



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108250199 B

(45) 授权公告日 2021.07.16

(21) 申请号 201810051705.4

(22) 申请日 2013.08.02

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108250199 A

(43) 申请公布日 2018.07.06

(30) 优先权数据  
61/679,197 2012.08.03 US  
61/787,081 2013.03.15 US

(62) 分案原申请数据  
201380040942.6 2013.08.02

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 杨武 J·R·科尔特  
P·J·吉利根 D·J·P·P·平托  
W·R·尤因 A·K·迪尔格

王裕丰 方天安 K·B·帕比塞蒂  
L·M·史密斯二世

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 郭杰

(51) Int.Cl.  
C07D 471/18 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
WO 2011100401 A1, 2011.08.18  
审查员 杨森

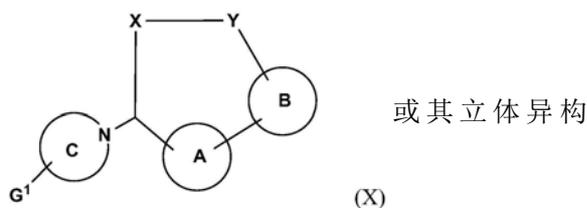
权利要求书3页 说明书224页

(54) 发明名称

二氢吡啶酮P1作为凝血因子XIIA抑制剂

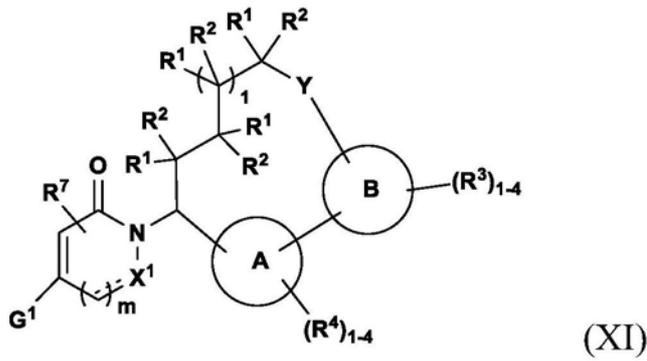
(57) 摘要

本发明提供式(X)化合物:

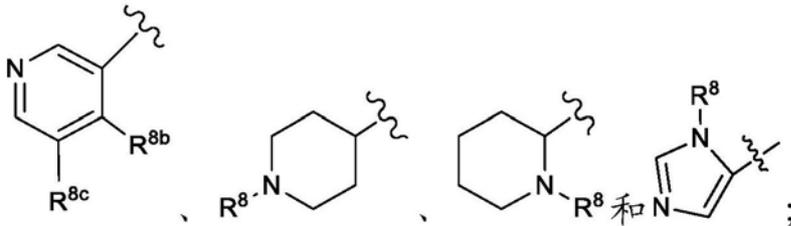
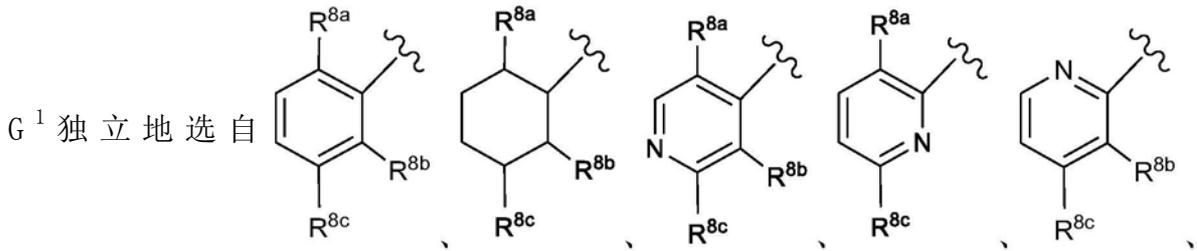
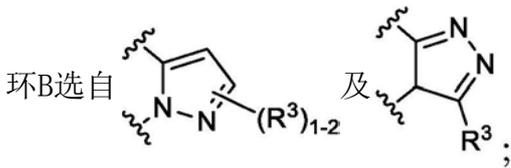
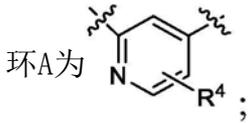


体、互变异构体或医药上可接受的盐,其中所有变量皆如本文所定义。所述化合物是选择性因子XIIa抑制剂或FXIIa与血浆激肽释放素的双重抑制剂。本发明也关于包括所述化合物的医药组合物及使用其治疗血栓栓塞性及/或发炎性病症的方法。

1. 一种化合物, 其具有式 (XI):



或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐, 其中:



X<sup>1</sup>为CR<sub>7</sub>;

---为任选的键;

Y为-C(O)-NH-;

R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

R<sup>3</sup>独立地选自H、=O、卤素、任选地经R<sup>6</sup>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-OR<sup>5</sup>、-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)OR<sup>5</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>及C<sub>3-10</sub>碳环;

R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基及5至6员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环, 其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

R<sup>5</sup>独立地选自H及C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>6</sup>独立地选自OH、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-

$(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

$\text{R}^7$ 独立地选自H、羟基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、卤素、甲基、乙基及异丙基;

$\text{R}^8$ 独立地选自H、卤素、CN、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_{6-10}$ 芳基)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至6员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环;任选地,所述碳环与杂环上的两个毗邻 $\text{R}^8$ 基团可形成任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代的环;

$\text{R}^{8a}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及4至6员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环;

$\text{R}^{8b}$ 独立地选自H及卤素;且

$\text{R}^{8c}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、 $\text{NH}_2$ 及 $\text{C}_{1-6}$ 卤烷氧基;

$\text{R}^9$ 为H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

$\text{R}^{10}$ 独立地选自任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-O-$ 任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代的4至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{11}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

$\text{R}^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $\text{R}^{11}$ 与 $\text{R}^{11}$ 与其皆附接的氮原子一起形成任选地经 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的4至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环;

m为整数1;

n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;

p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

2. 权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐,其中:

$\text{R}^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;

$\text{R}^8$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基羰基、 $\text{C}_{1-6}$ 卤烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及4至6员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环;

$\text{R}^{10}$ 独立地选自任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-O-$ 任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代的4至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{11}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

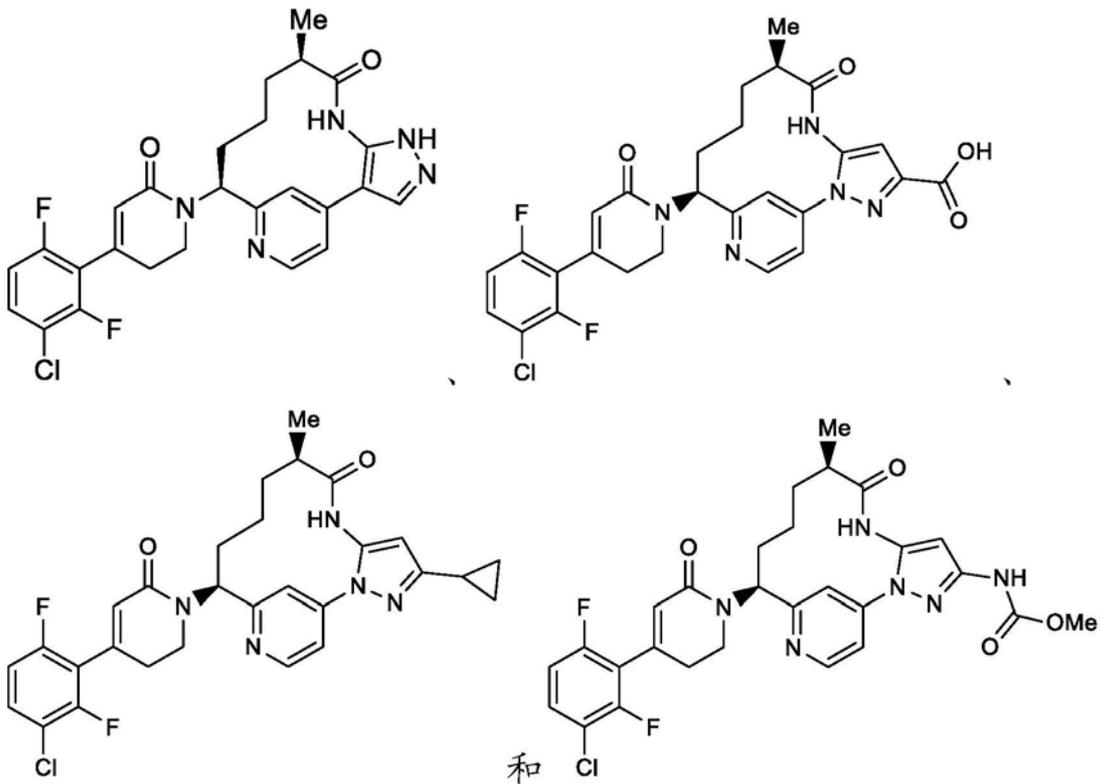
$\text{R}^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $\text{R}^{11}$ 与 $\text{R}^{11}$ 与其皆附接的氮原子一起形成任选地经 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的4至10员含有碳原子及1、2、3或4个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子的杂环;

m为整数1;

n在每次出现时为独立地选自0、1、2、3及4的整数;

p在每次出现时为独立地选自0、1及2的整数。

3. 权利要求1的化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐,所述化合物选自:



4. 一种医药组合物,其包括一或多种权利要求1至3中任一项目的化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受的盐及医药上可接受的载剂或稀释剂。

5. 权利要求1-3中任一项目的化合物或其立体异构体、互变异构体或医药上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症及心室中或周边循环中的血栓栓塞性病症。

6. 权利要求5的用途,其中该血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉症候群、心房颤动、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中的血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起的血栓形成。

7. 权利要求5的用途,其中该血栓栓塞性病症为深静脉血栓形成。

## 二氢吡啶酮P1作为凝血因子XIIA抑制剂

[0001] 本申请是中国申请号为201380040942.6、发明名称为“二氢吡啶酮P1作为凝血因子XIIA抑制剂”且申请日为2013年8月2日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2013/053416)的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明概言之系关于新颖大环化合物及其类似物(其系因子XIIa及/或血浆激肽释放素之抑制剂)、含有所述化合物之组合物及使用其(例如)治疗或预防血栓栓塞性疾病或治疗与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑部水肿相关之视网膜血管渗透性之方法。

### 背景技术

[0003] 尽管可利用抗凝血剂(例如华法林(warfarin, COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)及合成五糖)及抗血小板剂(例如阿司匹林(aspirin)及氯吡格雷(clopidogrel, PLAVIX®),但血栓栓塞性疾病仍系发达国家中死亡之主要病因。口服抗凝血剂华法林抑制凝血因子VII、IX、X及凝血酶原之转译后突变,且已证实可有效地用于静脉及动脉血栓形成二者。然而,其应用受限,此乃因其治疗指数较窄,治疗效应之开始较为缓慢,具有诸多膳食及药物相互作用,且需要进行监测及剂量调节。因此,研究及研发用于防治及治疗宽范围血栓栓塞性疾病之安全且有效之口服抗凝血剂已变得愈加重要。

[0004] 一种方式系藉由靶向凝血因子XIIa (FXIIa)之抑制来抑制凝血酶产生。因子XIIa系参与血液凝固之调控之血浆丝氨酸蛋白酶,其在活体内系藉由使组织因子(TF)与因子VII(FVII)结合以产生因子VIIa(FVIIa)来起始。所得TF:FVIIa复合物活化因子IX(FIX)及因子X(FX)以导致产生因子Xa(FXa)。在凝血酶原至少量凝血酶之转变路径由组织因子路径抑制剂(TFPI)关闭之前,所产生之FXa催化此路径之转变。凝血过程然后经由催化量之凝血酶对因子V、VIII及XI之反馈活化进一步扩散。(Gailani, D.等, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007) )

所得凝血酶爆发物将纤维蛋白原转化成纤维蛋白(该纤维蛋白发生聚合以形成血块之结构框架),且活化作为凝血之关键细胞组份之血小板(Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003))。因此,因子XIIa在此扩增环之扩散中发挥关键作用且由此系用于抗血栓形成疗法之吸引力目标。

[0005] 血浆激肽释放素系胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶之酶原且以35 $\mu$ g/mL至50 $\mu$ g/mL存在于血浆中。基因结构类似于因子XI。总之,血浆激肽释放素之氨基酸序列与因子XI具有58%之同源性。人们认为,血浆激肽释放素在众多发炎性病症中起作用。血浆激肽释放素之主要抑制剂为丝氨酸蛋白酶抑制蛋白(serpin) C1酯酶抑制剂。呈现C1酯酶抑制剂遗传缺陷之患者患有遗传性血管水肿(HAE),其引起面部、手、咽喉、胃肠道及生殖器之间歇性肿胀。在急性发作期间形成之泡含有大量血浆激肽释放素,其裂解高分子量之激肽原释放缓激肽从而导致血管渗透性增加。已显示,使用大蛋白质血浆激肽释放素抑制剂之治疗可藉由防治引起血管渗透性增加之缓激肽之释放来有效治疗HAE(A. Lehmann, Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and

the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery, Expert Opin. Biol. Ther. 8, 第1187-99页)。

[0006] 血浆激肽释放素-激肽系统在患有晚期糖尿病性黄斑部水肿之患者中异常丰富。最近已公开, 血浆激肽释放素造成糖尿病小鼠之视网膜血管功能障碍 (A. Clermont 等, Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats, Diabetes, 2011, 60, 第1590-98页)。此外, 投与血浆激肽释放素抑制剂ASP-440改善糖尿病小鼠之视网膜血管渗透性及视网膜血流异常二者。因此, 血浆激肽释放素抑制剂应可用作降低与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑部水肿相关之视网膜血管渗透性之治疗。皆与血浆激肽释放素相关之糖尿病之其他并发症(例如大脑出血、肾病、心肌病及神经病变)亦可视为血浆激肽释放素抑制剂之靶。

[0007] 目前, 尚未有小分子合成血浆激肽释放素抑制剂经批准用于医学应用。如已对艾卡拉肽(Ecallantide)所报导, 大蛋白质血浆激肽释放素抑制剂呈现过敏反应之风险。因此, 业内仍需要抑制血浆激肽释放素、不引起过敏症且可经口利用之化合物。此外, 先前技术中之所述分子之特征在于高极性且可离子化之胍或脒官能基。业内熟知所述官能基可限制肠道渗透性且因此限制经口利用度。

## 发明内容

[0008] 本发明提供新颖大环化合物、其类似物(包含其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物), 其可用作丝胺酸蛋白酶、尤其因子XIa及/或血浆激肽释放素之选择性抑制剂。

[0009] 本发明亦提供用于制备本发明化合物之制程及中间体。

[0010] 本发明亦提供医药组合物, 其包括医药上可接受之载剂及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0011] 本发明化合物可用于治疗及/或预防血栓栓塞性病症。

[0012] 本发明化合物可用于治疗与糖尿病性视网膜病及糖尿病性黄斑部水肿相关之视网膜血管渗透性。

[0013] 本发明化合物可用于疗法中。

[0014] 本发明化合物可用于制造用来治疗及/或预防血栓栓塞性病症之药剂。

[0015] 本发明化合物可单独、与本发明之其他化合物组合或与一或多种、优选一至两种其他药剂组合使用。

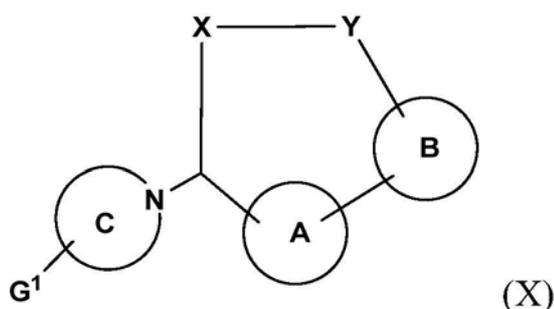
[0016] 本发明之所述及其他特征将随本揭示内容之继续以展开形式阐述。

## 具体实施方式

[0017] I. 本发明化合物

[0018] 在一方面中, 本发明尤其提供式(X)化合物:

[0019]

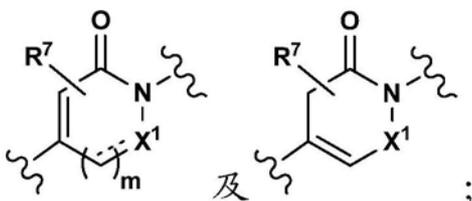


[0020] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0021] 环A独立地选自6员芳基及5至6员杂环,其中若化合价允许,则所述芳基及杂环任选地经一或多个R<sup>4</sup>取代;[0022] 环B独立地选自6员芳基及5至10员杂环,其中若化合价允许,则所述芳基及杂环任选地经一或多个R<sup>3</sup>取代;

[0023] 环C独立地选自

[0024]



[0025] ---为任选的键;

[0026] G<sup>1</sup>独立地选自C<sub>3-10</sub>碳环及5至10员杂环,其中若化合价允许,则所述碳环及杂环任选地经一或多个R<sup>8</sup>取代;[0027] X独立地选自C<sub>4-8</sub>亚烷基及C<sub>4-8</sub>伸烯基,其中所述亚烷基及伸烯基系经R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>取代;另一选择为,所述亚烷基及伸烯基之一或多个碳原子可经O、C=O、S(O)<sub>p</sub>、S(O)<sub>p</sub>NH、NH及N(C<sub>1-4</sub>烷基)替代;[0028] X<sup>1</sup>独立地选自CR<sup>7</sup>及N;

[0029] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0030] R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>独立地选自H、卤素、卤烷基、C<sub>1-6</sub>烷基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、羟基及烷氧基(任选地经R<sup>6</sup>取代)及任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>3-6</sub>环烷基;任选地,若R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>附接至同一碳原子时,则其一起形成侧氧基或C<sub>3-6</sub>环烷基;任选地,若R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>附接至彼此毗邻之碳原子时,则其一起形成键或碳环;[0031] R<sup>3</sup>独立地选自H、NO<sub>2</sub>、=O、卤素、卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、C<sub>2-4</sub>烯基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、C<sub>2-4</sub>炔基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(N-CN)NHR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(NH)NHR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N=CR<sup>9</sup>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻R<sup>3</sup>基团可形成任选地经R<sup>6</sup>取代之环;[0032] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、NH<sub>2</sub>、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-CH<sub>2</sub>OH、-CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

[0033]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;另一选择为, $R^5$ 与 $R^5$ 与其皆附接之氮原子一起形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环;

[0034]  $R^6$ 独立地选自H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-0-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;

[0035]  $R^7$ 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、 $C_{1-3}$ 烷基;

[0036]  $R^8$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、卤烷基羰基胺、烷基羰基、烷氧基、卤烷氧基、 $-(CH_2)_n-芳基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至6员杂环;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $R^8$ 基团可形成任选地经 $R^{10}$ 取代之环;

[0037]  $R^9$ 系H或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0038]  $R^{10}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基(任选地经 $R^{11}$ 取代)、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基(任选地经 $R^{11}$ 取代)、 $-0-4$ 至10员杂环(任选地经 $R^{11}$ 取代)、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ;

[0039]  $R^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $R^{11}$ 与 $R^{11}$ 与其皆附接之氮原子一起形成任选地经 $C_{1-4}$ 烷基取代之杂环;

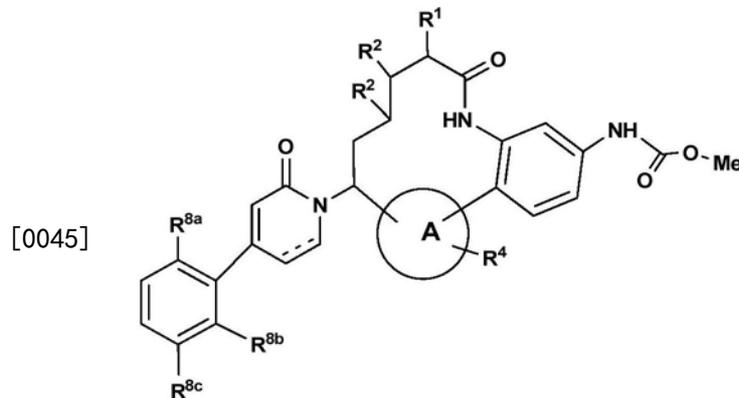
[0040]  $R^{12}$ 系任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基;

[0041] m独立地选自0及1之整数;

[0042] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;

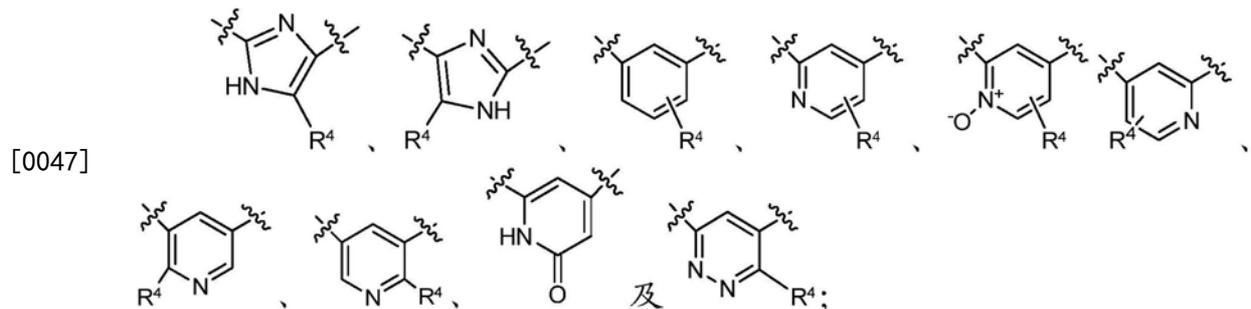
[0043] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;

[0044] 前提是不包含以下化合物:

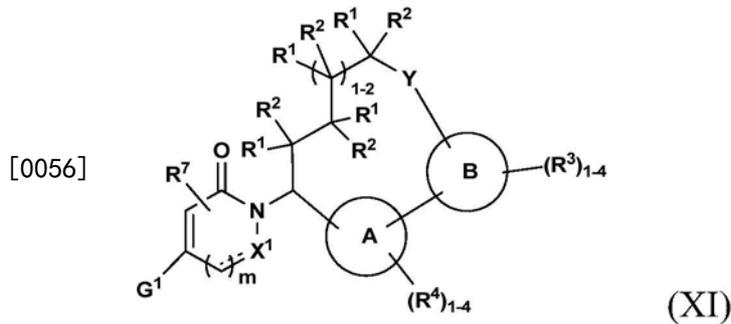


(VIII)

[0046] 其中环A独立地选自



- [0048] ---为任选的键；  
 [0049]  $R^1$ 独立地选自H、羟基及 $C_{1-4}$ 烷基；  
 [0050]  $R^2$ 在每次出现时独立地选自H及羟基；  
 [0051]  $R^4$ 独立地选自H、OH、F、 $OC_{1-4}$ 烷基及CN；  
 [0052]  $R^{8a}$ 独立地选自H、F、Cl及Br；  
 [0053]  $R^{8b}$ 独立地选自H及F；且  
 [0054]  $R^{8c}$ 独立地选自H、F及Cl。  
 [0055] 在另一方面中，本发明提供式(XI)化合物：



- [0057] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药，其中：  
 [0058] 环A独立地选自6员芳基及5至6员杂环，其中所述芳基及杂环系经1-4个 $R^4$ 取代；  
 [0059] 环B独立地选自6员芳基及5至10员杂环，其中所述芳基及杂环系经1-4个 $R^3$ 取代；  
 [0060]  $G^1$ 独立地选自 $C_{3-10}$ 碳环及5至10员杂环，其中所述碳环及杂环系经1-4个 $R^8$ 取代；  
 [0061]  $X^1$ 独立地选自 $CR^7$ 及N；  
 [0062] ---为任选的键；  
 [0063] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-；  
 [0064]  $R^1$ 及 $R^2$ 独立地选自H、卤素、卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经 $R^6$ 取代)、羟基及烷氧基(任选地经 $R^6$ 取代)及任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{3-5}$ 环烷基；  
 [0065]  $R^3$ 独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经 $R^6$ 取代)、 $C_{2-4}$ 烯基(任选地经 $R^6$ 取代)、 $C_{2-4}$ 炔基(任选地经 $R^6$ 取代)、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环，其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代；任选地，碳环与杂环上之两个毗邻 $R^3$ 基团可形成任选地经 $R^6$ 取代之环。  
 [0066]  $R^4$ 独立地选自H、OH、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 及 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环，其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代；  
 [0067]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $C_{3-10}$ 碳环及4至10员杂环，其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代；另一选择为， $R^5$ 与 $R^5$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环；  
 [0068]  $R^6$ 独立地选自OH、=O、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环及-

$(\text{CH}_2)_n$ -4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

[0069]  $\text{R}^7$ 独立地选自H、羟基、烷氧基、卤素、甲基、乙基及异丙基;

[0070]  $\text{R}^8$ 独立地选自H、卤素、CN、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤烷基、烷基羰基、烷氧基、卤烷氧基、 $(\text{CH}_2)_n$ -芳基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及 $(\text{CH}_2)_n$ -4至6员杂环;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $\text{R}^8$ 基团可形成任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代之环;

[0071]  $\text{R}^9$ 系H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0072]  $\text{R}^{10}$ 独立地选自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代)、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、-0-4至10员杂环(任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代)、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、=O、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OC}_{1-5}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OR}^{11}$ 及 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

[0073]  $\text{R}^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ -OH、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $\text{R}^{11}$ 与 $\text{R}^{11}$ 与其皆附接之氮原子一起形成任选地经 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之杂环;

[0074]  $\text{R}^{12}$ 系任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

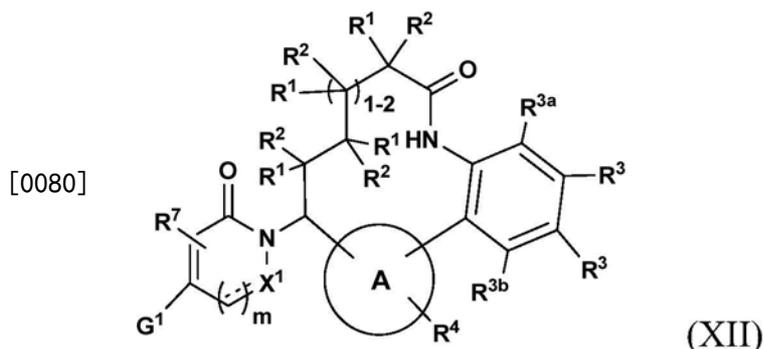
[0075] m独立地选自0及1之整数;

[0076] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;

[0077] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;

[0078] 其他变量系如上式(X)中所定义。

[0079] 在另一方面中,本发明提供式(XII)化合物:



[0081] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0082] 环A独立地选自苯基及5至6员杂环;

[0083]  $\text{G}^1$ 独立地选自芳基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及5至6员杂环,其中所述芳基、环烷基及杂环系经1-4个 $\text{R}^8$ 取代;

[0084]  $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 独立地选自H、卤素、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基及羟基;

[0085]  $\text{R}^3$ 独立地选自H、卤素、卤烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(任选地经 $\text{R}^6$ 取代)、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基(任选地经 $\text{R}^6$ 取代)、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{N-CN})\text{NHR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{NH})\text{NHR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{N}=\text{CHNR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHS}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{NHS}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-10}$ 碳环及 $(\text{CH}_2)_n$ -4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $\text{R}^3$ 基团可形成任选地经 $\text{R}^6$ 取代之环;

[0086]  $\text{R}^{3a}$ 独立地选自H及卤素;

[0087]  $\text{R}^{3b}$ 独立地选自H、卤素及CN;

[0088]  $R^4$ 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0089]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0090]  $R^6$ 独立地选自 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-O-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;

[0091]  $R^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;

[0092]  $R^8$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、烷基羰基、烷氧基、卤烷氧基、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环;

[0093] 任选地,两个毗邻 $R^8$ 基团一起形成碳环或杂环,该杂环包括碳原子及1-4个选自N、NH、N( $C_{1-4}$ 烷基)、O及S(O)<sub>p</sub>之杂原子,其中所述碳环及杂环任选地经OH、 $NH_2$ 、卤素及 $C_{1-6}$ 烷基取代;

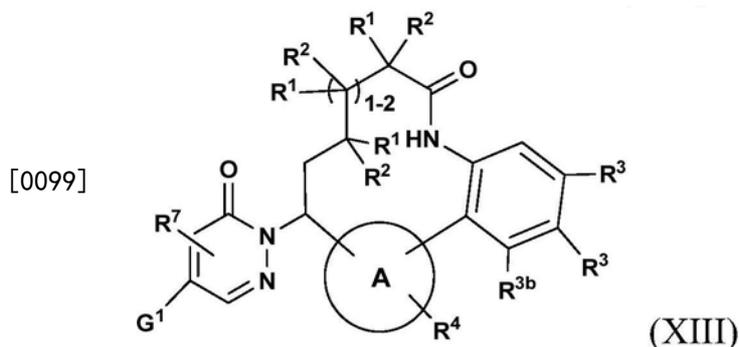
[0094] m独立地选自0及1之整数;

[0095] n在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;且

[0096] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;

[0097] 其他变量系如上式(XI)中所定义。

[0098] 在另一方面中,本发明提供式(XIII)化合物:



[0100] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0101] 环A独立地选自苯基及5至6员杂环;

[0102]  $G^1$ 独立地选自芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及5至6员杂环,其中所述芳基、环烷基及杂环系经1-4个 $R^8$ 取代;

[0103]  $R^1$ 及 $R^2$ 独立地选自H、卤素、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$ 烷基及羟基;

[0104]  $R^3$ 独立地选自H、卤素、卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经 $R^6$ 取代)、 $C_{2-4}$ 烯基(任选地经 $R^6$ 取代)、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0105]  $R^{3b}$ 独立地选自H、F、Cl、CN、C(O)OH及C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0106]  $R^4$ 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $CF_3$ 、CN、 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0107]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;另一选择为,两个毗邻 $R^5$ 基团一起形成任选地经 $R^6$ 取代之碳环或杂环;

[0108]  $R^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;

[0109]  $R^6$ 独立地选自OH、 $NH_2$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、 $=O$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;

[0110]  $R^8$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、烷基羰基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环;

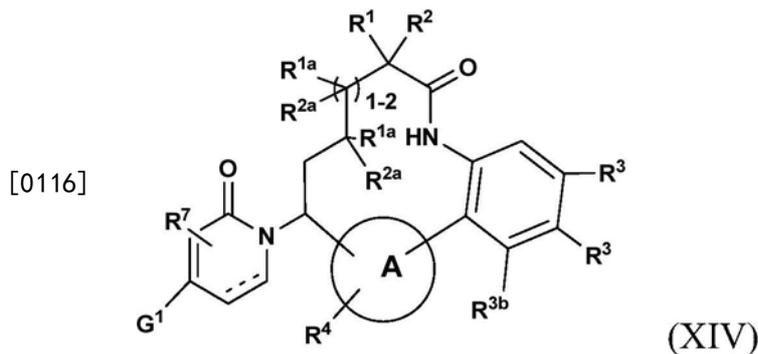
[0111] 任选地,两个毗邻 $R^8$ 基团一起形成碳环或杂环,该杂环包括碳原子及1-4个选自N、NH、N( $C_{1-4}$ 烷基)、O及S(O)<sub>p</sub>之杂原子,其中所述碳环及杂环任选地经OH、 $NH_2$ 、卤素及 $C_{1-6}$ 烷基取代;

[0112] n在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;且

[0113] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数;

[0114] 其他变量系如上式(XII)中所定义。

[0115] 在另一方面中,本发明提供式(XIV)化合物:



[0117] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0118] 环A系选自苯基、咪唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡啶酮及哒嗪酮;

[0119]  $G^1$ 独立地选自苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、六氢吡嗪基、六氢吡啶基、吗啉基及噁二唑基,其各自经1-4个 $R^8$ 取代;

[0120]  $R^1$ 及 $R^2$ 独立地选自H、F、 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基及羟基;

[0121]  $R^{1a}$ 及 $R^{2a}$ 独立地选自H、F及羟基;

[0122]  $R^3$ 独立地选自H、卤素、卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经 $R^6$ 取代)、 $C_{2-4}$ 烯基(任选地经 $R^6$ 取代)、 $C_{2-4}$ 炔基(任选地经 $R^6$ 取代)、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(S)NHC(O)R^5$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;任选地,两个毗邻 $R^3$ 基团形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环;

[0123]  $R^{3b}$ 独立地选自H、F、CN、C(O)OH及C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0124] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

[0125] R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

[0126] R<sup>6</sup>独立地选自OH、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-4</sub>烷基、=O、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经R<sup>10</sup>取代;

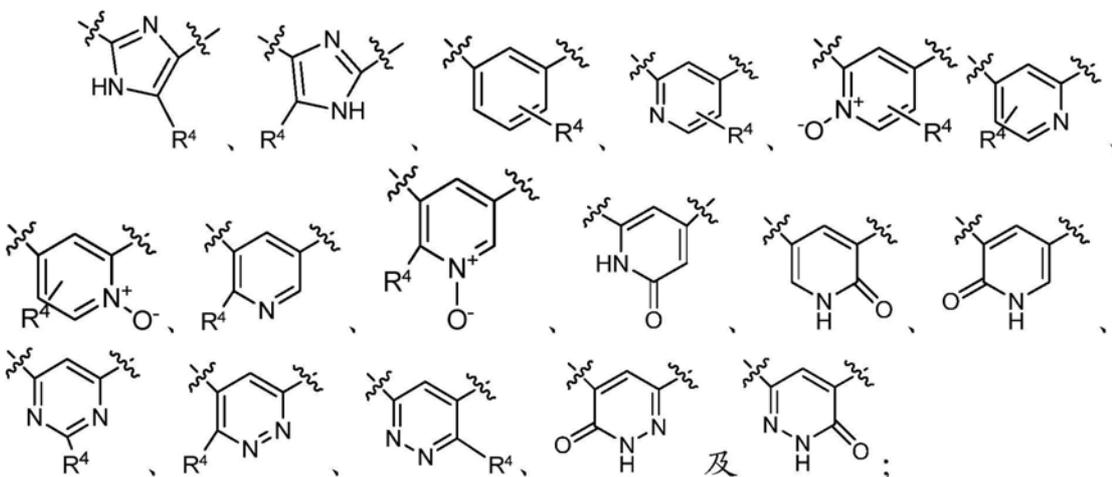
[0127] R<sup>7</sup>独立地选自H及甲基;

[0128] R<sup>8</sup>独立地选自H、卤素、CN、NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、烷基羰基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至6员杂环;

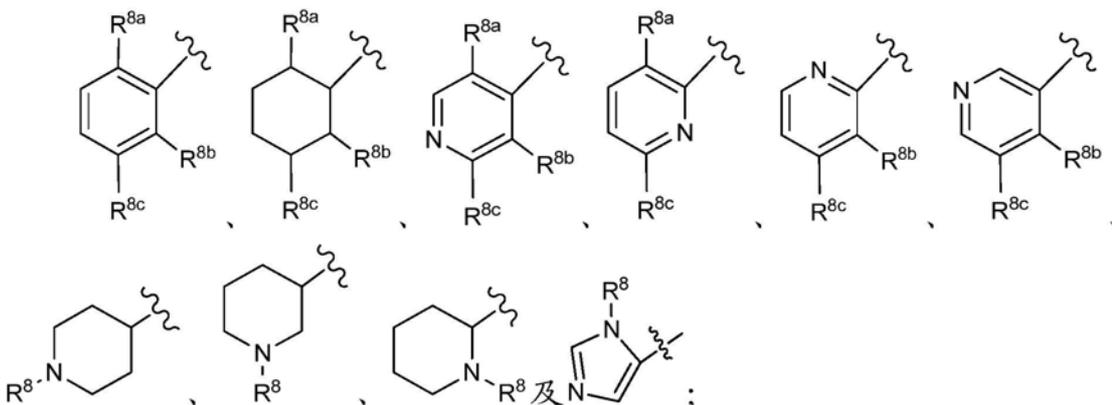
[0129] 其他变量系如上式(XII)中所定义。

[0130] 在另一方面中,本发明提供式(XIV)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0131] 环A独立地选自



G<sup>1</sup>独立地选自



[0133] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

[0134] R<sup>1a</sup>及R<sup>2a</sup>独立地选自H、F及OH;

[0135] R<sup>3</sup>独立地选自H、F、Cl、Br、I、卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、C<sub>2-4</sub>烯基(任选地经R<sup>6</sup>取代)、CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-NHC(O)OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>-、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-

$C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;任选地,两个毗邻 $R^3$ 基团形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环;

[0136]  $R^{3b}$ 独立地选自H、F、CN、C(O)OH及C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0137]  $R^4$ 独立地选自H、OH、F、Cl、Br、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、CF<sub>3</sub>、CN、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0138]  $R^5$ 独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0139]  $R^6$ 独立地选自OH、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、=O、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;

[0140]  $R^7$ 独立地选自H及甲基;

[0141]  $R^8$ 独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、烷基羰基、卤烷基、芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至6员杂环。

[0142]  $R^{8a}$ 独立地选自H、卤素、CN、C<sub>1-3</sub>烷基、C(O)C<sub>1-4</sub>烷基、OC<sub>1-3</sub>烷基、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基、芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至6员杂环;

[0143]  $R^{8b}$ 独立地选自H及卤素;且

[0144]  $R^{8c}$ 独立地选自H、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、烷氧基、NH<sub>2</sub>及卤烷氧基;

[0145] 其他变量系如上式(XIV)中所定义。

[0146] 在另一方面中,本发明提供式(XIV)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0147]  $R^3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、I、C<sub>2-4</sub>烯基(任选地经 $R^6$ 取代)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^5$ 、 $-NHC(S)NHC(O)R^5$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至6员杂环,该杂环包括碳原子及1-4个选自N、O及S(O)<sub>p</sub>之杂原子,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;

[0148]  $R^{3b}$ 独立地选自H、F、CN、C(O)OH及C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0149]  $R^5$ 独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至6员杂环,该杂环包括碳原子及1-4个选自N、O及S(O)<sub>p</sub>之杂原子,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;且

[0150]  $R^6$ 独立地选自OH、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ 烷基、=O、C<sub>3-6</sub>环烷基、4至10员杂环、-O-4至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;

[0151] 其他变量系如上式(XIV)中所定义。

[0152] 在另一方面中,本发明提供式(XIV)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0153]  $R^3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、I、C<sub>2-4</sub>烯基(任选地经C(O)OH取代)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)NR^5R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^5$ 、 $-NHC(S)NHC(O)R^5$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 烷基及选自三唑基及四唑基之 $-(CH_2)_n-4$ 至6员杂环,其各自任选地经 $R^6$ 取代;

[0154]  $R^{3b}$ 独立地选自H、F、CN、C(O)OH及C(O)OC<sub>1-4</sub>烷基;

[0155]  $R^5$ 独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、-

$(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-10}$  碳环及  $(\text{CH}_2)_n$ -4至6员杂环, 该杂环系选自吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、六氢吡嗪基、六氢吡啶基、吗啉基、氧杂环己基及噁二唑基, 其各自任选地经 $\text{R}^6$ 取代; 且

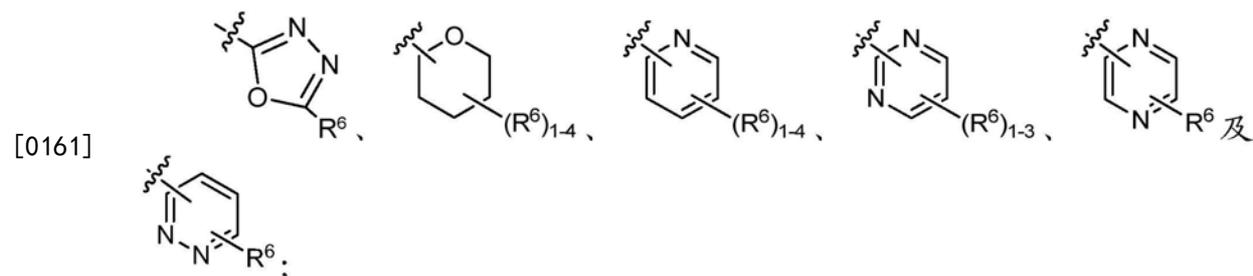
[0156]  $\text{R}^6$ 独立地选自 $\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及4至10员杂环, 其中所述环烷基及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

[0157] 其他变量系如上式 (XIV) 中所定义。

[0158] 在另一方面中, 本发明提供式 (XIV) 化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药, 其中:

[0159]  $\text{R}^3$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{I}$ 、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基 (任选地经 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 取代)、 $\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OR}^5$ 、 $\text{NHR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基及选自三唑基及四唑基之 $(\text{CH}_2)_n$ -4至6员杂环, 其各自任选地经 $\text{R}^6$ 取代;

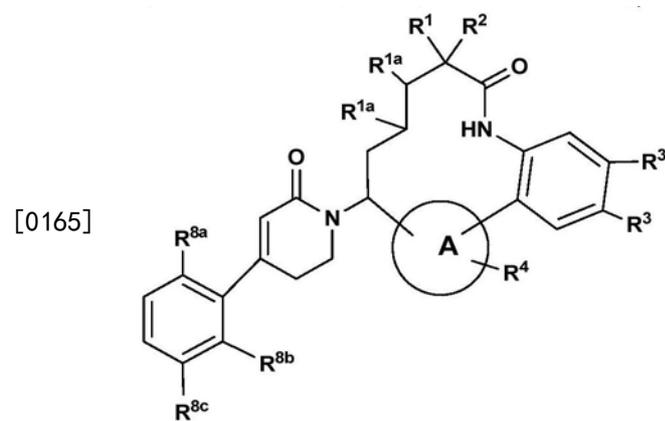
[0160]  $\text{R}^5$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ - $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}_{3-10}$ 碳环及 $(\text{CH}_2)_n$ -4至6员杂环, 该杂环系选自



[0162]  $\text{R}^6$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OH}$ 、 $\text{NH}_2$ 、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n$ - $\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、4至10员杂环、 $0$ -4至10员杂环, 其中所述环烷基及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

[0163] 其他变量系如上式 (XIV) 中所定义。

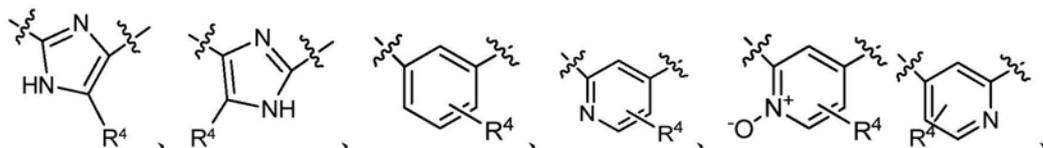
[0164] 在另一方面中, 本发明提供式 (XV) 化合物:



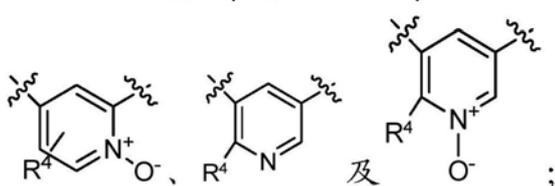
(XV)

[0166] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药, 其中:

[0167] 环A独立地选自



[0168]



[0169] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、C<sub>1-4</sub>烷基、烷氧基及羟基；

[0170] R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地选自H、F及羟基；

[0171] R<sup>3</sup>独立地选自H、F、Cl、Br、I、C<sub>2-4</sub>烯基(任选地经C(O)OH取代)、CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、NHR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-NHC(O)OR<sup>5</sup>、-NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-NHC(S)NHC(O)R<sup>5</sup>、-NHS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-4</sub>烷基及选自三唑基及四唑基之-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至6员杂环,其各自任选地经R<sup>6</sup>取代；

[0172] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、F、OC<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、CN、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代；

[0173] R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代；

[0174] R<sup>6</sup>独立地选自OH、NH<sub>2</sub>、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-4</sub>烷基、=O、C<sub>3-6</sub>环烷基、4至10员杂环及-0-4至10员杂环,其中所述环烷基及杂环任选地经R<sup>10</sup>取代；

[0175] R<sup>8a</sup>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、C(O)CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基、芳基、C<sub>3-6</sub>环烷基及4至6员杂环；

[0176] R<sup>8b</sup>独立地选自H及F；

[0177] R<sup>8c</sup>独立地选自H、F、Cl及OCH<sub>3</sub>；且

[0178] n在每次出现时独立地选自0、1及2之整数；

[0179] 其他变量系如上式(XIV)中所定义。

[0180] 在另一方面中,本发明提供式(XV)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0181] R<sup>8a</sup>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OCH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、C(O)CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、NHC(O)C<sub>1-4</sub>烷基、苯基、C<sub>3-6</sub>环烷基及选自吡唑、三唑、四唑、吡啶之4至6员杂环,其各自任选地经R<sup>10</sup>取代；

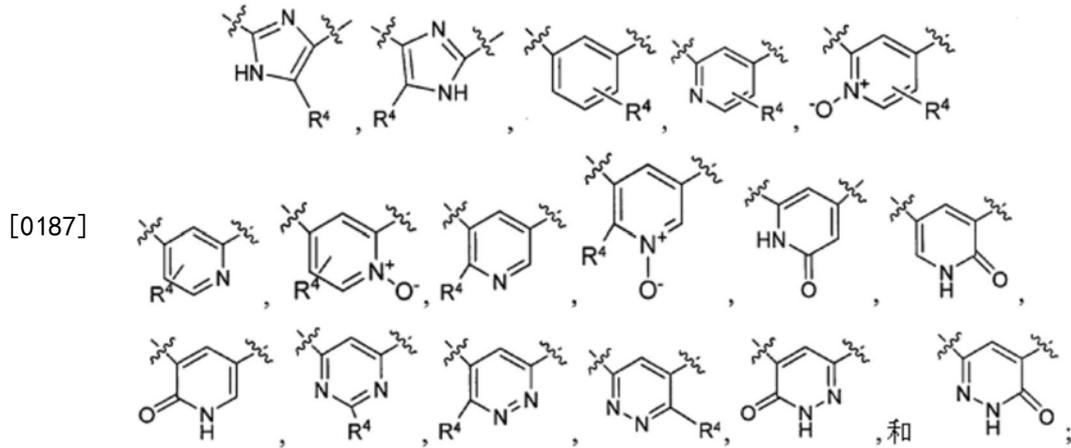
[0182] R<sup>8b</sup>独立地选自H及F；

[0183] R<sup>8c</sup>独立地选自H、F、Cl及OCH<sub>3</sub>；

[0184] 其他变量系如上式(XIV)中所定义。

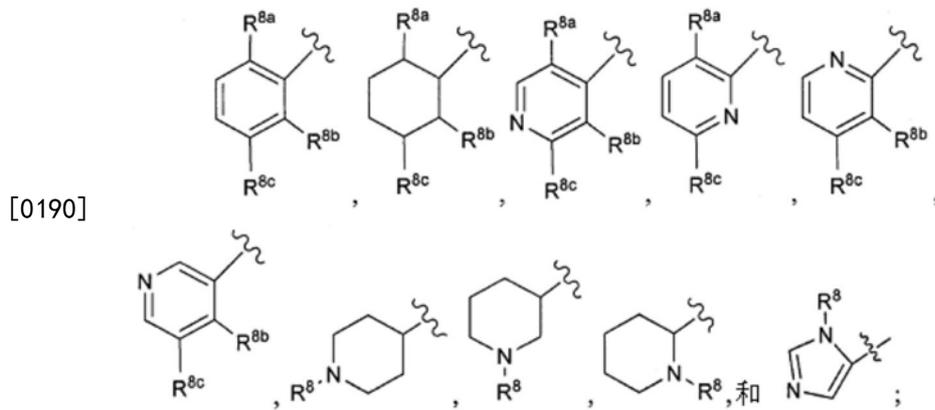
[0185] 在另一方面中,本发明提供式(XI)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0186] 环A独立地选自



[0188] 环B系经1-4个 $R^3$ 取代之5至10员杂环；

[0189]  $G^1$ 独立地选自



[0191]  $R^1$ 及 $R^2$ 独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基；

[0192]  $R^3$ 独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{2-4}$ 炔基、CN、NO<sub>2</sub>、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环，其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代；任选地，碳环与杂环上之两个毗邻 $R^3$ 基团可形成任选地经 $R^6$ 取代之环。

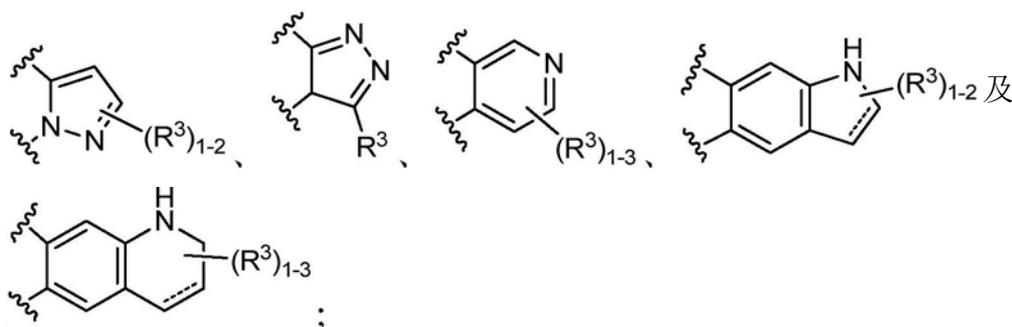
[0193]  $R^4$ 独立地选自H、OH、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 及 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环，其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代；

[0194]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基（任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代）、 $C_{3-10}$ 碳环及4至10员杂环，其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代；另一选择为， $R^5$ 与 $R^5$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环；

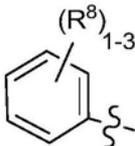
[0195]  $R^6$ 独立地选自H、OH、=O、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}碳环$ 、 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-O-4$ 至10员杂环（任选地经 $R^{11}$ 取代），其中所述碳环及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代；

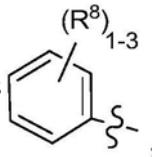
[0196]  $R^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基；

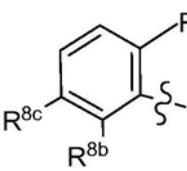
- [0197]  $R^8$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、烷基羰基、卤烷基、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环。
- [0198]  $R^{8a}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-3}$ 烷基、C(O) $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环；
- [0199]  $R^{8b}$ 独立地选自H及卤素；且
- [0200]  $R^{8c}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $NH_2$ 及卤烷氧基；
- [0201]  $R^{10}$ 独立地选自任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ；
- [0202]  $R^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基及苯基，或 $R^{11}$ 与 $R^{11}$ 与其皆附接之氮原子一起形成任选地经 $C_{1-4}$ 烷基取代之杂环；
- [0203]  $R^{12}$ 系任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基；
- [0204] m独立地选自0及1之整数；
- [0205] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数；
- [0206] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数；
- [0207] 其他变量系如上式(XI)中所定义。
- [0208] 在另一方面中，本发明提供式(XI)化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药，其中：
- [0209] 环B系选自

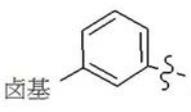
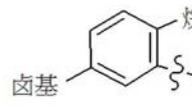
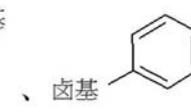
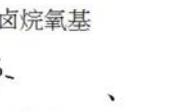
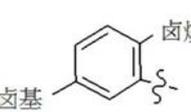
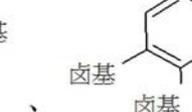
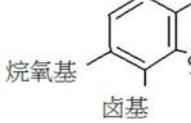


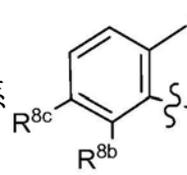
- [0210] ----为任选的键；
- [0211]  $R^3$ 独立地选自H、 $=O$ 、卤素、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR^5$ 、 $-NR^5R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-S(O)_pNR^5R^5$ 及 $C_{3-10}$ 碳环；且
- [0212]  $R^5$ 独立地选自H及 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0213] 其他变量系如上式(XI)中所定义。

- [0214] 在一实施例中， $G^1$ 独立地选自由  组成之群，其中 $R^8$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成之群：H、卤素、CN、 $C_{1-6}$ 烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基及4至6员杂环。

- [0215] 在另一实施例中， $G^1$ 系  其中 $R^8$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成之群：H、卤素、CN、甲基、乙基、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、OMe、OEt、 $OCF_3$ 、 $OCHF_2$ 、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环。

[0216] 在另一实施例中,  $G^1$  系  且系选自由以下组成之群:

、、、、  
、  
、、、 及  
 。

[0218] 在另一实施例中,  $G^1$  系  其中  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$  及  $R^{8c}$  独立地选自由以下组成

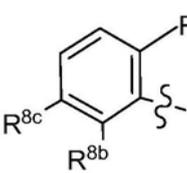
之群: H、F、Cl、 $OCH_3$ 、 $CF_3$  及  $OCHF_2$ 。

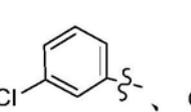
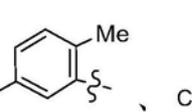
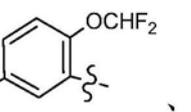
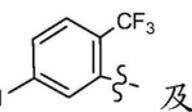
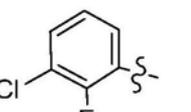
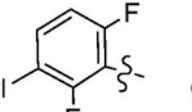
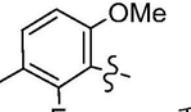
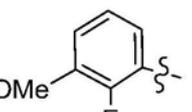
[0219] 在另一实施例中,  $R^{8a}$  独立地选自由以下组成之群: H、F、 $OCH_3$ 、 $OCHF_2$  及 4 至 6 员杂环。

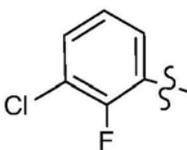
[0220] 在另一实施例中,  $R^{8b}$  独立地选自由 H、F 及 Cl 组成之群。

[0221] 在另一实施例中,  $R^{8b}$  独立地选自由 H 及 F 组成之群。

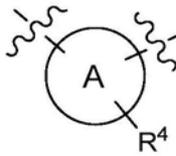
[0222] 在另一实施例中,  $R^{8c}$  为 Cl。

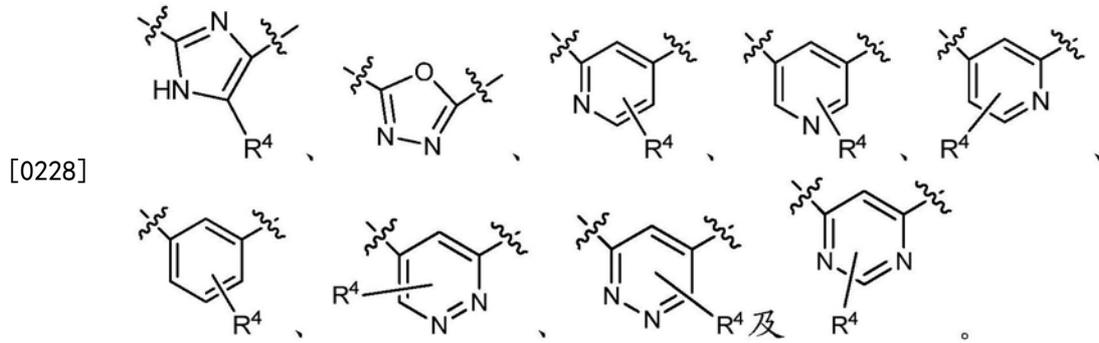
[0223] 在另一实施例中,  $G^1$  系  且系选自由以下组成之群:

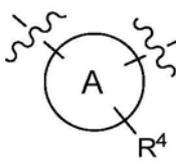
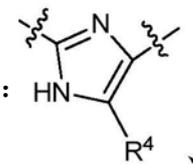
、、、 及  
、、 及  
 。

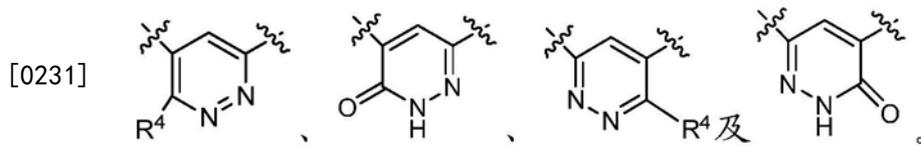
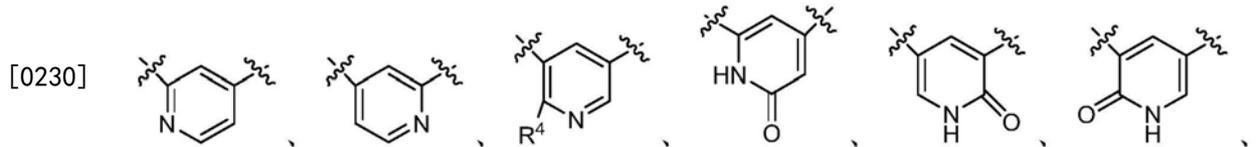
[0225] 在另一实施例中,  $G^1$  为  。

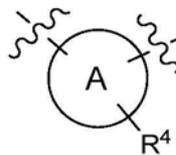
[0226] 在一实施例中, 本发明提供式 (X)、(XI)、(XIa)、(XIb)、(XII)、(XIII)、(XIV) 及 (XV) 化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药, 其中环 A 独立地选自由以下组成之群: 咪唑、噁二唑、吡啶、吡啶酮、哒嗪、哒嗪酮及苯基。

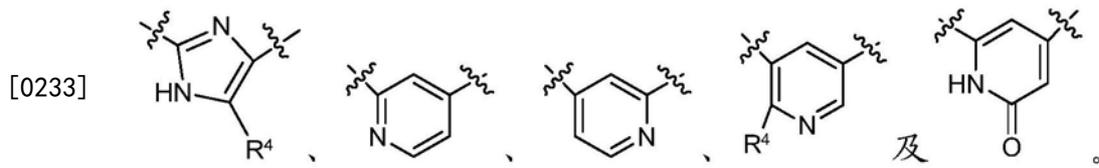
[0227] 在另一实施例中， 独立地选自由以下组成之群：

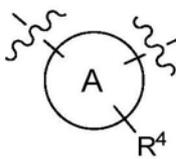
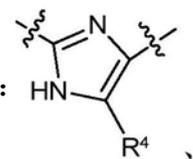


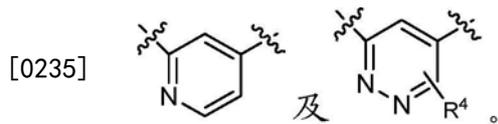
[0229] 在另一实施例中， 独立地选自由以下组成之群：



[0232] 在另一实施例中， 独立地选自由以下组成之群：



[0234] 在又一实施例中， 独立地选自由以下组成之群：





[0241] 在另一实施例中,  $R^1$  独立地选自 H、OH 及  $C_{1-4}$  烷基组成之群。

[0242] 在另一实施例中,  $R^1$  独立地选自 H 及甲基、乙基及异丙基组成之群。在一实施例中,  $R^2$  在每次出现时独立地选自 H 及  $C_{1-4}$  烷基组成之群。在另一实施例中,  $R^2$  在每次出现时独立地选自 H 及甲基组成之群。

[0243] 在另一实施例中,  $R^1$  与  $R^2$  中之一者系 H 且另一者系甲基;

[0244] 在另一实施例中,  $R^1$  与  $R^2$  一起为 =O;

[0245] 在一实施例中,  $R^3$  独立地选自 H、NO、 $NO_2$ 、=O、卤素、卤烷基、 $C_{1-4}$  烷基 (任选地经  $R^6$  取代)、 $C_{2-4}$  烯基 (任选地经  $R^6$  取代)、 $C_{2-4}$  炔基 (任选地经  $R^6$  取代)、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  碳环及  $-(CH_2)_n-4-10$  员杂环, 其中所述碳环及杂环任选地经  $R^6$  取代; 任选地, 碳环与杂环上之两个毗邻  $R^3$  基团可形成任选地经  $R^6$  取代之环;  $R^5$  独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基 (任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  碳环及  $-(CH_2)_n-4-10$  员杂环, 其中所述碳环及杂环任选地经  $R^6$  取代; 另一选择为,  $R^5$  与  $R^5$  与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经  $R^6$  取代之杂环。

[0246] 在另一实施例中,  $R^3$  系  $NHR^5$ ;  $R^5$  独立地选自 H、 $C_{1-4}$  烷基 (任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$  碳环及  $-(CH_2)_n-4-10$  员杂环, 其中所述碳环及杂环任选地经  $R^6$  取代。

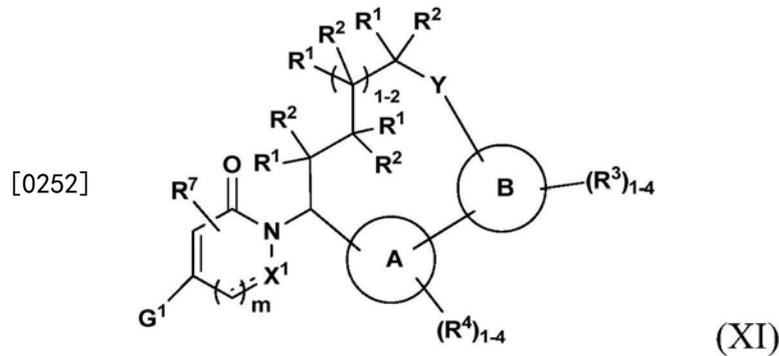
[0247] 在另一实施例中, R<sup>3</sup>系NHR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup>系经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基取代之C<sub>1-4</sub>烷基。

[0248] 在另一实施例中, R<sup>3</sup>独立地选自由以下组成之群: H、卤素、NHC(O)O-C<sub>1-4</sub>烷基、CN、OH、O-C<sub>1-4</sub>烷基; CF<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NHCOC<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NHCOC<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-4</sub>烷基)、NHCOC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(C<sub>1-4</sub>烷基)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NHCOC<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>OH、-NHCOC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>NHCOC<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NHC(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)N[5至6员杂环]、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CONH<sub>2</sub>、-CONH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-CON(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>及-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>。

[0249] 在另一实施例中, R<sup>3</sup>独立地选自由以下组成之群: H、卤素、NHC(O)O-C<sub>1-4</sub>烷基、CONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基、COOH、CN、OH及O-C<sub>1-4</sub>烷基。

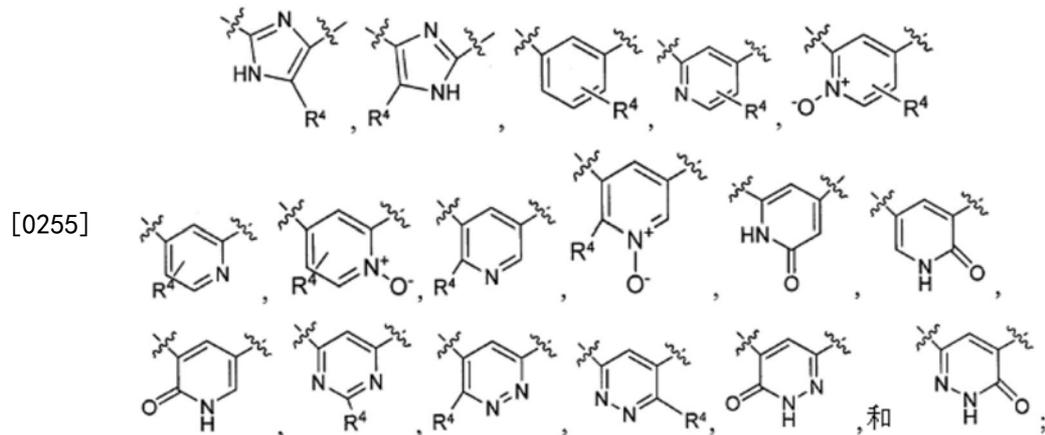
[0250] 在另一实施例中, R<sup>3</sup>系NHC(O)OR<sup>5</sup>, R<sup>5</sup>系经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺及经取代胺取代之C<sub>1-4</sub>烷基。

[0251] 在另一实施例中, 本发明提供式(XI)化合物:

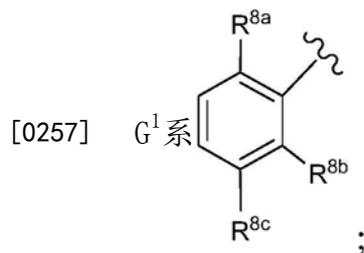


[0253] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药, 其中:

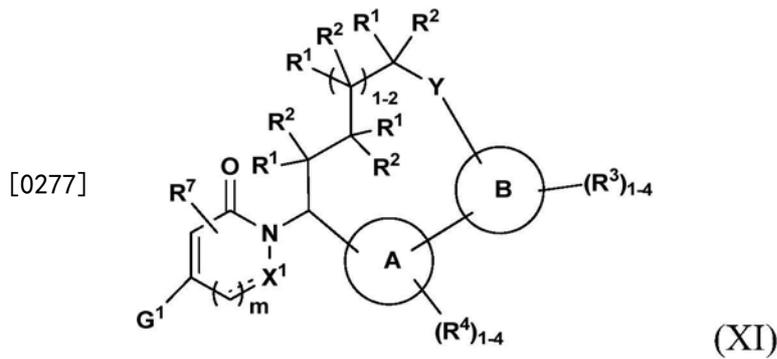
[0254] 环A独立地选自



[0256] 环B独立地选自6员芳基及5至10员杂环, 其中所述芳基及杂环系经1-4个R<sup>3</sup>取代;

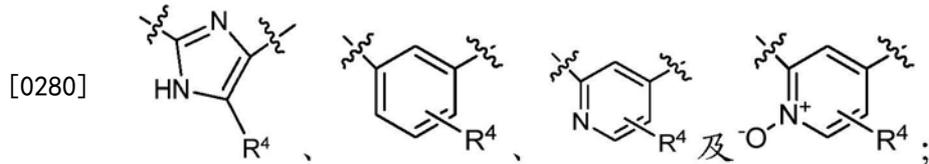


- [0258]  $X^1$ 独立地选自 $CR^7$ 及N;
- [0259] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;
- [0260]  $R^1$ 及 $R^2$ 独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;
- [0261]  $R^3$ 独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{1-4}$ 烷基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{2-4}$ 烯基、任选地经 $R^6$ 取代之 $C_{2-4}$ 炔基、CN、 $NO_2$ 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环及 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $R^3$ 基团可形成任选地经 $R^6$ 取代之环。
- [0262]  $R^4$ 独立地选自H、OH、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $R^6$ 取代;
- [0263]  $R^5$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $C_{3-10}$ 碳环及4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^6$ 取代;另一选择为, $R^5$ 与 $R^5$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $R^6$ 取代之杂环;
- [0264]  $R^6$ 独立地选自OH、=O、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ 碳环、 $-(CH_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-0-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $R^{10}$ 取代;
- [0265]  $R^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;
- [0266]  $R^{8a}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}烷基$ 、 $OC_{1-3}烷基$ 、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}烷基$ 、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环;
- [0267]  $R^{8b}$ 独立地选自H及卤素;且
- [0268]  $R^{8c}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $NH_2$ 及卤烷氧基;
- [0269]  $R^9$ 系H或 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0270]  $R^{10}$ 独立地选自任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}烷基$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ;
- [0271]  $R^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $R^{11}$ 与 $R^{11}$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $C_{1-4}$ 烷基取代之杂环;
- [0272]  $R^{12}$ 系任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0273] m系为1之整数;
- [0274] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;
- [0275] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。
- [0276] 在另一实施例中,本发明提供式(XI)化合物:

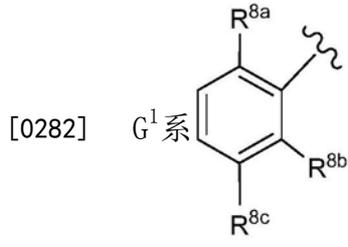


[0278] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

[0279] 环A独立地选自



[0281] 环B独立地选自6员芳基及5至10员杂环,其中所述芳基及杂环系经1-4个R<sup>3</sup>取代;



[0283] X<sup>1</sup>独立地选自CR<sup>7</sup>及N;

[0284] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0285] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

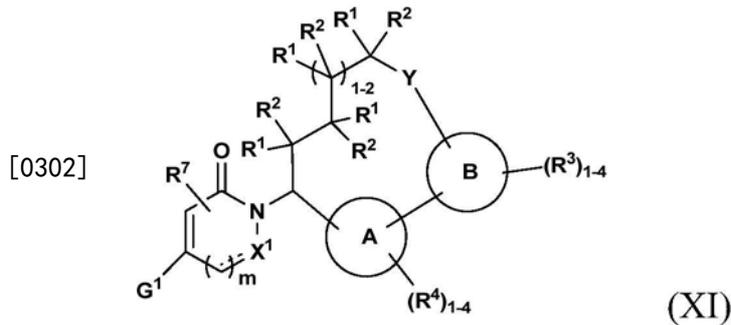
[0286] R<sup>3</sup>独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>1-4</sub>烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>烯基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>炔基、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻R<sup>3</sup>基团可形成任选地经R<sup>6</sup>取代之环。

[0287] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

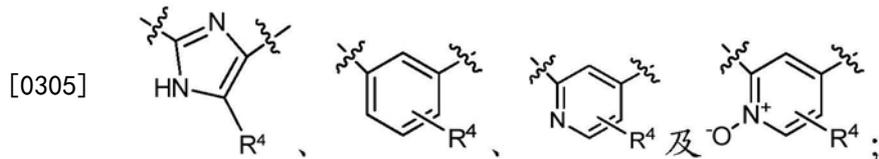
[0288] R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、C<sub>3-10</sub>碳环及4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;另一选择为,R<sup>5</sup>与R<sup>5</sup>与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经R<sup>6</sup>取代之杂环;

[0289] R<sup>6</sup>独立地选自OH、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环及-0-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>10</sup>取代;

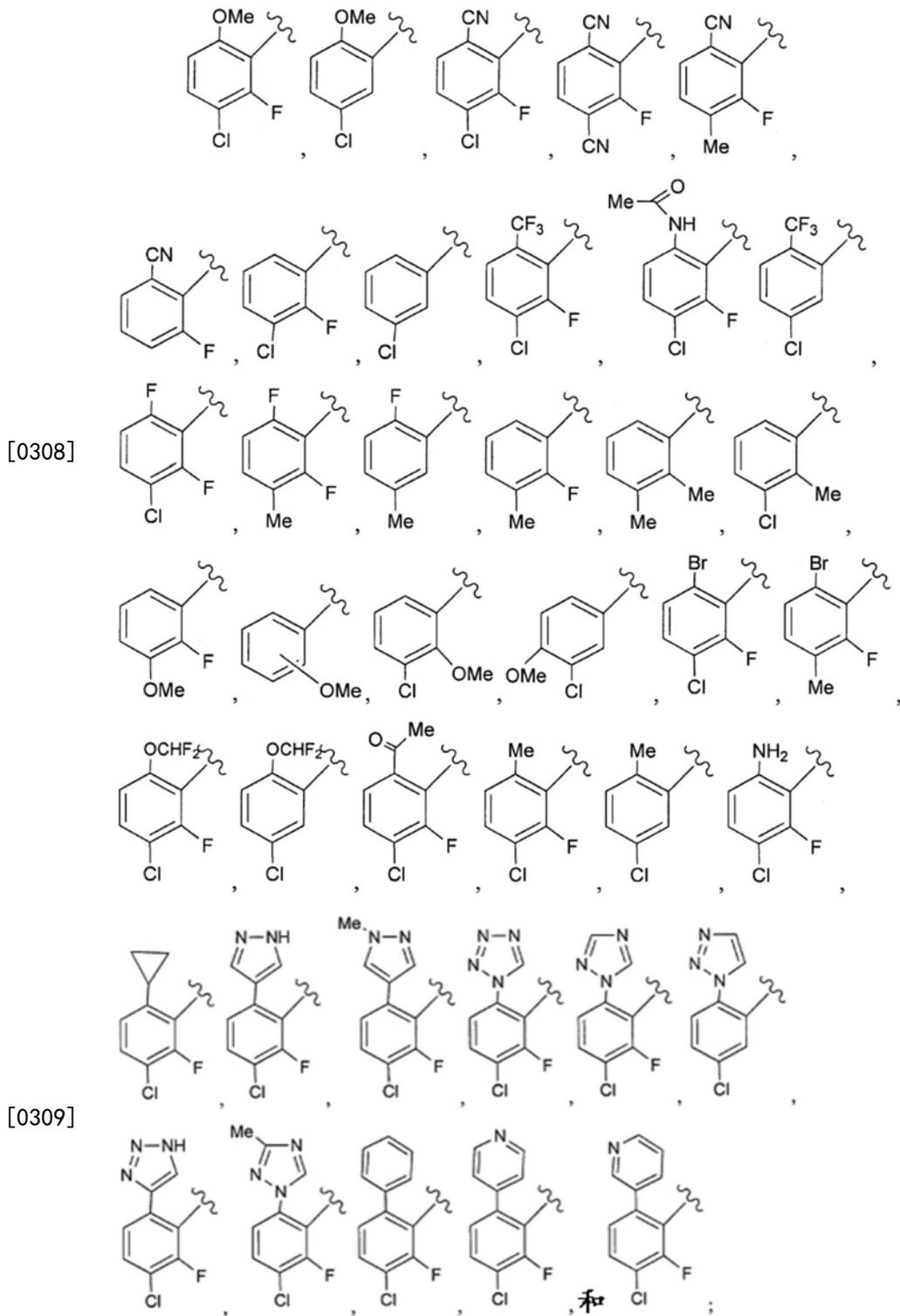
- [0290]  $R^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基；
- [0291]  $R^{8a}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$ 烷基、芳基、 $C_{3-6}$ 环烷基及4至6员杂环；
- [0292]  $R^{8b}$ 独立地选自H及卤素；且
- [0293]  $R^{8c}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、烷氧基、 $NH_2$ 及卤烷氧基；
- [0294]  $R^9$ 系H或 $C_{1-6}$ 烷基；
- [0295]  $R^{10}$ 独立地选自任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ 烷基、 $-(CH_2)_n-OR^{11}$ 及 $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ ；
- [0296]  $R^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基及苯基，或 $R^{11}$ 与 $R^{11}$ 与其皆附接之氮原子一起形成任选地经 $C_{1-4}$ 烷基取代之杂环；
- [0297]  $R^{12}$ 系任选地经 $R^{11}$ 取代之 $C_{1-6}$ 烷基；
- [0298] m系为1之整数；
- [0299] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数；
- [0300] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。
- [0301] 在另一实施例中，本发明提供式(XI)化合物：



- [0303] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药，其中：
- [0304] 环A独立地选自



- [0306] 环B独立地选自6员芳基及5至10员杂环，其中所述芳基及杂环系经1-4个 $R^3$ 取代；
- [0307]  $G^1$ 独立地选自



[0310] X<sup>1</sup>独立地选自CR<sup>7</sup>及N;

[0311] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0312] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

[0313] R<sup>3</sup>独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>1-4</sub>烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>烯基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>炔基、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-

$(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $\text{R}^3$ 基团可形成任选地经 $\text{R}^6$ 取代之环。

[0314]  $\text{R}^4$ 独立地选自H、OH、卤素、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;

[0315]  $\text{R}^5$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环及4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;另一选择为, $\text{R}^5$ 与 $\text{R}^5$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $\text{R}^6$ 取代之杂环;

[0316]  $\text{R}^6$ 独立地选自OH、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-0-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

[0317]  $\text{R}^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;

[0318]  $\text{R}^9$ 系H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0319]  $\text{R}^{10}$ 独立地选自任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-5}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{11}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

[0320]  $\text{R}^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $\text{R}^{11}$ 与 $\text{R}^{11}$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之杂环;

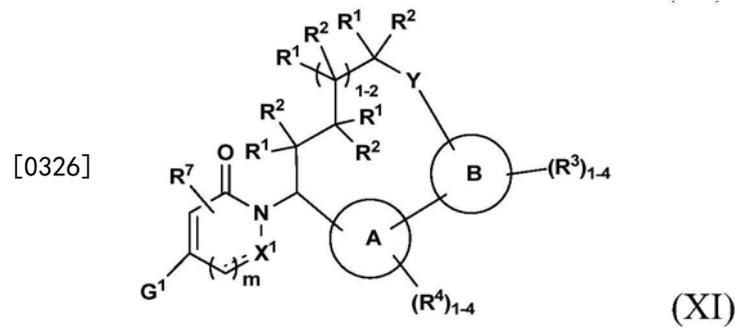
[0321]  $\text{R}^{12}$ 系任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0322] m系为1之整数;

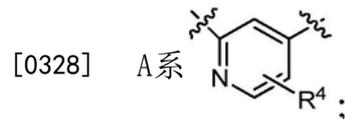
[0323] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;

[0324] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。

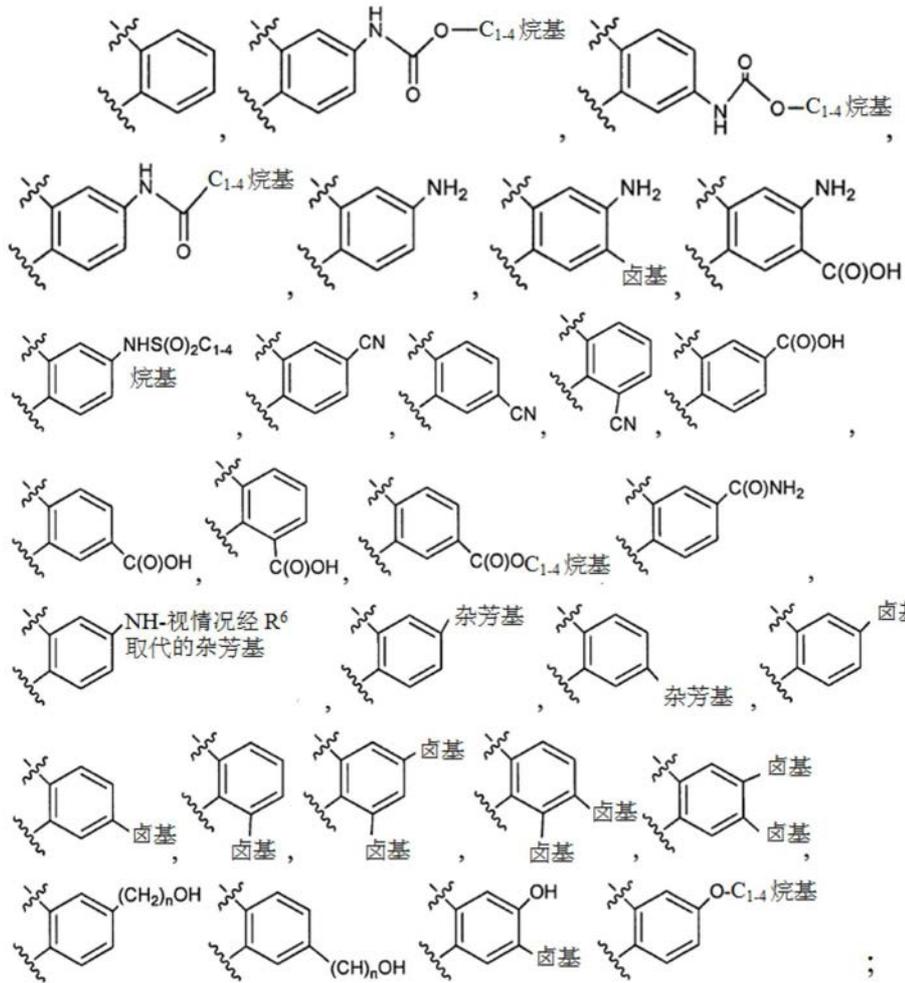
[0325] 在另一实施例中,本发明提供式(XI)化合物:



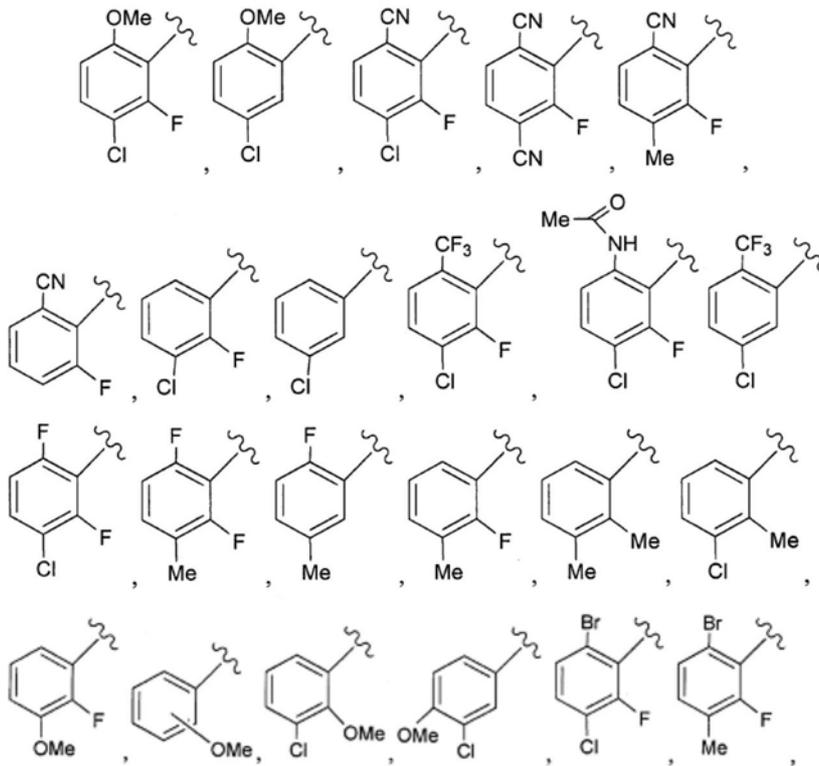
[0327] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

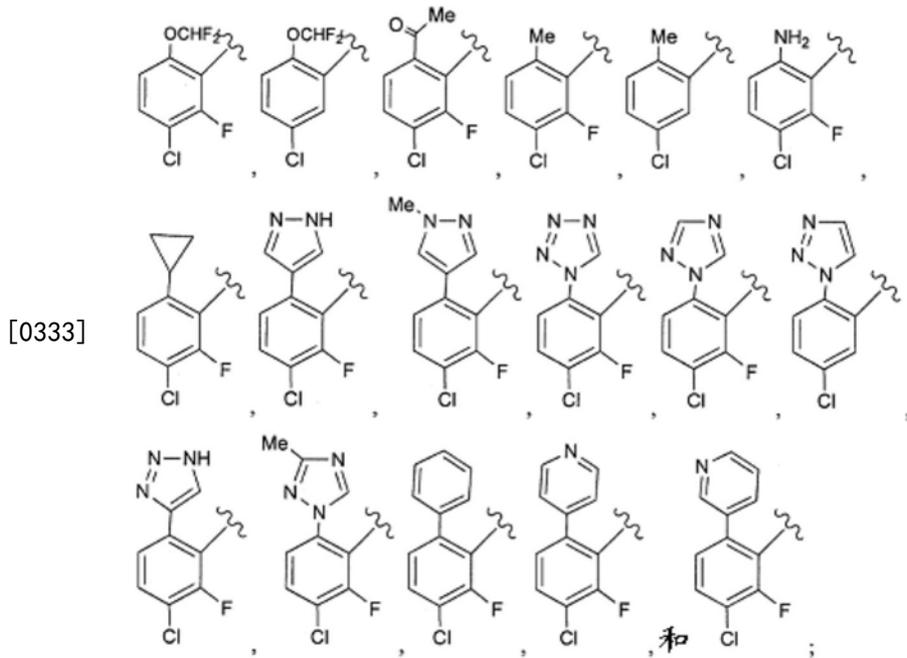


[0329] 环B独立地选自



[0331] G<sup>1</sup>独立地选自





[0334] X<sup>1</sup>独立地选自CR<sup>7</sup>及N;

[0335] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0336] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

[0337] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代;

[0338] R<sup>6</sup>独立地选自OH、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环及-0-4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>10</sup>取代;

[0339] R<sup>7</sup>独立地选自H、F、甲基及乙基;

[0340] R<sup>10</sup>独立地选自任选地经R<sup>11</sup>取代之C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-5</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup>及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>;

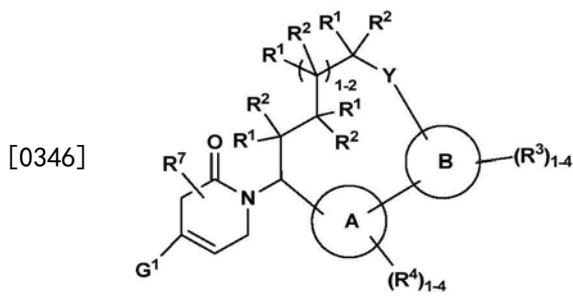
[0341] R<sup>11</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基及苯基,或R<sup>11</sup>与R<sup>11</sup>与其皆附接之氮原子一起形成任选地经C<sub>1-4</sub>烷基取代之杂环;

[0342] m系为1之整数;

[0343] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;

[0344] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。

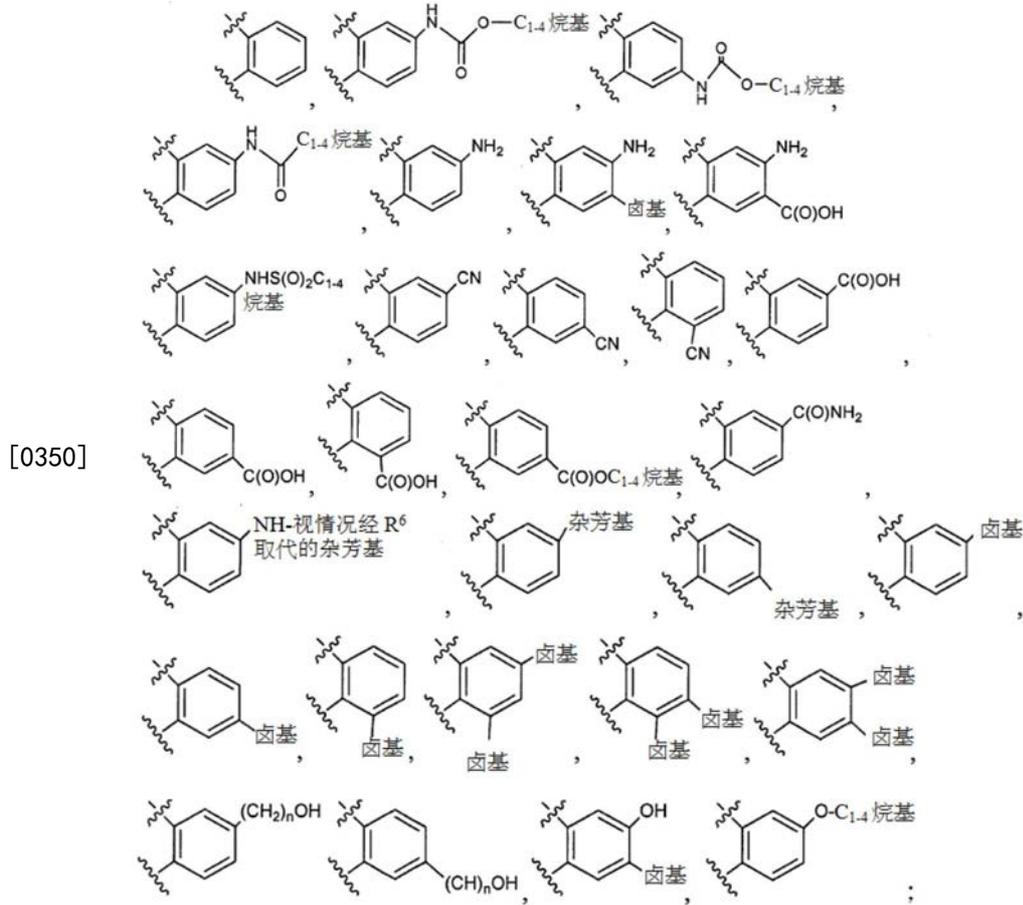
[0345] 在另一实施例中,本发明提供式(XIa)化合物:



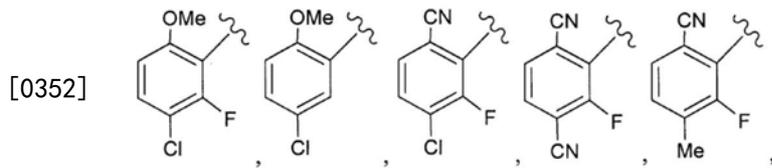
[0347] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药,其中:

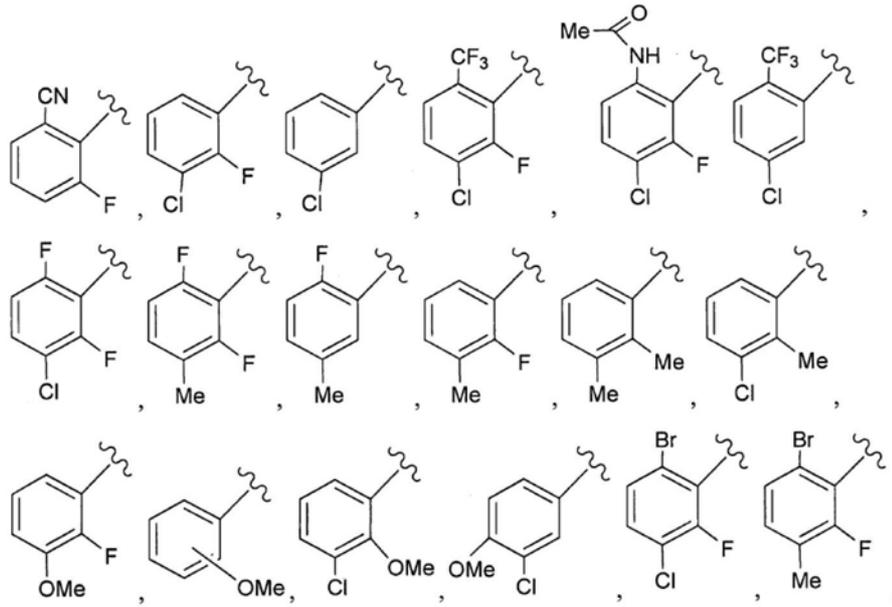


[0349] 环B独立地选自

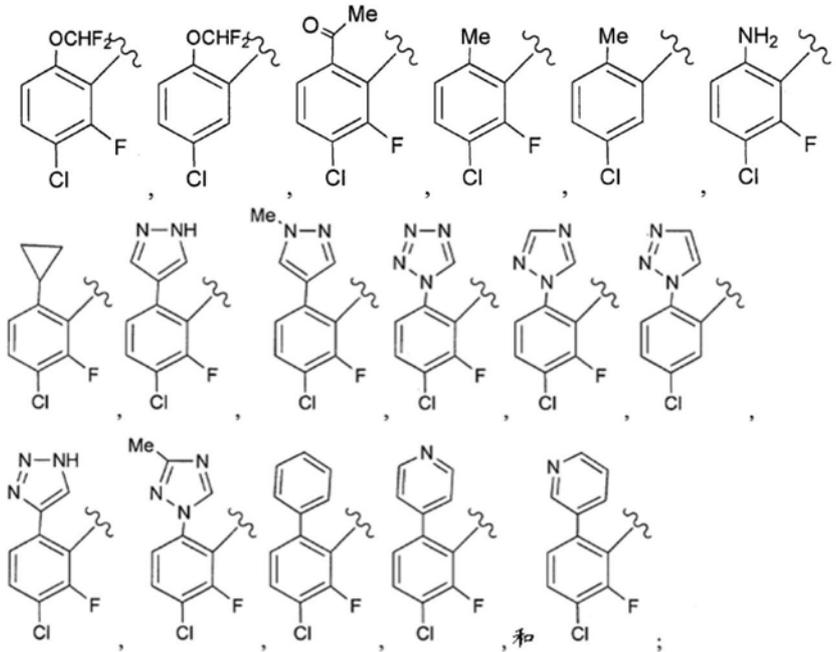


[0351] G<sup>1</sup>独立地选自

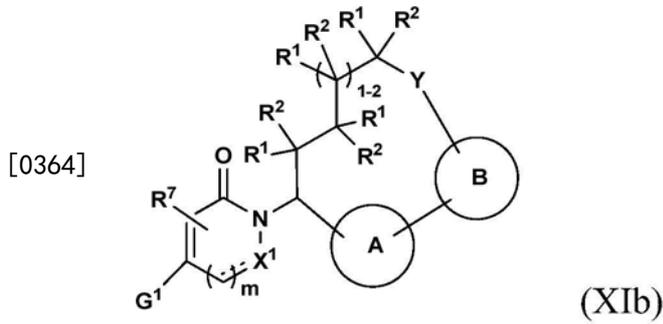




[0353]

[0354] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基；[0355] R<sup>4</sup>独立地选自H、OH、卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)N(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、芳基及5至6员杂环，其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经R<sup>6</sup>取代；[0356] R<sup>6</sup>独立地选自OH、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-4至10员杂环及-0-4至10员杂环，其中所述碳环及杂环任选地经R<sup>10</sup>取代；[0357] R<sup>7</sup>独立地选自H、F、甲基及乙基；[0358] R<sup>10</sup>独立地选自任选地经R<sup>11</sup>取代之C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC<sub>1-5</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>11</sup>及-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>11</sup>R<sup>11</sup>；[0359] R<sup>11</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基及苯基，或R<sup>11</sup>与R<sup>11</sup>与其皆附接之氮原子一起形成任选地经C<sub>1-4</sub>烷基取代之杂环；

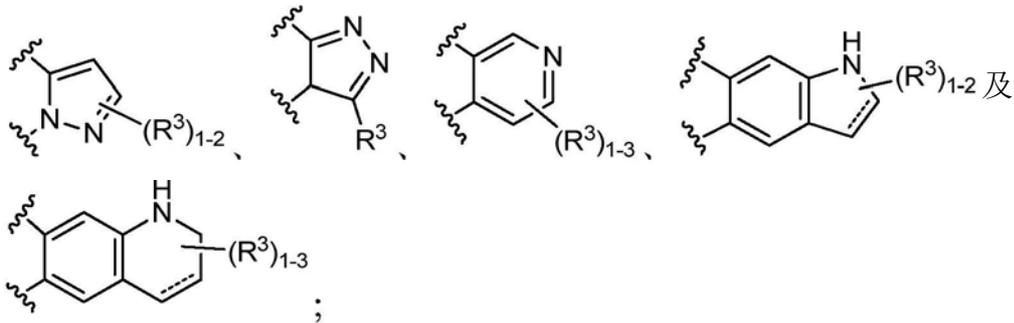
- [0360] m系为1之整数；
- [0361] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数；
- [0362] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。
- [0363] 在另一实施例中，本发明提供式 (XIb) 化合物：



- [0365] 或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐、溶剂合物或前药，其中：

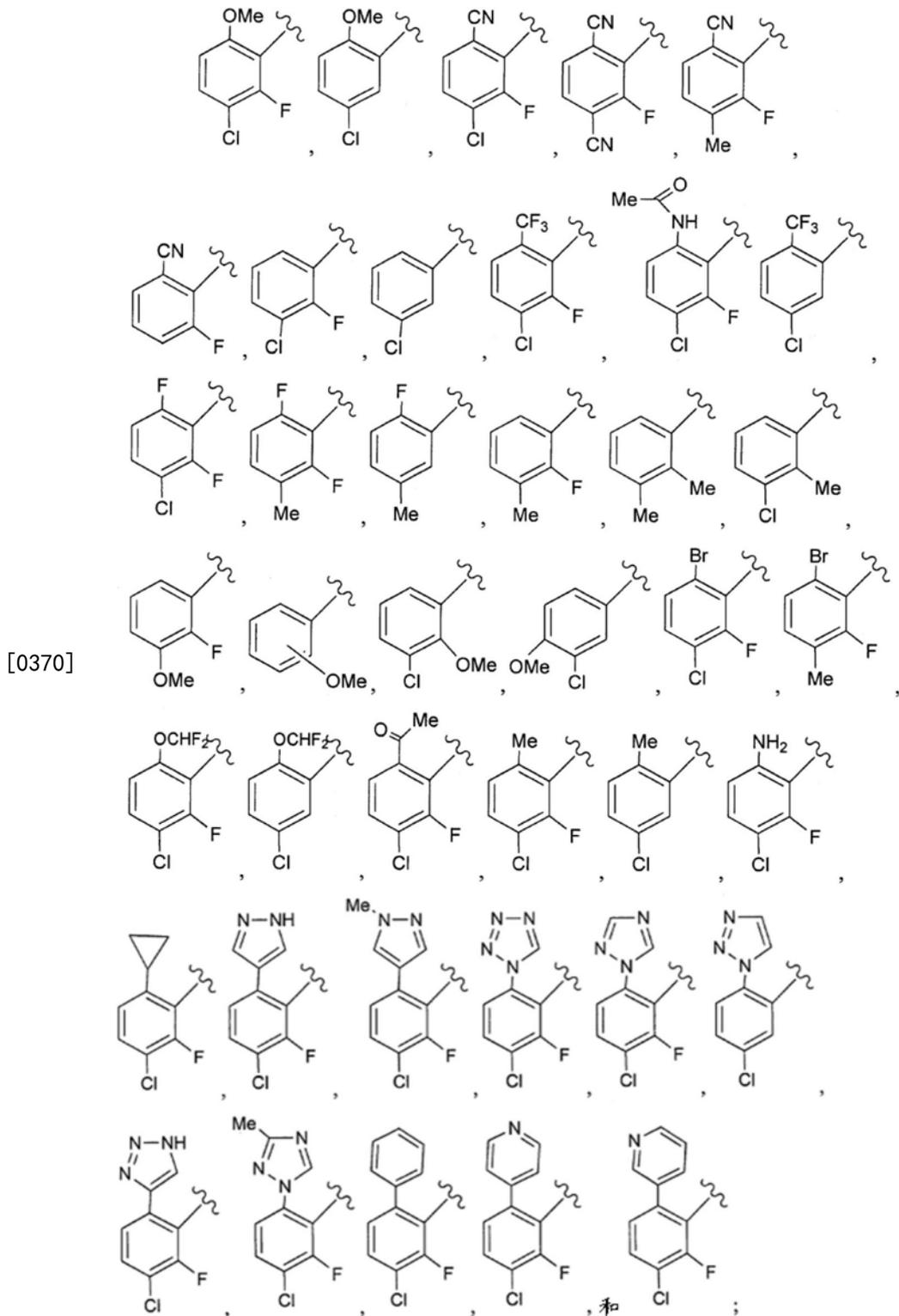


- [0367] 环B系选自



- [0368] ----为任选的键；

- [0369] G<sup>1</sup>独立地选自



[0371] Y独立地选自-NH-C(O)-及-C(O)-NH-;

[0372] R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>独立地选自H、F、甲基、乙基、异丙基及羟基;

[0373] R<sup>3</sup>独立地选自H、=O、卤素、卤烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>1-4</sub>烷基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>烯基、任选地经R<sup>6</sup>取代之C<sub>2-4</sub>炔基、CN、NO<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>C(S)NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>12</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>9</sup>S(O)<sub>p</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>、-

$(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环及 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;任选地,碳环与杂环上之两个毗邻 $\text{R}^3$ 基团可形成任选地经 $\text{R}^6$ 取代之环。

[0374]  $\text{R}^4$ 独立地选自H、OH、卤素、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 卤烷基、 $\text{C}_{1-4}$ 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、芳基及5至6员杂环,其中所述环烷基、芳基及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;

[0375]  $\text{R}^5$ 独立地选自H、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基(任选地经卤素、羟基、烷氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基、经取代胺基取代)、 $\text{C}_{3-10}$ 碳环及4至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^6$ 取代;另一选择为, $\text{R}^5$ 与 $\text{R}^5$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $\text{R}^6$ 取代之杂环;

[0376]  $\text{R}^6$ 独立地选自OH、=O、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、卤素、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ 碳环、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ 至10员杂环及 $-0-4$ 至10员杂环,其中所述碳环及杂环任选地经 $\text{R}^{10}$ 取代;

[0377]  $\text{R}^7$ 独立地选自H、F、甲基及乙基;

[0378]  $\text{R}^9$ 系H或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0379]  $\text{R}^{10}$ 独立地选自任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、=O、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-5}\text{烷基}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{11}$ 及 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ ;

[0380]  $\text{R}^{11}$ 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基及苯基,或 $\text{R}^{11}$ 与 $\text{R}^{11}$ 与其皆衔接之氮原子一起形成任选地经 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代之杂环;

[0381]  $\text{R}^{12}$ 系任选地经 $\text{R}^{11}$ 取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;

[0382] m系为1之整数;

[0383] n在每次出现时独立地选自0、1、2、3及4之整数;

[0384] p在每次出现时独立地选自0、1及2之整数。

[0385] 在另一方面中,本发明提供选自本申请案中所例示化合物之任一子组列表之化合物。

[0386] 在另一实施例中,本发明化合物之因子XIa或血浆激肽释放素Ki值 $\leq 10\mu\text{M}$ 。

[0387] 在另一实施例中,本发明化合物之因子XIa或血浆激肽释放素Ki值 $\leq 1\mu\text{M}$ 。

[0388] 在另一实施例中,本发明化合物之因子XIa或血浆激肽释放素Ki值 $\leq 0.5\mu\text{M}$ 。

[0389] 在另一实施例中,本发明化合物之因子XIa或血浆激肽释放素Ki值 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 。

[0390] II. 本发明之其他实施例

[0391] 在另一实施例中,本发明提供组合物,其包括至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0392] 在另一实施例中,本发明提供医药组合物,其包括医药上可接受之载剂及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0393] 在另一实施例中,本发明提供医药组合物,其包括:医药上可接受之载剂及治疗有效量之至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0394] 在另一实施例中,本发明提供用于制备本发明化合物之制程。

[0395] 在另一实施例中,本发明提供用于制备本发明化合物之中间体。

[0396] 在另一实施例中,本发明提供进一步包括其他治疗剂之医药组合物。在优选实施例中,本发明提供医药组合物,其中其他治疗剂系抗血小板剂或其组合。优选地,抗血小板

剂系氯吡格雷及/或阿司匹林或其组合。

[0397] 在另一实施例中,本发明提供用于治疗及/或防治血栓栓塞性病症之方法,该方法包括向需要该治疗及/或预防之患者投与治疗有效量之至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0398] 在另一实施例中,本发明提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物,其用于疗法中。

[0399] 在另一实施例中,本发明提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物,其用于疗法中以治疗及/或预防血栓栓塞性病症。

[0400] 在另一实施例中,本发明亦提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物之用途,其用于制造用来治疗及/或预防血栓栓塞性病症之药剂。

[0401] 在另一实施例中,本发明提供治疗及/或预防血栓栓塞性病症之方法,该方法包括:向有需要之患者投与治疗有效量之第一及第二治疗剂,其中该第一治疗剂系本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物,且该第二治疗剂系至少一种选自以下之药剂:因子Xa抑制剂(例如阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、贝曲西班(betrixaban)、依杜沙班(edoxaban))、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂(例如达比加群(dabigatran))、血栓溶解剂及纤维蛋白溶解剂。优选地,第二治疗剂系至少一种选自以下之药剂:华法林、未分段肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班(argatroban)、阿司匹林、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、吲哚美辛(indomethacin)、美非玛特(mefenamate)、屈昔康(droxicam)、双氯芬酸(diclofenac)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、吡罗昔康(piroxicam)、噻氯匹定(ticlopidine)、氯吡格雷、替罗非班(tirofiban)、依替巴肽(eptifibatide)、阿昔单抗(abciximab)、美拉加群(melagatran)、去硫酸水蛭素(desulfatohirudin)、组织纤维蛋白溶酶原活化剂、经修饰组织纤维蛋白溶酶原活化剂、阿尼普酶(anistreplase)、尿激酶(urokinase)及链激酶(streptokinase)。优选地,第二治疗剂系至少一种抗血小板剂。优选地,抗血小板剂系氯吡格雷及/或阿司匹林或其组合。

[0402] 血栓栓塞性病症包含动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、动脉脑血管血栓栓塞性病症及静脉脑血管血栓栓塞性病症。血栓栓塞性病症之实例包含(但不限于)不稳定型心绞痛、急性冠状动脉症候群、心房颤动、首次心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中之血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起之血栓形成。

[0403] 在另一实施例中,本发明提供治疗及/或防治发炎性病症之方法,该方法包括:向需要该治疗及/或预防之患者投与治疗有效量之至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。发炎性病症之实例包含(但不限于)败血症、急性呼吸窘迫症候群及全身性发炎反应症候群。

[0404] 在另一实施例中,本发明提供用于预防与血浆激肽释放素活性相关之疾病或病况之方法,该方法包括向需要该治疗及/或预防之患者投与治疗有效量之至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、医药上可接受之盐或溶剂合物。

[0405] 与血浆激肽释放素活性相关之疾病或病况包含(但不限于)视觉敏锐度受损、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑部水肿、遗传性血管水肿、糖尿病、胰脏炎、肾病、心肌病、神经病变、发炎性肠病、关节炎、发炎、败血性休克、低血压、癌症、成人呼吸窘迫症候群、散播性血管内凝血及心肺搭桥术。

[0406] 在另一实施例中,本发明提供同时、单独或依序用于疗法中之本发明化合物及其他治疗剂之组合制剂。

[0407] 在另一实施例中,本发明提供同时、单独或依序用于治疗及/或预防血栓栓塞性病症之本发明化合物及其他治疗剂之组合制剂。

[0408] 本发明可在不背离其精神或基本属性下以其他特定形式体现。本发明涵盖本文所提及之本发明优选方面之所有组合。应理解,本发明之任一及所有实施例可结合任何其他实施例来阐述其他实施例。亦应理解,实施例之每一个别要素系自身独立之实施例。此外,实施例之任一要素意欲与任一实施例之任一及所有其他要素组合来阐述其他实施例。

[0409] III. 化学

[0410] 在说明书及随附申请专利范围中,给定化学式或名称应涵盖所有立体及光学异构体及存在所述异构体之其外消旋物。除非另有说明,否则所有对掌性(镜像异构体及非镜像异构体)及外消旋形式皆属于本发明范畴内。所述化合物中亦可存在C=C双键、C=N双键、环系统及诸如此类之许多几何异构体,且所有所述稳定异构体皆涵盖于本发明中。阐述本发明化合物之顺式及反式(或E-及Z-)几何异构体且可分离成异构体混合物或分开之异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。可藉由拆分外消旋形式或藉由自光学活性起始材料合成来制备光学活性形式。用于制备本发明化合物及其中制得之中间体之所有制程皆视为本发明之一部分。在制备镜像异构体或非镜像异构体产物时,其可藉由常规方法(例如藉由层析或分段结晶)进行分离。端视制程条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明之最终产物。所述最终产物之游离形式及盐皆属于本发明范畴内。若需要,则可将化合物之一种形式转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一盐;可将本发明异构体化合物之混合物分离成个别异构体。本发明化合物、其游离形式及盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置至分子之其他部分上且由此重排分子原子之间之化学键。应理解,可存在之所有互变异构体形式皆包含于本发明内。

[0411] 术语「立体异构体」系指具有相同组成但原子之空间排列不同之异构体。镜像异构体及非镜像异构体系立体异构体之实例。术语「镜像异构体」系指彼此系镜像且不重迭之分子物质对中之一者。术语「非镜像异构体」系指并非镜像之立体异构体。术语「外消旋物」或「外消旋混合物」系指由等莫耳量之两种镜像异构体物质构成之组合物,其中该组合物并无光学活性。

[0412] 符号「R」及「S」代表对掌性碳原子周围之取代基之组态。异构体描述语「R」及「S」如本文所阐述用于指示相对于核心分子之原子组态,且意欲如文献中所定义来使用(IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996))。

[0413] 术语「对掌性」系指分子之使其不可能与其镜像重迭之结构特征。术语「纯对掌性」系指镜像异构体纯度之状态。术语「光学活性」系指纯对掌性分子或对掌性分子之非外消旋混合物在偏振光平面上旋转之程度。

[0414] 如本文所使用,术语「烷基」或「亚烷基」意欲包含具有指定碳原子数之具支链及直

链饱和脂肪族烃基团二者。例如,「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基」或「C<sub>1-10</sub>烷基」(或亚烷基)意欲包含C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>及C<sub>10</sub>烷基。此外,例如,「C<sub>1</sub>至C<sub>6</sub>烷基」或「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基」表示具有1至6个碳原子之烷基。烷基可未经取代或经取代(其中至少一个氢由另一化学基团替代)。实例性烷基包含(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、第三丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。在使用「C<sub>0</sub>烷基」或「C<sub>0</sub>亚烷基」时,其意欲表示直接键。

[0415] 「炔基」或「亚炔基」意欲包含具有一或多个、优选一至三个碳-碳三键(其可存在于沿链之任一稳定点处)的直链或具支链组态之炔链。例如,「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基」或「C<sub>2-6</sub>炔基」(或亚炔基)意欲包含C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0416] 术语「烷氧基」或「烷基氧基」系指-O-烷基。「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基」或「C<sub>1-6</sub>烷氧基」(或烷基氧基)意欲包含C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>烷氧基。实例性烷氧基包含(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及异丙氧基)及第三丁氧基。类似地,「烷硫基」或「硫代烷基」代表指定数量之碳原子经由硫桥进行附接之如上文所定义之烷基,例如甲基-S-及乙基-S-。

[0417] 「卤基」或「卤素」包含氟、氯、溴及碘。「卤烷基」意欲包含具有指定碳原子数且经1或多个卤素取代之具支链及直链饱和脂肪族烃基团二者。卤烷基之实例包含(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基及七氯丙基。卤烷基之实例亦包含意欲包含具有指定碳原子数且经1或多个氟原子取代之具支链及直链饱和脂肪族烃基团二者之「氟烷基」。

[0418] 「卤烷氧基」或「卤烷基氧基」代表指定数量之碳原子经由氧桥进行附接之如上文所定义之卤烷基。例如,「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤烷氧基」或「C<sub>1-6</sub>卤烷氧基」意欲包含C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>及C<sub>6</sub>卤烷氧基。卤烷氧基之实例包含(但不限于)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基及五氟乙氧基。类似地,「卤烷硫基」或「硫代卤烷氧基」代表指定数量之碳原子经由硫桥进行附接之如上文所定义之卤烷基;例如三氟甲基-S-及五氟乙基-S-。

[0419] 如本文所使用,术语「烷氧基烷基」系指经一个、两个或三个烷氧基取代之烷基。

[0420] 如本文所使用,术语「胺基」系指-NH<sub>2</sub>。

[0421] 如本文所使用,术语「经取代胺基」系指其后具有诸如「芳基胺基」、「烷基胺基」、「芳基胺基」等后缀「胺基」之定义术语。

[0422] 如本文所使用,术语「烷氧基烷基胺基」系指-NHR,其中R为烷氧基烷基。

[0423] 如本文所使用,术语「烷氧基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之烷氧基。

[0424] 如本文所使用,术语「烷氧基羰基胺基」系指-NHR,其中R为烷氧基羰基。

[0425] 如本文所使用之术语「烷基胺基」系指-NHR,其中R为烷基。

[0426] 如本文所使用,术语「烷基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之烷基。

[0427] 如本文所使用,术语「烷基羰基胺基」系指-NHR,其中R为烷基羰基。

[0428] 如本文所使用,术语「胺基磺酰基」系指-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>。

[0429] 如本文所使用,术语「芳基烷基」系指经一个、两个或三个芳基取代之烷基。

[0430] 如本文所使用,术语「芳基胺基」系指R为芳基之-NHR。

[0431] 如本文所使用,术语「芳基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之芳基。

[0432] 如本文所使用之术语「芳基羰基胺基」系指R为芳基羰基之-NHR。

[0433] 如本文所使用,术语「羰基」系指-C(O)-。

- [0434] 如本文所使用,术语「氰基」系指-CN。
- [0435] 如本文所使用,术语「环烷基胺基」系指-NHR,其中R为环烷基。
- [0436] 如本文所使用,术语「环烷基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之环烷基。
- [0437] 如本文所使用,术语「环烷基羰基胺基」系指-NHR,其中R为环烷基羰基。
- [0438] 如本文所使用,术语「环烷基氧基」系指经由氧原子附接至母体分子部分之环烷基。
- [0439] 如本文所使用,术语「二烷基胺基」系指 $\text{NR}_2$ ,其中每一R皆为烷基。两个烷基可相同或不同。
- [0440] 如本文所使用,术语「卤烷基氧基」系指经由氧原子附接至母体分子部分之卤烷基。
- [0441] 如本文所使用,术语「卤烷基」系指经一个、两个、三个或四个卤素原子取代之烷基。
- [0442] 如本文所使用,术语「卤烷基胺基」系指-NHR,其中R为卤烷基。
- [0443] 术语「羰基」系指 $\text{C}(=\text{O})$ 。
- [0444] 术语「羧基」系指 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。
- [0445] 如本文所使用,术语「卤烷基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之卤烷基。
- [0446] 如本文所使用,术语「卤烷基羰基胺基」系指-NHR,其中R为卤烷基羰基。
- [0447] 术语「烷基羰基」系指键结至羰基之烷基或经取代烷基。
- [0448] 如本文所使用,术语「烷氧基羰基」系指经由羰基附接至母体分子部分之烷氧基。
- [0449] 术语「羟基(hydroxy或hydroxyl)」系指OH。
- [0450] 术语「环烷基」系指环状烷基,其包含单环、二环或多环系统。「 $\text{C}_3$ - $\text{C}_7$ 环烷基」或「 $\text{C}_{3-7}$ 环烷基」意欲包含 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 及 $\text{C}_7$ 环烷基。实例性环烷基包含(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基及降莰基。具支链环烷基(例如1-甲基环丙基及2-甲基环丙基)包含于「环烷基」之定义中。
- [0451] 如本文所使用,「碳环」或「碳环状残基」意指任何稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8员单环或二环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13员二环或三环烃环,其中之任一者可为饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族。所述碳环之实例包含(但不限于)环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢萘)、[2.2.2]二环辛烷、萘基、苯基、萘基、二氢茛基、金刚烷基、蒽基及四氢萘基(四氢萘)。如上文所显示,桥接环亦包含于碳环之定义内(例如[2.2.2]二环辛烷)。除非另有说明,否则优选碳环系环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基及二氢茛基。在使用术语「碳环」时,其意欲包含「芳基」。在一或多个碳原子连接两个非毗邻碳原子时,产生桥接环。优选桥系一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环系桥接环时,所提及之环取代基亦可存在于桥上。
- [0452] 如本文所使用,术语「二环碳环」或「二环碳环基团」意指含有两个稠合环且由碳原子组成之稳定9员或10员碳环系统。在两个稠合环中,一个环系稠合至第二环之苯并环;且第二环系饱和、部分不饱和或不饱和之5员或6员碳环。二环碳环基团可在任一碳原子处附接至其侧基,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所阐述之二环碳环基团可在任一碳上经取代。二环碳环基团之实例系(但不限于)萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基及二氢茛基。



基、1,3,4-三唑基及咕吨基。亦包含含有(例如)上述杂环之稠合环及螺化合物。

[0457] 5至10员杂环之实例包含(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡𪗇基、六氢吡𪗇基、六氢吡啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氢呋喃基、噻二𪗇基、噻二唑基、噻唑基、三𪗇基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啶基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、异噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基及吡唑并吡啶基。

[0458] 5至6员杂环之实例包含(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡𪗇基、六氢吡𪗇基、六氢吡啶基、咪唑基、咪唑啶基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑啶基、四氢呋喃基、噻二𪗇基、噻二唑基、噻唑基、三𪗇基及三唑基。亦包含含有(例如)上述杂环之稠合环及螺化合物。

[0459] 如本文所使用,术语「二环杂环」或「二环杂环基团」意指稳定的9员或10员杂环系统,其含有两个稠合环且由碳原子及1,2,3或4个独立地选自N、O及S组成之群之杂原子组成。在该两个稠合环中,一个环系5员或6员单环芳族环,其包括5员杂芳基环、6员杂芳基环或苯并环且各自稠合至第二环。第二环系饱和、部分不饱和或不饱和之5员或6员单环,且包括5员杂环、6员杂环或碳环(前提是在第二环系碳环时第一环并非苯并环)。

[0460] 二环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处与其侧基附接,从而得到稳定结构。若所得化合物稳定,则本文所阐述之二环杂环基团可在碳或氮原子上经取代。若杂环中之S及O原子总数超过1,则所述杂原子优选地彼此不毗邻。优选地,杂环中之S及O原子总数不大于1。

[0461] 二环杂环基团之实例系(但不限于)喹啉基、异喹啉基、吡𪗇基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、梦基、1,2,3,4-四氢-喹啉基及1,2,3,4-四氢-喹啉基。

[0462] 如本文所使用,术语「芳族杂环基团」或「杂芳基」意指包含至少一个诸如硫、氧或氮等杂原子环成员之稳定单环及多环芳族烃。杂芳基包含(但不限于)吡啶基、噻啶基、吡𪗇基、吡𪗇基、三𪗇基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并二氧戊环基及苯并二恶烷。杂芳基经取代或未经取代。氮原子经取代或未经取代(即,若定义,则为N或NR,其中R系H或另一取代基)。氮及硫杂原子可任选地经氧化(即, $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ,其中p为0、1或2)。

[0463] 桥接环亦包含于杂环之定义中。在一或多个原子(即C、O、N或S)连接两个非毗邻碳或氮原子时,产生桥接环。桥接环之实例包含(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子及碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环系桥接环时,所提及之环取代基亦可存在于桥上。

[0464] 术语「抗衡离子」用于表示带负电荷之物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根及硫酸根。

[0465] 在环结构内使用虚环时,此指示该环结构可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0466] 如本文中所提及,术语「经取代」意指至少一个氢原子经非氢基团替代,前提是维持正常化合价且该取代得到稳定化合物。在取代基系酮基(即=O)时,替代原子上之2个氢。酮基取代基不存在于芳族部分上。在提及环系统(例如碳环或杂环)经羰基或双键取代时,羰基或双键意欲系环之一部分(即在环内)。如本文所使用,环双键系形成于两个毗邻环原子之间的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。

[0467] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)之情形下,可藉由使用氧化剂(例如,mCPBA及/或过氧化氢)进行处理而将所述氮原子转化成N-氧化物以获得本发明之其他化合物。因此,所显示及主张之氮原子视为涵盖所显示氮及其N-氧化物(N→O)衍生物二者。

[0468] 当任何变量在化合物之任何组成或式中出现一次以上时,其在每次出现时之定义皆独立于其在其他每种情况下出现时之定义。因此,例如,若显示基团经0-3个R基团取代,则该基团可任选地经至多三个R基团取代,且在每次出现时R独立地选自R之定义。此外,取代基及/或变量之组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0469] 在键结至取代基之键显示为与链接环中两个原子之键交叉时,则该取代基可键结至该环之任一原子上。在列示取代基但未指明该取代基中键结至具有给定式之化合物的其余部分上之原子时,则该取代基可经由该取代基中之任一原子来键结。取代基及/或变量之组合仅在所述组合得到稳定化合物时才允许存在。

[0470] 词组「医药上可接受」在本文中用于指彼等如下化合物、材料、组合物及/或剂型:在合理医学判断之范畴内,其适用于接触人类及动物之组织而无过高毒性、刺激性、过敏反应及/或其他问题或并发症并与合理的效益/风险比率相称。

[0471] 如本文中所使用,「医药上可接受之盐」系指所揭示化合物之衍生物,其中藉由制备其酸式或碱式盐来改质母体化合物。医药上可接受之盐之实例包含(但不限于)碱性基团(例如胺)之矿物酸盐或有机酸盐;及酸性基团(例如羧酸)之碱性盐或有机盐。医药上可接受之盐包含(例如)自无毒无机或有机酸形成之母体化合物之常规无毒盐或四级铵盐。例如,所述常规无毒盐包含彼等源自无机酸者,所述无机酸系(例如)盐酸、氢溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸及硝酸;及自有机酸制得之盐,所述有机酸系(例如)乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、巴莫酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、麸胺酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸及羟乙磺酸。

[0472] 本发明之医药上可接受之盐可藉由常规化学方法自含有碱性或酸性部分之母体化合物合成。通常,可藉由使所述化合物之游离酸或碱形式与化学计量量之适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者之混合物中反应来制备所述盐;通常,非水性介质优选,例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适宜盐之列表可参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing公司,Easton,PA(1990),该文献之揭示内容以引用方式并入本文中。

[0473] 此外,式I化合物可呈前药形式。本发明之范畴及精神内之前药系在活体内转化以提供生物活性剂(即式I化合物)之任一化合物。前药之各种形式在业内已熟知。所述前药衍

生物之实例可参见：

[0474] a) Bundgaard, H. 编, Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 及 Widder, K. 等编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985) ;

[0475] b) Bundgaard, H., 第5章, [Design and Application of Prodrugs, ]A Textbook of Drug Design and Development, 第113-191页, Krosgaard-Larsen, P. 等编辑, Harwood Academic Publishers (1991) ;

[0476] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992) ;

[0477] d) Bundgaard, H. 等, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988) ; 及

[0478] e) Kakeya, N. 等, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) 。

[0479] 含有羧基之化合物可形成生理上可水解之酯, 所述酯藉由在本体中自身水解以得到式I化合物来用作前药。优选地经口投与所述前药, 此乃因在许多情形下水解主要系在消化酶之影响下发生。非经肠投与可用于酯自身具有活性之情形或彼等在血液中发生水解之情形。式I化合物之生理上可水解酯之实例包含C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、二氢茛苳基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如, 乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如, 甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺酰基氧基甲基、苯基甘胺酰基氧基甲基、(5-甲基-2-侧氧基-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)及用于(例如)青霉素(penicillin)及头孢菌素(cephalosporin)技术中之其他熟知生理上可水解之酯。可藉由业内已知之常规技术来制备所述酯。

[0480] 前药之制备为业内所熟知且阐述于(例如)King, F.D. 编, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B. 等, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G. 编, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999) 中。

[0481] 本发明意欲包含在本发明化合物中出现之原子的所有同位素。同位素包含彼等具有相同原子序数但具有不同质量数之原子。藉助一般实例但不加以限制, 氢之同位素包含氘及氚。碳之同位素包含<sup>13</sup>C及<sup>14</sup>C。经同位素标记之本发明化合物通常可藉由彼等本领域的技术人员已知之常规技术来制备, 或可藉由与彼等本文所阐述类似之方法使用适当同位素标记试剂替代原本采用之未标记试剂来制备。所述化合物具有多种潜在用途, 例如, 用作测定潜在医药化合物结合至靶蛋白或受体之能力之标准及试剂, 或用于使在活体内或活体外结合至生物受体之本发明化合物成像。

[0482] 「稳定化合物」及「稳定结构」意欲指示稳健至足以自反应混合物以有用纯度分离并调配成有效治疗剂之化合物。优选地, 本发明化合物不含N-卤基、S(O)<sub>2</sub>H或S(O)H基团。

[0483] 术语「溶剂合物」意指本发明化合物与一或多种溶剂分子(有机或无机)之物理缔合。此物理缔合包含氢键结。在某些情形下, 例如, 在一或多种溶剂分子纳入结晶固体之晶格中时, 溶剂合物将能够分离。溶剂合物中之溶剂分子可以规则排列及/或无序排列存在。溶剂合物可包括化学计量或非化学计量之溶剂分子。「溶剂合物」涵盖溶液相及可分离溶剂合物二者。实例性溶剂合物包含(但不限于)水合物、乙醇合物、甲醇合物及异丙醇合物。溶剂化方法已为业内所熟知。

[0484] 如本文所使用之缩写定义如下:「1×」系一次,「2×」系两次,「3×」系三次,「℃」系摄氏度,「eq」系当量,「g」系克,「mg」系毫克,「L」系升,「mL」系毫升,「μL」系微升,「N」系正常,「M」系莫耳浓度,「mmol」系毫莫耳,「min」系分钟,「h」系小时,「rt」系室温,「RT」系滞留时间,「RBF」系圆底烧瓶,「atm」系气氛,「psi」系磅/立方英吋,「conc.」系浓缩物,「RCM」系环合置换,「sat」或「sat'd」系饱和,「SFC」系超临界流体层析,「MW」系分子量,「mp」系熔点,「ee」系镜像异构体过量,「MS」或「Mass Spec」系质谱,「ESI」系电喷射离子化质谱,「HR」系高分辨率,「HRMS」系高分辨率质谱,「LCMS」系液相层析质谱,「HPLC」系高压液相层析,「RPHPLC」系反相HPLC,「TLC」或「tlc」系薄层层析,「NMR」系核磁共振光谱,「nOe」系核欧沃豪斯效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy),「<sup>1</sup>H」系质子,「δ」系德耳塔(delta),「s」系单峰,「d」系双重峰,「t」系三重峰,「q」系四重峰,「m」系多重峰,「br」系宽峰,「Hz」系赫兹,且「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及「Z」系本领域的技术人员所熟悉之立体化学符号。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
<i>i</i> -Pr	异丙基
Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>t</i> -Bu	第三丁基
[0485] Ph	苯基
Bn	苄基
Boc	第三丁氧基羰基
Boc <sub>2</sub> O	二碳酸二第三丁基酯
AcOH或HOAc	乙酸
AlCl <sub>3</sub>	氯化铝
AIBN	偶氮双异丁腈
BBr <sub>3</sub>	三溴化硼

BCl <sub>3</sub>	三氯化硼
BEMP	2-第三丁基亚胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯
BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)磷六氟磷酸盐
伯吉斯试剂(Burgess reagent)	1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲酰亚胺酯
CBz	苄氧羰基
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
CH <sub>3</sub> CN或ACN	乙腈
CDCl <sub>3</sub>	氘化-氯仿
CHCl <sub>3</sub>	氯仿
mCPBA或m-CPBA	间-氯过氧苯甲酸
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
Cu(OAc) <sub>2</sub>	乙酸铜(II)
Cy <sub>2</sub> NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
戴斯-马丁(Dess-Martin)	1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0486] DIC或DIPCDI	二异丙基碳化二亚胺
DIEA、DIPEA或胡宁氏碱(Hunig's base)	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
cDNA	互补性DNA
Dppp	(R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊基)苯
EDC	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺
EDCI	N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐
EDTA	乙二胺四乙酸
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊基)苯(1,5-环辛二烯)三氟甲烷磺酸铑(I)
Et <sub>3</sub> N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et <sub>2</sub> O	二乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纤维过滤器

Grubbs II	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑啉基)二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钨
HCl	盐酸
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HEPES	4-(2-羟基乙基)六氢吡啶-1-乙烷磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
IBX	2-二氧碘苯甲酸
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸
琼斯试剂(Jones reagent)	存于H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 水溶液中之CrO <sub>3</sub> , 2 M
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	碳酸氢二钾
KOAc	乙酸钾
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	磷酸钾
LAH	氢化锂铝
LG	离去基团
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
[0487] MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化钠
NaH	氢化钠
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
NaOH	氢氧化钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亚硫酸钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
NH <sub>3</sub>	氨
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
NH <sub>4</sub> OH	氢氧化铵
NH <sub>4</sub> COOH	甲酸铵
OTf	三氟甲磺酸盐或三氟甲烷磺酸盐
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸钯(II)
Pd/C	碳载钯
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯(II)
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	三苯基二氯化膦
PG	保护基团

	POCl <sub>3</sub>	磷酰氯
	i-PrOH或IPA	异丙醇
	PS	聚苯乙烯
	SEM-Cl	氯化2-(三甲基硅基)乙氧基甲基
	SiO <sub>2</sub>	氧化硅
	SnCl <sub>2</sub>	氯化锡(II)
[0488]	TBAI	四-正丁基碘化铵
	TEA	三乙胺
	TFA	三氟乙酸
	THF	四氢呋喃
	TMSCHN <sub>2</sub>	三甲基硅基重氮甲烷
	T3P	丙烷膦酸酐
	TRIS	三(羟基甲基)胺基甲烷
	pTsOH	对甲苯磺酸

[0489] 可以有机合成领域的技术人员已知之诸多方式来制备本发明化合物。

[0490] IV. 生物学

[0491] 尽管血液凝固对于有机体止血之调控至关重要,但其亦涉及许多病理学病况。在血栓形成中,可形成血块或血栓并在局部阻塞循环,从而引起缺血及器官损害。另一选择为,在称为栓塞之过程中,血块可发生移动且随后捕集于远程血管中,其中血块再次引起缺血及器官损害。自病理学血栓形成引起之疾病统称为血栓栓塞性病症,且其包含急性冠状动脉症候群、不稳定型心绞痛、心肌梗塞、心腔中之血栓形成、缺血性中风、深静脉血栓形成、周边闭塞性动脉疾病、短暂性缺血发作及肺栓塞。此外,血栓形成发生于与血液接触之人造表面(包含导管、支架、人造心脏瓣膜及血液透析膜)上。

[0492] 一些病况导致罹患血栓形成之风险。例如血管壁变化、血流变化及血管室之组成变化。所述风险因子统称为斐尔科三合体(Virchow's triad)。(Colman,R.W.等编,Hemostasis and Thrombosis,Basic Principles and Clinical Practice,第5版,第853页,Lippincott Williams&Wilkins(2006))。

[0493] 通常给予处于罹患血栓栓塞性疾病(因存在一或多个来自斐尔科三合体之诱病风险因子)之风险下之患者抗血栓形成剂以防治形成闭塞性血栓(初级防治)。例如,在矫形外科手术设置(例如髋部及膝关节替换)中,通常在外科程序之前投与抗血栓形成剂。抗血栓形成剂可平衡藉由血流变化(停滞)、潜在外科血管壁损伤以及血液组成变化(由与外科手术相关之急性阶段反应引起)所引起之促血栓形成刺激。抗血栓形成剂用于初级防治之应用之另一实例系在处于发生血栓形成性心血管疾病之风险下之患者中投用阿司匹林、血小板活化抑制剂。此设置中之确定风险因子包含年龄、男性性别、高血压、糖尿病、脂质变化及肥胖症。

[0494] 抗血栓形成剂亦适用于初始血栓形成性发作后之二级防治。例如,向具有因子V(亦称为因子V Leiden)及其他风险因子(例如怀孕)突变之患者投用抗凝血剂以防治静脉血栓形成之复发。在另一实例中,具有急性心肌梗塞或急性冠状动脉症候群史之患者必需

二级防治心血管事件。在临床环境中,可使用阿司匹林及氯吡格雷(或其他噻吩并吡啶)之组合以防治第二血栓形成性事件。

[0495] 亦给予抗血栓形成剂以治疗已开始之后之疾病状态(即,藉由阻止其进展)。例如,使用抗凝血剂(即肝素、华法林或LMWH)治疗呈现深静脉血栓形成之患者以防治静脉闭塞之进一步生长。随时间流逝,所述药剂亦引起疾病状态之消退,此乃因促血栓形成因子与抗凝血剂/促纤维蛋白溶解路径之间之平衡倾向于向后者变化。动脉血管床上之实例包含使用阿司匹林及氯吡格雷治疗患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉症候群之患者以防治血管闭塞之进一步生长且最终引起血栓形成性闭塞的消退。

[0496] 因此,抗血栓形成剂广泛用于血栓栓塞性病征之初级及二级防治(即,预防或风险减小)以及已存在血栓形成过程之治疗。抑制血液凝固之药物或抗凝血剂系「用于防治及治疗血栓栓塞性病征之关键药剂」(Hirsh, J. 等, *Blood*, 105: 453-463 (2005))。

[0497] 引发凝血之有效替代方式系将血液暴露于人造表面(例如,在血液透析、「体外循环」心血管外科手术、血管移植、细菌败血症期间)、细胞表面、细胞受体、细胞碎片、DNA、RNA及细胞外基质上时。此过程亦称为接触活化。因子XII之表面吸收使得因子XII分子产生构形变化,由此促进蛋白水解活性因子XII分子(因子XIIa及因子XIIb)之活化。因子XIIa(或XIIb)具有许多靶蛋白,包含血浆前激肽释放素及因子XI。活性血浆激肽释放素进一步活化因子XII,从而使得接触活化发生扩增。另一选择为,丝胺酸蛋白酶脯胺酰羧肽酶可活化与高分子量激肽原以形成于细胞及基质表面上之多蛋白复合物形式复合之血浆激肽释放素(Shariat-Madar等, *Blood*, 108: 192-199 (2006))。接触活化系部分地负责调控血栓形成及发炎之表面调介过程,且至少部分地由纤维蛋白溶解、补体、激肽原/激肽及其他体液及细胞路径调介(其综述可参见Coleman, R., 「Contact Activation Pathway」, *Memostasis and Thrombosis*, 第103-122页, Lippincott Williams&Wilkins (2001); Schmaier, A.H., 「Contact Activation」, *Thrombosis and Hemorrhage*, 第105-128页 (1998))。藉由缺少因子XII之小鼠之表型来支持用于血栓栓塞性疾病之接触活化系统之生物相关性。更特定而言,在若干血栓形成模型以及中风模型中可防治缺少因子XII之小鼠产生血栓形成性血管闭塞,且缺少XII之小鼠之表型与缺少XI之小鼠相同(Renne等, *J. Exp. Med.*, 202: 271-281 (2005); Kleinschmitz等, *J. Exp. Med.*, 203: 513-518 (2006))。因子XI位于因子XIIa下游之事实以及缺少XII及XI之小鼠具有相同表型表明,接触活化系统可在活体内因子XI活化中发挥重要作用。

[0498] 因子XI系胰蛋白酶样丝胺酸蛋白酶之酶原且以相对较低之浓度存在于血浆中。在内部R369-I370键处之蛋白水解活化产生重链(369个胺基酸)及轻链(238个胺基酸)。后者含有典型胰蛋白酶样催化三合体(H413、D464及S557)。人们认为,凝血酶对于因子XI之活化发生于带负电荷之表面上,最可能发生于经活化血小板之表面上。血小板含有用于活化因子XI之高亲和力(0.8nM)特异性位点(130-500个/血小板)。在活化之后,因子XIa维持与表面结合且识别因子IX作为其正常大分子受质。(Galvani, D., *Trends Cardiovasc. Rev.*, 10: 198-204 (2000))。

[0499] 除上文所阐述之反馈活化机制外,凝血酶活化经凝血酶活化之纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)(其系裂解纤维蛋白上之C-末端离胺酸及精胺酸残基之血浆羧肽酶),从而减小了纤维蛋白增强组织型纤维蛋白溶酶原活化剂(tPA)依赖性纤维蛋白溶酶原活化之能力。在

存在FXIa之抗体下,血块溶解可更迅速地发生而与血浆TAFI浓度无关。(Bouma, B.N.等, *Thromb.Rev.*, 101:329-354 (2001)。)因此,预期因子XIa之抑制剂系抗凝血剂及促纤维蛋白溶解剂。

[0500] 靶向因子XI之抗血栓栓塞性效应之又一证据系源自缺少因子XI之小鼠。已展示,完全fXI缺失可防止小鼠产生氯化铁( $FeCl_3$ )诱导之颈动脉血栓形成(Rosen等, *Thromb.Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang等, *J. Thromb.Haemost.*, 3:695-702 (2005))。此外,因子XI缺失可恢复完全蛋白质C缺失之围产期致死表型(Chan等, *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001))。此外,关于人类因子XI之狒狒交叉反应性功能阻断抗体可抵抗狒狒动静脉分流血栓形成(Gruber等, *Blood*, 102:953-955 (2003))。关于因子XIa之小分子抑制剂之抗血栓形成效应之证据亦揭示于公开之美国专利申请案第2004/0180855A1号中。总而言之,所述研究表明,靶向因子XI将减小血栓形成性及血栓栓塞性疾病之倾向。

[0501] 遗传学证据表明,因子XI并非正常体内稳态所需,此暗示因子XI机制与竞争性抗血栓形成机制相比具有优异安全特征。与血友病A(因子VIII缺失)或血友病B(因子IX缺失)相比,引起因子XI缺失(血友病C)之因子XI基因突变仅引起轻度至中等出血素质,其特征主要在于手术后或创伤后(但极少)自发性出血。手术后出血主要发生于具有高浓度内源性纤维蛋白溶解活性之组织(例如口腔及泌尿生殖系统)中。大部分病例系藉由手术前延长aPTT(固有系统)而意外地鉴别出且并无任何先前出血史。

[0502] 藉由以下事实来进一步支持作为抗凝血疗法之XIa抑制之增加之安全性:因子XI基因敲除之小鼠(其并无可检测因子XI蛋白)发生正常发育,且具有正常寿命。并未注意到自发性出血之证据。以基因剂量依赖性方式延长aPTT(固有系统)。令人感兴趣的是,即使在剧烈刺激凝血系统(尾部横切)之后,出血时间与野生型及杂合同胞仔相比亦不显著延长。(Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D.等, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997)。)总而言之,所述观察表明因子XIa之高抑制程度应耐受良好。此与使用其他凝血因子(不包含因子XII)之基因靶向实验不同。

[0503] 可使用C1抑制剂或 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶藉由形成复合物来测定因子XI之活体内活化。在50名患有急性心肌梗塞(AMI)之患者之研究中,约25%之患者具有高于复合物ELISA之正常范围上限之值。此研究可证实,至少在患有AMI之患者之亚群中,因子XI活化有助于凝血酶形成(Minnema, M.C.等, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000))。第二研究确立了冠状动脉粥样硬化程度与因子XIa及 $\alpha_1$ 抗胰蛋白酶之复合物之间之正相关(Murakami, T.等, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995))。在另一研究中,患者中高于90%之因子XI含量对应于静脉血栓形成风险增加至先前之2.2倍(Meijers, J.C.M.等, *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000))。

[0504] 此外,优选寻找在活体外凝块分析(例如活化部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)或凝血酶原时间(PT)分析)中与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比具有改良活性之新化合物。(关于aPTT及PT分析之描述,参见Goodnight, S.H.等, [Screening Tests of Hemostasis], *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 第2版, 第41-51页, McGraw-Hill, New York (2001))。

[0505] 亦期望且优选地寻找与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比,在一或多种下列种类中具有有利及改良特征之化合物,所述种类之特征以实例给出且并不意欲加以限制:(a) 药物代

谢动力学性质,包含经口生物利用度、半衰期及清除率;(b)医药性质;(c)剂量需求;(d)降低血液浓度峰谷特征之因子;(e)增加受体处之活性药物浓度之因子;(f)降低临床药物-药物相互作用倾向之因子;(g)降低不利副作用之可能之因子,包含对其他生物靶之选择性;及(h)改良制造成本或可行性之因子。

[0506] 临床前研究展示维持止血之剂量之小分子因子XIIa抑制剂在动脉血栓形成之兔及大鼠模型中的显著抗血栓形成效应。(Wong P.C.等,American Heart Association Scientific Sessions,摘要编号:6118,2006年11月12-15日;Schumacher,W.等,Journal of Thrombosis and Haemostasis,3(增刊1):第1228页(2005);Schumacher,W.A.等,European Journal of Pharmacology,167-174(2007))。此外,观察到藉助特定XIIa抑制剂之aPTT之活体外延长可良好地预测血栓形成模型中之效能。因此,活体外aPTT测试可用于作用于活体内效能测试之替代方式。

[0507] 如本文所使用,术语「患者」涵盖所有哺乳动物物种。

[0508] 如本文所使用,「治疗(treating或treatment)」涵盖治疗哺乳动物(尤其人类)之疾病状态,且包含:(a)抑制该疾病状态,即阻止其进展;及/或(b)减轻该疾病状态,即使该疾病状态消退。

[0509] 如本文所使用,「预防」或「防治」涵盖防治性治疗哺乳动物(尤其人类)之亚临床疾病状态,其旨在减小发生临床疾病状态之机率。基于已知与一般群体相比患有临床疾病状态之风险增加之因子来选择用于防治性疗法之患者。「预防」疗法可分为(a)初级防治及(b)二级防治。初级防治定义为治疗尚未呈现临床疾病状态之个体,而二级防治定义为防治相同或类似临床疾病状态之二次发生。

[0510] 如本文所使用,「风险减小」涵盖降低临床疾病状态之发生几率之疗法。因此,初级及二级防治疗法系风险减小之实例。

[0511] 「治疗有效量」意欲包含在单独或组合投与时可有效抑制因子XIIa及/或血浆激肽释放素及/或防治或治疗本文所列示病症之本发明化合物之量。在应用于组合中时,该术语系指活性成份之得到防治性或治疗效应之组合量,不管系组合投与、连续投与抑或同时投与。

[0512] 如本文所使用,术语「血栓形成」系指在血管内形成或存在可引起血管所供应组织之缺血或梗塞之血栓(thrombus)(复数为血栓(thrombi)),即凝块。如本文所使用,术语「栓塞」系指由血流带至其滞留位点之血块或外来材料对于动脉之突然性阻断。如本文所使用,术语「血栓栓塞」系指血管由藉助血流自原始位点携带而堵塞另一血管之血栓形成性材料的阻塞。术语「血栓栓塞性病症」涵盖「血栓形成性」及「栓塞性」病症(如上文所定义)二者。

[0513] 如本文所使用,术语「血栓栓塞性病症」包含动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管或脑血管血栓栓塞性病症及心室或周边循环中之血栓栓塞性病症。如本文所使用,术语「血栓栓塞性病症」亦包含选自(但不限于)以下之特定病症:不稳定型心绞痛或其他急性冠状动脉症候群、心房颤动、首次或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中之血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起之血栓形成。医疗植入物或装置包含(但不限于):人工瓣膜、人造瓣膜、留置导管、支架、血液氧合器、分流器、血管出入口、

心室辅助装置及人造心脏或心室及血管移植物。套装程序含(但不限于):心肺旁路手术、经皮冠状动脉干预及血液透析。在另一实施例中,术语「血栓栓塞性病症」包含急性冠状动脉症候群、中风、深静脉血栓形成及肺栓塞。

[0514] 在另一实施例中,本发明提供用于治疗血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉症候群、心房颤动、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中之血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起之血栓形成。在另一实施例中,本发明提供用于治疗血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自急性冠状动脉症候群、中风、静脉血栓形成、心房颤动及自医疗植入物及装置引起之血栓形成。

[0515] 在另一实施例中,本发明提供用于初级预防血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉症候群、心房颤动、心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中之血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起之血栓形成。在另一实施例中,本发明提供用于初级预防血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自急性冠状动脉症候群、中风、静脉血栓形成及自医疗植入物及装置引起之血栓形成。

[0516] 在另一实施例中,本发明提供用于二级预防血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉症候群、心房颤动、复发性心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、周边闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞及因医疗植入物、装置或程序中之血液暴露于人造表面从而促使血栓形成而引起之血栓形成。在另一实施例中,本发明提供用于二级预防血栓栓塞性病症之方法,其中该血栓栓塞性病症系选自急性冠状动脉症候群、中风、心房颤动及静脉血栓形成。

[0517] 如本文所使用,术语「中风」系指自颈总动脉、内颈动脉或脑内动脉中之闭塞性血栓形成引起之栓塞性中风或动脉血栓形成性中风。

[0518] 应注意,血栓形成包含血管闭塞(例如在旁路手术之后)及再闭塞(例如在经皮腔内冠状动脉血管成形术期间或之后)。血栓栓塞性病症可源自包含(但不限于)以下之病况:动脉粥样硬化、外科手术或外科并发症、长期不活动、动脉纤维性颤动、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、药剂或激素效应及怀孕并发症。

[0519] 血栓栓塞性病症通常与患有动脉粥样硬化之患者相关。动脉粥样硬化之风险因子包含(但不限于)男性性别、年龄、高血压、脂质病症及糖尿病。动脉粥样硬化之风险因子同时系动脉粥样硬化并发症(即血栓栓塞性病症)之风险因子。

[0520] 类似地,动脉纤维性颤动通常与血栓栓塞性病症相关。动脉纤维性颤动及随后血栓栓塞性病症之风险因子包含心血管疾病、风湿性心脏病、非风湿性二尖瓣疾病、高血压心血管疾病、慢性肺病及各种其他心脏异常以及甲状腺毒症。

[0521] 糖尿病通常与动脉粥样硬化及血栓栓塞性病症相关。较常见2型糖尿病之风险因

子包含(但不限于)家族史、肥胖症、体力活动缺乏、种族/族群性、先前空腹葡萄糖异常或葡萄糖耐受性测试、妊娠糖尿病史或分娩「大婴儿」、高血压、低HDL胆固醇及多囊卵巢症候群。

[0522] 先天性血栓形成倾向之风险因子包含凝血因子中之功能突变获得或抗凝血剂-或纤维蛋白溶解路径中之功能突变损失。

[0523] 血栓形成与多种肿瘤类型相关,例如胰脏癌、乳癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠道恶性肿瘤及霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)。最新研究表明,患有血栓形成之患者之癌症频率反映了一般群体中具体癌症类型之频率(Levitan,N.等,Medicine (Baltimore),78(5):285-291(1999);Levine M.等,N.Engl.J.Med.,334(11):677-681(1996);Blom,J.W.等,JAMA,293(6):715-722(2005))。因此,男性中与血栓形成相关之最常见癌症系前列腺癌、结直肠癌、脑癌及肺癌,且在女性中系乳癌、卵巢癌及肺癌。癌症患者中静脉血栓栓塞(VTE)之所观察比率较为显著。不同肿瘤类型之间之不同VTE速率最可能与患者群体之选择相关。处于血栓形成风险下之癌症患者可具有任一或所有下列风险因子:(i)癌症阶段(即存在转移),(ii)存在中央静脉导管,(iii)外科手术及抗癌疗法(包含化学疗法),及(iv)激素及抗血管产生药。因此,在临床实践中,通常向患有晚期肿瘤之患者投用肝素或低分子量肝素以防治血栓栓塞性病征。FDA已批准许多低分子量肝素制剂用于所述适应症。

[0524] 在考虑防治医学癌症患者之VTE时存在三种主要临床情况:(i)患者已卧床较长时间段;(ii)行动患者接受化学疗法或放射;及(iii)患者具有留置中央静脉导管。未分段肝素(UFH)及低分子量肝素(LMWH)系经受外科手术之癌症患者中之有效抗血栓形成剂。(Mismetti,P.等,British Journal of Surgery,88:913-930(2001)。)

[0525] A.活体外分析

[0526] 可分别使用相关纯化丝胺酸蛋白酶及适当合成受质来测定本发明化合物作为凝血因子XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血浆激肽释放素或凝血酶之抑制剂之有效性。在不存在及存在本发明化合物下量测相关丝胺酸蛋白酶对于发色或荧光受质之水解速率。受质水解使得释放pNA(对硝基苯胺),其系以分光亮度计方式藉由量测405nm下之吸亮度增加来监测,或释放AMC(胺基甲基香豆素),其系以荧光分光亮度方式藉由量测460nm发射以及380nm激发下之吸亮度增加来监测。在抑制剂存在下吸亮度或荧光之变化速率之降低可指示酶抑制。所述方法已为本领域的技术人员所知。将此分析之结果表示为抑制常数 $K_i$ 。

[0527] 在50mM HEPES缓冲液(pH为7.4,含有145mM NaCl、5mM KCl及0.1%PEG 8000(聚乙二醇;JT Baker或Fisher Scientific))中进行因子XIa测定。使用最终浓度为25-200pM之纯化人类因子XIa(Haematologic Technologies)及浓度为0.0002-0.001M之合成受质S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;**CHROMOGENIX®**或AnaSpec)来进行测定。

[0528] 在0.005M氯化钙、0.15M氯化钠、0.05M HEPES缓冲液(含有0.1%PEG8000且pH为7.5)中进行因子VIIa测定。使用最终分析浓度为0.5-10nM之纯化人类因子VIIa(Haematologic Technologies)或重组人类因子VIIa(Novo Nordisk)、浓度为10-40nM之重组可溶性组织因子及浓度为0.001-0.0075M之合成受质H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288;**CHROMOGENIX®**或BMPM-2;AnaSpec)来进行测定。

[0529] 在0.005M氯化钙、0.1M氯化钠、0.000001M来匹卢定(Refludan,Berlex)、0.05M TRIS碱及0.5%PEG 8000(pH为7.4)中进行因子IXa测定。添加来匹卢定以抑制人类因子IXa

之商业制剂中之少量凝血酶。使用最终分析浓度为20-100nM之纯化人类因子IXa (Haematologic Technologies) 及浓度为0.0004-0.0005M之合成受质PCIXA2100-B (CenterChem) 或Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC;CenterChem) 来进行测定。

[0530] 在0.1M磷酸钠缓冲液 (pH为7.5且含有0.2M氯化钠及0.5%PEG 8000) 进行因子Xa测定。使用最终分析浓度为150-1000pM之纯化人类因子Xa (Haematologic Technologies) 及浓度为0.0002-0.00035M之合成受质S-2222 (Bz-Ile-Glu( $\gamma$ -OMe,50%)-Gly-Arg-pNA; **CHROMOGENIX®**) 来进行测定。

[0531] 在0.05mM HEPES缓冲液 (pH为7.4且含有0.145M NaCl、0.05M KCl及0.1%PEG 8000) 中进行因子XIIa测定。使用最终浓度为4nM之纯化人类因子XIIa (American Diagnostica) 及浓度为0.00015M之合成受质**SPECTROZYME®312**号 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH;American Diagnostica) 来进行测定。

[0532] 在0.1M磷酸钠缓冲液 (pH为7.5且含有0.1-0.2M氯化钠及0.5%PEG 8000) 进行血浆激肽释放素测定。使用最终分析浓度为200pM之纯化人类激肽释放素 (Enzyme Research 实验室) 及浓度为0.00008-0.0004M之合成受质S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; **CHROMOGENIX®**) 来进行测定。

[0533] 在0.1M磷酸钠缓冲液 (pH为7.5且含有0.2M氯化钠及0.5%PEG 8000) 中进行凝血酶测定。使用最终分析浓度为200-250pM之纯化人类 $\alpha$ 凝血酶 (Haematologic Technologies 或Enzyme Research实验室) 及浓度为0.0002-0.0004M之合成受质S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA;**CHROMOGENIX®**或AnaSpec) 来进行测定。

[0534] 在25°C或37°C下在不存在抑制剂下测定每一蛋白酶之受质水解之米氏常数 (Michaelis constant)  $K_m$ 。藉由使蛋白酶与受质在抑制剂存在下反应来测定 $K_i$ 值。使反应进行20-180分钟之时段 (此取决于蛋白酶) 且量测反应速率 (吸亮度或荧光对时间之变化速率)。使用下列关系来计算 $K_i$ 值:

[0535]  $(V_{max} * S) / (K_m + S)$

[0536] 对于具有一个结合位点之竞争性抑制剂为  $(v_0 - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$ ; 或

[0537]  $v_s / v_0 = A + ((B - A) / (1 + ((IC_{50} / (I))^n)))$ ; 及

[0538] 对于竞争性抑制剂为  $K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$

[0539] 其中:

[0540]  $v_0$ 系在不存在抑制剂下之对照速率;

[0541]  $v_s$ 系在抑制剂存在下之速率;

[0542]  $V_{max}$ 系最大反应速率;

[0543] I系抑制剂之浓度;

[0544] A系最小剩余活性 (通常锁定于零);

[0545] B系最大剩余活性 (通常锁定于1.0);

[0546] n系希尔系数 (Hill coefficient), 其系潜在抑制剂结合位点之数量及协同性之量度;

[0547]  $IC_{50}$ 系在分析条件下产生50%抑制之抑制剂浓度;

[0548]  $K_i$ 系酶:抑制剂复合物之离解常数;

[0549] S系受质之浓度;且

[0550]  $K_m$ 系受质之米氏常数。

[0551] 可藉由获取给定蛋白酶之 $K_i$ 值对所关注蛋白酶之 $K_i$ 值之比率来评估化合物之选择性(即,FXIa对蛋白酶P之选择性=蛋白酶P之 $K_i$ /FXIa之 $K_i$ )。选择性比率>20之化合物可视为具有选择性。

[0552] 可使用标准或改良凝块分析来测定本发明化合物作为凝血抑制剂之有效性。血浆凝块时间在抑制剂存在下之增加可指示抗凝血。相对凝块时间系在抑制剂存在下之凝块时间除以在抑制剂不存在下之凝块时间。可将此分析之结果表示为IC1.5×或IC2×,即分别为凝块时间增加50%或100%所需之抑制剂浓度。藉由来自相对凝块时间对抑制剂浓度曲线之线性插入使用涵盖IC1.5×或IC2×之抑制剂浓度来确定IC1.5×或IC2×。

[0553] 使用柠檬酸化正常人类血浆以及自诸多实验室动物物种(例如大鼠或兔)获得之血浆来测定凝块时间。自10mM DMSO储备溶液开始,将化合物稀释至血浆中。DMSO之最终浓度小于2%。在自动化凝血分析仪(Sysmex,Dade-Behring,Illinois)中实施血浆凝块分析。类似地,可自投用本发明化合物之实验室动物物种或人类来测定凝块时间。

[0554] 使用ALEXIN®(Trinity Biotech,Ireland)或ACTIN®(Dade-Behring,Illinois)遵循封装插页中之说明来测定活化部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)。将血浆(0.05mL)升温至37°C且保持1分钟。向血浆中添加ALEXIN®或ACTIN®(0.05mL)且再培育2分钟至5分钟。向反应物中添加氯化钙(25mM,0.05mL)以引发凝血。凝块时间系自添加氯化钙时直至检测到血块为止之时间(以秒表示)。

[0555] 使用促凝血酶原激酶(Thromboplastin C Plus或Innovin®,Dade-Behring,Illinois)遵循封装插页中之说明来测定凝血酶原时间(PT)。将血浆(0.05mL)升温至37°C且保持1分钟。向血浆中添加促凝血酶原激酶(0.1mL)以引发凝血。凝块时间系自添加促凝血酶原激酶时直至检测到血块为止之时间(以秒表示)。

[0556] 在上文所阐述之因子XIa分析中测试下文所揭示之例示性实例且发现其具有因子XIa抑制活性。观察到因子XIa抑制活性( $K_i$ 值)之范围为 $\leq 10\mu\text{M}$ (10000nM)。下表1列示在37°C下量测之以下实例之因子XIa  $K_i$ 值。

[0557] 表1

实例编号	因子XIa $K_i$ (nM)
1	0.87
2	0.23
3	0.03
4	2.64
5	2.00
6	158.40

[0558]

[0559]

7	5.42
8	>457.4
9	33.22
10	0.92
11	6.77
12	1.50
13	13.68
14	34.82
15	76.12
16	1.15
17	45.33
18	1.25
19	15.53
20	-
21	0.46
22	>437.5
23	93.25
24	270.50
25	0.10
26	0.09
27	43.61
28	>443.3
29	2.88
30	0.21
31	0.04
32	0.06
33	2.02
34	4.17
35	104.30
36	0.09
37	0.87
38	2.77
39	0.67
40	1.17
41	0.69
42	0.45
43	0.38
44	0.13

[0560]

45	2.08
46	324.90
47	86.27
48	4.77
49	1.06
50	101.70
51	17.18
52	45.61
53	0.08
54	0.08
55	2.73
56	16.49
57	35.56
58	15.13
59	3.31
60	>409.3
61	24.62
62	195.90
63	7.86
64	16.55
65	47.61
66	66.60
67	2.98
68	0.05
69	79.18
70	8.02
71	1.68
72	8.67
73	0.88
74	40.15
75	3.54
76	7.89
77	29.14
78	0.98
79	0.55
80	13.55
81	0.31
82	9.57

[0561]

83	0.06
84	2.68
85	9.17
86	0.72
87	17.31
88	1.04
89	2.43
90	1.81
91	0.56
92	0.56
93	1.40
94	>407.6
95	46.53
96	>421.7
97	>407.6
98	30.05
99	125.90
100	0.09
101	>434.2
102	0.15
103	6.13
104	0.09
105	>342
106	>342
107	17.42
108	8.13
109	27.87
110	0.62
111	1.42
112	5.85
113	7.24
114	107.90
115	128.60
116	266.70
117	>398.20
118	>404.30
119	>424.20
120	146.50

[0562]

121	2.56
122	320.80
123	20.11
124	345.60
125	15.17
126	16.08
127	3.61
128	10.26
129	8.29
130	8.51
131	7.22
132	2.56
133	4.77
134	33.56
135	0.05
136	45.26
137	69.57
138	36.17
139	>408.00
140	1.34
141	98.92
142	1.66
143	1.31
144	185.70
145	18.63
146	2.45
147	3.59
148	90.09
149	17.51
150	0.99
151	0.84
152	25.62
153	20.03
154	23.55
155	4.88
156	>446.40
157	74.94
158	>404.30

[0563]

159	63.22
160	0.20
161	0.59
162	76.48
163	>398.20
164	>398.20
165	>398.20
166	6.38
167	0.81
168	>416.70
169	>416.70
170	46.60
171	0.17
172	139.80
173	0.42
174	>624.80
175	>624.80
176	>624.80
177	0.80
178	0.92
179	7.38
180	0.18
181	0.10
182	0.11
183	75.09
184	<0.05
185	22.82
186	57.93
187	0.44
188	1.60
189	2.28
190	0.27
191	0.23
192	90.97
193	1.02
194	>421.50
195	0.47
196	0.80

	197	4.54
	198	<0.05
	199	<0.05
	200	18.06
	201	50.04
	202	8.56
	203	19.36
	204	4.46
	205	69.25
	206	11.78
	207	2.75
	208	1.00
	209	120.30
	210	476.60
[0564]	211	3.26
	212	111.10
	213	>413.10
	214	>422.60
	215	0.07
	216	264.10
	217	98.59
	218	38.24
	219	6.61
	220	21.72
	221	>416.70
	222	88.40
	223	301.90
	224	297.70
	225	26.11
	226	24.64
	227	-

[0565] 在上文所阐述之血浆激肽释放素分析中测试下文所揭示之例示性实例且发现其具有血浆激肽释放素抑制活性。观察到血浆激肽释放素抑制活性(Ki值)之范围为 $\leq 10\mu\text{M}$  (10000nM)。下表2列示在37°C或25°C下量测之以下实例之血浆激肽释放素Ki值。

[0566] 表2

[0567]	实例编号	血浆激肽释放素Ki (nM)
--------	------	----------------

[0568]

1	10 <sup>a</sup>
2	5 <sup>a</sup>
3	1 <sup>a</sup>
4	1 <sup>a</sup>
5	3 <sup>a</sup>
6	303 <sup>a</sup>
7	10 <sup>a</sup>
8	173 <sup>a</sup>
9	46 <sup>a</sup>
10	1 <sup>a</sup>
11	14 <sup>a</sup>
12	1 <sup>a</sup>
13	8 <sup>a</sup>
14	25 <sup>a</sup>
15	77 <sup>a</sup>
16	1 <sup>a</sup>
17	114 <sup>a</sup>
18	4 <sup>a</sup>
19	52 <sup>a</sup>
20	973 <sup>a</sup>
21	1 <sup>a</sup>
22	352 <sup>a</sup>
24	214 <sup>a</sup>
25	12 <sup>a</sup>
26	1 <sup>a</sup>
27	15 <sup>a</sup>
28	196 <sup>a</sup>
29	3 <sup>a</sup>
30	3 <sup>a</sup>
31	3 <sup>a</sup>
32	6 <sup>a</sup>
33	3 <sup>a</sup>
34	15 <sup>a</sup>
35	26 <sup>a</sup>
36	8 <sup>a</sup>
37	1 <sup>a</sup>
38	6 <sup>a</sup>
39	2 <sup>a</sup>

[0569]

40	4 <sup>a</sup>
41	2 <sup>a</sup>
42	2 <sup>a</sup>
45	7 <sup>b</sup>
46	669 <sup>b</sup>
47	66 <sup>b</sup>
48	49 <sup>b</sup>
49	3 <sup>b</sup>
50	130 <sup>b</sup>
51	38 <sup>b</sup>
52	193 <sup>b</sup>
53	2 <sup>b</sup>
54	1 <sup>b</sup>
55	19 <sup>b</sup>
56	137 <sup>b</sup>
57	351 <sup>b</sup>
58	179 <sup>b</sup>
59	68 <sup>b</sup>
60	1090 <sup>b</sup>
61	7 <sup>b</sup>
62	1095 <sup>b</sup>
63	48 <sup>b</sup>
64	171 <sup>b</sup>
65	53 <sup>b</sup>
66	45 <sup>b</sup>
67	19 <sup>b</sup>
68	3 <sup>b</sup>
69	338 <sup>b</sup>
70	18 <sup>b</sup>
71	60 <sup>b</sup>
72	19 <sup>b</sup>
73	6 <sup>b</sup>
74	238 <sup>b</sup>
75	4 <sup>b</sup>
76	15 <sup>b</sup>
77	67 <sup>a</sup>
78	5 <sup>a</sup>
79	3 <sup>a</sup>

[0570]

80	38 <sup>b</sup>
81	1 <sup>b</sup>
82	22 <sup>b</sup>
83	7 <sup>b</sup>
84	16 <sup>b</sup>
85	47 <sup>b</sup>
86	1 <sup>b</sup>
87	63 <sup>b</sup>
88	5 <sup>b</sup>
89	5 <sup>b</sup>
90	4 <sup>a</sup>
91	3 <sup>b</sup>
92	3 <sup>b</sup>
93	3 <sup>a</sup>
94	1027 <sup>b</sup>
95	107 <sup>b</sup>
96	1968 <sup>b</sup>
98	36 <sup>b</sup>
99	2402 <sup>b</sup>
100	4 <sup>b</sup>
103	13 <sup>b</sup>
105	3920 <sup>b</sup>
106	890 <sup>b</sup>
107	88 <sup>b</sup>
108	29 <sup>b</sup>
109	40 <sup>b</sup>
110	3.91 <sup>b</sup>
111	3.25 <sup>b</sup>
112	6.44 <sup>b</sup>
113	15.62 <sup>b</sup>
114	143.20 <sup>b</sup>
115	362.20 <sup>b</sup>
116	738.80 <sup>b</sup>
117	>13020.00 <sup>b</sup>
118	2027.00 <sup>b</sup>
119	534.50 <sup>b</sup>
120	187.40 <sup>b</sup>
121	39.29 <sup>b</sup>

[0571]

122	9318.00 <sup>b</sup>
123	26.10 <sup>b</sup>
124	483.40 <sup>b</sup>
125	11.60 <sup>b</sup>
126	37.58 <sup>b</sup>
127	9.97 <sup>b</sup>
128	25.46 <sup>b</sup>
129	21.67 <sup>b</sup>
130	26.49 <sup>b</sup>
131	20.82 <sup>b</sup>
132	17.32 <sup>b</sup>
133	12.61 <sup>b</sup>
134	192.40 <sup>b</sup>
135	0.56 <sup>b</sup>
136	117.90 <sup>b</sup>
137	91.28 <sup>b</sup>
138	31.70 <sup>b</sup>
139	6046.00 <sup>b</sup>
140	28.71 <sup>b</sup>
141	123.10 <sup>b</sup>
142	7.76 <sup>b</sup>
143	3.38 <sup>b</sup>
144	107.90 <sup>b</sup>
145	28.01 <sup>b</sup>
146	56.46 <sup>b</sup>
147	7.51 <sup>b</sup>
148	118.10 <sup>b</sup>
149	22.55 <sup>b</sup>
150	2.27 <sup>b</sup>
151	23.82 <sup>b</sup>
152	24.3 <sup>b</sup>
153	21.16 <sup>b</sup>
154	117.50 <sup>b</sup>
155	198.90 <sup>b</sup>
156	3249.00 <sup>b</sup>
157	108.00 <sup>b</sup>
158	10900.00 <sup>b</sup>
159	58.90 <sup>b</sup>

[0572]

160	2.00 <sup>b</sup>
161	21.57 <sup>b</sup>
162	124.90 <sup>b</sup>
163	223.80 <sup>b</sup>
164	442.20 <sup>b</sup>
165	9471.00 <sup>b</sup>
166	112.60 <sup>b</sup>
167	20.08 <sup>b</sup>
168	1916.00 <sup>b</sup>
169	768.40 <sup>b</sup>
170	7.73 <sup>b</sup>
171	8.87 <sup>b</sup>
172	-
173	-
174	1398.00 <sup>b</sup>
175	3809.00 <sup>b</sup>
176	522.60 <sup>b</sup>
177	4.02 <sup>b</sup>
178	5.68 <sup>b</sup>
179	50.11 <sup>b</sup>
180	2.42 <sup>b</sup>
181	3.29 <sup>b</sup>
182	14.31 <sup>b</sup>
183	297.00 <sup>b</sup>
184	2.51 <sup>b</sup>
185	47.40 <sup>b</sup>
186	60.46 <sup>b</sup>
187	17.38 <sup>b</sup>
188	23.16 <sup>b</sup>
189	40.42 <sup>b</sup>
190	1.11 <sup>b</sup>
191	19.25 <sup>b</sup>
192	181.60 <sup>b</sup>
193	3.91 <sup>b</sup>
194	310 <sup>a</sup>
195	2.96 <sup>b</sup>
196	1.52 <sup>b</sup>
197	4.83 <sup>b</sup>

	198	1.00 <sup>b</sup>
	199	1.79 <sup>b</sup>
	200	28.71 <sup>b</sup>
	201	105.00 <sup>b</sup>
	202	30.11 <sup>b</sup>
	203	44.05 <sup>b</sup>
	204	15.98 <sup>b</sup>
	205	88.36 <sup>b</sup>
	206	27.46 <sup>b</sup>
	207	5.80 <sup>b</sup>
	208	3.10 <sup>b</sup>
	209	457.30 <sup>b</sup>
	210	1200.00 <sup>b</sup>
	211	6.46 <sup>b</sup>
[0573]	212	286.20 <sup>b</sup>
	213	3370.00 <sup>b</sup>
	214	>13020.00 <sup>b</sup>
	215	3.61 <sup>b</sup>
	216	212.3 <sup>b</sup>
	217	154.50 <sup>b</sup>
	218	377.60 <sup>b</sup>
	219	6.85 <sup>b</sup>
	220	50.16 <sup>b</sup>
	221	1317.00 <sup>b</sup>
	222	501.20 <sup>b</sup>
	223	146.40 <sup>b</sup>
	224	270.80 <sup>b</sup>
	225	95.55 <sup>b</sup>
	226	164.80 <sup>b</sup>
	227	3.90 <sup>b</sup>

[0574] <sup>a</sup>: 在25℃下测试

[0575] <sup>b</sup>: 在37℃下测试

[0576] B. 活体内分析

[0577] 可使用相关活体内血栓形成模型(包含活体内电诱导颈动脉血栓形成模型及活体内兔动静脉分流血栓形成模型)来测定本发明化合物作为抗血栓形成剂之有效性。

[0578] a. 活体内电诱导颈动脉血栓形成(ECAT)模型

[0579] 此研究可使用由Wong等阐述之兔ECAT模型(J.Pharmacol.Exp.Ther., 295:212-218 (2000))。使用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h, 肌内)及甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h, 肌内)将雄性新西兰白兔麻醉。视需要补充所述麻醉剂。将电磁流量探针置于经分离颈动脉之

切片上以监测血流量。在引发血栓形成之前或之后给予(静脉内、腹膜内、皮下或经口)测试药剂或媒剂。使用在引发血栓形成之前之药物治疗来对测试药剂防治血栓形成及减小血栓形成风险之能力实施建模,而使用在引发之后之投药来对治疗现有血栓形成性疾病之能力实施建模。藉由在4mA下使用外部不锈钢双极电极将颈动脉电刺激3min来诱导血栓形成。在90min时段内连续量测颈动脉血流量以监测血栓诱导之闭塞。藉由梯形法来计算90min内之总颈动脉血流量。然后藉由将90min内之总颈动脉血流量转化为占总对照颈动脉血流量之百分比来测定90min内之平均颈动脉流量,若对照血流量已连续保持90min,则将有效。藉由非线性最小平方回归程序使用希尔S形 $E_{max}$ 等式(Hill sigmoid  $E_{max}$  equation)(DeltaGraph;SPSS公司,Chicago,IL)来估计化合物之 $ED_{50}$ (在90min内将平均颈动脉血流量增加至对照之50%之剂量)。

[0580] b. 活体内兔动静脉(AV)分流血栓形成模型

[0581] 此研究可使用由Wong等阐述之兔AV分流模型(Wong, P. C.等, J. Pharmacol. Exp. Ther. 292:351-357(2000))。使用氯胺酮(50mg/kg+50mg/kg/h,肌内)及甲苯噻嗪(10mg/kg+10mg/kg/h,肌内)将雄性新西兰白兔麻醉。视需要补充所述麻醉剂。分离股动脉、颈静脉及股静脉且插入导管。在股动脉及股静脉插管之间连结盐水填充之AV分流装置。AV分流装置系由tygon管之外部部分(长度=8cm;内径=7.9mm)及该管之内部部分(长度=2.5cm;内径=4.8mm)组成。AV分流器亦含有8-cm长2-0丝线(Ethicon, Somerville, NJ)。血液自股动脉经由AV分流器流入股静脉中。将流动血液暴露于丝线会诱导形成显著血栓。40分钟之后,切断分流器且称重经血栓覆盖之丝线。在打开AV分流器之前给予(静脉内、腹膜内、皮下或经口)测试药剂或媒剂。测定每一治疗组之血栓形成之抑制百分比。藉由非线性最小平方回归程序使用希尔S形 $E_{max}$ 等式(DeltaGraph;SPSS公司,Chicago,IL)来估计 $ID_{50}$ 值(产生50%之血栓形成抑制之剂量)。

[0582] 在使用缺少C1-酯酶抑制剂之小鼠之伊文思蓝染料外渗分析(Evans Blue dye extravasation assay)中可展示所述化合物之抗发炎效应。在此模型中,向小鼠投用本发明化合物,经由尾静脉注射伊文思蓝染料,且藉由分光亮度计方式自组织提取物来测定蓝染料之外渗。

[0583] 可在活体外灌注系统中或藉由体外循环外科程序在较大哺乳动物(包含狗及狒狒)中测试本发明化合物减轻或防治全身性发炎反应症候群之能力,例如在体外循环心血管程序期间所观察。用以评价本发明化合物之益处之读出值包含(例如)减小之血小板损失、减小之血小板/白血液细胞复合物、减小之血浆中之嗜中性粒细胞弹性蛋白酶含量、减小之补体因子活化及减小之接触活化蛋白(血浆激肽释放素、因子XII、因子XI、高分子量激肽原、C1-酯酶抑制剂)之活化及/或消耗。

[0584] 本发明化合物亦可用作其他丝胺酸蛋白酶(尤其人类凝血酶、人类血浆激肽释放素及人类纤溶酶)之抑制剂。由于具有抑制作用,所述化合物可适用于防治或治疗生理学反应,包含血液凝固、纤维蛋白溶解、血压调控及发炎以及藉由上述种类之酶催化之伤口愈合。特定而言,所述化合物可作用于治疗因上述丝胺酸蛋白酶之凝血酶活性升高所致之疾病(例如心肌梗塞)之药物,且在出于诊断及其他商业目的将血液处理为血浆时用作抗凝血剂。

[0585] V. 医药组合物、调配物及组合

[0586] 本发明化合物可以诸如锭剂、胶囊(每一者皆包含持续释放或定时释放调配物)、丸剂、粉剂、颗粒、酞剂、酞剂、悬浮液、糖浆及乳液等口服剂型投与。其亦可以静脉内(浓注或输注)、腹膜内、皮下或肌内形式投与,所有此等形式皆使用彼等医药业内之技术人员所熟知之剂型。其可单独投与,但通常将与基于所选投与途径及标准医药实践选择之医药载剂一起投与。

[0587] 术语「医药组合物」意指包括本发明化合物与至少一种其他医药上可接受之载剂之组合之组合物。「医药上可接受之载剂」系指业内通常接受用于将生物活性剂递送至动物(尤其哺乳动物)之介质,包含(即)佐剂、赋形剂或媒剂,例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂及分散剂,此端视投与模式及剂型之性质而定。根据彼等本领域的技术人员范围内之诸多因素来调配医药上可接受之载剂。所述因素包含(但不限于):所调配活性剂之类型及性质;含有该药剂之组合物欲投与之个体;组合物之预期投与途径;及所靶向之治疗适应症。医药上可接受之载剂包含水性及非水性液体介质以及各种固体及半固体剂型。所述载剂可包含除活性剂外之诸多不同成份及添加剂,所述其他成份出于彼等本领域的技术人员所熟知之各种原因(例如,活性剂、黏合剂之稳定等)包含于调配物中。关于适宜医药上可接受之载剂及载剂选择中所涉及之因素的描述可参见多个容易获得之来源,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版(1990)。

[0588] 当然,本发明化合物之剂量方案将端视诸如以下等已知因素而变化:具体药剂之药效动力学特征及其投与模式及途径;接受者之物种、年龄、性别、健康状况、医学病况及体重;症状之性质及程度;并行治疗之种类;治疗频率;投与途径;患者之肾及肝功能;及期望效应。医师或兽医可确定防治、抵抗或阻止血栓栓塞性病征之进展所需药物之有效量并开出处方。

[0589] 作为一般导则,在用于适用效应时,各活性成份之日口服剂量将介于约0.001mg/kg体重至约1000mg/kg体重之间,优选介于约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天之间,且最佳介于约0.1mg/kg/天至约20mg/kg/天之间。在恒速输注期间,静脉内最佳剂量将介于约0.001mg/kg/分钟至约10mg/kg/分钟之间。可以单一日剂量投与本发明化合物,或可以每日两次、三次或四次之分开剂量投与总日剂量。

[0590] 亦可藉由非经肠投与(例如,静脉内、动脉内、肌内或皮下)投与本发明化合物。在经静脉内或动脉内投与时,可连续或间歇性给予剂量。此外,可研发用于经肌内及皮下递送以确保逐步释放活性医药成份之调配物。在一实施例中,医药组合物系固体调配物,例如喷雾干燥之组合物,其可原样使用或医师或患者可在使用之前向其添加溶剂及/或稀释剂。

[0591] 本发明化合物可以鼻内形式经由局部使用适宜鼻内媒剂或经由皮下途径使用皮下皮肤贴剂进行投与。在以皮下递送系统形式进行投与时,剂量投与在整个剂量方案期间当然将为连续的而非间歇的。

[0592] 所述化合物通常系以与根据预期投与形式(例如,口服锭剂、胶囊、酞剂及糖浆)适当选择且与常规医药实践相符合之适宜医药稀释剂、赋形剂或载剂(在本文中统称为医药载剂)之混合物形式进行投与。

[0593] 例如,在以锭剂或胶囊形式经口投与时,活性药物组份可与口服无毒之医药上可接受之惰性载剂组合,所述惰性载剂系(例如)乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂

酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇及诸如此类；在以液体形式经口投与时，经口药物组份可与任何口服无毒之医药上可接受之惰性载剂组合，所述惰性载剂系（例如）乙醇、甘油、水及诸如此类。此外，在期望或需要时，亦可将适宜黏合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂纳入混合物中。适宜黏合剂包含淀粉、明胶、天然糖类（例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖）、玉米甜味剂、天然及合成胶（例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠）、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡及诸如此类。所述剂型中所使用之润滑剂包含油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠及诸如此类。崩解剂包含（但不限于）淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶及诸如此类。

[0594] 本发明化合物亦可以诸如以下等脂质体递送系统形式来投与：单层小囊泡、单层大囊泡及多层囊泡。脂质体可自多种磷脂（例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱）形成。

[0595] 本发明化合物亦可与作为可靶向药物载剂之可溶性聚合物偶合。所述聚合物可包含经棕榈酰残基取代之聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天门冬酰胺苯酚或聚环氧乙烷-聚离胺酸。此外，本发明化合物可与一类可用于达成药物受控释放之生物可降解聚合物偶合，所述生物可降解聚合物系（例如）聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸之共聚物、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚丙烯酸氰基酯及水凝胶之交联或两亲性嵌段共聚物。固体分散剂亦称为固态分散剂。在一些实施例中，本文所阐述之任一化合物皆调配为喷雾干燥分散剂（SDD）。SDD系聚合物基质中药物之单相非晶型分子分散剂。其系藉由将药物及聚合物溶解于溶剂（例如丙酮、甲醇或诸如此类）中并喷雾干燥溶液来制备之固溶体。溶剂自液滴快速蒸发，此使聚合物与药物混合物快速固化，从而捕集呈非晶型形式之药物作为非晶型分子分散剂。

[0596] 适于投与之剂型（医药组合物）之每一剂量单位可含有约1毫克至约1000毫克活性成份。在所述医药组合物中，活性成份通常将以占组合物总重量约0.1-95重量%之量存在。

[0597] 明胶胶囊可含有活性成份及粉末状载剂，例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸及诸如此类。可使用类似稀释剂来制备压缩锭剂。锭剂及胶囊二者皆可制成持续释放产品以提供在数小时时段内连续释放药剂。压缩锭剂可包衣糖或包衣薄膜以遮蔽任何令人不快之味道并保护锭剂远离空气，或者经肠溶包衣以在胃肠道中选择性崩解。

[0598] 用于经口投与之液体剂型可含有着色剂及矫味剂以提高患者接受度。

[0599] 通常，水、适宜油、盐水、水性右旋糖（葡萄糖）及相关糖溶液及二醇（例如丙二醇或聚乙二醇）系非经肠溶液之适宜载剂。用于非经肠投与之溶液优选含有活性成份之水溶性盐、适宜稳定剂及（视需要）缓冲物质。诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸（单独或组合）等抗氧化剂系适宜稳定剂。亦使用柠檬酸及其盐及EDTA钠。此外，非经肠溶液可含有防腐剂，例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯及氯丁醇。

[0600] 适宜医药载剂阐述于此领域之标准参考文本Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing公司中。

[0601] 在组合本发明化合物与其他抗凝血剂之情形下，例如，日剂量可系约0.1毫克至约100毫克本发明化合物及约0.1毫克/公斤患者体重至约100毫克/公斤患者体重。对于锭剂剂型而言，本发明化合物通常可以约5毫克/剂量单位至约300毫克/剂量单位之量存在，且第二抗凝血剂系以约1毫克/剂量单位至约500毫克/剂量单位之量存在。

[0602] 在组合投与本发明化合物与抗血小板剂之情形下，根据一般导则，日剂量通常可系约0.01毫克至约300毫克本发明化合物/公斤患者体重及约50毫克至约150毫克抗血小板

剂/公斤患者体重、优选约0.1毫克至约4毫克本发明化合物/公斤患者体重及约1毫克至约3毫克抗血小板剂/公斤患者体重。

[0603] 在组合投与本发明化合物与血栓溶解剂之情形下,日剂量通常可系约0.1毫克至约100毫克本发明化合物/公斤患者体重,且在血栓溶解剂之情形下,在与本发明化合物一起投与时,单独投与时血栓溶解剂之常用剂量可减小约50%-80%。

[0604] 具体而言,在以单一剂量单位形式提供时,在组合之活性成份之间可能发生化学相互作用。出于此原因,在单一剂量单位中组合本发明化合物与第二治疗剂时,对其进行调配从而尽管活性成份组合于单一剂量单位中,但使活性成份之间之物理接触最小化(即减小)。例如,一种活性成份可经肠溶包衣。藉由一种活性成份之肠溶包衣,不仅可最小化组合活性成份之间之接触,且亦可控制所述组份中之一者在胃肠道中之释放,从而所述组份中之一者并不在胃中释放而系在肠中释放。一种活性成份亦可经影响在整个胃肠道内之持续释放且亦用于最小化组合活性成份间之物理接触之材料包衣。此外,持续释放之组份可另外经肠溶包衣以使得此组份之释放仅发生于肠中。另一方式将涉及组合产品之调配,其中一种组份经持续及/或肠溶释放之聚合物包衣,且另一组份亦经聚合物(例如低黏度级羟丙基甲基纤维素(HPMC)或业内已知之其他适当材料)包衣以进一步分离活性组份。聚合物包衣用于形成与其他组份相互作用之额外障壁。

[0605] 知晓本揭示内容后,彼等本领域的技术人员即易于明了所述以及其他最小化本发明组合产品之组份间之接触之方式,不管以单一剂型投与抑或单独形式但藉由相同方式同时投与。

[0606] 在另一实施例中,本发明提供进一步包括其他治疗剂之医药组合物,所述其他治疗剂系选自钾信道开放剂、钾信道阻断剂、钙通道阻断剂、钠氢交换抑制剂、抗心律不齐剂、抗动脉粥样硬化剂、抗凝血剂、抗血栓形成剂、促血栓溶解剂、纤维蛋白原拮抗剂、利尿剂、抗高血压剂、ATP酶抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、抗糖尿病剂、抗炎剂、抗氧化剂、血管产生调节剂、抗骨质疏松剂、激素替代疗法、激素受体调节剂、口服避孕药、抗肥胖剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、抗增殖剂、抗肿瘤剂、抗溃疡及胃食管返流疾病剂、生长激素剂及/或生长激素促分泌素、甲状腺模拟物、抗感染剂、抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂、胆固醇/脂质降低剂及脂质特征疗法及仿真缺血预处理及/或心肌顿抑之药剂或其组合。

[0607] 在另一实施例中,本发明提供进一步包括其他治疗剂之医药组合物,所述其他治疗剂系选自抗心律不齐剂、抗高血压剂、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂、血栓溶解剂、纤维蛋白溶解剂、钙通道阻断剂、钾通道阻断剂、胆固醇/脂质降低剂或其组合。

[0608] 在另一实施例中,本发明提供进一步包括其他治疗剂之医药组合物,所述其他治疗剂系选自华法林、未分段肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、美非玛特、双嘧达莫(dipyridamol)、屈昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗、美拉加群、希美加群(ximelagatran)、去硫酸水蛭素、组织纤维蛋白溶酶原活化剂、经修饰组织纤维蛋白溶酶原活化剂、阿尼普酶、尿激酶及链激酶或其组合。

[0609] 在另一实施例中,本发明提供一种医药组合物,其中其他治疗剂系抗高血压剂(其选自ACE抑制剂、AT-1受体拮抗剂、 $\beta$ 肾上腺素能受体拮抗剂、ETA受体拮抗剂、双重ETA/AT-1

受体拮抗剂、肾素抑制剂(阿斯科因(alliskerin))及血管胜肽酶抑制剂)、抗心律不齐剂(其选自IKur抑制剂)、抗凝血剂(其选自凝血酶抑制剂、抗凝血酶-III活化剂、肝素辅因子II活化剂、其他因子XIa抑制剂、其他激肽释放素抑制剂、纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂(PAI-1)拮抗剂、凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)抑制剂、因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂及因子Xa抑制剂)或抗血小板剂(选自GPIIb/IIIa阻断剂、GP Ib/IX阻断剂、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂、蛋白酶活化受体4(PAR-4)拮抗剂、前列腺素E2受体EP3拮抗剂、胶原受体拮抗剂、磷酸二酯酶-III抑制剂、P2Y<sub>1</sub>受体拮抗剂、P2Y<sub>12</sub>拮抗剂、凝血脂素受体拮抗剂、环氧合酶-1抑制剂及阿司匹林)或其组合。

[0610] 在另一实施例中,本发明提供医药组合物,其中其他治疗剂系抗血小板剂或其组合。

[0611] 在另一实施例中,本发明提供医药组合物,其中其他治疗剂系抗血小板剂氯吡格雷。

[0612] 本发明化合物可单独投与或与一或多种其他治疗剂组合投与。「组合投与」或「组合疗法」意指向所治疗之哺乳动物同时投与本发明化合物及一或多种其他治疗剂。在组合投与时,每一组份可同时投与或在不同时间点以任一顺序依序投与。因此,可单独投与每一组份但时间足够接近以提供期望治疗效应。

[0613] 可与本发明化合物组合投与之化合物包含(但不限于)抗凝血剂、抗凝血酶剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降血脂剂、抗高血压剂及抗缺血剂。

[0614] 可与本发明化合物组合使用之其他抗凝血剂(或凝血抑制剂)包含华法林、肝素(未分段肝素或任一市售低分子量肝素,例如LOVENOX®)、合成五糖、直接作用凝血酶抑制剂(包含水蛭素及阿加曲班)以及其他因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂、因子Xa抑制剂(例如,ARIXTRA®、阿呱沙班、利伐沙班、LY-517717、DU-176b、DX-9065a及彼等揭示于WO 98/57951、W003/026652、WO 01/047919及WO 00/076970中者)、因子XIa抑制剂及业内已知之活化TAFI及PAI-1之抑制剂。

[0615] 如本文所使用,术语抗血小板剂(或血小板抑制剂)表示(例如)藉由抑制血小板之聚集、黏着或颗粒内容物分泌来抑制血小板功能之药剂。所述药剂包含(但不限于)各种已知非类固醇抗炎药(NSAID),例如对乙酰胺基酚(乙酰氨基phen)、阿司匹林、可待因(codeine)、双氯芬酸、屈昔康、芬太尼(fentanyl)、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸(ketorolac)、美非玛特、吗啡(morphine)、萘普生、非那西丁(phenacetin)、吡罗昔康、舒芬太尼(sufentanyl)、磺吡酮、舒林酸及其医药上可接受之盐或前药。在NSAID中,阿司匹林(乙酰基水杨酸或ASA)及吡罗昔康优选。其他适宜血小板抑制剂包含糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂(例如,替罗非班、依替巴肽、阿昔单抗及引替瑞林(integrelin))、凝血脂素-A2-受体拮抗剂(例如,伊非曲班(ifetroban))、凝血脂素-A-合成酶抑制剂、磷酸二酯酶-III(PDE-III)抑制剂(例如,双嘧达莫、西洛他唑(cilostazol))及PDE-V抑制剂(例如西地那非(sildenafil))、蛋白酶活化受体1(PAR-1)拮抗剂(例如,E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153及SCH-205831)及其医药上可接受之盐或前药。

[0616] 与本发明化合物组合使用之适宜抗血小板剂之其他实例(含或不合阿司匹林)系ADP(二磷酸腺苷)受体拮抗剂,优选系嘌呤型受体P2Y<sub>1</sub>及P2Y<sub>12</sub>之拮抗剂,其中P2Y<sub>12</sub>拮抗剂甚至更佳。优选P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂包含氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷(prasugrel)、替格雷拉

(ticagrelor) 及坎格雷拉 (cangrelor) 及其医药上可接受之盐或前药。噻氯匹定及氯吡格雷亦系优选化合物,此乃因已知其较阿司匹林在胃肠道应用中更为温和。氯吡格雷系甚至更佳之药剂。

[0617] 优选实例系本发明化合物、阿司匹林与另一抗血小板剂之三元组合。优选地,抗血小板剂系氯吡格雷或普拉格雷,更佳地系氯吡格雷。

[0618] 如本文所使用,术语凝血酶抑制剂(或抗凝血酶剂)表示丝胺酸蛋白酶凝血酶之抑制剂。藉由抑制凝血酶,可破坏各种凝血酶调介之过程,例如凝血酶调介之血小板活化(即,例如,血小板聚集及/或包含血清素之血小板颗粒内容物之分泌)及/或纤维蛋白形成。本领域的技术人员已知许多凝血酶抑制剂且所述抑制剂预期可与本发明化合物组合使用。所述抑制剂包含(但不限于)羧精胺酸衍生物、羧肽、肝素、水蛭素、阿加曲班、达比加群、AZD-0837及彼等揭示于WO 98/37075及WO 02/044145中者及其医药上可接受之盐及前药。硼精胺酸衍生物及硼肽包含羧酸之N-乙酰基及肽衍生物,例如离胺酸、鸟胺酸、精胺酸、高精胺酸之C-末端 $\alpha$ -胺基羧酸衍生物及其相应异硫脲类似物。如本文所使用,术语水蛭素包含水蛭素之适宜衍生物或类似物,其在本文中称为水蛭肽,例如去硫酸水蛭素。

[0619] 如本文所使用,术语血栓溶解(或纤维蛋白溶解)剂(或血栓溶解剂或纤维蛋白溶解剂)表示溶解血块(血栓)之药剂。所述药剂包含组织纤维蛋白溶酶原活化剂(天然或重组TPA)及其经修饰形式、阿尼普酶、尿激酶、链激酶、替奈普酶(tenecteplase)(TNK)、拉诺替普酶(lanoteplase)(nPA)、因子VIIa抑制剂、凝血酶抑制剂、因子IXa、Xa及XIa之抑制剂、PAI-I抑制剂(即,组织纤维蛋白溶酶原活化物抑制剂之钝化剂)、活化TAFI之抑制剂、 $\alpha$ -2-抗纤维蛋白溶酶抑制剂及苄酰化纤维蛋白溶酶原链激酶活化剂复合物且包含其医药上可接受之盐或前药。如本文所使用,术语阿尼普酶系指苄酰化纤维蛋白溶酶原链激酶活化剂复合物,如例如欧洲专利申请案第028,489号中所阐述,该申请案之揭示内容以引用方式并入本文中。如本文所使用,术语尿激酶意欲表示双链及单链尿激酶,后者在本文中亦称为尿激酶原(prourokinase)。

[0620] 与本发明化合物组合使用之适宜胆固醇/脂质降低剂及脂质特征疗法之实例包含HMG-CoA还原酶抑制剂(例如,普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)及其他他汀类)、低密度脂蛋白(LDL)受体活性调节剂(例如,HOE-402、PCSK9抑制剂)、胆汁酸多价螯合剂(例如,考来烯胺(cholestyramine)及考来替泊(colestipol))、烟碱酸或其衍生物(例如,NIASPAN®)、GPR109B(烟碱酸受体)调节剂、非诺贝酸(fenofibric acid)衍生物(例如,吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝丁酯(clofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)及苯扎贝特(benzafibrate))及其他过氧化物酶体增殖子活化受体(PPAR) $\alpha$ 调节剂、PPAR $\delta$ 调节剂(例如,GW-501516)、PPAR $\gamma$ 调节剂(例如,罗格列酮(rosiglitazone))、用于调节PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 及PPAR $\delta$ 之各种组合之活性之多功能化合物、普罗布考(probucol)或其衍生物(例如,AGI-1067)、胆固醇吸收抑制剂及/或尼曼-匹克C1样转运蛋白抑制剂(Niemann-Pick C1-like transporter inhibitor)(例如,依折麦布(ezetimibe))、胆固醇酯转移蛋白抑制剂(例如,CP-529414)、角鲨烯合酶抑制剂及/或角鲨烯环氧酶抑制剂或其混合物、酰基辅酶A:胆固醇基酰基转移酶(ACAT)1抑制剂、ACAT2抑

制剂、双重ACAT1/2抑制剂、回肠胆汁酸转运抑制剂(或顶端钠共依赖性胆汁酸转移抑制剂)、微粒体甘油三酯转移蛋白质抑制剂、肝-X-受体(LXR)  $\alpha$ 调节剂、LXRB调节剂、LXR双重 $\alpha/\beta$ 调节剂、FXR调节剂、 $\omega$  3脂肪酸(例如, 3-PUFA)、植物甾烷醇及/或植物甾烷醇之脂肪酸酯(例如, 用于BENECOL®人造黄油中之二氢谷甾醇酯)、活化逆胆固醇转运之内皮脂酶抑制剂及HDL功能仿真物(例如, apoAI衍生物或apoAI肽模拟物)。

[0621] 本发明化合物亦用作涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血浆激肽释放素之抑制之测试或分析中之标准或参考化合物, 例如用作质量标准或对照。所述化合物可提供于商业套组中以(例如)用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血浆激肽释放素之医药研究中。例如, 本发明化合物可用作分析中之参考以比较其已知活性与具有未知活性之化合物。此将确保实验者合理实施分析且提供比较依据, 尤其在测试化合物系参考化合物之衍生物之情形下。在研发新分析或方案时, 可使用本发明化合物测试其有效性。

[0622] 本发明化合物亦可用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血浆激肽释放素之诊断分析中。例如, 可藉由将相关发色受质(例如对于因子XIa而言系S2366)添加至一系列含有测试样品及任选地本发明化合物中之一者之溶液中来测定凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血浆激肽释放素在未知样品中之存在。若在含有测试样品但并不在本发明化合物存在下之溶液中观察到产生pNA, 则推断出存在因子XIa。

[0623] 本发明之极有效及选择性化合物(彼等针对靶蛋白酶之 $K_i$ 值小于或等于 $0.001\mu\text{M}$ 且针对其他蛋白酶之 $K_i$ 值大于或等于 $0.1\mu\text{M}$ )亦可用于涉及量化血清样品中之凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa及/或血浆激肽释放素的诊断分析中。例如, 可藉由在相关发色受质S2366存在下使用本发明之有效因子XIa抑制剂小心滴定蛋白酶活性来测定血清样品中之因子XIa之量。

[0624] 本发明亦涵盖制品。如本文所使用, 制品意欲包含(但不限于)套组及封装。本发明制品包括:(a)第一容器;(b)医药组合物, 其位于第一容器内, 其中该组合物包括: 第一治疗剂, 其包括: 本发明化合物或其医药上可接受之盐形式; 及(c)封装插页, 其陈述该医药组合物可用于治疗血栓栓塞性及/或发炎性病症(如前文所定义)。在另一实施例中, 封装插页陈述, 医药组合物可与第二治疗剂组合(如前文所定义)用于治疗血栓栓塞性及/或发炎性病症。该制品可进一步包括:(d)第二容器, 其中组份(a)及(b)位于第二容器内且组份(c)位于第二容器内侧或外侧。位于第一及第二容器内意指各别容器将该组份容纳于其边界内。

[0625] 第一容器系用于容纳医药组合物之贮器。此容器可用于制造、储存、运送及/或个别/整体出售。第一容器意欲涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如, 用于乳霜制备)或用于制造、容纳、储存或分布医药产物之任一其他容器。

[0626] 第二容器用于容纳第一容器及任选地封装插页。第二容器之实例包含(但不限于)盒(例如, 纸板或塑料)、篓、纸板箱、袋(例如, 纸袋或塑料袋)、小袋及包。封装插页可经由胶带、胶水、钉或另一附接方法物理附接至第一容器外侧, 或其可在与第一容器并无任一物理附接方式下置于第二容器内侧。另一选择为, 封装插页位于第二容器外侧。在位于第二容器外侧时, 优选地, 封装插页经由胶带、胶水、钉或另一附接方法发生物理附接。另一选择为, 其可毗邻或接触第二容器外侧且并无物理附接。

[0627] 封装插页系标记、卷标、标记物等, 其列举与位于第一容器内之医药组合物相关之信息。所列举信息通常将由管理出售制品之区域之管理机构(例如, 美国食品与药物管理局

(United States Food and Drug Administration)) 确定。优选地, 封装插页特定列举已批准使用医药组合物之适应症。封装插页可由任一材料制得, 人们可在该材料上阅读其中或其上所含有之信息。优选地, 封装插页系上面形成(例如, 印刷或施加) 有期望信息之可印刷材料(例如, 纸、塑料、纸板、箔、黏着剂背衬纸或塑料等)。

[0628] 在下文描述实例性实施例之过程中将明了本发明之其他特征, 给予所述实例性实施例以用于阐释本发明且并不意欲限制本发明。使用本文所揭示之方法来制备、分离及表征下列实例。

[0629] VI. 包含方案在内之一般合成

[0630] 可藉由彼等熟习有机化学技术者可使用之许多方法来合成本发明化合物(Maffrand, J.P. 等, *Heterocycles*, 16 (1) :35-37 (1981))。下文阐述用于制备本发明化合物之一般合成方案。所述方案具有阐释性且并不欲限制本领域的技术人员可用于制备本文所揭示化合物之可能技术。彼等本领域的技术人员将明了制备本发明化合物之不同方法。此外, 可以替代顺序实施合成中之各种步骤以得到一或多种期望化合物。

[0631] 藉由一般方案中所阐述之方法制备之本发明化合物的实例在下文所阐述之中间体及实例部分中给出。可藉由本领域的技术人员已知之技术来制备纯对掌性实例。例如, 可藉由使用对掌相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯对掌性化合物。另一选择为, 可藉由已知获得富含镜像异构体之产物之方法来制备实例性化合物。所述方法包含(但不限于) 在外消旋中间体中纳入对掌性辅助官能基以用于控制转变之非镜像选择性, 从而在裂解对掌性辅助官能基后提供镜像异构体富含产物。

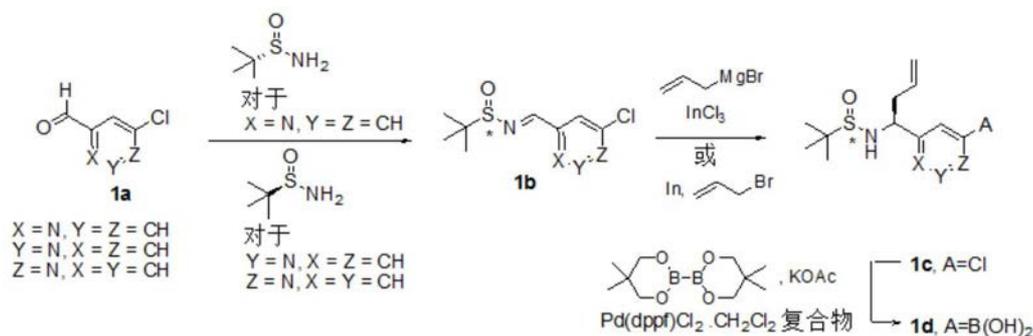
[0632] 可依熟习有机合成技术者已知之诸多方式来制备本发明化合物。可使用下文所阐述方法以及合成有机化学技术中已知之合成方法或藉由彼等本领域的技术人员所了解之其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包含(但不限于) 彼等阐述于下文中者。所述反应系在适合所使用试剂及材料且适合所进行转化法之溶剂或溶剂混合物中进行。彼等熟习有机合成技术者将理解, 分子上存在之官能基应配合所提出之转化法。此有时需要加以判断, 以修改合成步骤之顺序或选择一种特定制程方案来替代另一方案, 以获得期望之本发明化合物。

[0633] 亦咸了解, 在计划此领域中之任一合成途径时之另一主要考虑为, 谨慎选择用于保护本发明所阐述化合物中所存在之反应性官能基之保护基团。为熟悉此相关技术者提供许多替代方式之权威性报告说明于Greene等之 *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience (2006)。

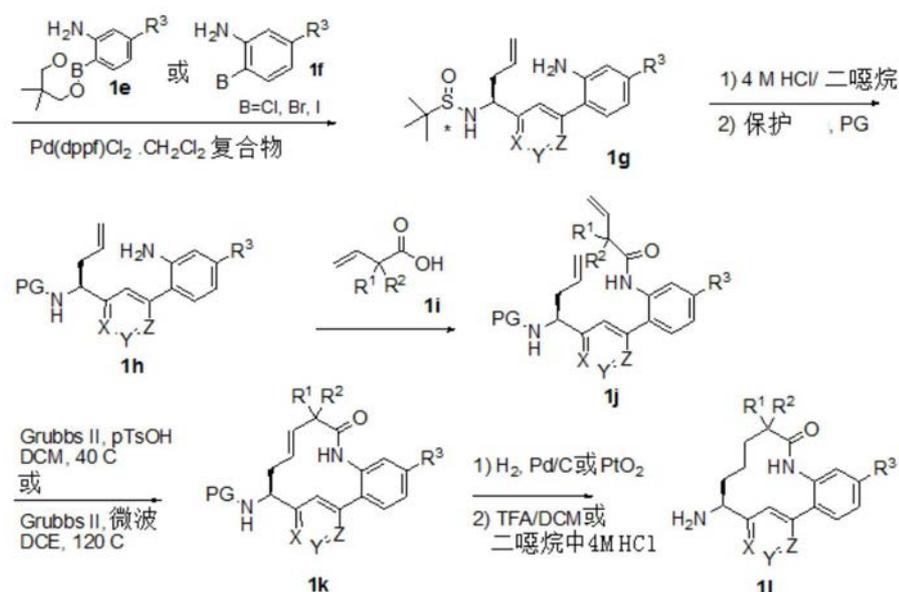
[0634] 环A为6员杂环(例如吡啶)之本发明之代表性化合物可源自中间体11, 其合成阐述于方案1中。使根据Negi等所阐述之修改程序(*Synthesis*, 991 (1996)) 制备之醛1a (X=N) 与(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺在无水硫酸铜或碳酸铯存在下, 在溶剂(例如DCM)中缩合, 获得磺酰亚胺1b (Ellman, J., *J.Org.Chem.*, 64:1278 (1999))。可使用Kuduk所阐述之修改程序(*Tetrahedron Letters*, 45:6641 (2004)), 将经适宜取代之格林纳试剂(Grignard reagent, 例如烯丙基镁化溴)添加至磺酰亚胺1b中, 获得呈非镜像异构体混合物形式之亚磺酰胺1c, 其可在顺序之各阶段分离。可根据Xu之修改程序(Xu, M-H, *Organic Letters*, 2008, 10 (6), 1259) 藉由采用氯化铟(III)来改良将烯丙基镁化溴加至磺酰亚胺1b中之非镜像选择性。4-氯吡啶1c与经适当取代之芳基或杂芳基羧酸或酯1e在碱(例如磷酸钾)存在

下,在溶剂混合物(例如DMSO及H<sub>2</sub>O,或DMF)中使用前触媒(例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>复合物)进行Suzuki-Miyaura偶合,提供1g。另一选择为,可使用羧酸1d与经适当取代之芳基或杂芳基卤化物1f之Suzuki-Miyaura偶合法来制备1g。可依两步骤交互转化保护基团,获得1h。另一选择为,可首先在1c上进行保护基团相互转化然后进行Suzuki-Miyaura偶合。然后可使用T3P及碱(例如吡啶)将苯胺1h与经适当取代之羧酸1i偶合以获得酰胺1j。可使用Lovely所阐述之修改程序(Tetrahedron Letters,44:1379(2003)),在高温下在适宜溶剂(例如DCM、DCE或甲苯)中使用触媒(例如Grubbs(II))经由环合置换环化经对甲苯磺酸预处理形成吡啶鎓离子后之1j,以获得含有吡啶之大环1k。可藉助碳载钨或氧化铂用氢还原烯炔并随后用存于DCM中之TFA或存于二噁烷中之4M HCl去保护以提供胺1l。可根据方案3-5将式1l化合物转化成本发明化合物。

## [0635] 方案1



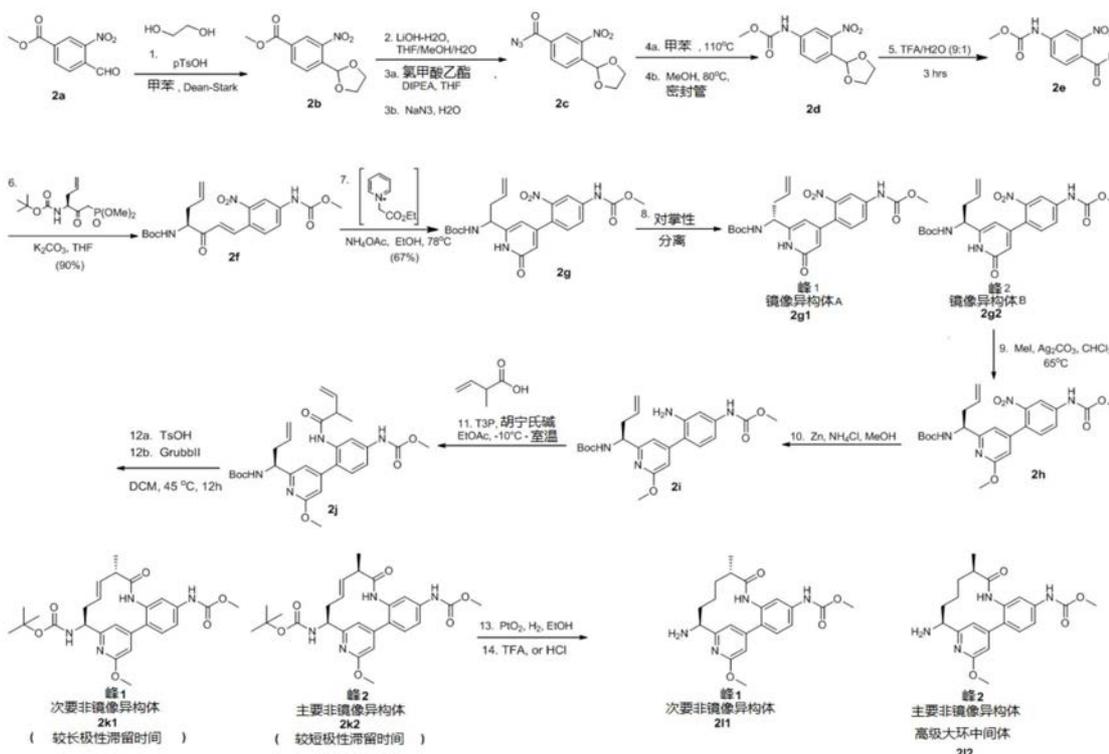
## [0636]



[0637] 可用于合成本发明化合物之含有额外吡啶之大环亦可根据方案1来制备。在吡啶核心为4-吡啶(Z=N)而非2-吡啶(X=N)之情形下,可藉由使用1i之酰氯来容易地完成1h至1j之转化。可进一步修饰式1g(其中R<sup>3</sup>=NO<sub>2</sub>)中间体以在与酸1i偶合之前或与酸偶合之后获得R<sup>3</sup>=NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基之中间体。可在惰性溶剂(例如MeOH)中藉助还原剂(例如Zn-NH<sub>4</sub>Cl)完成硝基至胺基之还原以获得式1h中间体(其中R<sup>3</sup>=NH<sub>2</sub>)。所述苯胺基衍生物可与式ClCO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基之氯烷酸酯在碱(例如DIEA)存在下在惰性溶剂(例如DCM)中偶合以获得R<sup>3</sup>=NHCO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>烷基之中间体。

[0638] 环A为甲氧基-吡啶且R<sup>3</sup>为-NHCOOMe之本发明化合物之代表性合成概述于方案2中。用缩醛保护4-甲酰基-3-硝基苯甲酸甲酯2a,然后水解该酯并形成酰迭氮,获得中间体2c。随后在MeOH存在下进行库尔提斯重排(Curtius rearrangement)。经TFA水溶液处理后,将缩醛基团转化为苯甲醛2e,该苯甲醛2e用于与(S)-(1-(二甲氧基磷酰基)-2-侧氧基己-5-烯-3-基)胺基甲酸第三丁基酯进行霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应(Horner-Wadsworth-Emmons reaction,先前所阐述之合成)以提供2f。然后,藉由用NH<sub>4</sub>OAc及吡啶鎓酯处理,然后进行硝基还原,将烯酮2f转化为关键中间体2g。在吡啶酮环形成期间,因部分消旋而需要2g之对掌性分离。使对掌性分离产物2g2甲基化以获得2-甲氧基吡啶2h。进行Zn介导之硝基还原以提供苯胺2i。使苯胺2i与2-甲基丁-3-烯酸偶合形成2j。随后进行环合置换以形成两个异构体2k1及2k2。对2k1及2k2进行氢化及去保护以获得关键中间体2i1及2i2,将所述关键中间体与各种酸偶合以提供如方案3所显示之本发明化合物。

### [0639] 方案2



### [0640]

[0641] 用于合成多种可用作制备本发明化合物之起始材料之经取代吡啶化合物的方法为业内所熟知且已经广泛论述。(例如可用于制备吡啶起始材料之方法参见:Kroehnke, F., *Synthesis*, 1 (1976); Abramovitch, R.A. 编辑, [Pyridine and Its Derivatives], *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 14 (增刊1-4), John Wiley & Sons, New York (1974); Boulton, A.J. 等编辑, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 2:165-524, Pergamon Press, New York (1984); McKillop, A. 编辑, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 5:1-300, Pergamon Press, New York (1996))。

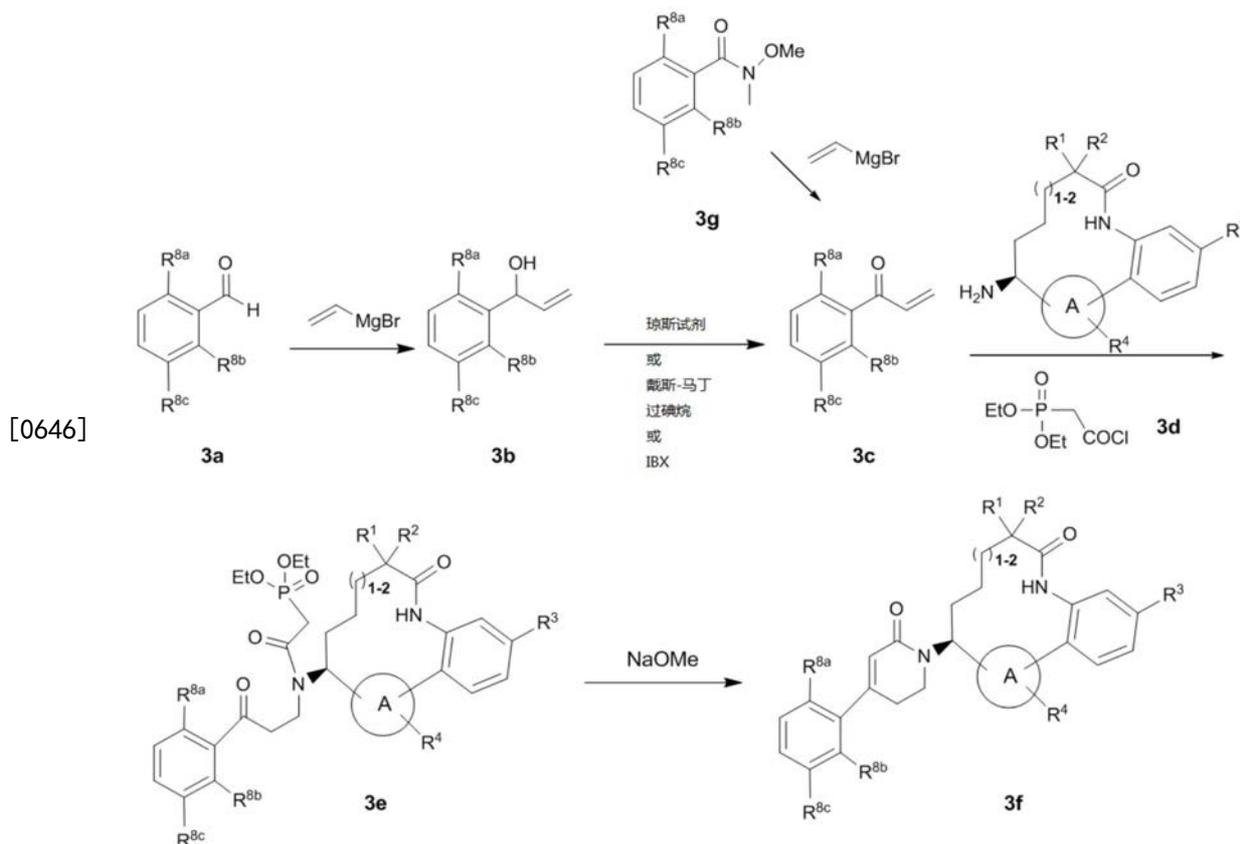
[0642] 倘若经适宜取代之~~羧酸~~无法在市场上购得,则可采用此方式之修改形式,其中使用Ishiyama, T. 等之方法 (*J. Org. Chem.*, 60 (23):7508-7510 (1995)) 使芳基卤化物经历钯介导之与二硼物质(例如双(戊酰)二硼或双(新戊基乙二醇)二硼)之偶合以提供相应4,4,5,

5-四甲基-[1,3,2]二氧硼或5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼中间体。另一选择为,此相同中间体可藉由使中间体卤化物与相应二烷氧基氢硼烷反应来制备,如Murata等(J.Org.Chem., 62(19):6458-6459(1997))所阐述。可使用频哪醇硼酸酯中间体替代 $\alpha$ -炔酸与芳基/杂芳基卤化物偶合,或可将三氟甲磺酸盐或频哪醇硼酸酯中间体转化成 $\alpha$ -炔酸。另一选择为,相应 $\alpha$ -炔酸可藉由以下方式来制备:使芳基/杂芳基卤化物进行金属-卤素交换,用硼酸三烷氧基酯试剂骤冷,且进行水性处理以提供 $\alpha$ -炔酸(Miyaura, N.等, Chem.Rev., 95:2457(1995))。

[0643] 亦应认识到,中间体合成之范畴可进一步扩展到使用Suzuki-Miyaura偶合方法以外,此乃因上文所阐述之前驱物芳基卤化物或三氟甲磺酸盐亦系Stille、Negishi、Hiyama及Kumada型交叉偶合方法之前驱物(Tsuji, J., Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1996))。

[0644] 代表性本发明化合物可如方案3中所显示来制备。自醛3a起始,添加乙烯基格陵纳,然后氧化,获得乙烯基酮3c。另一选择为,可使乙烯基格陵纳与Weinreb酰胺3g反应以获得乙烯基酮3c。对来自方案1、2及6之胺实施麦克加成(Michael addition)然后经3d酰基化以提供化合物3e,该化合物3e与碱环化后提供二氢吡啶酮3f。

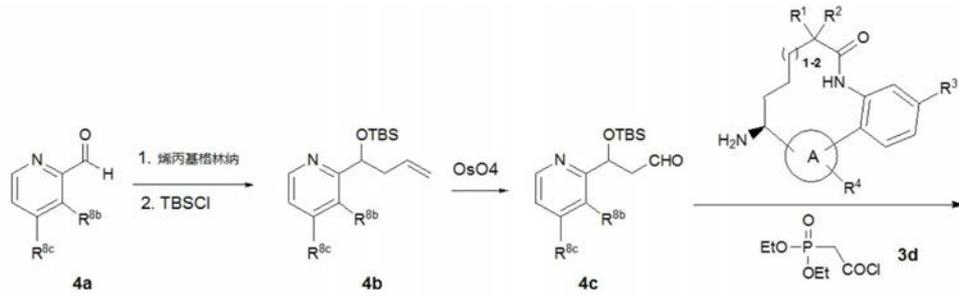
[0645] 方案3



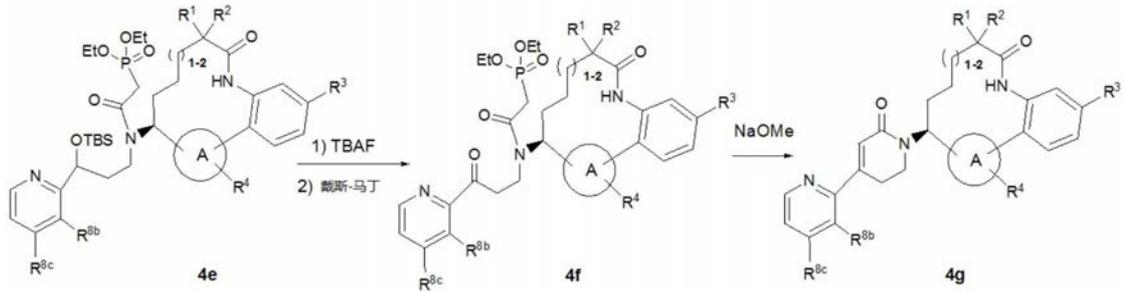
[0647] 另一选择为,本发明化合物亦可如方案4中所阐述来制备。将烯丙基格陵纳添加至化合物4a中,然后用TBS保护,获得化合物4b。经 $\text{OsO}_4$ 氧化提供醛4c。对方案1、2及6中所制备之胺及醛4c进行还原性胺化,然后经3d酰基化,提供化合物4e。对化合物4e去保护,然后氧

化并环化,提供化合物4g。

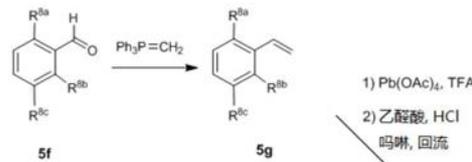
[0648] 方案4



[0649]

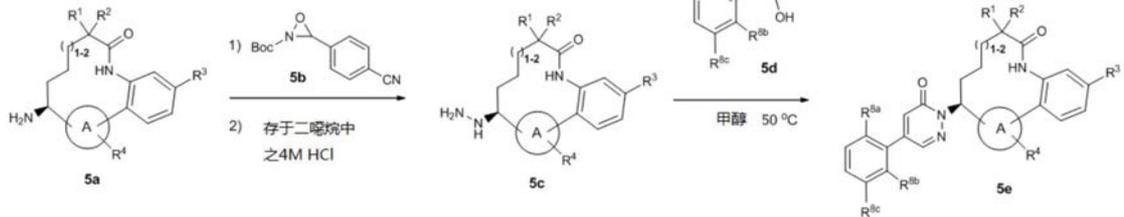


[0650] 方案5



1) Pb(OAc)<sub>4</sub>, TFA  
2) 乙醛酸, HCl  
吗啉, 回流

[0651]

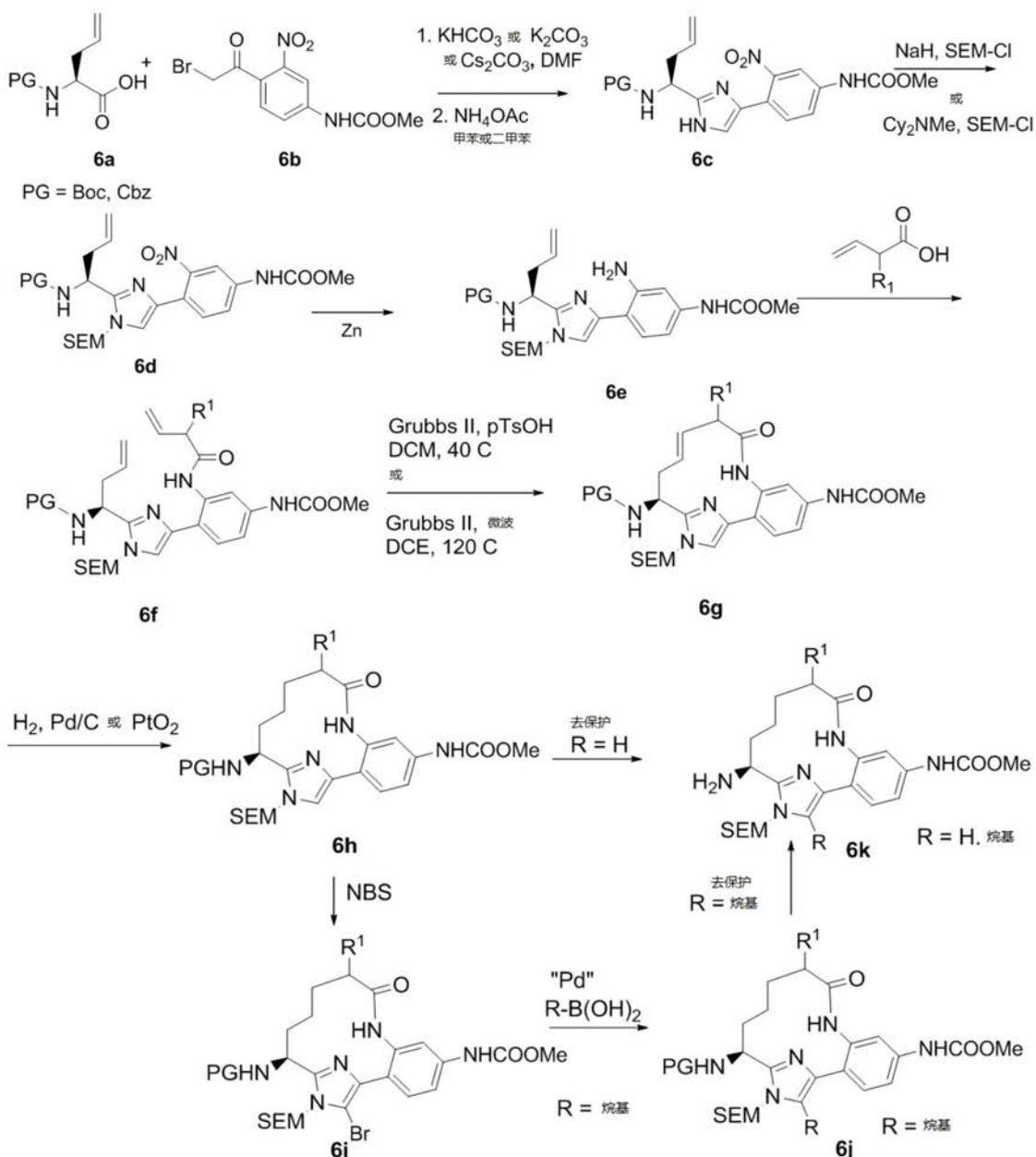


[0652] 本发明之代表性哒嗪酮化合物可如方案5中所显示来制备。可使用Vidal所阐述之修改程序(Chem. Eur. J., 1997, 3 (10), 1691), 使胺5a与氧氮丙啶5b反应以获得经Boc-保护之胍衍生物。用存于二氯甲烷中之TFA或存于二恶烷中之4M HCl去保护来提供胍5c。使胍5c与经适宜取代之羟基咪喃酮5d在甲醇中在高温下缩合以提供哒嗪酮5e。经适宜取代之羟基咪喃酮衍生物5d可根据van Niel所阐述之修改程序(J. Med. Chem., 2005, 48, 6004)自苯乙烯5g以两步制备。可使用存于TFA中之四乙酸铅来氧化苯乙烯5g以获得相应乙醛衍生物, 然后使该乙醛衍生物与乙醛酸在吗啉及盐酸存在下在高温下缩合以提供5d。

[0653] 用于制备环A为咪唑环之本发明化合物之中间体可根据方案6所概述之一般方法(Contour-Galcera等, Bioorg. Med. Chem. Lett, 11 (5): 741-745 (2001))自经N适当保护之烯丙基甘氨酸6a来制备。使6a与经适宜取代之溴苯乙酮6b在适宜碱(例如碳酸氢钾、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)存在下在适宜溶剂(例如DMF)中缩合以提供酮酯中间体, 该酮酯中间体可藉由在过量乙酸铵存在下在溶剂(例如甲苯或二甲苯)中加热来环化以提供咪唑6c。此后再转变可方

便地在160℃下在微波反应器中以小规模实施或藉由回流混合物同时经由Dean-Stark捕集器移除水以大规模实施。然后在碱(例如氢氧化钠或二环己基甲基胺)存在下在溶剂(例如THF或DCM)中藉由用SEM-Cl处理来保护所得咪唑中间体6c。然后藉由使用Zn介导之还原将硝基中间体6d转化成相应苯胺6e。使6e经适宜链烯酸及偶合剂(例如T3P或BOP试剂)酰基化或另一选择为藉由在碱(例如TEA或DIEA)存在下用链烯酸氯化物处理来提供二烯6f,藉由在对甲苯磺酸及Grubbs II触媒存在下在适宜溶剂(例如DCM或DCE)中在稀溶液中加热使二烯6f经受环合置换以提供相应大环6g(Tetrahedron Letters, 44:1379(2003))。可藉助碳载钨或氧化铂用氢还原烯炔6g并随后用存于DCM中之TFA去保护来提供胺6k(R=H)。若R=烷基,则可使用NBS溴化咪唑6h以获得溴化物6i。Pd催化之与 $\alpha$ -烯炔之Suzuki偶合提供咪唑6j且随后经存于DCM中之TFA去保护,提供胺6k。可根据方案3将式6k化合物转化成本发明化合物。

## [0654] 方案6

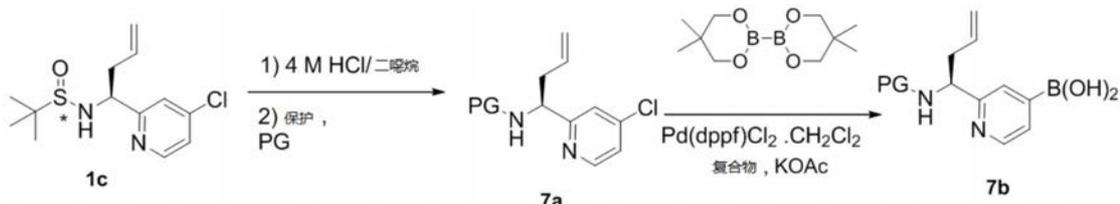


[0655]

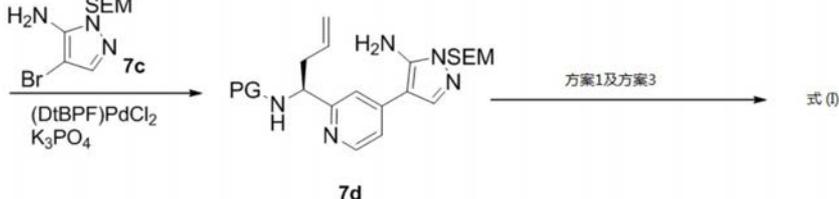
[0656] 用于制备环B为吡唑环之本发明化合物之中间体可根据方案7中所概述之一般方

法自适宜氯化物1c来制备。可以两步完成保护基团之相互转化以获得7a。使4-氯吡啶7a与烯酯在碱(例如磷酸钾)存在下在溶剂混合物(例如DMSO及H<sub>2</sub>O或DMF)中使用前触媒(例如Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>复合物)进行Suzuki-Miyaura偶合以提供7b。使硼酸7b与溴化物7c进行Suzuki偶合以获得吡啶7d。可根据方案1及方案3将式7d化合物转化成本发明化合物。

[0657] 方案7

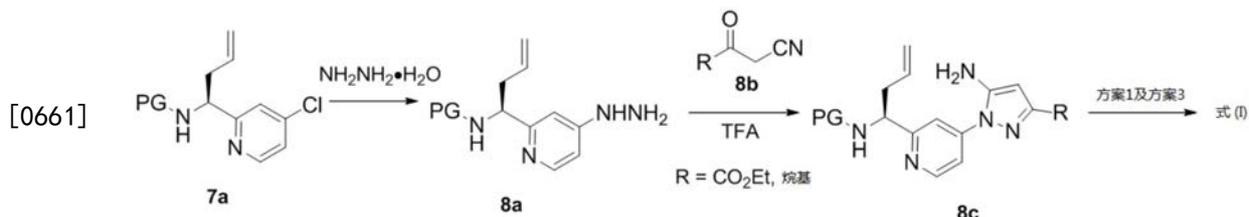


[0658]



[0659] 可用于合成本发明化合物之含有代表性位向异构咪唑之酰胺大环中间体阐述于方案8中。肼8a可藉由加热吡啶氯化物7a与NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O水合物来获得。随后使肼8a与氰基酮8b缩合以提供胺基吡啶8c。可根据方案1及方案3将式8c化合物转化成本发明化合物。

[0660] 方案8



[0662] 经由正相或反相层析来纯化中间体及最终产物。除非另有说明, 否则使用预填充SiO<sub>2</sub>柱(使用己烷及乙酸乙酯或DCM及MeOH之梯度溶析)实施正相层析。反相制备型HPLC系使用C18管柱实施, 该管柱使用以下梯度进行溶析: 溶剂A(90%水、10%MeOH、0.1%TFA)及溶剂B(10%水、90%MeOH、0.1%TFA, UV 220nm)之梯度或溶剂A(90%水、10%ACN、0.1%TFA)及溶剂B(10%水、90%ACN、0.1%TFA, UV 220nm)之梯度或溶剂A(98%水、2%ACN、0.05%TFA)及溶剂B(98%ACN、2%水、0.05%TFA, UV 220nm)之梯度; (或)使用Sunfire制备型C180BD 5u 30×100mm, 25min梯度0%-100%B来实施。A=H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0.1。B=ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0.1

[0663] 除非另有说明, 否则藉由反相分析型HPLC来分析最终产物。

[0664] 方法A: 大部分分析型HPLC试验为: SunFire (4.6×150mm) (15min梯度-95:5H<sub>2</sub>O/ACN至95:5ACN/H<sub>2</sub>O-0.05%TFA)。

[0665] 方法B: 少数分析型HPLC试验为: Zorbax (4.6×75mm) (8min梯度-10:90MeOH/H<sub>2</sub>O至90:10MeOH/H<sub>2</sub>O, 0.2%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)。

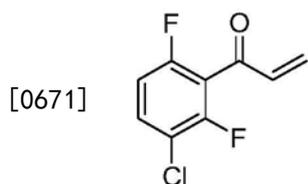
[0666] 方法C: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子; 流动相A: 5:95乙腈: 含有10mM乙酸铵之水; 流动相B: 95:5乙腈: 含有10mM乙酸铵之水; 温度: 50℃; 梯度: 经3分钟0%-100%B, 然后在100%B下保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min。

[0667] 方法D:Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50mm, 1.7μm粒子;流动相A:5:95乙腈:含有0.1%TFA之水;流动相B:95:5乙腈:含有0.1%TFA之水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min。

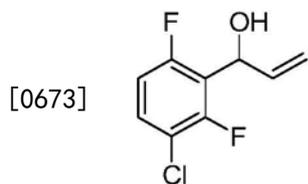
[0668] 大部分质谱试验系:LCMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Phenomenex Luna C18 (2×30mm) (2min 梯度90%H<sub>2</sub>O/10%MeOH/0.1%TFA至90%MeOH/10%H<sub>2</sub>O/0.1%TFA) (或) BEH C18 2.1×50mm-2min 梯度0%-100%B。(A:90/10/0.1H<sub>2</sub>O/ACN/TFA;B:90/10/0.1ACN/H<sub>2</sub>O/TFA)。

[0669] 中间体1

[0670] 1-(3-氯-2,6-二氟苯基)丙-2-烯-1-酮



[0672] 中间体1A.1-(3-氯-2,6-二氟苯基)丙-2-烯-1-醇

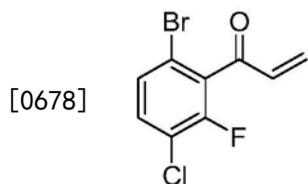


[0674] 在Ar下在0℃下向含有乙烯基镁化溴(存于THF中之1M) (24mL, 24.00mmol) 之100mL 干燥圆底烧瓶逐滴添加存于THF (10mL) 中之3-氯-2,6-二氟苯甲醛(3.2g, 18.13mmol)。将反应物搅拌1h且用1N HCl骤冷至pH 2。用Et<sub>2</sub>O (3×) 萃取混合物。用盐水洗涤合并之有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩以产生淡黄色油状期望产物(3.71g, 100%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.34 (ddd, J=8.9, 8.1, 5.8Hz, 1H), 6.90 (td, J=9.21, 1.7Hz, 1H), 6.23 (dddt, J=17.2, 10.4, 5.8, 1.2Hz, 1H), 5.60 (dd, J=7.6, 6.7Hz, 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 5.28 (dt, J=10.2, 1.2Hz, 1H), 2.38 (dt, J=8.3, 1.9Hz, 1H)。

[0675] 中间体1. 在0℃下向1-(3-氯-2,6-二氟苯基)丙-2-烯-1-醇(3.7g, 18.08mmol) 存于丙酮(90mL) 中之溶液逐滴添加琼斯试剂(8.77ml, 23.51mmol)。完成琼斯试剂之添加后, 用异丙醇骤冷反应物。浓缩混合物。将残余物悬浮于水中且用DCM (3×) 萃取。用盐水洗涤合并之有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以产生黄色油状期望产物(3.45g, 94%), 将其于冰箱中固化。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.48 (ddd, J=9.0, 8.0, 5.5Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 1H), 6.70 (ddt, J=17.5, 10.5, 1.1Hz, 1H), 6.29-6.11 (m, 2H)。

[0676] 中间体2

[0677] 1-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮。

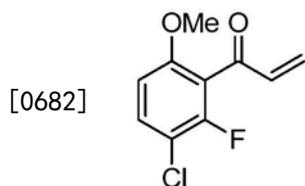


[0679] 1-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮系使用与中间体1类似之程序制备, 只是用6-溴-3-氯-2-氟苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.33-7.41

(m, 2H), 6.64 (dd, J=17.6, 10.2Hz, 1H), 6.25 (d, J=10.7Hz, 1H), 6.07 (d, J=17.6Hz, 1H)。

[0680] 中间体3

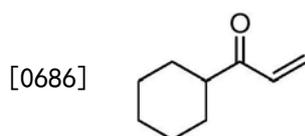
[0681] 1-(3-氯-2-氟-6-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮



[0683] 1-(3-氯-2-氟-6-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮系使用与中间体1类似之程序制备, 只是用3-氯-2-氟-6-甲氧基苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43-7.36 (m, 1H), 6.75-6.56 (m, 2H), 6.13-6.03 (m, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0684] 中间体4

[0685] 1-环己基丙-2-烯-1-酮

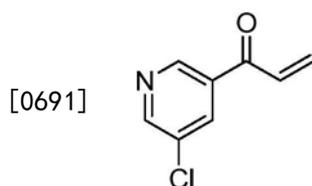


[0687] 中间体4A. 1-环己基丙-2-烯-1-醇: 此化合物系根据中间体1A中所阐述之程序制备, 藉由用环己烷甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.86 (ddd, J=17.1, 10.4, 6.6Hz, 1H), 5.29-5.04 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 1.92-0.79 (m, 11H)

[0688] 中间体4系遵循Zhong之修改程序 (Chemistry-A European Journal, 2012, 18 (32), 9802-9806) 来合成。在室温下将IBX (630mg, 2.250mmol) 逐份添加至1-环己基丙-2-烯-1-醇 (210mg, 1.5mmol) 存于DMSO (1.5ml) 中之溶液。将反应物搅拌1h, 然后添加水 (0.9ml) 及DCM (0.9ml)。藉由过滤移除固体。用DCM萃取滤液。合并有机层并浓缩。藉由正相层析纯化以获得澄清油状中间体4 (120mg, 58%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.52-6.38 (m, 1H), 6.33-6.18 (m, 1H), 5.74 (dd, J=10.6, 1.5Hz, 1H), 2.71-2.53 (m, 1H), 1.89-1.64 (m, 6H), 1.47-1.13 (m, 6H)

[0689] 中间体5

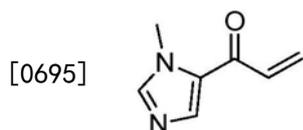
[0690] 1-(5-氯吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮



[0692] 中间体5系以两步制备。烯丙醇系根据中间体1A中所阐述之程序制备, 藉由用5-氯烟醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛且使反应在-78℃下运行。根据中间体4中所阐述之程序将烯丙醇氧化成烯酮。MS (ESI) m/z: 168.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.01 (s, 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.20 (t, J=2.1Hz, 1H), 7.10 (dd, J=17.1, 10.7Hz, 1H), 6.51 (dd, J=17.2, 1.3Hz, 1H), 6.07 (dd, J=10.6, 1.1Hz, 1H)。

[0693] 中间体6

[0694] 1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)丙-2-烯-1-酮, TFA

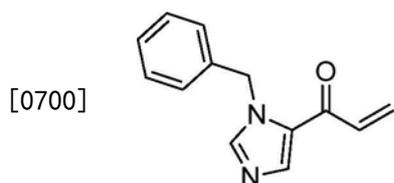


[0696] 中间体6A.1-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)丙-2-烯-1-醇:此化合物系根据中间体1A中所阐述之程序制备,藉由用1-甲基-1H-咪唑-5-甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.42-7.27 (m, 1H), 6.89-6.72 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.42 (d, J=17.2Hz, 1H), 5.34-5.17 (m, 2H), 3.68 (s, 3H)。

[0697] 中间体6.向中间体6A (32mg, 0.232mmol) 存于DCM (1.544ml) 中之冷却溶液 (0°C) 添加戴斯-马丁过碘烷 (29.5mg, 0.069mmol)。移除冰浴且在环境温度下将混合物搅拌1.5h。添加额外戴斯-马丁过碘烷 (29.5mg, 0.069mmol) 且将混合物搅拌30min。然后用10% NaHCO<sub>3</sub> (15mL) 骤冷反应物。用EtOAc (3×) 萃取混合物。用盐水洗涤合并之有机层并浓缩。藉由反相层析纯化残余物以获得中间体6 (14mg, 24%)。MS (ESI) m/z: 137.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.96 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.13 (dd, J=17.1, 10.5Hz, 1H), 6.54 (dd, J=16.9, 1.3Hz, 1H), 6.02 (dd, J=10.5, 1.4Hz, 1H), 4.13 (d, J=0.4Hz, 3H)。

[0698] 中间体7

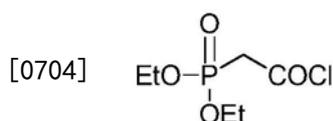
[0699] 1-(1-苄基-1H-咪唑-5-基)丙-2-烯-1-酮



[0701] 中间体7系根据中间体1A中所阐述之程序制备,藉由用1-苄基-1H-咪唑-5-甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛,然后根据中间体4中所阐述之程序进行氧化。MS (ESI) m/z: 213.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.00-7.84 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.96 (dd, J=16.9, 10.3Hz, 1H), 6.42 (dd, J=16.9, 1.5Hz, 1H), 5.82 (dd, J=10.5, 1.7Hz, 1H), 5.60 (s, 2H)。

[0702] 中间体8

[0703] (2-氯-2-侧氧基乙基)磷酸二乙基酯。

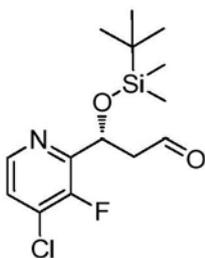


[0705] 向2-(二乙氧基磷酰基)乙酸 (0.1mL, 0.622mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中之溶液添加草酰二氯 (存于DCM中之2M) (0.622mL, 1.244mmol), 然后添加一滴DMF。在室温下将反应物搅拌2.5h并在真空中浓缩以产生黄色油状期望产物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 4.24 (dq, J=8.4, 7.1Hz, 4H), 3.55-3.47 (d, J=21.46Hz, 2H), 1.42-1.38 (t, J=7.4Hz, 6H)。

[0706] 中间体9

[0707] (R)-3-((第三丁基二甲基硅基)氧基)-3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丙醛

[0708]



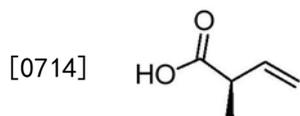
[0709] 中间体9A. (R)-1-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丁-3-烯-1-醇:将存于戊烷中之1M烯丙基双((1S,2R,3S,5S)-2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚-3-基)硼烷存于无水THF(10mL)中之溶液冷却至-78℃。经20min向该溶液逐滴添加存于10mL THF中之4-氯-3-氟甲基吡啶醛(0.5g,3.13mmol)。将所得溶液再搅拌1h。向混合物添加MeOH(1mL),然后添加氢氧化锂(0.300g,12.54mmol)、过氧化氢(0.384mL,12.54mmol)及10mL 1N NaOH。将反应混合物升温至室温且搅拌1h。用EtOAc稀释反应混合物,用盐水(2×20mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩并藉由硅胶层析纯化以提供中间体9A(0.54g,85%)。MS(ESI)m/z:202.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0710] 中间体9B. (R)-2-(1-((第三丁基二甲基硅基)氧基)丁-3-烯-1-基)-4-氯-3-氟吡啶:在室温下将中间体9A(0.52g,2.58mmol)、TBS-Cl(0.466g,3.09mmol)、咪唑(0.211g,3.09mmol)及DMAP(0.378g,3.09mmol)之溶液搅拌12h。将反应物于EtOAc(30mL)中稀释,用NaHCO<sub>3</sub>水溶液及盐水洗涤。在真空中浓缩有机溶液,产生油性残余物,藉由硅胶层析纯化该油性残余物以提供中间体9B(0.42g,52%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J=5.3Hz,1H),7.38-7.19(m,1H),5.77(ddt,J=17.2,10.1,7.2Hz,1H),5.16-4.95(m,3H),2.83-2.45(m,2H),0.94-0.78(m,9H),0.10-0.03(m,3H),-0.02--0.15(m,3H)。

[0711] 中间体9. (R)-3-((第三丁基二甲基硅基)氧基)-3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丙醛:向中间体9B(1.0g,3.17mmol)存于冰浴中之MeOH(20mL)及水(10mL)中之溶液逐滴添加存于水(1.739mL,0.222mmol)中之钨酸(4wt%),然后添加过碘酸钠(1.693g,7.91mmol)。添加后,在室温下将反应混合物搅拌2h。向反应混合物添加水且用EtOAc(2×)萃取所得溶液。经MgSO<sub>4</sub>干燥合并之有机层且然后浓缩以获得粗产物,使用硅胶层析纯化该粗产物。将期望流份汇集在一起且合并以获得中间体9(0.93g,92%)。MS(ESI)m/z:318.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>)δ9.79(s,1H),8.27-8.13(m,1H),7.28-7.20(m,1H),5.57-5.45(m,1H),3.04-2.79(m,2H),0.75(s,9H),0.00(s,3H),-0.14(s,3H)。

[0712] 中间体10

[0713] (R)-2-甲基丁-3-烯酸



[0714]

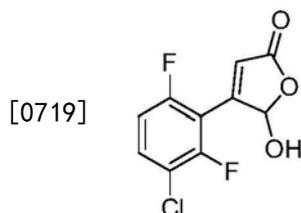
[0715] 中间体10A. (R)-4-苄基-3-((R)-2-甲基丁-3-烯酰基)噁唑啉-2-酮:在0℃下向2-甲基丁-3-烯酸(5.59g,55.9mmol)及N-甲基吗啉(6.14ml,55.9mmol)存于THF(62mL)中之溶液逐滴添加新戊酰氯(6.87ml,55.9mmol)。将反应混合物冷却至-78℃,且搅拌约2h。在单独烧瓶中:在-78℃下向(R)-4-苄基噁唑啉-2-酮(8.25g,46.6mmol)存于THF(126mL)中之溶液逐滴添加正丁基锂(存于己烷中之2.5M)(20.49mL,51.2mmol)。35min后,经由套管将此反应物转移至第一反应物中。在-78℃下将反应混合物搅拌2h,然后移除冷浴,且用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤

冷反应物。用水稀释反应物且用EtOAc (3×) 萃取。用盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并浓缩以获得黄色油状物 (15g)。藉由硅胶层析纯化以提供无色油状期望产物 (6.59g, 55%)。MS (ESI) m/z: 282.1 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.19 (m, 5H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.29 (dd, J=13.5, 3.3Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.5, 9.6Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.9Hz, 3H) ppm。亦获得白色固体状之另一非镜像异构体 (R) -4-苄基-3-((S)-2-甲基丁-3-烯酰基) 噁唑啉-2-酮 (4.6g, 38%)。MS (ESI) m/z: 260.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0716] 中间体10. (R) -2-甲基丁-3-烯酸: 在0°C下向中间体10A (6.05g, 23.33mmol) 存于THF (146mL) 中之无色澄清溶液逐滴添加过氧化氢 (9.53mL, 93mmol) (30%水溶液), 然后添加2N氢氧化锂 (23.33mL, 46.7mmol)。30min后, 用25mL饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>及25mL饱和NaHCO<sub>3</sub>骤冷反应物。然后浓缩反应物以移除THF。用水稀释残余物且用CHCl<sub>3</sub> (3×) 萃取。用浓HCl将水层酸化至pH约3且然后用EtOAc (3×) 萃取。合并EtOAc层, 用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩以提供无色油状期望产物 (2.15g, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.84 (br. s., 1H), 5.94 (ddd, J=17.4, 10.1, 7.4Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 1.31 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0717] 中间体11

[0718] 4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5-羟基-2,5-二氢呋喃-2酮



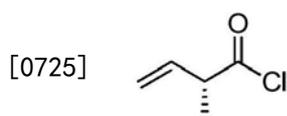
[0720] 中间体11A. 1-氯-3-乙烯基-2,4-二氟苯: 向甲基三苯基溴化磷 (6.68g, 18.69mmol) 存于二乙醚 (48.6mL) 中之冷却 (-20°C) 悬浮液逐滴添加nBuLi (6.80mL, 16.99mmol)。将所得黄色悬浮液升温至0°C且搅拌2h。在单独烧瓶中制备3-氯-2,6-二氟苯甲醛 (3.0g, 16.99mmol) 存于二乙醚 (20mL) 中之溶液并冷却至0°C。随后, 经由套管添加叶立德 (ylide) 溶液以获得稠悬浮液。在0°C下将悬浮液搅拌30min且然后将反应物升温至室温。22h后, 将反应物冷却至0°C且然后添加水。将反应物升温至室温且分离各层。使用二乙醚萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以获得重3.20g之橙棕色固体。藉由正相层析纯化以提供无色澄清液体状期望产物 (0.510g, 13%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (td, J=8.5, 5.5Hz, 1H), 6.84 (td, J=9.4, 1.8Hz, 1H), 6.69 (dd, J=18.0, 12.0Hz, 1H), 6.07 (d, J=17.9Hz, 1H), 5.65 (dd, J=12.1, 1.1Hz, 1H)。

[0721] 中间体11. 使用van Niel所阐述之修改程序 (J. Med. Chem., 2005, 48, 6004)。向四乙酸铅 (1.270g, 2.86mmol) 存于TFA (2.86mL) 中之无色澄清冷却 (-5°C) 溶液逐滴添加中间体11A (0.500g, 2.86mmol) 存于DCM (2.8mL) 中之无色澄清溶液。在添加期间, 使反应温度不大于2°C。添加后, 将所得淡黄色澄清溶液升温至室温。2h后, 逐滴添加水 (10mL) 以获得红棕色悬浮液。经由硅藻土过滤悬浮液, 用DCM溶析。分离滤液且用DCM (1×) 萃取水层。合并有机层并用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以获得淡黄色澄清油状2-(3-氯-2,6-二氟苯基) 乙醛 (0.639g)。此材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0722] 向吗啉 (0.262ml, 3.01mmol) 存于二恶烷 (1.8mL) 中之溶液添加6M HCl (0.487ml, 2.92mmol), 然后添加乙醛酸单水合物 (0.250g, 2.72mmol)。随后, 添加2-(3-氯-2,6-二氟苯基)乙醛 (0.546g, 2.87mmol) 存于二恶烷 (2.0mL) 中之溶液。将所得两相反应混合物升温至回流。2h后, 终止反应且冷却至室温。添加水且分离各层。使用EtOAc (1×) 萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以获得绿色油状物, 在高真空下固化该绿色油状物以获得重0.657g之绿色固体。随后, 添加1:1己烷/二乙醚 (2mL) 且实施超音波处理以获得悬浮液。藉由过滤收集固体并用1:1己烷/二乙醚冲洗, 空气干燥且在真空下干燥以获得灰白色固体状中间体11 (0.240g, 34%)。MS (ESI)  $m/z$ : 246.9 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (br. s., 1H), 7.86 (td, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.63 (br. s., 1H)。

[0723] 中间体12

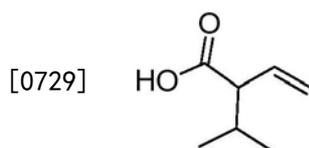
[0724] (R)-2-甲基丁-3-烯酰氯



[0726] 中间体12. 向 (R)-2-甲基丁-3-烯酸 (0.450g, 4.49mmol) 存于DCM中之冷却 (0°C) 溶液逐滴添加草酰氯 (0.393ml, 4.49mmol)。在0°C下将反应混合物搅拌30min且然后在室温下将其搅拌1.3h。直接使用所得 (R)-2-甲基丁-3-烯酰氯溶液。

[0727] 中间体13

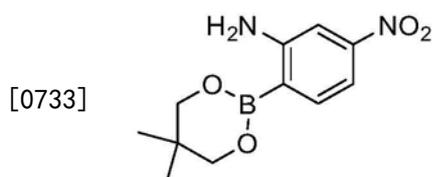
[0728] 2-异丙基丁-3-烯酸



[0730] 在-78°C下向二异丙基胺 (3.64ml, 25.6mmol) 存于THF (58.1ml) 中之溶液逐滴添加正丁基锂 (15.97ml, 25.6mmol)。在-78°C下将溶液搅拌30min, 然后逐滴添加丁-3-烯酸 (0.990ml, 11.62mmol)。30min后, 添加异丙基碘 (1.739ml, 17.42mmol) 且将反应物缓慢升温至室温过夜。藉由逐滴添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液来骤冷所得白色悬浮液。然后添加1N HCl直至混合物呈酸性。用EtOAc (3×) 萃取混合物。用盐水洗涤合并之有机层且然后浓缩。藉由正相层析 (藉由KMnO<sub>4</sub>染色可视化) 纯化以获得澄清油状中间体13 (1.09g, 73%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.98-5.65 (m, 1H), 5.33-5.05 (m, 2H), 2.73 (t, J=8.8Hz, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.09-0.74 (m, 6H)。

[0731] 中间体14

[0732] 2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己-2-基)-5-硝基-苯基胺

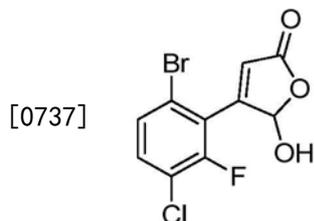


[0734] 向配备有回流冷凝器且含有2-溴-5-硝基苯胺 (10.0g, 46.1mmol)、双(新戊基乙二醇)二硼 (13.01g, 57.6mmol)、乙酸钾 (13.57g, 138mmol) 及PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物

(0.941g, 1.152mmol) 之经火焰干燥之烧瓶添加DMSO (132mL)。使用氩将所得深红棕色悬浮液脱气30min且然后将反应物升温至80℃。4h后, 终止反应并冷却至室温。将反应物缓慢倾倒入至剧烈搅拌之冰冷水 (300mL) 中以获得棕色悬浮液。搅拌10min后, 过滤悬浮液以收集固体。用水 (3×125mL) 冲洗固体, 空气干燥, 且然后在真空下干燥以获得棕色固体。藉由正相层析纯化以获得4.36g橙色固体状中间体14。MS (ESI) m/z: 183.1 (M-C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup>。

[0735] 中间体15

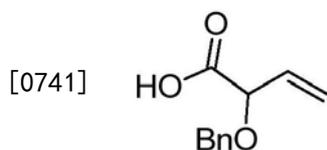
[0736] 4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-5-羟基呋喃-2(5H)-酮



[0738] 中间体15系根据中间体11中所阐述之程序制备, 藉由用6-溴-3-氯-2-氟苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。MS (ESI) m/z: 330.9 (M+2+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.46 (dd, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (d, J=0.8Hz, 1H), 4.03 (br. s., 1H)。

[0739] 中间体16

[0740] 2-(苄基氧基)丁-3-烯酸

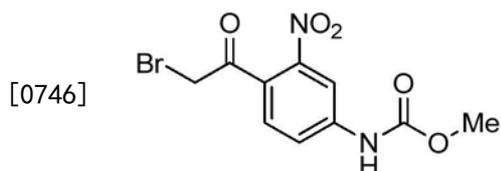


[0742] 中间体16A. 2-(苄基氧基)丁-3-烯酸甲基酯: 在瓶中合并2-羟基丁-3-烯酸甲基酯 (1g, 8.61mmol) 与CHCl<sub>3</sub> (10ml), 然后添加(溴甲基)苯 (1.536ml, 12.92mmol)。在Ar流下将氧化银(I) (5.99g, 25.8mmol) 逐份添加至瓶中。在室温下将反应混合物搅拌整个周末。经由硅藻土过滤反应混合物且用EtOAc冲洗, 然后浓缩。藉由硅胶层析(藉由KMnO<sub>4</sub>染色可视化) 纯化以获得无色油状中间体16A (0.9g, 50.7%产率)。MS (ESI) m/z: 229.1 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0743] 中间体16: 将中间体16A (0.9g, 4.36mmol) 存于THF (10ml) 及水 (5.00ml) 中之溶液冷却至0℃且用氢氧化锂 (2.400ml, 4.80mmol) 处理, 然后在0℃下搅拌1hr。LCMS显示已耗尽所有起始材料。将反应物保持在0℃下的同时, 用1N HCl (5mL) 酸化混合物, 然后浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以产生无色油状中间体16 (615mg, 73.3%产率)。MS (ESI) m/z: 215.1 (M+Na)<sup>+</sup>。

[0744] 中间体17

[0745] 4-(2-溴乙酰基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲基酯



[0747] 中间体17A. 4-碘-3-硝基苯基胺基甲酸甲基酯: 向4-碘-3-硝基苯胺 (8.46g, 32.0mmol) 存于DCM (320mL) 及吡啶 (2.85mL, 35.2mmol) 中之黄色冷却(0℃) 悬浮液逐滴添加

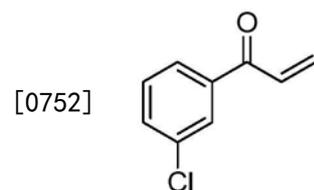
氯甲酸甲酯 (2.61mL, 33.6mmol)。反应混合物变成浅黄色溶液且持续搅拌1.5h。1.5h后,用DCM稀释反应混合物,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,然后用盐水洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并浓缩以获得残余物。然后将残余物溶解于DCM(约100mL)中,然后添加己烷(600mL)以获得黄色悬浮液。过滤上述悬浮液且用己烷冲洗过滤固体并经空气干燥以获得黄色固体状期望产物(10.3g, 100%)。MS (ESI) m/z: 321.3 (M-H)<sup>+</sup>。

[0748] 中间体17B.4-(1-乙氧基乙烯基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲基酯:在110°C下将中间体17A(1g, 3.11mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(1.574mL, 4.66mmol)及双(三苯基膦)氯化钼(II)(0.109g, 0.155mmol)存于甲苯(6.21mL)中之溶液加热2h。2h后,将反应物冷却至室温,经由0.45μGMF过滤器过滤并用EtOAc冲洗。将滤液浓缩至干燥且藉由硅胶层析纯化以获得棕色固体状17B(0.56g, 68%)。MS (ESI) m/z: 267.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0749] 中间体17.4-(2-溴乙酰基)-3-硝基苯基胺基甲酸甲基酯:(参考文献: J. Med. Chem, 45: 2127-2130 (2002))。向替代中间体17B(0.56g, 2.103mmol)存于THF(3.12mL)及水(1.091mL)中之溶液添加NBS(0.374g, 2.103mmol)。在室温下搅拌20min后,将反应混合物于EtOAc与盐水之间分配。用盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并浓缩以产生黄色油状期望产物(0.667g, 100%)。MS (ESI) m/z: 317.2 (M+H)<sup>+</sup>, 319.2 (M+2H)<sup>+</sup>。

[0750] 中间体18

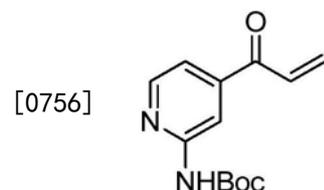
[0751] 1-(3-氯苯基)丙-2-烯-1-酮



[0753] 在0°C下向3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(100mg, 0.501mmol)存于四氢呋喃(2mL)中之溶液逐滴添加1M乙烯基镁化溴存于THF(0.601mL, 0.601mmol)中之溶液。1h后,添加额外格林纳试剂(0.2mL)。用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷澄清溶液且然后用EtOAc(2×)萃取反应物。用1N HCl酸化水层且用EtOAc(2×)萃取。合并有机层并浓缩。藉由硅胶层析纯化以获得澄清油状中间体18(23mg, 27.6%产率),该澄清油状中间体18因产物不稳定性而立即使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.91(t, J=1.8Hz, 1H), 7.84-7.77(m, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.45(dd, J=17.2, 1.5Hz, 1H), 5.98(dd, J=10.6, 1.5Hz, 1H)

[0754] 中间体19

[0755] (4-丙烯酰基吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁基酯



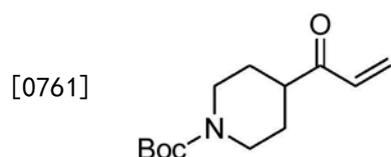
[0757] 中间体19A:(4-(甲氧基(甲基)胺甲酰基)吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁基酯。向2-(第三丁氧基羰基胺基)异烟酸(0.20g, 0.839mmol)、HOBT(0.039g, 0.252mmol)、EDC(0.193g, 1.007mmol)及N,N-二甲基羟基胺盐酸盐(0.082g, 0.839mmol)存于乙腈(8mL)中之悬浮液添加Et<sub>3</sub>N(0.351mL, 2.52mmol)。14hr后,添加额外EDC(0.130g, 0.839mmol)及Et<sub>3</sub>N

(0.351mL, 2.52mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜,然后用水及饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 骤冷。用EtOAc (2×) 萃取反应物。合并有机层并浓缩。藉由硅胶层析纯化以获得白色晶体状中间体19A (0.079g, 33.5%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 282.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.38 (dd,  $J=5.1, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 7.12 (dd,  $J=5.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[0758] 中间体19系使用与中间体18类似之程序来制备,藉由用中间体19A替代3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺。MS (ESI)  $m/z$ : 249.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.46-8.34 (m, 2H), 8.21-8.03 (m, 1H), 7.37 (dd,  $J=5.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (dd,  $J=17.3, 10.7\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (dd,  $J=17.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (dd,  $J=10.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 1.61-1.47 (m, 9H)。

[0759] 中间体20

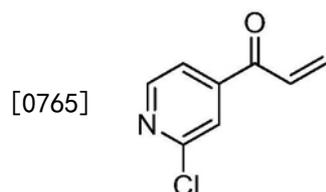
[0760] 4-丙烯酰基六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯



[0762] 中间体20系根据中间体4中所阐述之程序制备,藉由用4-甲酰基六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。粗产物未经进一步纯化即使用。

[0763] 中间体21

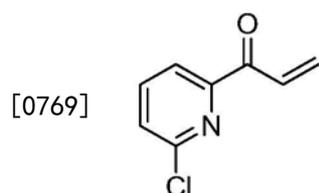
[0764] 1-(2-氯吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮



[0766] 中间体21.1-(2-氯吡啶-4-基)丙-2-烯-1-酮:此化合物系根据中间体4中所阐述之程序制备,藉由用2-氯异烟醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。MS (ESI)  $m/z$ : 167.9 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.58 (dd,  $J=5.1, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J=1.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (dd,  $J=5.1, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.55-6.40 (m, 1H), 6.10 (dd,  $J=10.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H)

[0767] 中间体22

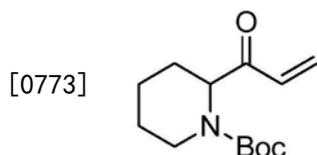
[0768] 1-(6-氯吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮



[0770] 中间体22.1-(6-氯吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮:此化合物系根据中间体4中所阐述之程序制备,藉由用6-氯吡啶-2-甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。MS (ESI)  $m/z$ : 168.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.06 (dd,  $J=7.6, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.52 (dd,  $J=7.9, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (dd,  $J=17.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (dd,  $J=10.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

[0771] 中间体23

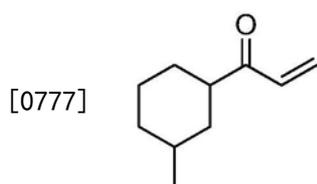
[0772] 2-丙烯酰基六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯



[0774] 中间体23.2-丙烯酰基六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯:此化合物系根据中间体4中所阐述之程序制备,藉由用1-boc-2-六氢吡啶甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。MS (ESI)  $m/z$ :140.1 (M+H-boc)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 6.56 (dd,  $J=17.3, 10.5$ Hz, 1H), 6.35 (dd,  $J=17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.73 (dd,  $J=10.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.05-4.61 (m, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 2.91 (t,  $J=12.0$ Hz, 1H), 2.17 (d,  $J=12.8$ Hz, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.54-1.20 (m, 10H)

[0775] 中间体24

[0776] 1-(3-甲基环己基)丙-2-烯-1-酮



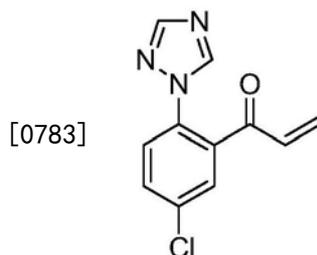
[0778] 中间体24A.3-甲基环己烷羰基氯:在0℃下向3-甲基环己烷甲酸(1g, 7.03mmol)存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中之溶液添加草酰氯(4.22mL, 8.44mmol),然后添加1滴DMF。30min后,将混合物升温至室温且在室温下持续搅拌1.5h。将反应物浓缩至干燥以提供黄色液体状粗甲基环己烷羰基氯(1.13g, 100%产率)。

[0779] 中间体24B.N-甲氧基-N,3-二甲基环己烷甲酰胺:在0℃下向3-甲基环己烷羰基氯(1.13g, 7.03mmol)及N,0-二甲基羟基胺盐酸盐(0.755g, 7.74mmol)存于CHCl<sub>3</sub>(70mL)中之溶液逐滴添加吡啶(1.252mL, 15.48mmol)。移除冰浴且将混合物升温至室温。1h后,将反应物蒸发至干燥,用醚与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)之1:1混合物稀释且然后用盐水洗涤。用醚与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>之1:1混合物将水层再洗涤一次。合并有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供未经进一步纯化即使用之淡黄色澄清油状粗N-甲氧基-N,3-二甲基环己烷甲酰胺(1.1g, 84%产率)。MS (ESI)  $m/z$ :186.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 3.74-3.65 (m, 3H), 3.20-3.14 (m, 3H), 2.71 (m., 1H), 1.85-1.12 (m, 10H), 0.94-0.88 (m, 3H)

[0780] 中间体24系使用与中间体18类似之程序来制备,藉由用中间体24B替代3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺。藉由硅胶层析纯化以获得澄清油状且呈顺式/反式异构体混合物形式之中间体24(363mg, 73.6%产率)。MS (ESI)  $m/z$ :153.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0781] 中间体25

[0782] 1-(5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)丙-2-烯-1-酮

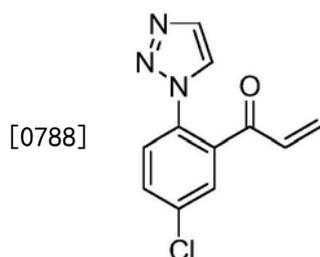


[0784] 中间体25A. 5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛: 盖住存于DMSO (15.78ml) 中之5-氯-2-氟苯甲醛 (1.29g, 7.89mmol)、4H-1,2,4-三唑 (0.574g, 7.89mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.83g, 8.68mmol) 且在45℃下加热4hr, 然后冷却至室温且在室温下搅拌整个周末。用EtOAc稀释反应混合物, 用水及盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。藉由硅胶层析纯化以获得白色固体状中间体25A (674mg, 41%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 208.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.5Hz, 1H)。

[0785] 中间体25. 中间体25系使用与中间体1类似之程序来制备, 只是用5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.32-8.27 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34-6.26 (m, 1H), 5.97-5.82 (m, 2H)。

[0786] 中间体26

[0787] 1-(5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)丙-2-烯-1-酮

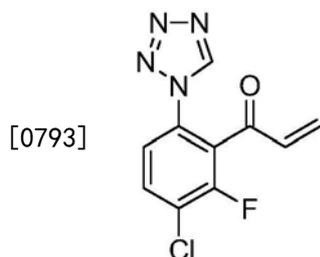


[0789] 中间体26A. 5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲醛: 在室温下将存于DMF中之5-氯-2-氟苯甲醛 (503mg, 3.08mmol)、1H-1,2,3-三唑 (213mg, 3.08mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2005mg, 6.15mmol) 搅拌过夜。过滤掉固体, 用EtOAc冲洗, 用水洗涤滤液, 且用1N HCl将第一水相中和至pH 5, 并用EtOAc反萃取, 用大量水及盐水洗涤合并之EtOAc相, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。藉由硅胶层析纯化以获得白色固体状中间体26A (124mg, 19%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 208.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0790] 中间体26. 中间体26系使用与中间体1类似之程序来制备, 只是用5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.6Hz, 1H)。

[0791] 中间体27

[0792] 1-(3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯基)丙-2-烯-1-酮

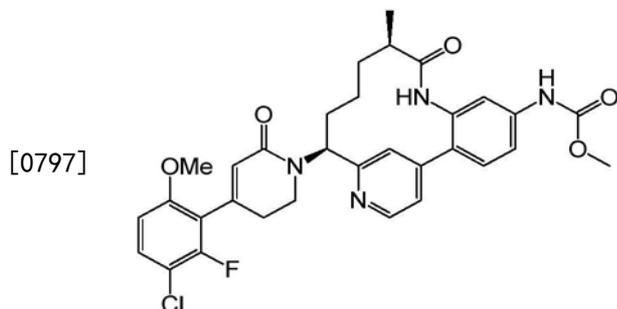


[0794] 中间体27系使用与中间体1类似之程序来制备, 只是用3-氯-2-氟-6-(1H-四唑-1-基)苯甲醛替代3-氯-2,6-二氟苯甲醛。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.74 (dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 6.54 (ddd, J=17.5, 10.5, 1.1Hz, 1H), 6.16

(d, J=10.7Hz, 1H), 6.09 (dd, J=17.6, 0.8Hz, 1H)。

[0795] 实例1

[0796] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-氟-6-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐。



[0798] 1A. (S,E)-N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺: Liu, G. 等, J.Org.Chem., 64:1278(1999)。向S-(-)-第三丁基-亚磺酰胺(0.856g, 7.06mmol)存于二氯甲烷(14.13mL)中之溶液依序添加硫酸铜(II)(2.481g, 15.54mmol)及4-氯甲基吡啶醛[1.0g, 7.06mmol, 根据Negi(Synthesis, 991(1996))所阐述之修改形式制备]。在室温下搅拌白色悬浮液。3h后, 经由CELITE®过滤棕色悬浮液, 用DCM溶析, 以获得棕色澄清滤液。浓缩以获得重1.85g之棕色油状物。藉由正相层析纯化以获得1.31g黄色澄清油状物1A。MS (ESI) m/z: 245.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0799] 1B. (S)-N-((S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺: 经30min向氯化铟(III)(13.56g, 61.3mmol)存于四氢呋喃(170mL)中之冷却(0°C-5°C)混合物逐滴添加烯丙基镁化溴(存于二乙醚中之1M)(62mL, 61.3mmol)。将反应物升温至室温。在室温下保持1h后, 添加1A(10g, 40.9mmol)存于乙醇(170mL)中之溶液。2-3h后, 在真空下在50°C-55°C下浓缩反应物。将粗材料于乙酸乙酯(200mL)与水(1×50mL)之间分配并分离各层。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。合并有机层且用盐水(1×100mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以获得黄色油状1B(13.5g, 106%)。MS (ESI) m/z: 287.2 (M+H)<sup>+</sup>。此材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0800] 1C. (S)-1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯: 将1B(75g, 261mmol)溶解于甲醇(1500mL)中。添加盐酸(6N)(750mL, 4.5mol)。在室温下将反应物搅拌2-3hr且然后浓缩。用水(2L)稀释残余物, 用乙酸乙酯(500mL)洗涤。用饱和碳酸钠溶液碱化水层, 萃取至乙酸乙酯(3×1L)中。用水(1×1L)及盐水(1×1L)洗涤合并之有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且在真空下在50°C-55°C下浓缩以获得粗产物(43g, 90%)。MS (ESI) m/z: 183.2 (M+H)<sup>+</sup>。将粗产物(42g, 230mmol)溶解于二氯甲烷(420mL)中, 添加Et<sub>3</sub>N(32.1mL, 230mmol), 然后逐滴添加BOC<sub>2</sub>O(53.4mL, 230mmol)。在室温下将反应物搅拌2-3hr。用过量DCM(1L)稀释反应物, 用水(1×500mL)及盐水(1×500mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并浓缩。然后使用硅胶层析纯化粗产物以获得淡黄色固体状1C(61g, 86%)。MS (ESI) m/z: 283.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0801] 1D. (S)-1-(4-(2-氨基-4-硝基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯: 向RBF添加1C(3.33g, 11.78mmol)、中间体14(5.89g, 23.55mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物(0.962g, 1.178mmol)及磷酸三钾(5.00g, 23.55mmol)。为RBF配备回流冷凝器, 然后使用

氩将该装置吹扫若干分钟。随后,添加经脱气DMSO(体积:58.9ml),然后添加经脱气水(1.061ml,58.9mmol)。将亮橙色悬浮液升温至90℃并保持6hr,然后冷却至室温并搅拌过夜。经由布赫纳漏斗(Buchner funnel)过滤反应物,用EtOAc冲洗以移除固体。然后将滤液于EtOAc与水之间分配以获得乳液。添加盐水破坏该乳液并分离各层。使用EtOAc(1×)萃取水层。用盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得重10.2g之稠黑色油状物。藉由管柱层析纯化以获得橙色泡沫状1D(2.90g,64%)。MS(ESI) 385.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0802] 1E. (S)-1-(4-(2,4-二氨基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯基氨基甲酸第三丁基酯:向1D(2.9g,7.54mmol)存于甲醇(75mL)中之橙色澄清溶液依序添加锌粉(4.93g,75mmol)及氯化铵(4.04g,75mmol)。将所得悬浮液剧烈搅拌4h。反应物为黄色滤液。浓缩滤液以获得黄黑色残余物。将残余物于EtOAc与0.25M HCl(50mL)之间分配并分离各层。用0.25M HCl(1×50mL)萃取有机层。用1.5M K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>碱化合并之水层且然后用EtOAc(3×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得棕色泡沫状1E(2.63g,98%)。MS(ESI) m/z: 355.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0803] 1F. {3-氨基-4-[2-((S)-1-第三丁氧基羰基氨基-丁-3-烯基)-吡啶-4-基]-苯基}-氨基甲酸甲基酯:经30min向1E(2.63g,7.42mmol)及吡啶(0.600ml,7.42mmol)存于二氯甲烷(74.2ml)中之棕色澄清冷却(-78℃)溶液逐滴添加氯甲酸甲酯(0.516ml,6.68mmol)。在-78℃下搅拌反应物。1.5h后,用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷反应物且将反应物升温至室温。用DCM及水稀释反应物并分离各层。用DCM(1×)萃取水层。用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于DCM(约10mL)中且然后添加己烷(约300mL)以获得底部具有棕色胶质黏性物质之棕色悬浮液。用超音波处理混合物以获得底部具有棕色物质之几乎澄清之溶液。倾析溶液且用己烷冲洗底部物质,干燥以获得微棕色泡沫状1F(2.7g,88%)。MS(ESI) m/z: 413.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0804] 1G. N-(4-{2-[(1S)-1-[(第三丁氧基)羰基]氨基]丁-3-烯-1-基}吡啶-4-基)-3-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰胺基]苯基)氨基甲酸甲基酯:在Ar下将存于EtOAc(40.0ml)中之中间体10(1.201g,12.00mmol)、1F(3.3g,8.00mmol)、吡啶(1.937ml,24.00mmol)冷却至-10℃,逐滴添加T3P(存于EtOAc中之50wt%) (9.52ml,16.00mmol)且在-10℃下搅拌,然后逐步升温至室温过夜。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液将反应混合物洗涤两次,用EtOAc反萃取合并之水层。用盐水洗涤合并之EtOAc相,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。然后使用硅胶层析纯化粗产物以获得白色固体状1G(4.06g,97%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.46(d,J=5.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.47(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.35(s,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),7.25(m,1H),5.87-5.73(m,2H),5.16-5.02(m,4H),4.79-4.71(m,1H),3.75(s,3H),3.14-3.05(m,1H),2.64-2.55(m,1H),2.52-2.43(m,1H),1.42(s,9H),1.16(d,J=6.9Hz,3H)。MS(ESI) m/z: 495.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0805] 1H. N-[(10R,11E,14S)-14-[(第三丁氧基)羰基]氨基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,11,15,17-七烯-5-基]氨基甲酸甲基酯:向RBF添加1G(0.5g,1.011mmol)、pTsOH单水合物(0.212g,1.112mmol)及二氯甲烷(84ml)。烧瓶配备有回流冷凝器且使用氩将黄色澄清溶液脱气30min。然后将反应物升温至回流并保持1h。然后向反应混合物逐滴添加Grubbs II(0.172g,0.202mmol)存于DCM(2mL)中之溶液。在回流下保持4h后,将反应物冷却至室温,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干

燥,过滤并浓缩以获得棕色固体。然后使用硅胶层析纯化粗产物以获得黄色固体状1H (0.336g, 71.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.24 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.60 (dd, J=11.3, 3.6Hz, 1H), 4.39 (dd, J=15.1, 9.6Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.30 (br. s., 1H), 1.04 (d, J=6.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 467.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0806] 1I.N-[(10R,14S)-14-[(第三丁氧基)羰基]胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:将1H溶解于200ml MeOH中,抽真空且再填充Ar,添加Pd/C(10wt%) (0.684g,0.643mmol),抽真空并再填充Ar,然后3次抽真空并再填充H<sub>2</sub>,在室温下在55psi H<sub>2</sub>下搅拌16hr。在N<sub>2</sub>下经由硅藻土垫过滤反应混合物除去固体,用大量MeOH洗涤,在N<sub>2</sub>下经由6×whatman autovial及6×target2耐伦(nylon)0.2μM注射过滤器进一步过滤所得深色滤液以产生无色澄清溶液,在真空下浓缩该无色澄清溶液以提供白色固体状1I(3g,6.4mmol,100%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.87 (s,1H),9.65 (s,1H),8.54 (d,J=5.0Hz,1H),7.50-7.43 (m,2H),7.40 (s,1H),7.33 (s,1H),7.23 (dd,J=5.0,1.7Hz,1H),7.03 (d,J=7.4Hz,1H),4.65-4.55 (m,1H),3.69 (s,3H),2.60 (br. s.,1H),1.84-1.55 (m,3H),1.34 (s,9H),1.21-1.06 (m,2H),0.79 (d,J=7.2Hz,3H),0.11 (d,J=12.1Hz,1H)。MS (ESI) m/z: 469.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0807] 1J.N-[(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐:向存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中之1I(3g,6.40mmol)添加TFA(14.80mL,192mmol)。4hr后,在真空下浓缩反应混合物以提供黄色固体状1J(3.8g,6.4mmol)。MS (ESI) m/z: 369.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0808] 1J.(替代,2HCl):N-[(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,2HCl盐:向含有1I(0.880g,1.878mmol)之烧瓶添加存于二恶烷中之4.0M HCl(21.13ml,85mmol)。用超音波处理所得悬浮液以获得黄色澄清溶液。5min至10min后,形成沉淀。1h后,终止反应且藉由过滤收集沉淀。用二恶烷冲洗固体且空气干燥以获得黄色吸湿固体。将固体溶解于甲醇中,浓缩,且冻干以获得黄色固体状1J(替代,2HCl)(0.7171g,87%)。MS (ESI) m/z: 369.3 (M+H)<sup>+</sup>。

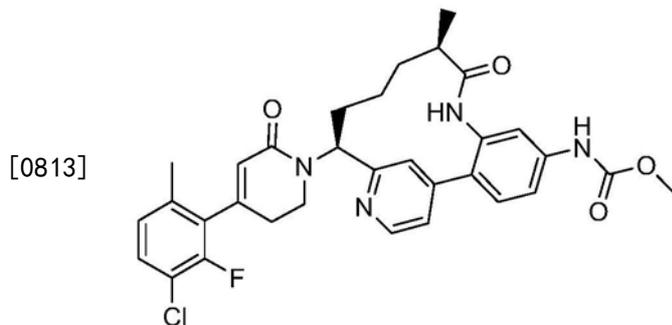
[0809] 1K.N-[(10R,14S)-14-{N-[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:向存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5ml)中之1J(75mg,0.12mmol)添加DIEA(0.12ml,0.69mmol),充分超音波处理。在室温下将反应物再搅拌30min,添加中间体3(24mg,0.12mmol),在室温下搅拌。3hr后,在N<sub>2</sub>下将反应混合物冷却至0℃,添加中间体8(62mg,0.29mmol)。15min后,添加浓NH<sub>4</sub>Cl水溶液来骤冷反应物。分离DCM相且用100ml×10NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,然后用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,在真空下浓缩以产生淡黄色固体粗产物。藉由硅胶层析纯化残余物以产生灰白色固体状1K(65mg,0.085mmol,74%)。MS (ESI) m/z: 761.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0810] 实例1.N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-氟-6-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐:在N<sub>2</sub>下将存于MeOH(1.7ml)中之1K(65mg,

0.085mmol) 冷却至0°C。逐滴添加甲醇钠(存于MeOH中之25wt%) (55mg, 0.26mmol)。10min后,在0°C下用HCl(存于水中之1N) (0.27ml, 0.34mmol) 骤冷反应混合物,然后在真空下浓缩来移除MeOH以产生白色浆液溶液,向该白色浆液溶液添加DCM。分配混合物。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液进一步洗涤DCM相,然后用盐水洗涤;分离DCM相。在真空下浓缩至较小体积,过滤且藉由制备型HPLC纯化白色固体,提供呈米黄色固体产物形式之实例1 (24mg, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.68 (s, 1H), 8.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.43 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.90 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.37 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.63 (m, J=6.1Hz, 1H), 1.26-1.40 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.88-1.02 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 607.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0811] 实例2

[0812] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2-氟-6-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[0814] 2A:N-[(10R, 14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯: 2A系使用与实例1类似之程序来制备, 只是用中间体2替代中间体1。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) δ8.56-8.68 (m, 1H), 7.34-7.67 (m, 8H), 5.92 (br. s., 1H), 5.57-5.71 (m, 1H), 3.89-4.01 (m, 1H), 3.71-3.84 (m, 4H), 2.51-2.68 (m, 3H), 2.10-2.29 (m, 1H), 1.80-2.01 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.86-0.94 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: 657.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=8.1min。

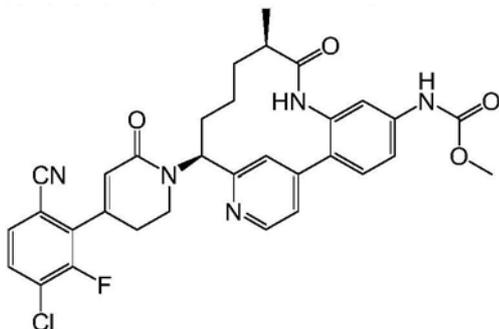
[0815] 实例2: 向微波管中添加存于THF (290μl) 及水 (14.52μl) 中之2A (10mg, 0.015mmol)、三氟甲基硼酸钾 (1.859mg, 0.015mmol) 及碳酸铯 (14.90mg, 0.046mmol)。使Ar鼓泡通过反应混合物若干分钟并添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物 (1.245mg, 1.525μmol)。密封且在90°C下加热5hr, 然后在室温下保持整个周末。为驱动反应完成, 添加更多THF、三氟甲基硼酸钾及Pd触媒, 脱气并密封且在90°C下加热过夜。用DCM稀释, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。再溶解于MeOH中, 添加1滴TFA及DMF以确保产物完全溶解。藉由反相HPLC纯化以提供灰白色固体状实例2 (7.4mg, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) δ8.76 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.40 (dd, J=12.5, 4.7Hz, 1H), 3.71-3.83 (m, 5H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.22-2.37 (m, 4H), 2.04-2.15 (m,

1H), 1.86-1.98 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.25-1.40 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.91-1.02 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 591.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.6min, 纯度=99%。

[0816] 实例3

[0817] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[0818]

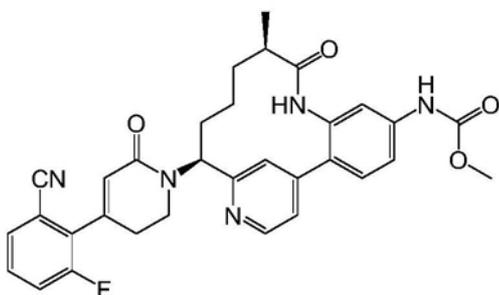


[0819] 向含有实例2A(10mg, 0.015mmol)之微波管添加二氰基锌(3.58mg, 0.030mmol)、锌(0.299mg, 4.57μmol)及DMF(1mL)。用Ar在混合物中鼓泡若干分钟且添加双(三-第三丁基磷)钯(0)(0.779mg, 1.525μmol)。将反应物密封且在80°C下在油浴中加热过夜。将反应物冷却至室温且用EtOAc稀释。用饱和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O、盐水洗涤混合物, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例3(4mg, 31%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.64-7.75 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.42 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.72-3.88 (m, 5H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.28-1.37 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.94-1.02 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 602.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.9min, 纯度=88%。

[0820] 实例4

[0821] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氰基-6-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[0822]

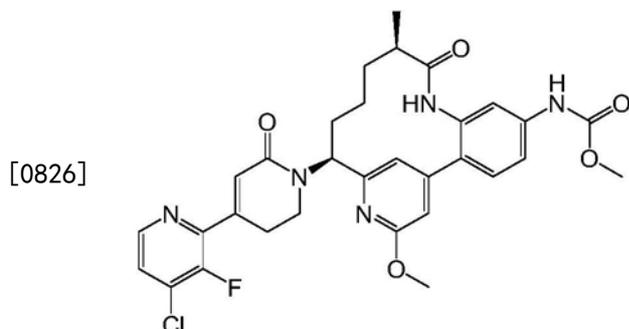


[0823] 实例4系作为副产物而获得, 同时将实例2A转化成实例3。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.74 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.50-7.70 (m, 5H), 6.15 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.5, 4.5Hz, 1H), 3.73-3.90 (m, 5H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.91-1.03 (m, 1H)。MS

(ESI)  $m/z$ : 568.3 (M+H)<sup>+</sup>. 分析型HPLC (方法A): RT=6.3min。

[0824] 实例5

[0825] N-[(10R,14S)-14-[4-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐。



[0827] 5A. 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-3-硝基苯甲酸甲基酯: 向4-甲酰基-3-硝基苯甲酸甲基酯(9.0g, 43.0mmol) 存于甲苯(150mL)中之溶液添加乙二醇(7.20mL, 129mmol), 然后添加p-TsOH(0.409g, 2.152mmol), 且在回流温度下将反应混合物加热4h, 同时使用Dean-Stark捕集器共沸移除H<sub>2</sub>O。然后冷却反应混合物且用DCM稀释。然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤DCM层。经MgSO<sub>4</sub>干燥有机层, 过滤并浓缩以产生残余物。将残余物溶解于最小量之DCM中且藉由硅胶层析纯化以产生白色固体状5A(8.53g, 78%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.39(s, 1H), 8.27(d, J=8.2Hz, 1H), 7.90(d, J=8.2Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 4.00(dt, J=3.8, 1.9Hz, 2H), 3.94(dt, J=3.8, 1.9Hz, 2H), 3.91(s, 3H) ppm。

[0828] 5B. 4-(1,3-二氧戊环-2-基)-3-硝基苯甲酸: 将氢氧化锂单水合物(5.67g, 135mmol) 添加至5A(11.4g, 45.0mmol) 存于THF(120mL)、MeOH(120mL)及H<sub>2</sub>O(40.0mL)中之溶液中。然后将上述混合物于50°C下加热1h。1h后, 将加热降低至室温且持续搅拌过夜。然后向反应混合物中添加H<sub>2</sub>O(50mL)且浓缩有机物。用1.0N HCl溶液酸化剩余水层以使固体沉淀析出。藉由过滤收集固体, 用H<sub>2</sub>O洗涤且在真空下干燥过夜以获得5B。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.68(br. s., 1H), 8.36(d, J=1.5Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.88(d, J=8.1Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 4.05-3.89(m, 4H) ppm。

[0829] 5C. (4-(1,3-二氧戊环-2-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯: 在-5°C下向5B(6.77g, 28.3mmol) 存于THF(100mL)中之溶液逐滴添加存于THF(25mL)中之TEA(7.89mL, 56.6mmol)。将温度维持在-5°C下, 且经10分钟逐滴添加氯甲酸乙酯(3.25mL, 34.0mmol) 存于THF(30mL)中之溶液。再搅拌30分钟后, 逐滴添加迭氮化钠(3.68g, 56.6mmol) 存于H<sub>2</sub>O(12.5mL)中之冷溶液。再搅拌1小时后, 在真空中(未加热)浓缩反应混合物。将油性残余物溶解于Et<sub>2</sub>O(100mL)中, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤, 且经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩(未加热)以获得酰迭氮。将此材料溶解于甲苯(100mL)中且加热至110°C。1h后, 将温度降至80°C, 添加MeOH(60mL), 并持续加热过夜。浓缩反应混合物且藉由硅胶层析纯化以产生琥珀色固体状7C(5.01g, 66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.21(s, 1H), 8.10(d, J=1.6Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 2H), 6.22(s, 1H), 3.95-3.90(m, 4H), 3.69(s, 3H)。

[0830] 5D. (4-甲酰基-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯: 将5C(5.00g, 18.64mmol) 添加至TFA(27mL)与H<sub>2</sub>O(3mL)之溶液中且在室温下搅拌3h。3h后, 浓缩反应混合物且将残余物在H<sub>2</sub>O与

EtOAc之间分配。然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层,随后用盐水洗涤。然后经硫酸钠干燥有机层,过滤并浓缩以获得浅黄色固体状5D(3.83g,92%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.59(s,1H),10.09(s,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.86-7.81(m,1H),3.74(s,3H) ppm。

[0831] 5E. (S)-1-(二甲氧基磷酰基)-2-侧氧基己-5-烯-3-基胺基甲酸第三丁基酯:在-78℃下向甲基膦酸二甲基酯(13.98mL,131mmol)存于THF(87mL)中之溶液缓慢添加正丁基锂(82mL,131mmol)。完成添加后,将反应混合物搅拌40min且然后缓慢添加(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸甲基酯(6.0g,26.2mmol)存于THF(30mL)中之溶液。在-78℃下再持续搅拌40min。然后藉由添加H<sub>2</sub>O(2.357mL,131mmol)来骤冷反应混合物。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物并分离各层。用1M HCl、饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、然后用盐水洗涤有机层。然后经MgSO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并浓缩以获得澄清油状物。使用硅胶层析纯化粗产物以获得无色油状5E(7.46g,89%)。MS(ESI) m/z:343.9(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 5.63-5.76(1H,m),5.08-5.17(2H,m),4.33-4.43(1H,m),3.80(3H,d,J=2.20Hz),3.77(3H,d,J=2.20Hz),3.28-3.37(1H,m),3.05-3.16(1H,m),2.58-2.69(1H,m),2.42(1H,dt,J=14.58,7.29Hz),1.43(9H,s)。

[0832] 5F. (4-((1E,4S)-4-((第三丁氧基羰基)胺基)-3-侧氧基庚-1,6-二烯-1-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯:在0℃下在氮下向5E(4.47g,13.92mmol)及5D(2.6g,11.60mmol)存于THF(无水)(115mL)及EtOH(绝对)(1.148mL)中之剧烈搅拌溶液逐份添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(无水)(2.56g,18.56mmol)。将反应混合物升至室温且然后在55℃下加热混合物。然后藉助EtOAc过滤反应混合物且滤液蒸发成残余物,将该残余物溶解于少量二氯甲烷中并藉由正相层析纯化以获得黄色固体状5F(4.38g,90%)。MS(ESI) m/z:420.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.36(s,1H),8.22(d,J=2.2Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.83-7.73(m,2H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),7.02(d,J=15.9Hz,1H),5.77(ddt,J=17.0,10.2,6.7Hz,1H),5.16-5.01(m,2H),4.32(td,J=8.5,4.9Hz,1H),3.71(s,3H),2.34-2.23(m,1H),1.36(s,9H) ppm。

[0833] 5G. (4-(6-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-4-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯:向5F(3.0g,7.15mmol)及1-(2-乙氧基-2-侧氧基乙基)溴化吡啶鎓盐(1.189g,7.15mmol)存于EtOH(130mL)中之溶液逐份添加乙酸铵(11.03g,143mmol)。15min后,在75℃下搅拌混合物。然后浓缩反应混合物且溶解于EtOAc中。然后用1.0N HCl、H<sub>2</sub>O、饱和碳酸氢钠溶液及最后藉由盐水洗涤有机层。经硫酸钠干燥有机相,过滤并浓缩以产生残余物,藉由正相层析纯化该残余物以分离出棕色固体状5G(2.2g,67%)。MS(ESI) m/z:459.3(M+H)<sup>+</sup>。使用对掌性AD-H 21×250mm对外消旋物进行对掌性分离,以70mL/min之流速且在40℃150巴下用35%(50/50EtOH、i-PrOH及0.1%DEA)与65%CO<sub>2</sub>之混合物溶析以获得镜像异构体5G1(峰1)及镜像异构体5G2(峰2)。

[0834] 5H. N-(4-{2-[(1S)-1-[(第三丁氧基)羰基]胺基]丁-3-烯-1-基}-6-甲氧基吡啶-4-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯:在氩气氛下向5G2(3.0g,6.54mmol)存于氯仿(131mL)中之搅拌溶液分别添加碳酸银(I)(50%存于Celite®上)(3.61g,6.54mmol)及碘甲烷(1.22mL,19.63mmol)。在65℃下加热反应混合物。搅拌14小时后,过滤反应物,浓缩,且藉由正相层析纯化以获得黄褐色固体状5H(2.69g,87%)。MS(ESI) m/z:473(M+H)<sup>+</sup>。

[0835] 5I.N-(3-胺基-4-{2-[(1S)-1-[(第三丁氧基)羰基]胺基]丁-3-烯-1-基}-6-甲氧基-吡啶-4-基}苯基)胺基甲酸甲基酯:用锌粉(3.86g,59.0mmol)及氯化铵(0.632g,11.81mmol)处理存于MeOH(60ml)中之5H(2.69g,5.69mmol)且在65℃下加热过夜。经由Celite®塞热过滤悬浮液并浓缩。将此残余物再溶解于EtOAc(含有10%MeOH)中,用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以获得5I。MS(ESI)m/z:443(M+H)<sup>+</sup>。

[0836] 5J.N-(4-{2-[(1S)-1-[(第三丁氧基)羰基]胺基]丁-3-烯-1-基}-6-甲氧基吡啶-4-基}-3-(2-甲基丁-3-烯酰胺基)苯基)胺基甲酸甲基酯:在-10℃下在氩下将DIPEA(3.02mL,17.29mmol)添加至2-甲基丁-3-烯酸(0.865g,8.64mmol)及7I(2.55g,5.76mmol)存于EtOAc(57.6ml)中之溶液中。随后,逐滴添加1-丙烷膦酸环状酸酐(6.79ml,11.53mmol;存于EtOAc中之50%溶液)且在设定条件下将反应物搅拌1h并然后升温至室温。48小时后,用EtOAc稀释反应物,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以获得白色固体状5J(2.52g,83%)。MS(ESI)m/z:525.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0837] 5K2.呈混合物形式之N-[(10R,11Z,14S)-17-甲氧基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯与N-[(10R,11E,14S)-17-甲氧基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:将5J(0.500g,0.953mmol)及Ts-OH(0.199g,1.048mmol)存于DCM(112ml)中之溶液加热0.5h。将溶液冷却至室温且用氩鼓泡0.5h。向该溶液添加三环己基膦[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-亚基][亚苄基]二氯化钨(IV)(0.243g,0.286mmol)且用氩在所得溶液中再鼓泡0.5h,然后在45℃下加热12小时。将反应混合物冷却至环境温度,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,且用DCM(30mL×2)进一步萃取水层。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并之有机萃取物,浓缩,并藉由反相HPLC纯化以获得非镜像异构混合物峰1(次要,早期溶析)及峰2(主要,后期溶析)。将峰2悬浮于碳酸氢钠水溶液中且用EtOAc萃取若干次,用盐水洗涤合并之有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以获得5K2(68mg,29%)。MS(ESI)m/z:497.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0838] 5L.N-[(10R,14S)-17-甲氧基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:将氧化铂(IV)(3.11mg,0.014mmol)添加至5K2(0.068g,0.137mmol)存于EtOH(10mL)中之脱气溶液且使其经历氢气氛(55psi)。16小时后,经由硅藻土塞过滤悬浮液并浓缩。此中间体未经进一步纯化即用于下一反应中。MS(ESI)m/z:499.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0839] 5M.5M系以与实例1J类似之方式来制备,藉由用5L替代1I。

[0840] 5N.N-[(10R,14S)-14-{[(3R)-3-[(第三丁基二甲基硅基)氧基]-3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丙基]胺基}-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在氮下向中间体9(32.5mg,0.102mmol)及5M(52.4mg,0.102mmol)存于无水DCE(4mL)中之混合物添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(43.3mg,0.204mmol)且在环境温度下将混合物搅拌过夜。用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释反应混合物且用EtOAc(3×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发以获得棕色固体状5N(68mg,95%)。MS(ESI)m/z:700.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0841] 5O.N-[(10R,14S)-14-{N-[(3R)-3-[(第三丁基二甲基硅基)氧基]-3-(4-氯-3-氟

吡啶-2-基)丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在氮下在0°C下向存于无水DCM(2mL)中之5N(34.2mg,0.049mmol)及DIPEA(0.017mL,0.098mmol)添加(2-氯-2-侧氧基乙基)膦酸二乙基酯(15.72mg,0.073mmol)存于无水DCM(0.5mL)中之溶液。在0°C下将混合物搅拌30min,然后在环境温度下过夜。用MeOH(1mL)骤冷反应物并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以获得固体状50(29mg,67%)。MS(ESI)m/z:878.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0842] 5P.N-[(10R,14S)-14-{N-[3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在氮下向50(29mg,0.033mmol)存于无水THF(2mL)中之混合物添加TBAF(存于THF中之1M)(0.042mL,0.042mmol)。在环境温度下将反应物搅拌1h。用水稀释反应混合物且用EtOAc(3×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并蒸发以获得5P(16mg,62%)。MS(ESI)m/z:764.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0843] 5Q.N-[(10R,14S)-14-{N-[3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:向5P(15.5mg,0.020mmol)存于无水DCM(4mL)中之溶液添加戴斯-马丁过碘烷(11.18mg,0.026mmol)。在环境温度下将混合物搅拌1h。用水稀释反应混合物且用DCM(3×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发以获得5Q(15mg,99%)。MS(ESI)m/z:762.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0844] 实例5.实例5系使用与实例1类似之程序来制备,只是用5Q替代1K。<sup>1</sup>HNMR(500MHz,CDC1<sub>3</sub>) δ8.42(d,J=5.2Hz,1H),7.60(t,J=5.2Hz,1H),7.50-7.44(m,3H),7.16(d,J=1.1Hz,1H),6.79(d,J=1.1Hz,1H),6.67(d,J=0.8Hz,1H),5.68(dd,J=12.4,5.0Hz,1H),4.36(br.s.,1H),3.98(s,3H),3.91-3.84(m,1H),3.78(s,3H),3.09-2.94(m,2H),2.69(dd,J=6.1,3.3Hz,1H),2.27-2.17(m,1H),2.05-1.97(m,1H),1.82-1.72(m,1H),1.59-1.39(m,2H),1.01(d,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:607.9(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=9.5min,纯度=92%。

[0845] 5M.5M系以与实例1J类似之方式来制备,藉由用5L替代1I。

[0846] 5N.N-[(10R,14S)-14-{[(3R)-3-[(第三丁基二甲基硅基)氧基]-3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丙基]胺基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在氮下向中间体9(32.5mg,0.102mmol)及5M(52.4mg,0.102mmol)存于无水DCE(4mL)中之混合物添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(43.3mg,0.204mmol)且在环境温度下将混合物搅拌过夜。用饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释反应混合物且用EtOAc(3×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发以获得棕色固体状5N(68mg,95%)。MS(ESI)m/z:700.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0847] 5O.N-[(10R,14S)-14-{N-[3-[(第三丁基二甲基硅基)氧基]-3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在氮下在0°C下向存于无水DCM(2mL)中之5N(34.2mg,0.049mmol)及DIPEA(0.017mL,

0.098mmol) 添加 (2-氯-2-侧氧基乙基) 膦酸二乙基酯 (15.72mg, 0.073mmol) 存于无水DCM (0.5mL) 中之溶液。在0℃下将混合物搅拌30min, 然后在环境温度下过夜。用MeOH (1mL) 骤冷反应物并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以获得固体状50 (29mg, 67%)。MS (ESI) m/z: 878.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0848] 5P. N-[(10R, 14S)-14-{N-[3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-羟基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2, 4, 6, 15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯: 在氮下向50 (29mg, 0.033mmol) 存于无水THF (2mL) 中之混合物添加TBAF (存于THF中之1M) (0.042mL, 0.042mmol)。在环境温度下将反应物搅拌1h。用水稀释反应混合物且用EtOAc (3×) 萃取。用盐水洗涤合并之有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并蒸发以获得5P (16mg, 62%)。MS (ESI) m/z: 764.0 (M+H)<sup>+</sup>。

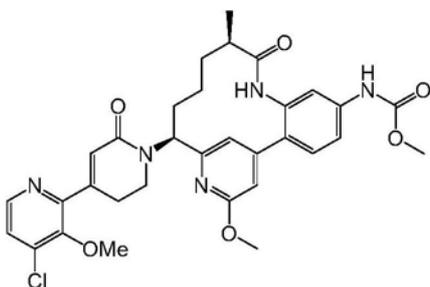
[0849] 5Q. N-[(10R, 14S)-14-{N-[3-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2, 4, 6, 15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯: 向5P (15.5mg, 0.020mmol) 存于无水DCM (4mL) 中之溶液添加戴斯-马丁过碘烷 (11.18mg, 0.026mmol)。在环境温度下将混合物搅拌1h。用水稀释反应混合物且用DCM (3×) 萃取。用盐水洗涤合并之有机层, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并蒸发以获得5Q (15mg, 99%)。MS (ESI) m/z: 762.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0850] 实例5. 实例5系使用与实例1类似之程序来制备, 只是用5Q替代1K。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.60 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.67 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.68 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.69 (dd, J=6.1, 3.3Hz, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 607.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.5min, 纯度=92%。

[0851] 实例6

[0852] N-[(10R, 14S)-14-[4-(4-氯-3-甲氧基吡啶-2-基)-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2, 4, 6, 15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐。

[0853]

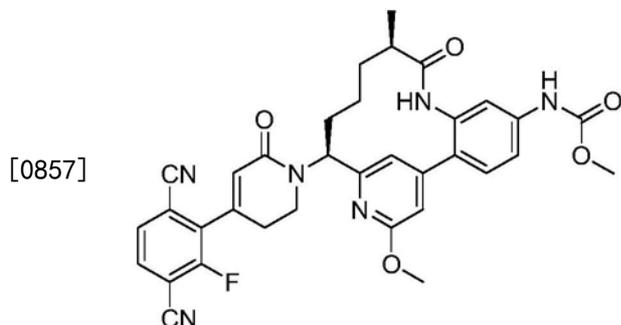


[0854] 实例6系以副产物形式获得同时将5Q转化成实例5。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.32 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.14 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.72 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 4.40 (br. s., 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.58-1.25 (m, 3H), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/

z:620.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=9.1min,纯度=95%。

[0855] 实例7

[0856] N-[(10R,14S)-14-[4-(3,6-二氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

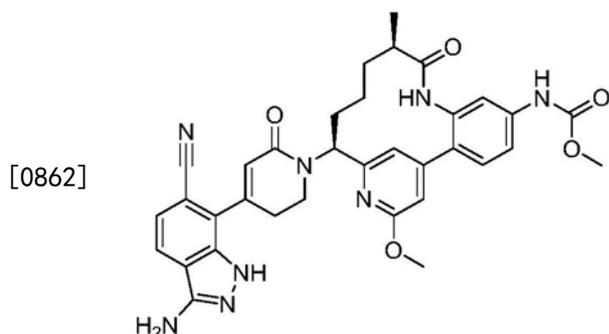


[0858] 7A.N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:7A系使用与实例1类似之程序来制备,只是在步骤1K中用中间体2替代中间体1且用5M替代1J。MS (ESI)m/z:685.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0859] 实例7系使用与实例3类似之程序以副产物形式分离,只是用7A替代2A化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.33 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.60 (dd, J=12.8, 5.2Hz, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.80-2.51 (m, 3H), 2.08 (br. s., 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.39 (d, J=13.1Hz, 1H), 1.31 (d, J=12.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.63 (br. s., 1H)。MS (ESI)m/z:623.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=8.9min,纯度>95%。

[0860] 实例8

[0861] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氨基-6-氰基-1H-吡唑-7-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

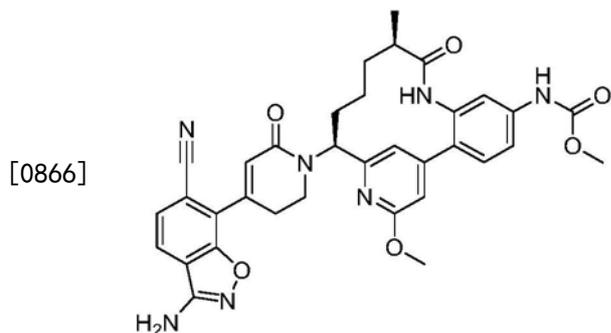


[0863] 向微波瓶中装填实例7 (2.4mg, 3.85μmol)、n-BuOH (1mL) 及最后胍单水合物 (100μL, 2.056mmol)。用隔膜密封瓶且于115℃下加热4h。藉由反相HPLC纯化反应混合物以获得浅黄色固体状实例8 (0.99mg, 31.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.47 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.14 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.77 (dd, J=12.7, 5.0Hz, 1H), 4.53 (br. s., 1H), 4.05-3.98 (m,

1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.69 (d, J=3.9Hz, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.79 (t, J=12.2Hz, 1H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.01 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 635.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.4min, 纯度=92%。

[0864] 实例9

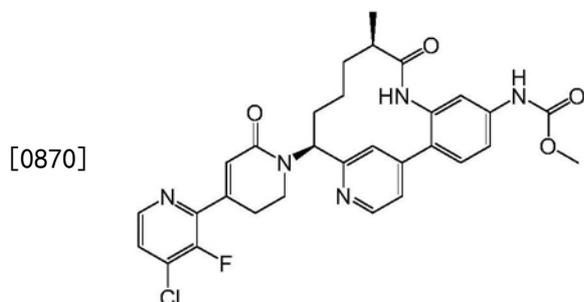
[0865] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氨基-6-氰基-1,2-苯并噁唑-7-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[0867] 向N-羟基乙酰胺 (4.85mg, 0.065mmol) 存于DMF (1mL) 中之溶液添加水 (0.2mL)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.85mg, 0.129mmol) 且在室温下将反应物搅拌15min。将此溶液添加至固体实例7 (13.4mg, 0.022mmol) 中且在室温下将反应混合物搅拌过夜。藉由反相HPLC纯化反应混合物以获得无色固体状实例9 (1.97mg, 12.21%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.77 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.42-6.39 (m, 1H), 5.73 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 4.01-3.93 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.96 (dt, J=17.2, 5.8Hz, 1H), 2.69 (br. s, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 636.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.8min。

[0868] 实例10

[0869] N-[(10R,14S)-14-[4-(4-氯-3-氟吡啶-2-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐。

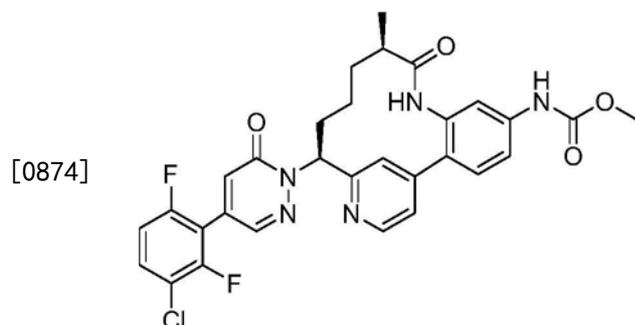


[0871] 实例10系使用与实例5类似之程序来制备, 只是用1J替代5M。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.76 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.90 (dd, J=6.1, 1.9Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 6.63 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.38 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.11-2.96 (m,

2H), 2.65 (td, J=7.2, 2.2Hz, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.92 (qd, J=8.9, 5.5Hz, 1H), 1.69-1.57 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.98 (d, J=7.4Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 577.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=4.0min, 纯度=99%。

[0872] 实例11

[0873] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[0875] 11A.N-[(10R,14S)-14-胺基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:将化合物1J(替代,2HCl)(0.100g,0.227mmol)溶解于甲醇(1mL)中以获得淡绿色澄清溶液。将溶液添加至预冲洗的Agilent StratoSpheres SPE PL-HCO<sub>3</sub>MP树脂柱中。重力过滤,用甲醇溶析,获得微粉色澄清滤液。浓缩以提供粉色固体状11A(0.080g,84%)。

[0876] 11B.N-[(10R,14S)-14-({[(第三丁氧基)羰基]胺基}胺基)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:使用由Vidal阐述之修改程序(Chem.Eur.J.,1997,3(10),1691)。向11A(0.060g,0.163mmol)存于二氯甲烷(1.30mL)中之粉色冷却(0℃)悬浮液逐滴添加3-(4-氰基苯基)-1,2-氧氮丙啶-2-甲酸第三丁基酯(0.050g,0.204mmol)存于二氯甲烷(0.651mL)中之无色澄清溶液。将所得悬浮液升温至室温并搅拌过夜。24h后,将大部分固体溶解于溶液中且溶液已变成黄色。浓缩反应物。藉由正相层析纯化以获得淡黄色固体状11B(0.033g,42%)。MS (ESI) m/z: 484.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.58 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.35 (dd, J=5.0, 1.7Hz, 1H), 4.29 (dd, J=8.5, 5.2Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.57-2.48 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.23-1.11 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.79-0.65 (m, 1H)。

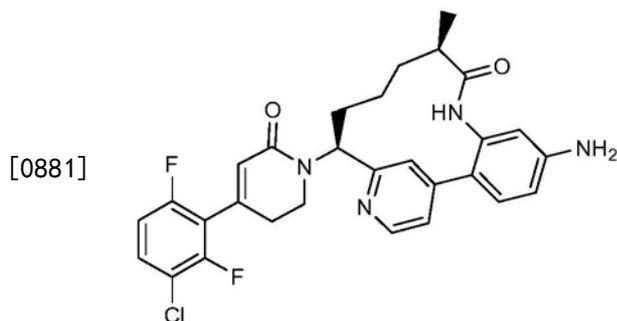
[0877] 11C.N-[(10R,14S)-14-胍基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,2HCl:在室温下搅拌11B(0.033g,0.068mmol)存于二恶烷中之4M HCl(2.0mL,8.00mmol)中之黄色澄清溶液。随时间流逝形成沉淀。1h后,浓缩反应物以获得黄色固体。将固体溶解于甲醇中并浓缩。将此重复两次以获得黄色固体状11C(0.031g,84%)。其未经进一步纯化即用于下一步骤中。MS (ESI) m/z: 384.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0878] 实例11.在150℃下将11C(0.031g,0.068mmol)及中间体11(0.017g,0.068mmol)存于MeOH(0.679mL)中之黄色澄清溶液微波加热30min。所得反应混合物为棕色且有沉淀。用DMF(0.7mL)稀释反应混合物且添加两滴TFA以获得溶液。藉由反相层析纯化以获得黄色颗

粒固体状实例11 (0.0059g, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ9.63 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.79 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.22 (dd, J=12.0, 5.1Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.86-0.75 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 594.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.6min, 纯度=98%。

[0879] 实例12

[0880] (10R, 14S) -5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮



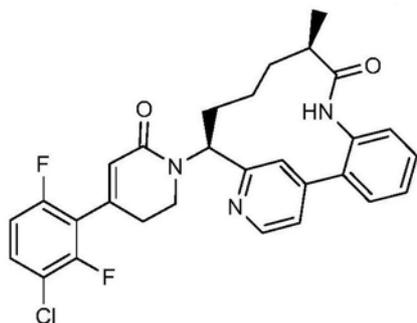
[0882] 12A:N-[(10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯, TFA盐: 12A系使用与实例1类似之程序来制备, 只是用中间体1替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.89 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.60 (dd, J=12.5, 4.5Hz, 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.75-3.64 (m, 4H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 595.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.3min。

[0883] 实例12: 向12A (270mg, 0.454mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) 中之溶液添加碘三甲基硅烷 (908mg, 4.54mmol)。将反应物密封且在50℃下加热过夜, 然后冷却至室温。用30ml DCM稀释反应混合物, 用10% 硫代硫酸钠水溶液洗涤3次, 用浓NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤。用盐水进一步洗涤DCM相, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 在真空下浓缩以产生粗固体产物, 藉由急骤层析纯化该粗固体产物以获得白色固体状实例12 (215mg, 88%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.62 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.18 (dd, J=5.0, 1.7Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.66 (dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.78 (dd, J=12.8, 4.3Hz, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.84 (br. s., 2H), 3.69 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 3H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.01 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 537.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.9min, 纯度=99%。

[0884] 实例13

[0885] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮

[0886]

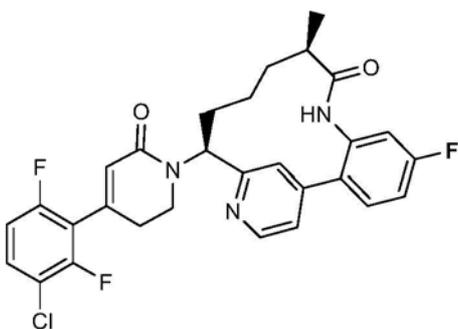


[0887] 向存于2打兰(dram)瓶中之实例12(17.6mg,0.033mmol)添加 $H_3PO_4$ (85%)(460 $\mu$ l)。加热并超音波处理至溶解。将反应物冷却至 $0^\circ C$ ,逐滴添加存于水(23.00 $\mu$ l)中之亚硝酸钠(13.57mg,0.197mmol)。添加 $H_3PO_2$ 之冰冷溶液(50%水溶液)(172 $\mu$ l)且将瓶置于环境温度下并搅拌过夜。添加冰水且倾倒入含有DCM之分液漏斗中,小心添加饱和 $NaHCO_3$ 以碱化混合物。用DCM将所得溶液萃取4 $\times$ 且用盐水洗涤合并之DCM层,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供灰白色固体状实例13(13mg,63%)。 $^1H$  NMR(500MHz, $CD_3OD$ ) $\delta$ 8.81(d, $J=5.9$ Hz,1H),8.12(d, $J=1.5$ Hz,1H),7.90(dd, $J=5.9,1.8$ Hz,1H),7.72(dd, $J=7.7,1.5$ Hz,1H),7.64-7.58(m,1H),7.57-7.51(m,2H),7.35(dd, $J=7.9,1.1$ Hz,1H),7.09(td, $J=9.3,1.9$ Hz,1H),6.10(s,1H),5.40(dd, $J=12.3,4.8$ Hz,1H),3.84-3.68(m,2H),2.92-2.80(m,1H),2.79-2.69(m,1H),2.68-2.58(m,1H),2.31(tdd, $J=12.8,6.3,3.6$ Hz,1H),2.14-2.00(m,1H),1.96-1.84(m,1H),1.68-1.51(m,1H),1.39-1.26(m,1H),1.05(d, $J=7.0$ Hz,3H)。MS(ESI) $m/z$ :522.3(M+H) $^+$ 。分析型HPLC(方法A):RT=7.2min,纯度=99%。

[0888] 实例14

[0889] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[0890]

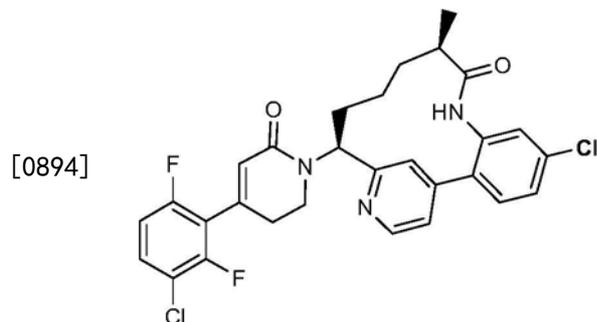


[0891] 向存于2打兰瓶中之实例12(25mg,0.047mmol)添加存于1ml DCM中之硝基四氟硼酸钠(5.98mg,0.051mmol)。5min后,添加更多硝基四氟硼酸钠(5.98mg,0.051mmol)。将反应物转移至可微波管中,密封并在 $120^\circ C$ 下微波加热30min,然后冷却至室温。在真空下浓缩反应混合物。将所得残余物溶解于MeOH中且藉由反相HPLC纯化。早期溶析流份产生淡黄色固体状实例14(4.32mg,14%)。 $^1H$  NMR(500MHz,甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.79(d, $J=5.8$ Hz,1H),8.00(s,1H),7.81(d, $J=5.5$ Hz,1H),7.76(dd, $J=8.8,6.1$ Hz,1H),7.56(m,1H),7.30(m,1H),7.18-7.08(m,2H),6.12(s,1H),5.46(dd, $J=12.5,4.8$ Hz,1H),3.88(m,1H),3.77(m,1H),2.90-2.81(m,1H),2.79-2.71(m,1H),2.64(m,1H),2.34-2.24(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.97-1.87

(m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 2H), 0.98-0.84 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 540.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.6min, 纯度=98%。

[0892] 实例15

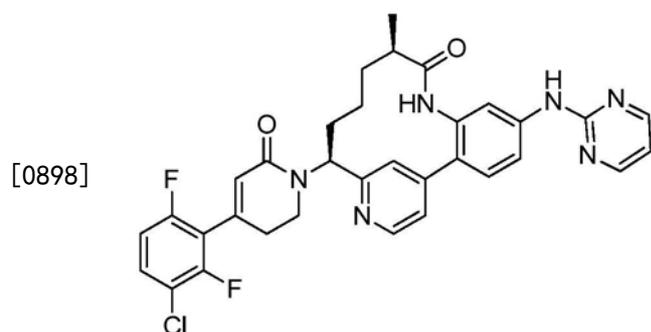
[0893] (10R, 14S) -5-氯-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



[0895] 来自实例14之后期溶析流份产生淡黄色固体状实例15 (14.8mg, 46%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.41-1.27 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.90 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 556.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.3min, 纯度=96%。

[0896] 实例16

[0897] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(咪啶-2-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, 2TFA盐。



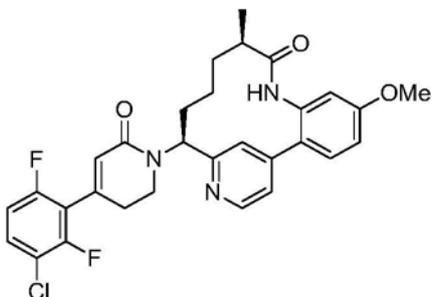
[0899] 在150℃下将实例12 (0.016g, 0.030mmol)、2-氯咪啶 (10.24mg, 0.089mmol) 及TFA (4.59μl, 0.060mmol) 存于EtOH (1mL) 中之溶液微波加热30min。添加额外2-氯咪啶 (10.24mg, 0.089mmol) 并在150℃下将反应物微波加热1h, 且然后冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例16 (0.013g, 49.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.75 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.51 (d, J=4.7Hz, 2H), 8.18 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.10 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.90 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.36 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.99-1.90 (m,

1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.03-0.91 (m, 1H) ppm。MS (ESI) m/z: 615.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.8min, 纯度=95%。

[0900] 实例17

[0901] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-甲氧基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[0902]

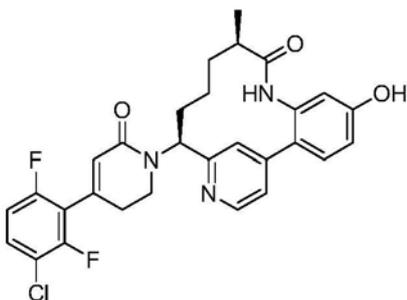


[0903] 实例17系使用与实例1类似之程序来制备,只是用5-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)苯胺替代中间体14。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.74 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54 (td, J=8.5, 5.9Hz, 1H), 7.17-6.99 (m, 2H), 6.89 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.15-6.01 (m, 1H), 5.40 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.82-3.65 (m, 2H), 2.94-2.69 (m, 3H), 2.65 (d, J=1.1Hz, 3H), 2.30 (br. s., 1H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.92 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 1H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.02-0.88 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 552.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.0min, 纯度>95%。

[0904] 实例18

[0905] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-羟基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[0906]

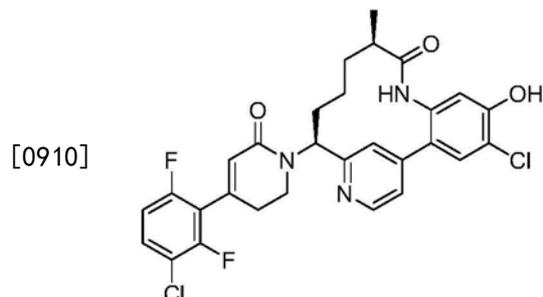


[0907] 在0℃下向实例17 (12mg, 0.022mmol) 存于DCM (1mL) 中之溶液一次性添加BBr<sub>3</sub> (0.022mL, 0.022mmol) 且在环境温度下将所得溶液搅拌12h。藉由添加MeOH (3mL) 来骤冷反应物。在真空中浓缩所得溶液, 产生油状物, 藉由反相HPLC纯化该油状物以提供实例18 (7.8mg, 0.011mmol, 52.3% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.72 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.39 (dd, J=12.2, 4.8Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 2.91-2.69 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.08 (dd, J=11.3, 4.7Hz, 1H), 1.92 (dd, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 1.63 (dd, J=14.2, 6.2Hz,

1H), 1.31 (br. s., 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.03 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 538.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.3min, 纯度>95%。

[0908] 实例19

[0909] (10R,14S)-4-氯-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-羟基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

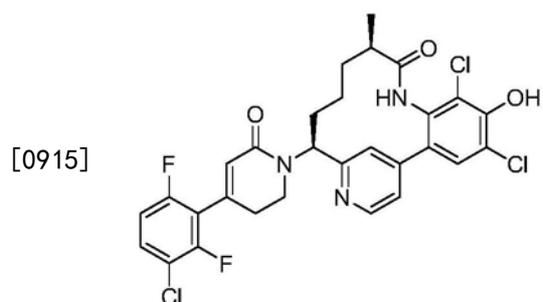


[0911] 19A. 向实例17 (6.5mg, 8.33 $\mu$ mol) 存于乙腈 (1mL) 中之溶液一次性添加磺酰氯 (0.675 $\mu$ l, 8.33 $\mu$ mol) 且在室温下将所得溶液搅拌1h。藉由添加MeOH (1mL) 来骤冷反应物。藉由反相HPLC纯化所得溶液以提供19A (3.9mg, 5.57 $\mu$ mol, 66.8%产率)。MS (ESI) m/z: 586.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0912] 实例19. 在0 $^{\circ}$ C下向19A (4mg, 6.82 $\mu$ mol) 存于DCM (1mL) 中之溶液一次性添加BBr<sub>3</sub> (6.82 $\mu$ l, 6.82 $\mu$ mol) 且在环境温度下将所得溶液搅拌12h。藉由添加MeOH (3mL) 来骤冷反应物。在真空中浓缩所得溶液, 产生油状物, 藉由反相HPLC纯化该油状物以提供实例19 (1.26mg, 1.799 $\mu$ mol, 26.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.72 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.99-7.88 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.54 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.39 (dd, J=12.2, 4.8Hz, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 2.91-2.69 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 3H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.08 (dd, J=11.3, 4.7Hz, 1H), 1.92 (dd, J=8.7, 5.6Hz, 1H), 1.63 (dd, J=14.2, 6.2Hz, 1H), 1.31 (br. s., 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.03 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 572.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.0min, 纯度=98%。

[0913] 实例20

[0914] (10R,14S)-4,6-氯-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-羟基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

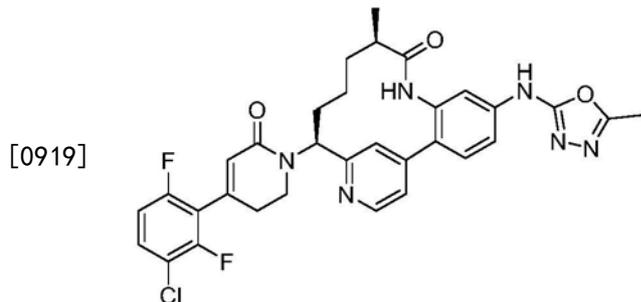


[0916] 向实例18 (8mg, 0.012 $\mu$ mol) 存于乙腈 (1mL) 中之溶液一次性添加磺酰氯 (3.31mg, 0.025 $\mu$ mol) 且在室温下将所得溶液搅拌1h。藉由添加MeOH (1mL) 来骤冷反应物。藉由反相HPLC纯化所得溶液以提供实例20 (2.22mg, 3.02 $\mu$ mol, 24.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-

$\delta$  8.71 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.61 (m, 2H), 7.53 (td,  $J=8.7, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (s, 1H), 5.53 (dd,  $J=12.5, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.58 (m, 2H), 2.76-2.52 (m, 4H), 2.22 (br. s., 1H), 2.08-1.81 (m, 2H), 1.60 (dd,  $J=14.9, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 1.12 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 606.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.5min, 纯度>98%。

[0917] 实例21

[0918] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



[0920] 21A. (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-异硫氰基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮: 在0℃下搅拌实例12 (14mg, 0.026mmol) 存于DCM (1mL) 中之溶液。然后逐滴添加1, 1'-硫代羰基双(吡啶-2(1H)-酮) (1.644mg, 7.08μmol) 存于二氯甲烷 (0.1mL) 中之溶液。将反应混合物缓慢升温至室温且持续搅拌1h。将粗产物混合物吸附于0.5g硅胶上。然后在真空中移除溶剂。将硅胶粉末装载至配备有微过滤器之管柱中。藉由重力使乙酸乙酯移动通过硅胶塞。收集10mL滤液。然后在真空中自滤液移除溶剂以获得浅黄色油性固体21A (15mg)。MS (ESI)  $m/z$ : 579 (M+H)<sup>+</sup>。

[0921] 21B. N-({[(10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]硫代胺基甲酰基}胺基) 乙酰胺: 在室温下在氩气氛下将25A (7mg, 0.012mmol) 及乙酰胺 (0.896mg, 0.012mmol) 存于四氢呋喃 (0.2mL) 中之混合物搅拌14h。

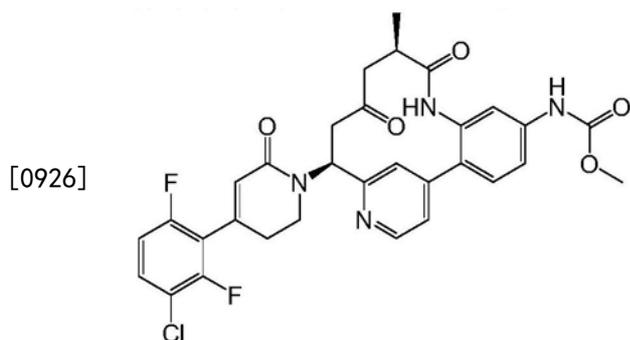
[0922] 在真空中移除溶剂以获得油状物 (8mg)。MS (ESI)  $m/z$ : 653 (M+H)<sup>+</sup>。

[0923] 实例21. 在室温下在氩气氛下将21B (8mg, 0.012mmol)、EDC (9.39mg, 0.049mmol) 及三乙基胺 (10.24μl, 0.073mmol) 存于DMF (0.2mL) 中之混合物搅拌5h。藉由LCMS监测反应直至完成。藉由反相HPLC纯化粗反应混合物以获得淡黄色固体 (3.2mg)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8.57 (d,  $J=5.50\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d,  $J=1.65\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.49 (m, 4H), 6.97 (t,  $J=9.22\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (s, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.46-2.70 (m, 6H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 3H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.24-1.32 (m, 1H), 0.84 (d,  $J=6.88\text{Hz}$ , 3H), 0.47 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 619.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.3min, 纯度=99%。

[0924] 实例22

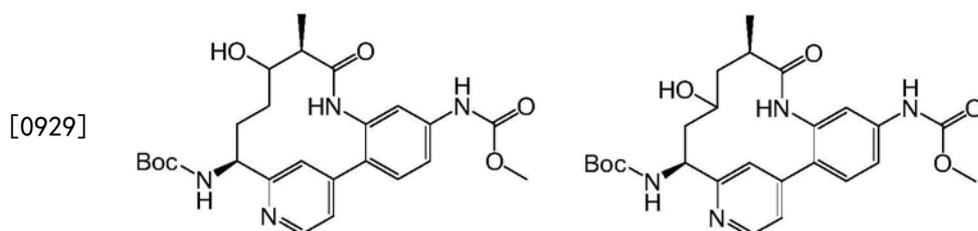
[0925] N-[(10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-

基]-10-甲基-9,12-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐。



[0927] 22A.N-[(10R,14S)-11-羟基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯及22B。

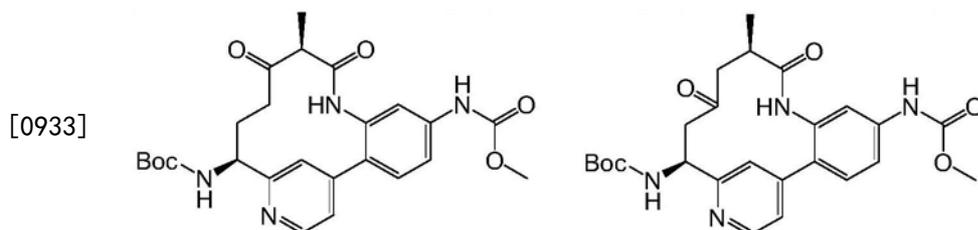
[0928] N-[(10R,14S)-12-羟基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(混合物)



[0930] 在0℃下向N-[(10R,11E,14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,11,15(19),16-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(634mg,1.36mmol)1H存于THF(13.6mL)中之溶液逐滴添加硼烷四氢吡喃复合物(4.08mL,4.08mmol)。将反应物升温至室温且搅拌2.5h。将反应混合物冷却至0℃并逐滴添加乙酸钠(9.06ml,27.2mmol),然后逐滴添加过氧化氢(4.16mL,40.8mmol)。将反应物升温至室温且搅拌8h。用H<sub>2</sub>O稀释混合物且用EtOAc(2×)萃取。用盐水洗涤合并之有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并浓缩。藉由硅胶层析(0%-10%MeOH/DCM)纯化残余物以产生两种浅灰色固体状产物22A及22B之混合物(323mg,49%)。MS(ESI)m/z:485.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0931] 22C.N-[(10R,14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9,11-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯及22D

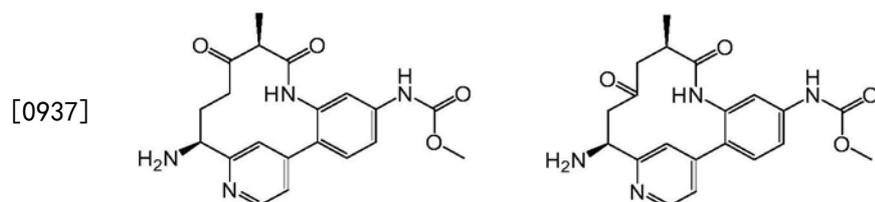
[0932] N-[(10R,14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9,12-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯



[0934] 在室温下向22A及22B存于DCM (2.4mL) 中之混合物 (116mg, 0.239mmol) 添加马丁试剂 (132mg, 0.311mmol)。在室温下将反应物搅拌1.5h。用DCM稀释混合物, 用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩。藉由硅胶层析 (0% -100% EtOAc/己烷) 纯化残余物以产生22C与22D之白色固体状1:1混合物 (78mg, 68%)。MS (ESI) m/z: 483.1 (M+H)<sup>+</sup>。

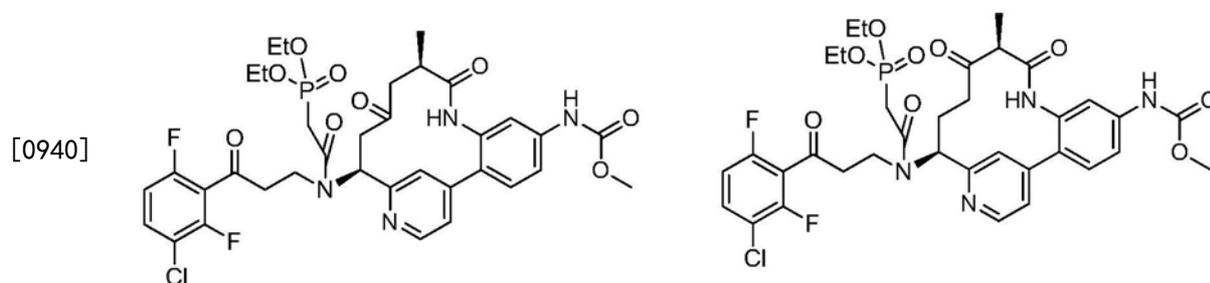
[0935] 22E. N-[(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-9, 11-二侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (18), 2, 4, 6, 15 (19), 16-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯及22F

[0936] N-[(10R, 14S)-14-氨基-10-甲基-9, 12-二侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (18), 2, 4, 6, 15 (19), 16-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯 (混合物)



[0938] 将22C与22D之混合物 (78mg, 0.162mmol) 悬浮于DCM (3mL) 中且添加TFA (0.623mL, 8.08mmol)。反应物变成褐色澄清溶液且在室温下搅拌1h。浓缩反应物以产生两种位向异构体22E与22F之黄色固体状混合物 (105mg, 100%)。MS (ESI) m/z: 383.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0939] 22G. N-[(10R, 14S)-14-{N-[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-10-甲基-9, 12-二侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (18), 2, 4, 6, 15 (19), 16-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯及22H. N-[(10R, 14S)-14-{N-[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-10-甲基-9, 11-二侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (18), 2, 4, 6, 15 (19), 16-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯。



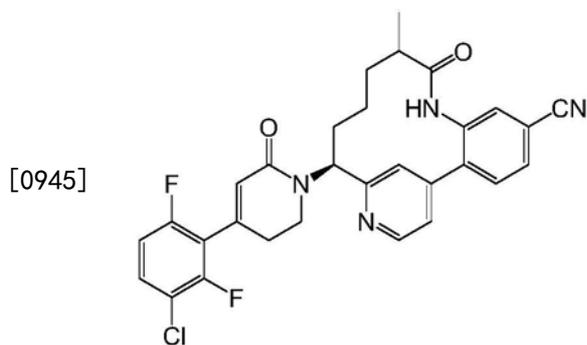
[0941] 22G及22H系使用与1K类似之程序来制备, 只是用22E与22F之1:1混合物替代1J。在制备型HPLC上将22G分离为流动较慢之位向异构体。在制备型HPLC上将22H分离为流动较快之位向异构体。MS (ESI) m/z: 763.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0942] 实例22: 实例22系使用与实例1类似之程序来制备, 只是用22G替代1K。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.13 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.09 (dd, J=12.1, 3.5Hz, 1H), 3.90 (dd, J=18.1, 12.3Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.99-3.29 (m, 3H), 2.71-2.81 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 609.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法B): RT=8.6min, 纯度=98%。

[0943] 实例23

[0944] (14R)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲

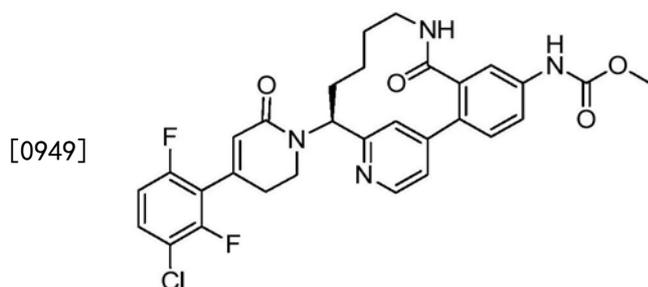
基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-甲腈,TFA盐



[0946] 实例23系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.53 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.48 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.05 (td, J=9.1, 1.9Hz, 1H), 6.08 (br. s., 1H), 5.67 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 4.57 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.44-4.37 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 2.63 (br. s., 1H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 1H), 1.31 (br. s., 2H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.93 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 547.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.3min, 纯度=95%。

[0947] 实例24

[0948] N-[(14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-8-侧氧基-9,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐,



[0950] 24A. (S)-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)噻酸,TFA盐:向5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环己烷)(1.198g,5.30mmol)及(S)-(1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯(1.0g,3.54mmol)存于DMSO(10mL)中之溶液添加乙酸钾(1.041g,10.61mmol)及PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物(0.289g,0.354mmol)。用氩将反应物吹扫10min。然后密封反应混合物且在85°C下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温且然后用EtOAc稀释并用水洗涤。用EtOAc萃取水层。合并有机层且用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。藉由反相层析纯化以提供白色固体状24A(1.1g,77%)。MS (ESI) m/z: 293.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) δ8.54 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (dd, J=5.8, 0.6Hz, 1H), 5.79 (ddt, J=17.1, 10.2, 7.1Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.86 (t, J=7.0Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 2H), 1.40 (br. s., 9H) ppm。

[0951] 24B. (S)-2-(2-(1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)-5-硝基苯甲酸甲基酯:在氩下将24A(0.2g,0.492mmol)、2-溴-5-硝基苯甲酸甲基酯(0.141g,

0.542mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.802g, 2.462mmol) 存于DME (8mL) 及水 (1.600mL) 中之溶液吹扫5min, 然后添加四(三苯基膦) 钯 (0) (0.057g, 0.049mmol), 且在90°C下加热反应混合物。4h后, 将反应物冷却至室温。将反应混合物于水/盐水于EtOAc之间分配且分离各层。用盐水洗涤合并之有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。藉由正相层析纯化以提供白色固体状24B (0.176g, 84%)。MS (ESI)  $m/z$ : 428.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0952] 24C. (S) -2-(2-(1-((第三丁氧基羰基) 胺基) 丁-3-烯-1-基) 吡啶-4-基)-5-((甲氧基羰基) 胺基) 苯甲酸甲基酯: 向24B (0.33g, 0.772mmol) 存于MeOH (7.72ml) 中之溶液添加氯化铵 (0.413g, 7.72mmol) 及锌 (0.505g, 7.72mmol)。在55°C下将反应物搅拌5h。将反应物冷却至室温, 过滤并浓缩滤液。将残余物在EtOAc及饱和之间分配 $\text{NaHCO}_3$ 且分离各层。用水、盐水洗涤有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以提供黄色固体状苯胺 (0.317g, 103%)。MS (ESI)  $m/z$ : 398.2 (M+H)<sup>+</sup>。向苯胺 (0.317g, 0.798mmol) 及吡啶 (0.097ml, 1.196mmol) 存于DCM (7.98ml) 中之澄清冷却 (-78°C) 溶液逐滴添加氯甲酸甲酯 (0.074ml, 0.957mmol)。在-78°C下将反应物搅拌1h, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 骤冷反应物且将反应物升温至室温。用DCM及水稀释反应物并分离各层。用DCM (1×) 萃取水层。用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 、盐水洗涤合并之有机层, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤且浓缩以获得棕色泡沫。藉由正相层析纯化以提供白色固体状24C (0.304g, 84%)。MS (ESI)  $m/z$ : 456.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0953] 24D. (S) -2-(2-(1-((第三丁氧基羰基) 胺基) 丁-3-烯-1-基) 吡啶-4-基)-5-((甲氧基羰基) 胺基) 苯甲酸: 向24C (0.304g, 0.667mmol) 存于MeOH (6.67ml) 中之溶液添加1N  $\text{NaOH}$  (2.67ml, 2.67mmol)。在室温下搅拌反应物。48h后, 用1N  $\text{HCl}$ 中和反应物且然后浓缩以移除MeOH。用EtOAc (2×) 萃取残余物。合并有机层且用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以提供黄色固体状24D (0.291g, 99%)。MS (ESI)  $m/z$ : 442.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0954] 24E. N-(4-{2-[(1S)-1-[(第三丁氧基) 羰基] 胺基] 丁-3-烯-1-基} 吡啶-4-基)-3-[(丙-2-烯-1-基) 胺甲酰基] 苯基) 胺基甲酸甲基酯: 向24D (0.06g, 0.136mmol)、丙-2-烯-1-胺 (9.31mg, 0.163mmol)、EDC (0.052g, 0.272mmol) 及HOBT (0.042g, 0.272mmol) 存于DMF (1mL) 中之溶液添加TEA (0.057mL, 0.408mmol)。在室温下将反应物搅拌18h。用EtOAc稀释反应物, 用水、盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。藉由正相层析纯化以提供白色固体状24E (0.056g, 86%)。MS (ESI)  $m/z$ : 481.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0955] 24F. N-[(11E, 14S)-14-[[第三丁氧基) 羰基] 胺基]-8-侧氧基-9, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-5-基] 胺基甲酸甲基酯, TFA盐: 向RBF添加24E (0.056g, 0.117mmol)、pTsOH单水合物 (0.024g, 0.128mmol) 及二氯甲烷 (9.71ml)。为烧瓶配备回流冷凝器且使用氩将黄色澄清溶液脱气30min。然后将反应物升温至回流并保持1h。然后向反应混合物逐滴添加Grubbs II (0.020g, 0.023mmol) 存于DCM (1mL) 中之溶液。在回流下保持3h后, 将反应物冷却至室温, 用饱和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并浓缩以获得棕色固体。藉由反相层析纯化以获得白色固体状24F (0.026g, 39.4%)。MS (ESI)  $m/z$ : 453.2 (M+H)<sup>+</sup>。

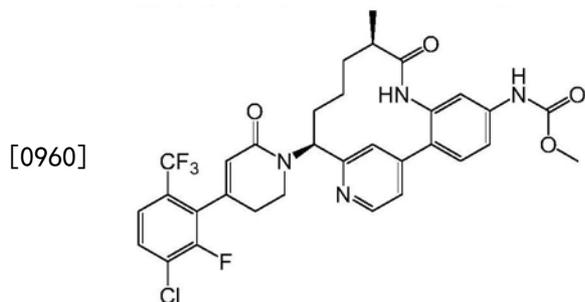
[0956] 24G. N-[(14S)-14-[[第三丁氧基) 羰基] 胺基]-8-侧氧基-9, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-5-基] 胺基甲酸甲基酯, TFA盐: 使氢鼓泡通过24F (0.026g, 0.046mmol) 与10%碳载钯 (4.88mg, 4.59 $\mu\text{mol}$ ) 存于MeOH (2mL) 中之混合物2分钟, 且然后在氢气氛下(气球) 搅拌反应物。48h后, 经由硅藻土垫过滤反应物, 用MeOH

冲洗。浓缩滤液以提供白色固体状24G (0.027g, 103%)。MS (ESI)  $m/z$ : 455.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0957] 实例24. 实例24系根据实例1中所阐述之程序来制备, 藉由用24G替代步骤1J中之1I且藉由用中间体1替代步骤1K中之中间体3。MS (ESI)  $m/z$ : 581.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.73 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.54 (td, J=8.6, 5.6Hz, 1H), 7.10 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.44 (dd, J=12.1, 4.1Hz, 1H), 3.92 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 5H), 2.97-2.71 (m, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 1H) ppm。分析型HPLC (方法A): RT=6.7min, 纯度=100%。

[0958] 实例25

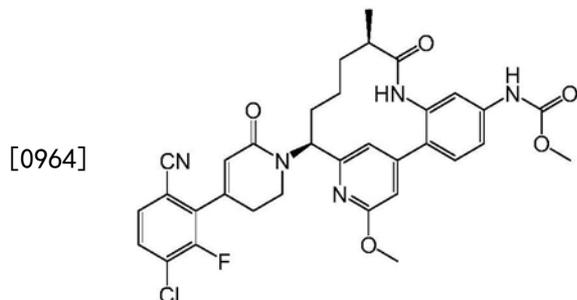
[0959] N-[(10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[0961] 实例25系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.66 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 3.83-3.96 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 4H), 2.51-2.69 (m, 3H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.83-1.99 (m, 2H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 645.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.2min, 纯度=97%。

[0962] 实例26

[0963] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-甲氧基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯



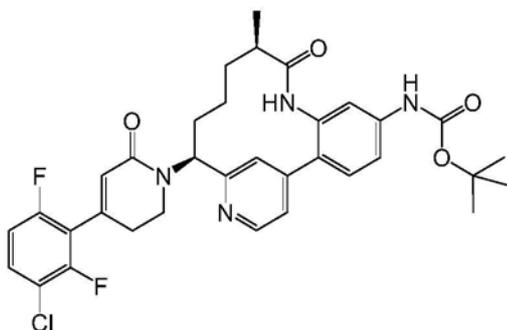
[0965] 实例26系遵循实例3中所阐述之程序来制备, 藉由用7A替代2A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.75-7.66 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.16 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.70 (dd, J=12.7, 5.0Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.25-2.15

(m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.74 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 632.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.9min, 纯度=99%。

[0966] 实例27

[0967] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸第三丁基酯, TFA盐

[0968]

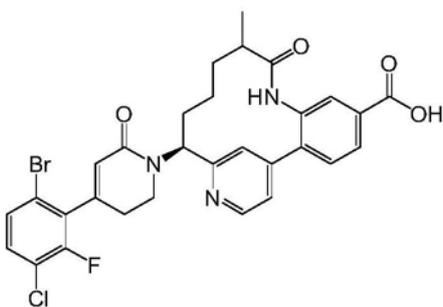


[0969] 实例27系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.89-9.17 (m, 1H), 8.73-8.60 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.65 (dd, J=12.8, 4.3Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 1H), 2.76-2.50 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 9H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 3H), 0.94-0.81 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 602.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.9min, 纯度=97%

[0970] 实例28

[0971] (14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-甲酸, TFA盐

[0972]

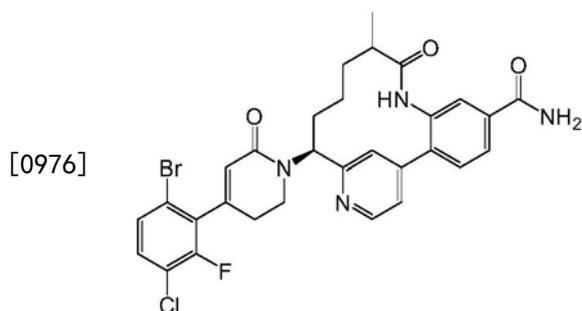


[0973] 实例28系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 3H), 5.92 (s, 1H), 5.69 (dd, J=12.6, 4.5Hz, 1H), 3.98-4.12 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 3H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 2H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.86-0.99 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 628.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.6min, 纯度=96%。

[0974] 实例29

[0975] (14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-

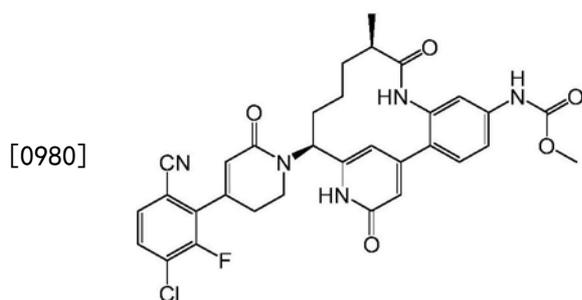
甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-甲酰胺,TFA盐



[0977] 实例29系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.76 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5.5, 1.7Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.58 (dd, J=12.7, 4.7Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 3.82 (ddd, J=12.4, 9.2, 5.6Hz, 1H), 2.58-2.75 (m, 3H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.24-1.35 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.97 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 627.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.9min, 纯度=99%。

[0978] 实例30

[0979] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9,17-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐

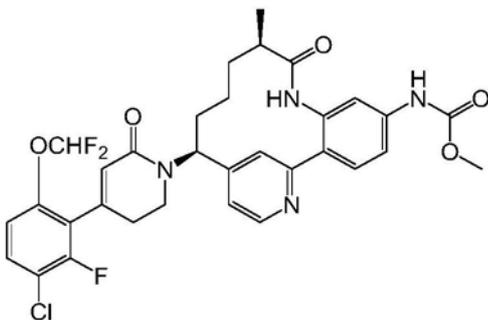


[0981] 实例30系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.53 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 6.67 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.55 (d, J=1.4Hz, 1H), 6.23 (t, J=1.4Hz, 1H), 5.24-5.17 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (dt, J=12.5, 7.4Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62 (ddd, J=14.1, 9.7, 4.5Hz, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 1.19 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 618.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.4min, 纯度=95%。

[0982] 实例31

[0983] N-[(10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,18-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐

[0984]

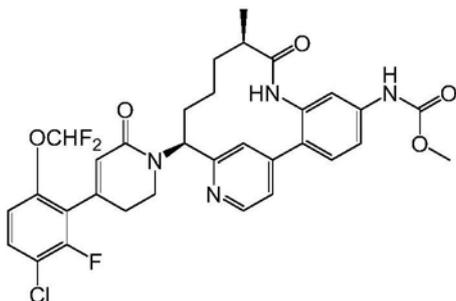


[0985] 实例31系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  8.71 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.3, 1.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.45 (dd, J=11.8, 5.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 643.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.7min, 纯度=100%。

[0986] 实例32

[0987] N-[(10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[0988]

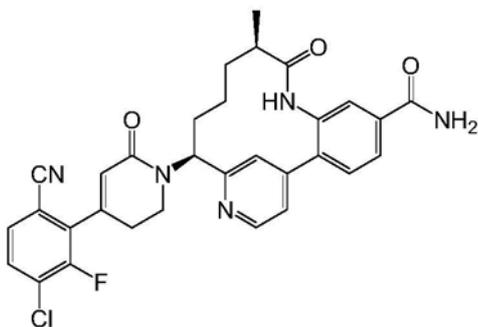


[0989] 实例32系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  8.71 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.75 (dd, J=6.3, 1.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.45 (dd, J=11.8, 5.2Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 1H), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.00-1.11 (m, 1H), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 643.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.2min, 纯度=100%。

[0990] 实例33

[0991] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-6-氟基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-甲酰胺, TFA盐

[0992]

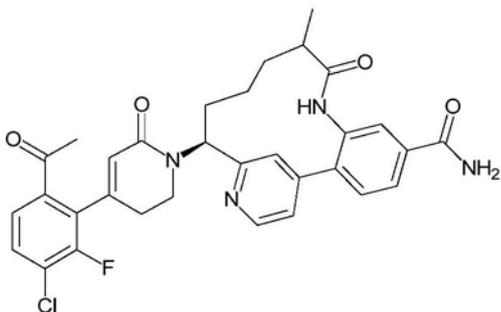


[0993] 实例33系遵循实例3中所阐述之程序来制备,藉由用实例29替代2A。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.81 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 3H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.51 (dd, J=12.1, 3.9Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.80 (ddd, J=12.4, 9.6, 5.2Hz, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.22-2.32 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.90-1.02 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 572.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.0min, 纯度=94%。

[0994] 实例34

[0995] (14S)-14-[4-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-甲酰胺, TFA盐

[0996]

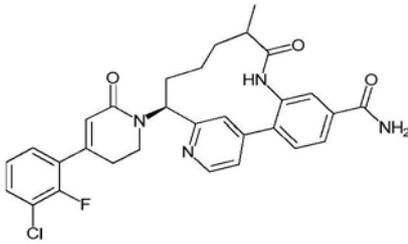


[0997] 实例34系遵循实例48中所阐述之程序来制备,藉由用实例29替代45。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.83 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 7.91-7.78 (m, 4H), 7.67 (dd, J=8.5, 7.2Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 2.78-2.61 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (d, J=6.1Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.94 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.02-0.96 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 589.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.9min, 纯度=95%。

[0998] 实例35

[0999] (14S)-14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-甲酰胺, TFA盐

[1000]

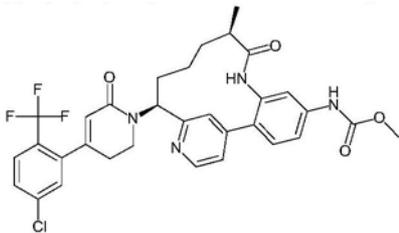


[1001] 实例35系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.83 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.15-7.98 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 3H), 7.54 (td, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.43 (td, J=7.4, 1.5Hz, 1H), 7.25 (td, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.48 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 3.75 (ddd, J=12.4, 9.5, 5.4Hz, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.31 (br. s., 1H), 2.06 (br. s., 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.61 (dd, J=14.4, 6.2Hz, 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.3Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 547.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.4min, 纯度=95%。

[1002] 实例36

[1003] N-[(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1004]

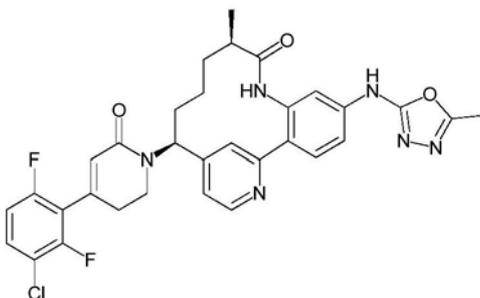


[1005] 实例36系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.64 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 5H), 7.40 (dd, J=5.0, 1.7Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.67 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 3.91 (d, J=18.7Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.19 (ddt, J=16.2, 12.8, 3.3Hz, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 627.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.33min, 纯度=95%。

[1006] 实例37

[1007] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)胺基]-8,18-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1008]



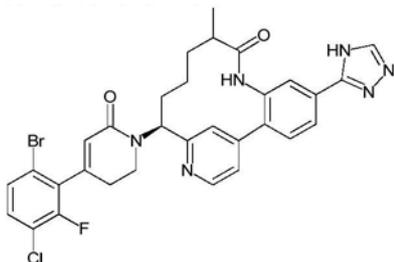
[1009] 实例37系遵循实例21中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ8.63 (d,

$J=5.50\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=8.53\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=2.20\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J=2.20, 8.53\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.96 (dt,  $J=1.51, 9.28\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (s, 1H), 5.42 (dd,  $J=4.13, 12.38\text{Hz}$ , 1H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.35 (td,  $J=6.29, 12.45\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (m, 2H), 2.55 (d,  $J=4.95\text{Hz}$ , 3H), 2.34-2.38 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.11-1.22 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=6.60\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 619.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.1min, 纯度=99%

[1010] 实例38

[1011] (14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1012]

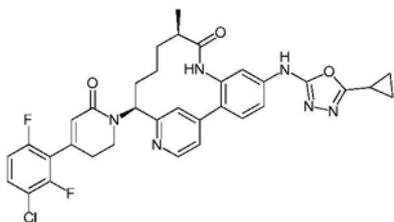


[1013] 实例38系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.87 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J=6.1, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.47 (dd,  $J=12.2, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.70 (td,  $J=11.6, 5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.95 (dd,  $J=8.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.35 (br. s., 1H), 1.10 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 651.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.8min, 纯度=95%。

[1014] 实例39

[1015] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-[5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1016]

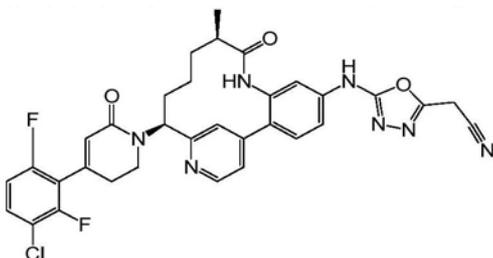


[1017] 实例39系遵循实例21中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J=5.50\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36-7.49 (m, 6H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.29 (dd,  $J=4.40, 12.10\text{Hz}$ , 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.18 (t,  $J=12.65\text{Hz}$ , 2H), 1.94 (dt,  $J=4.26, 8.73\text{Hz}$ , 2H), 1.70-1.81 (m, 4H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.28 (td,  $J=4.75, 9.77\text{Hz}$ , 1H), 0.98 (dd,  $J=2.34, 8.39\text{Hz}$ , 2H), 0.90 (dd,  $J=1.93, 4.95\text{Hz}$ , 2H), 0.84 (d,  $J=6.88\text{Hz}$ , 3H), 0.50 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 645.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.7min, 纯度=99%。

## [1018] 实例40

[1019] 2-(5-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙腈,TFA盐

[1020]

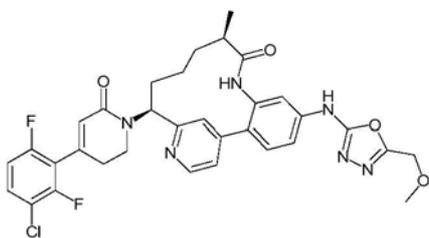


[1021] 实例40系遵循实例21中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD3OD) δ8.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81-7.63 (m, 4H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.13 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.53 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.94-3.74 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.88-2.61 (m, 4H), 2.30 (br. s., 1H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.65 (br. s., 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.10 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.00 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 645.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.7min, 纯度>95%。

## [1022] 实例41

[1023] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-[[5-(甲氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

[1024]

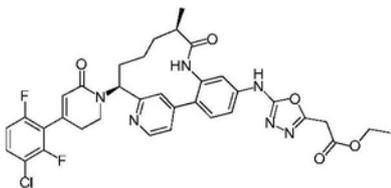


[1025] 实例41系遵循实例21中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD3OD) δ8.80-8.76 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.87 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57 (td, J=8.6, 5.6Hz, 1H), 7.13 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.46 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.91-3.70 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.97 (dd, J=8.5, 5.8Hz, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99 (br. s., 1H) ppm。MS (ESI) m/z: 649.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.5min, 纯度>95%。

## [1026] 实例42

[1027] 2-(5-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酸乙酯,TFA盐

[1028]

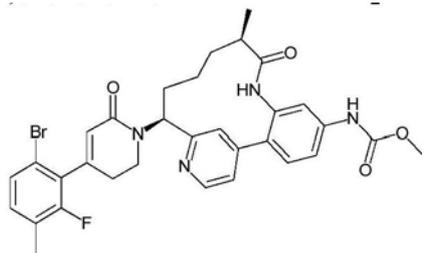


[1029] 实例42系遵循实例21中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.77 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.13 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.49 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.91-3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.81-2.63 (m, 2H), 2.31 (br. s., 1H), 2.07 (d, J=6.3Hz, 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.74-1.57 (m, 1H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 4H), 1.09 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 691.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.0min, 纯度>95%。

[1030] 实例43

[1031] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-2-氟-3-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1032]

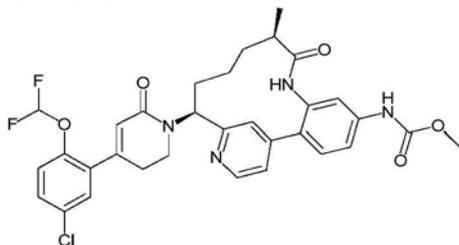


[1033] 实例43系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.64 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.68 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 3.93 (br. s., 1H), 3.82-3.76 (m, 5H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 1.51-1.41 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 636.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.14min, 纯度=97%。

[1034] 实例44

[1035] N-[(10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(二氟甲氧基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1036]



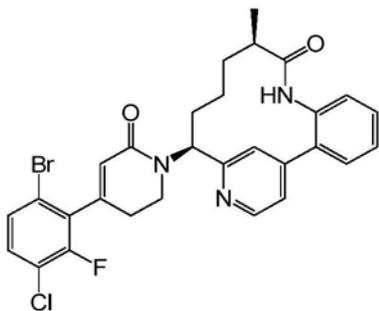
[1037] 实例44系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.78 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.91 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H),

7.64-7.55 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.26 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.09-6.71 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.40 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.82-3.65 (m, 5H), 3.32 (m, 1H), 2.96-2.76 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 625.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.1min, 纯度>95%。

[1038] 实例45

[1039] (10R, 14S) -14-[4-(6-氯-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1040]



[1041] 45A. (S,E) -N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺: Liu, G.等, J. Org. Chem., 64:1278 (1999)。向S-(-)-第三丁基-亚磺酰胺 (0.856g, 7.06mmol) 存于二氯甲烷 (14.13mL) 中之溶液依序添加硫酸铜(II) (2.481g, 15.54mmol) 及4-氯甲基吡啶醛 [1.0g, 7.06mmol, 根据Negi等, Synthesis, 991 (1996)] 所阐述之修改形式制备。在室温下搅拌白色悬浮液。3h后, 经由CELITE® 过滤棕色悬浮液, 用DCM溶析, 以获得棕色澄清滤液。浓缩以获得重1.85g之棕色油状物。藉由正相层析纯化以获得1.31g黄色澄清油状物45A。MS (ESI) m/z: 245.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1042] 45B. (S) -N-((S) -1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺: 经30min向氯化铟(III) (13.56g, 61.3mmol) 存于THF (170mL) 中之冷却(0°C-5°C) 混合物逐滴添加烯丙基氯化镁(存于二乙醚中之1M) (62mL, 61.3mmol)。将反应物升温至室温。在室温下保持1h后, 添加45A (10g, 40.9mmol) 存于乙醇 (170mL) 中之溶液。2-3h后, 在真空下在50°C-55°C下浓缩反应物。将粗材料于乙酸乙酯(200mL) 与水(1×50mL) 之间分配并分离各层。用乙酸乙酯(2×50mL) 萃取水层。合并有机层且用盐水(1×100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以获得黄色油状45B (13.5g, 106%)。MS (ESI) m/z: 287.2 (M+H)<sup>+</sup>。此材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1043] 45C. (S) -1-(4-氯吡啶-2-基)丁-3-烯基胺基甲酸第三丁基酯: 将45B (75g, 261mmol) 溶解于甲醇 (1500mL) 中。添加盐酸 (6N, 750mL, 4.5mol)。在室温下将反应物搅拌2-3hr且然后浓缩。用水(2L) 稀释残余物, 用乙酸乙酯 (500mL) 洗涤。用饱和碳酸钠溶液碱化水层, 萃取至乙酸乙酯 (3×1L) 中。用水(1×1L) 及盐水(1×1L) 洗涤合并之有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且在真空下在50°C-55°C下浓缩以获得粗产物 (43g, 90%)。MS (ESI) m/z: 183.2 (M+H)<sup>+</sup>。将粗产物 (42g, 230mmol) 溶解于二氯甲烷 (420mL) 中, 添加Et<sub>3</sub>N (32.1mL, 230mmol), 然后逐滴添加Boc<sub>2</sub>O (53.4mL, 230mmol)。在室温下将反应物搅拌2-3hr。用过量DCM (1L) 稀释反应物, 用水(1×500mL) 及盐水(1×500mL) 洗涤。经硫酸钠干燥有机层, 过滤, 并浓缩。然后使用硅胶层析纯化粗产物以获得淡黄色固体状45C (61g, 86%)。MS (ESI) m/z: 283.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1044] 45D.N-[ (1S)-1-[4-(2-氨基苯基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸第三丁基酯:将存于DMSO (35.4ml) 及H<sub>2</sub>O (0.637ml, 35.4mmol) 中之45C (2g, 7.07mmol) 及(2-氨基苯基)羧酸 (1.065g, 7.78mmol) 脱气30min。然后,添加磷酸钾盐 (3.00g, 14.15mmol) 及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(ii)二氯甲烷复合物 (0.518g, 0.707mmol)。将深红色反应混合物密封且在90℃下加热过夜。用EtOAc/醚稀释反应混合物且用水及盐水洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥有机层。过滤且浓缩以获得黑色油状粗产物。藉由硅胶层析纯化残余物以获得褐色泡沫状期望产物 (2.0g, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.61 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.85 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.79-5.58 (m, 2H), 5.12-4.97 (m, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 2.62 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.44 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: 340.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1045] 45E.N-[ (1S)-1-(4-{2-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰胺基]苯基}吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基]氨基甲酸第三丁基酯:向45D (1.4g, 4.12mmol)、(R)-2-甲基丁-3-烯酸 (0.58g, 5.79mmol) 存于EtOAc (41.2ml) 中之溶液添加吡啶 (1.001ml, 12.37mmol)。在Ar下将反应物冷却至0℃且逐滴添加丙烷膦酸酐 (4.91ml, 8.25mmol)。然后将反应物逐步升温至室温过夜。稀释反应混合物且用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,用EtOAc反萃取水层,用盐水洗涤合并之EtOAc相,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以获得灰白色泡沫状期望产物 (1.47g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.65-8.60 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.16 (dd, J=5.0, 1.4Hz, 1H), 5.82-5.62 (m, 3H), 5.10-5.01 (m, 4H), 4.86 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.03 (quin, J=7.2Hz, 1H), 2.62 (tq, J=14.1, 6.9Hz, 2H), 1.49-1.36 (m, 9H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 422.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1046] 45F.N-[ (10R,11E,14S)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基]氨基甲酸第三丁基酯:向圆底烧瓶添加45E (1.34g, 3.18mmol)、pTsOH (0.665g, 3.50mmol) 及二氯甲烷 (265ml)。用氩将黄色澄清溶液脱气30min。然后将反应物升温至40℃并保持1h。然后将GrubbsII (0.486g, 0.572mmol) 存于DCM (4mL) 中之溶液逐滴添加至反应混合物中。4.5h后,将反应物冷却至室温,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以获得棕色固体。藉由硅胶层析纯化残余物以获得褐色泡沫状期望产物 (0.97g, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.57-8.52 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.28 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.71 (ddd, J=15.3, 10.5, 4.7Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.4, 3.4Hz, 1H), 4.39 (dd, J=15.1, 9.4Hz, 1H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.72 (ddd, J=8.6, 7.2, 3.7Hz, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 394.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1047] 45G.N-[ (10R,14S)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-14-基]氨基甲酸第三丁基酯:向存于EtOAc (49.500mL) 中之45F (974mg, 2.475mmol) 添加氧化铂(IV) (56.2mg, 0.248mmol)。用H<sub>2</sub>气球及真空/H<sub>2</sub>将反应混合物装填若干次。在室温下在H<sub>2</sub>下将反应物搅拌过夜。过滤反应物且浓缩以获得褐色固体状期望产物 (0.95g, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.68 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.47-7.30 (m, 5H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 5.85 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.33 (m, 1H), 1.07 (br. s., 1H), 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.83 (d, J=9.9Hz, 1H)。MS (ESI) m/z:

396.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1048] 45H. (10R,14S)-14-胺基-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮:经10min向45G(950mg,2.402mmol)存于DCM(20.300ml)中之悬浮液逐滴添加TFA(5.55ml,72.1mmol)。在室温下将深褐色溶液搅拌1小时。浓缩反应混合物以获得深褐色胶状实例45H化合物。未经纯化即用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:296.2(M+H)<sup>+</sup>。

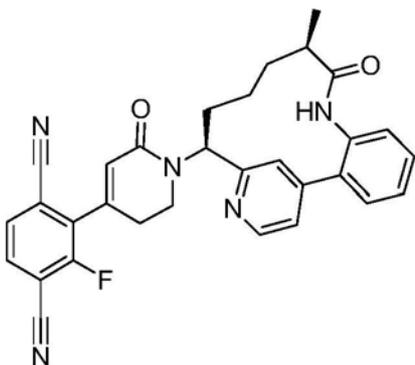
[1049] 45I. ({[3-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-3-侧氧基丙基][(10R,14S)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-14-基]胺甲酰基}甲基)膦酸二乙基酯:向45H(0.52g,0.874mmol)存于DCM(17.48ml)中之溶液添加DIEA(0.916ml,5.25mmol)。将反应物搅拌45min以使盐游离碱化。逐滴添加存于DCM(1ml)中之中间体2(0.230g,0.874mmol)。将反应物持续1hr,然后将其在盐浴中冷却。逐滴添加存于DCM(1.0mL)中之(2-氯-2-侧氧基乙基)膦酸二乙基酯(0.413g,1.923mmol)。5min后,藉由添加NH<sub>4</sub>Cl来骤冷反应物,用DCM萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl、盐水将DCM层洗涤两次,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以获得白色泡沫状期望产物(0.55g,85%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)(旋转异构体之3:2混合物)δ8.69(d,J=5.0Hz,0.6H),8.60(d,J=5.0Hz,0.4H),7.69(s,0.6H),7.68(s,0.4H),7.65-7.58(m,1H),7.56-7.42(m,5H),7.42-7.28(m,1H),5.49-5.43(m,0.4H),5.08(dd,J=12.4,3.9Hz,0.6H),4.84-4.82(m,2H),4.25-4.11(m,5H),3.92-3.72(m,2H),3.31-3.17(m,2H),2.57-2.45(m,1H),2.30-2.07(m,2H),1.96-1.82(m,1H),1.58(qd,J=15.0,5.5Hz,1H),1.38-1.30(m,7H),1.13(d,J=6.9Hz,2H),1.07(d,J=6.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:739.9(M+H)<sup>+</sup>。

[1050] 实例45. (10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐:向45I(550mg,0.746mmol)存于MeOH(14.9ml)中之澄清溶液添加NaOMe(存于MeOH中之25%)(484mg,2.239mmol)。在室温下将反应物搅拌10min且添加NaOMe(存于MeOH中之25%)(968mg,4.5mmol)。然后,添加0.3mL存于MeOH中之1.25N HCl及2ml 1N HCl且在真空中移除MeOH以获得白色固体悬浮物。用DCM稀释混合物,用NaHCO<sub>3</sub>洗涤。用DCM将水层萃取两次且用盐水洗涤合并之有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以获得白色泡沫状期望产物(0.396g,89%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.69-8.62(m,1H),7.69-7.58(m,2H),7.52-7.39(m,5H),7.31-7.25(m,1H),5.92(t,J=1.4Hz,1H),5.66(dd,J=12.7,4.4Hz,1H),3.94(d,J=5.5Hz,1H),3.80(ddd,J=12.6,8.5,6.2Hz,1H),2.66-2.53(m,3H),2.18(tdd,J=12.9,6.9,3.4Hz,1H),1.96-1.83(m,2H),1.59-1.47(m,1H),1.34-1.21(m,1H),1.07-1.01(m,3H)。MS(ESI)m/z:582.0(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=7.4min,纯度=99%。

[1051] 实例46

[1052] (10R,14S)-14-[4-(3,6-二氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

[1053]

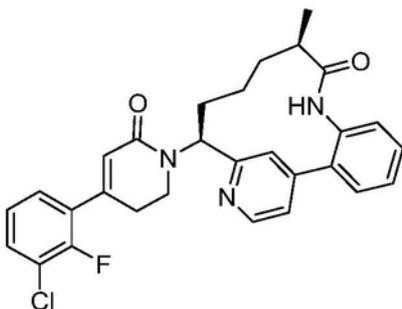


[1054] 实例46系作为实例49中之副产物来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.72 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.0, 6.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.60 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.58 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 520.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法D): RT=1.1min, 纯度=96%。

[1055] 实例47

[1056] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1057]

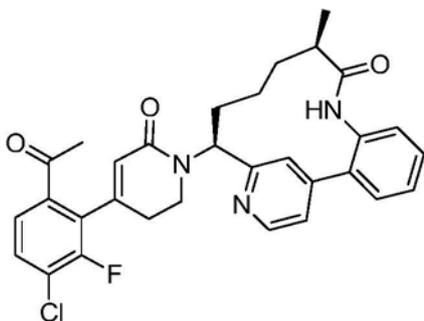


[1058] 实例47系作为实例49中之副产物来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.71 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.52-7.38 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.59 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.91 (d, J=9.9Hz, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.29-1.16 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.60 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 504.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.7min, 纯度=100%。

[1059] 实例48

[1060] (10R, 14S) -14-[4-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1061]

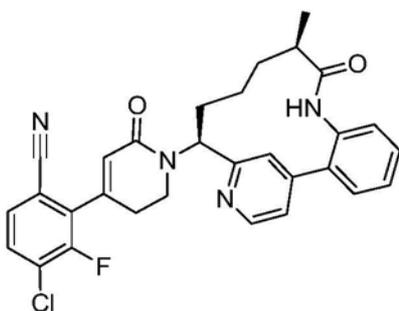


[1062] 将实例45 (27mg, 0.046mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.031ml, 0.093mmol)及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.25mg, 4.63μmol)存于甲苯(1.029ml)中之混合物脱气且在110℃下加热24h。浓缩反应混合物以移除溶剂,然后用2ml 1NHC1与THF之1:1混合物稀释。在室温下将混合物搅拌0.5h。移除溶剂。藉由制备型HPLC纯化残余物以产生期望产物(22.2mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.72(s, 1H), 8.74-8.66(m, 1H), 7.84-7.74(m, 2H), 7.66-7.57(m, 2H), 7.53-7.40(m, 3H), 7.24(d, J=7.4Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 5.59(dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 3.99(br. s., 1H), 3.80-3.71(m, 1H), 2.56(m, 4H), 2.09(t, J=12.7Hz, 1H), 1.91(br. s., 1H), 1.77-1.65(m, 1H), 1.50-1.38(m, 1H), 1.23(br. s., 1H), 0.89(d, J=6.9Hz, 3H), 0.58(br. s., 1H)。MS(ESI) m/z: 546.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C): RT=1.6min, 纯度=95%。

[1063] 实例49

[1064] 4-氯-3-氟-2-{1-[ (10R, 14S) -10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基}苯甲腈, TFA盐

[1065]

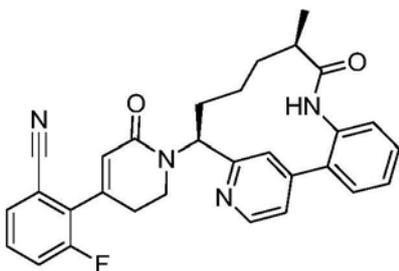


[1066] 实例49系遵循实例3中所阐述之程序来制备,藉由用实例45替代2A。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.76(d, J=5.5Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.77-7.63(m, 4H), 7.60-7.48(m, 2H), 7.33(dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 5.52(dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.93-3.74(m, 2H), 2.89-2.71(m, 2H), 2.61(dd, J=7.0, 5.1Hz, 1H), 2.32-2.20(m, 1H), 2.09-1.97(m, 1H), 1.95-1.85(m, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.35-1.23(m, 1H), 1.05(d, J=6.9Hz, 3H), 1.02-0.92(m, 1H)。MS(ESI) m/z: 529.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.5min, 纯度=99%。

[1067] 实例50

[1068] 3-氟-2-{1-[ (10R, 14S) -10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基}苯甲腈, TFA盐

[1069]

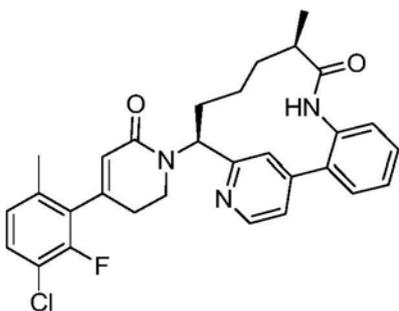


[1070] 实例50系作为实例49中之副产物来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.82 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.37 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.49 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 3.91-3.75 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.05-0.93 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 495.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.5min, 纯度=98%。

[1071] 实例51

[1072] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2-氟-6-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1073]

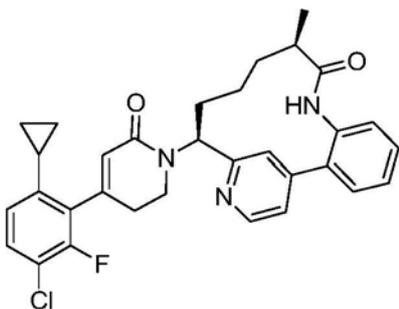


[1074] 实例51系遵循实例2中所阐述之程序来制备, 藉由用实例45替代2A。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.70 (s, 1H), 8.67 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 4H), 7.27-7.14 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.63 (dd, J=12.7, 4.1Hz, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (t, J=12.8Hz, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.44 (d, J=7.7Hz, 1H), 1.25 (br. s., 1H), 0.94-0.82 (m, 4H), 0.57 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 546.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.8min, 纯度=95%。

[1075] 实例52

[1076] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-6-环丙基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1077]

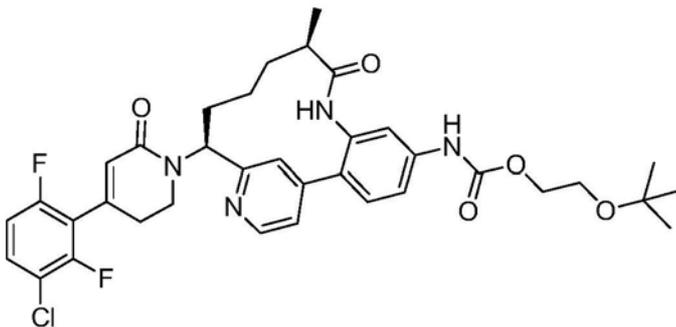


[1078] 实例52系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.79 (dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 5.96 (t, J=1.4Hz, 1H), 5.48 (dd, J=12.5, 4.5Hz, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 2.81-2.56 (m, 3H), 2.29 (tdd, J=12.8, 6.7, 3.4Hz, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.29 (d, J=2.5Hz, 1H), 1.08-1.02 (m, 3H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.74-0.70 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 543.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.0min, 纯度=96%。

[1079] 实例53

[1080] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸2-(第三丁氧基)乙基酯, TFA盐

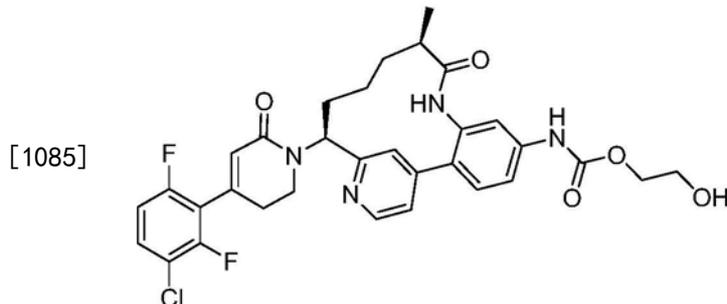
[1081]



[1082] 在0℃下向实例12 (60mg, 0.112mmol) 存于DCM (3ml) / MeCN (3ml) 中之浅黄色澄清溶液添加NaHCO<sub>3</sub> (28.2mg, 0.335mmol), 然后添加光气溶液 (存于甲苯中之20%) (0.176ml, 0.335mmol)。30min后, 在真空中将反应物浓缩30min以移除溶剂及额外光气。将残余物溶解于MeCN (1mL) / DCM (1mL) 中且在0℃下在氩下向此溶液添加2-羟基乙酸 (6.18mg, 0.081mmol) 及Et<sub>3</sub>N (7.55μl, 0.054mmol)。在0℃下将所得浑浊混合物搅拌30min, 然后在室温下保持3天。浓缩反应物且藉由制备型HPLC纯化残余物以产生淡黄色固体状期望产物 (17.4mg, 19%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.74 (s, 1H), 8.79 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.94 (dd, J=5.9, 1.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.12 (td, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.04-0.89 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 681.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.7min, 纯度=99%。

[1083] 实例54

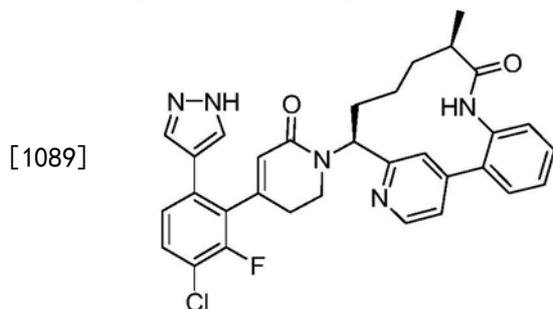
[1084] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸2-羟基乙基酯,TFA盐



[1086] 向实例53 (15.8mg,0.020mmol) 存于DCM (0.7mL) 中之溶液添加TFA (0.153mL, 1.987mmol)。在室温下将澄清溶液搅拌5hr。浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化残余物以产生淡黄色固体状期望产物 (10mg,67%)。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.66 (s, 1H), 8.74 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.10 (td, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.41 (dd, J=12.7, 4.7Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 4H), 2.90-2.59 (m, 3H), 2.29 (ddt, J=16.0, 13.0, 3.3Hz, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.32 (br. s., 1H), 1.05 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.02-0.88 (m, 1H)。MS (ESI) m/z:625.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A):RT=5.8min, 纯度=99%。

[1087] 实例55

[1088] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-吡唑-4-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

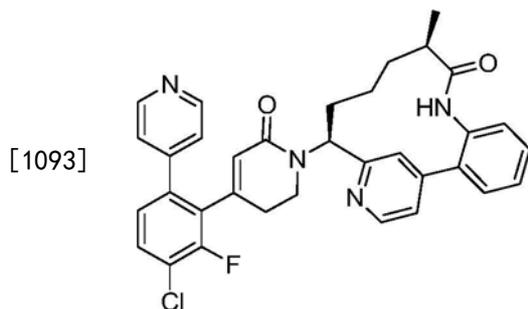


[1090] 向微波管中添加实例45 (19mg,0.033mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯 (10.55mg,0.036mmol)、磷酸钾 (32.6μl,0.098mmol) 及 THF (326μl)。将反应混合物鼓泡通过Ar若干分钟且添加 (DtBPF) PdCl<sub>2</sub> (1.062mg,1.630μmol)。将反应容器密封且在65°C下加热过夜。然后,将反应混合物冷却至室温。添加0.05ml MeOH及NaOH,在室温下搅拌过夜。添加几滴MeOH及1N NaOH,在50°C下加热1hr。移除溶剂并藉由制备型HPLC纯化残余物以产生白色固体状期望产物 (10mg,38%)。<sup>1</sup>HNMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.92 (dd, J=5.9, 1.8Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.72 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 7.7Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 5.96 (s, 1H),

5.37 (dd,  $J=12.5, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 3.70-3.56 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.29 (br. s., 1H), 1.04 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 570.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.3min, 纯度=99%。

[1091] 实例56

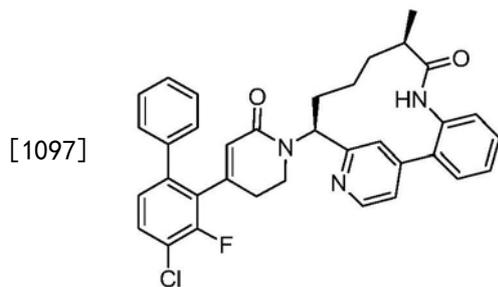
[1092] (10R,14S)-14-[4-[3-氯-2-氟-6-(吡啶-4-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



[1094] 实例56系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.79 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 8.71 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J=8.4, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.43 (dd,  $J=12.8, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 2.68-2.50 (m, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.34-1.16 (m, 1H), 1.04 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.01-0.93 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 581.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.0min, 纯度=98%。

[1095] 实例57

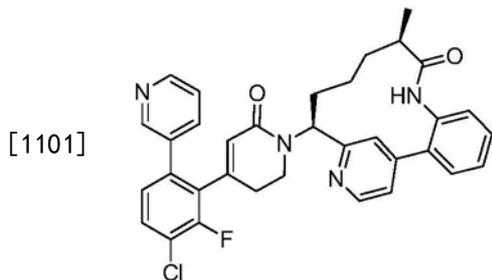
[1096] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-氟-苯基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



[1098] 实例57系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (dd,  $J=5.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (dd,  $J=7.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.49 (m, 3H), 7.43-7.31 (m, 6H), 7.21 (dd,  $J=8.4, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 5.85 (s, 1H), 5.29 (dd,  $J=12.3, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.36 (m, 2H), 2.60 (td,  $J=7.3, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 2H), 2.01-1.79 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.02 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.98-0.81 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 580.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.6min, 纯度=99%。

[1099] 实例58

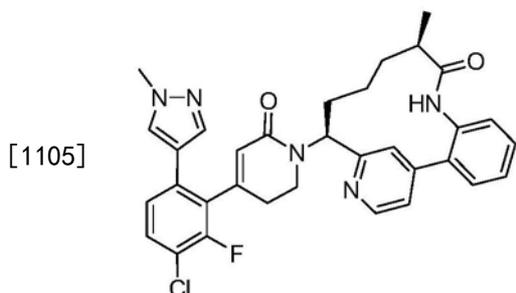
[1100] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(吡啶-3-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐



[1102] 实例58系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.69 (s, 1H), 8.64 (d, J=8.8Hz, 3H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.75 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 4H), 7.23 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.50 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 2.56 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 2H), 1.99 (t, J=12.5Hz, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.40 (d, J=6.1Hz, 1H), 1.19 (br. s., 1H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.51 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 581.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.8min, 纯度=100%。

[1103] 实例59

[1104] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

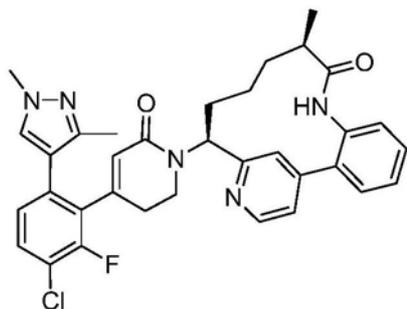


[1106] 实例59系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.70 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 2H), 7.58 (br. s., 4H), 7.50-7.38 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.87 (br. s., 1H), 5.57 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.84 (br. s., 3H), 3.62 (br. s., 2H), 2.56 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H), 1.21 (br. s., 1H), 0.87 (br. s., 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 581.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.9min, 纯度=96%。

[1107] 实例60

[1108] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-6-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2-氟苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

[1109]

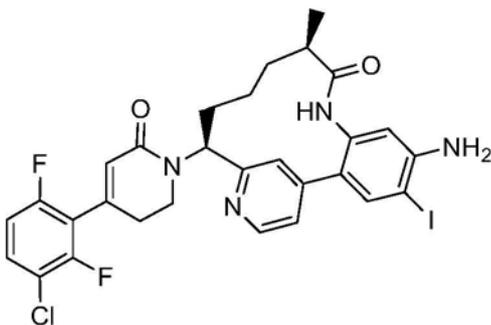


[1110] 实例60系遵循实例55中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.70 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.56 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.89 (br. s., 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.27-1.11 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.48 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 598.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法D): RT=1.7min, 纯度=96%。

[1111] 实例61

[1112] (10R, 14S) -5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-碘-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1113]

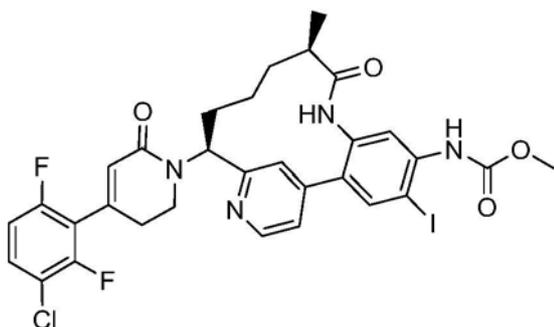


[1114] 向实例12 (25mg, 0.047mmol) 存于MeOH (4mL) 中之冷却 (0°C) 溶液逐滴添加单氯化碘 (11.34mg, 0.070mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2mL) 中之溶液。5min. 后, 浓缩反应混合物以产生黄色固体。将固体于EtOAc与饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配且分离各层。用盐水洗涤有机层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩。藉由硅胶层析纯化以获得白色固体状标题化合物 (19mg, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.57 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.08 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.10 (br. s., 1H), 5.62 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 2.65 (br. s., 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.4Hz, 1H), 1.38-1.14 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.90 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 663.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.9min, 纯度=94%。

[1115] 实例62

[1116] N-[(10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-碘-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]氨基甲酸甲基酯, TFA盐

[1117]

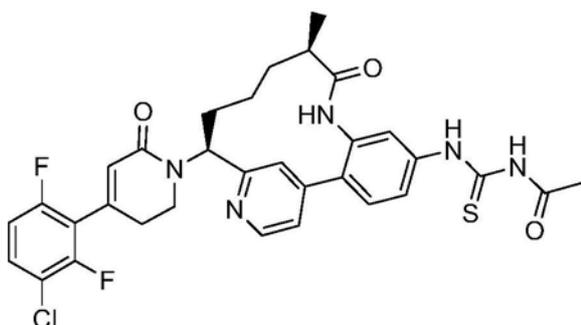


[1118] 在0°C下向实例61 (18mg, 0.027mmol) 及吡啶 (4.30mg, 0.054mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中之溶液添加氯甲酸甲酯 (3.08mg, 0.033mmol)。将反应混合物升温至室温且在室温下搅拌。向其添加过量氯甲酸甲酯 (5.13mg, 0.054mmol) 及吡啶 (4.39μl, 0.054mmol)。2.5hr后, 在真空中浓缩反应混合物。藉由制备型HPLC纯化残余物以产生淡黄色固体状实例62 (16.54mg, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 8.87 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (dd, J=5.5, 1.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.17 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.53 (dd, J=12.5, 5.1Hz, 1H), 4.22 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 3.85 (ddd, J=12.3, 10.0, 5.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.65-0.50 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 721.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.2min, 纯度=97%。

[1119] 实例63

[1120] 3-乙酰基-1-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]硫脲

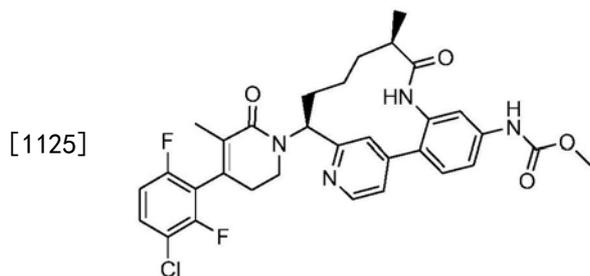
[1121]



[1122] 向存于丙酮 (0.5mL) 中之实例12 (8mg, 0.015mmol) 添加异硫氰酸乙酰基酯 (2.260mg, 0.022mmol)。在室温下搅拌反应混合物且藉由LCMS监测。在真空中浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化。藉由通过NaHCO<sub>3</sub>树脂柱中和期望流份, 然后浓缩以产生淡黄色固体 (0.88mg, 9%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.66 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.81 (dq, J=4.5, 2.2Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.08 (td, J=9.2, 1.9Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.67 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.82-3.70 (m, 1H), 2.74-2.54 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.99-0.77 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 638.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法B): RT=6.2min, 纯度=92%。

[1123] 实例64

[1124] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5-甲基-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐



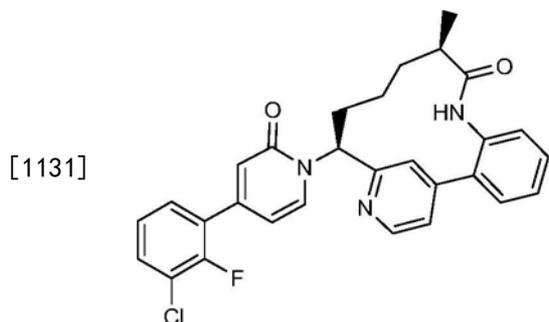
[1126] 64A (1-氯-1-侧氧基丙-2-基)磷酸乙基酯:向2-(二乙氧基磷酰基)丙酸(242mg, 1.151mmol,根据Luke,G.P.等,J.Org.Chem.,73:6397(2008)来制备)存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.8mL)中之溶液添加草酰二氯(2M in DCM)(0.8mL,1.600mmol),且然后添加一滴DMF并在室温下搅拌。在真空中浓缩反应混合物以产生黄色油状64A(263mg,100%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,氯仿-d) δ4.27-4.17(m,4H),3.51(dq,J=23.4,7.2Hz,1H),1.57(dd,J=17.1,7.2Hz,3H),1.38(m,6H)。<sup>31</sup>P NMR(500MHz,氯仿-d) δppm:18.82。

[1127] 64B N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-5-甲基-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯系根据程序1K来制备,藉由将中间体8变成64A。

[1128] 实例64:向64B(35mg,0.046mmol)存于THF(3mL)中之溶液添加DBU(57.5mg,0.229mmol)及氯化锂(19.44mg,0.459mmol)。在室温下搅拌反应混合物。16hr后,浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以产生淡黄色固体状期望产物(1.22mg,3%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.63(s,1H),8.73(dd,J=5.5,2.5Hz,1H),7.93(s,2H),7.73-7.53(m,4H),7.17-7.09(m,1H),5.54(dd,J=12.9,3.9Hz,1H),3.86-3.68(m,5H),2.72-2.53(m,2H),2.34-2.20(m,1H),2.11-1.91(m,2H),1.86-1.57(m,5H),1.42-1.27(m,1H),1.09(d,J=6.9Hz,3H),1.05-0.85(m,1H)。MS(ESI)m/z:609.1(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法B):RT=4.1min,纯度=90%。

[1129] 实例65

[1130] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮,TFA盐



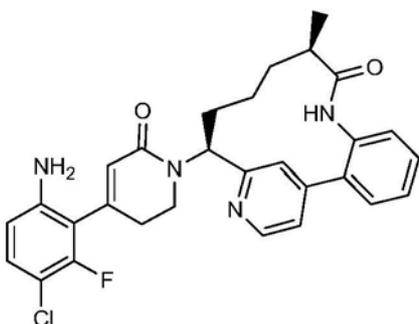
[1132] 使实例45(31mg,0.053mmol)、NH<sub>4</sub>OH(9.62μl,0.069mmol)、CuI(2.026mg,10.64μmol)、L-脯氨酸(2.449mg,0.021mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(22.05mg,0.160mmol)存于DMSO(500μl)中之溶液经Ar鼓泡。将反应混合物密封且在95℃下加热16hr。过滤反应混合物且藉由制备型HPLC

纯化以产生白色固体状期望产物 (7.3mg, 22%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.74 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.63-7.45 (m, 4H), 7.36-7.26 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.15-6.03 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.82 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 502.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法B): RT=8.5min, 纯度=99%。

[1133] 实例66

[1134] (10R, 14S) -14-[4-(6-氨基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1135]

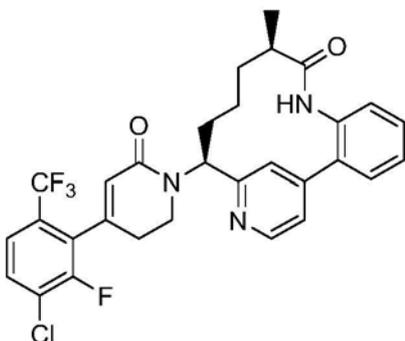


[1136] 使实例45 (31mg, 0.053mmol)、NH<sub>4</sub>OH (9.62μl, 0.069mmol)、CuI (2.026mg, 10.64μmol)、L-脯氨酸 (2.449mg, 0.021mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22.05mg, 0.160mmol) 存于DMSO (500μl) 中之溶液经Ar鼓泡。将反应混合物密封且在95°C下加热16hr。过滤反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以产生淡黄色固体状期望产物 (1.4mg, 3.5%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, J=7.4, 1.7Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 3H), 7.33 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.8, 1.4Hz, 1H), 6.05-5.98 (m, 1H), 5.60 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 2.72-2.55 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.11-1.86 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 519.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法B): RT=6.6min, 纯度=99%。

[1137] 实例67

[1138] (10R, 14S) -14-[4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1139]

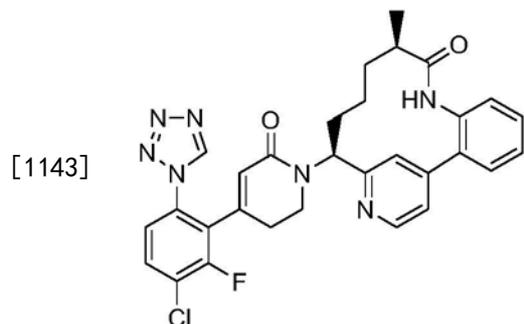


[1140] 实例67系遵循实例45中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl<sub>3</sub>) δ

8.64 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.67 (dd,  $J=12.9, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.83-3.64 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.32-1.20 (m, 1H), 1.01 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.88 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 571.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=2.0min, 纯度=100%。

[1141] 实例68

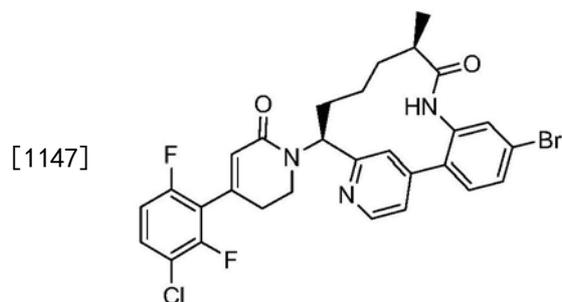
[1142] (10R, 14S) -14- {4- [3-氯-2-氟-6- (1H-1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] -6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基} -10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮, TFA盐



[1144] 实例68系遵循实例45中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.95 (s, 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.71 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J=5.9, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (dd,  $J=8.5, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.15 (dd,  $J=12.4, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (ddd,  $J=12.4, 8.9, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.57-2.35 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 0.98 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 571.8 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.4min, 纯度>95%。

[1145] 实例69

[1146] (10R, 14S) -5-溴-14- [4- (3-氯-2,6-二氟苯基) -6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基] -10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

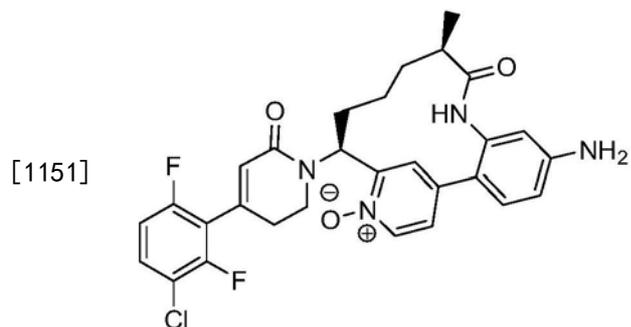


[1148] 向亚硝酸第三丁基酯 (0.029mL, 0.218mmol) 存于MeCN (0.5mL) 中之溶液添加CuBr<sub>2</sub> (48.7mg, 0.218mmol) 且在室温下将混合物搅拌10min。然后, 将其添加至实例12 (78mg, 0.145mmol) 存于3ml MeCN中之溶液。在室温下将混合物搅拌24hr。然后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用于水中稀释之1N HCl及盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤掉固体, 浓缩并藉由ISCO纯化以产生灰白色固体状期望产物 (63mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 8.65 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ ,

1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.44 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 7.07 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.66 (dd, J=12.7, 4.5Hz, 1H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 2.77-2.52 (m, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 1H), 1.01 (d, J=7.0Hz, 1H), 0.93-0.78 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 600.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=8.6min, 纯度>95%。

[1149] 实例70

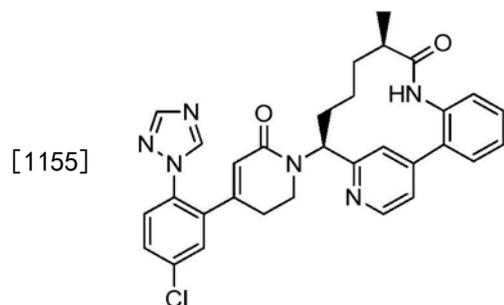
[1150] (10R, 14S) -5-胺基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-16-鎡-16-醇酯, TFA盐



[1152] 向实例12 (20mg, 0.033mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 中之溶液添加碘三甲基硅烷 (65.5mg, 0.327mmol)。将反应混合物密封且在50℃下加热3hr。然后, 用10% 硫代硫酸钠水溶液骤冷反应混合物。用盐水洗涤有机相, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由制备型HPLC纯化残余物以产生固体状期望产物 (2.24mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (br. s., 1H), 8.24 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 5.97 (br. s., 1H), 5.50 (br. s., 2H), 5.27 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.41 (br. s., 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.03 (d, J=5.2Hz, 3H), 0.99-0.85 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 553.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C): RT=1.5min, 纯度=98%。

[1153] 实例71

[1154] (10R, 14S) -14-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



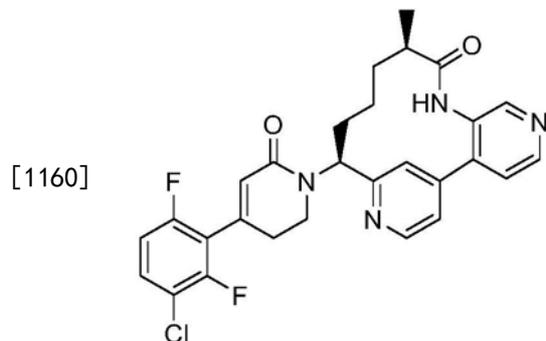
[1156] 71A5-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛: 向反应容器中添加5-氯-2-氟苯甲醛 (1.29g, 7.89mmol)、4H-1,2,4-三唑 (0.574g, 7.89mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.83g, 8.68mmol) 及DMSO

(15.78ml)。盖住混合物且在45℃下加热4hr,然后冷却至室温并在室温下搅拌整个周末。用EtOAc稀释反应混合物,用水及盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且藉由急骤层析纯化以产生呈白色固体产物形式之71A(674mg,41%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.90(s,1H),9.17(s,1H),8.33(s,1H),7.99-7.91(m,2H),7.84(d,J=8.5Hz,1H)。

[1157] 实例71系遵循实例45中所阐述之程序来制备,藉由使用71A作为中间体。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81(d,J=5.8Hz,1H),8.78(s,1H),8.17(s,1H),8.10(d,J=1.7Hz,1H),7.93(dd,J=5.9,1.8Hz,1H),7.72(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),7.64-7.51(m,5H),7.34(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),5.82(s,1H),5.31(dd,J=12.4,4.7Hz,1H),3.65-3.50(m,2H),2.66-2.57(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.32-2.21(m,2H),2.06-1.96(m,1H),1.91-1.82(m,1H),1.63-1.53(m,1H),1.33-1.22(m,1H),1.04(d,J=6.9Hz,3H),0.99-0.86(m,1H)。MS(ESI)m/z:553.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=5.5min,纯度=100%。

[1158] 实例72

[1159] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,TFA盐



[1161] 72A.N-(4-{2-[ (1S)-1-[[ (第三丁氧基) 羰基] 胺基] 丁-3-烯-1-基] 吡啶-4-基} 吡啶-3-基) 胺基甲酸第三丁基酯:向存于可密封烧瓶中之1C(1.080g,3.82mmol)及(3-((第三丁氧基羰基)胺基)吡啶-4-基) 煙酸(1g,4.20mmol)添加THF(19.09ml)、磷酸三钾(5.09ml,15.28mmol)并用Ar脱气。添加(DtBPF)PdCl<sub>2</sub>(0.249g,0.382mmol),再脱气。在75℃下将反应混合物加热过夜。然后,用水洗涤混合物且用EtOAc萃取。经MgSO<sub>4</sub>干燥合并之有机层,过滤,浓缩且藉由ISCO纯化以产生棕色固体状72A(670mg,40%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.65(br.s.,1H),8.62-8.57(m,1H),8.46(d,J=5.0Hz,1H),7.46(s,1H),7.41(d,J=5.2Hz,1H),7.39(m,1H),5.86-5.75(m,1H),5.15-5.03(m,2H),4.81-4.75(m,1H),2.68-2.57(m,1H),2.55-2.46(m,1H),1.46-1.27(m,18H)。

[1162] 72B 4-{2-[ (1S)-1-胺基丁-3-烯-1-基] 吡啶-4-基} 吡啶-3-胺,TFA盐:向72A(670mg,1.521mmol)存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中之溶液添加TFA(3.52mL,45.6mmol)且在室温下搅拌。30min后,浓缩反应混合物以产生黄褐色半固体状72B(900mg,100%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.87(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),8.26(d,J=0.5Hz,1H),8.11(dd,J=5.8,0.8Hz,1H),7.74-7.57(m,3H),5.92-5.73(m,1H),5.25(m,2H),4.66(t,J=6.9Hz,1H),4.00(s,2H),2.94-2.64(m,2H)。

[1163] 72C.N-[(1S)-1-[4-(3-胺基吡啶-4-基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三

丁基酯:向72B (360mg, 1.5mmol) 存于MeOH (10mL) 中之溶液添加三乙胺 (1ml, 7.17mmol)。将混合物冷却至0°C且添加二碳酸二第三丁基酯 (327mg, 1.500mmol)。1hr后, 浓缩反应混合物, 用DCM稀释并用盐水洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥有机相, 过滤, 浓缩且藉由ISCO纯化以产生淡黄色固体状72C (425mg, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.56 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.83-5.73 (m, 1H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.38 (br. s., 9H)。

[1164] 72D.N-[ (1S) -1- (4- {3- [ (2R) -2-甲基丁-3-烯酰胺基] 吡啶-4-基} 吡啶-2-基) 丁-3-烯-1-基] 胺基甲酸第三丁基酯:向72C (425mg, 1.248mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 中之溶液逐滴添加吡啶 (1mL, 12.36mmol)、中间体12 (356mg, 3mmol) 且在室温下搅拌。5min后, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗涤反应混合物, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩且藉由急骤层析纯化以产生灰白色固体状期望产物 (325mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ9.45 (s, 1H), 8.70 (dd, J=5.0, 0.6Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 4H), 5.88-5.62 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.17-5.03 (m, 4H), 4.87 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.73-2.55 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.29 (d, J=7.2Hz, 3H)。

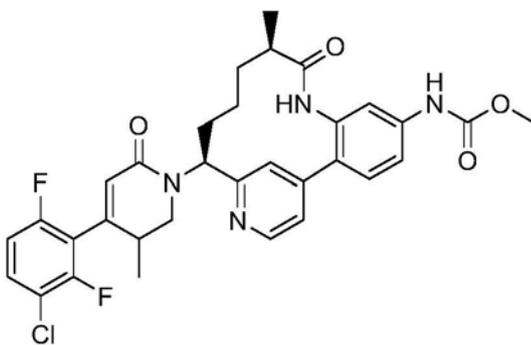
[1165] 72E N-[ (10R, 11E, 14S) -10-甲基-9-侧氧基-5, 8, 16-三氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 11, 15, 17-七烯-14-基] 胺基甲酸第三丁基酯:藉由使Ar鼓泡通过10min对72D (220mg, 0.521mmol)、pTsOH (194mg, 1.020mmol) 存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 中之溶液脱气且在40°C下加热10min。然后, 在Ar下经由注射帮浦逐滴添加存于3ml经Ar脱气之DCM中之Grubbs II (190mg, 0.224mmol), 在40°C下总共加热24hr。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和反应混合物且分离有机相并用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩。藉由制备型HPLC纯化残余物且用浓NaHCO<sub>3</sub>中和期望流份, 浓缩至较小体积, 用EtOAc萃取, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩以产生白色固体状期望产物 (15mg, 7.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.65 (dd, J=11.4, 5.1Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.60 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.37 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.76 (ddd, J=15.3, 10.6, 4.7Hz, 1H), 4.68 (dd, J=11.2, 3.5Hz, 1H), 4.41 (dd, J=15.2, 9.5Hz, 1H), 3.18 (dq, J=9.3, 6.7Hz, 1H), 2.78 (ddd, J=8.4, 7.3, 3.9Hz, 1H), 2.04 (q, J=11.4Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1166] 实例72系遵循实例1中所阐述之程序来制备, 藉由使用72E作为中间体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.84 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.76 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.62 (dd, J=12.5, 5.1Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, J=12.5, 6.3, 6.3Hz, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 2.87-2.66 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.69 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 523.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.6min, 纯度=96%。

[1167] 实例73

[1168] N-[ (10R, 14S) -14- [4- (3-氯-2, 6-二氟苯基) -3-甲基-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-1-基] -10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-5-基] 胺基甲酸甲基酯, TFA盐。

[1169]



[1170] 73A. 1-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-醇: 在0°C下在Ar下向丙-1-烯-2-基镁化溴(存于THF中之0.5M)溶液(2mL, 1.000mmol)逐滴添加存于THF(1mL)中之3-氯-2,6-二氟苯甲醛(136mg, 0.769mmol)且在0°C下搅拌15min。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液骤冷反应混合物且用醚萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液及盐水洗涤有机相, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并浓缩。藉由急骤层析纯化以产生无色油状73A(87mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.36-7.28(m, 1H), 6.91-6.83(m, 1H), 5.48(d, J=9.2Hz, 1H), 5.12-5.06(m, 1H), 5.04-4.99(m, 1H), 2.56(dt, J=9.2, 2.2Hz, 1H), 1.75(s, 3H)。

[1171] 73B 1-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮: 向存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中之A号(87mg, 0.398mmol)添加戴斯-马丁过碘烷(253mg, 0.597mmol), 在室温下搅拌白色混浊溶液。30min后, 用EtOAc稀释反应混合物, 用浓NaHCO<sub>3</sub>及10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 浓缩并藉由急骤层析纯化以产生无色油状73B(79mg, 92%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.50-7.38(m, 1H), 6.98-6.87(m, 1H), 6.18-6.06(m, 1H), 5.75(d, J=0.8Hz, 1H), 2.11-1.98(m, 3H)。

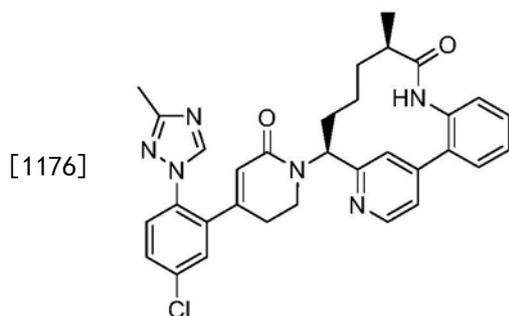
[1172] 73C. N-[(10R, 14S)-14-{[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-甲基-3-侧氧基丙基]胺基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯: 向73B(44mg, 0.203mmol)存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)及MeOH(1mL)中之溶液添加1J(74.8mg, 0.203mmol)及DIEA(0.142mL, 0.813mmol)且在室温下搅拌3天。浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以产生黄色固体状73C(54.7mg, 33%)。MS(ESI) m/z: 585.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1173] 实例73: 在0°C下在Ar下向73C(24mg, 0.031mmol)存于MeOH(1mL)中之溶液逐滴添加于MeOH(0.3mL)中稀释之甲醇钠(存于MeOH中之25wt%) (27.2mg, 0.126mmol)且在0°C下搅拌。45min后, 用0.1mL 1N HCl水溶液骤冷反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以产生淡黄色结晶固体状TFA盐期望产物(12.5mg, 54%), 其呈比率约为1:1之非镜像异构体对形式。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.66(s, 1H), 8.81-8.73(m, 1H), 8.11-8.00(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.62-7.50(m, 3H), 7.15-7.04(m, 1H), 5.99(s, 1H), 5.53-5.40(m, 1H), 3.91-3.71(m, 4H), 3.54-3.43(m, 1H), 3.08-2.86(m, 1H), 2.68-2.54(m, 1H), 2.43-2.24(m, 1H), 2.11-2.00(m, 1H), 1.98-1.84(m, 1H), 1.71-1.56(m, 1H), 1.40-1.14(m, 1H), 1.12-0.85(m, 6H)。MS(ESI) m/z: 609.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.1min, 纯度=99%。

[1174] 实例74

[1175] (10R, 14S)-14-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,

5,15,17-六烯-9-酮,TFA盐

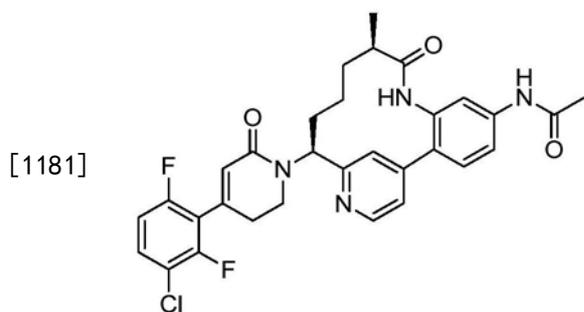


[1177] 74A 5-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯甲醛:在25ml RBF中,在45°C下将5-氯-2-氟苯甲醛(505mg,3.09mmol)、3-甲基-1H-1,2,4-三唑(270mg,3.09mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1007mg,3.09mmol)存于DMSO(6179 $\mu\text{l}$ )中之混合物加热4hr且在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释反应混合物且用水洗涤。用盐水洗涤合并之有机相,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩且藉由急骤层析纯化以产生呈白色固体产物形式之74A(140mg,20%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$  ppm:9.95(s,1H),9.02(s,1H),7.96-7.88(m,2H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),2.37(s,3H)。

[1178] 实例74系遵循实例45中所阐述之程序来制备,藉由使用74A作为中间体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,甲醇- $d_4$ ) $\delta$ 8.79(d,J=5.9Hz,1H),8.62(s,1H),8.07(d,J=1.3Hz,1H),7.89(dd,J=5.9,1.8Hz,1H),7.69(dd,J=7.5,1.5Hz,1H),7.62-7.47(m,5H),7.32(dd,J=7.7,1.1Hz,1H),5.81(s,1H),5.30(dd,J=12.4,4.7Hz,1H),3.65-3.47(m,2H),2.59(m,1H),2.46-2.33(m,1H),2.37(s,3H),2.32-2.19(m,2H),2.05-1.92(m,1H),1.90-1.78(m,1H),1.62-1.49(m,1H),1.33-1.19(m,1H),1.01(d,J=7.0Hz,3H),0.93(d,J=6.8Hz,1H)。MS(ESI)m/z:567.2(M+H) $^+$ 。分析型HPLC(方法A):RT=5.7min,纯度=100%。

[1179] 实例75

[1180] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]乙酰胺,TFA盐

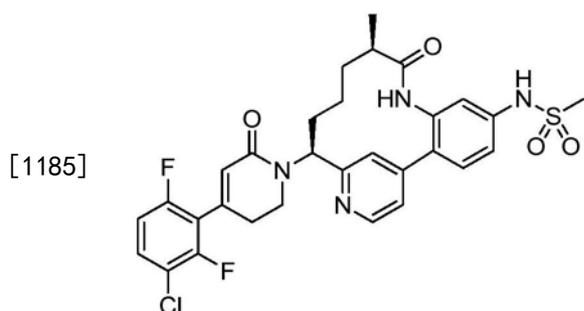


[1182] 向实例12(0.025g,0.047mmol)及吡啶(0.019ml,0.233mmol)存于二氯甲烷(0.466ml)中之淡黄色澄清冷却(0°C)溶液逐滴添加1.0M乙酰氯(0.047ml,0.047mmol)存于二氯甲烷中之溶液。在0°C下搅拌所得亮黄色溶液。30分钟后,添加额外存于二氯甲烷(0.030ml,0.030mmol)中之1.0M乙酰氯。随时间流逝形成白色沉淀。额外1h后,终止反应,于EtOAc与饱和 $\text{NaHCO}_3$ 之间分配且分离各层。用EtOAc(2 $\times$ )萃取水层。合并有机层且用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以获得白色固体。藉由反相层析纯化以获得黄色颗粒固体状标题化合物(0.0203g,62%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8.73(d,J=5.8Hz,1H),7.98(s,

1H), 7.76 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.71 (br. s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.53 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.45 (dd, J=12.4, 4.4Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.37-1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.01-0.89 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 579.1 (M+H)<sup>+</sup>及581.1 (M+2+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.0min, 纯度=98%。

[1183] 实例76

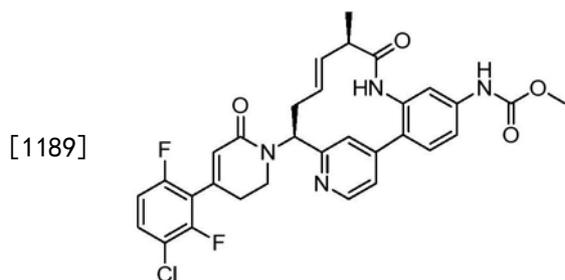
[1184] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]甲烷磺酰胺, TFA盐



[1186] 向实例12 (0.020g, 0.037mmol) 及吡啶 (0.015ml, 0.186mmol) 存于二氯甲烷 (0.74ml) 中之淡黄色澄清冷却 (0°C) 溶液逐滴添加1.0M甲烷磺酰氯 (0.037ml, 0.037mmol) 存于二氯甲烷中之溶液。在0°C下搅拌所得橙色溶液。30分钟后, 将反应物升温至室温。额外2.5h后, 终止反应, 于EtOAc与饱和NaHCO<sub>3</sub>之间分配且分离各层。用EtOAc (2×) 萃取水层。合并有机层且用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以获得橙色固体。藉由反相层析纯化以获得白色固体状实例76 (0.0171g, 62%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.76-8.69 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.53 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.98-0.87 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 615.1 (M+H)<sup>+</sup>及617.1 (M+2+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.4min, 纯度=99%。

[1187] 实例77

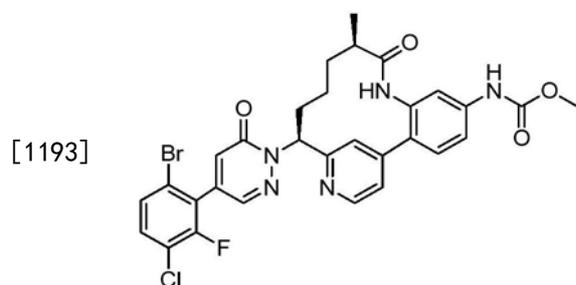
[1188] N-[(10R, 11E, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,11,15,17-七烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[1190] 实例77 (0.044g, 黄色固体) 系遵循实例1中所阐述之程序来制备, 藉由用步骤1J中之1H替代1I且藉由用步骤1K中之中间体1替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.62 (s, 1H), 8.66 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.42 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.14 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.13 (d, J=0.6Hz, 1H), 5.78 (ddd, J=15.1, 10.6, 4.3Hz, 1H), 5.30 (dd, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 4.69 (dd, J=15.5, 9.8Hz, 1H), 4.17 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 3.90-3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.22 (dq, J=9.7, 6.6Hz, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80 (dt, J=17.6, 5.4Hz, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 593.2 (M+H)<sup>+</sup>及595.1 (M+2+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.8min, 纯度=99%。

[1191] 实例78

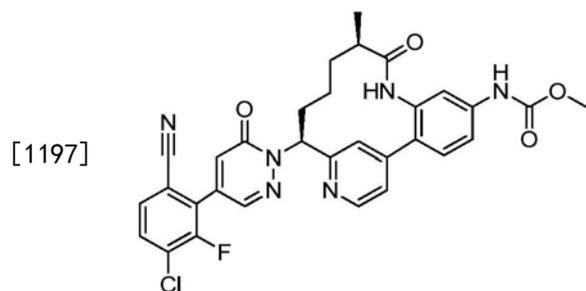
[1192] N-[(10R, 14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[1194] 实例78系根据实例11中所阐述之程序来制备, 藉由用中间体15替代中间体11。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.87 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.66-7.51 (m, 5H), 7.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.29 (dd, J=12.0, 5.1Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.82-0.69 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 654.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.8min, 纯度=97%。

[1195] 实例79

[1196] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,6-二氢吡嗪-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



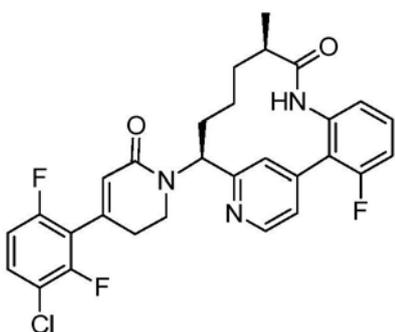
[1198] 将含有实例78之游离碱 (0.018g, 0.023mmol)、锌 (0.459mg, 7.02μmol) 及氰化锌 (5.50mg, 0.047mmol) 存于DMF (1.170ml) 中之混合物之瓶抽真空且用氩回填3次。然后添加双(三-第三丁基膦)钯(0) (1.196mg, 2.341μmol) 且将瓶密封。在90°C下将反应物加热24h, 然后冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例79 (0.004g, 24%产率)。MS

(ESI)  $m/z$ : 601.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.71 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.24-8.20 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.28 (dd, J=12.0, 5.1Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.85-0.73 (m, 1H)。分析型HPLC(方法A): RT=6.2min, 纯度=100%。

[1199] 实例80

[1200] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-3-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1201]



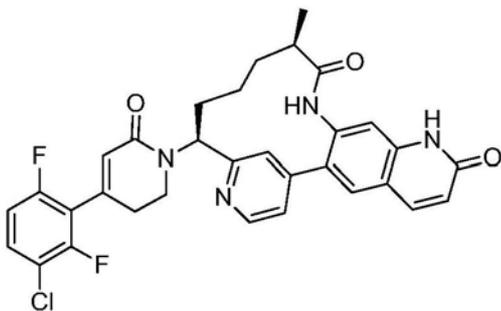
[1202] 80A.N-[ (1S)-1-[4-(2-氨基-6-氟苯基)吡啶-2-基]丁-3-烯-1-基]氨基甲酸第三丁基酯:用24A(0.05g,0.171mmol)、2-溴-3-氟苯胺(0.036g,0.188mmol)、(DtBPF)PdCl<sub>2</sub>(5.58mg,8.56 $\mu$ mol)、3M磷酸钾(0.171ml,0.513mmol)及THF(1.712ml)装填密封管。将反应容器抽真空且用氩回填3次,然后将管密封,并在90℃下加热反应物。20h后,将反应物冷却至室温。用EtOAc稀释反应物,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供黄色固体状80A(0.032g,52.3%产率)。MS(ESI)  $m/z$ : 358.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1203] 实例80系根据实例1中所阐述之程序来制备,藉由用80A替代步骤1G中之1F且藉由用步骤1K中之中间体1替代中间体3。MS(ESI)  $m/z$ : 540.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.78 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.30 (ddd, J=9.8, 8.6, 1.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.44 (dd, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 3.93-3.72 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.34-1.21 (m, 1H), 1.05-0.83 (m, 4H)。分析型HPLC(方法A): RT=8.2min, 纯度=100%。

[1204] 实例81

[1205] (14R, 18S)-18-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-14-甲基-8,12,20-三氮杂四环[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]二十三碳-1(23),2,4(9),5,10,19,21-七烯-7,13-二酮, TFA盐

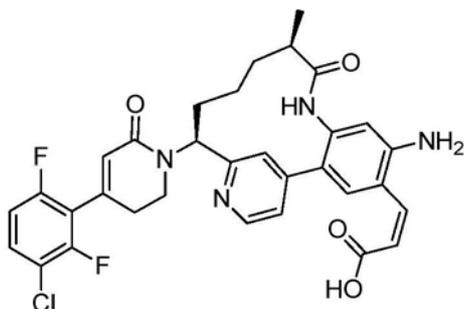
[1206]



[1207] 实例82

[1208] (2Z)-3-[ (10R,14S)-5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-基]丙-2-烯酸,2TFA盐:

[1209]



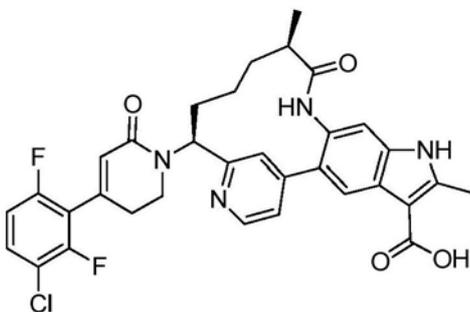
[1210] 81A(2E)-3-[ (10R,14S)-5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-基]丙-2-烯酸甲基酯,2TFA盐:向实例61(0.038g,0.057mmol)存于DMF(0.573ml)中之溶液添加丙烯酸甲酯(9.87mg,0.115mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.515mg,2.293μmol)及三丁基胺(0.014ml,0.057mmol)。在150℃下将反应物微波加热10min,且然后将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状81A(0.034g,69.9%产率)。MS(ESI)m/z:621.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1211] 实例81及82:在100℃下将81A(0.034g,0.040mmol)存于6N HCl(1mL,6.00mmol)中之溶液微波加热30min,且然后将反应物冷却至室温。浓缩所得黄色悬浮液且藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例81(0.011g,38.3%产率)及黄色固体状实例82(0.002g,5.9%产率)。实例81:MS(ESI)m/z:589.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.75(d,J=5.5Hz,1H),8.04(d,J=9.6Hz,1H),7.98(s,1H),7.89(s,1H),7.73(dd,J=5.5,1.4Hz,1H),7.54(td,J=8.7,5.5Hz,1H),7.27(s,1H),7.10(td,J=9.2,1.7Hz,1H),6.66(d,J=9.4Hz,1H),6.10(s,1H),5.53(dd,J=12.4,4.7Hz,1H),3.99-3.90(m,J=5.8Hz,1H),3.81-3.72(m,1H),2.86-2.62(m,3H),2.29-2.20(m,1H),2.03-1.89(m,2H),1.64-1.54(m,1H),1.43-1.30(m,1H),1.08-0.78(m,4H)。分析型HPLC(方法A):RT=6.1min,纯度=99%。实例82:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CD<sub>3</sub>OD)δ8.63(d,J=5.2Hz,1H),7.81(d,J=9.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.59-7.49(m,2H),7.45(s,1H),7.09(td,J=9.2,1.7Hz,1H),6.68(s,1H),6.29(d,J=9.4Hz,1H),6.14(s,1H),5.79(dd,J=9.4,6.3Hz,1H),3.72-3.55(m,2H),2.77-2.64(m,2H),2.53-2.44(m,1H),2.26-2.12(m,2H),1.85-1.75(m,1H),1.61-1.43(m,3H),1.16(d,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z:607.0(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=6.4min,纯度=99%。

[1212] 实例83

[1213] (13R,17S)-17-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-6,13-二甲基-12-侧氧基-7,11,19-三氮杂四环[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]二十二碳-1(22),2,4(8),5,9,18,20-七烯-5-甲酸,TFA盐。

[1214]



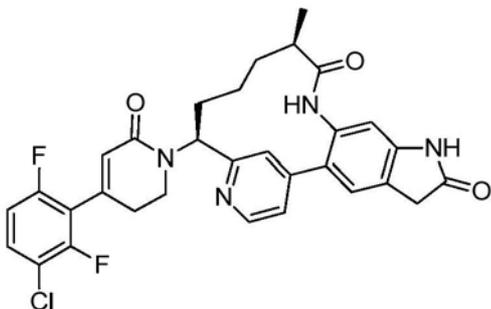
[1215] 83A. (13R,17S)-17-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-6,13-二甲基-12-侧氧基-7,11,19-三氮杂四环[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]二十二碳-1(22),2,4(8),5,9,18,20-七烯-5-甲酸第三丁基酯,TFA盐:此化合物根据由Chen阐述之修改程序(Organic Letters,2008,10(4),625-628)来制备。用实例61(0.034g,0.051mmol)、L-脯氨酸(1.181mg,10.26 $\mu$ mol)、碘化亚铜(0.977mg,5.13 $\mu$ mol)、DMSO(2mL)、3-侧氧基丁酸第三丁基酯(0.016g,0.103mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.067g,0.205mmol)装填密封管。将反应容器抽真空且用氩回填3次并然后将管密封。在90℃下加热反应物。20h后,将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状83A(0.016g,34.5%产率)。MS(ESI)m/z:675.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1216] 实例83.在室温下搅拌83A(0.018g,0.020mmol)存于TFA(0.5mL,6.49mmol)/DCM(1mL)中之溶液。1h后,浓缩反应物。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例83(0.012g,81%产率)。MS(ESI)m/z:619.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(500MHz,CD<sub>3</sub>OD) $\delta$ 8.78(d,J=5.8Hz,1H),8.37(s,1H),8.15(d,J=1.4Hz,1H),8.01(dd,J=5.9,1.8Hz,1H),7.53(td,J=8.7,5.6Hz,1H),7.33(s,1H),7.08(td,J=9.2,1.7Hz,1H),6.11(s,1H),5.45(dd,J=12.4,4.1Hz,1H),3.73-3.59(m,2H),2.85-2.68(m,5H),2.64-2.55(m,1H),2.37-2.27(m,1H),2.17-2.05(m,1H),1.95-1.86(m,1H),1.68-1.57(m,1H),1.24(br.s.,2H),1.12(d,J=6.9Hz,3H)。分析型HPLC(方法A):RT=5.9min,纯度=99%。

[1217] 实例84

[1218] (13R,17S)-17-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-13-甲基-7,11,19-三氮杂四环[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]二十二碳-1(22),2,4(8),9,18,20-六烯-6,12-二酮,TFA盐。

[1219]



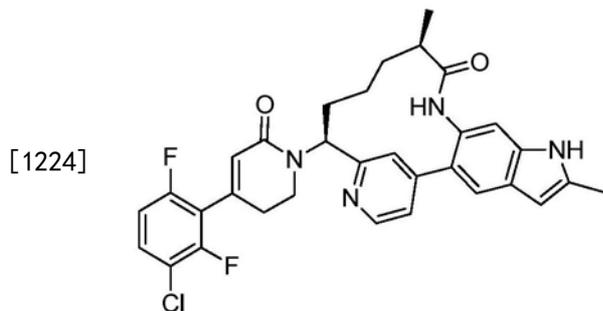
[1220] 84A. (13R,17S)-17-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-

基]-13-甲基-6,12-二侧氧基-7,11,19-三氮杂四环[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]二十二碳-1(22), 2,4(8), 9,18,20-六烯-5-甲酸甲酯, TFA盐: 化合物84A系根据73A中所阐述之程序制备, 藉由用丙二酸二甲酯替代3-侧氧基丁酸第三丁基酯。MS (ESI) m/z: 635.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1221] 实例84. 向84A (0.014g, 0.019mmol) 存于MeOH (0.5mL) 中之溶液添加6N HCl (0.5mL, 3.00mmol)。在90°C下将反应物微波加热30min. 且然后将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例84 (0.007g, 52.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.75 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.7, 1.8Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.43 (dd, J=12.4, 4.5Hz, 1H), 3.81-3.60 (m, 4H), 2.88-2.55 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.36-0.99 (m, 5H)。MS (ESI) m/z: 577.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.9min, 纯度=98%。

[1222] 实例85

[1223] (13R, 17S)-17-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-6,13-二甲基-7,11,19-三氮杂四环[16.3.1.0<sup>2,10</sup>.0<sup>4,8</sup>]二十二碳-1(22), 2,4(8), 5,9,18, 20-七烯-12-酮, TFA盐。

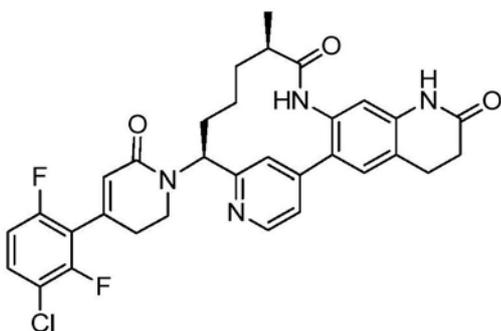


[1225] 实例85系遵循实例84中所阐述之程序来制备, 藉由用实例83替代84A。MS (ESI) m/z: 575.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.73 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.13 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.99 (dd, J=6.1, 1.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 3.72-3.54 (m, 2H), 2.84-2.53 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.38-1.10 (m, 5H)。分析型HPLC (方法A): RT=6.7min, 纯度=95%。

[1226] 实例86

[1227] (14R, 18S)-18-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-14-甲基-8,12,20-三氮杂四环[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]二十三碳-1(23), 2(11), 3,9,19,21-六烯-7,13-二酮, TFA盐

[1228]



[1229] 86A.N-[(10R,14S)-5-氨基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸第三丁基酯:向1I(1g,2.134mmol)存于MeOH(32.8ml)中之悬浮液添加1N NaOH(12.81ml,12.81mmol)。在75°C下在密封烧瓶中搅拌反应物。18h后,将反应物冷却至室温,然后浓缩。将残余物于EtOAc与水之间分配且分离各层。用EtOAc萃取水层。合并有机层,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供白色固体状86A(0.9g,103%产率)。MS(ESI)m/z:411.1(M+H)<sup>+</sup>。该材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1230] 86B.N-[(10R,14S)-5-氨基-4-碘-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]氨基甲酸第三丁基酯:向86A(0.87g,2.119mmol)存于MeOH(21.19ml)中之冷却(0°C)溶液添加单氯化碘(0.516g,3.18mmol)存于DCM(5.0mL)中之溶液。在室温下将反应物搅拌1h,然后浓缩。将残余物再溶解于EtOAc中,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供棕色固体状86B(0.9g,79%产率)。MS(ESI)m/z:537.1(M+H)<sup>+</sup>。

[1231] 86C.(2E)-3-[(10R,14S)-5-氨基-14-[[第三丁氧基]羰基]氨基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-基]丙-2-烯酸甲基酯:向86B(0.15g,0.280mmol)存于DMF(2.80ml)中之溶液添加丙烯酸甲酯(0.048g,0.559mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(2.51mg,0.011mmol)及三丁基胺(0.067ml,0.280mmol)。在150°C下将反应物微波加热10min,且然后将反应物冷却至室温。用水稀释反应混合物且用乙酸乙酯(3×)萃取。用水、盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供黄色固体状86C(0.124g,90%产率)。MS(ESI)m/z:495.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1232] 86D.3-[(10R,14S)-5-氨基-14-[[第三丁氧基]羰基]氨基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-基]丙酸甲基酯:向86C(0.095g,0.192mmol)存于EtOH(5mL)中之溶液添加10%碳载钯(0.020g,0.019mmol)。在H<sub>2</sub>气球下搅拌反应物。18h后,终止反应且经由硅藻土垫过滤,用MeOH冲洗。浓缩滤液以提供黄色固体状86D(0.09g,94%产率)。MS(ESI)m/z:497.2(M+H)<sup>+</sup>。该材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

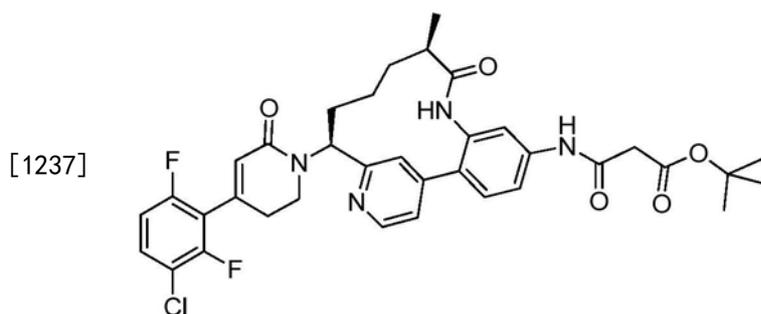
[1233] 86E.N-[(14R,18S)-14-甲基-7,13-二侧氧基-8,12,20-三氮杂四环[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]二十三碳-1(23),2(11),3,9,19,21-六烯-18-基]氨基甲酸第三丁基酯,TFA盐:在80°C下加热86D(0.09g,0.181mmol)存于MeOH(5mL)中之溶液。30h后,然后添加对甲苯磺酸单水合物(3.45mg,0.018mmol)且将反应物加热至回流。3h后,将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状86E(0.068g,64.8%产率)。MS(ESI)m/z:465.1(M+H)<sup>+</sup>。

[1234] 实例86系遵循实例1中所阐述之程序来制备,藉由用86E替代步骤1J中之1I且藉由

用中间体1替代步骤1K中之中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.77 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=5.9, 1.8Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.10 (td, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.41 (dd, J=12.4, 4.4Hz, 1H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.07 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.34-1.24 (m, 1H), 1.12-1.01 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 591.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.1min, 纯度=99%。

[1235] 实例87

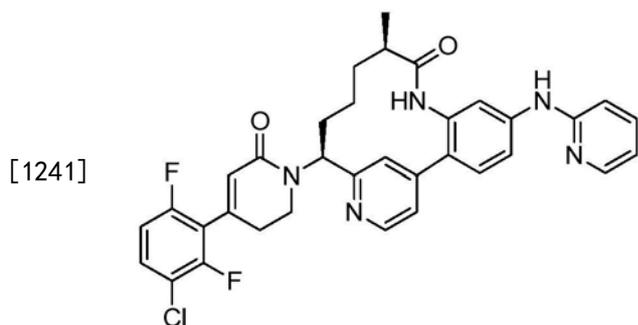
[1236] 2-{(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺甲酰基}乙酸第三丁基酯, TFA盐



[1238] 向实例12 (0.04g, 0.074mmol) 存于DMF (1mL) 中之溶液添加3-(第三丁氧基)-3-侧氧基丙酸 (0.024g, 0.149mmol)、EDC (0.029g, 0.149mmol)、HOBT (0.023g, 0.149mmol) 及DIPEA (0.065mL, 0.372mmol)。在室温下搅拌反应物。18h后, 添加额外3-(第三丁氧基)-3-侧氧基丙酸 (0.024g, 0.149mmol), 且将反应物升温至55℃。8h后, 终止反应且将其冷却至室温。藉由反相HPLC (两次) 纯化以提供白色固体状实例87 (0.032g, 53.2% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.79 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.93 (dd, J=5.9, 1.8Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 3H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.10 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.36 (dd, J=12.3, 4.6Hz, 1H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.95-2.60 (m, 3H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-0.86 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 679.4 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.6min, 纯度=98%。

[1239] 实例88

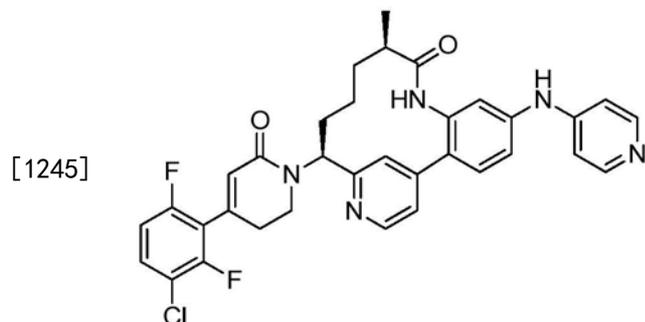
[1240] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(吡啶-2-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, 2TFA盐



[1242] 在150℃下将含有存于EtOH(0.523ml)中之实例12(0.020g,0.026mmol)、2-氟吡啶(0.011ml,0.131mmol)之密封微波瓶微波加热30min。然后添加额外2-氟吡啶(0.011ml,0.131mmol)且在175℃下将反应物微波加热1.5h。将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC(两次)纯化以提供黄色固体状实例88(1.11mg,5.04%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.74(d,J=5.5Hz,1H),8.05-7.97(m,2H),7.86(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.67(dd,J=5.5,1.3Hz,1H),7.60-7.48(m,3H),7.22(d,J=8.6Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),6.10(s,1H),5.51(dd,J=12.5,4.6Hz,1H),3.94-3.71(m,2H),2.86-2.57(m,3H),2.23(d,J=11.7Hz,1H),2.06-1.88(m,2H),1.64-1.52(m,1H),1.40-1.28(m,1H),1.10-0.93(m,4H)。MS(ESI)m/z:614.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=5.5min,纯度=100%。

[1243] 实例89

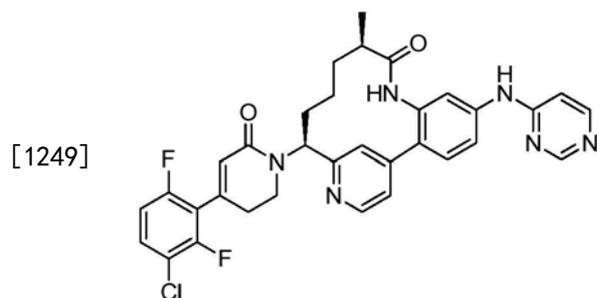
[1244] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(吡啶-4-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,2TFA盐



[1246] 实例89系遵循实例88中所阐述之程序来制备,藉由用4-溴吡啶,1HCl替代2-氟吡啶。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.70(d,J=5.1Hz,1H),8.24(d,J=7.5Hz,2H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.68(s,1H),7.57-7.43(m,3H),7.29(d,J=2.2Hz,1H),7.24(d,J=7.3Hz,2H),7.09(td,J=9.2,1.9Hz,1H),6.10(s,1H),5.62(dd,J=12.7,4.5Hz,1H),4.02-3.92(m,1H),3.83-3.71(m,1H),2.80-2.55(m,3H),2.26-2.14(m,1H),2.00-1.85(m,2H),1.61-1.49(m,1H),1.40-1.27(m,1H),1.07-0.85(m,4H)。MS(ESI)m/z:614.3(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=5.2min,纯度=97%。

[1247] 实例90

[1248] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(嘧啶-4-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,2TFA盐

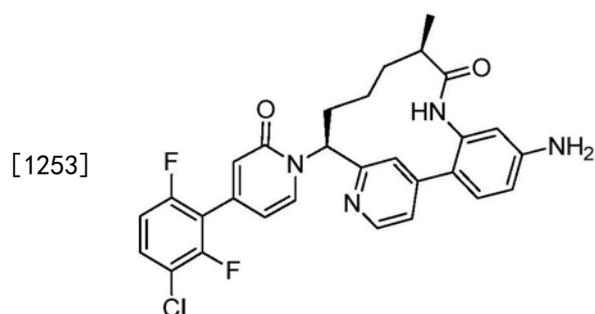


[1250] 实例90系遵循实例88中所阐述之程序来制备,藉由用4-溴嘧啶,1HCl替代2-氟吡

啉。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.92-8.89 (m, 1H), 8.77 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.35 (dd, J=7.2, 1.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.89-2.60 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.04 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.82 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 615.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.2min, 纯度=95%。

[1251] 实例91

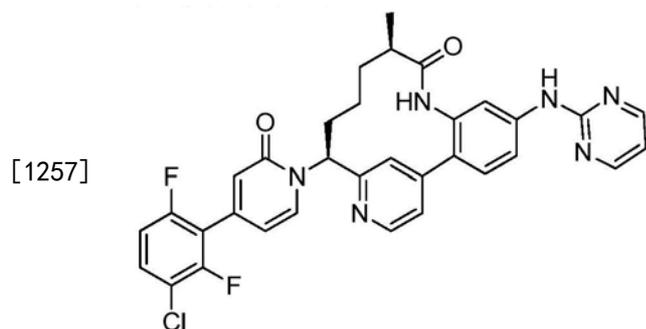
[1252] (10R, 14S) -5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-9-酮, 2TFA盐



[1254] 将含有实例12 (0.02g, 0.026mmol)、L-脯氨酸 (0.602mg, 5.23μmol)、碘化亚铜 (0.498mg, 2.61μmol)、DMSO (1mL)、3-碘吡啶 (10.72mg, 0.052mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.034g, 0.105mmol) 之瓶抽真空且用氩回填3次并然后将瓶密封。在80℃下将反应物搅拌20h, 然后冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例91 (0.007g, 33.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.64 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 7.15 (td, J=9.1, 1.8Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.57 (dd, J=7.3, 1.3Hz, 1H), 5.99 (dd, J=12.5, 4.6Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H), 1.68-1.46 (m, 2H), 1.02 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.93-0.79 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 535.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.2min, 纯度=96%。

[1255] 实例92

[1256] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(咪啶-2-基)氨基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, 2TFA盐



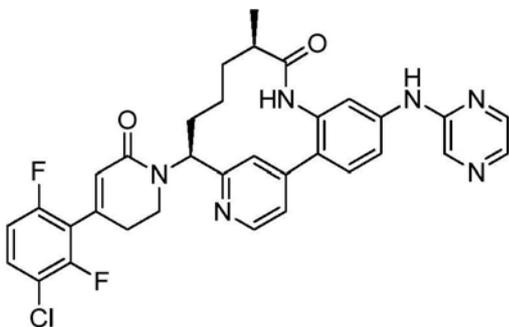
[1258] 在150℃下将实例91 (0.005g, 6.55μmol) 及2-氯咪啶 (2.252mg, 0.020mmol) 存于

EtOH(1mL)中之溶液微波加热1h且然后将反应物冷却至室温。随后,添加TFA(1.010 $\mu$ l, 0.013mmol)并在150 $^{\circ}$ C下将反应物微波加热1h且然后在160 $^{\circ}$ C下微波加热1h。将反应物冷却至室温并浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例92(1.37mg, 24.8%产率)。 $^1$ H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.69(d, J=5.5Hz, 1H), 8.51(d, J=5.0Hz, 2H), 8.18(d, J=7.2Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.93(d, J=2.2Hz, 1H), 7.80-7.73(m, 2H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.16(td, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.89(t, J=4.8Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.59(d, J=7.4Hz, 1H), 6.01(dd, J=12.2, 4.8Hz, 1H), 2.79-2.72(m, 1H), 2.50-2.41(m, 1H), 2.20-2.01(m, 2H), 1.70-1.51(m, 2H), 1.03(d, J=6.9Hz, 3H), 0.85-0.73(m, 1H)。MS(ESI) m/z: 613.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.7min, 纯度=100%。

[1259] 实例93

[1260] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(吡啶-2-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮, 2TFA盐

[1261]

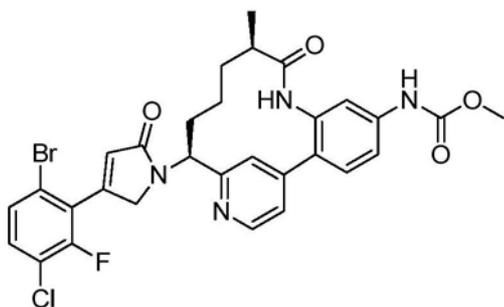


[1262] 实例93系根据由Lach阐述之修改程序(Tetrahedron Lett., 2011, 52(16), 1882-1887)来制备。用氩将含有存于1,4-二恶烷(0.931ml)中之实例12(0.025g, 0.047mmol)、碳酸铯(0.030g, 0.093mmol)、乙酸钡(II)(1.045mg, 4.66 $\mu$ mol)、xantphos(5.39mg, 9.31 $\mu$ mol)及2-氯吡啶(8.00mg, 0.070mmol)之微波瓶脱气10min。将瓶密封且然后在85 $^{\circ}$ C下加热。4h后,将反应物冷却至室温并浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例93(0.009g, 22.8%产率)。 $^1$ H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.76(d, J=5.9Hz, 1H), 8.25-8.18(m, 3H), 7.99-7.92(m, 3H), 7.82(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.70(d, J=8.6Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.10(td, J=9.3, 1.9Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 5.35(dd, J=12.3, 4.6Hz, 1H), 3.83-3.68(m, 2H), 2.95-2.64(m, 3H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.17-2.05(m, 1H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.71-1.59(m, 1H), 1.44-1.32(m, 1H), 1.07(d, J=7.0Hz, 3H), 1.03-0.89(m, 1H)。MS(ESI) m/z: 615.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.5min, 纯度=99%。

[1263] 实例94

[1264] N-[(10R, 14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-2-侧氧基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1266]

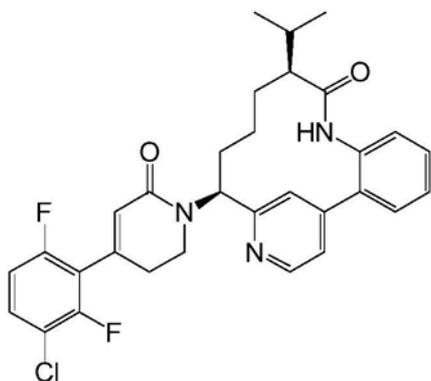


[1266] 向中间体15 (0.025g, 0.081mmol) 及1J (0.03g, 0.081mmol) 存于 $\text{CHCl}_3$  (2ml) 中之混合物添加氰基硼氢化钠 (7.68mg, 0.122mmol) 及乙酸 (9.32 $\mu\text{l}$ , 0.163mmol)。在室温下将反应物搅拌18h且然后浓缩。藉由反相HPLC (两次) 纯化以提供黄色固体状实例94 (4.53mg, 4.73 $\mu\text{mol}$ , 5.8%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.74 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J=5.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.46 (m, 5H), 6.41-6.38 (m, 1H), 5.33 (dd,  $J=11.8, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 3H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.28-2.09 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.68-1.41 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.58-0.44 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 641.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 643.1 ( $\text{M}+2+\text{H}$ ) $^+$ 。分析型HPLC (方法A):  $\text{RT}=7.0\text{min}$ , 纯度=79%。

[1267] 实例95

[1268] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-(丙-2-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1 (18), 2,4,6,15 (19), 16-六烯-9-酮, TFA盐

[1269]



[1270] 95A. (S) - (1-(4-(2-氨基苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸第三丁基酯: 向20ml微波瓶添加1C (1.0g, 3.54mmol)、(2-氨基苯基) 羧酸 (0.533g, 3.89mmol)、DMSO (17.68ml) 及水 (0.319ml, 17.68mmol)。用 $\text{N}_2$ 将悬浮液脱气10min。随后, 添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加成物 (0.289g, 0.354mmol) 及磷酸三钾 (3.00g, 14.15mmol)。将瓶密封且将深红色悬浮液升温至90 $^\circ\text{C}$ 过夜。将反应物冷却至室温, 于EtOAc与水之间分配, 且分离各层。用EtOAc (3 $\times$ ) 萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩以获得黑色泡沫。藉由正相层析纯化以获得橙色胶状101A (1.00g, 83%)。MS (ESI)  $m/z$ : 340.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.61 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.21 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.84-5.56 (m, 2H), 5.09-4.98 (m, 2H), 4.93-4.78 (m, 1H), 3.80 (br. s., 2H), 2.62 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.44 (s, 9H)。

[1271] 95B. ((1S) -1-(4-(2-(2-异丙基丁-3-烯酰胺基)苯基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸第三丁基酯: 在冰浴中冷却95A (0.3g, 0.88mmol) 及中间体13 (0.13g, 0.97mmol) 存

于吡啶(4.42ml)及乙腈(4.42ml)中之溶液。随后,逐滴添加 $\text{POCl}_3$ (0.12ml,1.33mmol)。10min后用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液骤冷反应物,用EtOAc(3 $\times$ )萃取,然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 $\times$ )萃取。合并有机层且然后浓缩。藉由正相层析纯化以获得黄色玻璃状95B(0.19g,49%)。MS(ESI)m/z:450.4(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 8.63(d,J=4.8Hz,1H),8.19(d,J=8.1Hz,1H),7.51-7.35(m,1H),7.31-7.01(m,5H),5.85-5.51(m,3H),5.24-4.94(m,4H),4.85(d,J=6.4Hz,1H),2.70-2.43(m,3H),2.17(ddd,J=13.6,6.7,3.4Hz,1H),0.97-0.68(m,6H)。

[1272] 95C.N-[ (10S,11E,14S) -9-侧氧基-10-(丙-2-基) -8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,11,15(19),16-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯,非镜像异构体A及95D.N-[ (10R,11E,14S) -9-侧氧基-10-(丙-2-基) -8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,11,15(19),16-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯,非镜像异构体B:向20mL微波瓶中添加95B(0.217g,0.483mmol)及二氯乙烷(12ml)。用氩将溶液脱气30min。然后将Grubbs II(0.082g,0.097mmol)添加至反应混合物。将瓶密封且在120 $^{\circ}\text{C}$ 下微波加热30min。将反应物冷却至室温。添加额外Grubbs II(0.082g,0.097mmol)且将微波瓶密封。在120 $^{\circ}\text{C}$ 下将反应物微波加热60min且然后冷却至室温。浓缩深棕色溶液以获得深棕色残余物。藉由正相层析纯化残余物以获得呈黄色残余物形式之95C(非镜像异构体A)(0.0181g,8.9%产率)及呈浅红棕色残余物形式之95D(非镜像异构体B)(0.0207g,10.2%产率)。非镜像异构体A:MS(ESI)m/z:422.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.55(d,J=5.2Hz,1H),7.49-7.40(m,3H),7.30-7.24(m,2H),6.87(s,1H),5.66(ddd,J=15.3,10.9,4.3Hz,1H),4.62-4.54(m,1H),4.37(dd,J=15.3,9.8Hz,1H),2.79-2.72(m,1H),2.58(t,J=10.2Hz,1H),2.05-1.96(m,1H),1.84-1.73(m,1H),1.53-1.25(m,9H),0.87(d,J=6.6Hz,3H),0.79(d,J=6.6Hz,3H)。

[1273] 非镜像异构体B:MS(ESI)m/z:422.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.49(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),7.50-7.40(m,3H),7.30-7.26(m,2H),7.01(s,1H),5.78-5.66(m,1H),4.94-4.86(m,1H),4.53(dd,J=15.3,9.8Hz,1H),2.68-2.52(m,2H),2.38-2.24(m,1H),1.96-1.79(m,1H),1.46-1.28(m,9H),0.90(d,J=6.6Hz,3H),0.81(d,J=6.6Hz,3H)。

[1274] 95E.N-[ (10S,14S) -9-侧氧基-10-(丙-2-基) -8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:将化合物95C之TFA盐、非镜像异构体A(39mg,0.073mmol)溶解于MeOH(10mL)中。添加泊尔曼触媒(Pearlman catalyst,20wt%)(0.025g,0.036mmol)。在室温下在55psi H<sub>2</sub>下将反应物搅拌2天。过滤反应混合物,用MeOH洗涤,且浓缩滤液以获得透明玻璃状95E(30mg,97%产率)。MS(ESI)m/z:424.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1275] 95F.(10S,14S)-14-胺基-10-(丙-2-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-9-酮,TFA盐:在室温下搅拌存于25%TFA中之95E(30mg,0.071mmol)存于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.5mL)中之溶液。1h后,在真空下浓缩反应混合物以提供米黄色泡沫状95F(30mg,75%)。MS(ESI)m/z:324.3(M+H)<sup>+</sup>。

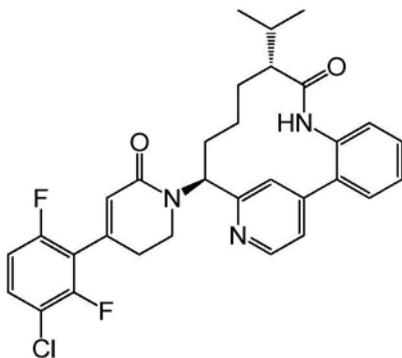
[1276] 实例95.实例95系根据实例1中所阐述之程序来制备,藉由用95F替代1J且藉由用步骤1K中之中间体1替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ 8.78(br.s.,1H),8.03(br.s.,1H),7.83(br.s.,1H),7.71(d,J=7.5Hz,1H),7.64-7.45(m,3H),7.33(t,J=3.5Hz,2H),7.10(t,J=9.2Hz,1H),6.11(s,1H),5.52-5.42(m,1H),3.77-3.66(m,2H),2.85-2.66(m,

2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 2H), 1.03-0.85 (m, 6H)。MS (ESI)  $m/z$ : 550.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.7min, 纯度=96%。

[1277] 实例96

[1278] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-(丙-2-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-9-酮, TFA盐

[1279]

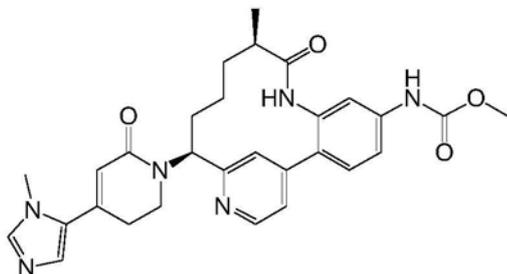


[1280] 实例96系根据实例95中所阐述之程序来制备, 藉由用95D (非镜像异构体B) 替代95C (非镜像异构体A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.76 (br. s., 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.78 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.67-7.47 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 1H), 7.10 (td, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.44-5.33 (m, 1H), 4.01 (dt, J=12.3, 6.3Hz, 1H), 3.85 (ddd, J=12.2, 9.5, 5.2Hz, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 2H), 1.02 (dd, J=6.5, 4.3Hz, 6H)。MS (ESI)  $m/z$ : 550.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.4min, 纯度=99%。

[1281] 实例97

[1282] N-[ (10R, 14S) -10-甲基-14-[4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA盐

[1283]



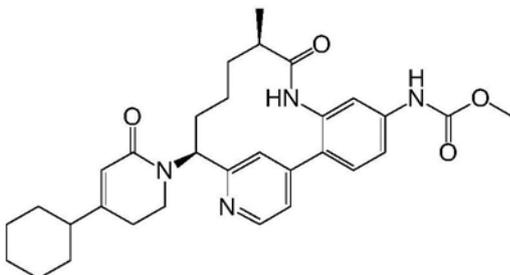
[1284] 实例97系遵循实例1中所阐述之程序来制备, 藉由用步骤1K中之中间体6替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.64 (s, 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.94-7.73 (m, 2H), 7.66-7.50 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 3H), 3.87-3.60 (m, 5H), 2.94-2.72 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.43-1.22 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.99 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 529.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=2.8min, 纯度

=99%。

[1285] 实例98

[1286] N-[(10R,14S)-14-(4-环己基-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1287]

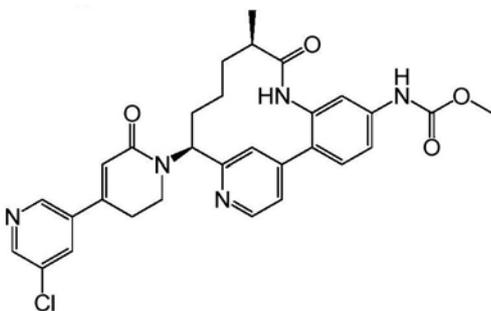


[1288] 实例98系遵循实例1中所阐述之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体4替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.66 (s, 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.36-5.17 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.43 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 5H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.43-1.13 (m, 6H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97-0.82 (m, 1H) MS (ESI) m/z: 531.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.5min, 纯度=97%。

[1289] 实例99

[1290] N-[(10R,14S)-14-[4-(5-氯吡啶-3-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 双TFA盐

[1291]



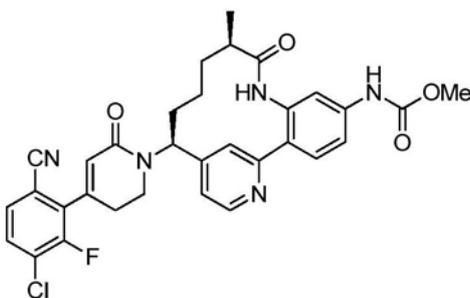
[1292] 实例99系遵循实例1中所阐述之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体5替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.66 (s, 1H), 8.83-8.67 (m, 2H), 8.67-8.52 (m, 1H), 8.19-7.98 (m, 2H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.45-5.33 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 5H), 2.95-2.97 (m, 2H), 2.71-2.55 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-0.84 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 560.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=5.0min, 纯度=93%。

[1293] 实例100

[1294] (10S,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-(丙-2-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,



[1303]

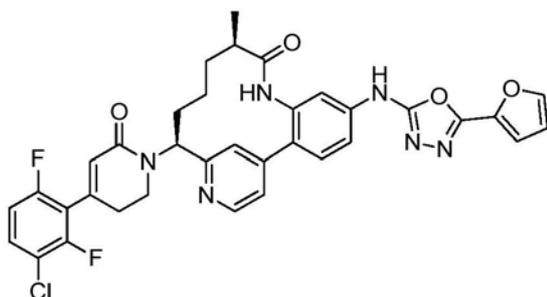


[1304] 实例102系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ8.59 (d, J=5.23Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.25Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J=4.13Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.45 (dd, J=3.85, 12.38Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.28 (td, J=6.50, 12.59Hz, 1H), 2.53 (d, J=9.90Hz, 3H), 1.98 (td, J=2.48, 4.95Hz, 2H), 1.71 (td, J=2.48, 4.95Hz, 2H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 1H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.98 (d, J=6.88Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 602.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.1min, 纯度=100%

[1305] 实例103

[1306] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-[[5-(呋喃-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基]胺基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1307]

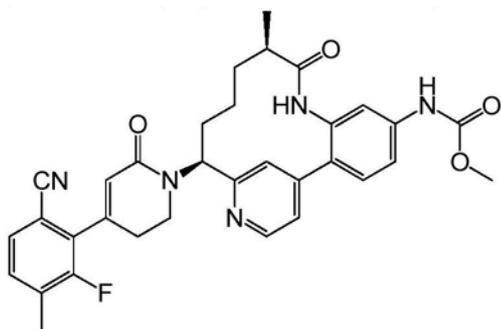


[1308] 实例103系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ8.65 (br. s., 1H), 8.56 (d, J=5.23Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, J=1.10Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J=0.83Hz, 2H), 7.40 (dt, J=5.50, 8.67Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.13Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.58 (dd, J=1.93, 3.58Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.38-5.47 (m, 1H), 3.87-4.00 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 1.98 (td, J=2.48, 4.95Hz, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.23-1.31 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.29Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.88Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 671.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.1min, 纯度=100%

[1309] 实例104

[1310] N-[(10R, 14S)-14-[4-(6-氰基-2-氟-3-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1311]

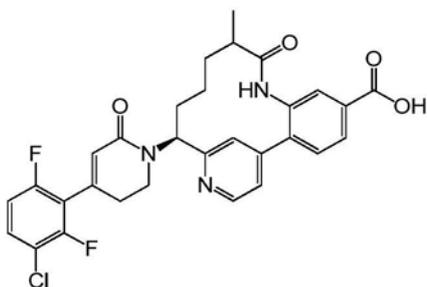


[1312] 实例104系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.66 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.05 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.48 (dd, J=12.2, 4.5Hz, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 3H), 2.94-2.73 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.39 (d, J=1.9Hz, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.95 (dd, J=8.7, 5.4Hz, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.34 (br. s., 1H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 582.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.3min, 纯度=97%。

[1313] 实例105

[1314] (14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-甲酸, TFA盐

[1315]

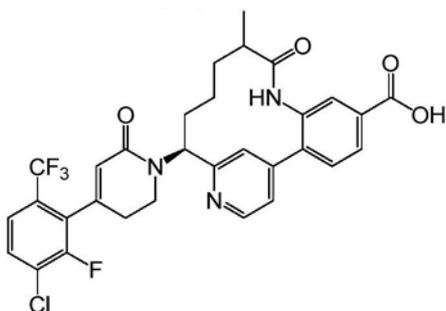


[1316] 实例105系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.76 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.11 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.63 (dd, J=12.5, 4.5Hz, 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: 566.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.1min, 纯度=99%。

[1317] 实例106

[1318] (14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-甲酸, TFA盐

[1319]

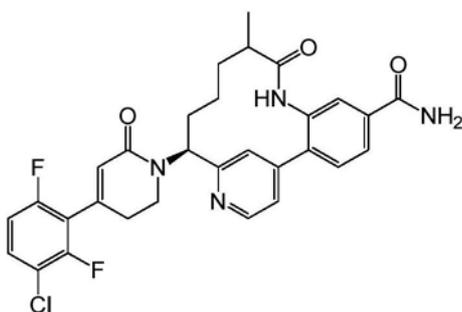


[1320] 实例106系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.1, 1.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.77-7.67 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.00-5.88 (m, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 4.03-3.76 (m, 2H), 2.76-2.60 (m, 3H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: 616.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.7min, 纯度=99%。

[1321] 实例107

[1322] (14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-甲酰胺, TFA盐

[1323]

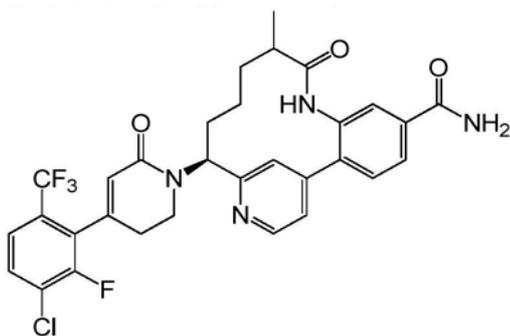


[1324] 实例107系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.08-7.96 (m, 2H), 7.90-7.76 (m, 3H), 7.56 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.12 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.51 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.77 (ddd, J=12.4, 9.6, 5.5Hz, 1H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93 (dd, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.37-1.29 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (b.r.s, 1H)。MS (ESI) m/z: 565.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=4.2min, 纯度=97%。

[1325] 实例108

[1326] (14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-甲酰胺, TFA盐

[1327]

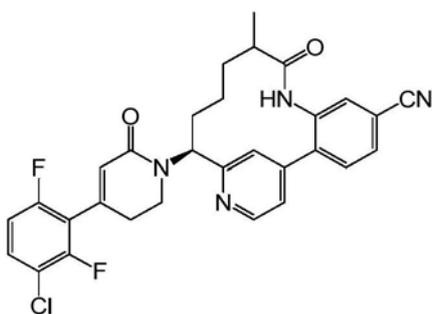


[1328] 实例108系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.55 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 3.96-3.74 (m, 2H), 2.65 (br. s., 2H), 2.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.08 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.00 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 615.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=4.2min, 纯度=97%。

[1329] 实例109

[1330] (14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-甲腈, TFA盐

[1331]

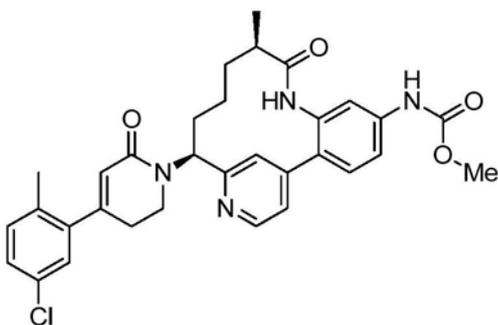


[1332] 实例109系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.80 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.93-7.77 (m, 3H), 7.73-7.60 (m, 2H), 7.55 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.12 (td, J=9.4, 1.7Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.66-5.52 (m, 1H), 4.03 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.88-2.60 (m, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.57 (d, J=7.7Hz, 1H), 1.37 (br. s., 1H), 1.09-0.98 (m, 3H), 0.83 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 547.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.1min, 纯度=98%。

[1333] 实例110

[1334] N-[(10R,14S)-14-[4-(5-氯-2-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1335]

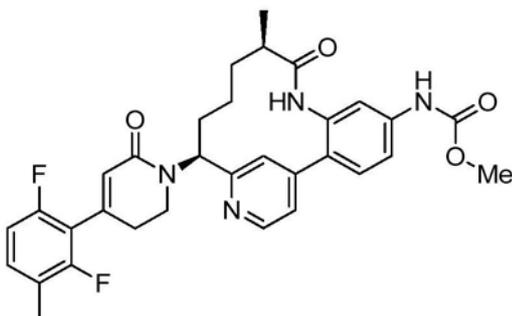


[1336] 实例110系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.62 (dd,  $J=12.4, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.74-3.64 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.43 (dd,  $J=15.1, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 1.22 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 0.86 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.50 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 573.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法D): RT=1.6min, 纯度=91%。

[1337] 实例111

[1338] N-[(10R,14S)-14-[4-(2,6-二氟-3-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1339]

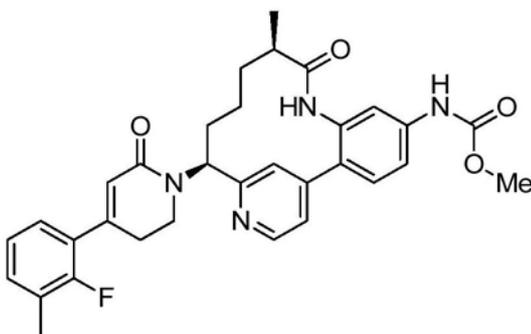


[1340] 实例111系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.88 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.60 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 3H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.07 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (s, 1H), 5.60 (dd,  $J=12.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.75-3.63 (m, 4H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.23 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 0.87 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.54 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 575.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.8min, 纯度=97%。

[1341] 实例112

[1342] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氟-3-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1343]

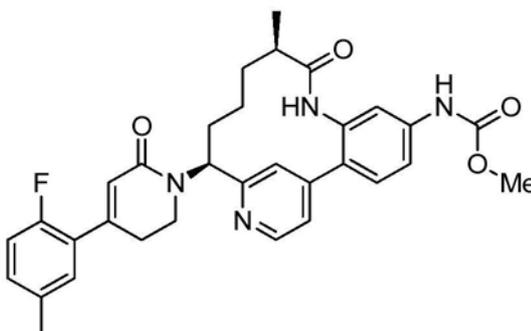


[1344] 实例112系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  9.42 (br. s., 1H), 8.61 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (dd,  $J=6.1, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.03 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.12 (dd,  $J=12.0, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.01-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (br. s., 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.32 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 2.04-1.90 (m, 5H), 1.68-1.47 (m, 2H), 0.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.44 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 557.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=7.4min, 纯度=98%。

[1345] 实例113

[1346] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氟-5-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1347]

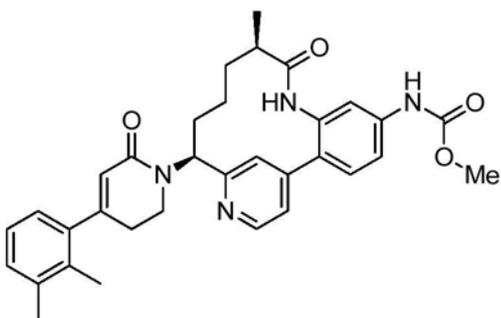


[1348] 实例113系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.15 (dd,  $J=11.3, 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 5.61 (dd,  $J=12.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (br. s., 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.89 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 557.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.6min, 纯度=98%。

[1349] 实例114

[1350] N-[(10R,14S)-14-[4-(2,3-二甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1351]

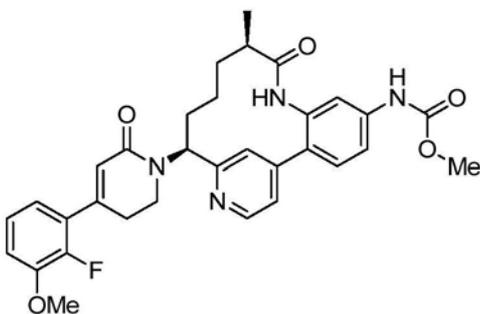


[1352] 实例114系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.20-7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.61 (dd, J=13.0, 4.4Hz, 1H), 3.99-3.92 (m, 2H), 3.77-3.64 (m, 5H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.68 (br. s., 1H), 1.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.88 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 553.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.4min, 纯度=99%。

[1353] 实例115

[1354] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氟-3-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1355]

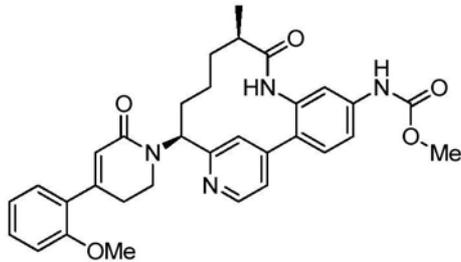


[1356] 实例115系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.87 (br. s., 1H), 8.68 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.01 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.92 (t, J=6.5Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.14-4.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (d, J=18.9Hz, 1H), 2.89 (d, J=18.5Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.63-2.47 (m, 1H), 1.97 (br. s., 1H), 1.61 (br. s., 1H), 1.54-1.31 (m, 2H), 1.31-1.13 (m, 1H), 1.00 (d, J=6.2Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 573.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.8min, 纯度=97%。

[1357] 实例116

[1358] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1359]

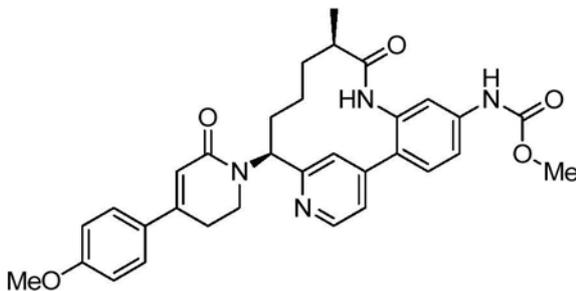


[1360] 实例116系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (s, 3H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.28 (dd,  $J=7.6, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 7.04-6.92 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.61 (dd,  $J=12.4, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.66 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.61-2.56 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.92 (br. s., 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.44 (dd,  $J=15.7, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 0.89 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.57 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 555.4 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.6min, 纯度=96%。

[1361] 实例117

[1362] N-[(10R,14S)-14-[4-(4-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1363]

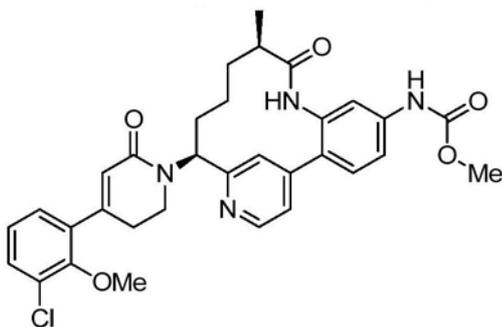


[1364] 实例117系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.57 (m,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.03-6.95 (m,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.17 (s, 1H), 5.62 (dd,  $J=12.5, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93 (br. s., 1H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.88 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.53 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 555.4 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.7min, 纯度=97%。

[1365] 实例118

[1366] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1367]

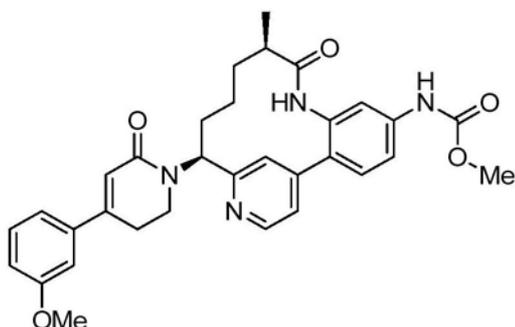


[1368] 实例118系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.93 (br. s., 1H), 9.75 (s, 1H), 8.62 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.13 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.63 (dd,  $J=12.5, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (br. s., 1H), 3.78-3.67 (m, 7H), 2.73-2.64 (m, 2H), 2.60 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93 (br. s., 1H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 1H), 0.88 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.52 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 589.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.8min, 纯度=94%。

[1369] 实例119

[1370] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1371]

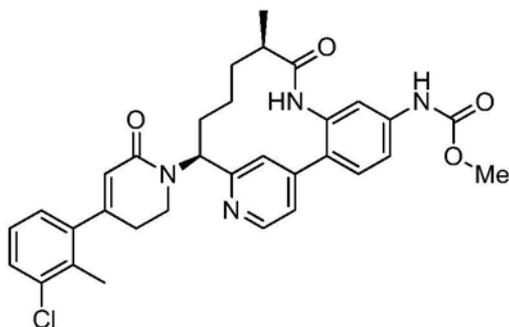


[1372] 实例119系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.42 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.12 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.04-6.88 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.54 (dd,  $J=12.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H), 0.88 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.57 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 555.4 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.6min, 纯度=93%。

[1373] 实例120

[1374] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2-甲基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1375]

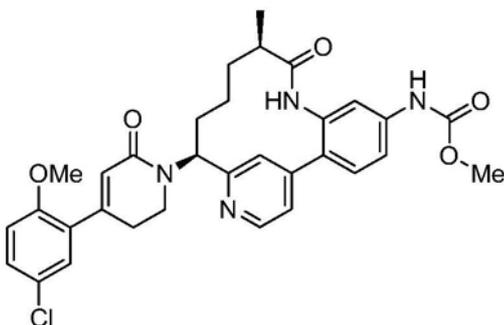


[1376] 实例120系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.95 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.65 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (br. s., 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.24 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 5.73 (s, 1H), 5.57 (dd,  $J=11.8, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 3.73-3.66 (m, 5H), 2.57 (br. s., 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (t,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 1H), 0.87 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.54 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 573.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C) : RT=1.9min, 纯度=94%。

[1377] 实例121

[1378] N-[(10R,14S)-14-[4-(5-氯-2-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1379]

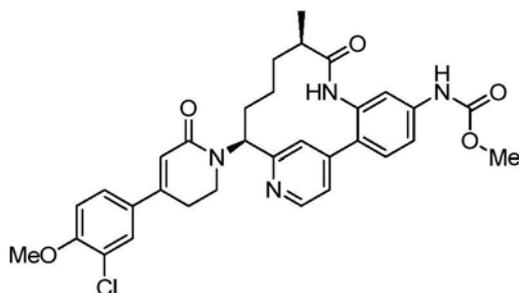


[1380] 实例121系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (br. s., 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.65 (br. s., 2H), 2.58 (br. s., 1H), 2.05 (t,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 1.90 (br. s., 1H), 1.67 (br. s., 1H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.22 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 0.87 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 589.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C) : RT=1.8min, 纯度=92%。

[1381] 实例122

[1382] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1383]

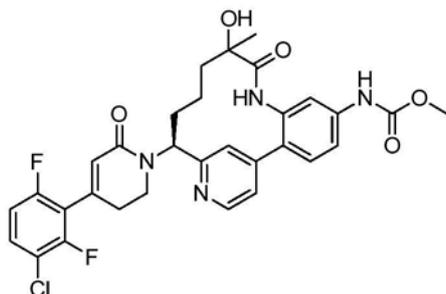


[1384] 实例122系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.92 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.60 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.22 (s, 1H), 5.67-5.53 (m, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (t,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.04 (t,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 1.91 (br. s., 1H), 1.62 (br. s., 1H), 1.52-1.36 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 1H), 0.86 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.52 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 589.3 (M+H) $^+$ 。分析型 HPLC (方法C): RT=1.7min, 纯度=99%。

[1385] 实例123 (非镜像异构体1)

[1386] N-[(14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-羟基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

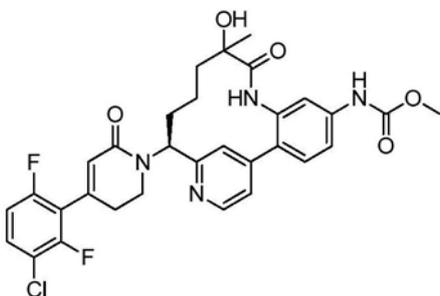
[1387]



[1388] 及实例124 (非镜像异构体2)

[1389] N-[(14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-羟基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1390]



[1391] 123A N-[(11E,14S)-10-(苄基氧基)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,11,15,17-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:123A系遵循实例1中所阐述之类似程序(1A至1H)来制备,藉由使用步骤1G中之中间体16替代。MS (ESI)  $m/z$ : 559.2 (M+H) $^+$ 。

[1392] 123B N-[(11E,14S)-10-羟基-5-[(甲氧基羰基)胺基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2(7),3,5,11,15(19),16-七烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:在Ar下向123A(770mg,1.378mmol)存于MeOH(125.00mL)中之溶液添加碳酸氢钾(77mg,0.551mmol)及甲酸铵(3477mg,55.1mmol)。在65℃下将混合物回流过夜。经由硅藻土过滤反应混合物,用MeOH冲洗并浓缩。藉由硅胶层析纯化残余物以产生123B(360mg,0.765mmol,55.5%产率)。MS(ESI)m/z:471.2(M+H)<sup>+</sup>。

[1393] 123C N-[(14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-9,10-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:向123B(360mg,0.765mmol)存于DCM(7.5mL)中之溶液添加戴斯-马丁过碘烷(357mg,0.842mmol)且在室温下搅拌。1hr后,用少量饱和NaHCO<sub>3</sub>稀释反应混合物且添加一些水。用DCM(3×)萃取反应混合物。用盐水洗涤合并之有机萃取物,(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并浓缩。此材料未经纯化即用于下一步骤中。MS(ESI)m/z:487.2(M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>。

[1394] 123D N-[(14S)-14-胺基-10-羟基-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:将123C(345mg,0.736mmol)存于THF(7mL)中之溶液冷却至0℃且用甲基镁化溴(0.245mL,0.736mmol)处理,然后在室温下搅拌1hr。再将反应物冷却至0℃且用甲基镁化溴(0.491mL,1.473mmol)处理,然后在室温下搅拌1hr。LCMS仍显示起始材料。将反应物冷却至0℃,用甲基镁化溴(0.491mL,1.473mmol)处理,然后在室温下搅拌过夜。用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷反应物,然后用EtOAc及水稀释。用EtOAc(3×)萃取水层,且(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥有机萃取物,过滤并浓缩。藉由制备型HPLC纯化残余物。将纯材料溶解于DCM中且用TFA处理,然后在室温下搅拌2hr。在真空中移除溶剂且获得黄色固体状123D(135mg,0.220mmol,29.9%产率)。该材料未经纯化即用于其他步骤中。MS(ESI)m/z:385.1(M+H)<sup>+</sup>。

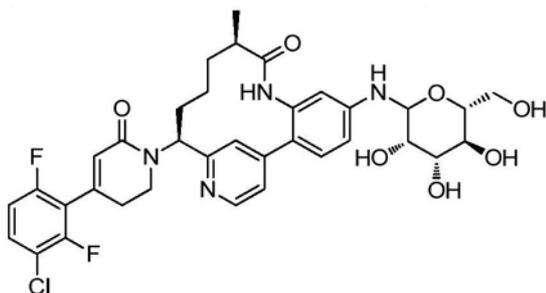
[1395] 实例123及实例124系藉由使用步骤1K中之123D遵循实例1中所阐述之程序来制备。分离非镜像异构体,且获得各自之数据。实例123:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.90(br.s.,1H),9.48(br.s.,1H),7.69(d,J=7.7Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.46(br.s.,1H),7.38(br.s.,1H),7.34-7.24(m,2H),6.05(br.s.,1H),5.54(d,J=11.8Hz,1H),4.21(d,J=5.5Hz,1H),3.79-3.74(m,1H),3.70(br.s.,3H),2.68(br.s.,2H),2.00(br.s.,1H),1.93(t,J=12.2Hz,1H),1.66(br.s.,1H),1.45(d,J=12.9Hz,1H),1.39(br.s.,4H),0.53(d,J=11.6Hz,1H)。MS(ESI)m/z:611.3(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C):RT=1.8min,纯度=85%。

[1396] 实例124:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.89(s,1H),9.58(s,1H),8.62(d,J=5.2Hz,1H),7.68(td,J=8.7,5.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.51(s,2H),7.40-7.31(m,2H),7.31-7.22(m,1H),6.05(s,1H),5.57(d,J=9.4Hz,1H),3.93-3.82(m,1H),3.70(s,4H),3.66(br.s.,2H),2.66-2.54(m,2H),2.11-1.99(m,1H),1.99-1.90(m,1H),1.69(br.s.,1H),1.63-1.51(m,1H),1.25-1.13(m,4H),0.53(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:612.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C):RT=1.8min,纯度=97%。

[1397] 实例125

[1398] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[[[(3S,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮

[1399]

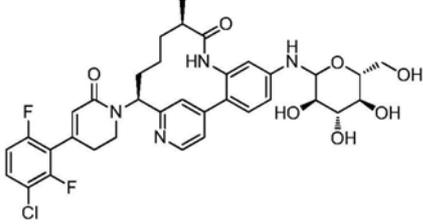
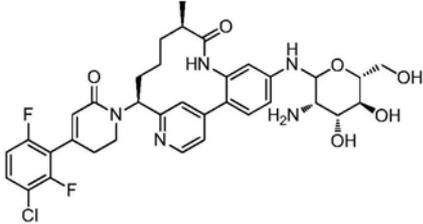


[1400] 实例125:在70℃下在Ar下将实例12(5mg,9 $\mu$ mol)及D-甘露糖(8.4mg,0.05mmol)存于EtOH(1mL)中之混合物搅拌2天。浓缩反应混合物且经由制备型HPLC纯化。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.62-9.52(m,1H),8.60-8.50(m,1H),7.95(s,1H),7.68(d,J=7.4Hz,1H),7.56-7.45(m,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),6.92-6.79(m,1H),6.63(br.s.,1H),6.04(s,1H),5.57(d,J=11.6Hz,1H),4.93-4.82(m,1H),3.90(s,1H),3.77-3.71(m,1H),3.66(d,J=11.3Hz,2H),3.59-3.48(m,3H),3.17(br.s.,2H),2.61-2.53(m,2H),2.04(br.s.,1H),1.92(d,J=14.3Hz,1H),1.66(br.s.,1H),1.43(br.s.,1H),1.23(br.s.,1H),0.87(d,J=5.8Hz,3H),0.58(br.s.,1H)。MS(ESI)m/z:699.3(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C):RT=1.5min,纯度=88%。

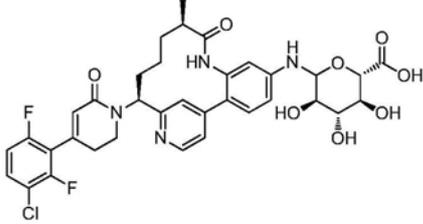
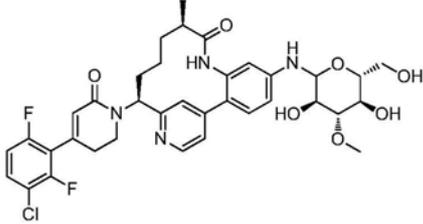
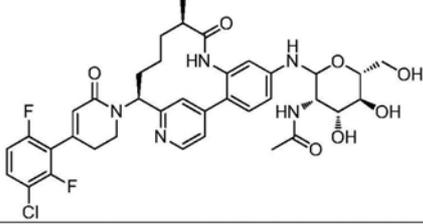
[1401] 表3中之下列实例系以与实例125类似之方式来制备。

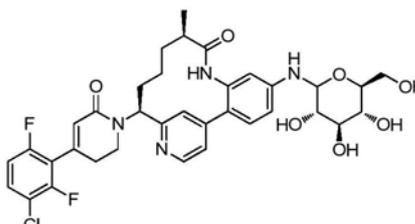
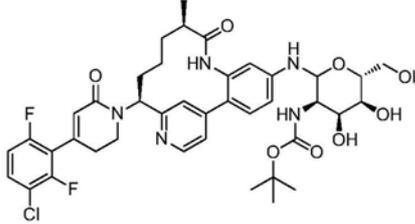
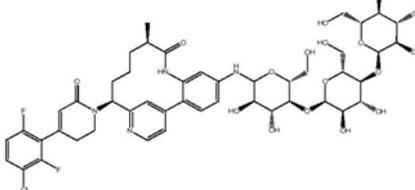
[1402] 表3

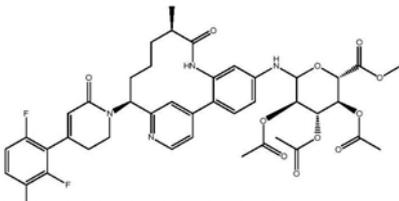
[1403]

实例	结构与名称	分析数据
126	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基}-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59-9.53 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> =8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> =12.7, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.66 (s, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 1.29-1.15 (m, 1H), 0.88 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.58 (br. s., 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> : 699.3 (M+H) <sup>+</sup> .
127	 <p>(10R,14S)-5-[(3S,4R,5S,6R)-3-胺基-4,5-二羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基}-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.59-9.53 (m, 1H), 8.59-8.51 (m, 1H), 7.67 (td, <i>J</i> =8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.58 (dd, <i>J</i> =12.7, 4.4 Hz, 1H), 5.00 (br. s., 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.66 (s,

[1404]

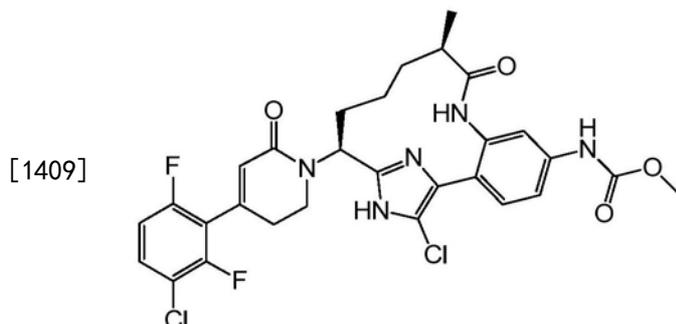
实例	结构与名称	分析数据
		1H), 1.42 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.29-1.15 (m, 1H), 0.88 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.58 (br. s., 1H). MS (ESI) m/z: 698.4 (M+H) <sup>+</sup> .
128	 <p>(2S,3S,4S,5R)-6-{[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基}-3,4,5-三羟基恶烷-2-甲酸</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.58 (br. s., 1H), 8.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78-7.61 (m, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.39-7.14 (m, 3H), 6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.53 (br. s., 1H), 6.05 (s, 1H), 5.59 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 3.65 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.14-1.85 (m, 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 1H), 0.88 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) MS (ESI) m/z: 713.4 (M+H) <sup>+</sup> .
129	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-{[(3R,4S,5R,6R)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)-4-甲氧基恶烷-2-基]胺基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.64-9.45 (m, 1H), 8.64-8.50 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75-7.62 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 1H), 7.37-7.17 (m, 3H), 6.83-6.33 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 3.65 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.60-3.53 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 3H), 2.06 (d, $J=17.7$ Hz, 1H), 1.94 (br. s., 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.23 (br. s., 1H), 0.97-0.82 (m, 3H), 0.67-0.45 (m, 1H) MS (ESI) m/z: 713.4 (M+H) <sup>+</sup> .
130		<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.70-9.42 (m, 1H), 8.55 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 4H), 6.92-6.73 (m, 1H), 6.64 (s,

实例	结构与名称	分析数据
	<p>N-[(3S,4R,5S,6R)-2-[[[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基]-4,5-二羟基-6-(羟基甲基)恶烷-3-基]乙酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H), 6.21-5.92 (m, 1H), 5.58 (br. s., 1H), 5.00-4.75 (m, 2H), 4.47-4.12 (m, 2H), 3.75-3.53 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.66 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.21 (br. s., 1H), 0.88 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 3H) MS (ESI) <i>m/z</i>: 740.6 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>131</p> <p>[1405]</p>	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[[[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.65-9.39 (m, 1H), 8.54 (dd, <i>J</i>=11.3, 4.9 Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 1H), 7.38-7.15 (m, 3H), 6.79-6.65 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.58 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.90 (d, <i>J</i>=10.1 Hz, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.14-1.86 (m, 2H), 1.66 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.22 (br. s., 1H), 0.89 (d, <i>J</i>=3.4 Hz, 3H), 0.74-0.52 (m, 1H) MS (ESI) <i>m/z</i>: 699.4 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>132</p>	 <p>N-[(3R,4S,5S,6R)-2-[[[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基]-4,5-二羟基-6-(羟基甲基)恶烷-3-基]胺基甲酸第三丁基酯</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (br. s., 1H), 8.54 (d, <i>J</i>=4.9 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=5.8 Hz, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.38-7.20 (m, 3H), 7.01-6.39 (m, 2H), 6.30-6.17 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.58 (d, <i>J</i>=7.9 Hz, 1H), 5.04 (br. s., 2H), 4.48 (br. s., 2H), 3.90 (br. s., 2H), 2.04 (br. s., 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.48-1.31 (m, 9H), 0.87 (d, <i>J</i>=6.4 Hz, 3H) MS (ESI) <i>m/z</i>: 798.6 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>133</p>	 <p>(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[[[(3S,4R,5R,6S)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.71-9.38 (m, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.71-7.54 (m, 52H), 7.47 (d, <i>J</i>=12.2 Hz, 2H), 7.37-7.08 (m, 3H), 6.81-6.33 (m, 4H), 6.04 (br. s., 1H), 5.67-5.31 (m,</p>

实例	结构与名称	分析数据
	基]-5-[(3R,4R,5S,6R)-5-[(2R,3R,4R,5S,6R)-3,4-二羟基-6-(羟基甲基)-5-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]氧基}恶烷-2-基]氧基}-3,4-二羟基-6-(羟基甲基)恶烷-2-基]胺基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 <sup>2,7</sup> ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 2H), 5.12-4.89 (m, 2H), 4.54 (br. s., 2H), 1.43 (br. s., 1H), 1.26-1.09 (m, 1H), 0.88 (br. s., 3H) MS (ESI) m/z: 1023.5 (M+H) <sup>+</sup> .
[1406]	 <p>134 (2S,3S,4S,5R)-3,4,5-三(乙酰基氧基)-6-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]恶烷-2-甲酸甲酯</p>	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> =3.7 Hz, 1H), 7.75-7.57 (m, 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.31-7.14 (m, 2H), 7.07-6.90 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 1H), 6.63 (br. s., 1H), 6.05 (s, 1H), 5.69-5.31 (m, 3H), 5.15-4.84 (m, 2H), 4.67-4.38 (m, 1H), 3.90 (br. s., 1H), 3.72-3.59 (m, 6H), 2.65-2.44 (m, 6H), 1.67 (br. s., 1H), 1.44 (br. s., 1H), 1.21 (br. s., 1H), 0.89 (br. s., 3H) MS (ESI) m/z: 798.6 (M+H) <sup>+</sup> .

[1407] 实例135

[1408] N-[(10R,14S)-17-氯-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐



[1410] 135A. (S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸2-(4-(甲氧基羰基胺基)-2-硝基苯基)-2-侧氧基乙基酯:向(S)-2-(第三丁氧基羰基胺基)戊-4-烯酸(2.91g, 13.50mmol)存于DMF(33.7mL)中之无色澄清溶液添加碳酸氢钾(1.622g, 16.20mmol)。在室温下将反应混合物搅拌20min且然后冷却至0℃。然后向上述混合物逐滴添加中间体17(4.28g, 13.50mmol)存于DMF(33.7mL)中之溶液并将反应物升温至室温且在室温下持续搅拌过夜。18h后,终止反应并冷却至0℃。然后将反应混合物倾倒入冰冷水中,然后用EtOAc(3×)萃取。用水、盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。获得黄色泡沫135A(6.09g, 100%)。MS (ESI) m/z: 450.5 (M-H)<sup>+</sup>。

[1411] 135B. (4-(2-((1S)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)-1H-咪唑-5-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯:向含有135A(6.09g,13.49mmol)之1000mL RBF添加二甲苯(135mL)。用超声波处理上述混合物以获得黄色澄清溶液。然后向黄色澄清溶液添加乙酸铵(10.40g,135mmol)且为烧瓶配备Dean-stark捕集器及回流冷凝器。将反应物升温至110°C并保持2h,且然后于140°C下保持2h。总共搅拌4小时后,将反应物冷却至室温。用EtOAc稀释反应物且然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×)洗涤,然后用盐水洗涤。然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层,过滤并浓缩。将重5g之棕色胶状物溶解于DCM及少量MeOH中且然后使用硅胶层析纯化。获得棕色泡沫状135B(0.91g,15.6%)。MS (ESI) m/z:432.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1412] 135C. (4-(2-((1S)-1-((第三丁氧基羰基)胺基)丁-3-烯-1-基)-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3-硝基苯基)胺基甲酸甲基酯:用NaH(0.092g,2.295mmol)装填经火焰干燥之25mL圆底烧瓶且然后添加THF(4.17mL)以获得灰色悬浮液。将悬浮液冷却至0°C且然后逐滴添加135B(0.9g,2.086mmol)存于THF(4.17mL)中之黄色澄清溶液。在0°C下将反应混合物搅拌30min且然后升温至室温并在室温下再继续搅拌0.5h。将黄色悬浮液再冷却至0°C且然后逐滴添加SEM-Cl(0.370mL,2.086mmol)。在0°C下搅拌所得浑浊反应混合物。1h后,终止反应且用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷,然后用EtOAc稀释。分离各层且用EtOAc萃取水层。用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤合并之有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由硅胶层析纯化重1.6g之黄色油状物。自反应物获得黄色泡沫状期望产物(0.424g,36%)。MS (ESI) m/z:562.0 (M+H)<sup>+</sup>。1D NOE确认SEM在咪唑环中之位向异构位置。

[1413] 135D.N-[ (1S)-1-(4-{2-胺基-4-[(甲氧基羰基)胺基]苯基}-1-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-1H-咪唑-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯:向3C(0.424g,0.755mmol)存于MeOH(5mL)中之溶液添加锌(0.494g,7.55mmol)及氯化铵(0.404g,7.55mmol)。在60°C下于密封管中搅拌反应混合物。4h后,将反应物冷却至室温。用DCM稀释黄色悬浮液且然后用水洗涤。用15%IPA/CHCl<sub>3</sub>萃取水层。用盐水洗涤合并之有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用硅胶层析纯化粗产物以获得橙色固体作为期望产物(0.31g,77%)。MS (ESI) m/z:532.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1414] 135E.N-[ (-1S)-1-(4-{4-[(甲氧基羰基)胺基]-2-[(2R)-2-甲基丁-3-烯酰胺基]苯基}-1-{2-(三甲基硅基)乙氧基}甲基)-1H-咪唑-2-基)丁-3-烯-1-基]胺基甲酸第三丁基酯:向135D(4.83g,9.08mmol)存于乙酸乙酯(91mL)中之黄橙色澄清冷却(0°C)溶液添加中间体10(1.0g,9.99mmol)及胡宁氏碱(6.34mL,36.3mmol)。随后,经20min逐滴添加1-丙烷膦酸环状酸酐(T3P)(存于EtOAc中之50%)(13.38mL,22.70mmol)且在0°C下搅拌反应物。3h后,用EtOAc稀释反应物且用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤。用EtOAc(2×)萃取水层。合并有机层且用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以获得橙色泡沫。藉由正相层析纯化以获得白色泡沫状135E(4.53g,81%产率)。质子NMR指示非镜像异构体之3:1混合物。MS (ESI) m/z:614.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1415] 135F.N-[ (10R,11E,14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,11,15(18)-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(非镜像异构体A)及135G.N-[ (10S,11E,14S)-5-[(甲氧基羰基)胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,11,15(18)-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯(非镜像异构体B):向135E(4.40g,7.17mmol)存于二氯甲烷(717mL)中之溶液添加

pTsOH单水合物(1.523g, 7.89mmol)且用氩将混合物脱气30min。随后,为烧瓶配备回流冷凝器且将反应物升温至40℃并保持1h。随后,经35min至40min经由注射器逐滴添加Grubbs II (2.440g, 2.87mmol)存于20ml DCM(经氩脱气)中之酒红色溶液。21.5h后,将反应物冷却至室温。用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤反应混合物,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以获得棕色泡沫。藉由正相层析纯化以获得灰白色固体状135F(非镜像异构体A, 1.71g, 40.7%产率)及135F(非镜像异构体A)与135G(非镜像异构体B)之混合物(1.4g)。MS (ESI) m/z: 586.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1416] 135H.N-[ (10R, 14S) -5-[ (甲氧基羰基) 胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8, 16, 18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2, 4, 6, 15(18)-五烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:用氩将135F(1.71g, 2.92mmol)存于EtOAc(97ml)中之深棕色溶液脱气30分钟。随后,添加氧化铂(IV)(0.066g, 0.292mmol)且使来自气球之氢气鼓泡通过反应混合物若干分钟。在氢气氛下搅拌反应物。24h后,添加额外量之氧化铂(IV)(0.192g, 0.876mmol)且在氢气氛下搅拌反应物。21h后,终止反应。用真空/氩将容器吹扫3次,然后添加硅藻土,且过滤反应物并用EtOAc冲洗。浓缩所得黄棕色澄清滤液以获得重1.66g之灰白色固体。自甲醇(30mL)重结晶以获得白色固体状135H(0.575g, 33.5%产率)。MS (ESI) m/z: 588.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1417] 135I.N-[ (10R, 14S) -17-氯-5-[ (甲氧基羰基) 胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8, 16, 18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2, 4, 6, 15(18)-五烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:向135H(450mg, 0.766mmol)存于压力管中之CHCl<sub>3</sub>(5.47mL)及乙腈(5.47mL)中之溶液添加NCS(123mg, 0.919mmol)。将管密封且在55℃下加热。3hr后,将反应混合物逐步冷却至室温并搅拌过夜。藉助LC/MS了解到,反应已进行至约40%期望产物。将混合物于55°下再加热4hr。浓缩反应混合物且藉由正相管柱层析纯化以获得固体状135I(434mg, 91%)。MS (ESI) m/z: 588 (M+H)<sup>+</sup>。

[1418] 135J.N-[ (10R, 14S) -14-胺基-17-氯-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8, 16, 18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2, 4, 6, 15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:用存于DCM(15mL)中之TFA(2.95mL, 38.2mmol)处理135I(0.476g, 0.765mmol)。1小时后,将反应混合物浓缩至干燥。将残余物溶解于EtOAc中且用1.5M磷酸钾洗涤。用盐水进一步洗涤有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。此材料以原样继续使用。MS (ESI) m/z: 522.3 (M+H)<sup>+</sup>。

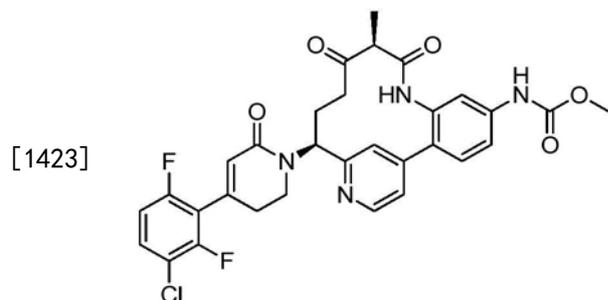
[1419] 135K.N-[ (10R, 14S) -17-氯-14-[N-[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8, 16, 18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2, 4, 6, 15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:向135J(0.194g, 0.372mmol)存于DCM(9.29mL)中之悬浮液添加DIEA(0.649mL, 3.72mmol)。对混合物实施超音波处理且在室温下搅拌30min。随后,添加存于DCM(1.0mL)中之中间体1(0.075g, 0.372mmol)。100min.后,将反应物冷却至0℃且然后添加吡啶(0.301mL, 3.72mmol)及2-(二乙氧基磷酰基)乙酸(0.179mL, 1.115mmol),然后逐滴添加POCl<sub>3</sub>(0.104mL, 1.115mmol)。将反应物逐步升温至室温。1hr后,用DCM稀释反应物,用饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由反相制备型HPLC纯化粗材料以获得棕色膜状135K(0.054g, 0.060mmol, 16.10%产率)。MS (ESI) m/z: 902.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1420] 实例135.N-[ (10R, 14S) -17-氯-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,

6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐: 向存于MeOH(8mL)中之135K(0.054g, 0.060mmol)添加NaOMe(存于MeOH中之25wt%) (0.082mL, 0.359mmol)。30min后, 显示SEM保护产物与脱保护SEM产物之几乎1:1比率。藉由添加逐滴存于MeOH中之1.25M HCl来中和反应混合物, 以使黄色溶液变成无色。过滤所得溶液, 过滤并浓缩。藉由反相制备型纯化残余物以获得白色固体状实例135(0.008g, 10.38 $\mu$ mol, 17.35%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.77(s, 1H), 7.63(td, J=8.7, 5.7Hz, 1H), 7.37-7.26(m, 3H), 7.22(td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.00(s, 1H), 5.75(dd, J=11.6, 6.3Hz, 1H), 4.20-4.10(m, 2H), 3.77-3.67(m, 1H), 3.62(s, 3H), 2.72-2.53(m, 3H), 1.96-1.80(m, 2H), 1.54(br. s., 1H), 1.37-1.15(m, 2H), 0.79(d, J=6.8Hz, 3H)。MS(ESI) m/z: 618.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法B): RT=7.12min, 纯度=>95%。

[1421] 实例136

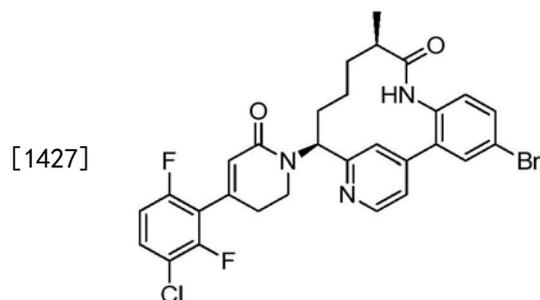
[1422] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9,11-二侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯



[1424] 实例136系使用与实例22类似之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$  9.63(s, 1H), 8.81-8.57(m, 1H), 7.76-7.65(m, 2H), 7.63-7.42(m, 4H), 7.19-7.04(m, 1H), 6.10(s, 1H), 5.30(dd, J=12.1, 5.1Hz, 1H), 4.06(dt, J=12.4, 6.1Hz, 1H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.79-3.73(m, 4H), 3.68(d, J=6.8Hz, 1H), 3.04-2.83(m, 2H), 2.83-2.68(m, 1H), 2.64-2.43(m, 2H), 2.34-2.24(m, 1H), 1.20(d, J=6.8Hz, 3H)。MS(ESI) m/z: 609.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.7min, 纯度=99%。

[1425] 实例137

[1426] (10R,14S)-4-溴-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮



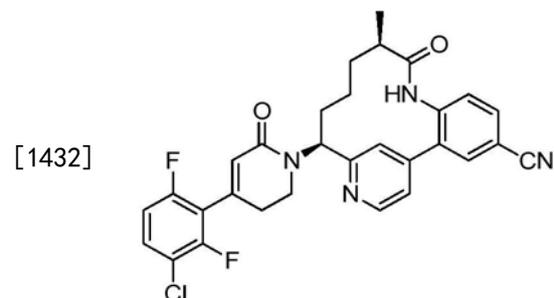
[1428] 137A.N-[(10R,14S)-4-溴-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯: 向45G(616mg,

1.558mmol) 存于密封瓶中之乙腈 (15.200ml) 中之悬浮液添加NBS (277mg, 1.558mmol)。将反应物密封且在75°C下加热过夜。添加额外NBS (300mg, 1.686mmol) 且在75°C下加热过夜。浓缩混合物且藉由硅胶层析纯化以提供白色固体状137A (664mg, 90%)。MS (ESI) m/z: 476.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1429] 实例137藉由使用步骤1J中之137A使用与实例1类似之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.66-7.44 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (td, J=9.1, 1.3Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.66 (dd, J=12.4, 4.3Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 2.77-2.50 (m, 3H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.93-0.75 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 602.0 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.7min, 纯度=97%。

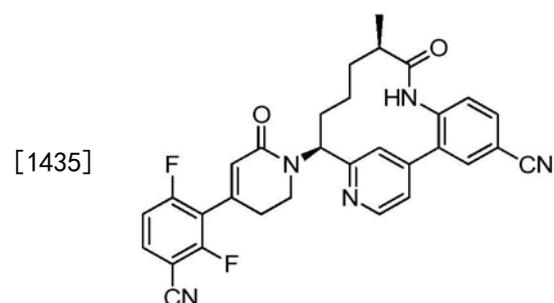
[1430] 实例138

[1431] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-4-甲腈



[1433] 及实例139

[1434] (10R, 14S) -14-[4-(3-氰基-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-4-甲腈



[1436] 实例138及实例139: 向微波管中之实例137 (40mg, 0.067mmol) 添加二氰基锌 (8.60mg, 0.073mmol)、Zn (1.306mg, 0.020mmol) 及DMF (1331μl)。鼓泡通过Ar若干分钟并添加双(三-第三丁基膦)钯(0) (3.40mg, 6.66μmol)。将反应物密封且在80°C下加热过夜。浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以提供实例138 (32mg, 72%) 及实例139 (6mg, 14%)。

[1437] 实例138: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.5, 1.8Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.3, 1.9Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.45

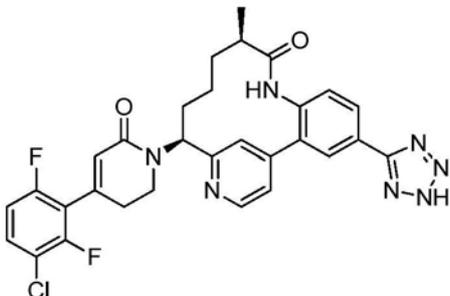
(dd,  $J=12.4, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.79 (ddd,  $J=12.5, 9.9, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.28 (tt,  $J=12.8, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.83 (m, 2H), 1.64-1.33 (m, 2H), 0.99 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.71 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 547.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=8.1min, 纯度=98%。

[1438] 实例139: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.79 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.70 (dd,  $J=5.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (td,  $J=9.1, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 5.52 (dd,  $J=12.5, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (dt,  $J=12.7, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (ddd,  $J=12.5, 9.9, 5.3\text{Hz}$ , 1H), 2.89-2.61 (m, 3H), 2.25 (tt,  $J=12.7, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.45-1.32 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.72 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 538.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.1min, 纯度=99%。

[1439] 实例140

[1440] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-4-(2H-1,2,3,4-四唑-5-基)-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1441]

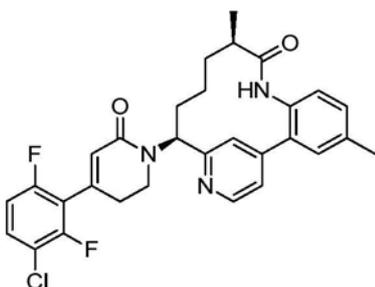


[1442] 实例140: 向实例138 (28mg, 0.042mmol)、迭氮化钠 (13.77mg, 0.212mmol) 及氯化铵 (13.60mg, 0.254mmol) 存于瓶中之混合物添加DMF (424μl)。在90℃下将混合物加热过夜。然后, 添加额外16mg NaN<sub>3</sub>及18mg NH<sub>4</sub>Cl。在90℃下加热16hr。浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以提供灰白色固体状实例140 (18mg, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (dd,  $J=5.5, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.09 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 5.54 (dd,  $J=12.3, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (dt,  $J=12.3, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (ddd,  $J=12.5, 9.6, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.89-2.62 (m, 3H), 2.27 (tt,  $J=12.6, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.37 (td,  $J=10.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 1.02 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.83 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 590.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=6.9min, 纯度=98%。

[1443] 实例141

[1444] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4,10-二甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1445]

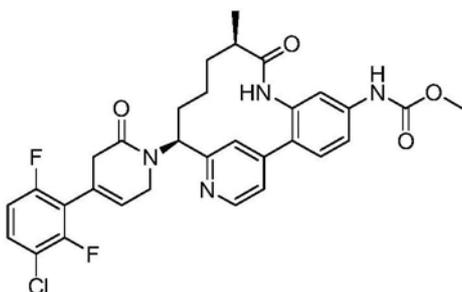


[1446] 实例141:向微波管添加实例137 (14mg, 0.023mmol)、甲基烟酸 (1.534mg, 0.026mmol)、磷酸钾 (0.023mL, 0.070mmol) 及THF (0.5mL)。鼓泡通过Ar若干分钟且添加 (DtBPF) PdCl<sub>2</sub> (0.759mg, 1.165 $\mu$ mol)。密封且在60 $^{\circ}$ C下加热过夜。浓缩反应混合物且藉由制备型HPLC纯化以提供实例141 (6mg, 40%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.61 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.70 (td, J = 8.6, 5.6Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.61 (dd, J = 12.7, 4.4Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.69 (br. s., 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.41 (d, J = 6.1Hz, 1H), 1.31-1.09 (m, 4H), 0.89 (d, J = 6.9Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 536.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法D): RT = 1.9min, 纯度 = 95%。

[1447] 实例142

[1448] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2,3,4-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1449]



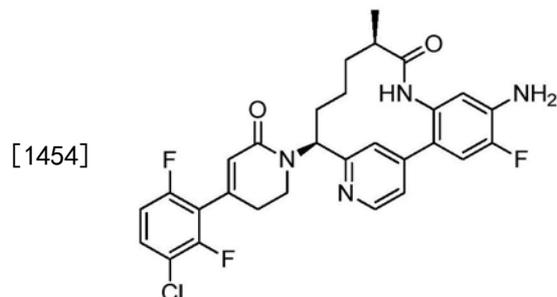
[1450] 142A:向存于BuOH (10mL) 中之实例12A (106mg, 0.178mmol) 添加氢氧化钠 (1N水溶液) (8mL, 8.00mmol), 密封且在90 $^{\circ}$ C下剧烈搅拌4天。将反应物冷却至室温, 分离tBuOH层与水层, 取出t-BuOH层且利于biotage移除溶剂以获得淡黄色固体。用DCM萃取水层, 用盐水洗涤且经MgSO<sub>4</sub>干燥。与来自tBuOH层之残余物合并且藉由硅胶层析纯化以提供灰白色泡沫状142A (83mg, 87%)。LCMS (ESI) m/z: 537.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1451] 将存于DCM (1546 $\mu$ l) 中之实例142A (83mg, 0.155mmol) 及吡啶 (41.9 $\mu$ l, 0.518mmol) 冷却至-78 $^{\circ}$ C。添加存于少量DCM中之氯甲酸甲酯 (11.97 $\mu$ l, 0.155mmol)。反应物立即变成橙色, 然后变成淡黄色。藉由饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷反应物, 用DCM萃取, 用盐水洗涤合并之DCM层, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由硅胶层析纯化以提供白色固体, 藉由对掌性HPLC进一步分离该白色固体以获得呈次要异构体形式之实例142 (11mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.44 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.11-6.95 (m, 3H), 6.83 (td, J = 8.9, 1.5Hz, 1H), 5.97 (br. s., 1H), 5.81 (d, J = 9.6Hz, 1H), 5.11 (d, J = 17.1Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 18.6, 3.4Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.25 (d, J = 3.9Hz, 2H), 2.57 (br. s., 1H), 2.20-

2.05 (m, 1H), 1.95 (br. s., 1H), 1.69 (br. s., 1H), 1.40 (br. s., 2H), 0.93 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.55 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 595.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1452] 实例143

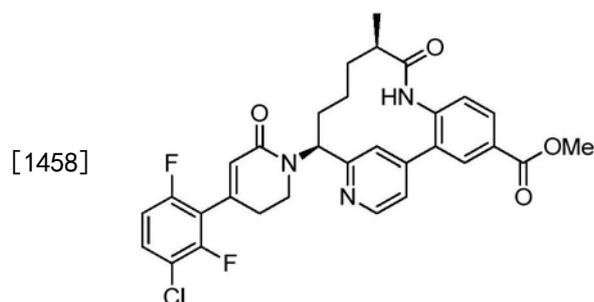
[1453] (10R, 14S) -5-胺基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮



[1455] 实例143: 在0℃下向实例12 (23mg, 0.043mmol) 存于MeCN (428μl) 中之溶液添加 Selectfluor (15.17mg, 0.043mmol), 反应物立即变成褐色。30min后, 藉由添加H<sub>2</sub>O、MeOH来骤冷反应物, 过滤。藉由制备型HPLC纯化以提供实例143 (4mg, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.78-8.56 (m, 1H), 8.22-8.04 (m, 1H), 7.97-7.79 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 1H), 7.18-6.90 (m, 1H), 6.75 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (s, 1H), 5.57-5.24 (m, 1H), 3.75-3.53 (m, 2H), 2.91-2.52 (m, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 1H), 1.27 (br. s., 2H), 1.16-0.94 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 555.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1456] 实例144

[1457] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

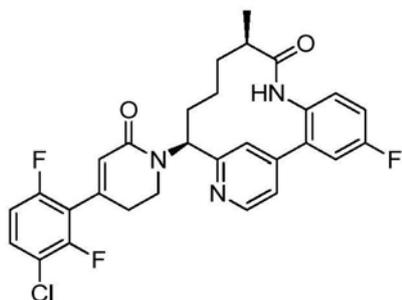


[1459] 实例144系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.69 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 8.09 (dd,  $J=8.3, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.30 (m, 4H), 7.08 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 5.68 (dd,  $J=12.5, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.03 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (ddd,  $J=12.8, 9.1, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.84-2.54 (m, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.00-1.69 (m, 2H), 1.66-1.43 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 1H), 1.05-0.92 (m, 3H), 0.78 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 580.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.7min. 纯度=98%。

[1460] 实例145

[1461] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1462]

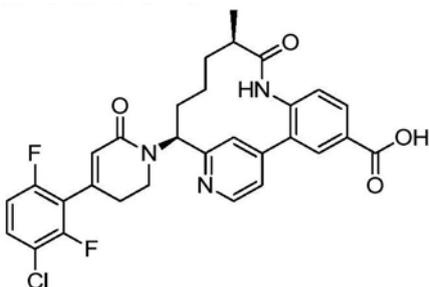


[1463] 实例145系遵循实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.81 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.7, 1.8Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (dd, J=12.3, 4.6Hz, 1H), 3.88-3.66 (m, 2H), 2.90-2.68 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.40-2.19 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.27 (br. s., 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.99 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 540.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.7min, 纯度=97%。

[1464] 实例146

[1465] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-4-甲酸

[1466]

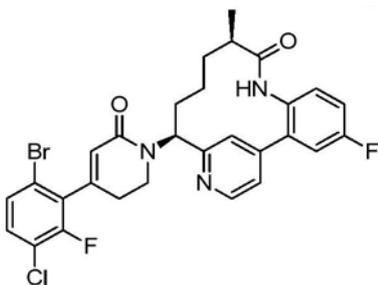


[1467] 实例146: 向存于MeOH (1mL) 中之实例144 (25mg, 0.043mmol) 添加氢氧化钾 (0.129mL, 0.259mmol)。在室温下将反应物搅拌过夜。浓缩反应物。添加CH<sub>3</sub>CN/DMF且添加一滴TFA。藉由制备型HPLC纯化以提供实例146。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 乙腈-d<sub>3</sub>) δ8.81 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=5.7, 1.5Hz, 1H), 7.63-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.20 (dd, J=12.3, 5.5Hz, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.77 (ddd, J=12.4, 9.1, 5.5Hz, 1H), 2.99-2.79 (m, 1H), 2.78-2.59 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 1H), 1.91-1.74 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.49 (d, J=9.0Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 566.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.6min, 纯度=90%。

[1468] 实例147

[1469] (10R, 14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1470]

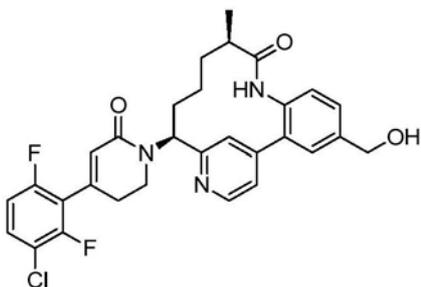


[1471] 实例147系遵循实例1中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.67-8.32 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 1H), 7.03 (dd,  $J=5.1, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.97-6.72 (m, 3H), 5.96 (s, 1H), 5.85-5.61 (m, 1H), 4.37-4.16 (m, 1H), 3.78 (ddd,  $J=12.4, 9.8, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 2.75-2.40 (m, 3H), 2.06 (t,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 1.97-1.58 (m, 3H), 1.49-1.08 (m, 3H), 0.94-0.84 (m, 3H), 0.41 (br. s., 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 602.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=8.4min, 纯度=96%。

[1472] 实例148

[1473] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-(羟基甲基)-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1474]

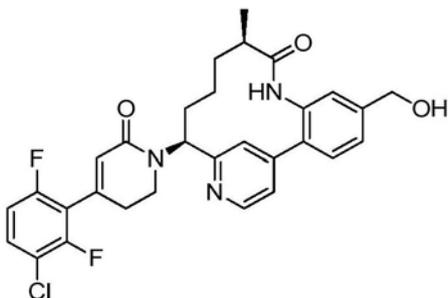


[1475] 实例148:向实例146 (9.15mg, 0.013mmol) 及BOP (14.88mg, 0.034mmol) 存于THF (1mL) 中之悬浮液添加DIPEA (0.012mL, 0.067mmol)。在室温下将无色澄清溶液搅拌30min。添加 $\text{NaBH}_4$  (6mg, 0.159mmol)。1h后, 浓缩反应物且再溶解于含有一滴TFA之MeOH中。藉由制备型HPLC纯化以提供实例148 (5.3mg, 56%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.76 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=5.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.89-3.67 (m, 2H), 2.85-2.54 (m, 3H), 2.26 (ddt,  $J=16.0, 12.8, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 1H), 1.04 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.01-0.91 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 552.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=6.1min, 纯度=94%。

[1476] 实例149

[1477] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-(羟基甲基)-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮

[1478]

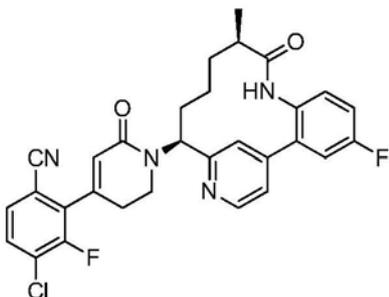


[1479] 实例149系藉由使用实例105作为起始材料遵循实例148中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.12 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.5, 4.6Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 2.92-2.58 (m, 3H), 2.30 (ddd, J=16.2, 10.0, 3.1Hz, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.32 (d, J=5.5Hz, 1H), 1.08 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.05-0.94 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 551.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.2min, 纯度=85%。

[1480] 实例150

[1481] 4-氯-3-氟-2- {1- [ (10R, 14S) -4-氟-10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环 [13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基} 苯甲腈

[1482]

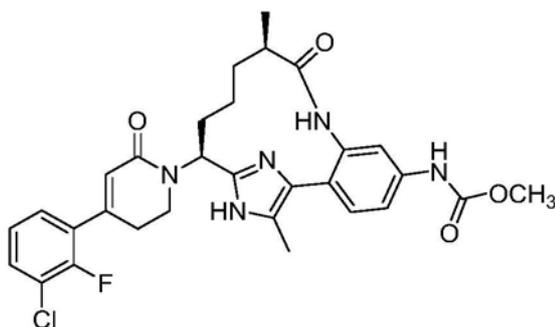


[1483] 实例150: 向存于瓶中之实例147 (24mg, 0.040mmol) 添加二氰基锌 (4.69mg, 0.040mmol)、Zn (0.783mg, 0.012mmol)、鼓泡通入Ar若干分钟之DMF (1997μl)。添加双(三-第三丁基膦) 钯 (0) (2.041mg, 3.99μmol)。将反应物密封且在80℃下加热18hr。再盖住反应物(未脱气) 且在80℃下加热过夜。藉由制备型HPLC纯化以提供实例150 (5.3mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.82 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=5.6, 1.7Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.54 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 3.98-3.75 (m, 2H), 2.97-2.73 (m, 2H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 547.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.3min, 纯度=99%

[1484] 实例151

[1485] N- [ (10R, 14S) -14- [4- (3-氯-2-氟苯基) -6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-1-基]-10, 17-二甲基-9-侧氧基-8, 16, 18-三氮杂三环 [13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1 (17), 2, 4, 6, 15 (18) -五烯-5-基] 胺基甲酸甲基酯

[1486]



[1487] 151A N-[(10R,14S)-17-溴-5-[(甲氧基羰基)氨基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:向圆底烧瓶添加135H(1320mg,2.246mmol)及CHCl<sub>3</sub>(100mL)。将反应物冷却至0℃,然后将NBS(400mg,2.246mmol)添加至反应物。在0℃下将反应物搅拌20min。LCMS显示反应完成。浓缩反应物且使用ISCO系统(0%-100%EtOAc/己烷)纯化粗产物以获得灰白色固体状151A。MS(ESI)m/z:666.3(M+H)<sup>+</sup>。

[1488] 151B N-[(10R,14S)-5-[(甲氧基羰基)氨基]-10,17-二甲基-9-侧氧基-16-{{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-14-基]胺基甲酸第三丁基酯:向微波瓶添加151A(300mg,0.450mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加成物(73.5mg,0.090mmol)、甲基烟酸(404mg,6.75mmol)及二恶烷(15mL)。用氩吹扫反应物且然后密封。然后在150℃下在微波炉中将反应物搅拌15min。将反应物冷却且于EtOAc(15mL)与水(15mL)之间分配。分离有机层,用饱和NaCl溶液(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0%-100%EtOAc/己烷)纯化残余物以获得灰白色固体状151B(175mg,0.291mmol,64.6%产率)。MS(ESI)m/z:602.5(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.51(s,1H),7.39(d,J=0.9Hz,2H),5.58-5.47(m,2H),4.97(br.s.,1H),3.74-3.62(m,5H),2.63(br.s.,1H),2.35(s,3H),1.99(br.s.,2H),1.52(d,J=11.7Hz,2H),1.43-1.24(m,10H),0.98-0.89(m,5H),0.80-0.57(m,1H),0.03(m,9H)。

[1489] 151C:N-[(10R,14S)-14-胺基-10,17-二甲基-9-侧氧基-16-{{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,二TFA盐:向圆底烧瓶添加151B(140mg,0.233mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)及TFA(0.5mL)。在室温下将反应物搅拌1hr。浓缩反应物以获得米黄色固体状151C(178mg,0.247mmol,100%产率)。MS(ESI)m/z:502.3(M+H)<sup>+</sup>。

[1490] 151D:N-[(10R,14S)-14-{{N-[3-(3-氯-2-氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基}-10,17-二甲基-9-侧氧基-16-{{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:向圆底烧瓶添加151C(50mg,0.069mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)及TEA(0.067mL,0.480mmol)。将反应物搅拌30min,然后将中间体1(12.65mg,0.069mmol)添加至反应物中。监测反应物直至SM完全反应。然后将2-(二乙氧基磷酰基)乙酸(40.3mg,0.206mmol)及2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物(131mg,0.206mmol)添加至反应物中且在室温下将反应物搅拌30min。然后将反应物于EtOAc(30mL)与水(20mL)之间分配。分离有机层,用饱和NaCl溶液(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。使用ISCO系统(0%-100%EtOAc/己烷)纯化残余物以获得灰白色固体状151D(35mg,0.040mmol,59.1%产率)。MS(ESI)m/z:

686.4 (M+H)<sup>+</sup>。

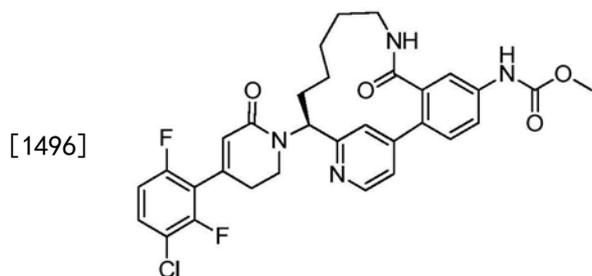
[1491] 151E: N-[ (10R,14S) -14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10,17-二甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:

[1492] 向圆底烧瓶添加151D(35mg,0.040mmol)及MeOH(2mL)。将反应物冷却至0℃且将甲醇钠(26.2mg,0.121mmol)添加至反应物中。在0℃下将反应物搅拌10min。然后藉由1N HCl(0.081mL,0.081mmol)骤冷反应物。然后将反应物于EtOAc(25mL)与NaHCO<sub>3</sub>(10mL)之间分配。分离有机层,用饱和NaCl溶液(10mL)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以获得白色固体状甲基151E(22mg,0.031mmol,76%产率)。MS(ESI)m/z:710.3(M+H)<sup>+</sup>。

[1493] 实例151:向密封管添加151E(20mg,0.028mmol)及存于二恶烷中之4NHCl(0.704mL,2.82mmol)。将反应物密封且在60℃下搅拌3hr。然后浓缩反应物且使用制备型HPLC纯化以获得白色固体(10.6mg,0.015mmol,51.5%产率)。MS(ESI)m/z:580.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ7.62(s,1H),7.60-7.54(m,1H),7.51-7.43(m,3H),7.28(td,J=7.9,0.9Hz,1H),6.24(s,1H),5.54(dd,J=11.7,6.2Hz,1H),3.92-3.81(m,2H),3.79(s,3H),3.10-2.88(m,2H),2.73(d,J=5.5Hz,1H),2.45-2.38(m,3H),2.35-2.23(m,1H),2.19-2.03(m,1H),1.83-1.71(m,1H),1.68-1.47(m,2H),1.12-1.03(m,3H),0.97-0.83(m,1H)。分析型HPLC(方法A):RT=9.54min,纯度=95%。

[1494] 实例152

[1495] N-[ (15S) -15-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-8-侧氧基-9,17-二氮杂三环[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]二十碳-1(20),2(7),3,5,16,18-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐

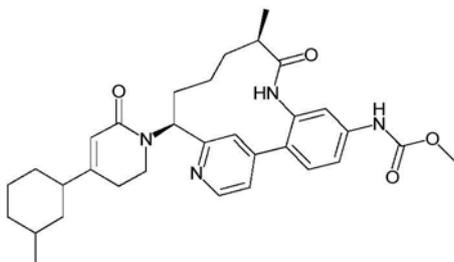


[1497] 实例152系使用与实例24类似之程序来制备,藉由用步骤24E中之丁-3-烯-1-胺替代丙-2-烯-1-胺。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.73(d,J=5.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.8,1.7Hz,1H),7.78(d,J=2.2Hz,1H),7.71-7.65(m,2H),7.59(d,J=8.5Hz,1H),7.56-7.51(m,1H),7.10(td,J=9.2,1.7Hz,1H),6.09(s,1H),5.48(dd,J=11.7,3.2Hz,1H),3.78(s,3H),3.75-3.60(m,3H),3.35-3.27(m,1H),2.84-2.70(m,2H),2.30-2.20(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.82-1.64(m,2H),1.55-1.22(m,4H)。MS(ESI)m/z:595.2(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=6.74min,纯度=98.9%。

[1498] 实例153(异构体3)

[1499] N-[ (10R,14S) -10-甲基-14-[4-(3-甲基环己基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,TFA盐

[1500]



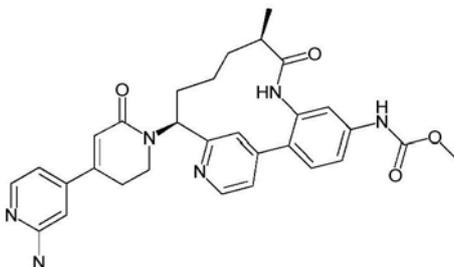
[1501] 实例153:藉由制备型对掌性层析方法来分离实例159(仪器:BurgerMultigram II SFC。管柱:Chiralpak IB, 30×250mm, 5微米。流动相:30%MeOH/70%CO<sub>2</sub>。流动条件:85mL/min, 150巴, 40℃。检测器波长:220nm。注射细节:存于MeOH中之0.75mL, 约8mg/mL)。获得4种异构体。

[1502] 实例153(异构体3):MS(ESI) m/z: 545.35 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C):RT=2.01min, 纯度=79.6%。

[1503] 实例154

[1504] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氨基吡啶-4-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA盐

[1505]



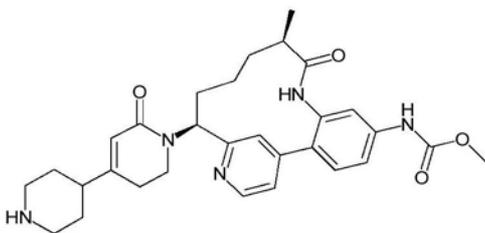
[1506] 154A.N-(4-{1-[ (10R,14S)-5-[ (甲氧基羰基) 胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}吡啶-2-基)胺基甲酸第三丁基酯:标题化合物系以与实例1中所阐述类似之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体19替代中间体3。MS(ESI) m/z:641.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1507] 实例154:在室温下将实例154A(10mg, 0.013mmol)之溶液于存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1ml)中之25%TFA中搅拌1hr。浓缩反应物。藉由反相HPLC纯化以提供膜状实例154(5.9mg, 56%产率)。MS(ESI) m/z:541.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=3.06min, 纯度=97%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.54(s, 1H), 8.64(br. s., 1H), 7.83(d, J=6.8Hz, 1H), 7.77-7.65(m, 1H), 7.60-7.42(m, 4H), 7.15-7.04(m, 2H), 6.49(s, 1H), 5.63-5.50(m, 1H), 3.92-3.79(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.74-3.67(m, 1H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 1.96-1.86(m, 2H), 1.61-1.51(m, 1H), 1.32-1.21(m, 1H), 1.05(d, J=6.8Hz, 3H)

[1508] 实例155

[1509] N-[(10R,14S)-10-甲基-9-侧氧基-14-[6-侧氧基-4-(六氢吡啶-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA盐

[1510]

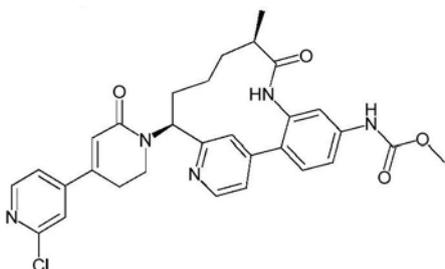


[1511] 实例155系藉由与实例1中所阐述类似之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体20替代中间体3,然后如实例154中所阐述利用TFA进行Boc去保护。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.46-8.34 (m, 1H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.55 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.0-2.91 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.32-1.27 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.88-0.77 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 532.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=2.84min, 纯度=97%。

[1512] 实例156

[1513] N-[(10R,14S)-14-[4-(2-氯吡啶-4-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,2TFA盐

[1514]

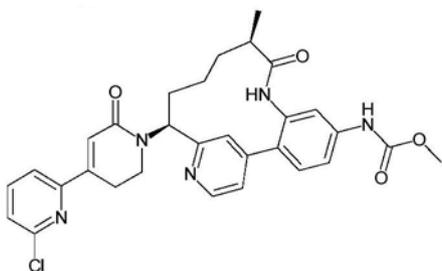


[1515] 实例156系藉由与实例1中所阐述类似之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体21替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.64 (dd, J=5.4, 1.5Hz, 1H), 7.51 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60 (dd, J=12.7, 4.4Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.65-0.45 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 560.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.42min, 纯度=95%。

[1516] 实例157

[1517] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-氯吡啶-2-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,2TFA盐

[1518]

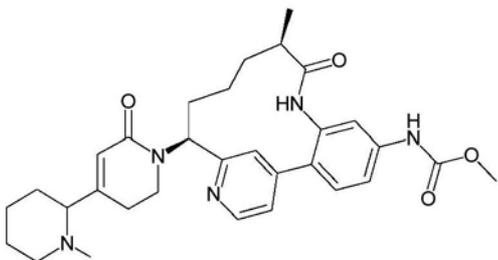


[1519] 实例157系藉由与实例1中所阐述类似之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体22替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.95 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.64 (br. s., 1H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.46 (br. s., 1H), 7.41 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.62-5.47 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.80-3.62 (m, 4H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.511.41 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.67-0.52 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 560.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.65min, 纯度=99%。

[1520] 实例158

[1521] N-[(10R, 14S)-10-甲基-14-[4-(1-甲基六氢吡啶-2-基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA盐

[1522]



[1523] 158A.2-{1-[ (10R, 14S)-5-[ (甲氧基羰基) 胺基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}六氢吡啶-1-甲酸第三丁基酯: 标题化合物系藉由与实例1中所阐述类似之程序来制备,藉由用步骤1K中之中间体23替代中间体3。MS (ESI) m/z: 632.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1524] 158B.N-[(10R, 14S)-10-甲基-9-侧氧基-14-[6-侧氧基-4-(六氢吡啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA: 将158A (12mg, 0.016mmol) 之溶液于存于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1ml) 中之50% TFA中搅拌。1.5h后, 浓缩反应物。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例158B (11.9mg, 96%产率)。MS (ESI) m/z: 532.3 (M+H)<sup>+</sup>。

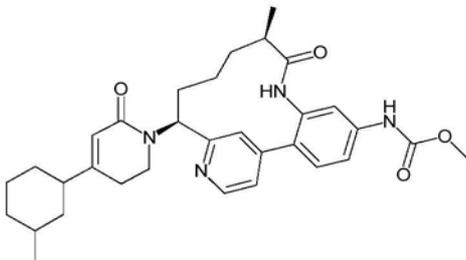
[1525] 实例158: 将158B (9mg, 0.012mmol) 溶解于甲醇 (1.5mL) 中。添加甲醛 (2μl, 0.073mmol) 且将混合物搅拌30min。添加氰基硼氢化钠 (3mg, 0.048mmol) 并在室温下将反应物搅拌过夜。用水骤冷反应物, 然后藉由反相HPLC纯化以提供白色非晶型固体状实例158 (6.56mg, 71%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ9.55 (s, 1H), 8.86-8.54 (m, 1H), 7.87-7.68 (m, 1H), 7.63-7.43 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.58-5.43 (m, 1H), 3.76 (m, 5H), 3.71-3.54 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 1H), (2.80 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H)), 2.64-2.31 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 1H), 1.96 (m., 7H), 1.69-1.45 (m, 2H), 1.37-1.15 (m, 2H), 1.05 (m 4H) (非镜像异构体之约1:1混

合物)。MS (ESI)  $m/z$ : 546.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=3.30min, 纯度=99%。

[1526] 实例159

[1527] N-[(10R,14S)-10-甲基-14-[4-(3-甲基环己基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐 (非镜像异构体)

[1528]

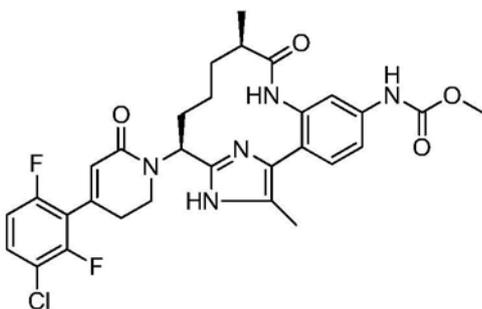


[1529] 实例159系藉由与实例1中所阐述类似之程序来制备, 藉由用步骤1K中之中间体24替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (br. s., 1H), 9.71 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 2H), 5.61-5.43 (m, 2H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.71 (br. s., 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.33-2.19 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 5H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.24-1.14 (m, 1H), 1.11-0.99 (m, 1H), 0.93-0.75 (m, 8H), 0.63-0.42 (m, 1H), 呈4种非镜像异构体之混合物形式。MS (ESI)  $m/z$ : 545.35 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=2.06-2.08min, 纯度=98%。

[1530] 实例160

[1531] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10,17-二甲基-9-侧氧基-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1532]

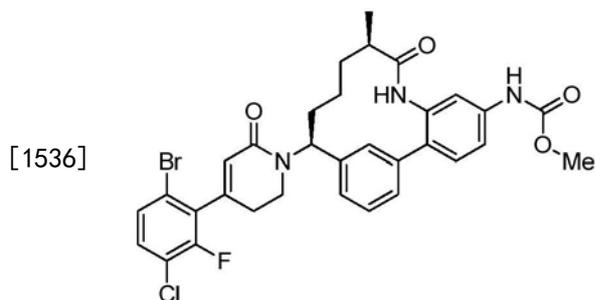


[1533] 实例160系以与实例151中所阐述类似之程序来制备, 藉由用步骤151D中之中间体1替代1-(3-氯-2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例160 (2.4mg, 70%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 559.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.27min, 纯度=98%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.58 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.12 (td, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (dd, J=11.6, 6.1Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.02-2.88 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.82-1.64 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 2H), 1.04 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.96-0.74 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ -113.89 (s, 1F), -114.36 (s, 1F)

[1534] 实例161

[1535] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-

基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯



[1537] 161A(R)-N-[(1E)-(3-溴苯基)亚甲基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺:经10min向(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.4326g,20.07mmol)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.81g,30.1mmol)存于DCM(50mL)中之混合物逐滴添加3-溴苯甲醛(4.08g,22.08mmol)存于DCM(50mL)中之溶液且在环境温度下将混合物搅拌过夜。经由硅藻土过滤反应混合物且用DCM洗涤过滤器垫,然后用EtOAc洗涤。经MgSO<sub>4</sub>干燥滤液并浓缩以获得油状物,藉由硅胶层析纯化该油状物以获得微黄色油状161A(4.7626g,16.53mmol,82%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ8.55(s,1H),8.05(t,J=1.8Hz,1H),7.76(dt,J=7.7,1.2Hz,1H),7.68-7.65(m,1H),7.41-7.36(m,1H),1.31-1.29(m,9H)。

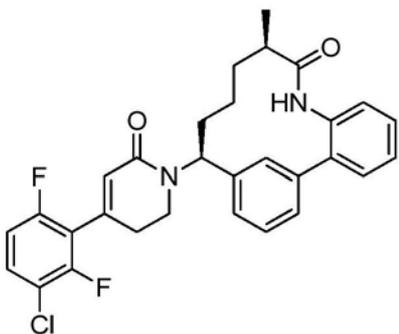
[1538] 161B(R)-N-((S)-1-(3-溴苯基)丁-3-烯-1-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺:向配备有回流冷凝器之圆底烧瓶装填161A(2.4673g,8.56mmol)、烯丙基溴化物(0.889mL,10.27mmol)及THF(40mL)并添加钨(1.180g,10.27mmol),且在氮下将混合物加热至60℃,于此条件下搅拌过夜。藉由添加水(40mL)骤冷反应混合物且将混合物搅拌15min,用EtOAc(30mL)稀释,并分离各相。用EtOAc(2×)萃取水相且用盐水洗涤合并之有机物,(NaSO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发以获得微黄色油状物,将该微黄色油状物于真空下放置过夜以获得161B(3.18g,89%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.50(t,J=1.8Hz,1H),7.45-7.42(m,1H),7.27-7.21(m,2H),5.79-5.69(m,1H),5.24-5.22(m,1H),5.22-5.19(m,1H),4.48(ddd,J=8.1,5.5,2.1Hz,1H),3.69(s,1H),2.64-2.58(m,1H),2.47(dt,J=14.0,8.4Hz,1H),1.23(s,9H)。

[1539] 实例161系遵循实例1中所阐述之程序来制备,藉由用步骤1C中之161B替代1B。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.81(br.s.,1H),9.58(s,1H),7.62-7.44(m,6H),7.39-7.33(m,2H),7.26(d,J=7.4Hz,1H),5.94(s,1H),5.52(d,J=12.9Hz,1H),3.70(s,3H),3.06(d,J=6.1Hz,1H),2.56(s,1H),2.48(d,J=7.7Hz,1H),2.43-2.29(m,2H),2.16-2.04(m,1H),1.81-1.65(m,2H),1.60-1.40(m,2H),1.04(d,J=6.1Hz,3H),1.01-0.96(m,1H)。MS(ESI)m/z:654/656Br/Cl模式(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C):RT=2.022min,纯度=100%。

[1540] 实例162

[1541] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-9-酮

[1542]

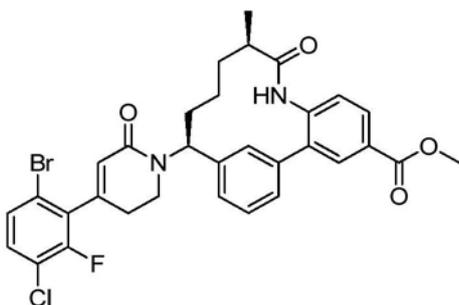


[1543] 实例162系遵循实例161中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.68-7.60 (m, 2H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.38 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.09 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (s, 1H), 5.64 (dd,  $J=13.0, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.51 (ddd,  $J=12.8, 8.6, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 1H), 2.53-2.33 (m, 2H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.99-1.66 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.20 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.13-1.02 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 521.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=11.03min, 纯度>95%。

[1544] 实例163

[1545] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1546]

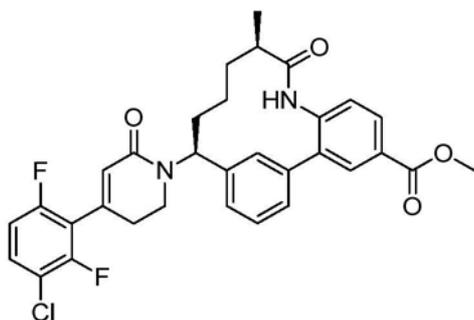


[1547] 实例163系遵循实例161中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (dd,  $J=8.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.04 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.72 (dd,  $J=12.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47 (ddd,  $J=12.7, 8.3, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 1H), 1.24 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (t,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 641.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=11.62min, 纯度>95%。

[1548] 实例164

[1549] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1550]

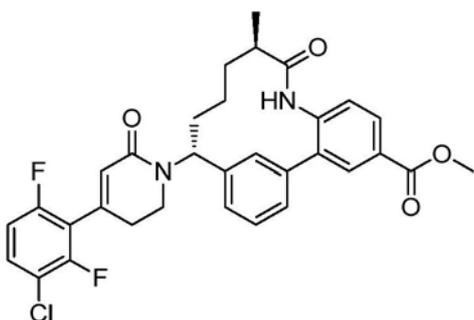


[1551] 实例164系遵循实例161中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.20 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (dd,  $J=8.3, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34 (ddd,  $J=9.0, 8.1, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (td,  $J=9.0, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.22 (s, 1H), 5.71 (dd,  $J=12.9, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (ddd,  $J=12.7, 8.4, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.24 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.01-0.91 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 579.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=11.02min, 纯度>95%。

[1552] 实例165

[1553] (10R,14R)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1554]

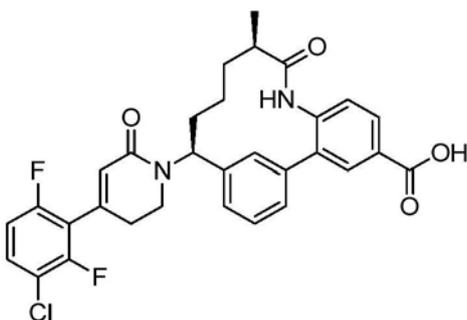


[1555] 实例165系作为实例164合成中之副产物分离。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.21 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dd,  $J=8.4, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.36 (td,  $J=8.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (td,  $J=9.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (s, 1H), 5.61 (dd,  $J=11.8, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (dt,  $J=13.0, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.39 (dt,  $J=13.0, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.68 (td,  $J=7.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.63 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.17 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 579.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=10.64min, 纯度>95%。

[1556] 实例166

[1557] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸

[1558]

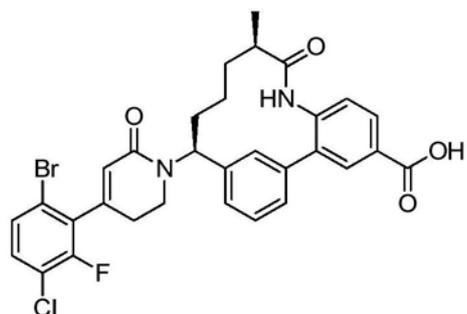


[1559] 实例166系遵循与实例146类似之程序自实例165来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.09 (br. s., 1H), 9.73 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J=8.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (td,  $J=8.7, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.51 (dd,  $J=12.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.06 (dd,  $J=13.1, 5.1\text{Hz}$ , 2H), 2.41 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 3H), 1.45 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 1.05 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 565.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=9.26min, 纯度>95%。

[1560] 实例167

[1561] (10R, 14S) -14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸

[1562]

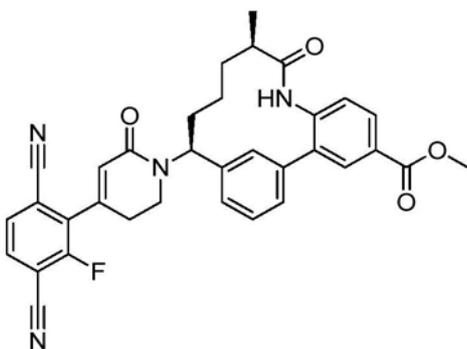


[1563] 实例167系遵循与实例146类似之程序自实例163来制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 13.11-13.04 (m, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J=8.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.51 (m, 4H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.93 (s, 1H), 5.52 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 3.10 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.09 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 1H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.47 (br. s., 2H), 1.05 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 627.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=9.79min, 纯度>95%。

[1564] 实例168

[1565] (10R, 14S) -14-[4-(3,6-二氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-4-甲酸甲酯

[1566]

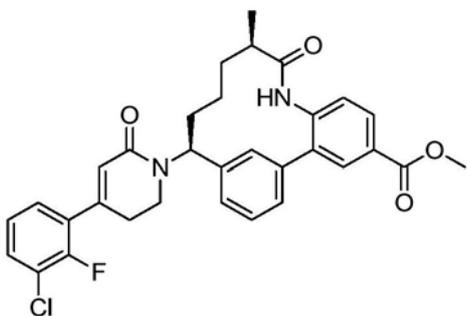


[1567] 实例168系作为实例170制备中之副产物分离。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.20 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (dd,  $J=8.1, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (dd,  $J=8.1, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.65 (dd,  $J=12.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.55 (ddd,  $J=12.9, 8.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.18 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.12-1.03 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 577.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=9.39min, 纯度>95%。

[1568] 实例169

[1569] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-4-甲酸甲酯

[1570]

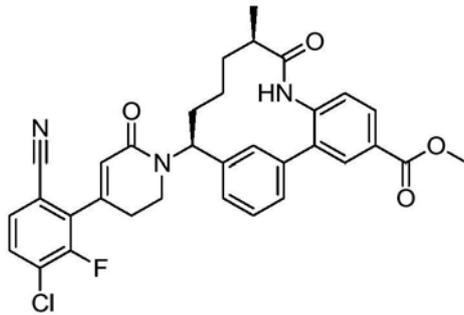


[1571] 实例169系作为实例170制备中之副产物分离。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.19 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.42 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.19 (td,  $J=8.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (s, 1H), 5.63 (dd,  $J=12.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.48 (ddd,  $J=12.8, 8.7, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.18 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 1.12-1.03 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 561.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=11.00min, 纯度=92.4%。

[1572] 实例170

[1573] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18), 2,4,6,15(19), 16-六烯-4-甲酸甲酯

[1574]

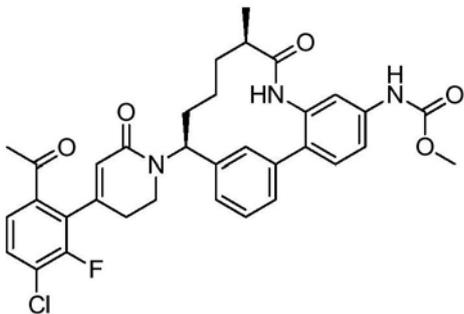


[1575] 实例170系遵循与实例3中所阐述类似之程序自实例163制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.20 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=8.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (s, 1H), 5.65 (dd,  $J=12.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.18 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 1.08 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 586.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=10.31min, 纯度>95%。

[1576] 实例171

[1577] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1578]

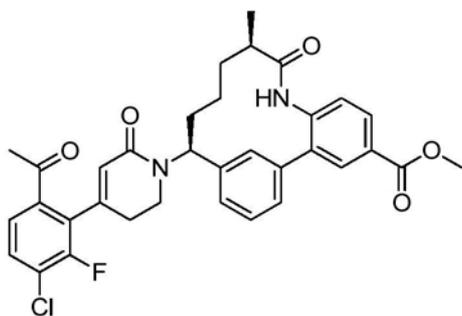


[1579] 实例171系遵循与实例48中所阐述类似之程序自实例161制备。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.78 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 4H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (s, 1H), 5.50 (dd,  $J=12.8, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (ddd,  $J=12.5, 7.6, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.04 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 618.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法C): RT=1.858min, 纯度=96.6%。

[1580] 实例172

[1581] (10R,14S)-14-[4-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-4-甲酸甲酯

[1582]

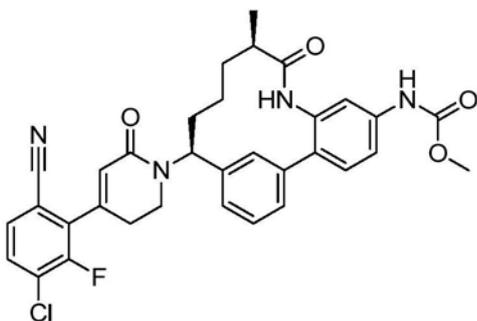


[1583] 实例172系遵循与实例48中所阐述类似之程序自实例163制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.76 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.9, 3.3Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (ddd, J=12.5, 7.6, 5.5Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.09-1.00 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 603.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=1.992min, 纯度=100%。

[1584] 实例173

[1585] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-6-氰基-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(18),2,4,6,15(19),16-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1586]

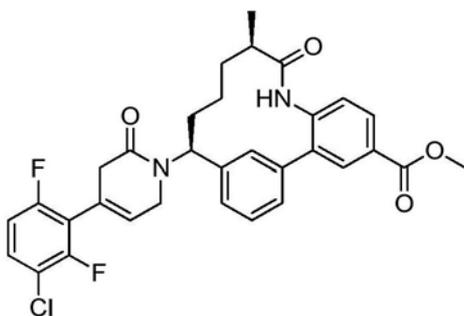


[1587] 实例173系遵循与实例3中所阐述类似之程序自实例161制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.72-7.68 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.65 (dd, J=12.8, 3.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.40 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.92 (d, J=11.6Hz, 1H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.6Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 601.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.46min, 纯度=92%。

[1588] 实例174

[1589] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1590]

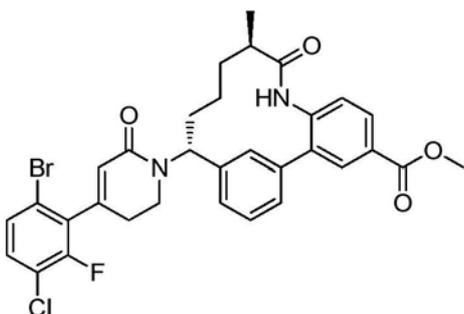


[1591] 实例174系作为实例164制备中之副产物分离。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.21 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dd,  $J=8.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 5.90 (dd,  $J=12.9, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 5.79 (br. s., 1H), 3.94 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.32 (q,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 2.24-1.83 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.24 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 579.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=10.86min, 纯度>95%。

[1592] 实例175

[1593] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1594]

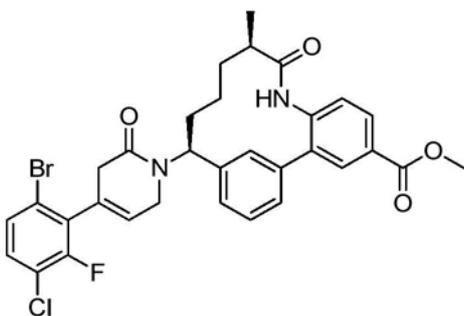


[1595] 实例175系作为实例163之制备中之副产物来制备分离。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.21 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dd,  $J=8.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd,  $J=8.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.11 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dd,  $J=11.7, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 3H), 3.62 (dt,  $J=12.9, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (dt,  $J=13.0, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 2.68 (td,  $J=7.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 2.55 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.82 (dq,  $J=14.3, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.31-1.22 (m, 1H), 1.17 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 641.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=11.21min, 纯度>95%。

[1596] 实例176

[1597] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-2-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1598]

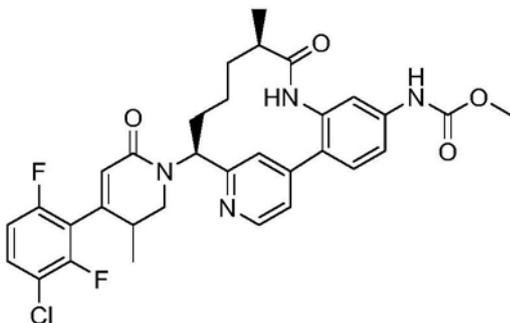


[1599] 实例176系作为实例163制备中之副产物分离。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 7.59-7.51 (m, 3H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.7, 1.5Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.5, 7.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.90 (dd, J=13.1, 3.2Hz, 1H), 5.64 (dt, J=3.3, 1.7Hz, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.25 (dd, J=3.3, 1.4Hz, 2H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (t, J=12.5Hz, 1H)。MS (ESI) m/z: 641.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=11.45min, 纯度>95%。

[1600] 实例177

[1601] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-甲基-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯(对掌性纯, 异构体1)

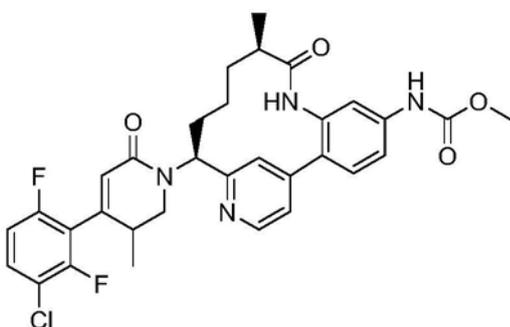
[1602]



[1603] 及实例178

[1604] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-甲基-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯(对掌性纯, 异构体2)

[1605]



[1606] 使实例73 (20mg) 经历对掌性SFC分离, 其使用Regis Whelk-0 (R,R) 250×30mm管柱, 35%CO<sub>2</sub>、65%MeOH及0.1%DEA之混合物, 流速为85mL/min且在40℃下在100巴下, 峰1表示为实例177(异构体1, 5.2mg, 99%) 且峰2表示为实例178(异构体2, 6.88mg, 99%)。MS

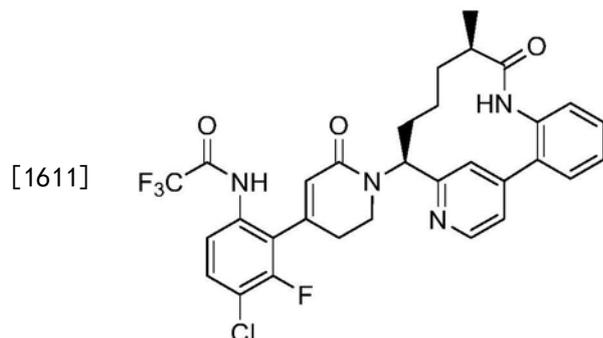
(ESI)  $m/z$ : 对于两种镜像异构体皆为  $609.2 (M+H)^+$ 。分析型HPLC(方法A): 对于两种镜像异构体,  $RT=6.98\text{min}$ , 纯度=100%。

[1607] 实例177  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.39 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (td,  $J=9.0, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (s, 1H), 5.67 (dd,  $J=12.8, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.54 (dd,  $J=12.8, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.35-1.12 (m, 3H), 1.06 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.04 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

[1608] 实例178  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.38 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (td,  $J=9.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.96 (s, 1H), 5.69 (dd,  $J=12.9, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.66 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.38-1.09 (m, 3H), 1.06 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.82 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

[1609] 实例179

[1610] N-(4-氯-3-氟-2-{1-[(10R,14S)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺



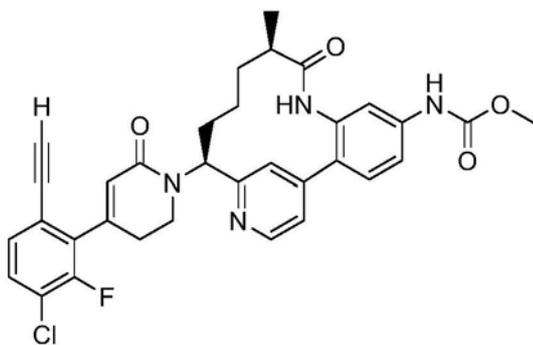
[1612] 实例179系使用与实例1类似之程序来制备。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (dd,  $J=7.6, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J=7.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (dd,  $J=8.6, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 5.86 (s, 1H), 5.42 (dd,  $J=12.3, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 3.85-3.64 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.05 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.00-0.88 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ :  $553.2 (M+H)^+$ 。分析型HPLC(方法A):  $RT=6.86\text{min}$ , 纯度>98%。

[1613] 实例180

[1614] N-[(10S,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-11-氟-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯



[1620]

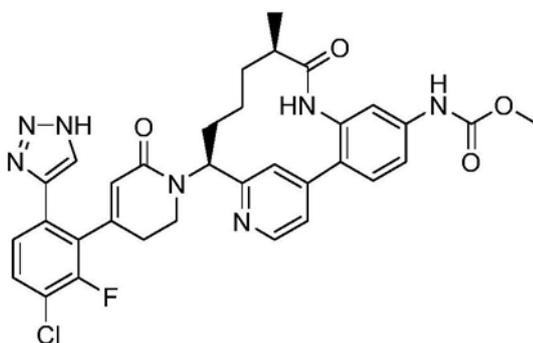


[1621] 实例181系使用与实例1类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 601.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.08min, 纯度>98%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.28 (br. s., 1H), 8.64 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.86 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.73-2.51 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.61 (br. s., 1H), 1.50-1.33 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.57 (br. s., 1H)。

[1622] 实例182

[1623] N-[(10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1624]

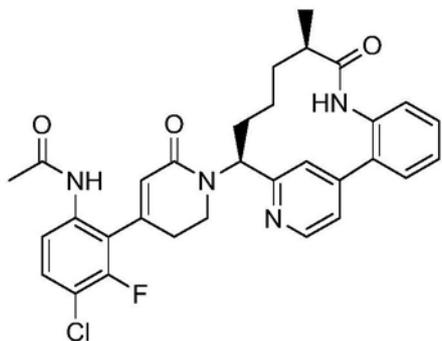


[1625] 实例182:在1打兰瓶中,用Ar之细流吹扫实例181(17.6mg,0.025mmol)、碘化铜(I)(1.172mg,6.15μmol),添加DMF(0.5mL)及MeOH(0.056mL),抽真空且用Ar再填充3次,添加迭氮基三甲基硅烷(8.9mg,0.077mmol),淡黄色溶液变成鲜黄色。在100℃下将反应混合物加热8hr,然后冷却至室温。藉由制备型HPLC纯化反应混合物以产生3.42mg米色固体状实例182。TFA盐,15%产率。MS (ESI)  $m/z$ : 644.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=5.99min, 纯度=94%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 8.78 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.98-7.78 (m, 1H), 7.70-7.51 (m, 5H), 5.83 (br. s., 1H), 5.57-5.31 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 3H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 1.42-1.26 (m, 1H), 1.08 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.04-0.94 (m, 1H)。

[1626] 实例183

[1627] N-(4-氯-3-氟-2-{1-[(10R,14S)-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}苯基)乙酰胺

[1628]

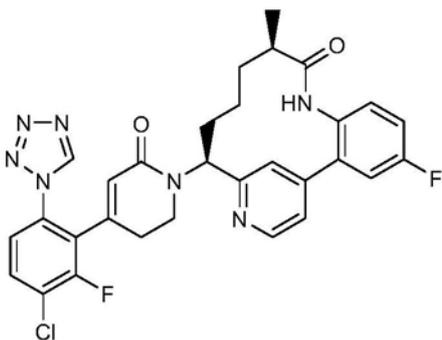


[1629] 实例183系使用与实例45类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 561.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法C): RT=1.67min, 纯度=98%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.72 (br. s., 1H), 9.58 (br. s., 1H), 8.67 (br. s., 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.79 (br. s., 1H), 5.60 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.96 (br. s., 2H), 2.53-2.41 (m, 3H), 2.07 (br. s., 1H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.66 (br. s., 1H), 1.43 (br. s., 1H), 1.22 (d, J=10.2Hz, 1H), 0.87 (d, J=5.5Hz, 3H), 0.54 (br. s., 1H)

[1630] 实例184

[1631] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-4-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1632]

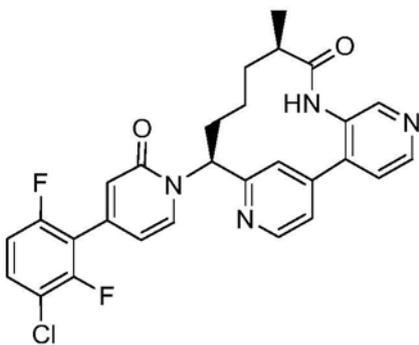


[1633] 实例184系使用与实例68类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 589.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法A): RT=6.78min, 纯度=100%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 9.54 (s, 1H), 8.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.38 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.71-2.48 (m, 3H), 2.27-2.13 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 1H), 1.23 (br. s., 1H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.99-0.81 (m, 1H)

[1634] 实例185

[1635] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-1-基]-10-甲基-5,8,16-三氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1636]

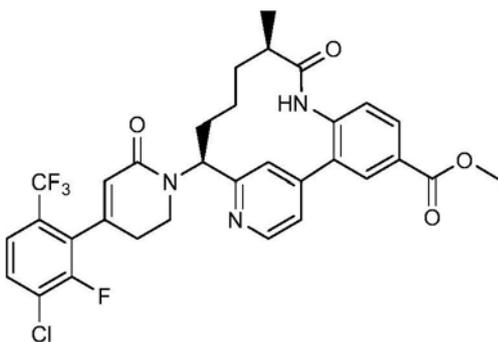


[1637] 实例185系使用与实例200类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 521.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法C): RT=1.699min, 纯度为88%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.94 (br. s., 1H), 8.72 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.46 (br. s., 1H), 8.36 (br. s., 1H), 7.75 (br. s., 2H), 7.63 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 1H), 6.53 (br. s., 1H), 6.42 (br. s., 1H), 6.09 (d, J=12.9Hz, 1H), 2.70 (br. s., 1H), 2.20 (br. s., 1H), 2.02 (br. s., 1H), 1.87 (br. s., 1H), 1.56-1.31 (m, 2H), 0.86 (br. s., 3H), 0.35 (br. s., 1H)

[1638] 实例186

[1639] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-甲酸甲酯

[1640]

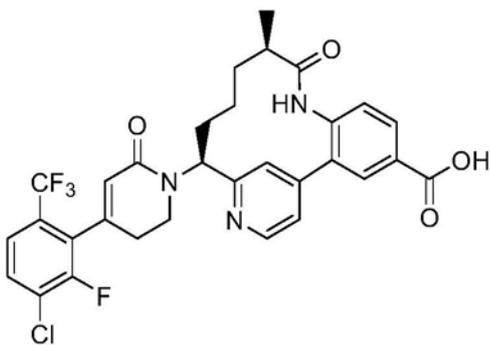


[1641] 实例186系使用与实例1类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 629.9 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法A): RT=8.37min, 纯度>99%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.29 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.04 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.66 (dd, J=5.7, 1.3Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 2H), 7.20 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.36 (dd, J=12.5, 5.3Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.08-2.39 (m, 4H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.65-1.41 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.41 (br. s., 1H)

[1642] 实例187

[1643] (10R,14S)-14-{4-[3-氯-2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-4-甲酸

[1644]

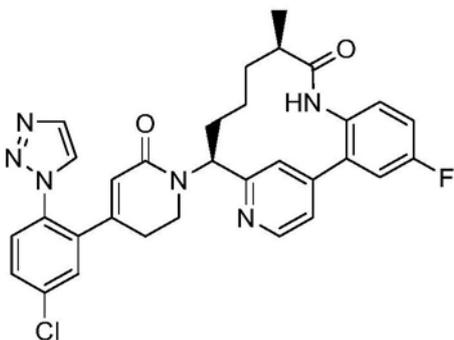


[1645] 实例187系使用与实例1类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 616.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法A): RT=10.88min, 纯度>99%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.82 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.1, 2.0Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.56 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 2.89-2.55 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.85 (br. s., 1H)

[1646] 实例188

[1647] (10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-4-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1648]

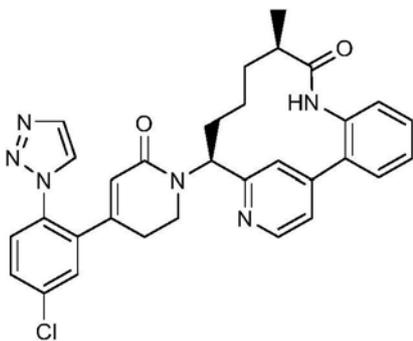


[1649] 实例188系使用与实例1类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 571.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型 HPLC (方法A): RT=6.34min, 纯度>99%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.79 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.83 (dd, J=5.7, 1.8Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.35 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.65-3.46 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.36-2.09 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.22 (br. s., 1H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.82 (br. s., 1H)

[1650] 实例189

[1651] (10R,14S)-14-{4-[5-氯-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基}-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮

[1652]

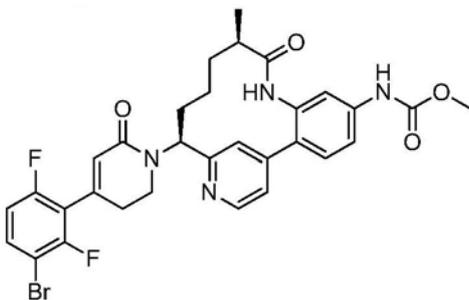


[1653] 实例189系使用与实例1类似之程序来制备。MS (ESI)  $m/z$ : 553.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法D): RT=1.373min, 纯度=98%。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.68 (s, 1H), 8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.49 (dd, J=12.5, 4.3Hz, 1H), 3.71 (br. s., 2H), 2.54 (br. s., 1H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.86 (br. s., 1H), 1.58 (dt, J=11.3, 5.9Hz, 1H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.16 (d, J=9.9Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.50 (br. s., 1H)

[1654] 实例190

[1655] N-[(10R,14S)-14-[4-(3-溴-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1656]

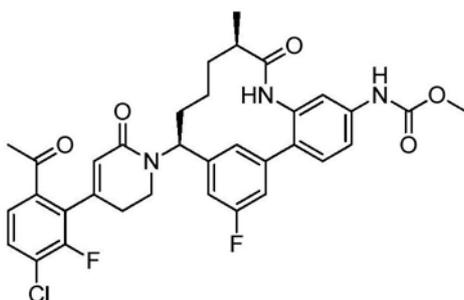


[1657] 实例190系根据与实例1中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.64-9.57 (m, 1H), 8.78-8.66 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.15-6.12 (m, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 3.80 (bs, 6H), 2.85-2.56 (m, 3H), 2.35-2.19 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.08 (d, J=6.8Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 639.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法B): RT=6.42min, 纯度>95%。

[1658] 实例191

[1659] N-[(10R,14S)-14-[4-(6-乙酰基-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-17-氟-10-甲基-9-侧氧基-8-氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1660]

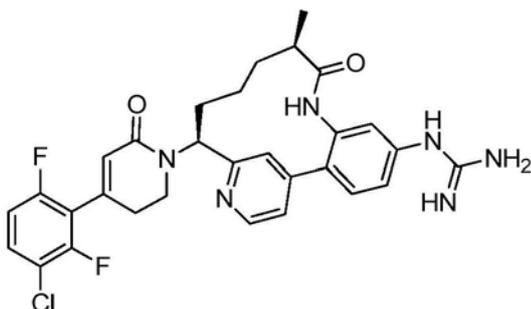


[1661] 实例191系根据实例161中所阐述之程序来制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.35-9.29 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.40 (s, 10H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 5.64-5.59 (m, 2H), 5.52-5.44 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.45 (s, 7H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 6H), 2.16-2.05 (m, 3H), 1.82-1.44 (m, 13H), 1.12-1.04 (m, 9H), 1.02-0.91 (m, 3H) ppm. MS (ESI)  $m/z$ : 636.3 (M+H) $^+$ . 分析型 HPLC (方法A): RT=13.56min, 纯度>95%。

[1662] 实例192

[1663] 1-N-[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胍, 2TFA盐

[1664]



[1665] 192A:N-[(1Z)-{[(第三丁氧基)羰基]亚胺基}({[(10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基})甲基]胺基甲酸第三丁基酯: 在室温下将实例12 (0.02g, 0.037mmol) 及 (Z)-((第三丁氧基羰基)亚胺基)(1H-吡啶-1-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯 (0.013g, 0.041mmol) 存于DMF (1mL) 及DIEA (0.013mL, 0.074mmol) 中之溶液搅拌18h, 然后升温至50℃并保持2h。用MeOH稀释反应物, 藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状192A (0.014g, 37.3%产率)。该材料未经进一步纯化即用于下一步骤中。

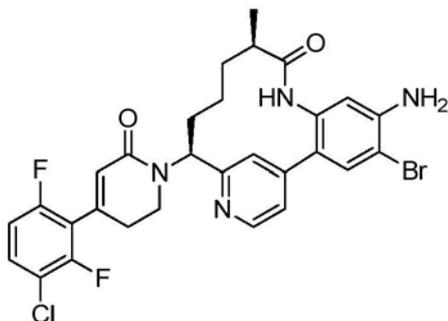
[1666] 实例192: 向存于DCM (1mL) 中之192A (0.014g, 0.014mmol) 添加TFA (0.5mL, 6.49mmol)。在室温下将反应物搅拌1h, 然后浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例192 (1.94mg, 17.2%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.70 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.59 (dd, J=12.7, 4.5Hz, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.80-2.54 (m, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.07-0.86 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 579.2 (M+H) $^+$ 。分析型

HPLC(方法A):RT=5.18min,纯度=99.7%。

[1667] 实例193

[1668] (10R,14S)-5-氨基-4-溴-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮,2TFA盐

[1669]

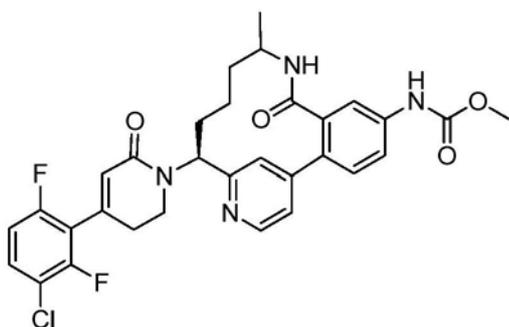


[1670] 实例193:在150℃下将实例12(0.015g,0.028mmol)、2-氯吡嗪(0.016g,0.140mmol)及2-溴吡嗪(0.022g,0.140mmol)存于DMF(0.8ml)中之溶液微波加热60min.且然后将反应物冷却至室温.藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例193(7.4mg,31.0%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.67(d,J=6.2Hz,1H),8.04(d,J=1.8Hz,1H),7.83(dd,J=6.2,1.8Hz,1H),7.79(s,1H),7.58-7.50(m,1H),7.10(td,J=9.2,1.8Hz,1H),6.74(s,1H),6.11(s,1H),5.39(dd,J=12.4,4.5Hz,1H),3.69(t,J=6.9Hz,2H),2.90-2.55(m,3H),2.34-2.22(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.69-1.56(m,1H),1.36-1.23(m,1H),1.12-1.00(m,4H)。MS(ESI)m/z:615.1(M+H)<sup>+</sup>,617.0(M+2+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A):RT=6.80min,纯度=99.2%。

[1671] 实例194

[1672] N-[(14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-8-侧氧基-9,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯,非镜像异构体B,TFA盐

[1673]

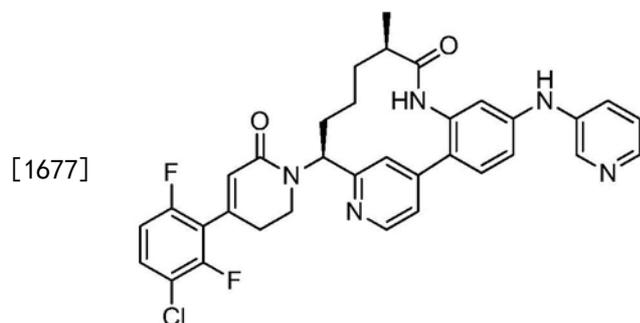


[1674] 实例194系使用与实例24类似之程序来制备,藉由用步骤24E中之丁-3-烯-2-胺替代丙-2-烯-1-胺.此外,在步骤24F中,非镜像异构体系藉由正相层析分离.使用溶析较慢之非镜像异构体(称为非镜像异构体B)来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ8.71(d,J=6.1Hz,1H),8.11(d,J=1.7Hz,1H),7.96(dd,J=6.1,1.7Hz,1H),7.78-7.66(m,3H),7.54(td,J=8.7,5.5Hz,1H),7.10(td,J=9.2,1.7Hz,1H),6.11(s,1H),5.50(dd,J=10.6,4.0Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),3.90-3.83(m,1H),3.81-3.74(m,4H),3.01-2.92(m,1H),

2.79 (dt,  $J=17.7, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.24 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 595.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=7.00min, 纯度=100%。

[1675] 实例195

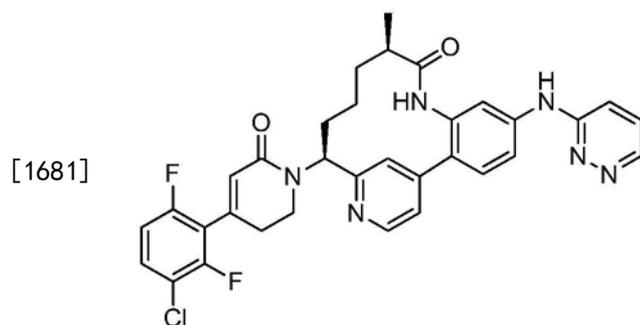
[1676] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(吡啶-3-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5, 15,17-六烯-9-酮, 3TFA盐



[1678] 实例195系根据实例93中所阐述之程序制备,藉由用3-溴吡啶替代2-氯吡啶。黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.74 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (ddd,  $J=8.8, 2.8, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=8.5, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.54 (td,  $J=8.7, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=8.5, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (td,  $J=9.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 5.48 (dd,  $J=12.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (dt,  $J=12.1, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (ddd,  $J=12.4, 9.7, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.26 (ddt,  $J=16.1, 13.0, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.10-0.92 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 614.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法A): RT=5.10min, 纯度=98.1%。

[1679] 实例196

[1680] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-5-[(吡啶-3-基)胺基]-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5, 15,17-六烯-9-酮, 2TFA盐

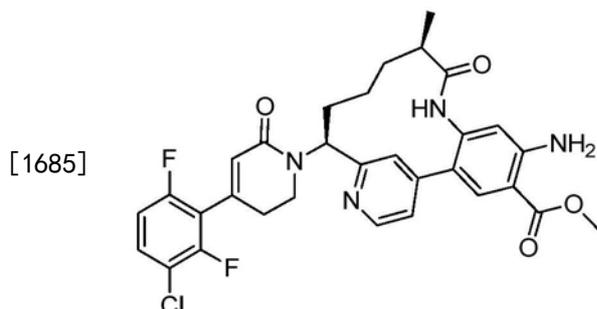


[1682] 实例196系根据实例93中所阐述之程序制备,藉由用3-氯吡啶替代2-氯吡啶。黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.88 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (dd,  $J=9.2, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.71 (m, 5H), 7.54 (td,  $J=8.7, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (td,  $J=9.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 5.43 (dd,  $J=12.3, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 3.87-3.70 (m,

2H), 2.90-2.60 (m, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.11-0.93 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 615.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=5.33min, 纯度=99.9%。

[1683] 实例197

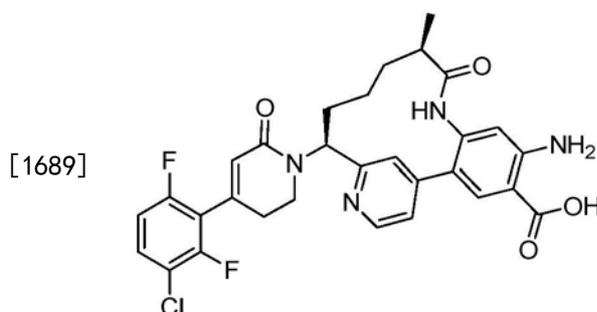
[1684] (10R, 14S)-5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸甲酯, 2TFA盐



[1686] 向配备有搅拌棒及回流冷凝器之25mL圆底烧瓶添加乙酸钯(II) (6.77mg, 0.030mmol)、DPPF (0.017g, 0.030mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.125g, 0.905mmol)、TEA (0.042mL, 0.302mmol)、实例61 (不含TFA) (0.2g, 0.302mmol) 及乙腈 (4mL) / MeOH (2mL)。将容器抽真空且用氩回填3次。然后, 通过针向溶液中鼓泡一氧化碳(CO) 3min, 且然后在70°C下在CO气球下加热混合物。3h后, 将反应物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水、盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由硅胶层析纯化以提供黄色固体 (0.153g)。藉由反相HPLC纯化此固体之一部分 (32mg) 以提供黄色固体状实例197 (0.029g)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.70 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.92 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.10 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.32 (dd, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82-3.67 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.80-2.61 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.99-0.85 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 595.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.67min, 纯度=99.6%。

[1687] 实例198

[1688] (10R, 14S)-5-氨基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-4-甲酸, 2TFA盐

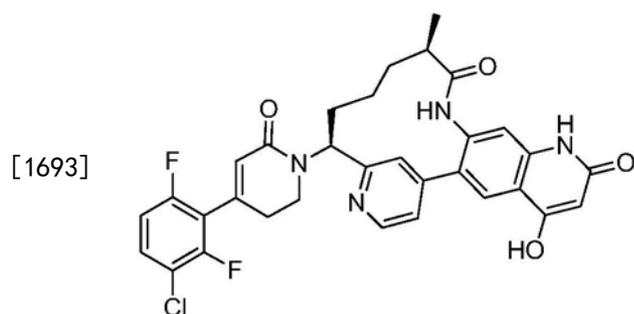


[1690] 向实例197 (0.053g, 0.089mmol) 存于THF (1mL) / 水 (1mL) 中之溶液添加几滴MeOH, 然后添加1N NaOH (0.356mL, 0.356mmol)。在室温下将反应物搅拌18h且然后浓缩。藉由反相

HPLC纯化以提供黄色固体状实例198 (0.036g, 49.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.68 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 1H), 7.54 (td, J=8.7, 5.7Hz, 1H), 7.10 (td, J=9.3, 1.9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.35 (dd, J=12.2, 4.7Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 2.93-2.59 (m, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 1H), 1.08-0.86 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 581.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.03min, 纯度=98.7%。

[1691] 实例199

[1692] (14R, 18S) -18-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-羟基-14-甲基-8,12,20-三氮杂四环[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]二十三碳-1(23),2,4(9),5,10,19,21-七烯-7,13-二酮, TFA盐



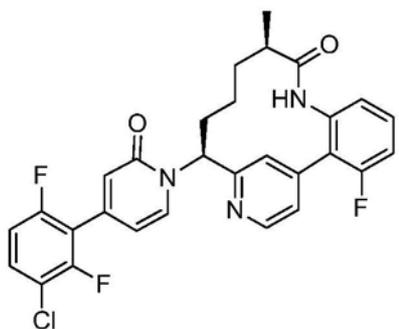
[1694] 199A: (14R, 18S) -18-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-5-甲氧基-14-甲基-8,12,20-三氮杂四环[17.3.1.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>]二十三碳-1(23),2,4(9),5,10,19,21-七烯-7,13-二酮, TFA盐: 在室温下将实例197 (0.02g, 0.034mmol) 及(三苯基正膦亚基)烯酮 (0.020g, 0.067mmol) 存于THF (0.8mL) 中之溶液搅拌60min。然后, 在180℃下将反应物微波加热30min, 冷却至室温并浓缩。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状199A (0.009g, 36.5%产率)。MS (ESI) m/z: 619.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1695] 实例199: 在100℃下将199A (0.009g, 0.012mmol) 存于6N HCl (1mL, 6.00mmol) 中之混合物微波加热30min, 冷却至室温并浓缩。藉由反相HPLC (两次) 纯化以提供白色固体状实例199 (1.5mg, 16.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.75 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (dd, J=5.5, 1.5Hz, 1H), 7.53 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.76 (ddd, J=12.4, 9.7, 5.4Hz, 1H), 2.88-2.61 (m, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.97-0.82 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 605.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.00min, 纯度=99.5%。

[1696] 实例200

[1697] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-2-侧氧基-1,2-二氢吡啶-1-基]-3-氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1698]

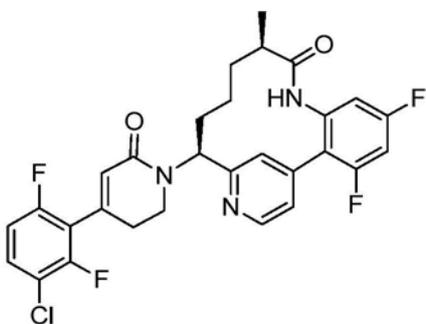


[1699] 实例200:向含有存于DMSO (1mL) 中之实例80 (0.02g, 0.031mmol) 及碘化铜(I) (0.582mg, 3.06 $\mu$ mol) 之可密封瓶添加3-碘吡啶 (0.013g, 0.061mmol) 及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.040g, 0.122mmol)。将瓶抽真空且用氩回填3次,然后将瓶密封且然后在80°C下加热。20h后,将反应物冷却至室温,用MeOH稀释,过滤且藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例200 (4.24mg, 20.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.68 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.39 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.25 (ddd, J=9.7, 8.5, 0.9Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.56 (dd, J=7.3, 1.5Hz, 1H), 6.11 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.54-1.34 (m, 2H), 0.97 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.86-0.70 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 538.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.35min, 纯度=99.5%。

[1700] 实例201

[1701] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-3,5-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1702]



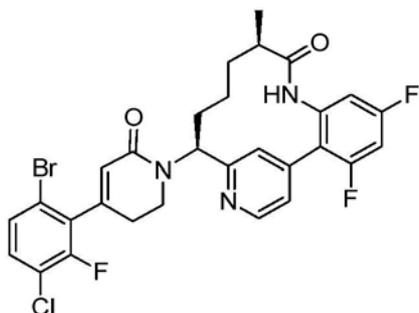
[1703] 实例201系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-氯-3,5-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.54 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.18 (ddd, J=10.5, 8.7, 2.6Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.00 (dt, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.78 (ddd, J=12.5, 9.5, 5.5Hz, 1H), 2.89-2.68 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 0.99 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.92-0.76 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 558.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.50min, 纯度=98.8%。

[1704] 实例202

[1705] (10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-3,5-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-

9-酮

[1706]

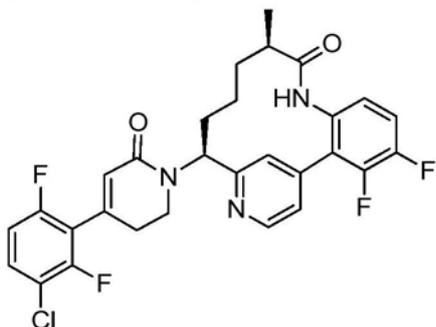


[1707] 实例202系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-氯-3,5-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺且藉由用中间体2替代中间体1。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.12 (ddd,  $J=10.2, 8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dt,  $J=9.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (t,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 5.66 (dd,  $J=12.7, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 2.72-2.48 (m, 3H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.48-1.19 (m, 2H), 0.99 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 0.93-0.79 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 618.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=8.95min, 纯度=98.8%。

[1708] 实例203

[1709] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-3,4-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1710]

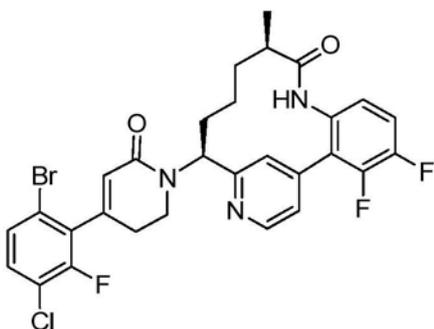


[1711] 实例203系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-氯-3,4-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.54 (dd,  $J=12.5, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.78 (ddd,  $J=12.4, 9.2, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.51-1.18 (m, 2H), 1.04-0.83 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 558.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=8.64min, 纯度=99.9%。

[1712] 实例204

[1713] (10R,14S)-14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-3,4-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1714]

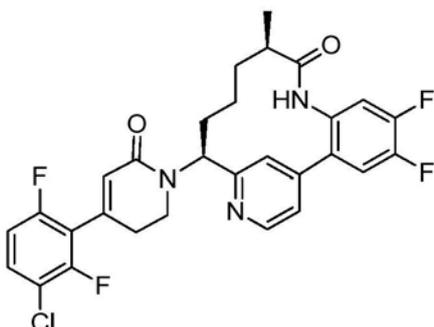


[1715] 实例204系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-氯-3,4-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺且藉由用中间体2替代中间体1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.16 (ddd, J=8.9, 4.5, 1.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.56 (dd, J=12.3, 4.6 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.85 (ddd, J=12.4, 9.1, 5.7 Hz, 1H), 2.78-2.48 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.51-1.16 (m, 2H), 1.04-0.85 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 618.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.27 min, 纯度=100%。

[1716] 实例205

[1717] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4,5-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1718]

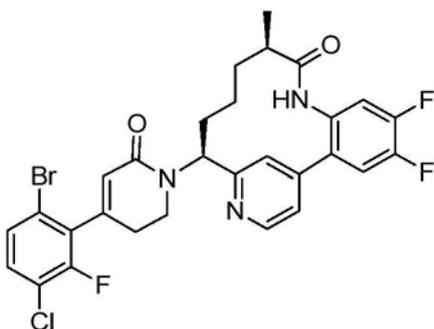


[1719] 实例205系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-溴-4,5-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.31 (dd, J=11.0, 7.5 Hz, 1H), 7.09 (td, J=9.3, 1.9 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.47 (dd, J=12.4, 4.7 Hz, 1H), 3.88 (dt, J=12.3, 6.3 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J=12.4, 9.6, 5.5 Hz, 1H), 2.87-2.67 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.97-0.84 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 558.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.15min, 纯度=99.8%。

[1720] 实例206

[1721] (10R, 14S) -14-[4-(6-溴-3-氯-2-氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4,5-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐

[1722]

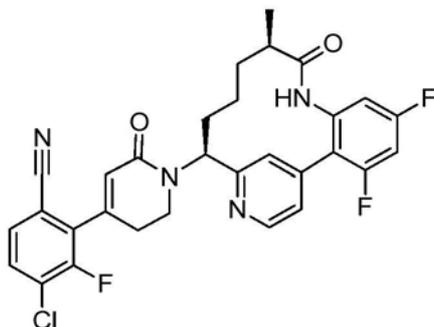


[1723] 实例206系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用2-溴-4,5-二氟苯胺替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺且藉由用中间体2替代中间体1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J=10.9, 7.4Hz, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 5.49 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.81 (ddd, J=12.4, 9.5, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.55 (m, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.97-0.82 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 618.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.73min, 纯度=99.7%。

[1724] 实例207

[1725] 4-氯-2-{1-[ (10R, 14S) -3,5-二氟-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}-3-氟苯甲腈, TFA盐

[1726]



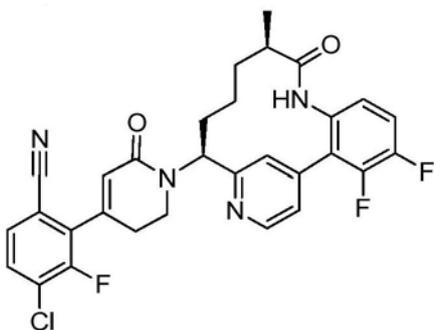
[1727] 实例207:将实例202 (0.012g, 0.019mmol) 及氰化锌 (2.277mg, 0.019mmol) 存于DMF (0.7ml) 中之混合物抽真空且用氩回填3次, 然后添加双(三-第三丁基膦) 钯 (0) (0.991mg, 1.939μmol) 及锌 (0.380mg, 5.82μmol) 并将瓶密封。在150℃下将反应物微波加热0.5h且然后冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例207 (3.27mg, 24.8% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.76 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.19 (ddd, J=10.3, 8.7, 2.5Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.1, 1.7Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.93-2.71 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.55-1.41 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.92-0.71 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 565.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.90min, 纯度=99.9%。

[1728] 实例208

[1729] 4-氯-2-{1-[ (10R, 14S) -3,4-二氟-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡

啉-4-基}-3-氟苯甲腈,TFA盐

[1730]

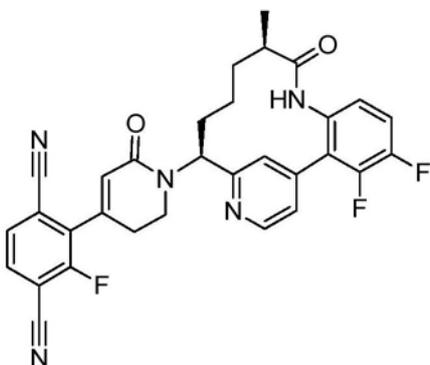


[1731] 实例208系根据实例207中所阐述之程序制备,藉由用实例204替代实例202。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.76 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 4H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.15 (ddd, J=8.8, 4.4, 1.8Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.57 (dd, J=12.5, 4.6Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 1H), 1.05-0.81 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 565.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.17min, 纯度=99.1%。

[1732] 实例209

[1733] 2-{1-[ (10R,14S)-3,4-二氟-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}-3-氟苯-1,4-二甲腈,TFA盐

[1734]

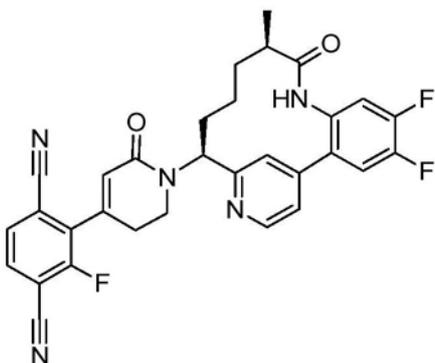


[1735] 实例209系作为针对实例208阐述之程序中之副产物来获得。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.78 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.1, 6.2Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.16 (ddd, J=8.9, 4.4, 1.7Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.56 (dd, J=12.3, 4.6Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 1H), 1.05-0.81 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 556.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.39min, 纯度=99.9%。

[1736] 实例210

[1737] 2-{1-[ (10R,14S)-4,5-二氟-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}-3-氟苯-1,4-二甲腈,TFA盐

[1738]

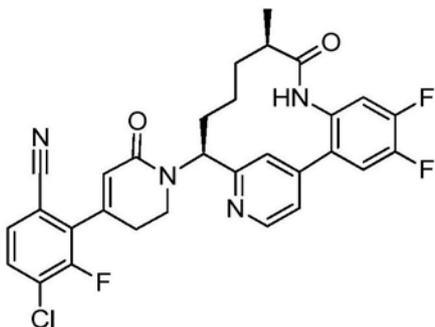


[1739] 实例210系遵循实例207中所阐述之程序以副产物形式获得,藉由用实例206替代实例202且藉由使用1.5当量氰化锌。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.97 (dd, J=7.9, 6.2Hz, 1H), 7.91 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 0.7Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.31 (dd, J=10.9, 7.4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.5, 4.6Hz, 1H), 3.95 (dt, J=12.2, 6.0Hz, 1H), 3.81 (ddd, J=12.4, 9.6, 5.5Hz, 1H), 2.93-2.72 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.02 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.97-0.81 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 556.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.06min, 纯度=99.7%。

[1740] 实例211

[1741] 4-氯-2-{1-[ (10R, 14S) -4, 5-二氟-10-甲基-9-侧氧基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-14-基]-6-侧氧基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶-4-基}-3-氟苯甲腈, TFA盐

[1742]

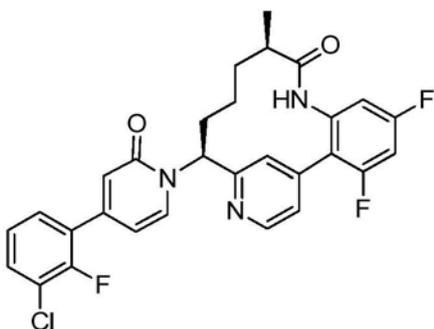


[1743] 实例211系根据实例207中所阐述之程序制备,藉由用实例206替代实例202且藉由使用较少量氰化锌(0.45当量)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.77 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 4H), 7.30 (dd, J=11.0, 7.5Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.5, 4.8Hz, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.80 (ddd, J=12.4, 9.5, 5.4Hz, 1H), 2.90-2.71 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H), 1.03 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.96-0.82 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 565.2 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.73min, 纯度=99.8%。

[1744] 实例212

[1745] (10R, 14S) -14-[4-(3-氯-2-氟苯基)-2-侧氧基-1, 2-二氢吡啶-1-基]-3, 5-二氟-10-甲基-8, 16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1 (19), 2 (7), 3, 5, 15, 17-六烯-9-酮, TFA盐

[1746]

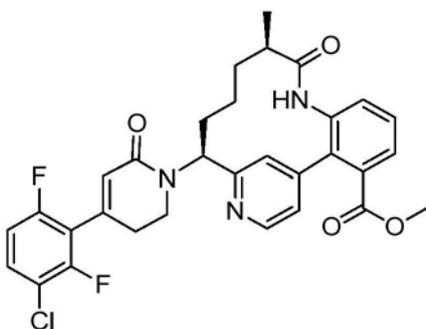


[1747] 使实例202 (0.02g, 0.032mmol)、28%氢氧化铵水溶液 (0.058mL, 0.420mmol)、氧化铜(I) (0.925mg, 6.46 $\mu$ mol) 及碳酸钾 (0.013g, 0.097mmol) 存于DMF (0.5mL) 中之混合物经Ar鼓泡几分钟且然后将瓶密封。在95 $^{\circ}$ C下将反应物加热18h且然后将反应物冷却至室温。用MeOH稀释反应物, 过滤并藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例212 (5.84mg, 26.7%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.68 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61-7.45 (m, 3H), 7.28 (td,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (ddd,  $J=10.2, 8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (dt,  $J=9.1, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 6.10 (dd,  $J=12.5, 5.1\text{Hz}$ , 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.55-1.34 (m, 2H), 0.96 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.83-0.63 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 538.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=9.82min, 纯度=96.9%。

[1748] 实例213

[1749] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-3-甲酸甲酯, TFA盐

[1750]



[1751] 213A: 2-氯-3-硝基苯甲酸甲基酯: 在0 $^{\circ}$ C下向2-氯-3-硝基苯甲酸 (1g, 4.96mmol), DMF (0.02ml, 0.258mmol) 存于DCM (20mL) 中之溶液逐滴添加草酰氯 (0.478ml, 5.46mmol)。添加后将反应物升温至室温。3h后, 将甲醇 (10mL) 逐滴添加至反应混合物中且在室温下将反应物搅拌18h并然后浓缩反应物。将残余物溶解于二氯甲烷中且通过硅胶塞用50%乙酸乙酯/正己烷混合物溶析。在真空中浓缩滤液以获得白色固体状标题化合物 (1g, 93%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 216.0 (M+H) $^+$ 。

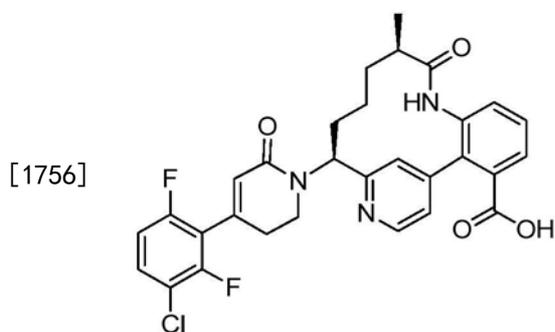
[1752] 213B: 3-氨基-2-氯苯甲酸甲基酯: 向213A (1g, 4.64mmol) 存于MeOH (23.19ml) 中之溶液添加氯化铵 (2.481g, 46.4mmol) 及锌粉 (1.516g, 23.19mmol)。在室温下将反应物搅拌2h, 然后升温至60 $^{\circ}$ C并保持1h。经由硅藻土垫过滤反应物, 用MeOH冲洗。浓缩滤液。将残余物于EtOAc与水之间分配且分离各层。用饱和NaHCO $_3$ 、盐水洗涤有机层, 经Na $_2$ SO $_4$ 干燥, 过滤并

浓缩。藉由硅胶层析纯化以提供黄色油状213B (0.85g, 99%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 186.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1753] 实例213系根据实例80中所阐述之程序来制备, 藉由用213B替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 90°C, δ 8.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 7.06 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.52 (dd, J=12.2, 4.5Hz, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.66 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.22-0.96 (m, 3H), 0.93 (d, J=6.9Hz, 3H)。MS (ESI)  $m/z$ : 580.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=7.16min, 纯度=98.8%。

[1754] 实例214

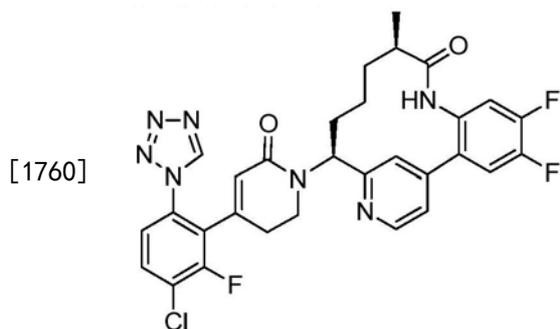
[1755] (10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-3-甲酸, TFA盐



[1757] 实例214: 向实例213 (0.007g, 10.09μmol) 存于THF (1mL) 中之溶液添加几滴MeOH, 然后添加1N NaOH (0.050mL, 0.050mmol)。在室温下将反应物搅拌18h且然后用1N HCl骤冷。藉由反相HPLC纯化以提供白色固体状实例214 (0.0055g, 80%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 含有两滴D<sub>2</sub>O, 120°C) δ 8.56 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.75 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.60 (td, J=8.7, 5.8Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 7.13 (dd, J=5.2, 1.7Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.54 (dd, J=12.2, 4.5Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 2.67 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 1.24-1.05 (m, 2H), 1.01-0.91 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$ : 566.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.27min, 纯度=100%。

[1758] 实例215

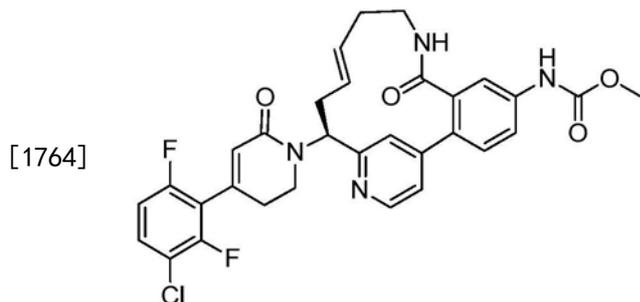
[1759] (10R, 14S)-14-[4-[3-氯-2-氟-6-(1H-1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4,5-二氟-10-甲基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2(7), 3,5,15,17-六烯-9-酮, TFA盐



[1761] 实例215系根据实例68中所阐述之程序来制备。白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  9.54 (s, 1H), 8.74 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J=8.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (dd,  $J=10.9, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (t,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.41 (dd,  $J=12.4, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.62 (ddd,  $J=12.5, 9.4, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.66-2.48 (m, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.33-1.21 (m, 1H), 1.01 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 0.93-0.78 (m, 1H)。MS (ESI)  $m/z$ : 608.4 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=7.26min, 纯度=98.6%。

[1762] 实例216

[1763] N-[(12E,15S)-15-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-8-侧氧基-9,17-二氮杂三环[14.3.1.0 $^{2,7}$ ]二十碳-1(20),2(7),3,5,12,16,18-七烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

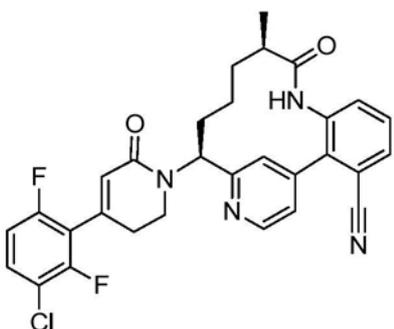


[1765] 实例216系使用与实例24类似之程序来制备,藉由用步骤24E中之丁-3-烯-1-胺替代丙-2-烯-1-胺且省略步骤24G。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  8.68-8.64 (m, 1H), 7.77 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.65 (dd,  $J=8.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (td,  $J=8.7, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (td,  $J=9.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (s, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.55 (dd,  $J=11.4, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 4H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.46-2.28 (m, 2H)。MS (ESI)  $m/z$ : 593.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC (方法A): RT=6.49min, 纯度=99.2%。

[1766] 实例217

[1767] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0 $^{2,7}$ ]十九碳-1(19),2(7),3,5,15,17-六烯-3-甲腈, TFA盐

[1768]

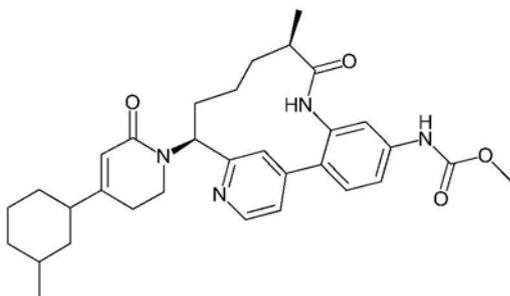


[1769] 实例217系根据实例80中所阐述之程序来制备,藉由用3-氨基-2-氯苯甲腈替代步骤80A中之2-溴-3-氟苯胺。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 60°C, δ8.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 4H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.06 (td, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.57 (dd, J=12.4, 4.7Hz, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 2.83-2.66 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.18 (tt, J=12.8, 5.0Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.36-0.97 (m, 6H)。MS (ESI) m/z: 547.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.48min, 纯度=100%。

[1770] 实例218 (异构体4)

[1771] N-[(10R, 14S)-10-甲基-14-[4-(3-甲基环己基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1772]



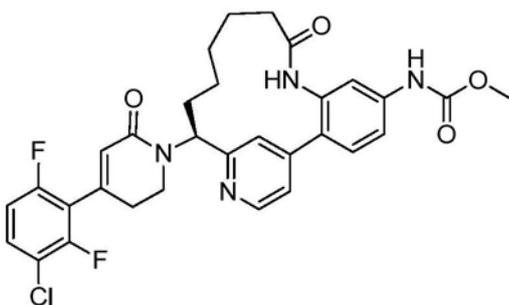
[1773] 实例128: 藉由制备型对掌性层析方法分离来分离实例159 (仪器: Burger Multigram II SFC。管柱: Chiralpak IB, 30×250mm, 5微米。流动相: 30% MeOH/70% CO<sub>2</sub>。流动条件: 85mL/min, 150巴, 40°C。检测器波长: 220nm。注射细节: 存于MeOH中之0.75mL, 约8mg/mL)。获得4种异构体。

[1774] 实例218 (异构体4): <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.51 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 5H), 1.47-1.31 (m, 6H), 1.30-1.17 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.77 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 545.35 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法C): RT=2.05min, 纯度=97.4%。

[1775] 实例219

[1776] N-[(15S)-15-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,17-二氮杂三环[14.3.1.0<sup>2,7</sup>]二十碳-1(20), 2(7), 3,5,16,18-六烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1777]

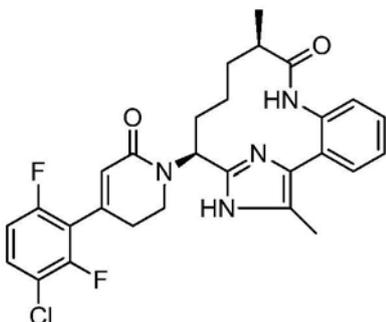


[1778] 实例219系根据实例1中所阐述之程序来制备,藉由用步骤1G中之戊-4-烯酸替代中间体10且藉由用步骤1K中之中间体1替代中间体3。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.61 (td, J=8.8, 5.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 5.95 (s, 1H), 5.42 (dd, J=12.7, 3.3Hz, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 4H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 2H), 1.42-1.16 (m, 3H), 0.95-0.86 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 595.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=6.72min, 纯度=99.2%。

[1779] 实例220

[1780] (10R,14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10,17-二甲基-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-9-酮, TFA盐

[1781]



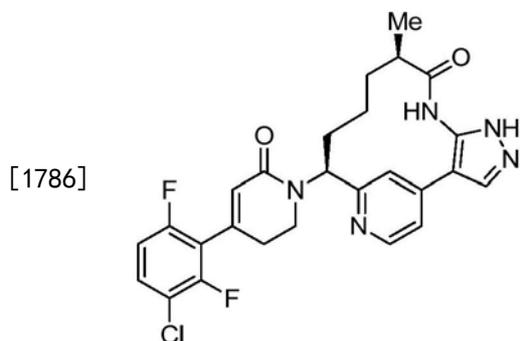
[1782] 220A: (10R,14S)-5-胺基-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10,17-二甲基-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-9-酮:向实例160 (0.038g, 0.064mmol) 存于DCM (2.5ml) 中之悬浮液添加碘三甲基硅烷 (0.090ml, 0.635mmol), 且将反应物密封并在50℃下加热24h。用DCM稀释反应混合物且用饱和亚硫酸钠洗涤。用DCM萃取浑浊水层直至澄清 (3×)。合并有机层且用10%KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供黄色固体状220A (0.015g, 43.7%产率)。MS (ESI) m/z: 540.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1783] 实例220:向220A (15mg, 0.028mmol) 存于DMF (1mL) 中之溶液添加亚硝酸异戊基酯 (0.011mL, 0.083mmol)。在65℃下将反应物于密封管中加热1h且然后将反应物冷却至室温。添加额外亚硝酸异戊基酯 (0.011mL, 0.083mmol) 且在65℃下将反应物于密封管中加热1.5h。将反应物冷却至室温。藉由反相HPLC纯化以提供黄色固体状实例220 (2.39mg, 13%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.59-7.53 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.12 (td, J=9.2, 1.9Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.51 (dd, J=11.6, 6.3Hz, 1H), 3.90-

3.77 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.97-0.83 (m, 1H)。MS (ESI) m/z: 525.3 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=9.41min, 纯度=97.1%。

[1784] 实例221

[1785] 13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-甲基-4,5,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]十八碳-1(18),2(6),3,14,16-五烯-8-酮,2TFA盐



[1787] 221A.4-溴-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-胺:在0℃下向4-溴-1H-吡啶-5-胺(1g,6.17mmol)存于THF(20mL)中之溶液添加NaH(0.494g,12.35mmol)且在相同温度下搅拌30min。然后向此混合物中添加SEM-Cl(1.095mL,6.17mmol)且缓慢升温至室温并在室温下搅拌1h。然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl骤冷反应混合物且然后用EtOAc萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供淡黄色固体状221A(1.45g,80%产率)。MS (ESI) m/z: 292.0 (M+H)<sup>+</sup>。

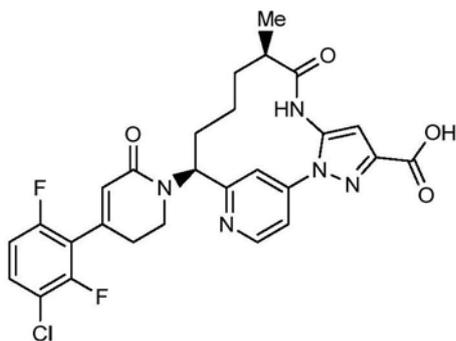
[1788] 221B.(S)-(1-(4-(5-胺基-1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)胺基甲酸第三丁基酯:用24A(0.05g,0.171mmol)、221A(0.500g,1.712mmol)、(DtBPF)PdCl<sub>2</sub>(0.056g,0.086mmol)、3M磷酸钾(1.712mL,5.13mmol)及THF(15mL)装填密封管。将反应容器抽真空且用氩回填3次,然后将管密封,且在130℃下在微波中将反应物加热30min。30min后,将反应物冷却至室温。用EtOAc稀释反应物,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化以提供黄色油状221B(0.238g,29%产率)。MS (ESI) m/z: 460.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1789] 实例221系根据实例1中所阐述之程序来制备,藉由用221B替代步骤1G中之1F。此外,如步骤95C中所显示实施步骤1H中之大环化方案。MS (ESI) m/z: 512.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.62 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.57 (td, J=8.7, 5.5Hz, 1H), 7.13 (td, J=9.2, 1.7Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.57 (dd, J=11.6, 3.3Hz, 1H), 3.72-3.58 (m, 2H), 2.88-2.67 (m, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.58-1.32 (m, 3H), 1.24-1.22 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (方法A): RT=5.9min, 纯度=>95%。

[1790] 实例222

[1791] (9R,13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-甲基-8-侧氧基-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]十八碳-1(18),3,5,14,16-五烯-4-甲酸

[1792]



[1793] 222A(S) - (1-(4-胍基吡啶-2-基)丁-3-烯-1-基)氨基甲酸第三丁基酯:用1C (2g, 7.0mmol) 及胍(存于水中之35%) (10mL, 111mmol, 15.75当量) 存于乙醇(10mL)中之溶液装填具有铁氟龙(Teflon)隔膜盖之瓶。藉由设定为115°C之铝块将溶液加热18小时。浓缩反应物以获得粉色油状物。藉由正相硅胶层析纯化以产生黄色起泡固体状222A (1.67g, 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.22 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.57 (dd, J=5.5, 2.4Hz, 1H), 5.79-5.54 (m, 3H), 5.14-4.99 (m, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 2.59 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.52-1.40 (m, 9H)。MS (ESI) m/z: 279.2 (M+H)<sup>+</sup>。

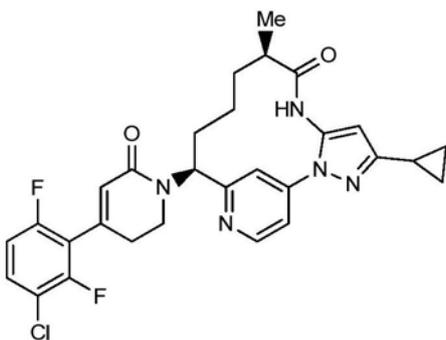
[1794] 222B: 将(Z)-1-氰基-3-乙氧基-3-侧氧基丙-1-烯-2-醇酯钠(0.29g, 1.8mmol) 悬浮于222A (0.50g, 1.8mmol) 存于乙醇(15ml)中之溶液中。逐滴添加TFA (0.4ml, 5.39mmol, 3当量) 且固体在80°C加热下缓慢溶解。在80°C下持续搅拌两小时, 然后将反应物冷却至室温。然后将反应物浓缩成油状物且将残余物溶解于乙酸乙酯中。用pH=7之磷酸盐缓冲液洗涤有机物, 分离且浓缩以产生油状物。藉由正相硅胶层析纯化以产生无色澄清稠油状222B (0.7g, 97%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.71-8.67 (m, 1H), 7.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60 (dd, J=5.4, 2.1Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 5.56-5.42 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 3H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.44 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.45-1.41 (t, J=7.1Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1795] 实例222: 实例222系根据实例1中所阐述之程序来制备, 藉由用222B替代步骤1G中之1F。如实例146中所显示实施乙基酯至酸之额外水解。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.95 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.50 (br. s., 2H), 7.32 (d, J=4.7Hz, 1H), 7.10 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.52 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.99 (br. s., 2H), 2.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.49 (br. s., 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.88 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.34 (br. s., 1H), 1.15 (br. s., 1H), 0.68 (d, J=6.3Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 556.1 (M+H)。分析型HPLC(方法D): RT=1.45min, 纯度=95%。

[1796] 实例223

[1797] (9R, 13S) -13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-4-环丙基-9-甲基-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]十八碳-1(18), 3,5,14,16-五烯-8-酮

[1798]

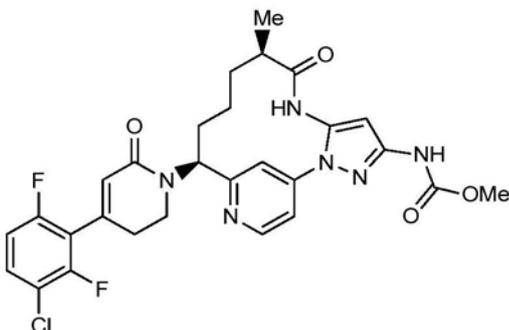


[1799] 实例223:实例223系根据实例222中所阐述之程序来制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.72 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.88 (dd, J=6.2, 2.2Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.62-5.51 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.08-1.01 (m, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: 552.1 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC (方法A): RT=8.5min, 纯度=99%。

[1800] 实例224

[1801] N-[(9R, 13S)-13-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-甲基-8-侧氧基-2,3,7,15-四氮杂三环[12.3.1.0<sup>2,6</sup>]十八碳-1(18), 3,5,14,16-五烯-4-基]胺基甲酸甲基酯

[1802]



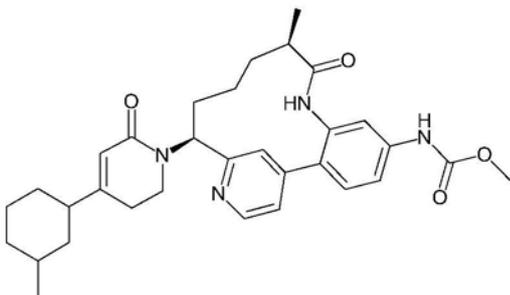
[1803] 实例224:向实例222 (0.02g, 0.036mmol) 存于甲苯 (0.7ml) 中之充分搅拌溶液添加三乙胺 (0.013ml, 0.090mmol) 及二苯基磷酰基迭氮化物 (0.025g, 0.090mmol)。在100℃下将反应物搅拌1小时,此时添加甲醇 (0.01mL, 0.180mmol) 且持续搅拌10分钟。将反应物浓缩成无色澄清油状物且藉由反相制备型HPLC纯化残余物。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50-10.33 (m, 1H), 10.10-10.00 (m, 1H), 8.69-8.61 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.75-5.62 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.69 (br. s., 3H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 1H), 0.91 (d, J=5.8Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 585.1 (M+H)。分析型HPLC (方法D): RT=1.50min, 纯度=90%。

[1804] 实例225 (异构体1) 及实例226 (异构体2)

[1805] N-[(10R, 14S)-10-甲基-14-[4-(3-甲基环己基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-9-侧氧基-8,16-二氮杂三环[13.3.1.0<sup>2,7</sup>]十九碳-1(19), 2,4,6,15,17-六烯-5-基]

胺基甲酸甲基酯, TFA盐

[1806]



[1807] 实例225至实例226:藉由制备型对掌性层析方法分离实例159(仪器:Burger Multigram II SFC。管柱:Chiralpak IB, 30×250mm, 5微米。流动相:30%MeOH/70%CO<sub>2</sub>。流动条件:85mL/min, 150巴, 40℃。检测器波长:220nm。注射细节:存于MeOH中之0.75mL, 约8mg/mL)。获得4种异构体。

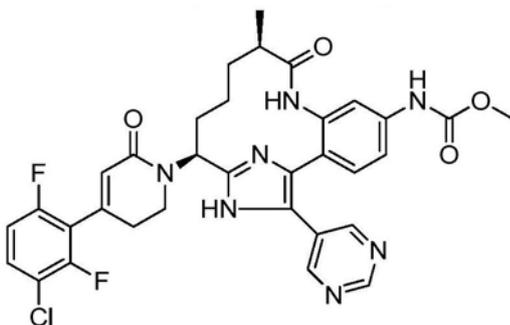
[1808] 实例225(异构体1): <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.61 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.60 (dd, J=12.4, 3.9Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 5H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H)。MS (ESI) m/z: 545.35 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C): RT=2.05min, 纯度=97.0%。

[1809] 实例226(异构体2): MS (ESI) m/z: 545.35 (M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法C): RT=2.01min, 纯度=54.0%。

[1810] 实例227

[1811] N-[(10R, 14S)-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6-四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-17-(嘧啶-5-基)-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯

[1812]



[1813] 227A. N-[(10R, 14S)-14-胺基-17-溴-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17), 2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯, 2TFA盐: 用TFA(4.0mL)及DCM(20mL)处理151A(0.99g, 1.49mmol)。1小时后, 在旋转蒸发器上浓缩反应混合物, 然后共沸点移除TFA与甲苯。将残余物置于高真空下过夜且未经进一步纯化原样用于后续反应。MS (ESI) m/z: 566/568 (M+H)<sup>+</sup>, 溴同位素。

[1814] 227B. N-[(10R, 14S)-17-溴-14-[N-[3-(3-氯-2,6-二氟苯基)-3-侧氧基丙基]-2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,

16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:向圆底烧瓶添加227A(1.18g,1.49mmol)、DCM(47.9mL)及TEA(1.45mL,10.40mmol)。将反应物搅拌30分钟,然后添加中间体1(0.301g,1.49mmol)。4小时后,添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸(0.874g,4.46mmol)及T<sub>3</sub>P(2.83g,4.46mmol)。1小时后,然后将反应物于EtOAc(150ml)与水(100ml)之间分配。分离有机层,用盐水(100ml)洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相层析纯化残余物以获得227B(1.34g,95%)。MS(ESI)m/z:946/948(M+H)<sup>+</sup>,溴同位素。

[1815] 227C.N-[(10R,14S)-17-溴-14-[4-(3-氯-2,6-二氟苯基)-6-侧氧基-1,2,3,6四氢吡啶-1-基]-10-甲基-9-侧氧基-16-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-8,16,18-三氮杂三环[13.2.1.0<sup>2,7</sup>]十八碳-1(17),2,4,6,15(18)-五烯-5-基]胺基甲酸甲基酯:在0℃下向227B(1.35g,1.27mmol)存于MeOH(36.3ml)中之溶液添加甲醇钠(存于MeOH中之25wt%)(1.454ml,6.36mmol)。将反应物升温至室温。1h后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于EtOAc中,用1.5磷酸二钾溶液(水溶液)、盐水洗涤两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。藉由正相管柱层析纯化粗残余物以获得黄褐色固体状227C(765mg,76%)。MS(ESI)m/z:792/794(M+H)<sup>+</sup>,溴同位素。

[1816] 实例227:将227C(0.025g,0.032mmol)、嘧啶-5-羧酸(0.016g,0.126mmol)及Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0M水溶液)(0.079ml,0.158mmol)添加至二恶烷(0.267ml)中且用氩流脱气15分钟。然后,添加四(三苯基膦)钯(0)(5.46mg,4.73μmol)且在120℃下将混合物照射20分钟。将反应混合物于EtOAc与水之间分配。用盐水洗涤有机物,经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。藉由用50%TFA/DCM处理过夜来移除SEM基团。浓缩反应混合物且藉由反相制备型HPLC纯化以获得期望产物(7.2mg,29%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)δ9.58(s,1H),9.14-9.09(m,1H),9.03-8.98(m,2H),8.00(s,1H),7.66(d,J=1.5Hz,1H),7.58(td,J=8.7,5.5Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.35-7.25(m,2H),7.18-7.10(m,1H),6.19-6.12(m,1H),5.74(dd,J=11.7,5.9Hz,1H),4.14(dt,J=12.0,6.1Hz,1H),3.92(ddd,J=12.4,9.3,5.4Hz,1H),3.79(s,3H),3.00-2.91(m,1H),2.87-2.79(m,1H),2.72(br.s.,1H),2.30-2.21(m,1H),2.11-2.00(m,1H),1.81(d,J=13.2Hz,1H),1.64-1.43(m,3H),1.06(d,J=6.8Hz,3H)ppm。MS(ESI)m/z:(M+H)<sup>+</sup>。分析型HPLC(方法D):RT=1.43min,纯度=95.7%。