

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810251. X

C07D207/27

C07D409/06

C07D417/06

C07D417/12

C07D413/06

C07D263/24

C07D405/12

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1653046A

[22] 申请日 2003.3.4 [21] 申请号 03810251. X

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 5 [33] JP [31] 58487/2002

[32] 2002. 7. 25 [33] JP [31] 216567/2002

[32] 2003. 1. 22 [33] JP [31] 13447/2003

[86] 国际申请 PCT/JP2003/002478 2003.3.4

[87] 国际公布 WO2003/074483 日 2003.9.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.5

[71] 申请人 小野药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 谷耕辅 小林馨 丸山透 神戸透

小川干男 代谷务

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

C07D409/12C07D405/06A61K 31/4015A61K 31/4025

A61K 31/427A61K 31/421A61K 31/422A61P 1/00

A61P 1/16A61P 7/00A61P 9/00A61P 9/08

A61P 9/10A61P 9/12A61P 11/00A61P 11/06

A61P 11/08A61P 13/12A61P 15/06A61P 15/10

A61P 19/02A61P 19/08A61P 19/10A61P 25/00

A61P 27/02A61P 29/00A61P 35/00A61P 37/02

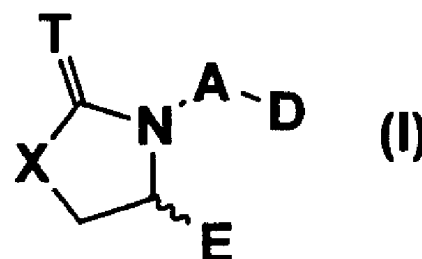
A61P 43/00

权利要求书 8 页 说明书 313 页

[54] 发明名称 8-氮杂前列腺素衍生化合物以及包含该化合物作为活性成分的药物

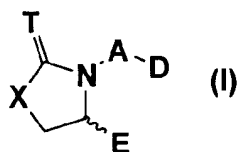
[57] 摘要

式(I)所代表的8-氮杂前列腺素、其可药用的盐或其环糊精包合物,其中所有符号具有如说明书中所述的相同含义。因为式(I)所代表的化合物强烈地与PGE受体EP2亚型结合,它可用于预防和/或治疗免疫性疾病、过敏性疾病、神经细胞死亡、痛经、早产、流产、秃顶、视网膜神经病如青光眼、勃起功能障碍、关节炎、肺损伤、肺纤维化、肺气肿、支气管炎、肺慢性阻塞性疾病、肝损伤、急性肝炎、肝硬化、休克、肾炎、肾衰竭、循环系统疾病、全身炎症反应综合征、脓毒症、吞噬血细胞作用综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔病、川崎病、灼伤、全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、透析高细胞因子血症、多器官衰竭、骨病等。



(I)

1. 式(I)所代表的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其可药用的盐或其环糊精包合物:



5

其中 T 为(1)氧原子或(2)硫原子;

X 为(1)-CH₂-, (2)-O-或(3)-S-;

A 为 A¹ 或 A²;

10 A¹ 为(1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚烷基, (2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚烯基或(3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚炔基;

A² 为-G¹-G²-G³-;

15 G¹ 为(1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-4 直链亚烷基, (2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚烯基或(3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚炔基;

G² 为(1)-Y-, (2)-环 1-, (3)-Y-环 1-, (4)-环 1-Y-或(5)-Y-C1-4 亚烷基-环 1-;

Y 为(1)-S-, (2)-SO-, (3)-SO₂-, (4)-O-或(5)-NR¹-;

R¹ 为(1)氢原子, (2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基;

20 G³ 为(1)化学键, (2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-4 直链亚烷基, (3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚烯基或(4)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚炔基;

D 为 D¹ 或 D²;

D¹ 为(1)-COOH, (2)-COOR², (3)四唑-5-基或(4)-CONR³SO₂R⁴;

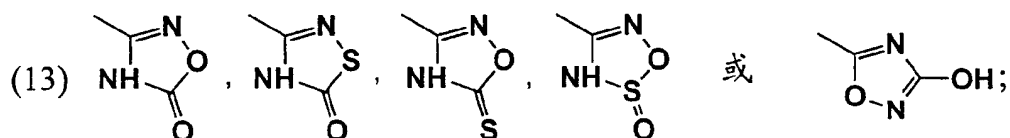
25 R² 为(1)C1-10 烷基, (2)苯基, (3)被苯基取代的 C1-10 烷基或(4)联苯基;

R³ 为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

R⁴ 为(1)C1-10 烷基或(2)苯基;

D² 为(1)-CH₂OH, (2)-CH₂OR⁵, (3)羟基, (4)-OR⁵, (5)甲酰基, (6)-CONR⁶R⁷, (7)-CONR⁶SO₂R⁸, (8)-CO-(NH-氨基酸残基-CO)_m-OH,

(9)-O-(CO-氨基酸残基-NH)_m-H, (10)-COOR⁹, (11)-OCO-R¹⁰,
(12)-COO-Z¹-Z²-Z³, 或



R⁵ 为 C1-10 烷基;

5 R⁶ 和 R⁷ 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

R⁸ 为被苯基取代的 C1-10 烷基;

R⁹ 为(1)任选被 1-3 个取代基所取代的联苯基取代的 C1-10 烷基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、C1-10 烷氧基和卤素或(2)被 1-3 个选自 C1-10 烷基、C1-10 烷氧基和卤原子的取代基取代的联苯基;

10 R¹⁰ 为(1)苯基或(2)C1-10 烷基;

m 为 1 或 2;

Z¹ 为(1)C1-15 亚烷基, (2)C2-15 亚烯基或(3)C2-15 亚炔基;

Z² 为(1)-CO-, (2)-OCO-, (3)-COO-, (4)-CONR^{Z1}-, (5)-NR^{Z2}CO-, (6)-O-,
(7)-S-, (8)-SO₂-, (9)-SO₂-NR^{Z2}-, (10)-NR^{Z2}SO₂-, (11)-NR^{Z3}-,

15 (12)-NR^{Z4}CONR^{Z5}-, (13)-NR^{Z6}COO-, (14)-OCONR^{Z7}-或(15)-OCOO-;

Z³ 为(1)氢原子, (2)C1-15 烷基, (3)C2-15 链烯基, (4)C2-15 炔基, (5)环 Z 或(6)被 C1-10 烷氧基、C1-10 烷硫基、C1-10 烷基-NR^{Z8}-或环 Z 取代的 C1-10 烷基;

环 Z 为(1)可为部分或全部饱和的 C3-15 单-、二-或三-碳环芳基, 或(2)
20 可为部分或全部饱和并含有 1-4 个选自氧、氮和硫原子的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基;

R^{Z1}、R^{Z2}、R^{Z3}、R^{Z4}、R^{Z5}、R^{Z6}、R^{Z7} 和 R^{Z8} 每个独立地为氢原子或 C1-15 烷基;

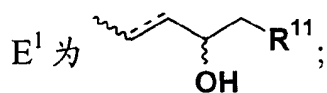
R^{Z1} 和 Z³ 可以与同它们相连的氮原子一起形成 5-至 7-员饱和的单-杂
25 环, 并且该杂环可含有另外一个选自氧、氮和硫原子的杂原子;

环 Z 以及由 R^{Z1}、Z³ 和与它们相连的氮原子形成的饱和的单-杂环可被 1-3 个选自下列(1)-(4)的基团所取代:

(1)C1-15 烷基, (2)C2-15 链烯基, (3)C2-15 炔基, (4)被 C1-10 烷氧基、C1-10 烷硫基或 C1-10 烷基-NR^{Z9}-取代的 C1-10 烷基;

R^{Z9} 为氢原子或 C1-10 烷基;

E 为 E^1 或 E^2 ;



R^{11} 为(1)C1-10 烷基, (2)C1-10 烷硫基, (3)被 C3-8 环烷基取代的 C1-10 烷基, (4)被环 2 取代的 C1-10 烷基或(5)被- W^1 - W^2 -环 2 取代的 C1-10 烷基;

W^1 为(1)-O-, (2)-S-, (3)-SO-, (4)-SO₂-, (5)-NR¹¹⁻¹-, (6)羰基, (7)-NR¹¹⁻¹SO₂-, (8)羰基氨基或(9)氨基羰基;

R^{11-1} 为(1)氢原子, (2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基;

W^2 为(1)化学键或(2)任选被 C1-4 烷基、卤素或羟基取代的 C1-8 烷基;

E^2 为(1)U¹-U²-U³ 或(2)环 4;

U¹ 为(1)C1-4 亚烷基, (2)C2-4 亚烯基, (3)C2-4 亚炔基, (4)-环 3-, (5)C1-4 亚烷基-环 3-, (6)C2-4 亚烯基-环 3-或(7)C2-4 亚炔基-环 3-;

U² 为(1)化学键, (2)-CH₂-, (3)-CHOH-, (4)-O-, (5)-S-, (6)-SO-, (7)-SO₂-, (8)-NR¹²-, (9)羰基, (10)-NR¹²SO₂-, (11)羰基氨基或(12)氨基羰基;

R^{12} 为(1)氢原子, (2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基;

U³ 为(1)任选被 1-3 个取代基所取代的 C1-8 烷基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和 NR¹³R¹⁴, (2)任选被 1-3 个取代基所取代的 C2-8 链烯基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和-NR¹³R¹⁴, (3)任选被 1-3 个取代基所取代的 C2-8 炔基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和-NR¹³R¹⁴, (4)被环 4 取代的 C1-8 烷基或(5)环 4;

R^{13} 和 R^{14} 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

环 1、环 2、环 3 或环 4 可被 1-5 个 R 所取代;

R 是(1)C1-10 烷基, (2)C2-10 链烯基, (3)C2-10 炔基, (4)C1-10 烷氧基, (5)C1-10 烷硫基, (6)卤素, (7)羟基, (8)硝基, (9)-NR¹⁵R¹⁶, (10)被 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (11)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷基, (12)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (13)被-NR¹⁵R¹⁶取代的 C1-10 烷基, (14)环 5, (15)-O-环 5, (16)被环 5 取代的 C1-10 烷基, (17)被环 5 取代的 C2-10 链烯基, (18)被环 5 取代的 C2-10 炔基, (19)被环 5 取代的 C1-10 烷氧基, (20)被-O-环 5 取代的 C1-10 烷基, (21)COOR¹⁷, (22)

被 1-4 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基, (23)甲酰基, (24)被羟基取代的 C1-10 烷基或(25)C2-10 酰基;

R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

环 5 可被 1-3 个选自下列(1)-(9)的取代基所取代:

- 5 (1)C1-10 烷基, (2)C2-10 链烯基, (3)C2-10 炔基, (4)C1-10 烷氧基, (5)被 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (6)卤原子, (7)羟基, (8)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷基, (9)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基;

环 1、环 2、环 3、环 4 和环 5 每个独立地为,

- 10 (1)部分或全部饱和的 C3-15 单-、二-或三-碳环芳基或(2)部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基; 并且

其中

1)当 E 为 E^2 , E^2 为 $U^1-U^2-U^3$, 并且 U^1 为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基时,

- 15 U^2 不是-CHOH-,

2)当 U^3 为至少被一个羟基取代的 C1-8 烷基时, U^1-U^2 不为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基,

3)当 A 为 A^1 并且 D 为 D^1 时, E 不为 E^1 ,

- 20 4)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D^1 , D^1 为 COOH, A 为 A^1 , A^1 为 C2-8 直链亚烷基, E 为 E^2 , E^2 为 $U^1-U^2-U^3$, U^1 为 C1-4 亚烷基并且 U^3 为 C1-8 烷基时, U^2 不为化学键、-CH₂-, -NR¹²-或羰基,

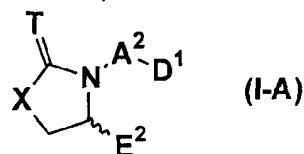
- 25 5)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D^1 , D^1 为 COOH, A 为 A^2 , G^1 为 C1-4 亚烷基, G^2 为-O-或-NR¹-, G^3 为化学键或 C1-4 亚烷基, E 为 E^2 , E^2 为 $U^1-U^2-U^3$, U^1 为 C1-4 亚烷基并且 U^3 为 C1-8 烷基时, U^2 不为化学键、-CH₂-, -NR¹²-或羰基,

6)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D^1 , E 为 E^2 , E^2 为 $U^1-U^2-U^3$, U^1 为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基并且 U^2 为-CO-时, 那么 A 不为 A^1 ,

- 30 7)4-[(2-{(2R)-2-[(1E,3S)-3-羟基-辛-1-烯基]-5-氧代-吡咯烷-1-基}乙基)硫代]丁酸和 4-{2-[(R)-2-[(E)-3-羟基-辛-1-烯基]-5-氧代-吡咯烷-1-基]-乙基}-苯甲酸被排除在外。

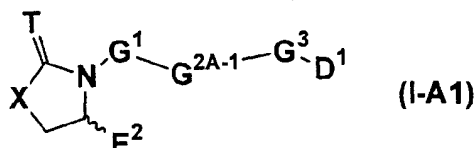
2. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-A)所代表

的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



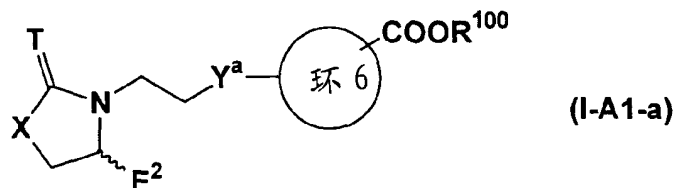
其中所有符号具有如权利要求 1 中所述的相同含义。

3. 根据权利要求 1 或 2 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-A1)
5 所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



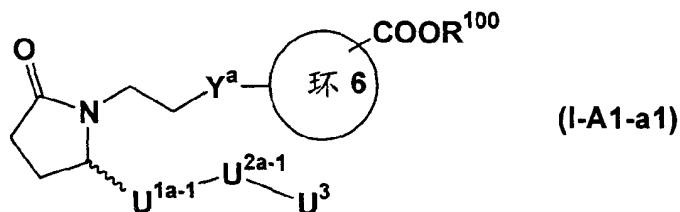
其中 G^{2A-1} 是 $-Y^a$ -环 1-, Y^a 是 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 或 $-NR_1-$, 并且其它符号具有如权利要求 1 中所述的相同含义。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式
10 (I-A1-a)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



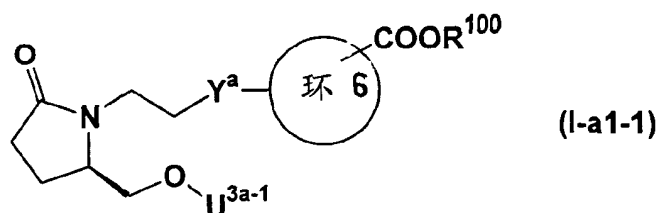
- 其中环 6 为 C5 或 6 单-碳环芳基、或 5-或 6-员单-杂环芳基, 其可为部分或全部饱和的, 并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子, R^{100} 为氢原子或 C1-4 烷基, 并且其它符号具有如权利要求 3 中所述的
15 相同含义。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式
(I-A1-a1)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



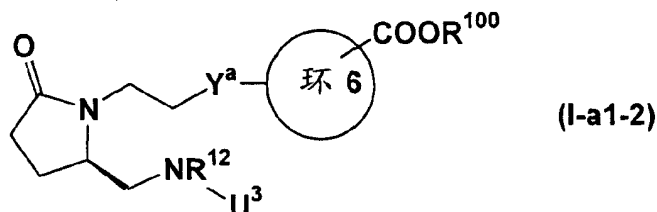
- 其中 U^{1a-1} 是 C1-4 烷基、C2-4 链烯基或 C2-4 炔基, U^{2a-1} 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、
20 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-NR^{12}-$, 并且其它符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式
(I-a1-1)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



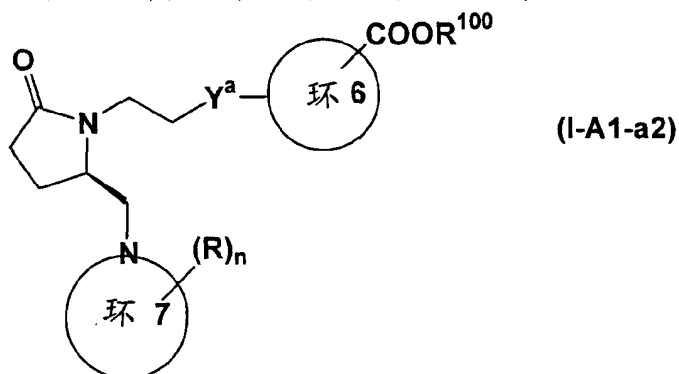
其中 U^{3a-1} 是 C1-8 烷基或环 4, 并且其它符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式 5 (I-a1-2) 所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



其中所有符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

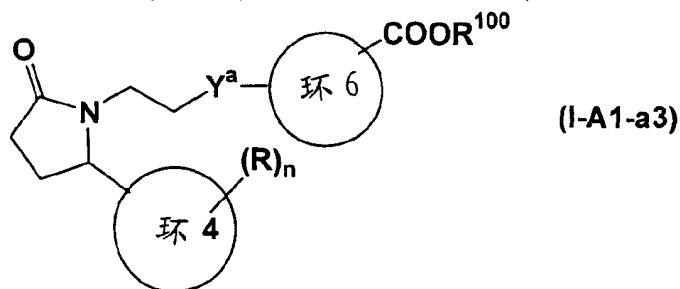
8. 根据权利要求 1-4 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式 (I-A1-a2) 所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



10

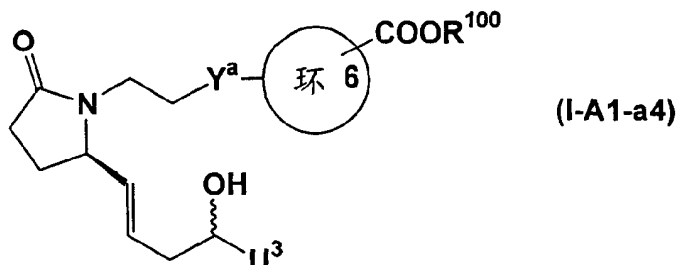
其中环 7 为 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基, 其为部分或全部饱和的并含有至少一个氮原子和任选 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子, n 为 1-3 的整数, 其它符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

9. 根据权利要求 1-4 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式 15 (I-A1-a3) 所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



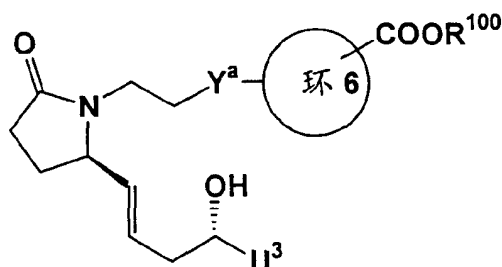
其中所有符号具有如权利要求 8 中所述的相同含义。

10. 根据权利要求 1-4 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-A1-a4)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



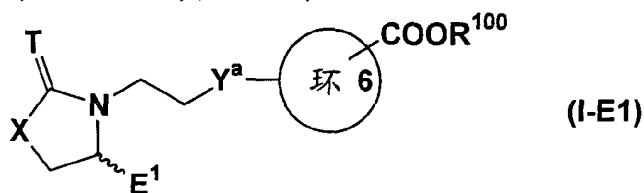
5 其中所有符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

11. 根据权利要求 10 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其中式(I-A1-a4)所代表的化合物为:



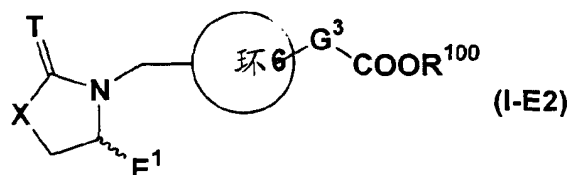
10 其中所有符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义, 其可药用的盐或其环糊精包合物。

12. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-E1)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



其中所有符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

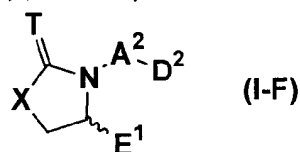
15 13. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-E2)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



其中所有符号具有如权利要求 4 中所述的相同含义。

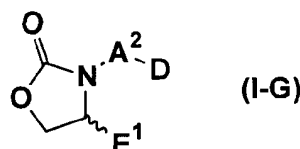
14. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-F)所代

表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



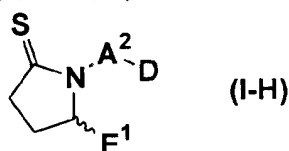
其中所有符号具有如权利要求 1 中所述的相同含义。

15 15. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-G)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



其中所有符号具有如权利要求 1 中所述的相同含义。

16. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为式(I-H)所代表的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物:



10

其中所有符号具有如权利要求 1 中所述的相同含义。

17. 根据权利要求 1 的 8-氮杂前列腺素衍生化合物, 其为实施例 1-22 中任一项所描述的化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物。

15 18. 一种药物组合物, 其包括作为活性成分的根据权利要求 1-17 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物。

19. 根据权利要求 18 的药物组合物, 其为 EP₂ 和/或 EP₄ 受体激动剂。

20 20. 一种预防和/或治疗下述疾病的药物: 免疫性疾病、过敏性疾病、神经细胞死亡、痛经、早产、流产、秃顶、视网膜神经病、勃起功能障碍、关节炎、肺损伤、肺纤维化、肺气肿、支气管炎、肺慢性阻塞性疾病、肝损伤、急性肝炎、肝硬化、休克、肾炎、肾衰竭、循环系统疾病、全身炎症反应综合征、脓毒症、吞噬血细胞作用综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔病、川崎病、灼伤、全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、透析高细胞因子血症、多器官衰竭、或骨病, 其包括作为活性成分的根据
25 权利要求 1-17 中任一项的 8-氮杂前列腺素衍生化合物、其可药用的盐或其环糊精包合物。

8-氮杂前列腺素衍生化合物
以及包含该化合物作为活性成分的药物

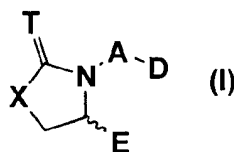
5

技术领域

本发明涉及 8-氮杂前列腺素。

更具体地，本发明涉及：

(1)式(I)所代表的 8-氮杂前列腺素衍生化合物：



10

(其中所有符号具有下述相同的含义)，其可药用的盐或其环糊精包合物，

(2)一种制备它的方法，和

(3)包含它作为活性成分的药物组合物。

15

背景技术

已知前列腺素 E_2 (简称为 PGE_2) 作为花生四烯酸酯级联中的代谢产物。

已知 PGE_2 具有细胞保护活性、子宫收缩活性、疼痛诱导作用、消化性蠕动促进作用、觉醒作用、对胃酸分泌的抑制作用、降血压活性和利尿活性等。

最近的研究证实不同的 PGE 亚型受体存在具有彼此不同的物理作用。

20

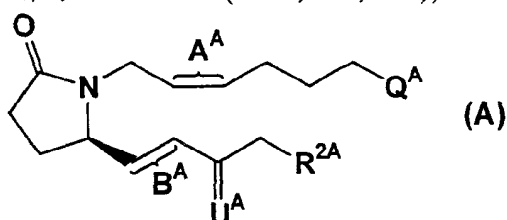
目前，已知四种受体亚型，并且它们被称为 EP_1 、 EP_2 、 EP_3 和 EP_4 (Negishi M., *et al.*, *J. Lipid Mediators Cell Signaling*, 12, 379-391 (1995))。

25

认为 EP_2 亚型受体涉及抑制产生 $TNF-\alpha$ 和加速产生 $IL-10$ 。因此，预期结合 EP_2 亚型受体的化合物可用于预防和/或治疗免疫性疾病(例如自身免疫性疾病如肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化、干燥角膜结膜炎综合征、类风湿性关节炎和全身性红斑狼疮等、和器官移植后的排异反应)，过敏性疾病(例如哮喘、过敏性鼻炎、变应性结膜炎、特应性皮炎、食物过敏)，神经细胞死亡，痛经，早产，流产，秃顶，视网膜神经病如青光眼，勃起功能障碍，关节炎，肺损伤，肺纤维化，肺气肿，支气管炎，肺慢性阻塞性疾病，肝损伤，急性肝炎，肝硬化，休克，肾炎(急性肾炎、慢性间质性肾炎)，

- 肾衰竭, 循环系统疾病(例如高血压、心肌缺血、慢性动脉阻塞、振动病), 全身炎症反应综合征, 脓毒症, 吞噬血细胞作用综合征, 巨噬细胞活化综合征, 斯蒂尔病, 川崎病, 灼伤, 全身性肉芽肿, 溃疡性结肠炎, 节段性回肠炎, 透析高细胞因子血症(hypercytokinemia at dialysis), 多器官衰竭和
- 5 骨病(例如骨折, 骨再折术, 顽固性骨折, 骨不连接, 假关节, 骨软化症, 骨的佩吉特(氏)病, 强直性脊柱炎, 骨转移, 骨关节炎以及由于这些类似疾病的骨/软骨毁坏)等。还认为这些化合物可作用于加速成骨作用/骨外科(例如骨折, 骨移植术, 人造关节, 脊柱融合术, 多发性骨髓瘤、肺癌、乳腺癌的外科手术等, 其它骨修复)后的治疗或骨移植术的置换物治疗的药剂。
- 10 进一步还认为该化合物可用作加速牙周病中的牙周组织再生等的药剂。

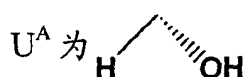
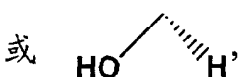
作为 8-氮杂前列腺素衍生物, 记载了例如式(A)所代表的化合物, 其 C5 差向异构体, 或具有羧酸酯或四唑-5-基化合物的碱、碱土金属或铵盐被(参见日本公开未审查申请号 53-21159(US4,177,346)):



- 15 其中 Q^A 选自 $-\text{COOR}^{3A}$ 、四唑-5-基和 $-\text{CONHR}^{4A}$;

A^A 为单键或顺式双键;

B^A 为单键或反式双键;

U^A 为  或 ,

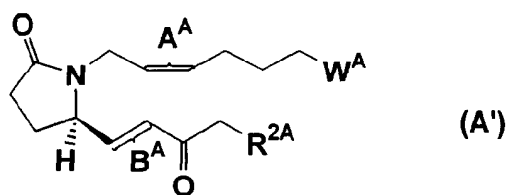
- R^{2A} 选自 α -噻吩基、苯基、苯氧基、单取代的苯基和单取代的苯氧基,
- 20 所述取代基选自氯、氟、苯基、甲氧基、三氟甲基和具有一至三个碳原子的烷基;

R^{3A} 选自氢、具有一至五个碳原子的烷基、苯基和对联苯基;

R^{4A} 选自 $-\text{COR}^{5A}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}^{5A}$;

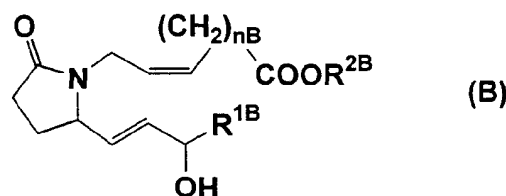
所述 R^{5A} 选自苯基和具有一至五个碳原子的烷基。

- 25 此外, 在说明书中描述了式(A')所代表的化合物, 其 C5 差向异构体, 或具有羧酸酯或四唑-5-基化合物的碱、碱土金属或铵盐:



其中, W^A 选自 $-\text{COOR}^{3A}$ 、四唑-5-基、N-(酰氧基甲基)四唑-5-基(在酰氧基基团中具有 2-5 个碳原子)、N-(酰基)四唑-5-基和 N-(四氢吡喃-2-基)-四唑-5-基, 以及其它符号具有如上所述的相同含义。

- 5 而且, 记载了式(B)所代表的吡咯烷酮, 其相应的游离酸, 或其生理学上可接受的金属或胺盐(参见日本公开未审查申请号 52-5764 (DT 2,528,664)):

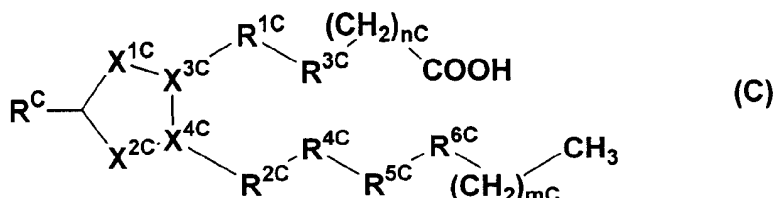


- 10 其中 R^{1B} 代表直链或支链、饱和或不饱和、具有多达 10 个碳原子的脂肪族烃基, 或具有 3-7 个碳原子的环脂肪族烃基, 该基团可未被取代或被一个或多个下列基团所取代:

- a) 高达 5 个碳原子的直链或支链烷氧基-、烷硫基-、链烯氧基-或链烯基硫代基基团,
 - b) 苯氧基基团, 其可带有选自下列的一或两个取代基: 任选卤代的 1-3 个碳原子的烷基、卤素原子、任选卤代的苯氧基基团和 1-4 个碳原子的烷氧基基团,
 - c) 呋喃氧基、噻吩氧基或苯甲氧基, 其在原子核上可带有选自下列的一或两个取代基: 任选卤代的 1-3 个碳原子的烷基、卤素原子和 1-4 个碳原子的烷氧基基团,
 - 20 d) 三氟甲基或五氟乙基基团,
 - e) 3-7 个碳原子的环烷基,
 - f) 苯基、噻吩基或呋喃基, 其可带有选自下列的一或两个取代基: 任选卤代的 1-3 个碳原子的烷基、卤素原子和 1-4 个碳原子的烷氧基基团,
- R^{2B} 代表直链或支链、饱和或不饱和、具有高达 6 个碳原子的脂肪族或环脂肪族烃基, 或具有 7 或 8 个碳原子的芳脂族(araliphatic)烃基, 和
- 25 n^B 代表整数二、三或四。

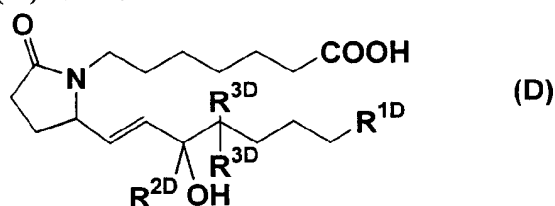
在其他说明书中, 记载了相同种类的吡咯烷酮被在(参见日本公开未审查申请号 52-73865(BE 849,346)和日本公开未审查申请号 52-133975 (BE 854,268))。

而且, 记载了式(c)所代表的化合物和其药学上可接受的盐(参见 EP 5 572,365):



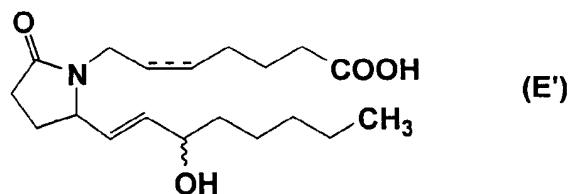
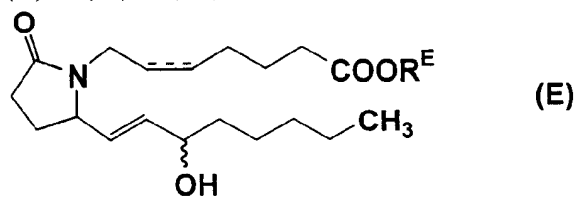
其中 X^{1C} 和 X^{2C} 独立地为 CH_2 或 CO , X^{3C} 为氮原子或 CH , R^C 为氢原子或羟基, R^{1C} 和 R^{2C} 独立地为 CH_2 或 CO , R^{3C} 是 CH_2 、 NH 或氧原子, R^{4C} 为 NH 、 CH_2 或 CO , R^{5C} 为 CH_2 或 NH , R^{6C} 为 CH_2 或 CO , m^C 为 0-4, n^C 为 0-5。

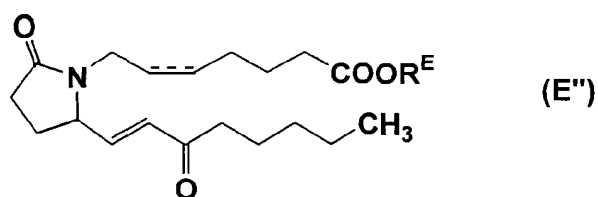
而且, 记载了式(D)所代表的化合物或其药学上可接受的盐:



当 R^{1D} 为氢原子或乙基时, R^{2D} 为氢原子或甲基, 且 R^{3D} 为氢。当 R^{1D} 为甲基时, R^{2D} 为氢原子和 R^{3D} 为甲基。在其他说明书中, 记载了相同种类的 8-氮杂前列腺烷酸(azaprostanoic acid)(参见日本公开未审查申请号 51-127068, 日本公开未审查申请号 51-128961 和日本公开未审查申请号 52-100467 (GB 1,523,178))中。

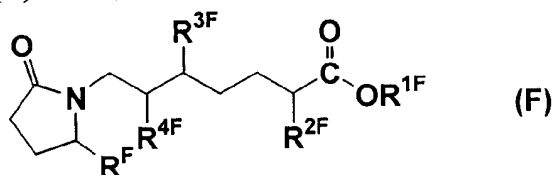
而且, 记载了式(E)、(E')和(E'')所代表的化合物:





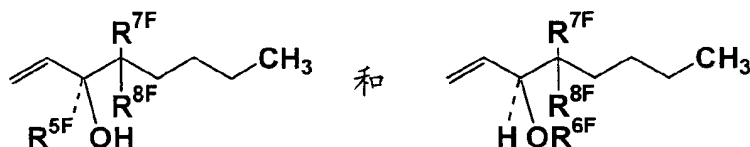
其中 R^E 为酯残基, 虚线为双键或不是双键, 并且波浪线是 α -构型或 β -构型(参见日本公开未审查申请号 51-1461)。

而且, 记载了式(F)所代表的前列腺素衍生物:



5

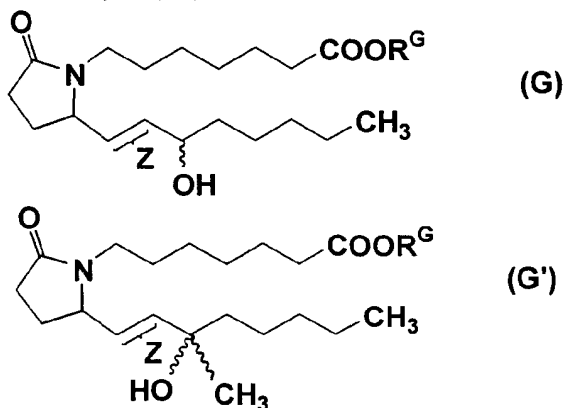
(其中 R^{1F} 代表氢、甲基或乙基, R^{2F} 、 R^{3F} 和 R^{4F} , 它们是相同或不同的, 每个代表氢或甲基并且 R^F 选自:



10 (其中 R^{5F} 代表氢、甲基或乙基, R^{6F} 代表甲基、乙基或乙酰基并且 R^{7F} 和 R^{8F} 每个代表氢或具有 1-3 个碳原子的直链烷基)。条件是当 R^{7F} 和 R^{8F} 代表氢时, R^{5F} 为甲基或乙基, 或当 R^{5F} 代表甲基并且 R^{2F} 、 R^{3F} 、 R^{4F} 、 R^{7F} 和 R^{8F} 都代表氢时, R^{1F} 代表乙基)(参见日本公开未审查申请号 52-142060(BE 852,941))。此外, 记载了相同种类的前列腺素衍生物(参见日本公开未审查申请号 51-138671(BE 839,761))。

15

而且, 记载了选自式(G)和(G')所代表的外消旋化合物:



20

(其中 R^G 为氢原子、含有 1-4 个碳原子的低级烷基, 当 R^G 为氢原子时, 该化合物可形成药学上可接受的无毒盐; Z 为反式双键或饱和键; 波纹线为 α -构型、 β -构型或其混合物)(参见日本公开未审查申请号 51-143663(BE

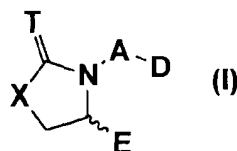
841,165))。

发明内容

5 本发明者已研究发现了可以特异地结合 EP₂ 亚型受体并具有强拮抗活性的化合物。最终，发现式(I)化合物满足该目的，并完成了本发明。此外，本发明者还发现了结合 EP₂ 和 EP₄ 亚型受体的化合物。当治疗与这两种亚型受体相关的疾病时，可以预期结合 EP₂ 和 EP₄ 亚型受体的化合物具有累加效应或倍增效应。

本发明涉及

10 (1)式(I)所代表的 8-氮杂前列腺素衍生化合物，其可药用的盐或其环糊精包合物：



其中 T 为(1)氧原子或(2)硫原子；

X 为(1)-CH₂-, (2)-O-或(3)-S-；

15 A 为 A¹ 或 A²；

A¹ 为(1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚烷基，(2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚烯基或(3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-8 直链亚炔基；

A² 为-G¹-G²-G³-；

20 G¹ 为(1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-4 直链亚烷基，(2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚烯基或(3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚炔基；

G² 为(1)-Y-, (2)-环 1-, (3)-Y-环 1-, (4)-环 1-Y-或(5)-Y-C1-4 亚烷基-环 1-；

25 Y 为(1)-S-, (2)-SO-, (3)-SO₂-, (4)-O-或(5)-NR¹-；

R¹ 为(1)氢原子，(2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基；

G³ 为(1)化学键，(2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-4 直链亚烷基，(3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚烯基或(4)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-4 直链亚炔基；

D 为 D¹ 或 D²;

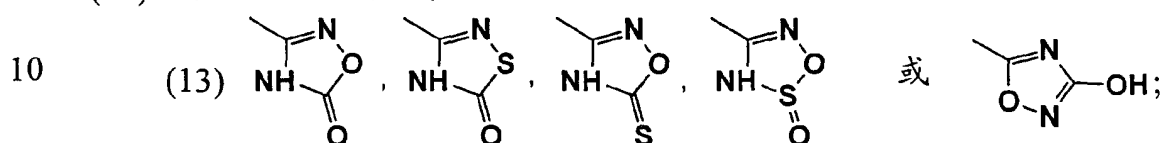
D¹ 为(1)-COOH, (2)-COOR², (3)四唑-5-基或(4)-CONR³SO₂R⁴;

R² 为(1)C1-10 烷基, (2)苯基, (3)被苯基取代的 C1-10 烷基或(4)联苯基;

R³ 为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

5 R⁴ 为(1)C1-10 烷基或(2)苯基;

D² 为(1)-CH₂OH, (2)-CH₂OR⁵, (3)羟基, (4)-OR⁵, (5)甲酰基, (6)-CONR⁶R⁷, (7)-CONR⁶SO₂R⁸, (8)-CO-(NH-氨基酸残基-CO)_m-OH, (9)-O-(CO-氨基酸残基-NH)_m-H, (10)-COOR⁹, (11)-OCO-R¹⁰, (12)-COO-Z¹-Z²-Z³, 或



R⁵ 为 C1-10 烷基;

R⁶ 和 R⁷ 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

R⁸ 为被苯基取代的 C1-10 烷基;

15 R⁹ 为(1)任选被 1-3 个取代基所取代的联苯基取代的 C1-10 烷基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、C1-10 烷氧基和卤素或(2)被 1-3 个选自 C1-10 烷基、C1-10 烷氧基和卤原子的取代基取代的联苯基;

R¹⁰ 为(1)苯基或(2)C1-10 烷基;

m 为 1 或 2;

Z¹ 为(1)C1-15 亚烷基, (2)C2-15 亚烯基或(3)C2-15 亚炔基;

20 Z² 为(1)-CO-, (2)-OCO-, (3)-COO-, (4)-CONR^{Z1}-, (5)-NR^{Z2}CO-, (6)-O-, (7)-S-, (8)-SO₂-, (9)-SO₂-NR^{Z2}-, (10)-NR^{Z2}SO₂-, (11)-NR^{Z3}-, (12)-NR^{Z4}CONR^{Z5}-, (13)-NR^{Z6}COO-, (14)-OCONR^{Z7}-或(15)-OCOO-;

25 Z³ 为(1)氢原子, (2)C1-15 烷基, (3)C2-15 链烯基, (4)C2-15 炔基, (5)环 Z 或(6)被 C1-10 烷氧基、C1-10 烷硫基、C1-10 烷基-NR^{Z8}-或环 Z 取代的 C1-10 烷基;

环 Z 为(1)可为部分或全部饱和的 C3-15 单-、二-或三-碳环芳基, 或(2)可为部分或全部饱和并含有 1-4 个选自氧、氮和硫原子的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基;

R^{Z1}、R^{Z2}、R^{Z3}、R^{Z4}、R^{Z5}、R^{Z6}、R^{Z7} 和 R^{Z8} 每个独立地为氢原子或 C1-15

烷基;

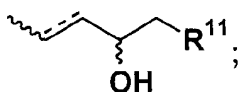
R^{Z1} 和 Z^3 可以与同它们相连的氮原子一起形成 5-至 7-员饱和的单-杂环, 并且该杂环可含有另外一个选自氧、氮和硫原子的杂原子;

环 Z 以及由 R^{Z1} 、 Z^3 和与它们相连的氮原子形成的饱和的单-杂环可被 5 1-3 个选自下列(1)-(4)的基团所取代:

(1)C1-15 烷基, (2)C2-15 链烯基, (3)C2-15 炔基, (4)被 C1-10 烷氧基、C1-10 烷硫基或 C1-10 烷基- NR^{Z9} -取代的 C1-10 烷基;

R^{Z9} 为氢原子或 C1-10 烷基;

E 为 E^1 或 E^2 ;

10 E^1 为 ;

R^{11} 为(1)C1-10 烷基, (2)C1-10 烷硫基, (3)被 C3-8 环烷基取代的 C1-10 烷基, (4)被环 2 取代的 C1-10 烷基或(5)被- W^1 - W^2 -环 2 取代的 C1-10 烷基;

W^1 为(1)-O-, (2)-S-, (3)-SO-, (4)-SO₂-, (5)- NR^{11-1} -, (6)羰基, (7)- $NR^{11-1}SO_2$ -, (8)羰基氨基或(9)氨基羰基;

15 R^{11-1} 为(1)氢原子, (2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基;

W^2 为(1)化学键或(2)任选被 C1-4 烷基、卤素或羟基取代的 C1-8 烷基;

E^2 为(1) U^1 - U^2 - U^3 或(2)环 4;

U^1 为(1)C1-4 亚烷基, (2)C2-4 亚烯基, (3)C2-4 亚炔基, (4)-环 3-, (5)C1-4 亚烷基-环 3-, (6)C2-4 亚烯基-环 3-或(7)C2-4 亚炔基-环 3-;

20 U^2 为(1)化学键, (2)-CH₂-, (3)-CHOH-, (4)-O-, (5)-S-, (6)-SO-, (7)-SO₂-, (8)- NR^{12} -, (9)羰基, (10)- $NR^{12}SO_2$ -, (11)羰基氨基或(12)氨基羰基;

R^{12} 为(1)氢原子, (2)C1-10 烷基或(3)C2-10 酰基;

U^3 为(1)任选被 1-3 个取代基所取代的 C1-8 烷基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和 $NR^{13}R^{14}$, (2)任选被 1-3 个取代基所 25 取代的 C2-8 链烯基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和- $NR^{13}R^{14}$, (3)任选被 1-3 个取代基所取代的 C2-8 炔基, 所述取代基选自 C1-10 烷基、卤素、羟基、烷氧基、烷硫基和- $NR^{13}R^{14}$, (4)被环 4 取代的 C1-8 烷基或(5)环 4;

R^{13} 和 R^{14} 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

30 环 1、环 2、环 3 或环 4 可被 1-5 个 R 所取代;

R 是(1)C1-10 烷基, (2)C2-10 链烯基, (3)C2-10 炔基, (4)C1-10 烷氧基, (5)C1-10 烷硫基, (6)卤素, (7)羟基, (8)硝基, (9)-NR¹⁵R¹⁶, (10)被 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (11)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷基, (12)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (13)被-NR¹⁵R¹⁶取代的 C1-10 烷基, (14)环 5, (15)-O-环 5, (16)被环 5 取代的 C1-10 烷基, (17)被环 5 取代的 C2-10 链烯基, (18)被环 5 取代的 C2-10 炔基, (19)被环 5 取代的 C1-10 烷氧基, (20)被-O-环 5 取代的 C1-10 烷基, (21)COOR¹⁷, (22)被 1-4 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基, (23)甲酰基, (24)被羟基取代的 C1-10 烷基或(25)C2-10 酰基;

10 R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 每个独立地为(1)氢原子或(2)C1-10 烷基;

环 5 可被 1-3 个选自下列(1)-(9)的取代基所取代:

(1)C1-10 烷基, (2)C2-10 链烯基, (3)C2-10 炔基, (4)C1-10 烷氧基, (5)被 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基, (6)卤原子, (7)羟基, (8)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷基, (9)被 1-3 个卤原子取代的 C1-10 烷氧基取代的 C1-10 烷基;

15 环 1、环 2、环 3、环 4 和环 5 每个独立地为,

(1)可为部分或全部饱和的 C3-15 单-、二-或三-碳环芳基或(2)可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基; 并且

20 其中

1)当 E 为 E², E² 为 U¹-U²-U³, 并且 U¹ 为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基时, U² 不是-CHOH-,

2)当 U³ 为至少被一个羟基取代的 C1-8 烷基时, U¹-U² 不为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基,

25 3)当 A 为 A¹ 并且 D 为 D¹ 时, E 不为 E¹,

4)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D¹, D¹ 为 COOH, A 为 A¹, A¹ 为 C2-8 直链亚烷基, E 为 E², E² 为 U¹-U²-U³, U¹ 为 C1-4 亚烷基并且 U³ 为 C1-8 烷基时, U² 不为化学键、-CH₂-、-NR¹²-或羰基,

5)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D¹, D¹ 为 COOH, A 为 A², G¹ 为 C1-4 亚烷基, G² 为-O-或-NR¹-, G³ 为化学键或 C1-4 亚烷基, E 为 E², E² 为 U¹-U²-U³, U¹ 为 C1-4 亚烷基并且 U³ 为 C1-8 烷基时, U² 不为化学键、-CH₂-、

-NR¹²-或羰基,

6)当 T 为氧原子, X 为-CH₂-, D 为 D¹, E 为 E², E² 为 U¹-U²-U³, U¹ 为 C2 亚烷基或 C2 亚烯基并且 U² 为-CO-时, 那么 A 不为 A¹,

7)4-[(2-[(2R)-2-[(1E,3S)-3-羟基-辛-1-烯基]-5-氧代-吡咯烷-1-基}乙基)硫代]丁酸和 4-{2-[(R)-2-[(E)-3-羟基-辛-1-烯基]-5-氧代-吡咯烷-1-基]-乙基}-苯甲酸被排除在外,

(2)一种制备它的方法, 以及

(3)包含它作为活性成分的药物组合物。

在本发明中, C1-4 烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基和其异构体。

10 在本发明中, C1-8 烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基和其异构体。

在本发明中, C1-10 烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基和其异构体。

15 在本发明中, C1-15 烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基和其异构体。

在本发明中, C2-8 链烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和其异构体。

20 在本发明中, C2-10 链烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基和其异构体。

在本发明中, C2-15 链烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基和其异构体。

25 在本发明中, C2-8 炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基和其异构体。

在本发明中, C2-10 炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基和其异构体。

30 在本发明中, C2-15 炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基、十三碳炔基、十四碳炔基、十五碳炔基和其异构体。

在本发明中, C1-4 直链亚烷基包括亚甲基、亚乙基、三亚甲基和四亚

甲基。

在本发明中，C2-8 直链亚烷基包括亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、七亚甲基和八亚甲基。

在本发明中，C1-4 亚烷基包括亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基
5 和其异构体。

在本发明中，C1-15 亚烷基包括亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、七亚甲基、八亚甲基、九亚甲基、十亚甲基、十一亚甲基、十二亚甲基、十三亚甲基、十四亚甲基、十五亚甲基和其异构体。

在本发明中，C2-4 直链亚烯基包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基和
10 其异构体。

在本发明中，C2-8 直链亚烯基是指具有 1-2 个双键的 C2-8 亚烯基。它包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚丁二烯基、亚戊烯基、亚戊二烯基、亚己烯基、亚己二烯基、亚庚烯基、亚庚二烯基、亚辛烯基和亚辛二烯基。

在本发明中，C2-4 亚烯基包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基和其异
15 构体。

在本发明中，C2-15 亚烯基包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚庚烯基、亚辛烯基、亚壬烯基、亚癸烯基、亚十一碳烯基、亚十二碳烯基、亚十三碳烯基、亚十四碳烯基、亚十五碳烯基和其
20 异构体。

在本发明中，C2-4 直链亚炔基包括亚乙炔基、亚丙炔基和亚丁炔基。

在本发明中，C2-8 直链亚炔基是指具有 1-2 个三键的 C2-8 亚烯基。包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚丁二炔基、亚戊炔基、亚戊二炔基、亚己炔基、亚己二炔基、亚庚炔基、亚庚二炔基、亚辛炔基和亚辛二炔基。

在本发明中，C2-4 亚炔基包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基和其异
25 构体。

在本发明中，C2-15 亚炔基包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基、亚庚炔基、亚辛炔基、亚壬炔基、亚癸炔基、亚十一碳炔基、亚十二碳炔基、亚十三碳炔基、亚十四碳炔基、亚十五碳炔基和其
30 异构体。

在本发明中，C1-10 烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊

氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基和其异构体。

在本发明中，C1-10 烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基和其异构体。

在本发明中，C3-8 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

在本发明中，C2-10 酰基包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基和其异构体。

在本发明中，联苯基包括 2-苯基苯基、3-苯基苯基或 4-苯基苯基。

在本发明中，卤原子包括氟、氯、溴和碘原子。

10 在本发明中， $-\text{CO}-(\text{NH}-\text{氨基酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-(\text{CO}-\text{氨基酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 中的氨基酸残基包括天然氨基酸或非天然的氨基酸的氨基酸残基。天然氨基酸或非天然的氨基酸包括，例如，甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、白氨酸、异白氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸(cystein)、蛋氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷酰胺、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、门冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、 β -丙氨酸、胱硫醚、胱氨酸、高丝氨酸、异白氨酸、羊毛硫氨酸、正白氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、甲状腺原氨酸等。

在 $-\text{CO}-(\text{NH}-\text{氨基酸残基}-\text{CO})_m-\text{OH}$ 和 $-\text{O}-(\text{CO}-\text{氨基酸残基}-\text{NH})_m-\text{H}$ 中的氨基酸残基中，包括具有保护基的氨基酸。

在本发明中，由环 1、环 2、环 3、环 4、环 5 或环 Z 所代表的可为部分或全部饱和的 C3-15 单-、二-或三-碳环芳基包括例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环十一烷、环十二烷、环十三烷、环十四烷、环十五烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、环戊二烯、环己二烯、环庚二烯、环辛二烯、苯、并环戊二烯、全氢并环戊二烯、奥、全氢奥、茛、全氢茛、茛满、萘、二氢萘、四氢萘、全氢萘、庚间三烯并庚间三烯、全氢庚间三烯并庚间三烯、亚联苯基、as-indacene、s-indacene、茚烯、二氢茚、茚、phenalene、菲、蒽、螺[4.4]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[5.5]十一烷、二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.1]庚-2-烯、二环[3.1.1]庚烷、二环[3.1.1]庚-2-烯、二环[2.2.2]辛烷、二环[2.2.2]辛-2-烯、金刚烷、去甲金刚烷(noradamantane)等。

30 在本发明中，其中由环 1、环 2、环 3、环 4、环 5 或环 Z 所代表的可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原

子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基, 含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基, 包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、氮杂草、二氮杂草、呋喃、吡喃、𫂇庚英(oxepine)、噻吩、噻喃、噻庚英(thiepine)、𫂇唑、异𫂇唑、
 5 噻唑、异噻唑、呋咱、𫂇二唑、𫂇嗪、𫂇二唑、𫂇氮杂草、𫂇二氮杂草、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、噻氮杂草、噻二氮杂草、𪔐唑、异𪔐唑、中氮茛、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、二硫杂萘(dithianaphthalene)、𪔐唑、喹啉、异喹啉、喹嗪、𪔐呤、酞嗪、蝶啶、萘啶、喹𫂇啉、喹唑啉、噌啉、苯并𫂇唑、苯并噻唑、苯并咪唑、色烯、苯并𫂇庚英、苯并𫂇氮杂草、
 10 苯并𫂇二氮杂草、苯并噻庚英、苯并噻氮杂草、苯并噻二氮杂草、苯并氮杂草、苯并二氮杂草、苯并呋咱、苯并噻二唑、苯并三唑、𪔐唑、 β -𪔐啉、𪔐啶、吩嗪、二苯并呋喃、𪔐吨、二苯并噻吩、吩噻嗪、吩𫂇嗪、吩氧硫杂环己二烯、噻𪔐、菲啶、菲咯啉、萘嵌间二氮杂苯环等。

可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的
 15 的杂原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基包括氮丙啶、氮杂环丁烷、氮杂环辛烷(azocane)、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、
 20 四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、环氧乙烷、环氧丙烷、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢𫂇庚英、四氢𫂇庚英、全氢𫂇庚英、硫杂丙环、硫杂环丁烷(thietane)、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢噻庚英、四氢噻庚英、全氢噻庚英、二氢𫂇唑、四氢𫂇唑(𫂇唑烷)、二氢异𫂇唑、四氢异𫂇唑(异𫂇唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢
 25 异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢𫂇二唑、四氢𫂇二唑(𫂇二唑烷)、二氢𫂇嗪、四氢𫂇嗪、二氢𫂇二唑、四氢𫂇二唑、二氢𫂇氮杂草、四氢𫂇氮杂草、全氢𫂇氮杂草、二氢𫂇二氮杂草、四氢𫂇二氮杂草、全氢𫂇二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、
 30 四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、二氢𪔐唑、异二氢𪔐唑、二氢苯并呋喃、全氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、全氢

可为部分或全部饱和的并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 10-员单-或二-杂环芳基包括氮丙啶、氮杂环丁烷、氮杂环辛烷、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、环氧乙烷、环氧丙烷、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢噁庚英、四氢噁庚英、全氢噁庚英、硫杂丙环、硫杂环丁烷、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢噻庚英、四氢噻庚英、全氢噻庚英、二氢噁唑、四氢噁唑(噁唑烷)、二氢异噁唑、四氢异噁唑(异噁唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁嗪、四氢噁嗪、二氢噁二唑、四氢噁二唑、二氢噁氮杂草、四氢噁氮杂草、全氢噁氮杂草、二氢噁二氮杂草、四氢噁二氮杂草、全氢噁二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、二氢吡啶、异二氢吡啶、二氢苯并呋喃、全氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、全氢异苯并呋喃、二氢苯并噻吩、全氢苯并噻吩、二氢异苯并噻吩、全氢异苯并噻吩、二氢吡唑、全氢吡唑、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、全氢异喹啉、二氢酞嗪、四氢酞嗪、全氢酞嗪、二氢茶啶、四氢茶啶、全氢茶啶、二氢喹噁啉、四氢喹噁啉、全氢喹噁啉、二氢喹唑啉、四氢喹唑啉、全氢喹唑啉、二氢噌啉、四氢噌啉、全氢噌啉、苯并氧硫杂环己烷、二氢苯并噁嗪、二氢苯并噻嗪、吡嗪并吗啉、二氢苯并噁唑、全氢苯并噁唑、二氢苯并噻唑、全氢苯并噻唑、二氢苯并咪唑、全氢苯并咪唑、二氧戊烷、二噁烷、二硫杂环戊烷、二硫杂环己烷、二噁茛满、苯并二噁烷、色满、苯并二硫杂环戊烷、苯并二硫杂环己烷环等。

在本发明中, 可为部分或全部饱和的 C3-7 单-碳环芳基包括例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、环戊二烯、环己二烯、环庚二烯、苯等。

在本发明中，可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/

或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 7-员单-杂环芳基, 含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 7-员单-杂环芳基包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、氮杂草、二氮杂草、呋喃、吡喃、噁庚英、噻吩、噻喃、噻庚英、噻唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、
5 呋咱、噁二唑、噁嗪、噁二唑、噁氮杂草、噁二氮杂草、噻二唑、噻嗪、噻二嗪、噻氮杂草、噻二氮杂草环等。

可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 7-员单-杂环芳基包括氮丙啶、氮杂环丁烷、氮杂环辛烷、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、
10 吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、环氧乙烷、环氧丙烷、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢噁庚英、四氢噁庚英、全氢噁庚英、硫杂丙环、硫杂环丁烷、
15 二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢噻庚英、四氢噻庚英、全氢噻庚英、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁嗪、四氢噁嗪、二氢噁二唑、四氢噁二唑、二氢噁氮杂草、四氢噁氮杂草、全氢噁氮杂草、
20 二氢噁二氮杂草、四氢噁二氮杂草、全氢噁二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、二氧戊烷、二噻烷、二硫杂环戊烷、二硫杂环己烷环等。

25 在本发明中, 可为部分或全部饱和的 C5 或 6 单-碳环芳基包括例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环戊烯、环己烯、环庚烯、环戊二烯、环己二烯、环庚二烯、苯等。

在本发明中, 可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 5-或 6-员单-杂环芳基, 含有选自 1-4 个氮、1-2
30 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 5-或 6-员单-杂环芳基包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、吡喃、噻吩、噁

唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、呋咱、噻二唑、噻唑、噻二唑、噻二唑、噻唑、噻二唑环等。

可为部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 5-或 6-员单-杂环芳基包括吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、
5 三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、氧硫杂环己烷、二氧戊烷、二噻烷、二硫杂环戊烷、二硫杂环己烷环等。

在本发明中，可为部分或全部饱和并含有至少一个氮原子并任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基，含有至少一个
10 氮原子并任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基，包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、引唑、嘌呤、苯并咪唑、苯并氮杂草、苯并三唑、卞唑、 β -卞啉、吩噻嗪、吩噻嗪、茶嵌间二氮杂苯等。

可为部分或全部饱和并含有至少一个氮原子并任选地 1-2 个氧和/或
15 1-2 个硫原子的 3-至 15-员单-、二-或三-杂环芳基包括氮丙啶、氮杂环丁烷、氮杂环辛烷、吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二
20 氮杂草、全氢二氮杂草、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋咱、四氢呋咱、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑、二氢噻二唑、四氢噻二唑、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、二氢噻
25 二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑、二氢噻二唑、四氢噻二唑、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、吗啉、硫吗啉、二氢引啉、异二氢引啉、二氢引唑、全氢引唑、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、全氢异喹啉、二氢酞嗪、四氢酞嗪、全氢酞嗪、二氢茶啶、四
30 氢茶啶、全氢茶啶、二氢喹噻啉、四氢喹噻啉、全氢喹噻啉、二氢喹唑啉、四氢喹唑啉、全氢喹唑啉、二氢噌啉、四氢噌啉、全氢噌啉、二氢苯并噻唑、

二氢苯并噻嗪、吡嗪并吗啉、二氢苯并噻唑、全氢苯并噻唑、二氢苯并噻唑、全氢苯并噻唑、二氢苯并咪唑、全氢苯并咪唑、二氢苯并氮杂草、四氢苯并氮杂草、二氢苯并二氮杂草、四氢苯并二氮杂草、二氢苯并噻氮杂草、四氢苯并噻氮杂草、二氢吡唑、四氢吡唑、全氢吡唑、二氢吡啶、四氢吡啶、全氢吡啶等。

在本发明中，可为部分或全部饱和并含有至少一个氮原子并任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 5-至 7-员单-杂环芳基，含有至少一个氮原子并任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 5-至 7-员单-杂环芳基，包括例如吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑等。

部分或全部饱和并含有至少一个氮原子并任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 5-至 7-员单-杂环芳基包括吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢氮杂草、四氢氮杂草、全氢氮杂草、二氢二氮杂草、四氢二氮杂草、全氢二氮杂草、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二唑、四氢噻二唑、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻嗪、四氢噻嗪、二氢噻二嗪、四氢噻二嗪、二氢噻氮杂草、四氢噻氮杂草、全氢噻氮杂草、二氢噻二氮杂草、四氢噻二氮杂草、全氢噻二氮杂草、吗啉、硫吗啉等。

除非另外指出，所有的异构体都包括在本发明中。例如烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、亚烷基、亚烯基、亚炔基包括直链或支链的基团。此外，双键、环、稠环(E-, Z-, 顺-, 反-异构体)上的异构体，由不对称碳原子(R-, S-, α -, β -异构体，对映异构物，非对映异构体)形成的异构体，旋光异构体(D-, L-, d-, l-异构体)，通过色谱分离(更大的极性化合物，更小的极性化合物)形成的极性化合物，平衡化合物，旋转异构体，其任意比例的混合物以及外消旋混合物也包括在本发明中。

根据本发明，除非另外指出并且其对于本领域一般技术人员来说是显而易见的，符号  表示它与平面的背面一侧相连(即 α -构型)，符号  表

示它与平面的正面一侧相连(即 β -构型), 符号  表示它是 α -构型、 β -构型或其混合物, 并且符号  表示它是 α -构型和 β -构型的混合物。

可将式(I)所代表的化合物通过已知的方法转化为药学上可接受的盐。

5 药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、胺盐或酸加成盐等。

该盐优选为水溶性的。合适的盐是指例如, 碱金属盐(钾、钠、锂等), 碱土金属盐(钙、镁等), 铵盐, 有机胺(四甲基铵、三乙胺、甲胺、二甲胺、环戊胺、苜胺、苯乙胺、吡啶、单乙醇胺、二乙醇胺、三(羟基甲基)氨基甲烷、赖氨酸、精氨酸、N-甲基-D-葡萄糖胺等)的药学上可接受的盐。

10 酸加成盐优选为水溶性的。合适的酸加成盐是指, 例如无机酸盐(盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐等), 或有机酸盐(醋酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、甲基磺酸盐、乙基磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐、葡萄糖醛酸、葡萄糖酸盐等)等。

可将式(I)所代表的化合物和其盐转化为溶剂合物。

15 该溶剂合物优选为非毒性和水溶性的。合适的溶剂合物为例如, 水或醇(例如乙醇)的溶剂合物。

式(I)所代表的本发明的化合物可以通过 JP-B-50-3362、52-31404 或 61-52146 的说明书中所描述的方法, 使用 α -、 β -或 γ -环糊精或其混合物转化为相应的环糊精包合物。转化成相应的环糊精包合物适于增加该化合物在水中的稳定性和溶解性, 并因此它可用于药物制剂。

20 在式(I)化合物中, A 优选为 A^1 或 A^2 , 并特别优选 A^2 。

环 1 优选为部分或全部饱和的 C3-10 单-或二-碳环芳基, 或部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 10-员单-或二-杂环芳基, 并特别优选部分或全部饱和的 C3-7 单-碳环芳基, 或部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 3-至 7-员单-杂环芳基。

最优选地, 环 1 是部分或全部饱和的 C5 或 6 单-碳环芳基, 或部分或全部饱和并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 5-或 6-员单-杂环芳基, 并且咪喃、噻吩、嘧啶或苯是它们所有中最优选的。

30 在式(I)化合物中, D 优选为 D^1 或 D^2 , 并特别优选 D^1 。

D^1 优选为 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOR}^2$ 。

D^2 优选为 $-\text{COO}-Z^1-Z^2-Z^3$ 。

Z^1 优选为 C1-15 亚烷基, 更优选 C1-8 亚烷基并特别优选 C1-4 亚烷基。

Z^2 优选为 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONRZ}^1$ 、 $-\text{OCONRZ}^7$ 或 $-\text{OCOO}-$, 并特别优选 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{OCONRZ}^7$ 或 $-\text{OCOO}-$ 。

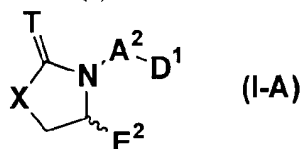
- 5 Z^3 优选为 C1-15 烷基或被 C1-10 烷氧基、C1-10 烷硫基、C1-10 烷基 $-\text{NRZ}^8$ -或环 Z 取代的 C1-10 烷基, 并特别优选 C4-12 烷基。

在式(I)化合物中, T 优选为氧原子或硫原子, 并特别优选氧原子。

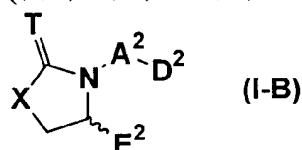
在式(I)化合物中, X 优选为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, 并特别优选 $-\text{CH}_2-$ 。

在式(I)化合物中, E 优选为 E_2 。

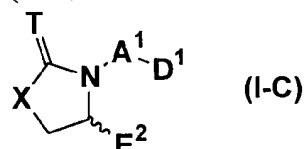
- 10 在式(I)化合物中, 优选的化合物为式(I-A)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义), 式(I-B):

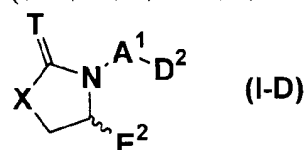


(其中所有的符号具有如上所述的相同含义), 式(I-C):

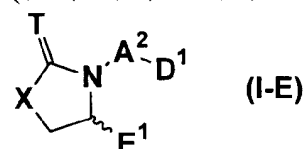


15

(其中所有的符号具有如上所述的相同含义), 式(I-D):

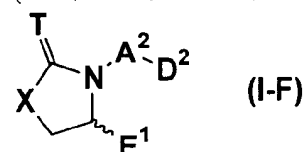


(其中所有的符号具有如上所述的相同含义), 式(I-E):



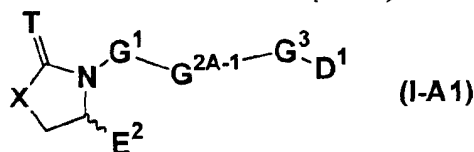
20

(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)或式(I-F):



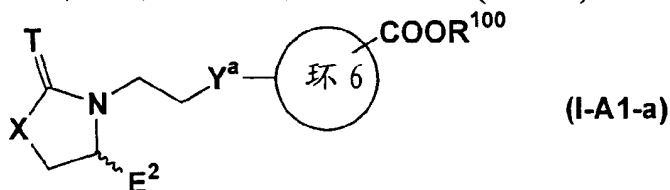
(其中所有的符号具有如上所述的不同含义)。

在式(I-A)化合物中, 优选的化合物为式(I-A1)所代表的化合物:



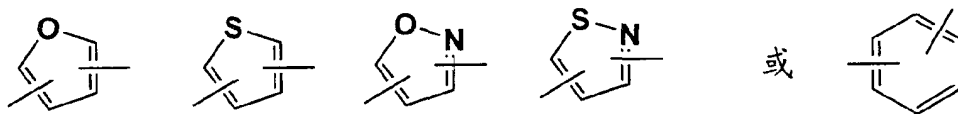
(其中 G^{2A-1} 是 $-Y^a$ -环 1-, Y^a 是 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 或 $-NR_1-$, 并且其它符号具有如上所述的相同含义)。

在式(I-A)化合物中, 特别优选的化合物为式(I-A1-a)所代表的化合物



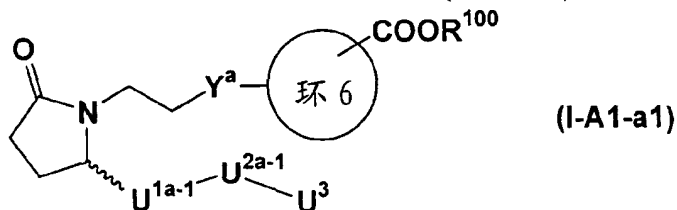
(其中环 6 为 C5 或 6 单-碳环芳基、或部分或全部饱和的并含有选自 1-4 个氮、1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的杂原子的 5-或 6-员单-杂环芳基, R^{100} 为氢原子或 C1-4 烷基, 并且其它符号具有如上所述的相同含义)。

环 6 特别优选呋喃、噻吩、咪唑、噻唑或苯, 并具体地为,



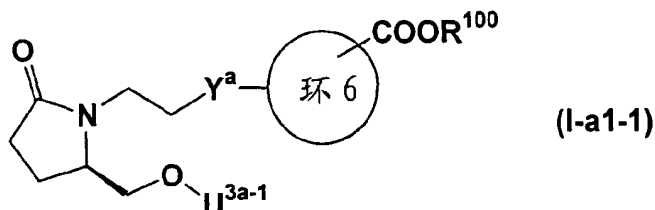
如果这些键不与同一个碳原子相连, 则这些键可以在任何位置上键连。

在式(I-A)化合物中, 最优选的化合物为式(I-A1-a1)所代表的化合物:



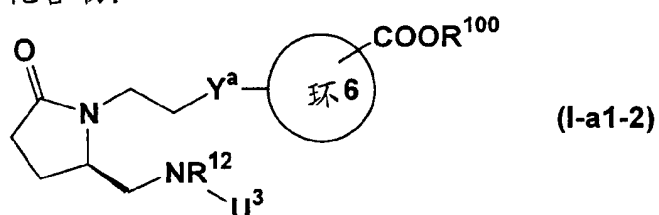
15

(其中, U^{1a-1} 是 C1-4 烷基、C2-4 链烯基或 C2-4 炔基, U^{2a-1} 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-NR^{12}-$, 并且其它符号具有如上所述的相同含义)。式(I-a1-1)所代表的化合物:



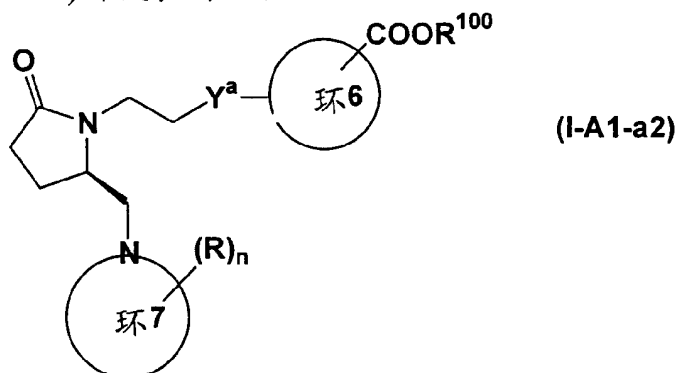
20 (其中 U^{3a-1} 是 C1-8 烷基或环 4, 并且其它符号具有如上所述的相同含义)或

式(I-a1-2)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)是所有它们中最优选的。

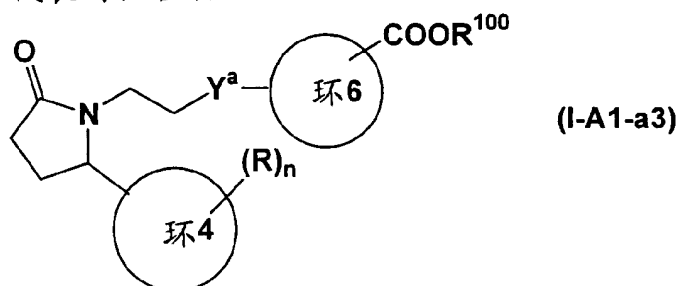
而且, 式(I-A1-a2)所代表的化合物:



5

(其中环7为部分或全部饱和并含有至少一个氮原子和任选1-2个氧和/或1-2个硫原子的3-至15-员单-、二-或三-杂环芳基, n为1-3的整数。其它符号具有如上所述的相同含义),

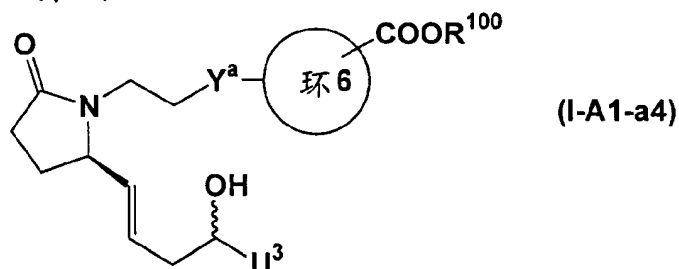
式(I-A1-a3)所代表的化合物:



10

(其中所有的符号具有如上所述的相同含义), 或

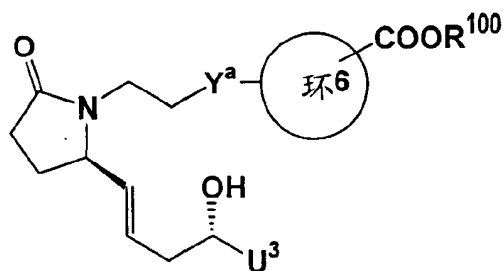
式(I-A1-a4)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)是优选的。

15

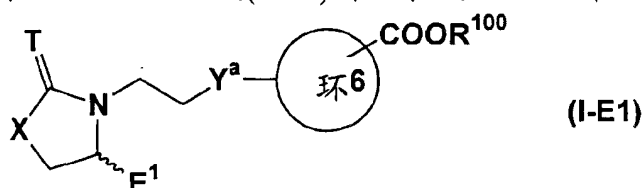
在式(I-A1-a4)所代表的化合物中, 下式所代表的化合物



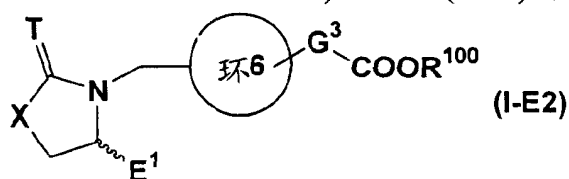
(其中所有的符号具有如上所述相同含义)是特别优选的。

特别优选环 7 为部分或全部饱和并含有至少一个氮原子和任选地 1-2 个氧和/或 1-2 个硫原子的 5-至 7-员单-杂环芳基。

5 在式(I-E)所代表的化合物、式(I-E1)所代表的化合物中:

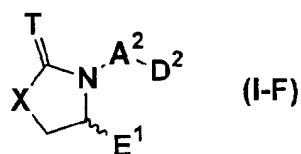


(其中所有的符号具有如上所述相同含义), 或式(I-E2)所代表的化合物:



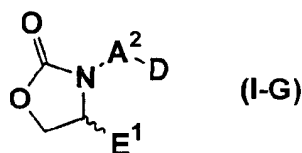
(其中所有的符号具有如上所述相同含义)是优选的。

10 而且, 式(I-F)所代表的化合物:



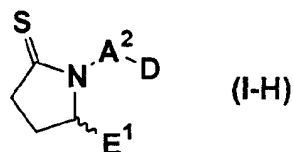
(其中所有的符号具有如上所述相同含义),

式(I-G)所代表的化合物:



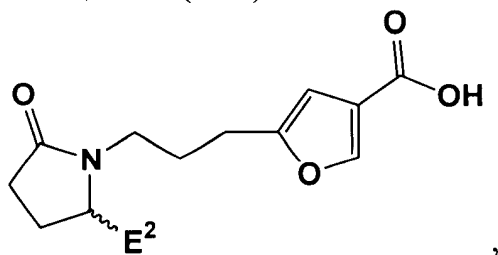
15 (其中所有的符号具有如上所述相同含义), 或

式(I-H)所代表的化合物:

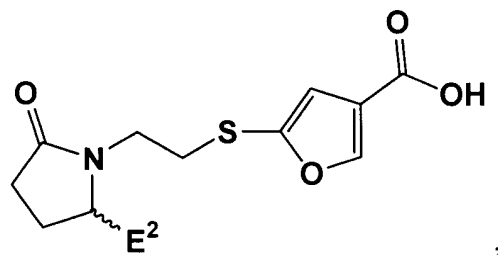


(其中所有的符号具有如上所述相同含义)是优选的。

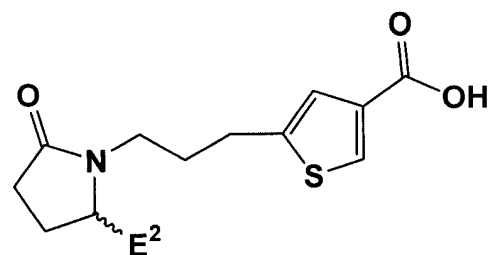
在式(I)所代表的化合物中, 式(Ia-1):



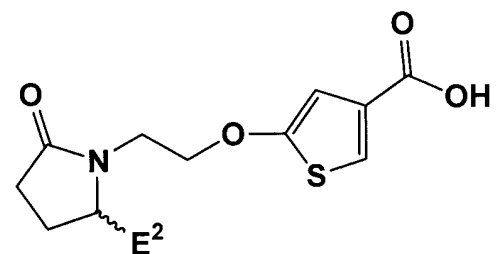
式(Ia-2):



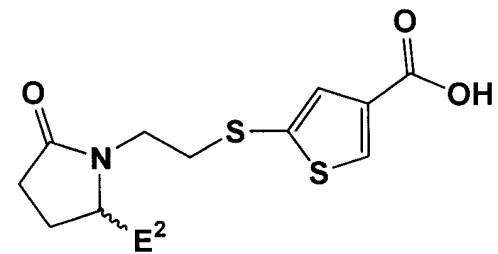
5 式(Ia-3):



式(Ia-4):

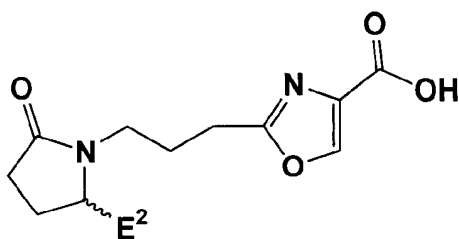


式(Ia-5):

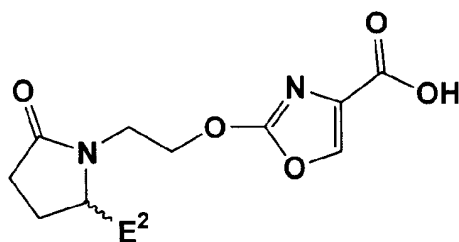


10

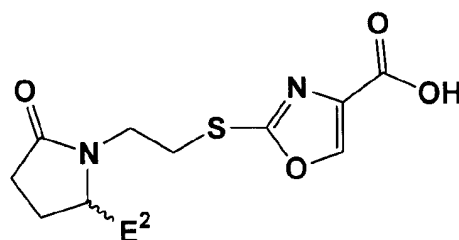
式(Ia-6):



式(Ia-7):

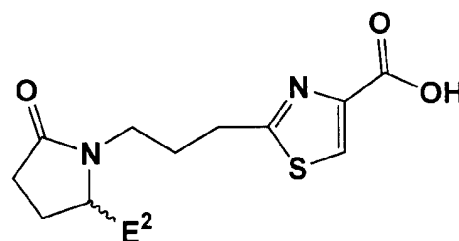


式(Ia-8):

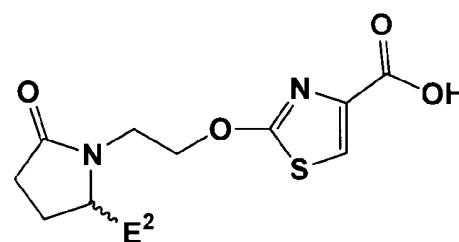


5

式(Ia-9):

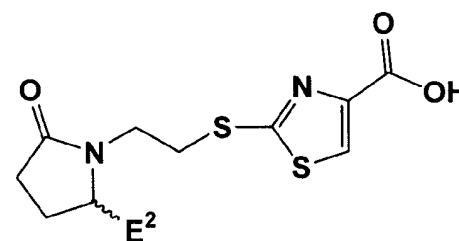


式(Ia-10):

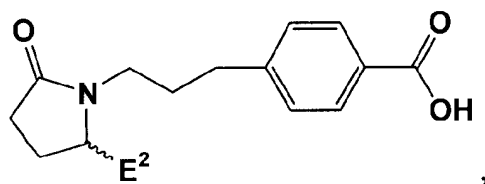


10

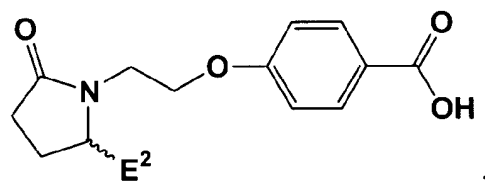
式(Ia-11):



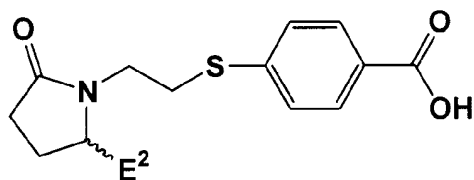
式(Ia-12):



式(Ia-13):

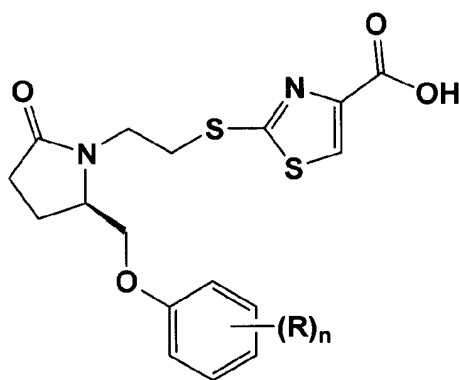


5 或式(Ia-14):



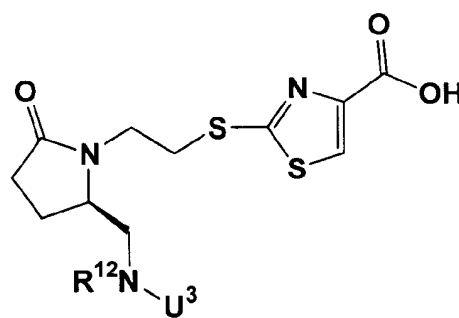
所代表的化合物(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)是特别优选的。

式(Ia-15):

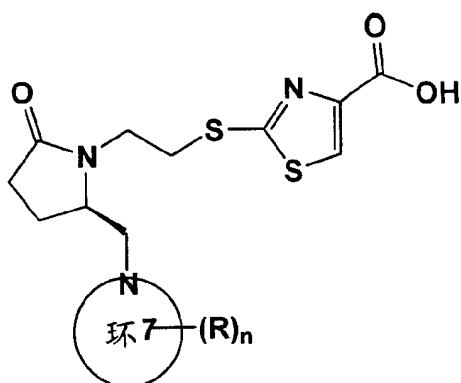


10

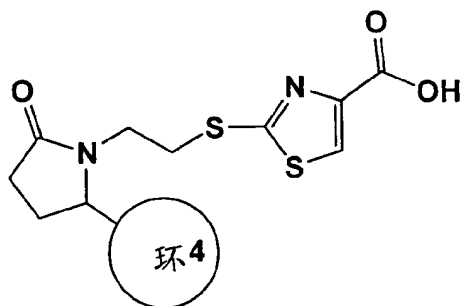
式(Ia-16):



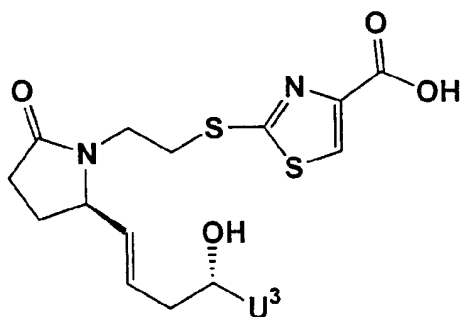
式(Ia-17):



式(Ia-18):



式(Ia-19):

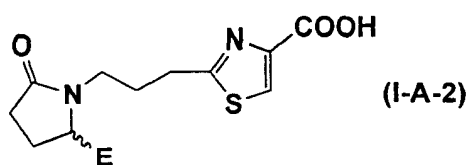


5

所代表的化合物(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)是最优选的。

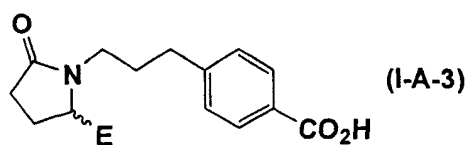
作为本发明具体的化合物,给出了下表 1-68 的化合物、实施例中所描述的化合物,以及其药学上可接受的盐和其环糊精包合物。

表 2



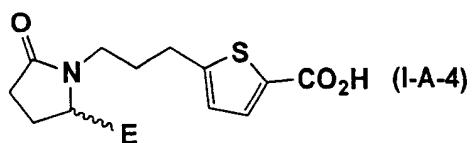
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 3



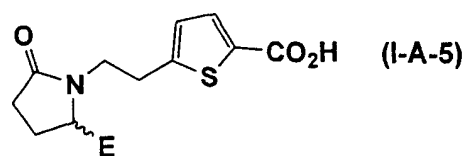
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 4



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 5



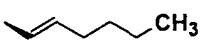
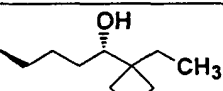
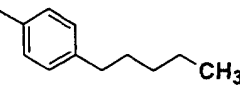
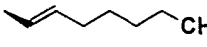
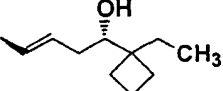
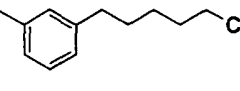
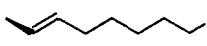
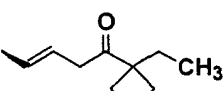
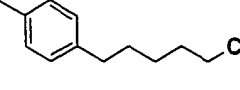
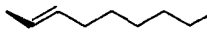
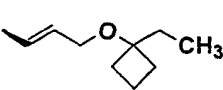
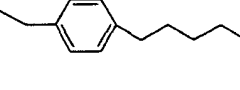
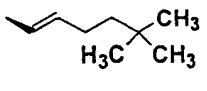
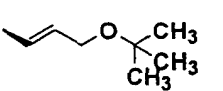
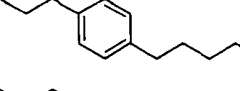
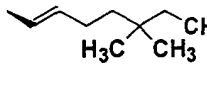
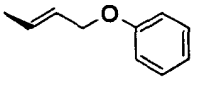
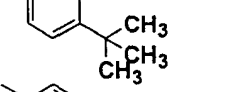
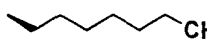
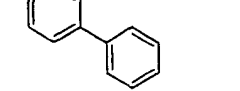
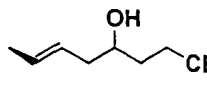
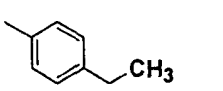
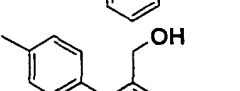
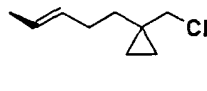
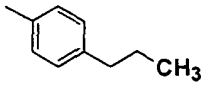
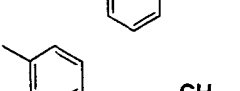
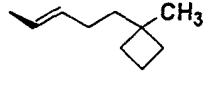
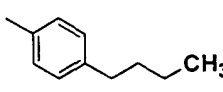
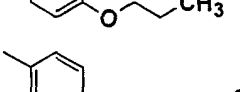
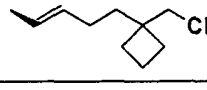
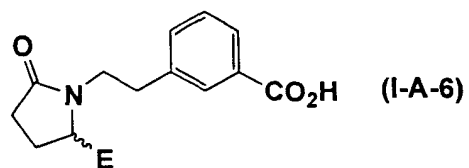
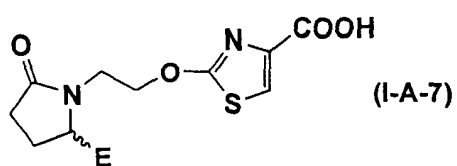
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 6



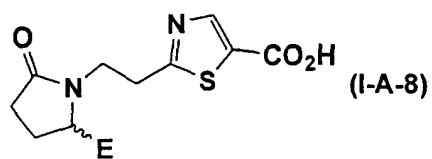
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 7



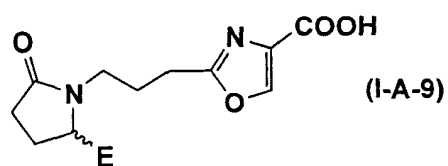
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 8



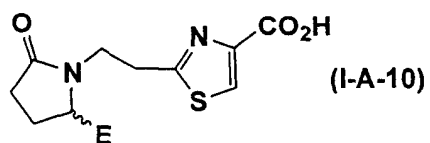
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 9



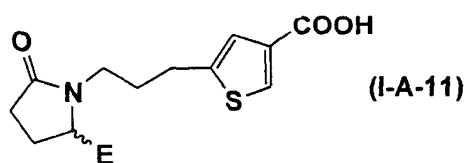
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 10



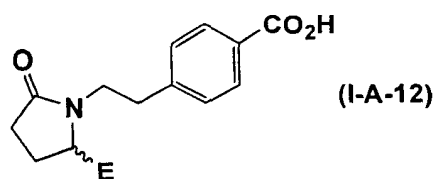
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 11



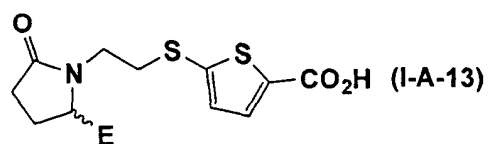
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 12



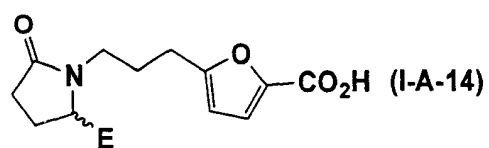
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 13



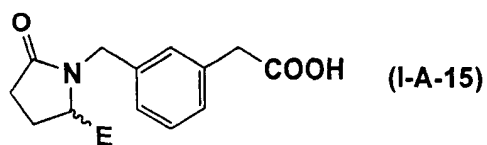
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 14



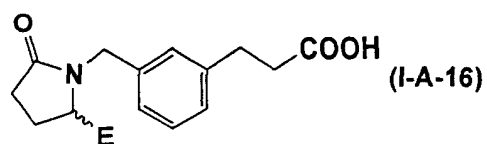
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 15



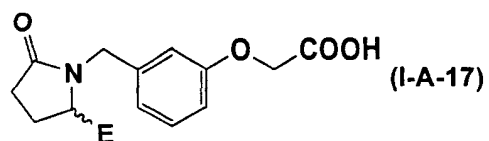
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 16



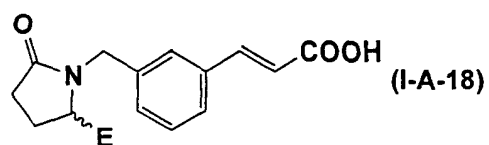
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 17



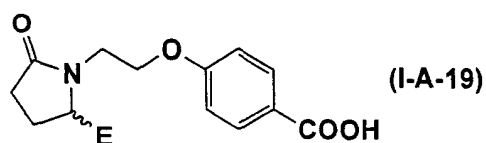
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 18



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 19



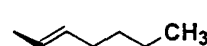
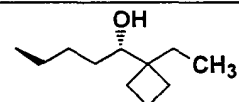
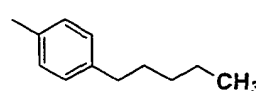
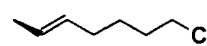
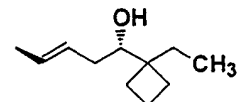
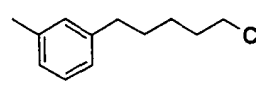
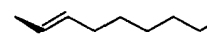
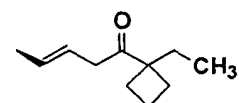
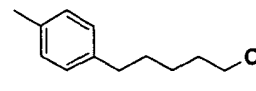
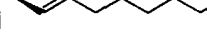
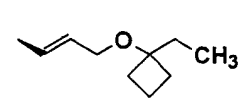
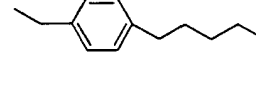
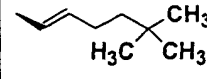
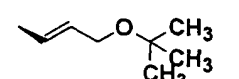
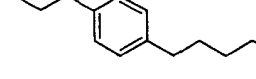
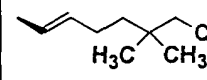
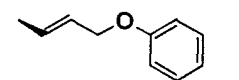
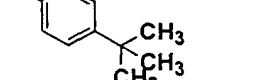
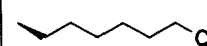
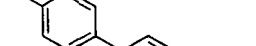
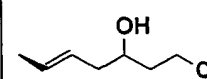
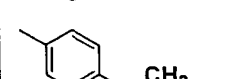
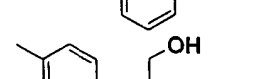
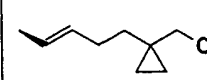
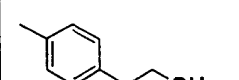
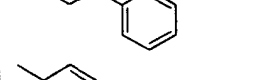
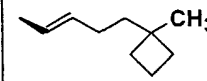
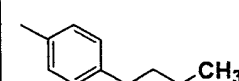
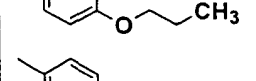
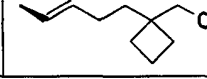
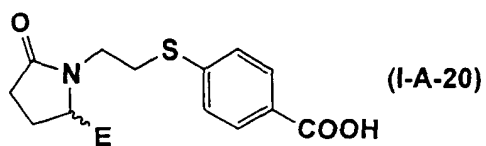
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 20



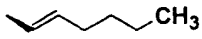
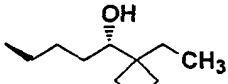
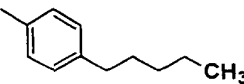
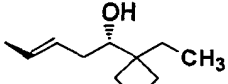
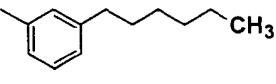
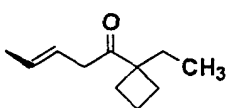
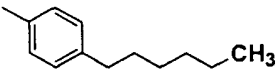
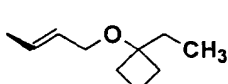
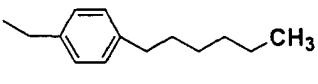
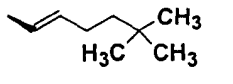
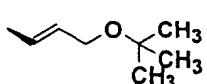
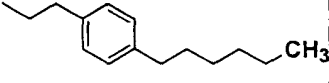
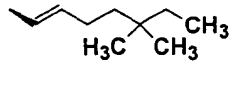
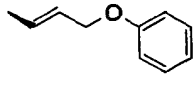
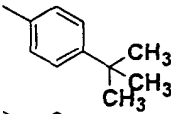
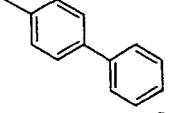
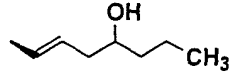
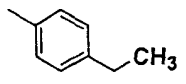
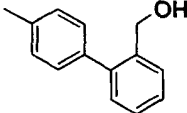
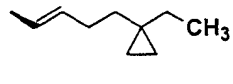
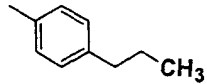
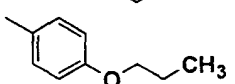
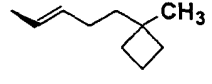
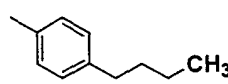
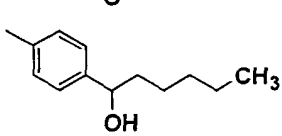
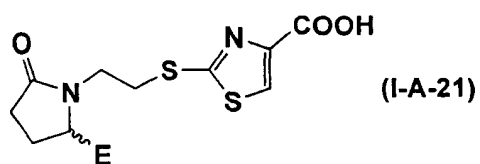
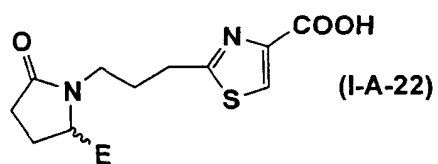
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 21



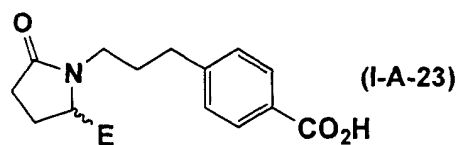
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 22



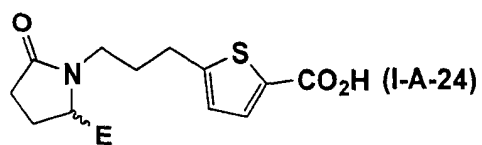
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 23



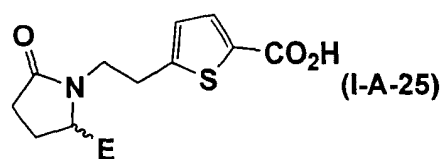
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 24



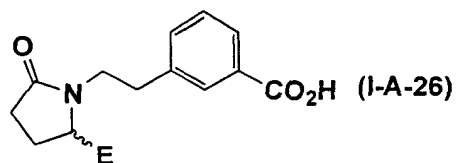
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 25



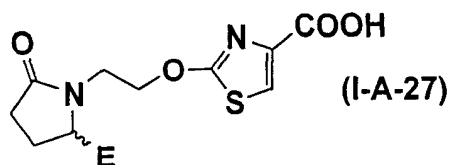
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 26



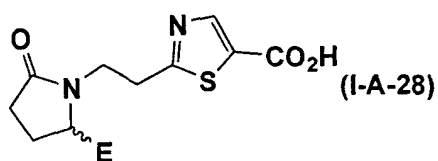
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 27



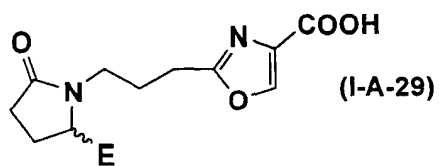
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 28



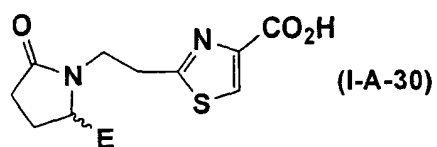
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 29



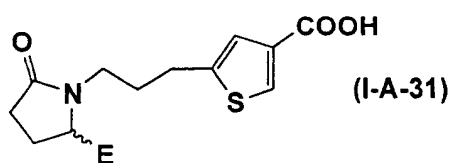
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 30



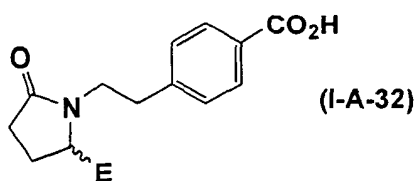
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 31



No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 32



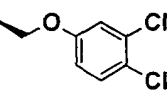
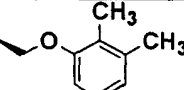
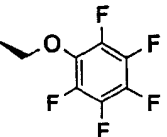
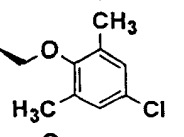
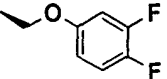
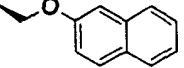
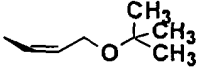
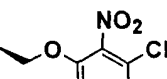
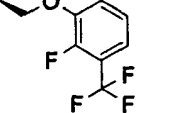
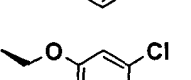
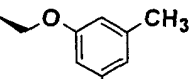
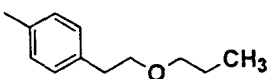
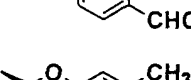
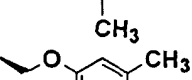
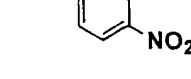
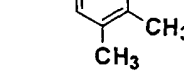
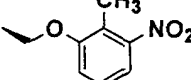
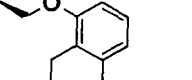
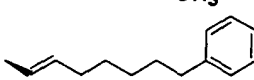
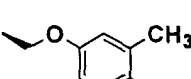
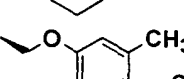
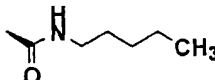
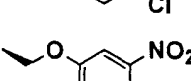
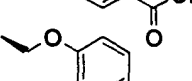
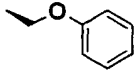
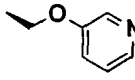
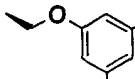
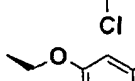
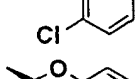
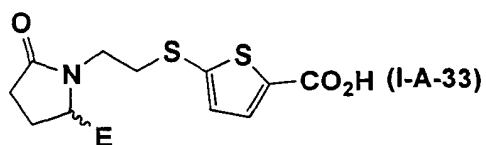
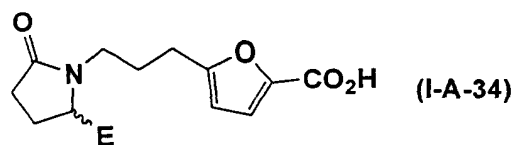
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 33



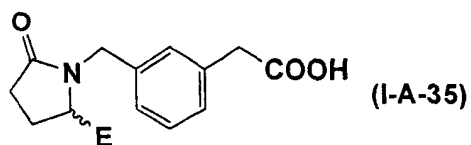
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 34



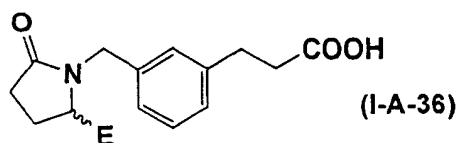
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 35



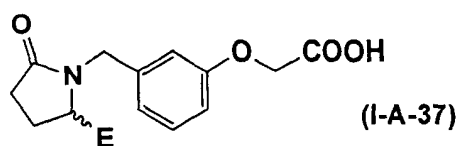
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 36



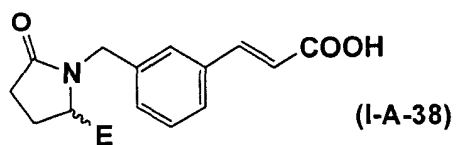
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 37



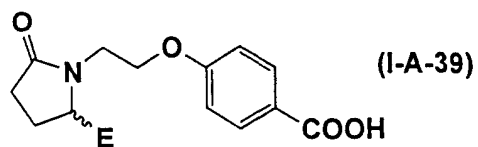
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 38



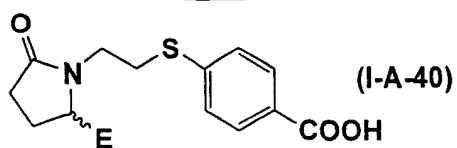
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 39



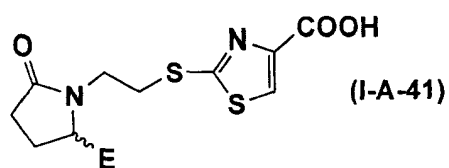
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 40



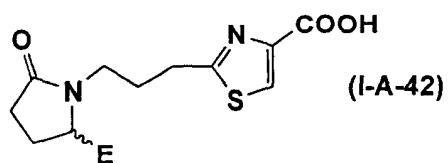
No.	E	No.	E	No.	E
1		16		26	
2		17		27	
3		18		28	
4		19		29	
5		20		30	
6		21		31	
7		22		32	
8		23		33	
9		24		34	
10		25		35	
11					
12					
13					
14					
15					

表 41



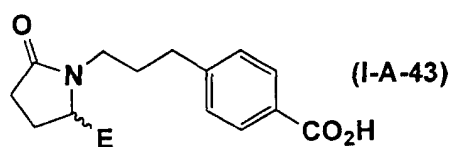
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 42



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 43



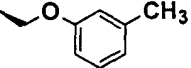
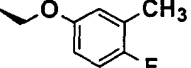
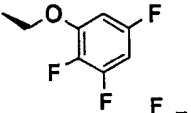
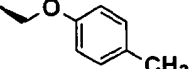
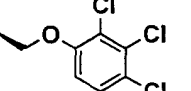
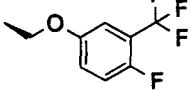
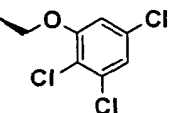
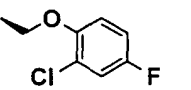
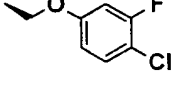
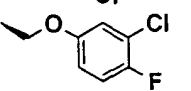
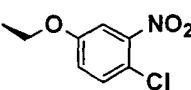
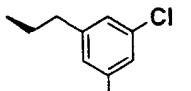
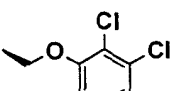
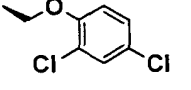
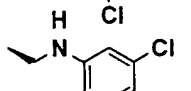
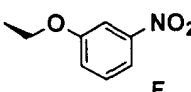
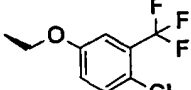
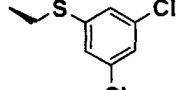
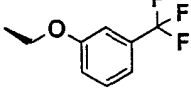
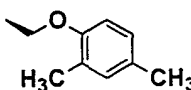
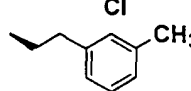
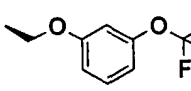
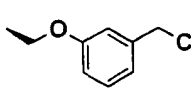
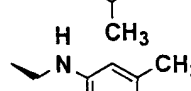
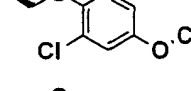
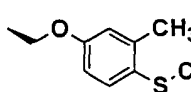
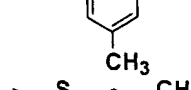
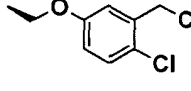
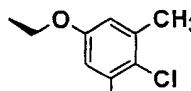
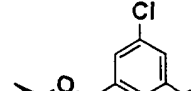
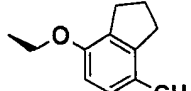
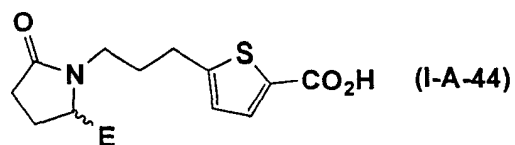
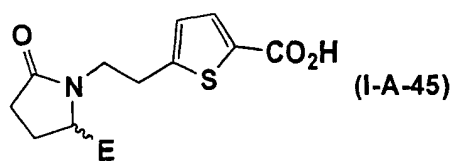
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 44



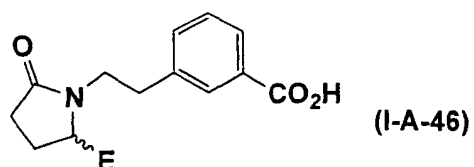
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 45



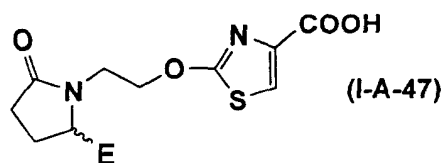
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 46



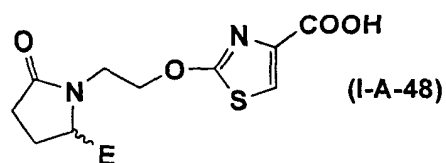
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 47



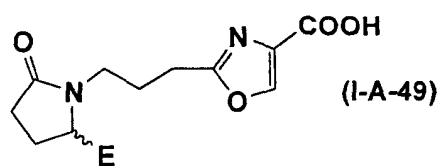
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 48



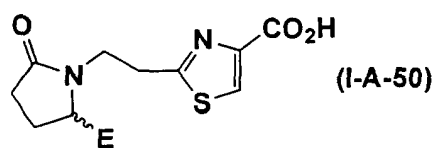
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 49



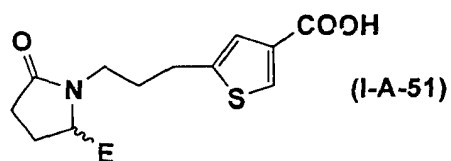
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 50



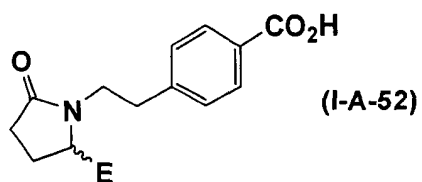
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 51



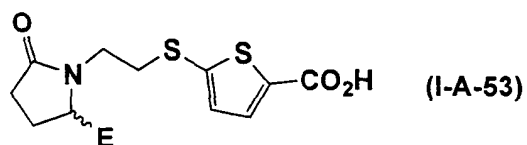
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 52



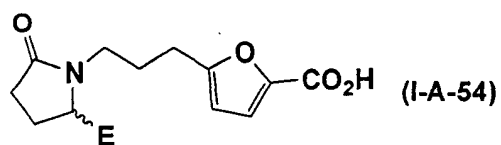
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 53



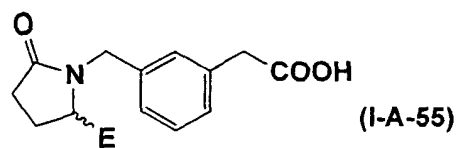
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 54



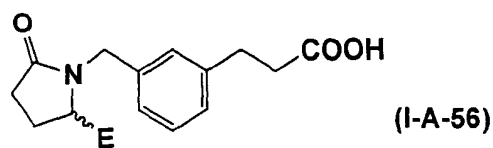
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 55



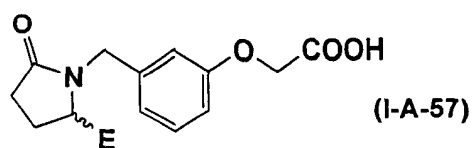
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 56



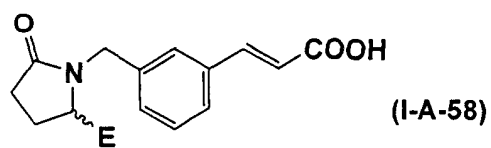
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 57



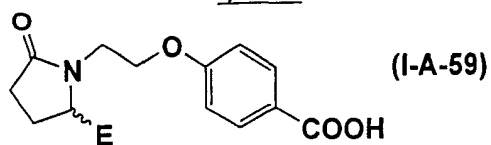
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 58



No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 59



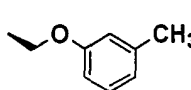
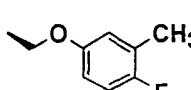
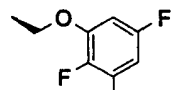
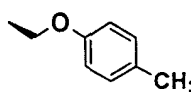
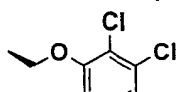
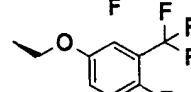
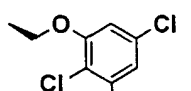
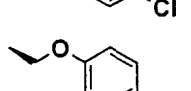
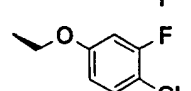
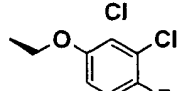
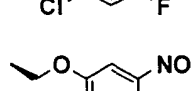
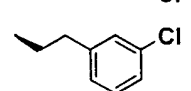
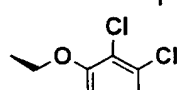
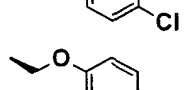
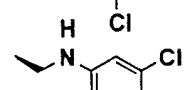
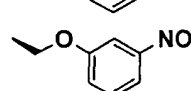
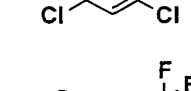
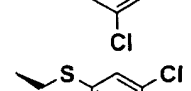
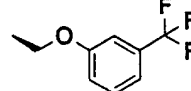
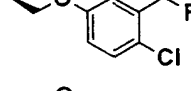
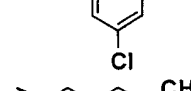
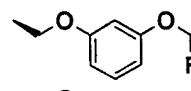
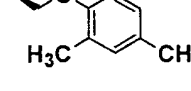
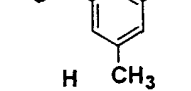
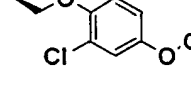
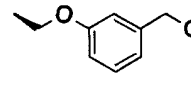
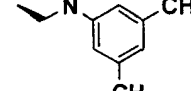
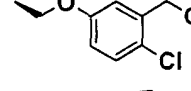
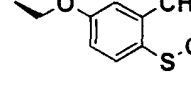
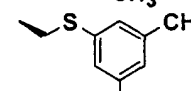
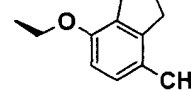
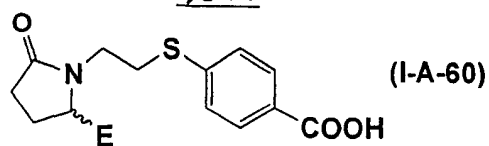
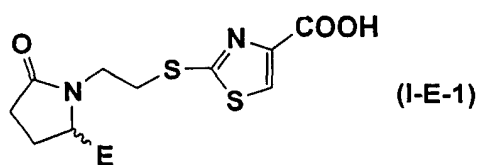
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 60



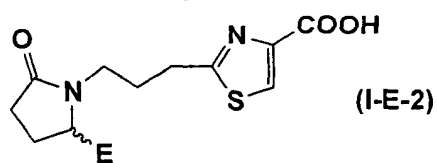
No.	E	No.	E	No.	E
1		12		22	
2		13		23	
3		14		24	
4		15		25	
5		16		26	
6		17		27	
7		18		28	
8		19		29	
9		20		30	
10		21		31	
11					

表 61



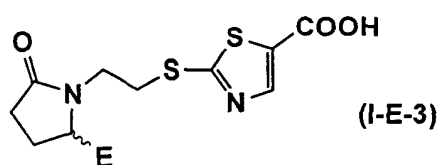
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 62



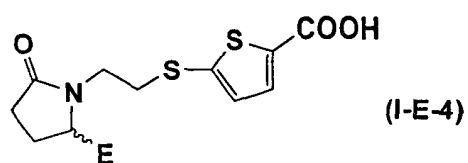
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 63



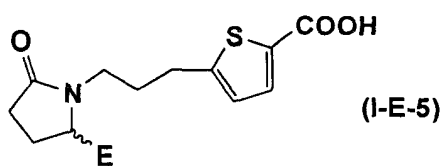
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 64



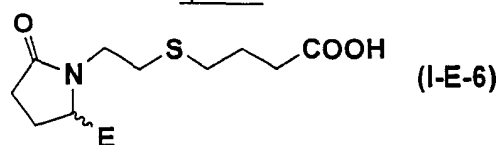
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 65



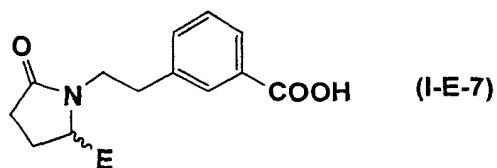
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 66



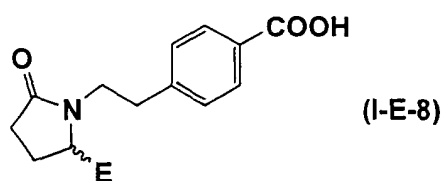
No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 67



No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

表 68

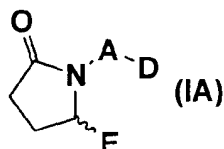


No.	E	No.	E
1		15	
2		16	
3		17	
4		18	
5		19	
6		20	
7		21	
8		22	
9		23	
10		24	
11		25	
12		26	
13			
14			

制备本发明化合物的方法:

式(I)所代表的化合物可通过下面的方法或实施例中所描述的方法制备得到。

- 5 1. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 代表氧原子, 并且 X 代表-CH₂-的化合物, 即式(IA)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IA)所代表的化合物可通过式(II)化合物:



(其中 R¹⁸ 为 C1-10 烷基并且 E' 具有与 E 相同的含义。条件是用 E' 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可被保护), 和式(III)所代表的化合物:



- 15 (其中 A' 和 D' 分别具有与 A 和 D 相同的含义。条件是由 A' 和 D' 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可被保护)的还原胺化作用, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

还原胺化作用是已知的。例如其可在 0-100°C 下, 在还原剂(例如氰基硼氢化钠、硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、吡啶甲硼烷)存在下, 在有机溶剂(例如甲醇、乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚)中进行。

- 20 保护基的去除可通过下面方法实现。

除去羧基、羟基、氨基或甲酰基的保护基的反应是已知的, 包括例如下面的反应:

- (1) 碱水解,
- 25 (2) 在酸性条件下的脱保护,
- (3) 通过氢解脱保护,
- (4) 甲硅烷基脱保护,
- (5) 用金属脱保护,

(6)用有机金属脱保护。

这些方法被详细地描述。

(1)通过碱水解脱保护可以例如在有机溶剂(例如甲醇、四氢呋喃、二噁烷)中,通过使用碱金属氢氧化物(例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂),
5 碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钡、氢氧化钙)或碳酸盐(例如碳酸钠、碳酸钾)或其水溶液或它们的混合物,在 0-40°C 下完成。

(2)在酸性条件下的脱保护可以例如在有机溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、苯甲醚)中与有机酸(例如乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对
10 甲苯磺酸)或无机酸(例如盐酸、硫酸)或它们的混合物(溴化氢/乙酸)在 0-100°C 下进行。

(3)通过氢解脱保护可以例如在(例如醚类(例如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚),醇类(例如甲醇、乙醇),苯-类(例如苯、甲苯),酮类(例如丙酮、甲基乙基酮),腈类(例如乙腈),酰胺类(例如二甲基甲酰胺),水,
15 乙酸乙酯,乙酸或两种或多种这些溶剂的混合溶剂)溶剂中,在催化剂(例如钨-碳、钨-黑、氢氧化钨、氧化钨、兰尼镍)存在下,在氢气中在常压或加压下或在甲酸铵存在下在 0-200°C 下进行。

(4)甲硅烷基脱保护可以例如在水可溶混的有机溶剂(例如四氢呋喃、乙腈)中通过使用氟化四丁铵在 0-40°C 下进行。

(5)用金属脱保护可以例如在酸性溶剂(乙酸,具有 pH 4.2-7.2 的缓冲液,
20 或它们的溶液与有机溶剂如四氢呋喃的混合物)中,在锌粉存在下对其应用或不应用超声波,在 0-40°C 下进行。

(6)用金属络合物脱保护可以例如在有机溶剂(例如二氯甲烷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇),水或它们的混合溶剂中,在捕集试剂(例如氢化三丁基锡、三乙基甲硅烷、甲基环己烷二酮
25 (dimedone)、吗啉、二乙胺、吡咯烷),有机酸(例如乙酸、甲酸、2-乙基己酸)和/或有机酸盐(例如 2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾)存在下,有或没有膦-类试剂(例如三苯基膦)存在下,通过使用金属络合物(四三苯基膦钨(0)、二氯双(三苯基膦)钨(II)、醋酸钨(II)、氯三(三苯基膦)钨(I)),在 0-40°C 下进行。

除了上述,脱保护还可例如根据 T.W. Greene, *Protective Groups in*
30 *Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999 中所描述的方法进行。

本发明所需的化合物可通过选择性地使用本领域一般技术人员容易理

解的脱保护反应容易的制备得到。

羧基-保护基包括例如甲基、乙基、烯丙基、叔丁基、三氯乙基、苄基(Bn)和苯甲酰基等。

羟基保护的基团包括例如甲基、三苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-四氢吡喃基(THP)、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯甲硅烷基(TBDPS)、乙酰基(Ac)、特戊酰基、苯甲酰基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、烯丙氧基羰基(Alloc)和 2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

氨基-保护基包括例如苯甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙酰基、9-苄基甲氧基羰基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、苯甲氧基甲基(BOM)和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEM)等。

甲酰基-保护基为例如缩醛(例如二甲基缩醛)等。

羧基、羟基、氨基或甲酰基-保护基可为除上述提及的基团外的任何其它可容易并选择性地去除的基团，并且对其没有特别的限定。例如可以使用在 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley, New York, 1999 中所描述的基团。

2. 式(IA)所代表的化合物可通过将式(IV)化合物



(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)和式(V)化合物:

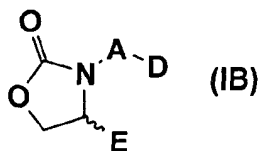


(其中 A^a 为 A^{1a} 或 A^{2a} 、 A^{1a} 为 1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-7 直链亚烷基, 2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-7 直链亚烯基或 3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-7 直链亚炔基, A^{2a} 为 $-\text{G}^{1a}-\text{G}^{2a}-\text{G}^3-$, G^{1a} 为 1)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C1-3 亚烷基, 2)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-3 亚烯基或 3)任选被 1-2 个 C1-4 烷基所取代的 C2-3 亚炔基, G^{2a} 具有与 G^2 相同的含义。条件是 G^{2a} 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可被保护。其它符号具有与如上所定义的相同的含义)进行还原胺化作用, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

30

还原胺化作用和保护基的去除可通过上述方法进行。

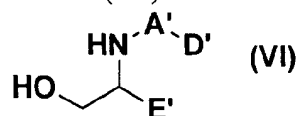
3. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 代表氧原子, 并且 X 代表-O-的化合物, 即式(IIb)所代表的化合物:



5

(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IIb)所代表的化合物可通过式(VI)化合物:



10

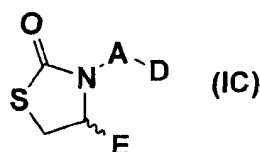
(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)的环化作用, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

环化作用是已知的。例如其可在有机溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷、二甲氧基乙烷、乙醚、二甲基甲酰胺)中, 在碱(例如三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸氢钠)存在下, 与羰基化试剂(例如三光气、1,1'-羰二咪唑(CDI)、光气), 在 0-50°C 下进行。

15

保护基的去除可通过上述方法进行。

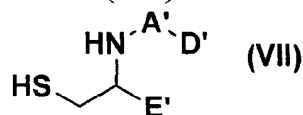
4. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 代表氧原子, 并且 X 代表-S-的化合物, 即式(IIc)所代表的化合物:



20

(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IIc)所代表的化合物可通过式(VII)化合物:

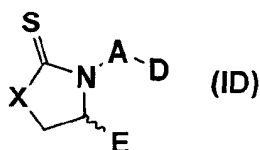


(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)的环化作用, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

25

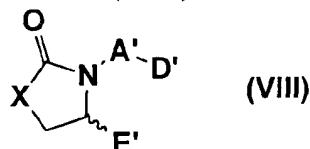
环化作用和保护基的去除可通过上述方法进行。

5. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 代表硫原子的化合物, 即式(ID)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

5 式(ID)所代表的化合物可通过式(VIII)化合物:

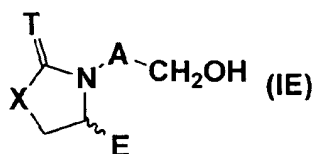


(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)的硫代酰胺化, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

10 硫代酰胺化是已知的。例如它可在有机溶剂(例如甲苯、乙醚、二氯甲烷、氯仿、二噁烷、四氢呋喃)中, 在 thyonation 试剂(例如 Lawesson 试剂(2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二 phosphetane-2,4-二硫化物)、五氧化二磷)存在下, 在 0-150°C 下进行的。

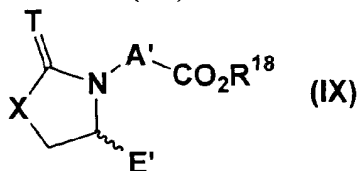
保护基的去除可通过上述方法进行。

15 6. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 D 代表-CH₂OH 的化合物, 即式(IE)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IE)所代表的化合物可通过式(IX)化合物:



20

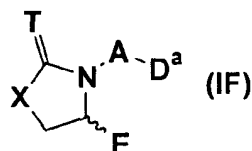
(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)的还原, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

还原反应是已知的。例如其可以在有机溶剂(例如四氢呋喃、二甲氧基乙烷、乙醚、二甲基甲酰胺、二噁烷、甲醇、乙醇、异丙醇)或其水溶液中,

在还原剂(例如硼氢化钠、氢硼化锂)存在下,在 0-70°C 下进行。

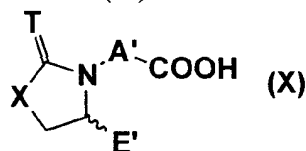
保护基的去除可通过上述方法进行。

7. 在式(I)所代表的化合物中,其中 D 代表-CONR³SO₂R⁴、-CONR⁶R⁷、
5 -CONR⁶SO₂R⁸ 或-CO-(NH-氨基酸残基-CO)_m-OH 的化合物,即式(IF)所代表的
的化合物:

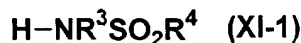


- (其中 D^a 为-CONR³SO₂R⁴、-CONR⁶R⁷、-CONR⁶SO₂R⁸ 或-CO-(NH-氨基酸残
基-CO)_m-OH 并且其它符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制
10 备得到。

式(IF)所代表的化合物可通过式(X)化合物:



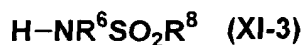
(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)和式(XI-1)化合物:



- 15 (其中所有的符号具有如上所定义的不同含义), 式(XI-2)化合物:



(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义), 式(XI-3)化合物:



(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义), 或式(XI-4)化合物:

- 20 $\text{H-(NH-氨基酸残基-CO)}_m\text{-OH} \quad (\text{XI-4})$

(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义。条件是式(XI-4)所代表的化合
物中的氨基、羟基或羧基若必须可被保护)的酰胺化, 若必须随后由生成的
产物中除去保护基制备得到。

酰胺化的方法是已知的。例如它包括下面的方法:

- 25 (1) 通过酰卤,

(2) 通过混合酸酐,

(3) 使用缩合剂。

下面解释这些方法。

(1)通过酰卤的方法可以例如通过使羧酸与酰卤(例如草酰氯或亚硫酰氯等), 在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中或没有溶剂的条件下, 在-20°C 至回流温度下进行。并然后可将所得的酰卤衍生物与醇在惰性有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中, 在碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺等)存在下在 0-40°C 进行反应。或者, 可将所得的酰卤衍生物在有机溶剂(例如二噁烷、四氢呋喃)使用碱的水溶液(例如碳酸氢钠、氢氧化钠)在 0-40°C 下反应。

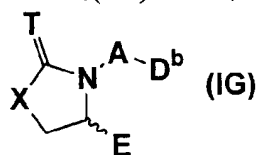
(2)通过混合酸酐的方法可以例如通过使羧酸与酰卤(例如特戊酰氯、甲苯磺酰氯或甲磺酰氯)或酸衍生物(例如氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯), 在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃)中或没有溶剂, 在碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺)存在下, 在 0-40°C 下反应来进行。并然后可将所得的混合酸酐衍生物与胺在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中, 在 0-40°C 下反应。

(3)使用缩合剂的方法可以例如通过使羧酸与醇在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙醚或四氢呋喃)中或没有溶剂, 在有或没有碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺或二甲基氨基吡啶)存在下, 使用缩合剂(例如 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺(EDC)、1,1'-碳化二咪唑(CDI)、碘化 2-氯-1-甲基吡啶盐或 1-丙烷磷酸环酐(PPA)), 在有或没有 1-羟基苯并三唑(HOBt)存在下, 在 0-40°C 下进行。

(1)、(2)和(3)中所描述的反应可以在惰性气体(例如氩气, 氮气)中避免水的条件下进行以获得优选的结果。

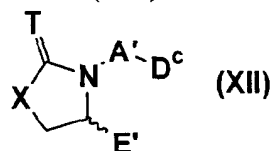
25 保护基的去除可通过上述方法进行。

8. 在本发明式(I)所代表的化合物中, 其中 D 代表-O-(CO-氨基酸残基-NH)_m-H 或-OCO-R¹⁰的化合物, 即式(IG)所代表的化合物:

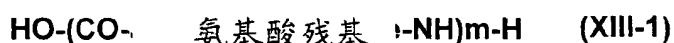


(其中 D^b 为 $-O-(CO-氨基酸残基-NH)_m-H$ 或 $-OCO-R^{10}$ 并且其它符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IG)所代表的化合物可通过式(XII)化合物:



- 5 (其中 D^c 为 $-OH$ 或 $-CH_2OH$ 并且其它符号具有如上所述的相同含义)与式(XIII-1)化合物:



(其中所有的符号具有如上所定义的含义。条件是式(XIII-1)所代表的化合物中的氨基、羟基或羧基若必须可被保护)或式(XIII-2)化合物:



(其中 R^{10} 具有与如上所定义的相同的含义)的酯化, 若必须随后由生成的产物中除去保护基制备得到。

酯化的方法是已知的。例如它包括下列方法:

- 15 (1) 通过酰卤,
(2) 通过混合酸酐,
(3) 使用缩合剂。

下面解释这些方法。

- 20 (1) 通过酰卤的方法可以例如通过使羧酸与酸-卤化剂(例如草酰氯或亚硫酰氯等)在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中或没有溶剂下, 在 $-20^\circ C$ 至回流温度下反应来进行。并然后可将所得的酰卤衍生物与醇在惰性有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中, 在碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺等)存在下, 在 $0-40^\circ C$ 下反应。或者可将所得的酰卤衍生物在有机溶剂(例如二噁烷、四氢呋喃)中使用碱的水溶液(例如碳酸氢钠、氢氧化钠), 在 $0-40^\circ C$ 下反应。

- 25 (2) 通过混合酸酐的方法可以例如通过使羧酸与酰卤(例如特戊酰氯、甲苯磺酰氯或甲磺酰氯)或酸衍生物(氯甲酸乙酯或氯甲酸异丁酯), 在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃)中或没有溶剂下, 在碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺)存在下, 在

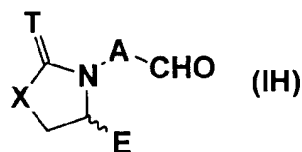
0-40°C 下反应来进行。并然后可将所得的混合酸酐衍生物与醇在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、乙醚或四氢呋喃)中,在 0-40°C 下反应。

- (3)使用缩合剂的方法可以例如通过使羧酸与醇,在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙醚或四氢呋喃)中或没有溶剂下,有或没有碱(例如吡啶、三乙胺、二甲基苯胺或二甲基氨基吡啶)存在下,使用缩合剂(例如 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺(EDC)、1,1'-碳化二咪唑(CDI)、碘化 2-氯-1-甲基吡啶盐、1-丙烷磷酸环酐(PPA)),有或没有 1-羟基苯并三唑(HOBt)存在下,在 0-40°C 下反应来进行。

- (1)、(2)和(3)中所描述的反应可以在惰性气体(例如氩气,氮气)中避免水的条件下进行以获得优选的结果。

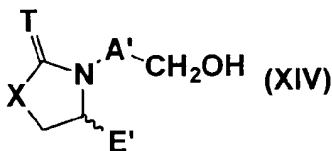
保护基的去除可通过上述方法进行。

9. 在本发明式(I)所代表的化合物中,其中 D 代表甲酰基的化合物,即式(IH)所代表的化合物:



(其中所有的符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IH)所代表的化合物可通过氧化式(XIV)化合物制备得到:



- (其中所有的符号具有如上所述的相同含义),若必须随后除去保护基。

氧化反应是已知的,例如包括下列方法:

- (1) Swern 氧化,
- (2) 用 Dess-Martin 试剂氧化,
- (3) 用 TEMPO 试剂氧化。

- 25 这些方法被详细地描述。

(1) Swern 氧化的方法包括例如使草酰氯与二甲基亚砷,在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷)中,在-78°C 下反应,并然后将生成的溶液与醇化合物,并进一步与叔胺(例如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、N-乙基哌

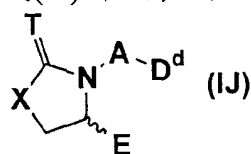
啉、二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯), 在-78-20°C 下反应。

(2)用 Dess-Martin 试剂的方法包括例如将化合物在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氢呋喃、乙腈、叔丁醇)中, 在 Dess-Martin 试剂(1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并二氧杂环戊烯(benzotrioxol)-3-(1H)-酮)存在下, 有或没有碱(例如吡啶)存在下, 在 0-40°C 进行处理。

(3) 用 TEMPO 试剂的方法包括例如将化合物在有机溶剂(例如氯仿、二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯、乙腈、乙酸乙酯、水)或在混合溶剂中, 在 TEMPO 试剂(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基, 自由基)和再氧化剂(例如过氧化氢水溶液、次氯酸钠、3-氯过苯甲酸、碘苯二醋酸盐、过一硫酸钾(Oxon, 商品名称))存在下, 有或没有季铵盐(例如四丁基铵氯化物、四丁基铵)存在下, 有或没有无机盐(例如溴化钠、溴化钾)存在下, 有或没有无机碱(例如碳酸氢钠、乙酸钠)存在下, 在 20-60°C 进行处理。

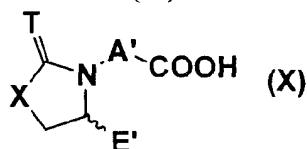
氧化作用并不局限于上述, 并且可以是任何其它能容易并选择性地将醇氧化成酮的方法。例如可在此应用 Johns 氧化、用 PCC(氯铬酸吡啶盐)氧化、用三氧化硫-吡啶复合物氧化, 或其它在 *Comprehensive Organic Transformations* (Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., (1989), pp. 604-614)中所描述的任何的氧化方法。

10. 在本发明式(I)所代表的化合物中, 其中 D 代表-COOR²、-COOR⁹或-COO-Z¹-Z²-Z³-的化合物, 即式(IJ)所代表的化合物:



(其中 D^d 为-COOR²、-COOR⁹或-COO-Z¹-Z²-Z³-, 并且其它符号具有如上所述的相同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IJ)所代表的化合物可通过将式(X)化合物:



(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)与式(XV-1)化合物:



(其中 R^{19} 为羟基或卤原子, 并且其它符号具有与如上所定义的相同的含义),
式(XV-2)化合物:



(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)或式(XV-3)化合物:



(其中 Z^{1a} 、 Z^{2a} 和 Z^{3a} 分别为 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 。条件是由 $Z^{1a}-Z^{2a}-Z^{3a}$ 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可以被保护)进行酯化, 若必须随后除去保护基制备得到。

与其中 R^{17} 为羟基的式(XI-1)、(XI-2)和(XI-3)的化合物的酯化, 可以按
10 照如上相同的方法进行。

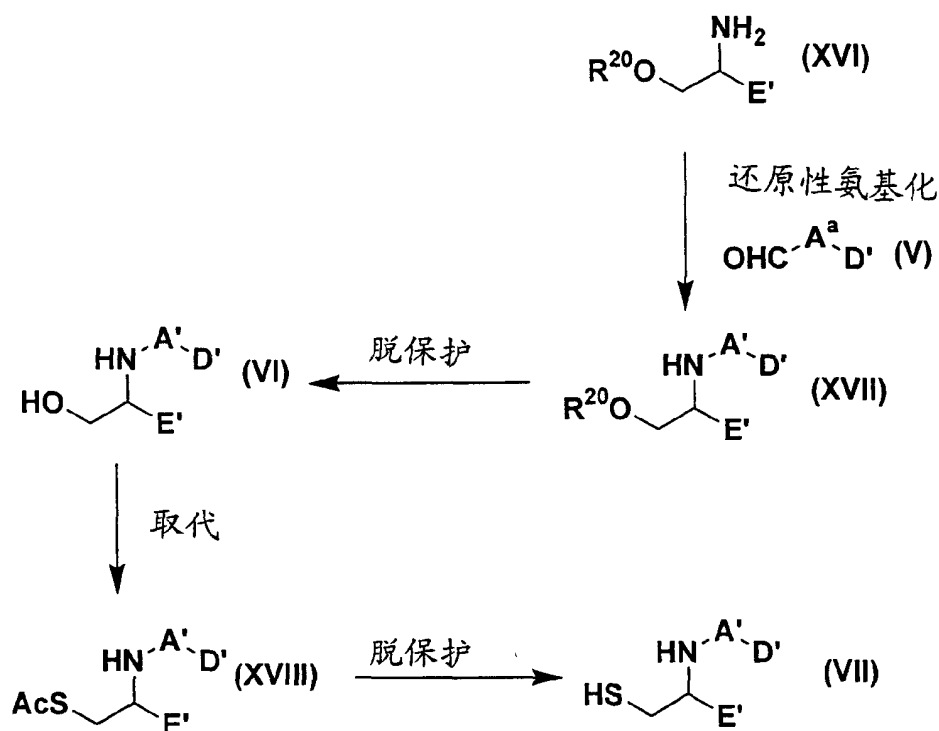
与其中 R^{17} 为卤素的式(XI-1)、(XI-2)和(XI-3)的化合物的酯化, 可以例如在有机溶剂(例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二噁烷、乙醚、二甲基乙酰胺)中, 在碱(例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钾、氢氧化钠)存在下, 在 0-150°C 下进行。

15 保护基的去除可以通过如上所述的方法进行。

式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(XI-1)、(XI-2)、(XI-3)、(XI-4)、(XIII-1)、(XIII-2)、(XV-1)、(XV-2)和(XV-3)所代表的化合物是已知的化合物或可以通过已知的方法制备得到。

例如式(VI)和(VII)化合物可以通过反应流程 1 中所描述的方法制备得
20 到。

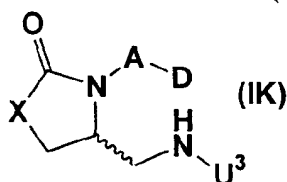
反应流程 1



在反应流程 1 中, R^{20} 代表羟基的保护基, Ac 代表乙酰基, 并且其它符号具有与如上所定义的相同的含义。

- 5 在反应流程 1 中, 用作起始物的式(XVI)化合物是已知的化合物或可通过已知的方法容易的制备得到。

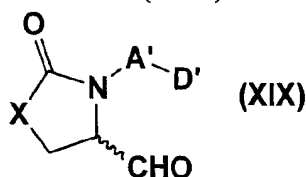
11. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 为氧原子、E 为 E^2 , E^2 为 $U^1-U^2-U^3$, U^1 为亚甲基并且 U^2 为 $-NH-$ 的化合物, 即化合物(IK):



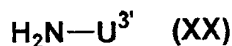
10

(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)可通过下面的方法制备得到。

式(IK)所代表的化合物可以通过式(XIX)化合物:



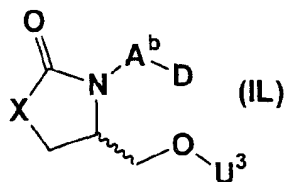
(其中所有的符号具有如上所定义的不同含义)和式(XX)化合物:



(其中 $\text{U}^{3'}$ 具有与 U^3 相同的含义。条件是由 $\text{U}^{3'}$ 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可被保护。其它符号具有与如上所定义的相同的含义) 的还原胺化作用, 若必须随后除去保护基制备得到。

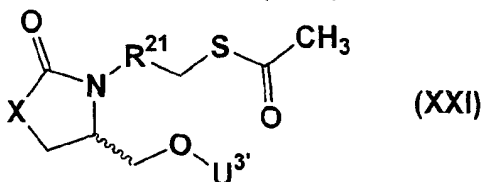
5 还原胺化作用和保护基的去除可以通过如上所述的方法进行。

12. 在式(I)所代表的化合物中, 其中 T 为氧原子, A 为 A^2 , A^2 为 $\text{G}^1\text{-G}^2\text{-G}^3$, G^1 为 C1-4 亚烷基, G^2 为 -Y-、-Y-环 1-或-Y-C1-4 亚烷基-环 1-, Y 为-S-, E 为 E^2 , E^2 为 $\text{U}^1\text{-U}^2\text{-U}^3$, U^1 为亚甲基, 且 $\text{U}^2\text{-O-}$ 的化合物, 即式(IL) 所代表的化合物:

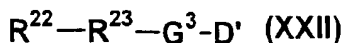


(其中 A^b 为 $\text{-G}^{1a}\text{-G}^{2a}\text{-G}^3\text{-}$, G^{1a} 为 C1-4 直链亚烷基, G^{2a} 为 -S-、-S-环 1-或-S-C1-4 亚烷基-环 1-, 并且其它符号具有与如上所定义的相同的含义) 可通过下面的方法制备得到。

15 式(IL)所代表的化合物可以通过使式(XXI)化合物:



(其中 R^{21} 为 C1-3 亚烷基, 并且其它符号具有与如上所定义的相同的含义) 与式(XXII)化合物:



20 (其中 R^{22} 为卤素原子, R^{23} 为化学键、-环 1-或-C1-4 亚烷基-环 1-。条件是 R^{23} 所代表的基团中的羟基、氨基、羧基或甲酰基若必须可以被保护。其它符号具有与如上所定义的相同的含义) 反应, 若必须随后除去保护基制备得到。

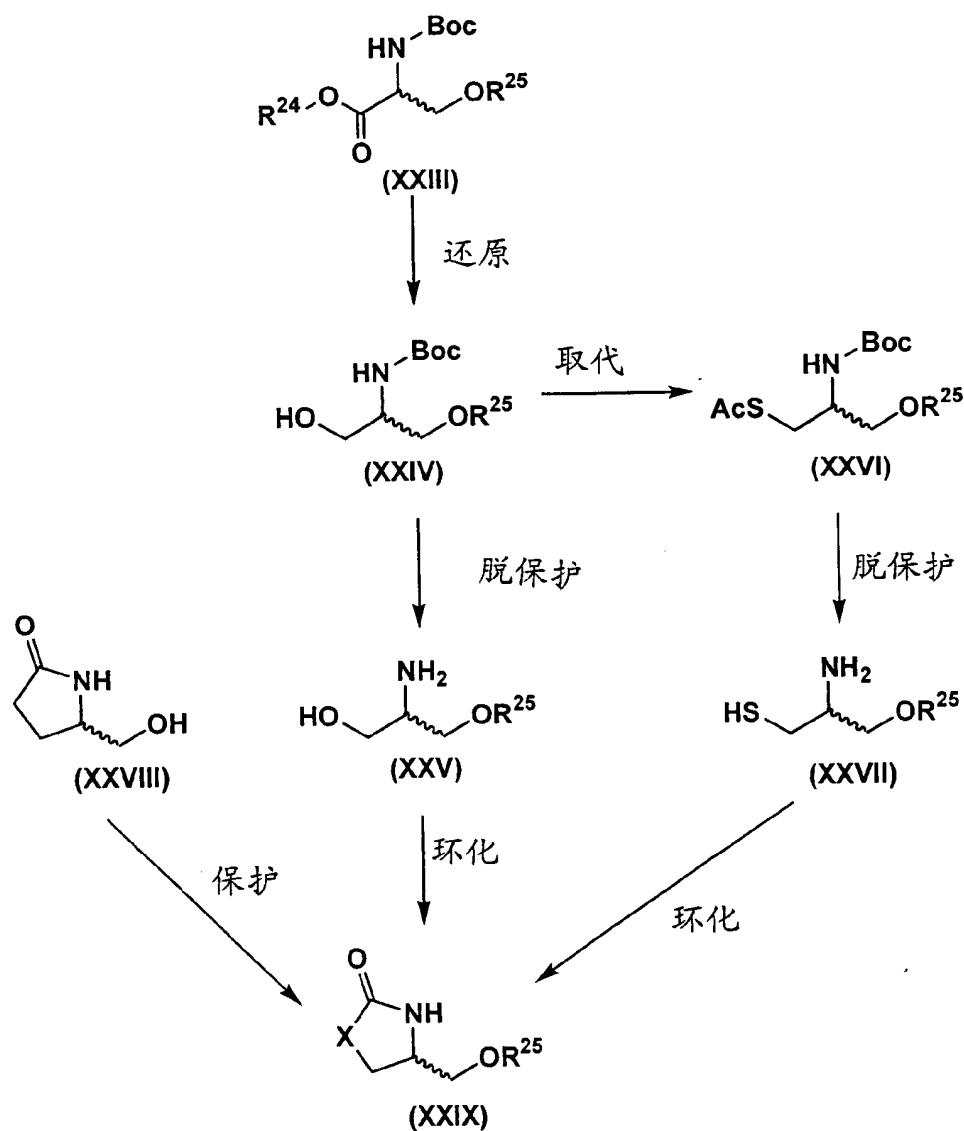
25 该反应是已知的。例如其可以在有机溶剂(例如乙醇、甲醇、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺)中, 使用碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、甲醇钠、二乙胺), 在 0-40°C 下进行。

保护基的去除可以通过如上所述的方法进行。

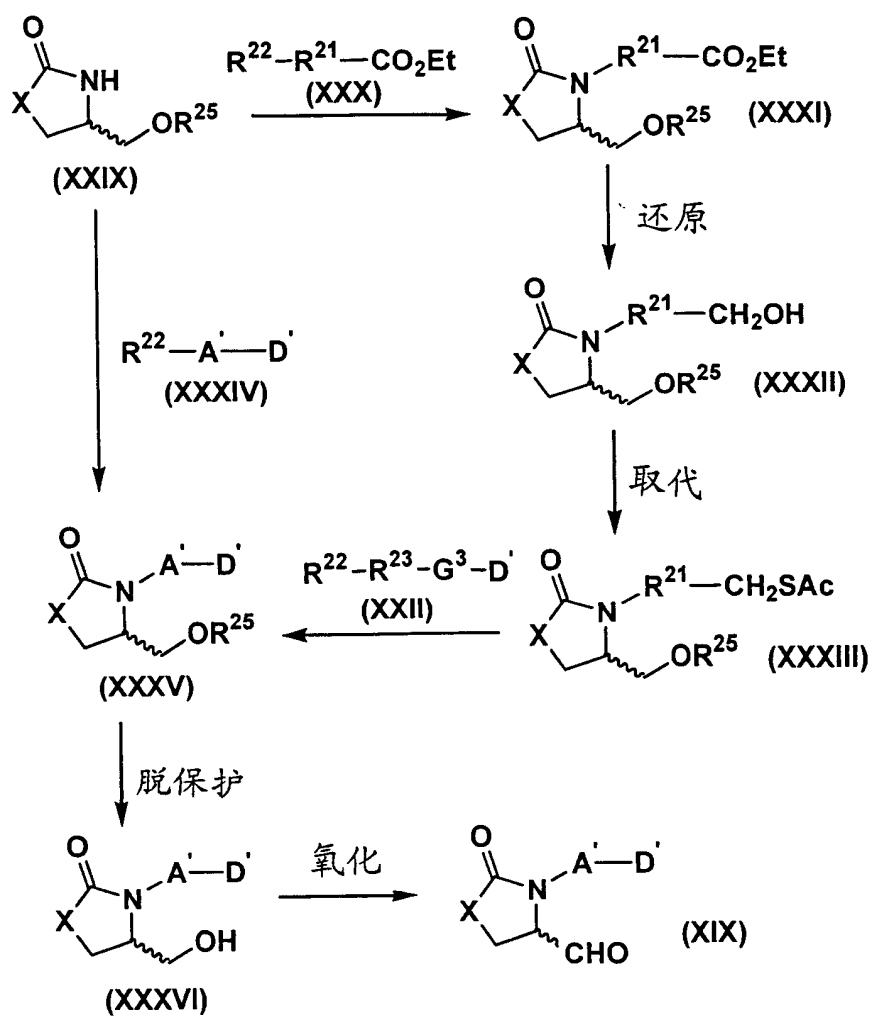
式(XX)和(XXII)所代表的化合物是已知的化合物或可以通过已知的方法容易地制备得到。

式(XIX)和(XXI)化合物可以通过反应流程 2、3 和 4 中所描述的方法制备得到。

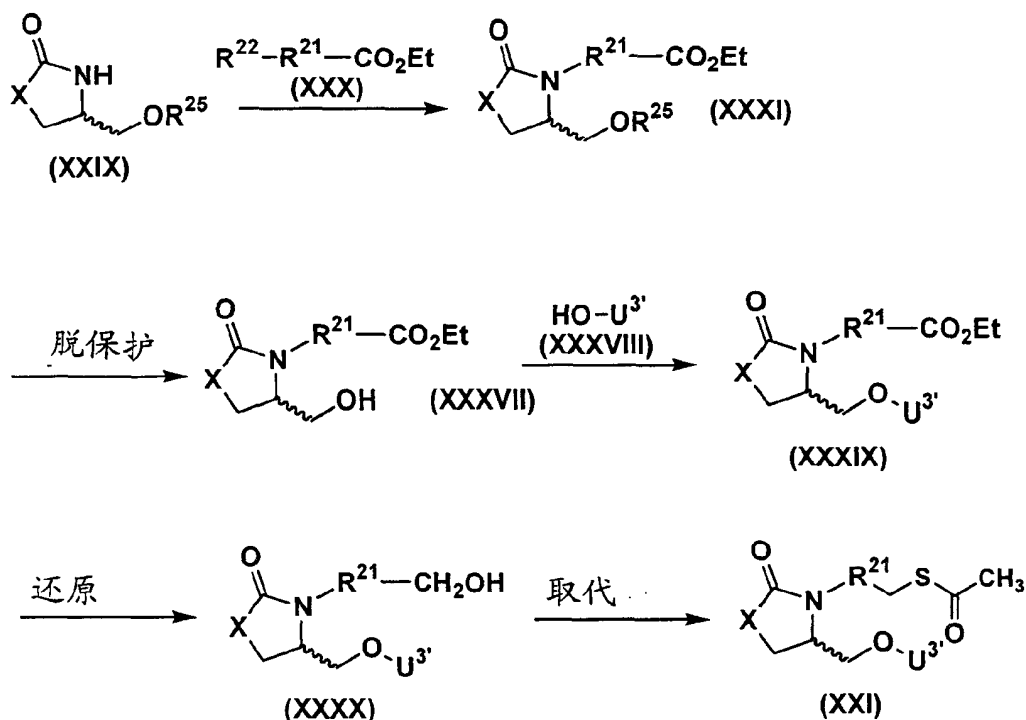
反应流程 2



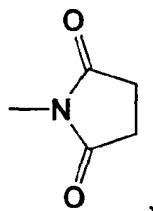
反应流程 3



反应流程 4



在反应流程 2、3 和 4 中， R^{24} 代表氢原子或



- 5 R^{25} 为羟基的保护基，Et 为乙基，Boc 为叔丁氧基羰基，并且其它符号具有与如上所定义的相同的含义。

在反应流程 2、3 和 4 中，用作起始物的式(XXIII)化合物和式(XXX)、(XXXIV)和(XXXVIII)化合物是已知的化合物或可以通过已知的方法容易地制备得到。

- 10 在此所描述的每个反应中，该反应产物可通过通常的纯化技术如在常压或减压下蒸馏、高效液相色谱、薄层色谱法或使用硅胶或硅酸镁的柱色谱、洗涤和重结晶来纯化。纯化可在每个反应中进行或在多个反应完成后进行。

- 15 本发明化合物的药理学活性：

例如, 本发明化合物的药理学活性可以在实验室中所进行的实验中使用表达前列腺素受体亚型的细胞进行确定。

(i) 使用表达前列腺素受体亚型的细胞的受体结合实验

根据 Sugimoto 等人(*J. Biol. Chem.*, 267, 6463-6466 (1992))的方法, 制备
5 表达前列腺素受体亚型(分别为鼠类 EP₁、EP₂、EP_{3α}和 EP₄)的 CHO 细胞, 并用作真实的膜样品。

将含有所制备的膜级分(0.5mg/ml)和³H-PGE₂的反应溶液(200μl)在室温下培育 1 小时。将反应用冰冷的缓冲液(3ml)终止, 并将反应混合物在抽吸下通过玻璃过滤器(GF/B)进行过滤, 在过滤器上捕捉到结合的³H-PGE₂, 并
10 通过液体闪烁器的方法测定结合放射性。

Kd 值由 Scatchard 曲线[*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 51, 660 (1949)]获得。在过量(2.5μM)的未标记 PGE₂ 的存在下的结合, 作为非特异性结合。本发明化合物对³H-PGE₂结合抑制的测定可以通过加入³H-PGE₂(2.5nM)和一系列浓度的本发明化合物来进行。在该反应中, 在所有情况下使用下列缓冲液。
15 缓冲液:10mM 磷酸钾(pH6.0), 1mM EDTA, 10mM MgCl₂ 和 0.1M NaCl。

由下面的公式测定每个化合物的离解常数 Ki(μM)。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

IC₅₀: 抑止一半 [³H]PGE₂ 特异性结合的本发明化合物的浓度

C: [³H]PGE₂ 的浓度

20 Kd: [³H]PGE₂ 的离解常数

实施例 4(1)中制备的化合物与小鼠 EP₂ 受体的结合活性(Ki)为 14 nM。

毒性:

式(I)所代表的本发明化合物的毒性非常低, 因此这些化合物用作药物
25 被认为是安全的。

工业应用

应用于药物制剂:

本发明的化合物特异性并强烈地与 PGE 受体的 EP₂ 亚型相结合, 并且
30 其被认为它们是与 TNF-α生成的抑止和 IL-10 生成的促进相关的。因此与 EP₂ 受体相结合的化合物被认为可用于预防和/或治疗免疫性疾病(例如自身

免疫性疾病, 如肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化、干燥角膜结膜炎综合征、类风湿性关节炎和全身性红斑狼疮等, 和器官移植后的排异反应), 过敏性疾病(例如哮喘、过敏性鼻炎、变应性结膜炎、特应性皮炎、食物过敏), 神经细胞死亡, 痛经, 早产, 流产, 秃顶, 视网膜神经病如青光眼, 勃起功能障碍, 关节炎, 肺损伤, 肺纤维化, 肺气肿, 支气管炎, 肺慢性阻塞性疾病, 肝损伤, 急性肝炎, 肝硬化, 休克, 肾炎(急性肾炎、慢性间质性肾炎), 肾衰竭, 循环系统疾病(例如高血压、心肌缺血、慢性动脉阻塞、振动脉), 全身炎症反应综合征, 脓毒症, 吞噬血细胞作用综合征, 巨噬细胞活化综合征, 斯蒂尔病, 川崎病, 灼伤, 全身性肉芽肿, 溃疡性结肠炎, 节段性回肠炎, 透析高细胞因子血症, 多器官衰竭和骨病(例如骨折、骨再折术、顽固性骨折、骨不连接、假关节、骨软化症、骨的佩吉特(氏)病、强直性脊柱炎、骨转移、骨关节炎和骨毁坏/由于这些类似疾病的软骨)等。还可认为该化合物可用作加速成骨作用/骨外科(例如骨折、骨移植术、人造关节、脊柱融合术、用于多发性骨髓瘤的外科手术、肺癌、乳腺癌等, 其它骨修复)或骨移植术的置换物处理后的治疗的试剂。还认为这些化合物可用于加速牙周病中的牙周组织再生等的试剂。

其中式(I)所代表的化合物是那些与 EP_4 受体以及 EP_2 受体相结合的化合物。认为与 EP_4 受体相结合的这些化合物可用于预防和/或治疗免疫性疾病(例如自身免疫性疾病如肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化、干燥角膜结膜炎综合征、类风湿性关节炎和全身性红斑狼疮等、以及器官移植后的排异反应), 哮喘, 神经细胞死亡, 关节炎, 肺损伤, 肺纤维化, 肺气肿, 支气管炎, 肺慢性阻塞性疾病, 肝损伤, 急性肝炎, 肾炎(急性肾炎、慢性间质性肾炎), 肾衰竭, 高血压, 心肌缺血, 全身炎症反应综合征, 脓毒症, 吞噬血细胞作用综合征, 巨噬细胞活化综合征, 斯蒂尔病, 川崎病, 灼伤, 全身性肉芽肿, 溃疡性结肠炎, 节段性回肠炎, 透析高细胞因子血症, 多器官衰竭和休克等。 EP_4 受体还参与粘膜保护作用, 并因此其被认为可用于预防和/或治疗消化道溃疡, 如胃溃疡和十二指肠溃疡和口腔炎。 EP_4 受体还参与生发作用和毛发成长作用, 并被认为可用于预防和/或治疗秃顶和脱发等。此外, EP_4 受体参与子宫颈管的成熟, 并因此被认为可用于子宫颈管催熟剂。

此外, 结合 EP_4 受体的化合物具有加速成骨作用, 并因此被认为不仅

可用于预防和/或治疗其中骨量减少的骨病, 例如 1)由于例如老化、绝经、卵巢切除(overtomy)引起的原发性骨质疏松, 2)继发性骨质疏松症(例如糖皮质激素-诱导的骨质疏松症、hyperthyroidismic 骨质疏松症、固定诱导的骨质疏松症、肝素致骨质疏松、免疫抑制诱导的骨质疏松症、由于肾功能不全的骨质疏松症、炎性骨质疏松症、由于柯兴(氏)综合征的骨质疏松症、风湿性骨质疏松症), 3)骨病如肿瘤向骨的转移, 高钙血症, 贝切特(氏)病, 骨缺乏(例如牙槽骨缺乏、下颌骨缺乏、婴儿自发性骨缺乏)和骨坏死, 而且还可用作用于加速成骨作用/在骨外科(例如骨折、骨移植物、人造关节、脊柱融合术、其它骨修复)或骨转移的置换后的治疗的制剂。

10 而且, EP₄对诱导生理睡眠和抑止血小板聚集起作用, 并且结合 EP₄受体的化合物被认为可用于抑止睡眠障碍和血栓形成。

预期与 EP₂受体和 EP₄受体都相连的化合物可对与这两种受体都相关的疾病具有累加效应或协同效应。

式(I)所代表的化合物或其可药用的盐可与其它药物制剂结合给药来实
15 现下列目的:

1)为了补充和/或增强被组合的化合物的预防和/或治疗效果;

2)为了改善被组合的化合物的动力学/吸收并降低该化合物的剂量; 和/或

3)为了消除被组合的化合物的副作用。

20 式(I)所代表的化合物和其它药物制剂可以以具有加入到一种制剂中的这些组分的制剂的形式给药或可以以分离制剂的形式给药。当这些药物制剂以分离制剂的形式给药时, 它们可同时或不同的时间给药。在后一情况下, 式(I)所代表的化合物可以在其它药物制剂给药前给药。或者, 其它药物制剂可以在式(I)所代表的化合物给药前给药。这些药物制剂的给药方法
25 可相同或不同。

对于上述组合的制剂起到预防和/或治疗效果的这些疾病并没有特别的限制, 可以是式(I)所代表的化合物的预防和/或治疗效果被补充和/或增强的那些疾病。

用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对骨病的预防和/或治疗效果的
30 的其它药物制剂的实例包括, 例如磷酸二酯酶-4 抑制剂、二碳磷酸盐化合物制剂、维生素 D 制剂、钙佐剂、雌激素制剂、降钙素制剂、异黄酮-基制

剂、促蛋白合成甾类制剂、维生素 K 制剂、组织蛋白酶 K 抑制剂、前列腺素、抑制素、甲状旁腺素和生长因子等。

- 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对慢性阻塞性肺部疾病和/或哮喘的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如磷酸二酯酶-4 抑制剂、类固醇、 β 肾上腺素受体兴奋剂、白细胞三烯受体拮抗剂、血栓素合成酶抑制剂、血栓素 A_2 受体拮抗剂、介质释放抑制剂、抗组织胺类、黄嘌呤衍生物、抗胆碱能制剂、细胞因子抑制剂、前列腺素、福斯高林制剂、弹性蛋白酶抑制剂、变性蛋白酶抑制剂、除痰剂和抗菌素等。

- 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对痛经的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如止痛剂(非类固醇类消炎药(NSAID)、环氧合酶(COX)抑制剂等)、口服避孕药、激素制剂、镇痉剂、 β 肾上腺素受体兴奋剂、加压素 V_{1a} 拮抗剂、前列腺素合成酶抑制剂、局部麻醉剂、钙通道阻滞剂、钾通道阻滞剂、白细胞三烯受体拮抗剂、平滑肌弛缓剂、血管舒张剂等。

- 15 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对关节炎或类风湿性关节炎的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如变性蛋白酶抑制剂、免疫抑制剂、非类固醇类消炎药(NSAID)、类固醇、磷酸二酯酶-4 抑制剂等。

用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对勃起机能障碍的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如磷酸二酯酶-5 抑制剂等。

- 20 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对休克的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如弹性蛋白酶抑制剂等。

用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对结肠炎的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如氧化氮合成酶抑制剂、聚(ADP-核糖)聚合酶、磷酸二酯酶-4 抑制剂、弹性蛋白酶抑制剂、白介素 8 拮抗剂等。

- 25 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对急性肾炎和慢性间质性肾炎的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如类固醇、磷酸二酯酶-4 抑制剂、非类固醇类消炎药、血栓素 A_2 受体拮抗剂、白细胞三烯受体拮抗剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂等。

- 30 用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物对高血压的预防和/或治疗效果的其它药物制剂的实例包括, 例如钙通道阻滞剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、磷酸二酯酶-4 抑制剂、利尿剂等。

磷酸二酯酶-4 抑制剂的实例包括, 例如咯利普兰、西洛司特(商品名称: Ariflo)、Bay19-8004、NIK-616、西洛司特(BY-217)、西潘茶碱(BGL-61063)、atizolam(CP-80633)、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4386 和 IC-485 等。

- 5 磷酸二酯酶-5 抑制剂的实例包括, 例如昔多芬等。

二膦酸盐(Bisphosphate)制剂的实例包括, 例如阿伦膦酸钠、disodium chlodronate、帕米膦酸钠、disodium ethydronate、ivandronate、伊卡膦酸钠、米诺膦酸盐(minodronate)、奥帕膦酸盐、利塞膦酸钠、tildronate 和 zoledronate 等。

- 10 降钙素制剂的实例包括, 例如密钙息和依降钙素等。

前列腺素(下文简称为"PG")的实例包括 PG 受体激动剂和 PG 受体拮抗剂。

PG 受体的实例包括 PGE 受体(EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4)、PGD 受体(DP)、PGF 受体(FP)和 PGI 受体(IP)等。

- 15 外部使用的类固醇的实例包括, 例如, 丙酸氯倍米松、二氟拉松醋酸酯、氟轻松、莫米松糠酸酯、倍他米松二丙酸酯、倍他米松丁酸酯丙酸酯、倍他米松戊酸酯、醋丁二氟龙、布地奈德、双氟皮甾松戊酸酯、安西奈德、哈西奈德、地塞米松、地塞米松丙酸酯、地塞米松戊酸酯、醋酸氟美松、氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、氢化可的松丁酸酯丙酸酯、地泼罗酮、
20 泼尼松龙戊酸酯醋酸酯、氟轻松、倍氯美松双丙酸酯、曲安缩松、特戊酸二氟美松、二丙酸别氯地米松、丁氯倍他松、倍氯米松丙酸盐和氟氢缩松等。

内用或注射用的类固醇制剂的实例包括醋酸可的松、氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠酯、醋酸氟氢可的松、泼尼松龙、
25 泼尼松龙、氢化泼尼松琥珀酸钠、强的松龙叔丁乙酯、泼尼松龙磷酸钠、醋酸卤泼尼松、甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙、甲基氢化泼尼松琥珀酸钠、去炎松、醋酸去炎松、曲安缩松、地塞米松、醋酸氟美松、地塞米松磷酸钠、软脂酸地塞米松、醋酸对氟米松和倍他米松等。

- 作为吸入剂的类固醇制剂的实例包括倍氯米松丙酸盐、丙酸氟替卡松、
30 布地奈德、9-去氟肤轻松、去炎松、ST-126P、环索奈德、软脂酸地塞米松、莫米松糠酸酯、硫酸普拉酮羧、地夫可特、甲基泼尼松龙(sreptanate)和甲基

氢化泼尼松琥珀酸钠等。

β肾上腺素受体兴奋剂的实例包括,例如,酚丙喘宁、沙丁胺醇、硫酸特布他林、富马酸福莫特罗、沙美特罗昔萘酸酯、硫酸异丙肾上腺素、间羟异丙肾上腺素、硫酸氯喘、肾上腺素、盐酸曲托喹酚、硫酸己双肾上腺素、
5 盐酸美喘清、盐酸妥洛特罗、妥洛特罗、盐酸吡布特罗、盐酸克仑特罗、盐酸马布特罗、盐酸利托君、间羟舒喘灵酯、盐酸多培沙明、酒石酸美卢君、AR-C68397、左沙丁胺醇、R、R-福莫特罗、苯氧丙酚胺、硫酸奥西那林、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855 和 S-1319 等。

白细胞三烯受体拮抗剂的实例包括,例如哌鲁卡特、孟鲁司特、扎鲁司特、塞曲司特、MCC-847、KCA-757、CD-615、YM-158、L-740515、
10 CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、BIIL-284 和 ONO-4057 等。

血栓素合成酶抑制剂的实例包括,例如盐酸奥扎格雷和咪曲司特钠等。

血栓素 A₂ 受体拮抗剂的实例包括,例如塞曲司特、雷马曲班、多米曲班钙二水合物和 KT-2-962 等。
15

介质释放抑制剂的实例包括,例如曲尼司特、色甘酸钠、anlexanox、瑞吡司特、异丁地特、他扎司特和吡嘧司特钾。

抗组织胺类的实例包括酮替芬、美喹他嗪、盐酸氮草斯丁、奥沙米特、特非那定、二福马酸依美斯汀、盐酸依匹那丁、阿司咪唑、依巴斯汀、盐
20 酸西替立嗪、贝他斯汀、非索非那定、氯雷他定、地氯雷他定、盐酸奥罗他定、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、莫米松糠酸酯、咪唑斯汀、BP-294、安多司特、金诺芬和 acribastin 等。

黄嘌呤衍生物的实例包括,例如氨茶碱、胆茶碱、doxophylline、cipamphylline 和二羟丙茶碱等。

抗胆碱能制剂的实例包括,例如异丙托溴铵、氧托溴铵、氟托溴铵、西托溴铵、替米维林、噻托溴铵和瑞伐托酯(UK-112166)等。
25

细胞因子抑制剂的实例包括,例如甲磺司特(商品名称: IPD)等。

除痰剂的实例包括,例如氨制茴香醚、碳酸氢钠、盐酸溴己新、羧甲司坦、盐酸安溴素、盐酸安溴素缓释胶囊、甲基盐酸半胱氨酸、乙酰基半
30 胱氨酸、乙基 L-半胱氨酸盐酸化物和泰洛沙泊等。

生长因子的实例包括,例如成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长

因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)和胰岛素样生长因子等。

- 非类固醇-基的消炎剂的实例包括, 例如双水杨酸、水杨酸钠、阿斯匹林、阿司匹林二铝酸盐制剂、双氟尼酸、吲哚美辛、舒洛芬、乌芬那酯、二甲基异丙基奥、丁苯羟酸、联苯乙酸、双氯芬酸、托美丁钠、奇诺力、
- 5 芬布芬、napmetone、丙谷美辛、法呢吲哚美辛、阿西美辛、马来酸丙谷他新、氯芬酸钠、莫苯唑酸、依托度酸、布洛芬、布洛芬吡啶甲醇、萘普生、氟吡洛芬、氟比洛芬、酮基布洛芬、非诺洛芬、塞洛芬、奥沙普秦、吡喃洛芬、环氧洛芬钠、阿明洛芬、扎托洛芬、甲芬那酸、甲灭酸铝、托芬那酸、夫洛非宁、酮保泰松、羟基保泰松、吡罗昔康、替诺昔康、安吡昔康、
- 10 联苯乙酸软膏、依匹唑、盐酸塞拉米特、盐酸替诺立定、依莫法宗、安乃近、米格来宁、散利痛、sedes G、氯丙毗酮 N、溴己新、pyrine 系统退热剂、扑热息痛、非那西丁、甲磺酸胺磺异丙嗪、西美曲特制剂、安替比林系统退热剂、溴芬酸、芬那酯、舒林酸、萘普酮和酮咯酸等。

COX 抑制剂的实例包括, 例如塞来考昔、罗非考昔和艾托考昔等。

- 15 镇痉剂的实例包括, 例如东莨菪碱等。

加压素 V1a 拮抗剂的实例包括, 例如瑞考伐普坦等。

- 前列腺素合成酶抑制剂的实例包括, 例如柳氮磺吡啶、美沙拉秦、osalazine、4-氨基水杨酸、JTE-522、金诺芬、卡布洛芬、diphenpyramide、氟诺洛芬、氟吡洛芬、吲哚美辛、酮基布洛芬、氯诺昔康、氯索洛芬、美
- 20 洛昔康、奥沙普秦、帕沙米特、哌布罗新、吡罗昔康、吡罗昔康-β-环糊精、肉桂酸吡罗昔康、tropine indometacinat、扎托洛芬、吡喃洛芬、touki-syakuyaku-san 和 syakuyaku-kanzou-tou 等。

- 局部麻醉剂的实例包括, 例如盐酸可卡因、盐酸普鲁卡因、利多卡因、盐酸狄布卡因、盐酸丁卡因、甲哌卡因、依替卡因、布比卡因和 2-氯氨基苯
- 25 丁酯盐酸化物等。

钙通道阻滞剂的实例包括, 例如硝苯地平、盐酸比尼地平、盐酸地尔硫草、盐酸维拉帕米、尼索地平、尼群地平、盐酸苻普地尔、苯磺酸氯氯地平、盐酸洛美利嗪、依拉地平、尼莫地平、费乐地平和尼卡地平等。

- 钾通道阻滞剂的实例包括, 例如多菲莱德、E-4031、阿莫卡兰、司美
- 30 利特、氯巴利特、阿齐利特、替地沙米、RP5886、索他洛尔、吡罗昔康和伊布利特等。

血管舒张剂的实例包括, 例如硝酸甘油、硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯等。

利尿剂的实例包括, 例如甘露醇、呋塞米、乙酰唑胺、双氯非那胺、醋甲唑胺、三氯噻嗪(trichlormethazide)、美夫西特、螺内酯和氨基叶基等。

5 对式(I)所代表的化合物和其它药物制剂的重量比例并没有特别的限制。

可将任意两种或多种其它药物制剂组合给药。

用于补充和/或增强式(I)所代表的化合物的预防和/或
10 药物制剂的实例不仅包括那些目前已经发现的化合物而
机理将会发现的那些化合物。

为了使用本发明式(I)所代表的化合物或与其它药物
所代表的化合物, 通常将这些化合物全身或局部经口或肠

15 给药剂量根据例如年龄、体重、症状、所需的治疗
治疗的持续时间来确定。对于成人, 经口给药每人的剂
100mg, 最多一日数次, 并且经胃肠外给药每人的剂量通常
最多一日数次, 或经静脉给药, 每天连续给药 1 至 24 小

如上所述, 所用的剂量根据不同的情况确定。因此,
或高于上文具体描述的范围的剂量的情况。

20 本发明式(I)所代表的化合物, 或式(I)所代表的化合物
合的伴随药物可以以组合物, 例如固体组合物或液体组合物的形式给药,
每个可用于口服给药或注射给药、外用、栓剂、滴眼剂或吸入剂, 每个用
于胃肠外给药。

用于口服给药的固体组合物包括压制片剂、丸剂、胶囊、可分散的散
剂和颗粒。胶囊包括硬胶囊和软胶囊。

25 在该固体形式中, 可将一种或多种活性化合物与载体(如乳糖、甘露醇、
葡萄糖、微晶纤维素、淀粉), 粘合剂(如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或
硅酸镁铝), 崩解剂(如纤维素乙醇酸钙), 润滑剂(如硬脂酸镁), 稳定剂和助
溶剂(如谷氨酸或门冬氨酸)混合, 并根据常规的制药实践中已知的方法制备
30 得到。若需要, 可将该固体形式用包衣剂(如糖、明胶、羟丙基纤维素或羟
丙基甲基纤维素酞酸盐)包衣, 或用两种或多种膜包衣。此外, 包衣可包括
在可被吸收的物质如明胶的胶囊内的外壳(containment)。

用于口服给药的液体形式包括药学上可接受的溶液、悬浮液和乳剂、糖浆剂和酞剂。在该形式中，可将一种或多种活性化合物溶解、悬浮或乳化于本领域通常所用的稀释剂(如纯净水、乙醇或其混合物)中。此外该液体形式还可包括一些添加剂，如湿润剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、香料、防腐剂或缓冲剂。

在胃肠外给药中，外用制剂包括，例如软膏剂、凝胶、乳剂、敷剂、补片、搽剂、雾化剂、吸入剂、喷雾剂、气溶剂、滴眼剂和滴鼻剂等。它们包括一种或多种活性化合物，并通过已知的方法或通常的方法制备得到。

软膏剂是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如，它可以通过研碎或融合一种或多种活性化合物和底物(substrate)制备得到。该软膏的底物选自已知或常用的底物。例如，高级脂肪酸或高级脂肪酸酯(己二酸、十四酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、十四酸酯、棕榈酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)，蜡(黄蜂蜡、鲸蜡、石蜡等)，表面活性剂(聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)，高级醇(十六醇、硬脂醇(stearil alcohol)、鲸蜡硬脂醇等)，硅油(二甲基聚硅氧烷等)，烃(亲水性凡士林、白凡士林、羊毛脂、轻质液体石蜡等)，乙二醇(乙二醇、二乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚乙二醇等)，植物油(蓖麻油、橄榄油、芝麻油、松节油等)，动物油(貂油、卵黄油、角鲨烷、角鲨烯等)，水，吸收促进剂，皮肤适应抑止剂(skin fit inhibitor)等可用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且，可含有湿润剂、防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、芳香物质等。

凝胶是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如，它可通过融合一种或多种活性化合物和底物制备得到。该凝胶的底物选自已知或常用的底物。例如，低级醇(乙醇、异丙醇等)，胶凝剂(羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素等)，中和剂，(三乙醇胺、二异丙醇胺等)，表面活性剂，(聚乙二醇单硬脂酸酯等)，树脂，水，吸收促进剂，皮肤适应抑止剂等可用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且，可包含防腐剂、抗氧化剂、芳香物质等。

乳剂是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如，它可通过融合或乳化一种或多种活性化合物和底物制备得到。该乳剂的底物选自已知或常用的底物。例如，高级脂肪酸酯，低级醇，烃，多元醇(丙二醇、1,3-丁二醇等)，高级醇(2-己基癸醇、十六醇等)，乳化剂(聚氧乙烯烷基醚、脂

肪酸酯等), 水, 吸收促进剂, 皮肤适应抑止剂等可用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且, 可包含防腐剂、抗氧化剂、芳香物质等。

5 敷剂(poultice)是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如, 它可通过融合一种或多种活性化合物和底物制备得到, 并然后将凝合的物质置于载体介质上。用于敷剂的底物选自已知或常用的底物。例如, 增稠剂(聚丙烯酸、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶、淀粉、明胶、甲基纤维素等), 填充剂(高岭土、氧化锌、滑石、钙、镁等), 水, 增溶剂, 稠化剂, 皮肤适应抑止剂等可用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且, 可包含防腐剂、抗氧化剂、芳香物质等。

10 补片(patch)是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如, 它可通过融合一种或多种活性化合物和底物, 并然后将其放在载体介质上制备得到。补片的底物选自已知或常用的底物。例如, 聚合物底物、脂肪、高级脂肪酸、稠化剂、皮肤适应抑止剂等可用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且, 可包含防腐剂、抗氧化剂、芳香物质等。

搽剂是通过已知的方法或通常的方法制备得到的。例如, 可将一种或多种活性化合物溶解、悬浮或乳化于水、醇(乙醇、聚乙二醇等), 高级脂肪酸, 甘油, 肥皂, 乳化剂, 助悬剂等中, 用作选自它们的单一物质或包含选自它们中的两种或更多种的混合物。而且, 可包含防腐剂、抗氧化剂、芳香物质等。

除了稀释剂外, 雾化剂、吸入剂和喷雾剂可包含稳定剂如亚硫酸氢钠和等张缓冲液如氯化钠、柠檬酸钠或柠檬酸。喷雾剂的制备方法被详细描述在例如 U.S. 专利号 2,868,691 和 3,095,355 中。

25 用于胃肠外给药的注射剂包括在使用前可立即将其溶解或悬浮于溶剂中用于注射剂的无菌水溶液、悬浮液、乳剂和固体形式。在注射剂中, 可将一种或多种活性化合物溶解、悬浮或乳化于溶剂中。该溶剂可包括用于注射剂的蒸馏水, 生理盐溶液, 植物油, 丙二醇, 聚乙二醇, 醇例如乙醇, 或其混合物。注射剂可包括一些添加剂如稳定剂, 助溶剂(如谷氨酸、门冬氨酸或聚山梨酯 80(注册商标)), 助悬剂, 乳化剂, 无痛剂, 缓冲剂, 防腐

30 剂。可将它们在最后一步进行灭菌处理或可通过无菌操作法进行制备。它

们还可以无菌固体的形式例如，冷冻干燥的产物制备得到，可在使用前立即将该无菌固体溶解于无菌水或一些其它无菌稀释剂中用于注射剂。

用于胃肠外给药的滴眼剂可以是液体、悬浮剂、乳剂或软膏剂的形式或可将其溶解于溶剂中使用。

- 5 这些滴眼剂是通过已知的方法制备得到的。例如，将一种或多种活性物质溶解、悬浮或乳化于溶剂中。对于用于滴眼剂的溶剂，可单独或结合使用已灭菌的纯净水，生理盐水和其它含水或非水溶剂(例如植物油)。若必须，该滴眼剂可适当地包括等渗剂(例如氯化钠、浓甘油)，缓冲剂(例如磷酸钠、乙酸钠)，表面活性剂(例如聚山梨酯 80(商品名称)、聚乙二醇硬脂酸酯 40、聚氧乙烯-蓖麻油)，稳定剂(柠檬酸钠、依地酸钠)，防腐剂(例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸酯)等。在最后的步骤中，将滴眼剂灭菌或通过无菌操作法制备得到。或者，可在使用前，使得在先前制备得到的无菌固体试剂如冷冻干燥的产物无菌或溶解于用于注射剂的无菌蒸馏水或其它溶剂中。
- 10

- 用于胃肠外给药的吸入剂的剂量包括用于吸入剂的气溶剂、粉剂或用于吸入剂的液体。可将用于吸入剂的液体溶解或悬浮于水或所需的其它合适的溶剂中。
- 15

该吸入剂可按照已知的方法制备得到。

- 例如，用于吸入剂的液体若必须可通过由防腐剂(如苯扎氯铵或对氨基苯甲酸)、着色剂、缓冲剂(如磷酸钠或乙酸钠)、等渗剂(如氯化钠或浓甘油)、增稠剂(如羧乙烯基聚合物)或吸收促进剂等中选择合适的添加剂制备得到。
- 20

用于吸入剂的粉剂若必须可通过由润滑剂(如硬脂酸和其盐)，粘合剂，(如淀粉、糊精)，稀释剂(如乳糖、纤维素)，着色剂，防腐剂(如苯扎氯铵或对氨基苯甲酸(benzonic acid))，吸收促进剂等中选择合适的添加剂制备得到。

- 25 如果以用于吸入剂的液体给药，则通常使用喷雾剂(雾化器、喷雾器)，并且若以用于吸入剂的粉剂给药，通常使用粉末药剂的吸入给药装置。

用于胃肠外给药的其它组合物包括用于直肠内给药的栓剂和用于阴道给药的阴道栓剂，其包括一种或多种活性物质并可通过本身已知的方法制备得到。

30

局部用药：

对于本发明的局部给药, 本发明的化合物可局部给药于患病部位(特别是骨量减少的骨病)。本发明化合物的形式并不受其给药方式的限制。本发明的化合物可以注射剂, 固体药剂如包埋剂、片剂和粉剂, 和软膏剂的形式给药于肌内、皮下或关节位置。

5 缓释制剂并不受其形式限制, 只要本发明的化合物可连续地给药于患病部位(特别是骨量减少的骨病)。该缓释制剂可例如缓释注射剂(例如微囊制剂、微球型制剂、毫微球制剂), 包埋制剂(例如薄膜制剂)等形式。

本发明的每个微囊制剂、微球型制剂和毫微球制剂为具有包含作为活性成分的任选地与其它药物制剂相结合的式(I)所代表的化合物的体内降解性高分子的细分的(finely divided)药物组合物。

10 本发明的体内降解性高分子的实例包括脂肪酸酯聚合物和其共聚物、聚丙烯酸酯、聚羟基丁酸、聚亚烷基草酸酯、多正酯类、聚碳酸酯和聚氨基酸。这些化合物可单独或以其两种或多种的混合物的形式使用。脂肪酸酯聚合物和其共聚物的实例包括聚乳酸、聚乙醇酸、聚柠檬酸、聚苹果酸和乳酸-乙醇酸共聚物。这些化合物可单独使用或在其两种或更多种的混合物中。除了这些化合物以外, 聚- α -氰基丙烯酸酯、聚- β -羟基丁酸、polytrimethyleneoxates、多正酯类、聚原碳酸酯、聚亚乙基碳酸酯、聚- γ -苄基-L-谷氨酸和聚-L-丙氨酸可单独使用或在其两种或更多种的混合物中。在这些化合物中, 优选为聚乳酸、聚乙醇酸和乳酸-乙醇酸共聚物, 更优选乳酸-乙醇酸共聚物。

20 本发明所用的这些体内降解性高分子的平均分子量优选为约 2,000-800,000, 更优选约 5,000-200,000。例如, 聚乳酸优选具有约 5,000-100,000 的重均分子量, 更优选约 6,000-50,000。聚乳酸可根据任何本身已知的制备方法合成。在乳酸-乙醇酸共聚物中, 乳酸与乙醇酸的组分比例优选为约 100/0-50/50(w/w), 特别是约 90/10-50/50。乳酸-乙醇酸共聚物的重均分子量优选为约 5,000-100,000, 更优选约 10,000-80,000。乳酸-乙醇酸共聚物可根据任何本身已知的制备方法合成。

文中所用的术语"重均分子量"指的是通过凝胶渗透色谱法(GPC)确定的聚苯乙烯等价物的分子量。

30 只要可实现本发明的上述目的, 上文提到的体内降解性高分子可根据式(I)所代表的化合物和要释放的所需药物的药理学活性的强度而改变。例

如体内降解性高分子可以约 0.2-10,000 倍, 优选约 1-1,000 倍, 更优选约 1-100 倍(按重量计)的生理学活性物质的量使用。

用于制备微球型、微型胶囊剂和毫微球制剂的方法的实例包括浸没干燥法(例如 o/w 方法、w/o/w 方法), 相分离方法, 喷雾干燥法, 通过超临界流体的成粒法以及与其相类似的方法。

浸没干燥法(o/w 方法)和喷雾干燥法将在下文中详细描述。

(1)在浸没干燥法(o/w 方法)中, 首先制备体内降解性高分子在有机溶剂中的溶液。将该有机溶剂用于制备优选具有 120°C 或更低沸点的微球型制剂、微型胶囊剂和毫微球制剂。在此可用的有机溶剂的实例包括卤代的烃(例如二氯甲烷、氯仿), 脂肪族酯(例如乙酸乙酯), 醚, 芳香烃和酮(例如丙酮)。这些化合物可以在适当比例的两种或多种的混合物中使用。其中这些有机溶剂, 优选为二氯甲烷和乙腈, 特别优选二氯甲烷。体内降解性高分子在有机溶液中的浓度取决于体内降解性高分子的分子量、有机溶剂的种类等, 但通常预定为约 0.01-80%(v/w), 优选约 0.1-70%(v/w), 更优选约 1-60%(v/w)。

然后将式(I)所代表的化合物加入并溶解于由此获得的体内降解性高分子在有机溶剂中的溶液中, 任选地与其它药物制剂相结合。任选地与其它药物制剂相结合的式(I)所代表的化合物的加入量取决于所要加入的药物制剂的种类、药物制剂在骨发生中的作用、作用的持续时间等, 但通常为约 0.001%-90%(w/w), 优选为约 0.01%-80%(w/w), 更优选约 0.3-30%(w/w), 其是根据体内降解性高分子在有机溶剂中的溶液浓度计算得到的。

随后, 将由此制备得到的有机溶液加入到水相中, 然后将其通过搅拌器、乳化器等进行处理形成 o/w 乳剂。在该处理过程中水相的体积预先确定为约 1-10,000 倍, 优选约 2-5,000 倍, 特别优选约 5-2,000 倍的油相。可将乳化剂加入到为分散介质的水相中。对于该乳化剂, 通常使用能形成稳定的 o/w 乳剂的任何物质。在此可用的乳化剂的实例包括阴离子表面活性剂, 非离子型表面活性剂, 聚氧乙烯蓖麻油衍生物, 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇, 羧甲基纤维素, lecithine 和明胶。这些化合物可以适当的结合使用。在分散水相中的乳化剂的浓度优选为约 0.001%-20%(w/w), 更优选为约 0.01%-10%(w/w), 特别优选为约 0.05%-5%(w/w)。

为油相的溶剂的蒸发可以通过任何常用的方法实现。具体地讲, 溶剂的蒸发可在常压或逐步降压下通过搅拌器、磁搅拌器等搅拌来实现, 或在

使用旋转蒸发仪调节压力的过程中实现。然后将如此获得的微球型制剂通过离心分离或过滤进行分离。将该微球型制剂用表面活性剂溶液、醇等洗数次直到除去游离的式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合),并将其表面的乳化剂再次分散于含有载体(例如甘露醇、山梨醇、乳糖)的蒸馏水或分散剂中,并然后进行冷冻干燥。在上述 o/w 方法中,该微球型制剂可通过下列方法制备得到,该方法包括将式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)分散于体内降解性高分子在有机溶剂中的溶剂中,即 s/o/w 方法。

(2)为了通过喷雾干燥法制备微球型制剂,将含有溶解于其中的体内降解性高分子和式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)的有机溶剂或乳剂通过喷口喷雾到喷雾干燥器(喷雾干燥器)的干燥室中,使得在相当短的时间里,雾化的液滴中的有机溶剂或水蒸发制备得到微球型制剂。在此可用的喷口的实例包括两个液体喷口、压力喷口和旋转排出。为了抑止微球聚集的目的,与喷雾 o/w 乳剂的同时喷雾聚集抑制剂(例如甘露醇、乳糖、明胶)的有机溶剂或水溶液是必需的。然后将由此制备的微球型制剂放置在减压、任选在加热条件下以从其中除去水和溶剂。

薄膜制剂的实例包括通过下述方法获得的膜类材料,将上述体内降解性高分子和式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)溶解于有机溶剂中,并然后将溶液蒸发至干,以及通过下述方法获得的凝胶化的物质,通过将上述体内降解性高分子和式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)溶解于适当的溶剂中,并然后将制粒剂(例如纤维素、聚碳酸酯)加入到溶液中。

本发明的微球、微囊和毫微球可以其本身的型状使用。或者,可将球形、棒状、针状、颗粒状、膜状或乳状的药物组合物作为起始物进行加工得到不同型状的制剂。

此外,此制剂可用作局部的胃肠外给药(例如将注射剂,固体制剂如包埋剂,片剂和粉剂,液体制剂如混悬剂,软膏剂等给药于肌内,皮下,机体或关节位置)。例如,为了由微球型制剂制备注射剂,将微球型制剂与分散剂、防腐剂、等渗剂、缓冲液、pH 调节剂等悬浮来制备含水悬浮液作为注射剂用的实用制剂。或者,可将微球型制剂分散于任选在与磷脂如 lecithine 或与中链脂肪酸甘油三酯(例如 Myglol-812)的混合物中的植物油中,制备

得到作为注射剂的油类悬浮液，其可在实际中使用。

微球型制剂的粒径可以是任意的，若制剂用作注射剂用的悬浮液时只要它满足所需的分散性并可穿过注射器。例如，微球型制剂的平均粒径为约 0.1-300 μm ，优选约 1-150 μm ，更优选为约 2-100 μm 。本发明的药物组合物优选为如上所述的悬浮液的形式。本发明的药物组合物还优选颗粒形式。这是因为当药物组合物通过使用注射器通常为皮下或肌内注射给药时，对患者可产生较小的疼痛。特别优选本发明的药物组合物为注射剂的形式。用于使微球型制剂无菌的方法的实例包括全部步骤都为无菌的方法，包含有用 γ 射线灭菌的方法，以及包含有加入防腐剂的方法。然而，本发明并不局限于这些方法。

本发明的药物组合物可用于治疗骨量减少的骨病，因为尽管根据体内降解性高分子的种类和加入量，式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)通常可逐渐释放 1 周至 3 个月。其中这些骨疾病的治疗、骨折的治疗通常需要固定并用石膏绷带包扎患部，并且对于药物制剂的给药只进行一次而不是经常。因此，需要这种给药的药物制剂不断地加速治疗。因此，本发明的药物组合物特别适用于该治疗。

本发明的药物组合物的剂量根据式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)的种类、含量和形式，药物制剂的释放持续时间，给药的动物等确定，但可以是有效量的式(I)所代表的化合物(任选地与其它药物制剂相结合)。当以微球型制剂的形式用于骨折给药时，例如，成人一次剂量(体重：50 kg)为约 0.001 mg 至 500 mg，优选约 0.01 mg 至 50 mg，其是根据有效成分计算得到的。本发明的药物组合物可以上述量给药 1 周至 3 个月一次。

25 本发明优选的实施方式

本发明是基于下面的参考实施例和实施例详细描述，然而，本发明并不局限于此。

括弧中的溶剂表示展开或洗脱溶剂，并且所用溶剂的比例是按色谱分离或 TLC 中的体积计的。

30 NMR 中的括弧中的溶剂表示用于测定的溶剂。

HPLC 是在测量条件 F 下进行的。

THP 是四氢吡喃-2-基, 并且 Boc 是叔丁氧基羰基。

当化合物包括两个非对映异构体时, "较大的极性"代表具有较小 Rf 值的化合物, 并且"较小的极性"代表具有较大 Rf 值的化合物。

实施例 1-10 中的化合物的名称是根据 IUPAC 命名系统或通俗命名系统命名的。实施例 11-22 中的化合物的名称是使用 ACD/Name Pro ver. 6.0 或根据 IUPAC 命名系统或通俗命名系统命名的。

参考实施例 1

S-(2,2-二乙氧基乙基)硫代乙酸酯(ethanethioate)

10 在氩气下, 将 2-溴乙醛二乙基缩醛(7.29g)和硫代乙酸钾(4.23g)在二甲基甲酰胺(20mL)中混合, 并将混合物在 50°C 下搅拌 5 小时。冷却后, 将水加入到反应溶液中, 将其通过乙酸乙酯-己烷混合溶剂萃取。将有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到具有下列物理数据的标题化合物(7.10g)。

15 TLC: Rf 0.56 (正己烷: 乙酸乙酯=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 4.43 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.67-3.43 (m, 4H), 3.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考实施例 2

20 2-(2,2-二乙氧基乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

在冰浴中, 向参考例 1 中制备的化合物(1.76g)、2-溴噻唑-4-羧酸乙酯(1.80g)和三丁基磷(0.19mL)的乙醇(10mL)溶液中加入碳酸钾(1.57g), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中, 将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到标题化合物。将
25 所得的化合物不需要纯化用于下步反应。

TLC: Rf 0.40 (甲苯: 乙酸乙酯=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.54 (m, 4H), 3.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

30

参考实施例 3

2-(甲酰基甲硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

将参考例 2 中制备的化合物溶于乙醇(15mL)中,并向其中加入 2N 盐酸(5.7mL)。将混合物在 60°C 搅拌 3 小时。冷却后,将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩。
5 将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到具有下列物理数据的标题化合物(714mg)。

TLC: Rf 0.20 (正己烷:乙酸乙酯=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.72 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

10

参考实施例 4

(1S)-1-(1-乙基环丁基)-3-(1-苯基-1H-四唑-5-基硫代)丙-1-醇

向(1S)-1-(1-乙基环丁基)-丙烷-1, 3-二醇(8.90g)的甲苯(110mL)溶液中加入四丁基铵氯化物(1.56g)和 2N 氢氧化钠水溶液(170mL)。在大约 25°C 的内
15 温下,将甲苯磺酰氯(11.3g)加入到反应溶液中,将其在 25°C 搅拌 1 小时。将 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇(11.0g)加入到反应溶液中,将其在 60°C 搅拌 1 小时。冷却后,将水加入到反应溶液中,将其分离。将水层用叔丁基甲酯萃取。将混合的有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到具有下列物理数据的标题化合物(17.9g)。

20 TLC: Rf 0.67 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

参考实施例 5

(1S)-1-(1-乙基环丁基)-3-(1-苯基-1H-四唑-5-基磺酰基)丙-1-醇

在室温下,将参考例 4 中制备的化合物(17.9g)的甲醇(225mL)溶液加入
25 到过一硫酸钾(OXONE: 商标)(52.0g)的水(225mL)溶液中,并将混合物在 60°C 搅拌 8 小时。冷却后,将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到具有下列物理数据的标题化合物(19.7g)。

TLC: Rf 0.78 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

30

参考实施例 6

(1S)-1-(1-乙基环丁基)-3-(1-苯基-1H-四唑-5-基磺酰基)-1-(四氢吡喃-2-基氧基)丙烷

在氩气下，在冰浴中，向参考例 5 中制备的化合物(19.7g)和 2, 3-二氢-2H-吡喃(5.68g)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(54mg)，并将混合物在 0°C-10°C 下搅拌 2 小时。将三乙胺(1mL)加入到反应溶液中，将其浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=9:1→4:1)纯化，得到具有下列物理数据的标题化合物(15.3g)。

TLC: Rf 0.50 and 0.45 (正己烷:乙酸乙酯=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.80-7.50 (m, 5H), 4.65 (m, 0.3H), 4.44 (m, 0.7H), 4.05-3.40 (m, 5H), 2.30-1.35 (m, 16H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

参考实施例 7

(4R)-4-甲酰基-4-叔丁氧基羰基氨基丁酸乙酯

在氩气下，在冰浴中，向(4R)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-羟基戊酸乙酯(1.62g)和二异丙基乙胺(6.5ml)的二甲基亚砜-乙酸乙酯(1:1, 40mL)的混合溶液中加入三氧化硫吡啶络合物(2.96g)，并将混合物在冰浴中搅拌 1 小时。将反应溶液倒入到冰水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 0.5N 盐酸、水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(1.65g)。

TLC: Rf 0.25 (正己烷:乙酸乙酯=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 9.60 (s, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.27 (br, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60-2.20 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

参考实施例 8

(4R,5E,8S)-4-叔丁氧基羰基氨基-8-(1-乙基环丁基)-8-(四氢吡喃-2-基氧基)辛-5-烯酸乙酯

在-78°C 下，在氩气下，将 0.5M 双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾的甲苯(18.6ml)溶液滴加到参考例 6 中制备的化合物(4.31g)的无水 1,2-二甲氧基乙烷(30ml)溶液中，并将混合物在相同温度下搅拌 1 小时。将参考例 7 中制备的化合物(1.65g)的 1, 2-二甲氧基乙烷(10ml)溶液滴加到反应混合物中，使其恢复到 0°C 2 小时。将饱和的碳酸氢钠水溶液加入到反应溶液中，将其用

乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=9:1→4:1)纯化，得到具有下列物理数据的标题化合物(1.20g)。

TLC: Rf 0.50 (正己烷:乙酸乙酯=4:1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 5.85-5.55 (m, 1H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.20-3.85 (m, 5H), 3.65-3.40 (m, 2H), 2.45-1.40 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)。

参考实施例 9

- 10 (4R,5E,8S)-4-氨基-8-(1-乙基环丁基)-8-羟基辛-5-烯酸乙酯盐酸化物

向参考例 8 中制备的化合物(172mg)的乙醇(2ml)溶液中加入 4N 盐酸二噁烷溶液(0.5ml)，将混合物于室温下搅拌 8 小时。浓缩反应溶液，得到标题化合物(120mg)。

TLC: Rf 0.20(氯仿:甲醇=9:1)。

15

实施例 1

(13E,16α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五降-5-硫代-8-氮杂前列腺-13-烯

- 20 在氩气下，将参考例 9 中制备的化合物(120mg)和参考例 3 中制备的化合物(102mg)的四氢呋喃(2mL)溶液在室温搅拌 30 分钟。向此溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(116mg)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中，将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯)纯化，得到具有下列物理数据的本发明的化合物(93mg)。

- 25 TLC: Rf 0.29 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.56-3.35 (m, 4H), 2.50-1.55 (m, 13H), 1.40 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz 3H)。

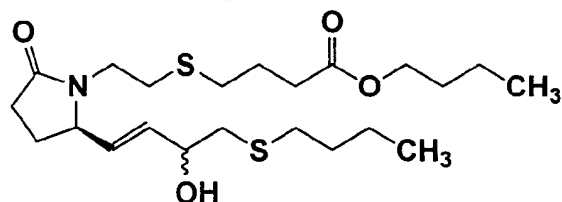
30

实施例 1(1)至 1(16)

通过与实施例 1 所述的相同方法, 使用参考例 3 中制备的化合物或相应的醛衍生物和参考例 9 中制备的化合物或相应的胺衍生物, 获得本发明的下列化合物。

5 实施例 1(1)

(13E)-20-甲基-15-羟基-9-氧代-5,17-二硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸丁酯



较大的极性

TLC: R_f 0.40 (乙酸乙酯);

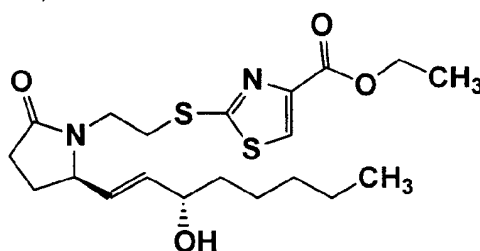
10 NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.80-2.20 (m, 13H), 1.97-1.70 (m, 3H), 1.67-1.32 (m, 8H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

尽管 15-位上的构型没有确定, 但该化合物是单一异构体。

15

实施例 1(2)

(13E,15α)-15-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯



20 TLC: R_f 0.51 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 3H), 2.50-2.10 (m, 3H), 1.95 (bs, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.66-1.20 (m, 11H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

25

实施例 1(3)

(13E,15 α)-20,20-桥亚乙基(ethano)-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸丁酯

TLC: R_f 0.49 (乙酸乙酯);

5 NMR (CDCl₃): δ 5.74 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.9, 8.4 Hz, 1H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.73-2.20 (m, 9H), 1.98-1.18 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H)。

实施例 1(4)

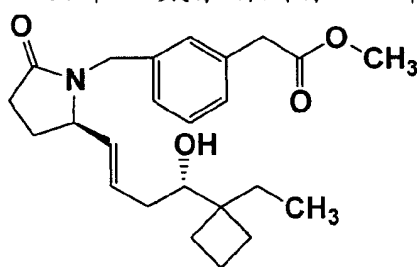
10 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基(propano)-16-羟基-9-氧代-20-去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸乙酯

TLC: R_f 0.42 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 5.77 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 23H), 2.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(5)

20 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-2,7-(1,3-间亚苯基(interphenylene))-3,4,5,6,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯



TLC: R_f 0.54 (氯仿:甲醇=9:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.22 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.70 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.52 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.35 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(6)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(1,3-间亚苯基)-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸乙酯

TLC: R_f 0.38(乙酸乙酯);

5 NMR (CDCl₃): δ 7.86 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 5.72 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.50-2.07 (m, 4H), 2.05-1.23 (m, 16H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10 实施例 1(7)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(2,5-间亚噻吩基(interthienylene))-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: R_f 0.32 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.10-1.37 (m, 13H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 1(8)

20 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,6-(1,4-间亚苯基)-2,3,4,5,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: R_f 0.27 (乙酸乙酯)。

实施例 1(9)

25 (13E)-17,17-桥亚丙基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.29 (正己烷:乙酸乙酯=1:2);

30 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.68 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.04-1.48 (m, 8H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.05 (s, 3H)。

实施例 1(10)

(16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

5 TLC: R_f 0.25 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 8.01 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56-3.30 (m, 4H), 2.46-2.09 (m, 3H), 2.02-1.20 (m, 16H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10 实施例 1(11)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(1,4-间亚苯基)-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: R_f 0.29 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.45 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 1(12)

20 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.14 (乙酸乙酯);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.04 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.50-1.55 (m, 17H), 1.43 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 1(13)

30 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5,8-二氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.49 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.37 (s, 1H), 6.07 (br, 1H), 5.81 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.66-3.40 (m, 5H), 2.50-1.60 (m, 14H), 1.44 (m, 1H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

实施例 1(14)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.30 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

10 NMR: δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.16 (m, 5H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

实施例 1(15)

(13E)-17,17-桥亚丙基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.32 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

20 NMR(CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.69 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 8H), 1.47-1.32 (m, 8H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

实施例 1(16)

(13E)-14-(3,5-二氯苯基)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

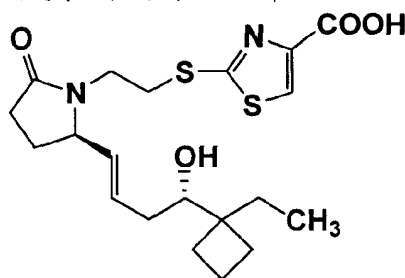
TLC: R_f 0.27 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

30 NMR(CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H), 7.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 15.9, 1H), 6.04 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.56-3.28 (m, 3H), 2.55-2.14 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, J =

7.2 Hz, 3H)。

实施例 2

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-5-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯



向实施例 1 中制备的化合物(93mg)的乙醇(2mL)的溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液(0.5mL)，并将混合物于室温下搅拌 2 小时。将反应溶液用盐酸中和，并然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1)纯化，得到具有下列物理数据的本发明的化合物(78mg)。

TLC: R_f 0.25 (氯仿:甲醇=4:1);

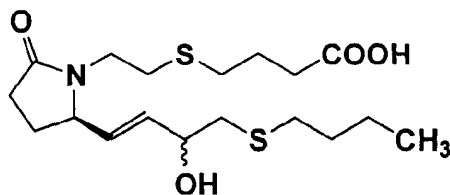
NMR (CDCl₃): δ 8.08 (brs, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00-2.50 (br, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 12H), 1.44 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 2(1)至 2(16)

通过与实施例 2 所述的相同方法，使用实施例 1(1)至 1(16)中制备的化合物代替实施例 1 中制备的化合物，获得本发明的下列化合物。

实施例 2(1)

(13E)-20-甲基-15-羟基-9-氧代-5,17-二硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸



较大的极性

TLC: R_f 0.37 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 5.75 (dd, J = 15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.23-2.20 (m, 16H), 1.99-1.70 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

尽管 15-位上的构型未确定，但该化合物是单一异构体。

5

实施例 2(2)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.30 (氯仿:甲醇=9:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30-3.77 (m, 5H), 3.60-3.29 (m, 3H), 2.58-2.20 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 2(3)

15 (15 α ,13E)-20,20-桥亚乙基-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.37 (氯仿:甲醇=9:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.1, 1.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.30-2.78 (m, 2H), 2.75-2.20 (m, 10H), 1.98-1.67 (m, 3H), 1.62-1.10 (m, 8H), 0.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), -0.02 (m, 2H)。

实施例 2(4)

25 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-20-去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.38 (氯仿:甲醇=9:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 5.79 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.00-3.00 (br, 2H), 3.58 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.50-1.20 (m, 24H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 2(5)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-2,7-(1,3-间亚苯基)-3,4,5,6,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.32 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 5.71 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.50-3.00 (br, 2H), 3.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 2.55-1.50 (m, 13H), 1.44 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10 实施例 2(6)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(1,3-间亚苯基)-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.48 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.93 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.12 (m, 4H), 2.08-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.8 Hz, 3H).

实施例 2(7)

20 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(2,5-间亚噻吩基)-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.19 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.65 (bs, 1H), 5.36 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55-2.18 (m, 4H), 2.11-1.58 (m, 12H), 1.41 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 2(8)

30 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,6-(1,4-间亚苯基)-2,3,4,5,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.28 (乙酸乙酯:乙酸=100:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (ddd, J = 15.3, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.50-1.58 (m, 13H), 1.45 (m, 1H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

5

实施例 2(9)

(13E)-17,17-桥亚丙基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.40-3.20 (m, 2H), 2.53-2.15 (m, 3H), 2.09-1.53 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H)。

实施例 2(10)

15 (16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.28 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 5.00-4.00 (br, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.75-3.20 (m, 5H), 2.50-1.20 (m, 18H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

实施例 2(11)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-9-氧代-1,5-(1,4-间亚苯基)-2,3,4,20-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.24 (乙酸乙酯:乙酸=100:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00-4.00 (br, 2H), 5.71 (dt, J = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.43 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

实施例 2(12)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代

-1,2,3,4,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.47 (氯仿:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.13 (s, 1H), 5.81 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 5.50-4.00 (br, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H),
 5 3.56 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.50-1.60 (m, 15H), 1.45 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 2(13)

(13E,16α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代

10 -1,2,3,4,20-五去甲-5,8-二氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.49 (氯仿:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 11.78 (br, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.03 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H),
 5.29 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 5H), 2.50-1.55 (m, 15H), 1.42 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

15

实施例 2(14)

(13E)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.37 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

25 实施例 2(15)

(13E)-17,17-桥亚丙基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.37 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

30 NMR(CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.74 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.54-2.16 (m, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.52-1.40 (m, 4H),

0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 2(16)

(13E)-14-(3,5-二氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
5 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.33 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.27 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.8 Hz,
2H), 6.49 (d, J = 15.6, 1H), 6.07 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (m,
1H), 3.49 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 2H), 2.62-2.43 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m,
10 1H)。

参考实施例 10

2-(2-氨基乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯盐酸酸

向 2-溴噻唑-4-羧酸乙酯(3.00g)的乙醇(15mL)的溶液中加入三丁基膦
15 (25mg)和半胱胺(1.2g), 并将混合物于室温下搅拌 16 小时。此外, 将半胱胺
(1.0g)加入其中, 并将混合物于 50°C 搅拌 5 小时。冷却至室温后, 将反应
溶液用饱和的碳酸氢钠水溶液中和, 并用氯仿萃取。将有机层用盐水洗,
经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释, 并向其中加
入 4N 盐酸-乙酸乙酯溶液。将沉淀的固体过滤收集, 得到具有下列物理数
20 据的标题化合物(2.28g)。

TLC: Rf 0.20 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CD₃OD): δ 8.33 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz,
2H), 3.37 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25 参考实施例 11

3-(4-叔丁基苯甲酰基)丙酸乙酯

在冰浴中, 向叔丁基苯(2.00g)的 1,2-二氯乙烷(30mL)溶液中加入氯化铝
(2.2g)。将乙基琥珀酰氯(2.3mL)滴加到混合物中, 将其在室温下搅拌 23 小
时。将反应溶液倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 1N 盐酸、水和
30 盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙
酯=9:1→5:1)纯化, 得到具有下列物理数据的标题化合物(629mg)。

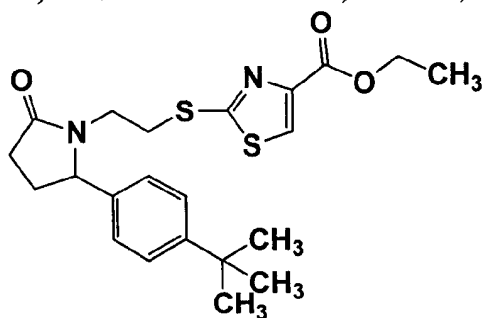
TLC: Rf 0.65 (正己烷:乙酸乙酯=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

实施例 3

2-(2-(2-(4-叔丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯



在氩气下,向参考例 10 中制备的化合物(270mg)的乙醇(5mL)溶液中加入碳酸氢钠(84mg),并将混合物搅拌 10 分钟。并然后向其中加入乙酸(0.12mL)和参考例 11 中制备的化合物(262mg),并将混合物于室温下搅拌 15 分钟。将氰基硼氢化钠(125mg)加入到反应溶液中,将其于 70°C 搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1→2:3)纯化,得到具有下列物理数据的本发明的化合物(170mg)。

15

TLC: Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.45-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.33 (m, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H)。

20

实施例 3(1)至 3(13)

通过与实施例 3 所述的相同方法,使用相应的衍生物代替参考例 11 中制备的化合物,获得本发明的下列化合物。

25

实施例 3(1)

2-(2-(2-(4-正丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: Rf 0.64 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (dd, J = 7.5, 5.4 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 3(2)

2-(2-(2-(4-(1-羟基己基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: Rf 0.80 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.65-2.35 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.40-1.15 (m, 4H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 3(3)

2-(2-(2-(4-丙氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: Rf 0.15 (正己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.01 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.80 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 3(4)

2-(2-(2-(1,1'-联苯-4-基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸甲酯

TLC: Rf 0.23 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 4H), 7.49-7.32 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.89 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.98 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.06 (dt, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.64-2.37

(m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 3(5)

2-(2-(2-(4-正己基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

5 TLC: R_f 0.34 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.44-3.29 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.63-2.33 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 9H), 0.93-0.82 (m, 3H)。

10

实施例 3(6)

2-(2-(2-(4-正丙基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: R_f 0.21 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

15 NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 4.79 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.00 (dt, $J = 14.1, 6.6$ Hz, 1H), 2.60-2.35 (m, 5H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 3(7)

20 2-(2-(2-苯基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: R_f 0.15 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

25 NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 4.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.95 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.01 (dt, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.64-2.35 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 3(8)

2-(2-(2-(4-乙基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: R_f 0.17 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

30 NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.07 (m, 4H), 4.79 (dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (dt, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.6, 1.8$

Hz, 2H), 3.01 (dt, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1H), 2.66-2.37 (m, 5H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 3(9)

5 2-(2-(2-(4-正戊基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: $R_f 0.31$ (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.08 (m, 4H), 4.78 (dd, $J = 8.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.6, 2.4$ Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
10 1.37-1.26 (m, 4H), 0.91-0.85 (m, 3H)。

实施例 3(10)

2-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: $R_f 0.33$ (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

15 NMR($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 4H), 4.82-4.75 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.3, 2.1$ Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.62-2.32 (m, 6H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 3(11)

20 2-(2-(2-(4-正辛基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: $R_f 0.25$ (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

NMR($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.41 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.3, 2.4$ Hz, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.63-2.35 (m, 5H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H),
25 1.35-1.23 (m, 10H), 0.92-0.85 (m, 3H)。

实施例 3(12)

2-(2-(2-(4-正庚基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: $R_f 0.32$ (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

30 NMR($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.19-7.05 (m, 4H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.37 (dt, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 2H), 3.06-2.95 (m,

1H), 2.63-2.34 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.21 (m, 8H), 0.95-0.82 (m, 3H)。

实施例 3(13)

5 2-(2-(2-(3-正己基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯

TLC: R_f 0.32 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

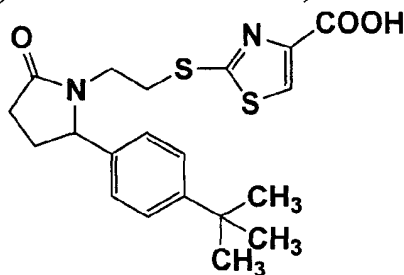
NMR($CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.38 (dt, $J = 6.6, 1.2$ Hz, 2H), 3.07-2.97 (m, 1H), 2.62-2.36 (m, 5H),
10 1.97-1.85 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

实施例 4 至 4(13)

通过与实施例 2 所述的相同方法, 使用实施例 3 至 3(13)中制备的化合物代替实施例 1 中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

实施例 4

2-(2-(2-(4-叔丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸



20 TLC: R_f 0.29 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.68 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

25 实施例 4(1)

2-(2-(2-(4-正丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.25 (氯仿:甲醇:乙酸=200:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 7.8, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5 实施例 4(2)

2-(2-(2-(4-(1-羟基己基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.51 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.77-4.63 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.35-3.07 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 3H),
10 2.02-1.58 (m, 3H), 1.55-1.17 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 4(3)

2-(2-(2-(4-丙氧基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 7.5, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H),
15 3.32-3.05 (m, 3H), 2.69-2.38 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20 实施例 4(4)

2-(2-(2-(1,1'-联苯-4-基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.31 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H),
25 7.40-7.27 (m, 3H), 4.76 (dd, J = 7.8, 5.7 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 3H), 2.76-2.43 (m, 3H), 2.00 (m, 1H)。

实施例 4(5)

2-(2-(2-(4-正己基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.26 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H),
30 4.00-3.85 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.71-2.40 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H),

1.67-1.54 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H)。

实施例 4(6)

2-(2-(2-(4-正丙基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

5 TLC: Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 4H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.44-3.09 (m, 3H), 2.70-2.40 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10 实施例 4(7)

2-(2-(2-苯基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.21 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.34-3.10 (m, 3H), 2.71-2.42 (m, 3H),
15 2.02-1.90 (m, 1H)。

实施例 4(8)

2-(2-(2-(4-乙基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.17 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.71-2.41 (m, 5H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 4(9)

25 2-(2-(2-(4-正戊基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.23 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.84 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.74-4.67 (m, 1H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.35-3.12 (m, 3H), 2.69-2.40 (m, 5H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), 0.93-0.85 (m, 3H)。

30

实施例 4(10)

2-(2-(2-(4-甲基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.17 (二氯乙烷:甲醇=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.30-3.03 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H)。

实施例 4(11)

2-(2-(2-(4-正辛基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.32 (二氯乙烷:甲醇=5:1);

10 NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 4H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.31-3.08 (m, 3H), 2.67-2.40 (m, 5H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.39-1.16 (m, 10H), 0.96-0.82 (m, 3H)。

实施例 4(12)

15 2-(2-(2-(4-正庚基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.16 (二氯乙烷:甲醇=5:1);

NMR(CDCl₃): δ 9.22 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23-7.09 (m, 4H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 3H), 2.69-2.39 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.39-1.20 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 3H)。

20

实施例 4(13)

2-(2-(2-(3-正己基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.32 (二氯乙烷:甲醇=5:1);

25 NMR(CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.30-3.07 (m, 3H), 2.69-2.41 (m, 5H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.37-1.22 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 3H)。

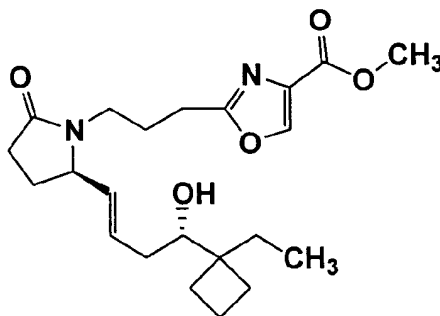
实施例 5(1)至 5(45)

30 通过与实施例 1 所述的相同方法, 使用参考例 3 中制备的化合物或相应的醛衍生物, 以及参考例 9 中制备的化合物或相应的胺衍生物, 获得本

发明的下列化合物。

实施例 5(1)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-甲氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-5-1,2,3,4,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯



TLC: R_f 0.07 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 8.14 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.49-2.14 (m, 4H), 2.10-1.52 (m, 11H), 1.44 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

实施例 5(2)

5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-14,15-(1,4-间亚苯基)-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.19 (乙酸乙酯:正己烷=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.89-2.41 (m, 8H), 1.84-1.48 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 9H), 0.92-0.81 (m, 3H)。

20

实施例 5(3)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.29 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 5.65 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9

Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.30 (dt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

5 实施例 5(4)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.30 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1H), 5.65 (dt, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.29 (dt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

15 实施例 5(5)

(2E,13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-3,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-4,5,20-三去甲-8-氮杂前列腺-2,13-二烯酸乙酯

TLC: R_f 0.30(乙酸乙酯);

NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.67 (dt, $J = 15.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 15.4, 8.7$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.50-1.40 (m, 15H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

25 实施例 5(6)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-1,7-(2,5-间亚噻吩基)-9-氧代-2,3,4,5,6,20-六去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: R_f 0.58(氯仿:甲醇=9:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H), 1.73 (m, 11 H), 2.35 (m, 4 H), 3.55 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.20 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 4.92 (d, $J = 15.4$ Hz, 1 H), 5.37 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1 H), 5.78 (dt, $J = 15.0, 7.2$ Hz, 1 H),

6.93 (m, 1 H), 7.64 (m, 1 H)。

实施例 5(7)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂
5 前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.36 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J =
15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.9
Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.5, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H),
10 2.03-1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.17 (m, 8H), 0.87
(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5(8)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-20-甲基-1,2,3,4-四去甲-5-硫
15 杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.37 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.66 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J =
15.0, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.8, 6.9
Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.29 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 2.46-2.12 (m, 3H),
20 2.03-1.93 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 10H),
0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5(9)

(13E,15α)-15-羟基-1,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5-四去甲-8-氮杂前
25 列腺-13-烯酸甲酯

TLC: Rf 0.18 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 3 H) 1.49 (m, 9 H) 2.12 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H)
2.87 (m, 2 H) 3.12 (m, 1 H) 3.79 (m, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.11 (m, 1 H) 5.38 (dd,
J=15.38, 8.52 Hz, 1 H) 5.58 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=7.69 Hz, 2 H)
30 7.96 (d, J=7.97 Hz, 2 H)。

实施例 5(10)

(13E,15 α)-15-羟基-1,5-(2,5-间亚噻吩基)-9-氧代-2,3,4-三去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: Rf 0.26 (乙酸乙酯);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.89 (t, J=6.59 Hz, 3 H) 1.40 (m, 9 H) 1.80 (m, 3 H) 2.31 (m, 2 H) 2.83 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.98 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.08 (m, 3 H) 5.48 (dd, J=15.38, 8.79 Hz, 1 H) 5.68 (dd, J=15.38, 6.32 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=3.85 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=3.85 Hz, 1 H)。

10 实施例 5(11)

(13E,15 α)-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸乙酯

TLC: Rf 0.30 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 3 H) 1.41 (m, 8 H) 1.81 (m, 4 H) 2.32 (m, 5 H) 2.63 (m, 4 H) 3.11 (m, 1 H) 3.67 (m, 1 H) 4.13 (m, 4 H) 5.53 (dd, J=15.38, 8.24
15 Hz, 1 H) 5.74 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H)。

实施例 5(12)

(13E)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9,15-二氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

20 TLC: Rf 0.38 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.52-4.35 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47-2.22 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.42-1.23 (m, 5H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

25

实施例 5(13)

5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.35 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

30 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.54-3.31 (m, 3H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H),

1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 11H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 5(14)

(13E,15 α)-20-乙基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-
5 四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.40 (乙酸乙酯);

NMR ($CDCl_3$): δ 0.88 (m, 3 H) 0.97 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.45
(m, 4 H) 1.76 (m, 3 H) 1.95 (d, $J=4.40$ Hz, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.41 (m, 3 H) 3.76
(m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 5.55 (m, 1 H) 5.79 (m, 1 H)
10 7.99 (d, $J=3.02$ Hz, 1 H)。

实施例 5(15)

(13E,15 α)-20-甲基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-
四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

15 TLC: R_f 0.32 (乙酸乙酯);

NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 5.79 (dd, $J = 15.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (ddd, J
 $= 15.3, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04
(m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m,
1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 8H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz,
20 3H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

实施例 5(16)

(13E,15 α)-20-正丙基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-
-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

25 TLC: R_f 0.32 (乙酸乙酯);

NMR ($CDCl_3$): δ 7.99 (s, 1H), 5.78 (dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.54 (ddd, J
 $= 15.6, 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.14-4.04
(m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.45-2.15 (m, 3H), 1.95-1.90 (m,
1H), 1.80-1.65 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 12H), 0.97 (t, $J = 7.2$
30 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 3H)。

实施例 5(17)

(13Z)-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.59 (dt, J = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 10.5, 9.9 Hz, 1H), 4.53 (dt, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (dt, J = 14.1, 6.3 Hz, 1H), 2.45-1.93 (m, 5H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.16 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

实施例 5(18)

(13Z)-16-氧杂-17,17-二甲基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.76 (dt, J = 11.1, 6.3 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 11.1, 9.9 Hz, 1H), 4.64 (dt, J = 9.9, 6.6 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.13 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (s, 9H).

20

实施例 5(19)

(13E)-16-氧杂-17,17-二甲基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

- 25 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2, Hz, 2H), 4.20 (dt, J = 5.1, 8.1 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 3H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.31 (dt, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 2.48-2.12 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H).

30

实施例 5(20)

(13E,15 α)-19-苯基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代

-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.27 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.51 (m, 11 H) 2.00 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.29 (m, 3 H) 2.58 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.37 (m, 3 H) 3.76 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.31 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1 H) 7.21 (m, 5 H) 7.98 (s, 1 H)。

实施例 5(21)

(13E,15 α)-20-苄基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.29 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.52 (m, 13 H) 1.97 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 3.40 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.54 (ddd, J=15.38, 8.52, 1.10 Hz, 1 H) 5.79 (dd, J=15.38, 5.49 Hz, 1 H) 7.22 (m, 5 H) 7.95 (s, 1 H)。

实施例 5(22)

(13E,15 α)-20-苄基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.29 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 1.52 (m, 15 H) 1.96 (d, J=4.67 Hz, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.59 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.39 (m, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.66, 8.79, 1.10 Hz, 1 H) 5.78 (dd, J=15.66, 5.77 Hz, 1 H) 7.23 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

实施例 5(23)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-1,6-(1,3-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸甲酯

TLC: Rf 0.29(乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.43 (m, 1 H), 2.00 (m, 14 H), 2.80 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.57 (dd, J=9.7, 2.3 Hz, 1 H), 3.76

(m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.91 (m, 3 H), 5.26 (dd, $J=15.2, 8.9$ Hz, 1 H), 5.79 (dt, $J=15.2, 7.2$ Hz, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.89 (m, 2 H)。

实施例 5(24)

5 (15 α)-15-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.20 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.89 (t, $J=6.59$ Hz, 3 H) 1.48 (m, 15 H) 1.97 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.36 (m, 2 H) 2.53 (d, $J=5.22$ Hz, 1 H) 3.60 (m, 6 H) 4.38 (q, $J=7.14$ Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)。

实施例 5(25)

(15 α)-15-羟基-1,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷酸甲酯

15 TLC: Rf 0.20 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.90 (t, $J=6.59$ Hz, 3 H) 1.47 (m, 13 H) 2.04 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.87 (m, 2 H) 3.06 (m, 1 H) 3.40 (m, 1 H) 3.57 (m, 1 H) 3.86 (m, 4 H) 7.30 (d, $J=8.52$ Hz, 2 H) 7.97 (d, $J=8.52$ Hz, 2 H)。

20 实施例 5(26)

(13E)-17,17-二甲基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.30 (dt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.86 (s, 9H)。

30 实施例 5(27)

(13E)-17,17-二甲基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去

甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.47-2.08 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.86-0.71 (m, 9H).

实施例 5(28)

10 (13E,15 α)-19-苯基-15-羟基-9-氧代-20-去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯
酸丁酯

TLC: Rf 0.33 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.32-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 15.3, 9.0, 0.6 Hz, 1H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 14H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 5(29)(13E,15 α)-20-苯基-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸丁酯

20 TLC: Rf 0.33 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.45-2.15 (m, 5H), 1.95-1.30 (m, 16H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

25

实施例 5(30)(13E,15 α)-20-苄基-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸丁酯

TLC: Rf 0.33 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.22 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.05 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 11H), 1.95-1.20 (m, 18H), 0.93 (t, J =

7.5 Hz, 3H)。

实施例 5(31)

14-氧杂-14-苯基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代
5 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.45 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 3.64-3.32 (m, 3H), 2.58 (m, 10 1H), 2.37 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5(32)

14-氧杂-14-(3,5-二氯苯基)-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代
15 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.53 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 7.97 (s, 1H), 6.93 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.69 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 20 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5(33)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-6-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基磺酰
25 基)-9-氧代-1,2,3,4,5,20-六去甲-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.33 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.42 (m, 1 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.84 (m, 10 H), 2.29 (m, 4 H), 3.75 (m, 5 H), 4.22 (m, 1 H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 5.39 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 1 H), 5.93 (d t, J = 15.1, 7.2 Hz, 1 H), 8.47 30 (s, 1 H)。

实施例 5(34)

14-氧杂-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.47 (乙酸乙酯);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.58 (m, 7H), 1.69-1.89 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 3.37-3.60 (m, 6H), 3.63 (dd, J = 10.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H)。

10 实施例 5(35)

17,17-桥亚丙基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9,16-二氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.41 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.74 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.56 (m, 1 H), 1.65-2.00 (m, 9 H), 2.10-2.55 (m, 8 H), 3.35-3.55 (m, 3 H), 3.72 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H)。

实施例 5(36)

20 (13E)-17-氧杂-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.16 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.70 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.50-3.27 (m, 7H), 2.47-2.12 (m, 5H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 5(37)

(13E)-16-氧杂-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

30 TLC: Rf 0.17 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 5.79 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.53 (ddt, J =

15.3, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 5.1$, 1.8 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.40- 3.24 (m, 3H), 2.49-2.14 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

5

实施例 5(38)

13-(N-(苄基磺酰基)氨基)-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-十一去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.32 (乙酸乙酯);

10 NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.10 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 3.02 (m, 1 H) 3.16 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.28 (m, 4 H) 5.67 (t, $J=6.50$ Hz, 1 H) 7.30 (m, 3 H) 7.42 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

15 实施例 5(39)

(13E)-19-苄基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.41 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

20 NMR ($CDCl_3$): δ 8.01 (s, 1H), 5.64 (dt, $J = 15.6$, 6.6 Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 15.6$, 8.7 Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.46-2.11 (m, 3H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.22 (m, 4H)。

25 实施例 5(40)

5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9,13-二氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8,14-二氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.19 (乙酸乙酯);

30 NMR ($CDCl_3$): δ 8.02 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.45-4.34 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.74 (dt, $J = 16.2$, 7.8 Hz, 1H), 2.39-2.10 (m, 3H), 1.48-1.34 (m, 5H), 1.31-1.10 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 6.9$ Hz,

3H)。

实施例 5(41)

(13E)-16-羟基-5-(4-乙氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.28(乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.91 (m, 3 H), 1.36 (m, 7 H), 1.74 (m, 1 H), 2.25 (m, 5 H), 3.58 (m, 6 H), 4.18 (m, 1 H), 4.39 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 5.37 (m, 1 H), 5.80 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H)。

10

实施例 5(42)

13-(N-甲基-N-(苄基磺酰基)氨基)-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-十一去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.55 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, $J=7.28$ Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.03 (m, 2 H) 2.25 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 2.95 (dd, $J=13.87, 8.10$ Hz, 1 H) 3.20 (dd, $J=14.01, 4.12$ Hz, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.42 (m, 2 H) 3.82 (m, 2 H) 4.30 (m, 4 H) 7.38 (m, 5 H) 8.01 (s, 1 H)。

20 实施例 5(43)

14-氧杂-14-(吡啶-3-基)-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.47(乙酸乙酯:甲醇=9:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.46 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.60 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.61 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 4.32 (m, 2 H) 4.59 (dd, $J=10.16, 3.30$ Hz, 1 H) 7.18 (ddd, $J=8.40, 4.40, 0.60$ Hz, 1 H) 7.26 (ddd, $J=8.40, 2.90, 1.40$ Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 8.22 (dd, $J=4.40, 1.40$ Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H)。

30 实施例 5(44)

(13E,15 α)-19-苯氧基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代

-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.81 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.93 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 6H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 5(45)

(13E,15 α)-20-苯氧基-15-羟基-5-(4-丁氧基羰基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.42 (m, 3H), 2.31 (m, 3H), 2.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 8H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

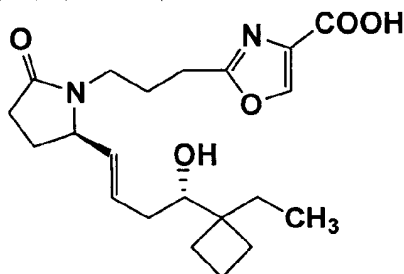
实施例 6(1)至 6(92)

通过与实施例 2 所述的相同方法, 使用实施例 5(1)至 5(45)中制备的化合物或相应的酯代替实施例 1 中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

20

实施例 6(1)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯



25 TLC: R_f 0.10 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 14.1,

7.2 Hz, 1H), 3.16 (ddd, $J = 14.1, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.90-1.56 (m, 6H), 1.44 (m, 1H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

5 实施例 6(2)

5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-14,15-(1,4-间亚苯基)-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.55 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.07 (s, 1H), 7.16-7.01 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 1H),
10 3.73-3.62 (m, 1H), 3.50-3.19 (m, 4H), 2.71-2.01 (m, 8H), 1.82-1.51 (m, 4H),
1.39-1.18 (m, 6H), 0.93-0.78 (m, 3H)。

实施例 6(3)

(13E)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.42 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, $J = 15.3, 6.9$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J = 15.3, 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 15.3, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.41 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

实施例 6(4)

(13E)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

25 TLC: R_f 0.39 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR ($CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 15.3, 9.0$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J = 15.3, 9.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 15.3, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.42-3.22 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 3H), 2.25-2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

30

实施例 6(5)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-3,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-4,5,20-三去甲-3-氧杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.30 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H),
5 2.65-2.85 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.65-3.80 (m, 2H), 4.00-5.00 (br, 2H), 4.63 (s, 2H), 5.20 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.60 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H)。

实施例 6(6)

10 (2E,13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-3,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-4,5,20-三去甲-8-氮杂前列腺-2,13-二烯酸

TLC: Rf 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H),
2.75-2.95 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m,
15 2H), 5.29 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 5.68 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H)。

实施例 6(7)

20 (13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-1,7-(2,5-间亚噻吩基)-9-氧代-2,3,4,5,6,20-六去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.42 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.60 (m, 13H),
3.00-4.50 (br, 2H), 3.57 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (d, J = 15.0
25 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3, 9.3 Hz, 1H), 5.80 (dt, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.0 Hz, 1H)。

实施例 6(8)

(13E)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺
30 -13-烯

TLC: Rf 0.30 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.72 (dt, $J = 15.0, 6.9$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 15.0, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 5.1$ Hz, 1H), 3.40-3.21 (m, 2H), 2.55- 2.14 (m, 3H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.20 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

5

实施例 6(9)

(13E)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-20-甲基-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.30 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (dt, $J = 15.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 15.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.49 (ddd, $J = 13.5, 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.54- 2.15 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 10H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

15 实施例 6(10)

(13E,15 α)-15-羟基-1,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.51 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

20 NMR (d₆-dmso): δ 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.62 (dd, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 15.6, 8.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.89-2.66 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.50-1.15 (m, 8H), 0.81 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 6(11)

25 (13E,15 α)-15-羟基-1,5-(2,5-间亚噻吩基)-9-氧代-2,3,4-三去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

30 NMR (CDCl₃): δ 7.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.49 (ddd, $J = 15.3, 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.52-2.17 (m, 3H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

实施例 6(12)

(13E,15 α)-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.49 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.53 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.78-2.20 (m, 9H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.62-1.21 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 6(13)

- 10 5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.37 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 3.94 (ddd, J = 13.2, 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54-3.25 (m, 3H), 2.52-2.28 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 2H), 1.46-1.02 (m, 11H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

15

实施例 6(14)

(13E,15 α)-20-乙基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.10 (氯仿:甲醇=9:1);

- 20 NMR (CDCl₃): δ 8.10 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.0-3.1 (br), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.55-3.30 (m, 3H), 2.56-2.20 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 2H), 1.42-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25 实施例 6(15)

(13E,15 α)-20-甲基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.20 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=90:10:1);

- 30 NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 15.6, 9.0 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60 -1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 8H),

0.95-0.80 (m, 3H).

实施例 6(16)

(13E,15 α)-20-正丙基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去
5 甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.23(二氯甲烷:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.53 (dd, J =
15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H),
2.50-2.20 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.60 -1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 12H),
10 0.90-0.80 (m, 3H).

实施例 6(17)

(13Z)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列
腺-13-烯

15 TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 10.8, 7.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J =
10.8, 9.6 Hz, 1H), 4.49 (dt, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (m, 1H),
3.42-3.23 (m, 2H), 2.54-2.32 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.17 -2.01 (m, 2H), 1.71 (m,
1H), 1.45-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

20

实施例 6(18)

(13Z)-16-氧杂-17,17-二甲基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-
六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.30 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.84 (dt, J = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 5.41 (ddt, J =
10.8, 9.9, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5
Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H),
3.24 (m, 1H), 2.56-2.18 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

30 实施例 6(19)

(13E)-16-氧杂-17,17-二甲基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-

六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.28 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.83 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.55 (ddt, J = 15.3, 9.0, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

实施例 6(20)

(13E,15α)-19-苯基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 5H), 5.79 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 5.60-5.15 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 3H), 2.64-2.18 (m, 5H), 1.82-1.23 (m, 7H)。

15

实施例 6(21)

(13E,15α)-20-苯基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.65-2.20 (m, 5H), 1.85-1.23 (m, 9H)。

20

实施例 6(22)

(13E,15α)-20-苄基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 7.37-7.12 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.55 (ddd, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.27 (m, 3H), 2.64-2.20 (m, 5H), 1.86-1.21 (m, 11H)。

30

实施例 6(23)

(13E,16 α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-1,6-(1,3-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5,20-五去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: R_f 0.41 (乙酸乙酯:乙酸=100:1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.55-2.50 (m, 13H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 3.70-3.90 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 15.0, 9.0 Hz, 1H), 5.79 (dt, J = 15.0, 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.92-8.00 (m, 2H)。

10 实施例 6(24)

(15 α)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.49 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 3.95-3.23 (m, 6H), 2.55-2.06 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.00 (m, 10H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 6(25)

(15 α)-15-羟基-1,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷酸

- 20 TLC: R_f 0.21 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃-CD₃OD): δ 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.01-2.80 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.80-1.20 (m, 13H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H)。

25 实施例 6(26)

(13E)-17,17-二甲基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 30 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.73 (dt, J = 15.3, 6.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 13.5, 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.39-3.21 (m, 2H), 2.54-2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m,

2H), 1.75 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.89 (s, 9H)。

实施例 6(27)

(13E)-17,17-二甲基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫
5 杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.72 (dt, J = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J =
15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.5, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 3.49 (ddd,
J = 13.5, 9.9, 6.0 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.54- 2.15 (m, 3H), 2.10-1.93 (m,
10 2H), 1.75 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 4H), 0.98-0.75 (m, 9H)。

实施例 6(28)

(13E,15α)-19-苯基-15-羟基-9-氧代-20-去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯
酸

15 TLC: Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.71 (dd, J = 15.3,
5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m,
1H), 3.14-3.00 (m, 1H), 2.70-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.20 (m,
7H)。

20

实施例 6(29)

(13E,15α)-20-苯基-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.72 (dd, J = 15.3,
25 5.7 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.58 (m,
1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.24 (m,
9H)。

实施例 6(30)

30 (13E,15α)-20-苄基-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.30-7.23 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 5.73 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.51 (ddd, J = 15.3, 8.1, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.72-2.16 (m, 11H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.20 (m, 11H)。

5

实施例 6(31)

14-氧杂-14-苯基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H)。

15

实施例 6(32)

14-氧杂-14-(3,5-二氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.41 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

20 NMR (CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 6.98 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.97 (m, 1H)。

实施例 6(33)

25 (13E,16α)-17,17-桥亚丙基-16-羟基-6-(4-羧基噻唑-2-基磺酰基)-9-氧代-1,2,3,4,5,20-六去甲-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.14 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.44 (m, 1 H), 1.55-2.20 (m, 10 H), 2.20-2.55 (m, 4 H), 3.60-4.00 (m, 5 H), 4.00-4.40 (m, 2 H), 5.41 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1 H), 5.96 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H)。

实施例 6(34)

14-氧杂-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.25 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 3.96-3.69 (m, 3H), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.29 (m, 1H), 2.56-2.29 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 6(35)

- 10 17,17-桥亚丙基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9,16-二氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.75 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.30-2.00 (m, 11 H), 2.10-2.55 (m, 7 H), 3.25-3.55 (m, 3 H), 3.67 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 8.09 (s, 1 H)。

15

实施例 6(36)

(13E)-17-氧杂-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 20 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 15.3, 6.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.63-3.42 (m, 5H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.55-2.17 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 6(37)

- 25 (13E)-16-氧杂-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.36 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 30 NMR (CDCl₃): δ 8.09 (s, 1H), 5.83 (dt, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.57 (ddt, J = 15.3, 8.7, 1.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 5.4, 1.2 Hz, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.55-3.26 (m, 5H), 2.55-2.17 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 6(38)

13-(N-(苯基磺酰基)氨基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-十一去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

5 TLC: Rf 0.22 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.00-2.25 (m, 2 H), 2.38 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 3.00-3.42 (m, 5 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 6.19 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.45-7.60 (m, 3 H), 7.86 (m, 2 H), 8.09 (s, 1 H)。

10 实施例 6(39)

13-(N-(苄基磺酰基)氨基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-十一去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.27 (氯仿:甲醇=9:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.90-2.18 (m, 2 H), 2.31 (m, 1 H), 2.51 (m, 1 H), 2.95-3.40 (m, 5 H), 3.76 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 5.72 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.40-7.45 (m, 2 H), 8.12 (s, 1 H)。

实施例 6(40)

20 (13E)-19-苄基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 5.69 (dt, J = 15.0, 6.6 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.53-2.29 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H)。

实施例 6(41)

30 5-(4-羧基噻唑-2-基)-9,13-二氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8,14-二氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.17 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.11 (s, 1H), 7.16 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.53-3.23 (m, 5H), 2.72 (m, 1H), 2.47-2.03 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 2H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

5 实施例 6(42)

(13E)-16-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.28 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.92 (t, J=6.30 Hz, 3 H) 1.41 (m, 4 H) 1.74 (m, 1 H) 2.30
10 (m, 5 H) 3.52 (m, 5 H) 4.10 (m, 1 H) 4.52 (br. s., 2 H) 5.37 (m, 1 H) 5.82 (m, 1 H)
8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(43)

13-(N-甲基-N-(苄基磺酰基)氨基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
15 -1,2,3,4,14,15,16,17,18,19,20-十一去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.33 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.89 (m, 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H)
2.76 (dd, J=14.30, 7.80 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 3.02 (dd, J=14.30, 4.40 Hz, 1 H)
3.20 (m, 1 H) 3.34 (m, 2 H) 3.72 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 4.30 (s, 2 H) 7.39 (s, 5 H)
20 8.10 (s, 1 H)。

实施例 6(44)

14-氧杂-14-(吡啶-3-基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

25 TLC: R_f 0.32 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.09 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=16.80, 9.90, 5.70
Hz, 1 H) 2.62 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.47 (m, 1 H)
3.68 (m, 1 H) 3.84 (m, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.88 (m, 1 H) 6.64 (br. s., 1 H) 7.31 (m,
2 H) 8.03 (s, 1 H) 8.22 (m, 1 H) 8.58 (m, 1 H)。

30

实施例 6(45)

14-氧杂-14-(2,5-二氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.30 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 6.93 (m, 2 H) 7.29 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(46)

10 14-氧杂-14-(2,4,5-三氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.37 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 3.77 (m, 1 H) 3.97 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.37 (dd, J=9.89, 2.47 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

15

实施例 6(47)

14-氧杂-14-(3,4-二氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.40 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 6.76 (dd, J=8.80, 2.70 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

25 实施例 6(48)

14-氧杂-14-(2,3,4,5,6-五氟苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.38 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 4.10 (m, 3 H) 4.38 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 6(49)

14-氧杂-14-(3,4-二氟苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

5 TLC: Rf 0.36 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.18 (m, 1 H) 6.59 (m, 1 H) 6.73 (m, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

10 实施例 6(50)

14-氧杂-14-(2-硝基-3-甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.33 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.84 (m, 1 H) 2.32 (m, 1 H) 2.32 (s, 3 H) 2.48 (m, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.23 (m, 1 H) 6.87 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(51)

20 14-氧杂-14-(3-氯-4-甲酰基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.56 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.40 (m, 1 H) 6.91 (m, 1 H) 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.32 (s, 1 H)。

实施例 6(52)

30 14-氧杂-14-(4-硝基-3-甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.51 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.81 (m, 2 H) 8.07 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

5 实施例 6(53)

14- 氧杂 -14-(3- 硝基 -2- 甲基 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.47 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.47 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.29 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(54)

15 14- 氧杂 -14-(4- 氯 -3- 甲基 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.51 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.33 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.16 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=8.80, 2.70 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(55)

25 14- 氧杂 -14-(3- 硝基 -4- 甲基 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.56 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.63 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.41 (dd, J=10.03, 2.88 Hz, 1 H) 5.66 (br. s., 1 H) 7.06 (dd, J=8.38, 2.61 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.52 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 6(56)

14- 氧杂 -14-(3- 溴 苯 基)-5-(4- 羧 基 噻 唑 -2- 基)-9- 氧 代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.46 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H)
3.28 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.36 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.22 Hz, 1 H)
3.72 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.82 (td, J=4.60,
2.34 Hz, 1 H) 7.10 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

10 实施例 6(57)

14- 氧杂 -14-(2,3- 二 甲 基 苯 基)-5-(4- 羧 基 噻 唑 -2- 基)-9- 氧 代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 2.27 (m, 1 H)
2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.40, 10.16, 5.49 Hz, 1 H) 3.52 (ddd,
J=13.40, 10.16, 5.22 Hz, 1 H) 3.88 (m, 3 H) 4.17 (m, 2 H) 6.68 (d, J=8.52 Hz, 1
H) 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(58)

20 14- 氧杂 -14-(4- 氯 -2,6- 二 甲 基 苯 基)-5-(4- 羧 基 噻 唑 -2- 基)-9- 氧 代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.47 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.34 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H)
3.27 (ddd, J=13.32, 10.03, 5.22 Hz, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.91 (m, 2
H) 4.12 (m, 2 H) 6.62 (s, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(59)

14- 氧 杂 -14-(萘 -2- 基)-5-(4- 羧 基 噻 唑 -2- 基)-9- 氧 代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

30 TLC: Rf 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 2.01 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.64 (m, 1 H)

3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 4.32 (m, 1 H) 7.12 (m, 2 H) 7.36 (td, J=7.49, 1.24 Hz, 1 H) 7.46 (td, J=7.55, 1.37 Hz, 1 H) 7.75 (m, 3 H) 8.06 (s, 1 H)。

5 实施例 6(60)

14-氧杂-14-(2-氟-3-三氟甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.35 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H)
10 3.35 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.40, 10.10, 5.40 Hz, 1 H)
3.72 (m, 1 H) 4.09 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.48, 2.88 Hz, 1 H) 7.17 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(61)

15 14-氧杂-14-(3,5-二甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.45 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.28 (s, 6 H) 2.42 (m, 1 H)
2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.95 (m, 5 H) 6.50 (s, 2 H) 6.64 (s, 1 H)
20 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(62)

14-氧杂-14-(3,4,5-三甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

25 TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.10 (s, 3 H) 2.20 (m, 1 H) 2.25 (s, 6 H)
2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.55 (s, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

30 实施例 6(63)

14-氧杂-14-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代

-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.42 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.76 (m, 4 H) 1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.58 (m, 6 H)
3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.96 (m, 5 H) 6.61 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.74 (d,
5 J=7.42 Hz, 1 H) 7.06 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(64)

14-氧杂-14-(4-乙酰基-3-甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

10 TLC: Rf 0.42 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.45 (m, 3 H) 2.55 (s, 6 H) 3.27 (m, 1 H)
3.49 (m, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 3.93 (m, 1 H) 4.08 (m, 2 H) 4.24 (m, 1 H) 6.74 (m, 2
H) 7.74 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

15 实施例 6(65)

14-氧杂-14-(萘-1-基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.07 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 2.70 (m, 1 H)
20 3.26 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.23 (m, 2 H) 4.36 (m, 1 H) 6.82 (m, 1
H) 7.37 (m, 1 H) 7.50 (m, 3 H) 7.82 (m, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 8.09 (m, 1 H)。

实施例 6(66)

14-氧杂-14-(2-氯-3-三氟甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
25 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.42 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H)
3.55 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.11 (m, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.34 (m, 2
H) 8.08 (s, 1 H)。

30

实施例 6(67)

14-氧杂-14-(3-甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.49 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (s, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.43 (m, 1 H)
5 2.60 (m, 1 H) 3.15 (br. s., 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.68 (m, 2 H) 6.81 (m, 1 H) 7.17 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(68)

10 14-氧杂-14-(4-甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.47 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.42 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.00 Hz, 1 H) 2.59 (ddd, J=16.80, 10.00, 6.90 Hz, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.50 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.77 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.40 Hz, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 6.77 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(69)

20 14-氧杂-14-(2,3,5-三氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.55 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.30 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.54 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.99 (m, 2 H) 4.15 (m, 1 H) 4.32 (m, 1 H) 6.88 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=2.20, 0.55 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(70)

14-氧杂-14-(3-氯-4-氟苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

30 TLC: R_f 0.52 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H)

3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 6.75 (dt, J=9.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=5.70, 3.00 Hz, 1 H) 7.05 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

5 实施例 6(71)

14- 氧杂 -14-(2,3- 二氯苯基)-5-(4- 羧基噻唑-2-基)-9- 氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.41 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.67 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.12 (m, 4 H) 6.84 (dd, J=7.42, 1.92 Hz, 1 H) 7.14 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(72)

15 14- 氧杂 -14-(3- 硝基苯基)-5-(4- 羧基噻唑-2-基)-9- 氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.45 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 2.04 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.95 (m, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 4.45 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.44 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 7.76 (t, J=2.34 Hz, 1 H) 7.85 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(73)

25 14- 氧杂 -14-(3- 三氟甲基苯基)-5-(4- 羧基噻唑-2-基)-9- 氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.30 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 7.07 (m, 1 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.25 (m, 1 H) 7.41 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(74)

14-氧杂-14-(3-三氟甲氧基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H)
5 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.02 (m, 3 H) 4.24 (dd, J=9.89, 3.02 Hz, 1 H) 6.75 (br. s., 1 H) 6.84 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(75)

14-氧杂-14-(2-氯-4-甲氧基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.65 (m, 1 H)
10 3.31 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.80 (m, 2 H) 4.06 (m, 3 H) 6.75 (dd, J=9.00, 2.70 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。
15 H)。

实施例 6(76)

14-氧杂-14-(4-氯-3-乙基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

20 TLC: R_f 0.50 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.21 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 2.70 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 4.03 (m, 4 H) 6.66 (dd, J=8.70, 3.00 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.00 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。
25

实施例 6(77)

14-氧杂-14-(4-甲基茚满-7-基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.52 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.10 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 2.84 (m, 4 H) 3.25 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.96 (m, 5

H) 6.55 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(78)

14- 氧杂 -14-(4- 氟 -3- 甲基 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代
5 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.50 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.24 (d, J=1.90 Hz, 3 H) 2.25 (m, J=1.92 Hz, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 4 H) 6.66 (m, 2 H) 6.91 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

10

实施例 6(79)

14- 氧杂 -14-(2,3,4- 三氯 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.41 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.36 (m, 2 H) 2.67 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.54 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 4.06 (m, 3 H) 4.28 (dd, J=9.75, 2.61 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=9.07 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=9.07 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

20 实施例 6(80)

14- 氧杂 -14-(2- 氯 -4- 氟 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.33 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.31 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.20, 10.40, 4.94 Hz, 1 H) 3.80 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.13 (m, 1 H) 4.23 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.91 (m, 2 H) 7.15 (dd, J=7.97, 3.02 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(81)

30 14- 氧杂 -14-(4- 氯 -3- 硝基 苯基)-5-(4- 羧基 噻唑 -2- 基)-9- 氧代
-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.37 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H)
 3.27 (ddd, J=13.50, 10.10, 5.36 Hz, 1 H) 3.47 (ddd, J=13.50, 10.10, 5.49 Hz, 1 H)
 3.68 (m, 1 H) 3.89 (m, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=9.89, 2.75 Hz, 1 H) 7.09
 5 (dd, J=9.00, 2.90 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 8.11
 (s, 1 H)。

实施例 6(82)

14-氧杂-14-(2,4-二氯苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
 10 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H)
 3.29 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H) 3.55 (ddd, J=13.32, 10.40, 5.22 Hz, 1 H)
 3.80 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.60, 1.80 Hz, 1 H) 6.86
 15 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.79, 2.47 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.47 Hz, 1 H) 8.08
 (s, 1 H)。

实施例 6(83)

14-氧杂-14-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
 20 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H)
 3.29 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.33 (dd, J=9.75, 2.88
 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=8.80, 2.90 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=2.90 Hz, 1 H) 7.40 (d,
 25 J=8.80 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 6(84)

14-氧杂-14-(2,4-二甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代
 -1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

30 TLC: Rf 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.26 (m, 1 H)

2.43 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.25 (ddd, $J=13.30, 10.30, 5.22$ Hz, 1 H) 3.51 (ddd, $J=13.30, 10.30, 5.22$ Hz, 1 H) 3.79 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.12 (m, 2 H) 6.68 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 6.95 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

5 实施例 6(85)

14-氧杂-14-(3-乙基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.34 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.23 (t, $J=7.69$ Hz, 3 H) 1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.61 (m, 3 H) 3.27 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.49$ Hz, 1 H) 3.51 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.22$ Hz, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.07 (m, 1 H) 4.16 (dd, $J=9.60, 3.00$ Hz, 1 H) 6.70 (m, 2 H) 6.84 (d, $J=7.97$ Hz, 1 H) 7.21 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

15 实施例 6(86)

14-氧杂-14-(3-甲基-4-甲硫基苯基(methylthiophenyl))-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.36 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.38 (m, $J=14.28$ Hz, 2 H) 2.36 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.60 (m, 1 H) 3.26 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.22$ Hz, 1 H) 3.50 (ddd, $J=13.30, 10.40, 5.36$ Hz, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.04 (m, 4 H) 6.72 (m, 2 H) 7.17 (d, $J=7.97$ Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(87)

25 14-氧杂-14-(4-氯-3,5-二甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: R_f 0.36 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.34 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.59 (m, 1 H) 3.25 (ddd, $J=13.30, 10.50, 5.49$ Hz, 1 H) 3.49 (ddd, $J=13.30, 10.50, 5.22$ Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.09 (m, 2 H) 6.61 (s, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 6(88)

14-氧杂-14-(2,3,5-三氟苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.32 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.62 (m, 1 H) 3.31 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 4.05 (m, 3 H) 4.32 (dd, J=9.75, 2.88 Hz, 1 H) 6.55 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(89)

10 14-氧杂-14-(4-氟-3-三氟甲基苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.36 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.30, 10.20, 5.08 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.30, 10.20, 4.94 Hz, 1 H)
15 3.70 (m, 1 H) 4.01 (m, 3 H) 4.27 (dd, J=9.61, 3.02 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(90)

20 14-氧杂-14-(4-氟-3-氟苯基)-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

TLC: Rf 0.41 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.22 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.32, 10.30, 5.40 Hz, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=9.75, 3.16 Hz, 1 H) 6.64
25 (m, 1 H) 6.72 (dd, J=10.44, 2.75 Hz, 1 H) 7.28 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 6(91)

(13E,15 α)-19-苯氧基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

30 TLC: Rf 0.22 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.63 (m, 7 H) 2.35 (m, 3 H) 3.39 (m, 3 H) 3.78 (m, 1 H)

3.94 (t, J=6.18 Hz, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 5.09 (m, 2 H) 5.56 (dd, J=15.38, 8.52 Hz, 2 H) 5.81 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.89 (m, 3 H) 7.26 (m, 2 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 6(92)

5 (13E,15 α)-20-苯氧基-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.22 (氯仿:甲醇=9:1);

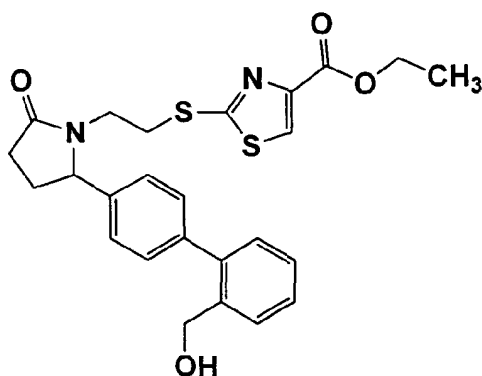
NMR (CDCl₃): δ 1.47 (m, 6 H) 1.76 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 3.38 (m, 3 H) 3.79 (m, 1 H) 3.94 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 4.16 (m, 2 H) 4.76 (m, 2 H) 5.55 (ddd, J=15.31, 8.58, 0.82 Hz, 1 H) 5.80 (dd, J=15.38, 5.77 Hz, 1 H) 6.91 (m, 3 H) 7.27 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 7(1)和(2)

通过与实施例 3 所述的相同方法, 使用相应的衍生物代替参考例 11 中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

实施例 7(1)

2-(2-(2-(4-(2-羟基甲基苯基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸乙酯



20

TLC: Rf 0.11 (乙酸乙酯:正己烷=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.68-2.45 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

25

实施例 7(2)

2-(2-(2-(4-(2-丙氧基乙基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸
乙酯

5 TLC: R_f 0.13 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.61 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44-3.32 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64-2.34 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。
10

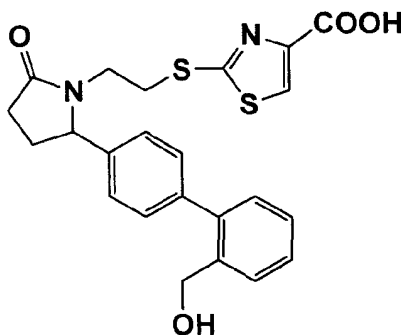
实施例 8(1)和(2)

通过与实施例 2 所述的相同方法,使用实施例 7(1)或 7(2)中制备的化合物代替实施例 1 中制备的化合物,获得本发明的下列化合物。

15

实施例 8(1)

2-(2-(2-(4-(2-羟基甲基苯基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸
酸



20 TLC: R_f 0.16 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.37-3.21 (m, 3H), 2.70-2.44 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H)。

实施例 8(2)

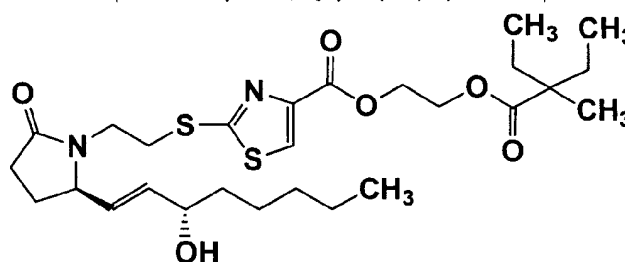
2-(2-(2-(4-(2-丙氧基乙基)苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.27 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.35-3.04 (m, 3H), 2.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.70- 2.36 (m, 3H), 1.94 (m, 1H),
5 1.69-1.50 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

实施例 9

(13E,15α)-15-羟基-5-(4-(2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙氧基羰基)噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯



10

将实施例 2(2)中制备的化合物(312mg)、2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙醇(700mg)和三乙胺(0.33mL)溶于乙酸乙酯(8mL)中,并然后将混合物搅拌 5 分钟。将 1-甲磺酰氧基苯并三唑(341mg)加入到反应溶液中,将其在室温下搅拌 3 小时。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。萃取液依次用
15 水、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:3→乙酸乙酯)纯化,得到具有下列物理数据的本发明的化合物(316mg)。

TLC: Rf 0.30 (乙酸乙酯);

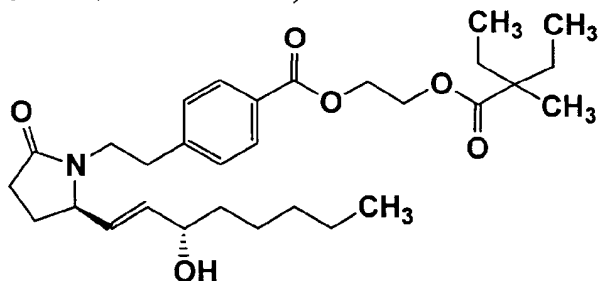
NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 5.79 (d, J = 15.6, 5.7 Hz, 1H), 5.54 (ddd, J =
20 15.6, 8.4, 1.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.53-3.31 (m, 3H), 2.50-2.19 (m, 3H), 2.09 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.83 -1.61 (m, 3H), 1.58-1.20 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

实施例 9(1)至实施例 9(4)

25 通过实施例 9 所述的相同方法,使用相应的羧酸衍生物代替实施例 2(2)中制备的化合物,获得本发明的下列化合物。

实施例 9(1)

(13E,15 α)-15-羟基-1,6-(1,4-间亚苯基)-9-氧代-2,3,4,5-四去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸 2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙酯



5 TLC: R_f 0.28 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.59 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 2H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.79-1.23 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.95-0.78 (m, 9H)。

10

实施例 9(2)

(13E,15 α)-15-羟基-1,5-(2,5-间亚噻吩基)-9-氧代-2,3,4-三去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸 2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙酯

TLC: R_f 0.26 (乙酸乙酯);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.6, 6.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 15.6, 8.7 Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.50-2.16 (m, 3H), 1.97-1.23 (m, 16H), 1.10 (s, 3H), 0.98-0.80 (m, 9H)。

实施例 9(3)

20 (13E,15 α)-15-羟基-9-氧代-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸 2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙酯

TLC: R_f 0.26 (乙酸乙酯);

25 NMR (CDCl₃): δ 5.73 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.15 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 4H), 2.49-2.20 (m, 5H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 14H), 1.10 (s, 3H), 0.94-0.80 (m, 9H)。

实施例 9(4)

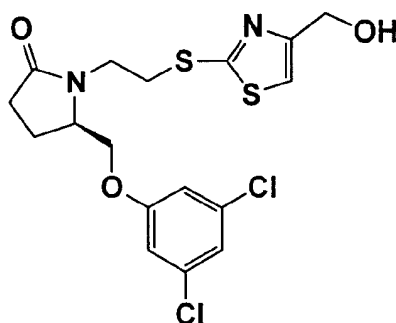
(15 α)-15-羟基-5-(4-(2-(2-乙基-2-甲基丁酰氧基)乙氧基羰基)噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4-四去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷

5 TLC: R_f 0.45 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (m, 9 H) 1.10 (s, 3 H) 1.51 (m, 16 H) 1.98 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.59 (m, 6 H) 4.39 (m, 2 H) 4.52 (m, 2 H) 7.97 (s, 1 H)。

10 实施例 10

14-氧杂-14-(3,5-二氯苯基)-5-(4-羟基甲基噻唑-2-基)-9-氧代-1,2,3,4,15,16,17,18,19,20-十去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺烷



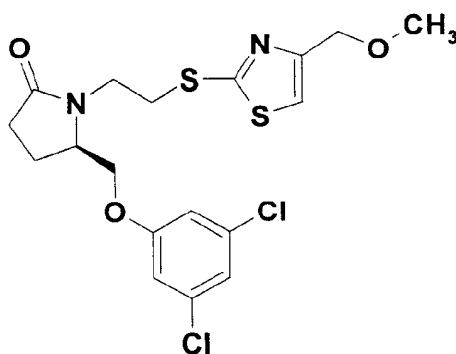
向实施例 5(32)中制备的化合物(125mg)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入硼
15 氢化钠(40mg), 并将混合物于室温下搅拌 1 天。将反应混合物倒入到水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:4)纯化, 得到具有下列物理数据的本发明的化合物(68.9mg)。

TLC: R_f 0.34 (乙酸乙酯);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.38 (m, 1 H) 2.53 (m, 2 H) 3.34 (m, 1 H) 3.51 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 4.11 (m, 2 H) 4.68 (br. s., 2 H) 6.77 (d, J=1.70 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.70 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H)。

实施例 11

25 (2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-1-(2-(4-甲氧基甲基-1,3-噻唑-2-基硫代)乙基)吡咯烷-5-酮



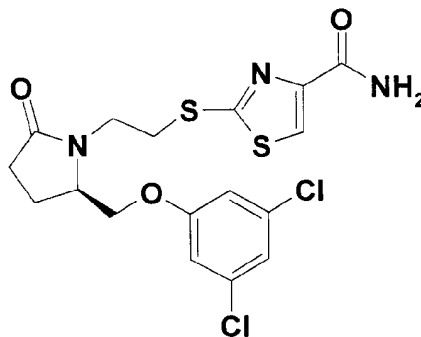
在氩气下，向实施例 10 中制备的化合物(112mg)的四氢呋喃(1mL)溶液中加入氢化钠(13mg)，并将混合物于室温下搅拌 30 分钟。将碘甲烷(0.1mL)加入到反应溶液中，将其搅拌 1 小时。将水加入到反应混合物中，将其用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:4→乙酸乙酯)纯化，得到具有下列物理数据的本发明的化合物(98.2mg)。

TLC: R_f 0.44 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.38 (ddd, J=16.90, 9.80, 5.13 Hz, 1 H) 2.54 (ddd, J=16.90, 9.80, 7.30 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.42 (m, 3 H) 3.87 (ddd, J=13.55, 7.78, 6.04 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=9.60, 4.00 Hz, 1 H) 4.10 (ddd, J=11.63, 7.78, 3.30 Hz, 1 H) 4.18 (dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1 H) 4.48 (m, 2 H) 6.78 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H)。

15 实施例 12

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酰胺



向实施例 6(32)中制备的化合物(300mg)的甲苯(4.0mL)溶液中加入草酰氯(0.07mL)和二甲基甲酰胺(一滴)，并将混合物于室温下搅拌 40 分钟。浓缩

反应混合物并溶于无水四氢呋喃(2.0mL)中。在 0°C 向氨水(1.0mL)中加入上述四氢呋喃溶液,并将混合物搅拌 30 分钟。浓缩反应混合物,并用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯)纯化,得到具有下列物理数据的本发明的化合物(280mg)。

5 TLC: Rf 0.55 (乙酸乙酯);

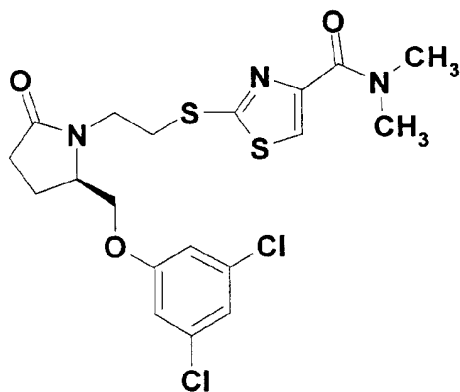
NMR (CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.01 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.17-3.91 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)。

10 实施例 12(1)至 12(4)

通过与实施例 12 所述的相同方法,使用相应的胺衍生物、酰胺衍生物或氨磺酰衍生物代替氨水,获得本发明的下列化合物。

实施例 12(1)

15 2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-N,N-二甲基-1,3-噻唑-4-羧酰胺



TLC: Rf 0.23 (乙酸乙酯);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.38 (ddd, J=16.93, 9.80, 5.00 Hz, 1 H) 2.53 (ddd, J=16.93, 9.70, 7.23 Hz, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.47 (m, 3 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.14 (dd, J=9.60, 3.90 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H)。

实施例 12(2)

25 (2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-1-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基)-1,3-噻唑

-2-基硫基)乙基)吡咯烷-5-酮

TLC: Rf 0.55 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.46 (m, 6 H)
3.47 (m, 3 H) 3.80 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.08 (m, 2 H) 6.76 (d, J=1.74 Hz, 2 H)

5 6.99 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.71 (s, 1 H)。

实施例 12(3)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-N-甲基
磺酰基-1,3-噻唑-4-羧酰胺

10 TLC: Rf 0.47 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (DMSO-D₆): δ 8.00 (s, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 1.8
Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.97
(s, 3H), 2.60-2.25 (m, 2H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 1H)。

15 实施例 12(4)

N-苯甲酰基-2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙
硫基)-1,3-噻唑-4-羧酰胺

TLC: Rf 0.20 (己烷:乙酸乙酯=1:2);

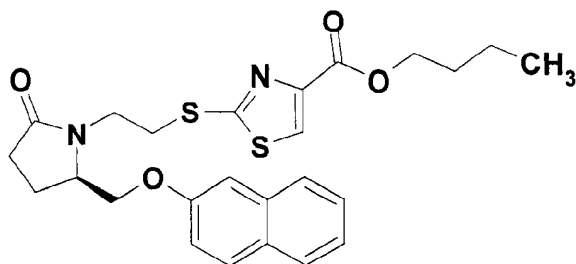
20 NMR (CDCl₃): δ 8.21 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.55-7.46
(m, 2H), 6.99 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 4.10-3.88 (m, 4H),
3.72-3.54 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.35-2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 1H)。

实施例 13(1)至 13(8)

25 通过与实施例 1 所述的相同方法, 使用参考例 3 中制备的化合物或相
应的醛衍生物, 以及参考例 9 中制备的化合物或相应的胺衍生物, 获得本
发明的下列化合物。

实施例 13(1)

30 2-(2-((2R)-2-(2-萘氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧
酸丁酯



TLC: Rf 0.22 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.26 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.39 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 4.13 (dd, J=9.60, 3.60 Hz, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.33 (m, 2 H) 4.57 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 7.10 (m, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 (m, 1 H) 7.42 (m, 1 H) 7.71 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)。

实施例 13(2)

2-(2-((2R)-2-(3-乙基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.28 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.70 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 2 H) 2.03 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.59 (m, 3 H) 3.48 (m, 3 H) 3.95 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.35 (m, 3 H) 6.73 (m, 3 H) 7.15 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。

实施例 13(3)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.63 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.10 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.40 (ddd, J=16.84, 9.98, 5.22 Hz, 1 H) 2.61 (ddd, J=16.84, 9.98, 7.14 Hz, 1 H) 3.32 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.68 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.46, 9.25, 5.18 Hz, 1 H) 3.62 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 3.88 (ddd, J=13.90, 9.00, 5.50 Hz, 1 H) 4.06 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 4.17 (m, 1 H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.68 (dd, J=10.34, 3.02 Hz, 1 H) 7.09 (m, 1 H) 7.20 (m, 2 H)

7.35 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)。

实施例 13(4)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲氧基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫
5 基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.64 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 2.07
(m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.39 (ddd, J=16.90, 10.00, 5.20 Hz, 1 H) 2.59 (ddd,
J=16.90, 10.20, 7.15 Hz, 1 H) 3.33 (ddd, J=13.40, 9.00, 5.80 Hz, 1 H) 3.49
10 (ddd, J=13.40, 9.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.60 (ddd, J=13.70, 9.00, 5.20 Hz, 1 H) 3.89
(ddd, J=13.70, 9.20, 5.80 Hz, 1 H) 4.02 (dd, J=10.25, 3.48 Hz, 1 H) 4.15 (m, 1
H) 4.32 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 4.57 (dd, J=10.25, 3.11 Hz, 1 H) 6.82 (m, 3 H) 7.24
(m, 1 H) 7.97 (s, 1 H)。

15 实施例 13(5)

(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯氧基)乙酸
乙酯

TLC: Rf 0.25 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.30 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46
20 (m, 1 H) 2.63 (m, 1 H) 3.87 (m, 3 H) 4.21 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.27 (q, J=7.14
Hz, 2 H) 4.56 (s, 2 H) 4.83 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.76
(m, 1 H) 6.81 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz,
1 H)。

25 实施例 13(6)

(2E)-3-(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯
基)-2-丙烯酸甲酯

TLC: Rf 0.25 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H)
30 3.81 (s, 3 H) 3.88 (m, 3 H) 4.40 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.74 (d, J=15.11 Hz, 1 H)
6.38 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.95 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.30

(m, 2 H) 7.38 (m, 2 H) 7.59 (d, J=16.21 Hz, 1 H)。

实施例 13(7)

3-(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯基)丙酸

5 甲酯

TLC: R_f 0.22 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.56 (m, 4 H) 2.88 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.86 (m, 3 H) 4.25 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.80 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.08 (m, 3 H) 7.20 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。

10

实施例 13(8)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-2-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

15 TLC: R_f 0.50 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 1.38 (t, J=7.00 Hz, 3 H) 1.98 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.34 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 3.50 (m, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.16 (m, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (dd, J=12.00, 4.00 Hz, 1 H) 6.69 (m, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H)。

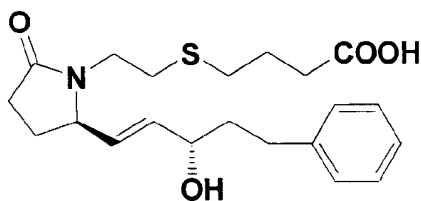
20

实施例 14(1)至 14(52)

通过与实施例 2 所述的相同方法,使用实施例 13(1)至 13(8)中制备的化合物或相应的酯代替实施例 1 中制备的化合物,获得本发明的下列化合物。

25 实施例 14(1)

(15 α ,13E)-15-羟基-9-氧代-17-苯基-18,19,20-三去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸



TLC: Rf 0.44 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.37-7.15 (m, 5H), 5.78 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.60 (ddd, J = 15.3, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.82-2.10 (m, 12H), 2.00-1.70 (m, 5H)。

5

实施例 14(2)

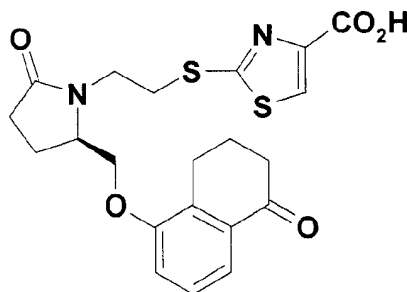
(15 α ,13E)-15-羟基-9-氧代-18-苯基-19,20-二去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇=9:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 7.37-7.15 (m, 5H), 5.72 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.50 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.65-4.08 (m, 4H), 3.63 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72-2.19 (m, 11H), 1.99-1.50 (m, 7H)。

实施例 14(3)

15 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(5-氧代-5,6,7,8-四氢萘-1-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸



TLC: Rf 0.59 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 2.07 (m, 3 H) 2.31 (m, 1 H) 2.47 (m, 1 H) 2.64 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.28 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 4.04 (m, 3 H) 4.26 (dd, J=10.00, 3.00 Hz, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 14(4)

25 2-(2-((2R)-2-(3,5-二氟苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.52 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (ddd, J=17.10, 9.90, 5.50 Hz, 1 H) 2.58 (ddd, J=17.10, 10.10, 7.10 Hz, 1 H) 3.26 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.48 (dd d, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.00, 5.40 Hz, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 3.95 (dd, J=9.90, 4.70 Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H)
5 4.23 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.43 (m, 3 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 14(5)

2-(2-((2R)-2-(4-甲氧基-2-硝基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 TLC: R_f 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.43 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 3.34 (ddd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.51 (d dd, J=13.20, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 4.09 (m, 3 H) 4.25 (m, 1 H) 7.04 (d, J=9.00 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=9.00, 3.00
15 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=3.00 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 14(6)

2-(2-((2R)-2-(4-乙酰基-3-氟苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 TLC: R_f 0.50 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.99 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.59 (d, J=4.90 Hz, 3 H) 2.59 (m, 1 H) 3.28 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.94 (ddd, J=13.50, 10.40, 5.40 Hz, 1 H) 4.10 (m, 2 H) 4.33 (dd, J=9.60, 3.00 Hz, 1 H) 6.65 (dd, J=12.50, 2.50 Hz, 1
25 H) 6.76 (dd, J=8.65, 2.50 Hz, 1 H) 7.89 (t, J=8.65 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 14(7)

2-(2-((2R)-2-(3-乙炔基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 TLC: R_f 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H)

3.08 (s, 1 H) 3.27 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.00 Hz, 1 H) 3.74 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=10.00, 3.00 Hz, 1 H) 6.88 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.24 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

5 实施例 14(8)

2-(2-((2R)-2-(4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 2.63 (ddd, J=17.00, 10.00, 7.00 Hz, 1 H) 3.29 (ddd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.49 (ddd, J=13.40, 10.20, 5.20 Hz, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.94 (m, 1 H) 4.11 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 6.44 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.56 (m, 1 H) 7.81 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H)。

15 实施例 14(9)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-3,5-二氟苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.54 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.96 (m, 1 H) 2.38 (m, 2 H) 2.69 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 4.00 (m, 2 H) 4.17 (m, 1 H) 4.33 (dd, J=10.20, 2.80 Hz, 1 H) 6.58 (m, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 14(10)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-18-苯氧基-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.59 (氯仿:甲醇=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 3H), 5.82 (dd, J = 15.0, 5.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.0, 8.4 Hz, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.56-3.27 (m, 5H), 2.53-2.18 (m, 3H), 2.10-1.76 (m, 5H)。

实施例 14(11)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-17-苯氧基-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.38 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

5 NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.98-6.88(m, 3H), 5.86 (dd, J = 15.3, 5.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 15.3, 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.46-2.19 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.93-0.83 (m, 1H)。

10 实施例 14(12)

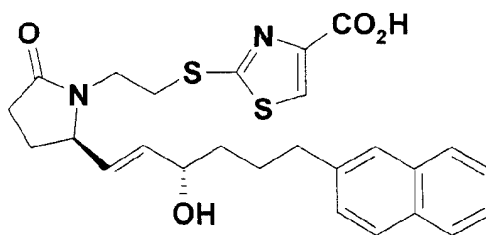
2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯基硫代甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.56 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.32 (m, 2 H) 2.54 (ddd, J=18.30, 10.50, 6.00 Hz, 1 H) 3.17 (dd, J=12.90, 6.90 Hz, 1 H) 3.40 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 7.18 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 14(13)

20 (15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-18-(萘-2-基)-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯



TLC: R_f 0.26 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.76 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.22-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 3H), 2.79 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)。

实施例 14(14)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-19-(萘-2-基)-1,2,3,4,20-五去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.22 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 5 NMR (CDCl₃): δ 8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 5.74 (dd, J = 15.3, 6.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.45-3.25 (m, 5H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 5H)。

10 实施例 14(15)

(15 α ,13E,18E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-19-萘-2-基-1,2,3,4,19,20-六去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13,18-二烯

TLC: R_f 0.22 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 5.84 (dd, J = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 3H), 2.47-2.18 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 3H)。

20 实施例 14(16)

2-(2-((2R)-2-苯甲氧基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.36 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

- 25 NMR (CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 4.53 (s, 2H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.52-3.34 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.57-2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)。

实施例 14(17)

- 30 2-(2-((2R)-2-(3-二甲基氨基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (ddd, J=17.00, 10.20, 5.70 Hz, 1 H) 2.60 (ddd, J=17.00, 10.20, 6.60 Hz, 1 H) 2.94 (s, 6 H) 3.28 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.20 Hz, 1 H) 3.52 (ddd, J=13.20, 10.40, 5.20 Hz, 1 H) 3.92 (m, 4 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 4.79 (br. s., 1 H) 6.26 (m, 2 H) 6.41 (m, 1 H) 5 7.14 (t, J=8.40 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 14(18)

3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯氧基乙酸

TLC: R_f 0.31 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 2.68 (m, 1 H) 3.88 (m, 3 H) 4.26 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.78 (d, J=15.11 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 6.82 (m, 3 H) 6.96 (t, J=1.65 Hz, 1 H) 7.19 (t, J=7.83 Hz, 1 H)。

15 实施例 14(19)

(2E)-3-(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯基)-2-丙烯酸

TLC: R_f 0.46 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.52 (m, 1 H) 2.69 (m, 1 H) 3.86 (m, 3 H) 4.41 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 4.76 (d, J=15.38 Hz, 1 H) 6.42 (d, J=16.21 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.96 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 7.31 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.69 (d, J=16.21 Hz, 1 H)。

实施例 14(20)

25 3-(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基甲基)苯基)丙酸

TLC: R_f 0.64 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.48 (m, 1 H) 2.65 (m, 3 H) 2.89 (t, J=7.51 Hz, 2 H) 3.87 (m, 3 H) 4.26 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 4.79 (d, J=15.01 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=1.83 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.83 Hz, 1 H) 7.09 (m, 3 H) 7.20 (m, 1 H)。

实施例 14(21)

5-(3-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)丙基)噻吩-2-羧酸

TLC: Rf 0.23 (二氯甲烷:甲醇=15:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 7.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H)。

10 实施例 14(22)

4-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酸

TLC: Rf 0.34 (二氯甲烷:甲醇=15:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98-3.72 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。

实施例 14(23)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-2-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 TLC: Rf 0.24 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=90:10:0.3);

NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.41 (m, 1 H) 3.75 (m, 2 H) 4.05 (m, 1 H) 4.28 (dd, J=11.50, 4.40 Hz, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 6.75 (d, J=8.20 Hz, 1 H) 6.92 (m, 1 H) 7.61 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.10 (m, 1 H)。

25

实施例 14(24)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(喹啉-5-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.16 (氯仿:甲醇=9:1);

30 NMR (DMSO-D₆): δ 8.68 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J =

6.9 Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 1H), 2.35-2.05 (m, 2H), 1.98 (m, 1 H)。

实施例 14(25)

5 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(喹啉-6-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.16 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.71 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.5 Hz, 10 1H), 7.37 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 4.54 (brs, 1H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.50-3.10 (m, 3H), 2.60-2.30 (m, 1H), 2.30-2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 1H)。

实施例 14(26)

15 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(喹啉-8-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.08 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (DMSO-D6): δ 8.84 (dd, J = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.65-3.20 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 20 2.30-2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)。

实施例 14(27)

25 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-苯基乙氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.23 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 3H), 3.86-3.51 (m, 4H), 3.69 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 9.9, 5.7 Hz, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.52-2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)。

30

实施例 14(28)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-苯基丙氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.23 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 3H),
5 3.91-3.79 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 5H), 3.31 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.56-2.28 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.96-1.70 (m, 3H)。

实施例 14(29)

(15 α ,13E)-15-羟基-9-氧代-3,7-(1,3-间亚苯基)-3-硫代-20-乙基-4,5,6-三
10 去甲-8-氮杂前列腺-13-烯酸

TLC: Rf 0.28 (氯仿:甲醇=6:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (m, 3 H) 1.26 (m, 10 H) 1.53 (m, 2 H) 1.76 (m, 1 H)
2.20 (m, 1 H) 2.44 (m, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 3.90 (m, 1 H) 3.97 (d, J=14.65 Hz, 1 H)
4.14 (m, 1 H) 4.78 (d, J=14.65 Hz, 1 H) 5.43 (ddd, J=15.60, 8.56, 1.19 Hz, 1 H)
15 5.65 (dd, J=15.60, 5.40 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 7.23 (m, 2 H) 7.32 (m, 1 H)。

实施例 14(30)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-4-基氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑
20 -4-羧酸

TLC: Rf 0.32 (二氯甲烷:甲醇:水=80:20:1);

NMR (DMSO-D₆): δ 1.86 (m, 1 H) 2.30 (m, 3 H) 3.36 (m, 3 H) 3.77 (m, 1
H) 4.11 (m, 2 H) 4.37 (m, 1 H) 6.96 (d, J=6.00 Hz, 2 H) 8.36 (m, 3 H) 13.09 (br.
s., 1 H)。

25

实施例 14(31)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-17-苯基
-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.47 (二氯甲烷:甲醇=5:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.83 (m, 3 H) 2.34 (m, 4 H) 2.67 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H)
30 3.46 (m, 1 H) 3.83 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 5.58 (ddd, J=15.33, 8.65, 1.28 Hz, 1 H)

5.81 (dd, J=15.30, 5.40 Hz, 1 H) 7.25 (m, 5 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 14(32)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-三氟甲氧基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.38 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.28 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.32 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.75 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 4.14 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.26 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

10

实施例 14(33)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-三氟甲氧基苯氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.73 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.09 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.30 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.16 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

20 实施例 14(34)

2-(2-((2R)-2-(3-(叔丁基)苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.31 (s, 9 H) 1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.61 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.52 (m, 1 H) 3.78 (m, 1 H) 3.96 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.30, 3.00 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=7.70, 2.40 Hz, 1 H) 6.90 (m, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 7.22 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 14(35)

30 2-(2-((2R)-2-(4-氯苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.29 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 4.08 (m, 1 H) 4.20 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 7.24 (d, J=9.10 Hz, 2 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 14(36)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-5-甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 TLC: Rf 0.40 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.29 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.45 (m, 1 H) 2.66 (m, 1 H) 3.30 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.02 (m, 2 H) 4.18 (m, 2 H) 6.74 (m, 2 H) 7.24 (d, J=8.10 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

15 实施例 14(37)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-5-甲氧基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.43 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.95 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.43 (m, 1 H) 2.59 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.72 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.92 (m, 2 H) 4.06 (m, 1 H) 4.18 (dd, J=9.90, 3.00 Hz, 1 H) 6.32 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.50 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.54 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 14(38)

25 2-(2-((2R)-2-(2-乙酰基-4-氯-5-甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.48 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.02 (m, 1 H) 2.38 (s, 3 H) 2.43 (m, 3 H) 2.54 (s, 3 H) 3.32 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.69 (m, 1 H) 3.99 (m, 1 H) 4.15 (m, 2 H) 4.27 (m, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 14(39)

2-(2-((2R)-2-(3-甲氧基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.14 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.42 (m, 1 H) 2.58 (m, 1 H) 3.27 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.75 (m, 4 H) 3.96 (m, 2 H) 4.13 (m, 2 H) 6.48 (m, 3 H) 7.17 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

实施例 14(40)

10 2-(2-((2R)-2-(3-乙氧基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.13 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.88 (m, 1 H) 2.19 (d, J=6.96 Hz, 1 H) 2.36 (m, 1 H) 2.50 (dd, J=10.07, 6.77 Hz, 1 H) 3.21 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.92 (m, 7 H) 6.38 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.06, 2.20 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.24 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

实施例 14(41)

20 2-(2-((2R)-2-(3-二氟甲氧基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.08 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 2.03 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.42 (s, 1 H) 2.58 (s, 1 H) 3.26 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (m, 1 H) 4.07 (m, 4 H) 6.60 (m, 4 H) 7.25 (m, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 14(42)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯氧基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.11 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 2.00 (m, 1 H) 2.42 (m, 3 H) 3.28 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 4.00 (m, 3 H) 4.22 (dd, J=9.79, 3.02 Hz, 1 H) 5.89 (m, 1 H) 6.81 (m,

3 H) 7.27 (m, 1 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 14(43)

(15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-17-(3,4-二氯苯基)-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: Rf 0.38 (氯仿:甲醇:乙酸=50:10:1);

NMR (CD₃OD): δ 1.74 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 2.64 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.06, 2.20 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H)。

实施例 14(44)

2-(2-((2R)-2-(3-氨基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 TLC: Rf 0.16 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=18:2:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.90 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.35 (m, 1 H) 2.51 (m, 1 H) 3.20 (m, 1 H) 3.44 (m, 1 H) 3.89 (m, 7 H) 6.23 (m, 3 H) 6.99 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

20 实施例 14(45)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基氨基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.09 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.41 (m, 1 H) 2.57 (m, 1 H) 2.82 (s, 3 H) 3.25 (m, 1 H) 3.50 (m, 1 H) 3.96 (m, 6 H) 6.14 (t, J=2.29 Hz, 1 H) 6.25 (m, 2 H) 7.08 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

实施例 14(46)

30 2-(2-((2R)-2-(3-氨基-2-甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.15 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.98 (m, 4 H) 2.27 (m, 1 H) 2.44 (m, 1 H) 2.60 (m, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.51 (m, 1 H) 4.00 (m, 7 H) 6.28 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.96 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

5 实施例 14(47)

2-(2-((2R)-2-(3-氨基-4-甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.20 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 2.22 (m, 1 H) 2.40 (m, 1 H) 2.55 (m, 1 H) 3.24 (m, 1 H) 3.49 (m, 1 H) 3.97 (m, 7 H) 6.22 (m, 2 H) 6.93 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H)。

实施例 14(48)

15 (15 α ,13E)-15-羟基-5-(4-羧基噻唑-2-基)-9-氧代-17-(萘-2-基)-1,2,3,4,18,19,20-七去甲-5-硫杂-8-氮杂前列腺-13-烯

TLC: R_f 0.39 (氯仿:甲醇:乙酸=50:10:1);

20 NMR (CD₃OD): δ 2.02 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 5.47 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.78 (m, 3H)。

实施例 14(49)

2-(2-((2R)-2-(3-氨基甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.02 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

25 NMR (DMSO-D₆): δ 1.93 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.34 (m, 7 H) 3.97 (s, 2 H) 4.13 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 4.60 (dd, J=10.44, 3.48 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 7.21 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H)。

实施例 14(50)

30 2-(2-((2R)-2-(3-二甲基氨基甲基苯氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.17 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.04 (m, 1 H) 2.33 (m, 3 H) 2.67 (s, 6 H) 3.07 (m, 1 H) 3.68 (m, 5 H) 4.09 (m, 1 H) 4.29 (m, 2 H) 6.75 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=7.87, 2.01 Hz, 1 H) 7.18 (m, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H)。

5

实施例 14(51)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯甲氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.09 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

10 NMR (DMSO-D₆): δ 1.74 (m, 1 H) 1.97 (m, 1 H) 2.20 (m, 2 H) 3.43 (m, 4 H) 3.75 (m, 3 H) 4.53 (s, 2 H) 7.34 (s, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

实施例 14(52)

15 2-(2-((2S)-2-(2-(3,5-二氯苯基)乙基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.44 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.1);

NMR (CDCl₃): δ 1.68 (m, 2 H) 2.29 (m, 6 H) 3.32 (m, 3 H) 3.63 (m, 1 H) 3.90 (m, 1 H) 7.01 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

20 参考实施例 12

(5R)-5-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)吡咯烷-2-酮

25 在氩气下, 向(5R)-5-羟基甲基吡咯烷-2-酮(15.0g)的二甲基甲酰胺(130mL)溶液中加入咪唑(10.6g)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(20.5g), 并将混合物于室温下搅拌 3 小时。将反应溶液倒入到冰中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到具有下列物理数据的标题化合物(33.0g)。

TLC: Rf 0.71 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 0.06 (s, 6 H) 0.89 (s, 9 H) 1.73 (m, 1 H) 2.17 (m, 1 H) 2.35 (m, 2 H) 3.44 (dd, J=10.20, 7.80 Hz, 1 H) 3.63 (dd, J=10.20, 3.90 Hz, 1 H) 3.76 (m, 1 H) 5.76 (br. s., 1 H)。

参考实施例 13

((2R)-2-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙酸乙酯

在氩气下，在冰浴中，向参考例 12 中制备的化合物(33.0g)的无水四氢
5 呋喃(300mL)溶液中加入叔丁醇钾(16.0g)，并将混合物搅拌 10 分钟。将溴代
乙酸乙酯(15.9mL)滴加到反应溶液中，将其室温搅拌过夜。将饱和氯化铵水
溶液加入到反应溶液中，将其用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用盐水洗，
经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(41.0g)。

TLC: Rf 0.73 (乙酸乙酯)。

10

参考实施例 14

(5R)-1-(2-羟基乙基)-5-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)吡咯烷-2-酮

在氩气下，向参考例 13 中制备的化合物(41.0g)的四氢呋喃-乙醇(9:1，
300mL)溶液中加入硼氢化钠(14.7g)，并将混合物于室温下搅拌 6 小时。将
15 反应溶液倒入到冰 - 饱和氯化铵水溶液中，并用乙酸乙酯萃取。将得到的
有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据
的标题化合物(36.7g)。

TLC: Rf 0.29 (乙酸乙酯)。

20

参考实施例 15

((2R)-2-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙基甲
磺酸酯

在氩气下，在冰浴中，将甲磺酰氯(11.1mL)滴加到参考例 14 中制备的
化合物(36.7g)和三乙胺(27.1mL)的二氯甲烷(250mL)溶液中，并将混合物搅
25 拌 1 小时。将水加入到反应溶液中，将其用二氯甲烷萃取。将得到的有机
层用盐酸、水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数
据的标题化合物(45.6g)。

TLC: Rf 0.53 (乙酸乙酯)。

30

参考实施例 16

S-((2R)-2-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙基

硫代乙酸酯

在氩气下,向参考例 15 中制备的化合物(45.6g)的二甲基甲酰胺(130mL)溶液中加入硫代硫酸钾(14.8g),并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到具有下列物理数据的标题化合物(39.9g)。

TLC: Rf 0.26 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

参考实施例 17

2-(2-((2R)-2-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯

在氩气下,在冰浴中,向参考例 16 中制备的化合物(39.9g)、2-溴-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯(30.7g)和三丁基膦(2.63g)的乙醇(260mL)溶液中加入碳酸钾(26.9g),并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到标题化合物(57.0g)。

TLC: Rf 0.26 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

参考实施例 18

2-(2-((2R)-2-(叔丁氧基二甲基甲硅烷氧基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

向参考例 17 中制备的化合物(57.0g)的丁醇(260mL)溶液中加入碳酸钾(17.9g),并将混合物于 80°C 搅拌 4 小时。冷却后,将反应溶液过滤并浓缩。将所得的残余物溶于乙酸乙酯中。将该溶液用水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到具有下列物理数据的标题化合物(64.1g)。

TLC: Rf 0.39 (正己烷:乙酸乙酯=1:1)。

参考实施例 19

2-(2-((2R)-2-羟基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯
向参考例 18 中制备的化合物(64.1g)的四氢呋喃(130mL)溶液中加入氟化四丁铵(1.0mol/L)的四氢呋喃(130mL)溶液,并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗,

经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯-己烷)纯化,得到具有下列物理数据的标题化合物(24.0g)。

TLC: Rf 0.19 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 2 H) 1.90 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.32 (t, J=5.50 Hz, 1 H) 3.43 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.80 (m, 5 H) 4.33 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.99 (s, 1 H)。

参考实施例 20

2-(2-((2R)-2-甲酰基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

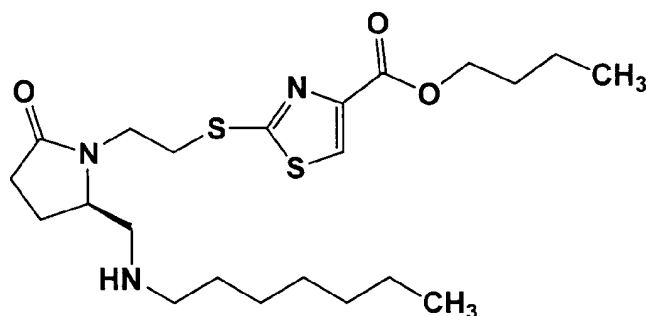
10 在氩气下,在 10°C 下,向参考例 19 中制备的化合物(205mg)和三乙胺(0.48mL)的乙酸乙酯(4mL)溶液中加入二甲基亚砜(2mL)和三氧化硫吡啶复合物(273mg),并将混合物在 10-20°C 下搅拌 2 小时。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用盐酸、水和盐水洗,经无水硫酸镁干燥并浓缩,得到具有下列物理数据的标题化合物(219mg)。

15 TLC: Rf 0.26 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 0.98 (t, J=7.60 Hz, 3 H) 1.58 (m, 5 H) 2.25 (m, 3 H) 3.43 (m, 2 H) 4.03 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 4.64 (m, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 9.69 (d, J=1.10 Hz, 1 H)。

20 实施例 15

2-(2-((2R)-2-庚基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯



25 在氩气下,向参考例 20 中制备的化合物(120mg)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入正庚胺(98 μ L),并将混合物于室温下搅拌 1 小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(140mg)加入到反应溶液中,将其在室温下搅拌 2 小时。将饱和的碳酸

氢钠水溶液加入到反应混合物中, 将其用二氯甲烷萃取。将萃取液用盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯→乙酸乙酯: 甲醇=9:1)纯化, 得到具有下列物理数据的本发明的化合物(119mg)。

5 TLC: Rf 0.14 (乙酸乙酯: 甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.88 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 0.97 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 1.26 (m, 8 H) 1.43 (m, 4 H) 1.74 (m, 2 H) 1.89 (m, 1 H) 2.12 (m, 1 H) 2.30 (ddd, J=16.90, 9.90, 5.60 Hz, 1 H) 2.45 (ddd, J=17.20, 10.00, 7.20 Hz, 1 H) 2.57 (m, 2 H) 2.78 (m, 2 H) 3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

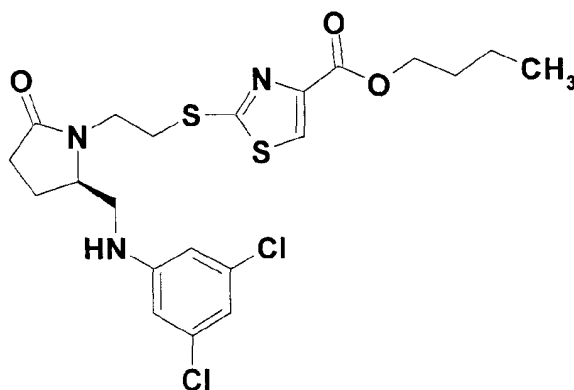
10

实施例 15(1)至 15(10)

通过与实施例 15 所述的相同方法, 使用相应的胺衍生物代替正庚胺, 获得本发明的下列化合物。

15 实施例 15(1)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯



TLC: Rf 0.63 (乙酸乙酯);

20 NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.28 Hz, 3 H) 1.43 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.88 (m, 1 H) 2.36 (m, 3 H) 3.32 (m, 3 H) 3.55 (m, 2 H) 3.94 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.31 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 4.73 (m, 1 H) 6.45 (d, J=1.79 Hz, 2 H) 6.64 (t, J=1.79 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H)。

25 实施例 15(2)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(哌啶-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.29 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 1.44 (m, 8 H) 1.72 (m, 3 H) 2.07 (m, 1 H) 2.26 (m, 4 H) 2.41 (m, 4 H) 3.50 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.92 (m, 2 H) 4.33 (t, J= 6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

实施例 15(3)

10 2-(2-((2R)-2-(吗啉-4-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.51 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.74 (m, 3 H) 2.10 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.51 (m, 3 H) 3.51 (t, J=7.05 Hz, 2 H) 3.65 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 4.33 (t, J= 6.77 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

实施例 15(4)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.27 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.73 (m, 3 H) 2.08 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.45 (m, 12 H) 3.51 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

实施例 15(5)

25 2-(2-((2R)-2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.37 (乙酸乙酯);

30 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.50 Hz, 3 H) 1.45 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.74 (m, 3 H) 2.11 (m, 1 H) 2.40 (m, 8 H) 3.35 (t, J=4.94 Hz, 4 H) 3.50 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 3.63 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 4.33 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

实施例 15(6)

2-(2-((2R)-2-(4-苄基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.08 (乙酸乙酯);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.41 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.71 (m, 3 H) 2.09 (m, 1 H) 2.40 (m, 12 H) 3.45 (s, 2 H) 3.50 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 3.67 (m, 1 H) 3.91 (m, 2 H) 4.30 (t, J=6.77 Hz, 2 H) 7.28 (m, 5 H) 8.00 (s, 1 H)。

实施例 15(7)

10 2-(2-((2R)-2-(环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.44 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.99 (m, 5 H) 1.21 (m, 4 H) 1.49 (m, 4 H) 1.81 (m, 5 H) 2.13 (m, 1 H) 2.38 (m, 3 H) 2.79 (d, J=5.13 Hz, 2 H) 3.47 (m, 3 H) 3.87 (m, 2 H) 15 4.33 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 8.00 (s, 1 H)。

实施例 15(8)

2-(2-((2R)-2-苄基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

20 TLC: Rf 0.36 (乙酸乙酯:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.96 (t, J=7.30 Hz, 3 H) 1.44 (m, 2 H) 1.72 (m, 2 H) 1.96 (m, 1 H) 2.22 (m, 2 H) 2.46 (m, 1 H) 2.90 (m, 2 H) 3.43 (m, 3 H) 3.90 (m, 4 H) 4.29 (t, J=6.70 Hz, 2 H) 7.29 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

实施例 15(9)

25 2-(2-((2R)-2-(N-环己基-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: Rf 0.59 (乙酸乙酯:甲醇=4:1);

30 NMR (CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.51 Hz, 3 H) 1.15 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.72 (m, 8 H) 2.06 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.28 (m, 2 H) 2.41 (m, 2 H) 2.53 (dd, J=12.90, 6.30 Hz, 1 H) 3.49 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 3.63 (dt, J=13.73, 6.68 Hz, 1 H)

3.80 (m, 1 H) 3.95 (dt, $J=13.73, 6.68$ Hz, 1 H) 4.33 (t, $J=6.77$ Hz, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

实施例 15(10)

5 2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸丁酯

TLC: R_f 0.76 (乙酸乙酯);

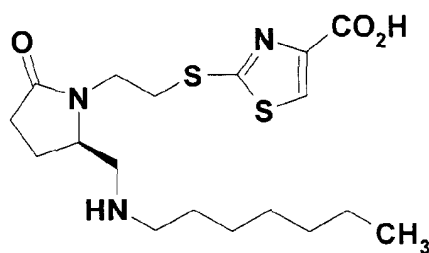
NMR ($CDCl_3$): δ 0.97 (t, $J=7.32$ Hz, 3 H) 1.17 (m, 5 H) 1.45 (m, 2 H) 1.78 (m, 8 H) 1.96 (m, 1 H) 2.21 (m, 2 H) 2.40 (m, 2 H) 2.69 (dd, $J=13.18, 5.13$ Hz, 1 H) 3.45 (m, 5 H) 3.64 (d, $J=13.80$ Hz, 1 H) 3.85 (m, 1 H) 4.31 (t, $J=6.68$ Hz, 2 H) 7.24 (m, 5 H) 7.97 (s, 1 H)。

实施例 16(1)至 16(61)

通过与实施例 2 所述的相同方法, 使用实施例 15、15(1)-15(10)中制备的化合物或相应的酯代替实施例 1 中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

实施例 16(1)

20 2-(2-((2R)-2-庚基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸



TLC: R_f 0.33 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR ($CDCl_3$): δ 0.85 (t, $J=6.90$ Hz, 3 H) 1.25 (m, 8 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (dd, $J=11.81, 9.34$ Hz, 1 H) 3.09 (dd, $J=9.34, 7.32$ Hz, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

实施例 16(2)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.40 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.88 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.45 (m, 2 H) 3.42 (m, 5 H)
5 3.61 (br. s., 2 H) 4.00 (m, 2 H) 6.47 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.67 (t, J=1.80 Hz, 1 H)
8.10 (s, 1 H)。

实施例 16(3)

2-(2-((2R)-2-(N-乙酰基-N-(3,5-二氯苯基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
10

TLC: R_f 0.31 (氯仿:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.71 (m, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H)
3.44 (m, 4 H) 3.95 (m, 2 H) 4.28 (m, 1 H) 7.13 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 7.40 (t,
J=1.65 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

15

实施例 16(4)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(哌啶-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.20 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.51 (m, 2 H) 1.82 (m, 5 H) 2.34 (m, 3 H) 2.65 (dd,
J=13.18, 6.77 Hz, 1 H) 2.84 (m, 3 H) 3.08 (dd, J=13.18, 4.03 Hz, 1 H) 3.47 (m, 4
H) 3.90 (m, 1 H) 4.27 (m, 1 H) 7.98 (s, 1 H)。

20

实施例 16(5)

2-(2-((2R)-2-(吗啉-4-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
25

TLC: R_f 0.28 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.78 (m, 1 H) 2.16 (m, 1 H) 2.51 (m, 8 H) 3.44 (m, 2 H)
3.70 (m, 5 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

30

实施例 16(6)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.07 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.59 (m, 1 H) 2.05 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H)
5 2.68 (s, 3 H) 2.68 (m, 2 H) 3.06 (m, 7 H) 3.46 (m, 1 H) 3.62 (m, 2 H) 3.97 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H)。

实施例 16(7)

2-(2-((2R)-2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
10 基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.42 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.47 (s, 9 H) 1.83 (m, 1 H) 2.18 (m, 1 H) 2.53 (m, 8 H)
3.43 (m, 6 H) 3.70 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

15 实施例 16(8)

2-(2-((2R)-2-(4-苄基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.35 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.69 (m, 1 H) 2.09 (m, 1 H) 2.35 (m, 3 H) 2.91 (m, 9 H)
20 3.48 (m, 3 H) 3.83 (m, 2 H) 4.00 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 4.13 (d, J=13.18 Hz, 1 H) 7.40 (m, 5 H) 8.07 (s, 1 H)。

实施例 16(9)

2-(2-((2R)-2-环己基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
25 羧酸

TLC: Rf 0.36 (氯仿:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.21 (m, 3 H) 1.59 (m, 3 H) 1.83 (m, 2 H) 2.37 (m, 6 H)
2.81 (m, 1 H) 3.26 (m, 3 H) 3.57 (m, 1 H) 3.77 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.88 (s, 1 H)。

30

实施例 16(10)

2-(2-((2R)-2-苄基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.70 (二氯甲烷:甲醇:水=80:20:1);

NMR (DMSO-D6): δ 1.81 (m, 1 H) 2.07 (m, 2 H) 2.28 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.34 (m, 3 H) 3.51 (br. s., 2 H) 3.81 (m, 4 H) 7.32 (m, 5 H) 8.26 (s, 1 H)。

实施例 16(11)

2-(2-((2R)-2-(N-环己基-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.13 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.09 (m, 1 H) 1.30 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.92 (m, 5 H) 2.36 (m, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.77 (dd, J=12.90, 8.33 Hz, 1 H) 2.93 (m, 1 H) 3.03 (dd, J=12.90, 3.00 Hz, 1 H) 3.42 (m, 3 H) 3.95 (m, 1 H) 4.37 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H)。

实施例 16(12)

2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.29 (乙酸乙酯:甲醇=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.19 (m, 5 H) 1.63 (m, 1 H) 1.80 (m, 5 H) 1.99 (m, 1 H) 2.26 (m, 2 H) 2.49 (m, J=13.27, 7.23 Hz, 2 H) 2.72 (dd, J=13.36, 5.49 Hz, 1 H) 3.16 (m, 2 H) 3.47 (m, 2 H) 3.61 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.69 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 3.94 (m, 1 H) 7.28 (m, 5 H) 8.05 (s, 1 H)。

实施例 16(13)

2-(2-((2R)-2-己基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.32 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.84 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.29 (m, 6 H) 1.79 (m, 3 H) 2.32 (m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.93 (dd, J=11.90, 8.88 Hz, 1 H) 3.09 (dd, J=8.88, 7.60

Hz, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.39 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

实施例 16(14)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-苯基哌啶-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.30 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 5 H) 2.25 (m, 2 H) 2.55 (m, 5 H) 3.01 (m, 1 H) 3.36 (m, 4 H) 3.63 (m, 1 H) 3.92 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 7.19 (m, 3 H) 7.28 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H)。

10

实施例 16(15)

2-(2-((2R)-2-(4-苄基哌啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.32 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 1.64 (m, 5 H) 1.90 (m, 1 H) 2.32 (m, 5 H) 2.53 (d, J=4.94 Hz, 2 H) 2.66 (dd, J=13.09, 7.14 Hz, 1 H) 3.11 (dd, J=13.09, 4.67 Hz, 1 H) 3.44 (m, 5 H) 3.89 (dt, J= 14.01, 7.09 Hz, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 7.24 (m, 3 H) 8.00 (s, 1 H)。

20 实施例 16(16)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-苯基丙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.35 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 2.16 (m, 6 H) 2.45 (m, 1 H) 2.56 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.93 (dd, J=12.36, 8.33 Hz, 1 H) 3.04 (dd, J=9.06, 7.05 Hz, 2 H) 3.22 (m, 1 H) 3.34 (m, 1 H) 3.58 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.04 (m, 2 H) 7.19 (m, 3 H) 7.89 (s, 1 H)。

实施例 16(17)

2-(2-((2R)-2-((萘-2-基甲基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.28 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 4H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.8-7.37 (m, 2H), 4.34 (d, J = 133.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.42-1.98 (m, 4H)。

5 实施例 16(18)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二甲基吡啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.19 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.99 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (m, 1H),
10 3.85-3.65 (m, 2H), 3.55-3.02 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 12.9 Hz, 6.9 Hz, 1H), 2.50-2.15 (m, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 0.61 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。

实施例 16(19)

15 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-苯基乙基氨基)甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.25 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H), 7.21-7.13 (m, 3H), 7.09-7.01 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 3H), 3.44-3.04 (m, 6H), 2.94 (dd, J = 12.0, 8.7 Hz, 1H),
20 2.50 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 3H)。

实施例 16(20)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(1,2,3,4-四氢萘-1-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 TLC: Rf 0.37 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.96 和 7.69 (每个 m, 1H), 7.91 和 7.87 (每个 s, 1H), 7.36-7.21 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 1H), 7.19-7.00 和 6.89 (每个 m, 1H), 5.05 和 4.43 (每个 m, 1H), 4.72-4.55 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.64-3.43 (m, 1H), 3.38-3.10 (m, 3H), 2.90-2.62 (m, 3H), 2.58-1.85 (m, 8H)。

30

实施例 16(21)

2-(2-((2R)-2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.24 (二氯甲烷:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.00 (s, 1H), 7.24-7.07 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 3.20-2.85 (m, 5H), 2.70 (dd, J = 12.9, 6.0 Hz, 1H), 2.54-2.10 (m, 3H), 1.88 (m, 1H)。

实施例 16(22)

10 2-(2-((2R)-2-(2-(3,5-二氯苯氧基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸三氟乙酸

TLC: R_f 0.22 (氯仿:甲醇:乙酸=40:10:1);

NMR (CD₃OD): δ 2.02 (m, 1 H) 2.39 (m, 3 H) 3.30 (m, 1 H) 3.58 (m, 6 H) 3.84 (m, 1 H) 4.25 (m, 1 H) 4.37 (m, 2 H) 6.93 (d, J=1.74 Hz, 2 H) 7.04 (t, 15 J=1.74 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H)。

实施例 16(23)

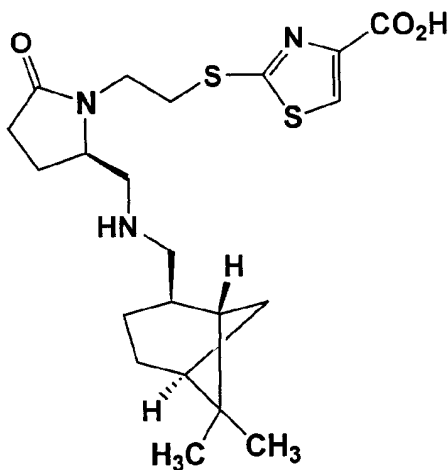
2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 TLC: R_f 0.33 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.3);

NMR (CDCl₃): δ 1.86 (m, 1 H) 2.14 (m, 1 H) 2.40 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H) 3.96 (m, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 6.47 (m, 2 H) 7.08 (m, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

实施例 16(24)

25 2-(2-((2R)-2-(((1S,2R,5S)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-基)甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸



TLC: Rf 0.52 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.90 (m, 1 H) 0.97 (s, 3 H) 1.17 (s, 3 H) 1.43 (m, 1 H) 1.97 (m, 6 H) 2.32 (m, 4 H) 2.52 (m, 2 H) 2.96 (m, 2 H) 3.29 (m, 3 H) 3.53 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.49 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H).

实施例 16(25)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 较大的极性

TLC: R_f 0.43 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.98 (m, 3 H) 1.65 (m, 7 H) 2.11 (m, 2 H) 2.30 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.84 (m, 1 H) 3.54 (m, 6 H) 4.39 (m, 1 H) 7.83 (m, 1 H).

15 实施例 16(26)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

较小的极性

TLC: Rf 0.45 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 4 H) 1.34 (m, 4 H) 1.68 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H) 2.22 (m, 5 H) 2.48 (m, 1 H) 2.81 (m, 1 H) 3.25 (m, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.83 (m, 1 H).

实施例 16(27)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

较大的极性

TLC: R_f 0.45 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 0.93 (d, J=6.96 Hz, 3 H) 1.55 (m, 4 H) 1.87 (m, 5 H) 2.31 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.31 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

实施例 16(28)

10 2-(2-((2R)-2-(4-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

较小的极性

TLC: R_f 0.46 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.90 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.00 (m, 2 H) 1.37 (m, 1 H) 1.60 (m, 2 H) 1.80 (m, 2 H) 2.24 (m, 5 H) 2.49 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.19 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.57 (m, 1 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

实施例 16(29)

20 2-(2-((2R)-2-环己基甲基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.41 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.07 (m, 5 H) 1.76 (m, 6 H) 2.41 (m, 4 H) 2.95 (m, 3 H) 3.29 (m, 2 H) 3.52 (m, 1 H) 3.64 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.50 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)。

实施例 16(30)

2-(2-((2R)-2-(茚满-1-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.47 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

30 NMR (CD₃OD): δ 1.90 (m, 1 H) 2.40 (m, 5 H) 3.33 (m, 8 H) 3.87 (m, 1 H) 4.48 (m, 1 H) 7.27 (m, 3 H) 7.54 (d, J=7.2 Hz, 0.4 H) 7.67 (d, J=7.2 Hz, 0.6 H)

7.89 (s, 0.6 H) 7.97 (s, 0.4 H)。

实施例 16(31)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-((四氢呋喃-2-基甲基)氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.19 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.50 (m, 1 H) 1.87 (m, 2 H) 2.06 (m, 1 H) 2.38 (m, 4 H) 2.97 (m, 2 H) 3.36 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.81 (m, 3 H) 4.35 (m, 2 H) 7.84 (m, 1 H)。

10

实施例 16(32)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.43 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 2.08 (m, 1 H) 2.31 (m, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.76 (m, 1 H) 3.21 (m, 2 H) 3.50 (m, 2 H) 3.70 (m, 1 H) 4.00 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=13.60 Hz, 1 H) 4.38 (m, 1 H) 7.14 (m, 3 H) 7.47 (d, J=7.30 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H)。

20 实施例 16(33)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-环己烯-1-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.49 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.53 (m, 4 H) 1.88 (m, 4 H) 2.41 (m, 6 H) 2.93 (m, 1 H) 3.19 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.73 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 5.41 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

实施例 16(34)

30 2-(2-((2R)-5-氧代-2-((2R)-2-苯基丙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.43 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.34 (d, J=7.00 Hz, 3 H) 2.24 (m, 4 H) 2.59 (m, 1 H) 3.18 (m, 6 H) 3.60 (m, 2 H) 4.30 (m, 1 H) 7.13 (m, 2 H) 7.22 (m, 3 H) 7.90 (s, 1 H)。

实施例 16(35)

5 2-(2-((2R)-2-(2-(乙硫基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.32 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.18 (t, J=7.40 Hz, 3 H) 2.30 (m, 3 H) 2.50 (q, J=7.40 Hz, 2 H) 2.52 (m, 1 H) 2.91 (m, 2 H) 3.07 (dd, J=12.30, 7.70 Hz, 1 H) 3.28 (m, 3 H)
10 3.41 (m, 1 H) 3.68 (m, 3 H) 4.28 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H)。

实施例 16(36)

2-(2-((2R)-2-(2-(2-氟苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 TLC: R_f 0.43 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.31 (m, 3 H) 2.53 (m, 1 H) 2.99 (m, 1 H) 3.15 (m, 2 H) 3.26 (m, 1 H) 3.38 (m, 3 H) 3.66 (m, 3 H) 4.33 (m, 1 H) 6.94 (m, 2 H) 7.06 (m, 1 H) 7.16 (m, 1 H) 7.89 (s, 1 H)。

20 实施例 16(37)

2-(2-((2R)-2-环辛基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.49 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.51 (m, 8 H) 1.79 (m, 4 H) 2.14 (m, 2 H) 2.31 (m, 2 H)
25 2.48 (m, 1 H) 2.78 (m, 1 H) 3.30 (m, 2 H) 3.52 (m, 3 H) 3.74 (m, 2 H) 4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

实施例 16(38)

2-(2-((2R)-2-(2,3-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 TLC: R_f 0.59 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 4 H) 2.19 (m, 4 H) 2.44 (m, 2 H) 3.35 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.98 (m, 2 H) 6.47 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 6.99 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

5 实施例 16(39)

2-(2-((2R)-2-(3,4-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.54 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.87 (m, 1 H) 2.12 (m, 7 H) 2.38 (m, 2 H) 3.37 (m, 5 H)
10 3.93 (m, 2 H) 6.34 (m, 2 H) 6.88 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

实施例 16(40)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 TLC: R_f 0.57 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.88 (m, 3 H) 2.35 (m, 5 H) 2.73 (t, J=6.04 Hz, 2 H) 3.38 (m, 4 H) 3.59 (m, 1 H) 4.02 (dd, J=8.42, 4.76 Hz, 2 H) 4.02 (m, 2 H) 6.44 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=6.96 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H)。

20 实施例 16(41)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.47 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.86 (m, 1 H) 2.15 (m, 1 H) 2.39 (m, 2 H) 3.34 (m, 5 H)
25 3.95 (m, 2 H) 6.38 (m, 1 H) 6.55 (dd, J=5.86, 2.93 Hz, 1 H) 6.88 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)。

实施例 16(42)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 TLC: R_f 0.53 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.85 (m, 1 H) 2.13 (m, 4 H) 2.38 (m, 2 H) 3.36 (m, 5 H) 3.94 (m, 2 H) 6.36 (dd, J=8.24, 2.38 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

5 实施例 16(43)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.54 (氯仿:甲醇:乙酸=9:1:0.2);

NMR (CDCl₃): δ 1.89 (m, 1 H) 2.11 (m, 7 H) 2.37 (m, 2 H) 3.30 (m, 4 H)
10 3.50 (m, 1 H) 3.93 (m, 2 H) 6.19 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

实施例 16(44)

2-(2-((2R)-2-(3-溴苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 TLC: R_f 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.77 (t, J=2.00 Hz, 1 H) 6.86 (m, 1 H) 7.02 (t, J=8.10 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

20 实施例 16(45)

2-(2-((2R)-2-(3,4-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.59 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.91 (m, 1 H) 2.21 (m, 1 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H)
25 4.02 (m, 2 H) 6.47 (dd, J=8.80, 2.80 Hz, 1 H) 6.70 (d, J=2.80 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H)。

实施例 16(46)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 TLC: R_f 0.59 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.46 (m, 5 H) 4.05 (m, 2 H) 6.79 (m, 2 H) 6.97 (m, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 16(47)

- 5 2-(2-((2R)-2-(4-氟-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.04 (m, 2 H) 6.76 (m, 2 H) 7.01 (t, J=9.30 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

10

实施例 16(48)

- 2-(2-((2R)-2-(4-氯-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

- 15 NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.24 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m, 2 H) 6.69 (dd, J=8.60, 2.60 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=2.60 Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 16(49)

- 20 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3,4,5-三氯苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.90 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.47 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.64 (m, 2 H) 8.12 (m, 1 H)。

25

实施例 16(50)

- 2-(2-((2R)-2-(3-溴-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

- 30 NMR (CDCl₃): δ 1.93 (m, 1 H) 2.19 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.43 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.50 (dd, J=8.40, 2.40 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=2.40 Hz, 1

H) 7.01 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 16(51)

2-(2-((2R)-2-(1-甲基己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
5 唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.50 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.85 (m, 3 H) 1.31 (m, 9 H) 1.56 (m, 1 H) 1.92 (m, 1 H)
2.32 (m, 3 H) 2.49 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 3.31 (m, 3 H) 3.56 (m, 3 H) 3.80 (m, 1
H) 4.46 (m, 1 H) 7.81 (m, 1 H)。

10

实施例 16(52)

2-(2-((2R)-2-(2-乙基己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.51 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 0.80 (m, 6 H) 1.27 (m, 9 H) 1.76 (m, 1 H) 2.34 (m, 3 H)
2.51 (m, 1 H) 2.99 (m, 3 H) 3.28 (m, 2 H) 3.57 (m, 2 H) 3.80 (m, 1 H) 4.54 (m, 1
H) 7.89 (s, 1 H)。

实施例 16(53)

20 2-(2-((2R)-2-辛基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧
酸

TLC: Rf 0.52 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 0.85 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.27 (m, 10 H) 1.79 (m, 2 H) 2.33
(m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.88 (m, 1 H) 3.09 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.68 (m, 3 H)
4.41 (m, 1 H) 7.82 (s, 1 H)。

实施例 16(54)

2-(2-((2R)-2-壬基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧
酸

30 TLC: Rf 0.52 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 0.86 (t, J=6.90 Hz, 3 H) 1.25 (m, 12 H) 1.79 (m, 2 H) 2.32

(m, 3 H) 2.51 (m, 1 H) 2.90 (m, 1 H) 3.08 (m, 2 H) 3.31 (m, 2 H) 3.66 (m, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 7.85 (s, 1 H)。

实施例 16(55)

- 5 2-(2-((2R)-2-((1S)-1-环己基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
- TLC: R_f 0.46 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);
- NMR (CDCl₃): δ 1.08 (m, 5 H) 1.35 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 1.72 (m, 6 H) 2.31 (m, 3 H) 2.48 (m, 1 H) 2.80 (m, 1 H) 3.29 (m, 3 H) 3.52 (m, 1 H) 3.65 (m, 1 H)
- 10 3.82 (m, 1 H) 4.53 (m, 1 H) 7.83 (s, 1 H)。

实施例 16(56)

- 2-(2-((2R)-2-(金刚烷-1-基甲基)氨基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
- 15 TLC: R_f 0.49 (二氯甲烷:甲醇:水=40:10:1);
- NMR (CDCl₃): δ 1.58 (m, 12 H) 1.86 (m, 3 H) 2.35 (m, 3 H) 2.53 (m, 1 H) 2.72 (s, 2 H) 3.23 (m, 3 H) 3.58 (m, 2 H) 3.83 (m, 1 H) 4.66 (m, 1 H) 7.94 (s, 1 H)。

20 实施例 16(57)

- 2-(2-((2R)-2-(3-氯-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
- TLC: R_f 0.64 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);
- NMR (CDCl₃): δ 1.97 (m, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.21 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H)
- 25 3.39 (m, 4 H) 3.59 (m, 1 H) 4.04 (m, 2 H) 6.51 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.03 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H)。

实施例 16(58)

- 2-(2-((2R)-2-(2,4-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸
- 30 TLC: R_f 0.66 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.25 (m, 1 H) 2.49 (m, 2 H) 3.40 (m, 4 H) 3.58 (m, 1 H) 4.01 (m, 2 H) 6.59 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.60, 2.40 Hz, 1 H) 7.27 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

5 实施例 16(59)

2-(2-((2R)-2-(5-氯-2-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.68 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

10 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.37 (m, 4 H) 3.57 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.01 (m, 2 H) 6.54 (m, 1 H) 6.65 (m, 2 H) 8.08 (s, 1 H)。

实施例 16(60)

15 2-(2-((2R)-2-(4-溴-3-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.64 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 1.92 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.46 (m, 2 H) 3.42 (m, 5 H) 4.01 (m, 2 H) 6.33 (dd, J=8.40, 2.50 Hz, 1 H) 6.50 (d, J=2.50 Hz, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

实施例 16(61)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲基硫苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: R_f 0.64 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=80:20:1);

25 NMR (CDCl₃): δ 1.94 (m, 1 H) 2.23 (m, 1 H) 2.48 (m, 2 H) 3.45 (m, 5 H) 4.03 (m, 2 H) 6.71 (m, 1 H) 6.87 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.20 (t, J=7.80 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H)。

实施例 17(1)至(345)

30 通过与实施例 15→实施例 16 所述的相同方法,使用相应的胺衍生物代替正庚胺,获得本发明的下列化合物。条件是下列化合物是通过反相萃取

或离子交换树脂的方法进行萃取的。

实施例 17(1)

2-(2-((2R)-2-((萘-1-基甲基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-
5 噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.08 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺。

实施例 17(2)

10 2-(2-((2R)-2-(2-(吗啉-4-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.70 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 415 (M + H)⁺。

15 实施例 17(3)

2-(2-((2R)-2-(N,N-双(3-甲基丁基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺。

20

实施例 17(4)

2-(2-((2R)-2-(氮杂环辛(azocan)-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.90 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(5)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-二乙基氨基乙基)-N-乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 2.78 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 429 (M + H)⁺。

实施例 17(6)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(哌啶-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 5 HPLC 保留时间: 2.79 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 370 (M + H)⁺。

实施例 17(7)

10 2-(2-((2R)-2-(环丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 2.80 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 356 (M + H)⁺。

实施例 17(8)

15 2-(2-((2R)-2-((1S,2R,5S)-6,6-二甲基二环[3.1.1]庚-2-基甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 3.18 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

20 实施例 17(9)

2-(2-((2R)-2-环戊基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 2.85 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 370 (M + H)⁺。

25

实施例 17(10)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 2.96 分钟;
30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(11)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(12)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(13)

15 2-(2-((2R)-2-环己基甲基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(14)

20 2-(2-((2R)-2-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.69 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 413 (M + H)⁺。

25 实施例 17(15)

2-(2-((2R)-2-(1-乙基吡咯烷-2-基甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.70 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 413 (M + H)⁺。

30

实施例 17(16)

2-(2-((2R)-2-(呋喃-2-基甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.85 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 382 (M + H)⁺。

5

实施例 17(17)

2-(2-((2R)-2-(茚满-1-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

实施例 17(18)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-丙烯基)-N-环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

实施例 17(19)

20 2-(2-((2R)-2-环庚基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

实施例 17(20)

25 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(1,2,3,4-四氢-β-咔啉-2-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.04 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 457 (M + H)⁺。

30 实施例 17(21)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-

羧酸

HPLC 保留时间: 2.74 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 356 (M + H)⁺.5 实施例 17(22)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(四氢呋喃-2-基甲基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 386 (M + H)⁺.

10

实施例 17(23)

2-(2-((2R)-2-(2-(吡啶-3-基)-1-甲基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.06 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 459 (M + H)⁺.实施例 17(24)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-(吡啶-3-基)乙基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 459 (M + H)⁺.实施例 17(25)

25 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-苯基哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 447 (M + H)⁺.实施例 17(26)

30 2-(2-((2R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.95 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(27)

- 5 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-2-基甲基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 393 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(28)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-(吡啶-2-基)乙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.71 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 407 (M + H)⁺。

15

实施例 17(29)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-3-基甲基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.66 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 393 (M + H)⁺。

实施例 17(30)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(吡啶-4-基甲基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 2.65 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 393 (M + H)⁺。

实施例 17(31)

- 30 2-(2-((2R)-2-(1-乙氧基羰基哌啶-4-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 457 (M + H)⁺。

实施例 17(32)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-(哌啶-1-基)乙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 413 (M + H)⁺。

实施例 17(33)

2-(2-((2R)-2-(全氢喹啉-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

实施例 17(34)

2-(2-((2R)-2-(叔丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.80 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

实施例 17(35)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(1-苯基乙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(36)

2-(2-((2R)-2-(1,2-二甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

实施例 17(37)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 2.80 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 374 (M + H)⁺。

实施例 17(38)

10 2-(2-((2R)-2-(1,3-二甲基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 386 (M + H)⁺。

实施例 17(39)

15 2-(2-((2R)-2-(1-甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

20 实施例 17(40)

2-(2-((2R)-2-(1-乙基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

25

实施例 17(41)

2-(2-((2R)-2-(1-甲基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

实施例 17(42)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(43)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 2.99 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(44)

2-(2-((2R)-2-(3-甲氧基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15

HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(45)

2-(2-((2R)-2-(4-氯苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 3.04 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(46)

2-(2-((2R)-2-(4-甲氧基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

30

实施例 17(47)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

5

实施例 17(48)

2-(2-((2R)-2-(2,2-二甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

实施例 17(49)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

实施例 17(50)

20 2-(2-((2R)-2-(2-氟乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.70 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 348 (M + H)⁺。

实施例 17(51)

25 2-(2-((2R)-2-(2-苯基氨基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 421 (M + H)⁺。

30

实施例 17(52)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-二乙基氨基乙基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-

基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 415 (M + H)⁺。

5 实施例 17(53)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.77 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 360 (M + H)⁺。

10

实施例 17(54)

2-(2-((2R)-2-(2-(4-甲基苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(55)

2-(2-((2R)-2-(4-苯基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.16 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(56)

25 2-(2-((2R)-2-(戊基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

实施例 17(57)

30 2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.94 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(58)

- 5 2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(2-苯基乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(59)

2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-异丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

15

实施例 17(60)

2-(2-((2R)-2-(N,N-双(2-甲基丙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.97 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(61)

2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(62)

- 30 2-(2-((2R)-2-(N,N-二乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.76 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

实施例 17(63)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-正丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

实施例 17(64)

10 2-(2-((2R)-2-(N,N-二丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 386 (M + H)⁺。

15 实施例 17(65)

2-(2-((2R)-2-(N-苄基-正丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.08 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 448 (M + H)⁺。

20

实施例 17(66)

2-(2-((2R)-2-丁基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

实施例 17(67)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-环己烯-1-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

实施例 17(68)

2-(2-((2R)-2-(环丙基甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 5 HPLC 保留时间: 2.82 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 356 (M + H)⁺。

实施例 17(69)

- 10 2-(2-((2R)-2-(4-叔丁基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.23 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 440 (M + H)⁺。

实施例 17(70)

- 15 2-(2-((2R)-2-(1-丙基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.06 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 400 (M + H)⁺。

20 实施例 17(71)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.85 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

25

实施例 17(72)

2-(2-((2R)-2-(N-乙基-N-丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 2.81 分钟;
30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺。

实施例 17(73)

2-(2-((2R)-2-(N-乙基-N-(吡啶-4-基甲基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.78 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $421 (M + H)^+$ 。

实施例 17(74)

2-(2-((2R)-2-(2-(N-乙基-N-(3-甲基苯基))乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $463 (M + H)^+$ 。

实施例 17(75)

15 2-(2-((2R)-2-(2-(吡啶-4-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.66 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $407 (M + H)^+$ 。

实施例 17(76)

20 2-(2-((2R)-2-(4-叔丁基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.21 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $448 (M + H)^+$ 。

25 实施例 17(77)

2-(2-((2R)-2-(3-甲硫基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $390 (M + H)^+$ 。

30

实施例 17(78)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-异丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.76 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 358 (M + H)⁺。

5

实施例 17(79)

2-(2-((2R)-2-异丙基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.76 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 344 (M + H)⁺。

实施例 17(80)

2-(2-((2R)-2-(2-(噻吩-2-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 412 (M + H)⁺。

实施例 17(81)

20 2-(2-((2R)-2-(2-叔丁硫基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

实施例 17(82)

25 2-(2-((2R)-2-(1-苄基吡咯烷-3-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.86 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 461 (M + H)⁺。

30

实施例 17(83)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-丙烯基)-N-环戊基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙

硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.89 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

5 实施例 17(84)

2-(2-((2R)-2-(5-甲基咪唑-2-基甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 396 (M + H)⁺。

10

实施例 17(85)

2-(2-((2R)-2-(2-(吡啶-3-基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.67 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 407 (M + H)⁺。

实施例 17(86)

2-(2-((2R)-2-((2R)-2-苯基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(87)

2-(2-((2R)-2-(吡唑-3-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 368 (M + H)⁺。

实施例 17(88)

2-(2-((2R)-2-(1,2,3,6-四氢吡啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 2.76 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $368 (M + H)^+$ 。

实施例 17(89)

- 5 2-(2-((2R)-2-(2-氟苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $410 (M + H)^+$ 。

- 10 实施例 17(90)

2-(2-((2R)-2-(3-氟苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $410 (M + H)^+$ 。

15

实施例 17(91)

2-(2-((2R)-2-(2-苄基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $420 (M + H)^+$ 。

实施例 17(92)

2-(2-((2R)-2-(2,5-二氟苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $428 (M + H)^+$ 。

实施例 17(93)

- 30 2-(2-((2R)-2-(1-乙基吡唑-5-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.80 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $396 (M + H)^+$ 。

实施例 17(94)

2-(2-((2R)-2-(2-乙硫基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.90 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $390 (M + H)^+$ 。

实施例 17(95)

10 2-(2-((2R)-2-(N-(3-二甲基氨基丙基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.63 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $401 (M + H)^+$ 。

15 实施例 17(96)

2-(2-((2R)-2-(2-(2-氟苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $424 (M + H)^+$ 。

20

实施例 17(97)

2-(2-((2R)-2-环辛基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.06 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $412 (M + H)^+$ 。

实施例 17(98)

2-(2-((2R)-2-(3-吡咯啉-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $354 (M + H)^+$ 。

实施例 17(99)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基哌啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 2.79 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

实施例 17(100)

10 2-(2-((2R)-2-(3-甲基哌啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.86 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

实施例 17(101)

15 2-(2-((2R)-2-(4-甲基哌啶-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.86 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

20 实施例 17(102)

2-(2-((2R)-2-(3-(吗啉-4-基)丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.67 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 429 (M + H)⁺。

25

实施例 17(103)

2-(2-((2R)-2-(全氢吡啶庚因-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.84 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

实施例 17(104)

2-(2-((2R)-2-(1,1,3,3-四甲基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.06 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺.

实施例 17(105)

2-(2-((2R)-2-(1,1-二甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 2.85 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 372 (M + H)⁺.

实施例 17(106)

15 2-(2-((2R)-2-(1-甲基-3-苯基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.10 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺.

实施例 17(107)

20 2-(2-((2R)-2-(1,5-二甲基己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺.

25 实施例 17(108)

2-(2-((2R)-2-(1-甲基己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 400 (M + H)⁺.

30

实施例 17(109)

2-(2-((2R)-2-(1-甲基庚基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.20 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

5

实施例 17(110)

2-(2-((2R)-2-(2-氯苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(111)

2-(2-((2R)-2-(4-氟苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

实施例 17(112)

20 2-(2-((2R)-2-(2-乙基己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(113)

25 2-(2-((2R)-2-(2-二甲基氨基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.65 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 373 (M + H)⁺。

30 实施例 17(114)

2-(2-((2R)-2-(2-丙炔基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑

-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.74 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $340 (M + H)^+$ 。

5 实施例 17(115)

2-(2-((2R)-2-(2-丙烯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑

-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.76 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $342 (M + H)^+$ 。

10

实施例 17(116)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基丁基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻

唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.95 分钟;

15

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $372 (M + H)^+$ 。

实施例 17(117)

2-(2-((2R)-2-(3-二甲基氨基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫

基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 2.64 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $387 (M + H)^+$ 。

实施例 17(118)

2-(2-((2R)-2-(3-乙氧基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-

25 噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.86 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $388 (M + H)^+$ 。

实施例 17(119)

30 2-(2-((2R)-2-辛基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧
酸

HPLC 保留时间: 3.25 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(120)

- 5 2-(2-((2R)-2-壬基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.34 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 428 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(121)

2-(2-((2R)-2-(2,6-二氟苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 428 (M + H)⁺。

15

实施例 17(122)

2-(2-((2R)-2-(3-甲氧基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 374 (M + H)⁺。

实施例 17(123)

2-(2-((2R)-2-(3-丁氧基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 416 (M + H)⁺。

实施例 17(124)

- 30 2-(2-((2R)-2-(N,N-双(2-甲氧基乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

实施例 17(125)

2-(2-((2R)-2-(3-氯苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑
5 -4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(126)

10 2-(2-((2R)-2-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基丙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-
基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.69 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 415 (M + H)⁺。

15 实施例 17(127)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙
硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.66 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 399 (M + H)⁺。

20

实施例 17(128)

2-(2-((2R)-2-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.75 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 399 (M + H)⁺。

实施例 17(129)

2-(2-((2R)-2-((1S)-1-环己基乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.06 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 412 (M + H)⁺。

实施例 17(130)

2-(2-((2R)-2-(5-甲基吡唑-3-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 2.85 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 382 (M + H)⁺。

实施例 17(131)

10 2-(2-((2R)-2-((1R)-1-(4-甲基苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.04 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(132)

15 2-(2-((2R)-2-(1-乙炔基环己基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 408 (M + H)⁺。

20 实施例 17(133)

2-(2-((2R)-2-(2,6-二甲基吗啉-4-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 400 (M + H)⁺。

25

实施例 17(134)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 421 (M + H)⁺。

实施例 17(135)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.61 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 413 (M + H)⁺。

实施例 17(136)

2-(2-((2R)-2-(1,1-二乙基-2-丙炔基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 396 (M + H)⁺。

实施例 17(137)

15 2-(2-((2R)-2-(N-乙基-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.71 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 344 (M + H)⁺。

实施例 17(138)

20 2-(2-((2R)-2-(N-乙基-N-(2-甲基-2-丙烯基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.78 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

25 实施例 17(139)

2-(2-((2R)-2-(1-(4-氟苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

30

实施例 17(140)

2-(2-((2R)-2-((1R,2R,4S)-二环[2.2.1]庚-2-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.95 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 396 (M + H)⁺。

5

实施例 17(141)

2-(2-((2R)-2-((2S)-2-甲氧基甲基吡咯烷-1-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 400 (M + H)⁺。

实施例 17(142)

2-(2-((2R)-2-(1,2,4-三唑-4-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.79 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 369 (M + H)⁺。

实施例 17(143)

2-(2-((2R)-2-(1-甲基苯并咪唑-2-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 432 (M + H)⁺。

实施例 17(144)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(5-苯基吡唑-3-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 444 (M + H)⁺。

30 实施例 17(145)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(噻吩-2-基甲基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-

噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.89 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 398 (M + H)⁺。

5 实施例 17(146)

2-(2-((2R)-2-(2-(4-氨基磺酰基苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.85 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 485 (M + H)⁺。

10

实施例 17(147)

2-(2-((2R)-2-(金刚烷-1-基甲基)氨基)甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

15

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 450 (M + H)⁺。

实施例 17(148)

2-(2-((2R)-2-(4-氨基磺酰基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 471 (M + H)⁺。

实施例 17(149)

2-(2-((2R)-2-(6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 478 (M + H)⁺。

实施例 17(150)

2-(2-((2R)-2-(6,7-羟基-1-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 2.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

实施例 17(151)

- 5 2-(2-((2R)-2-(2-(3,4-二羟基苯基)乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.83 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(152)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.89 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 384 (M + H)⁺。

15

实施例 17(153)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基苄基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(154)

2-(2-((2R)-2-(1,4'-联吡啶-1'-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 453 (M + H)⁺。

实施例 17(155)

- 30 2-(2-((2R)-2-(4-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基甲基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 505 (M + H)⁺。

实施例 17(156)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-(3-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙
5 硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.22 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 515 (M + H)⁺。

实施例 17(157)

10 2-(2-((2R)-2-(4-(4-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 477 (M + H)⁺。

15 实施例 17(158)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-(4-三氟甲基苯基)哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙
硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.23 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 515 (M + H)⁺。

20

实施例 17(159)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(4-(吡啶-3-基)丁基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-
基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.75 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 449 (M + H)⁺。

实施例 17(160)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(2-(吡啶-4-基)乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-
基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 2.68 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 421 (M + H)⁺。

实施例 17(161)

2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(吡啶-3-基甲基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 2.73 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 407 (M + H)⁺。

实施例 17(162)

10 2-(2-((2R)-2-(N-甲基-N-(6-甲基吡啶-2-基甲基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 421 (M + H)⁺。

实施例 17(163)

15 2-(2-((2R)-2-(4-环己基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 453 (M + H)⁺。

20 实施例 17(164)

2-(2-((2R)-2-(4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 477 (M + H)⁺。

25

实施例 17(165)

2-(2-((2R)-2-(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.02 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 477 (M + H)⁺。

实施例 17(166)

2-(2-((2R)-2-(4-(2,4-二甲氧基苯基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.04 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 507 (M + H)⁺。

实施例 17(167)

2-(2-((2R)-2-(4-(2,4-二甲基苯基)哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.21 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 475 (M + H)⁺。

实施例 17(168)

15 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-((2E)-3-苯基-2-丙烯基)哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.07 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 487 (M + H)⁺。

实施例 17(169)

20 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.84 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 482 (M + H)⁺。

25 实施例 17(170)

2-(2-((2R)-2-(4-乙氧基羰基哌嗪-1-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.89 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 443 (M + H)⁺。

30

实施例 17(171)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮螺[4.5]癸烷-8-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 516 (M + H)⁺。

5

实施例 17(172)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-(5-三氟甲基吡啶-2-基)-1,4-二氮杂环庚-1-基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.15 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 530 (M + H)⁺。

实施例 17(173)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 480 (M + H)⁺。

实施例 17(174)

20 2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-(2-氰基乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 445 (M + H)⁺。

实施例 17(175)

25 2-(2-((2R)-2-(N-苄基-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 463 (M + H)⁺。

30 实施例 17(176)

2-(2-((2R)-2-(N-(呋喃-2-基甲基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)

乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.88 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $396 (M + H)^+$ 。

5 实施例 17(177)

2-(2-((2R)-2-(N-乙基-N-(4-羟基丁基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.77 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $402 (M + H)^+$ 。

10

实施例 17(178)

2-(2-((2R)-2-(N,N-双(2-乙氧基乙基)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

15

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $446 (M + H)^+$ 。

实施例 17(179)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-氰基乙基)-N-乙基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 2.79 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $383 (M + H)^+$ 。

实施例 17(180)

2-(2-((2R)-2-(N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25

HPLC 保留时间: 2.80 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $374 (M + H)^+$ 。

实施例 17(181)

2-(2-((2R)-2-(6-甲氧基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 3.03 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 487 (M + H)⁺。

实施例 17(182)

- 5 2-(2-((2R)-2-(3,4-二氢吡啶并[4,3-b]-1,6-二氮杂萘(naphthylidin)-2-基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.74 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 470 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(183)

2-(2-((2R)-2-苯基氨基甲基-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.20 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 378 (M + H)⁺。

15

实施例 17(184)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.18 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 408 (M + H)⁺。

实施例 17(185)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.35 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 392 (M + H)⁺。

实施例 17(186)

- 30 2-(2-((2R)-2-(2,3-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.34 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(187)

2-(2-((2R)-2-(2,4-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
5 基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.33 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(188)

10 2-(2-((2R)-2-(2,5-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.43 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

15 实施例 17(189)

2-(2-((2R)-2-(2,6-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.13 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

20

实施例 17(190)

2-(2-((2R)-2-(3-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-
噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.26 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 408 (M + H)⁺。

实施例 17(191)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.26 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 392 (M + H)⁺。

实施例 17(192)

2-(2-((2R)-2-(3,4-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 3.19 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(193)

10 2-(2-((2R)-2-(4-氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 412 (M + H)⁺。

实施例 17(194)

15 2-(2-((2R)-2-(4-二乙基氨基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.93 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 449 (M + H)⁺。

20 实施例 17(195)

2-(2-((2R)-2-(4-甲硫基苯基(methylthiophenyl)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.38 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

25

实施例 17(196)

2-(2-((2R)-2-(4-叔丁基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.51 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(197)

2-(2-((2R)-2-(4-异丙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.40 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(198)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.16 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 392 (M + H)⁺。

实施例 17(199)

15 2-(2-((2R)-2-(2,4-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

实施例 17(200)

20 2-(2-((2R)-2-(3,4-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

25 实施例 17(201)

2-(2-((2R)-2-(4-异丙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.16 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 436 (M + H)⁺。

30

实施例 17(202)

2-(2-((2R)-2-(2-叔丁基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.71 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

5

实施例 17(203)

2-(2-((2R)-2-(2-氟-5-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

实施例 17(204)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-6-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(205)

20 2-(2-((2R)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(206)

25 2-(2-((2R)-2-(3,5-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

30 实施例 17(207)

2-(2-((2R)-2-(3-乙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-

噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.36 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

5 实施例 17(208)

2-(2-((2R)-2-(3-(1-羟基乙基)苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422, 404 (M + H)⁺。

10

实施例 17(209)

2-(2-((2R)-2-(3-羟基甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 408 (M + H)⁺。

实施例 17(210)

2-(2-((2R)-2-(4-氟-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.41 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

实施例 17(211)

2-(2-((2R)-2-(4-氰基甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 HPLC 保留时间: 3.21 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 417 (M + H)⁺。

实施例 17(212)

2-(2-((2R)-2-(3-羟基甲基-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(213)

- 5 2-(2-((2R)-2-(5-甲氧基-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.37 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(214)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基-6-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.00 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

15

实施例 17(215)

2-(2-((2R)-2-(2-氰基甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.33 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 417 (M + H)⁺。

实施例 17(216)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.58 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 432 (M + H)⁺。

实施例 17(217)

- 30 2-(2-((2R)-2-(茚满-5-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.23 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

实施例 17(218)

2-(2-((2R)-2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.07 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(219)

10 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(噻啉-5-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 429 (M + H)⁺。

15 实施例 17(220)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(噻啉-6-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.89 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 429 (M + H)⁺。

20

实施例 17(221)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(噻啉-8-基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.08 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 429 (M + H)⁺。

实施例 17(222)

2-(2-((2R)-2-(2-氰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.31 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 403 (M + H)⁺。

实施例 17(223)

2-(2-((2R)-2-(2-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 5 HPLC 保留时间: 3.37 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 396 (M + H)⁺。

实施例 17(224)

- 10 2-(2-((2R)-2-(2,4-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.41 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(225)

- 15 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,4,5-三氟苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.44 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 432 (M + H)⁺。

- 20 实施例 17(226)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,4,6-三氟苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.43 分钟;
MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 432 (M + H)⁺。

25

实施例 17(227)

2-(2-((2R)-2-(2,5-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- HPLC 保留时间: 3.41 分钟;
30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(228)

2-(2-((2R)-2-(2,6-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.38 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(229)

2-(2-((2R)-2-(2-氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 412 (M + H)⁺。

实施例 17(230)

15 2-(2-((2R)-2-(2-乙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.28 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(231)

20 2-(2-((2R)-2-(2-甲硫基苯基(methylthiophenyl)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.50 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

25 实施例 17(232)

2-(2-((2R)-2-(2-异丙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.55 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

30

实施例 17(233)

2-(2-((2R)-2-(2,4,6-三甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.15 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

5

实施例 17(234)

2-(2-((2R)-2-(2-异丙基-6-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.35 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(235)

2-(2-((2R)-2-(2-乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(236)

20 2-(2-((2R)-2-(2-乙基-6-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.27 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(237)

25 2-(2-((2R)-2-(2,6-二乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.40 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

30

实施例 17(238)

2-(2-((2R)-2-(3-氰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻

唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.31 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $403 (M + H)^+$ 。

5 实施例 17(239)

2-(2-((2R)-2-(3-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.38 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $396 (M + H)^+$ 。

10

实施例 17(240)

2-(2-((2R)-2-(3,4-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.43 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $414 (M + H)^+$ 。

实施例 17(241)

2-(2-((2R)-2-(5-氟-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $410 (M + H)^+$ 。

实施例 17(242)

2-(2-((2R)-2-(3-氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $412 (M + H)^+$ 。

实施例 17(243)

30 2-(2-((2R)-2-(3-氯-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.57 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(244)

- 5 2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.50 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 430 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(245)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

15

实施例 17(246)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.32 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(247)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基-5-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.25 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(248)

- 30 2-(2-((2R)-2-(3-乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.38 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(249)

2-(2-((2R)-2-(4-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑
5 -4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.26 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 396 (M + H)⁺。

实施例 17(250)

10 2-(2-((2R)-2-(4-氯-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.57 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

15 实施例 17(251)

2-(2-((2R)-2-(4-硝基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.29 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 423 (M + H)⁺。

20

实施例 17(252)

2-(2-((2R)-2-(4-乙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.09 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(253)

2-(2-((2R)-2-(4-乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻
唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.31 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 406 (M + H)⁺。

实施例 17(254)

2-(2-((2R)-2-(4-(2-羟基乙基)苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 2.95 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 422 (M + H)⁺。

实施例 17(255)

10 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-丙基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.44 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

实施例 17(256)

15 2-(2-((2R)-2-(4-丁基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

20 实施例 17(257)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-丙基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.61 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

25

实施例 17(258)

2-(2-((2R)-2-(4-(1-甲基丙基)苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.53 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(259)

2-(2-((2R)-2-(4-氯-2-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.52 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 430 (M + H)⁺。

实施例 17(260)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,3,4-三氟苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 432 (M + H)⁺。

实施例 17(261)

15 2-(2-((2R)-2-(2-丁基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.72 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(262)

20 2-(2-((2R)-2-(2-氯-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.57 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

25 实施例 17(263)

2-(2-((2R)-2-(2-异丙烯基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

30

实施例 17(264)

2-(2-((2R)-2-(3-氟-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

5

实施例 17(265)

2-(2-((2R)-2-(3-甲硫基苯基(methylthiophenyl)氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.43 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 424 (M + H)⁺。

实施例 17(266)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-甲基丙基)苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 3.66 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

实施例 17(267)

20 2-(2-((2R)-2-(3-氟-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.47 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

实施例 17(268)

25 2-(2-((2R)-2-(2-氟-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.47 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 410 (M + H)⁺。

30

实施例 17(269)

2-(2-((2R)-2-(1H-吡唑-6-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-

噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 418 (M + H)⁺。

5 实施例 17(270)

2-(2-((2R)-2-(1,4-苯并二噁烷-6-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.05 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 436 (M + H)⁺。

10

实施例 17(271)

2-(2-((2R)-2-(4-甲基-2-氧代-2H-色烯-7-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.22 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 460 (M + H)⁺。

实施例 17(272)

2-(2-((2R)-2-(2-溴苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.49 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 458 (M + H)⁺。

实施例 17(273)

25 2-(2-((2R)-2-(2-溴-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 472 (M + H)⁺。

实施例 17(274)

30 2-(2-((2R)-2-(2,3-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.54 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

实施例 17(275)

- 5 2-(2-((2R)-2-(2,4-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.59 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(276)

2-(2-((2R)-2-(2,5-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

15

实施例 17(277)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-5-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.63 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 480 (M + H)⁺。

实施例 17(278)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-三氟甲基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.51 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

实施例 17(279)

- 30 2-(2-((2R)-2-(3-溴苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.47 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 458 (M + H)⁺。

实施例 17(280)

2-(2-((2R)-2-(3,4-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.58 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

实施例 17(281)

10 2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.63 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

15 实施例 17(282)

2-(2-((2R)-2-(5-氯-2-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.47 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺。

20

实施例 17(283)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.54 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

实施例 17(284)

2-(2-((2R)-2-(4-氰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.23 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 403 (M + H)⁺。

实施例 17(285)

2-(2-((2R)-2-(4-溴苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 3.48 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 458 (M + H)⁺。

实施例 17(286)

10 2-(2-((2R)-2-(4-溴-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.58 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 472 (M + H)⁺。

实施例 17(287)

15 2-(2-((2R)-2-(4-溴-3-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 472 (M + H)⁺。

20 实施例 17(288)

2-(2-((2R)-2-(4-氟-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

25

实施例 17(289)

2-(2-((2R)-2-(4-氟-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.64 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 480 (M + H)⁺。

实施例 17(290)

2-(2-((2R)-2-(4-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.96 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 408 (M + H)⁺。

实施例 17(291)

2-(2-((2R)-2-(4-丁氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.29 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 450 (M + H)⁺。

实施例 17(292)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-戊基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15

HPLC 保留时间: 3.66 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 448 (M + H)⁺。

实施例 17(293)

2-(2-((2R)-2-(4-己基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 3.79 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(294)

2-(2-((2R)-2-(4-庚基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25

HPLC 保留时间: 3.92 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 476 (M + H)⁺。

30

实施例 17(295)

2-(2-((2R)-2-(3-氨基羰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 421 (M + H)⁺。

5

实施例 17(296)

2-(2-((2R)-2-(2,5-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.25 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

实施例 17(297)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 3.11 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 468 (M + H)⁺。

实施例 17(298)

20 2-(2-((2R)-2-(2,6-二异丙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.55 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(299)

25 2-(2-((2R)-2-(4-溴-2-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.52 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 476 (M + H)⁺。

30

实施例 17(300)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-5-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫

基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.44 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺。

5 实施例 17(301)

2-(2-((2R)-2-(2,5-二乙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 466 (M + H)⁺。

10

实施例 17(302)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基喹啉-8-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.98 分钟;

15 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 443 (M + H)⁺。

实施例 17(303)

2-(2-((2R)-2-(2-(1-甲基丙基)-6-乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20 HPLC 保留时间: 3.59 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(304)

2-(2-((2R)-2-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25 HPLC 保留时间: 3.26 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 472 (M + H)⁺。

实施例 17(305)

2-(2-((2R)-2-(5-氯-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 3.54 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $426 (M + H)^+$ 。

实施例 17(306)

- 5 2-(2-((2R)-2-(1H-吡唑-5-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.85 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $418 (M + H)^+$ 。

- 10 实施例 17(307)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-三氟甲氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.59 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $462 (M + H)^+$ 。

15

实施例 17(308)

2-(2-((2R)-2-(4-氟基-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.42 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $471 (M + H)^+$ 。

实施例 17(309)

2-(2-((2R)-2-(2-溴-4-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.51 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): $476 (M + H)^+$ 。

实施例 17(310)

- 30 2-(2-((2R)-2-(2-氯-4-氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.47 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 430 (M + H)⁺。

实施例 17(311)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,3,4-三氯苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.68 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 482 (M + H)⁺。

实施例 17(312)

10 2-(2-((2R)-2-(5-异丙基-2-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.62 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 434 (M + H)⁺。

15 实施例 17(313)

2-(2-((2R)-2-(2-甲基喹啉-6-基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.91 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 443 (M + H)⁺。

20

实施例 17(314)

2-(2-((2R)-2-(3-异丙氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.41 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 436 (M + H)⁺。

实施例 17(315)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-三氟甲基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30 HPLC 保留时间: 3.55 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 446 (M + H)⁺。

实施例 17(316)

2-(2-((2R)-2-(3-甲基氨基羰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

5 HPLC 保留时间: 3.01 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 435 (M + H)⁺。

实施例 17(317)

10 2-(2-((2R)-2-(3-氯-2,6-二乙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.81 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 468 (M + H)⁺。

实施例 17(318)

15 2-(2-((2R)-2-(3-异丙基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.46 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 420 (M + H)⁺。

20 实施例 17(319)

2-(2-((2R)-2-(2,3-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.26 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 438 (M + H)⁺。

25

实施例 17(320)

2-(2-((2R)-2-(3-甲氧基-5-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

30 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 476 (M + H)⁺。

实施例 17(321)

2-(2-((2R)-2-(4-(吗啉-4-基)苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 2.87 分钟;

5 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 463 (M + H)⁺。

实施例 17(322)

2-(2-((2R)-2-(2-氟-5-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

实施例 17(323)

15 2-(2-((2R)-2-(2-氯-5-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.54 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(324)

20 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3,4,5-三氟苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.71 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 482 (M + H)⁺。

25 实施例 17(325)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.30 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 442 (M + H)⁺。

30

实施例 17(326)

2-(2-((2R)-2-(4-氯-2-甲氧基-5-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.55 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 456 (M + H)⁺。

5

实施例 17(327)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-戊氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.40 分钟;

10 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

实施例 17(328)

2-(2-((2R)-2-(4-己氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

15 HPLC 保留时间: 3.52 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 478 (M + H)⁺。

实施例 17(329)

20 2-(2-((2R)-2-(2,3-二氟苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.40 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 414 (M + H)⁺。

实施例 17(330)

25 2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2,3,4,5-四氟苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.50 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 450 (M + H)⁺。

30 实施例 17(331)

2-(2-((2R)-2-(5-叔丁基-2-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙

硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.49 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

5 实施例 17(332)

2-(2-((2R)-2-(3-氯-4-氰基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.35 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 437 (M + H)⁺。

10

实施例 17(333)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(2-三氟甲氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.57 分钟;

15

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(334)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(4-三氟甲硫基(trifluoromethylthiophenyl)苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

20

HPLC 保留时间: 3.70 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 478 (M + H)⁺。

实施例 17(335)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲氧基苯基氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

25

HPLC 保留时间: 3.59 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 462 (M + H)⁺。

实施例 17(336)

2-(2-((2R)-2-(2-甲氧基-5-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

30

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 476 (M + H)⁺。

实施例 17(337)

- 5 2-(2-((2R)-2-(2-氯-4,6-二甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 440 (M + H)⁺。

- 10 实施例 17(338)

2-(2-((2R)-2-(2-氯-4-氟-5-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.58 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 444 (M + H)⁺。

15

实施例 17(339)

2-(2-((2R)-2-(2-氟基-4,5-二甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.20 分钟;

- 20 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 463 (M + H)⁺。

实施例 17(340)

2-(2-((2R)-2-(2-氟-3-三氟甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

- 25 HPLC 保留时间: 3.57 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 464 (M + H)⁺。

实施例 17(341)

- 30 2-(2-((2R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.23 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 426 (M + H)⁺。

实施例 17(342)

2-(2-((2R)-2-(4-二氟甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
5 基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.39 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 444 (M + H)⁺。

实施例 17(343)

10 2-(2-((2R)-2-(3-溴-4-甲基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.56 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 472 (M + H)⁺。

15 实施例 17(344)

2-(2-((2R)-2-(2-二氟甲氧基苯基氨基甲基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫
基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.44 分钟;

MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 444 (M + H)⁺。

20

实施例 17(345)

2-(2-((2R)-5-氧代-2-(3-三氟甲硫基苯基(trifluoromethylthiophenyl)氨基
甲基)吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

HPLC 保留时间: 3.66 分钟;

25 MASS 数据(ESI, Pos. 20 V): 478 (M + H)⁺。

参考实施例 21

(1R)-2-苯甲氧基-1-羟基甲基乙基氨基甲酸叔丁酯

在氩气下,在冰浴中,向 2,5-二氧代吡咯烷-1-基 O-苄基-N-叔丁氧基羰
30 基-L-丝氨酸酯(4.41g)的四氢呋喃(30mL)溶液中加入硼氢化钠(644mg),并将
混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中,将其用乙酸乙酯萃取。

有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(3.30g)。

TLC: Rf 0.42 (正己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9 H) 2.61 (br. s., 1 H) 3.72 (m, 5 H) 4.53 (s, 2 H)
5 5.17 (br. s., 1 H) 7.34 (m, 5 H)。

参考实施例 22

(2R)-2-氨基-3-苯甲氧基丙醇盐酸盐

向参考例 21 中制备的化合物(3.30g)的甲苯(20mL)溶液中加入 4N 盐酸
10 的二噁烷溶液(4mL)，并将混合物于室温下搅拌 2 小时，并在 60°C 下搅拌 1 小时。冷却后，将己烷加入到反应混合物中，将其过滤。将所得的残余物干燥，得到具有下列物理数据的标题化合物(2.18g)。

TLC: Rf 0.21 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 2.31 (br. s., 4 H) 3.69 (m, 5 H) 4.55 (s, 2 H) 7.31 (m, 5
15 H)。

参考实施例 23

(4R)-4-苯甲氧基甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷

在氩气下，在冰浴中，向参考例 22 中制备的化合物(2.15g)的四氢呋喃
20 (20mL)溶液中加入 1,1'-羰二咪唑(1.77g)和三乙胺(2.75mL)，并将混合物于室温下搅拌过夜。向该反应溶液中加入 1,1'-羰二咪唑(1.77g)，并将混合物于 60°C 搅拌 3 小时。冷却后，将盐酸加入到反应溶液中。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将得到的有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(2.00g)。

25 TLC: Rf 0.68 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 3.47 (d, $J=6.20$ Hz, 2 H) 4.03 (m, 1 H) 4.11 (dd, $J=8.40$,
5.10 Hz, 1 H) 4.45 (t, $J=8.40$ Hz, 1 H) 4.54 (s, 2 H) 5.62 (br. s., 1 H) 7.32 (m, 5
H)。

参考实施例 24

(4R)-4-苯甲氧基甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-1-基乙酸乙酯

在氩气下，向参考例 23 中制备的化合物(2.00g)和溴乙基乙酸酯(2.42g)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入叔丁醇钾(1.29g)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中，将其用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化，得到具有下列物理数据的标题化合物(1.18g)。

TLC: Rf 0.42 (正己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.24 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 3.52 (dd, $J=9.60, 4.00$ Hz, 1 H) 3.60 (dd, $J=9.60, 6.60$ Hz, 1 H) 3.97 (d, $J=18.00$ Hz, 1 H) 4.01 (dd, $J=8.70, 6.30$ Hz, 1 H) 4.15 (m, 3 H) 4.22 (d, $J=18.00$ Hz, 1 H) 4.44 (t, $J=8.70$ Hz, 1 H) 4.47 (d, $J=12.00$ Hz, 1 H) 4.53 (d, $J=12.00$ Hz, 1 H) 7.33 (m, 5 H)。

参考实施例 25

(4R)-4-羟基甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-1-基乙酸乙酯

在氩气下，向参考例 24 中制备的化合物(1.17g)的乙醇(20mL)溶液中加入碳上的氢氧化钡(200mg)。在氩气下，将混合物搅拌过夜。将反应混合物过滤并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(810mg)。

TLC: Rf 0.42 (乙酸乙酯);

NMR (CDCl₃): δ 1.32 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 3.63 (m, 3 H) 3.74 (d, $J=18.00$ Hz, 1 H) 3.86 (m, 1 H) 4.26 (m, 2 H) 4.39 (d, $J=18.00$ Hz, 1 H) 4.42 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H)。

参考实施例 26

(4R)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-1-基乙酸乙酯

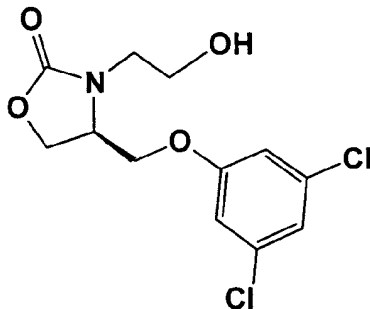
在氩气下，将偶氮二羧酸二乙酯(40%的甲苯溶液)(0.54mL)滴加到参考例 25 中制备的化合物(203mg)、3,5-二氯苯酚(196mg)和三苯膦(314mg)的四氢呋喃(5mL)溶液中，并将混合物于室温下搅拌 4 小时。将三苯膦(157mg)和偶氮二羧酸二乙酯(40%的甲苯溶液)(0.27mL)加入到反应溶液中，将其在室温下搅拌 4 小时。浓缩该反应溶液，并将所得的残余物经硅胶柱色谱(二氯甲烷:乙酸乙酯=100:3)纯化，得到具有下列物理数据的标题化合物(271mg)。

TLC: Rf 0.45 (二氯甲烷:乙酸乙酯=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.26 (t, $J=7.14$ Hz, 3 H) 4.14 (m, 7 H) 4.37 (m, 1 H) 4.57 (t, $J=8.93$ Hz, 1 H) 6.78 (d, $J=1.65$ Hz, 2 H) 7.02 (t, $J=1.65$ Hz, 1 H)。

实施例 18

5 (4R)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-1-(2-羟基乙基)-2-氧代-1,3-噁唑烷



在氩气下，向参考例 26 中制备的化合物(270mg)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入硼氢化钠(88mg)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应混合物中，将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(乙酸乙酯)纯化，得到具有下列物理数据的标题化合物(138mg)。

TLC: R_f 0.21 (二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 3.41 (m, 1 H) 3.59 (m, 1 H) 3.86 (m, 2 H) 4.10 (m, 2 H) 4.28 (m, 2 H) 4.51 (t, $J=8.10$ Hz, 1 H) 6.82 (d, $J=1.80$ Hz, 2 H) 7.02 (t, $J=1.80$ Hz, 1 H)。

参考实施例 27

20 (2-(((4R)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-1-基)乙基)甲磺酸酯)在冰浴中，将甲磺酰氯(0.051mL)滴加到实施例 18 中制备的化合物(135mg)和三乙胺(0.12mL)的二氯甲烷(2mL)溶液中，并将混合物搅拌 1 小时。将盐酸加入到反应溶液中，将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗，经无水硫酸镁干燥并浓缩，得到具有下列物理数据的标题化合物(193mg)。

25 TLC: R_f 0.53 (二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.03 (s, 3 H) 3.58 (m, 1 H) 3.81 (m, 1 H) 4.09 (m, 2 H)

4.23 (dd, $J=8.50, 4.80$ Hz, 1 H) 4.38 (m, 3 H) 4.53 (t, $J=8.50$ Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=1.80$ Hz, 2 H) 7.03 (t, $J=1.80$ Hz, 1 H)。

参考实施例 28

- 5 S-((4R)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-1-基)乙基硫代乙酸酯

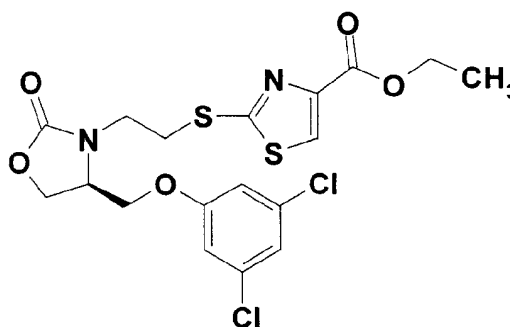
在氩气下, 将参考例 27 中制备的化合物(193mg)和硫代乙酸钾(75mg)的二甲基甲酰胺(2mL)溶液于 60°C 搅拌 2 小时。将水加入到反应溶液中, 将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩, 得到具有下列物理数据的标题化合物(165mg)。

TLC: R_f 0.65 (二氯甲烷:乙酸乙酯=1:2);

NMR (CDCl_3): δ 2.34 (s, 3 H) 3.07 (m, 2 H) 3.37 (m, 1 H) 3.60 (m, 1 H) 4.17 (m, 4 H) 4.46 (m, 1 H) 6.85 (d, $J=1.80$ Hz, 2 H) 7.02 (t, $J=1.80$ Hz, 1 H)。

15 实施例 19

2-(2-(((4S)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯



- 在氩气下, 将参考实施例 28(165mg)中制备的化合物和 2-溴噻唑-4-羧酸乙酯(114mg)的乙醇溶液中空气除去, 并向其中加入碳酸钾(91mg)。将混合物于室温下搅拌过夜。将水加入到反应溶液中, 将其用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗, 经无水硫酸镁干燥并浓缩。将所得的残余物经硅胶柱色谱(正己烷:乙酸乙酯=1:1)纯化, 得到具有下列物理数据的本发明的化合物(144mg)。

- 25 TLC: R_f 0.43 (甲苯:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl_3): δ 1.39 (t, $J=7.10$ Hz, 3 H) 3.33 (ddd, $J=13.80, 9.30, 6.00$ Hz,

1 H) 3.49 (ddd, $J=13.80, 9.30, 5.10$ Hz, 1 H) 3.65 (ddd, $J=14.30, 9.30, 5.10$ Hz, 1 H) 3.81 (ddd, $J=14.30, 9.30, 6.00$ Hz, 1 H) 4.07 (dd, $J=10.50, 3.00$ Hz, 1 H) 4.40 (m, 5 H) 4.69 (dd, $J=10.50, 3.00$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=1.80$ Hz, 2 H) 6.96 (t, $J=1.80$ Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H)。

5

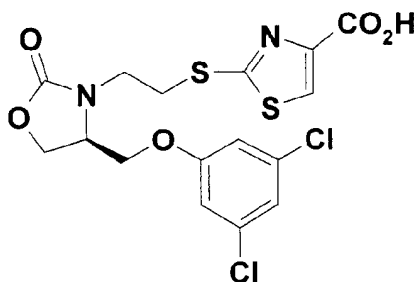
实施例 20(1)和 20(2)

通过与实施例 2 所述的相同方法, 使用实施例 19 中制备的化合物或相应的酯代替实施例 1 中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

10

实施例 20(1)

2-(2-((4S)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸



TLC: R_f 0.58 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90:10:1);

15

NMR ($CDCl_3$): δ 3.37 (ddd, $J=13.50, 9.30, 6.00$ Hz, 1 H) 3.53 (ddd, $J=13.50, 9.30, 6.00$ Hz, 1 H) 3.69 (ddd, $J=14.10, 9.30, 5.20$ Hz, 1 H) 3.83 (ddd, $J=14.10, 9.30, 6.00$ Hz, 1 H) 4.06 (m, 1 H) 4.36 (m, 4 H) 6.84 (d, $J=1.80$ Hz, 2 H) 6.98 (t, $J=1.80$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H)。

20

实施例 20(2)

2-(2-((4S)-2-氧代-4-((3-(三氟甲氧基)苯氧基)甲基)-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

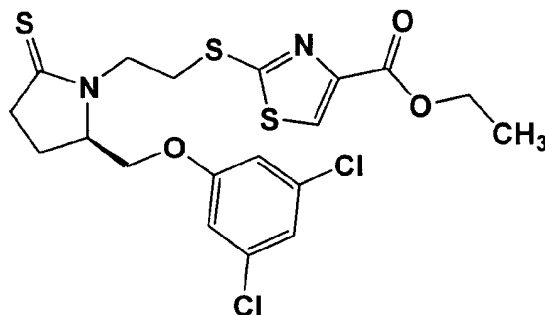
TLC: R_f 0.26 (氯仿: 甲醇: 乙酸=90:10:1);

25

NMR ($CDCl_3$): δ 3.39 (m, $J=14.20, 9.00, 5.90$ Hz, 1 H) 3.54 (ddd, $J=14.20, 9.00, 5.30$ Hz, 1 H) 3.71 (ddd, $J=14.20, 9.00, 5.30$ Hz, 1 H) 3.85 (ddd, $J=14.20, 9.00, 5.90$ Hz, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.31 (m, 3 H) 4.47 (t, $J=7.90$ Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 6.86 (m, 2 H) 7.31 (d, $J=8.10$ Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。

实施例 21

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-硫代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸乙酯



5

向实施例 5(32)中制备的化合物(190mg)的甲苯(3mL)溶液中加入 Lawesson 试剂(97mg), 并将混合物于 50°C 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 将反应溶液通过硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=4:1)纯化, 得到具有下列物理数据的本发明的化合物。

10 TLC: R_f 0.35 (己烷:乙酸乙酯=4:1);

NMR (CDCl₃): δ 1.34 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 2.17 (m, 2 H) 2.97 (m, 1 H) 3.21 (m, 2 H) 3.64 (m, 1 H) 4.03 (m, 2 H) 4.19 (m, 1 H) 4.36 (m, 3 H) 4.92 (dd, J=10.71, 2.75 Hz, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.94 (s, 1 H)。

15

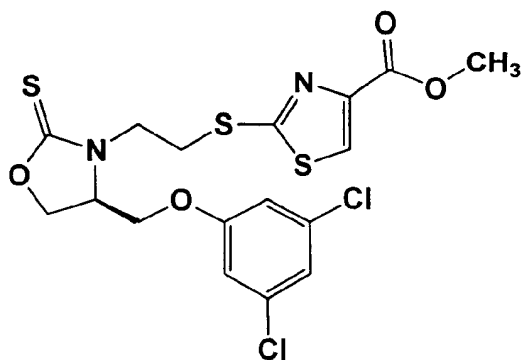
实施例 21(1)和 21(2)

通过与实施例 21 所述的相同方法, 使用相应的酯代替实施例 5(32)中制备的化合物, 获得本发明的下列化合物。

实施例 21(1)

20

2-(2-((4S)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯



TLC: R_f 0.47 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.36 (ddd, J=13.50, 9.90, 5.10 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.50, 10.20, 5.10 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.97 (m, 1 H) 4.14 (m, 2 H) 4.63 (m, 3 H) 4.92 (m, 1 H) 6.93 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.97 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.02 (s, 1 H).

实施例 21(2)

2-(2-((4S)-2-硫代-4-(3-三氟甲氧基苯氧基甲基)-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯

TLC: R_f 0.43 (己烷:乙酸乙酯=1:1);

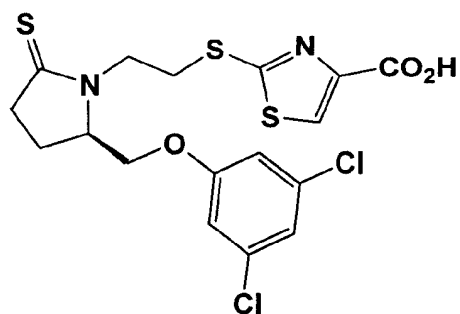
NMR (CDCl₃): δ 3.41 (ddd, J=13.70, 9.70, 5.30 Hz, 1 H) 3.65 (ddd, J=13.70, 9.80, 5.40 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.96 (ddd, J=13.80, 9.60, 5.50 Hz, 1 H) 4.17 (m, 2 H) 4.64 (m, 3 H) 4.82 (m, 1 H) 6.86 (m, 3 H) 7.26 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H).

实施例 22(1)至 22(3)

通过与实施例 2 所述的相同方法,使用 21、21(1)或 21(2)中制备的化合物代替实施例 1 中制备的化合物,获得本发明的下列化合物。

实施例 22(1)

2-(2-((2R)-2-(3,5-二氯苯氧基甲基)-5-硫代吡咯烷-1-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸



TLC: Rf 0.26 (氯仿:甲醇=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 6.96 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.06 (m, 1H).

实施例 22(2)

2-(2-((4S)-4-(3,5-二氯苯氧基甲基)-2-硫代-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

10 TLC: Rf 0.57 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃): δ 3.43 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.96 (m, 1 H) 4.08 (m, 1 H) 4.19 (m, 1 H) 4.57 (m, 4 H) 6.87 (d, J=1.80 Hz, 2 H) 6.98 (t, J=1.80 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H).

15 实施例 22(3)

2-(2-((4S)-2-硫代-4-(3-三氟甲氧基苯氧基甲基)-1,3-噻唑烷-3-基)乙硫基)-1,3-噻唑-4-羧酸

TLC: Rf 0.54 (二氯甲烷:甲醇:乙酸=90:10:1);

20 NMR (CDCl₃): δ 3.46 (m, 1 H) 3.70 (m, 1 H) 3.97 (m, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 4.22 (m, 1 H) 4.58 (m, 4 H) 6.84 (m, 3 H) 7.28 (t, J=8.20 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H).

制剂实施例 1

将下面的成分按照常规的方法进行混合, 冲出得到每片含有 0.5mg 活性成分的 100 片片剂。

	2-(2-(2-(4-正丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸 α -环糊精	250 mg (含量 50 mg)
	羧甲基纤维素钙	200 mg
5	硬脂酸镁	100 mg
	微晶纤维素	9.2 g

制剂实施例 2

在将下述成分通过常规的方法进行混合后，将生成的溶液通过常规方法
10 法进行灭菌处理并分别将其每份 1ml 填充到小瓶中，并通过常规方法冷冻干燥得到每个含 0.2 mg 活性成分的 100 个小瓶的注射剂。

	2-(2-(2-(4-正丁基苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)乙硫基)噻唑-4-羧酸 α -环糊精	100 mg (含量 20 mg)
	甘露醇	5 g
15	蒸馏水	100 ml