

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01818121. X

[51] Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 221/16 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384837C

[22] 申请日 2001.8.28 [21] 申请号 01818121. X

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 30 [33] US [31] 60/229,183

[86] 国际申请 PCT/US2001/026792 2001. 8. 28

[87] 国际公布 WO2002/018368 英 2002. 3. 7

[85] 进入国家阶段日期 2003. 4. 28

[73] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

共同专利权人 法马科皮亚公司

[72] 发明人 F·G·恩乔罗格 B·维布尔班

A·B·库珀 T·古兹

D·F·拉尼 K·P·米诺尔

R·J·多尔

V·M·吉里亚瓦拉班

B·桑塔纳姆 P·A·平托

H. Y. 朱 K·M·凯尔蒂卡

C·S·阿瓦雷斯

J·J·巴尔德温 李 革 黄嘉瑜

R·A·詹姆斯 R·W·比肖普

J·王 J·A·德赛

[56] 参考文献

US5925648A 1999. 7. 20

WO0037458A1 2000. 6. 29

WO9630363A1 1996. 10. 3

US6071907A 2000. 6. 6

审查员 康 蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 徐雁漪

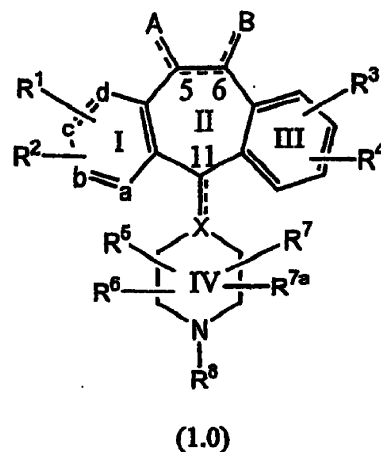
权利要求书 63 页 说明书 357 页

[54] 发明名称

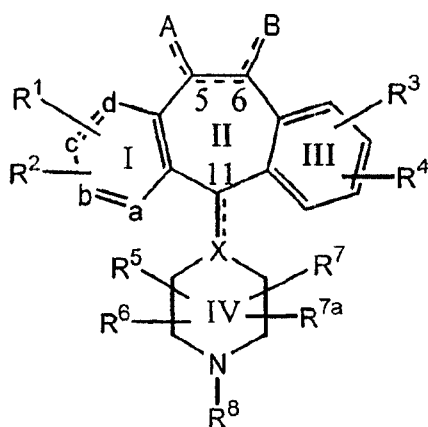
作为抗肿瘤剂的法呢基蛋白质转移酶抑制剂

[57] 摘要

本发明公开了新颖的式(1.0)所表示的三环化合物,其前体药物,或该化合物或该前体药物的药学上可接受的盐或溶剂合物,它们可用来抑制法呢基蛋白质转移酶。此外也公开了含有此类化合物的药物组合物,其制备以及使用它们来治疗增生性疾病如癌症的方法。



1. 一种式 (1.0) 化合物:



(1.0)

或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

a, b, c 和 d 中有一个表示 N; 且其余的 a, b, c 和 d 基表示碳, 其中每一碳都具有结合到该碳的 R^1 或 R^2 基;

点线 (---) 表示可任选存在的键;

X 当该可任选存在的键不存在时, 表示 N 或 CH, 且当该可任选存在的键存在时, 表示 C;

当该可任选存在的键是存在于碳原子 5 与碳原子 6 之间时, 则只有一个 A 取代基键结到 C-5 且只有一个 B 取代基键结到 C-6 且 A 或 B 为 H 以外者;

当该可任选存在的键不存在于碳原子 5 与碳原子 6 之间时, 则有两个 A 取代基键结到 C-5, 且有两个 B 取代基键结到 C-6, 并且其中两个 A 取代基中的至少一个或两个 B 取代基中的至少一个是 H, 以及其中两个 A 取代基中的至少一个或两个 B 取代基中的至少一个为氢以外者, 其中每一 A 和 B 取代基独立地选自下列之中:

(1) -H;

(2) $-R^9$;

(12) $-(CH_2)_pC(O)R^9$;

(16) $-(CH_2)_pC(O)N(R^{26})_2$; 其中每一 R^{26} 相同或不同;

(17) $-(CH_2)_pN(R^9)-R^{9a}$;

(19) $-(CH_2)_pNHC(O)R^{50}$;

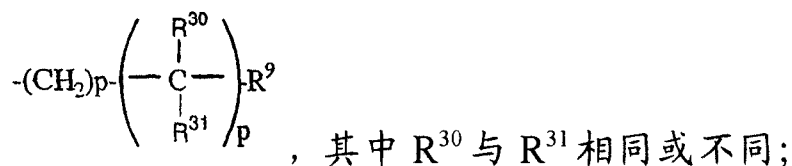
(22) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, 或 R^{51} 与 R^{27} 一起和与之相连的原子形成有 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

(23) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, 或 R^{51} 和 R^{27} 一起和与之相连的原子形成有 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

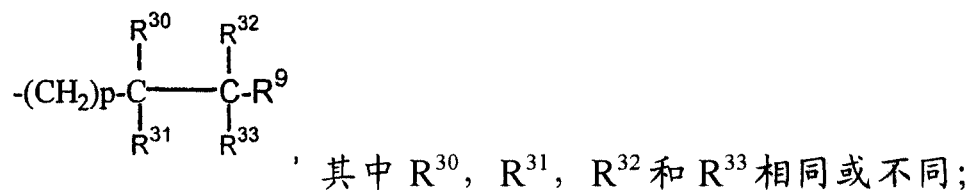
(28) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

(29) $-\text{NHR}^9$;

(30)



(31)



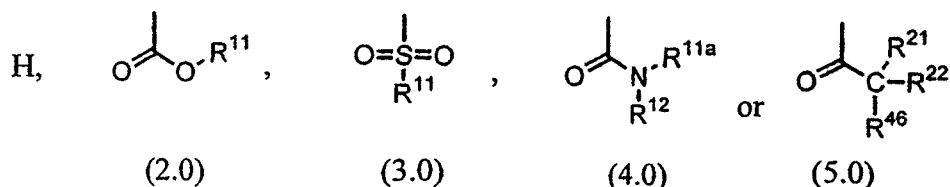
p 为 0, 1, 2, 3 或 4;

每一 R^1 与 R^2 独立地选自下列之中: H, 卤基, $-\text{OR}^{10}$, COR^{10} ;

R^3 和 R^4 相同或不同且各独立地表示 H, 或任一 R^1 和 R^2 取代基;

R^5 , R^6 , R^7 和 R^{7a} 各独立地表示 H;

R^8 选自下列之中:



R^9 选自下列之中:

(1) 杂芳基;

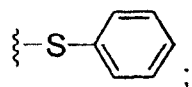
(2) 被取代的杂芳基;

(5) 杂环烷基;

- (6) 被取代的杂环烷基;
- (7) 杂环烷基烷基;
- (8) 被取代的杂环烷基烷基;
- (9) 杂芳基烷基;
- (10) 被取代的杂芳基烷基;
- (11) 杂芳基链烯基;
- (13) 杂芳基炔基;
- (17) 链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基被一或多个选自下列之中的取代基取代;

- (1) -OH;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) 卤素;
- (5) 烷基;
- (6) 氨基;
- (10) 芳基烷基;
- (11) 杂芳基;
- (12) 杂芳基烷基和
- (13)



其中 R^{14} 独立地选自下列之中: H 和烷基;

R^{9a} 选自下列之中: 烷基或芳烷基;

R^{10} 选自下列之中: H 或烷基;

R^{11} 选自下列之中:

- (1) 烷基;
- (2) 被取代的烷基;
- (3) 苯基;
- (4) 被取代的苯基;
- (5) 环烷基;

其中所述被取代的 R^{11} 基具有 1, 2 或 3 个选自下列之中的取代基:

- (2) 卤素及
- (3) 烷基;

R^{11a} 选自下列之中:

- (1) H;
- (3) 烷基;
- (4) 被取代的烷基;
- (5) 苯基;
- (6) 被取代的苯基;
- (7) 环烷基;
- (9) 杂芳基;
- (10) 被取代的杂芳基;

其中所述被取代的 R^{11a} 基具有 1 或更多个选自下列之中的取代基;

- (1) OH;
- (2) -CN;
- (3) -CF₃;
- (4) 卤素;
- (5) 烷基;
- (8) 苯基烷基;
- (9) 杂芳基烷基;

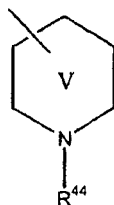
R^{12} 选自下列之中: H, 或烷基;

R^{21} , R^{22} 或 R^{46} 独立地选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) 烷基;
- (4) 被取代的芳基, 可任选被一或多个卤素取代基取代;
- (5) 环烷基;
- (7) 具有下式的杂芳基,



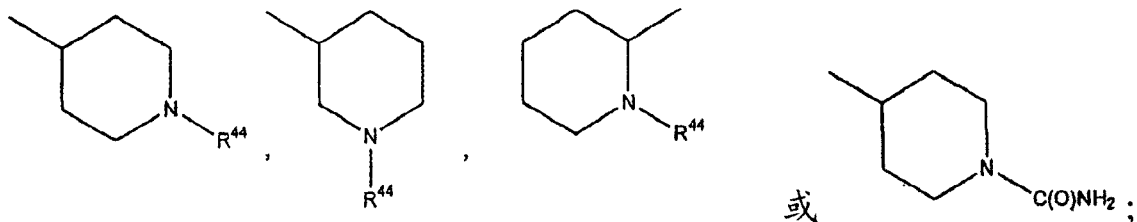
- (8) 具有下式的杂环烷基:



其中 R^{44} 选自下列之中:

- (1) -H;
- (6) $-C(O)NH(R^{51})$;

环 V 为:



R^{26} 选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) 烷基;
- (3) 烷氧基;
- (4) $-CH_2-CN$;
- (5) R^9 ;
- (6) $-CH_2CO_2H$;
- (7) $-C(O)$ 烷基和
- (8) CH_2CO_2 烷基;

R^{27} 选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) -OH;
- (3) 烷基; 及
- (4) 烷氧基;

R^{30} 至 R^{33} 独立地选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) -OH;
- (3) $=O$;
- (4) 烷基;
- (5) 芳基和
- (6) 芳烷基;

R^{50} 选自下列之中:

- (1) 烷基;
- (2) 杂芳基;

(3) 被取代的杂芳基和

(4) 氨基;

其中在所述被取代的 R^{50} 基上的所述取代基独立地选自下列之中:
烷基, 卤素; 或 -OH;

R^{51} 选自下列之中: -H, 或烷基;

其中所述

烷基为 C_{1-6} 烷基;

芳基为 C_{6-15} 芳基;

烷氧基为 C_{1-6} 烷氧基;

链烯基为 C_{2-6} 链烯基;

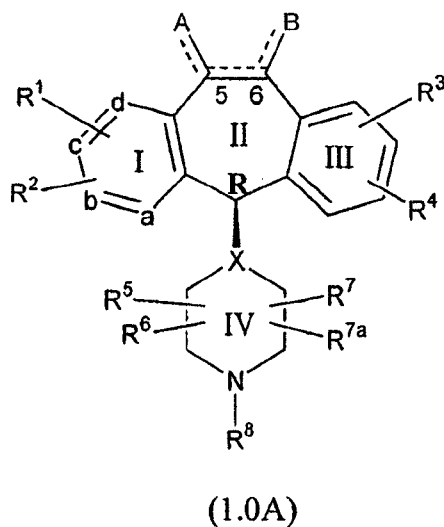
炔基为 C_{2-6} 炔基;

环烷基为 C_{3-7} 环烷基;

杂环烷基为 C_{4-6} 杂环烷基;

杂芳基为 C_{2-14} 杂芳基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其具有下示

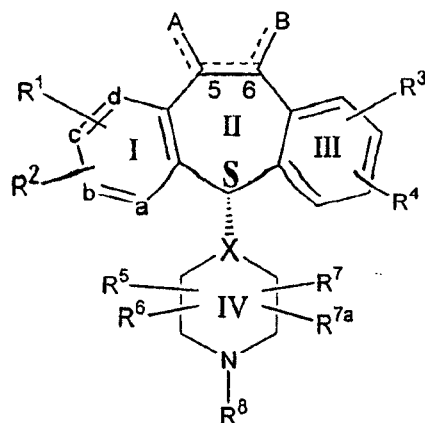


其中:

$X = CH$ 或 N ;

B 当该 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键存在时为 H, 且在该 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键不存在时每一 B 皆为 H;

或具有下示结构:



(1.0B)

其中

X = CH 或 N;

A 当该 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键存在时为 H, 且在该 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键不存在时, 每一 A 皆为 H。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

R¹ 至 R⁴ 各独立地选自 H 或卤素;

a 为 N 且剩余的 b, c 和 d 皆为碳; 且

R⁸ 为基 2.0 或 4.0。

4. 根据权利要求 2 的化合物, 其具有式 (1.0A), 且其中:

a 为 N 且其余的 b, c 和 d 皆为碳, 且

R¹ 至 R⁴ 各独立地为 H, Br 或 Cl。

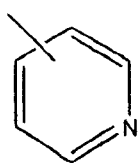
5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:

(1) R¹¹ 选自下列之中: 烷基, 环烷基;

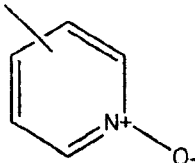
(2) R^{11a} 选自下列之中: 烷基, 苯基, 被取代的苯基, 环烷基, 所述被取代的基被卤素, -CN 或 CF₃ 取代基取代:

(3) R¹², R²¹, 和 R²² 皆为 H; 且

(4) R⁴⁶ 选自下列之中: 被取代的芳基, 具有下式的杂芳基

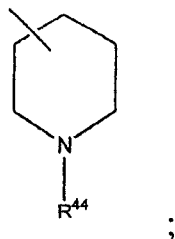


和



或

具有下式的杂环烷基:



(5) R^{44} 为 H 或 $-C(O)NH_2$;

(6) R^8 选自下列之中:

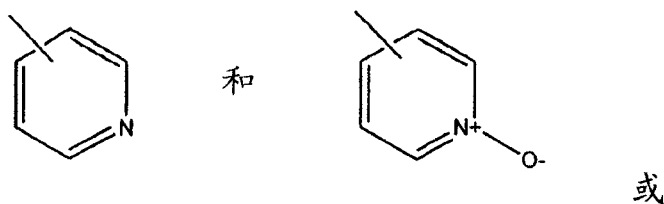
(a) 基 2.0, 其中 R^{11} 为叔丁基或环己基;

(b) 基 3.0, 其中 R^{11} 为甲基或叔丁基;

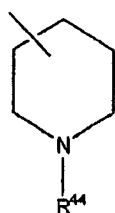
(c) 基 4.0, 其中 R^{12} 为 H 且 R^{11a} 选自下列之中: 叔丁基, 氰基苯基, 氯苯基, 氟苯基或环己基;

(d) 基 5.0, 其中 R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 选自下列之中:

(1) 具有下式的杂芳基:



(2) 具有下式的杂环烷基:



且其中 R^{44} 为 $-C(O)NH_2$ 。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中 R^8 为基 4.0。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 和 B 中有一个为 H 且另一个为 R^9 。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 选自下列之中:

(1) 式 $-(CH_2)_n$ -杂环烷基的杂环烷基烷基;

(2) 式 $-(CH_2)_n$ -被取代的杂环烷基的被取代的杂环烷基烷基;

(3) 式 $-(CH_2)_n$ -杂芳基的杂芳基烷基; 及

(4) 式-(CH₂)_n-被取代的杂芳基的被取代的杂芳基烷基;

其中 n 为 1, 2 或 3 且所述被取代的 R⁹ 基的取代基各独立地选自下列之中:

- (1) -OH;
- (3) -CH₂OR¹⁴;
- (4) 卤素;
- (5) 烷基;
- (6) 氨基;
- (9) 芳烷基;
- (10) 杂芳基; 和
- (11) 杂芳基烷基;

其中, R¹⁴ 选自下列之中: H 或烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R⁹ 为:

- (1) -(CH₂)_n-咪唑基;
- (2) -(CH₂)_n-被取代的咪唑基;
- (3) -(CH₂)_n-吗啉基;
- (4) -(CH₂)_n-被取代的吗啉基;
- (5) -(CH₂)_n-哌嗪基, 或
- (6) -(CH₂)_n-被取代的哌嗪基,

其中 n 为 1, 2 或 3。

10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中在 C-5 与 C-6 之间的该可任选存在的键为存在且 A 为 H 且 B 为 R⁹, 或 A 为 R⁹ 且 B 为 H; 或在 C-5 与 C-6 之间的该可任选存在的键为不存在且各 A 为 H, 一 B 为 H 且另一 B 为 R⁹; 或一个 A 为 H, 另一 A 为 R⁹ 且各 B 皆为 H; R¹ 至 R⁴ 独立地为 H 或卤素; R⁵ 至 R^{7a} 为 H; a 为 N 且其余的 b, c 和 d 取代基为碳; X 为 N 或 CH 且 R⁸ 为基 2.0 或 4.0。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 其中 R⁹ 选自下列之中:

- (1) 杂芳基;
- (2) 被取代的杂芳基;
- (7) 杂环烷基;
- (8) 被取代的杂环烷基;
- (9) 杂环烷基烷基;
- (10) 被取代的杂环烷基烷基;

- (11) 杂芳基烷基;
- (12) 被取代的杂芳基烷基;
- (13) 链烯基;
- (15) 杂芳基链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基所含取代基各自独立地选自下列之中:

- (1) -OH;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) 卤素;
- (5) 烷基;
- (6) 氨基;
- (9) 芳烷基;
- (10) 杂芳基; 和
- (11) 杂芳基烷基;

其中 R^{14} 独立地选自 H 或烷基。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R^9 选自下列之中:

- (1) 式 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂环烷基的杂环烷基烷基;
- (2) 式 $-(\text{CH}_2)_n$ -被取代的杂环烷基的被取代的杂环烷基烷基;
- (3) 式 $-(\text{CH}_2)_n$ -杂芳基的杂芳基烷基; 及
- (4) 式 $-(\text{CH}_2)_n$ -被取代的杂芳基的被取代的杂芳基烷基;

其中所述被取代的 R^9 基所含取代基各自独立地选自下列之中:

- (1) -OH;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) 卤素;
- (5) 烷基;
- (6) 氨基;
- (9) 芳烷基;
- (10) 杂芳基; 及
- (11) 杂芳基烷基。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R^8 为基 4.0 且其中 R^{12} 为 H 且 R^{11a} 选自下列之中:

- (1) 烷基;
- (2) 苯基;

(3) 被取代的苯基; 和

(4) 环烷基,

其中所述被取代的基的所述取代基选自下列之中:

(1) 卤素;

(2) -CN 或

(3) -CF₃。

14. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R⁹ 为:

(1) -(CH₂)_n-咪唑基;

(2) -(CH₂)_n-被取代的咪唑基;

(3) -(CH₂)_n-吗啉基;

(4) -(CH₂)_n-被取代的吗啉基;

(5) -(CH₂)_n-哌嗪基, 或

(6) -(CH₂)_n-被取代的哌嗪基,

其中 n 为 1, 2 或 3。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中该在 C-5 与 C-6 之间的可任选存在的键为存在。

16. 根据权利要求 15 的化合物, 其中 R⁸ 为 4.0 且其中 R¹² 为 H 且 R^{11a} 选自下列之中:

(1) 烷基;

(2) 苯基;

(3) 被取代的苯基; 及

(4) 环烷基,

其中所述被取代的基的所述取代基选自下列之中:

(1) 卤素;

(2) 氰基, 及

(3) CF₃。

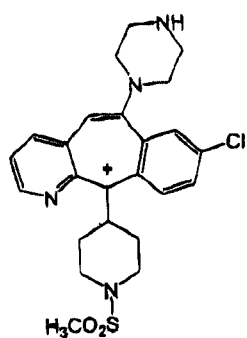
17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R⁸ 为 4.0, R¹² 为 H 且 R^{11a} 为被取代的苯基且其中所述被取代的基的取代基选自下列之中:

(1) -CN 或

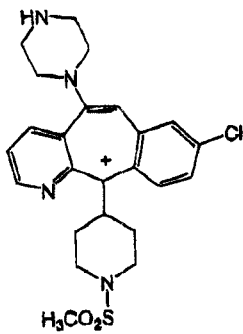
(2) CF₃。

18. 根据权利要求 14 的化合物, 其中该在 C-5 与 C-6 之间的可任选存在的键为不存在。

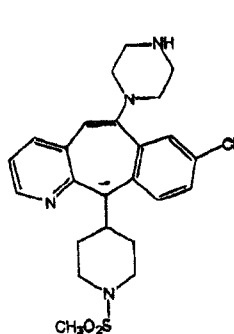
19. 根据权利要求 1 的化合物, 选自



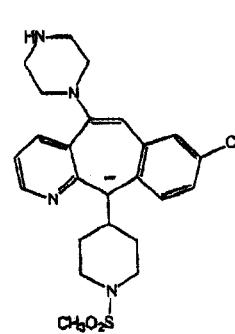
31



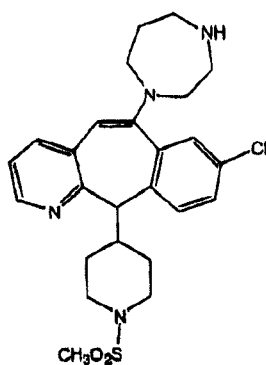
32



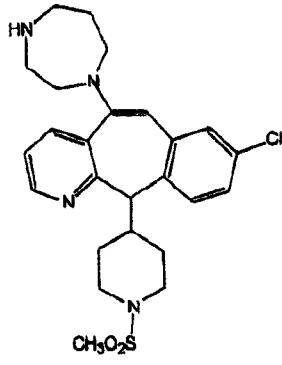
33



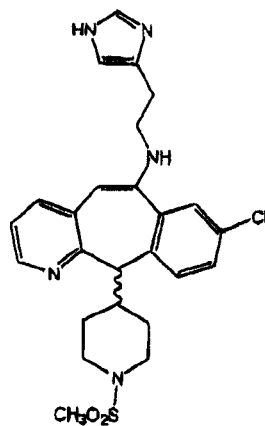
34



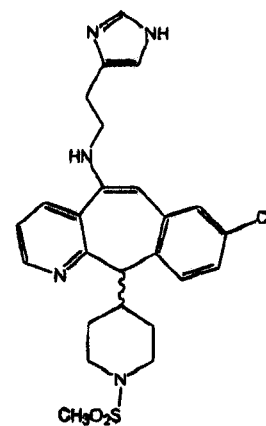
35



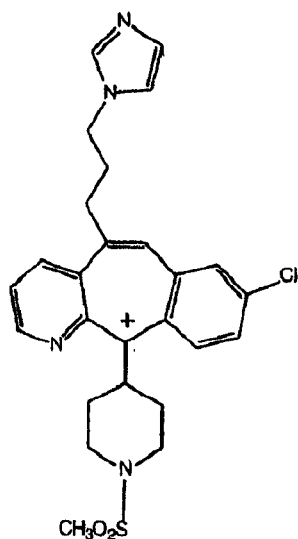
36



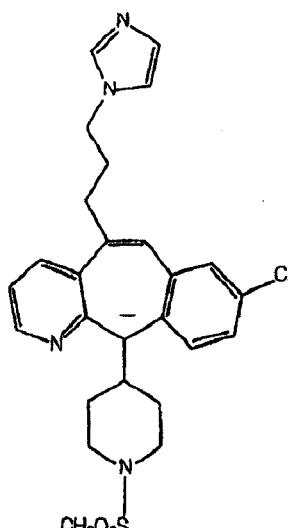
37



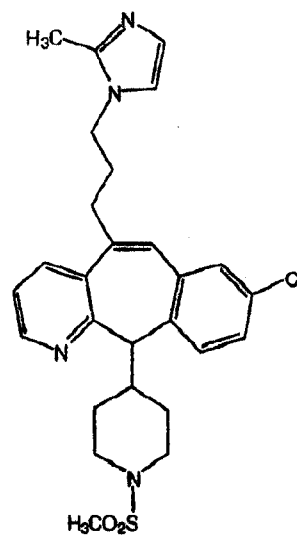
38



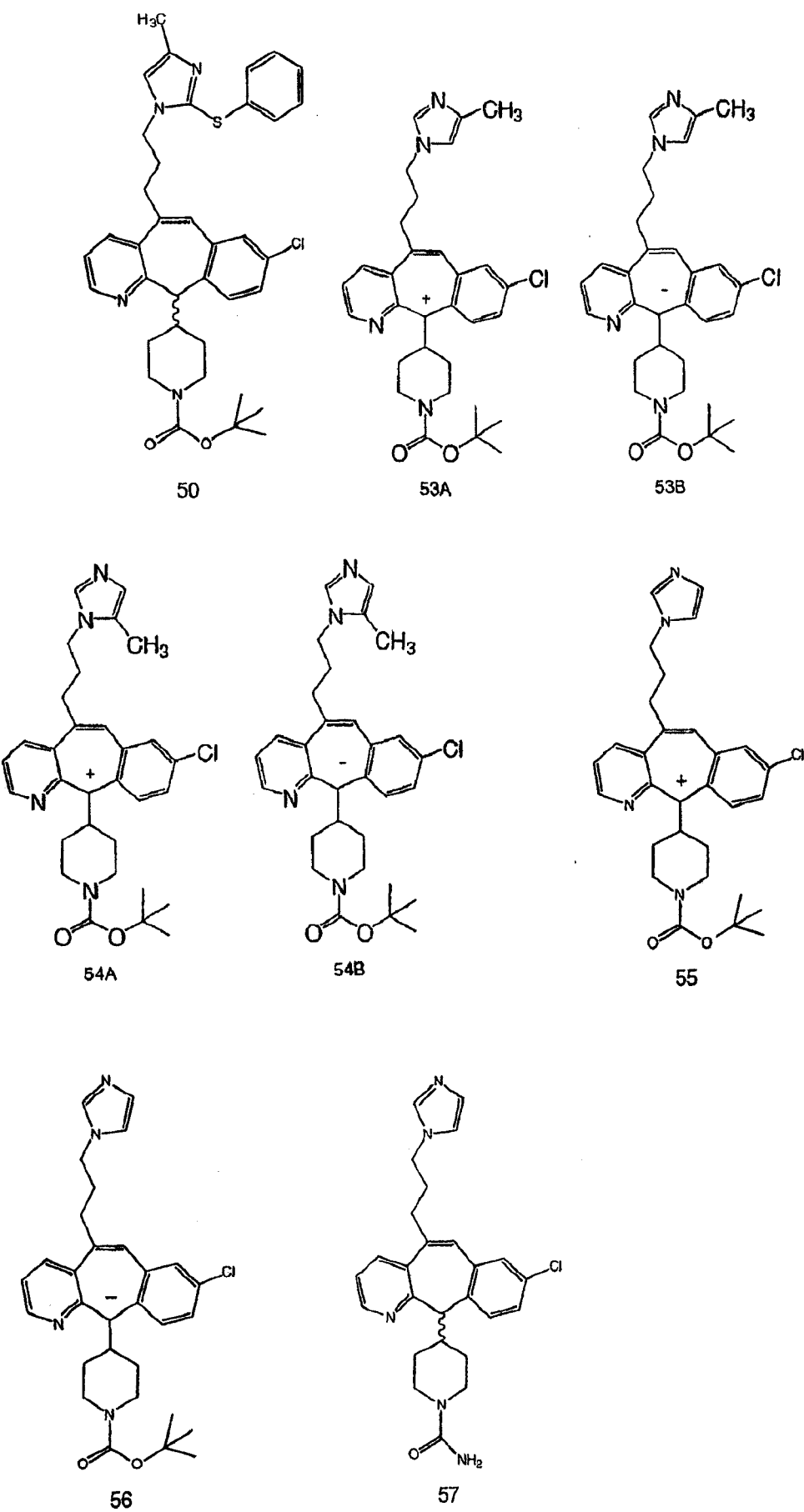
43

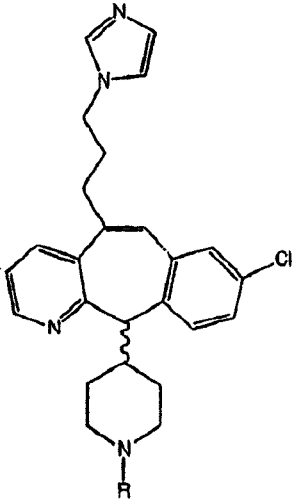


44

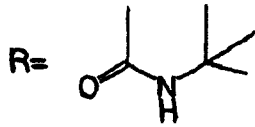


46

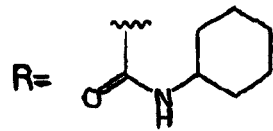




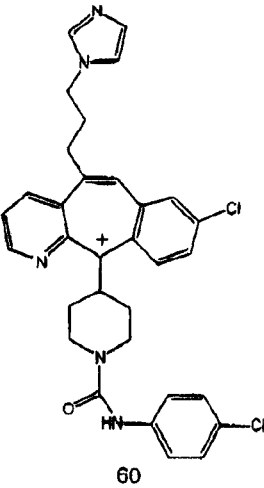
其中:



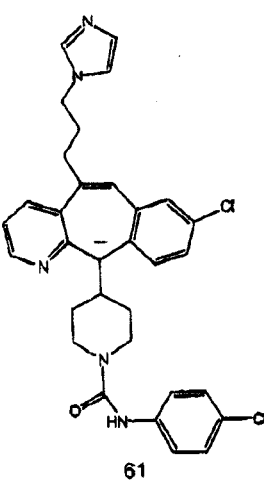
化合物 58



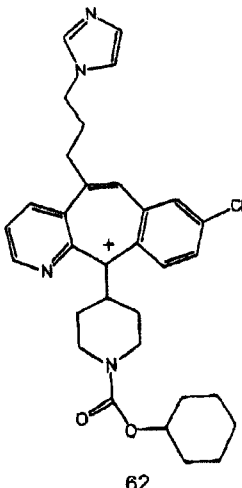
化合物 59



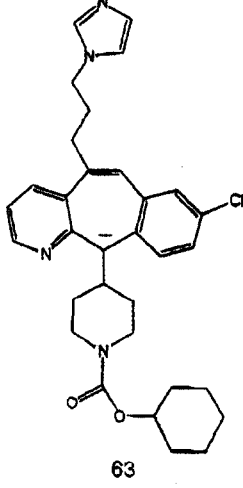
60



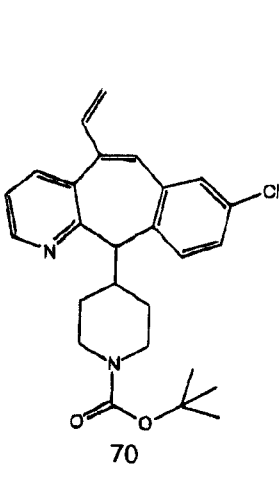
61



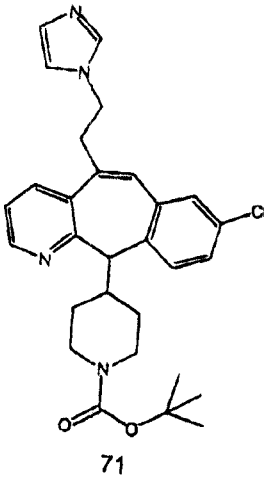
62



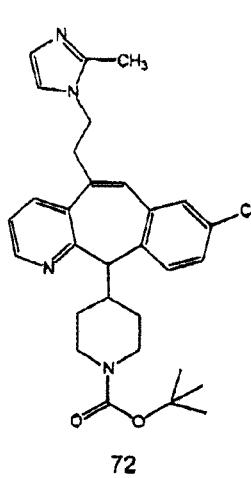
63



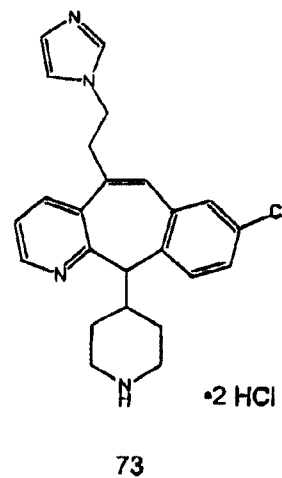
70



71

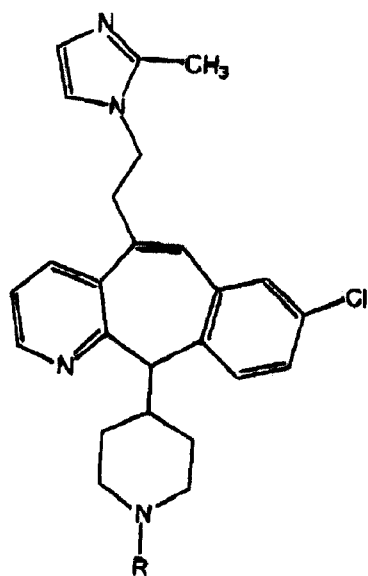
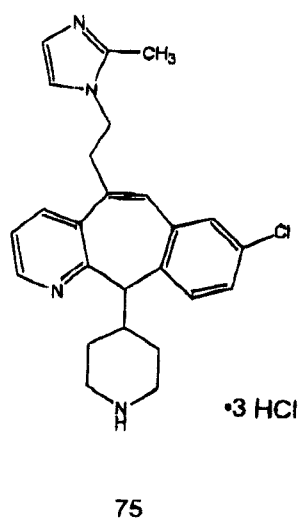
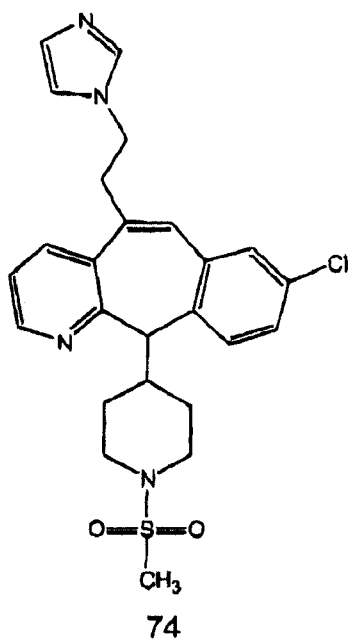


72

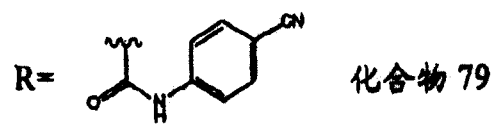
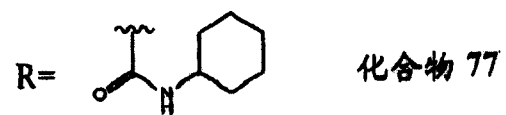
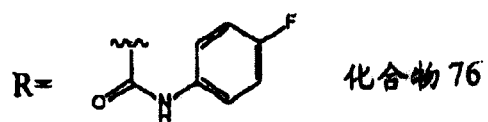


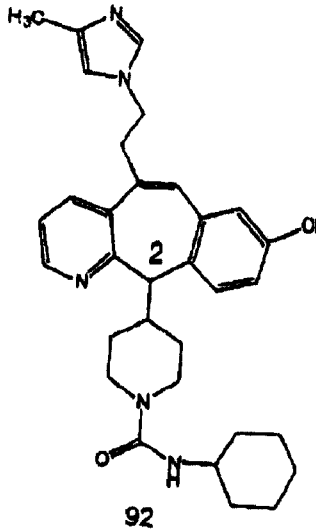
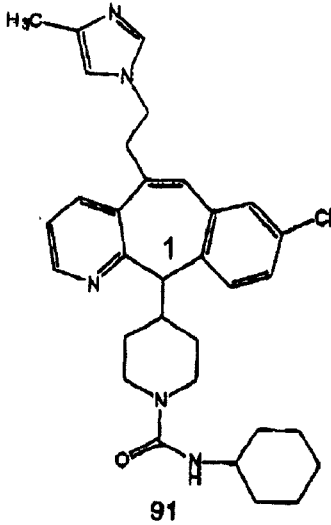
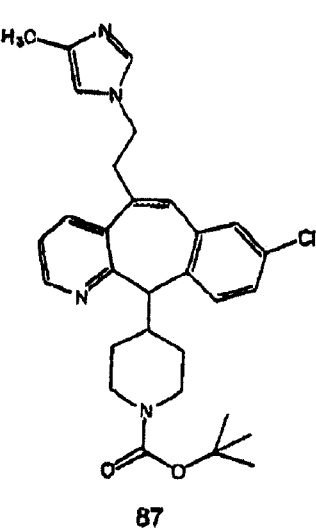
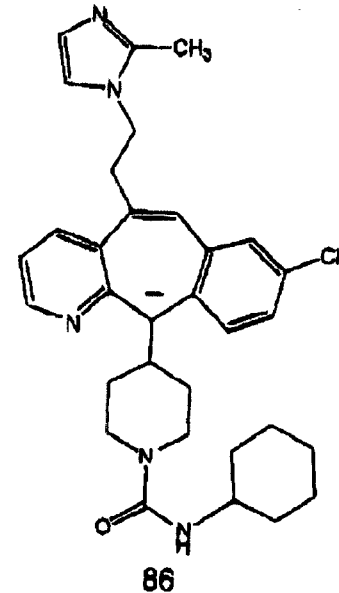
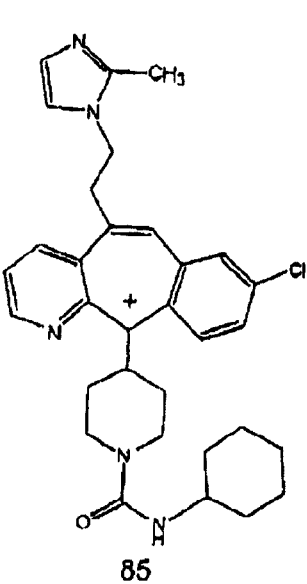
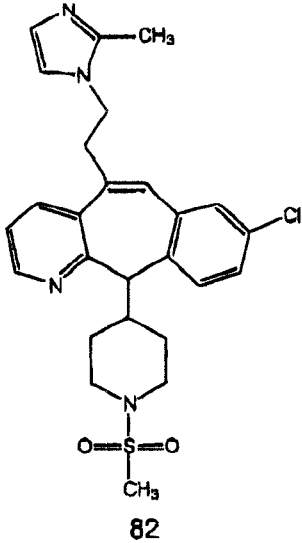
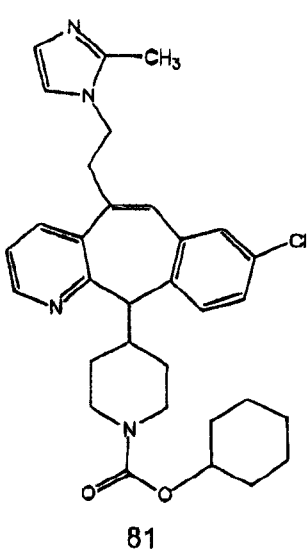
73

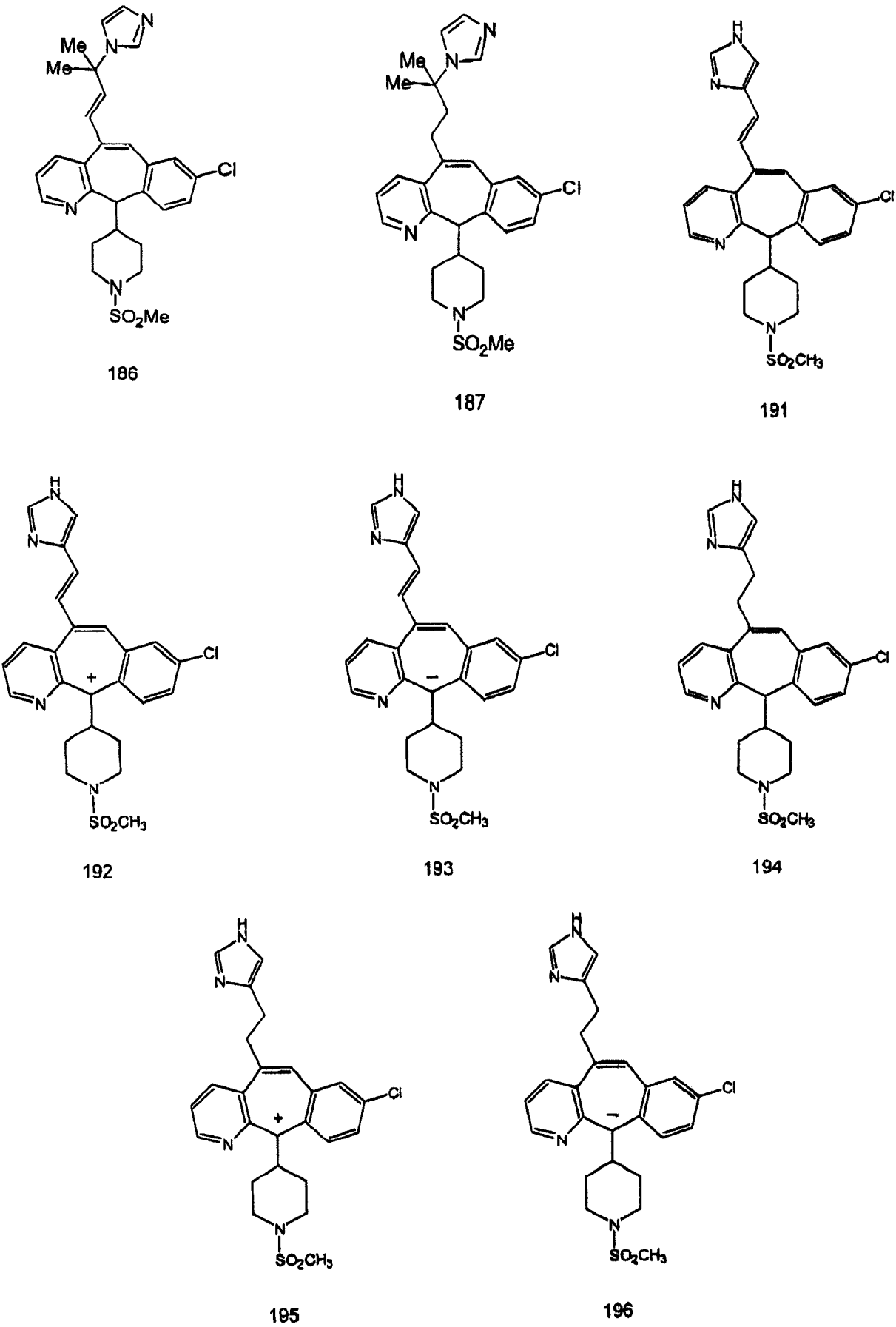
•2 HCl

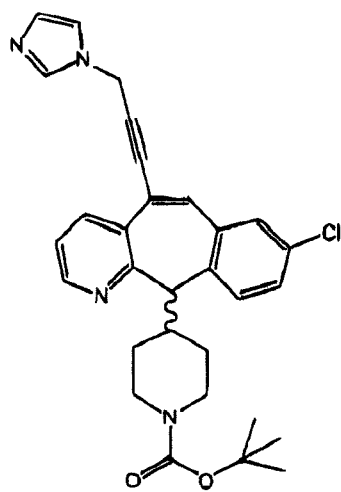


其中

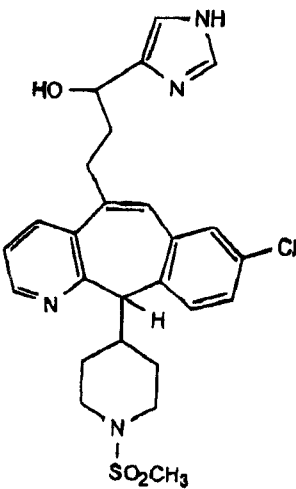




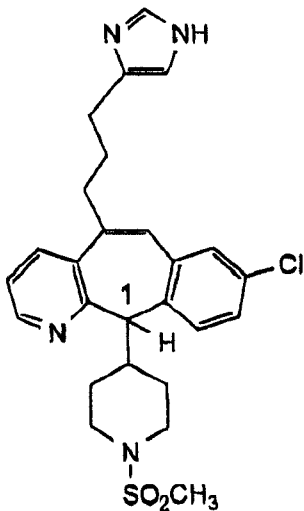




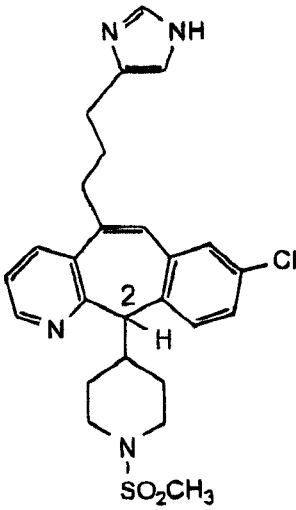
198



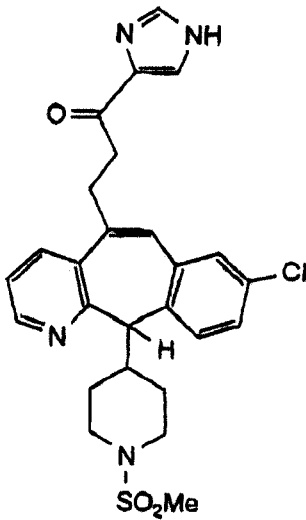
201



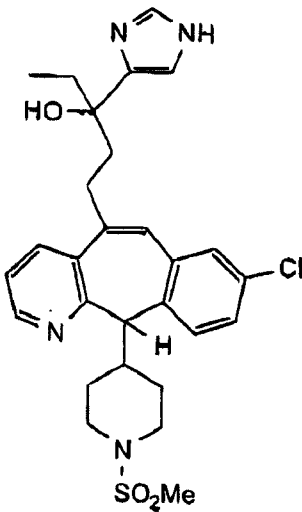
205



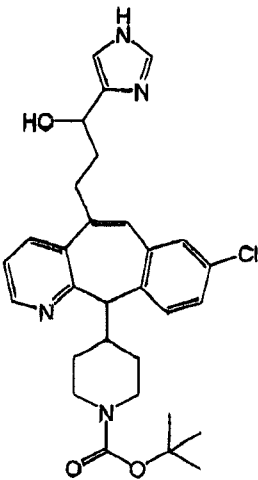
206



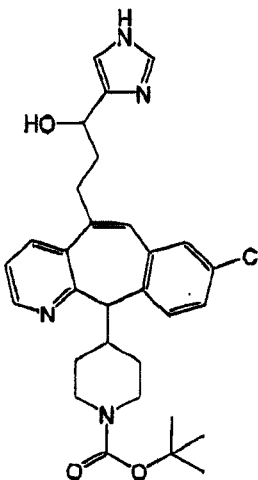
208



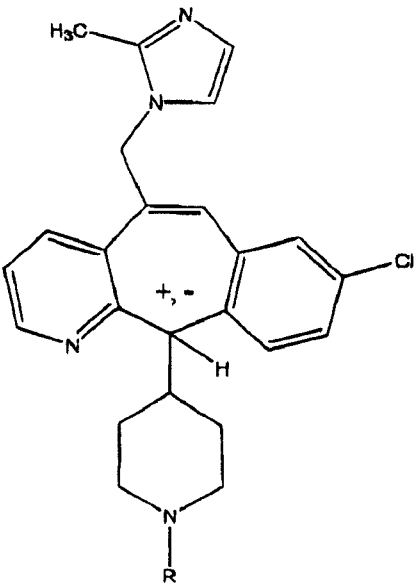
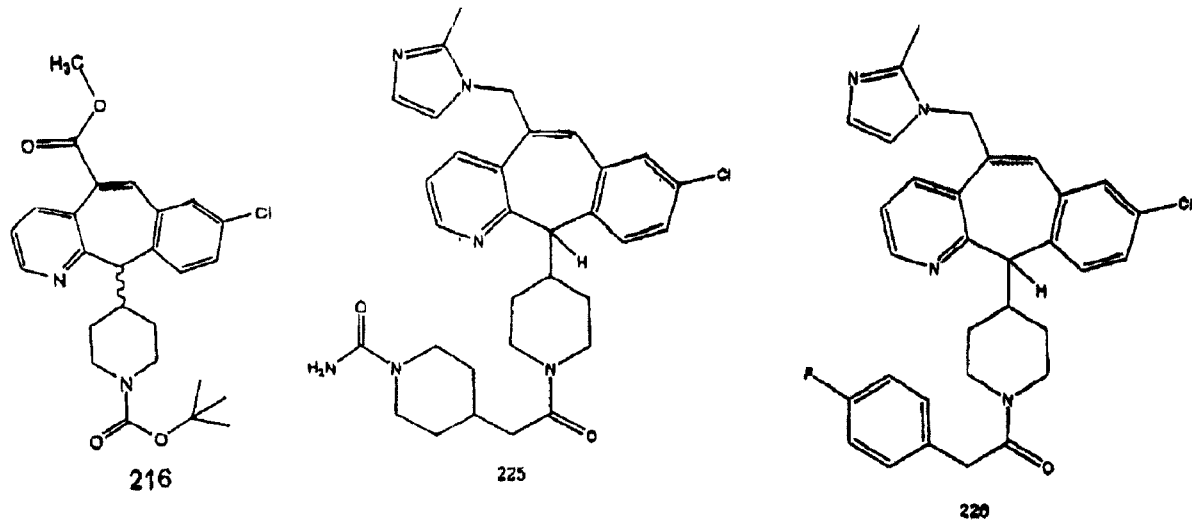
210



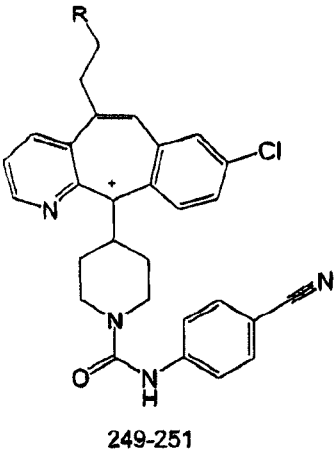
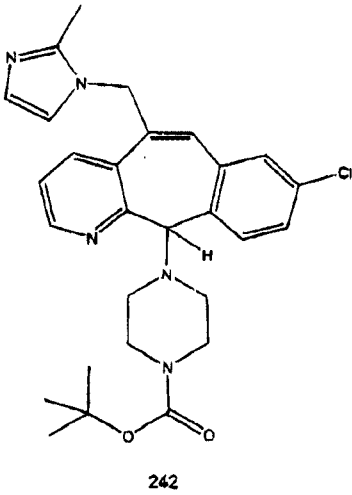
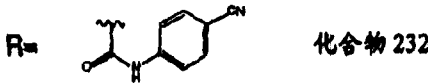
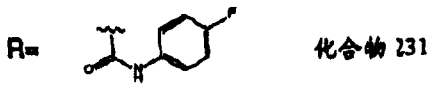
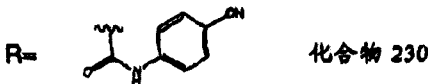
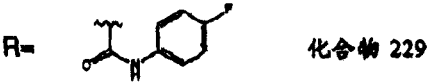
214



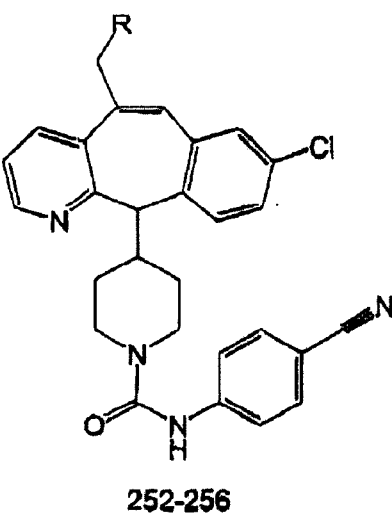
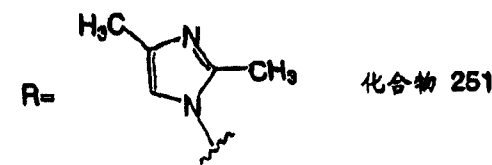
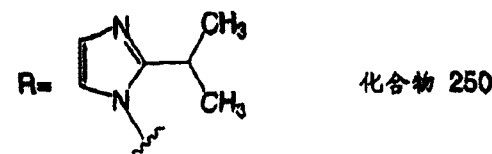
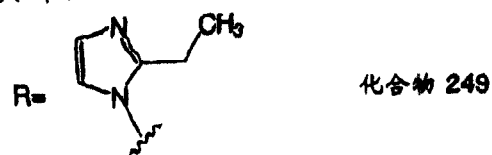
215



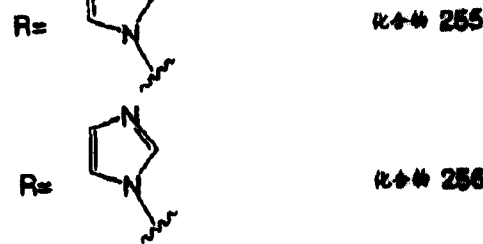
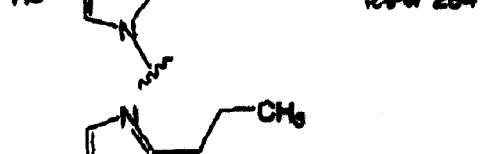
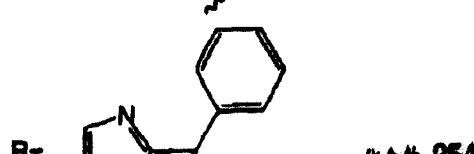
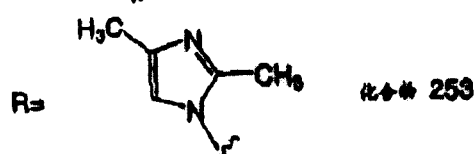
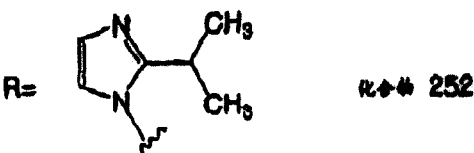
其中

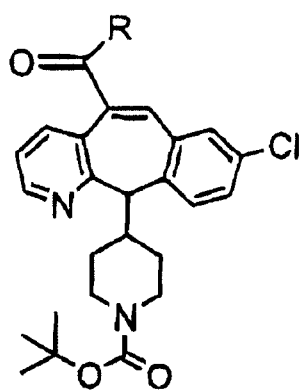
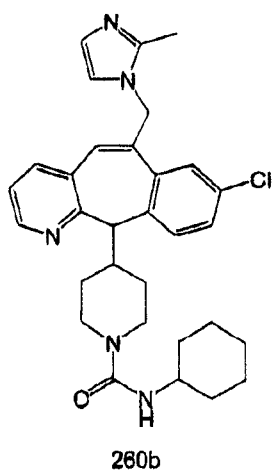
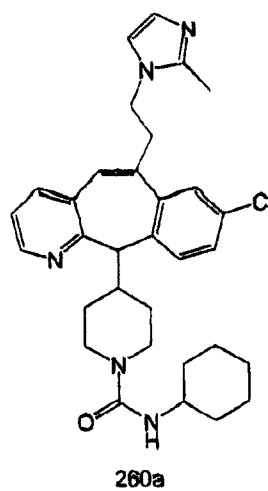
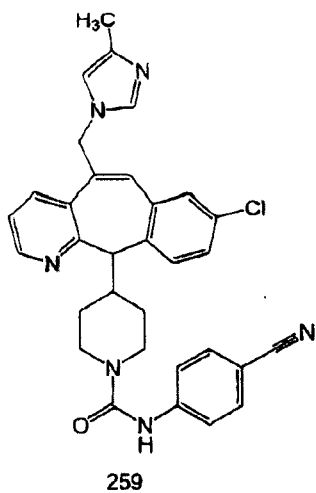
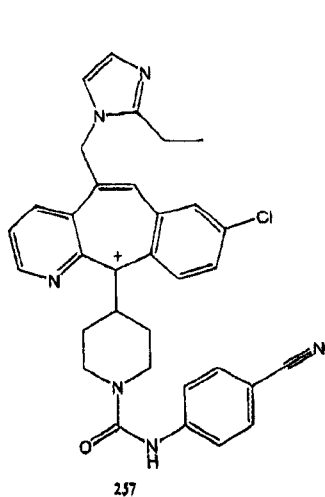


其中:

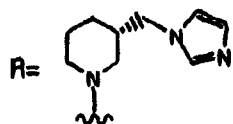


其中:





其中:



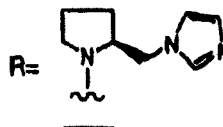
化合物 270



化合物 271



化合物 272



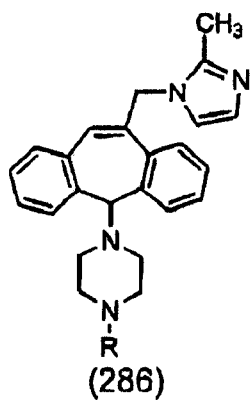
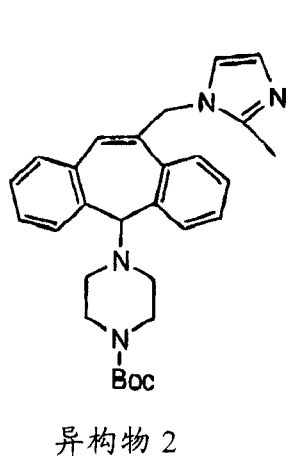
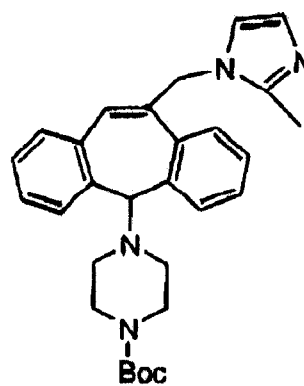
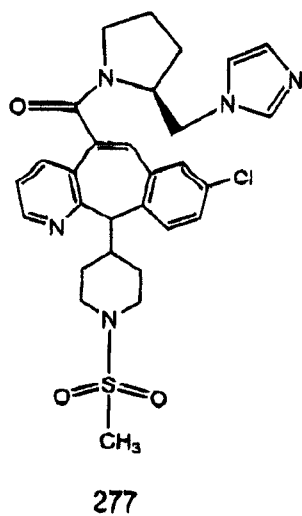
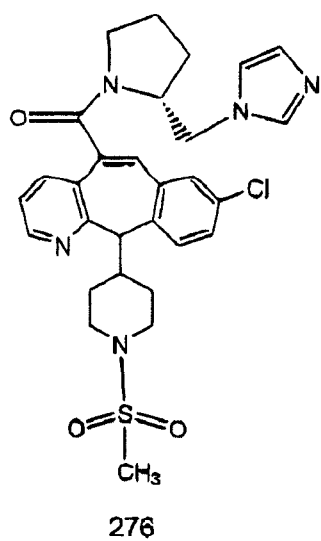
化合物 273



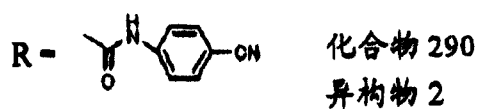
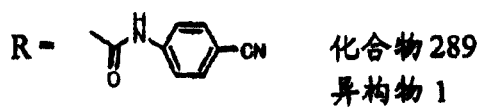
化合物 274

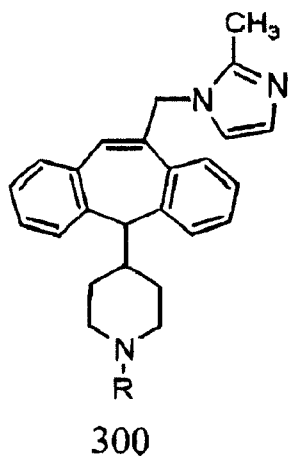


化合物 275

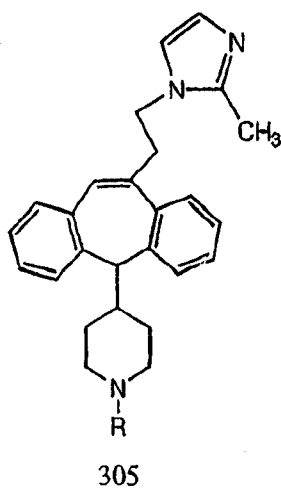
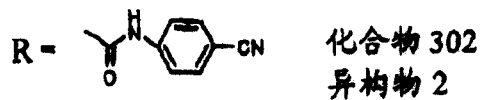
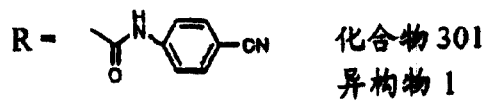


其中

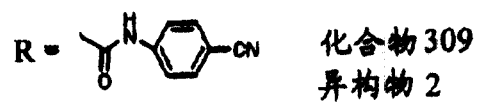
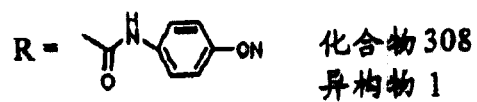
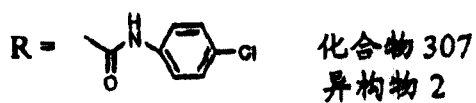
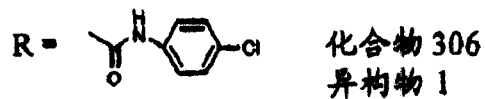


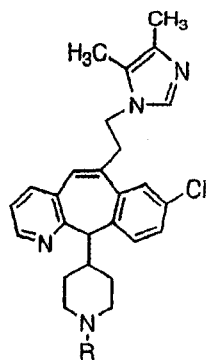


其中



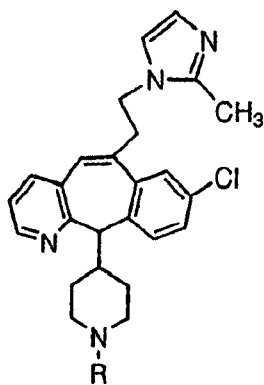
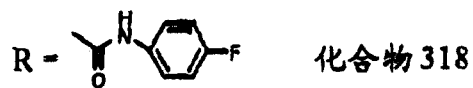
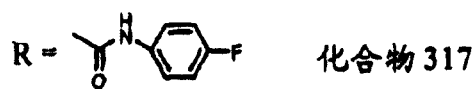
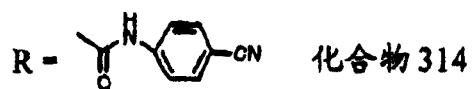
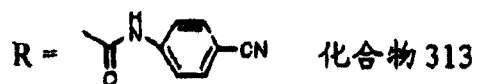
其中



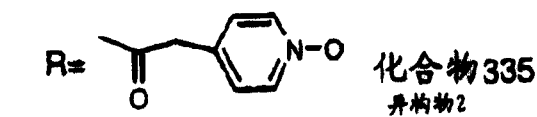
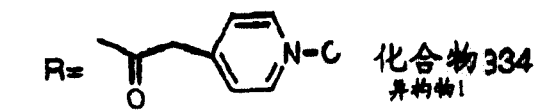
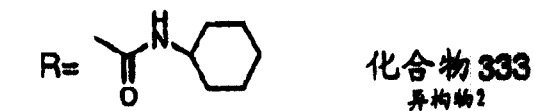
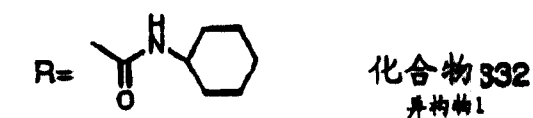
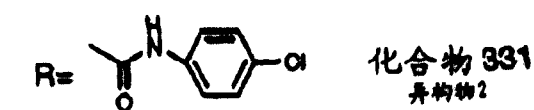
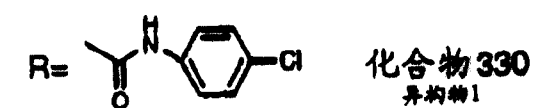
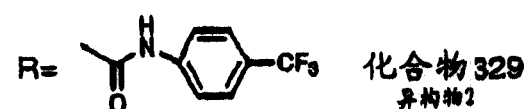
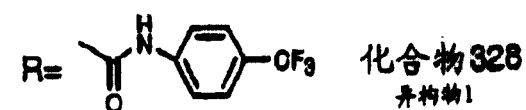
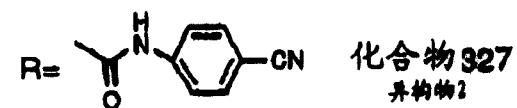
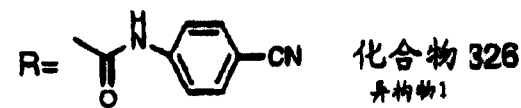


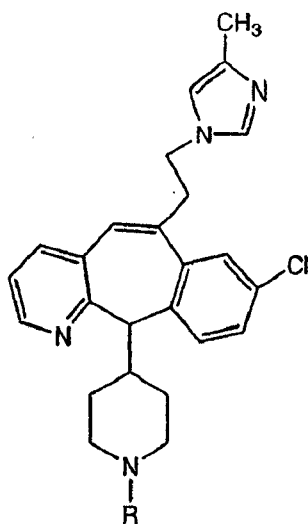
312

, 其中



, 其中

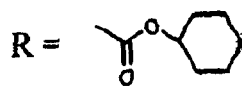
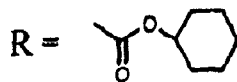
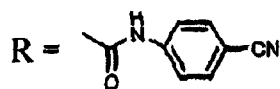
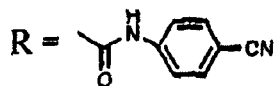
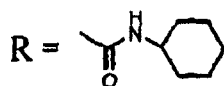
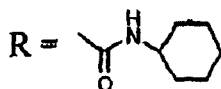
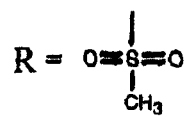
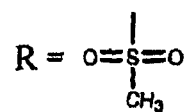


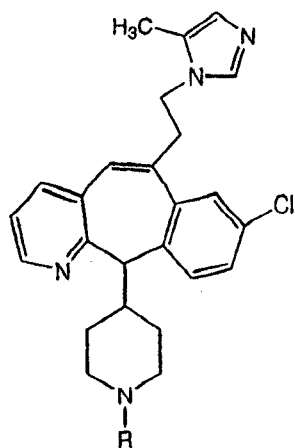


, 其中

R = BOC

化合物 341

化合物 342
异构物 1化合物 343
异构物 2化合物 344
异构物 1化合物 345
异构物 2化合物 346
异构物 1化合物 347
异构物 2化合物 348
异构物 1化合物 349
异构物 2



其中

R = BOC

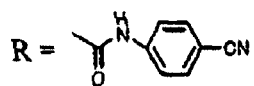
化合物 351

异构物 1

R = BOC

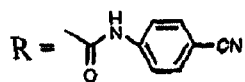
化合物 352

异构物 2



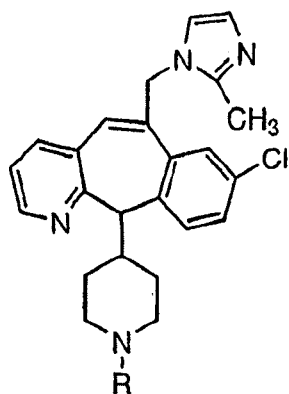
化合物 353

异构物 1

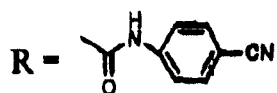


化合物 354

异构物 2

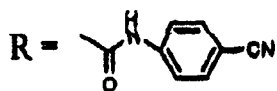


其中



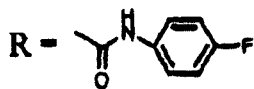
化合物 362a

异构物 1



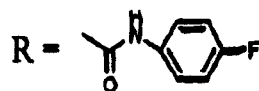
化合物 362b

异构物 2



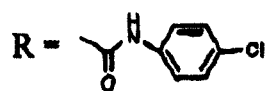
化合物 363a

异构物 1



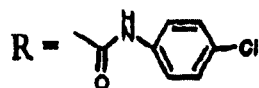
化合物 363b

异构物 2



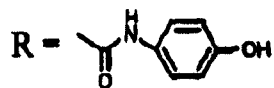
化合物 364a

异构物 1

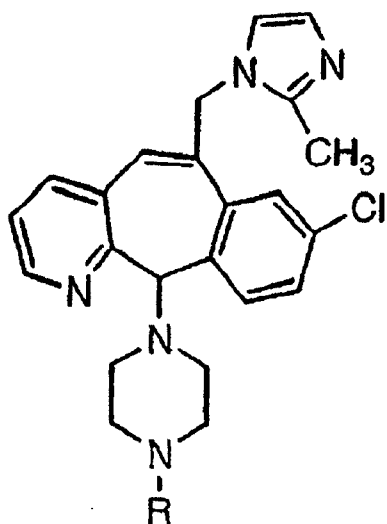


化合物 364b

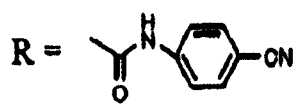
异构物 2



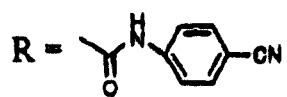
化合物 364c



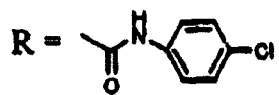
其中



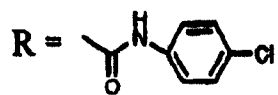
化合物372
异构物 1
S-异构物



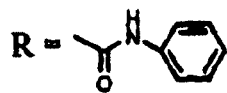
化合物373
异构物 2
R-异构物



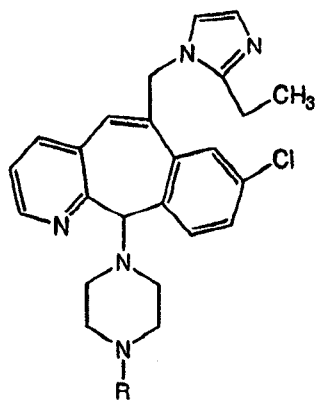
化合物374
异构物 1
S-异构物



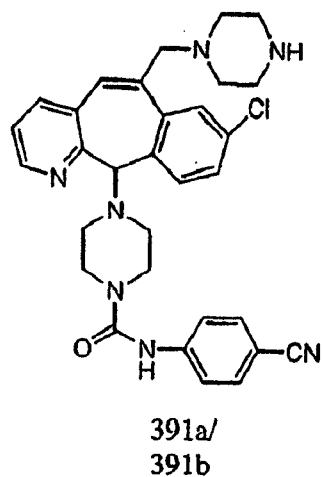
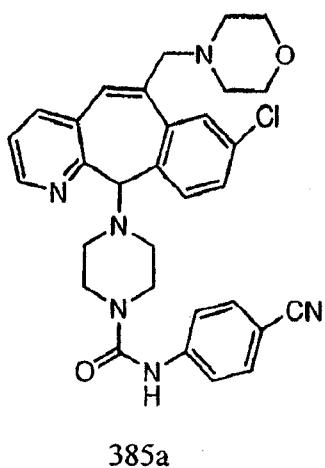
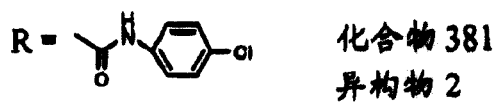
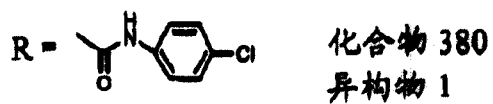
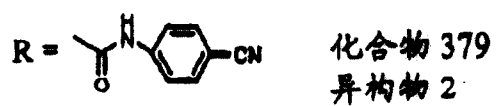
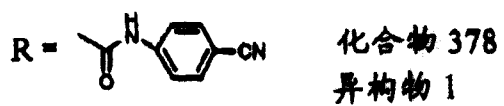
化合物375
异构物 2
R-异构物

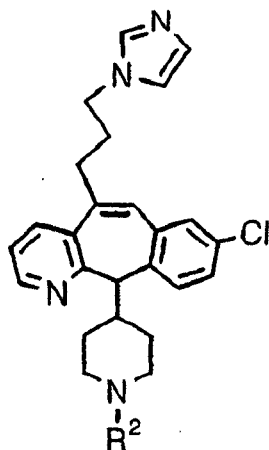


化合物375.1
异构物 1

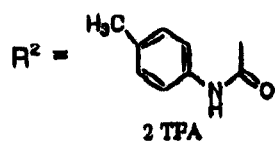


其中

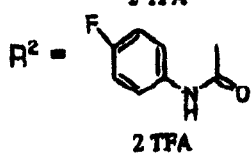




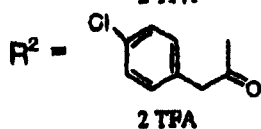
其中



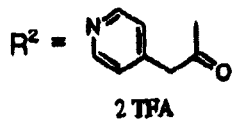
化合物 409



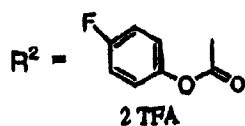
化合物 410



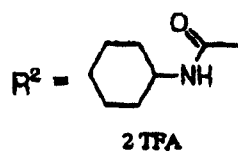
化合物 411



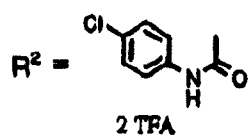
化合物 412



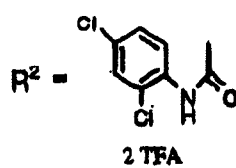
化合物 414



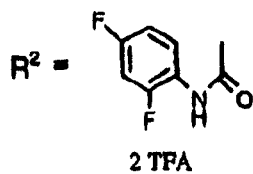
化合物 415



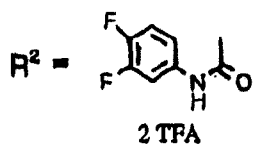
化合物 416



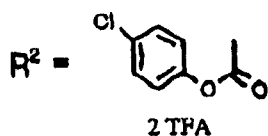
化合物 417



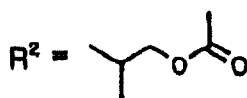
化合物 418



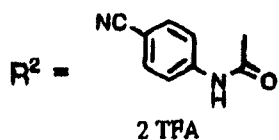
化合物 419



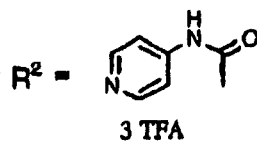
化合物 420



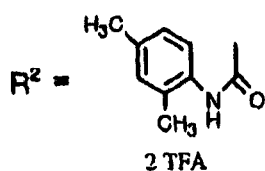
化合物 421



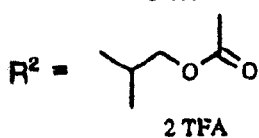
化合物 422



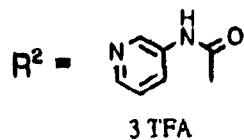
化合物 423



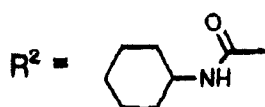
化合物 424



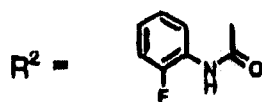
化合物 425



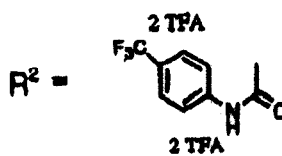
化合物 426



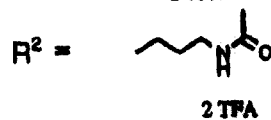
化合物 427



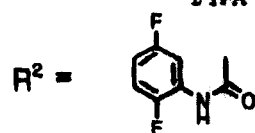
化合物 429



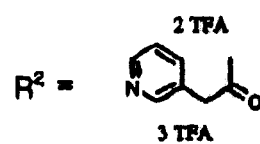
化合物 430



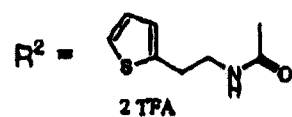
化合物 431



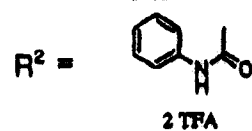
化合物 433



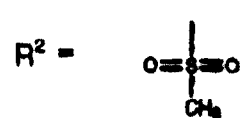
化合物 434



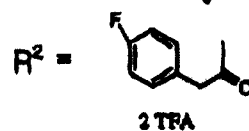
化合物 436



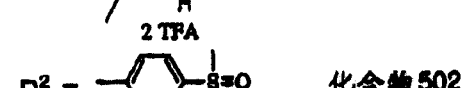
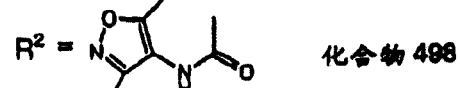
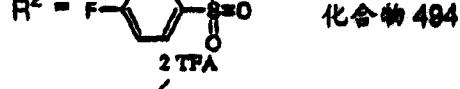
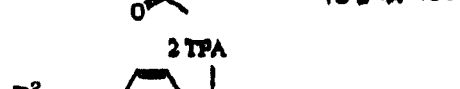
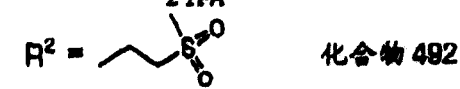
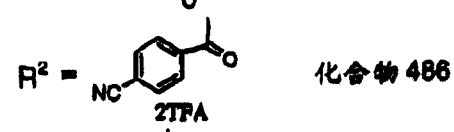
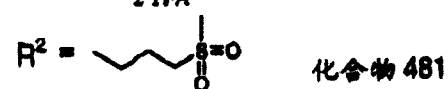
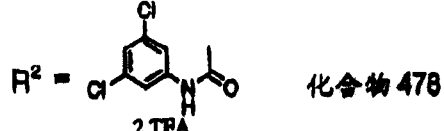
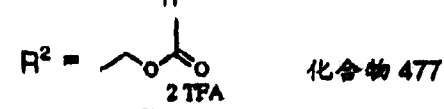
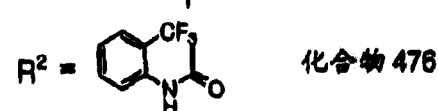
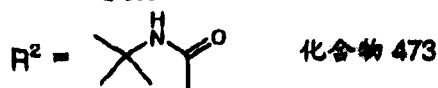
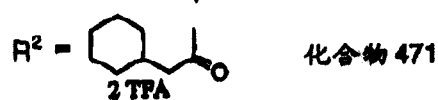
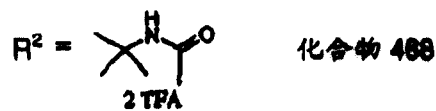
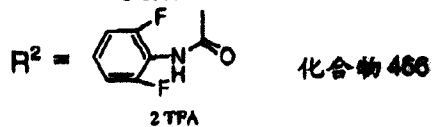
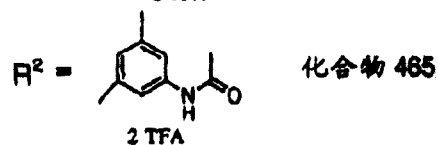
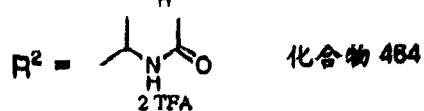
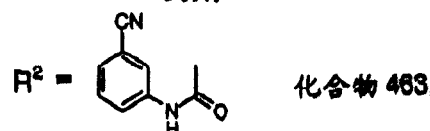
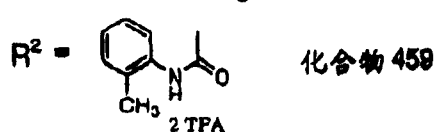
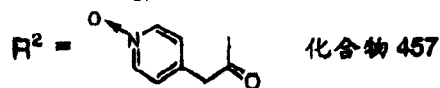
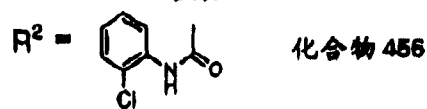
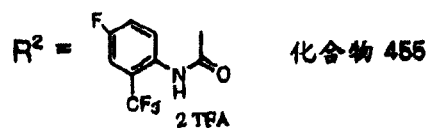
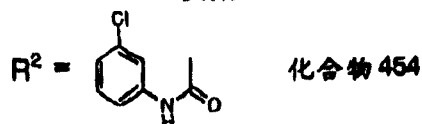
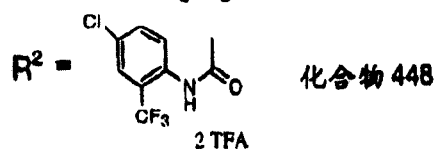
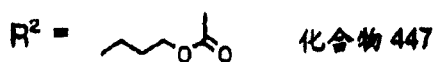
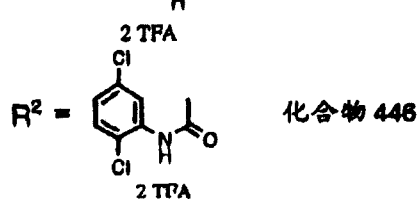
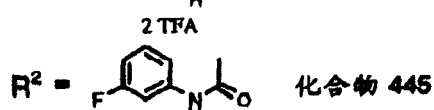
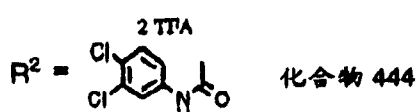
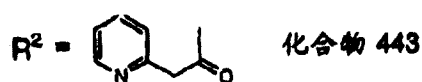
化合物 439

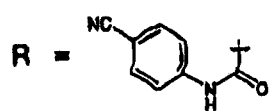
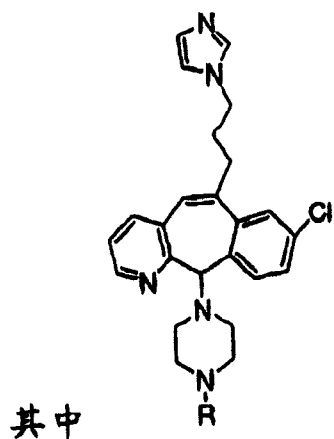


化合物 441

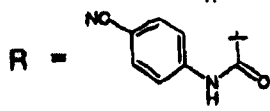
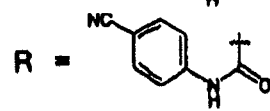
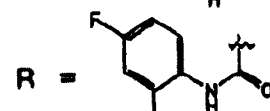


化合物 442

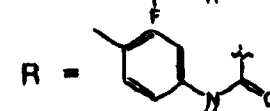




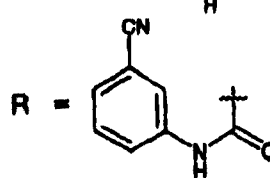
化合物 607

化合物 608
第一对映异构体化合物 609
第二对映异构体

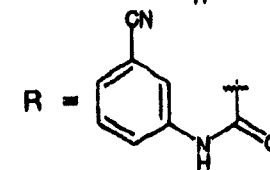
化合物 610



化合物 611



化合物 612

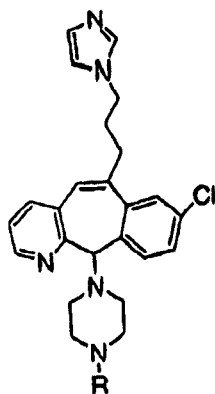


化合物 613

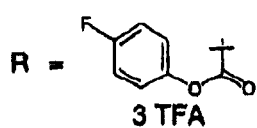


化合物 614

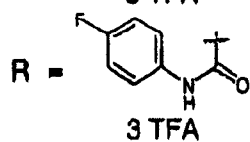
化合物 615
第一异构物化合物 616
第二异构物



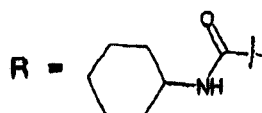
其中



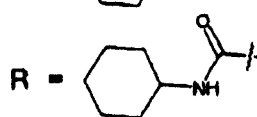
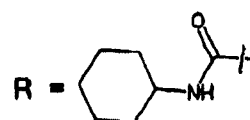
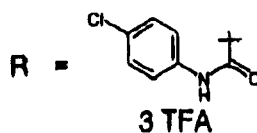
化合物 617



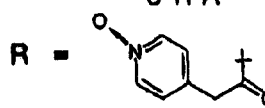
化合物 618



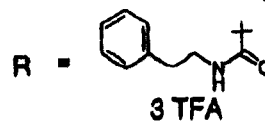
化合物 619

化合物 620
第一异构物化合物 621
第二异构物

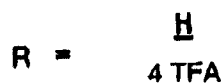
化合物 622



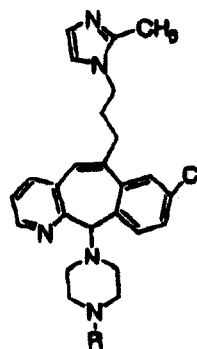
化合物 623



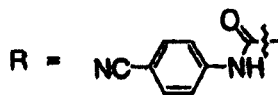
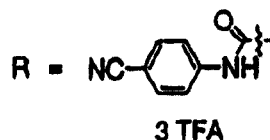
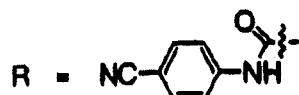
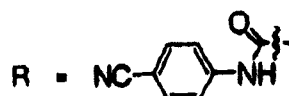
化合物 624

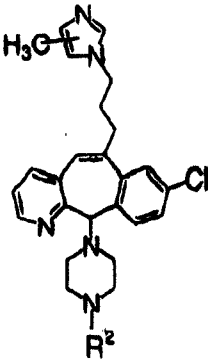


化合物 625

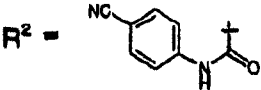


其中

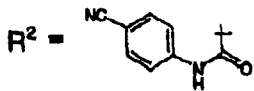
化合物 626
2 异构物化合物 627
第二对映异构体化合物 628
第二对映异构体化合物 629
第一对映异构体化合物 630
2 异构物



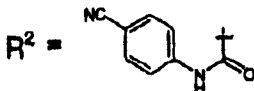
其中



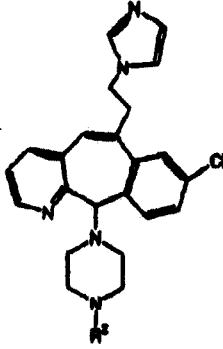
化合物 632
4-Me 的第二
对映异构体



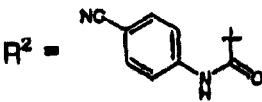
化合物 633
5-Me 的第二对映异构体
4-Me 的第一对映异构体



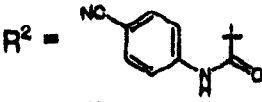
化合物 634
5-Me 的第一
对映异构体



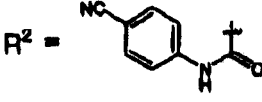
其中



化合物 637



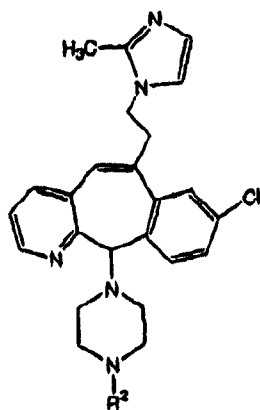
化合物 638
第二对映异构体



化合物 639
第一对映异构体

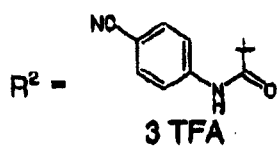


化合物 640

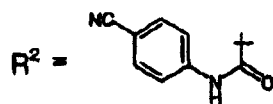


其中 $R^2 = \text{BOC-}$

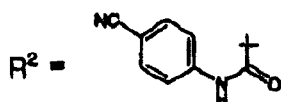
化合物 642



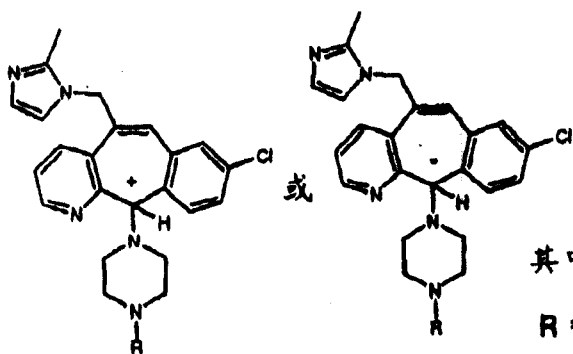
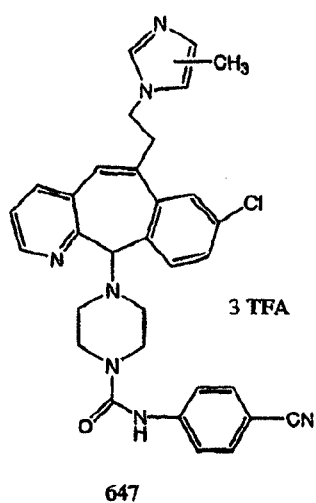
化合物 643



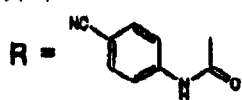
化合物 644
第一对映异构体



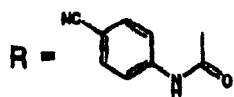
化合物 645
第二对映异构体



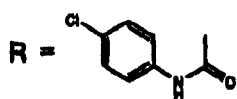
其中



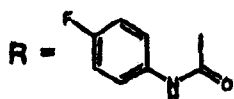
对映异构体 + 化合物 678



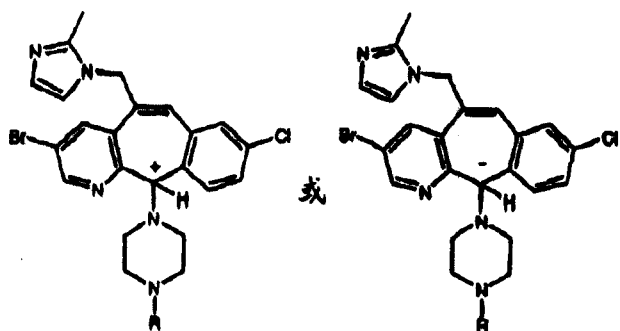
对映异构体 - 化合物 679



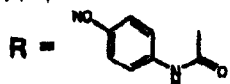
对映异构体 + 化合物 680



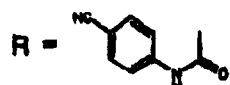
对映异构体 + 化合物 681



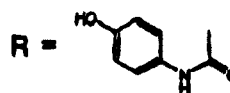
其中



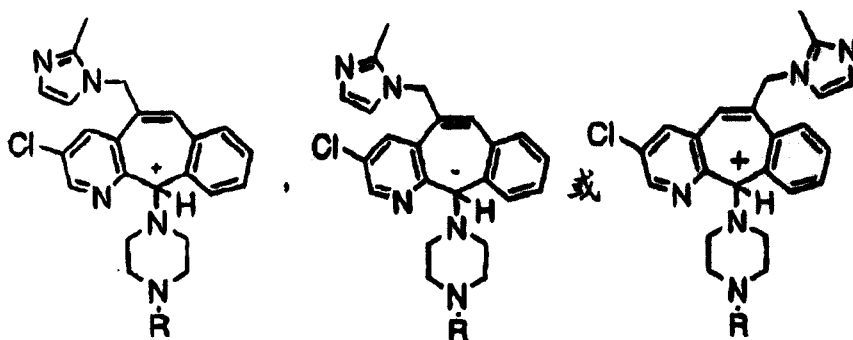
对映异构体 + 化合物 682



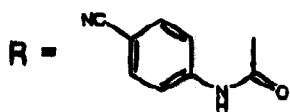
对映异构体 - 化合物 683



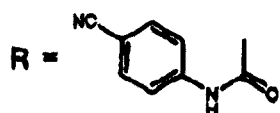
对映异构体 + 化合物 683.2



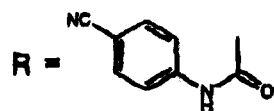
其中



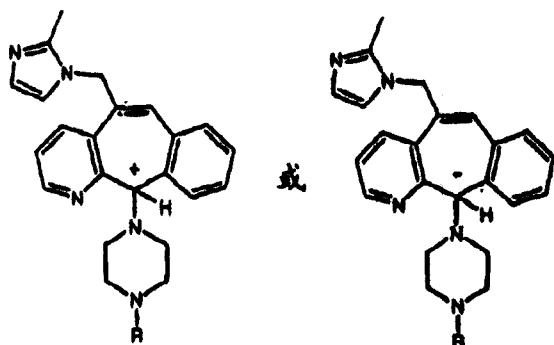
对映异构体 + 化合物 684



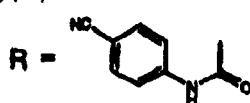
对映异构体 - 化合物 685



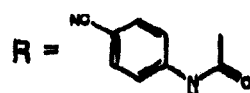
对映异构体 + 化合物 686



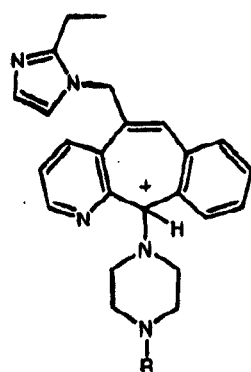
其中



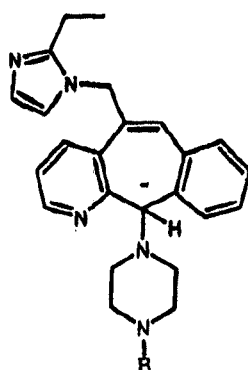
对映异构体 + 化合物 687



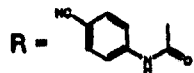
对映异构体 - 化合物 688



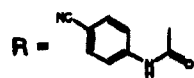
或



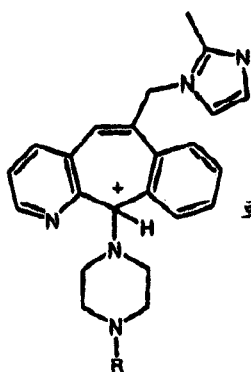
其中



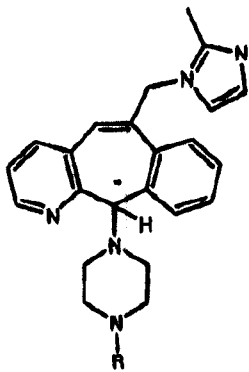
对映异构体 + 化合物 688



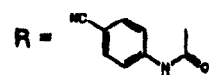
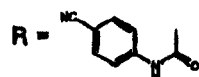
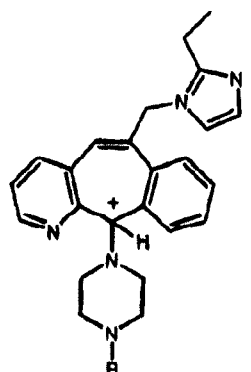
对映异构体 - 化合物 689



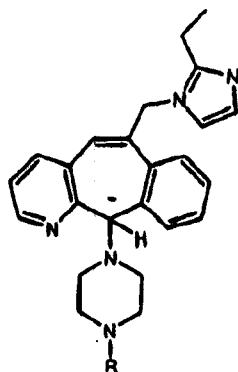
或



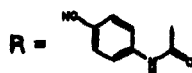
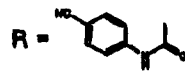
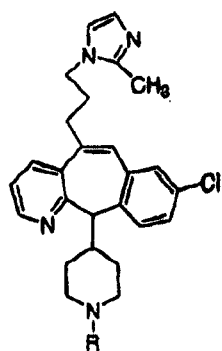
其中

对映异构体
异构物 1 化合物 690对映异构体
异构物 2 化合物 691

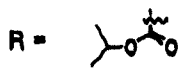
或



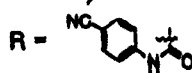
其中

对映异构体
异构物 1 化合物 692对映异构体
异构物 2 化合物 693

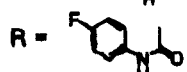
其中



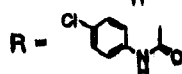
化合物 696



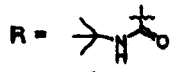
化合物 699



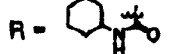
化合物 700



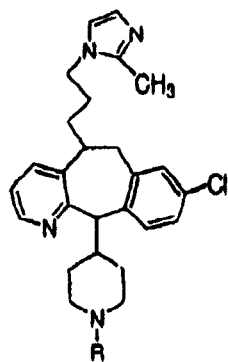
化合物 701



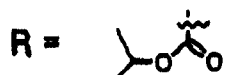
化合物 702



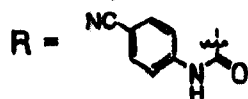
化合物 703



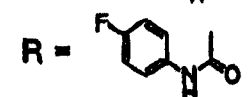
其中



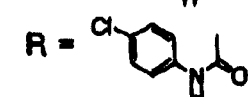
化合物 704



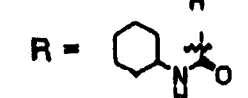
化合物 705



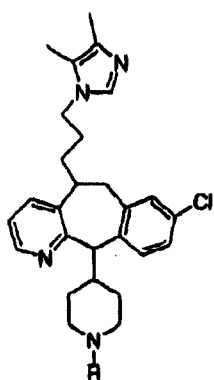
化合物 706



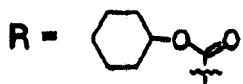
化合物 707



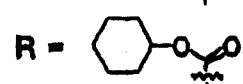
化合物 708



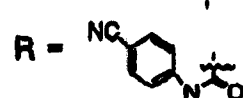
其中



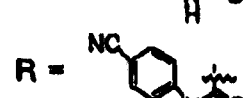
化合物 713



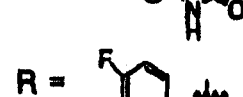
化合物 714



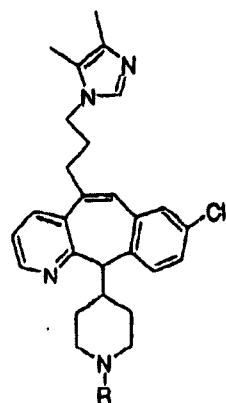
化合物 715



化合物 716



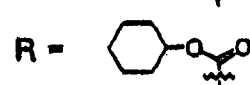
化合物 717



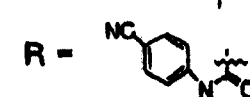
其中



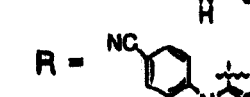
化合物 718



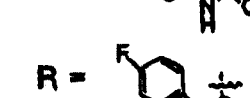
化合物 719



化合物 720



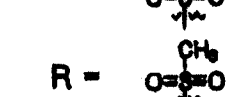
化合物 721



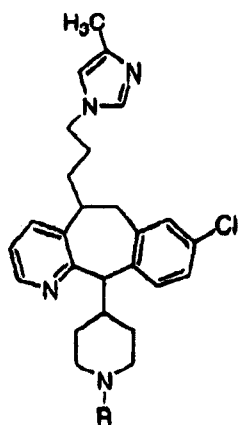
化合物 722



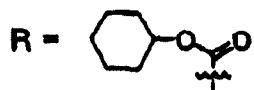
化合物 723



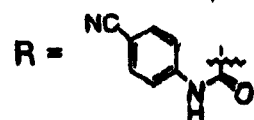
化合物 724



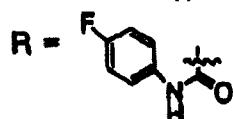
其中



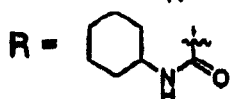
化合物 729



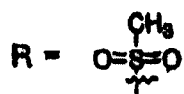
化合物 730



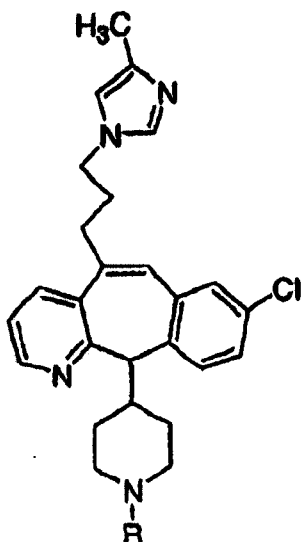
化合物 731



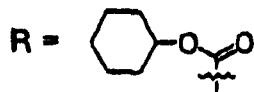
化合物 732



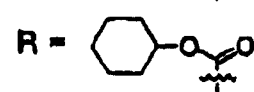
化合物 733



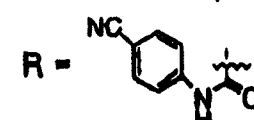
其中



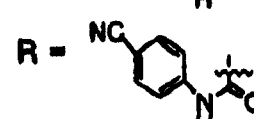
化合物 734



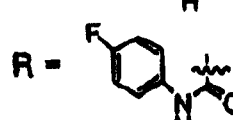
化合物 735



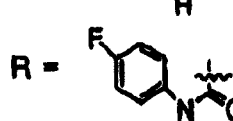
化合物 736



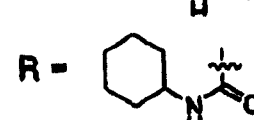
化合物 737



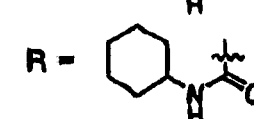
化合物 738



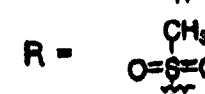
化合物 739



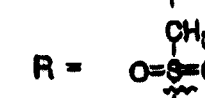
化合物 740



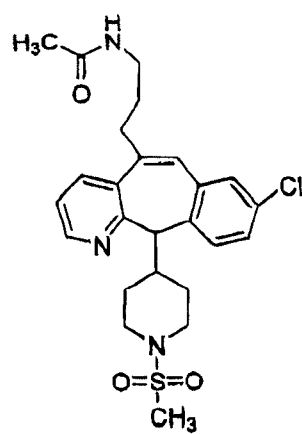
化合物 741



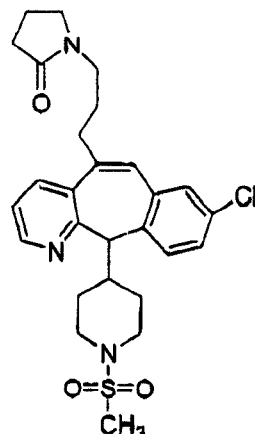
化合物 742



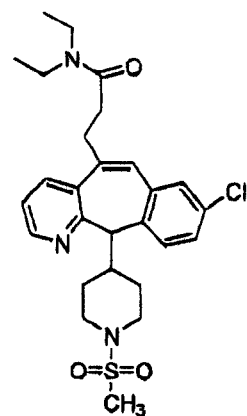
化合物 743



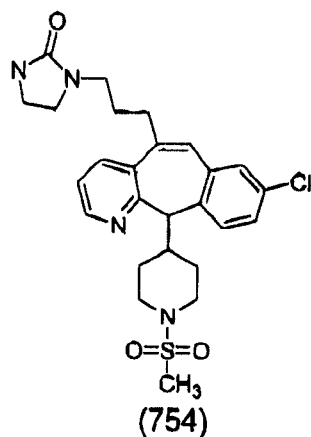
749



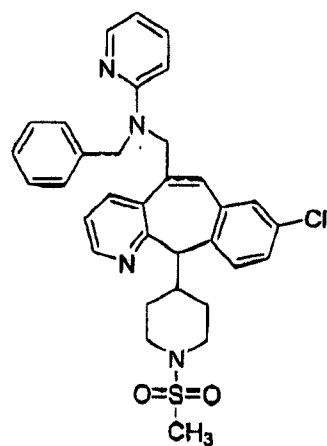
751



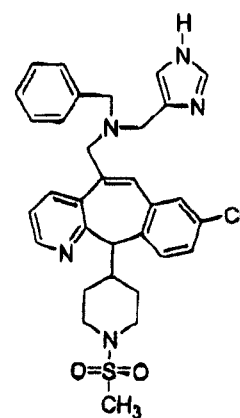
753



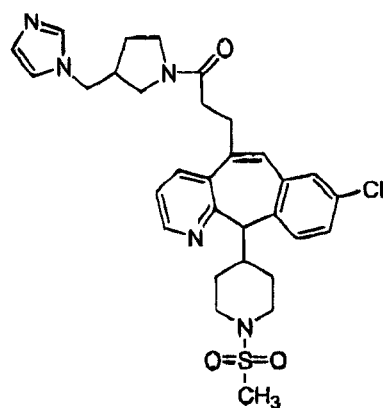
(754)



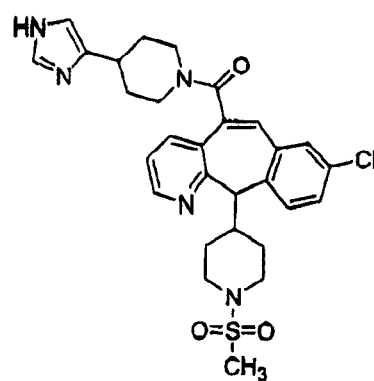
(762)



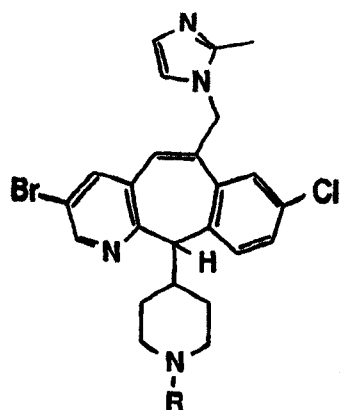
(768)



(771)



(773)



其中 $R = N - \text{BOC}$

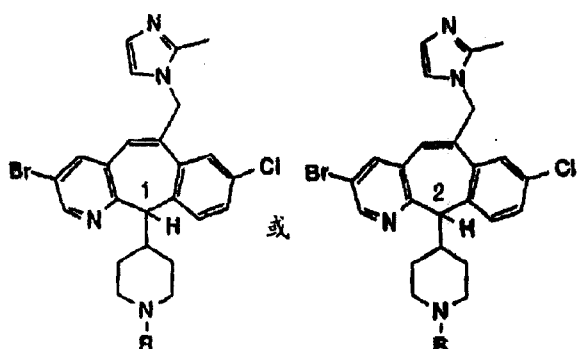
(774) (对映异构体 1),

(775) (对映异构体 2),

$R = H$

(776) (对映异构体 1)

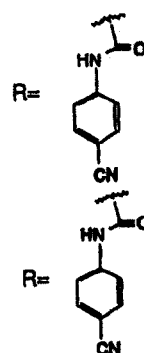
(777) (对映异构体 2)



其中

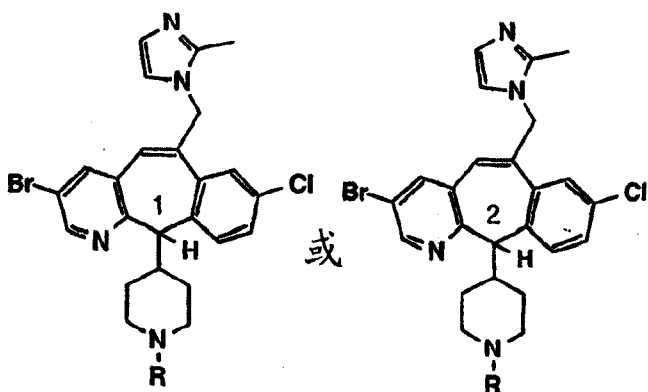
化合物 778

对映异构体 1



化合物 779

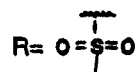
对映异构体 2



其中

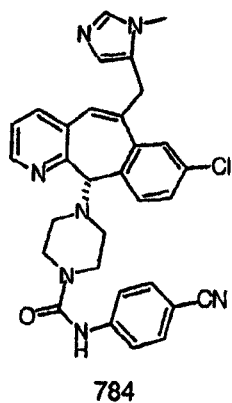
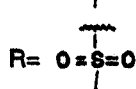
化合物 780

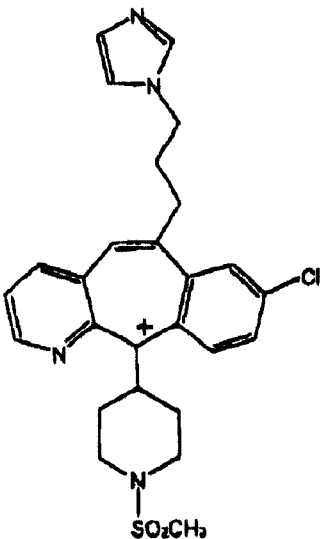
对映异构体 1



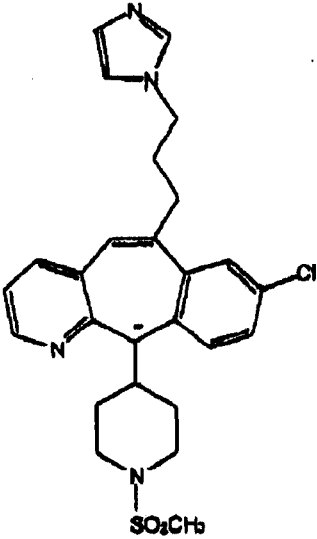
化合物 781

对映异构体 2

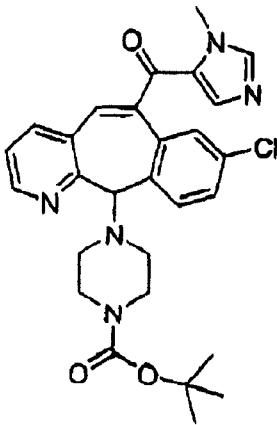
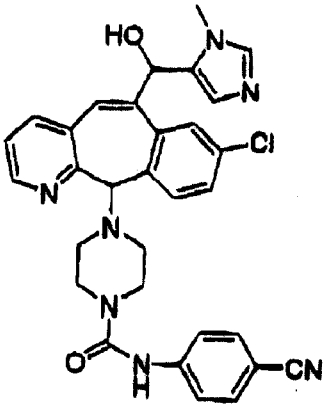
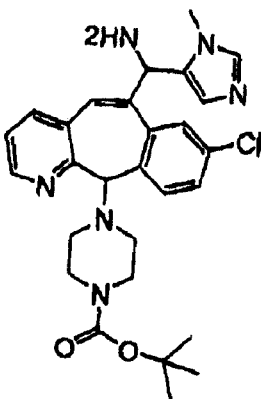
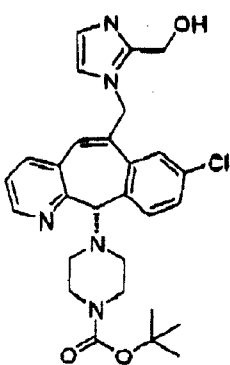


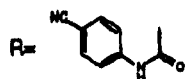
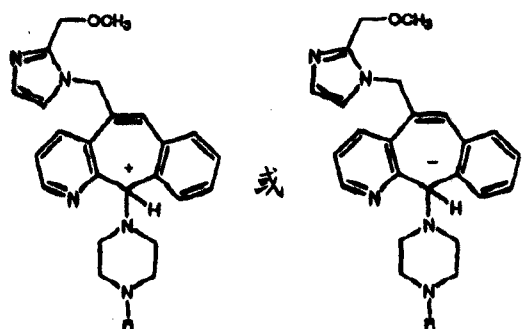


786

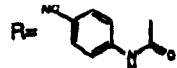


787

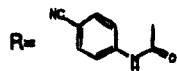
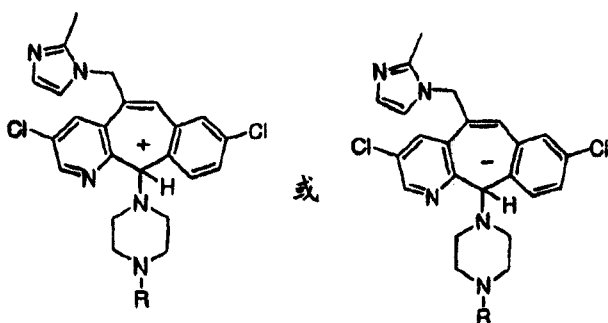




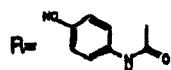
对映异构体 + 化合物 804



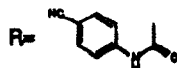
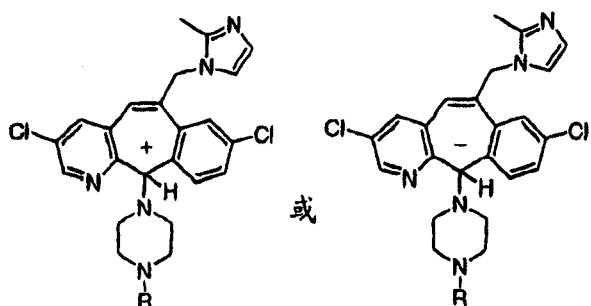
对映异构体 - 化合物 805



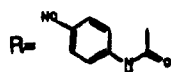
对映异构体 + 化合物 816



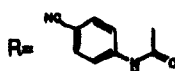
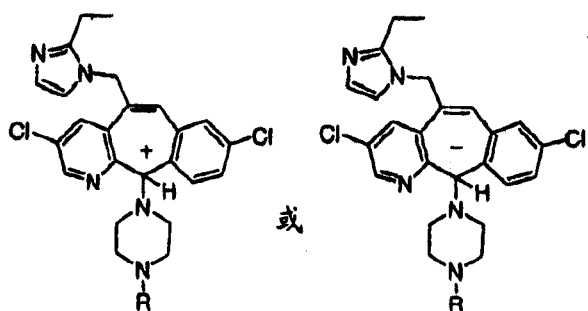
对映异构体 - 化合物 817



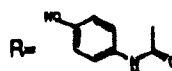
对映异构体 + 化合物 818



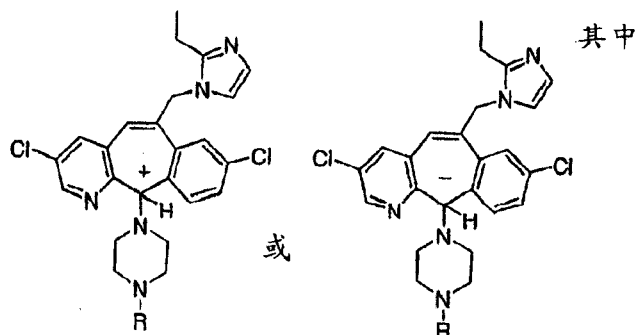
对映异构体 - 化合物 819

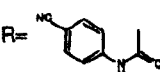


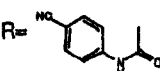
对映异构体 + 化合物 828

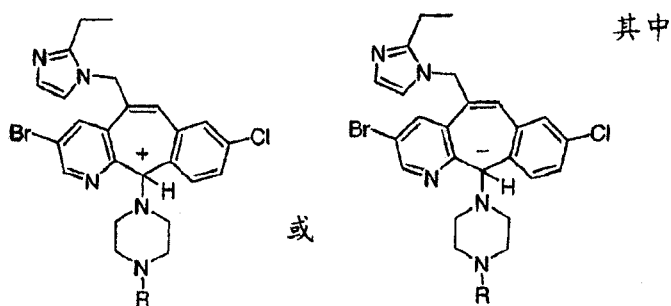


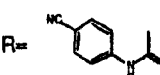
对映异构体 - 化合物 829

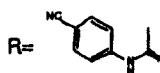


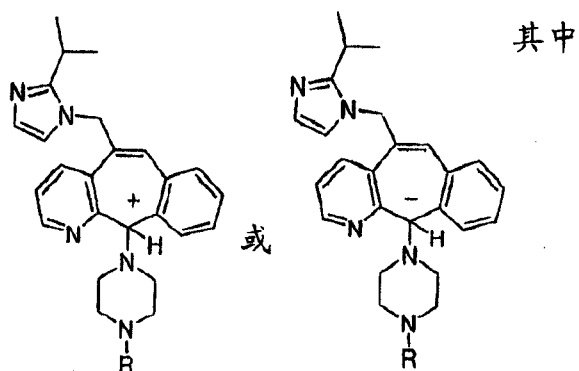
R=  对映异构体 + 化合物 830

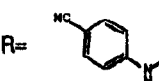
R=  对映异构体 - 化合物 831

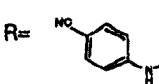


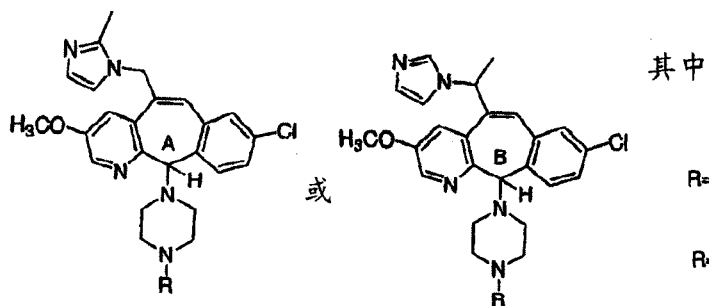
R=  对映异构体 A 化合物 836

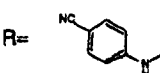
R=  对映异构体 B 化合物 837

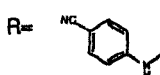


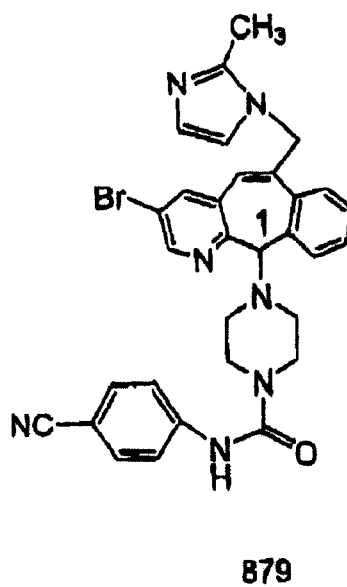
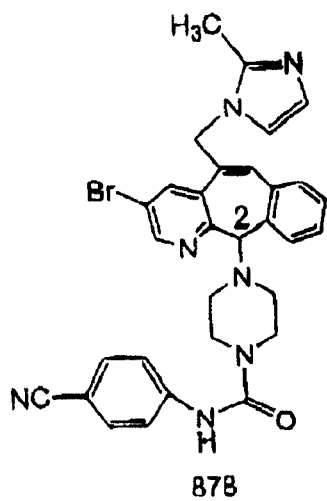
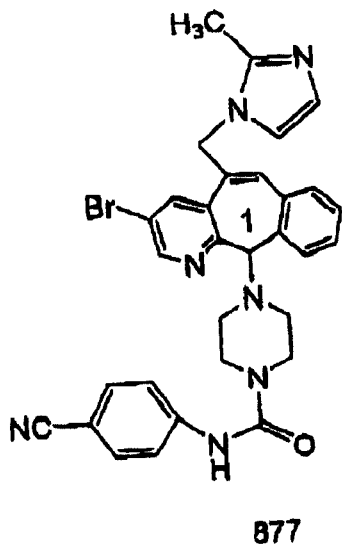
R=  对映异构体 A 化合物 842

R=  对映异构体 B 化合物 843

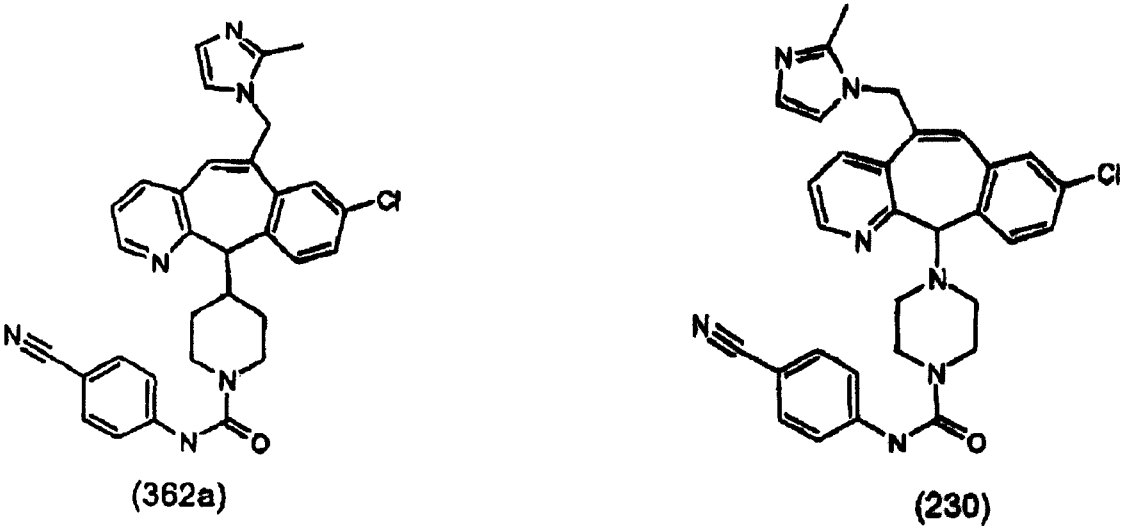
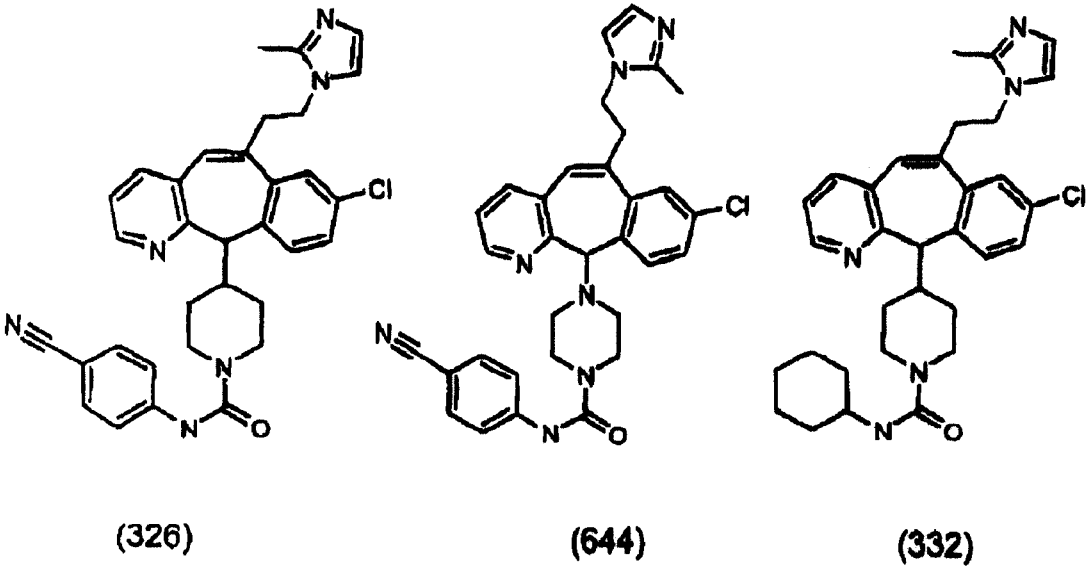
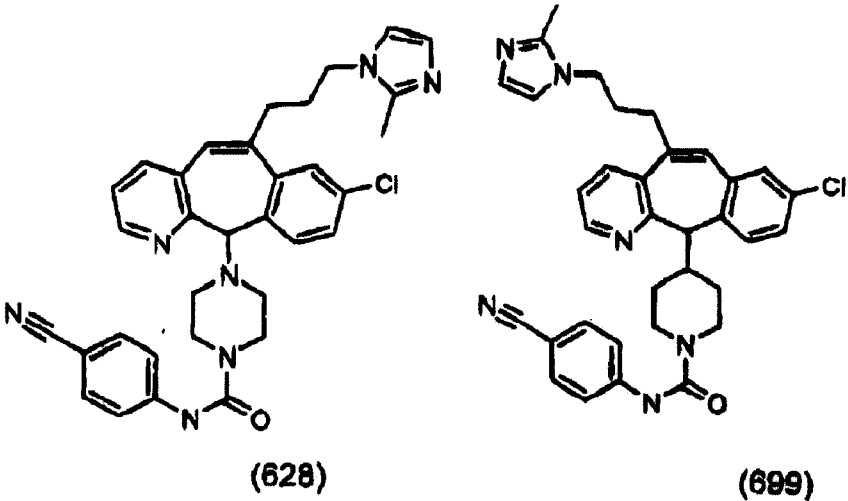


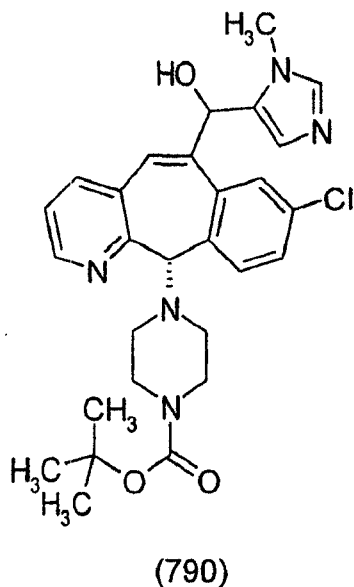
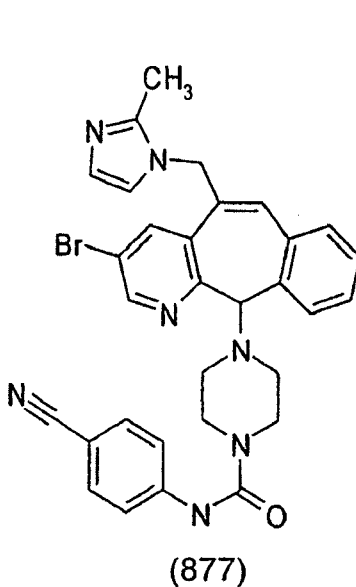
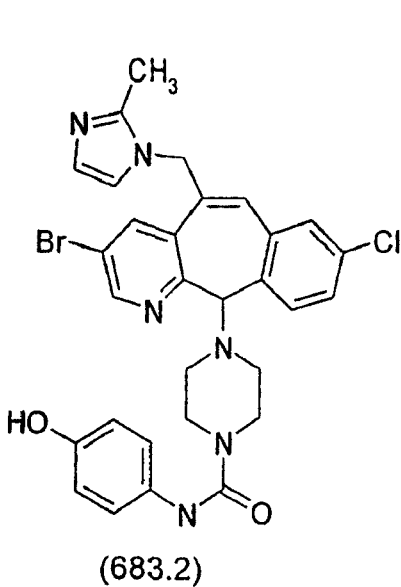
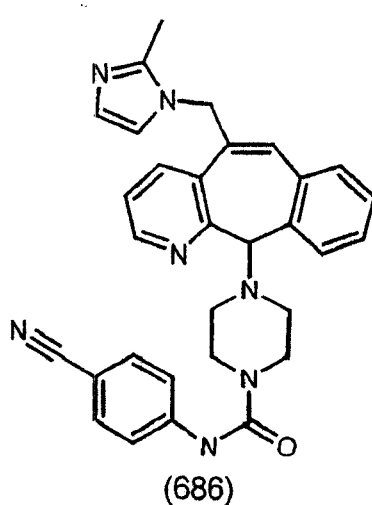
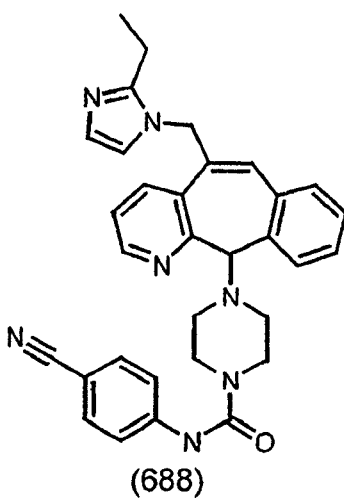
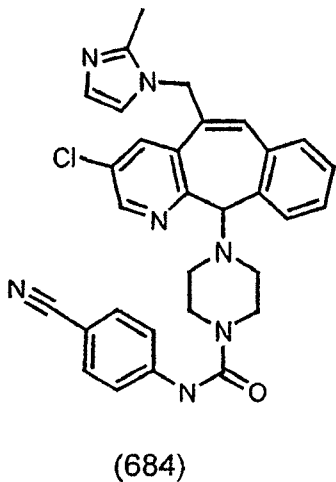
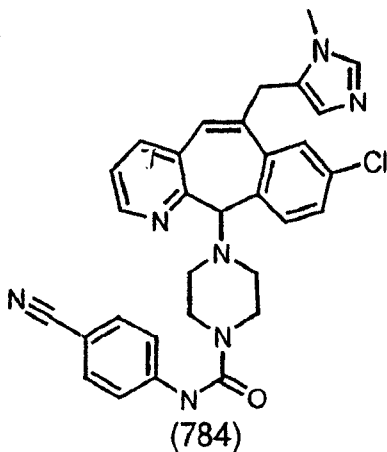
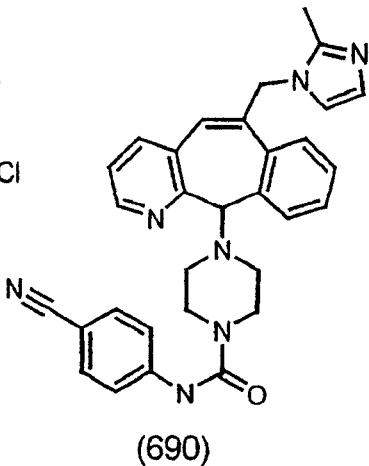
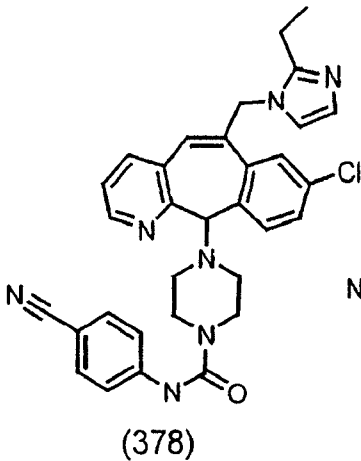
R=  对映异构体 A 化合物 848

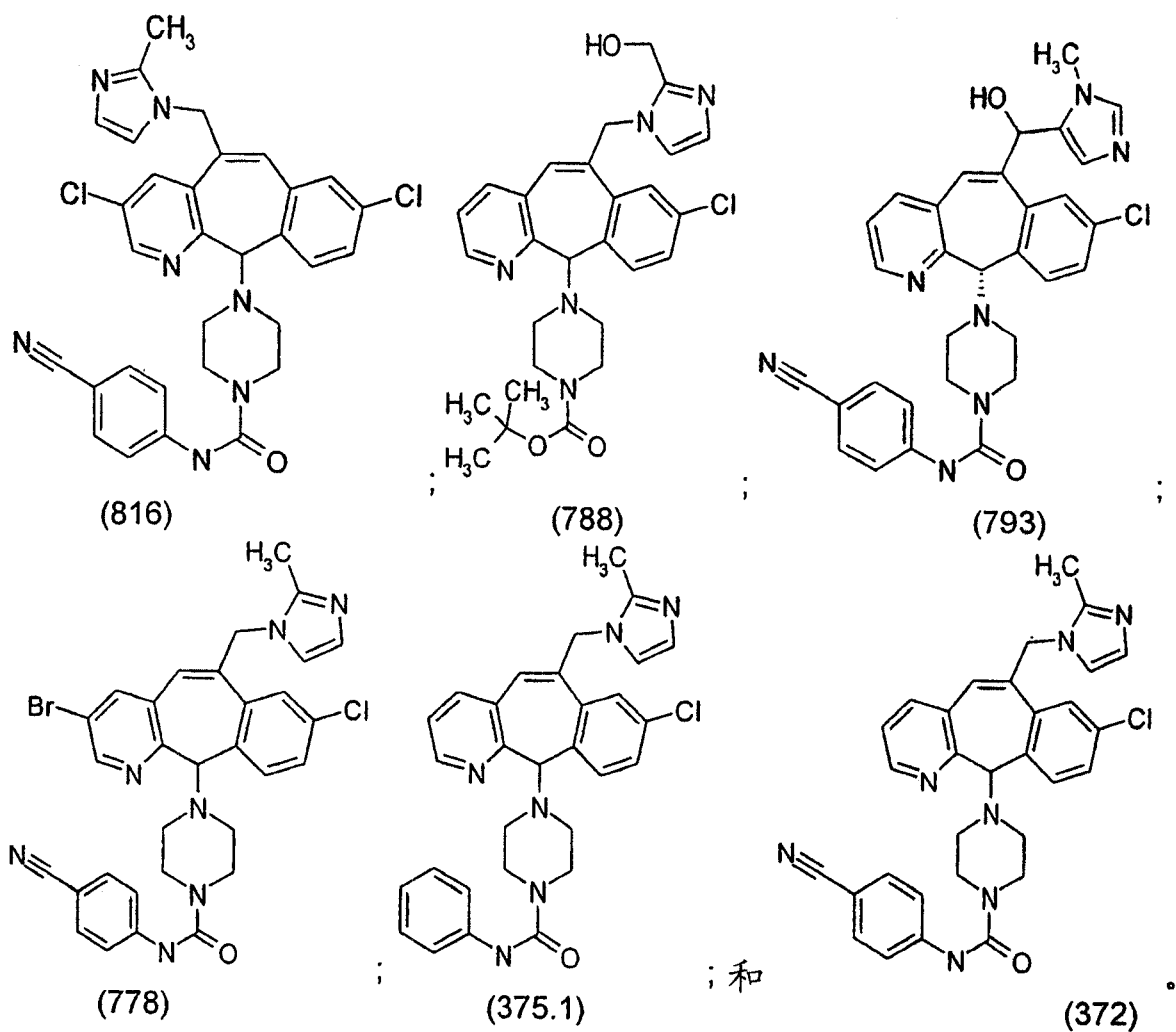
R=  对映异构体 B 化合物 849



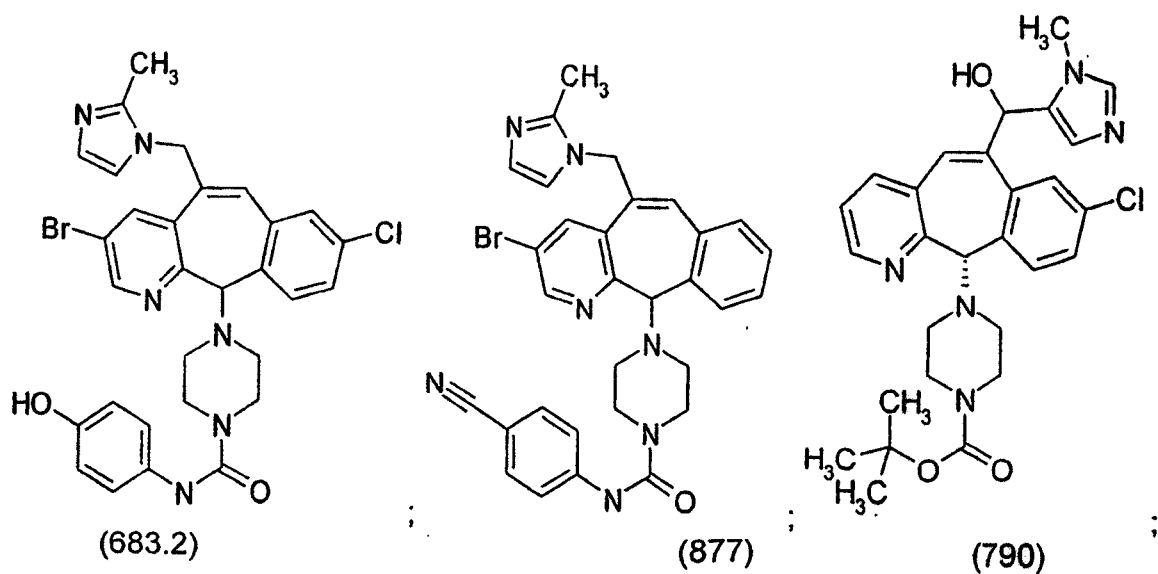
20. 根据权利要求 1 的化合物，选自：

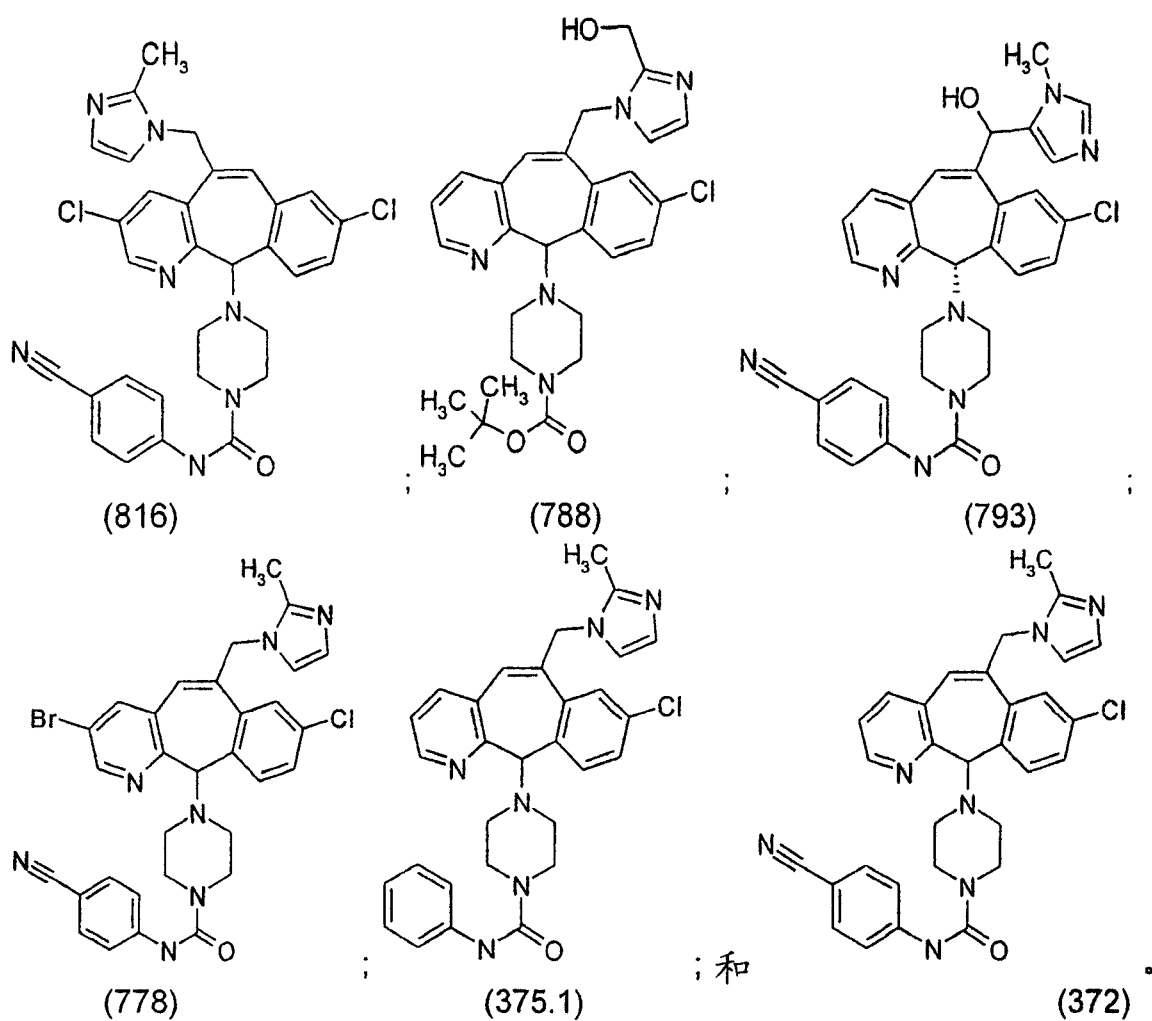




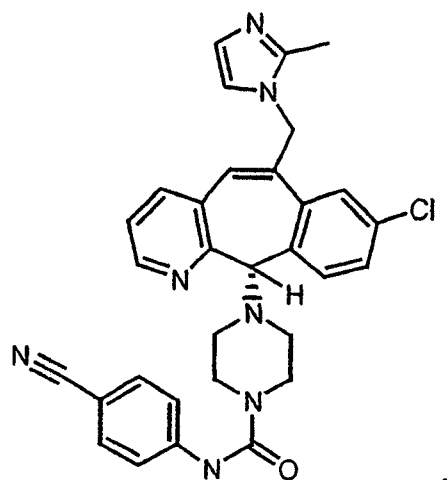


21. 根据权利要求 1 的化合物, 选自:

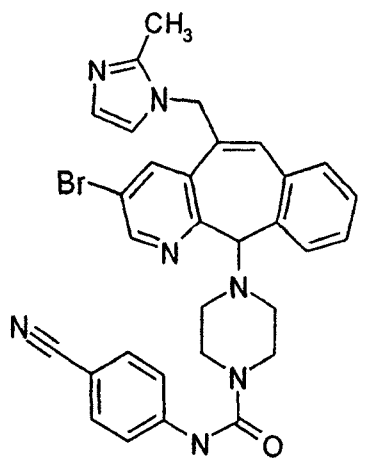




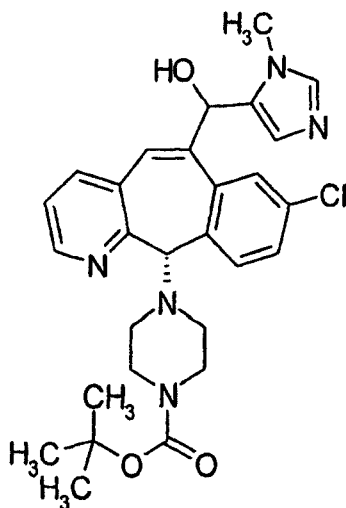
22. 根据权利要求 1 的化合物，其为：



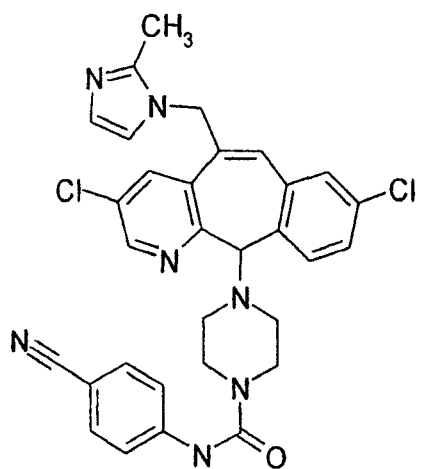
23. 根据权利要求 1 的化合物，其为：



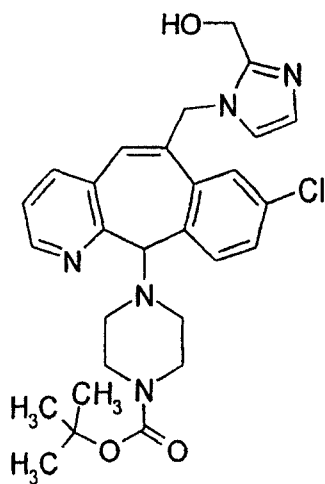
24. 根据权利要求 1 的化合物, 其为:



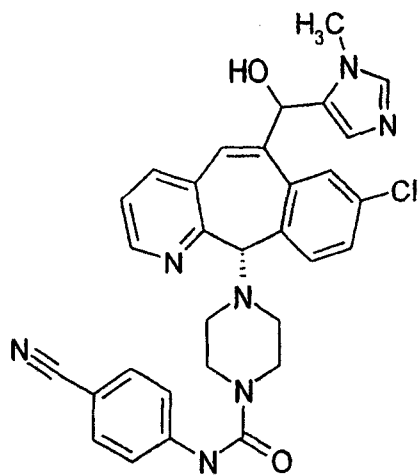
25. 根据权利要求 1 的化合物, 其为:



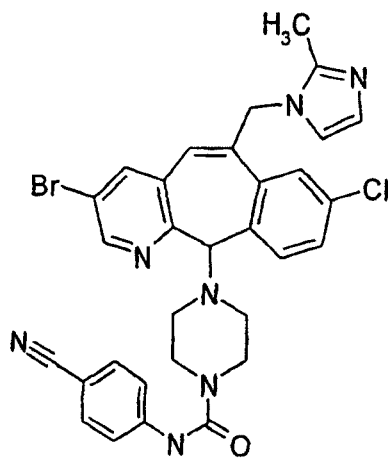
26. 根据权利要求 1 的化合物, 其为:



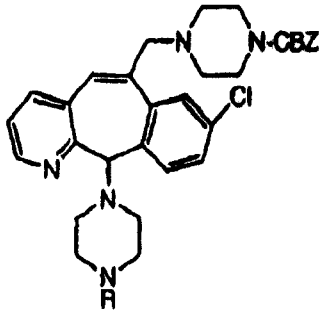
27. 根据权利要求 1 的化合物，其为：



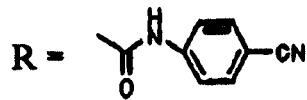
28. 根据权利要求 1 的化合物，其为：



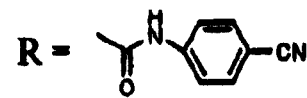
29. 化合物，选自：



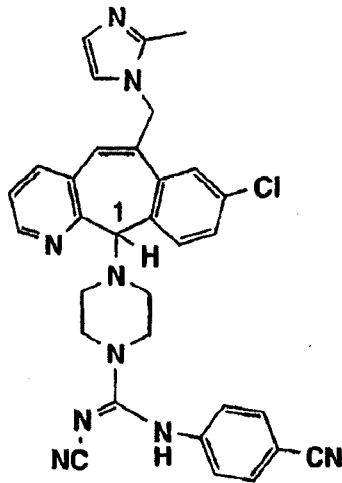
其中



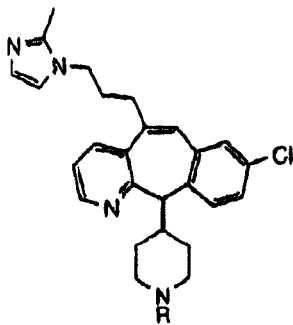
化合物 389
异构物 1



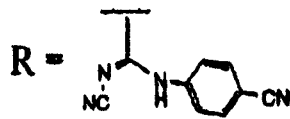
化合物 390
异构物 2



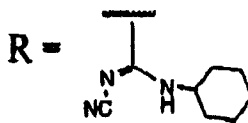
405



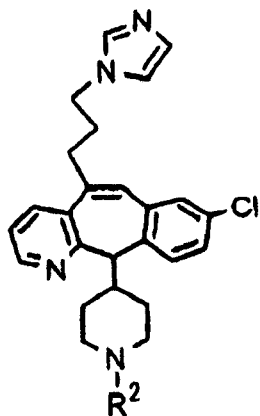
其中



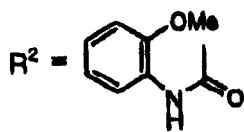
化合物 407



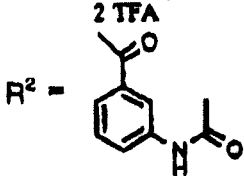
化合物 408



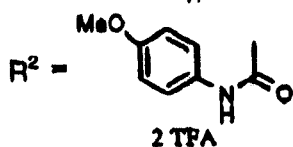
化合物 413



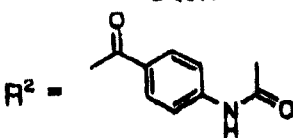
化合物 428



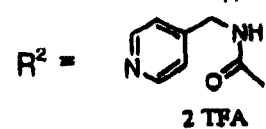
化合物 432



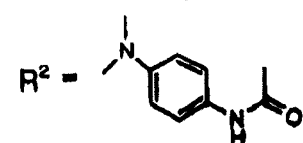
化合物 435



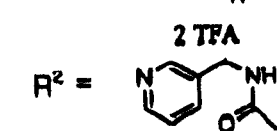
化合物 437



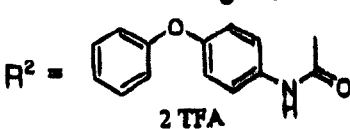
化合物 438



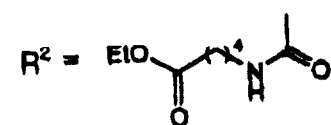
化合物 440



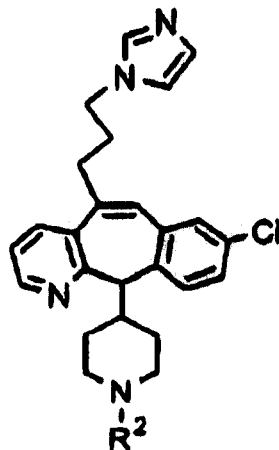
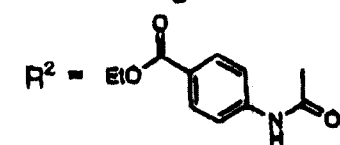
化合物 449



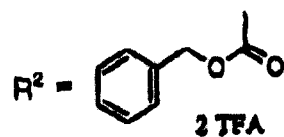
化合物 450



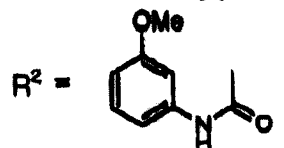
化合物 451



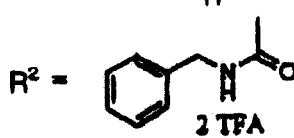
化合物 452



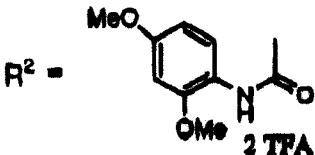
化合物 453



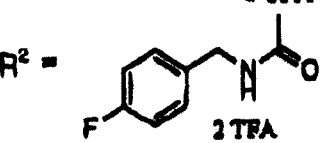
化合物 458



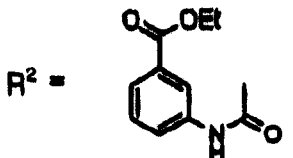
化合物 460



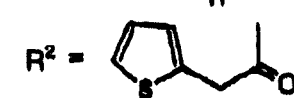
化合物 461



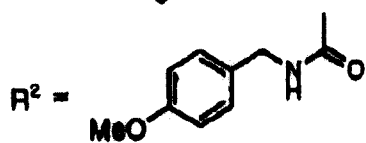
化合物 462

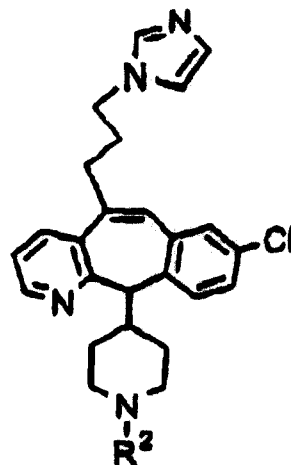
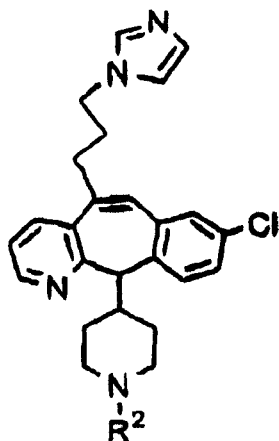


化合物 467

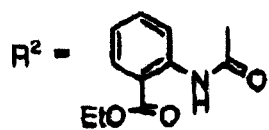


化合物 469

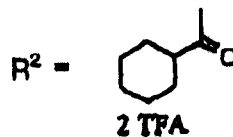




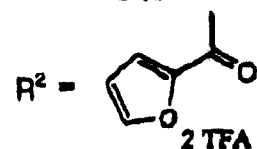
化合物 472



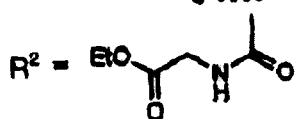
化合物 474



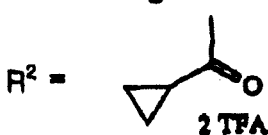
化合物 475



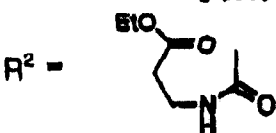
化合物 479



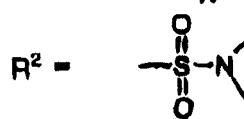
化合物 480



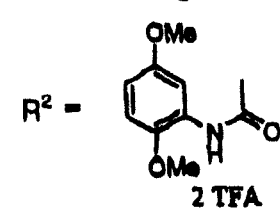
化合物 482



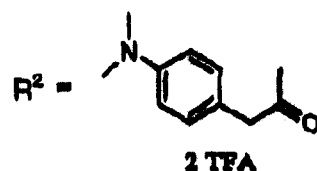
化合物 484



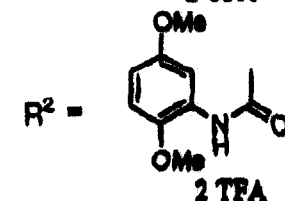
化合物 485



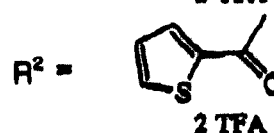
化合物 487



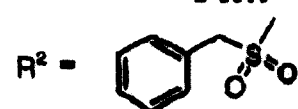
化合物 488



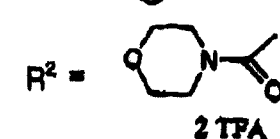
化合物 489



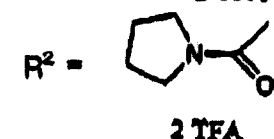
化合物 491



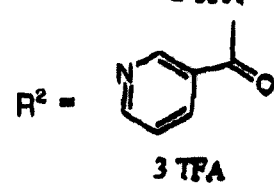
化合物 495

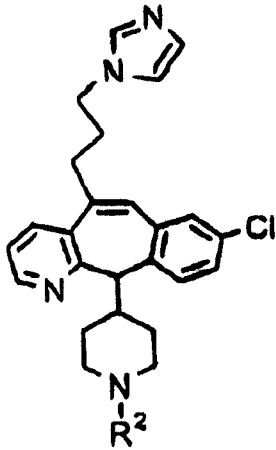


化合物 496

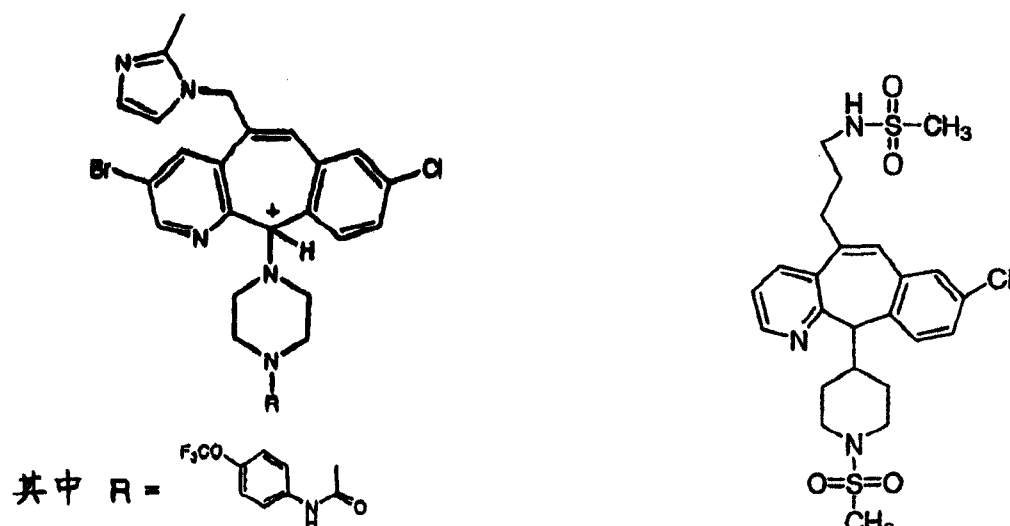


化合物 497





化合物 499	$R^2 =$ 3 TFA
化合物 500	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 501	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 503	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 504	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 505	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 506	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 507	$R^2 =$ 2 TFA
化合物 508	$R^2 =$ 2 TFA



对映异构体 + 化合物 683.1, 和 748。

30. 一种药物组合物, 其包括有效量的根据权利要求 1 至 29 中任一项所述化合物, 组合着药学上可接受的载体。

31. 权利要求 1 至 29 中任一项所述化合物在制备用于抑制细胞异常性生长的药物方面的应用。

32. 根据权利要求 31 的应用, 其中该受抑制的细胞为可表达经活化 ras 致癌基因的肿瘤细胞。

33. 根据权利要求 32 的应用, 其中该受抑制的肿瘤细胞为胰肿瘤细胞, 肺肿瘤细胞, 髓细胞性白血病肿瘤细胞, 甲状腺滤泡肿瘤细胞, 脊髓发育不良性肿瘤细胞, 头和颈肿瘤细胞, 黑色素瘤肿瘤细胞, 乳房肿瘤细胞, 前列腺肿瘤细胞, 卵巢肿瘤细胞, 膀胱肿瘤细胞, 神经胶质瘤细胞或结肠肿瘤细胞。

34. 根据权利要求 31 的应用, 其中该细胞异常性生长的抑制是通过抑制 ras 法呢基蛋白质转移酶而发生的。

35. 根据权利要求 31 的应用, 其中该抑制为抑制其中因 Ras 基因以外的基因发生致癌性突变的结果使 Ras 蛋白质受活化的肿瘤细胞。

36. 权利要求 1 至 29 中任一项所述化合物在制备用于治疗增生性疾病的药物方面的应用, 所述药物与有效量的至少一种化学治疗剂及/或辐射同时或顺序使用, 并且所述增生性疾病选自下列之中: 肺癌, 胰癌, 结肠癌, 髓细胞性白血病, 黑色素瘤, 甲状腺滤泡癌, 头和颈癌, 卵巢癌, 膀胱癌, 神经胶质瘤, 骨髓异常增生综合征, 乳房癌及前列腺癌。

37. 根据权利要求 36 的应用, 其中该增生性疾病选自下列之中: 肺

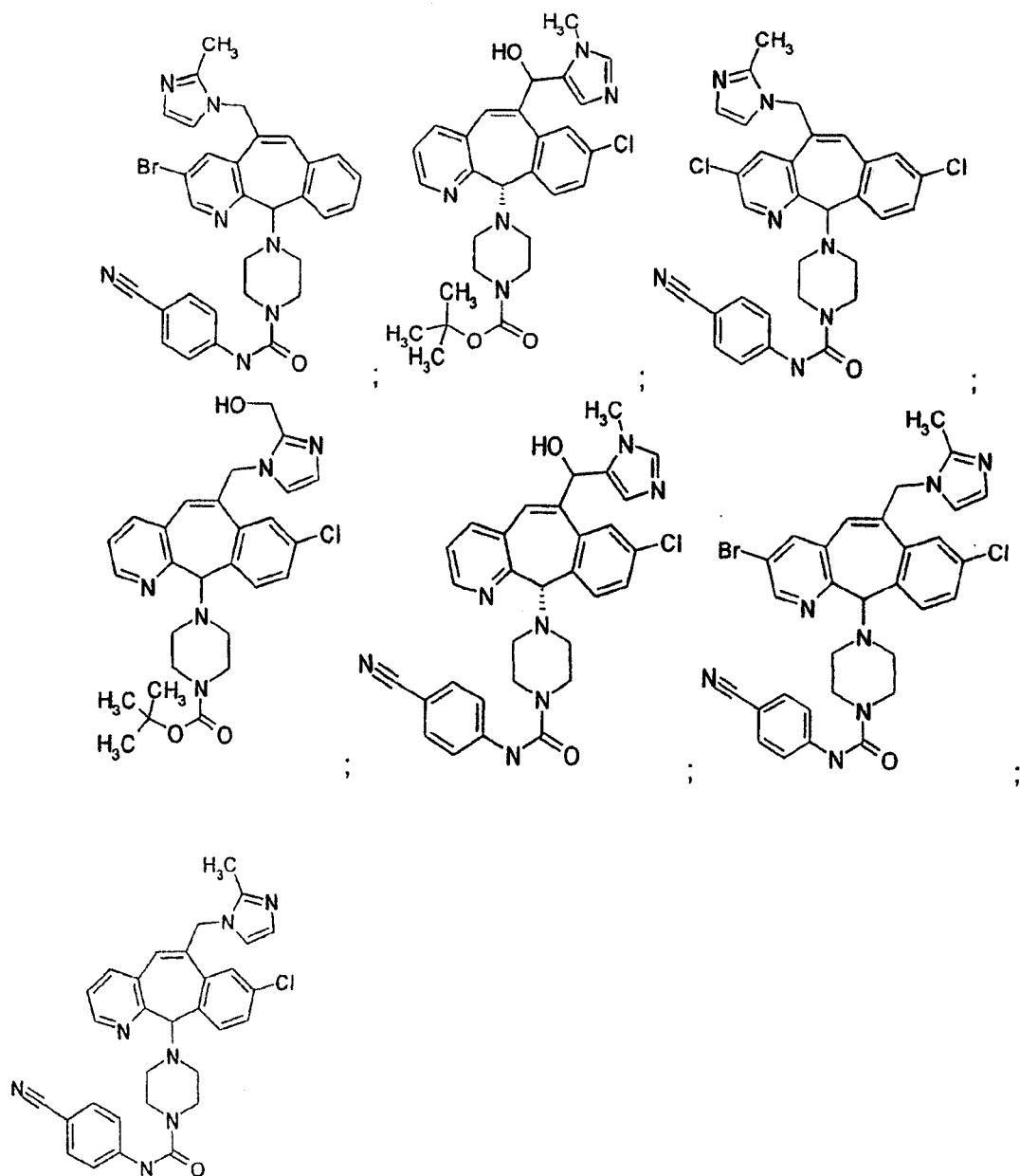
癌，头和颈癌，膀胱癌，乳房癌，前列腺癌和髓细胞性白血病。

38. 根据权利要求 36 或 37 的应用，其中该化学治疗剂为选自下列之中的抗肿瘤剂：尿嘧啶芥，氮芥，环磷酰胺，异环磷酰胺，苯丙氨酸氮芥，苯丁酸氮芥，溴丙哌嗪，曲他胺，乙胺硫磷，马利兰，卡氮芥，环己亚硝脲，链脲霉素，达卡巴嗪，替莫唑胺，氮甲喋呤，5-氟尿嘧啶，5-氟去氧尿苷，阿糖胞苷，6-巯基嘌呤，6-硫代鸟嘌呤，磷酸氟达拉滨，喷托他丁，吉西他滨，长春花碱，长春新碱，长春地辛，博来霉素，放线菌素 D，柔红霉素，阿霉素，表阿霉素，去甲氧柔红霉素，紫杉醇，光辉霉素，喷司他丁，丝裂霉素-C，L-门冬酰胺酶，干扰素，依托泊苷，替尼泊苷，17 α -乙炔雌二醇，己烯雌酚，睾酮，泼尼松，氟羟甲睾酮，丙酸甲雄烷酮，睾内酯，醋酸甲地孕酮，他莫昔芬，甲泼尼龙，甲基睾酮，泼尼松龙，曲安西龙，氯烯雌醚，羟孕酮，氨鲁米特，雌莫司汀，甲羟孕酮，亮丙瑞林，氟他胺，托瑞米芬，性瑞林，顺氯氨铂，卡铂，羟基脲，安吡啶，丙卡巴肼，米托坦，米托蒽酯，左旋咪唑，异长春花碱，CPT-11，阿那曲唑，来曲唑，卡培他滨，雷洛西芬，屈洛西芬，和六甲基三聚氰胺。

39. 根据权利要求 36 或 37 的应用，其中该化学治疗剂是选自下列之中的微管影响剂：别秋水仙碱，软海绵素 B，秋水仙碱，秋水仙碱衍生物，dolastatin 10，美坦生，根霉素，紫杉醇，紫杉醇衍生物，硫代秋水仙碱，三苯甲基半胱氨酸，硫酸长春碱，硫酸长春新碱，埃坡霉素 A，埃坡霉素，盘皮海绵内酯，雌氮芥，噻氨酯哒唑和微管缔合蛋白 4。

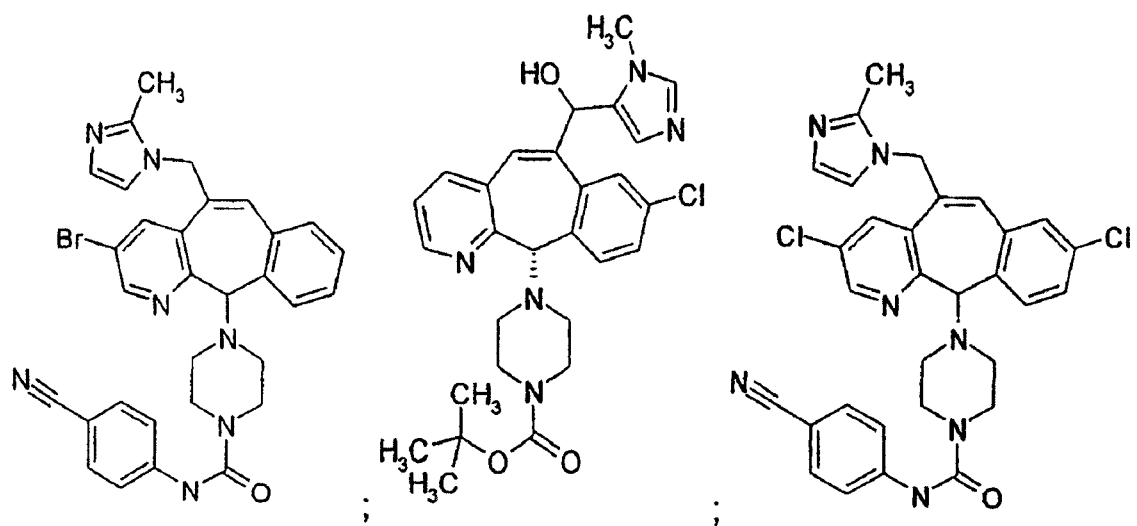
40. 根据权利要求 36 或 37 的应用，其中该化学治疗剂选自下列之中：吉西他滨，顺氯氨铂，卡铂，多西他赛，紫杉醇，和紫杉醇衍生物。

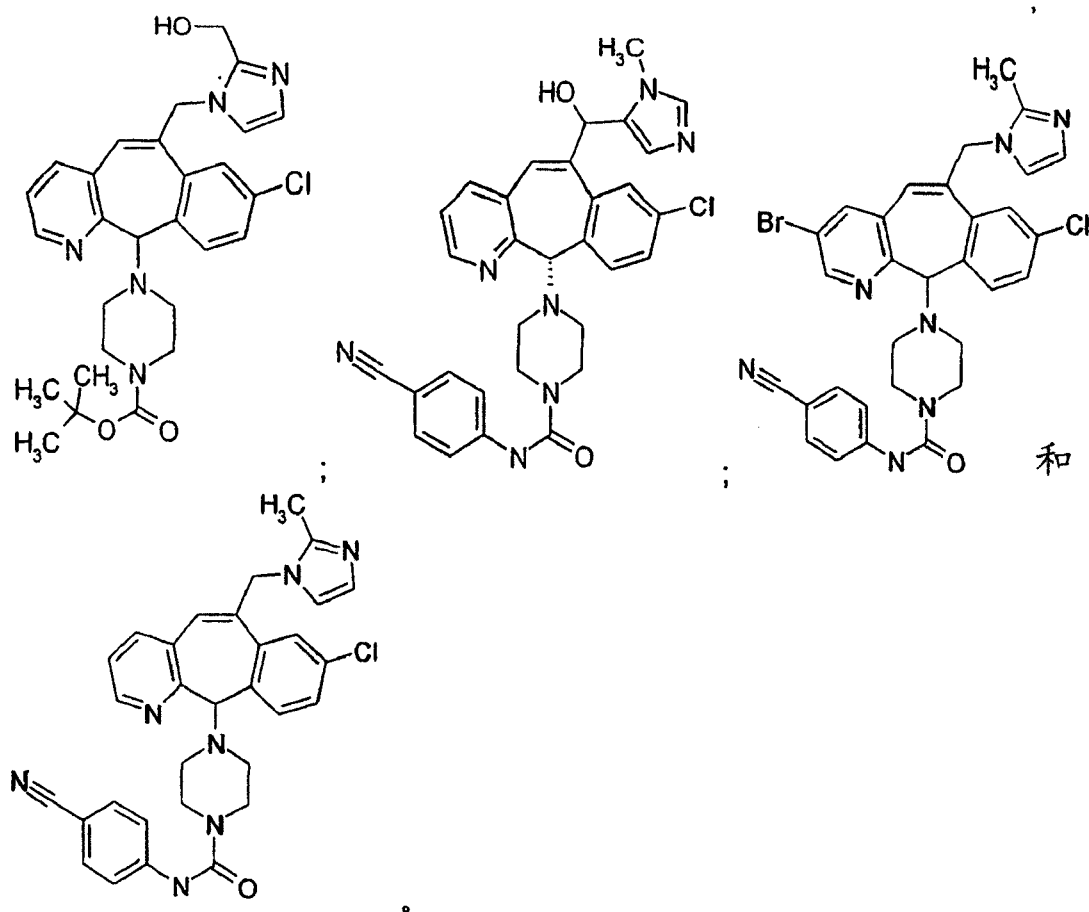
41. 根据权利要求 36 的应用，其中所述根据权利要求 1 的化合物选自下列之中：



42. 根据权利要求 36 的应用, 其中所治疗的增生性疾病选自肺癌, 胰癌, 前列腺癌和髓细胞性白血病之中; 该化学治疗剂为选自下列之中的抗肿瘤剂: 尿嘧啶芥, 氮芥, 环磷酰胺, 异环磷酰胺, 苯丙氨酸氮芥, 苯丁酸氮芥, 溴丙嘧啶, 曲他胺, 乙胺硫磷, 马利兰, 卡氮芥, 环己亚硝脒, 链脲霉素, 达卡巴嗪, 替莫唑胺, 氨甲喋呤, 5-氟尿嘧啶, 5-氟去氧尿苷, 阿糖胞苷, 6-巯基嘌呤, 6-硫代鸟嘌呤, 磷酸氟达拉滨, 喷托他丁, 吉西他滨, 长春花碱, 长春新碱, 长春地辛, 博来霉素, 放线菌素 D, 柔红霉素, 阿霉素, 表阿霉素, 去甲氧柔红霉素, 紫杉醇, 光辉霉素, 喷司他丁, 丝裂霉素-C, L-门冬酰胺酶, 干扰素, 依托泊苷, 替尼泊苷, 17 α -乙炔雌二醇, 己烯雌酚, 睾酮, 泼尼松, 氟羟甲睾酮,

丙酸甲雄烷酮，睾内酯，醋酸甲地孕酮，他莫昔芬，甲泼尼龙，甲基睾酮，泼尼松龙，曲安西龙，氯烯雌醚，羟孕酮，氨鲁米特，雌莫司汀，甲羟孕酮，亮丙瑞林，氟他胺，托瑞米芬，戈舍瑞林，顺氯氨铂，卡铂，羟基脲，安吡啶，丙卡巴肼，米托坦，米托蒽醌，左旋咪唑，异长春花碱，CPT-11，阿那曲唑，来曲唑，卡培他滨，雷洛西芬，屈洛西芬，和六甲基三聚氰胺及/或选自下列之中的微管影响剂：别秋水仙碱，软海绵素 B，秋水仙碱，秋水仙碱衍生物，dolastatin 10，美坦生，根霉素，紫杉醇，紫杉醇衍生物，硫代秋水仙碱，三苯甲基半胱氨酸，硫酸长春碱，硫酸长春新碱，埃坡霉素 A，埃坡霉素，盘皮海绵内酯，雌氮芥，噻氮酯吡唑和微管缔合蛋白 4 且所述根据权利要求 1 的化合物选自下列之中：



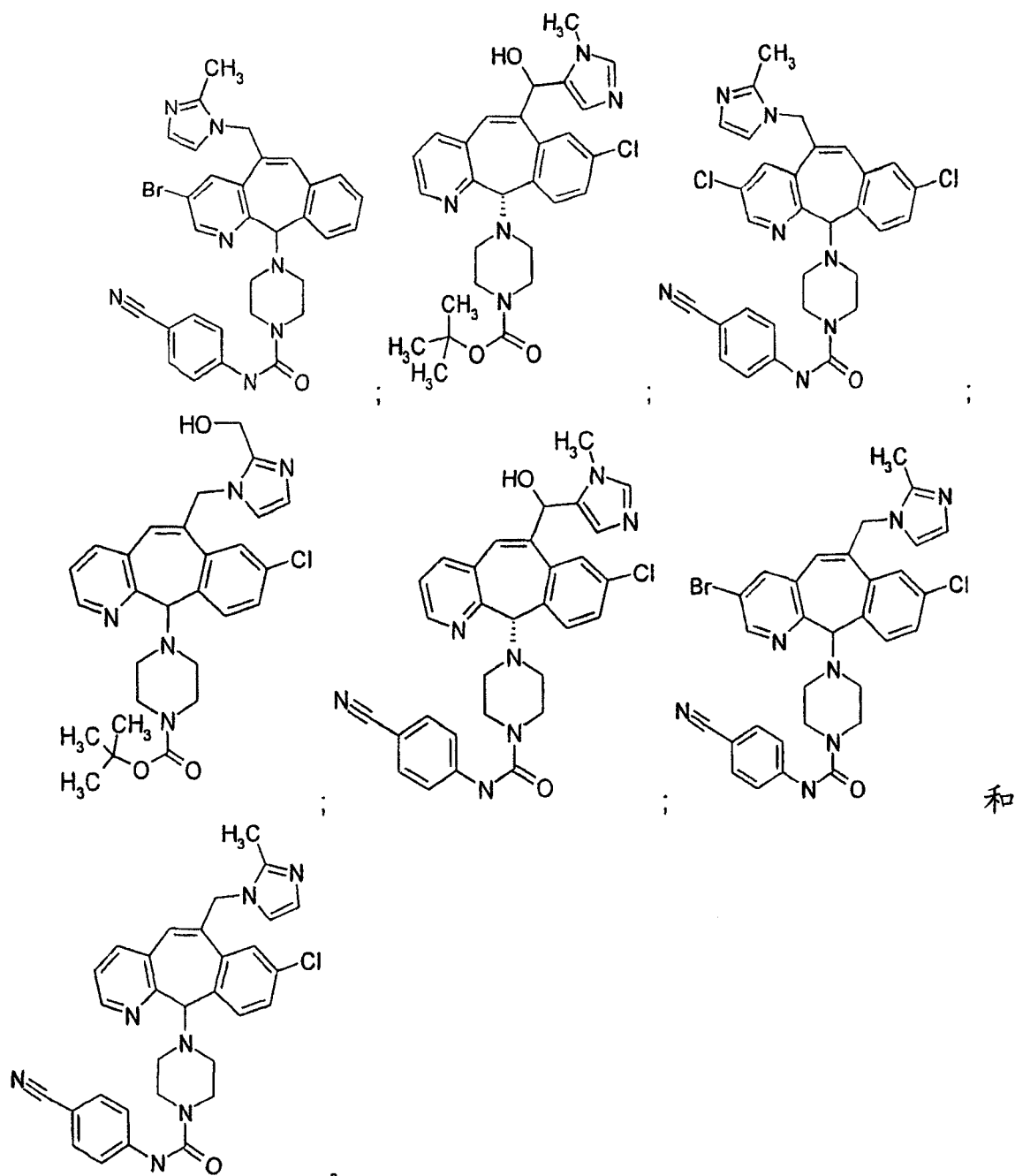


43. 根据权利要求 42 的应用，其中该微管影响剂为紫杉醇，紫杉醇衍生物或多西他赛。

44. 根据权利要求 42 的应用，其中该抗肿瘤剂选自下列之中：环磷酰胺，5-氟尿嘧啶，替莫唑胺，长春新碱，顺氯氨铂，卡铂和吉西他滨。

45. 根据权利要求 42 的应用，其中该抗肿瘤剂选自下列之中：顺氯氨铂，卡铂和吉西他滨。

46. 根据权利要求 42 的应用，其中该要治疗的增生性疾病选自肺癌，头和颈癌，膀胱癌，乳房癌，前列腺癌与髓细胞性白血病；该化学治疗剂为选自顺氯氨铂，卡铂和吉西他滨之中的抗肿瘤药及/或选自紫杉醇和多西他赛之中的微管影响剂且该根据权利要求 1 的化合物选自下列之中：

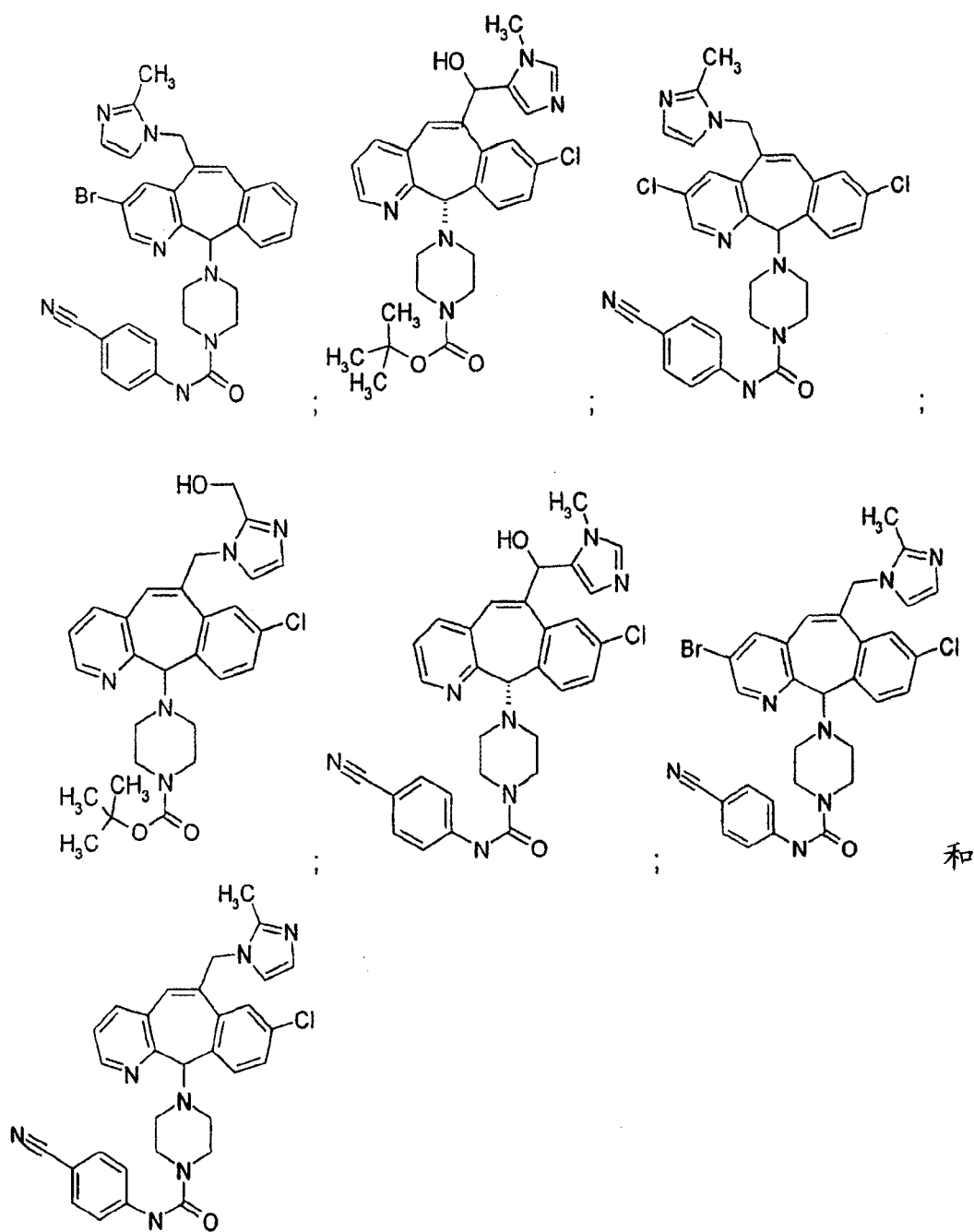


47. 根据权利要求 42 的应用, 其中该要治疗的增生性疾病为肺癌, 且该化学治疗剂为吉西他滨和顺氯氨铂。

48. 权利要求 1 或 29 的化合物在制备用于治疗增生性疾病的药物方面的应用, 所述药物与有效量的至少一种信号转导抑制剂同时或顺序使用, 其中所述要治疗的增生性疾病选自下列之中: 肺癌, 胰癌, 结肠癌, 髓细胞性白血病, 黑色素瘤, 甲状腺滤泡癌, 头和颈癌, 卵巢癌, 膀胱癌, 神经胶质瘤, 骨髓异常增生综合征, 乳房癌及前列腺癌; 所述信号转导抑制剂选自下列之中: bcr/abl 激酶抑制剂, 表皮生长因子受体抑制剂及 her-2/neu 受体抑制剂。

49. 根据权利要求 48 的应用, 其中该信号转导抑制剂选自下列之中: bcr/abl 激酶抑制剂 Gleevec, 表皮生长因子受体抑制剂, Iressa, OSI-774, Imclone C225, 和 Abgenix ABX-EGF 及 her-2/neu 受体抑制剂 Herceptin.

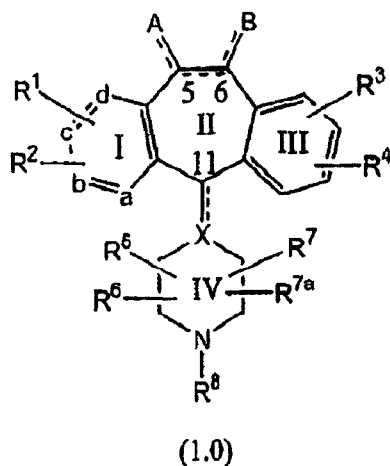
50. 根据权利要求 48 的应用, 其中该要治疗的增生性疾病选自下列之中: 肺癌, 头和颈癌, 膀胱癌, 乳房癌, 前列腺癌和髓细胞性白血病; 该信号转导抑制剂选自下列之中: Gleevec, Iressa, OSI-774, Imclone C225, Abgenix ABX-EGF 和 Herceptin 且该根据权利要求 1 的化合物选自下列之中:



作为抗肿瘤剂的法呢基蛋白质转移酶抑制剂

发明概述

本发明提供可用来抑制法呢基蛋白质转移酶 (FPT) 的化合物。本发明化合物由下式表示:



或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

a, b, c 和 d 中有一个表示 N 或 N^+O^- ; 且其余的 a, b, c 和 d 基表示碳, 其中每一碳都具有结合到该碳的 R^1 或 R^2 基; 或

a, b, c 和 d 每一个皆为碳, 其中每一碳都具有结合到该碳的 R^1 或 R^2 基;

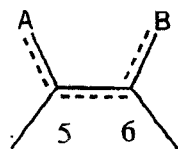
点线 (---) 表示可任选存在的键;

X 当该可任选存在的键 (结合到 C11) 不存在时, 表示 N 或 CH, 当该可任选存在的键 (结合到 C11) 存在时, 表示 C;

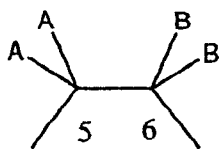
当该可任选存在的键是存在于碳原子 5 (亦即, C-5) 与碳原子 6 (亦即, C-6) 之间 (亦即, 在 C-5 与 C-6 之间有一个双键) 时, 则只有一个 A 取代基键结到 C-5 且只有一个 B 取代基键结到 C-6 且 A 或 B 为 H 以外者;

当该可任选存在的键不存在于碳原子 5 与碳原子 6 之间 (亦即, 在 C-5 与 C-6 之间有一单键) 时, 则有两个 A 取代基键结到 C-5 其中

该每一 A 取代基经独立地选择的且有两个 B 取代基键结到 C-6，其中每一 B 取代基是经独立选择的，亦即当 C-5 与 C-6 之间有一单键且每一 A 与每一 B 是经独立地选择时，该



在式 1.0 中是表示



其中该两个 A 取代基中至少有一个或该两个 B 取代基中有一个为 H，且其中该两个 A 取代基中至少有一个，或该两个 B 取代基中有一个为 H 以外者，（亦即，当 C-5 与 C-6 之间有一单键时，四个取代基（A，A，B 和 B）中有一个为 H 且有一个为 H 以外者）；

A 和 B 独立地选自下列之中：

- (1) -H;
- (2) -R⁹;
- (3) -R⁹-C(O)-R⁹;
- (4) -R⁹-CO₂-R^{9a};
- (5) -(CH₂)_pR²⁶;
- (6) -C(O)N(R⁹)₂，其中每一 R⁹ 相同或不同；
- (7) -C(O)NHR⁹;
- (8) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂;
- (9) -C(O)NHR²⁶;
- (10) -(CH₂)_pC(R⁹)-O-R^{9a};
- (11) -(CH₂)_p(R⁹)，其中每一 R⁹ 相同或不同；
- (12) -(CH₂)_pC(O)R⁹;
- (13) -(CH₂)_pC(O)R^{27a};
- (14) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂，其中每一 R⁹ 相同或不同；

(15) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9);$

(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})_2$; 其中每一 R^{26} 相同或不同;

(17) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{9a}$, (如 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{吡啶})-\text{CH}_2-\text{咪唑}$);

(18) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{26})_2$, 其中 R^{26} 相同或不同(如, $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

(19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{50};$

(20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^{50};$

(21) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a})_2$, 其中每一 R^{27a} 相同或不同;

(22) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, 或 R^{51} 与 R^{27} 一起和与之相连的原子形成有 5 或 6 员的杂环烷基, 但是限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

(23) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, 或 R^{51} 和 R^{27} 一起和与之相连的原子形成有 5 或 6 员的杂环烷基, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

(24) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{27a})_2$, 其中每一 R^{27a} 相同或不同;

(25) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^{51})_2$, 其中每一 R^{51} 相同或不同;

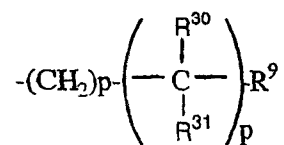
(26) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHCO}_2\text{R}^{50};$

(27) $-(\text{CH}_2)_p\text{NC}(\text{O})\text{NHR}^{51};$

(28) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51};$

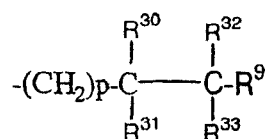
(29) $-\text{NHR}^9;$

(30)



其中 R^{30} 与 R^{31} 相同或不同;

(31)



其中 R^{30} , R^{31} , R^{32} 和 R^{33} 相同或不同;

(32) -链烯基- $\text{CO}_2\text{R}^{9a};$

(33) -链烯基- $\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a};$

- (34) -链烯基- CO_2R^{51} ;
 (35) -链烯基- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$;
 (36) $(\text{CH}_2)_p$ -链烯基- $\text{CO}_2-\text{R}^{51}$;
 (37) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ 及
 (38) $-(\text{CH}_2)_p$ -苯二甲酰亚胺 (phthalimid) ;

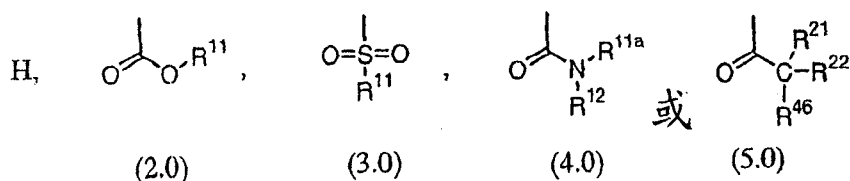
p 为 0, 1, 2, 3 或 4;

每一 R^1 与 R^2 独立地选自下列之中: H, 卤基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, COR^{10} , $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$ 其中 t 为 0, 1 或 2, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, CO_2R^{10} , $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 但其限制条件为 $-\text{SR}^{15}\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 中的 R^{15} 不为 $-\text{CH}_2$ 且其中每一 R^{13} 独立地选自 H 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, 苯并三唑-1-基氧基, 四唑-5-基硫基, 或被取代的四唑-5-基硫基, 炔基, 链烯基或烷基, 该烷基或链烯基可任选被卤素, $-\text{OR}^{10}$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 取代;

R^3 和 R^4 相同或不同且各独立地表示 H, 及任一 R^1 和 R^2 的取代基;

R^5 , R^6 , R^7 和 R^{7a} 各独立地表示 H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, 烷基或芳基, 该烷基或芳基可任选被下列取代基取代: $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, 或 R^5 与 R^6 组合表示 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

R^8 选自下列之中:



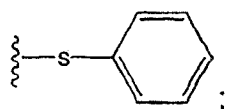
R^9 选自下列之中:

- (1) 杂芳基;
- (2) 被取代的杂芳基;
- (3) 芳烷氧基;
- (4) 被取代的芳烷氧基;
- (5) 杂环烷基;
- (6) 被取代的杂环烷基;

- (7) 杂环烷基烷基;
- (8) 被取代的杂环烷基烷基;
- (9) 杂芳基烷基;
- (10) 被取代的杂芳基烷基;
- (11) 杂芳基链烯基;
- (12) 被取代的杂芳基链烯基;
- (13) 杂芳基炔基; 及
- (14) 被取代的杂芳基炔基;

其中所述被取代的 R^9 基被一或多个 (如 1, 2, 或 3 个) 选自下列之中的取代基取代:

- (1) -OH;
- (2) $-\text{CO}_2R^{14}$;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) 卤素 (如, Br, Cl 或 F);
- (5) 烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);
- (6) 氨基;
- (7) 三苯甲基;
- (8) 杂环烷基;
- (9) 环烷基 (如环丙基或环己基);
- (10) 芳基烷基;
- (11) 杂芳基;
- (12) 杂芳基烷基和
- (13)



其中 R^{14} 独立地选自下列之中: H; 烷基; 芳基, 芳烷基, 杂芳基和杂芳基烷基;

R^{9a} 选自下列之中: 烷基或芳烷基;

R^{10} 选自下列之中: H; 烷基; 芳基或芳烷基;

R^{11} 选自下列之中:

- (1) 烷基;

- (2) 被取代的烷基;
- (3) 芳基;
- (4) 被取代的芳基;
- (5) 环烷基;
- (6) 被取代的环烷基;
- (7) 杂芳基;
- (8) 被取代的杂芳基;
- (9) 杂环烷基; 及
- (10) 被取代的杂环烷基;

其中所述被取代的 R^{II} 基具有 1 或更多个 (如, 1, 2 或 3 个) 选自下列之中的取代基:

- (1) -OH;
- (2) 卤素 (如, Br, Cl 或 F) 及
- (3) 烷基;

R^{IIa} 选自下列之中:

- (1) H;
- (2) OH;
- (3) 烷基;
- (4) 被取代的烷基;
- (5) 芳基;
- (6) 被取代的芳基;
- (7) 环烷基;
- (8) 被取代的环烷基;
- (9) 杂芳基;
- (10) 被取代的杂芳基;
- (11) 杂环烷基; 及
- (12) 被取代的杂环烷基;

其中所述被取代的 R^{IIa} 基具有 1 或更多个 (如 1, 2 或 3 个) 选自下列之中的取代基:

- (1) OH;
- (2) -CN;
- (3) -CF₃;

(4) 卤素 (如 Br, Cl 或 F) ;

(5) 烷基;

(6) 环烷基;

(7) 杂环烷基;

(8) 芳烷基;

(9) 杂芳烷基;

(10) 链烯基; 及

(11) 杂链烯基;

R^{12} 选自下列之中: H, 或烷基;

R^{15} 选自下列之中: 烷基或芳基;

R^{21} , R^{22} 和 R^{46} 独立地选自下列之中:

(1) -H;

(2) 烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);

(3) 芳基, (如苯基);

(4) 被取代的芳基,

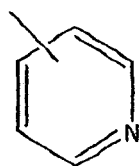
可任选被一或多个选自下列之中的取代基取代: 烷基, 卤素, CF_3 或 OH;

(5) 环烷基 (如环己基);

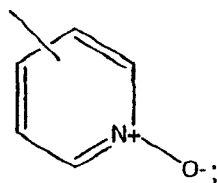
(6) 被取代的环烷基;

可任选被 1 或更多个选自下列之中的取代基取代: 烷基, 卤素, CF_3 或 OH;

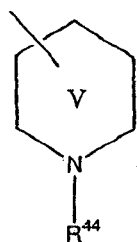
(7) 具有下列诸式的杂芳基,



和



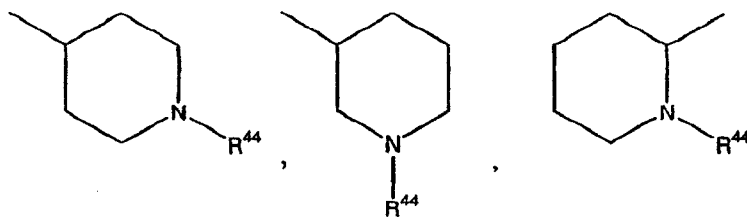
(8) 具有下式的杂环烷基:



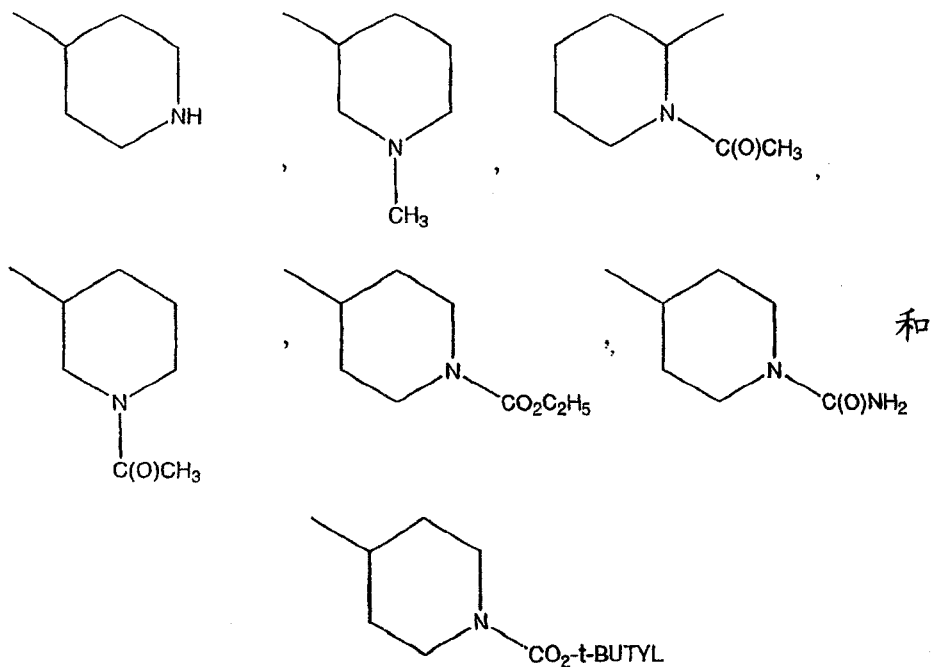
其中 R^{44} 选自下列之中:

- (1) -H,
- (2) 烷基 (如, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);
- (3) 烷基羰基 (如 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$);
- (4) 烷氧基羰基 (如, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C}(\text{O})\text{-OC}_2\text{H}_5$, 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$);
- (5) 卤代烷基 (如, 三氟甲基) 和
- (6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$;

其中 R^{21} , R^{22} 或 R^{46} 为具有上示诸式的杂环烷基 (亦即, 环 V), 环 V 包括:



环 V 的例子包括:



R^{26} 选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) 烷基 (如, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);
- (3) 烷氧基 (如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基);
- (4) $-\text{CH}_2-\text{CN}$;
- (5) R^9 ;
- (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;
- (7) $-\text{C}(\text{O})$ 烷基和
- (8) CH_2CO_2 烷基;

R^{27} 选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) -OH;
- (3) 烷基 (如, 甲基, 乙基, 丙基, 或丁基); 及
- (4) 烷氧基;

R^{27a} 选自下列之中:

- (1) 烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 或丁基), 及

(2) 烷氧基;

R^{30} , R^{31} , R^{32} 和 R^{33} 独立地选自下列之中:

(1) -H;

(2) -OH;

(3) = O;

(4) 烷基;

(5) 芳基 (如苯基) 和

(6) 芳烷基 (如苄基);

R^{50} 选自下列之中:

(1) 烷基;

(2) 杂芳基;

(3) 被取代的杂芳基和

(4) 氨基

其中在所述被取代的 R^{50} 基上的所述取代基独立地选自下列之中:
烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 或丁基), 卤素 (如, Br, Cl, 或 F);
和 -OH;

R^{50a} 选自下列之中:

(1) 杂芳基;

(2) 被取代的杂芳基和

(3) 氨基;

R^{51} 选自下列之中: -H, 或烷基 (如: 甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基)。

本发明化合物可: (i) 在体外 (in vitro) 强力地抑制法呢基蛋白质转移酶, 但不抑制牻牛儿基牻牛儿基蛋白质转移酶 I (geranylgeranyl protein transferase I); (ii) 阻断是由法呢基受体的转化 Ras 形式所诱导而非经改造成为牻牛儿基牻牛儿基受体的转化 Ras 形式所诱导的表现型变化; (iii) 阻断作为法呢基受体的 Ras 而非经改造成为牻牛儿基牻牛儿基受体的 Ras 的细胞内加工; 及(iv) 阻断培养物内由转化 Ras 诱导的异常性细胞生长。

本发明化合物抑制法呢基蛋白质转移酶及致癌基因蛋白质 Ras 的法呢基化。因此, 本发明还提供抑制哺乳动物, 尤其是人类体内法呢基蛋白质转移酶, (如, ras 法呢基蛋白质转移酶) 的方法, 其包括施用有效量 (如治疗有效量的) 上述三环化合物。将本发明化合物给病人服用以

抑制法呢基蛋白质转移酶可用来治疗下述癌症。

本发明提供抑制或治疗细胞包括转化细胞异常生长的方法，包括施用有效量（如治疗有效量）的本发明化合物。细胞的异常生长指的是与正常调节机制（如，接触抑制的丧失）不相关的细胞生长。其中包括下列细胞的异常性生长：（1）表达活化 Ras 致癌基因的肿瘤细胞（肿瘤）；（2）其中因另一基因内的致癌基因性突变的结果使 Ras 蛋白质活化的肿瘤细胞；及（3）其中发生异常 Ras 活化的其他增生性疾病的良性和恶性细胞。

本发明还提供抑制或治疗肿瘤生长的方法，包括给有此种治疗需要的哺乳动物（如，人类）服用有效量（如，治疗有效量）的本文所述三环化合物。特别是，本发明提供抑制或治疗可表达经活化 Ras 致癌基因的肿瘤的生长方法，其包括施用有效量（如治疗有效量）的上述化合物。

本发明也提供治疗增生性疾病，特别是癌症（肿瘤）的方法，包括给需要此种治疗的哺乳动物服用有效量（如，治疗有效量）的本文所述本发明化合物，联合施用（2）有效量的至少一种抗癌剂，亦即化学治疗剂及/或辐射。

本发明也提供治疗增生性疾病，特别是癌症（肿瘤）的方法，其包括给有需要此种治疗的哺乳动物（如，人类）服用有效量（如，治疗有效量）的本文所述本发明化合物，组合以（2）有效量的至少一种信号转导抑制剂。

可经抑制或治疗的增生性疾病（肿瘤）的例子包括，但不限于，肺癌（如，肺腺癌），胰癌症（如，胰癌例如，外分泌性胰癌），结肠癌（如，结肠直肠癌，例如结肠腺癌和结肠腺瘤），髓细胞性白血病（如，急性骨髓性粒细胞白血病（AML）），甲状腺滤泡癌，骨髓异常增生综合征（MDS），膀胱癌，表皮癌，黑色素瘤，乳癌和前列腺癌。

据信本发明还提供抑制或治疗增生性疾病，包括良性和恶性两者，的方法，当所述疾病中，因其他基因中发生致癌基因性突变的结果使 Ras 蛋白质受到异常活化 - 亦即，Ras 基因本身未因突变成为致癌基因形式而受到活化 -，该抑制或治疗是通过将有效量（如治疗有效量）的本文所述三环化合物给有需要此种治疗的哺乳动物（如人类）服用而完成。

例如，因为酪氨酸激酶致癌基因（如，neu，src，abl，lck，和 fyn）的突变或过表达使 Ras 受到活化的良性增生性疾病，神经纤维瘤病，或肿瘤，都可用本文所述三环化合物予以抑制或治疗。

可用于本发明方法中的三环化合物可抑制或治疗细胞的异常性生长。在不希望受理论的束缚之下，据信这些化合物可通过由阻断 G-蛋白质异戊二烯化（isoprenylation）抑制 G-蛋白质的功能，例如 Ras p21，而发生作用，因此使它们可用于治疗增生性疾病例如肿瘤生长和癌症。在不希望受到理论所束缚之下，据信这些化合物可抑制 ras 法呢基蛋白质转移酶，因而显示出对抗 ras 转化细胞的抗增生活性。

发明的详细说明

如本文所用的，除非另外指明，否则下列术语是以下面的定义使用：

MH⁺-表示质谱中分子的分子离子加上氢；

BOC-表示叔丁氧基羰基；

CBZ-表示-C(O)OCH₂C₆H₅（亦即，苄氧羰基）；

CH₂Cl₂-表示二氯甲烷；

CIMS-表示化学电离质谱；

DBU-表示 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；

DEAD-表示偶氮二羧酸二乙酯；

DEC-表示 EDCI，其表示 1-（3-二甲基-氨基丙基）-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；

DMF-表示 N,N-二甲基甲酰胺；

Et-表示乙基；

EtOAc-表示乙酸乙酯；

EtOH-表示乙醇；

HOBT-表示 1-羟基苯并三唑水合物；

IPA-表示异丙醇；

i-PrOH-表示异丙醇；

Me-表示甲基；

MeOH-表示甲醇；

MS-表示质谱；

FAB-表示 FABMS，其表示快速原子轰击质谱；

HRMS-表示高分辨质谱；

NMM-表示 N-甲基吗啉;

PPh₃-表示三苯基膦;

Ph-表示苯基;

Pr-表示丙基;

SEM-表示 2,2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基;

TBDMS-表示叔丁基二甲基甲硅烷基;

Et₃N-表示 TEA, 其表示三乙胺;

t-BUTYL-表示-C(CH₃)₃;

TFA-表示三氟乙酸;

THF-表示四氢呋喃;

Tr-表示三苯甲基;

Tf-表示 SO₂CF₃;

至少一-表示 1 或更多-(如 1-6), 优选 1-4, 以 1, 2, 或 3 为最优选;

烷基-表示直链和支链型碳链且含有 1 至 20 个碳原子, 优选 1 至 6 个碳原子, 优选 1 至 4 个碳原子; 甚至更优选 1 至 2 个碳原子。

芳基烷基-表示被下面所定义的苯基取代的上面所定义的烷基, 使得来自另一取代基的键是接到烷基部分;

烷氧基-表示通过氧原子以共价键方式键结到相邻构造元件的上面所定义的烷基部分, 烷基如上定义, 例如甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 丁氧基和类似基团;

苯氧基表示烷氧基部分, 如上文所定义的, 其中经共价键结的部分为芳基, 如下面所定义的, 例如, -O-苯基;

链烯基表示直链型和支链型碳链, 其具有至少一个碳-碳双键且含有 2-12 个碳原子, 优选 2 至 6 个碳原子且最优选 3 至 6 个碳原子;

炔基表示直链型和支链型碳链, 其具有至少一个碳-碳三键且含有 2-12 个碳原子, 优选 2 至 6 个碳原子且最优选 2 至 4 个碳原子;

氨基表示-NH₂部分;

芳基-(包括芳烷基和杂芳烷基的芳基部分)-表示含有 6 至 15 个碳原子且具有至少一个芳族环的碳环系基(如芳基为苯基), 该碳环系基的所有可用到的可取代碳原子都可用为可能的连接点, 该碳环系基可选被 1 或多个(如, 1 至 3 个)下列取代基取代: 卤基, 烷基, 羟基,

烷氧基, 苯氧基, CF_3 , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{18})_2$, 氨基, 烷氨基, 二烷氨基, $-\text{COOR}^{23}$ 或 $-\text{NO}_2$, 其中 R^{18} 表示 H, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基或环烷基且 R^{23} 表示烷基或芳基。

环烷基 - 表示有 3 至 20 个碳原子, 优选 3 至 7 个碳原子, 的饱和碳环系环, 该环烷基环可任选被 1 或更多个 (如 1, 2 或 3 个) 相同或不同的烷基 (如甲基或乙基) 取代;

环烷基烷基 - 表示被如上面定义的环烷基取代的上面定义的烷基, 使得来自另一取代基的键是接到烷基部分;

杂环烷基烷基 - 表示被下面定义的杂环烷基取代的上文所定义的烷基, 使得来自另一取代基的键是接到烷基部分;

卤基 - 表示卤素, 亦即氟, 氯, 溴和碘;

卤代烷基 - 表示被上文定义的卤基取代的上文所定义的烷基, 使得来自另一取代基的键是接到烷基部分;

杂芳基烷基 - 表示含有下文定义的杂芳基取代基的上文所定义的烷基, 使得来自另一取代基的键是接到烷基部分;

杂芳基链烯基 - 表示含有下文定义的杂芳基取代基的上文所定义的链烯基, 使得来自另一取代基的键是接到该烷基部分;

杂烷基 - 表示直链型和支链型碳键, 其含有 1 到 20 个碳原子, 优选 1 到 6 个碳原子且为 1 至 3 个选自 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 之中的杂原子所间隔;

杂链烯基 - 表示直链型和支链型碳链, 其具有至少一个碳-碳双键且含有 1 至 20 个碳原子, 优选 1 至 6 个碳原子且为 1 至 3 个选自 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 之中的杂原子所间隔;

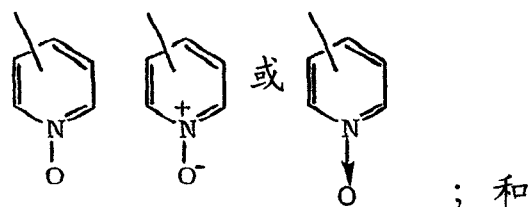
杂炔基 - 表示直链型和支链型碳链, 其具有至少一个碳-碳三键且含有 1 至 20 个碳原子, 优选 1 至 6 个碳原子且为 1 至 3 个选自 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 和 $-\text{N}-$ 之中的杂原子所间隔;

芳基杂烷基 - 表示含有如上文定义的芳基取代基的上文所定义的杂烷基, 使得来自另一取代基的键是接到该烷基部分;

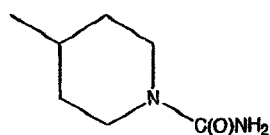
烷基羰基 - 表示上文定义的烷基经共价键结到羰基部分 ($-\text{CO}-$), 例如 $-\text{COCH}_3$;

烷氧羰基 - 表示上文定义的烷基经过氧原子共价键结到羰基部分 ($-\text{CO}-$), 例如, $-\text{C}(\text{O})-\text{OC}_2\text{H}_5$;

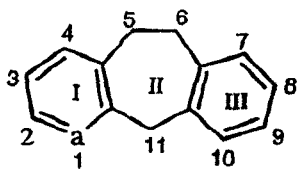
杂芳基 - 表示环状基, 可任选被 R^3 和 R^4 取代, 具有至少一个选自 O, S 或 N 之中的杂原子, 该杂原子中断碳环系环构造且具有足够数目的非定域 π 电子以提供芳族特性, 该芳族杂环基优选含有 2 至 14 个碳原子, 如 2- 或 3- 呋喃基, 2- 或 3- 噻吩基, 2-, 4- 或 5- 噻唑基, 2-, 4- 或 5- 咪唑基, 2-, 4- 或 5- 嘧啶基, 2- 吡嗪基, 3- 或 4- 哒嗪基, 3-, 5- 或 6- [1,2,4- 三嗪基], 3- 或 5- [1,2,4- 噻二唑基], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 苯并呋喃基, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 或 7- 吲哚基, 3-, 4- 或 5- 吡唑基, 2-, 4- 或 5- 噁唑基, 三唑基, 2-, 3- 或 4- 吡啶基, 或 2-, 3- 或 4- 吡啶基 N- 氧化物, 其中该吡啶基 N- 氧化物可表示为:



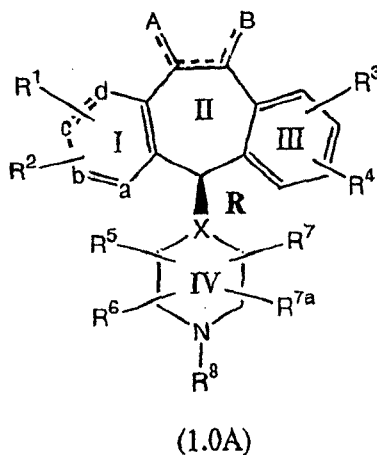
杂环烷基 - 表示饱和, 支链或无支链型碳环系环, 其含有 3 至 15 个碳原子, 优选 4 至 6 个碳原子, 该碳环系环是被 1 至 3 个选自 -O-, -S- 或 -NR²⁴ 之中的杂基所间隔 (如, -NC(O)-NH₂) 其中 R²⁴ 表示烷基, 芳基, -C(O)N(R¹⁸)₂ 其中 R¹⁸ 为上文所定义的基团: 适当的杂环烷基包括 2- 或 3- 四氢呋喃基, 2- 或 3- 四氢噻吩基, 2-, 3- 或 4- 哌啶基, 2- 或 3- 吡咯烷基, 1-, 2-, 3- 或 4- 哌嗪基, 2- 或 4- 二氧杂环己烷基, 吗啉基, 和



三环系环系统的位置为:



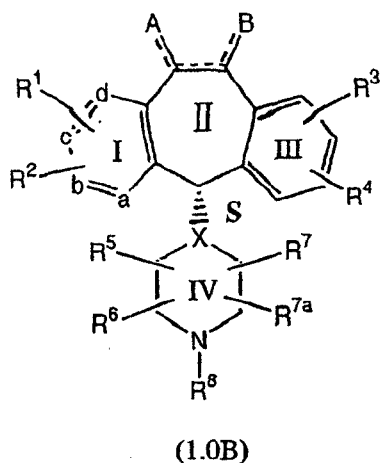
式 1.0 化合物包括优选的 R 异构体:



X = N 或 CH

a = N 或 C

其中在 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键存在, 且 B 为 H, 或在 C-5 与 C-6 之间的可任选存在的键不存在且各 B 为 H; 及优选的 S 异构体:



X=N 或 CH

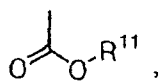
a=N 或 C

其中在 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键存在且 A 为 H, 或在 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键不存在且各 A 为 H。

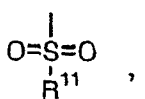
优选, R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 独立地选自 H 或卤基, 更优选 H, Br, F 或 Cl, 且甚至更优选为 H, 或 Cl。代表性式 1.0 化合物包括二卤基 (如, 3,8-二卤基) 和单卤基 (如 8-卤基) 取代化合物, 例如; (3-溴, 8-氯), (3,8-二氯), (3-溴) 和 (3-氯)。

取代基 a 优选为 C 或 N, 最优选为 N。

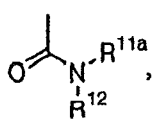
优选, R^8 选自下列之中:



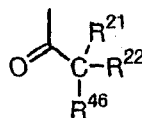
(2.0)



(3.0)



(4.0)



(5.0)

最优选 R^8 为 2.0 或 4.0; 且最优选 R^8 为 4.0。

优选, R^{11a} 选自下列之中: 烷基, 被取代的烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 环烷基或被取代的环烷基; 其中, 该被取代的芳基, 杂芳基, 和环烷基, R^{11a} 基被独立地选自下列之中的取代基取代: 卤基 (优选 F 或 Cl), 氰基, $-CF_3$, 或烷基; 且其中所述被取代的烷基 R^{11a} 基被选自卤素, (优选 F 或 Cl), 氰基或 CF_3 之中的取代基取代。最优选, R^{11a} 选自下列之中: 烷基, 芳基, 被取代的芳基,

环烷基，或被取代的环烷基，其中该被取代的芳基和被取代的烷基被独立地选自下列之中的取代基取代：卤基，（优选 F 或 Cl），CN 或 CF_3 。更优选， R^{11a} 选自下列之中：甲基，叔丁基，苯基，氰基苯基，氯苯基，氟苯基，或环己基。仍更优选， R^{11a} 选自下列之中：叔丁基，氰基苯基，氯苯基，氟苯基或环己基。甚至更优选， R^{11a} 选自下列之中：氰基苯基，又甚至更优选为对氰基苯基。

优选， R^{11} 选自下列之中：烷基，环烷基，或被取代的环烷基，其中该被取代的环烷基被 1, 2 或 3 个独立地选自下列之中的取代基取代：卤基（优选氯或氟），或烷基（优选甲基或叔丁基）。 R^{11} 基的例子包括：甲基，乙基，丙基，叔丁基，环己基或被取代的环己基。更优选， R^{11} 选自甲基，叔丁基，环己基，氯环己基，（优选对-氯环己基）或氟环己基，（优选对-氟环己基）。最优选， R^{11} 选自下列之中：甲基，叔丁基，或环己基，又更优选为叔丁基或环己基。

优选， R^{12} 选自 H 或甲基。最优选， R^{12} 为 H。

R^5 ， R^6 ， R^7 和 R^{7a} 优选为 H。

优选， R^9 选自下列之中：

- (1) 杂芳基；
- (2) 被取代的杂芳基；
- (3) 芳烷氧基；
- (4) 被取代的芳烷氧基；
- (5) 杂环烷基；
- (6) 被取代的杂环烷基；
- (7) 杂环烷基烷基；
- (8) 被取代的杂环烷基烷基；
- (9) 杂芳烷基；
- (10) 被取代的杂芳烷基；
- (11) 杂芳基链烯基；和
- (12) 被取代的杂芳基链烯基；

其中所述被取代的 R^9 基被 1 或更多个（如 1, 2 或 3 个）独立地选自下列之中的取代基取代：

- (1) -OH；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；

其中, R^{14} 选自下列之中: H 或烷基 (如, 甲基或乙基), 优选为烷基, 最优选为甲基或乙基;

(3) 烷基, 含一或多个 -OH 取代基 (如, 1, 2, 或 3 个, 优选 1 个), 例如 $-(CH_2)_qOH$ 其中 q 为 1 - 4, 优选 $q = 1$;

(4) 卤基 (如 Br、F、I 或 Cl);

(5) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、或丁基 (优选为异丙基或叔丁基));

(6) 氨基;

(7) 三苯甲基;

(8) 杂环烷基;

(9) 芳烷基 (如苯甲基);

(10) 杂芳基 (如吡啶基) 和

(11) 杂芳基烷基 (如哌啶- CH_3);

最优选, R^9 选自下列之中:

(1) 杂环烷基;

(2) 被取代的杂环烷基;

(3) 杂环烷基烷基;

(4) 被取代的杂环烷基烷基;

(5) 杂芳烷基;

(6) 被取代的杂芳烷基;

(7) 杂芳基链烯基; 和

(8) 被取代的杂芳基链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基被独立地选自下列之中的取代基取代;

(1) -OH;

(2) $-CO_2R^{14}$;

其中, R^{14} 选自下列之中: H 或烷基 (如, 甲基或乙基), 优选为烷基, 最优选为甲基或乙基;

(3) 烷基, 含一或多个 -OH 取代基 (如, 1, 2, 或 3 个, 优选 1 个), 如 $-(CH_2)_qOH$ 其中 q 为 1 - 4, 优选 $q = 1$;

(4) 卤基 (如 Br 或 Cl);

(5) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 最优选为叔丁基);

- (6) 氨基;
- (7) 三苯甲基;
- (8) 杂环烷基;
- (9) 芳烷基;
- (10) 杂芳基和
- (11) 杂芳基烷基;

更优选, R^9 选自下列之中:

- (1) 杂环烷基;
- (2) 被取代的杂环烷基;
- (3) 杂环烷基烷基;
- (4) 被取代的杂环烷基烷基;
- (5) 杂芳烷基;
- (6) 被取代的杂芳烷基;
- (7) 杂芳基链烯基; 和
- (8) 被取代的杂芳基链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基独立地选自下列之中:

- (1) 卤基 (如 Br 或 Cl);
- (2) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 最优选为叔丁基);
- (3) 烷基, 含一或多个 (如, 1, 2, 或 3 个, 优选 1 个) -OH 取代基, (如 $-(CH_2)_qOH$ 其中 q 为 1-4, 优选 $q=1$);
- (4) 氨基;
- (5) 三苯甲基;
- (6) 芳烷基; 和
- (7) 杂芳基烷基;

甚至更优选, R^9 选自下列之中:

- (1) 杂环烷基烷基;
- (2) 被取代的杂环烷基烷基;
- (3) 杂芳烷基和
- (4) 被取代的杂芳烷基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基独立地选自下列之中:

- (1) 卤基 (如 Br 或 Cl);

(2) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 最优选为叔丁基);

(3) 氨基和

(4) 三苯甲基;

仍更优选, R^9 选自下列之中:

(1) 杂环烷基烷基;

(2) 被取代的杂环烷基烷基;

(3) 杂芳烷基和

(4) 被取代的杂芳烷基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基独立地选自下列之中:

(1) 卤基 (如 Br 或 Cl) 和

(2) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 最优选为叔丁基);

又甚至更优选, R^9 选自下列之中:

(1) 哌啶基;

(2) 哌嗪基;

(3) $-(CH_2)_p$ -哌啶基;

(4) $-(CH_2)_p$ -哌嗪基;

(5) $-(CH_2)_p$ -吗啉基和

(6) $-(CH_2)_p$ -咪唑基;

其中 p 为 0 至 1, 且每一 R^9 基的环部分可任选被 1, 2 或 3 个独立地选自下列的取代基取代;

(1) 卤基 (如 Br 或 Cl) 和

(2) 烷基, 通常为 $C_1 - C_6$ 烷基, 优选 $C_1 - C_4$ 烷基 (如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基或叔丁基, 最优选为叔丁基);

仍更优选, R^9 选自下列之中:

(1) 哌嗪基;

(2) $-(CH_2)_p$ -哌啶基;

(3) $-(CH_2)_p$ -咪唑基和

(4) $-(CH_2)_p$ -吗啉基;

其中 p 为 1 至 4, 且每一 R^9 基的环部分可任选被 1, 2 或 3 个独立地选自下列之中的取代基取代; 甲基、乙基、和异丙基。

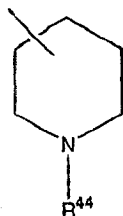
又甚至更优选, R^9 是 $-(CH_2)-$ 咪唑基, 其中该咪唑基环可任选被 1, 2 或 3 个, 优选 1 个, 独立地选自甲基或乙基之中的取代基取代。

又更甚至更优选, R^9 是 $-(CH_2)-(2-甲基)-$ 咪唑基。

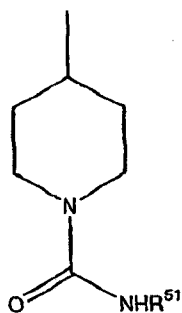
优选, R^{21} , R^{22} 和 R^{46} 中至少有一个为 H 或烷基以外者。更优选, R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 为 H 或烷基以外者。最优选, R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 选自杂芳基或杂环烷基。

优选, 所述 R^{21} , R^{22} 或 R^{46} 的所述杂芳基为 3-吡啶基, 4-吡啶基, 3-吡啶基-N-氧化物或 4-吡啶基-N-氧化物; 更优选为 4-吡啶基或 4-吡啶基-N-氧化物; 最优选为 4-吡啶基-N-氧化物。

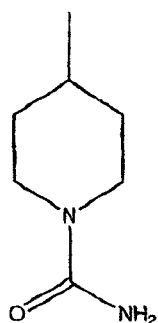
优选, 该 R^{21} , R^{22} , 或 R^{46} 的所述杂环烷基为哌啶环 V:



其中 R^{44} 为 $-C(O)NHR^{51}$, 且优选 R^{51} 为 $-C(O)NH_2$ 。更优选, 哌啶环 V 为:



且最优选环 V 为



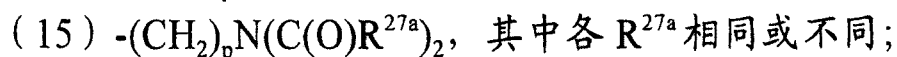
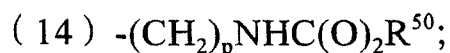
因此, R^{21} , R^{22} 和 R^{46} 优选独立地选自下列之中:

- (1) H;
- (2) 芳基 (最优选苯基);
- (3) 杂芳基及
- (4) 杂环烷基 (亦即, 吡啶环 V)

其中 R^{21} , R^{22} , 或 R^{46} 中至少一个为 H 以外者, 且最优选 R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 为 H 以外者, 且更优选 R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 为杂芳基或杂环烷基, 且仍更优选 R^{21} 和 R^{22} 为 H 且 R^{46} 为哌啶环 V; 其中杂芳基和哌啶环 V 的优选定义为上文所述。

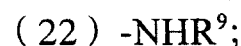
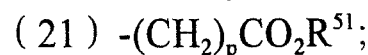
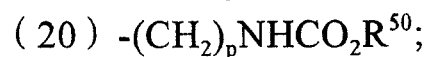
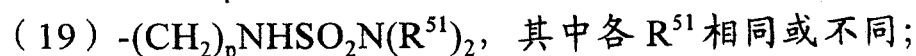
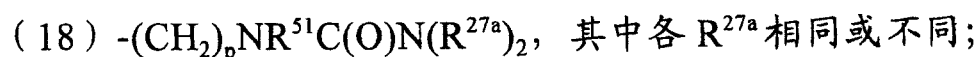
优选, A 和 B 独立地选自下列之中:

- (1) -H;
- (2) $-R^9$;
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$;
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$;
- (5) $-C(O)NHR^9$;
- (6) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$;
- (7) $-C(O)NHR^{26}$;
- (8) $-(CH_2)_p(R^9)_2$, 其中各 R^9 相同或不同;
- (9) $-(CH_2)_pC(O)R^9$;
- (10) $-(CH_2)_pC(O)R^{27a}$;
- (11) $-(CH_2)_pC(O)N(R^9)_2$, 其中各 R^9 相同或不同;
- (12) $-(CH_2)_pC(O)NH(R^9)$;
- (13) $-(CH_2)_pNHC(O)R^{50}$;

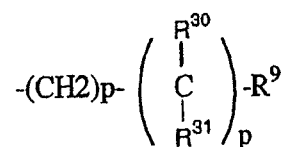


(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C(O)R}^{27}$, 可任选地, R^{51} 与 R^{27} , 和与之相连的原子一起形成含 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

(17) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C(O)NR}^{27}$, 可任选地, R^{51} 与 R^{27} , 一起和与之相连的原子形成含 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

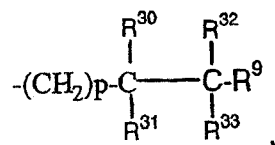


(23)



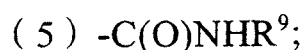
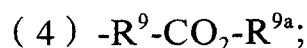
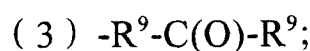
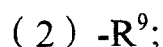
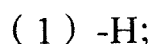
其中 R^{30} 和 R^{31} 相同或不同; 及

(24)



其中 R^{30} , R^{31} , R^{32} 和 R^{33} 相同或不同。

最优选, A 和 B 独立地选自下列之中:



(6) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$, 其中各 R^9 相同或不同;

(7) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(8) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, 其中各 R^9 相同或不同;

(9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

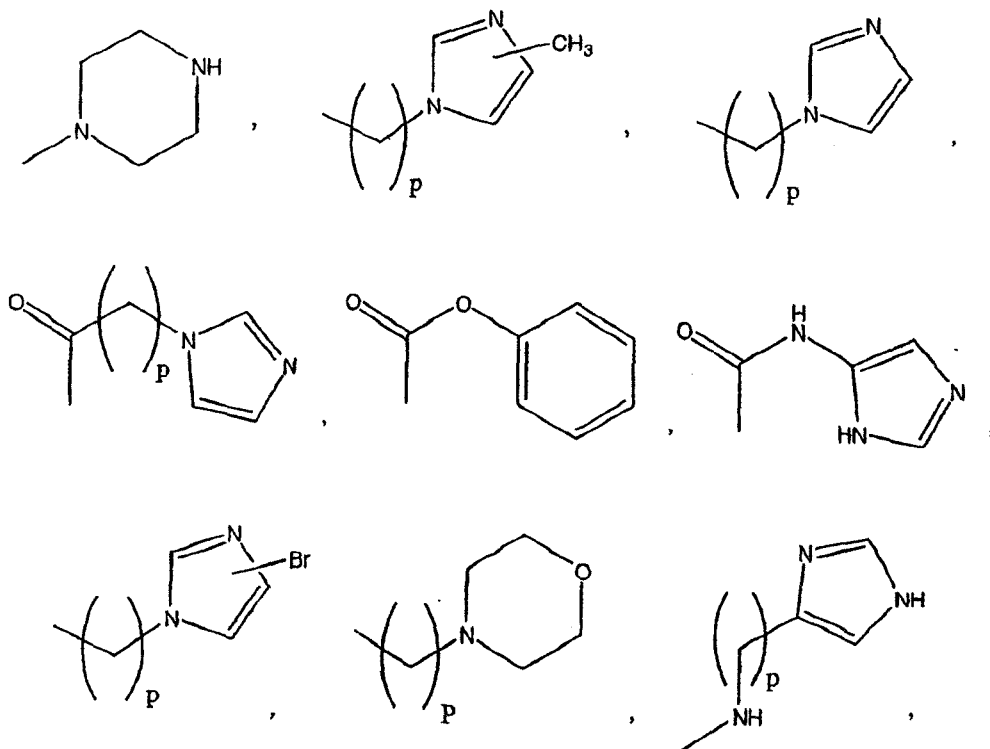
(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, 可任选地, R^{51} 与 R^{27} , 一起和与之相连的原子形成含 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

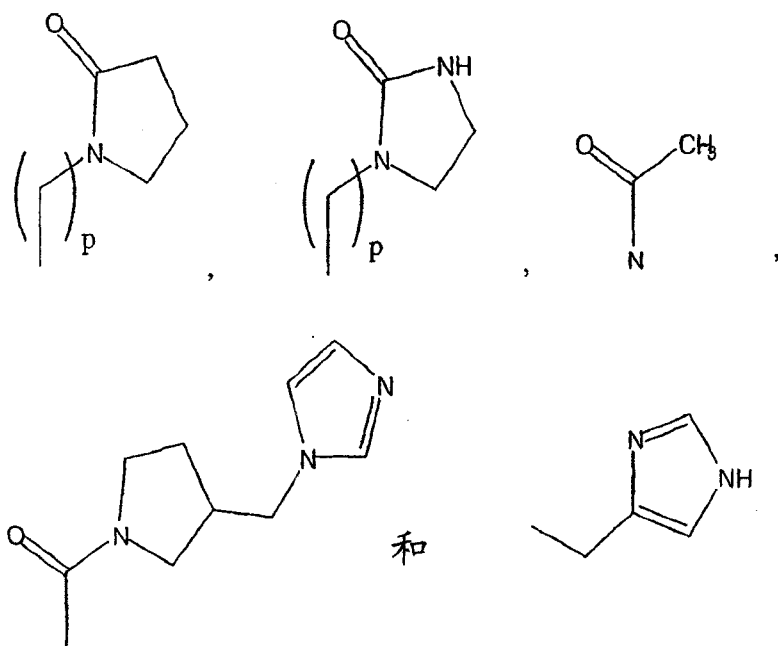
(11) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, 可任选者, R^{51} 和 R^{27} , 一起和与之相连的原子形成含 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 与 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H;

(12) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, 可任选地, R^{51} 和 R^{27} 和与之相连的原子一起形成含 5 或 6 员的杂环烷基环, 但其限制条件为当 R^{51} 和 R^{27} 形成环时, R^{51} 不为 H, 及

(13) $-\text{NHR}^9$.

A 和 B 的例子包括但不限于:





其中 p 为 0, 1, 2, 3 或 4;

当在 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键存在时 (亦即, 在 C-5 与 C-6 之间有一个双键), 则优选 A 或 B 之中有一个为 H 且另一个为 R^9 , 且优选, R^9 选自下列之中:

- (1) 杂芳基;
- (2) 被取代的杂芳基;
- (3) 芳烷基;
- (4) 被取代的芳烷基;
- (5) 芳烷氧基;
- (6) 被取代的芳烷氧基;
- (7) 杂环烷基;
- (8) 被取代的杂环烷基;
- (9) 杂环烷基烷基;
- (10) 被取代的杂环烷基烷基;
- (11) 杂芳烷基;
- (12) 被取代的杂芳烷基;
- (13) 链烯基;
- (14) 被取代的链烯基;

(15) 杂芳基链烯基; 和

(16) 被取代的杂芳基链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基独立地选自下列之中:

(1) -OH;

(2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

(3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;

(4) 卤基;

(5) 烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);

(6) 氨基;

(7) 三苯甲基;

(8) 杂环烷基;

(9) 芳烷基;

(10) 杂芳基; 和

(11) 杂芳基烷基;

其中, R^{14} 选自下列之中: H 或烷基, 优选为甲基或乙基。

更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 和 B 为 R^9 。更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, A 为 H 且 B 为 R^9 其中 R^9 选自下列之中:

(1) 芳烷基;

(2) 被取代的芳烷基;

(3) 芳烷氧基

(4) 被取代的芳烷氧基;

(5) 杂环烷基;

(6) 被取代的杂环烷基;

(7) 杂环烷基烷基;

(8) 被取代的杂环烷基烷基;

(9) 杂芳基烷基;

(10) 被取代的杂芳基烷基;

(11) 链烯基;

(12) 被取代的链烯基;

(13) 杂芳基链烯基; 和

(14) 被取代的杂芳基链烯基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基独立地选自下列之中：

- (1) -OH;
- (2) 卤基 (优选溴);
- (3) 烷基 (如甲基, 乙基, 丙基, 丁基或叔丁基);
- (4) 氨基; 和
- (5) 三苯甲基。

又更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 且 B 为 R^9 , 其中 R^9 选自下列之中:

- (1) 杂环烷基烷基;
- (2) 被取代的杂环烷基烷基;
- (3) 杂芳烷基; 和
- (4) 被取代的杂芳烷基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基是相同或不同的烷基 (如 $C_1 - C_4$ 烷基)。

甚至更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 且 B 为 R^9 , 其中 R^9 选自下列之中:

- (1) 杂芳基 ($C_1 - C_3$) 烷基和
- (2) 被取代的杂芳基 ($C_1 - C_3$) 烷基;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基是上文所定义的基团。

又仍更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 且 B 为 R^9 , 其中 R^9 选自下列之中:

- (1) 杂芳基 ($C_1 - C_3$) 烷基, 优选为杂芳基- CH_2 -和
- (2) 被取代的杂芳基 ($C_1 - C_3$) 烷基, 优选为被取代的杂芳基- CH_2 -;

其中所述被取代的 R^9 基的取代基选自一或多个 (如 1, 2 或 3 个) 优选为 1 个, 相同或不同的烷基 (如, $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_4$) 优选为 $-CH_3$ 。

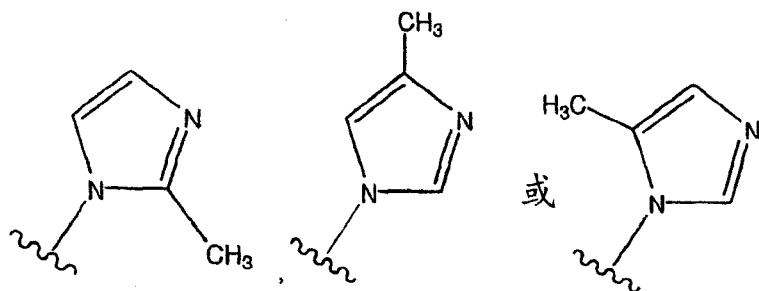
甚至仍更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 且 B 为 R^9 , 其中 R^9 选自下列之中:

- (1) $-CH_2$ -咪唑基
- (2) 被取代的咪唑基- CH_2 -;
- (3) $-(CH_2)_2$ -咪唑基;
- (4) 被取代的咪唑基- $(CH_2)_2$ -;
- (5) $-(CH_2)_3$ -咪唑基;
- (6) 被取代的咪唑基- $(CH_2)_3$ -;

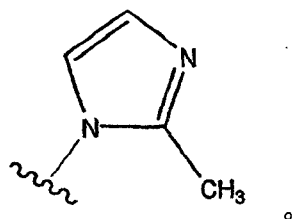
(7) $-\text{CH}_2$ -咪嗪基和

(8) $-\text{CH}_2$ -吗啉基;

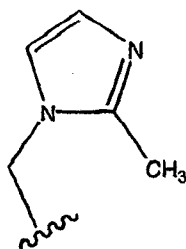
其中所述被取代的 R^9 基的取代基选自一或多个 (如 1, 2 或 3 个) 优选为 1 个, 相同或不同的烷基 (如, $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_4$) 优选为 $-\text{CH}_3$; 且其中该被取代的咪唑基优选为



最优选为



又仍更优选, 当在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 为 H 且 B 为 R^9 , 其中 R^9 是被取代的咪唑基- CH_2 -, 优选为



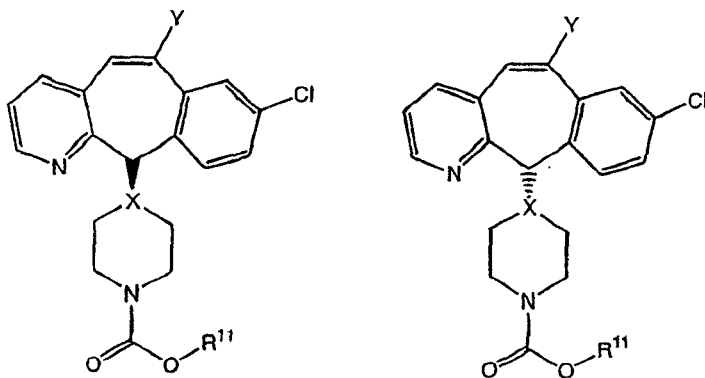
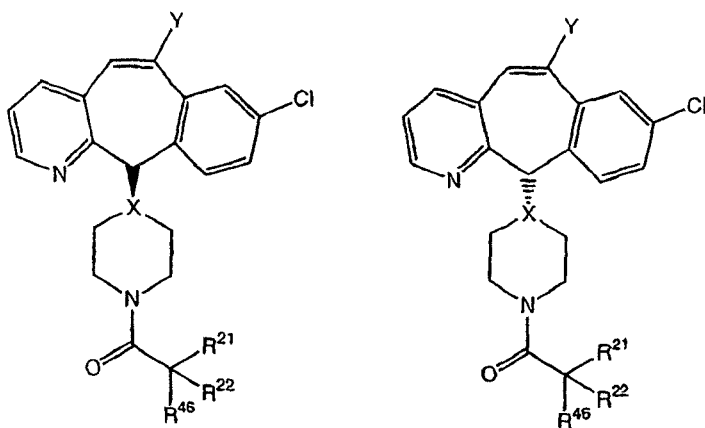
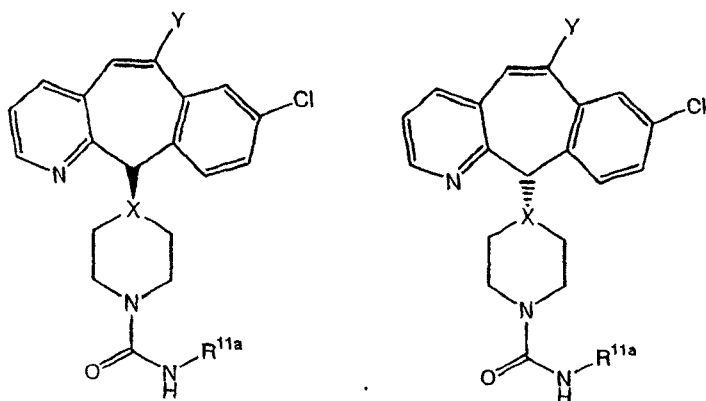
当 B 为 H 且 A 为 R^9 , 且在 C-5 与 C-6 之间有一个双键时, 则 A 的 R^9 是上文中对 B 所述的基团。

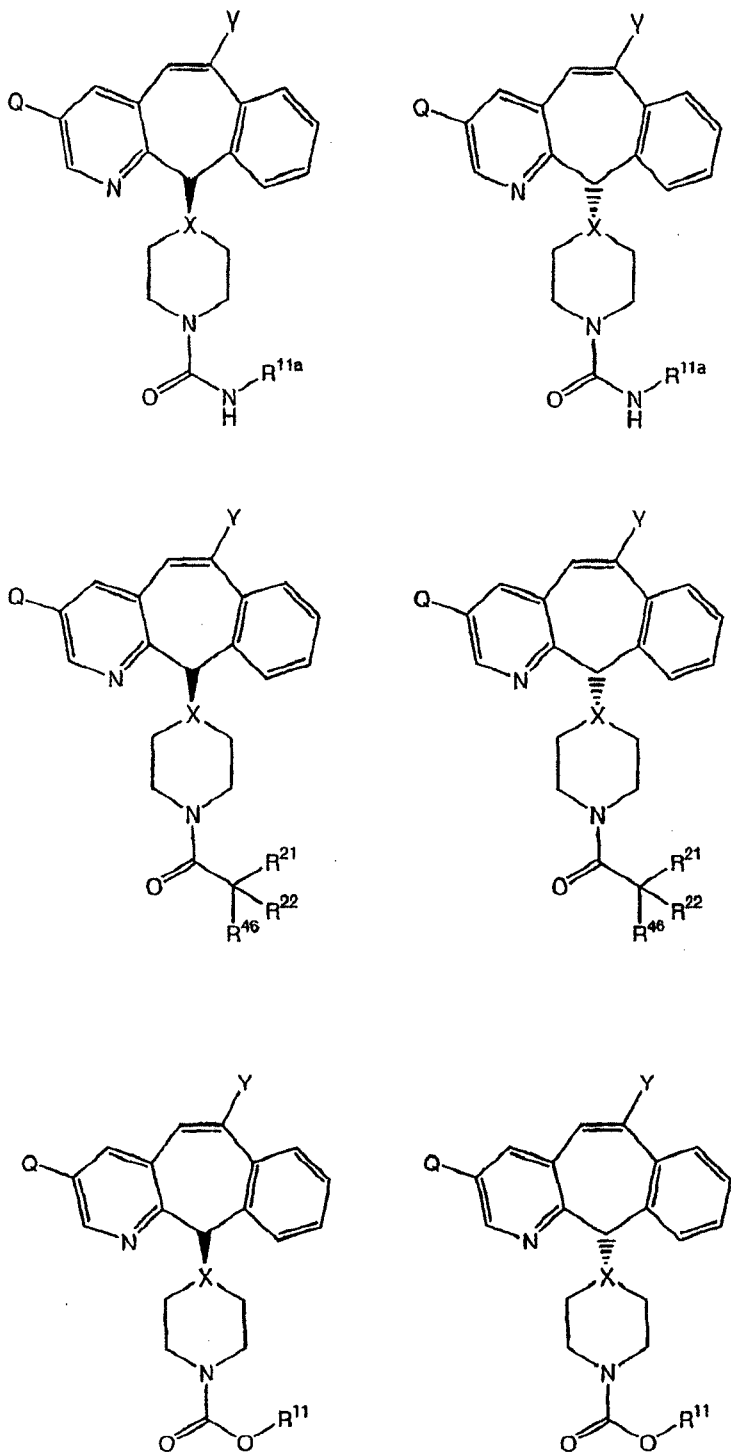
当 C-5 与 C-6 之间可任选存在的键不存在时 (亦即, 在 C-5 与 C-6 之间有一单键), 则各 A 与各 B 是经独立地选择且 A 和 B 的定义

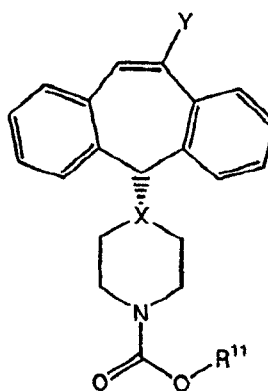
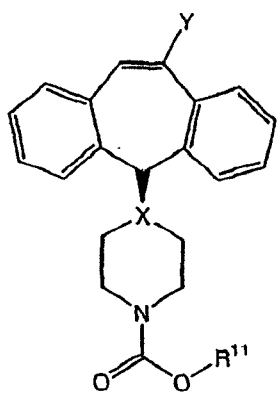
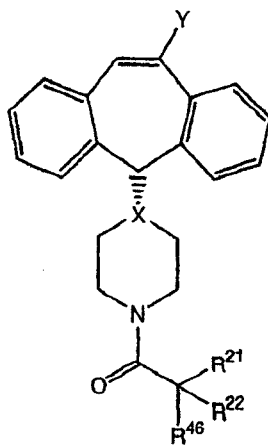
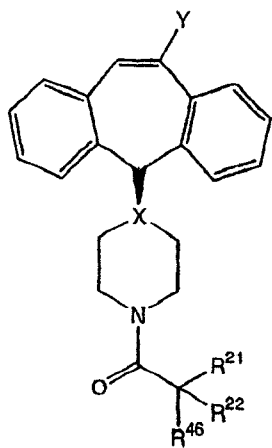
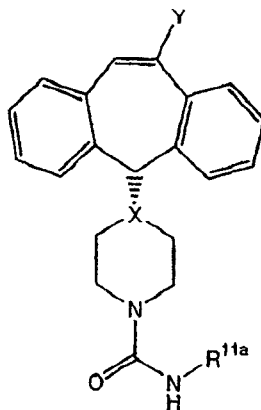
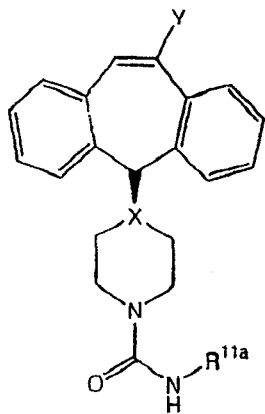
与上文该可任选存在的键存在时所述的相同，但其限制条件为在 C-5 与 C-6 之间有一单键时，则两个 A 取代基中有一个或两个 B 取代基中有一个为 H（亦即，当 C-5 与 C-6 之间有一单键时，四个取代基中有一个（A，A，B，和 B 中有一个）必须为 H）。

优选，在 C-5 与 C-6 之间有一个双键。

具有 C-11R- 和 S- 立体化学的本发明化合物包括：





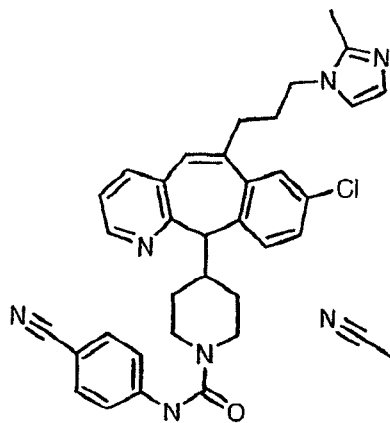


其中 X = N 或 C;

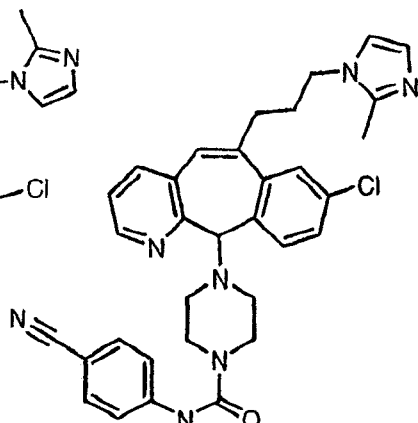
Q = Br 或 Cl;

Y = 烷基, 芳烷基, 或杂芳烷基。

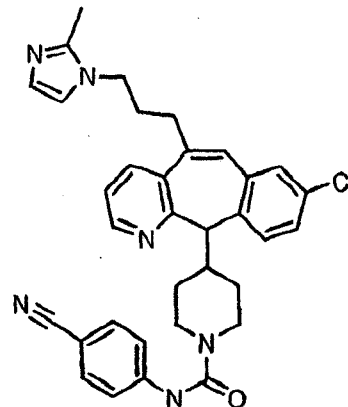
优选的本发明化合物为下面所列的化合物：



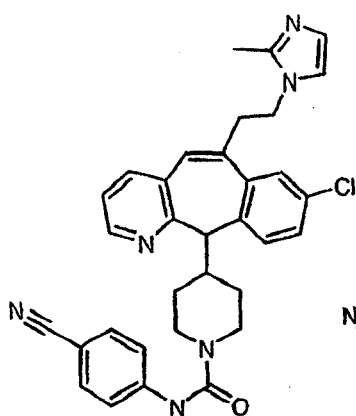
(139)



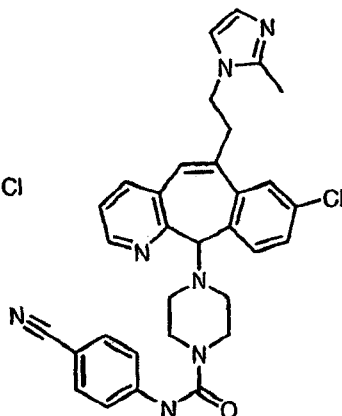
(628)



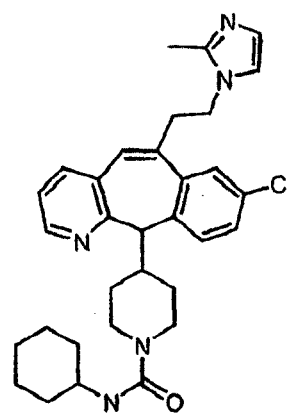
(699)



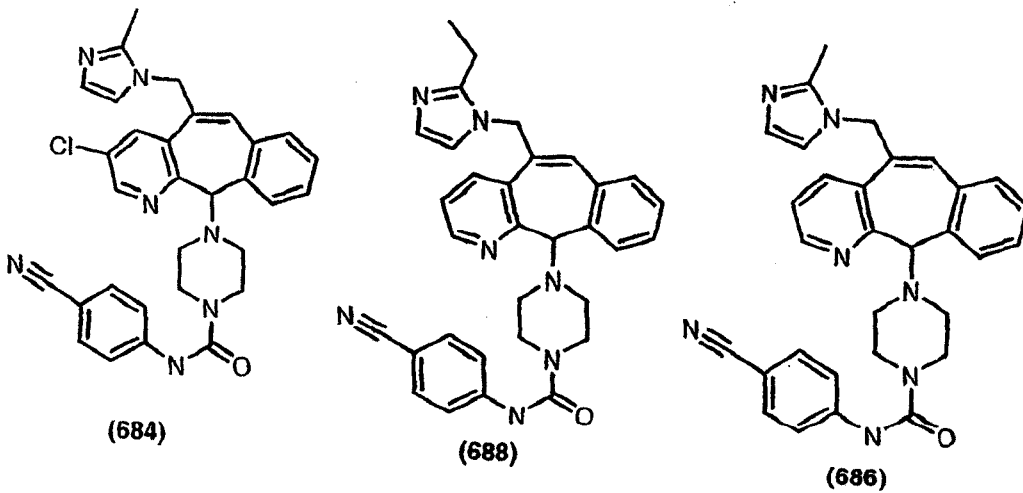
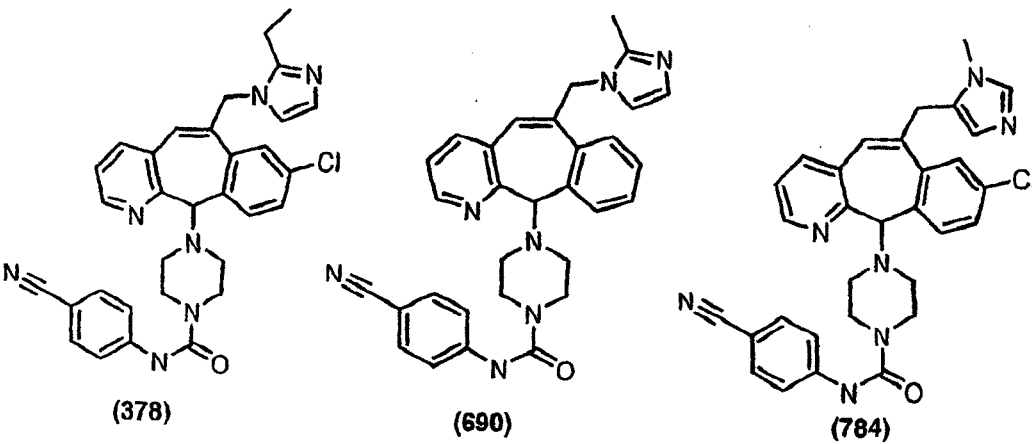
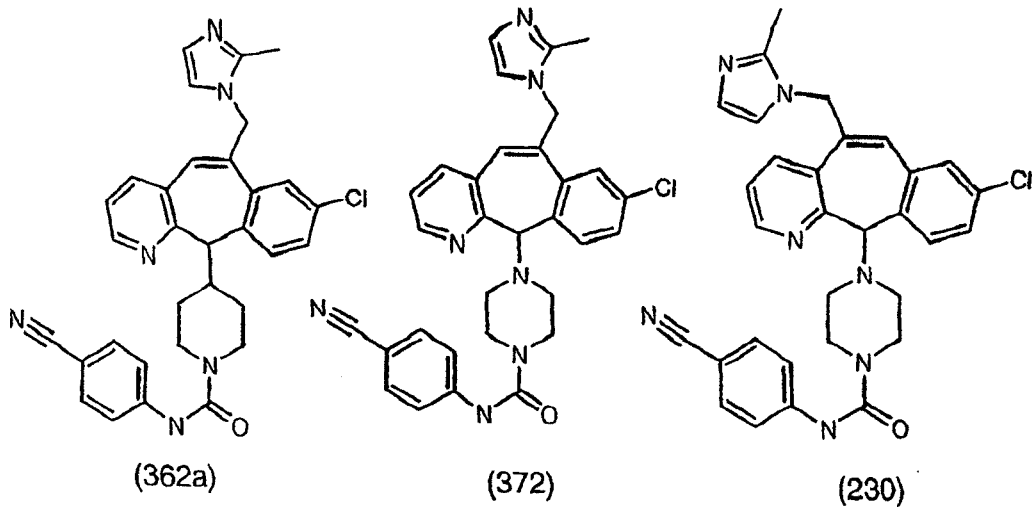
(326)

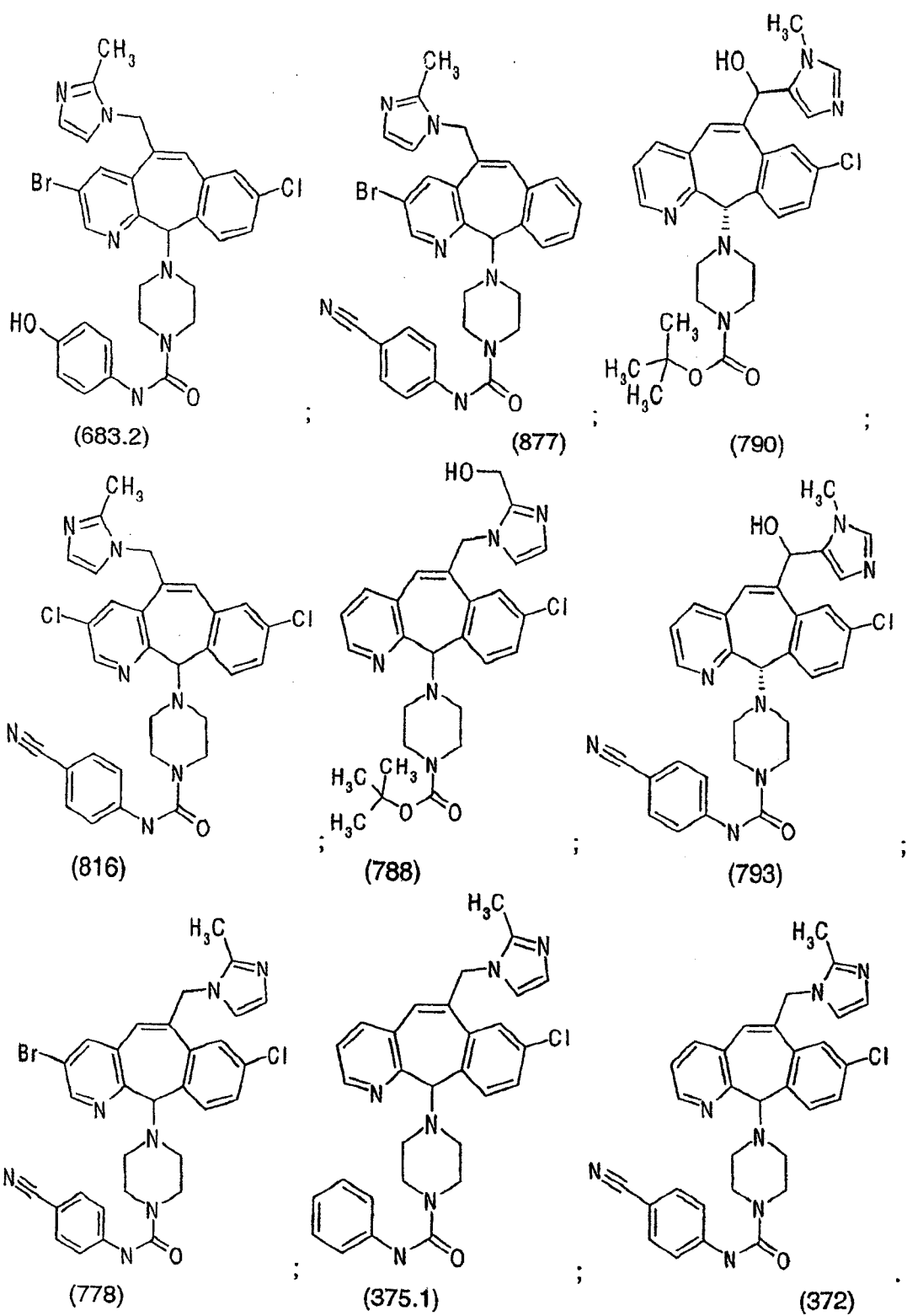


(644)

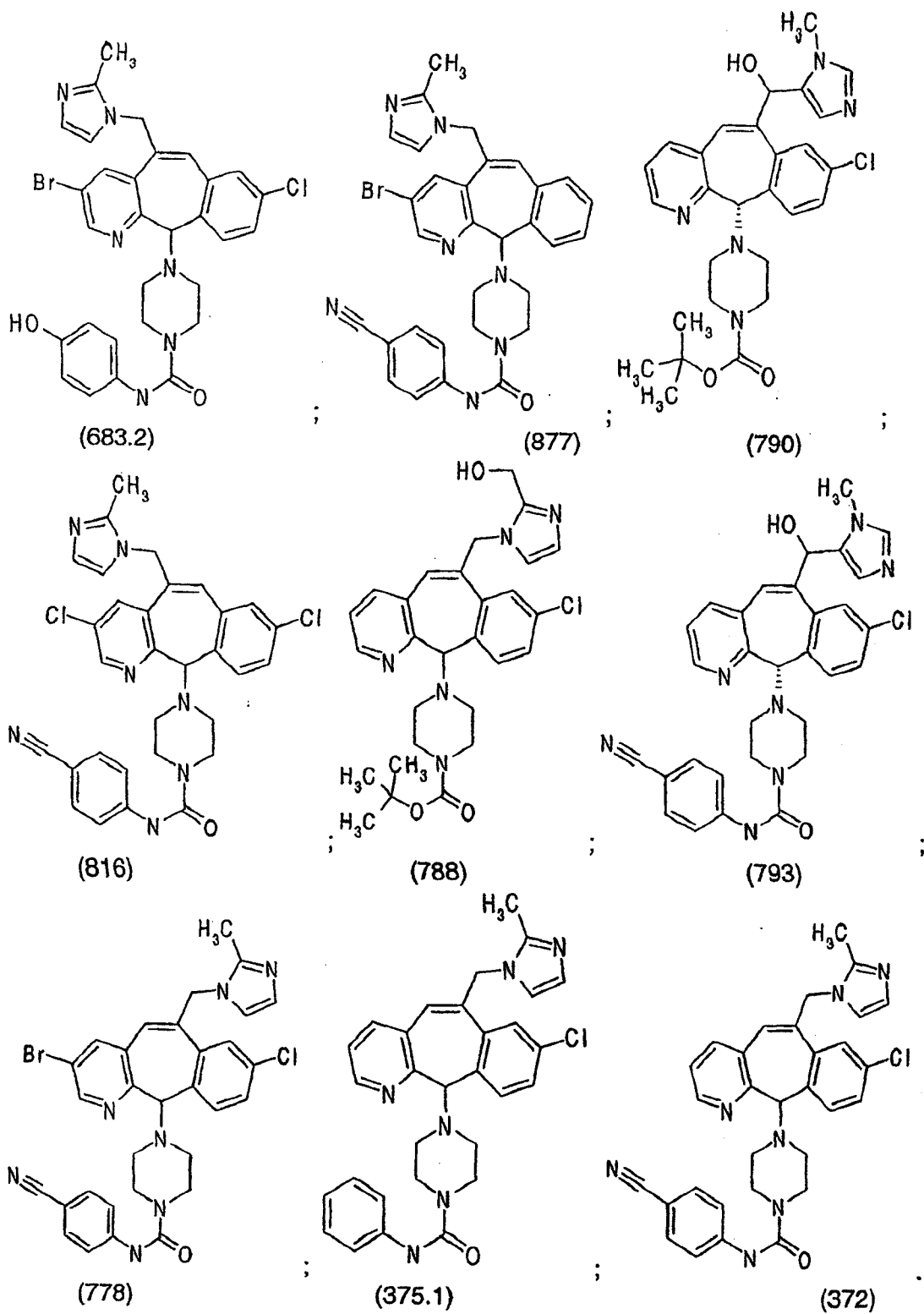


(332)

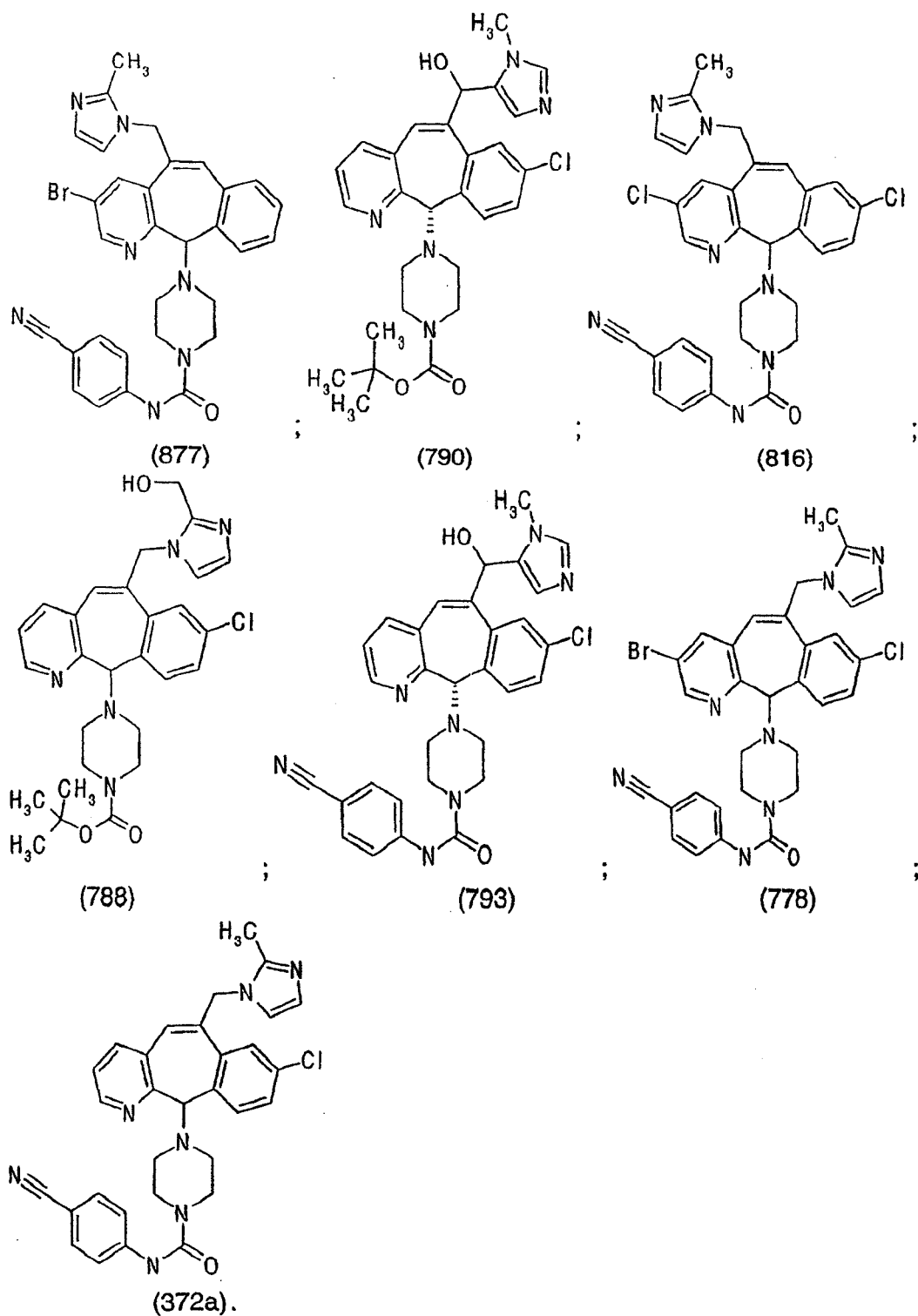




更优选的本发明化合物为下面所列的化合物:



最优选的本发明化合物为下面所列的化合物:



绘入环系统内的线条表示该所述键可与所述可取代环碳原子中的任何一个相连。

本发明某些化合物可以不同的异构体形式存在（例如，对映异构体，非对映异构体，阻转异构体）。本发明涵盖所有这样的异构体包括纯形式和混合物形式，包括外消旋混合物。此外也包括烯醇形式。

某些三环化合物的性质为酸性的，如拥有羧基或酚羟基的化合物。这些化合物可形成药学上可接受的盐。这类盐的例子可包括钠，钾，钙，铝，金和银等盐。此外也涵盖与药学上可接受的胺例如氨，烷胺，羟烷胺，N-甲基葡萄糖胺等所形成的盐。

某些碱性三环化合物也形成药学上可接受的盐，如酸加成盐。例如，吡啶基氮原子可与强酸形成盐，而具有碱性取代基如氨基的化合物亦可与弱酸形成盐。形成盐所用的适当酸的例子为盐酸，硫酸，磷酸，乙酸，柠檬酸，草酸，丙二酸，水杨酸，苹果酸，反丁烯二酸，丁二酸，抗坏血酸，顺丁烯二酸，甲磺酸和本技术领域熟知的其他矿酸和羧酸。盐是通过常规方式将游离碱形式与足量的合意酸接触而产生盐所制成的盐。游离碱形式可通过将盐用适当的稀碱水溶液例如稀 NaOH，碳酸钾，氨和碳酸氢钠水溶液予以处理而再生。游离碱形式在某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度上，与其相应的盐形式略有差别，但在其他方面，对本发明目的而言，酸盐和碱盐都与其相应的游离碱形式等效。

所有此类酸和碱盐都为在本发明范围内的药学上可接受的盐且所有酸和碱盐对于本发明目的而言都视为与相应的化合物的游离形式等同。

式 1.0 化合物可以其未经溶剂合形式及溶剂合形式存在，包括水合形式，如，半水合物形式。一般而言，与药学上可接受的溶剂例如水，乙醇等的溶剂合形式对于本发明目的而言与未经溶剂合形式等同。

根据本发明，治疗增生性疾病（癌症）的方法包括治疗（抑制）有需要此种治疗的患者（如，哺乳动物例如人类）细胞，包括转化细胞，异常性的生长的方法，其是通过施用，同时或依序地，有效量的本发明化合物和有效量的化学治疗剂及/或辐射实现的。细胞异常性生长意指独立于正常调节机制（如，失去接触抑制）之外的细胞生长，包括下列异常性生长：（1）表达经活化 ras 致癌基因的肿瘤细胞（肿瘤）；（2）因另一基因中的致癌基因性突变的结果而使 ras 蛋白质受活化的肿瘤细胞；及（3）其他增生性疾病的良性和恶质性细胞。

在优选的实施方案中，本发明方法包括给有需要治疗的患者（如，哺乳动物例如人类）治疗或抑制肿瘤生长的方法，其包括同时或依序施用：（1）有效量的本发明化合物，及（2）有效量的至少一种抗肿瘤剂，微管影响剂（microtubule affecting agent）及/或辐射治疗。可治疗的肿瘤的例子包括，但不限于，上皮癌，例如前列腺癌，肺癌（如，肺腺癌），胰癌（例如，胰癌，如，外分泌性胰癌），乳癌，结肠癌（如，结肠直肠癌，例如，结肠腺癌和结肠腺瘤），卵巢癌，及膀胱癌。可治疗的其他癌症包括黑色素瘤，骨髓细胞性白血病（如急性骨髓性粒细胞性白血病），肉瘤，甲状腺滤泡癌，及骨髓异常增生综合症。特别是，可治疗的增生性疾病（肿瘤）选自下列之中：肺癌，胰癌，前列腺癌和骨髓细胞性白血病。对于本发明方法而言，可治疗的疾病（肿瘤）优选为肺癌和骨髓细胞性白血病。

根据本发明，治疗增生性疾病的方法也包括治疗（抑制）增生性疾病，包括良性和恶性，的方法，其中因其他基因中的致癌基因性突变的结果使 ras 蛋白质受到异常活化 - 亦即，ras 基因本身不因突变受到活化形成致癌基因。此方法包括同时或依次给需要此种治疗的患者（如，哺乳动物例如人类）施用有效量的本发明化合物和有效量的抗肿瘤剂及/或辐射治疗。可以治疗的此种增生性疾病的例子包括：良性增生失调症神经纤维瘤病，或因酪氨酸激酶致癌基因（如，neu, src, abl, lck, lyn, fyn）突变或过度表达受到活化所致肿瘤。

有关辐射治疗，优选为 γ -辐射。

根据本发明治疗增生性疾病（癌症）的方法也包括给有需要治疗的病人（例如，哺乳动物如人类）治疗（抑制）细胞，包括转化细胞，异常生长的方法，其包括同时或依次施用有效量的本发明化合物和有效量的至少一种信号转导抑制剂。

典型的信号转导抑制剂包括但不限于

- (i) Bcr/abl 激酶抑制剂例如，STI 571 (Gleevec)；
 - (ii) 表皮生长因子 (EGF) 受体抑制剂例如，激酶抑制剂 (Iressa, OSI-774) 和抗体 (Imclone: C225 [Goldstein 等人(1995), Clin Cancer Res. 1: 1311-1318]，和 Abgenix: ABX-EGF)；及
 - (iii) Her-2/neu 受体抑制剂例如，Herceptin® (trastuzumab)。
- 如本文所用的，下列术语具有下列意义，除非另有指明：

抗肿瘤剂 - 有效对抗癌症的化学治疗剂;

同时地 - (1) 在时间上同时地, 或 (2) 在共同治疗时程中不同时间地; 及

依序地 - (1) 施用该方法的一成分 ((a) 本发明化合物, 或 (b) 化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射治疗), 接着施用其他成分; 在施用一成分后; 另一成分可以实质紧接在第一成分之后施用, 或另一成分可以在第一成分后的有效时间后施用; 该有效时间为从施用第一成分获得最大效益所需时间量。

“与---联合”在本文中是用于本发明组合治疗中意指诸药剂或成分按上文定义同时地或依序地施用。

化学治疗剂

可以用作化学治疗剂 (抗肿瘤剂/微管影响剂) 的化合物类别包括但不限于: 烷化剂, 抗代谢物, 天然产物和其衍生物, 激素和类固醇 (包括合成类似物), 及合成物。在这些类别内的化合物的例子为下面所给的化合物。

烷化剂 (包括氮芥, 氮丙啶衍生物, 烷基磺酸酯, 亚硝基脲和三氮烯 (triazenes)): 尿嘧啶芥, 氮芥, 环磷酰胺 (Cytosan®), 异环磷酰胺 (Ifosamide), 苯丙氨酸氮芥 (Melphalan), 苯丁酸氮芥 (Chlorambucil), 溴丙哌嗪 (Pipobroman), 曲他胺 (Triethylene-melamine), 乙胺硫磷 (Triethylenethiophosphoramine), 马利兰 (Busulfan), 卡氮芥 (Carmustine), 环己亚硝脲 (Lomustine), 链脲霉素 (Streptozocin), 达卡巴嗪 (Dacarbazine), 和替莫唑胺 (Temozolomide)。

抗代谢物 (包括叶酸拮抗剂, 嘧啶类似物, 嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂): 氨甲喋呤 (Methotrexate), 5-氟尿嘧啶, 5-氟去氧尿苷 (Floxuridine), 阿糖胞苷 (Cytarabine), 6-巯基嘌呤, 6-硫代鸟嘌呤, 磷酸氟达拉滨 (Fludarabine phosphate), 喷托他丁 (Pentostatine), 和吉西他滨 (Gemcitabine)。

天然产物和其衍生物 (包括长春花生物碱, 抗肿瘤性抗生素, 酶, 淋巴因子, 和表鬼臼毒素): 长春花碱 (Vinblastine), 长春新碱 (Vincristine), 长春地辛 (Vindesine), 博来霉素, 放线菌素 D (Dactinomycin), 柔红霉素 (Daunorubicin), 阿霉素 (Doxorubicin), 表阿霉素 (Epirubicin), 去甲氧柔红霉素 (Idarubicin), 紫杉醇 (paclitaxel)

(商业上可于 Taxol® 名下取得且在下面标题为“微管影响剂”段中更详细说明), 紫杉醇衍生物(如 taxotere), 光辉霉素, 喷司他丁(Deoxyco-formycin), 丝裂霉素-C, L-门冬酰胺酶, 干扰素(特别是 IFN-a), 依托泊苷(Etoposide), 和替尼泊苷(Teniposide)。

激素和类固醇(包括合成类似物): 17 α -乙炔雌二醇, 己烯雌酚, 睾酮, 泼尼松(prednisone), 氟羟甲睾酮, 丙酸甲雄烷酮(Dromostanolone), 睾内酯, 醋酸甲地孕酮(megestrol acetate), 他莫昔芬(Tamoxifen), 甲泼尼龙, 甲基睾酮, 泼尼松龙, 曲安西龙, 氯烯雌醚, 羟孕酮, 氨鲁米特(Aminoglutethimide), 雌莫司汀(Estramustine), 醋酸甲羟孕酮(Medroxyprogesteroneacetate), 亮丙瑞林(Leuprolide), 氟他胺(Flutamide), 托瑞米芬(Toremifene), 醋酸性瑞林(Zoladex)。

合成物(包括无机配合物例如铂配位化合物): 顺氯氨铂(cisplatin), 卡铂(Carboplatin), 羟基脲, 安吖啶(Amsacrine), 丙卡巴肼, 米托坦(Mitotane), 米托蒽醌(Mitoxantrone), 左旋咪唑, 和六甲基三聚氰胺。

特别优选为选自下列之中的抗肿瘤药: 环磷酰胺, 5-氟尿嘧啶, 替莫唑胺, 长春新碱, 顺氯氨铂, 卡铂, 和吉西他滨。最优选, 该抗肿瘤药选自吉西他滨, 顺氯氨铂和卡铂。

安全且有效地施用大多数的这些化学治疗剂的方法都是本领域技术人员所知悉的。此外, 它们的施用也载于标准文献之中。例如, 许多化学治疗剂的施用载于“Physicians' Desk” Reference”(PDR), 如1996年版(Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); 其揭示内容并于本文作为参考。

微管影响剂

如上文所解释过的, 本发明也提供通过将疾病细胞接触本发明 FPT 抑制性化合物和微管影响剂(如, 紫杉醇, 紫杉醇衍生物或似-紫杉醇化合物)以治疗该细胞的方法。如本文中所用的, 微管影响剂为可干扰细胞有丝分裂的化合物, 亦即, 具有抗-有丝分裂效应的, 其是通过影响微管形成及/或作用。此类药剂可为, 例如, 微管稳定化剂或为可破坏微管形成的药剂。

可用于本发明中的微管影响剂皆为本领域技术人员所熟知的且包括, 但不限于别秋水仙碱(allocolchicine)(NSC 406042), 软海绵素(Halichondrin)B(NSC 609395), 秋水仙碱(NSC 757), 秋水仙碱

衍生物(如 NSC 33410), dolastatin 10(NSC 376128), 美坦生(maytansine) (NSC 153858), 根霉素(rhizoxin) (NSC 332598), 紫杉醇 (Taxol[®], NSC 125973), 紫杉醇衍生物(如, Taxotere, NSC 608832), 硫代秋水仙碱(NSC 361792), 三苯甲基半胱氨酸(NSC 83265), 硫酸长春碱(NSC 49842), 硫酸长春新碱(NSC 67574), 埃坡霉素(epothilone)A, 埃坡霉素和盘皮海绵内酯(discodermolide)(参看, Service, (1996)Science, 274 : 2009) 雌氮芥(estramustine), 噻氮酯吡唑(nocodazole), 微管缔合蛋白 4 (MAP4)等。此类药剂的例子也载于科学与专利文献中, 参看, 例如, Bulinski (1997), J. Cell. Sci. 110 : 3055-3064; Panda(1997)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 : 10560-10564; Muhlradt(1997)Cancer Res. 57 : 3344-3346; Nicolaou(1997)Nature 387 : 268-272; Vasquez(1997)Mol. Biol. Cell. 8 : 973-985; Panda(1996)J. Biol. Chem. 271 : 29807-29812。

特别优选的药剂为具有似紫杉醇活性的化合物。这些化合物包括, 但不限于紫杉醇和紫杉醇衍生物(似-紫杉醇化合物)和类似物。紫杉醇和紫杉醇衍生物(如 Taxol 和多西他赛(Taxotere))皆为可商购得到的。此外, 制造紫杉醇和紫杉醇衍生物及类似物的方法皆为本领域技术人员所熟知的(例如, 参看美国专利第: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; 和 5,296,506)。

更特别是, “紫杉醇”一词如在本文中所用的指的是可商购得到为 Taxol[®] (NSC 125973)。Taxol[®]可抑制真核细胞复制, 其是通过增强微管蛋白部分聚合成稳定化微管束, 所述微管束不能重组供有丝分裂所用的正确结构。在许多可取得的化学治疗性药物中, 紫杉醇以其在临床试验中对抗药物难治的(drug-refractory)肿瘤, 包括卵巢和乳腺肿瘤, 的效力而引发兴趣(Hawkins (1992) Oncology, 6 : 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13 : 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82 : 1247-1259)。

其他微管影响剂可通过使用多种本技术领域已知的检测的一种予以评估, 例如测量紫杉醇类似物所具微管蛋白-聚合活性的半自动化检测组合以测量这些化合物破坏细胞有丝分裂的潜能的细胞检测(参看 Lopes

(1997) *Cancer Chemother. Pharmacol.* 41 : 37-47)。

通常，试验化合物的活性是通过将细胞与该化合物接触并测定该细胞循环是否被破坏，特别是通过有丝分裂事件的抑制，而决定的。此类抑制作用可通过有丝分裂器 (mitotic apparatus) 的破裂而媒介成，如正常纺锤体形成的破裂，有丝分裂被中断的细胞可由变更的形态予以鉴定 (如，微管紧缩，增加的染色体数目，等)。

在优选的实施方案中，具有可能的微管蛋白聚合活性的化合物是在体外筛选。在优选的实施方案中，是针对培养的 WR21 细胞 (衍生自 69 - 2wap-ras 小鼠细胞系) 对于增生的抑制及/或变更的细胞形态，特别是对于微管紧缩来筛选化合物。然后可以使用载有 WR21 肿瘤细胞的裸鼠实施阳性试验化合物的活体内筛选。此种筛选方法的详细方案载于 Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2) : 145-150。

筛选具有合意活性的化合物的其他方法皆为本领域技术人员所熟知的。典型地，这样的检测包括抑制微管集合及/或分解的检测。微管集合检测载于，例如，Gaskin 等人 (1974) *J. Molec. Biol.*, 89 : 737-758。美国专利第 5,569,720 号也提出对于具有似 - 紫杉醇活性的化合物的体外和活体内检测。

安全且有效地施用上述微管影响剂所用方法皆为本领域技术人员所熟知的。此外，它们的施用也载于标准文献中。例如许多化学治疗剂的施用载于 “Physicians’ Desk Reference” (PDR)，如 1996 年版 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA)；其揭示内容并于本文作为参考。

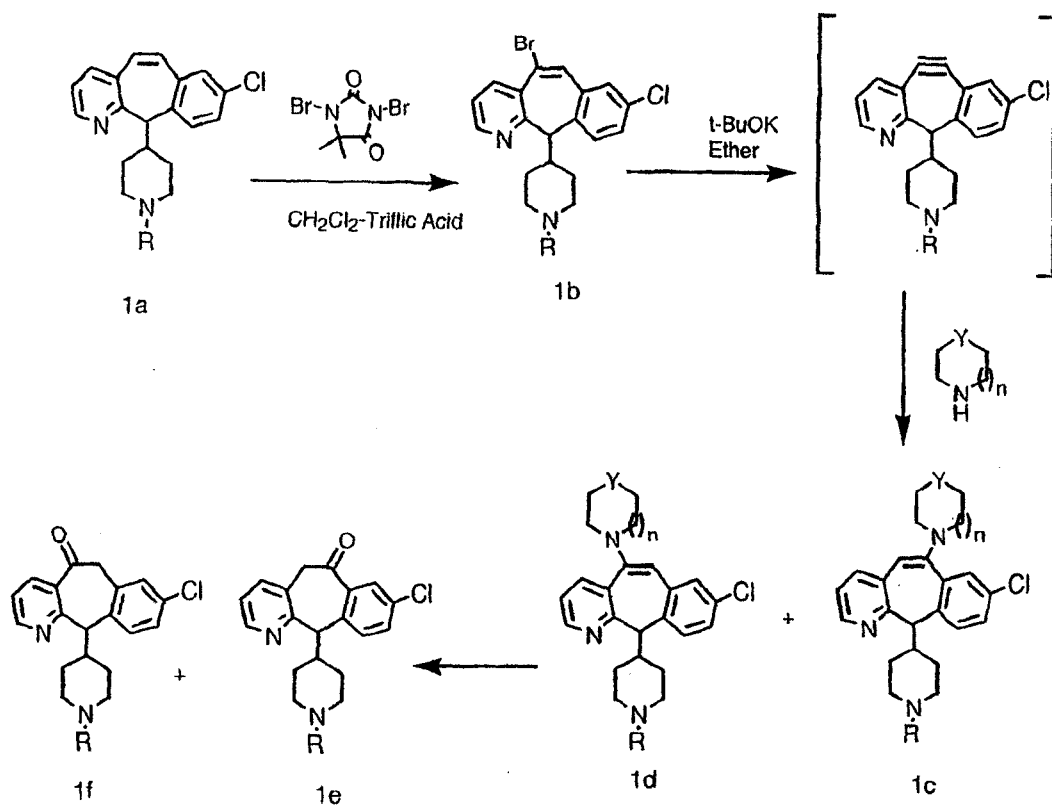
通用制备流程

下列方法可用来制造本发明化合物。

吡啶基三环化合物

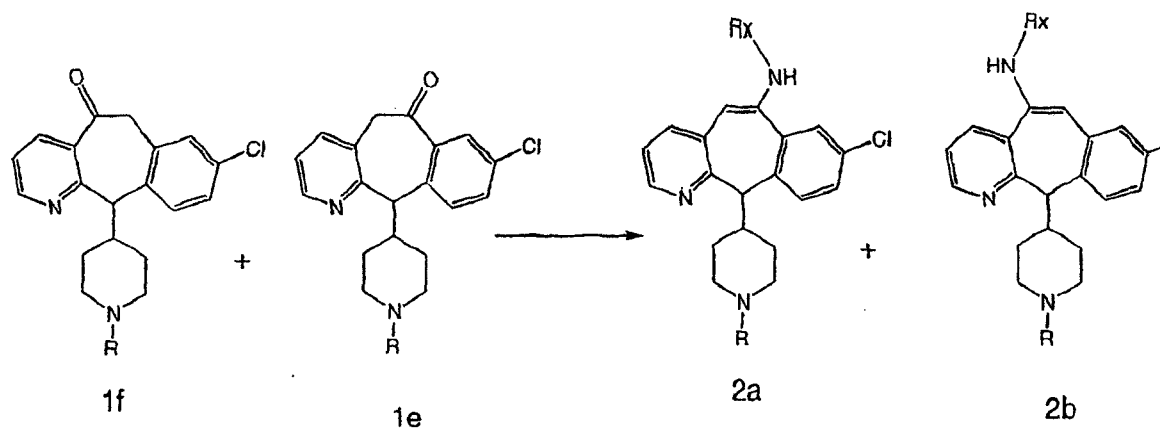
本领域技术人员都了解由式 1 所表示的本发明化合物，其中 a, b, c, 或 d 中之一个为 N 或 N⁺-O⁻的可按照下列流程制备：

流程 1



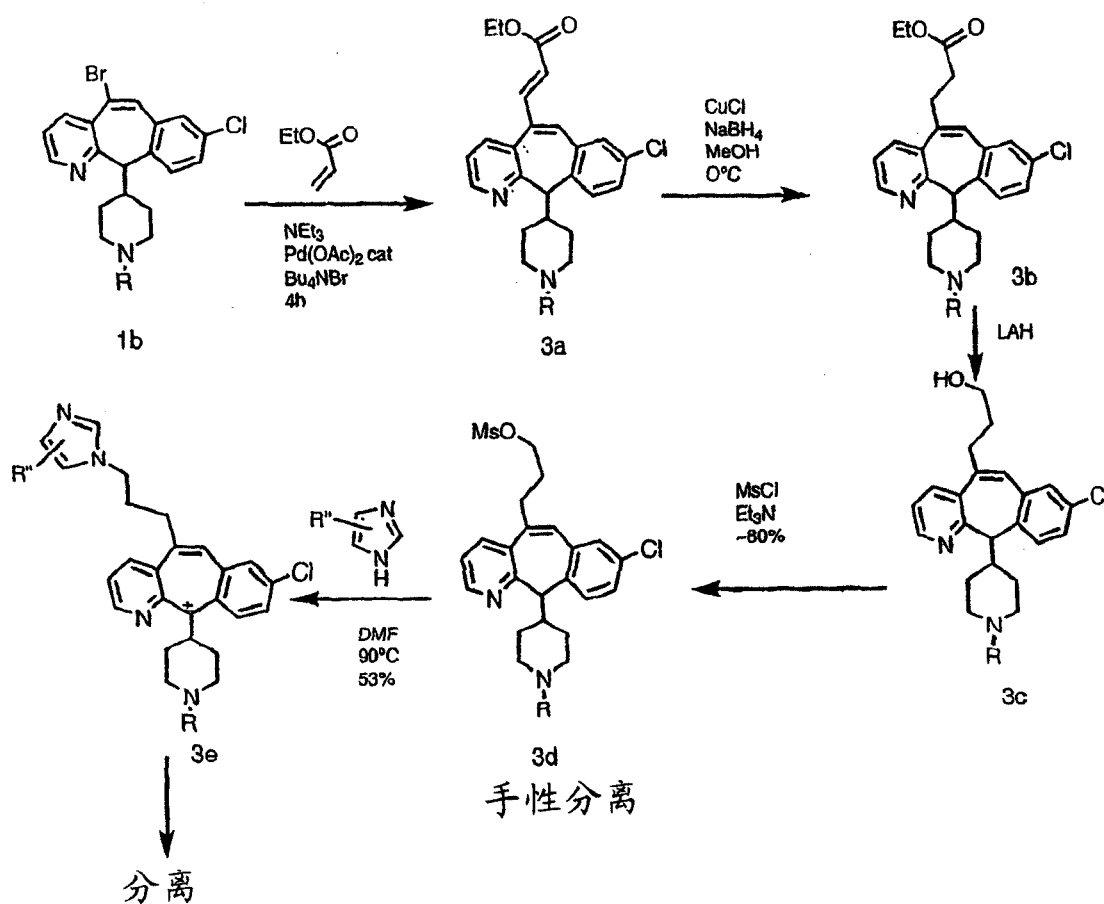
5-溴三环化合物 1b 的合成是由桥头烯烃 1a (J. Med. Chem. (1998), 41, 1561-1567) 开始, 其是在三氟甲烷磺酸 (triflic acid) 介质中用二溴二甲基乙内酰脲处理。后续在适宜的仲胺存在中用叔丁醇钾处理该乙烯基溴化物得到 5-和 6-取代烯胺加合物。当 Y 为 NH (哌嗪情况) 时, 可以使用标准程序进行酰基化, 磺酰基化和酰胺形成。在适宜温度下用 HCl (aq) 处理这些胺加合物分别导致 5-和 6-氮杂酮, 1f 和 1e 的形成。

流程 2



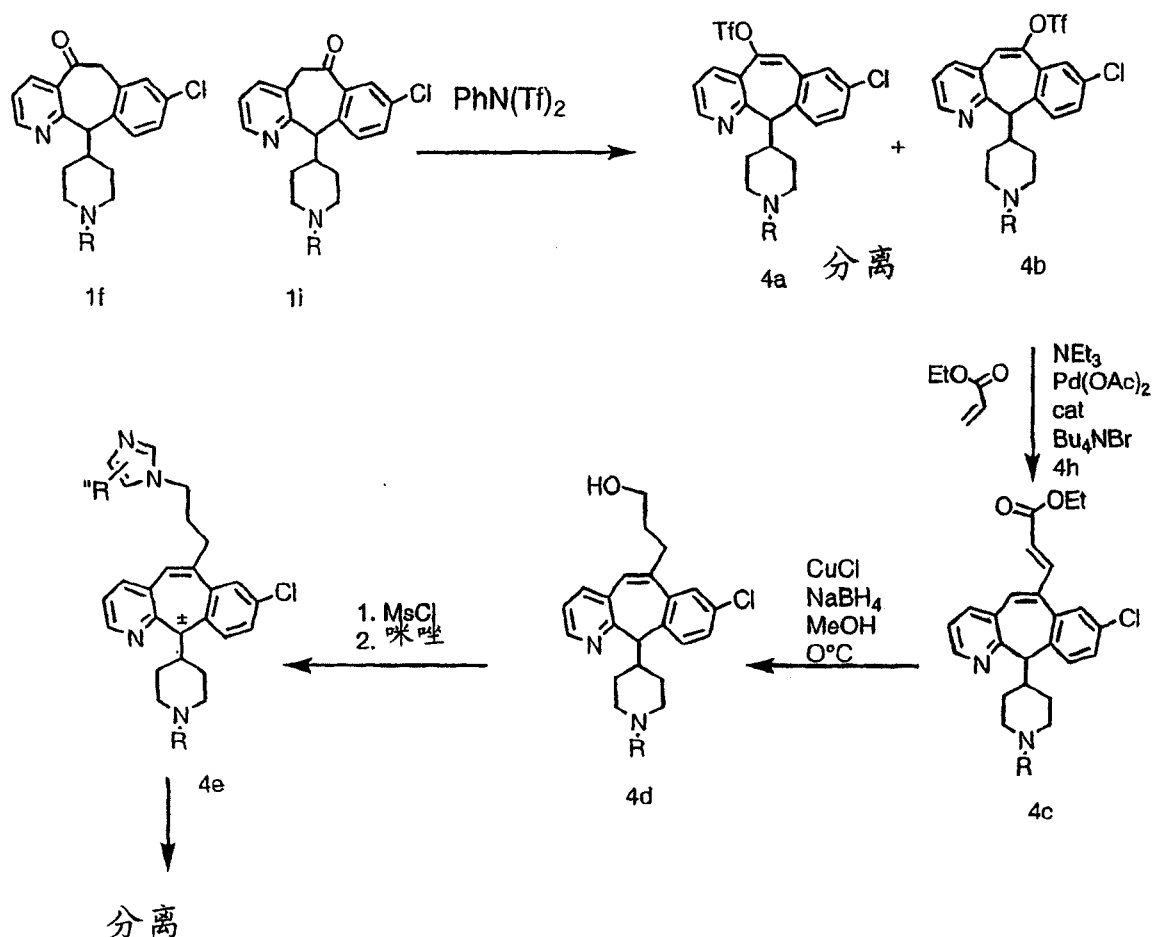
在需要仲烯胺的情况下，可利用从 1f 和 1e - 氮杂酮的合成，如流程 2 中所概述的。例如，将适宜的酮和胺在甲苯内于对 - 甲苯磺酸存在下，在迪安 - 斯达克 (Dean Stark) 装置内回流。

流程 3



3-碳间隔类似物 (3-carbon spaced analogs) 的合成可按流程 3 中所概述的制得。例如, 对三环乙烯基溴化物 1b 用丙烯酸乙酯及用 Pd° 催化实施 Heck 型反应而得 α - β 不饱和酯 3a。对共轭双键使用氯化铜-硼氢化钠还原剂进行还原。使用氢化铝锂将该酯进一步还原成醇。用甲磺酰氯在适宜的非质子型溶剂中处理该醇, 接着用适宜的钠盐予以置换产生合意的咪唑目标物。在大多数情况中, 是在此点实施异构体分离。在 3e 的 R 基为 BOC 基的情况中, 用 HCl -二氧杂环己烷解保护可得胺的盐酸盐。使用标准化学方法可将这些胺转化为脲, 氨基甲酸酯, 磺酰胺和酰胺。

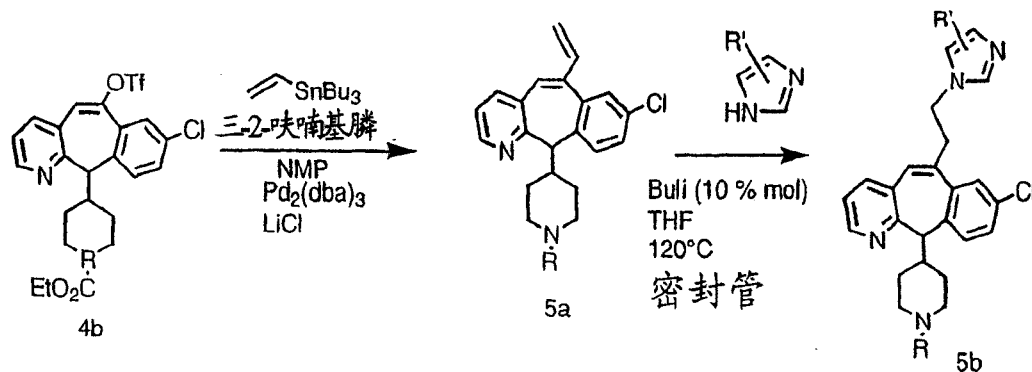
流程 4: 6-取代碳类似物的制备:



6-取代 3-碳间隔咪唑化合物的制备是按流程 4 中概述的进行。用 N -苯基三氟甲烷磺酰亚胺 (sulfonimide) 处理酮 1f 和 1i 的混合物产生可分离的 5-和 6-三氟甲烷磺酸酯 (triflate) 化合物的混合物。使用流程 3 中对 5-溴三环化合物所述的类似方案将 6-三氟甲烷磺酸酯加

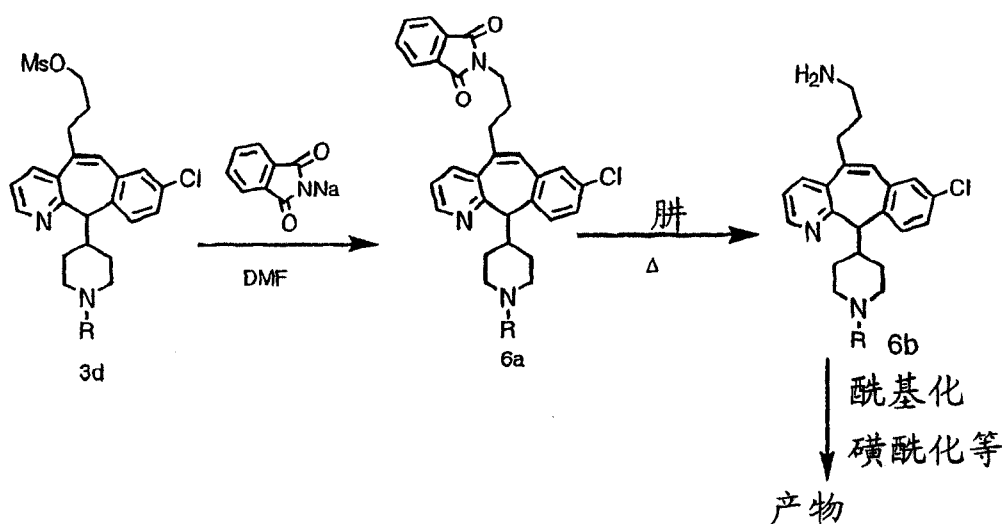
合物转化成合意的 3-碳间隔类似物。

流程 5: 2-碳间隔类似物的合成

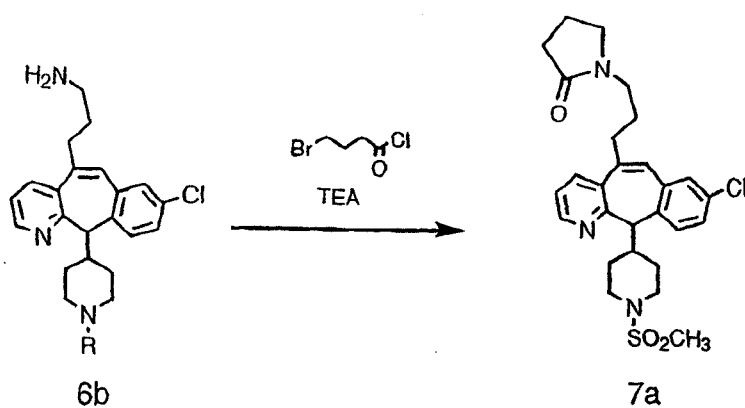


两种碳间隔类似物是按流程 5 中概述的制备。依此,使三氟甲烷磺酸酯 4b 经历 Stille 化学,通过与锡酸三丁基乙烯酯,在适宜的 Pd^0 催化下反应而得三环乙烯基化合物 5a。通过用事先用 BuLi-THF 在密封管内 120°C 回流处理过的适宜咪唑处理该三环化合物而得该 2-碳间隔化合物。进一步官能化按前述进行。以类似方法制得环庚烷化合物。

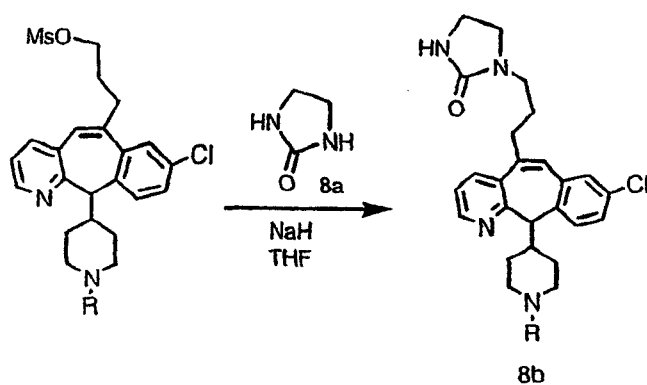
流程 6:



流程 6 阐述通过甲烷磺酸酯的苯二酰亚氨基置换接着将苯二酰亚氨基部分的胍水解制造胺 6b 的方法。胺 6b 可经转换成具有酰基,磺酰基,氨基甲酰基和脲等官能的目标物。

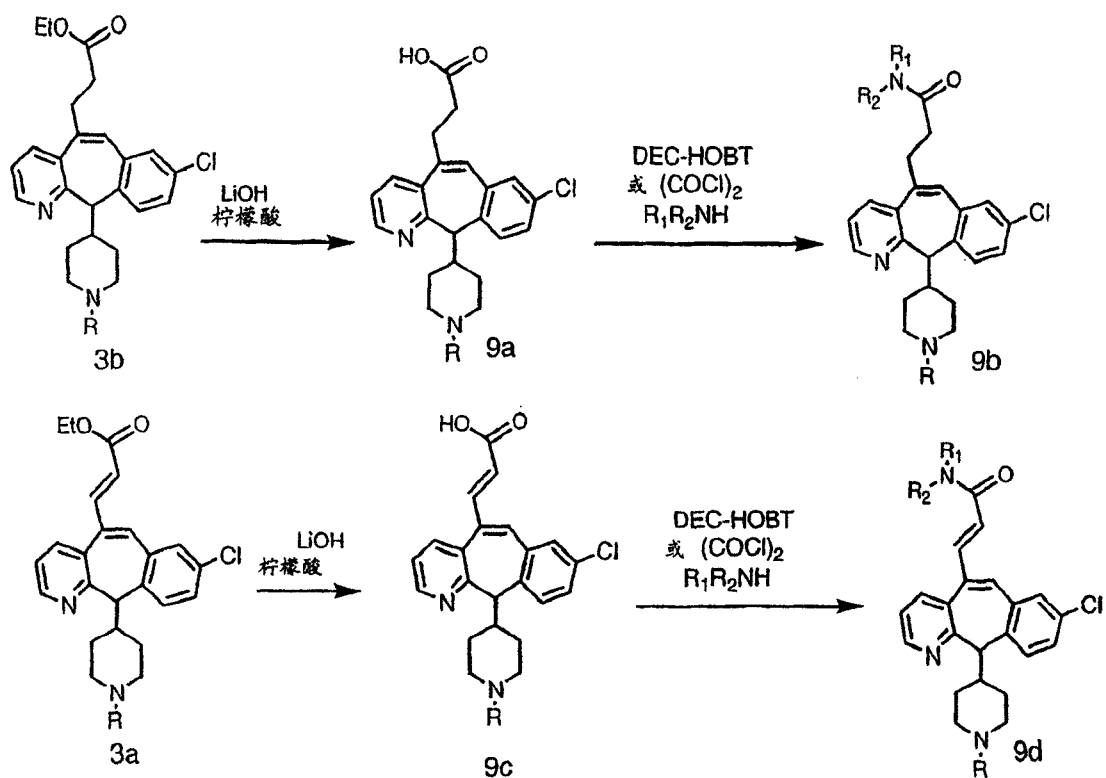
流程 7:

内酰胺 7a 可通过从胺 6b 与溴丁酰氯反应, 按流程 7 中概述的制得。

流程 8: 环脲的制备

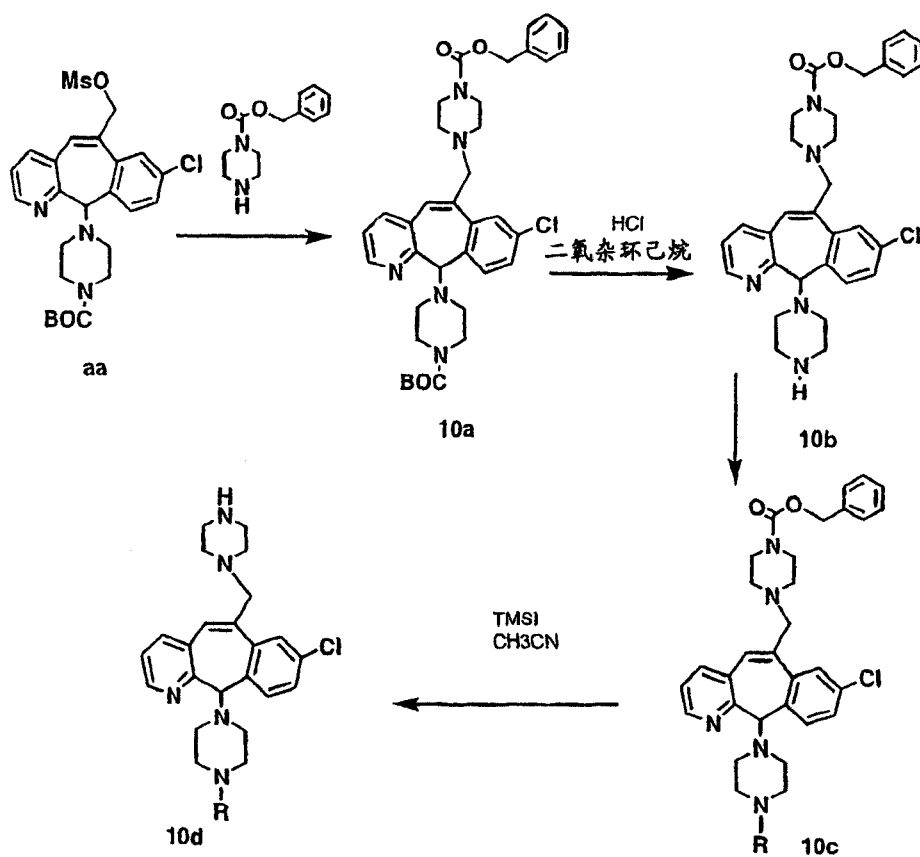
环脲可用上示甲烷磺酸酯通过按流程 8 中概述的用环状脲 8a 的盐处理而制得。

流程 9: 5-取代丙酸衍生物的制备



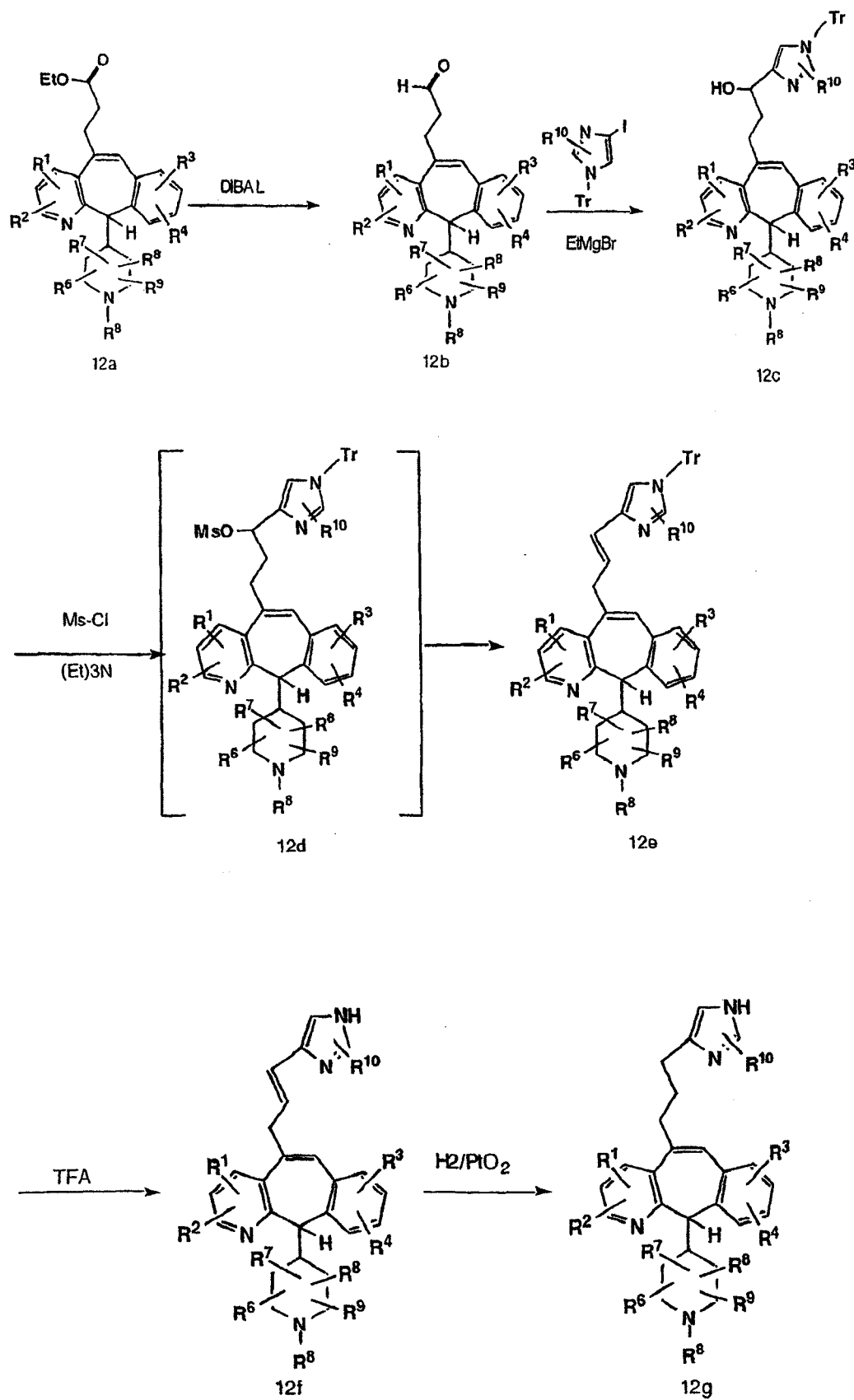
来自 3-碳间隔羧酸 9a 和 9c 的酰胺可按流程 10 中所述将用 DEC-HOBT 媒介方案或用适宜的酰基氯制得。

流程 10:



离桥头的哌嗪化合物的制备可从甲烷磺酸酯 **aa** 起始，将其与 CBZ-保护哌嗪反应。然后移除 BOC 基并将所得胺 **10c** 适宜地官能化。从哌嗪去除 CBZ 基是用 TMSI 完成的。

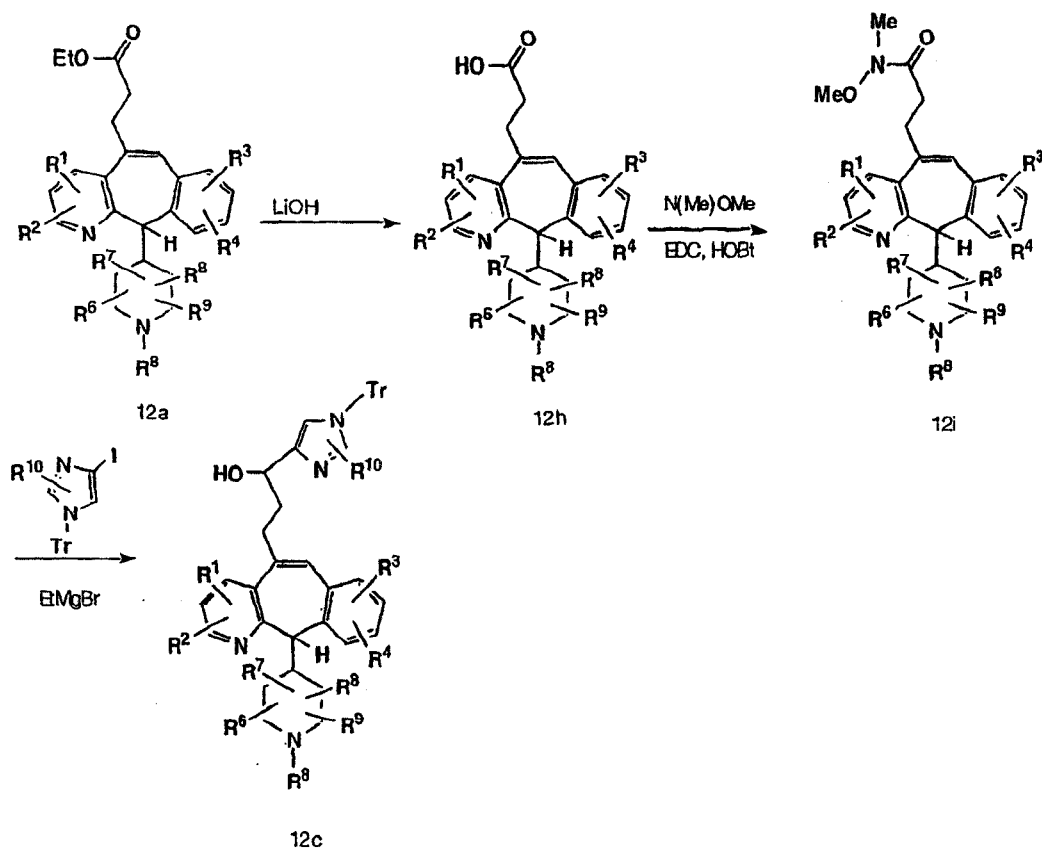
流程 11: C-取代咪唑-3-亚甲基-哌啶

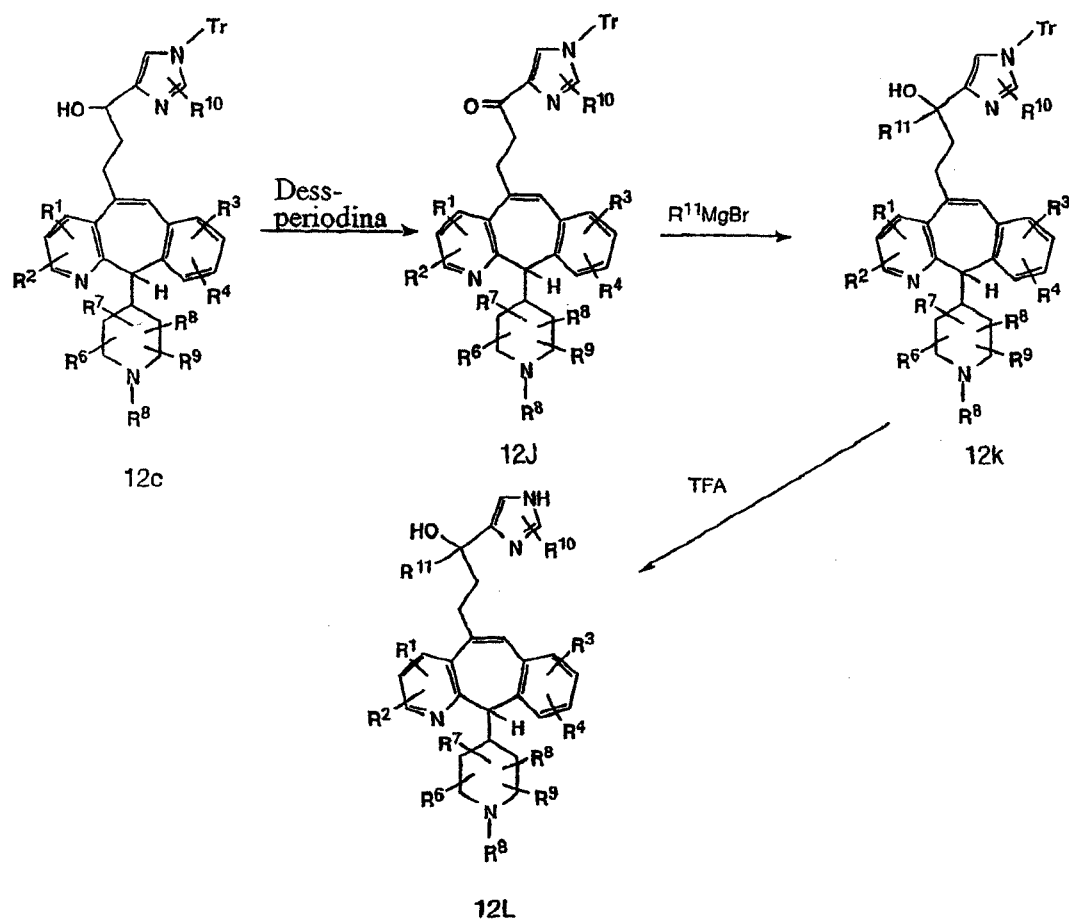


将化合物 12a 用 DIBAL 在惰性溶剂例如甲苯或四氢呋喃中还原并在酸性处理后得到 12b。用经适宜取代且经三苯甲基化的咪唑碘化物在溴化乙基镁存在下，在溶剂例如二氯甲烷内，环境温度下处理 12b 产生加合物 12c。通过用甲烷磺酰氯，对甲苯磺酰氯，或亚硫酸氯将羟基转化成适宜的离去基例如甲烷磺酸酯，甲苯磺酸酯，或卤化物，接着使用适宜的碱例如三乙胺予以消去而得 12e。用酸例如三氟乙酸或盐酸去除三苯甲基而得双键化合物 12f，其接着经用适宜催化剂例如氧化铂在 1 至 55psi 氢气下在适宜溶剂例如乙醇内予以氢化而得合意产物 12g。

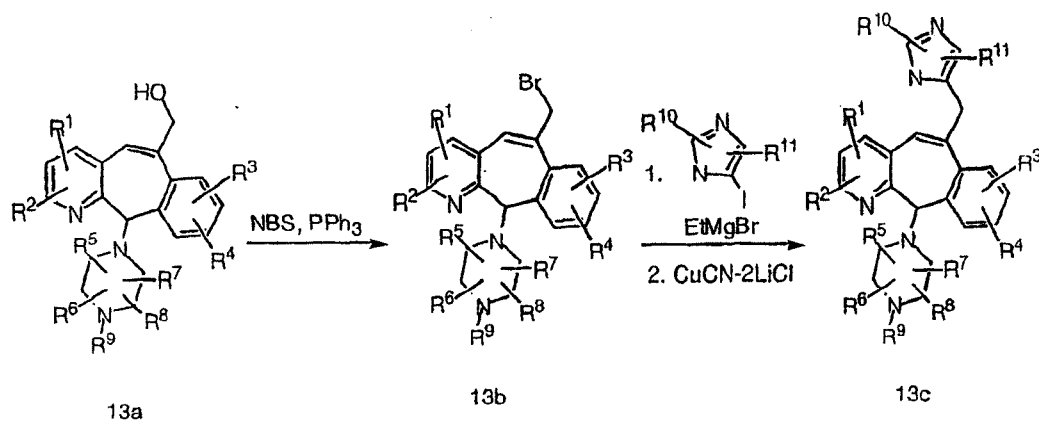
另外，可用适宜的碱例如氢氧化锂将酯 12a 皂化而得酸 12h。将酸 12h 转化成“*Weinreb* 酰胺”接着通过与经适宜取代且经三苯甲基化的咪唑碘化物在溴化乙基镁存在下，在溶剂例如二氯甲烷内，环境温度下反应产生加合物 12c（如下面流程 12 中所示的）。

流程 12:



流程 12a:

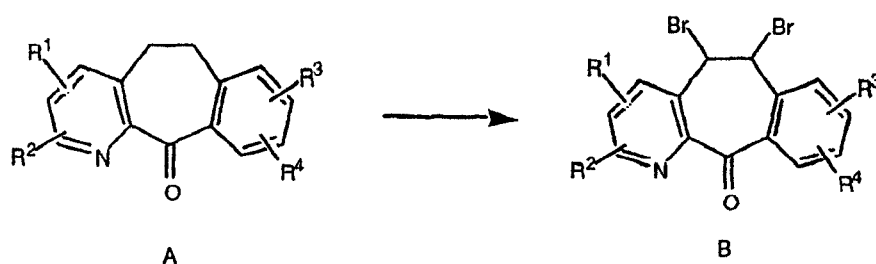
类型 12L 的化合物是依上示予以制备。羟基化合物 12c 的氧化可用 Dess Martin 全碘烷 (periodinane) 完成而得 12j。与格氏试剂反应得到 12k。在上文提及的标准条件下脱除三苯甲基而得合意化合物 12L。

流程 13: C-取代咪唑单亚甲基桥头化合物

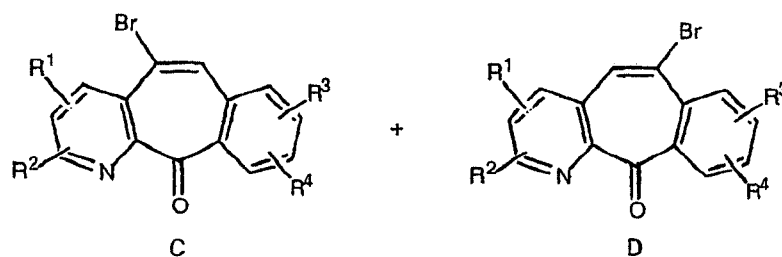
单亚甲基桥头 C-咪唑衍生物 (13c) 是按上面所示制备。先将化合物 13a 转化成溴化物 13b。用 C-咪唑铜酸盐 (用相应的碘基咪唑制得) 处理化合物 13b 而得加合物 13c。

流程 14: 一-亚甲基哌嗪的制备

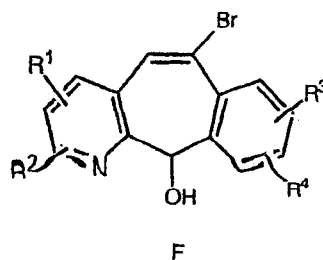
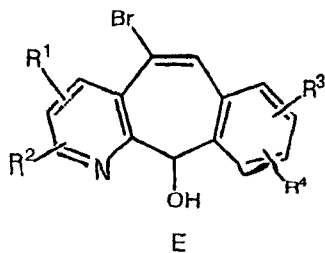
用溴化剂例如 NBS, 少量的活化剂例如过氧化苯甲酰基, 在溶剂例如二氯甲烷之内, 高温, 例如 80-100°C 下将酮 A 溴化而得二溴化合物 B。



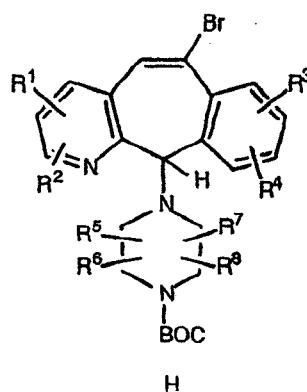
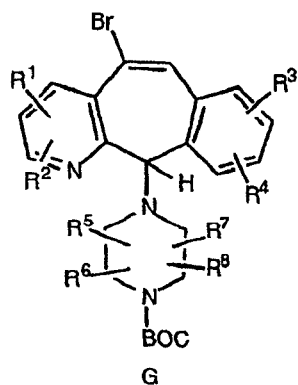
将该二溴化合物 B 与碱例如 DBU 在溶剂例如二氯甲烷之内, 在 0°C 至室温的温度下反应而得乙烯基溴化物 C 和 D。以色谱法例如硅胶快速色谱法, 使用溶剂混合物例如乙酸乙酯和己烷分离这些乙烯基溴化物。或者, 可用溶剂例如二氯甲烷, 结晶分离乙烯基溴化物 C 和 D。



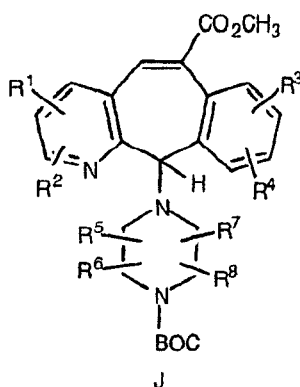
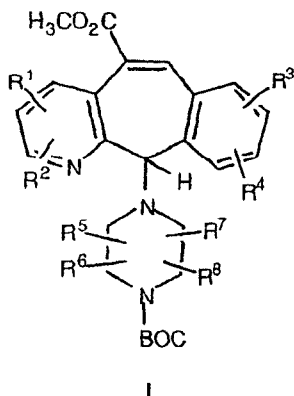
经分离的乙烯基溴化物 C 和 D 所含酮基用还原剂例如 NaBH₄ 在溶剂例如甲醇或乙醇之内于 0°C 至室温的温度下还原成对应的醇 E 和 F。



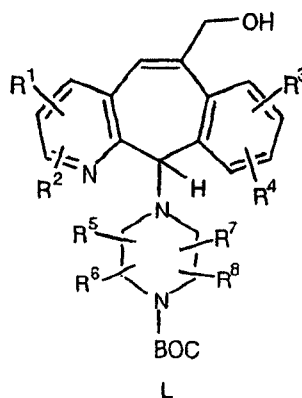
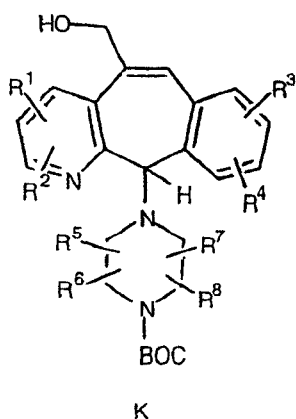
E 和 F 所得醇官能可用试剂例如 SOCl_2 ，在溶剂如二氯甲烷内，含有碱例如 2,6-二甲基吡啶下，在 0°C 至室温的温度进行反应而转化成离去基例如卤化物。所得中间体卤化物不经纯化即与哌嗪或经保护哌嗪，例如 BOC-哌嗪，在溶剂例如二氯甲烷内，室温下反应而得中间体 G 和 H。



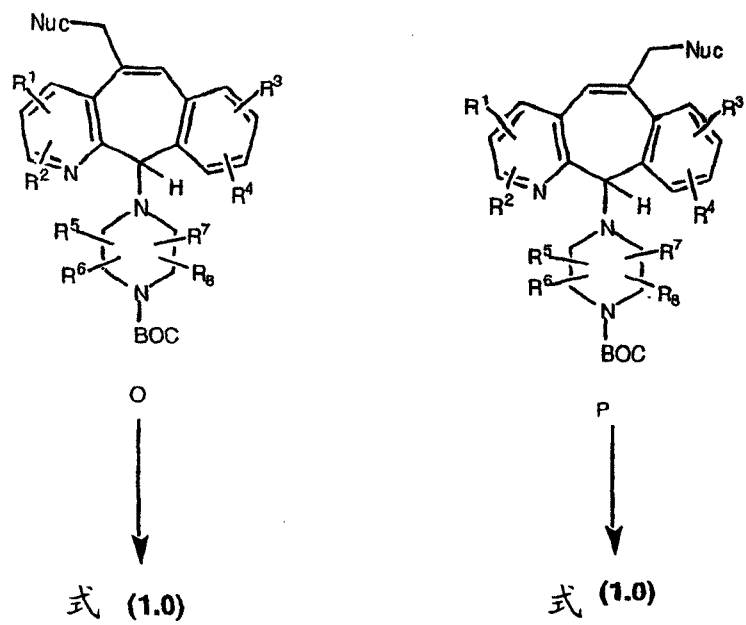
将乙烯基卤中间体用 CO 气体在约 100psi 的压力和 80°C 至 100°C 的温度下使用钯催化剂例如 PdCl_2 ，和三苯基膦，在含 DBU 与醇例如甲醇的甲苯内予以羧基化。若使用甲醇时，可得到甲酯 I 和 J。



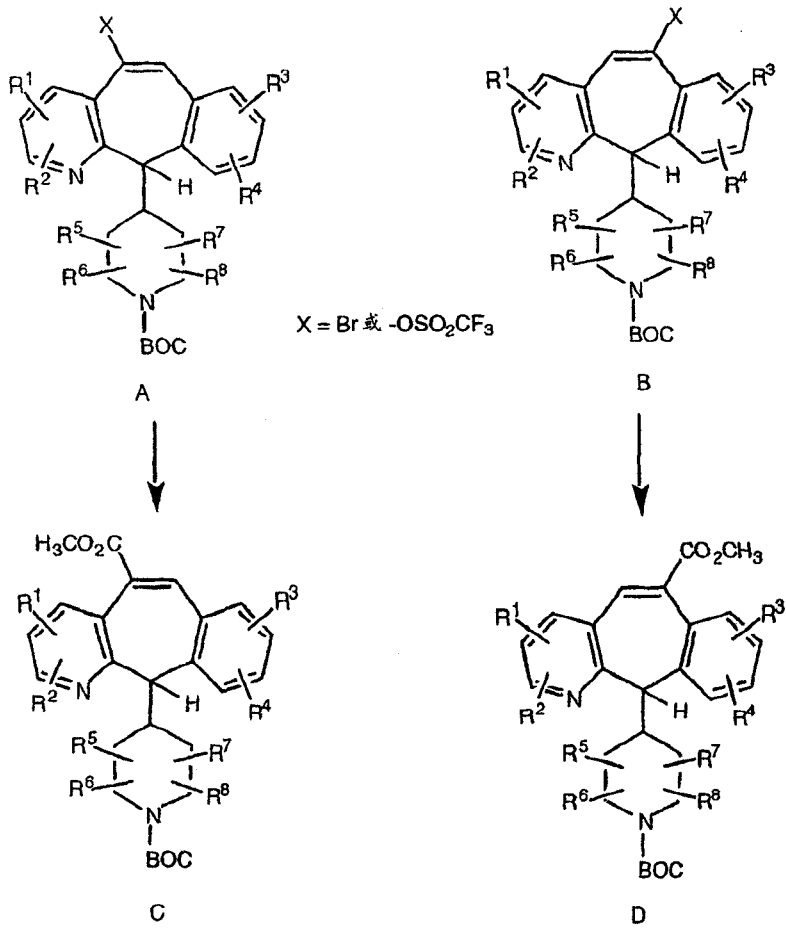
I 和 J 的酯官能可经还原成 K 和 L 的羟甲基官能。这可通过先用 TFA 或 HCl - 二氧杂环己烷脱除掉保护基 BOC，然后用还原剂例如 DIBAL - H 予以还原，接着用重碳酸二 - 叔丁酯再导入 BOC 基而直接完成。或者，用 LiOH 和水将酯官能水解，接着用柠檬酸中和。然后将所得羧酸转化成容易还原的官能基，例如混合酸酐或酰基咪唑。这通过将所得碳环酸用氯甲酸酯反应形成混合酸酐或与羰基二咪唑反应形成酰基咪唑 (Synlett.(1995),839) 而完成。将所得活化羧酸用 NaBH_4 在溶剂例如甲醇，乙醇或 THF 水溶液还原。



K 和 L 的羟基官能通过适宜的磺酰氯在含有碱例如三乙胺的二氯甲烷中反应而转化成离去基例如甲烷磺酸酯或芳基磺酸酯，例如甲苯磺酸酯。磺酸酯脱离基可用亲核剂如胺类予以置换。亲核剂也可以是碱性杂环例如咪唑或被取代的咪唑。在咪唑的情况中，是先用 NaH 在 DMF 中形成咪唑阴离子，然后与上述磺酸酯反应。用亲核剂置换磺酸酯得到 O 和 P，它们可通过先脱除掉 BOC 保护基，然后以本技术领域熟知的方法在所得胺上形成合意的酰胺，脲，氨基甲酸酯或磺酰胺而转化成本发明式 1.0 化合物。

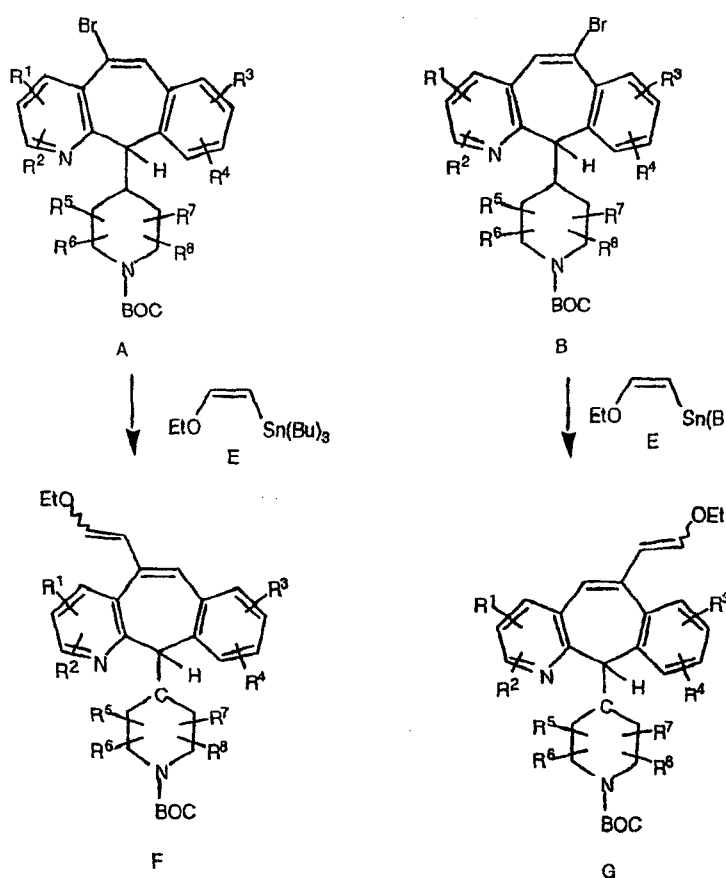


流程 15: 亚甲基吡啶的制备

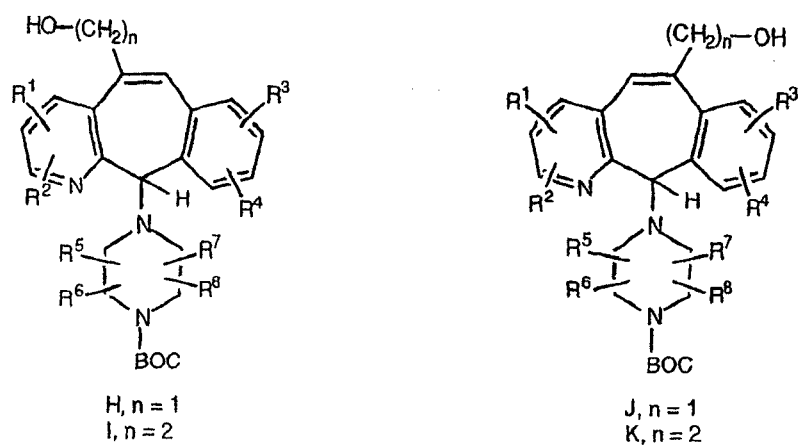


将乙烯基卤化物或乙烯基三氟甲烷磺酸酯中间体 A 与 B, (在其他通用流程中说明) 用 CO 气体在约 100psi 压力和 80°C 至 100°C 的温度下使用钯催化剂例如 PdCl_2 和三苯膦在含 DBU 与醇例如甲醇的甲苯中予以羰基化。若使用甲醇时, 得到甲基酯 C 和 D。按在对一-亚甲基哌嗪的通用流程中对中间体 I 和 J 所述的, 将中间体 C 和 D 反应而得本发明式 1.0 化合物。

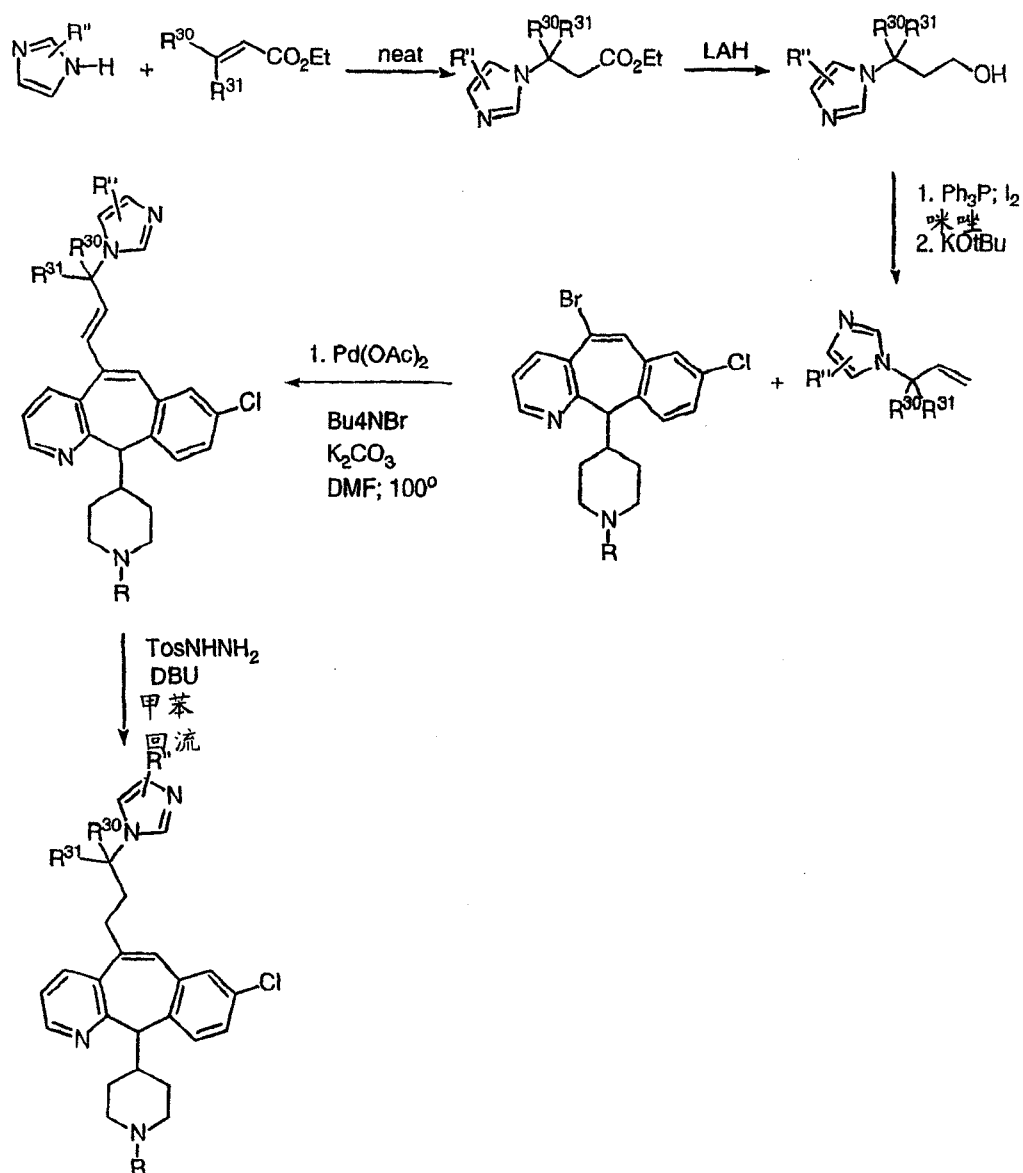
流程 15a:



或者, 中间体 A 和 B 可与锡乙烯基醚 E, 在 PdCl_2 存在下反应, 如在 Tetrahedron, (1991), 47, 1877 中所述的, 而得乙烯基醚 F 和 G (流程 15a)。使 F 和 G 静置到可由 NMR 看到醛 (至少两星期), 然后与 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, KI 接着 NaBH_4 反应, 如在 J. Chem. Soc., Perkin, Trans., (1984), 1069 和 Tet. Lett. (1988), 6331 中所述的, 产生混合物 H, I 与 J, K。将中间体 H 和 J 如在对一亚甲基哌嗪所用通用程序中对中间体 K 和 L 所述的予以分离和反应而得本发明式 1.0 化合物。

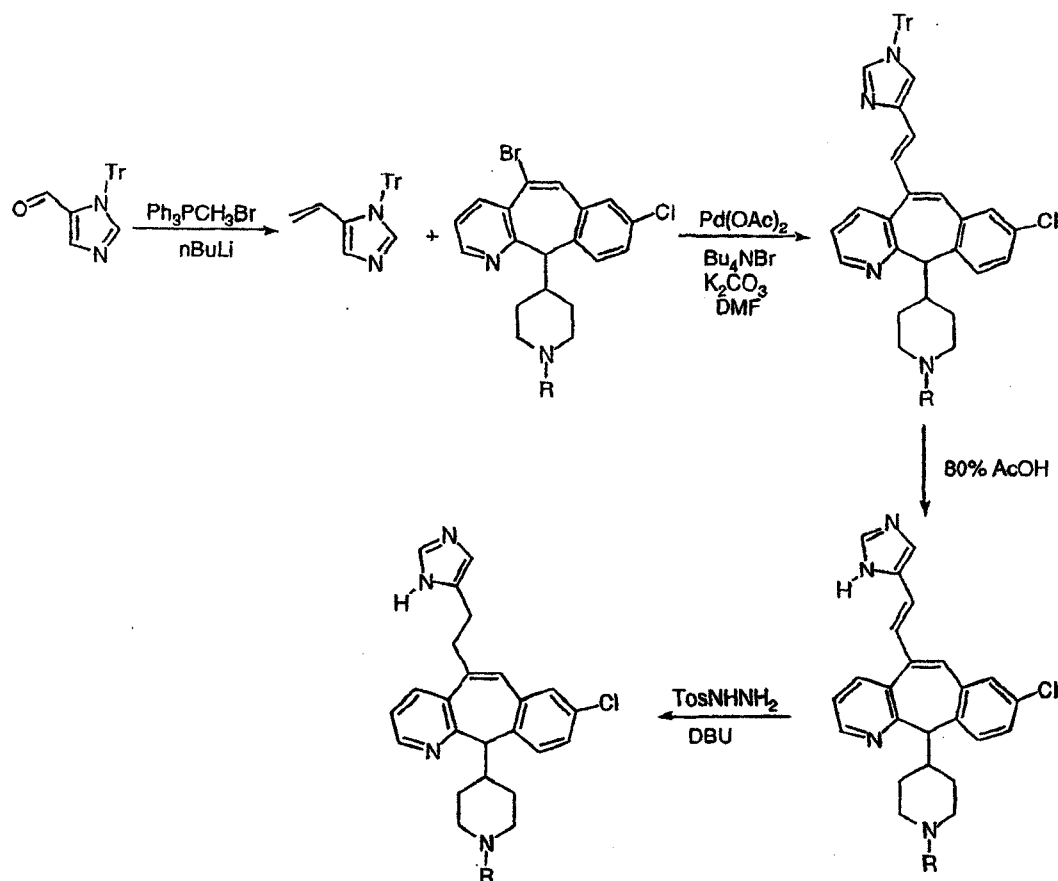


流程 16: 在亚甲基链上分支



沿链上具有取代的化合物可用被取代的丙烯酸乙酯衍生物起始合成。跨烯烃的咪唑加成接着还原得到末端烯烃，其可在 Heck 反应条件下加成到经适宜取代的乙烯基溴化物。将该二-取代烯烃选择性还原得到饱和衍生物（流程 16）。

流程 17: C-键联咪唑

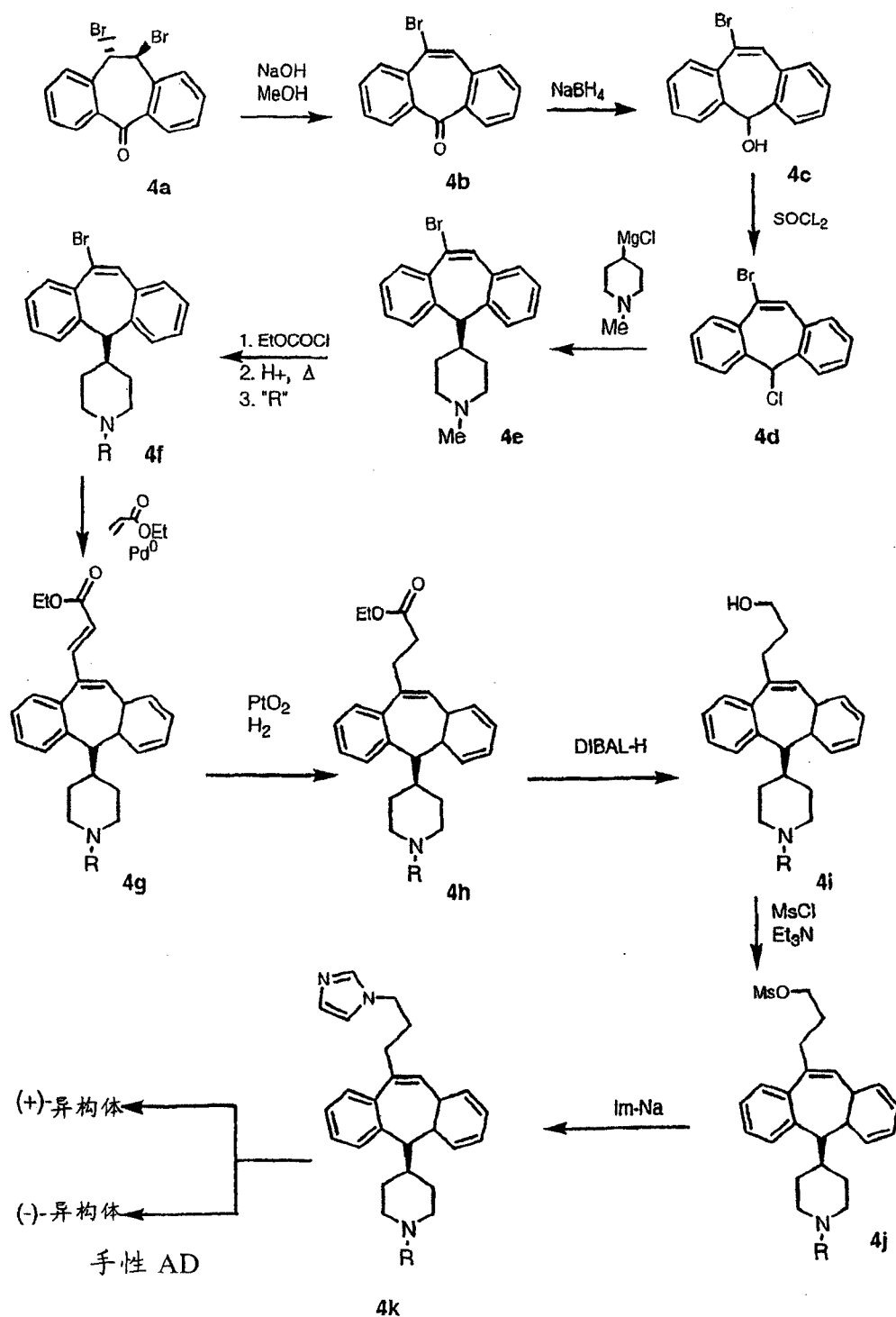


C-键联咪唑的合成是通过经适宜取代的乙烯基咪唑与适宜的乙烯基溴化物的 Heck 反应而进行的。将所得二-取代烯烃选择性还原得到目标化合物。用经差别 N-取代咪唑可进行类似的程序得到 N-烷基咪唑衍生物（流程 17）。

环庚烷基化合物

本领域技术人员都了解由式 1.0 所表示的其中 a, b, c 或 d 为 C 的本发明化合物可根据下列流程予以制备:

流程 18: 环庚烷基类似物的制备



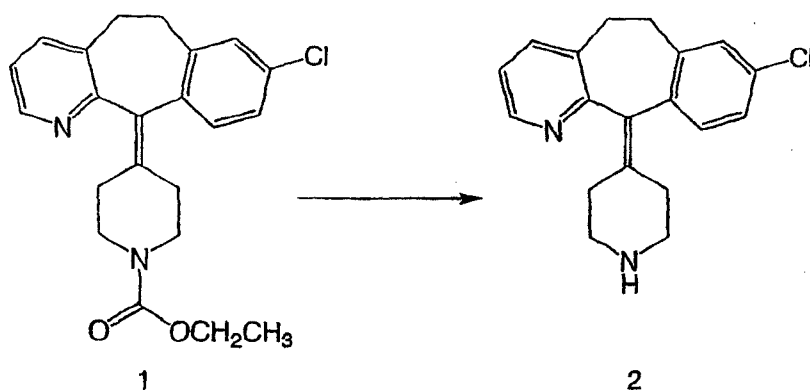
三环状乙烯基溴氮杂酮 4b 是按 Ruparb 等人.(J. Med. Chem. 1989, 32, 2261-2268) 中所述制得。将酮还原成为醇 4c 是用 NaBH_4 进行。将该醇转化为氯化物 4d, 然后用 4-甲基哌啶格氏试剂处理得到哌啶衍生物 4e。

用氯甲酸乙酯处理接着酸水解完成脱甲基化及随后衍化（亦即，磺酰化，酰化及氨基甲酰化等）。在环庚烷三环桥头上有 3-碳取代咪唑部分的化合物的制备是以类似于流程 3 中所述方式进行。

中间体与实施例的制备

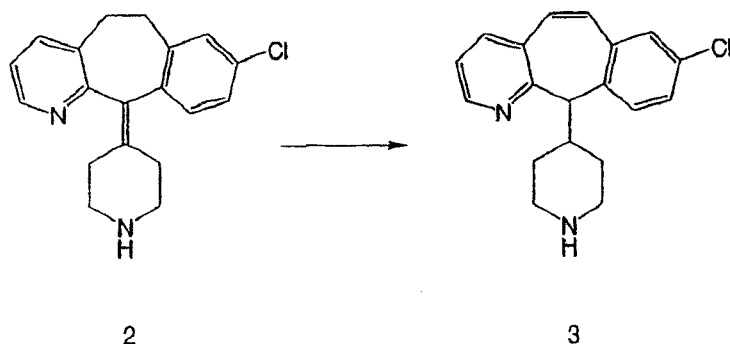
制备例 1

步骤 A 化合物 (2) 的制备



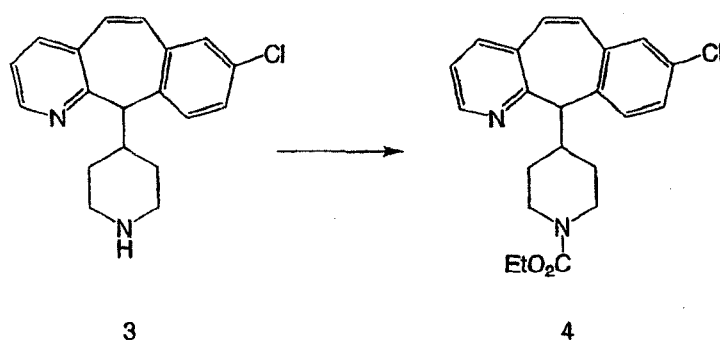
将 Loratadine® (448 克, 1.17 摩尔) 置于 2 升 70% HCl 水溶液 (1.4 升浓 HCl/600 毫升 H₂O) 中回流 12 小时。然后将反应混合物冷却并倒在冰中。接着用 950 毫升 50% NaOH 予以碱化, 然后用 CH₂Cl₂ 萃取 (1×4 升, 及 2×2.5 升)。有机相经用盐水洗涤后, 以 Na₂SO₄ 和 MgSO₄ 干燥, 再过滤。之后, 脱除掉所有挥发物而得 368 克标题化合物 (2)。MH⁺ = 311

步骤 B 化合物 (3) 的制备



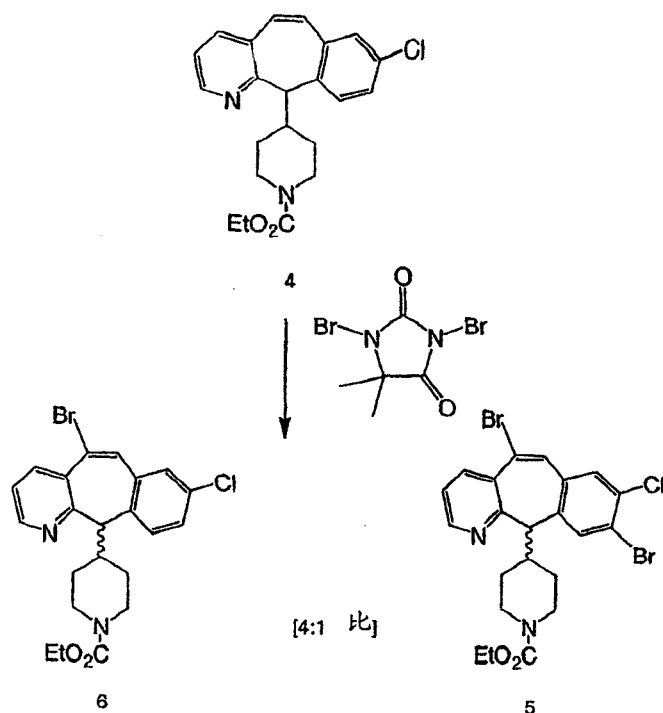
在制备例 1, 步骤 A 的标题化合物 (363 克, 1.17 摩尔) 中在 N_2 下加入三氟甲烷磺酸 (1.8 千克)。在 $170^\circ C$ 下回流反应混合物。以 1H NMR 监测反应的进展。4 天之后, 反应只达 63% 完成率。8 天后, 根据 1H NMR, 反应达到 80% 完成率; 因此加入另一份 130 毫升 CF_3SO_3H 并持续回流 24 小时。然后, 将其倒在冰中并用 800 毫升 NaOH (50%) 碱化及用 CH_2Cl_2 萃取二次 (1×8 升, 接着 1×7 升)。将有机相合并, 用 H_2O 洗涤及滤过硅藻土 (Celite)。之后以 $MgSO_4$ 和 Na_2SO_4 干燥, 再滤经硅藻土。将滤液浓缩而得黑棕色半固体, 将其预吸附在 600 克硅胶上, 再于 2.3 千克硅胶上用 5% $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (氨饱和) 接着用 10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (氨饱和) 洗脱进行层析分离而得 102 克固体标题化合物 (3)。mp = $73-75$; MS(FAB)m/z 483(MH⁺)。

步骤 C 化合物 (4) 的制备



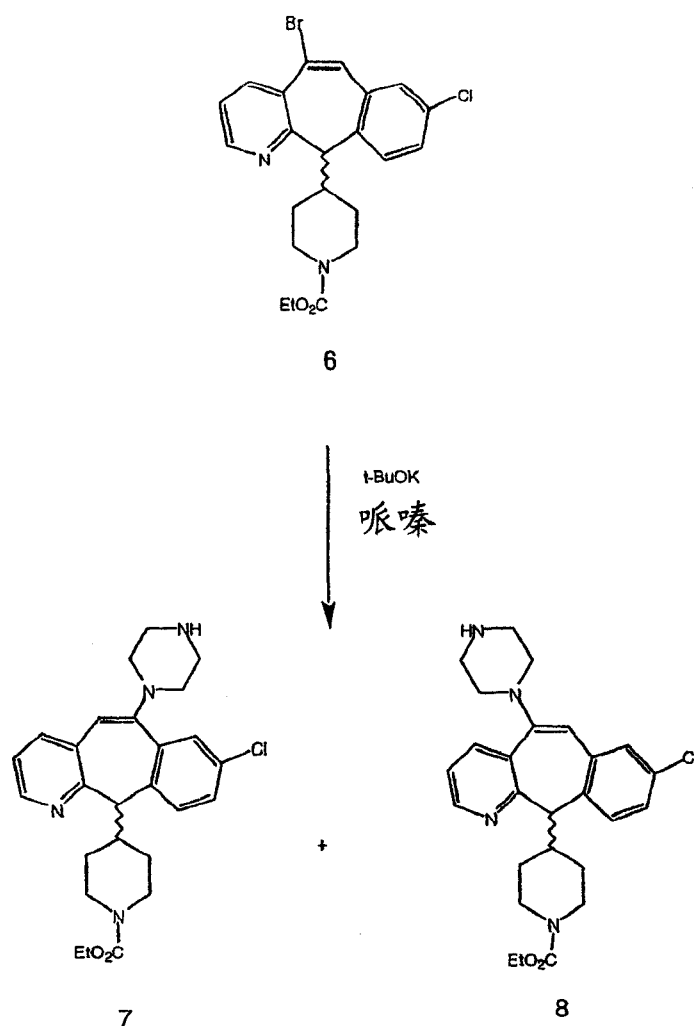
在制备例 1, 步骤 B 标题化合物 (145 克) / 1 升 CH_2Cl_2 溶液在 $0^\circ C$ 下滴加入氯甲酸乙酯 (55 毫升)。在室温下搅拌反应混合物过夜。再用 1 升 CH_2Cl_2 稀释并与 2 升稀 $NaHCO_3$, pH~7-8 一起搅拌。分出有机层并以 $MgSO_4$ 和 Na_2SO_4 脱水, 过滤及浓缩而得 174 克棕黑色胶状物。以硅胶柱层析法, 用 20 ~ 60% 乙酸乙酯 - 己烷洗脱纯化而得标题化合物 (4)。MS(FAB)m/z 383(MH⁺)。

D. 化合物 (6) 和 (5) 的制备



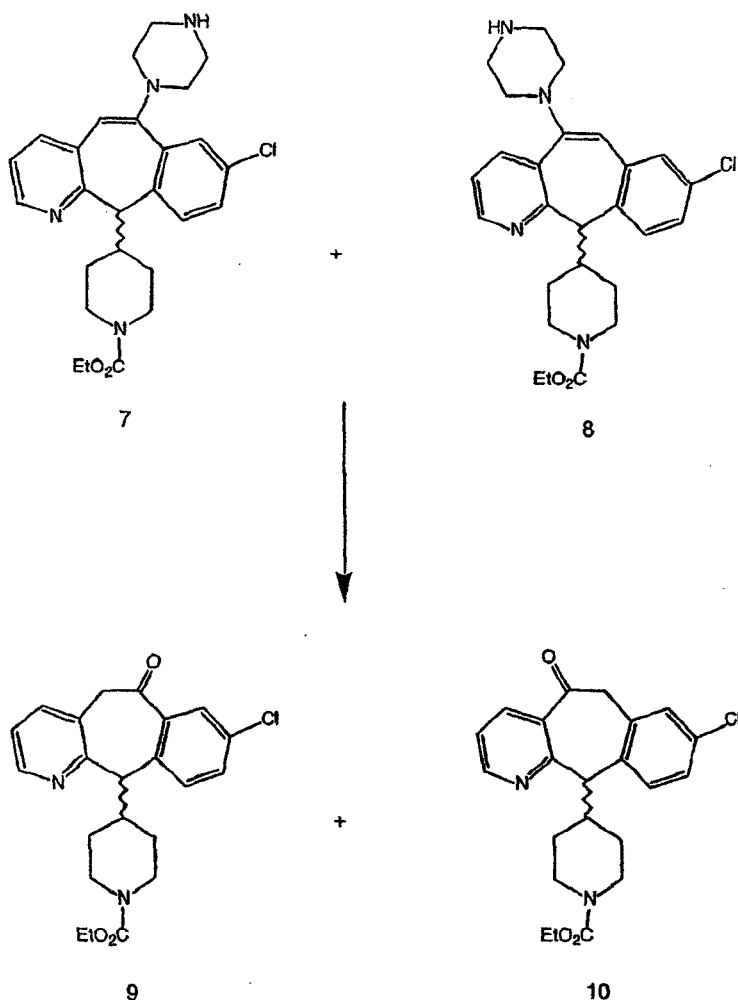
将制备例 1, 步骤 C 标题化合物 (251 克, 0.65 摩尔) 溶解在 1.65 升 CH_2Cl_2 中, 然后加入二溴二甲基乙内酰脲 (132 克, 0.462 摩尔)。搅拌溶液直到体系均匀为止。将溶液在 N_2 气氛下冷却到 0°C 并于 37 分钟期间加入 174 毫升的 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 同时将温度保持在 -1 至 1°C 之间。搅拌反应混合物 3 小时, 冷却到 -10°C 并用 50% NaOH (170 毫升) 予以碱化, 将温度保持在 1°C 以下。用 CH_2Cl_2 萃取水相后, 以 MgSO_4 脱水, 干燥浓缩而得 354 克黄色泡沫状物, 将其在硅胶上用 10 - 50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱进行层析分离而得 50 克化合物 (5) (14% 产率) 和 147 克合意的标题化合物 (6) (49% 产率)。化合物 (6) MS m/z (相对强度 (rel intens)) 462(MH^+); 化合物 (5) MS m/z (相对强度) 542(MH^+)。

E. 化合物 (7) 和 (8) 混合物

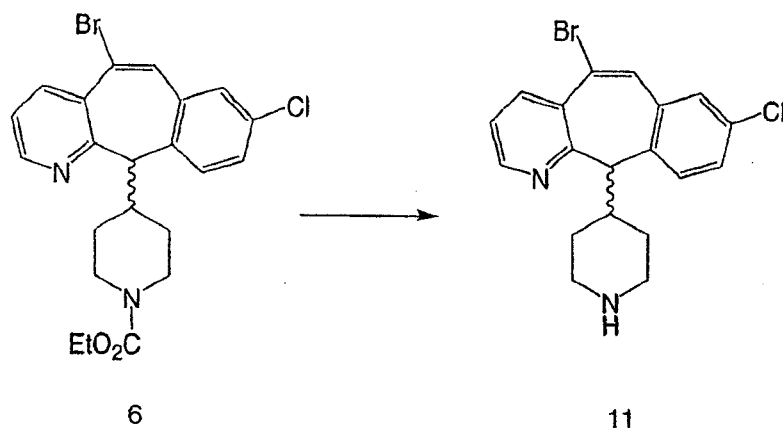


在哌嗪 0.186 克 (2.2 毫摩尔, 5 当量) / 5 毫升 THF 溶液中加入 0.20 克 (0.4 毫摩尔) 化合物 6 (得自制备例 1, 步骤 D)。在室温下搅拌反应物到各物皆溶解为止。在此混合物中一次加入叔丁醇钾 (0.243 克, 2.1 毫摩尔, 5 当量)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。通过旋转蒸发脱除所有的 THF 并将所得粗产物通过快速层析法用 3 - 4% (10% CH₃OH; NH₄OH 饱和) - CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得标题化合物 (7) 和 (8) 的混合物。FAB m/z 467(MH⁺)。

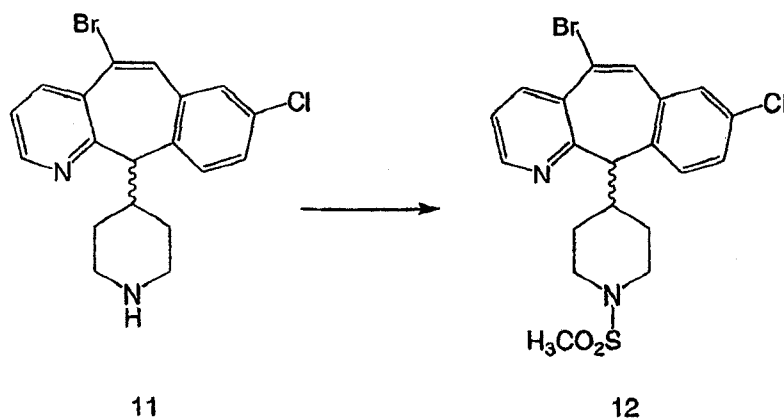
F. 化合物 (9) 和 (10) 的混合物



将制备例 1, 步骤 E 的混合物 (43.6 克) 在 100 毫升浓 HCl 中于室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒在冰中并用浓 NH₄OH 予以碱化后, 用 CH₂Cl₂ 萃取而得化合物 (9) 和 (10) 的混合物。MS(FAB) m/z 399(MH⁺)。

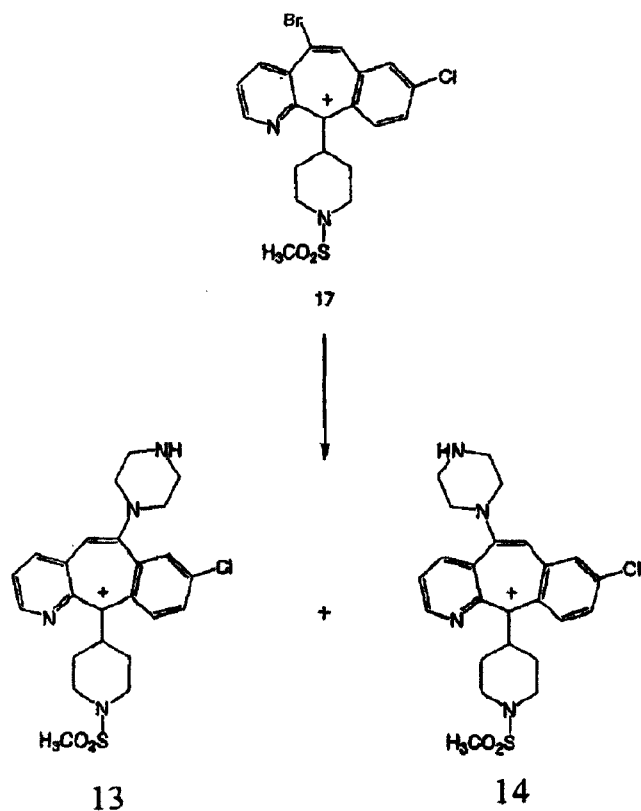
制备例 2A. 化合物 (11)

按制备例 1, 步骤 A 中所述相同方式将得自制备例 1, 步骤 D 的化合物 6 (10 克, 21.7 毫摩尔) 水解而得标题化合物 (11)。MH⁺ = 389。

B. 化合物 (12)

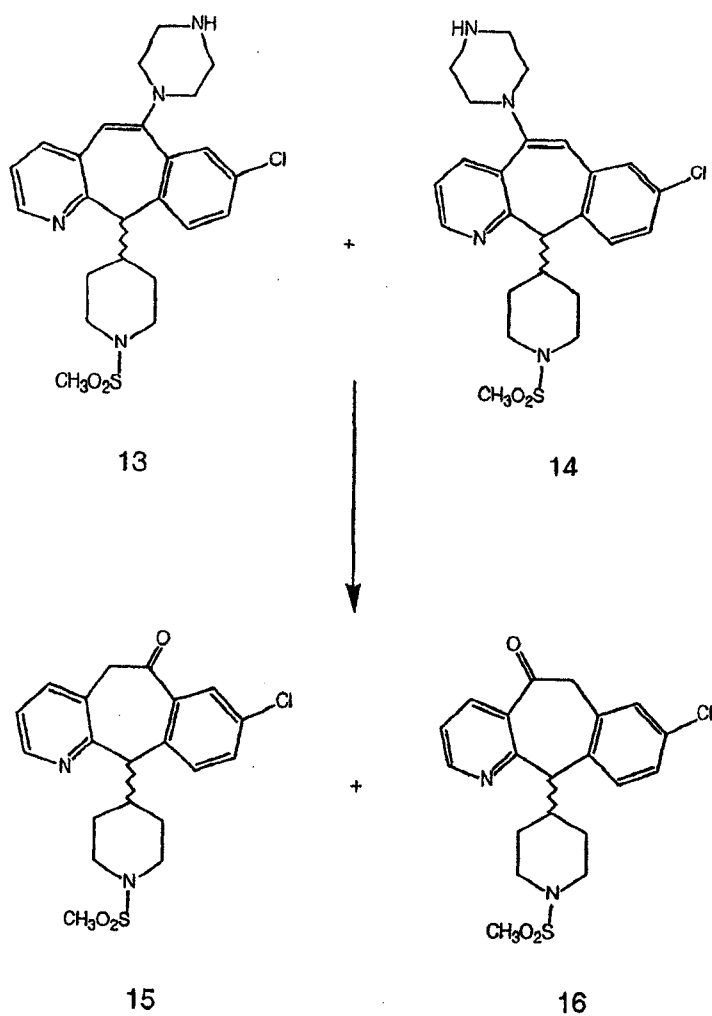
在溶解在无水二氯甲烷 (100 毫升) 中的得自制备例 2, 步骤 A 的胺产物 (20 克, 0.5 摩尔) 和三乙胺 (10.4 克, 14.4 毫升, 1.02 摩尔) 中加入甲烷磺酰氯 (8.8 克, 6 毫升, 0.77 摩尔)。在室温下搅拌过夜后, 用二氯甲烷稀释该溶液, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤及以无水硫酸镁脱水。过滤及真空浓缩得到粗产物, 将其在硅胶柱上, 用 1% CH₃OH (氨饱和) -CH₂Cl₂ 洗脱进行快速层析法纯化而得标题化合物 (12)。MS(FAB) m/z 469(MH⁺)。

步骤 C 化合物 (13) 和 (14) 的制备

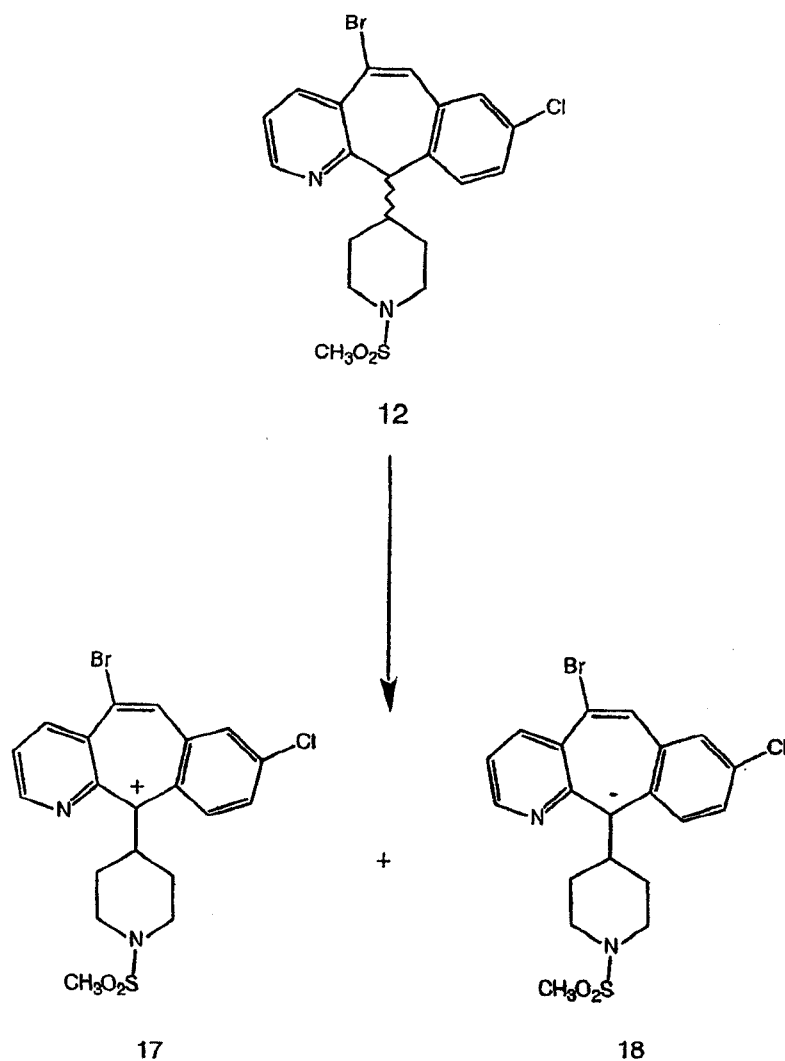


按制备例 1, 步骤 E 的相同方式处理来自制备例 2, 步骤 B 的产物 (21.25 克, 45.3 毫摩尔) 而得 22.2 克化合物 (13) 和 (14) 的混合物, $\text{MS}(473)(\text{MH}^+)$.

D. 化合物 (15) 和 (16) 的制备



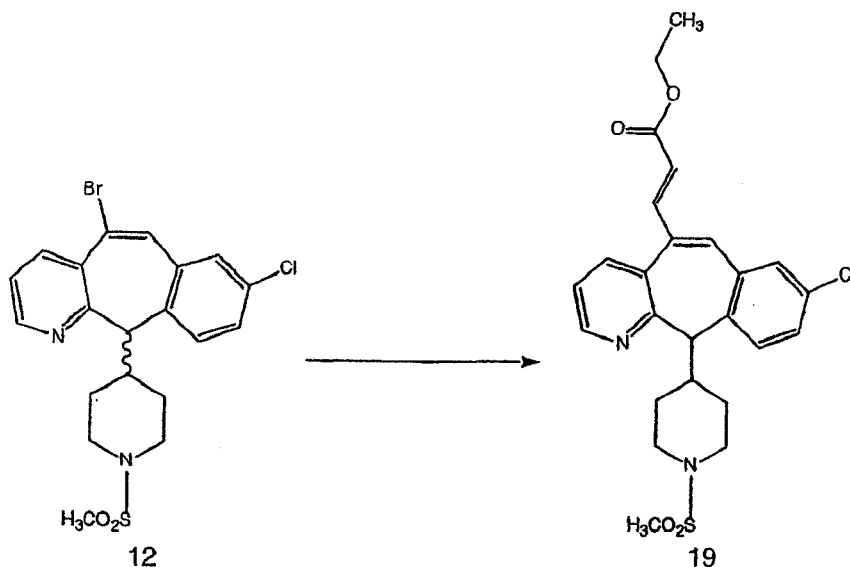
将制备例 2, 步骤 C 的产物 (22.5 克) 溶解在 150 毫升浓 HCl 中并搅拌 16 小时。将反应混合物倒在冰中, 用浓 NH_4OH 碱化后, 以 CH_2Cl_2 萃取而得化合物 (15) 和 (16) 的混合物 MS(FAB) m/z 405(MH^+)。

E. 化合物 (17) 和 (18) 的制备

将制备例 2, 步骤 B 化合物以 HPLC 使用 Chiralpack AD 柱用 40 - 50% 异丙醇: 60 - 50% 己烷-0.2% 二乙胺洗脱分离而得对映异构体胺 (17) 和 (18)。

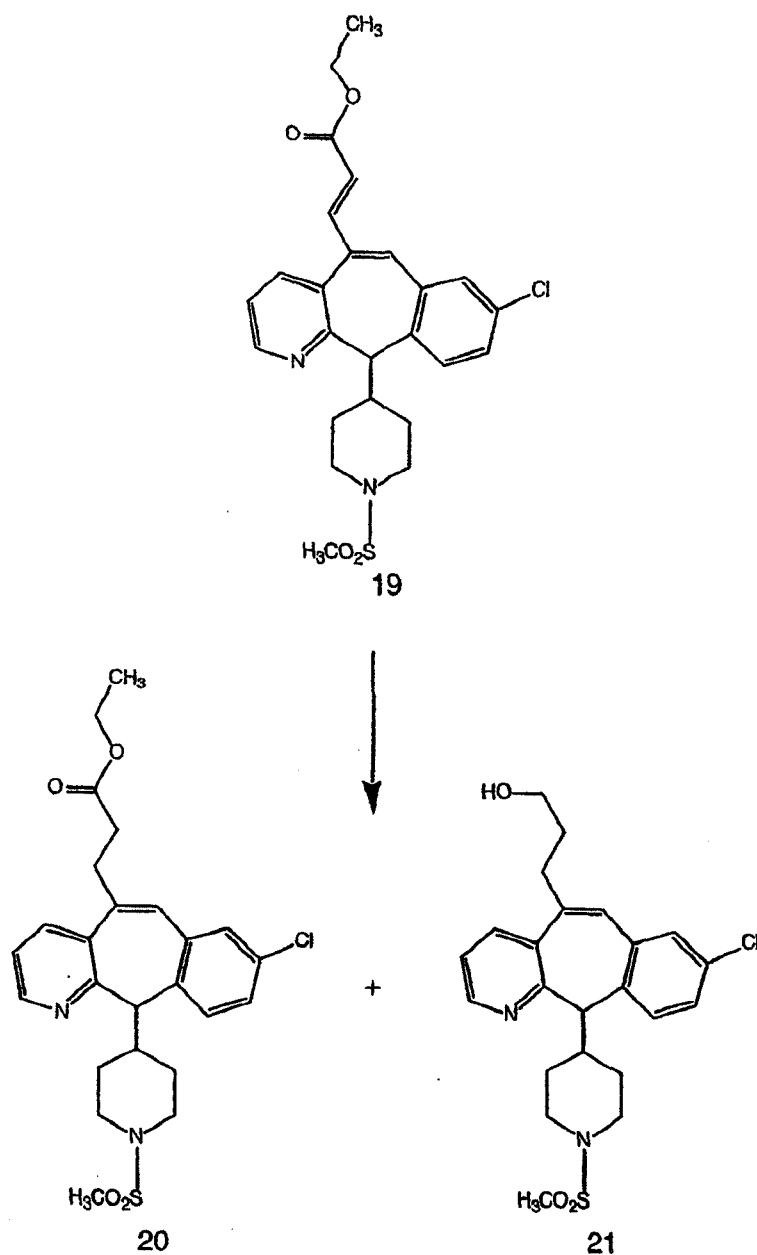
化合物 17: mp = 118 - 119; $[\alpha]_D^{22} = +136.9^\circ$ (9.00 毫克/2 毫升, MeOH); MS(FAB) m/z 469(MH⁺)。

化合物 18: mp = 119 - 120; $[\alpha]_D^{22} = -178.2^\circ$ (9.90 毫克/2 毫升, MeOH); MS(FAB) m/z 469(MH⁺)。

制备例 3A. 化合物 (19)

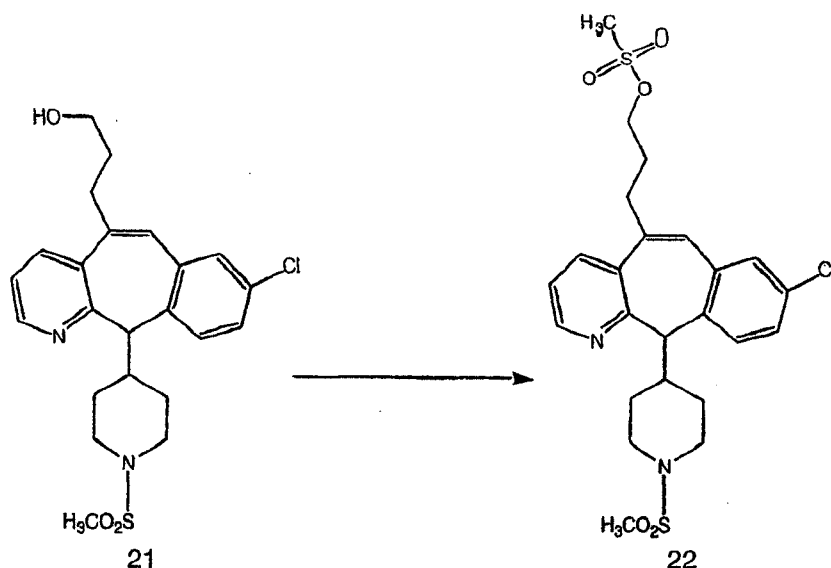
在制备例 2, 步骤 B 标题化合物 (2.0 克, 4.3 毫摩尔) /DMF (50 毫升) 溶液中在氮气氛下, 加入三乙胺 (17 毫升), 丙烯酸乙酯 (2.5 毫升), 碳酸钾 (3 克, 21.4 毫摩尔), 溴化四丁铵 (2.8 克, 8.6 毫摩尔) 和乙酸钼 (II) (0.1255 克, 0.56 毫摩尔)。将所得混合物加热到 100 °C, 搅拌 4 小时, 然后冷却到室温并脱除掉溶剂。在剩余物中加入 CH_2Cl_2 和水, 再用 CH_2Cl_2 萃取混合物。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干。粗产物用预-吸附快速氧化硅柱层析法, 以 30-50% 乙酸乙酯-己烷梯度洗脱纯化而得标题化合物 (19)。MS 487 (MH^+)。

步骤 B 化合物 (20) 和 (21) 的混合物



在制备例 3, 步骤 A 标题化合物 (6.4 克, 13 毫摩尔) / 乙醇 (500 毫升) 溶液中, 加入氯化铜 (0.96 克, 9.7 毫摩尔)。将反应冷却到 0℃。分数份地, 加入硼氢化钠 (4.97 克, 131 毫摩尔)。在室温下搅拌反应过夜。加入另一份硼氢化钠 (2.46 克, 65 毫摩尔) 并再搅拌反应 2 小时, 然后脱除掉溶剂。在剩余物中加入饱和碳酸氢钠并用 CH_2Cl_2 萃取该混合物。将有机层以硫酸钠脱水, 过滤及浓缩至干而得还原酯 (20) 与醇 (21) 标题化合物的混合物。将此粗混合物不纯化即用于下一步骤中。

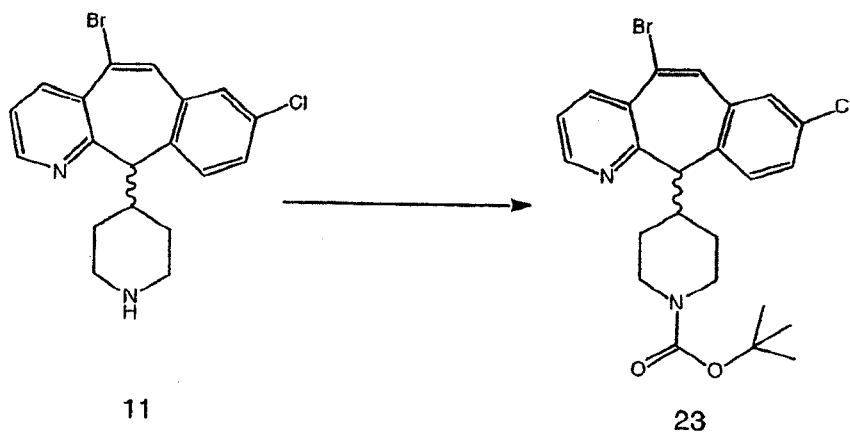
步骤 C 化合物 (22) 的制备



在制备例 3, 步骤 B 产物 (5.74 克) / CH_2Cl_2 (100 毫升) 溶液中加入三乙胺 (2.4 毫升)。慢慢地加入甲烷磺酰氯 (0.8 毫升) 并在室温下搅拌混合物过夜。在反应中加入饱和碳酸氢钠后, 用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干。在 Biotage[®] 柱上, 用 30% 乙酸乙酯- CH_2Cl_2 洗脱分离粗产物混合物而得合意的标题化合物 (22)。MS 525(MH^+)。 (回收的未反应酯 (20))。

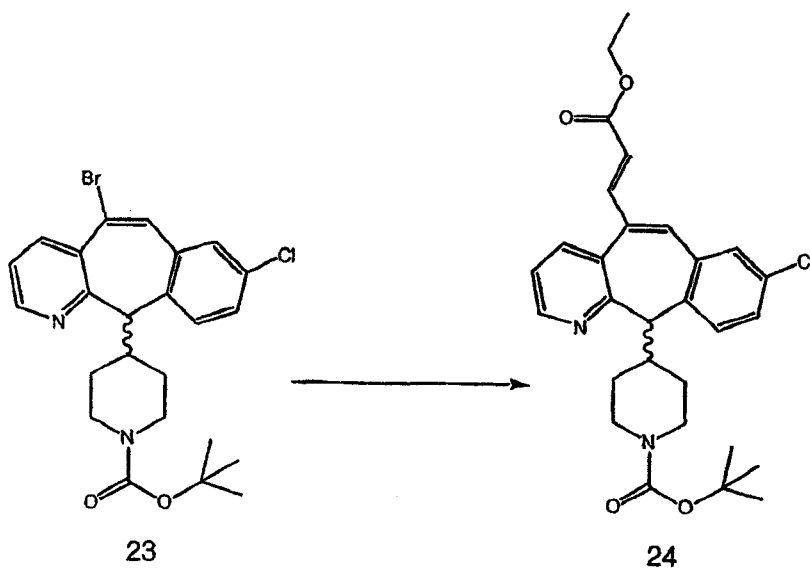
制备例 4

A. 化合物 (23)



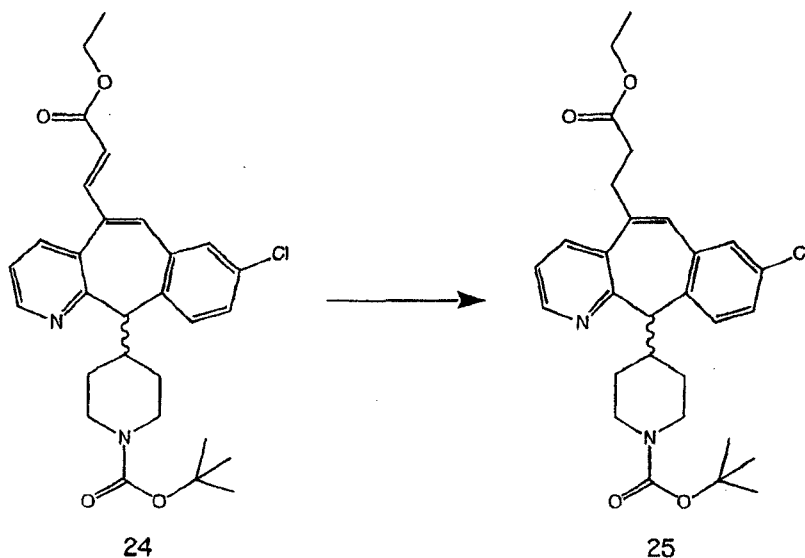
在制备例 2, 步骤 A 标题化合物 (11) (20 克, 51.32 毫摩尔) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (400 毫升, 50:1) 中的溶液中加入重碳酸二-叔丁酯 (16.8 克, 77.0 毫摩尔)。将 pH 调到 9 并搅拌混合物 4 小时。脱除溶剂后, 加入水。用 CH_2Cl_2 萃取混合物。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干而得标题化合物 (23)。MS 491(MH^+)。

B. 化合物 (24)



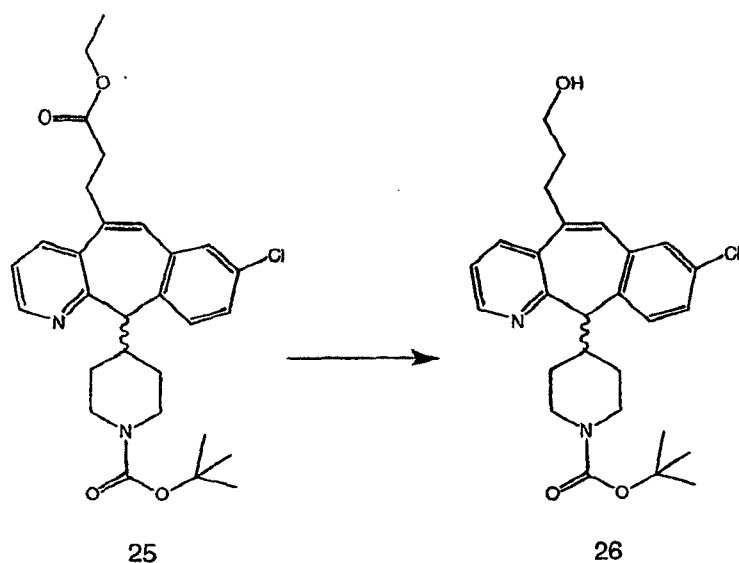
按制备例 3, 步骤 A 的相似程序制备标题化合物 (24)。MS 509(MH^+)。

C. 化合物 (25)



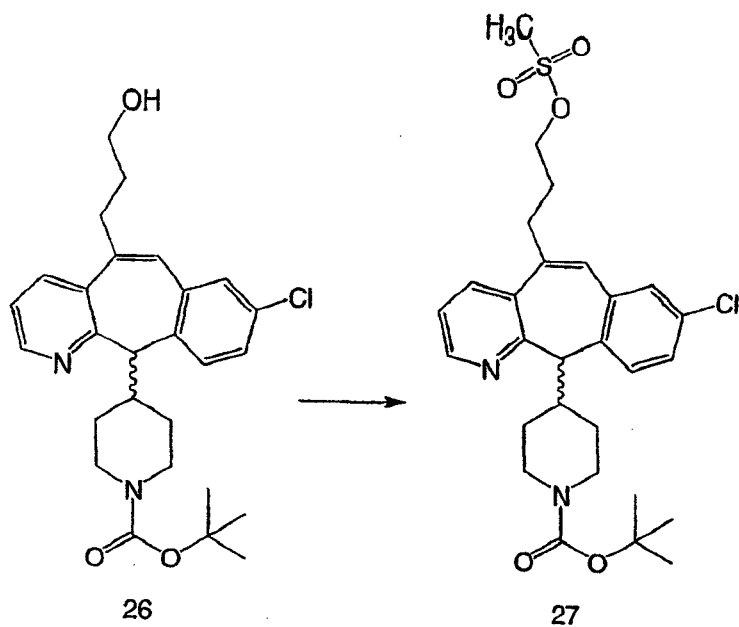
在制备例 3, 步骤 B 标题化合物 (19.62 克, 38.5 毫摩尔)/乙醇 (150 毫升) 溶液中加入氧化铂 (IV) (1.962 克)。在室温 H_2 气球压力气氛下搅拌反应过夜。在监测该反应之后, 再加入 2 重量%氧化铂 (IV) 并再于 H_2 气球压力气氛下搅拌反应 6 小时。将混合物滤过硅藻土并浓缩至干而得白色固体化合物 (25)。MS 511(MH^+)。

步骤 D 化合物 (26) 的制备



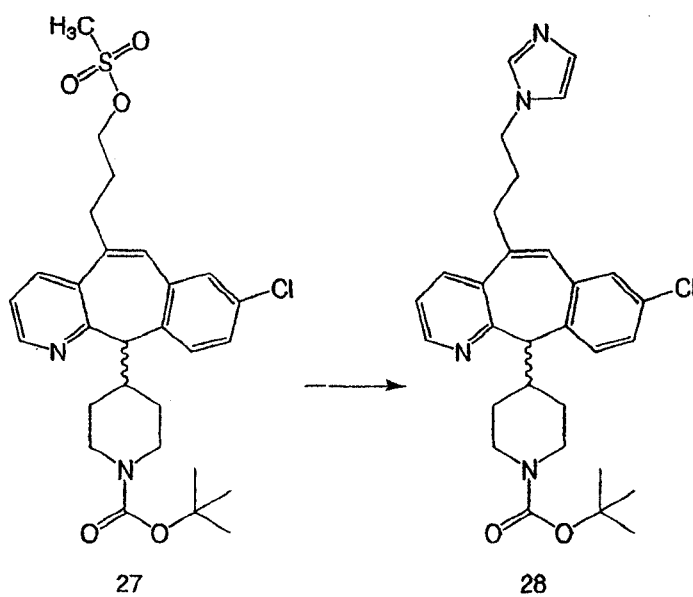
将制备例 3, 步骤 C 产物 (2.0 克, 3.9 毫摩尔) 溶在 THF (30 毫升) 中并在冰浴中冷却到 $0^{\circ}C$ 。在反应中加入氢化二异丁基铝 (7.8 毫升, 7.8 毫摩尔)。搅拌反应并使其到室温过夜。反应并未进行到完全。让混合物在冰浴 ($0^{\circ}C$) 中冷却并加入新鲜的氢化二异丁基铝/甲苯 (7.8 毫升)。在再搅拌反应 4 小时后, 反应仍未完全。将反应混合物冷却到 $0^{\circ}C$, 并加入另一份 3.9 毫升氢化二异丁基铝。再搅拌反应 3 小时。然后用乙酸乙酯: 10%柠檬酸, 和 1.0N NaOH 萃取粗反应混合物。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干而得所需标题化合物 (26)。MS 471(MH^+)。

步骤 E 化合物 (27) 的制备



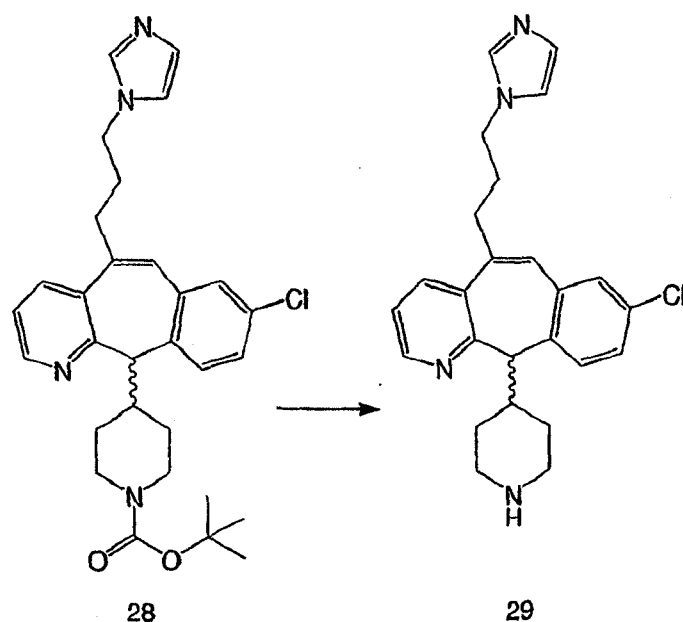
按制备例 3, 步骤 C 所述类似程序制备标题化合物 (27)。MS 549(MH^+)。

步骤 F 化合物 (28) 的制备

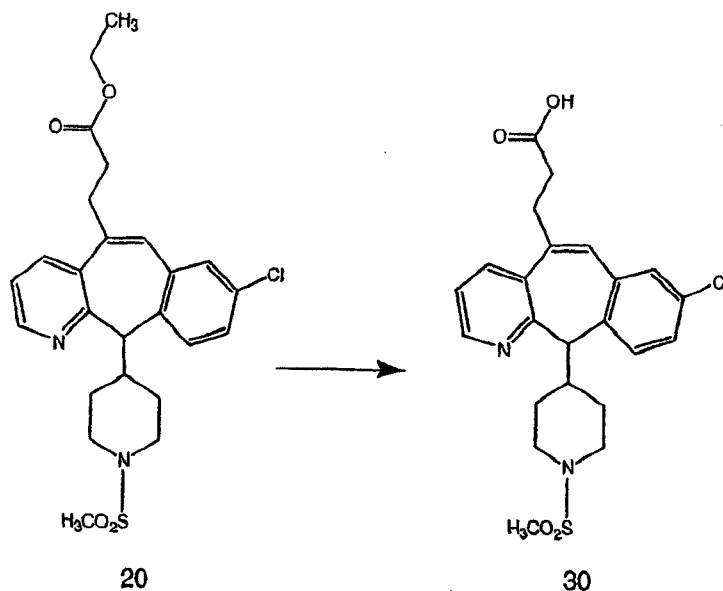


在制备例 4, 步骤 E 标题化合物 (1.6 克, 3.01 毫摩尔) /DMF (50 毫升) 溶液中加入咪唑基钠 (Aldrich) (0.407 克, 4.52 毫摩尔)。将反应混合物加热到 90°C 2 小时。将反应冷却并脱除 DMF。加入饱和碳酸氢钠并用 CH_2Cl_2 萃取混合物。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干。将粗产物以柱层析用 2% CH_3OH : 氨饱和- CH_2Cl_2 洗脱纯化而得标题化合物 (28)。MS 519(MH^+)。

步骤 G 化合物 (29) 的制备



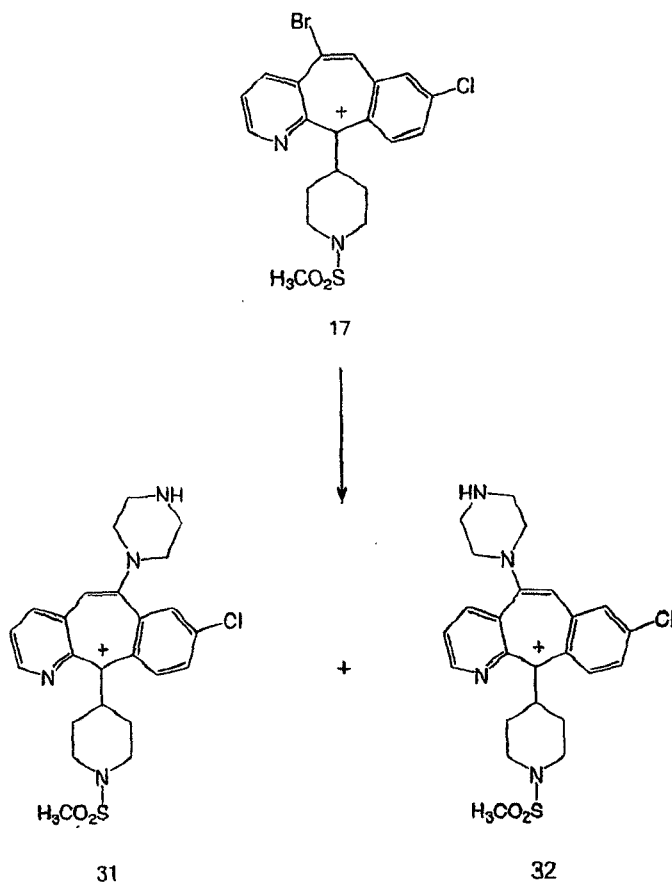
将制备例 4, 步骤 F 的产物 (0.55 克, 1.08 毫摩尔) 溶在 4N 二氧杂环己烷/HCl (20 毫升) 中。在室温下搅拌反应混合物 3 小时后, 浓缩至干而得淡黄色固体标题化合物 (29)。HRMS 419(MH^+)。

制备例 5A. 化合物 (30)

将制备例 3, 步骤 B 的化合物 (20) (0.67 克, 1.37 毫摩尔) 溶解在 THF (5 毫升) 中。在该混合物中加入 1N NaOH (6.9 毫升) 并在室温下搅拌所得溶液过夜。将反应混合物浓缩, 用 10% 柠檬酸 (w/v) 酸化并用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤及浓缩至干而得黄色固体标题化合物 (30)。Mp 122.7 - 123.4°C; MS 461(MH^+)。

实施例 1

化合物 (31) 和 (32) 的制备



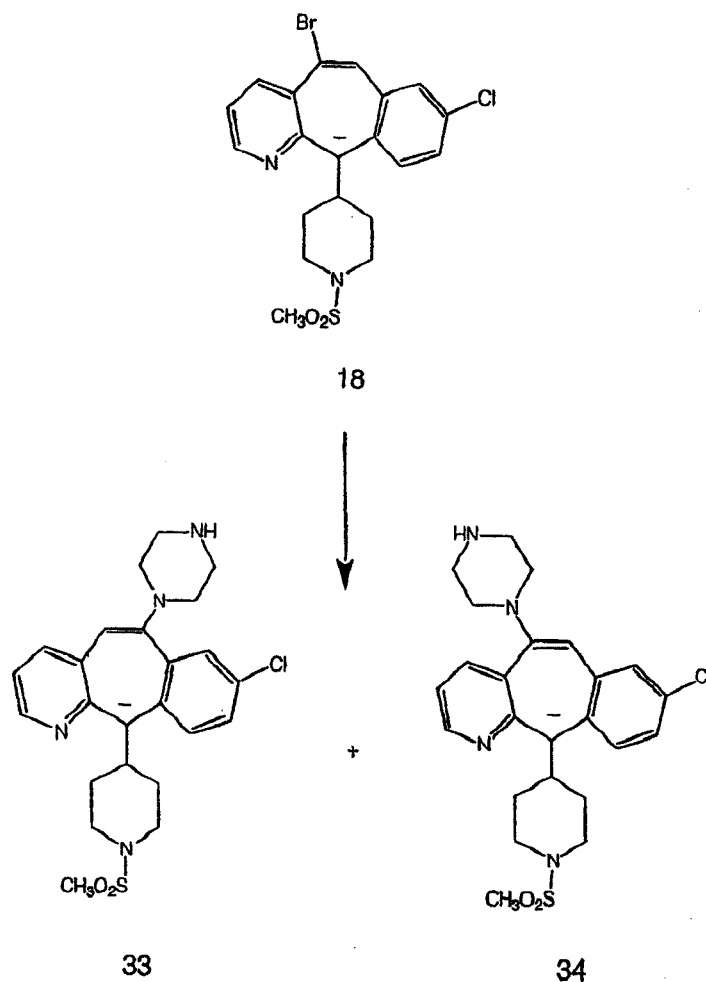
按制备例 1, 步骤 E 所述相同方式处理制备例 2, 步骤 E 化合物 (17) (0.31 克, 0.66 毫摩尔) 而得化合物 (31) 和 (32) 的混合物, 将其在 HPLC Chiralpack AD 柱上用 30% 异丙醇-70% 己烷-0.2% 二乙胺洗脱分离而得 0.04 克目标化合物 (31) 和 0.07 克目标化合物 (32)。

化合物 31: mp = 174 - 175; $[\alpha]_D^{22} = +96.0^\circ$ (3.6 毫克/2 毫升, CH_2Cl_2); MS(FAB) m/z 473(MH^+)。

化合物 32: mp = 173 - 174; $[\alpha]_D^{22} = +21.7^\circ$ (8.4 毫克/2 毫升, CH_2Cl_2); MS(FAB) m/z 473(MH^+)。

实施例 2

化合物 (33) 和 (34) 的制备



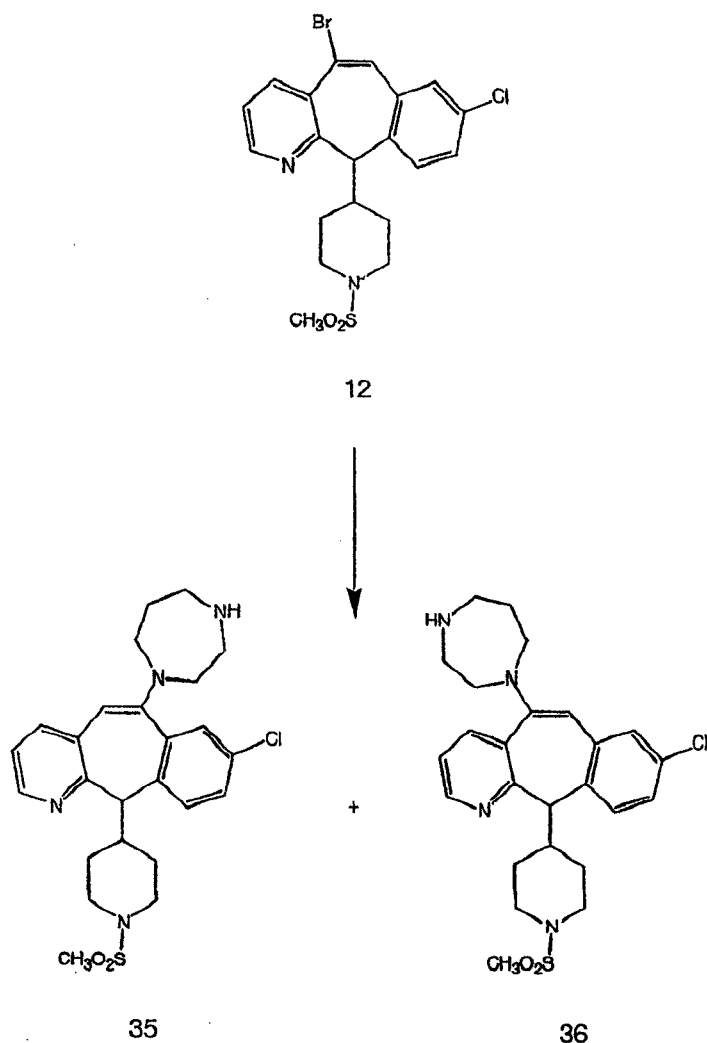
按上面实施例 1 的制备所述的, 将 0.31 克制备例 2 步骤 E 的化合物 (18) 转化成化合物 (33) 和 (34) 的混合物, 将其在 Chiralpack AD 柱上用 30% 异丙醇-70% 己烷-0.2% 二乙胺作为洗脱剂洗脱进行 HPLC 分离而得 0.12 克目标化合物 (33) 和 0.04 克目标化合物 (34)。

化合物 33: mp = 178 - 179; $[\alpha]_D^{22} = -30.5^\circ$ (9.5 毫克/2 毫升, CH_2Cl_2); MS(FAB) m/z 473(MH^+)。

化合物 34: mp = 172 - 173; $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$ (3.5 毫克/2 毫升, CH_2Cl_2); MS(FAB) m/z 473(MH^+)。

实施例 3

化合物 (35) 和 (36) 的制备



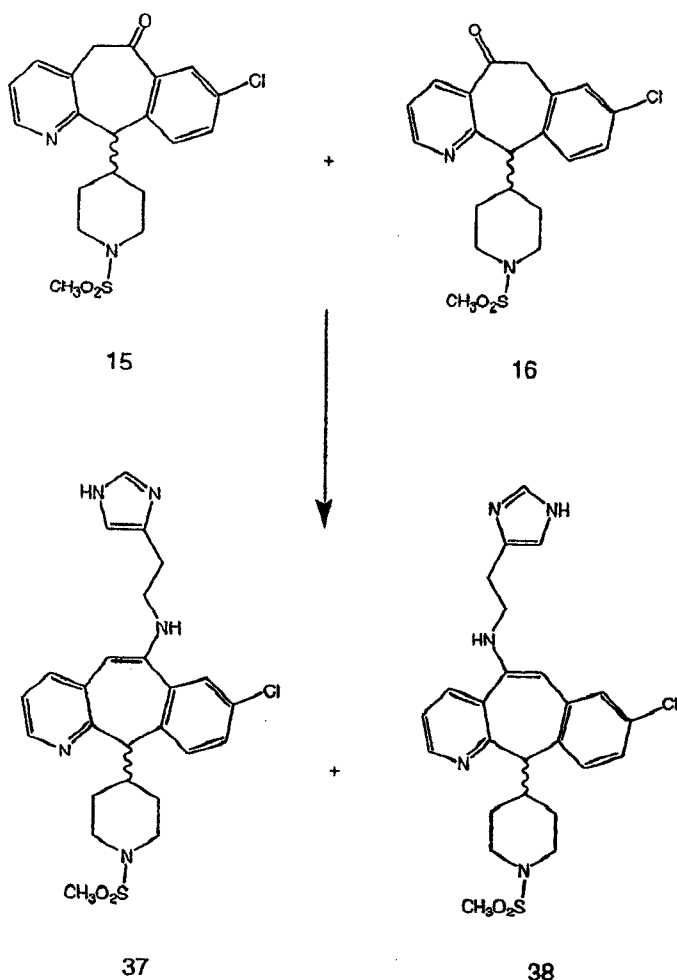
按制备例 1, 步骤 E 中所述相同方式处理制备例 2, 步骤 B 产物 (0.4 克, 0.86 毫摩尔), 取代高哌嗪 (homopiperazine) (Aldrich), 而得化合物 35 和 36 的混合物, 将其再以快速层析法, 用 10% CH_3OH : NH_3 饱和/ CH_2Cl_2 作为洗脱剂洗脱分离而得 0.13 克目标化合物 (35) 和 0.17 克目标化合物 (36)。

化合物 (35): $\text{mp} = 116 - 117$; $\text{MS}(\text{FAB}) \text{ m/z } 487(\text{MH}^+)$ 。

化合物 (36): $\text{mp} = 111 - 112$; $\text{MS}(\text{FAB}) \text{ m/z } 487(\text{MH}^+)$ 。

实施例 4

化合物 (37) 和 (38) 的制备



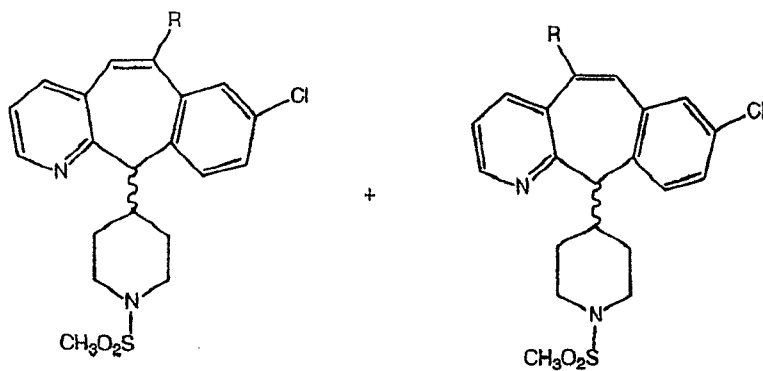
将制备例 2, 步骤 D 的酮 (0.50 克, 1.23 毫摩尔), Histamine[®] (0.21 克, 1.8 毫摩尔) 和对甲苯磺酸 (一水合物) 溶在无水甲苯 (40 毫升) 中并在迪安-斯达克阱装置中回流 24 小时。然后将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释并用 NaHCO₃ 萃取。之后将有机层以 MgSO₄ 脱水并浓缩至干。在硅胶上以快速层析法, 3% CH₃OH (NH₃ 饱和) - CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得 0.17 克 (28% 产率) 5-取代组胺加合物 (38) 为第一洗脱产物及 0.08 克 (13% 产率) 的 6-取代组胺加合物 (37) 为第二洗脱产物。

化合物 (37): mp = 124 - 125; MS(FAB) m/z 498(MH⁺).

化合物 (38): mp = 119 - 120; MS(FAB) m/z 498(MH⁺).

实施例 (5) 和 (6)

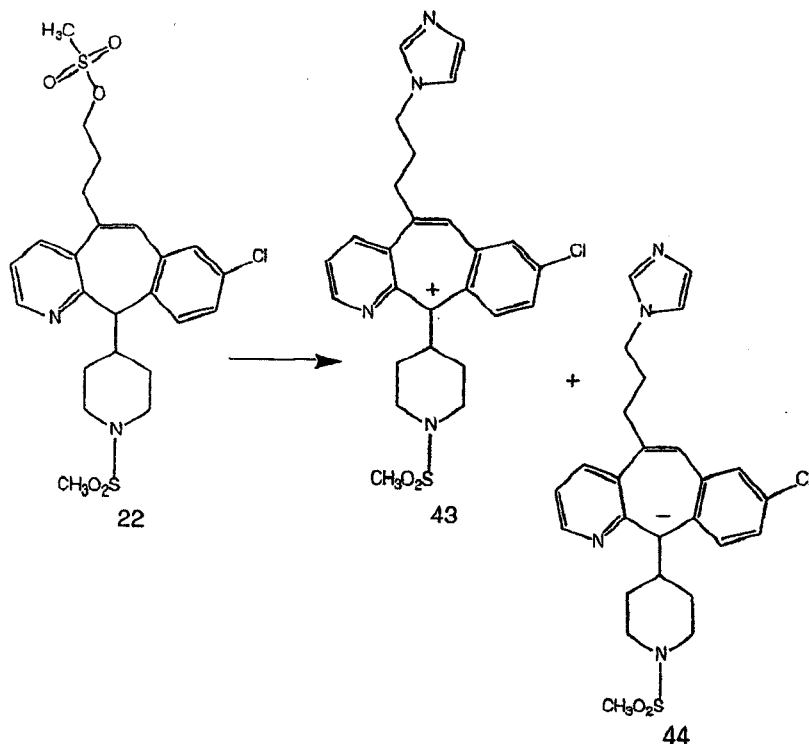
使用上述相同程序及取代适宜的胺，制备下列化合物的混合物：



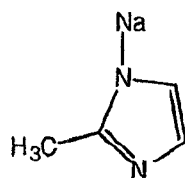
Ex	R=	化合物 #:
5		(39) 和 (40).
6		(41) 和 (42).

实施例 7

化合物 (43) 和 (44) 的制备

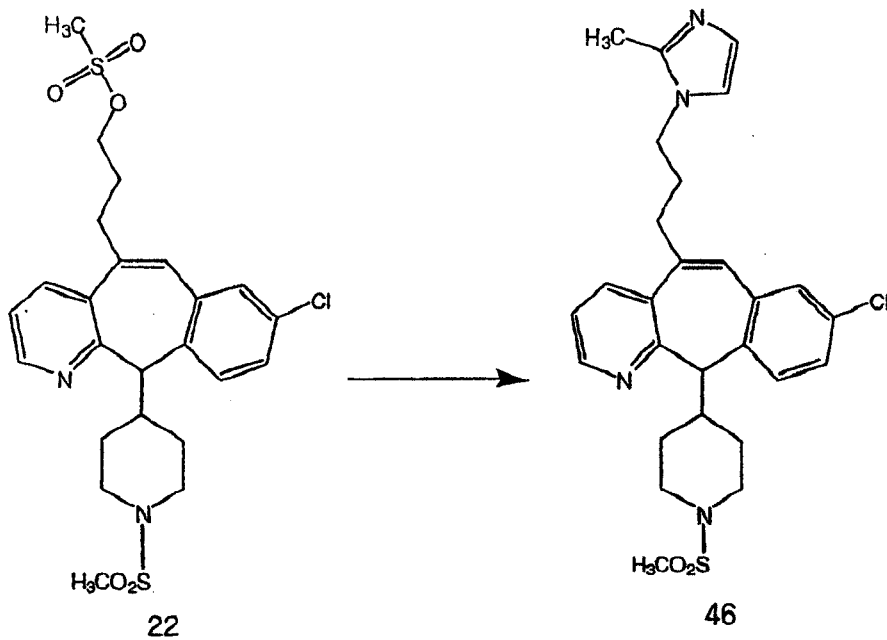


在制备例 3, 步骤 C 标题化合物 (22) (1.0 克, 2.03 毫摩尔) /DMF (20 毫升) 溶液中加入咪唑基钠 (0.257 克, 2.85 毫摩尔)。将反应混合物加热到 90℃ 2 小时。冷却反应并脱除 DMF。加入饱和碳酸氢钠并用 CH_2Cl_2 萃取。以硫酸镁将有机层脱水, 过滤及浓缩至干。粗产物以 Biotage 柱层析用 3% CH_3OH : (氨饱和) - CH_2Cl_2 洗脱纯化而得标题化合物为对映异构体混合物。在 Prep HPLC Chiral AD 柱上用 35 - 40% 异丙醇 - 己烷: 0.2% 二乙胺洗脱分离该混合物成为纯对映异构体而得标题化合物 (43) 和 (44)。MS 497(MH^+)。

实施例 8步骤 A 化合物 (45) 的制备

45

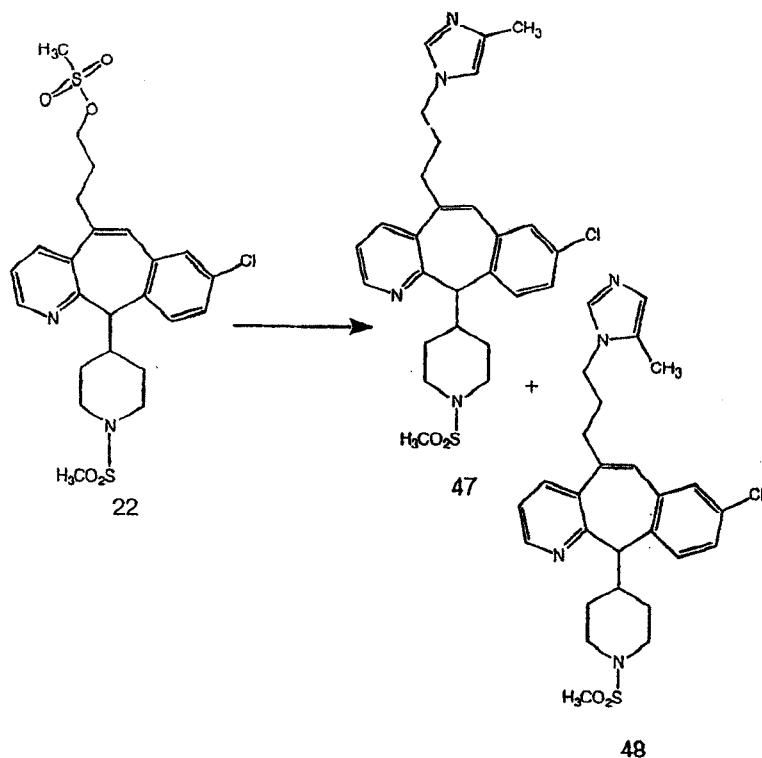
将 2-甲基咪唑溶在 DMF (10 毫升) 中。在其中加入一当量的 NaH 并在室温下搅拌反应 1 小时。

步骤 B 化合物 (46) 的制备

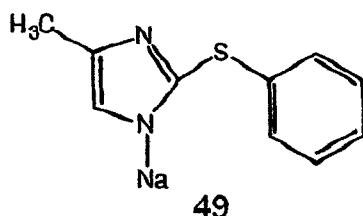
22

46

按实施例 7 所述的类似程序, 用 2-甲基咪唑基钠 (45) 取代咪唑基钠, 制得标题化合物 (46) 的外消旋混合物。MS 511 (MH^+)。

实施例 9化合物 (47) 和 (48) 的混合物

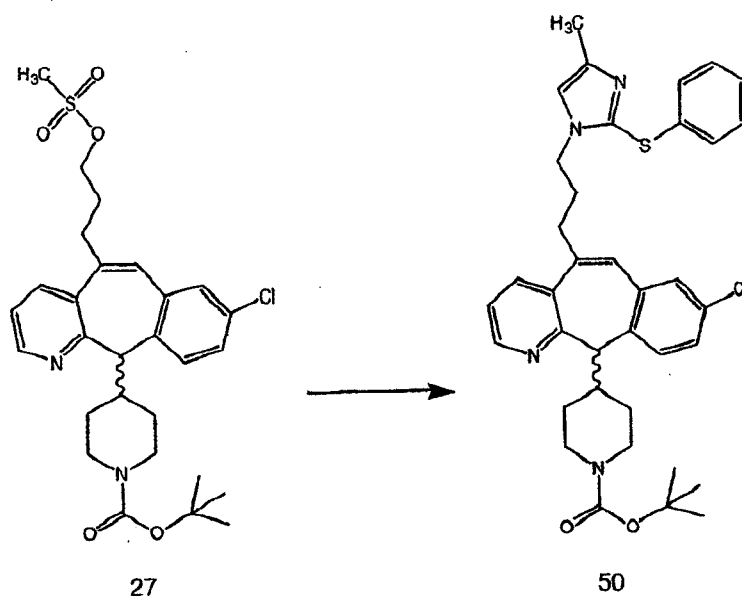
按实施例 8 的相同方式, 在步骤 A 中用 4-甲基咪唑取代进行化合物 (22) 的反应, 得到 4-和 5-甲基取代咪唑衍生物 (47) 和 (48) 的混合物。

实施例 10步骤 A 化合物 (49) 的制备

在经 SEM 保护的甲基咪唑 (30 克, 0.141 摩尔) (按文献程序, Whitten, J. P., J. Org. Chem. 1986, 51, 1891-1894 制得) /THF (250 毫升) 中, 在 -78 °C 下在 1 小时期间加入 2.5M 正丁基锂 (74 毫升, 0.184 摩尔)。在 -78 °C 下搅拌溶液一小时后, 在 1/2 小时期间加入二硫化二苯基 (34.27 克,

0.155 摩尔) /THF (125 毫升) 溶液。搅拌混合物并热到室温过夜。脱除溶剂后, 用乙酸乙酯 (250 毫升) 稀释剩余物, 并依次用 1.0M NaOH (5×50 毫升) 及盐水 (50 毫升) 萃取。将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤和浓缩。将粗产物 (45.28 克, 0.141 摩尔) 溶于乙醇 (100 毫升) 和 5M HCl 水溶液 (100 毫升) 中并在 60°C 下搅拌 12 小时。脱除溶剂并将剩余物溶在蒸馏 H_2O 中。加入 5M NaOH 水溶液直到 pH = 8, 然后用乙酸乙酯萃取混合物。将有机层合并并用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤和浓缩。以快速层析法用 70% 己烷: 丙酮洗脱纯化而得白色固体产物。将该胺再与 NaH (1 当量) 在 DMF 中反应一小时得到标题化合物 (49)。

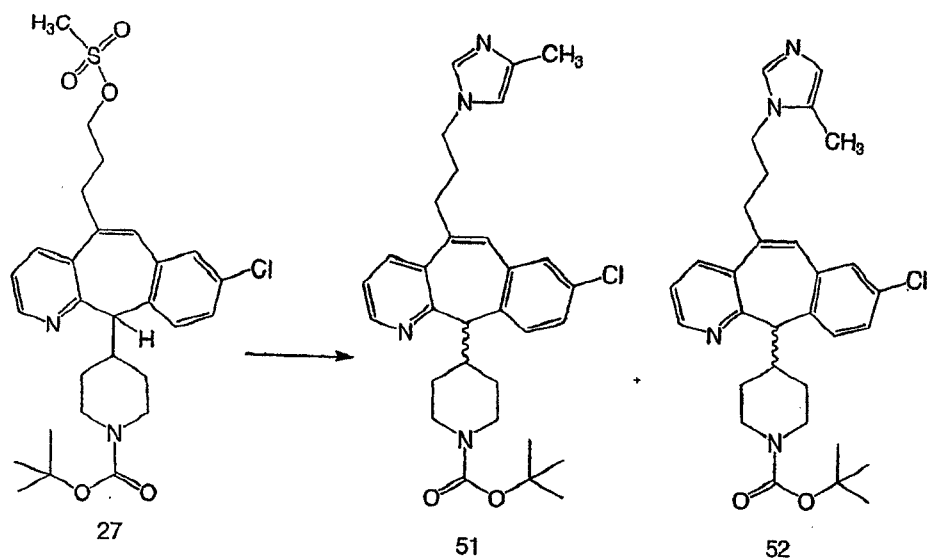
步骤 B 化合物 (50) 的制备



将制备例 4, 步骤 E 的化合物 (27) 按实施例 8 的相同方式进行反应, 以 4-甲基-2-苯基硫烷基 (sulfanyl) - 1H-咪唑钠 (49) 取代, 而得淡黄色固体标题化合物 (50)。MS 643 (MH^+)。

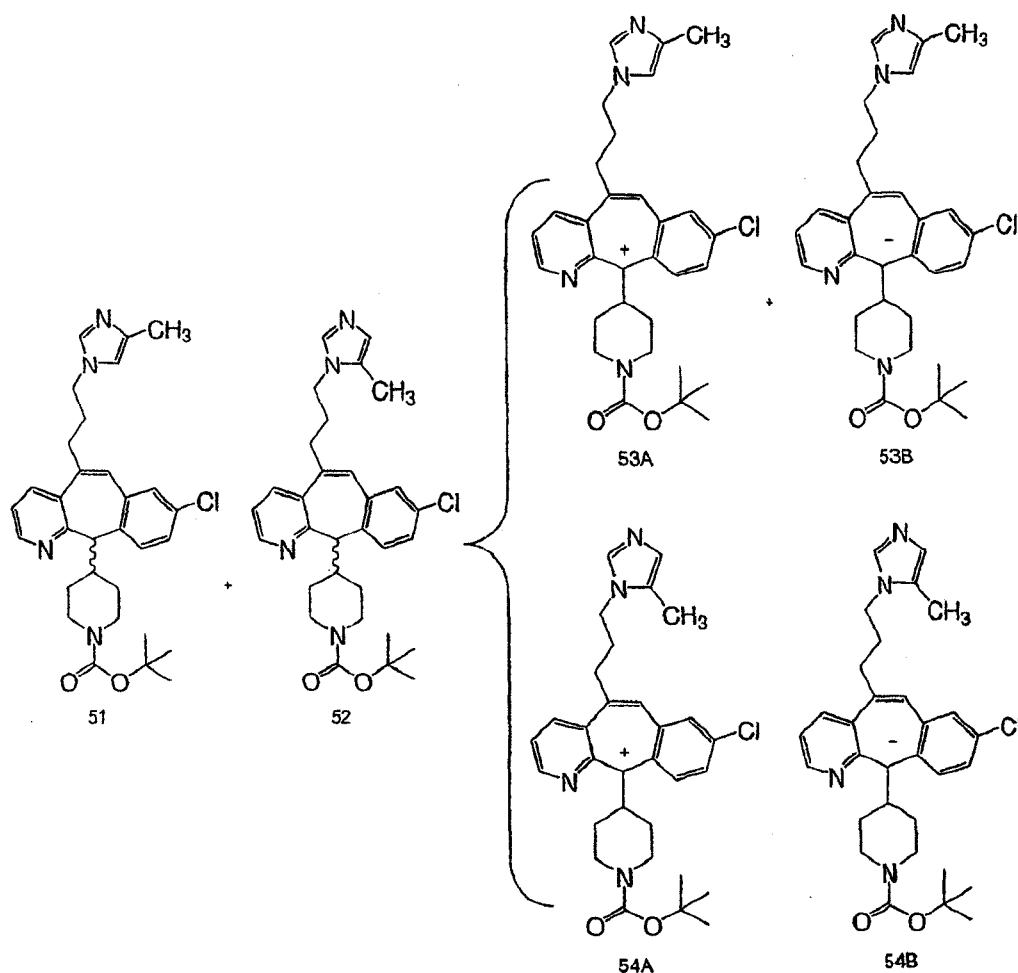
实施例 11

步骤 A 化合物 (51) 和 (52) 的混合物

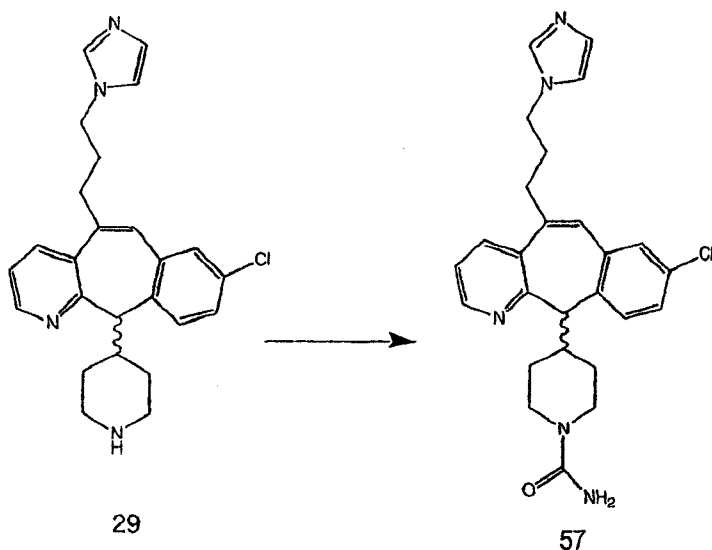


按实施例 9 中的相同方式处理制备例 4, 步骤 E 的化合物 (27) 而得 4-和 5-取代咪唑标题化合物 (51) 和 (52) 的混合物。

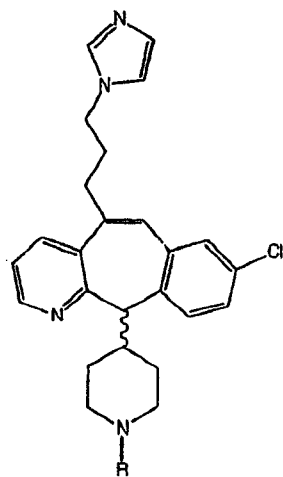
步骤 B 纯 (+,-) 化合物 (53A) 和 (53B)；和纯 (+,-) 化合物 (54A) 和 (54B) 的制备；



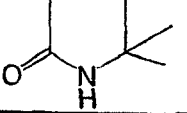
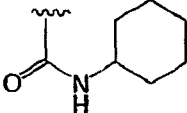
将上面步骤 A 的化合物使用制备型 HPLC Chiral AD 柱，用 20% 异丙醇 - 己烷：20% 二乙胺洗脱分离成 (4 和 5) (+) 对映异构体与 (4 和 5) (-) 对映异构体的混合物。MS 532 (MH^+)。然后将纯 (+) 和 (-) 对映异构体对与三苯基甲基氯 (Aldrich) 在 CH_2Cl_2 中反应，于 $0^\circ C$ 下起始并于 3 小时期间热至室温。将粗产物以柱层析用 50% 乙酸乙酯 - 丙酮洗脱纯化而得纯 (+) 和 (-) 4 - 甲基取代对映异构体 (53A) 和 (53B)；MS 533(MH^+)。然后用 100% 甲醇冲涤该柱，将液份浓缩并用氨饱和的甲醇在回流温度下处理剩余物过夜。将产物以柱层析用 50% 乙酸乙酯 - 丙酮洗脱纯化而得纯 (+) 和 (-) 5 - 甲基取代对映异构体 (54A) 和 (54B)；MS 533(MH^+)。

实施例 13化合物 (57) 的制备

将制备例 4, 步骤 G 的化合物 (29) (0.20 克, 48 毫摩尔) 溶解在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中。加入三乙胺 (0.30 毫升, 1.92 毫摩尔), 接着加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯 (Aldrich) (1.3 毫升, 9.6 毫摩尔) 并在室温下搅拌过夜。用 1.0N NaOH 骤止反应并用 CH_2Cl_2 萃取。以 MgSO_4 将有机层脱水, 过滤并浓缩。以柱层析法, 用 3-5% 氨饱和的甲醇- CH_2Cl_2 洗脱纯化而得白色固体标题化合物 (57)。MS 464 (MH^+)。

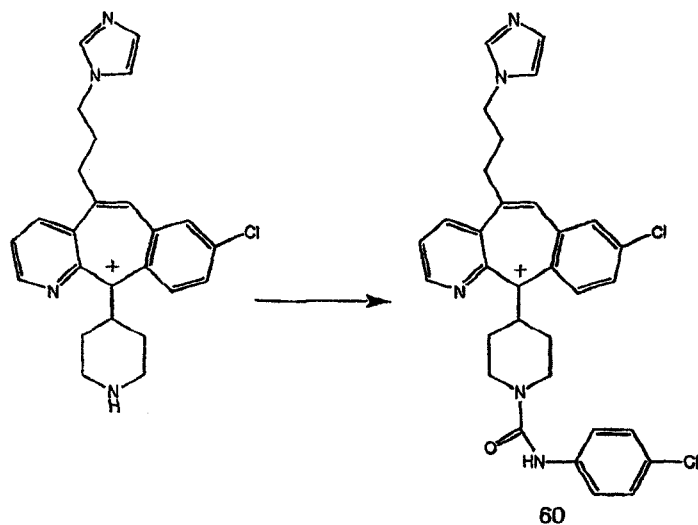
实施例 14 和 15

通过取代以适宜的异氰酸酯，并按照上面实施例 13 中所述程序，制备下列化合物：

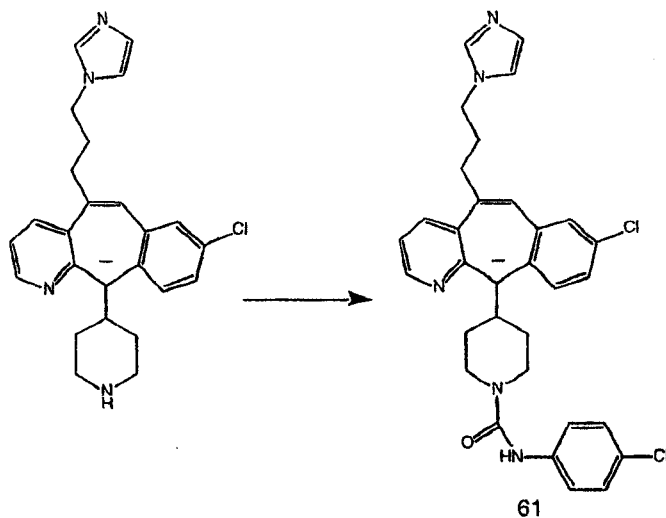
Ex	R=	化合物 #:
14		(58). MS 518 (MH ⁺).
15		(59). MS 544 (MH ⁺).

实施例 16

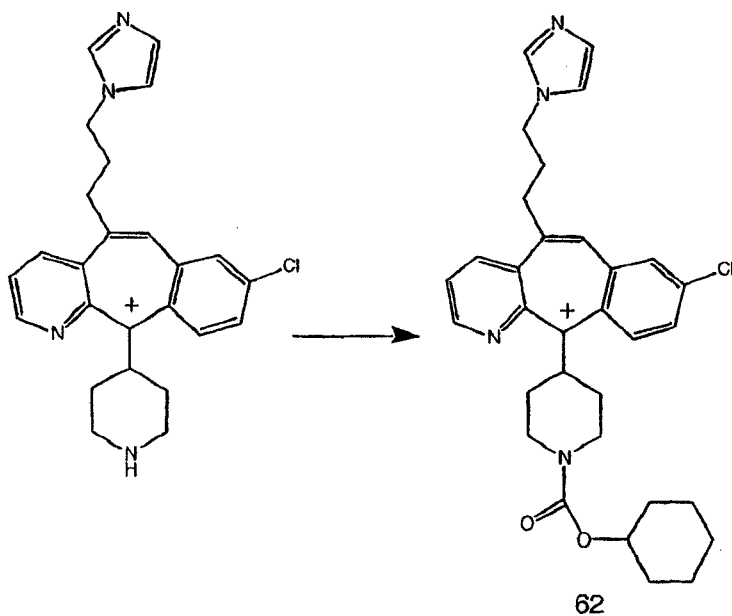
化合物 (60) 的制备



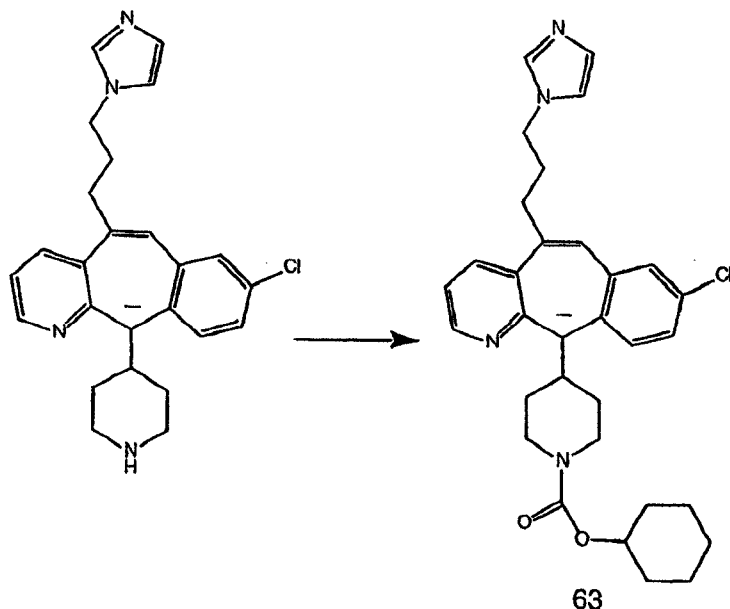
按照制备例 4，步骤 G 中所述程序将化合物 (55) 去保护而得起始胺的(+)对映异构体，其接着与 4-氯苯基异氰酸酯 (Aldrich) (0.05 克，0.34 毫摩尔) 按上面实施例 13 的相同方式反应而得白色固体标题化合物 (60)。MS 572 (MH⁺)。

实施例 17化合物 (61) 的制备

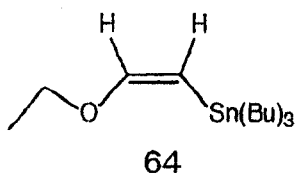
按制备例 4, 步骤 G 中所述程序将化合物 (56) 去保护而得起始胺的(-)对映异构体, 按上面实施例 16 的相同方式反应而得白色固体标题化合物 (61)。MS 572 (MH^+)。

实施例 18化合物 (62) 的制备

按实施例 16 中所述程序, 用氯甲酸环己基酯 (BASF) 取代异氰酸酯而得白色固体标题化合物 (62)。MS 545 (MH^+)。

实施例 19化合物 (63) 的制备

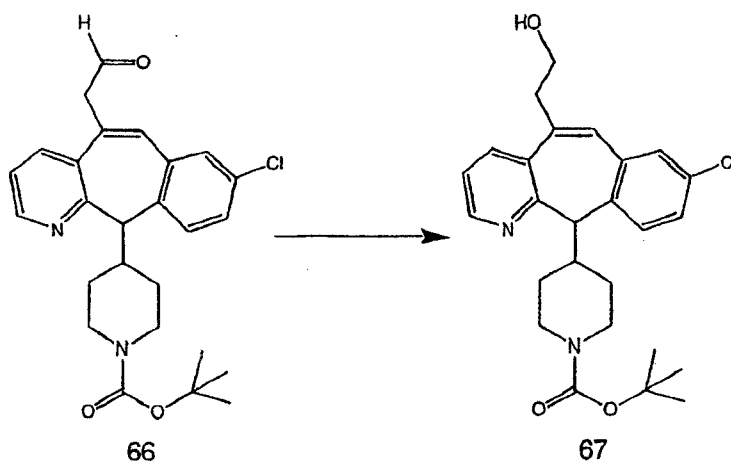
按上面实施例 18 中所述相同程序, 代以实施例 17 所得起始胺的(-)对映异构体, 得到白色固体标题化合物 (63)。MS 545 (MH^+)。

制备例 6A. 三丁基 - (2 - 乙氧基 - 乙烯基) - 锡烷 (64) 的制备

于一密封管内, 加入乙氧基乙炔 (Fluka), 接着加入氢化三丁基锡 (Aldrich) 并加热到 55°C 两天。然后将反应混合物浓缩成棕红色液体。通过蒸馏的纯化得到灰白色液体标题化合物 (64)。沸点范围 $98^\circ - 115^\circ\text{C}$, (0.35 至 0.2mmHg)。

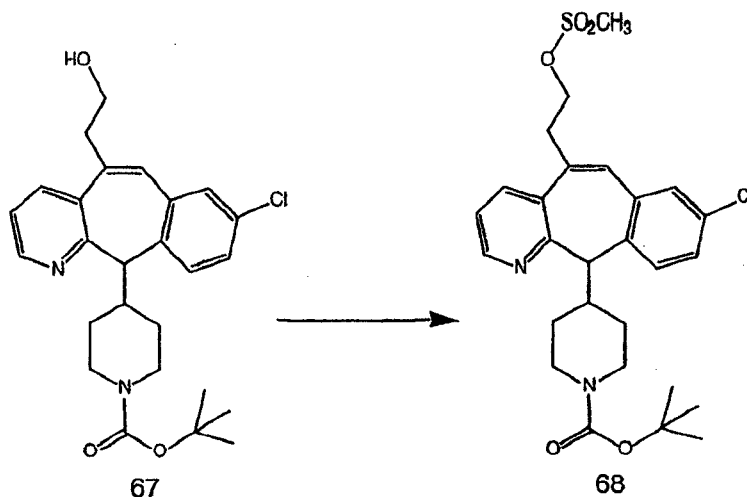
在制备例 6, 步骤 B 的化合物 (65) (3.25 克, 6.76mM) 在 THF/H₂O (33.7 毫升/7.3 毫升) 中的溶液内加入乙酸汞 (II)。在室温下搅拌反应 15 分钟, 在其间形成沉淀物。然后在混合物中加入饱和 KI 溶液 (70 - 80 毫升) 并搅拌 5 分钟。加入 CH₂Cl₂ 并搅拌 1 小时。用 CH₂Cl₂ (2×100 毫升) 萃取反应。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩而得淡棕色固体标题化合物 (66)。MS 453 (MH⁺)。

D 化合物 (67) 的制备



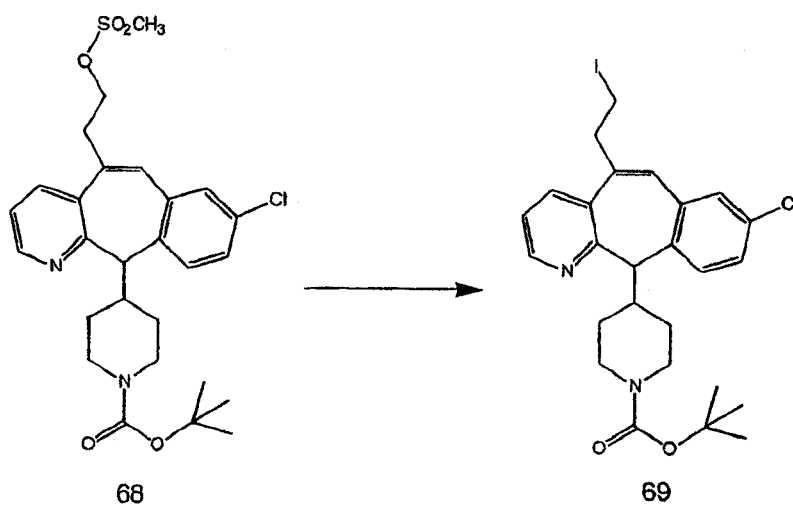
在制备例 6, 步骤 C 的化合物 (66) (3.06 克, 6.8mM) / 乙醇 (40 毫升) 溶液内在数分钟期间分两份加入硼氢化钠 (0.31 克, 8.1mM)。搅拌反应 45 分钟后, 浓缩, 加入乙酸乙酯并用盐水洗涤。再用乙酸乙酯萃取盐水层后, 合并有机层, 以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩成固体。用硅胶柱层析法以 1: 1 - 5: 1 乙酸乙酯 - 己烷洗脱进一步纯化而得白色固体标题化合物 (67)。熔点范围 120 - 130°C; MS 455 (MH⁺)。

E 化合物 (68) 的制备

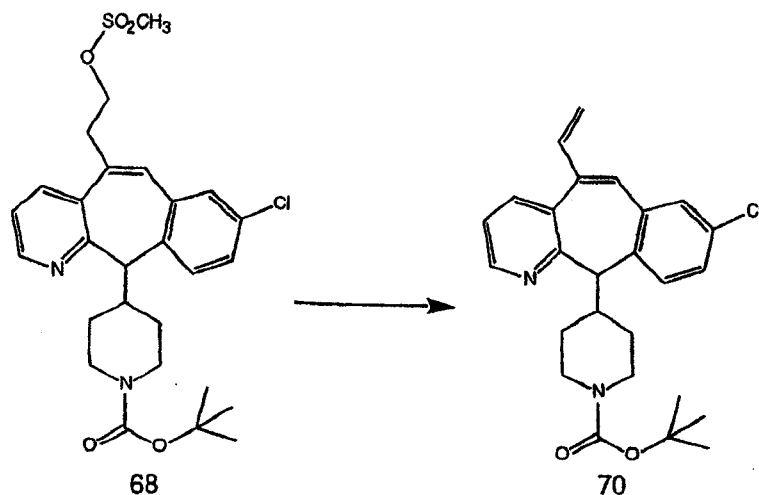


按制备例 3, 步骤 C 中所述相同方式将制备例 6, 步骤 D 的化合物 (67) 反应而得桃红色固体标题化合物 (68)。

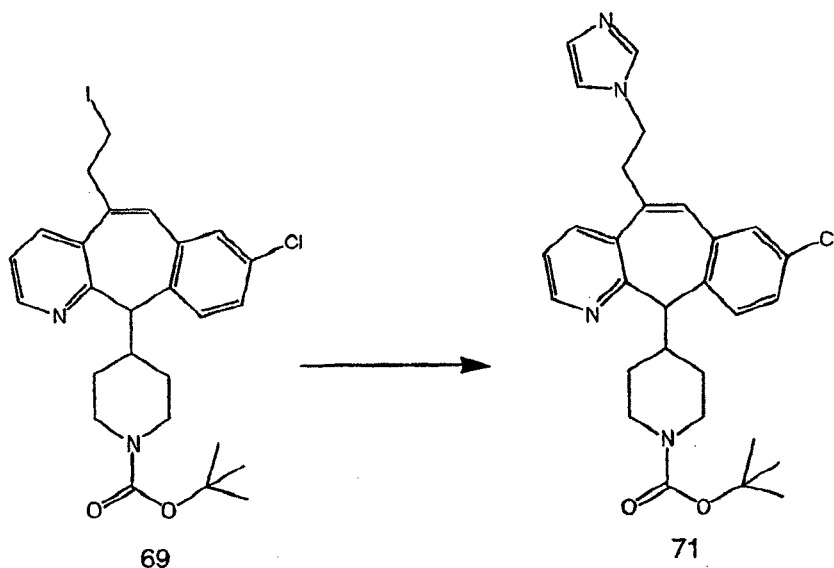
E 化合物 (69) 的制备



在制备例 6, 步骤 D 的化合物 (68) (0.1 克, 0.19mM) 溶解在 THF (2.5 毫升) 中。在该混合物中加入 LiI (Aldrich) (0.064 克, 0.48mM) 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩, 溶取在 CH_2Cl_2 中并用盐水 (25ml) 洗涤。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩而得黄棕色固体标题化合物 (69)。

实施例 20化合物 (70) 的制备

按实施例 8, 步骤 B 中所述相同方式将制备例 6, 步骤 E 的化合物 (68) 反应而得白色固体标题化合物 (70)。熔点 94 - 101℃。

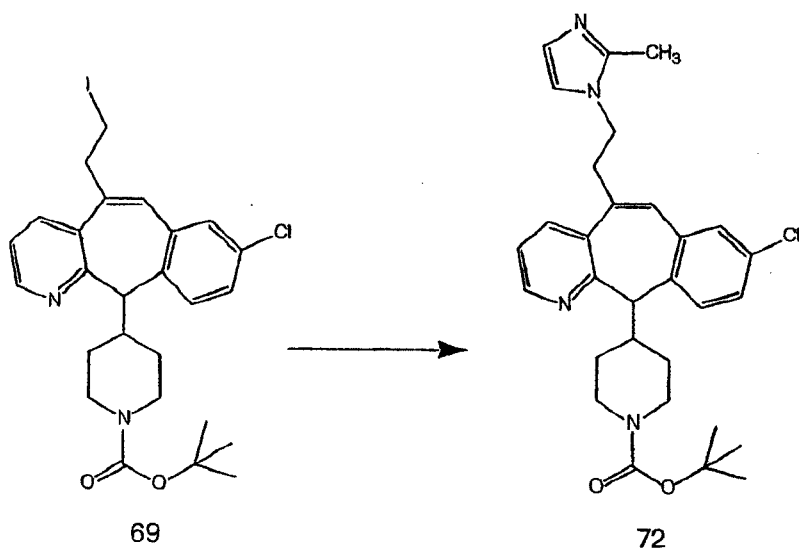
实施例 21化合物 (71) 的制备

在制备例 6, 步骤 F 的化合物 (69) (0.3 克, 0.05mM) /CH₃CN (1 毫升) 中加入咪唑 (Aldrich) (0.014 克, 0.2mM)。将反应加热至 52℃并搅拌过夜。将反应冷却, 浓缩, 然后用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩。该产物用硅胶柱层析法以 0 - 5%

甲醇/氨饱和: CH_2Cl_2 洗脱纯化而得白色固体标题化合物 (71)。熔点 $95 - 104^\circ\text{C}$; MS 505 (MH^+)。

实施例 22

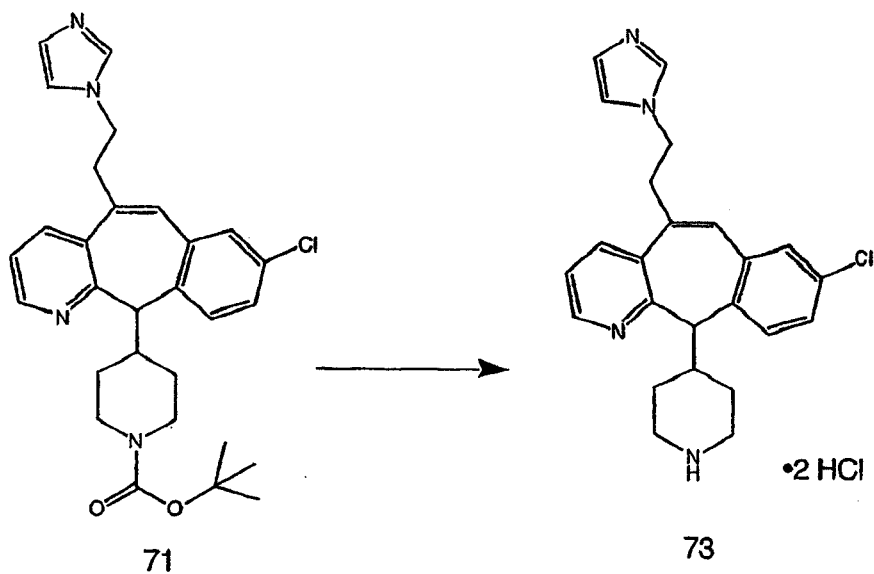
化合物 (72) 的制备



基本上按实施例 21 所述相同方式, 以 2-甲基咪唑取代咪唑反应而得淡褐色固体标题化合物 (72)。熔点 $93 - 104^\circ\text{C}$ 。

实施例 23

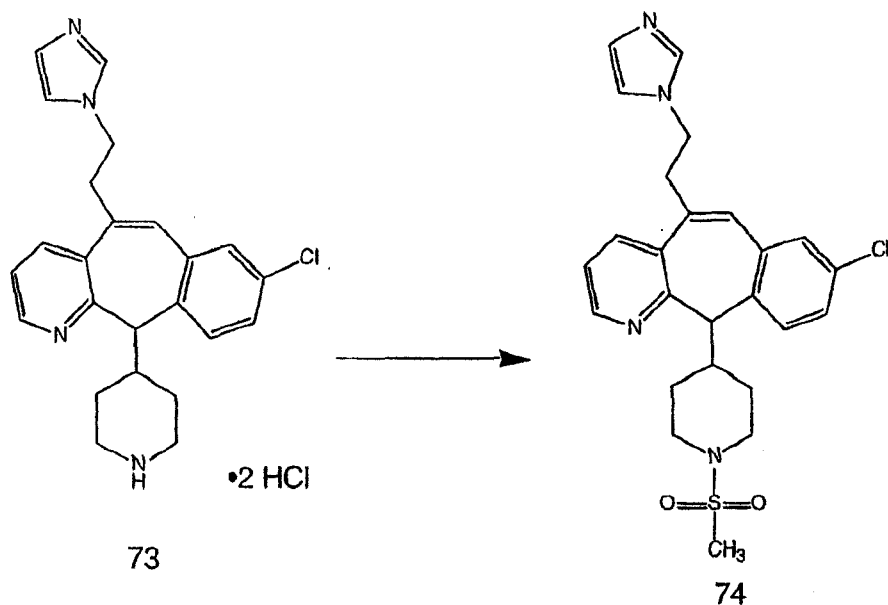
化合物 (73) 的制备



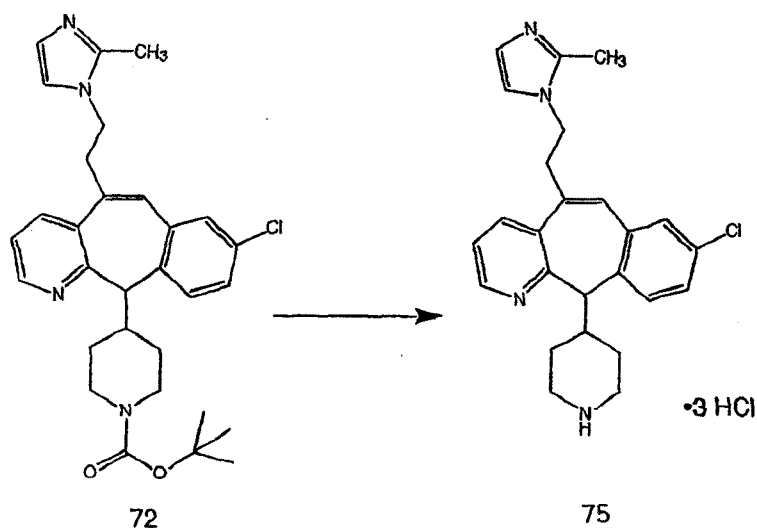
将实施例 21 的化合物 (71) (0.31 克, 0.06mM) 溶解在 4M HCl/二氧杂环己烷 (0.5 毫升) 中并搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩而得淡黄色固体标题化合物 (73)。熔点 195 - 205°C。

实施例 24

化合物 (74) 的制备



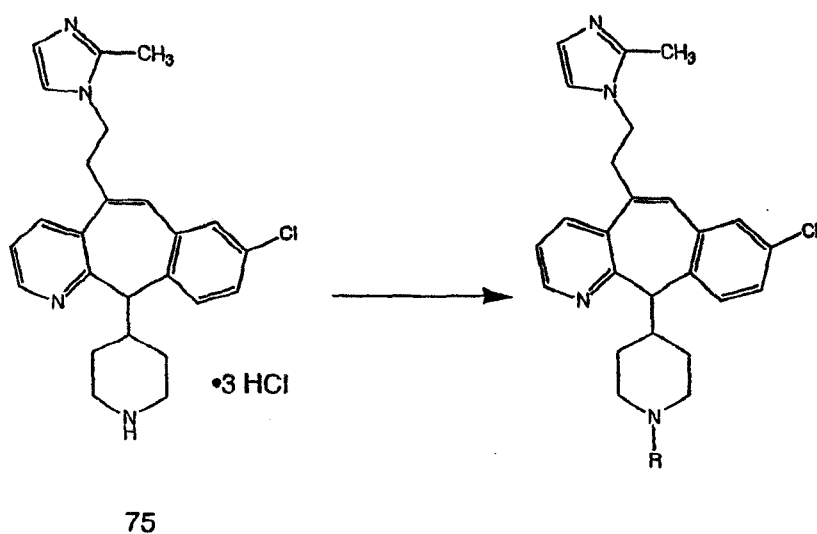
在实施例 23 化合物 (73) (0.026 克, 0.05mM) / CH₂Cl₂ 溶液中加入三乙胺 (Aldrich) (0.046 毫升, 0.33mM) 接着加入甲烷磺酰氯 (Aldrich) (0.01 毫升, 0.1mM)。在室温下搅拌反应 36 小时。用饱和碳酸氢钠 (50 毫升) 骤止反应并用乙酸乙酯萃取 (2×75 毫升)。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩。该产物用制备型薄层层析以 90 : 10 CH₂Cl₂ : 甲醇 (以氨饱和) 洗脱纯化而得标题化合物 (74)。熔点 105 - 116°C。

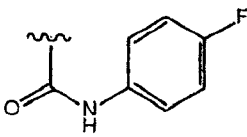
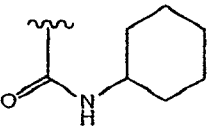
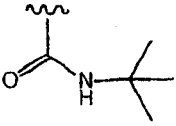
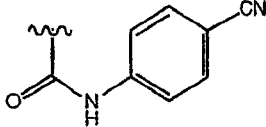
实施例 25化合物 (75) 的制备

将实施例 22 化合物 (72) 在 4M HCl/二氧杂环己烷中搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩而得灰白色固体标题化合物 (75)。熔点 185 - 203℃。

实施例 26 - 29

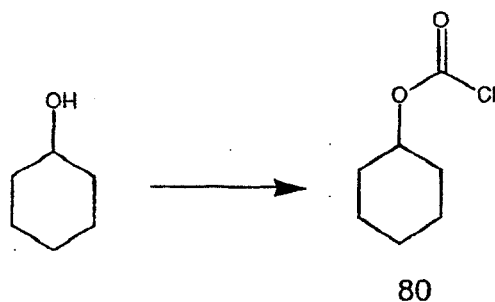
按实施例 13 所述相同方式, 代以适宜的异氰酸酯反应实施例 25 化合物 (75) 而制备下列化合物:



Ex	R=	化合物#:
26		(76). mp 133-144°C
27		(77). mp 131-140°C
28		(78). mp 125-132°C
29		(79). mp 160-172°C

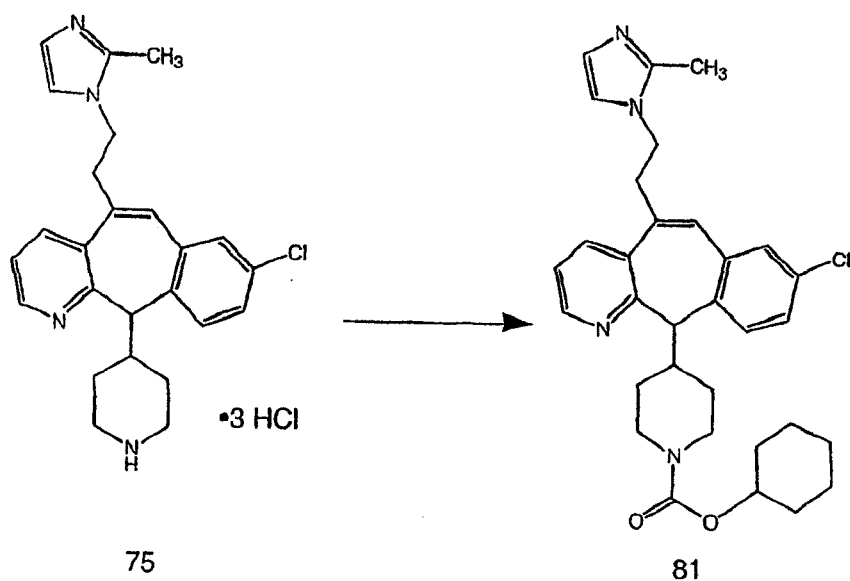
实施例 30

A. 氯甲酸环己酯的制备



在光气在甲苯中的溶液 (262 毫升, 1.93mM 溶液, 0.5 摩尔) 中在 0°C 下一小时期间滴加环己醇 (Aldrich) (25 毫升, 0.2 摩尔) / CH₂Cl₂ (50 毫升) 溶液。将反应用 3 小时热至室温并搅拌过夜。脱除掉挥发物而得无色液体标题化合物 (80)。

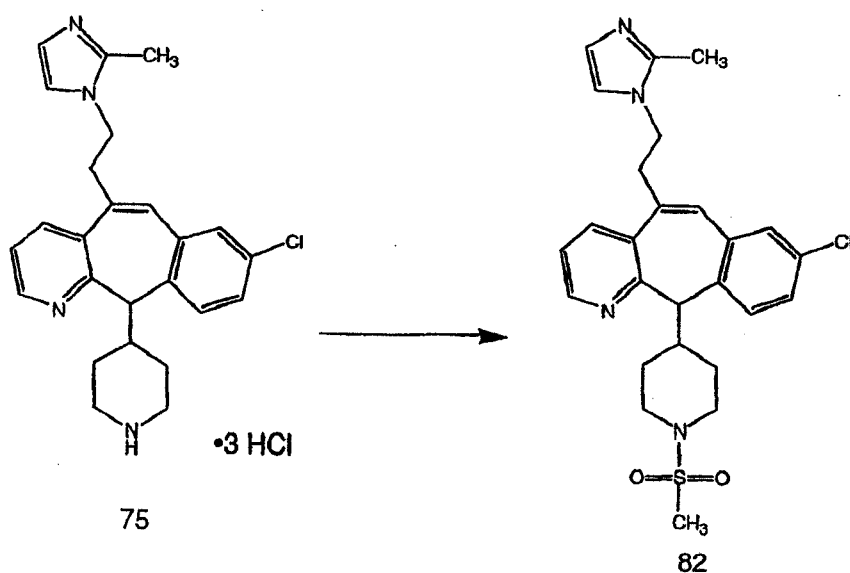
B. 化合物 (81) 的制备



按实施例 13 所述相同方式，用实施例 30 步骤 A 的酰氯 (80) 取代异氰酸酯来反应实施例 25 化合物 (75) 而得灰白色半固体标题化合物 (81)。熔点 89 - 98℃。

实施例 31

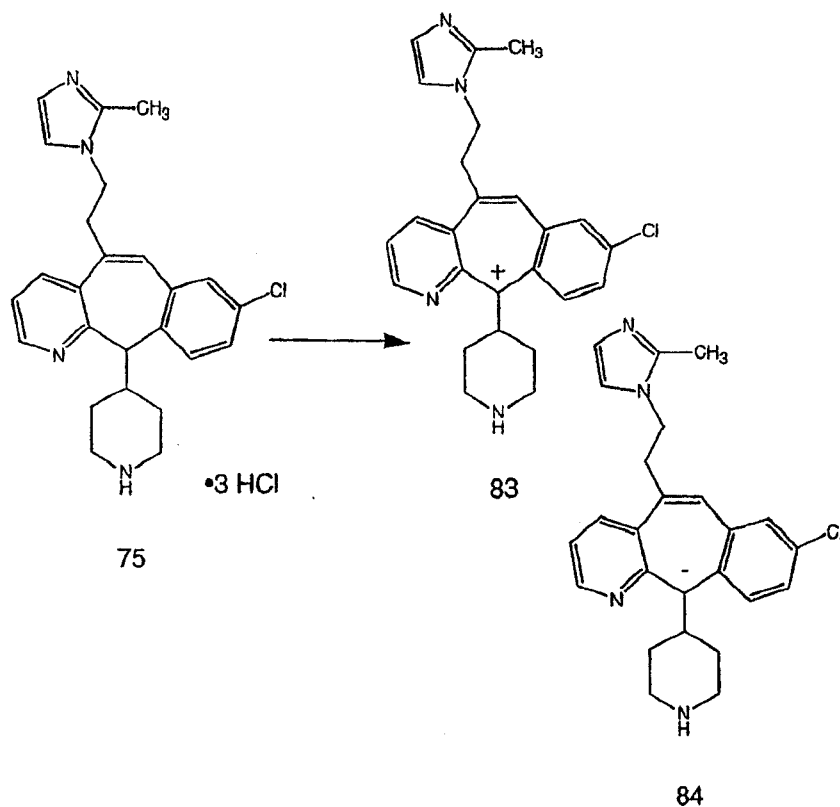
化合物 (82) 的制备



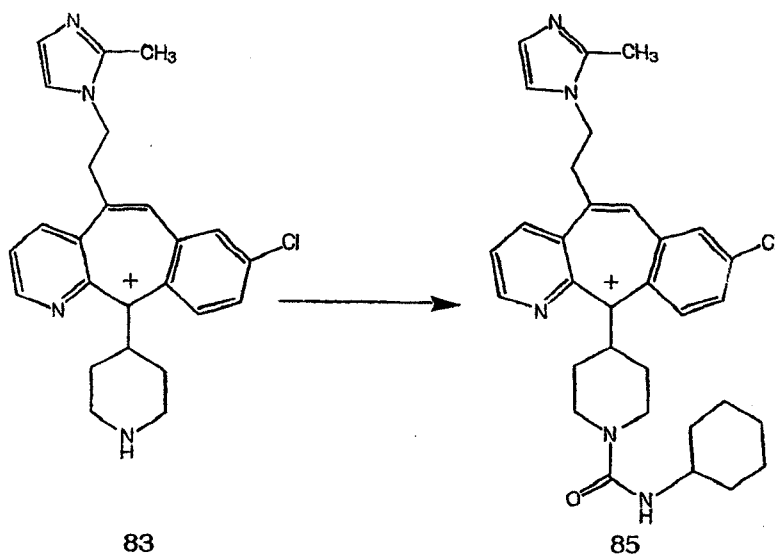
按实施例 13 所述相同方式，用甲烷磺酰氯取代异氰酸酯来反应实施例 25 化合物 (75) 而得褐色半固体标题化合物 (82)。熔点 120-129℃。

实施例 32

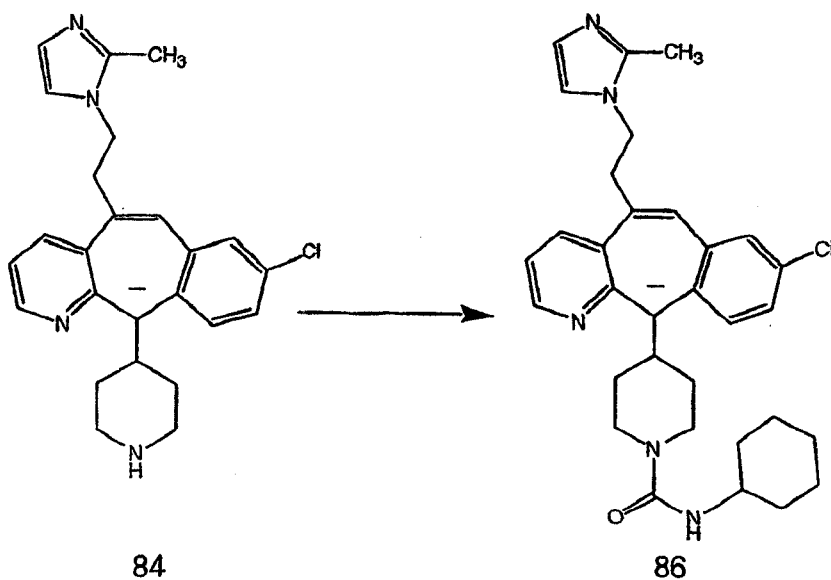
将化合物 (75) 分离成 (+) 和 (-) 对映异构体 (83) 和 (84)



使用制备型 Chiralpak-AD 柱层析, 用 85: 15: 0.2% 2-丙醇: 己烷/二乙胺洗脱分离化合物 (75) 成为 (+) 和 (-) 对映异构体而分别得到标题化合物 (83) 和 (84)。

实施例 33化合物 (85) 的制备

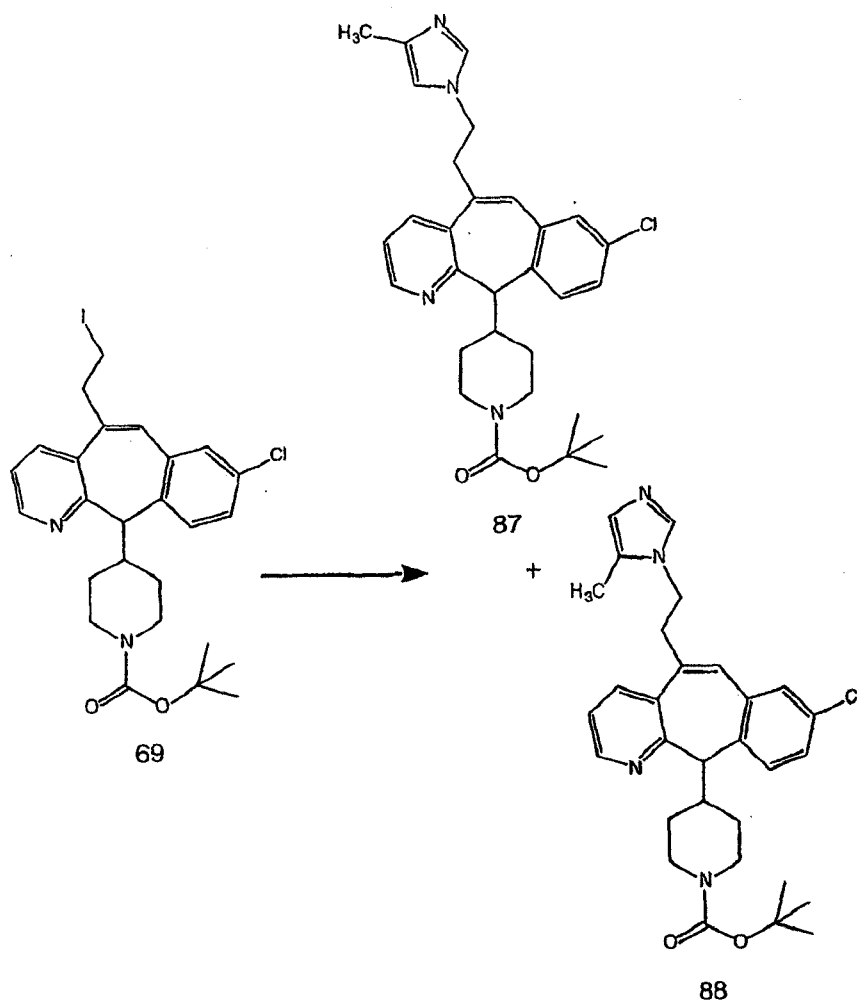
按实施例 27 的相同方式来反应化合物 (83) 而得白色固体标题化合物 (85)。熔点 122 - 129℃。

实施例 34化合物 (86) 的制备

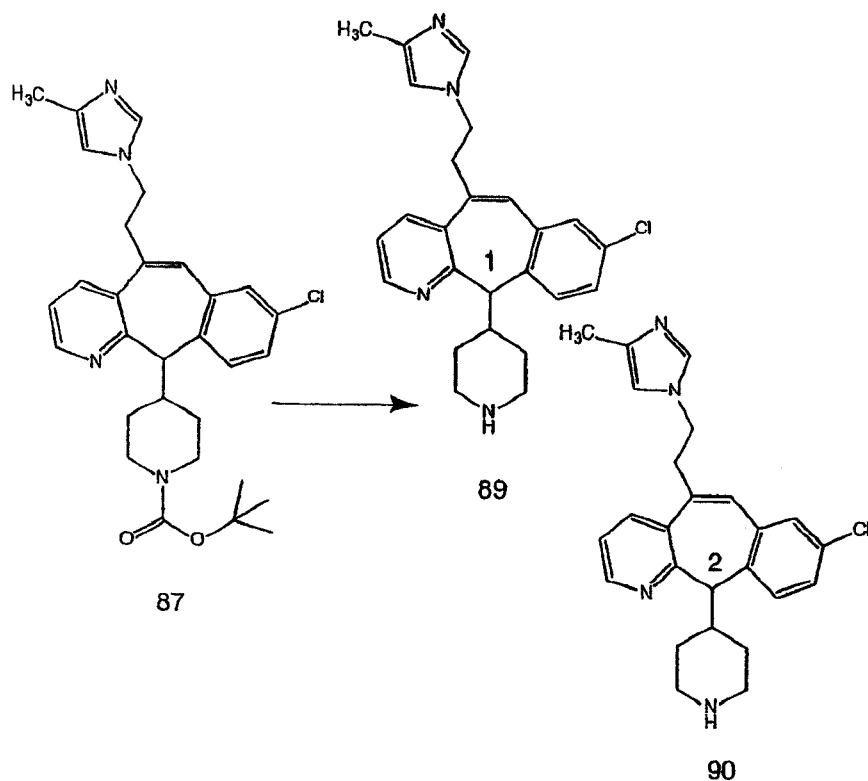
按实施例 27 的相同方式来反应化合物 (84) 而得白色固体标题化合物 (86)。熔点 118 - 133℃。

实施例 35

化合物 (87) 和 (88) 的制备



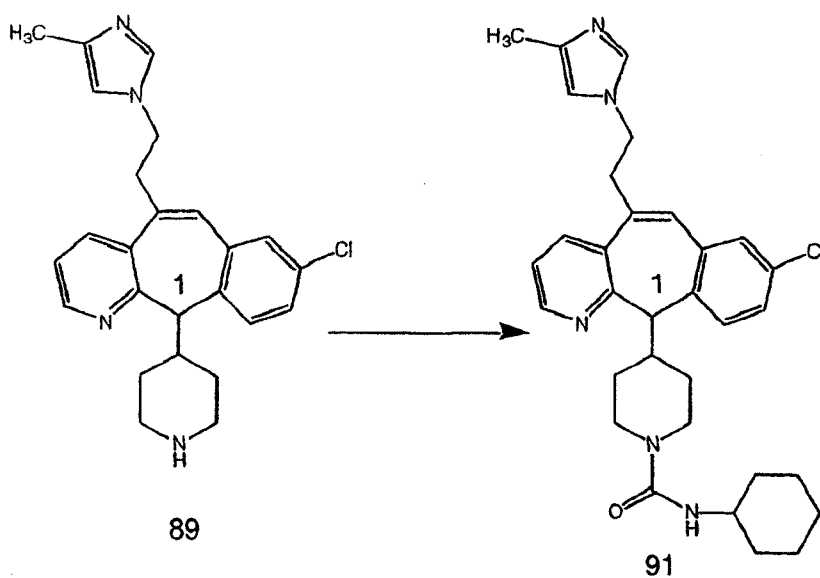
按实施例 21 所述相同方式, 用 4-甲基咪唑取代咪唑来反应实施例 19 化合物 (69) 而得 4 和 5 取代咪唑衍生物的混合物。随后用三苯甲基氯 (Aldrich) (0.047 克, 0.17mM) 处理该混合物 (0.234 克, 0.45mM) 并用制备型薄层层析以 1:6% 乙酸乙酯-丙酮洗脱分离而得纯异构体 (87) 和 (88)。熔点 (87) 97 - 107℃ (白色固体)。

实施例 36化合物 (89) 的制备

按实施例 25 所述相同方式来反应实施例 35 化合物 (87) (0.085 克, 0.16mM)。然后使用制备型 Chiralpak-AD 柱层析, 用 15 - 85% 异丙醇 : 己烷, 0.2% 二乙胺洗脱分离所得对映异构体混合物而得到灰白色固体对映异构体 1 和 2。

实施例 37

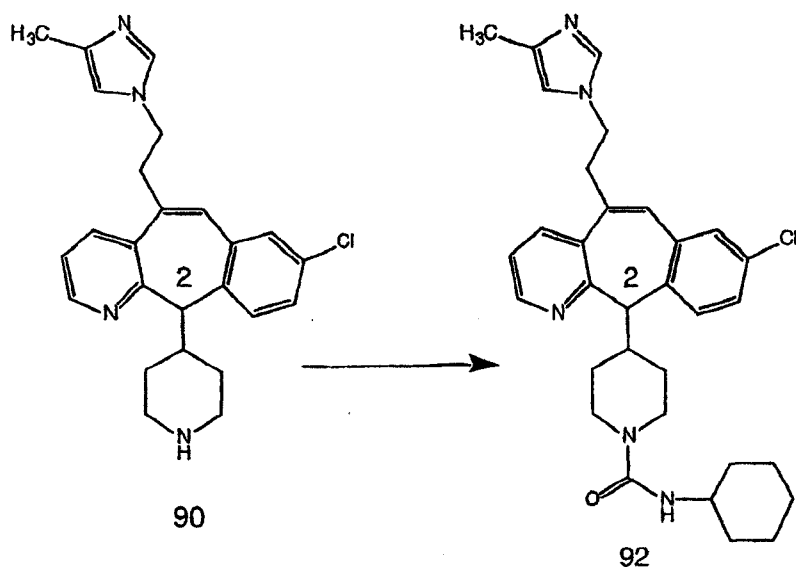
化合物 (91) 的制备



按实施例 27 的相同方式来反应实施例 36 的对映异构纯化合物 (89) (0.02 克, 0.049mM) 而得白色固体标题化合物 (91)。熔点 130 - 142 °C。

实施例 38

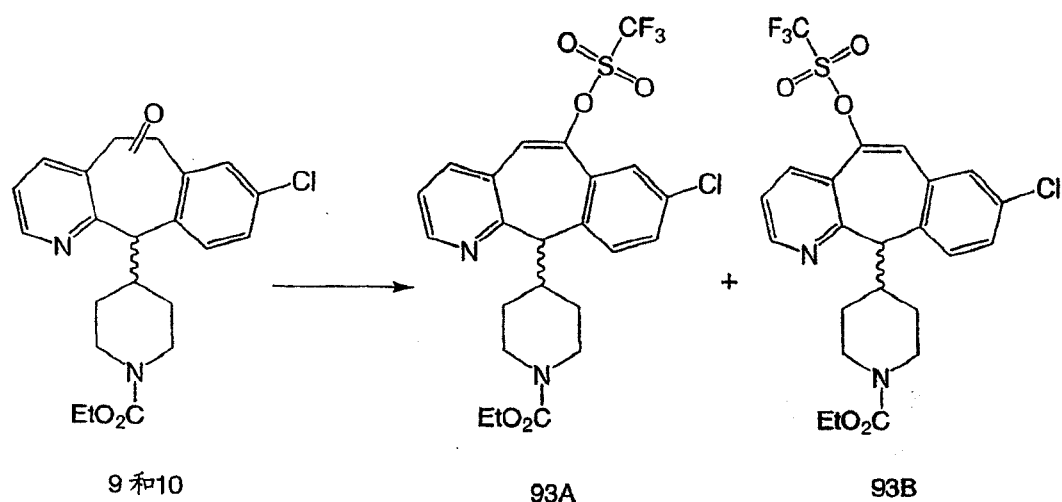
化合物 (92) 的制备



按实施例 27 的相同方式来反应实施例 36 的对映异构纯化合物 (90) (0.023 克, 0.054mM) 而得标题化合物 (92)。熔点 125 - 135℃。

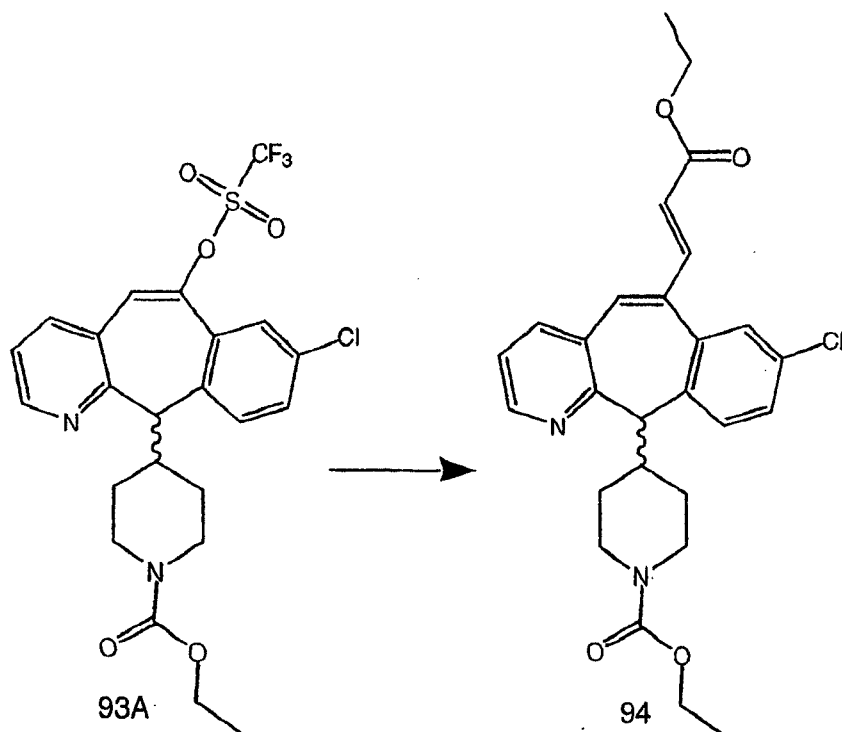
制备例 7

A. 化合物 (93A 和 B)



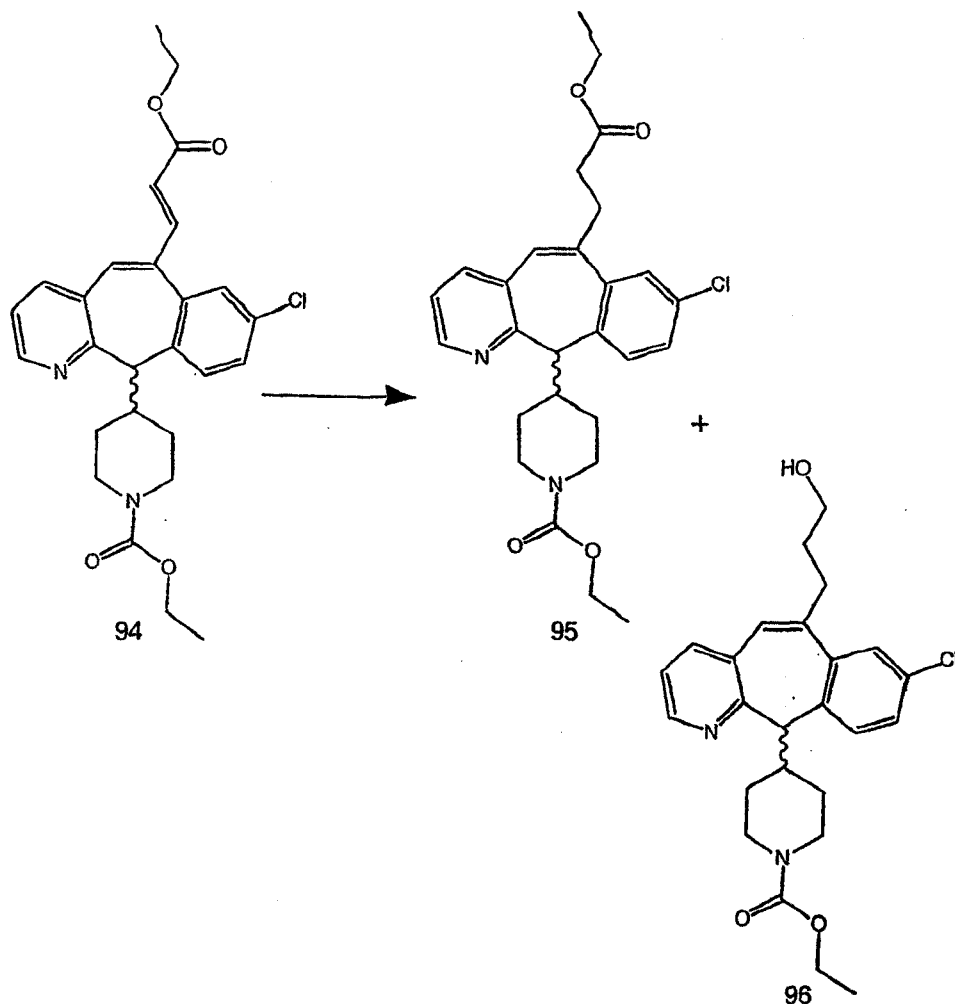
将制备例 1, 步骤 F 的哌嗪基化合物 (9) 和 (10) 的混合物在 THF 中于 -78℃ 下与 LDA (1.1 当量) 反应并搅拌 1.5 小时。将混合物热到 -20℃ 后, 加入 N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺 (N-phenyl trifluoromethane sulfonimide) (1.1 当量)。在室温下搅拌过夜后, 用 EtOAc 萃取混合物并用 H₂O 洗涤。以 Na₂SO₄ 脱水并浓缩。以快速硅胶柱层析法纯化和分离而得纯化合物 (93A 和 93B)。

B. 化合物 (94) 的制备

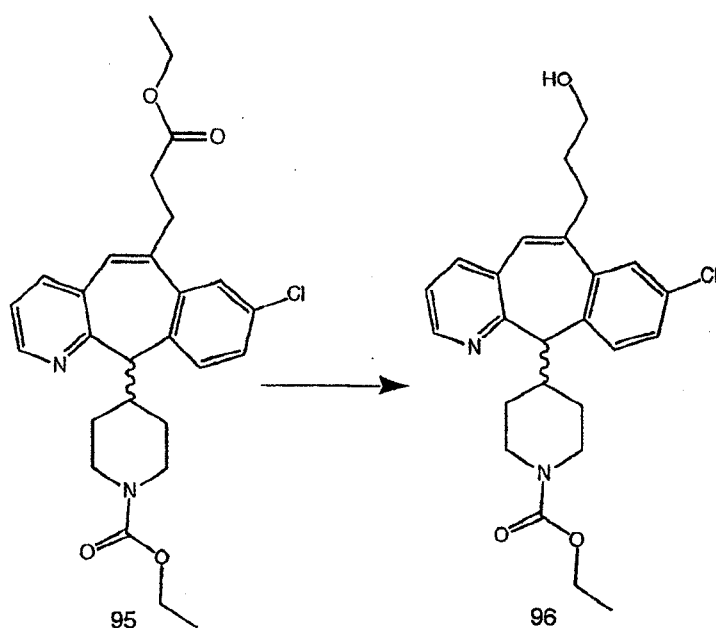


将上面所得化合物 (93A) 溶于 DMF 中。依序添加, Et_3N (29 当量), 丙烯酸乙酯 (5.4 当量), K_2CO_3 (5 当量), Bu_4NBr (2 当量) 和乙酸钪 (II) (0.13 当量)。搅拌混合物并加热到 100°C 4 小时。冷却后, 将混合物浓缩并将剩余物溶取在 CH_2Cl_2 中, 再用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ 萃取。将有机层以 Na_2SO_4 脱水后, 浓缩并将剩余物以快速氧化硅柱层析法纯化而得标题化合物 (94)。

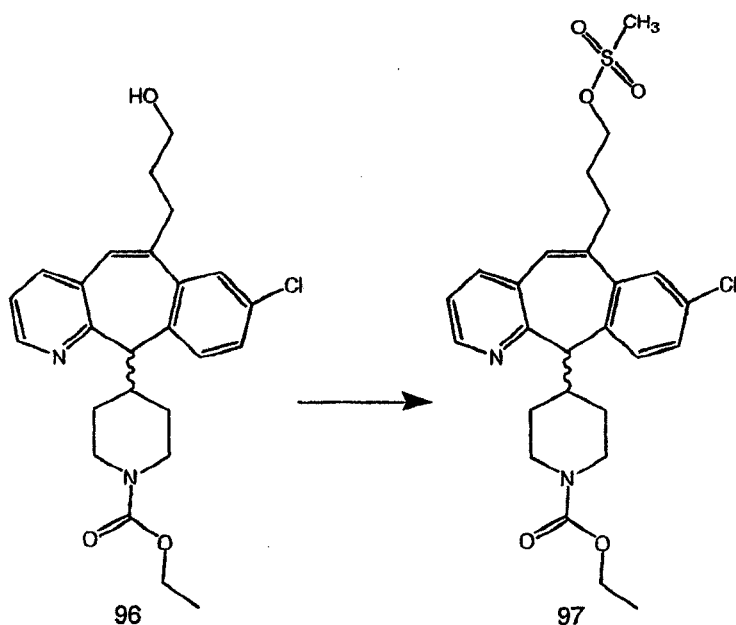
C. 化合物 (95) 的制备



将化合物 (94) 溶在经冰浴中冷却的 EtOH 中并与 NaBH_4 (15 当量) 反应 3 分钟。然后加入 CuCl (2 当量) 并在室温下搅拌 2 小时。将混合物过滤, 浓缩并用 CH_2Cl_2 萃取。用水接着盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水及浓缩成标题化合物 (95) 和羟基化合物 (96) 的混合物。

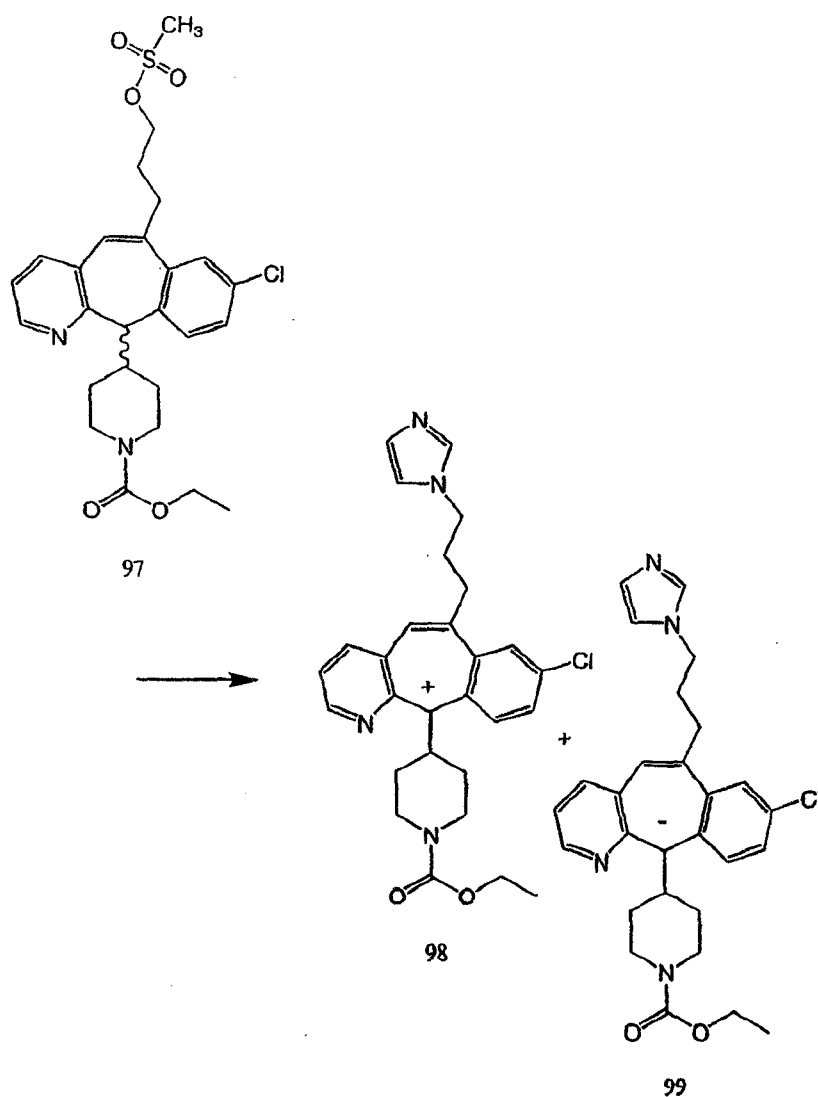
D. 化合物 (96) 的制备

将化合物 (95) 进一步与 LiBH_4 (3 当量) 在 THF 中, 于回流温度下反应 4 小时。加入 EtOAc 并用 Na_2CO_3 洗涤混合物后, 以 Na_2SO_4 脱水并浓缩而得标题化合物 (96)。

E. 化合物 (97) 的制备

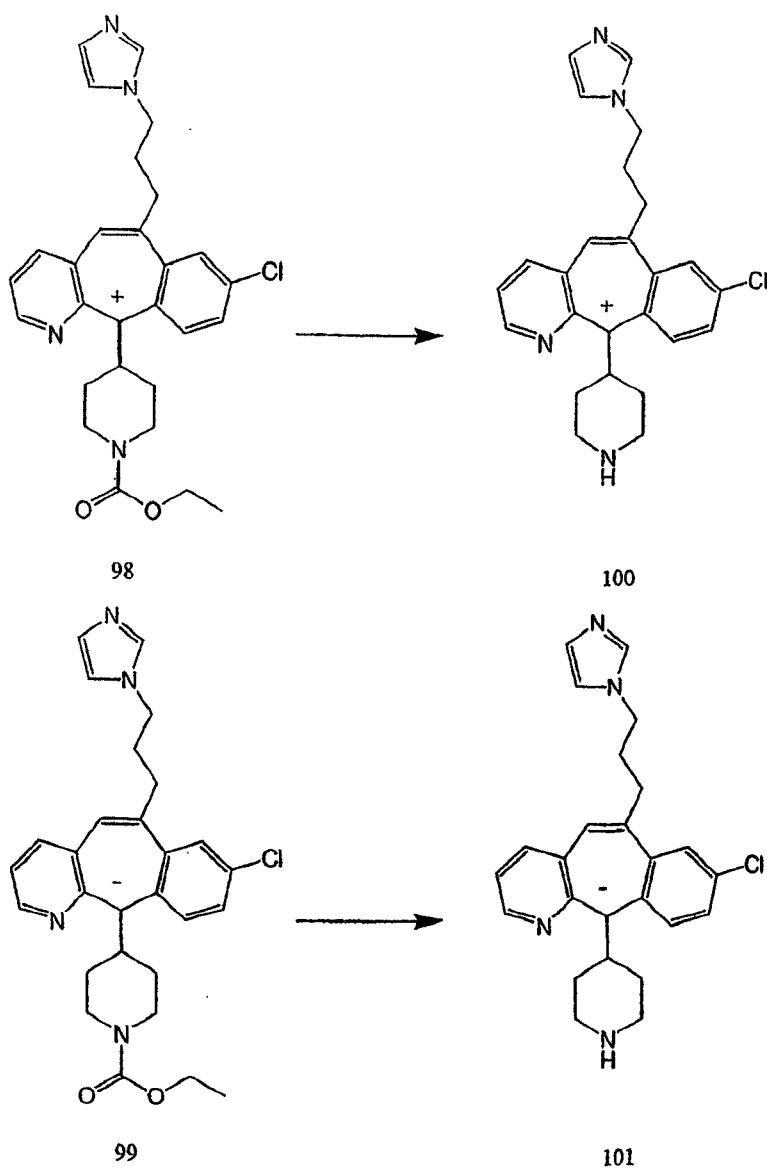
将化合物 (96) 溶于 CH_2Cl_2 中, 依次加入 Et_3N (3 当量) 和甲烷磺酰氯 (1.5 当量)。在室温下搅拌混合物过夜后, 用 CH_2Cl_2 稀释并用 Na_2CO_3 洗涤。以 Na_2SO_4 脱水和浓缩而得标题化合物 (97)。

F. 化合物 (98) 和 (99)

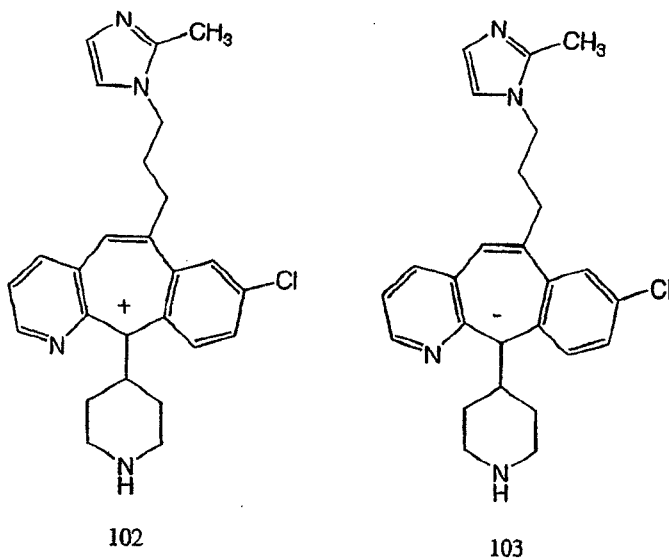


在咪唑钠 (Aldrich) /DMF 溶液中加入 NaH (2 当量)。搅拌 15 分钟后, 加入化合物 (97) (上面所得) (1 当量) 并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩后用乙酸乙酯萃取。用 Na_2CO_3 洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 再浓缩。将粗产物以快速氧化硅柱层析纯化。在 Chiracel AD 柱上完成纯 (+) 对映异构体和纯 (-) 对映异构体的进一步分离而得标题化合物 (98) 和 (99)。

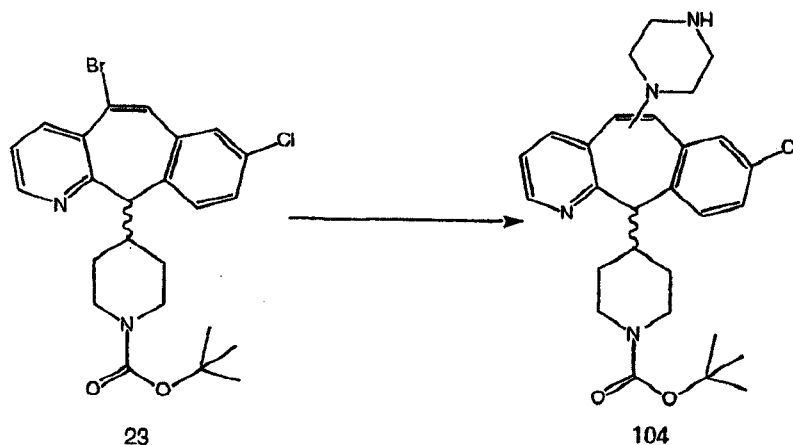
G. 化合物 (100) 和 (101)



将化合物 (98) 和 (99) 通过在浓 HCl 中回流 5 小时而个别地水解成其游离胺。将反应混合物分别倒在冰中并用 NH_4OH 碱化。然后用 CH_2Cl_2 萃取溶液, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及浓缩而得标题化合物 (100) 和 (101)。

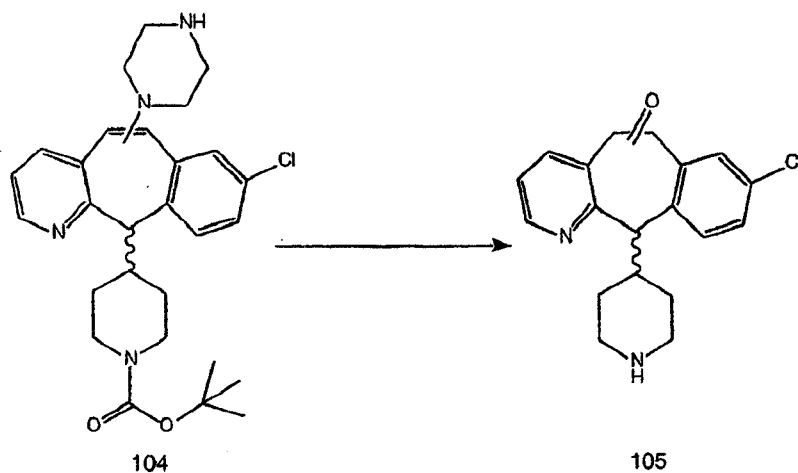
制备例 8化合物 (102) 和 (103) 的制备

按制备例 7，步骤 A - G 所述类似方式，在步骤 F 中用 2-甲基咪唑取代咪唑钠而制得标题化合物 (102) 和 (103)。

制备例 9A. 化合物 (104)

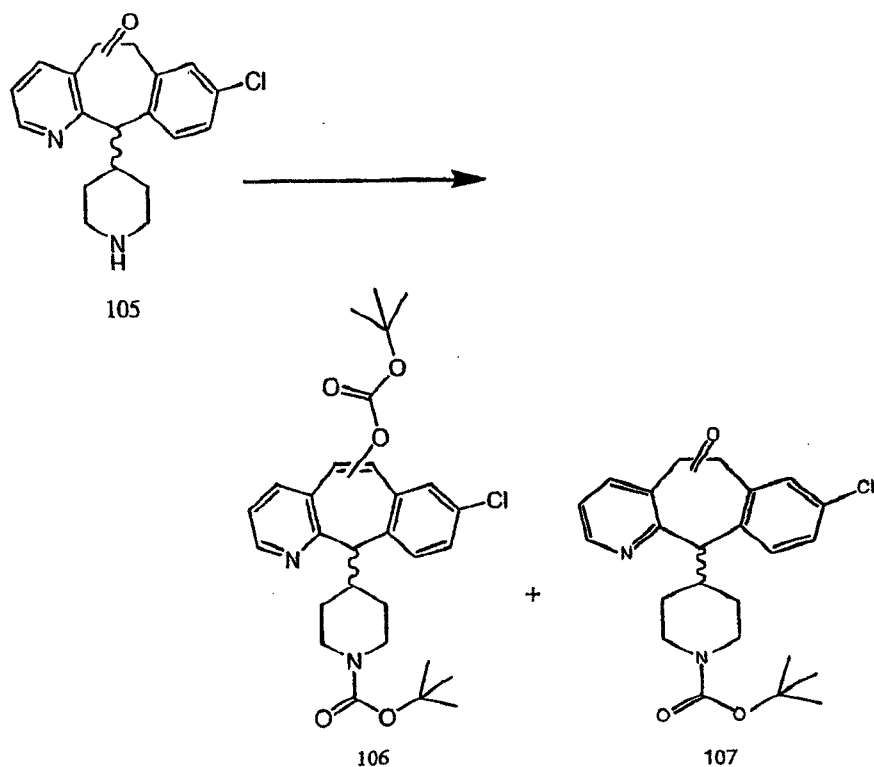
按制备例 1，步骤 E 所述相同方式将制备例 4 的化合物 (23) 与哌嗪反应而得化合物 (104)。

B. 化合物 (105) 的制备



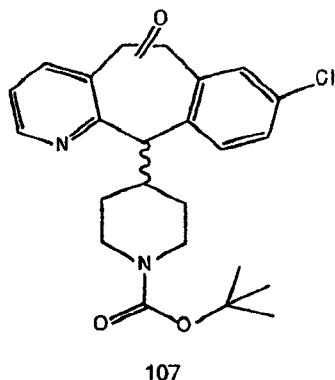
将上面的化合物 (104) 用 6N HCl 在回流温度下水解过夜。将经冷却的反应混合物用 50% w/w NaOH 碱化后用 80% THF - EtOAc 萃取。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及浓缩至干而得标题化合物 (105)。

C. 化合物 (106) 和 (107) 的制备



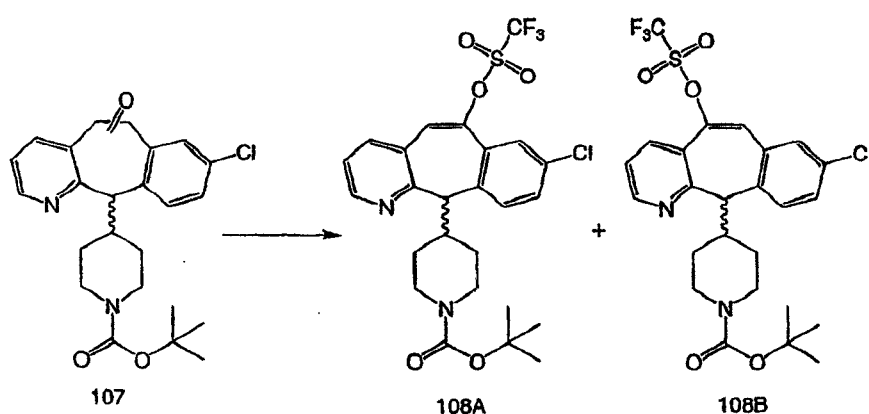
将化合物 (105) 溶解于 50 : 1 MeOH : H₂O 中, 然后加入重碳酸二-叔丁酯 (2 当量)。调整 pH 至 9 并在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物浓缩并用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机层以 Na₂CO₃ 洗涤, 脱水, 过滤及浓缩至干而得标题化合物 (106) 和 (107) 的混合物。

D. 化合物 (107) 的制备



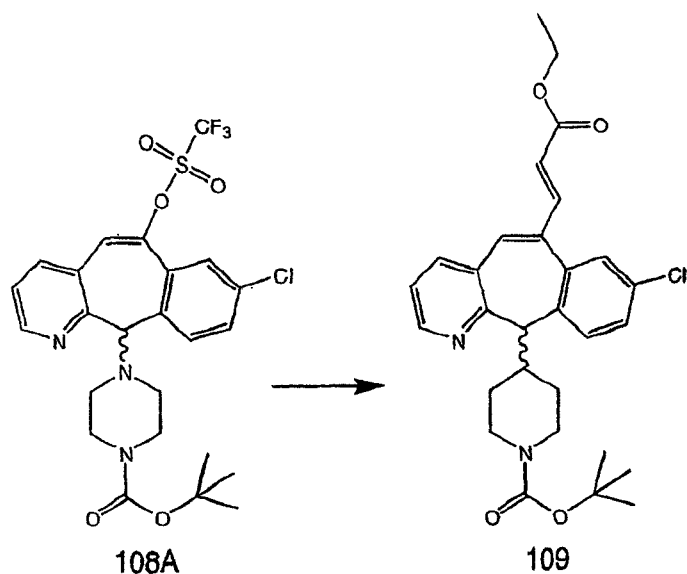
在上面步骤 C 的化合物 (106) 和 (107) 在 80% MeOH : H₂O 中的混合物内, 在室温下加入碳酸铯 (2 当量)。搅拌反应过夜。然后将混合物浓缩, 用 CH₂Cl₂ 萃取, 用 H₂O 洗涤, 以 MgSO₄ 脱水, 过滤及浓缩至干而得标题化合物 (107)。

E. 化合物 (108A 和 B) 的制备



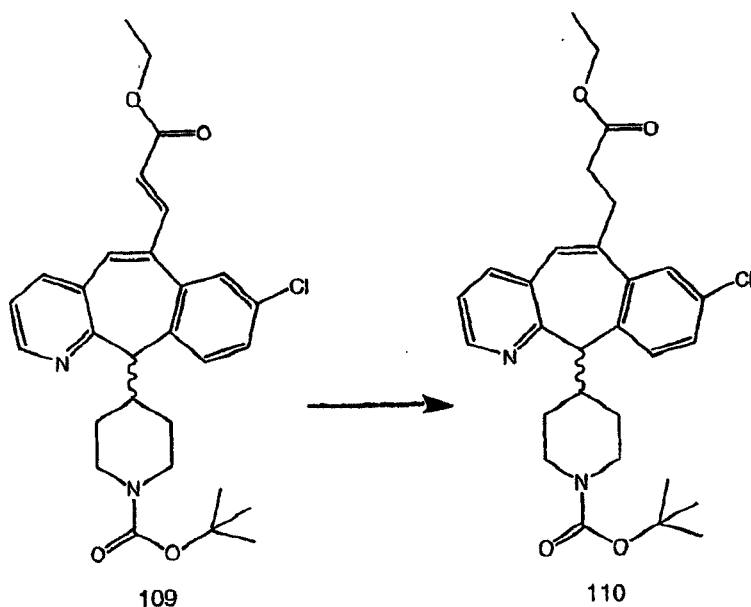
按制备例 7, 步骤 A 所述类似方式, 将化合物 (107) 与 N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺反应而得标题化合物 (108A 和 108B)。

E. 化合物 (109) 的制备



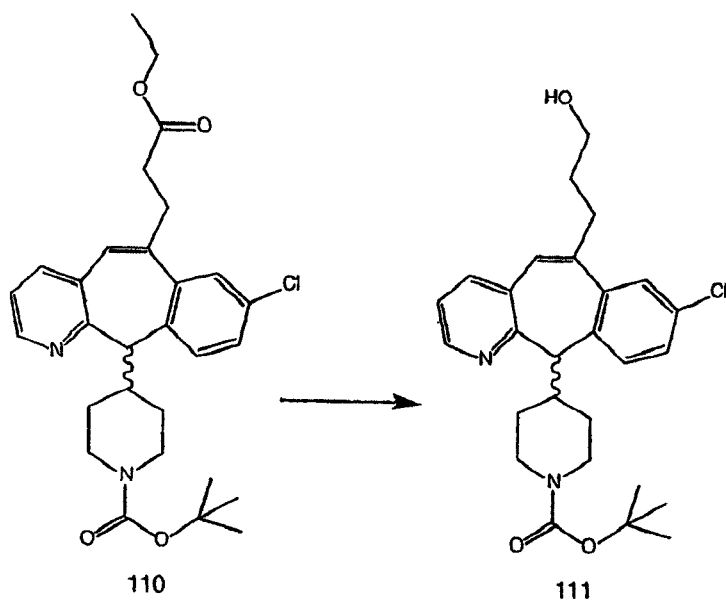
按制备例 7, 步骤 B 所述类似方式, 将化合物 (108A) 与丙烯酸乙酯反应而得标题化合物 (109)。

G. 化合物 (110) 的制备



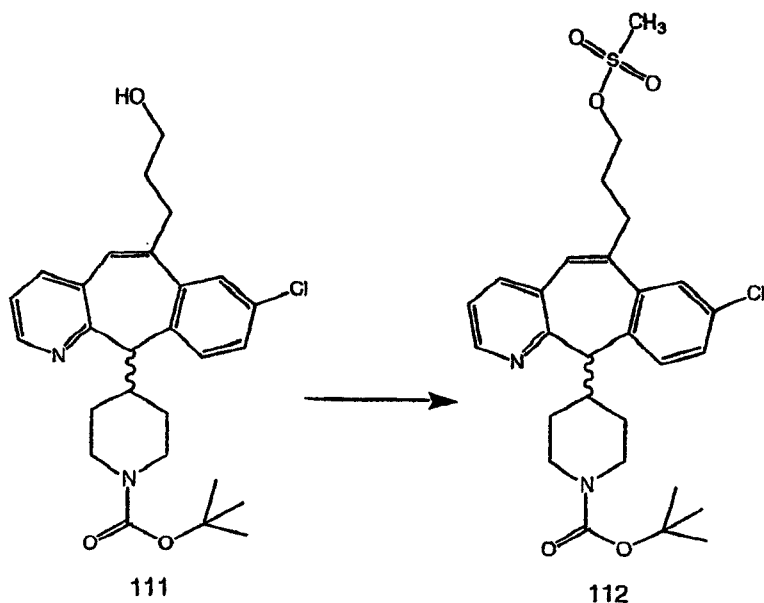
按制备例 7, 步骤 C 所述类似方式, 将化合物 (109) 与 NaBH_4 和 CuCl 反应而得标题化合物 (110)。

H. 化合物 (111) 的制备



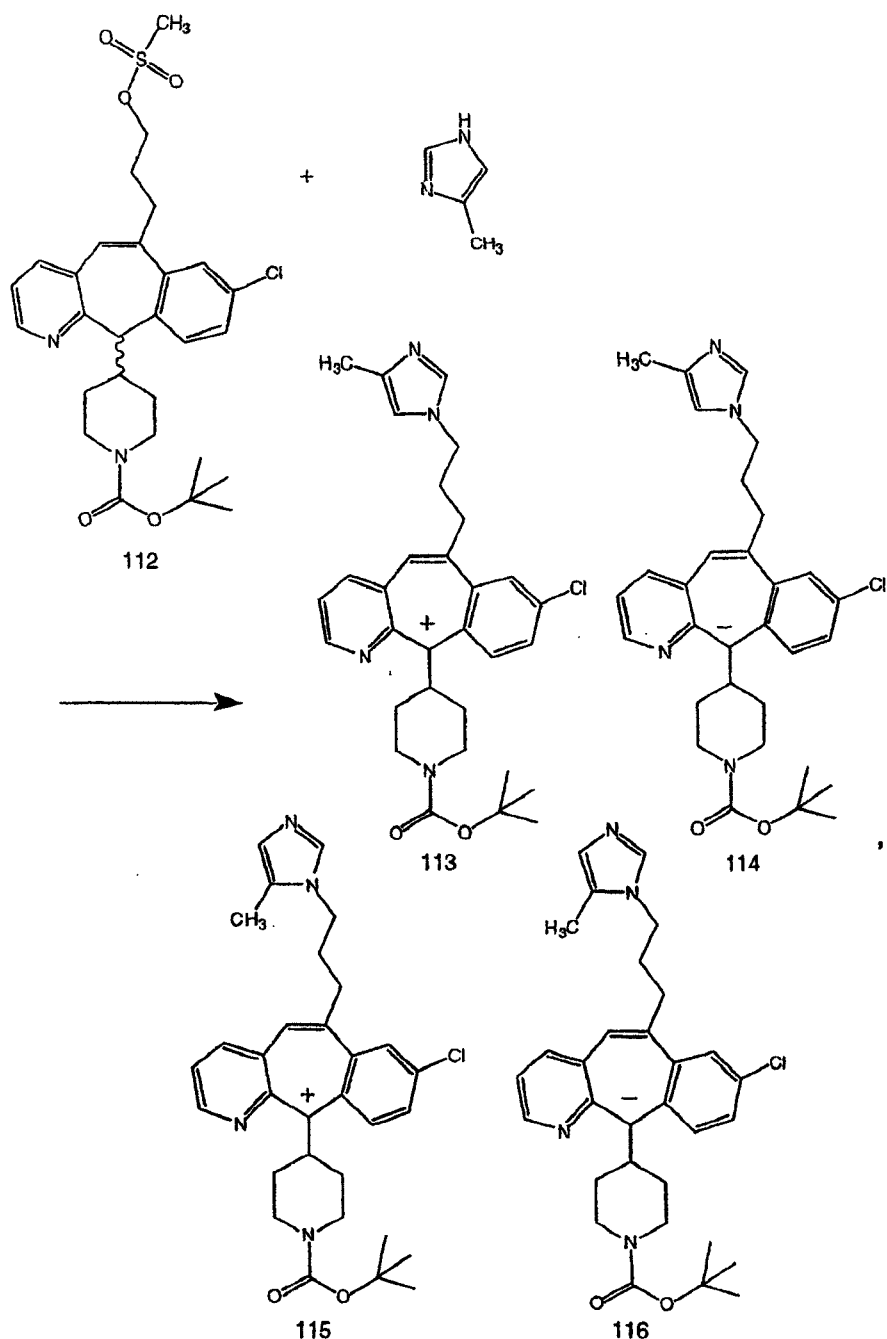
在化合物 (110) 溶解于 THF 中之后加入 1M $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ (1 当量) 并在室温下搅拌 1.5 小时。在该混合物中加入 H_2O 和 15% NaOH 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤反应物, 以 MgSO_4 脱水, 过滤及浓缩。用快速氧化硅柱层析以 20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得羟基标题化合物 (111)。

L. 化合物 (112) 的制备



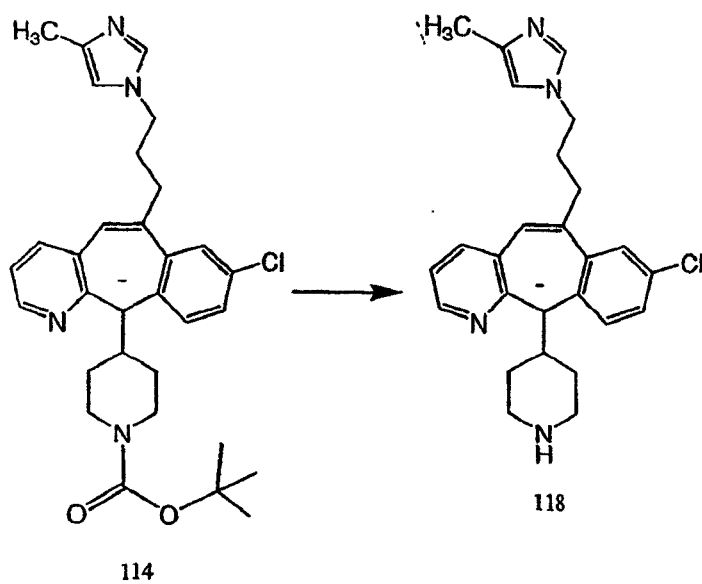
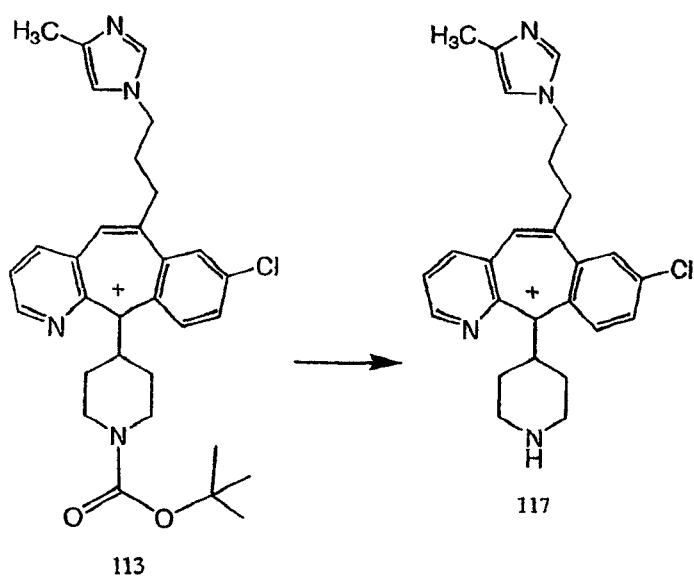
按制备例 7，步骤 E 所述类似方式，将化合物 (111) 与甲烷磺酰氯反应而得标题化合物 (112)。

I. 化合物 (113)、(114)、(115) 和 (116) 的制备



按制备例 7，步骤 F 所述类似方式，用 4-甲基咪唑取代咪唑钠反应化合物 (112)。得到(+,-)4 和(+,-)5-甲基咪唑的混合物。以实施例 11 中所述相同方式处理该混合物而得纯立体异构物 (113)、(114)、(115) 和 (116)。

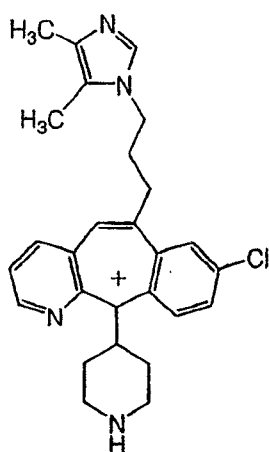
K. 化合物 (117) 和 (118) 的制备



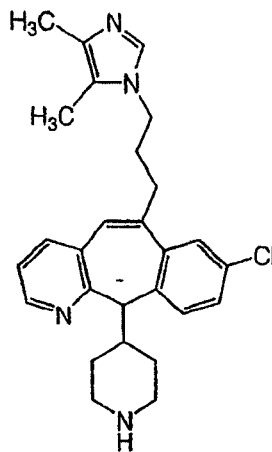
将化合物 (113) 和 (114) 在 HCl/二氧杂环己烷中搅拌 4 小时而水解成其游离胺。然后将该混合物浓缩至干而得标题化合物 (117) 和 (118)。

制备例 10

化合物 (119) 和 (120) 的制备



119

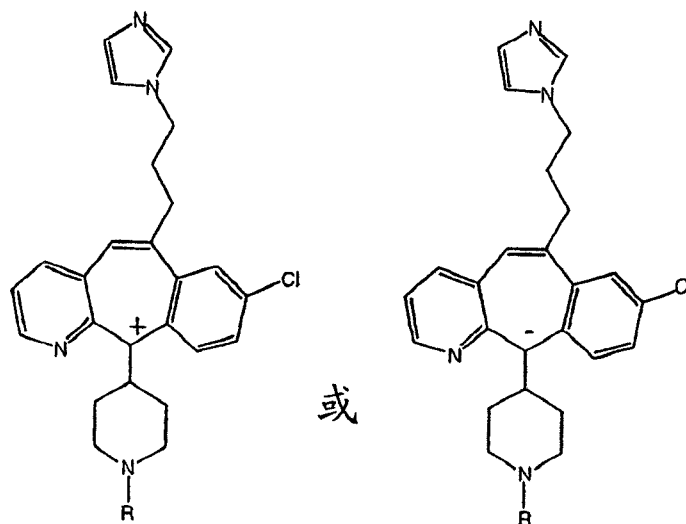


120

按制备例 9, 步骤 A-K 所述类似方式, 在步骤 J 中代以 4,5-二甲基咪唑而制备化合物 (119) 和 (120)。

实施例 39 - 45

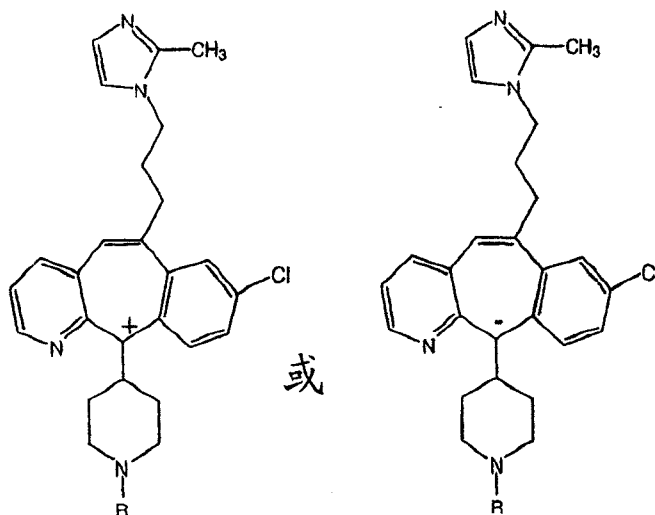
按实施例 13 所述相同方式，代以适宜的异氰酸酯或氯甲酸酯反应制备例 7 化合物 (100) 或 (101) 而制备下列化合物：



Ex	R=	化合物#:
39		(121) 和 (122)
40		(123) 和 (124)
41		(125) 和 (126).
42		(127) 和 (128).
43		(129) 和 (130).
44		(131) 和 (132).
45		(133) 和 (134).

实施例 46 - 51

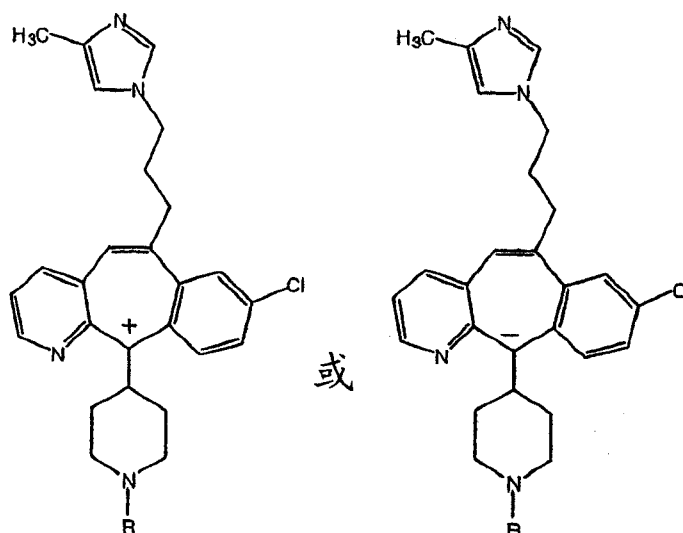
按实施例 13 所述相同方式，代以适宜的异氰酸酯或氯甲酸酯反应制备例 8 化合物 (102) 或 (103) 而制备下列化合物：



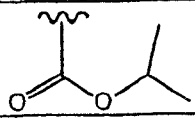
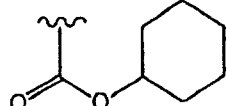
Ex	R=	化合物 #:
46		(135) 和 (136).
47		(137) 和 (138).
48		(139) 和 (140).
49		(141) 和 (142).
50		(143) 和 (144).
51		(145) 和 (146).

实施例 52 - 59

按实施例 13 所述相同方式，代以适宜的异氰酸酯、氯甲酸酯或磺酰氯反应制备例 9 化合物 (117) 或 (118) 而制备下列化合物：

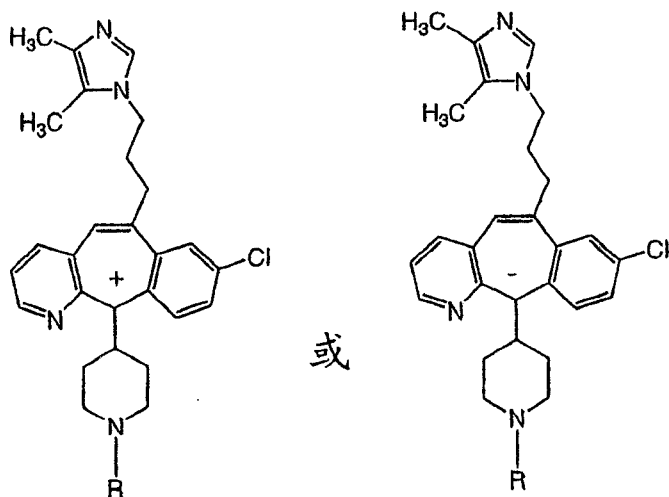


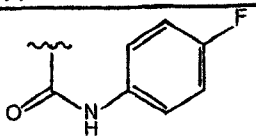
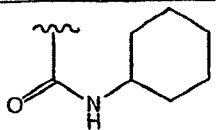
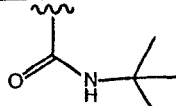
Ex	R=	化合物 #:
52		(147) 和 (148)
53		(149) 和 (150)
54		(151) 和 (152).
55		(153) 和 (154).
56		(155) 和 (156)
57		(157) 和 (158).

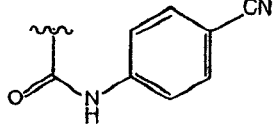
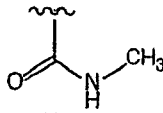
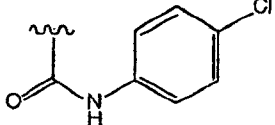
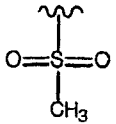
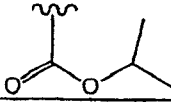
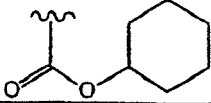
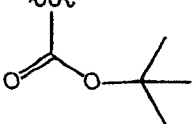
58		(159) 和 (160).
59		(161) 和 (162).

实施例 60 - 69

按实施例 13 所述相同方式, 代以适宜的异氰酸酯、氯甲酸酯或磺酰氯反应制备例 10 化合物 (119) 或 (120) 而制备下列化合物:

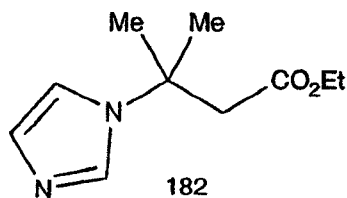


Ex	R=	化合物 #:
60		(163) 和 (164)
61		(165) 和 (166)
62		(167) 和 (168).

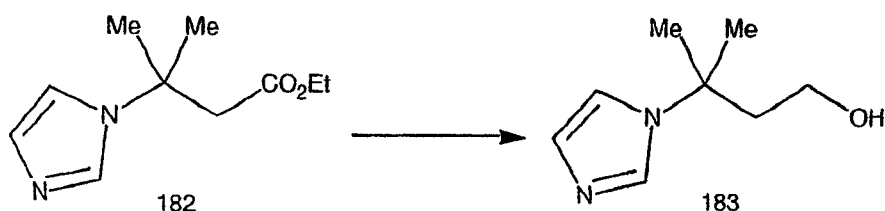
63		(169) 和 (170).
64		(171)
65		(172) 和 (173)
66		(174) 和 (175).
67		(176) 和 (177).
68		(178) 和 (179).
69		(180) 和 (181).

制备例 11

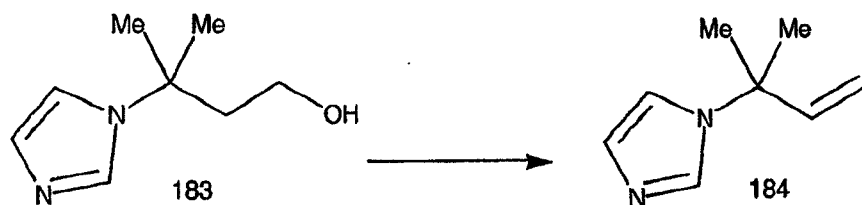
A. 化合物 (182) 的制备



将 2,2-二甲基丙烯酸乙酯 (50.0 克, 2.0 当量) 与咪唑 (13.28 克, 200 毫摩尔) 在 90℃ 下搅拌 48 小时。将所得溶液冷却, 用 300 毫升 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 1) 稀释并分开液相。用 CH_2Cl_2 (2×75 毫升) 萃取水层并将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水及真空浓缩。将粗混合物以快速层析法用 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液作为洗脱剂予以纯化而得透明油状纯产物。CIMS: $\text{MH}^+ = 197$ 。

B. 化合物 (183) 的制备

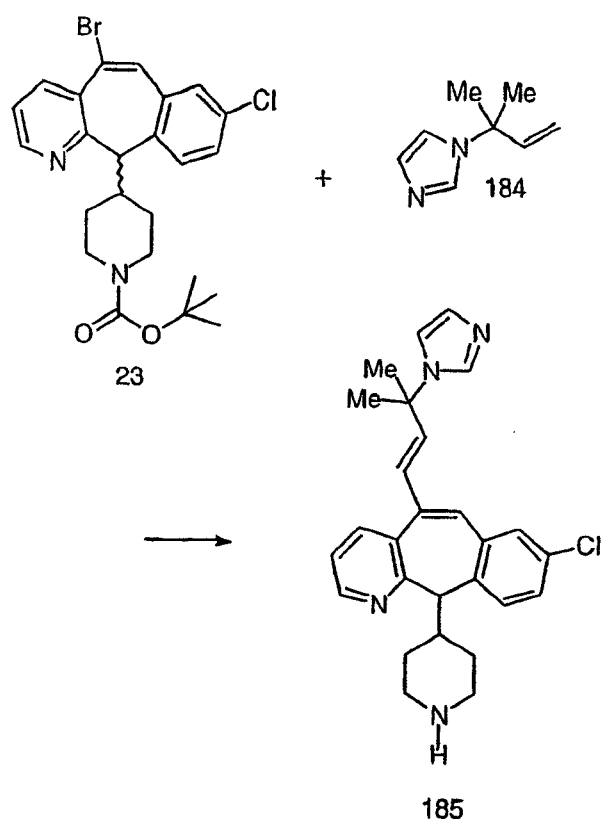
用 LiAlH_4 (51 毫升, 1M 乙醚中溶液, 1.0 当量) 处理制备例 11, 步骤 A 标题化合物溶液 (10.0 克, 50.96 毫摩尔)。将反应混合物搅拌一小时后滴加饱和 Na_2SO_4 (~3.0 毫升) 予以骤止。将所得浆液用 Na_2SO_4 (固体) 脱水, 以 EtOAc (100 毫升) 稀释并滤经硅藻土塞。将滤液浓缩而得粗产物, 其不再纯化即使用。CIMS: $\text{MH}^+ = 155$ 。

C. 化合物 (184) 的制备

在 Ph_3P (3.95 克, 1.2 当量) 和咪唑 (1.02 克, 1.2 当量) 在 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中的溶液内于 15 分钟期间分数份加入碘 (3.83 克, 1.2 当量), 接着加入制备例 11, 步骤 B 的标题化合物 (3.83 克, 12.56 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (10 毫升) 溶液。将所得溶液搅拌 1 小时后真空浓缩。将剩余物溶在 THF (100 毫升) 中, 用 KOt-Bu (4.51 克, 3.2 当量) 处理并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水 (100 毫升) 与 CH_2Cl_2 (100 毫升) 稀释, 分开液相, 并用 CH_2Cl_2 (2×50 毫升) 萃取水层。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 及减压浓缩。将产物以快速层析法用纯 EtOAc 接着用 5% MeOH/EtOAc 作为洗脱剂予以纯化而得淡黄色油状物 (184)。

CIMS: $\text{MH}^+ = 137$

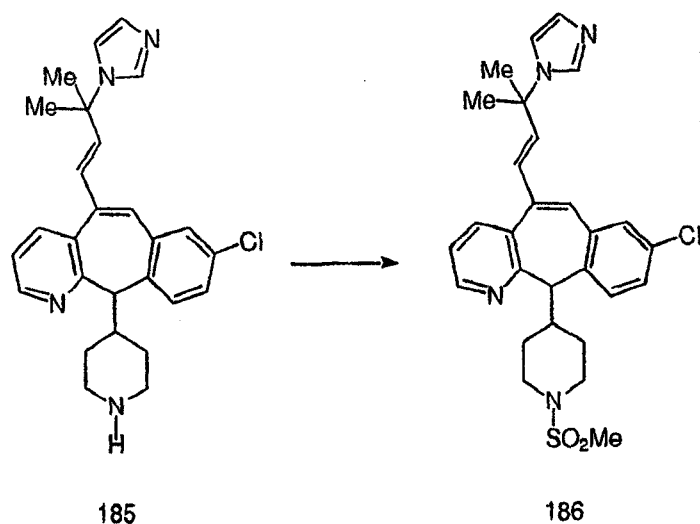
D. 化合物 (185) 的制备



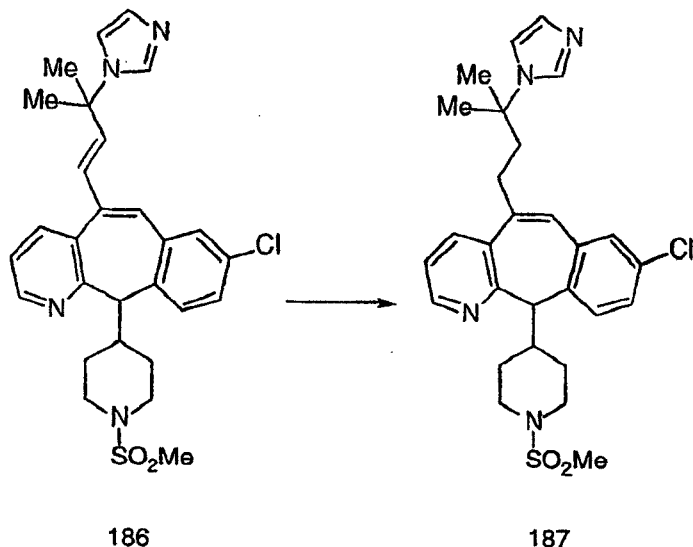
在制备例 11, 步骤 C 标题化合物 (184) (0.30 克, 2.0 当量), 化合物 (23) (0.50 克, 1.02 毫摩尔), Bu_4NBr (0.66 克, 2.0 当量, TEA (2.84 毫升, 20 当量) 和 K_2CO_3 (0.70 克, 5.0 当量) 在 DMF (10 毫升) 中的溶液内加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.023 克, 10 摩尔%)。将所得溶液加热到 100 °C 48 小时, 冷却到室温, 并减压浓缩。将剩余物用水 (50 毫升) 与 CH_2Cl_2 (50 毫升) 稀释, 分开液相, 并用 CH_2Cl_2 (2×25 毫升) 萃取水层。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及真空浓缩。粗产物以快速柱层析法使用 8% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂予以纯化而得化合物 (184) 与偶合产物 (185) 的 4:1 混合物。将此混合物 (0.27 克) 置于 CH_2Cl_2 : TFA (7.0 毫升, 5:2) 中搅拌 1.5 小时。将粗产物减压浓缩, 用 NaOH (1N) 中和, 并用 CH_2Cl_2 (3×20 毫升) 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤和真空浓缩。粗剩余物以快速层析法用 15% (10% NH_4OH 在 MeOH 中) / CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂予以纯化而得褐色固体标题化合物 (185)。LCMS: $\text{MH}^+ = 445$ 。

实施例 70

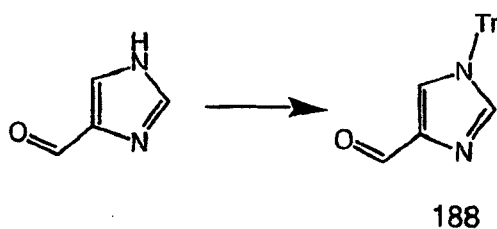
化合物 (186) 的制备



在制备例 11, 步骤 D 化合物 (185) (0.02 克, 0.045 毫摩尔) 和 TEA (0.010 毫升, 1.5 当量) 在 CH_2Cl_2 (1 毫升) 中的溶液中加入甲烷磺酰氯 (0.005 毫升, 1.3 当量)。将所得溶液在室温下搅拌 12 小时并用饱和 NaHCO_3 (5 毫升) 稀释, 分开液相, 且用 CH_2Cl_2 (3×10 毫升) 萃取水层。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水并真空浓缩。粗产物以快速层析法使用 8% (10% NH_4OH 在 MeOH 中) / CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂予以纯化而得褐色固体标题化合物 (186)。熔点 124 - 129℃; LCMS: $\text{MH}^+ = 523$ 。

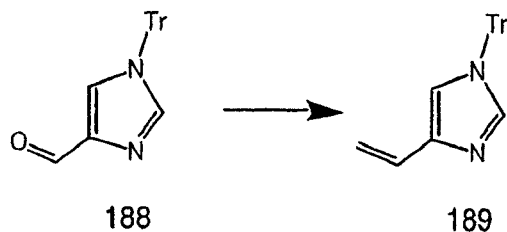
实施例 71化合物 (187) 的制备

在实施例 70 的化合物 (186) (0.08 克, 0.0153 毫摩尔) 和 DBU (0.11 毫升, 5.0 当量) 在甲苯 (5 毫升) 中的溶液内加入 pTosNHNH₂ (0.085 克, 3 当量) 并将所得溶液加热到回流。随后, 于 6 小时期间每隔 2 小时将溶液冷却并加入另一份 pTosNHNH₂ (3.0 当量) 并将溶液加热到回流。在最后添加后的加热回流 2 小时之后, 将溶液冷却, 用 CH₂Cl₂ (25 毫升) 稀释并用饱和 NaHCO₃ (3×20 毫升) 洗涤。将有机层以 Na₂SO₄ 脱水, 过滤及减压浓缩。粗反应混合物以快速柱层析法使用 5% (10% NH₄OH 在 MeOH 中) / CH₂Cl₂ 作为洗脱剂予以纯化而得标题化合物 (187) 为褐色固体。mp 112 - 116°C; LCMS: MH⁺ = 525。

制备例 12A. 化合物 (188) 的制备

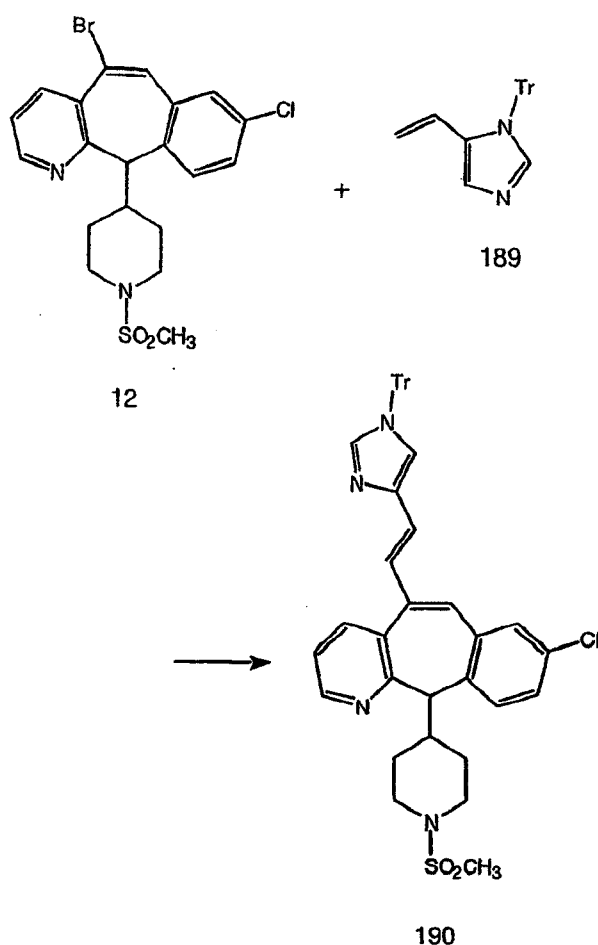
将文献化合物 1H-咪唑-4-甲醛 (carbaldehyde) 根据文献程序 Kelley, 等人, J. Med. Chem, 20(5), (1977), 721 予以三苯甲基化而得标题化合物 (188)。

B. 化合物 (189) 的制备



将 $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ (1.4 克, 2.3 当量) / THF (10 毫升) 中滴加 nBuLi (2.00 毫升, 2.2 当量; 1.7M, 己烷中)。在室温下搅拌所得桔色溶液 30 分钟后, 冷却到 -78°C 并加入经三苯甲基保护的 1(3)H-咪唑-4-甲醛 (0.50 克, 1.48 毫摩尔) / THF (7.0 毫升)。将所得溶液慢慢热至室温并搅拌过夜。添加水 (20 毫升) 骤止反应并用 CH_2Cl_2 (3×20 毫升) 萃取。将合并有机液以 Na_2SO_4 脱水并真空浓缩。粗产物经快速层析法用 45% 己烷 / EtOAc 溶液作为洗脱剂予以纯化而得白色固体标题化合物 (189)。

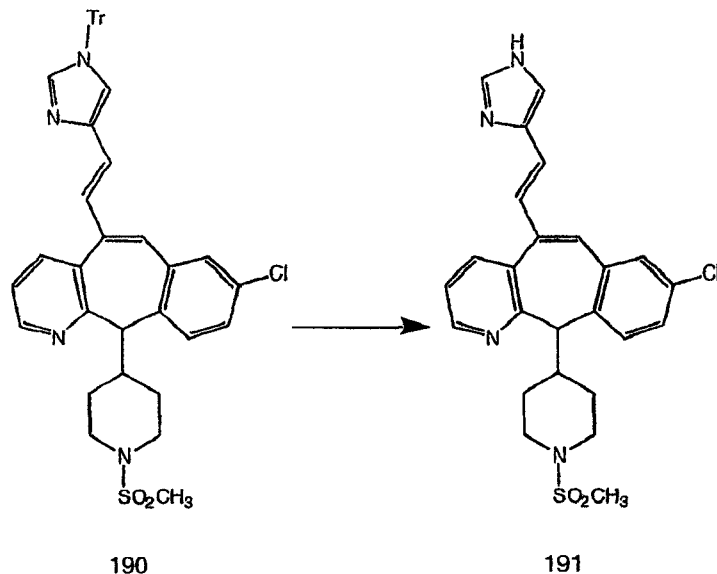
C. 化合物 (190) 的制备



在制备例 2, 步骤 B 化合物 (12) (0.44 克, 0.95 毫摩尔), 制备例 12, 步骤 B 化合物 (189) (0.32 克, 1.0 当量), Bu₄NBr (0.61 克, 2.0 当量), 和 K₂CO₃ (0.66 克, 5.0 当量) 在 DMF (8.0 毫升) 中的溶液内添加 Pd(OAc)₂ (0.021 克, 0.10 当量)。将所得溶液加热到 100℃ 过夜, 冷却, 并减压浓缩。剩余物用水 (50 毫升) 和 CH₂Cl₂ (50 毫升) 稀释, 分开液相, 并用 CH₂Cl₂ (2×50 毫升) 萃取水层。将合并有机相以 Na₂SO₄ 脱水并真空浓缩。粗产物经快速层析法使用 100% EtOAc 作为洗脱剂予以纯化。LCMS: 723 (MH⁺)。

实施例 72

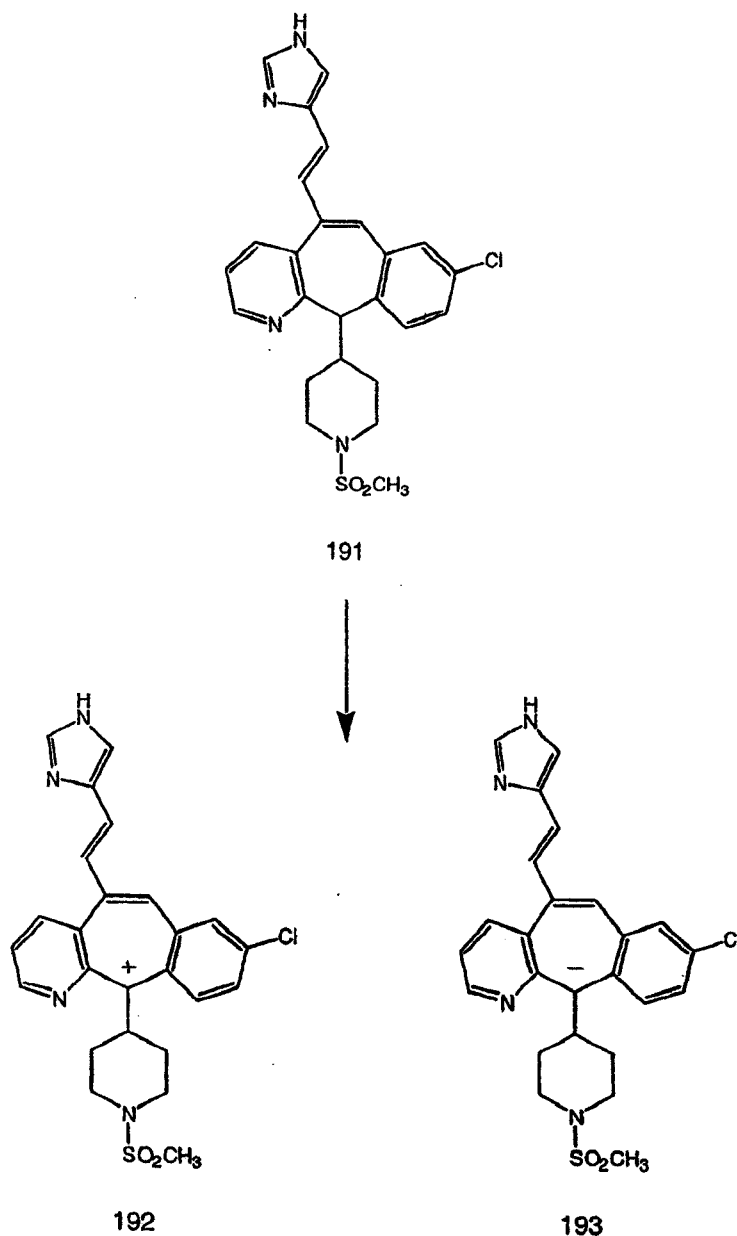
化合物 (191) 的制备



在制备例 12, 步骤 C 标题化合物 (1.43 克, 1.97 毫摩尔) / 水 (70 毫升) 溶液中加入 AcOH (70 毫升)。将所得溶液回流加热 2 小时, 冷却到室温并通过滴加 50% (w/w) NaOH 予以中和。然后用 CH_2Cl_2 (3×200 毫升) 萃取该溶液并将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水及减压浓缩。粗产物以快速层析法用 10% (10% NH_4OH 在 MeOH 中) / CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂予以纯化。mp = 190 °C (分解) LCMS: $\text{MH}^+ = 483$ 。

实施例 73

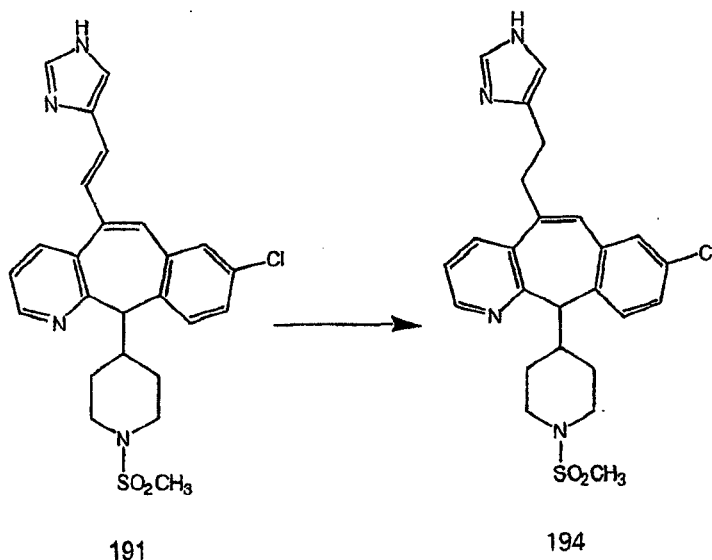
化合物 (192) 和 (193) 的分离



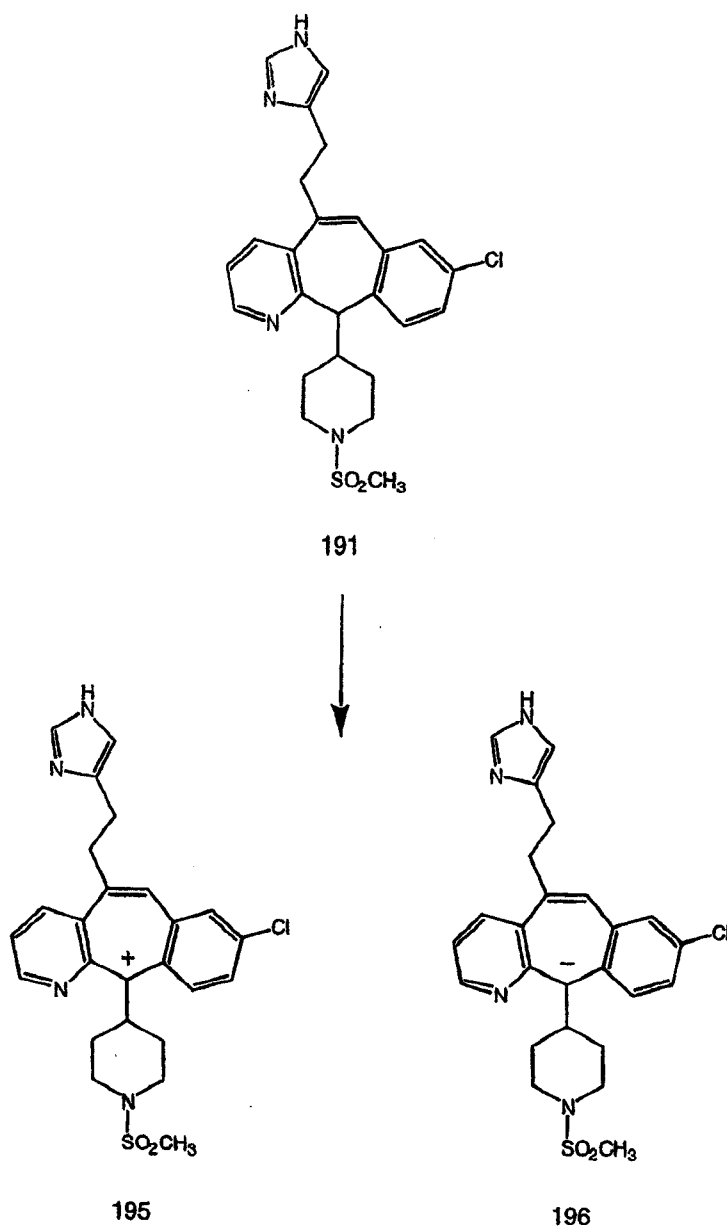
将实施例 72 的标题化合物 (191) 以制备型 HPLC 使用 ChiralPak AD 柱用 70 : 30 己烷: iPrOH (含 0.2% 二乙胺) 作为洗脱剂分离成单独 (+)- 和 (-)- 对映异构体。

化合物 (192): FABMS: $MH^+ = 481$; mp = 109 - 112 °C; $[\alpha]_D^{22} = +398^\circ$ (2.0 毫克/2.0 毫升 MeOH 中)

化合物 (193): FABMS: $MH^+ = 481$; mp = 126 - 129 °C; $[\alpha]_D^{22} = -367^\circ$ (2.0 毫克/2.0 毫升 MeOH 中)。

实施例 74化合物 (194) 的制备

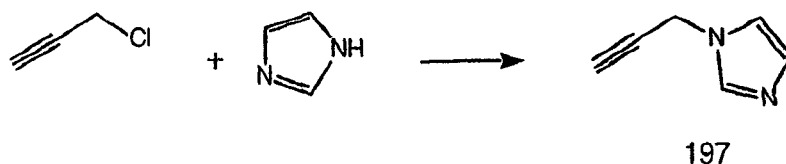
将实施例 72 标题化合物 (191) 溶在甲苯 (50 毫升) 中并加入 DBU (0.26 毫升, 5.0 当量) 和 pTosNHNH₂ (0.33 克, 3.3 当量)。将所得溶液加热到回流 2.5 小时后冷却到室温并加入另一份 pTosNHNH₂ (0.33 克, 3.3 当量) 将反应混合物再回流加热 2 小时并冷却到室温。用饱和 NaHCO₃ (100 毫升) 稀释所得溶液并用 CH₂Cl₂ (3×100 毫升) 萃取。将合并有机液以盐水洗涤, Na₂SO₄ 脱水, 过滤, 并真空浓缩。粗产物以快速层析法用 5% (10% NH₄OH 在 MeOH 中) / CH₂Cl₂ 溶液作为洗脱剂予以纯化而得纯产物 (194)。mp 158 - 162; LCMS: MH⁺ = 483。

实施例 75化合物 (195) 和 (196) 的分离

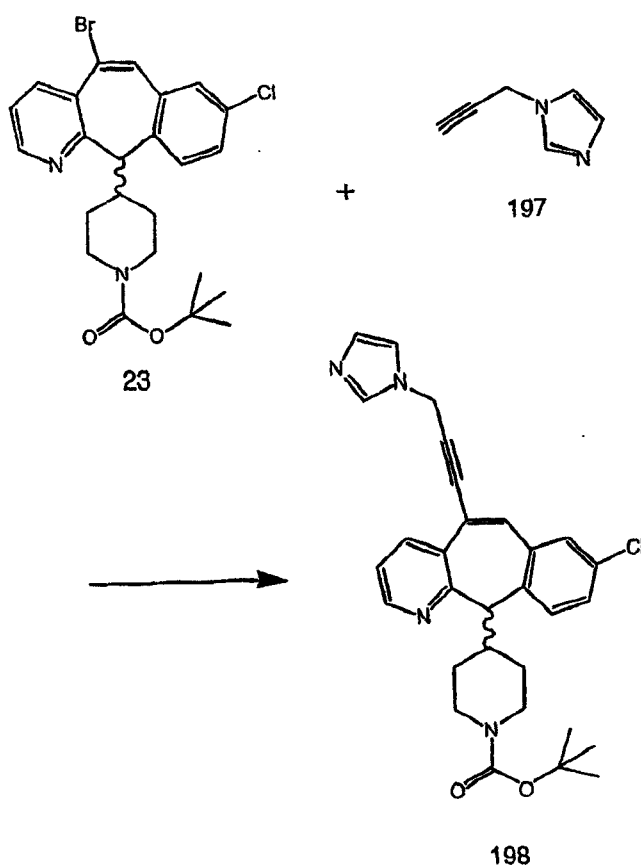
以上面实施例 73 的类似方式，分离出下列对映异构体：

化合物 (195)：LCMS: $\text{MH}^+ = 483$; $\text{mp} = 129 - 131^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +134^\circ$ (2.0 毫克/2.0 毫升 MeOH 中)

化合物 (196)：LCMS: $\text{MH}^+ = 483$; $\text{mp} = 125 - 126^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -105^\circ$ (2.0 毫克/2.0 毫升 MeOH 中)。

制备例 13化合物 (197) 的制备

将咪唑 (2.50 克, 36.72 毫摩尔) 和碱性氧化铝 (15 克) 混合并摇动 15 分钟后, 加入炔丙基氯 (2.66 毫升, 1.0 当量)。将所得混合物搅拌 84 小时并悬浮在 EtOAc 中。将浆液过滤并用 H₂O 和盐水洗涤滤液, 再以 Na₂SO₄ 脱水。过滤该溶液并减压浓缩而得透明油状物。

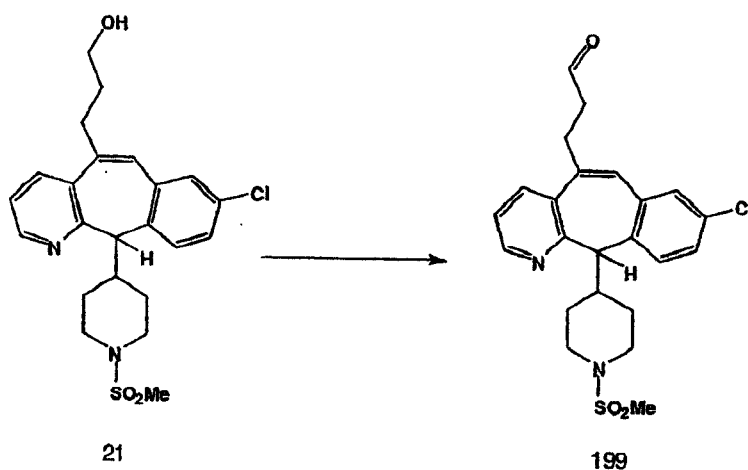
实施例 76化合物 (198) 的制备

将化合物 (23) (0.50 克, 1.02 毫摩尔) 和制备例 13 的化合物 (197) (0.22 克, 2.0 当量) 在 TEA (3.0 毫升) 和吡啶 (0.5 毫升) 中的溶液除氧气 15 分钟后, 加入 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.018 克, 2.5 摩尔%) 和 CuI (0.002

克, 1.0 摩尔%)。将所得溶液加热 48 小时。将反应混合物冷却到室温, 用 H_2O 稀释, 并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤和浓缩。粗产物经用快速层析法以 8% $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液作为洗脱剂予以纯化。mp = 109 - 112°C; LCMS: 515 (MH^+)。

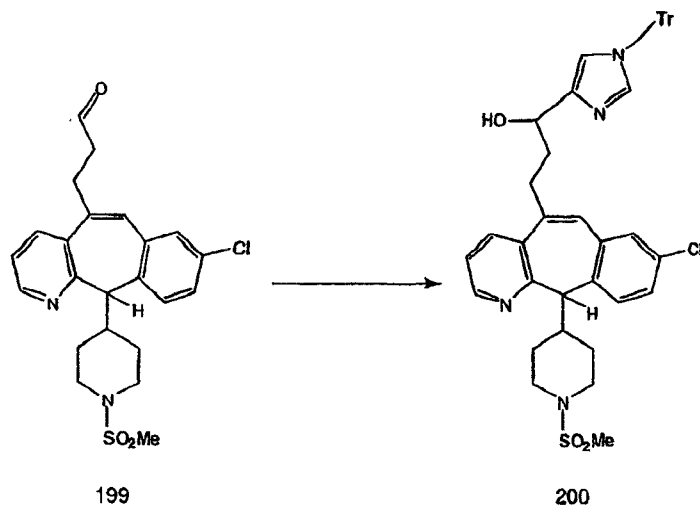
实施例 14

A. 化合物 (199) 的制备

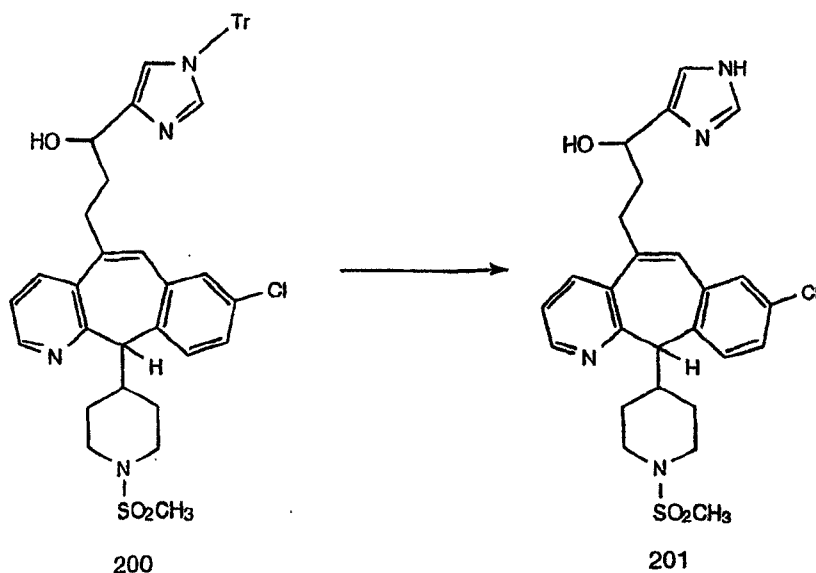


在制备例 3, 步骤 C 化合物 (21) (2.83 克, 6.37 毫摩尔) 溶解在 120 毫升二氯甲烷和 0.16 毫升去离子水中。将 Dess-Martin 全碘烷 (periodinane) (3.85 克, 9 毫摩尔) 以固体形式在环境温度下加入并搅拌反应混合物 4 小时。然后加入 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (50 毫升) 并搅拌 15 分钟。分离液层并用饱和 NaHCO_3 洗涤二氯甲烷层, 以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩而得标题产物 (199)。FABMS: 445 (MH^+)。

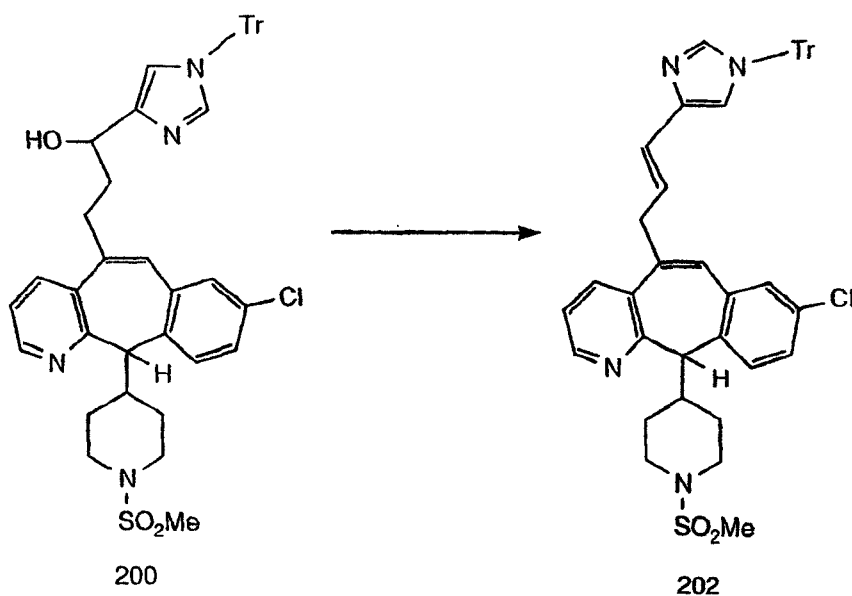
B. 化合物 (200) 的制备



将 4-碘-1-三苯甲基-咪唑 (根据文献程序制得, Kirk, Kenneth L.; J. Heterocycl. Chem.; EN; 22; 1985; 57-59) (0.48 克, 1.1 毫摩尔) 在氮气氛下溶解在 5 毫升二氯甲烷中。加入溴化乙基镁 (0.36 毫升) 并搅拌反应混合物。30 分钟后, 将化合物 (199) (0.44 克, 1 毫摩尔) 溶解在 5 毫升二氯甲烷中并搅拌加到反应混合物内。在环境温度下搅拌 4 小时之后, 用饱和氯化铵溶液洗涤该混合物, 以硫酸镁脱水, 过滤并蒸发而得固体剩余物。在快速硅胶柱上用乙酸乙酯作为洗脱剂以层析法纯化该产物而得标题化合物 (200)。FABMS: 756 (MH^+)。

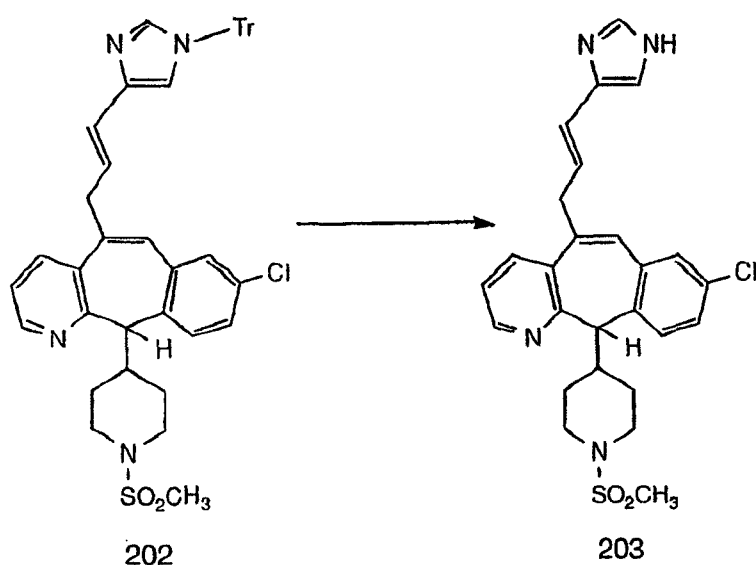
实施例 77化合物 (201) 的制备

将化合物 (200) (0.6 克) 溶解在 10 毫升三氟乙酸中并在环境温度下搅拌。7 小时后, 将反应混合物于真空下蒸发干并在硅胶上用 5% 2N 甲醇: 氨/二氯甲烷层析分离而得标题化合物 (201)。FABMS: 514 (MH^+)。

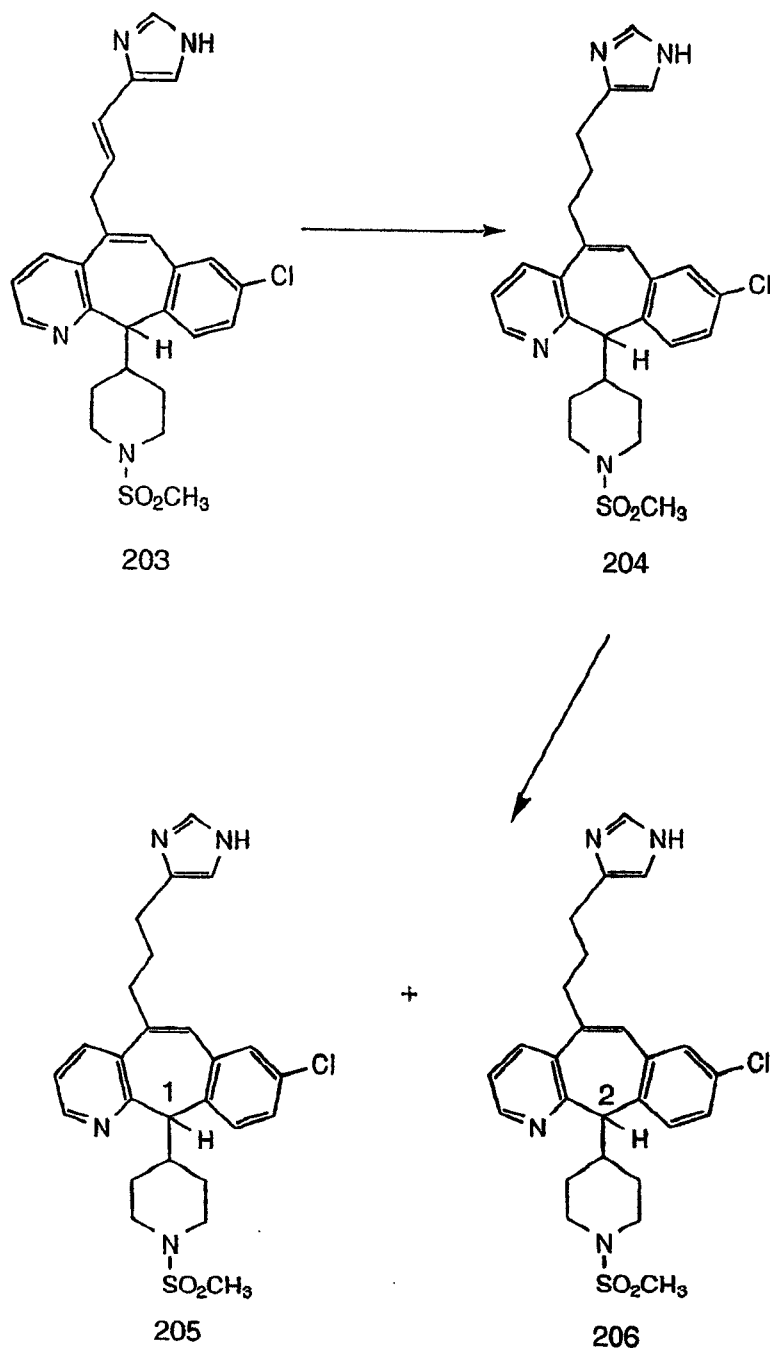
制备例 15A. 化合物 (202) 的制备

将化合物 (200) (0.5 克, 0.66 毫摩尔) 溶解在 5 毫升二氯甲烷。加入三乙胺 (0.14 毫升, 0.99 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.062 毫升, 0.79 毫摩尔) 并将反应混合物搅拌 18 小时。将反应混合物加到盐水中并用二氯甲烷萃取三次。以硫酸镁脱水, 过滤并真空浓缩干而得剩余物, 其在硅胶上用乙酸乙酯作为洗脱剂层析分离而得标题化合物 (202)。FABMS: 537 (MH^+)。

B. 化合物 (203) 的制备



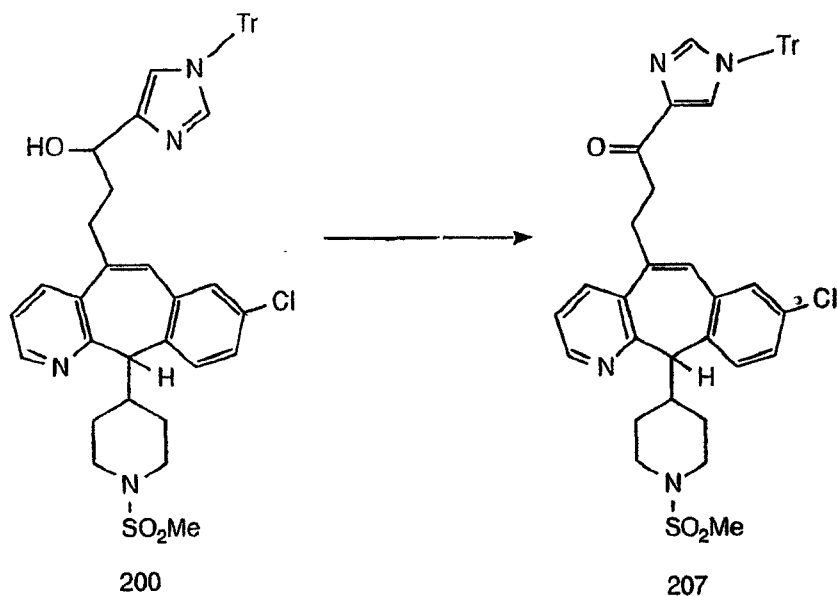
按实施例 77 相同方式将化合物 (202) 去三苯甲基而得标题化合物 (203)。FABMS: 495 (MH^+)。

实施例 78化合物 (205, 206) 的制备

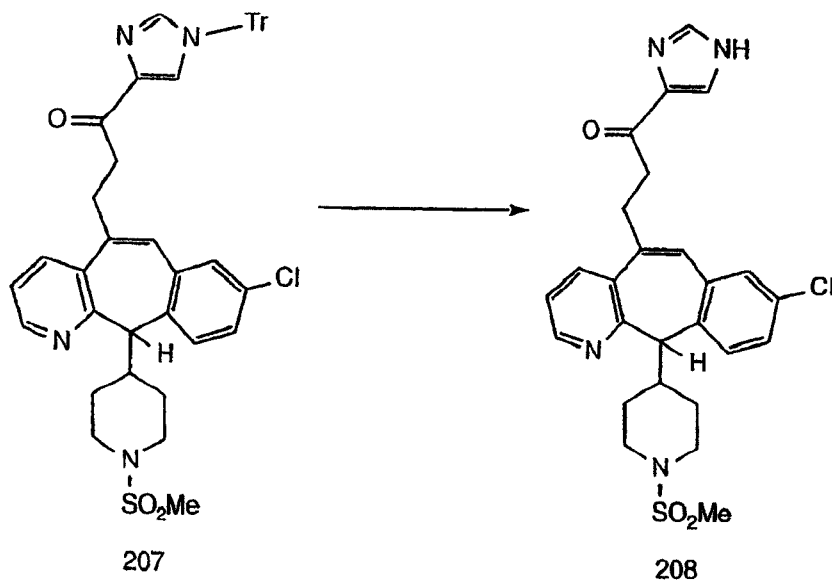
将化合物 (203) (77mg) 在乙醇中于氢气氛下以 PtO_2 氢化 24 小时。滤除催化剂后, 蒸发乙醇, 并用 Chiral Technologies[®] AD HPLC 柱层析, 得到标题化合物, 为两个纯对映异构物 (205) 和 (206)。FABMS: 497 (MH^+)。

制备例 16

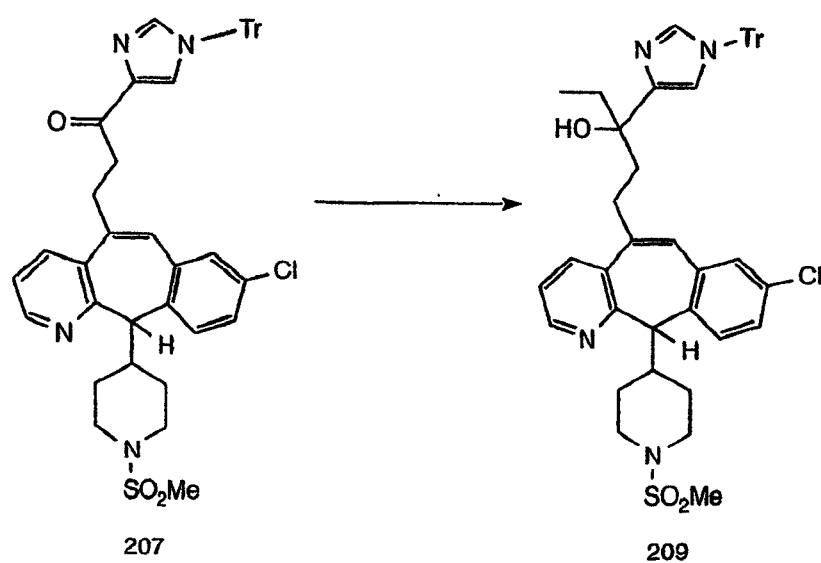
化合物 (207) 的制备



将化合物 (200) (0.15 克, 0.198 毫摩尔) 溶解在 4 毫升二氯甲烷和 5 微升去离子水中。加入 Dess-Martin 全碘烷 (0.12 克, 0.3 毫摩尔) 并搅拌反应混合物 4 小时。加入 5 毫升 20% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液并再搅拌反应混合物 15 分钟。分离液层并用饱和 NaHCO_3 洗涤二氯甲烷层, 以硫酸镁脱水, 过滤并蒸发而得标题化合物 (207)。FABMS: 753 (MH^+)。

实施例 79化合物 (208) 的制备

按实施例 77 相同方式将化合物 (207) 去三苯甲基而得标题化合物 (208)。FABMS: 511 (MH^+)。

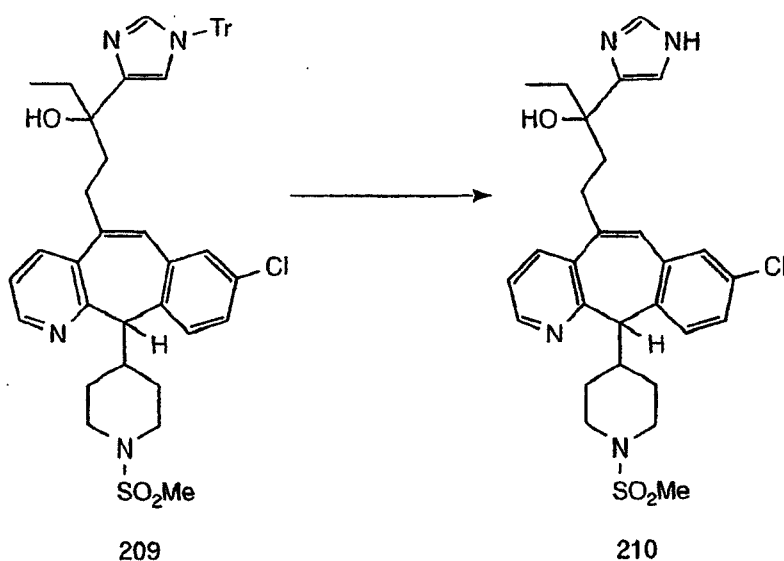
制备例 17化合物 (209) 的制备

将化合物 (207) (0.15 克, 0.2 毫摩尔) 溶解在 5 毫升四氢呋喃中。在环境温度下加入溴化乙基镁 (0.1 毫升, 3M 在乙醚中) 并在干燥氮气

氛下搅拌。2 小时后，加入另一份溴化乙基镁（0.1 毫升，3M 在乙醚中）。4 小时后，用饱和氯化铵溶液洗涤该反应混合物，以硫酸镁脱水，过滤并蒸干而得标题化合物（209）。以快速氧化硅柱层析法用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱进一步纯化该产物。FABMS: 783 (MH^+)。

实施例 80

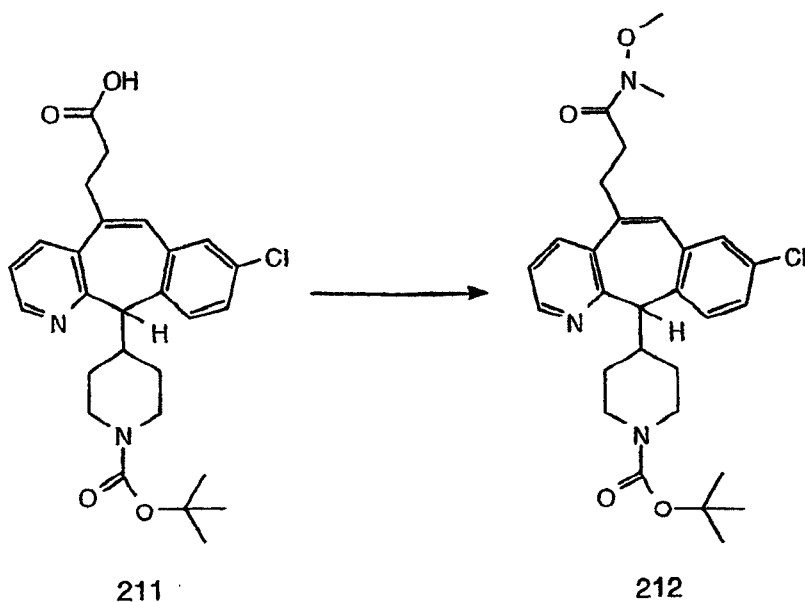
化合物（210）的制备



按实施例 77 相同方式将化合物（209）去三苯甲基而得标题化合物（210）。FABMS: 541 (MH^+)。

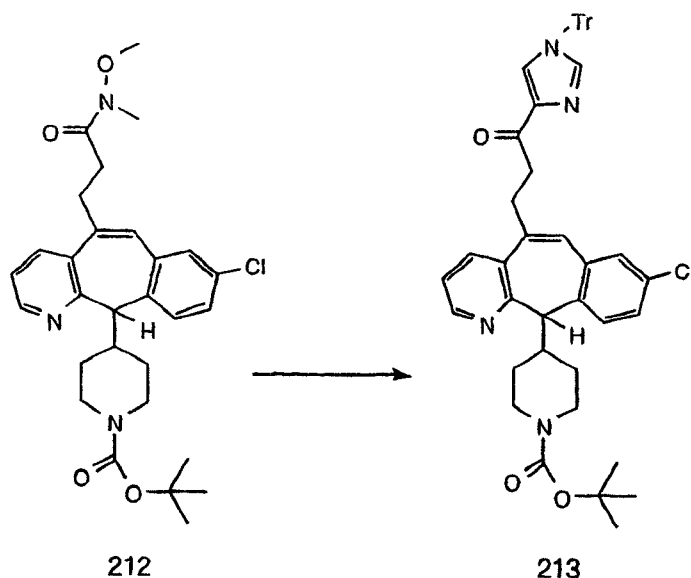
制备例 18

A. 化合物（212）的制备



将通过用 NaOH 水解制备例 3, 步骤 B 化合物 (20) 制得的化合物 (211) (14 克, 29 毫摩尔) 溶解在 400 毫升 DMF 中。加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (8.3 克, 43 毫摩尔), 1-羟基苯并三唑 (5.9 克, 43 毫摩尔), 三乙胺 (40 毫升), 和 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (3.8 克, 40 毫摩尔) 并在室温干燥氮气气氛下搅拌反应混合物。24 小时后, 将反应混合物倒在盐水内并用乙酸乙酯萃取产物二次。在用硫酸镁脱水后, 过滤, 并在硅胶上用 10% 乙酸乙酯/己烷施以层析法而得标题化合物 (212)。

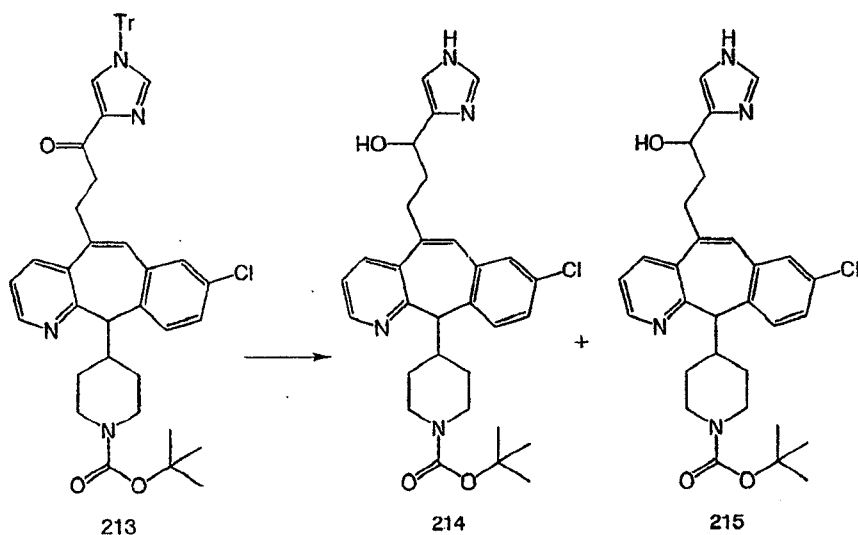
B. 化合物 (213) 的制备



按制备例 14, 步骤 B 处理化合物 (212) (0.53 克, 1.01 毫摩尔) 且在硅胶层析法之后得到标题化合物 (213)。

实施例 81

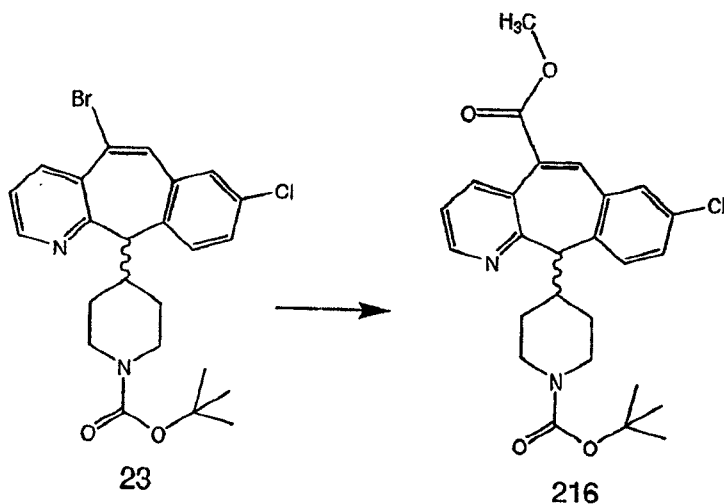
化合物 (214) 和 (215) 的制备



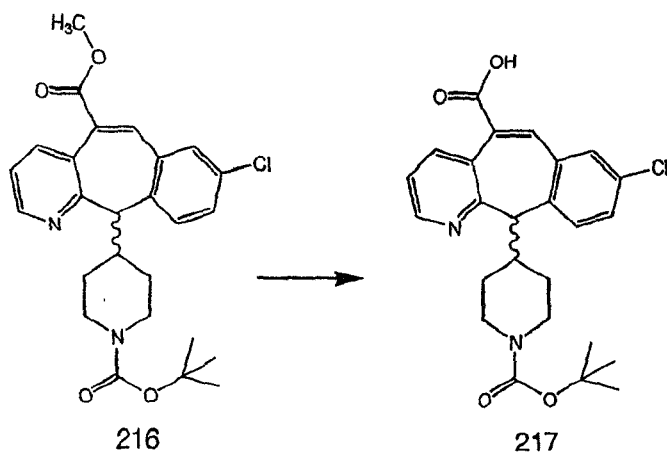
将化合物 (213) (300 毫克, 0.387 毫摩尔) 溶解在甲醇中并于搅拌下将硼氢化钠 (50 毫克) 分数份加入。一小时后, 将混合物加到 1N HCl 中接着添加 1N NaOH 并用乙酸乙酯萃取而得粗产物, 用纯三氟乙酸处理 5 小时后予以蒸干。将混合物溶在甲醇中并与重碳酸二-叔丁酯 (0.2 克) 反应, 同时用 1N NaOH 将 pH 值保持在 10 一小时。然后用 2N 甲醇/氨溶液处理混合物 15 分钟, 接着蒸发掉溶剂并在硅胶上层析分离。在 Chiral Technologies® AD HPLC 柱上完成异构物的进一步分离而得纯异构物 (214) 和 (215)。FABMS $M + 1 = 535$ 。

实施例 82

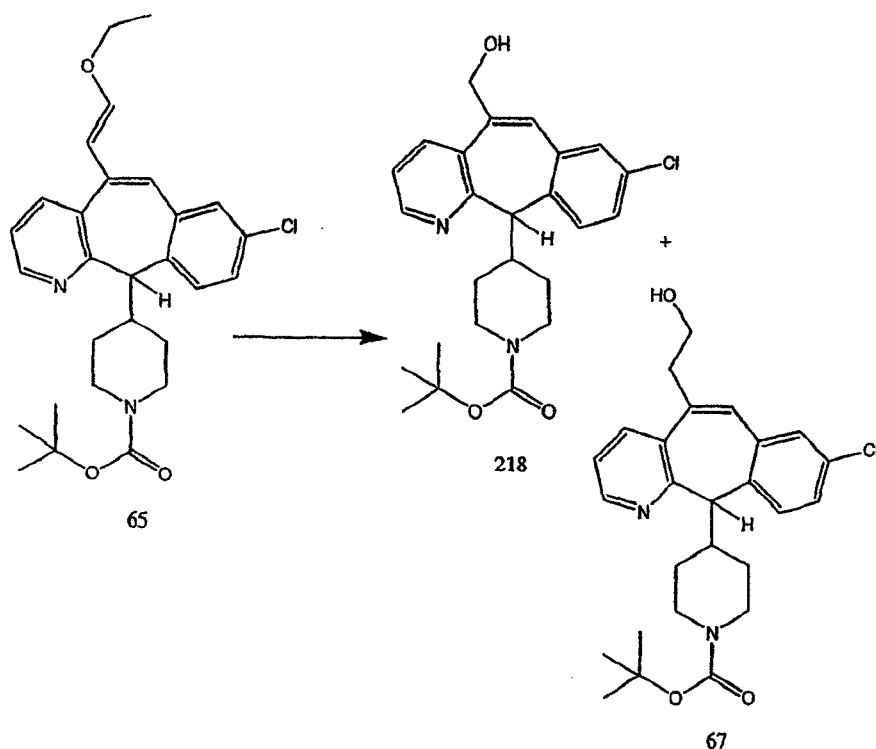
化合物 (216) 的制备



将制备例 4, 步骤 A 化合物 (23) (25.47 克, 52 毫摩尔) 溶解在 300 毫升干燥甲苯和 39.5 毫升甲醇中。加入氯化钯 (0.92 克), 三苯膦 (6.887 克) 和 DBU (10.5 毫升) 并将反应混合物转移到压力反应容器内。用一氧化碳吹扫反应容器后, 用一氧化碳加压到 100psi 并在 80℃ 下搅拌混合物 5 小时。在冰浴中冷却反应并用氮气吹扫 3-4 次。将反应混合物转移到分离漏斗内并加入 500 毫升乙酸乙酯。用水洗涤混合物三次, 以硫酸镁脱水, 过滤并在真空下蒸发干而得深棕色胶状物。将该胶状物在硅胶上用 12.5%-25% 乙酸乙酯/己烷以柱层析法纯化而得 12.58 克纯标题产物 (216) FABMS: 469 (MH⁺) 和 9.16 克两种化合物的混合物。

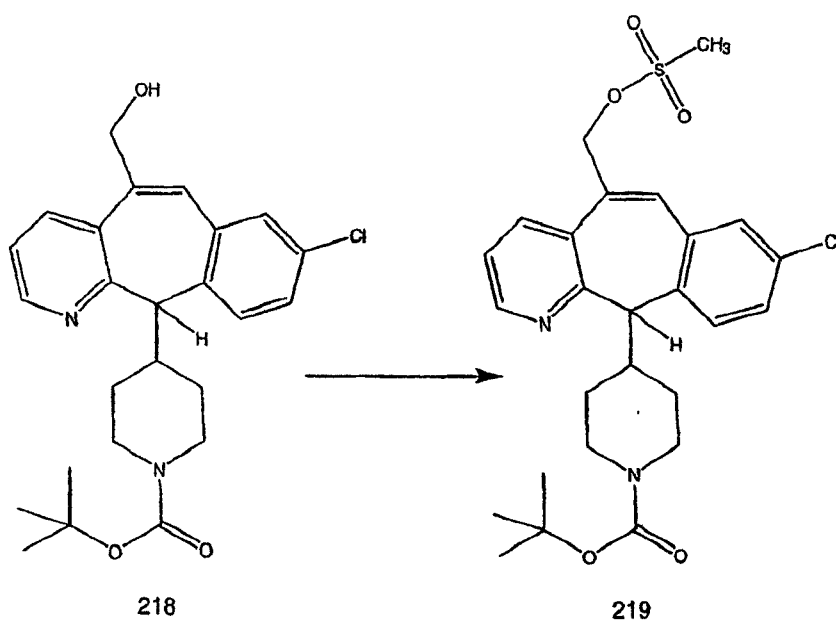
制备例 19化合物 (217) 的制备

将实施例 82 化合物 (216) (5.16 克, 11 毫摩尔) 溶解在甲醇 (150 毫升) 中。将 10% 氢氧化锂 (2.9 毫升) 与二氧杂环己烷 (50 毫升) 一起加入并搅拌反应 4 小时。加入另一份 10% 氢氧化锂 (5.7 毫升) 并搅拌反应 18 小时。将反应混合物浓缩到小体积并用 50 毫升的水稀释。将混合物用 10% 柠檬酸予以酸化到 pH = 3 并用二氯甲烷萃取产物而得标题化合物 (217)。FABMS: 455 (MH⁺)。

制备例 20A. 化合物 (218) 的制备

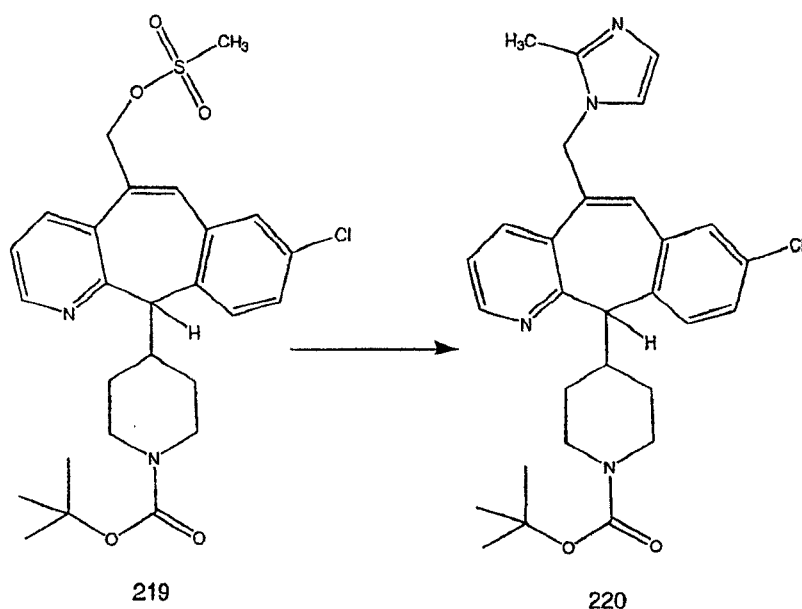
将制备例 6, 步骤 B 的化合物 (65) 静置于室温下约两星期, 其后通过粗制物质的 NMR 观察到有某种醛存在。按制备例 6, 步骤 C 和 D 处理该物质而得化合物 (218) 和 (67) 的混合物。以快速氧化硅柱层析法用 1 : 1-3 : 1 乙酸乙酯 : 己烷洗脱分离该粗制混合物而得纯化合物 (218)。

B. 化合物 (219) 的制备



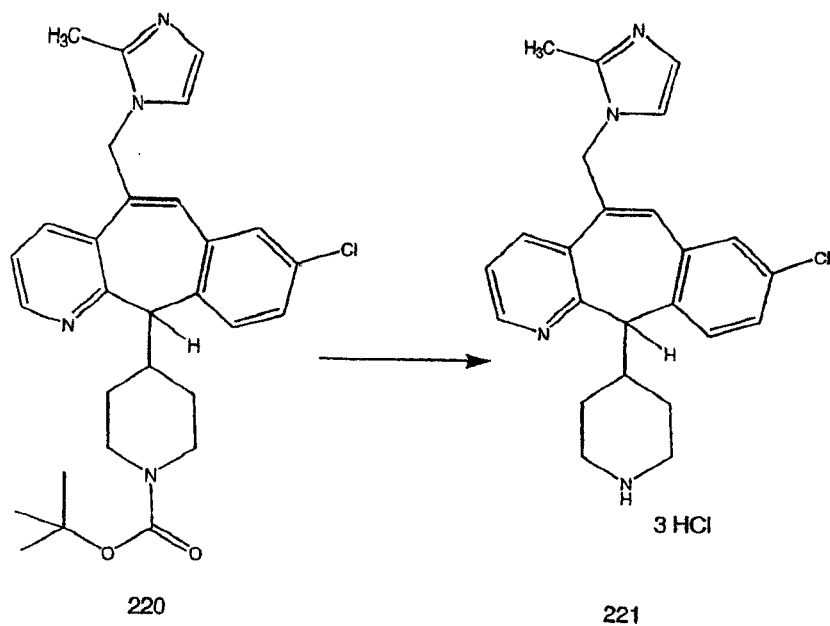
将上面步骤 (A) 的化合物 (218) 与三乙胺 (64.4 毫升; 0.462 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中混合并用甲烷磺酰氯 (17.93 毫升; 0.231 毫摩尔) 处理并于室温下搅拌过夜。用 CH_2Cl_2 (70 毫升) 稀释反应混合物, 用盐水 (25 毫升) 骤止并萃取。将有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩而得灰白色固体 (219) (93 毫克; 100%)。

C. 化合物 (220) 的制备



将上面步骤 B 化合物 (219) 溶取于 DMF 中。于此溶液中加入事先反应过的 2-甲基咪唑 (145.27 毫克; 1.734 毫摩尔) 和 NaH (60%) (69.4 毫克; 1.734 毫摩尔) 在 DMF 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物两小时。脱除掉 DMF 并将剩余物溶取于 CH_2Cl_2 中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液骤止并用 2×100 毫升 CH_2Cl_2 萃取。将有机层合并并以制备型 TLC 板纯化而得灰白色固体 (220)。

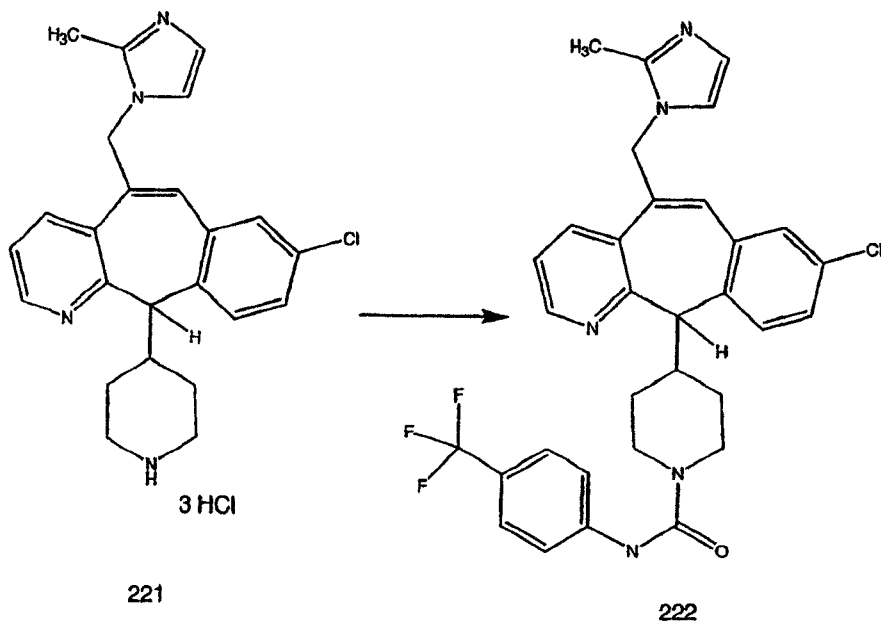
D. 化合物 (221) 的制备



将上面步骤 C 的化合物 (220) 溶于 1,4-二氧杂环己烷 (3 毫升) 中。于此溶液中加入 4M HCl 在二氧杂环己烷 (5 毫升) 中并在室温下搅拌反应 3 小时。然后将该混合物浓缩和高真空下干燥过夜而得为灰白色固体的盐酸盐 (221)。

实施例 83

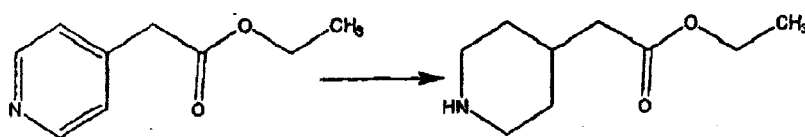
化合物 (222) 的制备



在制备例 20, 步骤 D 化合物 (221) (51 毫克; 0.126 毫摩尔) 和三乙胺 (61.47 毫升; 0.441 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中的溶液内于 0°C 下加入 4-三氟甲基苯基异氰酸酯 (20.26 毫升; 0.139 毫摩尔)。在 N_2 气氛下搅拌反应 2-3 小时。真空脱除 CH_2Cl_2 和过量的三乙胺并将所得产物以制备型薄层层析法用 98 : 2 CH_2Cl_2 / (饱和) MeOH/NH_3 洗脱纯化而得白色固体标题化合物 (222)。

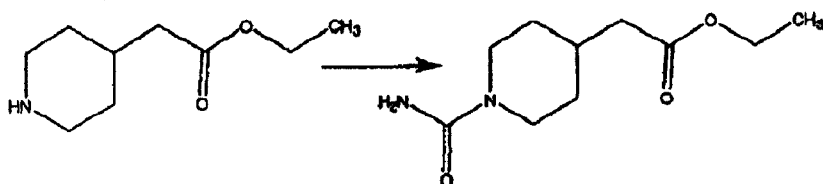
制备例 21

A. 吡啶基中间体的制备

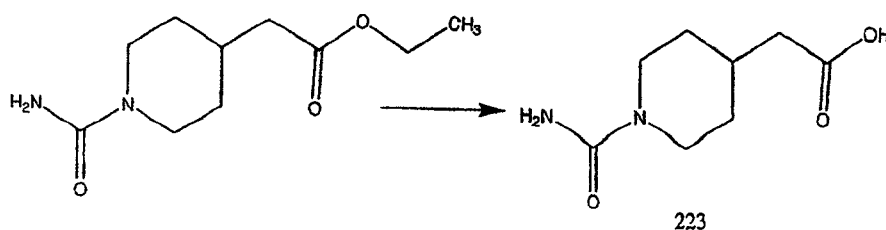


将市售 4-吡啶基乙酸乙酯 (4.5 克, 27.2 毫摩尔), EtOH (70 毫升) 和 10% P/C (催化的) 在室温 378.95kPa (55psi) 氢气下摇动 94 小时。将混合物滤经硅藻土并用 (4x40 毫升) EtOH 洗滤饼。将滤液浓缩并以快速氧化硅柱层析法用 3% (10% NH_4OH : MeOH) / CH_2Cl_2 洗脱纯化。

B. (1-氨基甲酰基-哌啶-4-基)-乙酸乙酯的制备



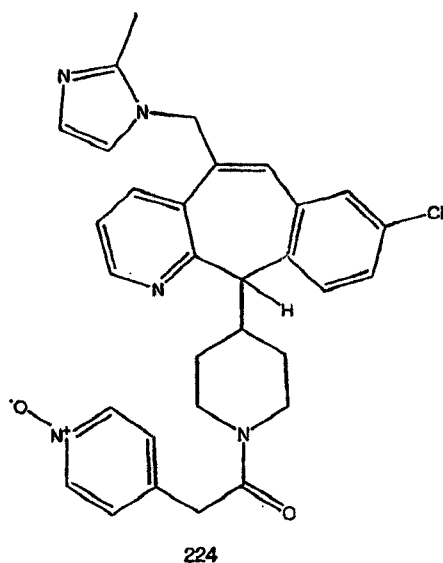
将上面步骤 A 的 4-吡啶基乙酸溶取于 CH_2Cl_2 (118 毫升) 中。在其中加入三甲基甲硅烷基异氰酸酯 (27.87 毫升)。搅拌反应 67 小时后, 用 CH_2Cl_2 (700 毫升) 稀释并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (150 毫升) 洗涤。用 2x200 毫升 CH_2Cl_2 萃取水层。合并有机层, 以 MgSO_4 脱水, 过滤和浓缩。将粗产物以快速氧化硅柱层析法用 2% (10% NH_4OH : MeOH) / CH_2Cl_2 洗脱纯化。



C. 将上面步骤 B 的产物 (40.63 毫克; 0.1896 毫摩尔) 溶取在 EtOH (2 毫升) 和 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中并用 1M LiOH (0.5 毫升; 0.455 毫摩尔) 处理。将反应混合物加热到 50°C 并搅拌 5 小时。将反应冷却到室温, 用 1N HCl (0.57 毫升; 0.531 毫摩尔) 处理并搅拌 5 分钟。将所得混合物浓缩并在高真空下干燥 4 天而得白色固体标题化合物 (223)。

实施例 84

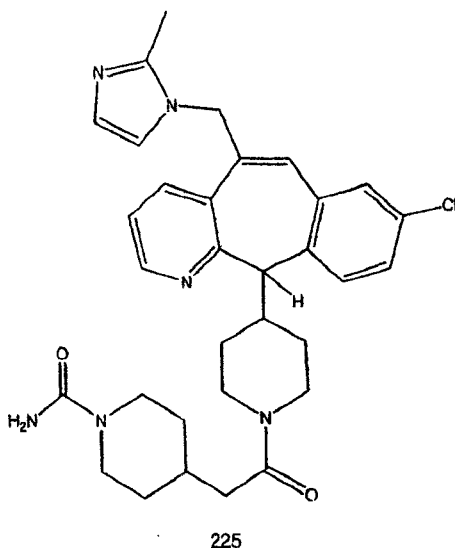
化合物 (224) 的制备



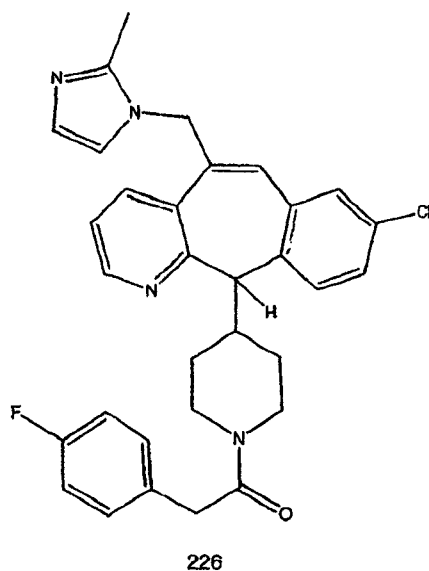
在制备例 20, 步骤 D 化合物 (221) (51 毫克; 0.126 毫摩尔), 4-甲基吗啉 (69.3 毫升; 0.630 毫摩尔), DEC (31.44 毫克; 0.164 毫摩尔), 和 HOBt (22.2 毫克; 0.164 毫摩尔) 在 DMF (2 毫升) 中的溶液内加入 4-吡啶基乙酸 1-N-氧化物 (揭示于 US 5,719,148; 2/17/98 之中)。在室温下搅拌反应 3 小时。用 CH_2Cl_2 稀释反应并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤二次。将有机层合并, 浓缩并以制备型薄层层析法用 95 : 5 CH_2Cl_2 饱和 MeOH/ NH_3 洗脱纯化而得白色固体标题化合物 (224)。

实施例 85

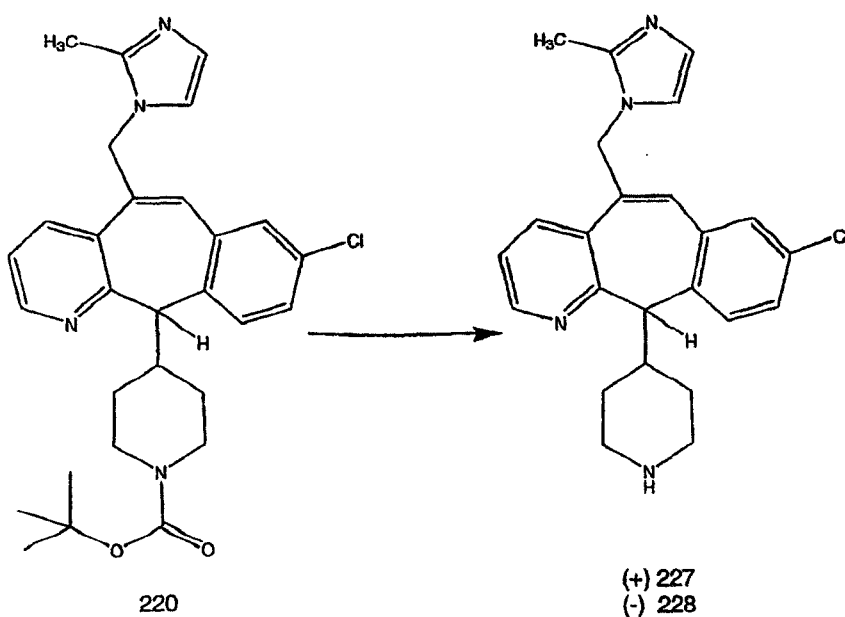
化合物 (225) 的制备



将制备例 20, 步骤 D 化合物 (221) (51 毫克; 0.126 毫摩尔) 与制备例 21, 步骤 C 化合物 (223) 混合并按实施例 84 的相同方式反应而得白色固体标题化合物 (145 - 155°C 分解)。MH⁺ 573 (225)。

实施例 86化合物 (226) 的制备

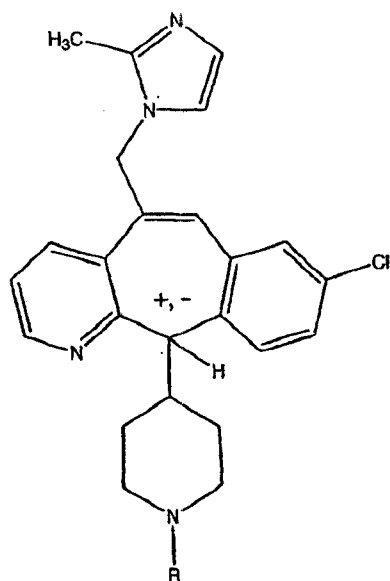
将制备例 20, 步骤 D 化合物 (221) (51 毫克; 0.126 毫摩尔) 与 4-氟苯乙酸 (Acros) (29.29 毫克; 0.190 毫摩尔) 混合并按实施例 84 的相同方式反应而得灰白色固体标题化合物 (108 - 125 °C 分解)。MH⁺ 541 (226)。

制备例 22化合物 (227 和 228) 的制备

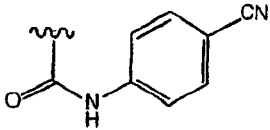
对制备例 20, 步骤 C 化合物 (220) (150 毫克; 0.289 毫摩尔) 用 4M HCl/二氧杂环己烷处理并在室温 N_2 气氛下搅拌 2-3 小时。将粗混合物以制备型 chiral HPLC 使用 AD 柱, 用 85:15:2 己烷:IPA:DEA 洗脱分离成纯 (+) 异构物 (227) 和 (-) 异构物 (228)。

实施例 87-90

将上面制备例 22 所得适宜 (+) 化合物 (227) 或 (-) 化合物 (228) 溶取在 CH_2Cl_2 内, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。粗产物以制备型薄层层析法直接纯化而得下列化合物 (229-232):

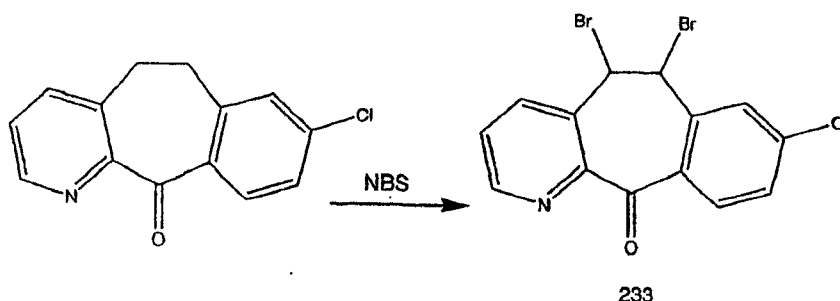


Ex.	R	化合物#	
87		(229)	(+)(148-156°C 分解) MH ⁺ 556
88		(230)	(+)(155-166°C 分解) MH ⁺ 563
89		(231)	(-)(145-153°C 分解) MH ⁺ 556

90		(232)	(-)(159-168°C 分解) MH ⁺ 563.
----	---	-------	---

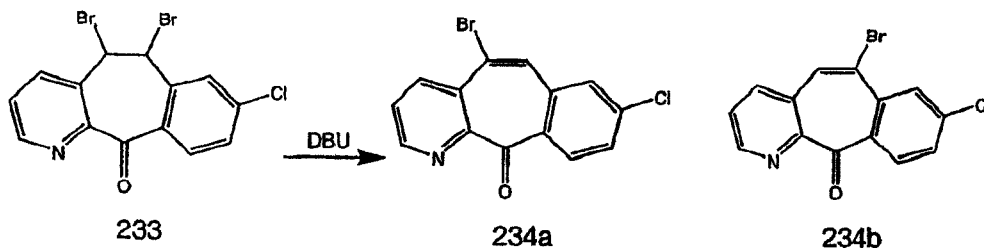
制备例 23

A. 化合物 (233) 的制备



将三环酮基化合物（揭示于美国专利第 5,151,423 号中）（30.0 克；123.2 毫摩尔）与 NBS（48.2 克；271.0 毫摩尔）及过氧化苯甲酰（0.42 克）在 CCl_4 （210 毫升）中混合。将反应加热到 80°C 10 小时。将混合物冷却并静置 8 小时。过滤所得沉淀物。加入 MeOH（200 毫升）并搅拌混合物 2 天。过滤固体并真空干燥到恒重。

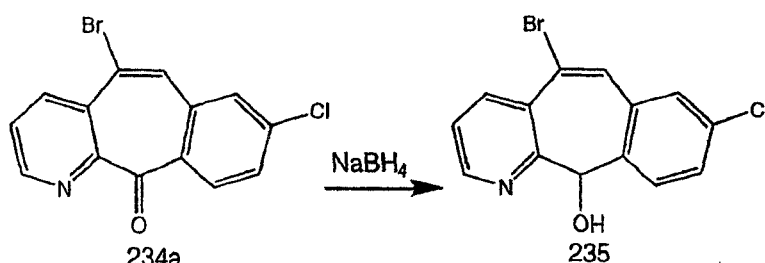
B. 化合物 (234a) 和 (234b) 的制备



将上面步骤 A 二溴化合物 (233)（35.72 克；88.97 毫摩尔）溶解在 CH_2Cl_2 （1.5 升）中并冷却到 0°C。逐滴地，加入 DBU（15.96 毫升），并搅拌悬浮液 3 小时。将反应混合物浓缩，再溶于 CH_2Cl_2 （1.5 升）中，滤过硅胶床并用 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 （4 升）洗清。将合并的清洗液浓缩

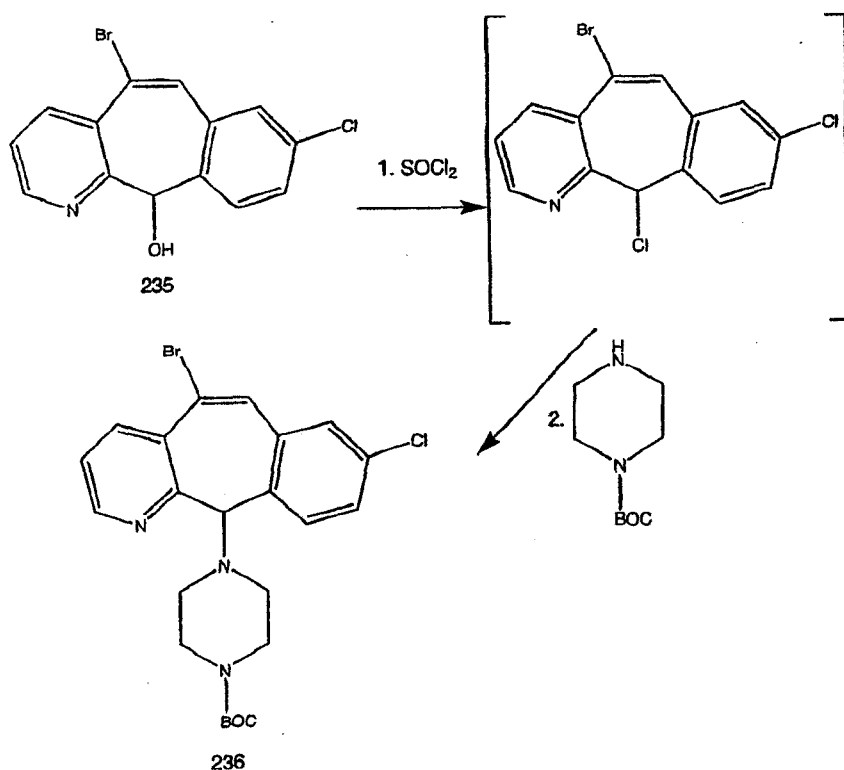
并以快速硅胶层析法用 10 - 30% EtOAc/Hex 接着用 3% EtOAc/ CH₂Cl₂ 洗脱纯化成纯 5 和 6 - 溴取代化合物。

C. 化合物 (235) 的制备



将上面步骤 B 的 5 - 溴取代化合物 (234a) (4.0 克; 12.45 毫摩尔) 溶取在 MeOH 中并冷却到 0°C。加入 NaBH₄ (916.4 毫克; 24.2 毫摩尔) 并搅拌反应混合物 5.5 小时。脱除溶剂并将所得剩余物直接使用。

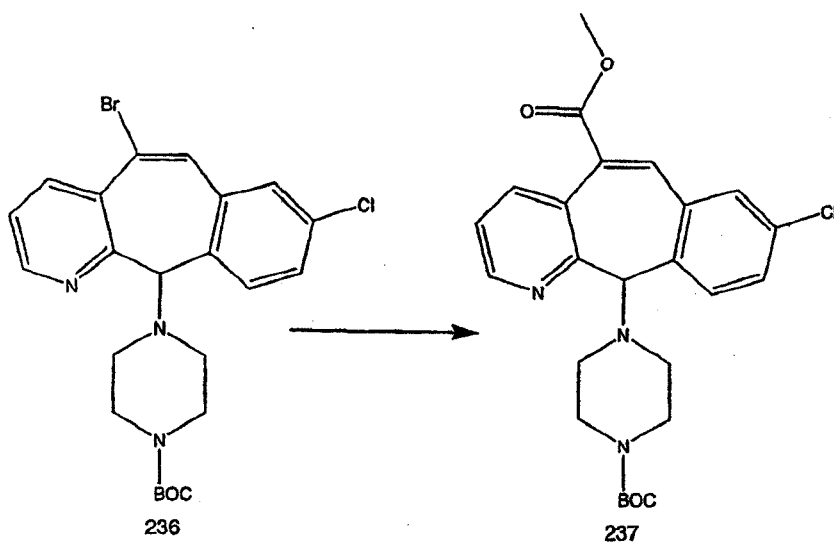
步骤 D. 化合物 (236) 的制备



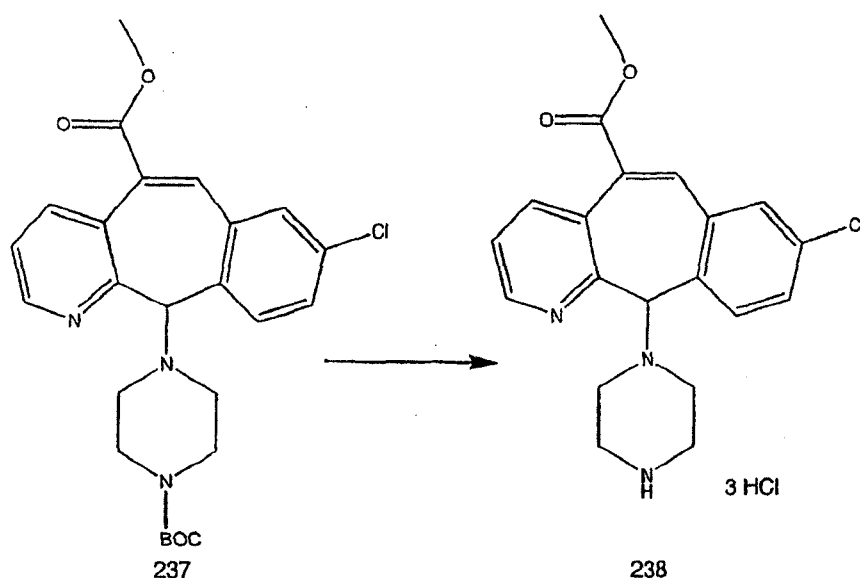
将上面步骤 C 醇化合物 (235) (3.98 克; 12 毫摩尔) 溶在 CH₂Cl₂ 内, 冷却到 0°C 并用 2,6 - 二甲基吡啶 (5.73 毫升; 49 毫摩尔) 处理。加入 SOCl₂ (1.8 毫升; 24.6 毫摩尔) 并搅拌反应到室温 3 小时。将反应混

合物倒在 0.5N NaOH (80 毫升) 中, 萃取并真空浓缩。将粗产物溶在 CH_3CN 中并用 1,2,2,6,6-五甲基哌啶 (4.45 毫升; 24.6 毫摩尔) (Aldrich) 处理。将反应热到 60-65°C, 用 1-哌嗪羧酸叔丁酯 (2.32 克; 12 毫摩尔) (Aldrich) 处理并在 N_2 气氛下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 再溶于 CH_2Cl_2 中并用饱和 NaCO_3 水溶液洗涤。将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及用快速硅胶柱层析法以 1:4-1:2 EtOAc/己烷洗脱纯化而得白色固体产物。

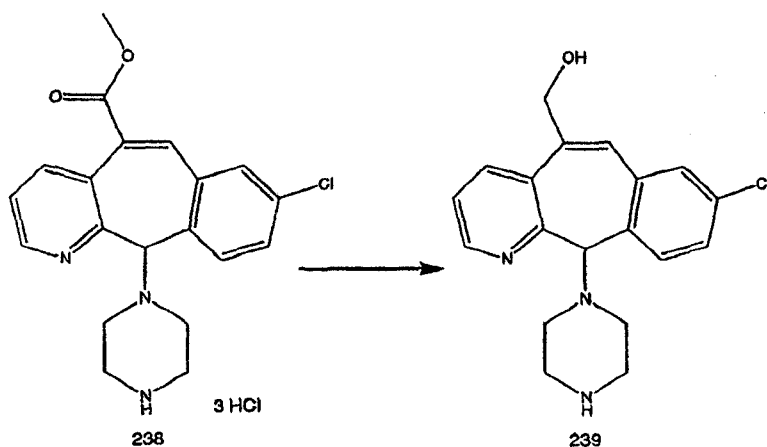
步骤 E. 化合物 (237) 的制备



将上面步骤 D BOC-保护溴-化合物 (236) (2 克; 4 毫摩尔), 三苯基膦 (0.54 克; 2 毫摩尔), 和氯化钯 (0.0723 克, 0.4 毫摩尔) 在 MeOH (10 毫升) 和甲苯 (30 毫升) 中混合。在此混合物中加入 DBU (0.835 克; 5.5 毫摩尔) 并将混合物密封于 Parr 弹中。搅拌反应混合物并在 80 °C 90psi CO 下处理 5 小时。用 EtOAc (200 毫升) 稀释反应并用 2×80 毫升 H_2O 洗涤。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及以快速氧化硅柱层析法用 1:3 EtOAc/己烷洗脱纯化。

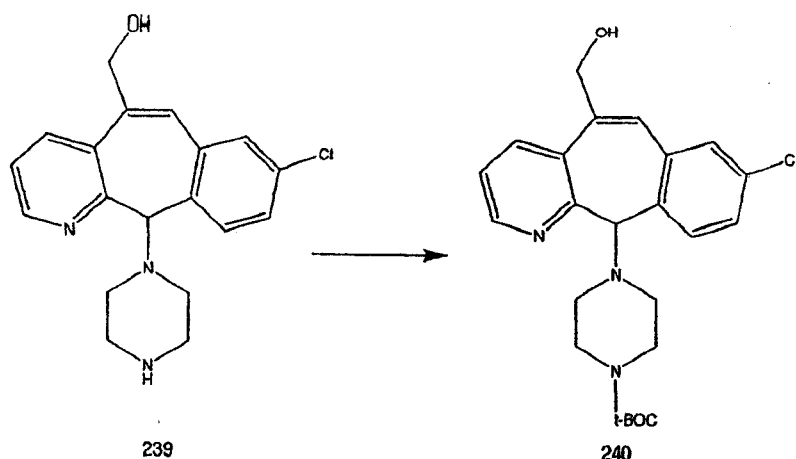
F. 化合物 (238) 的制备

将上面步骤 E 的化合物 (237) (1.73 克; 3.681 毫摩尔) 用 4M HCl/二氧杂环己烷 (35 毫升) 处理并在室温下搅拌 3 小时。将该反应混合物真空浓缩并将所得褐色固体在高真空下干燥。

G. 化合物 (239) 的制备

将上面步骤 F 的 HCl 盐 (238) (1.36 克; 3.68 毫摩尔) 溶解于 THF 中, 冷却到 0°C, 用 1M DIBAL 在环己烷中 (18.41 毫升; 18 毫摩尔) 处理并在室温下搅拌过夜。将该混合物浓缩至干并直接用于下一步骤中。

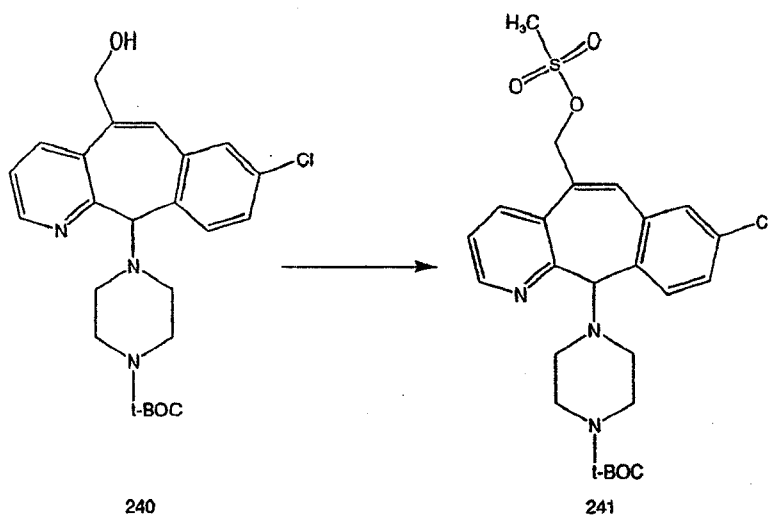
H. 化合物 (240) 的制备



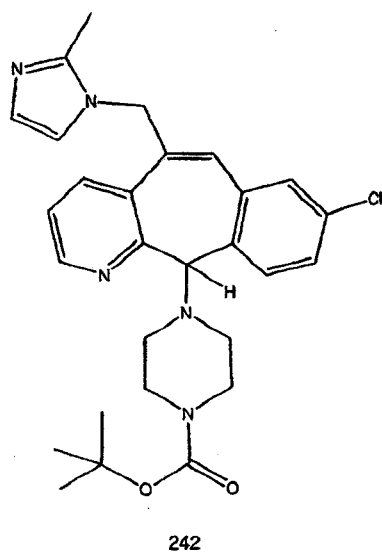
将上面步骤 G 的醇 (239) 溶解于 MeOH (50 毫升) 和 H₂O (5 毫升) 中并用 Boc 酐 (1.56 克; 7.14 毫摩尔) 处理。用 1N NaOH 将 pH 调到约 10。将反应混合物浓缩, 溶解在 CH₂Cl₂ 之中并用 H₂O (2x) 洗涤。将有机层以 MgSO₄ 脱水, 过滤及浓缩而得含有产物和杂质的褐色固体。

或者, 使用下列程序通过先制备酰基咪唑接着 NaBH₄ 还原将化合物 (237) 转化为化合物 (240):

将上面步骤 E 的化合物 (237) (7.0 毫摩尔) 溶解于含有 25 毫升 10% LiOH 水溶液的 15 毫升甲醇, 60 毫升二氧杂环己烷和 6 毫升水的混合物中。将该混合物在 60℃ 下加热 4 小时, 真空浓缩并用 10% 柠檬酸水溶液将 pH 调到 5.2。将剩余物溶解在 CH₂Cl₂ 之中, 用盐水洗涤, 以 MgSO₄ 脱水及真空浓缩而得羧酸。然后将该酸溶解于含有 14 毫摩尔 1,1'-羰基二咪唑的 20 毫升 THF 中并在 38℃ 下加热 18 小时。将该混合物真空浓缩而得酰基咪唑。将该剩余物溶解于含有 21.2 毫升 THF 与 5.3 毫升水的混合物之中并冷却到 0℃。将该溶液中加入 35 毫摩尔的 NaBH₄ 并搅拌 1.5 小时。之后加入 5 毫升盐水和 25 毫升 CH₂Cl₂。将有机层以 MgSO₄ 脱水及真空浓缩而以几乎定量产率得到化合物 (240)。

I. 化合物 (241) 的制备

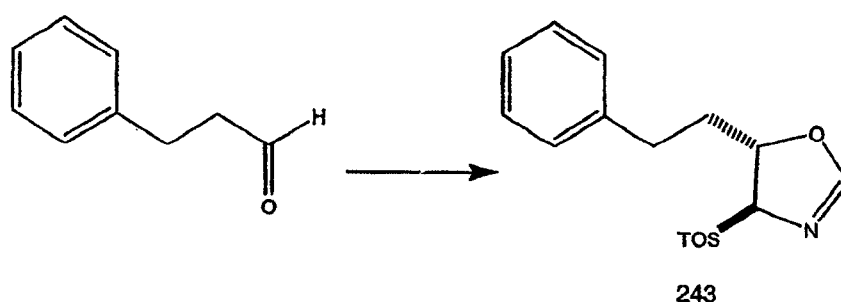
将上面步骤 H 的粗产物 (240) (200 毫克; 0.45 毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 (2 毫升) 中并用三乙胺 (126 毫升; 0.91 毫摩尔) 接着甲烷磺酰氯 (35 毫升; 0.45 毫摩尔) 处理。在室温下搅拌反应过夜。将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和 NaCl 水溶液予以骤止。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及浓缩而得化合物 (241)。

实施例 91化合物 (242) 的制备

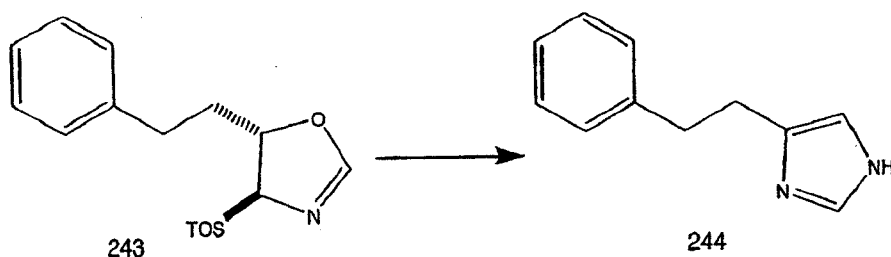
按制备例 20, 步骤 C 中所述相同方式将上面制备例 23, 步骤 I 的甲烷磺酸酯化合物 (241) (230 毫克; 0.442 毫摩尔) 反应。以制备型 TLC 板用 95 : 5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ 接着 1 : 1 EtOAc : 己烷洗脱完成粗产物的纯化而得淡褐色固体标题化合物 (242) 105 - 116 $^\circ\text{C}$ (分解)。 MH^+ 506。

制备例 24

A. 化合物 (243) 的制备



将 NaCN 和 3-苯基丙醛 (ACROS) 真空干燥过夜。然后将该醛通过活化 Al_2O_3 。将甲苯磺酰基甲基异氰酸酯 (5 克, 25.6 毫摩尔) (ACROS) 和干燥 3-苯基丙醛 (3.36 克; 25.1 毫摩尔) 在 EtOH (42 毫升) 中混合并搅拌 5 分钟。在该混浊混合物中加入干燥 NaCN (1.23 克; 25.1 毫摩尔)。观察到放热反应且于 5 分钟之后, TLC 显示起始物已耗尽。将反应转移到密封管内并直接用于下一实验中。

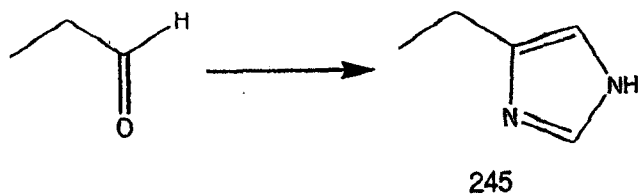


B. 将上面步骤 A 的粗产物 (243) (25 毫摩尔) 用 EtOH 稀释到 65 毫升的总体积。在此混合物中加入 7N NH_3/MeOH (100 毫升) 并将反应加热到 90 $^\circ\text{C}$ 过夜 (20 小时)。让反应冷却到室温并搅拌 2 小时后, 浓缩干。以快速氧化硅柱层析法用梯度 1 - 5% MeOH (饱和 NH_3) / CH_2Cl_2

洗脱纯化该粗产物 (244)。

制备例 25

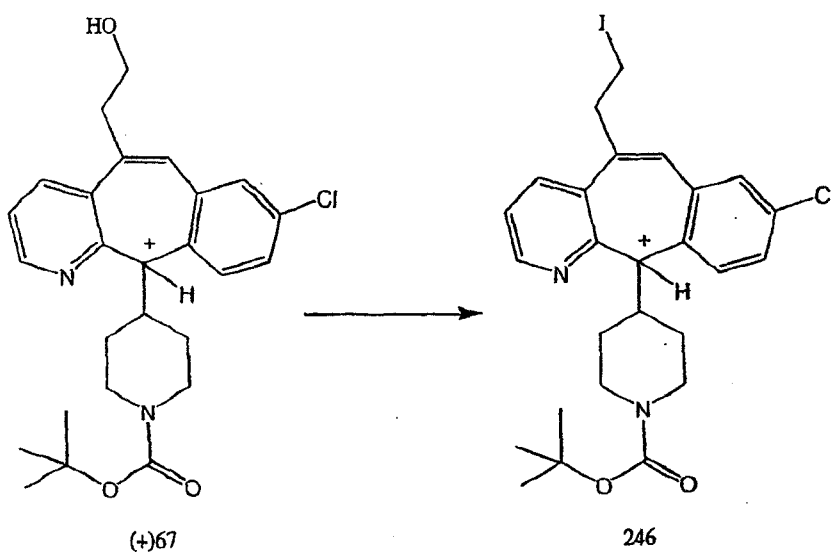
化合物 (245) 的制备



按上面制备例 24 的相同方式将丙醛 (1.5 克; 25.11 毫摩尔) (ACROS) 和甲苯磺酰基甲基异氰酸酯 (5 克, 25.6 毫摩尔) 反应而得标题化合物 (245)。

制备例 26

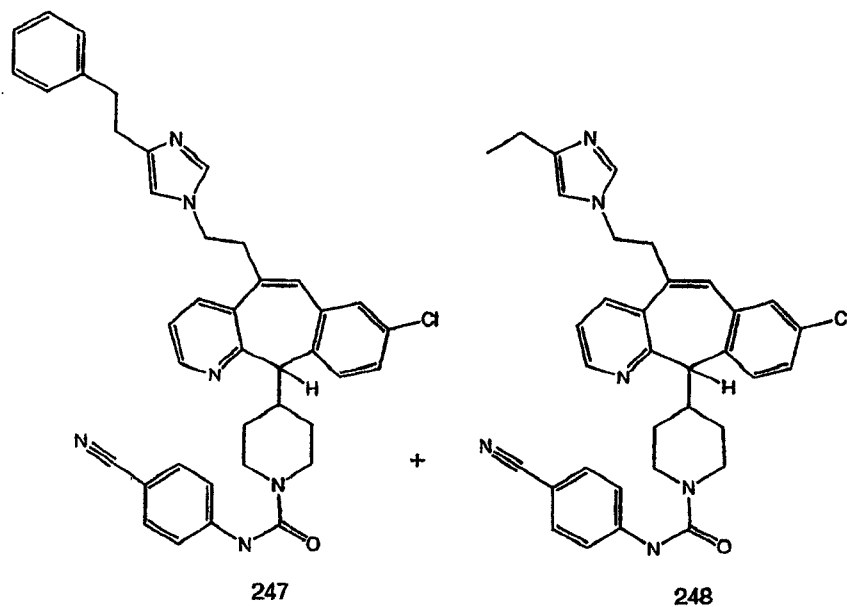
化合物 (246) (+) 异构物



通过手性 AD 柱层析法分离出的制备例 6 化合物 (67) 的 (+) 异构物再按制备例 6 中所述反应而得化合物 (246)。

实施例 92 和 93

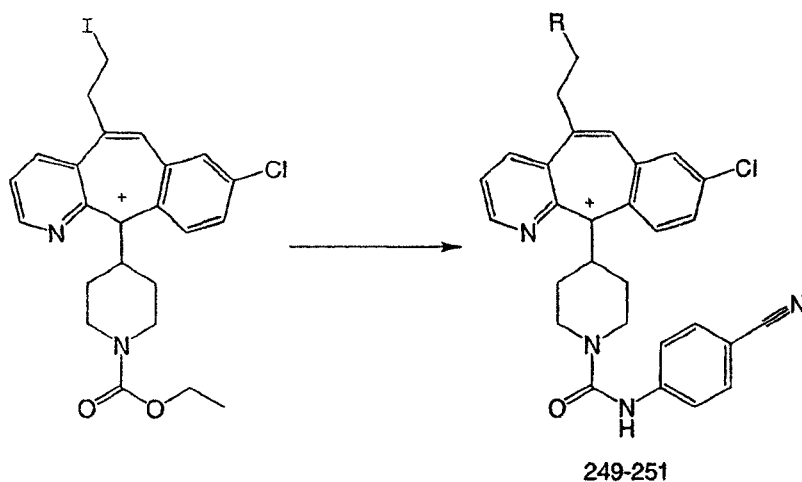
化合物 (247) 和 (248) 的制备



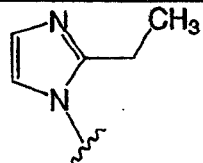
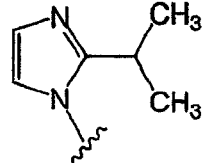
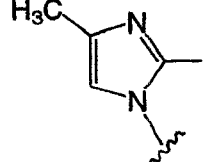
按实施例 (22), (25) 和 (29) 的相同方式反应制备例 26 的化合物 (246), 其中分别使用适宜的咪唑或异氰酸酯而得标题化合物 (247) 和 (248)。

实施例 94-96

化合物 (249), (250) 和 (251) 的制备

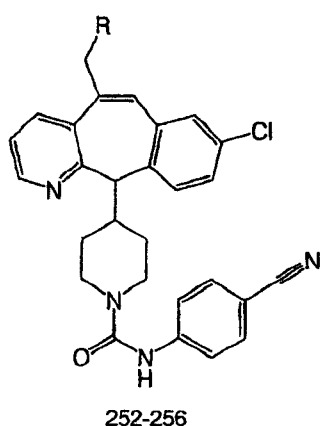


按上面制备例 26 的相似方式, 得到氨基甲酸酯的 (+) 异构物并基本上按实施例 92 和 93 的相同方式, 代以适宜的咪唑而得化合物 (249) - (251), 如下表中所示的。

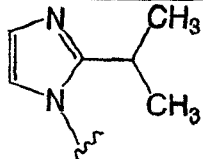
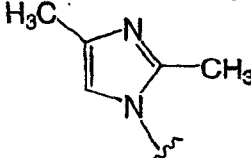
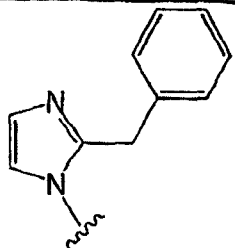
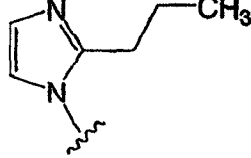
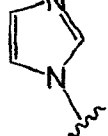
实施例 #	R=	化合物 #	物理数据
94		249	mp 133.2-144.3°C 分解 MH(+) 577.14
95		250	mp 132.1-143.8°C 分解 MH(+) 591.16
96		251	mp 134.1-144.9°C 分解 MH(+) 563.10

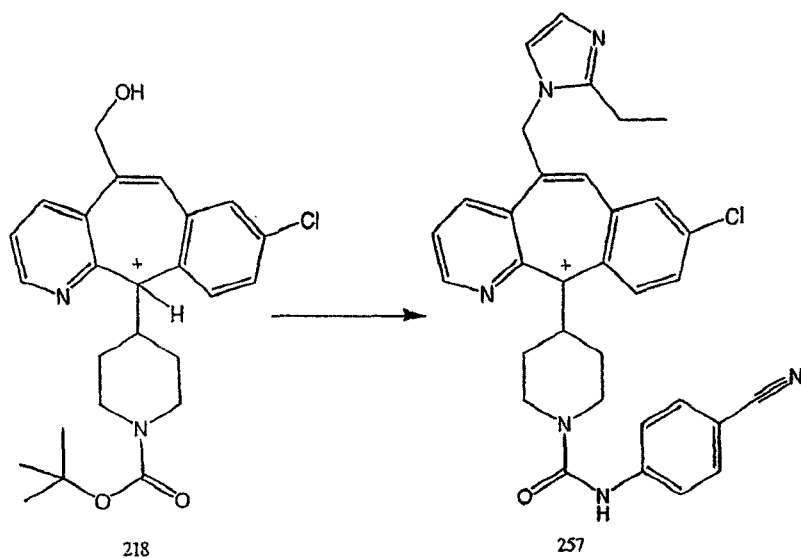
实施例 97 - 101

化合物 (252), (253), (254), (255) 和 (256) 的制备

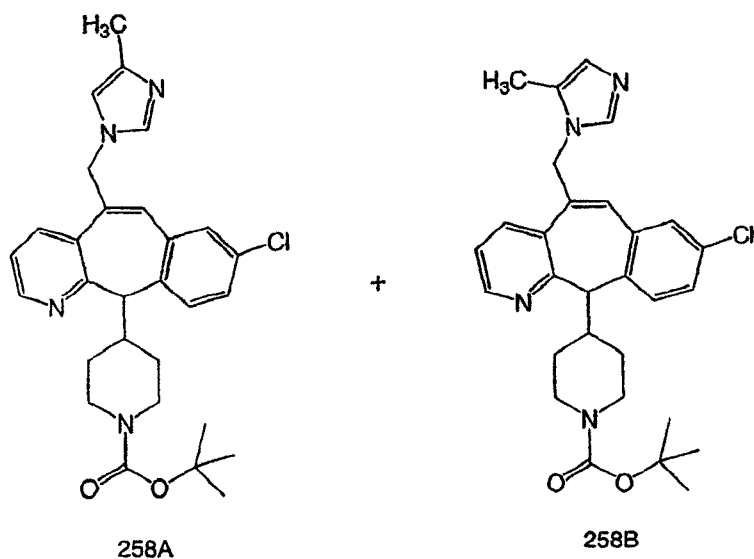


基本上按制备例(20)和实施例(29)的相同方式制备下列化合物:

EX.	R=	#	物理数据
97		252	mp 148-159°C 分解 MH(+) 577.
98		253	mp 134-142°C 分解 MH(+) 563.
99		254	mp 90-102°C 分解 MH(+) 625.
100		255	mp 126-139°C 分解 MH(+) 577.
101		256	mp 151-164°C 分解 MH(+) 535.

实施例 102化合物 (257) 的制备

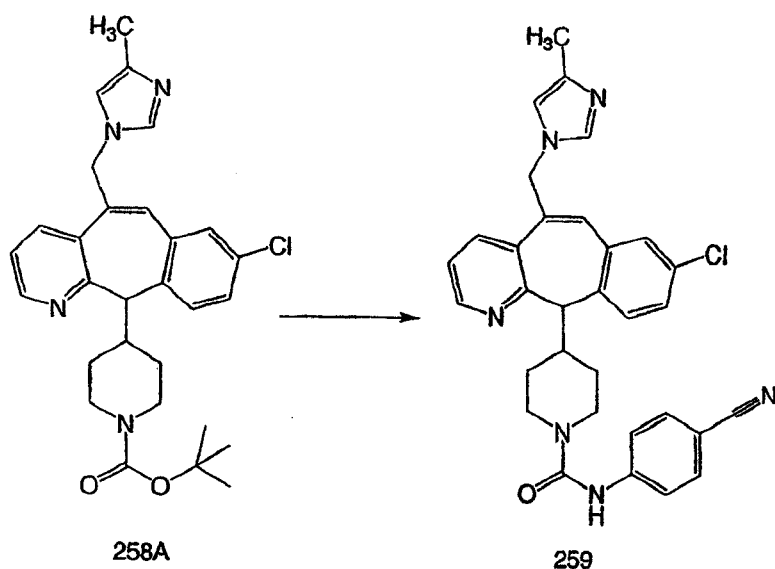
将基本上按制备例 22 的相同方式制得的化合物 (218) 的 (+) 异构物再按制备例 (6), 步骤 E 和 F, 实施例 (21), (23) 和 (29) 的相同方式反应。在实施例 21 中代以 2-乙基咪唑而得标题化合物 (257)。(146-157°C 分解), MH^+ 564。

制备例 27化合物 (258A) 和 (258B) 的制备

基本上按制备例(20)的相同方式,代以4-甲基咪唑,制得化合物(258)为4和5取代咪唑衍生物的混合物。然后按实施例35的类似方式反应并分离异构物(258A)和(258B)。

实施例 103

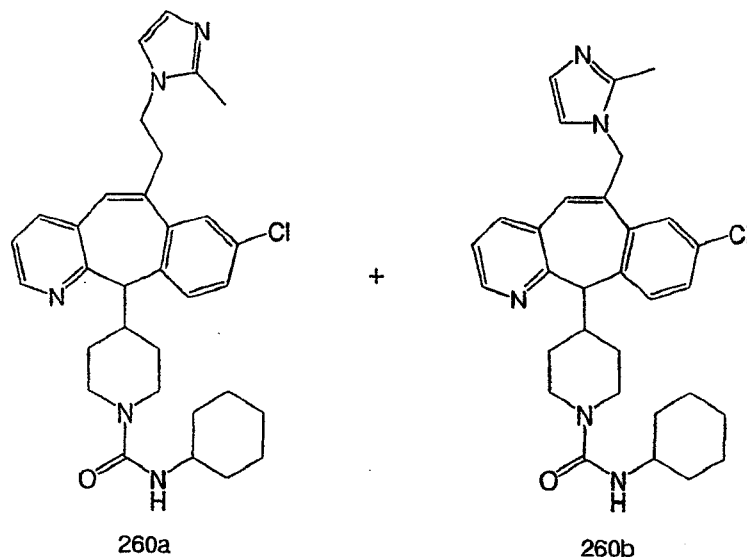
化合物(259)的制备



按制备例20,步骤D和实施例(29)的方式将纯4-甲基咪唑异构物(258A)反应而得白色固体标题化合物(259)。(128-138℃(分解)) MH^+ 549。

实施例 104

化合物混合物 (260a) 和 (260b) 的制备



步骤 A 按基本上与制备例 6, 步骤 B-F 中所述相同方式将制备例 9, 步骤 E 的化合物 (108) 和制备例 6, 步骤 A 的化合物 (64) 反应而得一和二亚甲基间隔碘基中间体的混合物。

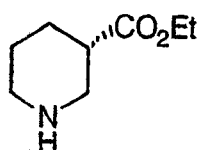
步骤 B 按基本上与实施例 22 相同方式将上面步骤 A 的中间体混合物反应而得一和二亚甲基间隔咪唑衍生物的混合物。

步骤 C 按与制备例 20, 步骤 D 中所述相同方式将上面步骤 B 的混合物反应, 接着按实施例 15 所述相同方式与苯基异氰酸酯反应而得标题化合物, 为 (260a) 和 (260b) 1:1 混合物 (133-145°C (分解)); MH⁺ 544。

制备例 28

化合物 (261)

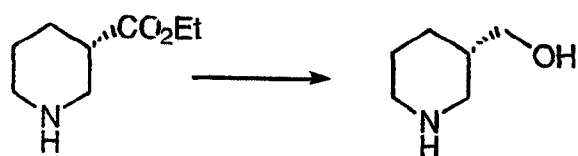
步骤 A. 参考文献: Gazz. Chim. Ital. (1972)102, 189-195; J. Org. Chem. (1991) 56, 1166-1170。



将哌啶酸乙酯 (70.16 克; 0.446 毫摩尔) 和 D-酒石酸 (67 克; 1.0

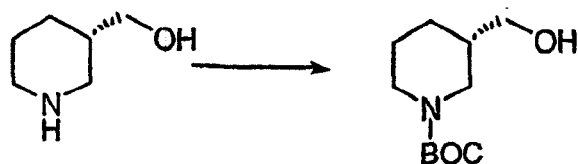
当量)溶解在热的 95% EtOH (350 毫升)中。将所得溶液冷却到室温后,过滤并用冰冷的 95% EtOH 洗该晶体。之后用 95% EtOH (550 毫升)将该晶体再结晶而得到酒石酸盐 (38.5 克, 56%产率)。将该盐 (38.5 克)溶于水 (300 毫升)中并冷却到 0℃后用 3M NaOH 中和。用 CH_2Cl_2 (5×100 毫升)萃取该溶液并将合并有机层以硫酸钠脱水并减压浓缩而得透明油状物 (19.0 克, 89%产率)。CIMS: $\text{MH}^+ = 158$ 。

步骤 B

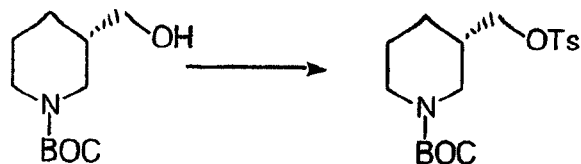


在步骤 A 产物 (18.5 克, 0.125 毫摩尔) / THF (250 毫升) 溶液中在 0℃下 20 分钟期间加入 LAH (118 毫升, 1.0M 乙醚中, 1.0 当量)。将所得溶液慢慢热至室温后,回流加热 2 小时。将反应冷却到室温并通过慢慢添加饱和硫酸钠予以骤止。通过添加硫酸钠将所得浆液脱水,滤过硅藻土并浓缩而得无色油状物 (13.7 克, 98%粗产率)。CIMS: $\text{MH}^+ = 116$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.4^\circ$ (5.0 克, 在 2 毫升 MeOH 中)。

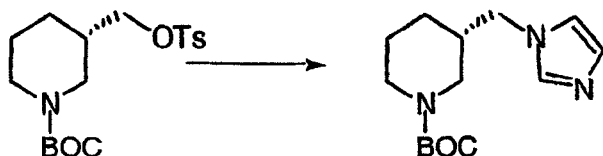
步骤 C



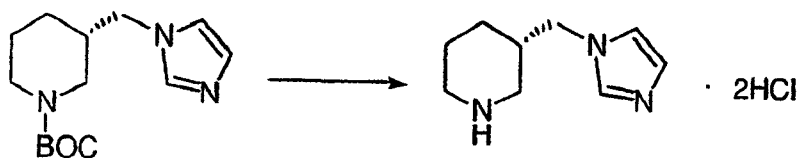
将步骤 B 产物 (13.6 克; 0.104 毫摩尔) 溶解于 MeOH (100 毫升) 和 H_2O (100 毫升) 中, 然后分数份加入重碳酸二-叔丁酯 (27.24 克, 1.2 当量) 同时通过添加 50% NaOH 将 pH 保持在 >10.5。在室温下搅拌反应混合物 2.5 小时并真空浓缩。将剩余物用 H_2O (350 毫升) 稀释并用 CH_2Cl_2 (3×150 毫升) 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及减压浓缩。将粗产物以快速层析法用 50% EtOAc: 己烷作为洗脱剂纯化而得白色固体 (12.13 克, 48%产率)。FABMS: $\text{MH}^+ = 216$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.2$ (5.0 毫克, 在 MeOH 中)。

步骤 D

在步骤 C 产物 (12.00 克, 55.74 毫摩尔) / 吡啶 (120 毫升) 溶液在 0℃ 下分数份加入对 - 甲苯磺酰氯 (12.75 克, 1.2 当量)。将所得溶液在 0℃ 下搅拌过夜。而反应混合物用 EtOAc (300 毫升) 稀释并用冷的 1N HCl (5×300 毫升), 饱和 NaHCO₃ (2×150 毫升), H₂O (1×100 毫升), 和盐水 (1×100 毫升) 洗涤, 以 Na₂SO₄ 脱水及真空浓缩而得淡黄色固体 (21.0 克, 100% 粗产率)。FABMS: MH⁺ = 370。

步骤 E

对于步骤 D 产物 (21.0 克, 55.74 毫摩尔) / DMF (300 毫升) 用咪唑钠 (8.37 克, 1.5 当量) 处理并将所得溶液在 60℃ 下加热 2 小时。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。将剩余物用 H₂O (300 毫升) 稀释并用 CH₂Cl₂ (3×150 毫升) 萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水, 过滤及浓缩。将粗产物以快速层析法用 7% MeOH/ CH₂Cl₂ 溶液作为洗脱剂纯化而得淡黄色固体 (7.25 克, 49% 产率)。FABMS: MH⁺ = 266; [α]_D²⁰ = + 8.0 (5.0 毫克, MeOH 中)。

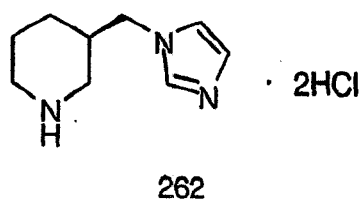
步骤 F

261

将步骤 E 产物 (5.50 克, 20.73 毫摩尔) 置于 4M HCl/二氧杂环己烷 (50 毫升) 中在室温下搅拌过夜。将所得溶液浓缩并将剩余物与乙醚研析而得黄色固体化合物 (261) (4.90 克, 99% 产率)。CIMS: $MH^+ = 166$ 。

制备例 29

化合物 (262)

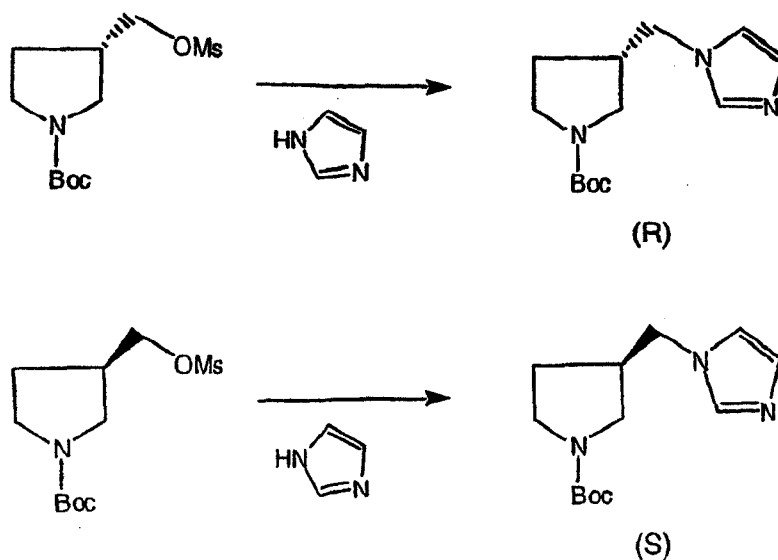


基本上按上面制备例 28 所述相同程序, 在步骤 A 中使用 L-酒石酸取代 D-酒石酸而制得化合物 (262)。

制备例 30

化合物 (263) 和 (264) 的制备

步骤 A 1N-叔丁氧羰基-3(R)和(3S)-(1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯烷

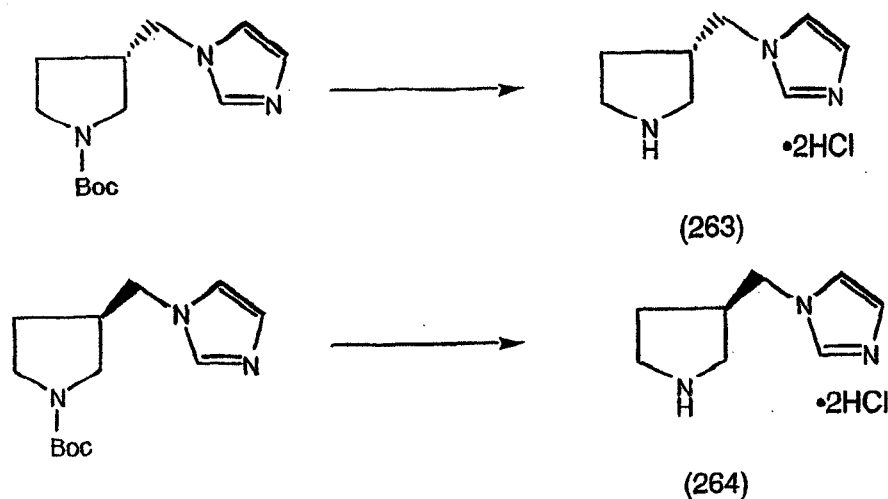


将 3(R)-(3-甲烷磺酰氧基甲基)吡咯烷 (J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77) (0.993 克, 3.56 毫摩尔) 溶解在无水 DMF (25 毫升) 中并加入咪唑钠 (0.6 克, 10 毫摩尔)。在 60°C 下加热混合物 2 小时后予以蒸干。

用 CH_2Cl_2 萃取产物并用盐水洗涤。将 CH_2Cl_2 萃取液蒸干而得标题化合物 (263) (1.1409 克, 100%), ESMS: FABMS($M+1$) = 252; ^1H NMR (CDCl_3), 1.45 (s, 9H), 1.5 - 1.7 (m, 1H), 1.9 - 2.1 (m, 1H), 2.5 - 2.7 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 1H), 3.3 - 3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)。

以类似方式用 3(S)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷(0.993 克, 3.56 毫摩尔)制备 (S) 异构体而得标题化合物 (1.14 克, 100%)。

步骤 B 3(R)和(3S)-[(1H-咪唑-1-基)甲基]吡咯烷



将步骤 A 的 (R) 产物 (0.48 克, 1.91 毫摩尔) 置于 4N HCl/二氧杂环己烷 (10 毫升) 中搅拌 2 小时后, 蒸干而得 HCl 盐形式的标题化合物 (263)。

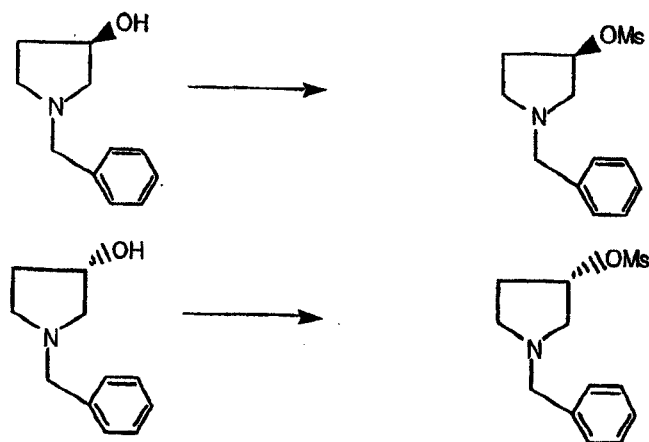
以类似方式, 制备 (S) 异构物而得 HCl 盐形式的化合物 (264)。

制备例 31

化合物 (265) 和 (266)



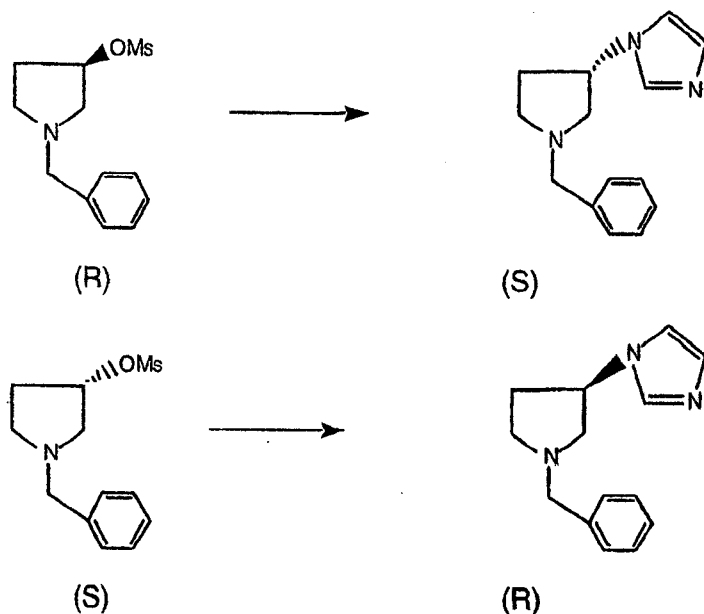
步骤 A 1N-苄基-3-(R)和(S)-(甲烷磺酰氧基)-吡咯烷



将 1N-苄基-3(R)-羟基-吡咯烷 (5 克, 28.21 毫摩尔) 和三乙胺 (7.86 毫升, 56.35 毫摩尔) 溶于 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中并在 0°C 氮气气氛下搅拌混合物。加入甲烷磺酰氯 (2.62 毫升, 33.87 毫摩尔) 并在室温下搅拌该溶液 2 小时。用 CH_2Cl_2 稀释该溶液并用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤并脱水 (MgSO_4), 过滤和蒸干而得 (R) 标题化合物 (7.2 克, 96.4%)。FABMS($M+1$) = 256; ^1H NMR (CDCl_3) 2.2 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.7-2.85 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 5.16 (m, 1H), 7.3 (s, 5H)。

以类似方式用 1N-苄基-3(S)-羟基吡咯烷 (5 克, 28.21 毫摩尔) 制备 (S) 异构物而得 (S) 标题化合物 (7.15 克, 98%)。

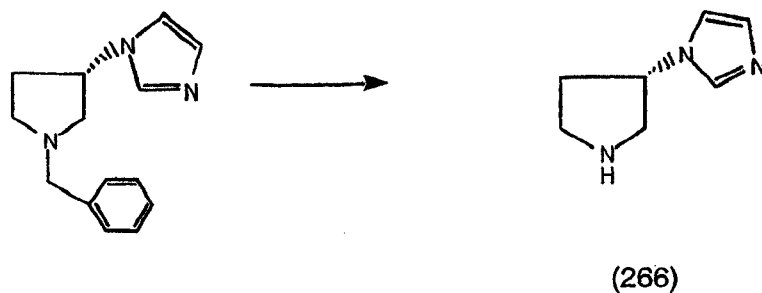
步骤 B 1N-苄基-3-(S)和(R)-(1H-咪唑-1-基)-吡咯烷

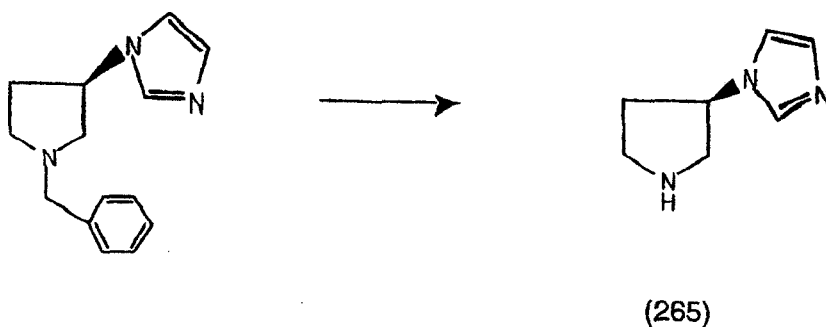


将步骤 A (R) 产物 (2.0 克, 7.84 毫摩尔) 的溶液加到氮气氛下搅拌的咪唑 (1.1 克, 16.17 毫摩尔) /DMF (25 毫升) 溶液。在 60℃ 下搅拌该混合物 16 小时。真空蒸掉 DMF。用 CH_2Cl_2 萃取所得粗产物并用水和盐水依次洗涤该萃取液, 再将 CH_2Cl_2 蒸发留下标题剩余物, 其在硅胶上用 3% (10% 浓 NH_4OH /甲醇) - CH_2Cl_2 作为洗脱剂层析分离而得标题化合物 (0.95 克, 50.56%)。FABMS ($M+1$) = 228。

以类似方式制备另一异构物。

步骤 C 3-(R)和(S)-(1H-咪唑-1-基)-吡咯烷



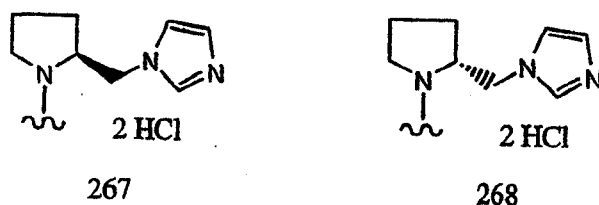


将步骤 B (S) 产物 (0.95 克) 和 10% Pd/C (0.5 克) 在 EtOH (20 毫升) 中的混合物置于 50psi 氢气氛下摇动 24 小时。滤掉催化剂并脱除溶剂而得标题化合物 (266) (0.522 克, 99.9%)。

以类似方式, 用 1.0 克起始步骤 B (R) 产物和 10% Pd/C (0.6 克) 制备 (R) 异构物而得 99% 产率的化合物 (265)。

制备例 32

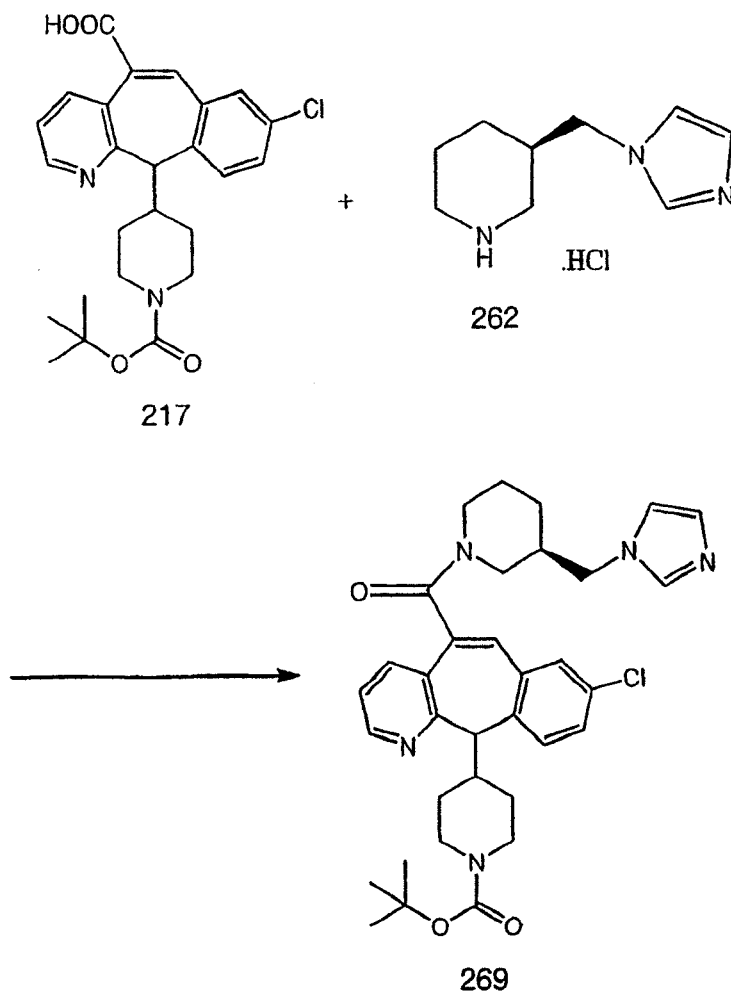
化合物 (267) 和 (268)



基本上按上面制备例 31 中所述相同程序, 用 L 或 D-脯氨酸 (prolinol) 起始制得标题化合物 (267) 和 (268)。

实施例 105

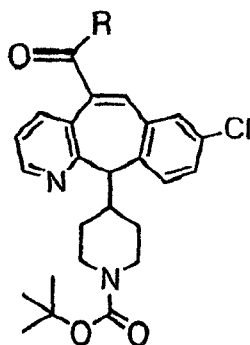
化合物 (269) 的制备



将制备例 19 化合物 (217) (0.227 克, 0.499 毫摩尔) 加到制备例 29 化合物 (262) (0.131 克, 0.649 毫摩尔), DEC (0.249 克, 1.3 毫摩尔), HOBt (0.175 克, 1.3 毫摩尔) 和 NMM (0.5 毫升) 在 DMF (25 毫升) 中的溶液内。在室温下搅拌所得溶液 24 小时。用 H_2O 稀释反应混合物直到沉淀停止为止并过滤该浆液。用 CH_2Cl_2 稀释沉淀物, 以盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 脱水及浓缩。将粗产物以层析法用 5% (10% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$) / CH_2Cl_2 溶液作为洗脱剂予以纯化而得标题化合物 (269) (0.184 克, 62% 产率)。

实施例 106 - 111

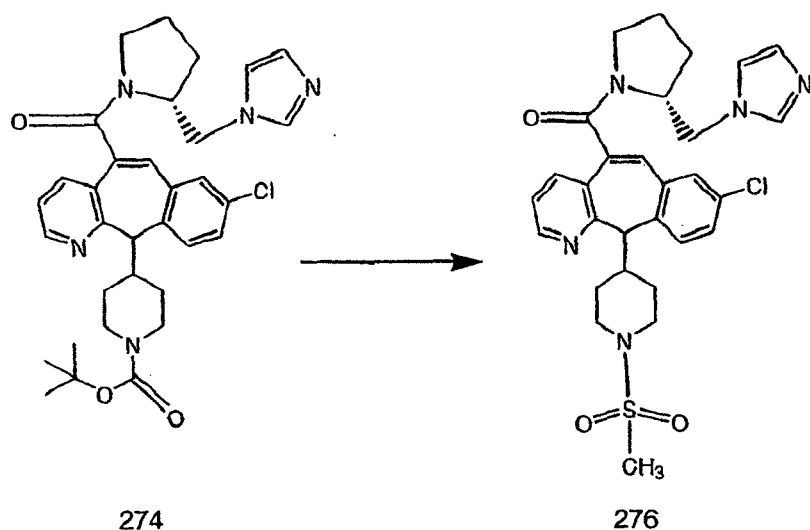
化合物 (270) - (275) 的制备。使用得自制备例 28 - 32 的适宜胺，且基本上按照上面实施例 105 中的相同程序，制备下列化合物：



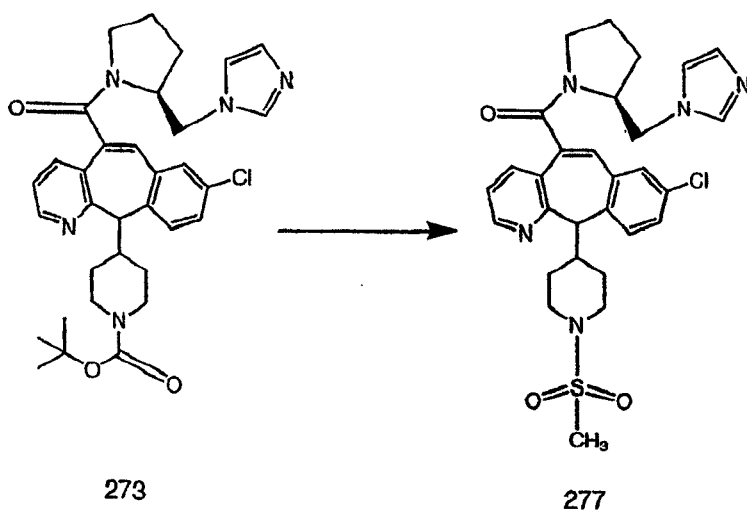
EX.	R=	化合物#	物理数据
106		270	MH ⁺ =603
107		271	MH ⁺ =589
108		272	MH ⁺ =589
109		273	MH ⁺ =589
110		274	MH ⁺ =603
111		275	MH ⁺ =603

实施例 112

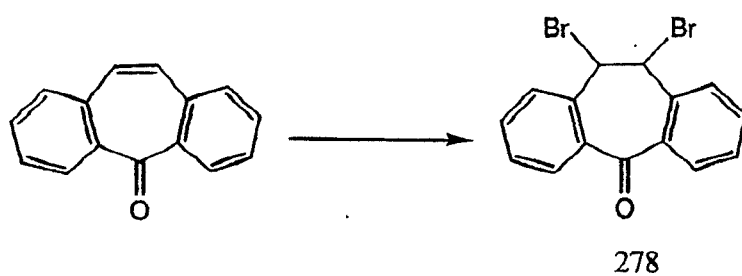
化合物 (276) 的制备



将上面实施例 110 化合物 (274) (0.125 克, 0.213 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中与 TFA (10 毫升) 一起在室温下搅拌过夜。将反应混合物蒸干而得 TFA 盐 (0.28 克), 将其再溶于 CH_2Cl_2 (50 毫升) 中并冷却 (冰水浴)。加入三乙胺 (0.1 毫升) 接着甲烷磺酰氯 (0.038 克, 0.319 毫摩尔) 并在室温下搅拌反应混合物过夜。用碳酸氢钠和水洗涤反应混合物。有机层以 MgSO_4 脱水并蒸干而得标题化合物 (276) (0.05 克, $\text{MH}^+ = 567$)。

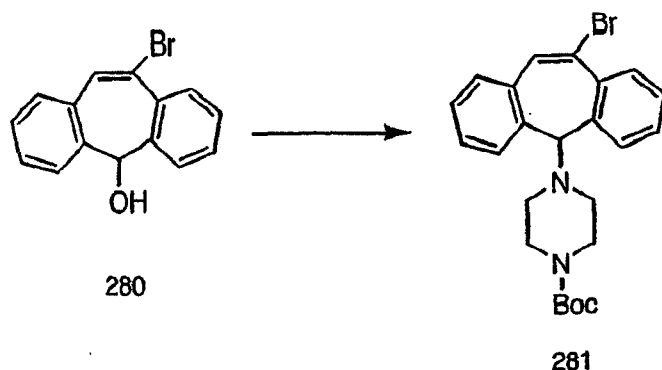
实施例 113化合物 (277) 的制备

用上面实施例 109 化合物 (273) 起始并基本上按上面实施例 112 的相同程序, 制备化合物 (277) ($MH^+ = 567$)。

制备例 33A. 化合物 (278)

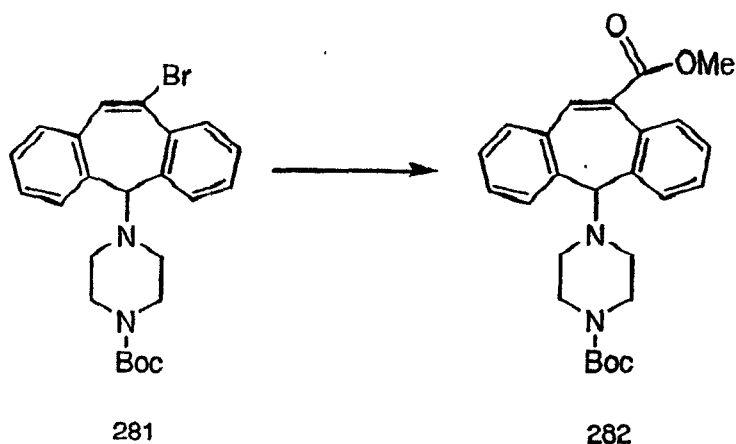
于溴 (33.0 克, 210 毫摩尔) / CCl_4 (100 毫升) 搅拌溶液在室温下加入二苯并环庚烯酮 (37.0 克, 179 毫摩尔) / CCl_4 (200 毫升) 溶液。在室温下搅拌所得溶液 1.5 小时。过滤收集白色晶体而得产物 (278) (60.12 克, 92% 产率, $M + H = 367$)。

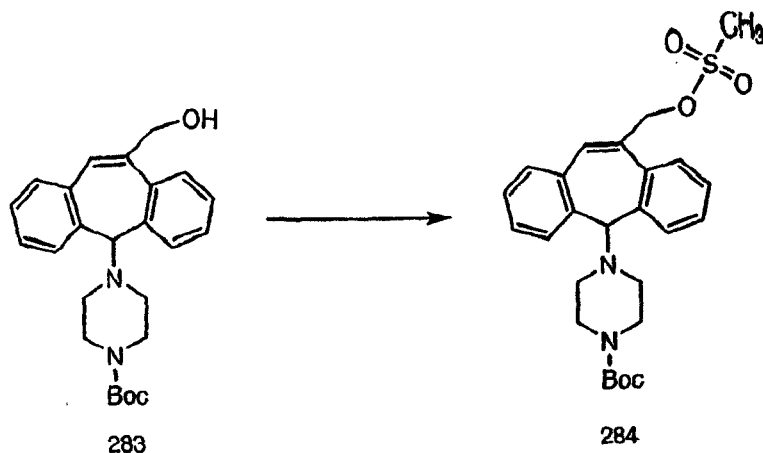
D. 化合物 (281) 的制备



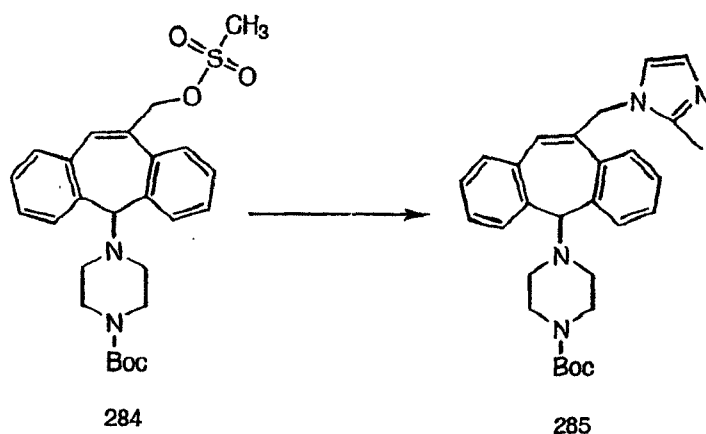
向在 0℃ 下步骤 C 醇 (280) (10.0 克, 34.8 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (200 毫升) 搅拌溶液中加入 2,6-二甲基吡啶 (14.9 克, 139.3 毫摩尔) 及亚硫酸氯 (8.28 克, 69.66 毫摩尔)。将所得溶液热至室温并搅拌过夜。然后将该溶液倒在 0.5N NaOH 溶液内, 接着用 CH_2Cl_2 萃取。将合并水层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 及浓缩干而得粗制棕色油状物 (15.5 克)。于此粗制油状物 (15.5 克) / 乙腈 (200 毫升) 溶液中加入 2,6-双(二甲基)-1-甲基哌啶 (10.81 克, 69.66 毫摩尔) 和 N-Boc 哌啶 (6.49 克, 34.83 毫摩尔)。将所得混合物热至 65℃ 过夜。将混合物蒸干, 接着用 CH_2Cl_2 / 饱和 NaHCO_3 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 浓缩并以柱层析法在硅胶上用 5% EtOAc/95% 己烷洗脱纯化而得经保护 N-Boc 化合物 (281) (5.68 克, 36% 产率, $\text{MH}^+ = 455$)。

E. 化合物 (282) 的制备



G. 化合物 (284) 的制备

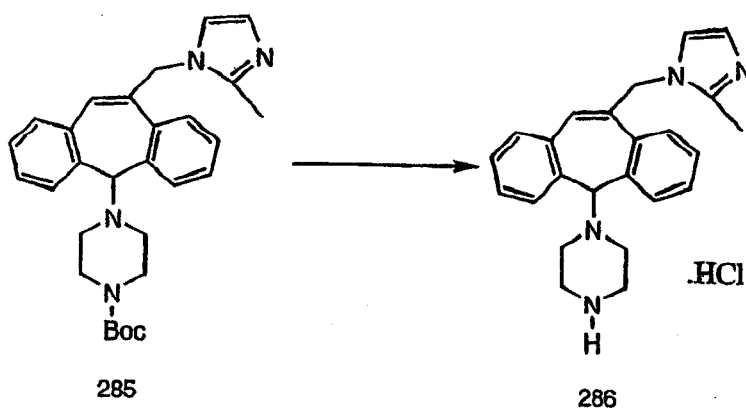
于步骤 F 的醇 (283) (0.62 克, 1.52 毫摩尔) /CH₂Cl₂ (15 毫升) 溶液中在氮气下加入三乙胺 (0.64 毫升, 4.56 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.26 克, 2.29 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜。将该混合物用 NaHCO₃ 溶液洗涤, 以 Na₂SO₄ 脱水, 过滤及浓缩干而得甲烷磺酸酯化合物 (284) (0.53 克, 76% 产率, M - CH₃SO₃H = 389.1)。

H. 化合物 (285) 的制备

于 1-甲基咪唑 (1.04 克, 12.7 毫摩尔) /DMF (10 毫升) 搅拌溶液在氮气下, 加入 NaH (0.305 克, 12.7 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 15 分钟, 接着加入步骤 G 的甲烷磺酸酯化合物 (284) (2.05 克, 4.23 毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物过夜后, 予以蒸干, 并用 EtOAc-NaHCO₃ 溶液萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水, 浓缩并将粗产物以硅胶柱层析法用 2% MeOH/98% NH₃-CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得产物

(285) (0.775 克, 39%产率, $MH^+ = 471$)。

I. 化合物 (286) 的制备



将步骤 H 的化合物 (285) (0.3 克, 0.64 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (40 毫升) 的溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后浓缩干而得标题化合物盐酸盐 (286) (0.42 克, 100%产率, $MH^+ = 371$)。

实施例 114 和 115

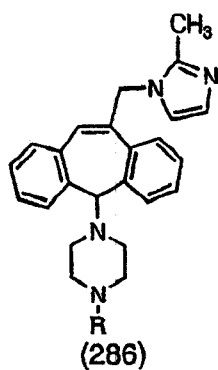
化合物 (287) 和 (288)

将上面制备例 33, 步骤 H 的外消旋混合物通过 HPLC 用 Chiral AD 柱以 15% IPA/75% 己烷/0.2% DEA 洗脱分离成纯异构物而得下表中的化合物:

实施例 #	程序	R =	化合物 #	物理数据
114	制备例 33, 步骤 A - H	BOC	287 异构物 1	MS $M^+ = 471$
115	制备例 33, 步骤 A - H	BOC	288 异构物 2	MS $M^+ = 471$

实施例 116 - 119

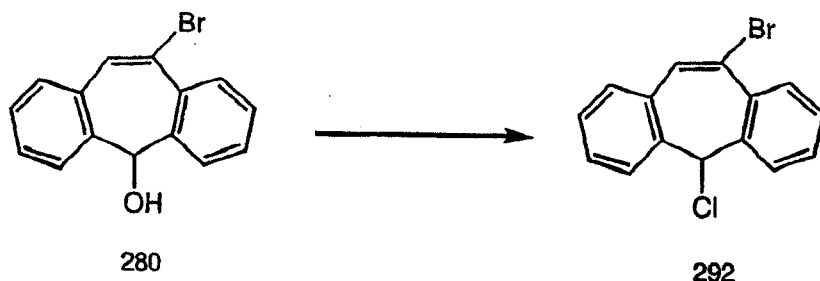
用制备例 33, 步骤 I 的哌嗪化合物 (286) 起始, 并与适宜的异氰酸酯或磺酰氯基本上按下表中所述相同程序反应而得下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物 #	物理数据
116	实施例 13		289 异构物 1	MS M ⁺ =515
117	实施例 13		290 异构物 2	MS M ⁺ =515
118	实施例 24		291a 异构物 1	MS M ⁺ =449
119	实施例 24		291b 异构物 2	MS M ⁺ =449

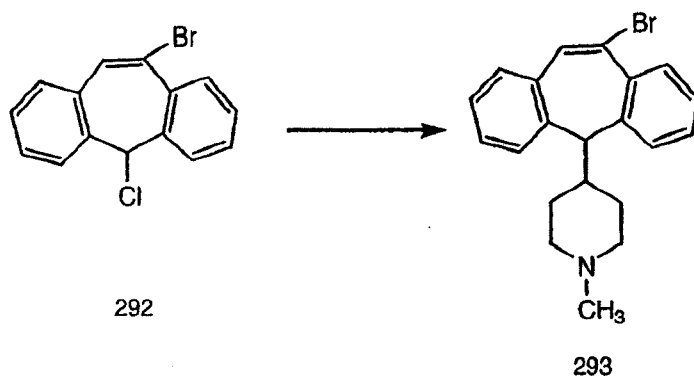
制备例 34

A. 化合物 (292) 的制备



于制备例 33, 步骤 C 的醇 (280) (30.0 克, 104.5 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (500 毫升) 搅拌溶液在 -20°C 氮气下加入亚硫酰氯 (106.7 毫升, 1.46 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜后蒸干。将粗制混合物用甲苯 (50 毫升) 稀释, 接着在室温下再添加亚硫酰氯 (106.7 毫升)。将所得溶液加热回流 2 小时到反应完成为止。之后将反应混合物冷却到室温及浓缩干而得淡棕色固体 (292) (35.67 克, 100% 产率, $M - \text{BrCl} = 191$)。

B. 化合物 (293) 的制备



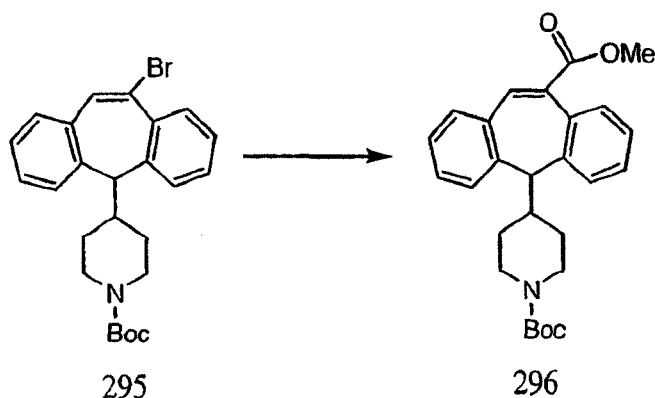
于 Mg (3.63 克) / 无水 THF (95 毫升) 悬浮液在室温氮气下加入 4-氯-1-甲基哌啶 (3 毫升, 总量的 10%) 和一小粒碘晶体。将所得溶液加热到回流, 接着加入碘甲烷 (0.5 毫升) 及剩余的 4-氯-1-甲基哌啶 (27 毫升)。搅拌反应 1 小时后浓缩干而得粗制格氏试剂 (0.8M)。

于制备例 34, 步骤 A 的氯化物 (292) (35.67 克, 116.7 毫摩尔) / 无水 THF (200 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下滴加该格氏试剂 (上面

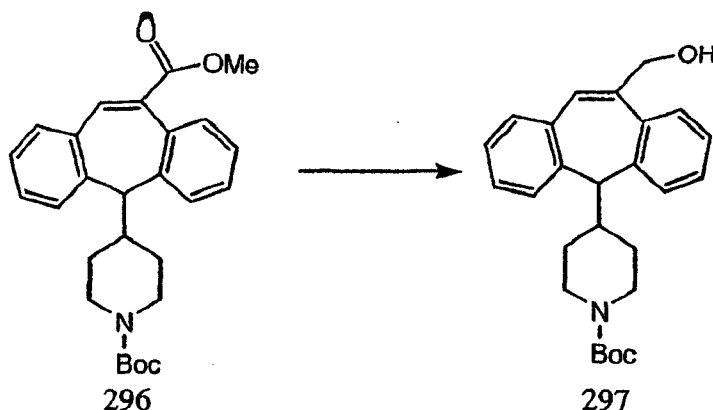
以碱化，接着用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水，过滤并蒸干而得粗制游离吡啶（2.80 克，100% 产率， $\text{MH}^+ = 534$ ）。

于该粗制物质（上面所得的）（2.77 克，7.82 毫摩尔）/50% MeOH/1% 水（200 毫升）中加入重碳酸二叔丁酯（3.41 克，15.64 毫摩尔）。将该反应混合物调到 $\text{pH} = 9$ 并在室温下搅拌 4 小时，蒸干然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水，过滤，浓缩干并以 HPLC，使用手性 AD 柱，以 15% IPA/75% 己烷/0.2% DEA 洗脱而得 N-Boc 化合物的纯异构物（295a）和（295b）（3.42 克，96% 产率， $\text{MH}^+ = 454$ ）。

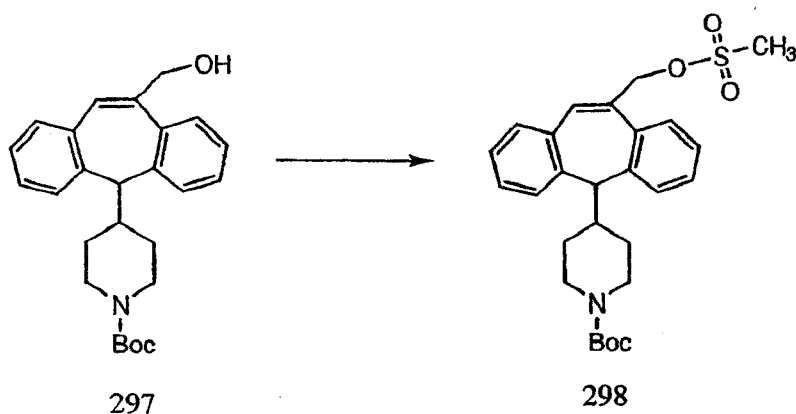
E. 化合物（296a）和（296b）的制备



于上面步骤 D 的 N-Boc 化合物的纯（+）或（-）异构物（4.0 克，8.78 毫摩尔）/无水甲苯（100 毫升）和甲醇（20 毫升）中的搅拌溶液中加入三苯膦（1.15 克，4.39 毫摩尔），DBU（1.81 克，11.9 毫摩尔）和氯化钯（II）（0.15 克，0.88 毫摩尔）。用 80psi 至 100psi 的一氧化碳冲入所得混合物并加热到 $78^\circ\text{C} - 82^\circ\text{C}$ 5 小时，接着在室温下搅拌过夜。然后用 EtOAc 萃取该溶液。将合并有机层用水和盐水洗涤，以 Na_2SO_4 脱水，过滤，蒸发并在硅胶上用 10% EtOAc/90% 己烷洗脱以柱层析法纯化而得酯（296a）或（296b）（2.1 克，55% 产率， $\text{MH}^+ = 435$ ）。

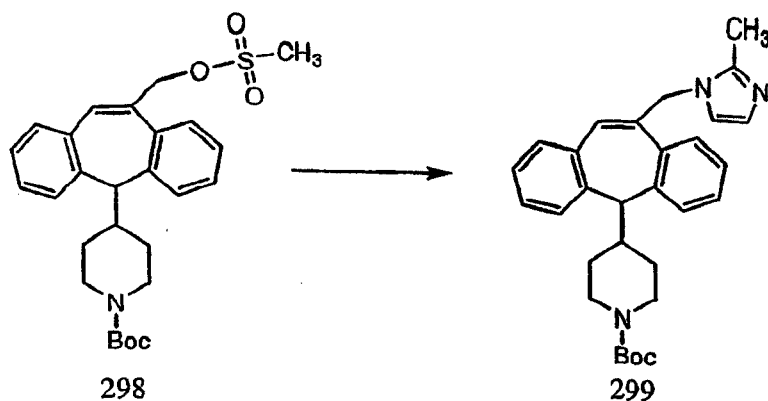
E. 化合物 (297a) 和 (297b) 的制备

于上面步骤 E 的酯的 (+) 或 (-) 异构物 (1.2 克, 2.77 毫摩尔) /THF (15 毫升) 搅拌溶液在 0℃ 下加入 1M DIBAL 溶液 (16.62 毫升, 16.62 毫摩尔)。将所得溶液在室温下搅拌 4 小时。于该溶液中加入 10% 酒石酸钾钠, 接着用 EtOAc 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及蒸发而得固体 (297a) 或 (297b) (1.1 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 406$)。

G. 化合物 (298a) 和 (298b) 的制备

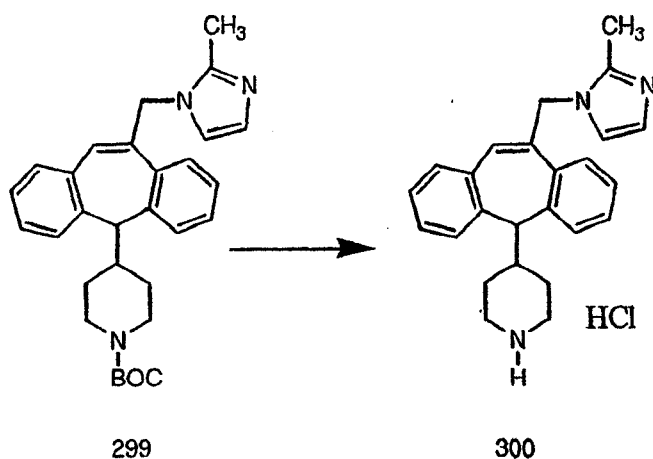
在氮气下, 于上面步骤 F 的醇的 (+) 或 (-) 异构物 (0.62 克, 1.52 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (15 毫升) 搅拌溶液中加入三乙胺 (0.64 毫升, 4.56 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.26 克, 2.29 毫摩尔)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将该混合物用 NaHCO_3 溶液洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及浓缩干而得甲烷磺酸酯化合物 (298a) 或 (298b) (0.53 克, 76% 产率, $\text{M} - \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} = 389.1$)。

H. 化合物 (299a) 和 (299b) 的制备



于 1-甲基咪唑 (1.04 克, 12.7 毫摩尔) /DMF (10 毫升) 搅拌溶液
 中在氮气下, 加入 NaH (0.305 克, 12.7 毫摩尔)。在室温下搅拌所得
 溶液 15 分钟, 接着加入上面步骤 G 的甲烷磺酸酯化合物 (299) 的 (+)
 或 (-) 异构物 (2.05 克, 4.23 毫摩尔)。在室温下搅拌反应混合物过
 夜后, 予以蒸干, 并用 EtOAc-NaHCO₃ 溶液萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄
 脱水, 浓缩并将粗产物以硅胶柱层析法用 2% MeOH/98% NH₃-CH₂Cl₂
 洗脱纯化而得产物 (299a) 或 (299b) (0.775 克, 39% 产率, MH⁺ = 471)。

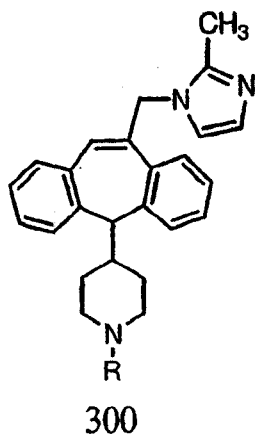
I. 化合物 (300a) 和 (300b) 的制备



将上面步骤 I 产物的 (+) 或 (-) 异构物 (0.3 克, 0.64 毫摩尔)
 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (40 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时,
 然后浓缩干而得产物的 HCl 盐 (300a) 或 (300b) (0.42 克, 100% 产率,
 MH⁺ = 371)。

实施例 120 和 121

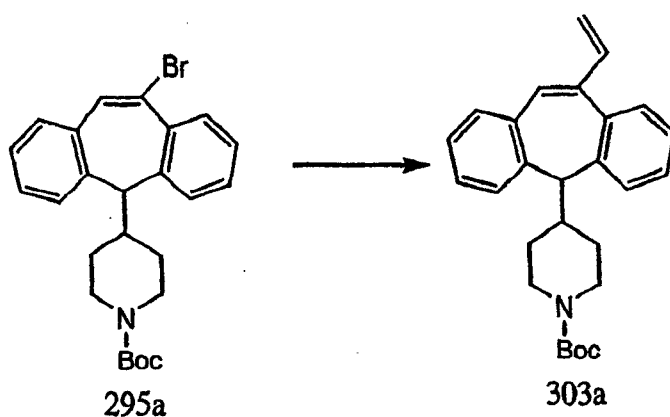
用化合物 (300) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物起始并按实施例 13 的类似方式使用适宜的异氰酸酯反应, 制得下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物 #	物理数据
120	实施例 13		301 异构物 1	MS MH ⁺ =514
121	实施例 13		302 异构物 2	MS MH ⁺ =514

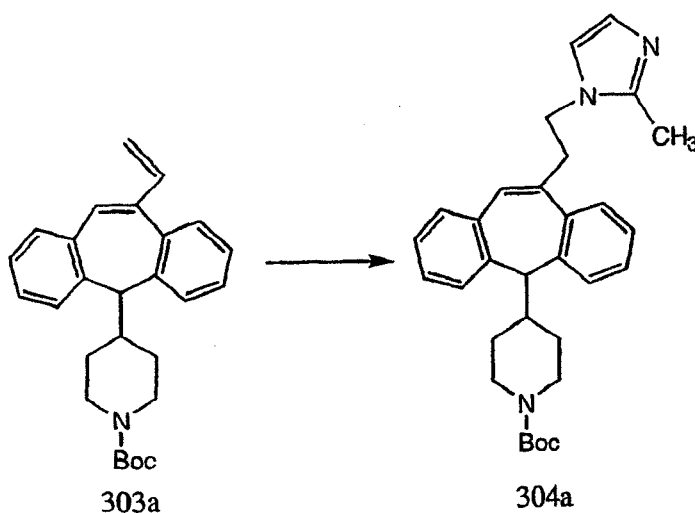
制备例 35

A. 化合物 (303a) 的制备



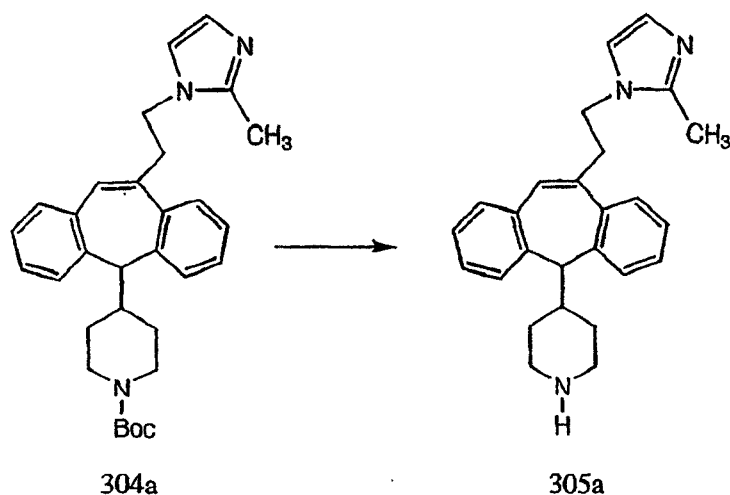
于制备例 34, 步骤 D 的溴化合物 (295a) 异构物 1 (0.5 克, 1.10 毫摩尔) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (4.3 毫升) 中的搅拌溶液内在氮气下加入氯化锂 (0.14 克, 3.3 毫摩尔), 三-2-呋喃基膦 (0.013 克, 0.04 毫摩尔) 及三(二亚苄基丙酮)-二钯(0) (0.02 克, 0.02 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 5 分钟, 接着添加三丁基(乙烯基)锡 (0.39 克, 1.24 毫摩尔)。然后将反应加热到 85°C 2 小时, 接着用 EtOAc-H₂O 萃取。将合并有机层以 MgSO₄ 脱水, 过滤, 浓缩干并以柱层析法在常相硅胶上, 用 10% EtOAc/90% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得淡黄色液体 (303a) (0.06 克, 15% 产率: MH⁺ = 390)。

B. 化合物 (304a) 的制备



于 1-甲基咪唑 (0.377 克, 4.6 毫摩尔) / 无水 THF (4 毫升) 搅拌溶液中 -78°C 氮气下加入 2.5M *n*-BuLi/己烷 (0.33 毫升)。在 -78°C 下搅拌所得溶液 30 分钟后, 使其在室温下回温。于此搅拌溶液中加入上面步骤 A 的烯化合物 (303a) (0.78 克, 2.1 毫摩尔) / THF。然后将所得溶液加热到 120°C 过夜后, 冷却到室温, 和用 EtOAc- H_2O 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤, 蒸发并以柱层析法在常相硅胶上, 用 3% MeOH/97% $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得淡黄色固体 (304a) (0.09 克, 10% 产率, $\text{MH}^+ = 456.1$)。

C. 化合物 (305a) 的制备

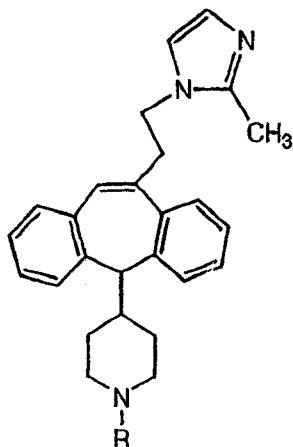


将上面步骤 B 产物 (304a) (0.18 克, 3.72 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (5 毫升) 中的溶液内于室温下搅拌 2 小时后, 浓缩干而得粗制苍白固体 (305a) (0.22 克, 100% 产率: $\text{MH}^+ = 384.2$)。

在上面制备例 35 所定义的程序下用 Boc-保护溴化合物 (295b) 的异构物 2 起始而制得异构物 2 (305b) ($\text{MH}^+ = 384.2$)。

实施例 122 - 125

用适宜的化合物 (305) (+) 或 (-) 异构物起始并按实施例 13 的类似程序使用适宜的异氰酸酯反应而制得下列化合物:

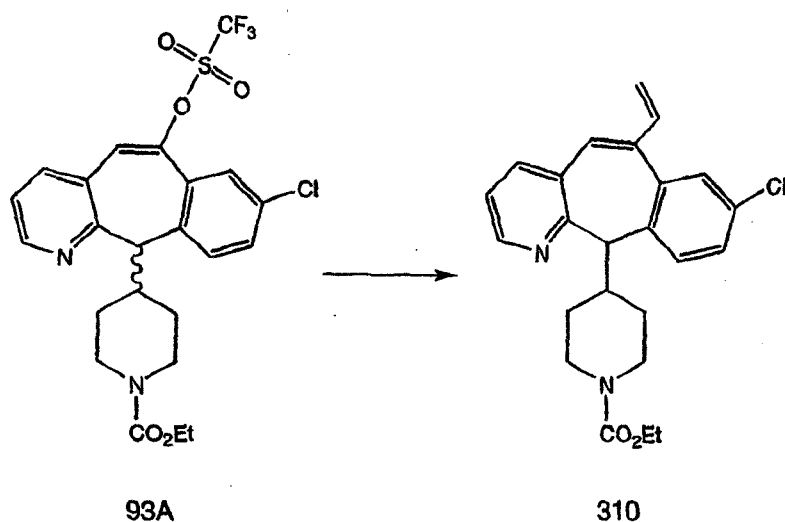


305

实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
122	实施例 13		306 异构物 1	MS MH ⁺ =537.1 m.p.=118.1-119.0°C
123	实施例 13		307 异构物 2	MS MH ⁺ =537.1 m.p.=107.8-108.4°C
124	实施例 13		308 异构物 1	MS MH ⁺ =528.2 m.p.=119.6-120.2°C
125	实施例 13		309 异构物 2	MS MH ⁺ =528.2 m.p.=120.5-121.3°C

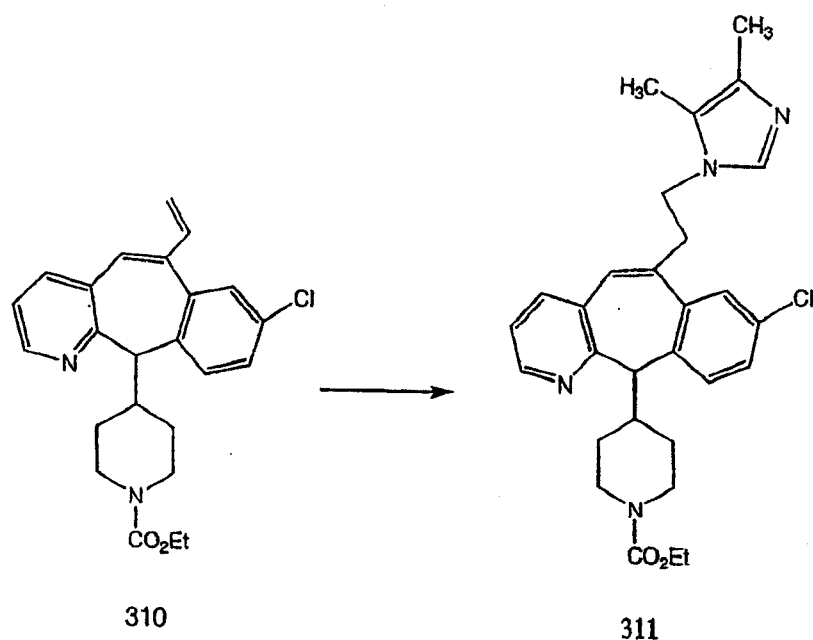
制备例 36

A. 化合物 (310) 的制备



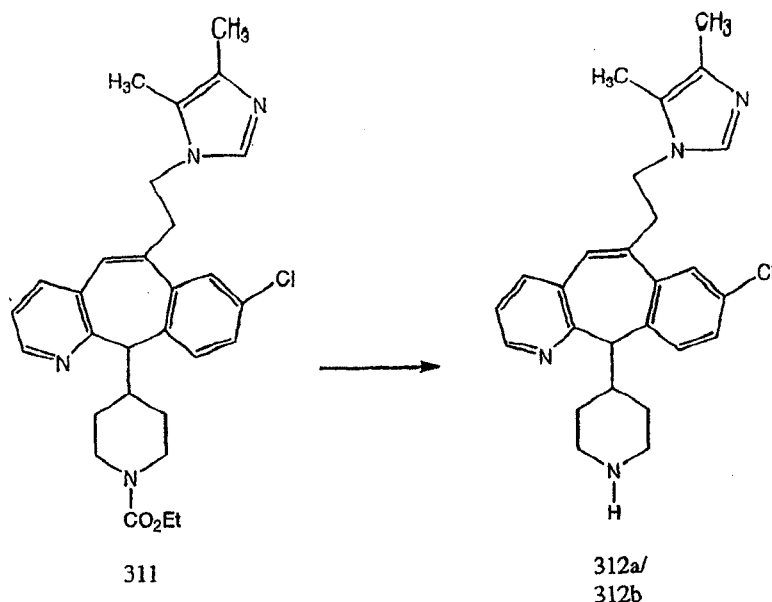
将实施例 7, 步骤 A 化合物 (93A) (5.0 克, 10.02 毫摩尔) / 1-甲基-2-吡咯烷酮 (40 毫升) 溶液置于室温氮气下, 加入 LiCl (1.27 克, 30.06 毫摩尔), 三-2-呋喃基膦 (0.093 克, 0.4 毫摩尔) 和三-(二亚苄基丙酮) 二钯(0) (0.18 克, 0.2 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 5 分钟, 接着添加三丁基(乙烯基)锡 (3.3 毫升, 11.3 毫摩尔) 并在 80 °C - 85 °C 下搅拌过夜。将该溶液冷却到室温, 用 EtOAc-H₂O 萃取。将有机层以 MgSO₄ 脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 20% EtOAc/80% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得产物 (310) (3.88 克, 95% 产率, MH⁺ = 409.1)。

B. 化合物 (311) 的制备



于 4,5-二甲基咪唑 (25.8 毫克, 0.268 毫摩尔) / 无水 THF (0.2 毫升) 搅拌溶液中加入 -78°C 氩气下加入 2.5M $n\text{-BuLi}$ (0.032 毫升, 0.08 毫摩尔)。将所得溶液热至室温。接着加入上面步骤 A 烯化合物 (310) (0.1 克, 0.24 毫摩尔) / 无水 THF (0.2 毫升)。然后在油浴中将该溶液加热到 120°C 25 小时, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取。之后将合并有机层用盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并以柱层析法在硅胶上用 5% $\text{MeOH}/95\%$ CH_2Cl_2 洗脱纯化而得产物 (311) (0.046 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 505$)。

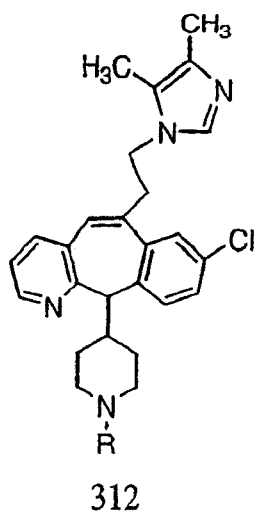
C. 化合物 (312a) 和 (312b) 的制备



将上面步骤 B 化合物 (311) (0.57 克, 1.28 毫摩尔) / 6N HCl (20 毫升) 溶液加热到回流 24 小时, 浓缩干。于剩余物中加入饱和 NaHCO_3 和 NaCl 。用 CH_2Cl_2 萃取该溶液二次。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水并浓缩干而得粗产物 (0.52 克, 93% 产率)。然后将粗制物质溶于 20% EtOH/80% 己烷/0.2% DEA 中并在制备型 AD 柱上用 20% - 50% IPA/己烷/0.2% DEA 洗脱以 HPLC (UV = 254nm, Attn = 1024, ABS = 2) 纯化而得产物 (312a) 和 (312b) 纯异构物 (0.225 克, $\text{MH}^+ = 433$)。

实施例 126 - 133

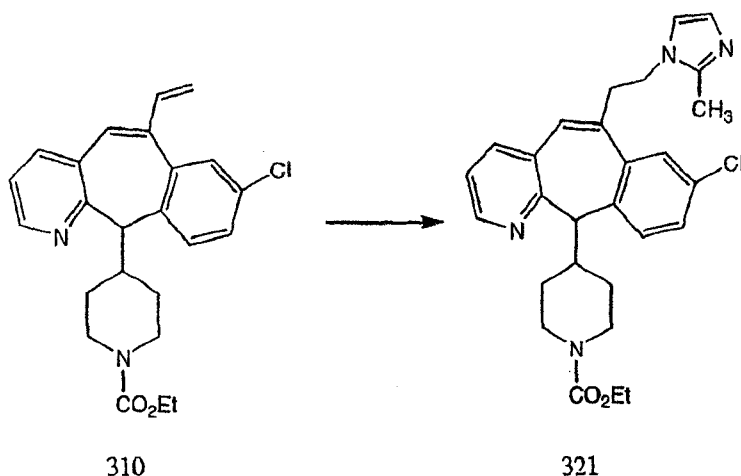
用化合物 (312) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物起始并按实施例 13 的类似方式用适宜异氰酸酯或磺酰氯反应而制备下列化合物:



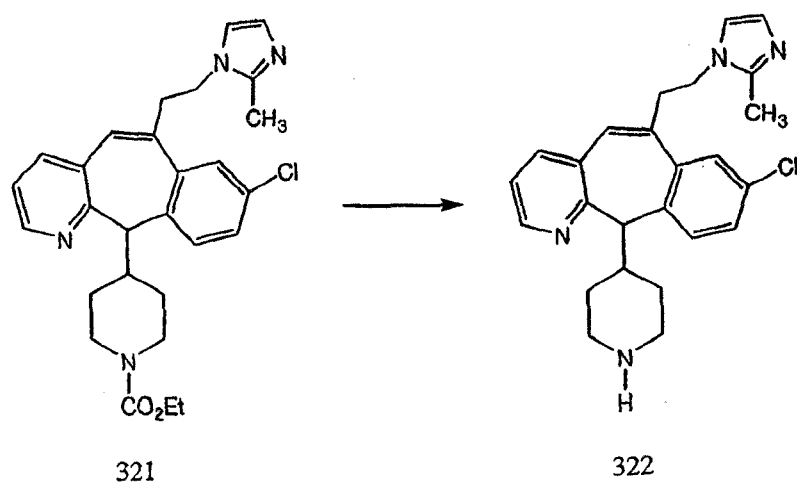
实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
126	实施例 13		313	质谱 M ⁺ =577
127	实施例 13		314	质谱 M ⁺ =577
128	实施例 13		315	质谱 M ⁺ =558
129	实施例 13		316	质谱 M ⁺ =558
130	实施例 13		317	质谱 M ⁺ =570
131	实施例 13		318	质谱 M ⁺ =570
132	实施例 13		319	质谱 M ⁺ =511
133	实施例 13		320	质谱 M ⁺ =511

制备例 37

A. 化合物 (321) 的制备

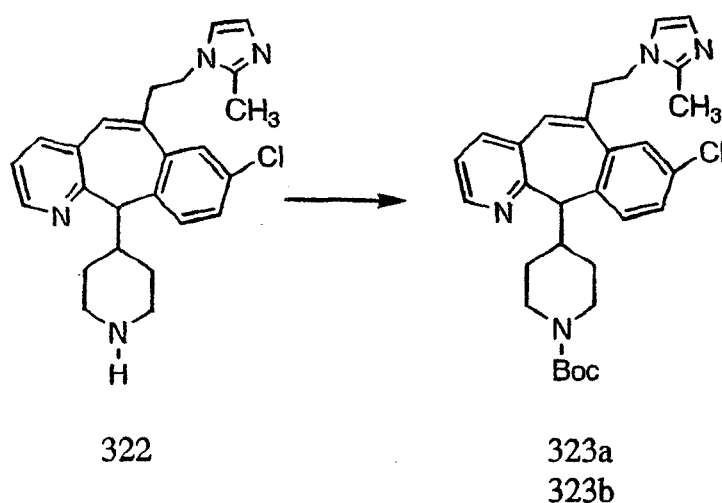


于制备例 36, 步骤 A 化合物 (310) (0.66 克, 8.1 毫摩尔) /THF (4.0 毫升) 溶液中在 -78°C 氮气下滴加 2.5M n-BuLi/己烷 (1.5 毫升)。在 -78°C 下搅拌所得溶液 30 分钟后, 使其回温至室温。接着添加 1-甲基咪唑 (3.0 克, 7.3 毫摩尔) /THF (3.0 毫升)。将所得溶液加热至 120°C 过夜后冷却至室温并浓缩干。用 EtOAc- H_2O 萃取该混合物, 以 MgSO_4 脱水, 过滤, 并在硅胶上以柱层析法用 3% MeOH/97% $\text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得产物 (321) (1.64 克, 46% 产率, $\text{MH}^+ = 491.1$)。

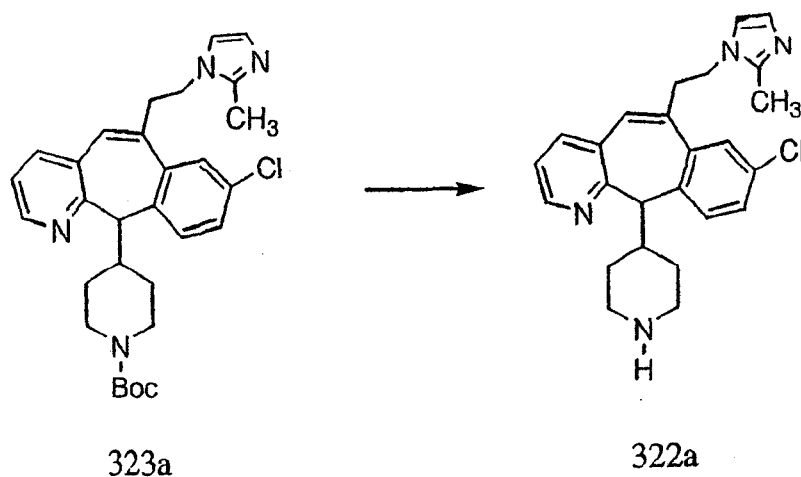


将制备例 37, 步骤 A 化合物 (321) (0.6 克, 1.22 毫摩尔)/12 N HCl (10 毫升) 溶液加热到回流过夜后浓缩干而得胶状剩余物。将此剩余物溶在饱和 NaHCO_3 溶液中, 搅拌 10 分钟, 用 NaCl 予以饱和后与 CH_2Cl_2 搅拌 10 分钟。过滤固体并用 CH_2Cl_2 萃取水层两次, 将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并浓缩至干而得淡棕色固体化合物 (322) (566 毫克, $\text{MH}^+ = 419.1$)。

C. 化合物 (323a) 和 (323b) 的制备



将上面步骤 B 的化合物 (322) (0.566 克, 1.35 毫摩尔)/MeOH (20 毫升) 和 H_2O (1 毫升) 溶液在 0°C 下加入 Boc 酐 (0.44 克; 2.02 毫摩尔)。将该溶液用 1N NaOH 溶液碱化以维持 $\text{pH} = 8.5 - 9.5$ 并浓缩干, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取。将合并有机层用 H_2O 接着盐水洗涤两次, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并浓缩干而得异构物 1 和 2 的混合物 (0.63 克, 100% 产率)。将所述异构物通过 HPLC 在 prep AD 柱上以 15% IPA/85% 己烷/0.2% DEA (波长 = 254nm, Attn = 64, ABS = 1) 洗脱分离而得异构物 1 (323a) (0.28 克, $\text{MH}^+ = 519.2$) 和异构物 2 (323b) (0.28 克, $\text{MH}^+ = 519.2$)。

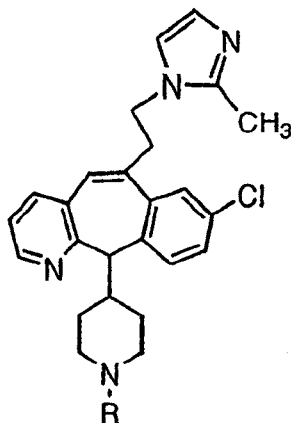
D. 化合物 (322a) 的制备

将上面步骤 C 的化合物 (323a) 异构物 1 (0.24 克, 0.46 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (20 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 1 小时。于该溶液中加入 CH_2Cl_2 (7 毫升) 并继续搅拌反应 2 小时后浓缩干。将溶液与饱和 NaHCO_3 溶液搅拌 5 分钟, 用 NaCl 予以饱和后用 CH_2Cl_2 萃取三次。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并蒸干而得化合物 (322a) 异构物 1 (0.163 克, 84% 产率, $\text{MH}^+ = 419.2$)。

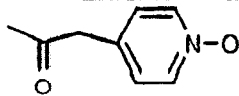
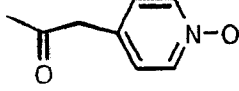
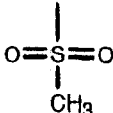
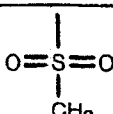
按上面步骤 D 的类似方式制备化合物 (322b), 用化合物 (323b) 起始, 得该另一异构物 (0.193 克, 84% 产率, $\text{MH}^+ = 419.2$)。

实施例 134 - 147

用化合物 322a (异构物 1) 或 322b (异构物 2) 起始, 按实施例 13 所述相同方式, 使用适宜的氯甲酸酯、异氰酸酯或磺酰氯 (或在羧酸的情况下, 使用 DEC 媒介偶合) 反应制备下列化合物:

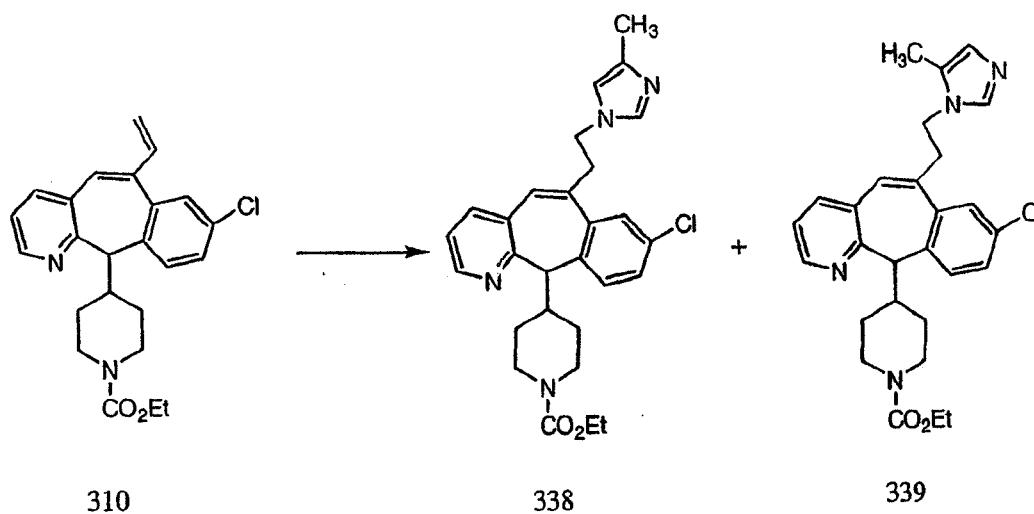


实施例 #	程序	R=	化合物 #	物理数据
134	实施例13		324 异构物1	MS M ⁺ =545.2
135	实施例13		325 异构物2	MS M ⁺ =545.2
136	实施例13		326 异构物1	MS M ⁺ =563.2
137	实施例13		327 异构物2	MS M ⁺ =563.2
138	实施例13		328 异构物1	MS M ⁺ =606.1 m.p.=62.7-63.0°C
139	实施例13		329 异构物2	MS M ⁺ =606.1 m.p.=70.1-71.0°C
140	实施例13		330 异构物1	MS M ⁺ =572.1 m.p.=120.1-121.4°C
141	实施例13		331 异构物2	MS M ⁺ =572.1 m.p.=128.0-129.0°
142	实施例13		332 异构物1	MS M ⁺ =544.2
143	实施例13		333 异构物2	MS M ⁺ =544.2

144	实施例13		334 异构物1	MS M^+ =554.1 m.p.=111.9-112.0°C
145	实施例13		335 异构物2	MS M^+ =554.1 m.p.=114.3-115°
146	实施例13		336 异构物1	MS M^+ =497.1 m.p.=52.4-53.3°C
147	实施例13		337 异构物2	MS M^+ =497.1 m.p.=47.1-48.0°

制备例 38

A. 化合物 (338) 和 (339) 的制备

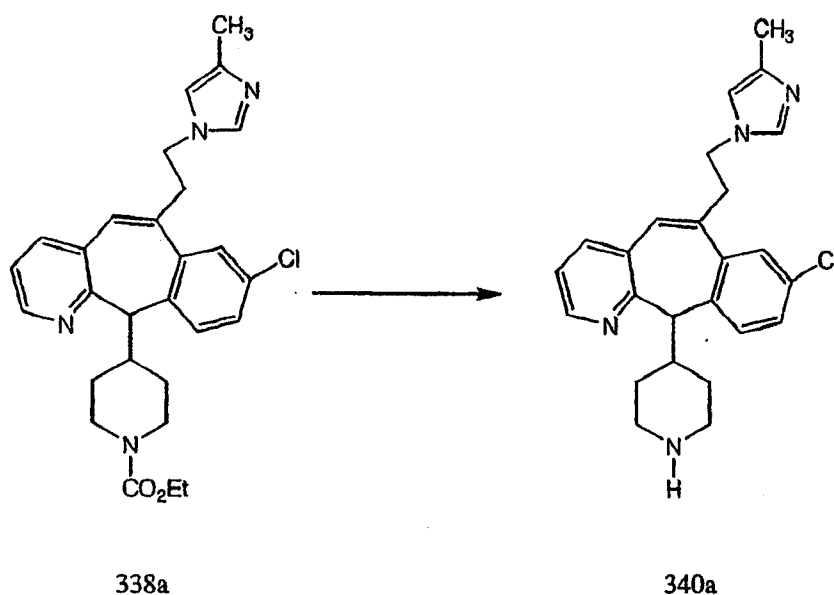


于制备例 36, 步骤 A 化合物 (310) (3.0 克, 7.34 毫摩尔)/THF (8 毫升) 溶液中在 -78°C 氮气下滴加 2.5M n-BuLi/己烷 (0.65 毫升, 8.07 毫摩尔)。在 -78°C 下搅拌所得溶液 30 分钟后, 使其回温至室温。接着添加 4-甲基咪唑 (0.66 克, 8.07 毫摩尔)/THF。将所得溶液热至 120°C 过夜后冷却至室温并浓缩干。用 EtOAc- H_2O 萃取该混合物, 并将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤并浓缩而得 4-甲基取代 (338) 和 5-甲基取代 (339) 产物的混合物 (2.76 克, 76% 产率, $M^+ = 491.1$)。

B. 化合物 (338a/b) 和 (339a/b) 的分离

按实施例 11 所述类似方式先将上面步骤 A 产物的混合物用手性 HPLC 柱层析法分离成纯 4 和 5-取代 (+) 对映异构体和纯 4 和 5-取代 (-) 对映异构物, 然后在用三苯基甲基氯按实施例 11 程序处理之后, 将化合物再分离成纯 4-取代化合物 (338a) (MS $M^+ = 491$; mp = 72.1 - 73.0°C) 和 (338b) (MS $M^+ = 491$; mp = 68.9 - 69.0°C) 及 5-取代化合物 (339a) 和 (339b) 的纯异构物。

C. 化合物 (340a) 的制备

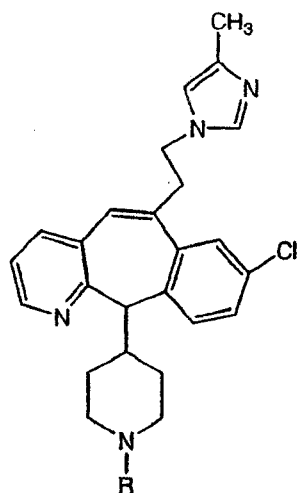


将上面步骤 B 化合物 (338a) (0.035 克, 0.071 毫摩尔) / 6N HCl (2.0 毫升) 溶液加热到回流过夜。将溶液冷却至室温, 用 NH_4OH 溶液碱化并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤和浓缩得纯异构物 1, 化合物 (340a) (0.0334 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 419.1$; mp = 60.3 - 61.0°C)。

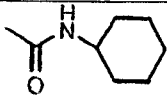
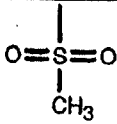
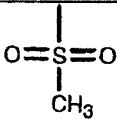
以上面的类似方式, 用化合物 (338b) (异构物 2) 起化, 制得化合物 (340b) ($\text{MH}^+ = 419.1$)。

实施例 148 - 156

用化合物 (340) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物起始并按类似方式使用下表所示程序, 以适宜的氯甲酸酯, 异氰酸酯或磺酰氯反应, 制备下列化合物:

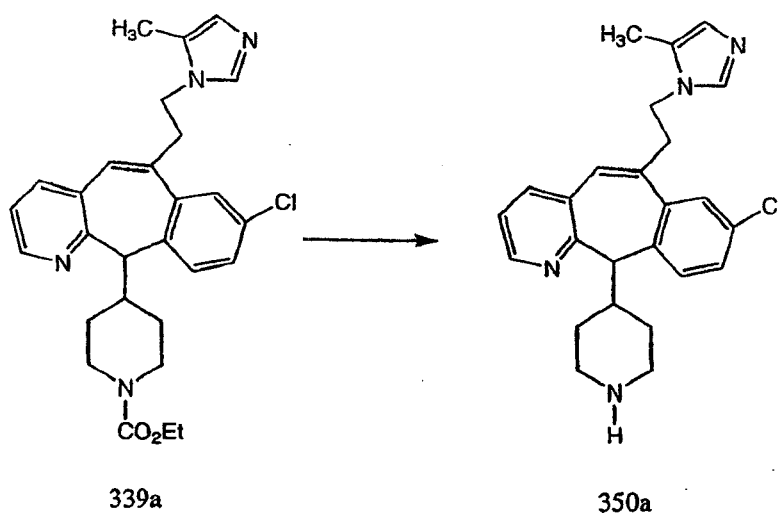


实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
148	制备例 4 步骤 A	BOC	341	MS MH ⁺ =519 mp.=90.2-91.0°C
149	实施例 13		342 异构物 1	MS MH ⁺ =545 mp.=58.8-59.6°C
150	实施例 13		343 异构物 2	MS MH ⁺ =545 mp.=60.8-61.2°C
151	实施例 13		344 异构物 1	MS MH ⁺ =545 mp.=98.7-99.5°C
152	实施例 13		345 异构物 2	MS MH ⁺ =545 mp.=111.3-112.0°C
153	实施例 13		346 异构物 1	MS MH ⁺ =544 mp.=77.1-77.8°C

154	实施例 13		347 异构物 2	MS MH ⁺ =544 m.p.=78.9-79.0°C
155	实施例 13		348 异构物 1	MS MH ⁺ =497 m.p.=87.4-88.0°C
156	实施例 13		349 异构物 2	MS MH ⁺ =497 m.p.=88.8-89.0°C

制备例 39

化合物 (350a) 的制备

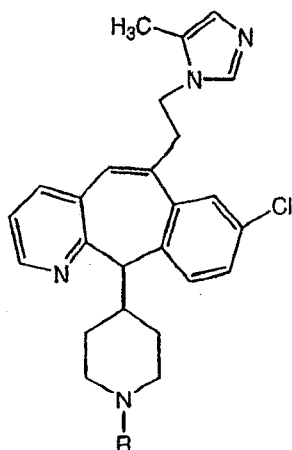


按制备例 38, 步骤 C 的类似方式反应化合物 (339a) 制得化合物 (350a) (异构物 1) (0.13 克, 76% 产率, MH⁺ = 419.3)。

以上述类似方式制备化合物 (350b) (异构物 2)

实施例 157 - 160

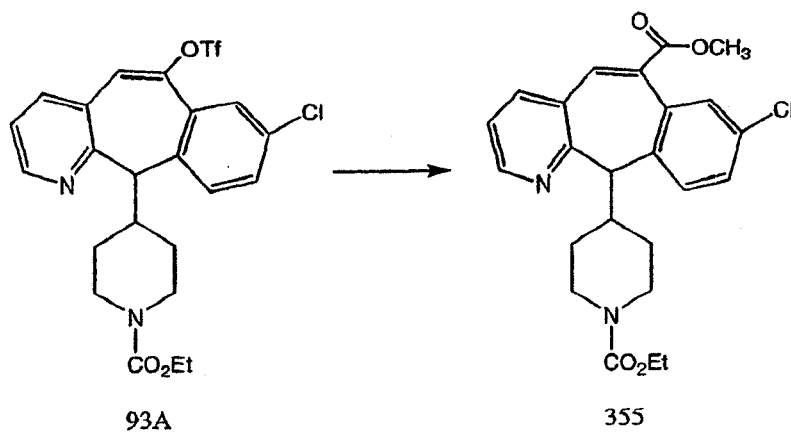
用化合物 (350) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物起始并按类似方式使用下面表中所示程序及适宜的 Boc 或异氰酸酯试剂制备下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
157	制备例 4 步骤 A	BOC	351 异构物 1	MS MH ⁺ =519 mp.=87.8-88.2°C
158	制备例 4 步骤 A	BOC	352 异构物 2	MS MH ⁺ =519 mp.=89.0-89.9°C
159	实施例 13		353 异构物 1	MS MH ⁺ =563
160	实施例 13		354 异构物 2	MS MH ⁺ =563 mp.=130.1-131.0°C

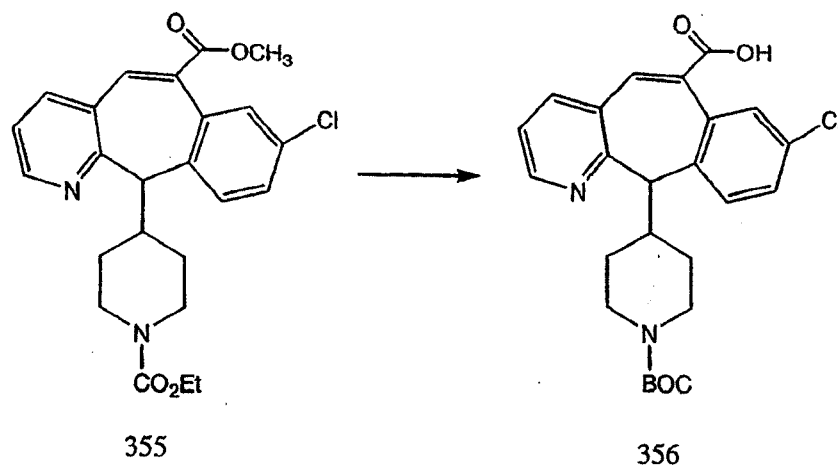
制备例 40

A. 化合物 (355)



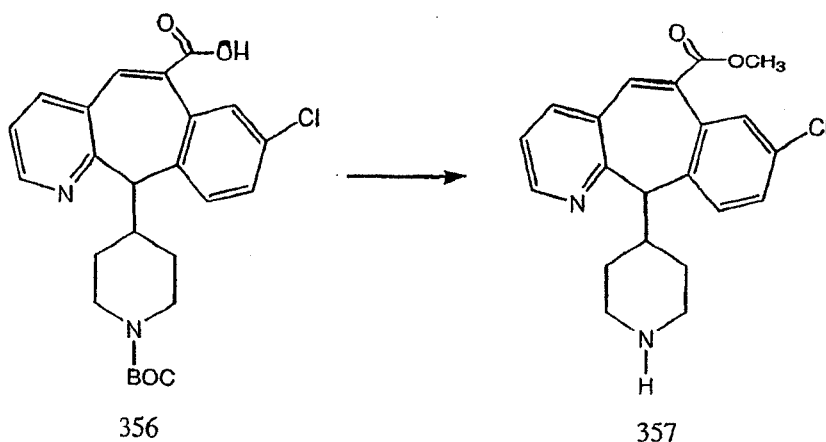
于制备例 7, 步骤 A 化合物 (93A) (2.92 克, 5.5 毫摩尔) 在无水甲苯 (70 毫升) 和 MeOH (10 毫升) 中的溶液内加入三苯基膦 (0.72 克, 2.75 毫摩尔), DBU (1.11 毫升, 7.42 毫摩尔) 和 PdCl_2 (0.097 克, 0.55 毫摩尔)。用 CO (100psi) 冲涤所得溶液后, 加热到 80°C 5 小时。将溶液冷却到室温, 用氮气冲涤并蒸干而得棕色油状物。将该产物以硅胶柱层析法用 1% MeOH/99% CH_2Cl_2 至 4% MeOH/96% CH_2Cl_2 洗脱纯化而得化合物 (355) (2.22 克, 92.5% 产率; $\text{MH}^+ = 441.1$)。

B. 化合物 (356) 的制备



将制备例 40, 步骤 A 的化合物 (355) (2.2 克, 4.99 毫摩尔)/6N HCl (50 毫升) 溶液加热至 $100^\circ\text{C} - 110^\circ\text{C}$ 过夜。将溶液冷却到室温并蒸发干而得粗产物。将该粗产物在 MeOH (50 毫升) 和 H_2O (1 毫升) 中的溶液在 0°C 下加入 Boc 酐 (1.63 克, 7.48 毫摩尔)。将该溶液用 1N NaOH 溶液碱化到 $\text{pH} = 8.5 - 9.5$ 并在 0°C 下搅拌两小时, 然后蒸发干并用 EtOAc - 5% 柠檬酸溶液萃取。将有机层用 H_2O 接着盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并浓缩干而得黄色固体化合物 (2.29 克, 100% 收率, $\text{MH}^+ = 455.1$)

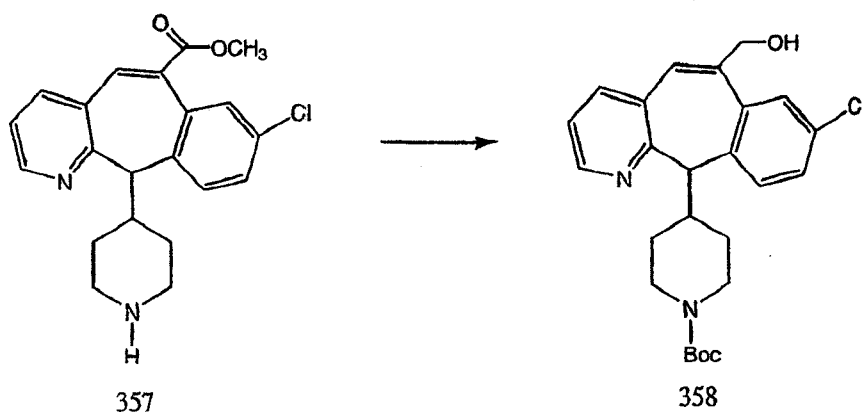
C. 化合物 (357) 的制备



于制备例 40, 步骤 B 的化合物 (356) (2.26 克, 4.97 毫摩尔) 在无水苯 (18.0 毫升) 和 MeOH (2 毫升) 中的溶液内, 于 5 分钟期间加入 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (3 毫升, 5.99 毫摩尔) / 2M 1N 己烷。在室温下搅拌所得溶液 1 小时后蒸发干而得 2.33 克粗产物 ($MH^+ = 369$)。

将该粗产物 (上面所得的) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (25 毫升) 中的溶液置于室温下搅拌 1 小时。然后将反应蒸干并以快速硅胶柱层析法用 2% MeOH/98% CH_2Cl_2 至 6% MeOH/94% CH_2Cl_2 且接着用 50% (10% $NH_4OH/CH_3OH/50\%$ CH_2Cl_2) 洗脱纯化。将所收集的液份浓缩干并用 CH_2Cl_2 稀释。之后将有机溶液用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并蒸干而得化合物 (357) (1.26 克, 68.3% 产率; $MH^+ = 369$)。

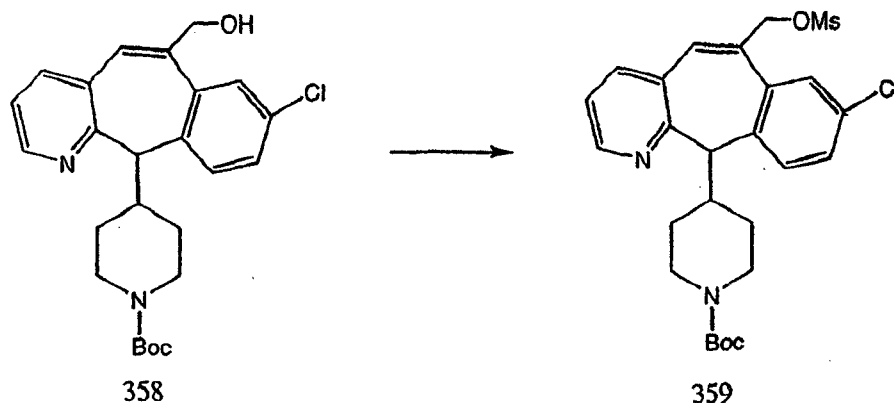
D. 化合物 (358) 的制备



于制备例 40, 步骤 C 的化合物 (357) (0.6 克, 1.62 毫摩尔) 在无 THF (6 毫升) 中的溶液内在 0°C 下加入 DIBAL (1M 甲苯中溶液) (9.78 毫升, 9.78 毫摩尔)。将所得溶液热至室温并搅拌过夜。然后用 MeOH 骤止该溶液并蒸干而得粗产物。

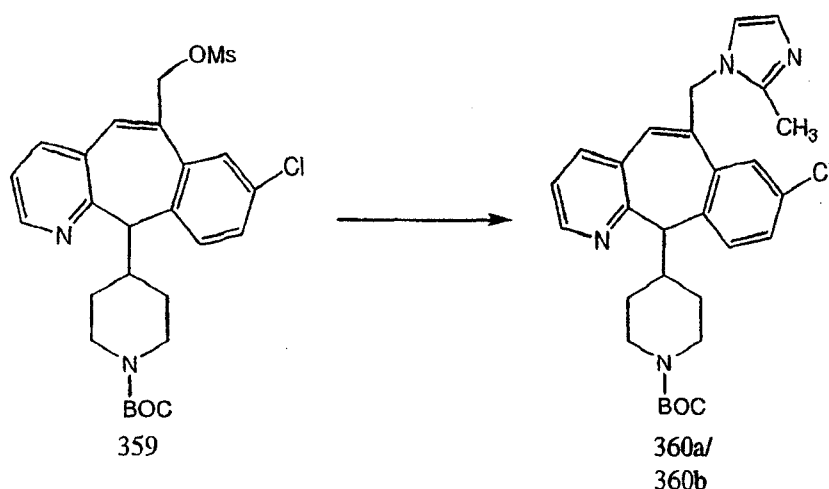
于该粗产物 (上面所得的) 在 MeOH 中于 0°C 下加入 Boc 酐 (1.06 克, 4.9 毫摩尔)。将所得溶液用 1N NaOH 溶液碱化到 $\text{pH} = 8.5 - 9.5$, 搅拌 1 小时并蒸干, 将粗产物用 CH_2Cl_2 稀释而得一浆液。通过硅藻土滤出沉淀物并用 H_2O 接着盐水洗涤该 CH_2Cl_2 溶液, 将其滤经 Na_2SO_4 , 并浓缩干。该粗醇产物 (358) (1.27 克, 100% 产率) 不再纯化即用于下一步骤中。

E. 化合物 (359) 的制备



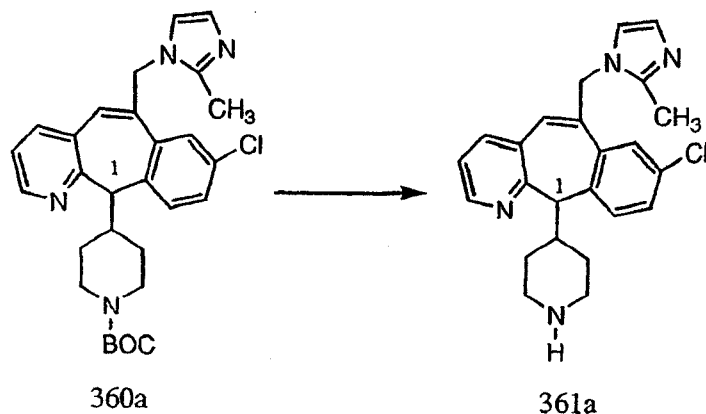
于上面步骤 D 的醇 (358) (1.2 克, 2.73 毫摩尔) 在无 CH_2Cl_2 (12 毫升) 中的溶液内于 0°C 下加入三乙胺 (1.14 毫升, 8.18 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.3 毫升, 4.1 毫摩尔)。将所得溶液热至室温并搅拌过夜。然后用 H_2O 骤止并搅拌 10 分钟。将该反应用 H_2O 接着盐水洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤并蒸干而得化合物 (359) (1.22 克, 86% 产率)。

E. 化合物 (360a) 和 (360b) 的制备



于无水 DMF 溶液 (5 毫升) 中在 0℃ 下加入 NaH (0.19 克, 8.18 毫摩尔) 和 2-甲基咪唑 (0.67 克, 8.18 毫摩尔)。将所得溶液热至室温并搅拌 20 分钟。于该反应中加入上面步骤 E 化合物 (359) (1.22 克, 2.3 毫摩尔)/无水 DMF (5 毫升) 溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜后, 并用 EtOAc 稀释并用水接着盐水洗涤。将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 浓缩干并以硅胶柱层析法用 1% MeOH/99% CH_2Cl_2 至 5% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱纯化而得异构物混合物 (1.18 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 505.2$)。将该产物混合物以 HPLC 使用 prep AD 柱用 25% IPA/75% 己烷/0.2% DEA (恒溶剂成分 (isocratic) 60 毫升/分钟) 洗脱而得纯异构物 1 (360a) (0.251 克, $\text{MH}^+ = 505.1$) 和异构物 2 (360b) (0.251 克, $\text{MH}^+ = 505.1$) 皆为淡粉红色固体。

G. 化合物 (361a) 和 (361b) 的制备

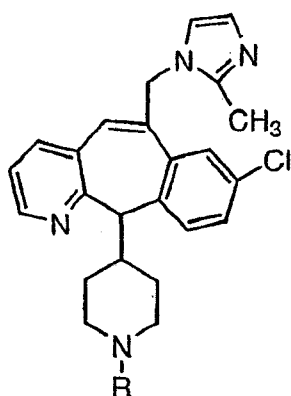


将上面步骤 F 化合物 (360a) (异构物 1) (0.2 克, 0.4 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (10 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时后, 蒸发干而得化合物 (361a) (0.292 克, 100% 产率)。

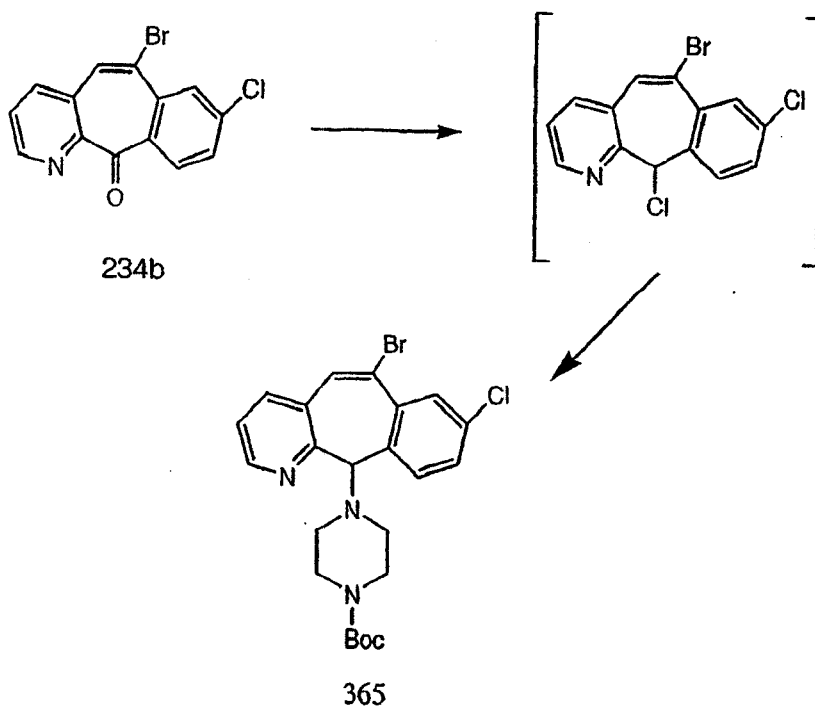
以类似上述方式用制备例 40, 步骤 F 化合物 (360b) 起始制备化合物 (361b) (异构物 2)。

实施例 161 - 166

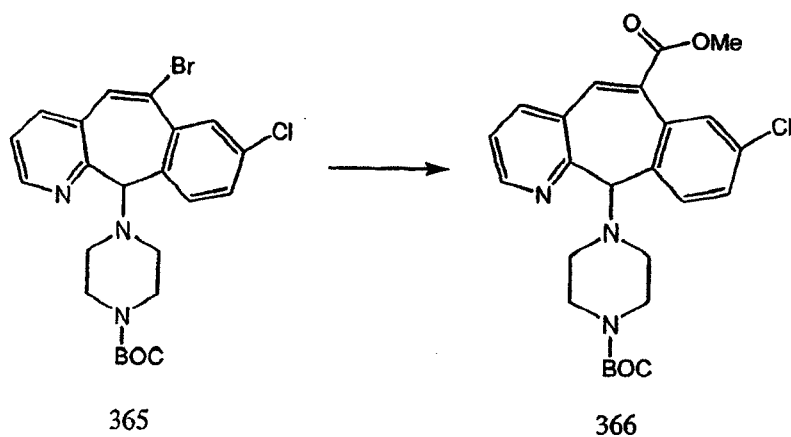
用化合物 (361) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物起始并按实施例 13 的类似方式使用下表所示适宜异氰酸酯, 制备下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
161	实施例 13		362a 异构物 1	MS H+=548
162	实施例 13		362b 异构物 2	MS H+=548
163	实施例 13		363a 异构物 1	MS H+=541
164	实施例 13		363b 异构物 2	MS H+=541
165	实施例 13		364a 异构物 1	MS H+=558
166	实施例 13		364b 异构物 2	MS H+=558
166.1	实施例 13		364c	Mp201.5-208.3°C

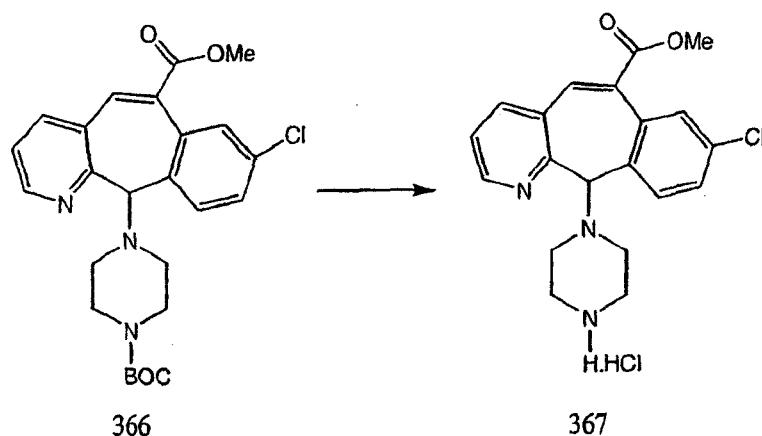
制备例 41化合物 (365)

基本上按制备例 23, 步骤 A-D 的相同方式, 使用得自步骤 B 的 6-溴取代产物, 化合物 (234b), 制备产物, 化合物 (365) (76.6 克, 100%产率)。

制备例 42A. 化合物 (366) 的制备

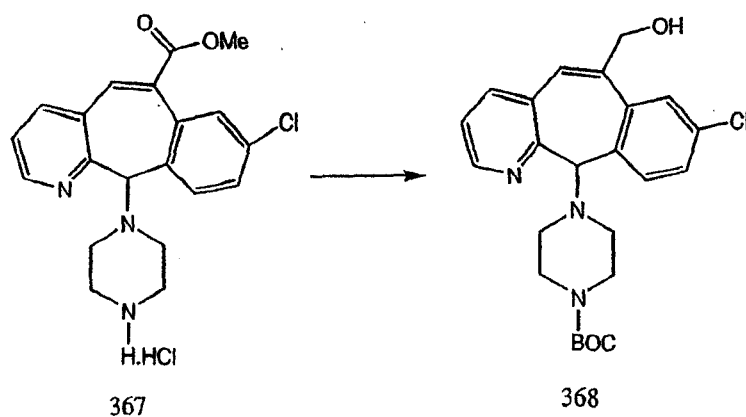
于制备例 41 化合物 (365) (4.0 克, 8.16 毫摩尔) 在甲苯 (75 毫升) 和 MeOH (20 毫升) 中的溶液内加入三苯膦 (1.099 克, 4.08 毫摩尔), DBU (1.7 克, 11.02 毫摩尔) 和氯化钯 (0.145 克, 0.82 毫摩尔)。将所得溶液用 100psi CO 排气并在 78℃ - 82℃ 下加热 5 小时, 接着用 EtOAc - H₂O 萃取。然后用盐水洗涤合并有机层, 以 Na₂SO₄ 脱水, 浓缩干及以柱层析法纯化, 用 30% EtOAc/70% 己烷洗脱而得化合物 (366) (3.12 克, 100% 产率; MH⁺ = 470.1)。

B. 化合物 (367) 的制备



将上面步骤 A 化合物 (366) (3.1 克, 6.6 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (120 毫升) 中的溶液搅拌 3 小时后浓缩干而得粗制化合物的盐 (367) (3.89 克, 100% 产率; MH⁺ = 370.2)

C. 化合物 (368) 的制备



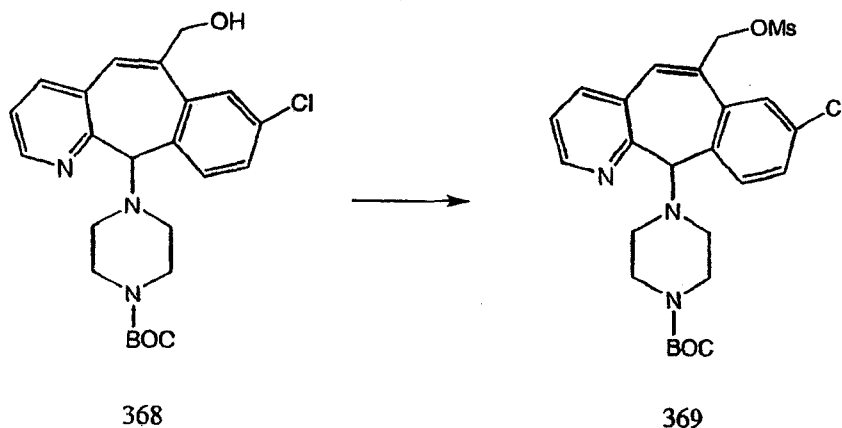
于上面步骤 B 化合物 (367) (3.43 克, 8.45 毫摩尔) /THF (60 毫升) 溶液在 0℃ 下, 加入 DIBAL (7.21 克, 50.7 毫摩尔)。将所得溶

液热至室温，搅拌过夜后，浓缩干，接着加入 Boc 酐（3.69 克，16.9 毫摩尔）。之后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取反应，以 Na_2SO_4 过滤及浓缩干而得化合物（368）（3.75 克，100%产率； $\text{MH}^+ = 442.4$ ）。

C.1 化合物（368）的替代制备法

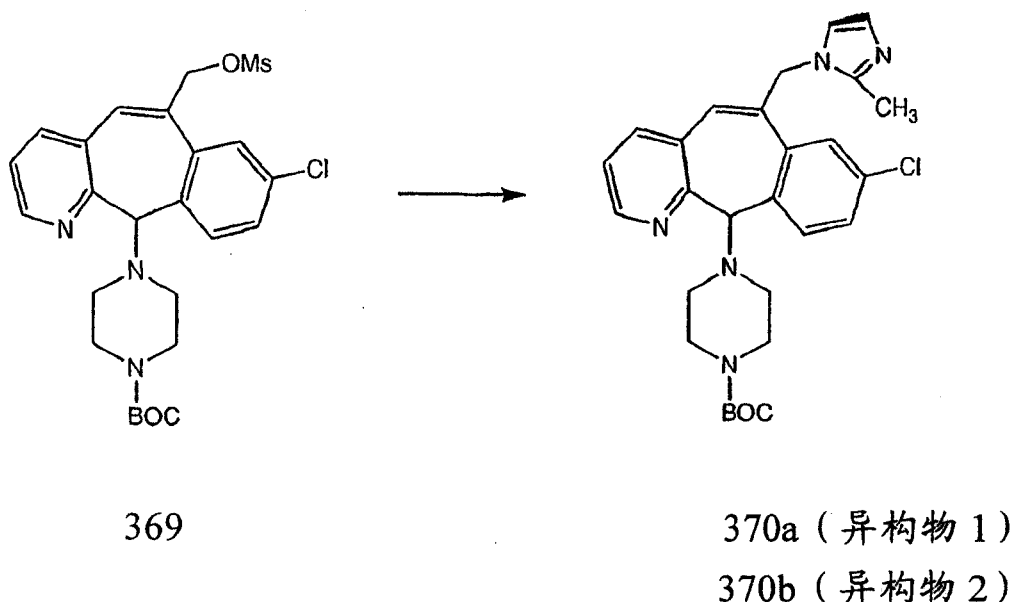
将上面步骤 A 化合物 366（23.46 克，50.98 毫摩尔）在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ （分别为 120 毫升，600 毫升，60 毫升）中的溶液与 LiOH（12.0 克，350.88 毫摩尔）混合后，在 40°C 下回流过夜。将反应混合物脱除掉溶剂并将剩余物用 CH_2Cl_2 稀释，用 1N HCl 酸化到 pH 6。分出有机层并用水洗涤，以 Na_2SO_4 脱水及浓缩。将产物溶解于 0°C THF（285 毫升）中。加入三乙胺（6 毫升，42.97 毫摩尔）和氯甲酸乙酯（4.1 毫升，42.97 毫摩尔）并在 0°C 下搅拌 1 小时。过滤反应混合物并将滤液冷却到 -70°C 。于此滤液中加入 NaBH_4 （3.97 克，104.94 毫摩尔）并在 -70°C 下搅拌 1 小时，之后，滴加 40 毫升 MeOH。脱除溶剂并将剩余物溶取在二氯甲烷中，用饱和 NaHCO_3 水溶液，接着盐水洗涤，以 Na_2SO_4 脱水及浓缩而得固体化合物（368）。

D. 化合物（369）的制备



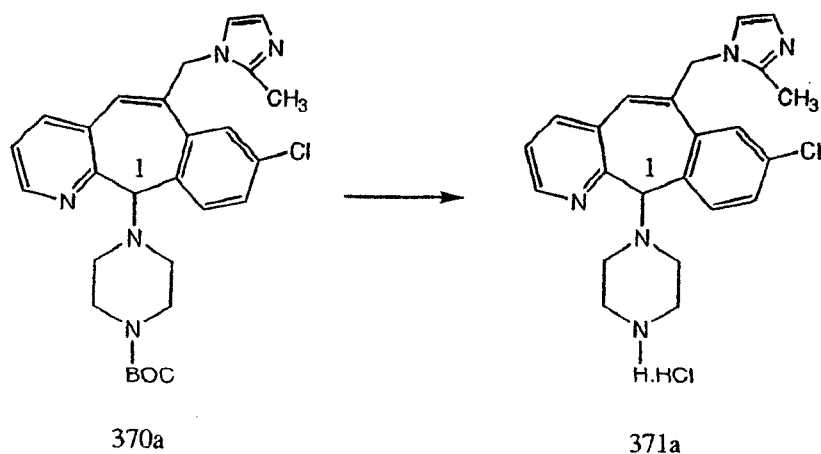
于上面步骤 C 的化合物（368）（3.74 克，8.46 毫摩尔）在 CH_2Cl_2 （100 毫升）中的溶液内加入三乙胺（3.5 毫升，25.38 毫摩尔）和甲烷磺酰氯（1.45 克，2.7 毫摩尔）。将所得溶液在室温氮气下搅拌过夜。然后用饱和 NaHCO_3 溶液，接着盐水洗涤，并以 Na_2SO_4 脱水而得甲烷磺酸酯化合物（369）（3.86 克，88%产率）。

E. 化合物 (370a) 和 (370b) 的制备



于 2-甲基咪唑 (2.43 克, 29.68 毫摩尔) /DMF (30 毫升) 溶液中加入 NaH (0.53 克, 22.3 毫摩尔)。并搅拌 10 分钟, 接着加入上面步骤 D 的化合物 (369) (3.86 克, 7.42 毫摩尔)。搅拌该溶液过夜。然后将该溶液浓缩干并用 EtOAc-NaHCO₃ 萃取, 以 Na₂SO₄ 脱水, 并浓缩。将粗产物以柱层析法用 2% MeOH/NH₃ 98%CH₂Cl₂ 洗脱纯化得到异构物的混合物。进一步的分离是以制备型 HPLC Chiral AD 柱层析法用 25% IPA/75%己烷/0.2% DEA 洗脱完成而得纯化合物 (370a) (异构物 1) (0.160 克) 和化合物 (370b) (异构物 2) (0.140 克) (MH⁺ = 506.1)。

E. 化合物 (371a) 和 (371b) 的制备



将上面步骤 E 化合物 (370a) (异构物 1) (0.105 克, 0.21 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (10 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时并浓缩干而得化合物 (371a) (0.147 克, 100%产率)。

以类似上述异构物 1 的相同方式处理步骤 E 化合物 (370b) (异构物 2), 而得化合物 (371b) (异构物 2)。

实施例 167

化合物 (372) 的制备

于化合物 371a (1.3 克, 2.94 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (60 毫升) 溶液内加入三乙胺 (1.3 毫升, 9.4 毫摩尔) 和对-氰基苯基异氰酸酯 (0.466 克, 3.24 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜, 然后用 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 萃取。将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 蒸发并将剩余物以柱层析法用 1% - 2% MeOH-NH_3 /98% CH_2Cl_2 洗脱纯化而得下表中所示化合物 (372) (0.870 克, 48%产率)。

实施例 168

化合物 (373) 的制备

以类似上述实施例 13 的方式将化合物 371b (异构物 2) 与对-氰基苯基异氰酸酯反应而得下表中所示化合物 (373)。

实施例 169

化合物 (374) 的制备

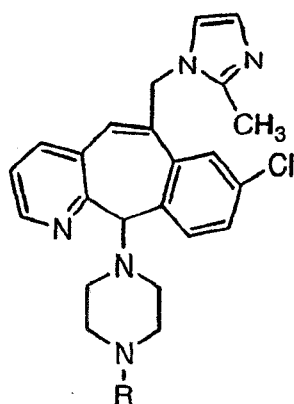
以类似上述实施例 13 的方式将化合物 371a (异构物 1) 与对-氰基苯基异氰酸酯反应而得下表中所示化合物 (374)。

实施例 170

化合物 (375) 的制备

以类似上述实施例 13 的方式将化合物 371b (异构物 2) 与对-氰基苯基异氰酸酯反应而得下表中所示化合物 (375)。

实施例 167 - 170



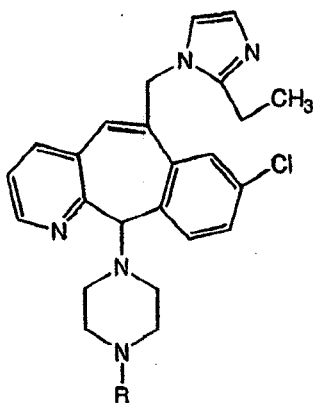
实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
167	实施例 13		372 异构物 1 S-异构物	MS MH+=550
168	实施例 13		373 异构物 2 R-异构物	MS MH+=550
169	实施例 13		374 异构物 1 S-异构物	MS MH+=559
170	实施例 13		375 异构物 2 R-异构物	MS MH+=559
170.1	实施例 13		375.1 异构物 1	MS MH+=525

将步骤 A 化合物 (376a) (0.107 克, 0.2 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (10 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时后浓缩干而得化合物 (377a) (异构物 1) (0.13 克, 100% 产率: $MH^+ = 420.1$)。

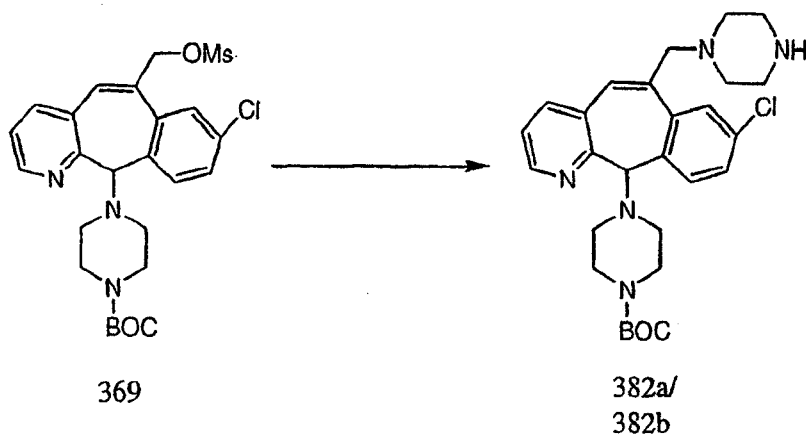
以类似上述的方式反应化合物 (376b) 而得化合物 (377b) (异构物 2) ($MH^+ = 420.1$)。

实施例 171 - 174

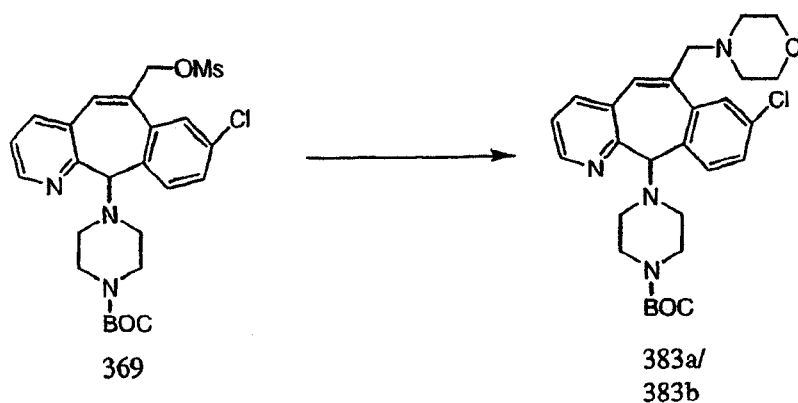
以类似实施例 13 的方式将化合物 (377) 的适宜 (+) 或 (-) 异构物与适宜的下表中所示异氰酸酯反应制得下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
171	实施例 13		378 异构物 1	MS $MH^+ = 504$
172	实施例 13		379 异构物 2	MS $MH^+ = 504$
173	实施例 13		380 异构物 1	MS $MH^+ = 573$
174	实施例 13		381 异构物 2	MS $MH^+ = 573$

制备例 44A. 化合物 (382a) 和 (382b) 的制备

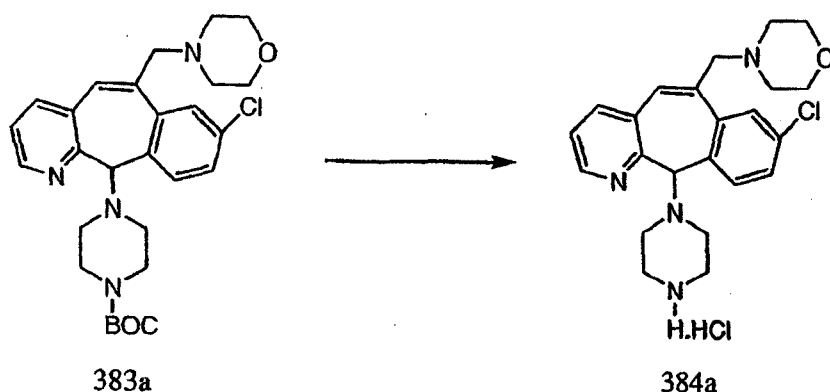
于制备例 42, 步骤 D 化合物 (369) (0.5 克, 0.96 毫摩尔) /CH₃CN (80 毫升) 溶液中加入哌嗪 (0.25 克, 2.88 毫摩尔) 和 2,6-双(二甲基)-1-甲基哌啶 (0.597 克, 3.84 毫摩尔)。将所得溶液在室温下搅拌 4 小时, 浓缩干并用 CH₂Cl₂/NaHCO₃ 萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水并在硅胶上用 3% MeOH/97% CH₂Cl₂ 洗脱以柱层析法纯化而得 2 种异构物的产物 (0.28 克, 57% 产率)。在手性 AD 柱上以 HPLC 分离这两种异构物而得纯化合物 (382a) (异构物 1) (0.136 克, MH⁺ = 510.3) 和化合物 (382b) (异构物 2) (0.14 克, MH⁺ = 510.3)。

制备例 45A. 化合物 (383a) 和 (383b) 的制备

于制备例 42, 步骤 D 化合物 (369) (1.2 克, 2.31 毫摩尔) /CH₃CN (100 毫升) 溶液中加入吗啉 (0.8 克, 9.23 毫摩尔) 和 2,6-双(二甲基)-1-甲基哌啶 (0.597 克, 3.84 毫摩尔)。将所得溶液在室温下搅拌 4 小时, 浓缩干并用 CH₂Cl₂/NaHCO₃ 萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水并在硅胶上用 3% MeOH/97% CH₂Cl₂ 洗脱以柱层析法纯化而得 2 种异构物的产物 (0.28 克, 57% 产率)。在手性 AD 柱上以 HPLC 分离这两种异构物而得纯化合物 (383a) (异构物 1) (0.136 克, MH⁺ = 510.3) 和化合物 (383b) (异构物 2) (0.14 克, MH⁺ = 510.3)。

基)-1-甲基哌啶(1.9克, 12.24毫摩尔)。将所得溶液在室温下搅拌过夜并浓缩干, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaHCO}_3$ 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水并在硅胶上用 1% NH_3 - $\text{MeOH}/99\%$ CH_2Cl_2 洗脱以柱层析法纯化而得两种异构物的产物(1.1克, 82%产率)。将这两种异构物在手性 AD 管柱上以 HPLC 分离而得纯化合物(383a)(异构物 1)(0.24克, $\text{MH}^+ = 425.1$)和化合物(383b)(异构物 2)(0.112克, $\text{MH}^+ = 425.1$)。

B. 化合物(384a)的制备

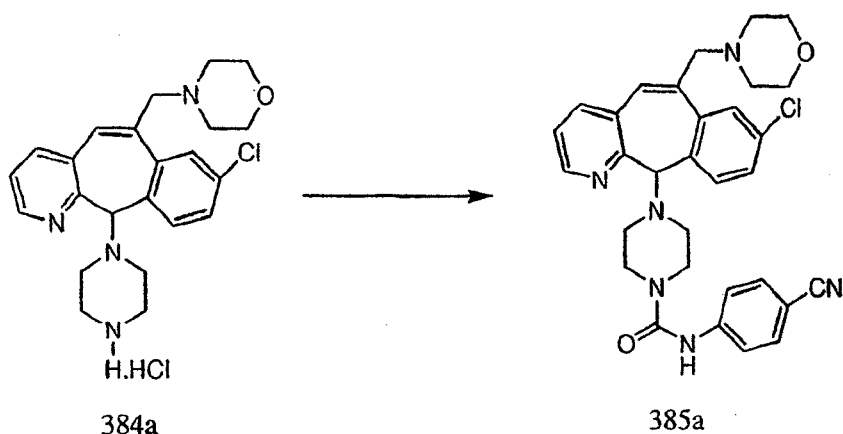


将步骤 A 化合物(383a)(0.19克, 0.37毫摩尔)在 4M HCl /二氧杂环己烷(25毫升)中的溶液置于室温下搅拌 2.5 小时后浓缩干而得化合物(384a)(0.194克, $\text{MH}^+ = 411.1$)。

以类似上述的方式用步骤 A 化合物(383b)起始制备化合物(384b)。

实施例 175

化合物 (385a) 和 (385b) 的制备

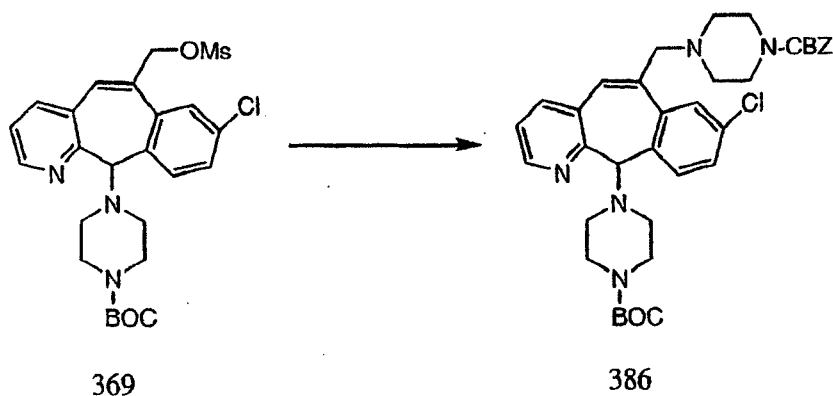


于上面制备例 45, 步骤 B 化合物 (384a) (0.05 克, 0.11 毫摩尔) / 无水 CH_2Cl_2 (5 毫升) 溶液内加入三乙胺 (0.036 克, 0.36 毫摩尔) 和 4-氰基苯基异氰酸酯 (0.018 克, 0.173 毫摩尔)。将所得溶液置于室温氮气下搅拌 4 小时并浓缩干, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{NaHCO}_3$ 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水并蒸发干而得化合物 (385a) (异构物 1) (0.06 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 555.4$)。

用制备例 45, 步骤 B 化合物 (384b) 起始并以上述相同方式反应制得化合物 (385b) (异构物 2) ($\text{MH}^+ = 555.4$)。

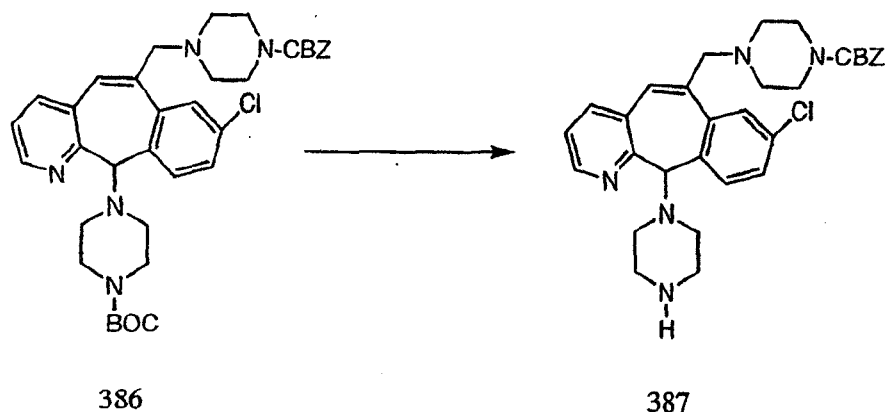
制备例 46

A. 化合物 (386) 的制备



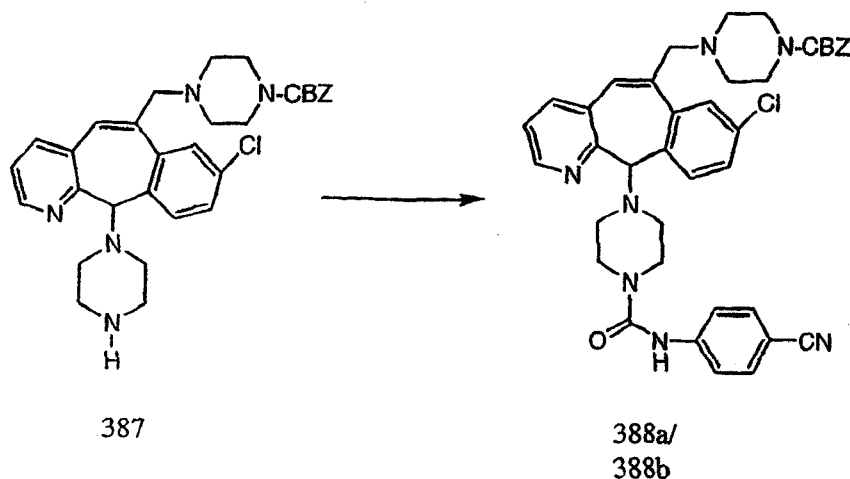
于上面制备例 42, 步骤 D 化合物 (369) (3.0 克, 5.77 毫摩尔)/CH₃CN (150 毫升) 溶液内加入 2,6-双(二甲基)-1-甲基哌啶 (7.16 克, 16.16 毫摩尔) 和 苯甲基-1-哌嗪羧酸酯 (7.61 克, 34.62 毫摩尔)。将所得溶液搅拌过夜, 浓缩干, 接着用 CH₂Cl₂-NaHCO₃ 萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水, 浓缩干并于硅胶上以柱层析法用 1% NH₃-MeOH/99% CH₂Cl₂ 接着 30% EtOAc/70% 己烷洗脱纯化而得标题产物化合物 (386) (1.24 克, 67% 产率: MH⁺ = 644.2)。

B. 化合物 (387) 的制备



将上面步骤 A 化合物 (386) (0.5 克, 0.77 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (50 毫升) 中的溶液置于室温下搅拌 2 小时。然后将该溶液倒在冰上并用 1N NaOH 溶液予以碱化, 接着用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并有机层用 Na₂SO₄ 脱水并浓缩干而得化合物 (387) (0.43 克, 100% 产率: MH⁺ = 544.5)。

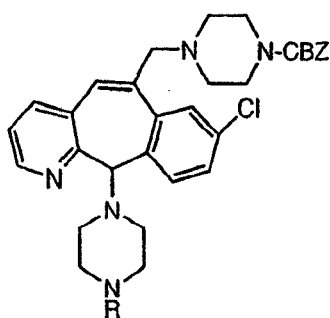
C. 化合物 (388a) 和 (388b) 的制备



用上面步骤 B 化合物 (387) 以类似对实施例 175 所述方式反应制得两种异构物的混合物 (0.102 克, 55% 产率)。进一步的分离是以 HPLC, 使用手性 AD 柱而得纯化合物 (388a) (异构物 1) (0.05 克, $MH^+ = 688.2$) 和化合物 (388b) (异构物 2) (0.048 克, $MH^+ = 688.2$)。

实施例 176 - 177

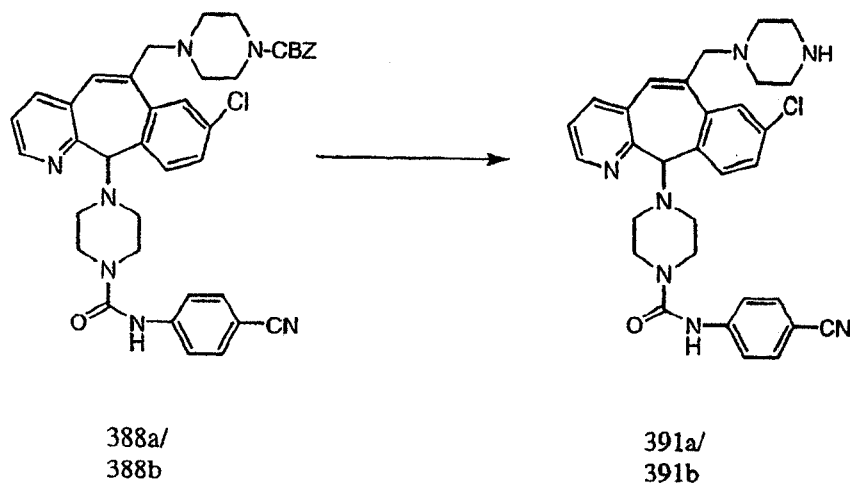
将制备例 46, 步骤 B 的化合物 (387) 按类似实施例 175 所述方式使用下表所示适宜异氰酸酯反应而制得下列化合物:



实施例#	程序	R =	化合物#	物理数据
176	实施例 175		389 异构物 1	MS $MH^+ = 688$
177	实施例 175		390 异构物 2	MS $MH^+ = 688$

实施例 178

化合物 (391a) 和 (391b) 的制备

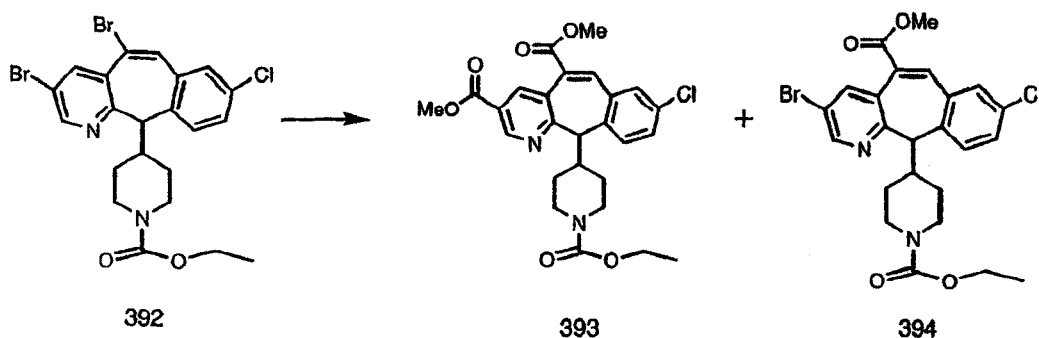


于制备例 46, 步骤 C 化合物 (388a) (0.05 克, 0.086 毫摩尔)/CH₃CN (1 毫升) 溶液内在 0℃ 下加入碘三甲基硅烷 (0.05 毫升, 0.343 毫摩尔)。将所得溶液在 0℃ 下搅拌 1 小时并浓缩干。将剩余物倒在 1N HCl 中, 接着用乙醚萃取。然后将水层用 10% NH₄OH 溶液碱化并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水并浓缩干而得化合物 (391a) (异构物 1) (0.02 克, 42.5% 产率, MH⁺ = 554.1)。

用制备例 46, 步骤 C 化合物 (388b) 起始并以上述相同方式反应制得化合物 (391b) (异构物 2) (MH⁺ = 554.1)。

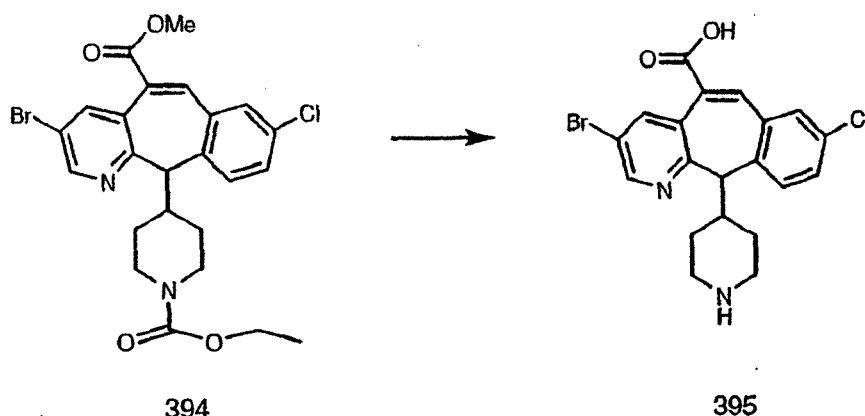
制备例 47

A. 化合物 (394)



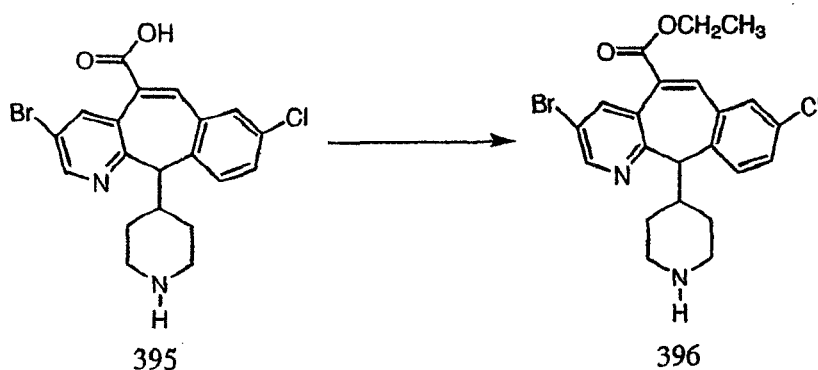
于根据在 The Journal of Medicinal Chemistry (1998), 41(10), 1563 中的程序制得的化合物 (392) (5.0 克, 9.24 毫摩尔) 在 MeOH (20 毫升) 和甲苯 (50 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加三苯基膦 (1.21 克, 4.62 毫摩尔), DBU (1.90 克, 12.48 毫摩尔) 和氯化钯 (0.16 克, 0.92 毫摩尔)。将所得溶液置于 80℃ 下搅拌 6 小时后, 在室温下搅拌过夜。之后, 将溶液浓缩干而得两种产物。合意产物在常相硅胶上用 30% EtOAc/70% 己烷洗脱以柱层析法纯化而得白色固体化合物 (394) (2.24 克, 47% 产率, $MH^+ = 521.1$)。

B. 化合物 (395) 的制备



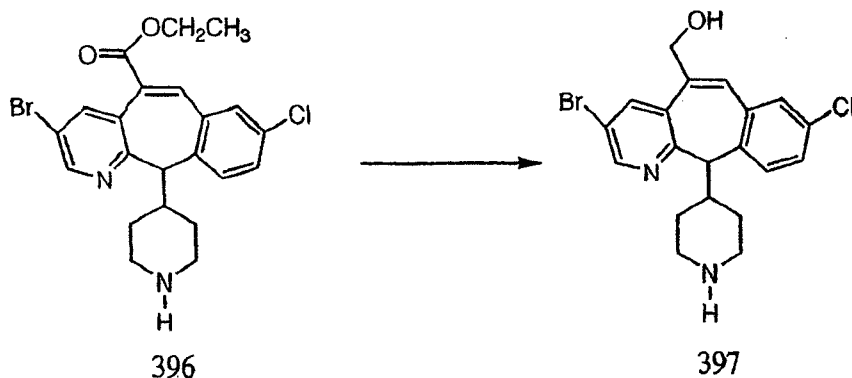
将上面步骤 A 化合物 (394) (2.38 克, 4.58 毫摩尔) / 浓 HCl (40 毫升) 溶液加热回流过夜。然后将该溶液在室温下冷却并用 NH_4OH 溶液予以碱化, 接着用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤及浓缩干而得白色固体化合物 (395) (1.03 克, 52% 产率, $MH^+ = 435.1$)。

C. 化合物 (396) 的制备



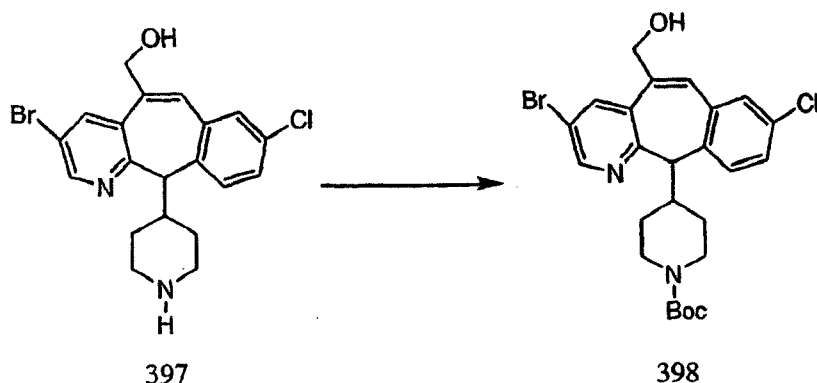
于步骤 B 化合物 (395) (1.03 克, 2.37 毫摩尔) / EtOH (50 毫升, 200 酒度 (proof)) 溶液中在室温下鼓泡通入无水 CH_2Cl_2 气体 5 分钟。然后在 60°C 下加热该溶液 30 分钟, 冷却到室温及浓缩干而得化合物 (396) (1.1 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 463.1$)。

D. 化合物 (397) 的制备



于步骤 C 化合物 (396) (1.09 克, 2.19 毫摩尔) / THF (10 毫升) 溶液中在 0°C 下滴加入 DIBAL/甲苯 (11.0 毫升, 10.95 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜后, 用 H_2O 骤止并浓缩干而得淡棕色固体化合物 (397) (1.2 克, 100% 产率, $\text{MH}^+ = 421.1$)。

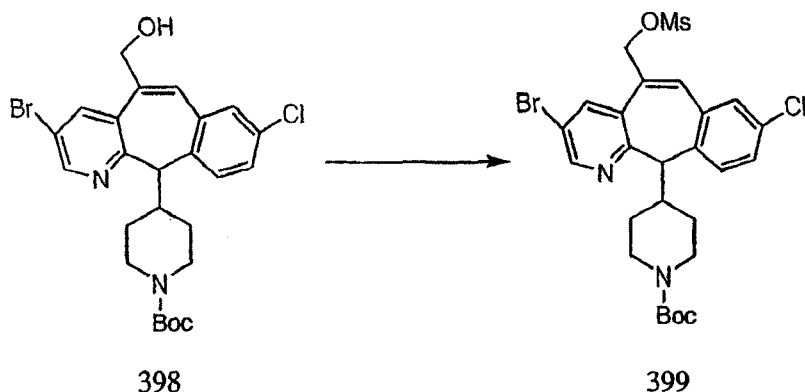
E. 化合物 (398) 的制备



于步骤 D 化合物 (397) (0.92 克, 2.19 毫摩尔) 在 50% MeOH/1% H_2O (50 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 加入 Boc 酐 (0.95 克, 4.38 毫摩尔)。将所得溶液调整到 $\text{pH} = 9$ 并在室温下搅拌 4 小时后, 浓缩干, 接着用 CH_2Cl_2 - H_2O 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及浓缩干

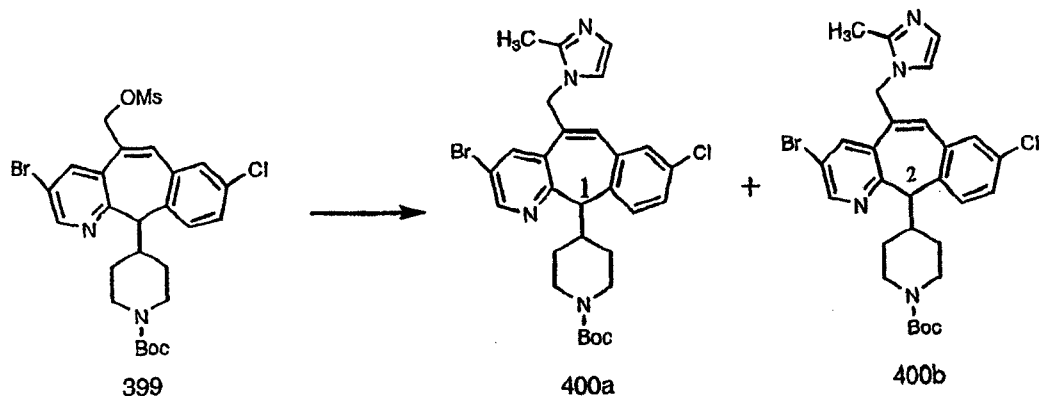
而得淡棕色固体化合物 (398) (0.91 克, 80% 产率, $MH^+ = 521.1$)。

E. 化合物 (399) 的制备



于步骤 E 化合物 (398) (0.91 克, 1.75 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (10 毫升) 溶液中加入三乙胺 (0.73 毫升, 5.25 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.3 克, 2.62 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜后, 用 $NaHCO_3$ 溶液洗涤, 以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及浓缩干而得甲烷磺酸酯, 为淡黄色固体化合物 (399) (0.94 克, 90% 产率)。

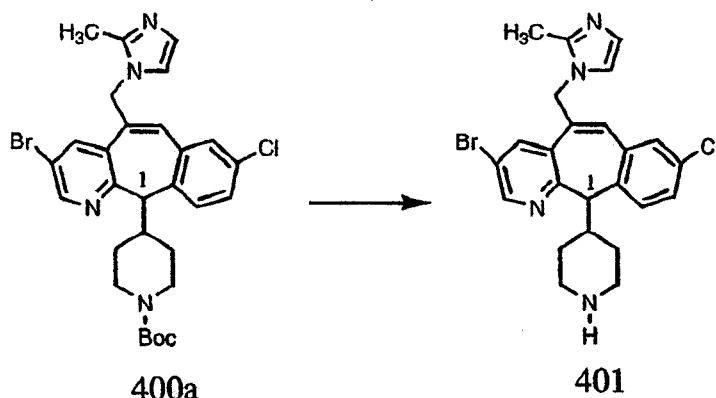
G. 化合物 (400a) 和 (400b) 的制备



于步骤 F 化合物 (399) (0.93 克, 1.60 毫摩尔) / DMF (10 毫升) 溶液在氮气下加入 2-甲基咪唑 (0.19 克, 2.3 毫摩尔) 和 NaH (0.037 克)。在室温下搅拌所得溶液 15 分钟后, 在 $90^\circ C$ 下搅拌 3 小时。然后将溶液冷却到室温并浓缩干, 接着用 CH_2Cl_2 - $NaHCO_3$ 萃取。将合并有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤, 浓缩并在常相硅胶上用 5% $MeOH-NH_3/95\%$ CH_2Cl_2 洗脱以柱层析法纯化而得淡红色固体两种异构物的混合物 (0.39

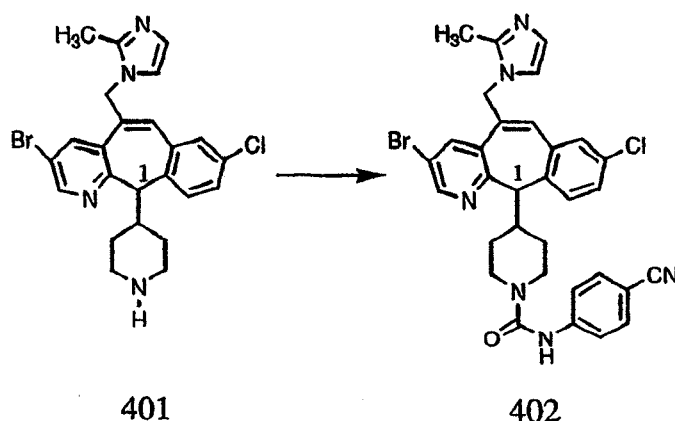
克, 42%产率, $MH^+ = 585.1$)。将该两种异构物以制备型 HPLC, 使用手性 AD 柱, 用 15% IPA/85%己烷/0.2% DEA 洗脱分离而得淡棕色固体化合物 (400a) (异构物 1) (0.10 克, 11%产率) 及白色固体化合物 (400b) (异构物 2) (0.10 克, 11%产率)。

H. 化合物 (401) 的制备

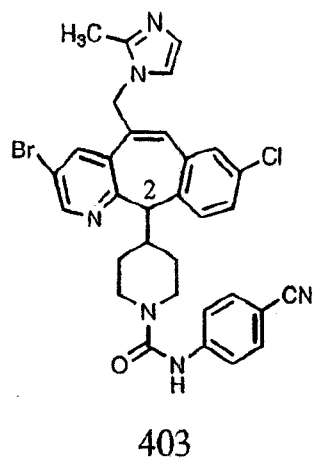


将上面步骤 G 化合物 (400a) (异构物 1) (0.07 克, 0.12 毫摩尔) 在 4M HCl/二氧杂环己烷 (3 毫升) 中的溶液置于室温下搅拌 3 小时后, 浓缩干而得白色固体化合物 (401) (0.06 克, 100%产率)。

I. 化合物 (402) 的制备



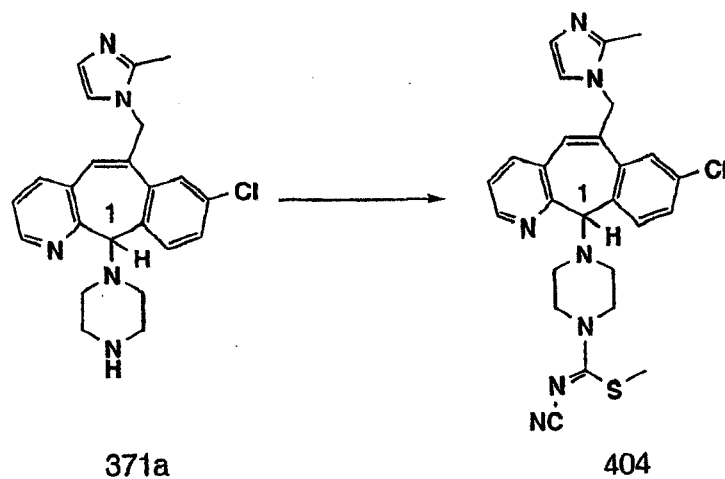
于上面步骤 H 化合物 (401) (0.057 克, 0.12 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (5 毫升) 溶液中在氮气下加入三乙胺 (0.026 克, 0.20 毫摩尔) 和 4-氰基苯基异氰酸酯 (0.019 克, 0.13 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜后用 CH_2Cl_2 - $NaHCO_3$ 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 浓缩干而得白色固体化合物 (402) (异构物 1) (0.053 克, 70%产率: $MH^+ = 629.3$)。



将化合物 (400b) 按上面步骤 H 和 I 的类似方式反应而得化合物 (403) (异构物 2) (0.059 克, 79% 产率, $MH^+ = 629.3$)

制备例 48

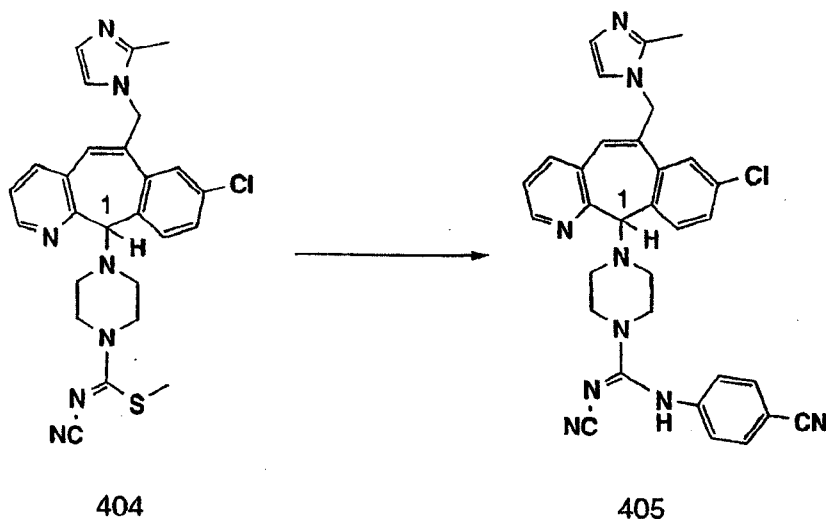
化合物 (404)



将制备例 42, 步骤 F 化合物 (371a) (异构物 1) (70 毫克, 0.17 毫摩尔) 溶解在 1 毫升乙醇和 50 微升三乙胺中。加入二甲基-N-氰亚氨基硫代碳酸酯 (cyanimidothiuronate) (45 毫克, 0.29 毫摩尔) 并在 85℃ 下搅拌反应混合物 24 小时。减压蒸掉乙醇并在硅胶上用 5% 甲醇-氯/二氯甲烷层析分离该产物而得 47 毫克标题产物化合物 (404) (FABMS $M + 1 = 504$)。

实施例 179

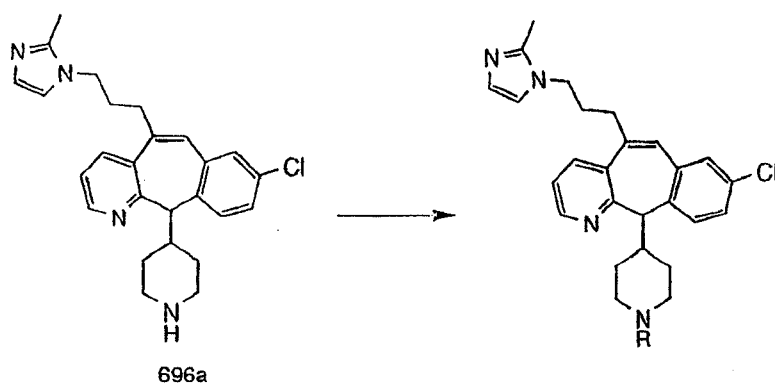
化合物 (405) 的制备



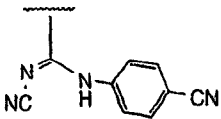
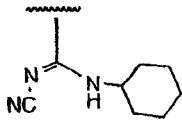
于对氰基苯胺 (53 毫克, 0.45 毫摩尔) / 1 毫升 N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入氢化钠 (18 毫克, 0.45 毫摩尔)。在无水氮气氛下搅拌 1/2 小时后, 加入上面制备例 48 化合物 (404) (异构物 1) (40 毫克, 0.08 毫摩尔) 并在 55℃ 下搅拌反应混合物 4 小时。将反应混合物冷却到环境温度并加到盐水中。用二氯甲烷萃取粗产物三次。将萃取液浓缩并在硅胶上用 5% 甲醇-氨/二氯甲烷将粗产物层析分离而得 17.6 毫克标题产物化合物 (405) FABMS $M+1=574.1$ 。

实施例 180 和 181

化合物 (407) 和 (408) 的制备

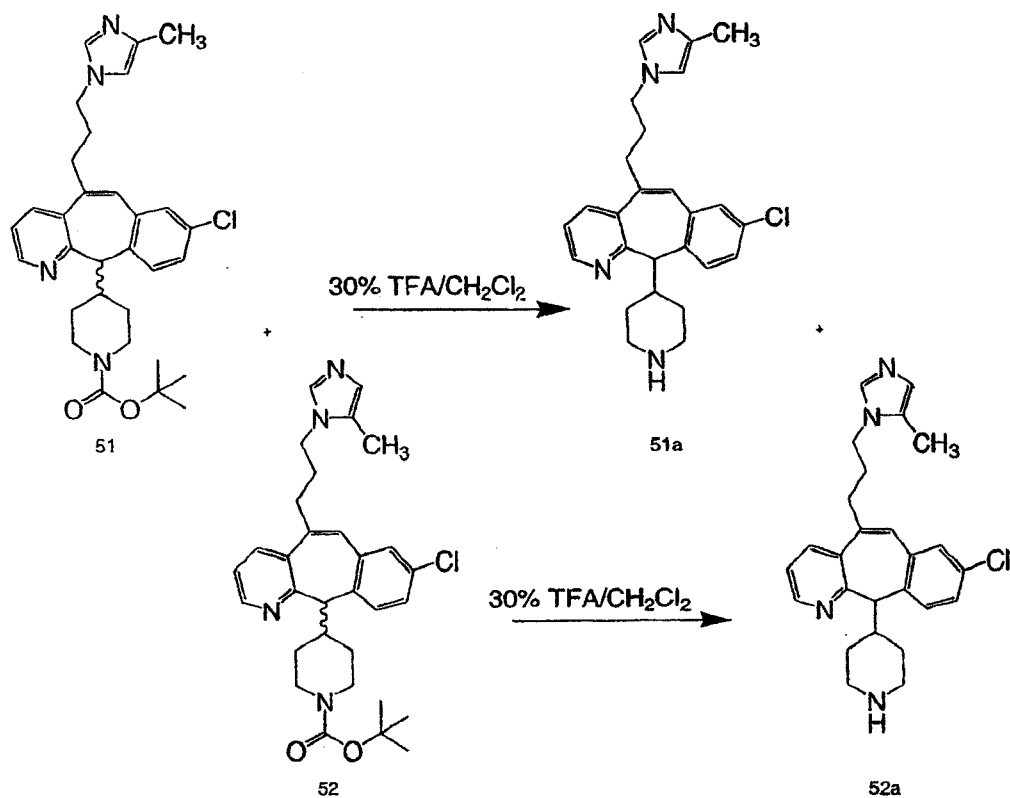


于制备例 59, 步骤 B 化合物 (696a) 按制备例 48 和实施例 179 的相同方式代以适宜的 R 试剂反应而得下列化合物。

实施例#	R =	化合物#	物理数据
180		407	FABMS MH ⁺ =601.1
181		408	FABMS MH ⁺ =531.1

制备例 49

化合物 (51a) 和 (52a)



将实施例 11, 步骤 A 化合物 (51) 和 (52) 与 TFA 在 CH_2Cl_2 中反应而得化合物 (51a) 和 (52a)。

化合物库制备 (Library Preparation)

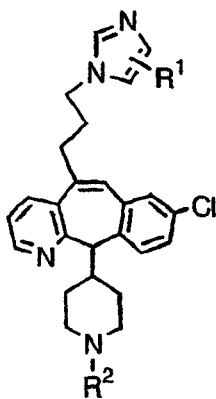


图 1

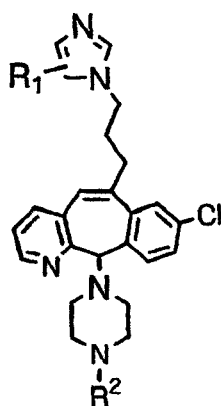
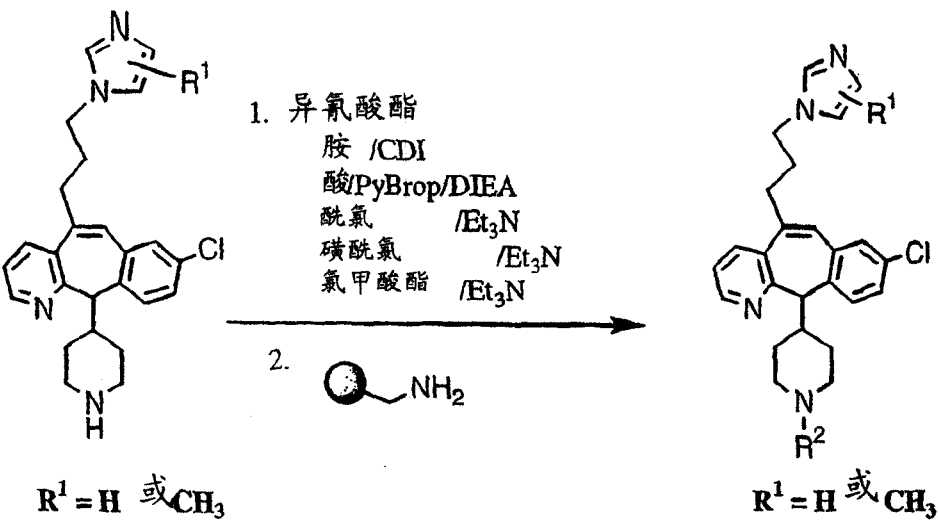


图 2

以溶液相并行合成制备一库的化合物。这些化合物的通式结构示于上面图 1 之中。咪唑环上的 R^1 基可为 H 或 CH_3 , 哌啶所含 N-1 上的 R^2 在库中是变异的。

库化合物是使用得自制备例 4 的化合物 (29) 或来自上面制备例 49 的化合物 (51a) 和 (52a) 作为模版制备, 如流程 A 中所示的。合成是在试管内通过将化合物 (29), (51a) 和 (52a) 与多当量的多种异氰酸酯, 胺, 酸, 酰氯, 磺酰氯和氯甲酸酯在二氯甲烷或氯仿中反应而起始的。当合意产物为脒时, 该反应可以直接使用异氰酸酯而进行, 或另外方式, 用 CDI 处理胺数小时后, 用所得溶液处理所述模版过夜。在使用酸时, 该反应是在偶合剂例如 PyBrop 和碱例如 DIEA 存在下进行过夜。当使用酰氯, 磺酰氯或氯甲酸酯时, 该反应典型地是在三乙胺的存在下进行。于反应之后, 在反应试管中加入超量的聚苯乙烯氨基甲基树脂, 并使反应静置过夜。此时, 将每一试管都滤经 Bio-Rad Poly-Prep 层析柱而进入另一试管中, 并用二氯甲烷和 MeOH 洗该树脂。将合并滤液以旋转蒸发器蒸发浓缩。然后将每一试管内的剩余物溶在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (50/50, 含 1% TFA) 中并以 Gilson 215 Liquid Handling-HPLC 系统纯化而得纯产物。将产物以质谱法鉴定。以这种方式制得的库化合物皆列于表 1 与表 2 之中。

流程 A



以 Gilson Auto-Separation System
生物学检定
进一步纯化

实施例 182 - 283

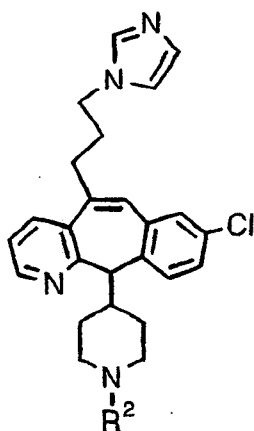
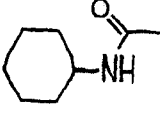
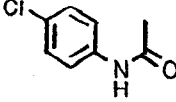
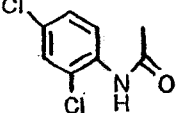
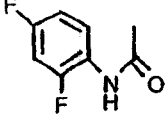
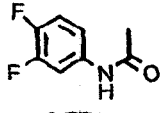
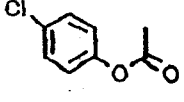
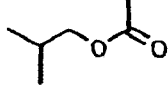
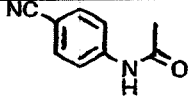
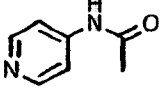
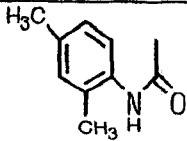
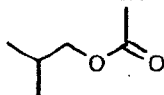
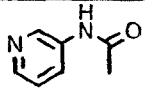
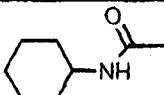
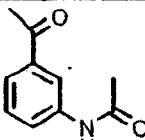
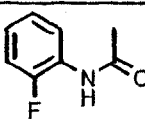
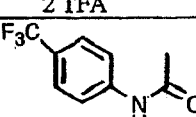
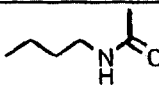
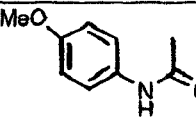
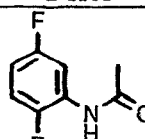
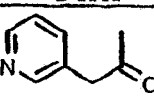
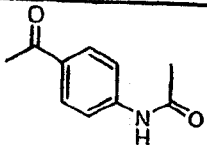
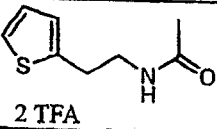
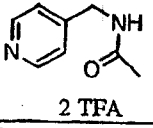
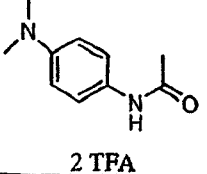
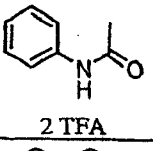
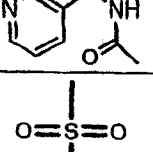
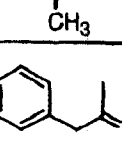
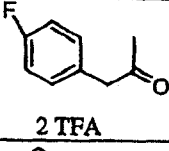
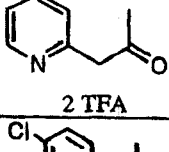
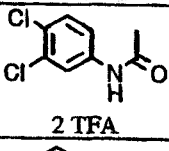
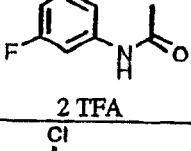
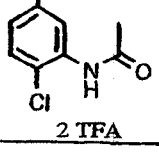


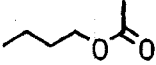
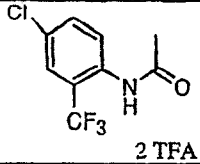
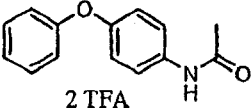
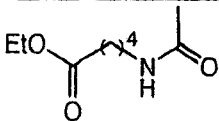
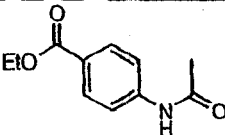
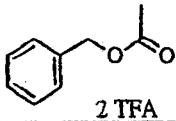
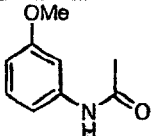
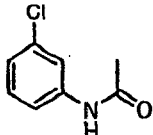
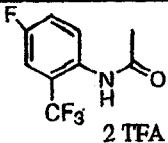
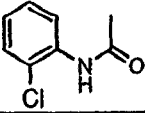
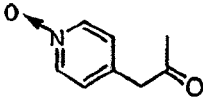
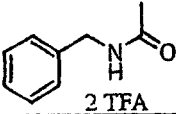
表 1

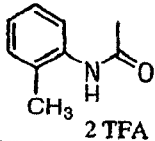
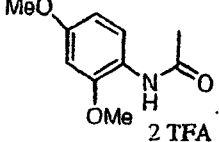
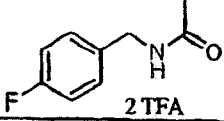
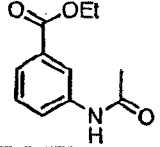
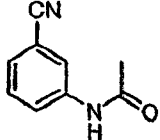
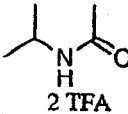
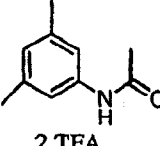
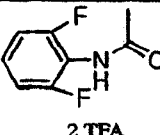
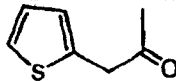
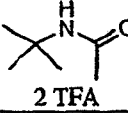
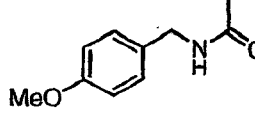
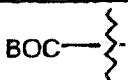
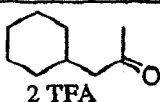
实施例#	R ²	化合物#	物理数据
182	 2 TFA	409	质谱 MH ⁺ =552
183	 2 TFA	410	质谱 MH ⁺ =556
184	 2 TFA	411	质谱 MH ⁺ =571
185	 2 TFA	412	质谱 MH ⁺ =538
186	 2 TFA	413	质谱 MH ⁺ =568
187	 2 TFA	414	质谱 MH ⁺ =557

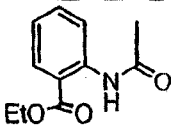
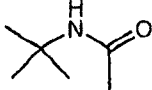
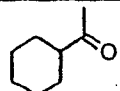
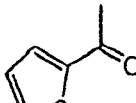
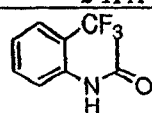
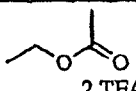
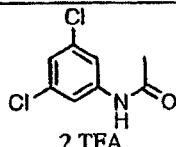
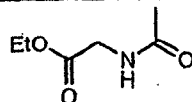
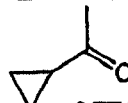
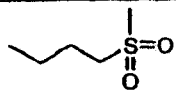
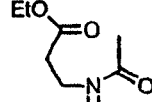
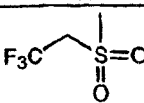
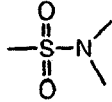
188	 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCCCCC1</chem> 2 TFA	415	质谱 $MH^+ = 544$
189	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1</chem> 2 TFA	416	质谱 $MH^+ = 572$
190	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)cc(Cl)c1</chem> 2 TFA	417	质谱 $MH^+ = 606$
191	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)cc(F)c1</chem> 2 TFA	418	质谱 $MH^+ = 574$
192	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(F)cc1</chem> 2 TFA	419	质谱 $MH^+ = 574$
193	 <chem>CC(=O)Oc1ccc(Cl)cc1</chem> 2 TFA	420	质谱 $MH^+ = 573$
194	 <chem>CC(=O)OCC(C)C</chem>	421	质谱 $MH^+ = 519$
195	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(N#C)cc1</chem> 2 TFA	422	质谱 $MH^+ = 563$
196	 <chem>CC(=O)Nc1ccncc1</chem> 3 TFA	423	质谱 $MH^+ = 539$

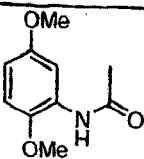
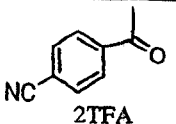
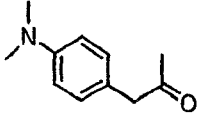
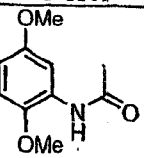
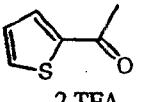
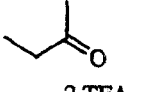
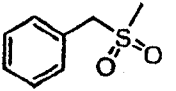
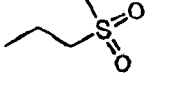
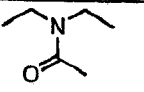
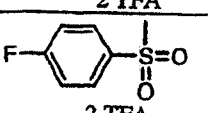
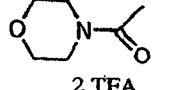
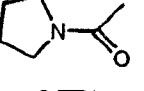
197	 <chem>CC(=O)Nc1cc(C)c(C)cc1</chem> 2 TFA	424	质谱 $MH^+ = 566$
198	 <chem>CC(=O)OCC(C)C</chem> 2 TFA	425	质谱 $MH^+ = 505$
199	 <chem>CC(=O)Nc1ccccn1</chem> 3 TFA	426	质谱 $MH^+ = 539$
200	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem> 2 TFA	427	质谱 $MH^+ = 544$
201	 <chem>CC(=O)Nc1cccc(C(=O)C)c1</chem> 2 TFA	428	质谱 $MH^+ = 580$
202	 <chem>CC(=O)Nc1ccccc1F</chem> 2 TFA	429	质谱 $MH^+ = 556$
203	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem> 2 TFA	430	质谱 $MH^+ = 606$
204	 <chem>CC(=O)NCCC</chem> 2 TFA	431	质谱 $MH^+ = 518$
205	 <chem>CC(=O)Nc1ccc(OC)cc1</chem> 2 TFA	432	质谱 $MH^+ = 568$
206	 <chem>CC(=O)Nc1cc(F)c(F)cc1</chem> 2 TFA	433	质谱 $MH^+ = 574$
207	 <chem>CC(=O)Nc1ccccn1</chem> 3 TFA	434	质谱 $MH^+ = 538$

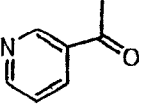
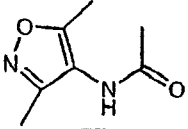
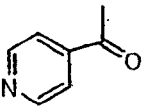
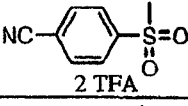
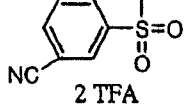
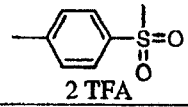
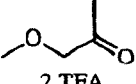
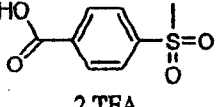
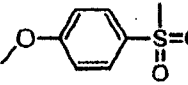
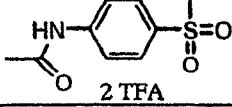
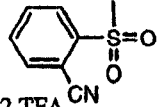
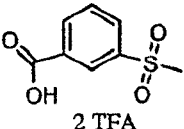
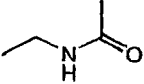
208	 2 TFA	435	质谱 $MH^+=580$
209	 2 TFA	436	质谱 $MH^+=572$
210	 2 TFA	437	质谱 $MH^+=553$
211	 2 TFA	438	质谱 $MH^+=581$
212	 2 TFA	439	质谱 $MH^+=538$
213	 2 TFA	440	质谱 $MH^+=553$
214	 2 TFA	441	质谱 $MH^+=497$
215	 2 TFA	442	质谱 $MH^+=555$
216	 2 TFA	443	质谱 $MH^+=538$
217	 2 TFA	444	质谱 $MH^+=606$
218	 2 TFA	445	质谱 $MH^+=556$
219	 2 TFA	446	质谱 $MH^+=606$

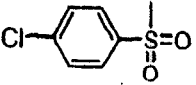
220		447	质谱 $MH^+=519$
221		448	质谱 $MH^+=640$
222		449	质谱 $MH^+=630$
223		450	质谱 $MH^+=604$
224		451	质谱 $MH^+=610$
225		452	质谱 $MH^+=553$
226		453	质谱 $MH^+=568$
227		454	质谱 $MH^+=572$
228		455	质谱 $MH^+=624$
229		456	质谱 $MH^+=572$
230		457	质谱 $MH^+=554$
231		458	质谱 $MH^+=552$

232		459	质谱 $MH^+=552$
233		460	质谱 $MH^+=598$
234		461	质谱 $MH^+=570$
235		462	质谱 $MH^+=610$
236		463	质谱 $MH^+=563$
237		464	质谱 $MH^+=504$
238		465	质谱 $MH^+=566$
239		466	质谱 $MH^+=574$
240		467	质谱 $MH^+=543$
241		468	质谱 $MH^+=518$
242		469	质谱 $MH^+=582$
243		470	质谱 $MH^+=519$
244		471	质谱 $MH^+=543$

245		472	质谱 $MH^+=610$
246		473	质谱 $MH^+=518$
247	 2 TFA	474	质谱 $MH^+=529$
248	 2 TFA	475	质谱 $MH^+=513$
249		476	质谱 $MH^+=606$
250	 2 TFA	477	质谱 $MH^+=491$
251	 2 TFA	478	质谱 $MH^+=606$
252		479	质谱 $MH^+=548$
253	 2 TFA	480	质谱 $MH^+=487$
254		481	质谱 $MH^+=539$
255		482	质谱 $MH^+=562$
256		483	质谱 $MH^+=565$
257		484	质谱 $MH^+=526$

258	 2 TFA	485	质谱 $MH^+=598$
259	 2 TFA	486	质谱 $MH^+=548$
260	 2 TFA	487	质谱 $MH^+=580$
261	 2 TFA	488	质谱 $MH^+=598$
262	 2 TFA	489	质谱 $MH^+=529$
263	 2 TFA	490	质谱 $MH^+=475$
264	 2 TFA	491	质谱 $MH^+=573$
265	 2 TFA	492	质谱 $MH^+=525$
266	 2 TFA	493	质谱 $MH^+=518$
267	 2 TFA	494	质谱 $MH^+=577$
268	 2 TFA	495	质谱 $MH^+=532$
269	 2 TFA	496	质谱 $MH^+=516$

270	 3 TFA	497	质谱 $MH^+=524$
271	 2 TFA	498	质谱 $MH^+=557$
272	 3 TFA	499	质谱 $MH^+=524$
273	 2 TFA	500	质谱 $MH^+=584$
274	 2 TFA	501	质谱 $MH^+=584$
275	 2 TFA	502	质谱 $MH^+=573$
276	 2 TFA	503	质谱 $MH^+=491$
277	 2 TFA	504	质谱 $MH^+=603$
278	 2 TFA	505	质谱 $MH^+=589$
279	 2 TFA	506	质谱 $MH^+=616$
280	 2 TFA	507	质谱 $MH^+=584$
281	 2 TFA	508	质谱 $MH^+=603$
282	 2 TFA	509	质谱 $MH^+=490$

283	 2 TFA	510	质谱 $MH^+=593$
-----	--	-----	---------------

实施例 284 - 377

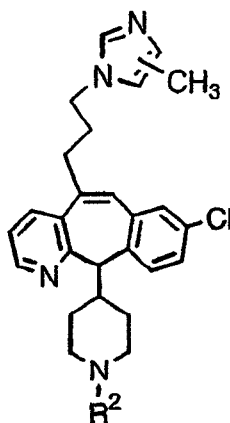
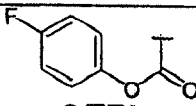
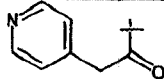
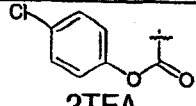
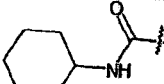
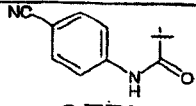
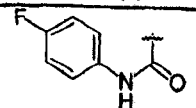
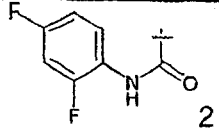
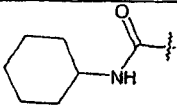
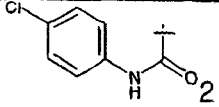
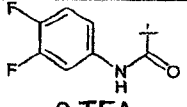
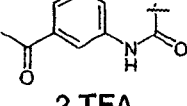
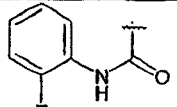
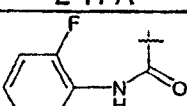
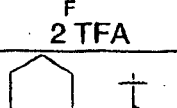
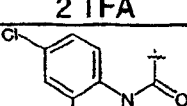
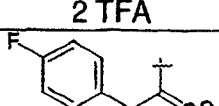
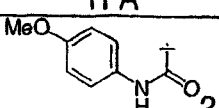
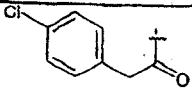
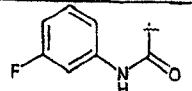
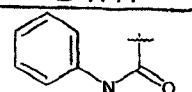
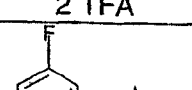
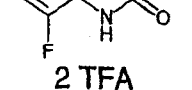
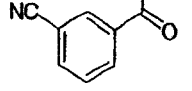
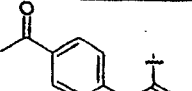
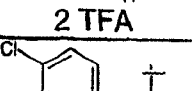
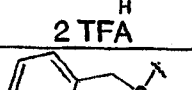
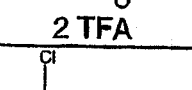


表 2

实施例 #	R ²	化合物 #	MH ⁺
284	 2 TFA	511	571
285	 3 TFA	512	552
286	 2 TFA	513	587
287		514	558
288	 2 TFA	515	577
289	 2 TFA	516	570

290	 TFA	517	588
291	 2 TFA	518	558
292	 TFA	519	586
293	 2 TFA	520	588
294	 2 TFA	521	594
295	 2 TFA	522	570
296	 2 TFA	523	588
297	 2 TFA	524	559
298	 2 TFA	525	620
299	 TFA	526	569
300	 TFA	527	582

301	 2 TFA	528	585
302	 2 TFA	529	570
303	 2 TFA	530	552
304	 2 TFA	531	588
305	 2 TFA	532	562
306	 2 TFA	533	594
307	 2 TFA	534	620
308	 2 TFA	535	587
309	 2 TFA	536	586
310	 TFA	537	595

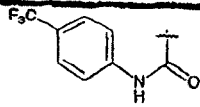
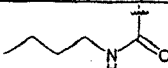
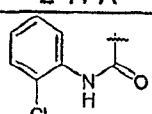
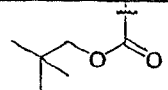
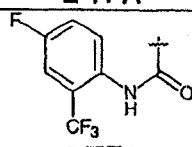
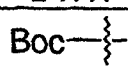
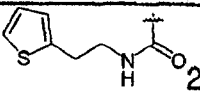
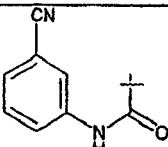
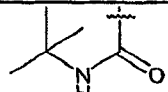
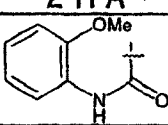
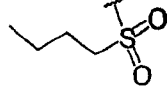
311	 2 TFA	538	620
312	 2 TFA	539	532
313	 2 TFA	540	586
314	 2 TFA	541	547
315	 2 TFA	542	638
316	 Boc—	543	533
317	 TFA	544	586
318	 2 TFA	545	577
319	 2 TFA	546	532
320	 2 TFA	547	582
321	 2 TFA	548	553

表 2 (续)

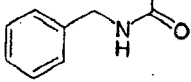
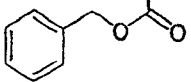
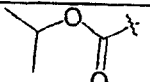
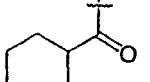
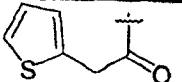
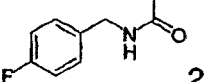
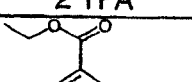
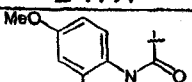
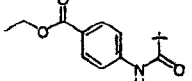
322	 2 TFA	549	566
323	 2 TFA	550	567
324	 2 TFA	551	519
325	 2 TFA	552	543
326	 2 TFA	553	557
327	 2 TFA	554	584
328	 2 TFA	555	620
329	 2 TFA	556	624
330	 2 TFA	557	612
331	 2 TFA	558	624

表 2 (续)

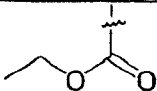
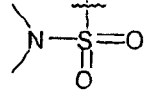
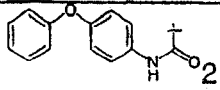
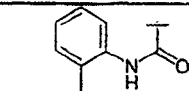
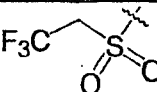
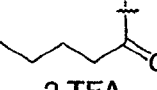
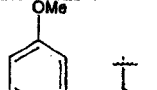
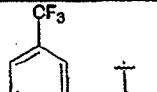
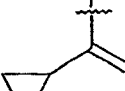
332	 2 TFA	559	505
333	 2 TFA	560	540
334	 TFA	561	644
335	 2 TFA	562	539
336	 2 TFA	563	624
337	 2 TFA	564	579
338	 2 TFA	565	517
339	 2 TFA	566	582
340	 2 TFA	567	620
341	 2 TFA	568	501

表 2 (续)

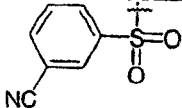
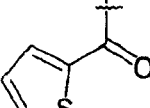
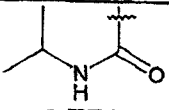
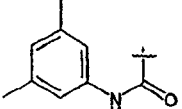
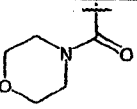
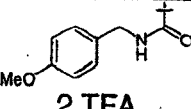
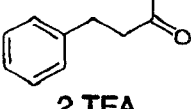
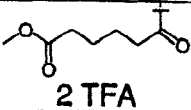
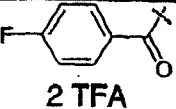
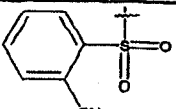
342	 2 TFA	569	598
343	 2 TFA	570	543
344	 2 TFA	571	518
345	 2 TFA	572	580
346	 2 TFA	573	546
347	 2 TFA	574	596
348	 2 TFA	575	565
349	 2 TFA	576	575
350	 2 TFA	577	555
351	 2 TFA	578	598

表 2 (续)

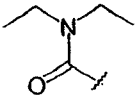
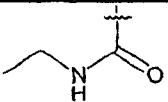
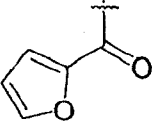
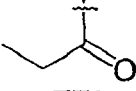
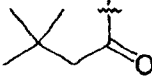
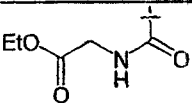
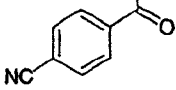
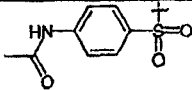
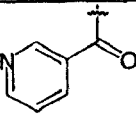
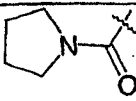
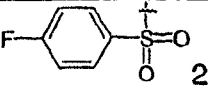
352	 2 TFA	579	532
353	 2 TFA	580	504
354	 2 TFA	581	527
355	 2 TFA	582	489
356	 2 TFA	583	531
357	 2 TFA	584	562
358	 2 TFA	585	562
359	 2 TFA	586	630
360	 3 TFA	587	538
361	 2 TFA	588	530
362	 TFA	589	591

表 2 (续)

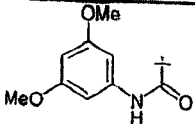
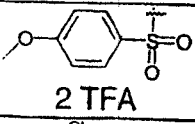
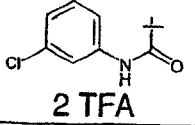
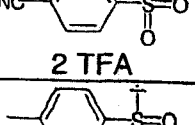
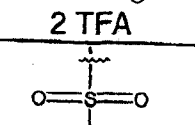
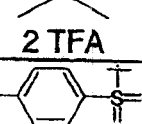
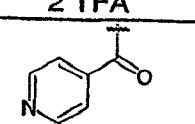
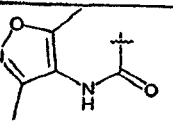
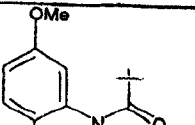
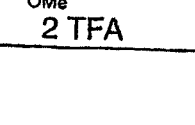
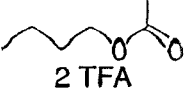
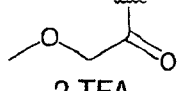
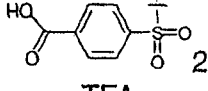
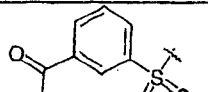
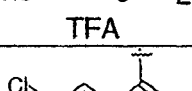
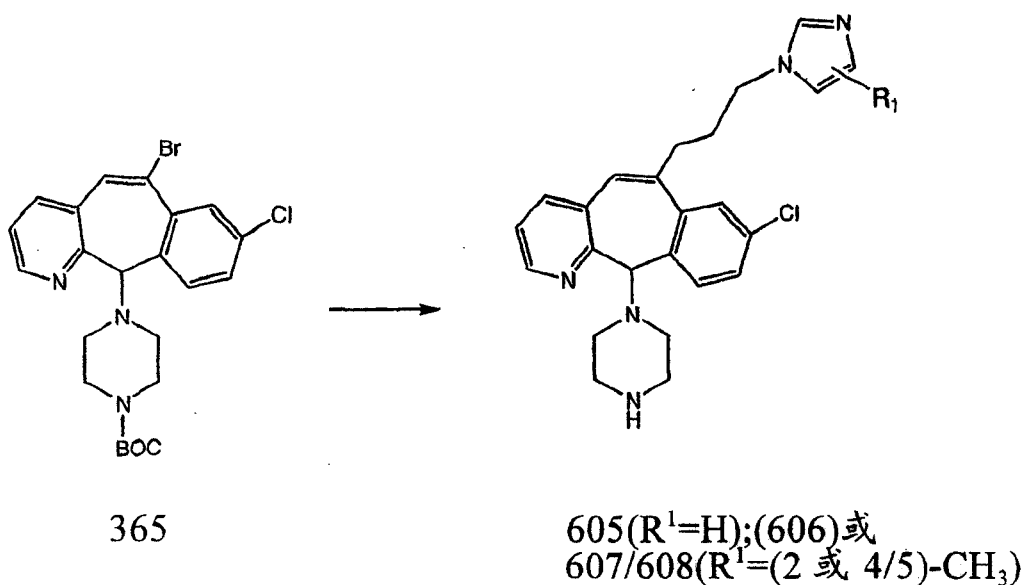
363	 2 TFA	590	612
364	 2 TFA	591	603
365	 2 TFA	592	620
366	 2 TFA	593	598
367	 2 TFA	594	587
368	 2 TFA	595	539
369	 2 TFA	596	607
370	 3 TFA	597	538
371	 2 TFA	598	571
372	 2 TFA	599	612

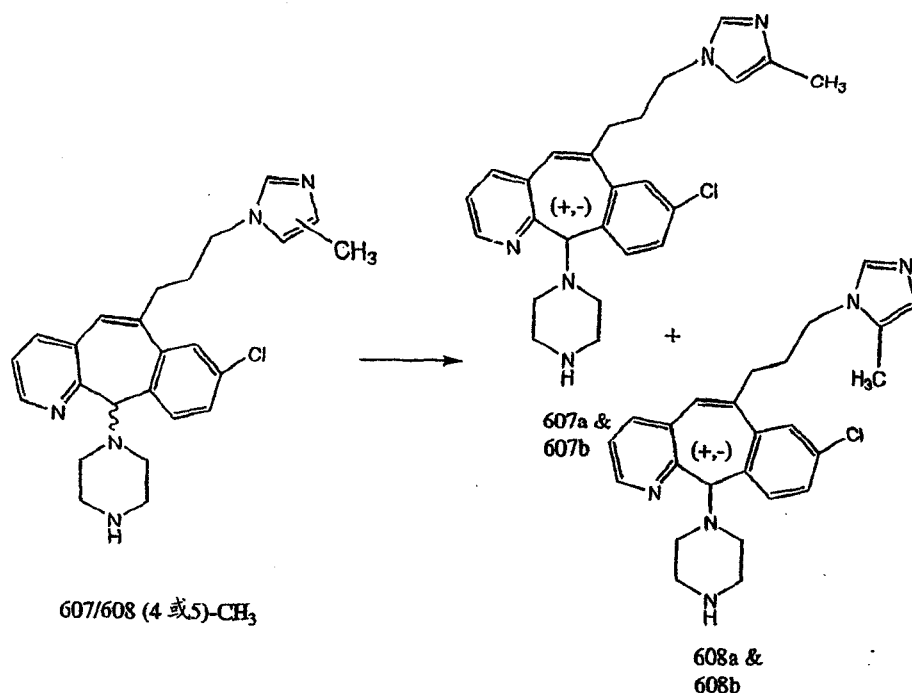
表 2 (续)

373	 2 TFA	600	533
374	 2 TFA	601	505
375	 TFA	602	617
376	 TFA	603	617
377	 2 TFA	604	605

制备例 50A. 化合物 (605), (606) 和 (607) / (608)

将制备例 41 化合物 (365) 基本上按制备例 4 的相同方式, 代以适宜的咪唑反应而得化合物 (605) 其中 R¹ = H, 或化合物 (606) 和 (607) / (608) 其中 R¹ = (2 或 4/5) CH₃。

B. 化合物 (607a) / (607b) 和 (608a) / (608b) 的制备



将上面步骤 A 的化合物 (607) 和 (608) 按实施例 11 中所述的相同方式处理而分别得到纯 (+,-) 4-甲基咪唑, 和纯 (+,-) 5-甲基咪唑对映异构体; 化合物 (607a), (607b) 和化合物 (608a), (608b)。

通过上述方法以化合物 (605), 化合物 (606), 化合物 (607) / (608), (607a), (607b) 或化合物 (608a) 或 (608b) 作为流程 2 中的模版起始而制得一库的化合物。这些化合物的通式结构示于上面图 2 之中。咪唑环上的 R¹ 基可为 H 或 CH₃, 哌嗪所含 N-1 上的 R² 则在库中变异。以这种方式制得的库化合物皆列于表 3, 表 4 和表 5 之中。

实施例 (378) - (396)

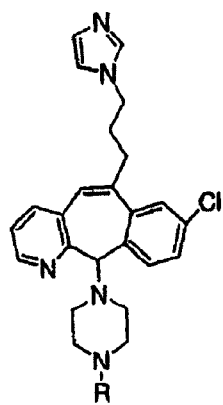
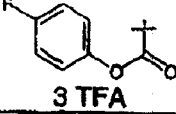
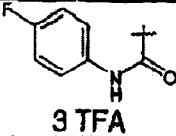
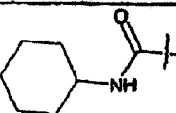
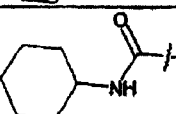
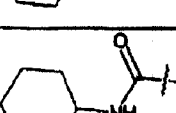
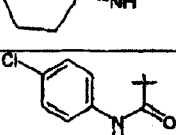
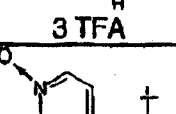
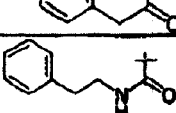


表 3

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
378		607	564
379		608 第一对映异构体	564
380		609 第二对映异构体	564
381		610	575
382		611	553
383		612	564
384		613	564
385		614	520
386		615 第一异构物	520
387		616 第二异构物	520

388	 3 TFA	617	556
389	 3 TFA	618	557
390		619	545
391		620 第一异构物	545
392		621 第二异构物	545
393	 3 TFA	622	573
394		623	555
395	 3 TFA	624	567
396	 H 4 TFA	625	420

实施例 397 - 401

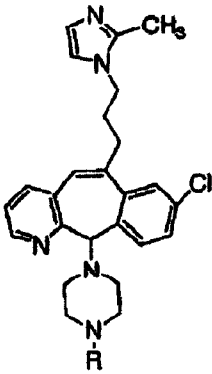
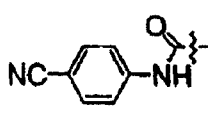
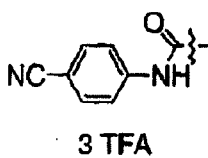
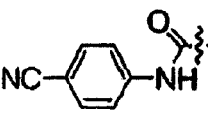
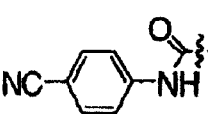


表 4

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
397		626 2 异构物	质谱 MH ⁺ =578
398	 3 TFA	627 第二对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
399		628 第二对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
400		629 第一对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
401	BOC- 	630 2 异构物	质谱 MH ⁺ =534

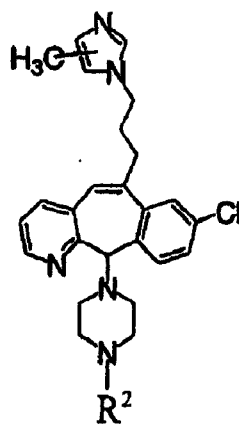
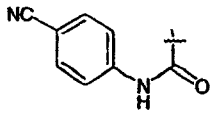
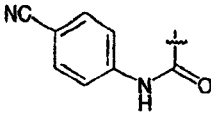
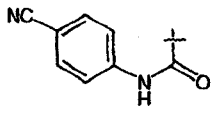
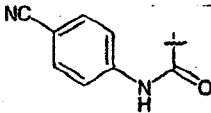
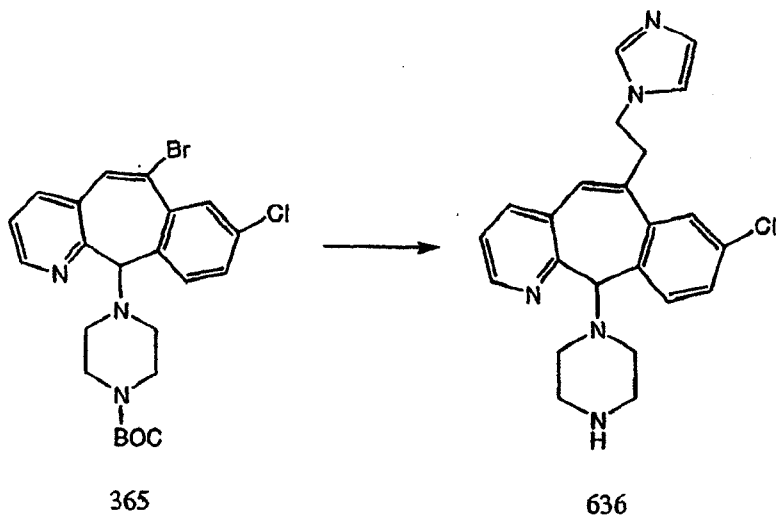
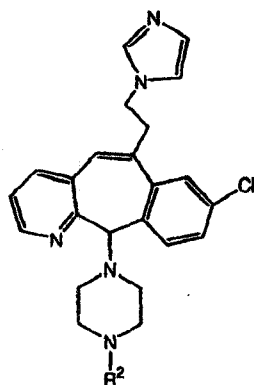
实施例 402 - 406

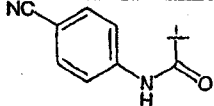
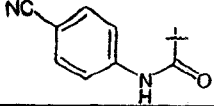
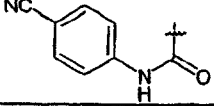
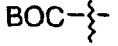
表 5

实施例#	R ²	化合物#	物理数据
402		631 4-Me 和 5-Me 的混合物	质谱 MH ⁺ =578
403		632 4-Me 的第二 对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
404		633 5-Me 的第二对映异构体 4-Me 的第一对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
405		634 5-Me 的第一 对映异构体	质谱 MH ⁺ =578
406	BOC- 	635 4-Me 和 5-Me 的混合物	质谱 MH ⁺ =578

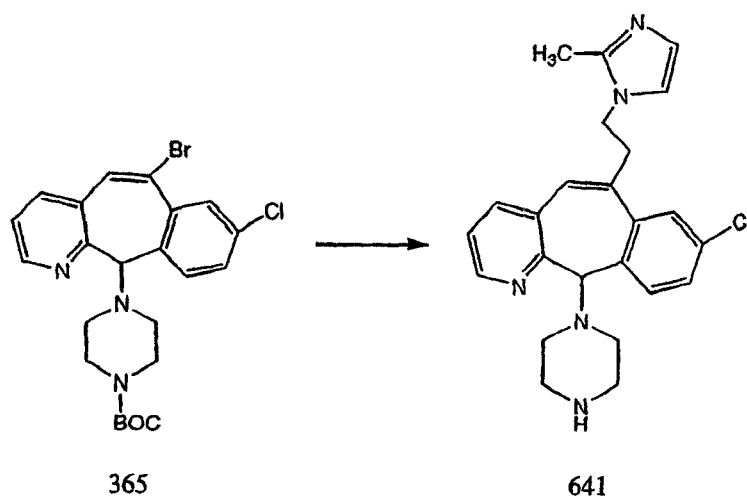
制备例 51化合物 (636) 的制备

将制备例 41 化合物 (365) 按基本上与制备例 35 的相同方式, 用咪唑取代步骤 B 中的 1-甲基咪唑而得化合物 (636) ($MH^+ = 406$)。然后将化合物 (636) 以上述库方式按流程 2 的程序反应而得下面表 6 中的化合物:



实施例#	R ²	化合物 #	物理数据
407		637	质谱 MH ⁺ =550
408		638	质谱 MH ⁺ =550
		第二对映异构体	
409		639	质谱 MH ⁺ =550
		第一对映异构体	
410	BOC- 	640	质谱 MH ⁺ =506

制备例 52



将化合物 (365) 按上面制备例 51 用 1-甲基咪唑取代咪唑反应而得化合物 (641) ($MH^+ = 420$)。然后将化合物 (641) 再按上述库方式用流程 2 中的程序反应而得下面表 7 中的化合物。

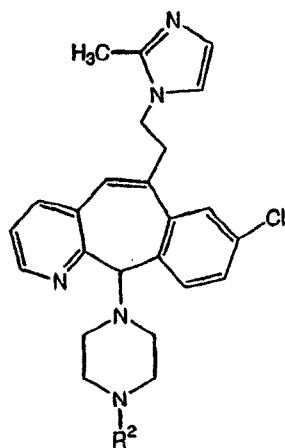
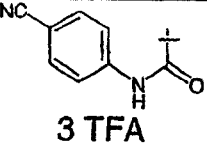
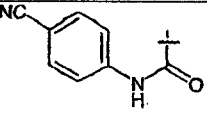
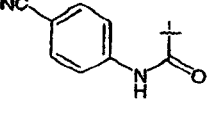
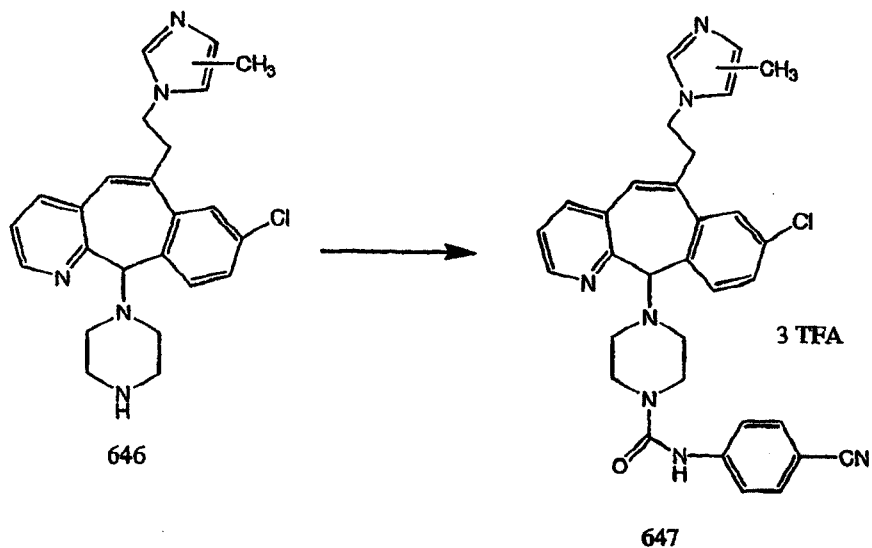


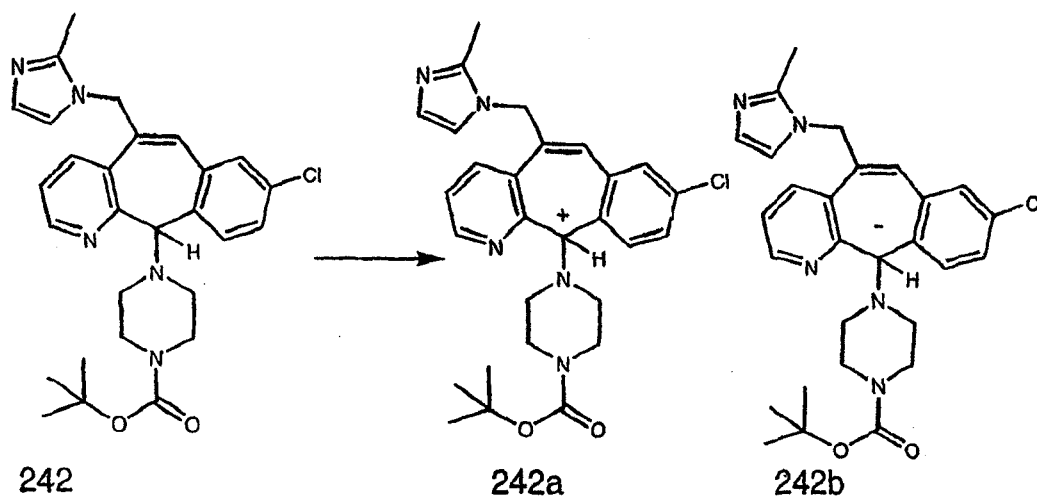
表 7

实施例#	R ²	化合物#	物理数据
411	BOC- 	642	质谱 MH ⁺ =520
412	 3 TFA	643	质谱 MH ⁺ =564
413	 3 TFA	644 第一对映异构体	质谱 MH ⁺ =564
414	 3 TFA	645 第二对映异构体	质谱 MH ⁺ =564

实施例 415



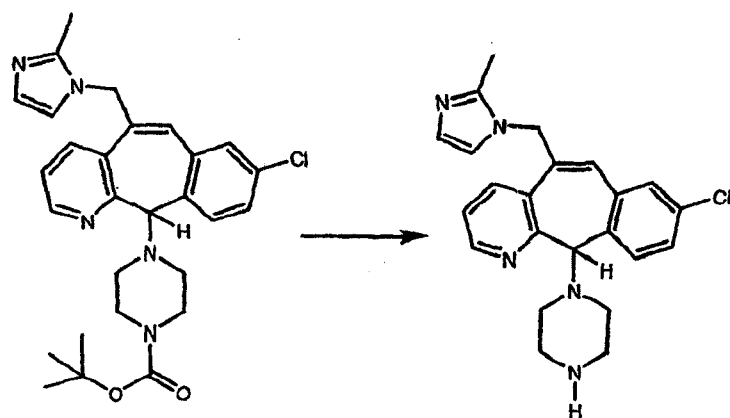
按基本上与上面制备例 52 的相同方式，代以 4-甲基咪唑，制备中间胺模版化合物（646）。然后基本上按上面实施例 411-414 中的相同方式将其反应而得产物化合物（647）为 4-和 5-甲基咪唑异构物的混合物（质谱。MH⁺ = 564）。

制备例 53

将实施例 91 的外消旋化合物 (242) 以制备型手性层析法 (Chiralpack AD, 5 公分×50 公分柱, 流速 100 毫升/分钟, 20% 2-丙醇/己烷 + 0.2% 二乙胺) 而得两种对映异构体 (242a) 和 (242b)。

化合物 (242a), $[\alpha]_D^{25} = +144.8^\circ$ (3.16 毫克/2 毫升 MeOH)。

化合物 (242b), $[\alpha]_D^{25} = -144.8^\circ$ (2.93 毫克/2 毫升 MeOH)。

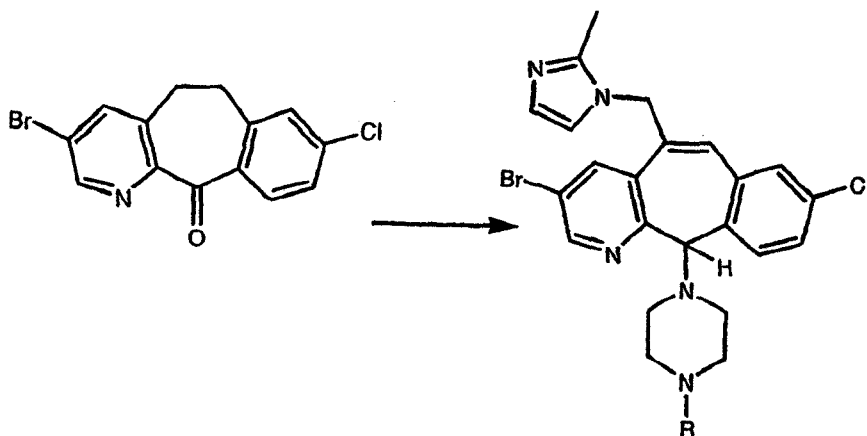
制备例 54

将上面制备例 53 的化合物 (242a) 和 (242b) 以基本上与制备例 19, 步骤 D 相同方式反应而得化合物 (648) 和化合物 (649) 盐酸盐。

(648) (+ 对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 406.1793$

(649) (- 对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 406.1789$

制备例 55



R = BOC

(650) (+ 对映异构体, A)

(651) (- 对映异构体, B)

R = H

(652) (+ 对映异构体, A)

(653) (- 对映异构体, B)

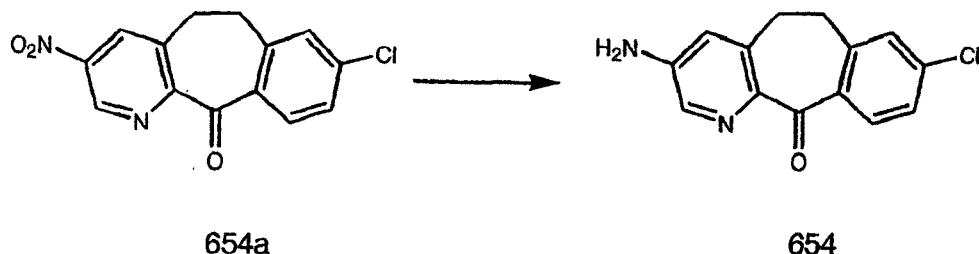
将 3-溴-8-氯氮杂酮 (美国专利 5,977,128, 制备例 11, 步骤 A (1999)) 以基本上与制备例 23 和实施例 91 相同的方式反应而得 N-BOC 衍生物 (650) 和 (651)。然后将化合物 (650) 和 (651) 分别以基本上与制备例 19, 步骤 D 相同的方式反应而得对映体 (652) (+ 对映异构体, 异构物 A) 和 (653) (- 对映异构体, 异构物 B)。

化合物 (650), BOC 衍生物, $[\alpha]_D^{25} = +69.6^\circ$ (2.5 毫克/2 毫升 MeOH)

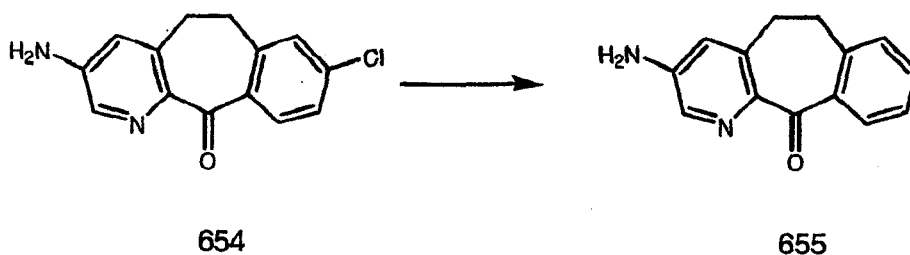
化合物 (651), BOC 衍生物, $[\alpha]_D^{25} = -90.0^\circ$ (3.3 毫克/2 毫升 MeOH)

化合物 (652) (+ 对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 485$

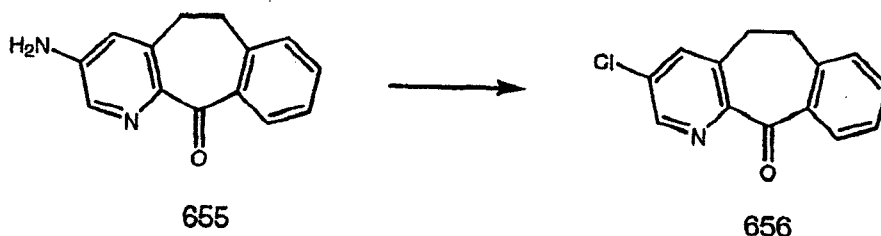
化合物 (653) (- 对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 485$

制备例 56步骤 A

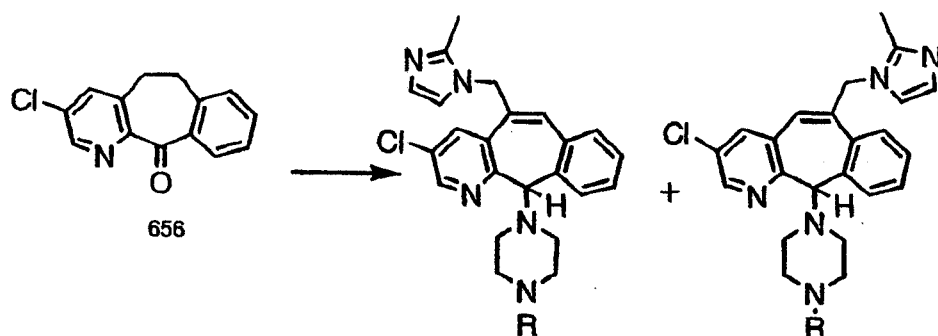
将化合物 (654a) (202 克, 0.7 摩尔) (J. Org. Chem. 1998, 63, 445) 溶解在乙醇 (5 升) 中。于该混合物内加入 12N HCl (80 毫升) 和铁粉 (180 克) 并回流反应过夜。加入额外的 HCl 和铁粉以使反应完全。过滤反应混合物并用热甲醇 (1 升) 洗沉淀物。将滤液真空浓缩到约 600 毫升, 然后在 4 升 CH_2Cl_2 与 1.3 升的 1.3N NaOH 之间分配。将有机层以硫酸镁脱水并趁热过滤。将滤液真空浓缩而得氨基酮化合物 (654) (184 克)。

步骤 B

将上面步骤 A 化合物 (654) (15 克, 57.98 毫摩尔) 溶解在含有 3.75 克 5% Pd/C (50% 水中) 和 37.69 克 (579.82 毫摩尔) 甲酸铵的 750 毫升乙醇中。将该混合物回流 2.5 小时后在室温下搅拌过夜。将反应过滤, 真空浓缩并在硅胶上用 95:5 二氯甲烷 (氨饱和) 和甲醇层析分离而得 6.15 克黄色固体纯产物化合物 (655)。

步骤 C

将上面步骤 A 化合物 (655) (4.79 克, 21.37 毫摩尔) / 75 毫升乙腈浆液冷却到 0℃ 并在氮气下加入亚硝酸叔丁基酯 (10.31 克, 32.05 毫摩尔) 和 CuCl_2 (3.45 克, 24.64 毫摩尔)。将该混合物热至室温, 搅拌过夜, 然后真空浓缩。将剩余物搅和于 30 毫升 1N HCl 中, 然后用 NH_4OH 水溶液予以中和并用 3×100 毫升乙酸乙酯萃取。将有机层以 Na_2SO_4 脱水, 真空浓缩, 并在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯 (70 : 30) 层析分离而得纯产物化合物 (656)。

步骤 D

R = BOC

(657)(+对映异构体, A)

(658)(-对映异构体, B)

R = H

(659)(+对映异构体, A)

(660)(-对映异构体, B)

R = BOC

(657.1)(+对映异构体, A)

(658.1)(-对映异构体, B)

R = H

(659.1)(+对映异构体, A)

(660.1)(-对映异构体, B)

将上面步骤 B 化合物 (656) 以基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 相同的方式反应而得 N-BOC 衍生物 (657), (658), (657.1)

和 (658.1)。然后将化合物 (657), (658), (657.1) 和 (658.1) 分别以基本上与制备例 19, 步骤 D 相同的方式反应而得对映异构体 (659) (+对映异构体, 异构物 A), (659.1) (+对映异构体, 异构物 A), (660) (-对映异构体, 异构物 B) 和 (660.1) (-对映异构体, 异构物 B)。

化合物 (657), BOC 衍生物, $[\alpha]_D^{25} = +59.9^\circ$ (3.3 毫克/2 毫升 MeOH)

化合物 (658), BOC 衍生物, $[\alpha]_D^{25} = -57.1^\circ$ (3.3 毫克/2 毫升 MeOH)

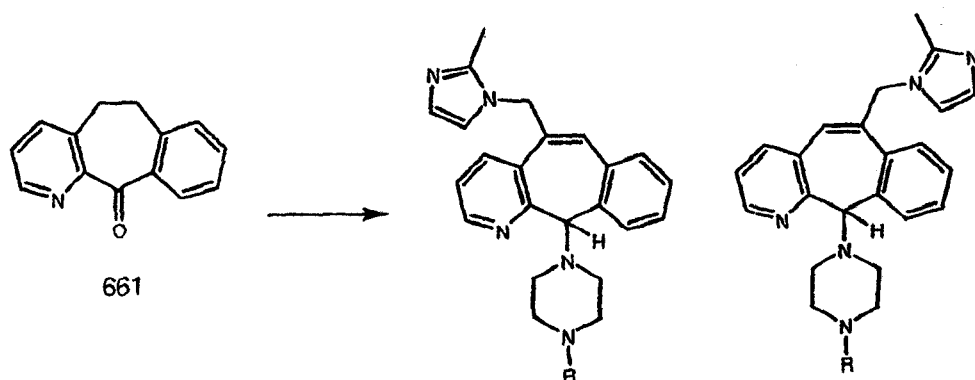
化合物 (659), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 406$

化合物 (660), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 406$

化合物 (659.1), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 406$

化合物 (660.1), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 406$

制备例 57



R = BOC

(662)(+对映异构体, A) (663)(+对映异构体, A)

(664)(-对映异构体, B) (665)(-对映异构体, B)

R = H

(666)(+对映异构体, A) (667)(+对映异构体, A)

(668)(-对映异构体, B) (669)(-对映异构体, B)

将化合物 (661) 以基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 相同的方式反应而得 N-BOC 衍生物 (662), (663), (664) 和 (665)。然后将化合物 (662), (663), (664) 和 (665) 分别以基本上与制备例 19, 步骤 D 相同的方式反应而得对映异构体 (666) 和 (667) (+对映异构体, 异构物 A) 与 (668) 和 (669) (-对映异构体, 异构物 B)。

将 C5 和 C-6 乙烯基溴中间体以基本上与制备例 23, 步骤 B 所述相同的方式通过硅胶层析法用己烷: 乙酸乙酯 (80:20) 层析分离。

化合物 (662), BOC 衍生物

化合物 (663), BOC 衍生物

化合物 (664), BOC 衍生物

化合物 (665), BOC 衍生物

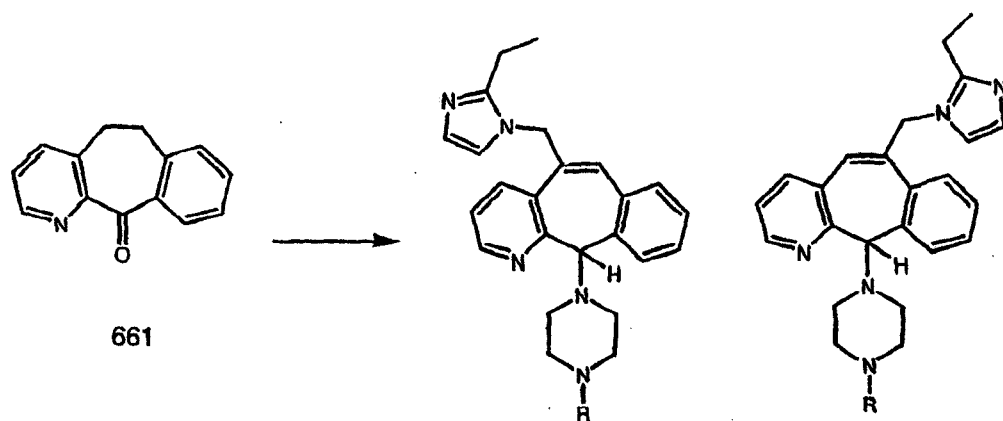
化合物 (666), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 372$

化合物 (667), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 372$

化合物 (668), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 372$

化合物 (669), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 372$

制备例 58



R = BOC

(670)(+对映异构体, A) (671)(+对映异构体, A)

(672)(-对映异构体, B) (673)(-对映异构体, B)

R = H

(674)(+对映异构体, A) (675)(+对映异构体, A)

(676)(-对映异构体, B) (677)(-对映异构体, B)

将化合物 (661) 以基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 相同的方式用 2-乙基咪唑取代 2-甲基咪唑反应而得 N-BOC 衍生物 (670), (671), (672) 和 (673)。然后将化合物 (670), (671), (672) 和 (673) 以基本上与制备例 19, 步骤 D 相同的方式分别反应而得对映异构体 (674) 和 (675) (+对映异构体, 异构物 A) 和 (676) 和 (677)

(-对映异构体, 异构物 B)。将 C5 和 C-6 乙烯基溴中间体以基本上与制备例 23, 步骤 B 所述相同的方式通过硅胶层析法用己烷: 乙酸乙酯 (80:20) 层析分离。

化合物 (670), BOC 衍生物, (+对映异构体, A)

化合物 (671), BOC 衍生物, (+对映异构体, A)

化合物 (672), BOC 衍生物, (-对映异构体, B)

化合物 (673), BOC 衍生物, (-对映异构体, B)

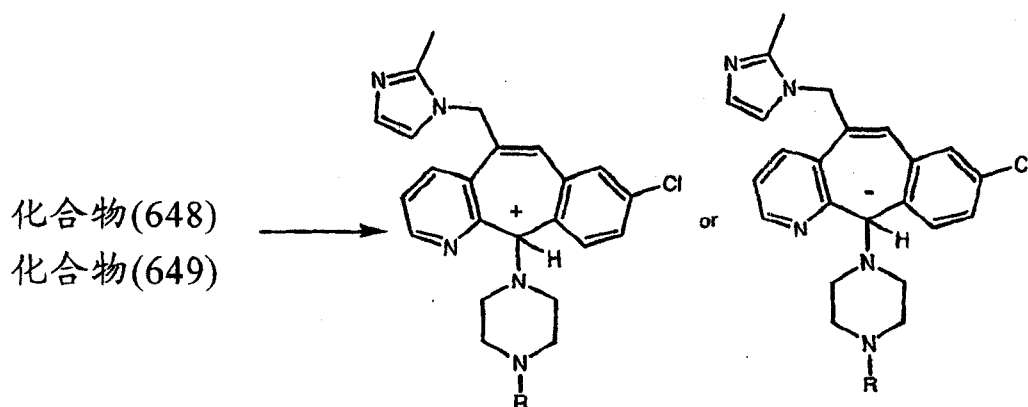
化合物 (674), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 386$

化合物 (675), (+对映异构体, 异构物 A), $MH^+ = 386$

化合物 (676), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 386$

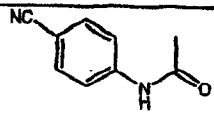
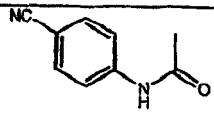
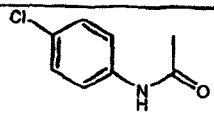
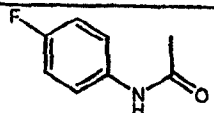
化合物 (677), (-对映异构体, 异构物 B), $MH^+ = 386$

实施例 416-419

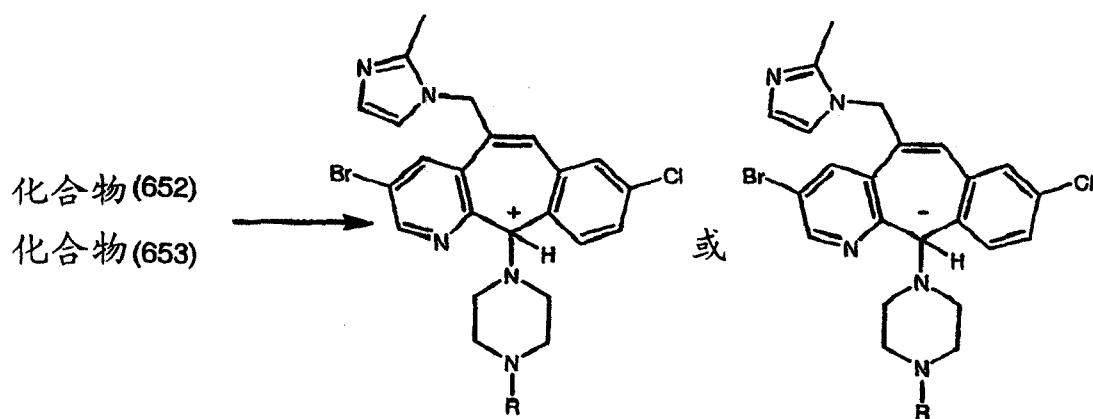


将上面制备例 54 的适宜 (+) 对映异构体 (648) 或 (-) 对映异构体 (649) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 与相应的异氰酸酯反应并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表 8 中所列化合物:

表 8

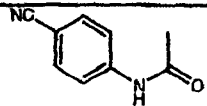
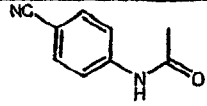
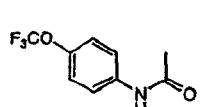
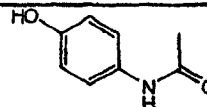
实施例#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
416		+	678	Mp = 162.2-165.6°C [α] _D ²⁵ = +98.2° (3 毫克/ 2 毫升 MeOH)
417		-	679	Mp = 158.1-164.5°C [α] _D ²⁵ = -81.2° (2.6 毫克/ 2 毫升 MeOH)
418		+	680	Mp = 161.5-164.8°C MH ⁺ = 559.1787
419		+	681	Mp = 157.7-161.7°C MH ⁺ = 543.2069

实施例 420 和 421

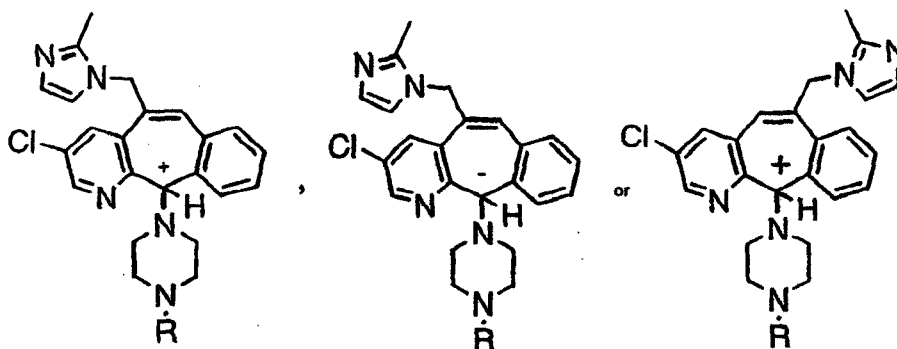


将上面制备例 55 的适宜 (+) 对映异构体 (652) 或 (-) 对映异构体 (653) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表 9 中所列化合物:

表 9

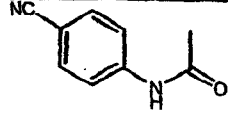
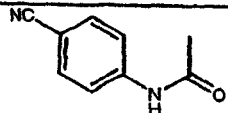
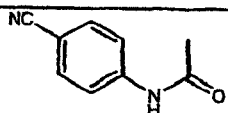
化合物#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
420		+	682	Mp = 168.8-172.3°C
421		-	683	Mp = 172.5-177.7°C
421.1		+	683.1	Mp = 157.1-160.5°C (分解)
421.2		+	683.2	Mp = 223.6-229.1°C (分解)

实施例 422 和 423

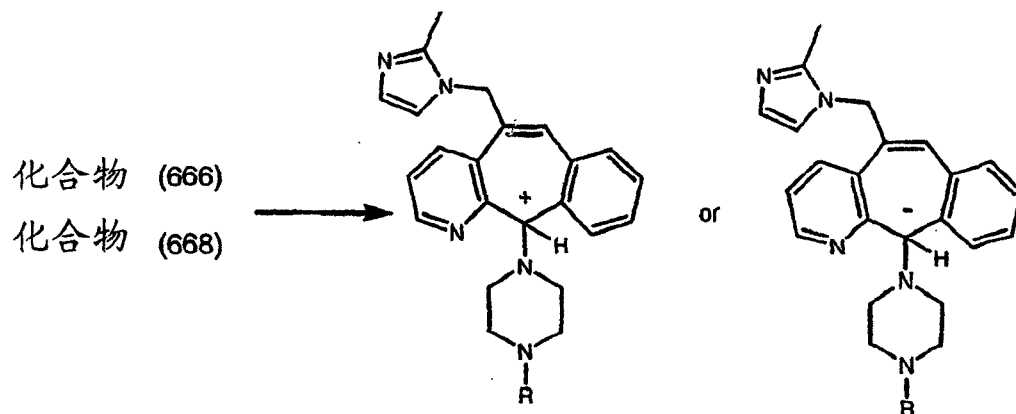


将上面制备例 56 的适宜化合物 (659) (+) 对映异构体 (660) 或 (-) 对映异构体 (659A) (+) 对映异构体溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表 10 中所列化合物:

表 10

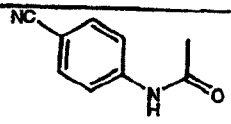
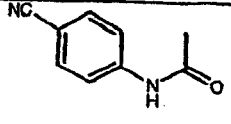
实施例#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
422		+	684	Mp = 155.9-165.1°C
423		-	685	Mp = 154.2-164.8°C
492		+	806	Mp = 157.1-160.5°C MH ⁺ = 689

实施例 424 和 425

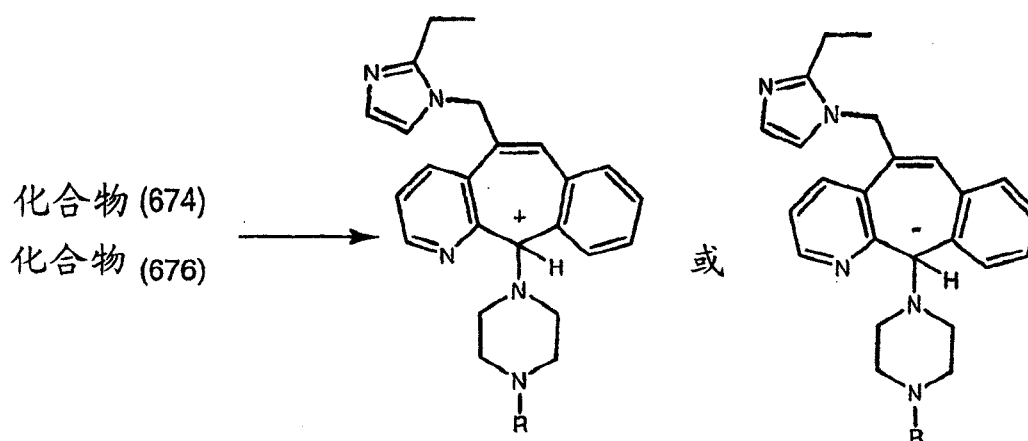


将上面制备例 57 的适宜 (+) 对映异构体 (666) 或 (-) 对映异构体 (668) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表 11 中所列化合物:

表 11

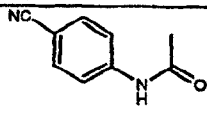
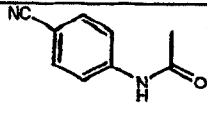
实施例#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
424		+	686	Mp = 166-170°C [α] _D ²⁵ = +106.8° (1.45毫克/2 毫升 MeOH)
425		-	687	Mp = 170-176°C [α] _D ²⁵ = -91° (2.78 毫克/2 毫升 MeOH)

实施例 426 和 427

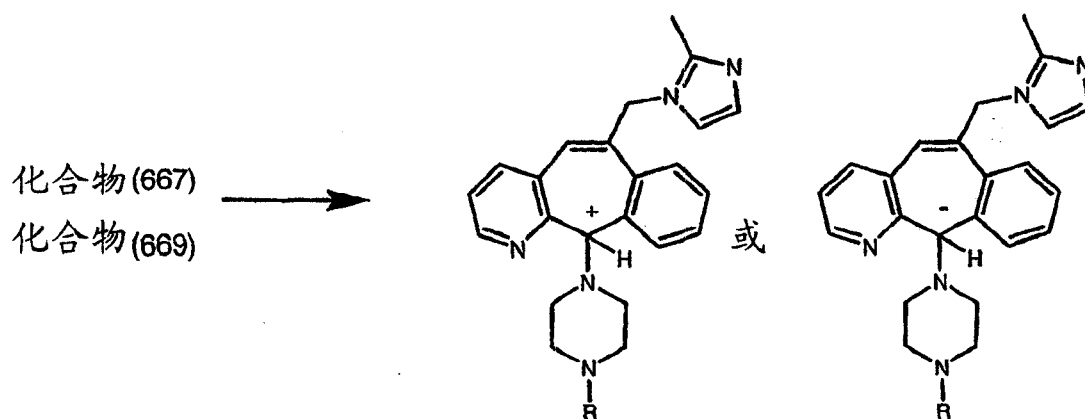


将上面制备例 58 的适宜 (+) 对映异构体 (674) 或 (-) 对映异构体 (676) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表 12 中所列化合物:

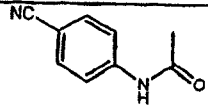
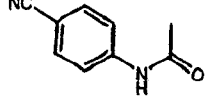
表 12

实施例#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
426		+	688	Mp = 150-153°C
427		-	689	Mp = 154-158°C

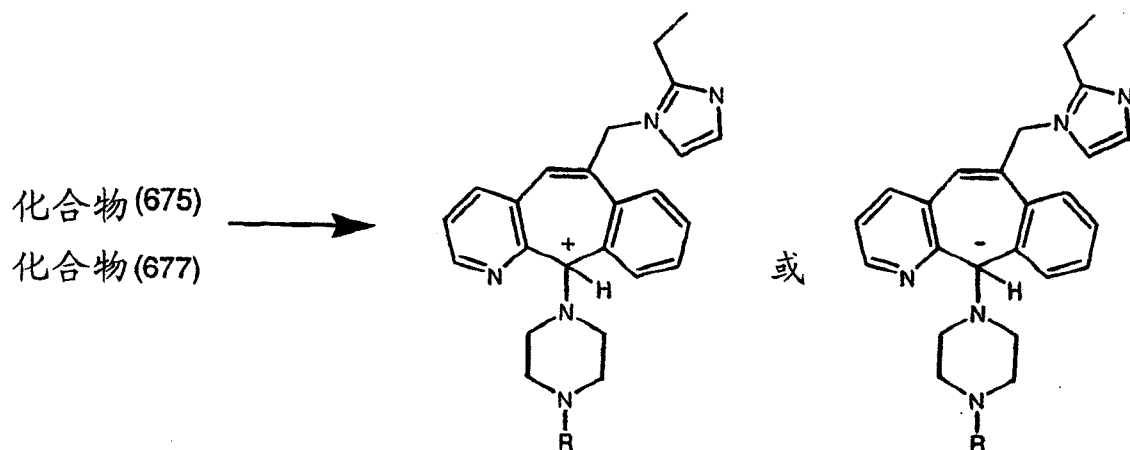
实施例 428 和 429



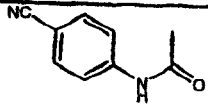
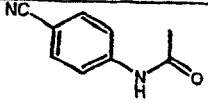
将上面制备例 57 的适宜 (+) 对映异构体 (667) 或 (-) 对映异构体 (669) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表中所列化合物:

实施例 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
428			690	$MH^+ = 516$
429			691	$MH^+ = 516$

实施例 430 和 431



将上面制备例 58 的适宜 (+) 对映异构体 (675) 或 (-) 对映异构体 (677) 溶解在 CH_2Cl_2 中, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下面表中所列化合物:

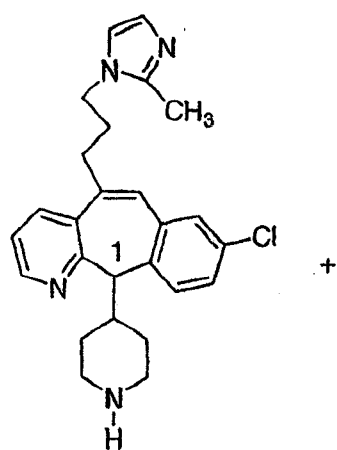
实施例 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
430		Isomer 1	692	$MH^+ = 530$
431		Isomer 2	693	$MH^+ = 530$

制备例 59

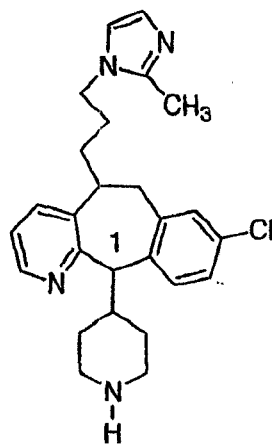
A 型化合物 (696a), (696b) 和 B 型化合物 (697a), (697b)

A 类

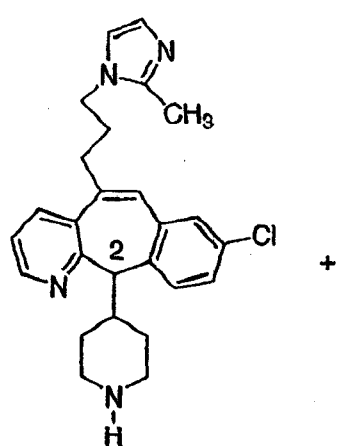
B 类



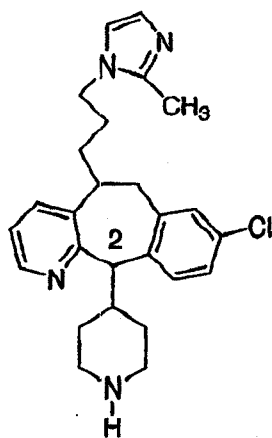
696a



697a

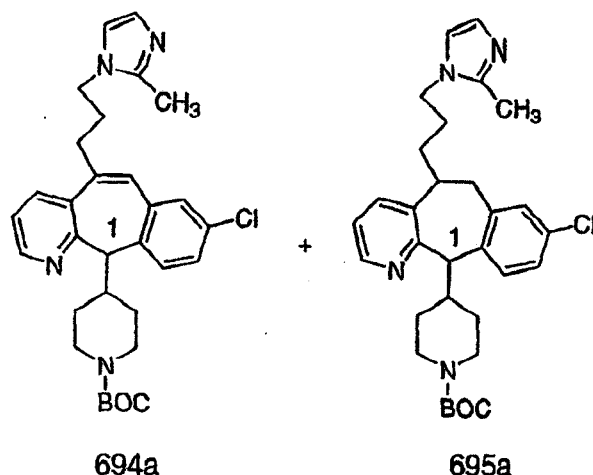


696b



697b

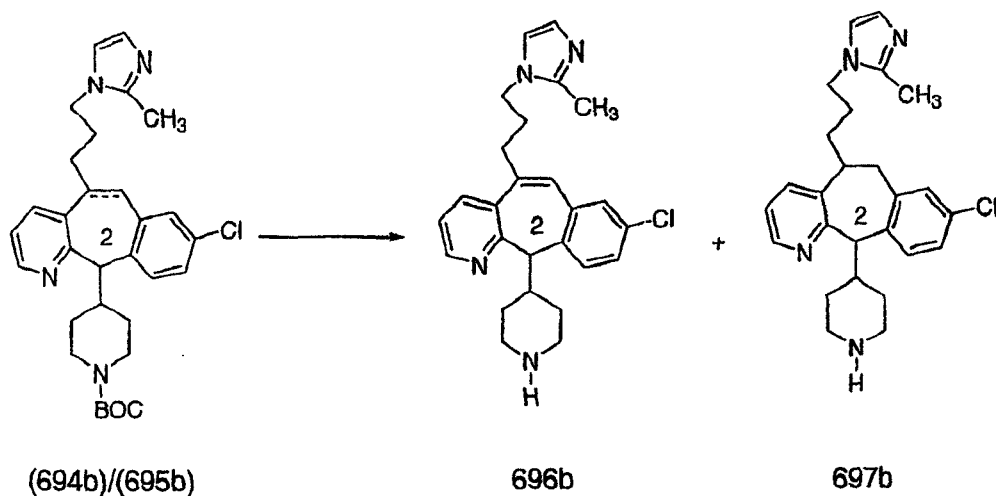
步骤 A 化合物 (694a) 和 (695a) 的制备



于 2-甲基咪唑 (1.80 克, 21.97 毫摩尔)/无水 DMF (40 毫升) 搅拌溶液中在室温下, 加入 NaH (5.3 克, 21.97 毫摩尔) 和制备例 4, 步骤 E 化合物 (27) (4.0 克, 7.33 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 1 小时后浓缩干, 接着用 EtOAc-NaHCO₃ 溶液萃取。将合并有机层以 Na₂SO₄ 脱水, 过滤并浓缩干而得单键和双键化合物的混合物。将这些化合物进一步在硅胶上以柱层析法用 2% MeOH/NH₃/98% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得 A 型化合物 (694) (0.450 克) (MH⁺ = 533) 与 A 型 (694) 和 B 型化合物 (695) 的混合物 (2.55 克) (MH⁺ = 535)。

将化合物 (694) 和 (695) 进一步以制备型 HPLC 用 15% IPA/85% 己烷/0.2% DEA 洗脱纯化而得 B 型化合物 (695a) (异构物 1; 0.58 克, MH⁺ = 535.4) 和 A 型化合物 (694a) (异构物 1; 0.61 克, MH⁺ = 533) 与化合物 (694b) 和 (695b) 的混合物 (异构物 2 产物; 0.84 克)。

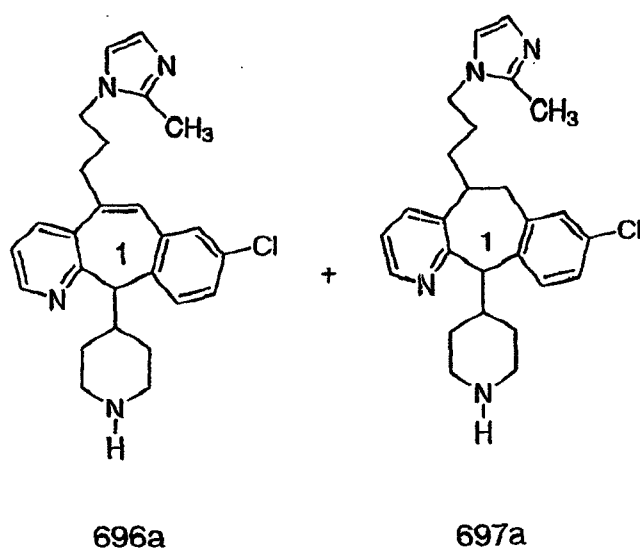
步骤 B 化合物 (696b) 和 (697b) 的制备



混合物

将上面步骤 A 的化合物 (694b/695b) 混合物 (0.8 克, 1.5 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (40 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时并浓缩干而得经解保护化合物的混合物产物。将该产物进一步以 HPLC 用 15% IPA/85% 己烷/0.2% DEA 洗脱纯化而得纯化合物 (696b) A 型 (异构物 2; 0.29 克) 和纯化合物 (697b) B 型 (异构物 2, 0.19 克)。

步骤 C 化合物 (696a) 和 (697a) 的制备



将化合物 (694a) 和 (695a) (纯异构物 1) 用 4N HCl/二氧杂环己烷按上面对异构物 2 产物所述相同方法个别地解保护而得对应的 N-

H 产物 (696a) A 型 (异构物 1) 和 (697a) B 型 (异构物 1)。

实施例 432 - 437

按实施例 13 所述相同方式, 以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯反应化合物 (696a) (异构物 1) 而制备下面表 13 所列化合物。

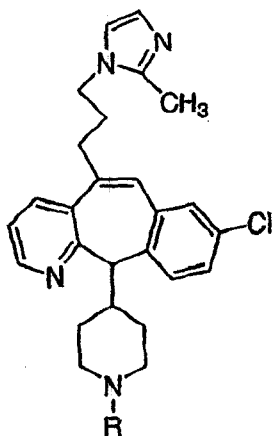


表 13: 2-甲基丙基咪唑-5-取代桥头双键类似物

实施例#	R	化合物 #	物理数据
432		698	MH+=519.1
433		699	MH+=577.1
434		700	MH+=570.1
435		701	MH+=585.1
436		702	
437		703	MH+=558.1

实施例 438 - 442

按实施例 13 所述相同方式，以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯反应化合物 (697a) (异构物 1) 而制备下面表 14 所列化合物。

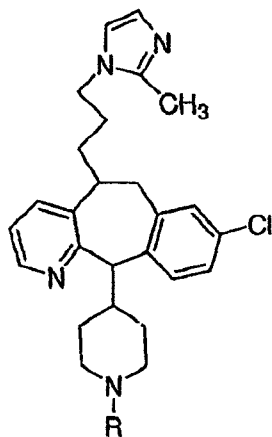


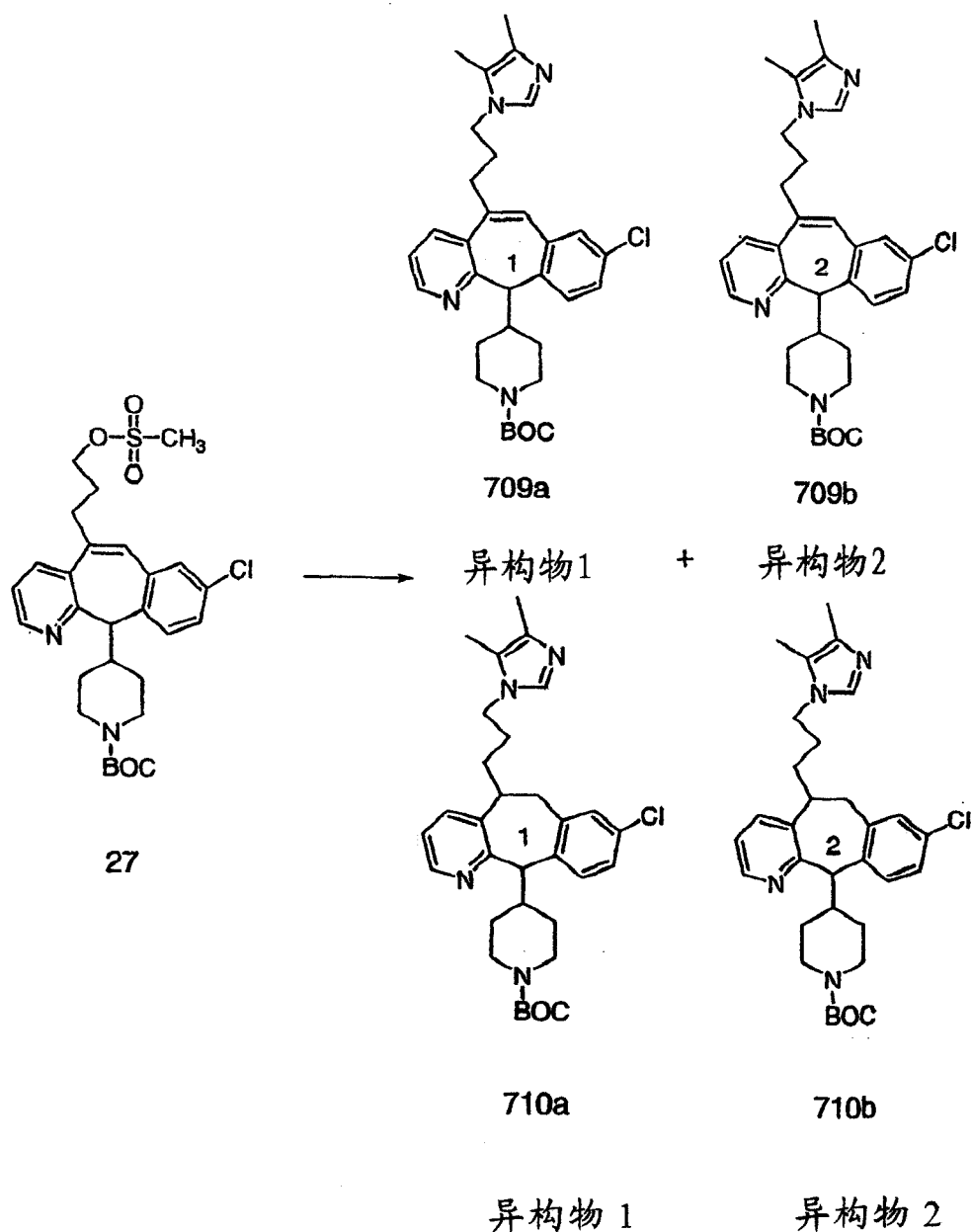
表 14: 2-甲基丙基咪唑-5-取代桥头单键类似物

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
438		704	MH+=521.1
439		705	MH+=579.1
440		706	MH+=572.1
441		707	MH+=587.1
442		708	MH+=560.1

制备例 60

化合物 (711a), (711b), (712a) 和 (712b)

步骤 a 化合物 (709a), (709b), (710a) 和 (710b) 的制备



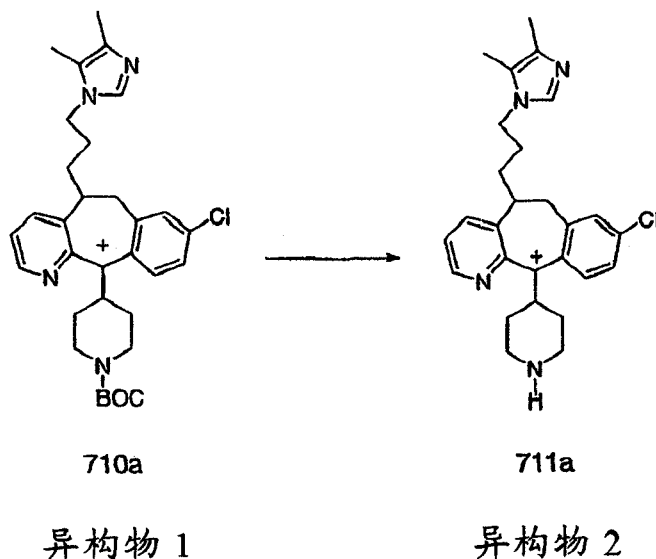
于 4,5-二甲基咪唑 (1.08 克, 11.25 毫摩尔) / 无水 DMF (35 毫升) 搅拌溶液在室温下, 加入 NaH (0.27 克, 11.2 毫摩尔) 并搅拌 10 分钟, 接着加入制备例 4, 步骤 E 化合物 (27) (4.0 克, 7.32 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜。于此溶液中加入 4,5-二甲基咪唑 (0.35 克, 3.65 毫摩尔) 和 NaH (0.088 克, 3.67 毫摩尔) 在 DMF (5 毫升) 中的溶液。将所得溶液在 80℃ - 90℃ 下加热 4 小时后, 冷却到室温, 接着用

EtOAc-H₂O 萃取。将合并有机层用盐水洗涤，以 Na₂SO₄ 脱水，过滤并浓缩干且在硅胶上以柱层析法用 50% EtOAc/50% 己烷至 5% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得化合物 (709) A 型与化合物 (710) B 型的混合物 (1.2 克, MH⁺ = 547.3)。将该产物进一步以制备型 HPLC, 使用手性 AD 柱, 用 15% IPA/85% 己烷/0.2% DEA 洗脱纯化而得 4 个单独的化合物:

化合物 (709a) 异构物 1, A 型 (0.291 克, MH⁺ = 547.3), 化合物 (710a) 异构物 1, B 型 (0.305 克, MH⁺ = 549.3) 与

化合物 (709b) 异构物 2, A 型 (0.280 克, MH⁺ = 547.3), 化合物 (710b) 异构物 2, B 型 (0.2 克, MH⁺ = 549.3)

步骤 B 化合物 (711a), (711b), (712a) 和 (712b) 的制备



将化合物 (710a) 异构物 1, B 型 (0.245 克, 0.45 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (2 毫升) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时并浓缩干而得化合物 (711a) 异构物 1, B 型产物 (0.184 克, 98% 产率) (MH⁺ = 455.1)。

化合物 (711b), (异构物 2, B 型); (712a) (异构物 1: A 型) 和化合物 (712b) (异构物 2; A 型) 都是以类似于上面步骤 B 对化合物 (711a) 异构物 1B 型的方式制备。

(711b) (0.085 克, 75% 产率),

(712a) (0.141 克, 75% 产率),

(712b) (0.106 克, 59% 产率)。

实施例 443 - 447

分别按实施例 13 所述相同方式，以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯反应化合物 (711a) 和 (711b) 而制备下面表 15 所列化合物；

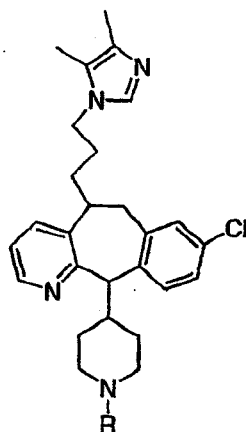


表 15: 4,5-二甲基丙基咪唑-5-取代桥头单键类似物

实施例#	R	化合物 #	物理数据
443		713	MH+=575.1
444		714	MH+=575.1
445		715	MH+=593.2
446		716	MH+=593.2
447		717	MH+=586.1

实施例 448 - 454

分别按实施例 13 所述相同方式，以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯反应化合物 (712a) 和 (712b) 而制备下面表 16 所列化合物：

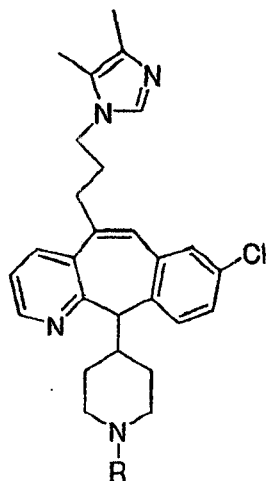


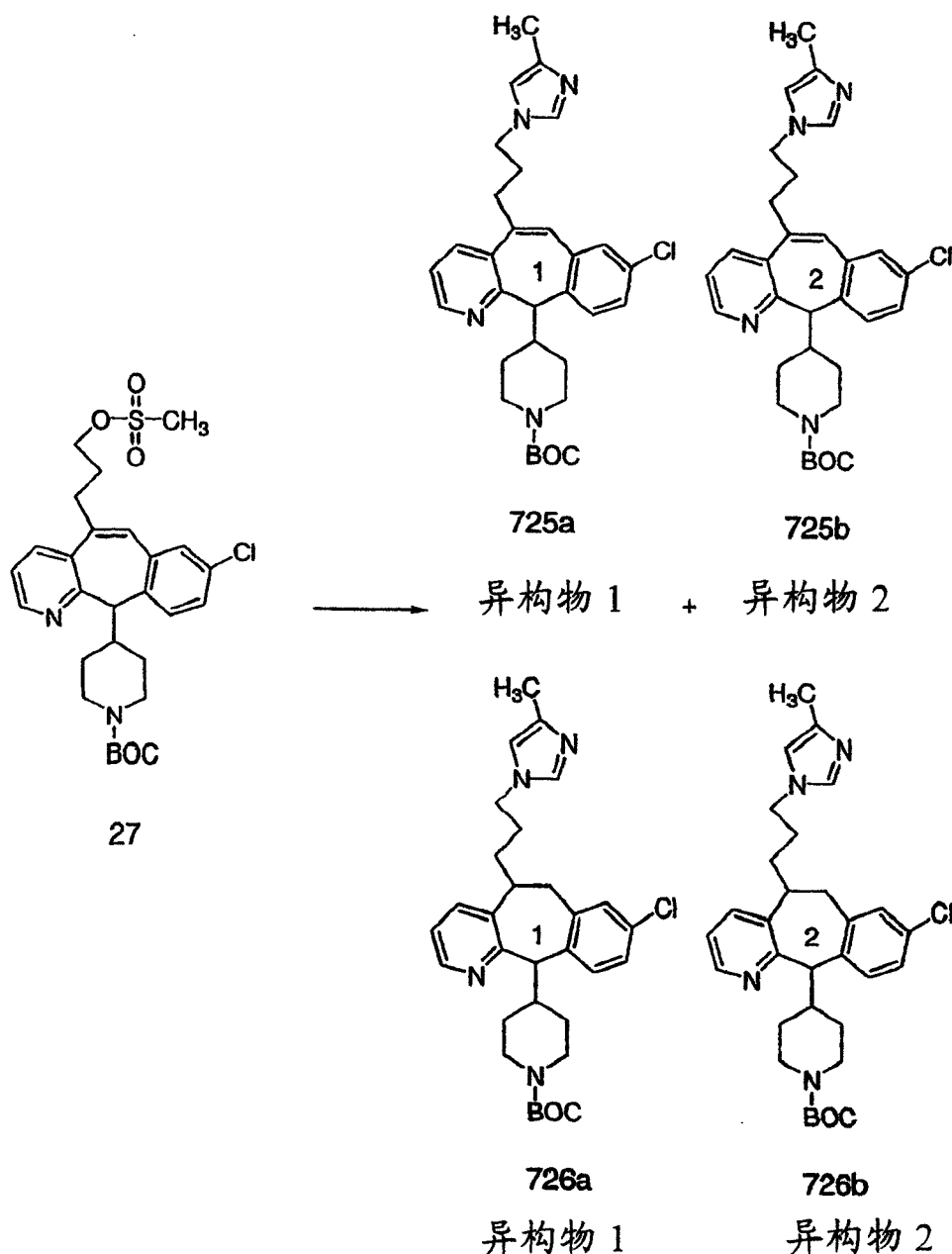
表 16: 4,5 - 二甲基丙基咪唑 - 5 - 取代桥头双键类似物

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
448		718	MH+=573.1
449		719	MH+=573.1
450		720	MH+=591.1
451		721	MH+=591.1
452		722	MH+=584.1
453		723	MH+=525.1
454		724	MH+=525.1

制备例 61

化合物 (727a), (727b), (728a) 和 (728b) 的制备

步骤 A 化合物 (725a), (725b), (726a) 和 (726b) 的制备



将制备例 4, 步骤 E 化合物 (27) 以基本上与上面制备例 60, 步骤 A 相同的方式用 4-乙基咪唑取代 4,5-二甲基咪唑反应而得 4 种单独的化合物产物。

BOC 衍生物

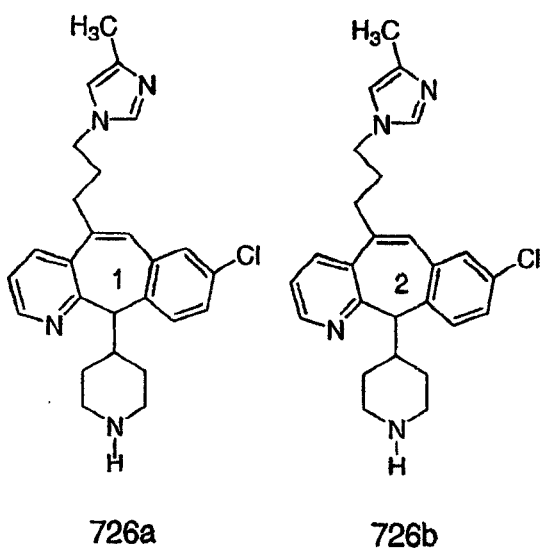
化合物 (725a) 异构物 1, A 型 (0.69 克, $MH^+ = 533.1$)

化合物 (725b) 异构物 2, A 型 (0.10 克, $\text{MH}^+ = 533.1$)

化合物 (726a) 异构物 1, B 型 (0.35 克, $\text{MH}^+ = 535.1$)

化合物 (726b) 异构物 2, B 型 (0.22 克, $\text{MH}^+ = 535.1$)

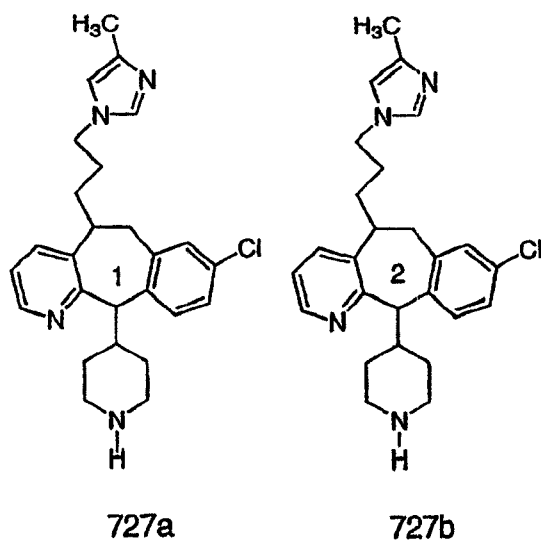
步骤 B 化合物 (727a), (727b), (728a) 和 (728b) 的制备



异构物 1

异构物 2

+



异构物 1

异构物 2

基本上以制备例 60，步骤 B 相同的方式制备 -NH 衍生物：
衍生物：

化合物 (727a) 异构物 1，B 型 (0.3 克，100% 产率， $MH^+ = 435.1$)，

(727b) 异构物 2，B 型

(728a) 异构物 1，A 型和

(728b) 异构物 2，A 型。

实施例 455 - 459

按实施例 13 所述相同方式，以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯分别反应化合物 (727a) 和 (727b) 而制备下面表 17 所列化合物。

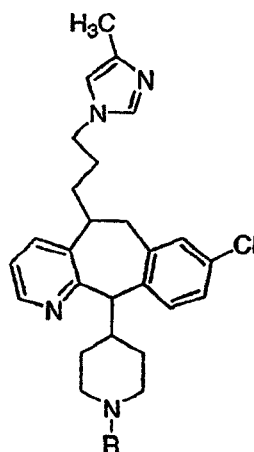
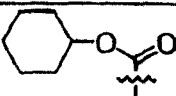
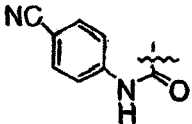
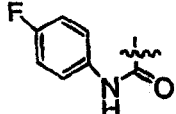
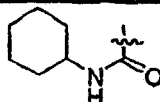
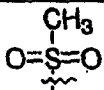


表 17: 4-甲基丙基咪唑-5-取代桥头单键类似物

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
455		729	MH+=561.1
456		730	MH+=581.1
457		731	MH+=572.1
458		732	MH+=560.1
459		733	MH+=513.1

实施例 460 - 469

分别按实施例 13 所述程序, 以适宜的氯甲酸酯或异氰酸酯反应化合物 (728a) 和 (728b) 而制备下面表 18 所列化合物。

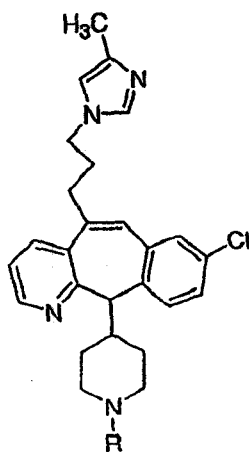
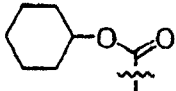
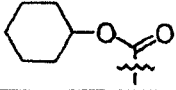
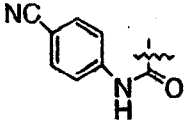
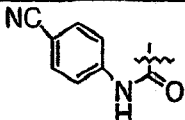
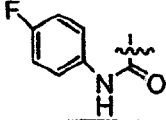
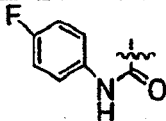
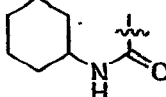
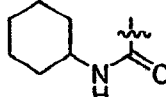
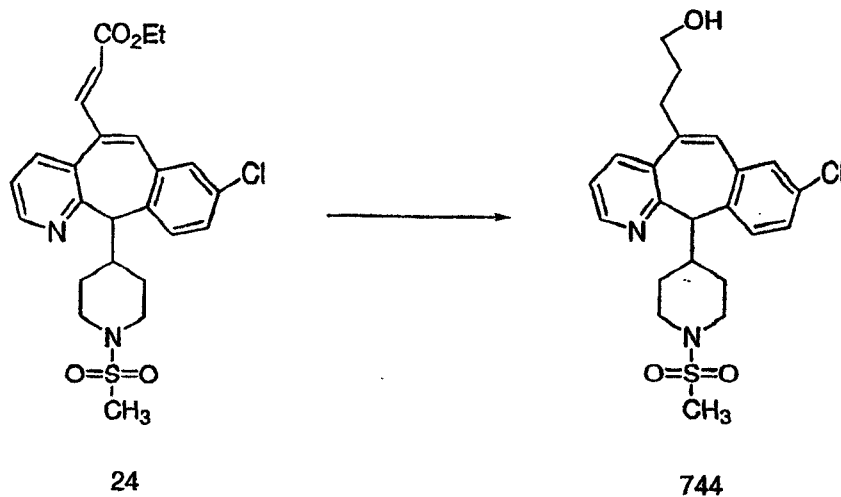
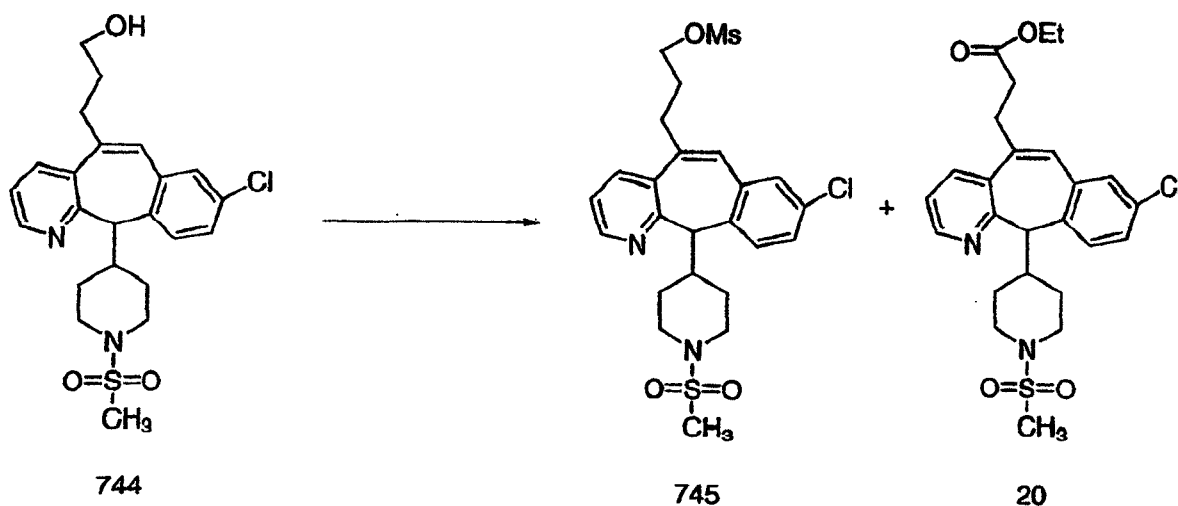


表 18: 4-甲基丙基咪唑-5-取代桥头双键类似物

实施例 #	R	化合物 #	物理数据
460		734	MH+=559.1
461		735	MH+=559.1
462		736	MH+=579.1
463		737	MH+=579.1
464		738	MH+=570.1
465		739	MH+=570.1
466		740	MH+=558.1
467		741	MH+=558.1
468		742	MH+=511.1
469		743	MH+=511.1

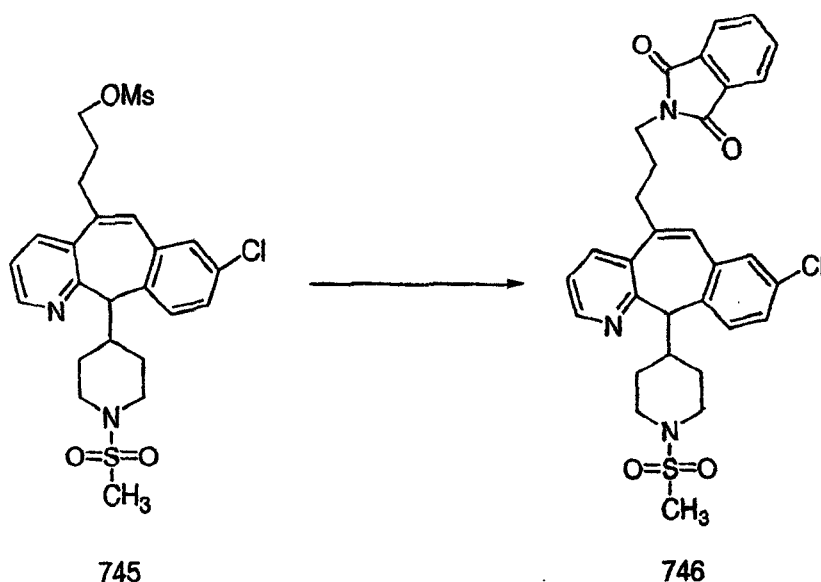
实施例 470化合物 (748) 的制备步骤 A 化合物 (744) 的制备

于制备例 4, 步骤 D 化合物 (24) (4.0 克, 8.2 毫摩尔) 搅拌溶液在室温氮气下加入 CuCl (0.7 克, 8.2 毫摩尔)。然后将溶液冷却到 0°C , 接着分数份加入 NaBH_4 (4.66 克, 123.2 毫摩尔)。在 0°C 下搅拌所得溶液 6 小时, 浓缩干, 然后用 CH_2Cl_2 - 饱和 NaHCO_3 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤, 浓缩及在 200 毫升常相硅胶上以柱层析法, 用 20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得化合物 (744) (3.62 克, 99% 产率: $\text{MH}^+ = 447$)。

步骤 B 化合物 (745) 和 (20) 的制备

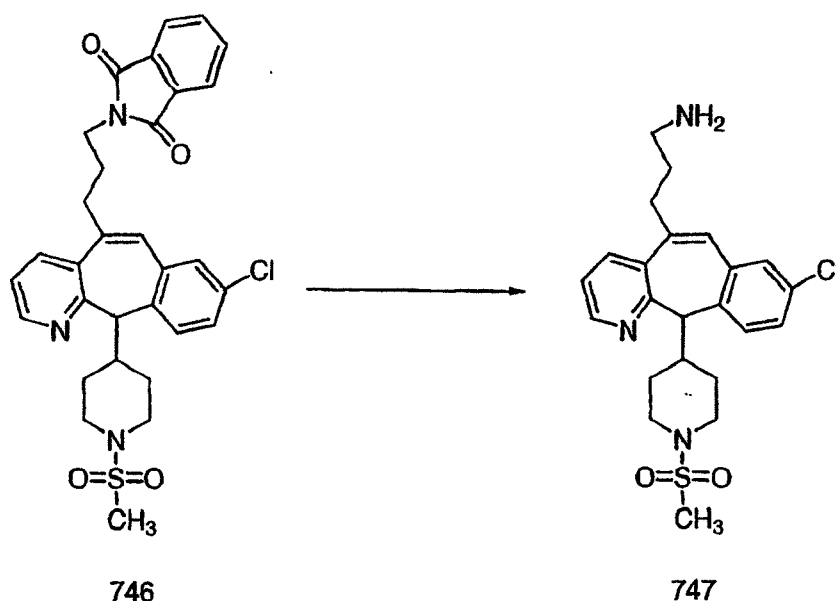
于上面步骤 A 化合物 (744) (3.0 克, 5.7 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (100 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下加入三乙胺 (2.4 毫升, 17.1 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.98 克, 8.7 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 然后用饱和 NaHCO_3 洗涤。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 浓缩干并以 Biotage 柱层析法, 用 30% $\text{EtOAc}/70\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得白色固体化合物 (745) (1.19 克, $\text{MH}^+ = 525.1$) 和化合物 (20) (1.31 克, $\text{MH}^+ = 489.1$)。

步骤 C 化合物 (746) 的制备



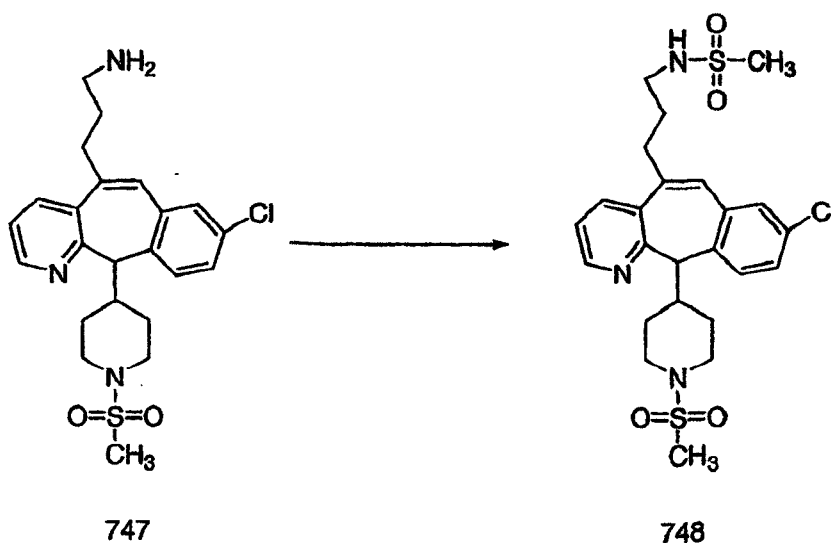
于上面步骤 B 化合物 (745) (2.17 克, 4.3 毫摩尔) / DMF (50 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下加入苯邻二甲酰亚胺钾衍生物 (1.20 克, 0.5 毫摩尔)。将所得溶液加热到 90°C 4 小时, 冷却到室温, 浓缩干并用 CH_2Cl_2 - 饱和 NaHCO_3 萃取。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤, 浓缩干及在硅胶上用 50% - 70% $\text{EtOAc}/\text{己烷}$ 洗脱以柱层析法纯化而得白色固体化合物 (746) (1.76 克, 71% 产率: $\text{MH}^+ = 577.0$)。

步骤 D 化合物 (747) 的制备



于上面步骤 C 化合物 (746) (1.67 克, 2.9 毫摩尔) / EtOH (50 毫升) 搅拌溶液在室温下加入胍一水合物 (0.29 克, 5.8 毫摩尔)。将所得溶液加热回流 4 小时, 冷却到室温, 浓缩干并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤和浓缩干而得白色固体化合物 (747) (1.23 克, 95% 产率, $\text{MH}^+ = 446.1$)。

步骤 E 化合物 (748) 的制备

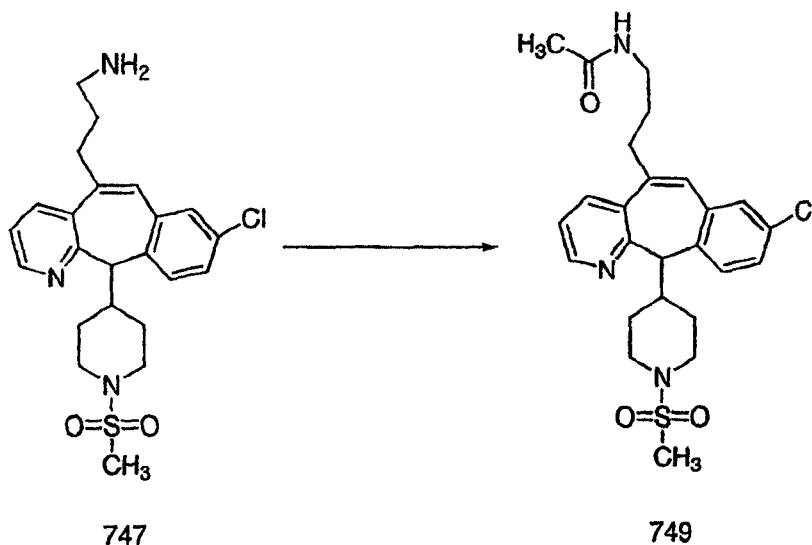


于步骤 D 化合物 (747) (0.1 克, 0.22 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (5 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下加入 TEA (0.06 毫升, 0.45 毫摩尔) 和甲烷磺

酰氯 (0.038 克, 0.34 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液过夜后, 用饱和 NaHCO_3 洗涤。将合并有机层以 Na_2SO_4 脱水, 过滤及在硅胶上用 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱以柱层析法纯化而得白色固体化合物 (748) (0.087 克, 76% 产率, $\text{MH}^+ = 524.0$)。

实施例 471

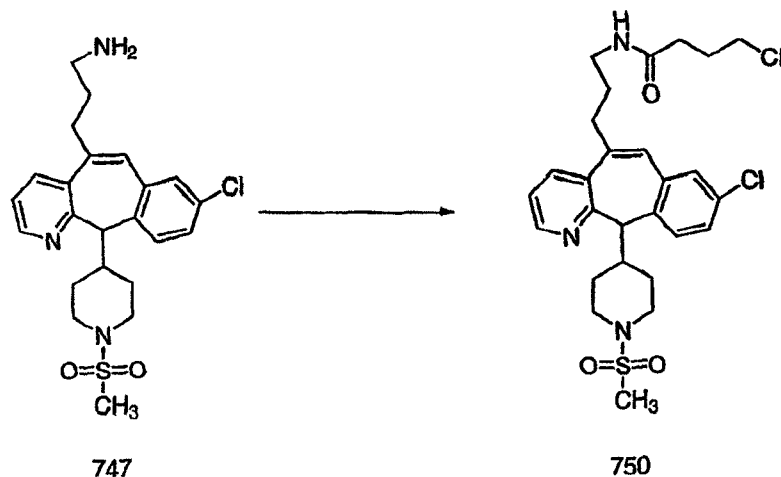
化合物 (749) 的制备



基本上按实施例 470 步骤 E 相同方式, 代以乙酰氯反应上面实施例 470 步骤 D 化合物 (747) 而制备化合物 (749) (0.048 克, 45% 产率, $\text{MH}^+ = 488.2$)。

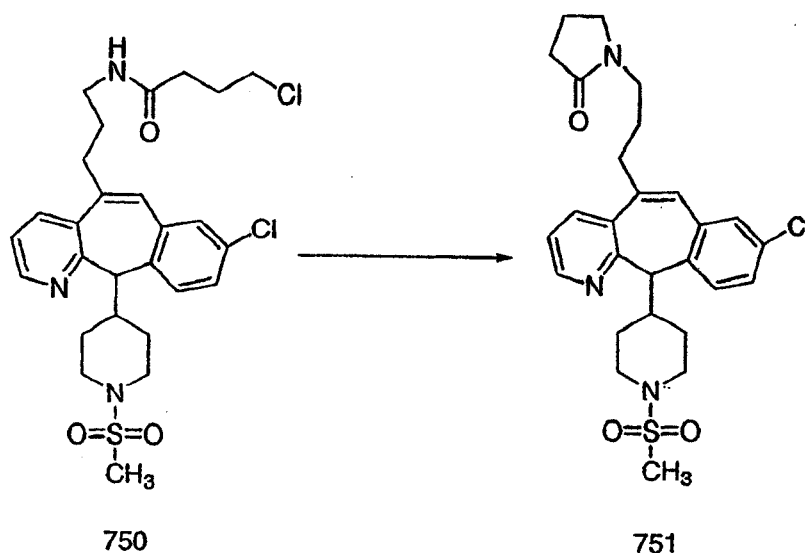
实施例 472

步骤 A 化合物 (750) 的制备



基本上按实施例 470 步骤 E 相同方式, 代以 4-氯丁酰氯 (ACROS) 反应上面实施例 470 步骤 D 化合物 (747) 而制备化合物 (750) (0.67 克, 100% 产率, $MH^+ = 514.1$)。

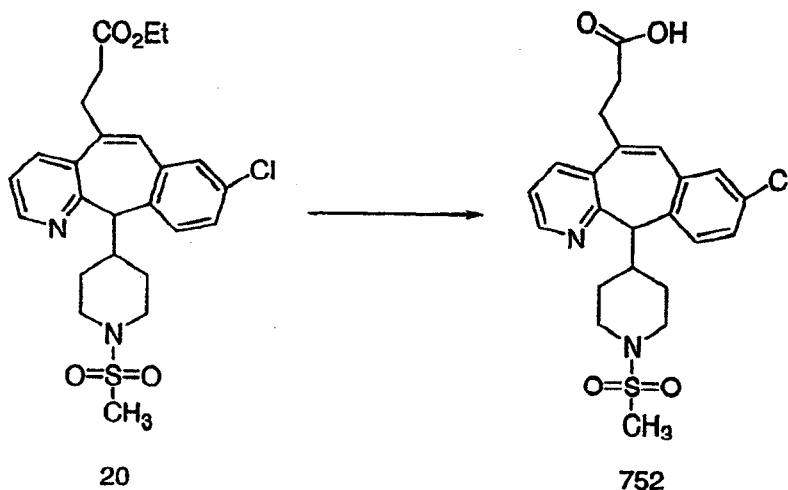
步骤 B 化合物 (751) 的制备



于步骤 A 化合物 (750) (0.575 克, 1.11 毫摩尔) / 甲苯 (15 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下加入 K_2CO_3 (0.55 克, 4.01 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过周末, 然后加热至 $55^\circ C$ 7 小时。之后将该溶液冷却到室温, 过滤, 浓缩干并以柱层析法用 1.5% MeOH- NH_3 /98.5% CH_2Cl_2 洗脱纯化而得白色固体化合物 (751) (0.15 克, 26% 产率, $MH^+ = 524.1$)。

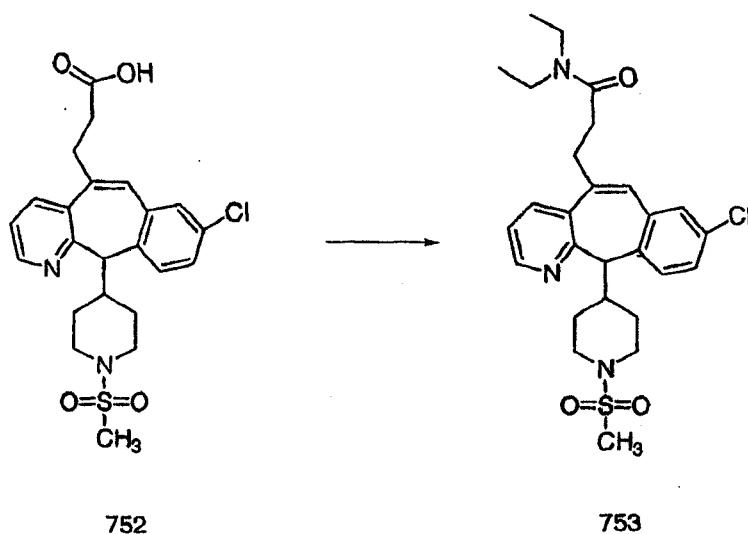
实施例 473

步骤 A 化合物 (752) 的制备

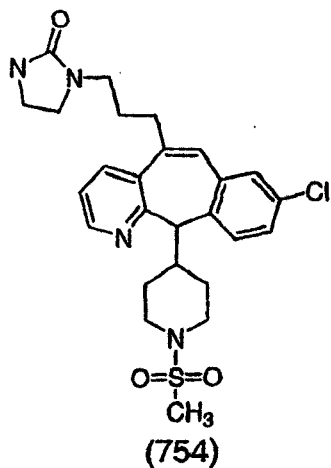


于实施例 470, 步骤 B 化合物 (20) (0.67 克, 1.37 毫摩尔) /THF (5 毫升) 搅拌溶液中加入 1N NaOH 溶液 (6.9 毫升, 6.88 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜后浓缩干。然后用 10% 柠檬酸将该溶液酸化, 接着用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩干而得淡黄色产物化合物 (752) (0.33 克, 52% 产率: $\text{MH}^+ = 461.1$)

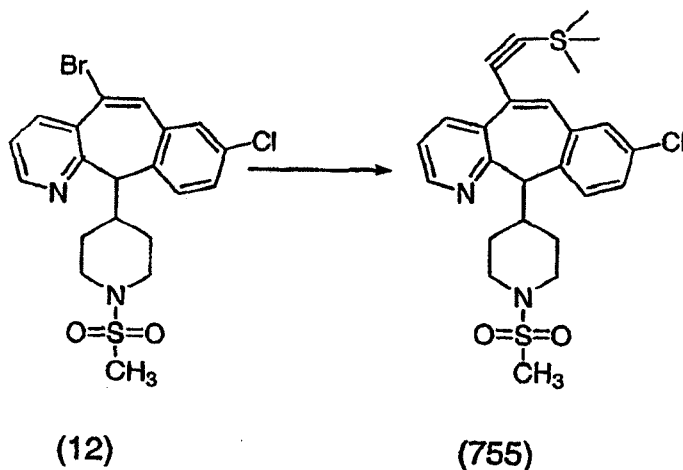
步骤 B 化合物 (753) 的制备



于上面步骤 A 化合物 (752) (0.1 克, 0.23 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (5 毫升) 搅拌溶液中在室温氮气下加入草酰氯 (0.97 克, 7.62 毫摩尔) 和二乙胺 (0.47 克, 6.43 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌 1 小时并浓缩干。将粗产物以柱层析法用 2% MeOH-NH_3 /98% CH_2Cl_2 洗脱纯化而得白色固体化合物 (753) (0.051 克, 49.5% 产率, $\text{MH}^+ = 516.1$)。

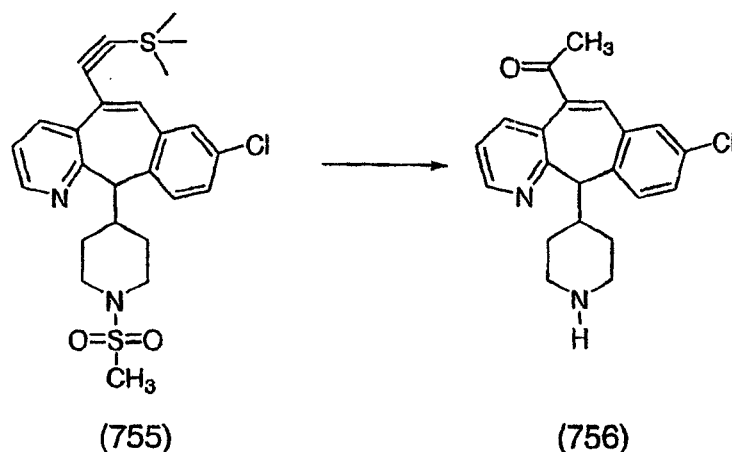
实施例 474化合物 (754) 的制备

于 2-咪唑烷酮 (0.22 克, 2.0 毫摩尔) / DMF (10 毫升) 搅拌溶液中加入 NaH (0.28 克, 2.0 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 1 小时。于该溶液中在室温氮气输入下, 加入制备例 3, 步骤 C 的化合物 (22) (0.67 克, 1.3 毫摩尔) / DMF (20 毫升) 溶液。将所得溶液加热到 90℃ 2 小时, 浓缩干, 并用 CH_2Cl_2 - 饱和 NaHCO_3 溶液萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 3% MeOH-NH_3 / 97% CH_2Cl_2 洗脱纯化而得淡黄色固体 (754) (0.17 克, 25% 产率, $\text{MH}^+ = 515.1$)。

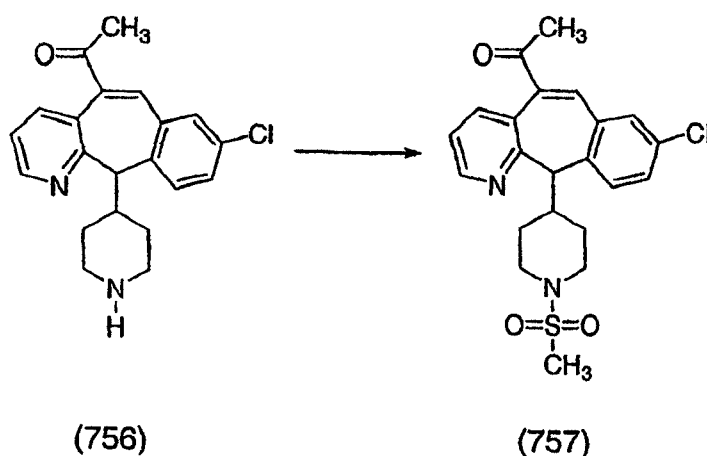
实施例 475化合物 (762) 的制备步骤 A 化合物 (755) 的制备

于制备例 2, 步骤 B 化合物 (12) (15.75 克, 0.336 毫摩尔) /DMF (200 毫升) 搅拌溶液中加入 trimethylsilylacetalene (12.14 克, 124 毫摩尔), 二氯化双(三苯基膦)钼(II) (0.47 克, 0.67 毫摩尔), Et_3N (13.1 毫升, 94 毫摩尔), CuI (0.89 克, 4.7 毫摩尔) 和 NaI (1.53 克, 10 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜后浓缩干, 然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取。将合并有机层以硫酸镁脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 20% $\text{EtOAc}/80\%$ 己烷洗脱纯化而得产物(755)(12.35 克, $M = 485$)。

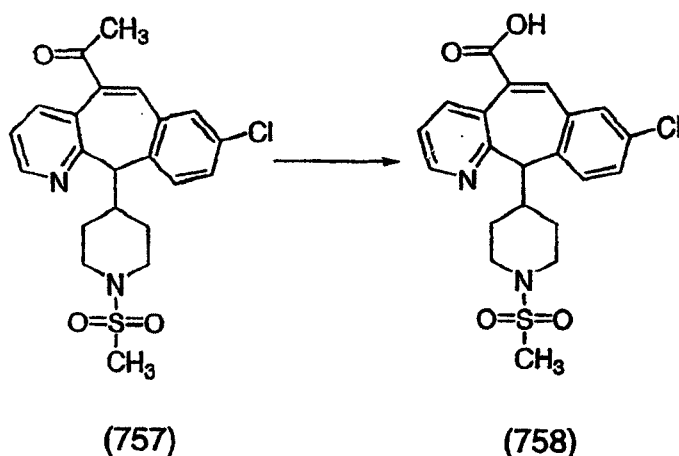
步骤 B 化合物 (756) 的制备



将上面步骤 A 化合物 (755) (4.48 克, 9.24 毫摩尔) /浓 HCl (100 毫升) 溶液加热到回流过夜。然后将该溶液冷却到室温并用 50% NaOH (w/w) 予以碱化接着用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩干而得灰白色固体 (756) (4.40 克, 100% 产率: $\text{MH}^+ = 353.1$)。

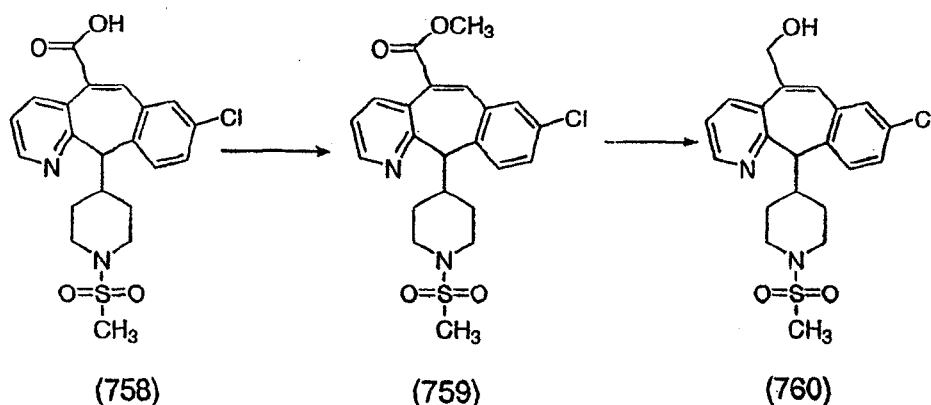
步骤 C 化合物 (757) 的制备

于步骤 B 化合物 (756) (3.15 克, 8.93 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (100 毫升) 搅拌溶液中加入 Et_3N (2.5 毫升, 17.85 毫摩尔) 和甲烷磺酰氯 (0.51 克, 4.46 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜。然后用饱和 NaHCO_3 萃取并将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤并浓缩干而得粗产物 (4.31 克, 100% 产率: $\text{MH}^+ = 431.1$)。

步骤 D 化合物 (758) 的制备

于步骤 C 化合物 (757) (3.84 克, 8.91 毫摩尔) 在 4% NaClO (150 毫升) 和 45% NaOH 溶液 (15 毫升) 中的溶液加热到回流 2 小时后, 冷却到室温, 接着添加饱和硫酸氢钠溶液 (150 毫升)。之后将该溶液调到 $\text{pH} = 6.5$ 并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并有机层以硫酸镁脱水, 过滤并浓缩干而得淡黄色固体 (3.31 克, 86% 产率: $\text{MH}^+ = 433.1$)。

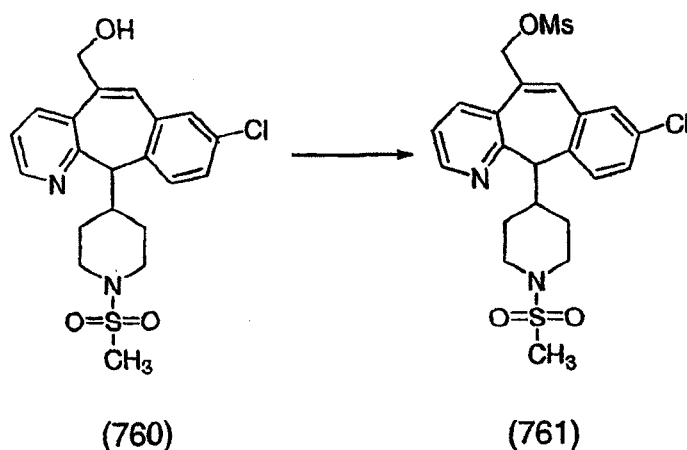
步骤 E 化合物 (759) 的制备



于步骤 D 化合物 (758) (3.31 克, 7.65 毫摩尔) 在甲苯 (80 毫升) 和 MeOH (50 毫升) 中的溶液内在室温氮气下, 加入 0°C (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (2.0M 己烷中) (3.4 毫升, 68.8 毫摩尔) 直到无色溶液变成黄色溶液为止。将所得溶液贮存在 0°C 下半小时后浓缩干而得粗产物 (759)。

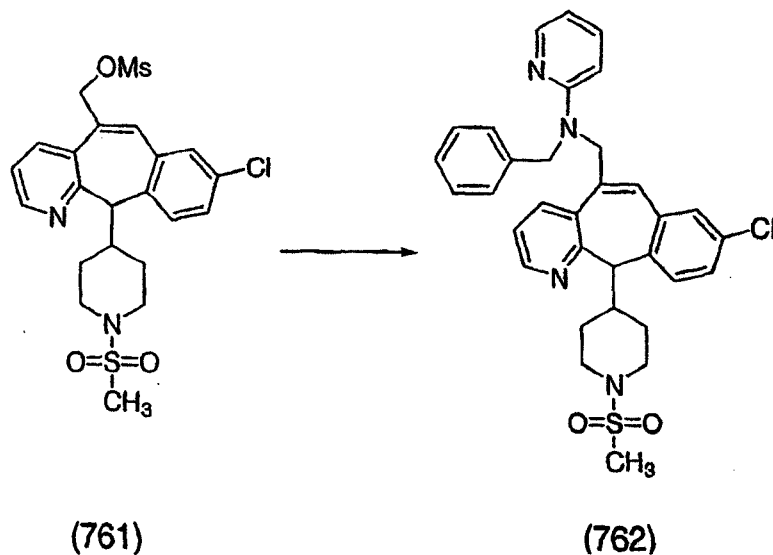
将上面的粗产物 (759) /THF (30 毫升) 搅拌冷却溶液在 0°C 下加入 DIBAL 溶液 (15.3 毫升, 15.3 毫摩尔)。将所得溶液在 0°C 下搅拌 2 小时, 接着用 10% 柠檬酸和 1N NaOH 溶液萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及浓缩干而得淡黄色固体 (760) (2.90 克, 90% 产率: $\text{MH}^+ = 419.1$)

步骤 F 化合物 (761) 的制备

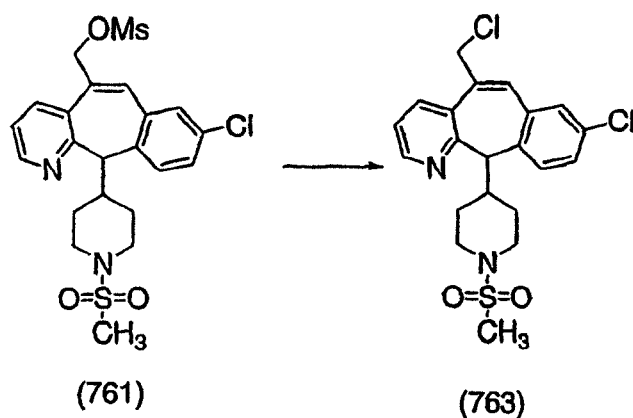


按基本上与上面步骤 C 的相同方式反应化合物 (760) 而制备化合物 (761)。

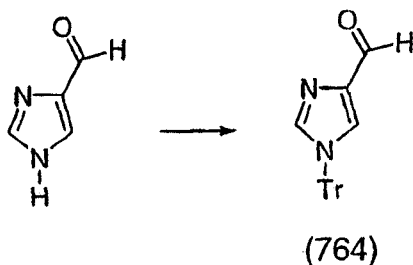
步骤 G 化合物 (762) 的制备



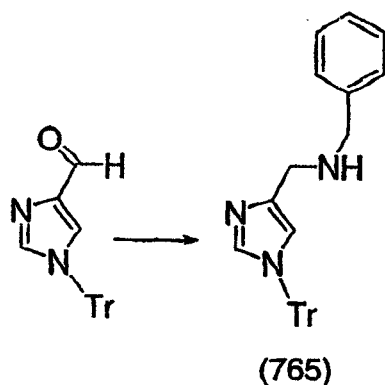
于 2-苯甲氨基吡啶 (0.115 克, 0.624 毫摩尔) /DMF (10 毫升) 室温搅拌溶液中加入 NaH (9.81 克, 0.41 毫摩尔) 并搅拌 0.5 小时。于步骤 F 的甲烷磺酸酯 (0.2 克, 0.41 毫摩尔) /DMF (10 毫升) 搅拌溶液在氮气输入下, 加入上面的 2-苯甲氨基吡啶/DMF 溶液。将所得溶液加热到 90℃ 3 小时, 浓缩干, 并用 CH₂Cl₂ - 饱和 NaHCO₃ 溶液萃取, 然后以 MgSO₄ 脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 5% MeOH - NH₃/CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得淡黄色固体 (762) (0.03 克, 13% 产率: MH⁺ = 585.1)

实施例 476化合物 (768) 的制备步骤 A 化合物 (763) 的制备

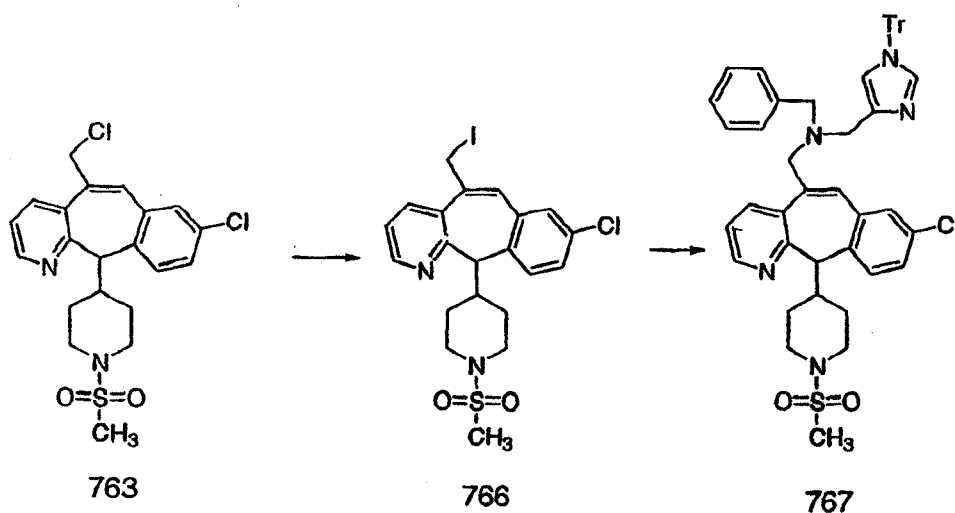
按基本上与上面实施例 475, 步骤 E 的相同方式制备化合物 (763)。

步骤 B 化合物 (764) 的制备

于 4(5)-咪唑甲醛 (20.0 克, 0.208 毫摩尔) /CH₂Cl₂ (200 毫升) 搅拌溶液中加入 Et₃N (29.0 毫升, 0.208 毫摩尔)。然后将所得溶液冷却到 0℃, 接着在 0℃ 下添加三苯基甲基氯 (52.8 克, 0.18 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜后用盐水, 水洗涤并浓缩干而得白色固体 (63.0 克, 98% 产率: MH⁺ = 339.1)

步骤 C 化合物 (765) 的制备

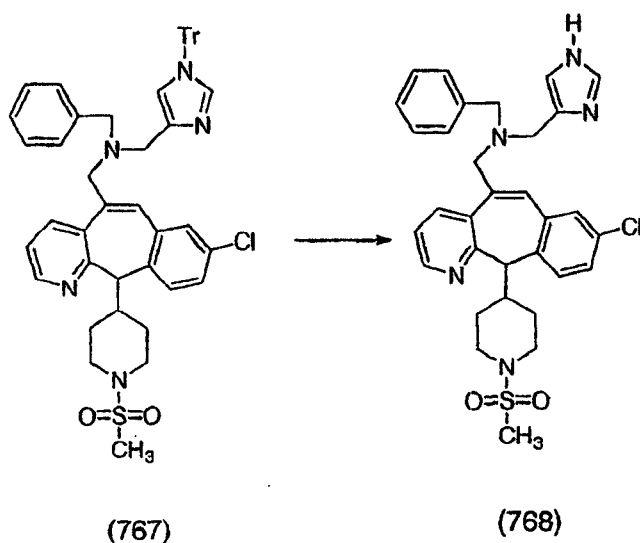
于起始物苯甲胺 (0.99 克, 8.87 毫摩尔) / MeOH (50 毫升) 搅拌溶液中在室温氮气输入下加入乙酸钠 (0.73 克, 8.87 毫摩尔), 3Å 分子筛 (3.0 克) 和醛 (3.0 克, 8.87 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜, 接着添加 NaBH₄ (0.67 克, 17.74 毫摩尔), 然后搅拌 4 小时并浓缩干, 再用 CH₂Cl₂-1N NaOH 萃取。将合并有机层以 MgSO₄ 脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 2% MeOH-NH₃/98% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得淡黄色油状物 (3.75 克, 98% 产率, MH⁺ = 430.2)。

步骤 D 化合物 (767) 的制备

于步骤 B 化合物 (764) (0.41 克, 1.14 毫摩尔) / DMF (10 毫升) 搅拌溶液中在室温氮气下加入 NaH (0.02 克, 0.84 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 1 小时。

于步骤 A 化合物 (763) (0.4 克, 0.84 毫摩尔)/丙酮 (30 毫升) 搅拌溶液在室温氮气输入下, 加入 NaI (0.12 克, 0.84 毫摩尔)。将所得溶液加热回流 1 小时后, 浓缩干而得化合物 (766)。于粗制化合物 (766) 中, 加入 DMF (10 毫升) 和上面的化合物 (764) 溶液与 NaH (0.02 克, 0.84 毫摩尔)。将溶液加热到 90℃ 过夜, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 2% MeOH-NH₃/98% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得淡黄色固体化合物 (767) (0.23 克, 33% 产率: MH⁺ = 830.4)

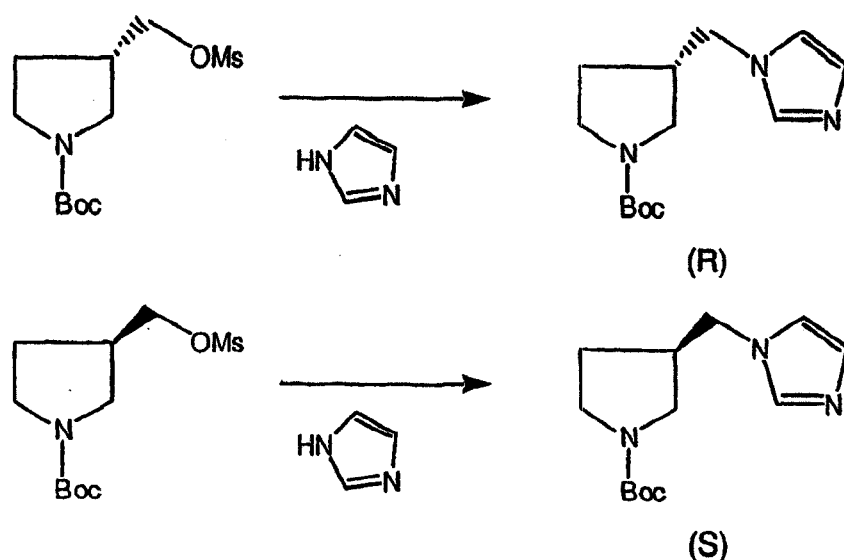
步骤 E 化合物 (768) 的制备



于步骤 C 化合物 (767) (0.238 克, 0.29 毫摩尔) 在 80% 乙酸/水中的溶液加热回流 2 小时之后浓缩至干, 接着用 CH₂Cl₂-1N NaOH 萃取。将合并有机层以 MgSO₄ 脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 3% MeOH-NH₃/97% CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得白色固体 (0.10 克, 62% 产率, MH⁺ = 588.2)。

制备例 62

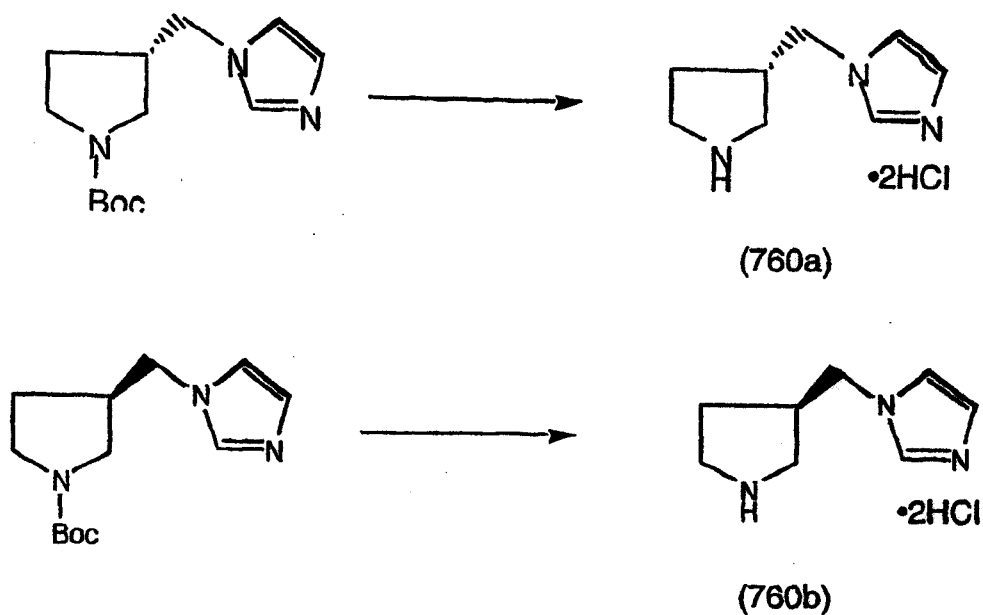
步骤 A 1N-叔丁氧羰基-3(R)和3(S)-(1H-咪唑-1-基)甲基)吡咯烷化合物



将 3(R)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷 (J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77) (0.993 克, 3.56 毫摩尔) 溶解在无水 DMF (25 毫升) 中并加入咪唑钠 (0.6 克, 10 毫摩尔)。将该混合物置于 60℃ 下加热 2 小时后蒸发干。用 CH_2Cl_2 萃取该产物并用盐水洗涤。将 CH_2Cl_2 萃取液蒸发干而得标题化合物 (1.1409 克, 100%), ESMS: FABMS(M+1) = 252; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)。

以类似方式, 用 3(S)-(3-甲磺酰氧基甲基)吡咯烷 (0.993 克, 3.56 毫摩尔) 制备 (S) 异构物而得标题化合物 (1.1409 克, 100%)。

步骤 B 3(R)和 3(S) - [(1H-咪唑-1-基) 甲基] 吡咯烷



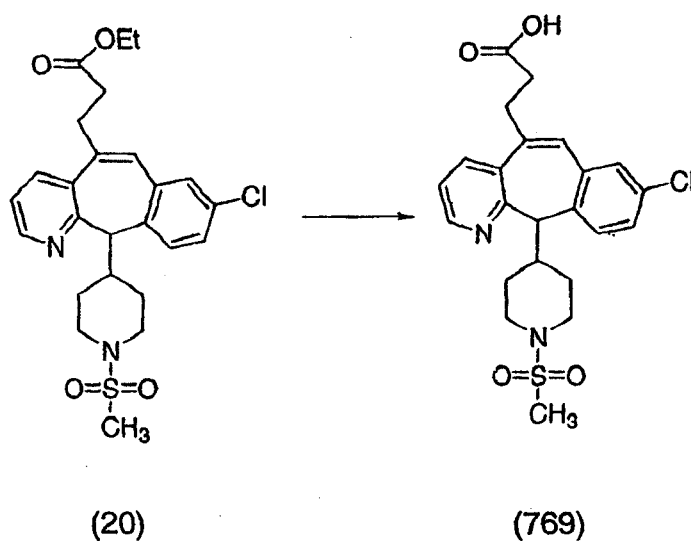
将步骤 A 标题化合物 (0.48 克, 1.91 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (10 毫升) 中搅拌 2 小时后, 蒸发干而得标题化合物, 将其与三环状酸偶合。

以类似方式制备 (S) 异构物。

实施例 477

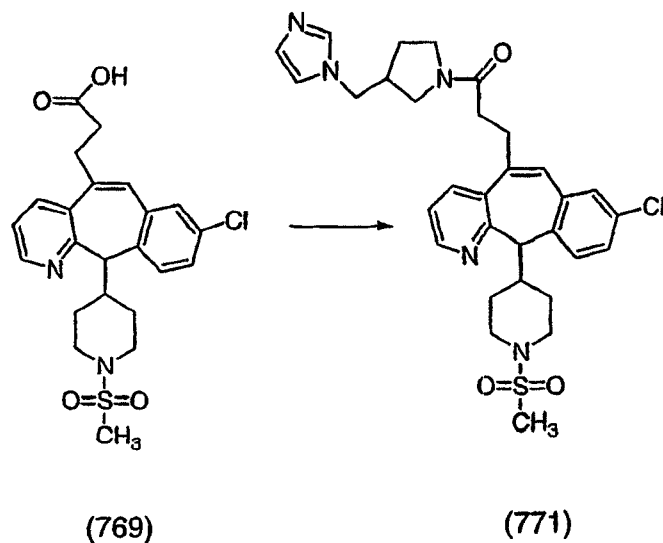
化合物 (771) 的制备

步骤 A 化合物 (769) 的制备



于制备例 3, 步骤 B 化合物 (20) (4.86 克, 9.94 毫摩尔) /EtOH (100 毫升) 搅拌溶液中加入 1N LiOH (80 毫升)。然后将所得溶液置于室温下搅拌过夜后浓缩干, 接着溶解于 CH_2Cl_2 中。之后用 1N HCl 将该溶液调到 $\text{pH} = 6.5 - 7.0$ 。分出水层并浓缩干, 然后溶解在 THF 中而得锂盐 (4.86 克, 100% 产率: $M + \text{Li} = 467.1$)。

步骤 B 化合物 (771) 的制备

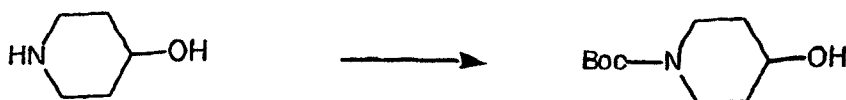


于上面步骤 A 化合物 (769) (0.38 克, 0.84 毫摩尔) /DMF (10 毫升) 搅拌溶液在室温氮气输入下加入制备例 62 化合物 (770) (0.163 克, 1.09 毫摩尔), 六氟磷酸苯并三唑基 - N - 氧三 (二甲氨基) 磷 (benzotriazolyl-N-oxtris(dimethylamino)phosphoniumhexafluoro phosphate) (0.44 克, 1.01 毫摩尔) 和 Et_3N (0.5 毫升, 3.36 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜后浓缩干, 然后用 CH_2Cl_2 - 10% 柠檬酸萃取。将合并有机层用饱和 NaHCO_3 , 盐水洗涤, 以硫酸镁脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗脱纯化而得淡黄色固体 (0.12 克, $M = 594.2$)。

制备例 63

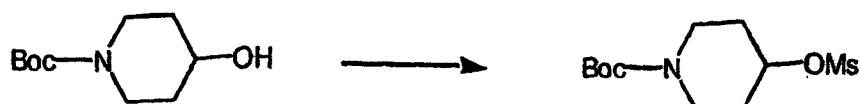
化合物 (772)

步骤 A 1N - 叔丁氧羰基 - 4 - 羟基哌啶



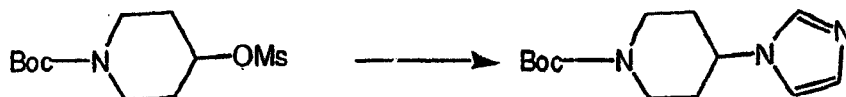
于 4-羟基哌啶 (2 克, 19.78 毫摩尔) 和三乙胺 (4.16 毫升, 29.67 毫摩尔) 在 CH_2Cl_2 (20 毫升) 中的溶液内加入重碳酸二-叔丁酯 (5.18 克, 23.72 毫摩尔) 并在室温下搅拌 16 小时。将该溶液用 CH_2Cl_2 稀释并用水洗涤, 脱水 (MgSO_4), 并蒸发而得标题化合物 (3.95 克, 99%)。FABMS($M+1$) = 202。

步骤 B 1N-叔丁氧羰基-4-甲烷磺酰氧基哌啶

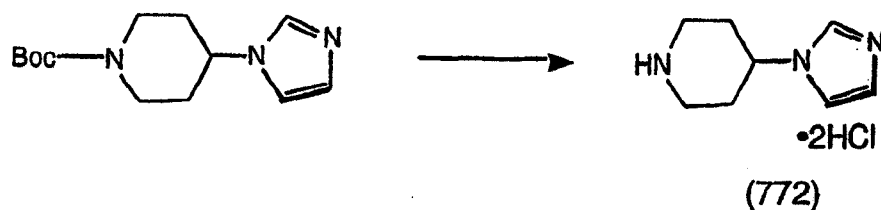


将上面步骤 A 的标题化合物 (3.5 克, 17.39 毫摩尔) 和三乙胺 (4.85 毫升; 34.79 毫摩尔) 溶解于 CH_2Cl_2 (30 毫升) 中并在 0°C 氮气下搅拌该混合物。加入甲烷磺酰氯 (1.62 毫升; 20.88 毫摩尔) 并在室温下搅拌该溶液 2 小时。将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液, 水洗涤及脱水 (MgSO_4), 过滤及蒸发干而得标题化合物 (4.68 克, 96.4%)。ESMS: $m/z = 280$ (MH^+)。

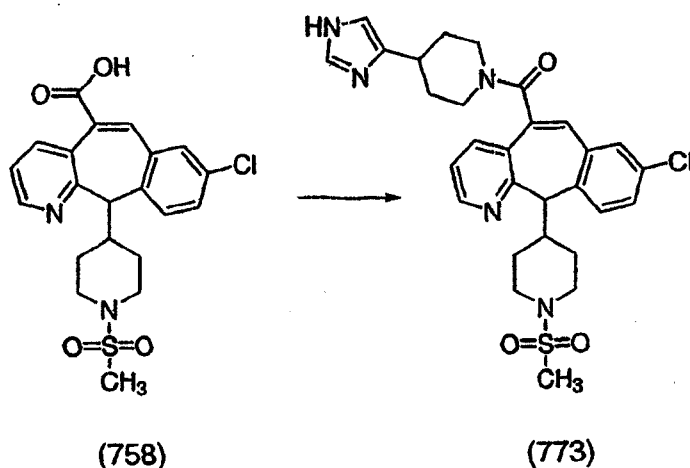
步骤 C 1N-叔丁氧羰基-4-(1H-咪唑-1-基)-哌啶



将步骤 B 标题化合物 (4.0 克; 14.32 毫摩尔) /DMF (120 毫升) 溶液中在氮气氛围下, 加到 NaH (0.52 克; 21.66 毫摩尔) 和咪唑 (1.46 克, 21.47 毫摩尔) 在 DMF (20 毫升) 中的搅拌溶液内。在 60°C 下搅拌该混合物 16 小时。真空蒸发 DMF。用 CH_2Cl_2 萃取所得粗产物, 并用水和盐水依次洗涤并将 CH_2Cl_2 蒸发留下标题剩余物, 将其在硅胶上用 3% (10% 浓 NH_4OH /甲醇) - CH_2Cl_2 作为洗脱剂予以层析分离而得标题化合物 (0.94 克, 26%)。FABMS($M+1$) = 252; δ_{H} (CDCl_3) 1.4 (s, 9H), 1.6 - 1.8 (m, 2H), 2.0 (dd, 2H), 2.8 (dt, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.65 (s, 1H)。

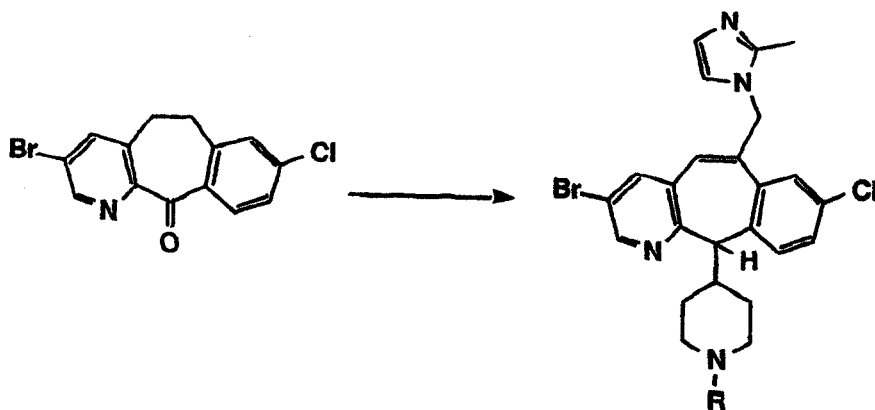
步骤 D 4-(1H-咪唑-1-基)-哌啶

将步骤 C 标题化合物 (0.21 克, 0.836 毫摩尔) 在 4N HCl/二氧杂环己烷 (5 毫升) 中搅拌 2 小时后, 蒸发干而得标题化合物 (772), 将其用来与三环状酸偶合。

实施例 478化合物 (773) 的制备

于上面实施例 475 步骤 D 化合物 (758) (0.2 克, 0.46 毫摩尔)/CH₂Cl₂ (5 毫升) 搅拌溶液在室温氮气下加入制备例 63, 步骤 D 化合物 (772) (0.19 克, 0.55 毫摩尔), 六氟磷酸苯并三唑基-N-氧-三(二甲氨基)磷 (0.25 克, 0.55 毫摩尔) 和 Et₃N (0.3 毫升, 1.85 毫摩尔)。将所得溶液置于室温下搅拌过夜后浓缩干, 然后用 CH₂Cl₂-10% 柠檬酸萃取。将合并有机层用饱和 NaHCO₃ 盐水洗涤, 以硫酸镁脱水, 过滤, 浓缩干并在硅胶上以柱层析法用 3% MeOH-NH₃/CH₂Cl₂ 洗脱纯化而得白色固体 (773) (0.013 克, 5% 产率, M = 566.2)。

实施例 479
化合物 (774 - 777) 的制备



$R = N - \text{BOC}$

(774) (对映异构体 1), ($M + 1 = 584$)

(775) (对映异构体 2), ($M + 1 = 584$)

$R = H$

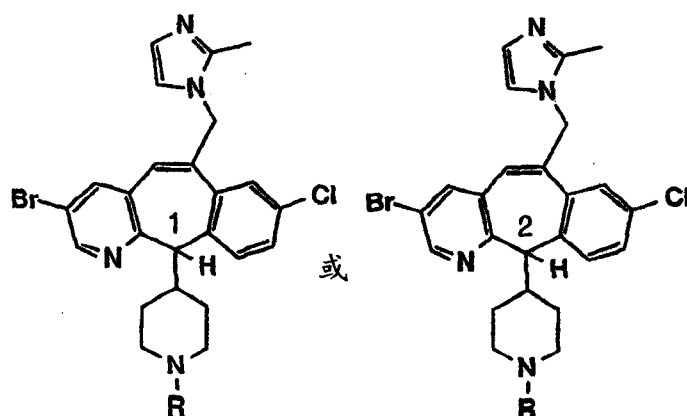
(776) (对映异构体 1)

(777) (对映异构体 2)

将 3-溴-8-氯氮杂酮 (美国专利 5,977,128, 制备例 11, 步骤 A, (1999)) 基本上按制备例 23, 和实施例 91 的相同方式反应而得 N-BOC 衍生物 (774) 和 (775)。然后将化合物 (774) 和 (775) 基本上按制备例 19, 步骤 D 的相同方式分别反应而得对映异构体 (776) 和 (777)。

实施例 480化合物 (778) 和 (779) 的制备

基本上按实施例 (420) 和 (421) 的相同方式制备化合物 (778) 和 (779)。



化合物 #	R=	对映异构体	FABMS (M+1)
778		1	628
779		2	628

物理数据

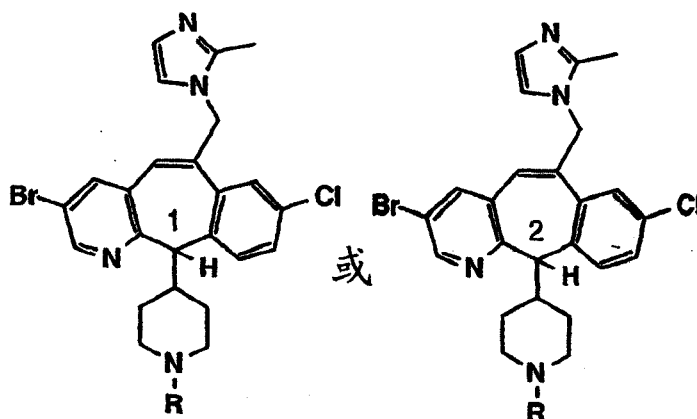
(778): $^1\text{H-NMR}$ (Varians 400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta = 8.564$ (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.784 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.624 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.51 – 7.37 (5H, m), 7.305 (1H, s), 7.267 (1H, s), 6.870 (1H, s), 6.867 (1H, s), 6.579 (1H, s), 5.282 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5.031 (1H, d, $J = 17$ Hz), 4.576 (1H, s), 3.176 (4H, br ddd, $J = 6, 14$ 和 58 Hz), 2.485 (3H, s), 1.950 (4H, dd, $J = 6$ 和 9 Hz); MS(m/e) 630 ($M + H$), 340, 327, 293, 263, 249; HRMS (Jeol

JMS-HX110A) 计算值 $C_{31}H_{27}BrClN_7O$ 628.1227 ($M + 1$), 实测值 628.1229。

实施例 481

化合物 (780) 和 (781) 的制备

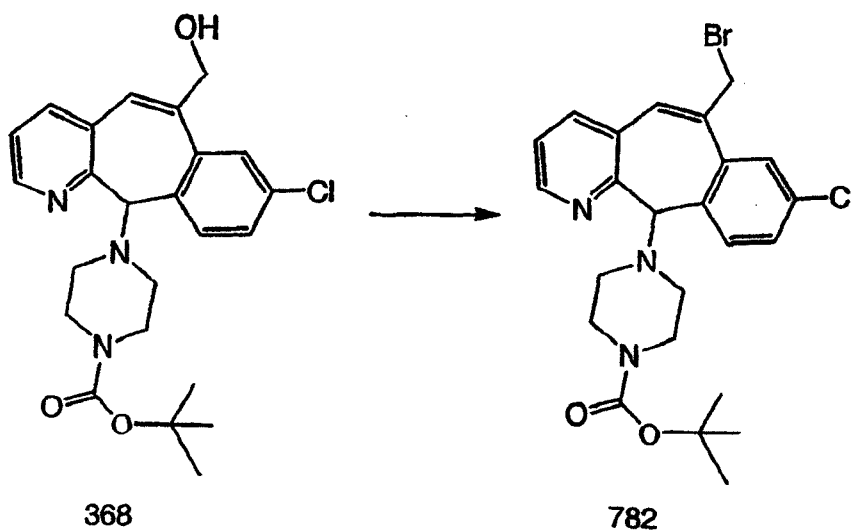
基本上按实施例 70 的相同方式制备化合物 (780) 和 (781)。



化合物 #	R=	对映异构体	FABMS(M+1)
780		1	562
781		2	562

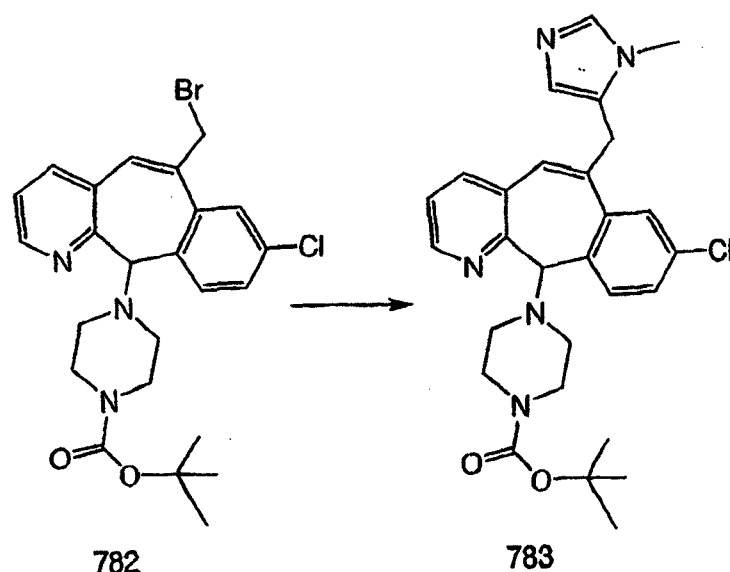
制备例 64

步骤 A 化合物 (782)



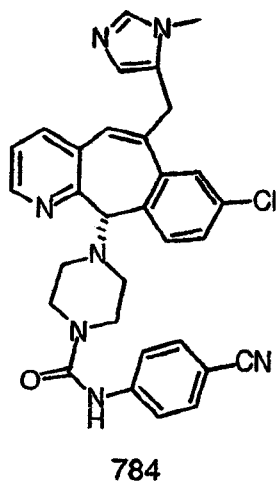
将制备例 42, 步骤 C 化合物 (368) (2.34 克, 5.29 毫摩尔) 于 0 °C 下溶解在 25 毫升 CH_2Cl_2 中。加入 PPh_3 (1.66 克, 6.34 毫摩尔) 和 NBS (1.03 克, 5.82 毫摩尔)。90 分钟后, 用 CH_2Cl_2 (20 毫升) 稀释反应, 用饱和 NaHCO_3 , 盐水洗涤并以硫酸镁脱水。粗产物在硅胶管柱上 (4:1 己烷/ EtOAc 至 2:1) 纯化而得 1.8 克淡黄色固体化合物 (782)。MS $M + 1 = 504$ 。

步骤 B 化合物 (783)



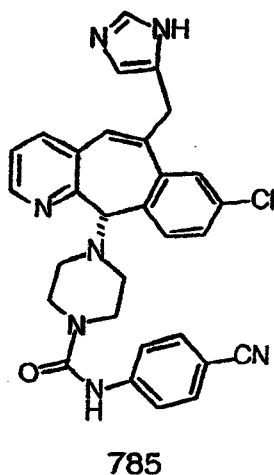
将 5-碘-1N-甲基咪唑 (455 毫克, 2.18 毫摩尔) 在室温下溶解在 10 毫升 THF 中。滴加 EtMgBr (2.4 毫升, 1.0 M THF 中)。30 分钟后, 将反应混合物冷却到 0 °C。然后加入 10 毫升 CuCN (175 毫克, 1.96 毫摩尔) 的 THF 溶液和 LiCl (166 毫克, 3.9 毫摩尔)。10 分钟后, 加入上面步骤 A 化合物 (782) (989 毫克, 1.96 毫摩尔, 10 毫升 THF 中)。搅拌反应过夜。加入饱和 NH_4Cl 溶液以骤止反应。将所得乳液滤经一烧结漏斗并用 EtOAc 萃取滤液两次。有机层以 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁脱水, 过滤和真空浓缩。将所得粗制物在硅胶柱上层析分离 (使用 1:1 己烷/ EtOAc 接着 10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 而得 330 毫克标题产物。MS $M + 1 = 506$ 。在手性 AD 柱上分离对映异构体。

实施例 482
化合物 (784) 的制备



将上面制备例 64, 步骤 B 化合物 (783) (40 毫克) 在室温下溶解在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中接着添加 TFA (0.5 毫升)。2 小时后, 将溶剂真空蒸发并与 PhCH_3 共蒸发两次。然后将粗制混合物溶解在 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中并滴加 Et_3N 直到溶液以 pH 试纸呈现碱性为止。加入 4-氰基苯基异氰酸酯 (14 毫克)。5 分钟之后, 将反应混合物真空蒸发干。然后用制备型 TLC 板 (10: 1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化该粗物质而得 23 毫克白色固体化合物 (784)。MS $M + 1 = 550$ 。

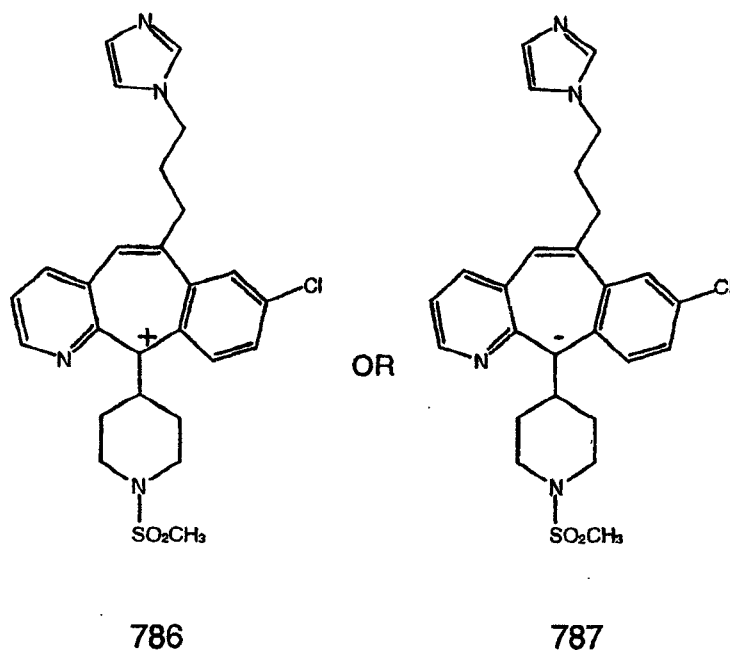
实施例 483
化合物 (785) 的制备



按基本上与制备例 64 和实施例 482 中相同的程序用 4-碘-1-三苯甲基咪唑取代 5-碘-1N-甲基咪唑制备化合物 (785)。

实施例 484

化合物 (786) 和 (787) 的制备



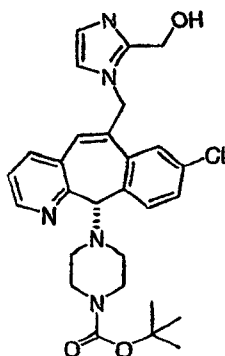
按基本上与制备例 7 中相同的程序, 用制备例 2, 步骤 D 的酮 (15) 和 (16) 取代酮 (9) 和 (10) 而制备化合物 (786) 和 (787)。

化合物 (786) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = +15.3$;

化合物 (787) $\text{MH}^+ = 497$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.4$.

实施例 485

化合物 (788) 的制备

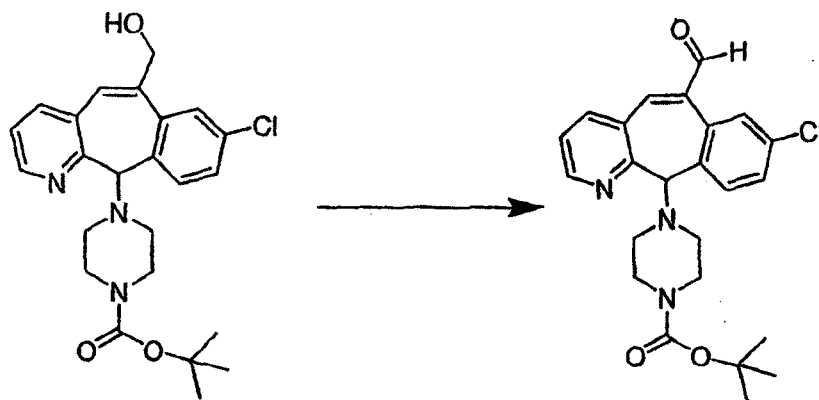


按基本上与制备例 33, 步骤 E-H 相同的程序, 用化合物 (365) 取代化合物 (281) 及用 2-羟基甲基咪唑取代 1-甲基咪唑, 制备化合物 (788)。

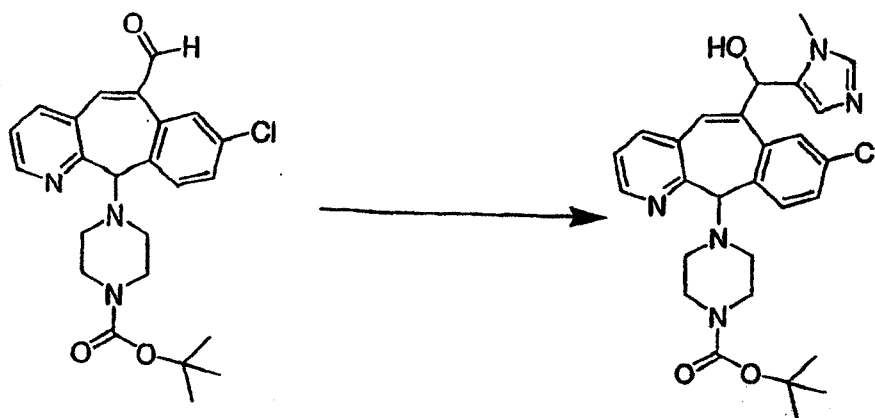
(788): ^1H -NMR (Varians 400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 8.5 (1H, dd), 7.34 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.04 (1H, s), 6.9 (1H, s), 6.6 (1H, s), 5.37 (2H, dd), 4.8 (2H, dd), 4.6 (1H, s), 3.2 (5H, br s), 2.0 (2H, br s), 1.9 (2H, br s), 1.4 (9H, s)。

制备例 65

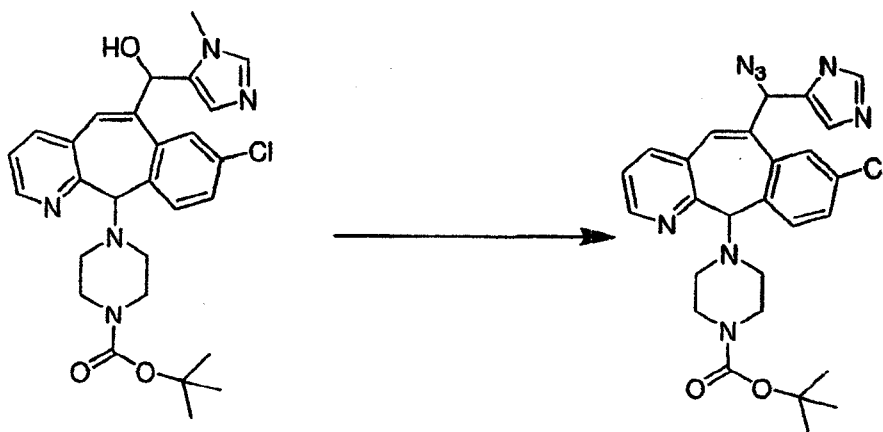
步骤 A 化合物 (789)



于醇 (3.8 克, 8.6 毫摩尔) / CH_2Cl_2 (100 毫升) 溶液中加入氮气下加入 MnO_2 (40 克)。在室温下搅拌所得溶液 4 天。然后将混合物用乙酸乙酯 (500 毫升) 作为洗脱剂滤经硅藻土垫。将滤液浓缩而得黄色液体 (4.0 克, $\text{MH}^+ = 440.1$)。将粗制物质以 HPLC, 使用手性 AD 柱用 20% IPA/80% 己烷/0.2% DEA 洗脱分离成其纯异构物 (异构物 1, 810 毫克, 异构物 2, 806 毫克)。

步骤 B 化合物 (790)

于用 5-碘-1*N*-甲基咪唑制得的咪唑格氏试剂 (312 毫克, 1.5 毫摩尔, 制备例 64 步骤 B) 溶液中加入醛 (791) (380 毫克, 0.86 毫摩尔) /CH₂Cl₂ (10 毫升) 溶液。在室温下搅拌过夜后, 混合物加热至 40 °C 维持 1 小时。在再度冷却回室温后, 加入饱和 NH₄Cl 溶液以骤止该反应。将有机层脱水并蒸掉溶剂。然后以硅胶柱 (2% 至 10% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化剩余物而得棕色油状产物 (207 毫克, 46% 产率: MH⁺ = 522.1)。然后以 HPLC 分离非对映异构体, 使用手性 AD 柱以 20% IPA/80% 己烷/0.2% DEA 洗脱。

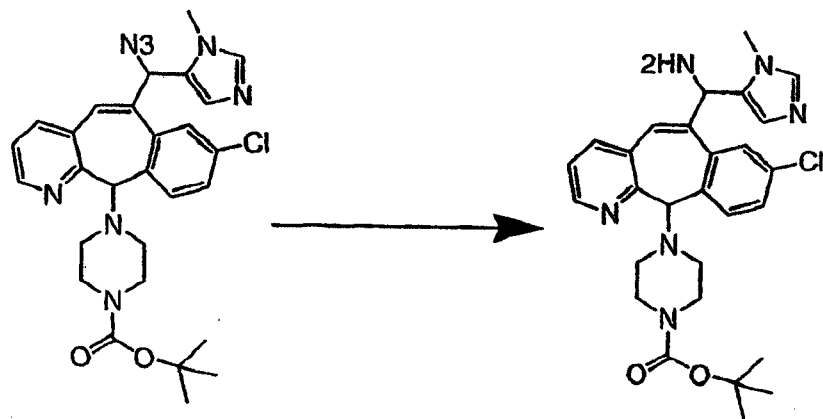
步骤 C 化合物 (791)

于 (790) (200 毫克, 0.38 毫摩尔) /THF 溶液 (5 毫升) 中在室温下加入 DPPA (210 毫克, 0.76 毫摩尔) 接着加入 DBU (120 毫克, 0.76 毫摩尔)。搅拌混合物过夜后, 用乙酸乙酯 (30 毫升) 稀释, 用水洗涤二次及用食盐水洗涤一次。将有机层脱水并蒸掉溶剂。剩余物以制备型

TLC (10% MeOH/CH₂Cl₂ 含 0.2% NH₃) 纯化而得产物 (791) (102.8 毫克, MH⁺ = 547.1)。也回收得到起始物 (790) (58 毫克)。在手性 AD 柱上分离 (791) 的非对映异构体。

实施例 486

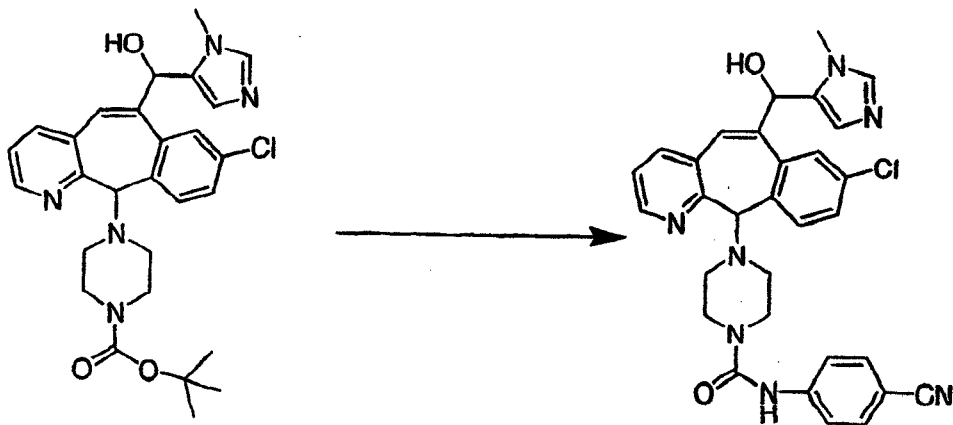
化合物 (792) 的制备



于 (791) (48 毫克, 0.09 毫摩尔) 的湿 THF 溶液 (3 毫升) 中于室温下加入 PPh₃ (32 毫克, 0.12 毫摩尔)。搅拌过夜之后, 将反应混合物浓缩并将剩余物以制备型 TLC 纯化 (10% MeOH/CH₂Cl₂ 含 0.2% NH₃) 而得白色固体 (24.3 毫克)。然后将该白色固体再溶于 THF/H₂O (5 毫升/0.5 毫升) 中并将混合物加热回流过夜。之后将反应混合物置于乙酸乙酯与水之间分配。将有机层脱水和浓缩。剩余物以制备型 TLC 纯化 (5% MeOH/CH₂Cl₂/0.2% NH₃) 而得黄色固体 (792) (8.3 毫克, MH⁺ = 521.1)。

实施例 487

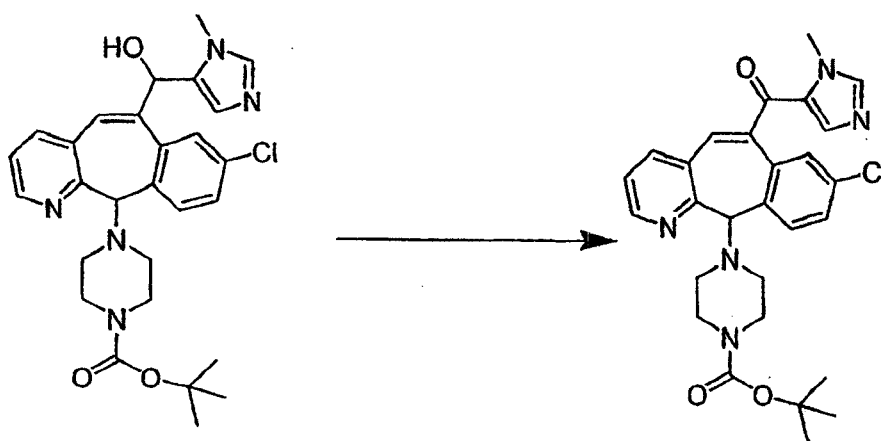
化合物 (793) 的制备



按基本上与实施例 482 中所述相同程序将化合物 (790) 转化为化合物 (793)。MS $M + 1 = 566.1$ 。

实施例 488

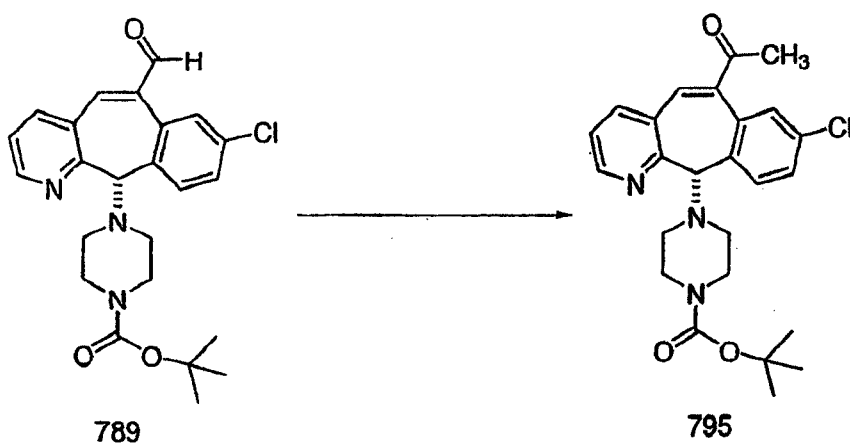
化合物 (794) 的制备



将化合物 (790) 按基本上与制备例 65 步骤 A 中所述相同程序转化为化合物 (794)。MS $M + 1 = 520.1$ 。

实施例 489

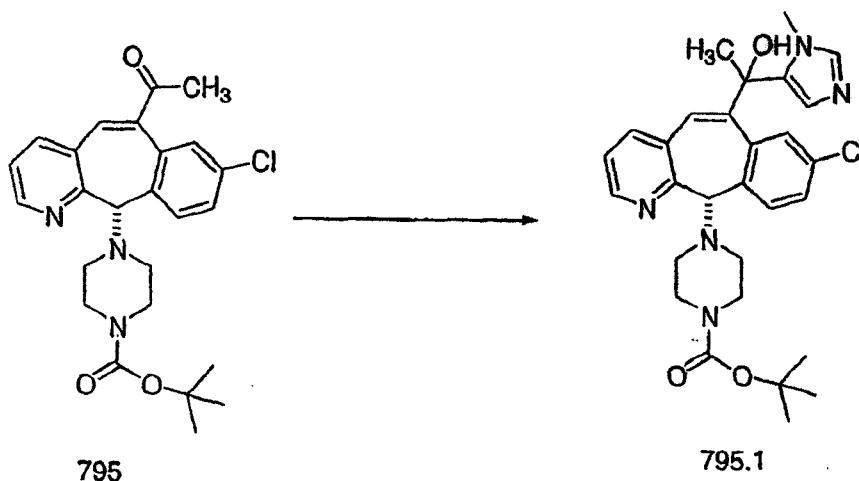
步骤 A 化合物 (795)



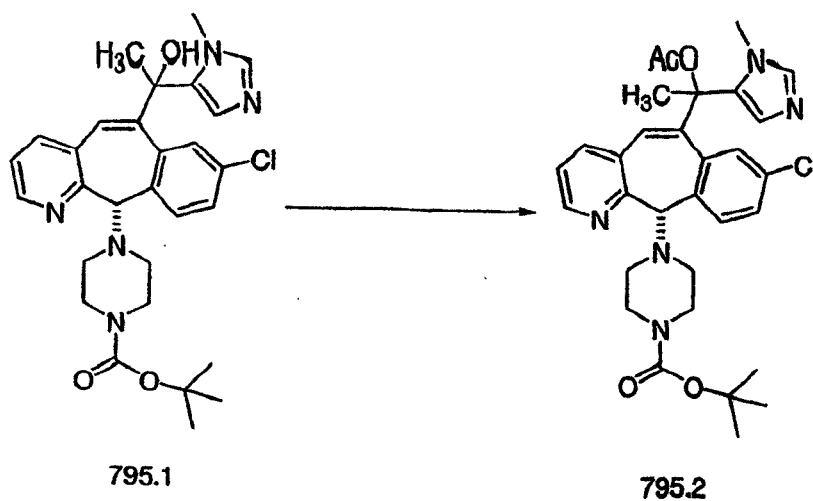
将制备例 65, 步骤 A 醛 (789) (150 毫克, 0.34 毫摩尔) 溶解在 THF (6 毫升) 中。于此溶液中滴加入 MeMgBr (0.3 毫升, 3.0M Et_2O 中)。在室温下搅拌 4 小时后, 用饱和 NH_4Cl 溶液骤止反应混合物并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 脱水和浓缩而得黄色固体 (150 毫克)。然后将粗产物溶解在 CH_2Cl_2 (5 毫升) 中。于此溶液中加入 Dess - Martin

全碘烷 (Periodinane) (210 毫克) 和一滴水。一小时后, 加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (4 毫升, 10%)。搅拌混合物 10 分钟, 并用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用 NaHCO_3 洗涤, 脱水和浓缩。用制备型 TLC 板纯化粗物质 (5% 甲醇/ CH_2Cl_2) 而得黄色固体甲基酮产物 (795) (70 毫克)。

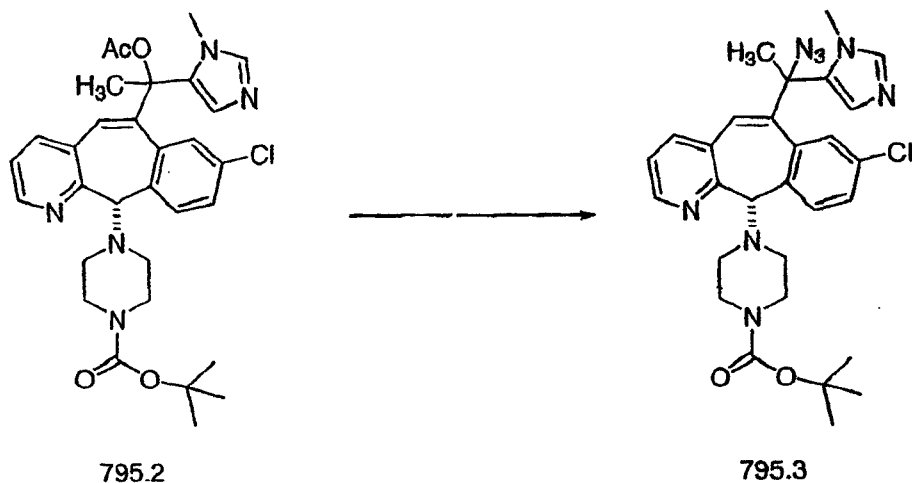
步骤 B 化合物 (795.1)



于用 5-碘-1N-甲基咪唑所制咪唑格氏试剂溶液 (624 毫克, 3 毫摩尔, 参看制备例 64 步骤 B, 用 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 取代 THF 作为溶剂) 中加入甲基酮 (795) (272 毫克, 0.6 毫摩尔) / $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (6 毫升) 溶液。将混合物加热到 60°C 1.5 小时。于冷却到室温后, 加入饱和 NH_4Cl 溶液以骤止反应。将有机层脱水后, 蒸干。然后用硅胶柱 (2% 至 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化剩余物而得棕色固体产物 (795.1) (63 毫克, 10:1 非对映异构体选择率, $\text{MH}^+ = 536.1$)。主要的非对映异构体: (CDCl_3 , 300 MHz) 8.47 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (br s, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

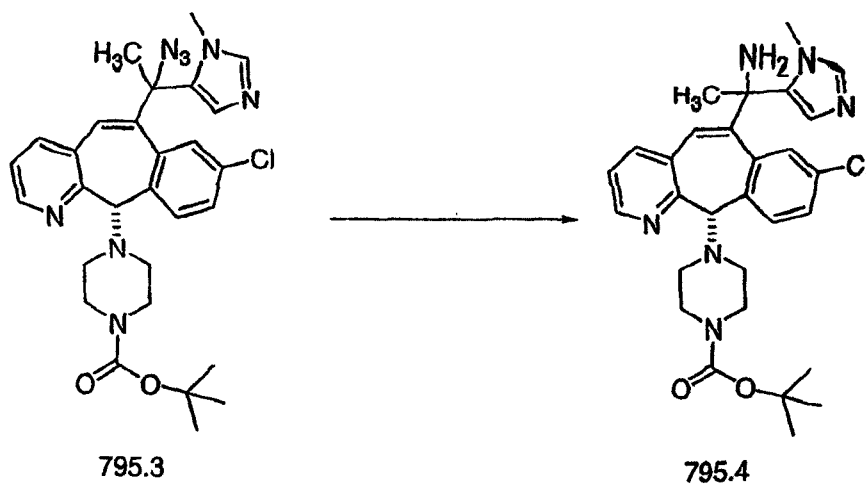
步骤 C 化合物 (795.2)

通过用 1 当量乙酸酐和 2 当量吡啶反应可将化合物 (795.1) 转化成乙酸酯化合物 (795.2)。

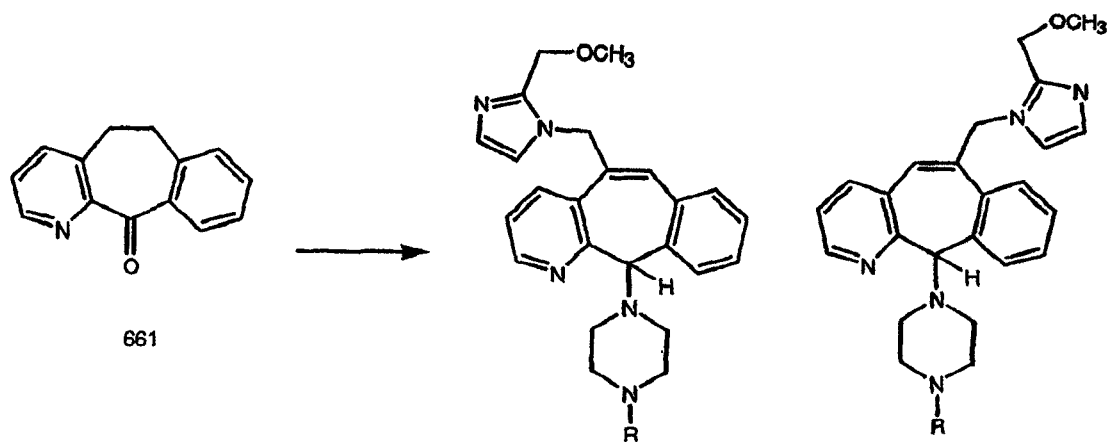
步骤 D 化合物 (795.3)

通过用 1.5 当量 NaN_3 , 15-冠醚-5, 和催化量的 $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$ 反应可将化合物 (795.2) 转化成化合物 (795.3)。

另外, 可用 NaN_3 , TFA 接着用 $(\text{Boc})_2\text{O}$, 和三乙胺处理 (795.1) 而合成 (795.3)。

步骤 E 化合物 795.4

通过用 (795.3) 与 $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{H}_2\text{O}$ 反应可制备化合物 (795.4)。

制备例 66化合物 (796) - (803).

$\text{R} = \text{BOC}$

(796)(+对映异构体, A)

(798)(-对映异构体, B)

$\text{R} = \text{H}$

(800)(+对映异构体, A)

(802)(-对映异构体, B)

$\text{R} = \text{BOC}$

(797)(+对映异构体, A)

(799)(-对映异构体, B)

$\text{R} = \text{H}$

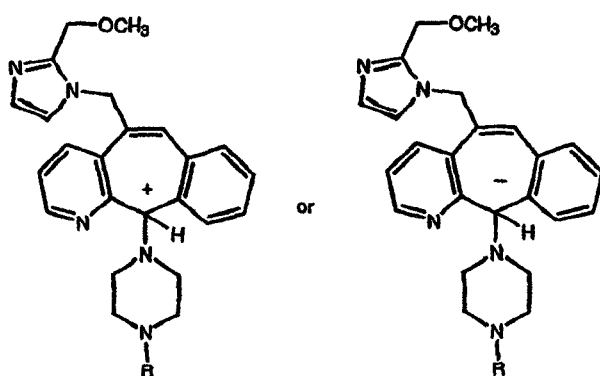
(801)(+对映异构体, A)

(803)(-对映异构体, B)

按基本上与制备例 23 及接着实施例 91 的相同方式反应化合物 661 而得 N-BOC 衍生物 (796), (797), (798), 和 (799)。然后将化合物 (796), (797), (798), 和 (799) 按制备例 19, 步骤 D 的基本相同方式分别反应而得对映异构体 (800), (801) (+ 对映异构体, 异构物 A) 和 (802), (803) (- 对映异构体, 异构物 B)。将 C5 和 C-6 乙烯基溴中间体以硅胶层析法用己烷: 乙酸乙酯 (80: 20) 按制备例 23, 步骤 B 所述予以分离。

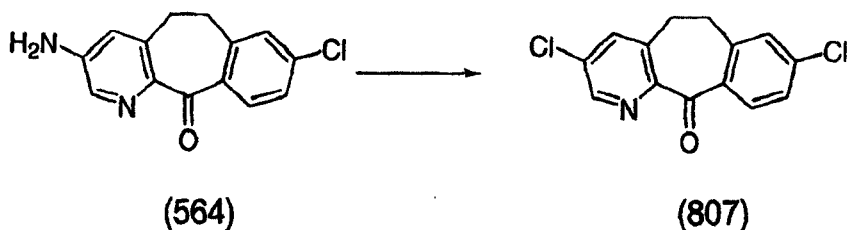
实施例 490 - 491

化合物 (804) 和 (805) 的制备

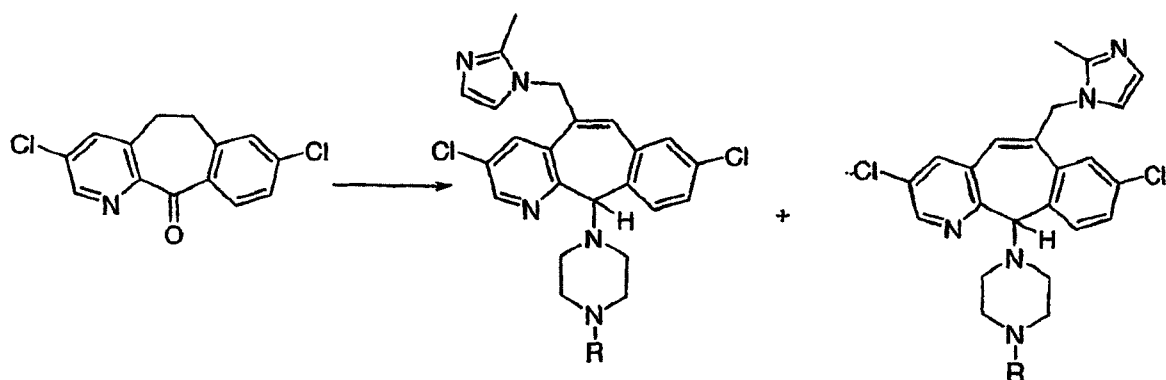


将上面制备例 66 所得适宜 (+) 对映异构体 (800) 或 (-) 对映异构体 (802) 溶在 CH_2Cl_2 内, 用相应的异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中所列下列化合物:

实施例 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
490		+	(804)	Mp = 160-165°C [α] _D ²⁵ = +84° (0.84 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 546
491		-	(805)	Mp = 158-163°C [α] _D ²⁵ = -91.6° (0.84 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 546

制备例 67步骤 A 化合物 (807)

于 400 毫升干燥 CH_3CN 中加入 15.4 克 (115 毫摩尔) CuCl_2 和的 17 毫升 (144 毫摩尔) 亚硝酸叔丁酯。将反应混合物冷却到 0°C 并加入 25 克的酮 (564)。将反应热至室温并搅拌两天。将该混合物真空浓缩。然后于该剩余物中加入 1N HCl 直到 pH 呈中性为止, 接着加入 NH_4OH 直到 pH 呈碱性为止。于用乙酸乙酯萃取之后, 将有机相以 MgSO_4 脱水及真空浓缩而得化合物 (807)。或者, 可将相应的醇 564 按上述反应接着用 MnO_2 在 CH_2CH_2 中氧化而得化合物 (807)。

步骤 B 化合物 (808) - (815)

(807)

R = BOC

R = BOC

(808)(对映异构体 1)

(809)(对映异构体 1)

(810)(对映异构体 2)

(811)(对映异构体 2)

R = H

R = H

(812)(对映异构体 1)

(813)(对映异构体 1)

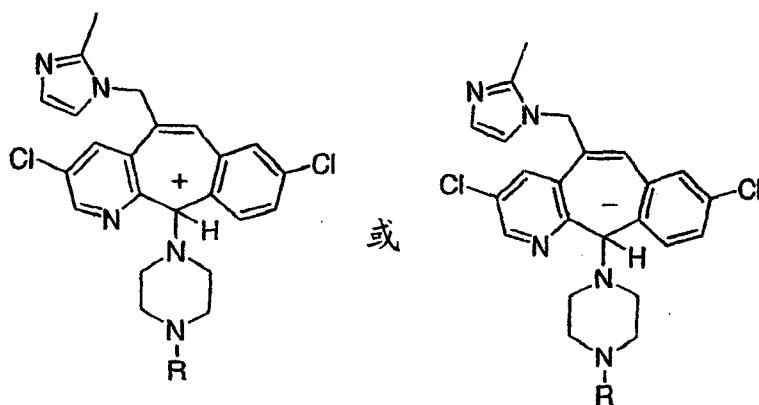
(814)(对映异构体 2)

(815)(对映异构体 2)

将上面步骤 B 的化合物 (807) 按基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 中的相同方式反应而得 N-BOC 衍生物 (808), (809), (810), 和 (811)。然后将那些按基本上与制备例 19, 步骤 D 中相同的方式分别反应而得对映异构体 (812) 和 (814), 以及对映异构体 (813) 和 (815)。其 C5 和 C-6 乙烯基溴中间体是以硅胶层析法使用己烷: 乙酸乙酯按制备例 23, 步骤 B 中所述予以分离。

实施例 493

化合物 (816) 和 (817) 的制备

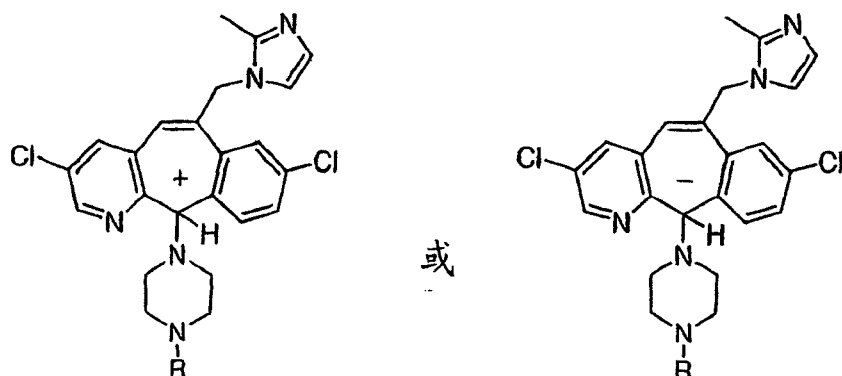


将得自上面制备例 67, 步骤 B 的适宜对映异构体 (812) (对映异构体 1) 或 (814) (对映异构体 2) 溶在 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理及在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(812)		+	816	Mp = 175 - 181°C [α] _D ²⁵ = +94.2° (1 毫克/ 1 毫升 MeOH)
(814)		-	(817)	Mp = 182 - 186°C [α] _D ²⁵ = -120.3° (1 毫克/ 1 毫升 MeOH)

实施例 494

化合物 (818) 和 (819) 的制备

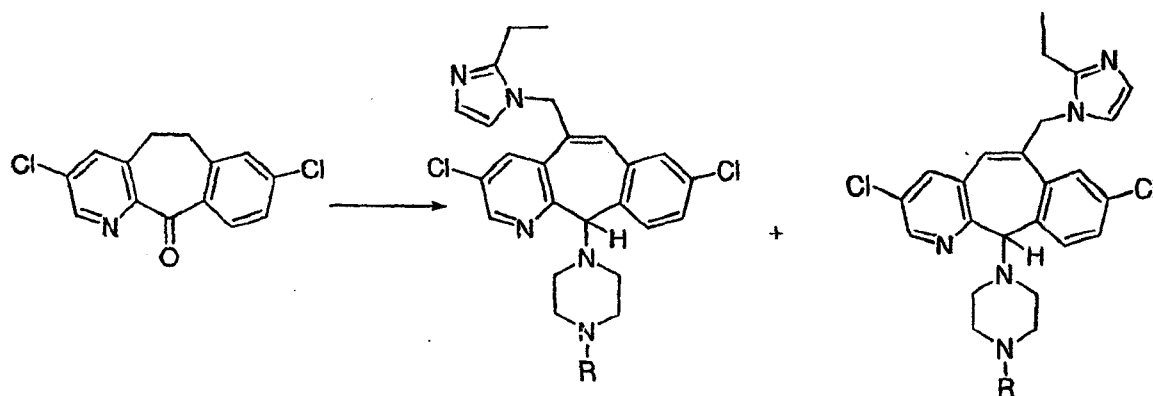


将得自上面制备例 67, 步骤 B 的适宜对映异构体 (813) (对映异构体 1) 或 (815) (对映异构体 2) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物。

起始 化合物 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(813)		+	(818)	Mp = 176 - 181°C [α] _D ²⁵ = +46.3° (0.79 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 584
(815)		-	(819)	Mp = 174 - 180°C [α] _D ²⁵ = -43.3° (0.94 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 584

制备例 68

化合物 (820) - (827) 的制备



(807)

R = BOC

(820)(对映异构体 1)

(822)(对映异构体 2)

R = H

(824)(对映异构体 1)

(826)(对映异构体 2)

R = BOC

(821)(对映异构体 1)

(823)(对映异构体 2)

R = H

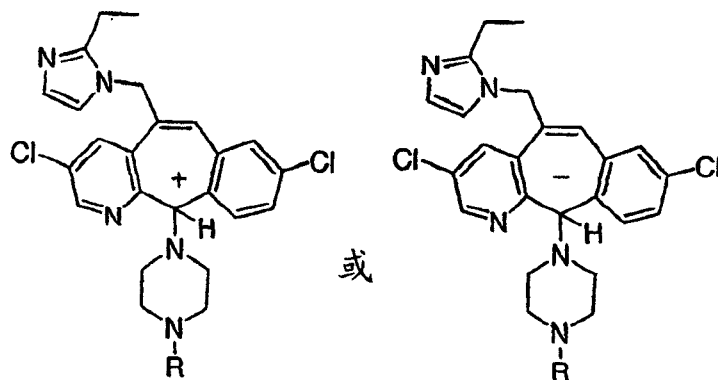
(825)(对映异构体 1)

(827)(对映异构体 2)

将得自上面制备例 67, 步骤 A 的化合物 (807) 按基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 中的相同方式, 用 2-乙基咪唑取代 2-甲基咪唑进行反应而得 N-BOC 衍生物 (820), (821), (822), 和 (823)。然后将其按基本上与制备例 19, 步骤 D 中相同的方式分别反应而得对映异构体 (824) 和 (826) 及对映异构体 (825) 和 (827)。将 C5 和 C-6 乙烯基溴中间体按制备例 23, 步骤 B 中所述以硅胶层析法使用己烷: 乙酸乙酯分离。

实施例 495

化合物 (828) 和 (829) 的制备

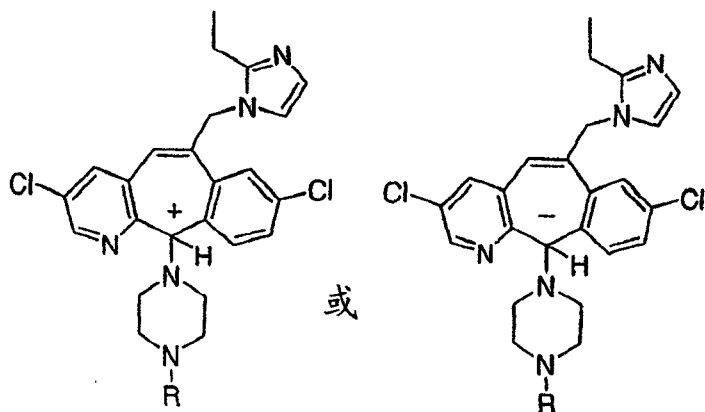


将得自上面制备例 68 的适宜对映异构体 (824) (对映异构体 1) 或 (826) (对映异构体 2) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(824)		+	(828)	Mp = 176 - 182°C [α] _D ²⁵ = +84.5° (1.3 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 598
(826)		-	(829)	Mp = 175 - 182°C [α] _D ²⁵ = -88.8° (1.14 毫克/1 毫升 MeOH) MH ⁺ = 598

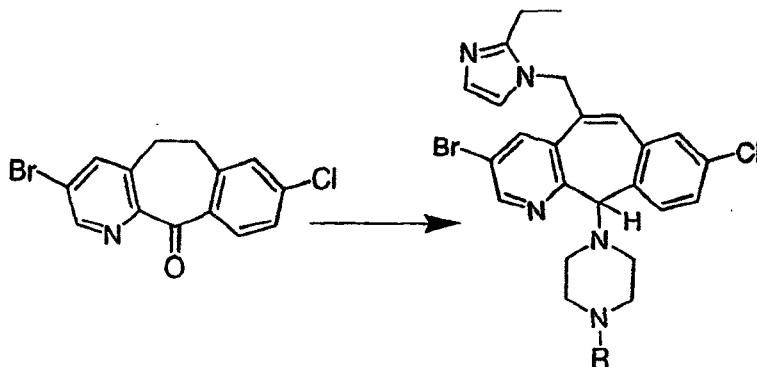
实施例 496

化合物 (830) 和 (831) 的制备



将得自上面制备例 68 的适宜对映异构体 (825) (对映异构体 1) 或 (827) (对映异构体 2) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(825)		+	(830)	Mp = 170 - 174°C [α] _D ²⁵ = +39.1° (0.81 毫克/1 毫升 MeOH) MH+ = 598
(827)		-	(831)	Mp = 170 - 175°C [α] _D ²⁵ = -36.4° (0.96 毫克/1 毫升 MeOH) MH+ = 598

制备例 69化合物 (832) - (835) 的制备

R = BOC

(832) (对映异构体, A)

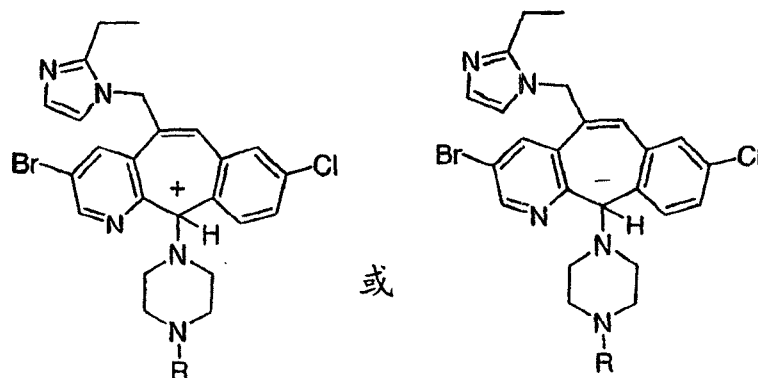
(833) (对映异构体, B)

R = H

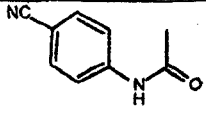
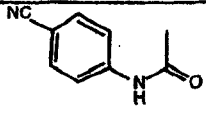
(834) (对映异构体, A)

(835) (对映异构体, B)

将 3-溴-8-氯氮杂酮 (美国专利 5,977,128, 制备例 11, 步骤 A (1999)) 按基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 中的相同方式, 用 2-乙基咪唑取代 2-甲基咪唑进行反应而得 N-BOC 衍生物 (832) 和 (833)。然后将其按基本上与制备例 19, 步骤 D 中的相同方式分别反应而得对映异构体 (834) 和 (835)。

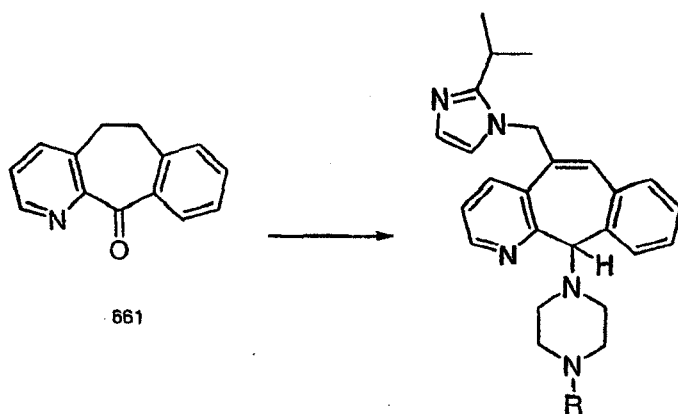
实施例 497化合物 (836) 和 (837) 的制备

将得自上面制备例 69 的适宜对映异构体 (834) (对映异构体 1) 或 (835) (对映异构体 2) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(834)		A	(836)	Mp = 172 - 179°C (d) MH+ = 643
(835)		B	(837)	Mp = 171.9 - 178.3°C MH+ = 643

制备例 70

化合物 (838) - (841) 的制备



R = BOC

(838)

(839)

R = H

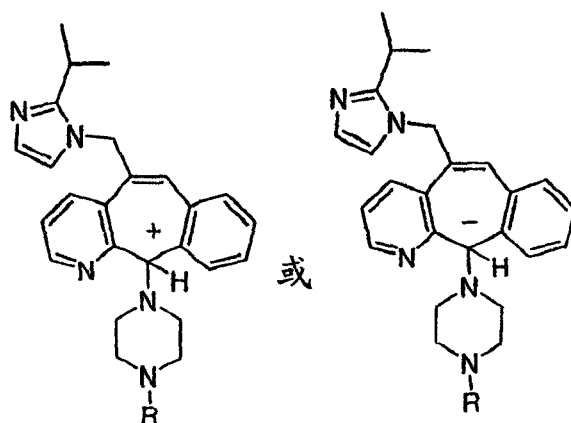
(840)

(841)

将化合物 661 按基本上与制备例 23, 及接着实施例 91 中的相同方式, 用 2-异丙基咪唑取代 2-甲基咪唑进行反应而得 N-BOC 衍生物 (838) 和 (839)。然后将其按基本上与制备例 19, 步骤 D 中的相同方式分别反应而得对映异构体 (840) 和 (841)。

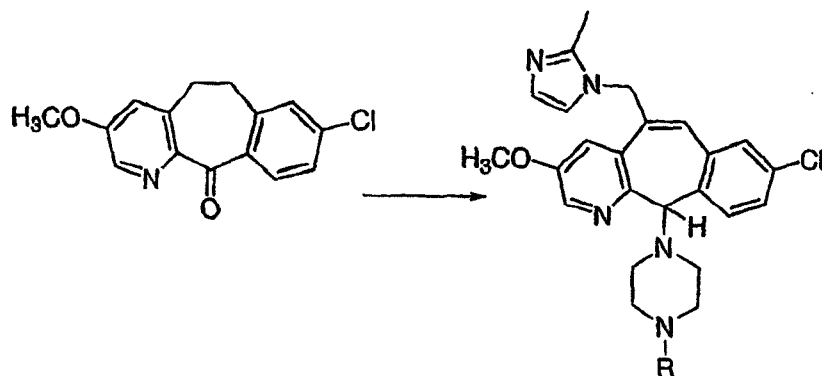
实施例 498

化合物 (842) 和 (843) 的制备



将得自上面制备例 70 的适宜对映异构体 (840) (对映异构体 1) 或 (841) (对映异构体 2) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物#	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(840)		A	(842)	Mp = 168 - 170°C (d) [α] _D ²⁵ = +64.1° (0.66 毫克/1 毫升MeOH)
(841)		B	(843)	Mp = 166 - 171°C [α] _D ²⁵ = -80.9° (0.85 毫克/1 毫升MeOH)

制备例 71化合物 (844) - (847)

R = BOC

(844)

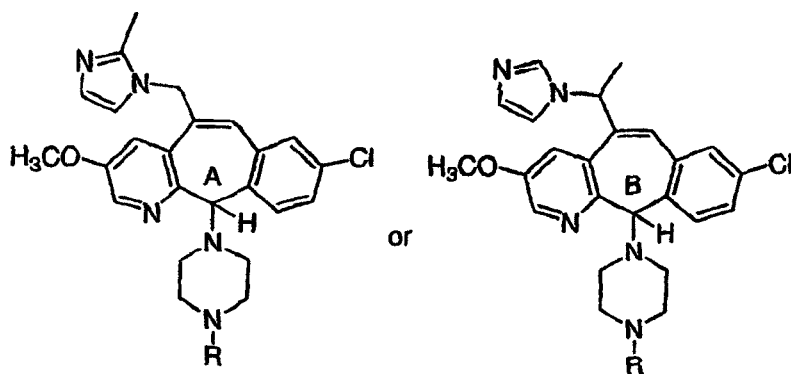
(845)

R = H

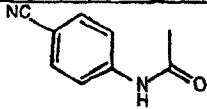
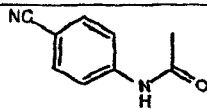
(846) (对映异构体, A)

(847) (对映异构体, B)

将 3-甲氧基-8-氯氮杂酮 (美国专利 5,977,128 (1999), 实施例 2, 步骤 D) 按与制备例 23, 及实施例 91 中的相同方式反应而得 N-BOC 衍生物 (844) 和 (845)。然后将其按基本上与制备例 19, 步骤 D 中的相同方式分别反应而得对映异构体 (846) (A) 和 (847) (B)。

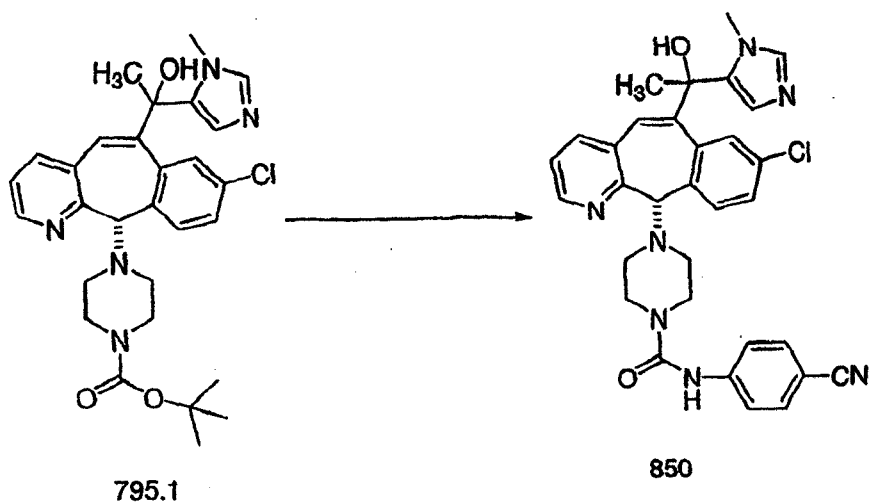
实施例 499化合物 (848) 和 (849) 的制备

将得自上面制备例 71 的适宜对映异构体 (846) (对映异构体 A) 或 (847) (对映异构体 B) 溶解于 CH_2Cl_2 中, 用 4-氰基苯基异氰酸酯处理并在室温下搅拌过夜。将粗产物直接以硅胶制备型薄层层析法或硅胶柱层析法纯化而得下表中的下列化合物:

起始 化合物 #	R	对映异构体	化合物 #	物理数据
(846)		A	(848)	Mp = 174.2 - 189.3°C (d) MH+ = 580
(847)		B	(849)	Mp = 174.4 - 189.8°C MH+ = 580

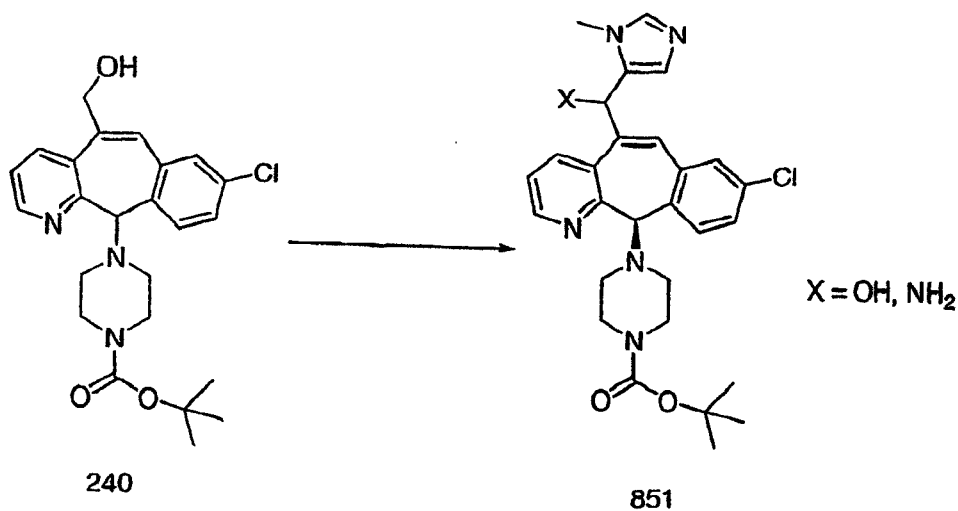
实施例 500

化合物 (850) 的制备



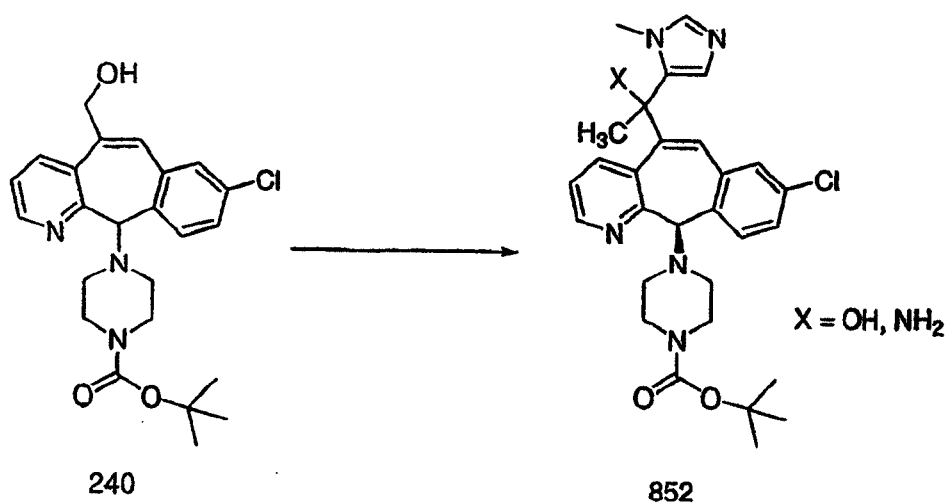
可将化合物 (850) 按基本上与实施例 482 中的相同程序分离。

实施例 501
化合物 (851) 的制备



用制备例 23, 步骤 H 化合物 (240) 起始, 按基本上与制备例 65, 步骤 A 和 B 中所述相同程序可制备得化合物 (851)。

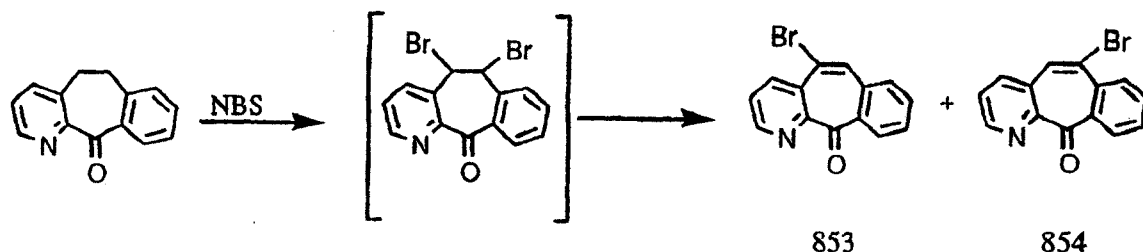
实施例 502
化合物 (852) 的制备



用制备例 23, 步骤 H 化合物 (240) 起始, 按基本上与制备例 65, 步骤 A 和实施例 489, 步骤 A - E 中所述相同程序可制备得化合物 (852)。

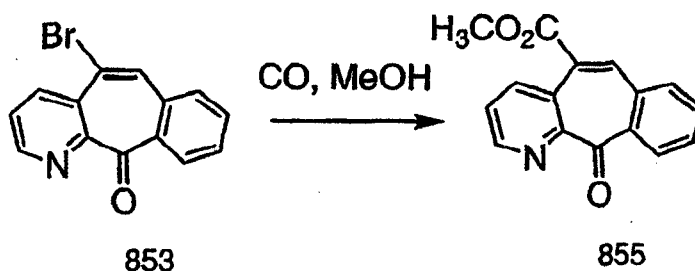
制备例 72

步骤 A. 化合物 (853) 和 (854) 的制备



将起始三环状酮基化合物(揭示于美国专利第 5,151,423 号中)(56.5 克, 270 毫摩尔)与 NBS (105 克, 590 毫摩尔)和过氧化苯甲酰(0.92 克)在 CCl_4 中混合。在 80°C 下加热反应 5 小时。将混合物冷却并滤出所得沉淀物, 用 DBU (25.59 毫升) 在 THF (300 毫升) 中处理。在室温下搅拌所得溶液 24 小时后, 蒸发, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ 萃取。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及蒸发干而得两种化合物的混合物, 将其在快速硅胶柱上用己烷-50% EtOAc 洗脱分离而得标题化合物 (853) δ_{H} (CDCl_3) 8.8 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H) 和 (854) δ_{H} (CDCl_3) 8.19 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.25 - 7.65 (m, 4H), 7.22 (s, 1H)。

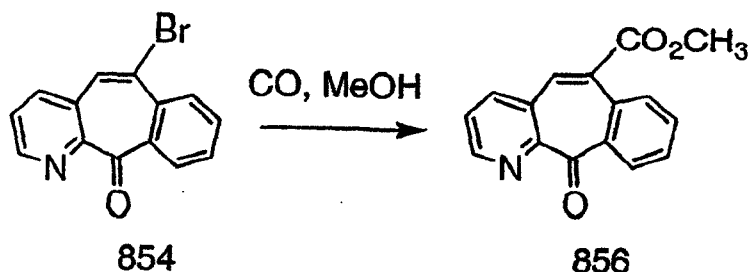
步骤 B 化合物 (855) 的制备



将化合物 (853) (25 克), 三苯基膦 (13.75 克), 和氯化钯 (1.5 克) 在 MeOH (30 毫升) 和甲苯 (200 毫升) 中混合。于该混合物中加入 DBU (18 毫升) 并将混合物密封在 Parr 弹内。搅拌混合物并用 100psi CO 在 80°C 下处理 5 小时。用 EtOAc 稀释反应并用水洗涤。将合并有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤并以快速层析法用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-10\% EtOAc}$ 洗脱纯化而得标题化合物 (855)。 δ_{H} (CDCl_3) 8.8 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H),

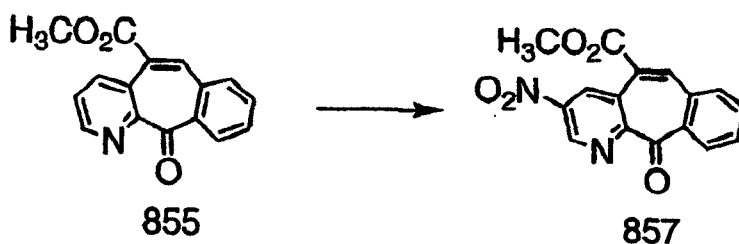
8.2 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.59–7.64 (m, 4H), 3.95 (s, 3H).

步骤 C 化合物 (856) 的制备

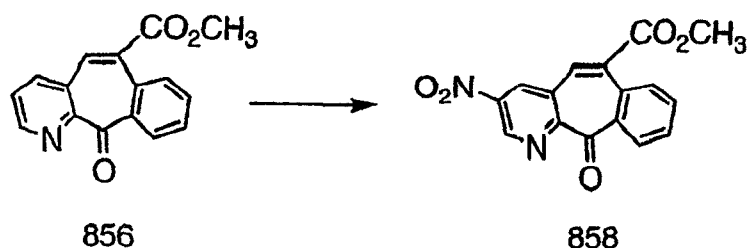


按基本上与上面步骤 B 所述相同方式反应化合物 (854) 而得标题化合物 (856)。 δ_{H} (CDCl_3) 8.85 (dd, 1H), 7.85 – 8.0 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.25 – 7.31 (m, 4H)。

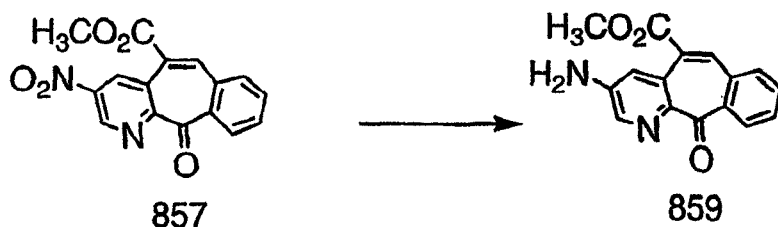
步骤 D 化合物 (857) 的制备



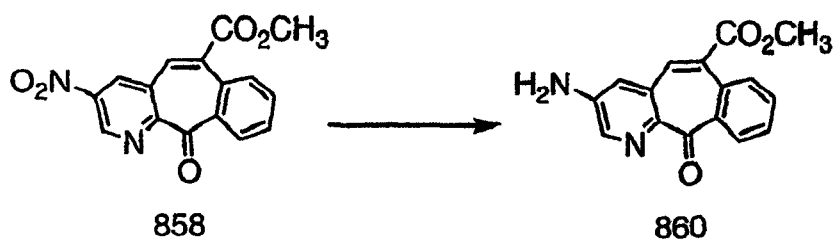
将化合物 (855) (19.5 克, 73.5 毫摩尔) 溶在 CH_2Cl_2 (100 毫升) 中并冷却到 0°C 。加入硝酸四丁铵 (31.36 克, 103nmol) 和三氟乙酸酐 (18.52 克, 88 毫摩尔) 并在室温下搅拌该混合物 5 小时。将反应混合物浓缩干, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{NaHCO}_3$ 萃取。将合并有机层以 MgSO_4 脱水并浓缩干且将剩余物在硅胶上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{EtOAc}$ (25%) 层析分离而得标题化合物 (857) (12.4 克)。 δ_{H} (CDCl_3) 9.45 (dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 3.98 (s, 3H)。

步骤 E 化合物 (858) 的制备

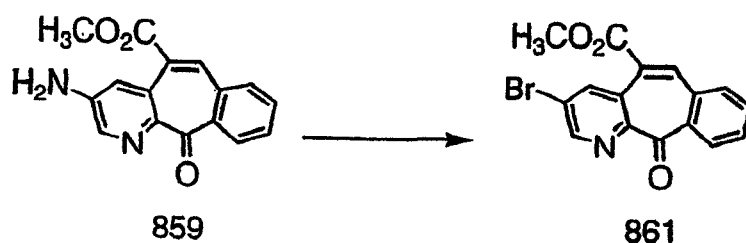
按基本上与上面步骤 D 的相同方式反应化合物 (856) 而得标题化合物 (858), $MH^+ = 311$ 。

步骤 F 化合物 (859) 的制备

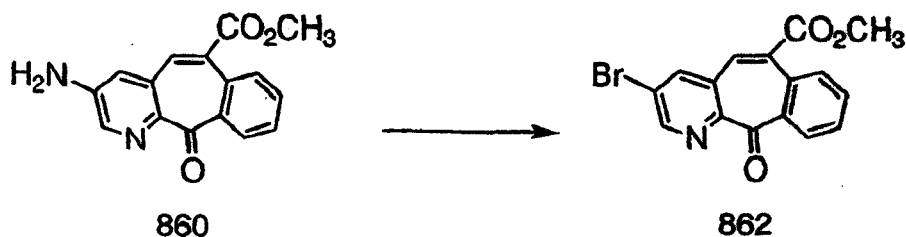
将化合物 (857) (6 克) 置于 MeOH (100 毫升) 中用 Raney-Ni (4.2 克) 在室温氢气球下氢化过夜。滤出催化剂并将滤液蒸发干而得标题化合物 (859) (4.66 克) $MH^+ = 281$ 。

步骤 G 化合物 (860) 的制备

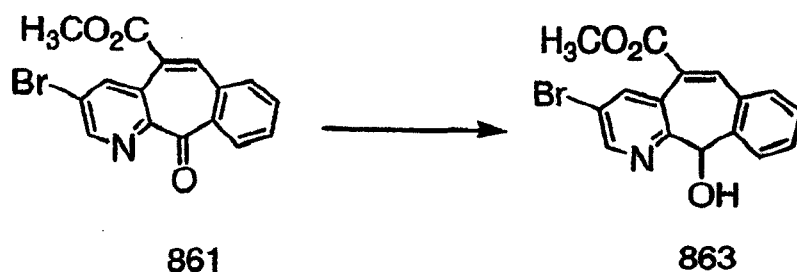
按基本上与上面步骤 F 中所述相同方式反应化合物 (858) 而得标题化合物 (860), $MH^+ = 281$ 。

步骤 H 化合物 (861) 的制备

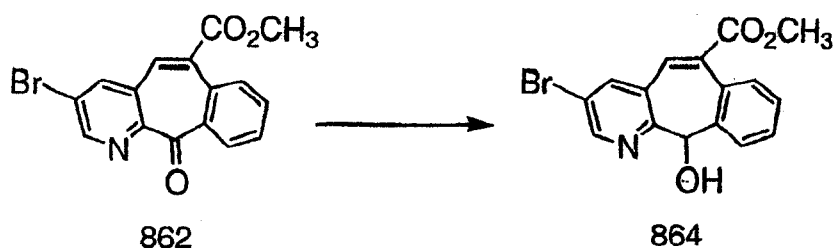
于化合物 (859) (2.1 克) / 48% HBr 悬浮液中在 0℃ 下加入亚硝酸钠 (1.55 克) 接着加入溴 (2.11 毫升)。在室温下搅拌该混合物过夜。然后滴加浓 NH_4OH 直到碱性 pH (石蕊试纸) 为止。用 CH_2Cl_2 萃取反应, 用盐水洗涤, 以 MgSO_4 脱水, 过滤及蒸发溶剂而得标题化合物 (861) (1.75 克) $\text{MH}^+ = 345$ 。

步骤 I 化合物 (862) 的制备

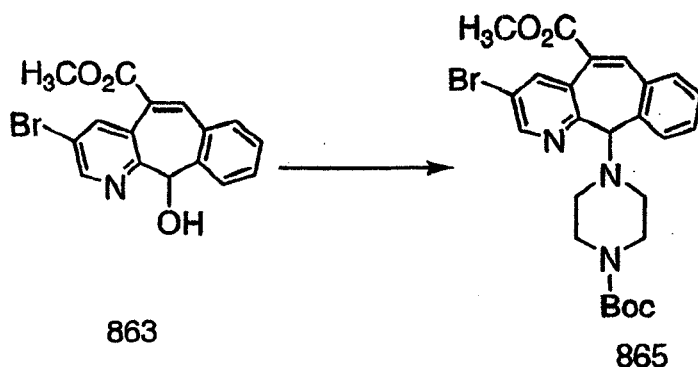
按基本上与上面步骤 H 中所述相同方式反应化合物 (861) 而得标题化合物 (862), $\text{MH}^+ = 345$ 。

步骤 J 化合物 (863) 的制备

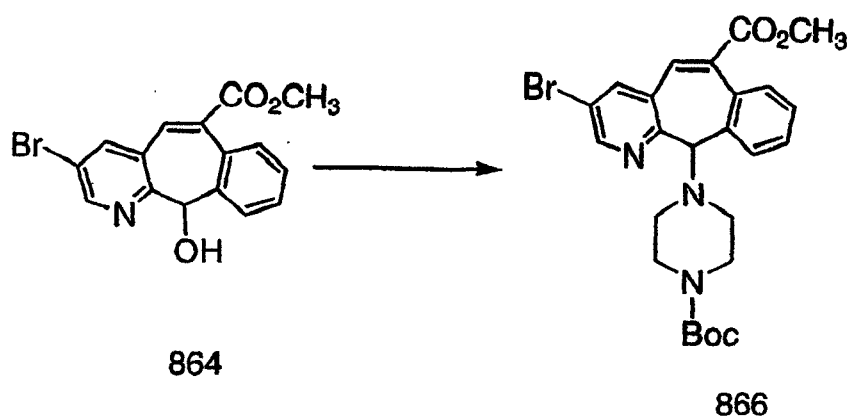
于化合物 (861) (1.6 克, 4.64 毫摩尔) / MeOH (30 毫升) 搅拌溶液中在 0℃ 氮气下, 加入 NaBH_4 (0.3 克, 7.9 毫摩尔)。在室温下搅拌所得溶液 24 小时后, 蒸发, 接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ 萃取。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及蒸干而得标题化合物 (863) (1.58 克) $\text{MH}^+ = 347$ 。

步骤 K 化合物 (864) 的制备

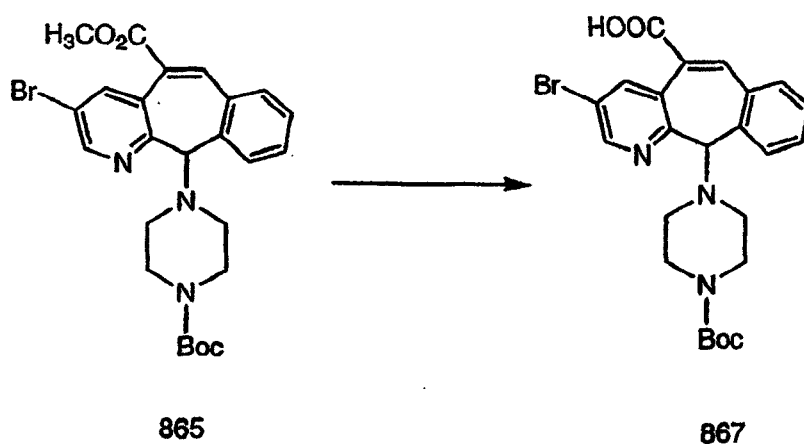
按基本上与上面步骤 J 中所述相同方式反应化合物 (862) 而得标题化合物 (864), $MH^+ = 347$ 。

步骤 L 化合物 (865) 的制备

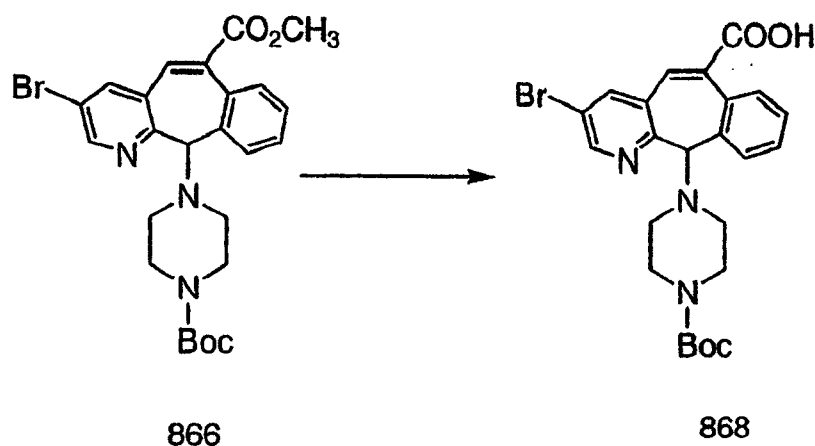
将化合物 863 (1.57 克) 置于亚磺酰氯 (10 毫升) 中在室温下搅拌 4 小时后, 蒸发干。将所得粗制油状物溶在乙腈 (50 毫升) 中并与 N-Boc-哌嗪 (1.41 克) 和三乙胺 (3.91 克) 回流过夜。将混合物蒸发干, 接着用 CH_2Cl_2 - $NaHCO_3$ 萃取。将有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤及蒸干而得棕色胶状物, 将其在硅胶上用己烷-20% EtOAc 洗脱以柱层析法纯化而得标题化合物 (865) (0.69 克); $MH^+ = 515$ 。

步骤 M 化合物 (866) 的制备

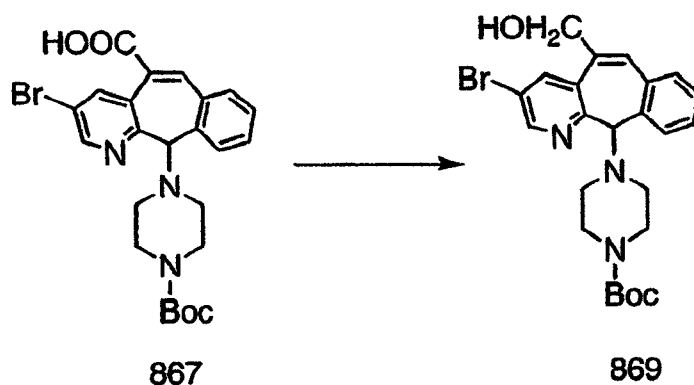
基本上按上面步骤 L 所述相同方式反应化合物 (864) 而得标题化合物 (866), $MH^+ = 515$ 。

步骤 N 化合物 (867) 的制备

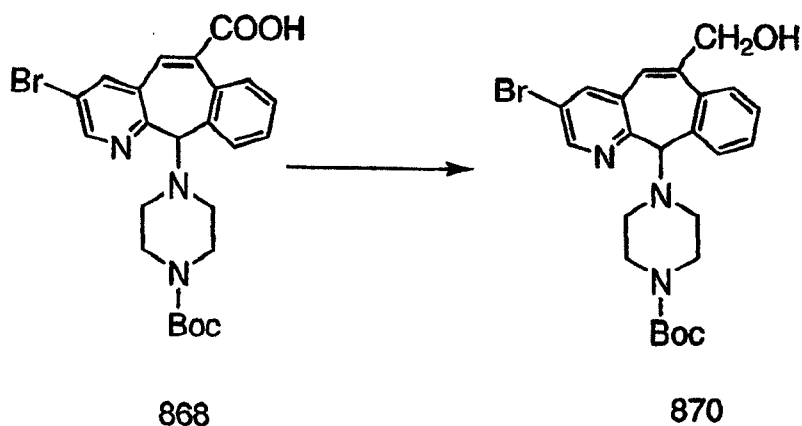
将化合物 (865) (0.65 克, 1.26 毫摩尔) 与 LiOH (0.45 克, 18.79 毫摩尔) 在 MeOH (15 毫升) 和水 (1 毫升) 中回流 2 小时。加入 10% 柠檬酸水溶液直到 $pH = 3.5$, 接着用 CH_2Cl_2 - 盐水萃取。将有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤及蒸发干而得白色固体 (867) (0.60 克) $MH^+ = 501$ 。

步骤 O 化合物 (868) 的制备

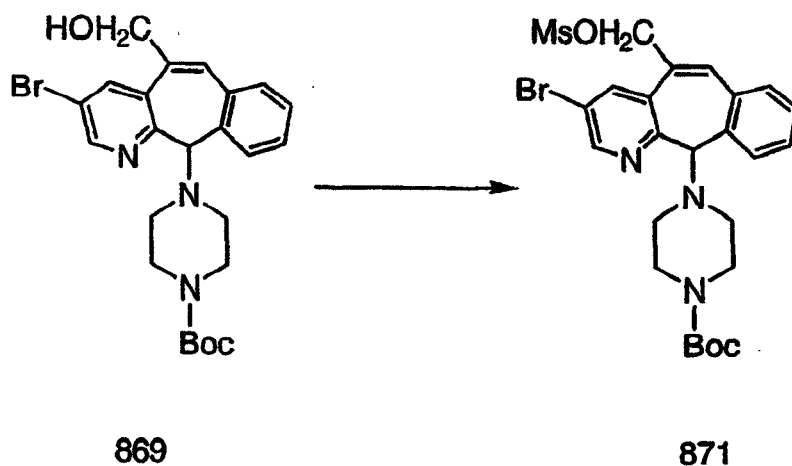
按基本上与上面步骤 N 中所述相同方式反应化合物 (866) 而得标题化合物 (868), $MH^+ = 501$ 。

步骤 P 化合物 (869) 的制备

将化合物 (867) (0.60 克, 1.21 毫摩尔) 与羰基二咪唑 (0.59 克, 3.63 毫摩尔) 在 THF (15 毫升) 中于 40℃ 下搅拌过夜。将反应混合物置于冰-浴中冷却, 接着加入 $NaBH_4$ (0.28 克, 7.31 毫摩尔) 并在室温下搅拌过夜。将该混合物蒸发干, 接着用 CH_2Cl_2 -水萃取。将有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤及蒸发而得棕色胶状物, 将其在硅胶上以柱层析法用己烷-50% EtOAc 洗脱纯化而得标题化合物 (869) (0.493 克) $MH^+ = 487$ 。

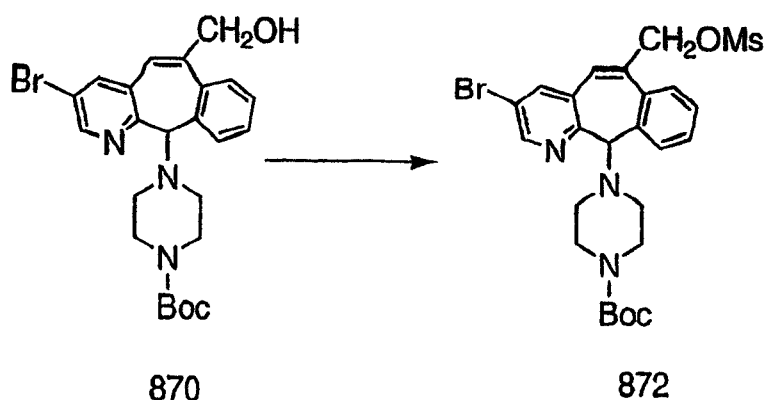
步骤 Q 化合物 (870) 的制备

按基本上与上面步骤 P 中所述相同方式反应化合物 (868) 而得标题化合物 (870), $MH^+ = 487$ 。

步骤 R 化合物 (871) 的制备

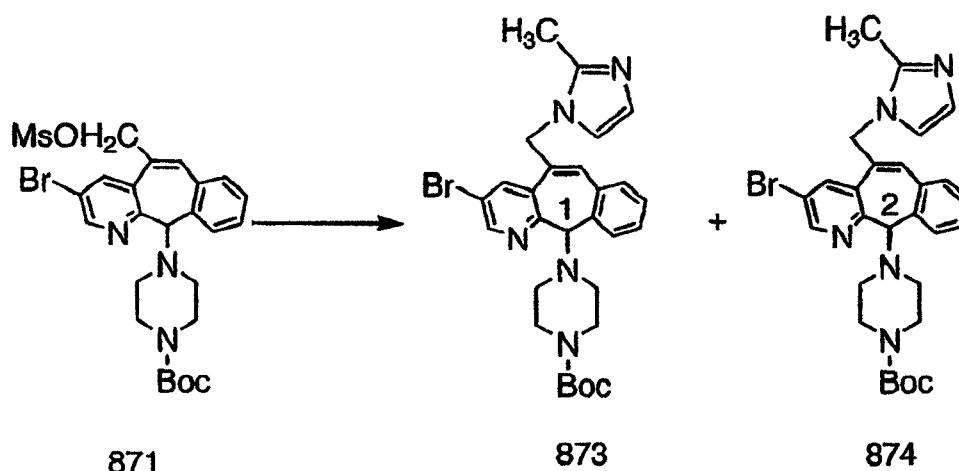
将化合物 (869) (0.038 克, 0.78 毫摩尔) 与甲烷磺酰氯 (0.33 克, 1.296 毫摩尔) 和三乙胺 (0.68 克, 6.72 毫摩尔) 在 THF (10 毫升) 中于室温下搅拌过夜。将混合物蒸干, 接着用 CH_2Cl_2 -水萃取。将有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤及蒸发干而得标题化合物 (871) (0.369 克)。 $MH^+ = 565$ 。

步骤 S 化合物 (872) 的制备



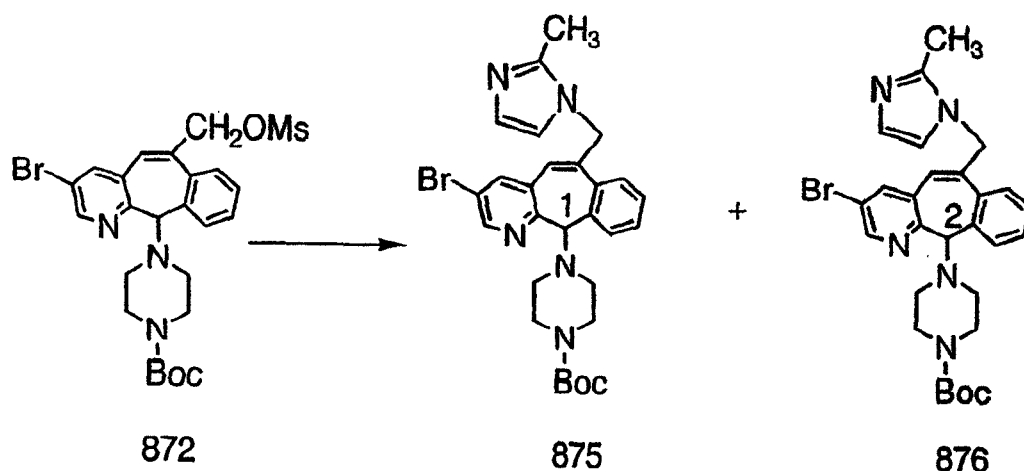
按基本上与上面步骤 R 所述相同方式反应化合物 (870) 而得标题化合物 (872), $MH^+ = 565$ 。

步骤 T 化合物 (873) 和 (874) 的制备



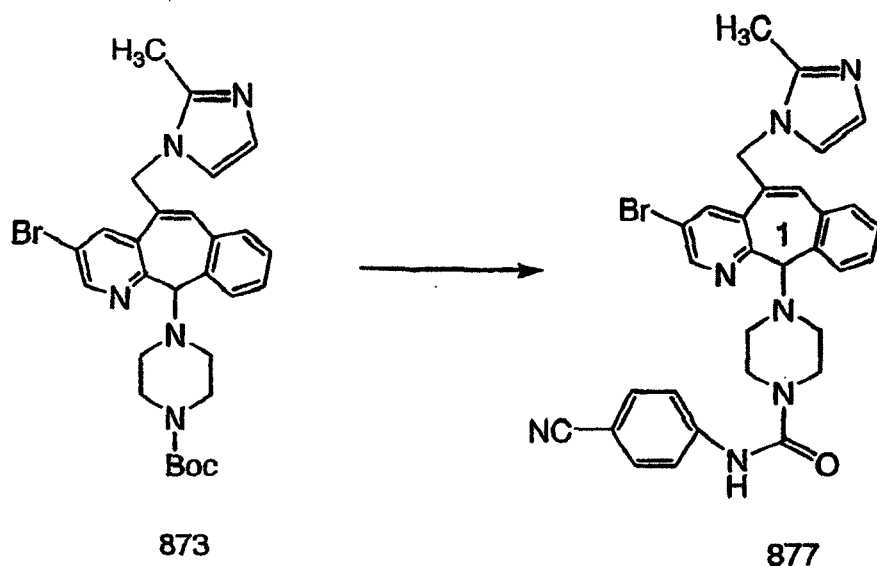
将化合物 (871) (0.0369 克, 0.653 毫摩尔) 与 2-甲基咪唑 (0.188 克, 2.28 毫摩尔) 在 DMF (5 毫升) 中于室温下搅拌过夜。将混合物蒸干, 接着用 CH_2Cl_2 -水萃取。将有机层以 $MgSO_4$ 脱水, 过滤, 蒸干后, 在硅胶制备型板层析法上用 CH_2Cl_2 -5% (MeOH-10% NH_4OH) 纯化而得产物, 为异构物的混合物 (1.126 克) $MH^+ = 551$ 。将产物混合物以 HPLC 用制备型 AD 柱, 以 20% IPA/80% 己烷/0.2% DEA (恒溶剂成分, 60 毫升/分) 洗脱分离而得纯异构物 1 (873) (0.06 克, $MH^+ = 551$) 和异构物 2 (874) (0.0061 克) $MH^+ = 551$ 。

步骤 U 化合物 (875) 和 (876) 的制备



基本上按上面步骤 T 中所述相同方式反应化合物 (872) 而得标题化合物 (875)。MH⁺ = 551, 和 (876) MH⁺ = 551。

实施例 503
化合物 (877)

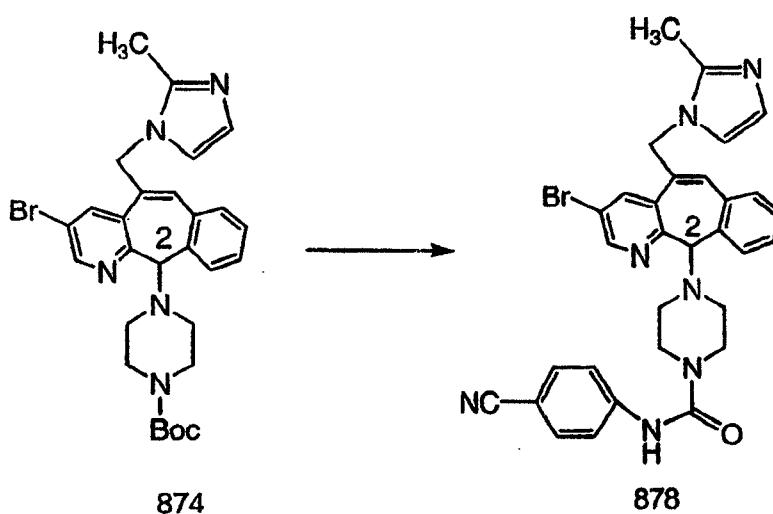


将化合物(873)(0.043克, 0.078毫摩尔)与TFA(5毫升)在 CH_2Cl_2 (5毫升)中室温下搅拌4小时, 然后将混合物蒸干。于剩余物中加入对-氰基苯基异氰酸酯(0.0123克, 0.086毫摩尔)和三乙胺(0.5毫升)/ CH_2Cl_2 (5毫升)并在室温下搅拌该混合物2小时。将混合物蒸发干, 接着用 CH_2Cl_2 -盐水萃取。将有机层以 MgSO_4 脱水, 过滤及蒸干而得棕色胶状物, 其在硅胶上以制备型-板层析法用 CH_2Cl_2 -5%(MeOH-10%

NH_4OH) 洗脱纯化而得标题化合物 (877) (0.0394 克)。 $\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H); 8.05 (1H); 7.22 – 7.5 (8H); 6.99 (1H); 6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99 – 5.25 (2H); 4.6 (1H); 3.1 – 3.25 (4H); 2.25 (3H); 1.8 – 2.05 (4H)。

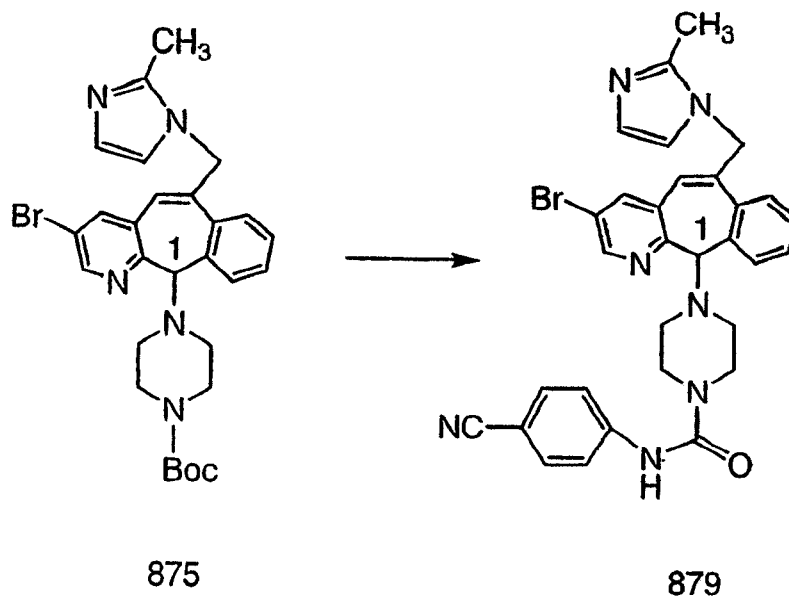
实施例 504

化合物 (878)



按基本上与上面实施例 503 中所述相同方式反应化合物 (874) 而得标题化合物。 (878) $\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H); 8.05 (1H); 7.22 – 7.5 (8H); 6.99 (1H); 6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99 – 5.25 (2H); 4.6 (1H); 3.1 – 3.25 (4H); 2.25 (3H); 1.8 – 2.05 (4H)。

实施例 505
化合物 (879)



按基本上与上面实施例 503 中所述相同方式反应化合物 (875) 而得标题化合物 (879)。MH⁺ = 595, δ_{H} (CDCl₃) 8.55 (1H); 7.78 (1H); 7.65 (1H); 7.4 - 7.51 (6H); 6.98 (1H); 6.9 (1H); 6.85 (1H); 5.05 - 5.3 (2H); 4.6 (1H); 3.1 - 3.25 (4H); 2.5 (3H); 1.8 - 2.00 (4H)。

检定

FPT 活性是通过测量从 [³H] 法呢基焦磷酸酯到衍生自 H-ras C-端的生物素化肽 (biotinylated peptide) (生物素 - CVLS) 的 [³H] 法呢基转移而测定。反应混合物含有: 50mM Tris pH 7.7, 5mM MgCl₂, 5 μ M Zn⁺⁺, 5mM DTT, 0.1% Triton-X, 0.05 μ M 肽, 0.03nM 纯化人类法呢基蛋白质转移酶, 0.180 μ M [³H]法呢基焦磷酸酯, 加上所示浓度的三环状化合物或媒剂对照物, 总体积为 100 微升。反应是在 Vortemp 摇动培养器内, 于 37°C 下, 以 45RPM 培养 60 分钟并用 150 μ l 0.25M EDTA (内含 0.5% BSA 和 1.3 毫克/毫升链霉抗生物素蛋白 SPA 珠粒) 予以停止。放射性是在 Wallach 1450 Microbeta 液体闪烁计数器内测量。百分抑制率是相对于媒剂对照样而计算的。

COS Cell IC₅₀ (以细胞为基的检定) 是按 1995 年 4 月 20 日公开的 WO 95/10516 中所述检定程序测定。GGPT IC₅₀ (犏牛儿基犏牛儿

基蛋白质转移酶的抑制，体外（in vitro）酶检定），Cell Mat 生化检定和抗肿瘤活性（活体内（in vivo）抗肿瘤研究）可用 WO 95/10516 中所述检定程序予以测定。WO 95/10516 的揭示内容皆以引用方式并于本文作为参考。

将各种肿瘤细胞（ 5×10^5 至 8×10^6 ）经皮下接种到 5-6 周大的无胸腺 nu/nu 雌小鼠的胁腹。使用三种肿瘤细胞模型：用 H-Ras 转化过的小鼠成纤维细胞；HTB-177 人类非小泡肺癌细胞或 LOX 人类黑色素瘤细胞。动物是只用 β -环糊精（ β cyclodextran）媒剂或用化合物/媒剂一天二次（BID）或一天一次（QD）处理 7 天/星期或 1(x1)，2(x2)，或 3(x3) 星期。通过肿瘤测量测定相对于媒剂对照样的肿瘤生长百分抑制率。其结果列于下面表中：

化合物 No.	肿瘤	剂量 (MPK)	途径与时间表	平均肿瘤% 抑制率
(372)	H-Ras 成纤维细胞	40	Po, BID, x2	92
"	H-Ras 成纤维细胞	10	Po, BID, x2	70
"	H-Ras 成纤维细胞	80	Po, QD, x2	91
"	H-Ras 成纤维细胞	20	Po, QD, x2	55
"	H-Ras 成纤维细胞	60	Po, BID, x2	98
"	H-Ras 成纤维细胞	20	Po, BID, x2	59
"	H-Ras 成纤维细胞	6.6	Po, BID, x2	19
"	HTB-177	60	Po, BID, x3	87
"	HTB-177	20	Po, BID, x3	43
"	HTB-177	120	Po, QD, X3	54
"	HTB-177	40	Po, QD, X3	11
"	HTB-177	80	Po, BID, x3	96
"	HTB-177	40	Po, BID, x3	79
"	HTB-177	20	Po, BID, x3	47
"	LOX	15	Po, BID, x1	20.9
"	LOX	30	Po, BID, x1	54.8
"	LOX	60	Po, BID, x1	90.3

（时间表“po, BID, x3”，举例而言，意指口服，7 天内一天两次（每星期 14 次）共三星期）。

软琼脂检定：

贴壁不依赖性 (anchorage-independent) 生长为致瘤性细胞系的特性。人类肿瘤细胞可以悬浮在含有 0.3% 琼脂糖和所示浓度的法呢基转移酶抑制剂的生长培养基内。该溶液可经覆盖在经用含相同浓度的法呢基转移酶抑制剂的 0.6% 琼脂糖固体化的生长培养基上作为顶层。在顶层已固化之后，将该板置于 37℃ 5% CO₂ 下培养 10-16 天使群落扩展。于培养之后，可用 MTT (3-[4,5-二甲基-噻唑-2-基]-2,5-二苯基四唑溴化物，Thiazolyl blue 溶液 (1 毫克/毫升 PBS 中) 覆盖在琼脂上将群落染色。之后可计数该群落且可计算出 IC₅₀ 值。

本发明化合物具有在 0.001nM 至 100nM 范围内的 FPT IC₅₀ 及在 0.01nM 至 50nM 范围内的软琼脂 IC₅₀。

本发明优选化合物具有 <0.06nM - 0.44nM 内的 FPT IC₅₀ 范围及在 <0.05nM - 25nM 内的软质琼脂 IC₅₀ 范围。

最优选化合物具有在 <0.05nM - 3.0nM 内的 FPT IC₅₀ 范围及 0.5nM - 5nM 内的软琼脂 IC₅₀ 范围。

要用本发明所述化合物制备药物组合物时，所用惰性，药学上可接受的载体可为固体或液体。固体形式制剂包括粉剂，片剂，可分散颗粒，胶囊，扁囊 (cachets) 或栓剂。粉剂和片剂可包括约 5 至约 95% 的活性成分。适当的固体载体皆为本技术领域已知的，例如碳酸镁，硬脂酸镁，滑石，糖或乳糖。片剂，粉剂，扁囊和胶囊可以用作适合口服的固体剂型。药学上可接受的载体的例子和各种组合物的制造方法可参看 A. Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

液体形式制剂包括溶液，悬浮液和乳液。可提及的例子为水或水-丙二醇溶液供非经肠注射所用，或添加甜味剂和遮光剂供口服溶液，悬浮液和乳液所用。液体形式制剂也可以包括供鼻内给药所用的溶液。

适合吸入用的气雾制剂可包括溶液及粉末形式的固体，其可组合着药学上可接受的载体，例如惰性压缩气体，如氮气。

此外也包括在使用前不久要转换成液体形式制剂供口服或非经肠给药的固体形式制剂。此类液体形式包括溶液，悬浮液和乳液。

本发明化合物也可以透皮输送。透皮组合物可采取下列形式：乳膏，洗液，气雾剂及/或乳液；且可以包括在基质型或储器型透皮贴片之内，

如用于此目的的本技术领域常规的。

优选，该医药制剂是呈单位剂量形式。在此种形式中，是将制剂细分成含有适宜量活性成分，例如要达到合意目的的有效量，的适当大小的单位剂量。

本发明化合物在单位剂量制剂中的含量可在约 0.01 毫克至约 1000 毫克变化或调整，优选约 0.01 毫克至约 750 毫克，更优选约 0.01 毫克至约 500 毫克，且最优选约 0.01 毫克至约 250 毫克之间，依特定应用而定。

本发明化合物及/或其药学上可接受的盐的施用量和频率要根据主治医师考虑如患者的年龄，状况和身材以及要治疗的征候的严重性等因素后所作判断予以调整。口服所用典型建议每日投药法可为约 0.04 毫克/天至约 4000 毫克/天，单剂或分剂，优选分成 2 或 4 剂。

化学治疗剂及/或辐射治疗可配合本发明化合物施用，其中要根据在认可药剂的产品资料表，在 the Physicians Desk Reference (PDR) 以及本技术领域熟知的治疗方案中所列剂量和给药时程来进行。下面的表 1.0 列出可用于本发明方法中的某些范例化学治疗剂的剂量范围和服药法。本领域技术人员皆明白化学治疗剂及/或辐射治疗的施用可根据要治疗的疾病及该化学治疗剂及/或辐射治疗对该疾病的已知效用而变异。此外，根据熟练医师的知识，可从观察到的所给用化学治疗剂（即抗肿瘤药或辐射）对病人的效用着眼，及从所观察到的疾病对给用治疗剂的响应着眼而变更治疗方案（如，剂量及给药次数）。

在治疗胰癌的组合治疗法的优选例子中，式(I)化合物是以 50 至 400 毫克/天的范围，分两剂经口使用，配合着抗肿瘤药，gemcitabine，其在治疗过程的四周内的三周中以每周 750 至 1350 毫克/平方米的剂量施用。

在肺癌治疗所用组合疗法的优选例子中，式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天范围内的剂量，分两剂经口给用，配合着抗肿瘤药，紫杉醇，其是以 65 至 175 毫克/平方米的剂量，每三星期给用一次。

在神经胶质瘤治疗所用组合疗法的较佳例子中，式(I)化合物是以 50 至 400 毫克/天范围内的剂量，分两剂经口给用，配合着抗肿瘤药，temozolomide，以 100 至 250 毫克/平方米的剂量施用。

在另一组合疗法例子中，是将式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天范围内的剂量，分两剂经口施用，配合着抗肿瘤药，顺氯氨铂，以 50 至 100 毫克/平方米范围，每四星期一次静脉内施用。

在另一组合疗法例子中，是将式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天的范围，分两剂经口施用，配合着抗肿瘤药，卡铂(carboplatin)，以 300 - 360 毫克/平方米的范围每四星期一次静脉内施用。

在另一组合疗法例子中，是将式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天的范围，分两剂经口给用，配合着抗肿瘤药，卡铂，以 300 至 360 毫克/平方米的范围每四星期一次静脉内施用以及化学治疗剂，紫杉醇，以 65 至 175 毫克/平方米的剂量每三星期给用一次。

在又另一组合疗法例子中，是将式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天的范围，分两剂经口给用，配合着化学治疗剂，顺氯氨铂，以 50 至 100 毫克/平方米的范围每四星期静脉内给用一次，及化学治疗剂，Gemcitabine，以 65 至 175 毫克/平方米的剂量每三星期给用一次。

信号转导抑制疗法可根据经认可药剂的产品资料表，the Physicians Desk Reference(PDR)以及本技术领域熟知的治疗方案中所列的剂量和给药时程表予以施用。下面的表(2.0)列出某些范例信号转导抑制剂的剂量范围和投药法。本领域技术人员都明白信号转导抑制剂的施用可依要治疗的疾病及信号转导抑制剂对该疾病的已知效应而变异。此外，根据熟练医师的知识，治疗方案(如，剂量和给药次数)可从所观察到的所给用信号转导抑制剂对病人的效用着眼，及从所观察到的该疾病对所给用的治疗剂的响应着眼而变异。

在另一组合疗法例子中，是将式(I)化合物以 50 至 400 毫克/天的范围，分两剂经口给用，配合着信号转导抑制剂，EGF 受体激酶抑制剂，Iressa(ZD 1839)，以 150 - 700 毫克/天的范围经口给用。

表 1.0
范例化学治疗剂剂量和投药法

顺氯氨铂:	50 - 100 毫克/平方米每 4 星期(IV)*
卡铂:	300 - 360 毫克/平方米每 4 星期(IV)
Taxotere:	60 - 100 毫克/平方米每 3 星期(IV)

*(IV) - 静脉内

表 2.0
范例信号转导抑制剂的剂量和投药法

Iressa(ZD 1839)-EGF 受体激酶抑制剂:	150-700 毫克/天 (口服)
OSI-774-EGF 受体激酶抑制剂:	100-1000 毫克/天 (口服)
Herceptin-her-2/neu 抗体:	100-250 毫克/平方米/周(IV)*
C225-EGF 受体抗体:	200-500 毫克/平方米/周(IV)
ABX-EGF-EGF 受体抗体:	0.2-2 毫克/千克每 2 周 (IV)
Gleevec(STI-571)-bcr/abl 激酶抑制剂:	300-1000 毫克/天 (口服)

* (IV) - 静脉内

在本发明方法中，是将式 (I) FPT 抑制剂化合物与另外的治疗剂（亦即，化学治疗剂，信号转导抑制剂及/或辐射）同时地或依序地施用。因此，不一定要将，例如，该治疗剂和式 (I) FPT 抑制剂化合物同时、彼此紧接着前后施用。

此外，通常，不必将式 (I) FPT 抑制剂化合物，化学治疗剂，信号转导抑制剂及/或辐射都放在同一药物组合物内施用，且因为各具不同的物理和化学特性之故，可能必须通过不同的途径给用。例如，可将式 (I) FPT 抑制剂化合物经口施用以产生及保持其良好血液中水平，而化学治疗剂可经静脉内施用。在可能时，在同一药物组合物中的给药方式及给药适当性的决定是在熟练医师的认知之内的。起始给药可根据本技术领域已知的确立方案进行，且于其后，基于所观察到的效应，可由熟练医师调整剂量，给药方式及给药时机。

式(I) FPT 抑制剂化合物, 化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射的特别选择都需决定于主治医师的诊断及那些对于病人状况和适宜治疗方案的判断。

式(I) FPT 抑制剂化合物, 化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射可以同时地(如, 同时地, 彼此紧接着前后, 或在同一治疗方案内)或依次施用, 决定于该增生性疾病的性质, 病人状况, 及要配合(亦即, 在单一治疗方案内)式(I) FPT 抑制剂化合物施用的化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射的实际选择。

若式(I) FPT 抑制剂化合物, 化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射不同时施用时, 则该式(I) FPT 抑制剂化合物, 化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射的起始施用顺序可不具重要性。因此, 可先给用式(I) FPT 抑制剂化合物接着给予化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射; 或先施用化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射接着施用该式(I) FPT 抑制剂化合物。这种交替式施用可在单一治疗方案中重复进行。在一治疗方案中施用次序的决定及每一治疗剂的给用重复次数都是在熟练医师经过评估要治疗的疾病及病人状况之后的良好认知之内的。例如, 可先给用化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射, 特别是若其为细胞毒性剂时, 及接着持续用式(I) FPT 抑制剂化合物治疗, 然后, 在判断其为有利时, 给用该化学治疗剂, 信号转导抑制剂及/或辐射, 以及以此类推直到治疗方案完成为止。

依此, 根据经验和知识, 主治医师可根据个别病人的需要, 在治疗进行中调整治疗成分(治疗剂--, 亦即, 式(I) FPT 抑制剂化合物, 化学治疗剂, 信号转导抑制剂或辐射)施用的每一方案。

主治医师, 在判断在所给用的剂量下的治疗是否有效中, 要考虑病人的一般健康以及更明确的迹象, 例如疾病相关征候的缓解, 肿瘤生长的抑制, 肿瘤的实际缩小, 或迁徙的抑制。肿瘤大小可用标准方法予以测量, 例如辐射-逻辑研究, 如 CAT 或 MRI 扫描, 且依序的测量用来判断肿瘤生长是否已滞缓或甚至于逆反。疾病相关征候例如疼痛的缓解, 及整体状况的改善也可以用来帮助判断治疗的有效性。

虽然本发明已结合上述具体实施方案而说明过, 不过对于本领域技术人员而言其许多替代物, 修改及变异是显而易见的。所有这样的替代物, 修改和变异都包括在本发明的精神实质和范围之内。