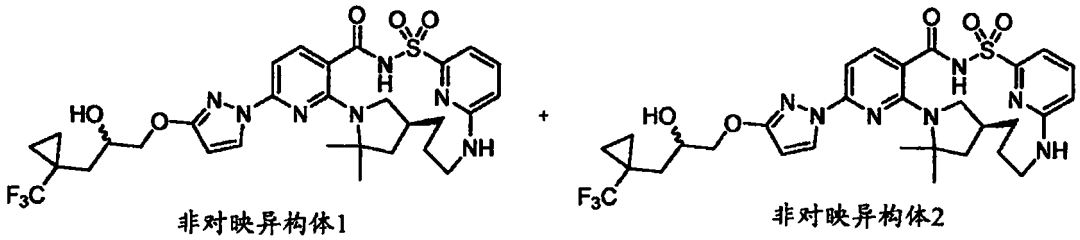
[3608] 向250mL圆底烧瓶中添加氟化铯(432mg,2.844mmol)、碳酸钾(984mg,7.120mmol)、3 Å分子筛以及区域异构体(2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺)的混合物(不可分离的区域异构体的2:1混合物)(920mg,1.424mmol)在二甲亚砜(55mL)中的溶液。用氮气吹扫反应物并且在150℃加热过夜。将反应物冷却至室温,过滤,用盐水洗涤并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且通过HPLC(10%-70%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,以提供作为待洗脱的第一阻转异构体/区域异构体的20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体1)(化合物280)(45mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.77(d,J=8.2Hz,1H),6.93(d,J=8.2Hz,1H),6.16(d,J=2.8Hz,1H),4.38(d,J=14.2Hz,1H),4.23(s,2H),4.01(t,J=13.7Hz,1H),2.05(s,3H),1.89-1.70(m,3H),1.55(s,3H),1.48(s,3H),1.44-1.28(m,2H),1.23(s,6H),1.08(d,J=11.1Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.01min(LC方法D)。待洗脱的第二阻转异构体/区域异构体为12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-

10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物281)(73mg,17%)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)⁺;保留时间:3.07min(LC方法D)。待洗脱的第三阻转异构体/区域异构体为20,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(外消旋阻转异构体2)(化合物282)(19mg,4%)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)⁺;保留时间:3.14min(LC方法D)。

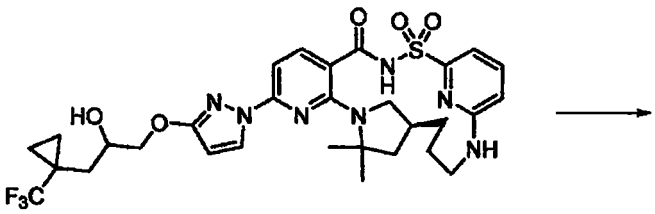
[3609] 实施例95:制备(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物284)和(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物283)



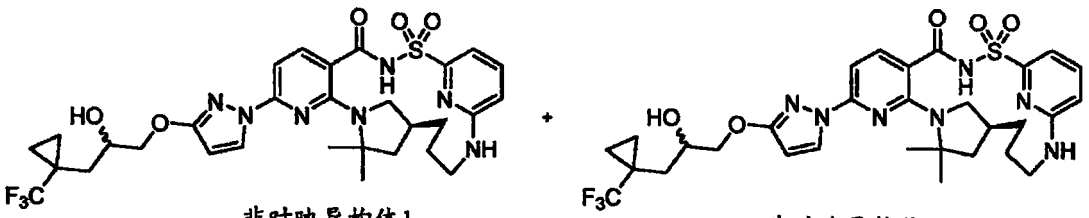
[3610]



[3611] 步骤1:(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物284)和(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物283)



[3612]

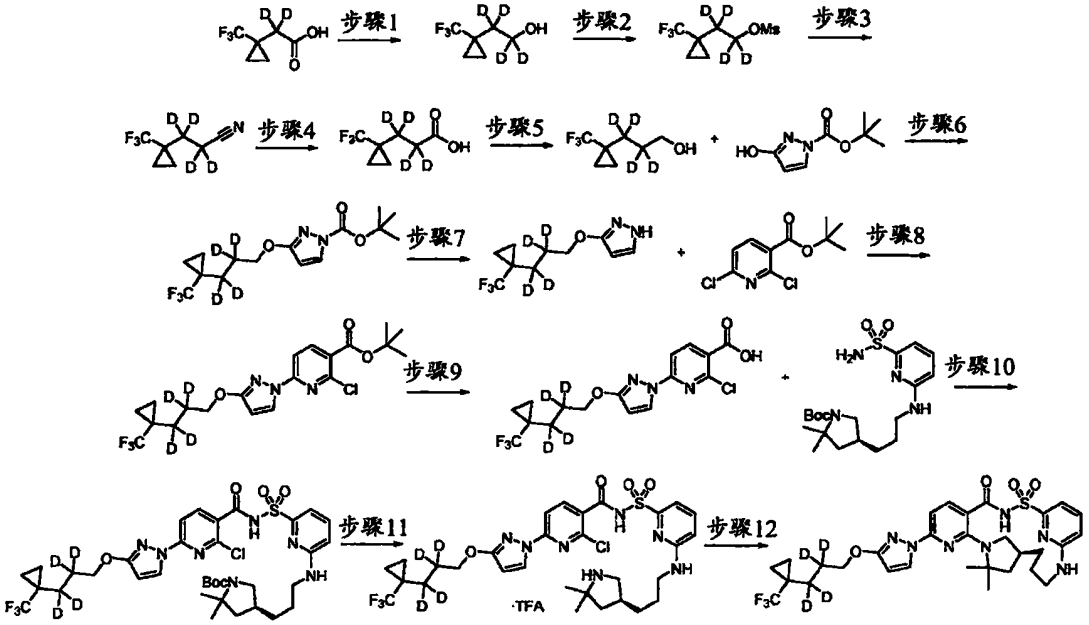


非对映异构体1 非对映异构体2

[3613] 通过SFC层析,使用ChiralPak IG柱(250×10mm,5μm粒径)以及44%乙腈/甲醇(90:10)/56%二氧化碳流动相(10mL/min,经12.0min)对(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(3.24g,8.383mmol)进行手性分离(注入体积=70μL的22mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液),得到作为待洗脱的第一非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物284)(6.8mg,49%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.98(s,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),5.07(d,J=5.7Hz,1H),4.10(d,J=5.2Hz,2H),4.00-3.72(m,2H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.5Hz,1H),2.71(s,1H),2.35(d,J=17.2Hz,1H),2.18-2.07(m,1H),1.98(dd,J=14.9,4.0Hz,1H),1.86(dd,J=11.5,5.2Hz,1H),1.76(s,1H),1.68(s,1H),1.67-1.60(m,3H),1.57(d,J=12.6Hz,2H),1.52(s,3H),1.33(t,J=12.0Hz,1H),1.05-0.90(m,2H),0.90-0.70(m,2H);ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法E)。以及作为待洗脱的第二非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-(3-{2-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物283)(7.62mg,54%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.06(d,J=7.2Hz,1H),7.04-6.94(m,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.14(d,J=2.7Hz,1H),4.14-4.06(m,2H),3.96(dp,J=15.9,6.0,5.0Hz,2H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.70(d,J=11.1Hz,1H),2.50-2.36(m,1H),2.13(s,1H),1.98(dd,J=15.0,4.0Hz,1H),1.86(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),1.77(s,1H),1.71-1.65(m,1H),1.63(s,1H),1.61(s,3H),1.57(d,J=12.3Hz,2H),1.52(s,3H),1.31(q,J=13.6,12.7Hz,1H),1.04-0.91(m,2H),0.90-0.77(m,2H);ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.4(M+1)+;保留时间:1.9min(LC方法E)。

[3614] 实施例96:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2,3,3-

四氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物287)

[3615] 

[3616] 步骤1:1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇

[3617] 

[3618] 在0℃向氘化锂铝(1.0872g,27.204mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的悬浮液中逐滴添加2,2-二氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(4g,20.926mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液。在室温搅拌反应混合物16h。将反应物用二乙醚(50mL)稀释并且冷却至0℃,并接着依次用水(1.1mL)、15%氢氧化钠(水溶液,1.1mL)和水(3.3mL)将其淬灭。在室温搅拌反应物30min,并接着将其通过硅藻土垫过滤并且经无水硫酸镁干燥。过滤并且减压浓缩滤液,得到呈澄清液体的1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.288g,92%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.42(s,1H),1.03-0.89(m,2H),0.67(m,2H)。

[3619] 步骤2:[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯

[3620] 

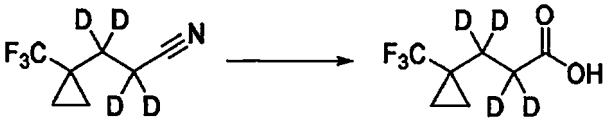
[3621] 在0℃向1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(3.288g,19.334mmol)和三乙胺(5.8692g,8.0843mL,58.002mmol)在二氯甲烷(35mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(2.6577g,1.7957mL,23.201mmol)。在室温搅拌反应混合物1h,并且接着将其用二氯甲烷(50mL)和10%柠檬酸(50mL)稀释。分离两层,并且用饱和碳酸氢钠(50mL)和盐水(50mL)洗涤有机层。经无水硫酸钠干燥有机溶液并真空浓缩。通过硅胶层析,使用0%至70%二乙醚/己烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清液体的[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.982g,83%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ3.01(s,3H),1.03(m,2H),0.71(m,2H)。

[3622] 步骤3:2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈

[3623] 

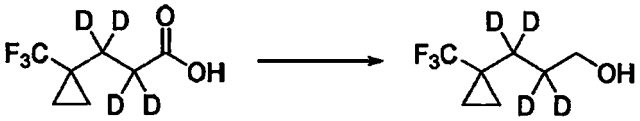
[3624] 向[1,1,2,2-四氘-2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]甲烷磺酸酯(3.982g,16.013mmol)在二甲亚砜(20mL)中的溶液中添加氰化钠(980.93mg,20.016mmol)。在70℃搅拌反应混合物2天。冷却至室温后,将反应混合物倒入水(50mL)中。用二乙醚(3×50mL)萃取水溶液。将合并的有机层用水(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈淡黄色油状物的2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.769g,96%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.12-1.00(m,2H),0.78-0.66(m,2H)。

[3625] 步骤4:2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸

[3626] 

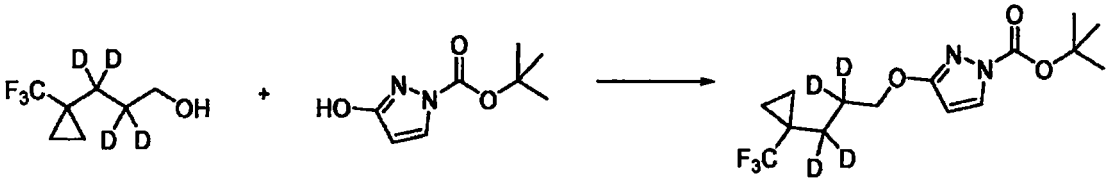
[3627] 向2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(2.769g,15.405mmol)在$CH_3CwaterD$(30mL)中的溶液中添加氘氧化钠(6.3166g,40%重量/重量,61.620mmol)和氧化氘(6mL)。在70℃搅拌反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温,并且真空浓缩。用水(50mL)稀释水溶液并且用二乙醚(2×50mL)洗涤。随后将水相酸化至pH约为1,并用二乙醚(3×50mL)萃取。将这些合并的醚层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈黄色液体的2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(2.737g,91%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ1.08-0.83(m,2H),0.72-0.49(m,2H)。

[3628] 步骤5:2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[3629] 

[3630] 在0℃向氢化锂铝(689.14mg,0.7515mL,18.157mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的悬浮液中逐滴添加2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(2.737g,13.967mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液。在室温搅拌反应物16h。用二乙醚(20mL)稀释反应混合物并冷却至0℃。依次添加水(0.7mL)、15%氢氧化钠(水溶液)(0.7mL)和水(2.1mL)。在室温搅拌反应混合物30min并通过硅藻土垫过滤。将滤液经无水硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈澄清液体的2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(2.04g,84%)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ4.44(t,J=5.1Hz,1H),3.38(s,2H),0.95-0.79(m,2H),0.68(dd,J=2.2,1.2Hz,2H)。

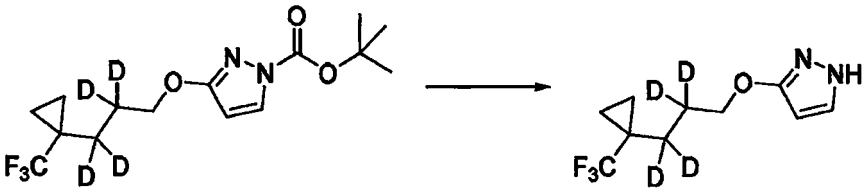
[3631] 步骤6:3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3632] 

[3633] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(2.08g,11.29mmol)和2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(2.04g,11.85mmol)在四氢呋喃(26mL)中的溶液中添加三苯基膦(3.108g,11.85mmol)。经10min向该混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯

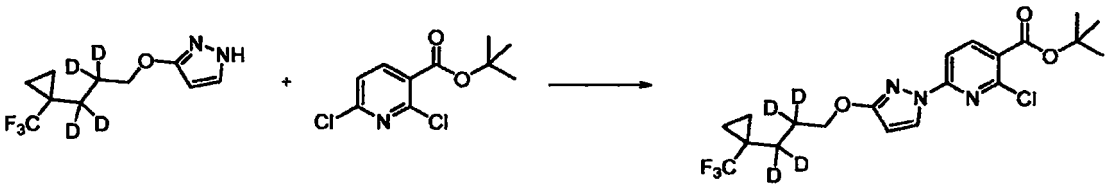
(2.396g,11.85mmol)(注意到放热)。在室温搅拌反应混合物2h。真空移除四氢呋喃。向该粗反应混合物中添加甲苯(16.64mL)并且搅拌混合物过夜。真空浓缩溶液。通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化粗产物,得到呈澄清浆液的3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(2.43g,64%)。ESI-MS m/z计算值338.17554,实验值339.0(M+1)$^+$;保留时间:0.75min(LC方法A)。

[3634] 步骤7:3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑

[3635] 

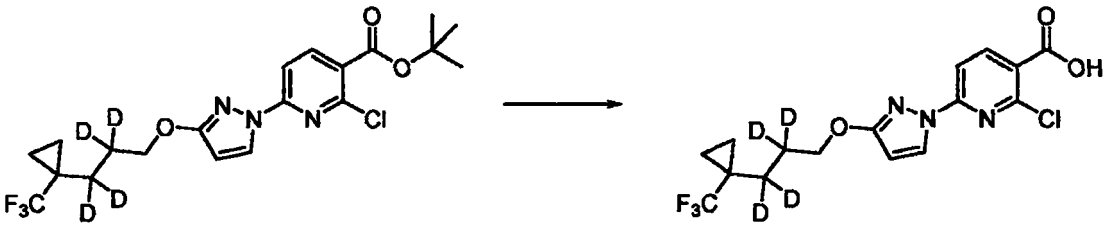
[3636] 将3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(2.43g,7.182mmol)溶解于二氯甲烷(24.3mL)与三氟乙酸(8.297mL,107.7mmol)中,并在室温搅拌反应物120min。蒸发反应物,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和溶液之间。用乙酸乙酯再萃取含水部分两次,接着合并有机物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到呈油状物的3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(1.711g,100%)。ESI-MS m/z计算值238.12311,实验值239.1(M+1)$^+$;保留时间:0.54min(LC方法A)。

[3637] 步骤8:2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3638] 

[3639] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(1.782g,7.182mmol)、3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-1H-吡唑(1.711g,7.182mmol)和碳酸钾(1.192g,8.625mmol)合并于无水二甲亚砜(34.22mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(161.3mg,1.438mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物16h。用水(65.81mL)稀释反应混合物并搅拌15min.过滤所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。过滤混合物并且蒸发滤液,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(2.58g,80%)。ESI-MS m/z计算值449.16312,实验值450.0(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法A)。

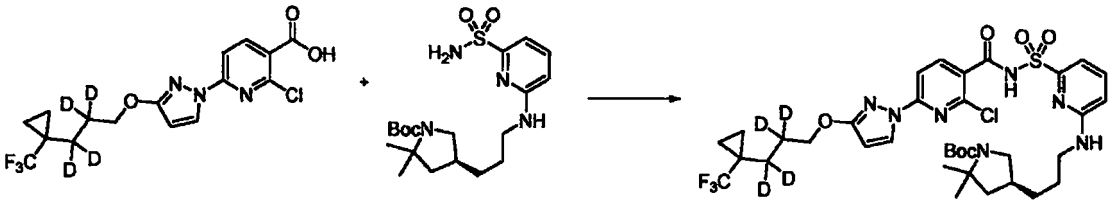
[3640] 步骤9:2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3641] 

[3642] 将2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡

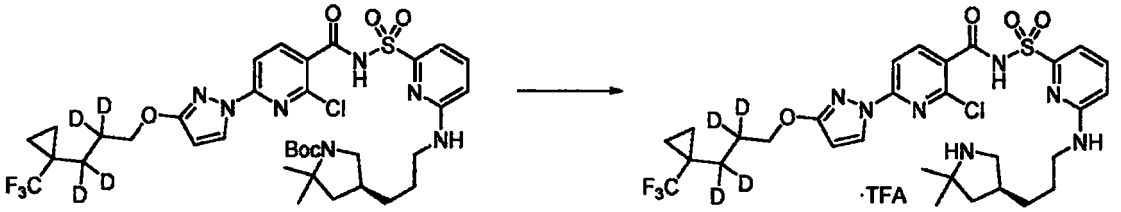
啶-3-甲酸叔丁酯(2.58g,5.735mmol)溶解于二氯甲烷(25.8mL)与三氟乙酸(6.627mL,86.02mmol)中并且在室温搅拌反应物16h。添加三氟乙酸(2.209mL,28.67mmol)并且继续搅拌30min。蒸发反应物,并且向所得固体添加醚,并接着减压移除醚。将此重复两次以上,产生白色固体,所述白色固体由二氯甲烷再结晶,得到呈固体的纯产物(作物(crop)1)。滤液中仍有产物,将所述滤液蒸发,得到灰白色固体,将所述灰白色固体溶解于乙酸乙酯中,并用5N氢氧化钠(2×)洗涤,接着用1N盐酸(1×)洗涤,随后干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体,所述白色固体通过硅胶层析,使用100%-二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化,产生不良分离。将含有产物的级分合并,浓缩,过滤并且使用反相HPLC-MS方法,用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的20%-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到纯产物物质,将所述物质与原始结晶的固体物质合并,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.75g,78%)。ESI-MS m/z计算值393.10052,实验值394.0 $(M+1)^+$;保留时间:0.72min(LC方法A).

[3643] 步骤10:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3644] 

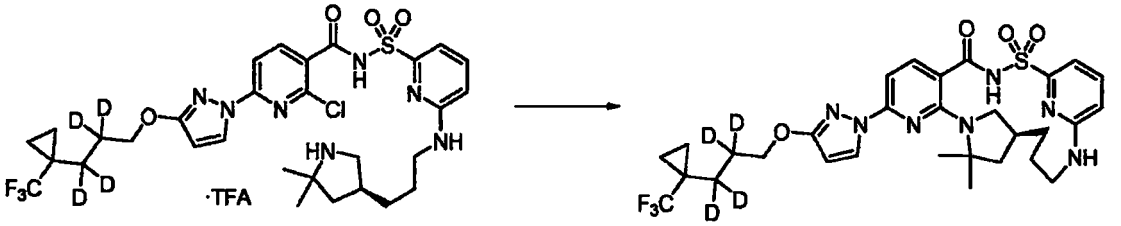
[3645] 向2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1g,2.539mmol)在四氢呋喃(6.832mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(514.7mg,3.174mmol)(由四氢呋喃再结晶),并且在室温搅拌混合物3h,随后以在四氢呋喃(2.5mL)中的溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.047g,2.538mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1.192mL,7.971mmol),并在室温搅拌所得混合物6h。用水和乙酸乙酯稀释反应物,接着添加盐酸(1.418mL,12M,17.02mmol),随后使水层pH=1。分离各层,并且将有机层用水(1×)和盐水(1×)洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩成白色泡沫,对所述白色泡沫进行275g C_{18}反相柱纯化,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.261g,63%)。ESI-MS m/z计算值787.3044,实验值788.2 $(M+1)^+$;保留时间:0.89min(LC方法A)。

[3646] 步骤11:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3647] 

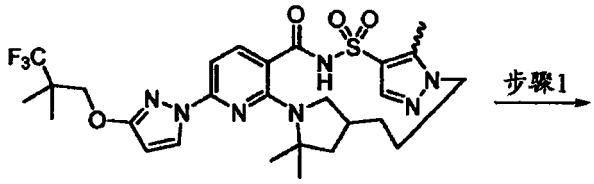
[3648] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.409g,1.787mmol)溶解于二氯甲烷(6.147mL)中,并且向该混合物中添加三氟乙酸(5.509mL,71.51mmol),并在室温搅拌混合物90min。将混合物减压浓缩至干燥,添加50mL甲苯,并且通过旋转蒸发(45℃水浴)移除。再次添加50mL甲苯,并且通过旋转蒸发(45℃水浴)移除,接着真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(1.434g,100%)。ESI-MS m/z计算值687.25195,实验值688.2(M+1)$^+$;保留时间:0.62min(LC方法A)。

[3649] 步骤12:(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2,3,3-四氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物287)

[3650] 

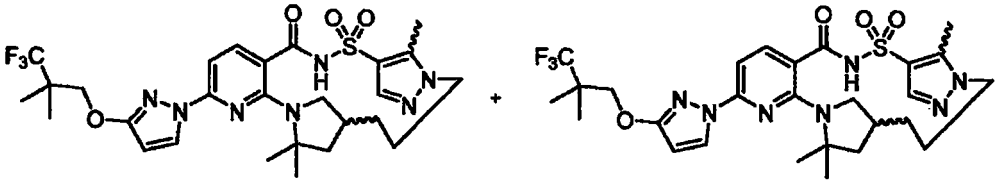
[3651] 向2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2,2,3,3-四氘-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(1.434g,1.788mmol)在NMP(86.04mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.73g,12.52mmol)。用氮气吹扫混合物5min。随后在155℃加热混合物18h。将反应混合物冷却至室温并且添加至水(约200mL),得到灰白色固体。小心地用盐酸(2.235mL,12M,26.82mmol)酸化混合物,得到多泡浆料。通过过滤收集固体并用水洗涤。丢弃滤液。将湿滤饼溶解于乙酸乙酯中,并经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到淡黄色油状物,对所述淡黄色油状物进行275g反相C_{18}柱层析,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到呈白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]-2,2,3,3-四氘-丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物87)(845.2mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.99(s,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.19(s,2H),3.92(d,J=12.2Hz,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J=13.5Hz,1H),2.71(s,1H),2.12(s,1H),1.86(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.77(s,1H),1.60(s,4H),1.57(d,J=13.9Hz,2H),1.51(s,3H),1.37-1.23(m,1H),0.93-0.86(m,2H),0.75(s,2H)。ESI-MS m/z计算值651.27527,实验值652.4(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法B)。

[3652] 实施例97:制备20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1,对映异构体1)(化合物288)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1,对映异构体2)(化合物289)



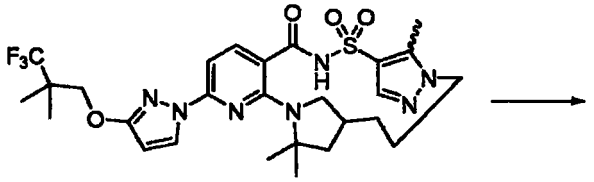
外消旋阻转异构体1

[3653]



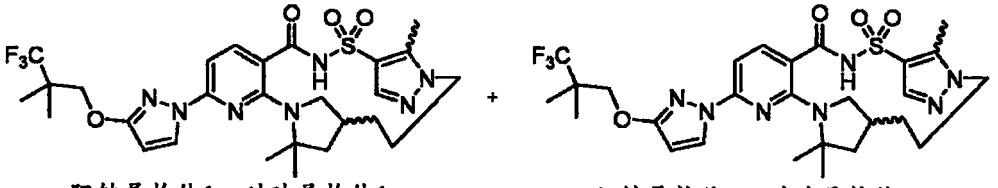
阻转异构体1，对映异构体1 阻转异构体1，对映异构体2

[3654] 步骤1:20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1,对映异构体1)(化合物288)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1,对映异构体2)(化合物289)



外消旋阻转异构体1

[3655]

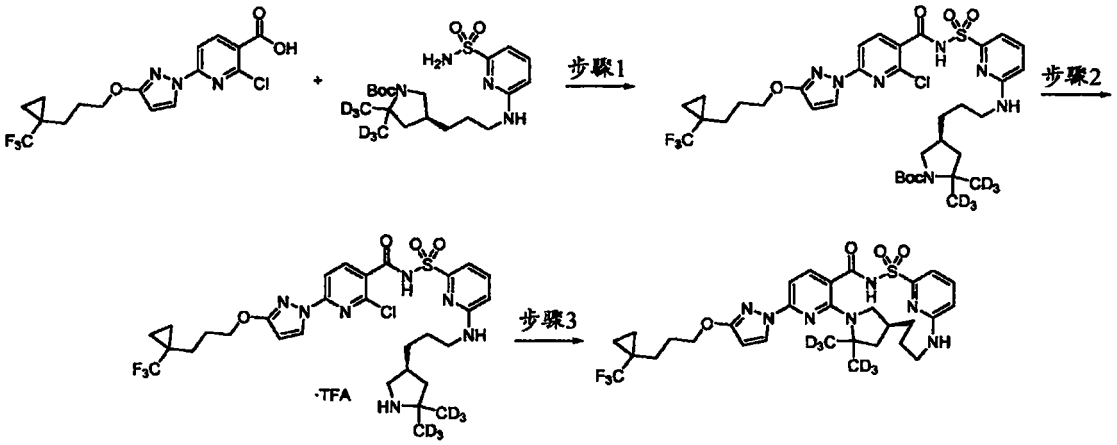


阻转异构体1，对映异构体1 阻转异构体1，对映异构体2

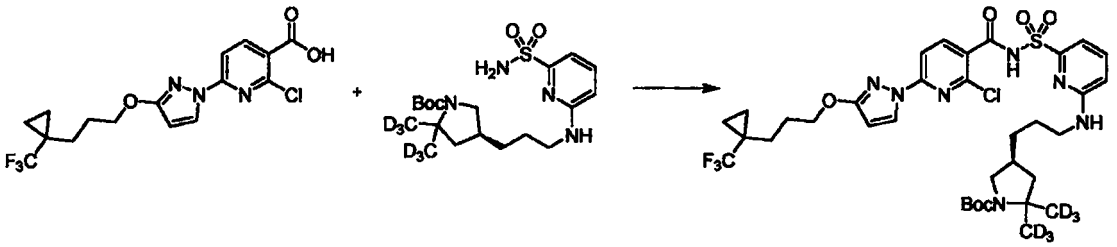
[3656] 通过手性SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及24%乙腈:甲醇(90:10;20mM NH3))/76%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基}-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(45mg,0.07381mmol)(外消旋阻转异构体1)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-

三酮(阻转异构体1,对映异构体1)(化合物288)(18.6mg,83%)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.0min(LC方法D)。待洗脱的第二对映异构体为20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1,对映异构体2)(化合物289)(15.5mg,69%)。^{1}H NMR(500MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.16(bs,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),6.92(d,J=7.9Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.35(m,1H),4.22(bs,2H),4.02(m,1H),2.53(s,3H),2.02(m,3H),1.83(m,2H),1.75(dd,J=12.1Hz,5.6Hz,1H),1.54(s,3H),1.47(s,3H),1.36(q,J=15.6Hz,12.4Hz,2H),1.22(s,6H),1.12(m,1H)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.0min(LC方法D)。

[3657] 实施例98:制备(14S)-12,12-二(三氘)甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物292)

[3658] 

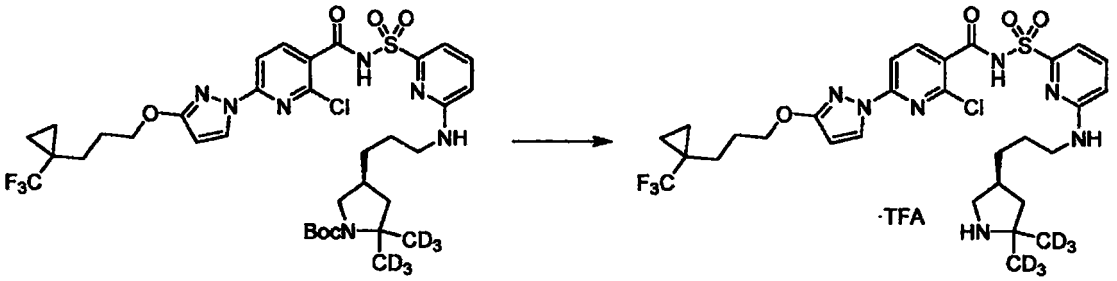
[3659] 步骤1:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3660] 

[3661] 向2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(175mg,0.4490mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(86mg,0.5070mmol)并且在环境温度搅拌混合物90min。向此溶液中添加含(4S)-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.3345mmol)的四氢呋喃(1mL),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(135μL,0.9027mmol),并且在环境温度搅拌混合物16h。用水(5mL)稀释反应物,并且用盐酸(1.7mL,1M,1.700mmol)缓慢酸化混合物。用乙酸乙酯(10mL)萃取混合物并分离有机相。真空浓缩有机相。对粗产物进行30克反相柱层析,用50%-100%乙腈/水洗脱,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)

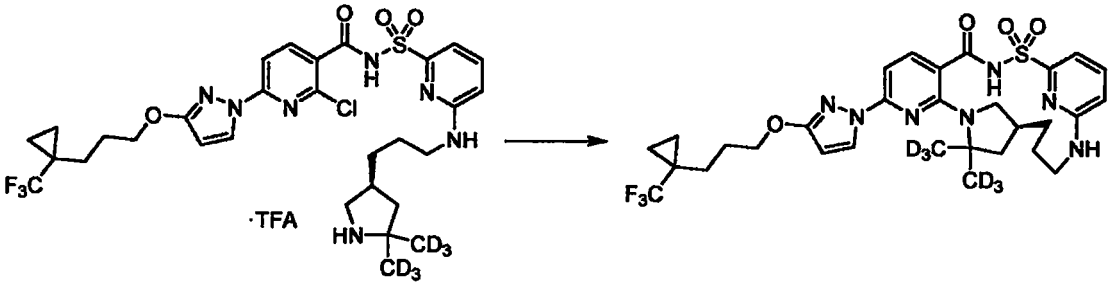
环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,76%)。ESI-MS m/z计算值789.31696,实验值790.4(M+1)$^+$;保留时间:3.47min(LC方法D)。

[3662] 步骤2:N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[3663] 

[3664] 向含(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-双(三氘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.2531mmol)的二氯甲烷(3mL)和甲苯(1mL)中添加三氟乙酸(200μL,2.596mmol)。在环境温度搅拌混合物18h。真空移除溶剂,并且用10mL甲苯处理残余物并真空浓缩,得到N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(204mg,100%)。ESI-MS m/z计算值689.2645,实验值690.3(M+1)$^+$;保留时间:2.23min(LC方法D)。

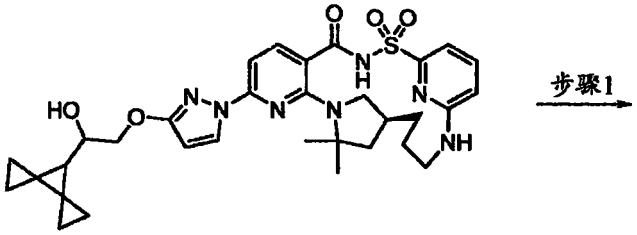
[3665] 步骤3:(14S)-12,12-二(三氘)甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物292)

[3666] 

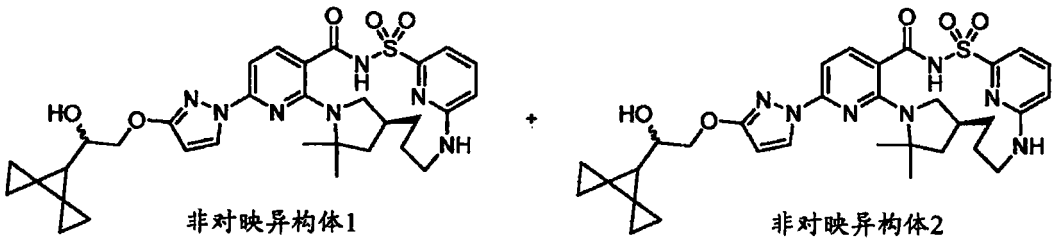
[3667] 向N-[[6-[3-[(3S)-5,5-双(三氘甲基)吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(200mg,0.2487mmol)在NMP(6mL)中的溶液中添加碳酸钾(180mg,1.302mmol)。用氮气吹扫混合物5min,并且随后在135℃加热22h。将反应混合物冷却至环境温度,并且用水(10mL)稀释。小心地用盐酸(500μL,6M,3.000mmol)酸化混合物。用乙酸乙酯(15mL)萃取浆料,并用盐水洗涤有机相。真空浓缩有机相。对粗产物进行30g反相柱层析,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到泡沫,将所述泡沫在45℃的真空烘箱中干燥48h,得到(14S)-12,12-二(三氘)甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物292)(45.2mg,27%)。1H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.21(d,J

＝2.7Hz,1H),7.81(d,J＝8.3Hz,1H),7.63-7.51(m,1H),7.05(d,J＝7.2Hz,1H),6.99(s,1H),6.91(d,J＝8.2Hz,1H),6.71(d,J＝8.4Hz,1H),6.12(d,J＝2.7Hz,1H),4.20(t,J＝6.2Hz,2H),3.92(s,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J＝13.4Hz,1H),2.75-2.65(m,1H),2.10(d,J＝18.4Hz,1H),1.85(dd,J＝11.1,5.2Hz,3H),1.79-1.67(m,3H),1.54(t,J＝12.5Hz,3H),1.39-1.25(m,1H),0.91(t,J＝3.3Hz,2H),0.75(s,2H)。ESI-MS m/z计算值653.28784,实验值654.4(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法B).

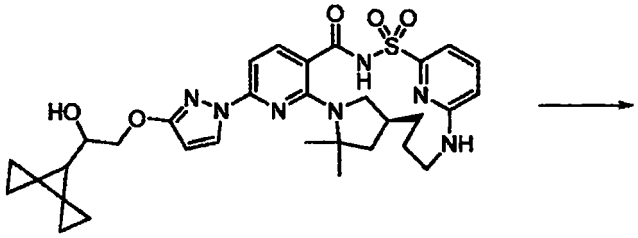
[3668] 实施例99:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物294)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物293)



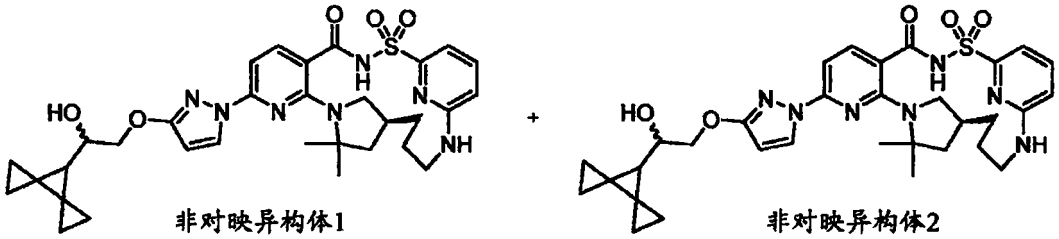
[3669]



[3670] 步骤1:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物294)和(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物293)



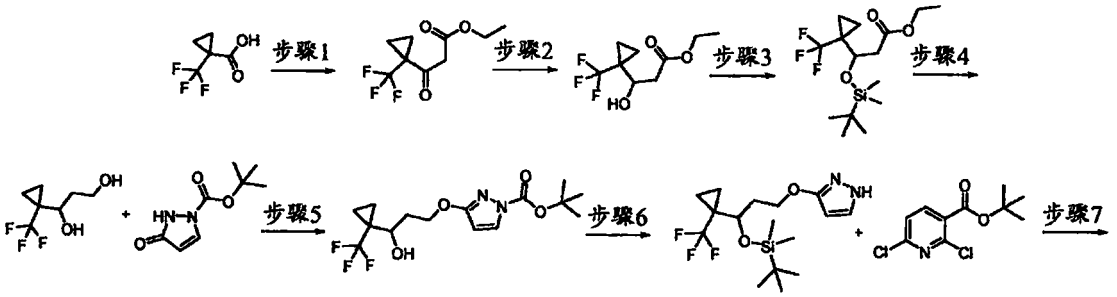
[3671]



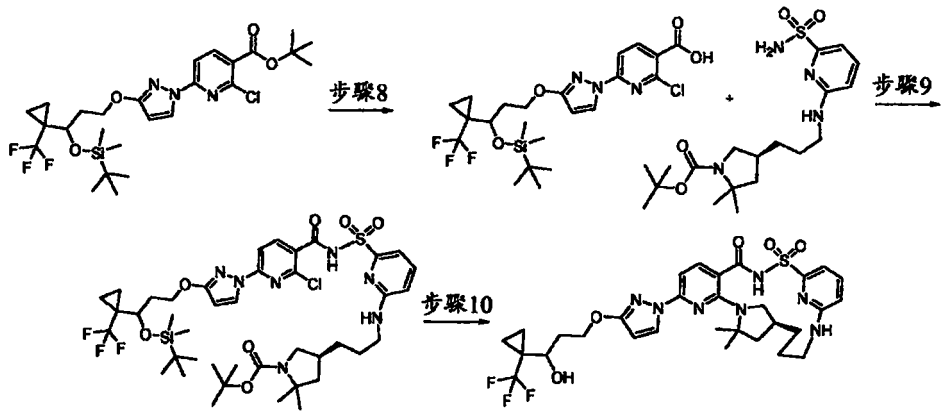
[3672] 通过SFC层析,使用ChiralCel AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及38%乙腈/甲醇(90:10)/60%二氧化碳流动相(10mL/min,经28.0min)对(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(62mg,0.09030mmol)进行手性分离(注入体积=70μL,23mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液),得到作为待洗脱的第一非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物294)(16.4mg,55%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.20(d,J=2.7Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.99(d,J=9.1Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.87(dd,J=5.2,1.3Hz,1H),4.09(d,J=5.5Hz,2H),3.92(d,J=12.6Hz,1H),3.57(dt,J=9.2,5.3Hz,1H),3.16(d,J=10.0Hz,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.69(d,J=9.6Hz,1H),2.12(s,1H),1.86(dd,J=11.9,5.2Hz,1H),1.76(s,1H),1.60(s,3H),1.59-1.53(m,3H),1.52(s,3H),1.31(q,J=9.4,7.1Hz,1H),1.08(ddd,J=8.9,5.3,3.6Hz,1H),0.95-0.88(m,1H),0.84(ddd,J=8.8,5.2,3.7Hz,1H),0.73(ddd,J=8.0,4.8,3.3Hz,1H),0.63(ddd,J=8.7,5.2,3.6Hz,2H),0.60-0.54(m,2H),0.52(dt,J=8.4,3.8Hz,1H);ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:1.95min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-羟基乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物293)(17.3mg,60%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),6.99(d,J=8.9Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.88(d,J=5.2Hz,1H),4.15-4.05(m,2H),3.92(d,J=11.8Hz,1H),3.57(ddd,J=9.2,4.8,1.8Hz,1H),3.16(d,J=9.6Hz,1H),2.95(d,J=13.2Hz,1H),2.70(s,1H),2.12(s,1H),1.85(t,J=6.1Hz,1H),1.76(s,1H),1.61(s,3H),1.59-1.53(m,3H),1.51(d,J=2.2Hz,3H),1.31(d,J=12.4Hz,1H),1.08(ddd,J=8.9,5.3,3.6Hz,1H),0.92(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),

0.84(ddt,J＝7.4,5.2,3.5Hz,2H),0.74-0.70(m,1H),0.63(ddd,J＝8.9,5.3,3.8Hz,1H),0.59-0.54(m,2H),0.54-0.48(m,1H);ESI-MS m/z计算值633.2733,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:1.95min(LC方法B)。

[3673] 实施例100:制备(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物295)

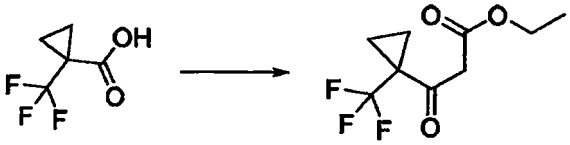


[3674]



[3675] 步骤1:3-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯

[3676]



[3677] 向(3-乙氧基-3-氧代-丙酰基)氧基钾(23.197g,136.29mmol)在乙腈(200mL)中的悬浮液中添加三乙胺(21.014g,28.945mL,207.67mmol)和二氯镁(15.448g,162.25mmol)。在室温搅拌混合物2h。将羰基二咪唑(12.628g,77.878mmol)和1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(10g,64.898mmol)在乙腈(40mL)中的混合物添加到该混合物中,并且搅拌合并的混合物过夜。将混合物用乙酸乙酯(250mL)稀释,并在经硫酸钠干燥之前用水(500mL)和盐水(500mL)洗涤,接着过滤。在真空浓缩滤液之后,使用硅胶层析,用30%己烷-乙酸乙酯洗脱来纯化有机残余物,得到3-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯(3.875g,25%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.17(qd,J＝7.1,0.6Hz,2H),3.73(s,2H),1.41-1.32(m,3H),1.24(td,J＝7.1,0.6Hz,4H)。

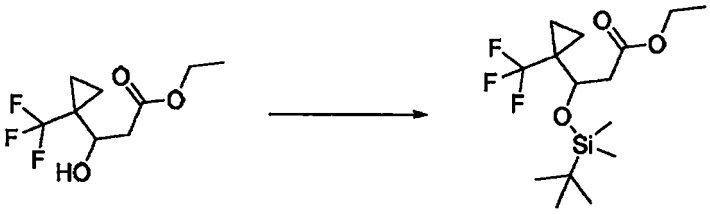
[3678] 步骤2:3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯

[3679]



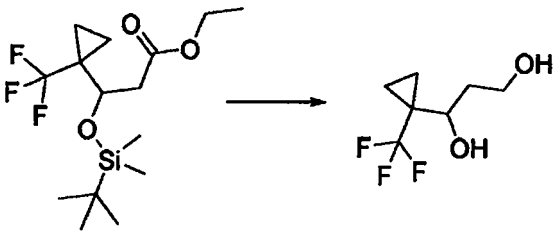
[3680] 在-78℃向3-氧代-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯(3.513g,15.671mmol)在EtOH(35.130mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(652.16mg,0.6901mL,17.238mmol)。在用1M盐酸水溶液(35mL)淬灭之前,在0℃搅拌混合物。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取有机层,之后用盐水(100mL)洗涤并经硫酸钠干燥。过滤混合物并且真空浓缩滤液,得到3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯(3.31g,63%)。^1H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.09(d,J=7.1Hz,2H),3.89(s,1H),2.70(d,J=3.1Hz,2H),1.26-1.21(m,3H),0.96(d,J=6.9Hz,4H)。

[3681] 步骤3:3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯

[3682] 

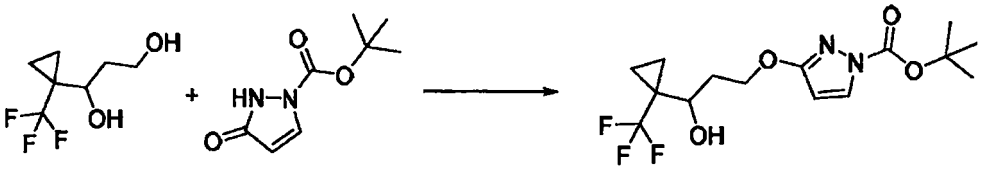
[3683] 在0℃向3-羟基-3-[1-(三氟甲基))环丙基]丙酸乙酯(3.19g,14.103mmol)在二氯甲烷(63.800mL)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(3.1734g,3.4300mL,29.616mmol)和[叔丁基(二甲基)硅烷基]三氟甲烷磺酸酯(5.5918g,4.8624mL,21.154mmol)。在室温搅拌反应物3h。用二乙醚(60mL)稀释溶液,并用1M盐酸(60mL)、饱和碳酸氢钠(60mL)和盐水(60mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈澄清液体的3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯(3.51g,72%)。^1H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.12(q,J=7.2Hz,2H),3.95(ddd,J=8.5,3.9,1.1Hz,1H),2.71-2.59(m,2H),1.33-1.19(m,3H),0.89-0.87(m,3H),0.88-0.82(m,6H),0.11-0.05(m,4H),0.04-0.01(m,6H)。

[3684] 步骤4:1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1,3-二醇

[3685] 

[3686] 在0℃向3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸乙酯(3.51g,10.310mmol)在无水四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加氢化锂铝(469.57mg,0.5121mL,12.372mmol)。在0℃搅拌反应物1h。用二乙醚(50mL)稀释反应物,并且接着在0℃用水(0.5mL)、15%氢氧化钠(0.5mL)和水(1.5mL)将其淬灭,并将其搅拌30min。添加硫酸镁并通过过滤移除固体。将滤液真空浓缩并且通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈澄清液体的1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1,3-二醇(1.493g,73%)。^1H NMR(250MHz,氯仿-d)δ4.03-3.67(m,3H),2.83(d,J=4.2Hz,1H),2.16(s,1H),1.96-1.74(m,2H),1.13-0.93(m,2H),0.93-0.69(m,2H)。

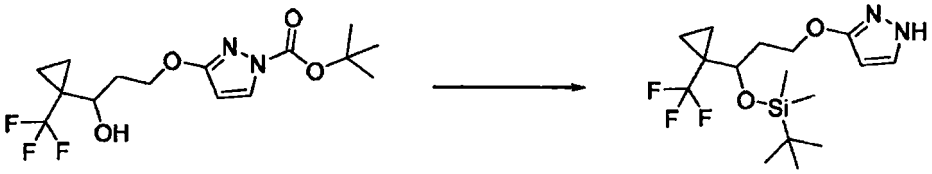
[3687] 步骤5:3-[3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3688] 

[3689] 在0℃向1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1,3-二醇(1.493g,7.5397mmol)、3-羟基

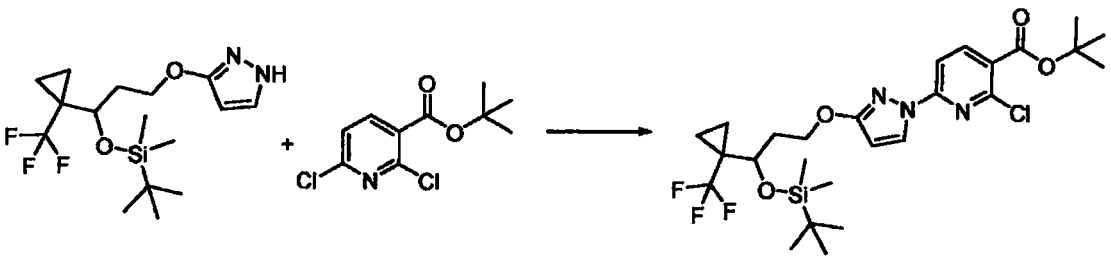
吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.4582g,7.9167mmol)和三苯基膦(3.9550g,15.079mmol)在无水四氢呋喃(30mL)中的溶液中逐滴添加DIAD(3.0491g,15.079mmol)。在室温搅拌反应混合物3h。用水(30mL)淬灭反应物并且减压移除四氢呋喃。用乙酸乙酯(3×30mL)萃取残余物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,使用0%-50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化残余物,得到呈澄清液体的3-[3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.04g,37%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ7.84(d,J=2.9Hz,1H),5.85(d,J=2.9Hz,1H),4.58(ddd,J=10.9,9.4,3.8Hz,1H),4.37(dt,J=10.6,4.6Hz,1H),3.79(d,J=10.6Hz,1H),3.70(s,1H),2.31-2.07(m,1H),1.97-1.75(m,1H),1.60(s,9H),1.06-0.68(m,4H)。ESI-MS m/z计算值350.1453,实验值351.1(M+1)$^+$;保留时间:4.97min(LC方法Q)。

[3690] 步骤6:叔丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]硅烷

[3691] 

[3692] 在室温向3-[3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-甲酸叔丁酯(1.04g,2.9686mmol)和2,6-二甲基吡啶(1.5905g,1.7191mL,14.843mmol)在无水二氯甲烷(50mL)中的溶液中逐滴添加[叔丁基(二甲基)硅烷基]三氟甲烷磺酸酯(3.1387g,2.7269mL,11.874mmol)。在室温搅拌反应混合物2天,随后用1N盐酸(50mL)淬灭。分离两层。用二氯甲烷(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层用碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。通过硅胶层析,使用0%至30%丙酮/己烷的梯度纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的叔丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]硅烷(895.1mg,82%)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.84(s,1H),7.49(s,1H),5.62(s,1H),4.16-3.98(m,2H),3.64-3.55(m,1H),2.12-1.85(m,2H),1.07-0.94(m,2H),0.85(s,9H),0.79-0.62(m,2H),0.06(s,3H),-0.02(s,3H)。ESI-MS m/z计算值364.1794,实验值365.1(M+1)$^+$;保留时间:6.52min(LC方法Q)。

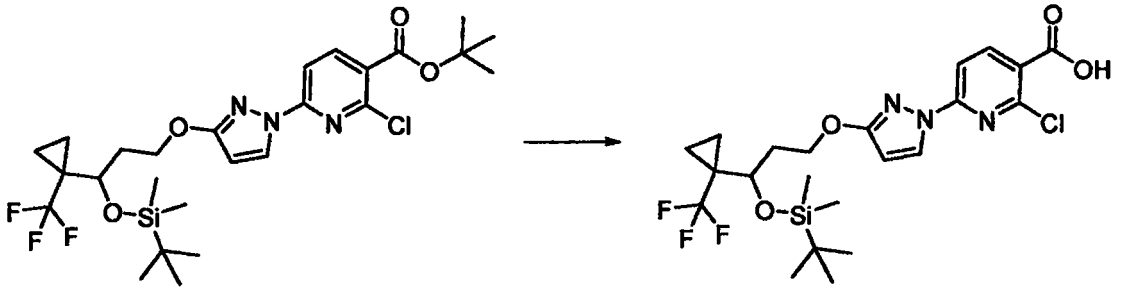
[3693] 步骤7:6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3694] 

[3695] 向2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(378mg,1.524mmol)和叔丁基-二甲基-[3-(1H-吡唑-3-基氧基)-1-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]硅烷(500mg,1.372mmol)在二甲亚砜(10mL)中的溶液中添加碳酸钾(234mg,1.693mmol),随后添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(37mg,0.3298mmol).在氮气下在室温搅拌非均质混合物16h。用冰淬灭反应混合物并搅拌15min。通过过滤收集所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干

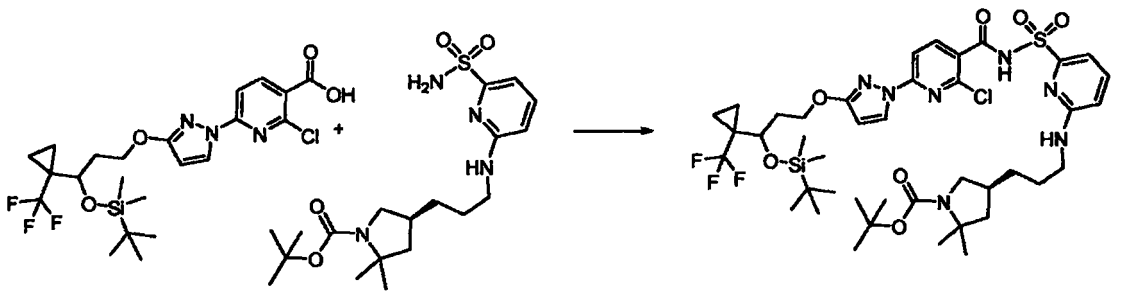
燥。过滤混合物并蒸发滤液,并且通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯(640mg,81%)。ESI-MS m/z计算值575.2194,实验值576.36(M+1)$^+$;保留时间:0.85min(LC方法L)。

[3696] 步骤8:6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸

[3697] 

[3698] 将6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸叔丁酯(640mg,1.111mmol)溶解于二氯甲烷(2mL)与三氟乙酸(500μL,6.490mmol)的预混混合物中,并在室温搅拌反应物60min。蒸发反应物,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和溶液之间。将含水部分用乙酸乙酯再萃取两次,接着合并有机物,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(540mg,93%)。ESI-MS m/z计算值519.1568,实验值520.3(M+1)$^+$;保留时间:0.6min(LC方法L)。

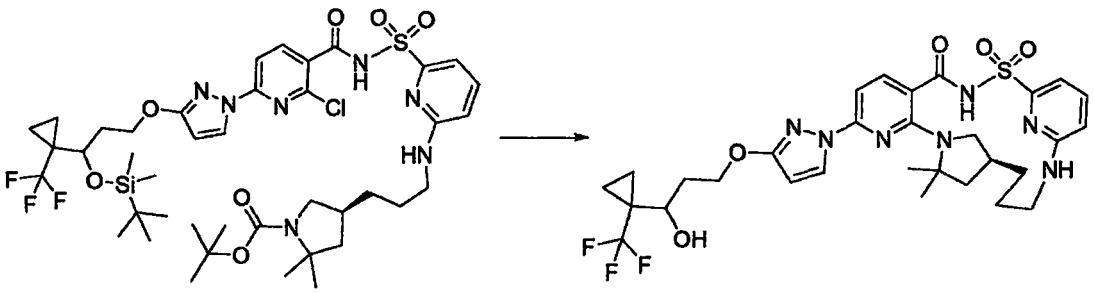
[3699] 步骤9:(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3700] 

[3701] 将6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-甲酸(540mg,1.038mmol)和羰基二咪唑(204mg,1.258mmol)(新近由四氢呋喃再结晶,用低温醚洗涤,并且真空干燥)合并于四氢呋喃(5mL)中,并在室温搅拌2h。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(431mg,1.045mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(800μL,5.350mmol),并且在室温搅拌反应物14h。将反应混合物用饱和氯化铵淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩成淡棕色油状物,所述淡棕色油状物通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-

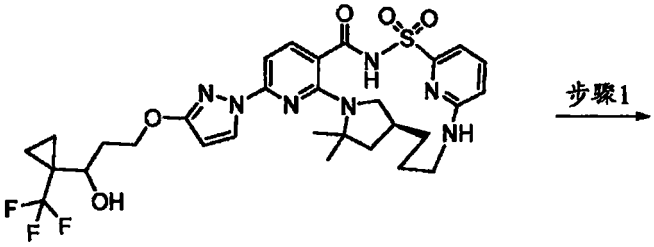
吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(572mg,60%)。ESI-MS m/z计算值913.36066,实验值914.5(M+1)$^+$;保留时间:0.79min(LC方法L)。

[3702] 步骤10:(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物295)

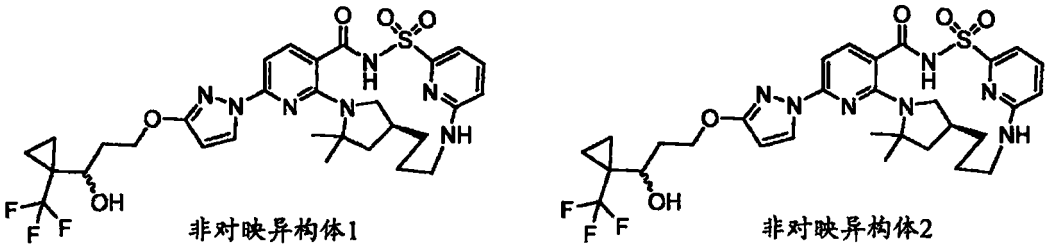
[3703] 

[3704] 在室温将(4S)-4-[3-[[6-[[6-[3-[3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]-2-氯-吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(572mg,0.6254mmol)在二氯甲烷(4.8mL)和三氟乙酸(1.2mL,15.68mmol)中的溶液搅拌4h。蒸发溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中,用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且移除溶剂并真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(15mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(301mg,1.982mmol)和碳酸钾(284mg,2.055mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤,并向滤液中添加氯化铵饱和溶液。用乙酸乙酯萃取混合物,并且将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物295)(192mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.77(s,1H),8.20(dd,J=2.7,1.1Hz,1H),8.02(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),7.54(d,J=7.5Hz,1H),7.47(dt,J=7.4,1.1Hz,1H),7.15(d,J=8.3Hz,1H),6.54(d,J=8.2Hz,1H),5.92(d,J=2.7Hz,1H),4.70(s,1H),4.57(dddd,J=11.1,9.1,4.0,2.1Hz,1H),4.40(dt,J=10.5,5.1Hz,1H),3.90(s,1H),3.80(dd,J=10.0,2.5Hz,1H),3.32(dd,J=10.1,7.4Hz,1H),3.16(d,J=13.7Hz,1H),3.08-2.94(m,1H),2.53(d,J=11.2Hz,1H),2.28-2.16(m,1H),2.11-1.89(m,2H),1.70-1.49(m,10H),1.09-0.93(m,2H),0.92-0.80(m,2H)。ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.17(M+1)$^+$;保留时间:1.93min(LC方法B)。

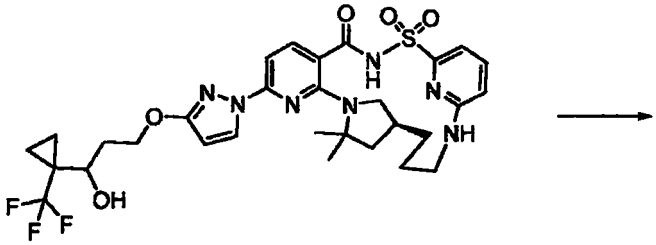
[3705] 实施例101:制备(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物296)和(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物297)



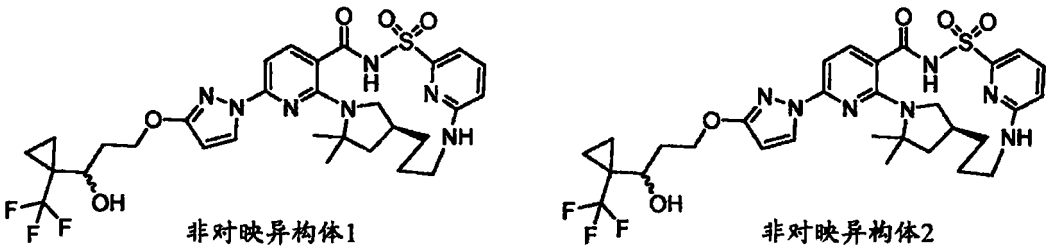
[3706]



[3707] 步骤1:(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物296)和(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物297)



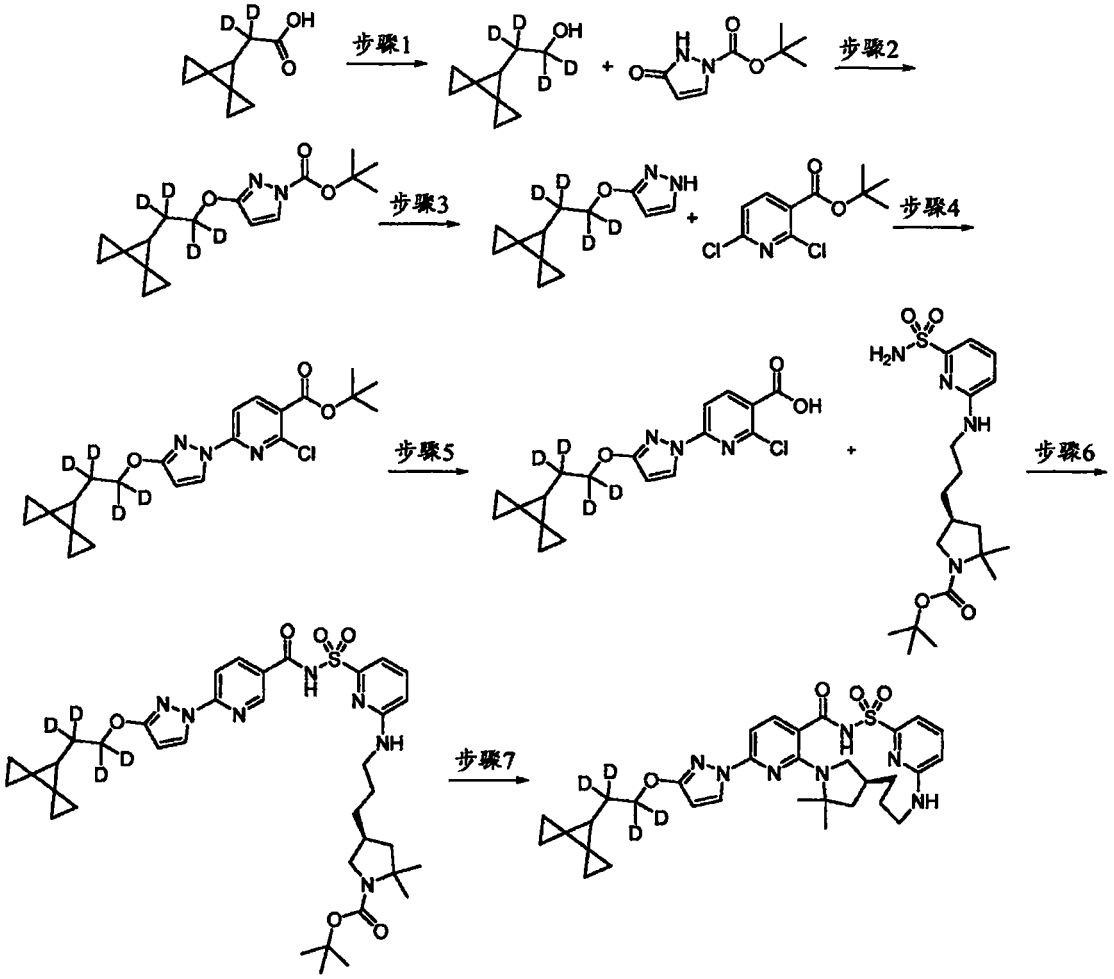
[3708]



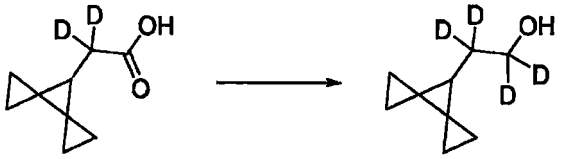
[3709] 通过SFC层析,使用Chiral Pak IG(250×21.2mm)柱(5μm粒径)以及38%甲醇,62%二氧化碳流动相(70mL/min,经8.0min)对(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(187mg)进行手性分离(注入体积=500μL,约31mg/mL在乙腈:甲醇(90:10)中),得到作为待洗脱的第一非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物296)(59.2mg,32%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.82(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.98(d,J=8.5Hz,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),6.13(d,J=2.7Hz,1H),5.23(d,J=

5.7Hz,1H),4.31(dd,J＝8.2,5.6Hz,2H),3.92(d,J＝12.8Hz,1H),3.69(t,J＝7.0Hz,1H),3.17(d,J＝4.7Hz,1H),2.95(d,J＝13.2Hz,1H),2.76-2.66(m,1H),2.08(dd,J＝12.4,7.7Hz,2H),1.82(dtd,J＝16.6,11.7,6.2Hz,3H),1.61(s,3H),1.60-1.53(m,2H),1.52(s,3H),1.30(dt,J＝24.6,12.0Hz,1H),0.93-0.81(m,4H);ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.11(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二非对映异构体的呈白色固体的(14S)-8-(3-{3-羟基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物297)(57.8mg,31％);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.21(d,J＝2.7Hz,1H),7.81(d,J＝8.2Hz,1H),7.63-7.54(m,1H),7.05(d,J＝7.1Hz,1H),6.98(s,1H),6.92(d,J＝8.2Hz,1H),6.71(d,J＝8.5Hz,1H),6.12(d,J＝2.7Hz,1H),5.24(d,J＝5.7Hz,1H),4.31(dd,J＝7.6,5.0Hz,2H),3.92(d,J＝13.3Hz,1H),3.69(t,J＝7.4Hz,1H),3.17(d,J＝5.0Hz,1H),2.95(d,J＝13.4Hz,1H),2.69(d,J＝16.0Hz,1H),2.20-2.01(m,2H),1.83(ddd,J＝25.2,11.4,6.3Hz,3H),1.61(s,3H),1.57(d,J＝12.7Hz,2H),1.52(s,3H),1.31(q,J＝12.5,12.1Hz,1H),0.87(d,J＝8.1Hz,4H);ESI-MS m/z计算值663.24506,实验值664.11(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法B)。

[3710] 实施例102:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物299)

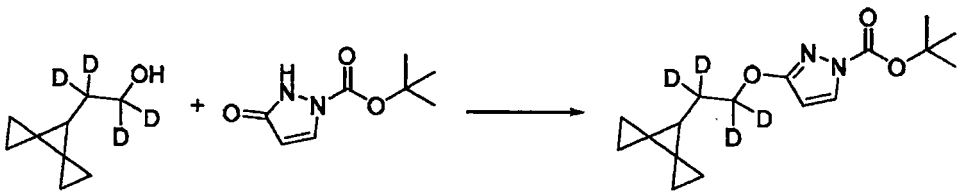
[3711] 

[3712] 步骤1:1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇

[3713] 

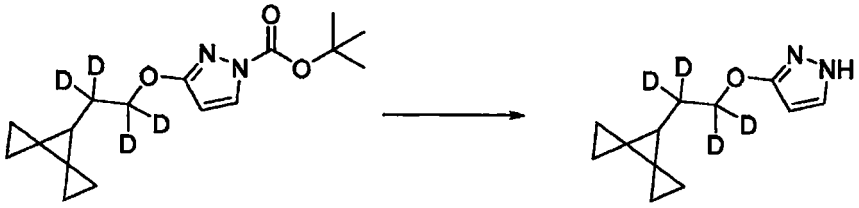
[3714] 在氮气气球下在置于冰水浴中的反应烧瓶中称量氘化锂铝(2.8120g,68.955mmol)。缓慢添加四氢呋喃(160mL)。将混合物在冰水浴中搅拌10min。以快速逐滴方式通过注射器添加单独溶解于四氢呋喃(40mL)中的2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙酸(10.85g,63.326mmol)。使混合物升温至室温并且在室温搅拌15h。随后将其在冰水浴中再冷却。以小份添加罗谢尔盐溶液以淬灭不反应的氘化锂铝。完成淬灭后,再次添加罗谢尔溶液(200mL)。在室温搅拌混合物10min并且分离各层。用醚(3×60mL)萃取水层。随后将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在30℃,100mbar浓缩,得到呈微黄色液体的1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(9.72g,97%,90%纯度)。^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d_6)δ1.34(s,1H),0.76(q,J=8.6,7.1Hz,4H),0.67-0.53(m,2H),0.53-0.33(m,2H).

[3715] 步骤2:3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3716] 

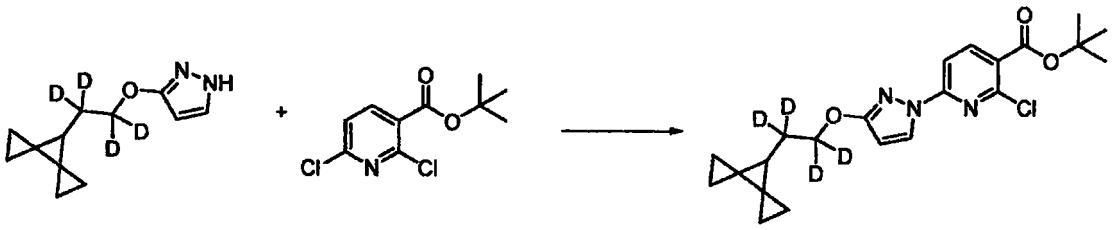
[3717] 向5-氧代-1H-吡唑-2-甲酸叔丁酯(6.235g,33.85mmol)和1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙醇(5.0g,35.15mmol)在四氢呋喃(80mL)中的溶液中添加三苯基膦(9.37g,35.72mmol)。经10min向该混合物中缓慢地逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(7.0mL,35.55mmol)(注意到放热)。在室温搅拌反应混合物2h。真空移除四氢呋喃。通过硅胶层析,使用100%已烷至20%乙酸乙酯/已烷的平缓梯度纯化粗产物,得到呈澄清浆液的3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(7.4g,71%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.82(d,J=2.9Hz,1H),5.84(d,J=2.9Hz,1H),1.61(s,9H),1.44(s,1H),0.83(q,J=1.9Hz,4H),0.68-0.61(m,2H),0.52-0.45(m,2H)。ESI-MS m/z计算值308.2038,实验值309.2(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法E)。

[3718] 步骤3:3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑

[3719] 

[3720] 向含有3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(7.4g,23.99mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(125mL)和三氟乙酸(45mL,584.1mmol)。30min后,将混合物蒸干并且用饱和碳酸氢钠中和。用乙酸乙酯萃取反应物,并且将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供无色油状物3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(4.95g,99%)。ESI-MS m/z计算值208.15137,实验值209.2(M+1)$^+$;保留时间:1.46min(LC方法E)。

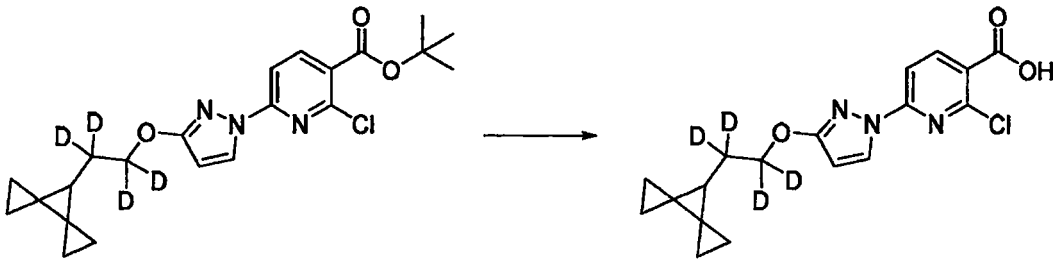
[3721] 步骤4:2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3722] 

[3723] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(6.05g,24.38mmol)、3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)-1H-吡唑(5.04g,24.20mmol)和碳酸钾(7.4g,53.54mmol)合并于无水二甲亚砜(125mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(545mg,4.859mmol)并且在氮气下在室温搅拌混合物18h。用水(75mL)稀释反应混合物并搅拌15min。将形成的所得固体过滤,收集并真空干燥过夜。用乙酸乙酯稀释剩余滤液,并用水(3×50mL)洗涤。合并有机层并且用盐水洗涤。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用100%已烷至60%乙酸乙酯/已烷的梯度纯化残余物,得到淡黄色油状物,将所述淡黄色油

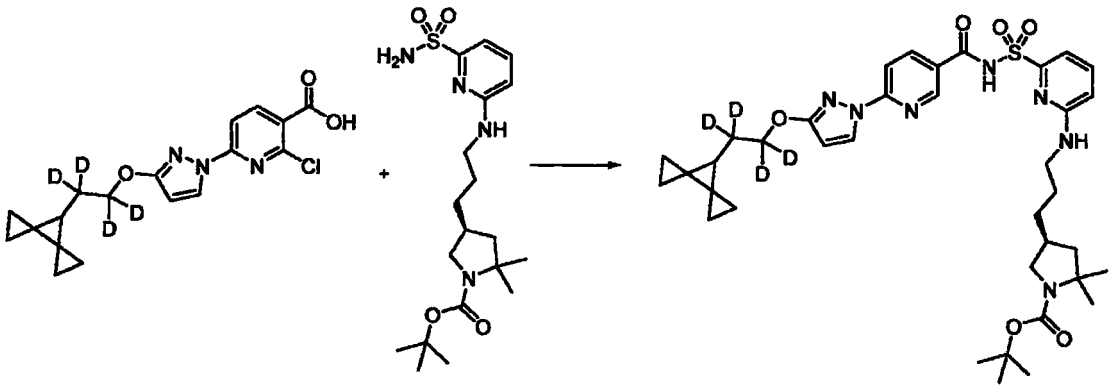
状物真空干燥,得到浅黄色固体,将其与先前过滤的固体合并,得到2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(9.95g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35(d,J=2.9Hz,1H),8.19(d,J=8.5Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),5.94(d,J=2.8Hz,1H),1.62(s,9H),1.48(s,1H),0.88-0.81(m,4H),0.70-0.62(m,2H),0.51(dt,J=10.7,1.5Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值419.19138,实验值420.2(M+1)$^+$;保留时间:2.58min(LC方法E)。

[3724] 步骤5:2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3725] 

[3726] 将2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(13.15g,31.31mmol)溶解于二氯甲烷(250mL)中。向该混合物中缓慢添加三氟乙酸(50mL,649.0mmol)并且保持混合物在室温搅拌5h。将反应混合物减压浓缩成固体,随后在二乙醚中成浆并过滤(2×),产生固体,所述固体由二氯甲烷再结晶并通过过滤收集,得到白色固体(作物1)。产物仍在二氯甲烷滤液中,将所述二氯甲烷滤液蒸发,得到灰白色固体,将所述灰白色固体溶解于乙酸乙酯中并用5N氢氧化钠(2×)洗涤,随后用1N盐酸(1×)洗涤,接着干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体,对所述白色固体进行150g反相C_{18}柱层析,装载二甲亚砜并且用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到(在与过滤的作物1固体合并之后)呈白色固体的2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(9.05g,79%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.61(s,1H),8.53-8.28(m,2H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),6.17(d,J=2.9Hz,1H),1.46(s,1H),0.87-0.79(m,4H),0.68-0.61(m,2H),0.53-0.45(m,2H)。ESI-MS m/z计算值363.12878,实验值364.3(M+1)$^+$;保留时间:1.45min(LC方法G)。

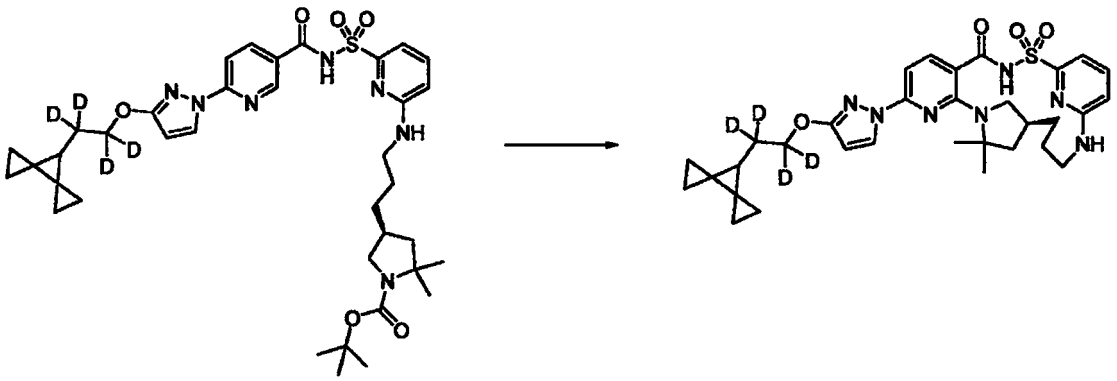
[3727] 步骤6:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3728] 

[3729] 向2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡

啶-3-甲酸(200mg,0.5497mmol)在四氢呋喃(1.5mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(110mg,0.6784mmol)(由四氢呋喃再结晶),并且在室温搅拌混合物3h,随后以在四氢呋喃(500μL)中的溶液的形式添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(240mg,0.5818mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(250μL,1.672mmol),并在室温搅拌所得混合物18h。用水和乙酸乙酯稀释反应物,接着添加盐酸(600μL,6M,3.600mmol)(随后使水层pH=1)。分离各层,并且将有机层用水(1×)和盐水(1×)洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并浓缩成白色泡沫,对所述白色泡沫进行C_{18}反相柱纯化,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到呈灰白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(190mg,46%)。ESI-MS m/z计算值757.33264,实验值758.3$(M+1)^+$;保留时间:2.14min(LC方法G)。

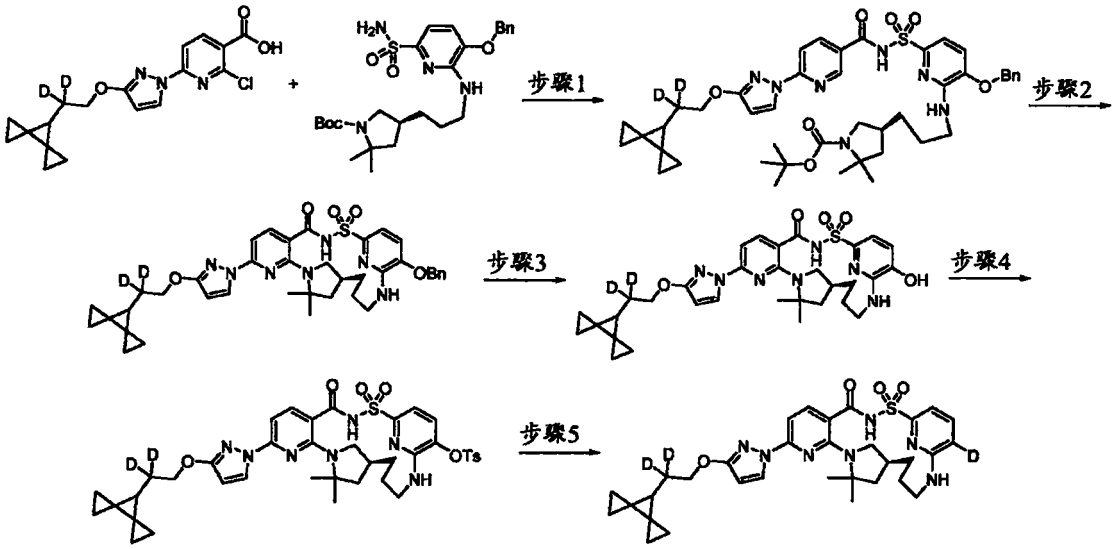
[3730] 步骤7:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物299)

[3731] 

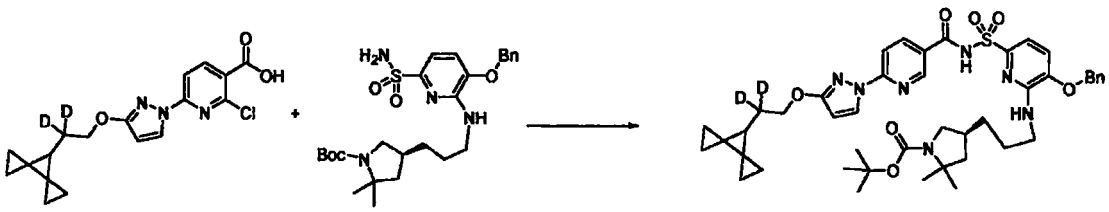
[3732] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.2110mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,并且向该混合物中添加三氟乙酸(525μL,6.814mmol),并在室温搅拌所得混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,添加25mL甲苯,并通过旋转蒸发移除。再次添加25mL甲苯并通过旋转蒸发移除,接着真空干燥过夜,得到残余物,将所述残余物与碳酸钾(205mg,1.483mmol)、3 Å分子筛和NMP(9.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并搅拌5h。冷却至室温,并且过滤混合物,用乙酸乙酯稀释,并用水(2×20mL)洗涤,随后用盐水洗涤。将有机层用水进一步洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。对残余物进行C_{18}反相柱纯化,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱,得到物质,接着使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度对所述物质进行硅胶柱层析,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物299)(79.04mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=7.1Hz,1H),6.99(s,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.6Hz,1H),6.08(d,J=2.8Hz,1H),3.92(d,J=12.7Hz,1H),3.15(s,1H),2.95(d,J=13.3Hz,1H),2.78-2.63(m,1H),2.12(s,1H),1.85(dd,J=11.8,5.2Hz,

1H),1.77(s,1H),1.60(s,5H),1.55(s,1H),1.51(s,3H),1.45(s,1H),1.30(dt,J＝23.8,11.4Hz,1H),0.87-0.79(m,4H),0.69-0.60(m,2H),0.53-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值621.3035,实验值622.3(M+1)$^+$;保留时间:1.87min(LC方法G)。

[3733] 实施例103:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物298)

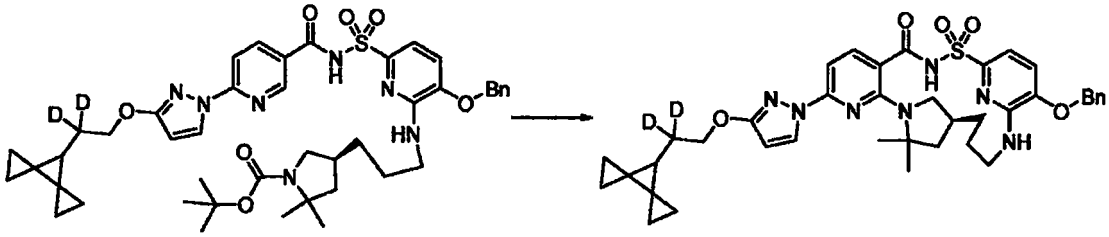
[3734] 

[3735] 步骤1:(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3736] 

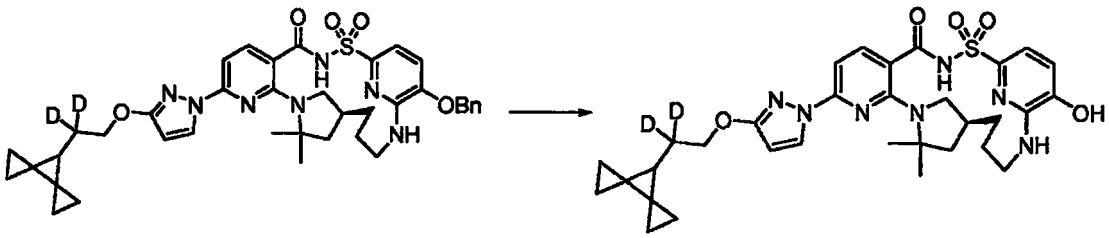
[3737] 将2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.5g,4.146mmol)和羰基二咪唑(831mg,5.125mmol)(新近由四氢呋喃再结晶,用低温醚洗涤并且高真空干燥)合并于四氢呋喃(10mL)中并在室温搅拌2h。随后,添加(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,2.892mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(3.2mL,21.40mmol),并且在室温搅拌反应物14h。用氯化铵饱和溶液淬灭反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100％己烷至100％乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g,62％)。ESI-MS m/z计算值861.36194,实验值862.3(M+1)$^+$;保留时间:0.76min(LC方法L)。

[3738] 步骤2:(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3739] 

[3740] 在室温将(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(2,2-二氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g,2.551mmol)在二氯甲烷(16mL)和三氟乙酸(4mL,52.27mmol)中的溶液搅拌2h。通过蒸发移除反应溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用碳酸氢钠饱和水溶液(2mL)洗涤,并且收集有机层并移除溶剂。将所得残余物溶解于二甲亚砜(50mL)中,并且添加烘箱干燥的4 ÅMS,并搅拌混合物10min。随后,添加氟化铯(1.2g,7.900mmol)和碳酸钾(1.1g,7.959mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土过滤,并用乙酸乙酯洗涤,并且添加氯化铵饱和溶液。分离混合物并且用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(1.26g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.99(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),7.47-7.36(m,5H),7.27-7.23(m,1H),6.98(d,J=8.1Hz,1H),5.89(d,J=2.7Hz,1H),5.30(d,J=8.4Hz,1H),5.10(s,2H),4.23(s,2H),3.92(s,1H),3.35(dd,J=10.1,7.4Hz,1H),3.19(d,J=14.1Hz,1H),3.05(t,J=9.9Hz,1H),2.63(s,1H),2.14-2.05(m,1H),1.62(t,J=3.2Hz,11H),1.48(s,1H),0.85(q,J=2.5Hz,4H),0.71-0.60(m,2H),0.55-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值725.3328,实验值726.45(M+1)$^+$;保留时间:0.7min(LC方法L)。

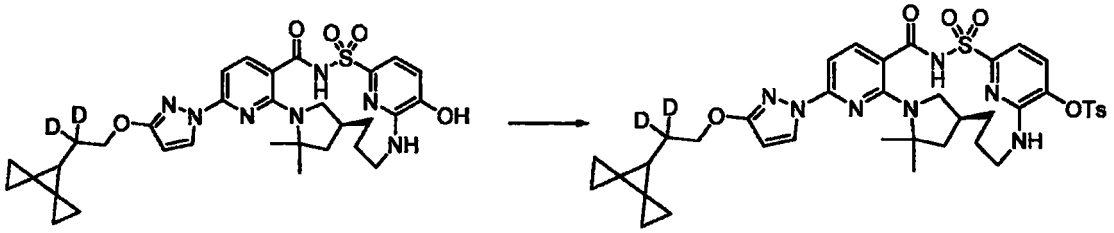
[3741] 步骤3:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

[3742] 

[3743] 在氮气下向(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(500mg,0.6888mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中添加10%钯碳(潮湿,Degussa,155mg,0.1456mmol)。在氢气气球下在环境温度搅拌非均质混合物2h,并且经硅藻土垫过滤黑色非

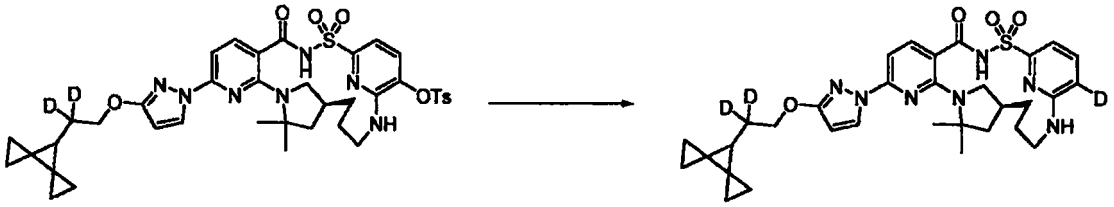
均质反应混合物。减压浓缩滤液,得到呈淡棕色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(156mg,36%)。¹H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.31(s,1H),10.84(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.76(d,J=8.2Hz,1H),7.07(d,J=7.7Hz,1H),6.91(dd,J=9.6,7.9Hz,2H),6.17(s,1H),6.07(d,J=2.7Hz,1H),4.20(d,J=1.5Hz,2H),3.92(s,1H),3.18(s,1H),2.99(d,J=13.1Hz,1H),2.68(s,1H),2.11(d,J=6.6Hz,1H),1.97-1.81(m,2H),1.66-1.48(m,9H),1.45(s,1H),1.24(q,J=11.7Hz,1H),0.87-0.79(m,4H),0.69-0.59(m,2H),0.56-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.2859,实验值636.39(M+1)⁺;保留时间:0.54min(LC方法L)。

[3744] 步骤4:(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯

[3745] 

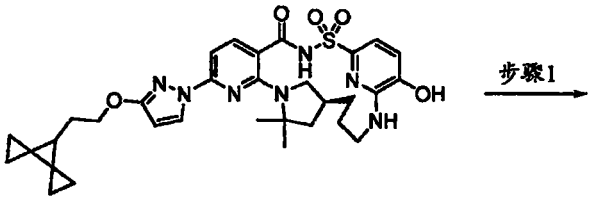
[3746] 向(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.07864mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(17.8mg,0.09337mmol)、三乙胺(30μL,0.2152mmol)和催化量的N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.7mg,0.0221mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(36mg,58%)。¹H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.56(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.76(s,1H),6.08(d,J=2.7Hz,1H),4.20(d,J=1.1Hz,2H),3.77(d,J=13.2Hz,1H),3.34(m,1H),3.03(s,1H),2.79(d,J=13.2Hz,1H),2.50(p,J=1.8Hz,1H),2.42(s,3H),2.03(s,1H),1.83(dd,J=11.8,5.3Hz,2H),1.58(s,3H),1.51(s,3H),1.48-1.32(m,4H),0.88-0.76(m,4H),0.68-0.59(m,2H),0.54-0.40(m,2H)。ESI-MS m/z计算值789.29474,实验值690.18(M+1)⁺;保留时间:0.67min(LC方法L)。

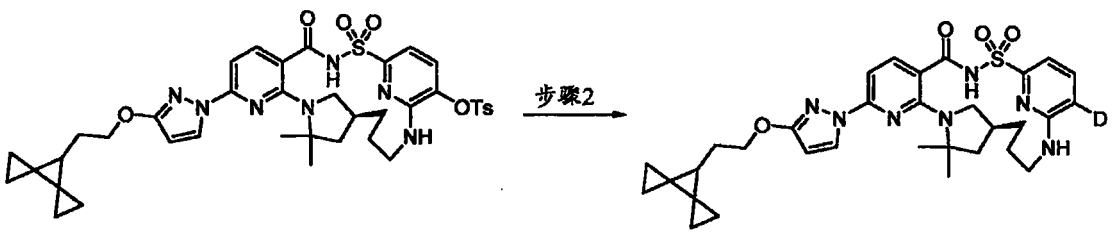
[3747] 步骤5:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物298)

[3748] 

[3749] 使用气球将(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}(2,2-二氘)乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(70mg,0.088mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液用氮气吹扫5min。随后,添加二氯化镍;三苯基磷烷(15mg,0.023mmol)和三环己基磷烷(18mg,0.064mmol)。在氮气气氛下搅拌所得绿色溶液5min,并且一次性添加四氘硼酸盐(四氘boranuide)(钠盐)(50mg,1.195mmol)。在室温搅拌所得深红棕色混合物1h。另外添加二氯化镍;三苯基磷烷(15mg,0.023mmol)、三环己基磷烷(18mg,0.064mmol)和四氘硼酸盐(钠盐)(50mg,1.195mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物过夜。用水稀释反应混合物,用乙酸乙酯萃取,将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发。将所得残余物溶解于二甲亚砜中并通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤,并且通过反相HPLC-MS,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2,2-二氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物298)(22.8mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.57(d,J=7.3Hz,1H),7.05(d,J=7.2Hz,1H),7.00(s,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.08(d,J=2.7Hz,1H),4.20(d,J=1.4Hz,2H),3.92(d,J=12.4Hz,1H),3.16(s,1H),2.95(d,J=13.2Hz,1H),2.71(t,J=10.8Hz,1H),2.13(s,1H),1.86(dd,J=11.8,5.3Hz,1H),1.77(s,1H),1.60(s,5H),1.51(s,3H),1.46(s,1H),1.31(q,J=12.6,12.2Hz,1H),0.90-0.78(m,5H),0.68-0.62(m,2H),0.53-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值620.29,实验值621.24(M+1)⁺;保留时间:1.3min(LC方法J)。

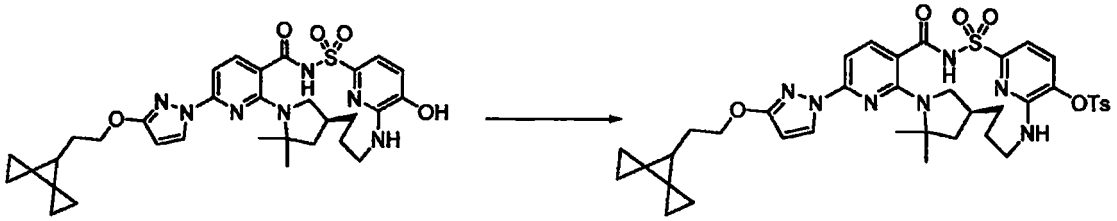
[3750] 实施例104:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物300)



[3751] 

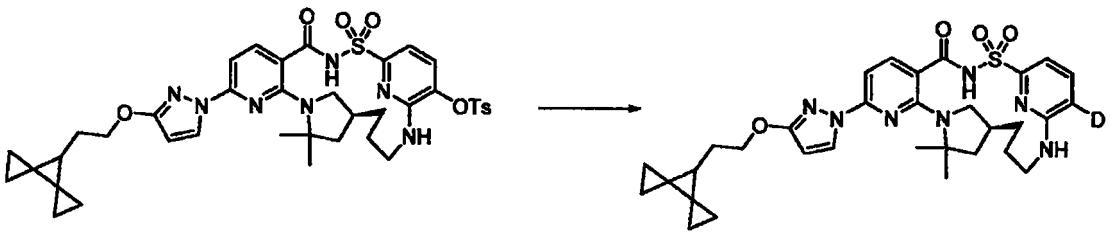
[3752] 步骤1:(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-

吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯

[3753] 

[3754] 向(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(150mg,0.2367mmol)在无水二氯甲烷(3.000mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(58mg,0.3042mmol)、三乙胺(80μL,0.5740mmol)和催化量的N,N-二甲基吡啶-4-胺(10mg,0.08185mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(120mg,51%)。ESI-MS m/z计算值787.28217,实验值788.42(M+1)⁺;保留时间:1.39min(LC方法J)。

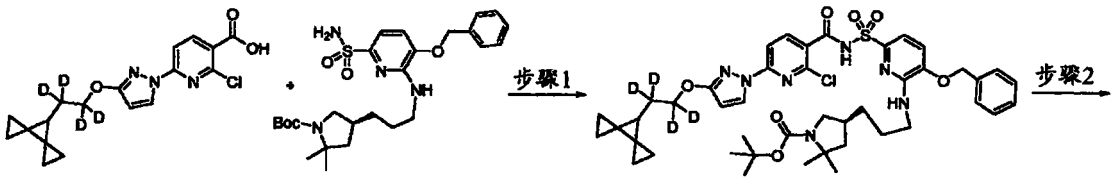
[3755] 步骤2:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物300)

[3756] 

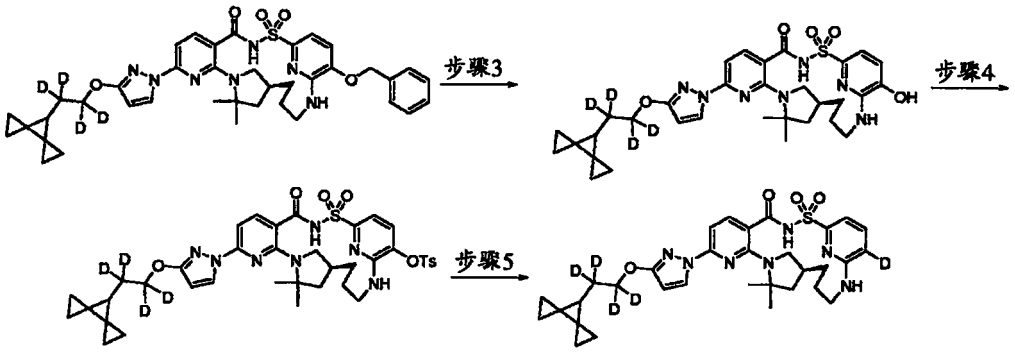
[3757] 使用气球将(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(120mg,0.1523mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液用氮气吹扫5min。随后,添加二氯化镍;三苯基磷烷(30mg,0.04586mmol)和三环己基磷烷(34mg,0.1212mmol)。在氮气气氛下搅拌所得绿色溶液5min,并且一次性添加四氘硼酸盐(钠盐)(87mg,2.079mmol)。在室温搅拌所得深红棕色混合物1h。另外添加二氯化镍;三苯基磷烷(30mg,0.04586mmol)、三环己基磷烷(34mg,0.1212mmol)和四氘硼酸盐(钠盐)(87mg,2.079mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物过夜。用水稀释反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发。将所得残余物溶解于二甲亚砜中并通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤,并且通过反相HPLC-MS,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环

[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物300)(35mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),7.56(d,J=7.1Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.98(s,1H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),6.08(d,J=2.7Hz,1H),4.25-4.17(m,2H),3.92(d,J=12.5Hz,1H),3.17(s,1H),2.94(d,J=13.2Hz,1H),2.72(s,1H),2.20-2.06(m,1H),1.81(q,J=6.6Hz,4H),1.60(s,3H),1.56(d,J=13.5Hz,2H),1.51(s,3H),1.46(d,J=6.5Hz,1H),1.36-1.26(m,1H),1.23(s,1H),0.87-0.76(m,4H),0.70-0.59(m,2H),0.50(dd,J=8.0,4.3Hz,2H).ESI-MS m/z计算值618.2847,实验值619.25(M+1)$^+$;保留时间:1.28min(LC方法J)。

[3758] 实施例105:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物301)

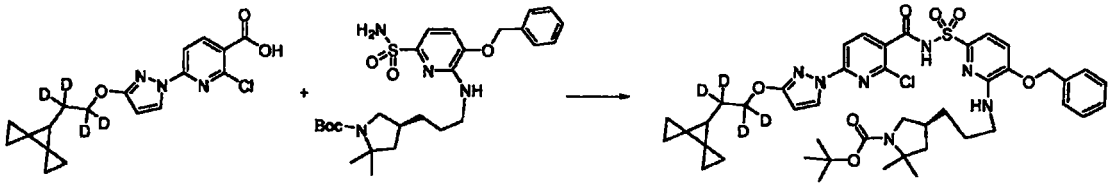


[3759]



[3760] 步骤1:(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯.

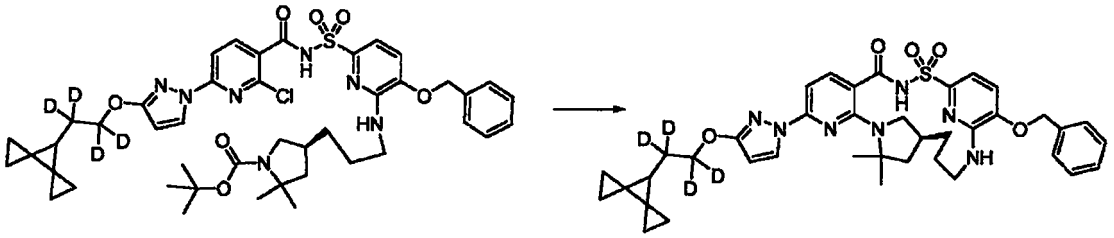
[3761]



[3762] 向2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(500mg,1.374mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(207mg,1.277mmol),并且在室温搅拌混合物2h。随后,添加(4S)-4-[3-[(3-苄氧基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(410mg,0.7905mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(600μL,4.012mmol),并且在室温搅拌反应物14h。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色多泡固体的(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]

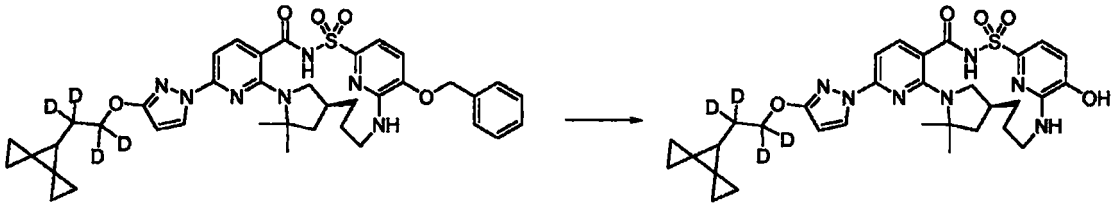
氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(436g,37%)。ESI-MS m/z计算值863.3745,实验值864.47(M+1)$^+$;保留时间:1.74min(LC方法L)。

[3763] 步骤2:(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

[3764] 

[3765] 在室温将(4S)-4-[3-[[3-苄氧基-6-[[2-氯-6-[3-(1,1,2,2-四氘-2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(436g,0.5043mmol)在三氟乙酸(400μL,5.192mmol)和二氯甲烷(1.6mL)中的溶液搅拌2h。蒸发溶剂,并且将所得残余物溶解于乙酸乙酯中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2mL)洗涤,并且收集有机层并移除溶剂。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加烘箱干燥的**4 Å** MS并搅拌所得混合物10min。随后,添加碳酸钾(231mg,1.671mmol)并且在140℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(184mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.96(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.46-7.36(m,5H),7.27(d,J=8.5Hz,1H),7.00(d,J=8.1Hz,1H),5.90(d,J=2.8Hz,1H),5.32(d,J=6.3Hz,1H),5.11(s,2H),3.91(s,1H),3.42-3.31(m,1H),3.19(d,J=14.1Hz,1H),3.05(t,J=9.7Hz,1H),2.67(s,1H),2.10(dd,J=12.2,8.2Hz,1H),1.62(s,3H),1.61(s,3H),1.58(br s,4H),1.25(s,1H),0.85(q,J=2.5Hz,4H),0.69-0.61(m,2H),0.54-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值727.3454,实验值728.47(M+1)$^+$;保留时间:1.43min(LC方法J)。

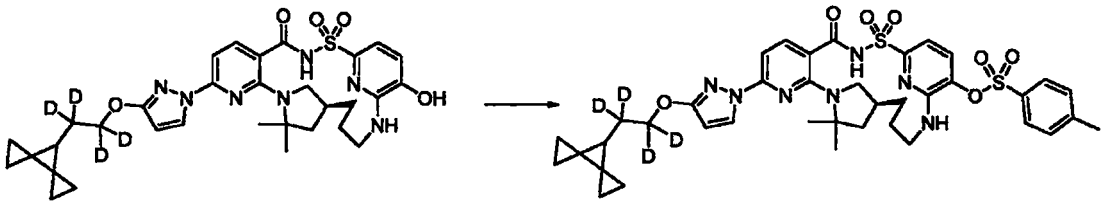
[3766] 步骤3:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮

[3767] 

[3768] 在氮气下向(14S)-20-(苄氧基)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(184mg,

0.2528mmol)在EtOH(5mL)中的搅拌溶液中添加10％钯碳(潮湿,Degussa,27mg,0.02537mmol)。在氢气(来自气球)下在环境温度搅拌非均质混合物大约2h,并且经硅藻土垫过滤黑色非均质反应混合物。减压浓缩滤液,得到呈淡棕色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(160mg,83％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.42(s,1H),11.02(s,1H),8.30(d,J＝2.7Hz,1H),7.86(d,J＝8.2Hz,1H),7.17(d,J＝7.7Hz,1H),7.06(d,J＝7.8Hz,1H),7.00(d,J＝8.2Hz,1H),6.27(s,1H),6.18(d,J＝2.8Hz,1H),4.01(s,1H),3.28(s,1H),3.09(d,J＝12.9Hz,1H),2.86-2.69(m,1H),2.22(s,1H),2.01(s,1H),1.99-1.90(m,1H),1.65(d,J＝34.6Hz,9H),1.55(s,1H),1.40-1.28(m,1H),0.97-0.89(m,4H),0.77-0.70(m,2H),0.62-0.53(m,2H)。ESI-MS m/z计算值637.29846,实验值638.33(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法J)。

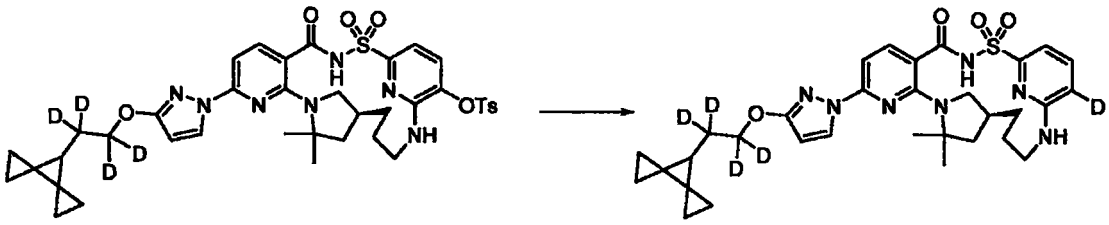
[3769] 步骤4:(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯

[3770] 

[3771] 向(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20-羟基-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(160mg,0.2107mmol)在无水二氯甲烷(2mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯磺酰氯(45mg,0.2360mmol)、三乙胺(60μL,0.4305mmol)和催化量的N,N-二甲基吡啶-4-胺(6mg,0.04911mmol)。在室温搅拌反应混合物过夜。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100％己烷至100％乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈白色固体的(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(147mg,88％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.51(s,1H),8.14(s,1H),7.85(d,J＝8.2Hz,2H),7.73(d,J＝8.2Hz,1H),7.59(d,J＝8.0Hz,1H),7.41(d,J＝8.2Hz,2H),7.05(d,J＝8.0Hz,1H),6.84(d,J＝8.2Hz,1H),6.70(s,1H),6.02(d,J＝2.7Hz,1H),3.76-3.64(m,1H),3.24(d,J＝7.0Hz,1H),2.96(tt,J＝11.8,5.3Hz,1H),2.73(d,J＝13.2Hz,1H),2.35(s,3H),2.02-1.92(m,1H),1.79(t,J＝11.9Hz,2H),1.52(s,4H),1.45(s,3H),1.39(s,1H),1.34(d,J＝12.1Hz,2H),1.19(d,J＝12.7Hz,1H),0.76(t,J＝3.5Hz,4H),0.57(dd,J＝8.1,4.4Hz,2H),0.43(d,J＝9.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值791.3073,实验值792.17(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法L)。

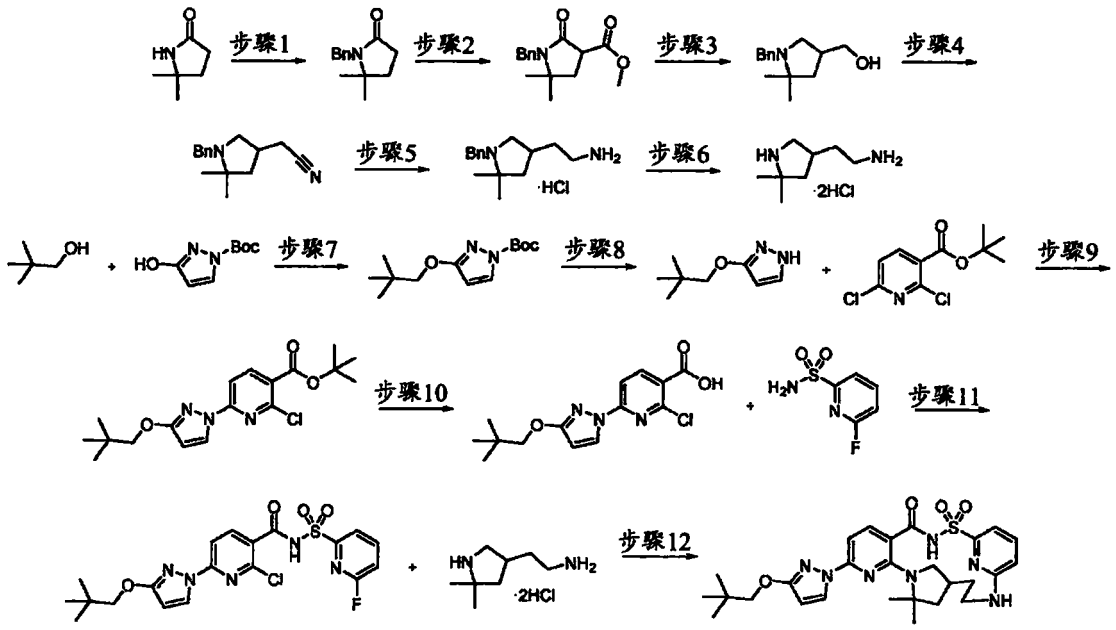
[3772] 步骤5:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,

14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物301)

[3773] 

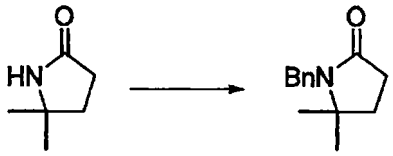
[3774] 使用气球将(14S)-4-甲基苯-1-磺酸8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2,2,4-三氧代-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-20-基酯(145mg,0.1831mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液用氮气吹扫5min。随后,添加二氯化镍;三苯基磷烷(42mg,0.06420mmol)和三环己基磷烷(46mg,0.1640mmol)。在氮气气氛下搅拌所得绿色溶液5min,并且一次性添加四氘硼酸盐(钠盐)(108mg,2.580mmol)。在室温搅拌所得深红棕色混合物1h。另外添加二氯化镍;三苯基磷烷(42mg,0.06420mmol)、三环己基磷烷(46mg,0.1640mmol)和四氘硼酸盐(钠盐)(108mg,2.580mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物过夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,经硫酸镁干燥,过滤并且蒸发。将所得残余物溶解于二甲亚砜中并通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤,并且通过反相HPLC-MS,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸)。流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-1,1,2,2-四氘-乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基(20-氘)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物301)(26.9mg,24%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.60(s,1H),8.30(d,J=2.8Hz,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),7.08(d,J=8.9Hz,1H),7.01(d,J=8.2Hz,1H),6.18(d,J=2.7Hz,1H),4.02(d,J=12.1Hz,1H),3.26(d,J=6.9Hz,1H),3.05(d,J=13.2Hz,1H),2.83-2.76(m,1H),2.20(d,J=19.9Hz,1H),1.99-1.93(m,1H),1.87(s,1H),1.70(s,6H),1.61(s,3H),1.55(s,1H),1.46-1.37(m,1H),0.97-0.90(m,4H),0.76-0.72(m,2H),0.63-0.57(m,2H)。ESI-MS m/z计算值622.3098,实验值623.26(M+1)$^+$;保留时间:1.3min(LC方法J)。

[3775] 实施例106:制备11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物1)



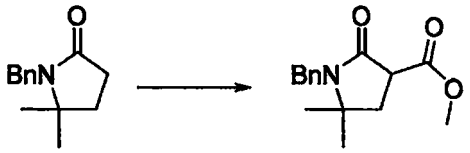
[3776]

[3777] 步骤1:1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮

[3778] 

[3779] 将5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(19.6g,0.174mol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中并且冷却至0℃,随后缓慢添加NaH(10.4g,0.261mol)。将反应混合物搅拌10min,其后添加苄基氯(22mL,0.19mol)。经16h的时段使反应混合物升温至21℃。通过添加NH4Cl饱和水溶液,接着添加乙酸乙酯来淬灭反应物。分离各层,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过经硅胶垫(20%乙酸乙酯/庚烷)快速过滤来纯化粗产物,得到呈无色油状物的纯1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(30g,85%).^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ7.3(m,5H);4.4(s,2H);2.42(t,2H);1.9(t,2H);1.1(s,6H)。

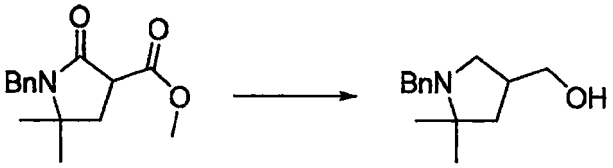
[3780] 步骤2:1-苯甲基-5,5-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸酯

[3781] 

[3782] 在氮气气氛下将二异丙胺(27.6ml,197mmol)溶解于四氢呋喃(200mL)中并冷却至-78℃。逐滴添加n-BuLi(79mL,197mmol,2.5M在己烷中的溶液),并且再继续搅拌90min,同时使其升温至-20℃。将反应混合物再次冷却至-78℃,并且添加溶解于四氢呋喃(20mL)中的1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(20g,98.4mmol),同时保持温度低于-78℃。再继续搅拌1h,此时将温度校正为-80℃并且添加碳酸二甲酯(17.4mL,206.6mmol)。使反应混合物升温至-20℃。缓慢加水(20mL),随后添加4N盐酸水溶液(20mL)。分离各层并且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在硅胶层析纯化(40%乙酸乙酯/庚烷)之后,获得呈黄色油状物的纯1-苯甲基-5,5-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(7.8g,30%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):d 7.3(m,5H);4.4(dd,2H);3.8(s,

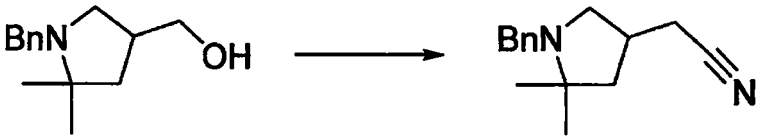
3H);3.6(t,1H);2.2(m,2H);1.2(s,3H);1.1(s,3H)。

[3783] 步骤3:2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙腈

[3784] 

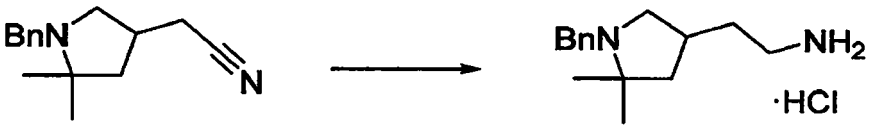
[3785] 将氢化锂铝(4.2g,110.4mmol)悬浮于四氢呋喃(100mL)中并且冷却至0℃,随后逐滴添加溶解于四氢呋喃(20mL)中的1-苯甲基-5,5-二甲基-2-氧代吡咯烷-3-甲酸甲酯(7.8g,29.8mmol)。经16h的时段使反应混合物升温至20℃,用水淬灭并且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。粗(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)甲醇(6.6g,定量)不经进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):d 7.3(m,5H);3.8(d,1H);3.5(m,2H);3.2(d,1H);2.8(bs,1H);2.6(m,2H);2.2(m,1H);1.9(m,1H);1.6(m,1H);1.3(s,3H);1.03(s,3H)。

[3786] 步骤4:2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙腈

[3787] 

[3788] 将(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)甲醇(5g,22.8mmol)溶解于四氢呋喃(60mL)中并且冷却至-23℃,随后添加Et3N(4.74mL,34.2mmol)和MsCl(2.1mL,27.4mmol)。在此温度搅拌反应混合物15min,随后移除冷却浴,并且再继续搅拌30min。添加水,之后添加乙酸乙酯。分离各层并且用乙酸乙酯(2×30mL)洗涤水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。将粗物质进一步溶解于二甲亚砜(40mL)中并添加氰化钠(1.7g,34.2mmol)。在60℃搅拌残余物5h,此后添加另一量的氰化钠(770mg),并再继续搅拌5h。冷却反应混合物,添加水,之后添加乙酸乙酯。分离各层并且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。在通过硅胶层析(30%乙酸乙酯/庚烷)纯化之后,获得呈黄色油状物的纯2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙腈(3g,58%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):d 7.3(m,5H);3.7(d,1H);3.4(d,1H);2.78(t,1H);2.4(m,2H);2.0(m,1H);1.6(m,2H);1.2(s,3H);1.05(s,3H)。

[3789] 步骤5:2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙-1-胺盐酸盐

[3790] 

[3791] 将氢化锂铝(1.25g,32.8mmol)悬浮于四氢呋喃(30mL)中并且冷却至0℃,随后缓慢添加溶解于四氢呋喃(5mL)中的2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙腈(3g,13.1mmol)。经15h的时段使反应混合物升温至20℃。用水(20mL)和15%氢氧化钠水溶液(10mL)淬灭反应物。经硅藻土垫过滤所得沉淀物。用乙酸乙酯洗涤滤饼并且分离各层。浓缩含有粗胺的有机层,并且用含4N盐酸的二噁烷处理残余物,接着蒸发,得到呈微黄色固体的纯2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙-1-胺盐酸盐(3.8g,98%)。1H NMR(300MHz,D_2O):d 7.4(m,5H);4.4(m,1H);3.9(m,1H);3.6(m,1H);3.4和3.0(m,1H);2.8(m,2H);2.6

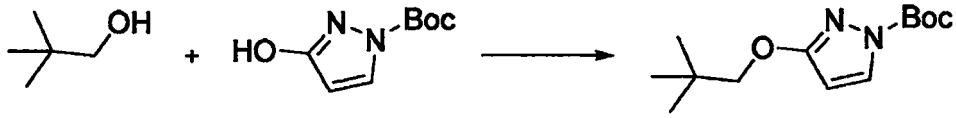
(m,1H);2.2(m,1H);1.6(m,1H);1.42(s,3H);1.3(s,3H)。

[3792] 步骤6:2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙-1-胺二盐酸盐

[3793] 

[3794] 向2-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙-1-胺盐酸盐(1g,3.720mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中添加氢氧化钯(653.0mg,0.9300mmol)和盐酸(155.0μL 6M盐酸,0.9300mmol)。抽空反应烧瓶,并且使用气球以三向转接器用H_2冲洗并重复3次。在H_2气氛下在室温搅拌48h。通过硅藻土床过滤反应混合物,并用甲醇洗涤该床。蒸发滤液,得到2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙胺二盐酸盐(557mg,70%)。ESI-MS m/z计算值142.147,实验值143.2(M+1)$^+$;保留时间:0.09min(LC方法A)。

[3795] 步骤7:3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯

[3796] 

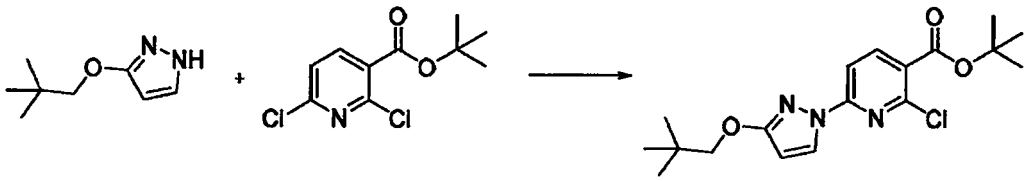
[3797] 在氮气下向含3-羟基吡唑-1-甲酸叔丁酯(40g,217.2mmol)的四氢呋喃(480.0mL)中添加2,2-二甲基丙-1-醇(21.06g,238.9mmol)和三苯基膦(62.66g,55.35mL,238.9mmol)。向混合物中逐滴添加DIAD(48.31g,47.04mL,238.9mmol),使混合物逐渐放热至45℃。在添加后,在50℃加热混合物5h。随后使混合物冷却至环境温度。用200mL乙酸乙酯稀释反应混合物,并且将有机相用500mL 1N氢氧化钠、500mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤,并且真空浓缩至大约300mL的体积。三苯基氧化膦开始结晶,并且使淡红色浆料静置过夜。使用中孔玻璃料过滤浆料,并且用100mL的50%乙酸乙酯/己烷洗涤3×。真空浓缩滤液。用二氯甲烷稀释粗粉色油状物,并对其进行750g硅胶柱层析,用0-25%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。对所收集的不纯级分进行330g硅胶柱再层析,用0-25%乙酸乙酯/己烷洗脱。合并来自两个柱的纯级分并浓缩,得到3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(45.8g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.83(d,J=3.2Hz,1H),5.88(d,J=3.2Hz,1H),3.95(s,2H),1.62(d,J=2.2Hz,9H),1.01(d,J=2.7Hz,9H)。ESI-MS m/z计算值254.16304,实验值199.1(M+1-tBu)$^+$;保留时间:1.89min(LC方法B)。

[3798] 步骤8:3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑

[3799] 

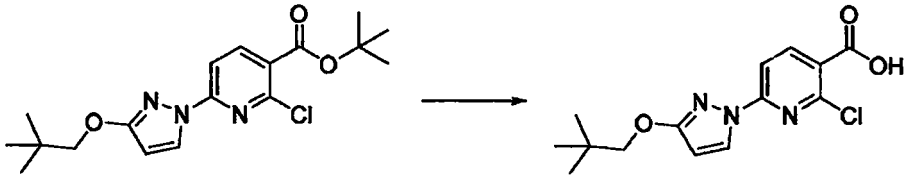
[3800] 向含3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(111g,436.4mmol)的二氯甲烷(450mL)和甲醇(450mL)中添加盐酸(330mL 4M在二噁烷中,1.320mol)(逐渐放热至约35℃),并且在45℃搅拌混合物1h。真空移除溶剂,并且用MTBE(900mL)稀释残余物并用氢氧化钠(650mL,2M,1.300mol)洗涤。用500mL MTBE萃取水相,并且将合并的有机相用800mL盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈灰白色固体的3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑(65g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ11.81(s,1H),7.48(d,J=2.5Hz,1H),5.65(t,J=1.9Hz,1H),3.70(s,2H),0.96(s,9H)。ESI-MS m/z计算值154.11061,实验值155.1(M+1)$^+$;保留时间:1.48min(LC方法D)。

[3801] 步骤9:2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[3802] 

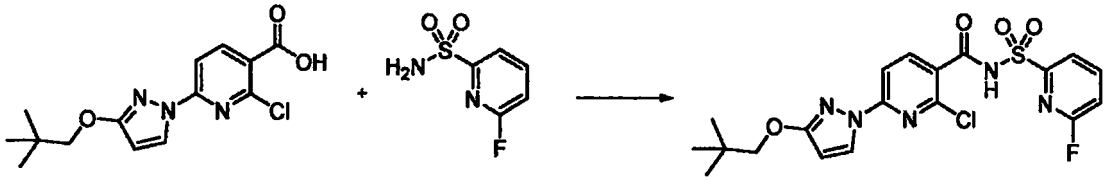
[3803] 在氮气下向含2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(12.75g,51.39mmol)和3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑(7.925g,51.39mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(95.10mL)中添加碳酸钾(9.232g,66.80mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(864.6mg,7.708mmol),并且在室温搅拌反应物18h。用水(95.10mL)稀释乳状细悬浮液,使得开始固化的胶状物沉淀。使混合物静置并且从胶状固体中倾析澄清溶液。用200mL水和25mL异丙醇稀释固体。加热混合物直到溶液变得均质为止。使混合物冷却并接着置于冰浴中,得到奶黄色半固体。使用中孔玻璃料收集固体并且用10mL水洗涤3×。将固体风干18h,从而提供2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(18g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.41(d,J=2.9Hz,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),6.22(d,J=2.9Hz,1H),3.92(s,2H),1.57(s,9H),1.01(s,9H).ESI-MS m/z计算值365.1506,实验值366.2(M+1)$^+$;保留时间:3.53min(LC方法D)。

[3804] 步骤10:2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[3805] 

[3806] 向含2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(18g,49.20mmol)的异丙醇(90.00mL)中添加盐酸水溶液(41.00mL,6M,246.0mmol),并且加热混合物至回流90min(油浴温度=100℃)。使混合物冷却至环境温度,并接着用水(90.00mL)稀释。用冰水浴略微冷却浆料,并且使用中孔玻璃料收集沉淀物。将沉淀物用10mL水洗涤3×,并且在45℃真空干燥2天,得到2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(12.72g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.62(s,1H),8.42(d,J=2.9Hz,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),6.22(d,J=2.9Hz,1H),3.93(s,2H),1.01(s,9H)。ESI-MS m/z计算值309.088,实验值310.2(M+1)$^+$;保留时间:2.61min(LC方法D)。

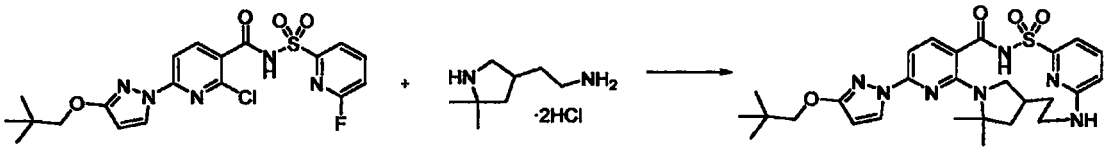
[3807] 步骤11:2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]吡啶-3-甲酰胺

[3808] 

[3809] 在氮气下向40mL小瓶中装入2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(1.0g,3.228mmol)和羰基二咪唑(785.1mg,4.842mmol)。添加N,N-二甲基甲酰胺(9.615mL)并且在氮气下在45℃搅拌混合物1h。在单独的40mL小瓶中,在氮气下将6-氟-2-吡啶磺酰胺(682.5mg,3.874mmol)的溶液溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(9.615mL)中。逐份

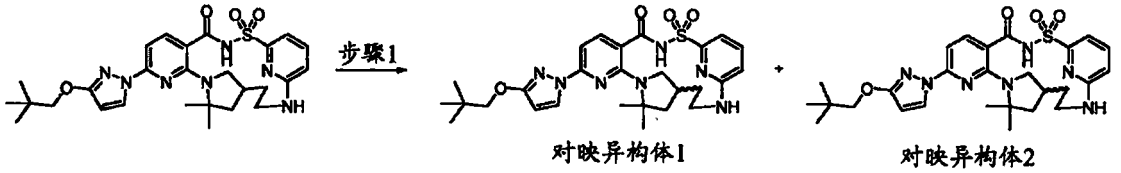
添加氢化钠(154.9mg,3.874mmol)(60％油状悬浮液),并且在氮气下搅拌混合物直到气体析出停止为止。将小瓶封盖,并且将其在45℃搅拌45min。合并两种混合物并且在室温搅拌2h。添加水和冰。逐滴添加浓盐酸直到存留白色沉淀物为止,接着用乙酸乙酯(2×)洗涤,合并有机层,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成黄色残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并用1:1碳酸氢钠饱和水溶液/1N氢氧化钠(3×)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100％已烷至100％乙酸乙酯的梯度进一步纯化该物质,以分离呈浅黄色泡沫的2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(1.01g,67％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.36(d,J＝2.8Hz,1H),8.21-8.10(m,2H),7.89(d,J＝5.7Hz,1H),7.65(d,J＝8.3Hz,1H),7.30(d,J＝7.1Hz,1H),6.15(d,J＝2.8Hz,1H),3.92(s,2H),1.00(s,9H)ESI-MS m/z计算值467.08304,实验值468.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法E)。

[3810] 步骤12:11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物1)

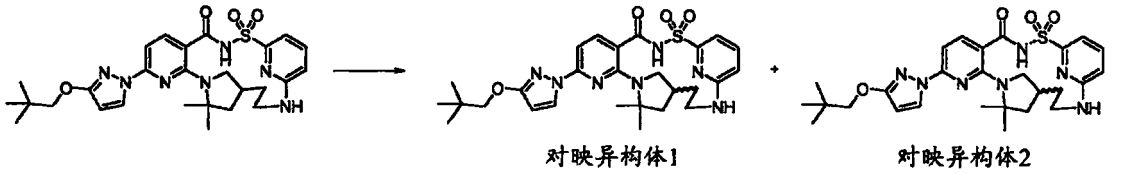
[3811] 

[3812] 在5mL小瓶中合并含2-氯-6-[3-(2,2-二甲基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(330mg,0.6065mmol)的二甲亚砜(2.980mL)、碳酸钾(419.2mg,3.033mmol)和2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙胺二盐酸盐(108.4mg,0.504mmol)。将小瓶封盖,并且在加热板上加热至120℃,持续20h。另外添加2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙胺二盐酸盐(108.4mg,0.504mmol)并且在加热板上加热至125℃,持续24h。过滤反应混合物,并且随后通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10-99％乙腈-水+5mM盐酸)直接纯化,得到灰白色固体,向所述灰白色固体添加过量碳酸钾(419.2mg,3.033mmol)和二甲亚砜(2.980mL),并且在155℃加热混合物18h。过滤反应混合物,并且随后通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10-99％乙腈-水+5mM盐酸)直接纯化,得到作为更具极性的区域异构体的呈浅黄色固体的11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物1)(34.5mg,10％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.45(s,1H),8.27-8.16(m,1H),7.74(d,J＝30.7Hz,2H),7.17(d,J＝6.1Hz,1H),6.96-6.88(m,1H),6.88-6.74(m,1H),6.17-6.10(m,1H),3.89(s,2H),3.61(dd,J＝15.1,8.4Hz,1H),3.35(s,1H),2.48-2.29(m,1H),2.25(s,1H),1.91(dd,J＝10.8,5.3Hz,2H),1.56(s,6H),1.50(s,1H),1.43-1.28(m,1H),1.19(dd,J＝30.9,7.8Hz,1H),1.00(s,9H)。ESI-MS m/z计算值553.24713,实验值554.2(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法E)。

[3813] 实施例107:制备11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物2)和11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物3)

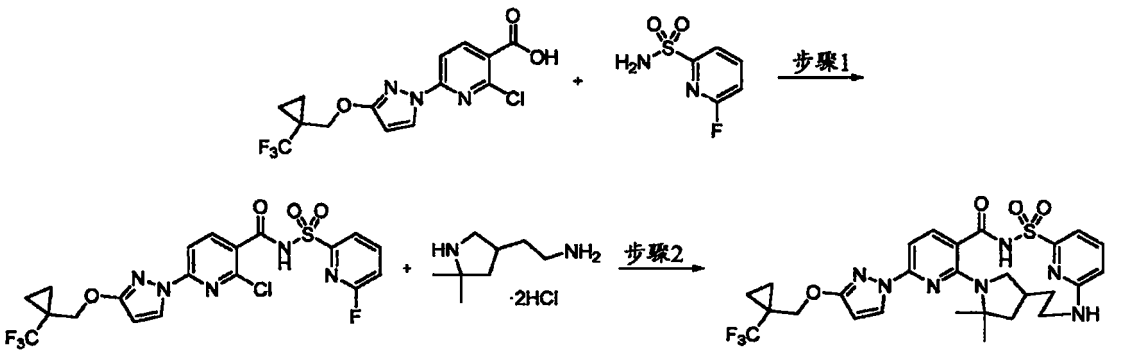
[3814] 

[3815] 步骤1:11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物2)和11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物3)

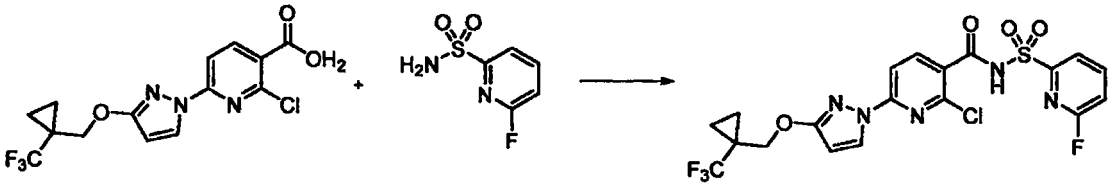
[3816] 

[3817] 使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及28%甲醇/72%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(28.4mg)进行手性SFC纯化,得到作为待洗脱的第一对映异构体的11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物2)(4.4mg,32%),ESI-MS m/z计算值553.24713,实验值554.2(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法E);以及作为待洗脱的第二对映异构体的11-[3-(2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物3)(5.6mg,41%),ESI-MS m/z计算值553.24713,实验值554.2(M+1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法E)。

[3818] 实施例108:制备7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物4)

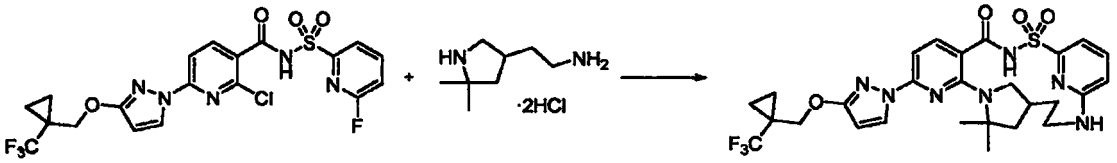
[3819] 

[3820] 步骤1:2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3821] 

[3822] 在60℃将2-氯-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(3.5g,9.386mmol)和羰基二咪唑(2.283g,14.08mmol)在二甲基甲酰胺(32.64mL)中的溶液搅拌60min,并且在45℃将6-氟-2-吡啶磺酰胺(1.984g,11.26mmol)和氢化钠(450.4mg,11.26mmol)在二甲基甲酰胺(32.64mL)中的单独溶液搅拌45min。合并两种溶液并且在60℃搅拌1h。冷却至室温并且倒入水中。逐滴添加浓盐酸直到存留白色沉淀物为止,接着用乙酸乙酯(2×)洗涤,合并有机层,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体。溶解于乙酸乙酯中,并且用1:1碳酸氢钠饱和水溶液/1N氢氧化钠洗涤(3×),干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成灰白色泡沫。在醚中成浆并且减压移除醚。将残余物溶解于最少量温热二氯甲烷中,静置5min,随后冷却至4℃过夜。过滤白色固体块状物并用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩成黄色固体,溶解于最少量温热二氯甲烷中,并缓慢冷却至4℃过夜。过滤所形成的白色固体块状物并用二氯甲烷洗涤,得到2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(3.339g,62%).ESI-MS m/z计算值519.86,实验值520.2(M+1)$^+$;保留时间:1.75min(LC方法B)。

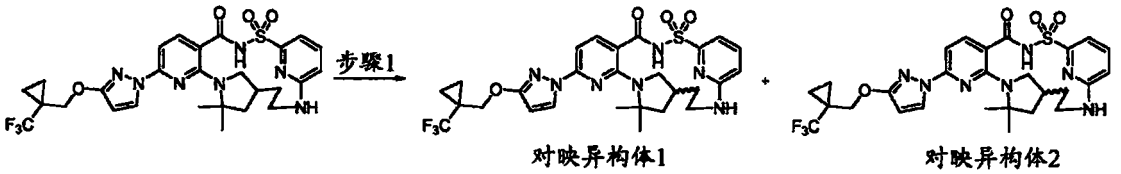
[3823] 步骤2:7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物4)

[3824] 

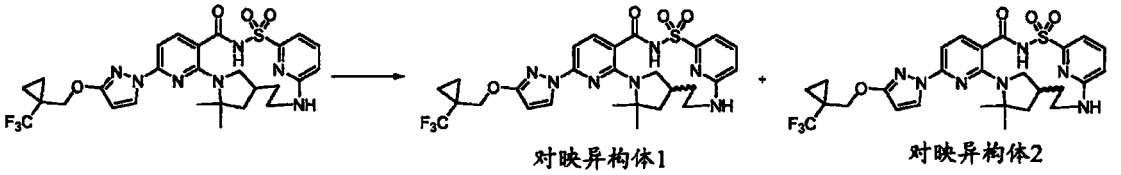
[3825] 在5mL小瓶中合并含2-氯-N-[(6-氟-2-吡啶基)磺酰基]-6-[3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(400mg,0.7310mmol)的二甲亚砜(3.040mL),随后是碳酸钾(505.1mg,3.655mmol)和2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙胺二盐酸盐(137.2mg,0.64mmol)。将小瓶封盖,并且在加热板上加热至75℃,持续92h,随后在125℃加热20h。过滤反应混合物,并且随后通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10-99%乙腈-水+5mM盐酸)直接纯化,得到分离为茶色固体的产物7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基))环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物4)(35.2mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.43(s,1H),8.43-8.41(m,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.74(d,J=33.4Hz,2H),7.17(d,J=7.0Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.82(s,1H),6.15(d,J=2.7Hz,1H),4.37(q,J=11.9Hz,2H),3.61(d,J=9.1Hz,1H),3.41(d,J=3.9Hz,1H),3.19(d,J=26.6Hz,2H),2.26(d,J=5.9Hz,1H),1.91(d,J=3.5Hz,1H),1.55(s,6H),1.48(d,J=11.0Hz,1H),1.34(d,J=12.7Hz,1H),1.18(d,J=11.8Hz,1H),1.11-1.06(m,4H)。ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.2(M+1)$^+$;保留时间:2.02min(LC方法E)。

[3826] 实施例109:制备7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-

1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物5)和7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物6)

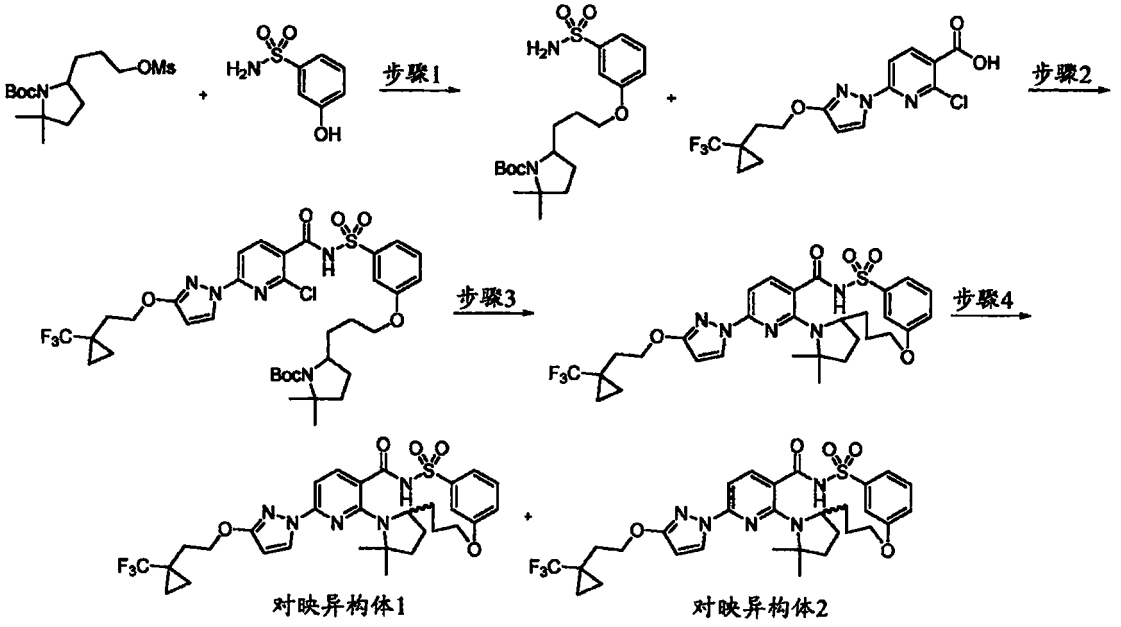
[3827] 

[3828] 步骤1:7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物5)和7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物6)

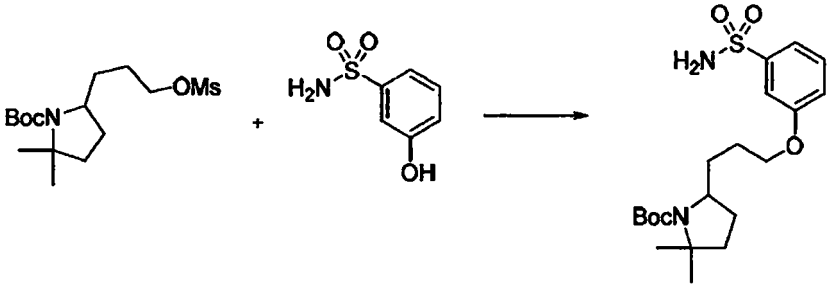
[3829] 

[3830] 使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及20%甲醇/80%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(31mg,0.05119mmol)进行手性SFC纯化,得到作为待洗脱的第一对映异构体的7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物5)(11.5mg,74%);ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.2(M+1)⁺;保留时间:2.02min(LC方法E),以及作为待洗脱的第二对映异构体的7,7-二甲基-11-(3-{[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.1(5,8).0(9,14)]二十三碳-1(21),9(14),10,12,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物6)(11.4mg,72%);ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.2(M+1)⁺;保留时间:2.02min(LC方法E)。

[3831] 实施例110:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体)(化合物7)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物8)

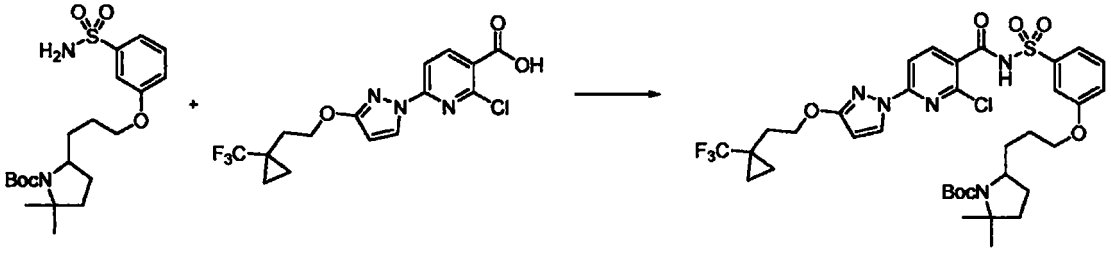
[3832] 

[3833] 步骤1:2,2-二甲基-5-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3834] 

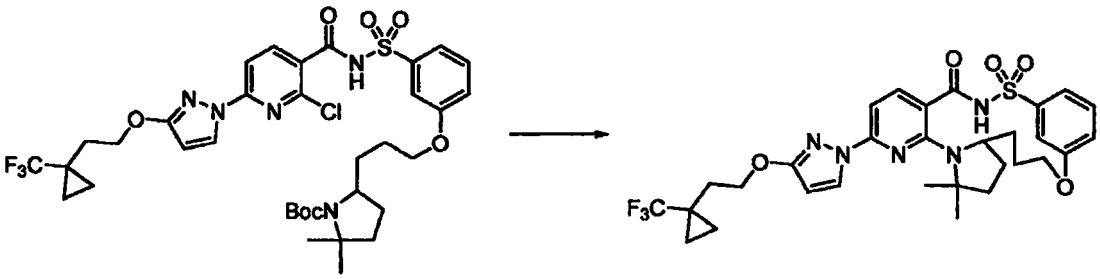
[3835] 在50mL圆底烧瓶中添加3-羟基苯磺酰胺(510mg,2.945mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10.20mL)。在室温向该混合物中添加碳酸钾(1.425g,10.31mmol)和2,2-二甲基-5-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.017g,3.033mmol),并且在室温搅拌3h,随后加热至50℃过夜。冷却至室温并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化棕色残余物,得到呈淡橙色油状物的2,2-二甲基-5-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(770mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.31(s,2H),7.13(d,J=7.8Hz,1H),4.02(t,J=6.0Hz,2H),3.85-3.67(m,1H),1.88(dd,J=11.8,6.6Hz,2H),1.79-1.61(m,4H),1.51(dd,J=37.7,5.8Hz,2H),1.38(s,12H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值412.2032,实验值413.2 $(M+1)^+$;保留时间:1.81min(LC方法E)。

[3836] 步骤2:5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3837] 

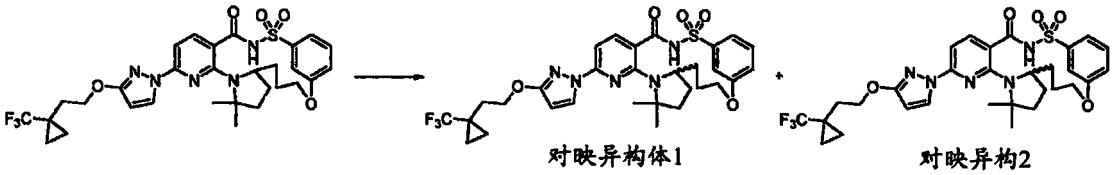
[3838] 在氮气下向100mL烧瓶中装入2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]]吡啶-3-甲酸(650mg,1.730mmol)和羰基二咪唑(345mg,2.128mmol)。添加N,N-二甲基甲酰胺(5.850mL)并且在氮气下在40℃搅拌混合物1h。在单独的100mL烧瓶中,在氮气下将2,2-二甲基-5-[3-(3-氨磺酰基苯氧基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,1.818mmol)溶解于无水N,N-二甲基甲酰胺(5.850mL)中.逐份添加NaH(77.0mg,1.925mmol)(60%油状悬浮液),并且在氮气下搅拌混合物直到气体析出停止为止。将小瓶封盖,并且将其在室温搅拌45min。合并两种混合物并且在室温搅拌20h。加热至55℃,再持续4h。添加水和冰,接着逐滴添加浓盐酸直到存留白色沉淀物为止。随后用乙酸乙酯洗涤混合物,并且将合并的有机层用盐水洗涤,接着用1:1碳酸氢钠饱和水溶液/1N氢氧化钠(3×)洗涤,经硫酸钠干燥,真空过滤并浓缩。随后,将残余物溶解于10mL二氯甲烷中,并通过硅胶层析,使用100%已烷至65%乙酸乙酯/已烷的平缓梯度来纯化,得到呈白色固体的5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,34%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)1H NMR(400MHz,二甲亚砜)δ8.39(d,J=2.9Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),7.46(d,J=1.9Hz,1H),7.30(d,J=6.9Hz,1H),6.18(d,J=2.9Hz,1H),4.48-4.25(m,2H),4.06(s,2H),3.74(s,1H),2.08(dd,J=9.0,5.1Hz,2H),1.88(s,2H),1.71(dd,J=25.9,15.0Hz,4H),1.55(d,J=5.7Hz,2H),1.36(s,12H),1.23(s,3H),0.96(dd,J=7.7,3.8Hz,2H),0.88(s,2H)。ESI-MS m/z计算值769.2524,实验值770.5$(M+1)^+$;保留时间:2.11min(LC方法G)。

[3839] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮

[3840] 

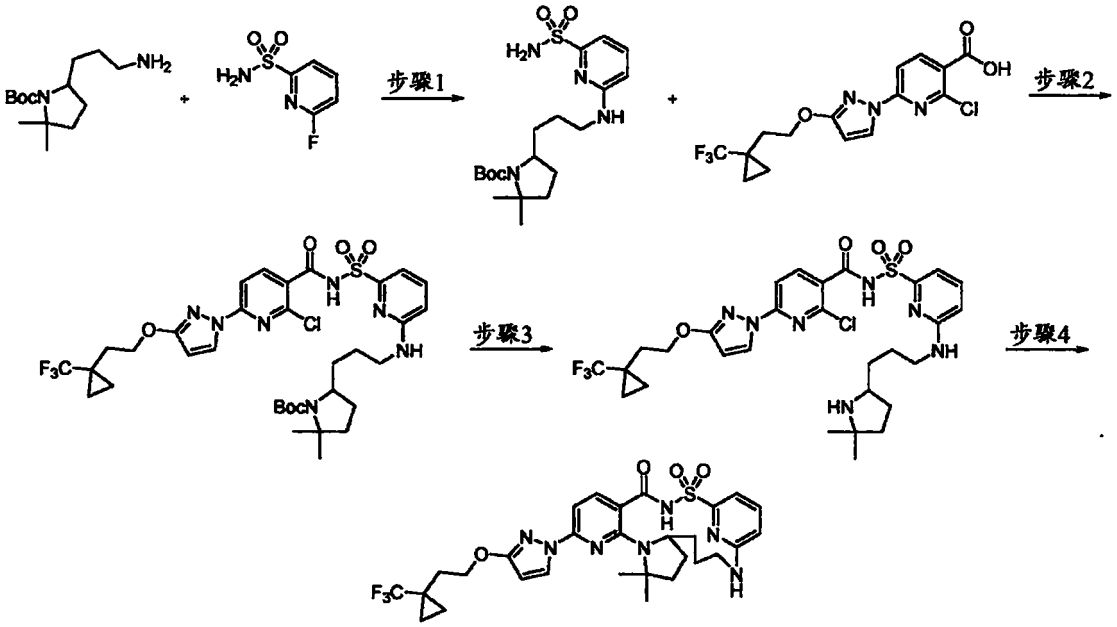
[3841] 在50mL圆底烧瓶中合并溶解于二氯甲烷(2.225mL)中的5-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]苯氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(445mg,0.5777mmol),接着添加盐酸(4M在二噁烷中)(1.589mL,4M,6.355mmol),并且搅拌混合物2h。随后,将物质减压浓缩至干燥,得到溶解于二甲亚砜(9mL)中的物质,接着添加过量碳酸钾(1.0g,7.236mmol)。将小瓶封盖,并且在加热板上加热至150℃,持续20h。添加氟化铯(131.6mg,31.98μL,0.8666mmol)并且将反应物加热至170℃,再持续4h.过滤反应混合物,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(40-70乙腈-水+5mM三氟乙酸)纯化,得到呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(15.3mg,4%)。ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.2$(M+1)^+$;保留时间:1.83min(LC方法E)。

[3842] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物7)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物8)

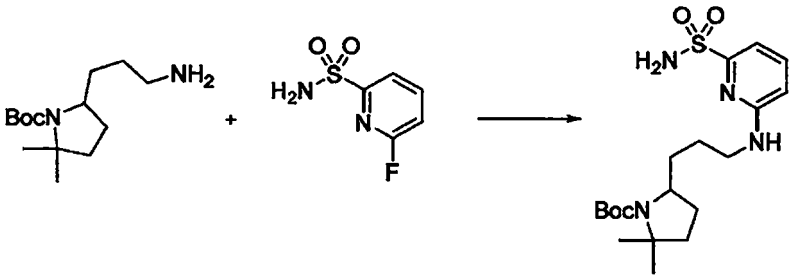
[3843] 

[3844] 使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及18%甲醇/82%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(15.3mg,0.02414mmol)进行手性SFC纯化,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物7)(3.4mg,44%),ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.2(M+1)⁺;保留时间:1.84min(LC方法E),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11-三氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物8)(3.4mg,44%),ESI-MS m/z计算值633.22327,实验值634.2(M+1)⁺;保留时间:1.84min(LC方法E)。

[3845] 实施例111:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物16)

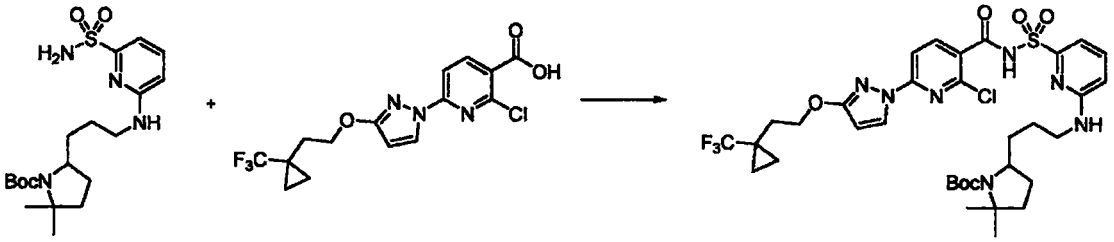
[3846] 

[3847] 步骤1:2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3848] 

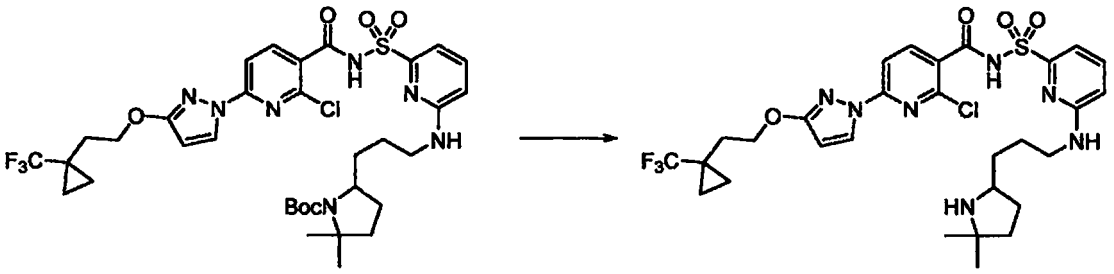
[3849] 向小瓶中添加碳酸钾(495mg,3.582mmol)、5-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(304mg,1.19mmol)、6-氟吡啶-2-磺酰胺(208.9mg,1.186mmol)和二甲亚砜(3mL)。在80℃搅拌反应物过夜。过滤反应物并且通过HPLC(1%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂梯度)纯化,得到呈白色泡沫的2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(224.7mg,46%)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.8(M+1)$^+$;保留时间:0.94min(LC方法B)。

[3850] 步骤2:5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3851] 

[3852] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(204mg,0.5429mmol)、羰基二咪唑(93mg,0.5735mmol)和四氢呋喃(3mL)。将反应物用氮气吹扫并且置于预加热的45℃油浴中90min。添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(224mg,0.5430mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(250μL,1.672mmol),并且将反应物在室温搅拌过夜。过滤反应物并且通过HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂梯度)纯化,得到呈白色固体的5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(196.5mg,47%)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.5(M+1)$^+$;保留时间:1.98min(LC方法B)。

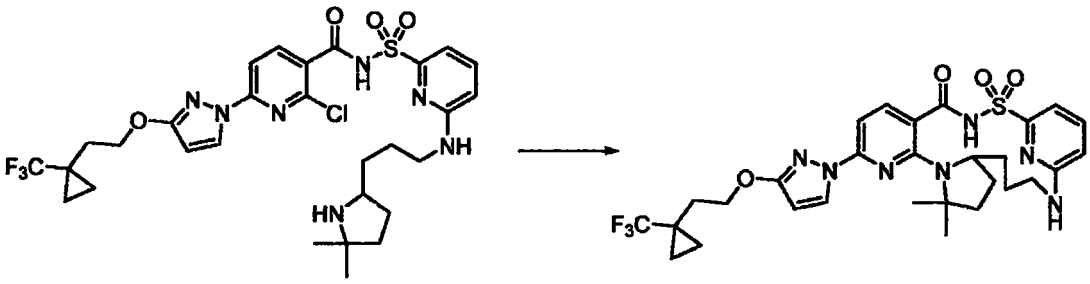
[3853] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3854] 

[3855] 向圆底烧瓶中添加5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡

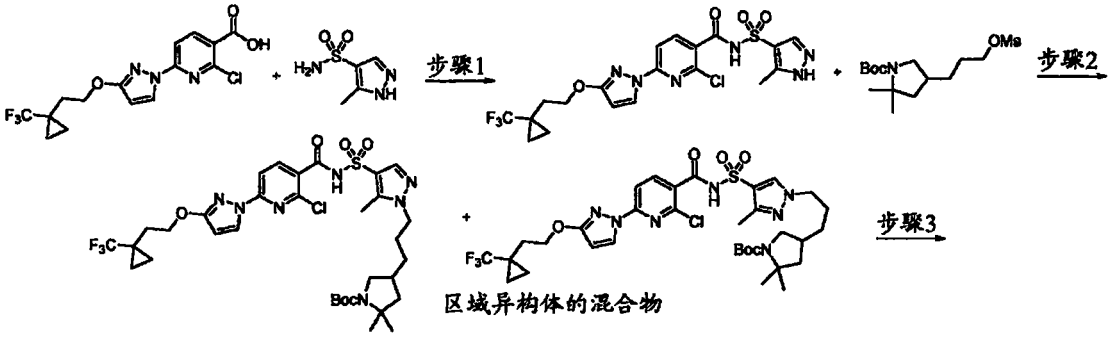
唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(195mg,0.2532mmol)和二氯甲烷(5mL)。逐滴添加盐酸(1.3mL 4M在二噁烷中,5.200mmol),并且将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸干.用3M碳酸钾将反应物稀释为pH=10并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并且蒸发,得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(169mg,100%)。ESI-MS m/z计算值669.2112,实验值670.5(M+1)$^+$;保留时间:0.78min(LC方法B)。

[3856] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物16)

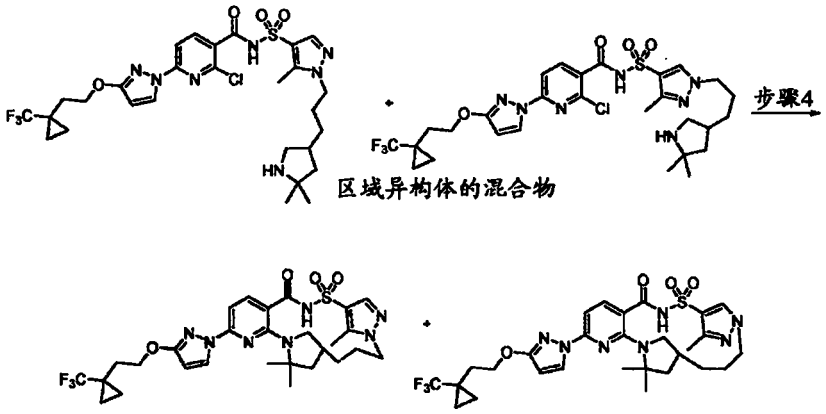
[3857] 

[3858] 向小瓶中添加碳酸钾(175mg,1.266mmol)、氟化铯(58mg,0.3818mmol)以及2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(169mg,0.2522mmol)在二甲亚砜(3.0mL)中的溶液。在150℃在密封管中加热反应物过夜。用盐水淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析(0%-50%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度)纯化粗反应混合物,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物16)(93mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.75(s,1H),8.23(d,J=2.7Hz,1H),8.01(d,J=8.2Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.29(s,1H),7.03(d,J=7.2Hz,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),6.13(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),3.10(s,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),1.86(s,2H),1.73(s,2H),1.51(s,4H),1.35(s,3H),1.24(s,2H),1.02-0.93(m,3H),0.90-0.85(m,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85min(LC方法B)。

[3859] 实施例112:制备20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物18)和12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物19)

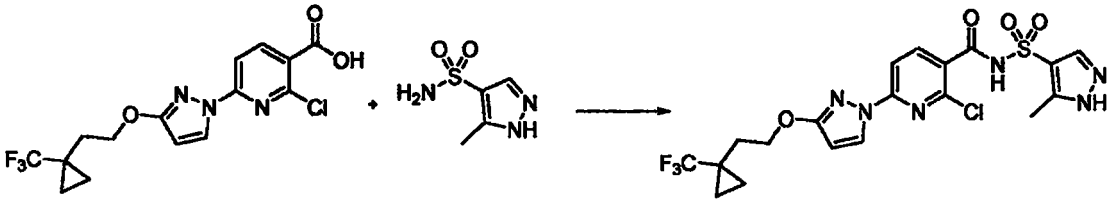


[3860]



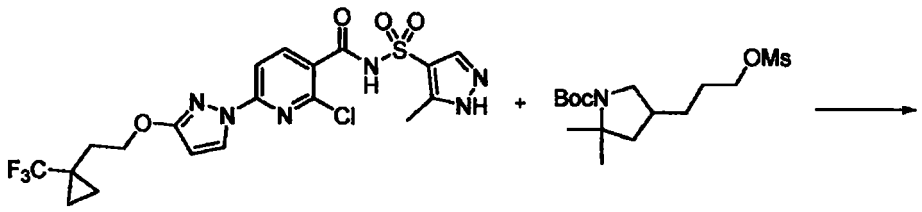
[3861] 步骤1:2-氯-N-[(5-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3862]

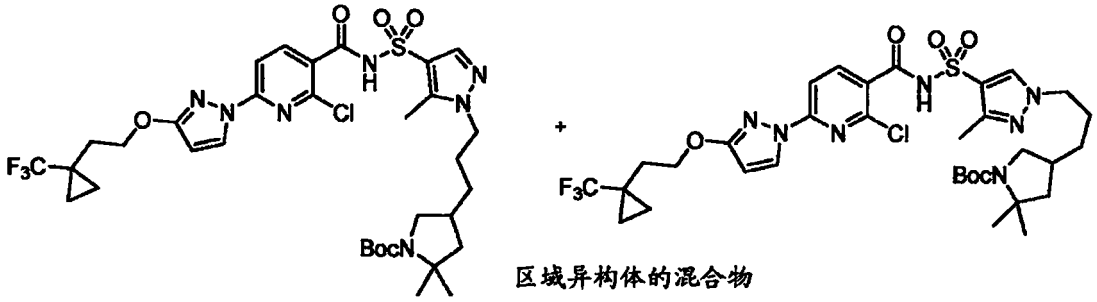


[3863] 向小瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(100mg,0.2661mmol)、羰基二咪唑(48mg,0.30mmol)和四氢呋喃(1mL)。在45℃搅拌反应物1h。添加5-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺(43mg,0.2668mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(125μL,0.836mmol),并且将反应物在45℃搅拌过夜。过滤粗反应物并且通过HPLC(10%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂梯度)纯化,得到2-氯-N-[(5-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(80.0mg,58%)。ESI-MS m/z计算值518.0751,实验值519.1(M+1)$^+$;保留时间:1.7min(LC方法B)。

[3864] 步骤2:4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)



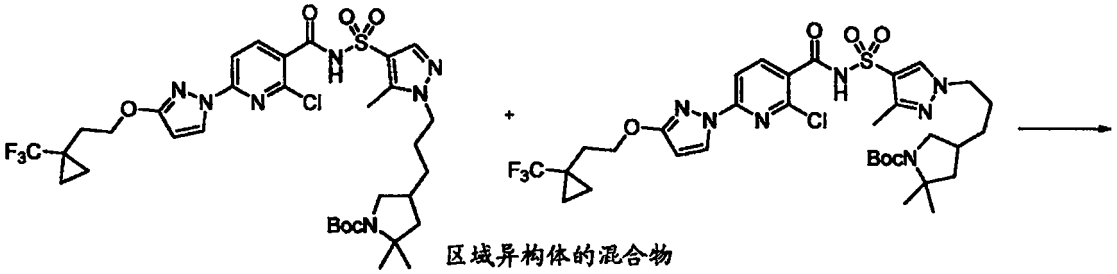
[3865]



区域异构体的混合物

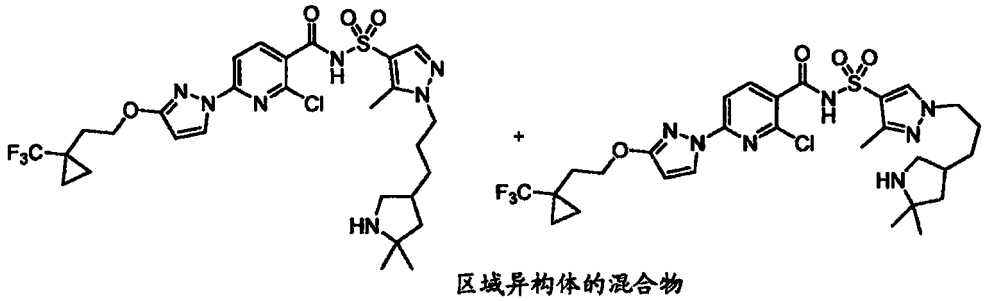
[3866] 向含有2-氯-N-[(5-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(80mg,0.1542mmol)的圆底烧瓶中添加N,N-二甲基甲酰胺(2mL)、碳酸钾(65mg,0.47mmol)和含2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(68mg,0.20mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)。在60℃加热反应物并且搅拌4天。过滤反应物并且通过HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂梯度)纯化,得到呈白色泡沫的4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(49.9mg,43%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.4(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法G)。

[3867] 步骤3:2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)



区域异构体的混合物

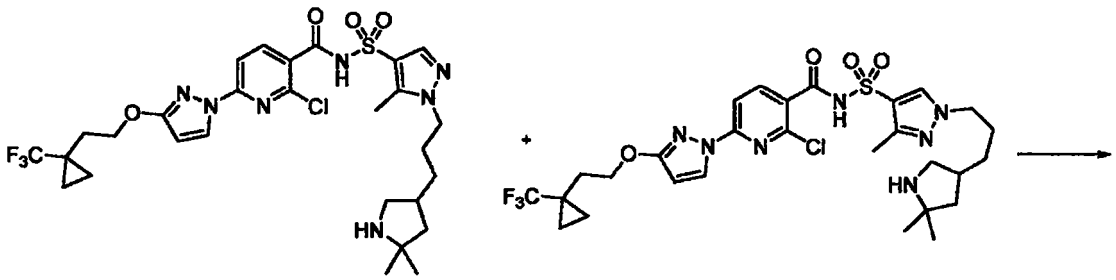
[3868]



区域异构体的混合物

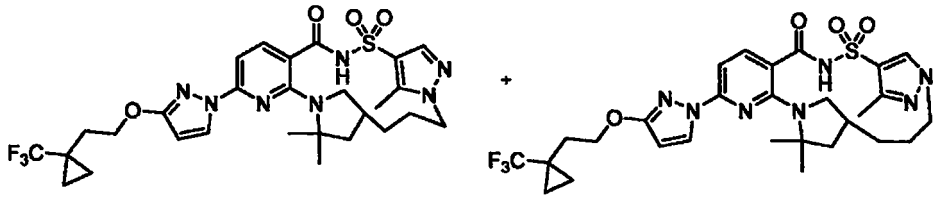
[3869] 向圆底烧瓶中添加4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(49.9mg,0.0658mmol)、二噁烷(1mL)和盐酸(165μL 4M在二噁烷中,0.660mmol)。在35℃加热反应物过夜。用饱和碳酸氢钠淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供呈白色固体的2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(42mg,97%)。ESI-MS m/z计算值657.2112,实验值658.4(M+1)$^+$;保留时间:0.74min(LC方法B)。

[3870] 步骤4:20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物18)和12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物19)



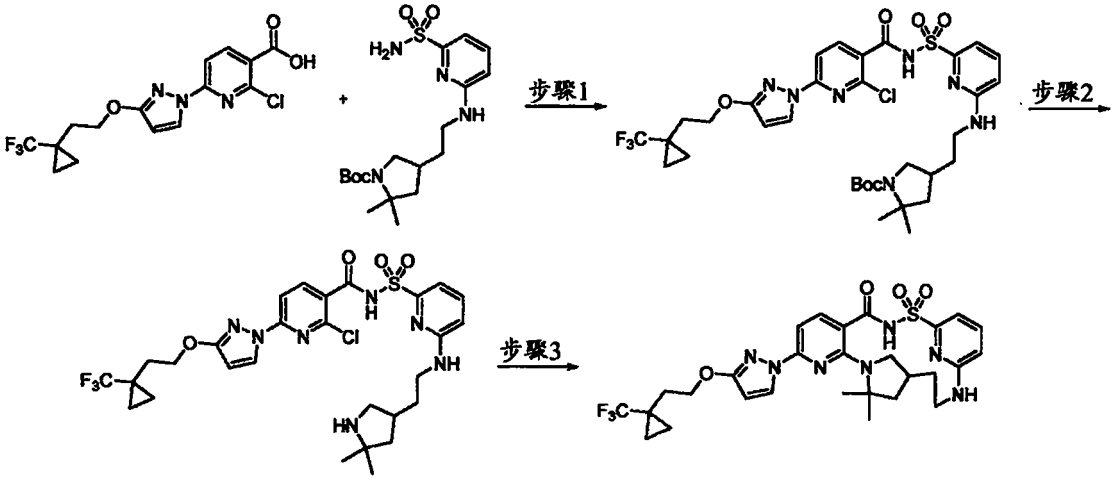
[3871]

区域异构体的混合物

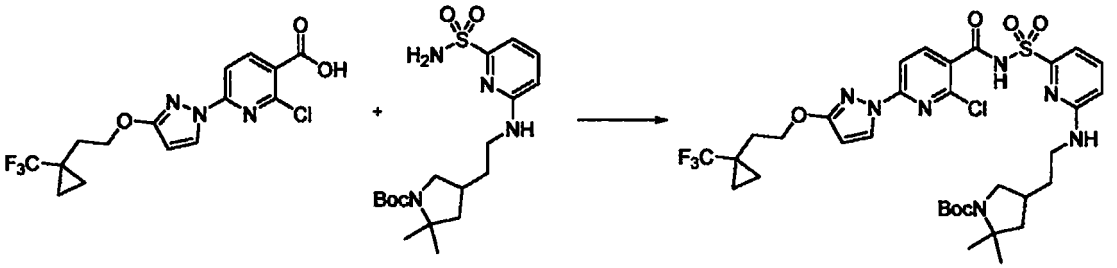


[3872] 向含有2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(42mg,0.06382mmol)的圆底烧瓶中添加碳酸钾(44mg,0.32mmol)、氟化铯(50mg,0.33mmol)、二甲亚砜(2mL)和四个3 Å分子筛。在150℃加热反应物过夜。将反应物冷却至室温,过滤,并且通过HPLC(10%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂梯度)纯化,得到作为待洗脱的第一异构体的呈橙色固体的20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物18)(2.8mg,7%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.39(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.77(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.43-4.34(m,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),4.08-3.96(m,1H),2.06(q,J=7.4Hz,6H),1.95-1.69(m,4H),1.55(s,3H),1.47(s,3H),1.40-1.08(m,4H),0.96(td,J=4.9,4.4,3.1Hz,2H),0.90-0.85(m,2H),ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.6(M+1)$^+$;保留时间:1.48min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二异构体的呈橙色固体的12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物19)(3.7mg,9%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.18(s,1H),8.41(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.75(d,J=8.2Hz,1H),6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.22(dt,J=13.6,3.8Hz,1H),3.97(t,J=12.4Hz,1H),2.40(s,3H),2.20(s,1H),2.07(t,J=7.1Hz,4H),2.02-1.68(m,4H),1.51(d,J=13.0Hz,6H),1.38(t,J=12.3Hz,1H),1.03(s,1H),0.96(td,J=5.0,4.5,3.2Hz,2H),0.93-0.84(m,2H),ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.4(M+1)$^+$;保留时间:1.54min(LC方法B)。

[3873] 实施例113:制备7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物20)

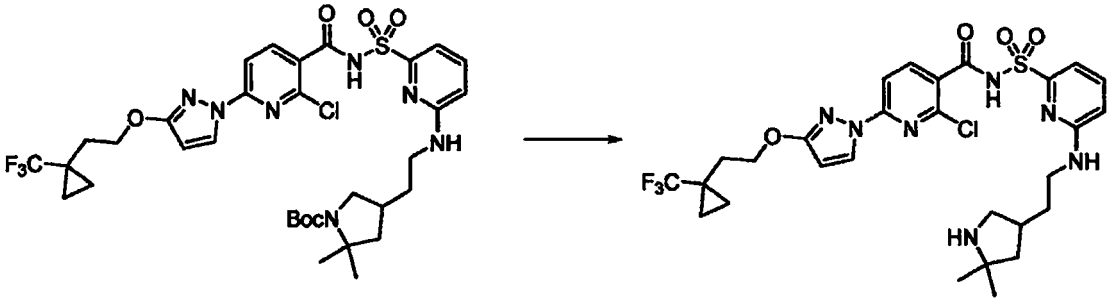
[3874] 

[3875] 步骤1:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3876] 

[3877] 向小瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(615mg,1.64mmol)、羰基二咪唑(279mg,1.72mmol)和四氢呋喃(3mL)。在45℃搅拌反应物2h。添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(654mg,1.641mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(750μL,5.02mmol),并且将反应物在45℃搅拌过夜。用1N柠檬酸淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取.将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析(10%-100%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,得到呈白色固体的4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(830mg,67%)。ESI-MS m/z计算值755.248,实验值756.5$(M+1)^+$;保留时间:1.8min(LC方法G)。

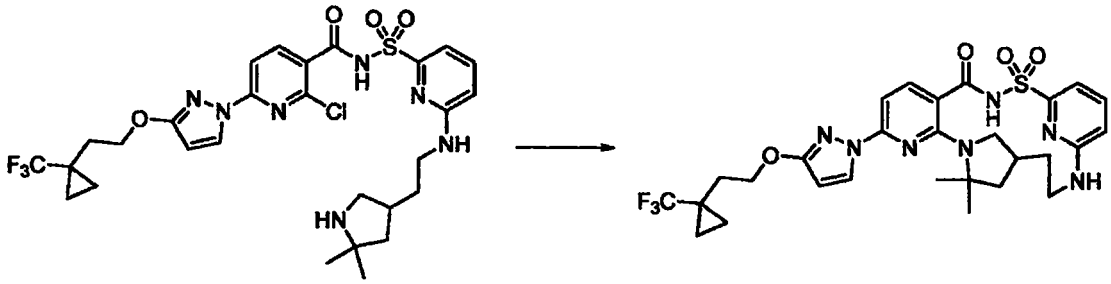
[3878] 步骤2:2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3879] 

[3880] 向含有4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(830mg,

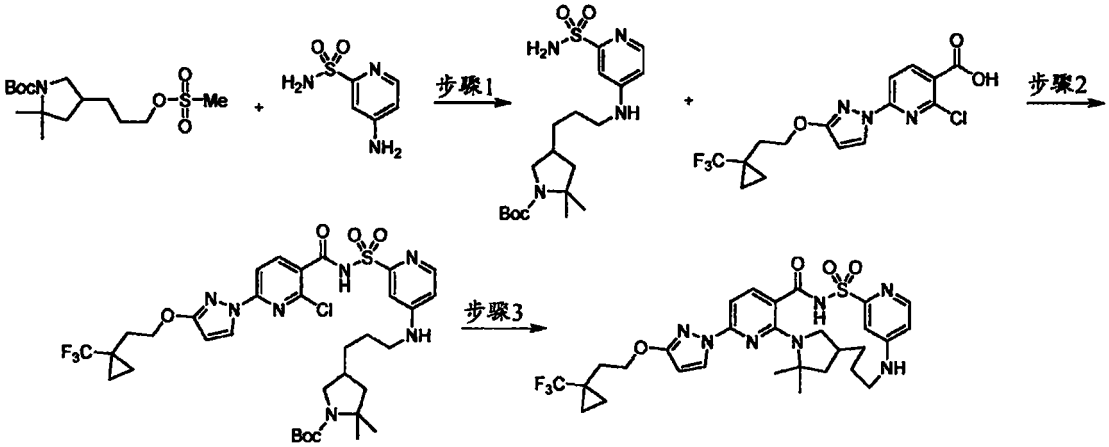
1.098mmol)的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(2mL)和盐酸(2.75mL,4M在二噁烷中,11.00mmol)。40min后,用饱和碳酸氢钠淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,提供呈白色固体的2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(715mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.35(d,J=2.8Hz,1H),8.11(d,J=8.3Hz,1H),7.62(d,J=8.2Hz,1H),7.44(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),6.98(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),6.84(t,J=5.8Hz,1H),6.47(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),6.12(d,J=2.8Hz,1H),4.33(t,J=7.0Hz,2H),3.81-3.69(m,1H),3.17(dq,J=12.3,5.8Hz,1H),3.09-2.97(m,1H),2.39(p,J=8.0Hz,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),1.95(dd,J=12.8,7.7Hz,1H),1.62(dp,J=19.9,6.4Hz,2H),1.35(dd,J=12.8,10.2Hz,1H),1.26(d,J=32.0Hz,6H),1.01-0.84(m,4H)。ESI-MS m/z计算值655.19556,实验值656.6(M+1)$^+$;保留时间:0.78min(LC方法B)。

[3881] 步骤3:7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物20)

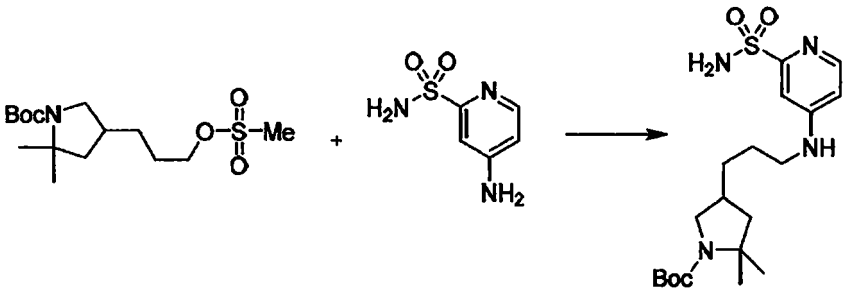
[3882] 

[3883] 向小瓶中添加碳酸钾(263mg,1.90mmol)、氟化铯(133mg,0.876mmol)、四个3 Å分子筛、2-氯-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(250mg,0.381mmol)和二甲亚砜(7mL)。将反应物封盖并置于预加热的155℃油浴中过夜。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1N柠檬酸淬灭,接着用盐水淬灭。将反应物用乙酸乙酯萃取两次,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析(0%-100%乙酸乙酯/己烷梯度)纯化粗反应混合物,以提供7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(化合物20)(101mg,43%)。ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法B)。

[3884] 实施例114:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,22-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物23)

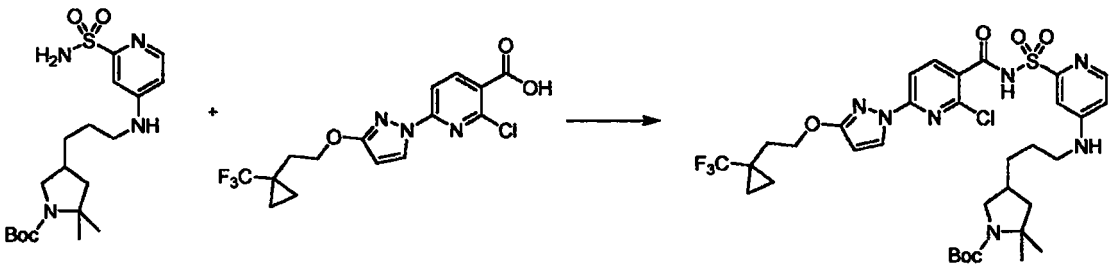
[3885] 

[3886] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[(2-氨磺酰基-4-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3887] 

[3888] 向2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.894mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加4-氨基吡啶-2-磺酰胺(310mg,1.79mmol)和碳酸铯(900mg,2.76mmol)。在70℃搅拌反应混合物4h。将反应混合物冷却至室温并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用盐水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩,得到2,2-二甲基-4-[3-[(2-氨磺酰基-4-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(369mg,定量),其直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 8.32(brs,2H),8.12(dd,J=6.6,1.6Hz,1H),7.24(dd,J=6.3,2.4Hz,1H),6.87(dt,J=6.7,2.0Hz,1H),3.50(q,J=9.0Hz,2H),3.40-3.28(m,1H),2.96(p,J=7.0,6.4Hz,2H),2.83-2.68(m,1H),2.07-1.96(m,1H),1.89-1.74(m,2H),1.45-1.26(m,14H),1.23(s,3H)。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.5(M+1)$^+$;保留时间:0.52min(LC方法A)。

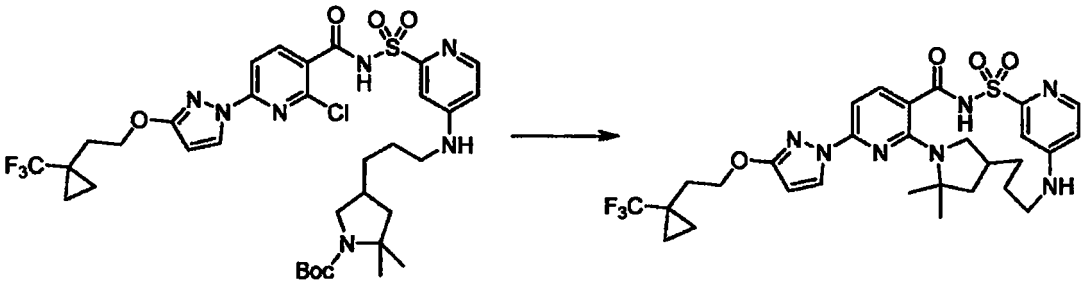
[3889] 步骤2:4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-4-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3890] 

[3891] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(300mg,0.798mmol)和羰基二咪唑(130mg,0.802mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液搅拌45min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-[(2-氨磺酰基-4-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸

叔丁酯(330mg,0.800mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(150μL,1.00mmol),并且在室温搅拌反应混合物过夜。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到含油物质,所述含油物质通过反相HPLC-MS,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的1%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到呈灰白色粘性物质的期望产物4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-4-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(23mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.40(d,J=2.8Hz,1H),8.15(d,J=5.6Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.80(s,2H),6.69(dd,J=5.7,2.2Hz,1H),6.18(d,J=2.8Hz,1H),4.34(t,J=7.1Hz,2H),3.81-3.71(m,1H),3.54(q,J=8.3Hz,1H),2.77(q,J=10.0Hz,1H),2.18-2.02(m,4H),1.90-1.77(m,1H),1.74-1.65(m,1H),1.43-1.32(m,14H),1.22(s,3H),1.01-0.94(m,2H),0.91-0.87(m,2H)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.7(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法A)。

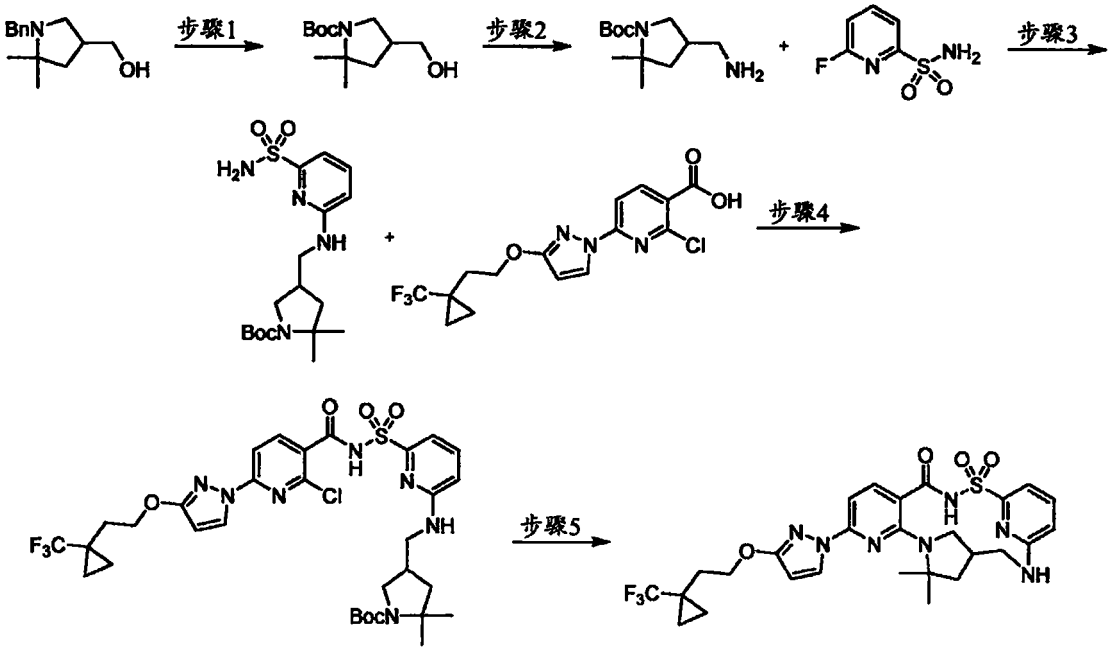
[3892] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,22-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物23)

[3893] 

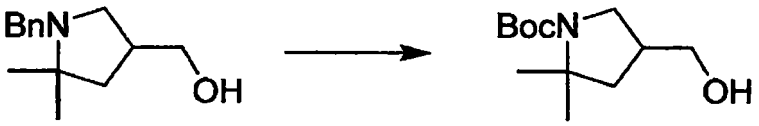
[3894] 将4-[3-[[2-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-4-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20mg,0.026mmol)溶解于二噁烷(1.0mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(250μL,4M,1.0mmol),并且在室温搅拌所得混合物3h。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),pH约10。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取有机层,用盐水洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸干,得到物质,将所述物质与碳酸钾(20mg,0.14mmol)、氟化铯(10mg,0.066mmol)和二甲亚砜(2.0mL)合并于小瓶中。用氮气吹扫小瓶,封盖,加热至150℃并且搅拌16h。冷却至室温,并通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈。流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化滤液,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,22-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物23)(1.6mg,9%)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.6(M+1)$^+$;保留时间:2.15min(LC方法B)。

[3895] 实施例115:制备6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡

唑-1-基)-16λ⁶-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17)

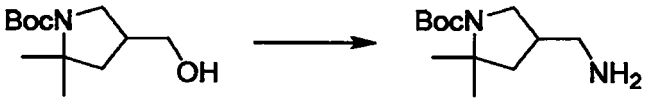
[3896] 

[3897] 步骤1:4-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3898] 

[3899] 将(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-基)甲醇(1g,4.56mmol)溶解于EtOH(40mL)中,并且添加20%Pd(OH)2/碳(400mg),并且在氢气气氛下在20℃搅拌反应混合物24h。经硅藻土滤出催化剂。用乙酸乙酯洗涤滤饼并浓缩滤液。将粗中间体溶解于四氢呋喃/水(50mL/50mL)中,并且在0℃添加碳酸钾(3.1g,22.8mmol),随后添加Boc20(1.22g,4.56mmol)。经16h使反应混合物升温至20℃,接着倒入水中,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在硅胶纯化(30%乙酸乙酯/庚烷洗脱剂)之后,获得呈无色油状物的纯4-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.04g,定量)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):d 3.6(m,4H);3.1(m,1H);2.4(m,1H);1.9(m,1H);1.4(m,15H)。

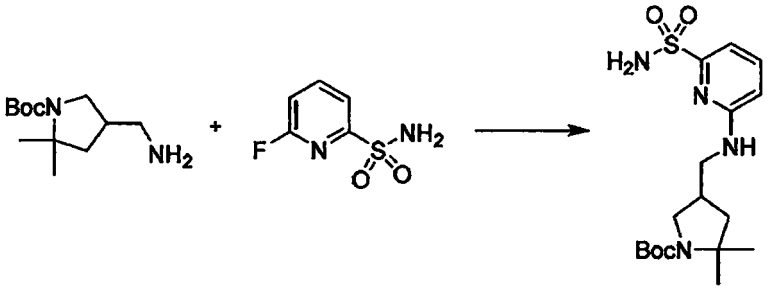
[3900] 步骤2:4-(氨基甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3901] 

[3902] 在0℃将MsCl(0.57mL,7.3mmol)缓慢添加到4-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,6.1mmol)和DIPEA(1.6mL,9.15mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中。搅拌反应混合物1h,添加水,分离各层,并且用二氯甲烷(2×10mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗甲磺酸盐溶解于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,添加NaN_3(600mg,9.15mmol),并且在封闭容器中在100℃搅拌反应混合物16h。将反应混合物倒入水中并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗叠氮化物溶解于四氢呋喃/水(18/2mL)中,添加PPh_3(2.4g,9.15mmol),并在50℃搅拌反应混合物3h。将反应混合物冷却,用4N盐酸水溶液小心地酸化为pH=3,并用乙酸乙酯

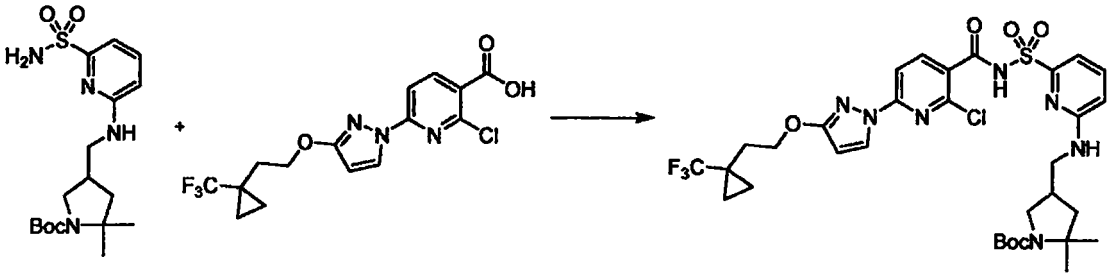
(2×20mL)快速洗涤。将水层碱化成pH=10并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,在硅胶纯化(5%甲醇/二氯甲烷洗脱剂)之后得到呈黄色油状物的4-(氨基甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg,43%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$):d 3.7(m,1H);3.0(m,1H);2.7(m,2H);2.2(m,1H);1.9(m,1H);1.4(m,15H)。

[3903] 步骤3:2,2-二甲基-4-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3904] 

[3905] 在20mL小瓶中将6-氟吡啶-2-磺酰胺(340mg,1.9mmol)合并于二甲亚砜(4.0mL)中,随后合并碳酸钾(1.3g,9.4mmol)和4-(氨基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(460mg,2.0mmol)。将小瓶封盖,并且在加热板上加热至100℃,持续16h。将反应混合物冷却至室温,接着过滤,并且用乙酸乙酯稀释,并用1M柠檬酸溶液洗涤,随后用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且接着通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(222mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.53(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.10(s,2H),7.06(d,J=5.5Hz,1H),6.97(d,J=6.9Hz,1H),6.64(d,J=8.1Hz,1H),3.65-3.54(m,1H),3.17(d,J=5.2Hz,2H),2.95(t,J=10.1Hz,1H),2.47-2.35(m,1H),2.00-1.86(m,1H),1.55(dt,J=32.7,12.1Hz,1H),1.42-1.36(m,12H),1.25(s,3H)。ESI-MS m/z计算值384.18314,实验值385.2(M+1)$^+$;保留时间:1.46min(LC方法E)。

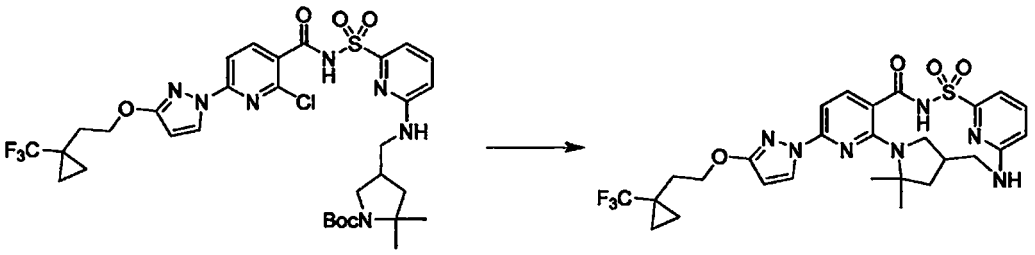
[3906] 步骤4:4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3907] 

[3908] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(202mg,0.538mmol)和羰基二咪唑(87.5mg,0.540mmol)合并于四氢呋喃(3.0mL)中并且在45℃搅拌2h。随后,添加2,2-二甲基-4-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(207mg,0.538mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(175μL,1.17mmol),并且在50℃加热反应物16h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈淡黄色固体的4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]

甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(234mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.79(s,1H),8.40(m,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.70(t,J=7.0Hz,1H),7.63(m,1H),7.28(s,1H),7.19(d,J=7.2Hz,1H),6.77(d,J=8.6Hz,1H),6.19(dd,J=4.4,2.9Hz,1H),4.34(t,J=7.1Hz,2H),3.55(m,1H),3.26(m,2H),2.91(t,J=10.4Hz,1H),2.41(m,1H),2.09(t,J=7.1Hz,3H),1.86(m,1H),1.50(m,1H),1.35(t,J=13.2Hz,12H),1.18(s,3H),0.95(m,2H),0.89(s,2H)。ESI-MS m/z计算值741.2323,实验值742.2(M+1)$^+$;保留时间:2.25min(LC方法E)。

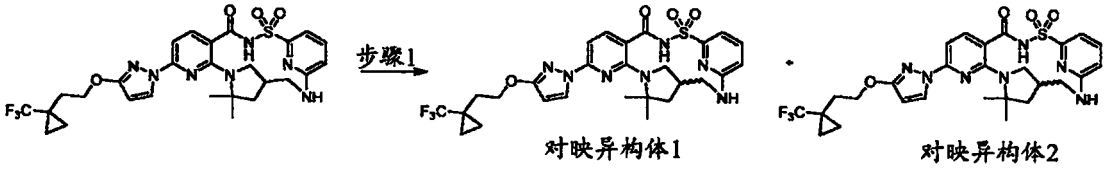
[3909] 步骤5:6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17)

[3910] 

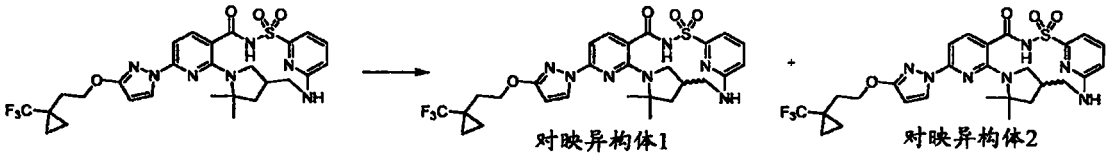
[3911] 将4-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(234mg,0.315mmol)溶解于二氯甲烷(5.0mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(3.0mL,4M在二噁烷中,12.0mmol)并且在室温搅拌2h。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(2mL),pH约10。将有机层用乙酸乙酯(2×5mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将该物质和碳酸钾(220mg,1.59mmol)、氟化铯(72.0mg,0.474mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(7.0mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃,并搅拌16h。冷却至室温,并且将反应物用乙酸乙酯稀释,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(化合物17)(111mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.67-7.50(m,2H),7.47(d,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.82(d,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.52(t,J=9.8Hz,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),3.54-3.42(m,1H),3.27-3.16(m,1H),3.02(t,J=8.7Hz,1H),2.32(dt,J=12.3,5.7Hz,1H),2.07(dd,J=8.7,5.4Hz,2H),1.97(dd,J=11.4,5.8Hz,1H),1.68(s,3H),1.64(d,J=12.2Hz,1H),1.45(s,3H),0.95(t,J=5.8Hz,2H),0.87(s,2H).ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.4(M+1)$^+$;保留时间:2.02min(LC方法E)。

[3912] 实施例116:制备6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体1)(化合物24)和6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环

[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体2)(化合物25)

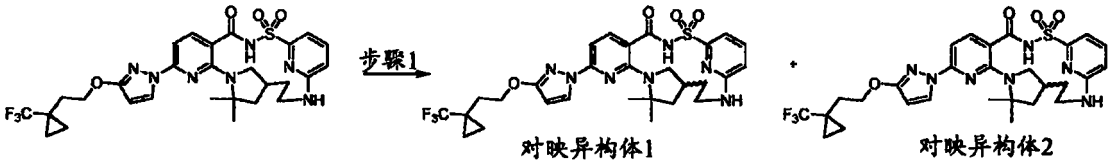
[3913] 

[3914] 步骤1:6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体1)(化合物24)和6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体2)(化合物25)

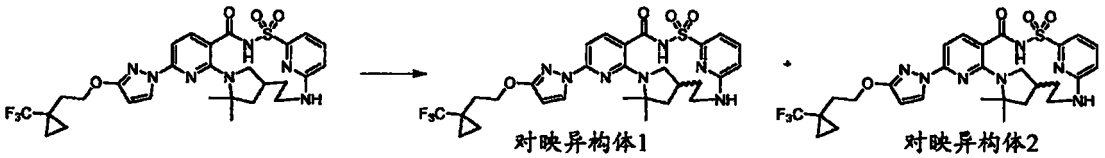
[3915] 

[3916] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及15%乙腈:甲醇(90:10)/85%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(131mg)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体1)(化合物24)(29.04mg,69%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.61(dd,J=10.5,5.2Hz,2H),7.47(d,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.82(d,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=8.5Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.51(t,J=10.0Hz,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),3.58-3.38(m,1H),3.22(d,J=5.6Hz,1H),3.09-2.95(m,1H),2.40-2.20(m,1H),2.07(t,J=7.0Hz,2H),1.97(dd,J=12.2,6.2Hz,1H),1.74-1.60(m,4H),1.45(s,3H),0.95(t,J=5.7Hz,2H),0.89(d,J=11.5Hz,2H),ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03min(LC方法E)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的6,6-二甲基-10-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-16λ^6-硫杂-2,7,9,15,21-五氮杂四环[15.3.1.14,7.08,13]二十二碳-1(20),8,10,12,17(21),18-六烯-14,16,16-三酮(对映异构体2)(化合物25)(28.84mg,68%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.52(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.61(dd,J=10.3,5.4Hz,2H),7.47(d,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.82(d,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.51(t,J=9.9Hz,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),3.58-3.41(m,1H),3.22(dd,J=12.0,5.7Hz,1H),3.02(t,J=8.6Hz,1H),2.31(dd,J=15.2,6.3Hz,1H),2.07(t,J=7.0Hz,2H),1.97(dd,J=12.1,6.3Hz,1H),1.71-1.59(m,4H),1.45(s,3H),0.95(t,J=5.7Hz,2H),0.89(d,J=11.5Hz,2H),ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03min(LC方法E)。

[3917] 实施例117:制备7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物26)和7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物27)

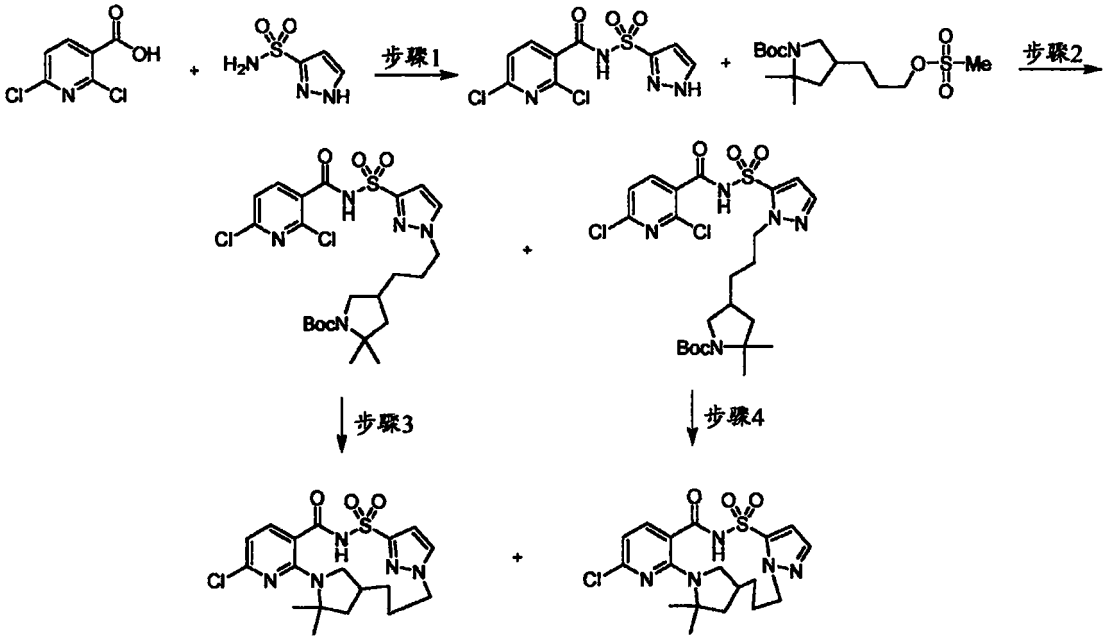
[3918] 

[3919] 步骤1:7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物26)和7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物27)

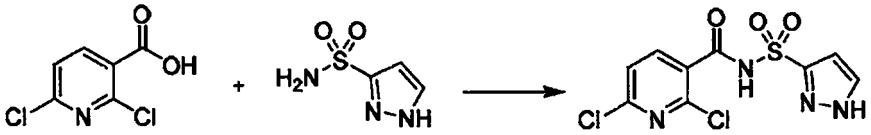
[3920] 

[3921] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及20%甲醇(无改性剂)/80%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(85mg,0.1372mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物26)(24.1mg,28%);ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(21),9,11,13,18(22),19-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物27)(26mg,31%);ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.2(M+1)$^+$;保留时间:2.06min(LC方法B)。

[3922] 实施例118:制备4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物A)和4-氯-21,21-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2,4,6,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物B)

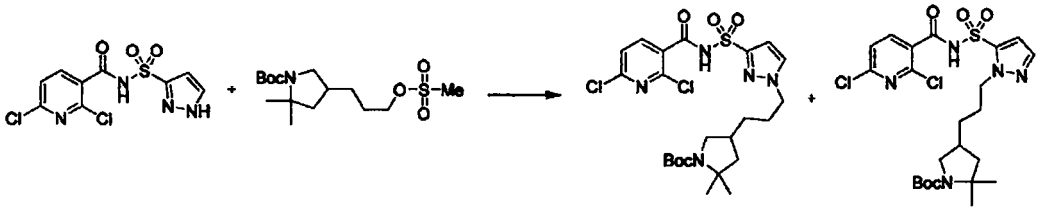
[3923] 

[3924] 步骤1:2,6-二氯-N-(1H-吡唑-3-基磺酰基)吡啶-3-甲酰胺

[3925] 

[3926] 在50℃将含2,6-二氯吡啶-3-甲酸(1g,5.208mmol)和羰基二咪唑(1.690g,10.42mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10.00mL)搅拌1h。在单独烧瓶中在室温将氢化钠(312.5mg,7.812mmol)在N,N-二甲基甲酰胺中的浆料添加到1H-吡唑-5-磺酰氯(194.5mg,1.16mmol,1.5当量)在N,N-二甲基甲酰胺中的溶液并且搅拌30min。合并两种混合物并且在室温搅拌1h。将反应混合物倒在冰上并通过添加4M盐酸水溶液酸化成pH=2。用乙酸乙酯萃取所得混合物,将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且通过旋转蒸发移除挥发物。通过硅胶层析,用10%甲醇/二氯甲烷洗脱来纯化粗物质,得到2,6-二氯-N-(1H-吡唑-3-基磺酰基)吡啶-3-甲酰胺(1.341g,68%)。ESI-MS m/z计算值319.95377,实验值321.0(M+1)$^+$;保留时间:0.34min(LC方法A)。

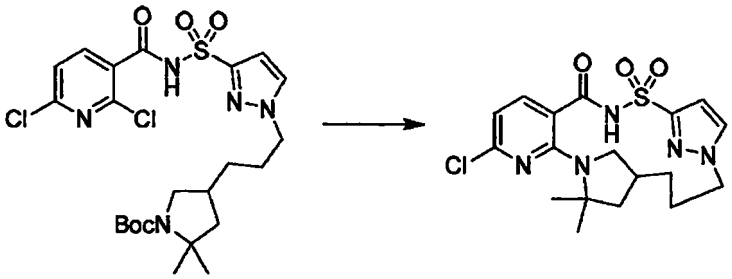
[3927] 步骤2:4-[3-[3-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3928] 

[3929] 向2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.894mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6.00mL)中的溶液中添加2,6-二氯-N-(1H-吡唑-3-基磺酰基)吡啶-3-甲酰胺(300mg,0.934mmol),随后添加碳酸铯(875mg,2.69mmol),并且在60℃搅拌反应混合物16h。将反应混合物冷却至室温并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到作为待洗脱的

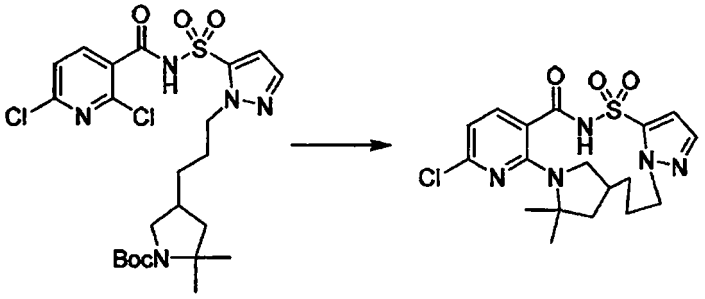
第一区域异构体的呈白色固体的4-[3-[3-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(327mg,65%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.70(d,J=2.2Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),6.48(d,J=2.3Hz,1H),4.14-4.05(m,2H),3.53(dt,J=14.7,10.3Hz,1H),2.78-2.67(m,1H),2.08(dq,J=11.7,5.9,5.3Hz,1H),1.39(s,4H),1.34(q,J=11.5,8.4Hz,12H),1.22(s,3H),ESI-MS m/z计算值559.1423,实验值560.5(M+1)$^+$;保留时间:0.71min(LC方法A)以及作为待洗脱的第二区域异构体的呈粘稠无色油状物的4-[3-[5-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(126mg,25%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 8.01(dd,J=8.0,5.0Hz,1H),7.95(s,1H),7.50(dd,J=7.9,1.5Hz,1H),7.37(d,J=1.9Hz,1H),6.50(d,J=1.9Hz,1H),4.34(t,J=7.3Hz,2H),3.46(dt,J=14.4,9.9Hz,1H),2.66(td,J=10.4,4.7Hz,1H),1.99(s,0H),1.76(dt,J=17.9,8.3Hz,3H),1.38(d,J=12.7Hz,9H),1.30(d,J=10.5Hz,3H),1.17(d,J=2.3Hz,3H),ESI-MS m/z计算值559.1423,实验值560.5(M+1)$^+$;保留时间:0.74min(LC方法A)。

[3930] 步骤3:4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物A)

[3931] 

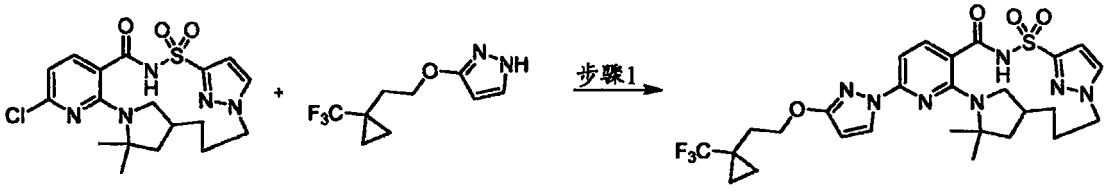
[3932] 在室温将4-[3-[5-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.1784mmol)在二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(150μL,1.960mmol)中的溶液搅拌4h。通过蒸发移除溶剂,并且添加含2M NH_3的甲醇(10mL),并搅拌反应混合物30min,并且接着浓缩并真空干燥。将以上残余物溶解于二甲亚砜(2mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(85mg,0.5596mmol)和碳酸钾(78mg,0.5644mmol),并且在140℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS(由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),以及经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行,流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈。流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)来纯化滤液,得到呈白色固体的4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(28mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.77(s,1H),7.54-7.44(m,2H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),6.48(d,J=7.9Hz,1H),4.36-4.24(m,1H),4.06-3.85(m,1H),2.67(t,J=8.3Hz,1H),2.14(ddt,J=17.7,12.1,6.2Hz,2H),2.07-2.01(m,1H),1.98-1.84(m,2H),1.73(ddd,J=12.1,5.5,1.5Hz,1H),1.55(s,3H),1.50(s,3H),1.44(t,J=12.3Hz,1H),0.86-0.69(m,1H)。ESI-MS m/z计算值423.1132,实验值424.4(M+1)$^+$;保留时间:1.76min(LC方法B)。

[3933] 步骤4:4-氯-21,21-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2,4,6,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物B)

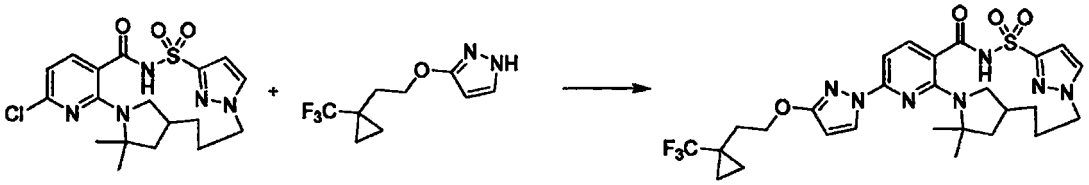
[3934] 

[3935] 在室温将4-[3-[3-[(2,6-二氯吡啶-3-羰基)氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.1784mmol)在二氯甲烷(2mL)和三氟乙酸(150μL,1.960mmol)中的溶液搅拌4h。反应完成后,通过蒸发移除溶剂,并且添加含2M NH_3的甲醇(10mL),并且将反应混合物搅拌30min并浓缩,接着真空干燥。将残余物溶解于二甲亚砜(2mL)中,并且添加**3 Å**分子筛,并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(85mg,0.5596mmol)和碳酸钾(78mg,0.5644mmol),并且在140℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS(由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),以及经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行,流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈。流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃)纯化滤液,得到呈灰白色固体的4-氯-21,21-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2,4,6,11,13-五烯-8,10,10-三酮(10.2mg,4%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.16(s,1H),7.76(d,J=8.0Hz,1H),7.57(d,J=2.1Hz,1H),7.35(d,J=2.1Hz,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),4.78(dt,J=13.8,4.0Hz,1H),4.41-4.29(m,1H),3.20(t,J=9.7Hz,1H),2.62-2.56(m,1H),2.52(s,1H),2.21-2.06(m,1H),1.91(s,1H),1.81-1.69(m,3H),1.63(s,4H),1.45(s,3H)。ESI-MS m/z计算值423.1132,实验值424.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法B)。

[3936] 实施例119:制备20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物32)

[3937] 

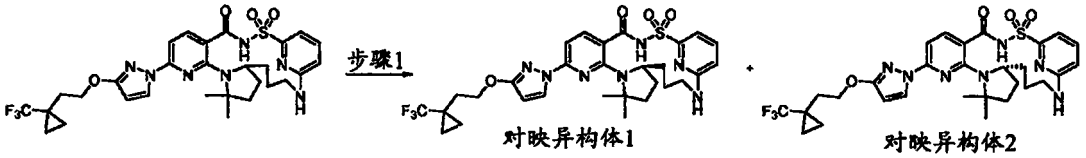
[3938] 步骤1:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物32)

[3939] 

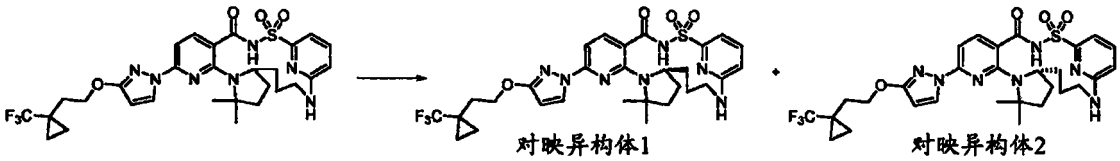
[3940] 在140℃将4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(20mg,

0.04718mmol)、三氟甲磺酸钪、3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1H-吡唑(31.16mg,0.1415mmol)和NaH(9.435mg,60%重量/重量,0.2359mmol)在二甲亚砜(2.0mL)中的溶液搅拌16h。将反应混合物用几滴水淬灭并且通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤,并使用反相HPLC-MS方法,用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX),以及经15.0min的1-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈。流速=50mL/min并且柱温=25℃)纯化滤液,得到呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物32)(2.4mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.49(s,1H),8.17(d,J=2.7Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,1H),7.49(s,1H),7.08(d,J=2.1Hz,1H),7.01(d,J=8.2Hz,1H),5.87(d,J=2.7Hz,1H),4.39(t,J=7.1Hz,2H),4.35(s,1H),3.94(t,J=12.9Hz,1H),2.78-2.72(m,1H),2.20-2.13(m,2H),2.10(d,J=7.0Hz,2H),1.99(t,J=10.3Hz,3H),1.79-1.74(m,1H),1.59(s,3H),1.55(s,3H),1.47(t,J=12.0Hz,2H),1.04-1.00(m,2H),0.77-0.73(m,2H)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.6(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法E)。

[3941] 实施例120:制备(15S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物33)和(15R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物34)

[3942] 

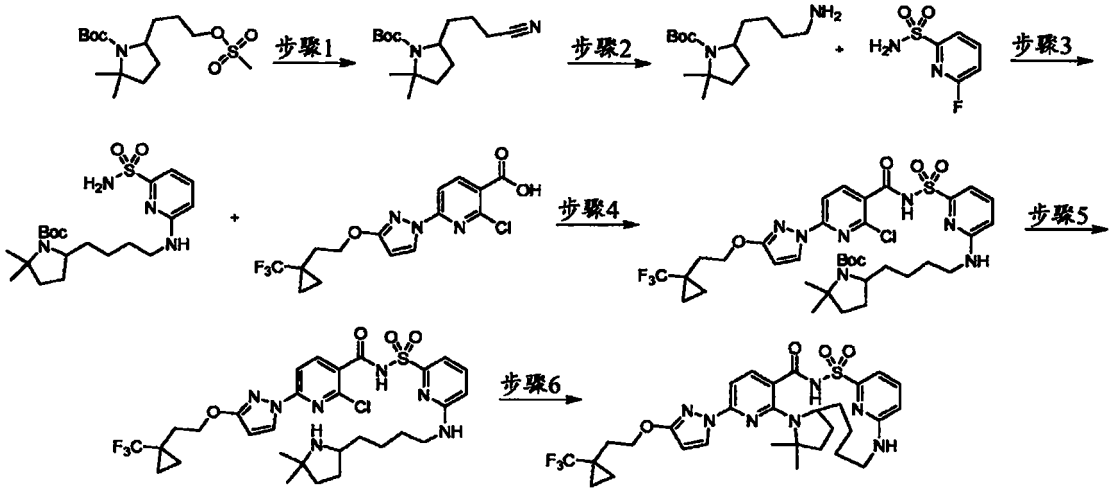
[3943] 步骤1:(15S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物33)和(15R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物34)

[3944] 

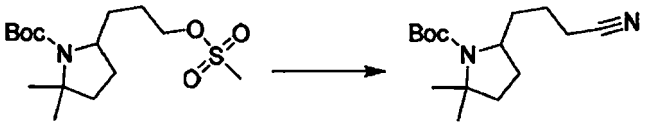
[3945] 使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及18%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂)/82%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(90mg,0.1420mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的(15S)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物33)(28.6mg,64%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.73(s,1H),8.23(d,J=2.8Hz,1H),8.01(d,J=

8.3Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.29(t,J=6.2Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),4.32(t,J=6.9Hz,2H),3.72(s,2H),3.10(s,1H),2.11-2.05(m,2H),1.85(s,2H),1.74(d,J=8.9Hz,2H),1.43(d,J=65.6Hz,9H),1.01-0.85(m,5H),ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的(15R)-12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物34)(29.1mg,65%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.73(s,1H),8.23(d,J=2.8Hz,1H),8.01(d,J=8.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.29(d,J=6.9Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),4.38-4.28(m,2H),3.72(s,2H),3.10(s,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),1.96-1.68(m,4H),1.51(s,5H),1.35(s,4H),0.99-0.85(m,5H),ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85min(LC方法B)。

[3946] 实施例121:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37)

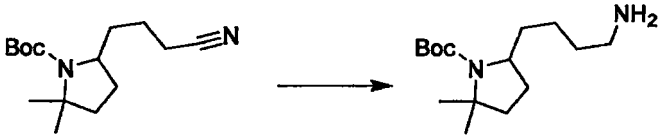
[3947] 

[3948] 步骤1:5-(3-氰基丙基)2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3949] 

[3950] 向圆底烧瓶中添加2,2-二甲基-5-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.938mmol)、二甲亚砜(2mL)和氰化钠(100mg,2.041mmol)。在80℃加热反应物过夜。过滤反应物并且通过HPLC(1%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到5-(3-氰基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(272mg,53%)。ESI-MS m/z计算值266.19943,实验值211.2(M+1)$^+$;保留时间:1.67min(LC方法B)。

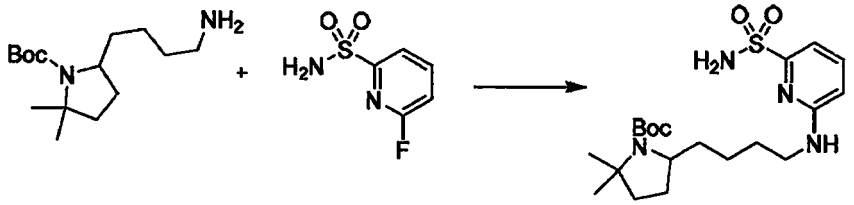
[3951] 步骤2:5-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3952] 

[3953] 向圆底烧瓶中添加5-(3-氰基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(271mg,

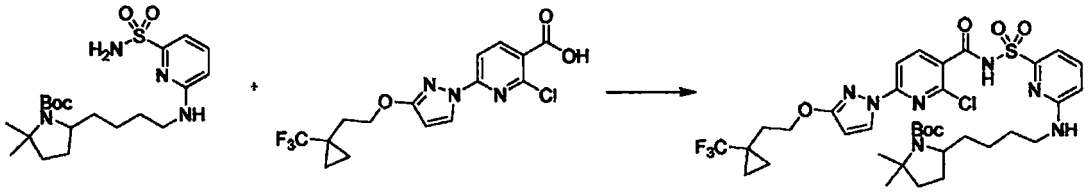
1.017mmol)、甲醇(1.50mL)、雷尼镍(100mg 50％重量/体积)和氨(2.80mL,7M,19.60mmol)。用氮气吹扫反应物,并且连接氢气气球(2.050mg,1.017mmol),并在室温搅拌混合物过夜。另外添加雷尼镍(100mg 50％重量/体积)和氨(2.80mL,7M,19.60mmol),并且搅拌反应物4h。过滤反应物,并且用另外的甲醇和二氯甲烷洗涤滤饼。蒸干滤液溶液,以提供呈澄清无色油状物的5-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,98％)。ESI-MS m/z计算值270.23074,实验值271.3(M+1)$^+$;保留时间:1.1min(LC方法B)。

[3954] 步骤3:2,2-二甲基-5-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3955] 

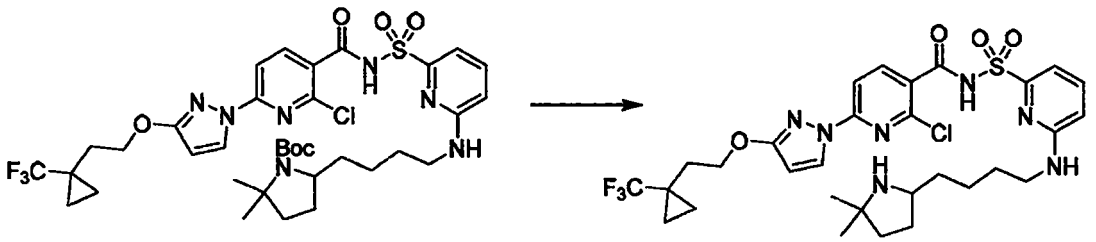
[3956] 向小瓶中添加碳酸钾(415mg,3.003mmol)、6-氟吡啶-2-磺酰胺(170mg,0.9650mmol)以及5-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(270mg,0.9985mmol)在二甲亚砜(3mL)中的溶液。将反应物置于预加热的80℃油浴中并且将其搅拌过夜。过滤反应物并且通过HPLC(1％-99％乙腈/水+0.1％盐酸改性剂)纯化,以提供2,2-二甲基-5-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(155.2mg,38％)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.3(M+1)$^+$;保留时间:1.71min(LC方法B)。

[3957] 步骤4:5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3958] 

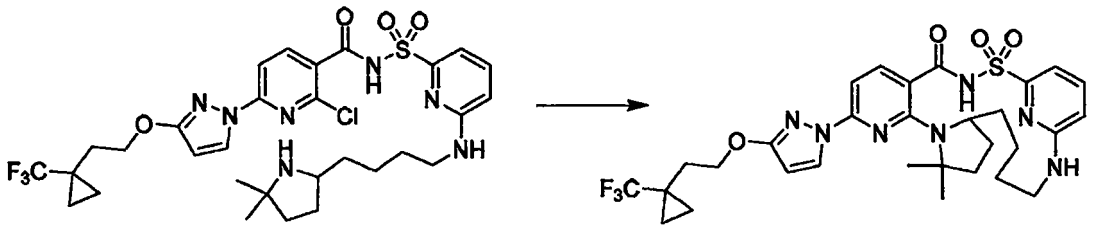
[3959] 向圆底烧瓶中添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(166.0mg,0.4418mmol)、羰基二咪唑(71mg,0.4379mmol)和四氢呋喃(2.0mL)。将反应物加热至45℃,持续2h,接着添加2,2-二甲基-5-[4-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(155.2mg,0.3638mmol)在四氢呋喃(2.0mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(165μL,1.103mmol),并且将反应物在室温搅拌过夜。过滤反应物并且通过HPLC(30％-99％乙腈/水+0.1％盐酸改性剂)纯化,得到分离为白色固体的5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(126mg,44％)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.5(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法G)。

[3960] 步骤5:2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[3961] 

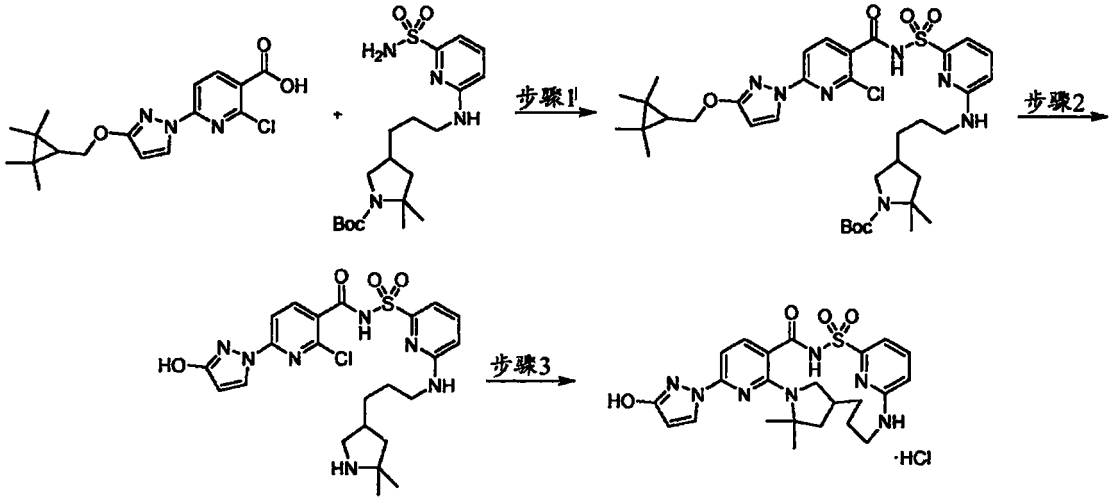
[3962] 向圆底烧瓶中添加5-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(126mg,0.1607mmol)、二氯甲烷(2mL)和盐酸(400μL,4M在二噁烷中,1.600mmol)。在室温搅拌反应物1h。用饱和碳酸氢钠淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(105mg,96%)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.5(M+1)$^+$;保留时间:0.79min(LC方法B)。

[3963] 步骤6:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37)

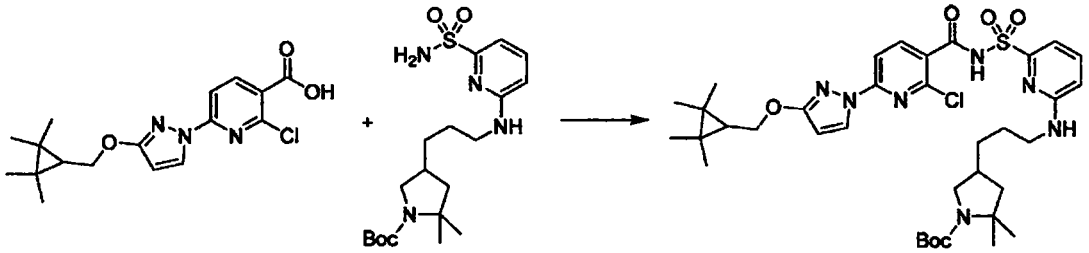
[3964] 

[3965] 向小瓶中添加碳酸钾(107mg,0.7742mmol)、氟化铯(35mg,0.2304mmol)以及2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丁基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(105mg,0.1535mmol)在二甲亚砜(1.8mL)中的溶液。在150℃在密封管中加热反应物过夜。用盐水淬灭反应物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化粗产物,得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(化合物37)(27mg,25%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:1.97min(LC方法B)。

[3966] 实施例122:制备8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物38)

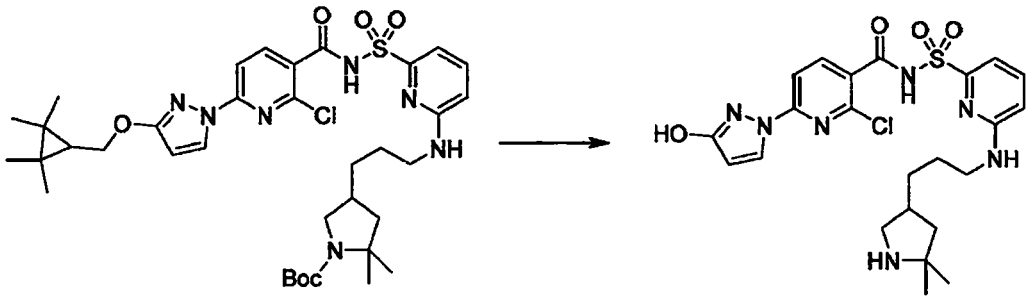
[3967] 

[3968] 步骤1:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3969] 

[3970] 将2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(200mg,0.5431mmol)和羰基二咪唑(88.06mg,0.5431mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(179.3mg,0.4345mmol),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(124.0mg,121.8μL,0.8147mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至70%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(206mg,51%)。ESI-MS m/z计算值743.3232,实验值744.7(M+1)$^+$;保留时间:0.95min(LC方法A)。

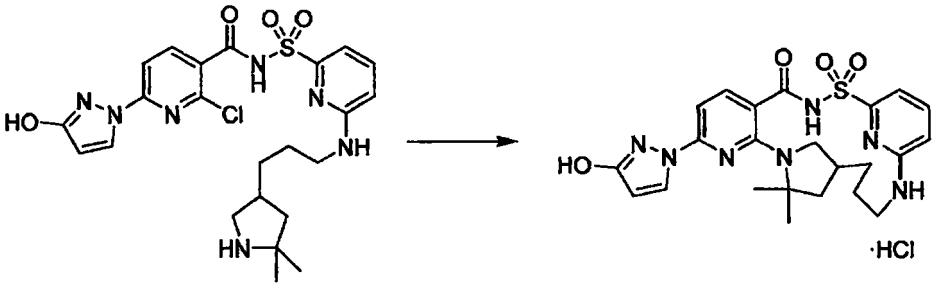
[3971] 步骤2:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-(3-羟基吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺

[3972] 

[3973] 在0℃向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

(25mg,0.03359mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加三氟乙酸(19.16mg,12.95μL,0.1680mmol),并且搅拌混合物30min(反应混合物1)。单独地,在0℃向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.03359mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加盐酸(42.00μL,4M,0.1680mmol),并且搅拌混合物30min(反应混合物2)。单独地,将4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.03359mmol)在含有1%三氟乙酸的2,2,2-三氟乙醇(1.680g,1.224mL,16.79mmol)中的溶液搅拌30min(反应混合物3)。单独地,向4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[(2,2,3,3-四甲基环丙基)甲氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25mg,0.03359mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中添加硅胶(100mg),并且在90℃加热混合物24h(反应混合物4)。合并所有四种反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的20%-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-(3-羟基吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(42mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.31(d,J=2.9Hz,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.63(m,2H),7.30(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),6.84(dd,J=8.6,0.8Hz,1H),5.97(d,J=2.8Hz,1H),3.50(dd,J=11.8,8.4Hz,21H),3.41(dp,J=20.3,6.7Hz,2H),2.93(dd,J=11.8,9.1Hz,1H),2.54(dt,J=16.6,8.3Hz,1H),2.09(dd,J=13.1,7.5Hz,1H),1.70-1.59(m,2H),1.59-1.48(m,2H),1.45(s,3H),1.37(s,3H)。ESI-MS m/z计算值533.1612,实验值534.5(M+1)$^+$;保留时间:0.45min(LC方法A)。

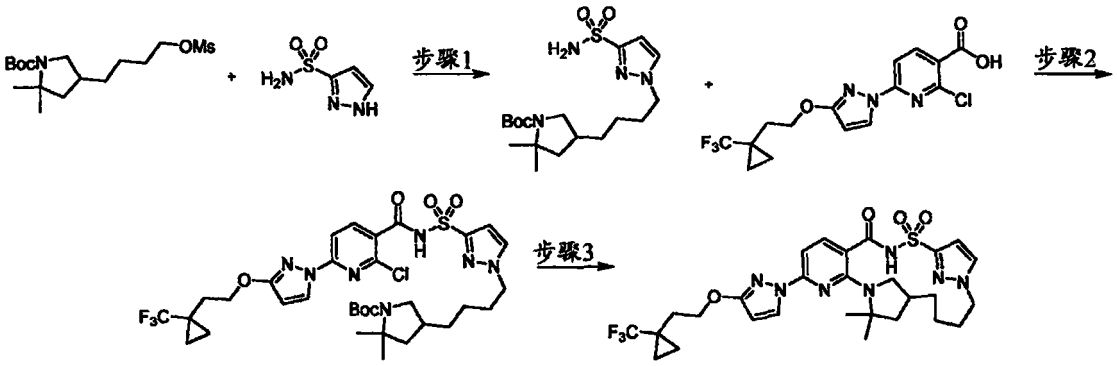
[3974] 步骤3:8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物38)

[3975] 

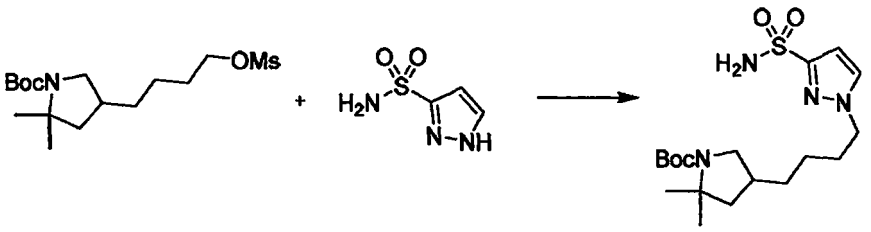
[3976] 向2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-(3-羟基吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(42mg,0.07865mmol)在二甲亚砜(2.0mL)中的溶液中添加3 Å分子筛,并且在室温搅拌混合物15min。随后,添加氟化铯(11.95mg,0.07865mmol)和碳酸钾(10.87mg,0.07865mmol),并且在140℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30%-80%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化滤液,得到呈白色固体的8-(3-羟基-1H-吡唑-1-基)-12,12-二

甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物38)(2.5mg,17%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.84(d,J=8.2Hz,1H),7.57-7.51(m,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.92(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=8.5Hz,1H),5.87(d,J=2.7Hz,1H),4.10-4.00(m,1H),3.66-3.49(m,1H),3.09-3.00(m,1H),2.90-2.82(m,1H),2.66(d,J=11.1Hz,1H),2.24-2.12(m,1H),1.92-1.82(m,1H),1.66(s,3H),1.59(s,3H),1.49-1.39(m,2H),0.95-0.83(m,2H)。ESI-MS m/z计算值497.1845,实验值498.5(M+1)$^+$;保留时间:1.48min(LC方法E)。

[3977] 实施例123:制备21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39)

[3978] 

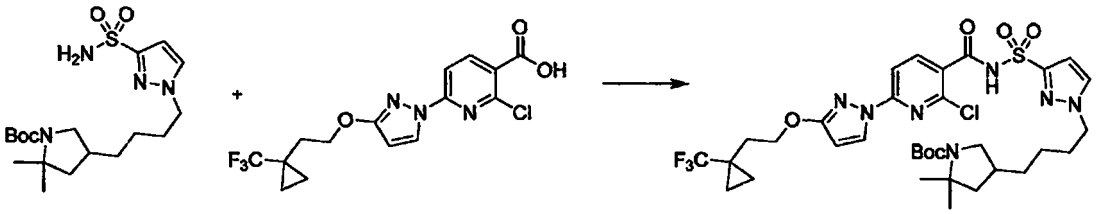
[3979] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3980] 

[3981] 将2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(848mg,2.426mmol)和1H-吡唑-3-磺酰胺(361.5mg,2.457mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(9.0mL)中,接着溶解碳酸钾(1.2g,8.683mmol),并且在密封的20mL小瓶中在60℃搅拌20h(UPLC指示转化为质量相同的期望产物加上次要较低极性第二峰,所述期望产物为次要区域异构体副产物)。冷却至室温,倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化棕色残余物,得到呈无色油状物的2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(427mg,44%),其在真空下变为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.87(d,J=2.3Hz,1H),7.37(s,2H),6.56(d,J=2.3Hz,1H),4.15(t,J=7.1Hz,2H),3.53(dd,J=11.2,5.4Hz,1H),2.76(dd,J=22.3,10.8Hz,1H),2.05(s,1H),1.94-1.83(m,1H),1.82-1.73(m,2H),1.40-1.35(m,12H),1.33(s,3H),1.30(d,J=2.5Hz,1H),1.23(s,4H)。ESI-MS m/z计算值400.21442,实验值401.2(M+1)$^+$;保留时间:1.64min(LC方法E)。

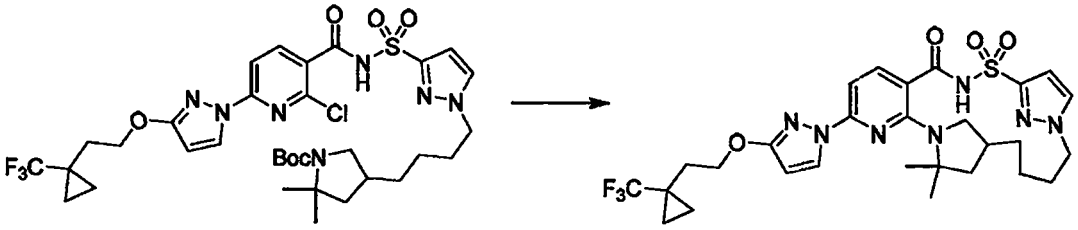
[3982] 步骤2:4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡

啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[3983] 

[3984] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(500mg,1.331mmol)和羰基二咪唑(215mg,1.326mmol)合并于四氢呋喃(8.0mL)中并且在50℃搅拌120min。随后,添加2,2--二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(423mg,1.056mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(350μL,2.340mmol),并且在50℃加热反应物20h。用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,随后用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至90%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(587mg,73%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.2(M+1)$^+$;保留时间:2.37min(LC方法E)。

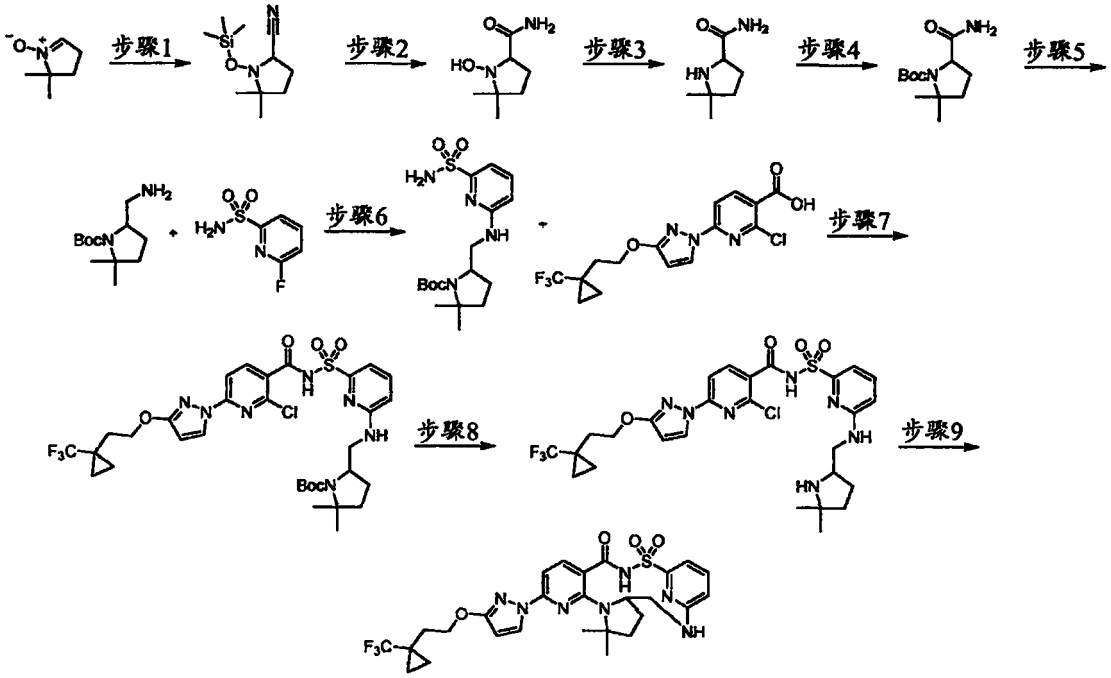
[3985] 步骤3:21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39)

[3986] 

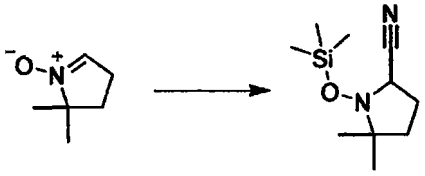
[3987] 将4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(580mg,0.7649mmol)溶解于二氯甲烷(12mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(6.0mL,4M在二噁烷中,24.00mmol),并在室温搅拌1h。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。移除有机层并用乙酸乙酯(2×10mL)进一步洗涤水层,合并有机层,用盐水洗涤,接着经硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸干。将此物质和碳酸钾(550mg,3.980mmol)、氟化铯(185mg,1.218mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(12mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃并搅拌18h。冷却至室温,并且将反应物用乙酸乙酯稀释,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物39)(176.9mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.59(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.99(d,J=2.1Hz,1H),7.77(d,J=8.3Hz,1H),6.97-6.81(m,2H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.30(dd,J=15.9,9.0Hz,4H),2.73(dt,J=22.6,11.0Hz,2H),2.31-2.18(m,

1H),2.18-2.03(m,3H),2.02-1.92(m,1H),1.89(dd,J=11.9,5.5Hz,1H),1.67(s,1H),1.61(s,3H),1.60-1.54(m,1H),1.52(s,3H),1.48(d,J=12.4Hz,1H),1.16-1.03(m,1H),0.99-0.93(m,2H),0.90(d,J=10.9Hz,2H),0.77(s,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.4(M+1)$^+$;保留时间:2.2min(LC方法E)。

[3988] 实施例124:制备7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物41)

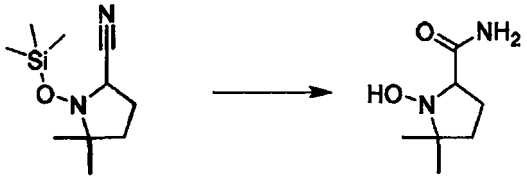
[3989] 

[3990] 步骤1:5,5-二甲基-1-三甲基硅烷基氧基-吡咯烷-2-甲腈

[3991] 

[3992] 将三甲基硅烷基甲腈(30.93g,39mL,311.8mmol)添加到含2,2-二甲基-1-氧负离子基(oxido)-3,4-二氢吡咯-1-鎓(23.31g,206.0mmol)的二氯甲烷(920mL),并且使混合物在室温保持搅拌过夜。在安全条件下减压浓缩反应混合物,以提供呈粗琥珀色油状物的期望产物5,5-二甲基-1-三甲基硅烷基氧基-吡咯烷-2-甲腈(44.04g,101%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值212.13,实验值213.2(M+1)$^+$;保留时间:2.325min(LC方法I)。

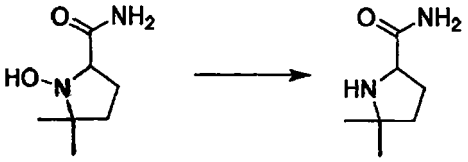
[3993] 步骤2:1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-甲酰胺

[3994] 

[3995] 将5,5-二甲基-1-三甲基硅烷基氧基-吡咯烷-2-甲腈(13g,61.22mmol)缓慢添加到硫酸(16o.1g,87mL,1.632mol)中,用冰浴冷却,并且在室温保持搅拌3h.用冰(400mL)稀释反应混合物,并且分3个部分用固态氢氧化钠(125g,3.125mol)缓慢中和所得混合物(最

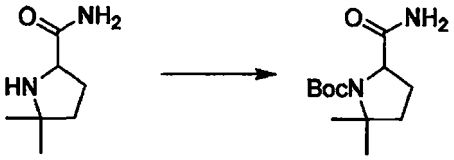
后两个部分溶解于水(75mL)中),并且pH验证为弱碱性至中性。用乙酸乙酯(3×500mL)萃取混合物。将有机相合并,经无水硫酸钠干燥,过滤,并接着减压浓缩,随后真空干燥,以提供呈浅黄色粉末的期望产物1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(8.51g,88%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm 0.92(s,3H),1.07(s,3H),1.38-1.59(m,3H),1.91-2.09(m,1H),3.13-3.22(m,1H),6.92(br.s.,1H),7.08(br.s.,1H),7.62(s,1H)。ESI-MS m/z计算值158.198,实验值159.2(M+1)$^+$;保留时间:1.561min(LC方法I)。

[3996] 步骤3:5,5-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[3997] 

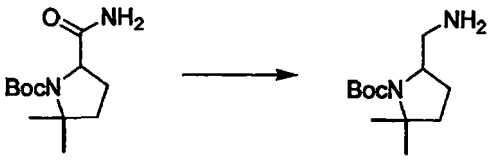
[3998] 将溶解于甲醇(200mL)中的1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-甲酰胺(8.51g,53.79mmol)与雷尼镍(8.7g,148.2mmol)和来自气体容量为8L的充气气球的氢气一起搅拌过夜。5h后,添加更多雷尼镍(8g,136.3mmol)并且搅拌混合物过夜。将另外的雷尼镍(9.69g,165.1mmol)放入混合物中,并且经3天进一步搅拌混合物。将更多雷尼镍(9.5g,161.9mmol)添加到反应混合物中并且搅拌混合物4h。倾析反应混合物并且用甲醇(3×250mL)洗涤镍固体,并且向合并的甲醇级分中添加一些硅藻土,随后经硅藻土过滤,并用甲醇洗涤滤饼。减压浓缩合并的滤液,以提供呈米色固体的期望产物5,5-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺(7.29g,95%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 1.16(s,3H),1.19(s,3H),1.45-1.72(m,2H),1.81(br.s.,1H),1.92-2.09(m,1H),2.18-2.40(m,1H),3.78(dd,J=9.4,6.2Hz,1H),5.70(br.s.,1H),7.45(br.s.,1H)。ESI-MS m/z计算值142.1106,实验值143.2(M+1)$^+$;保留时间:0.31min(LC方法I)。

[3999] 步骤4:5-氨甲酰基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4000] 

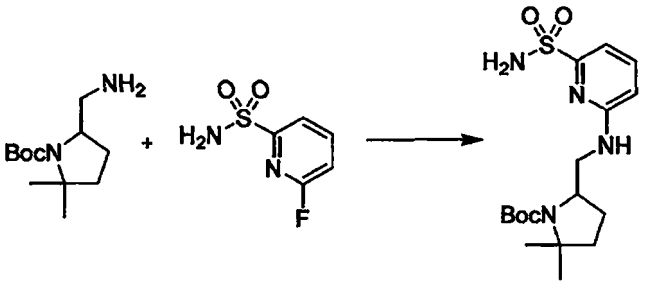
[4001] 将二碳酸二叔丁酯(21g,96.22mmol)添加到溶解于二噁烷(140mL)中的5,5-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺(7.25g,50.98mmol),并且将水(50mL)添加至混合物,接着使所述混合物保持在室温搅拌过夜。将溶解于水(100mL)中的氢氧化钠(1.84g,46.00mmol)添加至混合物,并且使混合物保持搅拌2min,接着添加乙酸乙酯(200mL)并丢弃水相。将有机级分经无水硫酸镁干燥,过滤,随后减压浓缩。在静置于真空下后使所得油状物部分固化。将固体在庚烷(50mL)中研磨,过滤并用更多庚烷(3×100mL)洗涤,接着真空干燥,以提供呈白色粉末的5-氨甲酰基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.95g,89%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 1.33(br.s.,3H),1.48(br.s.,12H),1.70-2.34(m,4H),4.16-4.48(m,1H),5.30-5.58(m,1H),5.71-7.03(m,1H)。ESI-MS m/z计算值242.163,实验值143.2=(M+1-Boc)$^+$;保留时间:1.67min(LC方法I)。

[4002] 步骤5:5-(氨基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4003] 

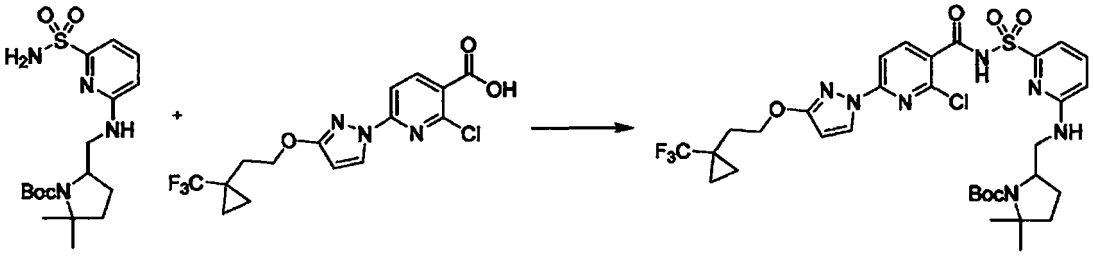
[4004] 将5-氨甲酰基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.3g,21.87mmol)添加至硼烷-四氢呋喃(102mL,1M在四氢呋喃中,102.0mmol),并且在析氢停止后,将反应混合物加热至70℃过夜。用浓氯化铵(1mL)缓慢淬灭反应混合物。随后将此混合物转移至含有去离子水(110mL)的1L圆底烧瓶中。随着剧烈搅拌添加碘(100mg,0.020mL,0.394mmol),并且使混合物保持暴露在空气中搅拌2h。减压浓缩反应混合物,并且使用10%-100%甲醇/二氯甲烷的梯度对所得残余物进行硅胶纯化。通过将氢氧化铵(2mL)施加在柱顶部,接着用纯甲醇洗脱(进行3×)来回收其他物质。这提供呈琥珀色油状物的5-(氨基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.19g,24%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm1.27(br.s.,3H),1.33-1.51(m,14H),1.62-1.76(m,2H),1.78-2.03(m,2H),2.53(dd,J=12.6,8.2Hz,1H),2.73-3.00(m,1H),3.61-3.99(m,1H)。ESI-MS m/z计算值228.331,实验值229.3$(M+1)^+$;保留时间:1.33min(LC方法I)。

[4005] 步骤6:2,2-二甲基-5-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4006] 

[4007] 向含5-(氨基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.6131mmol)和6-氟吡啶-2-磺酰胺(108.0mg,0.6131mmol)的二甲亚砜(1.179mL)中添加碳酸钾(86.43mg,0.6254mmol),并且在100℃搅拌混合物20h,随后使其冷却至室温。用乙酸乙酯稀释并倒入1M柠檬酸中。分离各层,随后用饱和盐水溶液洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成黄色泡沫,所述黄色泡沫通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-5-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(115.6mg,49%)。ESI-MS m/z计算值384.18314,实验值385.4$(M+1)^+$;保留时间:0.62min(LC方法A)。

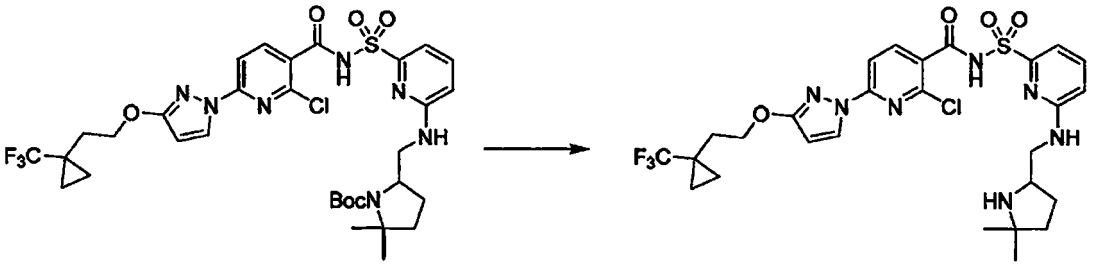
[4008] 步骤7:5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4009] 

[4010] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡

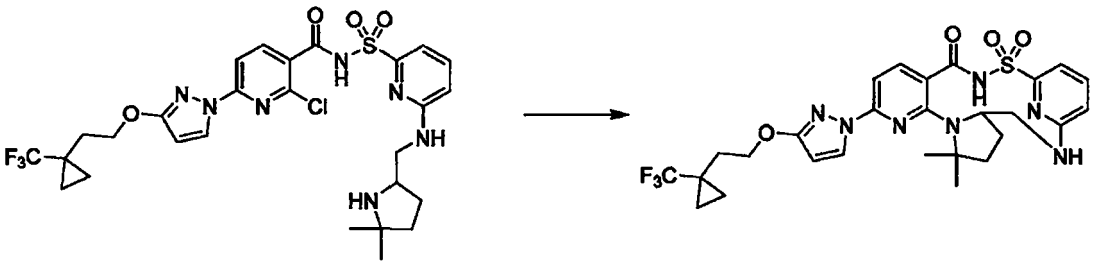
啶-3-甲酸(113.0mg,0.3007mmol)和羰基二咪唑(53.44mg,0.3296mmol)合并于四氢呋喃(1.659mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-5-[[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(115.6mg,0.3007mmol)的四氢呋喃(2.213mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(94.25mg,92.58μL,0.6191mmol),并且在50℃加热反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释,并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后使用反相HPLC-MS方法,用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(119.2mg,53%)。ESI-MS m/z计算值741.2323,实验值742.2(M+1)$^+$;保留时间:0.88min(LC方法A)。

[4011] 步骤8:2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4012] 

[4013] 将5-[[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]甲基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(119.2mg,0.1606mmol)溶解于二氯甲烷(520.2μL)中,并且向该混合物中添加三氟乙酸(840.1mg,567.6μL,7.368mmol),并在室温搅拌所得混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于二氯甲烷和己烷(1:1)中,并且接着将物质减压蒸干并置于真空下过夜,得到2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(92.9mg,90%)。ESI-MS m/z计算值641.1799,实验值642.2(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

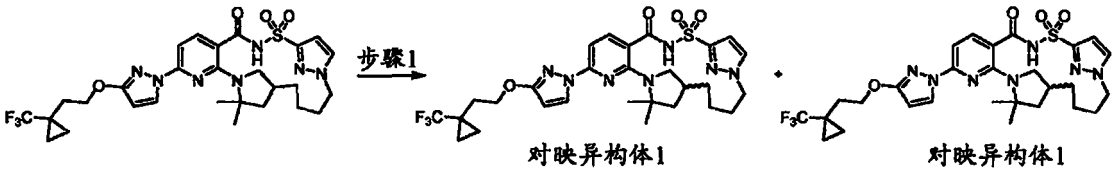
[4014] 步骤9:7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物41)

[4015] 

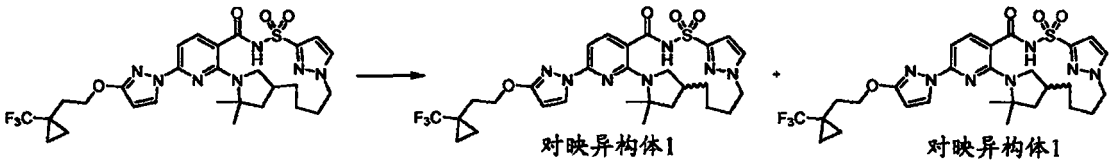
[4016] 向2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(92.9mg,0.1447mmol)在二甲亚砜(3.716mL)中的溶液中添加碳酸钾(99.99mg,0.7235mmol)、CsF(26.37mg,

0.1736mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至150℃并搅拌过夜。冷却至室温,过滤并且使用反相HPLC-MS方法,用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化。合并含有产物的级分,通过旋转蒸发移除乙腈,用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液(1×)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成呈白色固体的7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物41)(27.6mg,31%)。ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.0(M+1)⁺;保留时间:1.89min(LC方法B)。

[4017] 实施例125:制备21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物44)和21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物45)

[4018] 

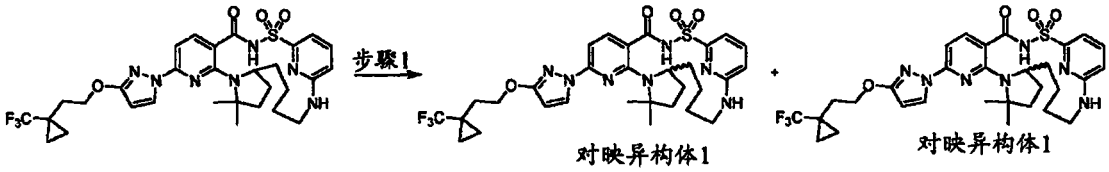
[4019] 步骤1:21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物44)和21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物45)

[4020] 

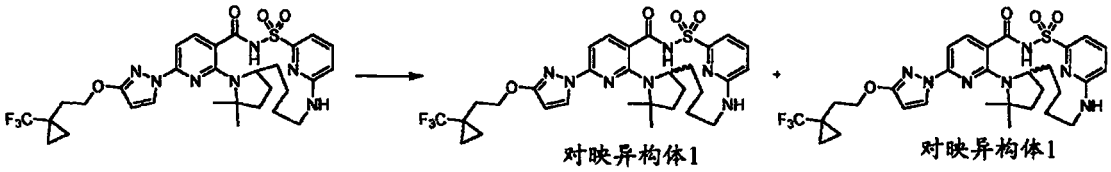
[4021] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及25%乙腈:甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(160mg,0.2548mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物44)(65.8mg,82%);ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.4(M+1)⁺;保留时间:2.2min(LC方法E),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)

(化合物45)(70.8mg,89%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d6)δ12.59(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.77(d,J=7.2Hz,1H),7.02-6.80(m,2H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.44-4.19(m,4H),2.70(d,J=21.3Hz,2H),2.20(s,1H),2.08(t,J=7.1Hz,2H),2.00(d,J=6.6Hz,1H),1.89(dd,J=11.9,5.6Hz,1H),1.67(d,J=5.7Hz,1H),1.61(s,3H),1.61-1.53(m,2H),1.52(s,3H),1.48(d,J=12.2Hz,1H),1.18-1.04(m,1H),1.00-0.93(m,2H),0.89(s,2H),0.77(s,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.4(M+1)$^+$;保留时间:2.2min(LC方法E)。

[4022] 实施例126:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物46)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物47)

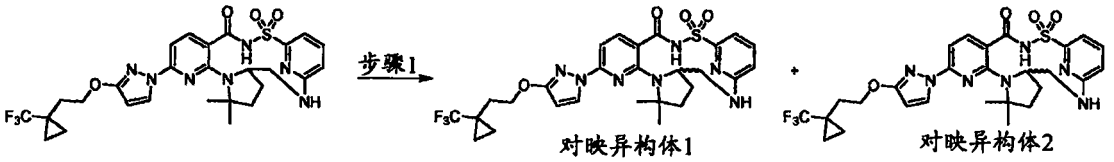
[4023] 

[4024] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物46)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物47)

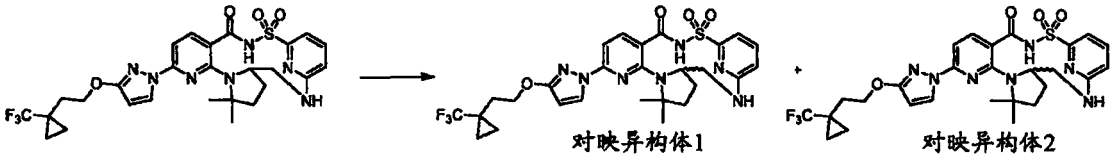
[4025] 

[4026] 使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及18%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂))/82%二氧化碳流动相(10mL/min)对12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(23mg,0.03320mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物46)(6.9mg,64%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.3(M+1)$^+$;保留时间:1.97min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,20,25-五氮杂四环[19.3.1.05,10.011,15]二十五碳-1(24),5,7,9,21(25),22-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物47)(6.8mg,63%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.3(M+1)$^+$;保留时间:1.97min(LC方法B)。

[4027] 实施例127:制备7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物50)和7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物51)

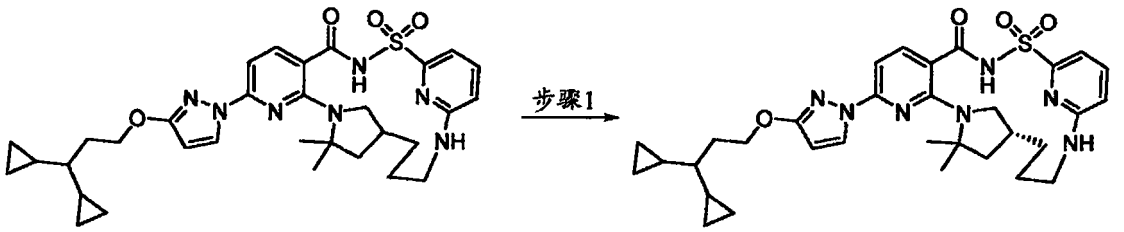
[4028] 

[4029] 步骤1:7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物50)和7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物51)

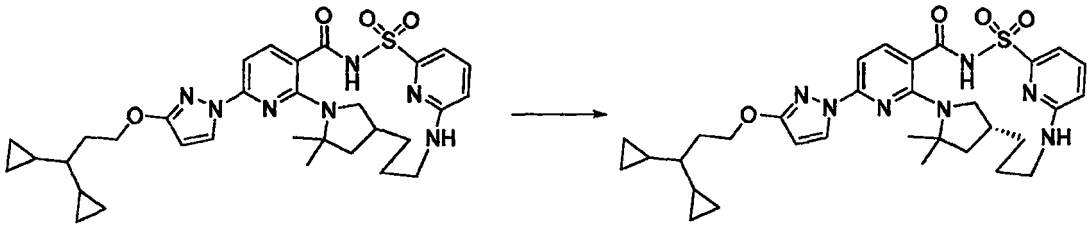
[4030] 

[4031] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒度)以及32%乙腈/甲醇(90:10;无改性剂)/68%二氧化碳流动相(10mL/min)(注入体积=70μL,24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(26mg,0.04246mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体1)(化合物50)(11.8mg,92%);ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.3(M+1)⁺;保留时间:1.93min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的7,7-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.04,8.09,14]二十二碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物51)(12.8mg,100%);ESI-MS m/z计算值605.2032,实验值606.3(M+1)⁺;保留时间:1.93min(LC方法B)。

[4032] 实施例128:制备(14R)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物65)

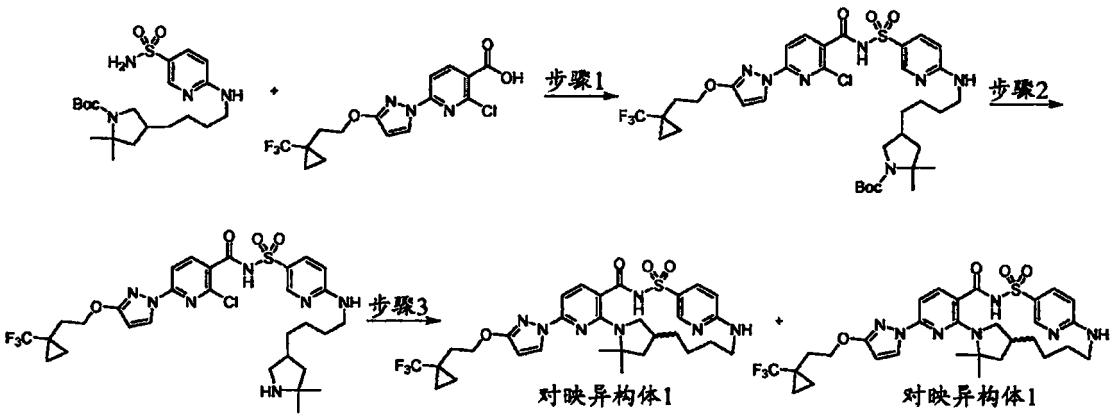
[4033] 

[4034] 步骤1:(14R)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物65)

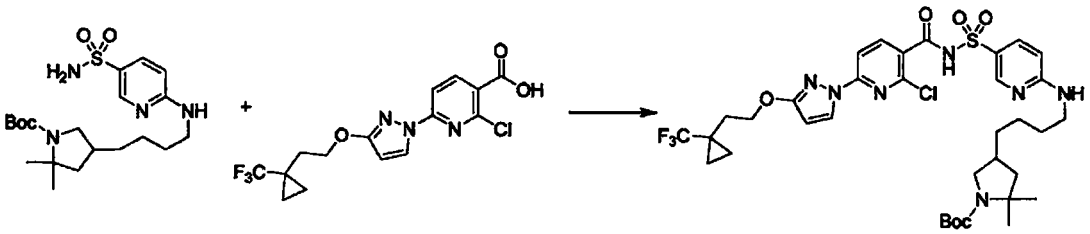
[4035] 

[4036] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及38%乙腈:甲醇(90:10))/62%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的(14R)-8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物65)(51.2mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.10(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),8.06(d,J=8.2Hz,1H),7.55(s,1H),7.50(d,J=6.8Hz,1H),7.28(s,1H),6.57(s,1H),5.91(d,J=2.7Hz,1H),4.69(s,1H),4.43(t,J=6.8Hz,2H),3.92(s,1H),3.34(t,J=8.4Hz,1H),3.17(s,1H),3.06(s,1H),2.07(dd,J=12.1,7.5Hz,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.62(d,J=4.7Hz,10H),0.67(ddt,J=13.3,8.5,4.2Hz,2H),0.44(tdd,J=8.1,5.0,3.7Hz,4H),0.37-0.29(m,1H),0.20(dq,J=6.5,4.2,3.6Hz,2H),0.11(dp,J=9.7,4.7Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值619.29407,实验值620.23(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法G)。

[4037] 实施例129:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物67)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物68)

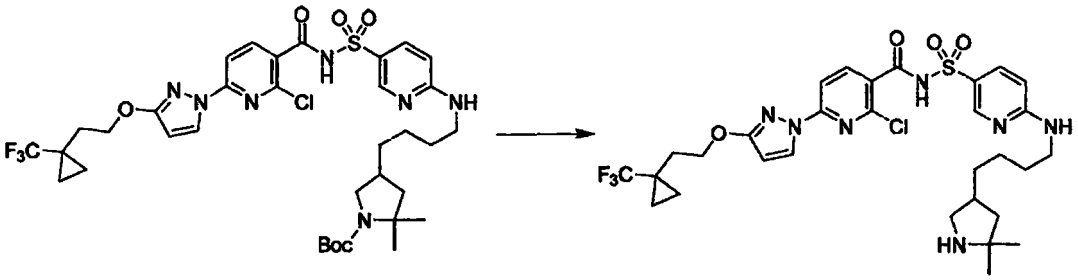
[4038] 

[4039] 步骤1:4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4040] 

[4041] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(353.0mg,0.9396mmol)和羰基二咪唑(152.4mg,0.9396mmol)合并于四氢呋喃(3.834mL)中,并且在50℃松盖搅拌120min。随后,添加含2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(267.2mg,0.6264mmol)的四氢呋喃(5.114mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(187.4μL,1.253mmol),并且在50℃加热反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释,并且用氯化铵饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到呈白色固体的4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(422.4mg,86%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.2 $(M+1)^+$;保留时间:0.86min(LC方法A)。

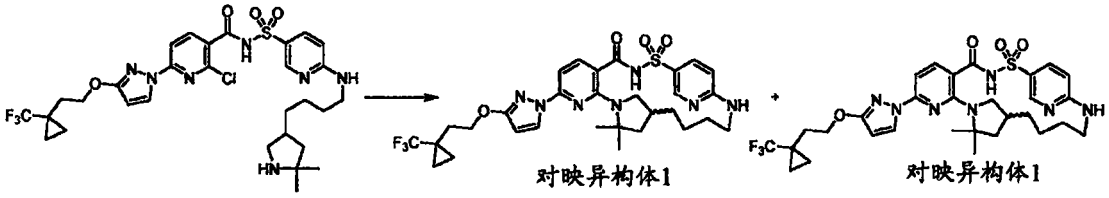
[4042] 步骤2:2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4043] 

[4044] 将4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(422.4mg,0.5386mmol)溶解于二氯甲烷(1.843mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(1.904mL,24.71mmol)并在室温搅拌混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水

溶液和乙酸乙酯中,并分离各层。(注意:产物在这些条件下在乙酸乙酯中的溶解度不良,添加一些甲醇会有所帮助,需要蒸发有机层而无需使用固体干燥剂)。通过旋转蒸发浓缩有机层,接着真空干燥,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(323.6mg,88%)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.2(M+1)$^+$;保留时间:0.58min(LC方法A)。

[4045] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物67)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物68)

[4046] 

[4047] 向2-氯-N-[[6-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(323.6mg,0.4730mmol)在二甲亚砜(12.94mL)中的溶液中添加碳酸钾(392.2mg,2.838mmol)、CsF(86.22mg,0.5676mmol)和少量3 Å分子筛。将所得混合物封盖,并且加热至165℃,持续16h。随后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用NH_4Cl饱和水溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成422mg茶色非晶形固体,使用ChiralPak OD-3柱,用经2分钟运行的等度30%甲醇(20mM NH_3改性剂)/70%二氧化碳流动相洗脱对所述茶色非晶形固体进行手性SFC层析,得到仍含有一些杂质的预期产物的单一对映异构体(第一洗脱,峰1)和仍含有一些杂质的预期产物的另一单一对映异构体(第二洗脱,峰2),两者均为白色固体。

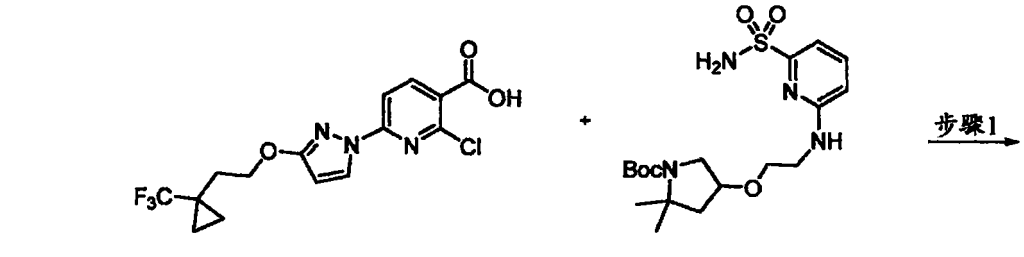
[4048] 过滤来自SFC手性分离的第一洗脱峰1(50.2mg)并且使用反相HPLC-MS方法,用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的1%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物67)(27.7mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.15(s,1H),8.47(s,1H),8.19(d,J=2.7Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.30(s,1H),6.89(d,J=8.3Hz,1H),6.56(d,J=8.9Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.45(s,1H),2.07(t,J=7.1Hz,3H),1.99(s,1H),1.72(s,1H),1.54(s,10H),1.25(d,J=9.7Hz,2H),1.05(s,2H),0.99-0.92(m,2H),0.92-0.84(m,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法B)。

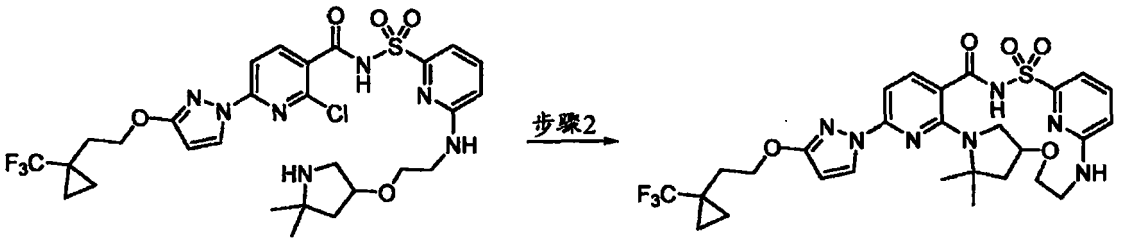
[4049] 过滤来自SFC手性分离的第二洗脱峰2(46.5mg)并且使用反相HPLC-MS方法,用由

Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的1%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,21-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物68)(29.4mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.15(s,1H),8.46(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.80(d,J=8.5Hz,1H),7.28(s,1H),6.88(d,J=8.3Hz,1H),6.55(d,J=8.9Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.07(t,J=7.1Hz,3H),1.99(s,1H),1.72(d,J=10.9Hz,1H),1.54(d,J=1.3Hz,10H),1.29-1.14(m,2H),1.04(s,2H),0.97-0.94(m,2H),0.91-0.86(m,2H)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.11min(LC方法B)。

[4050] 实施例130:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物69)

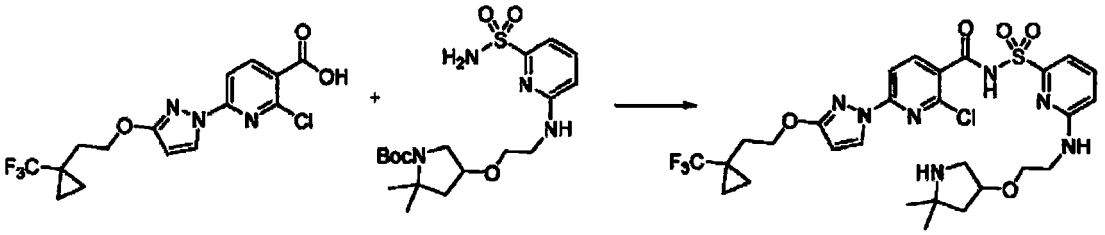
[4051]





[4052] 步骤1:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

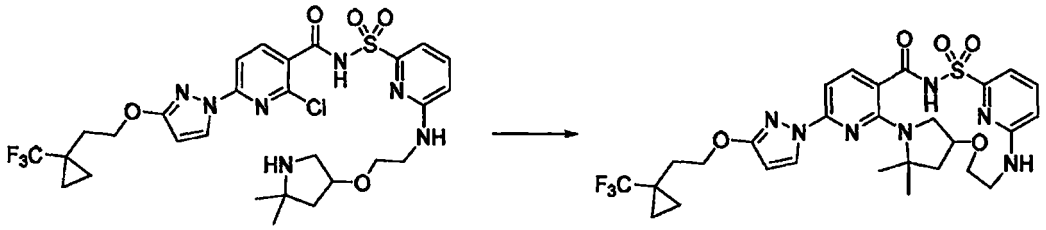
[4053]



[4054] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(154mg,0.4099mmol)和羰基二咪唑(66mg,0.4070mmol)合并于四氢呋喃(2.0mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(94mg,0.2268mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(85.0μL,0.5684mmol),并且在50℃加热反应物36h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水(5mM盐酸))纯化,得到呈白色固体的4-[2-[[6-[[2-氯-

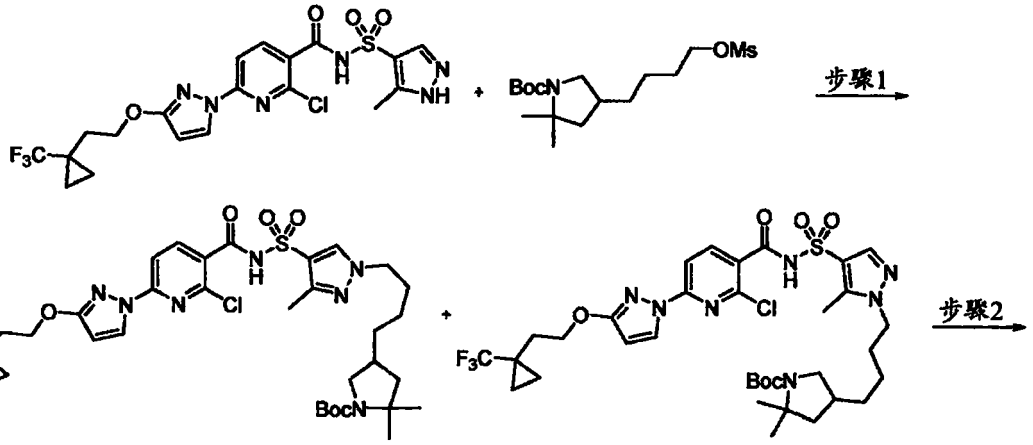
6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,44%)。ESI-MS m/z计算值771.24286,实验值772.2(M+1)$^+$;保留时间:2.28min(LC方法E)。

[4055] 步骤2:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物69)

[4056] 

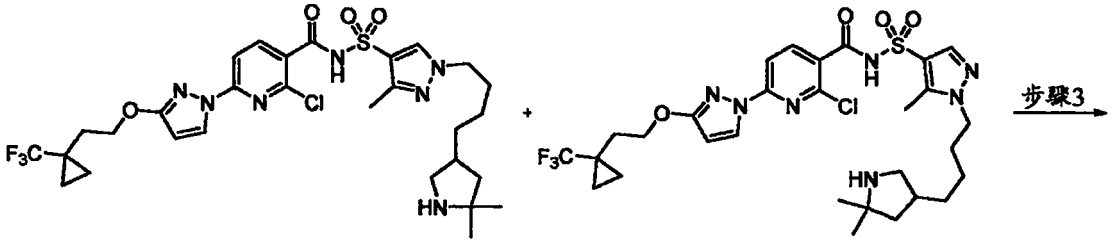
[4057] 将4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,0.09971mmol)溶解于二氯甲烷(1.6mL)中,并且向混合物中添加盐酸(800μL,4M在二噁烷中,3.200mmol)并在室温搅拌混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。将有机层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质和碳酸钾(72mg,0.5210mmol)、氟化铯(25.0mg,0.1646mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(1.6mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃,并搅拌20h。冷却至室温,过滤,并且接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水(5mM盐酸))纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物69)(38.8mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.59(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.59(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),7.10(d,J=7.0Hz,1H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),6.71(d,J=8.2Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.11(td,J=12.8,5.9Hz,2H),3.88(t,J=11.6Hz,1H),3.61(dd,J=8.7,4.2Hz,1H),3.32-3.20(m,1H),3.06(dd,J=10.6,5.0Hz,1H),2.92-2.77(m,1H),2.08(t,J=7.1Hz,3H),1.79(t,J=10.9Hz,1H),1.57(d,J=9.8Hz,6H),1.00-0.93(m,2H),0.88(s,2H)。ESI-MS m/z计算值635.21375,实验值636.2(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法E)。

[4058] 实施例131:制备21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物76)和12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物71)

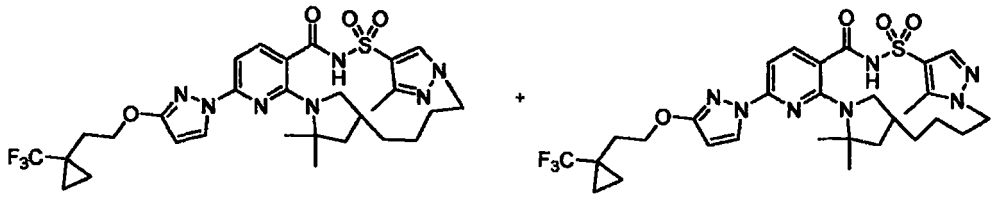


区域异构体的混合物

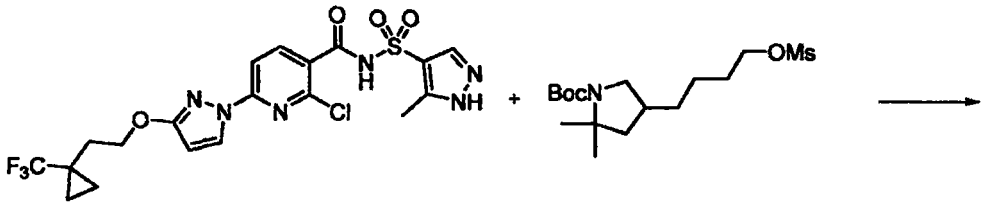
[4059]



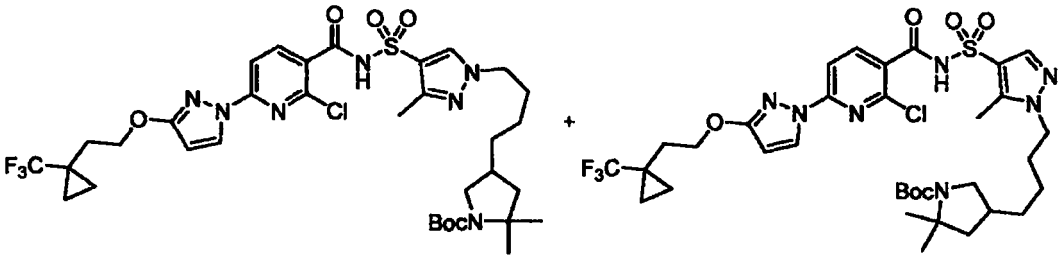
区域异构体的混合物



[4060] 步骤1:4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)



[4061]

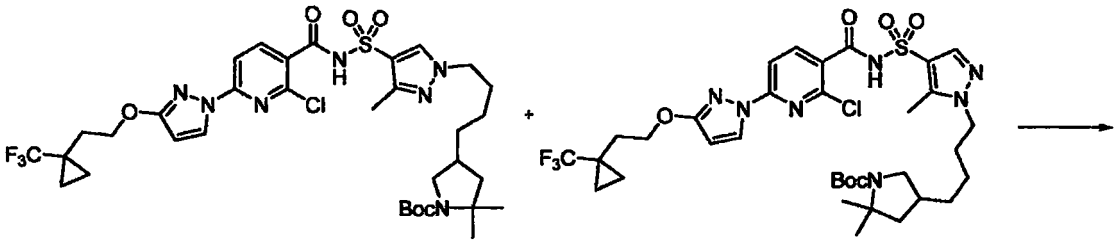


区域异构体的混合物

[4062] 向小瓶中添加2-氯-N-[(5-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(454mg,0.8749mmol)、N,N-二甲基甲酰胺

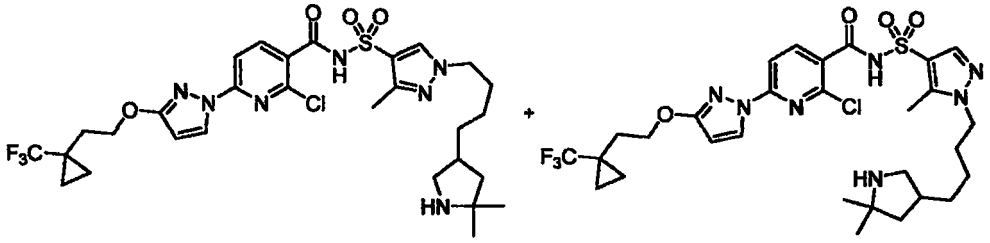
(4mL)和碳酸钾(424mg,3.068mmol)。在室温搅拌反应物5min,并接着逐滴添加含2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(410mg,1.173mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)。将反应物置于80℃油浴中过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(10%-99%乙腈:水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(184.3mg,27%)。ESI-MS m/z计算值771.27924,实验值772.7(M+1)$^+$;保留时间:1.85min(LC方法G)。

[4063] 步骤2:2-氯-N-[1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[4-(5,5-二.甲基吡咯烷-3-基)丁基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)



区域异构体的混合物

[4064]

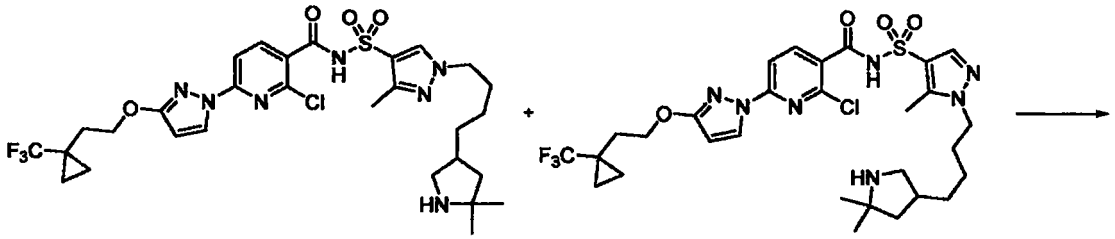


区域异构体的混合物

[4065] 向烧瓶中添加4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(81mg,0.1049mmol)、二氯甲烷(3mL)以及三氟乙酸(450μL,5.841mmol)。在室温搅拌反应物90min。蒸发反应物。用2M碳酸钾洗涤残余物,并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供2-氯-N-[1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(70mg,99%)。ESI-MS m/z计算值671.2268,实验值672.2(M+1)$^+$;保留时间:1.64min(LC方法B)。

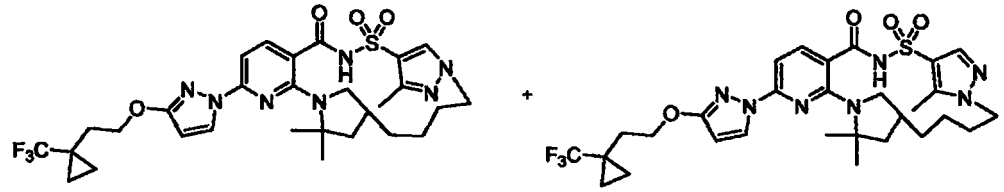
[4066] 步骤3:21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11

(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物76)和12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物71)



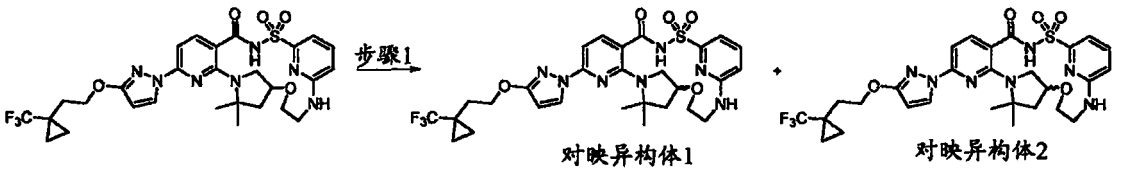
[4067]

区域异构体的混合物

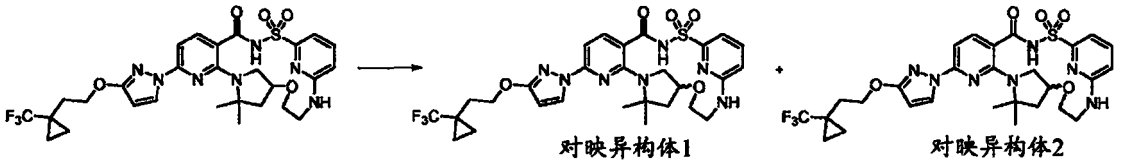


[4068] 向2-氯-N-[1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(70mg,0.1041mmol)中添加碳酸钾(72mg,0.5210mmol)、氟化铯(36mg,0.2370mmol)和二甲亚砜(800μL)。在150℃加热反应物过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(20%-80%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到作为待洗脱的第一峰的12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物71)(16.6mg,50%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.25(s,1H),8.63(s,1H),8.21(dd,J=4.5,2.8Hz,1H),7.85-7.74(m,1H),6.92(dd,J=8.3,4.4Hz,1H),6.11(dd,J=2.7,1.5Hz,1H),4.31(q,J=6.4,5.9Hz,3H),4.10(dd,J=11.9,6.8Hz,1H),2.85(t,J=10.1Hz,1H),2.67(bs,1H),2.39(s,3H),2.15-2.02(m,4H),1.83(dd,J=11.8,5.6Hz,1H),1.58(d,J=6.7Hz,4H),1.51(d,J=5.9Hz,5H),1.19(d,J=8.8Hz,2H),1.02-0.93(m,2H),0.93-0.85(m,2H),0.13(s,1H),ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.4(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二峰的21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物76)(4.2mg,13%);ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.3(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)

[4069] 实施例132:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物74)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物75)

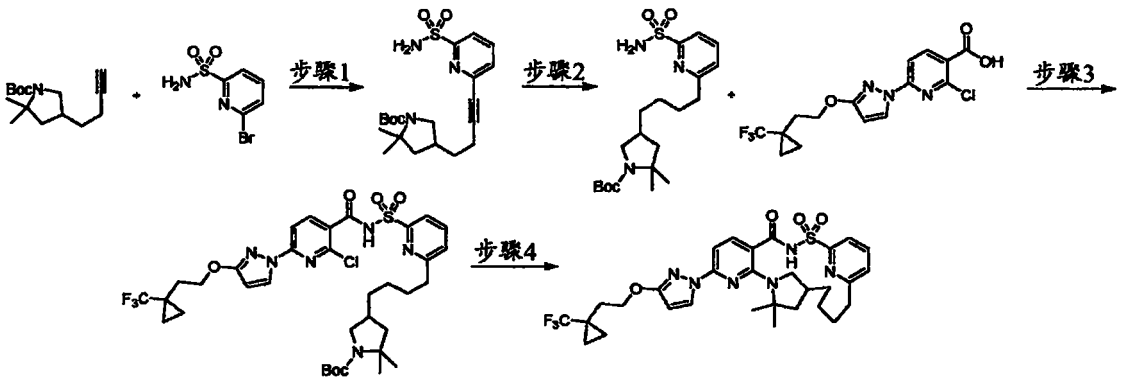
[4070] 

[4071] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物74)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物75)

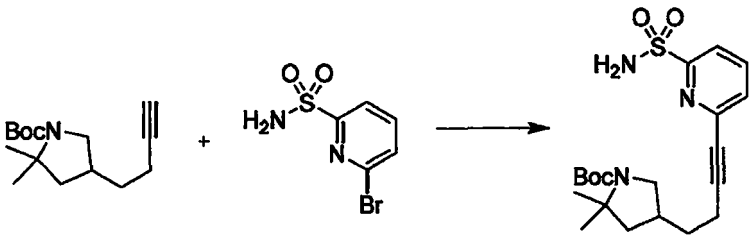
[4072] 

[4073] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及5%至60%的甲醇(20mM NH_3)/二氧化碳流动相(50mL/min)的梯度对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(36mg,0.05607mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物74)(9.76mg,54%);ESI-MS m/z计算值635.21375,实验值636.2(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法E),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5(10),6,8,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物75)(11.29mg,63%);ESI-MS m/z计算值635.21375,实验值636.2(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法E)。

[4074] 实施例133:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物78)

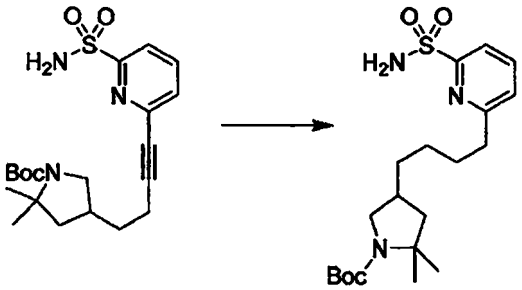
[4075] 

[4076] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4077] 

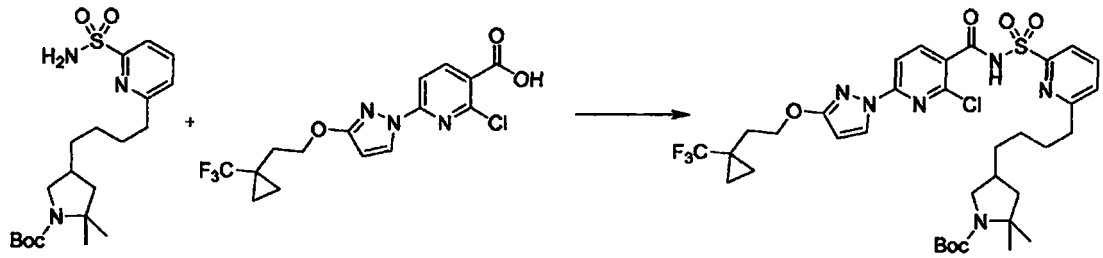
[4078] 在圆底烧瓶中按顺序添加6-溴吡啶-2-磺酰胺(840mg,3.543mmol)、反式-二氯双(三苯基膦)钯(II)(125mg,0.1781mmol)和碘化亚铜(34mg,0.1785mmol)。随后向容器中添加无水N,N-二甲基甲酰胺(11mL),在氮气下用橡胶隔片密封,接着添加二异丙胺(1000μL,7.135mmol)。随后,添加含4-丁-3-炔基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.15g,4.575mmol)的3mL N,N-二甲基甲酰胺,并且在氮气气氛下在油浴中将反应混合物加热至100℃,持续2h.用乙酸乙酯稀释残余物,并且用水(2×50mL)洗涤,随后用盐水(50mL)洗涤。将有机层合并,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成橙色残余物,所述橙色残余物通过硅胶层析,使用100%已烷至90%乙酸乙酯/已烷的梯度纯化,得到呈淡黄色泡沫的2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.04(t,J=7.8Hz,1H),7.85(dd,J=7.9,0.8Hz,1H),7.67(dd,J=7.7,3.5Hz,1H),7.53(s,2H),3.63(dd,J=18.0,9.0Hz,1H),2.88(q,J=10.5Hz,1H),2.58-2.52(m,1H),2.24(s,1H),1.94(dd,J=20.1,6.4Hz,1H),1.64(dd,J=14.1,7.0Hz,2H),1.50(dd,J=22.0,9.7Hz,1H),1.39(dd,J=18.3,9.6Hz,13H),1.26(s,3H)。ESI-MS m/z计算值407.18787,实验值408.2(M+1)+;保留时间:1.77min(LC方法E)。

[4079] 步骤2:2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4080] 

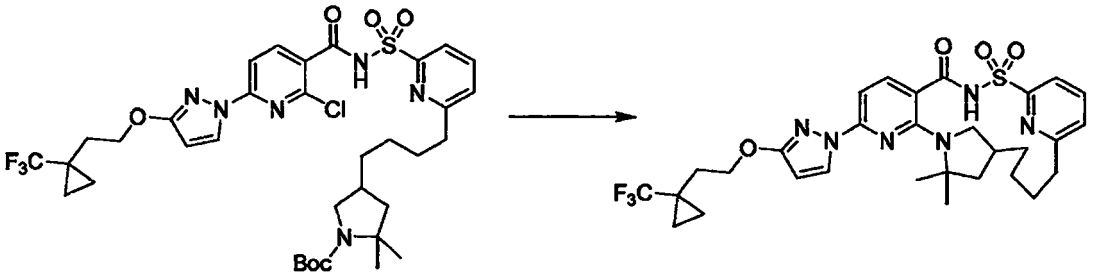
[4081] 向2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁-3-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.1g,2.699mmol)中添加氧化铂(61.29mg,0.2699mmol),随后添加甲醇(11.00mL),并且用氮气,接着用氢气吹扫混合物,随后用氢气气球封盖,并搅拌4h。另外添加氧化铂(61.29mg,0.2699mmol)并搅拌1h。经硅藻土过滤反应混合物并用过量甲醇洗涤,并且接着浓缩滤液。随后通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的梯度来纯化残余物,得到呈黄色泡沫的2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.10g,99%),其混杂有少量烯烃中间体并直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值411.21918,实验值412.2$(M+1)^+$;保留时间:1.85min(LC方法E)。

[4082] 步骤3:4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4083] 

[4084] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(685mg,1.823mmol)和羰基二咪唑(296mg,1.825mmol)合并于四氢呋喃(11mL)中并且在50℃搅拌90min.随后,添加2,2-二甲基-4-[4-(6-氨磺酰基-2-吡啶基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.215mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(455μL,3.043mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(165mg,35%)。ESI-MS m/z计算值768.2684,实验值769.2(M+1)$^+$;保留时间:2.13min(LC方法G)。

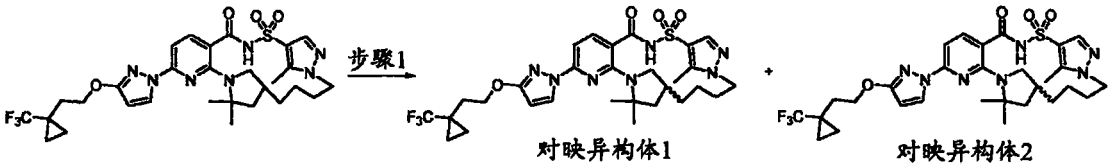
[4085] 步骤4:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物78)

[4086] 

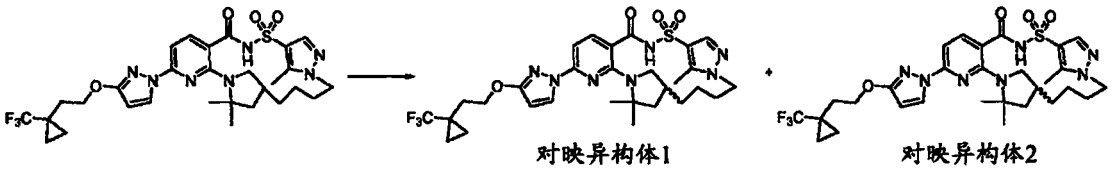
[4087] 将4-[4-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125mg,0.1625mmol)溶解于二氯甲烷(2.5mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(1.5mL,4M在二噁烷中,6.000mmol),并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且与碳酸钾(135mg,0.9768mmol)、氟化铯(40mg,0.2633mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(2.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃,并搅拌20h。冷却至室温,并且过滤混合物,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水(5mM盐酸))纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物78)(37.67mg,37%)。ESI-MS m/z计算值632.23926,实验值633.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法G)。

[4088] 实施例134:制备21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物80)和21,21,23-三甲基-4-(3-

{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物81)

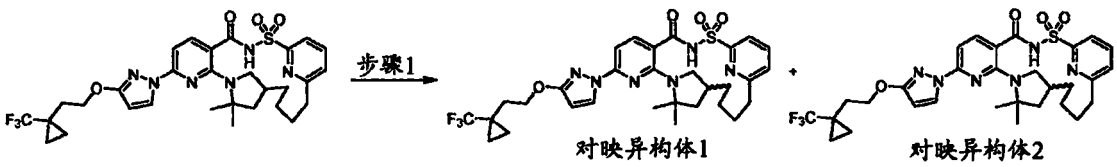
[4089] 

[4090] 步骤1:21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物80)和21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物81)

[4091] 

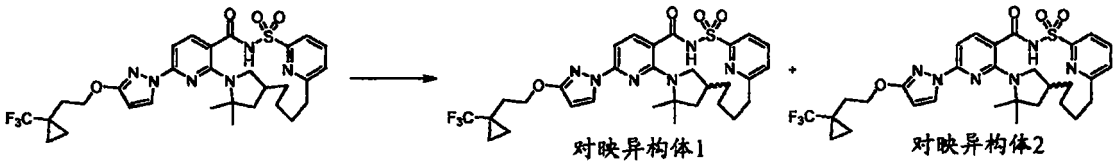
[4092] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21mm柱,5μm粒径)以及20%-25%甲醇(20mM NH_3)/二氧化碳流动相(50mL/min)(注入体积=950μL,4mg/mL在含50%甲醇的二甲亚砜中的溶液)对21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(12mg,0.01888mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物80)(3.3mg,55%);ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.3(M+1)⁺;保留时间:2.95min(LC方法D)以及作为待洗脱的第二对映异构体的21,21,23-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物81)(3.8mg,63%);ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.3(M+1)⁺;保留时间:2.95min(LC方法D)。

[4093] 实施例135:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物86)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物87)

[4094] 

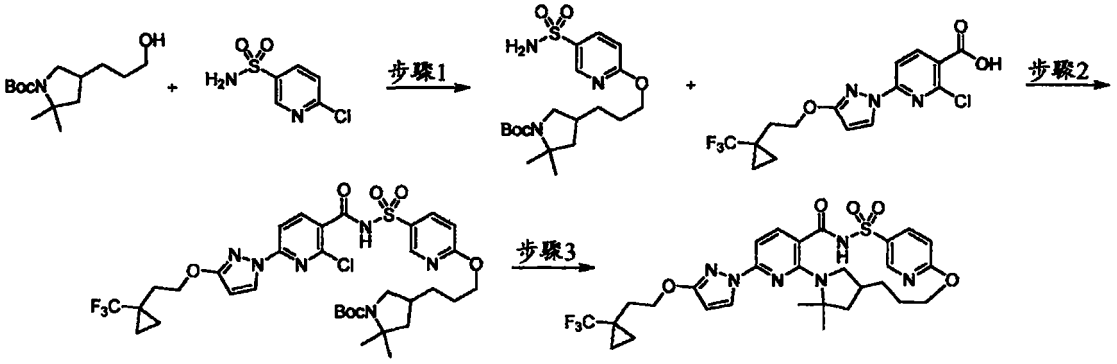
[4095] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-

2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物86)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物87)

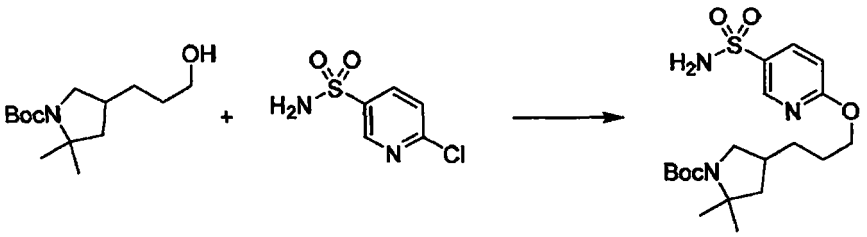
[4096] 

[4097] 通过SFC层析,使用Chiral Pak AS-H(250×10mm),柱,5μm粒径)以及25%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂)、75%二氧化碳流动相(10mL/min)(注入体积=70μL,约24mg/mL在乙腈:甲醇(90:10)中)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(34.9mg,0.05516mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物86)(13.11mg,74%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.74(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),8.08(t,J=7.7Hz,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.64(d,J=7.6Hz,1H),6.92(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),2.87(s,2H),2.84-2.77(m,1H),2.67(t,J=12.6Hz,1H),2.16(dd,J=11.5,5.3Hz,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),1.98-1.85(m,2H),1.61(s,1H),1.53(t,J=24.3Hz,8H),1.45(s,1H),1.03(dd,J=12.9,7.3Hz,1H),0.96(t,J=5.7Hz,2H),0.92(d,J=8.6Hz,1H),0.89(s,2H),ESI-MS m/z计算值632.23926,实验值633.2(M+1)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法G)以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物87)(12.96mg,74%);ESI-MS m/z计算值632.23926,实验值633.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法G)。

[4098] 实施例136:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,20-四氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5(10),6,8,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物90)

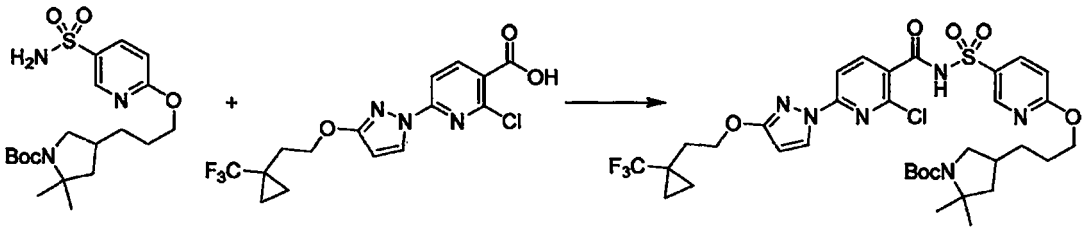
[4099] 

[4100] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4101] 

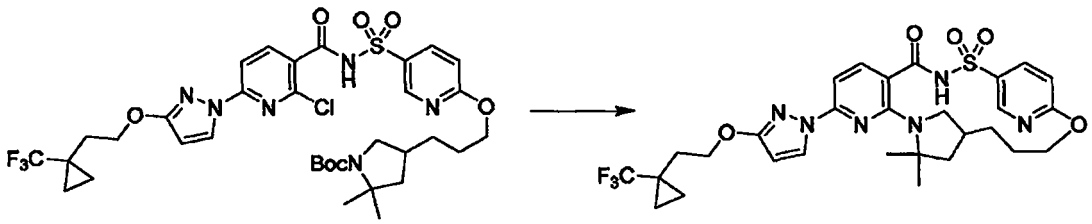
[4102] 向在氮气气氛下搅拌的含4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,1.554mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4.0mL)中逐份添加NaH(125mg,3.125mmol)(注意:气体析出),并且在室温搅拌混合物20min。随后添加6-氯吡啶-3-磺酰胺(296mg,1.537mmol),并且在室温搅拌所得混合物140min,接着添加NaH(62mg,1.550mmol)(注意:气体析出),并且在配备回流冷凝器后将所得混合物加热至100℃,持续20h。添加更多6-氯吡啶-3-磺酰胺(145mg,0.750mmol)、NaH(62mg,1.55mmol),并且加热至105℃,持续20h。随后将混合物倒入1N柠檬酸中并且用乙酸乙酯(2×)萃取。合并有机级分,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成黄色油状物,所述黄色油状物通过硅胶层析,使用100%己烷至65%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50.36mg,8%)。ESI-MS m/z计算值413.19846,实验值414.2(M+1)$^+$;保留时间:1.81min(LC方法E)。

[4103] 步骤2:4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4104] 

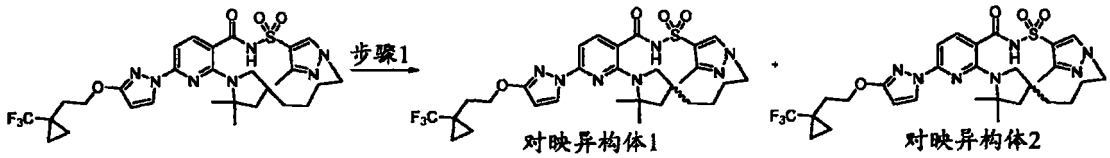
[4105] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(69mg,0.1836mmol)和羰基二咪唑(30mg,0.1850mmol)合并于四氢呋喃(1.108mL)中,并且在室温搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50.36mg,0.1218mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(50μL,0.3343mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤.将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71mg,76%)。ESI-MS m/z计算值770.2476,实验值771.2(M+1)$^+$;保留时间:2.11min(LC方法E)。

[4106] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,20-四氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5(10),6,8,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物90)

[4107] 

[4108] 将4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(71mg,0.09206mmol)溶解于二氯甲烷(1.5mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4M在二噁烷中)(800μL,4M,3.200mmol),并在室温搅拌混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。将有机层用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质和碳酸钾(69mg,0.4993mmol)、氟化铯(23mg,0.1514mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(1.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃,并搅拌24h。冷却至室温,过滤,并且接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水(5mM盐酸))纯化,得到呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,20-四氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(21),5(10),6,8,19,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物90)(3.95mg,7%)。ESI-MS m/z计算值634.2185,实验值635.2(M+1)$^+$;保留时间:2.27min(LC方法E)。

[4109] 实施例137:制备12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物91)和12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物92)

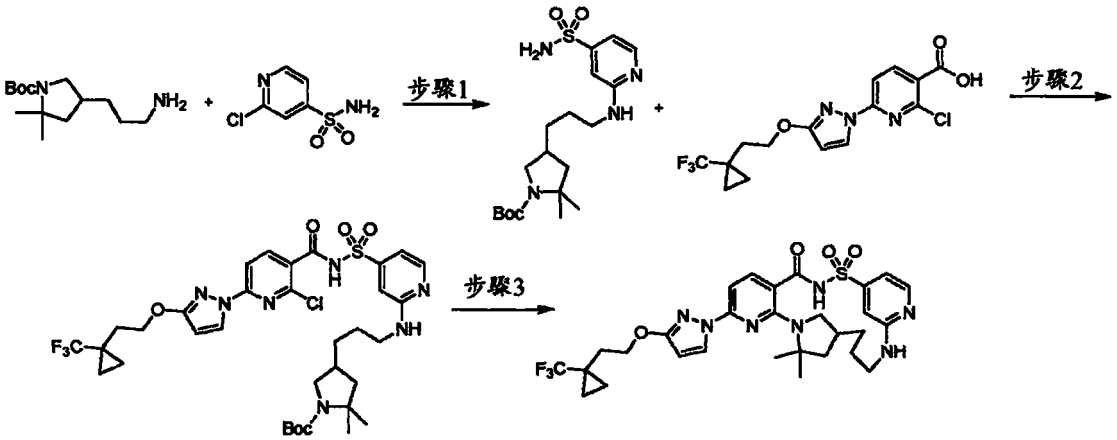
[4110] 

[4111] 步骤1:12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物91)和12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物92)

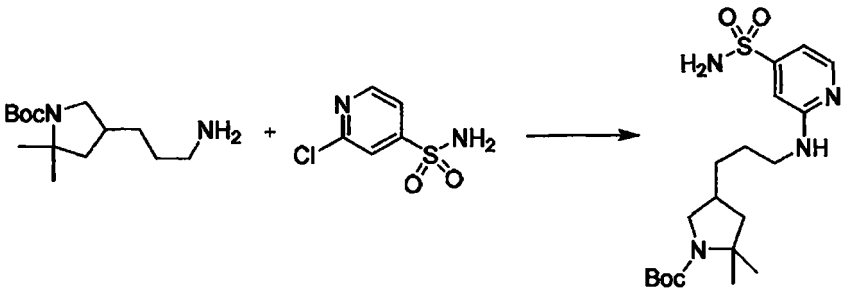
[4112] 通过SFC层析,使用Chiral Pak AS-H(250×10mm),柱,5μm粒径)以及20%-30%甲醇(20mM NH_3)/二氧化碳流动相对外消旋12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(35mg,0.05506mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三

碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物91)(12.1mg,69%);ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.3(M+1)$^+$;保留时间:3.04min(LC方法G)以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,21,21-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物92)(8.9mg,51%);ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.3(M+1)$^+$;保留时间:3.03min(LC方法G)。

[4113] 实施例138:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物93)

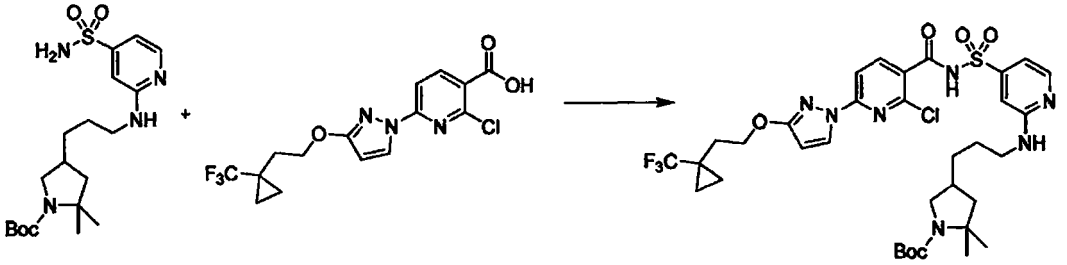
[4114] 

[4115] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[(4-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4116] 

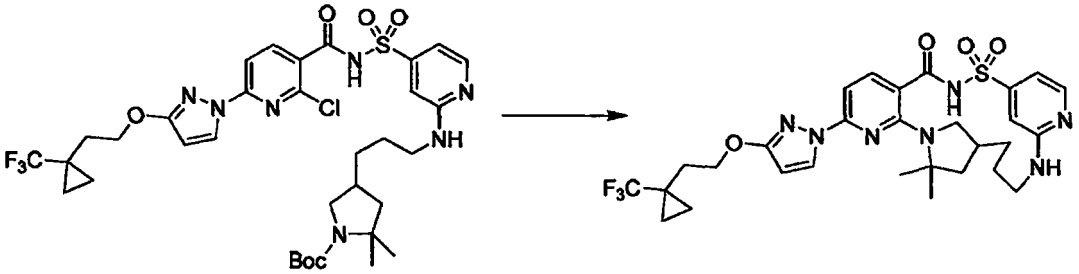
[4117] 通过用氮气吹扫来使2-氯吡啶-4-磺酰胺(300mg,1.557mmol)、4-(3-氨基丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(399.2mg,1.557mmol)、叔丁醇钠(224.4mg,2.335mmol)以及氯(2-二-叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)(202.8mg,0.3114mmol)在二噁烷(5.000mL)中的溶液脱气,并且在室温搅拌混合物2h。用乙酸乙酯稀释反应混合物并且用盐水溶液洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化所得棕色残余物,得到呈淡棕色粘性固体的2,2-二甲基-4-[3-[(4-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(175mg,27%,与4-[3-[双(4-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的1:1混合物),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值412.21442,实验值413.6(M+1)$^+$;保留时间:0.5min(LC方法A)。

[4118] 步骤2:4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4119] 

[4120] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(154.8mg,0.4120mmol)和羰基二咪唑(66.81mg,0.4120mmol)合并于四氢呋喃(2.0mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-[(4-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(85mg,0.2060mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(47.04mg,46.21μL,0.3090mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的20%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化所得棕色残余物,得到呈灰白色固体的4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(45.6mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33-8.28(m,1H),8.28-8.12(m,2H),7.70(dd,J=8.2,4.3Hz,1H),7.28(d,J=6.1Hz,1H),7.21(d,J=16.4Hz,1H),5.95(t,J=2.7Hz,1H),4.39(t,J=7.1Hz,2H),3.77-3.68(m,1H),3.68-3.52(m,1H),3.38(s,2H),2.85(t,J=11.7Hz,1H),2.23-2.11(m,1H),2.09(t,J=7.2Hz,2H),1.94-1.79(m,1H),1.75-1.56(m,2H),1.43(s,12H),1.35(s,2H),1.26(s,3H),1.07-0.97(m,2H),0.73(s,2H)。ESI-MS m/z计算值769.2636,实验值770.4$(M+1)^{+}$;保留时间:0.77min(LC方法A)。

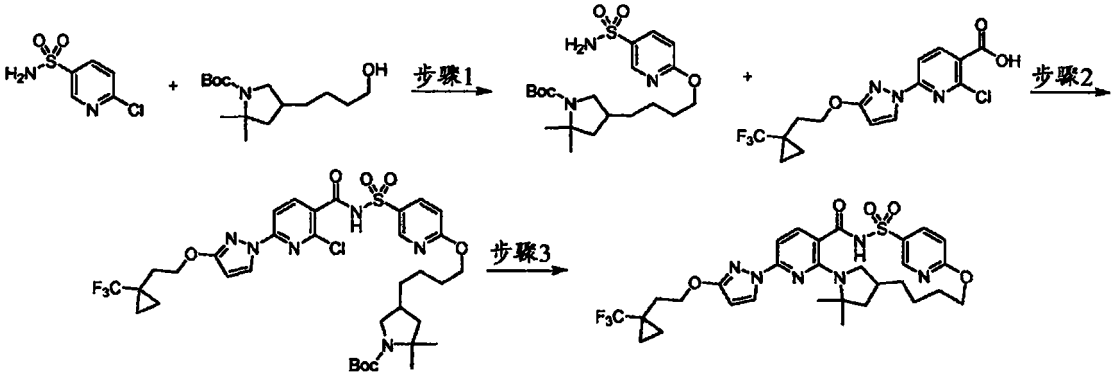
[4121] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物93)

[4122] 

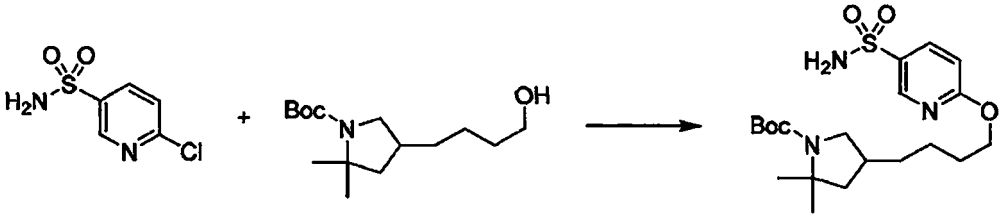
[4123] 在室温将4-[3-[[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg,0.06491mmol)在二氯甲烷(416.7μL)和三氟乙酸(74.01mL,49.67μL,0.6491mmol)中的溶液搅拌4h。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且收集有机层,并移除溶剂,接着真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(2.500mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(29.58mg,0.1947mmol)和碳酸钾(26.91mg,0.1947mmol),并且在130℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的20%-80%

流动相B的双梯度运行(流动相A＝水(0.05％盐酸),流动相B＝乙腈)纯化滤液,得到呈淡黄色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物93)(12.3mg,30％)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.39-8.22(m,1H),8.16(s,1H),7.94(s,2H),7.61(s,1H),7.20(s,1H),6.98(s,1H),5.91(s,1H),4.37(s,2H),3.47(d,J＝13.7Hz,2H),3.01(d,J＝43.7Hz,2H),2.20(s,1H),2.08(t,J＝7.1Hz,3H),1.86(s,2H),1.71(s,2H),1.65(s,3H),1.61(s,3H),1.30(d,J＝39.7Hz,2H),1.05-0.98(m,2H),0.74(s,2H)。ESI-MS m/z计算值633.2345,实验值634.4(M+1)$^+$;保留时间:1.75min(LC方法B)。

[4124] 实施例139:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物94)

[4125] 

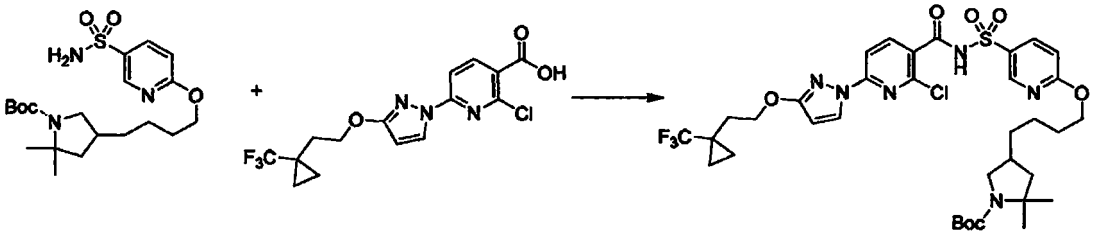
[4126] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4127] 

[4128] 在20mL小瓶中向在氮气气氛下搅拌的含4-(4-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg,2.948mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中逐份添加NaH(240mg,6.001mmol)(注意:气体析出),并且在室温搅拌混合物20min。随后添加6-氯吡啶-3-磺酰胺(570mg,2.959mmol),并且在室温搅拌所得混合物1h,接着添加NaH(120mg,3.000mmol)(注意:气体析出),将小瓶封盖,并将所得混合物加热至100℃,持续20h。另外添加6-氯吡啶-3-磺酰胺(145mg,0.750mmol)和NaH(62mg,1.55mmol),并加热至105℃,持续48h。随后将混合物倒入1N柠檬酸中并且用乙酸乙酯(2×)萃取。合并有机级分,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成黄色油状物,所述黄色油状物通过硅胶层析,使用100％己烷至65％乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,接着使用100％二氯甲烷至15％甲醇/二氯甲烷的梯度对其进行第二硅胶纯化,得到呈澄清粘稠油状物的2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(335mg,27％)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.54(d,J＝2.1Hz,1H),8.10-7.95(m,1H),7.44(d,J＝6.2Hz,2H),6.98(d,J＝8.8Hz,1H),4.32(t,J＝6.6Hz,2H),3.55

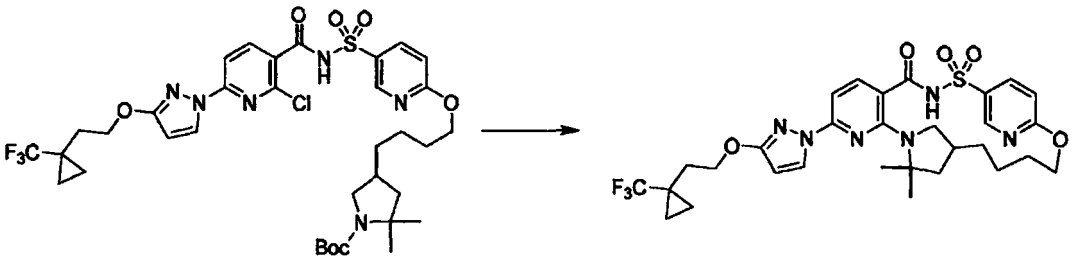
(dd,J＝17.1,6.9Hz,1H),2.78(q,J＝10.5Hz,1H),2.19-2.01(m,1H),1.95-1.80(m,1H),1.76-1.68(m,2H),1.44(d,J＝12.1Hz,2H),1.40-1.36(m,12H),1.32(d,J＝17.3Hz,3H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值427.21408,实验值428.2(M+1)$^+$;保留时间:1.87min(LC方法E)。

[4129] 步骤2:4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二.甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4130] 

[4131] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(437.0mg,1.163mmol)和羰基二咪唑(190.0mg,1.172mmol)合并于四氢呋喃(7.260mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[4-[(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(330mg,0.7718mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(322.6mg,316.9μL,2.119mmol),并且在50℃加热反应物20h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至55%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,接着使用100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷的梯度对其进行第二硅胶纯化,得到呈淡黄色固体的4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,58%)。ESI-MS m/z计算值784.2633,实验值785.2(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法G)。

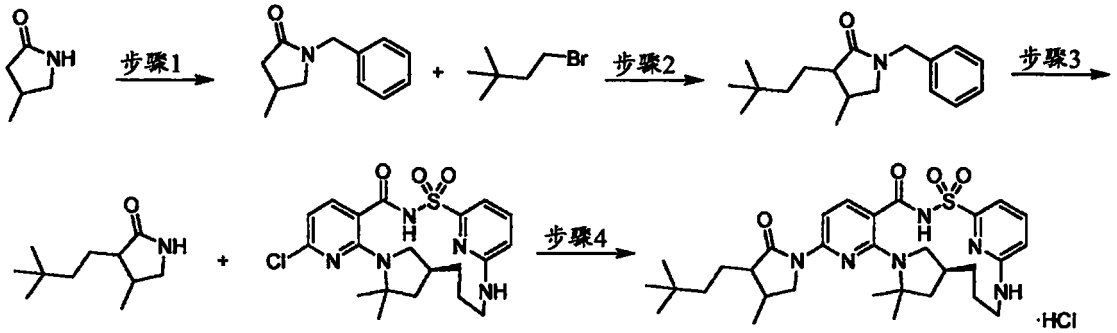
[4132] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物94)

[4133] 

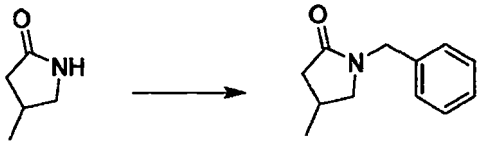
[4134] 将4-[4-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.4457mmol)溶解于二氯甲烷(7.5mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4.0mL,4M在二噁烷中,16.00mmol),并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,合并有机层,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质和碳酸钾(310mg,2.243mmol)、氟化铯(105mg,0.6912mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(7.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至150℃,并搅拌20h。冷却至室温,并且过滤混合物,用乙酸乙酯

稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至55%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物94)(76.3mg,26%)。ESI-MS m/z计算值648.2342,实验值649.2(M+1)$^+$;保留时间:2.41min(LC方法E)。

[4135] 实施例140:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物97)

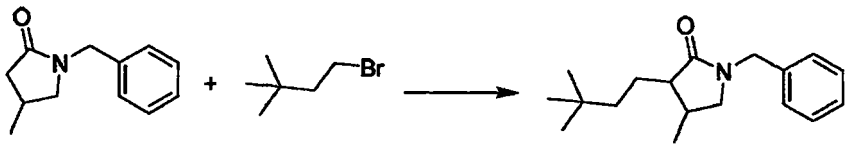
[4136] 

[4137] 步骤1:1-苯甲基-4-甲基-吡咯烷-2-酮

[4138] 

[4139] 在氮气下向100mL烧瓶中装入4-甲基吡咯烷-2-酮(1.52g,15.33mmol)和无水四氢呋喃(30mL)。在冰浴中冷却混合物并且以小份添加NaH(811.9mg,60%重量/重量,20.30mmol)。注意到大量发泡,并且反应物变为难以搅拌的浆料。通过添加另外量的四氢呋喃(10mL)使搅拌容易。在冷却浴中搅拌混合物1.5h。通过注射器逐滴添加苄基溴(2.2mL,18.50mmol)。在冷却浴中搅拌混合物,使其缓慢升温至室温过夜。29h后,将反应物倒在冰/水上。用乙酸乙酯(2×75mL)萃取产物,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并蒸发溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷中,并且通过硅胶层析,使用乙酸乙酯(0%至100%)/己烷的梯度纯化,得到呈微棕色油状物的1-苯甲基-4-甲基-吡咯烷-2-酮(2.52g,87%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.37-7.17(m,5H),4.44(s,2H),3.36(dd,J=9.6,7.7Hz,1H),2.82(dd,J=9.6,6.0Hz,1H),2.61(dd,J=16.6,8.6Hz,1H),2.40(ddtd,J=8.6,7.8,6.9,6.0Hz,1H),2.08(dd,J=16.6,6.9Hz,1H),1.07(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值189.11537,实验值190.1(M+1)$^+$;保留时间:1.16min(LC方法B)。

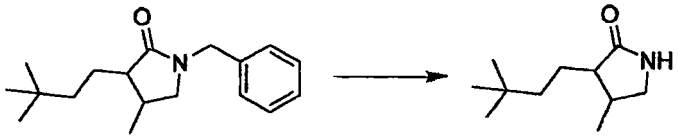
[4140] 步骤2:1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮

[4141] 

[4142] 将100mL圆底烧瓶用热风器真空干燥并且填充氮气。向烧瓶中装入1-苯甲基-4-甲基-吡咯烷-2-酮(542mg,2.864mmol)和无水四氢呋喃(8mL)。冷却至-78℃后,逐滴添加正丁

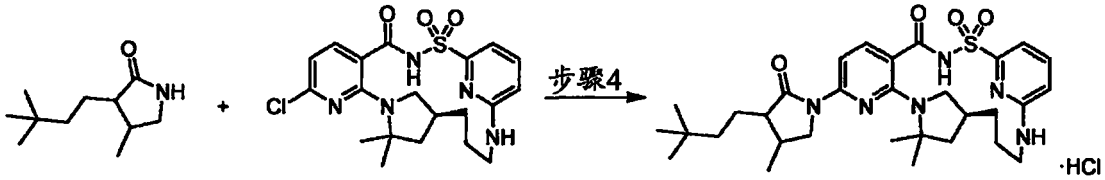
基锂溶液(1.3mL,2.5M在已烷中,3.250mmol),使得形成红色溶液。在-78℃搅拌30min后,逐滴添加1-溴-3,3-二甲基-丁烷(450μL,3.195mmol)。在冷却浴中搅拌混合物,随后使其缓慢升温至室温。22h后,通过添加氯化铵饱和水溶液(50mL)来淬灭混合物。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取产物,并且将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。使用0%至40%乙酸乙酯/已烷的梯度进行硅胶柱层析,得到呈无色油状物的1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮(342mg,44%)。ESI-MS m/z计算值273.20926,实验值274.2 $(M+1)^+$;保留时间:2.03min(LC方法B)。

[4143] 步骤3:3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮

[4144] 

[4145] 向装有1-苯甲基-3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮(342mg,1.251mmol)的氮气吹扫的50mL烧瓶中添加丙-1-胺(6mL)和乙烷-1,2-二胺(500μL,7.479mmol)。将溶液冷却至-30℃,并且添加一条锂线(6cm,切成6个较小片段并用已烷冲洗以移除过量油状物)。为烧瓶重新装配隔片,并且在略微升温至-20℃的同时剧烈搅拌反应混合物。锂线周围最终形成蓝色,蓝色大致渗入溶液中,并且将反应物搅拌直到溶液保持深蓝色(约20min)为止。添加水(约15mL),移除较大的锂片段,并使混合物升温至室温并搅拌10min。用乙酸乙酯(3×25mL)萃取粗混合物。将合并的有机萃取物用水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈黄色油状物的粗3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮(388mg,169%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值183.16231,实验值184.1 $(M+1)^+$;保留时间:1.43min(LC方法B)。

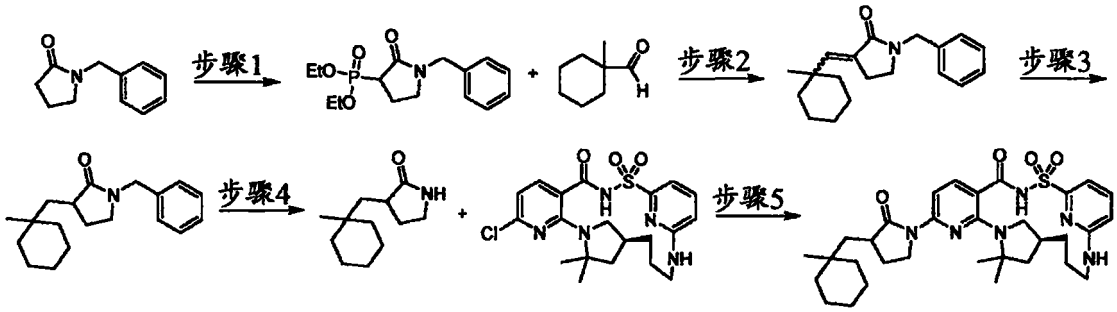
[4146] 步骤4:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物97)

[4147] 

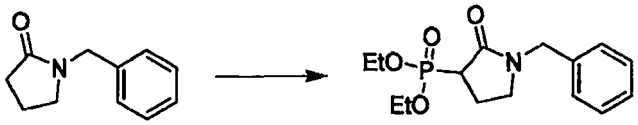
[4148] 向装有粗3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-吡咯烷-2-酮(22mg,0.1200mmol)的小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05373mmol)、(5-二苯基磷烷基-9,9-二甲基-呫吨-4-基)-二苯基-磷烷(8mg,0.01383mmol)、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮;钯(13mg,0.01420mmol)、Cs_2CO_3(23mg,0.07059mmol)以及二噁烷(1mL)。用氮气吹扫顶部空间,将小瓶封盖,并且在120℃搅拌反应混合物18h。冷却至室温后,将粗混合物用乙酸乙酯(约30mL)稀释并且用1.0M柠檬酸水溶液(5mL)洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。将粗残余物溶解于最少量的二甲亚砜(0.4-1mL)中并进行HPLC纯化(C_{18}反相,1%至99%乙腈/水+盐酸改性剂)。接着真空浓缩纯级分,并且通过硅胶层析(0%至70%乙酸乙酯/己烷)进一步纯化残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-4-甲基-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五

氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(盐酸盐)(化合物97)(2mg,6%)。ESI-MS m/z计算值596.31445,实验值597.2(M+1)$^+$;保留时间:2.32min(LC方法B)。

[4149] 实施例141:制备(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[(1-甲基环己基)甲基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物101)

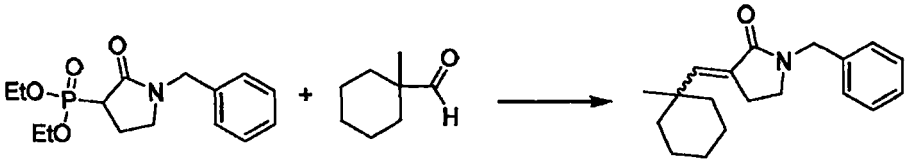
[4150] 

[4151] 步骤1:1-苯甲基-3--二乙氧基磷酰基-吡咯烷-2-酮

[4152] 

[4153] 在250mL烧瓶中,在氮气下在-78℃经5min向LDA(30mL,2.0M,60.00mmol)在无水四氢呋喃(140mL)中的搅拌溶中逐滴添加1-苯甲基吡咯烷-2-酮(5.000g,28.53mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液。搅拌橙色溶液1h,并且经5min逐滴添加1-[氯(乙氧基)磷酰基]氧基乙烷(5.170g,29.96mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液。使反应物升温至环境温度并搅拌18h。将反应物用低温冰水(50mL)淬灭,并通过添加1.0M盐酸水溶液而酸化成约pH=2.0。分离水层并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(硫酸钠),过滤并且减压浓缩,以产生粗产物(8.74g)。通过快速硅胶柱层析(第一次经40min用10%至100%乙酸乙酯/己烷尝试,但该物质未出现,接着变为0%至10%甲醇/CH_2Cl_2以洗脱产物)进行纯化,得到期望的呈橙色粘稠油状物的1-苯甲基-3-二乙氧基磷酰基-吡咯烷-2-酮(3.31g,37%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.38-7.31(m,2H),7.31-7.25(m,1H),7.25-7.21(m,2H),4.49(dd,J=15.1,1.4Hz,1H),4.30(d,J=15.1Hz,1H),4.15-3.98(m,4H),3.31-3.14(m,3H),2.34-2.19(m,1H),2.19-2.04(m,1H),1.22(两组t,J=7.2Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值311.12863,实验值312.2(M+1)$^+$;保留时间:0.93min(LC方法B)。

[4154] 步骤2:1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)亚甲基]吡咯烷-2-酮

[4155] 

[4156] 在50mL烧瓶中,在氮气下在5℃(冰水浴)分三份(以减缓气体析出)向1-苯甲基-3-二乙氧基磷酰基-吡咯烷-2-酮(300mg,0.9637mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(42.40mg,47.11μL,1.060mmol,60%分散于矿物油中)。搅拌10min后,经3min逐滴添加1-甲基环己烷甲醛(182.5mg,1.446mmol)在无水四氢呋喃(2mL)中的溶液。随后在该温度搅拌3h并且用NH_4Cl饱和溶液(15mL)淬灭。分离各层,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃

取水层。将合并的有机物相继用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得粗烯烃产物。通过硅胶柱层析,用5%-60%乙酸乙酯/己烷洗脱来纯化粗物质。E异构体和Z异构体一起洗脱。移除挥发物得到呈黄色粘稠油状物以及E异构体和Z异构体的混合物形式的1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)亚甲基]吡咯烷-2-酮(265mg,97%)。ESI-MS m/z计算值283.1936,实验值284.2(M+1)$^+$;保留时间:1.98min(LC方法B)。

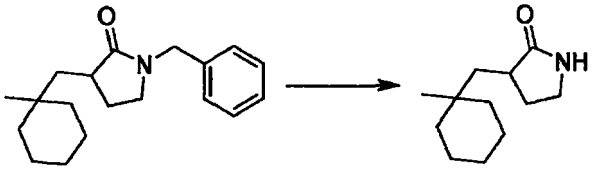
[4157] 步骤3:1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮

[4158] 

[4159] 在氮气下向50mL三颈烧瓶中装入呈E异构体和Z异构体的混合物形式的1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)亚甲基]吡咯烷-2-酮(260mg,0.9174mmol)和无水甲醇(15mL)。用氮气吹扫烧瓶,接着在氮气下添加钯(100mg,0.09397mmol,10%/活性炭),并在氢气(气球)下在50℃搅拌2天。使反应物冷却至环境温度,并且用氢气吹扫烧瓶,接着经硅藻土垫过滤。浓缩滤液,以获得呈棕色胶状物的粗1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮(138mg,53%),其不经进一步纯化即用于后续步骤中。

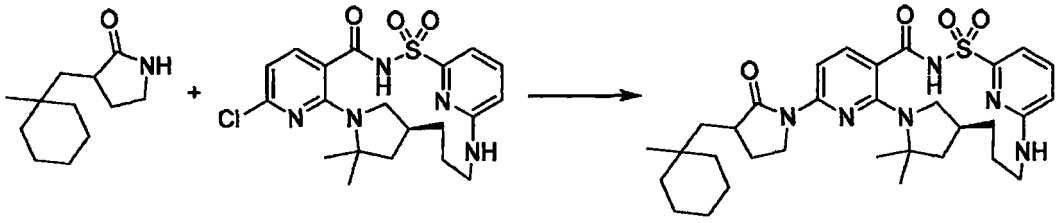
[4160] ESI-MS m/z计算值285.20926,实验值286.3(M+1)$^+$;保留时间:1.98min(LC方法B)。

[4161] 步骤4:3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮

[4162] 

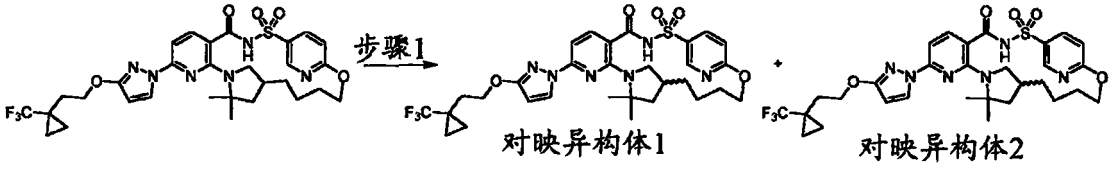
[4163] 在氮气下在环境温度按顺序向50mL烧瓶中装入1-苯甲基-3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮(164mg,0.5746mmol)、丙-1-胺(5mL)和乙烷-1,2-二胺(250μL,3.740mmol)。将溶液冷却至-35℃(干冰-丙酮浴,其中间歇性地添加1或2个干冰丸粒以使温度保持稳定),并且同时添加锂(40mg,5.763mmol,线,用己烷大致冲洗,接着现切割成小段)。蓝色开始在小段锂周围显现,并且深蓝色在1h后变得持久。在-35℃下用饱和氯化铵(5mL)淬灭反应物,并且使反应物升温至环境温度。减压移除挥发物,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取含水残余物。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且减压移除挥发物。在真空干燥后,获得呈白色半固体的粗3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮(78mg,70%)并且不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值195.16231,实验值196.1(M+1)$^+$;保留时间:1.47min(LC方法B)。

[4164] 步骤5:(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[(1-甲基环己基)甲基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物101)

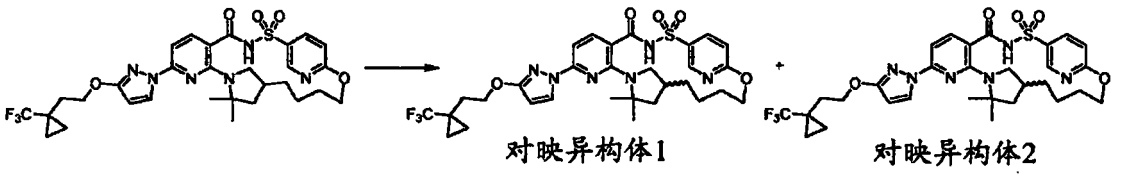
[4165] 

[4166] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05373mmol)、3-[(1-甲基环己基)甲基]吡咯烷-2-酮(10mg,0.05120mmol)、$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.008736mmol)、Xantphos(5mg,0.008641mmol)、碳酸铯(87.52mg,0.2686mmol)和无水二噁烷(0.4mL)。用氮气对混合物充气1至2min,封盖并在120℃搅拌15h。将反应物用二甲亚砜(1000μL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1%至99%,经15min)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并合并,添加少量盐水并且蒸发有机溶剂.用二氯甲烷萃取产物,并且将有机相经硫酸钠干燥,随后过滤。蒸发滤液,得到10mg固体。通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%,经30min)进一步纯化产物,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-{3-[(1-甲基环己基)甲基]-2-氧代吡咯烷-1-基}-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物101)(6.4mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),7.68(dd,J=8.5,1.4Hz,1H),7.61-7.47(m,2H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.97(宽d,J=9.0Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.11-3.65(m,3H),3.10(br s,1H),2.94(d,J=13.3Hz,1H),2.75-2.57(m,2H),2.43-2.28(m,1H),2.10(br s,1H),2.02-1.93(m,1H),1.89-1.64(m,3H),1.64-1.37(m,13H),1.35-1.10(m,8H),0.89(d,J=1.7Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值608.31445,实验值609.3(M+1)⁺;保留时间:2.34min(LC方法B)。

[4167] 实施例142:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物103)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物104)

[4168] 

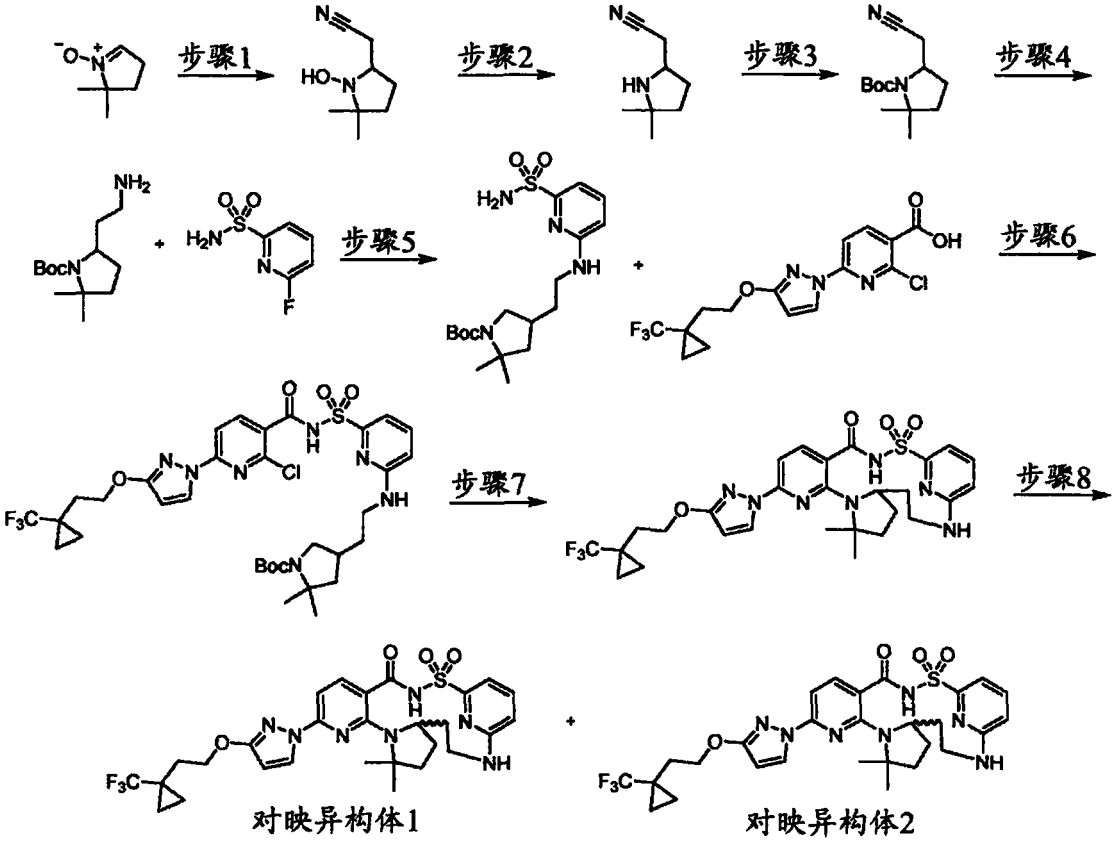
[4169] 步骤1:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物103)和12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物104)

[4170] 

[4171] 通过SFC层析,使用ChiralCel OD-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及42%乙腈/甲醇(90:10)/58%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL,24mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(71mg,0.1095mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物103)(19.77mg,56%);ESI-MS m/z计算值648.2342,实验值649.2(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法E),以及作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物104)(20.25mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.46(s,1H),8.77(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,2H),7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.03(d,J=8.7Hz,1H),6.92(d,J=8.3Hz,1H),6.11(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),2.41(dd,J=8.3,5.3Hz,1H),2.07(t,J=7.0Hz,3H),2.04-1.98(m,1H),1.73(d,J=6.4Hz,2H),1.67(dd,J=7.9,4.9Hz,1H),1.64-1.55(m,1H),1.51(d,J=11.5Hz,9H),1.16(dd,J=9.6,1.7Hz,1H),1.06-0.97(m,1H),0.95(d,J=4.3Hz,2H),0.88(s,2H),0.86-0.77(m,1H)。ESI-MS m/z计算值648.2342,实验值649.2(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法E)。

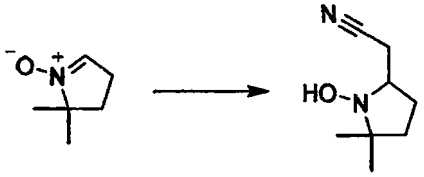
[4172] 实施例143:制备8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)、8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体1)(化合物116)和8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体2)(化合物117)

[4173]



[4174] 步骤1:2-(1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-基)乙腈

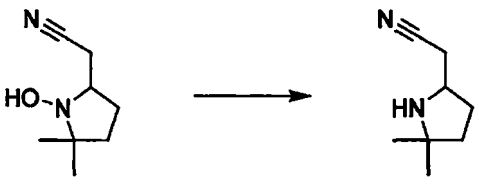
[4175]



[4176] 将正丁基锂(127mL,2.5M,317.5mmol)逐滴添加至在-78℃下冷却的无水四氢呋喃(270mL)。在添加期间,使内部温度保持在-65℃以下。随后缓慢添加乙腈(13.13g,16.7mL,319.8mmol),使内部温度保持在-70℃以下。在添加一半乙腈后观察到锂化乙腈的白色沉淀物。在-78℃下持续30min后,以使内部温度不升高至-70℃以上的速率添加2,2-二甲基-1-氧负离子基-3,4-二氢吡咯-1-鎓(11.20g,99mmol)在无水四氢呋喃(15mL)中的溶液。在-78℃搅拌黄色悬浮液1h,接着用氯化铵饱和溶液(150mL)淬灭。在升温至室温之后,分离两层。用乙酸乙酯(2×150mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈棕色油状物的粗2-(1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-基)乙腈(17g,通过^{1}H NMR获得约80%纯度,89%收率),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ1.04(s,3H),1.18(s,3H),1.48-1.67(m,3H),1.99-2.06(m,1H),2.59(d,J=5.2Hz,2H),3.17-3.26(m,1H),4.59(br.s.,1H)。

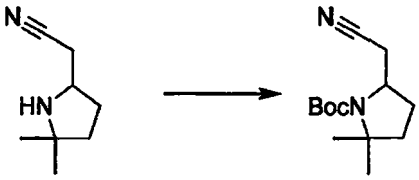
[4177] 步骤2:2-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙腈

[4178]



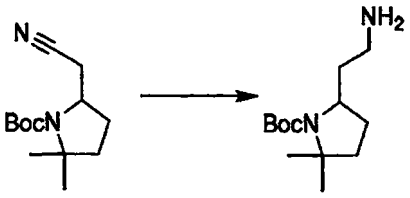
[4179] 在冰水浴中分若干份将锌(4.9g,0.6869mL,74.935mmol)添加至2-(1-羟基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-基)乙腈(1.8g,8.1707mmol)在乙酸(21mL)中的溶液,并且使混合物保持升温至室温并且剧烈搅拌,并加热至30℃,持续6h。过滤粗混合物并且减压浓缩,以提供粗产物,用5%碳酸氢钠(100mL)中和所述粗产物并用二氯甲烷(2×100mL)萃取。将有机物合并,并且经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以提供呈浅黄色半固体的粗产物2-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙腈(0.9g,70%)。ESI-MS m/z计算值138.1157,实验值139.2(M+1)$^+$;保留时间:0.312min(LC方法I)。

[4180] 步骤3:5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4181] 

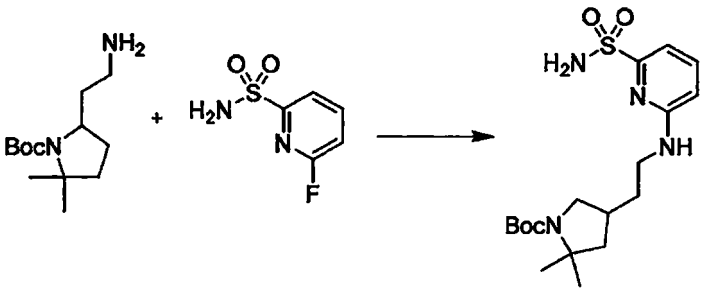
[4182] 将二碳酸二叔丁酯(17.4g,18.32mL,79.73mmol)添加至2-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)乙腈(12g,51%纯度,44.28mmol)和三乙胺(8.712g,12mL,86.10mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液。在室温搅拌反应物过周末。减压浓缩反应混合物以移除四氢呋喃。通过硅胶层析,使用0%-20%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.5g,63%)。ESI-MS m/z计算值238.326,实验值261.2(M+Na)$^+$;保留时间:2.12min(LC方法I)。

[4183] 步骤4:5-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4184] 

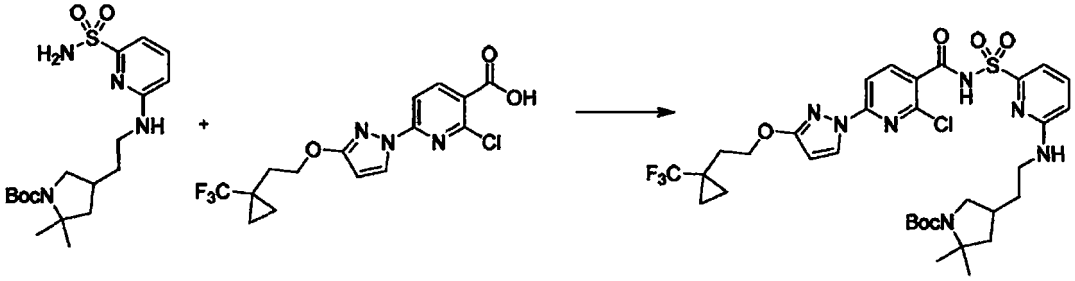
[4185] 向250mL圆底烧瓶中装入5-(氰基甲基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9.1g,38.2mmol)、氨(10mL,7M在甲醇中的溶液,70mmol)、甲醇(70mL)和雷尼镍(在水中的浆料,大致4g,用刮勺取用而无需精确称量)。在1个大气压的H_2(气球)下在室温剧烈搅拌混合物三天。另外添加雷尼镍(在水中的浆料,大致6g,用刮勺取用而无需精确称量)和氨(10mL,7M在甲醇中的溶液,70mmol)。搅拌反应物过夜。将混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。减压浓缩滤液,得到黄色油状物,即5-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.16g,83%收率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 1.16-1.34(m,3H),1.34-1.59(m,16H),1.63-2.00(m,4H),2.60-2.75(m,2H),3.73-3.90(m,0.3H),3.90-4.05(m,0.6H)。观察到两个旋转异构体。ESI-MS m/z计算值242.358,实验值243.2(M+1)$^+$;保留时间:1.74min(LC方法H)。

[4186] 步骤5:2,2-二甲基-5-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4187] 

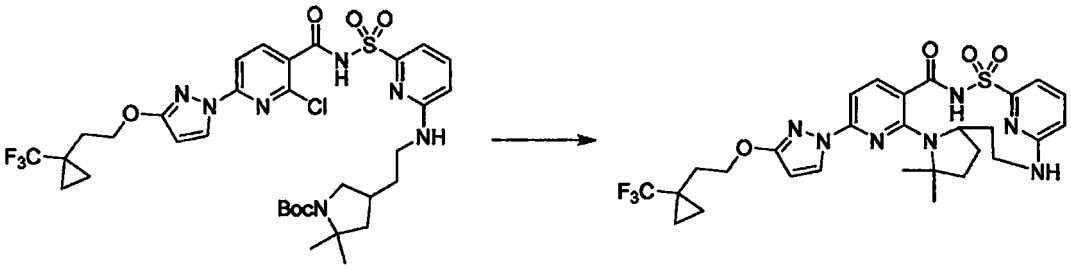
[4188] 向5-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500.0mg,2.063mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(302.8mg,1.719mmol),随后添加碳酸钾(712.9mg,5.158mmol)。将烧瓶用隔片封盖,并在氮气气球下在油浴中于90℃加热14h。将反应混合物冷却至室温,随后用乙酸乙酯稀释并用盐水溶液洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,并且接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-5-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(428mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.48(t,J=7.9Hz,1H),7.18(dd,J=7.2,3.3Hz,1H),6.53(d,J=8.4Hz,1H),5.68(d,J=5.8Hz,1H),5.50(s,2H),4.00(q,J=6.6Hz,1H),3.48(dq,J=13.0,6.9Hz,1H),3.20-3.06(m,1H),2.03-1.86(m,1H),1.77(t,J=5.3Hz,1H),1.59(dq,J=14.4,7.1Hz,1H),1.46(s,9H),1.39(s,3H),1.28(s,3H)。ESI-MS m/z计算值398.19876,实验值399.24(M+1)$^+$;保留时间:0.63min(LC方法A)。

[4189] 步骤6:5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4190] 

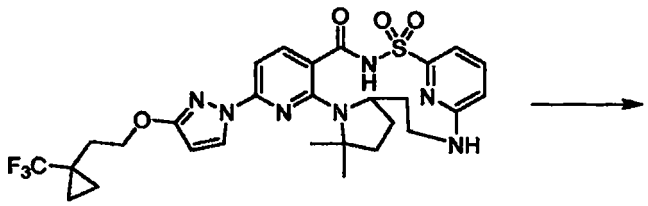
[4191] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(237.6mg,0.6323mmol)和羰基二咪唑(102.5mg,0.6323mmol)合并于四氢呋喃(3.0mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-5-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.5269mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(120.3mg,118.2μL,0.7904mmol),并且在室温搅拌反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,得到呈白色固体的5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(321mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.22(s,1H),8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.54(d,J=14.9Hz,2H),7.39(d,J=19.1Hz,1H),6.54(s,1H),6.06(s,1H),5.89(d,J=2.8Hz,1H),4.36(t,J=7.2Hz,2H),3.90(s,1H),3.29(s,1H),3.09(s,1H),2.08(t,J=7.3Hz,2H),1.86(s,4H),1.69(s,1H),1.52(s,1H),1.37(d,J=37.2Hz,12H),1.22(s,3H),1.06-0.99(m,2H),0.78-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值755.248,实验值756.2(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法A)

[4192] 步骤7:8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)

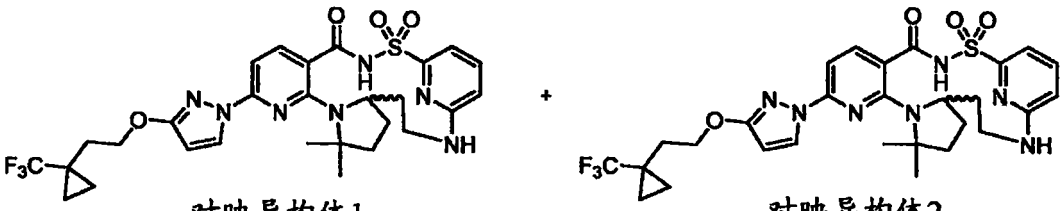
[4193] 

[4194] 在室温将5-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(320mg,0.4231mmol)在二氯甲烷(2.667mL)和三氟乙酸(482.4mg,323.8μL,4.231mmol)中的溶液搅拌4h。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且收集有机层,移除溶剂并且真空干燥残余物。将以上残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(192.8mg,1.269mmol)和碳酸钾(175.4mg,1.269mmol),并且在130℃加热反应混合物24h。通过硅藻土过滤反应混合物,并且用乙酸乙酯洗涤硅藻土床。用盐水溶液再次洗涤滤液并且移除溶剂。通过硅胶柱层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到呈淡黄色固体的8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)(145mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ13.95(s,1H),8.50(s,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),7.63(s,1H),7.52(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),7.28(d,J=7.3Hz,1H),6.49(d,J=8.3Hz,1H),5.96(d,J=2.8Hz,1H),4.85(s,1H),4.42(t,J=7.1Hz,2H),4.24(s,1H),3.01(s,2H),2.59(d,J=19.1Hz,1H),2.32(s,1H),2.10(t,J=7.1Hz,2H),1.91(s,2H),1.60(s,3H),1.13(s,3H),1.06-1.00(m,2H),0.77-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.06(M+1)$^+$;保留时间:1.87min(LC方法B)。

[4195] 步骤8:8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体1)(化合物116)和8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体2)(化合物117)



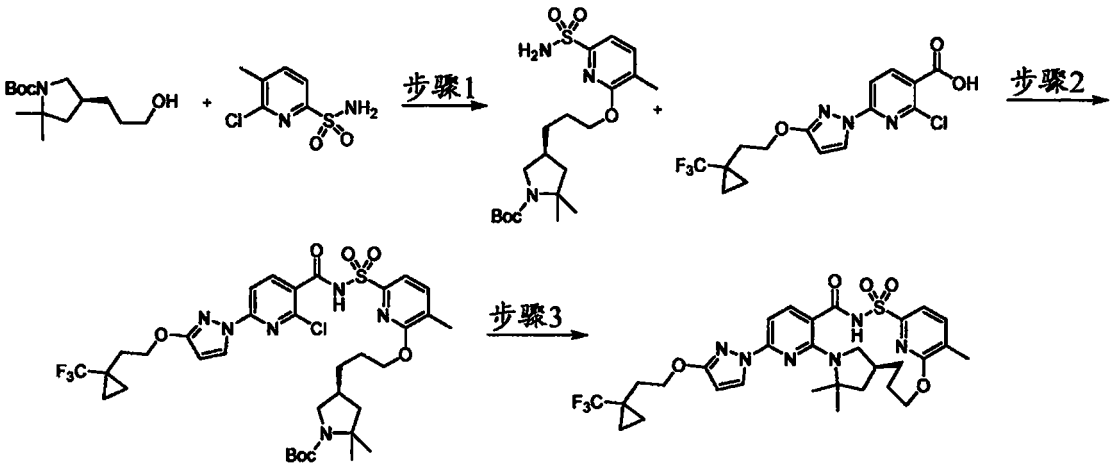
[4196]



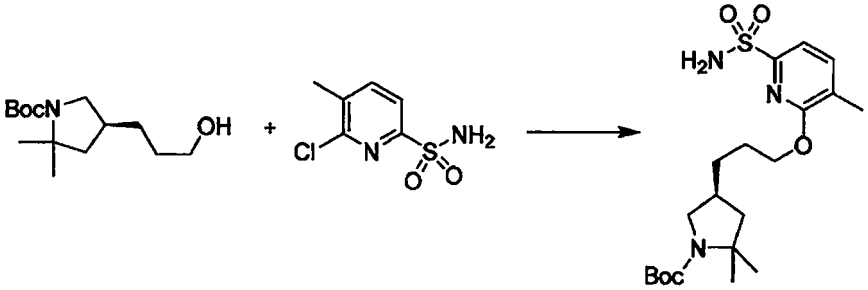
对映异构体1 对映异构体2

[4197] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及25%乙腈/甲醇(90:10)/75%二氧化碳流动相(70mL/min)(注入体积=500μL,32mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(化合物108)(145mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体1)(化合物116)(46.5mg,34%);^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ13.88(s,1H),8.50(s,1H),8.24(d,J=2.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.52(dd,J=8.4,7.3Hz,1H),7.28(s,1H),6.50(d,J=8.3Hz,1H),5.96(d,J=2.8Hz,1H),4.89(s,1H),4.48-4.38(m,2H),4.24(s,1H),3.01(s,2H),2.59(d,J=23.4Hz,1H),2.32(s,1H),2.11(t,J=7.1Hz,2H),1.92(brs,2H),1.61(d,J=6.7Hz,6H),1.14(brs,2H),1.07-1.00(m,2H),0.79-0.71(m,2H),ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.1(M+1)$^+$;保留时间:1.86min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二对映异构体的8,8-二甲基-12-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18λ^6-硫杂-2,9,11,17,23-五氮杂四环[17.3.1.05,9.010,15]二十三碳-1(23),10(15),11,13,19,21-六烯-16,18,18-三酮(对映异构体2)(化合物117)(66.1mg,50%);^{1}H NMR(400MHz,氟仿-d)δ13.87(s,1H),8.50(s,1H),8.25(s,1H),7.63(s,1H),7.54(s,1H),7.28(s,1H),6.52(s,1H),5.96(s,1H),4.81(s,1H),4.42(s,2H),4.25(s,1H),3.04(s,2H),2.58(s,1H),2.33(s,1H),2.11(t,J=5.0Hz,2H),1.92(s,2H),1.60(s,6H),1.14(s,2H),1.03(d,J=5.6Hz,2H),0.75(s,2H)。ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.1(M+1)$^+$;保留时间:1.86min(LC方法B)。

[4198] 实施例144:制备(14S)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109)

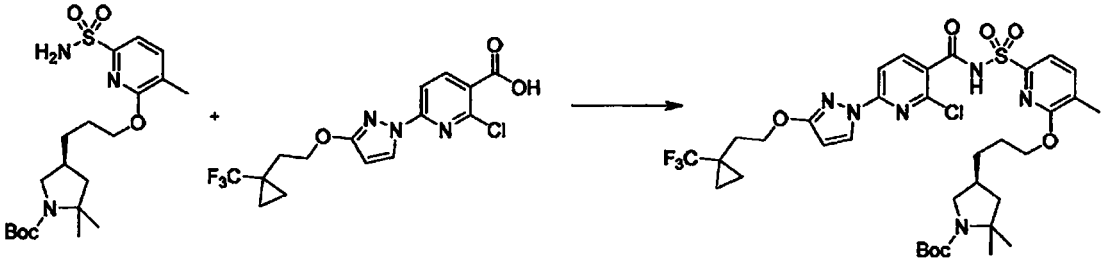
[4199] 

[4200] 步骤1:(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4201] 

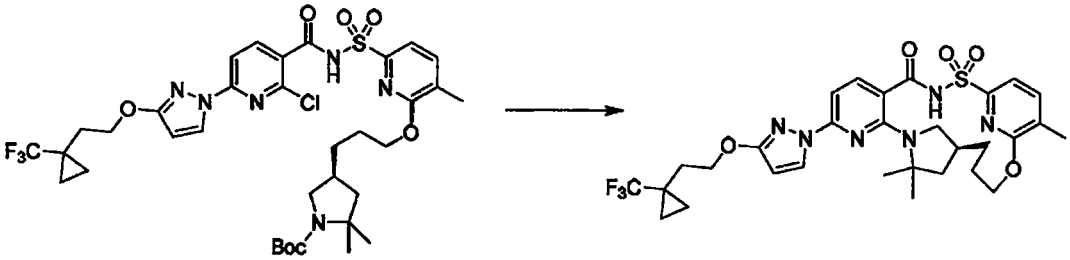
[4202] 向在氮气气氛下搅拌的含(4S)-4-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(496mg,1.927mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中逐份添加NaH(154.1mg,171.2μL,3.854mmol),并且在室温搅拌混合物15min。随后添加6-氯-5-甲基-吡啶-2-磺酰胺(398.2mg,1.927mmol),并且在室温搅拌所得混合物80min。在室温再向搅拌溶液中添加NaH(77.07mg,85.63μL,1.927mmol)并且将反应管封盖。在100℃搅拌所得混合物14h。将冷却反应混合物倒入1N柠檬酸中并且用乙酸乙酯(2×)萃取。将有机级分合并,干燥(硫酸钠),过滤并且真空浓缩成澄清油状物,所述澄清油状物通过硅胶层析,使用100%已烷至100%乙酸乙酯的流动相梯度纯化,得到(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(336mg,41%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.74(dd,J=7.4,1.0Hz,1H),7.39(d,J=7.4Hz,1H),7.29(s,2H),4.36(s,2H),3.58(q,J=8.4,7.9Hz,1H),2.81(q,J=10.1Hz,1H),2.20(t,J=1.8Hz,4H),1.96(d,J=26.1Hz,1H),1.75(dt,J=14.2,6.9Hz,2H),1.46(q,J=7.6,7.1Hz,2H),1.37(t,J=10.7Hz,13H),1.25(s,3H)。ESI-MS m/z计算值427.21408,实验值428.21(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法A)。

[4203] 步骤2:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4204] 

[4205] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(175.8mg,0.4678mmol)和羰基二咪唑(75.85mg,0.4678mmol)合并于四氢呋喃(4.678mL)中并且在50℃搅拌60min。随后,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(3-甲基-6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.4678mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(71.22mg,69.96μL,0.4678mmol),并且在50℃加热反应物15h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(296mg,81%)。ESI-MS m/z计算值784.2633,实验值785.1(M+1)$^+$;保留时间:0.84min(LC方法A)。

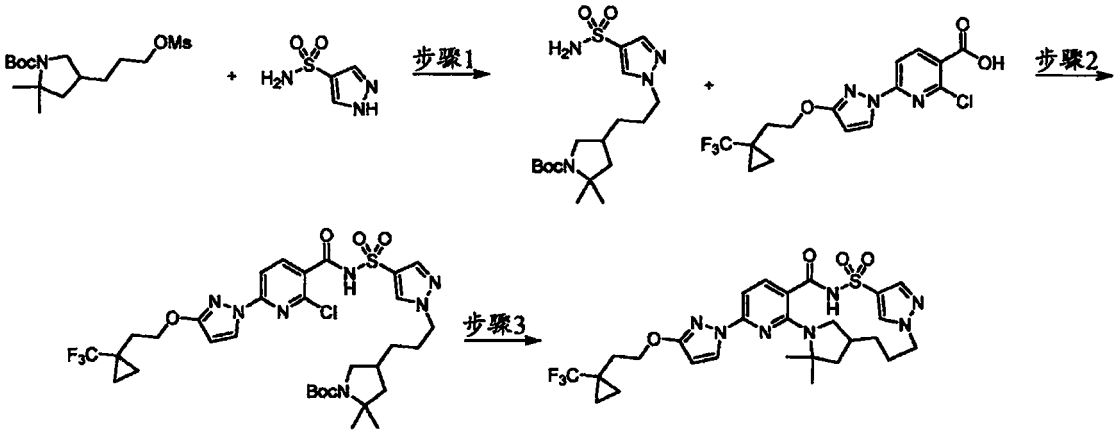
[4206] 步骤3:(14S)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109)

[4207] 

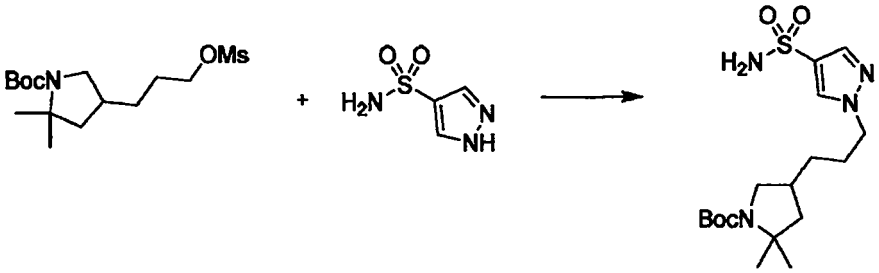
[4208] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(296mg,0.3769mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(3.5mL,4M在二噁烷中,14.00mmol),并在室温搅拌30min。将反应溶液真空浓缩至干燥。将所得物质与碳酸钾(313mg,2.265mmol)、氟化铯(93mg,0.6122mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(6mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃,并搅拌16h。冷却至室温,并且过滤反应混合物,接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(20%-99%乙腈-水+5mM盐酸)纯化,得到呈白色固体的(14S)-12,12,20-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,23-四氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物109)(78mg,32%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.73(s,1H),8.21(d,J=2.8Hz,1H),7.86(dd,J=8.3,7.0Hz,2H),7.58(d,J=7.4Hz,1H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),5.18(t,J=12.2Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.96(d,J=11.1Hz,1H),3.14(t,J=8.4Hz,1H),2.56(d,J=10.8Hz,1H),2.18(s,3H),2.11-2.01(m,3H),1.85(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.70(t,J=12.9Hz,2H),1.55(d,J=

39.3Hz,8H),1.22(q,J＝12.6,12.2Hz,1H),1.03-0.92(m,2H),0.92-0.84(m,2H)。ESI-MS m/z计算值648.2342,实验值649.41(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法B)。

[4209] 实施例145:制备20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物110)

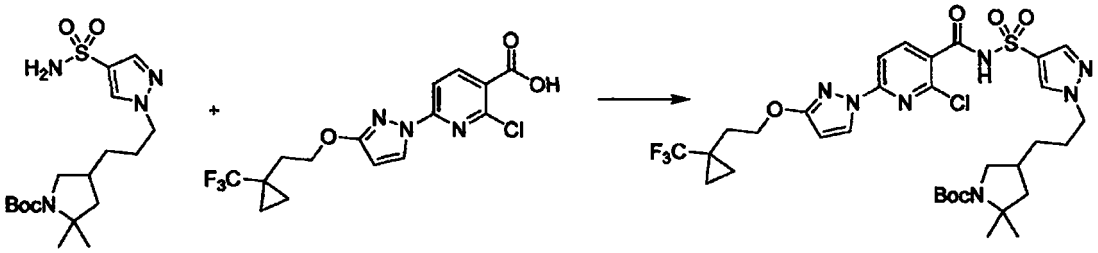
[4210] 

[4211] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4212] 

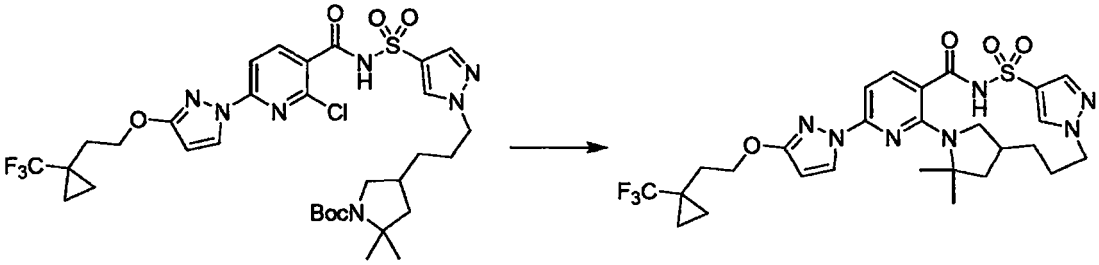
[4213] 将2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(490mg,1.461mmol)和1H-吡唑-4-磺酰胺(215mg,1.461mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,接着溶解碳酸钾(710mg,5.137mmol),并且在150mL密封容器中在50℃搅拌48h。冷却至室温,随后倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化橙色残余物,得到无色油状物,其在真空干燥后变为白色固体,即2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,71%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.20(s,1H),7.71(s,1H),7.23(s,2H),4.14(t,J＝6.7Hz,2H),3.54(dd,J＝18.0,10.3Hz,1H),2.74(q,J＝10.2Hz,1H),2.10(dt,J＝10.1,6.4Hz,1H),1.87(td,J＝13.0,6.1Hz,1H),1.81-1.69(m,2H),1.38(d,J＝10.5Hz,10H),1.34(d,J＝10.7Hz,3H),1.24(s,5H)。ESI-MS m/z计算值386.19876,实验值387.2(M+1)$^+$;保留时间:1.49min(LC方法E)。

[4214] 步骤2:4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4215] 

[4216] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(335mg,0.8916mmol)和羰基二咪唑(143mg,0.8819mmol)合并于四氢呋喃(4.5mL)中,并且在室温搅拌60min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.5175mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(225μL,1.505mmol),并且在50℃加热反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(201mg,52%)。ESI-MS m/z计算值743.248,实验值744.2(M+1)$^+$;保留时间:1.84min(LC方法E)。

[4217] 步骤3:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物110)

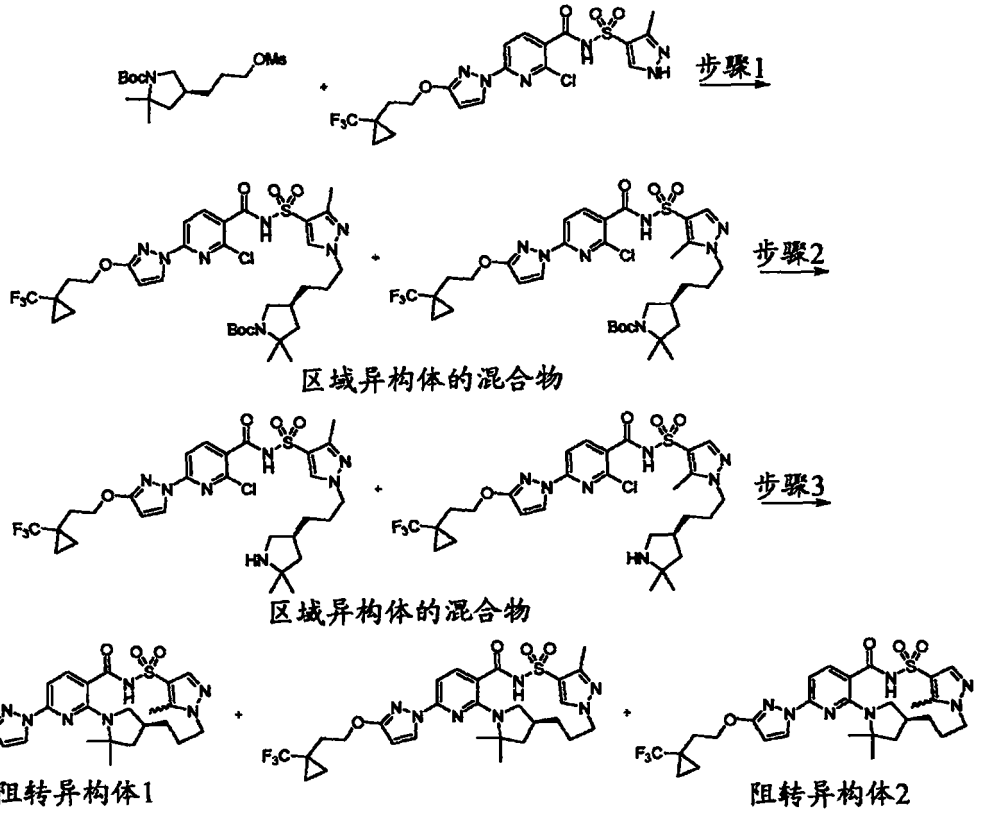
[4218] 

[4219] 将4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.2687mmol)溶解于二氯甲烷(5.0mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(2.5mL,4M在二噁烷中,10.00mmol),并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。将溶液用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质和碳酸钾(190mg,1.375mmol)、氟化铯(65mg,0.4279mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(6mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃,并搅拌20h。冷却至室温并过滤,用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,随后通过第二柱,使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,得到呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物110)(59.6mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.24(s,1H),8.55(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.88(s,1H),7.74(d,J=8.2Hz,1H),6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,

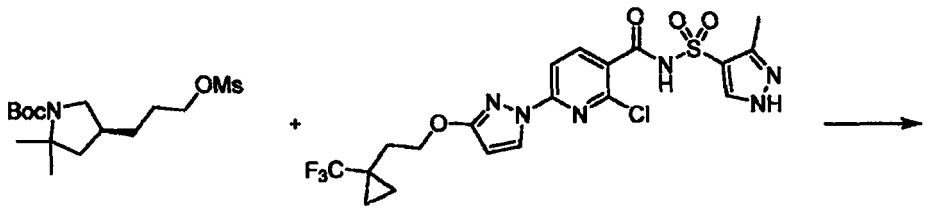
1H),4.31(t,J＝7.0Hz,3H),4.07(t,J＝11.5Hz,1H),2.17(dd,J＝7.3,5.2Hz,1H),2.07(t,J＝7.1Hz,4H),1.93(t,J＝9.3Hz,1H),1.87-1.69(m,2H),1.60(d,J＝12.4Hz,1H),1.49(s,6H),1.37(t,J＝12.1Hz,1H),1.09-0.99(m,1H),0.98-0.93(m,2H),0.89(d,J＝11.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.2(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法E)。

[4220] 实施例146:制备(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1)(化合物111)、(18S)-12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物112)和(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2)(化合物113)

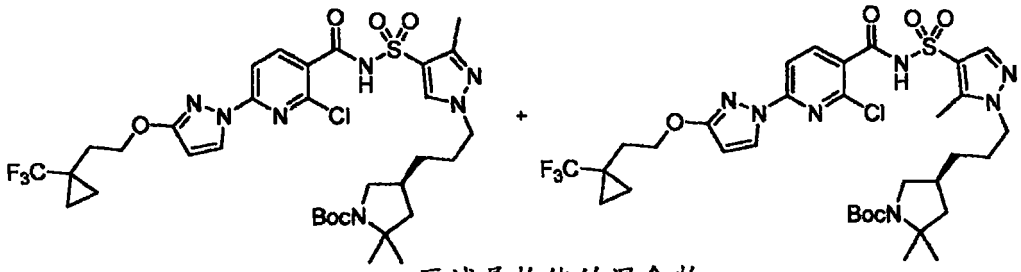
[4221]



[4222] 步骤1:(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)



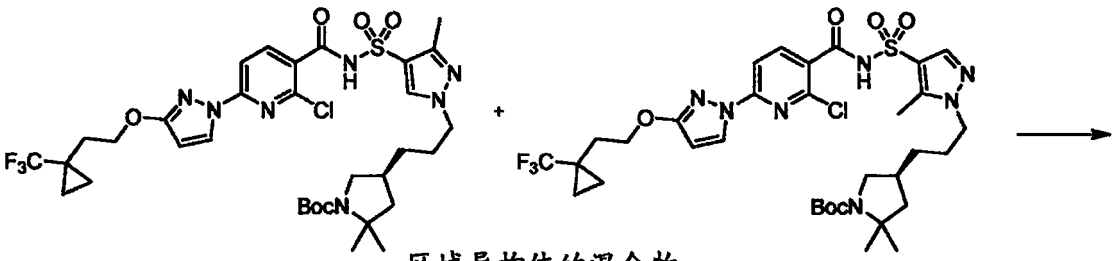
[4223]



区域异构体的混合物

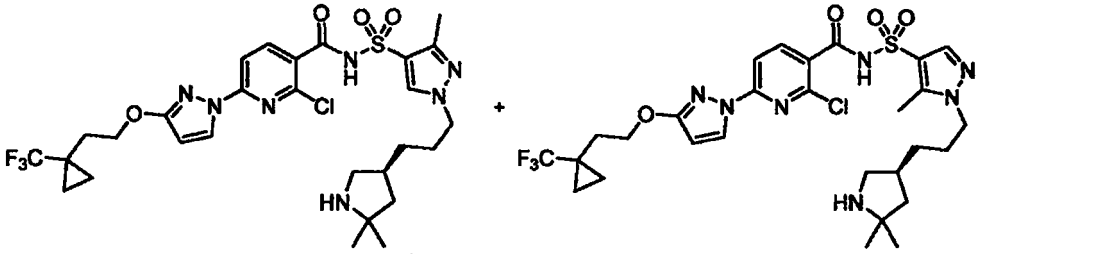
[4224] 向含有2-氯-N-[(5-甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(900mg,1.734mmol)、碳酸钾(720mg,5.210mmol)和二甲亚砜(14mL)的烧瓶中添加(4S)-2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(699mg,2.084mmol)在二甲亚砜(2mL)中的溶液,并且将反应物在95℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温,过滤,并且通过HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,以提供(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(524.1mg,40%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.5$(M+1)^+$;保留时间:1.93min(LC方法G)。

[4225] 步骤2:2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)



区域异构体的混合物

[4226]

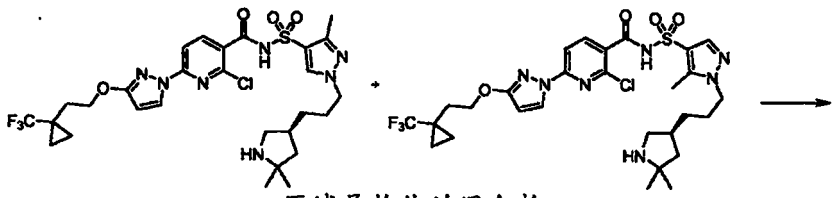


区域异构体的混合物

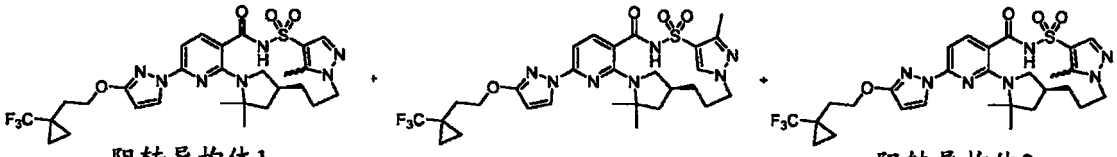
[4227] 向包含(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(4S)-4-[3-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)(524mg,0.6911mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(2.7mL,35.05mmol)。在室温搅拌反应物1h。随后将反应物蒸干,并用饱和碳酸氢钠淬灭。将反应物用二氯甲烷:甲醇(9:1)的溶液萃取3次,经硫酸钠干燥并且蒸发,以提供2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(435mg,96%)。ESI-MS m/z计算值657.2112,实验值658.3$(M+1)^+$;保留时间:1.61min(LC方法E)。

[4228] 步骤3:(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1)(化合物111)、(18S)-12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物112)和(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2)(化合物113)

[4229]



区域异构体的混合物

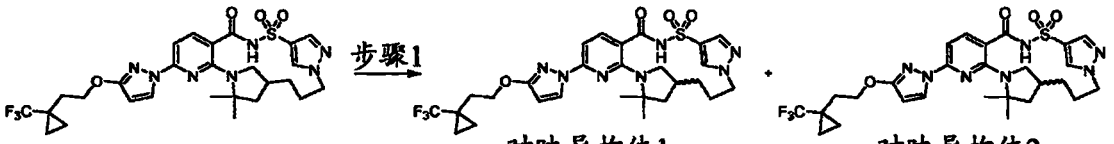


阻转异构体1 阻转异构体2

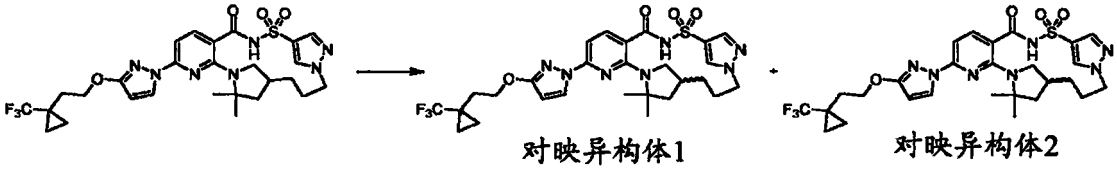
[4230] 向20打兰(dram)小瓶中添加碳酸钾(458mg,3.314mmol)、氟化铯(302mg,1.988mmol)以及2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-3-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺和2-氯-N-[1-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基]-5-甲基-吡唑-4-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(区域异构体的混合物)(435mg,0.6610mmol)在二甲亚砜(17.50mL)中的溶液。在160℃加热反应物过夜。将反应物冷却至室温,过滤,并且通过HPLC(30%-80%乙腈/水+盐酸改性剂)纯化,以提供作为待洗脱的第一产物的(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体1)(化合物111)(32.5mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.39(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.86(s,1H),7.77(d,J=8.2Hz,1H),6.90(d,J=8.2Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.38(dt,J=14.1,3.1Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.01(td,J=14.0,2.8Hz,1H),2.06(q,J=8.0,7.6Hz,5H),1.90-1.71(m,3H),1.55(s,3H),1.47(s,3H),1.45-1.30(m,2H),1.10(s,1H),0.99-0.93(m,2H),0.93-0.85(m,2H)。三个质子被残余溶剂遮蔽。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)$^+$;保留时间:2.96min(LC方法D)。待洗脱的第二产物为(18S)-12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物112)(53.9mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.18(s,1H),8.41(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.75(d,J=8.2Hz,1H),6.89(d,J=8.2Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.22(dt,J=13.6,3.8Hz,1H),4.03-3.92(m,1H),2.40(s,3H),2.22(d,J=11.8Hz,1H),2.11-1.91(m,5H),1.83(dt,J=15.7,7.4Hz,1H),1.75(dd,J=11.9,5.0Hz,1H),1.51(d,J=13.0Hz,7H),1.38(t,J=12.2Hz,1H),1.03(s,1H),0.99-0.84(m,4H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)$^+$;保留时间:3.01min(LC方法D)。待洗脱的第三产物为(18S)-20,20,22-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2)(化合物113)(12.4mg,6%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.10(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,,1H),7.81-7.70(m,2H),6.88(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.40-4.26(m,3H),4.00(ddd,J=13.5,10.2,2.7Hz,1H),2.68(s,3H),2.43-2.32(m,1H),2.07(t,J=7.1Hz,3H),1.96-1.57(m,5H),1.57-1.41

(m,8H),1.00-0.84(m,4H)。(2个被残余溶剂遮蔽)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.4(M+1)$^+$;保留时间:3.08min(LC方法D)。

[4231] 实施例147:制备20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物118)和20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物119)

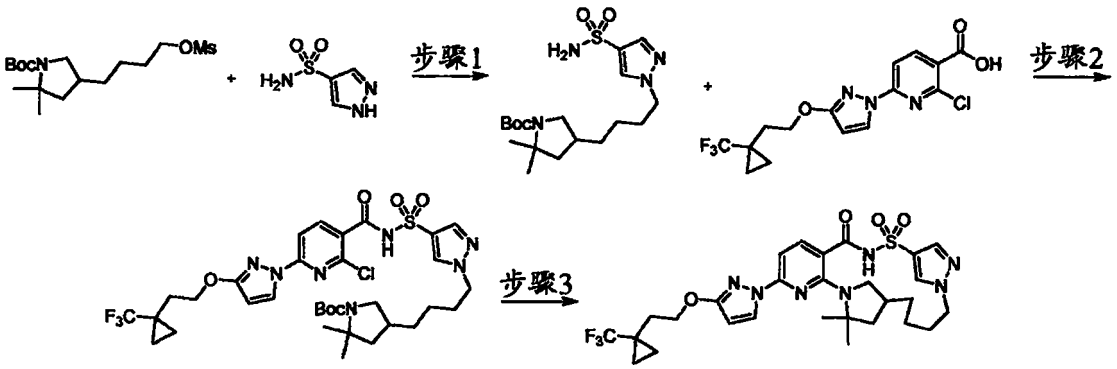
[4232] 

[4233] 步骤1:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物118)和20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物119)

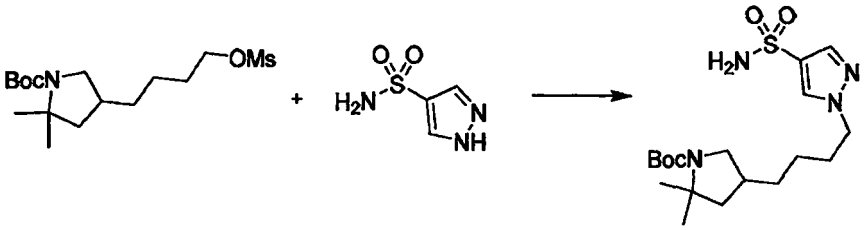
[4234] 

[4235] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm,5μm粒径)以及26%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂)/74%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL,24mg/mL在甲醇/二甲亚砜(90:10)中的溶液)对外消旋20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(57mg,0.09287mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物118)(20.76mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.24(s,1H),8.53(s,1H),8.18(d,J=2.8Hz,1H),7.87(s,1H),7.73(d,J=8.2Hz,1H),6.88(d,J=8.2Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.30(t,J=7.1Hz,3H),4.06(t,J=11.7Hz,1H),2.25-2.10(m,1H),2.05(dt,J=9.6,5.0Hz,4H),1.93(dd,J=16.2,7.1Hz,1H),1.82(d,J=12.4Hz,1H),1.76-1.68(m,1H),1.54(s,1H),1.51(d,J=15.5Hz,6H),1.37(t,J=12.0Hz,1H),1.08-0.99(m,1H),0.98-0.92(m,2H),0.91-0.84(m,2H)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.2(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法E)。待洗脱的第二对映异构体为呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物119)(17.84mg,63%)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.3(M+1)$^+$;保留时间:2.07min(LC方法E)。

[4236] 实施例148:制备21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物122)

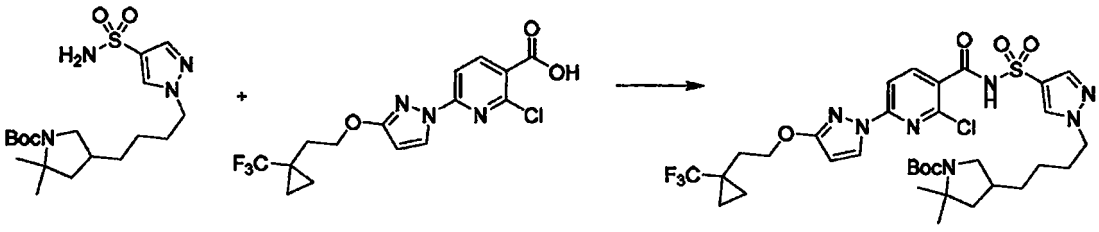
[4237] 

[4238] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4239] 

[4240] 将2,2-二甲基-4-(4-甲基磺酰基氧基丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg,1.717mmol)、1H-吡唑-4-磺酰胺(256mg,1.740mmol)和碳酸钾(850mg,6.150mmol)合并于N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中,并且在密封的150mL容器中在50℃搅拌22h。将混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至15%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化橙色残余物,得到呈无色油状物的2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(499mg,73%).^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.19(s,1H),7.71(s,1H),7.23(s,2H),4.13(t,J=7.0Hz,2H),3.52(dd,J=13.9,8.6Hz,1H),2.06(d,J=12.0Hz,1H),1.85(dd,J=16.8,10.1Hz,1H),1.80-1.71(m,2H),1.42-1.34(m,13H),1.32(d,J=7.2Hz,3H),1.29(d,J=5.6Hz,1H),1.23(s,4H)。ESI-MS m/z计算值400.21442,实验值401.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61min(LC方法E)。

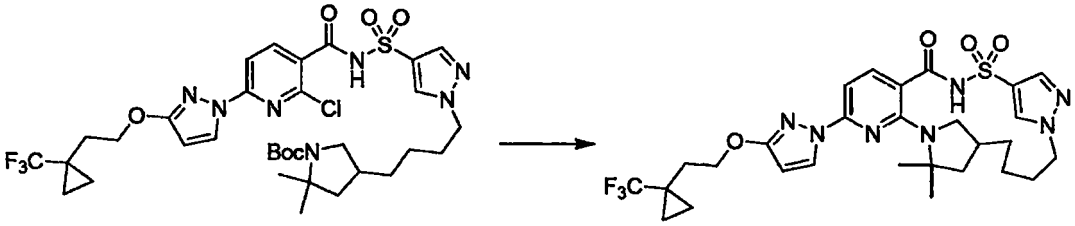
[4241] 步骤2:4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4242] 

[4243] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(410mg,1.091mmol)和羰基二咪唑(177mg,1.092mmol)合并于四氢呋喃(6.0mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[4-(4-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(257mg,0.6416mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(240μL,

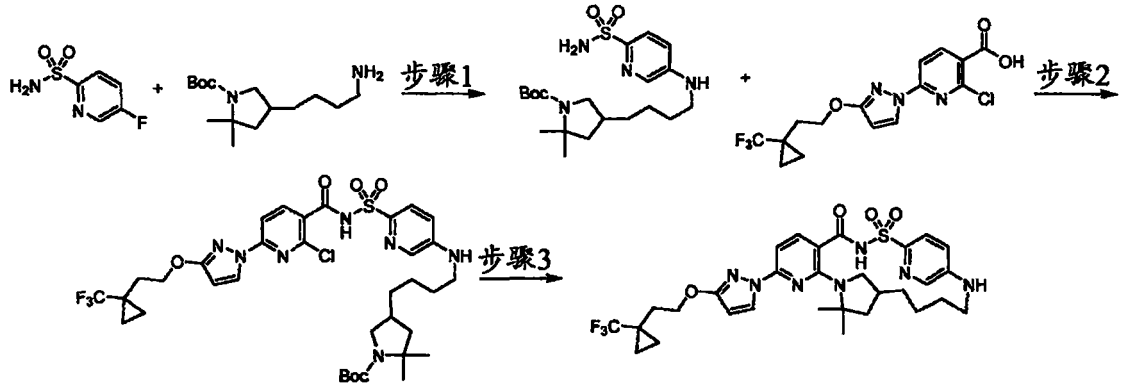
1.605mmol),并且在50℃加热反应物16h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(345mg,71%).ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.2(M+1)$^+$;保留时间:1.93min(LC方法E)。

[4244] 步骤3:21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物122)

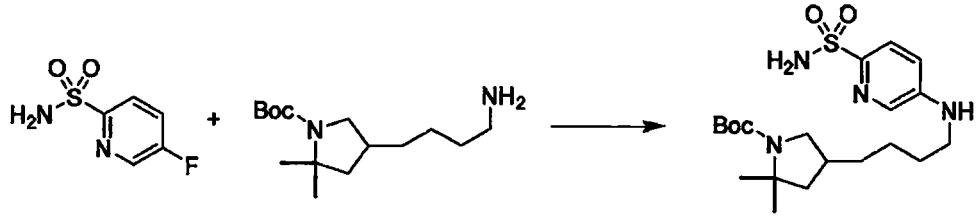
[4245] 

[4246] 将4-[4-[4-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(315mg,0.4154mmol)溶解于二氯甲烷(8.5mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(3.25mL,4M在二噁烷中,13.00mmol)并在室温搅拌混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。将溶液用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质与碳酸钾(290mg,2.098mmol)、氟化铯(95mg,0.6254mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(10.0mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃,并搅拌20h。冷却至室温并过滤,用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化,随后通过第二柱,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物122)(131mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.34(s,1H),8.83(s,1H),8.21(d,J=2.7Hz,1H),7.94(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=8.2Hz,1H),6.12(d,J=2.6Hz,1H),4.44(td,J=11.3,3.3Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.19(dd,J=19.3,5.9Hz,1H),2.97(t,J=9.5Hz,1H),2.33(dd,J=12.1,8.3Hz,1H),2.08(t,J=6.9Hz,4H),1.85(dd,J=11.6,5.2Hz,1H),1.59(s,4H),1.54(d,J=9.8Hz,4H),1.48(d,J=9.2Hz,1H),1.27(dd,J=21.2,8.7Hz,2H),0.95(q,J=7.1Hz,2H),0.90(d,J=10.6Hz,2H),0.02- -0.08(m,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)$^+$;保留时间:2.16min(LC方法E)。

[4247] 实施例149:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,22-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5(10),6,8,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物123)

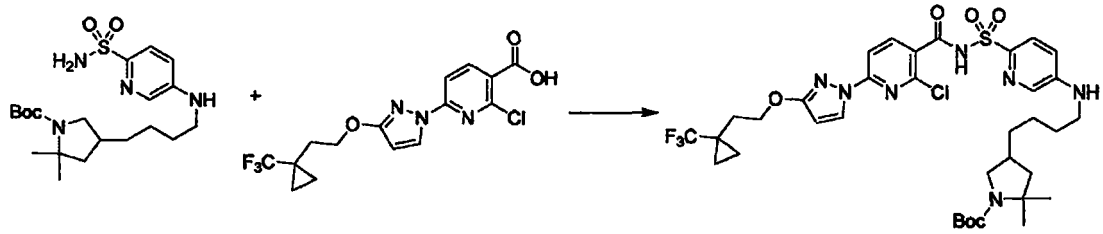
[4248] 

[4249] 步骤1:2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-3-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4250] 

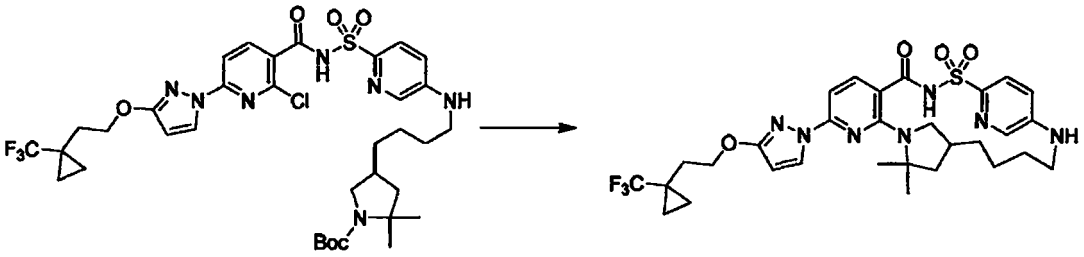
[4251] 在密封的5mL小瓶中,在160℃将4-(4-氨基丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(507mg,1.875mmol)、5-氟吡啶-2-磺酰胺(300mg,1.703mmol)和二异丙基乙胺(1.5mL,8.612mmol)在正丁醇(3mL)中的溶液搅拌16h。真空移除溶剂,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并用水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,蒸发,并且通过硅胶层析(0%至40%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-3-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,29%)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.26(M+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法B)。

[4252] 步骤2:4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4253] 

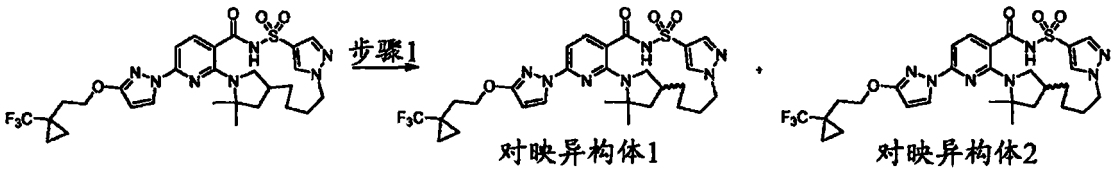
[4254] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(278mg,0.7399mmol)和羰基二咪唑(120mg,0.7401mmol)合并于四氢呋喃(6mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[4-[(6-氨磺酰基-3-吡啶基)氨基]丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.4923mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(190mg,1.248mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液。在50℃加热反应物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,接着通过制备型反相HPLC(C_{18},1%至99%乙腈/水+盐酸改性剂)纯化,得到4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(264.4mg,68%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.39(M+1)$^+$;保留时间:0.91min(LC方法A)。

[4255] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,22-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5(10),6,8,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物123)

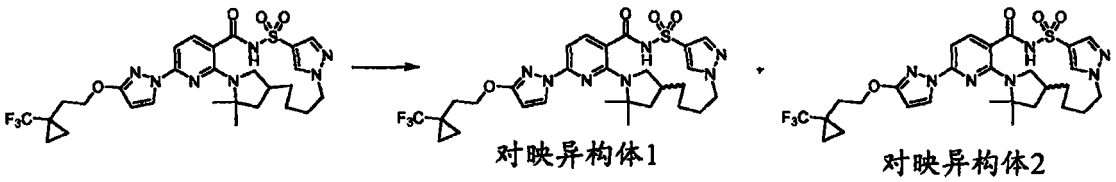
[4256] 

[4257] 将4-[4-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]氨基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(260mg,0.3315mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,并且向该溶液中添加盐酸(2.5mL,4M在二噁烷中,10.00mmol),并且在室温搅拌所得混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且将所获得的中间体与碳酸钾(230mg,1.664mmol)、氟化铯(80mg,0.5266mmol)、3 Å分子筛(300mg)以及二甲亚砜(3mL)合并于5mL小瓶中,将其用氮气吹扫并在150℃搅拌过夜。将混合物冷却至室温,过滤并且通过制备型反相HPLC(C_{18},1%至99%乙腈/水+盐酸改性剂)纯化,得到12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,22-五氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(22),5(10),6,8,20,23-六烯-2,2,4-三酮(化合物123)(8.7mg,4%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.34(M+1)⁺;保留时间:2.2min(LC方法B)。

[4258] 实施例150:制备21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物134)和21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物135)

[4259] 

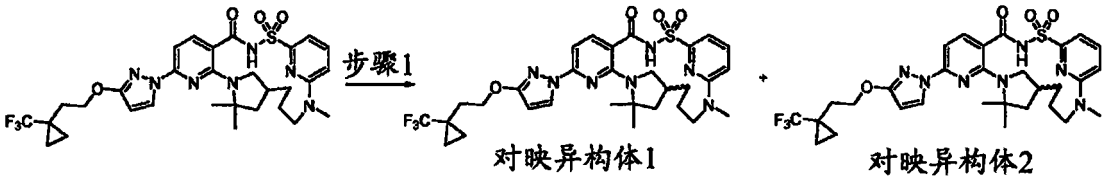
[4260] 步骤1:21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物134)和21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物135)

[4261] 

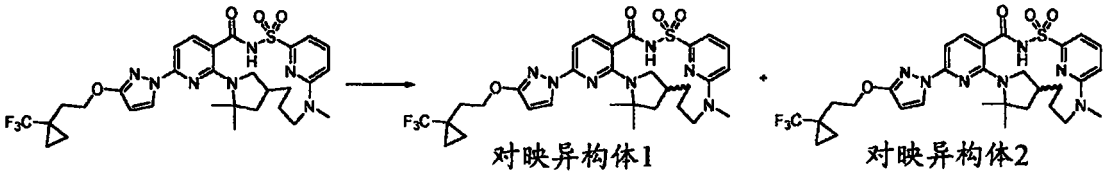
[4262] 对外消旋21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-

基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(100mg,0.1592mmol)进行手性SFC层析(ChiralPak AS-H(250×10mm),5μM柱;流动相=34%乙腈/甲醇(90:10,无改性剂),66%二氧化碳,10mL/min;浓度24mg/mL在乙腈/甲醇/二甲亚砜(80:10:10;无改性剂)中;注入体积70μL,100巴)。待洗脱的第一对映异构体为呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物134)(24.1mg,49%)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)⁺;保留时间:2.16min(LC方法E)。待洗脱的第二对映异构体为呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物135)(25.4mg,51%)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.3(M+1)⁺;保留时间:2.16min(LC方法E)。

[4263] 实施例151:制备12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物138)和12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物139)

[4264] 

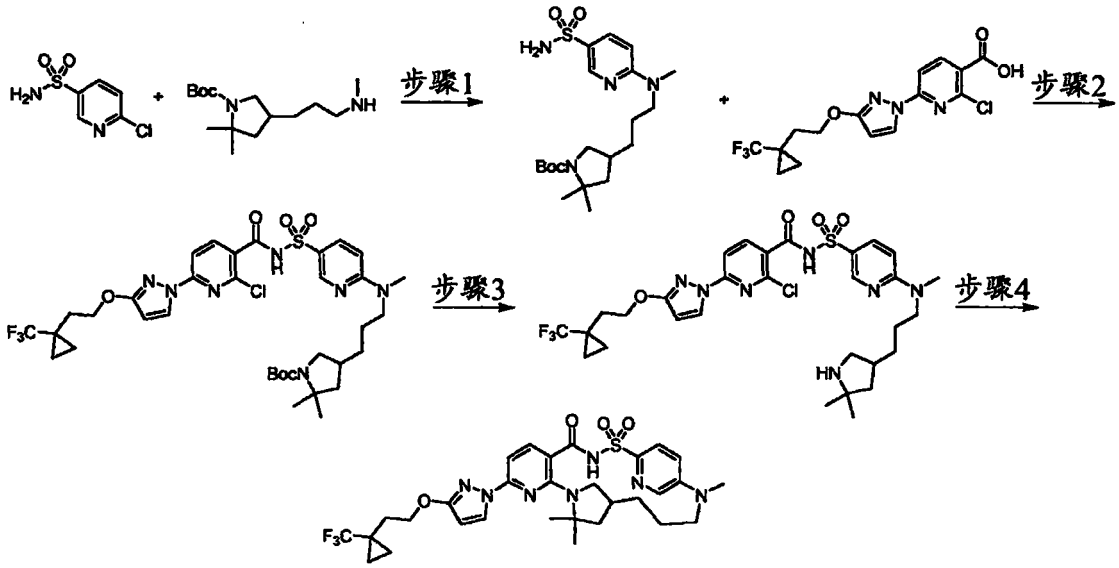
[4265] 步骤1:12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物138)和12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物139)

[4266] 

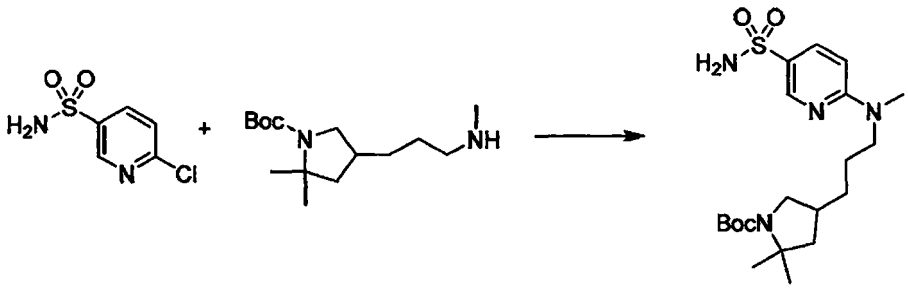
[4267] 通过SFC层析,使用Phenomenex LUX-4(250×10mm)柱,5μm粒径以及22%甲醇(0.1%三氟乙酸),78%二氧化碳流动相(10mL/min,经6.0min)(注入体积=70μL,约24mg/mL在甲醇:二甲亚砜(85:15)中)对外消旋12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(29mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1

(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物138)(7.1mg,49%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.34(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法B),以及作为待洗脱的第二对映异构体的12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物139)(9.4mg,55%);ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.42(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法B)。

[4268] 实施例152:制备12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物140)

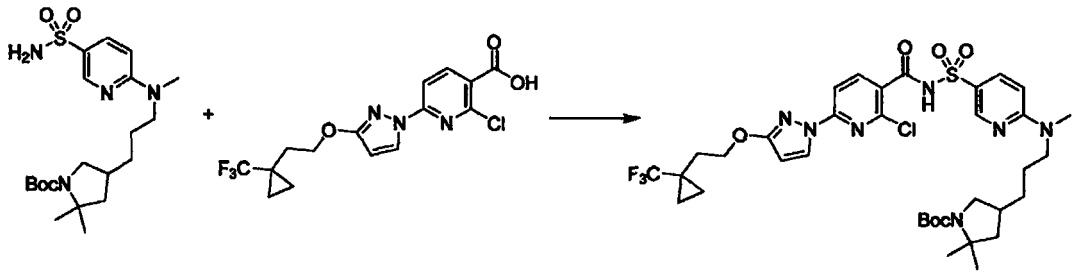
[4269] 

[4270] 步骤1:2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4271] 

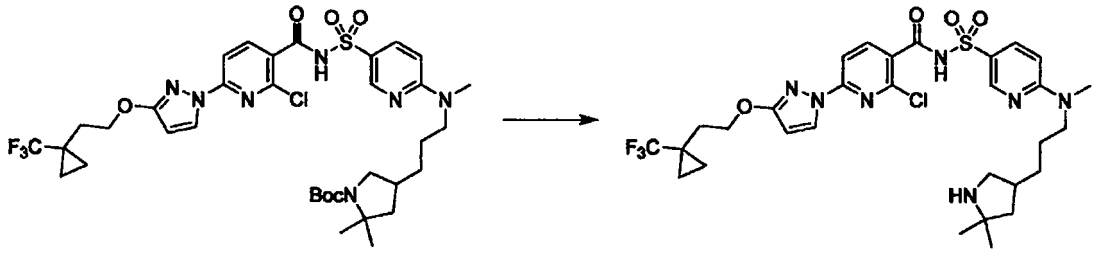
[4272] 向装有2,2-二甲基-4-[3-(甲基氨基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,1.294mmol)的20mL小瓶中添加6-氯吡啶-3-磺酰胺(261mg,1.355mmol)、碳酸钾(256mg,1.852mmol)和二甲亚砜(4mL)。用氮气吹扫顶部空间,将小瓶封盖,并且在120℃搅拌反应混合物18h。冷却至室温,用乙酸乙酯(约40mL)稀释,并且用水(10mL)、盐水(5mL)洗涤粗混合物,并将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。柱层析(二氧化硅,100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度)得到呈灰白色固体的2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(109mg,20%)。ESI-MS m/z计算值426.23007,实验值427.2(M+1)$^+$;保留时间:1.49min(LC方法B)。

[4273] 步骤2:4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4274] 

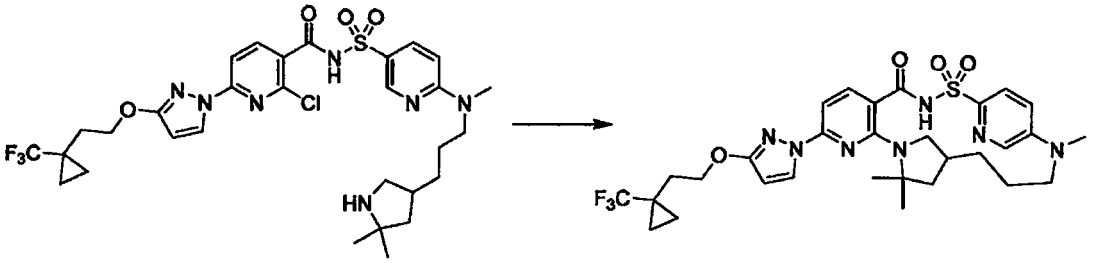
[4275] 向装有2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(106mg,0.2821mmol)的20mL小瓶中添加羰基二咪唑(47mg,0.2899mmol)和四氢呋喃(2mL)。将小瓶封盖,并且在室温搅拌反应混合物2h。此时,添加含2,2-二甲基-4-[3-[甲基-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(109mg,0.2555mmol)的四氢呋喃(2mL),随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(60μL,0.4012mmol)。在室温搅拌反应混合物18h并且用水(约4mL)淬灭。添加柠檬酸水溶液(约4mL,1M)并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取粗混合物。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并且真空浓缩。柱层析(二氧化硅,100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度)得到呈灰白色固体的4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(87mg,43%)。ESI-MS m/z计算值783.27924,实验值784.4(M+1)$^+$;保留时间:2.42min(LC方法B)。

[4276] 步骤3:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4277] 

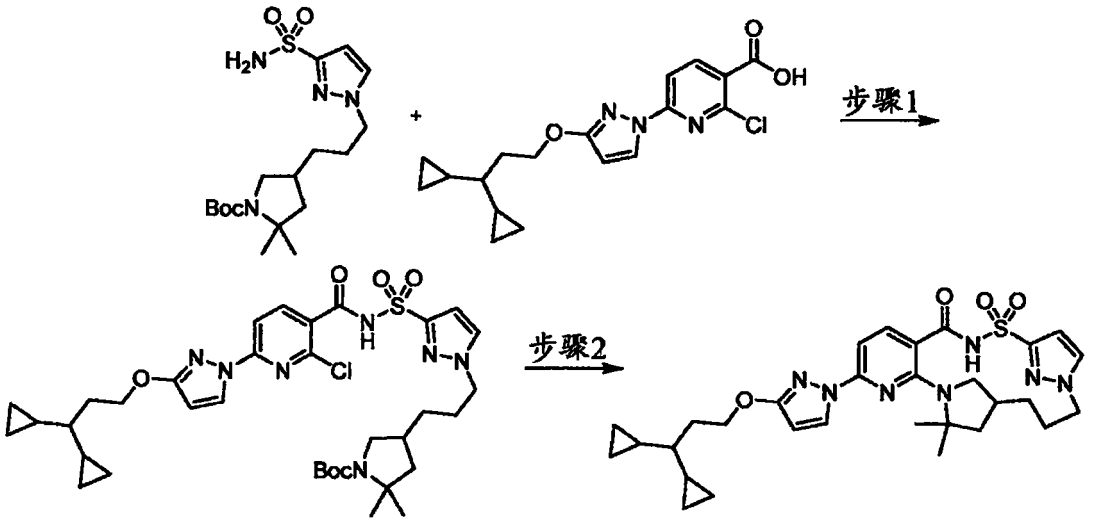
[4278] 向装有4-[3-[[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]-甲基-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(87mg,0.1109mmol)的小瓶中添加二氯甲烷(5mL),随后添加含盐酸(1mL,4M,4.000mmol)的二噁烷。密封小瓶并且在室温搅拌反应混合物2h。真空移除溶剂,得到呈浅黄色固体的粗2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(75mg,99%),其不经进一步纯化即使用。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.1(M+1)$^+$;保留时间:1.61min(LC方法B)。

[4279] 步骤4:12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物140)

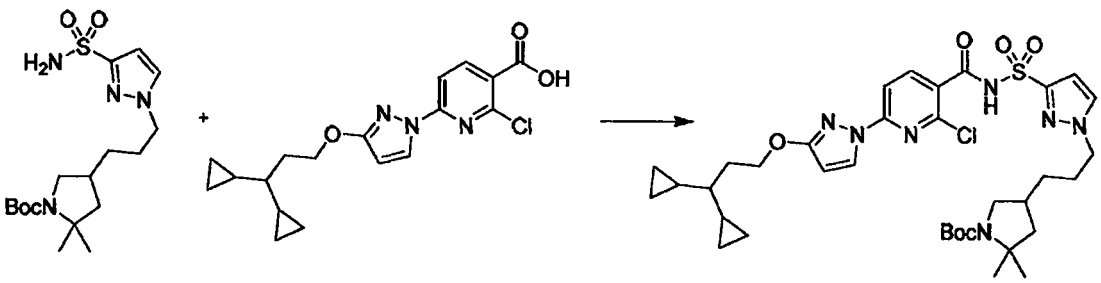
[4280] 

[4281] 向装配有搅拌棒的小瓶中装入碳酸钾(140mg,1.013mmol)和CsF(131mg,0.8624mmol)。添加2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基-甲基-氨基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(70mg,0.1023mmol)在二甲亚砜(10mL)中的溶液,密封小瓶,并且在微波反应器中在200℃搅拌反应混合物1.5h。冷却至室温后,用乙酸乙酯洗脱剂滤出固体。将滤液用乙酸乙酯(约60mL)稀释,用1.0M柠檬酸水溶液(10mL)和盐水(5mL)洗涤,并且将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。柱层析(二氧化硅,0%至5%甲醇/二氯甲烷的梯度)得到呈灰白色固体的12,12,18-三甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,20-五氮杂四环[17.2.2.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物140)(9mg,12%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.2(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法B)。

[4282] 实施例153:制备4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物141)

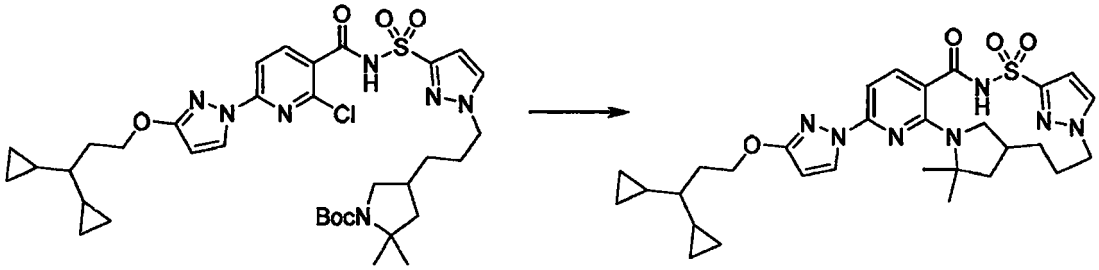
[4283] 

[4284] 步骤1:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4285] 

[4286] 将2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(107.6mg,0.2975mmol)和羰基二咪唑(57.89mg,0.3570mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并且在50℃搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(115mg,0.2975mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(67.94mg,66.74μL,0.4463mmol),并且在室温搅拌反应物18h。用乙酸乙酯稀释反应物,并且用氯化铵饱和溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(145mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.75(s,1H),8.30(d,J=2.9Hz,1H),8.27-8.20(m,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.48(t,J=3.1Hz,1H),7.05(d,J=2.5Hz,1H),5.97(d,J=2.9Hz,1H),4.43(t,J=6.8Hz,2H),4.20(t,J=7.0Hz,2H),3.64(dt,J=42.1,9.1Hz,1H),2.91-2.75(m,1H),2.07(s,1H),1.97(q,J=6.8Hz,2H),1.91(t,J=7.7Hz,1H),1.84(dd,J=12.1,5.9Hz,1H),1.69-1.54(m,4H),1.43(d,J=4.6Hz,11H),1.37-1.22(m,6H),0.67(qt,J=8.4,5.1Hz,2H),0.50-0.38(m,4H),0.32(tt,J=9.0,6.8Hz,1H),0.20(dtd,J=9.5,4.9,3.6Hz,2H),0.14-0.06(m,2H)。ESI-MS m/z计算值729.30756,实验值730.37$(M+1)^+$;保留时间:0.91min(LC方法A)。

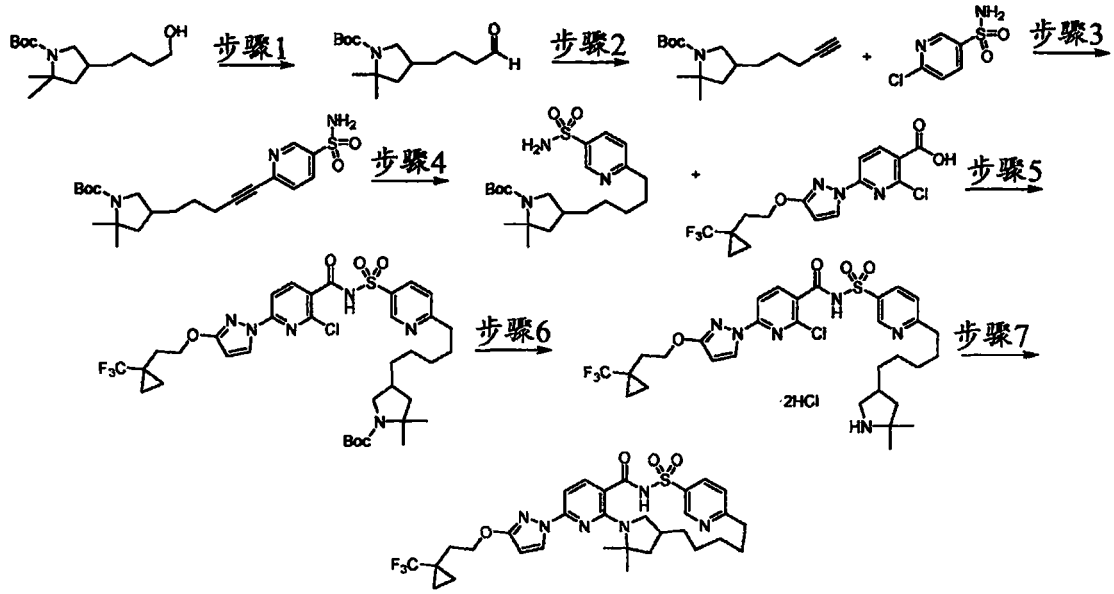
[4287] 步骤2:4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物141)

[4288] 

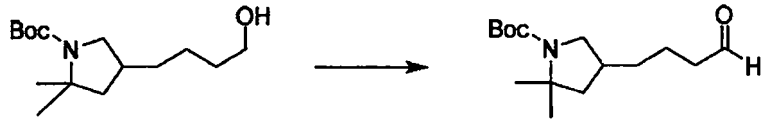
[4289] 在室温将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.1985mmol)在二氯甲烷(1mL)和三氟乙酸(150μL,1.960mmol)中的溶液搅拌4h。移除溶剂并且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤,并且收集有机层并移除溶剂,接着真空干燥残余物。将以上残余物溶解于二甲亚砜(3mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(94mg,0.6188mmol)和碳酸钾(86mg,0.6223mmol),并且在150℃加热反应混合物过夜。通过Whatman滤片(puradisc 25 TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈白色固体的4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物141)(26mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.62(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.3Hz,1H),5.87(d,J=2.8Hz,1H),4.41(t,J=6.8Hz,2H),4.35(dt,J=13.3,3.4Hz,1H),4.00-3.87(m,1H),2.75(t,J=8.2Hz,1H),2.25-1.87

(m,3H),1.80-1.71(m,1H),1.62(s,4H),1.59(s,3H),1.55(s,3H),1.47(t,J=12.3Hz,1H),0.80(dd,J=12.5,6.7Hz,1H),0.73-0.60(m,2H),0.52-0.38(m,4H),0.38-0.28(m,1H),0.24-0.15(m,2H),0.11(dddd,J=8.6,7.2,3.9,2.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值593.27844,实验值594.2(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法G)。

[4290] 实施例154:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物142)

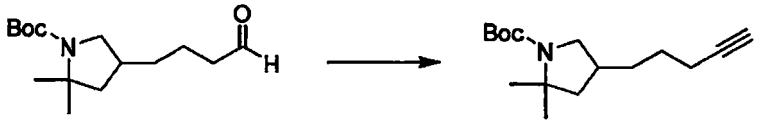
[4291] 

[4292] 步骤1:2,2-二甲基-4-(4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4293] 

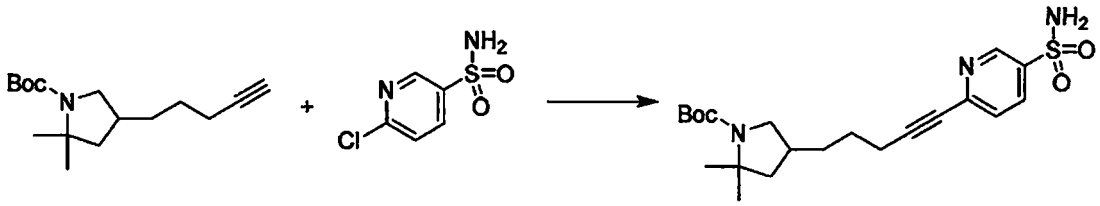
[4294] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(9.59g,22.61mmol)添加到4-(4-羟丁基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.2g,19.16mmol)在无水CH_2Cl_2(35mL)中的搅拌溶液中。15min后,使反应物升温至环境温度并且再继续搅拌3h。用醚(200mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加10%硫代硫酸钠(50mL)并且在环境温度搅拌混合物30min。层未明显分离,因此通过烧结的过滤漏斗过滤混合物。从滤液分离各层并且用醚(2×100mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得粗物质。通过硅胶层析(5%-40%乙酸乙酯/己烷的梯度)来纯化粗物质,得到期望的呈澄清粘稠物质的2,2-二甲基-4-(4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.39g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ4.48(t,J=5.5Hz,1H),3.64(h,J=4.8Hz,1H),2.86(td,J=10.6,5.2Hz,1H),2.30(t,J=7.3Hz,1H),2.22-2.06(m,1H),1.95(ddt,J=17.2,11.6,5.8Hz,1H),1.67-1.53(m,2H),1.53-1.48(m,2H),1.47(s,4H),1.43(s,5H),1.40(s,3H),1.39-1.34(m,2H),1.31(s,3H)。ESI-MS m/z计算值269.1991,实验值270.2(M+1)$^+$;保留时间:1.7min(LC方法B)。

[4295] 步骤2:2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4296] 

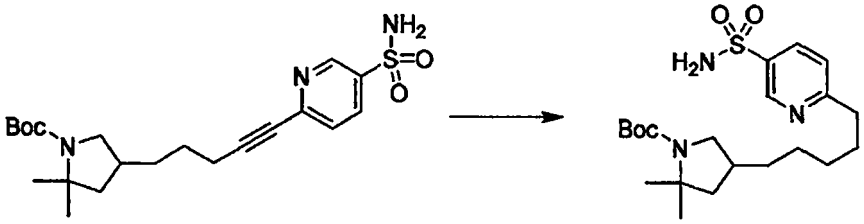
[4297] 在0℃(冰水浴)下向2,2-二甲基-4-(4-氧代丁基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.0g,11.14mmol)在无水甲醇(40mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(3.39g,24.53mmol),接着逐滴添加1-重氮-1-二甲氧基磷酰基-丙-2-酮(2.1mL,13.99mmol)。添加完成后,使混合物升温至室温并且共计搅拌16h(反应在4h内完成)。减压移除溶剂,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中,并用盐水(20mL)洗涤。用乙酸乙酯(2×20mL)反萃取水层,并且合并有机层,用盐水(20mL)洗涤,干燥(经无水硫酸钠),过滤并浓缩成澄清油状物,所述油状物通过硅胶层析(0%-20%乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化,得到期望的呈透明油状物的2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.29g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.72-3.57(m,1H),2.86(t,J=10.7Hz,1H),2.27-2.07(m,4H),1.95(ddd,J=16.7,12.2,6.1Hz,1H),1.58-1.48(m,4H),1.47(s,5H),1.43(s,5H),1.41(s,2H),1.31(s,3H)。ESI-MS m/z计算值265.2042,实验值266.2(M+1)$^+$;保留时间:1.77min(LC方法B)。

[4298] 步骤3:2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4299] 

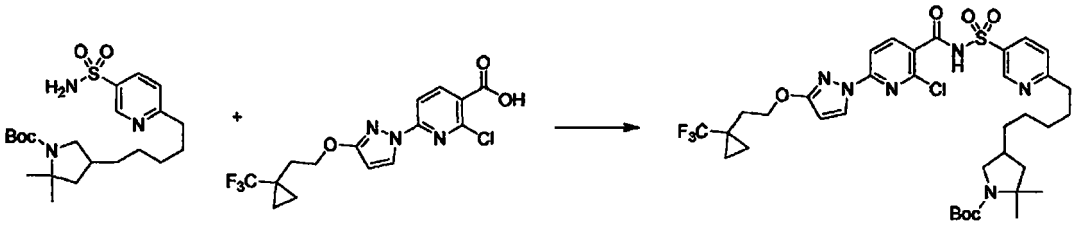
[4300] 按顺序向无水20mL小瓶中装入2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,2.638mmol)、6-氯吡啶-3-磺酰胺(900mg,4.672mmol)、碘化亚铜(51mg,0.2678mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(112mg,0.1596mmol)以及无水N,N-二甲基甲酰胺(6mL)。随后使氮气鼓泡通过搅拌的深色混合物3min,并且添加二异丙胺(700μL,4.995mmol),并在氮气下将小瓶封盖。在52℃搅拌反应物11h,随后冷却至环境温度并倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物相继用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(经无水硫酸钠),过滤并且减压浓缩成橙色油状物,所述橙色油状物通过硅胶层析,使用15%-50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到期望的呈白色固体的2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(699mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.91(dd,J=2.4,0.9Hz,1H),8.20(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),7.60(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),3.71-3.63(m,1H),2.90(t,J=10.7Hz,1H),2.53(t,J=6.8Hz,2H),2.28-2.14(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.74-1.62(m,2H),1.62-1.50(m,3H),1.47(s,5H),1.43(s,5H),1.42(s,2H),1.32(s,3H)。ESI-MS m/z计算值421.20352,实验值422.3(M+1)$^+$;保留时间:1.74min(LC方法B)。

[4301] 步骤4:2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4302] 

[4303] 使氮气鼓泡通过2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(698mg,1.656mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌溶液。随后在氮气下添加氧化铂(76mg,0.3347mmol),并且在氢气(气球)下在环境温度搅拌反应物。2h后,添加更多氧化铂(110mg,0.4844mmol),并且再搅拌反应物3h。随后用氮气吹扫反应物,添加5g硅藻土并搅拌20min。经硅藻土垫过滤非均质混合物。减压浓缩滤液以获得粗物质,所述物质通过硅胶层析(5%-50%乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(655mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.90(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.17(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),7.47(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),3.66-3.58(m,1H),2.91-2.80(m,3H),2.19-2.05(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.75(p,J=7.4Hz,2H),1.47(s,5H),1.43(s,4H),1.42(s,2H),1.40(s,2H),1.36(s,6H),1.30(s,3H)。ESI-MS m/z计算值425.23483,实验值426.3(M+1)$^+$;保留时间:1.73min(LC方法B)。

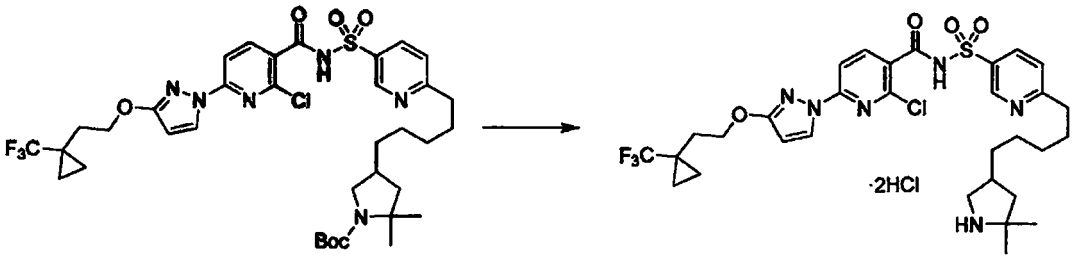
[4304] 步骤5:4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4305] 

[4306] 在氮气下在环境温度向2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(440mg,1.171mmol)在无水四氢呋喃(6mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(195mg,1.203mmol)。在该混度搅拌混合物3h,以形成活性酸。向活性酸溶液中添加2,2-二甲基-4-[5-(5-氨磺酰基-2-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.175mmol)在无水四氢呋喃(4mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(400μL,2.675mmol),并在环境温度搅拌混合物15h。减压移除挥发物并且将浓稠残余物分配于水(15mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。用4M盐酸水溶液将混合物酸化成pH约为3-4,并且分离各层。用盐水(20mL)洗涤有机相并且用乙酸乙酯(30mL)再萃取合并的水层。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得粗物质。对粗产物进行层析(硅胶柱,用0%-80%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱),以产生呈白色泡沫的4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,82%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.02(dd,J=2.3,0.8Hz,1H),8.69(s,1H),8.32(d,J=1.0Hz,1H),8.32-8.29(m,1H),7.98(d,J=8.3Hz,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.49(d,J=1.3Hz,1H),7.45(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),5.97(d,J=2.8Hz,1H),4.43-4.33(m,2H),3.67-3.56(m,1H),2.86(t,J=7.7Hz,2H),2.83(d,J=11.1Hz,1H),2.10(t,J=7.0Hz,2H),1.92(td,J=13.9,13.4,6.0Hz,1H),1.80-1.69(m,

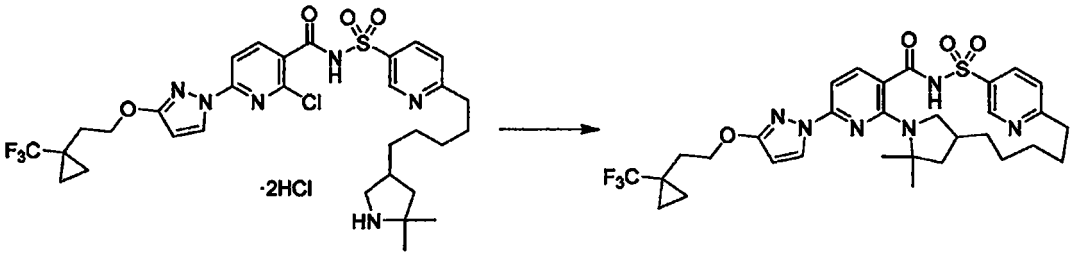
2H),1.46(s,5H),1.42(s,4H),1.41(s,2H),1.39(s,3H),1.36(s,6H),1.29(s,3H),1.03-0.96(m,2H),0.82(tt,J=5.4,2.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值782.284,实验值783.4(M+1)$^+$;保留时间:2.42min(LC方法B).

[4307] 步骤6:2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[4308] 

[4309] 在氮气下在0℃(冰水浴)向4-[5-[5-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,0.9575mmol)在无水CH_2Cl_2(15mL)中的溶液中添加盐酸(6.0mL,4.0M在二噁烷中,24.00mmol)。5min后,移除所述浴并且在室温再继续搅拌20min。将反应物减压浓缩至干燥。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并通过添加碳酸氢钠饱和水溶液将pH调整至约为5。分离各层,并且用乙酸乙酯(2×20mL)再萃取含水部分。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩至干燥,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(720mg,99%)。ESI-MS m/z计算值682.23157,实验值683.4(M+1)$^+$;保留时间:1.65min(LC方法B)。

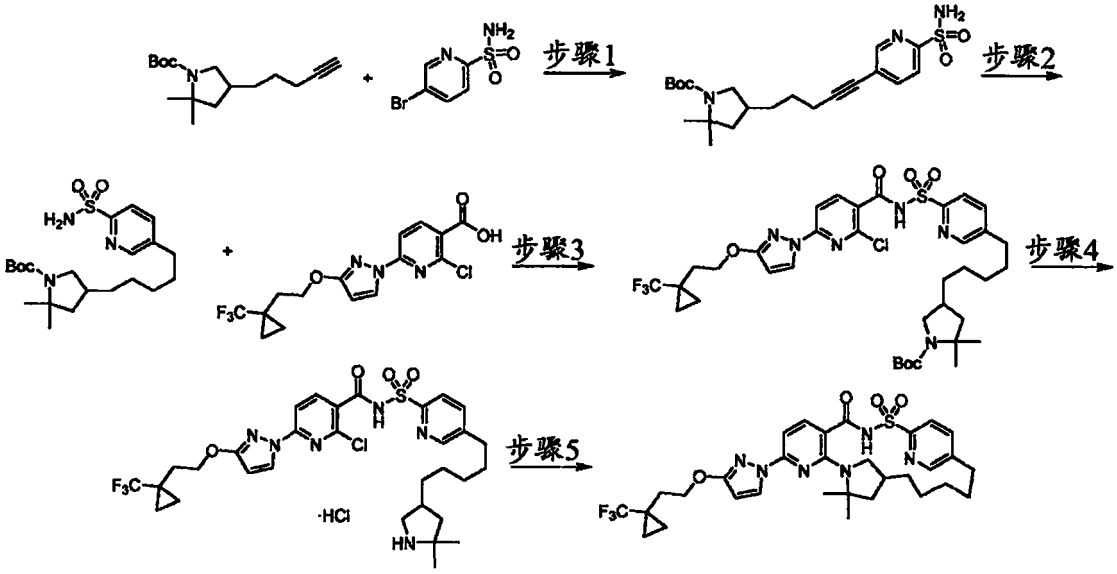
[4310] 步骤7:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物142)

[4311] 

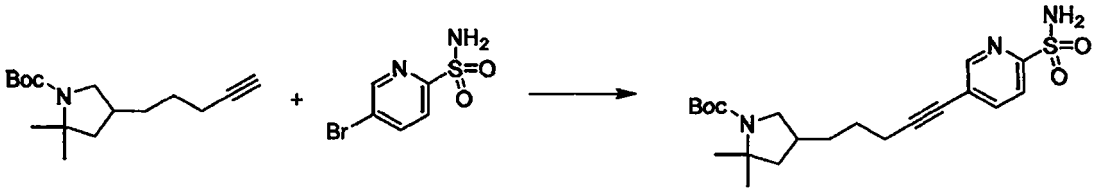
[4312] 向20mL小瓶中装入2-氯-N-[[6-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-3-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(715mg,0.9456mmol)、碳酸钾(650mg,4.703mmol)、氟化铯(215mg,1.415mmol)和无水二甲亚砜(15mL)。将小瓶用氮气吹扫2min,封盖并且在165℃搅拌24h。使反应物冷却至环境温度,并接着用乙酸乙酯(50mL)和冰水(50mL)稀释。分离各层,并且用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)洗涤有机相。用乙酸乙酯(50mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩至干燥。通过硅胶层析(0%-55%乙酸乙酯/己烷的梯度)纯化粗物质,接着通过第二硅胶柱(0%-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,提供呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,21-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-

三酮(化合物142)(221mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.56(s,1H),9.02(s,1H),8.31(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.63(d,J=8.2Hz,1H),6.95(d,J=8.3Hz,1H),6.12(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.08-2.93(m,1H),2.91-2.78(m,1H),2.49-2.41(m,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),2.02-1.87(m,3H),1.85-1.66(m,2H),1.55(s,4H),1.49(s,3H),1.43(t,J=11.9Hz,1H),1.33-1.22(m,2H),0.96(q,J=4.8,4.2Hz,2H),0.92-0.87(m,2H),0.85(s,1H),0.62(s,1H),-0.31(s,1H)。ESI-MS m/z计算值646.2549,实验值647.5(M+1)$^+$;保留时间:1.94min(LC方法B)。

[4313] 实施例155:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,22-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物143)

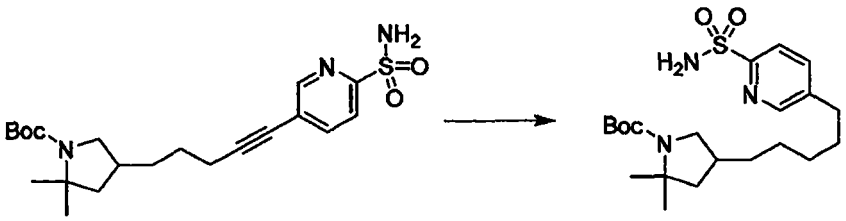
[4314] 

[4315] 步骤1:2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4316] 

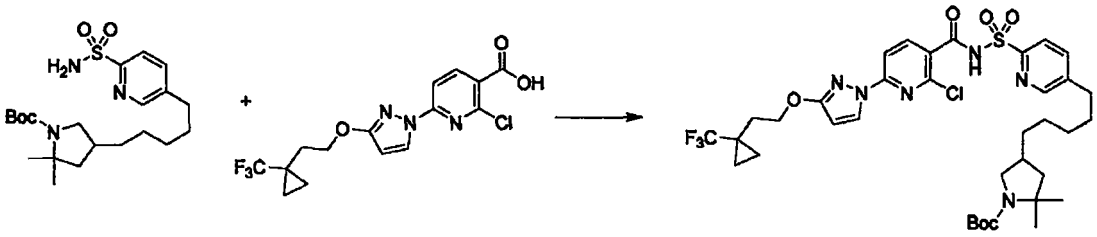
[4317] 按顺序向无水20mL小瓶中装入2,2-二甲基-4-戊-4-炔基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg,2.261mmol)、5-溴吡啶-2-磺酰胺(640mg,2.700mmol)、碘化铜(I)(44mg,0.2310mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(96mg,0.1368mmol)和无水N,N-二甲基甲酰胺(6mL)。随后使氮气鼓泡通过搅拌的深色混合物3min,并且添加二异丙胺(450μL,3.211mmol),并在氮气下将小瓶封盖。在52℃搅拌反应物12h,随后冷却至环境温度并倒入水(80mL)中,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物相继用水(2×50mL)和盐水(30mL)洗涤,干燥(经无水硫酸钠),过滤并且减压浓缩成橙色油状物,所述橙色油状物通过硅胶层析,使用15%-50%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到期望的呈白色固体的2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(889mg,93%)。ESI-MS m/z计算值421.20352,实验值422.3(M+1)$^+$;保留时间:0.72min(LC方法A)。

[4318] 步骤2:2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4319] 

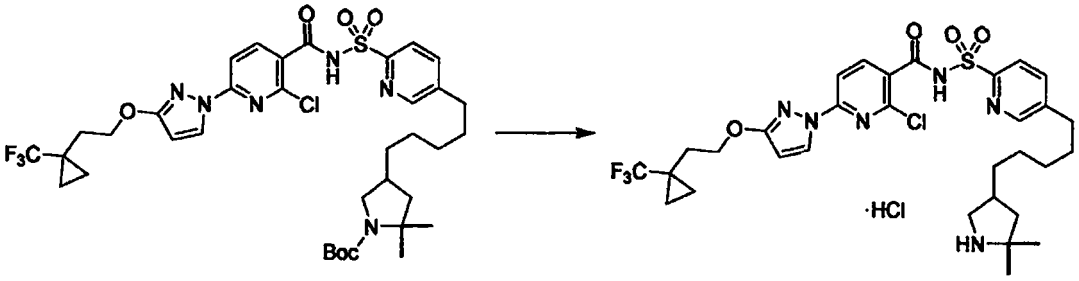
[4320] 使氮气鼓泡通过2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊-4-炔基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(883mg,2.095mmol)在乙醇(20mL)中的搅拌溶液。随后在氮气下添加氧化铂(IV)(240mg,1.057mmol),并且在氢气(气球)下于环境温度搅拌反应物。搅拌2.5h后,用氮气吹扫反应物,添加5g硅藻土并搅拌20min。经硅藻土垫过滤非均质混合物。减压浓缩深色滤液,并且将残余物溶解于二氯甲烷中并经硅胶垫再次过滤,以移除残余铂黑色物质。减压浓缩后,由硅胶层析(5%-50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗物质,得到期望的呈白色固体的2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(882mg,99%)。ESI-MS m/z计算值425.23483,实验值426.3(M+1)$^+$;保留时间:1.67min(LC方法B)。

[4321] 步骤3:4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4322] 

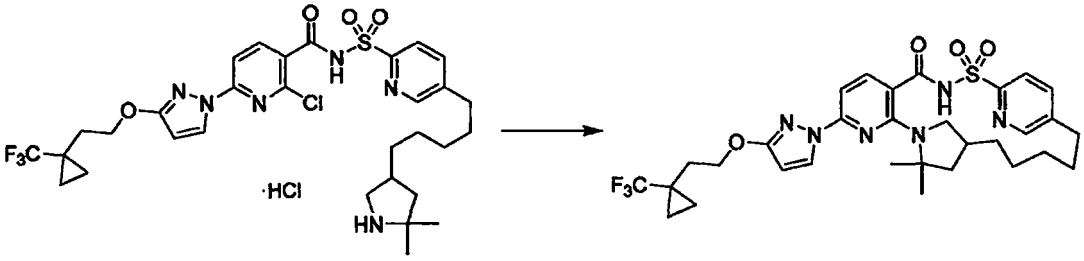
[4323] 在氮气下在环境温度向2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(773mg,2.057mmol)在无水四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(340mg,2.097mmol)。在45℃搅拌混合物3h,以形成活性酸。向活性酸溶液中添加2,2-二甲基-4-[5-(6-氨磺酰基-3-吡啶基)戊基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(875mg,2.056mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的溶液,随后添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(650μL,4.347mmol),并且在环境温度搅拌混合物48h。减压移除挥发物并且将浓稠残余物分配于水(15mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。用4M盐酸水溶液将混合物酸化成pH约为3-4,并且分离各层。用盐水(20mL)洗涤有机层相,并且用乙酸乙酯(30mL)再萃取合并的水层。将合并的有机物经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得粗物质。对粗产物进行层析(硅胶柱,用0%-80%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱),以产生呈白色泡沫的4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(854mg,53%)。ESI-MS m/z计算值782.284,实验值783.5(M+1)$^+$;保留时间:2.2min(LC方法B)。

[4324] 步骤4:2-氯-N-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)

[4325] 

[4326] 在氮气下在0℃(冰水浴)向4-[5-[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-3-吡啶基]戊基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(850mg,1.085mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加含盐酸的二噁烷(6.8mL,4.0M,27.20mmol)。10min后,移除所述浴并且在室温继续搅拌30min。随后,减压移除挥发物,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)洗涤。用乙酸乙酯(25mL)再萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩至干燥,以获得呈浅黄色泡沫的粗2-氯-N-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(781mg,100%)。ESI-MS m/z计算值682.23157,实验值683.4(M+1)$^+$;保留时间:1.71min(LC方法B)。

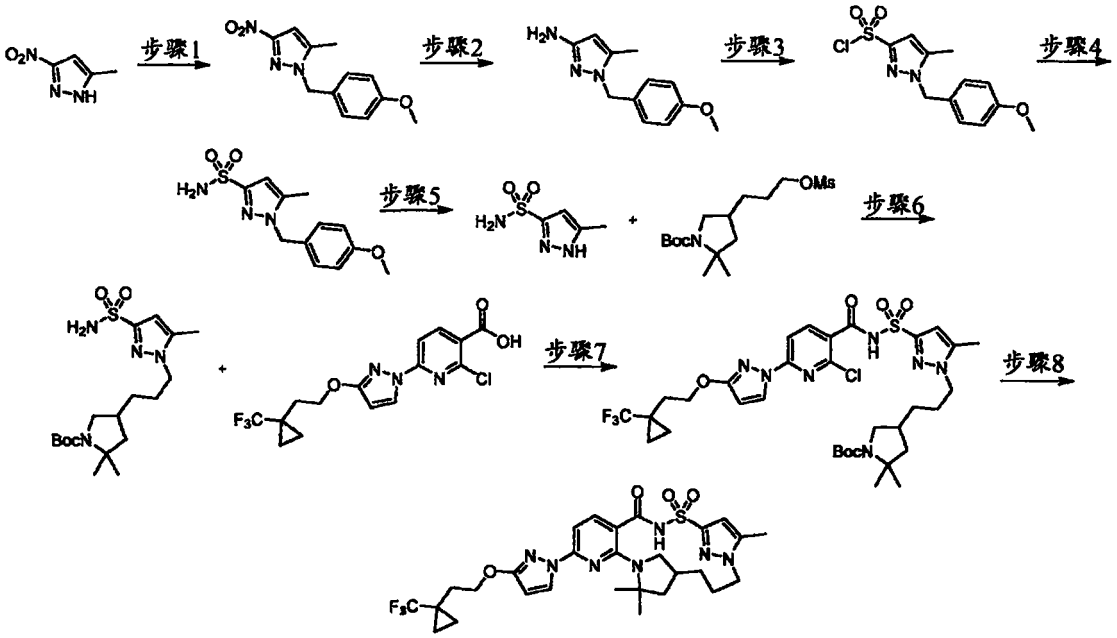
[4327] 步骤5:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,22-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物143)

[4328] 

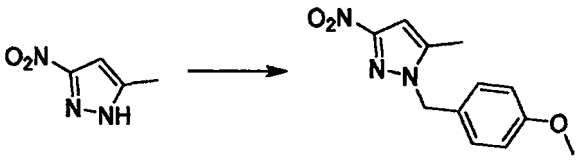
[4329] 向20mL小瓶中装入2-氯-N-[[5-[5-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)戊基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(0.812g,1.128mmol)、碳酸钾(1.11g,8.032mmol)、氟化铯(0.258g,1.698mmol)和无水二甲亚砜(25mL)。将小瓶用氮气流吹扫2min,封盖并且在165℃搅拌17h。使反应物冷却至环境温度,并且用乙酸乙酯(30mL)稀释混合物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。随后硅胶层析(0%-55%乙酸乙酯/己烷的梯度),接着另一硅胶柱(0%-10%甲醇/二氯甲烷),得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,22-四氮杂四环[18.2.2.111,14.05,10]二十五碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物143)(80mg,11%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.59(s,1H),8.69(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),6.91(d,J=8.3Hz,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),3.01-2.87(m,1H),2.74-2.62(m,1H),2.47-2.36(m,1H),2.08(t,J=7.0Hz,2H),2.03-1.82(m,3H),1.80-1.64(m,2H),1.53(s,3H),1.50(s,3H),1.40(t,J=12.2Hz,1H),1.33-1.27(m,1H),1.23(s,2H),

0.98-0.92(m,2H),0.92-0.86(m,2H),0.82(d,J＝12.6Hz,1H),0.73-0.59(m,1H),0.08- -0.03(m,1H)。ESI-MS m/z计算值646.2549,实验值647.5(M+1)$^+$;保留时间:1.96min(LC方法B)。

[4330] 实施例156:制备13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物144)

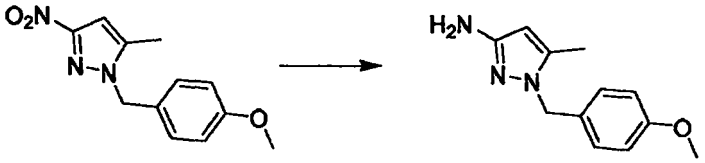
[4331] 

[4332] 步骤1:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡唑

[4333] 

[4334] 向连接回流冷凝器的100mL圆底烧瓶中装入1-(溴甲基)-4-甲氧基-苯(2.7g,13.43mmol)、乙腈(20mL)、5-甲基-3-硝基-1H-吡唑(1.55g,12.20mmol)和碳酸钾(2.53g,18.31mmol)。在80℃搅拌混合物6h,接着在室温搅拌超过3天,然后减压浓缩。将残余物悬浮于二氯甲烷(80mL)中。搅拌10min后,过滤混合物并且将滤液与硅胶混合,之后浓缩。通过硅胶层析,使用0%-30%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,以获得呈黄色固体的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡唑(2.4g,80%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ2.25(s,3H),3.79(s,3H),5.28(s,2H),6.67(s,1H),6.87(d,J＝8.7Hz,2H),7.14(d,J＝8.7Hz,2H)。ESI-MS m/z 270.1(M+Na)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法I)。

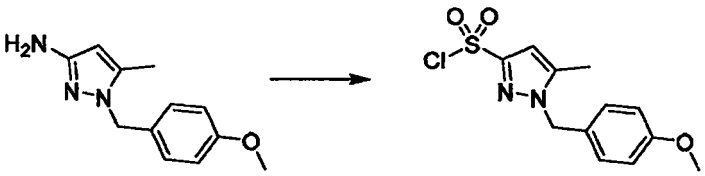
[4335] 步骤2:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-胺

[4336] 

[4337] 在80℃将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-硝基-吡唑(2.4g,9.707mmol)、NH_4Cl(5g,3.268mL,93.47mmol)、铁(5g,89.53mmol)、EtOH(20mL)和水(4mL)的混合物搅拌

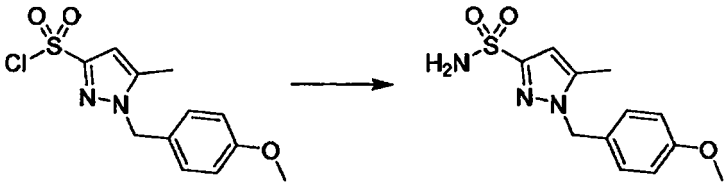
过夜。在冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用甲醇洗涤。浓缩滤液,并且将残余物悬浮于水(50mL)中并且用乙酸乙酯(80mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈红色油状物的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-胺(2g,91%纯度,通过LCMS获得,86%收率)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ2.13(s,3H),3.78(s,3H),5.01(s,2H),5.44(s,1H),6.83(d,J=8.7Hz,2H),7.04(d,J=8.7Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值217.1215,实验值218.2(M+1)$^+$;保留时间:1.21min(LC方法I)。

[4338] 步骤3:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰氯

[4339] 

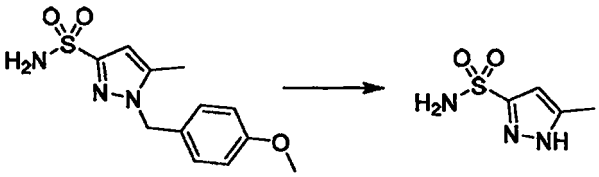
[4340] 将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-胺(20g,92mmol)溶解于AcOH(60mL)和甲酸(20mL)中。用冰甲醇浴冷却混合物。随后添加盐酸(15.2mL,12M,182mmol)。在内部温度达到大约-8℃之后,缓慢添加亚硝酸钠(6.6g,96mmol)在水(10mL)中的溶液,使内部温度保持在-5℃与-10℃之间。在相同温度搅拌混合物5min,随后在室温用移液管将此混合物按份添加到CuCl(2.74g,28mmol)、SO_2(44g,343mmol)和AcOH(60mL)的混合物中(通过在0℃使气体通过AcOH制备在AcOH中的SO_2溶液)。使所得混合物升温至室温,持续1h。减压浓缩混合物。将残余物与二乙醚(200mL)和冰水(50mL)混合。存在大量不可溶于任一相中的黑色油状物。在剧烈搅拌混合物20min后,分离两层。将有机层用水(2×50mL)、盐水(30mL)洗涤并且减压浓缩,并最后与甲苯(60mL)共蒸发,得到呈棕色油状物的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰氯(9g,33%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值300.0335,实验值323.0(M+Na)$^+$;保留时间:2.05min(LC方法I)。

[4341] 步骤4:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰胺

[4342] 

[4343] 将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰氯(586mg,1.9484mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液添加至用冰水冷却(部分冻结)的氨溶液(15mL,0.5M在1,4-二噁烷中,7.5000mmol)。30min后,移除冷却浴并且在室温搅拌反应物2h,之后减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%-70%乙酸乙酯/庚烷纯化残余物,以获得呈白色固体的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰胺(200mg,36%收率)。ESI-MS m/z计算值281.0834,实验值282.1(M+1)$^+$;保留时间:1.49min(LC方法I)。

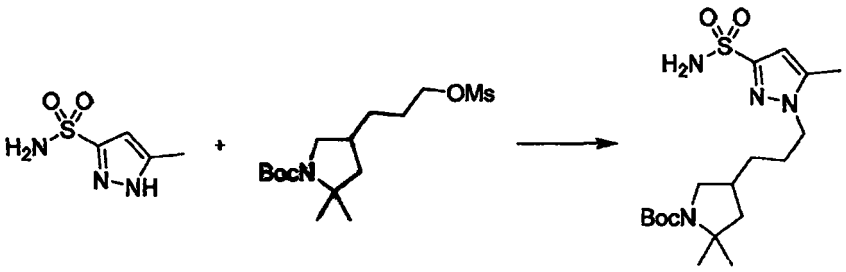
[4344] 步骤5:5-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4345] 

[4346] 在80℃(油浴)将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-吡唑-3-磺酰胺(16.3g,

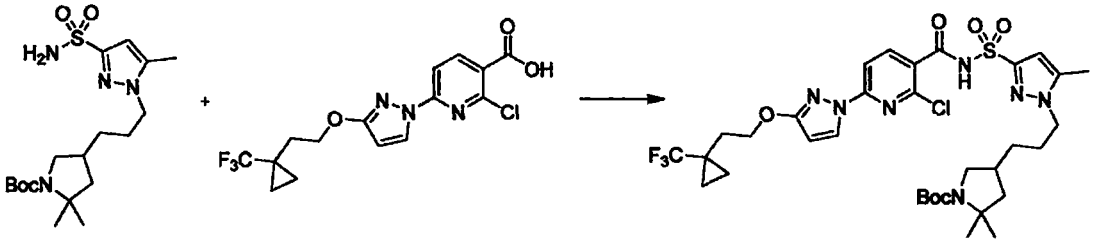
57.9mmol)在三氟乙酸(80mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩混合物,并且通过硅胶层析,使用0%-100%乙酸乙酯/庚烷来纯化残余物。合并含有期望产物的级分并浓缩。用二氯甲烷(30mL)研磨残余物,以提供呈淡黄色固体的5-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(6741mg,69%收率)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm 2.25(s,3H),6.32(s,1H),7.28(s,2H),13.11(br.s.,1H)。

[4347] 步骤6:2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4348] 

[4349] 将2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.35g,4.024mmol)和5-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(638mg,3.958mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(41.32mL)中,接着溶解碳酸钾(1.95g,14.11mmol),并在150mL密封容器中于80℃搅拌20h.冷却,倒入水中(100mL),并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化橙色残余物,得到无色油状物,其在真空干燥后变为白色固体,即2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(419mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ7.31(s,2H),6.36(s,1H),4.05(t,J=6.4Hz,2H),3.54(dd,J=18.2,8.1Hz,1H),2.77(q,J=10.2Hz,1H),2.31(d,J=15.4Hz,3H),2.12(d,J=19.6Hz,1H),1.87(td,J=14.0,6.4Hz,1H),1.78-1.65(m,2H),1.41-1.28(m,15H),1.24(s,3H)。ESI-MS m/z计算值400.21442,实验值401.2(M+1)$^+$;保留时间:1.54min(LC方法E)。

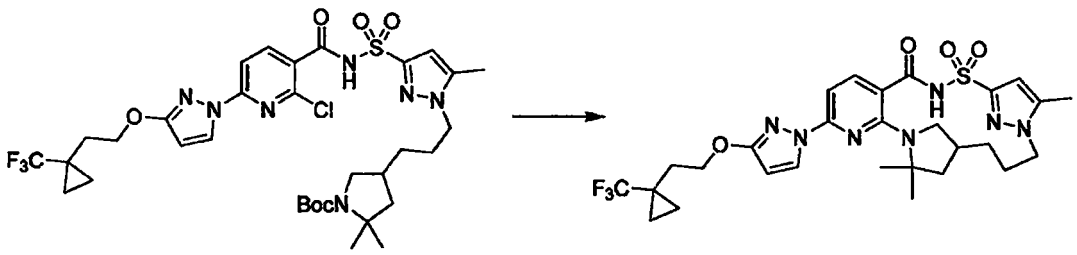
[4350] 步骤7:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4351] 

[4352] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(485mg,1.291mmol)和羰基二咪唑(210mg,1.295mmol)合并于四氢呋喃(8.0mL)中,并且在室温搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(5-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(342mg,0.8539mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(325μL,2.173mmol),并且在50℃加热反应物16h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡

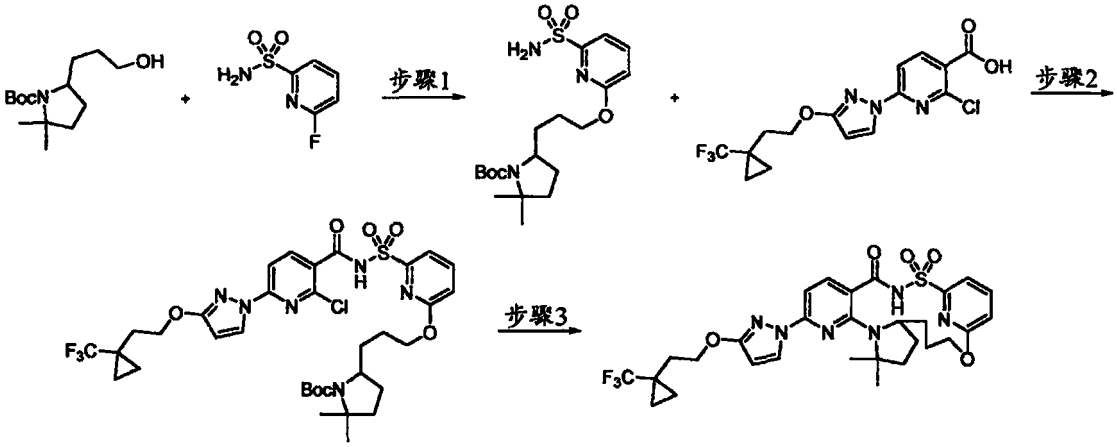
唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(451mg,70%)。ESI-MS m/z计算值757.2636,实验值758.2(M+1)$^+$;保留时间:2.32min(LC方法E)。

[4353] 步骤8:13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物144)

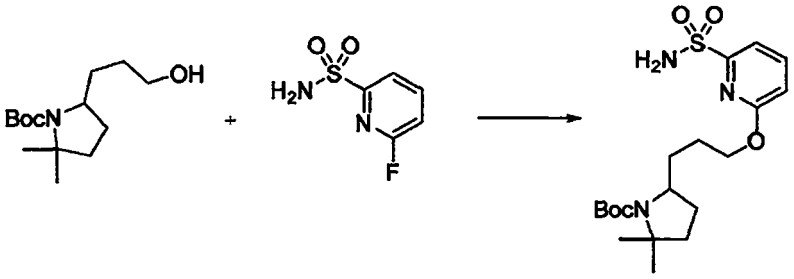
[4354] 

[4355] 将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-5-甲基-吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(451mg,0.5948mmol)溶解于二氯甲烷(11mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4.5mL,4M在二噁烷中,18.00mmol),并在室温搅拌45min。将混合物减压浓缩至干燥,再溶解于乙酸乙酯中,并接着添加2M碳酸钠水溶液(5mL),使pH约10。将溶液用乙酸乙酯(2×10mL)萃取,用盐水洗涤,随后经硫酸钠干燥,过滤,并且减压蒸干。将所得物质和碳酸钾(411mg,2.974mmol)、氟化铯(136mg,0.8953mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(13.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃,并搅拌20h。冷却至室温并过滤,用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤.将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈白色固体的13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物144)(141mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.68(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),6.88(d,J=8.2Hz,1H),6.69(s,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.30(t,J=7.0Hz,2H),4.10-3.94(m,2H),2.82-2.71(m,1H),2.34(d,J=8.9Hz,3H),2.13(dd,J=8.7,4.0Hz,1H),2.09-2.02(m,3H),1.96-1.80(m,3H),1.77(dd,J=11.9,5.2Hz,1H),1.54(s,3H),1.48(s,3H),1.35(t,J=12.3Hz,1H),0.99-0.92(m,2H),0.89(d,J=11.6Hz,2H),0.59-0.39(m,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.2(M+1)$^+$;保留时间:2.14min(LC方法E)。

[4356] 实施例157:制备12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,24-四氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物147)

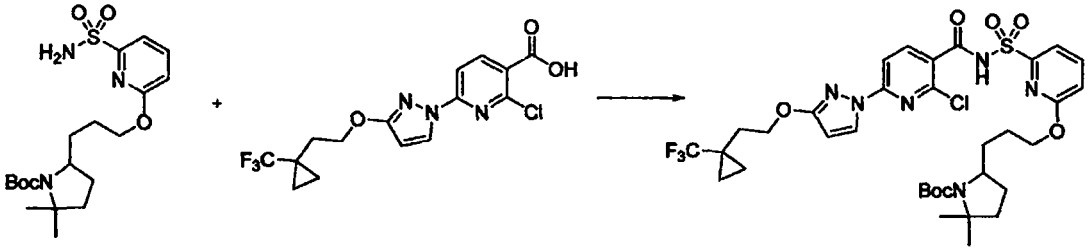
[4357] 

[4358] 步骤1:2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4359] 

[4360] 向20mL小瓶中添加5-(3-羟丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(631mg,2.452mmol)和无水N,N-二甲基甲酰胺(8mL)。向溶液中逐份添加60%NaH(196mg,4.900mmol)(注意:气体析出),并且在室温搅拌混合物15min。随后添加6-氟吡啶-2-磺酰胺(432mg,2.452mmol),并且在室温搅拌所得混合物30min。在室温再向搅拌溶液中添加NaH(98mg,2.450mmol)并且将反应小瓶封盖。在100℃搅拌所得混合物14h。用乙酸乙酯稀释反应溶液,接着倒入1N柠檬酸水溶液中,并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机级分干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成澄清油状物,所述澄清油状物通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的流动相梯度纯化,得到2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,35%)。ESI-MS m/z计算值413.19846,实验值414.31$(M+1)^+$;保留时间:0.69min(LC方法A)。

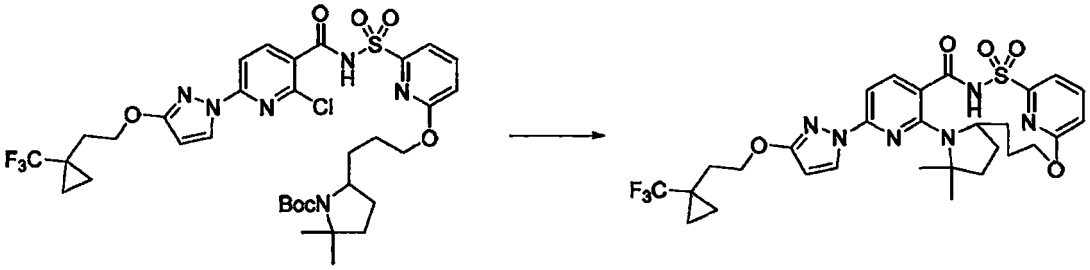
[4361] 步骤2:5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4362] 

[4363] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(387mg,1.030mmol)和羰基二咪唑(193mg,1.190mmol)合并于无水四氢呋喃(8mL)中并且在50℃搅拌75min。随后,添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氧基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(328mg,0.7932mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(300μL,

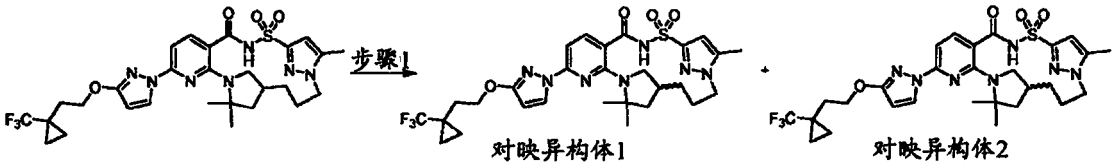
2.006mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(409mg,67%)。ESI-MS m/z计算值770.2476,实验值771.37(M+1)$^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

[4364] 步骤3:12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,24-四氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物147)

[4365] 

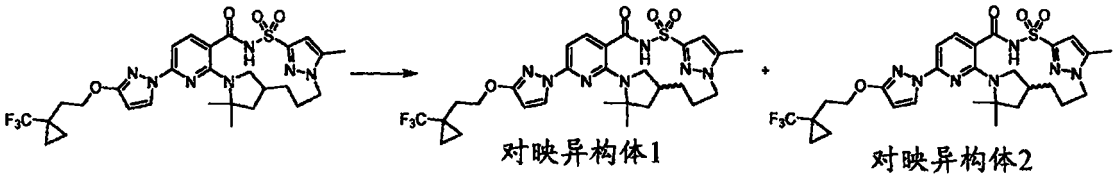
[4366] 将5-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氧基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(408mg,0.5290mmol)溶解于二氯甲烷(7mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4mL,4M在二噁烷中,16.00mmol),并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且将所得物质和碳酸钾(440mg,3.184mmol)、氟化铯(130mg,0.8558mmol)、3 Å分子筛以及二甲亚砜(8mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃并搅拌16h。冷却至室温,过滤,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水+5mM盐酸)纯化,得到呈白色固体的12,12-二甲基-8-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-19-氧杂-2λ^6-硫杂-3,9,11,24-四氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(24),5(10),6,8,20,22-六烯-2,2,4-三酮(化合物147)(17mg,5%)。ESI-MS m/z计算值634.2185,实验值635.29(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法B)。

[4367] 实施例158:制备13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物150)和13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物151)

[4368] 

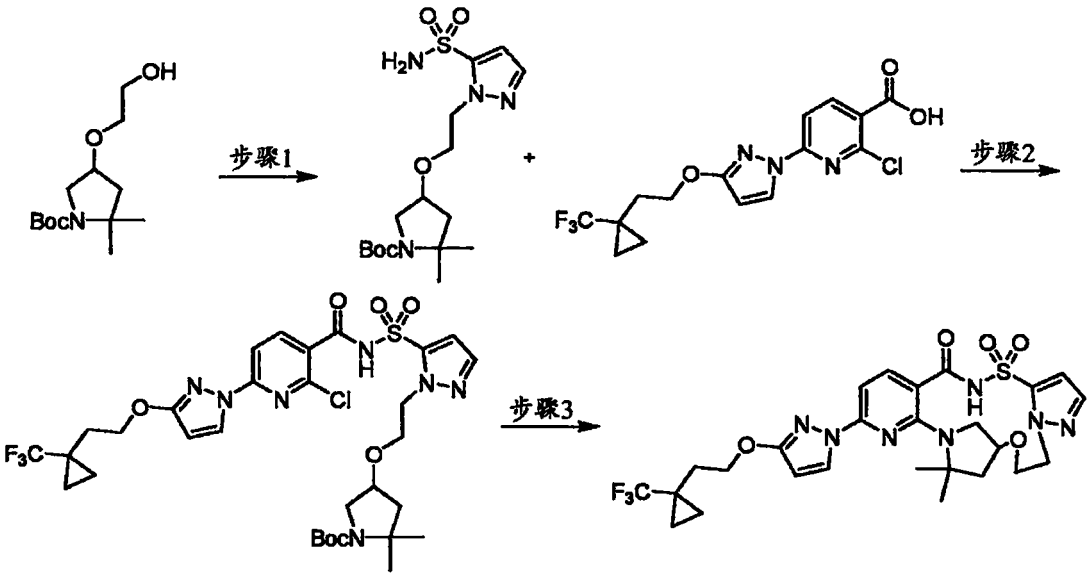
[4369] 步骤1:13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物150)和13,20,20-三甲基-4-(3-{2-

[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物151)

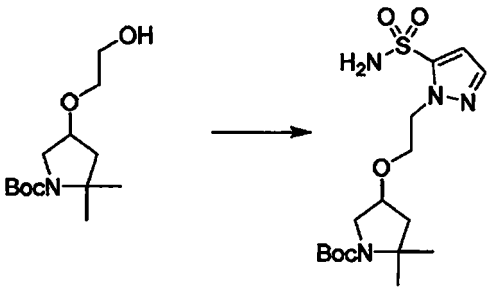
[4370] 

[4371] 对外消旋13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(114mg,0.1815mmol)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-H(150×21.2mm),5μm;35℃流动相:25%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂),75%二氧化碳(70mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL,约32mg/mL在乙腈:甲醇(90:10)中),得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈白色固体的13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物150)(51.27mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.66(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),6.88(d,J=8.2Hz,1H),6.69(s,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.31(t,J=7.0Hz,2H),4.10-3.93(m,2H),2.85-2.70(m,1H),2.35(s,3H),2.12(d,J=5.6Hz,1H),2.07(t,J=7.1Hz,3H),1.97-1.81(m,3H),1.77(dd,J=11.8,5.4Hz,1H),1.54(s,3H),1.48(s,3H),1.35(t,J=12.3Hz,1H),0.99-0.92(m,2H),0.89(d,J=11.9Hz,2H),0.52(dd,J=15.5,8.4Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.5(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法E)。待洗脱的第二对映异构体为呈白色固体的13,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物151)(31.08mg,55%)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.5(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法E)。

[4372] 实施例159:制备21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-10λ6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2(7),3,5,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物152)

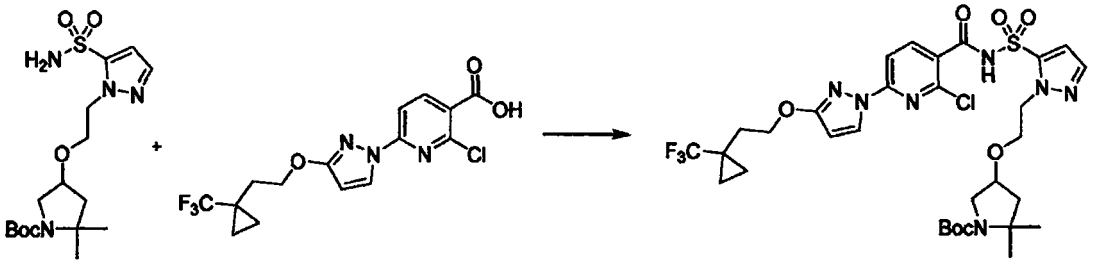
[4373] 

[4374] 步骤1:2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4375] 

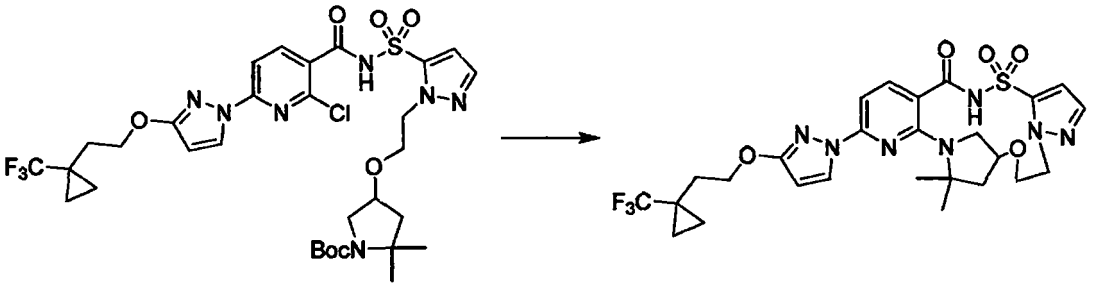
[4376] 向含有4-(2-羟基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.94g,7.480mmol)的充氮气的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(70mL)。在添加Et3N(6mL,43.05mmol)和甲磺酰氯(1.7mL,21.96mmol)之前将溶液冷却至0℃。搅拌反应混合物20h,1h后使其升温至室温(澄清溶液在10min后变为浑浊的橙色)。通过添加水淬灭反应混合物。添加二氯甲烷,接着添加盐水,并且分离有机层。用二氯甲烷(2×20mL)进一步萃取水层,并且将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。真空干燥所得物质1h,得到黄色油状物,将所述黄色油状物与1H-吡唑-3-磺酰胺(1.1g,7.475mmol)合并于圆底烧瓶中,随后添加碳酸钾(2.23g,16.14mmol),并且将混合物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(13mL)中。在150mL密封容器中在50℃搅拌反应混合物48h。将混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化橙色残余物,得到作为第一洗脱较低极性区域异构体的2,2-二甲基-4-[2-(5-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,38%)。ESI-MS m/z计算值388.17804,实验值389.1(M+1)$^+$;保留时间:0.56min(LC方法A)。

[4377] 步骤2:4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4378] 

[4379] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(183.5mg,0.4884mmol)和羰基二咪唑(91.40mg,0.5637mmol)合并于无水四氢呋喃(4mL)中并且在50℃搅拌90min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(146mg,0.3758mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(142.1μL,0.9502mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在50℃加热反应物4h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(162mg,58%)。ESI-MS m/z计算值745.22723,实验值746.22(M+1)$^+$;保留时间:0.87min(LC方法A)。

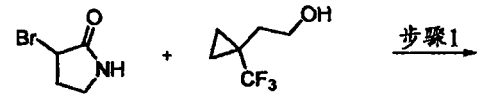
[4380] 步骤3:21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2(7),3,5,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物152)

[4381] 

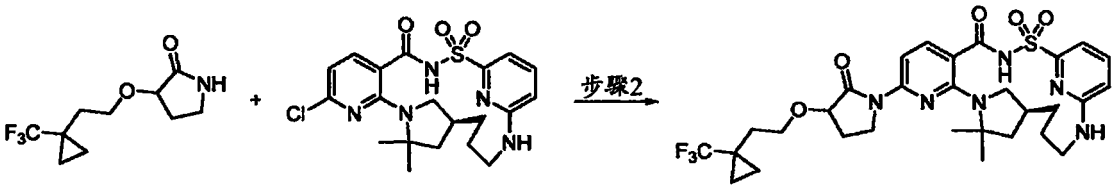
[4382] 将4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(162mg,0.2171mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(1.6mL,4M在二噁烷中,6.400mmol),并在室温搅拌30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且与碳酸钾(180mg,1.302mmol)、氟化铯(55mg,0.3621mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3.5mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃,并搅拌10h。冷却至室温,过滤,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈/水+5mM盐酸)纯化,得到呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-18-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,15-五氮杂四环[17.2.1.02,7.011,15]二十二碳-2(7),3,5,11,13-五烯-8,10,10-三酮(化合物152)(45mg,34%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ13.14(s,1H),8.28(d,J=2.8Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.71(d,J=2.0Hz,1H),7.25(d,J=8.2Hz,1H),7.05(d,J=2.0Hz,1H),6.14(d,J=2.8Hz,1H),4.79-4.63(m,1H),4.61-4.46(m,1H),4.32(t,J=7.0Hz,2H),4.17-3.98(m,2H),3.89(ddd,J=11.1,6.4,2.7Hz,1H),3.39(dd,J=11.0,4.4Hz,1H),3.00(d,J=10.9Hz,1H),2.06(dt,J=13.1,6.6Hz,3H),1.91(dd,J=13.4,2.7Hz,1H),1.48(s,

3H),1.38(s,3H),1.02-0.92(m,2H),0.92-0.82(m,2H)。ESI-MS m/z计算值609.1981,实验值610.25(M+1)$^+$;保留时间:2.04min(LC方法B)。

[4383] 实施例160:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物158)

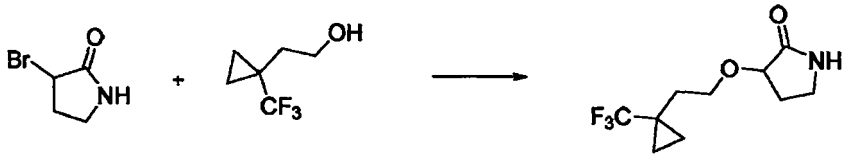


[4384]



[4385] 步骤1:3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡咯烷-2-酮

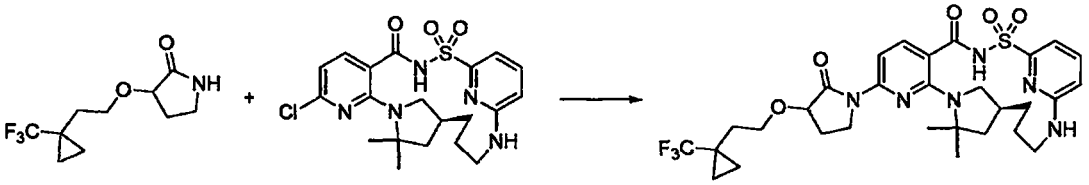
[4386]



[4387] 在氮气下在0℃(冰水浴)经2min向3-溴吡咯烷-2-酮(600mg,3.659mmol)和2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(665mg,4.315mmol)在无水四氢呋喃(15mL)中的搅拌溶液中添加六甲基二硅叠氮化钾(potassium hexamethyldisilazide)(16.0mL,0.5M在甲苯中,8.000mmol)。使反应物逐渐升温至环境温度过夜(14h)。用冰醋酸(300μL,5.275mmol)酸化反应物,并且在20℃减压移除挥发物。将含水残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)中并且用盐水(20mL)洗涤。将有机层干燥(无水硫酸钠),过滤并且减压浓缩,以获得淡棕色粗物质。由硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷的梯度)纯化粗物质,得到呈白色固体的3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡咯烷-2-酮(285mg,33%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ6.76(s,1H),4.21(dt,J=9.4,6.7Hz,1H),3.73-3.64(m,1H),3.55(t,J=7.3Hz,1H),2.67(dddd,J=9.3,7.6,4.6,1.2Hz,1H),2.46(dt,J=9.6,7.1Hz,1H),1.95(dt,J=14.3,7.1Hz,1H),1.90-1.81(m,1H),1.74-1.58(m,2H),0.86-0.77(m,2H),0.54-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值237.09766,实验值238.1(M+1)$^+$;保留时间:0.9min(LC方法B)。

[4388] 步骤2:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物158)

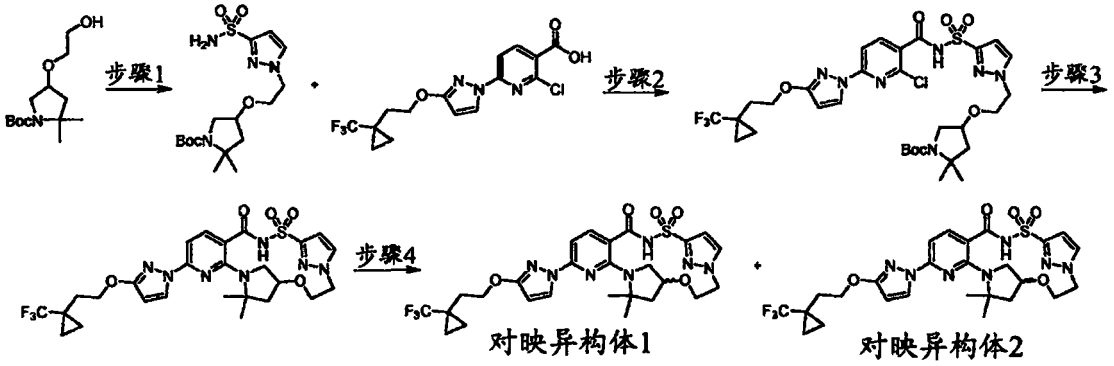
[4389]



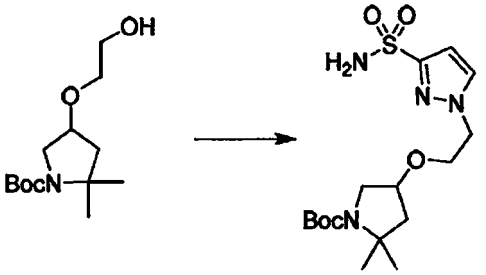
[4390] 按顺序向5mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,0.2222mmol)、3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡咯烷-2-酮(63mg,0.2656mmol)、碳酸铯(275mg,0.8440mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(20mg,

0.03457mmol)(Xantphos)以及无水二噁烷(2mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续3min。随后在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02184mmol),并且使氮气再鼓泡2min,并在氮气下封盖。在115℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(150μL,2.638mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(3.0mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水,经15min(盐酸作为改性剂))纯化样品。合并期望产物级分并减压浓缩,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中,并相继用碳酸氢钠饱和水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物158)(31mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.78(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.59(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,7.1Hz,1H),7.16(d,J=7.3Hz,1H),6.65(d,J=8.5Hz,1H),4.26(dt,J=12.5,8.0Hz,1H),4.22-4.00(m,2H),3.97(dt,J=9.1,6.8Hz,1H),3.92-3.71(m,2H),3.29-3.21(m,1H),3.03(d,J=13.9Hz,1H),2.86(t,J=10.2Hz,1H),2.49(dqd,J=12.8,7.7,3.0Hz,1H),2.24-2.07(m,1H),2.04-1.90(m,3H),1.84(dd,J=11.5,5.4Hz,2H),1.71-1.63(m,2H),1.62(s,3H),1.60(d,J=12.0Hz,1H),1.54(s,3H),1.47-1.36(m,1H),0.96-0.91(m,2H),0.84-0.77(m,2H)。ESI-MS m/z计算值650.2498,实验值651.4(M+1)$^+$;保留时间:2.04min(LC方法B)。

[4391] 实施例161:制备20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物164)、20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物302)和20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物167)

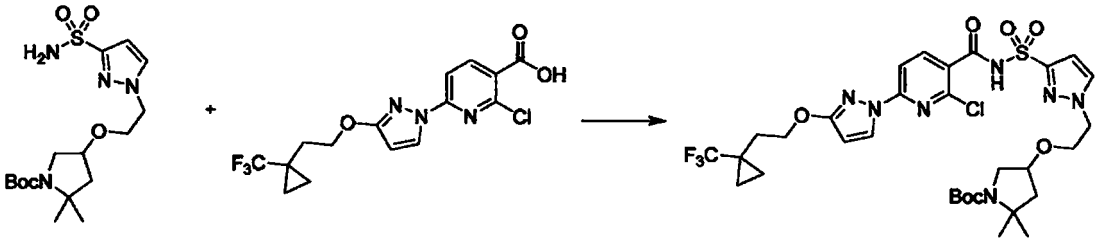
[4392] 

[4393] 步骤1:2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4394] 

[4395] 向含有4-(2-羟基乙氧基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.94g,7.480mmol)的充氮气的圆底烧瓶中添加二氯甲烷(70mL)。在添加Et3N(6mL,43.05mmol)和甲磺酰氯(1.7mL,21.96mmol)之前将溶液冷却至0℃。搅拌反应混合物20h,1h后使其升温至室温(澄清溶液在10min后变为浑浊的橙色)。通过添加水淬灭反应混合物。添加二氯甲烷,接着添加盐水,并且分离有机层。用另外的二氯甲烷(2×20mL)萃取水层,并且将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。真空干燥所得物质1h,得到黄色油状物,将所述黄色油状物与1H-吡唑-3-磺酰胺(1.1g,7.475mmol)合并于圆底烧瓶中,随后添加碳酸钾(2.23g,16.14mmol),并且将混合物溶解于N,N-二甲基甲酰胺(13mL)中。在150mL密封容器中在50℃搅拌反应混合物48h。将混合物冷却至室温,倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,合并有机层,用水(2×100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化橙色残余物,得到作为第二洗脱较高极性区域异构体的2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(475mg,33%)。ESI-MS m/z计算值388.17804,实验值389.1(M+1)$^+$;保留时间:0.52min(LC方法A)。

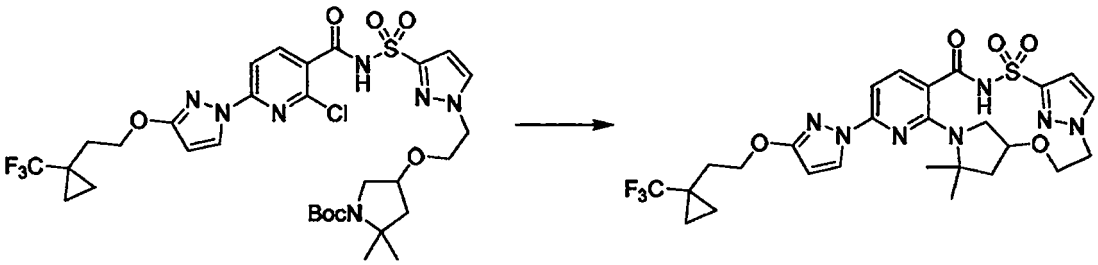
[4396] 步骤2:4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4397] 

[4398] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(691.7mg,1.841mmol)和羰基二咪唑(310.0mg,1.912mmol)合并于无水四氢呋喃(15mL)中并且在40℃搅拌60min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(550mg,1.416mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(538.9mg,529.4μL,3.540mmol)的四氢呋喃溶液(7mL)。在40℃加热反应物14h。用乙酸乙酯稀释反应物,并用1M柠檬酸溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至75%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(493mg,47%)。ESI-MS m/z计算值745.22723,实验值746.29(M+1)$^+$;保留时间:0.83min(LC方法A)。

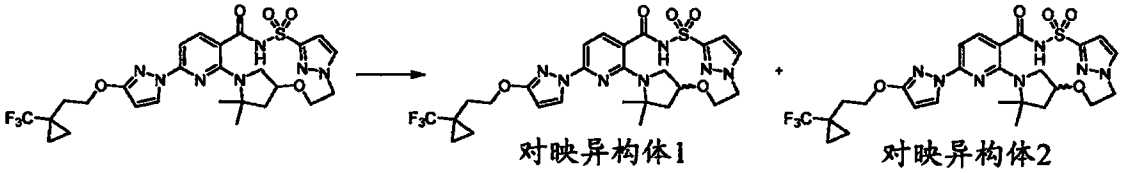
[4399] 步骤3:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,

5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物164)

[4400] 

[4401] 将4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙氧基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(467mg,0.6258mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中,并且向该混合物中添加盐酸(4.5mL,4M在二噁烷中,18.00mmol),并在室温搅拌混合物30min。将混合物减压浓缩至干燥,并且与碳酸钾(520mg,3.763mmol)、氟化铯(154mg,1.014mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(10mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至140℃,并搅拌16h。使反应混合物冷却至室温,过滤,并接着通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(30%-99%乙腈-水+5mM盐酸)纯化,得到呈白色固体的20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物164)(115mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.74(s,1H),8.17(d,J=2.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.69(d,J=8.2Hz,1H),6.89(d,J=8.2Hz,2H),6.08(d,J=2.8Hz,1H),4.42(t,J=13.0Hz,1H),4.38-4.07(m,5H),3.88(t,J=11.4Hz,1H),2.88(s,1H),2.18-2.03(m,2H),2.01(dd,J=11.5,6.0Hz,1H),1.78(t,J=9.1Hz,1H),1.61(t,J=11.5Hz,1H),1.54(s,3H),1.50(s,3H),1.01-0.92(m,2H),0.92-0.84(m,2H)。ESI-MS m/z计算值609.1981,实验值610.36(M+1)$^+$;保留时间:2.03min(LC方法B)。

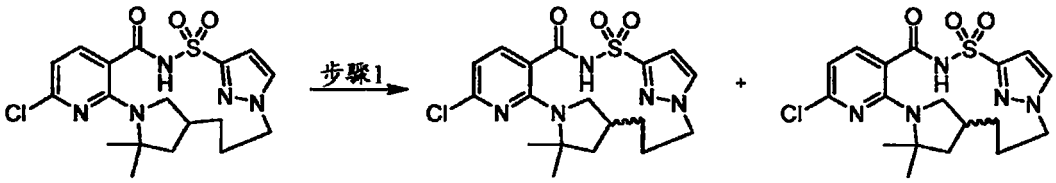
[4402] 步骤4:20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物302)和20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物167)

[4403] 

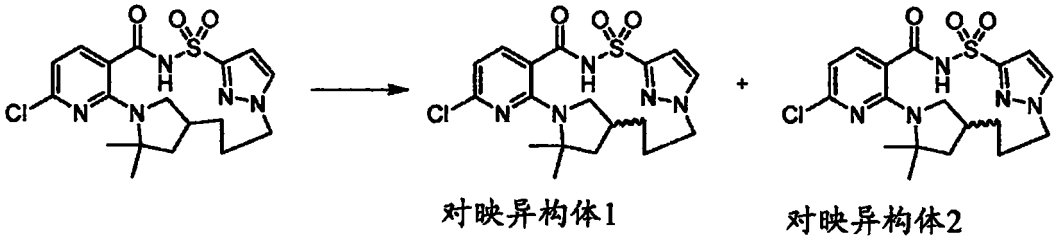
[4404] 对外消旋化合物20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物164)(98mg,0.1591mmol)进行手性制备型SFC,以用于分离对映异构体。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-3(150×2.1mm),3μm;35℃,流动相:30%乙腈:甲醇(90:10),70%二氧化碳。待洗脱的第一对映异构体为20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,

10,10-三酮(对映异构体1)(化合物302)(31mg,63%);ESI-MS m/z计算值609.1981,实验值610.32(M+1)$^+$;保留时间:2.01min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为20,20-二甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17-氧杂-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物167)(31mg,63%);ESI-MS m/z计算值609.1981,实验值610.28(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法B)。

[4405] 实施例162:制备4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)和4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)

[4406] 

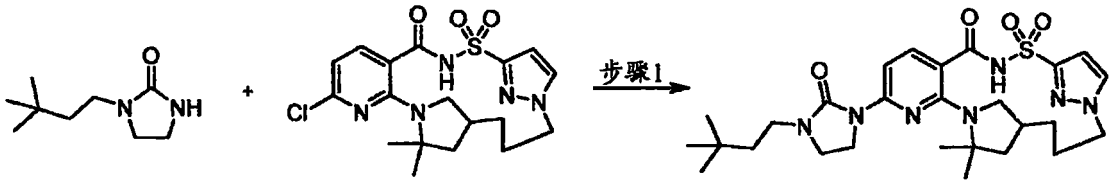
[4407] 步骤1:4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物E)和4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物F)

[4408] 

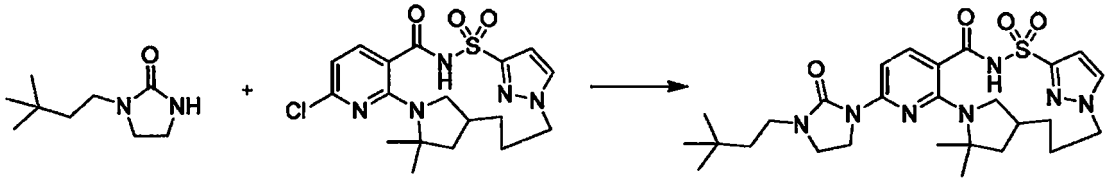
[4409] 对外消旋4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(498mg)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-H(250×21.2mm),5μm;35℃,流动相:18%乙腈:甲醇(90:10),82%二氧化碳,流速70mL/min。待洗脱的第一对映异构体为4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(162mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.73(s,1H),7.57-7.45(m,2H),7.06(d,J=2.3Hz,1H),6.49(d,J=7.8Hz,1H),4.28(dt,J=13.4,3.3Hz,1H),4.02-3.85(m,1H),2.67(s,1H),2.13(dt,J=11.4,5.3Hz,2H),2.08-1.98(m,1H),1.92(dt,J=15.4,10.2Hz,2H),1.77-1.70(m,1H),1.54(s,3H),1.49(s,3H),1.44(t,J=12.3Hz,1H),0.83-0.71(m,1H)。ESI-MS m/z计算值423.1132,实验值424.04(M+1)$^+$;保留时间:1.66min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(163mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.82(s,1H),7.57-7.45(m,2H),7.06(d,J=2.3Hz,1H),6.49(d,J=7.8Hz,1H),4.27(dt,J=13.3,3.4Hz,1H),4.01-3.87(m,1H),2.67(s,1H),2.24-2.07(m,2H),2.08-1.98(m,1H),2.00-1.84(m,2H),

1.82-1.68(m,1H),1.54(s,3H),1.49(s,3H),1.44(t,J＝12.3Hz,1H),0.77(dt,J＝18.8,9.0Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值423.1132,实验值424.04(M+1)$^+$;保留时间:1.67min(LC方法B)。

[4410] 实施例163:制备4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物168)

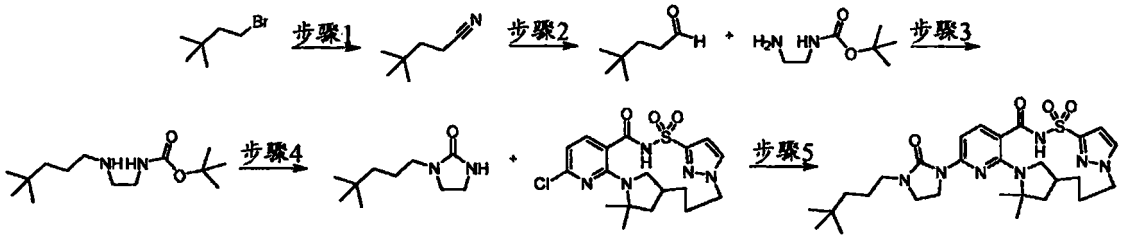
[4411] 

[4412] 步骤1:4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物168)

[4413] 

[4414] 在小瓶中通过用氮气吹扫2min来使4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(75mg,0.1769mmol)、1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮(38mg,0.2232mmol)、叔丁醇钠(27mg,0.2809mmol)和氯(2-二叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)(31mg,0.04760mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液脱气。随后在室温搅拌混合物1h。用0.5mL乙酸淬灭反应混合物,并使用少量二甲亚砜通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A＝水(5mM盐酸),流动相B＝乙腈,流速＝50mL/min,注入体积＝950μL并且柱温＝25℃)纯化滤液,得到呈白色固体的4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物168)(24mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),7.55(s,2H),7.46(d,J＝2.3Hz,1H),7.05(d,J＝2.3Hz,1H),4.35(d,J＝11.7Hz,1H),3.96(dt,J＝36.5,11.0Hz,3H),3.46(d,J＝8.4Hz,2H),3.39-3.27(m,2H),2.71(s,1H),2.12(s,2H),2.02(s,2H),1.92(s,1H),1.72(d,J＝8.8Hz,1H),1.55(s,3H),1.49(s,3H),1.45(dd,J＝10.1,6.6Hz,3H),0.96(s,9H),0.79(d,J＝9.7Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值557.27844,实验值558.17(M+1)$^+$;保留时间:1.84min(LC方法B)。

[4415] 实施例164:制备4-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物169)

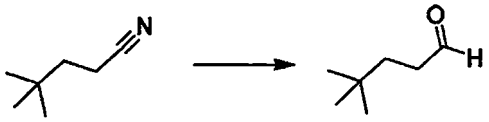
[4416] 

[4417] 步骤1:4,4-二甲基戊腈

[4418] 

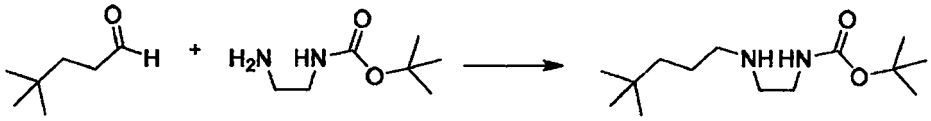
[4419] 在60℃将1-溴-3,3-二甲基-丁烷(25g,151.45mmol)缓慢添加到氰化钠(8.17g,166.71mmol)在二甲亚砜(80mL)中的悬浮液中,使内部温度保持在55℃与65℃之间。在70℃加热反应混合物90min,随后冷却至室温。用水(300mL)稀释反应混合物并且用二乙醚(3×150mL)萃取。合并有机层,用5N盐酸(75mL)和水(75mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈透明油状物的4,4-二甲基戊腈(17.82g,89%)。粗物质不经进一步纯化即直接用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 0.93(s,9H),1.56-1.67(m,2H),2.28(dd,J=8.8,7.3Hz,2H)。

[4420] 步骤2:4,4-二甲基戊醛

[4421] 

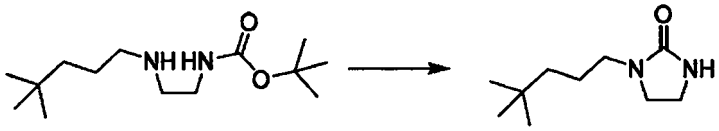
[4422] 在0℃将二异丁基氢化铝(226mL,1M在二氯甲烷中,226.00mmol)添加到4,4-二甲基戊腈(16.75g,150.65mmol)在二氯甲烷(560mL)中的溶液中。在0℃搅拌反应混合物90min,随后用3M盐酸淬灭。分离水层,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用10%盐酸、水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的4,4-二甲基戊醛(16.23g,94%)。该粗物质不经任何进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 0.90(s,9H),1.46-1.61(m,2H),2.40(td,J=8.1,1.9Hz,2H),9.78(t,J=1.9Hz,1H)。

[4423] 步骤3:N-[2-(4,4-二甲基戊基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4424] 

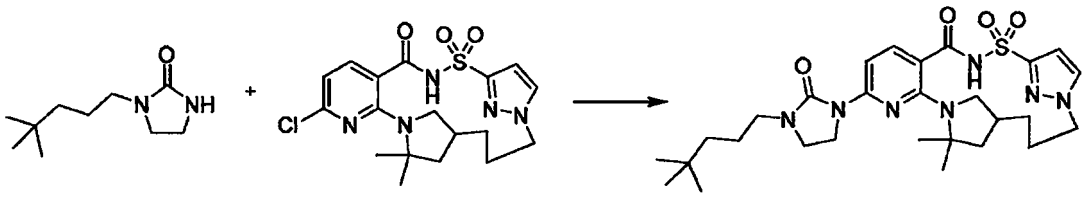
[4425] 将4,4-二甲基戊醛(15.2g,133.12mmol)添加至N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(20.948g,20.7mL,130.75mmol)在甲醇(300mL)中的溶液,并且在室温搅拌反应混合物1h。一旦反应混合物冷却至0℃,则缓慢添加硼氢化钠(5.2g,137.45mmol),并且在室温搅拌混合物过夜。减压浓缩反应物。将残余物溶解于乙酸乙酯(300mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×300mL)和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的N-[2-(4,4-二甲基戊基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(21.83g,65%)。该粗物质不经任何进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值258.2307,实验值259.3$(M+1)^+$;保留时间:1.39min(LC方法I)。

[4426] 步骤4:1-(4,4-二甲基戊基)咪唑烷-2-酮

[4427] 

[4428] 将固体叔丁醇钾(28.6g,254.87mmol)添加至N-[2-(4,4-二甲基戊基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(21.83g,84.481mmol)在四氢呋喃(260mL)中的溶液,并且在60℃加热反应混合物3h。一旦冷却至室温,用盐酸水溶液(1M)将反应混合物酸化成pH=1-2,并减压浓缩。用乙酸乙酯(3×250mL)萃取含水残余物,并且合并有机层,用盐水(2×200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析,使用0%至10%甲醇/乙酸乙酯的梯度纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-(4,4-二甲基戊基)咪唑烷-2-酮(7.36g,45%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm 0.84(s,9H),1.02-1.15(m,2H),1.28-1.43(m,2H),2.96(t,J=7.2Hz,2H),3.14-3.22(m,2H),3.23-3.31(m,2H),6.20(br.s.,1H)。ESI-MS m/z计算值184.1576,实验值185.3(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法H)。

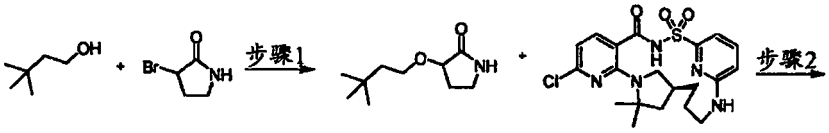
[4429] 步骤5:4-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物169)

[4430] 

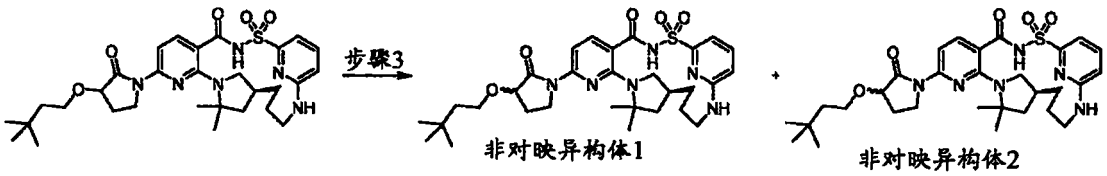
[4431] 在小瓶中通过用氮气吹扫2min来使4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(30mg,0.07077mmol)、1-(4,4-二甲基戊基)咪唑烷-2-酮(16mg,0.08683mmol)、叔丁醇钠(12mg,0.1249mmol)和氯(2-二叔丁基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)(14mg,0.02150mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液脱气。在室温搅拌混合物约1h。用0.5mL乙酸淬灭反应混合物并且使用少量二甲亚砜通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤,并通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的50%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL并且柱温=25℃)纯化滤液,得到呈灰白色固体的4-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物169)(6.8mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.54(s,1H),7.54(s,2H),7.46(d,J=2.2Hz,1H),7.05(d,J=2.1Hz,1H),4.35(d,J=13.2Hz,1H),4.09-3.85(m,3H),3.46(d,J=8.7Hz,2H),3.27(t,J=7.3Hz,2H),2.71(s,1H),2.11(s,3H),1.99-1.85(m,1H),1.71(dd,J=11.7,5.3Hz,1H),1.60(s,3H),1.55(s,3H),1.49(s,3H),1.48-1.35(m,1H),1.30-1.17(m,2H),0.88(s,8H),0.75(d,J=19.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值571.29407,实验值572.3(M+1)$^+$;保留时间:2.02min(LC方法B)。

[4432] 实施例165:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物170)和(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环

[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物171)

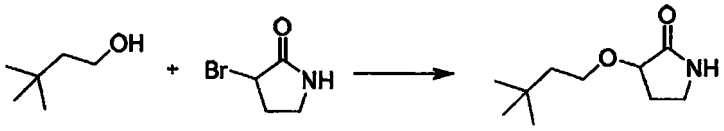


[4433]



[4434] 步骤1:3-(3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-2-酮

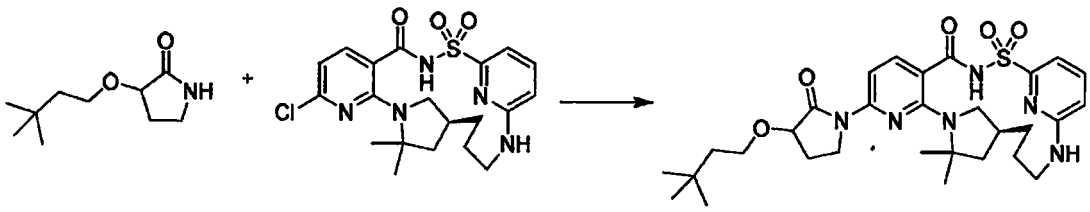
[4435]



[4436] 在氮气下在环境温度向3,3-二甲基丁-1-醇(540mg,5.285mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶中添加[双(三甲基硅烷基)氨基]钾(10.6mL,0.5M在甲苯中,5.300mmol)。搅拌乳白色反应物30min,随后在0℃(冰水浴)逐滴添加3-溴吡咯烷-2-酮(830mg,4.808mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的溶液。使反应物逐渐升温至环境温度过夜(18h)。用1M盐酸水溶液(1.5mL)酸化反应物,并且减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并且用盐水(15mL)洗涤。将有机部分干燥(无水硫酸钠),过滤并且减压浓缩,以获得淡棕色粗物质。由硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷的梯度)纯化粗物质,得到呈白色固体的3-(3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-2-酮(143mg,16%)。ESI-MS m/z计算值185.14159,实验值186.2(M+1)$^+$;保留时间:0.95min(LC方法B)。

[4437] 步骤2:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮

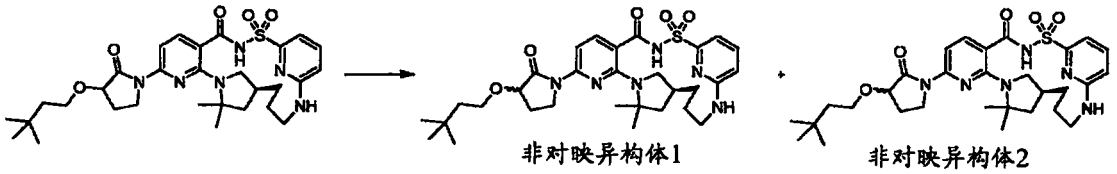
[4438]



[4439] 按顺序向小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,0.2222mmol)、3-(3,3-二甲基丁氧基)吡咯烷-2-酮(50mg,0.2699mmol)、碳酸铯(290mg,0.8901mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(20mg,0.03457mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(2mL)。使氮气吹扫通过非均质混合物,持续3min。随后在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02184mmol),并且将氮气吹扫进入小瓶中,再持续2min,接着在氮气下封盖。在115℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(130μL,2.286mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(3.0mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水的梯度,经15min(盐酸作为改性剂))纯化样品。合并期望产物级分并且减压浓缩,并将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中并

且用盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的非对映异构体的混合物,即(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(27mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.78(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.60(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.16(dt,J=7.2,1.0Hz,1H),6.65(d,J=8.5Hz,1H),4.25(dt,J=12.8,8.0Hz,1H),4.20-3.99(m,2H),3.97-3.76(m,2H),3.74-3.65(m,1H),3.03(d,J=13.8Hz,1H),2.86(t,J=9.9Hz,1H),2.56-2.44(m,1H),2.17(s,1H),2.04-1.93(m,1H),1.84(dd,J=11.7,5.7Hz,2H),1.63(br,6H),1.61-1.55(m,4H),1.54(s,2H),1.44(t,J=11.6Hz,1H),0.95(s,9H)。ESI-MS m/z计算值598.29376,实验值651.4(M+1)$^+$;保留时间:2.04min(LC方法B)。

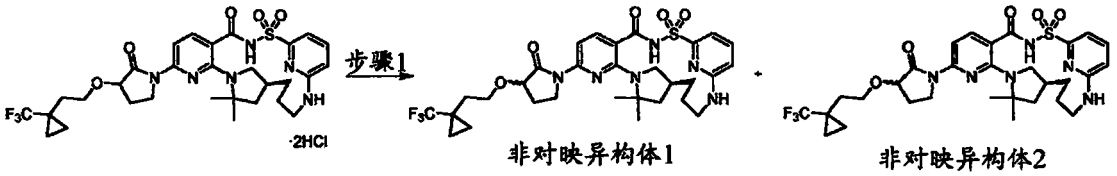
[4440] 步骤3:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物170)和(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物171)

[4441] 

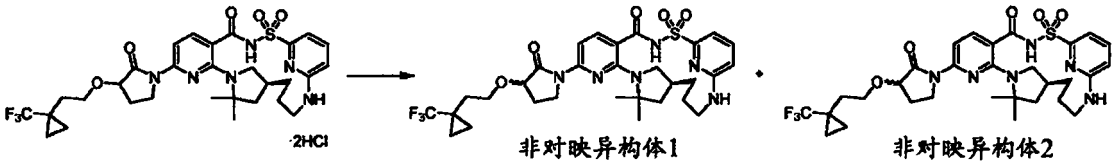
[4442] 对外消旋非对映异构体(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μm;流动相:20%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂),80%二氧化碳,流速10mL/min,以提供作为待洗脱的第一非对映异构体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物170)(11mg,8%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.43(s,1H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.51(d,J=8.3Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.23(t,J=8.0Hz,1H),4.07-3.98(m,1H),3.88(dt,J=8.8,7.2Hz,2H),3.70(dt,J=10.5,7.6Hz,1H),3.60(dt,J=9.2,7.2Hz,1H),3.20-3.03(m,1H),2.94(d,J=13.4Hz,1H),2.77-2.63(m,1H),2.46-2.37(m,1H),2.18-2.04(m,1H),1.91(dq,J=12.6,8.4Hz,1H),1.82(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),1.80-1.68(m,1H),1.64-1.57(m,2H),1.57(s,3H),1.52-1.48(m,2H),1.46(s,3H),1.34-1.26(m,1H),1.24(s,1H),0.91(d,J=0.9Hz,9H),ESI-MS m/z计算值598.29376,实验值599.4(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法B)以及作为待洗脱的第二非对映异构体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物171)(10mg,7%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.41(s,1H),7.70(d,J=8.4Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,

1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=7.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),4.28(t,J=8.3Hz,1H),3.97-3.92(m,1H),3.92-3.89(m,1H),3.89-3.84(m,1H),3.77(dt,J=10.2,7.5Hz,1H),3.59(ddd,J=9.3,7.7,6.7Hz,1H),3.16-3.03(m,1H),2.94(d,J=13.3Hz,1H),2.74-2.64(m,1H),2.48-2.39(m,1H),2.20-2.02(m,1H),1.93-1.85(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.79-1.69(m,1H),1.63-1.57(m,2H),1.57(s,3H),1.52-1.47(m,2H),1.46(s,3H),1.29(d,J=12.4Hz,1H),1.24(s,1H),0.91(s,9H)。ESI-MS m/z计算值598.29376,实验值599.4(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法B)。

[4443] 实施例166:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物172)和(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物173)

[4444] 

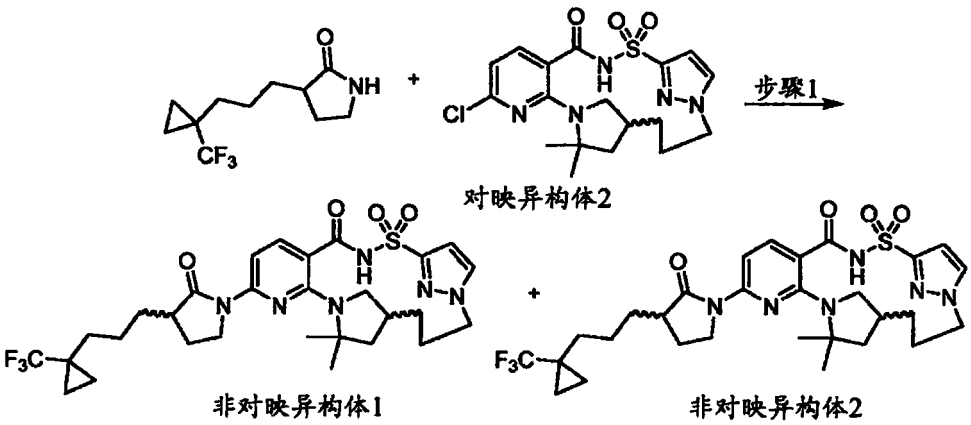
[4445] 步骤1:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物172)和(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物173)

[4446] 

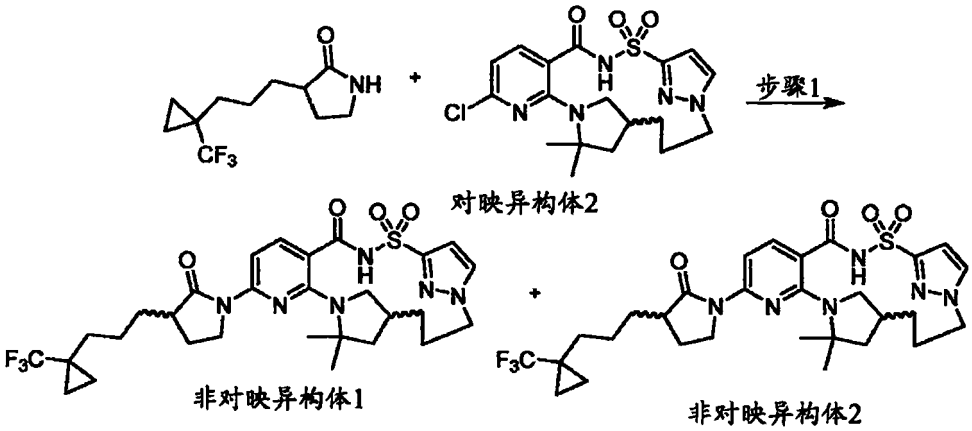
[4447] 对非对映异构体混合物(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(二盐酸盐)(31mg)进行手性SFC纯化。所采用的SFC纯化方法使用ChiralCel OJ-H(250×10mm),5μm柱;流动相:20%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂),80%二氧化碳;流速:10mL/min;样品浓度:约24mg/mL在乙腈:甲醇:二甲亚砜(85:9:6)中;注入体积:70μL;压力:100巴。待洗脱的第一非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体1)(化合物172)(7mg,5%)。ESI-MS m/z计算值650.2498,实验值651.4(M+1)$^+$;保留时间:2.09min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(非对映异构体2)(化合物173)(7mg,5%)。ESI-MS m/z计算值650.2498,实

验值651.4(M+1)$^+$;保留时间:2.09min(LC方法B)。

[4448] 实施例167:制备20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物181)和20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物182)

[4449] 

[4450] 步骤1:20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物181)和20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物182)

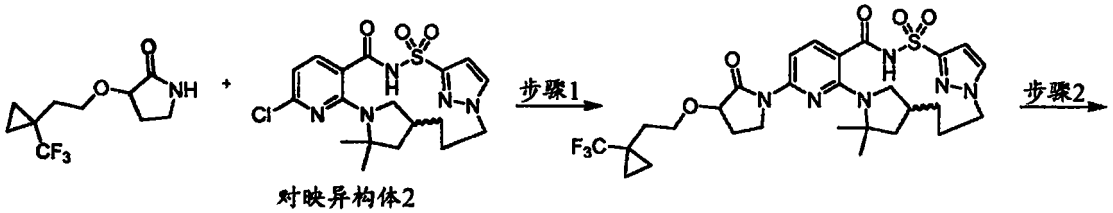
[4451] 

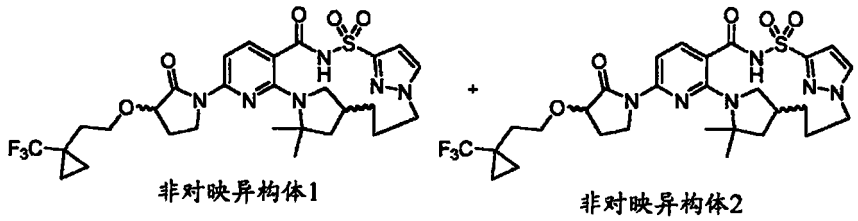
[4452] 按顺序向小瓶中添加4-氯-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(40mg,0.09436mmol)、3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]吡咯烷-2-酮(27mg,0.1148mmol)、碳酸铯(110mg,0.3376mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(9mg,0.01555mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(2mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(9mg,0.009960mmol),并且使氮气鼓泡通过反应物,再持续2min,并且接着在氮气下将混合物封盖。在115℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(50μL,0.8792mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜

(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水,经15min(盐酸作为改性剂))纯化样品.合并期望产物级分并减压浓缩,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中,并相继用碳酸氢钠饱和水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的非对映异构体的混合物,即20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(41mg,70%),使用ChiralCel OJ-3H(250×10mm),5μm柱;流动相:20%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂),80%二氧化碳;流速:10mL/min;浓度:约24mg/mL在乙腈:甲醇:二甲亚砜(81:9:10)中;注入体积:70μL;压力:100巴;波长:242nm对所述非对映异构体的混合物进行手性SFC纯化。待洗脱的第一非对映异构体为20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物181)(11mg,18%)。ESI-MS m/z计算值622.2549,实验值623.4(M+1)$^+$;保留时间:2.18min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物182)(10mg,17%)。ESI-MS m/z计算值622.2549,实验值623.4(M+1)$^+$;保留时间:2.19min(LC方法B)。

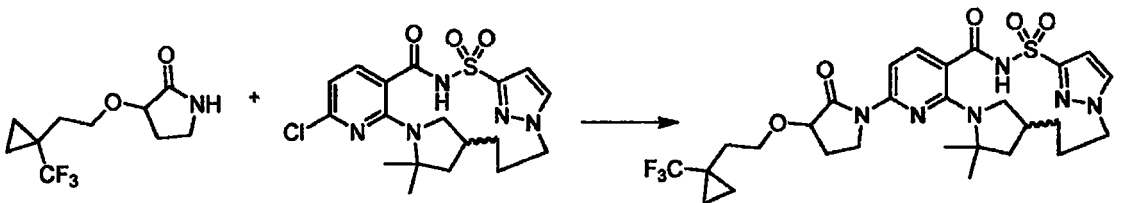
[4453] 实施例168:制备20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物183)、20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物191)和20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物192)

[4454]





[4455] 步骤1:20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物183)

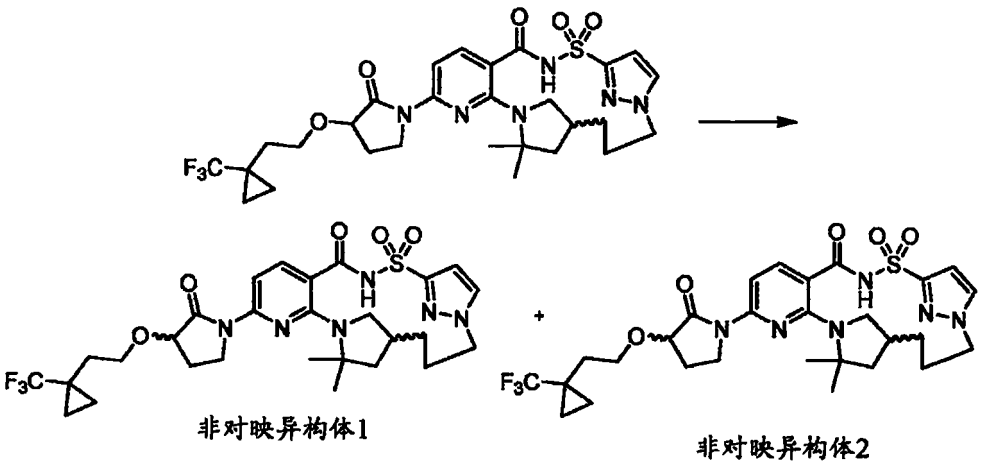
[4456] 

对映异构体2

[4457] 按顺序向小瓶中添加4-氯-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(40mg,0.09436mmol)、3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡咯烷-2-酮(23mg,0.09696mmol)、碳酸铯(102mg,0.3131mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(8mg,0.01383mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(1.5mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(8mg,0.008853mmol),并且使氮气鼓泡通过反应物,再持续2min,接着在氮气下封盖。在115℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(50μL,0.8792mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水,经15min,盐酸作为改性剂)纯化样品。合并期望产物级分并减压浓缩,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中,并相继用碳酸氢钠饱和水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物183)(41mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.79(d,J=2.3Hz,1H),7.64(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),6.91(dd,J=2.4,1.1Hz,1H),4.31-4.21(m,2H),4.16(ddd,J=11.8,8.8,3.2Hz,1H),4.12-4.00(m,1H),3.96(q,J=7.5Hz,1H),3.90-3.72(m,2H),2.83-2.73(m,1H),2.55-2.43(m,1H),2.23-2.08(m,2H),2.02-1.87(m,6H),1.77(dd,J=11.9,5.4Hz,1H),1.57(s,3H),1.50(s,3H),1.39(t,J=12.2Hz,1H),0.96-0.90(m,2H),0.84-0.76(m,2H),0.76-0.68(m,1H)。ESI-MS m/z计算值624.2342,实验值625.4(M+1)+;保留时间:2.05min(LC方法B)。

[4458] 步骤2:20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物191)和20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物192)

[4459]

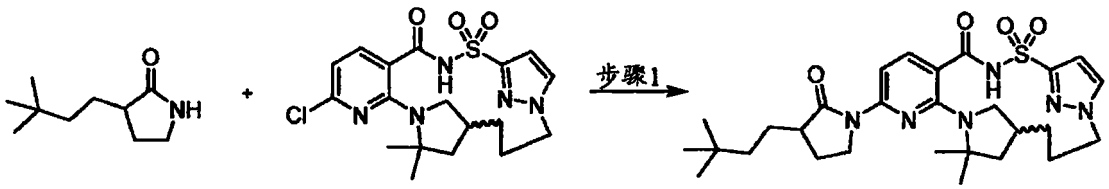


非对映异构体1 非对映异构体2

[4460] 使用ChiralPak IG(250×10mm),5μm柱;流动相:42%乙腈:甲醇(90:10;无改性剂),58%二氧化碳;流速:70mL/min;浓度:约24mg/mL在乙腈:甲醇(90:10,无改性剂)中;注入体积:70μL;压力:100巴对20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物183)进行手性SFC。待洗脱的第一非对映异构体为20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体1)(化合物191)(13.6mg,24%)。ESI-MS m/z计算值624.2342,实验值625.4(M+1)$^+$;保留时间:1.87min(LC方法B)。待洗脱的第二非对映异构体为20,20-二甲基-4-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}吡咯烷-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(非对映异构体2)(化合物192)(13.5mg,24%)。ESI-MS m/z计算值624.2342,实验值625.4(M+1)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法B)。

[4461] 实施例169:制备4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物184)

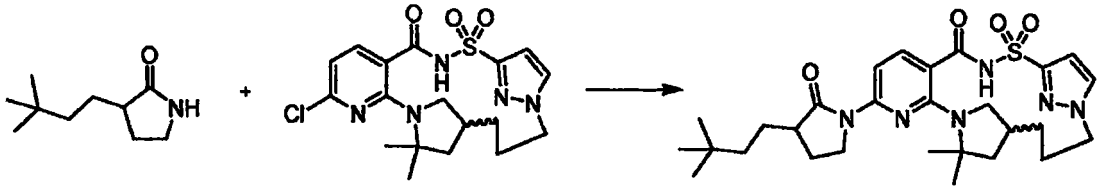
[4462]



对映异构体1

[4463] 步骤1:4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物184)

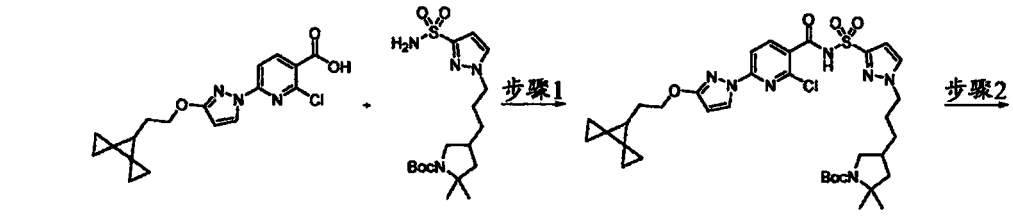
[4464]



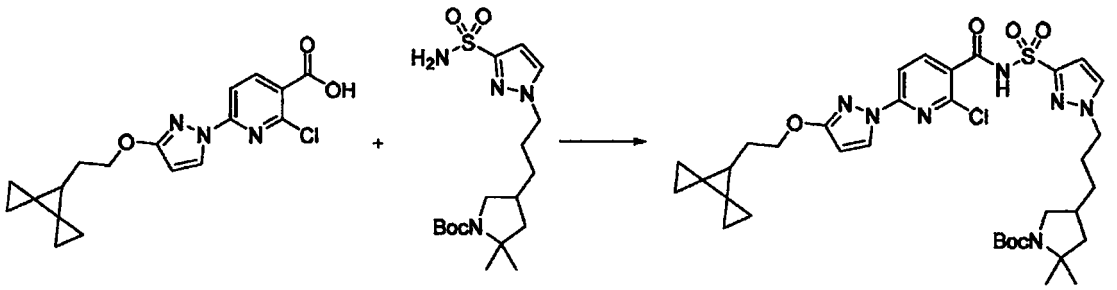
对映异构体1

[4465] 按顺序向小瓶中添加4-氯-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(11mg,0.02595mmol)、3-(3,3-二甲基丁基)吡咯烷-2-酮(8mg,0.04726mmol)、碳酸铯(32mg,0.09821mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(3mg,0.005185mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(0.8mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(3mg,0.003320mmol),并且使氮气鼓泡通过混合物,再持续2min,并且在氮气下将混合物封盖。在115℃搅拌混合物13h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.0mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水,经15min(盐酸作为改性剂))纯化样品。合并期望产物级分并且减压浓缩,得到呈浅黄色固体的4-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代吡咯烷-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物184)(7.5mg,51%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.78(d,J=2.5Hz,1H),7.67-7.60(m,1H),7.56(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),4.33-4.22(m,1H),4.20-4.11(m,1H),4.10-3.97(m,1H),3.96-3.78(m,1H),2.83-2.73(m,1H),2.62(ddd,J=13.7,9.4,5.0Hz,1H),2.31(q,J=9.0Hz,1H),2.21-2.08(m,2H),2.04-1.84(m,4H),1.81-1.69(m,2H),1.57(s,3H),1.51(s,3H),1.39(t,J=12.4Hz,2H),1.33-1.27(m,2H),0.92(s,9H),0.79-0.66(m,1H)。ESI-MS m/z计算值556.2832,实验值557.5(M+1)⁺;保留时间:2.23min(LC方法B)。

[4466] 实施例170:制备(18R)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物186)

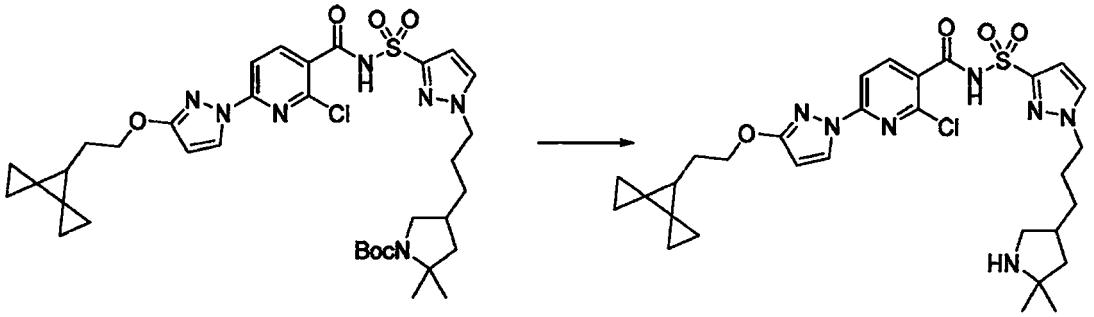
[4467] 

[4468] 步骤1:4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4469] 

[4470] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(400mg,1.112mmol)和羰基二咪唑(273.5mg,1.687mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中,并且在室温搅拌90min。随后,添加2,2-二甲基-4-[3-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(429.5mg,1.111mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(430.8mg,2.830mmol),并且将反应物在室温搅拌1h,随后加热至50℃并搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化,得到呈灰白色固体的4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.34(s,1H),8.08(d,J=8.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),6.71-6.49(m,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.23(s,2H),4.13(s,2H),3.52(s,1H),2.73(d,J=6.0Hz,1H),2.08(d,J=6.7Hz,1H),1.81(q,J=6.6Hz,5H),1.47(t,J=6.5Hz,1H),1.40-1.21(m,18H),0.83(d,J=2.0Hz,4H),0.66-0.60(m,2H),0.52-0.46(m,2H)。ESI-MS m/z计算值727.2919,实验值728.1(M+1)$^+$;保留时间:0.92min(LC方法A)。

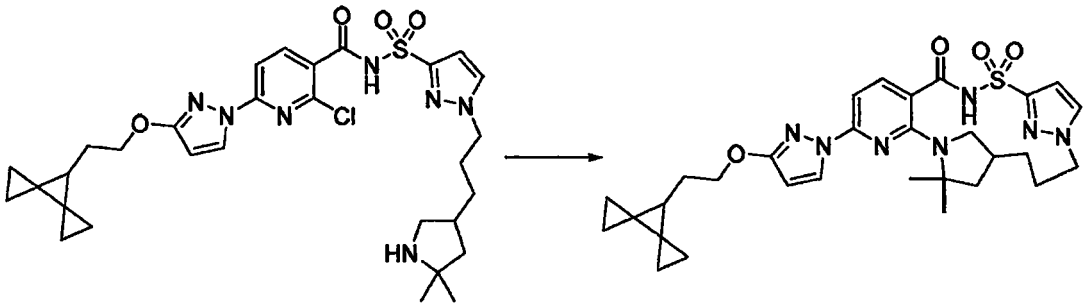
[4471] 步骤2:2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4472] 

[4473] 将4-[3-[3-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.4806mmol)溶解于二氯甲烷(1.527mL)中,并且向该混合物中添加三氟乙酸(2.192g,1.481mL,19.22mmol),并且在室温搅拌所得混合物60min。将混合物减压浓缩至干燥,并且溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中,并分离各层。(注意:产物在这些条件下在乙酸乙酯中的溶解度不良,添加一些甲醇会有所帮助,需要蒸发有机层而无需使用固体干燥剂)。通过旋转蒸发,接着通过真空干燥浓缩有机层,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(301.9mg,100%),其直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.28(d,J=2.8Hz,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.44(s,1H),

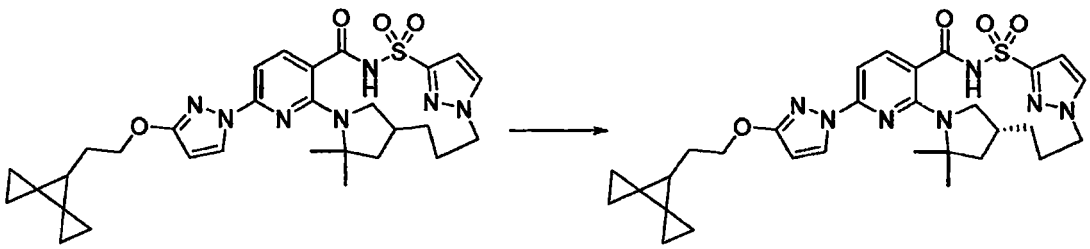
6.67(s,1H),5.88(d,J=2.8Hz,1H),4.22(t,J=6.8Hz,2H),4.17(s,2H),3.55(s,1H),3.03(s,1H),2.23(s,1H),1.88(d,J=6.7Hz,2H),1.83(s,3H),1.48(s,1H),1.46-1.35(m,5H),1.35-1.24(m,4H),0.84(t,J=1.9Hz,4H),0.63(d,J=1.6Hz,2H),0.51(d,J=1.1Hz,2H)。

[4474] 步骤3:4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

[4475] 

[4476] 将2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(310mg,0.4935mmol)、碳酸钾(341.1mg,2.468mmol)、氟化铯(112.8mg,0.7426mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(9.3mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并且搅拌20h。随后将混合物冷却至室温并过滤,接着用乙酸乙酯稀释,并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化(产物在达到100%乙酸乙酯后洗脱),得到呈白色固体的4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(117mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.37(s,1H),8.16(d,J=2.8Hz,1H),7.68(d,J=8.3Hz,1H),7.48(d,J=2.3Hz,1H),7.26(s,1H),7.07(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.3Hz,1H),5.86(d,J=2.8Hz,1H),4.36(d,J=13.5Hz,1H),4.24(s,2H),3.95(d,J=12.4Hz,1H),2.74(t,J=8.1Hz,1H),2.15(d,J=4.2Hz,2H),2.08-1.93(m,3H),1.89(d,J=6.7Hz,2H),1.76(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),1.59(s,3H),1.55(s,5H),0.85(q,J=2.0Hz,4H),0.64(d,J=1.7Hz,2H),0.51(d,J=1.2Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值591.26276,实验值592.4(M+1)⁺;保留时间:2.37min(LC方法B)。

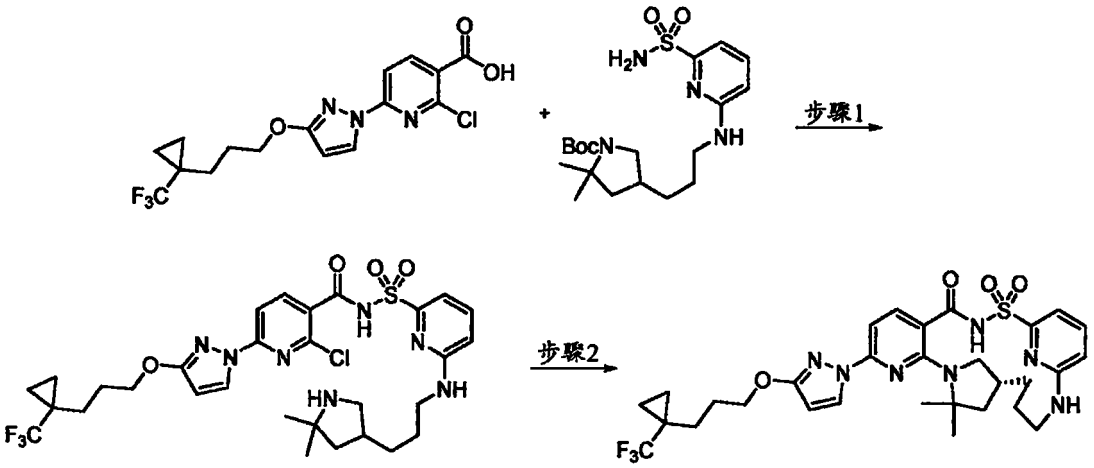
[4477] 步骤4:(18R)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物186)

[4478] 

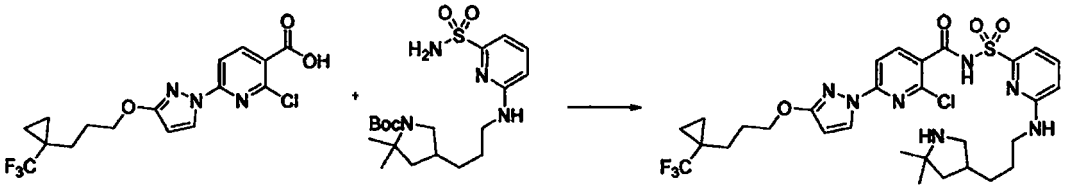
[4479] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm,5μm粒径)以及34%乙腈/甲醇(90:10)/66%二氧化碳流动相(10mL/min,经8.0min)(注入体积=70μL,24mg/mL在乙腈/甲醇

(90:10)中的溶液)对4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(103mg,0.1741mmol)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的(18R)-4-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-20,20-二甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物186)(40.8mg,79%)。ESI-MS m/z计算值591.26276,实验值593.1(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法B)。

[4480] 实施例171:制备(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物190)

[4481] 

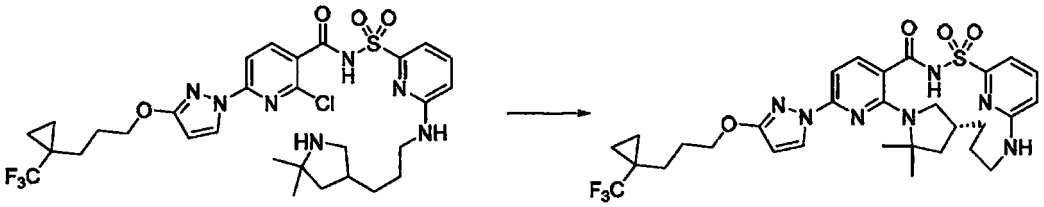
[4482] 步骤1:2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4483] 

[4484] 将装有羰基二咪唑(216mg,1.332mmol)和2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(520mg,1.334mmol)的50mL烧瓶抽空,接着回填氮气。添加四氢呋喃(8mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.212mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(555mg,3.646mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液,并且在50℃搅拌混合物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过硅胶层析(0%至50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到一些纯级分。通过制备型反相HPLC(C$_{18}$):1%-99%乙腈/水+盐酸改性剂进一步纯化混合级分。合并来自硅胶柱和制备型HPLC柱的纯级分,得到酰基磺酰胺中间体,将其溶解于二噁烷(5mL)中,并接着用盐酸的二噁烷溶液(2mL,6M,12.00mmol)处理,并且随后在室温搅拌2h。真空蒸发混合物并且用碳酸氢钠水溶液淬灭残余物。滤出产物的白色沉淀物并且用乙酸乙酯洗涤。另外用乙酸乙酯萃取水相。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以在真空干燥后得到2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]

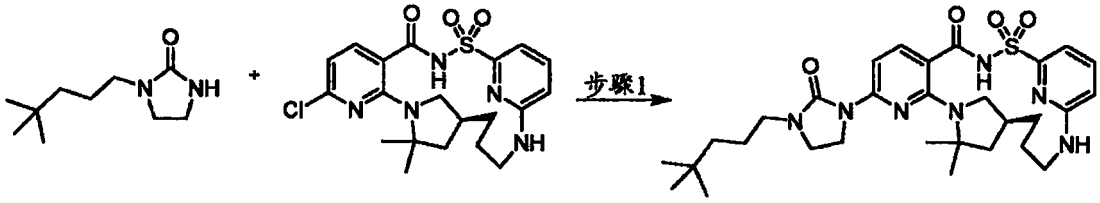
吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(343mg,41%)。ESI-MS m/z计算值683.2268,实验值684.32(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

[4485] 步骤2:(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物190)

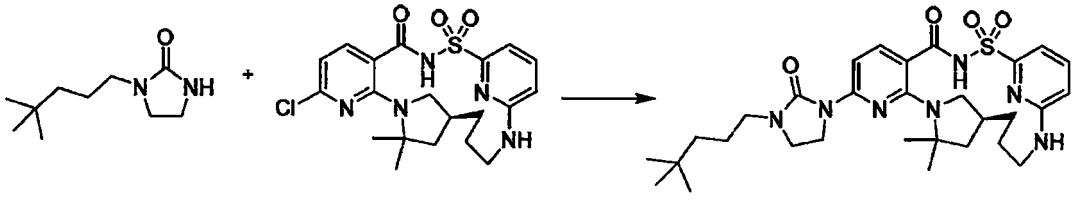
[4486] 

[4487] 在5mL小瓶中,合并氟化铯(160mg,1.053mmol)、碳酸钾(360mg,2.605mmol)和4 Å分子筛(600mg),并且将小瓶抽空,随后回填氮气。接下来,添加2-氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(350mg,0.5116mmol)在二甲亚砜(5mL)中的溶液,并且在150℃搅拌混合物过夜。过滤混合物并且通过制备型反相HPLC(C_{18}):1%-99%乙腈/水/盐酸改性剂纯化,得到外消旋产物。通过SFC层析,使用ChiralPak AS-H(250×10mm,5μm粒径)以及28%乙腈/甲醇(90:10)/72%二氧化碳流动相(注入体积=500μL,32mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对外消旋体进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的(14R)-12,12-二甲基-8-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物190)(82.3mg,49%)。ESI-MS m/z计算值647.2502,实验值648.1(M+1)$^+$;保留时间:2.21min(LC方法B)。

[4488] 实施例172:制备(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物193)

[4489] 

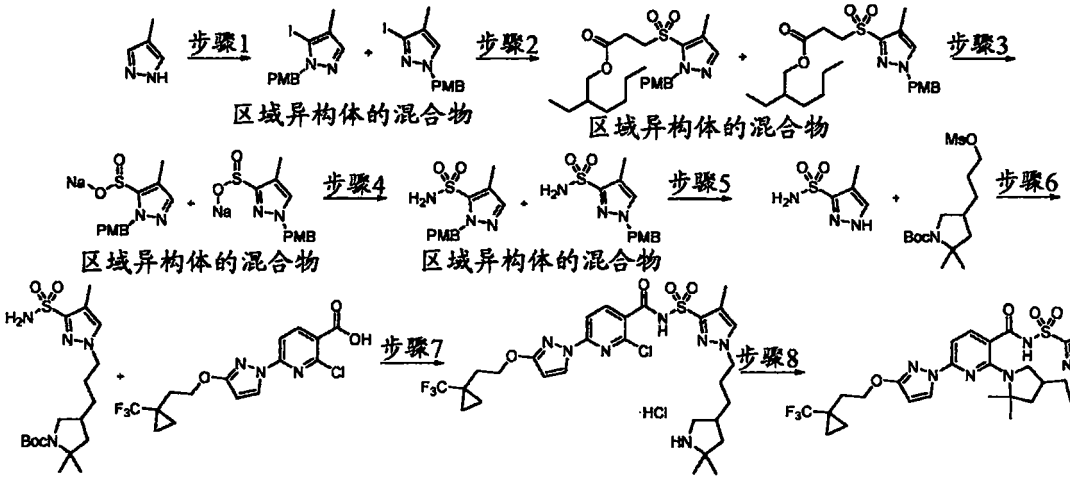
[4490] 步骤1:(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物193)

[4491] 

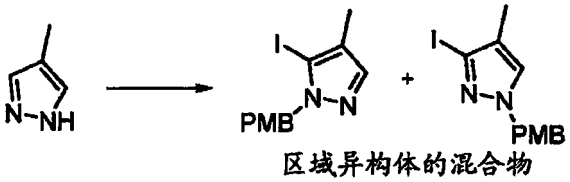
[4492] 按顺序向小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(60mg,0.1333mmol)、1-(4,4-二甲基戊基)咪唑烷-2-酮(50mg,0.2713mmol)、碳酸铯(155mg,

0.4757mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(12mg,0.02074mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(2.0mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(12mg,0.01328mmol),并且使氮气鼓泡进入混合物中,再持续2min,并且接着在氮气下将小瓶封盖。在115℃搅拌混合物13h。使混合物冷却至环境温度并且接着用冰醋酸(70μL,1.231mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS[30%-99%乙腈/水(盐酸作为改性剂)]纯化样品。合并期望产物级分并且减压浓缩,并进一步在高真空下干燥,得到呈浅黄色固体的(14S)-8-[3-(4,4-二甲基戊基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物193)(29mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.70(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.15(d,J=7.2Hz,1H),6.65(d,J=8.5Hz,1H),4.14-3.94(m,3H),3.52(ddd,J=9.8,7.0,3.2Hz,2H),3.24(q,J=7.2Hz,3H),3.09-2.97(m,1H),2.86(t,J=10.4Hz,1H),2.23-2.08(m,1H),1.83(dd,J=11.3,5.1Hz,2H),1.65-1.63(m,3H),1.63-1.55(m,4H),1.55(s,3H),1.42(q,J=11.5Hz,1H),1.29(s,1H),1.26-1.19(m,2H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值597.30975,实验值598.5(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。

[4493] 实施例173:制备12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物199)

[4494] 

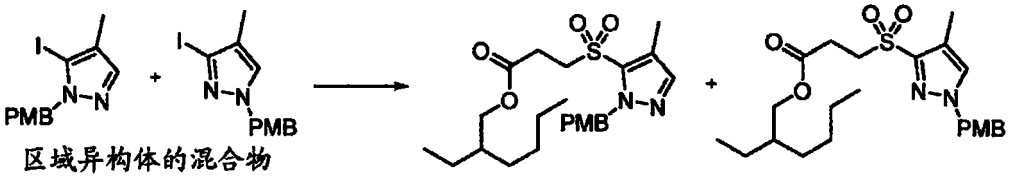
[4495] 步骤1:3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑和5-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑(区域异构体的混合物)

[4496] 

[4497] 在室温将N-碘代丁二酰亚胺(27.4g,121.79mmol)添加至4-甲基-1H-吡唑(10g,121.80mmol)在二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液。将混合物搅拌过夜,随后倒入水(700mL)中并用乙酸乙酯(4×150mL)萃取。将有机相合并,并用水(3×150mL)和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到粗碘化中间体。向粗碘化物质(2g,9.6154mmol)和碳

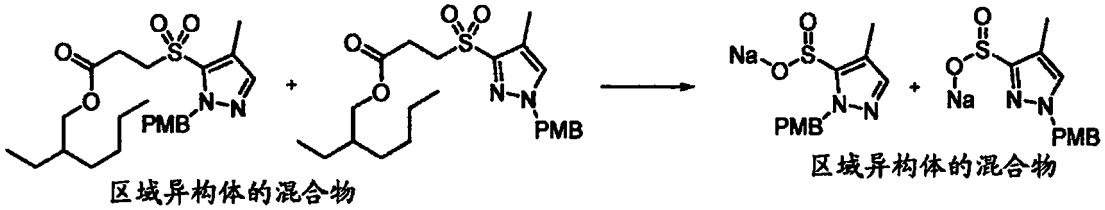
酸钾(2g,14.471mmol)在乙腈(15mL)中的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(1.5015g,1.3mL,9.5876mmol)。在减压浓缩之前,在80℃搅拌混合物过夜。将残余物悬浮于二氯甲烷(80mL)中。在搅拌10min后,将混合物与硅胶混合,之后浓缩。残余物是干燥的,装载于硅胶柱上并用0%-30%乙酸乙酯/庚烷洗脱,以获得呈浅黄色固体的3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑和5-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑(区域异构体的混合物)(1.36g,43%)。ESI-MS m/z计算值328.0073,实验值329.0(M+1)$^+$;保留时间:2.02min(LC方法I)。

[4498] 步骤2:3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]硫烷基丙酸2-乙基己酯和3-[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]硫烷基丙酸2-乙基己酯(区域异构体的混合物)

[4499] 

[4500] 在密封管中,通过使氮气鼓泡5min而使3-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑和5-碘-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑(区域异构体的混合物)(1.34g,4.0835mmol)和二异丙基乙胺(1.0685g,1.44mL,8.2674mmol)在甲苯(25mL)中的溶液脱气。添加三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(111mg,0.1212mmol)、Xantphos(142mg,0.2454mmol)和3-硫烷基丙酸2-乙基己酯(986mg,4.5156mmol),密封小瓶并且在110℃加热混合物过夜。减压浓缩反应混合物。通过硅胶层析,使用0%至20%乙酸乙酯/庚烷的梯度纯化残余物,得到呈橙色油状物的3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]硫烷基丙酸2-乙基己酯和3-[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]硫烷基丙酸2-乙基己酯(区域异构体的混合物)(1.54g,90%)。ESI-MS m/z计算值418.229,实验值419.3(M+1)$^+$;保留时间:2.58min(LC方法I)。

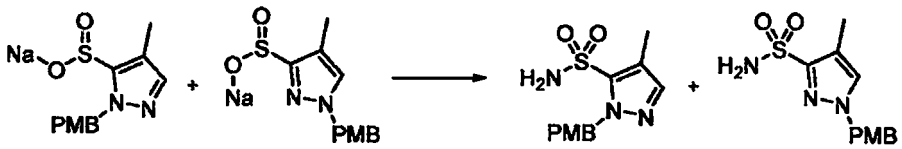
[4501] 步骤3:[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠和[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠(区域异构体的混合物)

[4502] 

[4503] 在室温将甲醇钠(750.17mg,13.886mmol)添加至3-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基丙酸2-乙基己酯和3-[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基丙酸2-乙基己酯(区域异构体的混合物)(1.56g,3.4621mmol)在四氢呋喃(4mL)和甲醇(1.4mL)中的溶液。搅拌反应混合物2h,接着减压浓缩混合物,得到呈米色固体的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠和[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠(区域异构体的混合物)(1.04g,104%)。ESI-MS m/z计算值288.0545,实验值289.1(M+1)$^+$;保留时间:1.5min(LC方法I)。

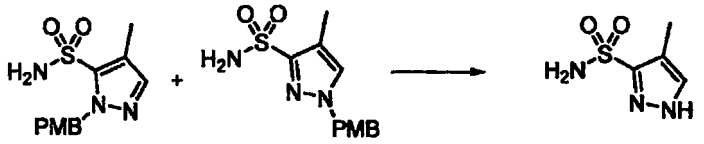
[4504] 步骤4:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺和2-[(4-甲氧基苯基)

甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺(区域异构体的混合物)

[4505] 

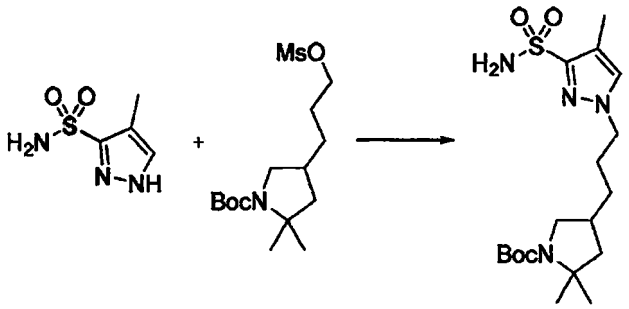
[4506] 在0℃将羟胺-O-磺酸(9.7g,85.770mmol)添加至[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠和[2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-基]亚磺酰基氧基钠(区域异构体的混合物)(12.4g,43.011mmol)以及乙酸钠(10.5g,128.00mmol)在水(400mL)中的溶液。在室温搅拌混合物过夜,随后用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶柱层析,用20%至60%乙酸乙酯/庚烷洗脱来纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺和2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺(区域异构体的混合物)(9.72g,80%)。ESI-MS m/z计算值281.0834,实验值282.1(M+1)$^+$;保留时间:1.51min(LC方法I)。

[4507] 步骤5:4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺

[4508] 

[4509] 在80℃将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺和2-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-吡唑-3-磺酰胺(区域异构体的混合物)(270mg,0.9597mmol)在三氟乙酸(2mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩混合物,并且通过硅胶层析,使用20%-100%乙酸乙酯/庚烷的梯度,接着使用等度10%甲醇/乙酸乙酯纯化残余物,以获得呈白色固体的4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(120mg,78%)。^{1}H NMR(300MHz,二甲亚砜-d_6)ppm2.12(s,3H),7.29(s,2H),7.64(s,1H),13.11(br.s.,1H)。ESI-MS m/z计算值161.0259,实验值162.1(M+1)$^+$;保留时间:0.46min(LC方法I)。

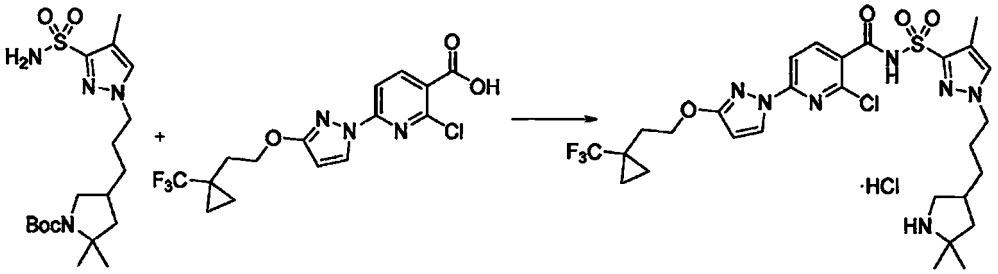
[4510] 步骤6:2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4511] 

[4512] 在80℃将2,2-二甲基-4-(3-甲基磺酰基氧基丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(750mg,2.236mmol)、碳酸钾(772mg,5.586mmol)和4-甲基-1H-吡唑-3-磺酰胺(300mg,1.861mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液搅拌4h。将混合物过滤并且溶解于二乙醚中。将混合物用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发。通过硅胶层析(0%至30%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,导致不良分离。合并混合级分,蒸发并且通过制备型反相HPLC(C_{18},1%-99%在水

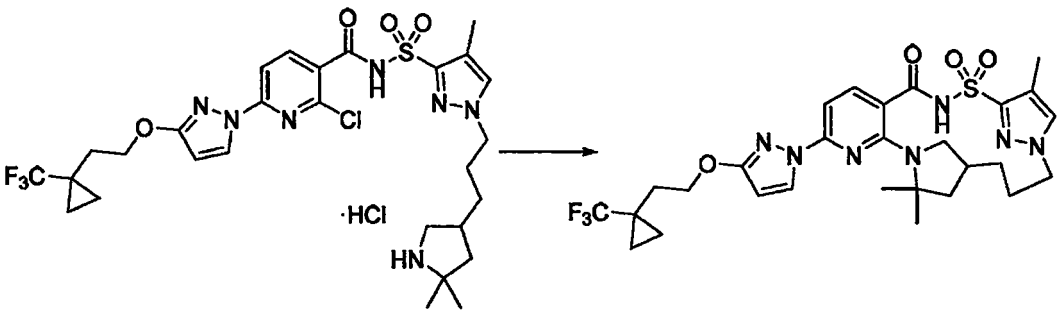
中的乙腈/盐酸改性剂)分离,得到作为待洗脱的第一主要区域异构体的2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.23-7.19(m,1H),5.06(s,2H),4.08(t,J=7.0Hz,2H),3.65(dd,J=10.2,7.6Hz,1H),2.82(t,J=10.6Hz,1H),2.26(d,J=0.7Hz,3H),2.11-1.97(m,1H),1.92-1.82(m,3H),1.66-1.58(m,1H),1.46(s,9H),1.39(s,3H),1.37-1.30(m,2H),1.27(s,3H)。ESI-MS m/z计算值400.21442,实验值401.26(M+1)$^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

[4513] 步骤7:2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)

[4514] 

[4515] 将装有羰基二咪唑(73mg,0.4502mmol)和2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(170mg,0.4525mmol)的50mL烧瓶抽空/回填氮气。添加四氢呋喃(5mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.3745mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(143mg,0.9393mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液,并且在50℃搅拌混合物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过制备型反相HPLC(C_{18},1%-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂)纯化,得到酰基磺酰胺中间体,将其溶解于二噁烷(5mL)中并用盐酸(1.3mL,6M在二噁烷中,7.800mmol)处理,并且在室温搅拌3h。真空蒸发混合物,得到2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(57mg,22%)。ESI-MS m/z计算值657.2112,实验值658.32(M+1)$^+$;保留时间:0.6min(LC方法A)。

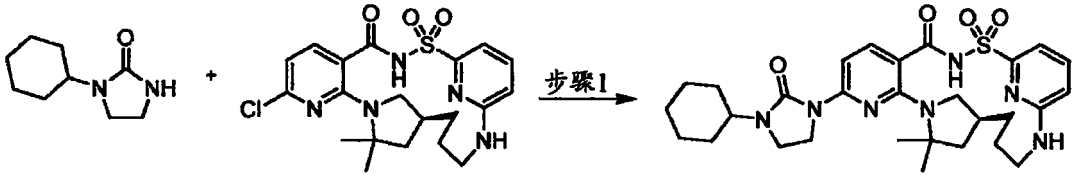
[4516] 步骤8:12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物199)

[4517] 

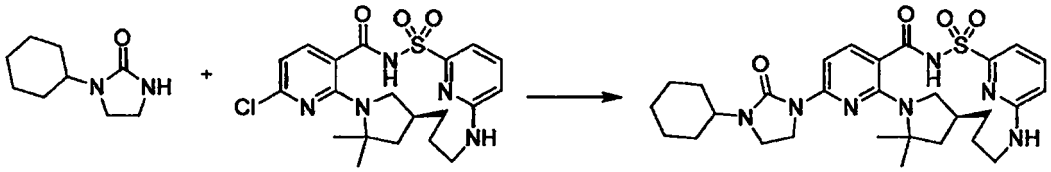
[4518] 在5mL小瓶中,密封2-氯-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(57mg,0.08206mmol)、碳酸钾(58mg,0.4197mmol)、氟化铯(25mg,0.1646mmol)和3 Å

分子筛(300mg)并且用氮气吹扫。添加二甲亚砜(3mL)并且在150℃搅拌混合物过夜。过滤混合物并且通过制备型反相HPLC(C_{18},1%-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂)纯化,得到12,20,20-三甲基-4-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物199)(6.2mg,12%)。ESI-MS m/z计算值621.2345,实验值622.35(M+1)$^+$;保留时间:2.16min(LC方法B)。

[4519] 实施例174:制备(14S)-8-(3-环己基-2-氧代咪唑烷-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物200)

[4520] 

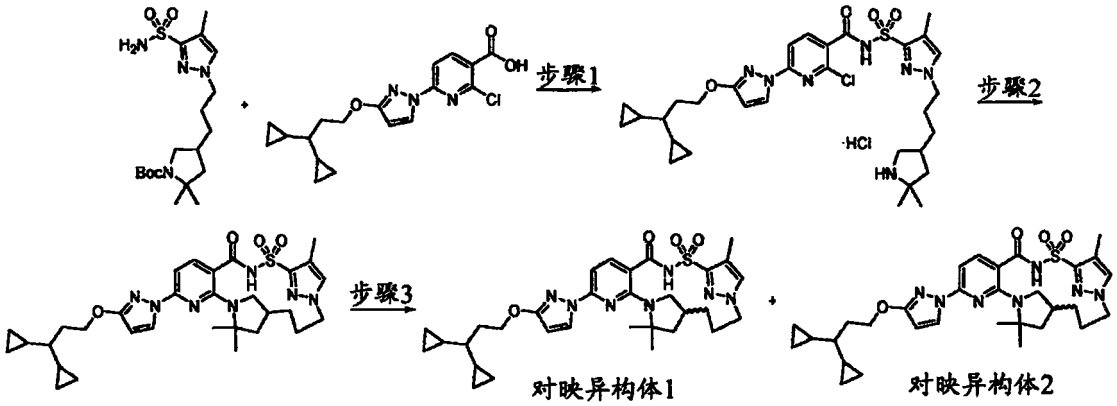
[4521] 步骤1:(14S)-8-(3-环己基-2-氧代咪唑烷-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物200)

[4522] 

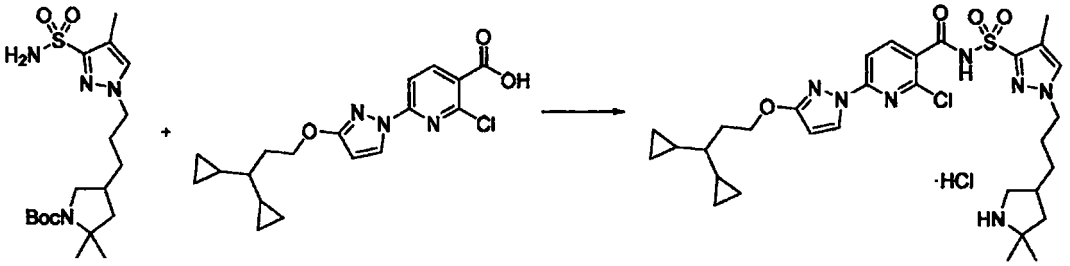
[4523] 向5mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.1075mmol)、1-环己基咪唑烷-2-酮(26mg,0.1545mmol)、$Pd_2(dba)_3$(26mg,0.02839mmol)、Xantphos(16mg,0.02765mmol)、碳酸铯(180mg,0.5525mmol)和无水二噁烷(800μL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并且在120℃搅拌20h,并接着冷却至室温。蒸发溶剂,将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并且通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10%-99%在水中的乙腈+5mM盐酸改性剂)纯化。合并产物级分,添加盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物,经硫酸钠干燥有机相并且过滤和蒸发溶剂,产生固体。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷的梯度进一步纯化产物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-(3-环己基-2-氧代咪唑烷-1-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物200)(22.5mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.79(s,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.55(q,J=2.9,2.1Hz,2H),6.54(dd,J=5.4,3.7Hz,1H),4.80(s,1H),3.99(dd,J=9.1,7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.45(t,J=8.1Hz,2H),3.32(t,J=8.9Hz,1H),3.23-3.10(m,1H),3.04(t,J=9.4Hz,1H),2.71(s,1H),2.12(dd,J=12.4,8.6Hz,1H),1.84-1.76(m,4H),1.69(d,J=13.2Hz,2H),1.56(d,J=5.2Hz,8H),1.43-1.36(m,4H),1.15-1.06(m,1H),0.91-0.85(m,1H)。ESI-MS m/z计算值581.27844,实验值582.2(M+1)$^+$;保留时间:1.86min(LC方法E)。

[4524] 实施例175:制备4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲

基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物201)和4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物202)

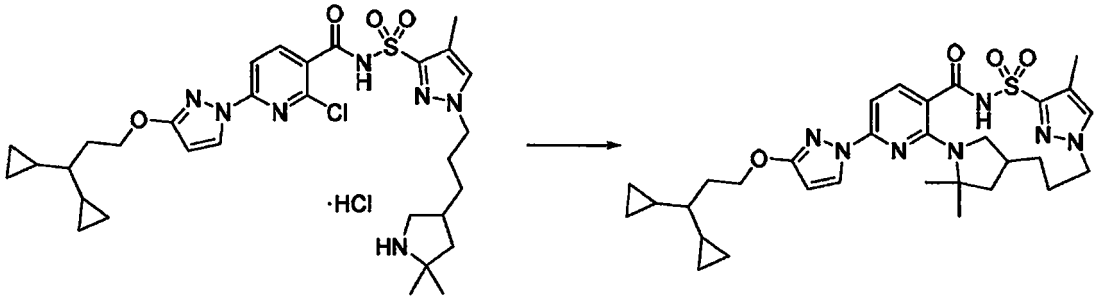
[4525] 

[4526] 步骤1:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)

[4527] 

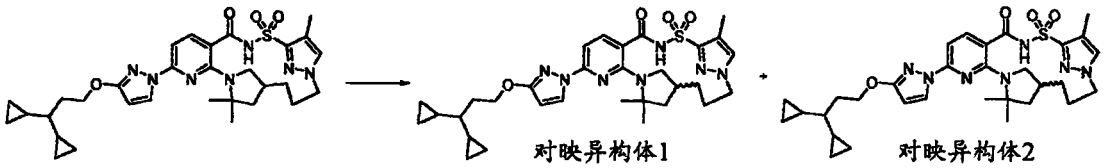
[4528] 将装有羰基二咪唑(78mg,0.4810mmol)和2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(174mg,0.4809mmol)的50mL烧瓶抽空/回填氮气。添加四氢呋喃(8mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加2,2-二甲基-4-[3-(4-甲基-3-氨磺酰基-吡唑-1-基)丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg,0.3995mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(160mg,1.051mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液,并且在50℃搅拌混合物过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,真空蒸发并且通过硅胶层析(0%至50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到一些纯级分。通过制备型反相HPLC(C_{18},1%-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂)再纯化混合级分,并且将所得纯物质与来自初始硅胶柱的纯级分合并,得到酰基磺酰胺中间体。将酰基磺酰胺中间体在二噁烷(5mL)中的溶液用盐酸(1.3mL,6M在二噁烷中,7.800mmol)处理并且在室温搅拌3h。真空蒸发混合物,得到2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(160mg,59%)。ESI-MS m/z计算值643.27075,实验值644.38$(M+1)^+$;保留时间:0.65min(LC方法A)。

[4529] 步骤2:4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ⁶-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮

[4530] 

[4531] 在5mL小瓶中,密封2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[1-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丙基]-4-甲基-吡唑-3-基]磺酰基-吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(160mg,0.2351mmol)、碳酸钾(165mg,1.194mmol)、氟化铯(73mg,0.4806mmol)和3 Å分子筛(300mg)并且用氮气吹扫。添加二甲亚砜(4mL)并且在150℃搅拌混合物过夜。过滤混合物并且通过制备型反相HPLC(C_{18},1%-99%在水中的乙腈/盐酸改性剂)纯化,得到4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(53.7mg,38%)。ESI-MS m/z计算值607.29407,实验值608.41(M+1)$^+$;保留时间:2.36min(LC方法B)。

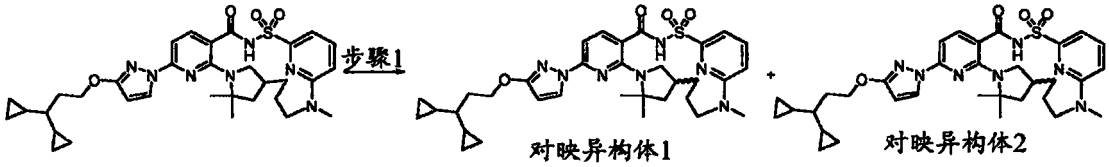
[4532] 步骤3:4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物201)和4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物202)

[4533] 

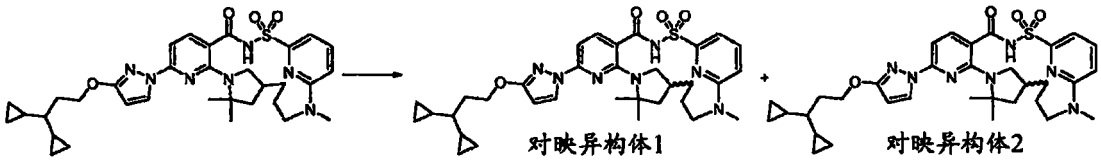
[4534] 通过SFC层析,使用ChiralPak AS-3(150×2.1mm,3μm粒径)以及32%乙腈/甲醇(90:10)/68%二氧化碳流动相(0.5mL/min,经6.0min)(1.6mg/mL在乙腈/甲醇(90:10)中的溶液)对4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(53.7mg)进行手性分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物201)(3.5mg,5%)。ESI-MS m/z计算值607.29407,实验值608.38(M+1)$^+$;保留时间:2.36min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为4-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,20,20-三甲基-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,22-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2(7),3,5,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物202)(5.0mg,7%)。ESI-MS m/z计算值607.29407,实验值608.3(M+1)$^+$;保留时间:2.49min(LC方法B)。

[4535] 实施例176:制备8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物203)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,

14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物204)

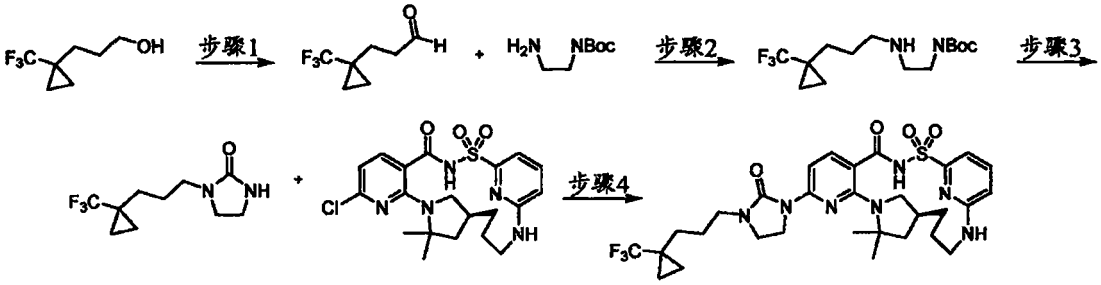
[4536] 

[4537] 步骤1:8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物203)和8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物204)

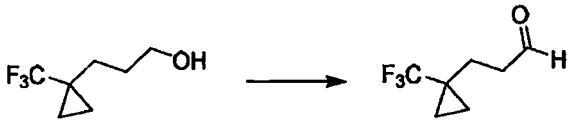
[4538] 

[4539] 对外消旋8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(76mg)进行手性SFC层析。采用以下SFC方案:ChiralPak AS-H(250×10mm),5μm;流动相:38%乙腈:甲醇(90:10),62%二氧化碳,注入70μL 16mg/mL在乙腈:甲醇:二甲亚砜(74:8:18)中的溶液,10mL/min。待洗脱的第一对映异构体为呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物203)(3.5mg,6%)。ESI-MS m/z计算值633.30975,实验值634.4(M+1)⁺;保留时间:1.54min(LC方法J)。待洗脱的第二对映异构体为呈白色固体的8-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12,18-三甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物204)(3.5mg,6%)。ESI-MS m/z计算值633.30975,实验值634.4(M+1)⁺;保留时间:1.54min(LC方法J)。

[4540] 实施例177:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}咪唑烷-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物205)

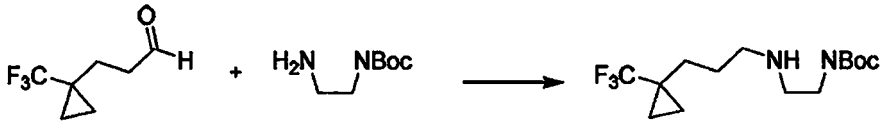
[4541] 

[4542] 步骤1:3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙醛

[4543] 

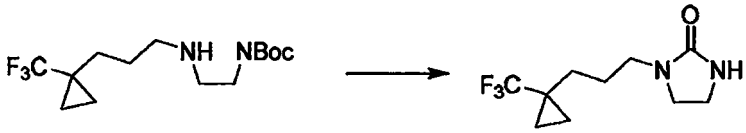
[4544] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(880mg,2.075mmol)添加至3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(350mg,1.665mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液。15min后,移除所述浴,并且使反应物升温至环境温度并再继续搅拌3h。用醚(60mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加硫代硫酸钠(10mL)并且在环境温度搅拌混合物30min。分离各层并且用醚(2×20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在减压(旋转式蒸发器,压力设定为300mbar以便不蒸发略带挥发性的产物)下浓缩,得到呈黄色油状物的3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙醛(250mg,90%)。此物质不经干燥为纯净物质且不经进一步纯化即用于后续反应中。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ9.15(s,1H),1.99-1.90(m,2H),1.52-1.44(m,2H),0.68-0.59(m,2H),0.00(dd,J=2.5,1.6Hz,2H)。

[4545] 步骤2:N-[2-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4546] 

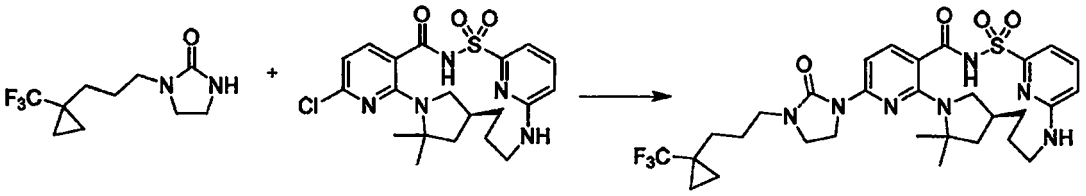
[4547] 在氮气下向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(242mg,1.510mmol)在无水甲醇(7mL)中的搅拌溶液中添加3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙醛(250mg,1.505mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(125mg,3.304mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌13h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的粗N-[2-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(467mg,100%),其混杂有一些双加合物。此物质直接用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值310.1868,实验值311.3$(M+1)^+$;保留时间:1.17min(LC方法B)。

[4548] 步骤3:1-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]咪唑烷-2-酮

[4549] 

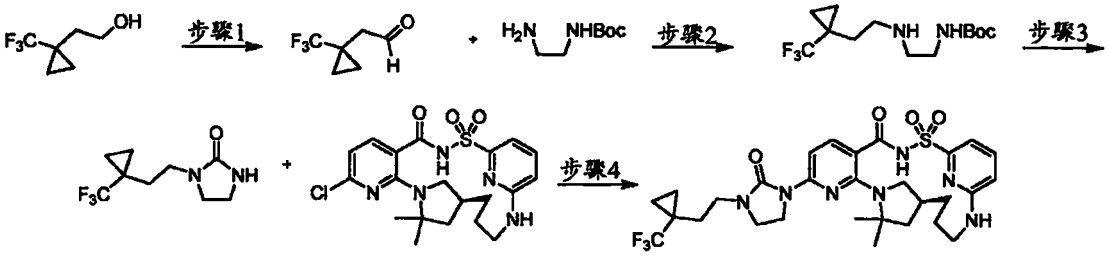
[4550] 在氮气下将固体叔丁醇钾(275mg,2.451mmol)添加至粗N-[2-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.8055mmol,混杂有来自前一步骤的一些双加合物)在无水四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且在70℃加热反应混合物13h。使反应物冷却至环境温度,并且用盐酸水溶液(2.5mL,1M,2.500mmol)将反应混合物酸化成pH=4-5。在减压移除挥发物后,用乙酸乙酯(3×25mL)萃取含水残余物。将合并的有机物用盐水(2×20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷的梯度)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]咪唑烷-2-酮(72mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ5.35(s,1H),2.84(t,J=6.8Hz,2H),2.54-2.41(m,4H),1.33-1.25(m,2H),1.23-1.17(m,2H),0.63-0.54(m,2H),0.05--0.06(m,2H)。ESI-MS m/z计算值236.11365,实验值237.1$(M+1)^+$;保留时间:0.93min(LC方法B)。

[4551] 步骤4:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物205)

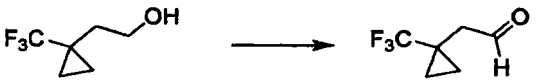
[4552] 

[4553] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.1111mmol)、1-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基]咪唑烷-2-酮(32mg,0.1355mmol)、碳酸铯(130mg,0.3990mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(10mg,0.01728mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(1.1mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.01107mmol),并且使氮气鼓泡通过反应物,再持续2min,并在氮气下将反应物封盖。在115℃搅拌混合物14h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(50μL,0.8792mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水(盐酸作为改性剂))纯化样品。合并期望产物级分并减压浓缩,并且将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中,并相继用碳酸氢钠饱和水溶液(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物205)(19.0mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.43(d,J=8.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.2,0.8Hz,1H),6.65(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),4.14-4.07(m,1H),4.07-4.02(m,1H),4.02-3.95(m,1H),3.56-3.45(m,2H),3.29-3.19(m,3H),3.03(d,J=13.8Hz,1H),2.86(t,J=10.4Hz,1H),2.21-2.09(m,1H),1.83(dd,J=11.7,5.4Hz,2H),1.78-1.69(m,2H),1.69-1.63(m,4H,被残余水峰部分遮蔽),1.61(d,J=5.6Hz,2H),1.60-1.57(m,1H),1.55(s,3H),1.42(q,J=11.5Hz,1H),1.32-1.26(m,1H),0.96-0.90(m,2H),0.72-0.66(m,2H)。ESI-MS m/z计算值649.2658,实验值650.4(M+1)$^+$;保留时间:1.92min(LC方法B)。

[4554] 实施例178:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物211)

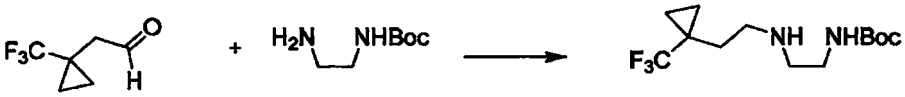
[4555] 

[4556] 步骤1:2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛

[4557] 

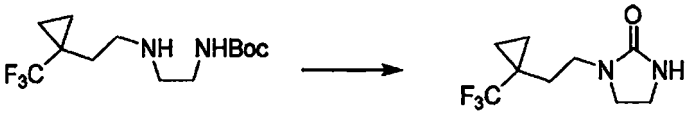
[4558] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(2.43g,5.729mmol)添加至2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(700mg,4.542mmol)在无水二氯甲烷(15mL)中的搅拌溶液。15min后,移除所述浴,并且使反应物升温至环境温度并再继续搅拌3h。用醚(60mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加硫代硫酸钠(10mL)并且在环境温度搅拌混合物30min。分离各层并且用醚(2×20mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩(在300mbar下,以避免蒸发略带挥发性的产物),以获得呈粗物质的2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛(500mg,72%)。由于挥发性,不对其进行进一步干燥或进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ9.24(tt,J=2.3,1.2Hz,1H),1.77(d,J=2.4Hz,2H),0.66-0.59(m,2H),0.00(qd,J=4.4,2.3Hz,2H)。^{19}F NMR(376MHz,苯-d_6)δ-70.56。

[4559] 步骤2:N-[2-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4560] 

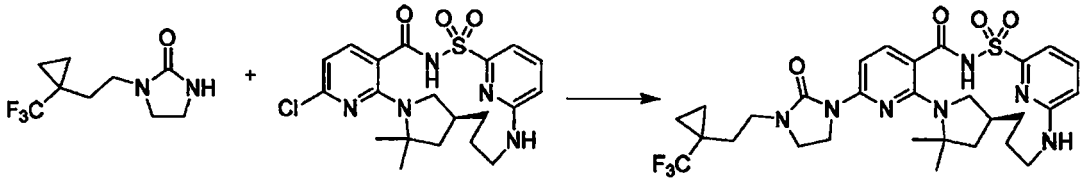
[4561] 在氮气下向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(527mg,3.289mmol)在无水甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛(500mg,3.287mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(260mg,6.872mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌15h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的N-[2-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(970mg,100%)。该粗物质不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值296.17117,实验值297.3(M+1)$^{+}$;保留时间:0.79min(LC方法B)。

[4562] 步骤3:1-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]咪唑烷-2-酮

[4563] 

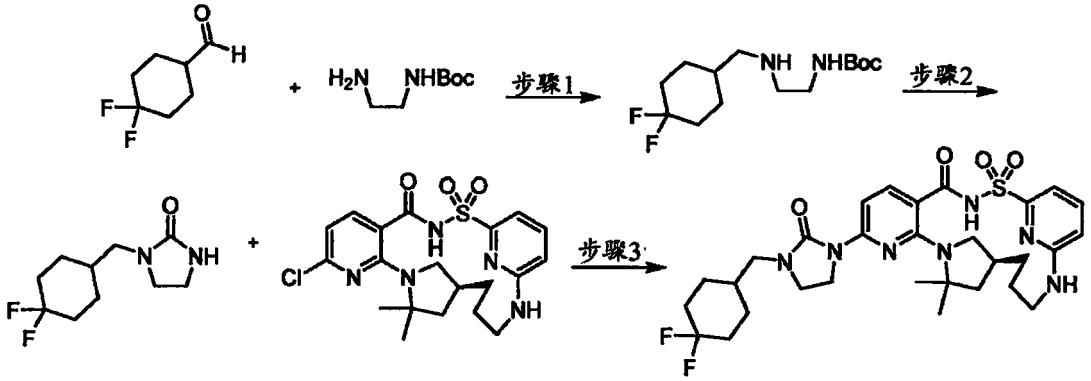
[4564] 将固体叔丁醇钾(460mg,4.099mmol)添加到N-[2-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,1.350mmol)在无水四氢呋喃(20mL)中的溶液中,并且在70℃加热非均质反应混合物13h。使反应混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(250μL,4.396mmol)酸化。减压移除挥发物并且通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]咪唑烷-2-酮(127mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ4.99(s,1H),3.35-3.20(m,2H),2.71-2.56(m,4H),1.70-1.59(m,2H),0.86-0.73(m,2H),0.46-0.33(m,2H)。ESI-MS m/z计算值222.09799,实验值223.1(M+1)$^{+}$;保留时间:0.78min(LC方法B)。

[4565] 步骤4:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}咪唑烷-1-基)-2λ^{6}-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物211)

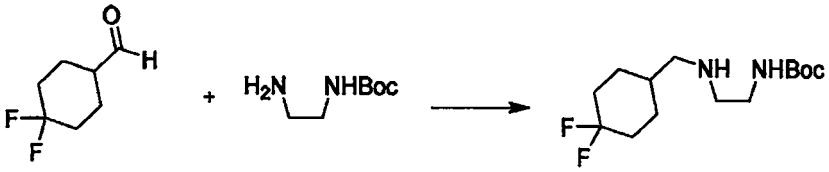
[4566] 

[4567] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.1111mmol)、1-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]咪唑烷-2-酮(30mg,0.1350mmol)、碳酸铯(130mg,0.3990mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(10mg,0.01728mmol)(Xantphos)和无水二噁烷(1mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(10mg,0.01107mmol),并且使氮气鼓泡通过混合物,再持续2min,并接着在氮气下封盖。在115℃搅拌混合物14h。使混合物冷却至环境温度并且接着用冰醋酸(50μL,0.8792mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水(盐酸作为改性剂))纯化样品。合并期望的产物级分并且减压浓缩,并将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL)中并且用盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,以获得淡黄色固体。通过硅胶柱层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷)进一步纯化该固体,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物211)(18mg,25%)。1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.71(d,J=8.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.3,0.8Hz,1H),6.65(d,J=8.5Hz,1H),4.17-4.03(m,2H),3.99(td,J=10.2,9.7,6.7Hz,1H),3.53(ddd,J=9.5,6.9,2.5Hz,2H),3.45-3.37(m,2H),3.24(t,J=8.7Hz,1H),3.03(d,J=13.7Hz,1H),2.87(t,J=10.5Hz,1H),2.20-2.09(m,1H),1.89-1.80(m,4H),1.63(s,3H),1.59(t,J=12.2Hz,1H),1.54(s,3H),1.48-1.38(m,1H),1.29(s,2H),1.02-0.96(m,2H),0.81-0.75(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.4$(M+1)^+$;保留时间:1.85min(LC方法B)。

[4568] 实施例179:制备(14S)-8-{3-[(4,4-二氟环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物214)

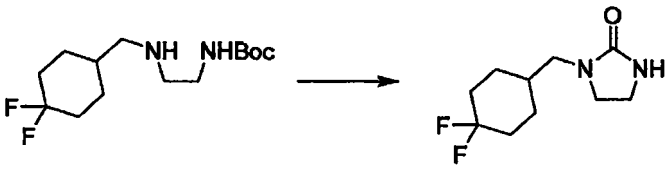
[4569] 

[4570] 步骤1:N-[2-[(4,4-二氟环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4571] 

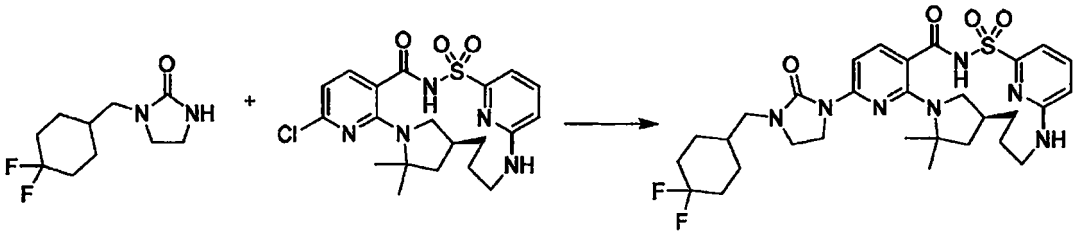
[4572] 在氮气下向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(325mg,2.029mmol)在无水甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加4,4-二氟环己烷甲醛(300mg,2.025mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(165mg,4.361mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌15h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中,并用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈黄色油状物的N-[2-[(4,4-二氟环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(590mg,100%)。该粗物质不经任何进一步纯化即用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ4.76(s,1H),3.16(q,J=5.8Hz,2H),2.35(t,J=5.9Hz,2H),2.05(d,J=6.5Hz,2H),2.03-1.97(m,1H),1.59(s,9H),1.54-1.42(m,4H),1.16-1.03(m,2H),1.02-0.84(m,1H),0.48(s,2H)。ESI-MS m/z计算值292.19623,实验值293.3(M+1)$^+$;保留时间:0.73min(LC方法B)。

[4573] 步骤2:1-[(4,4-二氟环己基)甲基]咪唑烷-2-酮

[4574] 

[4575] 将固体叔丁醇钾(866mg,7.718mmol)添加到N-[2-[(4,4-二氟环己基)甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(750mg,2.565mmol)在四氢呋喃(12mL)中的搅拌溶液中,并且在70℃加热非均质反应混合物13h。一旦冷却至室温,即将反应混合物用冰醋酸(500μL,8.792mmol)酸化并且减压浓缩。将残余物分配于碳酸氢钠水溶液(15mL)与乙酸乙酯(25mL)之间,并且分离各层。用乙酸乙酯(25mL)进一步萃取含水部分。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈灰白色固体的1-[(4,4-二氟环己基)甲基]咪唑烷-2-酮(379mg,68%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ3.51-3.44(m,2H),3.42-3.35(m,2H),3.04(d,J=7.1Hz,2H),2.09-1.98(m,2H),1.83-1.65(m,5H),1.33-1.20(m,2H)。ESI-MS m/z计算值218.12306,实验值219.1(M+1)$^+$;保留时间:0.7min(LC方法B)。

[4576] 步骤3:(14S)-8-{3-[(4,4-二氟环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物214)

[4577] 

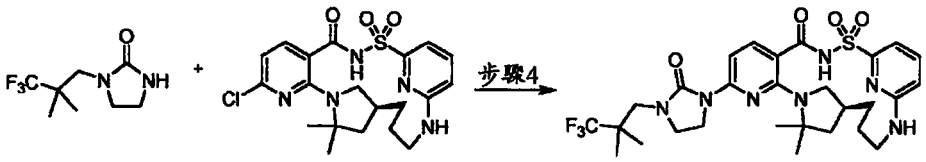
[4578] 向4mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,

0.1111mmol)、1-[(4,4-二氟环己基)甲基]咪唑烷-2-酮(34mg,0.1558mmol)、$Pd_2(dba)_3$(15mg,0.01638mmol)、Xantphos(16mg,0.02765mmol)、碳酸铯(213mg,0.6537mmol)和无水二噁烷(0.75mL)。用氮气对混合物充气约5min,封盖并在120℃搅拌22h。通过将氮气吹入小瓶中来浓缩反应混合物。将反应物用二甲亚砜(1.5mL)稀释,微过滤,并使用乙腈在水中的梯度(1%至99%)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。收集纯级分并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取溶液,并且经硫酸钠干燥有机相,随后过滤。蒸发滤液,产生固体,通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%)纯化所述固体。收集纯级分并且蒸发溶剂。用二氯甲烷/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的(14S)-8-{3-[(4,4-二氟环己基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物214)(20mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.26(s,1H),7.65-7.51(m,2H),7.40(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.1Hz,1H),6.94(宽d,J=9.1Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),4.03-3.85(m,3H),3.56-3.40(m,2H),3.18-3.03(m,3H),2.94(d,J=13.3Hz,1H),2.71(d,J=10.9Hz,1H),2.12-1.96(m,3H),1.86-1.69(m,7H),1.63-1.43(m,9H),1.36-1.27(m,1H),1.23-1.10(m,2H)。ESI-MS m/z计算值631.2752,实验值632.3(M+1)$^+$;保留时间:1.79min(LC方法B)。

[4579] 实施例180:制备(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物225)

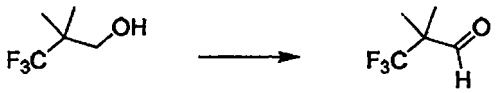


[4580]



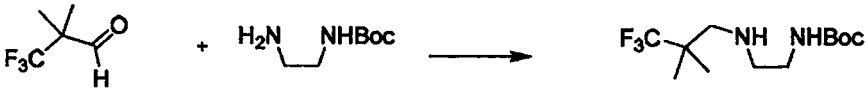
[4581] 步骤1:3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙醛

[4582]



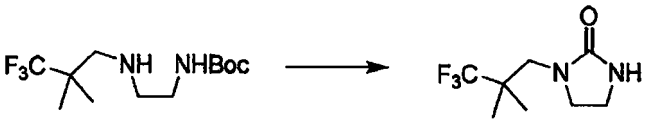
[4583] 在氮气下在0℃(冰水浴)将戴斯-马丁高碘烷(在二氯甲烷中)(5.4g,12.73mmol)添加到3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(2.0g,75%重量/重量,10.55mmol)在无水二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中。15min后,移除所述浴,并且使反应物升温至环境温度并再继续搅拌2h。用醚(80mL)稀释反应物,并且缓慢添加碳酸氢钠饱和水溶液(30mL)(以减缓二氧化碳气体析出)。随后添加10%硫代硫酸钠溶液(10mL),并且在环境温度搅拌混合物30min,所有固体在所述时间内溶解。分离各层并且用醚(2×30mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且部分减压浓缩至约3-5mL,获得呈在醚中的粗溶液的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙醛(1.37g,93%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值140.0449,实验值141.2(M+1)$^+$;保留时间:0.42min(LC方法E)。

[4584] 步骤2:N-[2-[(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4585] 

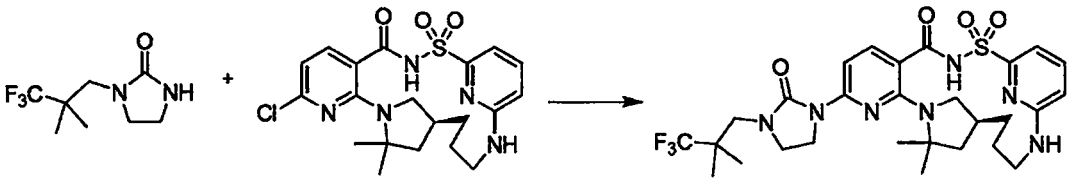
[4586] 在氮气下向N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g,7.490mmol)在无水甲醇(45mL)中的搅拌溶液中添加前一步骤中所描述的3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙醛(1.37g,9.778mmol)在无水甲醇(8mL)中的粗醚性溶液。在环境温度搅拌浅黄色溶液1h后,将其冷却至0℃(冰水浴)。随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(875mg,23.13mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌24h。减压移除挥发物.将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中并且用碳酸氢钠饱和水溶液(2×50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈澄清粘稠油状物的N-[2-[(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(777mg,36%)。ESI-MS m/z计算值284.17117,实验值285.2(M+1)$^+$;保留时间:0.97min(LC方法E)。

[4587] 步骤3:1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)咪唑烷-2-酮

[4588] 

[4589] 将固体叔丁醇钾(860mg,7.664mmol)添加到N-[2-[(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(777mg,2.733mmol)在无水四氢呋喃(40mL)中的溶液中,并且在70℃加热非均质反应混合物18h。使反应混合物冷却至环境温度并用盐酸水溶液(1M)酸化至pH为约5。减压移除挥发物,并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取含水残余物。将合并的有机物用盐水(2×40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/二氯甲烷)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)咪唑烷-2-酮(19.38mg,3%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.57-3.48(m,2H),3.44-3.39(m,2H),3.25(d,J=2.5Hz,2H),1.16(d,J=5.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值210.09799,实验值211.1(M+1)$^+$;保留时间:0.94min(LC方法E)。

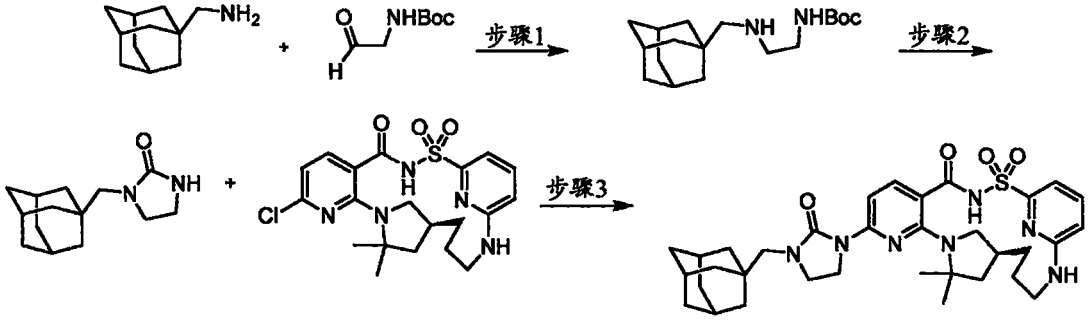
[4590] 步骤4:(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物225)

[4591] 

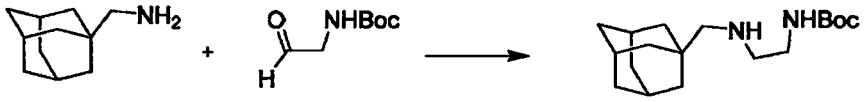
[4592] 向5mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(40mg,0.08890mmol)、1-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙基)咪唑烷-2-酮(20.56mg,0.09781mmol)、$Pd_2(dba)_3$(21.5mg,0.02348mmol)、Xantphos(13.5mg,0.02333mmol)、碳酸铯(150mg,0.4604mmol)和无水二噁烷(800μL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并且在120℃搅拌20h,并接着冷却至室温。蒸发溶剂,将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并且通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10%-99%乙腈/水+5mM盐酸,经15分钟运行)纯化。合并产物级分,添加盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物,经硫酸钠干燥有机相并且蒸发溶

剂,产生固体。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化固体。收集纯级分并且蒸发溶剂,但仍存在杂质。将所述物质用二甲亚砜(900μL)稀释并且通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(20%-80%乙腈/水+5mM盐酸,经30分钟运行)纯化,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-[2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙基)咪唑烷-1-基]-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物225)(1.9mg,3%)。ESI-MS m/z计算值623.2502,实验值624.2$(M+1)^+$;保留时间:1.88min(LC方法E)。

[4593] 实施例181:制备(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物229)

[4594] 

[4595] 步骤1:N-[2-(1-金刚烷基甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[4596] 

[4597] 在氮气下在环境温度向N-(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(494mg,3.103mmol)在无水二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中添加1-金刚烷基甲胺(509mg,3.080mmol)在无水二氯甲烷(1mL)中的溶液,接着添加冰醋酸(200μL,3.517mmol)。搅拌澄清反应物30min,随后在环境温度一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.0g,4.718mmol)并且继续搅拌13h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并且用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15ml)和盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色胶状物的N-[2-(1-金刚烷基甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(901mg,95%)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值308.24637,实验值309.4$(M+1)^+$;保留时间:1.09min(LC方法B)。

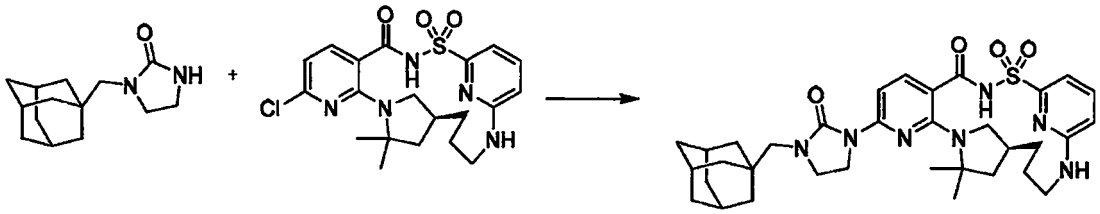
[4598] 步骤2:1-(1-金刚烷基甲基)咪唑烷-2-酮

[4599] 

[4600] 在氮气下将固体叔丁醇钾(520mg,4.634mmol)添加到N-[2-(1-金刚烷基甲基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(470mg,1.524mmol)在无水四氢呋喃(13mL)中的搅拌溶液中,并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度并用盐酸(6.0mL,1.0M,6.000mmol)酸化,并且减压移除挥发物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物并且将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过硅胶层析(0%-10%甲醇/CH_2Cl_2)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-(1-金刚烷基甲基)咪唑烷-2-酮(49mg,14%)。^1H NMR(400MHz,苯-d_6)δ5.31(s,1H),2.90(dd,J=8.9,6.6Hz,2H),2.83(s,

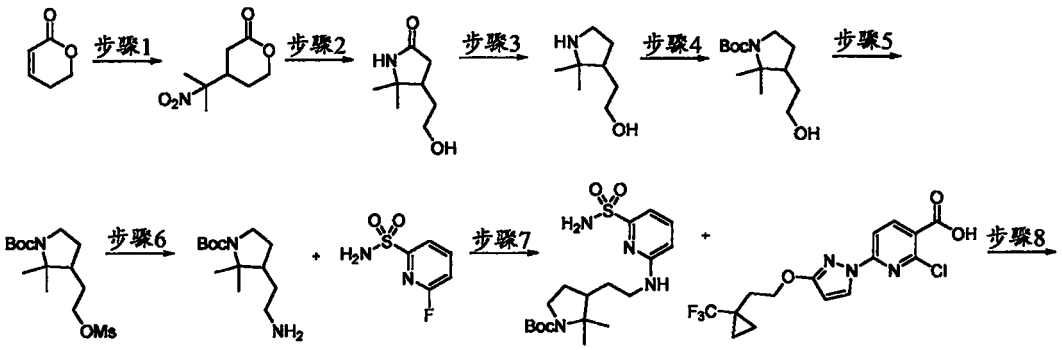
2H),2.73(dd,J＝8.7,6.7Hz,2H),2.06-1.98(m,3H),1.80-1.73(m,3H),1.69(dq,J＝12.4,2.3Hz,3H),1.61(d,J＝2.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值234.17322,实验值235.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51min(LC方法B)。

[4601] 步骤3:(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物229)

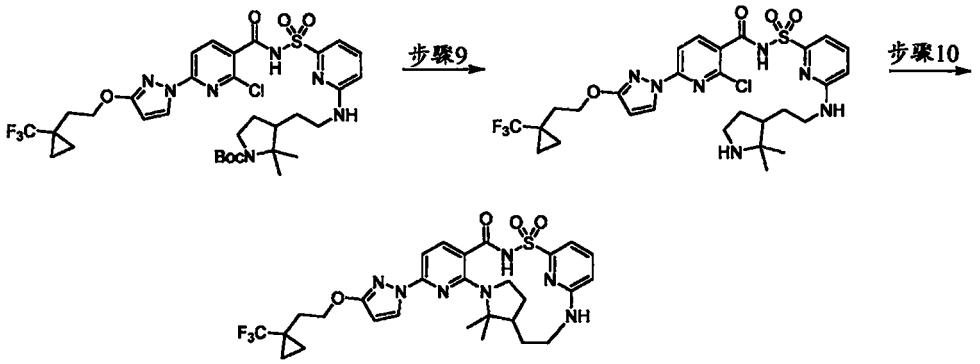
[4602] 

[4603] 按顺序向4mL小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20mg,0.04298mmol)、1-(1-金刚烷基甲基)咪唑烷-2-酮(13mg,0.05548mmol)、碳酸铯(52mg,0.1596mmol)、Xantphos(4mg,0.006913mmol)和无水二噁烷(1.0mL)。使氮气鼓泡通过非均质混合物,持续2min。随后,在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(4mg,0.004368mmol),并且使氮气鼓泡通过反应混合物,再持续2min,并且在氮气下将混合物封盖。在115℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物,并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.0mL)中,并通过Whatman0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(,30%-99%乙腈/水(盐酸作为改性剂))纯化样品,得到呈微黄色固体的(14S)-8-{3-[(金刚烷-1-基)甲基]-2-氧代咪唑烷-1-基}-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物229)(12mg,43%)。ESI-MS m/z计算值647.3254,实验值648.5(M+1)$^+$;保留时间:1.82min(LC方法G)。

[4604] 实施例182:制备23,23-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物236)

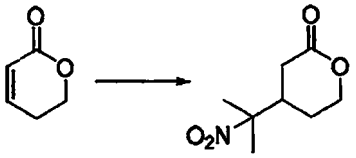


[4605]



[4606] 步骤1:4-(1-甲基-1-硝基乙基)-四氢吡喃-2-酮

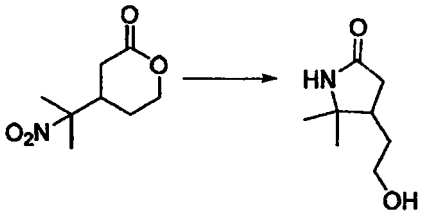
[4607]



[4608] 将5,6-二氢吡喃-2-酮(50g,510mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(7.6mL,51mmol)溶解于2-硝基丙烷(138mL,1530mmol)中,并且在氮气下将所得混合物加热至100℃,持续2.5h。将反应物冷却至室温并且真空浓缩以移除过量挥发物。将剩余油状物溶解于乙酸乙酯(1L)中并且用1M盐酸(100mL)和水(100mL)萃取。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以获得呈橙色固体的4-(1-甲基-1-硝基乙基)-四氢吡喃-2-酮(85g,79%)。ESI-MS m/z计算值187.00,实验值188.00$(M+1)^+$;保留时间:2.62min(LC方法P)。

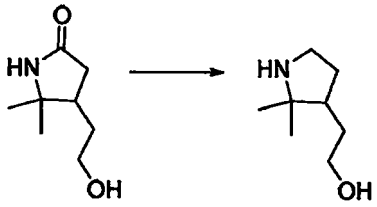
[4609] 步骤2:4-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮

[4610]



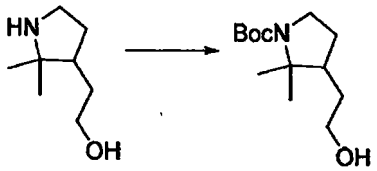
[4611] 将4-(1-甲基-1-硝基乙基)-四氢吡喃-2-酮(85g,454mmol)溶解于乙醇(1.2L)中,随后添加雷氏镍(10g,170mmol),并且将所得浆料在2巴H_2/80℃下氢化25h。过滤反应混合物,丢弃滤饼,并且使滤液返回反应器并加热至120℃,持续23h。将混合物真空浓缩成油状物,以获得呈浅黄色固体的4-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(63.5g,89%)。ESI-MS m/z计算值157.00,实验值158.20$(M+1)^+$;保留时间:1.30min(LC方法P)。

[4612] 步骤3:2-(2,2-二甲基吡咯烷-3-基)-乙醇

[4613] 

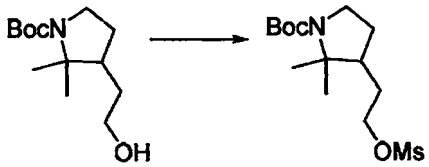
[4614] 将4-(2-羟乙基)-5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(63.5g,404mmol)溶解于四氢呋喃(2L)中。以小份添加氢化锂铝(61.3g,1616mmol),并且在氮气下使所得浆料回流45h,冷却至室温并用硫酸钠饱和溶液(300mL)小心淬灭。用MTBE(1L)稀释混合物并过滤。丢弃滤饼,并且将滤液经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以获得呈浅黄色油状物的2-(,2,2-二甲基吡咯烷-3-基)-乙醇(50.8g,87%)。ESI-MS m/z计算值143.00,实验值144.20(M+1)$^+$;保留时间:0.68min(LC方法P)。粗产物不经进一步纯化即使用。

[4615] 步骤4:3-(2-羟乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4616] 

[4617] 将2-(2,2-二甲基吡咯烷-3-基)-乙醇(50.8g,355mmol)溶解于二氯甲烷(350mL)和水(350mL)的混合物中。添加碳酸氢钠(59.6g,710mmol)和二碳酸二叔丁酯(73.6g,337mmol),并且在室温搅拌所得混合物19h。随后添加氢氧化钠(14g,350mmol)和水(50mL),并且在室温搅拌混合物18h,随后用二乙醚(1L)稀释。分离各相,并且用二乙醚(2×350mL)萃取水相。丢弃水相,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩,随后用己烷研磨。通过真空过滤收集所得浅黄色固体,以获得呈浅黄色固体的3-(2-羟乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60.0g,69%)。ESI-MS m/z计算值243.00,实验值244.00(M+1)$^+$;保留时间:4.24min(LC方法P)。

[4618] 步骤5:3-(2-甲磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4619] 

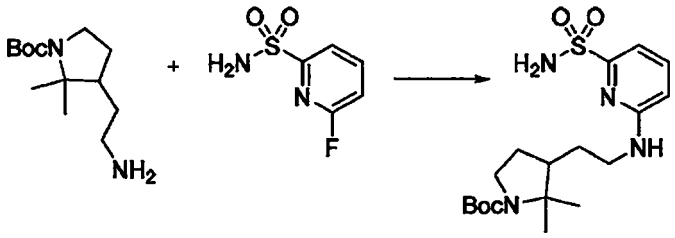
[4620] 将3-(2-羟乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(54.5g,224mmol)溶解于二氯甲烷(545mL)中。添加三乙胺(62.5mL,448mmol),并且在冰水浴中冷却所得溶液,随后经1h的时程逐滴添加甲磺酰氯(19.2mL,247mmol)。随后移除冰浴,并且在室温搅拌反应物1h,并接着用碳酸氢钠饱和水溶液(200mL)淬灭。分离各相并且用水(2×200mL)萃取有机相。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,以获得呈橙色油状物的3-(2-甲磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(72.2g,定量)。ESI-MS m/z计算值321.00,实验值322.20(M+1)$^+$;保留时间:5.24min(LC方法P)。

[4621] 步骤6:3-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4622] 

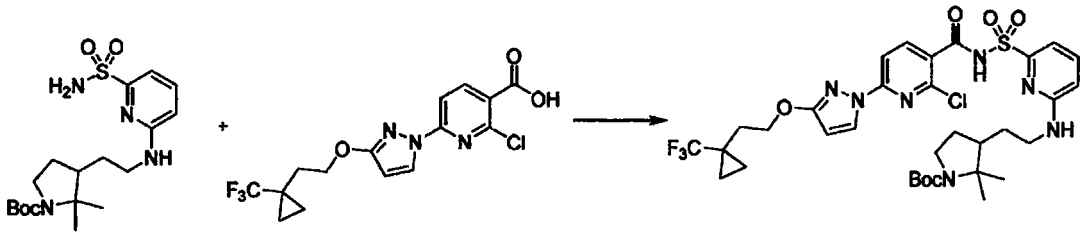
[4623] 将3-(2-甲磺酰基氧基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10.0g,31.1mmol)溶解于1,4-二噁烷(100mL)中。添加28%氢氧化铵(100mL),并且在巴尔反应器中将反应物加热至40℃,持续26h。真空移除1,4-二噁烷,并且用二氯甲烷(2×100mL)萃取剩余物质。分离各相并丢弃水相,并且将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶层析(0%-15%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化剩余黄色油状物,以获得呈浅黄色固体的3-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.1g,68%)。ESI-MS m/z计算值242.00,实验值243.20(M+1)$^+$;保留时间:3.09min(LC方法P)。

[4624] 步骤7:2,2-二甲基-3-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4625] 

[4626] 向含3-(2-氨基乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.063mmol)和6-氟吡啶-2-磺酰胺(363.4mg,2.063mmol)的二甲亚砜(4.21mL)中添加碳酸钾(290.8mg,2.104mmol),并且在100℃搅拌混合物20h,随后使其冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并倒入NH_4Cl饱和水溶液中。分离各层,随后用饱和盐水溶液洗涤有机层,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩成黄色泡沫,将其通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化,得到呈白色固体的2,2-二甲基-3-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(497.5mg,61%)。ESI-MS m/z计算值398.19876,实验值399.1(M+1)$^+$;保留时间:0.58min(LC方法A)。

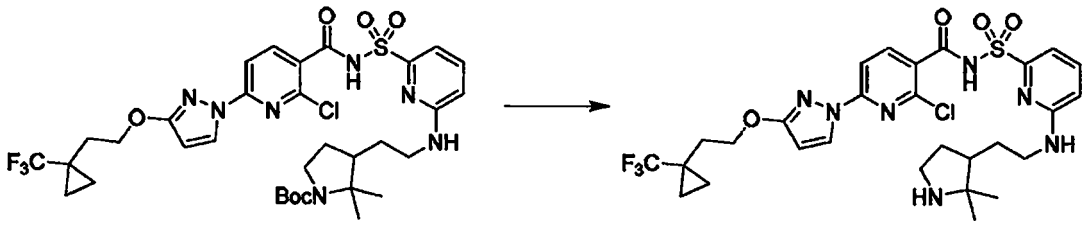
[4627] 步骤8:3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4628] 

[4629] 将2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(499.7mg,1.330mmol)和羰基二咪唑(269.8mg,1.664mmol)(由四氢呋喃再结晶)合并于四氢呋喃(6.89mL)中并在室温搅拌60min。随后,添加含2,2-二甲基-3-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(530mg,1.330mmol)的四氢呋喃(2.65mL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1.013g,6.654mmol),并且在室温搅拌反应物16h。通过旋转蒸发移除四氢呋喃,并且将残余物溶解于乙酸乙酯中并用6N盐酸(1×)洗涤,随后用盐水(1×)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩成白色固体,用50%-100%乙腈/水的梯度洗脱来对所述白色固体进行275g C_{18}反相柱层析,得到呈白色固体的3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]

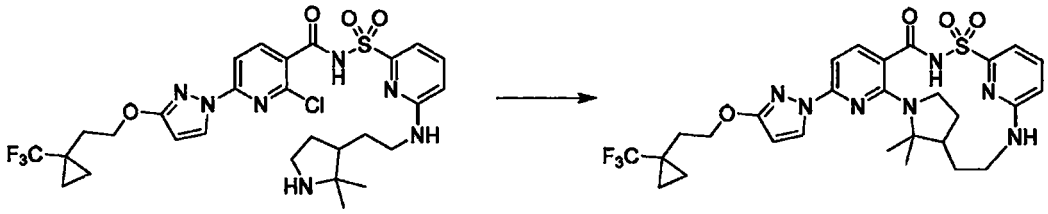
乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(497.5mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ 12.75(s,1H),8.40(d,J=2.8Hz,1H),8.12(d,J=8.3Hz,1H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.62(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.21(s,1H),7.18(d,J=7.2Hz,1H),6.74(d,J=8.4Hz,1H),6.18(d,J=2.8Hz,1H),4.35(t,J=7.1Hz,2H),3.25(s,2H),3.02(d,J=9.1Hz,1H),2.09(t,J=7.1Hz,2H),1.90-1.57(m,4H),1.41-1.31(m,11H),1.29(s,2H),1.19(d,J=1.7Hz,1H),0.98(d,J=5.1Hz,2H),0.96(t,J=4.2Hz,3H),0.89(d,J=5.1Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值755.248,实验值756.1(M+1)$^+$;保留时间:0.84min(LC方法A)。

[4630] 步骤9:2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺

[4631] 

[4632] 将3-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(498.6mg,0.6593mmol)溶解于二氯甲烷(2.176mL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(2.032mL,26.37mmol)并在室温搅拌混合物60min。减压浓缩混合物至干燥,溶解于碳酸氢钠饱和水溶液和乙酸乙酯中并分离各层。(产物在这些条件下在乙酸乙酯中的溶解度极差,添加一些甲醇有所帮助)。用6N盐酸洗涤乙酸乙酯层,随后干燥(硫酸钠),过滤并通过旋转蒸发、接着真空干燥来浓缩有机层,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(351.2mg,81%)。ESI-MS m/z计算值655.19556,实验值656.1(M+1)$^+$;保留时间:0.58min(LC方法A)。

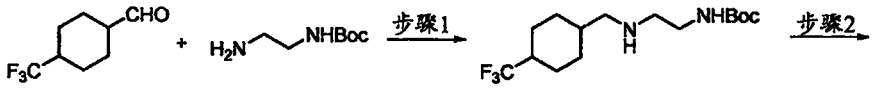
[4633] 步骤10:23,23-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物236)

[4634] 

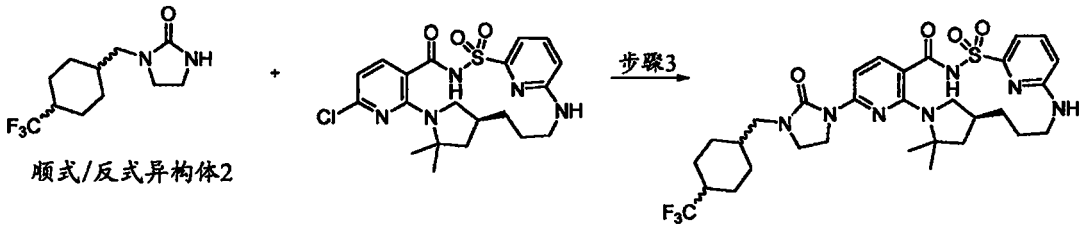
[4635] 将2-氯-N-[[6-[2-(2,2-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(351.2mg,0.5353mmol)、碳酸钾(369.8mg,2.676mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(21.3mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至180℃并搅拌18h。冷却至室温,并且将混合物过滤,用乙酸乙酯稀释并用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥并且蒸发,随后通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化(产物在达到100%乙酸乙酯之后洗脱),得到呈白色固体的23,23-二甲基-11-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡

唑-1-基)-17λ⁶-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(化合物236)(5.7mg,2%)。ESI-MS m/z计算值619.2189,实验值620.1(M+1)⁺;保留时间:2.08min(LC方法B)。

[4636] 实施例183:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{[4-(三氟甲基)环己基]甲基}咪唑烷-1-基)-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物239)

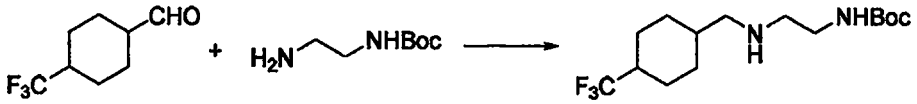


[4637]



[4638] 步骤1:N-[2-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

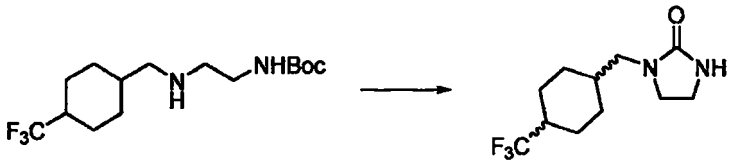
[4639]



[4640] 在氮气下向4-(三氟甲基)环己烷甲醛(250mg,1.388mmol)在无水甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(223mg,1.392mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液。在环境温度搅拌黄色溶液1h后,将其冷却至0℃(冰水浴).随后,分两批缓慢添加硼氢化钠(112mg,2.960mmol),并且使混合物升温至环境温度并继续搅拌15h。减压移除挥发物。将残余物溶解于乙酸乙酯(30mL)中并且用碳酸氢钠饱和水溶液(2×15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色胶状物的N-[2-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(400mg,89%)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值324.20245,实验值325.3(M+1)⁺;保留时间:0.9min(LC方法B)。

[4641] 步骤2:1-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]咪唑烷-2-酮(顺式/反式异构体2)

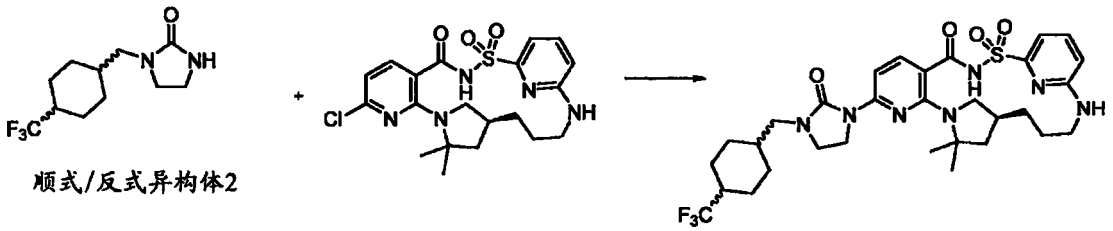
[4642]



[4643] 在氮气下将固体叔丁醇钾(270mg,2.406mmol)添加到N-[2-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(260mg,0.8015mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中,并且在70℃加热反应混合物13h。使非均质混合物冷却至环境温度,并且随后用盐酸水溶液(3.0mL,1.0M,3.000mmol)酸化并减压移除挥发物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取含水残余物。将合并的有机物用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。由制备型反相HPLC-MS(0%-70%乙腈/水(盐酸作为改性剂))纯化残余物,得到作为待洗脱的

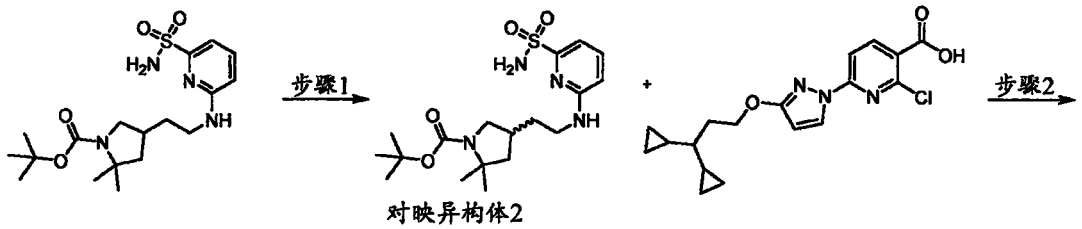
第二顺式/反式异构体的呈灰白色固体的1-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]咪唑烷-2-酮(顺式/反式异构体2)(52mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,苯-d_6)δ4.93(s,1H),2.89(d,J=7.2Hz,2H),2.77-2.63(m,4H),1.80(dd,J=13.4,3.6Hz,2H),1.72-1.57(m,1H),1.52(dd,J=13.4,3.5Hz,2H),1.22-1.06(m,3H),0.66(qd,J=13.3,3.6Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值250.1293,实验值251.2(M+1)$^+$;保留时间:1.3min(LC方法B)。

[4644] 步骤3:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{[4-(三氟甲基)环己基]甲基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物239)

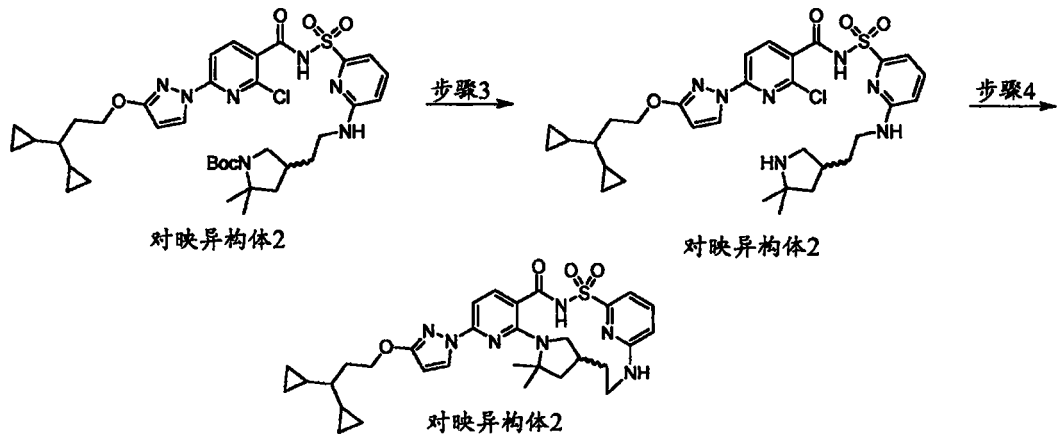
[4645] 

[4646] 按顺序向小瓶中添加(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(20mg,0.04445mmol)、1-[[4-(三氟甲基)环己基]甲基]咪唑烷-2-酮(13mg,0.05195mmol)、碳酸铯(52mg,0.1596mmol)、Xantphos(4mg,0.006913mmol)和无水二噁烷(0.7mL)。使氮气吹扫通过非均质混合物,持续3min。随后在氮气下添加$Pd_2(dba)_3$(4mg,0.004368mmol),并且使氮气吹扫通过混合物,再持续2min,接着在氮气下封盖。在108℃搅拌混合物15h。使混合物冷却至环境温度并且用冰醋酸(20μL,0.3517mmol)中和。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,并通过Whatman0.45μm PTFE注射器滤片过滤。使用制备型反相HPLC-MS(30%-99%乙腈/水(盐酸作为改性剂))纯化样品,得到呈微黄色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{[4-(三氟甲基)环己基]甲基}咪唑烷-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物239)(9mg,31%)。此化合物为在环己烷环上具有未知顺式或反式定向的单异构体。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.26(s,1H),7.59(d,J=8.6Hz,1H),7.58-7.53(m,1H),7.40(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),7.06-7.01(m,1H),6.94(d,J=8.7Hz,1H),6.70(dd,J=8.5,0.8Hz,1H),4.01-3.83(m,3H),3.51-3.41(m,3H),3.31-3.28(m,1H),3.11-3.04(m,2H),2.94(d,J=13.4Hz,1H),2.70(t,J=0.8Hz,1H),2.18(t,J=8.1Hz,1H),2.13-2.01(m,1H),1.95-1.80(m,4H),1.79-1.74(m,2H),1.58(s,3H),1.57-1.48(m,3H),1.47(s,3H),1.34-1.14(m,3H),1.00(q,J=12.6Hz,2H)。^{19}F NMR(376MHz,二甲亚砜-d_6)δ-72.24(d,J=8.9Hz)。ESI-MS m/z计算值663.28143,实验值664.4(M+1)$^+$;保留时间:2.0min(LC方法B)。

[4647] 实施例184:制备11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物250)

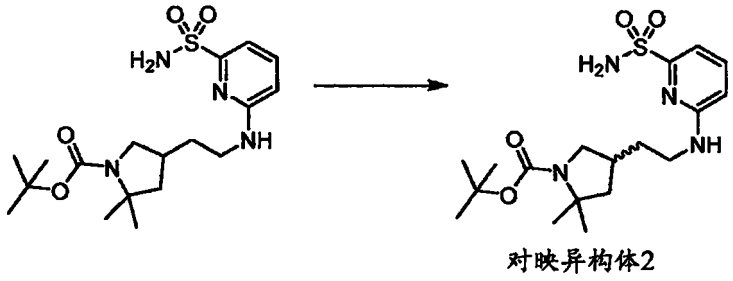


[4648]



[4649] 步骤1:2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)

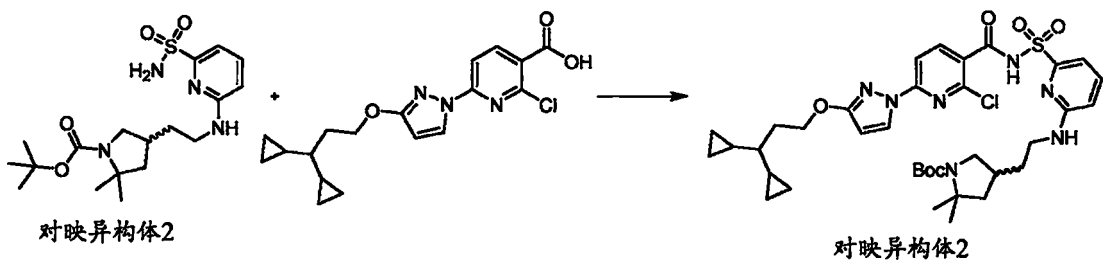
[4650]



[4651] 通过手性SFC,使用ChiralPak IG(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及32%甲醇(无改性剂)/68%二氧化碳流动相(70mL/min)分离外消旋2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.475g,3.701mmol),得到作为待洗脱的第二对映异构体的呈白色泡沫的2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)(617mg,84%)。ESI-MS m/z计算值398.19876,实验值399.3(M+1)$^+$;保留时间:1.59min(LC方法B)。

[4652] 步骤2:4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)

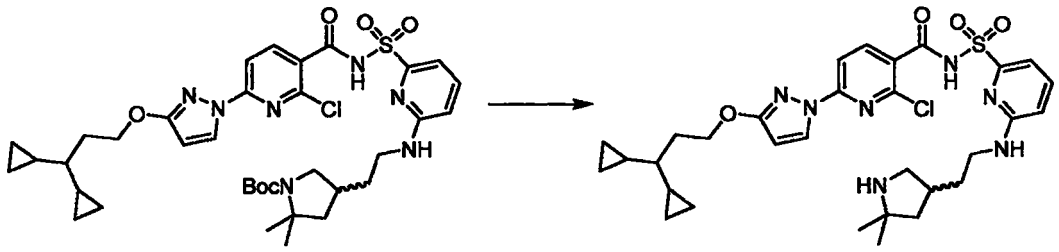
[4653]



[4654] 向烧瓶中添加2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3甲酸(147.7mg,0.4082mmol)、再结晶的羰基二咪唑(66.2mg,0.4083mmol)和四氢呋喃(4mL)。在

40℃搅拌反应物90min。随后添加2,2-二甲基-4-[2-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)(130mg,0.3262mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(150μL,1.003mmol)。搅拌反应物过夜。将反应物过滤并且通过HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,以提供呈白色泡沫的4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)(64mg,26%)。ESI-MS m/z计算值741.30756,实验值742.4$(M+1)^+$;保留时间:2.19min(LC方法G)。

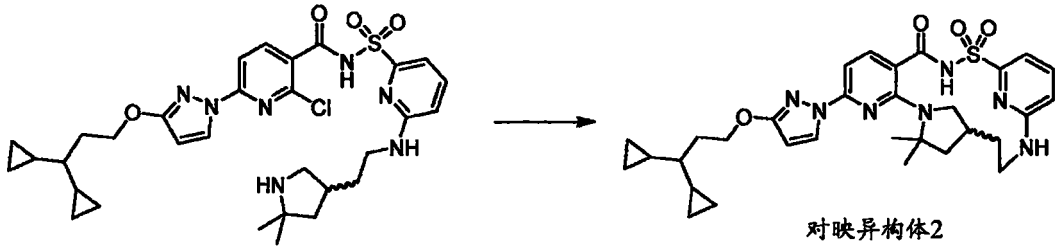
[4655] 步骤3:2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体2)

[4656] 

对映异构体2 对映异构体2

[4657] 向烧瓶中添加4-[2-[[6-[[2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对映异构体2)(64mg,0.08622mmol)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(250μL,3.245mmol)。搅拌反应物30min。将反应物蒸干并且用饱和碳酸氢钠中和。将反应物用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供呈白色固体的2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体2)(51mg,92%)。ESI-MS m/z计算值641.2551,实验值642.3$(M+1)^+$;保留时间:1.11min(LC方法G)。

[4658] 步骤4:11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物250)

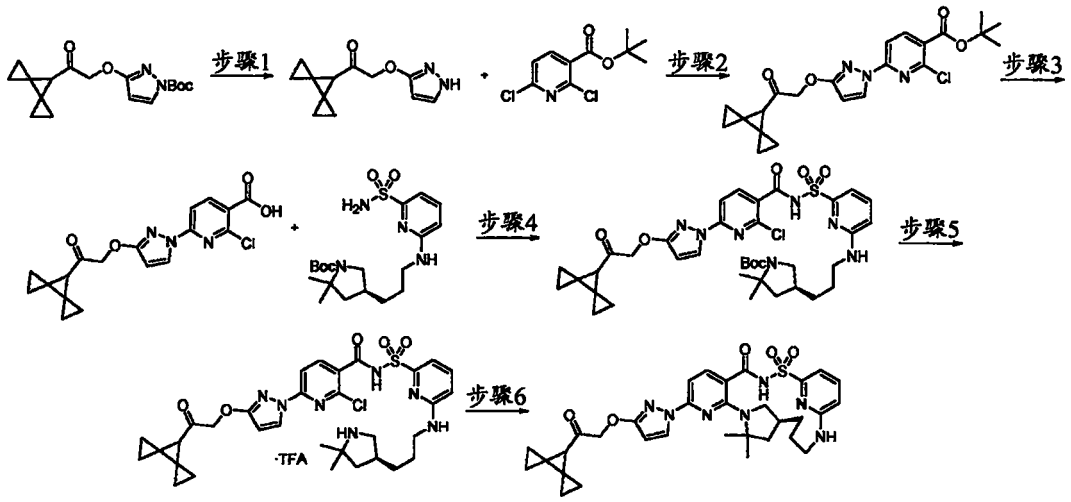
[4659] 

对映异构体2 对映异构体2

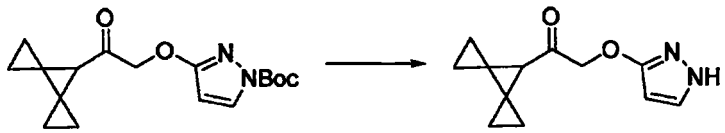
[4660] 向小瓶中添加碳酸钾(59mg,0.4269mmol)、氟化铯(25mg,0.1646mmol)、3 Å分子筛以及2-氯-6-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)吡唑-1-基]-N-[[6-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(对映异构体2)(51mg,0.07941mmol)在二甲亚砜(3.5mL)中的溶液。将反应物置于预加热的150℃油浴中并将其搅拌过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过HPLC(10%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到11-[3-(3,3-二环丙基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-17λ^6-硫杂-2,8,10,16,22-五氮杂四

环[16.3.1.15,8.09,14]二十三碳-1(22),9,11,13,18,20-六烯-15,17,17-三酮(对映异构体2)(化合物250)(14.1mg,29%)。ESI-MS m/z计算值605.27844,实验值606.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9min(LC方法G)。

[4661] 实施例185:制备(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-氧代乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物258)

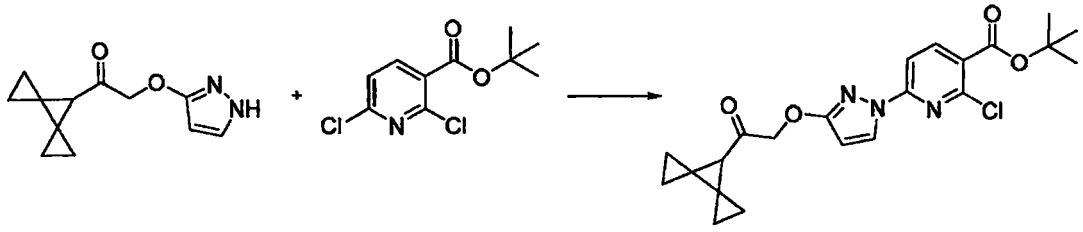
[4662] 

[4663] 步骤1:1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙酮

[4664] 

[4665] 将3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.7256mmol)溶解于二氯甲烷(2.31mL)与三氟乙酸(1.241g,10.88mmol)中,并且在室温搅拌反应物60min。蒸发反应物,并且将所得油状物分配于乙酸乙酯与碳酸氢钠饱和溶液之间。再用乙酸乙酯萃取含水部分两次,随后将有机相合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到油状物,即1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙酮(223.7mg,93%)。ESI-MS m/z计算值218.10553,实验值219.0(M+1)$^+$;保留时间:0.43min(LC方法A)。

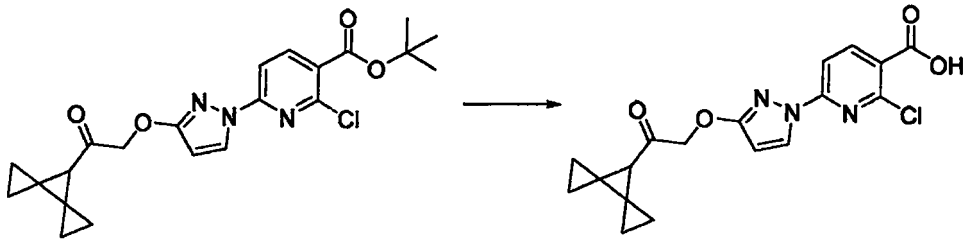
[4666] 步骤2:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯

[4667] 

[4668] 将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(134.3mg,0.5413mmol)、1-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-(1H-吡唑-3-基氧基)乙酮(179.1mg,0.5416mmol)和碳酸钾(89.88mg,0.6503mmol)合并于无水二甲亚砜(2.362mL)中。添加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(12.16mg,0.1084mmol),并且在氮气下在室温搅拌非均质混合物16h。将反应混合物用水(4.542mL)稀

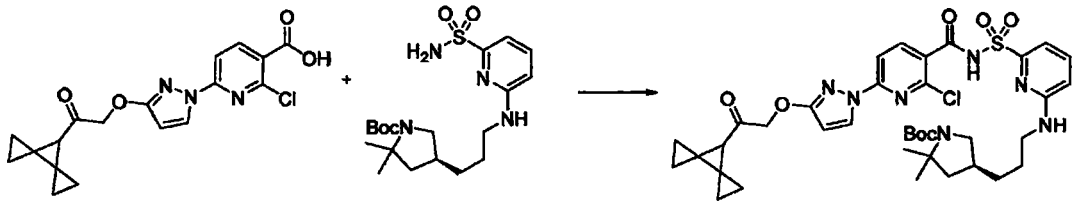
释并搅拌15min。收集所得白色固体并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中并经硫酸镁干燥。将混合物过滤并且蒸发,得到呈白色固体的2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(148.7mg,64%)。ESI-MS m/z计算值429.14554,实验值430.0(M+1)$^+$;保留时间:0.83min(LC方法A)。

[4669] 步骤3:2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸

[4670] 

[4671] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(145.7mg,0.3389mmol)溶解于二氯甲烷(1.457mL)与三氟乙酸(391.7μL,5.084mmol)中,并且在室温搅拌反应物2.5h。通过旋转蒸发(不加热),接着真空干燥30min来移除挥发物。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化粗物质,得到混杂有少量起始物质的呈棕色固体的2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(89.6mg,71%),其直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值373.08295,实验值374.0(M+1)$^+$;保留时间:0.61min(LC方法A)。

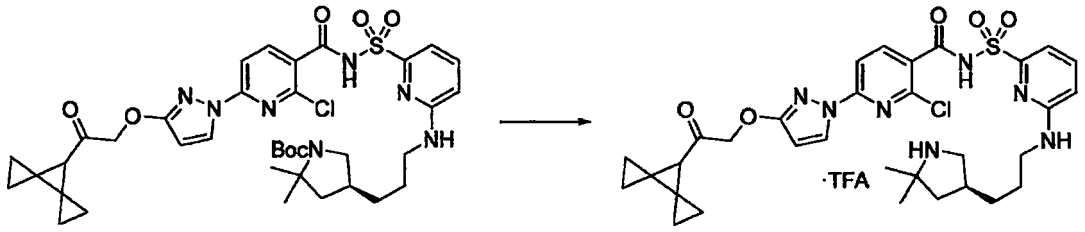
[4672] 步骤4:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4673] 

[4674] 将2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(89.6mg,0.2397mmol)和羰基二咪唑(48.63mg,0.2999mmol)(新近由四氢呋喃再结晶)合并于四氢呋喃(1.165mL)中并在室温搅拌45min。随后,添加含(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98.89mg,0.2397mmol)的四氢呋喃(448μL),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(179.3μL,1.199mmol),并且在室温搅拌反应物16h。通过旋转蒸发移除四氢呋喃,随后溶解于乙酸乙酯中并且用1N盐酸(1×)和盐水(1×)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并浓缩成淡棕色油状物,通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至20%甲醇/二氯甲烷的平缓梯度纯化所述油状物,得到产物与两种起始物质的不良分离。随后过滤该物质并使用反相HPLC-MS方法(由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00℃-4252-U0-AX)以及经15.0min的1%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃))纯化,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-

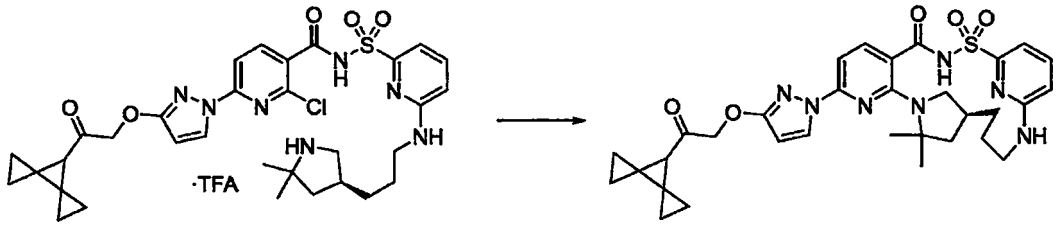
1-甲酸叔丁酯(49.5mg,27%)。ESI-MS m/z计算值767.2868,实验值768.1(M+1)$^+$;保留时间:0.83min(LC方法A)。

[4675] 步骤5:2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[4676] 

[4677] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49.5mg,0.06443mmol)溶解于二氯甲烷(1.5mL)中并冷却至0℃,并且向混合物中逐滴添加三氟乙酸(49.64μL,0.6443mmol),并在0℃搅拌混合物60min。在0℃逐滴添加三氟乙酸(49.64μL,0.6443mmol),随后升温至室温并搅拌30min,再冷却至0℃,添加三氟乙酸(49.64μL,0.6443mmol),升温至室温并搅拌20min,随后在室温逐滴添加三氟乙酸(49.64μL,0.6443mmol)并在室温继续搅拌1h。通过无加热的旋转蒸发浓缩混合物至干燥。与醚(5×)共蒸发,随后置于真空下1h,得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(50.4mg,100%)。ESI-MS m/z计算值667.2344,实验值668.1(M+1)$^+$;保留时间:0.55min(LC方法A)。

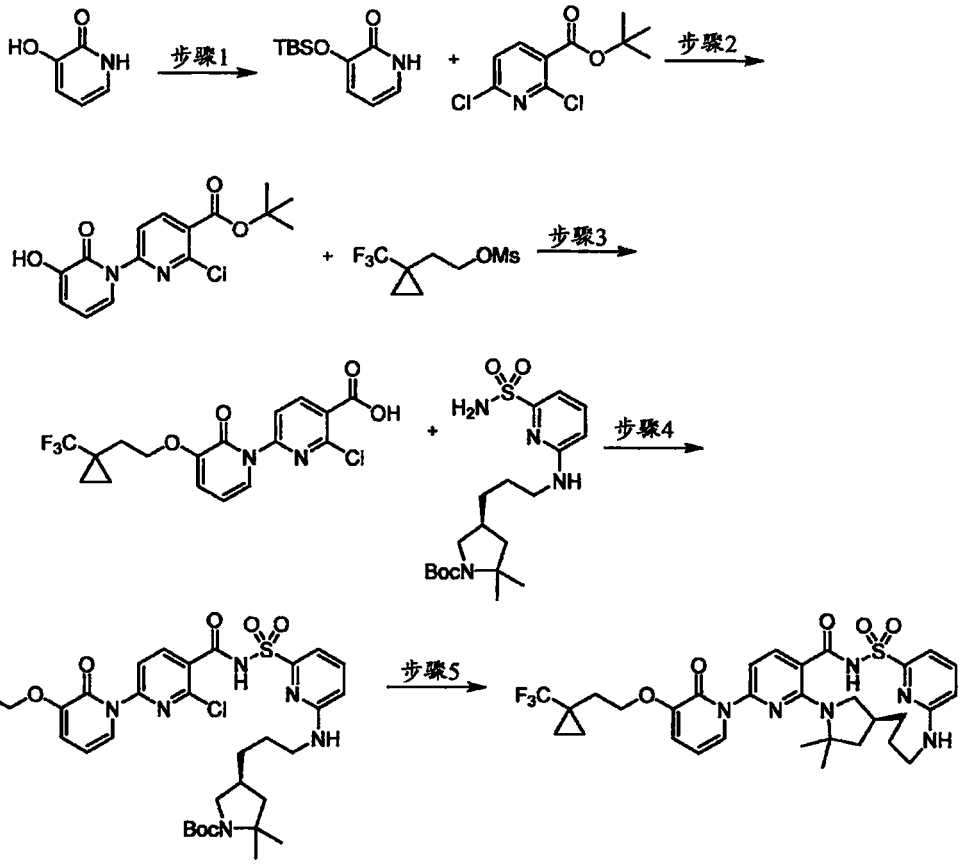
[4678] 步骤6:(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-氧代乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物258)

[4679] 

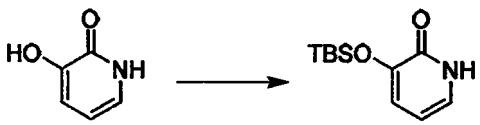
[4680] 将2-氯-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基-2-氧代-乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(50.4mg,0.06443mmol)、碳酸钾(53.43mg,0.3866mmol)、3 Å分子筛和二甲亚砜(3.057mL)合并于小瓶中,用氮气吹扫,封盖,加热至155℃并搅拌18h。冷却至室温并过滤混合物,用乙酸乙酯和1N盐酸稀释,并且分离各层。用乙酸乙酯再一次洗涤水层,并且将有机层合并,用盐水(1×)洗涤,干燥(硫酸镁),过滤并浓缩成棕色固体,通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所述固体,得到仍混杂有杂质的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-氧代乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六

烯-2,2,4-三酮(11mg)。为了随后的反应,在室温将此物质溶解于甲醇(110μL)中并添加$NaBH_4$(1.646mg,0.04351mmol)(注意到剧烈鼓泡),并且搅拌所得溶液10min,随后通过旋转蒸发浓缩。将残余物溶解于二甲亚砜中,过滤并且使用反相HPLC-MS方法,使用由Phenomenex出售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)以及经15.0min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(5mM盐酸),流动相B=乙腈,流速=50mL/min,注入体积=950μL,并且柱温=25℃))纯化,得到作为在还原中恢复的起始物质的呈白色固体的(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}-2-氧代乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物258)(2.20mg,20%)。ESI-MS m/z计算值631.2577,实验值632.2$(M+1)^+$;保留时间:1.99min(LC方法B)。

[4681] 实施例186:制备(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1,2-二氢吡啶-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268)

[4682] 

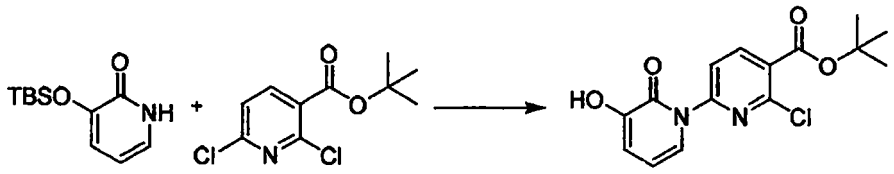
[4683] 步骤1:3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-1H-吡啶-2-酮

[4684] 

[4685] 在惰性气氛下将3-羟基-1H-吡啶-2-酮(1g,9.001mmol)和咪唑(1.6g,23.50mmol)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。在室温经30min逐滴添加叔丁基-氯-二甲基-硅烷(1.5g,9.952mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。随后,将反应物搅拌过夜。随后将

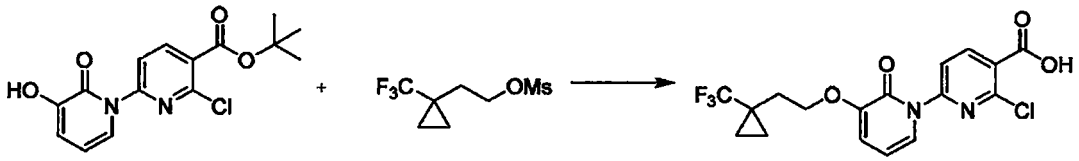
所得溶液倒入水中并且用叔丁基甲醚(3×50mL)萃取混合物。用水、盐水洗涤合并的有机层,随后经硫酸钠干燥。过滤后,减压移除溶剂,得到呈淡棕色固体的3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-1H-吡啶-2-酮(1.8g,89%),其直接用于下一反应中。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.97(ddd,J=6.4,1.8,0.8Hz,1H),6.89(dd,J=7.2,1.8Hz,1H),6.14(dd,J=7.2,6.5Hz,1H),1.00(d,J=1.3Hz,9H),0.26(s,6H)。

[4686] 步骤2:2-氯-6-(3-羟基-2-氧代-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸叔丁酯

[4687] 

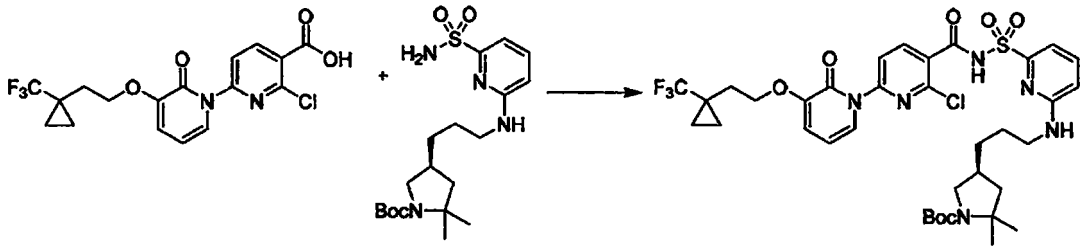
[4688] 在室温将2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(1g,4.031mmol)、3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-1H-吡啶-2-酮(910mg,4.038mmol)、碳酸钾(1.32g,9.551mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(112mg,0.9985mmol)在二甲亚砜(10mL)中的混合物搅拌15h。将反应混合物倒在碎冰上,并且通过过滤收集所得沉淀物并干燥,得到呈淡棕色固体的2-氯-6-(3-羟基-2-氧代-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(0.82g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ12.57(s,1H),8.15(d,J=8.6Hz,1H),7.36(dd,J=7.2,1.8Hz,1H),7.23(dd,J=6.6,1.8Hz,1H),6.95(d,J=8.3Hz,1H),6.29(t,J=6.9Hz,1H),1.59(s,9H)。ESI-MS m/z计算值322.07202,实验值323.14(M+1)$^+$;保留时间:0.55min(LC方法G)。

[4689] 步骤3:2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸

[4690] 

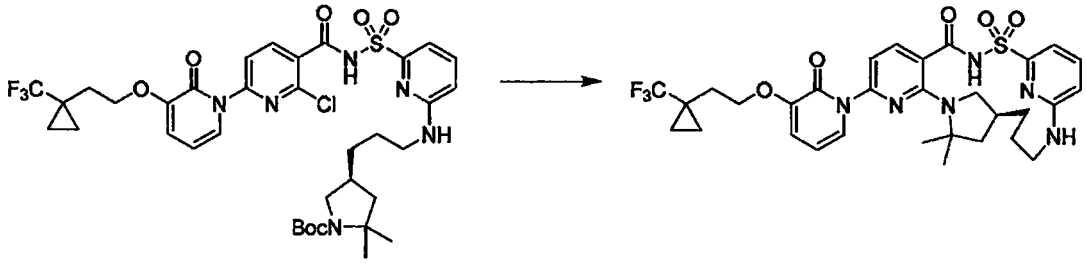
[4691] 在室温将甲烷磺酸2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酯(362mg,1.559mmol)、2-氯-6-(3-羟基-2-氧代-1-吡啶基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(500mg,1.549mmol)、碳酸铯(1.1g,3.376mmol)在二甲亚砜(10mL)中的混合物搅拌15h。用水稀释反应物并且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水和水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶柱层析(0%-80%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,并且分离待洗脱的第二区域异构体,并且随着搅拌在室温向该物质添加三氟乙酸(1.5mL,19.47mmol)和二氯甲烷(5mL),持续2h,接着蒸发挥发物,得到2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸(120mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14(d,J=8.4Hz,1H),7.28(td,J=7.2,1.9Hz,2H),6.95(d,J=8.4Hz,1H),6.22(t,J=7.1Hz,1H),4.13(t,J=7.3Hz,2H),2.01(t,J=7.2Hz,2H),1.58(s,9H),1.01-0.87(m,2H),0.69-0.57(m,2H)。ESI-MS m/z计算值402.05942,实验值403.13(M+1)$^+$;保留时间:0.56min(LC方法A)。

[4692] 步骤4:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4693] 

[4694] 在20mL小瓶中,将2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-甲酸叔丁酯(100mg,0.2483mmol)和羰基二咪唑(47mg,0.2899mmol)合并于四氢呋喃(2mL)中并在室温搅拌2h。随后添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(114mg,0.2763mmol),接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(50μL,0.3343mmol)并且搅拌反应物16h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用少量1:1氯化铵饱和水溶液/盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的平缓梯度纯化所得棕色残余物,得到(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg,24%)。ESI-MS m/z计算值796.2633,实验值797.4(M+1)$^+$;保留时间:0.81min(LC方法A)。

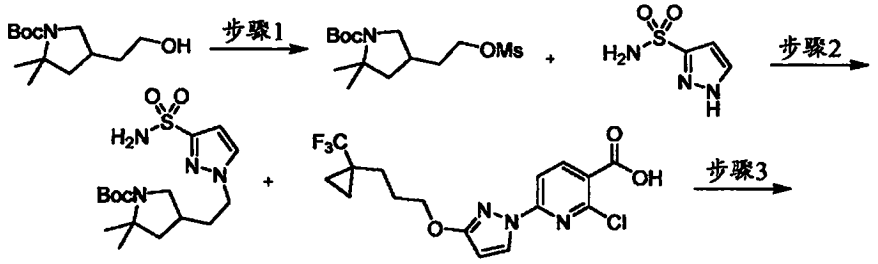
[4695] 步骤5:(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1,2-二氢吡啶-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268)

[4696] 

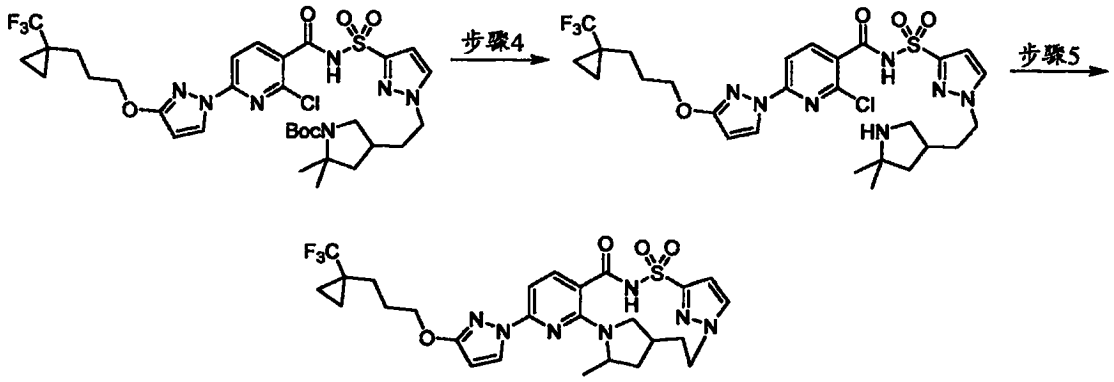
[4697] 在室温下将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-[2-氧代-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]-1-吡啶基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg,0.06020mmol)在二氯甲烷(400μL)和三氟乙酸(100μL,1.307mmol)中的溶液搅拌4h。通过蒸发移除溶剂,并且将其溶解于乙酸乙酯中。用2mL碳酸氢钠饱和溶液洗涤此溶液,并且收集有机层并通过蒸发移除溶剂,随后真空干燥。将所得残余物溶解于二甲亚砜(5mL)中,并且添加3 Å分子筛并搅拌反应混合物10min。随后,添加氟化铯(36mg,0.2370mmol)和碳酸钾(31mg,0.2243mmol),并且在150℃加热反应混合物16h。通过Whatman滤片(puradisc 25TF)过滤反应混合物,并且通过反相HPLC-MS方法,使用经15.0min的30%-99%流动相B的双梯度运行(流动相A=水(0.05%盐酸),流动相B=乙腈)纯化滤液,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-(2-氧代-3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1,2-二氢吡啶-1-基)-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物268)(19.5mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.46(d,J=6.7Hz,1H),7.21(t,J=8.4Hz,2H),6.72(s,1H),6.43(d,J=8.3Hz,1H),6.21(t,J=7.0Hz,1H),4.06(s,2H),3.86

(brs,1H),3.29-3.13(m,2H),2.89(brs,1H),2.36(brs,1H),1.95(t,J=7.8Hz,2H),1.85(brs,1H),1.67-1.54(m,3H),1.46(t,J=11.4Hz,2H),1.18(s,3H),1.14(s,3H),0.99(s,2H),0.67(s,2H)。ESI-MS m/z计算值660.2342,实验值661.4(M+1)$^+$;保留时间:1.83min(LC方法B)。

[4698] 实施例187:制备19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273)

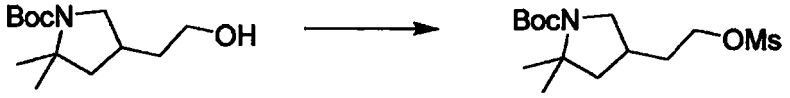


[4699]



[4700] 步骤1:2,2-二甲基-4-(2-甲基磺酰氧基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

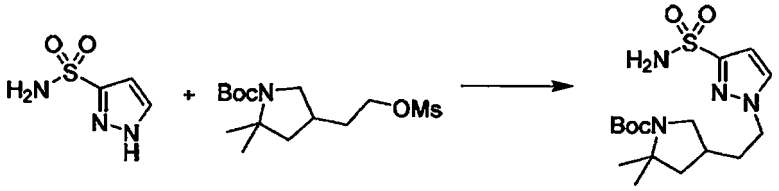
[4701]



[4702] 向烧瓶中添加4-(2-羟乙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(751mg,3.086mmol)、二氯甲烷(10mL)和三乙胺(1.75mL,12.56mmol)。将反应烧瓶冷却至0℃,并且随后逐滴添加甲磺酰氯(290μL,3.747mmol)并使反应物升温至室温并搅拌45min。用冰水淬灭反应物。用二氯甲烷萃取反应物两次,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供呈浓稠黄色油状物的2,2-二甲基-4-(2-甲基磺酰基氧基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(980mg,99%)。ESI-MS m/z计算值321.16098,实验值322.1(M+1)$^+$;保留时间:1.22min(LC方法B)。

[4703] 步骤2:2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

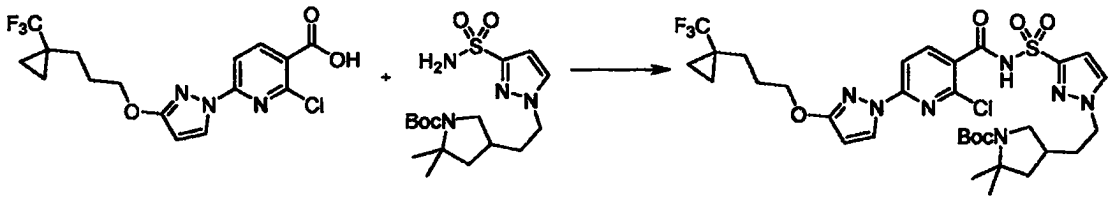
[4704]



[4705] 向20mL小瓶中添加碳酸钾(1.264g,9.146mmol)、1H-吡唑-3-磺酰胺(449mg,3.051mmol)以及2,2-二甲基-4-(2-甲基磺酰基氧基乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(980mg,

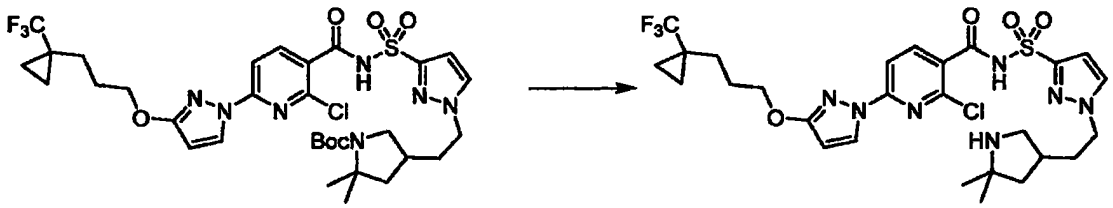
3.049mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(12mL)中的溶液。将反应物封盖并置于75℃油浴中并且将其搅拌18h。用盐水淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取3次。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发。通过柱层析(0%-30%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化反应物,得到呈白色固体的2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(259.0mg,23%)以及较少量的区域异构副产物。ESI-MS m/z计算值372.18314,实验值373.2(M+1)$^+$;保留时间:1.39min(LC方法B).

[4706] 步骤3:4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4707] 

[4708] 向烧瓶中添加2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(271mg,0.6953mmol)、羰基二咪唑(136mg,0.8387mmol)和四氢呋喃(3mL)。将反应物置于预加热的35℃油浴中并且将其搅拌2h。随后从油浴中移除反应物,并且将固体2,2-二甲基-4-[2-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(259mg,0.6953mmol)从用四氢呋喃(2mL)冲洗的烧瓶添加到反应混合物中。添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(350μL,2.340mmol),并且将反应物在室温下搅拌过夜。用盐水淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供泡沫。通过硅胶层析(0%-20%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化泡沫残余物,得到呈白色泡沫的4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(336mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ8.35(d,J=2.8Hz,1H),8.08(d,J=8.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),6.59(s,1H),6.13(d,J=2.8Hz,1H),4.22(t,J=6.2Hz,2H),4.13(t,J=7.2Hz,2H),3.54(dt,J=23.2,9.6Hz,1H),2.82(t,J=10.5Hz,1H),2.00(d,J=8.2Hz,1H),1.91-1.78(m,5H),1.77-1.68(m,2H),1.35(dd,J=18.7,10.1Hz,13H),1.18(d,J=1.7Hz,3H),0.95-0.88(m,2H),0.79-0.72(m,2H)。ESI-MS m/z计算值743.248,实验值744.4(M+1)$^+$;保留时间:1.81min(LC方法G)。

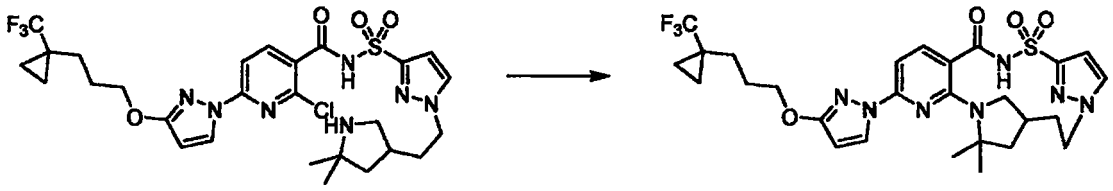
[4709] 步骤4:2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺

[4710] 

[4711] 向烧瓶中添加4-[2-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]乙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(330mg,0.4434mmol)和二氯甲烷(6mL)。添加三氟乙酸(1.5mL,19.47mmol)并且将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸干,用饱和碳酸氢钠中和并且用乙酸乙酯萃取(在乙酸乙酯中的溶解度差)。将有机层经硫酸钠干燥并且过滤。大部分期望物质仍处于滤饼上,因此将滤饼(主要为

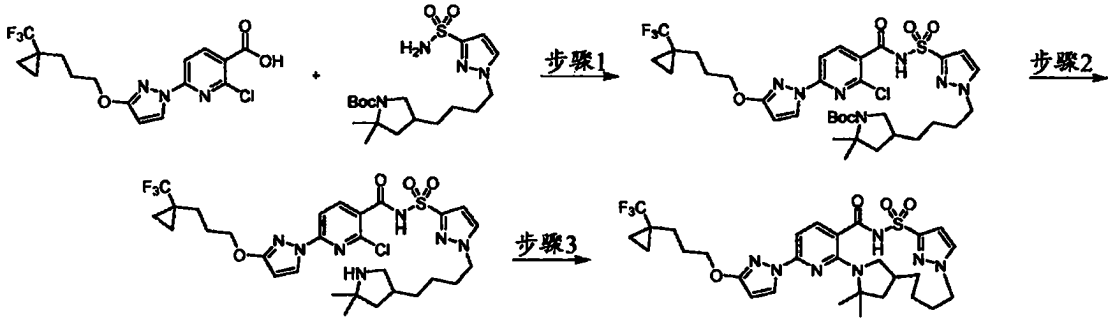
硫酸钠)溶解于水中并且用更多乙酸乙酯洗涤。将有机相分离并蒸发,而不经硫酸钠干燥。将产物真空干燥以移除先前残余的水,得到呈白色固体的2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(246mg,86%)。ESI-MS m/z计算值643.19556,实验值644.3(M+1)$^+$;保留时间:1.52min(LC方法B)。

[4712] 步骤5:19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273)

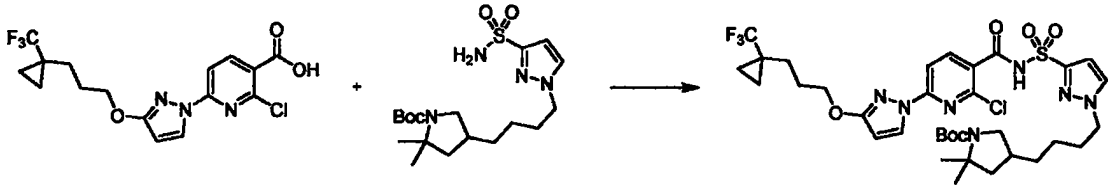
[4713] 

[4714] 向20mL小瓶中添加3Å分子筛、碳酸钾(264mg,1.910mmol)、氟化铯(116mg,0.7636mmol)以及2-氯-N-({1-[2-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)乙基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(246mg,0.3819mmol)在二甲亚砜(15mL)中的溶液。将反应物封盖并置于预加热的150℃油浴中并且将其搅拌过夜。将反应物冷却至室温,过滤并且通过反相HPLC(10%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物273)(25.5mg,11%)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.3(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。

[4715] 实施例188:制备21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物275)

[4716] 

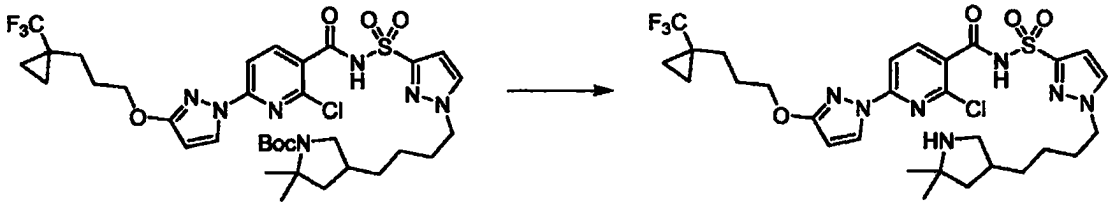
[4717] 步骤1:4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4718] 

[4719] 向烧瓶中添加2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-

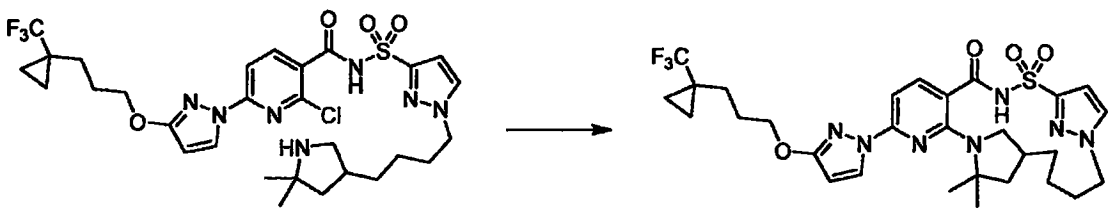
甲酸(280mg,0.7184mmol)、羰基二咪唑(140mg,0.8634mmol)和四氢呋喃(3mL)。在35℃加热反应物90min。从油浴中取出反应物,并且添加2,2-二甲基-4-[4-(3-氨磺酰基吡唑-1-基)丁基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(288mg,0.7190mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液,接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(350μL,2.340mmol)。将反应物搅拌18h,并且随后用盐水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,以提供泡沫。通过硅胶层析(0%-20%甲醇/二氯甲烷)纯化残余泡沫,得到呈白色泡沫的4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(159.1mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.88(s,1H),8.39(d,J=2.9Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,1H),6.86(d,J=2.3Hz,1H),6.19(d,J=2.9Hz,1H),4.23(t,J=6.3Hz,4H),3.49(q,J=10.1Hz,1H),2.73(q,J=10.0Hz,1H),2.07-1.94(m,1H),1.82(ddt,J=27.6,14.2,7.0Hz,5H),1.74-1.69(m,2H),1.36(d,J=10.9Hz,10H),1.30(d,J=11.7Hz,5H),1.18(s,4H),0.95-0.87(m,2H),0.80-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值771.27924,实验值772.4(M+1)$^+$;保留时间:1.99min(LC方法G)。

[4720] 步骤2:2-氯-N-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺

[4721] 

[4722] 向含有4-[4-[3-[[2-氯-6-[3-[3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]吡唑-1-基]丁基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(156mg,0.2020mmol)的烧瓶中添加二氯甲烷(6mL)和三氟乙酸(600μL,7.788mmol)。将反应物在室温搅拌1h。将反应物蒸发至干燥,并且添加碳酸氢钠饱和溶液直到反应混合物pH=7为止。添加乙酸乙酯并且搅拌混合物3min。分离混合物,并且将有机层(并未完全溶解)蒸发至干燥并真空干燥过夜,得到呈白色固体的2-氯-N-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(133mg,98%)。ESI-MS m/z计算值671.2268,实验值672.4(M+1)$^+$;保留时间:1.56min(LC方法G)。

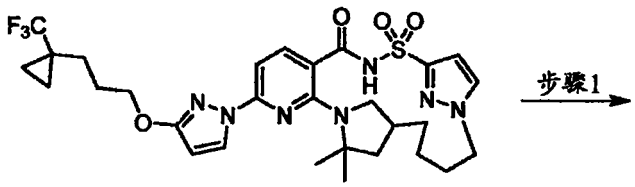
[4723] 步骤3:21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物275)

[4724] 

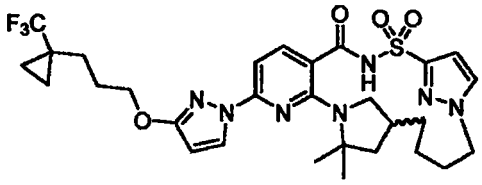
[4725] 向小瓶中添加碳酸钾(137mg,0.9913mmol)、氟化铯(62mg,0.4082mmol)、3 Å分子

筛以及2-氯-N-({1-[4-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)丁基]-1H-吡唑-3-基}磺酰基)-6-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺(133mg,0.1979mmol)在二甲亚砜(8mL)中的溶液。将反应物置于预加热的150℃油浴中并且将其搅拌18h。将反应物过滤并且通过反相HPLC(30%-99%乙腈/水+0.1%盐酸改性剂)纯化,得到呈白色固体的21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(化合物275)(58.6mg,47%)。ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.4(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

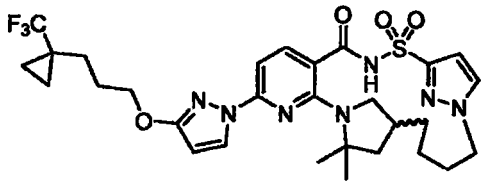
[4726] 实施例189:制备21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物276)和21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物277)



[4727]

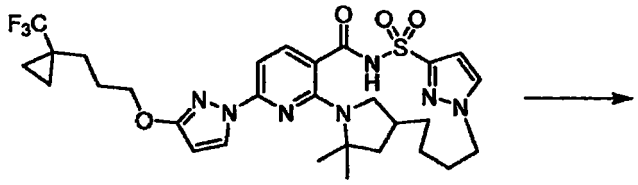


对映异构体1

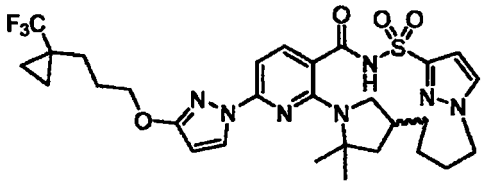


对映异构体2

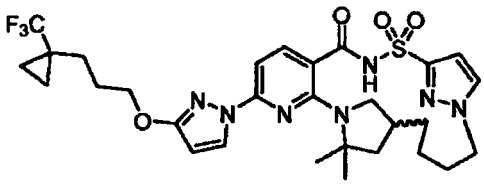
[4728] 步骤1:21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物276)和21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物277)



[4729]



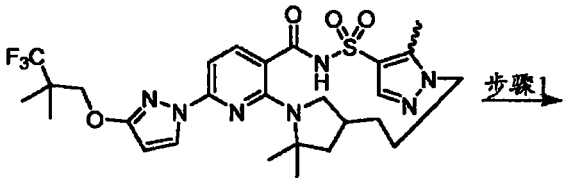
对映异构体1



对映异构体2

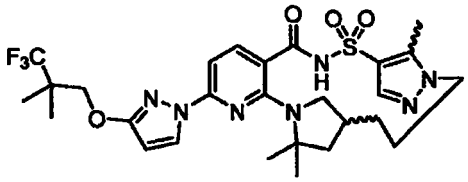
[4730] 通过手性SFC,使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及25%乙腈:甲醇(90:10;20mM NH3))/75%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(53mg,0.08337mmol)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的21,21-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物276)(19.6mg,74%);^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.57(s,1H),8.20(d,J=2.8Hz,1H),7.98(s,1H),7.75(s,1H),6.89(d,J=9.1Hz,2H),6.11(d,J=2.3Hz,1H),4.27(s,2H),4.20(t,J=6.2Hz,2H),2.72(d,J=9.3Hz,2H),2.54(s,6H),1.85(dd,J=10.3,5.4Hz,3H),1.75-1.69(m,2H),1.61(s,4H),1.52(s,4H),0.93-0.89(m,2H),0.77-0.73(m,2H),ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.4(M+1)$^+$;保留时间:2.24min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为21,21-二甲基4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,23-五氮杂四环[17.2.1.111,14.02,7]二十三碳-2,4,6,11(23),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物277)(16.6mg,63%)。ESI-MS m/z计算值635.2502,实验值636.4(M+1)$^+$;保留时间:2.22min(LC方法B)。

[4731] 实施例190:制备20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体1)(化合物285)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体2)(化合物286)

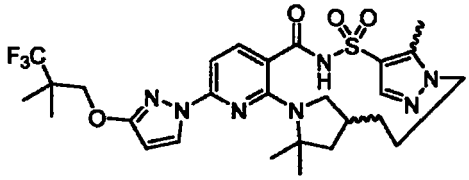


外消旋阻转异构体2

[4732]

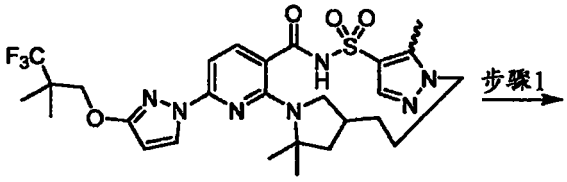


阻转异构体2，对映异构体1



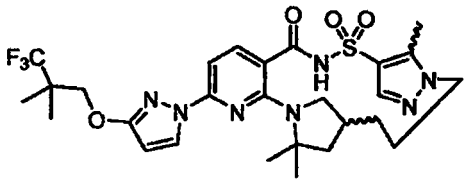
阻转异构体2，对映异构体2

[4733] 步骤1:20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体1)(化合物285)和20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体2)(化合物286)

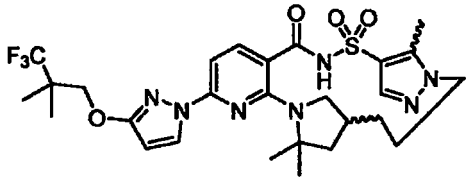


外消旋阻转异构体2

[4734]



阻转异构体2，对映异构体1

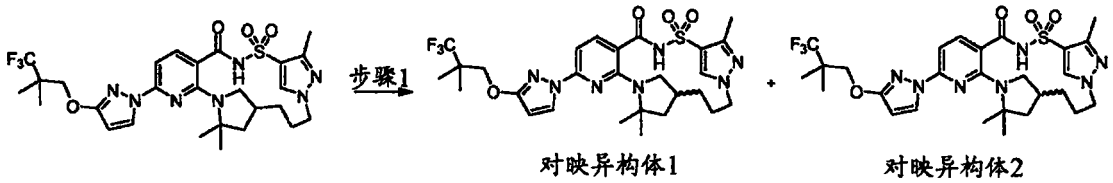


阻转异构体2，对映异构体2

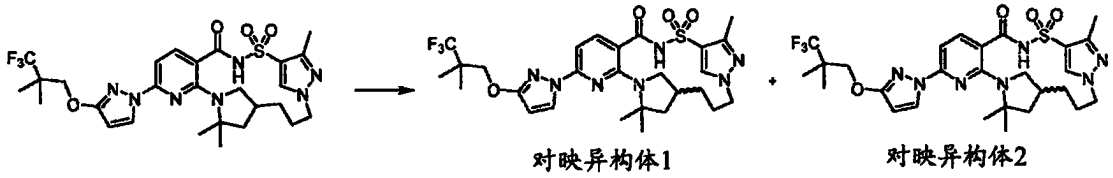
[4735] 通过手性SFC,使用ChiralPak AS-H(250×10mm柱,5μm粒径)以及24%乙腈:甲醇(90:10;20mM NH_3)/76%二氧化碳流动相(10mL/min)对20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(17mg,0.02788mmol)(外消旋阻转异构体2)进行分离,得到作为待洗脱的第一对映异构体的呈黄色固体的20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体1)(化合物285)(5.4mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.16(bs,1H),8.19(d,J=2.8HZ,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),7.71(s,1H),6.92(d,J=7.9HZ,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.35(m,1H),4.22(bs,2H),4.02(m,1H),2.66(s,3H),2.39(m,1H),2.02(m,3H),1.83(m,2H),1.65(dd,J=12.1Hz,5.6Hz,1H),1.50(q,J=15.6Hz,12.4Hz,2H),1.50(m,8H),1.36(q,J=15.6Hz,12.4Hz,2H),

1.22(s,6H),1.12(m,1H)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.14min(LC方法D)。待洗脱的第二对映异构体为分离为黄色泡沫的20,20,22-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(阻转异构体2,对映异构体2)(化合物286)(6.5mg,76%)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.14min(LC方法D)。

[4736] 实施例191:制备12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物290)和12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物291)

[4737] 

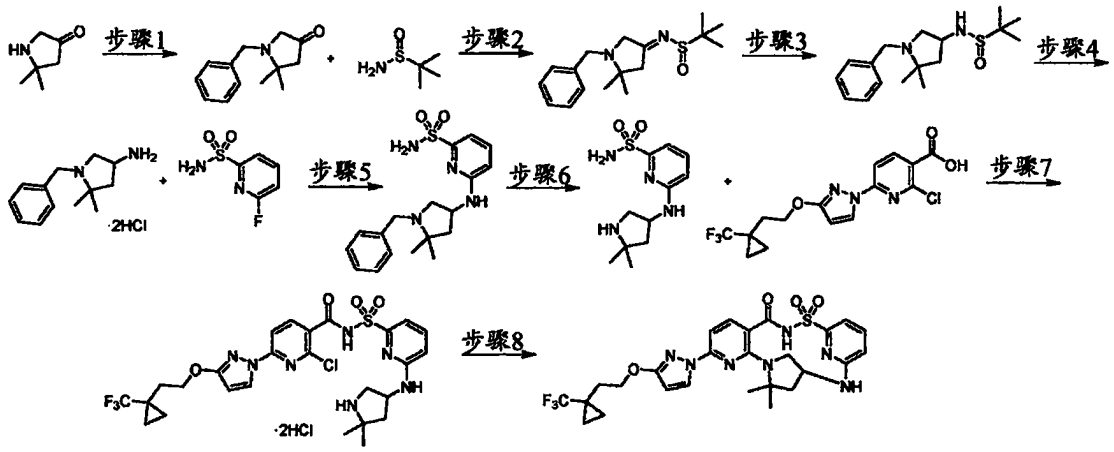
[4738] 步骤1:12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物290)和12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物291)

[4739] 

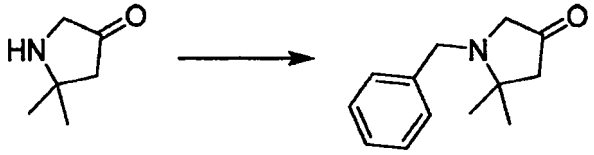
[4740] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及20%乙腈:甲醇(90:10,20mM NH_3)/80%二氧化碳流动相(70mL/min)对外消旋12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(73mg,0.1197mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物290)(35.1mg,92%)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4(M+1)$^+$;保留时间:3.07min(LC方法D)。待洗脱的第二对映异构体为12,20,20-三甲基-4-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基]-10λ^6-硫杂-1,3,9,13,14-五氮杂四环[16.2.1.111,14.02,7]二十二碳-2,4,6,11(22),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物291)(28.5mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.16(bs,1H),8.38(s,1H),8.19(d,J=2.8Hz,1H),7.81(d,J=7.9Hz,1H),6.92(d,J=7.9Hz,1H),6.10(d,J=2.8Hz,1H),4.35(m,1H),4.22(bs,2H),

4.02(m,1H),2.38(s,3H),2.02(m,3H),1.83(m,2H),1.75(dd,J=12.1Hz,5.6Hz,1H),1.54(s,3H),1.47(s,3H),1.36(q,J=15.6Hz,12.4Hz,2H),1.22(s,6H),1.12(m,1H)。ESI-MS m/z计算值609.2345,实验值610.4$(M+1)^+$;保留时间:3.07min(LC方法D)。

[4741] 实施例192:制备5,5-二甲基-9-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15λ^6-硫杂-2,6,8,14,20-五氮杂四环[14.3.1.13,6.07,12]二十一碳-1(20),7,9,11,16,18-六烯-13,15,15-三酮(化合物31)

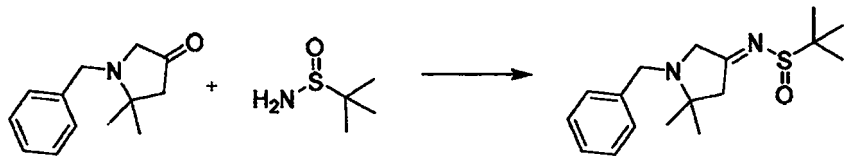
[4742] 

[4743] 步骤1:1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-酮

[4744] 

[4745] 在氮气下在环境温度向5,5-二甲基吡咯烷-3-酮(1.020g,9.014mmol)在无水乙腈(30mL)中的搅拌溶液中添加无水碳酸钾(5.00g,36.18mmol)。在搅拌15min后,添加苄基溴(1.2mL,10.09mmol)。7h后,将反应混合物过滤并且真空浓缩滤液,以提供粗产物,用乙酸乙酯(3×30mL)从水(20mL)中萃取所述粗产物。将合并的有机萃取物用水洗涤并且经无水硫酸钠干燥,经硅胶垫过滤并真空浓缩,得到呈橙色粘稠物质的粗产物1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-酮(1.67g,91%),其不经进一步纯化即用于后续反应中。ESI-MS m/z计算值203.13101,实验值204.1$(M+1)^+$;保留时间:0.81min(LC方法B)。

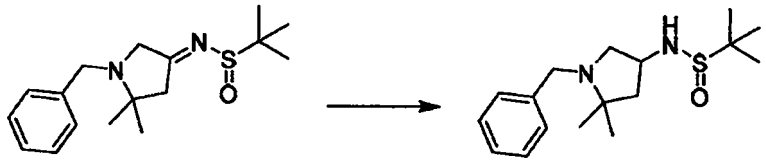
[4746] 步骤2:(E)-N-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[4747] 

[4748] 在氮气下在环境温度向1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-酮(1.762g,8.668mmol)和2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.157g,9.546mmol)在无水四氢呋喃(70mL)中的搅拌溶液中添加乙醇钛(IV)(7.3mL,34.82mmol)。将反应混合物在80℃搅拌13h,随后使其冷却至环境温度。用碳酸氢钠饱和水溶液缓慢地淬灭反应物,直到形成一些沉淀为止(尽管钛盐为白色,但由于产物颜色,该盐呈淡棕色)(使用约40mL的碳酸氢钠).通过硅藻土垫过滤无机悬浮液,并且用乙酸乙酯(100mL)洗涤滤饼。在从滤液分离各层之后,用乙酸乙酯(2×50mL)萃取含水部分。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩,得到呈淡

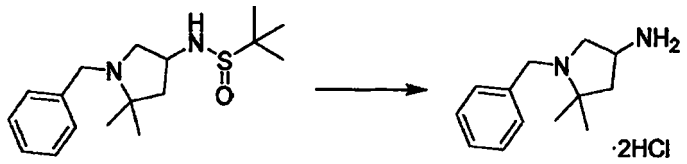
棕色固体的(E)-N-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.602g,98%),其不经进一步纯化即用于后续反应中。ESI-MS m/z计算值306.17657,实验值307.2$(M+1)^+$;保留时间:0.8min(LC方法B)。

[4749] 步骤3:N-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[4750] 

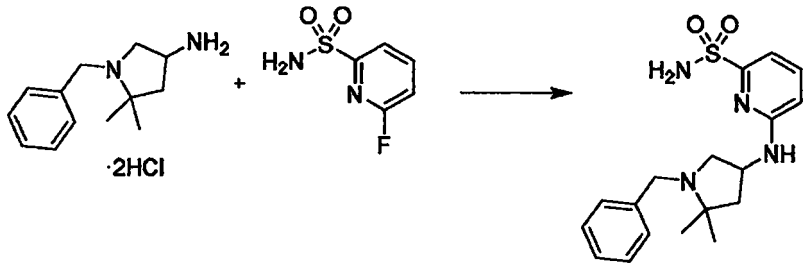
[4751] 在氮气下向-10℃的(E)-N-(1-苯甲基-5,5-二甲基吡咯烷-3-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(770mg,2.51mmol)在无水甲醇(3mL)和四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中分三份添加硼氢化钠(290mg,7.665mmol)。使反应物升温至0℃,并且在该温度搅拌2h。用NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭反应物,随后用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)进行淬灭。移除挥发物并且用乙酸乙酯(25mL)萃取剩余含水部分。再用乙酸乙酯(2×15mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(硫酸镁),过滤,并且浓缩,得到呈浅棕色固体的粗N-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(650mg,84%)。ESI-MS m/z计算值308.19223,实验值309.2$(M+1)^+$;保留时间:0.63min(LC方法B)。

[4752] 步骤4:1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-胺(二盐酸盐)

[4753] 

[4754] 将粗N-(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(650mg,2.107mmol)溶解于甲醇(10mL)中,并且在0℃下逐滴添加氯化氢(2.2mL,4.0M在二噁烷中,8.800mmol)并且在室温下搅拌反应混合物1h。减压移除挥发物。尝试用醚进行研磨,然而,粗物质制得胶状物质,因此减压移除醚并且将所得物质真空干燥,得到呈淡棕色胶状物的1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-胺(二盐酸盐)(580mg,99%)。其不经进一步纯化即用于后续反应中。ESI-MS m/z计算值204.16264,实验值205.1$(M+1)^+$;保留时间:0.3min(LC方法B)。

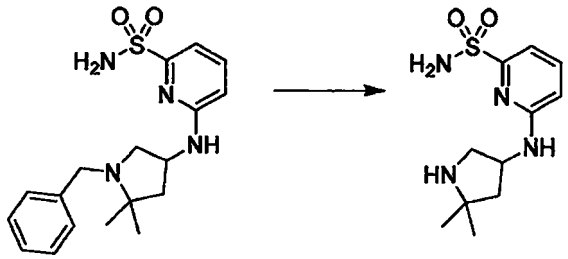
[4755] 步骤5:6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺

[4756] 

[4757] 向20mL小瓶中装入6-氟吡啶-2-磺酰胺(0.351g,1.992mmol)和无水二甲亚砜(5mL),接着按顺序添加无水碳酸钾(1.377g,9.963mmol)和1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-胺(二盐酸盐)(0.580g,2.092mmol)。在氮气下将小瓶封盖并且在油浴中搅拌至70℃,持续13h,随后在90℃搅拌8h,接着在100℃大致加热约30min。将反应混合物经硅藻土垫过滤,随后用乙酸乙酯(30mL)稀释并用冰AcOH中和至pH~7。用水(15mL)洗涤,接着用盐水(15mL)

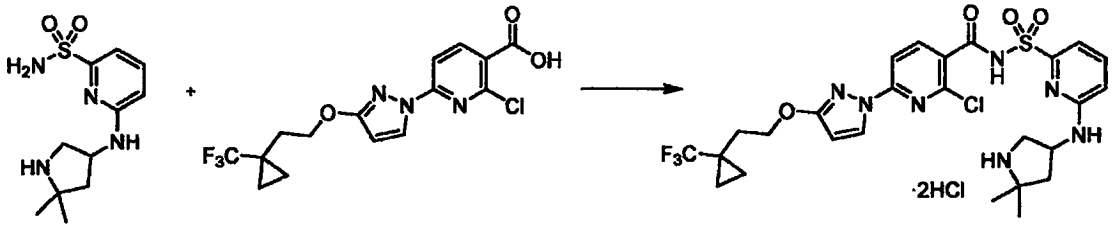
洗涤。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并且减压蒸发。通过硅胶层析纯化粗物质。最初,使用20%-100%乙酸乙酯/已烷的梯度并不提供纯净产物。第二硅胶层析纯化(0%-15%甲醇/二氯甲烷)提供呈淡棕色固体的期望化合物,即6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺(125mg,17%)。ESI-MS m/z计算值360.162,实验值361.2(M+1)$^+$;保留时间:0.59min(LC方法B)。

[4758] 步骤6:6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺

[4759] 

[4760] 将6-[(1-苯甲基-5,5-二甲基-吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺(125mg,0.3468mmol)在无水甲醇(8mL)中的搅拌溶液在氮气下用钯碳(40mg,0.03759mmol)处理.将反应物在氢气(气球)下在52℃搅拌10h。将反应物冷却至环境温度并且将烧瓶抽空,用氮气填充,随后添加氢氧化钯(25mg,0.03560mmol)。同样,将反应混合物在氢气(气球)下在52℃搅拌7h,随后使其冷却至环境温度。经硅藻土垫滤出催化剂,并且将滤液减压浓缩并真空干燥,得到呈淡棕色固体的6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺(61mg,65%),其不经进一步纯化即用于后续反应中。ESI-MS m/z计算值270.11505,实验值271.1(M+1)$^+$;保留时间:0.53min(LC方法B)。

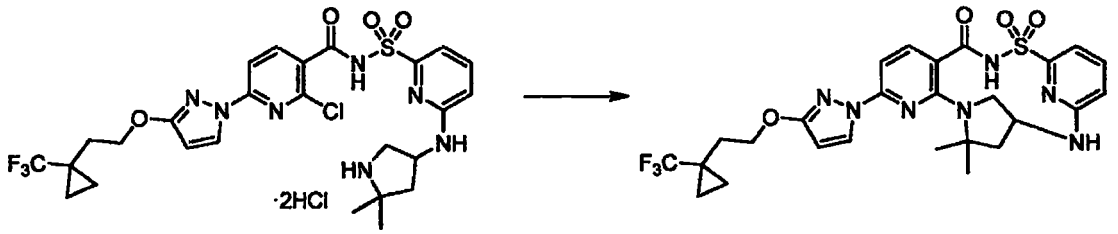
[4761] 步骤7:2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[4762] 

[4763] 将6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]吡啶-2-磺酰胺(43mg,0.1591mmol)和羰基二咪唑(29mg,0.1788mmol)合并于无水四氢呋喃(3mL)中,并在氮气下在48℃搅拌1h。随后,添加2-氯-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(60mg,0.1597mmol)在无水四氢呋喃(1mL)中的溶液,接着添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(30μL,0.2006mmol)。将反应物从热中移除并且在环境温度搅拌12h。减压移除挥发物并且将残余物溶解于二甲亚砜(1.5mL)中,通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤,并且通过制备型反相HPLC(1%-99%乙腈/水,盐酸作为改性剂)纯化,得到呈灰白色固体的2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(13mg,12%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ9.09(s,2H),8.40(d,J=2.9Hz,1H),8.13(d,J=8.3Hz,1H),7.77-7.63(m,3H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),6.81(d,J=8.4Hz,1H),6.18(d,J=2.9Hz,1H),4.45-4.36(m,1H),4.34(t,J=7.1Hz,2H),3.72-3.62(m,1H),3.26-3.14(m,1H),2.24(dd,J=13.4,8.3Hz,

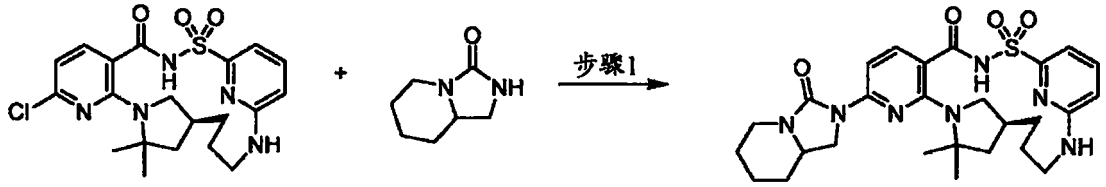
1H),2.08(t,J＝7.1Hz,2H),1.89(dd,J＝14,4.0Hz,1H),1.48(s,3H),1.28(s,3H),1.00-0.92(m,2H),0.94-0.85(m,2H)。ESI-MS m/z计算值627.16425,实验值628.2(M+1)$^+$;保留时间:1.55min(LC方法B)。

[4764] 步骤8:5,5-二甲基-9-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15λ^6-硫杂-2,6,8,14,20-五氮杂四环[14.3.1.13,6.07,12]二十一碳-1(20),7,9,11,16,18-六烯-13,15,15-三酮(化合物31)

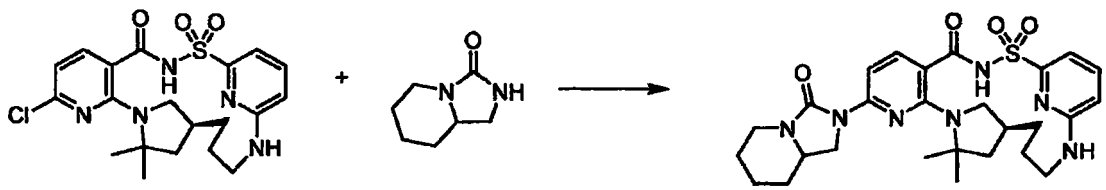
[4765] 

[4766] 向2-氯-N-[[6-[(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基]吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(11mg,0.01569mmol)在无水二甲亚砜(1.5mL)中的溶液中添加氟化铯(3mg,0.01975mmol)、碳酸钾(12mg,0.08683mmol)(通过研钵和研杵成粉)和少量颗粒状**4 Å**分子筛(约500mg,用热风器在真空下加热5min以用于干燥)。将所得混合物在氮气下封盖,并且在150℃加热17h,随后使其冷却至环境温度以使固体沉降在底部。通过Whatman 0.45μm PTFE注射器滤片过滤上清液。将滤液浓缩并使用反相HPLC-MS方法,使用Luna C_{18}(2)柱以及1%-99%乙腈/水(无改性剂)的双梯度运行来纯化,得到5,5-二甲基-9-(3-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙氧基}-1H-吡唑-1-基)-15λ^6-硫杂-2,6,8,14,20-五氮杂四环[14.3.1.13,6.07,12]二十一碳-1(20),7,9,11,16,18-六烯-13,15,15-三酮(化合物31)(3.5mg,37%)。ESI-MS m/z计算值591.18756,实验值592.3(M+1)$^+$;保留时间:1.6min(LC方法B)。

[4767] 实施例193:制备(14S)-12,12-二甲基-8-{3-氧代-八氢咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物213)

[4768] 

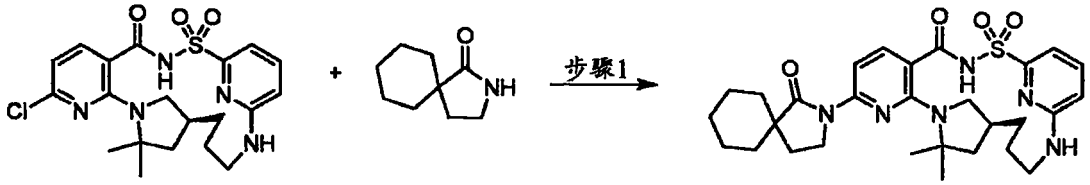
[4769] 步骤1:(14S)-12,12-二甲基-8-{3-氧代-八氢咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物213)

[4770] 

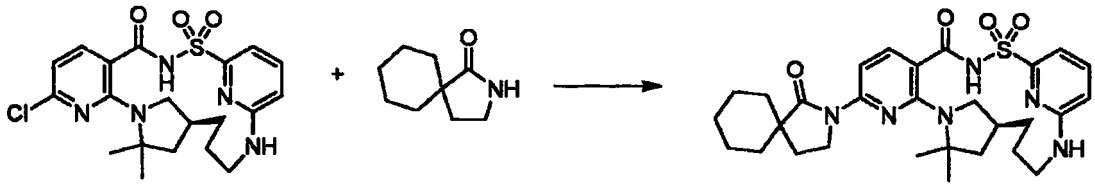
[4771] 向5mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(100mg,

0.2222mmol)、2,5,6,7,8,8a-六氢-1H-咪唑并[1,5-a]吡啶-3-酮(45mg,0.3210mmol)、$Pd_2(dba)_3$(54mg,0.05897mmol)、Xantphos(33mg,0.05703mmol)、碳酸铯(375mg,1.151mmol)和无水二噁烷(1.6mL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并且在120℃搅拌20h,并接着冷却至室温。蒸发溶剂,并且将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并且通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10%-99%乙腈/水+5mM盐酸)纯化。合并产物级分,添加盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物,经硫酸钠干燥有机相,过滤,并且蒸发溶剂,产生固体。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化所得固体,得到(14S)-12,12-二甲基-8-{3-氧代-八氢咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5(10),6,8,19,21-六烯-2,2,4-三酮(化合物213)(58.6mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.77(s,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.90(d,J=8.7Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),6.54(p,J=3.7Hz,1H),4.79(d,J=7.9Hz,1H),4.21-4.07(m,1H),4.02(dd,J=12.5,3.6Hz,1H),3.83(s,1H),3.64-3.48(m,2H),3.32(t,J=8.9Hz,1H),3.15(d,J=14.0Hz,1H),3.04(t,J=9.4Hz,1H),2.83-2.74(m,1H),2.11(dd,J=12.4,8.6Hz,1H),2.00-1.85(m,2H),1.71(d,J=9.8Hz,2H),1.57(d,J=2.0Hz,6H),1.55(d,J=1.2Hz,3H),1.51-1.43(m,3H),1.37(t,J=12.8Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值553.24713,实验值554.2(M+1)⁺;保留时间:1.62min(LC方法E)。

[4772] 实施例194:制备(14S)-12,12-二甲基-8-{1-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基}-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物222)

[4773] 

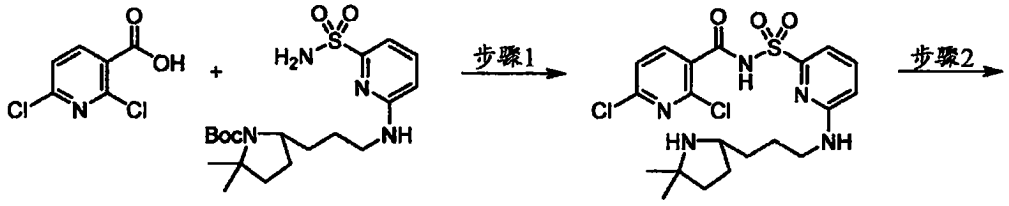
[4774] 步骤1:(14S)-12,12-二甲基-8-{1-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基}-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物222)

[4775] 

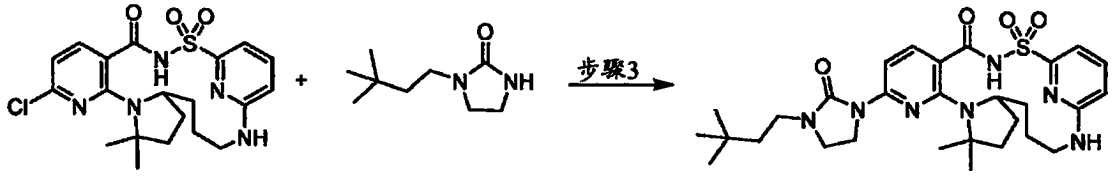
[4776] 向5mL小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(50mg,0.1111mmol)、2-氮杂螺[4.5]癸-1-酮(24mg,0.1566mmol)、$Pd_2(dba)_3$(26mg,0.02839mmol)、Xantphos(16mg,0.02765mmol)、碳酸铯(180mg,0.5525mmol)和无水二噁烷(800μL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并且在120℃搅拌20h,并接着冷却至室温。蒸发溶剂,将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤并且通过反相制备型层析,利用C_{18}柱(10%-99%乙腈/水+5mM盐酸)纯化。合并产物级分,添加盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物,经硫酸钠干燥有机相,过滤,并且蒸发溶剂,产生固体。通过硅胶层析,使用100%二氯甲烷至5%甲

醇/二氯甲烷的梯度纯化所获得的固体。收集纯级分,并且蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的(14S)-12,12-二甲基-8-{1-氧代-2-氮杂螺[4.5]癸-2-基}-2λ⁶-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物222)(13.01mg,20%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.41(s,1H),8.10-7.95(m,2H),7.62-7.49(m,2H),6.55(dd,J=6.8,2.4Hz,1H),4.74(s,1H),3.93(t,J=7.2Hz,2H),3.90-3.79(m,1H),3.32(dd,J=10.0,7.7Hz,1H),3.16(d,J=14.3Hz,1H),3.07(s,1H),2.68(dd,J=11.9,6.4Hz,1H),2.11(dd,J=12.4,8.4Hz,1H),2.03(dd,J=8.0,6.3Hz,2H),1.78-1.72(m,3H),1.70-1.62(m,3H),1.57(d,J=5.4Hz,8H),1.38(q,J=11.0,9.2Hz,4H),1.24-1.17(m,1H),0.91-0.79(m,2H)。ESI-MS m/z计算值566.2675,实验值567.2(M+1)⁺;保留时间:2.01min(LC方法E)。

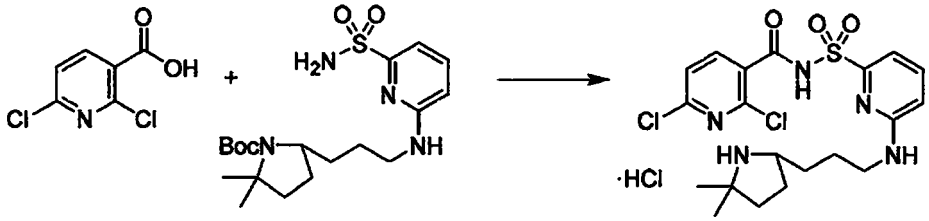
[4777] 实施例195:制备8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ⁶-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物232)



[4778]



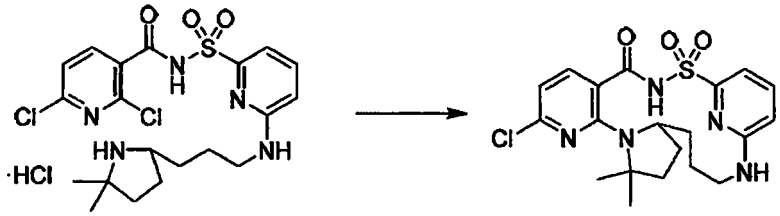
[4779] 步骤1:2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)

[4780] 

[4781] 将装入2,6-二氯吡啶-3-甲酸(733mg,3.818mmol)和羰基二咪唑(620mg,3.824mmol)的50mL烧瓶抽空/回填氮气。添加四氢呋喃(15mL)并且在50℃搅拌混合物1h。接下来,添加2,2-二甲基-5-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,3.636mmol)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1385mg,9.098mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液,并且将混合物在50℃搅拌过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且真空蒸发,随后通过制备型反相层析,使用C_{18}柱(5%-95%乙腈/水)纯化,得到酰基磺酰胺中间体。将此中间体在二噁烷(5mL)中的溶液用盐酸(6mL,6M在二噁烷中,36.00mmol)处理并且在室温搅拌3h。将混合物真空蒸发,得到2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(盐

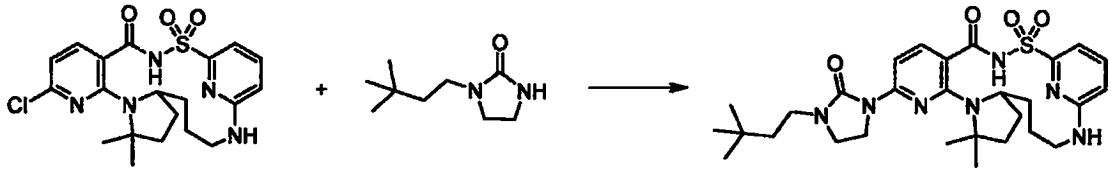
酸盐)(0.9g,47%)。ESI-MS m/z计算值485.10553,实验值486.15(M+1)$^+$;保留时间:0.42min(LC方法A)。

[4782] 步骤2:8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮

[4783] 

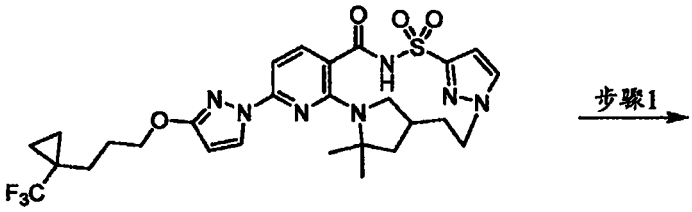
[4784] 在5mL小瓶中,密封碳酸钾(133mg,0.9623mmol)、氟化铯(60mg,0.3950mmol)和4 Å分子筛(300mg)并用氮气吹扫。接下来,添加2,6-二氯-N-[[6-[3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基)丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(盐酸盐)(100mg,0.1912mmol)在二甲亚砜(3mL)中的溶液,并且将混合物在150℃搅拌过夜。将混合物过滤并通过制备型反相HPLC(C_{18}柱,1%-99%乙腈/水+盐酸改性剂)纯化,得到8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(20.8mg,24%)。ESI-MS m/z计算值449.12885,实验值450.18(M+1)$^+$;保留时间:1.46min(LC方法B)。

[4785] 步骤3:8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物232)

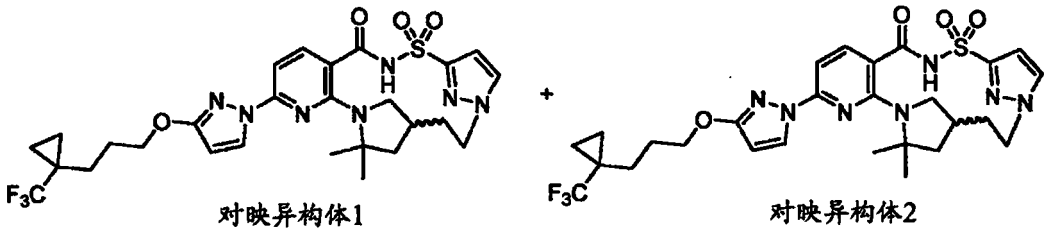
[4786] 

[4787] 将8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(200mg,0.4445mmol)、1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮(114mg,0.6696mmol)、Xantphos(65mg,0.1123mmol)、$Pd_2(dba)_3$(102mg,0.1114mmol)和碳酸铯(724mg,2.222mmol)在二噁烷(4mL)中的溶液通过用氮气吹扫2min来脱气。在120℃下搅拌混合物过夜。将反应混合物过滤并通过制备型反相HPLC(C_{18}柱,1%-99%乙腈/水+盐酸改性剂)纯化,得到8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,19,24-五氮杂四环[18.3.1.05,10.011,15]二十四碳-1(23),5,7,9,20(24),21-六烯-2,2,4-三酮(化合物232)(9mg,3%)。ESI-MS m/z计算值583.29407,实验值584.39(M+1)$^+$;保留时间:1.71min(LC方法B)。

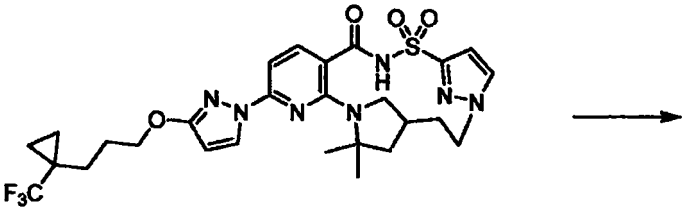
[4788] 实施例196:制备19,19-二二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物279)和19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物278)



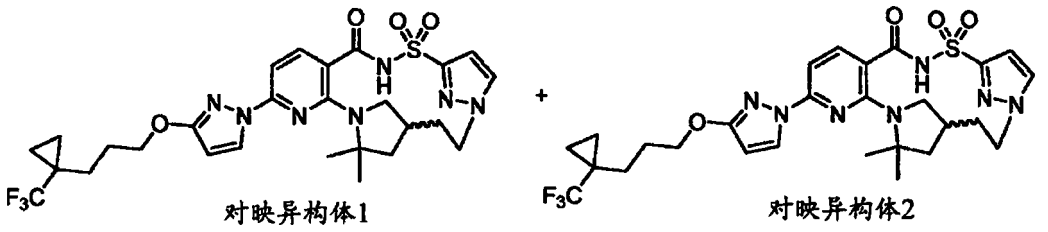
[4789]



[4790] 步骤1:19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物279)和19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物278)



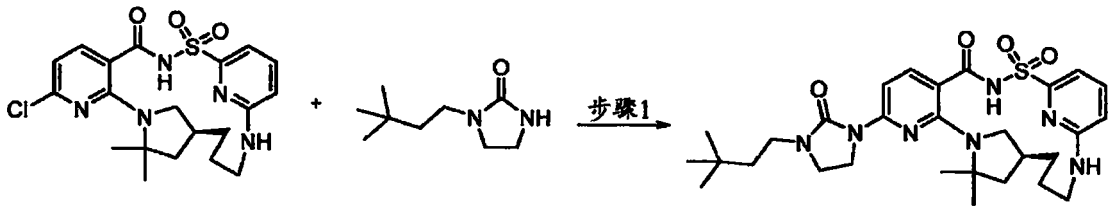
[4791]



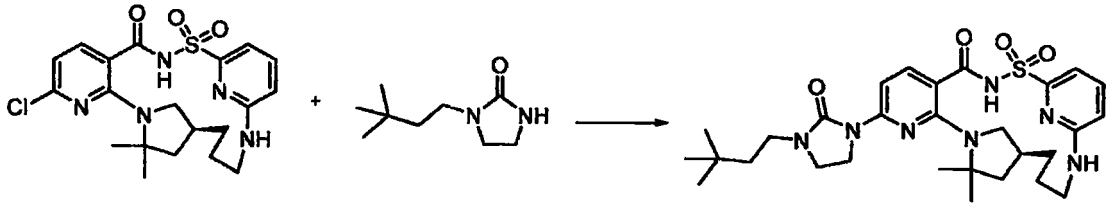
[4792] 使用ChiralPak AS-H(250×21.2mm柱,5μm粒径)以及25%乙腈:甲醇(90:10,20mM NH_3)/75%二氧化碳流动相(10mL/min)对外消旋19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(21mg,0.03456mmol)进行手性SFC层析,得到作为待洗脱的第一对映异构体的19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体1)(化合物279)(7.3mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.61(s,1H),8.18(d,J=2.7Hz,1H),8.01(s,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),6.93(s,1H),6.85(d,J=8.2Hz,1H),6.09(d,J=2.7Hz,1H),4.59(d,J=13.9Hz,1H),4.23-4.08(m,3H),3.06(s,1H),2.17(d,J=14.9Hz,1H),1.94(dd,J=11.9,5.7Hz,1H),1.85(dq,J=10.7,6.3Hz,2H),1.77-1.65(m,3H),1.56(s,3H),1.49(s,4H),0.95-0.88(m,2H),0.79-0.70(m,2H)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.3(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。待洗脱的第二对映异构体为19,19-二甲基-4-(3-{3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基}-1H-吡唑-1-基)-10λ^6-硫杂-1,3,9,14,21-五氮杂四环

[15.2.1.111,14.02,7]二十一碳-2,4,6,11(21),12-五烯-8,10,10-三酮(对映异构体2)(化合物278)(7.8mg,70%)。ESI-MS m/z计算值607.2189,实验值608.4(M+1)$^+$;保留时间:2.08min(LC方法B)。

[4793] 实施例197:制备(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物128)

[4794] 

[4795] 步骤1:(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物128)

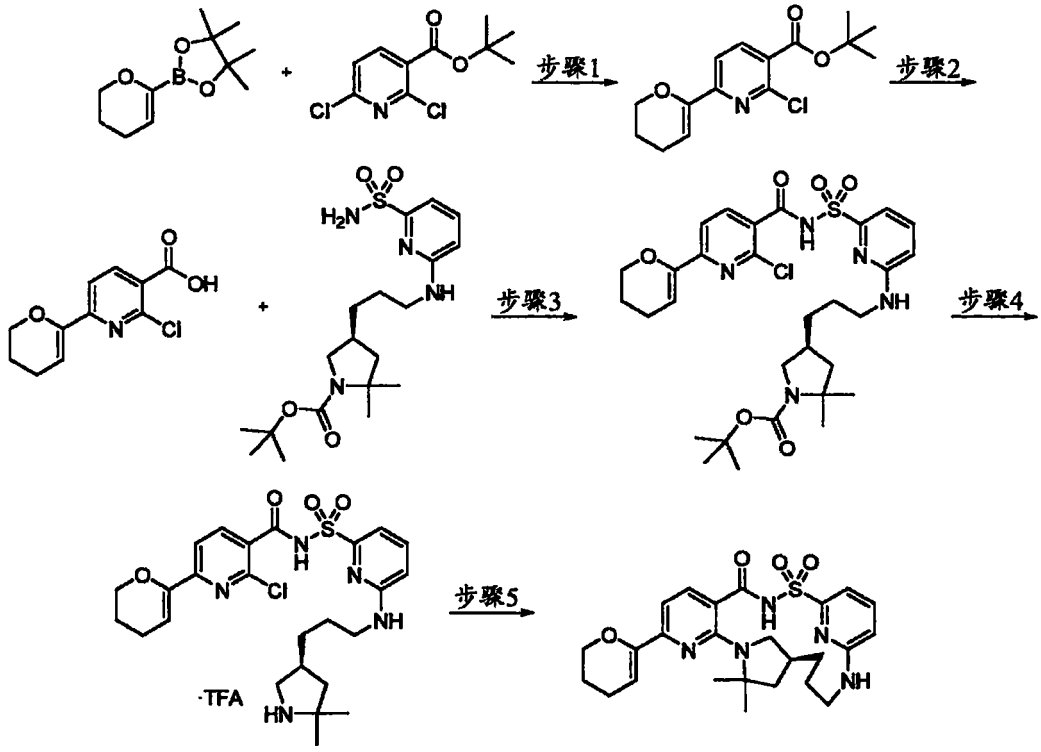
[4796] 

[4797] 向小瓶中装入(14S)-8-氯-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(23),5,7,9,19,21-六烯-2,2,4-三酮(25mg,0.05373mmol)、1-(3,3-二甲基丁基)咪唑烷-2-酮(13mg,0.07636mmol)、$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.01420mmol)、Xantphos(8mg,0.01383mmol)、碳酸铯(88mg,0.2701mmol)和无水二噁烷(400μL)。用氮气对混合物充气1-2min,封盖并在120℃搅拌5至14h(14h时段期间在未知时间处加热失效)。蒸发溶剂,将反应物用二甲亚砜(900μL)稀释,微过滤,并使用乙腈/水的梯度(1%至99%)和作为改性剂的盐酸对其进行反相制备型HPLC(C_{18})。制备型HPLC的LCMS显示出向预期产物的部分转化(约20%),将所述预期产物收集并且与来自下文描述的第二反应的产物合并。

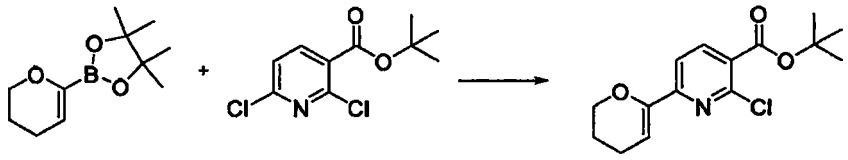
[4798] 同样使用相同量的反应剂进行第二反应并且将其在120℃搅拌19h。蒸发溶剂,添加二甲亚砜(1mL)并且使用乙腈/水的梯度(1%至99%)和作为改性剂的盐酸通过反相制备型HPLC(C_{18})纯化混合物。将纯级分与第一实验的那些合并,添加一点盐水并且蒸发有机溶剂。用二氯甲烷萃取产物并且经硫酸钠干燥有机相。过滤,接着蒸发溶剂,产生固体。通过硅胶快速层析,使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0%至5%)纯化固体残余物,得到呈灰白色固体的(14S)-8-[3-(3,3-二甲基丁基)-2-氧代咪唑烷-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物128)(17mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.29(s,1H),7.62-7.52(m,2H),7.41(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=7.2Hz,1H),6.95(宽d,J=9.0Hz,1H),6.69(d,J=8.5Hz,1H),4.01-3.80(m,3H),3.53-3.40(m,2H),3.21(dd,J=10.1,6.1Hz,2H),3.12-3.03(m,1H),2.93(d,J=13.4Hz,1H),2.76-2.62(m,1H),2.08(br s,1H),1.85-1.68(m,2H),1.64-1.34(m,11H),1.36-1.25(m,1H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值583.29407,实

验值584.4(M+1)$^+$;保留时间:1.88min(LC方法B)。

[4799] 实施例198:制备(14S)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物303)

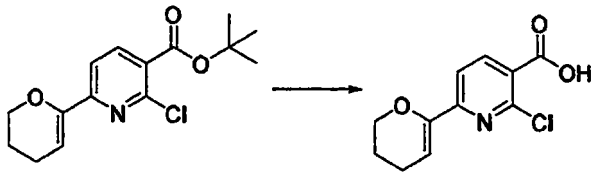
[4800] 

[4801] 步骤1:2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸叔丁酯

[4802] 

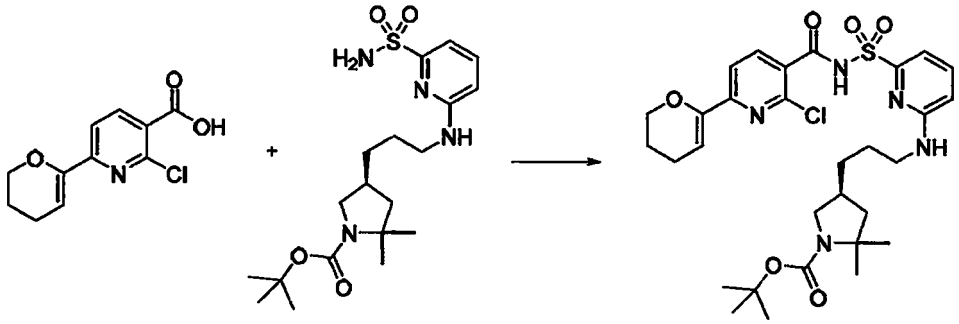
[4803] 向装配有磁性搅拌棒的50mL圆底烧瓶中装入在EtOH(10mL)、甲苯(10mL)和水(2mL)中的2,6-二氯吡啶-3-甲酸叔丁酯(10.09g,40.668mmol)、2-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼环(10.55g,49.215mmol)和Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(1.42g,2.0231mmol)。将混合物在油浴中在95℃回流过夜。将冷却反应物浓缩,接着溶解于乙酸乙酯中并且用盐水溶液洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并且蒸发,得到粗油状物,将所述粗油状物为通过硅胶层析,使用100%己烷至5%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化,以提供呈无色油状物的2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(9.2g,76%).^{1}H NMR(250MHz,二甲亚砜-d$_6$)δ8.17(d,J=8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),6.19-6.04(m,1H),4.27-4.06(m,2H),2.23(q,J=6.1,4.4Hz,2H),1.96-1.78(m,2H),1.55(s,9H)。ESI-MS m/z计算值295.09753,实验值296.0(M+1)$^+$;保留时间:6.52min(LC方法Q)。

[4804] 步骤2:2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸

[4805] 

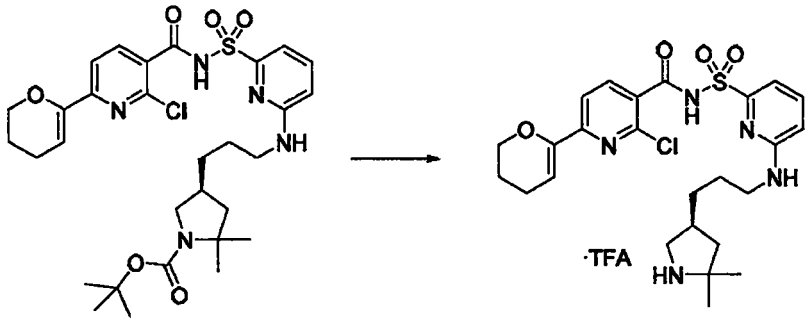
[4806] 将单水合氢氧化锂(468mg,11.153mmol)添加到2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸叔丁酯(320mg,1.0711mmol)在甲醇(5mL)、四氢呋喃(20mL)和水(10mL)中的溶液中。将混合物在40℃下搅拌16小时并且冷却至室温。将混合物用5%HCl酸化并且用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发,得到呈白色固体的2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸(248mg,94%)。^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=8.0Hz,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),6.13(t,J=4.2Hz,1H),4.21-4.12(m,2H),2.24(q,J=6.3,5.8Hz,2H),1.86(p,J=5.9Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值239.0349,实验值240.0$(M+1)^+$;保留时间:3.95min(LC方法Q)。

[4807] 步骤3:(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4808] 

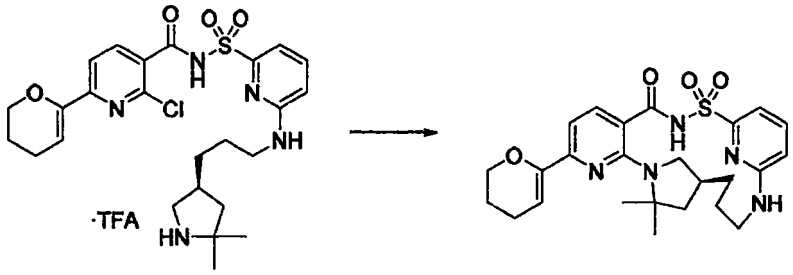
[4809] 向2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-甲酸(349mg,1.456mmol)在THF(8.0mL)中的溶液中添加羰基二咪唑(252mg,1.554mmol),并且在室温搅拌混合物20小时。接着,添加(4S)-2,2-二甲基-4-[3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)-氨基]丙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg,0.9696mmol)接着添加DBU(475μL,3.176mmol),并且将所得混合物在室温搅拌3小时。反应物用乙酸乙酯稀释并且用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤。用10%柠檬酸水溶液进一步洗涤有机层,接着用盐水洗涤。将有机物分离,经硫酸钠干燥,过滤,蒸发并接着通过硅胶层析,使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度纯化。通过制备型反相HPLC(C_{18}柱,30%-99%乙腈/水+盐酸改性剂)进一步纯化所得残余物,得到呈白色固体的(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,23%)。ESI-MS m/z计算值633.2388,实验值634.2$(M+1)^+$;保留时间:2.11min(LC方法B)。

[4810] 步骤4:2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)

[4811] 

[4812] 将(4S)-4-[3-[[6-[[2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg,0.2208mmol)溶解于二氯甲烷(610.8μL)中,并且向混合物中添加三氟乙酸(681.1μL,8.841mmol),并在室温搅拌混合物2小时。将混合物减压浓缩至干燥,添加1mL甲苯,并且通过旋转蒸发(45℃水浴)移除。再次添加1mL的甲苯并且通过旋转蒸发(45℃水浴)移除,接着真空干燥,得到呈白色固体的2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(162.3mg,100%)。ESI-MS m/z计算值533.18634,实验值534.3(M+1)$^+$;保留时间:0.52min(LC方法A)。

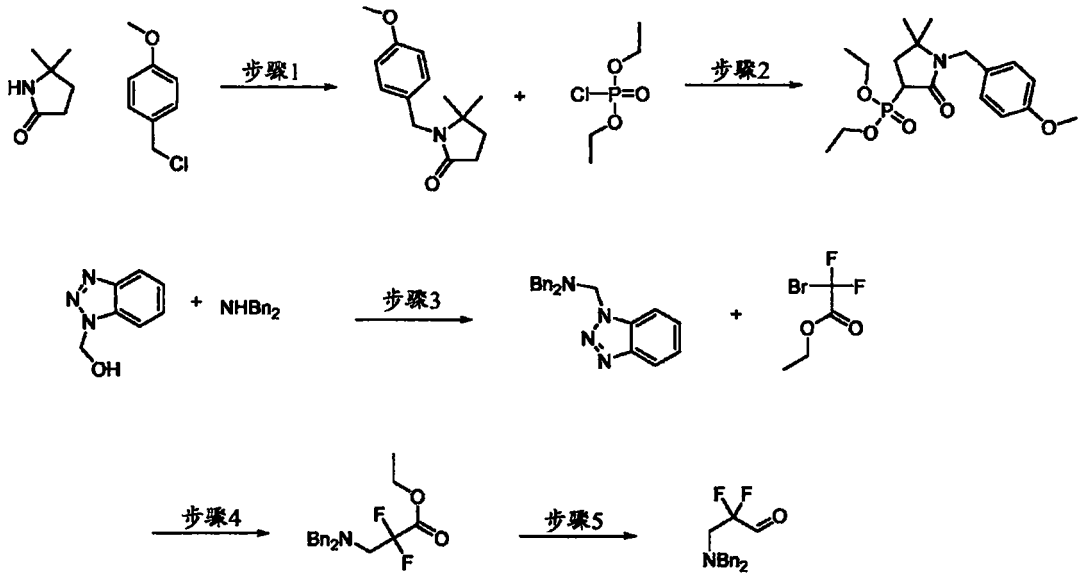
[4813] 步骤5:(14S)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(化合物303)

[4814] 

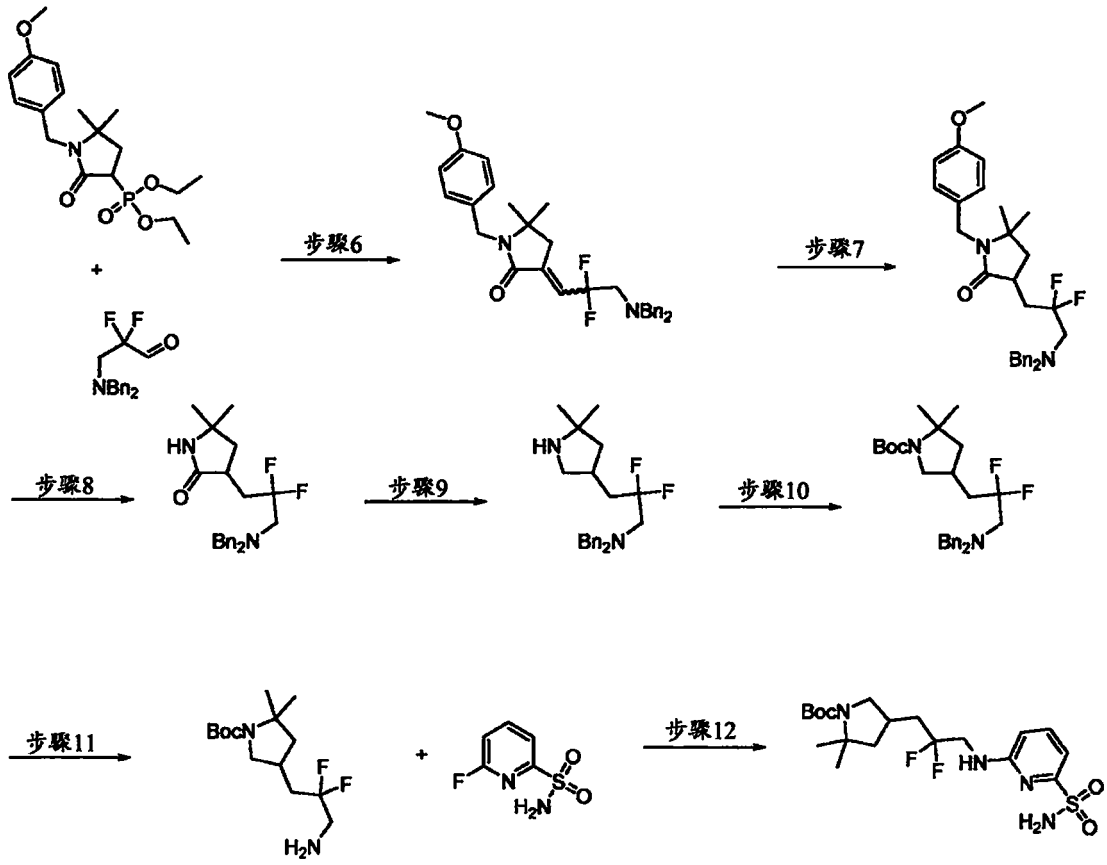
[4815] 向2-氯-6-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-N-[[6-[3-[(3S)-5,5-二甲基吡咯烷-3-基]丙基氨基]-2-吡啶基]磺酰基]吡啶-3-甲酰胺(三氟乙酸盐)(162.3mg,0.2204mmol)在NMP(8.591mL)中的溶液中添加碳酸钾(213.8mg,1.547mmol)。将混合物用氮气吹扫5min,接着加热至180℃并搅拌过夜。冷却至室温,用EtOAc稀释,用1N HCl洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并且浓缩为褐色油状物,将所述褐色油状物过滤并且通过反相HPLC(C_{18}柱,1%-99%乙腈/水(5mM HCl))纯化,得到呈白色固体的(14S)-8-(3,4-二氢-2H-吡喃-6-基)-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(3.31mg,3%)。^{1}H NMR(400MHz,二甲亚砜-d_6)δ12.50(s,1H),7.66(d,J=7.9Hz,1H),7.57(t,J=7.9Hz,1H),7.04(d,J=7.1Hz,1H),6.98(s,1H),6.76(d,J=8.0Hz,1H),6.70(d,J=8.5Hz,1H),5.94(s,1H),4.11(s,2H),3.92(d,J=11.8Hz,1H),3.11(s,1H),2.93(d,J=13.1Hz,1H),2.66(s,1H),2.20(d,J=5.3Hz,2H),2.09(s,1H),1.83(d,J=5.9Hz,3H),1.73(s,1H),1.61(s,1H),1.57(s,3H),1.52(s,1H),1.49(s,3H),1.29(d,J=12.2Hz,1H),1.24(s,1H)。ESI-MS m/z计算值497.2097,实验值498.1(M+1)$^+$;保留时间:1.98min(LC方法B)。

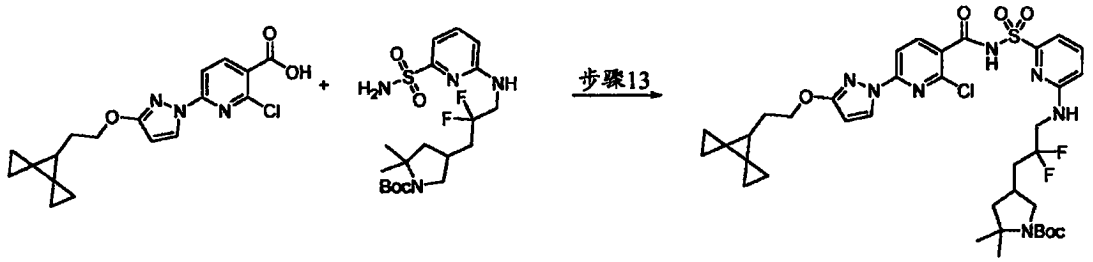
[4816] 实施例199:制备8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,

16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物305,SFC峰1)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物304,SFC峰2)

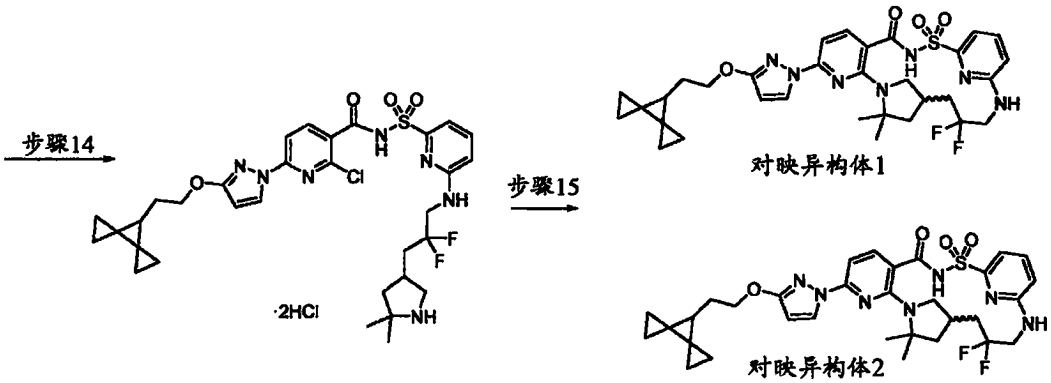


[4817]



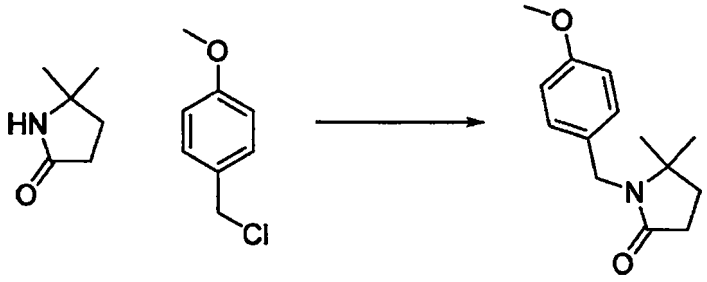


[4818]



[4819] 步骤1:1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4820]



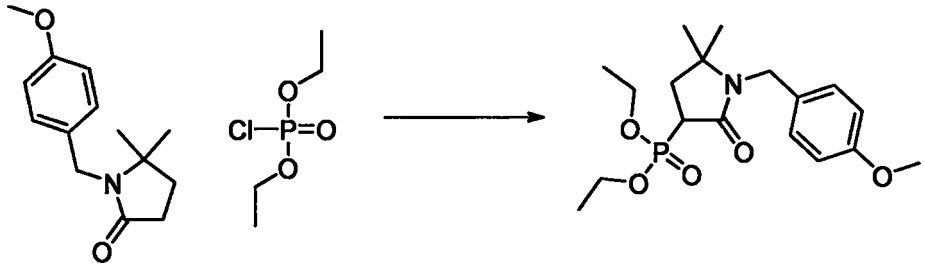
[4821] 反应分两批进行。

[4822] 批次1:将5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(121g,1.0693mol)在DMF(1.8L)中的溶液在冰水浴中冷却至3℃,接着经大约三十分钟的过程逐份添加在矿物油(64.150g,1.6039mol)中的60%NaH.将混合物在冰水浴中再搅拌三十分钟,接着在室温搅拌1.5小时。将所得灰白色浆料再次在冰水浴中冷却至3℃,接着添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(251.19g,1.6039mol)。在添加后移除冰水浴并且搅拌混合物过夜。将反应混合物小心地用水(100mL)淬灭并在冰箱中储存过夜。在处理和纯化之前将混合物与第二批物质合并。

[4823] 批次2:将5,5-二甲基吡咯烷-2-酮(484g,4.2772mol)在DMF(7.2L)中的溶液在20L夹套反应器中冷却至3℃,接着经四小时时段逐份添加在矿物油(256.61g,6.4158mol)中的60%NaH。将所得混合物在3℃再搅拌一小时,接着在室温搅拌两小时。将所得浆料再次冷却至3℃,接着添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(1.0048kg,6.4158mol)。添加完成后停用冷却系统,并且将所得浆料搅拌过夜,同时使其升温至室温。将反应混合物小心地用水(500mL)淬灭,与批次1反应混合物合并,并分成两等份。如下处理每一份:将其用饱和氯化铵(10L)稀释,接着用乙酸乙酯(4×2L)萃取.丢弃水相,并接着将合并的有机相用己烷(2L)稀释并用饱和氯化铵(2×2L)萃取,接着用水(2L)萃取。将水相丢弃,并且将有机相经硫酸钠干燥。真空浓缩来自两次处理的合并的有机相,以获得呈棕色油状物的粗1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(1.5kg)。通过硅胶层析(0-100%乙酸乙酯:己烷)纯化一千

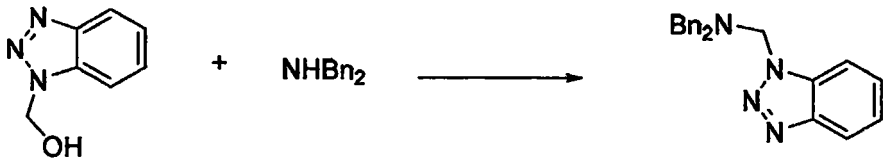
克的粗产物,以获得呈黄色油状物的纯1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(608g,58%)。ESI-MS m/z计算值233.1416,实验值234.3(M+1)$^+$;保留时间:3.97min(LC方法Q)。

[4824] 步骤2:3-二乙氧基磷酰基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4825] 

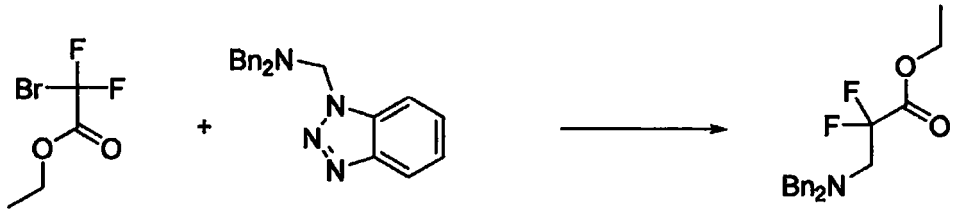
[4826] 将二异丙胺(529.14g,732.88mL,5.2292mol)在四氢呋喃(3.5L)中的溶液在干冰-丙酮浴中冷却至-75℃,接着以缓慢流添加正丁基锂(2.092L,2.5M,5.2292mol)。在添加过程期间使温度保持低于-70℃。将所得黄色溶液搅拌三十分钟,接着以缓慢流添加1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(488g,2.0917mol)在四氢呋喃(1.5L)中的溶液并接着再搅拌一小时。在添加过程期间使温度不超过-70℃。将1-[氯(乙氧基)磷酰基]氧基乙烷(541.38g,451.15mL,3.1376mol)逐滴添加至反应混合物,确保温度在添加过程期间保持低于-70℃。将所得混合物搅拌十六小时,同时使其解冻至室温。接着将反应物用1M盐酸(3L)淬灭并且用乙酸乙酯(2×2.4L)萃取。丢弃水相,并且用水(3×2.4L)萃取合并的有机相。丢弃水相,并且将有机相经硫酸钠干燥并通过硅胶层析(0-100%乙酸乙酯/已烷)纯化并接着真空浓缩,以获得3-二乙氧基磷酰基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(677g,81%)。ESI-MS m/z计算值369.1705,实验值370.1(M+1)$^+$;保留时间:4.2min(LC方法Q)。

[4827] 步骤3:N-(苯并三唑-1-基甲基)-N-苯甲基-1-苯基-甲胺

[4828] 

[4829] 在室温向苯并三唑-1-基甲醇(30g,201.14mmol)在EtOH(600mL)中的溶液中添加N-苯甲基-1-苯基-甲胺(39.680g,38.674mL,201.14mmol)。在真空浓缩之前,在室温搅拌溶液1小时。用二乙醚(3×400mL)洗涤残余物,得到呈白色固体的N-(苯并三唑-1-基甲基)-N-苯甲基-1-苯基-甲胺(59.83g,91%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ7.67-7.23(m,14H),5.47(s,2H),3.79(s,4H)。

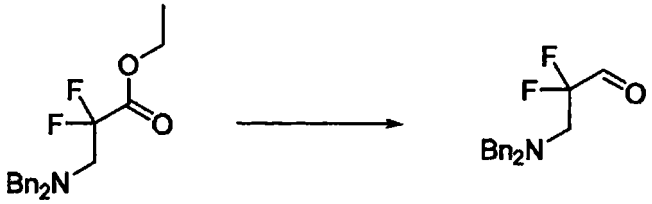
[4830] 步骤4:3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙酸乙酯

[4831] 

[4832] 在室温向Zn(17.3g,2.4253mL,264.57mmol)在THF(175mL)中的悬浮液中添加TMS-

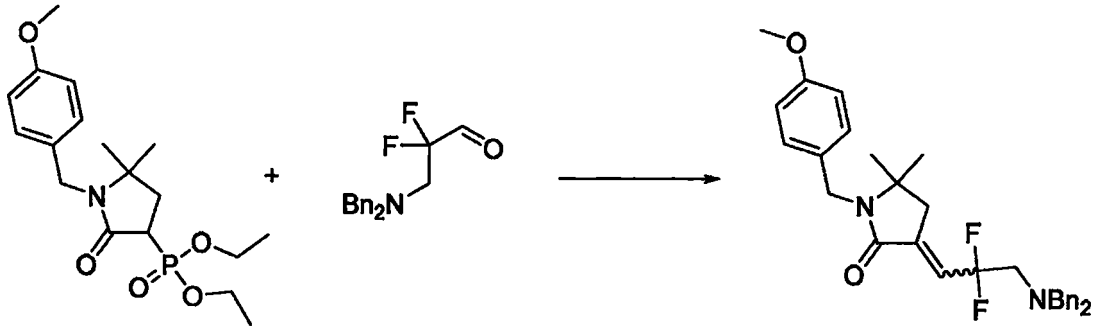
Cl(28.691g,33.4mL,264.09mmol),接着添加2-溴-2,2-二氟-乙酸乙酯(11.850g,7.5mL,58.380mmol)。在将含N-(苯并三唑-1-基甲基)-N-苯甲基-1-苯基-甲胺(17.344g,52.812mmol)的THF(100mL)逐滴添加至反应物之前,搅拌溶液15min。将合并溶液搅拌2小时,之后用碳酸氢钠(350mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用水(750mL)洗涤并且经硫酸钠干燥,之后真空浓缩。通过硅胶层析,用0-15%二乙醚/已烷洗脱来纯化有机残余物,得到呈澄清液体的3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙酸乙酯(8.98g,49%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.37-7.29(m,4H),7.29-7.22(m,6H),4.13(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,4H),3.15(t,J=13.5Hz,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值333.154,实验值334.5(M+1)$^+$;保留时间:3.18min(LC方法P)。

[4833] 步骤5:3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙醛

[4834] 

[4835] 在-78℃向3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙酸乙酯(9.01g,27.027mmol)在无水DCM(125mL)中的溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(37.8mL,1M,37.800mmol)。在-78℃用柠檬酸(100mL)淬灭之前,搅拌反应物40min。将溶液用二乙醚(3×200mL)萃取,用盐水(200mL)洗涤并且经硫酸钠干燥,之后真空浓缩,得到3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙醛(9.54g,93%)。ESI-MS m/z计算值289.1278,实验值290.2(M+1)$^+$;保留时间:2.39分钟(LC方法P)。

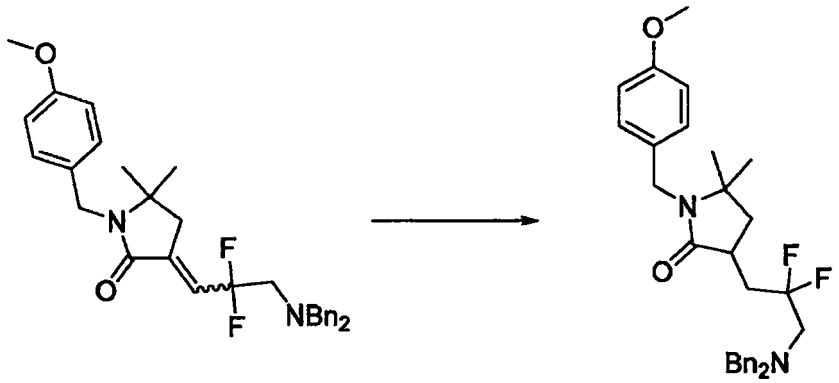
[4836] 步骤6:3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-亚丙基]-14(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4837] 

[4838] 在0℃向3-二乙氧基磷酰基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(11.3g,33.105mmol)在ACN(145mL)中的溶液中添加DIEA(5.1g,6.8733mL,39.461mmol)和LiCl(1.7g,40.100mmol)。在此温度搅拌溶液30min,之后在0℃添加含3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙醛(9.544g,32.988mmol)的ACN(50mL)。随着搅拌过夜而使混合物升温至室温。将溶液用氯化铵饱和溶液(150mL)淬灭,并接着用二乙醚(3×200mL)萃取并且用盐水(300mL)洗涤,之后经硫酸钠干燥并且浓缩。使用硅胶层析,用0-25%乙酸乙酯/已烷洗脱来纯化残余物,得到3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-亚丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(E/z异构体混合物)(8.03g,48%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.22(m,10H),7.21-7.15(m,2H),6.89-6.72(m,2H),6.67-5.75(m,1H),4.54-4.16(m,2H),

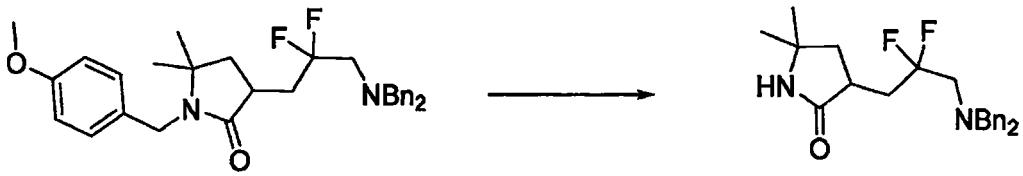
3.85-3.60(m,7H),3.60-3.45(m,1H),3.19-2.79(m,1H),2.57-2.33(m,2H),1.22-0.98(m,6H)。ESI-MS m/z计算值504.2588,实验值505.2(M+1)$^+$;保留时间:3.02min,3.51min(LC方法P)。

[4839] 步骤7:3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4840] 

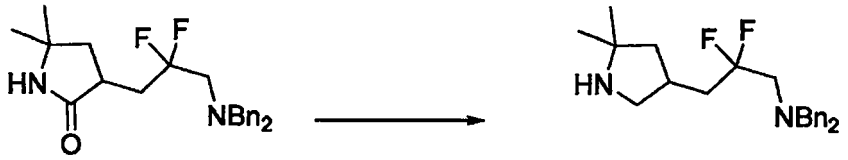
[4841] 向3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-亚丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(8g,15.854mmol)在乙醇(400mL)中的溶液中添加雷尼镍(8g,136.30mmol)。将所得溶液在巴尔振荡器中在65PSI下氢化24小时,接着通过硅藻土过滤并且用乙醇洗涤,以提供粗产物。通过快速层析(装载于CH_2Cl_2中)(220g SiO_2,用0至20%丙酮/己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈浅黄色液体的3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(4.97g,56%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.29(m,10H),7.22(d J=8.6Hz,2H),6.84(d,J=8.6Hz,2H),4.38(s,2H),3.81(s,3H),3.78-3.50(m,6H),2.97-2.74(m,3H),2.61-2.44(m,1H),2.21-2.01(m,1H),1.16(s,3H),0.93(s,3H)。ESI-MS m/z计算值506.2745,实验值507.2(M+1)$^+$;保留时间:5.75min(LC方法Q)。

[4842] 步骤8:3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4843] 

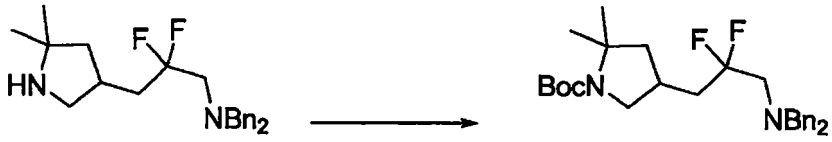
[4844] 向容器中的3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(4.97g,8.9271mmol)中添加TFA(100mL),接着将容器密封并且在100℃加热11天。减压移除所有溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷(300mL)中,用碳酸氢钠饱和水溶液(3×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且减压浓缩。通过快速层析(装载于CH_2Cl_2中)(120g SiO_2,用0至45%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈浅黄色液体的3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(2.28g,66%)。ESI-MS m/z计算值386.217,实验值387.3(M+1)$^+$;保留时间:3.29min(LC方法Q)。

[4845] 步骤9:N,N-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺

[4846] 

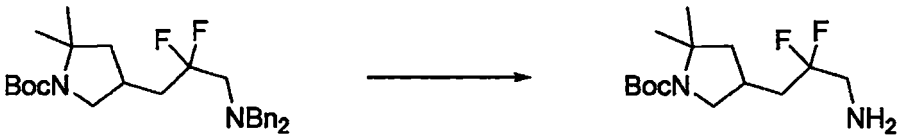
[4847] 在氮气下在0℃向3-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(2.23g,5.7701mmol)在无水THF(100mL)中的搅拌溶液中缓慢地添加BH_3Me_2S(40mL,2M,80.000mmol)在THF中的溶液。添加完成后,将反应混合物加热至65℃,持续24小时。将反应混合物冷却至0℃并缓慢地用6M HCl水溶液(50mL)淬灭。添加甲醇(50mL),并且将反应混合物加热至65℃,持续1小时。冷却至室温后,用$NaHCO_3$饱和水溶液(300mL)碱化反应混合物,并且在真空下移除挥发物。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取产物。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且浓缩,得到呈黄色油状物的N,N-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺(2.46g,定量)。产物不经进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值372.2377,实验值373.4$(M+1)^+$;保留时间:3.87min(LC方法Q)。

[4848] 步骤10:4-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4849] 

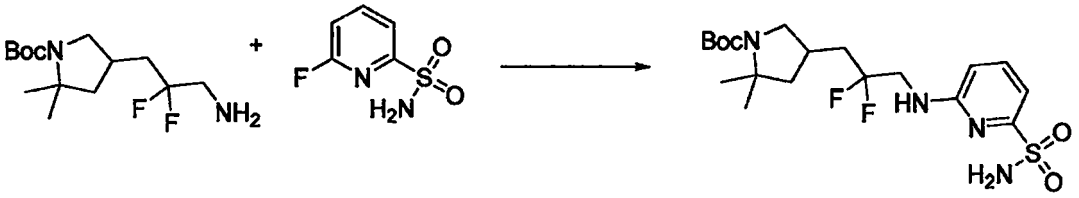
[4850] 在0℃向N,N-二苯甲基-3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙-1-胺(2.46g,5.9437mmol)在DCM(80mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺(1.0164g,1.4mL,10.044mmol),接着添加Boc_2O(1.96g,8.9807mmol)。在此温度搅拌反应混合物1小时。将反应物用盐水(100mL)淬灭冷却并接着升温至室温。分离两个层并且用DCM(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并且浓缩。通过硅胶层析,使用0-15%乙酸乙酯/己烷的梯度纯化粗物质,得到呈无色油状物的4-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.79g,94%)。ESI-MS m/z计算值472.2901,实验值473.5$(M+1)^+$;保留时间:7.45min(LC方法Q)。

[4851] 步骤11:4-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4852] 

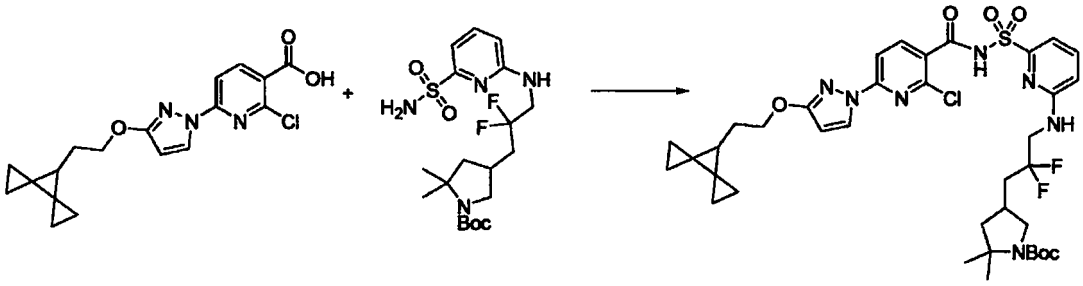
[4853] 在氮气下在室温向4-[3-(二苯甲基氨基)-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.68g,5.6706mmol)在无水甲醇(60mL)中的搅拌溶液中添加钯碳(2.1g,10%重量/重量,1.9733mmol),接着添加甲酸铵(3.6g,57.092mmol)。将反应混合物加热至65℃,持续6小时。冷却至室温后,通过硅藻土垫过滤反应混合物。用甲醇(2×30mL)洗涤滤饼,并且真空浓缩合并的滤液。通过硅胶层析,使用0-10%甲醇/二氯甲烷的梯度纯化粗物质,得到呈黄色油状物的4-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.34g,77%)。^1H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ 3.87-3.66(m,1H),3.32(s,3H),3.13-2.86(m,3H),2.52-2.32(m,1H),2.08-1.79(m,3H),1.57-1.24(m,15H)。ESI-MSm/z计算值292.1962,实验值293.5$(M+1)^+$;保留时间:3.55min(LC方法Q)。

[4854] 步骤12:4-[2,2-二氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4855] 

[4856] 在氮气下在室温向4-(3-氨基-2,2-二氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.24g,4.2413mmol)和6-氟吡啶-2-磺酰胺(1.12g,6.3934mmol)在无水DMSO(7mL)中的搅拌溶液中添加DIEA(1.7020g,2.3mL,13.169mmol)。将反应混合物加热至120℃,持续30小时。冷却至室温后,用水(50mL)和盐水(150mL)稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取产物。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过反相HPLC,使用水-乙腈梯度方法(C_{18}Varian柱,50-90%乙腈,60mL/min)纯化粗物质,得到呈白色泡沫的4-[2,2-二氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(574mg,29%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.58(dd,J=8.4,7.2Hz,1H),7.37(t,J=6.4Hz,1H),7.16(s,2H),7.06-7.00(m,1H),6.75(d,J=8.7Hz,1H),3.96-3.81(m,2H),3.64-3.51(m,1H),2.83(q,J=10.4Hz,1H),2.42-2.29(m,1H),2.10-1.82(m,3H),1.54-1.42(m,1H),1.41-1.30(m,12H),1.23(s,3H)。ESI-MS m/z计算值448.1956,实验值449.2(M+1)$^+$;保留时间:2.38min(LC方法P)。

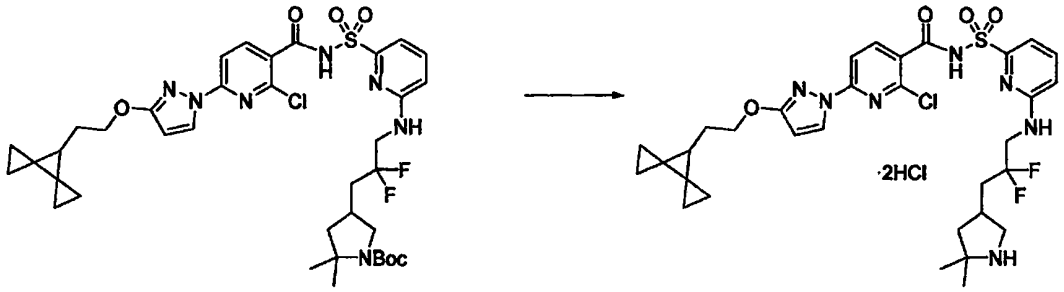
[4857] 步骤13:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4858] 

[4859] 在氮气下向100mL圆底烧瓶中装入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(457mg,1.270mmol)和无水THF(8mL)。添加CDI(355mg,2.189mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物15小时。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备4-[2,2-二氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(570mg,1.271mmol)在无水THF(4mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加DBU(0.78mL,5.216mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物5小时。减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(35mL)和水(35mL)处理所得浓稠油状物。缓慢地添加HCl(1.5mL,6M,9.000mmol)(最终pH=5),并分离两相。用EtOAc(30mL)萃取水相。将合并的萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物溶解于DCM中并通过硅胶快速层析(80g金柱),使用乙酸乙酯/己烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。产物在45-65%EtOAc下洗脱。合并纯级分并且蒸发溶剂,得到呈无色树脂的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨

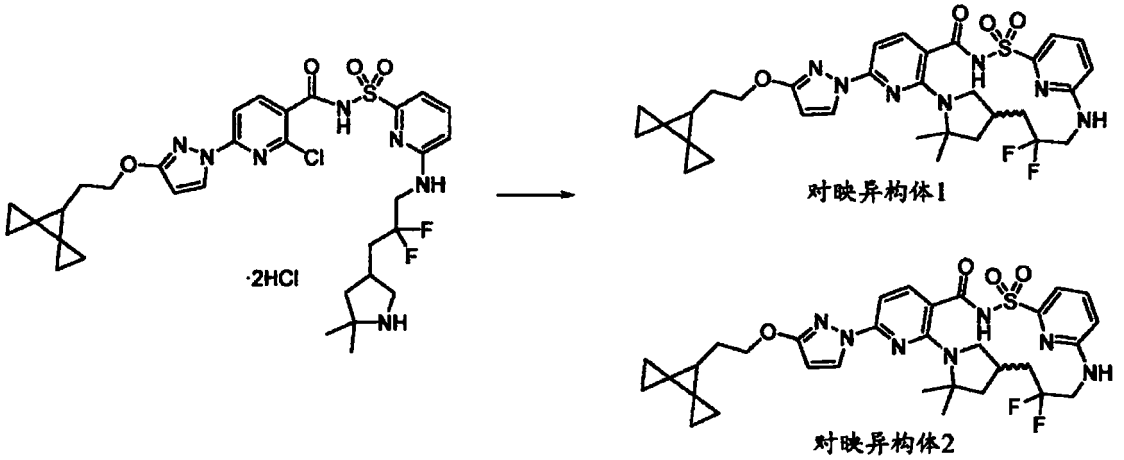
基]-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(667mg,66%)。ESI-MS m/z计算值789.2887,实验值790.54(M+1)$^+$;保留时间:2.51min(LC方法B)。

[4860] 步骤14:2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[4861] 

[4862] 向100mL中装入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]-2,2-二氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(667mg,0.8440mmol)、DCM(8mL)和HCl(1.25mL,4M在二噁烷中,5.000mmol)。在室温下搅拌反应物1.5小时。通过真空蒸发移除挥发物。用DCM/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作,直到获得良好白色固体为止。真空干燥得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(570mg,89%)。ESI-MS m/z计算值689.23627,实验值690.3(M+1)$^+$;保留时间:1.77min(LC方法B)。

[4863] 步骤15:8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物305,SFC峰1)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物304,SFC峰2)

[4864] 

[4865] 在氮气下向装配有磁性搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(570mg,0.7469mmol)、无水NMP(24mL)和K_2CO_3(766mg,5.542mmol)(325目)。在氮气下在150℃将混合物在干浴中剧烈搅拌

18小时。在冷却至室温后,将混合物倒入冷却水(200mL)中,并通过添加HCl(2mL,6M,12.00mmol)将其酸化(温和发泡)。在Buchner漏斗上过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于DCM和少量甲醇中,并且蒸发所得混浊溶液。通过硅胶快速层析(金40g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化产物。产物在约1%甲醇洗脱。蒸发溶剂,随后在DCM/己烷中研磨并蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的外消旋8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(404mg,83%)。ESI-MS m/z计算值653.2596,实验值654.33(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)。

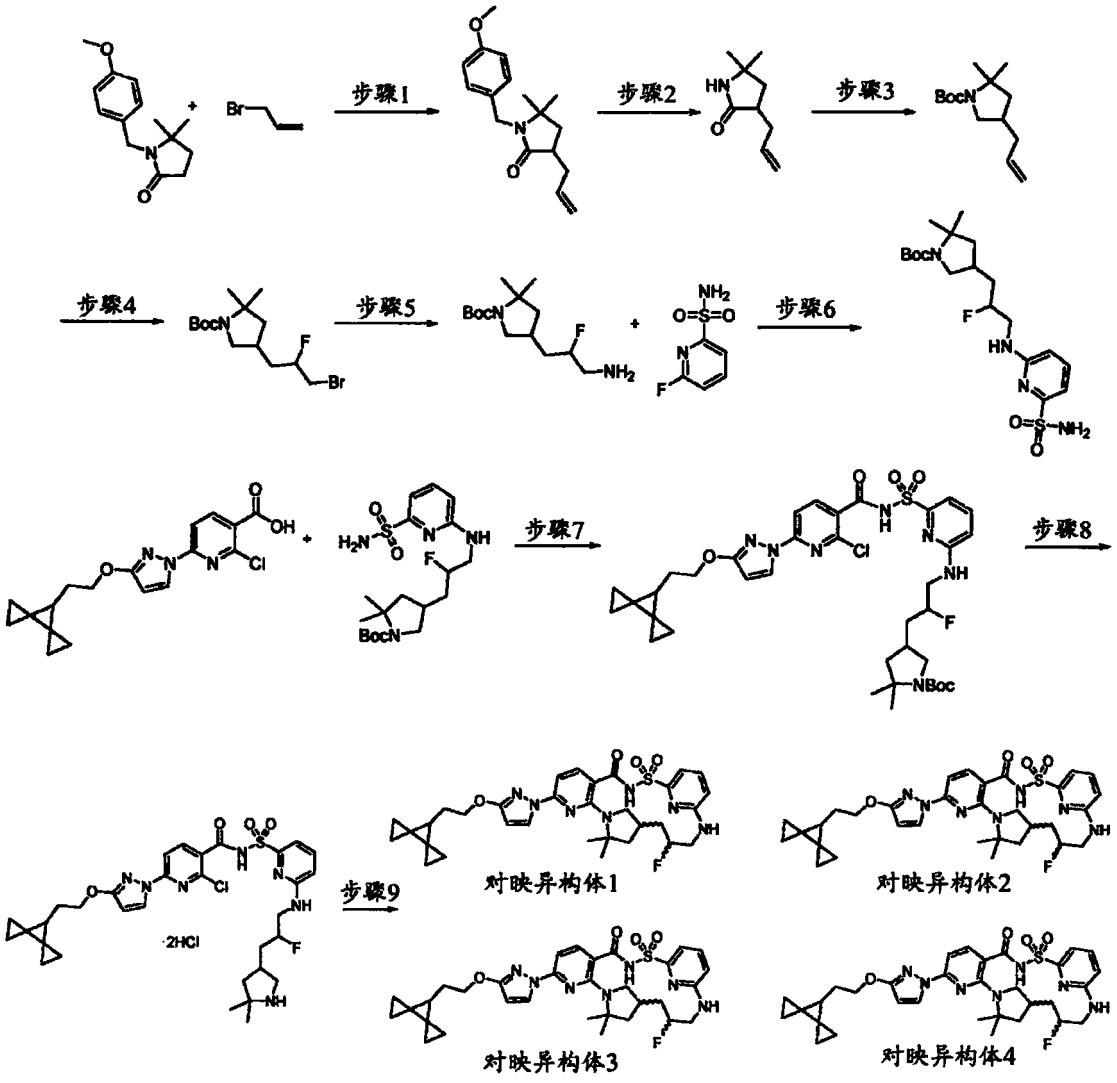
[4866] 通过手性SFC(使用ChiralPak AS-3(250×21.2mm),40℃的5μM柱,流动相24% MeOH(无改性剂),76%CO_2,流速:70mL/min,浓度:31mg/mL在MeOH中,注入体积:500μL,压力:156巴,波长:280nm)对两种对映异构体进行分离。蒸发溶剂后,通过硅胶快速层析(24g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)第二次纯化对映异构体中的每一个。蒸发溶剂后,在DCM/己烷中研磨化合物。蒸发溶剂,得到呈白色固体的两种对映异构体。

[4867] 化合物305,SFC峰1。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(174mg,70%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.71(t,J=7.9Hz,1H),7.52(d,J=10.2Hz,1H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=8.3Hz,2H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.48(dt,J=37.1,12.7Hz,1H),4.22(t,J=6.8Hz,2H),3.30(宽s,1H),3.12(t,J=8.6Hz,1H),2.77(t,J=10.6Hz,1H),2.39(br s,1H),2.27-2.03(m,2H),1.93(dd,J=11.7,5.2Hz,1H),1.82(q,J=6.6Hz,2H),1.72(t,J=12.4Hz,1H),1.63(s,3H),1.54(s,3H),1.48(t,J=6.6Hz,1H),0.90-0.75(m,4H),0.69-0.60(m,2H),0.55-0.39(m,2H)。ESI-MS m/z计算值653.2596,实验值654.33(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)。

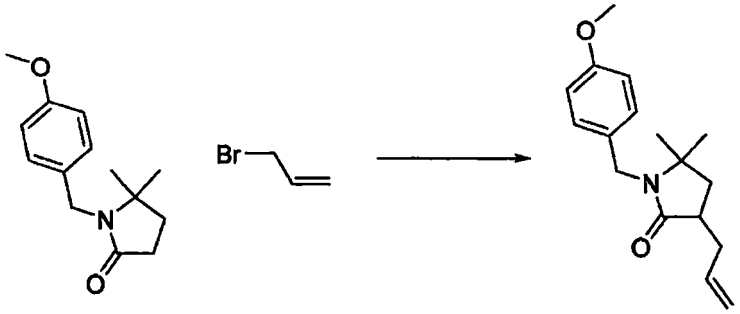
[4868] 化合物304,SFC峰2。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16,16-二氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(178mg,71%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.53(s,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.71(t,J=7.9Hz,1H),7.52(d,J=10.1Hz,1H),7.21(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=8.3Hz,2H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.48(dt,J=37.3,12.4Hz,1H),4.22(t,J=6.7Hz,2H),3.30(宽s,1H),3.12(t,J=8.6Hz,1H),2.77(t,J=10.6Hz,1H),2.39(br s,1H),2.26-2.05(m,2H),1.93(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),1.82(q,J=6.6Hz,2H),1.72(t,J=12.4Hz,1H),1.64(s,3H),1.54(s,3H),1.48(t,J=6.6Hz,1H),0.90-0.77(m,4H),0.72-0.60(m,2H),0.56-0.45(m,2H)。ESI-MS m/z计算值653.2596,实验值654.33(M+1)$^+$;保留时间:2.34min(LC方法B)。

[4869] 实施例200:制备8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物309,SFC峰1)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,

9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物308,SFC峰2)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体3)(化合物307,SFC峰3)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体4)(化合物306,SFC峰4)

[4870] 

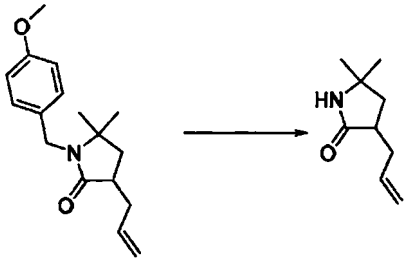
[4871] 步骤1:3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4872] 

[4873] 将二异丙胺(4.3372g,6.0mL,42.862mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液冷却至-

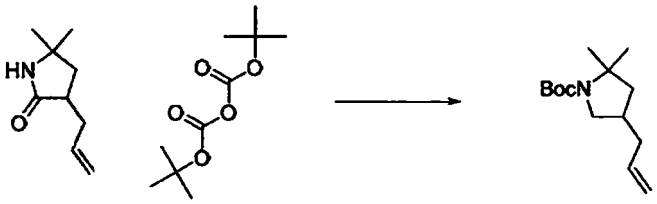
78℃,并且逐滴添加正丁基锂(17.1mL,2.5M,42.862mmol)。搅拌溶液三十分钟,接着逐滴添加1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(10g,42.862mmol)在THF(10mL)中的溶液并接着搅拌一个小时。将3-溴丙-1-烯(5.1853g,3.71mL,42.862mmol)逐滴添加至反应混合物,在-78℃搅拌一小时并接着经30分钟使其升温至0℃。接着将反应物用饱和氯化铵(100mL)淬灭并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,并且通过硅胶层析(0-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(8.75g,71%)。ESI-MS m/z计算值273.1729,实验值274.0(M+1)$^+$;保留时间:2.97min(LC方法P)。

[4874] 步骤2:3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮

[4875] 

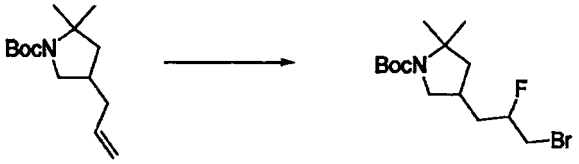
[4876] 将3-烯丙基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(7.75g,28.350mmol)溶解于乙腈(140mL)和水(16mL)中,接着在室温逐份添加硝酸铈铵(64.559g,113.40mmol),并搅拌反应物3小时。接着,将其用盐水(300mL)淬灭并且用EtOAc(3×150mL)萃取。将有机级分合并,经硫酸钠干燥并蒸发,通过硅胶柱层析,使用0-100%已烷-乙酸乙酯纯化残余物,得到3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(3.77g,76%)。ESI-MS m/z计算值153.1154,实验值154.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61min(LC方法P)。

[4877] 步骤3:4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4878] 

[4879] 将3-烯丙基-5,5-二甲基-吡咯烷-2-酮(3.77g,24.605mmol)在THF(25mL)中的溶液在回流下逐滴添加到$LiAlH_4$(2.8016g,3.05mL,73.815mmol)在THF(50mL)中的悬浮液中。使混合物回流3小时,冷却至0℃,并接着非常缓慢地添加水(2.8mL),随后添加15%重量/重量氢氧化钠(2.8mL)和水(8.4mL)。使混合物升温至室温,并添加Boc_2O(6.4440g,6.7832mL,29.526mmol)。将混合物搅拌16小时,过滤并且用THF研磨滤饼。将有机级分合并并且蒸发,通过硅胶柱层析,使用0-5%乙酸乙酯/己烷纯化残余物,得到4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.06g,77%)。^{1}H NMR(250MHz,氯仿-d)δ5.93-5.58(m,1H),5.15-4.89(m,2H),3.82-3.48(m,1H),2.90(q,J=10.9Hz,1H),2.32-1.97(m,3H),1.94-1.75(m,1H),1.50-1.25(m,16H)。ESI-MS m/z计算值239.1885,实验值240.3(M+1)$^+$;保留时间:3.53min(LC方法P)。

[4880] 步骤4:4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4881] 

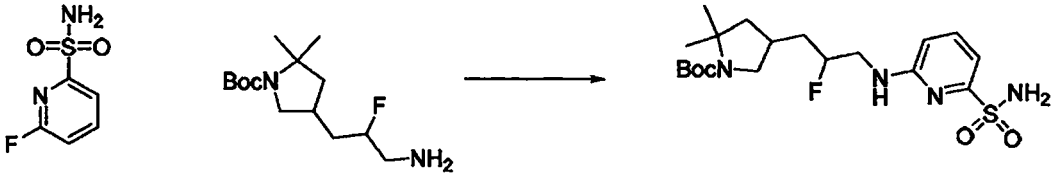
[4882] 将4-烯丙基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.8801mmol)和三氢氟化三乙胺(710mg,1.6296mmol)在DCM(10mL)中的溶液冷却至0℃,并添加NBS(500mg,2.8092mmol)。使混合物升温至室温并且搅拌4小时。用饱和碳酸氢钠(50mL)淬灭混合物,分离水相并用DCM(100mL)萃取。将有机级分合并、经硫酸钠干燥并且蒸发。通过硅胶柱层析,使用0-10%乙酸乙酯/已烷纯化残余物,得到呈无色油状物的4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(420mg,65%)。^{1}H NMR(250MHz,$CDCl_3$)δ4.87-4.42(m,1H),3.86-3.54(m,1H),3.55-3.22(m,2H),3.07-2.75(m,1H),2.56-2.18(m,1H),2.12-1.71(m,3H),1.71-1.57(m,1H),1.51-1.38(m,12H),1.35-1.24(m,3H)。ESI-MS m/z计算值337.1053,实验值338.5$(M+1)^+$;保留时间:3.59min(LC方法P)。

[4883] 步骤5:4-(3-氨基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4884] 

[4885] 向4-(3-溴-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.26g,6.5477mmol)在DMF(28ml)中的溶液中添加NaN_3(0.6g,9.1832mmol),并且在45℃搅拌混合物18小时。将混合物用水(150mL),随后用饱和碳酸氢钠(150mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×200mL)萃取混合物。将有机层用盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈棕色油状物的中间体叠氮化物。向此叠氮化物中间体油状物在乙酸乙酯(30mL)中的溶液中添加单水合氧化铂(0.5g,2.2018mmol)。在巴尔振荡器中在40psi下将混合物氢化1小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液,得到呈深色油状物的4-(3-氨基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.59g,87%)。ESI-MS m/z计算值274.2057,实验值275.6$(M+1)^+$;保留时间:3.51min(LC方法Q)。

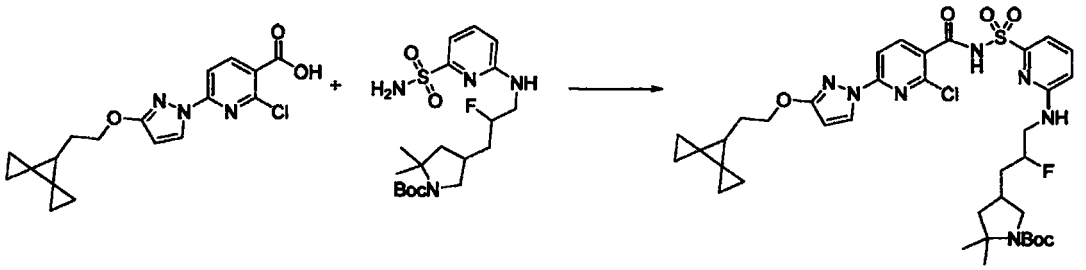
[4886] 步骤6:4-[2-氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)-氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4887] 

[4888] 向4-(3-氨基-2-氟-丙基)-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.59g,5.6791mmol)和6-氟吡啶-2-磺酰胺(1.3g,7.0103mmol)在DMSO(10mL)中的混合物中添加DIEA(2.2260g,3mL,17.223mmol)。在110℃下搅拌混合物16小时。使混合物冷却至室温,并且用水/盐水(100/100mL)和乙酸乙酯(150mL)处理混合物。将有机层经硫酸钠干燥,通过硅藻土垫过滤并浓缩。将残余物(2.1g,与来自先前反应的0.56g产物合并)溶解于DMSO(10mL)中并且装载于制备型-HPLC柱(Varian C_{18} 10μm5×30cm;流速:60mL/min;流动相A:水;流动相B:乙腈;方法:40-90%B,经45min)。将纯级分合并并浓缩以移除乙腈。用乙酸乙酯(2×

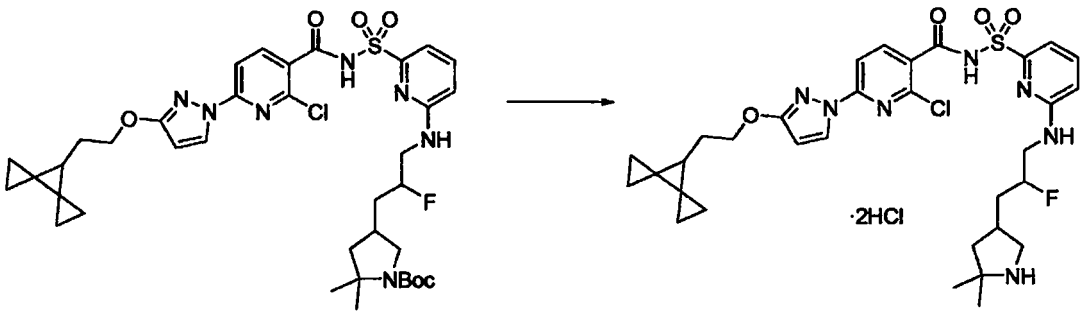
100mL)萃取所得水相。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥并且浓缩,得到呈白色固体的4-[2-氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,58%)。^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d_6)δ7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.27(t,J=5.8Hz,1H),7.12(s,2H),7.00(d,J=7.1Hz,1H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),4.95-4.46(m,1H),3.77-3.40(m,3H),2.95-2.73(m,1H),2.40-2.15(m,1H),2.02-1.85(m,1H),1.83-1.57(m,3H),1.54-1.29(m,12H),1.25(s,3H)。ESI-MS m/z计算值430.205,实验值431.5(M+1)$^+$;保留时间:2.35min(LC方法R)。

[4889] 步骤7:4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]-2-氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4890] 

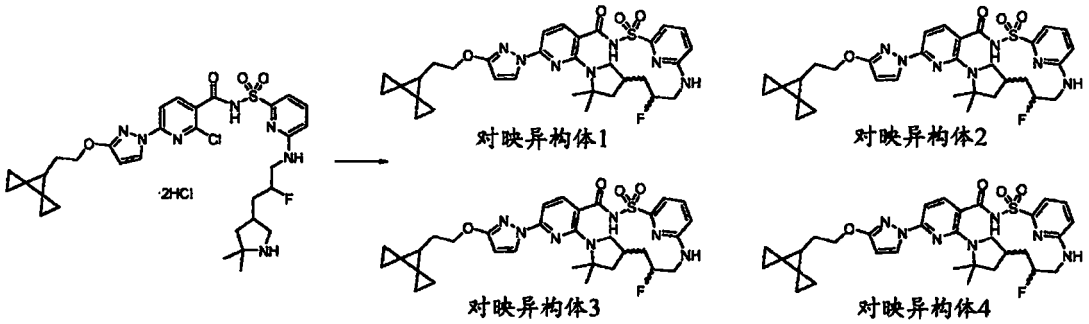
[4891] 在氮气下向100mL圆底烧瓶中装入2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酸(573mg,1.593mmol)和无水THF(10mL)。添加CDI(315mg,1.943mmol),并且在氮气下在室温搅拌混合物2小时。再添加150mg CDI,并且在室温搅拌混合物15小时,以达到完全转化。在单独的20mL烧瓶中,在氮气气氛下制备4-[2-氟-3-[(6-氨磺酰基-2-吡啶基)氨基]丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(693mg,1.610mmol)在无水THF(5mL)中的溶液,并且随后通过注射器将其添加到活化酯溶液中。通过注射器添加DBU(0.96mL,6.419mmol)并且在氮气气氛下在室温搅拌反应混合物5小时。减压移除溶剂并且用乙酸乙酯(40mL)和水(40mL)处理所得浓稠油状物。缓慢地添加HCl(1.8mL,6M,10.80mmol)(最终pH=5),并分离两相。用EtOAc(30ml)萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物(1.34g)溶解于DCM中并通过硅胶快速层析(80g金柱),使用乙酸乙酯/已烷的梯度(0至100%,经30min)纯化。产物在45-65% EtOAc下洗脱。合并纯级分并且蒸发溶剂,得到呈白色多泡固体的4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]-2-氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(804mg,65%)。ESI-MS m/z计算值771.2981,实验值772.39(M+1)$^+$;保留时间:2种非对映异构体可见,1:1,Rt=2.51并且Rt=2.52min(LC方法B)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。

[4892] 步骤8:2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2-氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)

[4893] 

[4894] 向100mL烧瓶中装入4-[3-[[6-[[2-氯-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羰基]氨磺酰基]-2-吡啶基]氨基]-2-氟-丙基]-2,2-二甲基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(782mg,1.013mmol)、DCM(9mL)和HCl(1.5mL,4M在二噁烷中,6.000mmol)。在室温搅拌反应物接近5小时。通过真空蒸发移除挥发物。用DCM/己烷研磨残余物并且蒸发溶剂。重复该操作,直到获得良好白色固体为止。真空干燥得到呈白色固体的2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2-氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(731mg,97%)。该产物不经任何进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值671.24567,实验值672.44$(M+1)^+$;保留时间:1.75min(LC方法B)。

[4895] 步骤9:8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(化合物309,SFC峰1)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(化合物308,SFC峰2)、8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体3)(化合物307,SFC峰3)和8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体4)(化合物306,SFC峰4)

[4896] 

[4897] 在氮气下向装配有磁性搅拌棒的100mL圆底烧瓶中装入2-氯-N-[[6-[[3-(5,5-二甲基吡咯烷-3-基)-2-氟-丙基]氨基]-2-吡啶基]磺酰基]-6-[3-(2-二螺[2.0.2.1]庚-7-基乙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(二盐酸盐)(723mg,0.9703mmol)、无水NMP(30mL)和K_2CO_3(996mg,7.207mmol)(325目)。在氮气下在150℃将混合物在干浴中剧烈搅拌18小时。在冷却至室温后,将混合物倒入冷却水(300mL)中,并通过添加HCl(2.5mL,6M,15.00mmol)将

其酸化(温和发泡)。在Buchner漏斗上过滤所得固体并大致风干。将固体溶解于DCM和少量甲醇中,并且将所得混浊溶液经硫酸钠干燥。在浓缩(910mg粗固体)后,通过硅胶快速层析(金80g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经30min)纯化溶液。产物在约2-3%甲醇下洗脱。蒸发溶剂,随后在DCM/已烷中研磨并蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(467mg,76%)(4种异构体的混合物)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)观察到若干非对映异构体δ12.57和12.50(两个s,共1H),8.25-8.19(m,1H),7.83(d,J=8.2Hz,1H),7.65(q,J=8.0Hz,1H),7.37-7.11(m,2H),6.98-6.74(m,2H),6.10(dd,J=4.6,2.7Hz,1H),4.87(d,J=43.7Hz,1H),4.32-4.04(m,3H),3.29-2.97(m,2H),2.92-2.60(m,1H),2.47-2.23(m,1H),2.18-1.76(m,5H),1.75-1.44(m,8H),0.87-0.77(m,4H),0.70-0.56(m,2H),0.56-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.269,实验值636.37(M+1)$^+$;保留时间:两个峰可见,Rt=2.32和Rt=2.34min(LC方法B)。

[4898] 在两个阶段中通过手性SFC分离四种立体异构体。首先使用正相SFC-MS方法,使用由Phenomenex出售的LUX-4柱(250×21.2mm,5μm粒径)(pn:00G-4491-P0-AX)纯化样品。流动相41%MeOH(无改性剂),59%CO_2,70mL/min,31mg/mL在MeOH中,注入体积=500μL,柱温=40℃,压力178巴,波长280nM。这将峰1和峰2与一起洗脱的峰3和4分离。在蒸发溶剂后,使用以下来分离峰3和4(216mg固体):chiralPak AS-3柱(250×21.2mm),5μM,流动相28%MeOH(无改性剂),72%CO_2,70mL/min,31mg/mL在MeOH中,500μL注入体积,压力156巴,波长280mm。在蒸发溶剂后,通过硅胶快速层析(12g柱),使用甲醇/二氯甲烷的梯度(0至5%,经15min)纯化各化合物。对于各分离的异构体,蒸发溶剂并且在DCM/已烷中研磨残余物。蒸发溶剂,得到呈灰白色固体的产物。基于LC保留时间,峰1/2和峰3/4形成对映异构体对。这通过将峰2与峰3的QC溶液混合(其产生两个单独的峰)来证实。4种异构体的^{1}H NMR重叠证实以下观察:峰1和2具有相同的^{1}H NMR谱图,而峰3 ^{1}HNMR谱图与峰4一致。

[4899] 化合物309,SFC峰1。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体1)(98mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.50(宽s,1H),8.22(s,1H),7.82(br s,1H),7.66(t,J=7.9Hz,1H),7.24(br s,1H),7.19-7.13(br m,1H),6.95(d,J=8.2Hz,1H),6.78(br s,1H),6.10(d,J=2.9Hz,1H),4.83(br d,1H),4.22(br s,2H),4.12(br s,1H),3.26-3.02(br m,2H),2.82(br s,1H),2.44(br s,1H),2.08(br s,1H),1.98-1.44(m,12H),0.89-0.75(m,4H),0.72-0.60(m,2H),0.55-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.269,实验值636.37(M+1)$^+$;保留时间:2.33min(LC方法B)。

[4900] 化合物308,SFC峰2。ee>98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体2)(98mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.50(s,1H),8.23(d,J=2.8Hz,1H),7.84(d,J=7.4Hz,1H),7.66(t,J=7.9Hz,1H),7.24(宽s,1H),7.17(d,J=7.2Hz,1H),6.96(d,J=8.2Hz,1H),6.78(br s,1H),6.10(d,J=2.7Hz,1H),4.83(br d,J=44.5Hz,1H),4.23(tt,J=6.8,

2.7Hz,2H),4.13(br s,1H),3.15(br s,2H),2.82(br s,1H),2.44(br s,1H),2.08(br s,1H),1.97-1.42(m,12H),0.90-0.76(m,4H),0.73-0.57(m,2H),0.56-0.41(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.269,实验值636.33(M+1)$^+$;保留时间:2.33min(LC方法B)。

[4901] 化合物307,SFC峰3。ee＞98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体3)(90mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.57(s,1H),8.21(d,J＝2.8Hz,1H),7.83(d,J＝8.2Hz,1H),7.64(t,J＝7.9Hz,1H),7.33(宽d,J＝9.8Hz,1H),7.14(d,J＝7.2Hz,1H),6.94(t,J＝9.2Hz,2H),6.09(d,J＝2.8Hz,1H),4.88(d,J＝42.8Hz,1H),4.30-4.09(m,3H),3.36(m,1H与水重叠),3.01(t,J＝8.9Hz,1H),2.64(t,J＝10.7Hz,1H),2.31(宽s,1H),1.94-1.75(m,5H),1.69-1.57(m,4H),1.52(s,3H),1.48(t,J＝6.5Hz,1H),0.90-0.78(m,4H),0.68-0.59(m,2H),0.55-0.41(m,2H)。ESI-MS m/z计算值635.269,实验值636.37(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法B)。

[4902] 化合物306,SFC峰4。ee＞98%。8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-16-氟-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮(对映异构体4)(74mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.57(s,1H),8.21(d,J＝2.8Hz,1H),7.83(d,J＝8.2Hz,1H),7.64(t,J＝7.9Hz,1H),7.33(宽d,J＝9.7Hz,1H),7.13(d,J＝7.2Hz,1H),6.94(dd,J＝10.6,8.4Hz,2H),6.10(d,J＝2.7Hz,1H),4.88(d,J＝43.5Hz,1H),4.28-4.08(m,3H),3.35-3.24(m,1H与水重叠),3.04-2.92(m,1H),2.63(t,J＝10.9Hz,1H),2.31(br s,1H),1.97-1.75(m,5H),1.67-1.59(m,4H),1.52(s,3H),1.48(t,J＝6.6Hz,1H),0.91-0.76(m,4H),0.67-0.60(m,2H),0.54-0.41(m,2H)。ESI-MSm/z计算值635.269,实验值636.33(M+1)$^+$;保留时间:2.3min(LC方法B)。

[4903] 生物活性测定

[4904] 解决方案

[4905] 基础培养基(ADF+++)由以下组成:Advanced DMEM/Ham′s F12、2mM Glutamax、10mM HEPES、1μ/ml青霉素/链霉素。

[4906] 肠道类肠状物(enteroid)维持培养基(IEMM)由以下组成:ADF+++、1x B27补充剂、1×N2补充剂、1.25mM N-乙酰半胱胺酸、10mM烟酰胺、50ng/mL hEGF、10nM胃泌素、1μg/mL hR-spondin-1、100ng/mL hNoggin、TGF-b 1型抑制剂A-83-01、100μg/mL Primocin、10μM P38MAPK抑制剂SB202190。

[4907] 浴1缓冲液由以下组成:1mM $MgCl_2$、160mM NaCl、4.5mM KCl、10mM HEPES、10mM葡萄糖、2mM $CaCl_2$。

[4908] 无氯缓冲液由以下组成:1mM葡糖酸镁、2mM葡糖酸钙、4.5mM葡糖酸钾、160mM葡糖酸钠、10mM HEPES、10mM葡萄糖。

[4909] 浴1染料溶液由以下组成:浴1缓冲液、0.04%Pluronic F127、20μM甲基氧诺(Methyl Oxonol)、30μM CaCCinh-A01、30μM芝加哥天蓝。

[4910] 无氯染料溶液由以下组成:无氯缓冲液、0.04%Pluronic F127、20μM甲基氧诺、30μM CaCCinh-A01、30μM芝加哥天蓝。

[4911] 无氯染料刺激溶液由以下组成:无氯染料溶液、10μM毛喉素、100μM IBMX以及300nM化合物III。

[4912] 细胞培养

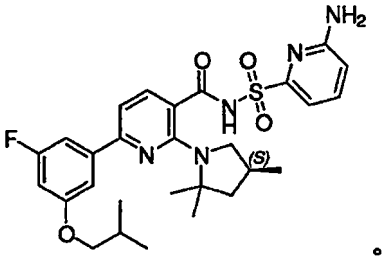
[4913] 人肠道上皮类肠状物细胞获自荷兰乌得勒支(Utrecht,The Netherlands)的荷兰皇家发育生物学和干细胞研究院(Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research),并且在如先前所描述的T-烧瓶中扩增(Dekkers JF、Wiegerinck CL、de Jonge HR、Bronsveld I、Janssens HM、de Winter-de Groot KM、Brandsma AM、de Jong NWM、Bijvelds MJC、Scholte BJ、Nieuwenhuis EES、van den Brink S、Clevers H、van der Ent CK、Middendorp S和M Beekman JM.A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids.Nat Med.2013年7月;19(7):939-45.)。

[4914] 类肠状物细胞收获和接种

[4915] 将细胞回收于细胞回收溶液中,通过以650rpm在4℃离心5min收集,重悬于TryPLE中并在37℃孵育5min。接着通过在650rpm下在4℃离心5min收集细胞,并且将其重悬于含有10μM ROCK抑制剂(RI)(反式-4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-4-吡啶基环己烷甲酰胺)的IEMM中。使细胞悬浮液流动通过40μm细胞过滤网并且以1×106个细胞/毫升重悬于含有10μM RI的IEMM中。在测定之前,将细胞以5000细胞/孔接种到多孔板中并在37℃、95%湿度和5%CO_2下孵育过夜。

[4916] 膜电位染料测定

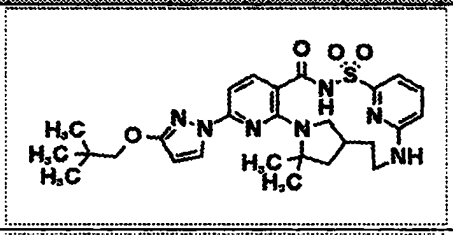
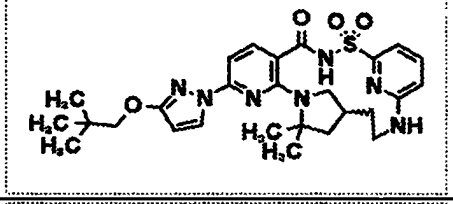
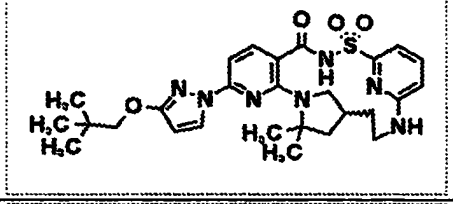
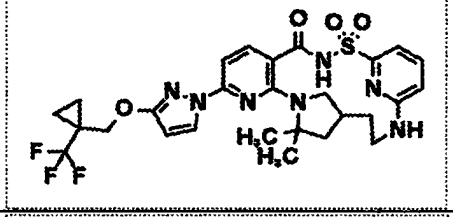
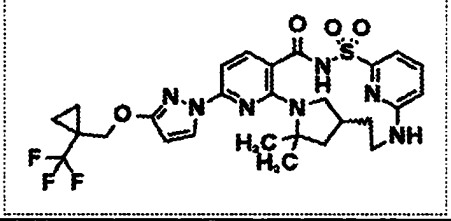
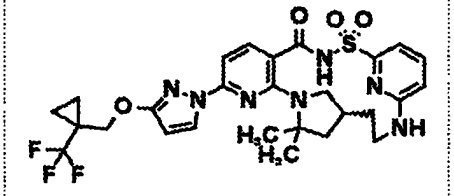
[4917] 在IEMM中在37℃、95%湿度和5%CO_2下将类肠状物细胞与测试化合物一起孵育18-24小时。在化合物孵育后,采用膜电位染料测定,使用FLIPR Tetra直接测量在急性添加10μM毛喉素和300nM化合物III之后测试化合物对于CFTR-介导的氯输送的效力和功效。简而言之,在浴1缓冲液中洗涤细胞5次。添加浴1染料溶液,并且在室温孵育细胞25min。在染料孵育之后,在无氯染料溶液中洗涤细胞3次。通过添加无氯染料刺激溶液来引发氯输送,并且读取荧光信号15min。由对急性毛喉素和300nM化合物III刺激的荧光反应的AUC确定各条件下的CFTR介导的氯输送。接着将氯输送表示为在用3μM化合物A、3μM化合物II和300nM急性化合物III三倍组合对照处理后的氯输送的百分比(活性%)。化合物A为:



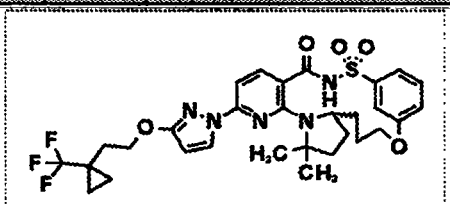
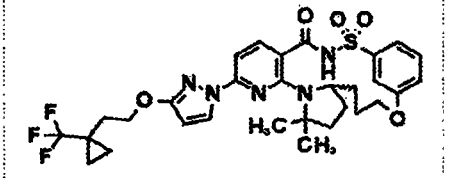
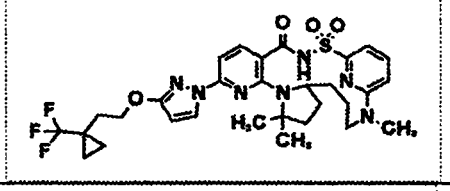
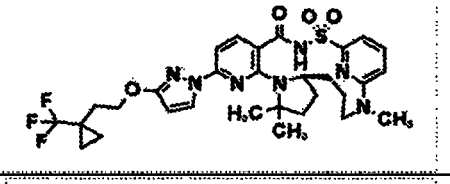
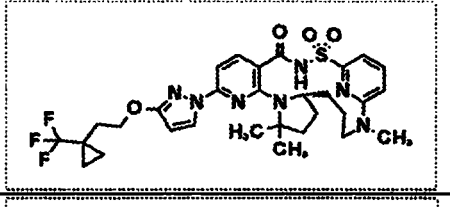
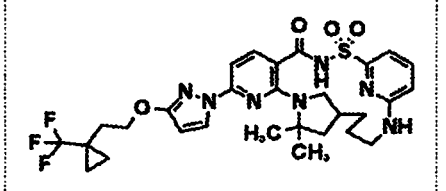
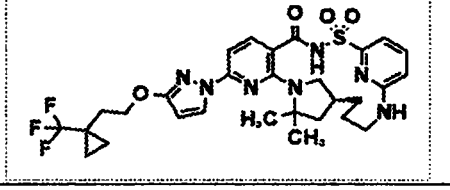
[4918] 表5反映本发明的示例性化合物的生物活性测定的结果(最大活性:+++为>60%;++为30-60%;+为<30%。EC50:+++为<1μM;++为1-3μM;+为>3μM;并且ND为"未确定")。

[4919] 表5:

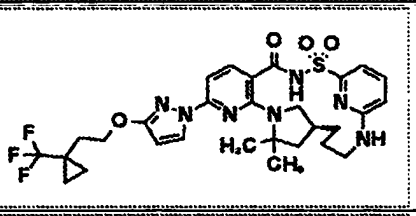
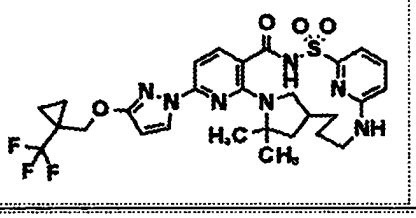
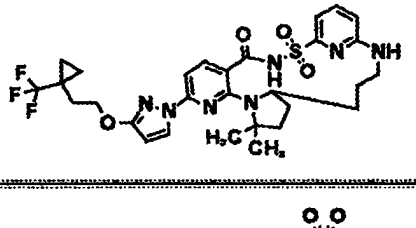
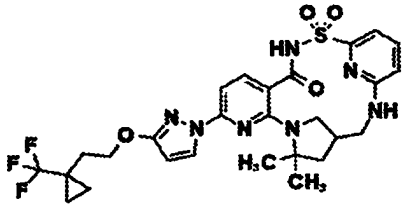
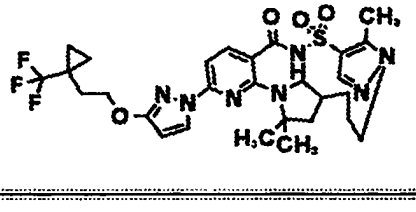
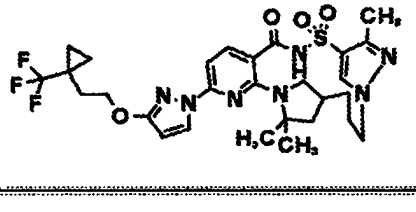
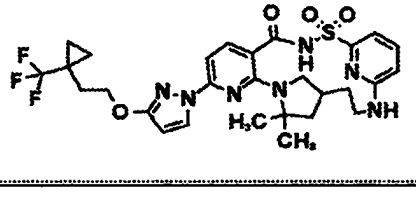
[4920]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
1		+++	+++
2		+++	++
3		+++	+++
4		+++	+++
5		+++	+++
6		+++	+++

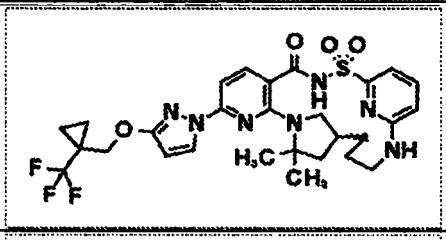
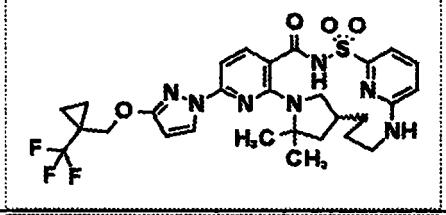
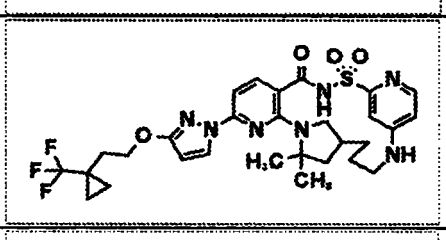
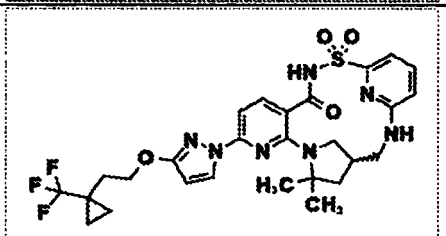
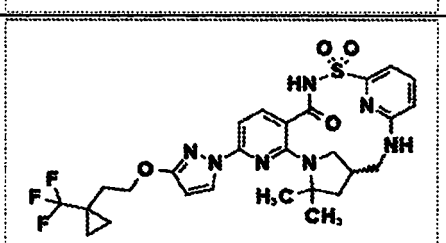
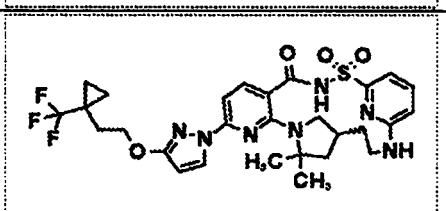
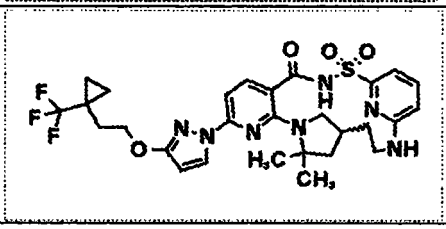
[4921]

化合物编号	分子	杀真菌性	EC50
7		++	+++
8		+	+
9		++	+++
10		+	+
11		+++	+++
12		+++	+++
13		+	++

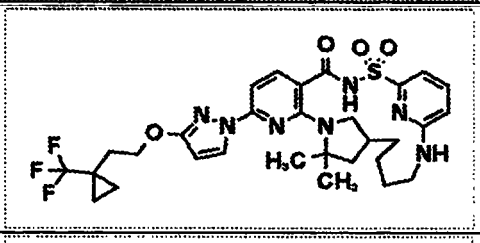
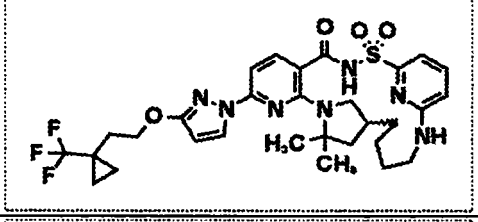
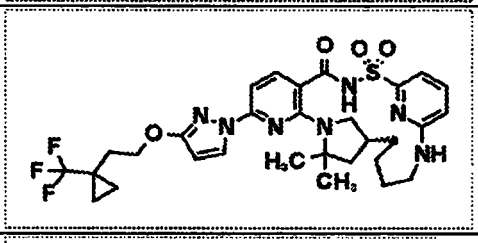
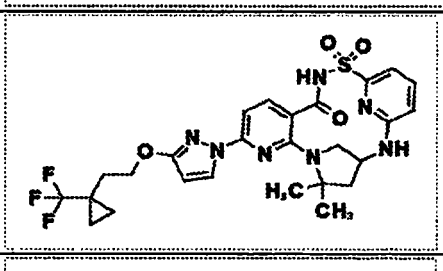
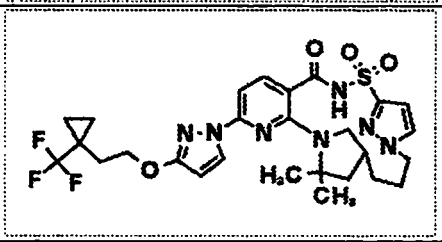
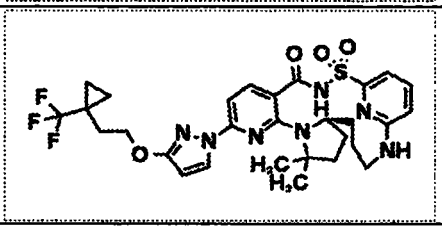
[4922]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
14		+++	+++
15		+++	+++
16		++	+++
17		++	++
18		++	+++
19		++	++
20		+++	+++

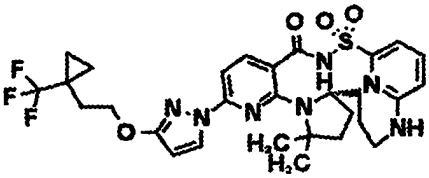
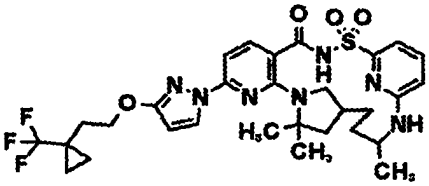
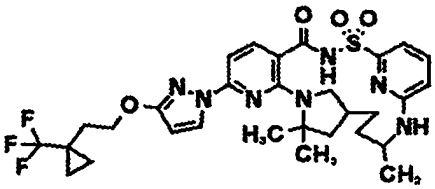
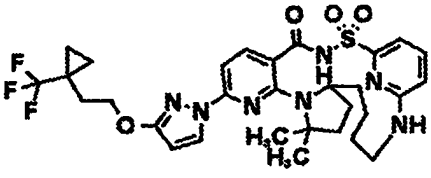
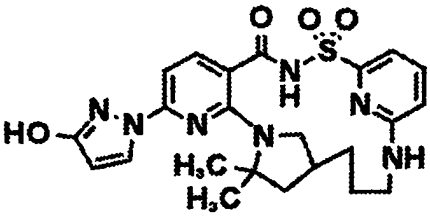
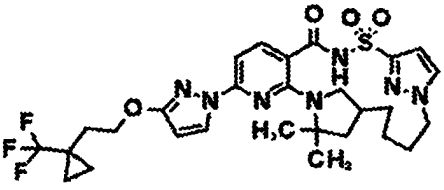
[4923]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
21		++	+
22		+++	+++
23		+	+
24		+	+
25		++	+++
26		+++	+++
27		+++	+++

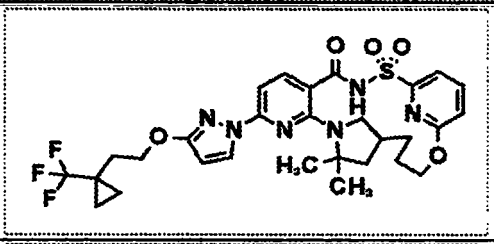
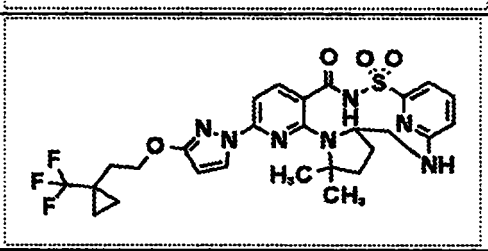
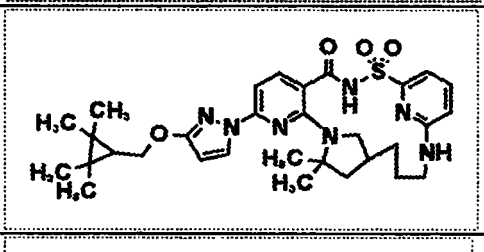
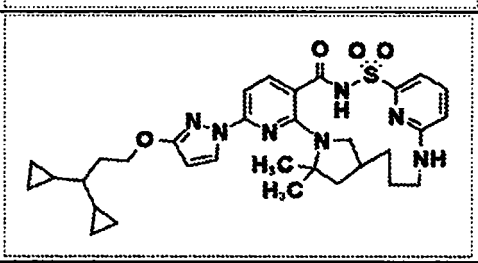
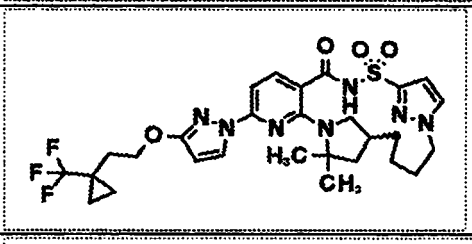
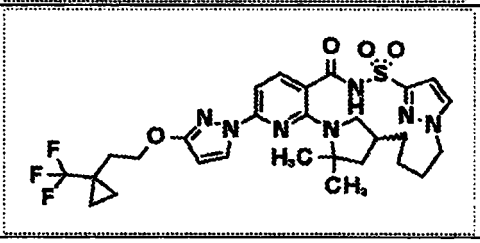
[4924]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
28		++	+++
29		++	+++
30		+++	+++
31		+	+
32		+++	+++
33		+	+

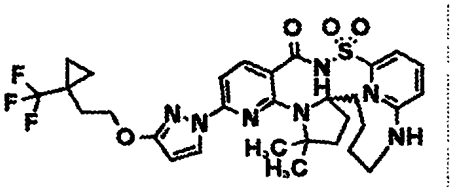
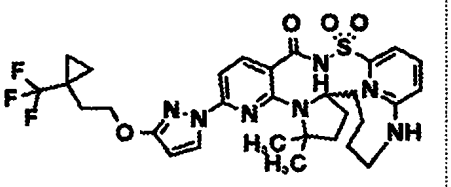
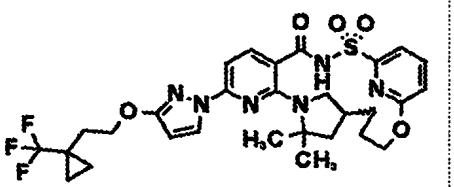
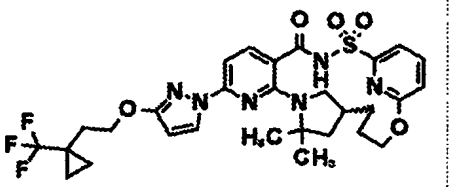
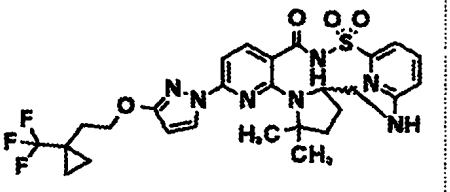
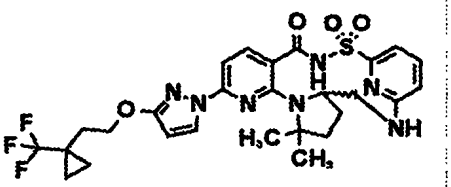
[4925]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
34		+++	+++
35		+++	+++
36		+++	+++
37		+	+++
38		++	+
39		+++	++

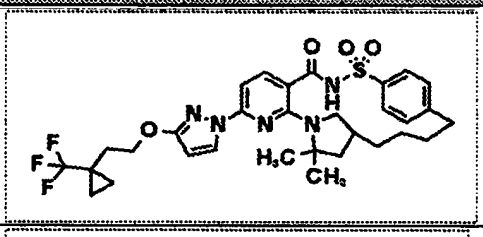
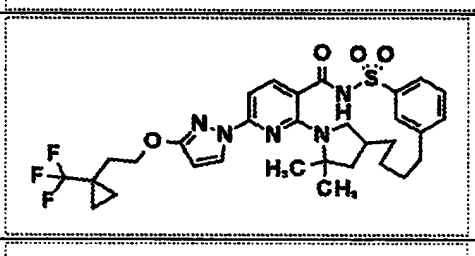
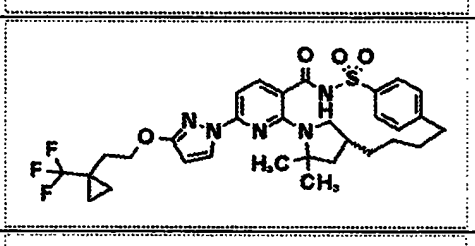
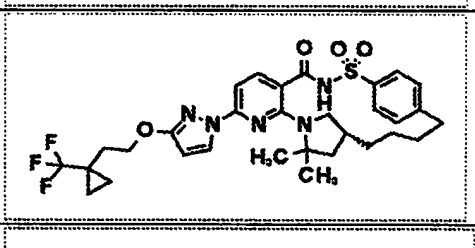
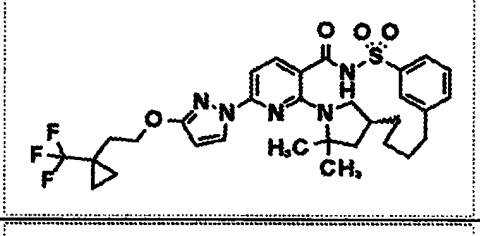
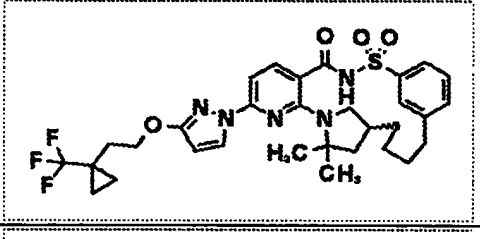
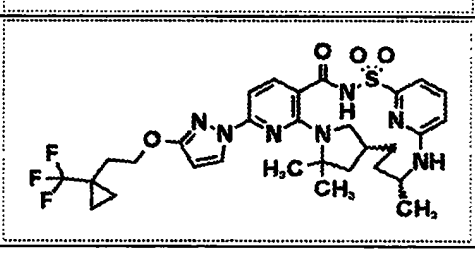
[4926]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
40		++	+++
41		+	+
42		+++	+++
43		+++	+++
44		++	+
45		+++	+++

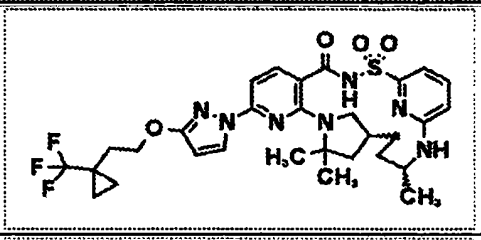
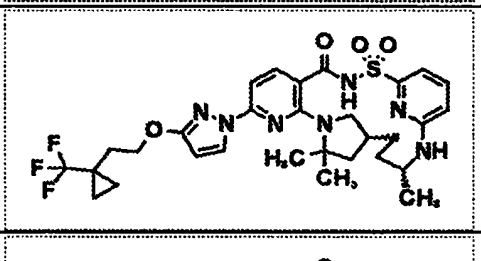
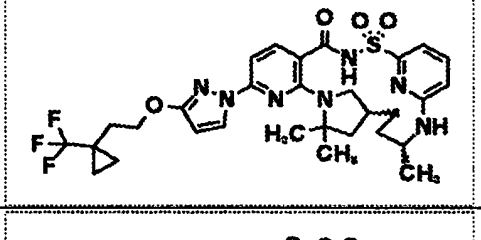
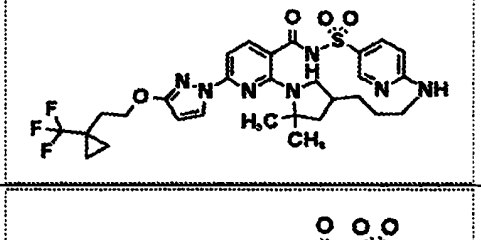
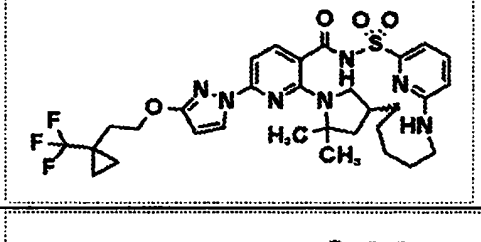
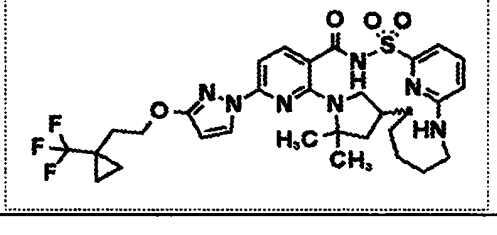
[4927]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
46		+	+
47		+++	+++
48		+	+
49		+++	+++
50		+	+
51		+	+

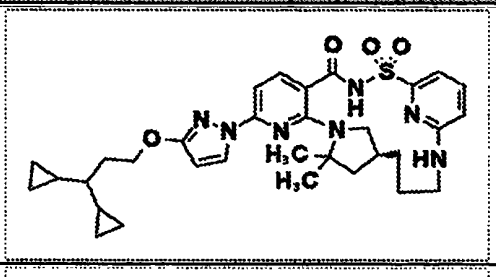
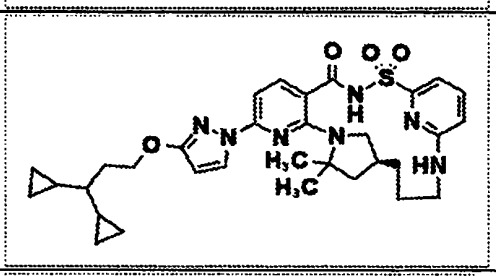
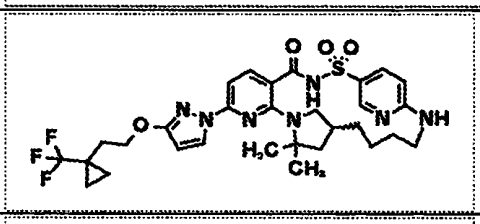
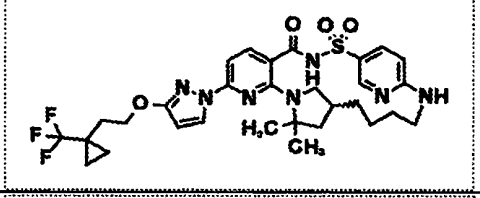
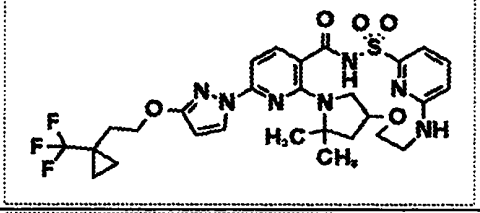
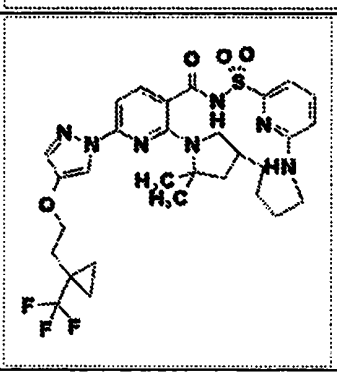
[4928]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
52		++	+++
53		+++	+++
54		++	++
55		+++	+++
56		+	+++
57		++	+++
58		+	+++

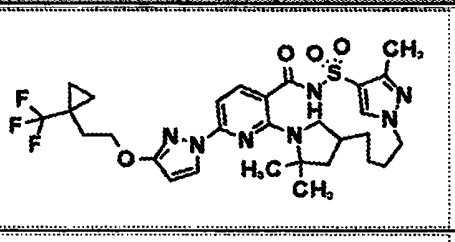
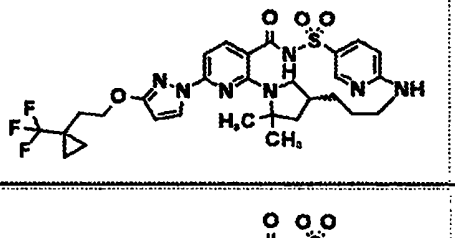
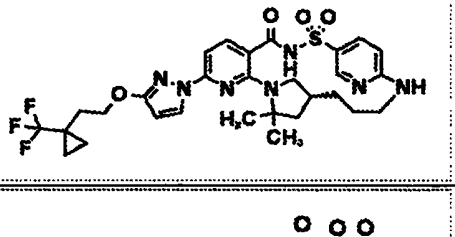
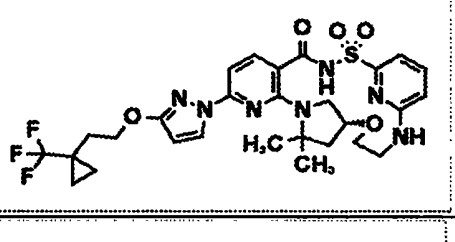
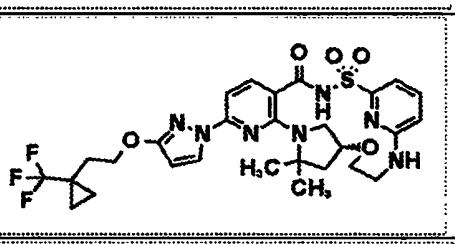
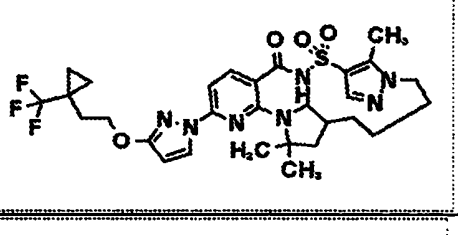
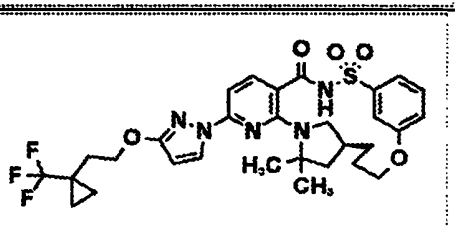
[4929]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
59		+++	+++
60		+++	+++
61		+++	+++
62		+++	+++
63		+++	+++
64		++	+++

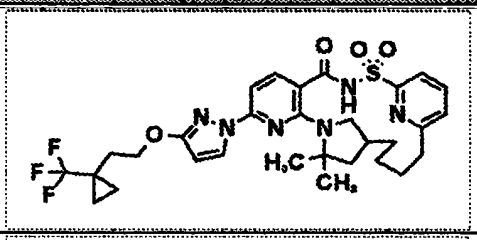
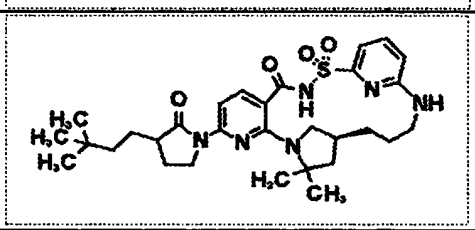
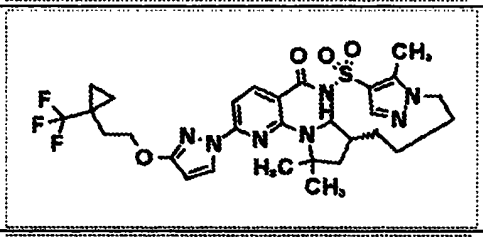
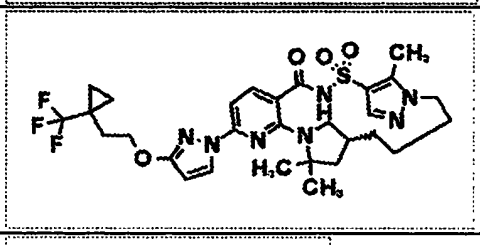
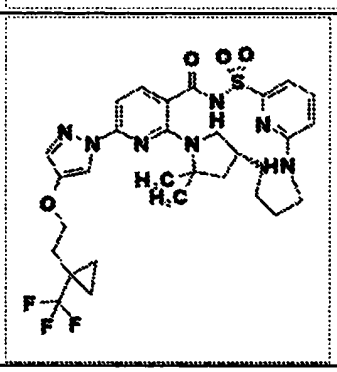
[4930]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
65		++	+++
66		+++	+++
67		+++	+++
68		++	+++
69		+++	+++
70		++	+++

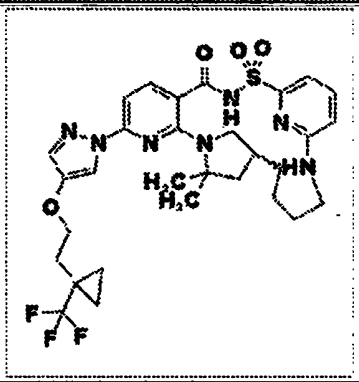
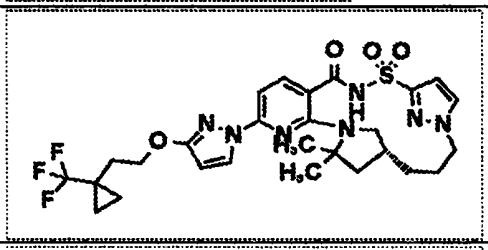
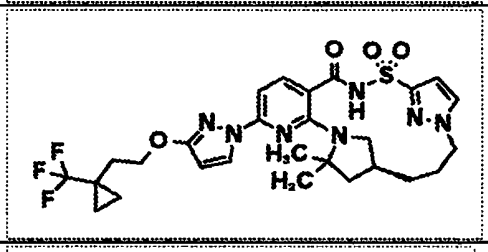
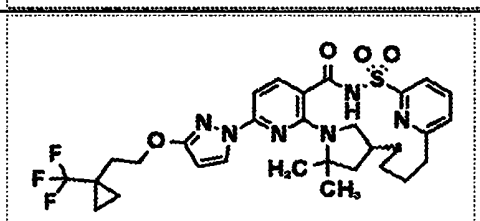
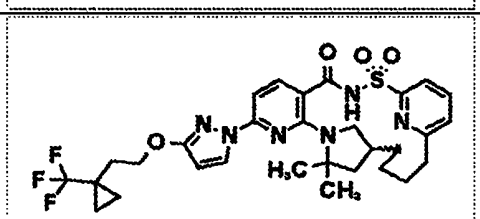
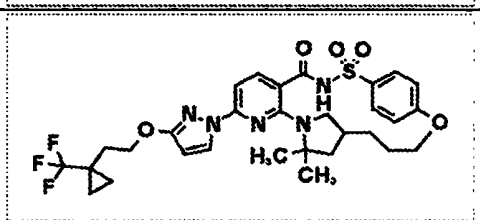
[4931]

化合物编号	分子	杀虫活性	EC50
71		+	+
72		+	+
73		+++	+++
74		+	++
75		+++	+++
76		ND	ND
77		+++	+++

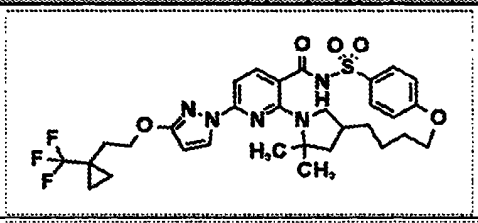
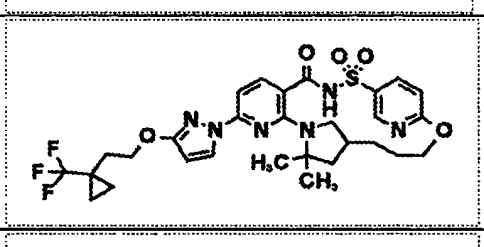
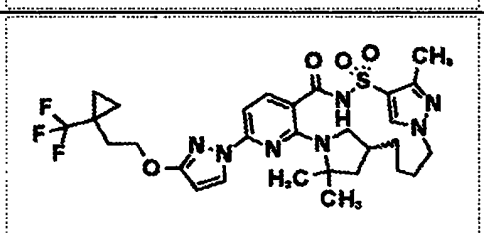
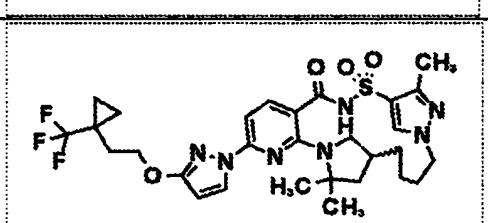
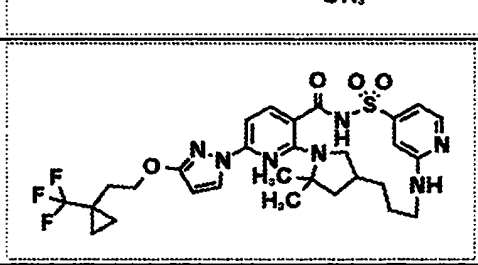
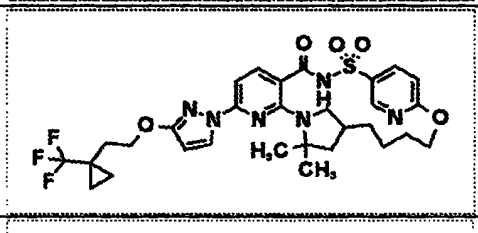
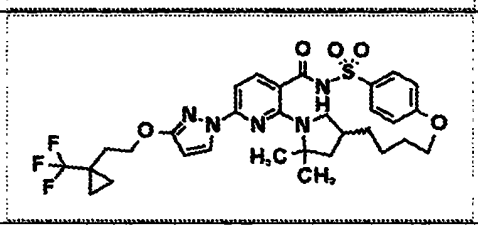
[4932]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
78		+++	+++
79		++	+++
80		+	+
81		++	+++
82		+	+

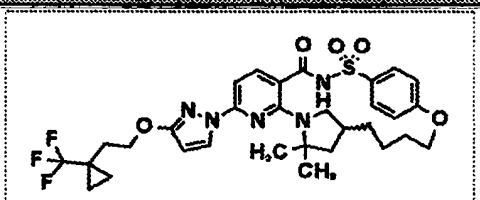
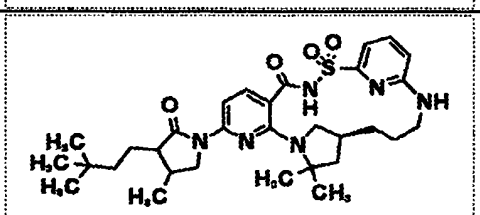
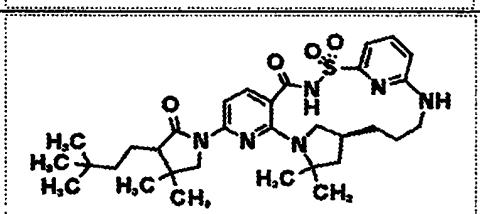
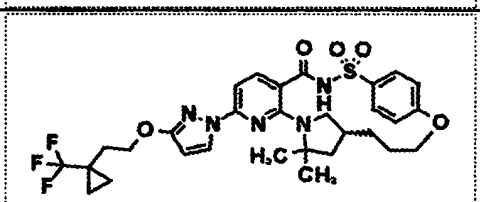
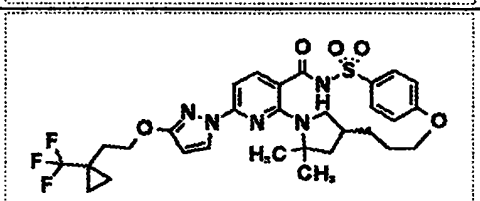
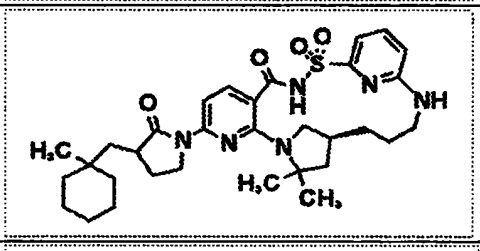
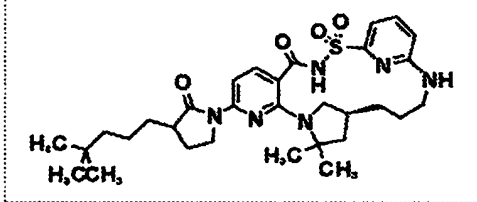
[4933]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
83		++	+++
84		+	+
85		+++	+++
86		+	+
87		+++	+++
88		++	+++

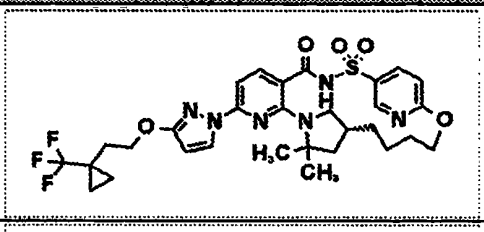
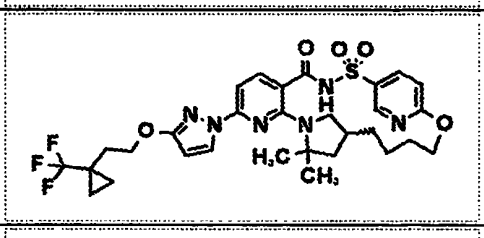
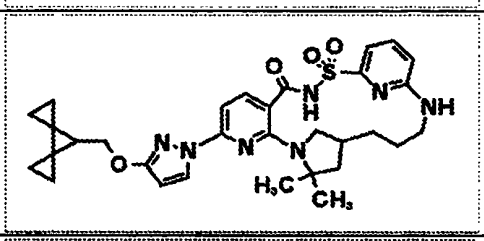
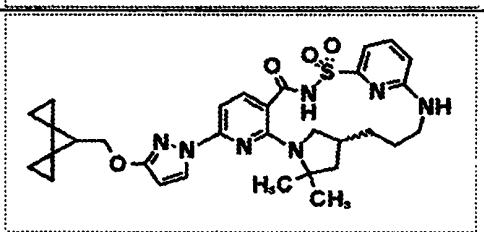
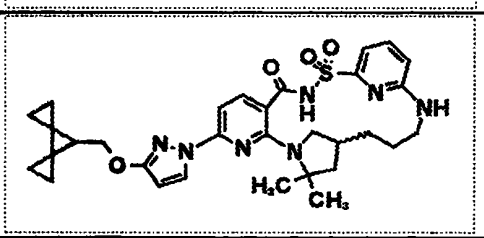
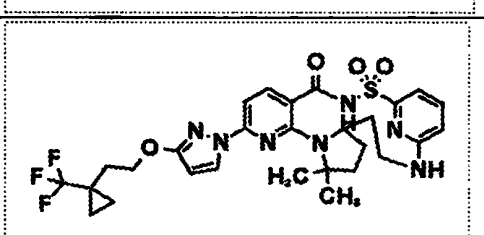
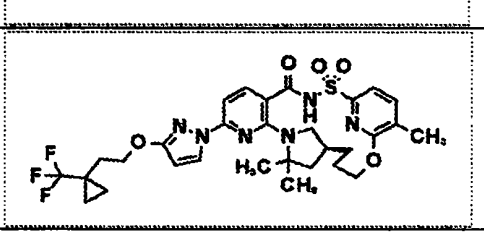
[4934]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
89		++	+++
90		++	+++
91		+	+
92		++	+++
93		+++	+++
94		+	+
95		++	+++

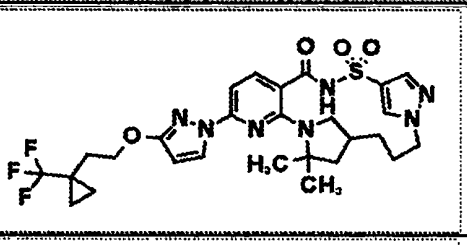
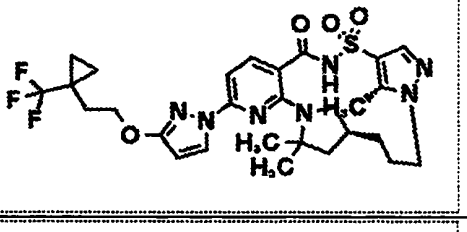
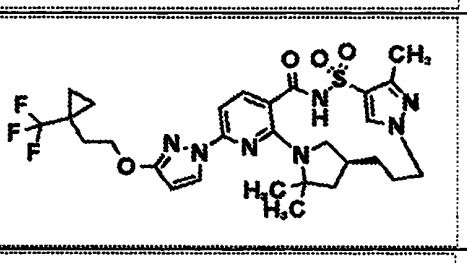
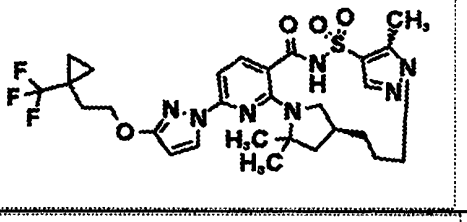
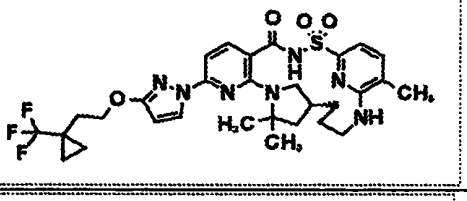
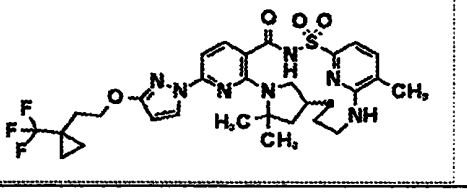
[4935]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
96		+	+
97		+++	+++
98		++	+++
99		+++	+++
100		+	+
101		++	+++
102		+++	+++

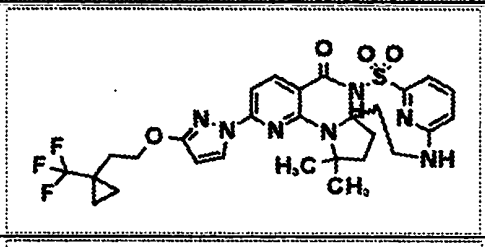
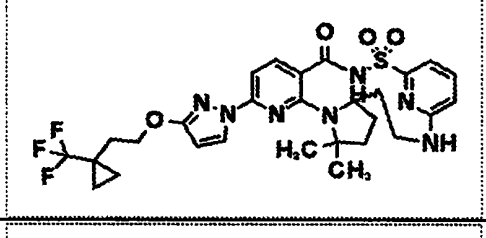
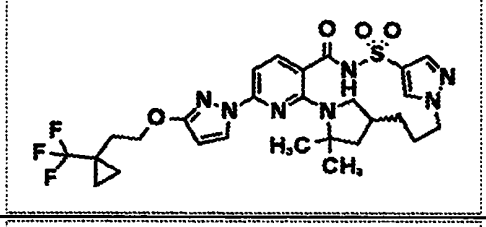
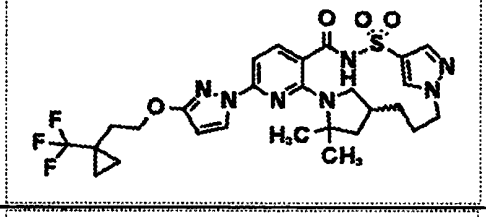
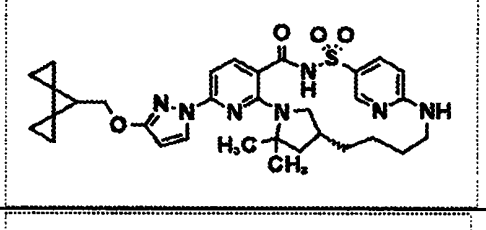
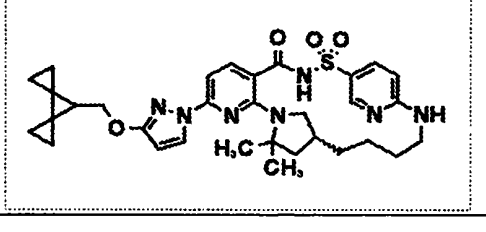
[4936]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
103		++	+++
104		+	+
105		+++	+++
106		+++	+++
107		+++	+++
108		++	+++
109		++	+++

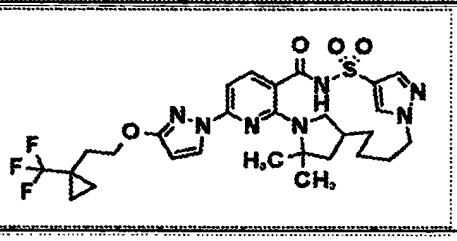
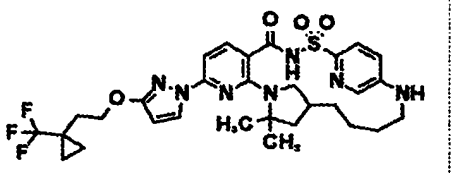
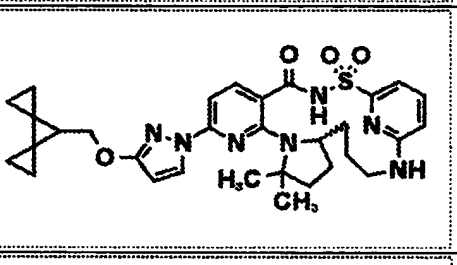
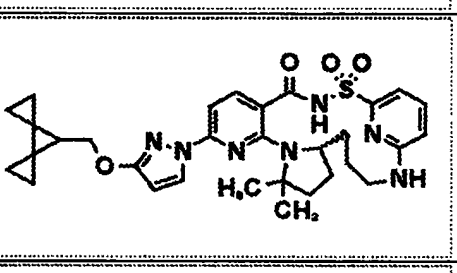
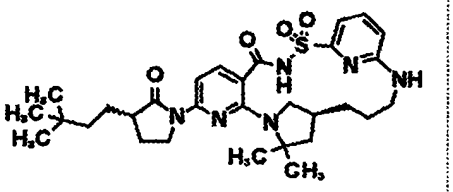
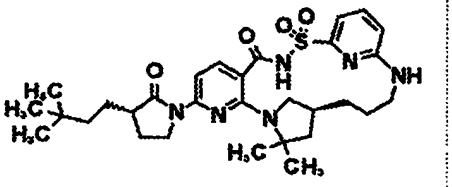
[4937]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
110		++	+++
111		+++	+++
112		++	+++
113		++	++
114		+	+
115		+++	+++

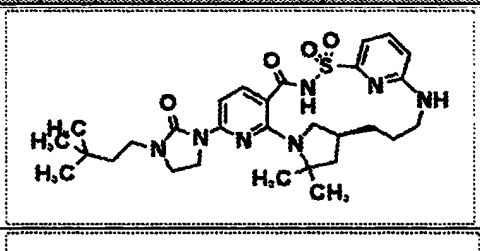
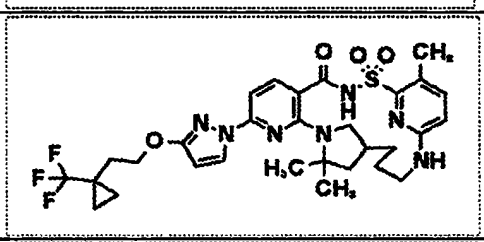
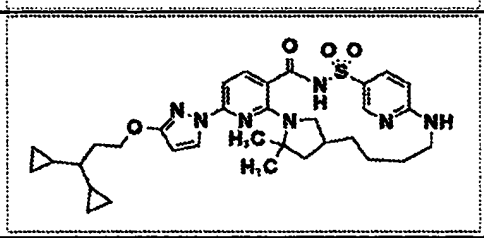
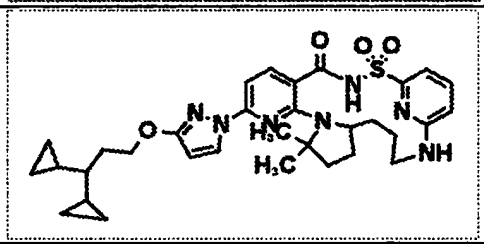
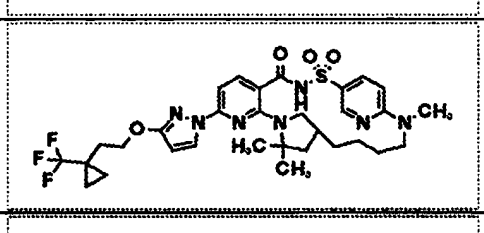
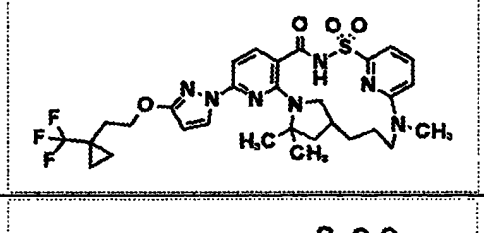
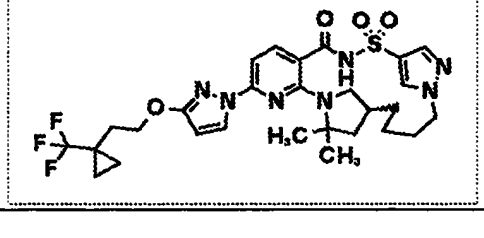
[4938]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
116		++	+++
117		++	+++
118		+	++
119		+++	+++
120		++	+++
121		+++	+++

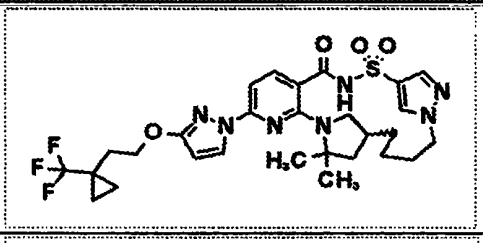
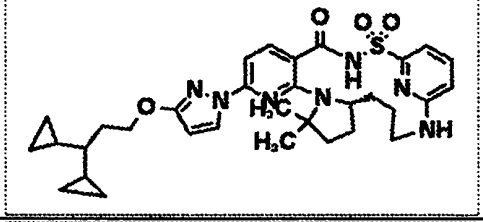
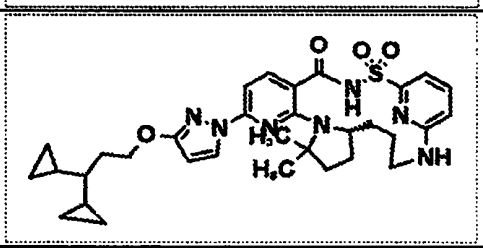
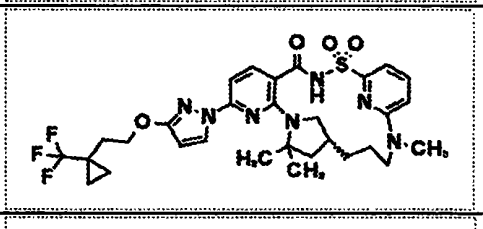
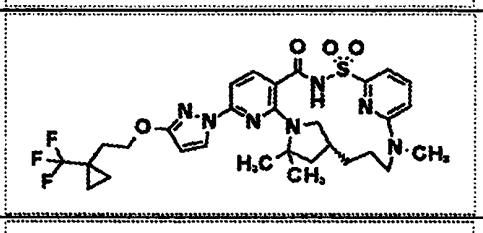
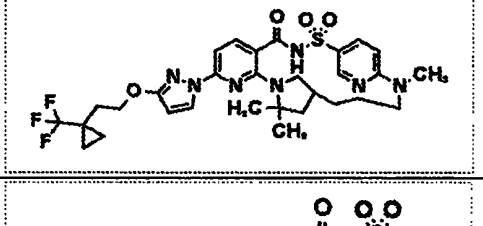
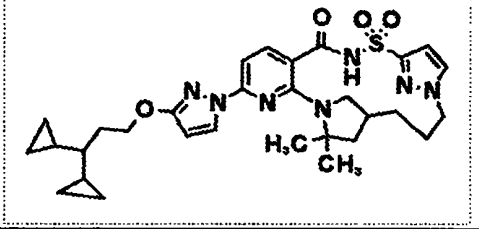
[4939]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
122		++	+++
123		+++	+++
124		+++	+++
125		+	+++
126		++	+++
127		+++	+++

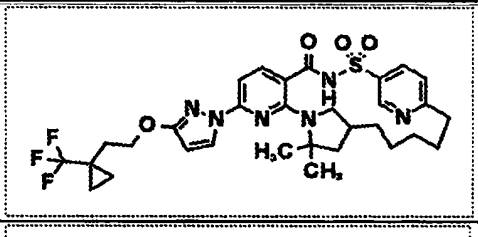
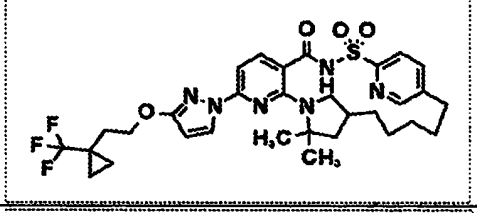
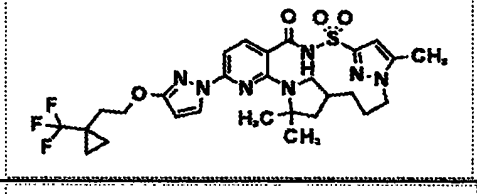
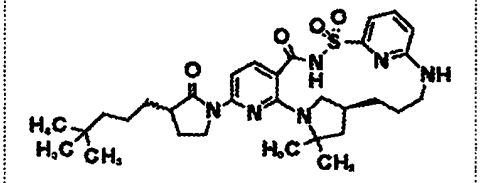
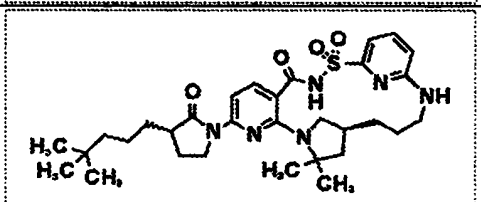
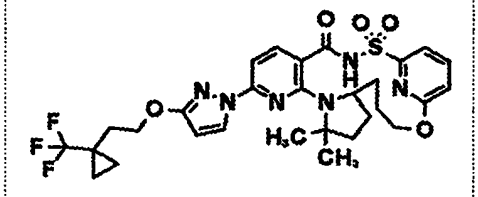
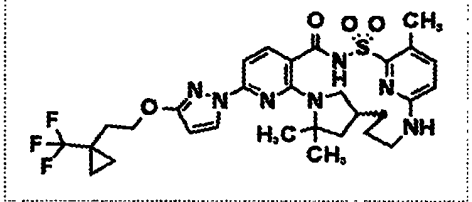
[4940]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
128		+++	+++
129		+++	+++
130		+++	+++
131		++	+++
132		++	+++
133		+++	+++
134		+	+++

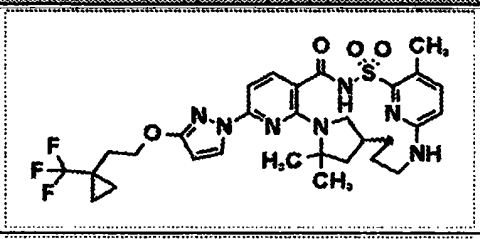
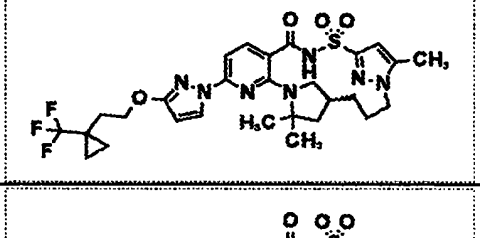
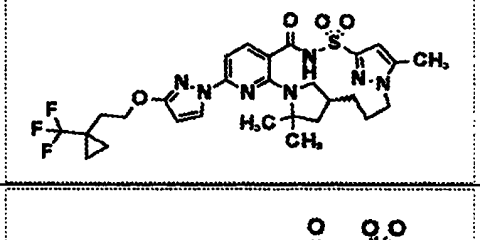
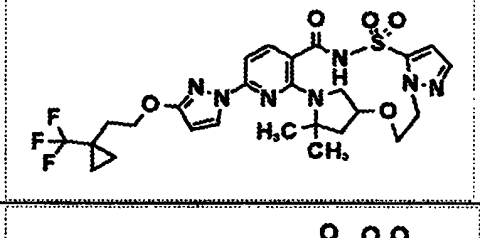
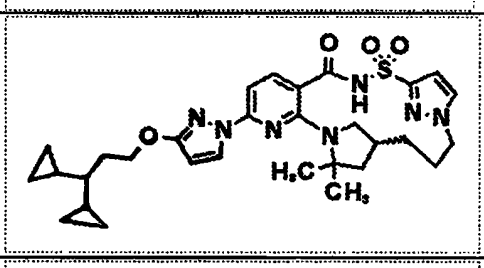
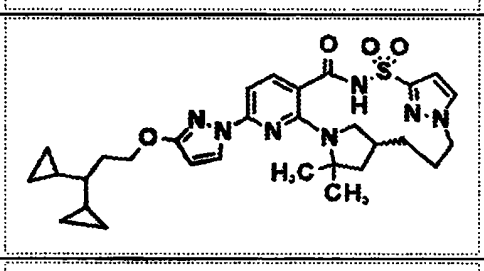
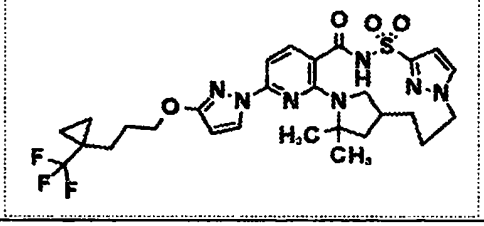
[4941]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
135		+++	+++
136		+++	+++
137		+	+
138		+	+
139		+++	+++
140		++	+++
141		+++	+++

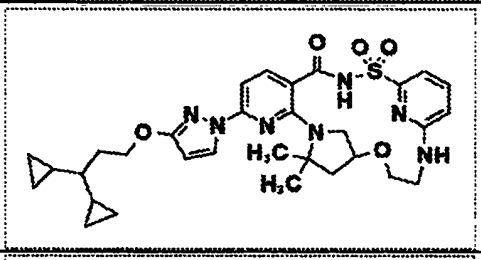
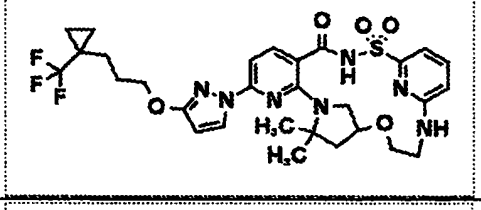
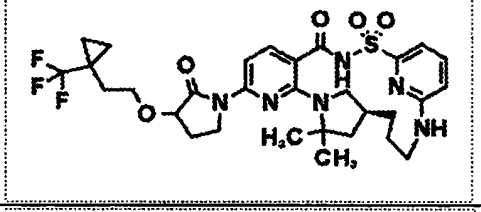
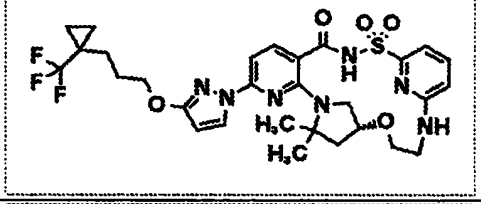
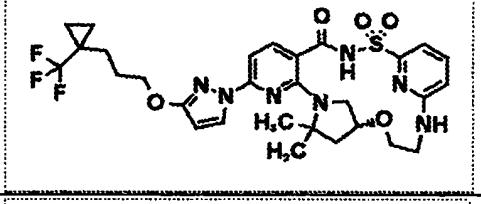
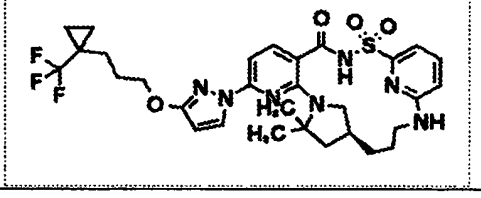
[4942]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
142		+	+++
143		+	++
144		++	+++
145		+++	+++
146		+++	+++
147		++	+++
148		+	+

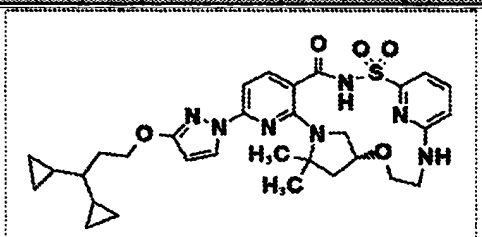
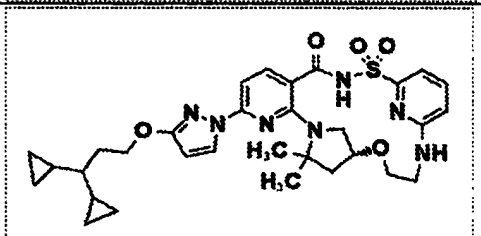
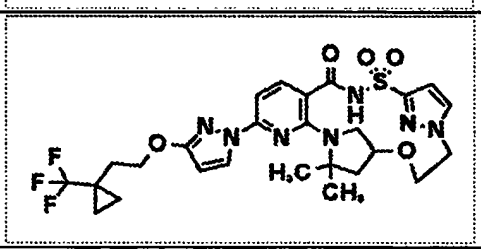
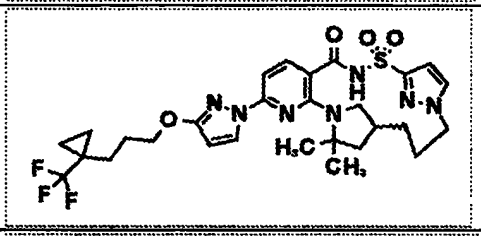
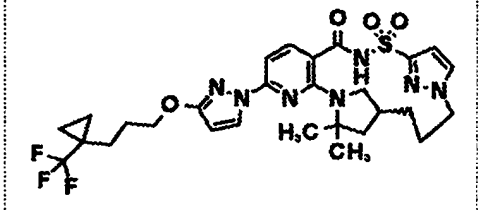
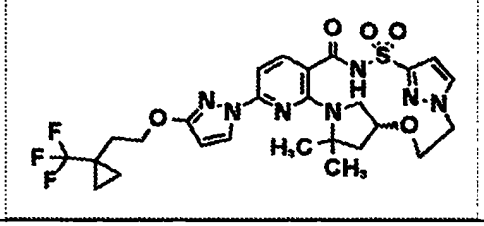
[4943]

化合物编号	分子	活性	EC50
149		+++	+++
150		+	++
151		+++	+++
152		+	+
153		+	+
154		+++	+++
155		+++	+++

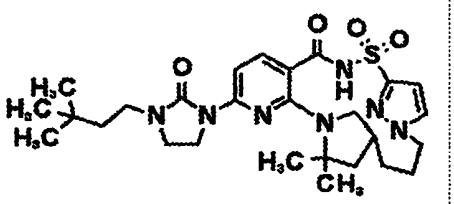
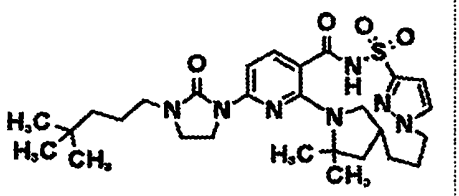
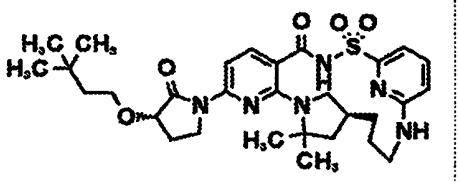
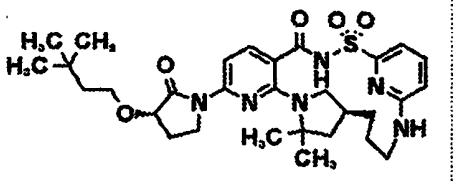
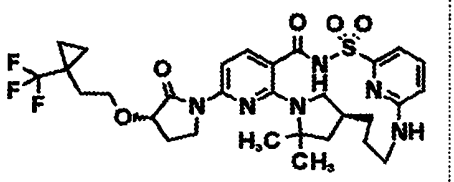
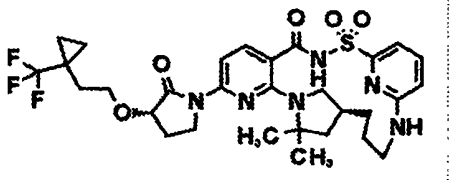
[4944]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
156		+++	+++
157		+++	+++
158		+++	+++
159		+	+
160		+++	+++
161		+++	+++

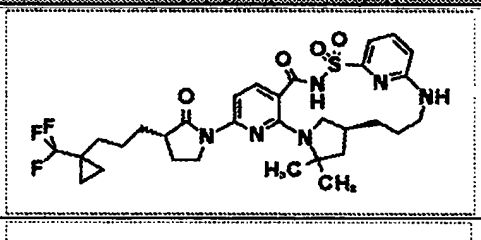
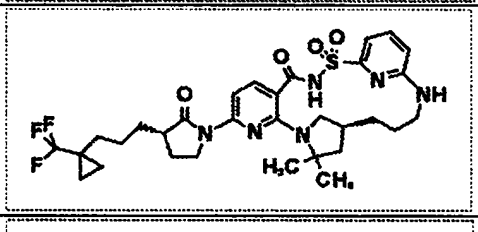
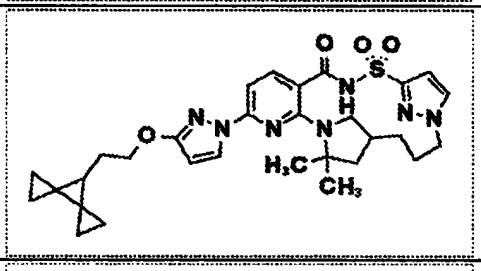
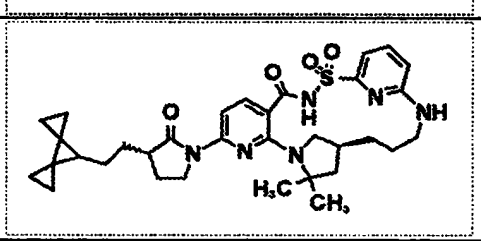
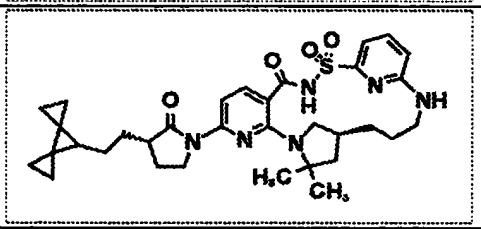
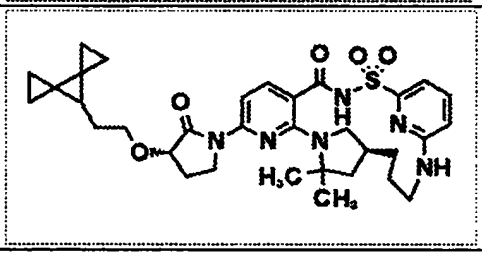
[4945]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
162		++	++
163		++	+++
164		++	++
165		+	+
166		+++	+++
167		++	+++

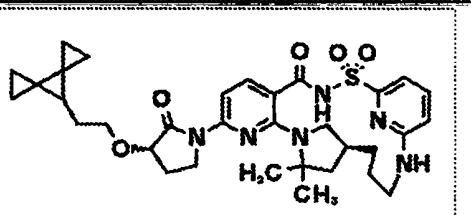
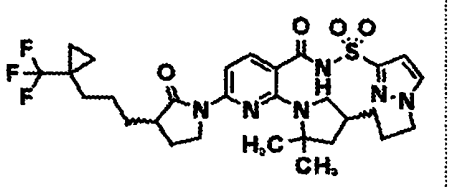
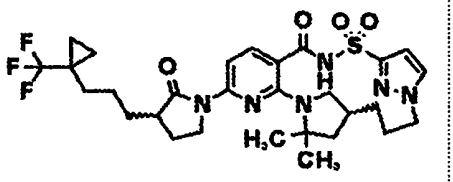
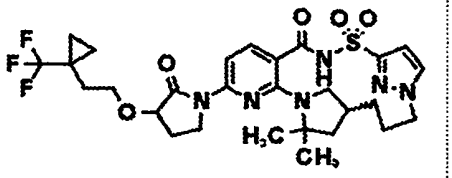
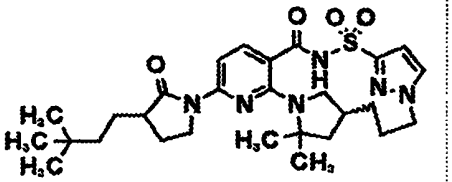
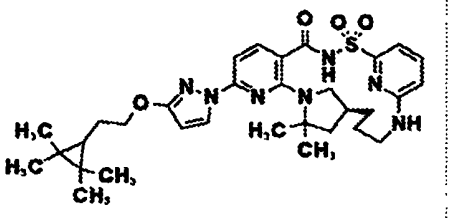
[4946]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
168		+	+
169		++	+++
170		++	+++
171		+++	+++
172		++	+++
173		+++	+++

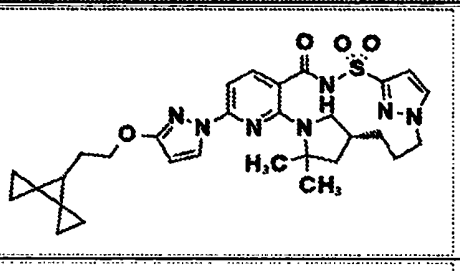
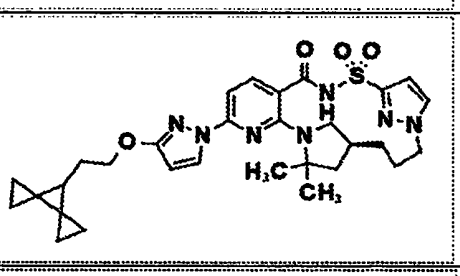
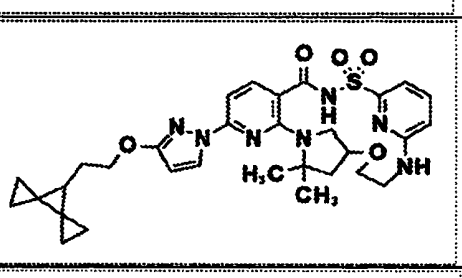
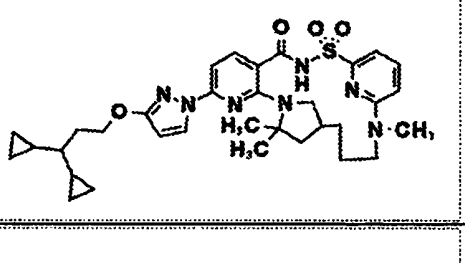
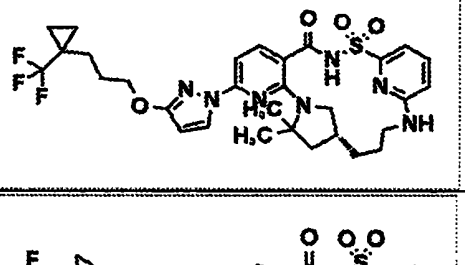
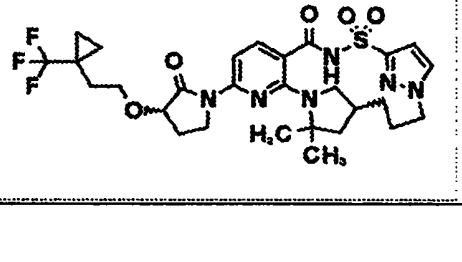
[4947]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
174		+++	+++
175		+++	+++
176		+++	+++
177		++	+++
178		+++	+++
179		++	+++

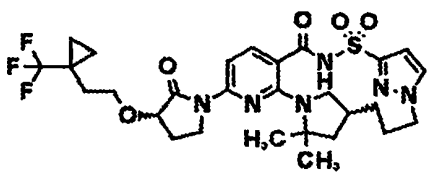
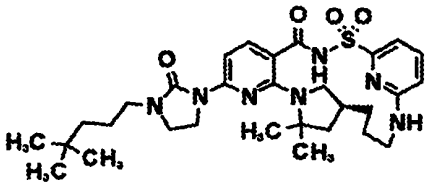
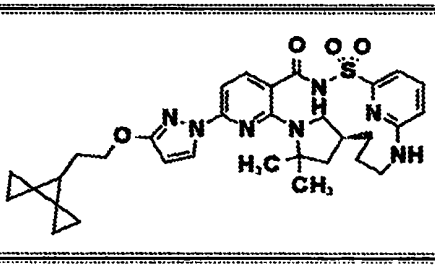
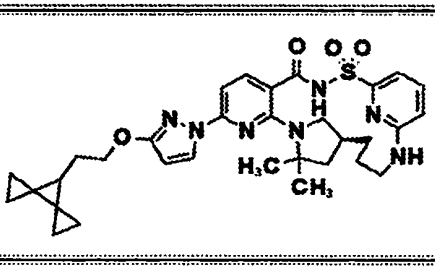
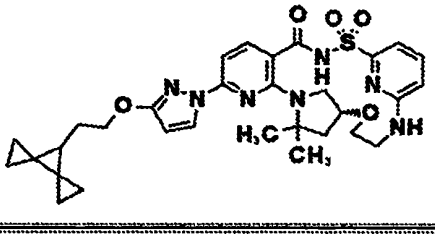
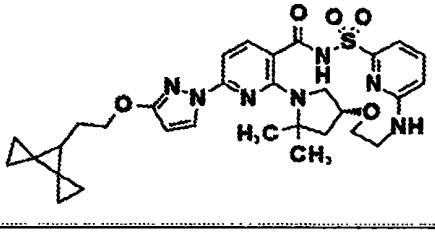
[4948]

化合物编号	分子	杀虫活性	EC50
180		+++	+++
181		++	++
182		++	+++
183		++	+++
184		+	++
185		+++	+++

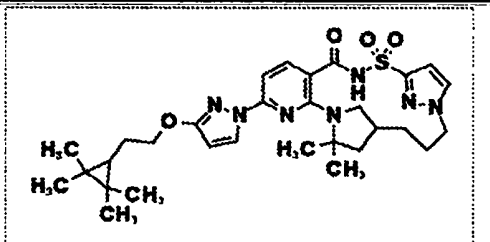
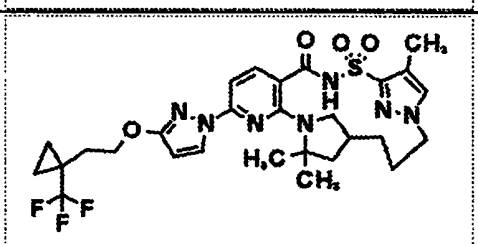
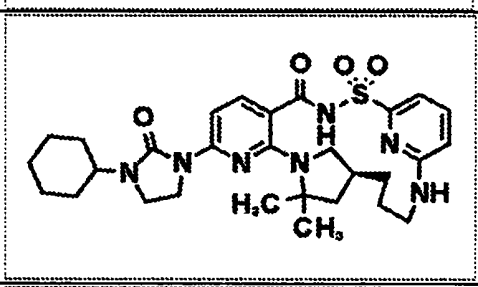
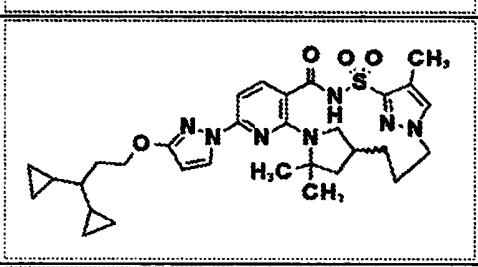
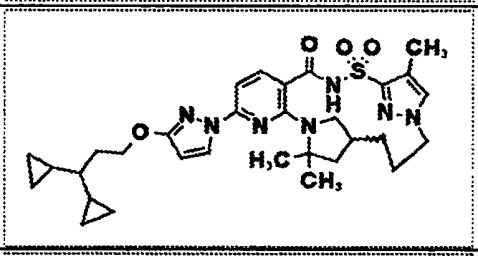
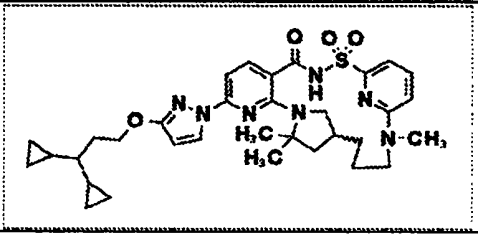
[4949]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
186		+	+++
187		+++	+++
188		+++	+++
189		+++	+++
190		++	+++
191		++	+++

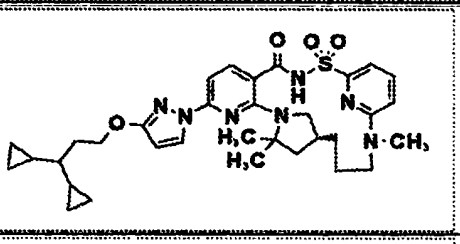
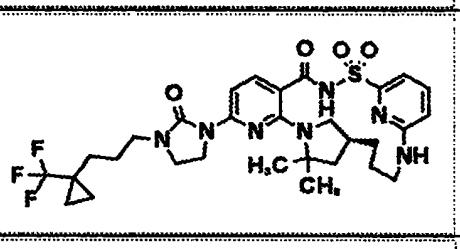
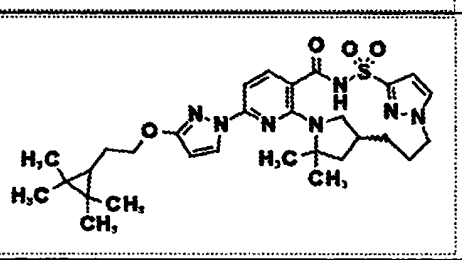
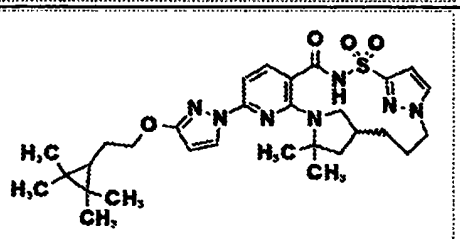
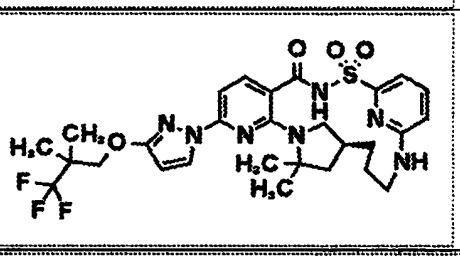
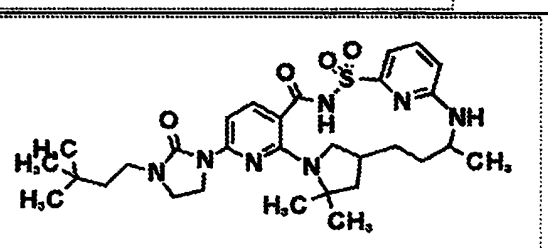
[4950]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
192		+++	+++
193		+++	+++
194		++	+++
195		+++	+++
196		++	++
197		+++	+++

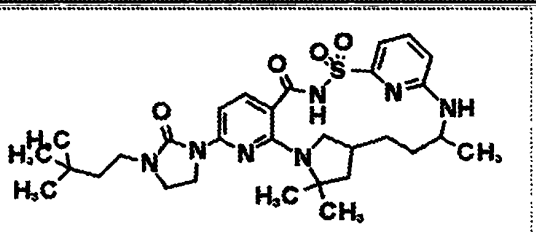
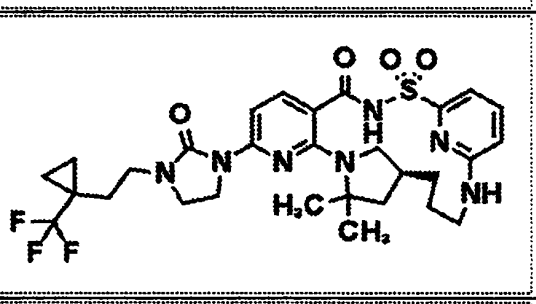
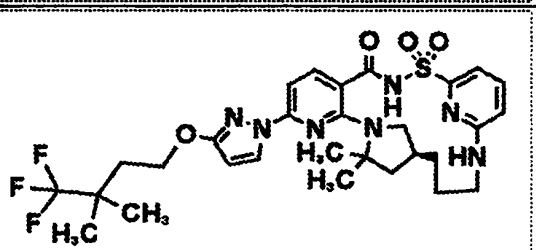
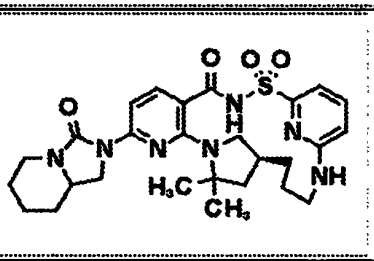
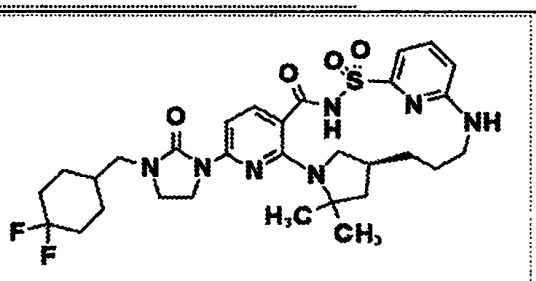
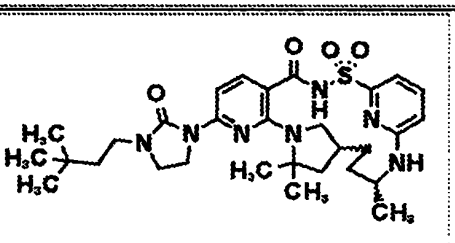
[4951]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
198		ND	ND
199		++	+++
200		+	+++
201		+	+
202		++	+++
203		+++	+++

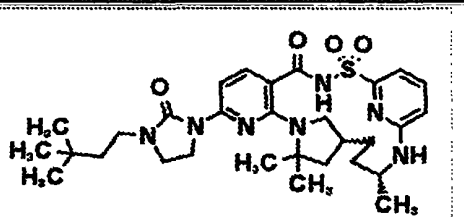
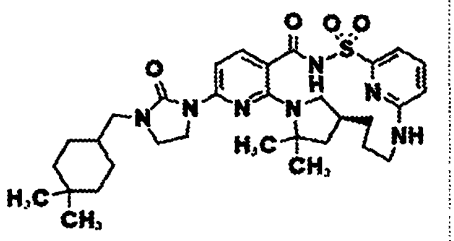
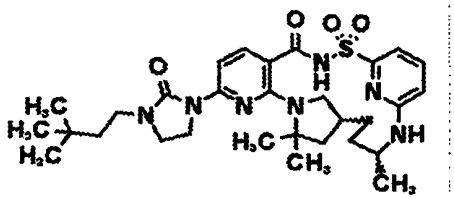
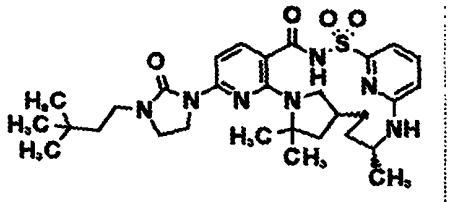
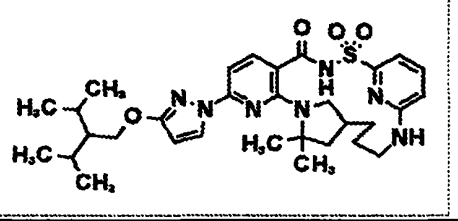
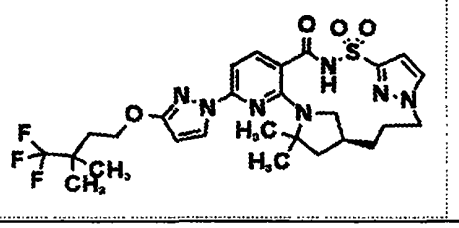
[4952]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
204		+	+
205		+++	+++
206		+	+++
207		+++	+++
208		+++	+++
209		++	+++

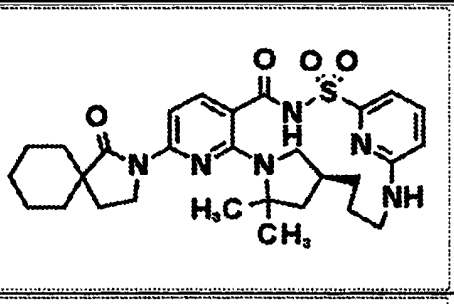
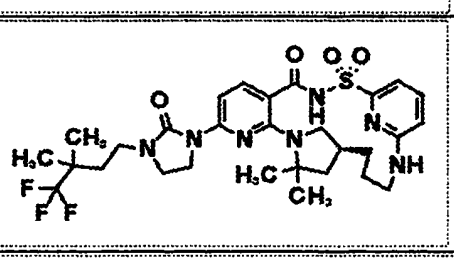
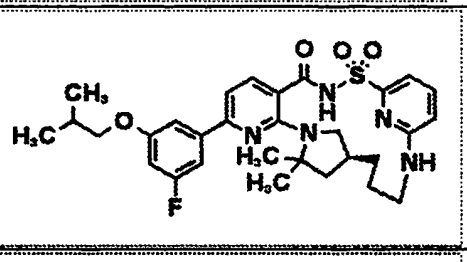
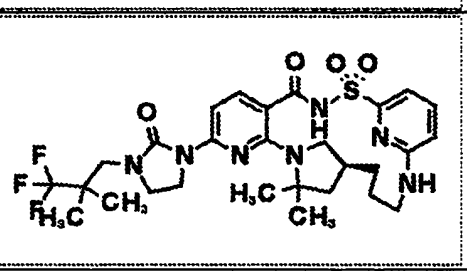
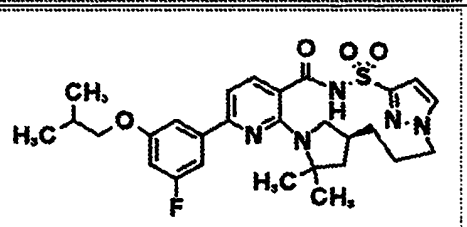
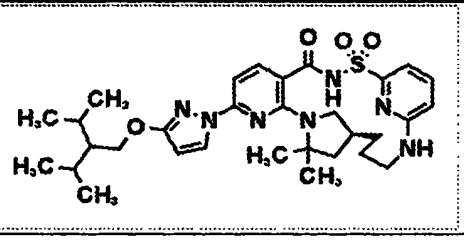
[4953]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
210		++	+++
211		++	+++
212		+++	+++
213		+	+
214		++	+++
215		+	+

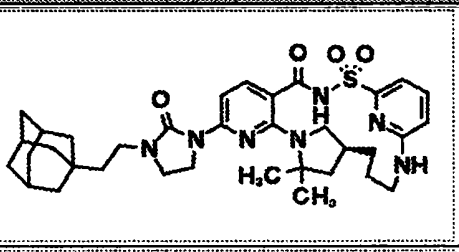
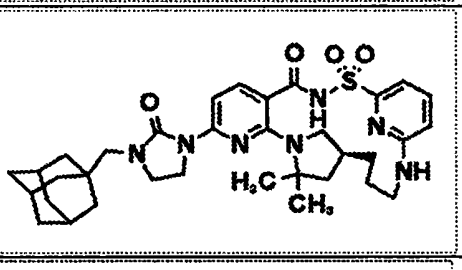
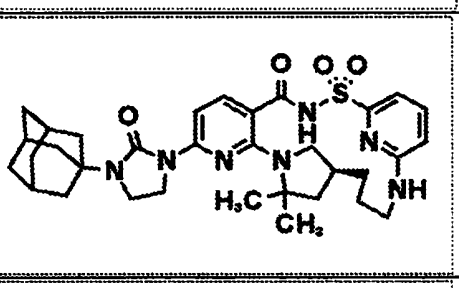
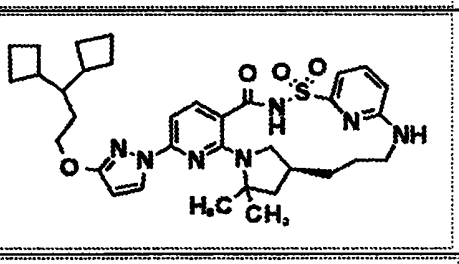
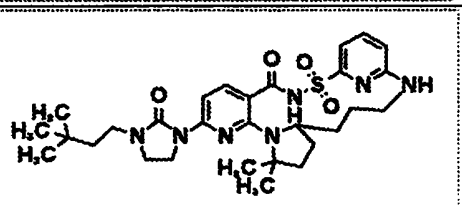
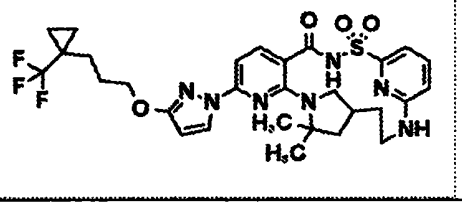
[4954]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
216		+++	+++
217		++	+++
218		+	+
219		++	+++
220		+++	+++
221		+++	+++

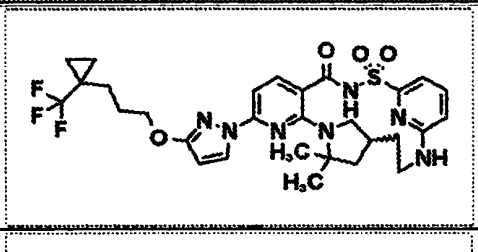
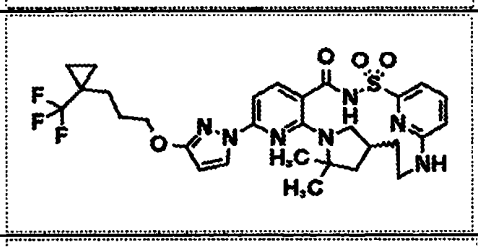
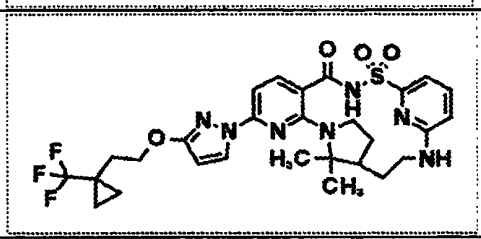
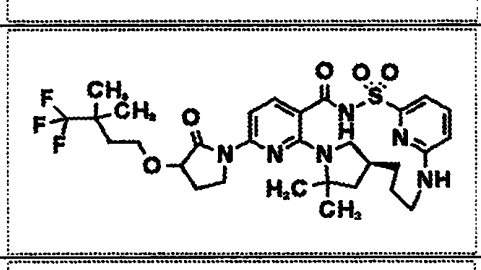
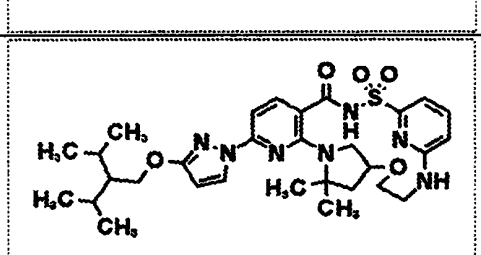
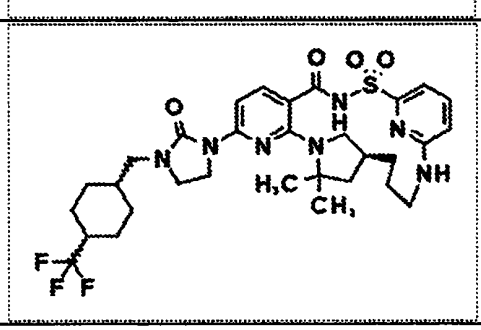
[4955]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
222		++	+++
223		+++	+++
224		+++	+++
225		++	+++
226		++	+++
227		+++	+++

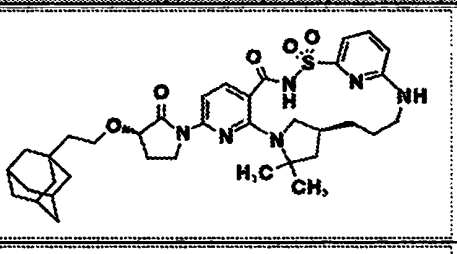
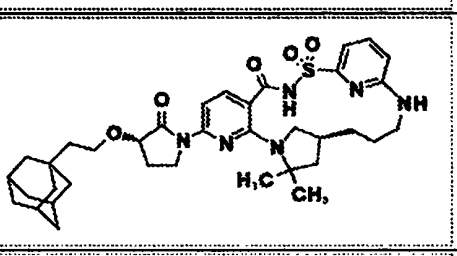
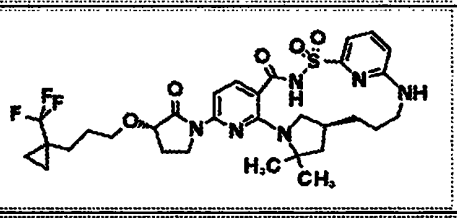
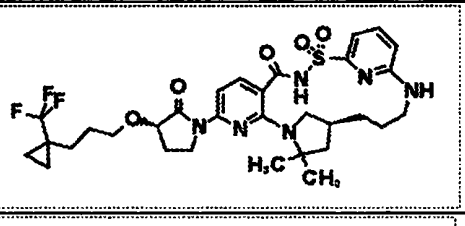
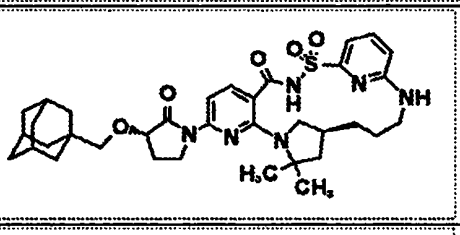
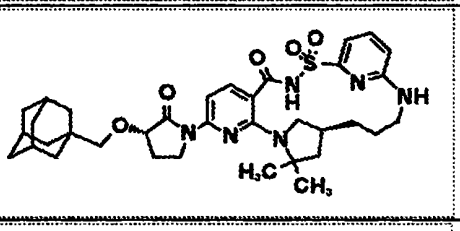
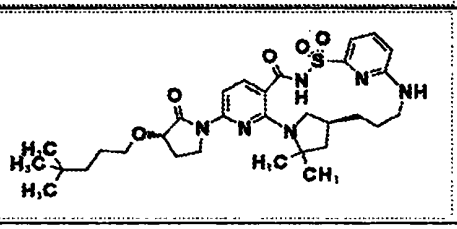
[4956]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
228		++	+++
229		++	+++
230		+	+++
231		+++	+++
232		+	+
233		ND	ND

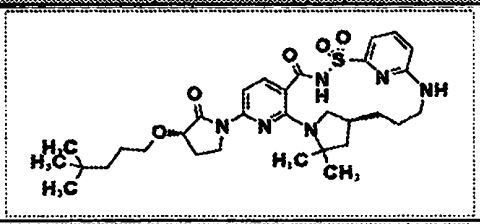
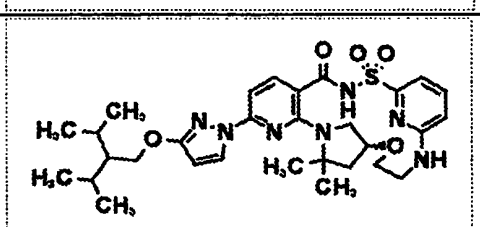
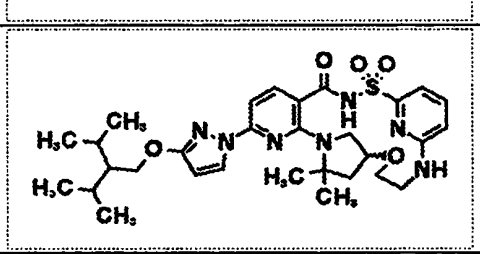
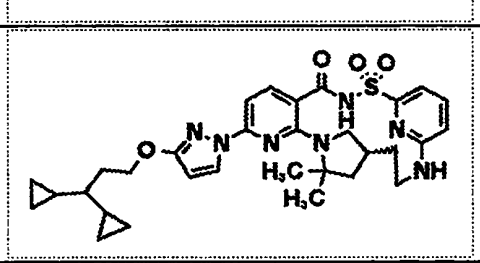
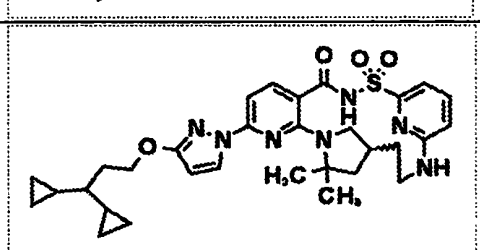
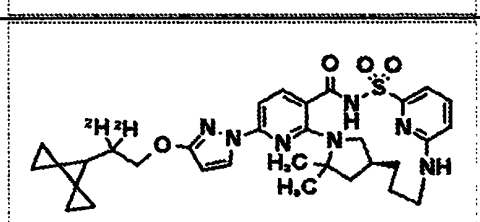
[4957]

化合物编号	分子	杀真菌活性	EC50
234		++	+++
235		+++	+++
236		+	+
237		+++	+++
238		+++	+++
239		+	+++

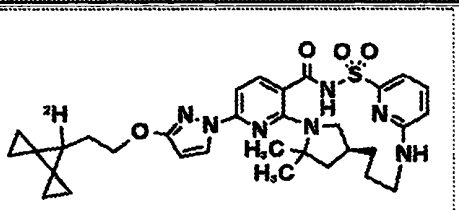
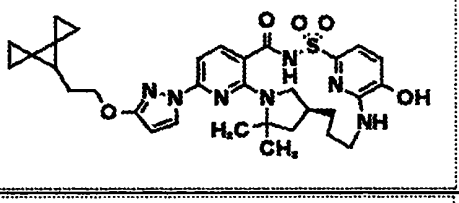
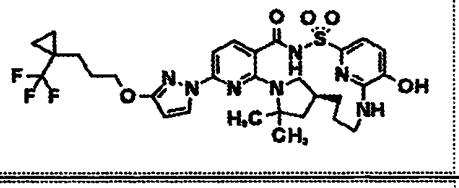
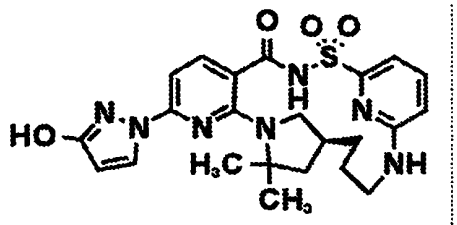
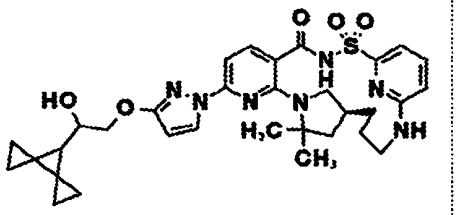
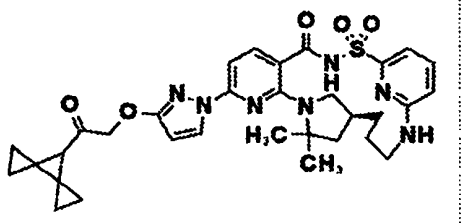
[4958]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
240		++	+++
241		++	+++
242		++	+++
243		+++	+++
244		++	+++
245		+++	+++
246		++	+++

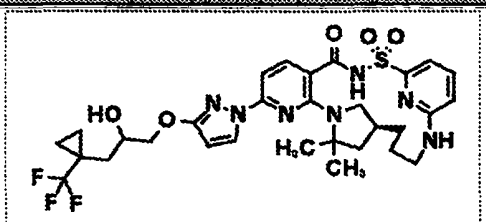
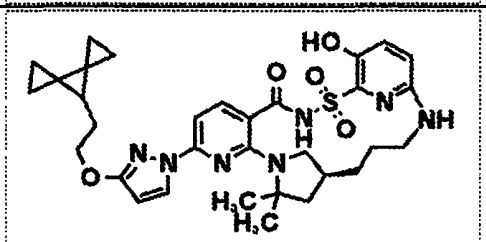
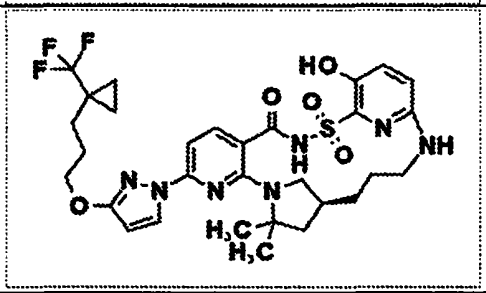
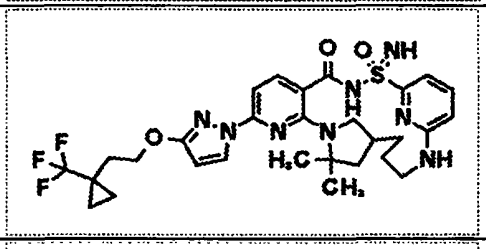
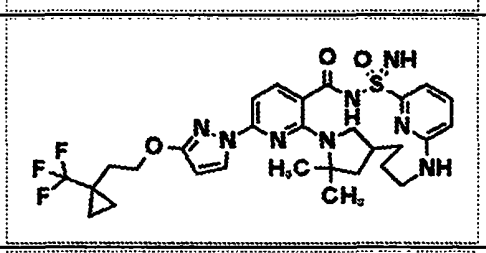
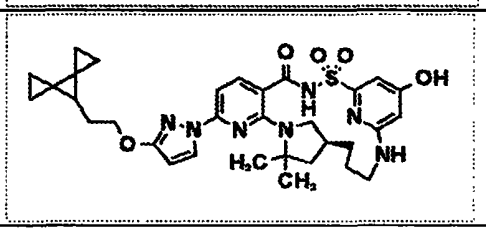
[4959]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
247		+++	+++
248		++	+++
249		+++	+++
250		++	+++
251		++	+++
252		+++	+++

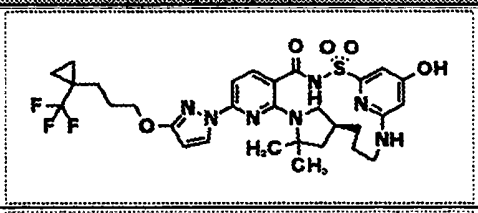
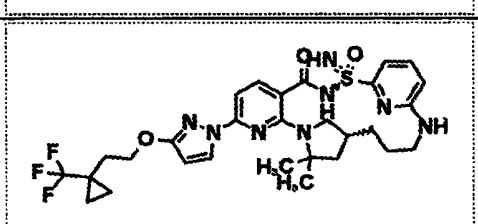
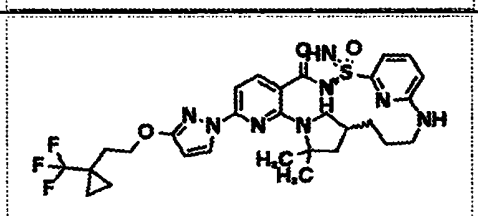
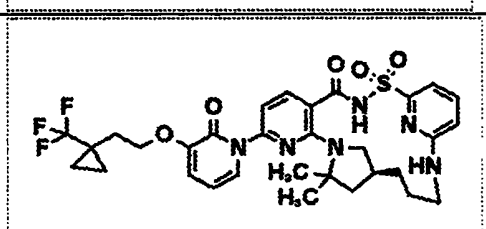
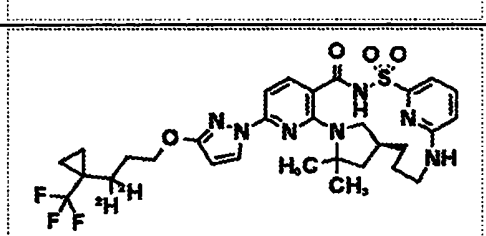
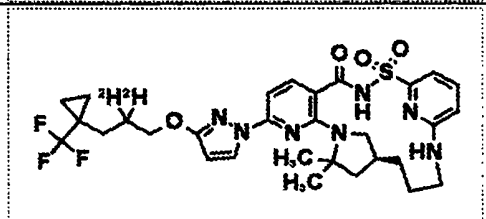
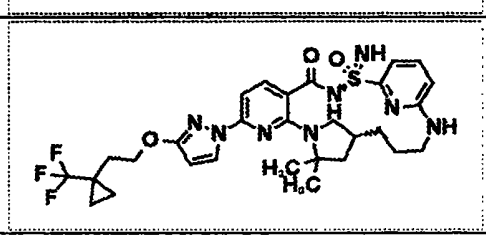
[4960]

化合物编号	分子	杀真菌性	EC50
253		+++	+++
254		++	+++
255		++	+++
256		++	+
257		+++	+++
258		+++	+++

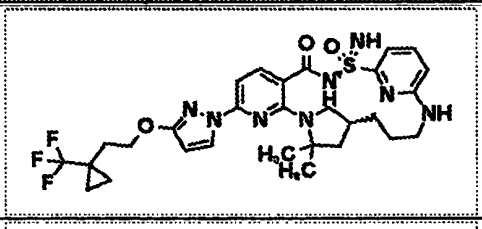
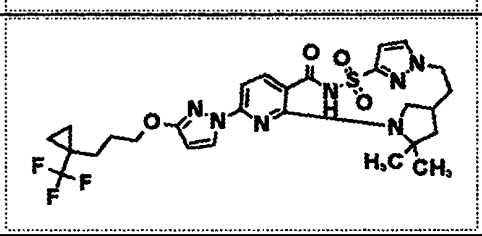
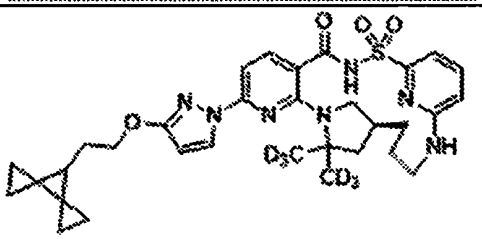
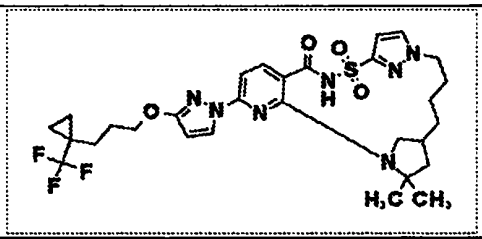
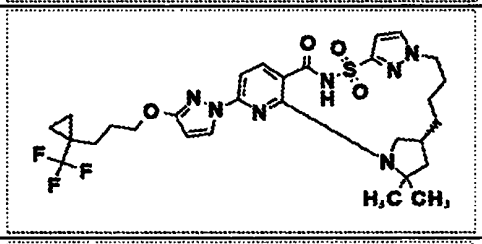
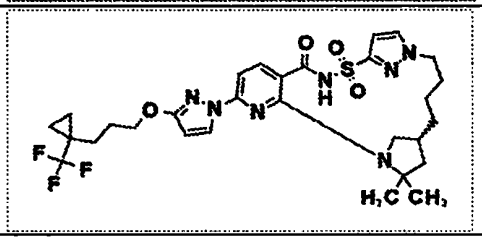
[4961]

化合物编号	分子	杀虫活性	EC50
259		+++	+++
260		+++	+++
261		++	+++
262		+++	+++
263		++	+++
264		+++	+++

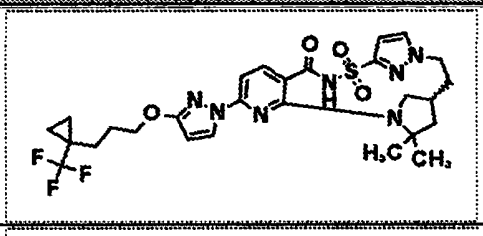
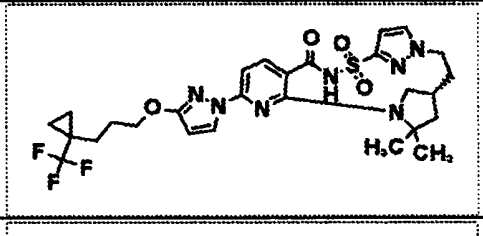
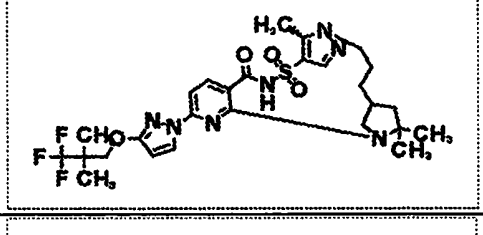
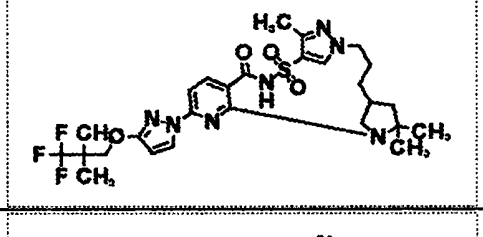
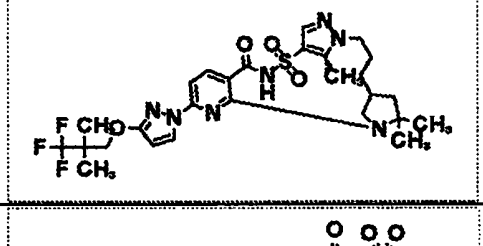
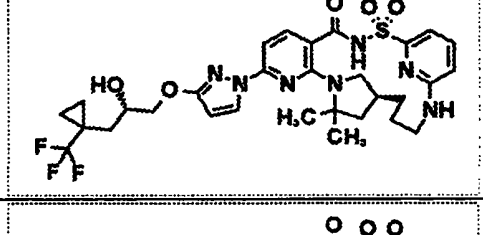
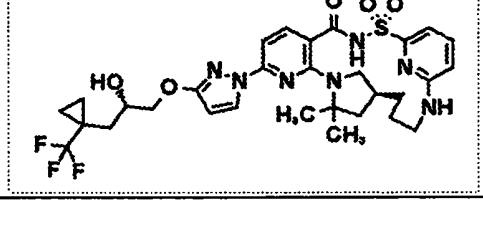
[4962]

化合物编号	结构	杀虫活性	EC50
265		+++	+++
266		++	+++
267		+++	+++
268		++	+
269		+++	+++
270		+++	+++
271		+++	+++

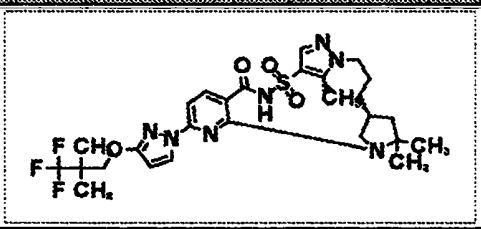
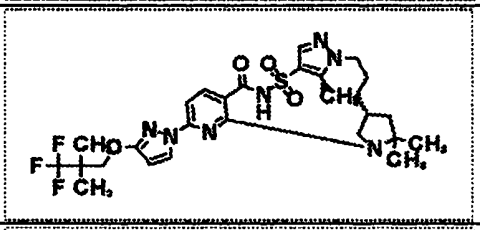
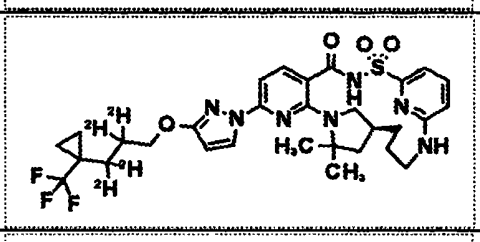
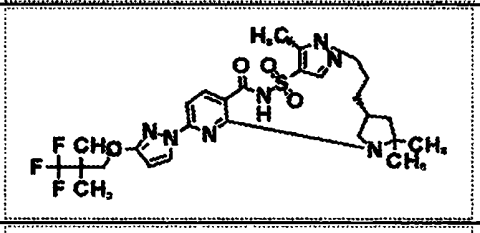
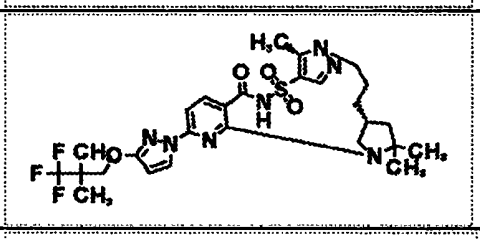
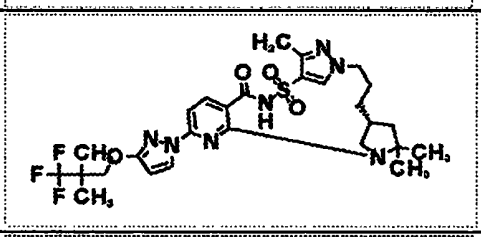
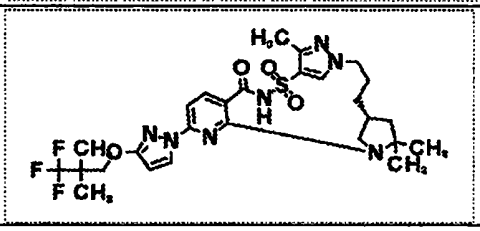
[4963]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
272		+	+
273		+	+++
274		+++	+++
275		++	++
276		++	+++
277		+	+

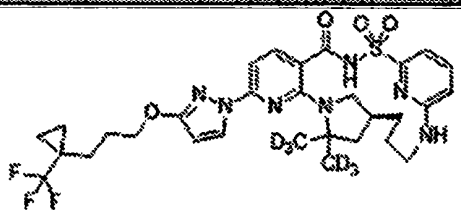
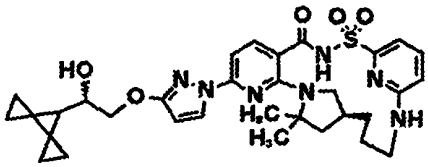
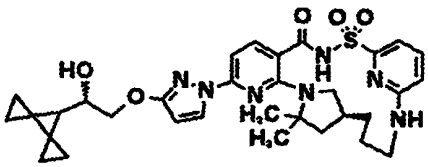
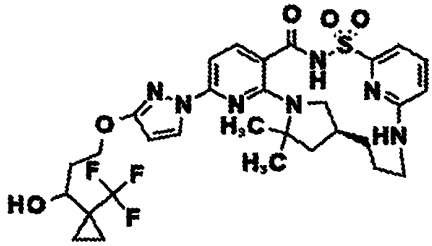
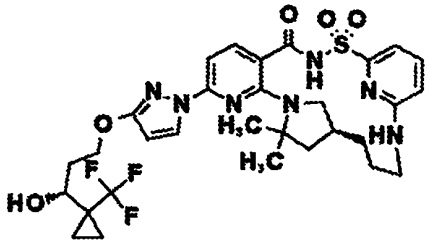
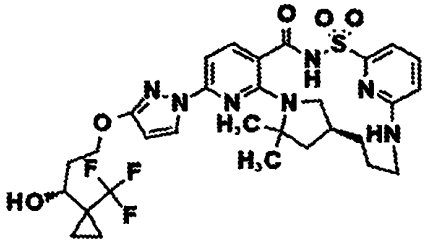
[4964]

化合物编号	分子	杀虫活性	EC50
278		+	+
279		++	+++
280		++	+++
281		+	++
282		+	+
283		+++	+++
284		+++	+++

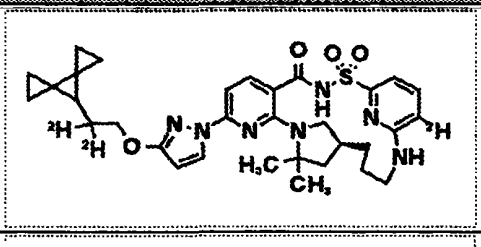
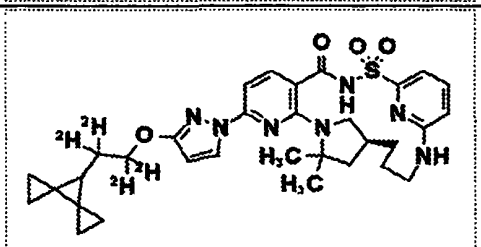
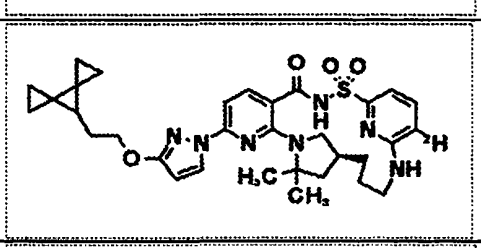
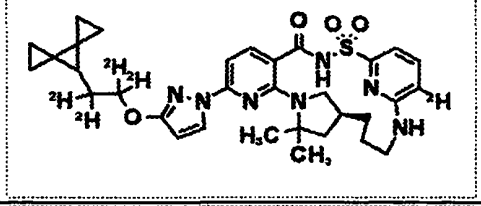
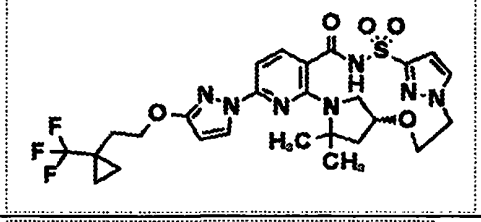
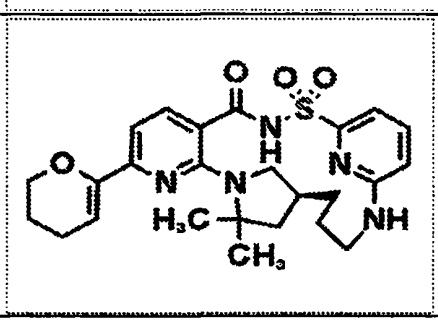
[4965]

化合物编号	结构	最大活性	EC50
285		+	+++
286		+	+++
287		++	+++
288		+	++
289		++	+++
290		+	+
291		++	+++

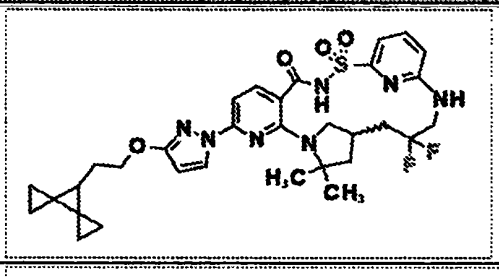
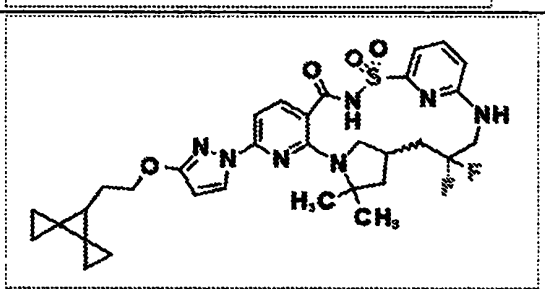
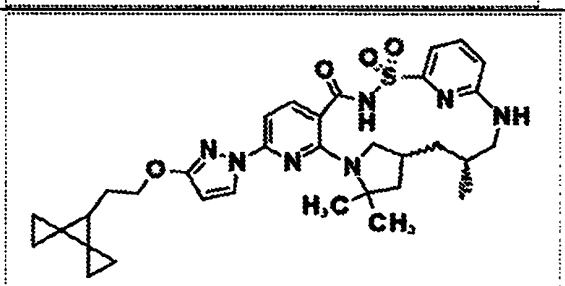
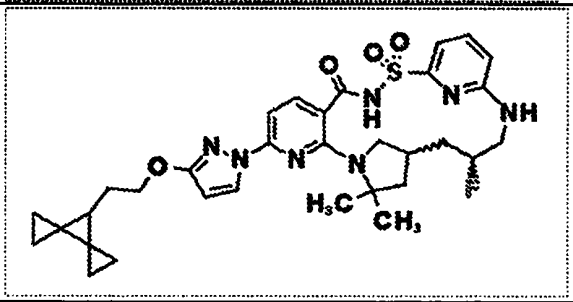
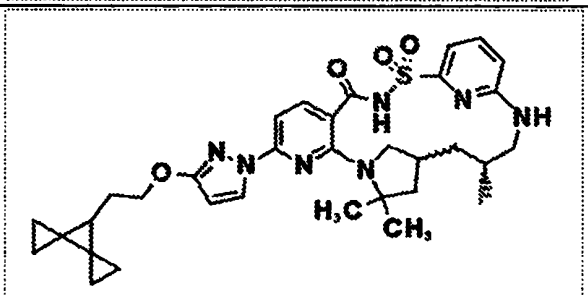
[4966]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
292		+++	+++
293		+++	+++
294		+++	++
295		++	+++
296		+++	+++
297		+++	+++

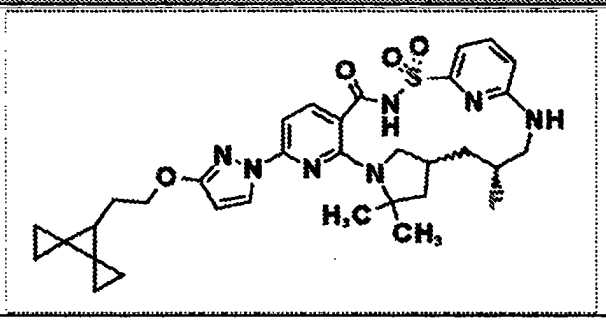
[4967]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
298		+++	+++
299		ND	ND
300		+++	+++
301		+++	+++
302		+	+
303		+++	+++

[4968]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
304		+++	+++
305		+	+
306		+++	+++
307		+	+
308		+	+++

[4969]

化合物编号	分子	最大活性	EC50
309		+++	+++

[4970] 其他实施方案

[4971] 前述论述仅公开和描述本公开的示例性实施方案。本领域技术人员将根据此类论述以及附图和权利要求容易地认识到,可在不脱离如以下权利要求中所定义的本公开的精神和范围的情况下在其中进行各种改变、修改和变化。

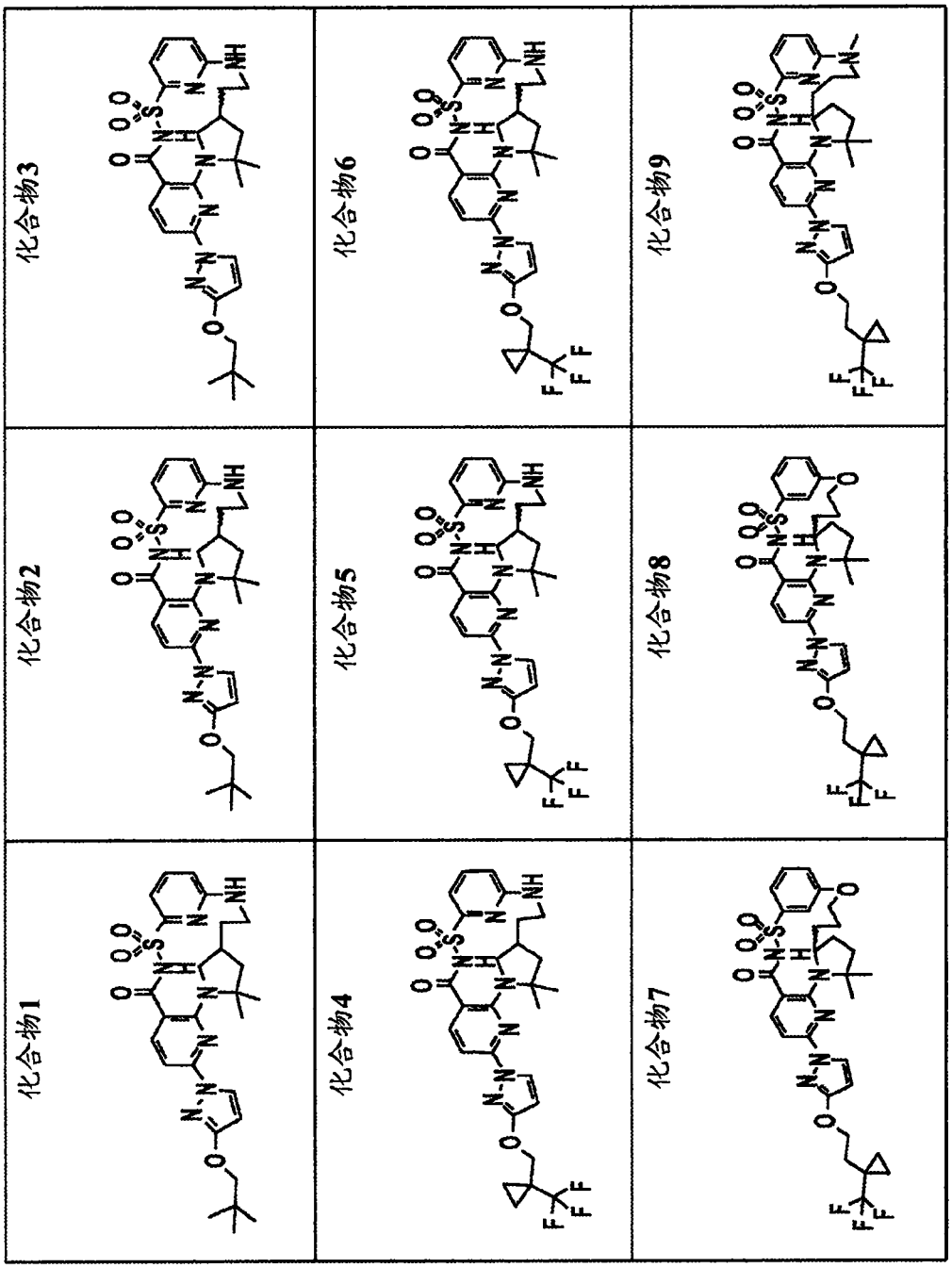


图1

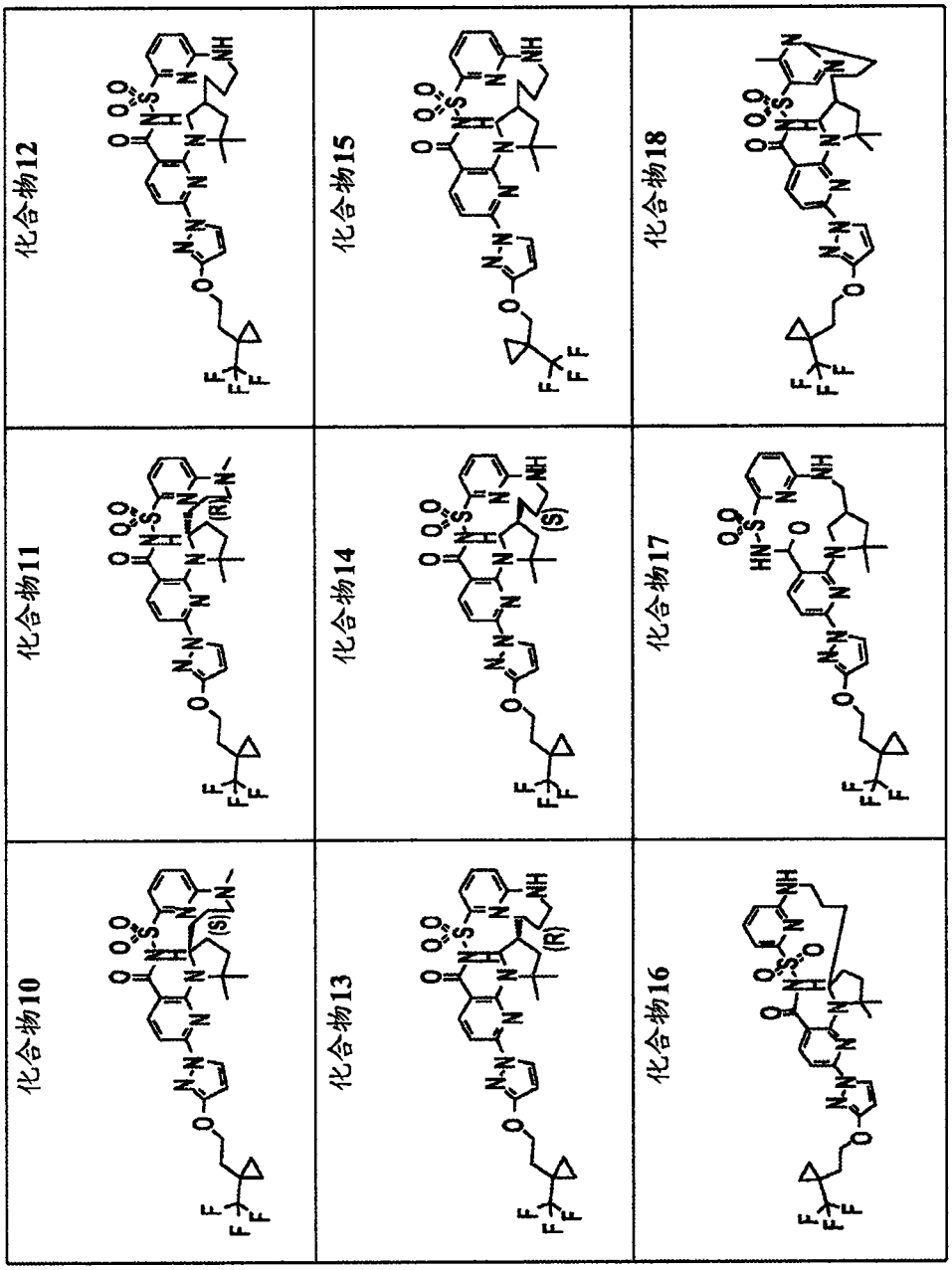


图1(续1)

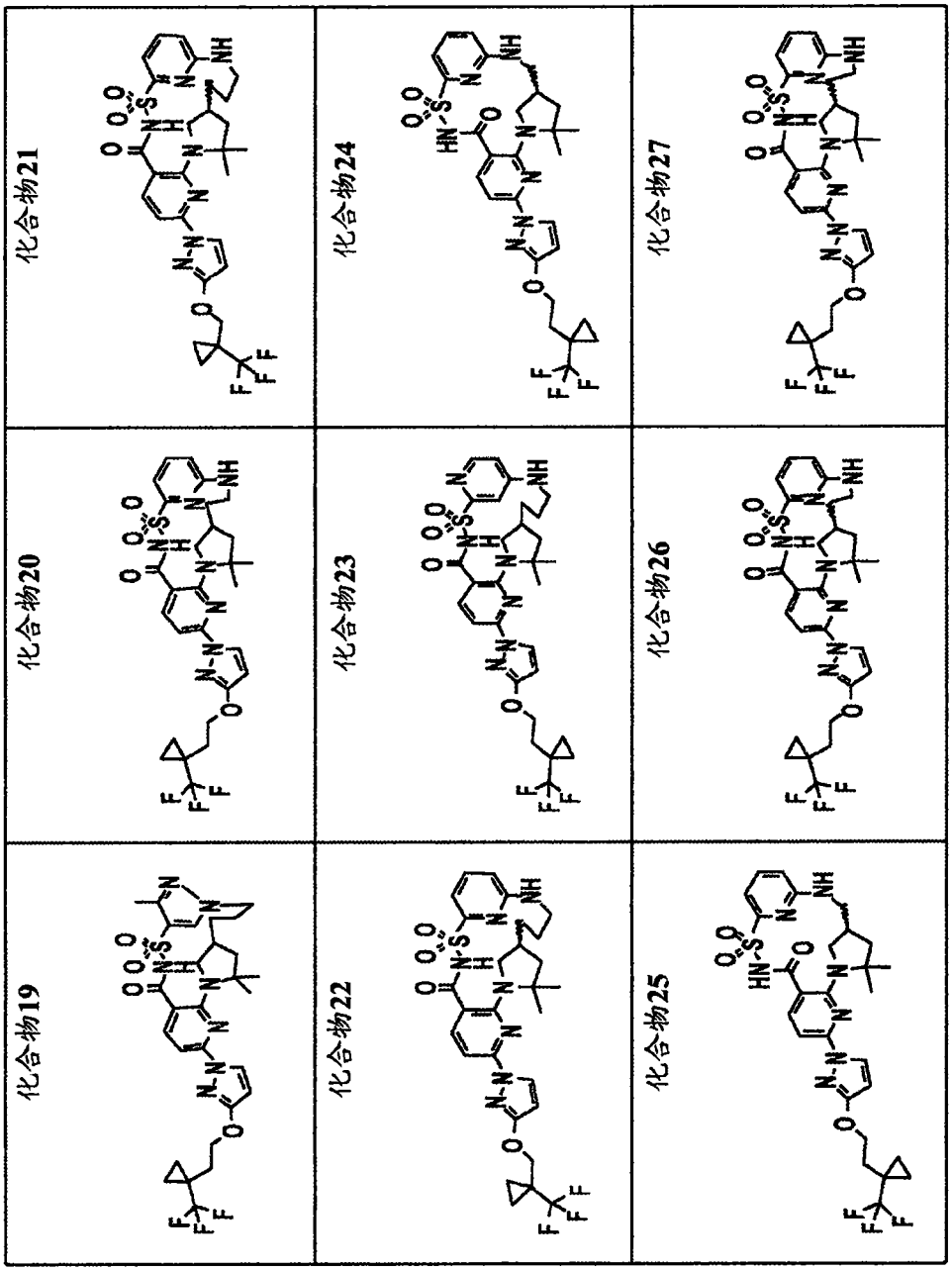


图1(续2)

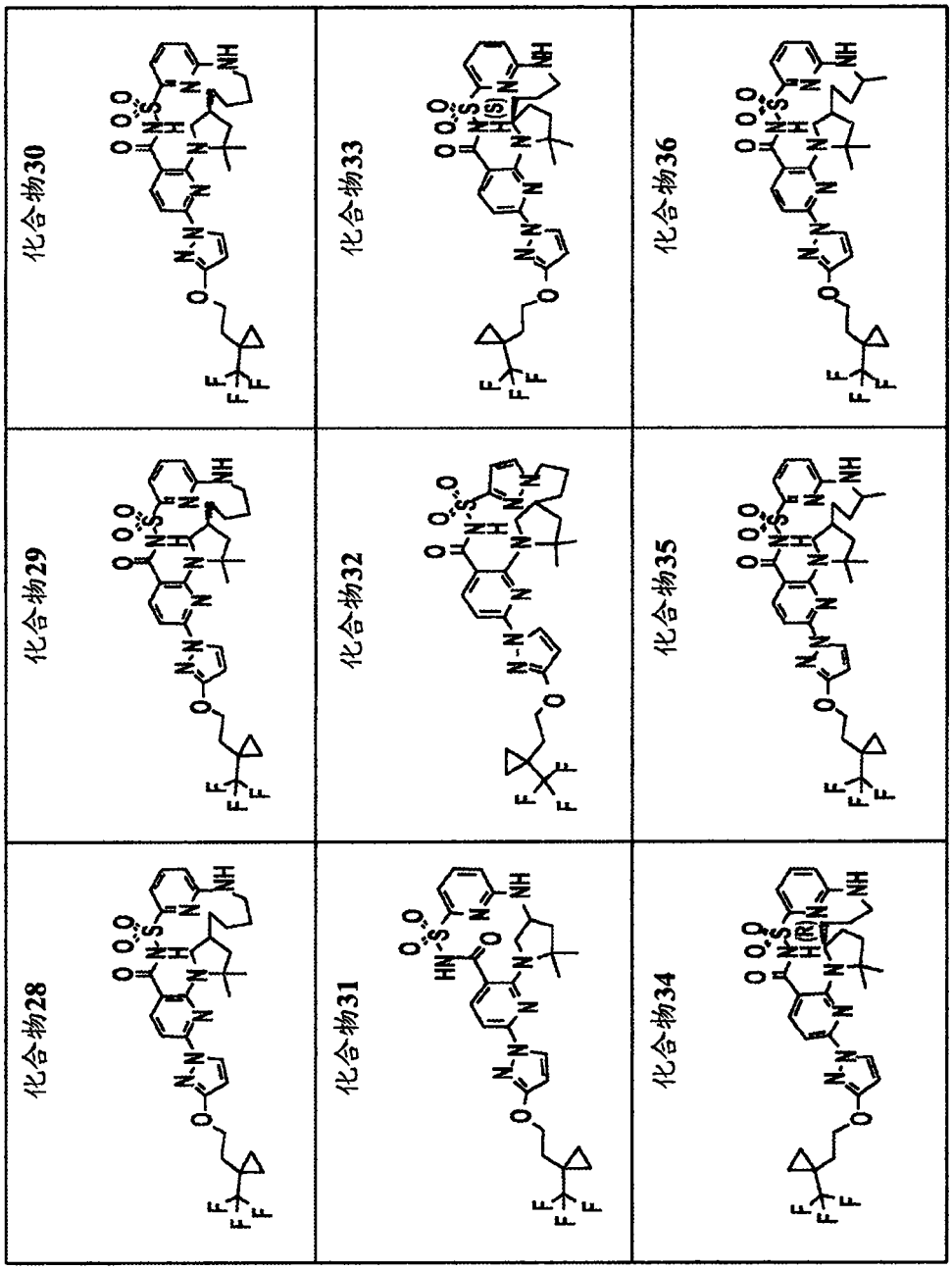


图1(续3)

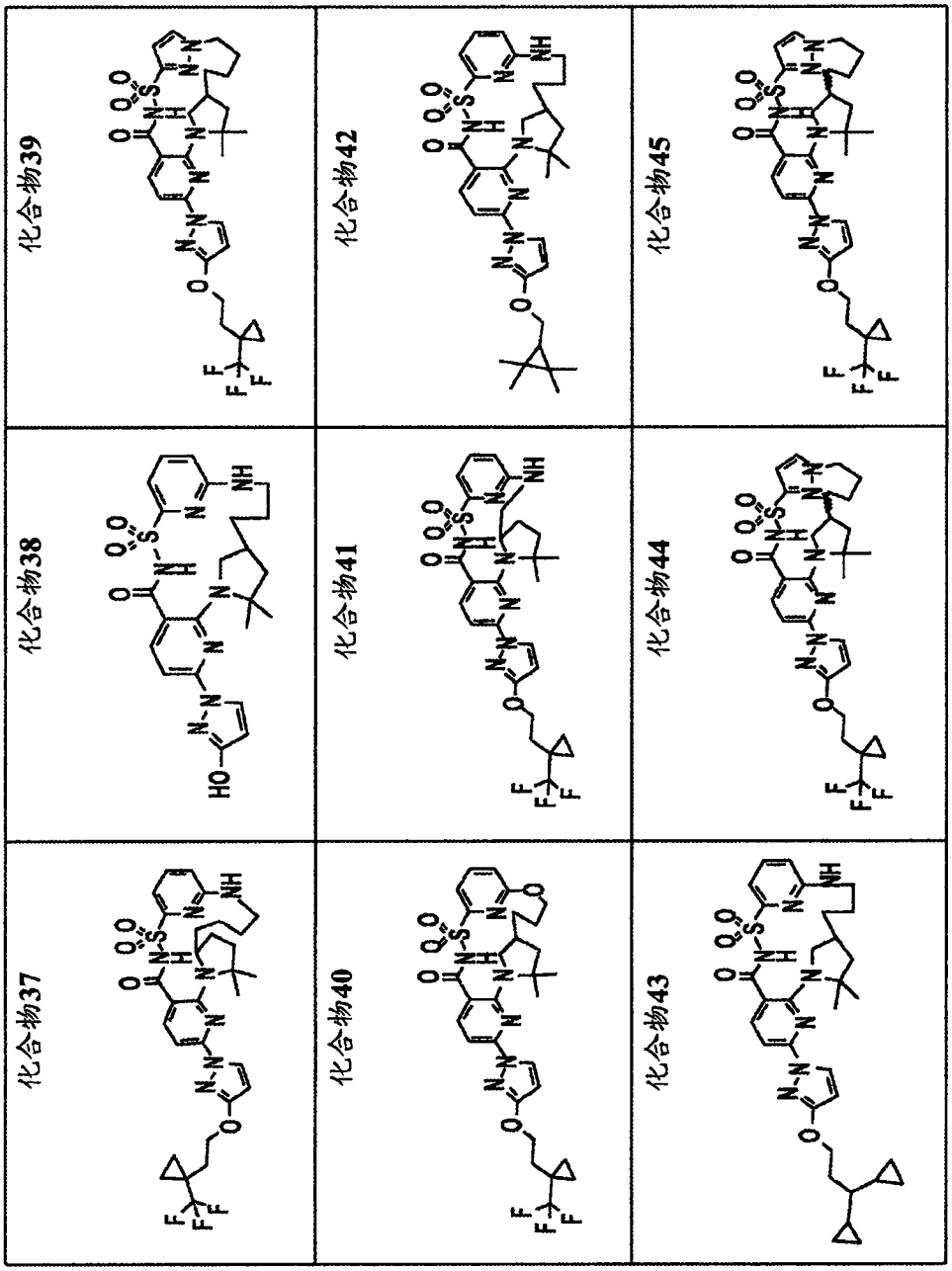


图1(续4)

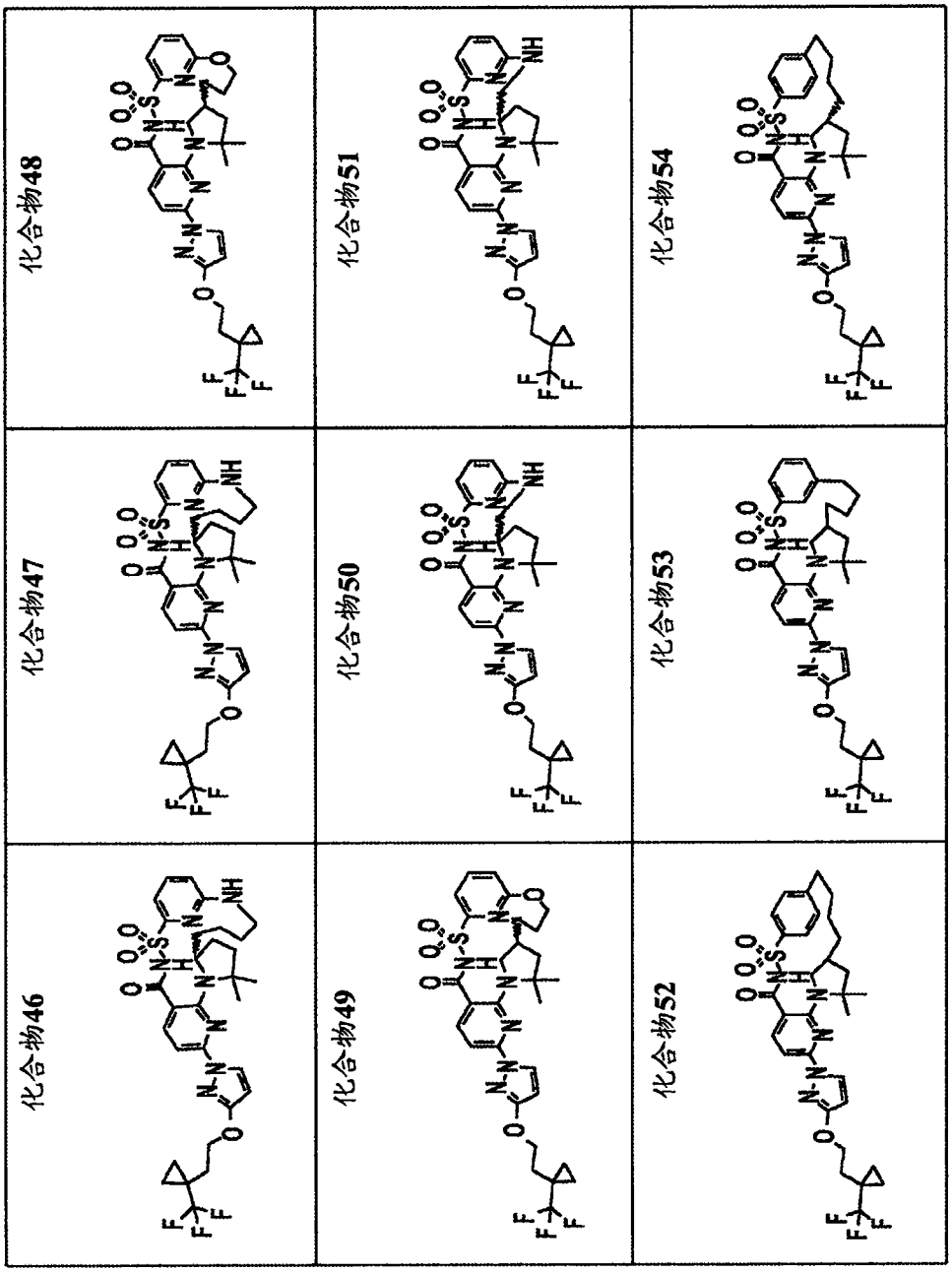


图1(续5)

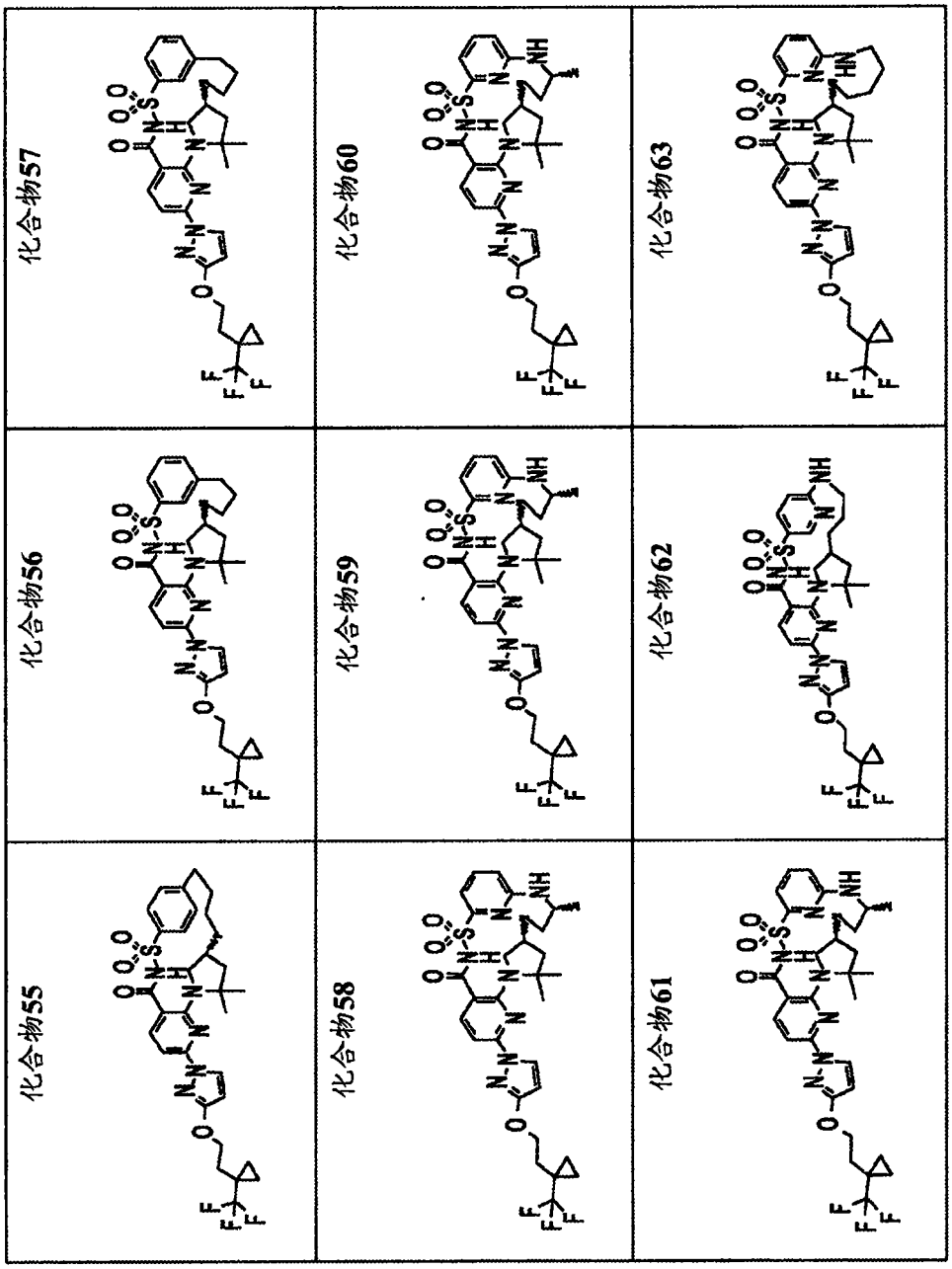


图1(续6)

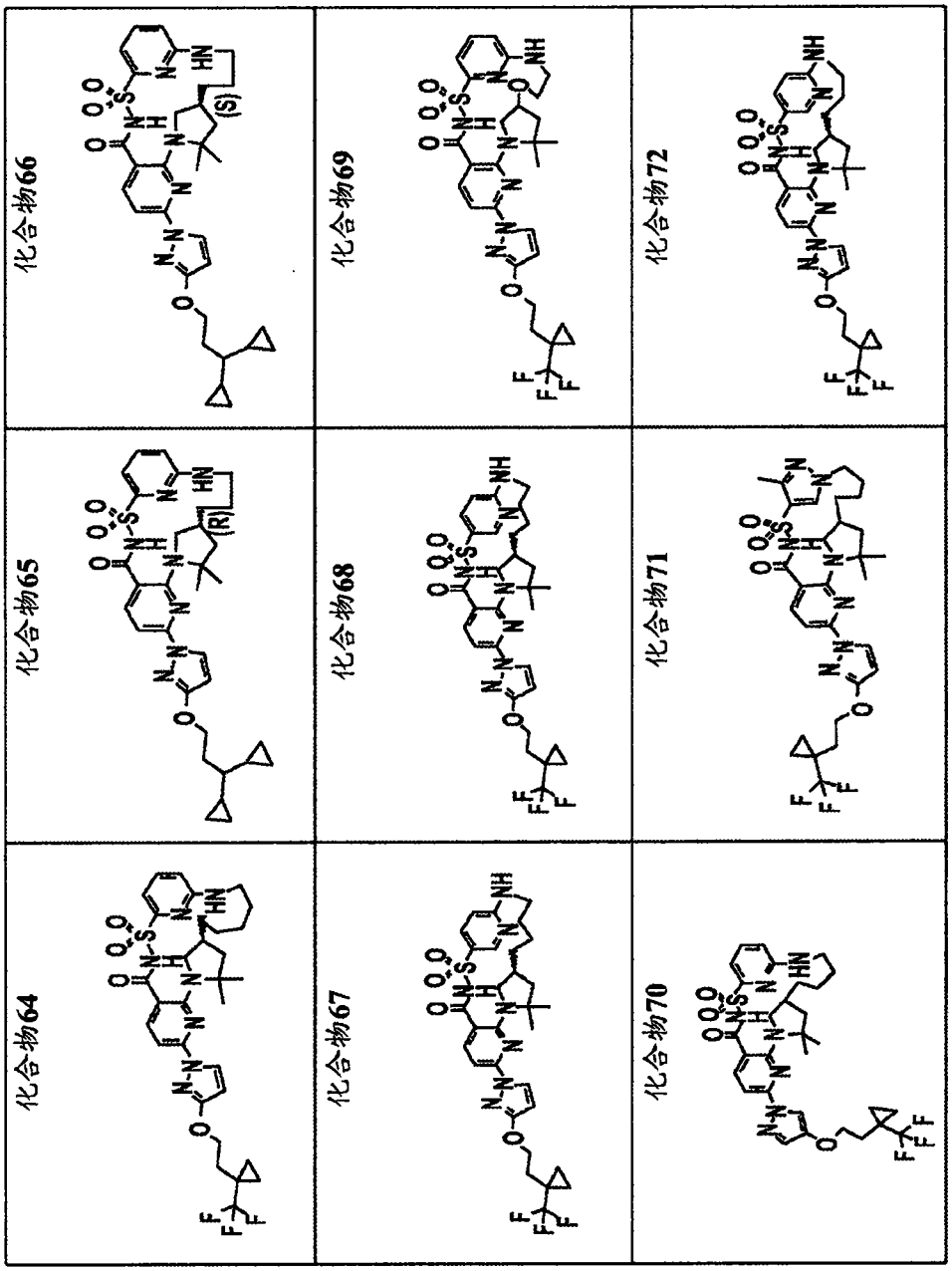


图1(续7)

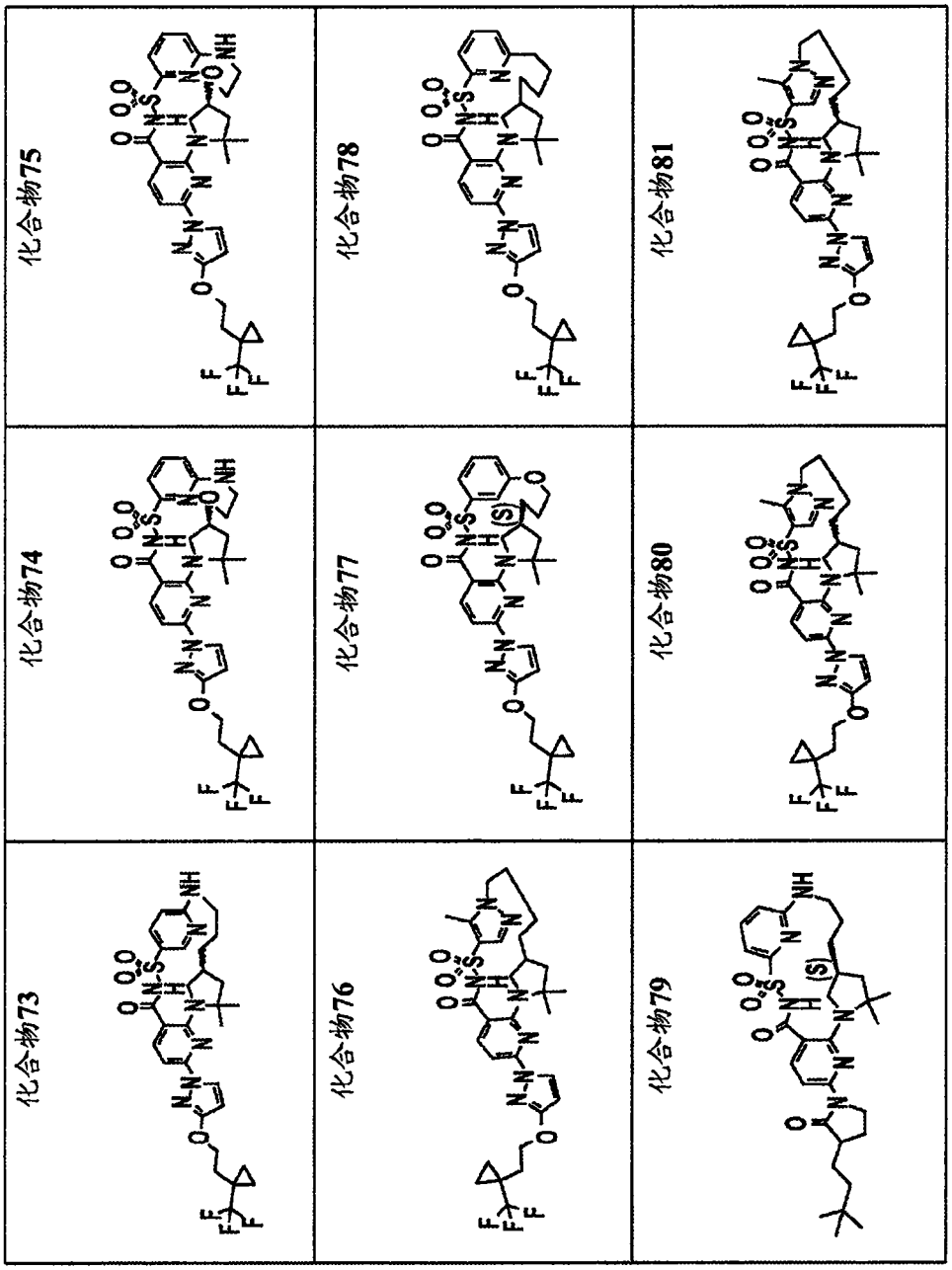


图1(续8)

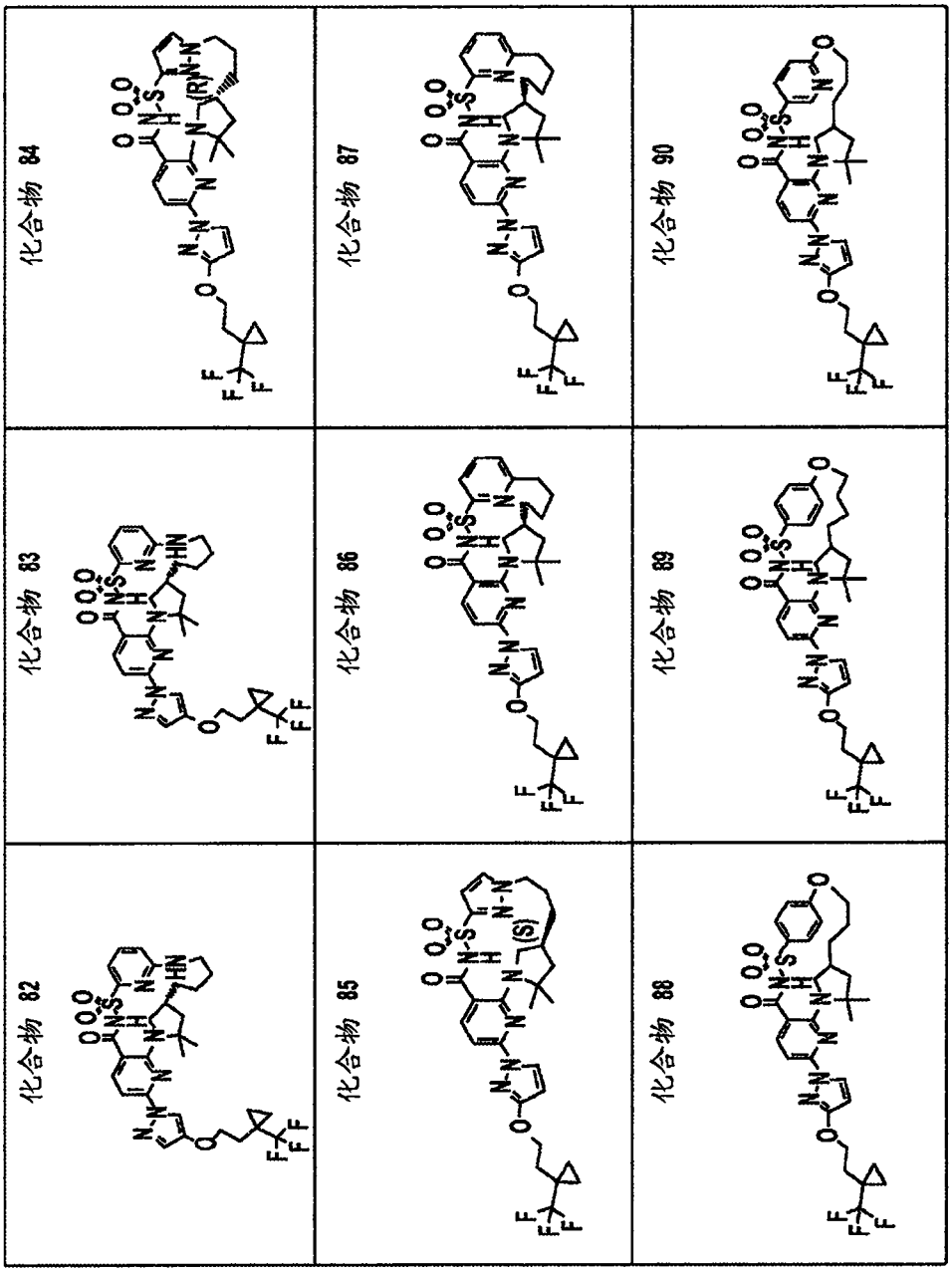


图1(续9)

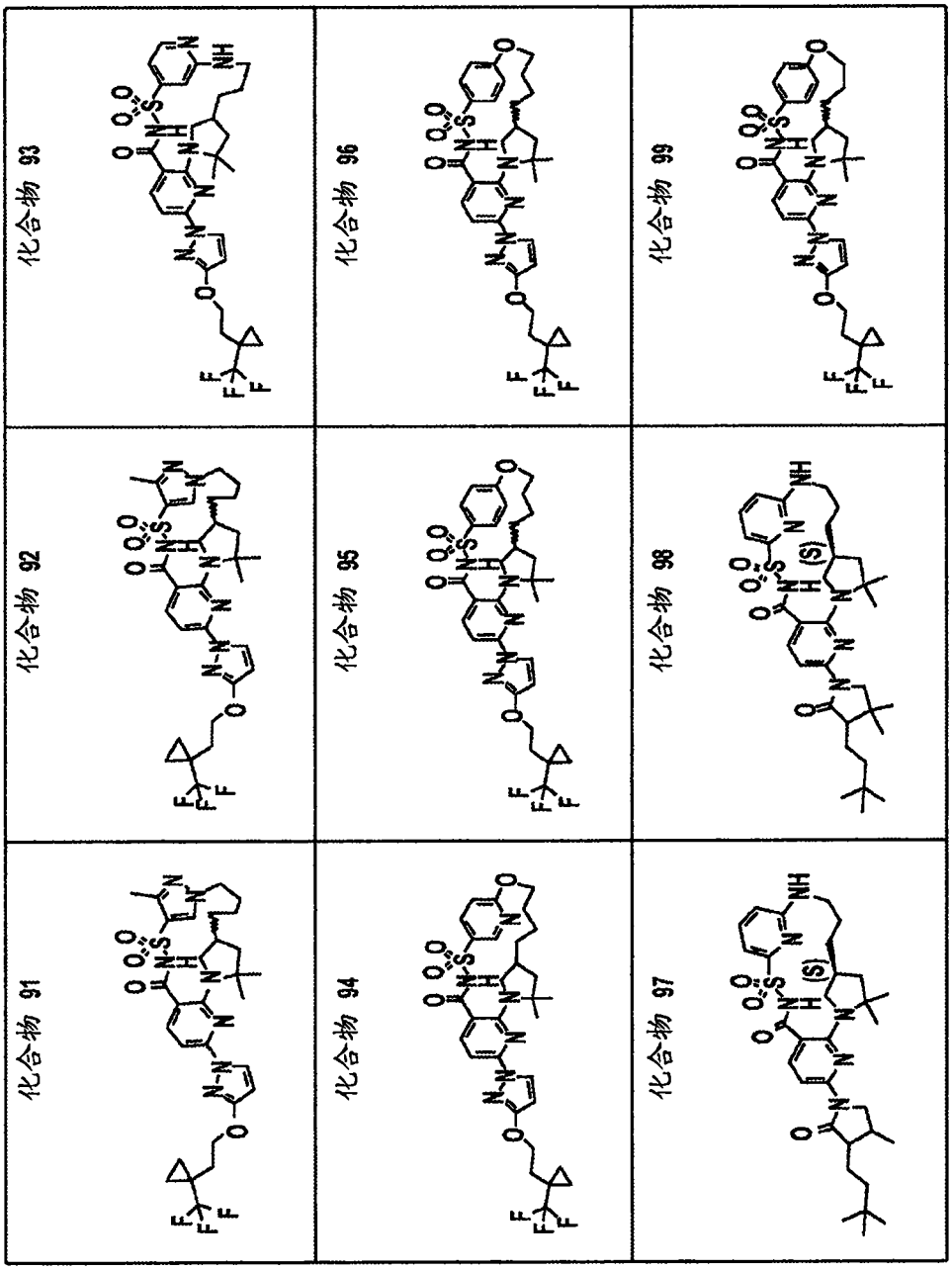


图1(续10)

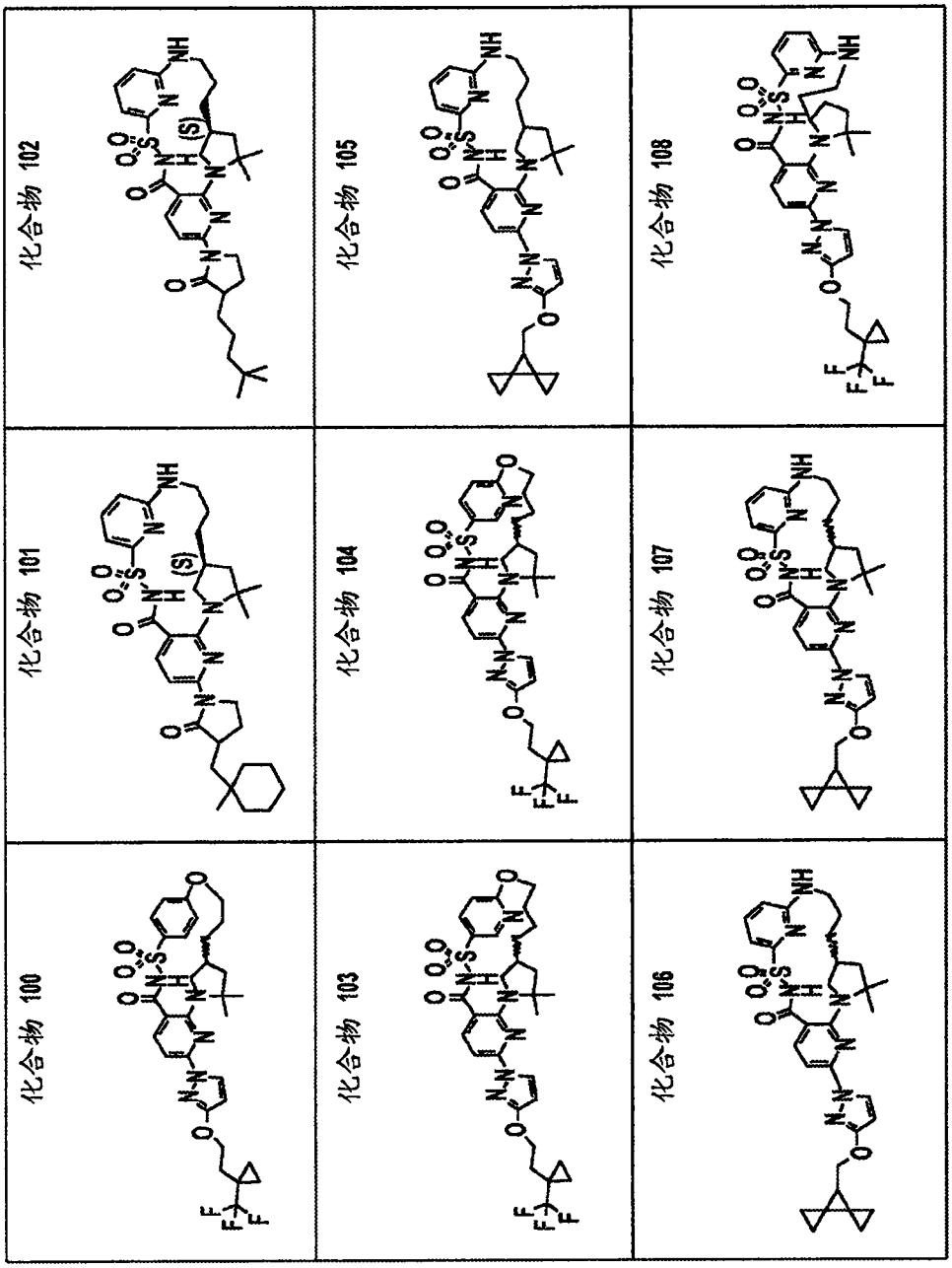

化合物 102
化合物 105
化合物 108
化合物 101
化合物 104
化合物 107
化合物 100
化合物 103
化合物 106

图1(续11)

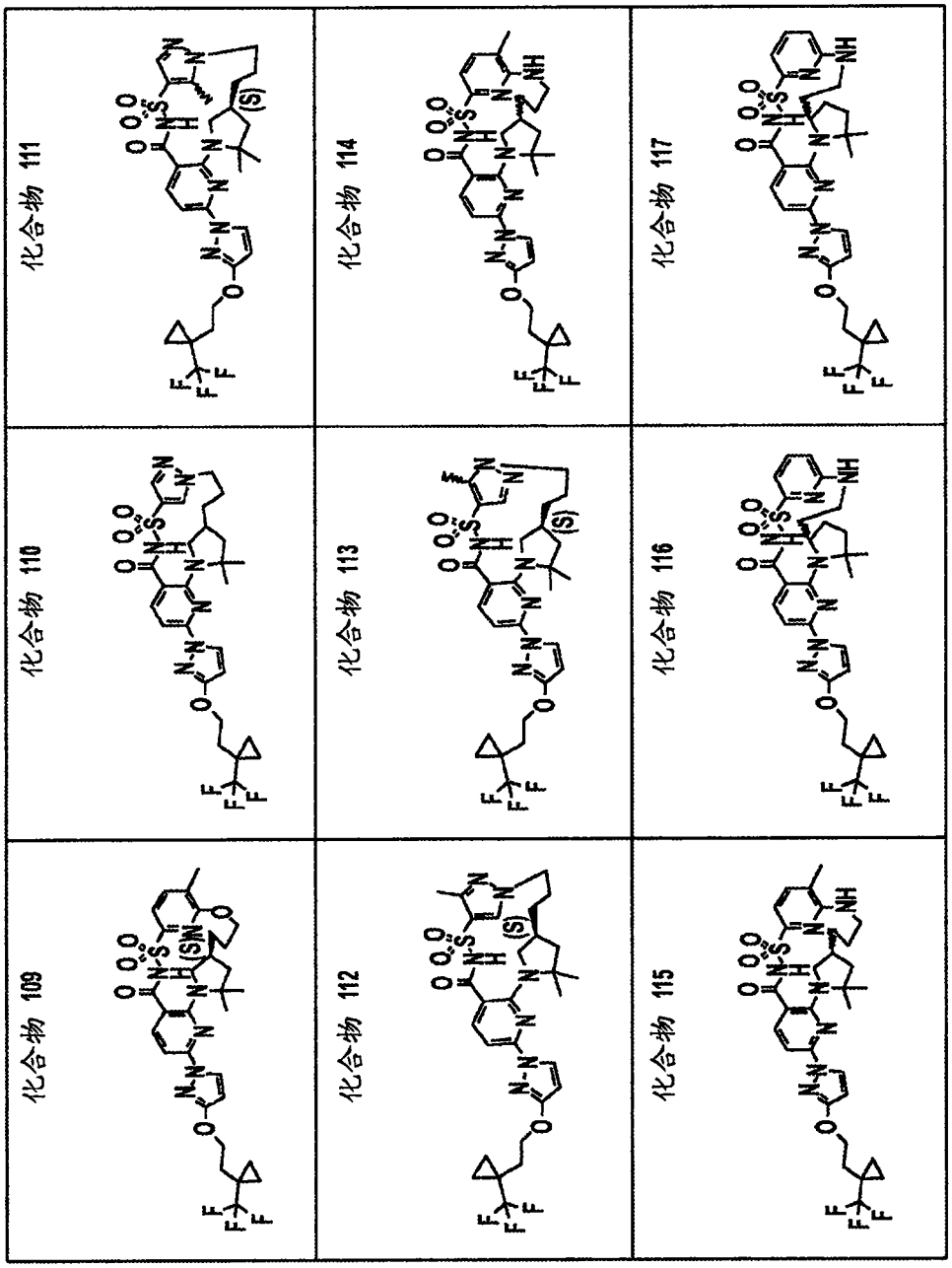

化合物 111
化合物 114
化合物 117
化合物 110
化合物 113
化合物 116
化合物 109
化合物 112
化合物 115

图1(续12)

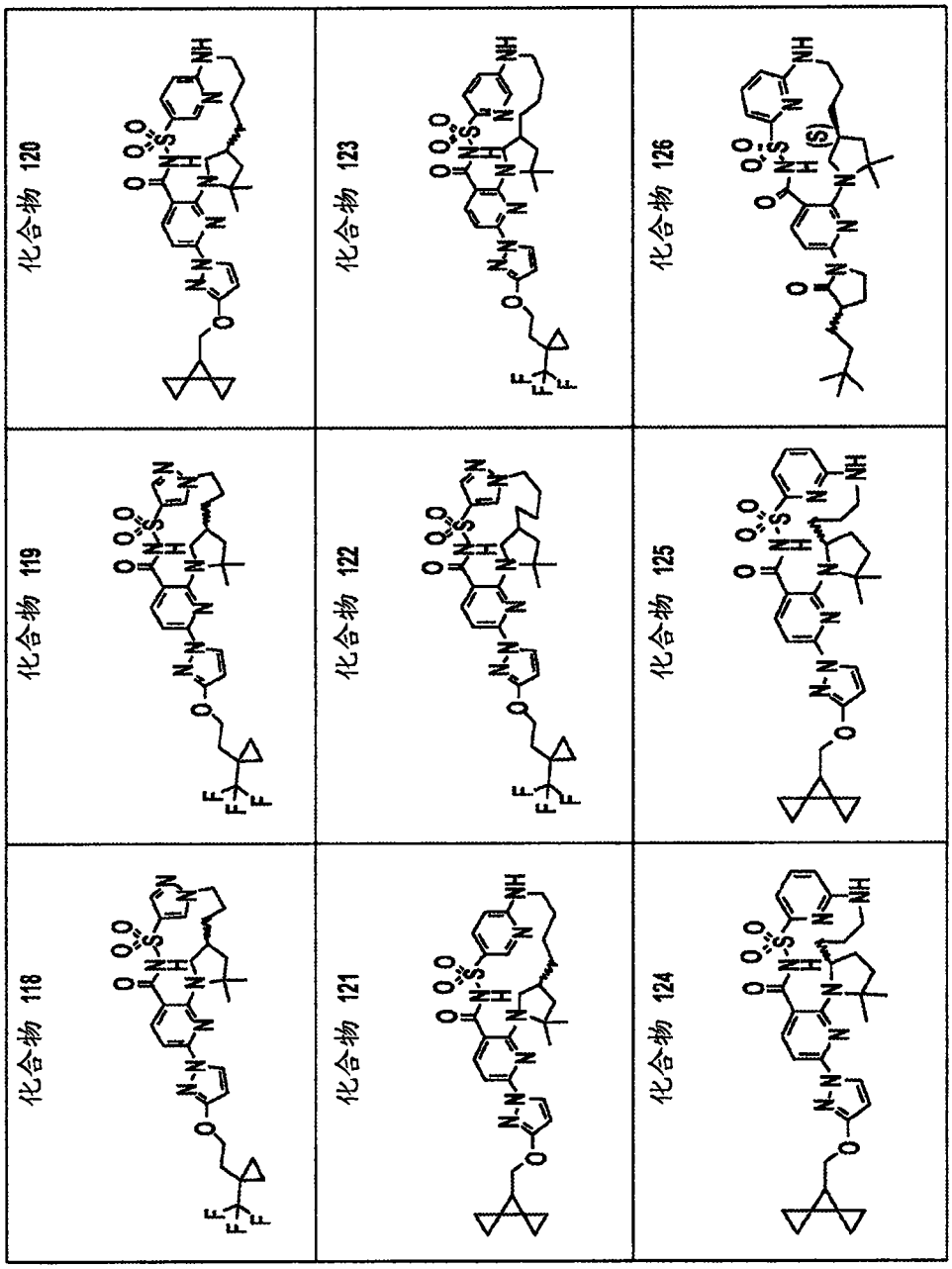

化合物 120
化合物 123
化合物 126
化合物 119
化合物 122
化合物 125
化合物 118
化合物 121
化合物 124

图1(续13)

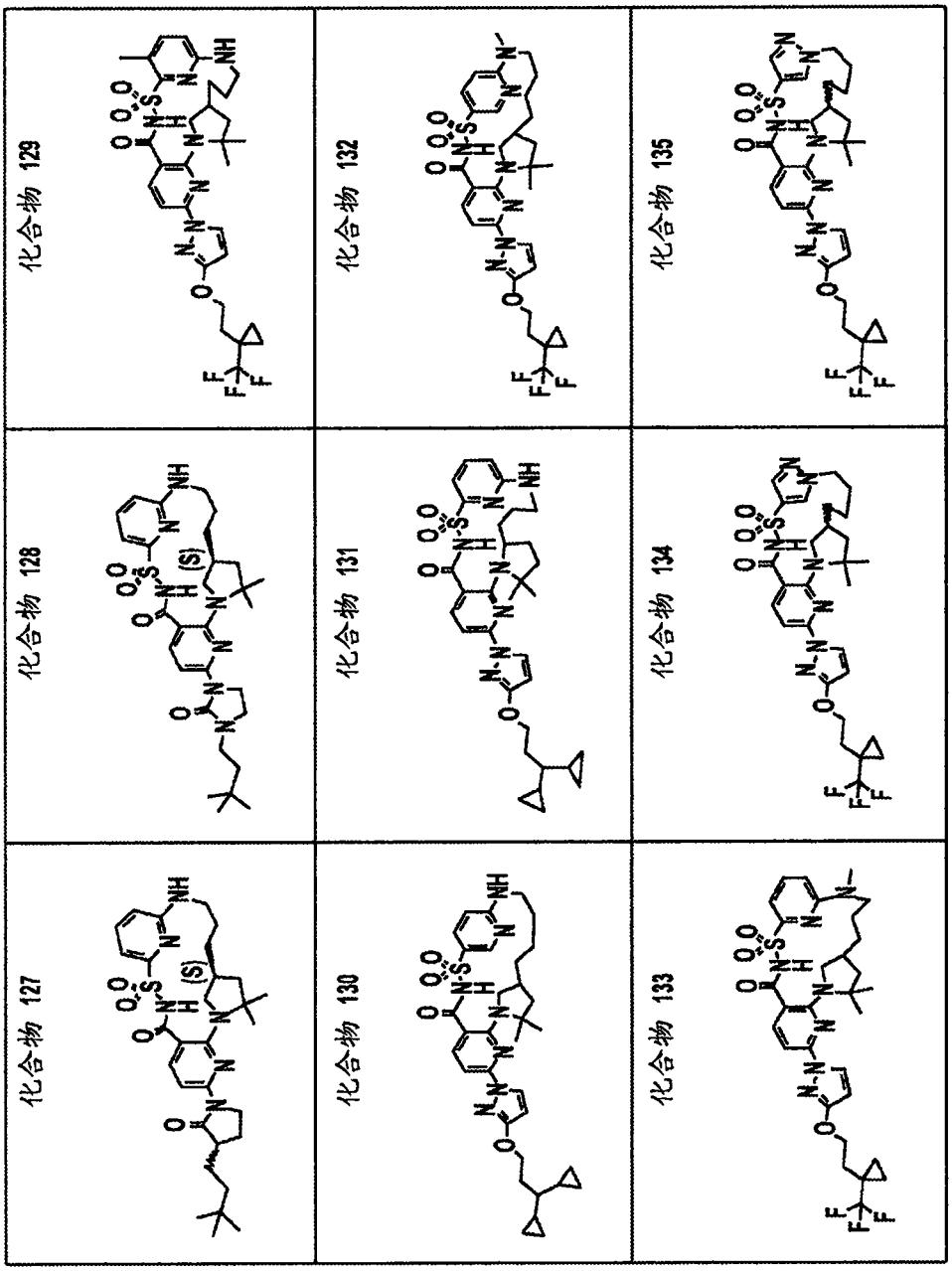

化合物 129
化合物 132
化合物 135
化合物 128
化合物 131
化合物 134
化合物 127
化合物 130
化合物 133

图1(续14)

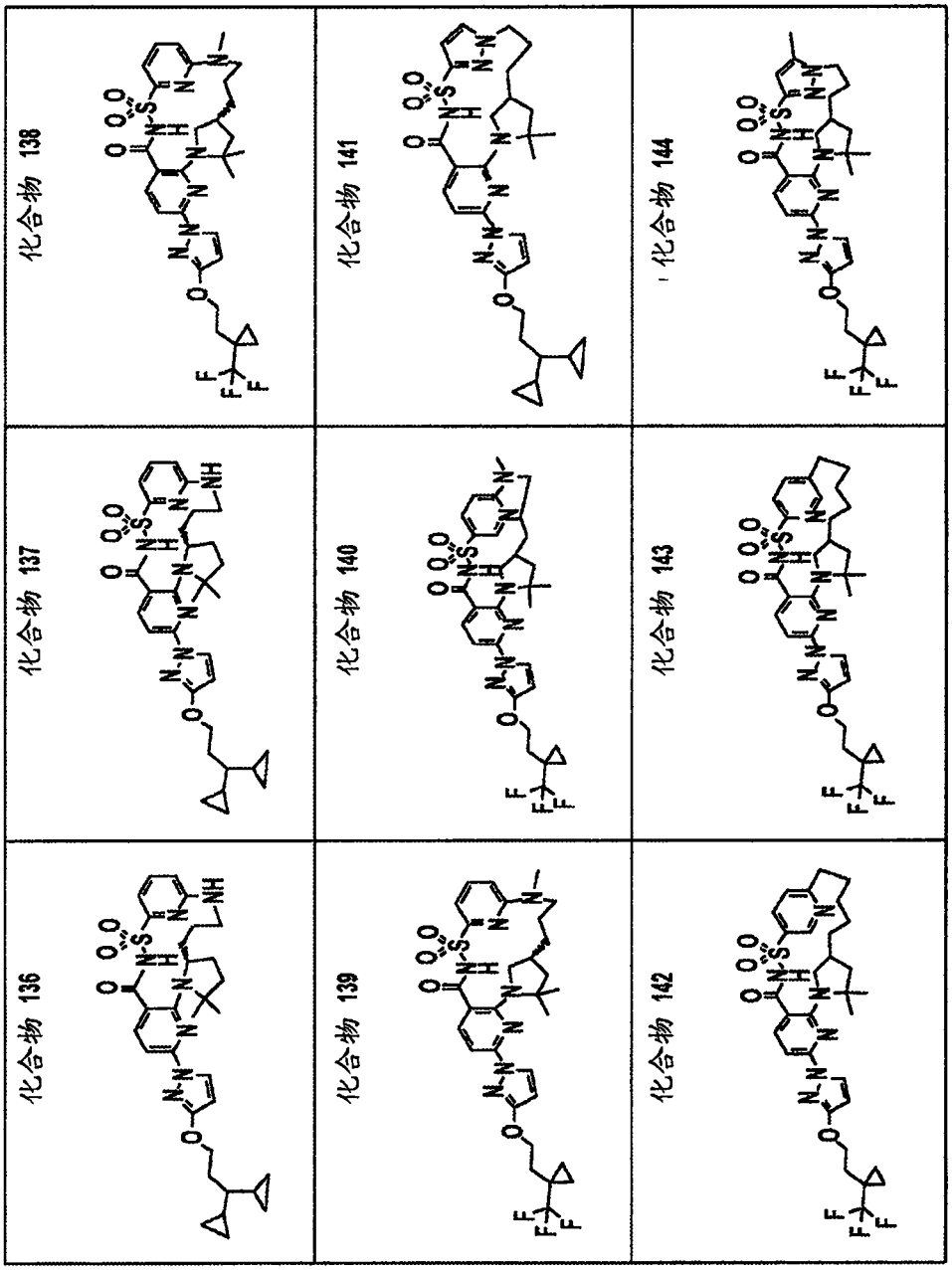

化合物 138
化合物 141
化合物 144
化合物 137
化合物 140
化合物 143
化合物 136
化合物 139
化合物 142

图1(续15)

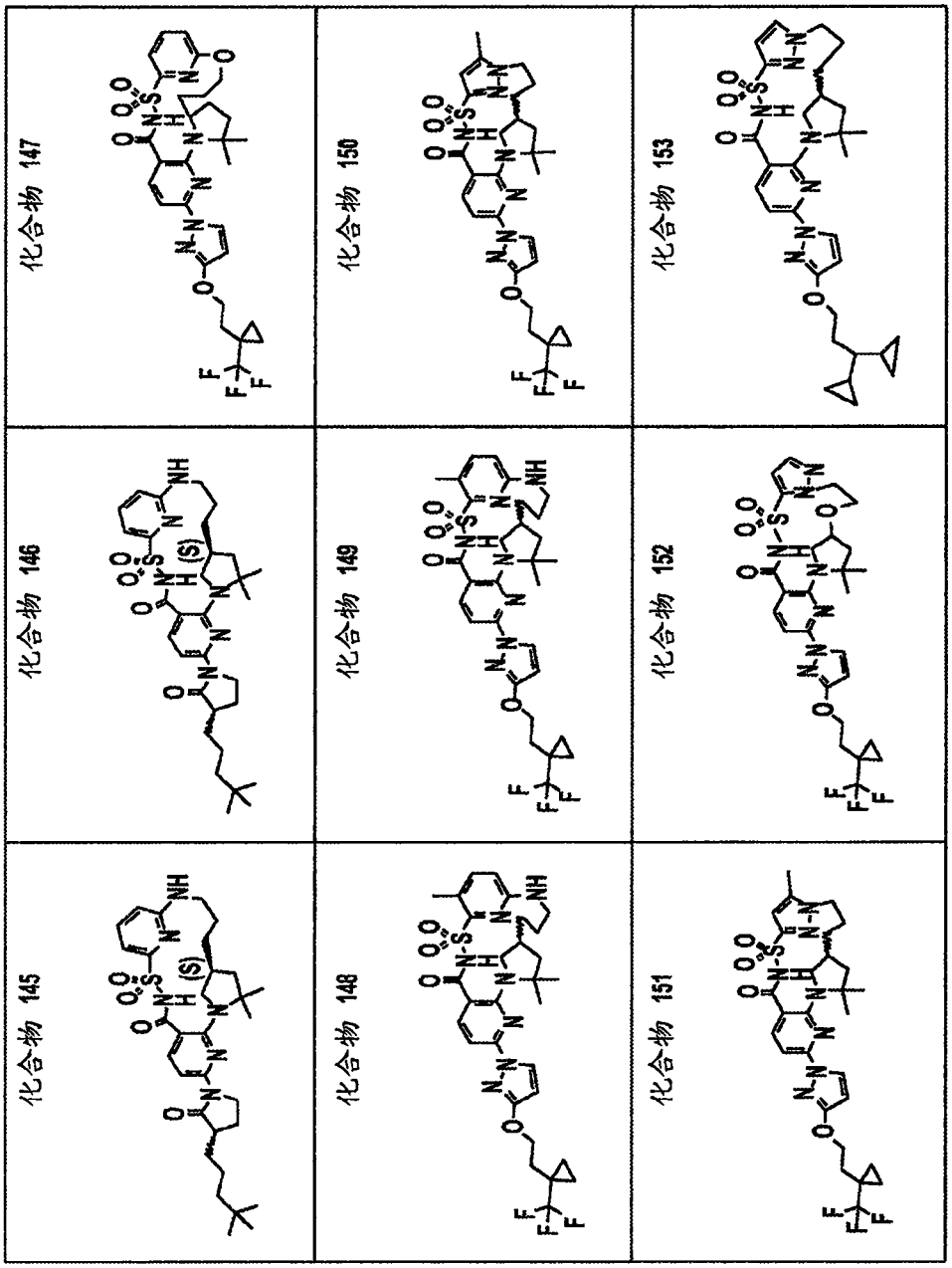

化合物 145
化合物 146
化合物 147
化合物 148
化合物 149
化合物 150
化合物 151
化合物 152
化合物 153

图1(续16)

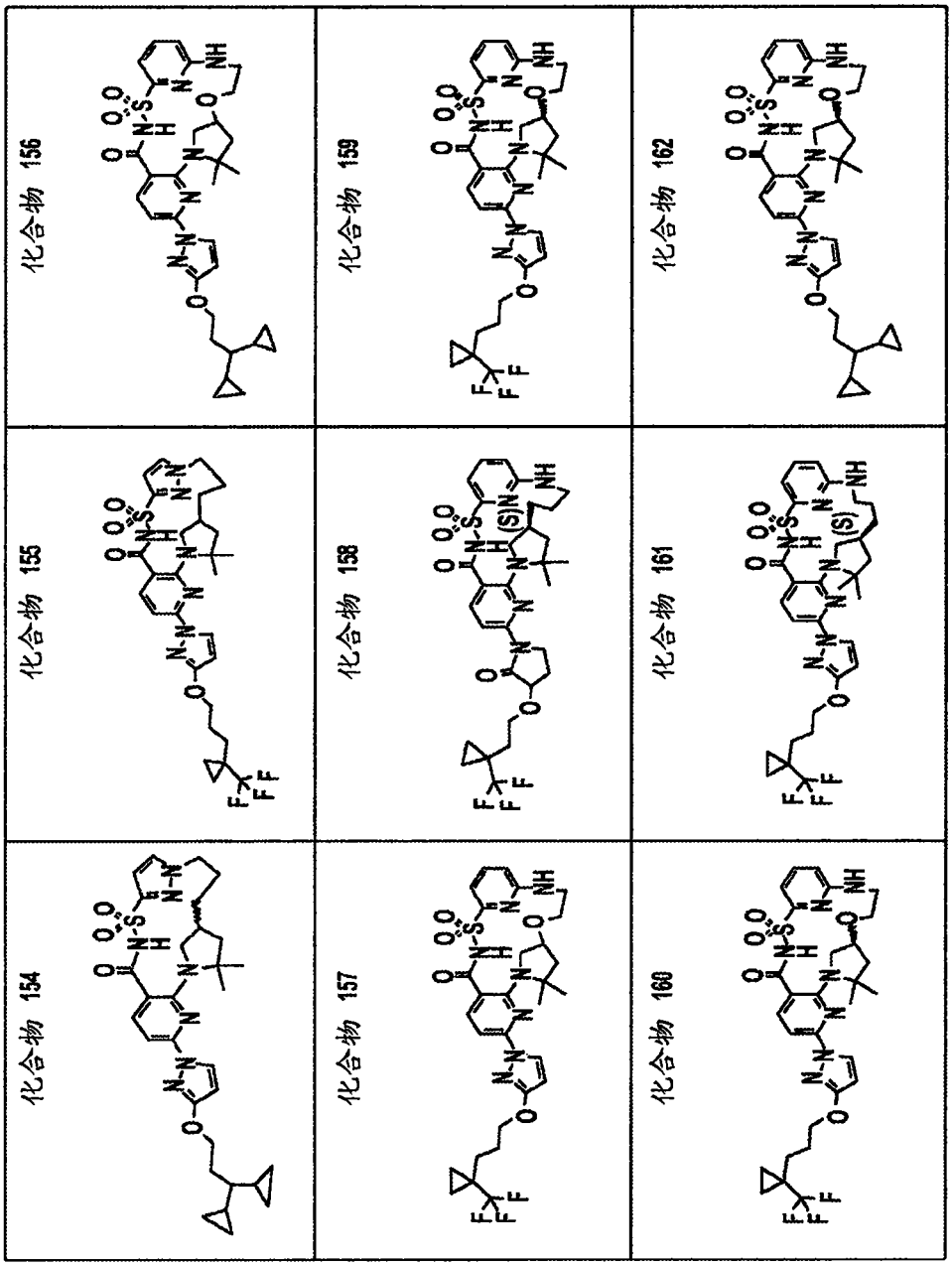

化合物 156
化合物 159
化合物 162
化合物 155
化合物 158
化合物 161
化合物 154
化合物 157
化合物 160

图1(续17)

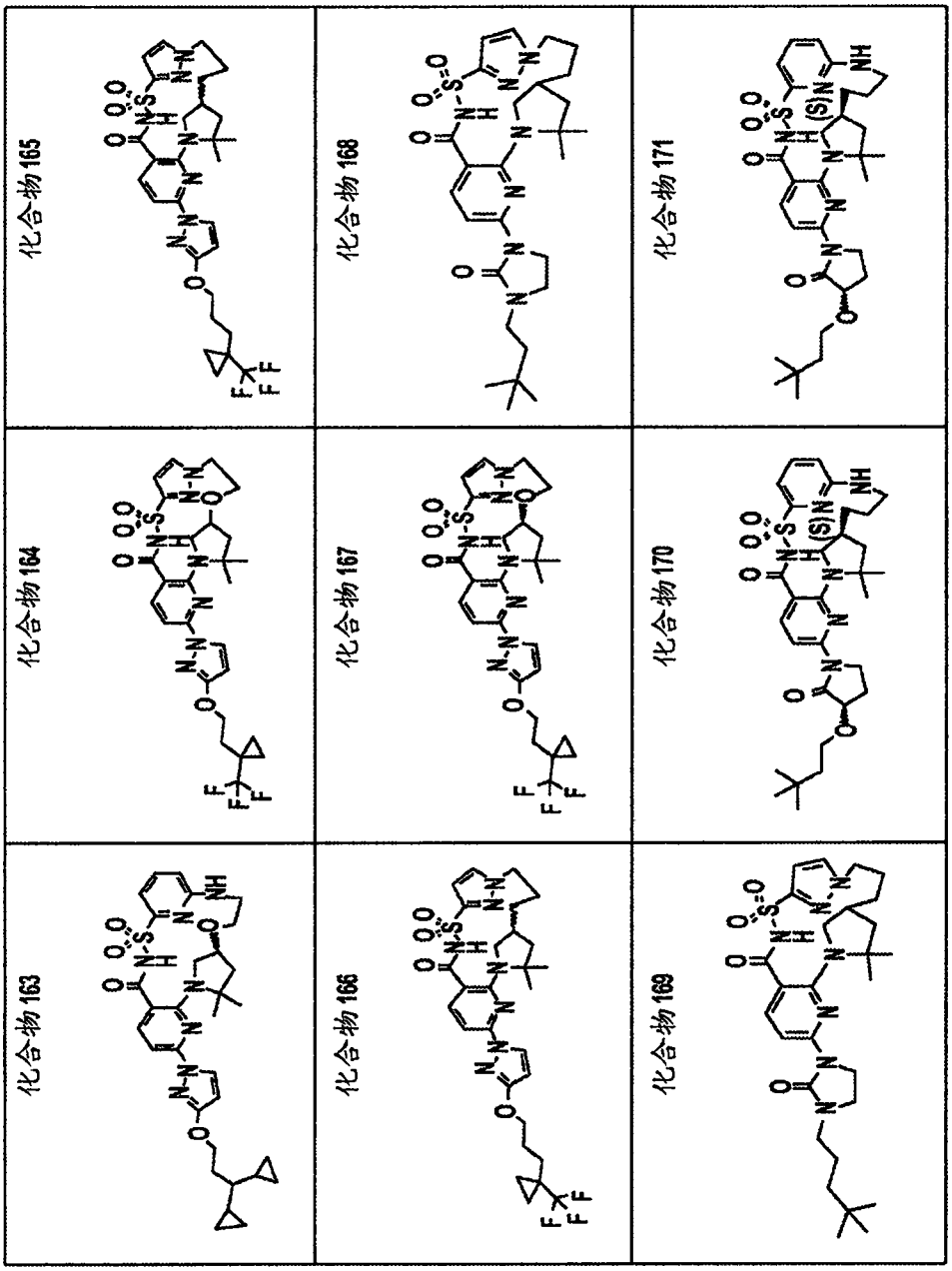

化合物165
化合物168
化合物171
化合物164
化合物167
化合物170
化合物163
化合物166
化合物169

图1(续18)

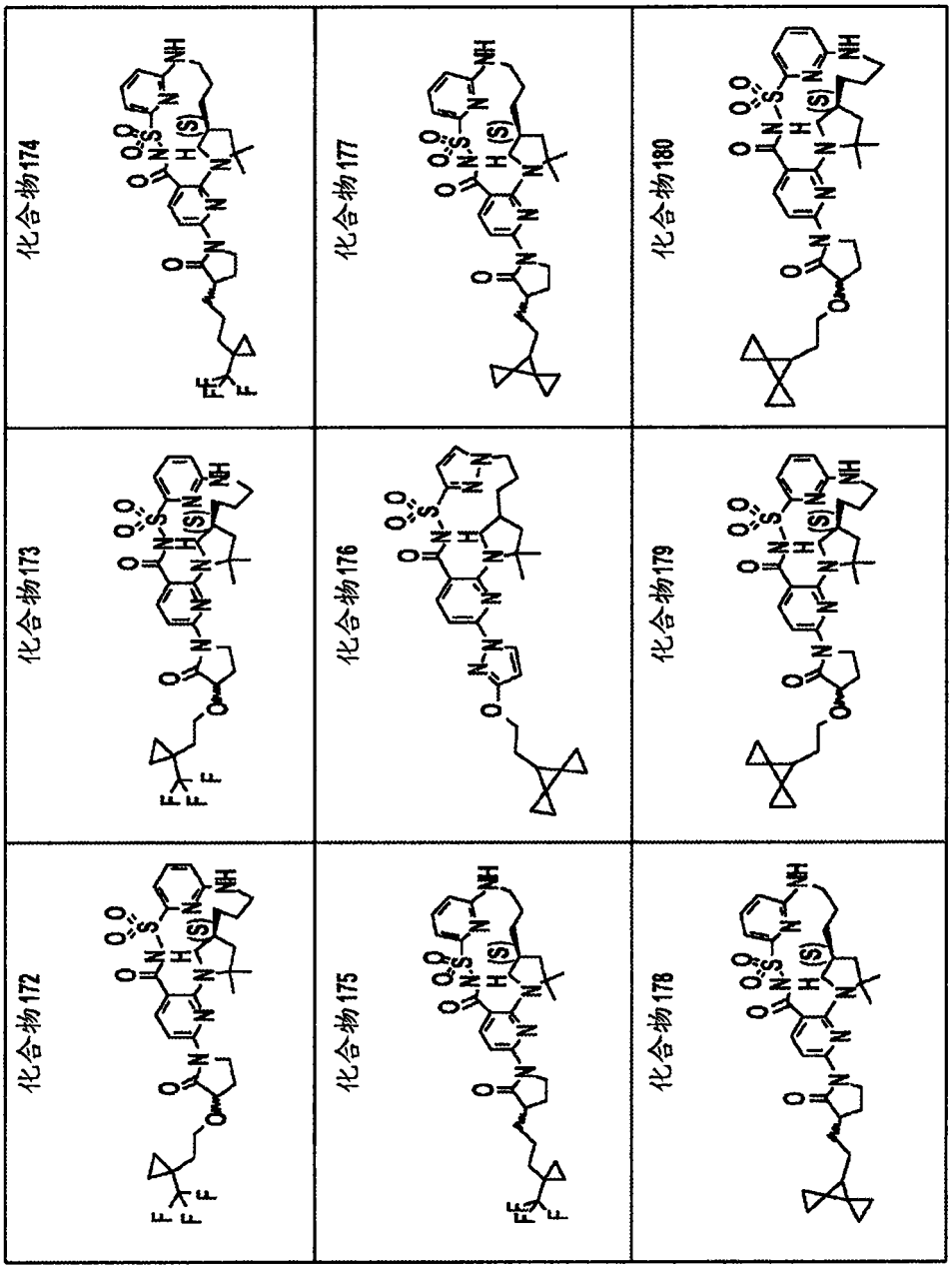

化合物172
化合物173
化合物174
化合物175
化合物176
化合物177
化合物178
化合物179
化合物180

图1(续19)

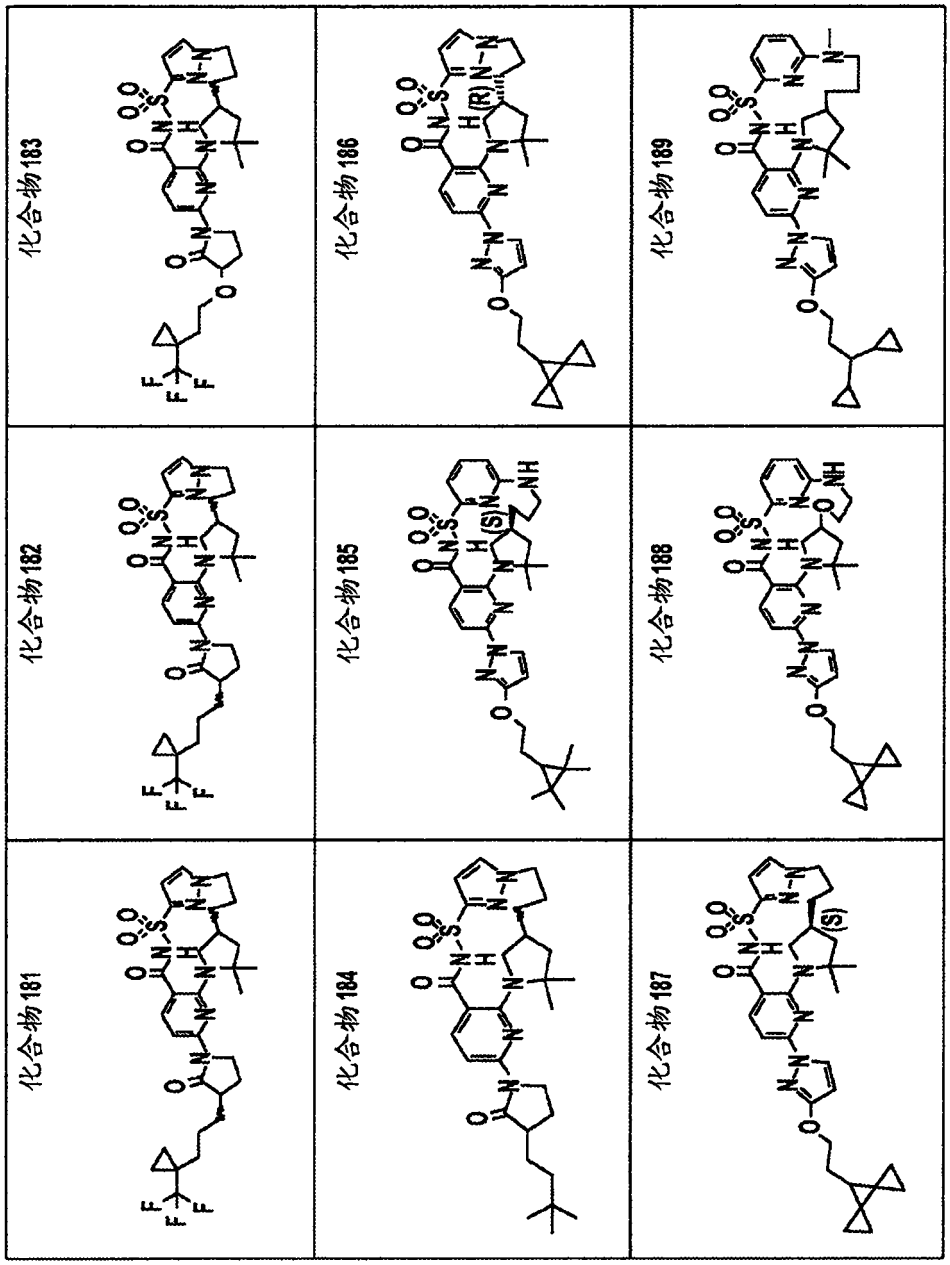

化合物183
化合物186
化合物189
化合物182
化合物185
化合物188
化合物181
化合物184
化合物187

图1(续20)

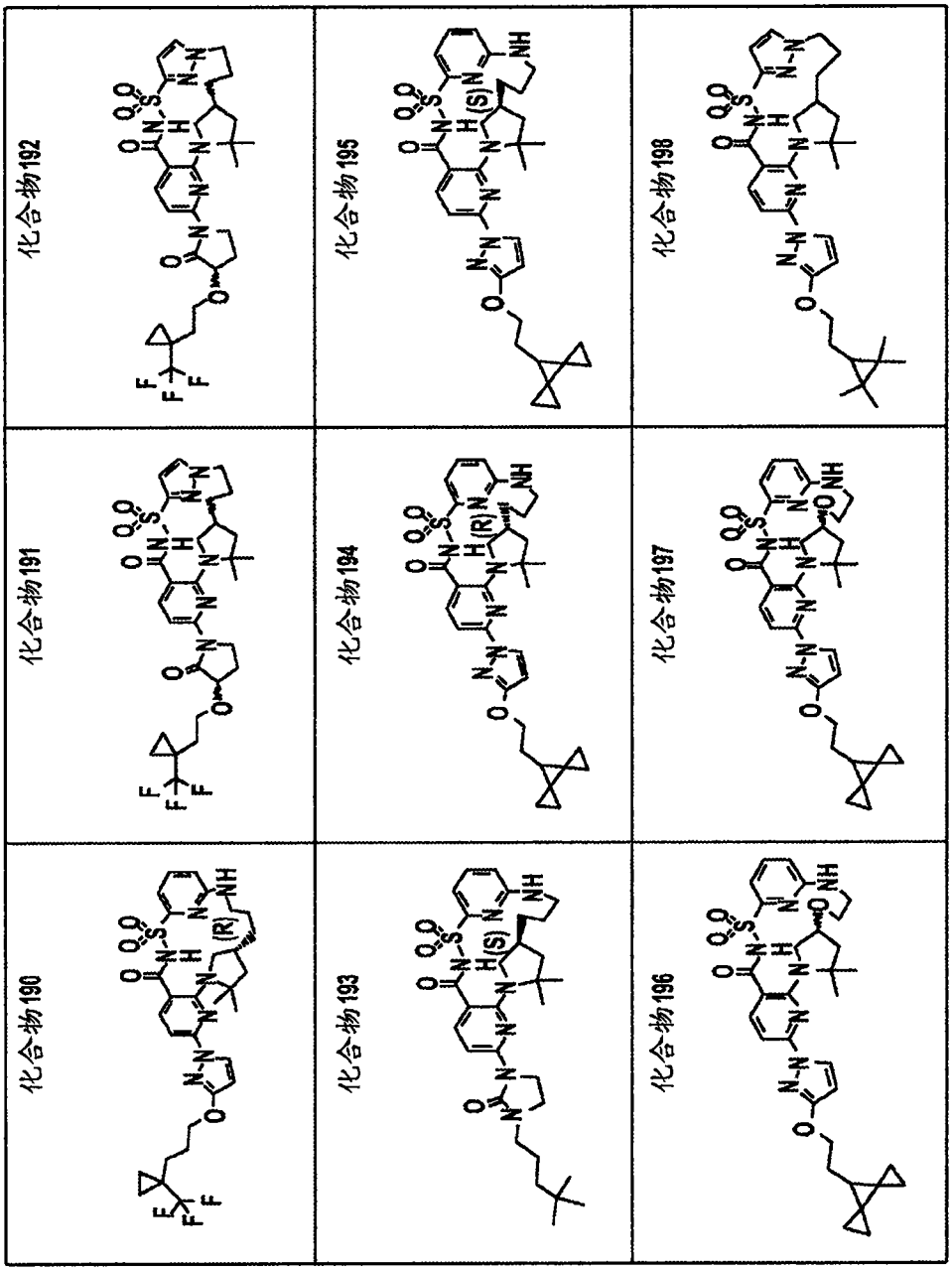

化合物190
化合物191
化合物192
化合物193
化合物194
化合物195
化合物196
化合物197
化合物198

图1(续21)

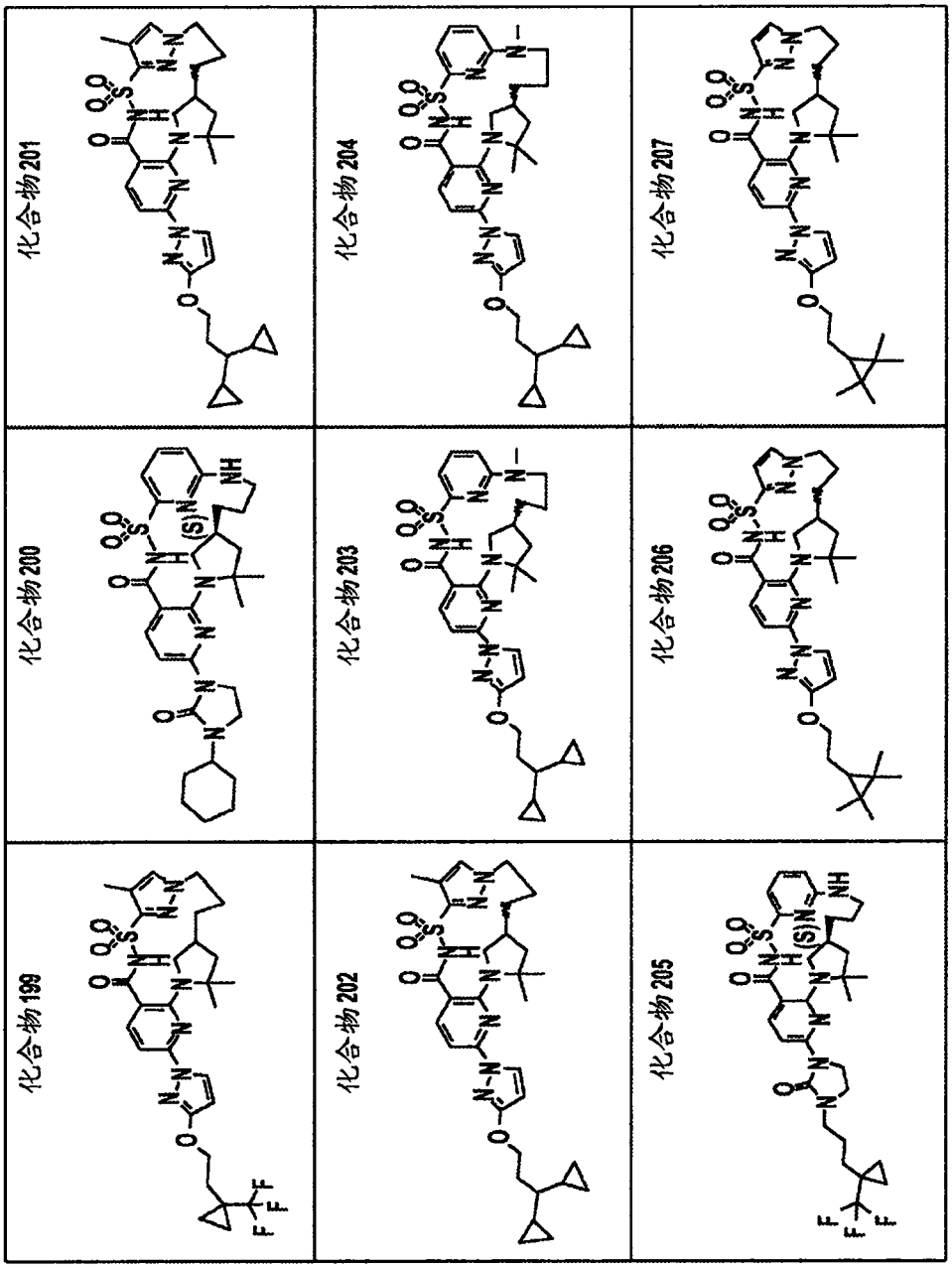

化合物201
化合物204
化合物207
化合物200
化合物203
化合物206
化合物199
化合物202
化合物205

图1(续22)

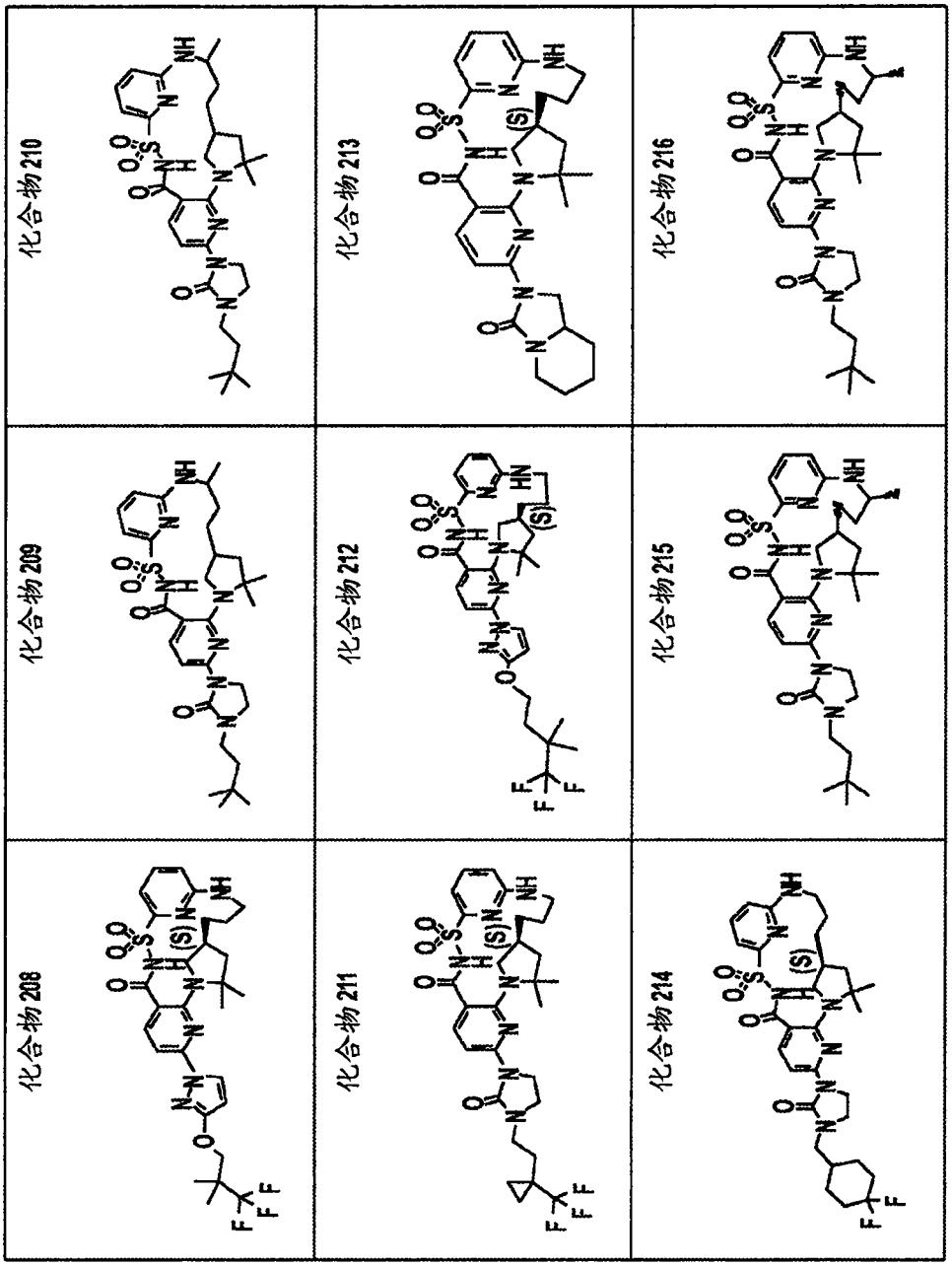

化合物210
化合物213
化合物216
化合物209
化合物212
化合物215
化合物208
化合物211
化合物214

图1(续23)

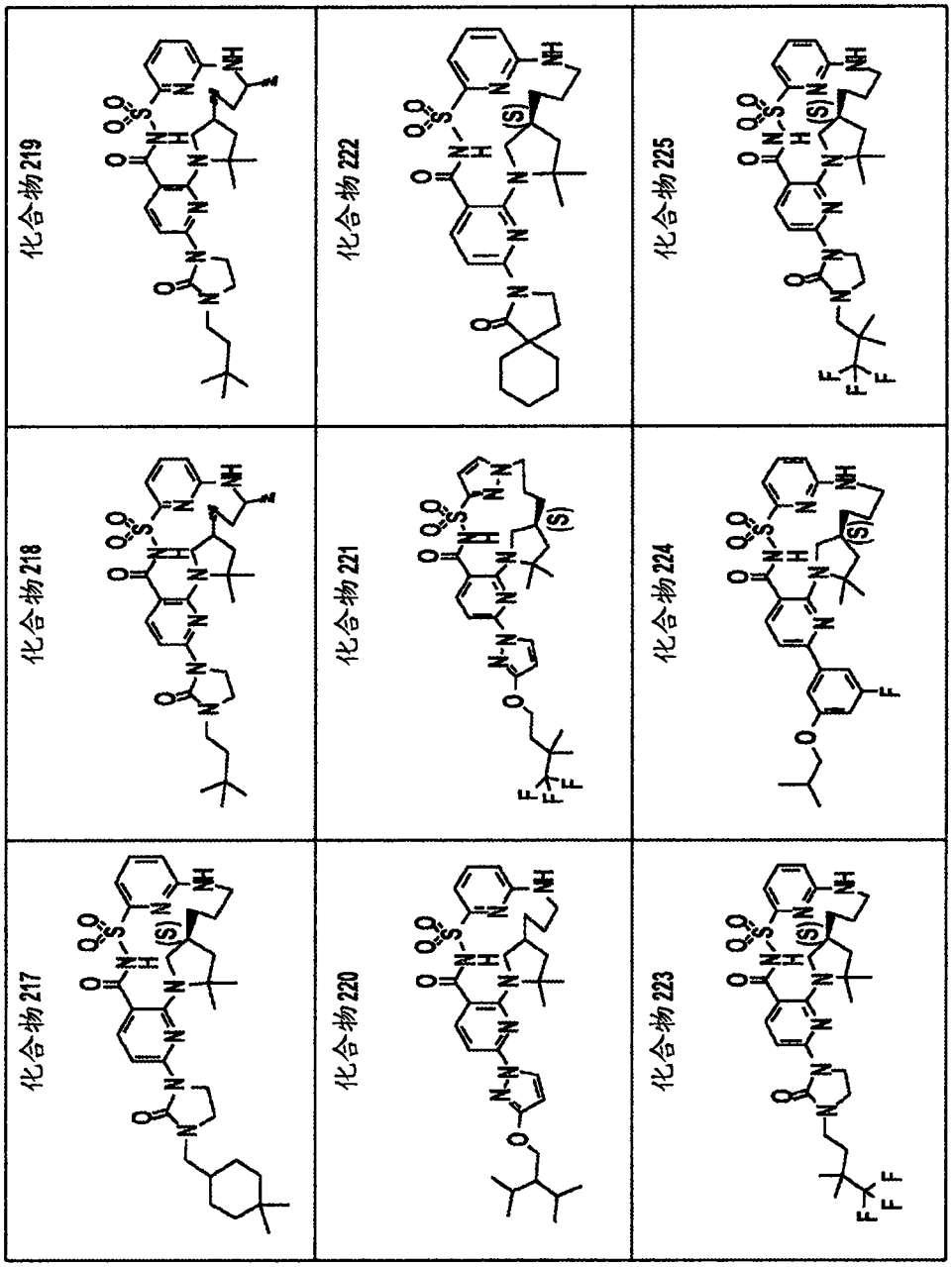

化合物219
化合物222
化合物225
化合物218
化合物221
化合物224
化合物217
化合物220
化合物223

图1(续24)

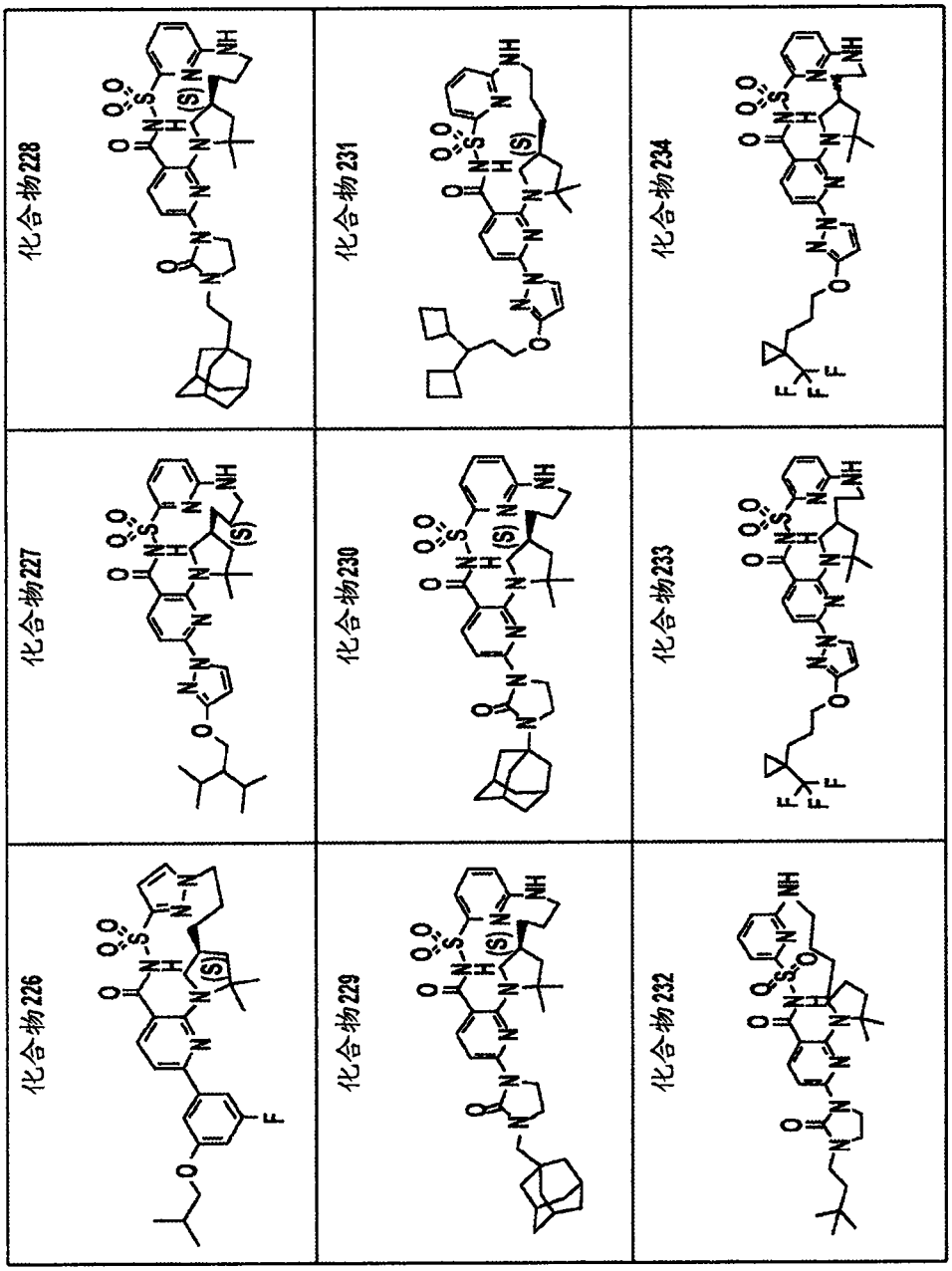

化合物228
化合物231
化合物234
化合物227
化合物230
化合物233
化合物226
化合物229
化合物232

图1(续25)

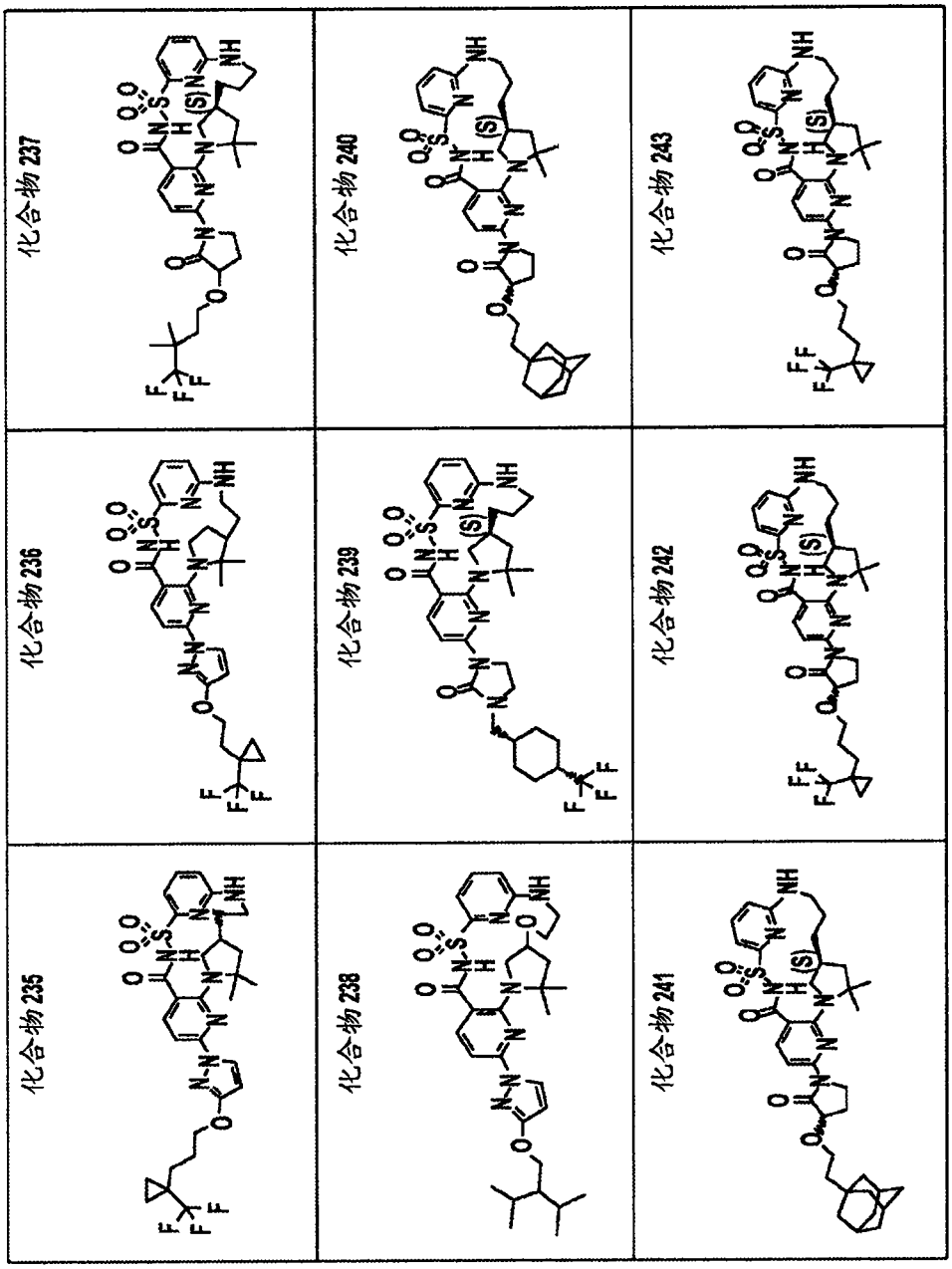

化合物 235
化合物 236
化合物 237
化合物 238
化合物 239
化合物 240
化合物 241
化合物 242
化合物 243

图1(续26)

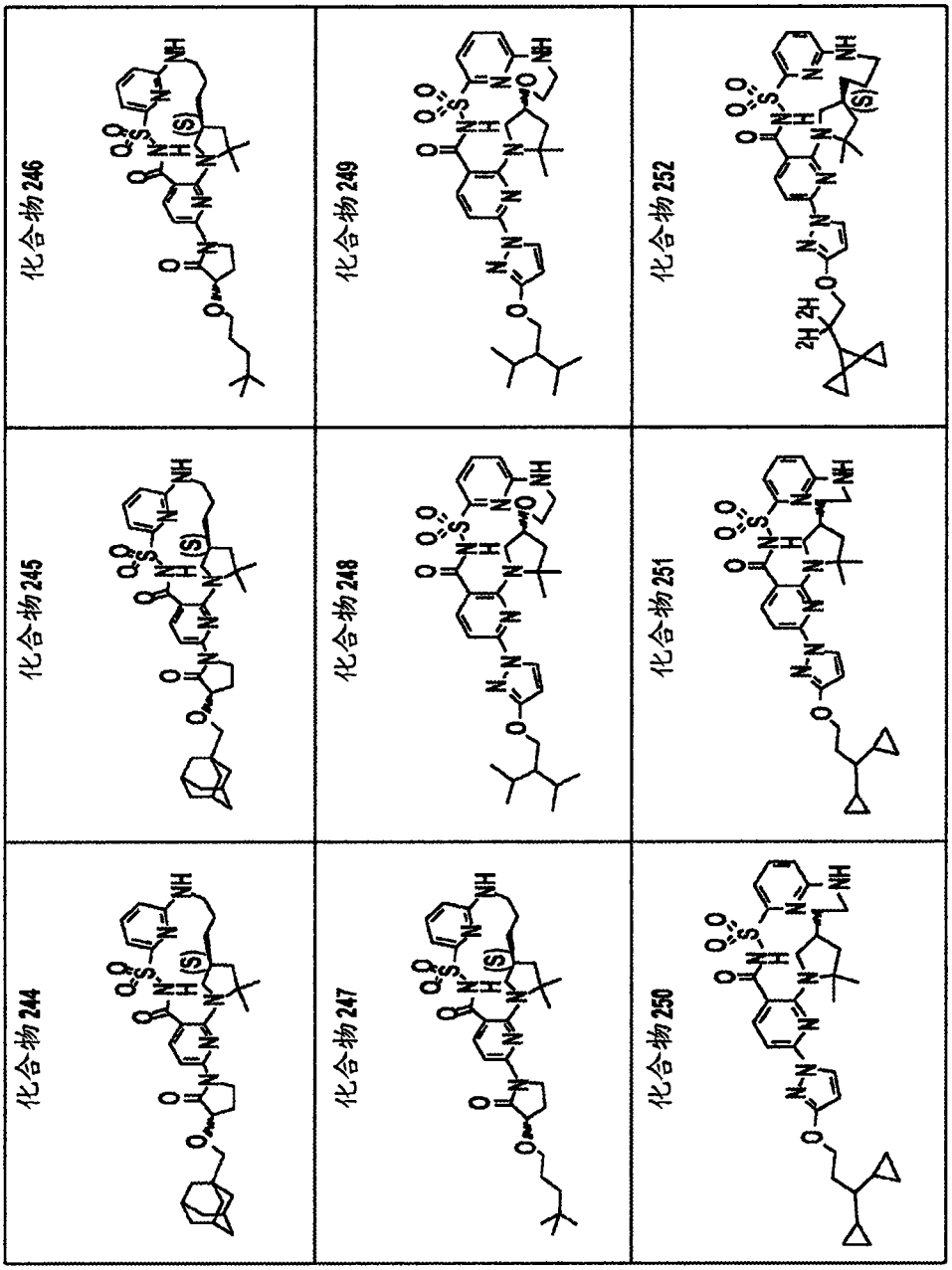

化合物246
化合物249
化合物252
化合物245
化合物248
化合物251
化合物244
化合物247
化合物250

图1(续27)

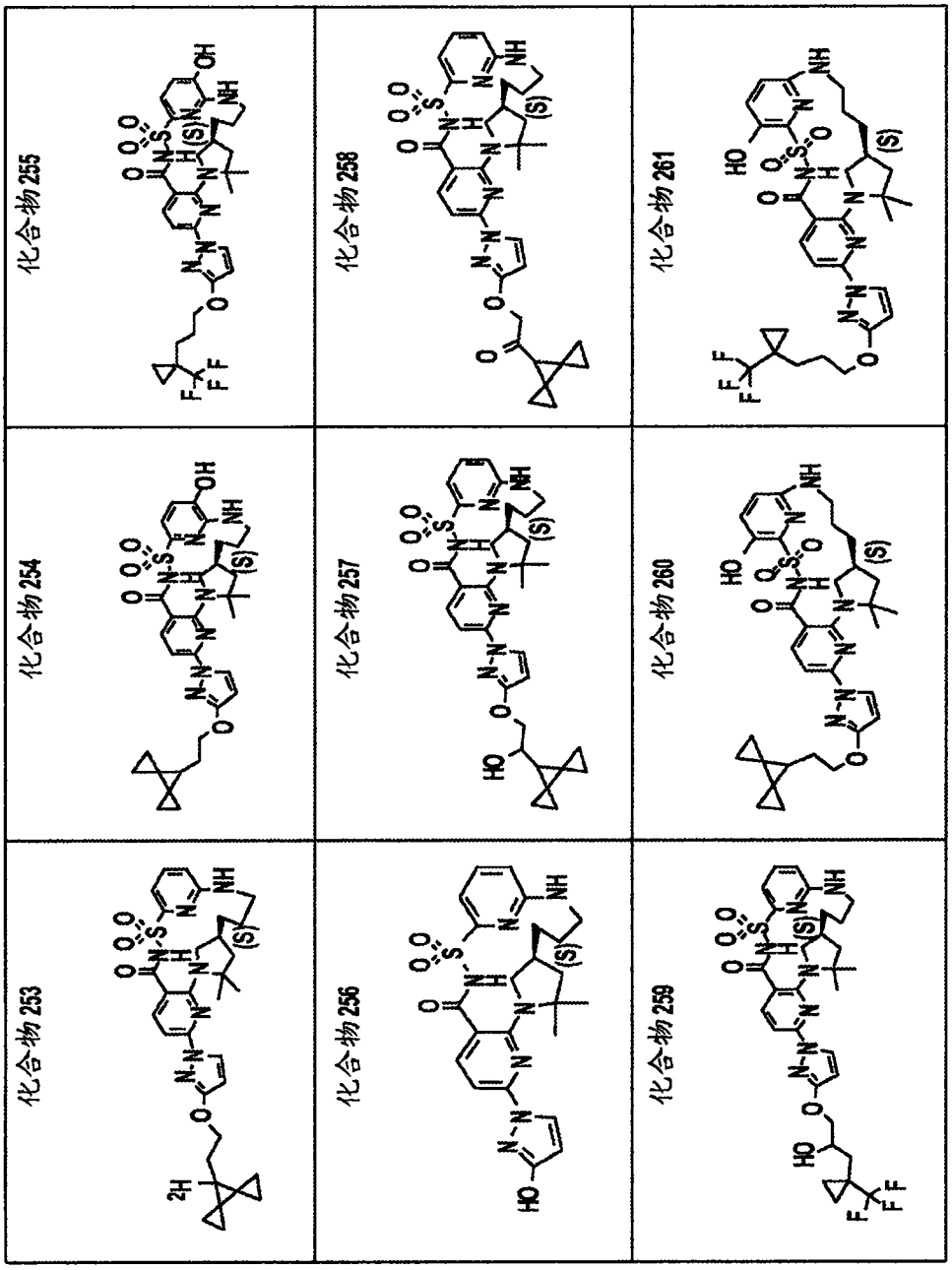

化合物255
化合物258
化合物261
化合物254
化合物257
化合物260
化合物253
化合物256
化合物259

图1(续28)

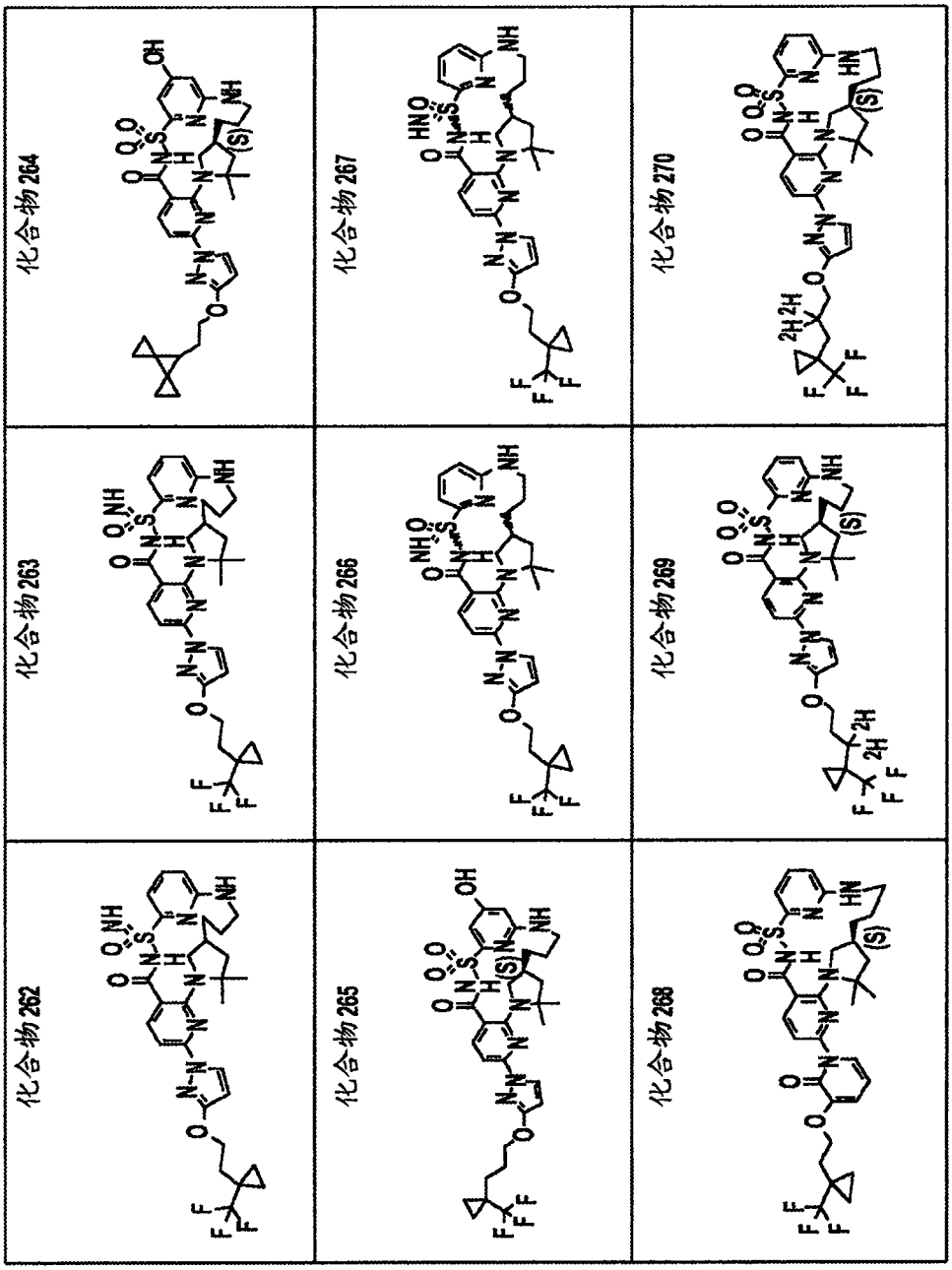

化合物262
化合物263
化合物264
化合物265
化合物266
化合物267
化合物268
化合物269
化合物270

图1(续29)

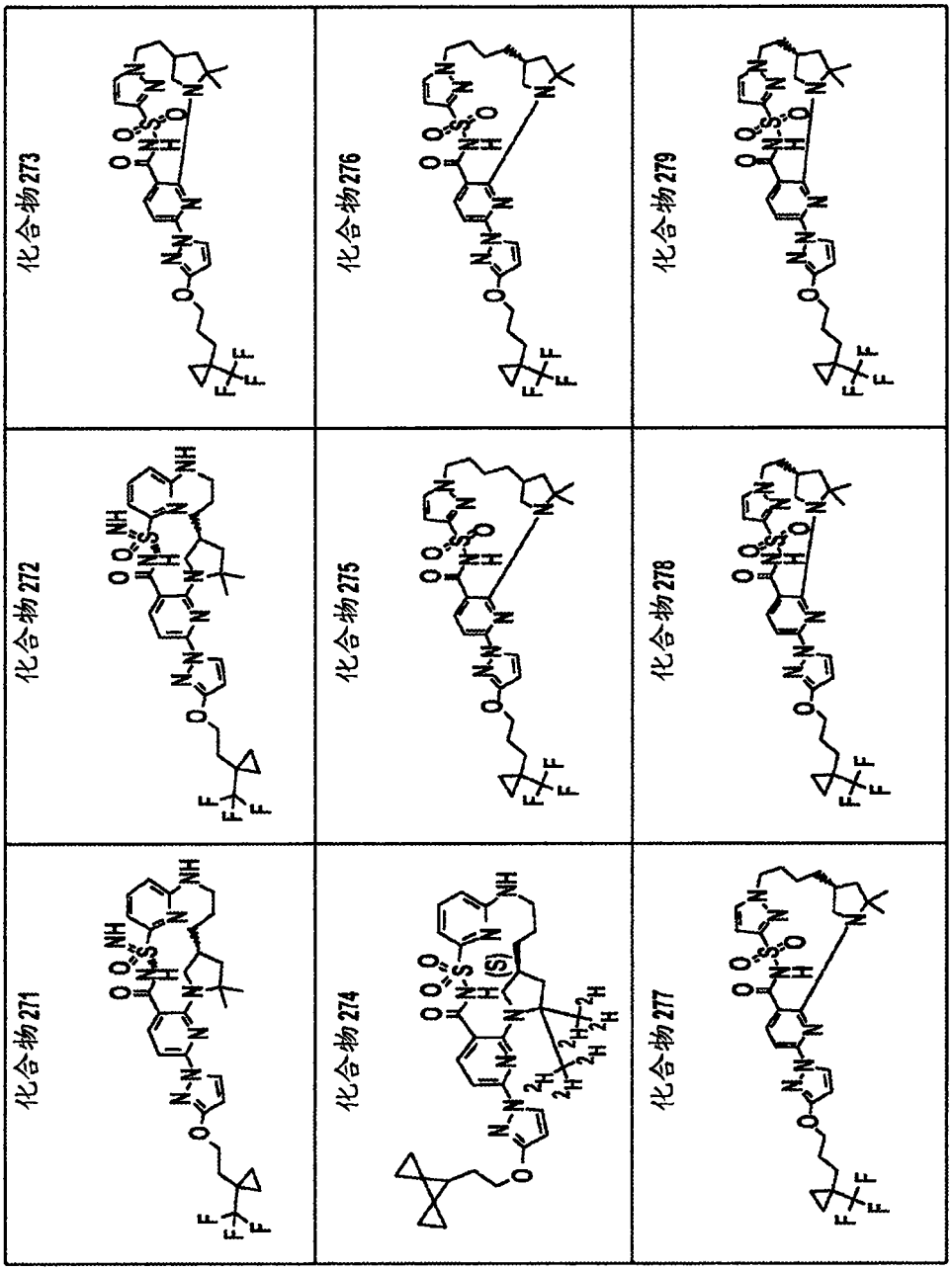

化合物271
化合物272
化合物273
化合物274
化合物275
化合物276
化合物277
化合物278
化合物279

图1(续30)

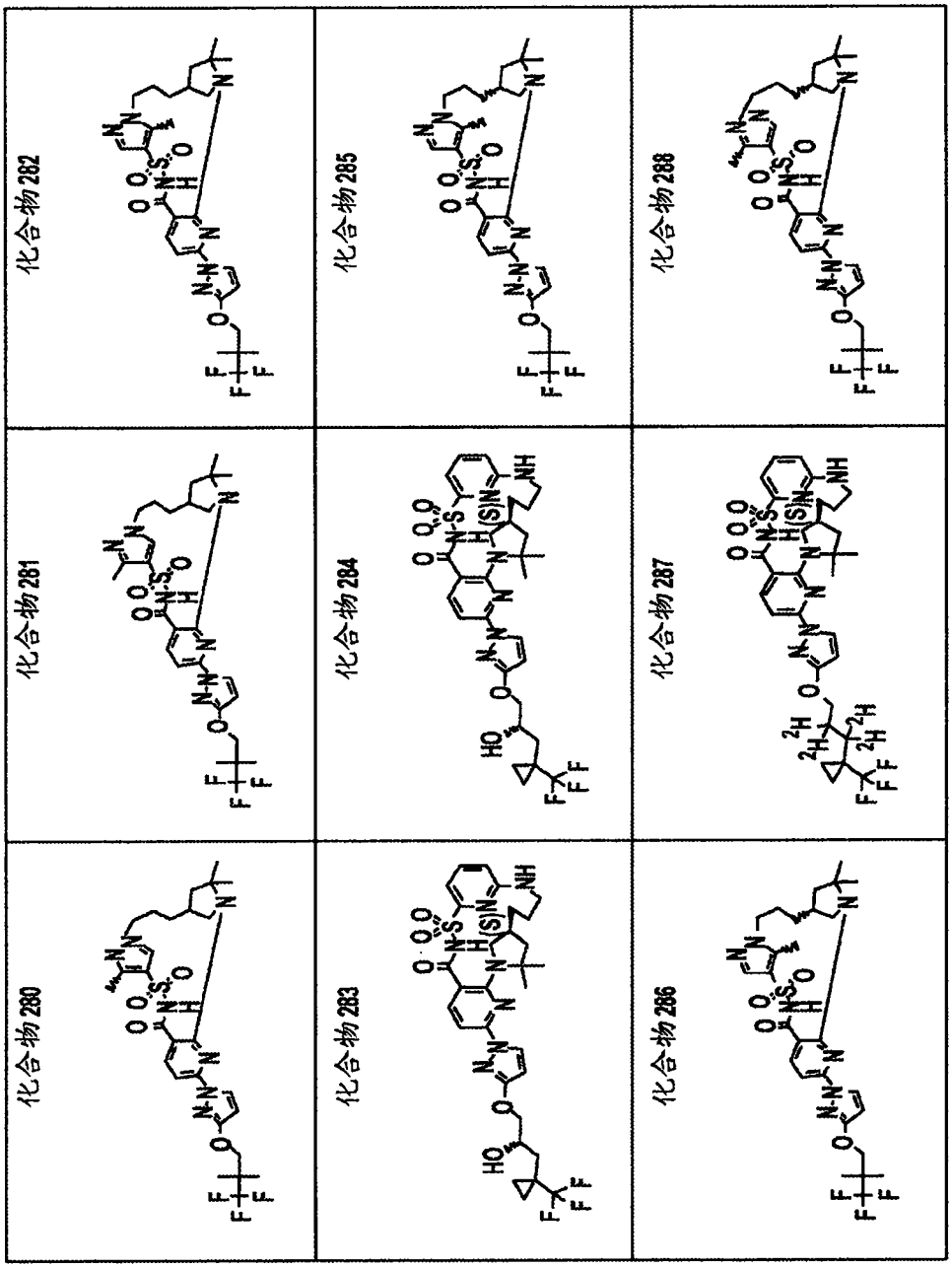

化合物280
化合物281
化合物282
化合物283
化合物284
化合物285
化合物286
化合物287
化合物288

图1(续31)

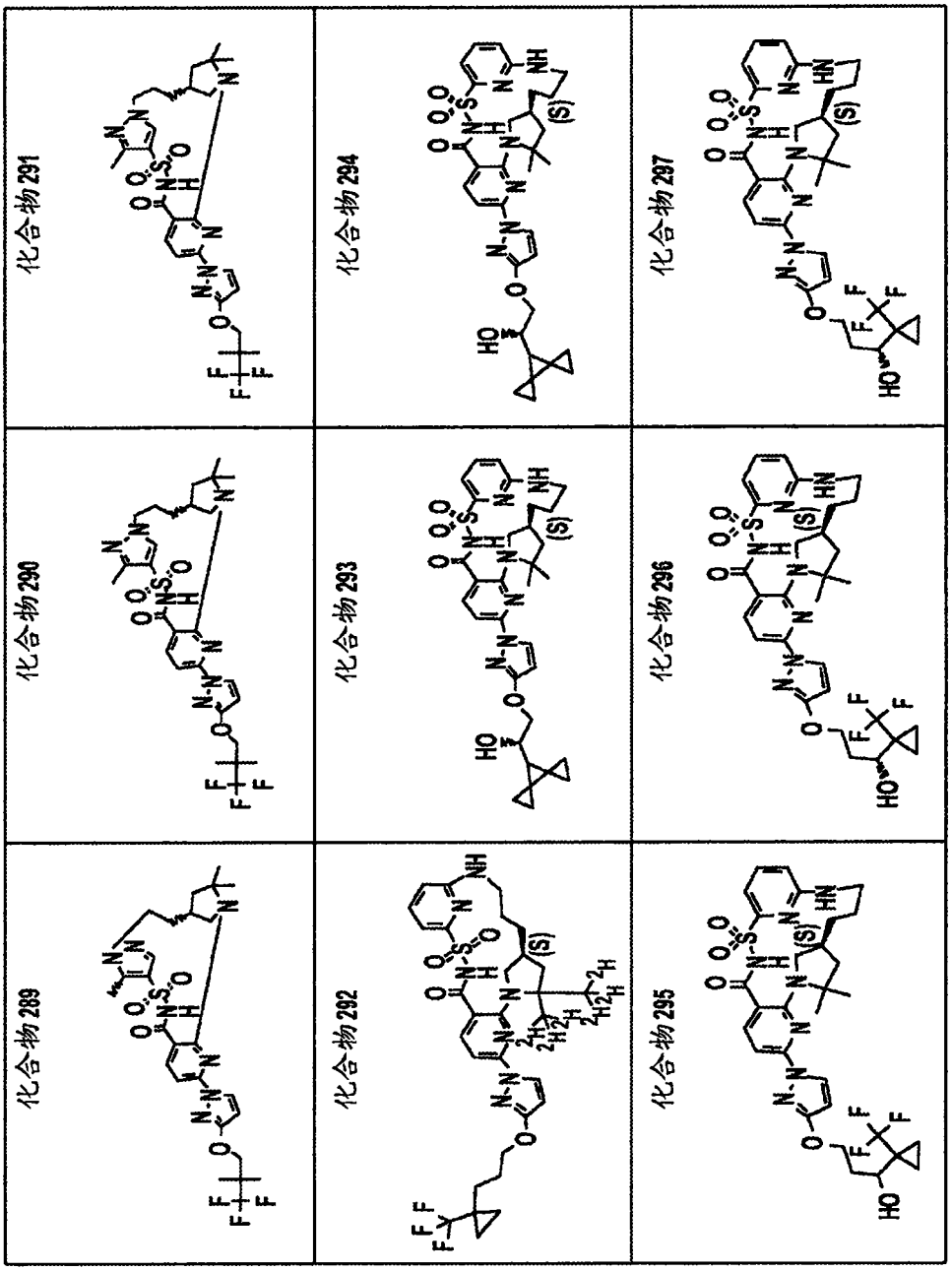

化合物289
化合物290
化合物291
化合物292
化合物293
化合物294
化合物295
化合物296
化合物297

图1(续32)

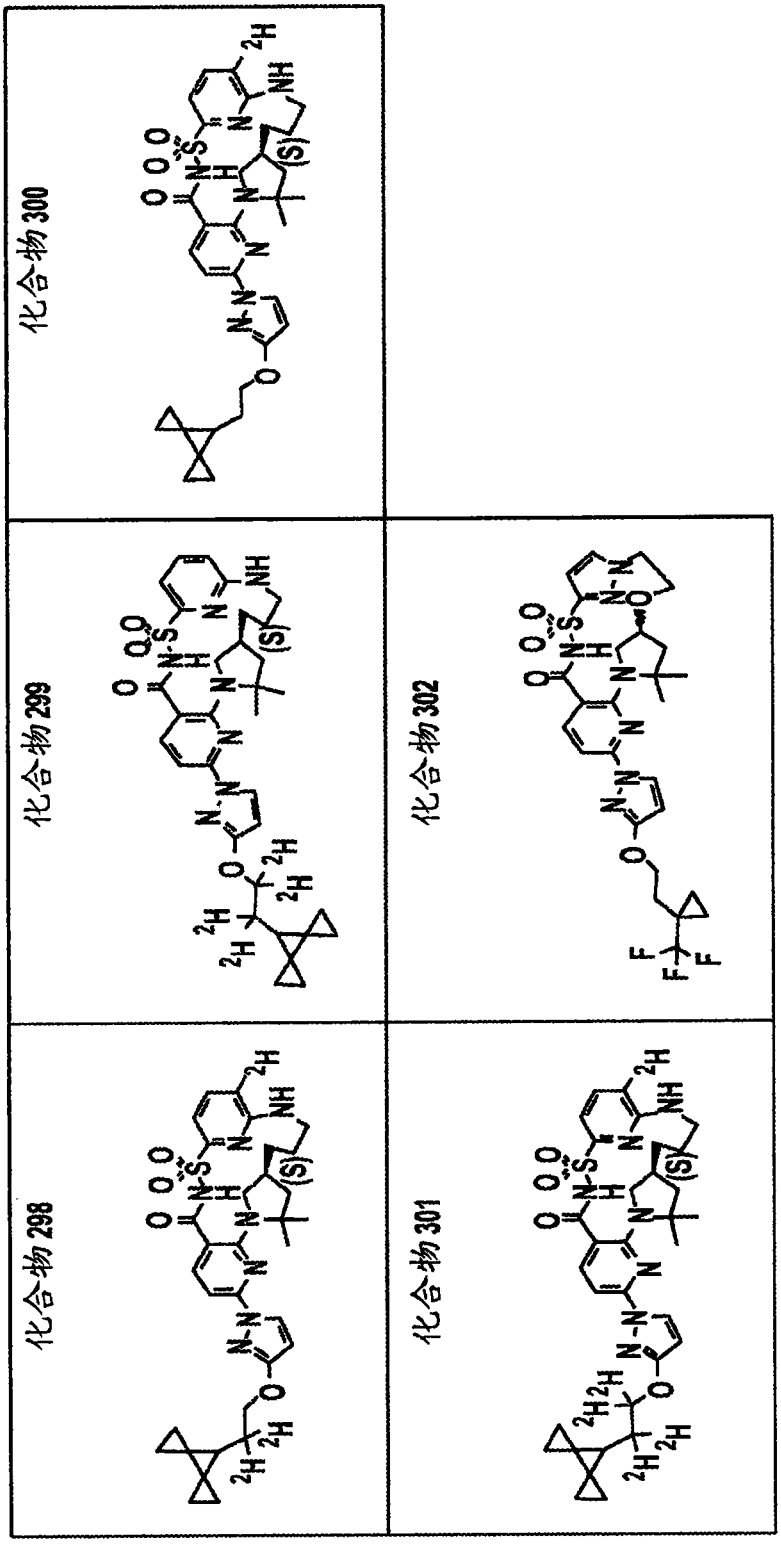


图1(续33)

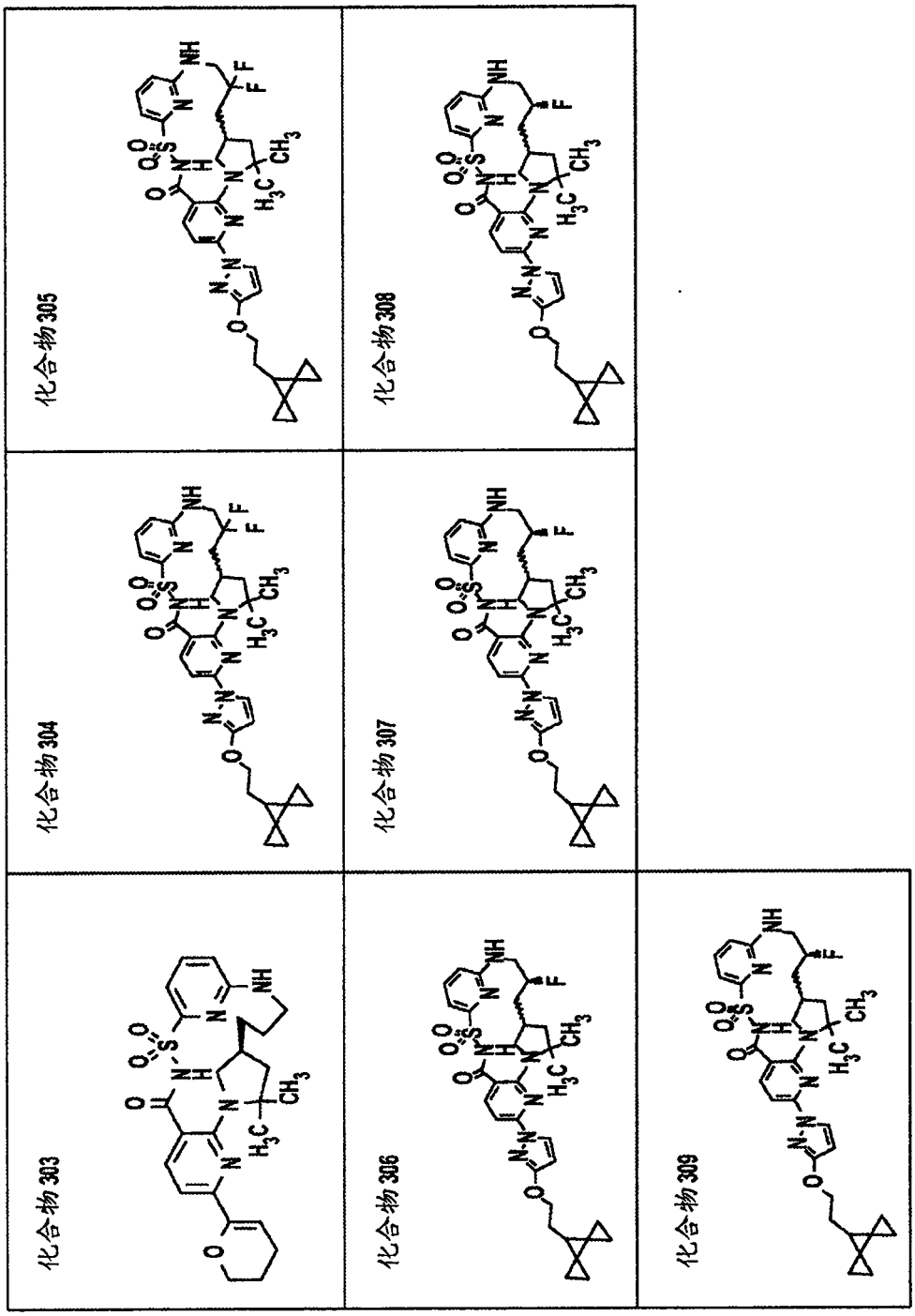


图1(续34)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变 遗传(LEGACY) 名称
c1A>G		M1V
c.54- 5940_273+10250de l21kb	pSer18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gin39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	无蛋白名称	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	无蛋白名称	405+lG->A
c.274-1G>A	无蛋白名称	406-lG->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ilel05SerfsX2	444delA
c.325_327delTATins G	p.Tyrl09GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ilel48LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T

图2

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.489+1G>T	无蛋白名称	621+1G->T
c.531delT	p.Ilel77MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Glyl78Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	无蛋白名称	711+1G->T
c.579+3A>G	无蛋白名称	711+3A->G
c.579+5G>A	无蛋白名称	711+5G->A
c.580-1G>T	无蛋白名称	712-1G->T
C.59SOT	p.Hisl99Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GlufsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsXl 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT

图2(续1)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.1116+1G>A	无蛋白名称	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA
c.1202G>A or c.1203G>A	p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	无蛋白名称	1341+1G->A
c.1210-12[5]	无蛋白名称	5T
c.1210-12[7]	无蛋白名称	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	无蛋白名称	1525-1G->A
c.1397C>A or c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	' p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	无蛋白名称	1717-8G->A
c.1585-1G>A	无蛋白名称	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X

图2 (续2)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.1645A>C or c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	无蛋白名称	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	无蛋白名称	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	无蛋白名称	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	无蛋白名称	1898+1G->A
c.1766+1G>C	无蛋白名称	1898+1G->C
c.1766+3A>G	无蛋白名称	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	pSer641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985dell3insAGAAA	p.Arg658 LysfsX4	2105-2117dell3insAGAAA

图2(续3)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAi nsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.205 l_2052delAAi nsGnsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685Th rfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delGT	p.Ser821ArgfsX4	无legacy名称
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	无蛋白名称	2622+lG->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A or c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3in sA	无蛋白名称	2789+2insA

图2(续4)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.2657+5G>A	无蛋白名称	2789+5G->A
c.2658-IG>C	无蛋白名称	2790-IG->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GlufsX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	无蛋白名称	3120G->A
c.2988+1G>A	无蛋白名称	3120+1G->A
c.2989- 977_3367+248del	无蛋白名称	3121- 977_3499+248 del2515
c.2989-1G>A	无蛋白名称	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Vall001AspfsX4 5	3132delTG
c.3080T>C	p.Ilel027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	无蛋白名称	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phel052Val	F1052V
c.3160C>G	p.Hisl054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Glyl061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leul065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Argl066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Argl066His	R1066H
c.3205G>A	p.Glyl069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Argl070Trp	R1070W

图2(续5)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.3209G>A	p.Argl070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phel074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leul077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trpl089X	W1089X
c.3276C>A or c.3276C>G	p.Tyrl092X	Y1092X
c.3302T>A	p.MetllOlLys	M1101K
c.3310G>T	p.Glull04X	E1104X
c.3454G>C	p.Aspll52His	D1152H
c.3472C>T	p.Argll58X	R1158X
c.3484C>T	p.Argll62X	R1162X
c.3485G>T	p.Argll62Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lysll77SerfsXl 5	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thrll79llefsXl 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Serll96X	S1196X
c.3605delA	p.Aspl202AlafsX 9	3737delA
c.3611G>A or c.3612G>A	p.Trpl204X	W1204X
c.3659delC	p.Thrl220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Serl231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ilel234Val	11234V
c.3705T>G	p.Serl235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	无蛋白名称	3849+lOkbC- >T
c.371S-1G>A	无蛋白名称	3850-lG->A
c.3731G>A	p.Glyl244Glu	G1244E
c.3744delA	p. Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P

图2(续6)

突变 cDNA 名称	突变 蛋白 名称	突变遗传 (LEGACY) 名称
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX 7	3905insT
c.3808G>A	p.Aspl270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trpl2S2X	W1282X
c.3873+IG>A	无蛋白名称	4005+IG->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3 3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Serl297PhefsX 5	4016insT
c.3909C>G	p.Asnl303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Glnl313X	Q1313X
c.3964- 78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Glyl349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	无蛋白名称	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glul371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cysl400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Glnl412X	Q1412X
c.4242+IG>T	无蛋白名称	4374+IG->T
c.4251delA	p.Glul418ArgfsX 14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Serl435GlyfsXl 4	4428insGA

图2(续7)